

31. Eichler P, Friesen HJ, Lubenow N, Jaeger B, Greinacher A. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 2000;96:2373-2378
32. Kawada T, Kitagawa H, Hoson M, Okada Y, Shiomura J. Clinical application of argatroban as an alternative anticoagulant for extracorporeal circulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:445-457
33. Furukawa K, Ohteki H, Hirahara K, Narita Y, Koga S. The use of argatroban as an anticoagulant for cardiopulmonary bypass in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1255-1256
34. Edwards JT, Hamby JK, Worrall NK. Successful use of argatroban as a heparin substitute during cardiopulmonary bypass: heparin-induced thrombocytopenia in a high-risk cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1622-1624
35. Gasparovic H, Nathan NS, Fitzgerald D, Aranki SF. Severe argatroban-induced coagulopathy in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2004;78:e89-e91
36. Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004;2:2133-2137
37. Koster A, Spiess B, Chew DP, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:356-359
38. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572-577
39. Koster A, Yeter R, Buz S, et al. Assessment of hemostatic activation during cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting with bivalirudin: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1391-1394
40. Veale JJ, McCarthy HM, Palmer G, Dyke CM. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2005;37:296-302
41. Zucker ML, Koster A, Prats J, Laduca FM. Sensitivity of a modified ACT test to levels of bivalirudin used during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005;37:364-368
42. Potzsch B, Klovekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2000;343:515
43. Selleng S, Lubenow N, Wollert HG, Mullejans B, Greinacher A. Emergency cardiopulmonary bypass in a bilaterally nephrectomized patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia: successful reexposure to heparin. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1041-1042
44. Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter CJ, Kelton JG. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 2003;23:745-753
45. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2121-2131
46. Pouplard C, May MA, Iochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:2530-2536
47. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-1843
48. Koster A, Buz S, Hetzer R, Kuppe H, Breddin K, Harder S. Anticoagulation with argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: first results from the ARG-E03 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:699-700
49. Beiderlinden M, Treschan TA, Gorlinger K, Peters J. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:749-754

53. Gyorkos TW: Unusual parasitic infections. *Can Med Assoc J* 117:1134, 1977
54. Scholten T, Brunson D, Rogan W, Richards R: Three unusual cases of parasitic infections. *Can Med Assoc J* 117:368, 1977
55. McIver SB, Dutta PC, Freeman RS: Cutaneous myiasis by *Dermatobia hominis*. *Can Med Assoc J* 104:771, 1971
56. Corrigan SH, Corrigan CE: Three cases of creeping myiasis in Saskatchewan. *Can Med Assoc J* 15:403, 1925
57. Salt RW: Insects of the season 1941 in southern Alberta. *Can Insect Pest Rev* 20:181, 1942
58. Judd WW: Intestinal myiasis of a human caused by maggots of the flesh fly, *Sarcophaga haemorrhoidalis* (Fln.) (Diptera: Sarcophagidae), in Southwestern Ontario. *Can Entomol* 88:117, 1956
59. Ali-Khan FEA, Ali-Khan Z: Two cases of human *Sarcophaga* (Diptera: Sarcophagidae) myiasis in Quebec, with descriptions of the larvae. *Can J Zool* 52:643, 1974
60. Curtis LC: A case of aural myiasis in man. *Can J Public Health* 47:298, 1956
61. Israels S, Shuman B: Myiasis dermatosa in infancy. *Pediatrics* 4:665, 1949
62. Seamans HL: Insects of the season 1941 in southern Alberta. *Can Insect Pest Rev* 20:91, 1942
63. Brady MJ: Cutaneous myiasis. *Arch Pediatr* 40:638, 1923
64. Lewis L: Cutaneous myiasis occurring in western Canada. *Can Med Assoc J* 56:319, 1947
65. Walker EM: *Wohlfahrtia vigil* (Walker) as a human parasite (Diptera: Sarcophagidae). *J Parasitol* 7:1, 1920
66. Hunt BR, Edwards P: Dermal myiasis in eastern Canada. *Can Med Assoc J* 64:69, 1951
67. Chown G: Report of a case of cutaneous myiasis in an infant, *Wohlfahrtia vigil* (Walker) infection. *Can Med Assoc J* 14:967, 1924
68. Croll NA, W GT, Brown CA: A case of *Wohlfahrtia vigil* from Prince Edward Island. *Can Dis Wkly Rep* 2:190, 1976
69. Croll NA, W GT, Faubert GM: A case of *Eristalis tenax* myiasis in Québec. *Can Dis Wkly Rep* 2:175, 1976

J Oral Maxillofac Surg
66:568-571, 2008

Hemostatic Management During Oral Surgery in Patients With a Left-Ventricular Assist System Undergoing High-Level Anticoagulant Therapy: Efficacy of Low Molecular Weight Heparin

Yoshinari Morimoto, DDS, PhD, Hitoshi Niwa, DDS, PhD,†
Akibisa Hanatani, MD, PhD,‡ and
Takeshi Nakatani, MD, PhD§*

Mechanical circulatory support (MCS), such as the left-ventricular support system (LVAS), is a useful therapeutic option as a bridge to recovery or to heart

transplantation in patients with severe cardiac failure. Thromboembolism, infection, and bleeding represent the major managerial problems in patients receiving MCS. Because clots are likely to form during MCS, high-level anticoagulant therapy (prothrombin time-international normalized ratio [PT-INR] ≥ 3.0 to 4.0) is a required aspect of patient management.¹ In candidates for heart transplantation, oral infections must be completely eliminated, which often necessitates oral surgery; however, hemostatic management is difficult in such patients, who typically receive high-level anticoagulant therapy.

At present, when performing tooth extraction in a patient receiving antithrombotic therapy, administration of antiplatelet agents is continued, and surgery is generally performed with the patient receiving warfarin as long as the patient's PT-INR remains ≤ 3.5 .² However, in MCS patients on high-level anticoagulant therapy (PT-INR ≥ 3.0 to 4.0), intraoperative hemo-

*Associate Professor, Department of Dental Anesthesiology, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan.

†Professor, Department of Dental Anesthesiology, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan.

‡Chief Doctor, Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

§Director, Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Dr Morimoto: Department of Dental Anesthesiology, Graduate School of Dentistry, Osaka University, 1-8, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; e-mail: ysn-mori@dent.osaka-u.ac.jp

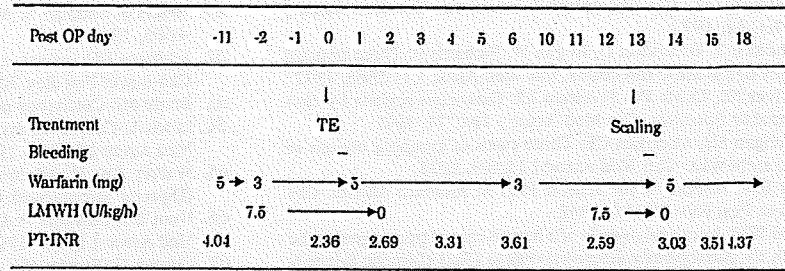
© 2008 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

0278-2391/08/6603-0025\$34.00/0

doi:10.1016/j.joms.2007.06.637

FIGURE 1. Case 1. Tooth extraction was performed with the patient at PT-INR 2.36 and receiving continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h.

Morimoto et al. Oral Surgery Using Low Molecular Weight Heparin. J Oral Maxillofac Surg 2008.



LMWH: low-molecular-weight heparin (Dalteparin). PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio
TE: tooth extraction

static management according to conventional therapeutic approaches is difficult.

We performed oral surgery on a group of patients on LVAS, who were receiving continuous intravenous (IV) administration of low molecular weight heparin (LMWH). Good hemostatic management was achieved in all patients.

Report of Cases

Our subjects are 4 patients who were being managed by LVAS (Toyobo Co, Osaka, Japan) at the National Cardiovascular Center. All 4 patients received antiplatelet and high-level anticoagulant therapy (PT-INR ≥ 3.0 to 4.0) and underwent oral surgery while receiving continuous IV administration of LMWH (dalteparin). No thrombus formation in the LVAS was observed during the procedure in any of the patients. All patients received antibiotics before and after surgery for infection prophylaxis.

CASE 1

In this 48-year-old woman with dilated hypertrophic cardiomyopathy, tooth extraction was planned due to marginal periodontitis at the mandibular left first premolar. Her antithrombotic therapy comprised aspirin 162 mg/day and warfarin 4 to 5 mg/day. At 1 month before surgery, her PT-INR ranged from 3.26 to 4.37. Starting 2 days before tooth extraction, her warfarin dose was reduced from 5.0 to

3.0 mg/day and continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h was initiated. Tooth extraction was performed with the patient at PT-INR 2.36, and the gingiva was sutured after placement of oxidized cellulose cotton. No postoperative bleeding occurred. The warfarin dose was increased to 5.0 mg/day starting on the day after surgery, and dalteparin was discontinued with the patient at PT-INR 2.69 on day 2 after surgery (Fig 1).

CASE 2

In this 42-year-old woman with dilated cardiomyopathy, 3 tooth extractions were planned due to apical periodontitis at the maxillary right second premolar and both left and right lateral incisors and canines, and the mandibular left first and second premolars and right second molar. As antithrombotic therapy, she received 81 mg/day of aspirin and 3 to 5 mg/day of warfarin. Her PT-INR during the month before surgery ranged from 3.57 to 4.47. Starting 2 days before the first tooth extraction, her warfarin dose was reduced from 3.0 to 1.5 mg/day, and continuous IV administration of 7.5 U/kg/h of dalteparin was initiated at the same time. In the first operation, 3 teeth were extracted with the patient at PT-INR 1.25, and local hemostasis was achieved in the same manner as in case 1. No postoperative bleeding occurred; however, the patient complained of headaches starting on day 2 after surgery. Although a brain computed tomography scan showed no hemorrhage, dalteparin was discontinued due to the possibility of brain hemorrhage. The patient's headaches improved with 2 days of rest, and no neurologic sequelae were seen. The subse-

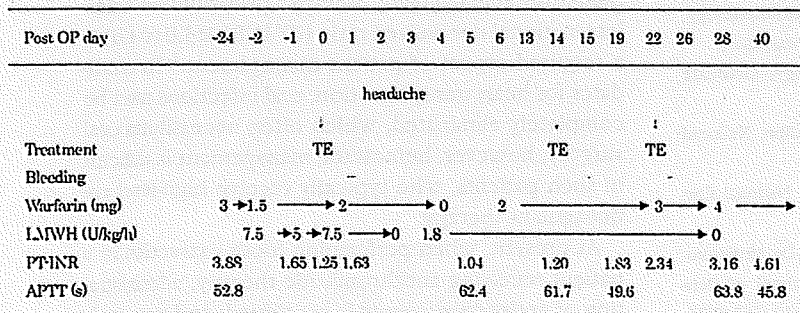


FIGURE 2. Case 2. Tooth extractions were performed with the patient at PT-INR 1.20 to 2.34 and receiving continuous IV administration of dalteparin 7.5 or 1.8 U/kg/h.

