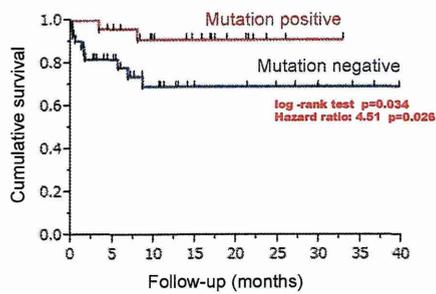


Genes	Median age at diagnosis (quartile range)	Gender (M/F)	Median duration of follow-up, yrs (quartile range)
βMHC	12.1 y (11.2-13y)	7 / 9	7.25 (1-20.4)
MyBPC	4.4 y (5m-10.5y)	2 / 4	14.8 (8.1-17.4)
TNNT2	14.9 y (12.6-15.6y)	1 / 2	10 (8.3-14.7)
TNNI3	6.6 y	1 / 1	3.2
TPM1	8.1 y ANOVA p=0.0116	0 / 1 NS	0.6 NS

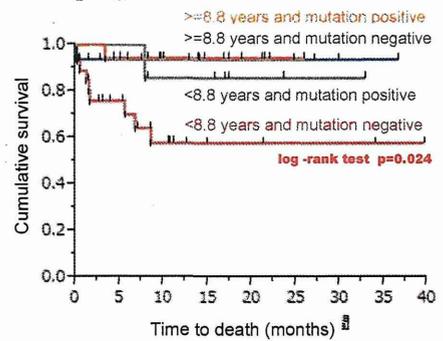
◆ Baseline characteristics and gene mutations

Genes	Median age at diagnosis (quartile range)	Gender (M/F)	Median duration of follow-up, yrs (quartile range)
βMHC	12.1 y (11.2-13y)	7 / 9	7.25 (1-20.4)
MyBPC	4.4 y (5m-10.5y)	2 / 4	14.8 (8.1-17.4)
TNNT2	14.9 y (12.6-15.6y)	1 / 2	10 (8.3-14.7)
TNNI3	6.6 y	1 / 1	3.2
TPM1	8.1 y	0 / 1	0.6
MYL2	11.3	1 / 0	5.9
Multiple	12.6 y (9.6-13y)	2 / 2	19.3 (6.8-23)
Mutation	4.8 y	23 / 22	5.1 (0.5-11.9)

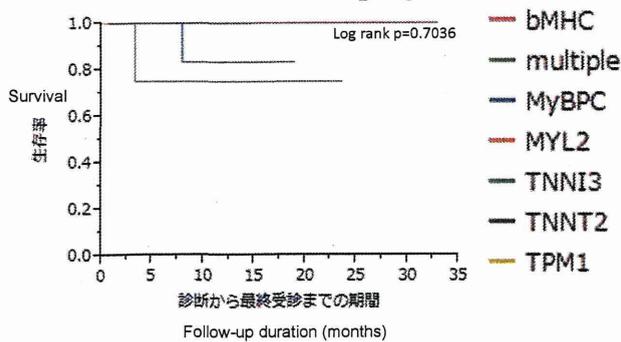
Gene mutation and prognosis



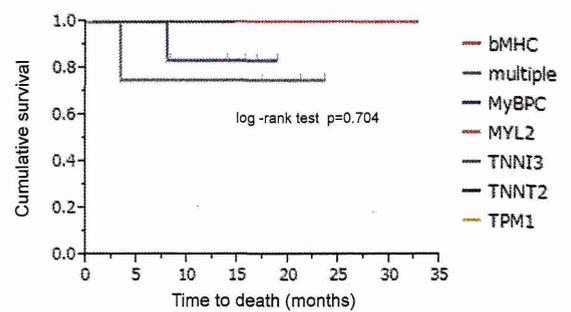
Age at presentation, gene mutation, and prognosis



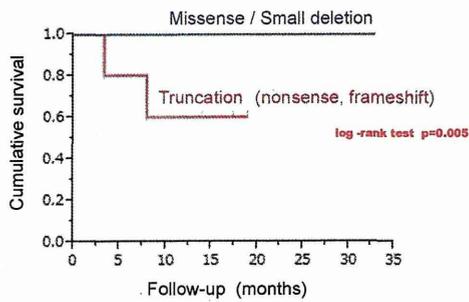
Gene mutation and prognosis



Gene mutation and prognosis



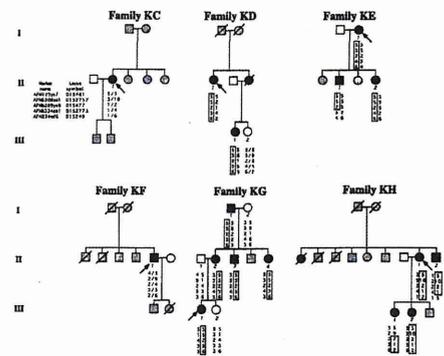
Mutation types and outcomes



- Sudden death in youth was observed in some of the families with TNNT2 mutation. The prognosis of individuals bearing the TNNT2 mutation with familial HCM should be carefully observed from birth.

- numbers of patients were small. Further studies are required to evaluate prognosis of rare type of gene mutations.

Pedigrees of the 6 families studied.

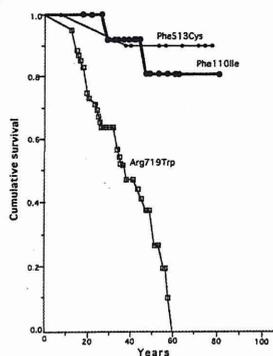


Anan R et al. Circulation 1998;98:391-397



Copyright © American Heart Association

Kaplan-Meier product-limit curves for survival of individuals with Phe110Ile mutation and 2 other mutations in β -cardiac myosin heavy chain gene.

