

博士論文

重症心不全患者における両室補助人工心臓装着の
術前予測因子に関する臨床的研究

新田 大介

重症心不全患者における両室補助人工心臓装着の
術前予測因子に関する臨床的研究

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 新田 大介

【目次】

【目次】	1
【略語表】	2
【要旨】	4
【序文】	5
【研究方法】	15
【結果】	22
【考察】	29
【結論】	46
【謝辞】	47
【引用文献】	48
【図表】	60

【略語表】

ABBREVIATION	SPELL
LOS	Low Output Syndrome
QOL	Quality Of Life
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
ASV	Adaptive Support Ventilation
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
VAD	Ventricular Assist Device
TAH	Total Artificial Heart
BTT	Bridge To Transplant
FDA	Food and Drug Administration
NYHA	New York Heart Association
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
BTD	Bridge To Decision
DT	Destination Therapy
RVF	Right Ventricular Failure
LVAD	Left Ventricular Assist Device
RVAD	Right Ventricular Assist Device
BiVAD	Biventricular Assist Device
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
HR	Heart Rate
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
IABP	Intra-Aortic Balloon Pumping
CHDF	Continuous Hemodiafiltration
PCPS	Percutaneous Cardio-Pulmonary Support
AST	Asparatate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
PT-INR	Prothrombin Time International Normalized Ratio
BNP	B-type Natriuretic Peptide

ABBREVIATION	SPELL
LVDd	Left Ventricular diastolic Diameter
LVDs	Left Ventricular systolic Diameter
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
sPAP	systolic Pulmonary Artery Pressure
dPAP	diastolic Pulmonary Artery Pressure
mPAP	mean Pulmonary Artery Pressure
mPCWP	mean Pulmonary Artery Wedge Pressure
mRAP	mean Right Atrial Pressure
CO	Cardiac Output
CI	Cardiac Index
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
PAPi	Pulmonary Artery Pulsatility index
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
RVFRS	Right Ventricular Failure Risk Score
TRV score	Todai RVAD score
ROC	Receiver Operating Characteristic
RVEF	Right Ventricular Ejection Fraction
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
RVEDP	Right Ventricular End-Diastolic Pressure
IL-6	Interleukin-6
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
J-MACS	Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
Ao	Aorta
RA	Right Atrium
PA	Pulmonary Artery
RV	Right Ventricle
LV	Left Ventricle

【要旨】

重症心不全患者に対する内科的加療には限界があり、補助人工心臓はこのような症例に対して有用性が示されている。しかし、重症心不全患者において左室補助人工心臓に加えて右室補助人工心臓を要するような極めて高度の両心不全を呈する患者が見られ、このような患者は予後が不良であることが知られている。今回筆者は左室補助人工心臓装着術を受けた患者において右室補助を必要とした症例を検討し、術前予測因子として肺血管抵抗及び平均右房圧/平均肺動脈楔入圧比の二つが重要であることを示した。これらの簡便な評価因子は今後重症心不全患者治療において右室補助人工心臓装着の高リスク患者をスクリーニングする際に有用であると考ええる。

【序文】

心不全とは「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要に見合う血液量を拍出できない状態」と定義され、虚血性心疾患、不整脈、弁膜症、心筋症など様々な心臓疾患における最終段階としても考えることができる。特に重症心不全患者においては心臓が循環を維持するための最低限のポンプ機能も破綻することで、心原性ショック、肺うっ血、肝機能障害、腎機能障害といった低拍出症候群 (Low Output Syndrome: LOS) を呈し、全身臓器循環の破綻から致死的な転機を取ることも多く、その適切な治療に関しては現在もさまざまな試行錯誤が試みられている。心不全患者の数は社会の高齢化に伴い世界的に増加を認め、生命予後の悪化だけでなく患者の QOL (Quality Of Life) 低下、及び医療経済学的な背景からも重要な問題となっている[1,2]。

心不全の治療に関しては、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor: ACEI)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker: ARB)、アルドステロン受容体拮抗薬 (Aldosterone antagonist) などの薬物治療に加えて、二相式気道陽圧呼吸療法 (Adaptive Support Ventilation: ASV)、心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization

Therapy: CRT) などのデバイスを用いた様々な治療が開発されているが、前述のような最重症心不全症例に対してはこれらの治療は十分な効果が得られないのが現状である[1]。

このような最重症心不全に対する究極的な治療の一つとして、同種心臓移植術が挙げられる。1967年の南アフリカ共和国の **Barnard** による世界初の心臓移植手術以来[3]、様々な手術関連手技、術後管理、免疫抑制剤の発展に伴い、心臓移植療法は世界的に難治性心不全に対する治療法として普及し、また予後を改善させてきた[4]。しかし、欧米においても増え続ける重症心不全患者に対して心臓移植ドナーの数は不足しており、移植待機中に重篤な合併症を起こす症例や死亡する症例も増えてきている。特に本邦においてはドナー不足が著しく、治療を要する患者の数に対して十分な治療の供給が難しい状況が続いている[5]。

補助人工心臓 (Ventricular Assist Device: VAD) は心臓移植に代わりこのような重症心不全に対する心臓代替療法の一つとして行われる治療である。機械的補助循環により著明に低下した心機能をサポートする治療は1960年代より試みられており、初期には自己心臓を完全に摘除し、代わりに人工心臓を植え込む完全置換型人工心臓 (Total Artificial Heart: TAH) の研究が盛んにおこなわれていたが、血栓、感染の問題や機械に関連する合併症がきわめて多いことから、

自己心は残したままで循環を補助する VAD が 1980 年代頃より開発されるようになった[6]。VAD の原理はシンプルであり、左室心尖部に脱血管を、上行大動脈に送血管を縫着し、ポンプを介することで左室脱血、上行大動脈送血を行い全身臓器の灌流を行う。初期には VAD のポンプ自体が非常に大きく、強力な抗凝固療法を必要とすること、頻繁に故障が起き交換を必要とすること、また機械が大型なため、自宅での使用が難しく退院が不可能であることといったデメリットが多かったが、近年では VAD の小型化、また耐久性の向上が著しく、徐々にその長期予後も良好なものへと変わってきた[7]。VAD には大きく分けて体外設置型と植込み型の二つのタイプがある(図 1)。体外設置型 VAD は比較的古いタイプであり、拍動流タイプが多い。初期には生体と同様に VAD も拍動性を保つことが重要であると考えられていたため、拍動性を確保するために空気を用いたダイアフラム構造や、弁構造などが必要となったが、これらの構造のためポンプ本体が大きくなってしまい自宅での管理が困難となり退院できないというデメリットがあった。

対して近年開発されてきた植込み型 VAD は、ポンプの拍動性を優先せず定常流を用いることでポンプの小型化を実現させ、体内にポンプ本体を植込むことで患者への負担が少なく、またバッテリーを用いることで活動性が増し外出、退院などもできるという利点を持つ(図 1)。定常流は遠心型ポンプ、軸

流型ポンプといったタイプの違いはあるが、一定の速度でインペラを回転させることで得られ、比較的簡単な構造のためポンプが小型にできるというメリットがあり、このため患者体内に植込むことが可能となっている。更に、植込み型 VAD においては体外設置型 VAD と比較して抗凝固療法が相対的に弱いもので済むことも長所の一つである[8]。

VAD の治療成績の向上を示す重要な報告として、2001 年の Rose らの報告が挙げられる。これは 129 人の重症心不全患者において、VAD 装着群、及びβ遮断薬、ACEI を含む最大限の薬物治療群の 2 群に分類し、長期生存率を検討した study である。1 年生存率は VAD 治療群において 52%であったのに対し、薬物治療群においては 25%と有意に VAD 群において良好であった ($p=0.001$)。更に QOL に関しても VAD 治療群において有意に良好な結果であった。この際に用いられた VAD は第一世代植込み型拍動流 VAD である HeartMate VE[®]であり、植込み可能であるが拍動性を優先したためにポンプ本体容量が約 600ml、重量は 1200g という大きなものであり、欧米人においても比較的体格の大きな患者においてしか植込みが困難であるというデメリットがあったが、VAD 装着患者は薬物治療群と比較して予後に関して大きな改善を見込めることが示された[9]。

その後更に VAD の小型化、軽量化がなされ、第二世代植込み型定常流ポンプである HeartMate II[®]が開発された。HeartMate II[®]はポンプ容量わずか

114ml、重量 340g という小さなポンプであるが、最大 10L/分程度までの拍出補助を可能とし、体格の比較的小さな女性でも植込みが可能である。2009 年には 134 人の重症心不全患者を対象として、前述の HeartMate VE[®]と同様の植込み型拍動流 VAD である HeartMate XVE[®]と HeartMate II[®]の予後を前向き比較検討した報告が Slaughter らにより報告された。この報告によると、2 年生存率は HeartMate XVE[®]の 24%に対して、HeartMate II[®]は 58%と有意に良好な結果となった (P=0.008)。初期の VAD は故障が多く、機械交換に伴うコストの面でも問題を抱えていたが、近年の植込み型補助人工心臓は故障率も低く、長期的な使用に耐えうるものとなってきている[10]。これらを踏まえて、現状では VAD の使用 strategy として最も頻度の高いものは BTT (Bridge To Transplant) と呼ばれる移植登録が完了した患者において、移植までの bridge として用いられる方法である。米国では前述の HeartMate II[®]が 2008 年より BTT として FDA の承認を受け、世界的に用いられるようになった。

本邦においても VAD の発展は目覚ましく、もともと国立循環器病研究センターにおいて開発された第一世代体外設置型拍動流 VAD である Nipro-VAD[®]が 1994 年に保険収載され主に用いられてきたが、体外設置型 VAD であり強い抗凝固療法を要すること、また自宅退院が不可能であることといったデメリットがあった。しかし、2010 年には国産の植込み型定常流 VAD である

EVAHEART[®]、及び DuraHeart[®]が承認され、更に 2012 年には HeartMate II[®]も保険償還されたことから、少しずつ植込み型 VAD の使用頻度が広まってきている。

心不全患者の重症度分類に関しては一般的に用いられる分類として NYHA (New York Heart Association) 分類が挙げられる。これは、身体症状の重症度に応じて、class I：心疾患はあるが身体活動に制限はないもの、class II：安静時には症状はないが、軽度の身体活動の制限があるもの、class III：平地歩行など、日常的な身体活動以下の労作で症状が出現するもの、class IV：安静時にも症状が出現するもの、という 4 つの群に分類するものであり、心不全患者の重症度を簡便に把握することが可能であるが、NYHA 分類では VAD 装着を要するような重症心不全の病態に関する詳細な評価は得られない。

このため VAD 装着の適応に関しては、米国の最大の VAD データベースである Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) による分類を用いた INTERMACS profile と呼ばれる区分が用いられる。INTERMACS profile においては患者の状態を profile1～7 へと分類しており、それぞれにおける重症度に応じて VAD 装着までの猶予を規定している。特に最重症の分類は profile 1 (crash and burn) と呼ばれ、心臓ポンプ機能障害により完全に循環動態が破綻し、著明な肺うっ血、肝障害、腎障害といった臓器障害をともなう病型である。Profile 1 は極めて重篤な状態であり、数時間単位で

の VAD 装着を検討しなければ致死率がきわめて高いことが知られている[11,12] (図 2)。

更に、profile 1 の患者においては臓器障害を合併する頻度が高いため、そのままでは移植登録適応を取ることが出来ず、VAD を装着した上で一定期間観察しどの程度臓器障害が改善するかを確認する目的で VAD を使用する場合もある。このような VAD の使用法を BTD (Bridge To Decision) と呼ぶ。BTD 目的において初めに体外設置型 VAD を装着し、臓器障害が改善し移植登録適応を取得した上で BTT として植込み型 VAD へと交換を行う場合もある。

更に、近年では植込み型 VAD の長期成績が良好になってきたことに伴い、心臓移植適応外の症例に対して植込み型 VAD を長期的に使用する DT (Destination Therapy) という戦略も用いられるようになってきた。これは、植込み型 VAD を心臓移植までのつなぎとしてではなく、永久的に使用するものであり、特に心臓移植適応外と判断された患者において今後有望視されている戦略である。米国の報告によると、心臓移植適応外とされた患者の 3 割程度は高齢であるためという理由であった[13]。本邦においても 65 歳以上の患者は絶対的な心臓移植適応外と定められているが、例えば年齢以外に肝腎機能障害や、認知機能障害、悪性腫瘍などの心臓以外の重篤な合併症がない患者においては、心不全を治療することで予後が改善し、更に活動性が向上し社会貢献をすること

