

博士論文

補助人工心臓治療における最適な患者選択方法の多面的な  
検討 - 新たなスコアリング構築の試み

今村 輝彦

補助人工心臓治療における最適な患者選択方法の多面的な検討

- 新たなスコアリング構築の試み

所属 東京大学大学院医学系研究科博士課程内科学専攻

指導教員 小室 一成

申請者 今村 輝彦

## 目次

|        |       |    |
|--------|-------|----|
| 【目次】   | ..... | 1  |
| 【要旨】   | ..... | 2  |
| 【序文】   | ..... | 3  |
| 【研究方法】 | ..... | 8  |
| 【結果】   | ..... | 15 |
| 【考察】   | ..... | 21 |
| 【結論】   | ..... | 40 |
| 【謝辞】   | ..... | 41 |
| 【参考文献】 | ..... | 42 |
| 【図表】   | ..... | 54 |

## 【要旨】

近年爆発的に増え続ける重症心不全患者への治療戦略を考える上で、補助人工心臓治療前の最適な患者選択は必要不可欠ではあるが、未だ十分な検討がなされていない。今回私は、自施設の補助人工心臓治療を受けた患者データから、術後 1 年の予後を客観的な 4 つの簡便な術前データ（血清アルブミン、血清総ビリルビン、左室拡張末期径、中心静脈圧）から予測する「TODAI VAD score」と、術後の肝腎機能障害の可逆性を、年齢を加味して予測する「ビリルビンスコア・クレアチニンスコア」を構築し、その有用性を示した。これらを用いる事で、今後さらに確信を持った補助人工心臓治療を展開できると期待される。

## 【序文】

近年の心不全治療における基礎研究、臨床研究の進歩には目を見張るものがあり、医療現場にも多くの治療方法が導入されている。特に急性期治療においては、PDEIII 阻害剤や hANP などの抗心不全治療薬の開発や既存薬剤と組み合わせた新たな治療戦略の構築、adaptive servo ventilation などを用いた非侵襲的な呼吸療法の浸透、Nohria 分類<sup>1</sup>や Clinical Scenario<sup>2</sup>など今まで医師の経験や勘によって行われてきた治療戦略が体系作られた事などによって、救命率が劇的に改善された。しかしながら、一般的に「心不全」は進行性疾患であり、たとえ急性期を乗り越えても入退院を繰り返すうちに徐々に治療抵抗性の「慢性心不全」が熟成されていく。急性増悪期を乗り越えられるようになってきた今日であるからこそ、逆にこの「慢性心不全」が問題視されるようになってきた。このような重症の慢性心不全患者は最終的にはいわゆる「打つ手がない」状態となり、かえって terminal care に移行せざるを得ない症例が激増しているのが今日の現実である。

重症心不全治療に蔓延するこの閉塞感を打破する究極的な治療として、病的な心臓を健常なドナー心と取り替えてしまう「心臓移植術」が前世紀後半から行われるようになった。我が国でも 1997 年に臓器移植法が制定されて以来、

現在までに 100 例以上の心臓移植術が行われている。当院は移植実施施設として有数の実績を誇っており、私は新規免疫抑制剤「エベロリムス」を他施設に先駆けて多数導入する事で、腎機能を温存しつつ急性拒絶や移植心冠動脈病変などの合併症を最小限に抑え、良好な治療成績が得られた事を報告している<sup>3-7</sup>。

しかしながら、我が国における深刻なドナー不足のために、全ての重症心不全患者が心臓移植の恩恵を受けられるわけではない。一方ですでに内科治療の限界にある重症心不全患者が、移植登録から平均 2 年以上の待機期間を既存治療のみで乗り切るのは現実的に不可能である。そこで、この長い待機期間をいかに持ちこたえて移植まで繋げるかという考えの中から、「補助人工心臓治療」が着目されるようになった（このように心臓移植を最終目標としながら補助人工心臓治療を橋渡しとして使用する治療戦略を「Bridge to Transplantation (BTT)」と呼ぶ）。

AHA/ACC ガイドラインにおけるステージ D の重症心不全において<sup>8</sup>、内科治療と比較して補助人工心臓治療が大幅な予後改善効果をもたらす事が大規模臨床試験で証明されて以来<sup>9</sup>、急速にその使用が広まっていった。しかしながら使用経験が蓄積するとともに、術後感染症、血栓症、右心不全などの致死的な合併症もまた看過できないものであることが次々と判明した。安易な適応拡大を図るのではなく、従来の心不全治療全体の流れの中での補助人工心臓治

療の位置づけを十分に考えながら、適切な患者に、適切なタイミングで、全身状態を適切に整えた上で、適切なデバイスを提供するという新たな治療戦略構築の必要性に迫られた<sup>8</sup>。

適切な患者選択を行う際に、まず不必要な患者に補助人工心臓治療を行う事がないよう必ず最大限の内科治療を試みてその反応性を確かめるべきである。私は新規利尿剤であるバソプレシンタイプ 2 受容体拮抗薬である「トルバプタン」を全国に先駆けて数多く使用する中で、利尿剤抵抗性の重症心不全患者において、腎機能を温存しながら、高ナトリウム血症や血圧低下をきたすことなく比較的安全に低ナトリウム血症やうっ血を是正できる事を報告した。また、トルバプタンの反応性を予測したり効果をモニタリングしたりするのに尿浸透圧が非常に有効であることを始めて報告した<sup>10-14</sup>。

トルバプタンの導入検討を含め最大限の内科治療を施してもなお進行する重症心不全に対して初めて補助人工心臓治療を検討するが、逆に時期を窺いすぎて治療のタイミングを逸してはいけない。近年提唱された重症心不全に対する重症度分類である Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)<sup>15</sup> は補助人工心臓治療後の予後とよく相関し、補助人工心臓治療導入のタイミングを検討する上で非常に有益であるとされる (図 1)<sup>8</sup>。しかしながら、持続静注のカテコラミン・膜型人工肺の使用の有無など医療従

事者の主観的判断によって分類が大きく変わってしまう点が最大の問題であった（例えば、持続静注カテコラミンの投与を開始して依存状態であると判断したならば Profile 3 に分類されるが、同程度の重症度であったとしても別の医療従事者の判断でカテコラミン投与を中止して外来通院を試みた場合 Profile 4 に分類されてしまう。同様に、膜型人工肺を使用すると Profile 1 に分類されるが、疾患の重症度としては適応であっても担当者の判断で使用していない場合は Profile 2 に分類されてしまう。）それ以外にも海外で発表された予後予測するスコアリングはいくつか存在するが、医療従事者の介入に大きく影響される項目が多く組み込まれていたり、項目が多岐に渡るため計算が煩雑であったりという欠点があった<sup>16-19</sup>。そこで今回私は、医師の主観が入りにくい比較的客観的なデータのみに基づく、補助人工心臓治療後の予後予測する簡便なスコアリングの構築を試み、既存のスコアリングとの比較を行った（研究1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築）。

生命予後、患者の Quality of life、手術の侵襲度、デバイス合併症の頻度など多くの面で植込型補助人工心臓は体外式を凌駕しており、現在はもはや植込型の時代と言える。我が国の現状では、この植込型を使用する際には心臓移植の適応であることが前提となる。臓器障害を合併した心臓移植術の予後は極めて不良であるため、心臓移植の適応取得のための重要な条件のひとつとして



末梢臓器障害を合併していないことがあげられている<sup>20</sup>。従って、補助人工心臓治療のタイミングを考えるうえで末梢臓器障害の有無は極めて重要である。しかしながら、重症心不全患者はしばしば重度の循環器不全による臓器障害、すなわち二次性肺高血圧症、肝機能障害、腎機能障害を合併している事を考えると、最も補助人工心臓や心臓移植術を必要とするはずの最重症患者がその恩恵を受けられないジレンマに陥ってしまう。

一方、補助人工心臓を植込む事で循環不全が改善し、「ある程度」までの心不全に起因する臓器障害であれば改善する<sup>21</sup>。私はこれまで、一酸化窒素やシルデナフィルを用いた急性血管反応試験を行う事で二次性肺高血圧症の可逆性を証明したり、経静脈的肝生検や大動脈バルーンポンピングを行って肝腎機能の可逆性を証明したりする事で移植登録を行い、植込型補助人工心臓治療までなんとかこぎつけた症例をいくつか経験した<sup>22,23</sup>。しかしながら、重症心不全患者に対して臓器障害の可逆性を確認するためだけにここまで侵襲的な検査を行うのは非常にリスクが高い。逆に、ここまでしなければ植込型補助人工心臓治療が行えず、救えるはずの命が救えない現実があるとも言える。そこで私は、臓器障害が改善しうる「閾値」を客観的に推測するスコアリングを構築する事で、このような侵襲的な検査を行う事なく臓器障害の可逆性を予測しようと試みた（研究2：末梢臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築）。

## 【研究方法】

### (研究 1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築)

#### 患者選択

2002年11月から2010年1月までに当院で補助人工心臓植込術を施行され1年以上フォローされた20歳以上の連続65人を対象とした。そのうち6人はデータが不十分であったり渡航移植えを行ったりしたため、合計59人

(EVAHEART 4人、Jarvik 2000 3人、DuraHeart 2人、HeartMate II 1人、NIPRO 49人)がエントリーされた。左室補助人工心臓植込み時、必要に応じて右室補助人工心臓も同時に植込まれた。全例で術前後に心臓移植登録が行われ、術前にインフォームドコンセントがなされた。本研究は東京大学倫理委員会によって事前に承認された[アプリケーションナンバー779(1)]。

#### 評価項目

術前の患者データや治療状況を収集した。血液データ、エコーデータは術前24時間以内のものを適用した。弁膜症は軽症 1、中等症 2、重症 3と分類した。血行動態検査は術前1週間以内のものを適用した。術前にメカニカルデバイスを使用した場合、使用前に施行したエコー、血行動態検査を採用した。「補

助人工心臓治療開始後 1 年以内の死亡」を本研究のエンドポイントに設定した。

## 過去に報告されたリスクスコアリング

### • **Columbia Score**<sup>19</sup>

HeartMate VE を BTT 目的で植込んだ患者に対するコホート研究に基づいて Rao らが構築したスコアリングであり、5 つの術前リスクスコアから成り立つ。人工呼吸管理 4 点、開心術後のショック 2 点、補助人工心臓治療の既往 2 点、中心静脈圧 16mmHg 以上 1 点、プロトロンビン時間 16 秒以上 1 点とする。

### • **Leitz-Miller (LM) Score**<sup>18</sup>

HeartMate XVE を Destination Therapy 目的に植込んだ患者に対するコホート研究に基づくデータから構築されたスコアリングであり、9 つの術前因子からなる。即ち、血小板数  $14.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下 7 点、血清アルブミン 3.3 g/dL 以下 5 点、PT-INR 1.1 以上 4 点、血管拡張薬の使用 4 点、平均肺動脈圧 25 mmHg 以下 3 点、血清 GOT 45 IU/L 以上 2 点、ヘマトクリット 34% 以下 2 点、血清尿素窒素 51 mg/dL 以上 2 点、静注強心薬の未使用 2 点とする。

### • **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score**<sup>17</sup>

集中治療室に滞在中の重症心不全患者に対する予後予測スコアとして当初 Knaus らによって開発されたが、後に Gracin らによって HeartMate VE を植込まれた患者に対する生命予後を予測する手段として適用された<sup>24</sup>。バイタルサイン、血清電解質、腎機能、血球数など 13 の術前因子からなる。

#### • Seattle Heart Failure Model (SHFM)<sup>16</sup>

もともと NYHA III B 度または IV 度の心不全患者において、年齢、バイタルサイン、服薬状況、血清電解質、血球数などから算出される予後推定のためのスコアリングである。静注強心薬やメカニカルデバイスの使用の有無を加える事で補助人工心臓患者にも適応拡大された。補助人工心臓治療後の予測生存率はウェブサイト (<http://depts.washington.edu/shfm>) を用いて算出される。

#### • Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

#### (INTERMACS)<sup>25</sup>

もっとも有名なスコアリングであり、stage D の心不全患者を臨床症状によって 7 段階に分類している (図 1)。本研究では、血行動態が破綻したため膜型人工肺を使用したり、大動脈バルーンポンピングに完全に依存したりしたケースを最重症の Profile 1 とした。計画的な補助人工心臓植込み術を行うために

循環動態を立て直す目的で大動脈バルーンポンピングを使用した場合は Profile 2 に分類した。

## 統計分析

連続データは unpaired t-test または Mann-Whitney test で比較された。カテゴリカルデータは chi-square test または Fisher's exact test で比較された。

Receiver-operating characteristic (ROC)解析を用いてカットオフ値を計算する事で、必要に応じて連続データをカテゴリカルデータに変換した。ロジスティック回帰分析による単変量・多変量解析は補助人工心臓治療後 1 年以内の死亡をエンドポイントとして、それぞれの術前パラメーターに対して適用された。単変量解析で有意( $p < 0.05$ )なパラメーターのみ多変量解析に持ち込んだ。ロジスティック解析のオッズ比を考慮して、それぞれのパラメーターに重み付けをして合計することで新たなリスクスコアの構築を試みた[Todai VAD Score (TVAD Score)]。ROC 解析を全てのスコアリングに適用する事で area under the curve (AUC)を導き、TVAD Score を既存のスコアリングと比較した。TVAD Score の点数別に低リスク群、中等度リスク群、高リスク群の 3 群に分けて Kaplan-Meier 解析を行い、3 つの曲線の差をログランク試験で比較した。統計的な有意性は両側検定で  $p < 0.05$  とした。ROC 解析は JMP9 で行い、それ以外の統計的解析は全て PASW

