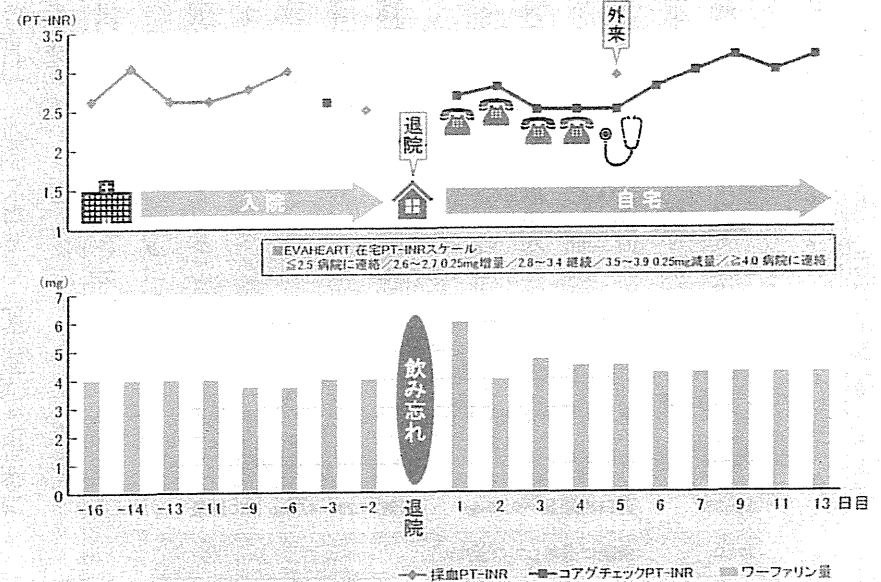


③ワーファリン（ワルファリン）飲み忘れ例におけるコアグチェック®を用いた管理例



表に従い対応する。病院に連絡するよう指示された値の場合には電話連絡をし、当日の担当医が対応する。なお、その際には患者の状況についても確認することとしている。

電話対応では、臨床経過と連絡のあった測定値に応じて、ワルファリンの内服量の指示を行い、必要に応じて追加の検査あるいは外来受診を指示する。ワルファリンの飲み忘れが起こった症例への対応の変化をみると、コアグチェック®導入前では、頻回の外来測定を行ったがPT-INRが安定せず、最終的に入院加療を必要とした症例を経験している。コアグチェック®導入後では、毎日自己測定したPT-INRの連絡を受け、服薬量を指示することができた(図③)。

また、PT-INR値には食事量や食材など様々な要因が関与しているため、退院後の生活の変化によるPT-INR値の変動がある。コアグチェック®導入前は外来での検査を要し、安定しない場合には入院管理を行った。コアグチェック®導入後は、退院初期に注意することでの在宅での管理が行えるようになっていた。また創部感染等で抗生剤投与を行うとPT-INR値の変動を来すことが多いが、コアグチェック®により、在宅での管理が行えるようになった。

自己管理による利点と課題

ワルファリンのコントロールを外来時のみの測定により行う場合には、幅を持たせた管理を行わざるを得ない。コアグチェック®導入後は、入院中とほぼ同様のきめ細やかな調整が可能となり、脳血管イベントや出血のリスク軽減につながる。さらに、PT-INR管理のためだけの入院を避けることができる。また、外来でコ

アグチェック®を導入した在宅管理患者は、安心して過ごせるようになったと述べている。

しかし、在宅管理においては、電話での対応を迅速に行う必要がある。今後、在宅で管理する患者の増加に伴い、電話での対応をどのように進めるかが問題となる。

おわりに

植込型VASの導入により、末期心不全患者に対し、生活の質(QOL)のすぐれた在宅加療が可能となってきた。この植込型VASの管理で必須である抗凝固療法において、在宅での検査によりモニタリングが行えることは、合併症のリスク軽減につながる。わが国における植込型VAS装着患者におけるPT-INR自己管理は、始まったばかりではあるが、在宅管理に有用な手段と考える。

(国立循環器病研究センター)

移植部 部長)

②コアグチェック®を用いた在宅PT-INRチェックとワーファリン(ワルファリン)投与量自己調節管理表(EVAHEART 装着患者用)

EVAHEART

○目標PT-INR  
2.6-3.5

○コアグチェックでの検査日時  
毎週火曜日・金曜日(朝食前)

○スケール:

PT-INR値	ワーファリン内服量	備考
≤2.5	病院に連絡してください	
2.6-2.7	前日内服量+0.25mg (例) 4.25→4.5mg/日に増量	
2.8-3.4	同量を継続 (例) 4.25mg/日を継続	
3.5-3.9	前日内服量-0.25mg (例) 4.25→4.0mg/日に減量	
≥4.0	病院に連絡してください	

\*出血がなかなか止まらないなどのいつもと異なる感じを自覚された場合には上記以外に測定していただいても結構です。

<コアグチェック記録表>

氏名 \_\_\_\_\_

-- EVAHEART --

目標PT-INR 2.6-3.5  
ワーファリンの内服 1日1回夕食後  
コアグチェックを行う時間 朝起し後  
検査日 毎週火曜日・金曜日

○ワーファリンの調節  
PT-INR値 ワーファリン量  
≤2.5 病院に連絡  
2.6-2.7 +0.25mg  
2.8-3.4 2.4mg  
3.5-3.9 -0.25mg  
≥4.0 病院に連絡

日付	曜日	PT-INR (検査)	PT-INR (目標)	ワーファリン		測定針		テストチップ		備考	
				内服量 (mg)	増減量 (mg)	追加使用数 (個)	使用数	追加数 (個)	使用数		
2009/11	木	3.05	3.0	4.0	0	50	1	19	50	2	48 (28日)

グチエックXS®を用いた、抗凝固療法の在宅管理の有用性が報告されている<sup>3,4)</sup>。  
わが国においては、2012年に植込型補助人工心臓(非拍動流型)装着患者の血液凝固能自己測定を対象としてコアグチェックXSパーソナルが製造販売承認取得および保険適用され、当センターにおいては、植込型VAS装着患者の在宅管理に積極的に導入してきた。その現状を報告する。

血液凝固能自己測定の導入

(1)信頼性の確認と管理システム  
導入にあたり、コアグチェックXSパーソナル(以下コアグチェック®)と院内でのPT-INR測定値が合致していることを確認した。また、在宅での自己測定により管理を行っている、自己血糖測定管理システムを参考とした。

(2)患者教育

患者教育は、退院プログラムが進んだ患者に

対し、まず薬剤師が検査の重要性・必要性および手技を説明し、その後、重症心不全・移植病棟の看護師立ち会いのもとで、コアグチェックによる自己測定の手技のトレーニングを行っている。なお、この手技に問題がないことを退院の条件の一つとしている。

(3)機器等の整備

血液凝固能自己測定に必要な測定機器本体、穿刺器具、テストストリップなどを、院内の物品管理センターで管理する体制を構築した。これにより、外来時には、患者の在宅での状況の確認を行い、必要数を電子カルテで処方すること、患者は薬剤部で受け取ることができる。

(4)在宅管理の実際

在宅管理に移行後は、装着したVAS(現状では、EVAHEART, Durahart, HeartMate IIの3種)に応じた自己調節管理表による管理を行っている(図②)。

患者は、自己測定後、測定結果に応じて管理

\* (国立循環器病研究センター 移植部)

\*\* (国立循環器病研究センター)

看護部・移植部

\*\*\* (国立循環器病研究センター 薬剤部)