とが出来る場合もある。このような患者に対して VAD の適応を拡大しようとする戦略が DT である。心臓移植ドナー不足の現状に対する解決策としても現在期待されている治療法であり、終末期治療やコストの面などいくつかの懸念があるが[14]、現在急速に欧米で広まっている戦略である[15]。これらの治療戦略はしばしばオーバーラップし、患者の状況に応じて変化する場合もある（図 3）。

このように重症心不全患者における VAD 治療は予後改善のための確立した治療となっているが、VAD 装着後の重要な合併症の一つとして右心不全（Right Ventricular Failure: RVF）が注目されている。一般的に VAD は左心不全に対して左室に装着するものであるが、重症の右心不全を合併した場合に関しては左室補助人工心臓（Left Ventricular Assist Device: LVAD）のみでは改善せず、右室補助人工心臓（Right Ventricular Assist Device: RVAD）を要することもしばしば経験される。このような両室補助人工心臓（Biventricular Assist Device: BiVAD）を要する患者の予後は極めて不良であることが報告されている。INTERMACS registry においては、2006 年から 2014 年までに LVAD を装着した米国の 13286 人の患者において、397 人が RVAD 装着を要したことを報告しており、また、LVAD 単独患者においては 1 年生存率が約 80%程度に対して、LVAD+RVAD 患者においては約 50%と有意に生存率が低値であったとしている[16]。これは元々の心不全の状態が極めて不良であったことに加えて、ポンプ血栓症、感染症とい

ったデバイス関連合併症も増加する影響が推測されている。

特に問題となるのが、INTERMACS profile 1(crash and burn)である。このような最重症の心不全患者においては左心不全に加えて高度の右心不全を合併していることが多いが、海外では profile 1 に対して TandemHeart[®]、Impella[®]といった簡便に挿入できる強力な一時的循環補助デバイスが使用できることに対して、本邦では現時点ではこのような有用なデバイスは使用できず、更に植込み型 VAD も適応とはなっていないため、体外設置型 VAD しか使用することが出来ない。すなわち、急性期に LVAD のみならず RVAD を必要とした場合には、どちらも体外設置型 VAD しか選択することが出来ないが、前述のように体外設置型 VAD は植込み型 VAD よりも合併症が多く、更に LVAD 及び RVAD 両方を要することで患者の QOL、及び予後は著しく不良となる。前述の DT においても、植込み型 RVAD を用いて DT を施行することは承認されていないため、RVAD を要するような患者では DT 適応を取ることはできない。このように、RVAD 装着は極めて重要な問題であるが、どのような患者が RVAD を要するかに関しては明確な結論が未だ出ていない。

RVAD 装着の術前予測因子に関してはいくつかの報告があるが、いずれも海外でのものが殆どであり、また対象患者における VAD のタイプも様々であり報告にばらつきが見られる。特に本邦では VAD 症例数自体が海外と比較して

著しく少ないためまとまった知見が得られていないことが問題となっており、
profile 1 の急性心原性ショック患者に対して体外設置型 VAD しか使用できない
現状において、どのような患者が RVAD 装着の高リスクであるかを術前に評価
することが、術後管理やその後の予後予測において重要な意味をもつ。

本検討の目的はこれらの背景に基づき、当施設で体外設置型 VAD 装着
術を施行した患者において、RVAD 装着予測のための術前因子を検討し、予測の
ためのスコアリングシステムを構築することである。

【研究方法】

患者選定

2004年から2015年までの間に当院にて体外設置型VAD（Nipro-VAD[®]）植込み術を施行された連続患者93名を対象とした。このうち23名においてはカテーテルによる血行動態評価を含む術前、術後の十分な臨床的データが欠損していたため、これら23名の患者を除外した合計70名を最終的な対象とし、後ろ向きに解析を行った。全例で術前にインフォームドコンセントがなされ、本研究は「循環器疾患に関する臨床指標・治療成績・予後に関する後ろ向き調査」（受付番号：2650）として東京大学大学院医学研究科・医学部 倫理委員会より承認を得て調査を行った。

臨床的評価項目

上記の対象患者において術前の各種臨床的評価項目を測定した。患者のVAD装着前の身体的所見として、性別、年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、体表面積 (Body Surface Area: BSA)、血圧、心拍数 (Heart Rate: HR) を解析した。また、心不全の病因として拡張型心筋症、虚血性心筋症、劇症型心筋炎に分類し、これらに当てはまらないものをその他の病態と定義した。既往症として糖

尿病、および開心術の既往を設定した。また、術前の内服薬に関してはβ遮断薬、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（Renin Angiotensin Aldosterone System: RAAS）阻害薬（=ACEI、ARB、アルドステロン拮抗薬）、利尿薬、強心薬、血管拡張薬の使用の有無を設定した。更に、術前の人工呼吸器管理の有無、大動脈内バルーンポンピング（Intra-Aortic Balloon Pumping: IABP）、持続血液透析濾過法（Continuous Hemodiafiltration: CHDF）、経皮的心肺補助装置（Percutaneous Cardio-Pulmonary Support: PCPS）といった機械的補助循環の有無を検討した。また、INTERMACSにより規定された profile に基づき、最重症型である profile 1 の分布についても解析を行った。

採血項目においては白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、血清ナトリウム、血清総タンパク、血清アルブミン、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素（Aspartate Transaminase : AST）、血清アラニンアミノ基転移酵素（Alanine Transaminase : ALT）、血清総ビリルビン、尿素窒素、血清クレアチニン、C 反応性タンパク、プロトロンビン時間国際標準比（Prothrombin Time International Normalized Ratio: PT-INR）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（B-type Natriuretic Peptide: BNP）に関して解析を行った。これらに関しては体外設置型 VAD 装着術前 24 時間以内のデータを採用した。

また、他の心機能評価項目として、経胸壁心エコーデータ、右心カテー

テルによる血行動態データを検討した。心エコーデータに関しては左室拡張末期径 (Left Ventricular diastolic Diameter: LVDd)、左室収縮末期径 (Left Ventricular systolic Diameter: LVDs)、及び左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF) を検討した。右心カテーテルによる血行動態データに関しては、収縮期/拡張期/平均肺動脈圧 (systolic/diastolic/mean Pulmonary Artery Pressure: s/d/m PAP)、平均肺動脈楔入圧 (mean Pulmonary Capillary Wedge Pressure: mPCWP)、平均右房圧 (mean Right Atrial Pressure: mRAP)、及び心拍出量 (Cardiac Output: CO)、心係数 (Cardiac Index: CI) を解析の対象とした。更に、カテーテルデータより計算される右心機能評価に用いられる下記の種々の血行動態指標に関しても検討を行った。

○肺血管抵抗 (Pulmonary Vascular Resistance: PVR) = (mPAP-mPCWP) /CO (wood unit)

○肺動脈拍動係数 (Pulmonary Artery Pulsatility index: PAPI) = (sPAP-dPAP) /mRAP

○右室拍出係数 (Right Ventricular Stroke Work Index: RVSWI) = (mPAP-mRAP) × 13.6 × CI (L/分/m²) /HR (回/分) (g/m)

○平均右房圧/平均肺動脈楔入圧比 = mRAP/mPCWP

心エコーデータ、及び右心カテーターデータに関しては VAD 装着術前 1 週間以内のデータを採用した。

エンドポイント

本研究における endpoint は、LVAD 装着時、または装着後 1 か月以内における RVAD 装着である。RVAD に関しては、Nipro-VAD[®]を用いる場合、もしくは Rotaflow[®]、Mera[®]遠心ポンプ等を用いた右房、または右室脱血、及び肺動脈送血を行う central ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) いずれも含むものと定義した。術中の RVAD 装着に関しては、人工心肺にて約 15 分間補助を行い、また一酸化窒素吸入、及び十分な量のカテコラミン投与のもとにおいて十分な前負荷 (平均右房圧約 15mmHg 以上) があるにもかかわらず、人工心肺の流量が十分に取れない場合、及び術中経食道心エコーにおいて右心系の著しい拡張を認め、対照的に左室径が小さい場合に考慮された。術後の RVAD 装着においても同様に LVAD 装着、及び適切な体液管理にもかかわらず平均右房圧高値であり、全身うっ血を呈している場合に考慮され、最終的に外科術者が必要と判断した場合に装着され、当研究の著者が直接的に RVAD 装着の是非に関して介入することはなかった。

既存のスコアリングシステム

RVAD 予測に関する報告に関してはいくつかの報告があるが、検討数が少ないものが多く定まったものがないのが現状である。その中で当検討においては比較のため下記の二つのスコアリングを対象とした。

①RVFRS (Right Ventricular Failure Risk Score)

2008年に Cowger らにより提唱された RVFRS は、昇圧薬使用=4点、AST \geq 80 IU/L=2点、総ビリルビン \geq 2.0 mg/dL=2.5点、血清クレアチニン \geq 2.3 mg/dL=3点の4項目を用いて算定する、総計11.5点満点のスコアリングシステムである。

これは、HeartMate VE[®]、HeartMate XVE[®]、HeartMate II[®]、Thoratec VAD[®]、Novacor[®]などの体外設置型/植込み型VAD患者計197人を検討して得られたスコアリングであり、特にRVFRS > 5.5点の患者においては180日死亡率も有意に高値であることを報告している[17]。他のスコアリングシステムと比べ、比較的良く用いられることが多い。

②TRV score (Todai RVAD score)

2012年に我々の研究室から発表されたスコアリングである。これは Shiga らにより、Nipro-VAD[®]、EVAHEART[®]、DuraHeart[®]、HeartMate II[®]、Jarvik2000[®]と
いった体外設置型、植込み型を合わせた様々な種類の VAD 患者計 79 名を対
象として RVAD 装着のリスクを検討したものである。同スコアリングにおい
ては、mRAP/mPCWP ≥ 0.5 =11 点、BSA $< 1.4 \text{ m}^2$ =7 点、CHDF(+)=6 点、BNP > 1200
pg/mL=8 点、LVDd $< 62 \text{ mm}$ =13 点と定義し、総計 45 点で計算される。特に TRV
score > 20 点では RVAD を要するリスクが有意に高くなることを報告している
[18]。

本研究においてはこれらの既存スコアリングに関しても LVAD 単独群、及び
LVAD +RVAD 装着群の 2 群間において比較検討を行っている。

統計学的解析

前述の各種臨床的データは SPSS ver .22 (SPSS Inc, Armonk, NY, USA) を
用いて解析を行った。統計解析は両側検定で行われ、 $p < 0.05$ を有意と定めた。
LVAD 単独群、及び LVAD +RVAD 装着群の独立 2 群間において、連続変数に関

しては unpaired t-test、または Mann-Whitney U test にて検定を行った。カテゴリーデータに関しては χ 二乗検定、もしくは Fisher 正確検定にて比較検討を行った。更に個々の因子において RVAD 装着に対して単変量ロジスティック回帰分析を行い、その中から $p < 0.05$ の因子を抽出した。単変量解析で有意であった因子の中で、連続変数に関しては RVAD 装着に対する ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線を描画し、そこからカットオフ値を設定することで二値型変数へと変更し更に単変量解析を行った。ROC 曲線作成、およびカットオフ値算出は JMP Pro® ver 11.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, UCA) を用いて行った。以上の単変量解析において $p < 0.05$ の因子を多変量ロジスティック回帰分析に投入し有意な因子を抽出した。

最後に多変量解析において有意な因子のオッズ比からスコアリングを構築し、RVAD 装着の術前予測に関するリスクスコア作成を試み、前述の既存のスコアリングシステムとの比較検討を行った。

【結果】

臨床的アウトカムに関して

70 人の対象患者において、RVAD を要した患者は 14 人（20%）であった。11 人は central ECMO を用いて、3 人においては Nipro-VAD[®]を用いて右室補助を行っていた。8 人においては LVAD 装着時と同時に RVAD 装着が行われていたが、6 人においては LVAD 装着後に二期的に RVAD 装着術を施行していた。

術前因子に関して

対象集団 70 人における平均年齢は 37.2 ± 13.9 歳であった。このうち 51 人（72.9%）は男性であった。22 人（31.4%）は術前に PCPS を装着されていた。

心不全の病因に関しては拡張型心筋症が 42 名（60.0%）と最多であり、他に虚血性心筋症が 14 名（20.0%）、劇症型心筋炎が 7 名（10.0%）認められた。使用薬剤に関しては、強心薬は 65 名（92.9%）とほとんどの患者において使用されていた。β遮断薬は 23 名（32.9%）において使用されていた（表 1）。

