

## Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB) における 渡航心臓移植の経験

富田 英<sup>1)</sup>, 横澤 正人<sup>1)</sup>, 小林 俊幸<sup>1)</sup>, 高室 基樹<sup>2)</sup>  
堀田 智仙<sup>2)</sup>, 高木 伸之<sup>3)</sup>, 長谷川武生<sup>3)</sup>, 安倍十三夫<sup>3)</sup>

北海道立小児総合保健センター循環器科<sup>1)</sup>,  
札幌医科大学小児科<sup>2)</sup>, 札幌医科大学第二外科<sup>3)</sup>

Key words :  
心臓移植, DHZB, IMEG, 組織ドブラ,  
エベロリムス

### Heart Transplantation in the Deutsches Herzzentrum Berlin

Hideshi Tomita,<sup>1)</sup> Masato Yokozawa,<sup>1)</sup> Toshiyuki Kobayashi,<sup>1)</sup> Motoki Takamuro,<sup>2)</sup>  
Norihsa Horita,<sup>2)</sup> Nobuyuki Takagi,<sup>3)</sup> Takeo Hasegawa,<sup>3)</sup> and Tomio Abe<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiology, Hokkaido Children's Hospital and Medical Center,  
Departments of <sup>2)</sup>Pediatrics, <sup>3)</sup>Second Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, Japan

A 13-year-old boy was admitted to the Sapporo Medical University Hospital with a diagnosis of dilated cardiomyopathy (DCM) on September 16, 2004. As his heart failure deteriorated despite intensive medical treatment, we implanted the TOYOBO left ventricular assist device (LVAD) system on January 11, 2005. Because it was difficult to transport him to the Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB) via a commercial airline company, we decided to directly transport him by Rega Air Ambulance from the New Chitose Airport to the Tegel Airport Berlin. A team consisting of a doctor, a nurse, and a perfusionist from DHZB, and a clinical engineer from the Sapporo Medical University Hospital, went on the aircraft with him.

He underwent heart transplantation on April 10, 2005, and was discharged from DHZB on May 23. He was admitted to Hokkaido Children's Hospital and Medical Center on May 25, to continue preventive immunosuppressive therapy with cyclosporine, everolimus, and prednisolone. Myocardial biopsy, which was diagnosed as grade 0, was done only once before discharge from DHZB. As in DHZB, we used intramyocardial electrogram (IMEG) and tissue Doppler as a routine examination to detect rejection. He returned home on June 6, and there has been no sign of rejection as of 6 months after transplantation.

### 要 旨

症例13歳，男児．2004年9月16日，拡張型心筋症の診断で札幌医科大学小児科に入院．内科治療に抵抗して心不全が進行し，2005年1月11日，TOYOBO型LVADを装着．一般の航空会社による搬送は困難なため，Rega社のAir Ambulanceにて新千歳空港よりベルリンに直接搬送．搬送に際してはDHZBより医師，看護師，心肺技師各1名が同行した．

4月10日，心臓移植，5月23日，DHZBを退院し，25日，北海道立小児総合保健センターに入院．シクロスポリン，エベロリムス，プレドニゾロンの3者併用による免疫抑制療法を施行．心筋生検はDHZB退院前に1回施行したのみで，grade 0であった．定期の心筋生検は行わず，IMEGと組織ドブラの所見にて拒絶反応のモニタリングを行い，異常所見を認めず6月6日退院．以後，外来経過観察中であるが順調に経過している．

### はじめに

1997年10月，臓器移植法が施行されたが，臓器提供にかかる年齢制限から，本邦における小児心臓移植は依然として困難な状況が続いており，海外への渡航移植に望みをかける症例が後を絶たない．症例の多くは北米の各施設で移植を受けているが，筆者らは日本人

としては初めてDeutsches Herzzentrum Berlin (DHZB)にて心臓移植を受けた症例を経験した．本症例では，渡航前にTOYOBO型左室補助装置(LVAD)装着を余儀なくされたため，搬送にあたってはチャーター機を利用した．また，同院では移植後の拒絶反応予防に新しい免疫抑制剤を使用し，拒絶反応の診断に，定期的な心筋生検は行わない，など，本邦における渡航移