#### 文献

- 1) 中谷武嗣, 村田欣洋ら: 心臓移植および補助人工心臓の経験, 胸部外科, 66, 63-67 (2013)
- 2) 中谷武嗣: 補助循環・人工心臓, 矢崎義雄総編集, 内科学第10版, 朝倉書店, 東京, 659-663 (2013)
- 3) Koerke H, et al: Efficacy and Safety of Very Low-Dose Self-Management of Oral Anticoagulation in Patients With Mechanical Heart Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*, 90, 1487-1494 (2010)
- 4) Koerke H, et al: Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II. *Eur Heart J*, 28, 2479-2484 (2007)

## 心臓移植および補助人工心臓の経験

中谷 武嗣  
村田 欣洋  
和田 恭一

秦 広樹  
瀬口 理  
植田 初江

藤田 知之  
築瀬 正伸  
宮田 茂樹

小林 順二郎  
堀 由美子  
内藤 博昭\*

### はじめに

心筋障害が高度な末期心不全に対する治療手段として、人工心臓と心臓移植があり、心臓移植は欧米を中心にすでに10万例以上に行われている<sup>1)</sup>。またわが国では、左心補助人工心臓(LVAS)として、従来体外設置型が用いられてきたが、最近では植込み型LVASが心臓移植へのブリッジ(BTT)として認可され、その施行数も増加している。さらに米国での市販後調査(Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: INTERMACS)においては、年間1,000例以上が報告されるようになり、HeartMate II(Thoratec社, Pleasanton)では総施行数が1万例を超えたと報告されている。

わが国においては、1997年に施行された臓器移植法により1999年から心臓移植が開始された。その後施行数は徐々に増加したが、年間施行数は10例程度であった<sup>2,3)</sup>。2010年7月から改正臓器移植法が施行され、施行数は改正前の69例から改正後の2年4ヵ月で74例と、著明な増加を認めている(図1)。また2011年4月には、わが国で開発された2種の遠心ポンプによる植込み型LVASがBTTとして保険償還されるようになり、植込み型LVASによる在宅での心臓移植待機患者数も増加している。当センターで

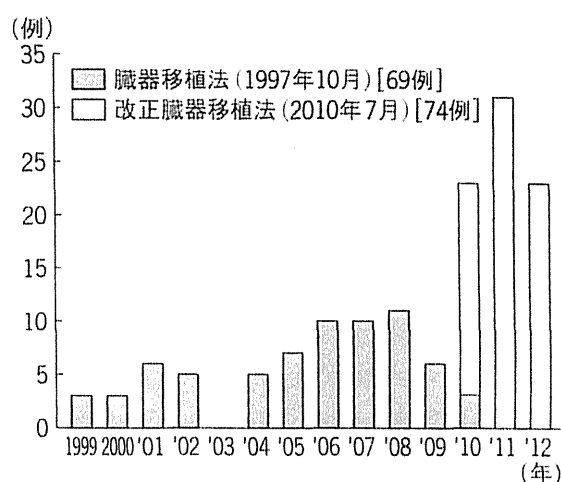


図1. わが国における心臓移植 (2012年10月31日, 計143例)

は、1999年5月に第1例目の心臓移植を施行してから、2012年10月までに50例の心臓移植を実施してきた。またBTTとして、従来国産型ニプロ-東洋紡LVAS(ニプロ社, 大阪)を用いてきたが、最近では植込み型LVASを第一選択として適応している。このような末期心不全に対する心臓移植とLVASの現状について、当センターにおける経験を報告する。

### I. 当センターにおける心臓移植

1999年5月～2012年10月に、当センターに

キーワード：心臓移植, 補助人工心臓, 心臓移植へのブリッジ

\*T. Nakatani (部長)〈移植部〉, H. Hata, T. Fujita (医長), J. Kobayashi (副院長)〈心臓血管外科〉, Y. Murata, O. Seguchi, M. Yanase (医長)〈移植部〉, Y. Hori, K. Wada (特任部長)〈薬剤部〉, H. Ueda (部長)〈病理部〉, S. Miyata (医長)〈輸血管理室〉, H. Naito (病院長):国立循環器病研究センター (☎565-8565 吹田市藤白台5-7-1)。

表 1. 当センターにおける心臓移植(1)

症 例(例)	50
移植時年齢(歳)	14~61(平均 37)
性 別(男/女)[例]	39/11
原 病	
拡張型心筋症	32
拡張相肥大型心筋症	8
虚血性心筋疾患	2
その他	8

表 2. 当センターにおける心臓移植(2)

待機状況(例)	status 1 50 [うち LVAS 45(90%)]
LVAS(例)	
体外設置型	
ニプロ-東洋紡	39
植込み型	
HeartMate VE	2
Novacor	1
Evaheart	1
Jarvik 2000	1
HeartMate II	1
待機期間(日)	29~3,838(平均 1,049)
status 1	29~1,476(平均 812)
LVAS 補助期間(日)	39~1,703(平均 886)

LVAS: 左心補助人工心臓

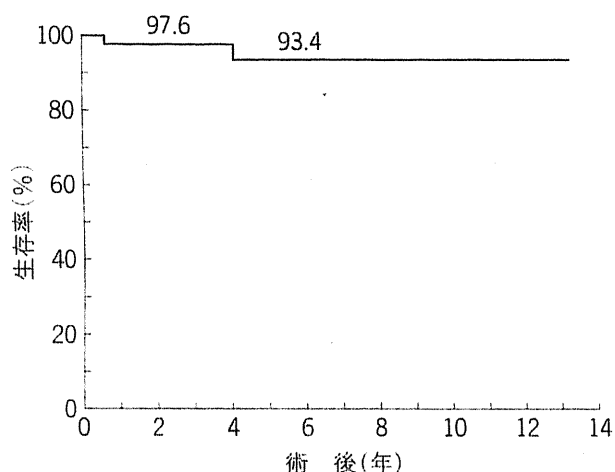


図 2. 当センターにおける心臓移植の生存率 (13年以上2例)

において50例の心臓移植を施行した(表1)。移植時年齢は平均37歳で、体外設置型LVAS装着で待機していた60歳以上の3例が含まれる。原病は64%が拡張型心筋症で、うち1例は右胸心を伴っていた。待機状況は全例status 1で、90%は各種LVASによるブリッジ例であった(表2)。用いたLVASは、87%が体外設置型のニプロ-東洋紡LVASで、ほかは植込み型の拍動流および連続流ポンプであった。待機期間は平均1,049日で、status 1での待機期間は平均812日、最長1,476日に及んだ。またLVAS補助期間は平均886日で、最長は体外設置型による1,703日であった。最近施行した1例は入院リハビリテーション中であるが、47例は外来経過観

察中で、これまでに2例が死亡した。心臓移植後の生存率を図2に示す。2例が感染症で死亡(移植後8ヵ月および4年2ヵ月後)したが、13年以上経過したものが2例であった。また10年生存率は93.4%と、国際心肺移植学会レジストリーより良好な成績を示している<sup>4)</sup>。

これまでの年間施行数は、臓器移植法が改正されるまでは年間5例以内であったが、改正臓器移植法施行後は2ヵ月で5例や、4週連続した施行などもみられるようになり、2011年には年間9例、2012年は9月までに9例となってきた。また2004年2月には同時に発生したドナー情報に対応し、2例同時に施行することも経験している。連続するドナー情報に対応できる体制であることが必要である。

ドナー情報への対応においては、ドナー心およびレシピエントの状況、搬送経路など総合的に検討して心臓移植を実施する必要がある。当センターの36例の移植例においては、78%がマージナルドナーであり、移植後7例においてprimary graft dysfunctionを認めた。しかし移植後早期死亡はなく、4週後において心エコー上有意な差を認めなかった<sup>5)</sup>。

