

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業**

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 西 敏 雄

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I.	総括研究報告	
	小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究 …………… 3	
	中西敏雄 (東京女子医科大学循環器小児科教授)	
	(資料) 小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究調査票	
II.	分担研究報告	
	1. 小児心筋症の予後 …………… 41	
	中西敏雄 (東京女子医科大学循環器小児科教授)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧 …………… 61	
	参考資料 …………… 65	

I 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

総括研究報告書

小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究

研究代表者 中西敏雄

東京女子医科大学循環器小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、1) 小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握すること、2) 我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制についての調査を行うこと、3) 国内外の小児心臓移植実施施設についての調査をおこなうことである。

研究方法

1)[レシピエント] 小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の病態、予後、最適な管理法についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての調査研究は我が国ではなされていない。本研究では、小児心筋症患者の登録システムを構築し、小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、移植が必要な患者数を把握する。18歳以下の小児心筋症患者の病態、治療、遺伝子解析を入力する登録システムを作成する。後方視的研究では、各分担研究施設において、過去20年間(1992-2012)の患者を登録する。前方視的研究では、登録システムを全国の日本小児循環器学会の会員に拡大する。全体の目標として、500例の登録を目標とする。以上の調査により、小児心筋症の病態と予後を調べ、移植が必要な患者数を把握する。(25-27年度)

2)[ドナー] 臓器提供側のデータ即ち小児脳死患者数や小児脳死下臓器提供環境の実態把握も必要である。H26年度も引き続き、我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制について、関連学会の会員にアンケート調査を行う。小児の脳死判定体制、施設内各種委員会の設置、脳死下臓器移植のオプション呈示の体制、施設内での脳死下臓器提供の体制整備など、小児の臓器提供のための環境整備についての実態調査を行う。環境整備にインセンティブをつけていく方法について、国外の調査も行う。(26年度)

3) [移植施設] 我が国の小児心臓移植は、どのような施設が担っていくべきか、議論されたことはなく、小児心臓移植実施施設の基準は未だ定められていない。成人施設の基準が適用されるため、我が国の小児病院は、小児心臓移植実施施設として申請できないのが現状である。本研究では、国内の実態と国外での小児心臓移植実施施設基準とその実態を調査し、我が国の小児心臓移植実施施設基準策定のための指針を作成する。(27年度)

研究成果

心筋症小児患者の病態

18歳以下の拡張型心筋症(特発性、心筋炎後)、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究としてスタートした。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集した。全国で、711例の臨床データの収集を行った。拡張型、拘束型心筋症の予後が悪かった。

小児(18歳未満)心筋症 711例を集計

小児の拡張型心筋症: 220例

死亡ないし移植回避率は5年で65%、10年で60%。年齢による有意差はなし

小児のRCM: 54例

死亡ないし移植回避率: 5年で40%

小児の肥大型心筋症: 277例

死亡ないし移植回避率: 10年で90%

各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行った。

まとめ

小児心筋症の予後は、遺伝子型によらず不良である。心臓移植しか生存する方法がない予後不良の小児患者が存在するが、我が国では依然小児ドナーは少なく、今後、小児移植医療の発展と小児心臓移植体制の確立が望まれる。

[背景] 平成22年7月に臓器移植法が改正され、15歳未満の小児も臓器提供者になることが可能となったが、いまだ小児心臓移植は少ない。我が国での小児心筋症患者に対する心臓移植の

発展が望まれるが、その社会的基盤についての研究は少ない。心臓移植の社会的基盤としては、小児心臓移植の必要性に関するデータと、臓器提供するドナー側のデータが必要である。小児

心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の予後についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての詳細な調査研究は我が国ではなされたことがない。我が国での小児心筋症についての多施設調査は、2000年に小児循環器学会が施行したアンケート調査が唯一のものである。それは詳細なものではなく、症例数も135例と少ない。また、その後、

遮断剤の普及、心室再同期療法など治療法の発展に伴って、予後が変化している可能性もある。アメリカ合衆国では、小児心筋症の登録システムを確立しており、3000人の患者の登録を行っている。人口比で比較しても、我が国の135人は少なすぎる。一方、臓器提供の社会的基盤に関するデータも不足している。我が国で、年間何人の小児脳死患者が発生しているのか、また小児の臓器提供できる体制を備えた施設の数是十分なのか、といった研究は少ない。さらに、小児心臓移植を行う施設に要求される基準についても曖昧なままである。成人の心臓移植実施施設基準と同じでよいのか、不明である。

[研究目的]

本研究の目的は、1)小児心筋症患者の登録システムを構築し、小児心筋症の内科管理と予後についての調査研

究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握すること、2)我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制についての調査を行うこと、3)国内外の小児心臓移植実施施設についての調査をおこなうことである。

[研究方法]

1.移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握

小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の病態、予後、最適な管理法についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての調査研究は我が国ではなされていない。対象疾患は、18歳以下の拡張型心筋症(特発性、心筋炎後)、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症とする。

[研究体制]

我が国の小児心筋症を診療している主要施設(東京女子医科大学:中西、西川、東邦大学:佐地、静岡県立こども病院:小野、富山大学:市田、国立成育医療センター:賀藤、日本医科大学:小川、榊原記念病院:朴、慶應義塾大学:山岸、旭川医科大学:梶野、東京医科歯科大学:土井、日本大学:住友、国立循環器病センター:白石、鹿児島医療センター:吉永、東京大学:犬塚)による多施設共同の疫学研

究としてスタートする。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集する。過去 20 年間（1992-2012）の患者を登録する。小児心筋症の病態と予後を調べ、移植が必要な患者数を把握する。各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行う。研究代表者は、全データベースの構築を行い、分析する。

小児心筋症患者を登録し、遺伝的解析、病態把握、自然歴の把握、予後に関するデータの集積を多施設共同で行い、心臓移植が必要な患者数を調査する。

1) 後方視的研究

各分担研究施設において、過去 20 年間（1992-2012）の患者を登録する。得られたデータから、我が国の小児心筋症の予後を調べ、予後を決定する因子について分析する。

2) 前方視的研究

各分担研究施設において、小児心筋症の新規患者を登録する。病歴、病態、心臓エコーなどの生理検査データ、血液検査データ、治療などに関するデータを収集する。死亡時、または生存の場合は年 1 回、経過を入力する。後方視的研究と前方視的研究で得られたデータをあわせて予後研究に使用する。

3) 遺伝子解析

承諾が得られた患者の末梢血から遺伝的解析を行う。遺伝子型と心筋症病態、予後との関連を調べる。小児心筋症において、遺伝子型と予後の関係を検討する。

（倫理面への配慮）本研究のうち、移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握の研究に関しては、東京女子医科大学をはじめ、各施設の各倫理委員会から承認を得る。東京女子医科大学では、遺伝子解析や臨床実験研究においても、これまでに数多くの被験者実験や実証実験を行ってきた。故に、安全や倫理に関する検討の重要性も十分認識しており、患者の疫学研究、臨床研究、遺伝子解析研究に関わる場合は、すべて倫理審査委員会を設置して、その対応を協議してきた。今回の提案研究も、これまでと同様に、東京女子医科大学をはじめ、各施設の倫理審査委員会、遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会、医科学倫理委員会等の指導により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針に基づき、個々の実験の安全性等について十分検討した後に行う。研究対象者の不利益にならないよう十分配慮し、その旨を文書で患者に渡す。研究対象者になるにあたっては患者から文書によるインフォ-

ムドコンセントを得る。特に、本研究では、ヒト由来試料を用いてその遺伝子解析および生化学検査等を行う。提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護に十分配慮するため、提供者、またはその家族への説明と同意を得た後に採血を行い、リンパ球細胞株の作成およびゲノム DNA を抽出、解析または、生化学検査等を行う。個人識別情報を含む情報保護の方法として、提供された試料等はすべて ID 番号をつけ匿名化が行われ、それらの情報は、カギのかかる保管庫に厳重な管理の下で保管される。

2. 移植施設の基準

我が国の小児心臓移植は、どのような施設が担っていくべきか、議論されたことはなく、小児心臓移植実施施設の基準は未だ定められていない。成人施設の基準が適用されるため、我が国の小児病院は、小児心臓移植実施施設として申請できないのが現状である。本研究では、国内の実態と国外での小児心臓移植実施施設基準とその実態を調査する。

[研究成果]

1. 心筋症小児患者の病態

18 歳以下の拡張型心筋症(特発性、心筋炎後)、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性

症を診療している主要施設による多施設共同の疫学研究としてスタートした。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集した。全国で、711 例の臨床データの収集を行った。拡張型、拘束型心筋症の予後が悪かった。