平成17年10月24日受付  
平成18年6月28日受理

別刷請求先：〒047-0261 北海道小樽市銭函 1-10-1  
北海道立小児総合保健センター循環器科 富田 英

植ではまれな経験をする機会を得たので報告する。

## 症 例

13歳男児，家族歴・既往歴に特記すべきことなし．2004年初頭より運動時に疲れやすさを感じていたが，日常生活には支障なく経過していた．2004年9月13日頃より咳嗽，9月16日より発熱を認め，近医にて胸部X線写真上CTR 65%と心拡大を指摘され，同日札幌医科大学附属病院小児科へ紹介入院．心エコーにて著明な左室拡大(左室拡張末期径65mm)，左室ポンプ機能低下(左室駆出率41%)，中～高度の僧帽弁逆流，さらに軽度の心液貯留を認めた．ジゴキシン，フロセミド，スピロラクトン，アスピリン，ACE阻害薬による治療を開始し，入院翌日には解熱したが，左室ポンプ機能は改善しないため，9月19日よりカルベジロール2.5mg/day内服投与を開始した．しかし，全身倦怠感が増悪し，尿量も減少，左室ポンプ機能の低下も進行したため，カルベジロールを中止し，オルプリノンとドブタミンの持続静脈内投与を開始した．10月27日，心臓カテテル検査および右室心内膜心筋生検を施行．心係数3.2l/min/m<sup>2</sup>，肺動脈圧48/24(平均38)mmHg，肺動脈楔入圧平均27mmHg，左室拡張末期圧29mmHg，全肺血管抵抗2.2U・m<sup>2</sup>であった．冠動脈造影では異常を認めず，生検で，心筋細胞および核の大小不同と線維化を認めたが，炎症性変化は認めなかった．以上より特発性拡張型心筋症と診断し，10月18日より再度カルベジロール内服を低容量(0.625mg/day)から開始し漸増した．しかし，12月17日，3.75mg/dayまで増量したところで再び心不全症状の悪化を来し，カルベジロールを中止．強心薬と利尿薬の持続静脈内投与に依存した状態となった．同時期に，本人，家族より明確な渡航心臓移植の希望があり準備中であったが，1月初旬より急速に心不全症状が悪化し，1月11日，緊急にLVAD装着術と僧帽弁形成術を施行した．術後もLVADによる循環補助に依存した状態が続いた．この間，第三者機関として国立循環器病センターおよび日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会に対し心臓移植の適応判定を依頼し，両者から心臓移植の適応と判定された．

2005年2月，DHZBより心臓移植適応候補として受け入れる旨の連絡があった．

## DHZBへの搬送

民間の航空会社を使って渡航する場合の問題点は以下の2点に集約された．

成田からの民間の航空会社には，日本からベルリンへの直行便はなく，フランクフルトまたはパリでの

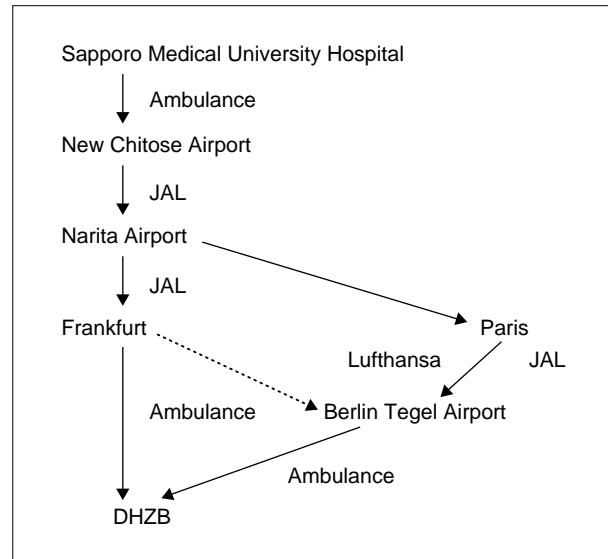


Fig. 1 Simulation of transport with the airline company.

乗り継ぎが必要となること，フランクフルトで乗り継ぐ場合はルフトハンザ機への乗り継ぎとなるが，この場合はLVADの受け入れが困難と予想されたこと，パリで乗り継ぐ場合はシャルル・ド・ゴール空港で長い乗り継ぎ時間が必要となること(Fig. 1)．

どの経路を使った場合でも搬送には5, 6台のLVAD駆動装置が必要となり，全国の駆動装置保有施設に借用を依頼することになる．借用した場合LVAD駆動装置の搬送，保守，保険には1台につき約650万円を要すると試算される．

以上を考慮しDHZB側とも搬送方法について協議した結果，スイスRega社のAir Ambulance(Fig. 2A, B)により搬送することを決定した．搬送に際してはDHZBより医師，看護師，心肺技師各1名が来日し，駆動装置は2台確保されていれば搬送が可能との結論になった．DHZBのスタッフが来日する際には，緊急時に備え，DHZBにて開発されたLVADであるBerlin Heartも準備されることとなった．