移植手術においては、Lower-Shumway法、bi-caval法をそれぞれ1例施行したが、第3例目以降はmodified bi-caval法を用いている<sup>2)</sup>。心筋保護は、St.Thomas液を当初用いたが、7例目からはCelsior液を用いており、心筋保護効果は良好である<sup>5)</sup>。免疫抑制療法は、カルシニューリン

阻害薬, mycophenolate mofetil (MMF) およびステロイドによる三者併用療法を用いている<sup>3,7)</sup>。カルシニューリン阻害薬は, 当初は ciclosporin (CYA) を用いたが, その後 CYA あるいは tacrolimus (Tac) を用い, 最近では Tac を第一選択としている。腎機能障害例などに対しては induction therapy を行うこととしているが, 当初は muromonab-CD3 を, 最近では basiliximab (Simulect) を使用している<sup>9)</sup>。また最近では, 腎機能障害例や移植後冠状動脈病変例などに対し, 新しい免疫抑制薬である everolimus を積極的に用いている<sup>9)</sup>。

またわが国の心臓移植例は, その大半がブリッジ例で大量輸血を経験しており, 抗体関連型拒絶反応に対する配慮が重要である。当センターでは初期から, 病理検査のみならず panel reactive antibody (PRA) 検査などを実施し, 必要に応じてガンマグロブリン投与や血漿交換により対応している<sup>9)</sup>。

臓器移植法の改正により 18 歳未満からの臓器提供が可能となり, 心臓移植では 18 歳未満からの提供において, 登録時年齢 18 歳未満の症例を優先することとなった。当センターにおいては, 10 歳代男児に対し 18 歳未満からの臓器提供に基づく心臓移植を施行した。本例は LVAS 補助施行中 (補助期間 764 日) で, status 1 にて 341 日間待機中であった。移植後退院し, 就業している。

現在生存中の 48 例において, 入院加療中およびリハビリテーション中が 23% であるが, ほかは復職, 再就職, 復学, 主婦などの社会復帰を行っている。

心臓移植施行数は増加したものの, 待機者数も増加傾向にある。このため当センターにおいても, 図 3 で示すように改正前に施行した 27 例と改正後の 23 例で, 待機日数 (status 1) および補助期間を検討すると, 改正後実施例において著明に増加していた。

## II. 当センターにおける LVAS

1999 年以降心臓移植対象患者 139 例に対し, LVAS を適応してきた。当初は体外設置型のニプロ-東洋紡 LVAS を用いた。2001 年以降は, 拍動流植込み型として, 治験として HeartMate

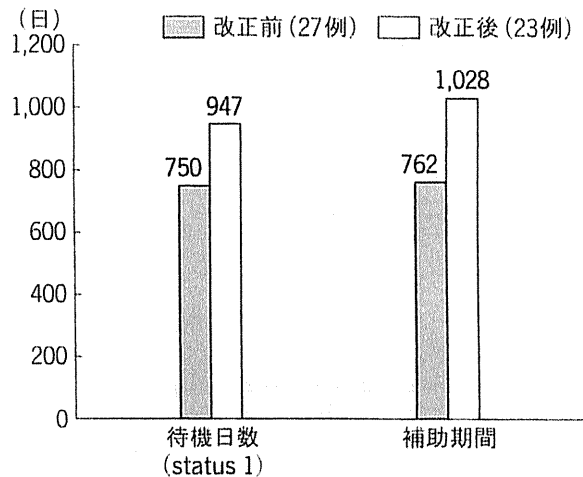


図 3. 当センターにおける心臓移植待機日数および補助期間 (平均)

I (HM-1: Thoratec 社, Pleasanton) を, 心臓移植へのブリッジとして保険償還された Novacor (World Heart 社, Salt Lake City) を用いた。しかし HM-1 は承認がなされず, Novacor はバッテリーの供給ができないことより使用できなくなった。2005 年からはわが国で開発された遠心ポンプを用いた Evaheart (サンメディカル社, 長野), DuraHeart (テルモ社, 東京) の治験に参加し, その後米国で開発された軸流ポンプを用いた植込み型 LVAS である HeartMate II および Jarvik (Jarvik Heart 社, New York) の治験に参加した。2011 年 4 月には Evaheart, DuraHeart が心臓移植へのブリッジとして保険償還され, 以後心臓移植へのブリッジ例に対して Evaheart あるいは DuraHeart を第一選択とする方針で臨んできた。これまでに体外設置型 111 例, 各種の植込み型 28 例の装着を行ってきた。また最近では, 年間 15 例以上の装着を行っている。前項で述べたように, 国内移植で 45 例のブリッジ例を経験している。

LVAS 例の管理における問題点としては, 感染症および脳血管障害がある。感染症に対しては, 送血・脱血管あるいはドライラインの皮膚貫通部の処置に配慮するとともに, 必要に応じて抗生物質投与を行う。また LVAS の機種に応じた抗凝固および抗血小板療法が必要であり, 脳梗塞や脳出血に配慮した管理が必要である。脳出血発症時には, 乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体などを用いてプロトロンビン時間国際標準比 (PT-

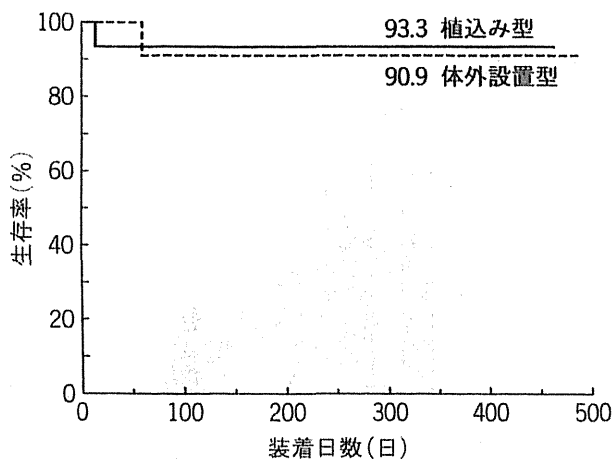


図4. 当センターにおけるLVAS装着例の生存率

INR)のリバースを行うことにより、症状の重篤化の防止に努める。当センターにおいては、2009年以降の体外設置型LVASにおける2年生存率は88%と、良好な成績を示している。

また2011年4月からは、植込み型LVASが心臓移植へのブリッジ例に対する適応として保険償還された。このため2011年4月以降は、植込み型を第一選択としてきた。これまでに植込み型LVAS 16例、体外設置型11例に装着を行ってきたが、死亡例はそれぞれ1例で、植込み型は脳血管障害、体外設置型は感染症であった。1年生存率はそれぞれ93%、91%と良好な成績を示している(図4)。特に植込み型では在宅管理を行うこととし、VAS外来を設けている。また最近認可されたコアグチェック(エーザイ社、東京)を用い、PT-INR管理を行うようにしている。

### III. 心臓移植およびLVASの今後

わが国における心臓移植の成績は良好であり、2011年より植込み型LVASが心臓移植へのブリッジとして保険償還された。このため長期の待機を行う場合においても、植込み型LVAS装着により在宅での待機が可能となった。心臓移植および植込み型LVASによる末期心不全に対する治療選択として、広く受け入れられるようになってきたことから、心臓移植およびLVAS治療を行う体制整備が求められている。

当センターでは、2001年に重症心不全・移植

病棟を開設するとともに、医師、看護師のみならず、レシピエント移植コーディネーター、人工心臓管理技術認定士、メディカルソーシャルワーカー、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士、栄養士、栄養サポートチーム、感染制御チーム、精神科などのチームを作成し、心臓移植対象および移植後患者に対応する体制としてきた。今後このようなチームが、多くの医療施設で構築されることが望まれる。