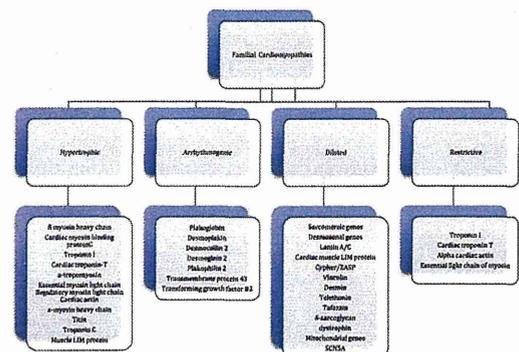


Anan R et al. Circulation 1998;98:391-397



Copyright © American Heart Association

Classification of familial cardiomyopathies (adapted from Elliott et al.1).



Jacoby D, and McKenna W J Eur Heart J 2012;33:296-304

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2011. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

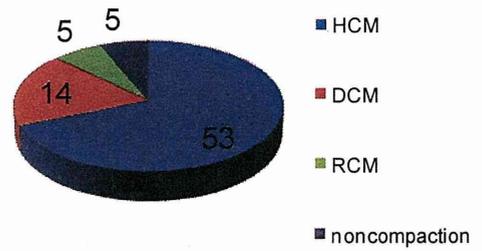


Conclusion

βMHC, MyBPC, TNNT2, TNNI3, TPM1 and MYL2 mutation and age at diagnosis are useful predictors of outcome in patients with childhood idiopathic cardiomyopathy.

(truncationタイプの変異の予後がうんぬんについてはふれない?)

◆ Type of cardiomyopathy



◆ Prognosis

Variable	Patients
NYHA class I	26
NYHA class II	18
NYHA class III	3
NYHA class IV	1
Heart transplantation	3
Death	12
Unknown	14

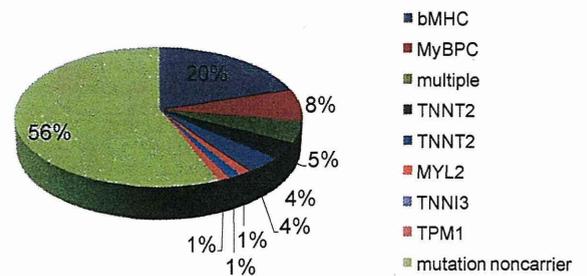
◆ Gene mutations in each idiopathic cardiomyopathy

Genes	HCM	DCM	RCM	Non compaction	total
βMHC	14	1	1	0	16
MyBPC	5	1	0	0	6
TNNT2	3	0	0	0	3
TNNI3	0	0	1	0	1
TPM1	0	0	0	1	1
MYL2	1	0	0	0	1
MYL3	0	0	0	0	0
ACTC	0	0	0	0	0
Multiple mutation	4	0	0	0	4
Mutation	26	12	3	4	45

◆ Multiple mutations (4 patients)

Proband	Cardio myopathy	Double mutations	Compound mutations
1	HCM	MyBPC	-
2	HCM	MyBPC	-
3	HCM	MyBPC	-
4	HCM	-	βMHC, MyBPC

◆ Prevalence of idiopathic cardiomyopathy genes in 77 patients



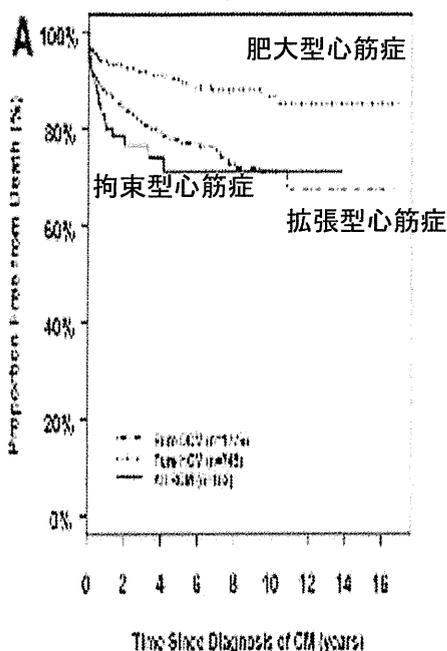
Variable	Mutation negative (n=45)	Mutation positive (n=32)	p value
Male / Female	23 / 22	13 / 19	0.363
Age at diagnosis (year)	4.8 (quartile range 0.5-12.3)	12.0 (quartile range 8.2-13.0)	0.004
Follow-up duration (year)	5.1 (quartile range 0.5-11.85)	9.6 (quartile range 3.23-17.4)	0.068
Family history of IM	44.4% (22/45)	68.8% (22/32)	0.052
Family history of sudden death	20.0% (9/45)	34.4% (11/32)	0.089
Arrhythmia	15.6% (7/45)	25.0 (8/32)	0.293