機内のストレッチャー横にLVAD駆動装置を固定した(Fig. 2C)．機内の供給電圧は220Vであり，駆動装置の消費電力が850VAであるため2倍定格量の2,000VA対応の変圧器(down transformer)も設置した(Fig. 2D)．

2005年3月31日，9時に札幌医科大学附属病院の病棟を出発，10時15分，新千歳空港に到着し，10時30分，機内への乗り込み諸準備が完了し，管制官の許可を待って12時30分，新千歳空港発，18時30分，ノボシビルスク空港での給油を経て，4月1日，0時55分(日本時間3月31日，17時55分)，ベルリン・テーゲル空港着，4月



Fig. 2 A Outside of the Rega Air Ambulance.  
 B Inside of the Rega Air Ambulance.  
 C LVAD driving units on the side of the bed in the Air Ambulance.  
 D Down transformer in the Air Ambulance.

1日, 1時55分(日本時間3月31日, 18時55分), 救急車にて, DHZBの集中治療室に入室した。door to doorの搬送時間は約17時間であった。搬送中, 循環動態, SpO<sub>2</sub>には有意の変動を認めなかった。Rega社のチャーター機代, DHZBからのスタッフに対する人件費など, チャーター機による搬送費用は約14万ユーロ(2005年3月の為替レートでは1ユーロは約138円)であった。

#### 心臓移植から帰国まで

4月10日, 心臓移植を受け, 順調に経過。4月17日, 集中治療室から一般病棟に移動。5月6日, 拒絶反応監視のためのペースメーカ植込み術を施行。5月13日, 心臓カテーテル, 心筋生検を施行。生検の結果はgrade 0であった。5月23日, DHZBを退院し, 24日, 帰国。25日, 北海道立小児総合保健センターに入院した。

#### 帰国後の管理

DHZBよりのシクロスポリン, エベロリムス, ブレドニゾロンの3者併用による免疫抑制療法を継続した。DHZBではシクロスポリン, エベロリムスの血中濃度を

mass spectroscopy法で測定していたが, 当院ではFPIA (fluorescence polarization immunoassay)法による測定となるため, 同一検体をほぼ同じ条件に保存した後, DHZBと当院で血中濃度を測定し, 両者の測定結果から回帰式を作成した。

拒絶反応のモニタリングは, ペースメーカのテレメータ機能を利用したIMEGと組織ドプラを中心としたドプラエコーのみで行い, 拒絶反応の所見を認めず6月6日退院。以後, 外来経過観察中であるが順調に経過している。

#### 考 察

##### 1. 搬送方法

TOYOBO型LVADの駆動装置は院内設置を目的として設計されており, 遠距離の搬送を前提とはしていない。一般の航空会社での渡航に際しては, 駆動装置を航空機に完全固定する必要があり, 救急車から航空機, 航空機同士の乗り継ぎなどに際しては駆動装置を移動することはできないため, 複数台の駆動装置を必要とする。今回のベルリン渡航に際しては5台以上の駆動