小児(18歳未満)心筋症 711例を集計

小児の拡張型心筋症: 220例
死亡ないし移植回避率は5年で 65%、10年で 60%。年齢による有意差はなし

小児の RCM: 54例

死亡ないし移植回避率: 5年で 40%

小児の肥大型心筋症: 277例
死亡ないし移植回避率: 10年で 90%

各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行った。

本研究開始後に、18歳以下で発症した心筋症患者77例の臨床データを集計した。さらに全例で、ミオシン重鎖(MHC)、ミオシン結合蛋白(MyBPC)、トロポニン T(TNT)、トロポニン I(TNI)、トロポミオシン(TPM1)、ミオシン軽鎖(MYL2, MYL3)、アクチン(ACTC)の8個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型53例、拡張

型 1 4 例、拘束型 5 例、左室緻密化障害 5 例であった。

遺伝子変異の内容は、ミオシン重鎖 (MHC) 16 例、ミオシン結合蛋白 (MyBPC) 6 例、トロポニン T (TNT) 3 例、トロポニン I (TNI) 3 例、トロポミオシン (TPM1) 1 例、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3) 1 例、重複した変異 4 例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニン T 変異の家系に突然死を認めた。平成 27 年度でさらなる症例の集積を行う予定である。

2 . 移植必要患者数

年間の小児移植適応患者数は、約 50 名の新規患者が発生している。そのうち、約 10 名が死亡している。

3 . 心臓移植患者数

2000 年から 2014 年までに我が国で施行された小児心臓移植 (18 歳未満) は 14 例で、そのうち、ドナーが 10 歳未満で、レシピエントも 10 歳未満は、2012 年 6 月と 2014 年 11 月に施行された 2 例のみである。

4 . 小児ドナー数

18 歳以下のドナーは 8 例のみである。

5 . 我が国での小児心臓移植施設

11 歳未満に移植可能なのは、大阪大学、国立循環器病研究センター、東京大学。東京女子医科大学の 4 施設である。11 歳以上に移植可能なのは、上記に加え、東北大学、九州大学、北海道大学、埼玉医科大学、岡山大学の 9 施設である。

6 . 我が国での小児心臓移植施設基準

外科医の基準として、1) 心臓移植経験者、外国において

Transplantation Fellow または心臓移植実施施設で Surgical (Clinical) Fellow の経験を有する者、またはこれに相当する経験を有する者が複数名、常勤していること。

2) 心臓外科医 チーム内に以下の条件を満たす常勤の心臓外科医 (前項の心臓移植経験者と重複可) が 5 名以上いること。3) 心臓外科医 チーム内に小児の先天性心疾患を専門とする心臓外科医が 2 名以上いること。

となっている。

我が国の多くの小児病院にとって、1) と 2) の条件を満たすことは困難な状況である。

7 . 小児臓器提供施設

小児からの臓器提供を受けるためには、虐待を除外しなければならない。

その為には、病院内体制の整備が必要である。我が国の体制整備は進んでいるものの、実際的に稼働可能であるかは、各病院での検証が必要である。

8 . ドナーを増やすために

小児移植医療の発展のためには、小児臓器提供が増えることが最も重要である。脳死に至った場合には臓器提供できる機会があることを国民全員に啓蒙する活動が重要であろう。

健康危険情報

なし

班会議開催：

本研究課題代表者、研究分担者、協力者からなる「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」班会議を下記のように開催した。参加者16名

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」第1回班会議

日時：平成26年8月6日（水）15:00～18:00

場所：東京八重洲倶楽部 6 会議室

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」第2回班会議

日時：平成26年9月18日（木）18:00～20:00

場所：東京八重洲倶楽部 6 会議室

知的財産権の出願、登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所（機関）	研究実施期間	代表・分担
中西敏雄	総括・企画	東京女子医科大学	H26.4.1～H27.3.31	代表
市田 露子	心筋症症例の集積と検討	富山大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
賀藤 均	心筋症症例の集積と検討	国立成育医療センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
小川俊一	心筋症症例の集積と検討	日本医科大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
山岸敬幸	心筋症症例の集積と検討	慶應義塾大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
土井庄三郎	心筋症症例の集積と検討	東京医科歯科大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
住友直方	心筋症症例の集積と検討	埼玉医科大学国際医療センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
犬塚 亮	心筋症症例の集積と検討	東京大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
白石 公	心筋症症例の集積と検討	国立循環器病センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
朴 仁三	心筋症症例の集積と検討	榊原記念病院	H26.4.1～H27.3.31	分担
小野安生	心筋症症例の集積と検討	静岡県立こども病院	H26.4.1～H27.3.31	分担
丹羽公一郎	心筋症症例の集積と検討	聖路加国際病院	H26.4.1～H27.3.31	分担
佐地 勉	心筋症症例の集積と検討	東邦大学医療センター大森病院	H26.4.1～H27.3.31	分担
岡田芳和	脳死下臓器提供の実態調査	東京女子医科大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
福嶋教偉	脳死下臓器提供の実態調査と 小児移植実施施設基準の検討	大阪大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
中川 聡	脳死下臓器提供の実態調査	国立成育医療研究センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
清水直樹	脳死下臓器提供の実態調査	東京都立小児総合医療センター	H26.4.1～H27.3.31	分担
山崎健二	小児移植実施施設基準の検討	東京女子医科大学	H26.4.1～H27.3.31	分担
日沼千尋	小児移植実施施設基準の検討	東京女子医科大学	H26.4.1～H27.3.31	分担

小児心筋症に関する調査票

(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

暗号化されたID

生年月 年月

性別 男 女

心筋症関連で
他の医療機関を初診した年月 年月

調査機関を受診した年月 同上 年月

最終診察日 (生存確認日) 年月

転帰調査年月 年月

転帰 (複数回答可) 生存 (と推定) 死亡 心移植

死亡年月 年月

診断： (化学療法後、川崎病心筋梗塞後、肝動脈疾患は登録から除外)

- 1. 拡張型心筋症
- 2. 肥大型心筋症
- 3. 拘束型心筋症
- 4. 左室緻密化障害
- 5. 心筋炎後の拡張型心筋症病態
- 6. 心内膜繊維弾性症
- 7. 境界型 境界型の場合、分類困難だがどちらかといえば1~6のうち
- 8. 肥大型から拡張型へ移行
- 9. 不整脈源性右室心筋症
- 10. 代謝疾患に伴う心筋症 代謝疾患に伴う心筋症の場合、その疾患名
- 11. 筋ジストロフィーに伴う (Duchenne Becker Fukuyama Emery-Dreifuss その他)
- その他...

合併全身疾患, 症候群, 合併心疾患

心筋生検 有 無 上記診断に合致 上記と異なる診断

上記と異なる診断の場合

遺伝子 検査無し 検査有り 変異無し 変異有り

変異有の場合、変異の詳細

小児心筋症に関する調査票

(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

家族歴

家族歴 有 無

以下、有りの場合

一人のみ 複数

一人の場合の続柄

複数選択可 突然死 肥大型心筋症 心内膜繊維弾性症 その他...
型が不明の心筋症 拘束型心筋症 加齢でない不整脈
拡張型心筋症 左室緻密化障害 先天性心疾患

加齢でな不整脈の場合、詳細

先天性心疾患の場合、疾患名

臨床所見

1. 初診時 (に近い時期の) 症状 (複数選択可) 心不全症状 心雑音 その他...
突然死 心電図異常
突然死ニアミス 不整脈

診察日 年 月

NYHA I II III IV CTR %

BNP またはNT-proBNP

2. その後、症状変化が 大略なし 軽快 悪化

診察日 年 月

NYHA I II III IV CTR %

BNP またはNT-proBNP

3. その後、症状変化が 大略なし 軽快 悪化

診察日 年 月

NYHA I II III IV CTR %

BNP またはNT-proBNP

4. その後、症状変化が 大略なし 軽快 悪化

診察日 年 月

NYHA I II III IV CTR %

BNP またはNT-proBNP

小児心筋症に関する調査票

(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

不整脈 (有意のものがあれば記載して下さい)

診察日 年 月

不整脈診断

血栓、塞栓

有りの場合 部位 症状

転帰

妊娠

妊娠経験無 妊娠経験有

妊娠ありの場合 流産 分娩あり

心臓カテーテル検査

(得られたデータのみ記載して下さい。)

数回のカテーテル施行の場合は最初と最後のデータを記載して下さい。)