採血項目に関しては、術前の BNP の平均値は 1350 ± 1280 pg/mL と著明

な高値を示していた。AST、ALT、及び総ビリルビン値の平均値はそれぞれ 168.1 ± 269.4 IU/L、 232.8 ± 494.7 IU/L、 3.5 ± 4.2 mg/dL、血清クレアチニンの平均値は 1.22 ± 0.68 mg/dL といずれも高値を示し、肝腎機能障害の存在が推測された。C反応性タンパクの平均値も 7.9 ± 8.1 mg/dL と正常値と比して著明な増加を示していた。エコー指標に関しては、LVEF は平均 $20.2 \pm 10.9\%$ であり、著明な心収縮能低下が認められた。また、45 人 (64.3%) は INTERMACS Profile 1 であり完全に血行動態が破綻した状態であった (表 2)。

血行動態指標に関しては、mRAP 13.9 ± 7.4 mmHg、mPCWP 24.0 ± 7.7 mmHg と著明な心内圧上昇が認められた。CI は平均 1.95 ± 0.49 L/分/m² であり、心拍出力の低下が認められた (表 3)。

RVAD 装着の有無に関する 2 群間比較

続いて各術前因子に関して LVAD 単独群、及び LVAD+RVAD 群の 2 群間において比較検討を行った。年齢、身長、体重、BMI、BSA、HR、血圧といった身体所見においては両群においては有意差を認めなかった。心不全の病因の分布に関しては拡張型心筋症、虚血性心筋症、その他の疾患に関しては有意差を認めなかったが、劇症型心筋炎の患者数に関しては LVAD+RVAD 群において

有意に多い結果であった (LVAD+RVAD 群 4 名 : 28.6% vs LVAD 群 3 名 : 5.4%、 $p=0.026$)。糖尿病及び開心術既往の分布に関しても両群で有意差を認めなかった。使用薬剤に関しても β 遮断薬、RAAS 阻害薬、利尿薬、強心薬、血管拡張薬いずれも両群において使用率に有意差は認めなかった。

機械的補助循環の使用に関しては IABP、CHDF、PCPS、人工呼吸器のいずれにおいても両群において使用率に有意差は認めなかった。しかし、PCPS の使用頻度においては LVAD+RVAD 群において高い傾向を認めた (LVAD+RVAD 群 6 名 : 42.9% vs LVAD 群 16 名 : 28.6%、 $p=0.34$) (表 1)。

採血項目においては白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板、血清ナトリウム、血清アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニンなどいずれも両群において明らかな有意差を認めなかった。BNP に関しても LVAD+RVAD 群においてより高い傾向が認められたが、有意差は認めなかった (LVAD+RVAD 群 : 1790 ± 1720 vs LVAD 群 : 1240 ± 1130 pg/mL、 $p=0.15$)。

心エコー所見においては LVEF に関しては両群において有意差を認めなかったが (LVAD+RVAD 群 : 21.1 ± 16.7 vs LVAD 群 : 19.9 ± 9.2 %、 $p=0.80$)、LVDd 及び LVDs はいずれも LVAD+RVAD 群において有意に低値であった (LVDd; LVAD+RVAD 群 : 54.9 ± 11.4 vs LVAD 群 : 68.1 ± 13.6 mm, $p=0.001$, LVDs; LVAD+RVAD 群 : 49.5 ± 12.6 vs LVAD 群 : 61.7 ± 14.1 mm, $p=0.004$)。

INTERMACS profile 1 の頻度に関しても、有意差は認めなかったが、LVAD+RVAD 群において高い傾向が認められた (LVAD+RVAD 群 : 11 名(78.6%) vs LVAD 群 : 34 名(60.7%)、 $p=0.21$) (表 2)

血行動態指標に関しては多くの因子において 2 群間において有意差を認めた。mPCWP に関しては、RVAD 装着群において有意に低値であった (LVAD+RVAD 群 : 20.2 ± 6.7 vs LVAD 群 : 24.9 ± 7.7 mmHg, $p=0.04$)。mRAP は RVAD 装着群において有意に高値であった (LVAD+RVAD 群 : 17.4 ± 4.7 vs LVAD 群 : 13.0 ± 7.7 mmHg, $p=0.012$)。CO 及び CI はいずれも RVAD 群において有意に低値であった (CO; LVAD+RVAD 群 : 2.62 ± 0.63 vs LVAD 群 : 3.30 ± 1.00 L/分, $p=0.004$, CI; LVAD+RVAD 群 : 1.72 ± 0.27 vs LVAD 群 : 2.01 ± 0.51 L/分/m², $p=0.006$)。mRAP/mPCWP 比は LVAD+RVAD 群において有意に高値であった (LVAD+RVAD 群 : 0.92 ± 0.29 vs LVAD 群 : 0.51 ± 0.26 , $p<0.001$)。RVSWI は RVAD 群において有意に低値であった (LVAD+RVAD 群 : 2.97 ± 1.62 vs LVAD 群 : 5.44 ± 2.73 g/m, $p<0.001$)。PVR は LVAD+RVAD 群において有意に高値であった (LVAD+RVAD 群 : 4.0 ± 2.0 vs LVAD 群 : 2.6 ± 1.8 wood unit, $p=0.014$)。PAPi は LVAD+RVAD 群において有意に低値であった (LVAD+RVAD 群 : 0.99 ± 0.59 vs LVAD 群 : 2.2 ± 2.2 , $p=0.001$)。

既存のスコアリングシステムに関しては、RVFRS に関しては両群におい

て有意差を認めなかったが (LVAD+RVAD 群 : 3.3 ± 2.6 vs LVAD 群 : 4.4 ± 3.2 , $p=0.25$)、TRV score に関しては LVAD+RVAD 群において有意に高値であった (LVAD+RVAD 群 : 28.6 ± 8.7 vs LVAD 群 : 15.0 ± 13.0 , $p<0.001$) (表 3)。

RVAD 装着に関する単変量及び多変量解析

続いて各因子において RVAD 装着に対する単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析においては、RVAD 装着に関して低身長、劇症型心筋炎の病因、LVDd 低値、LVDs 低値、mPCWP 低値、CO 低値、mRAP/mPCWP 比高値、RVSWI 低値、PVR 高値、PAPi 低値の 10 個の因子が有意な予測因子であった (表 4,5,6)。これらの変数において、LVDd、及び LVDs に関しては強い共線性を認めたため、一般的な心室リモデリングの指標である LVDd を採用する方針とした。続いて連続変数に関しては ROC 曲線よりそれぞれ身長=160、LVDd=62、mPCWP=24、CO=3.46、mRAP/mPCWP=0.8、RVSWI=5、PVR=4.5、PAPi=0.88 とカットオフ値を作成し、全て二値型変数へと変換を行い更に単変量解析を行った。この結果、身長<160、LVDd<62、mRAP/mPCWP>0.8、RVSWI<5、PVR>4.5、PAPi<0.88 の 6 個の因子が RVAD 装着に対して有意な因子であった ($p<0.05$) (表 7)。

最終的にこの6因子及び劇症型心筋炎の病因を加えた7因子を投入して多変量解析を行った。多変量解析においては $mRAP/mPCWP > 0.8$ (オッズ比 14.4、 $p < 0.001$)、及び $PVR > 4.5$ (オッズ比 7.9、 $p = 0.013$) の2因子のみが RVAD 装着に対して有意な因子であった (表 8)。

各因子のオッズ比に基づき、 $mRAP/mPCWP > 0.8$ を2点、 $PVR > 4.5$ を1点と定義し、RVAD 装着に関する新たなスコアリングシステムを作成した。この簡便なスコアリングシステムによる ROC curve は AUC 0.853 と高値であり、LVDD、RVSWI、PAPi といった他の指標と比較して良好に RVAD 装着に関して予測することが可能であった。また、既存のスコアリングシステムとの比較に関しても RVFRS、TRV score と比較してより高い AUC が得られた (New Score=0.853、TRV score=0.769、RVFRS=0.594) (図 4)。

各群における RVAD 装着率

最後に本研究における患者群を上記スコアリングに基づき、スコア 0~3 点の4群に分類し、それぞれのグループにおける RVAD 装着率を検討した。RVAD 装着率に関しては、スコア 0 群においては 4.4% (RVAD 装着率 2/45 人)、スコア 1 群においては 28.6% (RVAD 装着率 2/7 人)、スコア 2 群においては 41.7% (RVAD

装着率 5/12 人)、スコア 3 群においては 83.3% (RVAD 装着率 5/6 人) となり、良好に層別化することができ、特にスコア 3 群においては高率に RVAD を要することが示された (図 5)。

【考察】

当研究において、体外設置型補助人工心臓（Nipro-VAD[®]）装着患者においてRVAD装着の必要性を考慮するに当たり、術前の因子としてPVR>4.5 wood unit、及びmRAP/mPCWP>0.8の二つの因子が独立した予測因子であることを示した。

体外設置型補助人工心臓患者において右室補助の必要性を検討する意義

重症心不全の予後はVADの発展により薬物治療のみと比較して大きな改善を認めているが、RVFはLVAD装着後の重要な合併症の一つであり、LVAD装着後の急性期、及び慢性期予後を悪化させることが知られている[19,20]。RVFの重症度分類として、INTERMACSにおいては下記のようにmild/moderate/severeの3区分に分類している[21]。

Mild RVF：以下の基準の内二つを見たすもの

- ・ 中心静脈圧>18mm Hg 又は平均右房圧>18mmHg
- ・ 心係数<2.3 L/分/m²（右心カテーテルによる測定）

- ・腹水、または末梢浮腫の出現
- ・エコー、または身体所見による中心静脈圧上昇を示す所見（下大静脈拡張、頸静脈怒張など）

Moderate RVF : LVAD 装着後の 1 週間以上の強心薬、もしくは経静脈的/吸入肺血管拡張薬（例：一酸化窒素など）投与を要するもの

Severe RVF : RVAD を要するもの

このような LVAD 装着後の RVF は稀な病態ではなく、約 15-30%程度に出現すると言われている[22]。特に RVAD を要するような重症右心不全患者においては合併症が非常に多く、予後を悪化させることが示唆されている。2011 年の INTERMACS の年次報告においては、LVAD+RVAD 患者は LVAD 単独患者と比較して感染の合併症は約 2 倍、出血合併症は約 4 倍、神経学的合併症は約 3 倍と報告されている[23]。VAD を二つ装着することで単純に合併症は 2 倍になるのみならず、低圧系である右心系において補助循環を用いることは強い抗凝固療法を必要とし、創部出血、脳出血、消化管出血と言った出血イベントが増加することが推測されている。

特に、本邦では INTERMACS profile 1 の最重症患者においては植込み型 VAD が保険償還されておらず実質的に使用することが出来ない現状である。このため、両室補助を要する場合は体外設置型 LVAD+体外設置型 RVAD、または体外設置型 LVAD+central ECMO による RVAD を用いるのが一般的であるが、これらのデバイスは植込み型 VAD と比較して管理が極めて難しく患者の QOL も著しく阻害され、更に長期予後を悪化させる。このため、術前に RVAD を要する可能性が高い患者をスクリーニングする事は術後の治療方針決定に関して極めて重要な役割を持つこととなる。特に本邦では欧米と比較して補助人工心臓の症例数が少なく、知見が少ないのが現状である[24]。

前述のように Profile 1 の患者において心臓移植登録は基本的に適応外であり、VAD 使用は BTD として、LVAD 装着により臓器障害などがどの程度改善するかをある程度の時間をかけて判断したうえで、その後臓器障害が改善し移植登録基準を満たす場合には体外設置型 VAD を植込み型 VAD へ convert することで自宅退院が可能となり患者 QOL も改善する可能性があるが、もし BTD として体外設置型 LVAD を装着した場合に RVAD も必要となった場合、RVAD に関しても植込み型 VAD を使用することは現状では保険適応外となるため、RVAD から離脱が出来ない限り体外設置型 LVAD も植込み型 VAD へ convert することが出来ない状況となってしまう。

このため VAD 装着後に心臓移植適応が取れたとしても、RVAD が装着された状態では体外設置型両室補助人工心臓装着のままで入院継続の上で移植ドナーが発生するまで待機することになり、著しい QOL の低下、及び入院中に RVAD 装着に伴う様々な合併症を認めることも推測される。

