

博士論文

劇症型心筋炎における体外膜型人工肺の  
臨床的離脱予測因子と長期予後に関する研究

東北大学大学院医学系研究科

先進循環器医学講座 先進循環器内科学分野

松本 学

内容

要約	3
研究背景	5
研究目的	6
研究方法	6
研究結果	11
考察	16
結論	20
文献	22
図	25
表	34

## 要約

背景：

劇症型心筋炎（fulminant myocarditis: FM）は、急速に心原性ショックに至る心筋炎の最重症型であり、救命のために体外膜型人工肺（veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: V-A ECMO）や補助人工心臓（ventricular assist device: VAD）などの補助循環装置による循環動態の安定化が重要である。一方、FMにおけるECMOの離脱予測因子に関する臨床的検討の報告は少ない。本研究では、FMにおける1) ECMO離脱可能群とECMO離脱困難群の比較を行うことにより両群の特徴を明らかにすること、2) ECMOの臨床的離脱予測因子を明らかにすること、3) 長期予後および心機能の推移を明らかにすること、を目的とした。

方法と結果：

1995年1月から2014年12月末までに、国立循環器病研究センターに入院しECMOを使用したFM37例を対象とした。ECMOおよびVADの離脱可能群と離脱困難群の定義は、補助循環導入後に血行動態が改善し、補助流量を減じて自己心での血行動態維持が可能で、離脱後に再導入のない場合を離脱可能群とした。一方、血行動態の改善がみられずに生命維持を補助循環に依存している場合を離脱困難群とした。FM37例中、22例（59%）がECMO離脱可能であり、15例（41%）はECMO離脱困難であった。ECMO離脱困難群15例中、9例は体外式VADに移行し得たが、残る6例ではVADに移行することなく死亡した。VAD移行群9例では、3例でVADが離脱可能（生存退院2例、死亡退院1例）で、6例がVAD離脱困難（心臓移植2例、植え込み型VAD2例、死亡退院2例）であった。ECMO離脱可能群とECMO離脱困難群との比較では、最大クレアチニンキナーゼ（CK）[入院後中央値2（1-4.5）日目]（離脱可能群中央値1803 [interquartile range, IQR: 967-3691] vs. 離脱困難群5717 [2784-14341] IU/L, P=0.01）、および最大クレアチニンキナーゼMBアイソザイム（CK-MB）[入院後中央値2（0-3）日目]（離脱可能群中央値77 [53-131] vs. 離脱困

難群 491.5 [195-641] IU/L,  $P=0.001$ )、心臓超音波検査で測定した左室後壁厚 (left ventricular posterior wall thickness: LVPWT) (離脱可能群中央値 10 [8-11] vs. 離脱困難群 13 [12-14] mm,  $P=0.005$ ) において有意差を認めた。また、高度房室ブロックや心室補充調律、心室頻拍、心室細動などの心室リズム障害の頻度も ECMO 離脱困難群において高率にみられた (ECMO 2 日目; オッズ比 0.02 [95%信頼区間: 0.0014-0.5883], ECMO3 日目; オッズ比 0.004 [95%信頼区間: 0.0001-0.1771])。受信者作動性特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線による解析では、最大 CK-MB が 185IU/L、LVPWT が 11mm における area under the curve (AUC) は各々 0.89、0.85 であり、ECMO の離脱予測因子となりうることが示された。また中央値 48 [8-147]ヶ月のフォローアップ期間における全死亡 (心臓死+非心臓死) および心臓移植をイベントとした場合のカプランマイヤー法による解析では、ECMO 離脱可能群の予後 (イベント回避率) は 83%、ECMO 離脱困難群では 25%であった ( $P=0.0218$ )。更に退院時および退院後に心臓超音波検査で測定した左室内径短縮率 (fractional shortening:%FS) を計測したところ、ECMO 離脱可能群では退院後中央値 27 [14-139]ヶ月のフォローアップ期間において 28 [21-31]%から 31 [24-33]% ( $P=0.271$ )、ECMO 離脱困難群においては退院後中央値 15 [4.9-40]ヶ月のフォローアップ期間において 18 [6-33]%から 20 [7-33]% ( $P=0.781$ ) に変化した。