1. 心臓カテーテル検査検査日 年 月

心拍出係数 または心拍出量 身長 cm 体重 kg

左房圧 mmHg or 肺動脈楔入圧 mmHg 左室拡張末期圧 mmHg

平均右房圧 mmHg 左室内圧差 mmHg 右室流出路圧差 mmHg

左室拡張末期容積 ml ml/m² % of normal

右室拡張末期容積 ml ml/m² % of normal

僧帽弁閉鎖不全 (Sellers) I II III IV

2. 心臓カテーテル検査検査日 年 月

心拍出係数 または心拍出量 身長 cm 体重 kg

左房圧 mmHg or 肺動脈楔入圧 mmHg 左室拡張末期圧 mmHg

平均右房圧 mmHg 左室内圧差 mmHg 右室流出路圧差 mmHg

左室拡張末期容積 ml ml/m² % of normal

右室拡張末期容積 ml ml/m² % of normal

僧帽弁閉鎖不全 (Sellers) I II III IV

小児心筋症に関する調査票

(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

心エコー

(得られたデータのみ記載してください。)

複数回施行の場合は最初と最後のデータを記載してください。

最後のデータは比較的落ち着いた時のものを記載してください。)

1. 施行日 年 月 身長 cm 体重 kg

左室拡張期径 mm 収縮期径 mm

短縮率 % or 駆出率 %

後壁厚 mm 中隔厚 mm

僧帽弁閉鎖不全 無 軽度 中等度 高度

2. 施行日 年 月 身長 cm 体重 kg

左室拡張期径 mm 収縮期径 mm

短縮率 % or 駆出率 %

後壁厚 mm 中隔厚 mm

僧帽弁閉鎖不全 無 軽度 中等度 高度

投薬 (抗心不全薬、利尿薬、血管拡張薬、抗血小板薬、抗凝固薬のみ)

1. 薬品名 年 月から 年 月まで

2. 薬品名 年 月から 年 月まで

3. 薬品名 年 月から 年 月まで

4. 薬品名 年 月から 年 月まで

5. 薬品名 年 月から 年 月まで

6. 薬品名 年 月から 年 月まで

7. 薬品名 年 月から 年 月まで

8. 薬品名 年 月から 年 月まで

小児心筋症に関する調査票

(1990年から現在までに受診、受診時18歳未満を対象)

デバイス

(不整脈や心不全治療のため使用したものをチェックし、植え込んだ日を記入)

<input type="checkbox"/> ICD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月
<input type="checkbox"/> CRT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月
<input type="checkbox"/> ECMO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月
<input type="checkbox"/> LVAD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月
<input type="checkbox"/> RVAD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月
<input type="checkbox"/> 植え込み型人工心臓	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月

移植 (移植を目指した方のみ 複数選択可)

日循登録 有 無 不明

渡航移植を目指した 移植待機中に死亡
 国内移植を目指した

移植施行年月 年 月

移植後転帰 移植後生存 移植後死亡

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」
ワーキンググループ班会議

日時：平成26年9月18日（木）18:00～20:00
場所：八重洲倶楽部 第6 会議室
住所：東京都中央区八重洲2-1 八重洲地下街B2F
出席者：市川 肇先生、進藤考洋先生、小垣滋豊先生、布田伸一先生、福嶋教偉先生、中西敏雄
欠席者：角 秀秋先生、安河内 聰先生、磯部光章先生、佐野俊二先生、小野安生先生、賀藤 均先生、清水美妃子先生

1. 前回 議事録 確認
2. 現行の成人、小児の施設基準の確認の確認
3. 小児の移植実施基準に関するアンケート結果の検討
4. 今後の研究のタイムライン

アンケート結果

- 122施設の小児循環器学会修練施設に送付
50施設から回答
1. 年間50例以上の10歳以下の開心術 28施設
そのうち、小児心臓移植施設 3施設
うち 成人移植施設 2施設
 2. 既存実施施設との連携可能
8施設
うち 年間50例以上の10歳以下の開心術 5施設
連携可能性は？だが 50例以上 2施設
以上7施設のうち、循環器小児科医の海外移植トレーニング可能施設 6施設
- アンケート結果に基づいて、小児移植基準について、項目別に検討した。
結果は、別紙。

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究」

ワーキンググループ班会議 (第一回) 議事録

日時：平成26年8月6日(水) 15:00~18:00

場所：八重洲倶楽部 第6会議室

住所：東京都中央区八重洲2-1 八重洲地下街B2F

出席者：磯部光章先生、小野安生先生、小垣滋豊先生、賀藤 均先生、
佐野俊二先生、清水美妃子先生、布田伸一先生、福嶋教偉先生、中西
敏雄

欠席者：市川 肇先生、角 秀秋先生、進藤考洋先生、安河内 聡先生、佐野俊二
先生

1. 小児心臓移植実施施設基準に関する研究の進め方

国内の主要施設にアンケートを送り、小児移植に関する要件を満たす、または
満たす可能性のある施設が、どれくらいあるか、調査する。

2. 米国における小児施設基準

中西が調査した、米国における小児施設基準について、資料を配付した。(配付
資料)

3. 現行の成人、小児の施設基準の確認

現行の成人、小児の施設基準についての確認をおこなった。

4. 小児の移植実施基準に関するアンケート内容の検討

小児の移植実施基準に関するアンケート内容の検討を行い、アンケートを早急
に送付することとした。

5. 小児の移植実施基準に関する検討

外科医の要件として、2例の移植、2例の摘出
+実施施設の応援

小児科医の要件として

10例の移植患者のケアの経験（内容は未定）、うち2例は移植術前、手術、術後の管理

外来10例/日以上移植術後患者を診察している施設で、のべ10日以上外来トレーニング（のべ100例の管理）

などの案が検討された。

6. 今後の研究のタイムライン

9月に第2回の班会議を開催する。H26年度中には、班会議としての施設基準案を策定する。

II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

分担研究報告書

小児心筋症の予後

研究分担者 中西敏雄

東京女子医科大学循環器小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、1) 小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握すること、2) 我が国の小児脳死患者数と臓器提供できる体制についての調査を行うこと、3) 国内外の小児心臓移植実施施設についての調査をおこなうことである。

[背景]

平成 22 年 7 月に臓器移植法が改正され、15 歳未満の小児も臓器提供者になることが可能となったが、いまだ小児心臓移植は少ない。我が国での小児心筋症患者に対する心臓移植の発展が望まれるが、その社会的基盤についての研究は少ない。心臓移植の社会的基盤としては、小児心臓移植の必要性に関するデータと、臓器提供するドナー側のデータが必要である。小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の予後についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての詳細な調査研究は我が国ではなされたことがない。我が国での

小児心筋症についての多施設調査は、2000 年に小児循環器学会が施行したアンケート調査が唯一のものである。それは詳細なものではなく、症例数も 135 例と少ない。また、その後、遮断剤の普及、心室再同期療法など治療法の発展に伴って、予後が変化している可能性もある。アメリカ合衆国では、小児心筋症の登録システムを確立しており、3000 人の患者の登録を行っている。人口比で比較しても、我が国の 135 人は少なすぎる。一方、臓器提供の社会的基盤に関するデータも不足している。我が国で、年間何人の小児脳死患者が発生しているのか、また小児の臓器提供できる体制を備えた施設の数是十分なのか、といった研究は

[研究目的]

本研究の目的は、小児心筋症の内科管理と予後についての調査研究を施行し、心臓移植が必要な患者数を把握することである。

[研究方法]

移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握

小児心臓移植は主に小児心筋症に対して施行される。心臓移植の適応を決める上で、小児心筋症の病態、予後、最適な管理法についての研究が欠かせない。しかし小児心筋症の予後についての調査研究は我が国ではなされていない。対象疾患は、18歳以下の拡張型心筋症（特発性、心筋炎後）、肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室緻密化障害、心内膜線維弾性症とする。

小児心筋症患者を登録し、遺伝的解析、病態把握、自然歴の把握、予後に関するデータの集積を多施設共同で行い、心臓移植が必要な患者数を調査する。

1) 後方視的研究

各分担研究施設において、過去20年間（1992-2012）の患者を登録する。得られたデータから、我が国の小児心筋症の予後を調べ、予後を決定する因子について分析する。

2) 遺伝子解析

承諾が得られた患者の末梢血から遺伝的解析を行う。遺伝子型と心筋症病態、予後との関連を調べる。小児心筋症において、遺伝子型と予後の関係を検討する。

[研究体制]

