

の ECMO 症例のうち、695 例 (2.6%) が ECPR として使用されており、38%は生存退院している<sup>4</sup>。さらにこの報告では、進行するアシドーシス、腎機能障害、肺胞出血、神経学的ダメージは増悪因子であり、一方で心疾患は他の基礎疾患に比べて予後良好の因子であると示している。

### 小児心疾患患者

ECPR に関する大多数の論文は先天性あるいは後天性の心疾患のある小児が ICU<sup>5-19</sup>や手術室<sup>20,21</sup>、カテーテル室<sup>22,23</sup>のような intensive な場所で心停止に陥った場合に偏っている。これらの多くは先天性心疾患の術後合併症としての心停止が中心である。こうした文献では、このような特殊な背景の患者の心停止時には通常の蘇生では反応が乏しく、ECPR なしでは死亡することが想定されているので ECPR はアウトカムを改善すると結論づけている。生存退院に至った患者のうち、転帰良好であったのは 30~75%とさまざまであった。

ECPR の適応患者については基準がまちまちで、施設ごとに設定されている。たとえば、アジアからの報告では、他地域では予後不良という判断で蘇生を行わないであろう癌患者も含まれている<sup>15,24</sup>。ELSO レジストリーの 1992 年から 2005 年の Cardiac ECPR ( $N = 492$ , 生存率 42%) の大規模な統計からは、導入前に重症な心疾患と重症の代謝性アシドーシスがある場合には ECPR の利益は少ないとのエビデンスが出ている<sup>25</sup>。この報告では 196 例が単心室であり (生存率 35%)、186 例が通常の両心室患者 (生存率 48%)、110 例で心筋症患者 (生存率 45%) が含まれている。単心室の患者では関連した因子を補正すると予後不良となった ( $p = 0.03$ )。また、ECMO 導入前の acidemia ( $p = 0.01$ ) や RACHS スコアでより複雑な手術の場合には ECPR のアウトカムはより悪くなる傾向にあった。心疾患をもつ小児の ECPR では頸動脈カニューレーションも死亡リスクを下げた ( $p = 0.03$ ) が、これらの小児に通常の非開胸の CPR が行われていたことは驚くべき事実である。この理由は不明であるが、心停止前の安定し

た全身状態、良質な CPR を継続し開胸による中絶を避けること、外科的専門知識、各施設の経験や技量といった要因が含まれるだろう。

### ICU 以外の小児患者

ICU やカテーテル室、手術室といった専門性の高い状況以外での小児 ECPR の報告は少数である。救急外来での 2 例の ECPR 患者の症例報告では、1 例は死亡しており、もう 1 例は短時間の心停止が持続しており、はっきりしないものになっている<sup>26</sup>。成人と小児を含む救急外来からの報告<sup>27</sup>では、3 人の小児例は全員死亡している。一般手術室からの症例報告<sup>28</sup>では重篤な神経学的ダメージにより死亡している。現時点のエビデンスとしては、ICU などのような専門化された環境以外での小児への ECPR 導入は推奨されないが、低体温による心停止については、以下に述べる。ICU、カテーテル室、手術室以外は生存率が低い理由の一つとして、心停止患者が理想的な CPR やモニタリングを受けていない可能性があり、これが ECPR の結果に悪い影響を与えたことが考えられる。

### 非心原性小児患者

心疾患以外の基礎疾患をもつ小児患者の ECPR の報告では、心疾患患者よりもアウトカムがよくないか、あるいは曖昧な結果となっている。2004 年に報告された Morris らによる単施設での ECPR の検討<sup>6</sup>では、心疾患以外の子小児患者では 21 例のうち 2 例が生存している。2007 年の Alsoufi ら単施設の報告<sup>14</sup>では、非心原性心停止への ECPR 9 例のうち良好な経過となったのは 1 例のみであった。この点は、Thiagarajan らによって ELSO レジストリーのなかでも報告されている<sup>4</sup>。この報告のなかでは、呼吸器疾患患者での ECPR が 43 例 (生存率 21%)、敗血症での ECPR が 54 例 (生存率 22%)、その他の原因での ECPR が 52 例 (生存率 23%) であった。驚くべきことに、新生児の呼吸原性の ECPR では 34 例中 17 例 (50%) が生存しているが、呼吸原性心停止の非 ECPR 群 (レジストリーでは 20,993 例) と合わせて考えると、症例数は少なく、解釈には注意を要する。そ

の他、この報告の興味深い点として、ECPR 導入から 72 時間以内に死亡した患者の 85%で脳死に関連していたこと、61%の患者で ECPR 開始前に pH 6.9 を下回るアシデミアがあったことが挙げられる。ECPR 開始から 72 時間以上して死亡した患者の脳死の割合は 15%であり、ECPR 開始前に pH 6.9 以下となった患者の割合は 39%であった。2009 年に報告された Prodhon らの報告<sup>16</sup>では、PICU や NICU での ECPR 症例 6 例のうち、生存退院に至ったのは 5 例であり、症例数は少ないものの、これまでの研究と比較して良好な結果となっている。2011 年の報告<sup>5</sup>では、42 例の小児で ECPR が実施され 40%が生存退院に至っているが、心疾患あるいは心疾患以外の基礎疾患を有する症例間で生存率に相違はなかった。この報告では CPR の時間が長いことと心停止前の多種の昇圧薬の投与量が死亡率に関連があることが示された。42 症例のうち、37 例で経縦隔カニューレーションされている。注目すべきことに、開胸でのカニューレーションについてのオーストラリアからの報告である。23 症例で 74%の生存が得られたが、開胸でのカニューレーションにより重症敗血症と心停止後のアウトカムが改善したとの報告<sup>29</sup>がある。

非心原性の ECPR 患者の生存率が低い理由は判明していない。非心原性患者は多臓器不全に至っている可能性があること、疾患の重症度が高いこと、あるいは重症の肺疾患により CPR が長時間になった際に酸素化が保てないことなどといったエキスパートオピニオンはある。また、心臓疾患 ICU とその他の ICU ではカニューレーション手技やカットダウンの閾値が異なるため、ECPR の導入されやすさ自体が異なる可能性も指摘されている。近年では、非心原性患者への ECPR 導入は慎重にアセスメントされている。

### 院外心停止 (OHCA) 低体温例 (小児)

低体温による心停止に対して、ECPR あるいは緊急心肺バイパスを実施した報告は少数である。Scaife らは、低体温による心停止に対する ECMO プロトコルを詳細に示している<sup>30</sup>。研究対象基準を満たした 4 例のうち 2 例は生存したものの、両

者ともに長期の神経学的障害を残した。Walpoth らは成人・小児を含む低体温による院外心停止に ECPR を導入後、32 例の生存例のうち 15 例の長期間フォローアップの結果を示している<sup>31, 32</sup>。全員が寿命を全うし、かつ経過中に小さな障害以外は認めなかった。Wollenek らは低体温による院外心停止の小児に ECPR を導入した症例報告をしている<sup>33</sup>。3 例は彼の施設の症例で、その他の 9 例は文献からの引用であった。溺水や環境曝露による二次的な低体温症の 12 症例で、両側大腿もしくは開胸バイパスでの ECPR 導入となった。10 例の生存症例のうち、1 例は完全に正常に回復し、5 例は詳細な内容は記されていないものの明らかな神経学的障害を残し、3 例である程度の神経学的障害を残した。Eich らは、1987 年から 2005 年の間に、溺水により低体温 CPA に至った 12 例に対して、プロトコルに従って ECPR を導入したケースシリーズを報告している<sup>34</sup>。12 例中 5 例が生存し (42%)、2 人は良好な神経学的予後となったが 3 人は植物状態に至った (PCPC スコアで 5 点)。

### 成人

成人の心肺停止症例に対する ECPR は米国ではあまり報告されていない。ELSO レジストリーでは 476 例の成人で ECPR が導入され、29%が生存退院している<sup>1</sup>。1990 年から 2007 年までの成人 ECPR に関するメタアナリシスでは、135 人の ECPR 例のうち 40%が生存退院に至っている<sup>35</sup>。注意すべきなのは、すでに前述したとおり、この論文では心肺停止から自己心拍が再開した症例だけでなく、低心拍出の患者に対して導入した場合も ECPR としてカウントされていることである。カニューレーションの最中にも CPR を行っているような症例は 21 例であり、生存は 48%であった。ECLS 導入までの CPR の継続時間は平均 40 分 ( $n = 102$ , 1~180 分) であり、継続時間が 30 分以内の症例では生存率が上昇する傾向にあった (OR 1.9, 95%CI 0.9~4.2)。ECLS 施行期間の中央値は 54 時間 (0~3,881 時間) であった。女性ではわずかに ECLS 施行期間が短い傾向にあった ( $p = 0.04$ )。年齢別に分析したところ、17~40 歳

のグループは統計的な有意差はないものの、別の年代よりもわずかに生存率がよい傾向にあった。成人 ECPR の多くは ICU 内で施行されており、この場合の生存率は 24%であった。心臓カテーテル検査室でカニューレションされた症例 ( $n = 23$ ) では生存率が 43%であり、同様に救急外来で導入された患者は ( $n = 5$ ) 生存率 60%であった。