### おわりに

1) 末期心不全に対してわが国においても心臓移植および補助人工心臓が治療選択として受け入れられるようになり、その施行数も増加し、その成績は良好である。

2) 心臓移植の適応年齢は、60歳未満が望ましいから65歳未満が望ましいに変更されることになっており、また新たな植込み型補助人工心臓が心臓移植へのブリッジとして保険償還されようとしており、今後わが国での末期心不全に対する心臓移植および補助人工心臓を組み入れた治療体系の整備が必要である。

### 文献

- 1) Stehlik J, Edward LB, Kucheryavaya AY et al: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplantation report. J Heart Lung Transplant 30:1052-1064, 2012
- 2) 日本心臓移植研究会: 本邦心臓移植登録報告(2011年). 移植 45: 537-540, 2011
- 3) Nakatani T: Heart transplantation. Circ J 73 [Suppl A]: A55-A60, 2009
- 4) 中谷武嗣, 藤田知之: わが国における臓器移植の現状と今後—心臓移植. 医のあゆみ 237: 397-403, 2011
- 5) Fujita T, Toda K, Nakatani T et al: Risk factors for post-transplant low output syndrome. Eur J Cardiothorac Surg 42: 551-556, 2012
- 6) Kitamura S, Nakatani T, Bando K et al: Modification of bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation. Ann Thorac Surg 72: 1405-1406, 2001
- 7) Wada K, Takada M, Nakatani T et al: Limited sampling strategy for mycophenolic acid in Japanese heart transplant recipients: comparison of cyclosporin and tacrolimus treatment.

## SUMMARY

### Heart Transplantation and Ventricular Assist Systems

Takeshi Nakatani, Department of Transplantation, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, Suita, Japan

Hiroki Hata, Tomoyuki Fujita, Junjiro Kobayashi, Yoshihiro Murata, Osamu Seguchi, Masanobu Yanase, Yumiko Hori, Kyoichi Wada, Hatsue Ueda, Shigeki Miyata, Hiroaki Naito

Since the organ transplantation law was passed, we performed 50 heart transplantation at National Cerebral and Cardiovascular Center. Of those, 2 patients have been doing well over 13 years and 10 years survival rate was 93.4%. During those years, we performed 139 applications of left ventricular assist systems (LVAS). Initially, extracorporeal LVASs had been used. Now, 2 implantable LVAS were approved by medical insurance as bridge to transplant in 2011. Now, our 1st option as bridge to transplantation (BTT) is implantable LVAS.

### KEY WORDS

heart transplantation/ventricular assist system/bridge to transplantation

\*

\*

\*

## 次号予告 [66 卷 2 号 (2 月号)]

### 〈胸部外科の指針〉

■肺癌手術例における低用量未分画 heparin の術後肺塞栓症予防効果と安全性の長期成績

村岡昌司 (諫早総合病院呼吸器外科)

▶ 討論 1. 谷田達男 (岩手医科大学呼吸器外科)

▶ 討論 2. 土田正則 (新潟大学第二外科)

### 〈今月の臨床〉

■再発性人工弁感染, 大動脈弁輪膿瘍の播種性血管内凝固症候群に対する thrombomodulin- $\alpha$  の早期導入有効例

増田信也 (東北大学心臓血管外科)



### 臓器移植法改正後の心臓移植

中谷武嗣<sup>1)</sup> 築瀬正伸<sup>2)</sup> 藤田知之<sup>2)</sup>

1) 国立循環器病研究センター移植部, 2) 同 心臓外科

#### はじめに

わが国においては、1997年10月に臓器の移植に関する法律が施行され、この法律に基づく心臓移植が1999年2月に行われ、引き続き同年5月、6月にも行われた<sup>1)2)</sup>。なお、最初の2例はともに補助人工心臓(ventricular assist system; VAS)によるブリッジ例であった。その後、施行数は年間数例であったが、徐々に増加し、2006年には年間施行数が10例となった(図1)。しかし、心臓移植希望者数も増加したため、待機期間は長期化し、成人例における心臓移植実施例は全例status 1で、その9割は補助人工心臓によるブリッジ例であった。脳死下での臓器提供数を増やすための検討がなされ、遺族同意により脳死者からの臓器提供を可能とする改正臓器移植法が2009年に制定され、2010年7月から施行された。この結果、改正臓器移植法が施行される2010年6月までの11年間における心臓移植実施数69例に対し、臓器移植法改正後2012年12月までの2年6カ月の施行数は79例

と著明に増加し、年間30例程度の状況となり、さらに、10歳未満の小児からの提供による心臓移植も1例行われた(図1)。また、2011年4月からは、植込型非拍動流補助人工心臓の心臓移植へのブリッジ使用が保険償還されるようになった。このため、わが国における心臓移植の状況は大きく変わりつつあり、本稿において現状と今後の展望について述べる。

#### わが国における現状

2012年の本邦心臓移植登録報告によると<sup>3)</sup>、日本臓器移植ネットワークへの心臓移植希望登録は2012年10月31日時点で624名あり、わが国で144名の心臓移植と1例の心肺移植が実施され、42名は海外渡航移植を行い、235名(うち4例は心肺移植希望)が待機中である。なお、待機中の63%はstatus 1であった。

2012年11月25日までにわが国においては146例の心臓移植が施行された。わが国における心臓移植実施施設は現在9施設で、その施行数は、国立循環器病研究センター：52例、大阪大学：42例、東京大学：

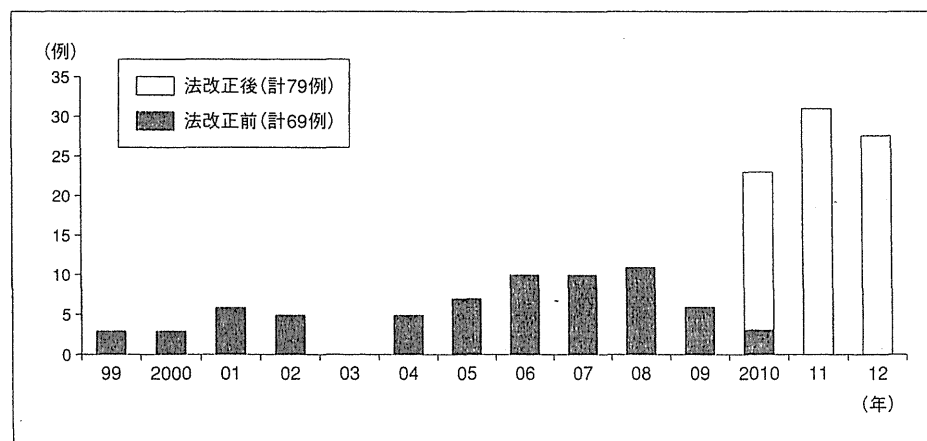


図1 わが国における心臓移植の推移

26例，東京女子医科大学：10例，九州大学：6例，東北大学：5例，埼玉医科大学(国際医療センター)5例であった。

心臓移植施行例の年齢は平均37.5歳で，原因疾患は，特発性拡張型心筋症が68%と最も多く，虚血性心筋症は10%であった。待機状況は，10歳未満の1例がstatus 2であった以外はstatus 1であった。また，そのうち89%は補助人工心臓によるブリッジ例であった。Status 1での待機期間は平均854日で，待機1年以内での施行例は8%であった。また，補助人工心臓ブリッジ例の補助期間は平均876日であった。

移植後10年の生存率は91.6%と国際心肺移植学会レジストリーでの成績より良好である(図2)<sup>3)4)</sup>。死亡は8例で，その死因は多臓器不全2例，感染症3例，移植後冠動脈病変，胃癌，腎不全がそれぞれ1例であった。