我が国の小児心筋症を診療している主要施設（東京女子医科大学：中西、西川、東邦大学：佐地、静岡県立こども病院：小野、富山大学：市田、国立成育医療センター：賀藤、日本医科大学：小川、榊原記念病院：朴、慶應義塾大学：山岸、旭川医科大学：梶野、東京医科歯科大学：土井、日本大学：住友、国立循環器病センター：白石、鹿児島医療センター：吉永、東京大学：犬塚）による多施設共同の疫学研究としてスタートした。各分担研究者は、所属する施設の小児心筋症患者を登録し、病態、治療、予後などに関するデータを収集した。過去20年間（1992-2012）の患者を登録した。小児心筋症の病態と予後を調べ、移植が必要な患者数を把握した。各分担研究者から集められた末梢血を用いて東京女子医科大学において、中西により遺伝子解析を行った。

[倫理面への配慮]

倫理審査委員会の承認の基に、後方視的に診療録からデータを収集した。

本研究のうち、移植が必要な心筋症小児患者の病態と数の把握の研究に関しては、東京女子医科大学をはじめ、各施設の各倫理委員会から承認を得た。東京女子医科大学では、遺伝子解析や臨床実験研究においても、これまでに数多くの被験者実験や実証実験を行ってきた。故に、安全や倫理に関する検討の重要性も十分認識しており、患者の疫学研究、臨床研究、遺伝子解析研究に関わる場合は、すべて倫理審査委員会を設置して、その対応を協議してきた。今回の提案研究も、これまでと同様に、東京女子医科大学をはじめ、各施設の倫理審査委員会、遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会、医科学倫理委員会等の指導により、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針に基づき、個々の実験の安全性等について十分検討した後に行った。

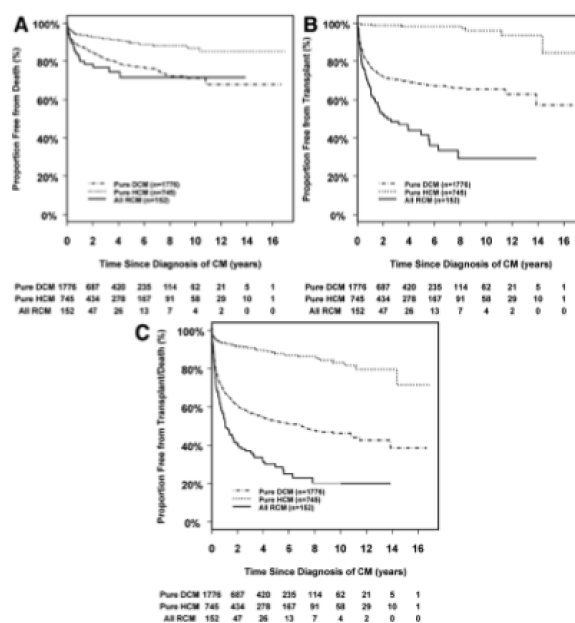
研究成果

1. USA からの報告

1) 18歳未満

死亡ないし移植からの回避率は 10年で DCM 42%, RCM 20%、HCM 80%、

Probability of freedom from death (censored at transplantation) (A), transplantation (B), and death or transplantation (C) among 3375 children diagnosed with cardiomyopathy.



Steven A. Webber et al. Circulation. 2012;126:1237-1244

(A:死亡回避率、B:移植回避率、C:死亡ないし移植回避率)

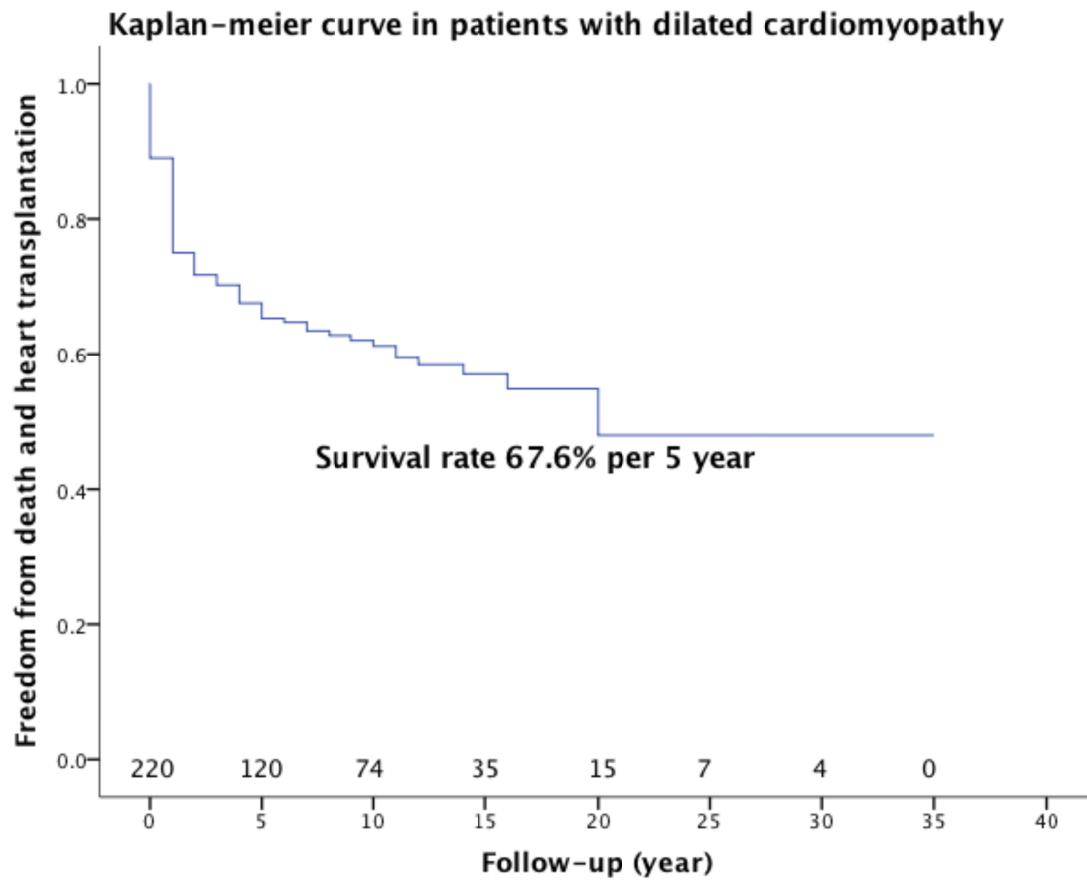
2. 我が国の調査

厚生労働省科学研究費「小児心臓移植医療の社会的基盤に関する研究 H25-27」
小児（18歳未満）心筋症 711例の集計

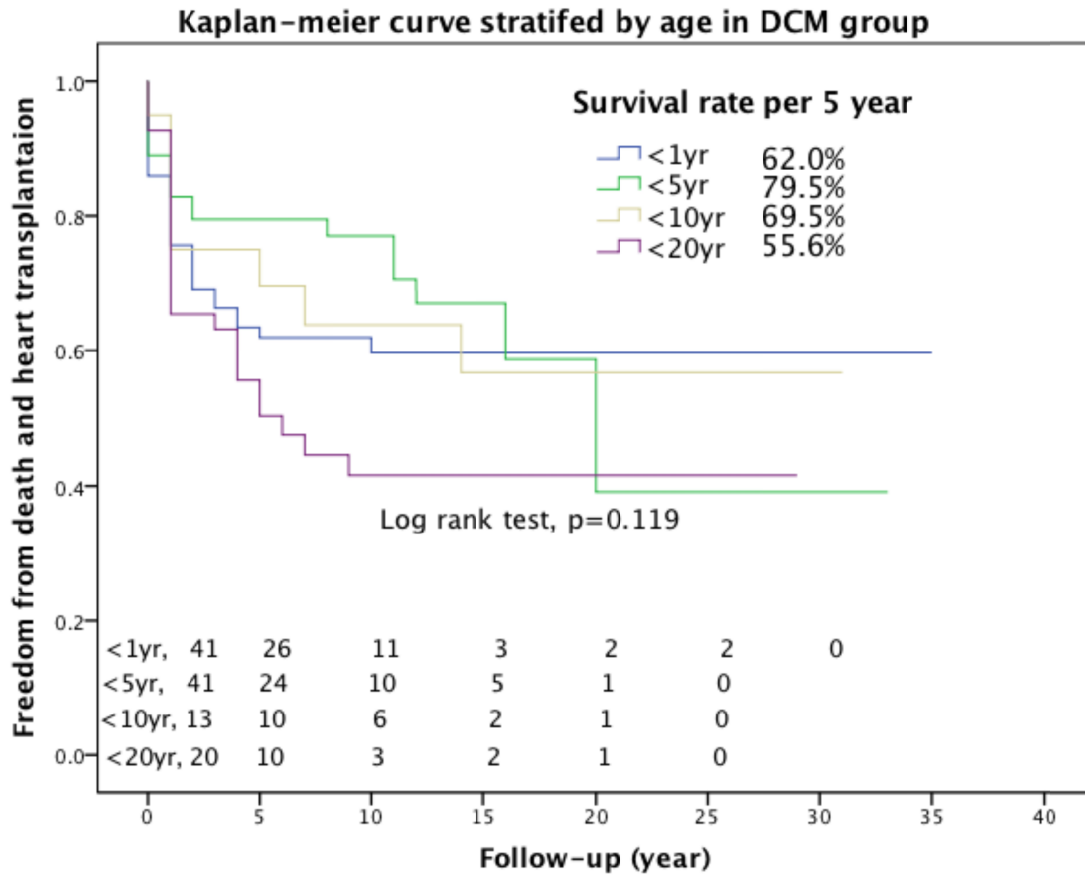
1) 小児の拡張型心筋症 :