多くの成人 ECPR に関する論文では有用なものとして結論づけている。アルプスでの低体温の蘇生に関する論文では、ECPR あるいは心肺バイパスは復温の方法としても好ましいとしている。1987年から 2006 年の間で、59 例の患者で、通常の体外からの復温方法と ECMO を用いての復温とを比較検討した興味深い報告がある<sup>36</sup>。全体として 54%の症例で自己心拍再開が得られ、20%の症例で生存退院している。心肺バイパスのみで復温した患者では、非生存群の 64%で重篤な肺水腫をきたした。一方、ECMO で復温を行った群では肺水腫で死亡した症例はなかった。ECMO での復温は体外からの復温方法と比べて 6.6 倍生存の可能性が高くなる傾向にあった。雪崩や溺水で窒息して心肺停止に至った症例では予後不良の傾向にあった。日本やその他のアジアの、心疾患患者の診療に特化した救急外来では、患者の到着から数分間で大腿カニューレションを行い、ECPR が導入できる体制になっている<sup>37,38</sup>。X 線透視で冠血管の閉塞を診断し速やかに治療を開始できるようになっている。最近の日本から発表された ECPR のメタアナリシス<sup>38</sup>では、1983 年から 2008 年の間に院外心停止の症例 1,282 例に対して 105 の報告がなされている。516 例の ECPR 施行患者のうち 27%が生存退院している。139 例の詳細な検討では生存者の 48%で良好な回復を示しており、3%で軽度障害、2%で重度障害がみられ、37%は植物状態となった。近年、日本において SAVE-J が進行中である。これは、成人の Vf (心室細動) による心停止に対する ECPR 導入例の解析を目的としたプロジェクトであり、ここから近い将来より有用な情報が発表されてくることと思われる。最近、propensity score の統計手法を用いて ECPR の使用と従来どおりの CPR を比較して ECPR の効果

を示した報告もある。propensity scoring によって、対象症例のベースラインを整え、厳密に RCT (無作為化比較試験) を行わなくても、治療や手技 (この場合には ECPR) の介入で結果に効果を及ぼす要素は何かを選択することができる。最近の報告ではマッチさせた 120 例の患者で、ECPR と従来の CPR を比較したところ、最低限度の神経学的異常のみで生存するオッズ比は 0.17 (95%CI 0.29~0.77,  $p = 0.003$ ) であった。心原性患者のサブグループ解析でも ECPR が生存に利益があるということが示された (OR=0.19, 95%CI 0.33~0.97,  $p = 0.038$ )<sup>38</sup>。

## 技術的問題点

過去の論文では、ECPR を行うための全体のプロトコール、decision making のできるレジデントやスタッフ、カニューレションや実際の導入といったものの重要性を強調している。

## カニューレション

小児・新生児例の大多数は VA カニューレションを選択される。2 歳未満の患者では頸部からのアプローチが一般的であり、第二選択として open chest cannulation, すなわち開胸でのカニューレションが行われる。成人では大腿動静脈で経皮的あるいはカットダウンによる直視下の操作でカニューレションされる。最近心臓手術を受けた患者では胸骨切開部分を容易に再開胸できるので、右房と大動脈に直接カニューレションが可能である。手技を行うために CPR を中断することを最小限にすべきであり、理想的な CPR の欠落は予後不良の大きな要因である。上述したように心臓手術の既往のない患者であっても経縦隔カニューレションは予後良好の因子であることがいくつかの論文で示されている<sup>5,39</sup>。これは興味深い事実であり、今後さらなる検討が必要であるし、ECPR を開始するにあたっての外科的専門性やデバイスの複雑さにも関係してくることになる。エビデンス自体も曖昧であり、ELSO レジストリーのデータでは頸部アプローチでも胸郭でのカニューレションで

あっても変わらないとするものと、頸部アプローチのほうがよいとするものが、さまざまに報告されている<sup>4,25</sup>。CPR 中に VV-ECMO を導入し、心筋の働きが戻ったところで酸素化と血流を改善させるという報告が散見されるが、これは一般的なアプローチではない。

### 回路

ECPR に用いられるデバイスは施設によってバラバラである。ある施設ではプライミングされているローラーポンプにシリコン膜の人工肺を使用し、別の施設では遠心ポンプと中空糸膜の人工肺を数分以内でプライミングして使用するという具合である。遠心ポンプ・中空糸膜のデバイスの利点はプライミングボリュームが少なくて済むこと、移動性に優れていること、速やかなプライミングが可能であることである。遠心ポンプはローラーヘッドポンプなどのように重力の差による脱血を必要としないため、患者の体の位置関係を気にする必要がない。これによって回路全体の長さを短くすることができ、またプライミングボリュームも少なくすることができる。中空糸膜は血流への抵抗が少ないのが利点である。さらに、これらのデバイスはヘパリンの使用量や、術後の患者で一番の問題である出血の合併症を減らすことができる。ローラーポンプ+シリコン膜の人工肺と、遠心ポンプ+中空糸膜の両者のシステムで直接比較した論文はないが、多くの施設で、特に ECPR に関しては、プライミングの簡便性とさまざまな体重の患者で使用可能であるという点から、後者に移行している傾向にある。遠心ポンプがローラーポンプより本当に“優れて”いるかについては評価が必要である。いくつかの小規模の報告では遠心ポンプが予後を改善し、血液製剤の投与量を減らしたとしている<sup>39,40</sup>。

### チーム構成

ECPR でさらに大事なことは、これを施行するためのチームアプローチである。最善の ECPR プログラムとは、当直体制の指導医レベルの ICU スタッフ、外科的カニューレーション担当のスタッフ、

ECLS スペシャリスト、プライミング済みもしくは短時間でプライミング可能な回路、利用可能な輸血などが各施設で機能していることである。ECMO 導入時に、別の場所から外科医、ICU スタッフ、ECLS の専門スタッフを呼ばなくてはいけない施設では、開始時間の遅れはあるものの、まずまずの治療成績が報告されている<sup>12</sup>。実際 ELSO レジストリーに登録している大多数の施設でもどんな時でも ECPR を導入できる体制にあるわけではなく、プライミングを完了しスタンバイ状態の回路を設置しておくことで急変時の導入までの時間は短縮することが示されている<sup>41</sup>。ECPR チームの構成やアクセスの違いがアウトカムに及ぼす影響などについては、まだ詳細には検討されていない。

### CPR の持続時間

CPR の質は明らかに ECPR のアウトカムに影響を及ぼし、このことは ECPR の生存率が院内心停止、特に ICU に偏ってよいことを説明している。多くの医療従事者は心停止時間を最小にすることが理想という考えで一致する<sup>6,13,15,18,19,42</sup>が、生存できる時間的上限があるのかどうかは不明である。患者選択、カニューレーション、ECLS 回路のスタンバイといったプロトコールは、ECPR 導入までの時間を短縮させるのにすべて必要な因子である。2008 年の Huang らの報告<sup>15</sup>で、CPR 時間が長いほど予後不良因子となると示されており、2009 年の Prodhon らの報告<sup>16</sup>では、エビデンスレベルは低いものの CPR 継続時間が 60 分を上回ると死亡の危険因子となることが示された。Sivarajian らの 2011 年の報告<sup>19</sup>では、116 例の小児例から、30 分を超える CPR は死亡リスクが上がることを示されている。しかしながら、90 分以上時間のかかった CPR でも少数の生存例の報告がある<sup>43</sup>。ECPR 施行患者と非 ECPR 患者を比較すると、ECPR 患者では長期の CPR に耐えうるというエビデンスがある<sup>44,45</sup>。この理由として、ECPR 症例の選択バイアスや原発性の心疾患による心停止であったこと（この場合、明らかな予後良好になる）、心停止後に ECMO によってよりよい perfusion が得られた事などが考えられる。

## アウトカム

単施設の報告では、ECPR による生存率は 30% から 65% と幅があり<sup>14</sup>、ある報告<sup>16</sup>では 75% というものもあった。ELSO レジストリーでは小児では生存率 39%、成人では 27% となっている。ELSO レジストリーのレビュー<sup>4</sup>では小児 ECPR について、ECPR の導入例は年々増加している ( $p < 0.001$ ) が、生存退院の割合は依然として一定であり、年間 30~40% 程度のまま ( $p = 0.96$ ) である。心原性症例や新生児の呼吸不全と診断された症例は生存のチャンスが非常に高い ( $p < 0.001$ )。非白色人種 ( $p = 0.01$ )、ECLS 導入前の重度アシデミア ( $p < 0.001$ )、中枢神経障害 ( $p = 0.001$ )、腎不全 ( $p = 0.009$ )、そして肺胞出血 ( $p = 0.02$ ) は予後不良因子であった。この研究ではカニキュレーションの方法（開胸か末梢か）は生存率に関与しなかった。

重要なこととして、ECPR に関する大多数の文献では臨床検査に基づいた神経学的なアウトカムを示しているが一部の少数のデータでは神経学的評価についてはまったく示されていない。ELSO レジストリーに基づいた文献は、神経学的評価よりも脳出血の有無や痙攣に関しての神経学的異常を唯一報告している<sup>46, 47</sup>。Cengiz らによるレジストリーからの報告<sup>47</sup>ではどのようなタイプの心停止でも ECMO 患者にとって神経学的イベントの危険因子になることが示されている。ECPR 後の長期のフォローアップを行った研究では、生存者に詳細なテストを行ったところ、早期のアウトカムは長期のフォローした際のアウトカムには一致しないことが判明した。こうした ECPR 生存者の長期フォローアップの研究は少数である。Huang ら<sup>15</sup>の報告では、27 例の ECPR 症例で 41% が早期生存を果たし、そのうち 63% が正常であった。Ibrahim ら<sup>18</sup>の報告では、21 例の ECPR 症例について、48% で早期生存を果たし、その後、長期フォローでは 38% が正常に生存している。Lequir ら<sup>48</sup>の 12 例の ECPR 症例の報告では、46% で早期生存、長期フォローでは 38% が正常に生存となってお

り、Prodhan ら<sup>49</sup>は 34 例の ECPR 症例で、74% で早期生存、長期フォローで 75% は神経学的変化をきたさなかったと報告している。これらの報告は初期の結果を解釈する際に注意を要することを示唆している。心原性心停止での生存者は ECPR 患者の多くを占めているが、この患者群の神経学的評価はもともとの心疾患の状況とその後に行われた手術に大きく影響を受ける。先天性心疾患は、それ自体が神経発達障害のリスクとなり<sup>49</sup>、ECPR とそのアウトカムを記述する際に混乱される可能性がある。生存者の神経発達のフォローアップは、適切なタイミングで適切な治療を開始できるという意味でも非常に重要である。

## 展望

コンパクトな ECLS システムの登場、カニキュレーション技術の改善、心停止中の ECPR 導入の成功例の蓄積などから、この分野の患者数は増加していく傾向にある。米国の救急外来でも、成人に対する ECLS 適応が最近注目されている。しかし一部の臨床家は、ELSO のような既存のグループと協力し合うことにはあまり興味が無いようである。ECPR を扱う組織、米国もそれ以外の施設も協力し合うことで、必要なデータを収集し、適切な患者選択やマネジメント方法、アウトカムに関する長期の情報をさらに明確にしていく必要がある。

## 文献

1. International ECLS Registry 2011, Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor MI. ELSO. Registry of the Extracorporeal Life Support Organisation. Michigan: Ann Arbor; 2011.
2. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al. Part 10: Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. Oct 19 2010; 122(16 Suppl 2):S466-515.
3. Raymond TT, Cunnyngham CB, Thompson MT, Thomas JA, Dalton HJ, Nadkarni VM. Outcomes among neonates, infants, and children after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory in-hospital pediatric cardiac arrest: a report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Pediatr Crit Care Med*. May 2010; 11(3):362-371.