結論：

ECMO 離脱困難群では、ECMO 離脱可能群と比較して高度な心筋傷害を認めた。CK-MB の上昇や LVPWT、遷延する心室リズム障害が ECMO の離脱予測因子として有用である。ECMO 離脱可能群における全死亡 (心臓死+非心臓死) および心臓移植の回避率は ECMO 離脱困難群と比較して良好であった。

## 研究背景

劇症型心筋炎 (fulminant myocarditis: FM) は、急速に心原性ショックに至る心筋炎の最重症型であり<sup>1,2)</sup>、救命には強心薬や昇圧薬に加えて機械的補助循環装置による循環動態の安定化が重要である。FM に使用される機械的補助循環装置としては、外科的に装着される補助人工心臓 (ventricle assist device: VAD) と比べて迅速性・簡便性・低侵襲性の点で優れる体外膜型人工肺 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) が第一選択である<sup>3,6)</sup>。また、ECMO は経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) や体外式生命補助 (extracorporeal life support: ECLS) とも称され、循環補助のみならず血液の酸素化を可能にする点も特徴的である。FM に関する先行研究として、Asaumi らは 1993 年から 2001 年までの期間において ECMO を必要とした FM14 例と非 FM13 例を検討し、FM の予後は良好であることを報告している<sup>4)</sup>。同様に、Hsu らは ECMO による補助を行った FM 症例において、トロポニン I の 48 時間以内の早期低下が生存ための良好な指標になりえることを示し<sup>5)</sup>、Nishii らは入院時の血中インターロイキン (interleukin: IL) -10 値が大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP) や ECMO の補助循環を必要とする予測指標になり得るとの報告している<sup>7)</sup>。心臓の収縮不全が改善し、自己心による血行動態の維持が可能となった場合には、ECMO の補助流量を低下させてベッドサイドでも比較的容易に離脱が可能となる。これまでに、FM において ECMO 装着から 5 日経過しても心筋障害の改善がみられない場合には、VAD への移行を考慮するという報告がある<sup>6,8)</sup>。しかしながら、FM ではその急激な血行動態、および全身状態の悪化から VAD 移行の判断に要する時間が極めて限定されている。そのため、どのような症例が ECMO を離脱可能であるのか、またはどのような症例が ECMO 離脱困難で VAD による補助循環を必要とするのか、をより早期に、かつより確実に判断する ECMO 離脱指標についての臨床的検討が求められている。

## 研究目的

今回私は、FMにおける1) ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の比較を行うことにより両群の特徴を明らかにすること、2) ECMO の臨床的離脱予測因子を明らかにすること、3) 長期予後および心機能の推移を明らかにすること、を目的に本研究を行った。

## 研究方法

### 1. 研究デザイン

診療録による後ろ向きコホート研究で、1995年1月から2014年12月末までに国立循環器病研究センターに入院し、ECMOを使用したFM患者37例を対象とした。なお本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て実施した。

### 2. 心筋炎の診断と劇症型心筋炎 (FM) の臨床的分類

本研究における心筋炎の診断は、以下の i から iv の所見をすべて満たすものと定義した<sup>4,9)</sup>。

i) 4週間以内の先行するウイルス感染症状を認めること。ii) 38度以上の発熱と、血液生化学検査にて炎症反応：C反応性タンパク質 (C-reactive protein: CRP) や白血球の上昇を認めること。iii) 心筋逸脱酵素の上昇(クレアチンキナーゼ MB アイソザイム: CK-MB) があり、心電図・心臓超音波検査にて心筋傷害所見を認めるもの。iv) 心筋虚血によらない低心機能・不安定な血行動態を呈し、冠動脈造影検査にて有意狭窄病変を認めないこと。

また、心筋炎における劇症型の定義は、心原性ショックを呈し高用量の強心薬・昇圧薬を用いても、あるいは頻回・持続性の心室性不整脈のために血行動態の維持が困難であり、ECMOもしくはVADによる機械的補助循環装置を要するものとした<sup>1,5,6)</sup>。従って本研究では、ECMOやVADなどの機械的補助循環(流量補助)を使用せずに、強心薬や昇圧薬、もしくは大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP) による圧補助のみで加療した症例を劇症型の定義から除外した。また、FM発症4週未満を急性期、