Stastics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を用いて行った。

## (研究 2 : 末梢臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築)

### 患者選択

2002年11月から2011年10月に当院で補助人工心臓治療を受けた20歳以上の連続77人を解析の対象とした。敗血症など多臓器不全以外で6カ月以内に死亡した症例または不十分なデータをもつ症例を除外し、最終的に69症例(植込型補助人工心臓18症例、体外式補助人工心臓51症例)をエントリーし、6カ月間追跡調査した。このうち、10人は多臓器不全で6カ月以内に死亡した。死因としての「多臓器不全」は、血清総ビリルビンまたはクレアチニン値が3.0mg/dLを超える多臓器障害による死亡と定義した。左室補助人工心臓植込み時、必要に応じて右室補助人工心臓も同時に植込まれた。インフォームドコンセントは全例で術前に取得された。この研究は、東京大学倫理委員会によって事前に承認された[アプリケーションナンバー779(1)]。

### 評価項目

術前データは研究1の時と同様に過不足なく収集した。術後の血液デー

タは血清総ビリルビンやクレアチニン値を含めて補助人工心臓植込みから1か月後、3か月後、6か月後のものを収集した。術後6か月以内に死亡した患者においては死亡直前のデータを適用した。死亡直前に多臓器不全のために持続的血液濾過透析治療が行われた場合は、導入直前の血液データを使用した。術後6か月時点または死亡直前で血清総ビリルビン1.5 mg/dL以上または血清クレアチニン1.5 mg/dL以上の場合を「末梢臓器障害の遷延」と定義した。術前に持続カテコラミン静注依存状態であった期間を術前末梢臓器障害の期間とみなした。

## 統計分析

連続データ、カテゴリカルデータは研究1と同様に扱った。ROC解析はJMP9で行い、それ以外の統計解析はPASW Statics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を用いて行った。術後遷延する末梢臓器障害を予測する術前因子を調べるために、ロジスティック回帰分析に基づく単変量・多変量解析を行った。単変量解析で $p < 0.05$ と有意であった因子のみ多変量解析に組み込んだ。単変量解析によるオッズ比を参考にして多変量解析で有意だった因子にそれぞれ重み付けを行い、それを合算する事で遷延する末梢臓器障害を予測するスコアリングの構築を試みた。ROC解析を行いそれぞれのスコアリングのカットオフ値を導出した。さらに、そのカットオフ値で患者を2群に分けたときの、血清総ビリルビン、

クレアチニンの時系列推移を repeated analysis of variance で比較した。統計的な有意性は両側検定で  $p < 0.05$  とした。



## 【結果】

### (研究 1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築)

#### 患者の背景データ (表 1)

当院で補助人工心臓治療を受けた 59 人を解析対象とした (体外式拍動流型 49 人、植込型連続流型 10 人)。14 人が 1 年以内に死亡した。多臓器不全で 8 人が死亡し、敗血症で 4 人が死亡、両者の原因で 2 人が死亡した。全例が NYHA IV 度であり、78.0%が非虚血性心疾患であった。単変量解析の結果、術前の膜型人工肺、大動脈バルーンポンピング、持続的血液濾過の使用と Profile 1 であることが 1 年死亡率に対して有意な予測因子だった (表 2)。

#### 術前採血データ

単変量解析において、高い血清総ビリルビン値、aPTT 値、低い血清総タンパク値、血清アルブミン値は 1 年死亡率を予測する有意な予測因子だった。ROC 解析を元にカテゴリカルデータで解析した場合、血清アルブミン<3.2 mg/dL(オッズ比 8.475)、血清総ビリルビン>4.8 mg/dL(オッズ比 7.300)、aPTT >56 秒(オッズ比 5.814)、血清総タンパク<6.0 g/dL(オッズ比 3.817)がそれぞれ有意な予測因子となった (表 3)。患者背景・血液データにおける多変量解析の結果、

血清アルブミン<3.2 mg/dL (p=0.032)と血清総ビリルビン>4.8 mg/dL (p=0.049)が独立した予後予測因子であった (表 4)。術前左室拡張末期径 <55 mm (オッズ比 5.917)と中心静脈圧 >11 mmHg (オッズ比 5.128)は単変量解析の結果、有意な予後予測因子であった (表 5)。

### ROC 解析による TVAD Score と既存スコアリングの比較

単変量・多変量解析の結果に基づいて、血清アルブミン<3.2 mg/dL、血清総ビリルビン>4.8 mg/dL、左室拡張末期径<55 mm、中心静脈圧>11 mmHg の 4 つの術前因子を TVAD Score に使用することとして、オッズ比を元にそれぞれ 8 点、7 点、6 点、5 点の重み付けを与え、その合計を TVAD Score の総合点数とした。既存スコアリングの点数も全ての患者で計算してそれぞれの AUC を ROC 解析によって比較すると、TVAD Score が最も鋭敏な予後予測スコアであることが証明された (図 2、表 6)。TVAD Score において、8 点の場合感度 0.939、18 点の場合特異度 0.978 であった。体外式補助人工心臓治療を受けた患者 49 人に限定したサブ解析においても、TVAD Score は高い予後予測能を持ち(AUC 0.905)、8 点の場合感度 0.923、18 点の場合特異度 0.972 であった。

### TVAD Score を用いた予後の層別化 (図 3)

TVAD Score を用いて低リスク群(0-8 点)、中等度リスク群(9-17 点)、高リスク群(18-26 点)に患者を分類したところ、有意に 1 年生存率を層別化することが可能であった (それぞれ 95%、54%、14%)。体外式だけで解析した場合でも、同様に有意に 3 群に分ける事が可能であった (いずれもログランク解析で  $p<0.01$ )。

## (研究 2 : 他臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築)

### 患者の背景データ (表 7)

2002 年から 2011 年までに補助人工心臓植込み術を受け、6 カ月以上治療を受けた 69 人の患者 (拍動流 51 人、連続流 18 人) を対象とした。この中には 6 カ月以内に多臓器不全で死亡した 10 症例 (14.5%) が含まれた。8 人(11.6%) が両心補助人工心臓植込み術を受け、このうち 4 人が術後 6 カ月以内に死亡した。

### 術前因子に対するロジスティック解析

術後遷延する高ビリルビン血症に対する単変量解析の結果を表 8 に示す。高齢・血清アルブミン低値・血清総ビリルビン高値が統計的に有意な術前予測

因子であった。同様に、術後遷延する高クレアチニン血症に対する単変量解析の結果、高齢・術前血清クレアチニン高値が有意な予測因子だった（表 9）。多変量解析の結果、高齢・術前の高ビリルビン血症が術後肝機能障害に対する独立した予測因子であり、高齢・術前高クレアチニン血症が術後腎機能障害に対する独立した予測因子であった（表 10）。

#### 補助人工心臓治療後の臓器障害の可逆性を予測する新たなスコアリングの構築

ロジスティック解析で有意な予測因子であった肝機能障害に対する年齢と術前高ビリルビン血症、腎機能障害に対する年齢と術前高クレアチニン血症を適用し、単変量解析で得られたオッズ比を参考にそれぞれの因子に重み付けをして合計する事で、2つのスコアリングを構築した。すなわち、ビリルビンスコア・クレアチニンスコアは、

ビリルビンスコア：

$$1.5 \times [0.1 \times \text{年齢(歳)}] + 1.1 \times [\text{術前血清総ビリルビン値(mg/dL)}]$$

クレアチニンスコア：

$$2.0 \times [0.1 \times \text{年齢(歳)}] + 3.6 \times [\text{術前血清クレアチニン値(mg/dL)}]$$

上記で計算される。ROC 解析を行うことで、ビリルビンスコアに対してカットオフ値 11.0 点（感度 0.833、特異度 0.847）、クレアチニンスコアに対してカット

オフ値 14.1 点（感度 0.917、特異度 0.772）が得られた（図 4）。AUC はそれぞれ 0.794 と 0.839 だった。年齢と術前血清ビリルビン値、年齢と術前血清クレアチニン値の全患者における関係を図 5 に示す。

### スコアリングによる術後血清総ビリルビン・クレアチニン値の推移の層別化

計算されたスコアリングを元に、術後 6 か月目まで生存した患者をカットオフ値で 2 群にわけ、術後の血清総ビリルビン・クレアチニン値の推移を比較した。

ビリルビンスコア 11.0 点以上の高リスク群は低リスク群と比較して、血清総ビリルビンは有意に高い値のまま推移した（repeated analysis of variance で  $p < 0.05$ ）。3 か月目と 6 か月目の血清総ビリルビンに有意差はなかった（ $1.40 \pm 0.69$  vs.  $1.32 \pm 0.51$ ,  $p = 0.784$ ）。

同様に、クレアチニンスコアが 14.1 以上の高リスク群は 14.1 未満の低リスク群と比較して術後血清クレアチニン値が高いまま推移した（repeated analysis of variance で  $p < 0.05$ ）。3 か月目と 6 か月目の血清クレアチニン値に有意差がなかった（ $1.11 \pm 0.49$  vs.  $1.23 \pm 0.41$ ,  $p = 0.684$ ）（図 6A）。

拍動流と連続流にわけて同様の解析を行うと、いずれのスコアリングもカットオフ値で患者を 2 群に分けた場合、術後の血清総ビリルビン・クレアチ

ニン値は有意に 2 群化された (図 6B, C)。

### ビリルビンスコア・クレアチニンスコアによる生命予後の層別化

ビリルビンスコアのカットオフ値で 2 群に分けた患者の Kaplan-Meier 解析の結果を図 7A に示す。多臓器不全による術後 6 カ月の死亡率は有意に層別化された (ログランク検定で  $p < 0.001$ )。同様に、クレアチニンスコアのカットオフ値で患者を 2 群に分けると、Kaplan-Meier 曲線は有意に 2 分化された (ログランク検定で  $p < 0.038$ ) (図 7B)。

2 つのリスクスコアを合わせて、患者を低リスク群 (ビリルビンスコアが 11.0 点未満)、中等度リスク群 (ビリルビンスコアが 11.0 点以上、かつクレアチニンスコアが 14.1 点未満)、高リスク群 (ビリルビンスコアが 11.0 点以上、かつクレアチニンスコアが 14.1 点以上) の 3 群に分けた場合、ログランク検定で生命予後を有意に層別化することができた (6 カ月生存率はそれぞれ、94.4%、77.8%、16.7%) (図 7C)。

## 【考察】

### (研究 1：補助人工心臓治療後の予後予測スコアリングの構築)

#### 1 年以内の死亡をエンドポイントと設定した根拠

一般的に、補助人工心臓植込み後急性期の死亡原因は敗血症と多臓器不全が大部分で、術前の患者状態に大きく依存する。そのため術前因子から術後予後の予測が可能となる。一方、術後遠隔期になるとデバイス関連の合併症、例えば脳血栓症やデバイス感染などによる死亡が増えるため、術前因子から死亡を予測するのが困難になる。

図 3 に示すように、術後 1 年以内であれば Profile 2 の患者で植込型と体外式といずれも生存率は 90% 以上と良好であり、デバイス間の違いはないと言える。一方、図 8 に補助人工心臓治療を受けて 1 年以上生存した患者の生存曲線を示すが、Profile 2 の患者に関して、植込型で治療した場合 3 年生存率が 100% であったのに対して体外式では 72.9% であり、デバイス選択の差が生じている。体外式では Profile 1 であっても Profile 2 であっても、生存率は 72.9% と 60.6% で有意差を認めない。このことから、術後 1 年以降の遠隔期になると術前因子の影響は小さく、むしろデバイス選択の影響が大きいと言える。

また、術後 1 年以上となると渡航移植症例や離脱症例など脱落例も多く

認めるため、今回は術後1年を観察期間とした。

## 過去のリスクスコアリング

補助人工心臓治療後の予後を予測するためのスコアリングは過去にくつか発表されており、Columbia Score、LM Score、APACHE II Score、SHFM、INTERMACS Profileなどが挙げられる。Aaronson さんも Heart Failure Risk Score を提唱しているが<sup>26</sup>、項目の一つである心肺機能検査を行うには当院の患者群はあまりに重症であるため、今回の解析には適用しなかった。

SHFM はもともと NYHA III B 度または IV 度の心不全患者に対するコホート研究の中から構築されたものであり、INTERMACS Profile 1 や 2 の最重症患者は含まれていない<sup>16</sup>。そのために、当院の患者には適さなかった可能性がある。Rao さんは Columbia Score で 5 点以上を周術期死亡の高リスク群とした<sup>19</sup>。しかしながら当院の患者群においては 1 年生存率の予測に必ずしも有用ではなく、5 点を境に 2 群に分けた場合も生存曲線に有意差を認めなかった（ログランクテストで  $p=0.102$ ）。Columbia Score で重要視されている過去の開心術の既往のある患者が少ない（8 人、13.6%）事など、選定項目が患者背景に適していないことが原因と考えられた。

Leitz さんは LM Score で 17 点以上の高リスク患者は 1 年生存率が有意に低



い事を提唱し<sup>18</sup>、APACHE II Score は、20 点以上の患者は有意に高い院内死亡率を示すとした<sup>17</sup>。当院の患者群においてもこれらのスコアで高リスク群に割付けられた患者は有意に予後が悪かった(ログランクテストで LM Score は  $p=0.006$ 、APACHE II Score は  $p=0.004$ )。しかしながら、いずれのスコアリングもヘモグロビン、血小板数、血清ナトリウム、カリウム、プロトロンビン時間など輸血・抗凝固薬の投与や電解質補正で容易に変化してしまう項目に重きを置いたものであった。