小児心筋症の予後: USA

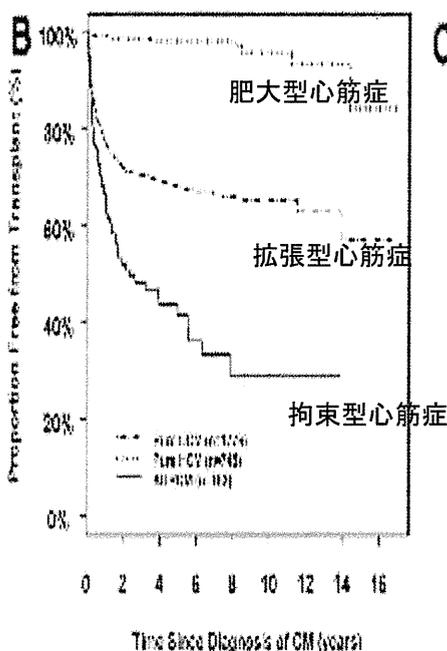
死亡回避率

移植回避率

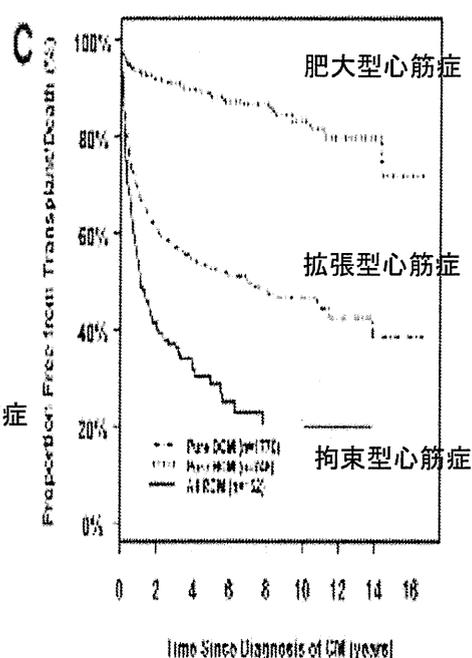
死亡または移植回避率



Pure DCM	1776	687	423	235	114	62	21	5	1
Pure HCM	745	434	273	167	91	50	23	12	1
AF HCM	162	47	26	15	7	4	2	0	0



Pure DCM	1776	687	423	235	114	62	21	5	1
Pure HCM	745	434	273	167	91	50	23	12	1
AF HCM	162	47	26	15	7	4	2	0	0

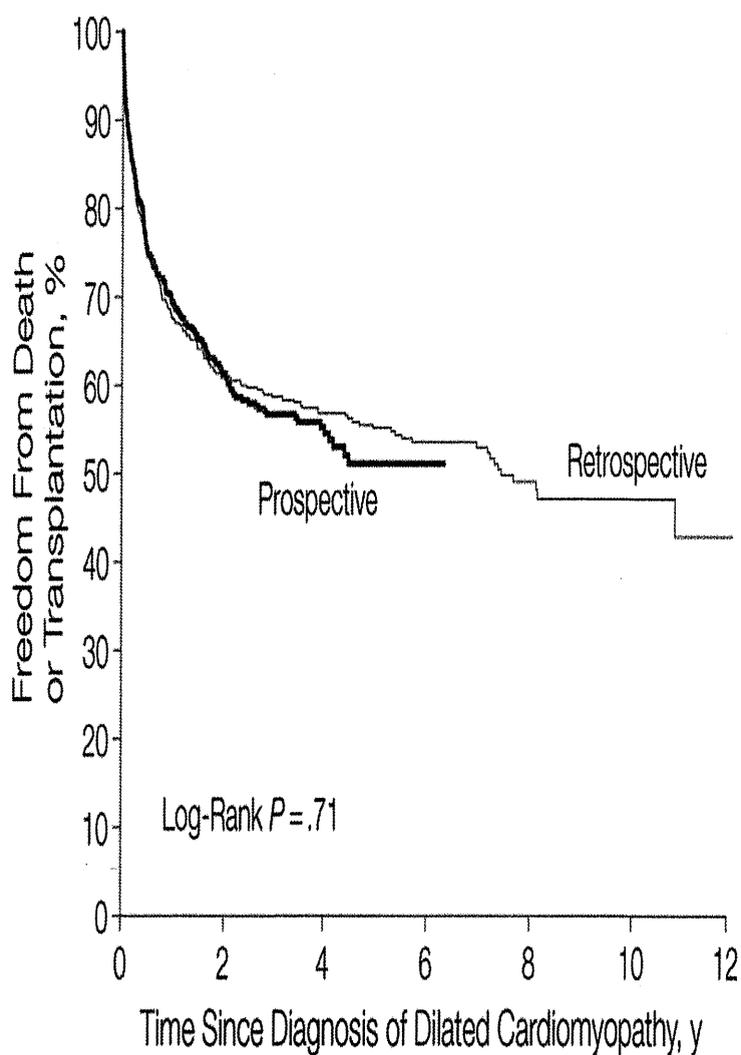


Pure DCM	1776	687	423	235	114	62	21	0	1
Pure HCM	745	434	273	167	91	55	25	10	1
AF HCM	162	47	26	13	7	4	2	0	0

Weber S et al. Circulation 2012

USAの3375例の小児心筋症の報告。18歳未満。
 死亡ないし移植からの回避率は、5年で、拘束型心筋30%、拡張型心筋症50%、肥大型心筋症90%。
 10年で、拘束型心筋症20%、拡張型心筋症42%、肥大型心筋症80%。

Dilated Cardiomyopathy in Children

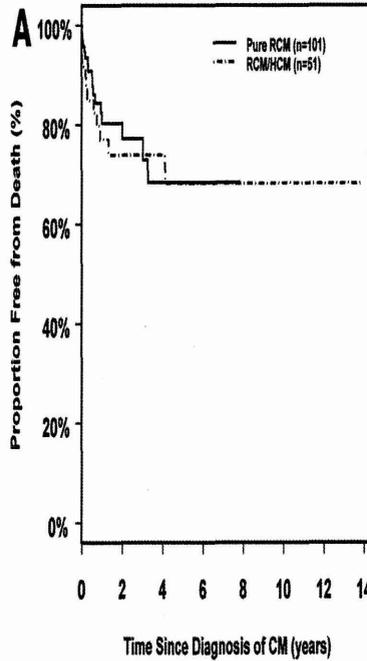


No. at Risk							
Cohort							
Retrospective	491	235	181	121	58	18	0
Prospective	935	236	80	9	0	0	0

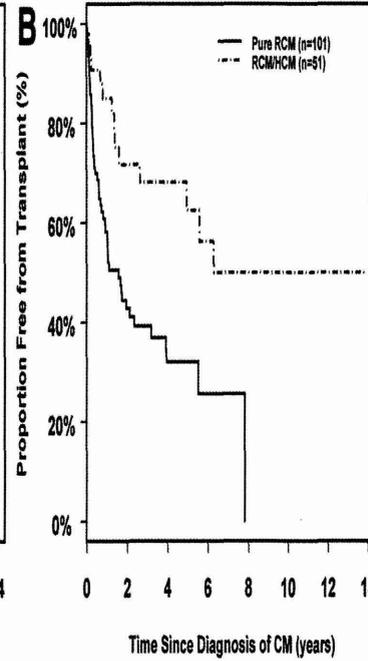
JAMA. 2006;296(15):1867-1876.