右心機能評価に有用な因子に関するこれまでの報告

このように RVAD 装着は患者本人の QOL 及び予後を低下させるのみでなく、管理の困難さやコストの面でも大きな負担となることが予測されるため、そのような患者を術前に予測するためにどのような因子が有用であるかは近年いくつかの検討が試みられてきた。例えば先天性心疾患において行われる Fontan 手術において見られるように、右室は古くは単純な静脈還流を維持するだけの心腔と考えられ、Fontan 循環において右室をバイパスしても循環が成立することは、この考えを裏付けるものだと考えられてきた。しかし、近年画像評価や血行動態評価の進歩により右心機能の詳細な把握が可能となり、右室は左室と相互に影響しあい、循環動態に大きな影響を与えることが判明してきた[25]。右室は左室と異なり、横断面が円形でなく三日月のような複雑な形をしており、大きさの変化や収縮の差に関して詳細な評価を行う事が非常に困難であるとい

う特徴を持つ[26]。

右室機能の評価は大きく分けて、エコー、MRI、CTなどを用いた画像評価、及びカテーテルを用いた血行動態評価の2つに大別される。

① 画像評価

心エコーは非侵襲的かつ簡便に心機能評価を行う事ができる modality であり、右心機能評価に関しても用いられる。術前の右室拡張は肺動脈塞栓症、肺高血圧症などと共に、右心不全の重要な特徴の一つであり、右室駆出率 (Right Ventricular Ejection Fraction: RVEF) は右室の収縮能の有用な指標である[27,28]。また組織ドップラー法を用いた三尖弁輪収縮期移動距離 (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion: TAPSE) は、右心不全の予測に有用な因子であることが報告されている[29]。更に近年発達してきた speckle tracking 法により、右室の長軸方向へのストレインも右心不全の重要な指標であることなど報告されている。例えば Kato らは 68 名の LVAD 装着患者において右室の長軸方向ストレイン、及び組織ドップラー法による S'波などを検討し、術前右室ストレイン $<-14\%$ 、 $S'<4.4\text{cm/秒}$ の患者においては有意に RVF 発症率が高かったことを報告している[30]。しかし、エコーによる評価は簡便であるが再現性が低く、また検者の違い

による影響を受けやすいことも報告されている[31]。

心臓 MRI はそれに対し、大掛かりな装置を必要とする代わりに 3D 再構成を可能とし、エコーで評価が困難である右室容積の正確な評価ができるという利点がある[32]。しかし、撮像に時間を要すること、点滴ポンプや人工呼吸器、PCPS といった様々な金属デバイスを要する患者においては施行が困難である欠点も持っている。心臓 CT はこのような患者においても撮像が可能であるが、MRI と比較してやや解像度が劣ること、また正確な RV volume 解析には造影剤を要することなどのデメリットがある[33]。特に、補助循環を要するような INTERMACS profile 1 の患者の緊急時においては時間を要し、また適切な設備、解析の可能な技師などを要するこのような画像的な評価は難しいことも多い。

② 血行動態評価

カテーテルによる右心機能評価は侵襲的であるが、形態学的な評価からは必ずしも予測できない右室機能に関して様々な情報を与えてくれるため、スタンダードな評価法となっている。右室機能に関する重要な指標は mRAP、右室拡張末期圧 (Right Ventricular End-Diastolic Pressure: RVEDP)、CI、RVSWI といった様々な指標が有用であることが報告されている[34]。更に、右室機能は肺

動脈との関連性が非常に強いことが知られているが、PVR、PAPiといった肺血管に関する指標も重要であることが報告されている。例えばKangは85人の植込み型LVAD患者においてRVAD装着を含むRVFの発症に関して解析を行い、術前のPAPiがもっとも良好な予測因子であることを報告している[35]。また、mRAP/mPCWPは右室左室充満圧の比率を表し、右心不全の重症度に関して重要な指標であることも報告されている。右心カテーテル検査を用いた血行動態評価は重症心不全患者の超急性期においても比較的短時間で行うことができ、当検討においても血行動態評価から得られる指標を主な対象として解析を行った。

他にも血清クレアチニン高値、総ビリルビン高値などは静脈系うっ血を反映し、RVFの予測因子であることが報告され[36]、RVFRSに見られるようにいくつかのRVAD予測スコアにおいてはこれらの値を採用しているものが見られる。

LVAD装着後のRVF発症のメカニズム及び本研究において得られたスコアリングの意義

LVAD装着後のRVFに関しては、術前にもともと存在していたRVFに加えて、LVADによる左室のunloadingに伴い、心室中隔が左室方向に偏位する

ことから生じる右室の形態変化、及び収縮、拡張不全が影響している事も報告されている。この現象は特に LVDd が比較的小さい場合に起こりやすいことが知られている[37,38] (図 6)。当研究室の Imamura らは、以前に LVDd<64mm は RVAD 装着の有意なリスク因子であったことを報告している[39]。本検討においても RVAD 装着群においては有意差をもって LVDd、及び LVDs が小さい結果になっており、このような患者は RVAD 装着の高リスクであることが推測される。しかし、本検討においては多変量解析において small LVDd は有意な因子とはならなかった。これに関する一つの仮説として、多くの海外の研究においては植込み型 VAD において同様の検討を行っているが、当検討においては本邦で profile1 には体外設置型 VAD しか用いることができない現状を反映して全例体外設置型拍動流 VAD (Nipro-VAD[®]) を対象にしていることが挙げられる。即ち、定常流 LVAD においては恒常的に一定流量での unloading を行う事に対して、拍動流 LVAD においては間欠的に unloading を行うため、心室中隔の偏位が起きにくくなる事が推測される。しかし、いずれにしろ小さな左室径は RVAD 装着に関する重要な因子であると考えられ、今後も検討が必要と考えられる。

また、劇症型心筋炎のように心筋全体がきわめて急激かつ広範に障害されるような病態においては RVF の合併率が高いことが推測されるが、本検討においても単変量解析において劇症型心筋炎は RVAD 装着の危険因子であった。

多変量解析では有意とならず、またイベント数も少ないため詳細な解析が困難であったが、今後病因による RVF への影響の解析も重要であると考えられる。また、今回単変量解析において低身長も RVAD 装着に関して有意な因子であった。前述の Shiga らの報告では、身長ではなく BSA が低いことも RVF の危険因子であることを報告している。体格と RVF の発症の関係は不明であり、単純に低身長の患者は LVDD が小さくなるわけではないが、他にも同様の結果を報告している paper も見られ、更に検討が必要であると思われる[40]。

本検討から、RVAD 装着に関する術前の危険因子として肺血管抵抗 >4.5 wood unit、及び mRAP/mPCWP >0.8 の二つの因子が重要な因子であることが示された。mRAP/mPCWP は左室に対する右室機能の割合を反映し、いくつかの報告から RVF の重要な因子であることが示唆されている。Kormos らは 484 人の HeartMate II[®]装着患者において、前述の mild/moderate/severe RVF を全て対象として術前のリスク因子に関して多変量解析を行ったところ、mRAP/mPCWP >0.63 (オッズ比 2.3、 $p=0.009$)、術前の人工呼吸器使用 (オッズ比 5.5、 $p<0.001$)、及び尿素窒素 >39 mg/dL(オッズ比 2.1、 $p=0.02$)の 3 つの因子が有意な予測因子であったことを報告している[41]。LVAD 装着患者においては、VAD による大動脈送血量増加の結果静脈灌流が増加することが知られているが、これはさらに右室前負荷の増大をもたらし、RVF を増悪させやすいことが推測される。いくつか

の報告から、mRAP 高値は単独で右心不全のリスクである事が報告されており、血管内容量管理も RVF 予防の重要な因子であることが分かる。前述の Kormos らの検討においても mRAP は単変量解析において、RVF 発症の有意な因子であることが報告されている。当検討においても RVAD 装着群においては有意に mRAP が高い結果であった。しかし多変量解析において mRAP 単独は有意な因子ではなく、mRAP/mPCWP の方が左室に対する右室機能の割合をより反映し、鋭敏な予測因子であることが推測される。前述の Shiga らによる TRV score においても mRAP/mPCWP>0.5 は RVAD 装着の重要な因子であることが報告され、カットオフ値に関しては報告により差異がみられるが、mRAP/mPCWP は容量負荷による影響を補正した左室に対する右室機能の良好な指標であることが推測される。

更に、本検討から PVR が RVAD 装着のリスクに対して重要な因子であることが分かった。PVR は右室に対する直接的な後負荷の指標となると共に、肺動脈血管リモデリングの程度に関する指標としても知られている。RVF と PVR が密接に関連していることは以前より報告されており、例えば Drakos らは術前の PVR<1.7 wood unit の患者に比較して、PVR \geq 4.3 の患者においてはオッズ比 4.14 (p=0.012) と有意に RVF 発症のリスクが高くなることを報告している [42]。心不全患者においては低酸素に伴う血管攣縮、また内皮障害により徐々に

肺血管のリモデリングを呈し、しばしば PVR の上昇を認める。更に INTERMACS profile 1 のような高度の循環不全患者においては IL-6 (Interleukin-6)、MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)、TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)、VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) といった炎症性マーカーの分泌が亢進することが報告されているが、これらはいずれも肺動脈リモデリングの危険因子であり、PVR の上昇に寄与していると考えられる[43]。肺動脈圧上昇も同様に RVF のリスク因子であると考えられているが、いくつかの報告から、肺動脈圧はむしろ低い方が RVF のリスクであることも示唆されている[44]。前述の Kormos らの報告においても、多変量解析においては有意とはならなかったが、単変量解析においては mPAP <36 mmHg は RVF 発症に対して有意な因子であったことを報告している。これは一見矛盾しているように見えるが、肺動脈圧は PVR のみならず、右室機能、及び前負荷の影響など様々な影響を受けるためであることが推測される[45]。肺動脈圧が低い患者群は例え PVR が低かったとしても、それ以上の高度な右室収縮不全により肺動脈圧を保持できない状態となっている可能性も考えられる。我々の検討においても RVAD 装着群においてはむしろ肺動脈圧は低い結果となっており、PAPi も低値であったことから、LVAD+RVAD 群においては十分な肺動脈圧を保てない状態となっていた可能性が示唆される。mPCWP に関してもむしろ LVAD+RVAD 群において低値であったことは、重度

の RVF により左室に対する右室の前方拍出が障害されていたことを疑わせる。

しかし、有意差はなかったものの、RVAD 装着群において PCPS がより多く使用されている傾向があったことから、補助循環の使用により心内圧が低下していた影響も考えられる。いずれにしろ肺動脈圧それ自体でなく、PVR の方が右室に対する後負荷の指標としては有効であることが推測される。

このように術前に存在する RVF、及び PVR 上昇に加え、LVAD 挿入に伴う右室前負荷、後負荷上昇、また右室形態変化による更なる右心機能障害など、様々な機序が複合的に影響し RVAD 装着を要する重篤な RVF を呈すると思われる（図 7）。

既存のスコアリングとの比較

本検討では RVF に関する海外でのスコアリングの一つである RVFRS と、我々の施設から以前発表した TRV score の二つのスコアに関して比較と行った。海外からの報告である RVFRS は比較的多い患者数を検討して構築されたスコアリングシステムであるが、今回の我々の検討においては RVAD 予測に関してほとんど有効な予測が出来ないという結果になった。RVFRS は日本では使用されていないタイプの体外設置型定常流 VAD や、植込み型 VAD といった様々な VAD

を使用していたこと、本邦とは異なり病因として虚血性心筋症を多く含んでいたことなど、populationの違いの影響が考えられる。また、RVFRSにおいてはAST >80 IU/Lを有用な因子と定義しているが、本検討においては全患者の平均ASTに関しても168 IU/Lと高値であり、ほとんどの患者がこれらの項目を満たしてしまい、2群間での差異が出にくい結果であった。RVFRSはBTT目的での患者も多く含まれ、おそらく本検討のようにそもそも移植適応が取れていないprofile 1が多くを占める重症患者においてはRVFRSの有効性は低くなってしまふと考えられる。

TRV scoreは以前の我々の施設からの報告であるためか、今回の検討においても比較的良好にRVAD装着のリスクを予測することが可能であった。しかし、同様にTRV scoreは79人の患者を対象としているが、Nipro-VAD[®]患者は59名のみであり、体外設置型VADだけでなく植込み型VAD患者を含むコホートとなっている。更に同検討においては単変量解析のみの結果からmRAP/mPCWP、BSA、CHDF、BNP、LVDdという5つの項目を採用しスコアリングを作成しており、交絡要因の存在も完全には否定できない。同検討においては多変量解析の結果も示されているが、多変量解析の結果からはLVDd <62 mmのみが有意な因子となっている（オッズ比 12.81、p=0.025）。