死亡ないし移植回避率は5年で 65%、10年で 60%。年齢による有意差はない。

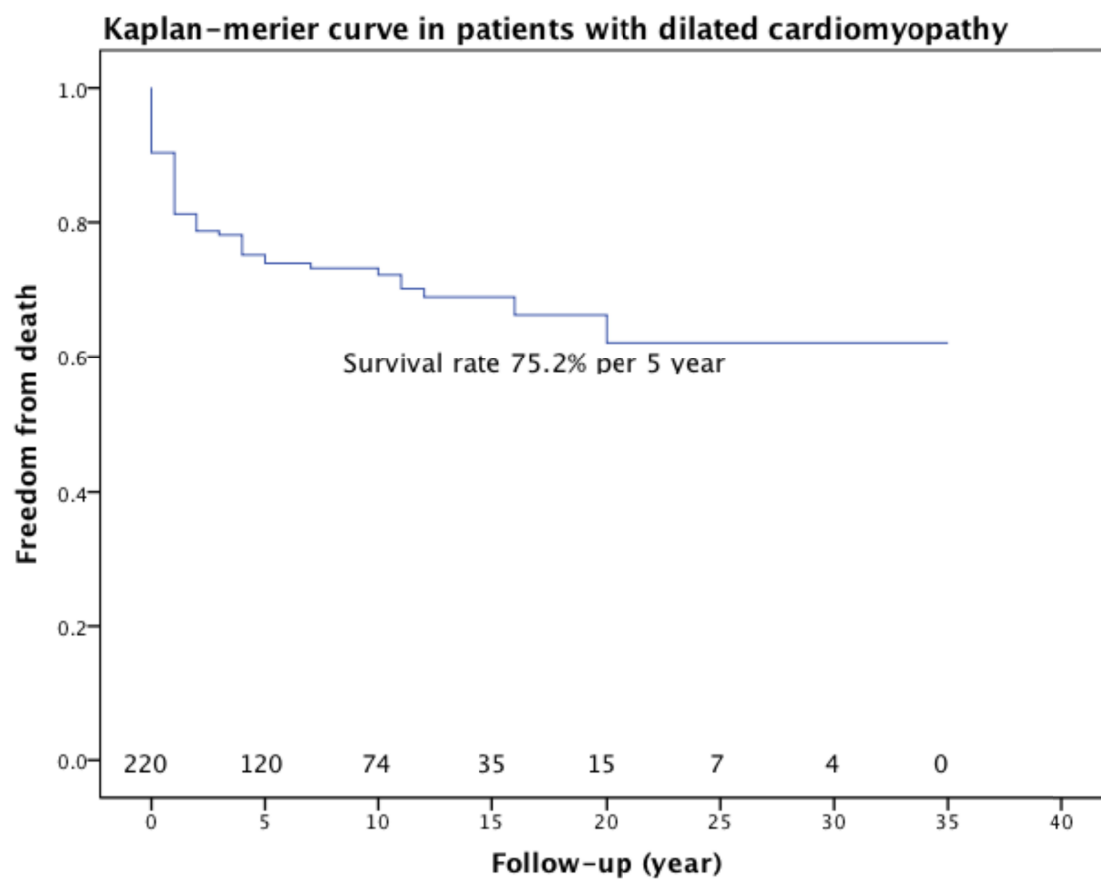
死亡ないし移植回避率



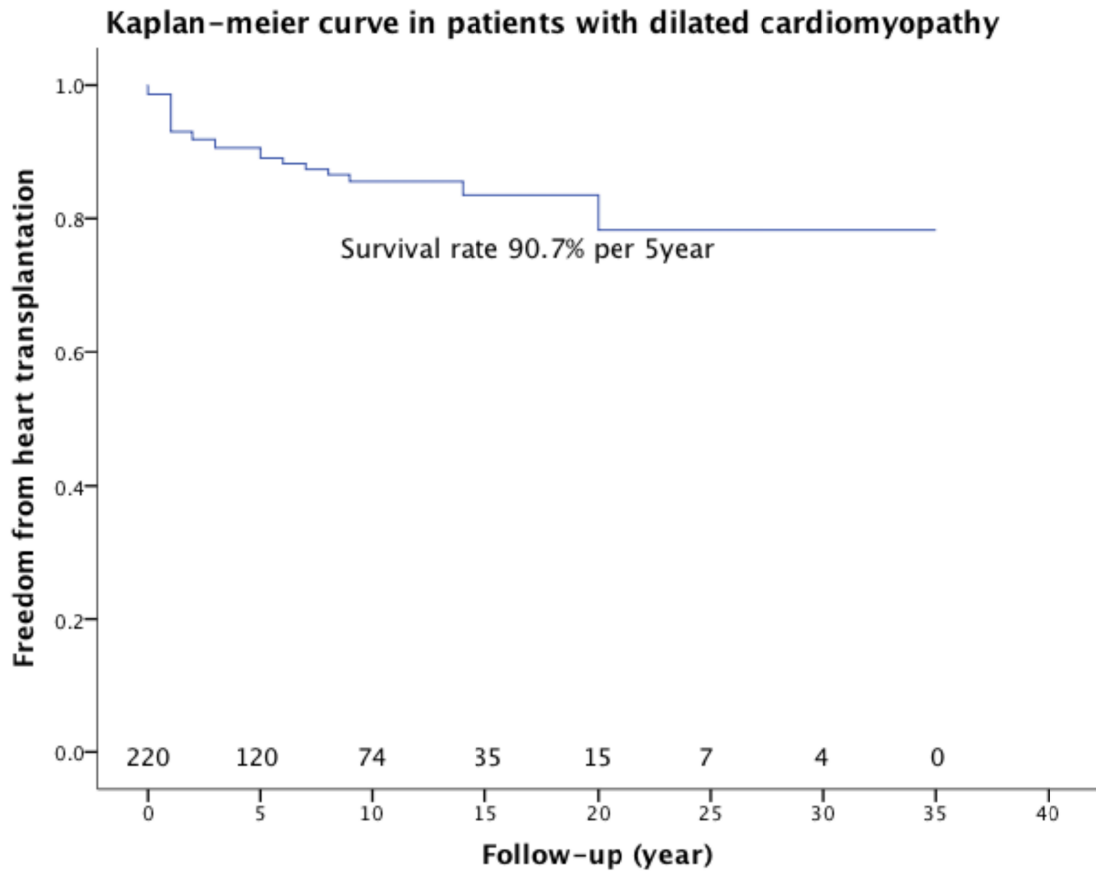
年齢別死亡ないし移植回避率



死亡回避率



移植回避率



2) 成人の DCM データ

	n (%)	死亡	5 年生存率	
Age (years)				
<30	85 (5.5)	15	81.2	
30-59	667 (43.3)	116	82.1	
≥60	790 (51.2)	235	69.6	<0.001