### ● 国立循環器病研究センターにおける現状

2012年12月31日までに52例の心臓移植を施行したが，移植時年齢は平均37歳で，補助人工心臓装着中の60歳以上症例が3例含まれている<sup>5)</sup>。待機状況は全例status 1で，90%は各種左心補助装置(left ventricular assist system；LVAS)によるブリッジ例で，用いたLVASは，87%が体外設置型(Nipro製国産型)であった。また，status 1での待機期間は平均838日で最長は1,476日に及んだ。また，LVAS補助期間は平均886日で，最長は体外設置型による1703日であった。これまで2例が感染症で死亡したが，10年生存率は93.9%で，2例が13年以上経過し，元気に過ごしている。また，ドナーでは，79%がマージナルであり，移植後9例においてprimary graft dysfunctionを認め，IABPやPCPSによる補助を4例に行ったが全例離脱し，移植後早期死亡はなく4週間において心エコー上，有意な差を認めなかった<sup>6)</sup>。

現在生存中の50例において，入院加療中およびリハビリ中が23%であるが，ほかは，復職，再就職，復学，主婦などの社会復帰を行っている。

なお，法改正前の12年間に27例を施行し，法改正

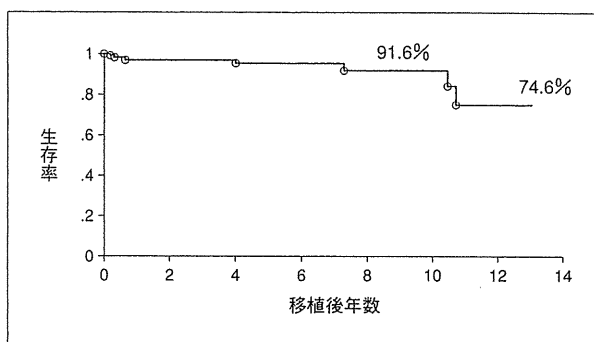


図2 わが国における心臓移植の生存率  
(文献3より改変引用)

後の2年半で25例を実施したが，status 1での待機日数およびLVASによる補助期間は，それぞれ平均750日から947日へ，および762日から1,028日へと著明に増加していた(図3)。

### ◎ 臓器移植法改正後の課題

#### 1. 移植希望者数の増加

わが国における心臓移植の適応判定は，施設における検討会に加え，日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会(以下小委員会)での適応検討が必要であり，この内科系および外科系委員を含む小委員会での適応判定が日本臓器移植ネットワークへの心臓移植希望登録に必須である。これまでの小委員会への年間新規申請数は，臓器移植法が制定された1997年から2007年までは40例/年前後であった。2006年にはわが国での心臓移植実施数が年間10例となり，施行例の成績も良好であることが徐々に認知されるようになり，希望者数も増加した。このため，2008～2010年までの小委員会への新規申請数は年間70例を超えるまでに増加した。さらに，臓器移植法が改正され，年間施行数が30例前後となった2011年からの2年間では年間100例を超えるようになった。小委員会では，委員数を増やすとともにグループ分けを行うことで対応されてきた。しかし，2012年には再申請分を含めると2～3例/週の申請がある状況となり，小委員会での対応が困難となってきている。そこで，心臓移植実施施設で協議体を構築し，移植施設からの申

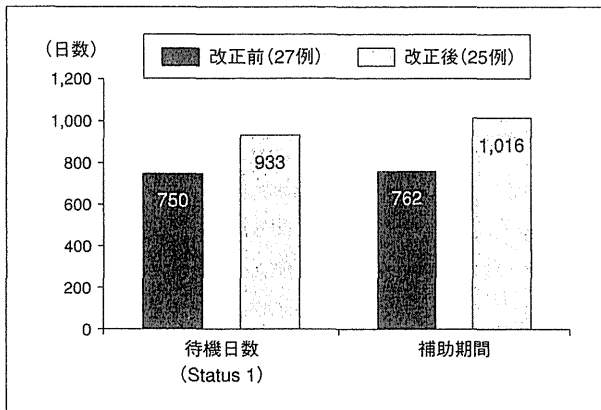


図3 国立循環器病研究センターにおける心臓移植待機日数および補助期間

請に関してはこの心臓移植実施施設協議体で行うことが検討された。しかし、現状では実施施設では申請作業も行っており、対応が困難であるとされた。その後、移植実施数の増加に伴い、各施設での経験数が増加し、2012年後半には経験数が50例を超える施設が出てきた。そこで、心臓移植経験数が50例を超えた施設では、自施設での検討による移植適応判定により日本臓器移植ネットワークへの登録申請が行えるようにし、小委員会へは同時に報告を行うこととし、これらの症例に関しては日本循環器学会心臓移植委員会で検証を行う体制を構築することで対応する検討が進められている。わが国での2段階での適応検討制度を変更するには、心臓移植関連学会協議会、さらには移植関係学会合同委員会での検討も必要であり、その作業も開始されている。

## 2. 小児心臓移植

臓器移植法の改正により、小児例における脳死臓器提供が行えるようになった。その実施に当たって、小児からの提供に対し、小児での移植希望者に優先的に配分されることが要望され、厚生労働省の心臓移植の基準に関する作業班において検討がなされた。その結果、ドナーが18歳未満の場合には、18歳未満(登録時)の移植希望者を優先することとなった。これまでに、18歳未満からの提供により、3例の心臓移植が行わ

れており、うち1例は10歳未満からの提供であった。

小児心臓移植における問題として、小児用の補助人工心臓がわが国にないことがある。わが国での心臓移植の成人例では、待機期間が長いいため、補助人工心臓によるブリッジ例が大部分を占めており、小児例に用いることができる小児用補助人工心臓が望まれる。欧米では、ドイツで開発されたExcor小児用体外設置型補助人工心臓が用いられている。現在わが国においても、Excor小児用体外設置型補助人工心臓の医師主導での臨床治験が進められており、早期の保険収載が望まれている。

## 3. 心臓移植適応年齢の拡大

1997年の臓器移植法制定時においては、脳死ドナー不足が当初から想定されており、また、当時の社会状況では定年がおおむね60歳までであったこともあり、心臓移植適応における年齢においては、60歳未満が望ましいとされた。その後、社会情勢も大きく変わり、また、医療の進歩に伴い高齢者に対しても手術を含む治療が積極的に行われるようになり、その治療成績も向上してきた。このような状況において、60歳以上の症例での心不全例に対しても心臓移植が考慮されるべきとされるようになった。そこで、日本循環器学会心臓移植委員会で検討が行われ、ドナー臓器の配分へも配慮した提案がなされた。この提案について厚生労働省の心臓移植の基準に関する作業班で検討された。そこで、ドナー配分に60歳未満での申請例と60歳以上での申請例を分けたシステムを開始することで、年齢条項が65歳未満が望ましいに引き上げられ、2013年2月から日本臓器移植ネットワークでの登録が開始された。これまで、LVAS装着にて60歳以上で移植された症例もあり、今回の改正による60歳以上での移植例も含め、その成績を検討し、ドナー配分については再度検討することとなっている。