Survival of RCM

Death

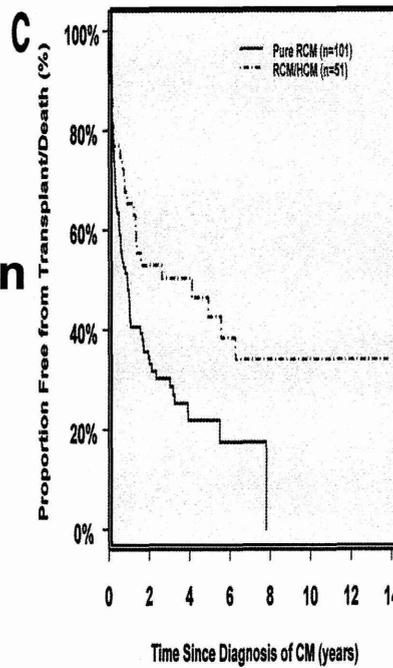


Transplantation



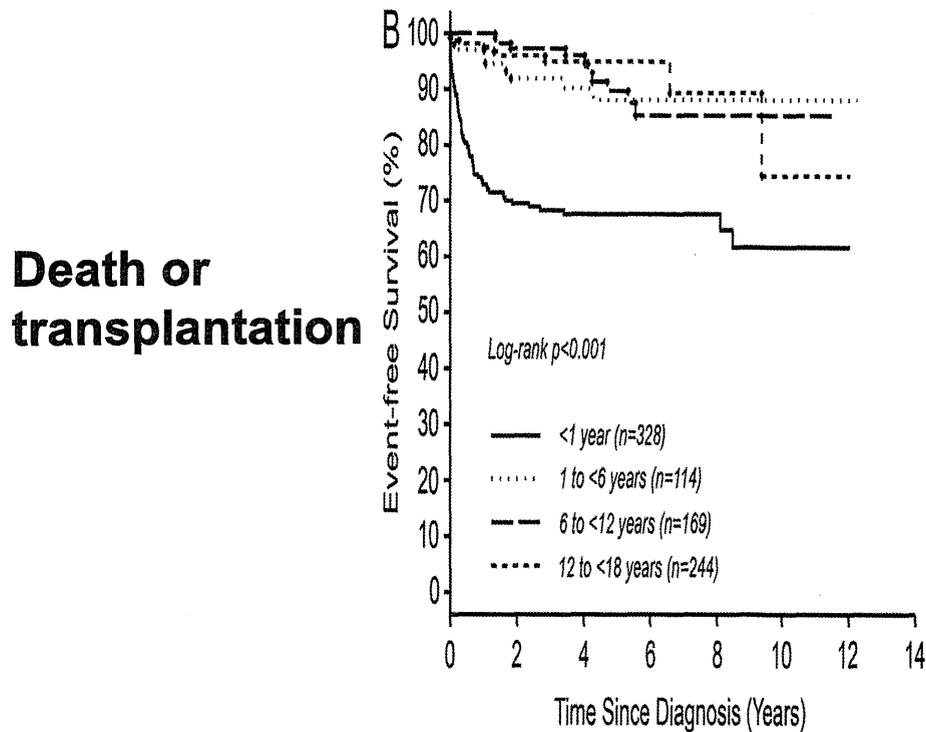
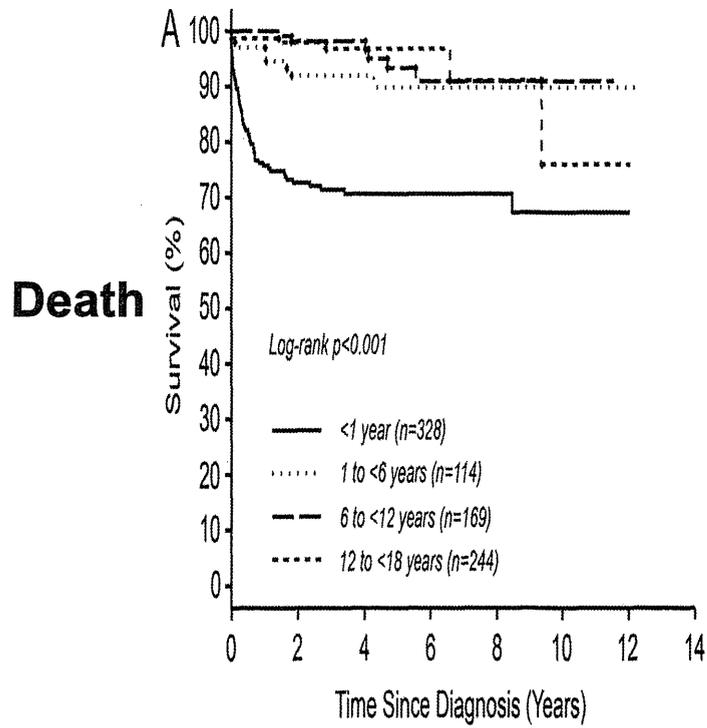
Pure RCM	101	26	12	4	0	0	0	0	Pure RCM	101	26	12	4	0	0	0	0
RCM/HCM	51	21	15	9	7	4	2	0	RCM/HCM	51	21	15	9	7	4	2	0