Morimoto et al. Oral Surgery Using Low Molecular Weight Heparin. J Oral Maxillofac Surg 2008.

APTT normal range: 24~40 s

LMWH: low-molecular-weight heparin (Dalteparin). PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio.

APTT: activated partial thromboplastin time. TE: tooth extraction

Post OP day	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Treatment						1			
Bleeding						TE			
Warfarin (mg)	2.5	→	0			3	→		
LMWH (U/kg/h)			7.5	→					0
PT-INR	3.24				2.20	1.89	2.55		
APTT (s)					51.3				

APTT normal range: 24~40s

LMWH: low-molecular-weight heparin (Dalteparin).

PT-INR: PT: prothrombin time-international normalized ratio

APTT: activated partial thromboplastin time. TE: tooth extraction

FIGURE 3. Case 3. Tooth extraction was performed with the patient at PT-INR 2.20 and receiving continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h.

Morimoto et al. *Oral Surgery Using Low Molecular Weight Heparin. J Oral Maxillofac Surg* 2008.

quent 2 tooth extraction surgeries were performed uneventfully using warfarin 2.0 mg/day and dalteparin 1.8 U/kg/h with the patient at PT-INR 1.20 and 2.34, respectively. No postoperative bleeding occurred (Fig 2).

CASE 3

In this 48-year-old man with dilated cardiomyopathy, tooth extraction was planned due to marginal periodontitis at the mandibular left first molar. As antithrombotic therapy, the patient was receiving aspirin 162 mg/day and warfarin 2.5 to 5.0 mg/day. His PT-INR during the month before surgery ranged from 3.24 to 4.82. Three days before tooth extraction, warfarin was discontinued and continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h was initiated. Tooth extraction was performed with the patient at PT-INR 2.20, and hemostasis was achieved in the same manner as in case 1. No postoperative bleeding occurred. Warfarin administration was resumed on the day after surgery at 3.0 mg/day, and dalteparin was discontinued on day 4 after surgery with the patient at PT-INR 2.55 (Fig 3).

CASE 4

In this 17-year-old woman with dilated cardiomyopathy, cystectomy and apicoectomy were planned due to radicular

cysts at the maxillary left central and lateral incisors. As antithrombotic therapy, she was receiving aspirin 81 mg/day and warfarin 4 to 5 mg/day. Her PT-INR during the month before surgery ranged from 3.32 to 5.14. Starting 2 days before tooth extraction, her warfarin dose was reduced to 2.0 mg/day and then discontinued, and continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h was initiated. Cystectomy and apicoectomy with concomitant gingival incision and removal of bone were performed with the patient at PT-INR 1.93, and the gingiva was sutured after hemostasis was achieved using bone wax and oxidized cellulose cotton. No postoperative bleeding occurred. Warfarin administration at 9.0 mg/day was resumed on the night of surgery, and dalteparin was discontinued with the patient at PT-INR 2.0 on day 2 after surgery. However, intermittent oozing was confirmed from the gingival margin 6 days after surgery. At this point, the patient's PT-INR was high (3.73). Hemostasis was achieved by compression and discontinuation of warfarin with the patient at PT-INR 2.85 (Fig 4).

Discussion

Regarding oral surgery for patients on MCS, during surgery, Lund et al¹ continued to administer an antiplatelet agent and switched from warfarin to IV unfractionated heparin. In that study, 4 of 6 patients experienced complications: 2 patients displayed wound bleeding, 1 patient developed thrombosis, and 1 experienced both. Lund et al concluded that oral surgery should not be performed on patients receiving MCS.¹ However, here we report the safe performance of oral surgery on 4 patients being managed with LVAS and receiving antiplatelet agents and high-level anticoagulant therapy (PT-INR around 4.0) by reduction or termination of warfarin and continuous administration of IV LMWH (dalteparin) 7.5 U/kg/h to lower the PT-INR to 1.20 to 2.36.

Whereas conventional unfractionated heparin suppresses both factor X and thrombin, dalteparin selectively suppresses factor X. Although dalteparin exhibits anticoagulation activity, it does not suppress thrombin, so activated partial thromboplastin time (APTT) is not markedly increased and bleeding is less likely to occur.^{3,4} In Japan, the use of dalteparin 7.5 to

Post OP day	-3	-2	-1	0	1	2	4	6	7	8	11	12	13	15	17	
Treatment																
Bleeding																
Warfarin (mg)	1	→	2	→	0	9	→	9.5	→	0	8	→	0	1	→	7
LMWH (U/kg/h)			5	→	7.5	→	0									
PT-INR	3.32		1.93	1.51	2.00	2.91	3.73	2.85	2.99	4.81	1.17	2.81	3.35	4.37		

LMWH: low-molecular-weight heparin (Dalteparin). PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio.

APTT: activated partial thromboplastin time. OP: operation

FIGURE 4. Case 4. The operation was performed with the patient at PT-INR 1.93 and receiving continuous IV administration of dalteparin 7.5 U/kg/h. Postoperative hemorrhage was observed 6 days after surgery.

Morimoto et al. *Oral Surgery Using Low Molecular Weight Heparin. J Oral Maxillofac Surg* 2008.

10 U/kg/h is approved for anticoagulant therapy during extracorporeal circulation.⁵ In the present series of patients, as a general rule, dalteprin 7.5 U/kg/h was continuously administered IV without increasing APTT or causing thrombus formation in the LVAS.

Todd et al⁶ and Leong et al⁷ reported extracting teeth without inducing thrombosis or bleeding by terminating warfarin and subcutaneously administering 30 to 40 mg/day of LMWH (enoxaparin); however, Bloomer⁸ reported postoperative bleeding using the same approach. Kovacs et al⁹ performed surgery on 224 patients on antithrombotic therapy (including 25 patients who underwent tooth extraction) by discontinuing warfarin and administering dalteprin subcutaneously. In that study, warfarin was discontinued 5 days before surgery, dalteprin 200 U/kg/day was administered subcutaneously on 2 and 3 days before surgery, dalteprin 100 U/kg/day was administered subcutaneously on the day before surgery, and no dalteprin was administered on the day of surgery. Surgery was performed with the patient at PT-INR <1.5. The frequencies of thrombosis and severe bleeding were 3.6% and 6.7%, respectively; 1 of the 25 patients who underwent tooth extraction experienced thrombosis. Douketis et al¹⁰ performed surgery on 650 patients receiving antithrombotic therapy using almost the same dalteprin regimen as described by Kovacs et al.⁹ In 542 of the 650 patients who underwent a non-high-bleeding risk procedure, the frequency of thrombosis was 0.4%, that of severe bleeding was 0.7%, and that of wound bleeding was 5.9%.¹⁰

In the present study, all 4 patients received continuous IV administration of dalteprin 7.5 U/kg/h. This is equivalent to a dose of 180 U/kg/day, comparable to the dose used by Kovacs et al⁹ and Douketis et al.¹⁰ Warfarin can be decreased to below the hemostatic level in oral surgery (PT-INR < 3.5) when dalteprin is administered continuously. Favorable hemostasis was achieved in our 3 patients who underwent tooth extraction by placing oxidized cellulose cotton and suturing.

In the patient who underwent jawbone surgery, favorable hemostasis was achieved during dalteprin administration, but bleeding occurred on day 6 postoperatively after making the switch from dalteprin to warfarin, with the patient at PT-INR 3.73. When compression cannot be applied directly in this type of wound, careful intraoperative hemostatic management and wound observation are necessary. If hemostasis proves difficult, then a reduction of warfarin dose must be considered.

Although several studies have explored the optimal administration route and dosage of LMWH,^{1,9,12} dosage guidelines for various scenarios have not yet been set, and further investigation is needed. Whereas the standard IV dose of dalteprin is 7.5 to 10 U/kg/h, dalteprin does not affect laboratory tests such as APTT. With the Toyobo LVAS, thrombosis can be macroscopically observed inside the blood pump; however, careful monitoring of clinical symptoms is necessary due to the risk of severe bleeding, such as intracranial hemorrhage.

In summary, our findings suggest that when performing oral surgery on LVAS patients undergoing high-level anticoagulant therapy (with PT-INR \geq 3.0 to 4.0), hemostasis can be favorably managed by reduction or discontinuation of warfarin and continuous IV administration of dalteprin 7.5 U/kg/h.

References

- Lund JP, Drews T, Hetzer R, et al: Oral surgical management of patients with mechanical circulatory support. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31:629, 2003
- Little JW, Falace DA, Miller CS, et al: Bleeding disorder, *in* Dental Management of the Medically Compromised Patient (ed 6). St Louis, MO, Mosby, 2002, p 332
- Dunn CJ, Jarvis B: Dalteprin: An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 60:203, 2000
- Little JW, Miller CS, Henry RG, et al: Antithrombotic agents: Implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 93:544, 2002
- Ota K, Suzuki T, Koshikawa S, et al: Clinical evaluation of low molecular weight heparin, FR-860, in hemodialysis patients with lesions and high risk of hemorrhage: A multicenter cooperative study in comparison with heparin. *Med Consult New Remedies* 27:33, 1990 (in Japanese)
- Todd DW, Roman A: Outpatient use of low molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: Case report. *J Oral Maxillofac Surg* 59:1090, 2001
- Leong CJ, Rada RE: The use of low molecular weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 133:1083, 2002
- Bloomer CR: Excessive hemorrhage after dental extraction using low molecular weight heparin (Lovenox) anticoagulant therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 62:101, 2004
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al: Single-arm study of bridging therapy with low molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 110:1658, 2004
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG: Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 164:1319, 2004
- Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al: Low molecular weight heparin prophylaxis using dalteprin in close proximity to surgery versus warfarin in hip arthroplasty patients. *Arch Intern Med* 160:2199, 2000
- Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank M, et al: Dalteprin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 35:669, 2001

心臓移植適応について検討した患者の予後
—院内臓器移植医学的適応症例検討会に小児科から提示した症例—

小林 奈歩¹⁾, 津田 悦子¹⁾, 小野 安生²⁾, 塚野 真也³⁾,
矢崎 諭¹⁾, 山田 修¹⁾, 越後 茂之¹⁾, 中谷 武嗣⁴⁾,
八木原俊克⁵⁾

国立循環器病センター小児科¹⁾, 静岡県立こども病院循環器科²⁾,
新潟県立新発田病院小児科³⁾, 国立循環器病センター臓器移植部⁴⁾,
心臓血管外科⁵⁾

Key words:
orthotopic heart transplantation,
 β -blocker, dilated cardiomyopathy,
restrictive cardiomyopathy, left ven-
tricular assist support

Outcome of Pediatric Candidates for Orthotopic Heart Transplantation
at National Cardiovascular Center in Japan

Naho Kobayashi,¹⁾ Etsuko Tsuda,¹⁾ Yasuo Ono,²⁾ Shinya Tsukano,³⁾ Satoshi Yazaki,¹⁾
Osamu Yamada,¹⁾ Shigeyuki Echigo,¹⁾ Takeshi Nakatani,⁴⁾ and Toshikatsu Yagihara⁵⁾

¹⁾Department of Pediatrics, National Cardiovascular Center, Osaka. ²⁾Department of Pediatrics, Shizuoka Prefectural Children's Hospital, Shizuoka. ³⁾Department of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata. Departments of ⁴⁾Organ Transplantation, and ⁵⁾Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Background: Compared with adults, many problems are involved in the treatment of children with severe heart failure. It is important to know the outcome of pediatric candidates for orthotopic heart transplantation (OHT).