4. Thiagarajan RR, Laussen PC, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to aid cardiopulmonary resuscitation in infants and children. *Circulation*. Oct 9 2007; 116(15):1693-1700.
5. Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, et al. Rescue extracorporeal membrane oxygenation in children with refractory cardiac arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Jun 2011; 12(6):929-934.
6. Morris MC, Wernovsky G, Nadkarni VM. Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compressions following refractory in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. Sep 2004; 5(5):440-446.
7. del Nido PJ. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in children. *Ann Thorac Surg*. Jan 1996; 61(1):336-339; discussion 340-341.
8. del Nido PJ, Dalton HJ, Thompson AE, Siewers RD. Extracorporeal membrane oxygenator rescue in children during cardiac arrest after cardiac surgery. *Circulation*. 1992 Nov 1992; 86(suppl)(5):II300-II304.
9. Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. Jul 1993; 21(7):1020-1028.
10. Duncan BW, Ibrahim AE, Hraska V, et al. Use of rapid-deployment extracorporeal membrane oxygenation for the resuscitation of pediatric patients with heart disease after cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Aug 1998; 116(2):305-311.
11. Thourani VH, Kirshbom PM, Kanter KR, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in pediatric cardiac support. *Ann Thorac Surg*. Jul 2006; 82(1):138-144; discussion 144-135.
12. Ghez O, Fouilloux V, Charpentier A, et al. Absence of rapid deployment extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) team does not preclude resuscitation ECMO in pediatric cardiac patients with good results. *ASAIO J*. Nov-Dec 2007; 53(6):692-695.
13. Baslaim G, Bashore J, Al-Malki F, Jamjoom A. Can the outcome of pediatric extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery be predicted? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 2006; 12(1):21-27.
14. Alsoufi B, Al-Radi OO, Nazer RI, et al. Survival outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients with refractory cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 2007; 134(4):952-959 e952.
15. Huang SC, Wu ET, Chen YS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation rescue for cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients. *Crit Care Med*. May 2008; 36(5):1607-1613.
16. Prodhon P, Fiser RT, Dyamenahalli U, et al. Outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) following refractory pediatric cardiac arrest in the intensive care unit. *Resuscitation*. Oct 2009; 80(10):1124-1129.
17. Hoskote A, Bohn D, Gruenwald C, et al. Extracorporeal life support after staged palliation of a functional single ventricle: subsequent morbidity and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 2006; 131(5):1114-1121.
18. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg*. Jan 2000; 69(1):186-192.
19. Sivarajan VB, Best D, Brizard CP, Shekerdemian LS, d'Udekem Y, Butt W. Duration of resuscitation prior to rescue extracorporeal membrane oxygenation impacts outcome in children with heart disease. *Intensive Care Med*. May 2011; 37(5):853-860.
20. Aharon AS, Drinkwater DC, Jr., Churchwell KB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. *Ann Thorac Surg*. Dec 2001; 72(6):2095-2101; discussion 2101-2092.
21. Yamasaki Y, Hayashi T, Nakatani T, et al. Early experience with low-prime (99 ml) extracorporeal membrane oxygenation support in children. *ASAIO J*. Jan-Feb 2006; 52(1):110-114.
22. Allan CK, Thiagarajan RR, Armsby LR, del Nido PJ, Laussen PC. Emergent use of extracorporeal membrane oxygenation during pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Crit Care Med*. May 2006; 7(3):212-219.
23. Cochran JB, Tecklenburg FW, Lau YR, Habib DM. Emergency cardiopulmonary bypass for cardiac arrest refractory to pediatric advanced life support. *Pediatr Emerg Care*. Feb 1999; 15(1):30-32.
24. Wu ET, Li MJ, Huang SC, et al. Survey of outcome of CPR in pediatric in-hospital cardiac arrest in a medical center in Taiwan. *Resuscitation*. Apr 2009; 80(4):443-448.
25. Chan T, Thiagarajan RR, Frank D, Bratton SL. Survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in infants and children with heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 2008; 136(4):984-992.
26. Posner JC, Osterhoudt KC, Mollen CJ, Jacobstein CR, Nicolson SC, Gaynor JW. Extracorporeal membrane oxygenation as a resuscitative measure in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. Dec 2000; 16(6):413-415.
27. Younger JG, Schreiner RJ, Swaniker F, Hirschl RB, Chapman RA, Bartlett RH. Extracorporeal resuscitation of cardiac arrest. *Acad Emerg Med*. Jul 1999; 6(7):700-707.
28. Al-Takroui H, Martin TW, Mayhew JF. Hyperkalemic cardiac arrest following succinylcholine administration: The use of extracorporeal membrane oxygenation in an emergency situation. *J Clin Anesth*. Sep 2004; 16(6):449-451.
29. Maclaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. Mar 2011; 12(2):133-136.
30. Scaife ER, Connors RC, Morris SE, et al. An established extracorporeal membrane oxygenation protocol promotes survival in extreme hypothermia. *J Pediatr Surg*. Dec 2007; 42(12):2012-2016.
31. Walpoth BH, Locher T, Leupi F, Schupbach P, Muhlemann W, Althaus U. Accidental deep hypothermia with cardiopulmonary arrest: extracorporeal blood rewarming in 11 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990; 4(7):390-393.

32. Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med.* Nov 20 1997; 337(21):1500–1505.
33. Wollenek G, Honarwar N, Golej J, Marx M. Cold water submersion and cardiac arrest in treatment of severe hypothermia with cardiopulmonary bypass. *Resuscitation.* 2002; 52(3):255–263.
34. Eich C, Brauer A, Timmermann A, et al. Outcome of 12 drowned children with attempted resuscitation on cardiopulmonary bypass: an analysis of variables based on the “Utstein Style for Drowning”. *Resuscitation.* Oct 2007; 75(1):42–52.
35. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a metaanalysis of observational studies. *ASAIO J.* Nov–Dec 2009; 55(6):581–586.
36. Ruttman E, Weissenbacher A, Ulmer H, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 2007; 134(3):594–600.
37. Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. *Resuscitation.* Jan 2011; 82(1):10–14.
38. Shin TG, Choi JH, Jo IJ, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with in-hospital cardiac arrest: A comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* Jan 2011; 39(1):1–7.
39. Sivarajan VB, Best D, Brizard CP, et al. Improved outcomes of paediatric extracorporeal support associated with technology change. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Oct 2010; 11(4):400–405.
40. McMullan DM, Einmert JA, Permut LC, et al. Minimizing bleeding associated with mechanical circulatory support following pediatric heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* Mar 2011; 39(3):392–397.
41. Karimova A, Robertson A, Cross N, et al. A wet-primed extracorporeal membrane oxygenation circuit with hollow-fiber membrane oxygenator maintains adequate function for use during cardiopulmonary resuscitation after 2 weeks on standby. *Crit Care Med.* Jul 2005; 33(7):1572–1576.
42. Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 1993 Jul 1993; 21(7):1020–1028.
43. Kelly RB, Porter PA, Meier AH, Myers JL, Thomas NJ. Duration of cardiopulmonary resuscitation before extracorporeal rescue: how long is not long enough? *ASAIO J.* Sep–Oct 2005; 51(5):665–667.
44. de Mos N, van Litsenburg RR, McCrindle B, Bohn DJ, Parshuram CS. Pediatric intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors. *Crit Care Med.* Apr 2006; 34(4):1209–1215.
45. Morris MC, Wernovsky G, Nadkarni VM. Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compressions following refractory in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* Sep 2004; 5(5):440–446.
46. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, Laussen PC, Rycus PT, Thiagarajan RR. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatr Crit Care Med.* Jul 2009; 10(4):445–451.
47. Cengiz P, Seidel K, Rycus PT, Brogan TV, Roberts JS. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: incidence and risk factors. *Crit Care Med.* Dec 2005; 33(12):2817–2824.
48. Lequier L, Joffe AR, Robertson CM, et al. Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Oct 2008; 136(4):976–983 e973.
49. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 2010; 140(6):1230–1237.