## 4. 高齢などマージナルドナー増加とその対策

臓器移植法の改正により家族の同意による提供が可能となったが、60歳を超える症例においても、心

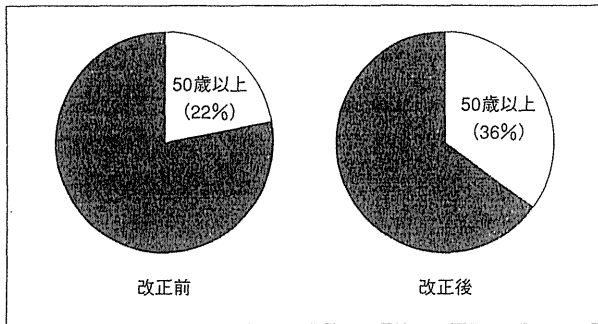


図4 国立循環器病研究センターにおけるドナーの年齢

臓提供の希望が呈示されることが多くなった。当センターにおいても、改正後レシピエントの平均年齢は39歳から34歳となったが、提供者における50歳以上の占める割合が著明に増加している(図4)。高齢者においては、心疾患を伴う可能性が高く、冠動脈の病変に対する評価ができる体制とすることが今後の課題である。また、メディカルコンサルタント制度の導入により、わが国におけるドナーの利用率は非常に高い。しかし、メディカルコンサルタントが介入できる時期が1回目の脳死判定が終了してからであるため、時間的制約がある。また、移植希望者の状況に応じたドナーの選択が必要であるが、移植施設への連絡が2回の脳死判定終了後となるため、対応に苦慮しているのが現状である。

## 5. 植込型補助人工心臓

わが国では長期の心臓待機を必要とするため、補助人工心臓によるブリッジ例が大部分を占めており、在宅治療可能な植込型LVASが長く望まれてきた。2011年4月になり、わが国で開発された2種の非拍動流型植込型LVASが心臓移植へのブリッジとして保険償還された。また、植込型補助人工心臓実施施設および実施医の認定も補助人工心臓関連学会協議会においてなされるようになり、さらに、4学会1研究会による人工心臓管理技術認定士制度の整備も進んでいる。これらにより、従来の拍動流型植込型補助人工心臓施行施設が心臓移植施設に限られていたのに対し、植込型非拍動流型補助人工心臓施行は、

認定された移植施設以外の実施施設でも行えるようになった。また、在宅での管理に関しても健康保険での指導管理料が設置されるようになり、植込型補助人工心臓装着を行う施設も増えつつある。さらに、心臓移植の年齢条項が65歳未満となったことより、ブリッジ例としての使用が増加すると見込まれる。心臓移植の代替治療としての植込型補助人工心臓の適応について検討を進める段階にきている。

## ○ おわりに

末期心不全に対して、わが国においても心臓移植および補助人工心臓が治療選択として受け入れられるようになり、その施行数も増加し、その成績は良好である。臓器移植法の改正により、施行数の増加とともに小児での心臓移植が施行できるようになった。さらに、心臓移植の適応年齢が、60歳未満が望ましいから65歳未満が望ましいに変更された。また、植込み型補助人工心臓が心臓移植へのブリッジとして保険償還され、さらに、心臓移植施設以外でも植込み型補助人工心臓の使用が行える体制となっている。

今後、わが国での末期心不全に対する心臓移植、および補助人工心臓を組み入れた治療体系の整備を進める必要である。

## 文 献

- 1) Nakatani T : Heart transplantation. *Circ J* 2009 ; 73(Suppl A) : A55-60
- 2) 中谷武嗣, 藤田知之 : 臓器移植の新時代 わが国における脳死移植の現状と今後 心臓移植. *医学のあゆみ* 2011 ; 237 : 397-403
- 3) 日本心臓移植研究会. 本邦心臓移植登録報告(2012年). *移植* 2012 ; 47 : 429-432
- 4) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al : The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012 ; 31 : 1052-1064
- 5) 中谷武嗣, 秦 広樹, 藤田知之, ほか : 重症心不全に対する外科治療 心臓移植および補助人工心臓の経験. *胸部外科* 2013 ; 66 : 63-67
- 6) Fujita T, Toda K, Yanase M, et al : Risk factors for post-transplant low output syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 ; 42 : 551-556

## A heart transplant candidate with severe pulmonary hypertension and extremely high pulmonary vascular resistance

Takuma Sato · Osamu Seguchi · Nagisa Morikawa · Michinari Hieda ·  
Takuya Watanabe · Haruki Sunami · Yoshihiro Murata · Masanobu Yanase ·  
Hiroyuki Hata · Tomoyuki Fujita · Takeshi Nakatani

Received: 6 December 2012 / Accepted: 30 January 2013 / Published online: 27 February 2013  
© The Japanese Society for Artificial Organs 2013

**Abstract** Fixed pulmonary hypertension (PH) is a contraindication for heart transplantation (HTx). Several studies showed that use of a left ventricular assist device (LVAD) in patients with fixed PH who were initially deemed ineligible for HTx effectively decreased pulmonary arterial pressure (PAP), thus permitting HTx. We recently encountered a candidate for HTx who had severe PH with extremely high pulmonary vascular resistance (PVR). A 27-year-old female who had been diagnosed with dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy and who was approved for HTx at age 25 was referred to our institute because of severe fatigability with moderate dyspnea even at rest due to severe bilateral heart failure. Despite continuous inotrope infusion, the patient's symptoms were not relieved. Right heart catheterization (RHC) disclosed a PAP of 62/40 mmHg with severely reduced cardiac output (1.8 l/min). A PVR of 15.9 Wood units suggested progressive worsening of left ventricular function with almost irreversible remodeling of the pulmonary vasculature, and the patient was thought to be contraindicated for HTx. Following 3 weeks of aggressive medical treatment, repeat

RHC demonstrated PVR lowering to 8.16 Wood units. This suggested it was likely that PVR could be reversed, and the patient underwent LVAD implantation. RHC performed after LVAD implantation showed a fall in PVR from the initial, extremely high measurement of 15.9 Wood units to 3.4 Wood units at 2 months postoperatively, and to 2.2 Wood units at 1 year. The patient is currently awaiting HTx with favorable LVAD support.

**Keywords** Pulmonary hypertension · Hemodynamics · Heart transplant candidacy · Ventricular assist devices · Pulmonary vascular resistance

### Introduction

We often encounter patients with advanced heart failure complicated by secondary pulmonary hypertension (PH) [1]. In patients with severe left ventricular (LV) dysfunction, hypoxia causes vasoconstriction of the pulmonary vasculature, and protracted elevation of pulmonary capillary pressure due to increased LV filling pressure may result in histological changes in the pulmonary vasculature [2]. With progression of such pulmonary vascular degeneration, called remodeling, secondary PH becomes irreversible and this “fixed” PH affects the prognosis of patients with heart failure [3]. Furthermore, according to the data of The International Society for Heart and Lung Transplantation Registries, elevated pre-operative pulmonary vascular resistance (PVR) is associated with worse outcomes after heart transplantation (HTx) due to post-transplant right ventricular (RV) failure [4]. Thus, some cases with advanced heart failure who demonstrate secondary PH with high PVR should be excluded as candidates for HTx [5].

T. Sato · O. Seguchi (✉) · M. Hieda · T. Watanabe ·  
H. Sunami · Y. Murata · M. Yanase · T. Nakatani  
Division of Transplantation, National Cerebral and  
Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai,  
Suita, Osaka 565-8565, Japan  
e-mail: seguchi.osamu.hp@mail.nccvc.go.jp

N. Morikawa  
Division of Cardiovascular Medicine, National Cerebral  
and Cardiovascular Center, Suita, Japan

H. Hata · T. Fujita  
Division of Adult Cardiac Surgery, National Cerebral  
and Cardiovascular Center, Suita, Japan

In this report we present a candidate for HTx with the complication of severe secondary PH. However, initial right heart catheterization (RHC) disclosed remarkably severe secondary PH with high PVR ( $>15$  Wood units). Aggressive medical management together with implantation of a left ventricular assist device (LVAD), substantially lowered PVR.