#### 術前因子の客観性について

我々が以前報告したように<sup>27</sup>、本研究においても INTERMACS Profile は 1 年死亡率を予測するのに有用ではあったが、特異度は 0.5 に過ぎなかった。さらに、この分類は医療従事者の主観に大きく依存する。医療従事者の判断や介入になるべく影響を受けない術前因子を用いたスコアリングであれば客観的であり普遍的であると言える。メカニカルデバイスの使用の有無はオッズ比が高かったものの、今回の私のスコアリングには採用しなかった。aPTT もヘパリンや抗凝固薬の投与で容易に影響を受けるため採用しなかった。もっとも、これらの因子は多変量解析で除外された。右室補助人工心臓治療を同時に受けた患者は他の研究結果と同様に有意に 1 年死亡率が高かった (オッズ比 7.752、

p=0.012)<sup>27-29</sup>。しかしながら、術前に右室補助人工心臓を植え込むかどうかは必ずしも判断できず、最終的な判断も医療従事者の判断に大きく依存するために今回のスコアリングには採用しなかった。未成年の症例は背景疾患やデータ解釈が成人とは大きく異なると考えたために除外した。

虚血性心疾患の有無は患者予後に有意な影響を与えなかった。左冠動脈主幹部急性閉塞などは循環動態の急激な悪化を伴い予後不良であるが、慢性の虚血性心筋症も同じ虚血性心疾患に含まれる。一方、非虚血性心疾患である拡張型心筋症は慢性の経過を辿る事が多いが、肥大型心筋症はしばしば急激な経過を辿り予後不良であり、劇症型心筋炎は急激な経過を辿り予後不良である。以上より、虚血・非虚血いずれにも軽症例、重症例が含まれるため、生命予後に有意差が生じなかったと推測される。

術前持続カテコラミン投与期間については、ある一定レベル以上の心不全の罹患期間の指標とも考えられるが、死亡群でこの期間が有意に短かった。心不全の罹患期間が短い方が、急激に増悪して循環動態が破綻したために補助人工心臓治療に至った重症例が多く含まれるためと考えられた。

## 術前血清アルブミンと総ビリルビン

多変量解析の結果、術前の低アルブミン血症と高ビリルビン血症は補助

人工心臓植込み後 1 年死亡率に対するそれぞれ独立した危険因子だった。つまり、TVAD Score はうっ血・循環不全に起因する肝機能障害を示す代表的な 2 つの血液データを含むことになる。過去のいくつかの研究もまた、末梢臓器障害を示すいくつかの指標を補助人工心臓治療後の予後予測因子としている<sup>18,27,30</sup>。実際、多臓器不全は本研究において術後死亡原因の大多数を占めていた(10 人、71.4%)。

また、低アルブミン血症は低栄養状態を反映する。Holdy らは、低栄養状態は術後感染のリスクを上昇させ、術後の身体能力の改善を妨げ、結果として生命予後に大きな悪影響を与えるとしている<sup>31</sup>。本研究の死亡原因としてももう一つ重要なものとして敗血症が挙げられるが(6 人、42.9%)、術後遷延する低栄養も易感染性を助長するため影響が大きいと考えられる。

### 術前左室拡張末期径

術前の左室径が小さい患者は 1 年生存率が有意に低かった。Topilsky らは、術前左室拡張末期径が 63mm 以下の場合、補助人工心臓治療後に有意に死亡率が上昇すると報告した<sup>32</sup>。左室径がもともと小さい場合、補助人工心臓植込み後、心尖部からの脱血によって左室がコラプスしやすいため脱血管に左室壁が吸着され、致命的な心室性不整脈を引き起こしやすいことや、右室が相対的に

拡大し、リモデリングをきたす事で遅発性右心不全を起しやすいた事が原因として考えられる<sup>33,34</sup>。

本研究で 55mm 以下の左室径をもつ患者の基礎疾患に着目した場合、純粹な特発性拡張型心筋症は一例も認められなかった。劇症型心筋炎や左冠動脈主幹部閉塞などで心源性ショックを来たした症例では、左室がリモデリングによって拡大する十分な時間がない。拘束型心筋症や肥大型心筋症の場合も、補助人工心臓治療が必要なほど十分病態が進行していても左室径は小さいままの事が多い。従って、術前に左室内腔が小さい病態は補助人工心臓治療の良好な適応ではない疾患群を示唆している可能性がある。逆に左室径が小さい患者で基礎疾患が明かでない場合、特発性拡張型心筋症以外の疾患も念頭に置いて基礎疾患を検索すべきである。

### 術前中心静脈圧

術前に中心静脈圧が高値であることも補助人工心臓治療後 1 年以内の死亡に有意に寄与していた。術前の高い中心静脈圧は術後右心不全に対する予測因子の一つであり<sup>35</sup>、術後右心不全は週術期死亡率を有意に上昇させる<sup>36,37</sup>。本研究でも、右心臓不全を合併したために両心補助を行った 8 人のうち 5 人は術後 1 年以内に多臓器不全または敗血症で死亡した。両心不全による高度の循環

不全はしばしば両心補助を行っても改善せず、結果として多臓器不全による死亡に繋がる。遷延する右心不全はうっ血肝や免疫不全状態を引き起こし、しいては致命的な敗血症にも繋がる。

## リスクの層別化

本研究における INTERMACS Profile 1 の患者の 1 年生存率は 63% であり、これは INTERMACS が近年発表したデータと酷似している<sup>38</sup>。INTERMACS Profile 1 の患者がメカニカルサポートなしでは 1 週間と生存できない事を考えれば、補助人工心臓治療下のこのような厳しい成績すら許容され得る。しかしながら、TVAD Score での高リスク群、つまり 18 点以上を獲得するような患者群の 1 年生存率は 14% とあまりに低く、このような患者群に対する補助人工心臓治療の適応は再考を要すると考える。

## TVAD Score の有用性

私が考案した TVAD Score は既存のスコアリングと比較していくつかの点で優れている。まず、ROC 解析において TVAD Score は補助人工心臓治療後 1 年生存率に関して最も高い AUC を示した。第二に、TVAD Score は補助人工心臓治療後の予後を有意に層別化できた。特に、INTERMACS Profile 1 にほぼ相当

する患者群をさらに2群に層別化できた点は特筆すべき点である。通常、膜型人工肺が装着された場合 INTERMACS Profile 1 に分類されるが、TVAD Score ではその中でも比較的予後が期待できる中等度リスク群と、補助人工心臓治療を行っても予後が期待できない高リスク群とに区別される。予後が期待できない高リスク群であった場合は補助人工心臓治療以外の治療方法も十分検討すべきであるし、補助人工心臓治療を選択する場合もその予後が非常に不良であることを事前に十分に説明する必要がある。第三に、一般的に術前の心不全評価に必須とされるスワングアンツカテーテルを用いた血行動態検査という侵襲的な検査が不要な点が挙げられる。中心静脈圧は心不全管理中に挿入されている中心静脈カテーテルから測定可能である。最後に、TVAD Score は客観的で、医療従事者の判断や介入を受けにくい4つの単純なパラメーターから構成されており、公平性が担保されている。例えば INTERMACS の場合、膜型人工肺が装着された場合 INTERMACS Profile 1 に分類されるが、より軽症であって血行動態の破綻を防ぐために予防的に装着された場合や、最重症ですでに血行動態は破綻しているものの救命目的に装着された場合など幅広い病態が同じ Profile の中に含まれてしまう。

## 本研究の限界

1. 本研究は単施設で施行された後ろ向き研究であり、患者数も限定されている。また、本施設の患者データから導き出されたスコアリングを同じ患者データに当てはめて妥当性を検討している点に本研究の限界がある。しかしながら、当院データを分割して片方を妥当性の検討に用いるには患者総数が小さすぎるため、これを行わなかった。次の段階として、他施設の患者データに当てはめてスコアリングの妥当性を検討すべきである。
2. 本研究では患者背景・血液データのみから多変量解析を構築する事が可能であったが、患者数が限定されていたため術前因子全体を用いた多変量解析を行うには至らなかった。
3. アルブミン製剤の補充により血清アルブミンが変動する可能性があるが、一般的には影響は軽微と考えられる。本研究では多変量解析で独立した危険因子との結果が出たこともあり、本スコアリングに採用した。術前にアルブミン製剤を大量に補充するような症例であれば、TVAD Score は適用できない可能性がある。
4. 我が国において連続流型補助人工心臓は2011年4月から使用可能となったため、本研究では10例しかエントリーする事ができなかった。今後、連続流型補助人工心臓を植え込んだ患者にも本スコアリングが有用であるか前向きに確かめる必要がある。

5. 本研究では左室の大きさを測定するのに経胸壁心臓超音波を用いた左室拡張末期径を使用した。より客観的で正確な指標として、MRI やシンチグラフィを用いた拡張末期左室容量が考えられる。しかしながら、本研究が対象とした重症心不全患者にはこれらの検査は侵襲が大きく困難が予想される。ベッドサイドでも施行可能な経胸壁心臓超音波を用いている点はむしろ本スコアリングの算出を簡便化させている。

#### (研究 2 : 末梢臓器障害の可逆性の推定スコアリングの構築)

補助人工心臓治療後に遷延する臓器障害を予測するための術前因子に対するロジスティック解析を行い、年齢とそれぞれ血清総ビリルビン値、クレアチニン値から計算される新しいスコアリングを構築した。カットオフ値で患者を 2 群に分けた場合、それぞれのスコアリングは術後遷延する臓器障害の程度を有意に層別化した。さらに 2 つのスコアリングを組み合わせる事で、多臓器障害による術後 6 か月の死亡率を有意に層別化した。

#### 術後の臓器障害遷延の評価時期の選定

本研究では、末梢臓器障害の改善を術後 6 か月目で評価した。過去の報



告によるとたとえ改善が不十分であったとしても、血清総ビリルビン値、クレアチニン値はおよそ術後6か月で固定するとされる<sup>21,39,40</sup>。本研究においても図6に示すように、血清総ビリルビン、クレアチニン値は術後3か月目と6か月目は横ばいで統計的にも有意差を認めなかった。多臓器不全で死亡した患者群もエントリーしたが、これは不可逆的に遷延する末梢臓器障害の究極形とも言え、実際彼らは全例で術後総ビリルビン1.5mg/dLまたは血清クレアチニン1.5mg/dL以上の臓器障害を持っていた。これより長い観察期間を設定すると、離脱症例や渡航移植症例が出てきたり、デバイス関連の合併症が増えてきたりするため術前因子のみでの予測が困難になると予測された。また、未成年は背景疾患やデータ解釈が成人と大きく異なると考えたために除外した。

### 術後臓器障害のカットオフ値

移植後の死亡率上昇のカットオフ値として、肝機能障害に関しては血清総ビリルビン1.5 mg/dLという報告がある<sup>41</sup>。腎機能障害に関しても、移植後死亡率は血清クレアチニン値が1.5 mg/dL以上で上昇するとの報告がある<sup>42</sup>。これらを加味して、血清総ビリルビン、クレアチニンが1.5 mg/dL以上をもって術後臓器障害の遷延と定義した。ISHLTはガイドラインで糸球体濾過量(eGFR) <40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の場合移植後の予後が不良であるため、心臓移植の相対的禁忌と

している<sup>43</sup>。eGFRは年齢と血清クレアチニン値から計算される点で本研究におけるクレアチニンスコアと似ている。しかしながら、eGFRに対してROC解析を行った場合のAUCは0.707であったため、私のクレアチニンスコアの方が有用と判断した。同じeGFR値であっても若年者はより臓器障害の可逆性が温存されており、逆に高齢者は不可逆的であった。eGFRには年齢が考慮されているが、腎機能の可逆性を論じる場合は年齢の要素をさらに強く加味すべきであると考えられる。

両スコアをまとめて一つのスコアリングを構築することも検討したが、実臨床ではしばしば肝機能障害・腎機能障害がそれぞれ別に問題になるケースに遭遇するため、2つのスコアリングを分けて構築した。

### 機種の違いが術後の臓器障害に与える影響

補助人工心臓の機種の違いが末梢臓器に与える影響に関しては古くから盛んに議論されており、連続流型は拍動流型と比較して末梢臓器に悪影響を与えるという懸念がある一方、連続流型であっても拍動流型と同等に末梢臓器障害を改善させたとする報告も多い<sup>44</sup>。本研究におけるデバイスごとのサブアナリシスの結果からは、末梢臓器に対する影響は両デバイス間で有意差を認めなかった。連続流型によって十分な拍出量が担保される限りは、拍動性が減少し

ても末梢臓器には大きな悪影響を与えないのかもしれない。

### **虚血性心疾患の有無が術後の臓器障害に与える影響**

慢性の虚血性心疾患であればしばしば冠動脈のみならず末梢臓器への還流動脈の動脈硬化による虚血も同時に進行するため、臓器障害の可逆性にも悪影響を与える懸念がある。しかしながら、虚血性心疾患には急性発症した症例も含まれていたり、逆に非虚血性心疾患でも慢性の臓器低還流から不可逆的な臓器障害をきたしていたりすることもあり、最終的には虚血性心疾患の有無は臓器障害の不可逆性に有意な影響を与えない結果であった。

### **臓器障害の期間が術後の臓器障害に与える影響**

臓器障害の程度だけでなく、臓器障害の期間も可逆性に影響を及ぼすのではないかと予測された。臓器障害の期間を正確に示す指標は存在しないが、今回は持続静注カテコラミン依存状態の期間をもって代用した。期間が短い方がむしろ術後遷延性の臓器障害が多かった。カテコラミン投与期間が短い方が逆に臓器障害の程度が大きく重症例が多いため、臓器障害の期間のみからでは必ずしも術後の臓器障害の可逆性は予測できないと考えた。