# 24

## 小児における補助人工心臓

David S. Cooper MD MPH, Ravi R. Thiagarajan MBBS MPH, Christopher S. Almond MD, Christina J. VanderPluym MD, Holger Buchholz MD, Jeffrey P. Jacobs MD FACS FACC FCCP

### はじめに

重症で治療抵抗性の心肺機能不全を伴う小児に対し、機械的循環補助は有益な管理手段である<sup>1</sup>。現在、新生児から小児において使用できる循環補助は、体外膜型肺 (ECMO) と心室補助装置 (VAD) の2種類があるが、それぞれ長所と短所を有する。大動脈内バルーンポンピング (IABP) も機械的循環補助の一つであり、体格の大きい小児から成人で使用可能であるが、体格の小さな小児においては適用が限定される<sup>1</sup>。小児における機械的循環補助が発展するに従い、その適応は拡大し、予後も改善してきている。移植プログラムと組み合わせることによって、機械的循環補助の使用は生存率に大きな影響を与えている。小児で用いられる機械的循環補助の大部分は ECMO である<sup>2</sup>。2011年7月の Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Summary<sup>3</sup>では、1989年以降に新生児および小児の心不全 ECMO 症例を 9,798 件 (全体の 24%) 報告している。新生児、小児の循環不全において 62% が ECMO より生存離脱し、43% が生存退院となっている。近年の VAD の技術向上にもかかわらず、ECMO はいまだ小児において最も広く用いられている。ECMO の利点として、施行者によく熟知されていることもあるが、両心室補助と呼吸補助が可能であること、すべての年齢の小児に対して広く使用可能であることなどが挙げられる。さらに比較的低コストである。成人では、循環補助導入の最も一般的な適応は純粋な左心不全であるが、小児においては呼吸不全や肺高血圧、右心不全が絡み合っ て心肺補助が必要になる場合が比較的多い。特に術後急性期に心肺補助が必要となる場合はこれらの要因によることが多

い。体外式の生命補助は、心肺停止の間に早期に回復するための機械的補助であることは明白である。しかし、ECMO には欠点もある。その管理には専門家による専属チームが必要であり、移動が困難であり、集中監視が必要である。また出血、血栓、感染、多臓器不全の危険性を伴う。これらの合併症は経時的に増加を示し、長期に ECMO を施行するうえでの障害となっている。VAD の利点としては血球破碎傾向がより少ない (膜型人工肺がない) ため、抗凝固薬が少なく済むこと、複数のアクセスポートを有する ECMO と比較して感染のリスクが少ないことが挙げられる。さらに植え込み型補助装置は、心臓リハビリテーションにおいて動きやすく、移植へのブリッジとしての慢性期のサポートも可能である。一方、欠点としては、ECMO が末梢からの経皮的留置が可能であるのに対して、VAD は開胸してカテーテルを留置する必要がある。さらに、ECMO では2本の管で両心室補助ができるが、VAD による両心室補助の場合、計4本の管が必要となる。

ECMO は多くの小児病院において標準的な治療となりつつあるが、その有用性は心肺補助を短期間のみ必要とする症例に限られている。成人においては、薬物治療では対応できない心不全に対して、機械的循環補助が標準的治療となっている。アメリカ合衆国において、成人領域ではいくつかの機械的循環補助製品が使用可能であるが、小児領域では選択肢はほとんどない。しかし、ここ数年間で小児の機械的循環補助に大きな進歩がみられつつある<sup>4</sup>。小児において、内科的治療では対応できない心不全に対して、その回復まで、もしくは移植までのブリッジとして VAD が使用される機会が増えつつある<sup>5</sup>。機械的循環補助は早めに導入すべきであり、臓器不全もしくは循環の破綻を

IV

ECMOの他の使用法



きたす前に、緊急導入ではなくもう少し前の段階で導入すべきである。緊急時にはECMOを用いて蘇生を行い、状態が安定したのちに引き続き長期的なVADに移行するのがよい。“永久的な循環補助”としての植え込み型VADが治療のゴールとなることは、現在のところ小児領域では選択肢にはならない。この章では、利用可能なVADの種類と現時点における小児での使用経験、心移植へのブリッジ役としてのECMOやVADの使用、VADを装着している患児に対する抗凝固療法に焦点を当てる。

## VADの種類

### 軸流型装置

小児でのVADの使用経験は限られているが、5~16歳で体表面積が $0.7\text{ m}^2$ 以上の小児ではよく使用されている。軸流型ポンプの利点は、サイズが小さく、着脱が比較的容易であること、感染性合併症の発生が低いこと、血栓の発症を最小限にする定常流であることなどが挙げられる。欠点としては、拍動流ではないこと、小児患者向けとしてはその大きさに限界があること、および心尖部に留置する管のサイズが大きいことである。MicroMed DeBakey VAD<sup>®</sup>は最少の大きさのポンプながら、血流を最大 $10\text{ L/min}$ まで上げることができる。植え込み型の軸流型ポンプは4オンス以下の重さで、inducer/impellerの部分のみ動くようになっている。このMicroMed DeBakey VAD<sup>®</sup>は、米国では2004年2月に人道機器適用免除のもと認可され、小児における移植までのブリッジ役として使用されてきた<sup>6</sup>。Jarvik-2000はチタン製の血管内循環補助装置で、直径 $25\text{ mm}$ 、長さ $55\text{ mm}$ の大きさである。impellerの回転数は $8,000\sim 12,000\text{ RPM}$ であり、 $3\sim 6\text{ L/min}$ の血流を送り出すことができる。これは現在、小児動物モデルで評価中である<sup>7</sup>。

### 拍動流型装置

小児における長期間の拍動流型装置の使用経験が増えてきている<sup>8-11</sup>。この装置によって1心室あるいは2心室の補助が可能である。この装置によっ

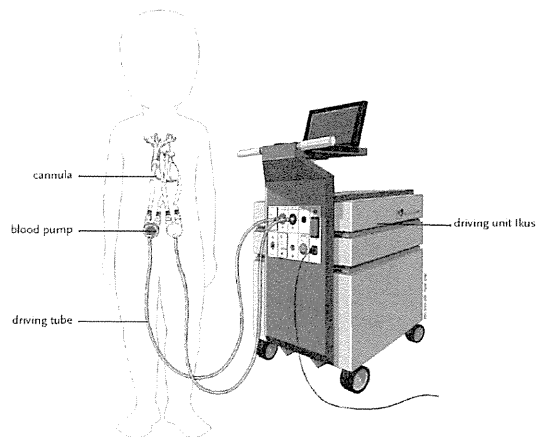
てサポートされている子供は、人工呼吸の必要がなく、少量の抗凝固療法にてICUの外へ出ることが可能である。欠点としては血栓塞栓の合併症や感染、コストの問題が挙げられる。ヨーロッパでは、体外設置型空気駆動式ポンプであるMEDOS-HIA VADの使用が可能である。MEDOS-HIA VADは3種の左室サイズ(一回拍出量 $10, 25, 60\text{ mL}$ )と3種の右室サイズ(一回拍出量 $9, 22.5, 54\text{ mL}$ )から選択できる。このシステムも長期間の補助として、また心臓移植へのブリッジとしてうまく使用されてきた<sup>12</sup>。Thoratec Ventricular Assist System, Abiomed社のAB5000 Circulatory Support System, およびHeartmateは、体格の大きい小児や青年期の患者に使用できる拍動流型補助装置である<sup>13</sup>。装置のサイズにより、これらの心室補助システムは体表面積 $0.8\text{ m}^2$ 未満の患児には使用できない。Sharmaらは、15年間で18人の患児に対し、心臓移植へのブリッジとして拍動流型VADを使用した経験を報告した<sup>14</sup>。拡張型心筋症、心筋炎、開心術後の心不全の患児に用い、このうち10人は両心室補助装置(BiVAD)、8人は左心補助装置(LVAD)のみであった。平均補助期間は57日で、14人(77%)では心臓移植に成功した。合併症は、再手術が必要な出血や、脳梗塞、デバイス関連の感染症であった。心臓移植後の1年と5年生存率はともに83%であった。

Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatricは、ヨーロッパで最初に開発、臨床使用された体外設置型空気駆動ポンプの拍動流型VADであり、今日までに最も多く小児における経験が蓄積されている<sup>15</sup>。1992年にCEマークの認可を受けて、次の10年には世界中で使用されるようになった<sup>5, 9, 16, 17</sup>。2000年の8月には、北米でEXCOR<sup>®</sup> Pediatricの小児に対する使用が可能となった。この装置はFDA(米国食品医薬品局)のOffice of Orphan ProductsとHealth CanadaのSpecial Access Regulationsにより人道的使用として認可されている。2007年までにアメリカの97人の小児に使用された。その際、症例ごとに心臓移植へのブリッジのための人道的な使用許可を得たのちに、補助心臓の使用が認可された。心臓移植へのブリッジとしてのEXCOR<sup>®</sup>

*Pediatric* の安全性と有益性を確認するための臨床的な IDE 試験〔訳注：治療医療機器の適用免除〕は完了し、その結果はすぐに報告された。2011 年 12 月に、この装置は FDA に認可されている。

### Berlin Heart *EXCOR*<sup>®</sup> *Pediatric*

Berlin Heart *EXCOR*<sup>®</sup> *Pediatric* は 10, 25, 30, 50, 60, 80 mL のサイズが使用できる。最も小さなポンプは 3~9 kg の小児に適切なサイズである。25 kg 以下の小児に対しては 25~30 mL のポンプが最適である<sup>18</sup>。ポンプは透明なポリウレタンで囲われており、3 層の膜で空気のチャンバーと血液のチャンバーに仕切られている。また摩擦を最小限にするために、膜の層の間に黒鉛粉末が入っている。血液チャンバーには流入口と流出口があり、チタン製のコネクタによって流入、流出回路と接続されている。流入口と流出口の部分にはポリウレタンでできた 3 尖の弁が取り付けられている。50 mL 以上の大きいサイズのポンプでは傾斜型ディスク機械弁を使用している。血栓形成を減らすために、ポンプの内腔の表面は *Carmeda*<sup>®</sup> *BioActive Surface* を用いたヘパリンコーティングがされている。血液のチャンバーには、使用の際に血液チャンバーから空気を抜くための突起がある。空気チャンバーには、*Ikus* の駆動装置から空気を注入するチューブコネクタが備え付けられている。*Ikus* は血液ポンプの膜を動かすための吸引圧と駆動圧を発生させる。カニューレには形状とサイズの違った 3 つのタイプがある。すべてのカニューレは上腹部から体外に出すように設計されている。カニューレは組織に親和性のあるシリコンでできており、カニューレの接合に有利で安全なポリエステルのペロアの縫合輪がある。カニューレの中央部分はダクロン-ペロアにより覆われており、組織の成長を促し、皮膚からの感染を防ぐための生体バリアとなる。一般的な LVAD では、脱血と送血のカニューレは左室の心尖部と上行大動脈より行われる。拘束型心筋症の患者においては左房からのカニューレを行う。拘束型心筋症の場合、左室心尖カニューレでは十分な容量がとれず、血栓・塞栓を引き起こし