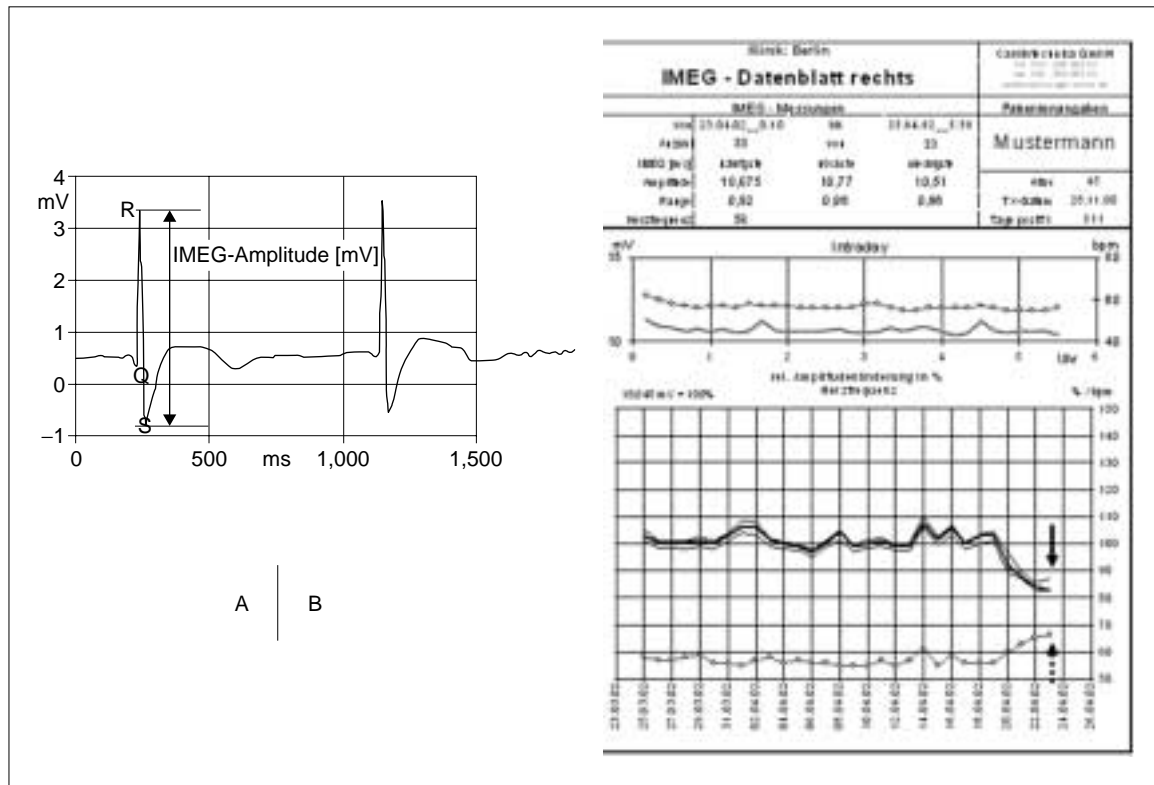


Fig. 3 Measurement of the IMEG amplitude (A) and the daily report from the IMEG center (B). Arrow marks a sudden drop in voltage, while a broken arrow indicates an increase in heart rate from the previous stable rejection.

装置が必要と試算された。また、LVADの駆動には400～850VAの電源確保を要し、国外の一般航空会社では対応が困難であった。これらのことからRega社のAir Ambulanceに搬送を依頼した。

Rega(レガ)とは、ドイツ語でRettungsflugwachtというスイス最大の航空救助組織である。24時間体制の航空救助サービスを提供する非営利の組織で、天候さえ良ければ、国内のいかなる場所へも15分以内でヘリを届けることができる。1979年にRegaとして運営を開始。現在ではスイス国民4人に1人はRegaの会員であり、国からは一切の援助を受けていない。ヘリ14機、ジェット3機を有し、年間平均約1万件の出動実績を誇る世界で屈指の航空救助隊である。Rega Air AmbulanceはCanadair CL-604を改装して作られ、最大航行距離は6,500kmで最大4台のストレッチャーを収容できる。独立した2台の発電機を搭載し220V(near sinus form)の電源供給が可能である。各種薬剤、輸液用製剤、各種監視装置、人工呼吸器や除細動器をはじめとした治療用機器も配備されている([http://www.rega.ch/en/start\\_en.aspx](http://www.rega.ch/en/start_en.aspx): Rega web site)。一般的に、航空機は9,000

～12,000mの成層圏を時速800～900kmで飛行するため、気圧調整を行っていても機内気圧は0.7～0.8ATA程度となることが知られている。酸素濃度も地上の2/3程度(15～18%)程度となることから、低呼吸機能である場合、酸素吸入等の処置を要する<sup>1)</sup>。今回は離陸時よりSpO<sub>2</sub>をモニタしたが、著明な変動を認めなかった。離陸と着陸時における0.2～0.3ATAの気圧変化に関しても問題は認められなかった。

## 2. 拒絶反応のモニタリング

DHZBでは心臓移植後、定期的な心筋生検を行わず、IMEGと組織ドプラを中心としたドプラエコーにより拒絶反応のモニタリングを行っている。IMEGはペースメーカーのテレメトリ機能を利用し、両室心筋に留置されたリードから、単極誘導でのそれぞれの部位の心内心電図からQRSの最大電位(Fig. 3A)を記録するものである。QRS電位の低下は拒絶反応による心筋の浮腫を反映しているものと考えられている。夜間就寝時にペースメーカー上の皮膚に貼り付けた受信コイル(Fig. 4A)により、QRS電位のデータをベッドサイドの受信装置(Fig. 4B)



Fig. 4 Receiver coil on the pacemaker (A) and the bedside receiver of the IMEG system.