Methods: The outcome of 60 candidates for OHT in our hospital between 1990 and 2006 were analyzed retrospectively.

Results: The ages ranged from less than one year to 27 years, with a median age of 13 years. Dilated cardiomyopathy accounted for 49% of cases. Cardiomyopathy including dilated cardiomyopathy, dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, and ischemic cardiomyopathy after Kawasaki disease accounted for 81% of the patients. Nineteen percent of patients had congenital heart disease. The percentage of patients less than 15 years old was 80%. Left ventricular assist support had been used in 8 patients (13%). In our conference, 33 patients (55%) were candidates for OHT. Thirty-three patients (55%) died: 29 patients died of heart failure, and 4 patients died suddenly. Twenty-six patients (43%) are alive. Fourteen patients underwent OHT, 12 patients overseas and two in Japan. The 5-year survival rate was 75%. Fourteen patients (23%) have preserved left ventricular ejection fraction by surgery or the use of β -blocker.

Conclusion: OHT was an effective treatment for heart failure. However, 86 percent of the patients were treated overseas. The waiting time for transplantation in Japan was very long. Induction of β -blocker can preserve cardiac function, and the time to OHT may be prolonged.

要 旨

背景：小児科領域での重症心不全に対する治療は、成人に比較し制約される点が多く、小児心臓移植候補者の予後を知ることは重要である。

方法：1990年から2006年までに院内臓器移植医学的適応症例検討会に、小児科から心臓移植適応について提示した60例(男42例、女18例)の予後について検討した。

結果：検討会提示時の年齢は0~27歳(中央値13歳)であり、15歳以下の小児が48例(80%)であった。診断の内訳は拡張型心筋症が49%で、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、心筋炎、川崎病による虚血性心筋症を加えると80%を占め、先天性心疾患は19%であった。判定の結果は、移植適応が35例(58%)、不適応が9例(15%)、再検討が9例(15%)、外科治療の方針が7例(12%)であった。左室補助人工心臓装着した症例は8例(13%)であつ

平成19年11月29日受付
平成20年6月11日受理

別刷請求先：〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路の堀井町465
京都府立医科大学小児循環器・腎臓部門 小林 奈歩

た。予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は、心不全死29例、突然死4例で、死亡時期は、検討会提示後4日~14年で、中央値137日であった。心臓移植施行は14例(23%) (海外12例、国内2例)で、移植時年齢は1~21歳で、中央値は5歳であった。移植後の死亡は3例で、5年生存率は75%であった。外科手術や β 遮断薬の導入による心機能保持例は14例(23%)であった。

結論：院内臓器移植医学的適応症例検討会に提示した小児の重症心不全患者の予後は極めて不良であった。しかし、心臓移植は予後を改善した。また、外科手術の介入や β 遮断薬の導入は予後を改善し得る。

はじめに

本邦では1997年10月に臓器移植法が施行され、2006年までに脳死からの心臓移植が45例に施行された。しかし、15歳未満の小児からの臓器提供は認められていないため、小児科領域の体格の小さい重症心疾患患者の心臓移植は海外渡航に頼らざるを得ない状況である^{1,2)}。一方、成人では左心室収縮力の低下に基づく慢性心不全の治療法としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)、 β 遮断薬の有効性が確立され、小児科領域でも使用頻度が増加している³⁻⁵⁾。また、重症心不全に対する治療のデバイスも増加している。国立循環器病センターでは、1990年から臓器移植医学的適応症例検討会(以下、移植検討会)を定期的に施行し、心臓移植、肺移植、心肺移植の適応の有無を検討してきた。移植検討会へ提示する基準は、「心臓移植以外の治療では余命6カ月から1年以内と推定される症例」であった。移植検討会への提示は、本人、家族の移植希望の有無に関連なく、小児科の検討会で医学的に心臓移植の適応があると判断された症例であった。当院では、心臓移植へのブリッジとなる左室補助人工心臓(left ventricular assist support: LVAS)装着の適応は、原則として心臓移植の適応となる症例としているため、LVAS装着の際に移植検討会に提示した。また、低心機能症例に対するリスクの高い手術で、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定される場合も検討会に提示した。小児心臓移植候補者の予後を把握することは、小児の重症心不全に対する治療を行う際に役立ち得る。そこで、移植検討会に心臓移植適応判定について提示した患者の予後について検討した。

対象と方法

対象は、1990年10月から2006年6月までの約16年間に、当院移植検討会へ小児科から心臓移植の適応について提示した患者60例である。性別は、男42例(70%)、女18例(30%)で、移植検討会提示時の年齢は0~27歳(中央値13歳)である。なお、心肺移植の適応

となる症例については、今回の検討から除外した。方法は、該当患者の診断名、年齢、NYHA(New York Heart Association)のクラス分類、左心室(体心室)駆出率(ejection fraction: EF)、補助循環使用の有無、移植適応判定の有無、移植施行の有無、予後について移植検討会時に提出する心臓移植レシピエントデータシート、診療録から後方視的に検討した。生存率はKaplan-Meier法により算出し、log-rank検定を用いた。

結 果

1. 検討症例の概要

年次別の心臓移植検討症例数を示す(Fig. 1)。臓器移植法が施行された1997年以後は45例(75%)で、症例数の増加を認めた。心不全の原因となった疾患は、拡張型心筋症(DCM)29例(48%)、拡張相肥大型心筋症(d-HCM)8例(13%)、拘束型心筋症(RCM)6例(10%)、心筋炎3例(5%)、川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症3例(5%)、先天性心疾患11例(18%)であった(Fig. 2)。DCMのなかでは、先天性完全房室ブロックに対するペースメーカー植込み術後の心筋症3例、アドリアマイシン投与後の心筋症1例が含まれた。心筋炎では、2例が心筋炎後の心筋症であった。DCM、d-HCM、RCMは計43例で、全体の71%を占めた。また、先天性心疾患の内訳は、Fontan手術後3例、修正大血管転位術後2例、Fallot四徴術後2例、両大血管右室起始・肺動脈閉鎖術後1例、両大血管右室起始・共通房室弁口・modified Blalock-Taussigシヤント(mBT)術後1例、左心室流出路狭窄を伴う肥大型心筋症を伴うFallot四徴・mBT術後1例と大動脈弁狭窄術後でRCM様の血行動態を示す1例であった。

移植検討会提示時の年齢は、0~5歳16例(27%)、6~10歳9例(13%)、11~15歳23例(40%)、16~20歳8例(13%)、21~27歳4例(7%)であった(Fig. 3)。国内での臓器移植が困難であると考えられる0~10歳までの症例は25例で42%を占め、15歳以下の小児が全体の80%であった。

移植検討会提出時のNYHAクラス分類についてはNYHA1度1例、NYHA2度6例(10%)、NYHA3度6

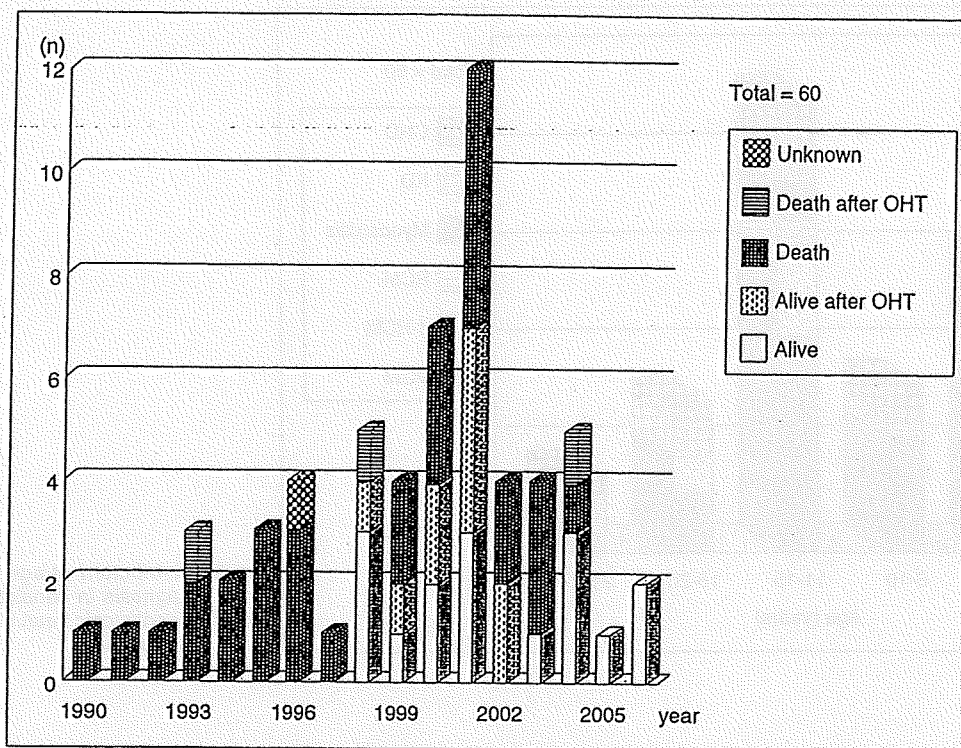


Fig. 1 Number and outcome in candidates for orthotopic heart transplantation (OHT) by year.