*EXCOR* shown in place as a biventricular assist system in a pediatric application

図 24.1 据え置き式駆動装置 *Ikus* につなげた Berlin Heart *EXCOR*<sup>®</sup> *Pediatric*

やすくなるからである。右心補助装置 (RVAD) では脱血のカニューレは右房で、送血は肺動脈で行う。脱血あるいは心房カニューレは組織に接するところで曲がっていて、その先端はさまざまな長さのものがある。その先端は装着後に心房内に突出するバスケットの中にとどまる。心尖部からの脱血カニューレは、組織に接する側は曲げられた先端形状をとらない。脱血カニューレと同様に、送血あるいは大動脈のカニューレは大動脈か肺動脈に端側吻合できるように、ポリエステルペロアの縫合用のリングの付いた曲がった形状になっている。“*Ikus*” と名づけられた据え置き式駆動装置がポンプを動かす。駆動装置は空気駆動と電気駆動のコンポーネントと、操作者にインターフェースとして提示される小型のコンピュータから構成されている (図 24.1)。*Ikus* はそれぞれが独立して作動する 3 つの空気駆動式システムからなっている。それぞれの血液ポンプにそれぞれ空気駆動式システムが必要で、3 目は緊急時のバックアップ用である。各空気駆動式システムはコンプレッサー、圧と吸引のリミッター、圧と吸引のシリンダー、電気系統の制御、制御弁からなる。コンプレッサーおよび圧と吸引のリミッターはシリンダー内に一定の圧を生み出している。それぞれのシリンダーの出口にある制御弁は、陽圧と陰圧 (吸引) を最適に調整している。*Ikus* システムには

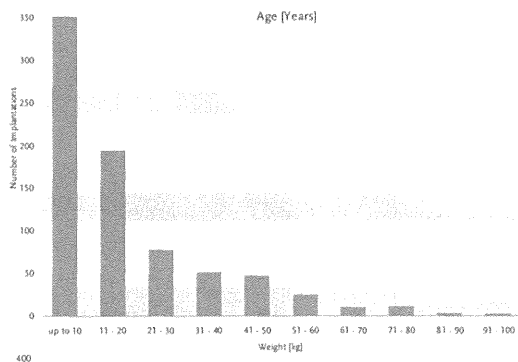


図 24.2 Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric の体重 (kg) 別植え込み症例数 (Berlin Heart GmbH, Wiesenweg より承認を得て転載)

それぞれが独立して働く 2 つの制御プロセッサがある。Ikus が有効に働かなければ、Ikus に備えられた手動式のポンプで一時的に血液ポンプを動かすことができる。移動式駆動システム Excor は EXCOR<sup>®</sup> Pediatric VAD cardiac assist system の一部である。Excor は血液ポンプのサイズが 60~80 mL のみで使用できる。Excor は、以前据え置き式 Ikus システムによって駆動していた患者のフォローアップ治療の際にのみ使える。術中や周術期の状況下で EXCOR<sup>®</sup> Pediatric の血液ポンプを初めて開始する際には Excor は使用されることはない。Excor は循環動態の安定した動ける小児を補助することに特化している。Excor は脱血と送血が許すかぎり、フルの一回拍出量を達成するように設計されたピストンポンプである。駆動装置の圧は設定されたりミットに達しないように自動制御されている。流入路の状態に合ったポンプの充満容量を維持するために、吸引圧に対する圧リミットは特に重要である。

### EXCOR<sup>®</sup> Pediatric の世界中での使用経験

EXCOR<sup>®</sup> Pediatric は現在 32 か国 122 の小児心臓施設で使用されている。2.9 kg の乳児から 10 歳代の小児に対し、安定した循環補助を提供できることが示されてきた<sup>5, 16, 17</sup>。Berlin Heart 社が報告した最も新しい世界的規模の臨床経験によると、この装置の植え込み症例は全 840 症例、循環

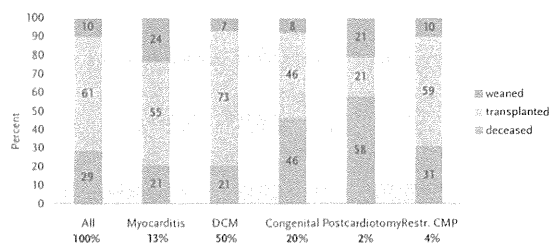


図 24.3 Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric を装着した患児の疾患別転帰

DCM : 拡張型心筋症, congenital : 先天性心疾患, Restr. CMP : 拘束型心筋症

補助期間は積算 175.2 年間、平均 76.2 日間 (0~977 日) であった<sup>19</sup>。全症例中、LVAD が最多で 56% を占め、次いで BiVAD が 43%、RVAD 単独はわずか 1% であった。最も多かったのは 10 kg 未満の新生児であった (図 24.2)。EXCOR<sup>®</sup> による循環補助を要する末期心不全の病因は、拡張型心筋症 (50%)、先天性心疾患 (20%)、心筋炎 (13%)、拘束型心筋症 (4%)、開心術後 (2%) であった。全装着例のうち、移植になり生存した症例は 61%、離脱成功例は 10% であった (図 24.3)。より優れた生存転帰を報告した研究も多数あり、German Heart Institute Berlin は 78% の生存退院率を報告している<sup>20</sup>。これら良好な転帰には、大規模な単一施設での数十例を超える EXCOR<sup>®</sup> の使用経験により、植え込み前後の管理方法が向上したことが最も寄与しているであろう。

### 小児の心移植へのブリッジとしての ECMO

ECMO は一般的に小児の心移植へのブリッジ (BTT) のために、機械的循環補助療法として使用される<sup>21, 22</sup>。小児心移植へのブリッジとしての ECMO の使用は、一般的循環補助療法として数多くの ECMO の臨床経験があったうえで可能となった。ECMO は臨床使用経験が豊富であり、また、装着が容易であるため、術後に重症心不全を

きたした先天性心疾患患児や、劇症型心筋症の患児では、心筋回復まで循環を補助する目的として ECMO が第一選択となることが多い。しかし、期待された期間（通常 5～7 日）内に心筋の回復が得られない場合には、心移植が必要となる。臓器機能が保たれており、家族の希望があれば、心移植の適応として考慮される。その場合、ECMO は移植までのブリッジとして使用される。移植へのブリッジ目的に ECMO の補助を受ける児は、移植待機中あるいは移植後の死亡率が高く、予後不良である。

Almond らは、United Network for Organ Sharing (UNOS)<sup>21</sup>に報告されたデータに基づき、1999～2006 年の小児心移植待機患者 3,098 例を対象に死亡に関連する因子を調べた。彼らによれば、ECMO の使用（死亡ハザード比 3.1）と人工呼吸（死亡ハザード比 1.9）が死亡率の上昇と関連していた（図 24.4）。ECMO が合併症を起こさずに循環補助を提供できるのは短期間のみであり（通常 14 日を超えると合併症が増加する）、その期間は移植臓器待ちの期間より非常に短い。これらの理由が心移植へのブリッジとして ECMO を用いた患児の死亡率が高いことと関係していると思われる。さらに、集中治療室で ECMO を施行されている患児は、人工呼吸管理をしていること、深鎮静や不動化により筋萎縮が起こること、不十分な栄養により栄養不良となること、院内感染の危険因子が多いこと、疾患や薬物治療により臓器障害が起こる可能性があることなどの理由から、移植後に悪い転帰をたどる。

心移植へのブリッジ目的で ECMO を使用している小児患者の転帰に関する ELSO Registry と UNOS のデータを用いて、Almond らは 773 症例のうち 272 例（35%）が ECMO 中に死亡、348 例（45%）が移植待機中に死亡していることを報告した<sup>22</sup>。ECMO による補助期間の中央値は 22 日間であった。移植待機患者の死亡率は、先天性心疾患の診断 [オッズ比 (OR) = 1.8]、ECMO 導入前の心肺蘇生 (OR = 1.4)、ECMO 下の重度腎障害 (OR = 2.7) と関連していた。移植に至った症例での移植後の死亡率は、ECMO による補助

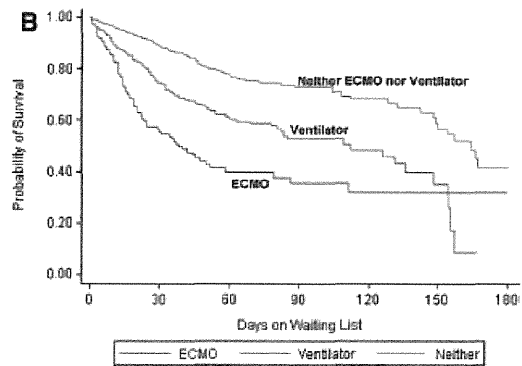


図 24.4 小児心移植待機患者の待機中死亡率

期間が 14 日以上であった症例 (OR = 3.3)、最初は回復を期待して ECMO を使用した症例 (OR = 3.2) で高かった。心移植へのブリッジ目的での ECMO 患者において、感染症、出血、神経障害が合併症として多くみられた。これらのデータより ECMO は、危機的な病態においては救命的な循環補助となるが、ブリッジとしての使用では移植待機中あるいは移植後の死亡率上昇と関連すると考えられる。ブリッジとして機械的循環補助を必要とする小児患者では、心筋の回復や補助からの離脱が望めない場合は、VAD など他の装置を使用すること、あるいは早期に ECMO から VAD へ移行することが良好な転帰につながるかもしれない。続いて、これらの重要な問題について述べる。