4週以降を慢性期と定義した。最大CK・最大CK-MBは入院期間中における最大値を測定した。

ECMO、VADにおける離脱可能群の定義は、補助循環導入後に心機能が改善傾向を示し、補助流量を減じて血行動態の維持が可能で、補助循環離脱後7日以内に血行動態破綻による補助循環の再導入がないものとした。一方、離脱困難群の定義は、心機能の改善がみられず血行動態を補助循環に依存し、補助循環がなければ生命維持が困難な状態とした。

### 3. 機械的補助循環装置：ECMO および VAD

#### (1) ECMO システム

ECMOは、動脈と静脈をバイパス経路とする体外循環装置で、遠心ポンプと膜型人工肺を使用した閉鎖回路型が用いられる。バイパスに使用する血管アクセスは、手技の迅速性・簡易性から主に大腿動脈および大腿静脈が使用される<sup>4)</sup>。血液は、静脈側に留置されたカニューレより体外へ脱血され、人工肺を経由して酸素化された後に動脈側のカニューレを通じて全身へ送血される。本研究では、FMにおけるECMO導入の適応基準は、心原性ショックのため、高用量の強心薬・昇圧薬を使用しても自己心拍による動脈圧が維持できず、収縮期血圧80mmHg未満、尿量0.5ml/kg/時未満の状態が4時間以上持続する場合<sup>3)</sup>とし、他に継続的な心肺蘇生行為が必要な場合もECMO導入の適応とした。ECMOシステムは、経年的にベッドサイドでも迅速に装着できるようより小型化・簡易化され、抗血栓性も高められてきた(図1,2)。

ECMO使用時の抗凝固療法としては、未分画ヘパリンを使用し、活性化全血凝固時間(activated clotting time: ACT)は180秒から200秒を維持するように調整した。また、ECMO使用期間中、左室収縮期における大動脈弁開放時間を、心電図のRR間隔の平方根で除した値・補正大動脈弁開放時間(left ventricle ejection time corrected for the RR interval:

LVETc) を計測した<sup>4)</sup>。LVETcが200ミリ秒 (msec) まで改善したことが確認され、その後 ECMOの補助流量を漸減し1.5L/分まで減少させた際に血行動態の悪化がないことを、ECMO 離脱の要件とした。離脱後7日以内に再導入のない場合をECMO離脱成功と定義した。ECMO 駆動中のカニューレ穿刺部からの出血、血液の人工物との接触などによる血小板減少に対しては、細胞外液の補充や、赤血球・血小板輸血および凝固因子補充にて対応した。また、ECMO の離脱率を評価するため、研究期間のうち1995年から2004年を前期とし、2005年から2014 年までを後期として比較検討を行った。

## (2) VAD システム

VAD は、全身麻酔下で外科的手術により装着されるものであり、左室心尖部より脱血管 を、上行大動脈に送血管を留置して人工心臓ポンプにより体循環を維持する。本研究では 心原性ショックに対する左室補助を目的とし、3種類の左室補助装置 (left ventricle assist device: LVAD) が使用された。体外式 VAD として Nipro-TOYOBO LVAD (Nipro, Osaka, Japan)<sup>10,11)</sup>が、植え込み型の LVAD として DuraHeart (Terumo Heart, Ann Arbor, MI, USA)<sup>10)</sup>や HeartMate II (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA)<sup>6,10)</sup>が使用された (図 3)。体外式 の Nipro-TOYOBO LVAD は FM に対する VAD の第一選択として装着され、その後心臓移 植の適応があり、VAD による循環補助が長期化する場合や、ECMO が必要であるにも関 わらずその維持が困難であると予測された場合には植え込み型の VAD へ切り替えが行わ れた<sup>11,12)</sup>。

## 4. 経胸壁心臓超音波検査および心電図による評価法

経胸壁心臓超音波検査は、二名以上の循環器専門医により施行された。測定項目は、2D 法および断層法を用いて、左室拡張期径 (left ventricle diastolic dimension: LVDd)、左室収 縮期径 (left ventricle systolic dimension: LVDs)、左室中隔壁厚 (left ventricle interventricular



septum thickness: LVIVST)、左室後壁厚 (left ventricular posterior wall thickness: LVPWT) および左室内径短縮率 (% fractional shortening:%FS) を、5 心拍を平均して計測した。測定時期は入院時、ECMO 開始前後、ECMO 離脱時、退院後で行った。