例(10%), NYHA 4度47例(78%)であった。体心室のEFは20%未満19例(32%), 20~30%未満19例(32%), 30~40%未満11例(18%), 40~50%未満4例(6%), 50%以上7例(12%)であった。なお、体心室のEFが40%以上の症例は、RCMの全6例、d-HCMの2例、DCMの1例、Fallot四徴でHCM合併の1例、大動脈弁狭窄術後でRCM様血行動態を示す1例であった。LVEF 40%未満が全体の80%を占め、RCM以外の疾患ではEFの低下が著明であった。

2. 移植適応判定

当院移植検討会での移植適応判定結果を示す。移植適応は35例(58%)で、不適応9例(15%)、再検討9例(15%)、外科治療の方針7例(12%)であった。不適応の理由は、全身状態が悪化し多臓器障害が進行していた症例5例、全身性の代謝疾患を合併した症例2例であった。家族のサポートが得られない症例が2例あり、社会的な側面から不適応と判断された。再検討と判断された理由は、適応を判断するにはデータが不十分であった症例4例、いずれ移植が必要となる可能性はあるが現段階では適応ありとする時期ではないと判断された症例3例であった。また、移植後の医療を受

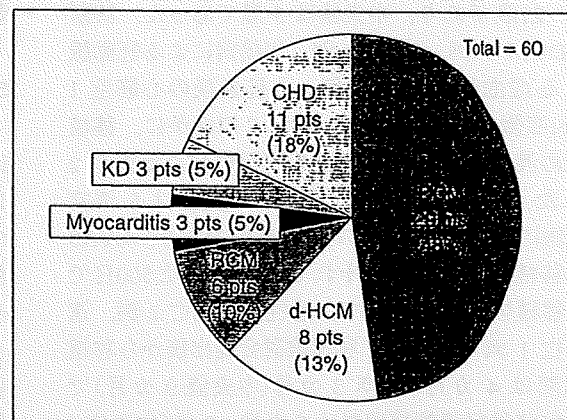


Fig. 2 Distribution of diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation. DCM: dilated cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, KD: Kawasaki disease, CHD: congenital heart disease, pts: patients

ける際に、精神的な側面や知能の面から、自立可能であるかを再検討する必要があると判断された症例が1例ずつであった。

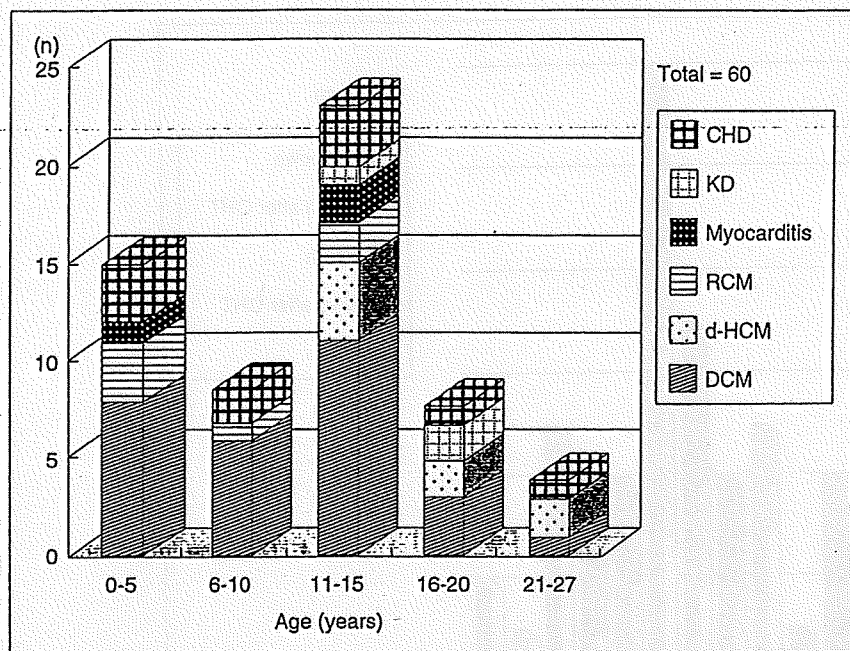


Fig. 3 Distribution of age and diagnosis in candidates for orthotopic heart transplantation.

3. 心臓移植

心臓移植施行症例は14例(23%)で、男7例、女7例であった。海外渡航移植12例、国内移植2例で、移植年齢は1~21歳であり、中央値は5歳であった。診断の内訳はDCM7例、RCM3例、川崎病による冠動脈障害による虚血性心筋症2例、心筋炎後の心筋症1例、Fallot四徴術後1例であった。このほかに、移植希望のため渡航したが移植に至らず死亡した症例が2例みられた。術前にLVASを装着した症例は5例であった。国内移植の2例はLVAS装着例であり、LVAS装着から移植までの期間はそれぞれ、362日と500日であった。移植後死亡は3例で、急性期の死亡2例、遠隔期の死亡1例であった。移植検討会提出後から移植までの期間は4カ月~6年3カ月(中央値9カ月)であった。移植後経過観察期間は5カ月~9年(中央値5年)で、移植後5年生存率は75%であった。

4. 左室補助循環装置の使用

LVAS装着は8例(13%)で、装着時の年齢は8~31歳(中央値19歳)であった。LVAS装着期間は15~584日(中央値239日)であった。LVAS装着症例の転帰は、心臓移植の施行は5例で、うち1例は死亡した。そのほかに死亡2例、心機能の回復による離脱1例であった。死亡2例のうち、1例は臓器移植法施行前の症例で、1例は国内移植待機中に脳出血のため死亡した。

経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support)装着は2例であった。1例は臓器移植法施行前の症例で、2日後死亡した。1例は離脱困難のためLVAS装着に至った。

5. 心機能保持群

外科的あるいは内科的介入によりEFの改善あるいはEF低下を抑え、NYHA2度以上を保持できた症例は、14例(23%)であった。うち外科手術を施行した症例は6例であった。DCMに対しては、僧帽弁形成術施行2例、Batista+僧帽弁形成術施行1例であった。先天性心疾患では、Fallot四徴術後の大動脈閉鎖不全に対する大動脈弁置換術施行1例、修正大血管転位Mustard術後に対する三尖弁置換術施行1例であった。この2例はEFが低下し、心不全が強く、手術のリスクが高く、術後LVAS装着の可能性やその後移植が必要となる場合が推定されたため、移植検討会に提出した症例であった。上記の5例において、術後β遮断薬が導入された。そのほかに、HCMを伴うFallot四徴mBT術後に対し心内修復術と心筋切除術を施行した症例1例であった。また、先天性完全房室ブロックのため、ペースメーカー植込み術後のDCMに対し両心室ペースングを行った症例1例とDCMでLVASを装着したが、心機能の回復によりLVASから離脱した症例1例であった。この2例にもβ遮断薬が導入されていた。そのほ

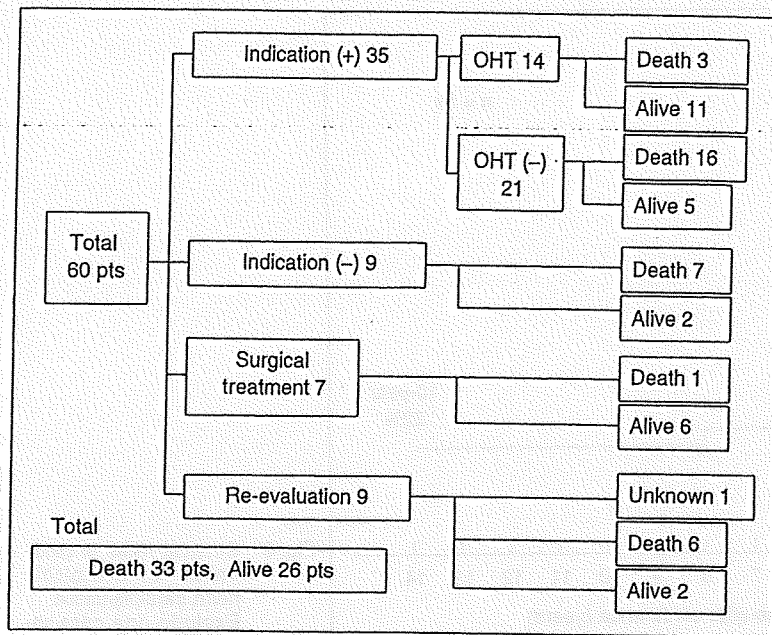


Fig. 4 Outcome in respective groups after conference. OHT: orthotopic heart transplantation

かに、1999年以降で β 遮断薬を導入することで心機能が改善したため移植の適応から除外された症例が5例であった。

6. 予後

予後は、死亡33例(55%)、生存26例(43%)、不明1例であった。死亡原因は心不全死29例、突然死4例であり、死亡時期は、移植検討会提示後4日~14年で、中央値は137日であった。移植検討会での適応結果別の予後をFig. 4に示した。死亡には心臓移植後の死亡3例が含まれた。外科手術施行症例のうち、術後遠隔期死亡が1例にみられた。この症例は川崎病冠動脈障害による虚血性心筋症の症例であった。また、生存26例には、心臓移植施行後11例、移植ネットワーク登録国内移植待機中1例、外科手術施行6例、両心室ペースング施行1例、LVASから離脱1例、 β 遮断薬導入による心機能改善5例が含まれた。

移植検討会提出時からの全症例における生存曲線を示す(Fig. 5)。死亡、心臓移植施行、LVAS装着時点をエンドポイントとした。1年生存率は48%と半数以下となり、5年生存率29%、10年生存率22%であった。同様に、心筋症における診断別予後をFig. 6に示した。1年生存率は、DCM 43%、d-HCM 38%、RCM 83%、3年生存率は、DCM 39%、d-HCM 13%、RCM 33%、10年生存率はDCM 34%であった。DCMは1年生存率が50%以下となったが、それ以後の減少はなだらかであった。RCMは、1年生存率が高いが、その後

急激に低下した。d-HCMの1年生存率、3年生存率は3群のうち最も低値であった。

心臓移植施行を除くEF 40%未満の症例で、 β 遮断薬が導入されていない21例のうち生存例はみられなかったが、 β 遮断薬が導入できた10例中5例が生存していた。また、致死性心室性不整脈がみられた3例にアミオダロンが投与され、2例が生存していた。

移植検討会で、心臓移植適応ありと判断された35例のうち、心臓移植施行群(14例)と未施行群(21例)において、移植検討会提示時からの10年生存率は71%と17%で、心臓移植施行群の生存率は未施行群に比べ有意に高かった($p < 0.01$) (Fig. 7)。移植検討会提出時の年次別予後を示す(Fig. 1)。1997年以前までの提示症例では、不明の1例を除き、心臓移植後の1例も含め14例すべて死亡していた。1998年以後は、死亡例は18例(41%)に留まり、心臓移植、外科治療または β 遮断薬導入等の内科的治療により、生存症例がみられるようになった。