### 移植へのブリッジ目的の初期装置としての ECMO と VAD の比較

VAD と ECMO のどちらがより良好な心臓移植への到達率や移植後の生存率をもたらすかを比較した大規模研究はない。Imamura らの単施設の報告によれば、小児心臓移植へのブリッジとして Berlin Heart VAD を使用した群 ( $n = 21$ ) と ECMO を使用した群 ( $n = 21$ ) を比較したところ、Berlin Heart VAD 群のほうが移植前後の生存率がよかった（図 24.5）<sup>23</sup>。Berlin Heart VAD は、神経学的合併症が有意に増加することなく長期に循環補助を行うことができた。この研究において

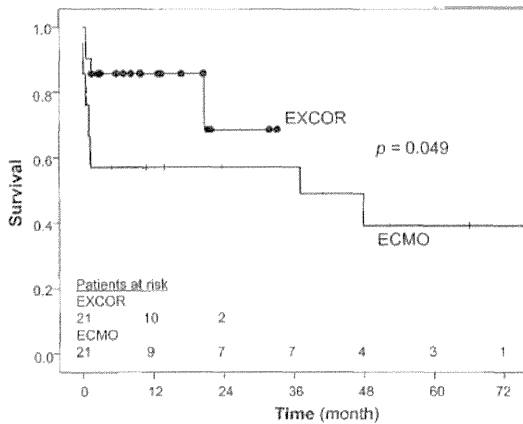


図 24.5 Berlin Heart VAD と ECMO で補助を受けた患児の心移植までと移植後の生存率

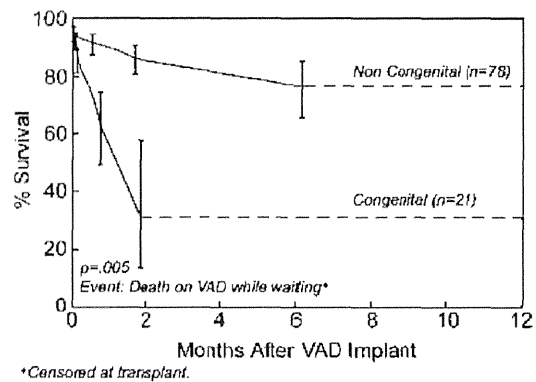


図 24.6 VAD による補助を受けた先天性疾患患児の死亡率は高い

VAD や ECMO による補助を受けた患者の大部分が心筋症の小児患者であり、先天性心疾患はごく少数であった。年齢と体重は両群で合致していたが、VAD 装着や ECMO 導入時の疾患の重症度は評価されていない。したがって、ECMO 群で生存率が悪い原因として ECMO 導入時の疾患の重症度による影響を受けたかの評価が難しい。2006 年の小児における VAD 使用の報告で、Blume らは、VAD による補助を行っている小児患者において、先天性心疾患は重要な予後不良因子であると報告した (図 24.6)<sup>5</sup>。ECMO が先天性心疾患の術後補助として頻繁に用いられるとすれば、心筋症患者に対する心臓移植へのブリッジ使用としては ECMO より VAD のほうがより適しているかもしれないが、今後、先天性心疾患患児に対する心移植ブリッジのデバイスとして VAD と ECMO のどちらが優れているかを比較する研究が必要である。

## ECMO から VAD への移行

前述したように、臓器や手術創部の出血、中枢神経学的障害および臓器障害、医療関連感染などの ECMO の合併症は、ECMO 装着期間が長くなるに従って (特に 2 週間以上の ECMO 装着時に) 増加する。さらに、移植の際には臓器機能に

制限があり、かつその臓器機能は予測できず、移植待機期間も地域によりさまざまである。一般的に待機期間は、合併症を起こさずに ECMO でサポートできる期間より長くなるため、心移植へのブリッジとしての循環補助装置に ECMO が使用されたときには悪い結果となる。さらに、ECMO を使用して移植へとうまくブリッジされた症例においても、ECMO 装着期間中の合併症は心移植後の生存率を低下させる。このような理由から、心移植ブリッジとしては ECMO から、合併症の発生率が低く長期間補助可能な VAD へ移行することで、人工呼吸器離脱や身体的や栄養面のリハビリテーションの促進が可能となり、移植後の生存率の改善が期待できるようになる。しかし、当初 ECMO によって補助されていた患児に心移植が必要となった場合、どのような患児 (年齢、体格、疾患など) が VAD への移行に適しているのか、また移行の適切なタイミングは明らかではない。急性心原性ショックとなり、回復する想定で ECMO 補助を導入した症例においては、心筋の回復が見込めなくなったならば早急に VAD 移行の適応を検討すべきであり、早期の移行により心移植の適応を得ることができると推測される。Children's Hospital Boston での経験に基づいた ECMO から VAD への移行のタイミングを示したシエマを図 24.7 に示す。腎不全のように臓器障害が生

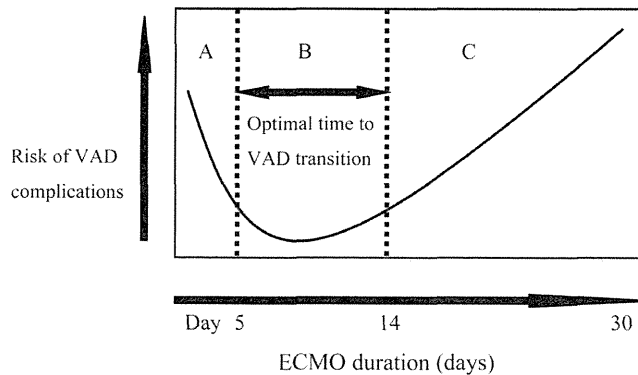


図 24.7 ECMO から VAD への適切な移行時期

Period A：臓器機能および心筋の回復期，Period B：ECMO から VAD への適切な移行期（心筋回復の見込みなし，ECMO の合併症なし，臓器機能正常），Period C：ECMO の合併症の危険度上昇，永久的な臓器機能不全

じたのちに VAD に移行した場合，心臓移植への到達率を低下させる可能性があり，移植後の生存率にも大きな影響を与えるかもしれない。

Morales らの最近の報告によると，Berlin Heart VAD で補助を行った 73 人の児に関して，BTT として VAD を行った子供のうち 22 人（31%）が ECMO から VAD へ移行した例であった<sup>24</sup>。初期の ECMO の使用と移植待機中の死亡率上昇との間に関連はなかった。別の後ろ向き研究で，Morales らは VAD による補助を受けた児（ $n = 187$ ）のうち，VAD 導入前の ECMO 使用は，退院前死亡率の上昇と関連があることを示した（OR = 35）<sup>8</sup>。心臓移植へのブリッジを行う小児において，ECMO から VAD への移行はよく行われているので，どのような児に ECMO 導入の適応があるのか，予後を改善するためにはどの時期に VAD に移行するのがよいのかに焦点を絞った研究が今後必要である。

### 単心室症例に対する VAD の使用

VAD のポンプの小型化に伴い，移植を待つ心不全終末期の小児に対する機械的補助装置の使用は増加している。解剖学的に，あるいは機能的に単心室である症例は，姑息的加療を行っても常に心筋障害のリスクが高いため，VAD の適応は疑問視されていた。循環がシャントに依存する症例でも

VAD で十分な補助を望むことができる。ただし，肺循環と体循環の両方を賄う必要があり，酸素需給を満たすために，より多くのポンプ駆出量が必要となる（200 mL/kg/min）。各臓器にまで酸素需要を満たすために，より大きなポンプが必要となることもある。単心室症例に VAD を用いるにあたっては，さまざまな問題がある。これらの患者は大動脈の再建が行われており，また，心尖部もはっきりしないことが多く，カニューレーションが難しい。加えて，再胸骨切開術を必要とすることが多く，手術と合併症のリスクを負わなければならない。また，両方向性 Glenn 手術や Fontan 手術の術後患者には，肺血管抵抗（PVR）と体静脈圧上昇の問題がある。心室機能不全そのものに対しては単一ポンプの VAD をで対応することができる。しかし，PVR の上昇した症例では，体静脈圧の増加に対処するために肺循環にポンプを追加する必要がある場合がある。肺循環へ VAD を挿入するには，Fontan 循環のために形成された大静脈と肺動脈の通り道を形成し直す必要がある。またポンプ不全やポンプの交換が必要なときには，肺血流も心拍出も完全に途絶えてしまうことになる。

Ungerleider らは，左心低形成症候群に対する Nowrood 手術直後の全例に機械的心室補助を用いることで，低拍出量症候群に対応したという報告をしている<sup>25</sup>。彼らは手術室で，右房と新しく形成された大動脈に挿入されている人工心肺用送脱

表 24.1 単心室症例における VAD 使用 (文献 26 より引用)

Case Reports	Age (y)	Surgical Procedure	Device	Duration of Support (days)	Outcome
Matsuda (1988)	10	Fontan	Toyobo	7	Death
Sadeghi (2000)	3	BT shunt	Toyobo	5	Death
Frazier (2005)	10	Fontan	Berlin Heart	7	Transplantation
Nathan (2006)	8	Fontan	BVS 5000	8	Transplantation
Calvaruso (2007)	4	Glenn	Berlin Heart	13	Death
Chu (2007)	4	Fontan	Berlin Heart	28	Transplantation (Death due to graft failure)
Russo (2008)	14	Fontan	Centrifugal pump + HeartMate I	45	Transplantation (ARF, HIT)
Pearse (2009)	1.3	BT shunt	Berlin Heart	49	Transplantation
Cardarelli (2009)	1.5	Fontan	Berlin Heart	179	Recovery (Neurologic injury)
Irving (2009)	2.9	Glenn	Berlin Heart	7	Transplantation