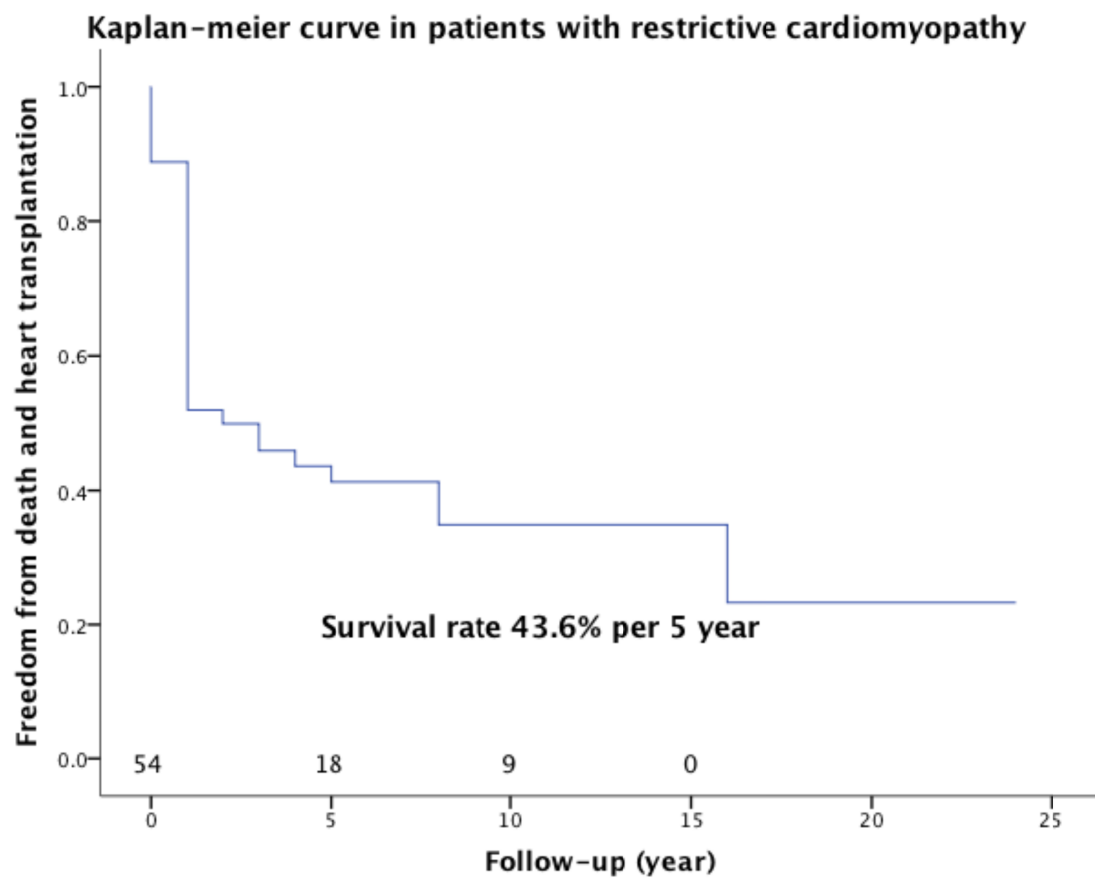
Miura et al Circ J 2008; 72: 343 (厚労省班会議報告)