考 察

移植検討会へ提示する際に、患者の状態を評価するための「心臓移植レシピエントデータシート」を作成しなければならない。心臓については、原則的には断層心エコー図所見、心臓カテーテル検査による心内圧、心筋の組織所見などが必要となる。また、二次性疾患、多臓器疾患がある場合は、他臓器に関する所見も必要である。このため、初期のころは全身状態が急激

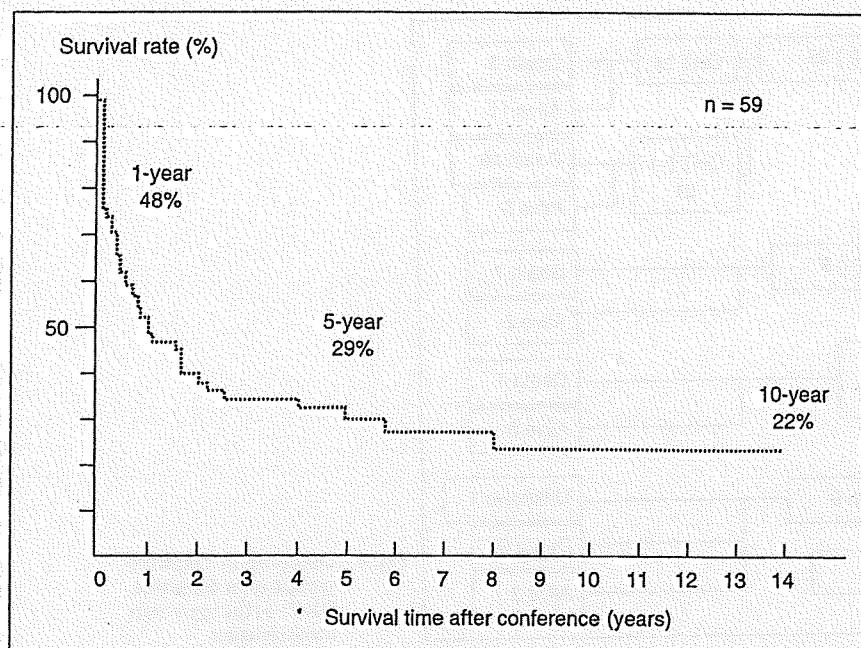


Fig. 5 Survival rates in candidates for orthotopic heart transplantation. Exclude one case unknown.

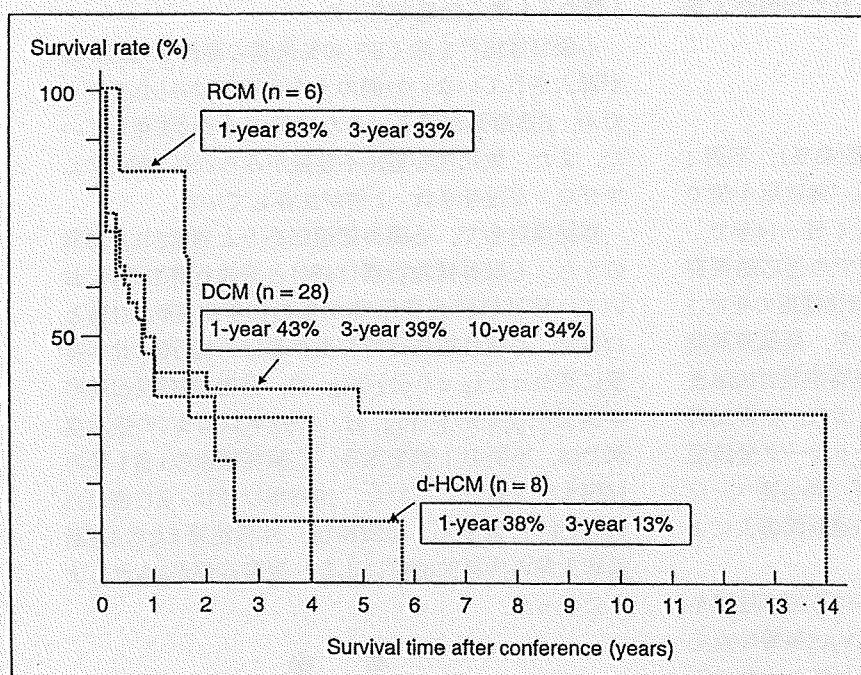


Fig. 6 Survival rates in patients with cardiomyopathy. DCM: exclude one case unknown. DCM: dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, d-HCM: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy

に悪化し検査が施行できず、データが不十分で判断できないため再検討となった場合があった。心臓移植は医学的、社会的なコンセンサスが必要とされるため、手続きとして院内移植検討会、日本循環器学会の心臓

移植適応検討小委員会の移植適応判定を受けなければならない。データが不十分ではコンセンサスを得ることができないため、これらのデータを得る時間も考慮に入れ、準備をしなければならない。

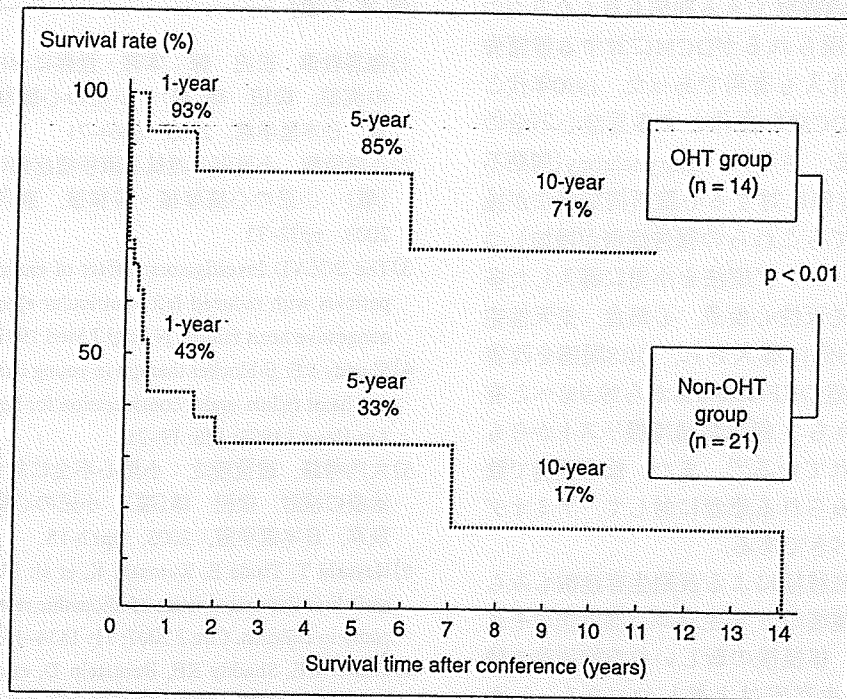


Fig. 7 Survival rates in heart transplantation group and non-heart transplantation group after conference.
OHT: orthotopic heart transplantation, Non-OHT: non-orthotopic heart transplantation

この検討結果では、心臓移植の適応となる疾患はDCMが約50%で、d-HCMとRCMを合わせると心筋症が71%を占めた。心筋炎後の心筋症や川崎病の冠動脈障害による虚血性心筋症の後天性の原因による心筋症を加えると全体の81%となった。移植検討会提示時の年齢別では15歳未満ではDCMとRCMが多く、11歳以上で後天性の原因による心筋症や、d-HCMがみられた。RCMではNYHAクラス分類、体心室駆出率は保たれていることが多いが、肺高血圧の進行、突然死があるため、心臓移植適応時期について判断に苦慮することがある⁶⁾。d-HCMは、急速に心機能低下が進行した症例があった。また、全身性の疾患を合併した二次性心筋症の場合は、本邦では、現段階では移植適応とならない場合がある。

Pediatric Heart Transplant Study Group (PHTSG)の報告⁷⁾では、DCMは小児のなかで10万人当たり0.58人であり、心臓移植が施行された心筋症のなかで75%を占めていた。小児心臓移植は年間300~350例が施行されており、うち1歳未満の症例が最も多く、1歳未満の原因疾患は75%が先天性心疾患である。わが国では乳幼児の心臓移植が施行されていないため、容易に心臓移植を選択肢として考慮できないため、また、複雑心奇形に対して新生児期、乳児期に積極的に姑息手術、心

内修復術を施行しているため、諸外国の小児の心臓移植の年齢層と適応疾患の分布とは異なる。外科手術の進歩により、複雑心奇形術後症例やFontan術後の患者が増加している。これらの患者のうち、今後心臓移植の適応となる症例が増加する可能性がある。先天性心疾患術後については原因の心奇形も多様であるため、一概にはいえないが、術後の低心機能症例が問題である。体心室が左心室でない症例や、弁の開鎖不全を伴う場合が多い。また、肺血管床にも問題がある場合も多いため、心肺移植の対象になり得る場合がある。

DCMを主体とする収縮不全に起因する心不全に対しては、成人領域における諸外国の大規模試験において、 β 遮断薬、ACE阻害薬の効果が報告され、推奨されている。小児科領域においても、症例数は少ないが有効性が報告されている⁷⁻¹¹⁾。米国の多施設共同研究では、DCMや先天性心疾患の46例にカルベジロールが投与され、67%の症状が改善し、左心室EFも16.2%から19.0%に有意に改善したと報告されている¹¹⁾。今回のわれわれの後方視的検討でも、 β 遮断薬導入によるEF保持例、心臓移植適応を離脱できた症例がみられた。重症心不全症例に対して至適時期に、 β 遮断薬やACE阻害薬を導入することにより、移植検討会提示に至らず、心機能や自覚症状が改善した例もみられ、

QOLを保ちながら経過観察できる期間も長くなりつつある。また、適応は限られるがDCMに対する僧帽弁形成術などの外科的介入も有用であった。1990年代と比べ2000年代では、DCMを主体とする重症心不全の予後が改善しつつある。さらに、dyssynchrony(同期不全)がある低心機能症例に対する心臓再同期療法が施行され、小児においてもこれらの報告症例が増加しつつある¹²⁾。両心室ペーシング療法を小児に導入した多施設共同研究では、先天性心疾患、心筋症、先天性完全房室ブロックの103例に導入され、QRS間隔を改善すると同時に、体心室のEFは26.2%から39.9%へと有意に改善しており、うち3例は移植待機リストからも除外されたと報告されている¹³⁾。また、低心機能で致死性心室性不整脈がみられる患者に対して、アミオダロンの導入も考慮すべきである。