### Case report

The patient was a 27-year-old female with a diagnosis of idiopathic cardiomyopathy who had suffered from heart failure since the age of 3. At the age of 19, she was admitted to a local university hospital to determine the underlying cause of her cardiac disease. At that time, LV ejection fraction was reduced to 40 %, with a hypertrophic LV and dilated right ventricle (RV). Additionally, RHC disclosed a pulmonary arterial pressure (PAP) of 60/27 mmHg, with a mean pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) of 21 mmHg. She had been diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy that had transitioned from the hypertrophic phase to the dilated phase, complicated by secondary PH. After she was discharged from the local university hospital, her condition gradually deteriorated to the point where she felt short of breath even with mild exercise. At age 25 she was referred to our institute for assessment of the indications for HTx.

Following a series of medical examinations, she was diagnosed with advanced heart failure due to dilated phase hypertrophic cardiomyopathy, and was finally approved and registered as a candidate for HTx. She returned home, where over the course of 2 years her condition progressively worsened until she was eventually taken to a local general hospital. Administration of both dobutamine and dopamine was begun. She received a diagnosis of congestive heart failure and was referred to our institute for further treatment, including LVAD implantation as a bridge to transplantation.

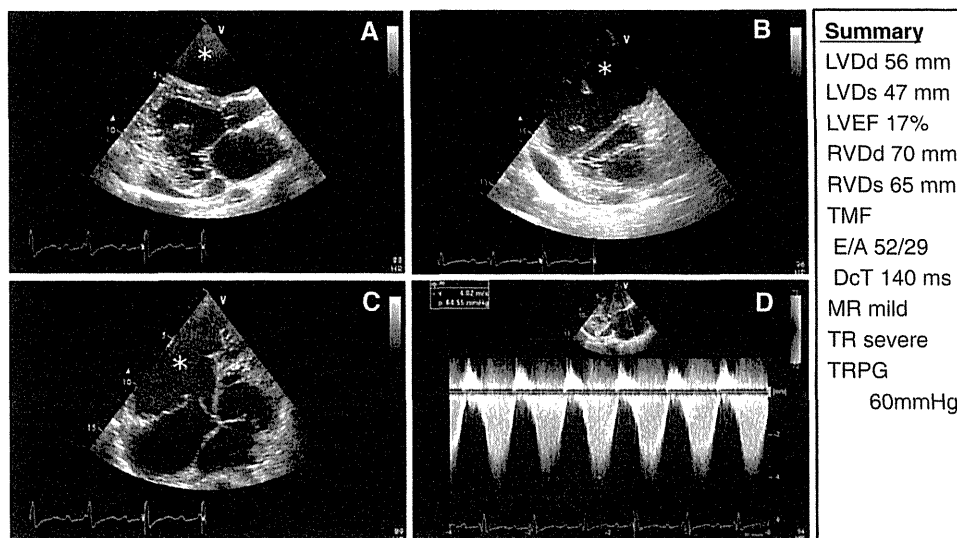
On admission, she complained of severe general fatigue with dyspnea even at rest. Physical examination revealed distension of the external jugular vein and enlargement of the liver, with wet skin and cold extremities that implied hypervolemia with critically low cardiac output (CO) despite continuous inotrope infusion. On room air oxygen, arterial blood gas analysis on admission showed: pH 7.49,  $P_{a}O_2$  60.1 mmHg,  $P_{a}CO_2$  32.7 mmHg and  $O_2$  saturation level of 91.4 %. These findings suggested the need for mechanical circulatory support to stabilize her hemodynamic state.

Echocardiogram revealed severely reduced contraction and mild dilation of the LV, with markedly decreased contraction of the enlarged RV (Fig. 1a–c). Doppler

images disclosed severe tricuspid regurgitation with an estimated systolic right ventricular pressure (RVP) of over 60 mmHg (Fig. 1d). Short-axis views of both ventricles showed interventricular septal deviation to the LV during both systole and diastole, resembling pulmonary arterial hypertension (Fig. 1c). The patient had received carvedilol 10 mg a day, enalapril 2.5 mg a day, furosemide 40 mg a day and spironolactone 50 mg a day as oral medical therapy on admission. Initial RHC, which was performed under continuous intravenous administration of dobutamine (7  $\mu$ g/kg/min) and dopamine (4.2  $\mu$ g/kg/min), revealed a mean PAP of 48 mmHg, a mean PCWP of 19 mmHg, and a CO of 1.82 l/min. Her PVR of 15.9 Wood units far exceeded the exclusion threshold of the Japanese Adult Heart Transplant Program (Table 1). At the time of her approval as a candidate for HTx 2 years earlier, secondary PH with a PVR of 4 Wood units already existed but did not reach the exclusion threshold. Her PVR was therefore thought to have progressively increased over the previous 2 years in association with her worsening left-sided heart failure.

Medical management was continued following the initial RHC. The patient received enough oxygen to relieve the pulmonary vasoconstriction that is one of the most important causes of secondary PH. The continuous drip infusion of dopamine was gradually discontinued because dopamine administration in hypoxic states increases LV filling pressure and its effects on  $\alpha$ -adrenergic receptor-mediated vasoconstriction may also elevate PVR [6–9].

Three weeks after the initial RHC, the patient's symptoms improved slightly and levels of brain natriuretic peptide (BNP) decreased from 1118 to 737 pg/ml. A second RHC was performed with only dobutamine infusion at a dosage of 7  $\mu$ g/kg/min. This second RHC showed a dramatic decrease in PVR from 15.9 to 8.16 Wood units (Table 1; Fig. 2). Although the PVR of 8.16 Wood units was still over the exclusion threshold for HTx, we considered that the patient's pulmonary vasculature was still responsive to treatment based on the dramatic decrease in PVR over just a 3-week period. Thus, 1 month after the second RHC, the patient successfully underwent paracorporeal LVAD (NIPRO-TOYOBO) implantation and tricuspid-valve annuloplasty as a bridge to transplantation. Histopathological findings of myocardial tissue specimens obtained at the time of LVAD implantation showed severe hypertrophic change of myocytes with disarray. Severe interstitial and endomyocardial fibrosis were also observed. Her postoperative course was almost unremarkable except for the complication of a small subdural hematoma. Continuous infusion of a phosphodiesterase type 3 inhibitor was started intraoperatively, and was gradually replaced by oral sildenafil. Inotrope administration was discontinued 16 days postoperatively, without the need for a right



**Fig. 1** Parasternal (a, b) and apical (c) view of echocardiogram showed markedly enlarged right ventricle (*asterisk*) with severely reduced left ventricular contraction. Parasternal short-axis view (b) revealed deviation of the interventricular septum to the left ventricle with an enlarged right ventricle, resembling pulmonary arterial hypertension. The pressure gradient between the right ventricle and right atrium, estimated by measuring the peak tricuspid regurgitant flow velocity, was over 60 mmHg, implying the existence of severe pulmonary hypertension (d). Brief summary of

echocardiographic measurements are listed on the right side of echocardiographic images. *LVDD* left ventricular diastolic dimension, *LVDs* left ventricular systolic dimension, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *RVDd* right ventricular diastolic dimension, *RVDs* right ventricular systolic dimension, *TMF* transmitral flow, *E/A* early filling velocity/atrial filling velocity, *DcT* deceleration time, *MR* mitral regurgitation, *TR* tricuspid regurgitation, *TRPG* tricuspid regurgitation peak gradient