に有線で送信．このデータが毎朝電話回線を通じてDHZB内のコンピュータシステム(IMEGセンター)に送信され、リードを留置した2カ所におけるQRS電位と心拍数の平均値が計算され、30日分のデータが打ち出される．8%以上の電位低下と電位低下に一致した心拍数の上昇が2日以上連続した場合( Fig. 3B )に拒絶反応の疑いありと判定するが、異常を認めた場合は、DHZBよりそれぞれの患者または地域の担当医に直接連絡が入る．

本症例ではLVAD装着後で、腹部へのペースメーカー植込みは好ましくないと判断されたことから、経静脈的に右室中隔側と自由壁に2本のリードが留置された．帰国当初は連日、現在は週に1回、解析結果をFAXで日本に送信してもらっている．

ペースメーカーの留置を必要とはするが、移植後早期から連日、非侵襲的に拒絶反応のモニタリングが可能であり、DHZBにおける心筋生検を対照とした研究では、拒絶反応の検出における感度100%、特異度97%と報告されている．このシステムにより、潜在的な軽症の拒絶反応を早期発見、早期治療することにより、移植後の遠隔予後改善が期待されているが<sup>2)</sup>、このシステムを用いているのはドイツ国内でもいまだDHZBのみである．

DHZBにおける拒絶反応モニタリングのもう一つの柱は組織ドブラである．特に左室後壁の収縮期最大速度(Sm)が最も信頼性の高い指標とされ、最大速度10cm/sec以上が望ましく、最大速度の10%以上の低下は拒絶反応を疑わせる所見とされている<sup>3)</sup>．

IMEGと組織ドブラの所見は時に乖離するがこのような場合は心筋生検で診断を確定すべきとされている．

### 3. 心臓移植後の免疫抑制療法におけるエベロリムスの役割

DHZBでは移植前にメチルプレドニゾロンと抗胸腺線

Table 1 Immunosuppression in DHZB

Induction	
	Methylprednisolone+ATG
Maintenance	
	Cyclosporin A
	180(-)200 ng/ml ~ 3 months
	135(-)180 ng/ml 4 ~ 6 months
	120(-)150 ng/ml 7 ~ 12 months
	80(-)100 ng/ml 13 months ~
	Everolimus 5 ~ 6 ng/ml
	Prednisolone
	0.2 mg/kg/day ~ 59 days
	0.10-0.15 mg/kg/day 60 days ~ 12 months

The dosage of cyclosporin A and everolimus is determined on the basis of the full blood trough level (mass spectrometry).

胞グロブリンを投与し、移植後の予防的免疫抑制療法としてはシクロスポリン、エベロリムス、プレドニゾロンの3者併用療法を行っている( Table 1 ). エベロリムスはラパマイシンから誘導されたマクロライド系の免疫抑制剤であり、心臓移植を対象とした海外における臨床試験において、アザチオプリンと比較して有意に優れた急性拒絶反応抑制効果が報告されているのみならず、血管内皮細胞の増殖を抑制することから、心移植遠隔期のおもな予後不良因子である移植心冠動脈病変に対する抑制効果も期待されている<sup>4)</sup>．さらに、Epstein-Barrウイルスに感染したリンパ球の増殖を抑制する作用もあるため、移植後リンパ球増殖症合併例に対する有用性も期待されている<sup>5,6)</sup>．

終わりに

本症例の渡航移植は、全国各地からの善意あふれる募金、マスコミ各社の支援、LVAD駆動装置の貸し出しをご快諾いただいた各医療機関、その他多くの方の善

意により初めて可能となったものである。

ドナーのご冥福をお祈りし、受け入れをいち早く承諾していただいたDHZBのスタッフ各位，とりわけRoland Hetzer教授，Hans Lehmkühl医師，Takeshi Komoda医師，Evgenij V. Potapov医師，Friedrich Kaufmann氏のご協力に深甚の謝意を表する。

#### 【参考文献】

- 1 Potapov EV, Merkle F, Guttel A, et al: Transcontinental transport of a patient with an AbioMed BVS 5000 BVAD. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1428–1430
- 2 Hetzer R, Potapov EV, Muler J, et al: Daily noninvasive rejection monitoring improves long-term survival in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1343–1349
- 3 Dandel M, Hummel M, Muler J, et al: Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001; 104 (Suppl): I184–191
- 4 Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847–858
- 5 Majewski M, Korecka M, Kossev P, et al: The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4285–4290
- 6 Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al: Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710–1717