## 右心不全と術後末梢臓器障害の遷延

術前の右心不全の存在は補助人工心臓治療後の死亡率を有意に上昇させる<sup>36,45</sup>。本研究においても両心補助を受けた8症例のうち4例は多臓器不全によって術後6か月以内に死亡している。重度の両心不全による循環不全とうっ血は多臓器不全を引き起こし、これは機械的両心補助を行ってもしばしば改善しない。実際、両心補助を受けた患者のうち4例で肝機能障害が遷延し、3例で腎機能障害が遷延した。

## 年齢が術後臓器障害に及ぼす影響

今回私は、年齢が術後遷延する末梢臓器障害に対するもう一つの独立因子であることを示した。高齢者は若年者と比較して急性腎機能障害からの改善に乏しい<sup>46</sup>。劇症肝炎からの改善に関しても、若年者の方が有利である<sup>47</sup>。従って一般的に、高齢者では末梢臓器障害からの改善が困難であると言える。図5をみても、基準値と比較して決して高くない術前血清総ビリルビン、クレアチニン値であっても、高齢者においては術後末梢臓器障害が遷延しやすい事がわかる。高齢者に対してBTTを検討する場合は、より早い段階で補助人工心臓治療を決断しなければならない。

## Bridge to Candidacy (BTC)を考える上での本スコアリングの有用性

近年欧米諸国では、高齢であったり不可逆的な末梢臓器障害のために心臓移植が不適と判断された患者に対して恒久的に補助人工心臓治療を行う Destination Therapy が行われている<sup>48</sup>。私のスコアリングも末梢臓器障害を反映する血清総ビリルビン、クレアチニン値と年齢とから構成されている事を考えても、まさしくこれらの因子は補助人工心臓治療の適応を判断するのに適した項目と言える。BTC は合併する臓器障害などのために移植登録を行う前に補助人工心臓治療を先行させる治療戦略であり、今後移植登録のリストに加える症例かどうかの判断に基づいて”likely”、”moderately”、”unlikely”に分類される。INTERMACS によれば現在欧米では、BTC は補助人工心臓治療におけるもっともメジャーな治療戦略の一つとされている<sup>15</sup>。BTC として補助人工心臓が植え込まれた患者の一部は末梢臓器障害などが改善しきらずに結局移植登録が行われないこともある。そのような場合、Destination Therapy がセーフティーネットの役割を果たす。我が国においては Destination Therapy はいまだ承認されていないために、術後の臓器障害の回復の見込みが”unlikely”である症例に対して連続流型補助人工心臓を植え込むことを躊躇するのは当然である。そこで、私のスコアリングを用いることで、末梢臓器障害の改善の見込みが”likely”なのか”unlikely”なのか術前の段階で判断が可能となる。BTC 戦略において”likely”な

患者であれば、補助人工心臓治療によって臓器障害の回復が高い確率で期待できるために移植後の予後も良好であろうと推測できる。

### 予後の観点から考える本スコアリングの有用性

術前の末梢臓器障害と年齢は補助人工心臓治療後の死亡率と密接な関係がある<sup>27,45,49</sup>。多臓器不全で死亡した10症例のうち、7人はビリルビンスコアが11.0点以上であり、5人はクレアチニンスコアが14.1点以上であった。術後の血清総ビリルビン値が1.5 mg/dL以上であった12人のうち、術後6か月以上生存したのは2人だけであった。術後の血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上であった12人のうち、4人のみが術後6か月以上生存した。これらのことから、本スコアリングは術後の臓器障害のみならず予後の予測にも有用であると考えられる。

さらに、両スコアリングを合算する事で術後の生存率を3群に層別化する事ができ、この3群はそれぞれのBTC戦略に割り当てて考える事が可能だった。低リスク群は心臓移植に対して”likely”であり、臓器障害があっても可逆的であり移植治療を目指して良い集団と言える。中等度リスク群は心臓移植に対して”moderately likely”であり、補助人工心臓治療によってある程度の生命予後は担保されうるものの臓器障害が遷延する可能性があり、現在の我が国の状況で

あれば移植治療を目指すべきか十分な検討が必要な群と言える。高リスク群は心臓移植に対して”unlikely”であり、移植治療を目指すべきでないだけでなく、たとえ補助人工心臓治療を行ったとしても生命予後すら保証できない群であると言える。

### 本研究の限界

1. 本研究は単施設で後ろ向きに施行された研究であり、患者数も制限されている。また、自施設のデータから導出されたスコアリングの妥当性を同じく自施設データで検討している点に本研究の限界がある。今回のスコアリングを前向きに当てはめた研究が期待される。
2. 術前の臓器障害の期間を正確に同定するのは困難であるため、カテコラミンの静注されていた期間をもって代用した。
3. 連続流型補助人工心臓治療は我が国においては2011年4月に保険償還されたため、本研究においても18例しかエントリーされなかった。今後さらに連続流型の症例を増やして解析を行う必要がある。

(さらにより良い患者選定に向けて)

## 左心不全に合併する肺高血圧症への対応

今回は末梢臓器障害として肝機能障害・腎機能障害に着目したが、肺高血圧症も重症左心不全に合併する重要な末梢臓器障害である。肺高血圧症を合併する患者は心臓移植後も予後不良であり、血管抵抗が5単位以上の症例は心臓移植が禁忌とされている。補助人工心臓治療によって多くの肺高血圧症は改善すると言われているが、当院でも肺高血圧症が十分に改善しない症例を経験している。一般に重症左心不全に起因する肺高血圧症に対して肺高血圧症治療薬の盲目的な使用は肺血流の増加から前負荷増大をきたし、肺水腫を引き起こす懸念があり相対的な禁忌であるが、私は、血行動態評価を行いつつ一酸化窒素やシルデナフィルを用いた急性肺血管反応試験を行う事で肺高血圧症の可逆性を証明して、補助人工心臓治療に持ちこむプロトコルを提唱している<sup>22</sup>。これらの指標を用いることで、術前の末梢臓器障害が補助人工心臓治療によって改善しうるかどうか、確信をもって治療に臨む事ができると考える。

## 補助人工心臓治療によるリバースリモデリング

本来は救命目的で使用され始めた補助人工心臓も、現在は心臓移植への橋渡しとして使用される事が多いが、一部の症例は補助人工心臓治療による左室減圧によって疲弊した心筋が回復し、リバースリモデリングが生じる事で補



助人工心臓から離脱できる事が明かになってきた。私は、術前に十分な $\beta$ 遮断薬投与ができなかった症例はリバースリモデリングが期待できる可能性があるため、リバースリモデリングの観点からはより有効と考えられる拍動流型を考慮してもよいと報告した<sup>50</sup>。今回は主に生命予後の観点から患者選択を論じたが、補助人工心臓からの離脱の可能性に関しても術前に考慮してデバイス選択を行う必要がある。

#### 補助人工心臓治療中の晩発性右心不全

補助人工心臓治療後比較的早期の致死性合併症として敗血症や多臓器不全があり、これらをいかに術前に予測するかについて今回は論じた。しかしながら私は、連続流型の補助人工心臓植込み後慢性期に生じる進行性の右心不全の存在を近年報告した<sup>33</sup>。術前に小さな左室径をもつ場合、補助人工心臓による左室からの脱血によって心室中隔が左側に引き寄せられる事で右室のリモデリングが進行しやすく、これは回転数や利尿剤の調整を行っても必ずしもうまくコントロールできない事を報告した<sup>34</sup>。術前に小さな左室径をもつ場合にどういった戦略を立てればよいのかは今後の課題であるが、少なくとも安易に補助人工心臓治療を行うのは得策でないと言える。

## 【結論】

補助人工心臓治療後の生命予後や末梢臓器障害の可逆性を術前に予測できるスコアリングを開発した。前向き研究によって本スコアリングの妥当性を検証したい。

## 【謝辞】

本研究全般ならびに論文作成にあたって御指導頂きました、循環器内科教授小室一成先生、重症心不全治療開発講座教授絹川弘一郎先生に深く感謝申し上げます。

## 【参考文献】

1. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* May 21 2003;41(10):1797-1804.
2. Mebazaa A, Gheorghide M, Pina IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F, Rhodes A, Plaisance P, Roland E, Nieminen M, Komajda M, Parkhomenko A, Masip J, Zannad F, Filippatos G. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med.* Jan 2008;36(1 Suppl):S129-139.
3. Imamura T, Shiga T, Kinugawa K, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Nagai R. Successful conversion to everolimus after cytomegalovirus infection in a heart transplant recipient. *Int Heart J.* 2012;53(3):199-201.
4. Ishida J, Kinugawa K, Shiga T, Imamura T, Hatano M, Maki H, Inaba T, Yao A, Hirata Y, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. Rapidly progressive cardiac allograft vasculopathy in early onset regressed with everolimus treatment in an adult cardiac recipient. *Int Heart J.* 2012;53(6):388-390.

5. Imamura T, Kinugawa K, Mohri D, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Isayama H, Yao A, Hirata Y, Koike K, Nagai R. A case of pancreatic cancer after heart transplantation. *Int Heart J.* 2012;53(3):205-207.
6. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. An elevated ratio of early to late diastolic filling velocity recovers after heart transplantation in a time-dependent manner. *J Cardiol.* Oct 2012;60(4):295-300.
7. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kagami Y, Endo M, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Kyo S, Komuro I. Everolimus-incorporated immunosuppressant strategy improves renal dysfunction while maintaining low rejection rates after heart transplantation in Japanese patients. *Int Heart J.* 2013;54(4):222-227.
8. Kinugawa K. How to treat stage D heart failure? - When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps? *Circ J.* Aug 25 2011;75(9):2038-2045.
9. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P,

- Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. Nov 15 2001;345(20):1435-1443.
10. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Shiga T, Hatano M, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. Successful conversion from thiazide to tolvaptan in a patient with stage d heart failure and chronic kidney disease before heart transplantation. *Int Heart J*. 2013;54(1):48-50.
  11. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Shiga T, Hatano M, Yao A, Kyo S, Komuro I. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J*. 2013;77(5):1208-1213.
  12. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Kyo S, Nagai R. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients--association between non-responders and chronic kidney disease. *Circ J*. 2013;77(2):397-404.
  13. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Shiga T, Hatano M, Hosoya Y, Takahashi M, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. A case with recovery of response to tolvaptan associated with remission of acute

- kidney injury and increased urine osmolality. *Int Heart J.* 2013;54(2):115-118.
14. Kinugawa K, Imamura T, Komuro I. Experience of a vasopressin receptor antagonist, tolvaptan, under the unique indication in Japanese heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 2013;94(4):449-451.
  15. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant.* Feb 2013;32(2):141-156.
  16. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* Mar 21 2006;113(11):1424-1433.
  17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* Oct 1985;13(10):818-829.
  18. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* Jul 31 2007;116(5):497-505.

19. Rao V, Oz MC, Flannery MA, Catanese KA, Argenziano M, Naka Y. Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 2003;125(4):855-862.
20. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* May 15 2001;71(9):1189-1204.
21. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, Klodell CT, Jr., Boyle AJ, John R, Chen L, Massey HT, Farrar DJ, Conte JV. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation.* Dec 8 2009;120(23):2352-2357.
22. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Kato N, Minatsuki S, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Kimura M, Kinoshita O, Shiga T, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. Acute pulmonary vasoreactivity test with sildenafil or nitric monoxide before left ventricular assist device implantation. *J Artif Organs.* Apr 5 2013.
23. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Akahane M, Nishimura T, Kyo S, Ono M, Nagai R. How to demonstrate the reversibility of end-organ function before implantation of left



- ventricular assist device in INTERMACS profile 2 patients? *J Artif Organs*. Dec 2012;15(4):395-398.
24. Gracin N, Johnson MR, Spokas D, Allen J, Bartlett L, Piccione W, Parrillo JE, Costanzo MR, Calvin JE. The use of APACHE II scores to select candidates for left ventricular assist device placement. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. J Heart Lung Transplant*. Oct 1998;17(10):1017-1023.
25. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ulisney K, Young JB. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*. Oct 2008;27(10):1065-1072.
26. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. Jun 17 1997;95(12):2660-2667.
27. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. *Circ J*. Dec 24 2010;75(1):121-128.

28. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T, Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Fifteen-year experience with Toyobo paracorporeal left ventricular assist system. *J Artif Organs*. 2009;12(1):27-34.
29. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Kuratani T, Sawa Y. Risk factor analysis of long-term support with left ventricular assist system. *Circ J*. Apr 2010;74(4):715-722.
30. Miller LW, Lietz K. Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant*. Jul 2006;25(7):756-764.
31. Holdy K, Dembitsky W, Eaton LL, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, Pagani F. Nutrition assessment and management of left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant*. Oct 2005;24(10):1690-1696.
32. Topilsky Y, Oh JK, Shah DK, Boilson BA, Schirger JA, Kushwaha SS, Pereira NL, Park SJ. Echocardiographic predictors of adverse outcomes after continuous left ventricular assist device implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. Mar 2011;4(3):211-222.
33. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. A case of late-onset right

- ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *J Artif Organs*. Jan 17 2012.
34. Imamura T, Kinugawa K, Kato N, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Hatano M, Kyo S, Ono M. Late-Onset Right Ventricular Failure in Patients With Preoperative Small Left Ventricle After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. *Circ J*. Jan 16 2014.
35. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. Jan 2006;25(1):1-6.
36. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg*. Mar 2002;73(3):745-750.
37. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May

2010;139(5):1316-1324.

38. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. Feb 2012;31(2):117-126.
39. Singh M, Shullo M, Kormos RL, Lockard K, Zomak R, Simon MA, Bermudez C, Bhama J, McNamara D, Toyoda Y, Teuteberg JJ. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg*. May 2011;91(5):1348-1354.
40. Khot UN, Mishra M, Yamani MH, Smedira NG, Paganini E, Yeager M, Buda T, McCarthy PM, Young JB, Starling RC. Severe renal dysfunction complicating cardiogenic shock is not a contraindication to mechanical support as a bridge to cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. Feb 5 2003;41(3):381-385.
41. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, Khawaja T, Farr M, Takayama H, Naka Y, Mancini DM, Schulze PC. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: Application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant*. Mar 26 2012.
42. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The Registry of the International Society for

- Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. Oct 2011;30(10):1078-1094.
43. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2006;25(9):1024-1042.
44. Letsou GV, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado R, Shah N, Robertson K, Radovancevic B, Frazier OH. Continuous axial-flow left ventricular assist device (Jarvik 2000) maintains kidney and liver perfusion for up to 6 months. *Ann Thorac Surg*. Oct 2003;76(4):1167-1170.
45. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Novel Risk Scoring System With Preoperative Objective Parameters Gives a Good Prediction of 1-Year Mortality in Patients With a Left Ventricular Assist Device. *Circ J*. May 23 2012.
46. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and

meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* Aug 2008;52(2):262-271.

47. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* Sep 20 2005;112(12):e154-235.
48. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* Dec 3 2009;361(23):2241-2251.
49. Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y,

Fukushima S, Saito T, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Predictor of Early Mortality for Severe Heart Failure Patients With Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ J*. Apr 7 2012.

- 50.** Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Muraoka H, Inaba T, Maki H, Kagami Y, Endo M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Preoperative beta-blocker treatment is a key for deciding left ventricular assist device implantation strategy as a bridge to recovery. *J Artif Organs*. Dec 15 2013.

| <b>ABBREVIATION</b> | <b>SPELL</b>   |
|---------------------|--|
| BTT                 | Bridge to Transplantation  |
| INTERMACS           | Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support |
| VAD                 | ventricular assist device  |
| LM                  | Leitz-Millar   |
| APACHE              | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation                     |
| SHFM                | Seattle Heart Failure Model  |
| eGFR                | estimated glomerular filtration ratio                              |
| NYHA                | New York Heart Association   |
| LDH                 | lactate dehydrogenase  |
| AST                 | asparatate aminotransferase  |
| ALT                 | alanine aminotransferase   |
| $\gamma$ -GTP       | $\gamma$ -glutamyltransferase                                      |
| aPTT                | activated partial thromboplastin time                              |
| BNP                 | B-type natriuretic peptide   |
| PT                  | prothrombin time   |



# INTERMACS Profiles

|   | ニッケネーム                        | VADまでの時間                         |
|---|-------------------------------|----------------------------------|
| 1 | Critical cardiogenic shock    | Crash and burn<br>hours          |
| 2 | Progressive decline           | Sliding fast<br>days             |
| 3 | Stable but inotrope dependent | Dependent stability<br>few weeks |
| 4 | Resting symptoms              | Frequent flyer<br>months         |
| 5 | Exertion intolerant           | House-bound                      |
| 6 | Exertion limited              | Walking wounded                  |
| 7 | Advanced NYHA III             | ? (REVIVE-IT)                    |

## AHA/ACC

Stage A    Stage B    Stage C    Stage D

NYHA    I    II    III    IV

INTERMACS    7    6    5    4    3    2    1

Status    2    1

Kinugawa K. *Circ J.* 2011; 75, 2038-45.を改変

図1 INTERMACSをはじめとする心不全の病期分類

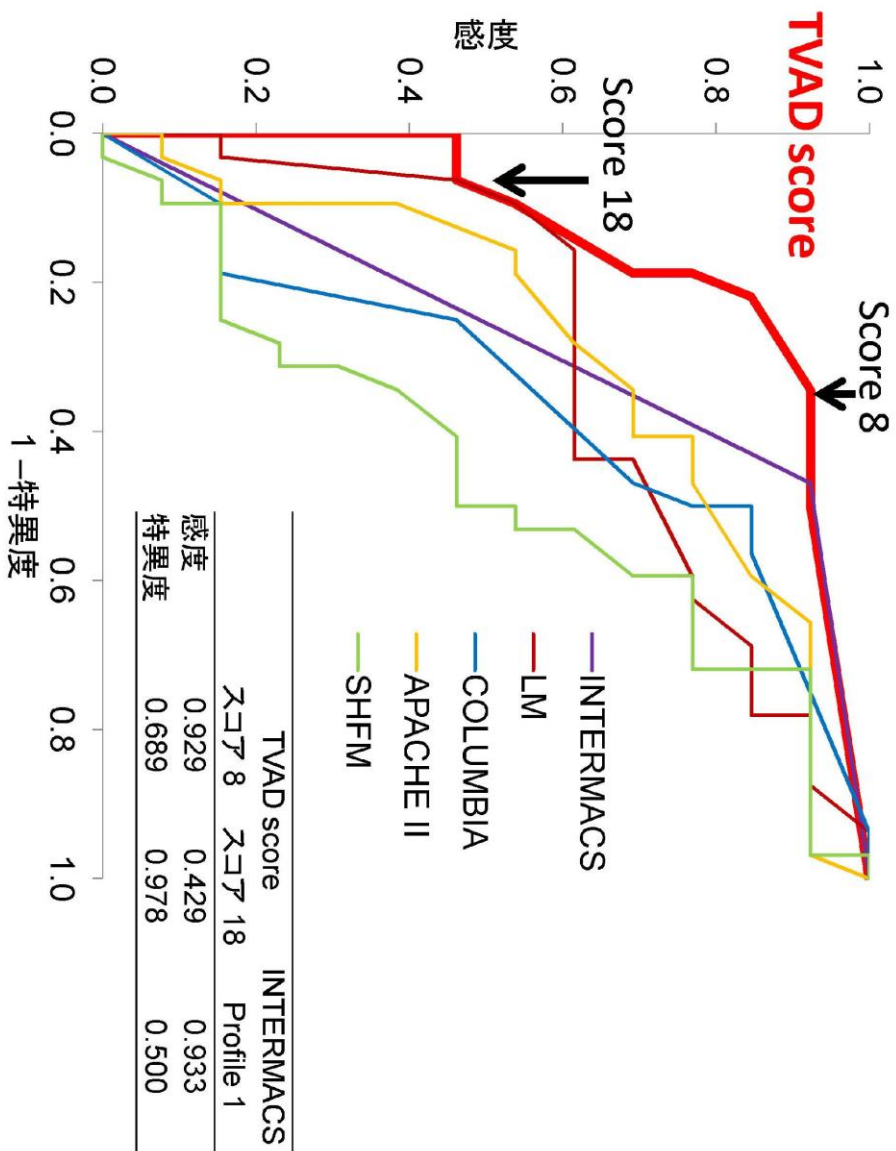


図2 各スコアリングのROC曲線の比較

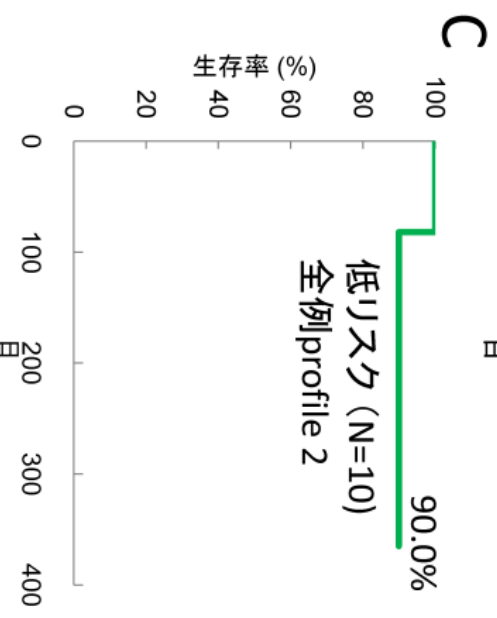
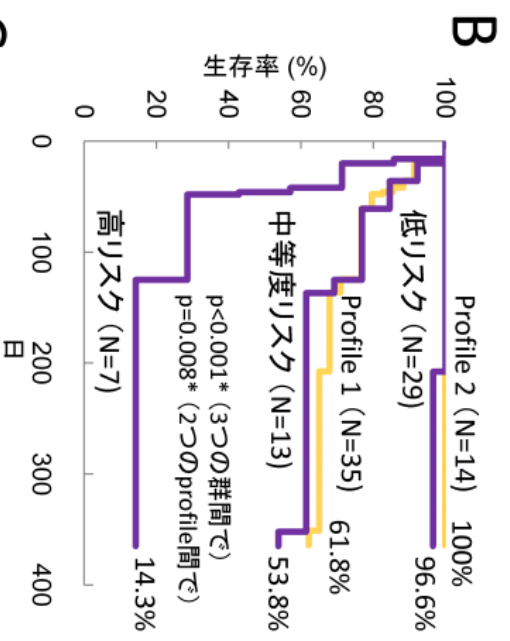
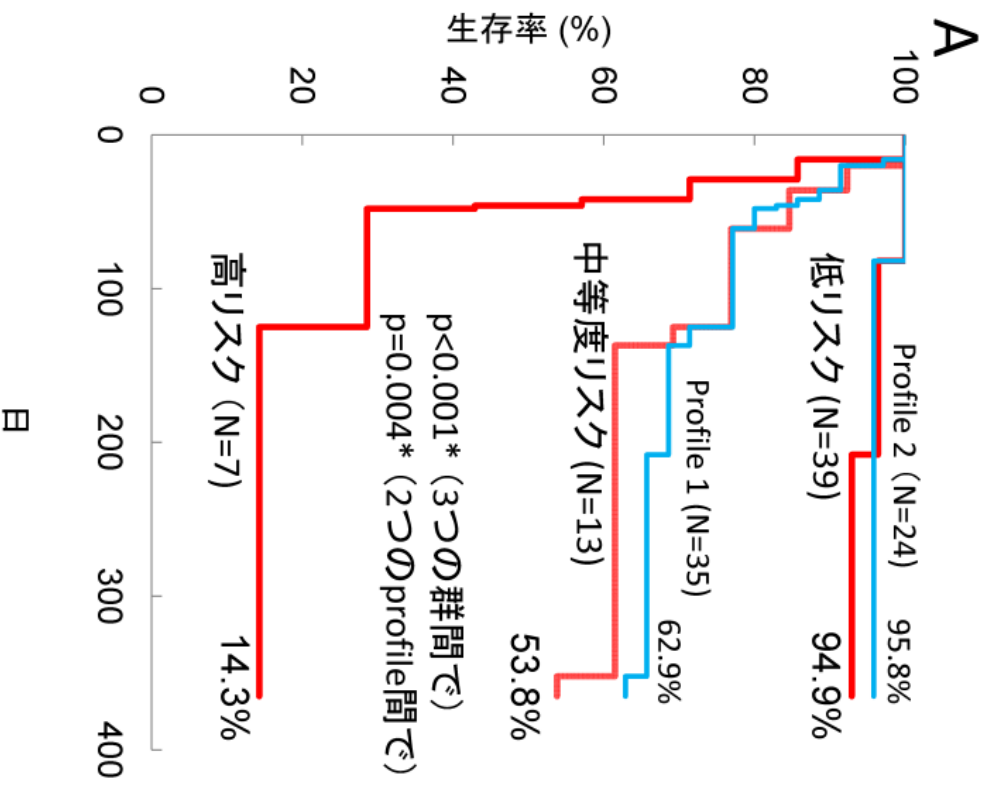


図3 全患者 (N=59, A)、体外式補助人工心臓治療を受けた患者 (N=49, B)、植込型補助人工心臓治療を受けた患者 (N=10, C)におけるTVADスコアとINTERMACS ProfileによるKaplan-Meier生存曲線の層別化