**Table 1** Hemodynamic measurements before and after LVAD implantation

	1st RHC	2nd RHC	3rd RHC (post-LVAD 2M)	4th RHC (post-LVAD 1yr)
PCWP (mmHg)	19	24	6	8
PAP (mPAP) (mmHg)	62/40 (48)	54/32 (40)	24/9 (16)	27/9 (17)
RAP (mRAP) (mmHg)	16	16	2	4
CO (CI) l/min (l/min/m <sup>2</sup> )	1.82 (1.34)	1.96 (1.45)	2.93 (2.35)	4.09 (3.08)
PVR (Wood units)	15.9	8.16	3.41	2.2

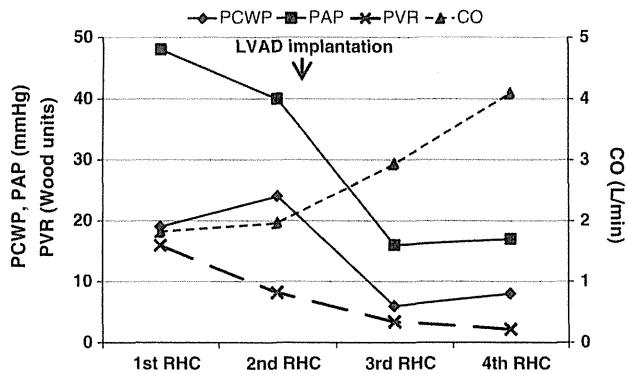
1st RHC: measurements obtained just after admission. 2nd RHC: measurements obtained 3 weeks after admission. 3rd RHC (post-LVAD 2M): measurements obtained 2 months after LVAD implantation. 4th RHC (post-LVAD 1yr): measurements obtained 1 year after LVAD implantation

*PCWP* pulmonary capillary wedge pressure, *PAP* pulmonary arterial pressure, *mPAP* mean pulmonary arterial pressure, *RAP* right atrial pressure, *mRAP* mean atrial pressure, *CO* cardiac output, *CI* cardiac index, *PVR* pulmonary vascular resistance

ventricular assist device. The patient completely recovered from her subdural hematoma without any further complications. Follow-up hemodynamic assessment 2 months after LVAD implantation revealed a significant decrease in PAP compared with pre-implant values. Mean PAP decreased from 48 to 16 mmHg, and trans-pulmonary gradient (TPG) also decreased from 29 to 10 mmHg. On the other hand, CO increased from 1.8 to 2.9 l/min, leading to a decrease in PVR from 15.9 to 3.4 Wood units, making it possible to put this patient on the waiting list for HTx (Table 1; Fig. 2). One year after LVAD implantation, RHC showed a further remarkable decrease in PVR to 2.2 Wood units (Table 1; Fig. 2).

**Discussion**

Secondary PH with elevated PVR is often seen in patients with heart failure despite treatment with conventional medical therapies. An elevation of LV filling pressure leads to proportional and passive pulmonary venous hypertension. In the early stages of the disease, elevations in PVR are largely due to dysregulation of pulmonary vascular tone, and PVR is often responsive to a variety of pharmacologic interventions and can recover to almost normal values. In contrast, long-standing chronic pulmonary venous hypertension in advanced heart failure leads to pulmonary vascular remodeling. PH not readily responsive to pharmacologic testing is



**Fig. 2** Changes in RHC measurements before and after LVAD implantation. PCWP, PAP, and PVR decreased dramatically after LVAD implantation, while CO increased. 1st RHC: performed just after admission. 2nd RHC: performed 3 weeks after admission. 3rd RHC: performed 2 months after LVAD implantation. 4th RHC: performed 1 year after LVAD implantation

generally attributable to structural remodeling and is called “fixed PH”.

According to American Heart Association guidelines, fixed PH is defined by the following: mean PAP >25 mmHg, PVR >2.5 Wood units, and TPG >12 mmHg after pharmacological tests or administration of inotropes.

It is well-known that PH carries a poor prognosis in patients with chronic heart failure. Furthermore, patients who have a PVR exceeding 6–8 Wood units have an increased risk of postoperative RV failure after HTx [10–12]. On the contrary, several studies have reported that LVAD implantation in patients with fixed PH dramatically decreases PVR to levels permitted by HTx criteria [13–15]. Therefore, careful and accurate evaluations of pulmonary vascular reversibility are essential for patients with heart failure complicated by severe secondary PH and high PVR. If needed, various pharmacological or non-pharmacological interventions such as oxygen or nitric oxide inhalation and catecholamine administration also should be taken into consideration to check the reversibility of PVR. In the current case, initial RHC revealed an extraordinarily high PVR of over 15 Wood units, which far exceeded the exclusion threshold of the Japanese Adult Heart Transplant Program. A second RHC performed after 3 weeks of medical management showed a dramatic decrease in PVR to 8 Wood units, and we suspected that the patient’s pulmonary vasculature was still potentially reversible enough to obtain further decreases in PVR under the powerful unloading provided by a ventricular assist device.

Of course, the possibility of post-LVAD RV failure was another important concern in the patient with severe bilateral heart failure. Several reports on the pre-operative predictors of post-LVAD RV failure have been published so far, with the right ventricular stroke work index (RVSWI) being a reliable option [16, 17]. Additionally,

Matthews et al. [18] analyzed the risk stratification of preoperative clinical parameters as predictors of post-LVAD RV failure and suggested a unique integrated system termed the RV failure risk score (RVFRS). In our patient, the RVSWI calculated from the results of the second RHC was 0.38 mmHg l/m<sup>2</sup>, indicating only a low possibility of developing post-LVAD RV failure. This was also suggested by our patient’s score of only 2.5 points on the RVFRS. Therefore, this patient proceeded to undergo LVAD implantation with high expectations of a favorable outcome. As we anticipated, the procedure was successful and her PVR decreased to 2.2 Wood units 1 year after LVAD implantation.

The current case demonstrates that careful and correct evaluation of pulmonary vascular reversibility before HTx and LVAD implantation is essential for adequate decision-making in patients with advanced heart failure complicated by severe secondary PH. Even extremely high PVR, 15 Wood units in this case, may decrease to acceptable levels with proper medical management and LVAD implantation.

## References

- Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16:461–74.
- Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012;126:975–90.
- Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:627–34.
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Hertz MI. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th official adult heart transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:1052–64.
- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing Criteria for Heart Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024–42.
- Lejeune P, Leeman M, Deloof T, Naeije R. Pulmonary hemodynamic response to dopamine and dobutamine in hyperoxic and in hypoxic dogs. *Anesthesiology.* 1987;66:49–54.
- Mentzer RM, Alegre CA, Nolan SP. The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71:807–14.
- Molloy WD, Dobson K, Girling L, Greenberg ID, Prewitt RM. Effects of dopamine on cardiopulmonary function and left ventricular volumes in patients with acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:396–9.
- Richard C, Ricome JL, Rimailho A, Bottineau G, Auzepy P. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation.* 1983;67:620–6.



10. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, Chomsky DB, Howser RL, Khadim G, Davis SF, Pierson RN 3rd, Wilson JR. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:170–7.
11. John R, Liao K, Kamdar F, Eckman P, Boyle A, Colvin-Adams M. Effects on pre- and posttransplant pulmonary hemodynamics in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:447–52.
12. Nakatani T, Frazier OH, Lammermeier DE, Macris MP, Radovancevic B. Heterotopic heart transplantation: a reliable option for select group of high-risk patients. *J Heart Transplant*. 1989;8:40–7.
13. Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, Delgado DH. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1253–8.
14. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, Grimm M, Rajek A, Wolner E, Wieselthaler G. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:689–95.
15. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, Schima H, Grimm M, Zuckermann A, Wolner E, Wieselthaler G. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:698–702.
16. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation*. 2002;106:1198–202.
17. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, Dougherty D, McCormick RC, Laporte CA, Cohen JE, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1286–92.
18. 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*. 2008;51:2163–72.