Death or transplantation

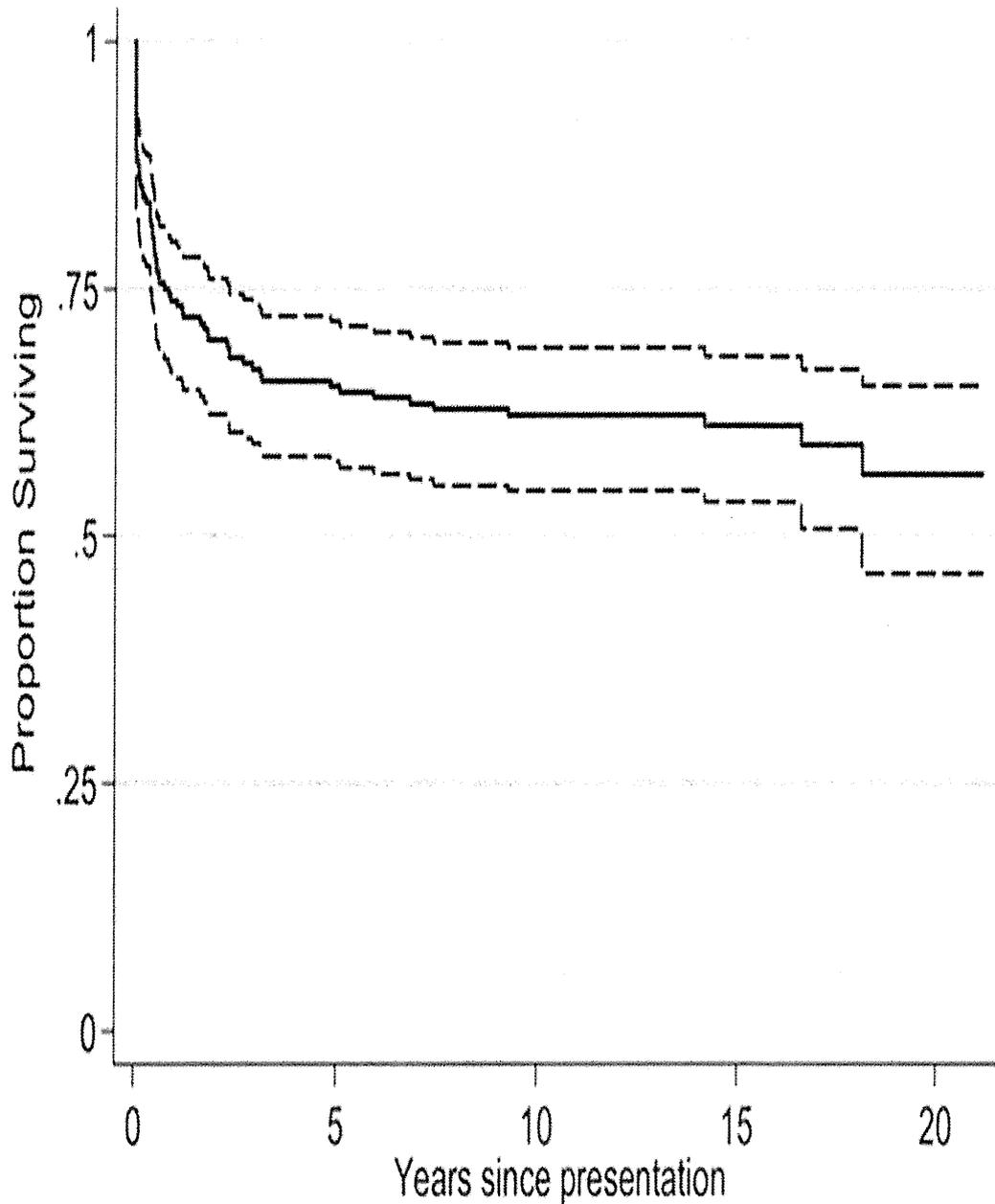


Pure RCM	101	26	12	4	0	0	0	0
RCM/HCM	51	21	15	9	7	4	2	0

HCM in children



小児心筋症の予後： 拡張型心筋症、Australia



Number at risk

172

112

104

55

6

Peta M.A. Alexander et al. *Circulation*.
2013;128:2039-2046

10歳未満の拡張型心筋症。
死亡または移植回避率は10年で62%。

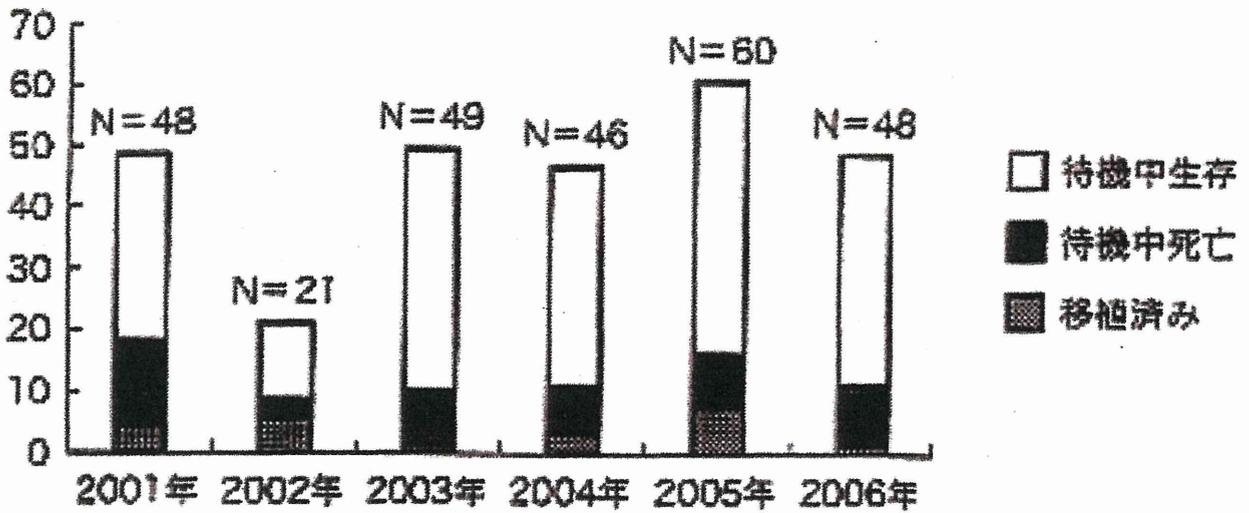
小児心筋症の予後

1. 我が国の小児のDCM, RCM、HCMの経過は、死亡＋移植をend-pointとすれば、USAとほぼ同じ。
2. 死亡をend-pointとすれば、我が国の小児のDCM, RCMの経過は、USAより悪い。
3. 我が国の移植例が少ないので、移植をすれば生存すると仮定すれば、我が国の小児のDCM, RCMの予後は、USAより悪い可能性がある。
4. 小児のDCM, RCMの予後は、成人より悪い可能性がある。