2000年代になり渡航移植による長期生存症例もみられるようになり、移植後の5年生存率は諸外国のそれと同程度か上回る¹⁴⁾。移植後の新しい免疫抑制薬の開発とともに移植後の生存率は上昇しつつある。しかし、渡航移植は渡航までの手続きの準備期間、長距離の移動というハンディをもつため、移植に至らず死亡する場合もある。国内移植ではドナーが少ないため、LVAS装着症例であっても、待機期間が1~2年とたいへん長く、移植を受けられる症例はごくわずかである。本邦では、諸外国に比べ移植に至るまでの障害が大きく、移植を取り巻く環境を改善していく必要がある。LVASを合併症なく長期に使用できることは、心臓移植への可能性を高めることができ得る。しかし、現在使用可能なLVASは体重が30kg以上である。低年齢症例の心臓移植までのブリッジとして使用できる補助循環装置の今後の開発に期待しなければならない。小児の重症心不全に対する治療法は成人に比べ、いろいろなデバイスの使用についても制約される点が多いが、医療の進歩により選択肢は増加しつつある。至適時期に治療し、慎重に経過観察していくことが重要である。

結 語

移植検討会に提示した小児の重症心不全患者の予後は極めて不良であった。しかし、心臓移植は予後を改善した。また、外科手術の介入やβ遮断薬の導入は予後を改善し得る。

【参考文献】

- 1) 福篤教偉, 松田 暉: 本邦・世界における小児心臓移植の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp64-71
- 2) 小林俊樹: 小児海外渡航心臓移植症例の実態. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp72-73
- 3) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
- 4) Shaddy RE: β-blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J* 1998; 136: 19-21
- 5) 大内秀雄, 越後茂之: 小児心不全に対するβブロッカー治療の検討. 松田 暉(編): 小児の心臓移植・肺移植. 東京, 日本医学館, 2003, pp12-15
- 6) Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, et al: Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J* 2007; 71: 1534-1539
- 7) Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al: Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: AHA scientific Statement. *Circulation* 2007; 115: 658-676
- 8) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816
- 9) Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, et al: Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038
- 10) Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al: Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003; 13: 333-336
- 11) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511
- 12) Nelson GS, Berqer RD, Fetis BJ, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-3059
- 13) Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multi center study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2277-2283
- 14) 小野安生, 福篤教偉: 小児期拡張型心筋症の自然予後: 心臓移植対象例における検討. 山口 徹, ほか(編): *Annual Review 循環器* 2008. 東京, 中外医学社, pp297-301

特集 重症心不全治療戦略の新展開

補助人工心臓の現状と今後の展望*

中谷 武嗣¹

はじめに

心不全治療として ACE 阻害薬, β 遮断薬などの薬物治療に加え再同期療法なども行われるようになったが, 心筋障害が高度な症例においては, 心臓ポンプ機能の代行あるいは置換法である人工心臓や心臓移植が必要となる。人工心臓には自己心臓を切除する全置換型人工心臓(total artificial heart; TAH)と, 自己心臓近傍に血液ポンプを設置し自己心臓を温存する補助人工心臓(ventricular assist system; VAS)があり, 後者では血液ポンプを体外に設置するタイプと, 体内に埋込むタイプがある。

人工心臓の開発研究は, 1957年に実験動物の循環を TAH で代行してから積極的に進められるようになった。臨床応用は, VAS が 1960 年代初頭に心臓手術後の重症心不全例に対し行われ, 1975年には腹腔内埋込み型 LVAS が心臓移植へのブリッジとして用いられ, 1979年には現在も用いられている体外設置型の Pierce-Donachy 型(Thoratec 社製)が使用された。1980年代半ばには, 体内埋込み型左心補助人工心臓(LVAS)の Novacor および HeartMate-IP が心臓移植へのブリッジとして臨床応用が開始され, 1990年代初頭にはそれぞれ携帯型の HeartMate-VE および Novacor の臨床応用が開始され, 現在, 無拍動流型の臨床応用も開始されている。

TAH は 1969 年代に心臓移植へのブリッジとして用いられ, 1982 年より空気圧駆動方式の Jarvik 型が心臓移植の適応とならない重症心不全患者に永久使用を目的として適応された。しかし, 血栓塞栓症など長期補助に問題があるとされ永久使用としては中止されたが, 1980年代半ばからは心臓移植へのブリッジとして用いられるようになり, 現在も少数例に用いられている。

本稿では, 世界的に広く用いられている補助人工心臓について, わが国での臨床応用の現状と今後の展望に関して述べる。

わが国で用いられる人工心臓

わが国における人工心臓の研究は 1960 年代から行われ, 空気圧駆動体外設置型 VAS の臨床応用が 1980 年には東京大学型, 1982 年には国立循環器病センター型で各々開始された。1986 年には両者がそれぞれ日本ゼオン/アイシン精機製および東洋紡製として治験が開始され, 世界に先駆けて 1990 年に製造承認を受け, さらに 1994 年には施設限定で急性心不全に対する適応が健康保険に採用された(図 1)。その後, 日本ゼオンは 2005 年に血液ポンプの販売を終了した。このため, 現在わが国で用いられる体外設置型 VAS は, 東洋紡製国立循環器病センター型 VAS(図 2 a)と, 米国で開発された Abiomed 製 BVS 5000 である。東洋紡製は, セグメント化ポリウレタン製空

* Present Status and Future View of Ventricular Assist Systems

¹ 国立循環器病センター臓器移植部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1) Takashi Nakatani: Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center

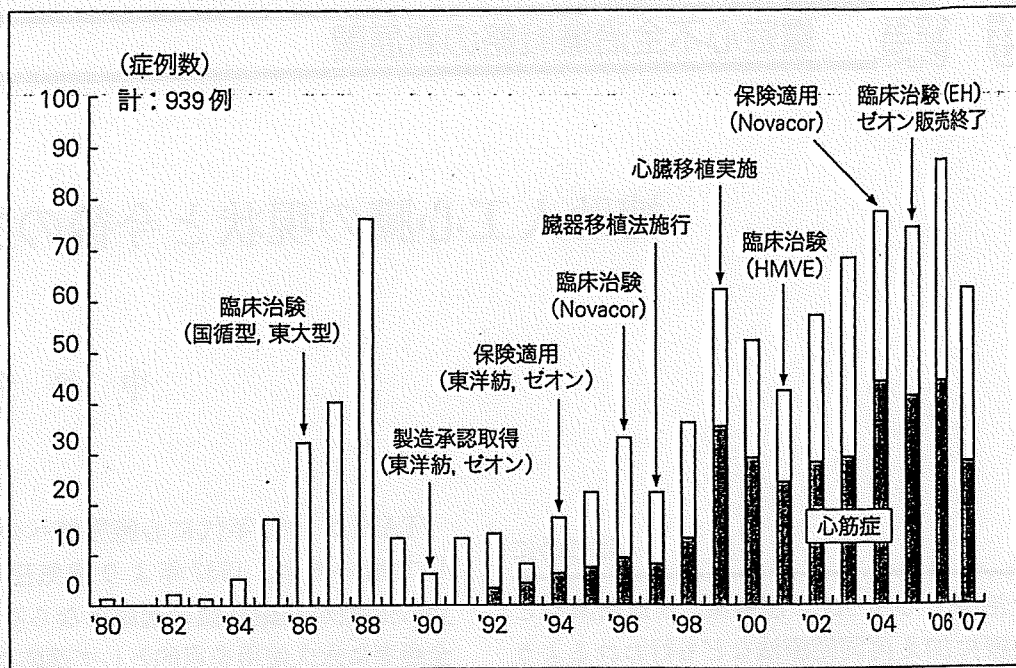


図1 わが国における年次別補助人工心臓適用症例数の推移 (1980~2007年9月, 日本臨床補助人工心臓研究会)

気圧駆動ダイアフラム型血液ポンプ(1回拍出量70 ml, 最大拍出量7 l/min)を用い, 体重30 kg前後までの患者に適応可能である。制御駆動装置(VCT-50)は, 固有レートおよび心電図同期の駆動可能で, 内蔵するバッテリーと空圧ポンプで病棟や病院内の移動が可能である。装着は, 開胸体外循環下に, 左心補助(LVAS)では脱血管を左房に挿入する左房脱血方式(LA-LVAS)あるいは左室心尖部に挿入する左室脱血方式(LV-LVAS)があり, 送血管は人工血管を上行大動脈に縫着する。これら送・脱血管は上腹部で体外へ出し, 上腹部に設置した血液ポンプに接続し, この血液ポンプと制御駆動装置を駆動チューブで接続する。補助期間は左室脱血方式により著明に延長した。右心補助(RVAS)は, 脱血管を右房に挿入し, 送血管を主肺動脈に装着する。また, 抗血栓性の向上を期待したヘパリンコーティング血液ポンプおよび移動を考慮した小型駆動装置 Movart-NCVCが臨床導入されている。BVS 5000は, 血液ポンプがチューブ型で体から離れて設置する。1~2週程度の使用を想定しており, ベッド上管理となる。

埋込み型 LVAS は, 米国で開発された World-

Heart社製 Novacor LVAS および Thoratec社製 HeartMate-VE (Vented Electric) LVAD が用いられている(図2b)。前者は電磁力駆動プッシャープレート型で耐久性に優れ, 後者はモーター駆動プッシャープレート型で粗面構造の血液接触面を有し抗血栓性に優れている。また, 後者では空気圧駆動(implantable pneumatic type; IP)方式があり, VEでモーター駆動ができなくなった場合, 空気圧駆動に切り替えることができる。両者とも左室心尖脱血-上行大動脈送血で, 血液ポンプを左腹壁あるいは腹腔内に収納し, 皮膚を貫通する制御およびエネルギー供給用のチューブにより体外の制御装置およびエネルギー源に接続される。小型制御装置とバッテリーを体側に設置することで良好な活動性を得られ, 退院在宅管理が可能である。しかし, 両者とも血液ポンプが大きく, 体表面積1.5 m²以上の患者が対象となり, 小さな体格の人への適応は困難である。なお, Novacorは, 2006年4月から心臓移植へのブリッジとして心臓移植施設での使用が健康保険で認められるようになったが, 用いられているバッテリーシステムが第一世代のため供給を続けられず新規使用はできなくなった。また, HeartMate-VEは