本研究は体外設置型VAD（Nipro-VAD[®]）患者のみを対象としているこ

とから、これらの VAD type による差異が少なく、また多変量解析の結果を参照している点でこれらのスコアリングより有用であると考えられる。本邦で体外設置型 VAD 患者のみを対象とした同様の検討は極めて少なく、その点でも本検討は重要であると思われる。

今後の展望

今回筆者が作成した PVR 及び mRAP/mPCWP を用いたスコアリングは、当院単一施設を derivation cohort として作成されたものであり、今後更にその妥当性を検討するために患者背景の揃った validation cohort を用いて実際に RVAD 装着にあたり本スコアリングが有効であるかを検証することが必要であると思われる。特に、RVAD 装着に関する指針や、周術期管理方法に関しては各施設において差異を認めるため、今後当院で作成したこのスコアリングが他施設においても有用であるかを検討することは重要であると考えられる。

また、今後の更なる展望として、術前に PVR 及び mRAP/mPCWP を積極的に低下させることで、RVAD 装着のリスクが減少するかという介入研究が期待される。例えば実臨床においても LVAD+RVAD 装着後に PVR 及び mPAP 高値が遷延するような場合は術後にエンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5

阻害薬、一酸化窒素といった経口、または吸入肺血管拡張薬を使用する場合があるが、これらは経験的に用いられるのみであり、術前にこのような薬剤を使用することがどの程度 RVAD を回避できるかを検討した study は存在しない。介入研究として術前にこのような対応をすることがどの程度 RVAD 装着率を低下させるかを検討することは大きな意義があると思われる。

本研究の限界

1. 本研究においては entry した患者が 70 人と比較的少数であることが挙げられる。本邦では補助人工心臓の件数も徐々に増加しており、Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS)における年次報告によると、2010 年 1 月より登録を開始し、2015 年 12 月までの時点で、42 施設において VAD 装着数はのべ 543 例となっており、その後も漸増傾向にある[24]。しかし、INTERMACS registry によると米国においてはすでに 158 施設以上が VAD 植込みを行っており、その累計は 15000 人以上を超えている[16]。このように本邦では海外と比較して依然 VAD の症例数は少なく、症例の蓄積により本邦独自のエビデンスを構築することが期待される。
2. RVAD 装着に関しては研究方法に記載した通り、LVAD 装着術中、術後におい

て十分な強心薬、吸入一酸化窒素といった薬剤の使用にも関わらず平均右房圧高値、右心系拡大、全身浮腫を呈し、血行動態を維持することが困難な場合に装着されているが、最終的な判断に関しては他の様々な臨床的背景や、術者の主観により影響されていることも否定できない。RVAD 装着はそれ自体が合併症増加、及び予後不良に寄与するきわめて重篤なイベントであるため、その装着に関して画一的な基準を定めることは今後も難しいと思われるが、今後の展望に述べたように、当スコアの妥当性に関して validation cohort を用いて更なる前向き検証を行っていくことが重要だと思われる。

3. 前述のように、右室機能評価に関しては今回主に解析を行った血行動態指標以外にもエコー所見による画像的評価など様々な modality が存在する。特に profile 1 の患者群においては再現性を持った十分な検査は極めて困難であるが、今後 TAPSE や、speckle tracking 法を用いたストレインなどのパラメータも含めた解析を行っていくことも重要であると考ええる。

4. 本検討においては体外設置型 VAD を対象とした検討を行ったが、同様のパラメータが植込み型補助人工心臓装着患者における RVAD 予測に有用であるかに関しては今後も検討を続けていく必要がある。海外の報告においては類似の検討が散見されているが、本邦においてはまとまった報告はなく、今回の検討と並行して植込み型 LVAD 患者における同様の解析を追加で行うことを試みたが、

イベント数がきわめて少ないため断念した。恐らく本邦における植込み型 LVAD 装着患者は移植適応のもとに、BTT として用いる症例しかおらず、海外の population と比較して状態が良い患者が多いため、イベントが起きにくいことが原因ではないかと考えられる。このため、正確な解析のためにはより長期のフォローアップが必要になると推測される。

5. TAH の多くはその合併症のため開発が停止しているが、近年新たな植込み型 両心室人工心臓として、Carmat TAH[®][46]、BiVACOR[®][47]といったデバイスが開発されている。これらはまだ試験段階のものであり、本邦での認可も未定であるが、このようなデバイスの開発により重症両心不全患者の治療に新たな展望が開ける可能性もあると考える。

【結論】

本研究から体外設置型補助人工心臓装着患者における右室補助人工心臓装着の術前予測因子として、肺血管抵抗、及び平均右房圧/平均肺動脈楔入圧比による新たなスコアリングシステムを構築した。今後は更に症例数を増やし、長期的な検討を行っていきたいと考える。

【謝辞】

本研究全般及び論文作成におい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特任教授（現：富山大学第二内科教授）絹川弘一郎先生、心臓外科教授 小野稔先生、重症心不全治療開発講座特任准教授 波多野将先生に心より感謝申し上げます。

【引用文献】

- [1]. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128:e240-327,2013
- [2]. O'Connell JB, Bristow MR: Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 13:S107-12,1994
- [3]. Barnard CN: The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 41:1271-4,1967
- [4]. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J:

The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 34:1244-54,2015

- [5]. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, Saiki Y, Matsuda H, Yozu R, Isobe M: The registry report of heart transplantation in Japan (1999-2013). *Circ J* 78:2604-9,2014
- [6]. Copeland JG, Levinson MM, Smith R, Icenogle TB, Vaughn C, Cheng K, Ott R, Emery RW: The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases. *JAMA* 256:2991-5,1986
- [7]. Catanese KA, Goldstein DJ, Williams DL, Foray AT, Illick CD, Gardocki MT, Weinberg AD, Levin HR, Rose EA, Oz MC: Outpatient left ventricular assist device support: a destination rather than a bridge. *Ann Thorac Surg* 62:646-52; discussion 653,1996
- [8]. Rossi M, Serraino GF, Jiritano F, Renzulli A: What is the optimal anticoagulation in patients with a left ventricular assist device? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15:733-40,2012
- [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* 345:1435-43,2001
- [10]. 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* 361:2241-51,2009
- [11]. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK: INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 28:535-41,2009
- [12]. 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* 75:2038-45,2011
- [13]. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller

- MA, Ulisney KL, Baldwin JT, Young JB: Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 30:115-23,2011
- [14]. Dunlay SM, Strand JJ, Wordingham SE, Stulak JM, Luckhardt AJ, Swetz KM: Dying With a Left Ventricular Assist Device as Destination Therapy. *Circ Heart Fail* 9:e003096, 2016
- [15]. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, O'Connell JB, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM: Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126:2648-67,2012
- [16]. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB: Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 34:1495-504,2015
- [17]. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD: The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk

- of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates.
J Am Coll Cardiol 51:2163-72,2008
- [18]. Shiga T, Kinugawa K, Imamura T, Kato N, Endo M, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R: Combination evaluation of preoperative risk indices predicts requirement of biventricular assist device. Circ J 76:2785-91,2012
- [19]. Santambrogio L, Bianchi T, Fuardo M, Gazzoli F, Veronesi R, Braschi A, Maurelli M: Right ventricular failure after left ventricular assist device insertion: preoperative risk factors. Interact Cardiovasc Thorac Surg 5:379-82,2006
- [20]. 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 73:745-50,2002
- [21]. Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support Appendix A - Adverse Event Definitions.
<http://www.uab.edu/medicine/intermacs/protocol-3-archive/appendices/appendix-a> (last access 12/20/2016).

- [22]. 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* 25:1-6,2006
- [23]. Cleveland JC, Jr., Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD, Kirklin JK: Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *J Heart Lung Transplant* 30:862-9,2011
- [24]. Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 J-MACS
statistical report.
<https://www.pmda.go.jp/files/000211668.pdf> (last access 12/20/2016).
- [25]. Navarro-Aguilar V, Flors L, Calvillo P, Merlos P, Buendia F, Igual B, Melero-Ferrer J, Soriano JR, Leiva-Salinas C: Fontan procedure: imaging of normal post-surgical anatomy and the spectrum of cardiac and extracardiac complications. *Clin Radiol* 70:295-303,2015
- [26]. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP: The use of multimodality

cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function.

Int J Cardiol 214:54-69,2016

- [27]. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A: Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. Chest 133:358-62,2008
- [28]. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, Picard MH: Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 45:860-5,2005
- [29]. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D: Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. Intensive Care Med 33:2143-9,2007
- [30]. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, Takayama H, Naka Y, Mancini D, Gillam L, Homma S, Farr M: Serial

echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart Fail* 1:216-22,2013

[31]. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Minich LL, Mart C, Tani LY: Assessment of right ventricular size and function: echo versus magnetic resonance imaging. *Congenit Heart Dis* 2:27-31,2007

[32]. Buechel EV, Kaiser T, Jackson C, Schmitz A, Kellenberger CJ: Normal right- and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 11:19,2009

[33]. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA: Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:848-52,2015

[34]. Cordtz J, Nilsson JC, Hansen PB, Sander K, Olesen PS, Boesgaard S, Gustafsson F: Right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device: early haemodynamic

- predictors. *Eur J Cardiothorac Surg* 45:847-53,2014
- [35]. Kang G, Ha R, Banerjee D: Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 35:67-73,2016
- [36]. Aissaoui N, Morshuis M, Paluszkiwicz L, Lauenroth V, Borgermann J, Gummert J: Comparison of biventricular and left ventricular assist devices for the management of severe right ventricular dysfunction in patients with end-stage heart failure. *ASAIO J* 60:400-6,2014
- [37]. Kato TS, Farr M, Schulze PC, Maurer M, Shahzad K, Iwata S, Homma S, Jorde U, Takayama H, Naka Y, Gillam L, Mancini D: Usefulness of two-dimensional echocardiographic parameters of the left side of the heart to predict right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 109:246-51,2012
- [38]. Karimov JH, Sunagawa G, Horvath D, Fukamachi K, Starling RC, Moazami N: Limitations to Chronic Right Ventricular Assist Device Support. *Ann Thorac Surg* 102:651-8,2016
- [39]. 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* 78:625-33,2014

- [40]. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, Dougherty D, McCormick RC, Laporte CA, Cohen JE, Southerland KW, Howard JL, Jessup ML, Morris RJ, Acker MA, Woo YJ: Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 27:1286-92,2008
- [41]. 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* 139:1316-24,2010
- [42]. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW: Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 105:1030-5,2010

- [43]. Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, Ghio S, D'Alto M, Vitulo P, Mule M, Albera C, Volterrani M, Fedele F, Vizza CD: Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction. *J Heart Lung Transplant* 34:282-305,2015
- [44]. 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* 116:497-505,2007
- [45]. Hayek S, Sims DB, Markham DW, Butler J, Kalogeropoulos AP: Assessment of right ventricular function in left ventricular assist device candidates. *Circ Cardiovasc Imaging* 7:379-89,2014
- [46]. Latremouille C, Dubeau D, Cholley B, Zilberstein L, Belbis G, Boughenou MF, Meleard D, Bruneval P, Adam C, Neuschwander A, Perles JC, Jansen P, Carpentier A: Animal studies with the Carmat bioprosthetic total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 47:e172-8; discussion e178-9,2015
- [47]. Kleinheyer M, Timms DL, Greatrex NA, Masuzawa T, Frazier OH,

Cohn WE: Pulsatile operation of the BiVACOR TAH - Motor design,
control and hemodynamics. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc
2014:5659-62,2014

图1: 体外設置型VAD、植込み型VAD模式図(筆者作成)