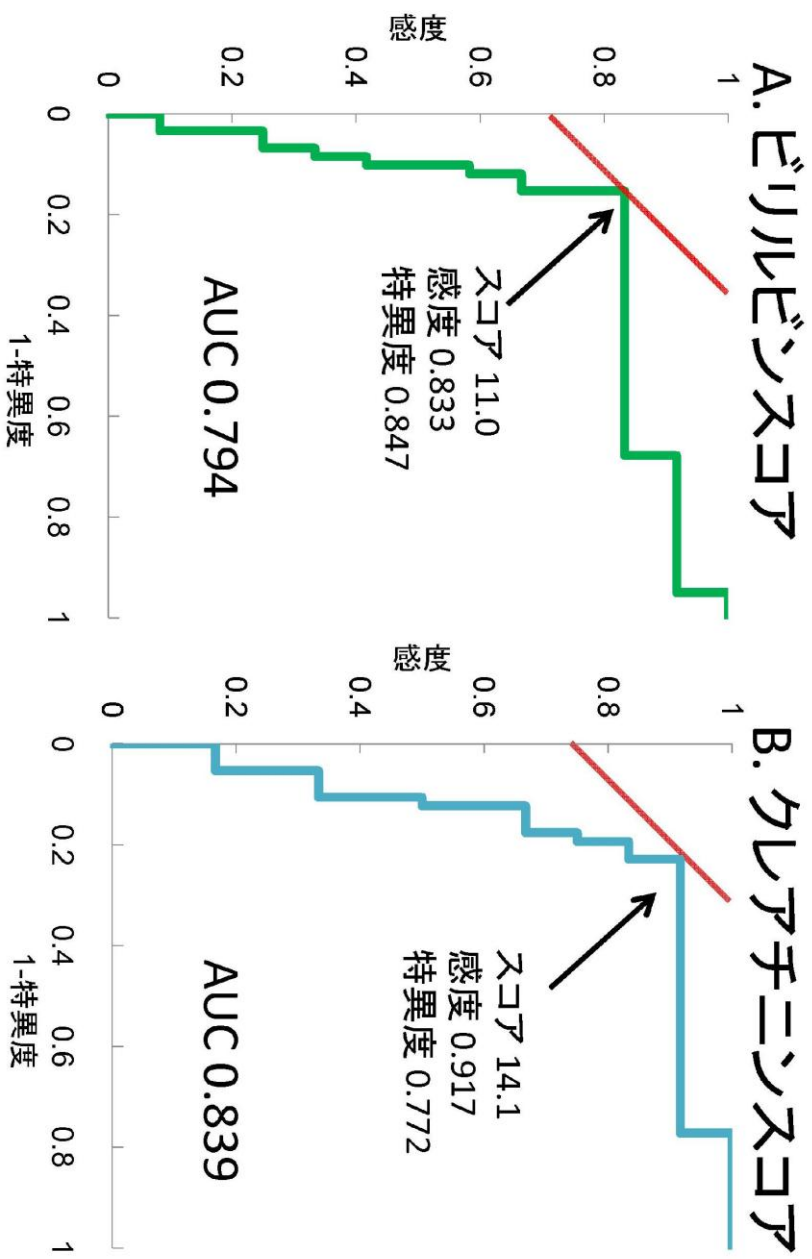
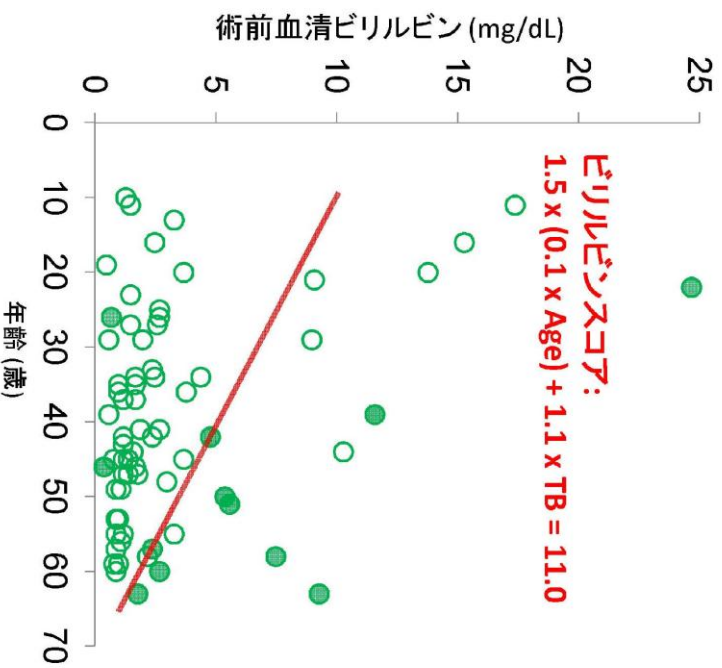


図4 EriRin score (A) と Klerachin score (B) の ROC 曲線

## A. 総ビリルビン



## B. クレアチニン

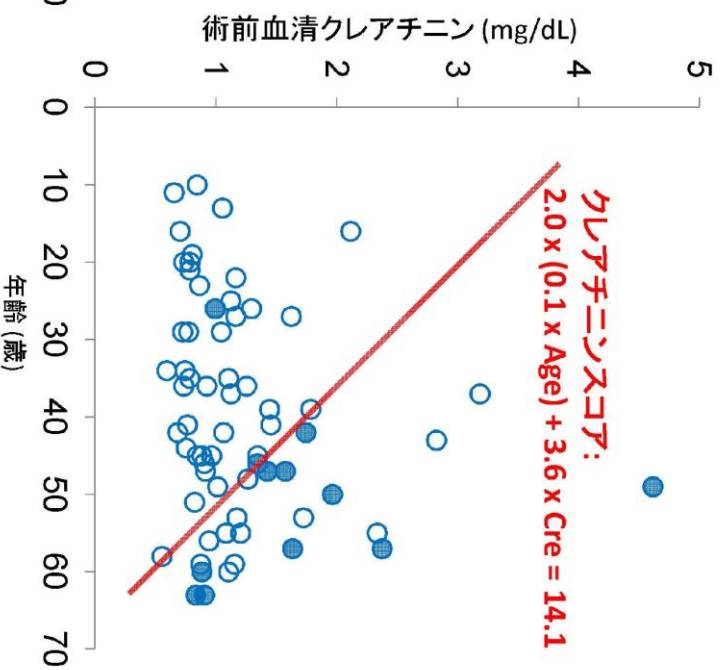
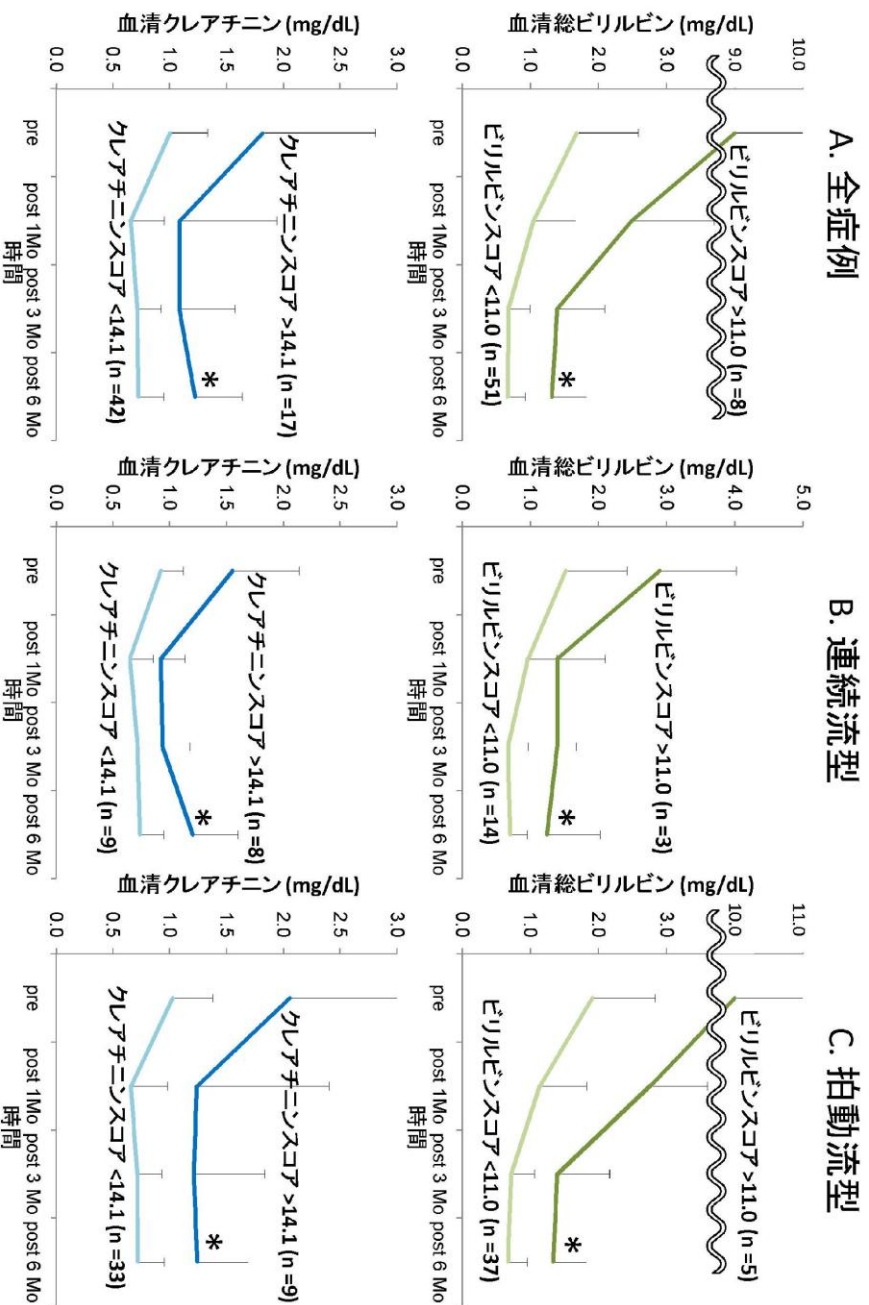


図5 年齢と術前血清ビリルビン(A)、年齢と術前血清クレアチニン(B)の関係  
色塗りの丸は術後遷延性の末梢臓器障害を呈した症例  
赤い線はそれぞれのスコアで算出されたカットオフライン



\* $p < 0.05$  (対応のないt検定で低リスク群と比較)