3) 小児の RCM

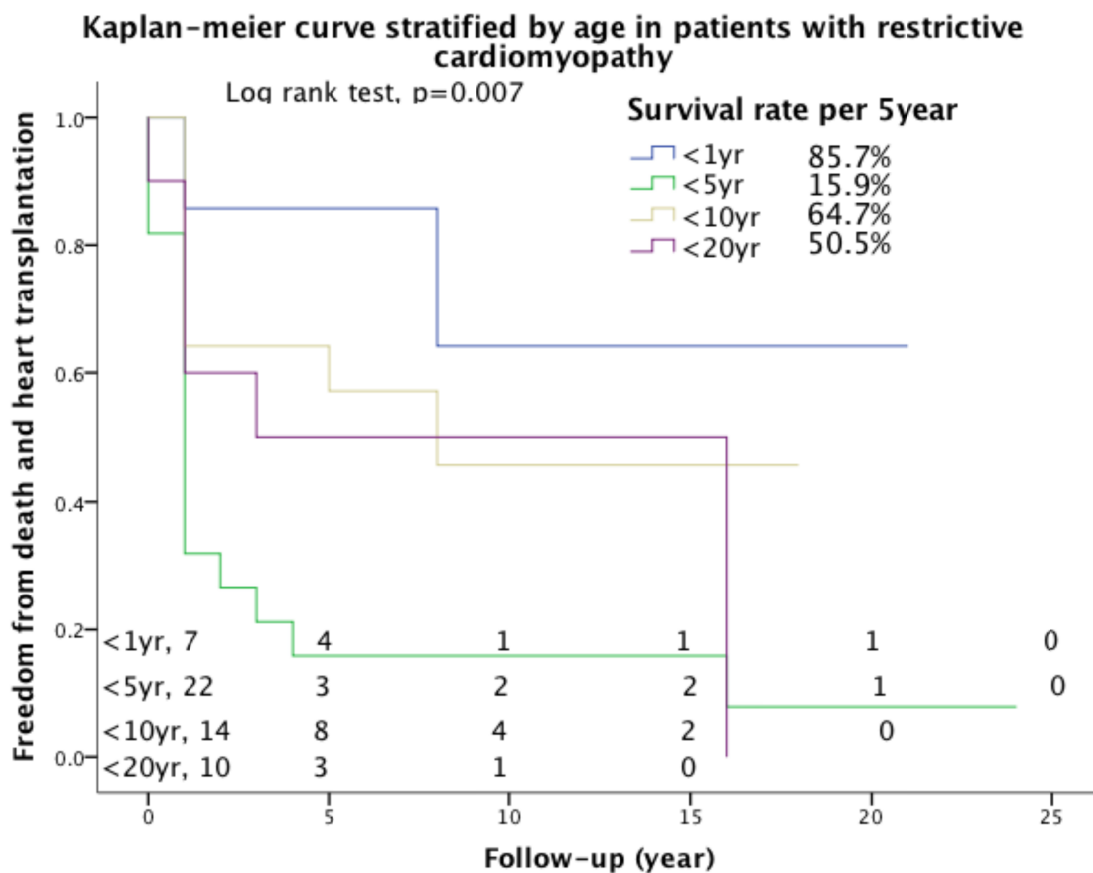
拘束型心筋症

死亡ないし移植回避率：5年で40%

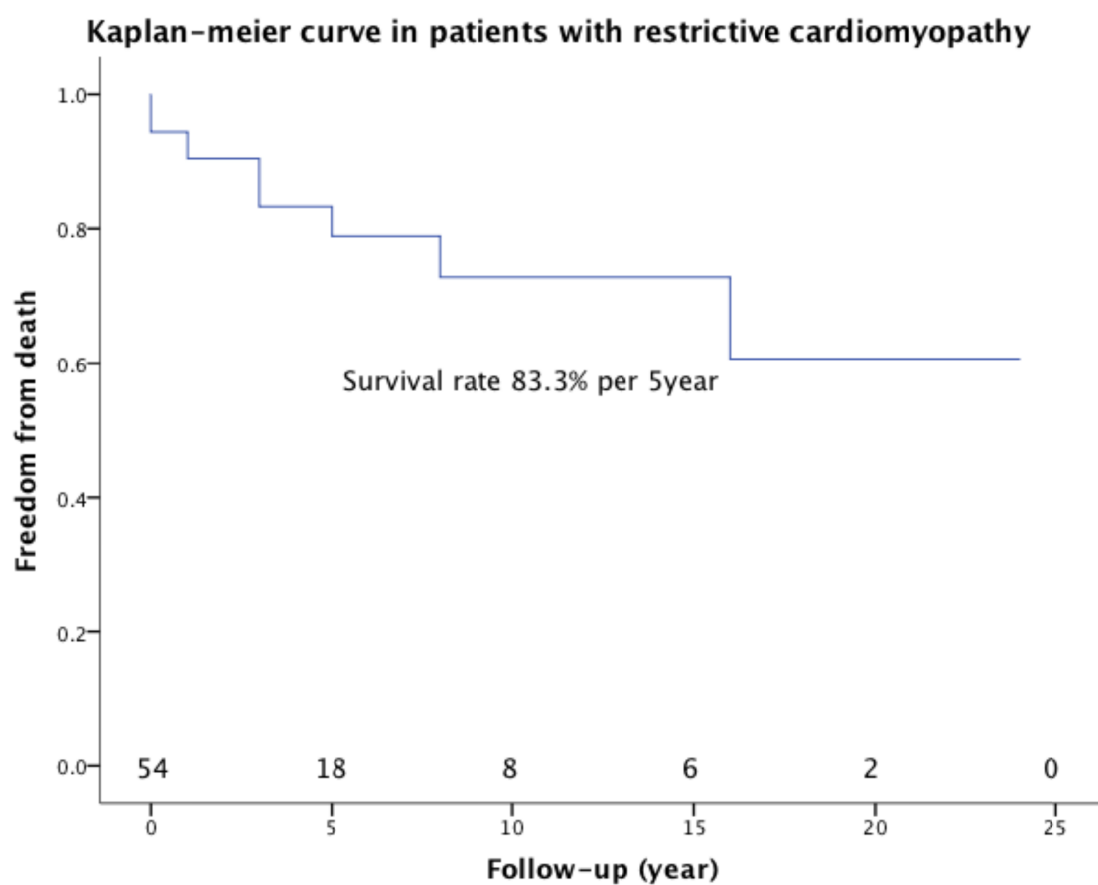
死亡ないし移植回避率



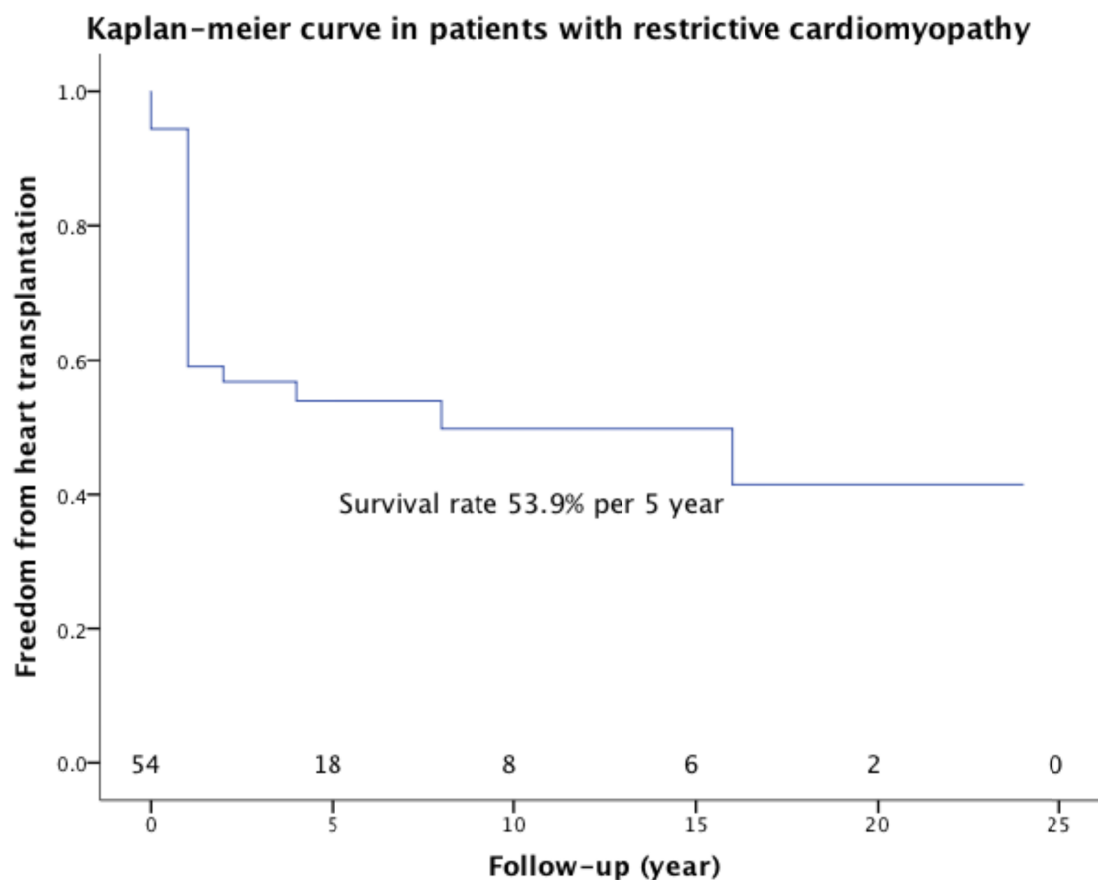
年齢別 死亡ないし移植回避率



死亡回避率



移植回避率



4) 成人の RCM データ

(1) Hirota Y et al. Spectrum of restrictive cardiomyopathy: report of the national survey in Japan. *Am Heart J* 1990; 120: 188-194

26 pts: age ranged 5-63 yrs.

10 pts of 26 pts (38%) died during follow-up of 12 yrs.

(2) Ammash NA et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 2490

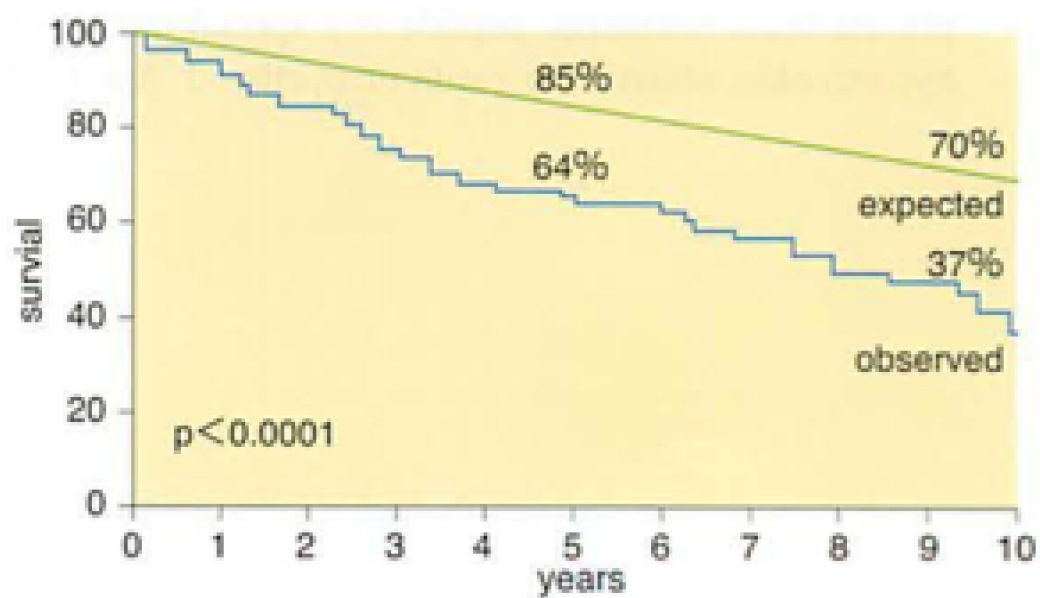
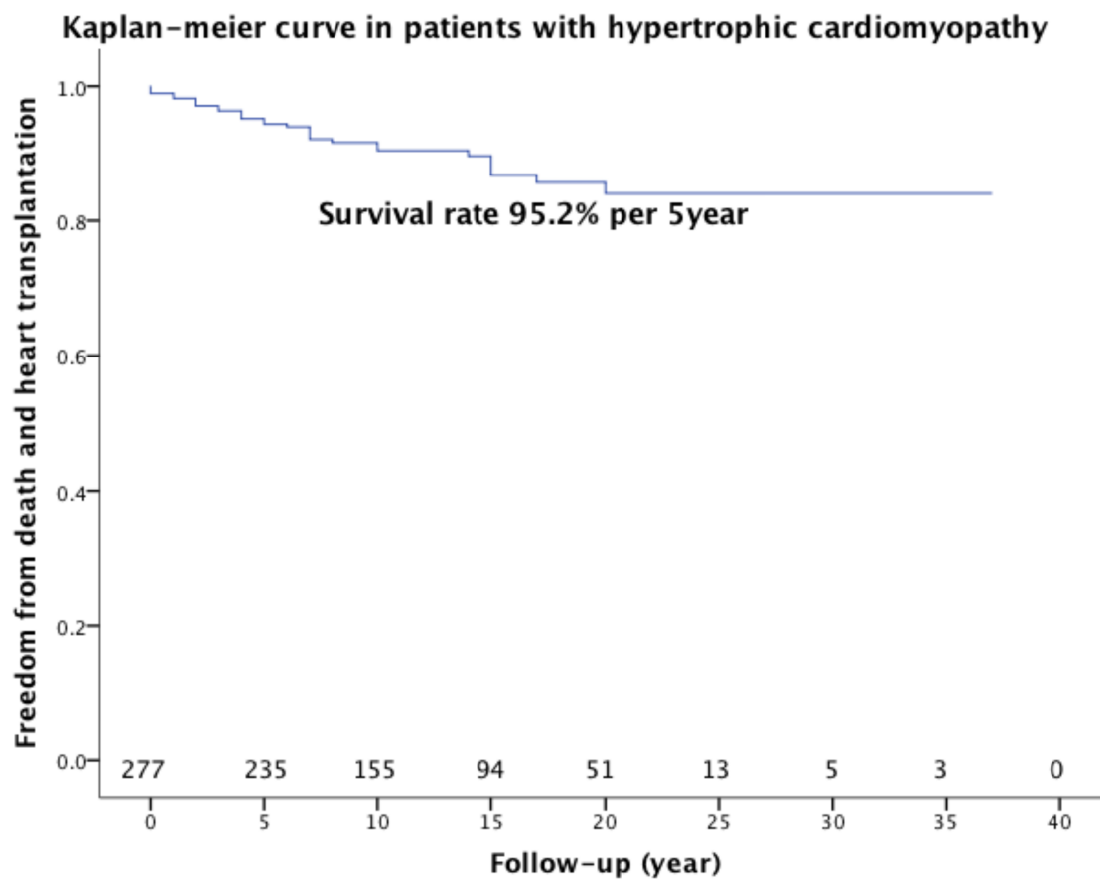