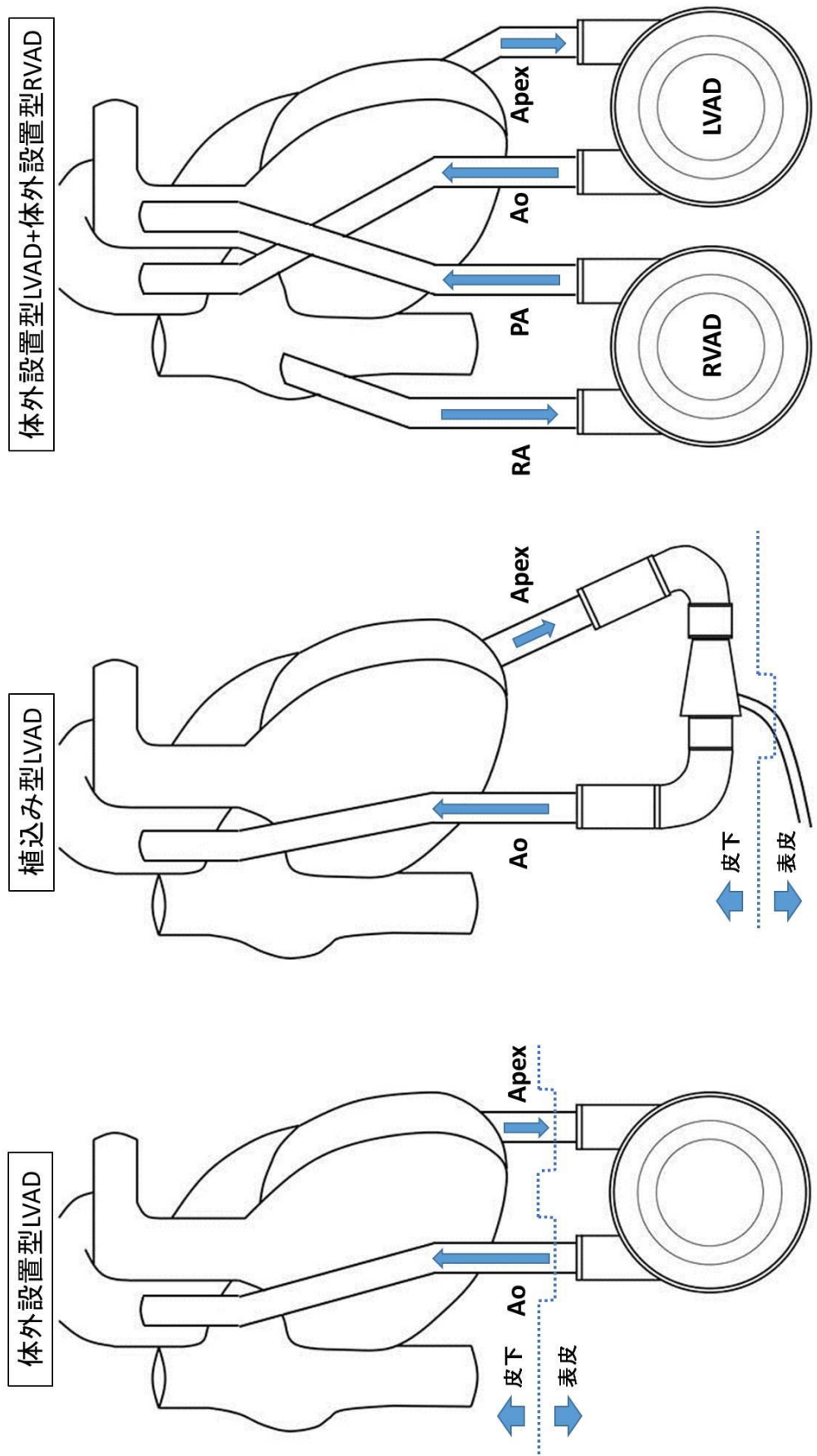


図2: INTERMACS ProfileによるVAD適応区分(文献11,12より改変引用)

レベル	INTERMACS	J-MACS	ニックネーム	VAD装着までの猶予
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	Crash and burn	hours
2	Progressive decline	進行性の衰弱	Sliding fast	days
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	Dependent stability	Few weeks
4	Resting symptoms	安静時症状	Frequent flyer	months
5	Exertion intolerant	運動不耐用	House-bound	
6	Exertion limited	軽労作可能状態	Walking wounded	
7	Advanced NYHA III	安定状態		

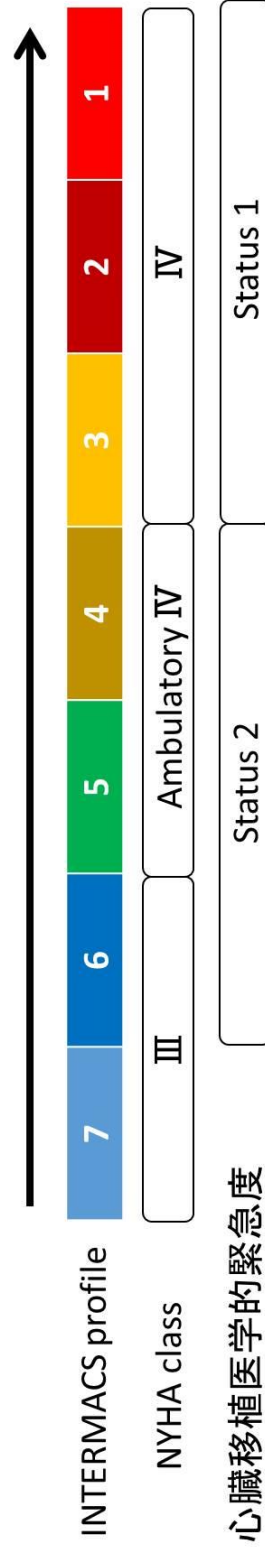


図3: VADを用いた機械的補助循環の戦略(文献15より改変引用)