心電図は、新規の心筋傷害性変化やリズム障害の有無を確認するために入院時、ECMO1 日目、2 日目、3 日目に計測し、高度房室ブロック、心室性期外収縮 (高頻度の単相性期外収縮、もしくは多源性期外収縮)、心室頻拍および心室細動の発生を評価した<sup>13)</sup>。本研究では、ECMO1 日目から3 日目まで継続して上記リズム障害のいずれかを認める場合を遷延するリズム障害と定義した。

#### 5. 心筋生検による評価方法

心筋生検は、組織学的な炎症の存在の確定と、免疫抑制薬の適応となる巨細胞性心筋炎や好酸球性心筋炎を診断する目的で施行した。生検は、患者および患者家族へ口頭および書面による説明を行い、同意が得られた場合に行った。検体は、経カテーテル的に採取された右室心内膜心筋組織、もしくは ECMO から VAD へ移行する際に切除された左室心尖部組織を使用した。心筋検体はホルマリン固定後にパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色および Masson 三重染色を行った後、病理医により Dallas Criteria に基づいて心筋炎の評価を行った<sup>14)</sup>。

#### 6. エンドポイントの設定

入院中および退院後の中央値 48[8-147]ヶ月の観察期間において、総死亡 (心臓死と非心臓死) および心臓移植の実施をエンドポイントと設定した。

#### 7. 退院後のフォローアップと予後評価

退院後の追跡評価は診療記録により行った。FM の慢性期心機能を、心臓超音波検査によ

る%FSにて評価した。退院後に当院通院歴のない患者においては、転院や通院先の医療機関および患者家族への聞き取りにより行った。

## 8. 統計解析方法

正規分布する変数はt検定を行い、カテゴリカルデータはカイ二乗検定、非正規分布変数はMann-WhitneyのU検定を行い、中央値(median)および四分位値(interquartile range: IQR)で表記した。本研究では一人の患者が複数回の測定を行っていることから、繰り返し測定に適した混合効果モデルとよばれる手法を用い、変化のトレンドの有無をp for trendとして評価し、線形効果を用いた自己相関を調整した変化量についてのグラフを95%CIとともに表示した。また、単変量で有意な変数についてvariance inflation factorの基準を検討の上で多変量解析を行い、標準的な変数選択手法としてStepwise法(backward elimination)を施行した。このbackward eliminationは変数減少法であり、まず全変数を取り込み、以後は取り込まれた変数のうち単独で判別に寄与している割合が最小のものを除く手法である。独立変数の予測能およびカットオフ値の設定は、受信者動作特性(receiver operating characteristic: ROC)曲線を使用した。長期予後評価は Kaplan-Meier法にて解析し、ログランク検定を用いた。統計解析にはSTATA、バージョン13 (College Station, TX, USA)を用い、P値は $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

## 結果

### ECMO を使用した FM 症例の臨床経過

1995 年から 2014 年の期間において、ECMO を使用した FM37 例中 22 例 (59%) が ECMO 離脱可能であり、補助期間の中央値は 6.5 [5-10] 日であった (図 4)。ECMO 離脱率は、前期 1995 年から 2004 年における 16 例では 62.5%、後期 2005 年から 2014 年における 21 例では 57.1% と同等 (前期 vs. 後期,  $P=0.742$ ) であった。ECMO 離脱可能群 22 例中、1 例は ECMO 離脱後 35 日目に敗血症により死亡し、もう 1 例は ECMO 離脱後 13 日目に肺塞栓症により死亡した。一方、ECMO 離脱困難群は 15 例 (41%) であり、うち 9 例が VAD へ移行し、全例に当初体外式 VAD (Nipro-TOYOBO) が装着された。なお ECMO 開始 3 日間で、ECMO 離脱可能は 1 例、VAD 移行は 1 例、死亡が 2 例であった。