血管を用いて、VAD を装着した。シャント分の循環を補うために、VAD の流量は 200 mL/kg/min まで増量した。2 例 (11.1%) で再手術が必要な術後出血を認め、1 例 (5.5%) で縦隔炎を認めたが、生存率は 89% であり、調査された症例では神経学的発達も正常であった。このような報告はあるが、同様の症例に対して、VAD が必ず使用されているわけではない。単心室の心筋障害例に対する VAD の使用に関するデータは、いくつかの症例報告しかない (表 24.1)<sup>26</sup>。これらの報告をまとめると、補助を開始された年齢の中央値は 4 歳 (1.3~14 歳)、補助期間の中央値は 11 日 (5~179 日) であった。合併症として、腎不全や中枢神経障害が報告されており、死亡率は 40% だった。単心室症例に対する VAD の適応については、引き続き今後の報告が待たれる。

### VAD 使用時の抗凝固療法

VAD 施行中には、臨床的に重篤な血栓塞栓症は現在でも重大な合併症の一つである。拍動式であれ、定流量式であれ、VAD にはたくさん種類があり、仕組みも異なるため、血栓塞栓や出血の頻度を正確に把握することは困難である<sup>27-29</sup>。機械的循環補助技術が画期的に進歩しているにもかかわらず、VAD に対する抗凝固の監視と管理について

は、いまだに試行錯誤の段階である。さらに、小児の止血機能は特異的であり、標準的な抗凝固法を用いても合併症のリスクを減らすことができない。すべての症例において、敗血症やその他の炎症性疾患の存在は凝固能に影響を与えるため、注意深い監視とそれぞれに見合った抗凝固/抗血小板 (AC/AP) 療法が必要となる。昨今の AC/AP 療法の監視には、ECMO で伝統的に使用されてきた活性化凝固時間 (ACT) だけでなく、未分画ヘパリン (UFH) 使用時の抗 Xa 活性検査、国際標準化比 (INR)、TEG<sup>®</sup>、Platelet Mapping<sup>TM</sup> が使用されている。これらの検査を用いて、UFH、低分子ヘパリン (LMWH)、抗血小板療法時の監視と調節が行われている。

術前からの肝・腎機能障害に伴う凝固異常は、人工心肺による二次的な凝固因子の欠乏や血流の変化と合わさり、周術期の出血を増加させる。これらのリスクは、常時、血栓形成や塞栓症の発症リスクと比較検討しなければならない。したがって、VAD 患者においては、抗凝固薬の開始や継続に関して、さまざまに異なったアルゴリズムがある。以下は、一般的に小児および成人で使用されている 4 種類の VAD (Berlin Heart *EXCORE*<sup>®</sup> *Pediatric*, HeartMate II, Levitronix *PediVAS*<sup>®</sup> と *CentriMag*<sup>®</sup>, *HeartWare*) において推奨されている抗凝固療法の概要である (表 24.2)。

表 24.2 VAD における抗凝固療法

Device	Anticoagulation	Anticoagulation Monitoring	Timing of Anticoagulation
Berlin Heart	Perioperative: UFH	UFH: antifactor-Xa level 0.35–0.5 U/mL	0–24 hrs: no anticoagulation
EXCOR Pediatric	Long term: LMWH or warfarin and antiplatelet	LMWH: antifactor-Xa level 0.6–1 U/mL Warfarin: INR 2.5–3 Antiplatelet: TEG <sup>®</sup> monitoring	>24–48 hrs: UFH >48 hrs: transition to LMWH or vitamin K antagonist* and ASA >4 days: dipyridamole <sup>°</sup>
HeartMate II	Perioperative: UFH Long term: warfarin and antiplatelet	UFH: aPTT 55–65 s or 1.5–1.8 times normal Warfarin: INR 1.5–2	0–24 hrs: no anticoagulation >24 hrs: UFH >48 hrs: antiplatelet (ASA) Transition to warfarin
Levitronix	Heparin	aPTT 1.5–2 times normal ACT 180–200 s	>6–12 hrs post-op and for duration of support
Heartware	Perioperative: UFH Long term: warfarin and antiplatelet	UFH: Warfarin: INR 2–2.5 Antiplatelet: TEG <sup>®</sup> monitoring	0–24 hrs: no anticoagulation >24 hrs: UFH >48 hrs: antiplatelet (ASA) No post op bleeding and enteral feeding, change to warfarin

UFH; unfractionated heparin, LMWH; low molecular weight heparin, ASA; acetylsalicylic acid,  
\* Vitamin K antagonist (warfarin) only used in children >1 year old with stable enteral nutrition  
<sup>°</sup> Dipyridamole started if hemostatically stable, platelet count >40,000/ $\mu$ L

### Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pediatric を 使用中の抗凝固療法

North America FDA Berlin Heart EXCOR Pediatric trial では、現在 “The Edmonton Anticoagulation and Platelet Inhibition Guidelines for Pediatric VADs” (「エドモントンの小児 VAD 施行のための抗凝固/抗血小板療法ガイドライン」) が適応されている。ガイドラインでは VAD 装着後 24 時間は抗凝固療法を行わず、装着後 24～48 時間の間に出血の問題が解決し、血小板数が 2 万/ $\mu$ L を超えれば、年齢に適した量の UFH を開始することを推奨している (表 24.3)。術後 48 時間後に止血・血行動態が安定していれば、UFH を LMWH (Enoxaparin<sup>TM</sup>) に変更する (表 24.4)。生後 12 か月以上の患者の場合、血行動態が安定し十分に経腸栄養が可能となれば、ビタミン K 拮抗薬の内服で抗凝固療法を開始する (目標 INR 2.7～3.5)。生後 12 か月未満の患者では、多くの薬物と食事の相互作用のためにワルファリンの効果をモニタ

表 24.3 EXCOR Pediatric 装着 24～48 時間後の  
未分画ヘパリン (UFH) 投与量

	≤12 months	≥12 months
Initial Dose <sup>1</sup>	15 IU/kg/hour	10 IU/kg/hour
After 6 hours <sup>2</sup>	28 IU/kg/hour	20 IU/kg/hour

<sup>1</sup> Criteria for UFH initiation

- Platelet count >20,000/ $\mu$ L
- Normal function on PlateletMapping<sup>TM</sup> studies
- Minimal bleeding (<2 mL/kg/day)

<sup>2</sup> 6 hours after increase to therapeutic dose, obtain a PTT and anti-factor Xa level (desired range 0.35–0.7 U/mL or aPTT 1.5–2.5 times baseline if PTT correlates with anti-factor Xa, secondary target: TEG<sup>®</sup> Rk 8–15 minutes)

リングすることが困難となるため、経口内服薬による抗凝固療法は不安定である。血行動態が安定し、出血がなく、血小板数が 4 万/ $\mu$ L 以上となれば、トロンボエラストグラフ (TEG<sup>®</sup>) や血小板マッピング (Platelet Mapping<sup>TM</sup>) の結果に基づき、装着後 48 時間後にアセチルサリチル酸、装着



**表 24.4** EXCOR Pediatric 装着 48 時間後の低分子ヘパリン (LMWH) 投与量

	≤3 months	≥3 months
LMWH dosing <sup>1,2</sup>	1.5 mg/kg sc	1 mg/kg sc

<sup>1</sup> Criteria for LMWH initiation

- No bleeding
- Patient is hemodynamically stable
- Normal renal function (normal creatinine and urea)

<sup>2</sup> Stop UFH and administer subcutaneous (sc) LMWH with antifactor Xa 4 hours after second dose (therapeutic range 0.6–1 U/mL, secondary target: TEG R<sub>k</sub> 8–15 mins)

4 日後にジピリダモールを開始する (表 24.5)。

ガイドラインを遵守しても血栓塞栓症や出血の重大なリスクは残る。凝固機能を厳格にモニタリングするだけでなく、ポンプとカニューレを注意深く監視することも必須である。AC/AP 療法の開始時、およびそれらの移行期には、ポンプにフィブリンや血餅の形成がないか懐中電灯を使って数時間ごとに確認しなければならない。いったん、患者が安定したのちは、1 日 2 回、ポンプとカニューレの視診を行う。フィブリンや血餅の形成があれば、抗凝固薬の追加投与を行う。血餅の場所や大きさによってはポンプの交換を考慮しなければならない。フィブリンや血餅の形成は弁尖などの血液がうっ滞する場所で起こりやすい。LVAD の場

合、ポンプ内に血餅があれば頻回に神経学的所見を観察しなければならないし、ポンプ交換を早めに行う必要がある。ポンプ交換は、ICU において、鎮静下に、比較的安かつ迅速に、人工呼吸を必要とせずに行うことができる。

### HeartMateII 使用時の抗凝固療法

HeartMateII は定常流型 LVAD で、サイズの小ささや装着の容易さから広く使用されている。さらに、HeartMate II Pivotal BTT trial の初期の臨床成績は 6 か月生存率が 75%、1 年生存率が 68%であった<sup>30</sup>。HeartMate II Pivotal BTT trial の抗凝固療法では、装着後 12~24 時間で UFH を開始し、最初の 24 時間は PTT が 45~50 秒、次の 24 時間は PTT が 50~60 秒、それ以降は PTT が 55~65 秒になるよう UFH を調整した。抗血小板療法として 2~3 日目にアスピリン 81 mg とジピリダモール 75 mg の 1 日 3 回内服を開始した。装着後 3~5 日に胸腔ドレーンを抜去したのちは、UFH を中止し、INR 2~3 を目標にしてワルファリン内服へ移行した。

予想よりも高頻度に出血のイベント、特に消化管出血が発生し、抗凝固療法の見直しが行われた<sup>31</sup>。Boyle らは、INR と血栓塞栓症や出血のリスクとの関係を調べた<sup>32</sup>。退院した 331 人の患者において、血栓塞栓症が起こったのは 3% にすぎなかったのに対し、出血に関連した合併症は 17.5% にみられた。出血の頻度は INR が 2.5 以上で多く、INR