図6 全症例(A)、連続流型補助人工心臓症例(B)、拍動流型補助人工心臓症例(C)における術前術後の血清ビリルビン、クレアチニンの時系列推移

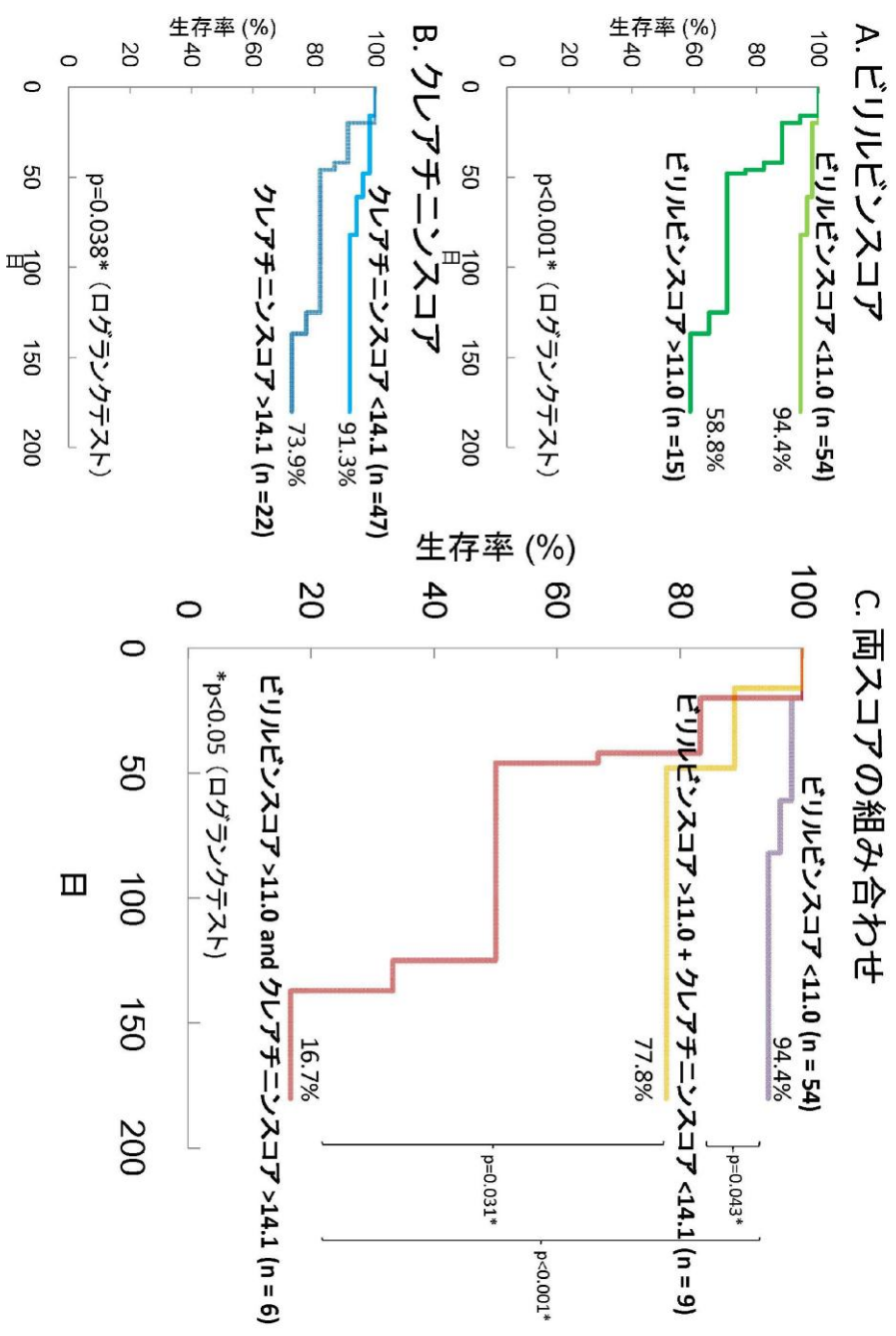


図7 ビリルビンスコア(A)、クレアチニンスコア(B)、両スコアの組み合わせ(C)による生存率の層別化

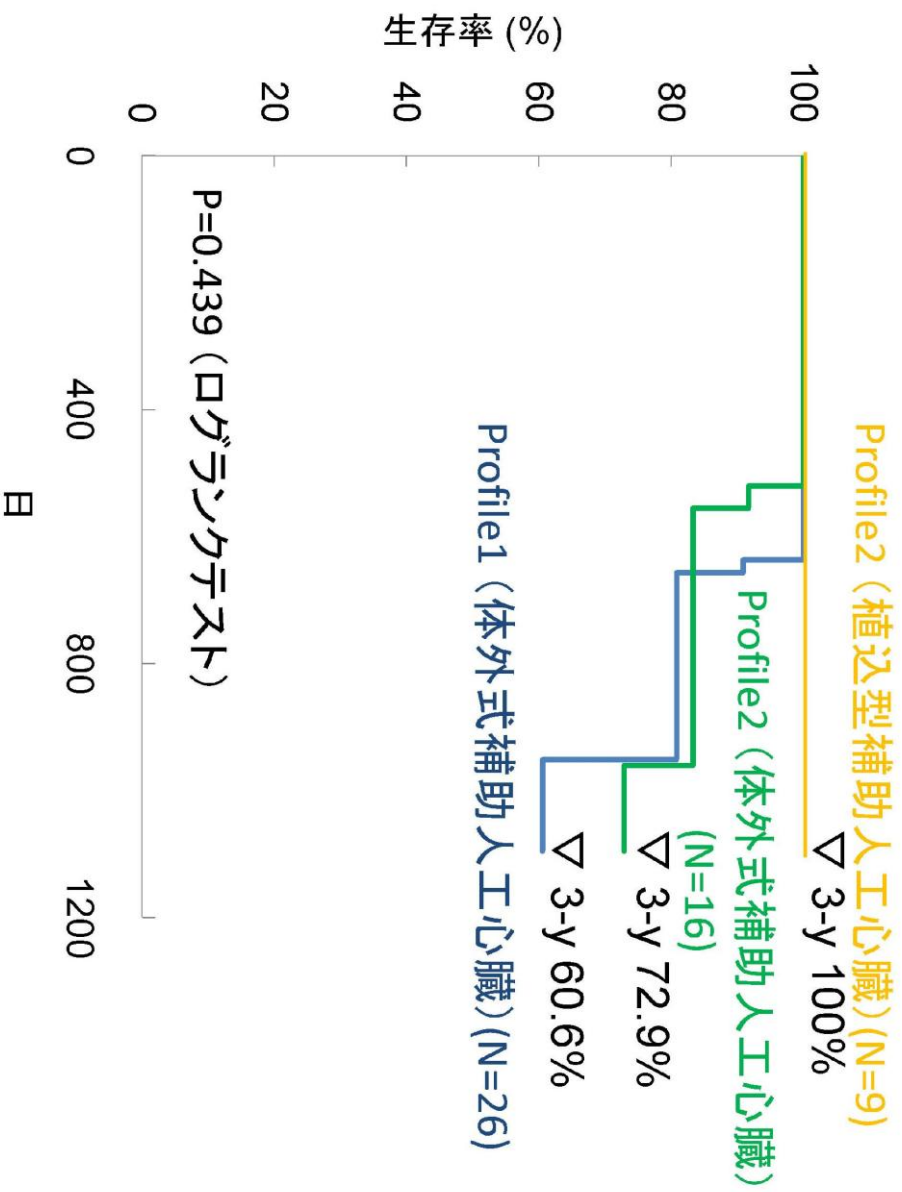


図8 当院で補助人工心臓治療を受け、1年以上生存した患者のprofile、デバイスで分けた生存曲線



表 1. 患者の術前背景データ

|                      | 全体<br>(n = 59) | 死亡<br>(n = 14) | 生存<br>(n = 45) | P 値    |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 年齢, 歳                | 40 ± 14.2      | 44.9 ± 14.9    | 38.9 ± 13.9    | 0.166  |
| 男性, n (%)            | 44 (74.6)      | 11 (78.6)      | 33 (73.3)      | 0.496  |
| 身長, cm               | 165.1 ± 9.5    | 167.2 ± 7.9    | 164.5 ± 9.9    | 0.400  |
| 体重, kg               | 54.4 ± 13.8    | 58.8 ± 14.2    | 53.0 ± 13.6    | 0.209  |
| 体表面積, m <sup>2</sup> | 1.61 ± 0.23    | 1.63 ± 0.22    | 1.60 ± 0.24    | 0.697  |
| 虚血性心疾患, n (%)        | 13 (22.0)      | 3 (21.4)       | 10 (22.2)      | 0.633  |
| 開心術の既往, n (%)        | 8 (13.6)       | 2 (14.3)       | 6 (13.3)       | 0.616  |
| 膜型人工肺, n (%)         | 15 (25.4)      | 7 (50.0)       | 8 (17.8)       | 0.025* |
| 膜型人工肺期間, 日           | 0.79 (0-4)     | 1.79 (0-4)     | 0.44 (0-3)     | 0.001* |
| 人工呼吸, n (%)          | 34 (57.6)      | 11 (78.6)      | 23 (51.1)      | 0.074  |
| 人工呼吸期間, 日            | 1.60 (0-7)     | 2.50 (0-6)     | 1.47 (0-7)     | 0.032* |
| 大動脈バルーンポンピング, n (%)  | 31 (52.5)      | 11 (78.6)      | 20 (44.4)      | 0.300  |
| 大動脈バルーンポンピング期間, 日    | 1.92 (0-14)    | 3.50 (0-14)    | 1.53 (0-7)     | 0.022* |
| 持続血液濾過, n (%)        | 11 (18.6)      | 6 (42.9)       | 5 (11.1)       | 0.017* |
| 持続血液濾過期間, 日          | 0.56 (0-7)     | 1.29 (0-7)     | 0.24 (0-3)     | 0.007* |
| 持続カテコラミン投与期間, 日      | 42.0 (2-226)   | 13.0 (4-70)    | 49.5 (2-226)   | 0.001* |
| INTERMACS Profile    |                |                |                |        |
| Profile 1, n (%)     | 35 (59.3%)     | 13 (92.9%)     | 22 (48.9%)     | 0.030* |
| Profile 2, n (%)     | 24 (40.7%)     | 1 (7.1%)       | 23 (51.1%)     | -      |

\*p<0.05 (対応のない t 検定)

表 2. 患者の術前背景データと単変量解析

|                            | 死亡<br>(n = 14) | 生存<br>(n = 45) | P 値    | オッズ比   | 95%<br>信頼区間 |
|----------------------------|----------------|----------------|--------|--------|-------------|
| 年齢, 歳                      | 44.9 ± 14.9    | 38.9 ± 13.9    | 0.168  | 0.968  | 0.923-1.014 |
| 男性, n (%)                  | 11 (78.6)      | 33 (73.3)      | 0.695  | 0.751  | 0.178-3.157 |
| 身長, cm                     | 167.2 ± 7.9    | 164.5 ± 9.9    | 0.394  | 0.969  | 0.900-1.042 |
| 体重, kg                     | 58.8 ± 14.2    | 53.0 ± 13.6    | 0.208  | 0.968  | 0.921-1.018 |
| 体表面積, m <sup>2</sup>       | 1.63 ± 0.22    | 1.60 ± 0.24    | 0.692  | 0.587  | 0.421-8.129 |
| 虚血性心疾患, n (%)              | 3 (21.4)       | 10 (22.2)      | 0.950  | 1.048  | 0.244-4.499 |
| 開心術の既往, n (%)              | 2 (14.3)       | 6 (13.3)       | 0.928  | 0.923  | 0.164-5.187 |
| 膜型人工肺, n (%)               | 7 (50.0)       | 8 (17.8)       | 0.023* | 4.505  | 1.235-16.39 |
| 人工呼吸, n (%)                | 11 (78.6)      | 23 (51.1)      | 0.092  | 3.344  | 0.819-13.70 |
| 大動脈バルーンポンピング, n (%)        | 11 (78.6)      | 20 (44.4)      | 0.039* | 4.405  | 1.076-17.86 |
| 持続血液濾過, n (%)              | 6 (42.9)       | 5 (11.1)       | 0.014* | 5.848  | 1.429-23.81 |
| INTERMACS Profile 1, n (%) | 13 (92.9%)     | 22 (48.9%)     | 0.016* | 13.513 | 1.637-111.1 |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)

表 3. 術前採血データと単変量解析

|                                 | 死亡<br>(n = 14) | 生存<br>(n = 45) | P 値    | オッズ比  | 95%<br>信頼区間  |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------|-------|--------------|
| 血清ナトリウム, mEq/L                  | 133.9 ± 4.8    | 132.4 ± 7.4    | 0.461  | 0.967 | 0.883-1.058  |
| 血清カリウム, mEq/L                   | 4.4 ± 0.5      | 4.3 ± 0.6      | 0.690  | 0.797 | 0.262-2.425  |
| 血清尿素窒素, mg/dL                   | 27.6 ± 15.8    | 26.5 ± 14.1    | 0.819  | 0.995 | 0.952-1.040  |
| 血清クレアチニン, mg/dL                 | 1.11 ± 0.50    | 1.26 ± 0.76    | 0.499  | 1.446 | 0.496-4.216  |
| 血清総蛋白, g/dL                     | 5.5 ± 1.0      | 6.1 ± 0.8      | 0.039* | 2.197 | 1.042-4.633  |
| 血清総蛋白 (<6.0 g/dL), n (%)        | 10 (71.4)      | 18 (40.0)      | 0.045* | 3.817 | 1.031-14.08  |
| 血清アルブミン, g/dL                   | 2.9 ± 0.5      | 3.4 ± 0.6      | 0.013* | 4.644 | 1.387-15.549 |
| 血清アルブミン (<3.2 g/dL), n (%)      | 11 (78.6)      | 13 (28.9)      | 0.003* | 8.475 | 2.020-35.714 |
| 血清 LDH, IU/L                    | 857.9 ± 768.4  | 513.3 ± 424.7  | 0.063  | 0.999 | 0.998-1.000  |
| 血清 AST, IU/L                    | 174.4 ± 242.1  | 147.2 ± 353.6  | 0.708  | 1.000 | 0.997-1.002  |
| 血清 ALT, IU/L                    | 147.4 ± 254.6  | 186.7 ± 353.6  | 0.698  | 1.000 | 0.998-1.002  |
| 血清 γ-GTP, IU/L                  | 135.1 ± 154.1  | 97.5 ± 89.0    | 0.290  | 0.997 | 0.992-1.002  |
| 血清クレアチニンキナーゼ, IU/L              | 395.4 ± 658.7  | 323.0 ± 760.8  | 0.783  | 1.000 | 0.999-1.001  |
| 血清尿酸, mg/dL                     | 5.0 ± 3.4      | 5.7 ± 2.8      | 0.441  | 1.092 | 0.873-1.367  |
| 血清総コレステロール, mg/dL               | 181.5 ± 33.7   | 153.5 ± 45.1   | 0.119  | 0.984 | 0.965-1.004  |
| 血清総ビリルビン, mg/dL                 | 6.2 ± 6.9      | 2.4 ± 2.7      | 0.021* | 0.828 | 0.705-0.972  |
| 血清総ビリルビン (>4.8 mg/dL), n (%)    | 6 (42.9)       | 4 (9.0)        | 0.008* | 7.300 | 1.672-32.258 |
| aPTT, 秒                         | 81.9 ± 52.1    | 49.8 ± 33.8    | 0.026* | 0.983 | 0.963-0.998  |
| aPTT (>56 秒), n (%)             | 9 (64.3)       | 9 (20.0)       | 0.009* | 5.814 | 1.543-21.739 |
| 白血球数, ×10 <sup>3</sup> /μL      | 9.5 ± 3.0      | 9.5 ± 4.6      | 0.950  | 1.000 | 1.000-1.000  |
| 血色素量, g/dL                      | 10.3 ± 1.0     | 10.9 ± 1.8     | 0.252  | 1.287 | 0.835-1.983  |
| 血小板数, ×10 <sup>4</sup> /μL      | 13.2 ± 10.5    | 15.5 ± 9.1     | 0.420  | 1.029 | 0.960-1.103  |
| C-反応性蛋白, mg/dL                  | 9.3 ± 9.9      | 7.1 ± 8.0      | 0.385  | 0.971 | 0.908-1.038  |
| 血漿 BNP, log <sub>10</sub> pg/mL | 2.89 ± 0.47    | 2.94 ± 0.40    | 0.723  | 1.300 | 0.304-5.557  |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)

表 4. 患者背景と血液データにおける多変量解析

|                       | P 値    | オッズ比  | 95%信頼区間     |
|-----------------------|--------|-------|-------------|
| 血清アルブミン (<3.2 g/dL)   | 0.032* | 17.54 | 1.279-250.0 |
| 血清総ビリルビン (>4.8 mg/dL) | 0.049* | 13.51 | 1.007-166.7 |
| 血清総蛋白 (<6.0 g/dL)     | 0.357  | 2.875 | 0.303-27.26 |
| aPTT (>56 秒)          | 0.165  | 4.505 | 0.537-38.46 |
| 膜型人工肺                 | 0.696  | 1.513 | 0.190-12.05 |
| 大動脈バルーンポンピング          | 0.759  | 1.403 | 0.161-12.20 |
| 持続的血液濾過透析             | 0.942  | 1.106 | 0.073-16.67 |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)