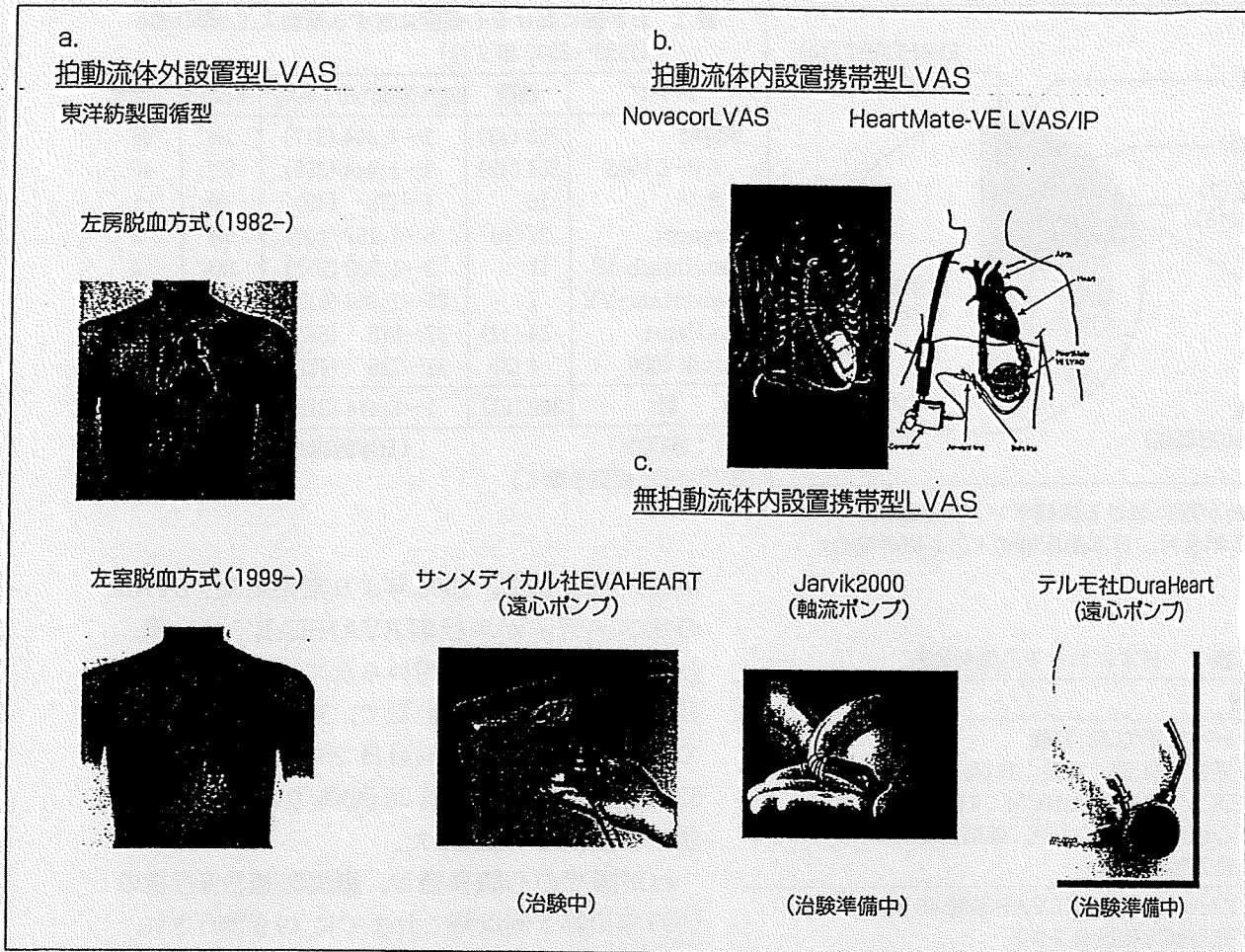


図2 わが国で臨床応用されている、あるいは準備中の補助人工心臓

治験を終了し改良型の HeartMate-XVE で薬事審査中である。

これまで用いられてきた人工心臓は自然心臓と同じように拍動流を作り出す拍動流ポンプによるもので、拍動を得るために流入弁および流出弁があり、容積を必要とする。これに対し、流入および流出弁を必要とせず容積が小さくなり小型化が容易となるとして、無拍動流(連続流)血液ポンプが注目されるようになった(図2c)。既に欧米では無拍動流血液ポンプによる埋込み型 LVAS として、軸流ポンプを用いる MicroMed DeBakey VAD, Jarvik 2000-flowmaker, HeartMate II, Incor などの臨床治験が行われ、Jarvik 2000-flowmaker はわが国でも使用された。また、長期使用に有利と考えられている遠心ポンプを用いた Cor-Aid や VentrAssist などの臨床治験も行われている。わが国では遠心ポンプを用いた2種のシステ

ムが開発されている。テルモ社製 DuraHeart は、ヨーロッパで2004年より臨床治験が行われ最近認可され、現在わが国での臨床治験を準備中である。また、サンメディカル社 EVAHEART は2006年よりわが国で臨床治験が行われている。

わが国における人工心臓の臨床応用

2007年度の日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーによると、939例に VAS が適応され、図3に示すごとく主な使用ポンプは体外設置型の東洋紡製で61%を占めており、拍動流携帯埋込み型(Novacor, HeartMate)が6%であった。図1に年次別の推移を示すが、1992年より心筋症にも適応されるようになり、最近では年40例程度となっている。なお、2006年からは東洋紡 LVAS の心臓移植へのブリッジ使用も健康保険で認められるようになった。

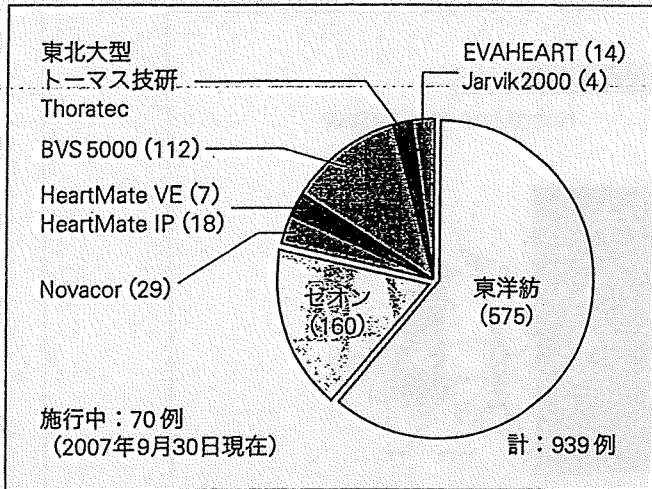


図3 わが国における血液ポンプ別症例数 (1980~2007年9月, 日本臨床補助人工心臓研究会)

表1 わが国における心筋症に対する補助人工心臓の適応 (1992~2007年9月)

ポンプ	例数	施行期間(日)(平均)	median	移植数
東洋紡	255 (43)	2~1,444 (317)	198	48
LV-LVAS	201 (42)	2~1,444 (368)	297	46
ゼオン	16	1~178 (49)	30	-
Novacor	27 (3)	6~1,157 (400)	608	8
HeartMate-IP	17	2~1,232 (277)	188	2
HeartMate-VE	7	25~1,056 (613)	653	3
EvaHeart	14 (12)	32~876 (345)	254	-
Jarvik 2000	4 (3)	31~726 (422)	592	1
計	340 (61)	1~1,444 (318)	198	62

() : 施行中 (日本臨床補助人工心臓研究会)
(BVS-5000 症例を除く)

表2 日本における心臓移植例

症例数	49例
年齢	8~61(平均38.1)歳
性別	男性：34例, 女性：15例
原疾患	DCM：36例, dHCM：6例, ICM：3例, 心筋炎後CM：2例, 薬剤性CM：1例, 先天性：1例
待機状況	Status 1：全例(LVAS装着40例, 強心薬持続投与9例)
待機期間(status 1)	29~1,390日 (平均740日, 1年以上41例)
LVAS 補助期間	21~1,444日(平均733日, 1年以上33例)
東洋紡-左房型	2例(39日, 964日)
東洋紡-左室型	27例(99~1,444日; 1年以上21例)
Novacor	5例(125~1,087日)
HeartMate-IP	3例(518日, 590日, 1,144日)
HeartMate-VE	2例(993日, 1,056日)
Jarvik 2000	1例(482日)
移植施設	国立循環器病センター：22例, 大阪大学：15例, 東京女子医科大学：3例, 埼玉医科大学：3例, 東京大学：3例, 九州大学：2例, 東北大学：1例

DCM：拡張型心筋症, dHCM：拡張相肥大心筋症
TCM：虚血性心筋疾患, CM：心筋症

心筋症以外の急性心不全に対する適応では、補助期間は median 1 週間で、離脱 41.1%、生存 22.2%であった。心筋症への適応は 340 例に達し、システムは表 1 に示すように東洋紡製左室脱血型が 201 例と最も多く、埋込み型は Novacor-LVAS 27 例, HeartMate-IP LVAD 17 例, Heart

Mate-VE 7 例で、2005 年より無拍動流型 LVAS のサンメディカル社製 EVAHEART が 14 例, Jarvik 2000 が 4 例に用いられている。平均施行日数は 318(最長 1,444)日で、東洋紡左室脱血型では平均 368(最長 1,444)日であった。移植例は 62 例(国内 34 例, 渡航 28 例)あり、46 例が心機能の改善を認め離脱した。

わが国での心臓移植は、臓器移植法施行後の 1999 年の第 1 例以降これまでに 49 例施行され、82%(40 例)が LVAS 装着例であった(表 2)。補助期間は平均 740 日で、1 年以上が 33 例あり、最長例は東洋紡製左室脱血型の 1,444 日であった。移植後の成績は長期 LVAS 補助例が多数を占めているが安定しており、最長 8 年を超え死亡は 2 例で、累積生存率は 8 年で 88%である(図 4)。

今後のわが国における LVAS の展望

わが国における VAS の臨床応用において特記すべきことは、世界に先駆けて体外設置型 VAS の認可および健康保険での採用が行われたことである。また、臓器移植法による心臓移植実施例において 1 年以上の LVAS 長期補助例が 67%を占めているが、その成績は国際レジストリーよりも良好であることである。また、日本臨床補助人工心臓研究会レジストリーにおいて、LVAS 補助後に自己心機能の改善をみた離脱生存例も 10%以上報告されている⁸⁾。しかし、主に用いられているシステムは体外設置型であり、病院内での管