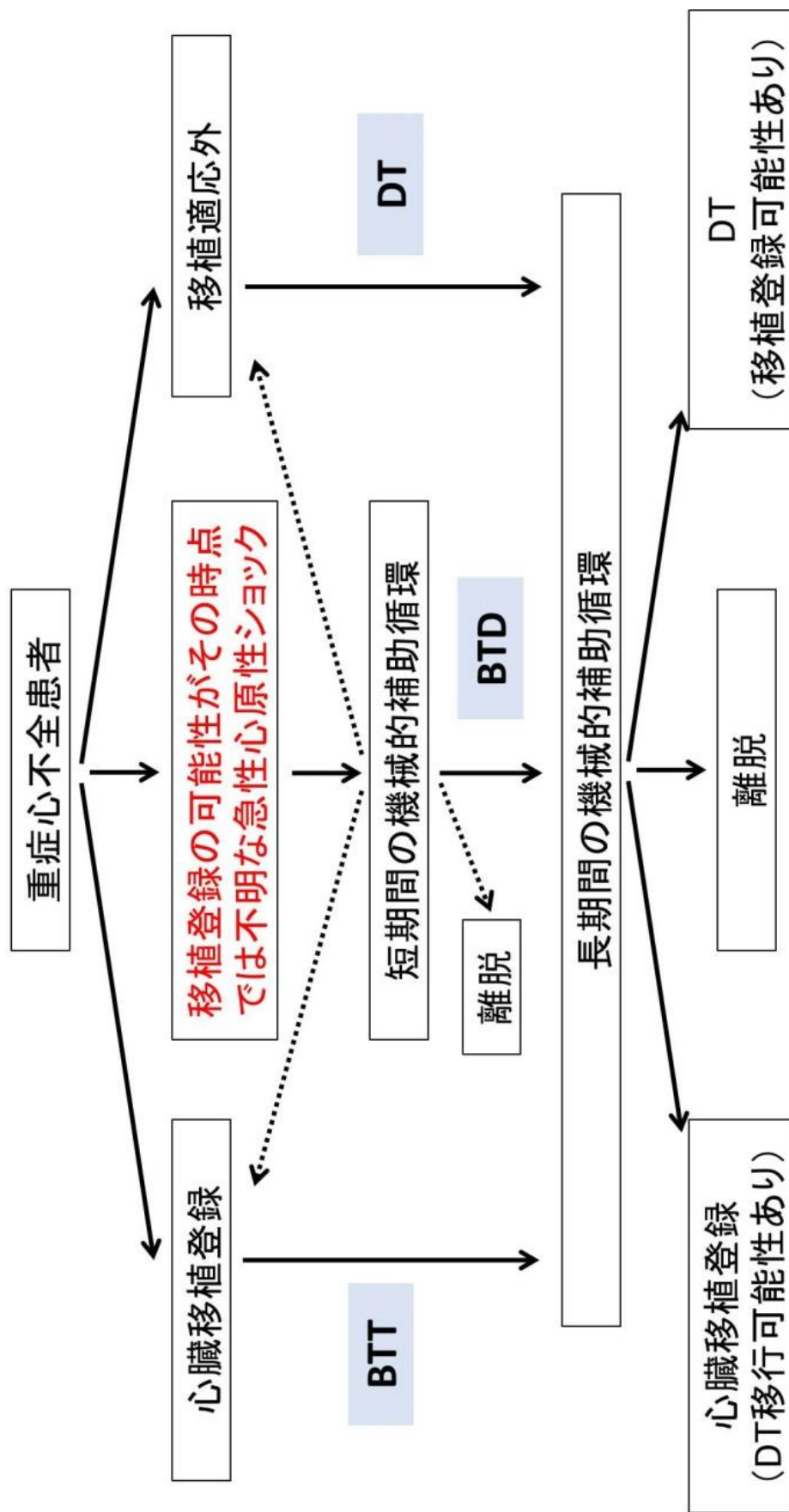


図4: RVAD装着予測に関する各因子のROC曲線

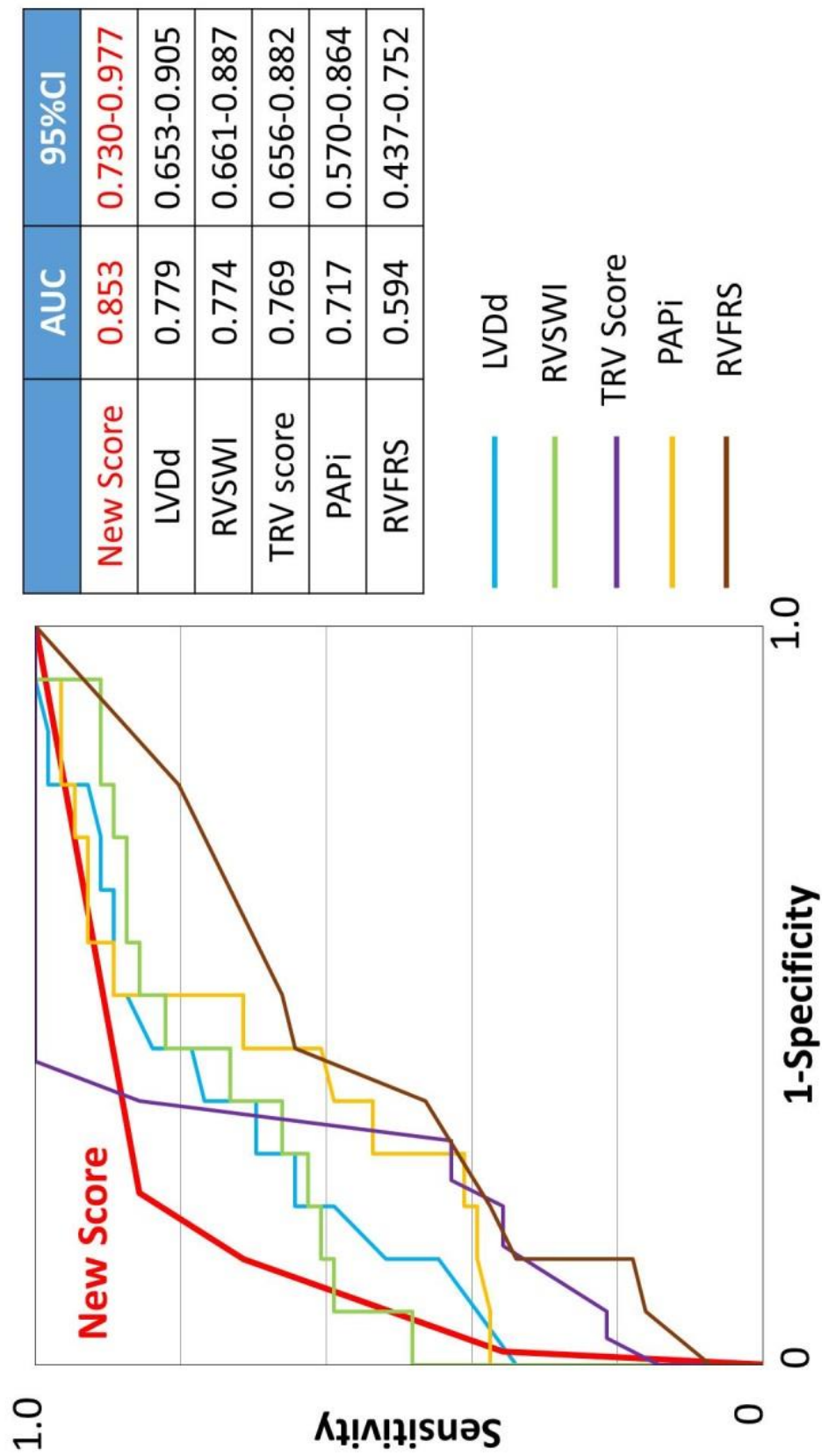


図5: PVR及びmRAP/mPCWPを用いたスコアリングに基づく各スコアにおけるRVAD装着率

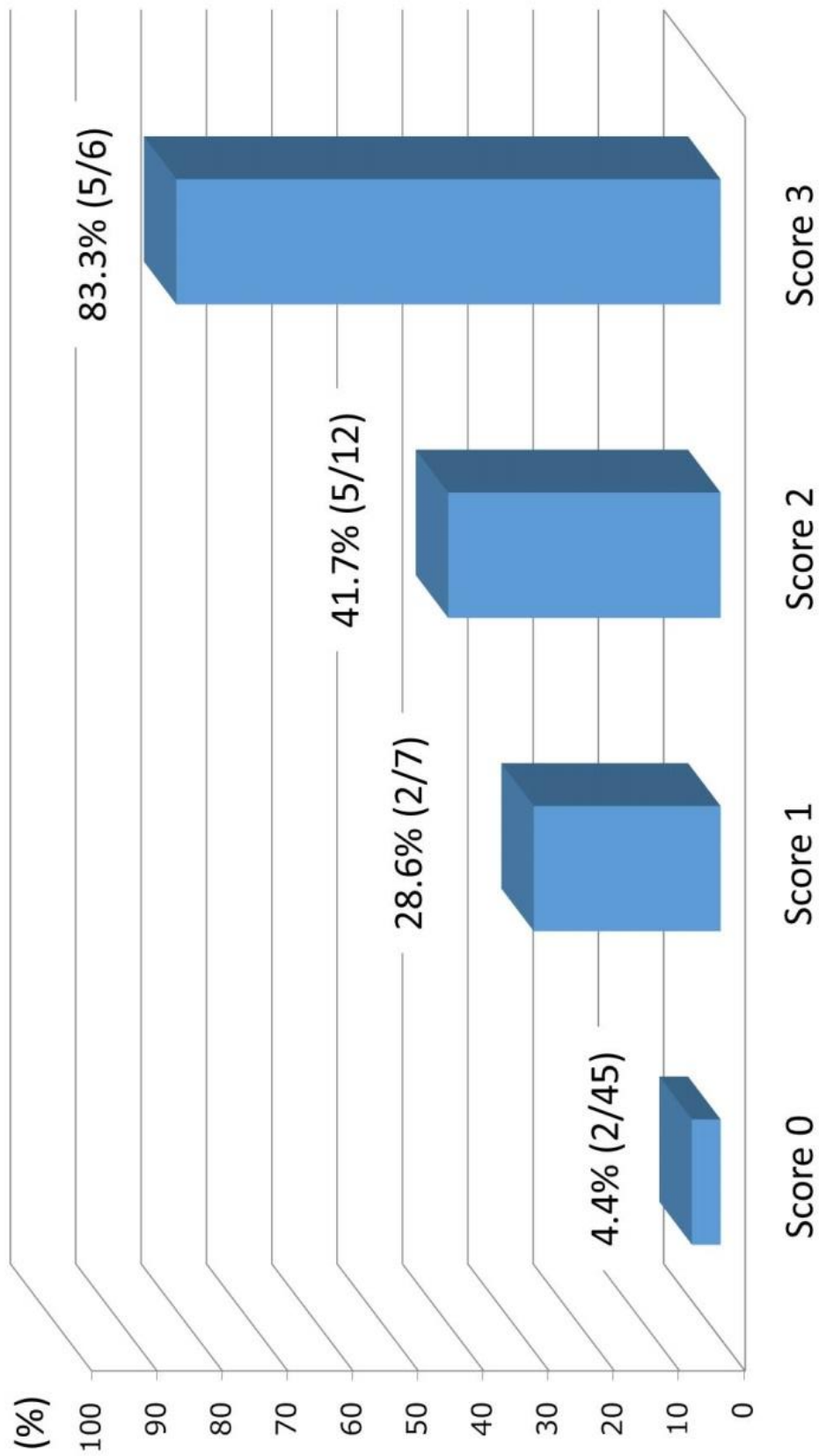


図6: LVAD装着に伴うRV形態の変化(文献38より改変引用)

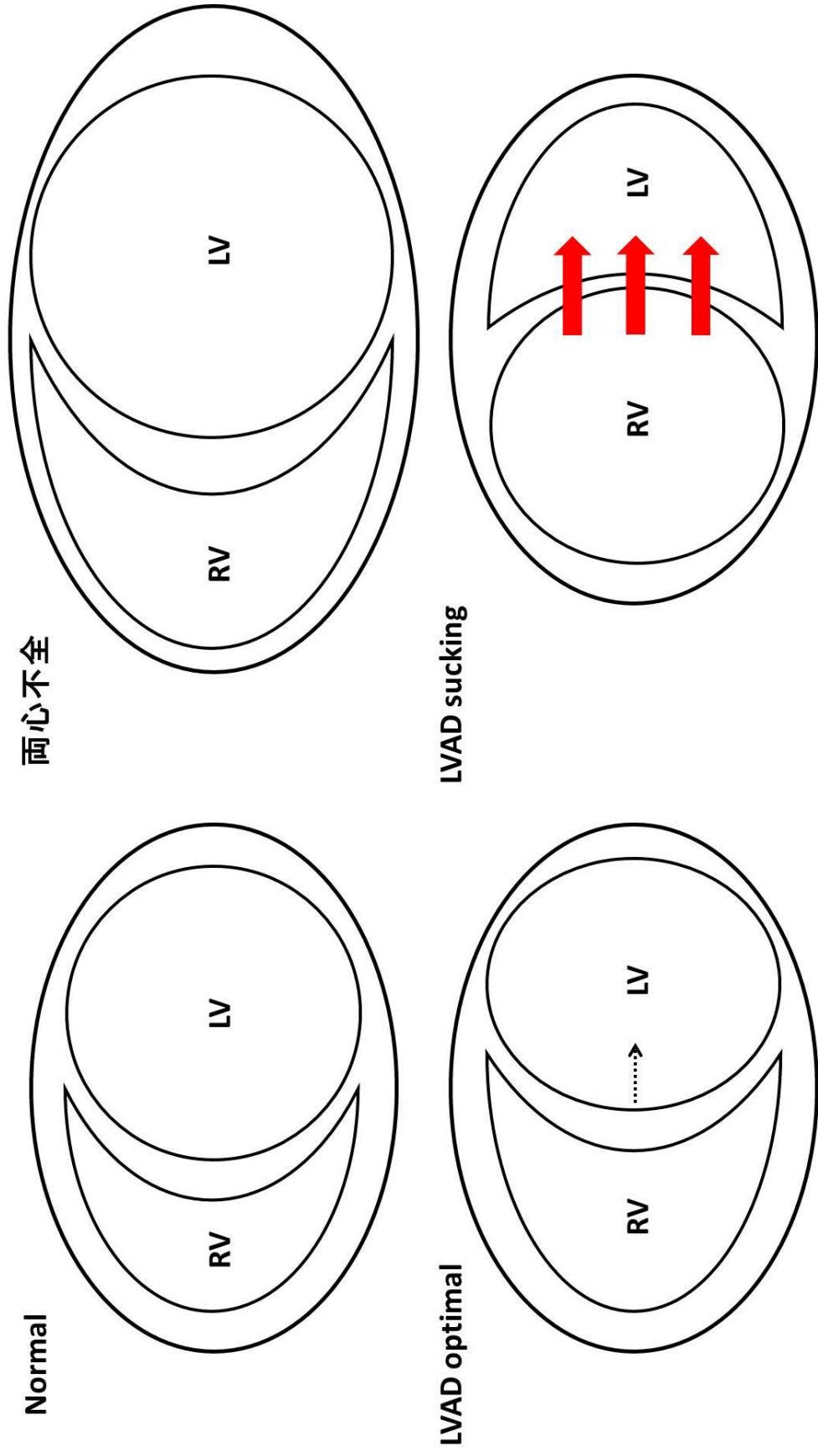


図7: RVAD装着に影響する各因子 (筆者作成)