表 5. 術前経胸壁心臓超音波検査・血行動態検査と単変量解析

|                           | 死亡<br>(n = 14) | 生存<br>(n = 45) | P 値    | オッズ<br>比 | 95%<br>信頼区間  |
|---------------------------|----------------|----------------|--------|----------|--------------|
| <b>心臓超音波検査</b>            |                |                |        |          |              |
| 左室拡張末期径, mm               | 60.7 ± 16.0    | 68.2 ± 11.5    | 0.075  | 1.048    | 0.995-1.104  |
| 左室拡張末期径 (<55 mm), n (%)   | 4 (28.6)       | 3 (6.7)        | 0.036* | 5.917    | 1.124-31.250 |
| 左室収縮期径, mm                | 55.3 ± 16.4    | 62.2 ± 12.3    | 0.123  | 1.039    | 0.990-1.092  |
| 大動脈弁逆流, 重症度               | 0.46 ± 0.52    | 0.32 ± 0.47    | 0.346  | 0.538    | 0.149-1.951  |
| 僧帽弁逆流, 重症度                | 1.92 ± 1.12    | 2.19 ± 1.04    | 0.423  | 1.270    | 0.708-2.279  |
| 三尖弁逆流, 重症度                | 2.15 ± 0.80    | 1.85 ± 0.84    | 0.253  | 0.628    | 0.283-1.395  |
| 左室収縮率, %                  | 26.0 ± 18.4    | 18.4 ± 10.5    | 0.092  | 0.961    | 0.918-1.006  |
| <b>血行動態検査</b>             |                |                |        |          |              |
| 中心静脈圧, mmHg               | 14.7 ± 7.2     | 10.0 ± 5.9     | 0.044* | 0.891    | 0.795-0.997  |
| 中心静脈圧 (>11 mmHg), n (%)   | 8 (57.1)       | 13 (28.9)      | 0.031* | 5.128    | 1.160-22.727 |
| 平均肺動脈圧, mmHg              | 33.9 ± 10.1    | 31.5 ± 9.2     | 0.459  | 0.972    | 0.902-1.047  |
| 収縮期肺動脈圧, mmHg             | 45.3 ± 13.6    | 41.5 ± 10.6    | 0.345  | 0.97     | 0.910-1.034  |
| 拡張期肺動脈圧, mmHg             | 22.5 ± 6.7     | 23.4 ± 8.4     | 0.763  | 1.014    | 0.926-1.110  |
| 肺動脈桔楔入圧, mmHg             | 24.0 ± 6.5     | 22.8 ± 8.6     | 0.744  | 0.982    | 0.880-1.095  |
| 心係数, L/min/m <sup>2</sup> | 2.10 ± 0.58    | 2.12 ± 0.51    | 0.949  | 1.046    | 0.264-4.147  |
| 収縮期血圧, mmHg               | 100.0 ± 25.7   | 88.4 ± 14.1    | 0.066  | 0.966    | 0.932-1.002  |
| 拡張期血圧, mmHg               | 59.9 ± 16.8    | 55.9 ± 10.9    | 0.320  | 0.977    | 0.932-1.023  |
| 平均血圧, mmHg                | 73.1 ± 17.5    | 66.7 ± 11.3    | 0.142  | 0.967    | 0.924-1.011  |
| 心拍数, beats per minute     | 102.3 ± 20.8   | 100.4 ± 20.9   | 0.768  | 0.996    | 0.966-1.026  |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)

表 6. 各スコアリングの AUC とその比較

|            | AUC (95%信頼区間)          | P 値     |
|------------|------------------------|---------|
| TVAD Score | 0.8690 (0.6943-0.9509) | -       |
| INTERMACS  | 0.7428 (0.6122-0.8408) | 0.0153* |
| APACHE II  | 0.7344 (0.5333-0.8700) | 0.0249* |
| LM         | 0.7055 (0.4937-0.8548) | 0.0356* |
| Columbia   | 0.6707 (0.4929-0.8101) | 0.0018* |
| SHFM       | 0.5541 (0.3756-0.7197) | 0.0003* |

\*p<0.05 (TVAD Score と比較)

表 7. 患者背景

|                            | 全体 (n = 69)  |
|----------------------------|--------------|
| 年齢, 歳                      | 39.2 ± 14.2  |
| 男性, n (%)                  | 53 (76.8)    |
| 身長, cm                     | 165.5 ± 9.7  |
| 体重, kg                     | 53.6 ± 12.6  |
| 虚血性心疾患, n (%)              | 13 (18.8)    |
| 連続流型補助人工心臓, n (%)          | 18 (26.1)    |
| 拍動流型補助人工心臓, n (%)          | 51 (73.9)    |
| 膜型人工肺, n (%)               | 16 (23.2)    |
| 膜型人工肺期間, 日                 | 0.8 (0-8)    |
| 人工呼吸, n (%)                | 36 (52.2)    |
| 人工呼吸期間, 日                  | 1.6 (0-8)    |
| 大動脈バルーンポンピング, n (%)        | 35 (50.7)    |
| 大動脈バルーンポンピング期間, 日          | 2.1 (0-14)   |
| 持続的血液濾過透析, n (%)           | 11 (15.9)    |
| 持続的血液濾過透析期間, 日             | 0.6 (0-8)    |
| 持続カテコラミン投与期間, 日            | 58.9 (2-240) |
| INTERMACS Profile 1, n (%) | 36 (52.2)    |
| INTERMACS Profile 2, n (%) | 29 (42.0)    |
| INTERMACS Profile 3, n (%) | 3 (4.35)     |
| INTERMACS Profile 4, n (%) | 1 (1.45)     |

表 8. 術前患者背景・血液データの術後高ビリルビン血症に対する単変量解析

|                                 | 術後 TB >1.5<br>mg/dL<br>(n = 12) | 術後 TB ≤1.5<br>mg/dL<br>(n = 57) | P 値    | オッズ<br>比 | 95%<br>信頼区間 |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|----------|-------------|
| <b>患者背景</b>                     |                                 |                                 |        |          |             |
| 年齢, 歳                           | 48.0 ± 13.6                     | 37.3 ± 13.7                     | 0.024* | 1.068    | 1.009-1.130 |
| 年齢 × 0.1, 歳/10                  | 4.80 ± 1.36                     | 3.73 ± 1.37                     | 0.024* | 1.499    | 1.094-3.314 |
| 男性, n (%)                       | 10 (83.3)                       | 45 (76.3)                       | 0.870  | 0.886    | 0.209-3.763 |
| 虚血性心疾患, n (%)                   | 3 (25.0)                        | 10 (17.5)                       | 0.666  | 1.380    | 0.320-5.944 |
| 連続流型補助人工心臓, n (%)               | 2 (16.7)                        | 16 (27.1)                       | 0.418  | 1.932    | 0.387-9.982 |
| 膜型人工肺, n (%)                    | 5 (41.7)                        | 13 (22.0)                       | 0.365  | 1.875    | 0.482-7.296 |
| 人工呼吸, n (%)                     | 10 (83.3)                       | 28 (47.5)                       | 0.093  | 3.333    | 0.817-13.60 |
| 大動脈バルーンポンピング, n (%)             | 8 (66.7)                        | 30 (50.8)                       | 0.563  | 1.450    | 0.411-5.110 |
| 持続的血液濾過透析, n (%)                | 4 (33.3)                        | 8 (13.6)                        | 0.083  | 3.571    | 0.848-15.04 |
| INTERMACS Profile 1, n (%)      | 10 (83.3)                       | 29 (49.2)                       | 0.116  | 0.344    | 0.089-1.342 |
| 持続カテコラミン投与期間, 日                 | 21.6 (4-70)                     | 65.8 (2-240)                    | 0.062  | 0.978    | 0.943-1.014 |
| <b>術前血液データ</b>                  |                                 |                                 |        |          |             |
| 血小板数, ×10 <sup>4</sup> /μL      | 12.4 ± 9.6                      | 16.5 ± 8.9                      | 0.232  | 0.912    | 0.849-1.008 |
| 血清尿素窒素, mg/dL                   | 26.4 ± 13.1                     | 26.2 ± 13.8                     | 0.642  | 1.032    | 0.961-1.087 |
| 血清クレアチニン, mg/dL                 | 1.21 ± 0.57                     | 1.22 ± 0.69                     | 0.992  | 1.00     | 0.394-2.578 |
| eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 61.7 ± 24.6                     | 65.8 ± 28.7                     | 0.629  | 0.994    | 0.972-1.017 |
| 血清アルブミン, g/dL                   | 3.0 ± 0.6                       | 3.4 ± 0.6                       | 0.032* | 0.296    | 0.097-0.903 |
| 血清 AST, IU/L                    | 196.8 ± 273.5                   | 127.8 ± 211.7                   | 0.718  | 1.002    | 0.998-1.005 |
| 血清 ALT, IU/L                    | 225.8 ± 378.6                   | 148.6 ± 288.6                   | 0.404  | 1.002    | 0.998-1.004 |
| 血清総ビリルビン, mg/dL                 | 6.34 ± 6.76                     | 2.72 ± 3.47                     | 0.026* | 1.056    | 1.007-1.283 |
| aPTT, 秒                         | 62.0 ± 42.7                     | 53.9 ± 36.0                     | 0.654  | 1.006    | 0.985-1.023 |
| 血漿 BNP, Log <sub>10</sub> pg/mL | 2.90 ± 0.41                     | 2.93 ± 0.40                     | 0.821  | 0.832    | 0.169-4.104 |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)



表 9. 術前患者背景・血液データの術後高クレアチニン血症に対する単変量解析

|                                 | 術後 Cre >1.5<br>mg/dL<br>(n = 12) | 術後 Cre ≤1.5<br>mg/dL<br>(n = 57) | P 値    | オッズ<br>比 | 95%<br>信頼区間 |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|----------|-------------|
| <b>患者背景</b>                     |                                  |                                  |        |          |             |
| 年齢, 歳                           | 50.5 ± 10.4                      | 36.8 ± 13.8                      | 0.006* | 1.100    | 1.028-1.177 |
| 年齢 × 0.1, 歳/10                  | 5.05 ± 1.04                      | 3.68 ± 1.38                      | 0.006* | 2.042    | 1.027-4.461 |
| 男性, n (%)                       | 11 (91.7)                        | 42 (73.7)                        | 0.208  | 3.929    | 0.467-33.07 |
| 虚血性心疾患, n (%)                   | 4 (33.3)                         | 9 (15.8)                         | 0.168  | 2.667    | 0.661-10.77 |
| 連続流型補助人工心臓, n (%)               | 3 (25.0)                         | 15 (26.3)                        | 0.925  | 1.071    | 0.256-4.493 |
| 膜型人工肺, n (%)                    | 5 (41.7)                         | 11 (19.3)                        | 0.105  | 2.987    | 0.796-11.21 |
| 人工呼吸, n (%)                     | 8 (66.7)                         | 28 (49.1)                        | 0.275  | 2.071    | 0.560-7.660 |
| 大動脈バルーンポンピング, n (%)             | 7 (58.3)                         | 28 (49.1)                        | 0.563  | 1.450    | 0.411-5.110 |
| 持続的血液濾過透析, n (%)                | 3 (25.0)                         | 8 (14.0)                         | 0.353  | 2.042    | 0.453-9.199 |
| INTERMACS Profile 1, n (%)      | 8 (66.7)                         | 28 (49.1)                        | 0.896  | 1.103    | 0.253-4.819 |
| 持続カテコラミン投与期間, 日                 | 22.0 (4-68)                      | 63.8 (2-240)                     | 0.116  | 0.972    | 0.939-1.007 |
| <b>術前血液データ</b>                  |                                  |                                  |        |          |             |
| 血小板数, ×10 <sup>4</sup> /μL      | 17.7 ± 11.8                      | 15.3 ± 8.5                       | 0.087  | 1.073    | 0.990-1.163 |
| 血清尿素窒素, mg/dL                   | 26.6 ± 10.9                      | 25.4 ± 14.1                      | 0.586  | 1.014    | 0.963-1.068 |
| 血清クレアチニン, mg/dL                 | 1.70 ± 1.04                      | 1.13 ± 0.52                      | 0.027* | 3.568    | 1.825-9.214 |
| eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 52.9 ± 28.9                      | 67.6 ± 27.2                      | 0.100  | 0.978    | 0.953-1.004 |
| 血清アルブミン, g/dL                   | 3.11 ± 0.61                      | 3.37 ± 0.60                      | 0.173  | 0.481    | 0.168-1.377 |
| 血清 AST, IU/L                    | 153.3 ± 254.9                    | 136.9 ± 218.0                    | 0.816  | 1.001    | 0.998-1.004 |
| 血清 ALT, IU/L                    | 168.6 ± 331.4                    | 161.1 ± 303.6                    | 0.917  | 1.001    | 0.998-1.003 |
| 血清総ビリルビン, mg/dL                 | 2.64 ± 2.62                      | 3.50 ± 4.67                      | 0.541  | 0.944    | 0.783-1.137 |
| aPTT, 秒                         | 77.5 ± 55.5                      | 50.2 ± 32.4                      | 0.057  | 1.018    | 1.005-1.032 |
| 血漿 BNP, Log <sub>10</sub> pg/mL | 2.81 ± 0.37                      | 2.95 ± 0.40                      | 0.266  | 0.416    | 0.089-1.954 |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)

表 10. 術後遷延性の高ビリルビン血症(A)、高クレアチニン血症(B)に対する多変量解析

| <b>A. 遷延性肝機能障害</b> |            |             |                |
|--------------------|------------|-------------|----------------|
|                    | <b>P 値</b> | <b>オッズ比</b> | <b>95%信頼区間</b> |
| 年齢 × 0.1, 歳/10     | 0.004*     | 3.826       | 1.524-9.605    |
| 術前血清総ビリルビン, mg/dL  | 0.007*     | 1.456       | 1.108-1.914    |
| 術前血清アルブミン, g/dL    | 0.164      | 0.379       | 0.096-1.486    |

| <b>B. 遷延性腎機能障害</b> |            |             |                |
|--------------------|------------|-------------|----------------|
|                    | <b>P 値</b> | <b>オッズ比</b> | <b>95%信頼区間</b> |
| 年齢 × 0.1, 歳/10     | 0.006*     | 3.019       | 1.364-6.679    |
| 術前血清クレアチニン, mg/dL  | 0.042*     | 2.867       | 1.018-8.452    |

\*p<0.05 (ロジスティック解析)