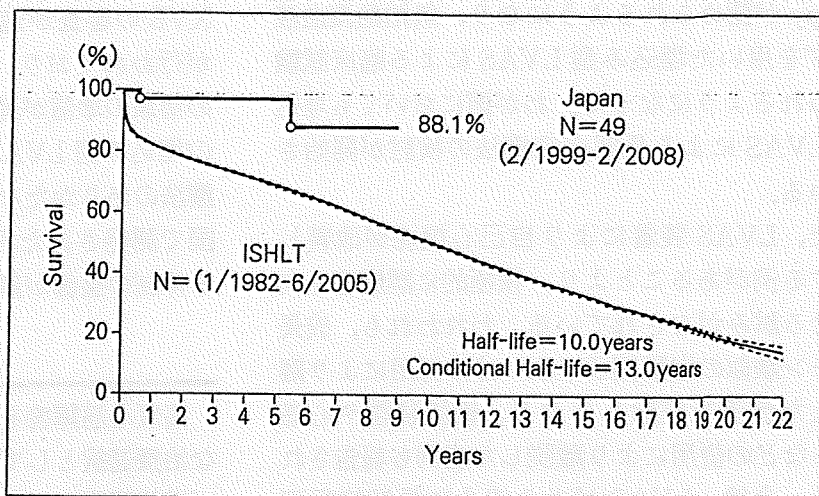


図4 世界および日本における心臓移植の累積生存率(文献⁹⁾より引用改変)

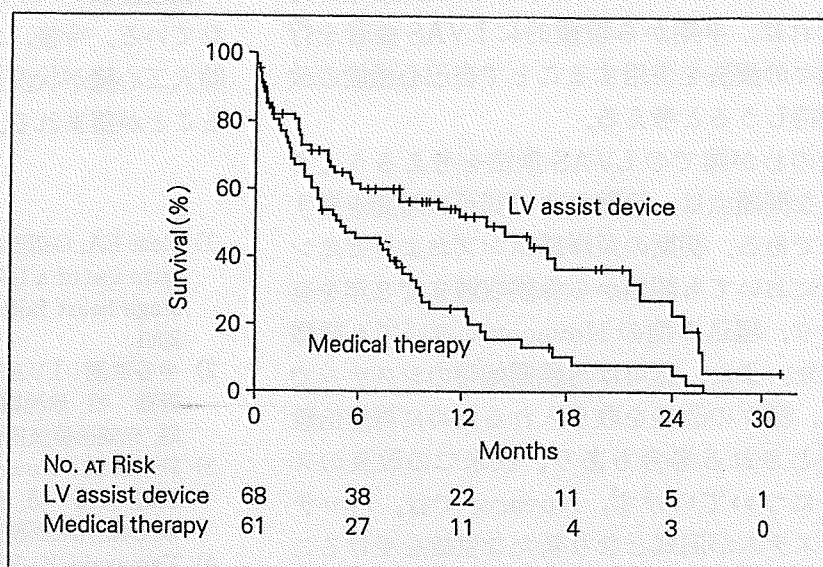


図5 REMATCH study における左心補助人工心臓装着例と内科的治療における累積生存率(文献¹⁾より引用)

理を余儀なくされ、活動範囲も制限される。最近、東洋紡製 LVAS には小型駆動装置が臨床導入され QOL の改善が図られているが、在宅療法を行うには更なる検討が必要である。

VAS 装着患者の QOL からは埋込み携帯型 LVAS が望まれ、拍動流型の Novacor LVAS や HeartMate-VE LVAS がわが国でも導入された。しかし、これらは米国成人男性を想定して開発されたこともあり大型であり、小さな体格の患者に適應することが困難であった。このため、小型化可能な LVAS として各種の無拍動流血液ポンプを用いた LVAS が開発され、わが国で開発された 2 種を含め臨床治験が積極的に行われている。

人工心臓開発当初より人工心臓が心臓移植の代

替手段となることが期待されてきた。心臓移植を行うためには、臓器提供が必要であり、施行数に限界があるが、これまでに全世界で 7 万例以上施行され、最近の成績では 10 年生存率が 50% となっている。これに対し、LVAS での最長例は 7 年程度であり、数年以上の施行例も限られている。しかし、近年の LVAS 成績の向上により、LVAS の長期使用の可能性について心臓移植適応外の末期心不全患者を対象とした体内埋込み型 HeartMate-VE と最大の内科的治療の成績を比較する二重盲検試験 (REMATCH study) が行われ、HeartMate-VE 装着患者の成績が良好であることが報告された(図 5)¹⁾。この結果を受けて、米国では 2003 年から心臓移植適応外の末期心不全患者に対し埋込み型 LVAS による destination

therapy が認められるようになり、無拍動流血液ポンプを用いた埋込み型 LVAS による臨床試験も行われるようになった。わが国においても埋込み型 LVAS による長期在宅療法の検討が開始されている。

また、LVAS 装着により自己心機能が改善し離脱する例があることより、積極的に離脱率を向上させる試みがなされている。われわれも、成長ホルモン類似の増殖因子 (IGF-1) の併用により離脱しえた症例を経験しており、細胞移植や心筋シートなどの併用により離脱した症例も報告されている。今後、LVAS がより安全に長期施行可能となれば、早期から積極的に LVAS 装着を行い、種々の療法を併用することで自己心機能の改善を期待しようとする。

今後のわが国での LVAS 療法を考えるうえで大きな問題点は、治験および認可に時間を要することである。初期の東洋紡ポンプおよびゼオンポンプにおいても開始から保険収載まで8年を有しており、埋込み型の Novacor においても同様であった。また、認可は治験開始時のシステムで行われ、種々の改良を取り入れるために再度治験が必要とされる場合もあり、欧米での改良のスピードについていけず、Novacor では、バッテリーシステムが旧式となり新たな供給を受けることができなくなり、新規の症例に用いることができなくなった。このような問題は他の医療機器でも経験されており、わが国における医療機器の認可をスムーズに行えるようにすることが望まれている。そこで、医療ニーズの高い医療機器の導入への委員会が設置され、補助人工心臓もその課題の一つとして選定され、4つのシステムで作業が進められている。また、開発審査を円滑に進めるためのガイドライン作りも厚生労働省および経済産業省の協力で行われた。現在、HeartMate-

XVE の審査が進められ、EvaHeart の国内治験が行われており、DuraHeart および Jarvik 2000 の治験の準備が進められている。さらに、これらの埋込み型 LVAS の適応基準、施設基準や在宅療法のありかたなどの検討も行われており、わが国で開発された埋込み型 LVAS が広く用いられる体制の整備が望まれる。

おわりに

高度心筋障害を伴った重症心不全に対する有効な治療選択として、いつでも適応可能な心臓ポンプ機能置換システムである補助人工心臓が期待されている。今後、わが国においても心臓移植と補助人工心臓が状況に応じて選択されうるようになることが望まれる。

文 献

- 1) Rose EA, Gelijins AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345: 1435-1443, 2001
- 2) 中谷武嗣: LVAS による重症心不全治療. 許 俊鋭, 斉藤 明, 赤池敏宏(編), 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所, pp64-68, 2005
- 3) 許 俊鋭: Novacor と HeartMate の臨床成績. 許 俊鋭, 斉藤 明, 赤池敏宏(編), 人工臓器・再生医療の最先端, 先端医療技術研究所, pp58-63, 2005
- 4) Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, et al: EVA-HEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 461-465, 2002
- 5) Nojiri C, Kijima T, Maekawa F, et al: Terumo implantable left ventricular assist system (T-ILVAS): results of long-term animal study. *ASAIO J* 46: 117-122, 2000
- 6) 中谷武嗣: わが国における人工心臓の現状と将来展望 (世界の状況もふまえて). *心臓* 38: 579-584, 2006
- 7) 中谷武嗣, 加藤倫子, 真野暁子, 船津俊宏: 移植医療—機械的補助循環も含めて. *循環器科* 62: 67-73, 2007
- 8) 日本心臓移植研究会: 本邦心臓移植登録報告. *移植* 42: 427-429, 2007

特集

心原性ショックを合併した急性心筋梗塞症の病態と治療

循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法

中谷 武嗣 篠瀬 正伸

要約：心原性ショックを合併した急性心筋梗塞における循環動態維持を目的とした薬物療法として、陽性変力作用薬（強心薬）または昇圧薬（血管収縮薬）であるドブタミン・ドーパミンやノルエピネフリンなどのカテコラミンが使用される。これらのカテコラミンは昇圧効果、強心効果、利尿効果を考慮しながら併用することが多いが、心筋酸素需要を増加させ、催不整脈作用など心毒性を持つことに留意する必要がある。薬物療法の限界と判断される場合には、機械的補助循環は非常に有用な治療手段で、IABP、経皮的心肺補助法あるいは左心補助人工心臓が用いられる。患者の血行動態、重症度を的確に評価し、各々の補助循環の特性を理解した上で最適な補助循環を選択し、時期を逸することなく使用することが重要である。

はじめに

急性心筋梗塞に合併した心原性ショックとは、虚血に基づく原因で心拍出量が減少し、血圧が低下した結果、末梢循環不全や組織循環不全を呈する状態を指し、最終的には多臓器不全をきたし死に至る重篤な状態である¹⁾。その大半は広範囲の心筋障害による左心室のポンプ機能障害による左心不全であり、狭義の心原性ショックと位置づけられ、その頻度は78.5%との報告もある²⁾。その他の原因として虚血に伴う急性僧帽弁閉鎖不全、心室中隔穿孔、右室梗塞、心破裂・心タンポナーデ、重篤な不整脈などがあげられるが、本項では広範な左室心筋障害による心原性ショックを合併した急性心筋梗塞症例の循環動態維持を目的とした薬物療法と補助循環法について述べる。

循環動態維持を目的とした急性心筋梗塞に伴う心原性ショックの薬物療法

急性心筋梗塞による左心不全は、一般に左室収縮機能の障害を主体とするポンプ機能障害である。その治療は、安静や酸素吸入（血中酸素飽和度が低い場合や呼吸状態が不安定な場合には挿管し人工呼吸管理）に加えて左室前負荷および後負荷の適正化、左室収縮力の増大を目的とした薬物療法を速やかに行う必要がある。薬剤治療の主なツールは、利尿薬、血管拡張薬、カテコラミンである。治療の目標は心原性ショックからの離脱であり、具体的には心係数 $2.0\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$ 以上、収縮期血圧 80mmHg 以上、肺動脈楔状圧 20mmHg 以下、尿量 $0.5\text{ml}/\text{kg}/\text{hour}$ 以上などが治療の目安となる。可能であれば心係数 $2.2\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$ 以上、収

Medical Therapy and Mechanical Support for Cardiogenic Shock Patients of Acute Myocardial Infarction

国立循環器病センター臓器移植部（〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1）

ICUとCCU(31)：1061～1067, 2007