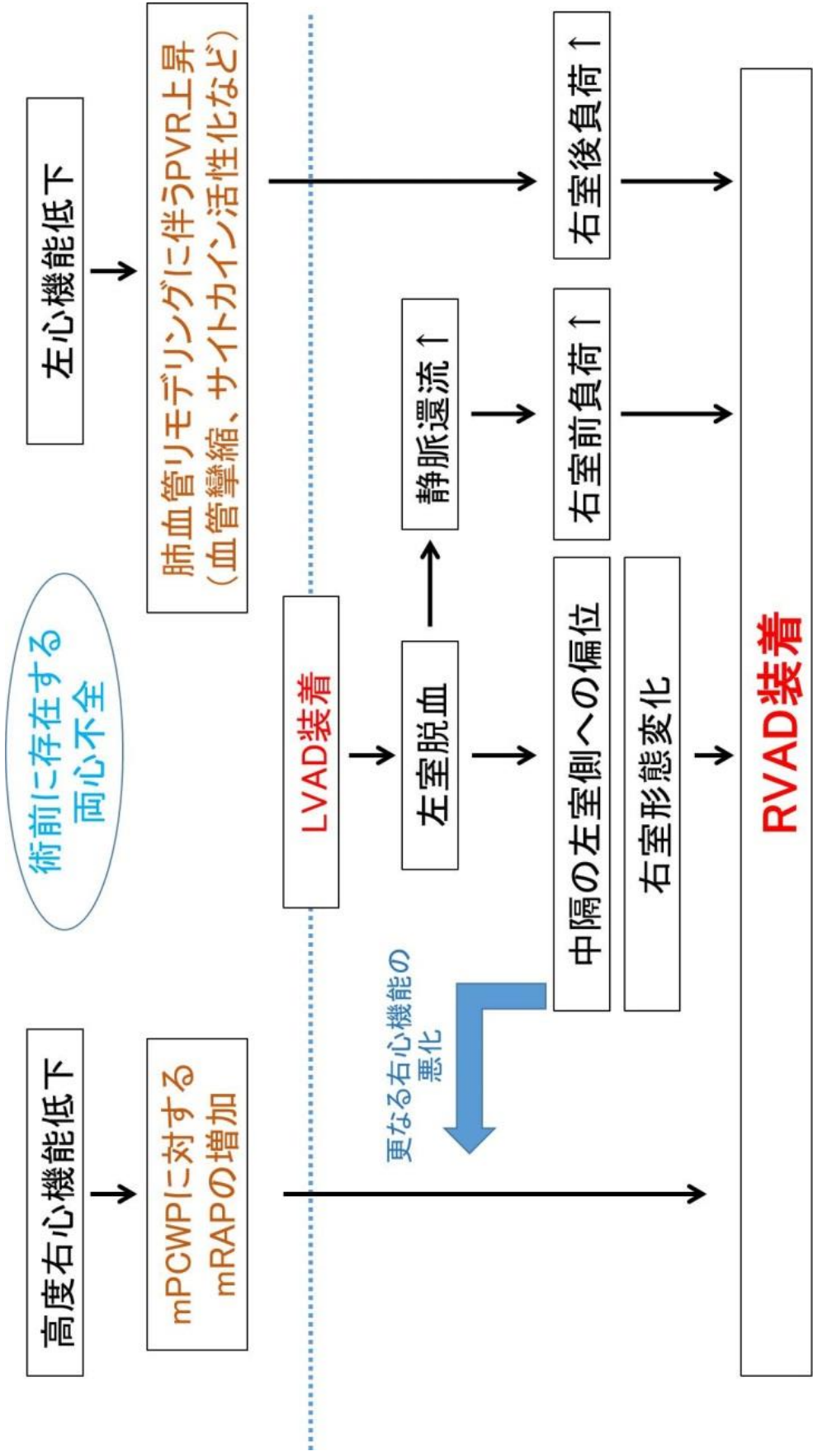


表 1. RVAD 装着、非装着 2 群間における患者因子比較①

	全体 (n = 70)	LVAD+RVAD 群 (n =14)	LVAD only 群 (n = 56)	P 値
患者背景				
男性, n (%)	51 (72.9)	8 (57.1)	43 (76.8)	0.18
年齢, (歳)	37.2 ± 13.9	33.7 ± 17.2	38.0 ± 13.0	0.30
身長 (cm)	164.8 ± 9.8	159.1 ± 13.5	166.2 ± 8.2	0.08
体重 (kg)	54.8 ± 14.9	53.2 ± 17.1	55.2 ± 14.4	0.65
BMI (kg/m ²)	20.0 ± 4.4	20.8 ± 5.7	19.8 ± 4.1	0.46
BSA (m ²)	1.59 ± 0.23	1.52 ± 0.27	1.60 ± 0.22	0.27
HR (回/分)	101.9 ± 24.1	103.1 ± 24.1	101.6 ± 24.3	0.83
収縮期血圧 (mmHg)	89.0 ± 16.2	92.1 ± 18.8	88.3 ± 15.6	0.44
拡張期血圧 (mmHg)	55.9 ± 12.9	53.5 ± 10.2	56.5 ± 13.5	0.45
原因疾患, n (%)				
拡張型心筋症	42 (60.0)	6 (42.9)	36 (64.3)	0.14
虚血性心筋症	14 (20.0)	2 (14.3)	12 (21.4)	0.72
劇症型心筋炎	7 (10.0)	4 (28.6)	3 (5.4)	0.026*
その他	7 (10.0)	2 (14.3)	5 (8.9)	0.62
既往歴, n (%)				
糖尿病	6 (8.6)	0 (0.0)	6 (10.7)	0.34
開心術既往	11 (15.7)	1 (7.1)	10 (17.9)	0.44
使用薬剤, n (%)				
β 遮断薬	23 (32.9)	4 (28.6)	19 (33.9)	1.0
RAAS 阻害薬	32 (45.7)	7 (50.0)	25 (44.6)	0.72
利尿薬	46 (65.7)	10 (71.4)	36 (64.3)	0.76
強心薬	65 (92.9)	12 (85.7)	53 (94.6)	0.26
血管拡張薬	19 (27.1)	5 (35.7)	14 (25.0)	0.51
機械的補助循環, n (%)				
IABP	54 (77.1)	10 (71.4)	44 (78.6)	0.72
CHDF	12 (17.1)	3 (21.4)	9 (16.1)	0.70
PCPS	22 (31.4)	6 (42.9)	16 (28.6)	0.34
人工呼吸器	42 (60.0)	8 (57.1)	34 (60.7)	0.81

*p<0.05

表 2. RVAD 装着、非装着 2 群間における患者因子比較②

	全体 (n = 70)	LVAD+RVAD 群 (n = 14)	LVAD only 群 (n = 56)	P 値
採血所見				
白血球数(/ μ L)	9220 \pm 3630	9440 \pm 3750	9170 \pm 3630	0.80
ヘマトクリット(%)	31.3 \pm 4.1	29.8 \pm 3.2	31.7 \pm 4.2	0.12
ヘモグロビン(g/dL)	10.4 \pm 1.4	10.0 \pm 1.2	10.5 \pm 1.5	0.20
血小板数($\times 10^4$ / μ L)	13.4 \pm 7.4	11.4 \pm 6.2	13.9 \pm 7.7	0.26
血清ナトリウム (mEq/L)	132.9 \pm 7.2	132.8 \pm 6.2	133.0 \pm 7.5	0.93
血清総タンパク(g/dL)	5.8 \pm 0.8	6.0 \pm 1.1	5.8 \pm 0.8	0.44
血清アルブミン(g/dL)	3.2 \pm 0.6	3.3 \pm 0.9	3.1 \pm 0.5	0.57
AST(IU/L)	168.1 \pm 269.4	115.7 \pm 111.8	181.2 \pm 295.3	0.42
ALT(IU/L)	232.8 \pm 494.7	99.2 \pm 100.2	266.8 \pm 547.7	0.26
総ビリルビン(g/dL)	3.5 \pm 4.2	3.9 \pm 4.7	3.3 \pm 4.1	0.66
尿素窒素 (mg/dL)	25.6 \pm 14.7	25.3 \pm 14.6	25.6 \pm 14.8	0.94
血清クレアチニン(mg/dL)	1.22 \pm 0.68	0.98 \pm 0.43	1.28 \pm 0.72	0.13
C 反応性タンパク(mg/dL)	7.9 \pm 8.1	6.8 \pm 8.5	8.1 \pm 8.1	0.58
PT-INR	1.46 \pm 0.54	1.47 \pm 0.85	1.46 \pm 0.44	0.92
血中 BNP(pg/mL)	1350 \pm 1280	1790 \pm 1720	1240 \pm 1130	0.15
心エコー所見				
LVDd(mm)	65.4 \pm 14.1	54.9 \pm 11.4	68.1 \pm 13.6	0.001*
LVDs(mm)	59.2 \pm 14.6	49.5 \pm 12.6	61.7 \pm 14.1	0.004*
LVEF(%)	20.2 \pm 10.9	21.1 \pm 16.7	19.9 \pm 9.2	0.80
INTERMACS Profile-no.(%)				
Profile 1	45 (64.3)	11 (78.6)	34 (60.7)	0.21

*p<0.05

表 3. RVAD 装着、非装着 2 群間における患者因子比較③

	全体 (n = 70)	LVAD+RVAD 群 (n =14)	LVAD only 群 (n = 56)	P 値
血行動態指標				
sPAP(mmHg)	42.4 ± 12.4	38.6 ± 13.9	43.4 ± 11.9	0.20
mPAP(mmHg)	32.1 ± 9.3	30.1 ± 9.0	32.6 ± 9.4	0.37
dPAP(mmHg)	24.8 ± 8.4	22.4 ± 7.5	25.4 ± 8.6	0.25
mPCWP(mmHg)	24.0 ± 7.7	20.2 ± 6.7	24.9 ± 7.7	0.04*
mRAP(mmHg)	13.9 ± 7.4	17.4 ± 4.7	13.0 ± 7.7	0.012*
CO(L/分)	3.16 ± 0.99	2.62 ± 0.63	3.30 ± 1.00	0.004*
CI(L/分/m ²)	1.95 ± 0.49	1.72 ± 0.27	2.01 ± 0.51	0.006*
mRAP/mPCWP	0.59 ± 0.31	0.92 ± 0.29	0.51 ± 0.26	<0.001*
RVSWI(g/m)	4.95 ± 2.73	2.97 ± 1.62	5.44 ± 2.73	<0.001*
PVR (wood unit)	2.9 ± 1.9	4.0 ± 2.0	2.6 ± 1.8	0.014*
PAPi	1.97 ± 2.08	0.99 ± 0.59	2.2 ± 2.2	0.001*
既存スコアリングシステム				
RVFRS	4.2 ± 3.1	3.3 ± 2.6	4.4 ± 3.2	0.25
TRV score	17.7 ± 13.4	28.6 ± 8.7	15.0 ± 13.0	<0.001*

*p<0.05

表 4. RVAD 装着に対する単変量ロジスティック回帰分析①

	P 値	オッズ比	95% CI
患者背景			
男性	0.147	0.403	0.118-1.375
年齢(高値)	0.298	0.978	0.937-1.020
身長(高値)	0.021*	0.931	0.876-0.989
体重(高値)	0.641	0.990	0.951-1.031
BMI(高値)	0.452	1.050	0.924-1.193
BSA(高値)	0.265	0.238	0.019-2.967
HR(高値)	0.672	0.994	0.967-1.022
収縮期血圧(高値)	0.431	1.015	0.979-1.052
拡張期血圧(高値)	0.439	0.981	0.934-1.030
原因疾患			
拡張型心筋症(+)	0.150	0.417	0.127-1.371
虚血性心筋症(+)	0.553	0.611	0.120-3.111
劇症型心筋炎(+)	0.020*	7.067	1.368-36.517
その他(+)	0.554	1.700	0.294-9.844
既往歴			
糖尿病(+)	1.0	-	-
開心術既往(+)	0.343	0.354	0.041-3.025
使用薬剤			
β 遮断薬(+)	0.703	0.779	0.216-2.815
RAAS 阻害薬(+)	0.719	1.240	0.384-4.006
利尿薬(+)	0.615	1.389	0.385-5.005
強心薬(+)	0.264	0.340	0.051-2.261
血管拡張薬(+)	0.423	1.667	0.478-5.814
機械的補助循環			
IABP(+)	0.571	0.682	0.181-2.562
CHDF(+)	0.636	1.424	0.330-6.147
PCPS(+)	0.307	1.875	0.561-6.268
人工呼吸器(+)	0.807	0.863	0.263-2.826

*p<0.05

表 5. RVAD 装着に対する単変量ロジスティック回帰分析②

	P 値	オッズ比	95% CI
採血所見(高値)			
白血球数(/ μ L)	0.799	1.000	1.000-1.000
ヘマトクリット(%)	0.122	0.874	0.738-1.036
ヘモグロビン(g/dL)	0.204	0.735	0.457-1.182
血小板数($\times 10^4$ / μ L)	0.262	0.951	0.871-1.038
血清ナトリウム (mEq/L)	0.927	0.996	0.918-1.081
血清総タンパク(g/dL)	0.331	1.422	0.699-2.893
血清アルブミン(g/dL)	0.426	1.465	0.572-3.752
AST(IU/L)	0.425	0.999	0.996-1.002
ALT(IU/L)	0.316	0.999	0.996-1.001
総ビリルビン(g/dL)	0.661	1.029	0.905-1.170
尿素窒素 (mg/dL)	0.943	0.999	0.959-1.040
血清クレアチニン (mg/dL)	0.133	0.356	0.092-1.370
C 反応性タンパク (mg/dL)	0.579	0.978	0.905-1.058
PT-INR	0.917	1.059	0.364-3.079
血中 BNP(pg/mL)	0.168	1.000	1.000-1.001
心エコー所見(高値)			
LVDd (mm)	0.003*	0.912	0.859-0.968
LVDs (mm)	0.007*	0.929	0.880-0.980
LVEF(%)	0.712	1.010	0.959-1.063
INTERMACS Profile			
Profile 1	0.221	2.38	0.594-9.434

*p<0.05

表 6. RVAD 装着に対する単変量ロジスティック回帰分析③

	P 値	オッズ比	95% CI
血行動態指標(高値)			
sPAP(mmHg)	0.201	0.967	0.919-1.018
mPAP(mmHg)	0.366	0.970	0.909-1.036
dPAP(mmHg)	0.245	0.955	0.884-1.032
mPCWP(mmHg)	0.047*	0.913	0.834-0.999
mRAP(mmHg)	0.057	1.082	0.998-1.173
CO(L/分)	0.031*	0.406	0.178-0.923
CI(L/分/m ²)	0.052	0.236	0.055-1.013
mRAP/mPCWP	<0.001*	197.609	10.143-3849.943
RVSWI(g/m)	0.005*	0.644	0.475-0.874
PVR (wood unit)	0.02*	1.422	1.052-1.921
PAPi	0.042*	0.310	0.100-0.961

*p<0.05

表 7. カットオフにより二値化した場合の単変量ロジスティック回帰分析

	P 値	オッズ比	95% CI
身長 < 160 cm	0.038*	3.667	1.075-12.504
PCWP < 24 mmHg	0.126	2.583	0.766-8.712
CO < 3.46 L/min	0.115	3.600	0.733-17.684
LVDd < 62 mm	0.008*	5.735	1.576-20.874
mRAP/mPCWP > 0.8	<0.001*	15.000	3.773-59.631
RVSWI < 5 g/m	0.006*	18.652	2.278-152.694
PVR > 4.5 wood unit	0.002*	8.333	2.167-32.052
PAPi < 0.88	0.004*	7.000	1.883-26.029

*p<0.05

表 8. RVAD 装着に対する多変量ロジスティック回帰分析

	単変量解析		多変量解析		
	P 値	オッズ比	P 値	オッズ比	95%CI
劇症型心筋炎(+)	0.020*	7.1	n.s.		
身長 < 160 cm	0.038*	3.7	n.s.		
LVDd < 62mm	0.008*	5.7	n.s.		
mRAP/mPCWP > 0.8	<0.001*	15.0	0.001*	14.4	3.18-65.5
RVSWI < 5 g/m	0.006*	18.7	n.s.		
PVR > 4.5 wood unit	0.002*	8.3	0.013*	7.9	1.53-40.36
PAPi < 0.88	0.004*	7.0	n.s.		

*p<0.05

n.s.; not significant