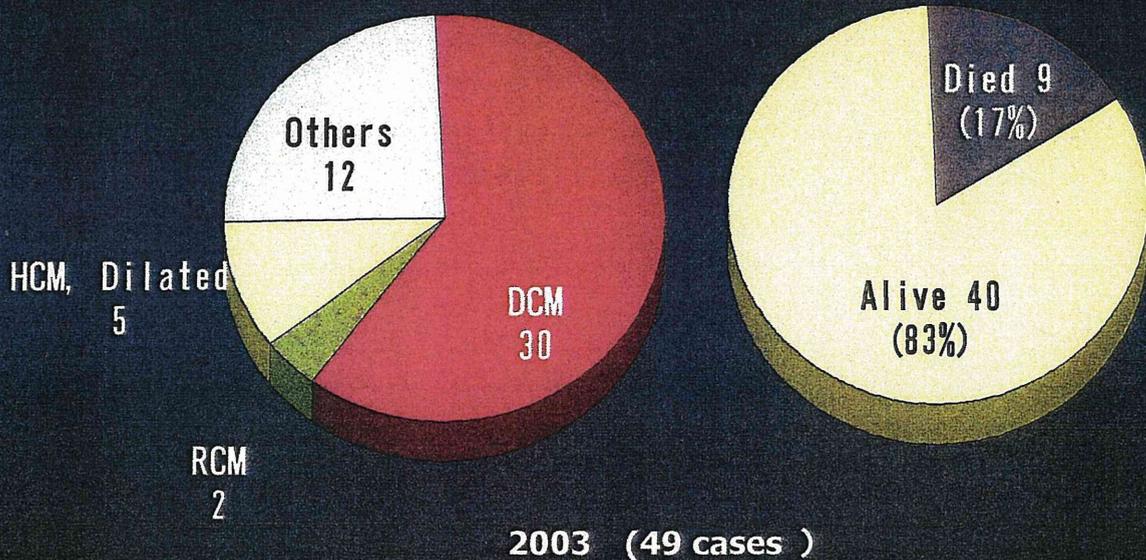
小児で心臓移植が必要な患者数

- 18歳未満の心臓移植が必要な患者は年間約50名
- 国内での移植は、年間約3名
- 渡航移植は年間約5名（Berlin heartが使用可能になれば、増える可能性がある）。
- 年間約10-20名が死亡。

小児心臓移植適応患者数



Patients who require pediatric heart transplantation



	2012年(新規+継続)						2012年(新規)		
	送付	返答	有症例	心臓	肺	心・肺	心臓	肺	心・肺
北海道	6	5	3	4	0	1	0	0	1
東北	25	15	6	7	0	1	2	0	0
関東	32	19	4	4	0	1	2	0	0
東京	15	15	7	17	4	0	11	4	0
東海・北陸	36	17	6	10	1	2	5	1	2
近畿	18	11	3	36	0	0	24	0	0
中国・四国	45	28	4	4	2	0	2	0	0
九州・沖縄	18	13	3	3	0	0	3	0	0
	195	123	33	85	7	5	49	5	3

心臓移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	4	6	1	3	7	1	3	5	5	8	3	4
待機中死亡	14	3	9	8	9	10	6	16	9	8	6	18
待機中生存	30	12	39	35	44	37	27	35	31	45	37	64
その他	0	0	0	0	0	0	0	3*	2**	0	0	3*
総数	48	21	49	46	60	48	36	49	45	61	46	85

(* 不明)

(** 移植後死亡)

肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	0	2	0	0	0	4	1	2	0	0	0	0
待機中死亡	3	6	3	0	1	3	2	1	0	0	0	2
待機中生存	20	6	27	18	17	11	15	10	9	10	5	5
総数	23	14	30	18	18	18	18	13	9	10	5	7

心肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
待機中死亡	1	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
待機中生存	6	1	12	6	7	3	4	4	3	5	0	5
総数	7	2	12	7	7	5	4	4	3	6	0	5

	2011年					
	送付	返答	有症例	心臓	肺	心・肺
北海道	6	6	2	4	0	0
東北	25	13	4	6	2	0
関東	32	16	4	5	0	0
東京	12	12	7	12	3	0
東海・北陸	8	7	2	1	1	0
近畿	18	9	2	11	0	0
中国・四国	44	31	5	4	2	0
九州・沖縄	19	18	5	3	2	0
	164	112	31	46	10	0

	2010年					
	送付	返答	有症例	心臓	肺	心・肺
	6	6	2	4	0	0
	26	16	6	13	3	3
	32	15	10	9	1	0
	15	6	6	10	1	0
	29	23	4	5	4	0
	18	9	2	13	0	2
	45	25	2	3	0	0
	19	14	5	5	1	0
	190	114	37	62	10	5

	2009年					
	送付	返答	有症例	心臓	肺	心・肺
	6	6	2	2	0	0
	23	17	3	6	2	0
	32	18	8	7	1	1
	17	17	6	8	1	0
	29	29	8	11	4	2
	19	11	2	4	0	0
	45	29	2	2	0	0
	20	18	5	5	0	0
	191	145	36	45	8	3