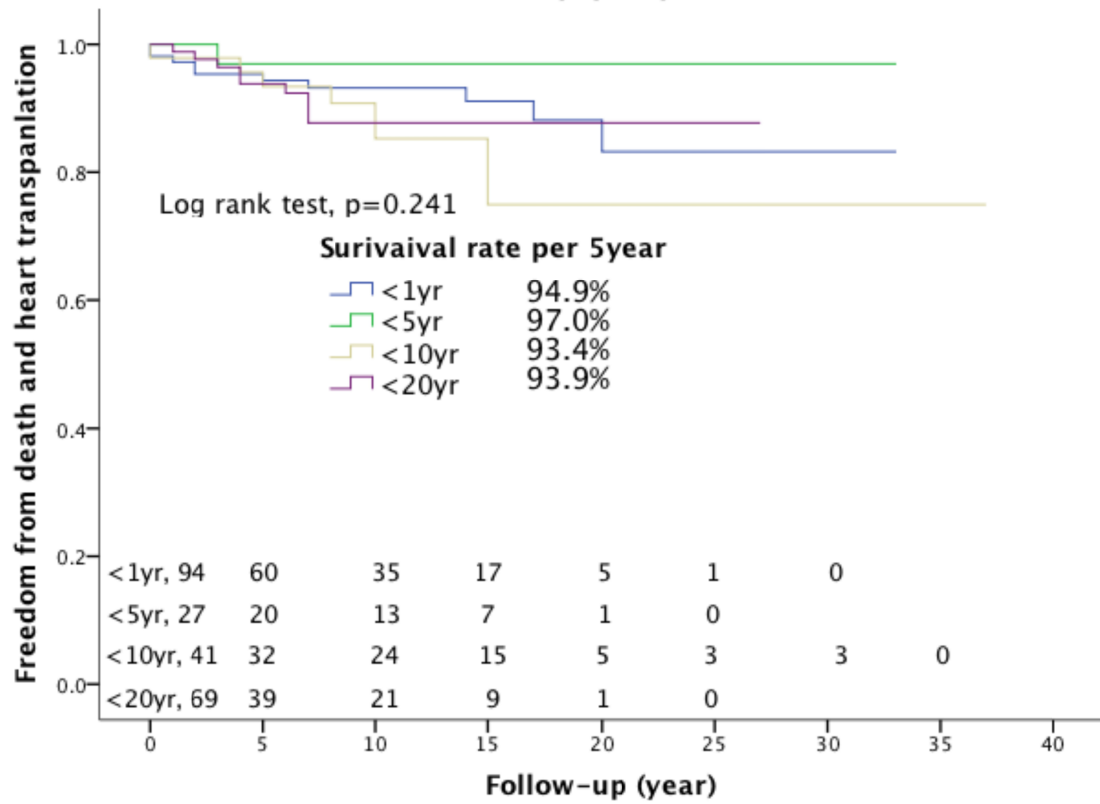
図 1 拘束型心筋症患者群(observed)と対照群(expected)の Kaplan-Meier 生存曲線

5) 小児の肥大型心筋症：

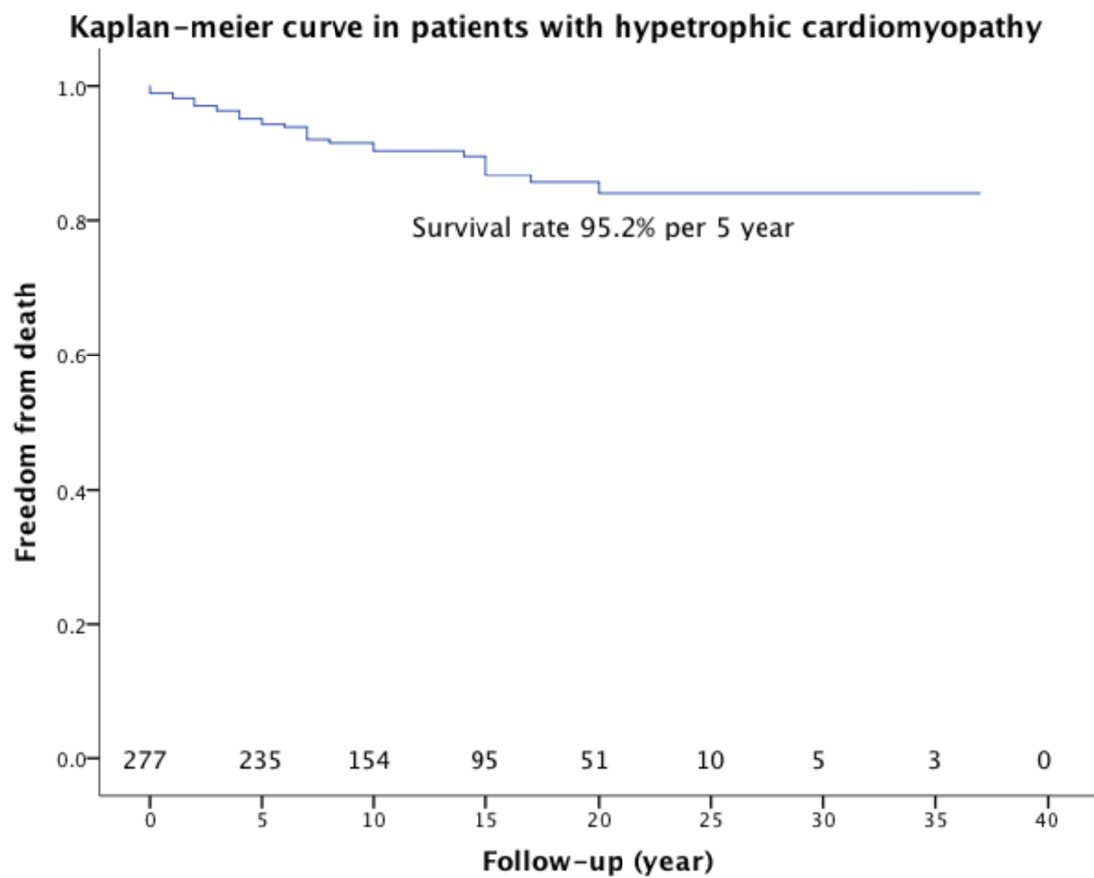
死亡ないし移植回避率：10年で90%



Kaplan-meier curve stratified by age in patients with hypertrophic cardiomyopathy



死亡回避率



小児で移植はなし

6) 成人の HCM データ

生存率 5年 92%、10年82%

(1983年厚生省特発性心筋症調査研究班報告)

7) 今回の調査の概要

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。

III 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lan B, Hayama E, Kawaguchi N, Furutani Y, Nakanishi T.	Therapeutic Efficacy of Valproic Acid in a Combined Monocrotaline and Chronic Hypoxia Rat Model of Severe Pulmonary Hypertension.	PLoS One	10(1)	DOI: 10.1371/journal.pone.0117211	2015
Shiraishi I, Nishimura K, Sakaguchi H, Abe T, Kitano M, Kurosaki K, Kato H, Nakanishi T, Yamagishi H, Sagawa K, Ikeda Y, Morisaki T, Hoashi T, Kagisaki K, Ichikawa H.	Acute rupture of chordae tendineae of the mitral valve in infants: a nationwide survey in Japan exploring a new syndrome.	Circulation	130(13)	1053-61	2014
Chida A, Shintani M, Matsushita Y, Sato H, Eitoku T, Nakayama T, Furutani Y, Hayama E, Kawamura Y, Inai K, Ohtsuki S, Saji T, Nonoyama S, Nakanishi T.	Mutations of NOTCH3 in childhood pulmonary arterial hypertension.	Mol Genet Genomic Med.	2(3)	229-39	2014
Takeuchi D, Asagai S, Ishihara K, Nakanishi T.	Successful Fontan conversion combined with cardiac resynchronization therapy for a case of failing Fontan circulation with ventricular dysfunction.	Eur J Cardiothorac Surg.	46(5)	913-5	2014