**表 24.5** EXCOR Pediatric 装着後の抗血小板療法

	Acetylsalicylic Acid	Dipyridamole
First Dose timing	>48 hours	>4 days
Dosing	1 mg/kg/day divided into 2 doses <sup>1</sup>	4 mg/kg/day divided into 4 doses <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Criteria for Acetylsalicylic acid initiation

- No bleeding and hemodynamically stable
- Platelet Mapping™ does not show significantly decreased platelet function: net ADP G ≥ 4 and AA inhibition >70%
- Platelet count >40,000/μL
- TEG® MA >56 from a CKH sample

<sup>2</sup> Criteria for Dipyridamole initiation

- Platelet Mapping™ shows platelet inhibition in the presence of net ADP G >4
- TEG® MA ≥72 mm from a CKH sample

が 1.5 以上であれば血栓塞栓症のリスクは低かった。Boyle らは、INR の目標値を 1.5~2.5 に下げれば、血栓塞栓症のリスクも抑えながら出血による重大な合併症を減らすことができると結論づけている。定常流型 VAD が凝固カスケードに与える影響についての研究が進むにつれ、出血のイベントを減らすためには抗凝固療法を変更するだけでは不十分であることがわかってきた。後天性 von Willbrand 症候群の発症が定常流型 VAD を装着した患者で広くみられ、後天性 von Willbrand 症候群の罹患が VAD 装着中および心移植時の合併症の増加の要因となっている<sup>33</sup>。

### Levitronix の抗凝固療法

Levitronix CentriMag<sup>®</sup> および PediVAS<sup>®</sup> システムは、成人から小児の左室や右室もしくは両心室の補助を行う定常流型 VAD である。この装置は、一般的には bridge to decision [訳注：臓器灌流を改善させて臓器機能の回復を目指す] もしくは bridge to bridge [訳注：のちに長期的使用を目的として VAD へ移行するための植え込み手術] の手段として用いられている。さらに、Levitronix は人工肺を備えた ECMO 回路の一部としても機能することができる。抗凝固療法ガイドラインでは、胸腔ドレーンからの排液が 50 mL/hr もしくは 2 mL/kg/hr 未満の状態が 2~3 時間続けば、人工心臓装着後 6~12 時間で UFH を開始することが推奨されている。抗凝固は、ACT を 160~180 秒、aPPT をベースライン値の 1.3~1.6 倍に維持するように調整する。ACT および aPPT は 1 日あたり 5% ずつ増やしていき、装着後 4 日目までに ACT 190~210 秒、aPPT 1.5~1.8 倍になるようにする。抗血小板薬は、患者とポンプの止血状況によって 4 日目以降に開始する。

### HeartWare の抗凝固療法

HeartWare は、今までの LVAD よりも小さく、より長持ちする最も新しい機械的補助循環装置の一つである<sup>34</sup>。ポンプ重量はわずか 140 g で、心膜腔内に植え込むことができる。ポンプは遠心型(羽根車タイプ)の連続流で、腹壁を経て体外に導

き出された動力伝達ラインがポンプと外部電力およびコントロールパネルをつないでいる。HeartMateII と同様に、持続的な抗凝固療法を行うことが推奨されており、それぞれの患者の危険因子に応じて調整される。HeartWare の初期の多施設研究では、術後出血が収まったのちは、UFH が抗凝固療法薬として使用された。UFH は aPPT で 50~60 秒、あるいは ACT で 140~160 秒を目標に調節された<sup>35</sup>。患者が血行力学的に安定し、経腸栄養ができるようになれば、UFH の投与を中止し、INR 2~3 を目標にワルファリンを開始する。抗血小板療法としては、アスピリンもしくはクロピドグレルが用いられた。この抗凝固療法により管理された最初の 50 人では、血栓塞栓症の発生率は低く(虚血性脳卒中が 2 人)、出血性合併症が比較的多かった(4 人が脳出血となり、3 人が死亡)<sup>30</sup>。出血は周術期に最も頻繁に発生し、そのすべては装着後 30 日未満に認められた。

### 結論

通常の管理では治療抵抗性の心肺不全の小児に対し、さまざまな方法の機械的補助循環を用いることができる。これらの装置は、人材的にも経済的にも、大きな資源を必要としている。ECMO は、重篤な心臓病患者、特に複雑心奇形や単心室の患児や蘇生に際し、有用である。しかし、適切な患者選択と適切な導入時期の決定がまだ明確でない。小児の心臓病患者では解剖、生理、カニューレ挿入、回路管理に際して、特別な考慮が必要となる。小児の機械的補助循環は、より小さな VAD の出現により劇的な発展を遂げた。さらに、ECMO 補助では時間とともに合併症が増加し、心臓移植のドナー数はこの 10 年増加していないのに対し、VAD は臓器回復や心移植待機のための長期補助に有利であることがわかってきた。そのため、重症心不全患者において、VAD は需要が増加してきている。VAD 治療に関連した合併症を予防し減らしていくためには、抗凝固療法戦略のさらなる研究と改良が必要である。

文献

1. Jacobs JP. Pediatric Mechanical Circulatory Support. In: Pediatric Cardiac Surgery, 3rd Edition. Chapter 45, Pages 778 - 792. Mavroudis C and Backer CL, editors, Mosby Inc., An affiliate of Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2003
2. Duncan BW. Pediatric Mechanical Circulatory Support. ASAIO 2005; 51: ix-xiv.
3. The July 2011 Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Extracorporeal Life Support (ECLS) Registry Report International Summary. Ann Arbor, Michigan, Extracorporeal Life Support Organization, 2011.
4. Duncan BW. Pediatric Mechanical Circulatory Support in the United States: Past, Present, and Future. ASAIO 2006; 52:525-9.
5. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ et al. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: a multi-institutional study. *Circulation*. 2006 May 16; 113(19):2313-9.
6. Fraser CD, Jr., Carberry KE, Owens WR, et al. Preliminary experience with the MicroMed DeBakey pediatric ventricular assist device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2006; 9:109-114.
7. Kilic A, Nolan TD, Li, T, et al. Early In Vivo Experience With the Pediatric Jarvik 2000 Heart. *ASAIO* 2007; 53:374-378.
8. Morales DL, Zafar F, Rossano JW, et al. Use of ventricular assist devices in children across the United States: analysis of 7.5 million pediatric hospitalizations. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90(4): 1313-8; discussion 8-9.
9. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B et al. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(3):917-24; discussion 924-5.
10. Arabia FA, Tsau PH, Smith RG, et al. Pediatric bridge to heart transplantation: application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25:16-21.
11. Schmid C, Debus V, Gogarten W, et al. Pediatric assist with the Medos and Excor systems in small children. *ASAIO J*. 2006; 52:505-8.
12. Kaczmarek I, Sachweh J, Groetzner J, et al. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS assist device. *ASAIO J*. 2005; 51:498-500.
13. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, et al. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *ASAIO* 2002; 48:455-9.
14. Sharma M, Webber S, Morell V, et al. Ventricular Assist Device Support in Children and Adolescents as a Bridge to Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:926-33.
15. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, et al. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:330-3.
16. Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Weng Y et al. Mechanical cardiac support in the young with the Berlin Heart EXCOR pulsatile ventricular assist device: 15 years' experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 9:99-108, 2006.
17. Stiller B, Weng Y, Hubler M, et al. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:234-239, 2005.
18. Kirklin J. Mechanical Circulatory support as a bridge to Pediatric Cardiac Transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 11:80-85, 2008.
19. EXCOR<sup>®</sup> Pediatric Clinical Update. Clinical Experience with EXCOR<sup>®</sup> Pediatric. Berlin Heart GmbH. January 2011.
20. Stiller B, Lemmer J, Schubert S, et al. Management of pediatric patients after implantation of Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *ASAIO J*. 2006 Sep-Oct; 52(5): 497-500.
21. Almond CS, Thiagarajan RR, Piercey GE, et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation*. 2009; 119(5): 717-27.
22. Almond CS, Singh TP, Gauvreau K, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Bridge to Heart Transplantation Among Children in the United States. Analysis of Data From the Organ Procurement and Transplant Network and Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Circulation*. 2011; 123: 2975-2984.
23. Imamura M, Dossey AM, Prodhan P, et al. Bridge to cardiac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(6): 1894-901; discussion 901.
24. Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, et al. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: the initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(1): 1-8.
25. Ungerleider RM, Shen I, Yeh T, et al. Routine Mechanical Ventricular Assist Following the Norwood Procedure—Improved Neurologic Outcome and Excellent Hospital Survival. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:18-22.
26. VanderPluym CJ, Rebeyka IM, Ross DB, et al. The use of ventricular assist devices in pediatric patients with univentricular hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:588-90.
27. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:115-23.
28. Goldstein DJ, Beauford RB. Left ventricular assist devices and bleeding: adding insult to injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6 Suppl): S42-7.
29. Reilly MP, Wiegers SE, Cucchiara AJ, et al. Frequency, risk factors and clinical outcomes of left ventricular assist device-associated ventricular thrombus. *Am J Cardiol* 2000; 86:1156-9, A10.
30. Miller LW, Pagani FD, Russell SD et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:885-96.
31. Crow S, John R, Boyle A, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist device. *J Thorac Cardio-*

- vasc Surg 2009; 137:208-15.
32. Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, et al. Low Thromboembolism and Pump Thrombosis With The HeartMate II Left Ventricular Assist Device: Analysis of Outpatient Anti-Coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:881-7.
  33. Uriel N, Pak S, Jorde UP, et al. Acquired von Willebrand Syndrome After Continuous-Flow Mechanical Deice Support Contributed to a High Prevalence of Bleeding During Long-Term Support and at the Time of Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1207-13.
  34. Larose JA, Tamez DL, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J* 2010; 56:285-9.
  35. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, et al. Multicenter Evaluation of an Intrapericardial Left Ventricular Assist System. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1375-82.