心臓移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年
移植済み	4	6	1	3	7	1	3	5	5	8	3
待機中死亡	14	3	9	8	9	10	6	16	9	8	6
待機中生存	30	12	39	35	44	37	27	35	31	45	37
その他	0	0	0	0	0	0	0	3*	2**	0	0
総数	48	21	49	46	60	48	36	49	45	61	46

(* 不明)

(** 移植後死亡)

肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年
移植済み	0	2	0	0	0	4	1	2	0	0	0
待機中死亡	3	6	3	0	1	3	2	1	0	0	0
待機中生存	20	6	27	18	17	11	15	10	9	10	5
総数	23	14	30	18	18	18	18	13	9	10	5

心肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年
移植済み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
待機中死亡	1	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0
待機中生存	6	1	12	6	7	3	4	4	3	5	0
総数	7	2	12	7	7	5	4	4	3	6	0

2012年 新規+継続 小児心臓・肺・心臓移植適応例 集計

郵送施設数 195 返答施設数 123 有症例施設数 33

心移植

疾患内訳	DCM	死	dHCM	死	RCM	死	その他	死	合計	死
年齢内訳										
1歳未満	9	4	2	2	0	0	2	1	13	7
1-11歳	29	3	0	0	17	5	4	0	50	8
12-17歳	13	2	2	0	5	0	2	1	22	3
合計	51	9	4	2	22	5	8	2	85	18
適応判定	適応判定委	院内など	41	日循	33	NW登録	30	不明	5	
予測余命	1年以内	24	3年以内	15	5年以内	5	それ以上	2	不明	18
インフォームドコンセント	行なった	71	未施行	14						
ネットワーク登録	行なった	32	未施行	35	不明	3				
渡航移植の希望	有り	17	なし	54	不明	17				

2012年12月の状況

生存	64	死亡	18	不明	3				
直接死因	心不全	13	不整脈	2	感染	3	その他	3	
生存-状態	外来	22	入院	16	移植済み	4			
NYHA(待機者)	I	6	II	23	III	15	IV	5	不明 1
検査	心カテ	44	心筋生検	30	冠動脈造影	31	運動耐要能	11	
	RI	40	ホルター	45	CT	6	MRI	2	
治療	カテコラミン	22	PDE阻害薬	28	ACE阻害薬	44	β遮断薬	47	
	CRT(pacing)	5	VAS	12	外科手術	3	ARB	15	
	利尿薬	50	ECHO	2	呼吸器	4			

肺移植

疾患内訳	PPH	死	Eisenmenge	死	その他	死	合計	死
年齢内訳								
1歳未満	0		0		0		0	
1-11歳	3		0		0		3	
12-17歳	2		0		2		4	
合計	5		0		2		7	2
適応判定	適応判定委	最終判定委	NW登録					
インフォームドコンセント	行なった	6	未施行	記載なし				
ネットワーク登録	行なった		未施行	2	不明			
渡航移植の希望	有り		無し	2	不明	4		

2012年12月の状況

生存	4	死亡	2	不明				
直接死因	PHクレーゼ	1	不整脈	感染	低酸素	不明		
生存-状態	外来	2	入院	移植済み				
NYHA(待機者)	I		II	2	III	2	IV	
検査	心カテ	4	呼吸機能	3	RI	5	CT	4
治療	カテコラミン		フローラン	3	酸素	4	内服PGI2	1
	利尿薬						PDS阻害薬	6
							ET拮抗薬	5

心臓移植

疾患内訳	PPH	死	Eisenmenge	死	その他	死	合計	死
年齢内訳								
1歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0
1-11歳	0	0	0	0	6	0	6	0
12-17歳	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0	0	0	0	6	0	6	0
適応判定	主治医	1	適応判定委	0	最終判定委	0	その他	1
インフォームドコンセント	行なった	5	未施行	1				
ネットワーク登録	行なった	0	未施行	6				
渡航移植の希望	有り	0	無し	3	不明	3		

2012年12月の状況

生存	6	死亡	0	不明	0			
直接死因	PHクレーゼ		心不全	感染	低酸素	不明		
生存-状態	外来	3	入院	2	移植済み	0		
NYHA(待機者)	I	0	II	5	III	1	IV	0
検査	心カテ	5	呼吸機能	0	RI	3	CT	1
治療	カテコラミン	0	フローラン	0	酸素	0	内服血管拡張剤	3
	利尿薬	4						

小児心臓移植適応患者数

	2012年（新規＋継続）						2012年（新規）		
	送付	返答	有症例	心臓	肺	心・肺	心臓	肺	心・肺
北海道	6	5	3	4	0	1	0	0	1
東北	25	15	6	7	0	1	2	0	0
関東	32	19	4	4	0	1	2	0	0
東京	15	15	7	17	4	0	11	4	0
東海・北陸	36	17	6	10	1	2	5	1	2
近畿	18	11	3	36	0	0	24	0	0
中国・四国	45	28	4	4	2	0	2	0	0
九州・沖縄	18	13	3	3	0	0	3	0	0
	195	123	33	85	7	5	49	5	3

心臓移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	4	6	1	3	7	1	3	5	5	8	3	4
待機中死亡	14	3	9	8	9	10	6	16	9	8	6	18
待機中生存	30	12	39	35	44	37	27	35	31	45	37	64
その他	0	0	0	0	0	0	0	3*	2**	0	0	3*
総数	48	21	49	46	60	48	36	49	45	61	46	85

(* 不明)

(** 移植後死亡)

肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	0	2	0	0	0	4	1	2	0	0	0	0
待機中死亡	3	6	3	0	1	3	2	1	0	0	0	2
待機中生存	20	6	27	18	17	11	15	10	9	10	5	5
総数	23	14	30	18	18	18	18	13	9	10	5	7

心肺移植

	01年	02年	03年	04年	05年	06年	07年	08年	09年	10年	11年	12年
移植済み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
待機中死亡	1	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
待機中生存	6	1	12	6	7	3	4	4	3	5	0	5
総数	7	2	12	7	7	5	4	4	3	6	0	5

日本小児循環器学会心臓移植委員会

2013年 新規+継続 小児心臓・肺・心肺移植適応例 全国集計

郵送施設数 163 返答施設数 107 有症例施設数 33

心移植

疾患内訳		DCM	死	dHCM	死	RCM	死	その他	死	合計	死
年齢内訳	1歳未満	14	2	1	0	0	0	1	0	15	2
	1-11歳	35	5	2	0	22	4	7	1	65	10
	12-17歳	18	1	1	0	10	0	2	1	30	2
	合計	67	8	4	0	32	4	10	2	110	14

適応判定	適応判定委	0	院内など	42	日循	41	NW登録	22			
予測余命	1年以内	40	3年以内	16	5年以内	9	それ以上	1	不明	18	
インフォームドコンセント	行なった	73	未施行	17							
ネットワーク登録	行なった	40	未施行	43							
渡航移植の希望	有り	20	なし	41	不明	22					

2013年12月の状況

転帰	生存	95	死亡	14	不明	4			
直接死因	心不全	13	不整脈	1	感染	0			
生存-状態	外来	63	入院	15	移植済み	27			
NYHA(待機者)	I	22	II	26	III	13	IV	20	
検査	心カテ	47	心筋生検	38	冠動脈造影	26	運動耐要能	23	
	RI	36	ホルター	55	MR	10	CT	9	
治療	カテコラミン	17	PDE阻害薬	16	ACE阻害薬	50	β遮断薬	54	
	GRT(pacing)	4	VAS	6	外科手術	5	ARB	8	
	利尿薬	48	ピモベンダン	1					

肺移植

疾患内訳		PPH	死	Eisenmenger	死	その他	死	合計	死
年齢内訳	1歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-11歳	1	1	0	0	1	0	2	1
	12-17歳	3	0	0	0	0	0	3	0
	合計	4	1	0	0	1	0	5	1

適応判定	適応判定委	1	最終判定委	0	NW登録	0
インフォームドコンセント	行なった	5	未施行	0	記載なし	0
ネットワーク登録	行なった	2	未施行	1	不明	2
渡航移植の希望	有り	0	無し	3	不明	2

2013年12月の状況

転帰	生存	3	死亡	1	不明	0			
直接死因	PHクリーゼ	0	不整脈	0	感染	0	低酸素	0	不明 0
生存-状態	外来	2	入院	0	移植済み	2			
NYHA(待機者)	I	2	II	0	III	5	IV	1	
検査	心カテ	3	呼吸機能	2	RI	2	CT	2	BNP
治療	カテコラミン	1	フロラン	2	酸素	2	内服PGI2	0	
	利尿薬	2	呼吸器	1	PD5阻害薬	2	ET拮抗薬	2	

心肺移植

疾患内訳		PPH	死	Eisenmenger	死	その他	死	合計	死
年齢内訳	1歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-11歳	0	0	0	0	0	0	0	0
	12-17歳	0	0	0	0	1	0	1	1
	合計	0	0	0	0	1	0	1	1

適応判定	主治医	0	適応判定委	0	最終判定委	0	その他	0
インフォームドコンセント	行なった	0	未施行	1				
ネットワーク登録	行なった	0	未施行	1				
渡航移植の希望	有り	0	無し	0	不明	1		

2013年12月の状況

転帰	生存	1	死亡	0	不明	0			
直接死因	PHクリーゼ	0	心不全	0	感染	0	低酸素	0	不明 0
生存-状態	外来	1	入院	0	移植済み	0			
NYHA(待機者)	I	0	II	1	III	0	IV	0	
検査	心カテ	1	呼吸機能	0	RI	0	CT	0	BNP 0
治療	カテコラミン	0	フロラン	0	酸素	0	内服血管拡張剤	0	
	利尿薬	0							

2014年 新規 小児心臓・肺・心肺移植適応例 集計

郵送施設数(199)

返答施設数(106)

有症例施設数(28)

心移植適応例

疾患内訳 年齢内訳	DCM	死	dHCM	死	RCM	死	その他	死	合計	死
1歳未満	13	2	0	0	0	0	2	0	15	2
1-11歳	15	0	2	0	5	0	4	0	26	0
12-17歳	7	1	0	0	1	0	2	0	10	1
合計	35	3	2	0	6	0	8	0	51	3

適応判定 未提出(12) 院内・地域(16) 日循(24) 海外施設(1)
 移植登録 なし(17) あり(21) 国内NW(18) 海外施設(17)
 移植予定施設 国内(20) 海外(5) 未定(9)

2014年12月の状況

生死 生存(41) 死亡(4) 不明(4)
 生存者の状態 外来(21) 入院(18) 移植済み(7)
 移植の時期と施設
 (2014: 渡航5, 国内2) 疾患 時期 施設
 症例1 DCM 2014.5 ピッツバーグ大学
 症例2 DCM 2014.5 コロンビア大学
 症例3 DCM 2014.7 大阪大学
 症例4 RCM 2014.7 渡航
 症例5 RCM 2014.9 シアトル大学
 症例6 DCM 2014.11 大阪大学
 症例7 / / 渡航

NYHA(待機者) I 0 2 II 7 III 9 IV 19
 乳児心不全症状 哺乳低下(9) 体重増不良(8) その他(1)

治療 ACEI(32) ARB(8) 利尿薬(33) ピモベンダン(10; β遮断薬(35)
 酸素療法(9) CRT・ICD(3)
 強心薬(14): カテコラミン(11) PDE阻害薬(17) その他(3)
 PH治療薬(0): ボセンタン(0) シルデナフィル(0) その他(0)
 フローラン(0)
 補助循環 VAD(13) ECMO(0) IABP(0) その他(0)
 人工呼吸(10)

小児心臓移植の現状

国立循環器病研究センター 移植医療部
福高教偉