### ECMO 離脱可能群、ECMO 離脱困難群の比較

ECMO 離脱可能群と、ECMO 離脱困難群の患者背景および臨床指標の比較を表 1・表 2 に示す。両群において、年齢や性別、臨床症状、基礎疾患の有無には有意差は認められなかった。発症から ECMO 開始までの時間や ECMO 使用期間も同程度であった。入院時の完全房室ブロックの頻度や %FS は、両群において同程度であったものの、心臓超音波検査における左室後壁厚 (LVPWT) は ECMO 離脱困難群でより高値 [10 (8-10) vs. 13 (12-14) mm,  $P=0.005$ ] であり、最大クレアチニンキナーゼ (CK) [入院後中央値 2 (1-4.5) 日目] (離脱可能群中央値 1803 [interquartile range, IQR: 967-3691] vs. 離脱困難群 5717 [2784-14341] IU/L,  $P=0.01$ )、および最大クレアチニンキナーゼ MB アイソザイム (CK-MB) [入院後中央値 2 (0-3) 日目] (離脱可能群中央値 77 [53-131] vs. 離脱困難群 491.5 [195-641] IU/L,  $P=0.001$ ) も有意に上昇していた。

抗炎症治療としてのグルココルチコイド投与は 15 例 (ECMO 離脱可能群 6 例 (27%), ECMO 離脱困難群 9 例 (60%),  $P=0.05$ )、免疫グロブリン (IVIg) 投与は 12 例 (ECMO

離脱可能群 4 例 (18%) ,ECMO 離脱困難群 8 例 (53%) , $P=0.03$ ) に行われていた。

ヘモグロビン、血小板、C 反応蛋白 (CRP) の推移を、入院時および ECMO1 日目から 3 日目について検討した。ヘモグロビンや血小板の経時的な変化の傾向 ( $p$  for trend) は ECMO 離脱可能群・困難群とも有意に減少傾向を示したが (ヘモグロビン: ECMO 離脱可能群  $\beta=-0.739$ ,  $P<0.001$  ECMO 離脱困難群  $\beta=-0.929$ ,  $P<0.001$ , 血小板: ECMO 離脱可能群  $\beta=-2.224$ ,  $P<0.001$  ECMO 離脱困難群  $\beta=-2.4776$ ,  $P<0.001$ )、CRP の経時的な変化の傾向 ( $p$  for trend) は ECMO 離脱可能群ではみられなかった ( $\beta=0.7575$ ,  $P=0.087$ )。一方で CRP は ECMO 離脱困難群では上昇傾向を示した ( $\beta=1.6477$ ,  $P<0.0008$ ) (図 5A-C)。貧血の進行に対する赤血球輸血は全例に行われていた。また、LVETc は、ECMO 開始 1 日目の時点で有意差を認め (ECMO 離脱可能群 130.5 msec, ECMO 離脱困難群 18.06 msec,  $P<0.001$ )、その経時的推移は、ECMO 離脱可能群では上昇傾向を示したのに対し ( $\beta=21.49$ ,  $P<0.001$ )、ECMO 離脱困難群では LVETc の改善はみられなかった ( $\beta=0.3435$ ,  $P=0.921$ ) (図 5-D)。

ECMO 離脱可能群 22 例では、17 例 (77%) に心筋生検が施行され、入院後から心筋生検までの期間は中央値 10 [0-37] 日であった。一方、ECMO 離脱困難群 15 例では 12 例 (80%) に心筋生検が施行されており、心筋生検までの期間は中央値 0 [0-2] 日であった。特に急性期 (1 週間以内) における心筋生検は 11 例 (73%) に施行されていた。

### ECMO 離脱のための臨床的予測因子に関する検討

ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群における、入院時および ECMO1 日目、2 日目、3 日目の経時的な CK-MB の推移を図 6-A に示す。ECMO 離脱困難群では、入院時から ECMO 開始後も持続的に CK-MB の有意な上昇を認めた ( $\beta=111.58$ ,  $P=0.001$ )。ECMO 離脱可能群では有意ではないものの、緩徐な CK-MB の減少傾向がみられた ( $\beta=-5.70$ ,  $P=0.059$ )。ECMO 離脱困難群の CK-MB は、ECMO 離脱可能群と比較していずれの測定時期においても高値であった。

ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群における、入院時および ECMO1 日目、2 日目、3 日目の LVPWT の推移を図 6-B に示す。各群においては、LVPWT の変化には有意差はみられなかった (ECMO 離脱可能群  $\beta=0.269$ ,  $P=0.274$ , ECMO 離脱困難群  $\beta=0.148$ ,  $P=0.549$ )。両群における ECMO 前後での壁肥厚の差を検討したところ、入院時、ECMO1 日目、および 3 日目の時点において有意差を認めた (入院時  $P=0.009$ , ECMO1 日目  $P=0.045$ , ECMO3 日目  $P=0.042$ )。また、ECMO 離脱困難群における LVPWT は、入院時から ECMO3 日目において常に 12.5mm 以上であった。図 6-C に、入院時および ECMO1 日目、2 日目、3 日目のリズム障害の出現頻度を示す。リズム障害の出現頻度は、ECMO 離脱可能群では ECMO2 日目以降に減少傾向を示したが、ECMO 離脱困難群では ECMO 開始後も持続的に増加し、両群間では ECMO2 日目、3 日目に有意差を認めた (入院時オッズ比 0.393, 95% 信頼区間 0.0289-5.3355; ECMO1 日目オッズ比 0.779, 95% 信頼区間 0.054-11.24; ECMO2 日目オッズ比 0.0288, 95% 信頼区間 0.0014-0.5883; ECMO3 日目オッズ比 0.005, 95% 信頼区間 0.0001-0.1771)。

また、ROC 曲線を用いて ECMO 離脱予測指標を検討したところ、最大 CK-MB では 186IU/L をカットオフとした場合に感度 86%・特異度 71% (area under the curve, AUC: 0.89) で、LVPWT では 11mm をカットオフとした場合において感度 89%・特異度 80% (AUC: 0.85) であり、離脱指標となりうることが示された (図 7-A, 7-B)。なお、単変量解析で有意差を認めた項目において、共線性を評価し多変量解析を行った。各項目において共線性はないものの、多変量解析では変数に有意差は認めなかった。

### ECMO 離脱困難群における、VAD 移行可能群と VAD 移行困難群の比較

ECMO 離脱困難群 15 例中、9 例は VAD 移行が可能であったが、6 例は VAD 移行が困難で、ECMO 補助期間中央値 6 [2-11] 日後に死亡した (図 4)。VAD 移行可能群 9 例において、VAD 離脱可能群は 3 例であり、このうち 2 例はそれぞれ VAD 移行後 61 日、137 日で離脱

し生存退院した。残る1例は巨細胞心筋炎例であり、VAD 駆動中に脳出血を認め VAD 維持が困難となり、VAD 離脱後 64 日目に心不全により死亡した。一方、VAD の離脱が困難であった6例では、2例が両心室不全・全身出血のため死亡し、2例が植え込み型 VAD へ移行 (DuraHeart: 1例、HeartMate II: 1例) し、残る2例には心臓移植が行われた (図4・表3)。

ECMO 離脱困難群における、VAD 移行可能群9例と VAD 移行困難群6例を比較した (表4)。VAD 移行困難群では、VAD 移行可能群と比較して年齢が高く、入院時の心肺停止の頻度が高い傾向がみられた。心筋生検は、VAD 移行可能群9例では全例に施行され、6例がリンパ球性心筋炎、2例が巨細胞性心筋炎、1例が境界型心筋炎の診断であった。また、VAD 移行困難群6例でも3例 (50%) に生検が施行されており、1例がリンパ球性心筋炎、2例が巨細胞性心筋炎であった。

### FM における長期予後および心臓超音波検査による心機能の推移

Kaplan-Meier法における、FM の長期予後 (イベント回避率) を図8に示す。ECMO 離脱可能群22例では、1例が退院後33ヶ月後に死亡 (非心臓死) し、残る21例は中央値5.7 [1.2-12.2]年のフォローアップ期間において生存していた。一方、ECMO 離脱困難で VAD へ移行した群9例では、2例が VAD 離脱可能であり、2例が心臓移植を受け、2例が植え込み型 VAD に移行した。中央値48 [8-147]ヶ月のフォローアップ期間において、ECMO 離脱可能群では ECMO 離脱困難群と比較して良好な長期予後 (イベント回避率) が認められた (83% vs. 25%,  $P=0.0218$ )。また、退院後慢性期において、ECMO 離脱可能群では15例が、ECMO 離脱困難群では4例が心臓超音波検査による経時的なフォローアップを行うことが可能であった (図9)。ECMO 離脱可能群では、入院期間中央値80 [46-121]日間において、%FS は9%から28%へ改善 ( $P<0.001$ ) し、退院後はフォローアップ期間中央値27 [14-139]ヶ月において%FS は31% ( $P=0.271$ ) であった。一方、ECMO 離脱困難群では、

入院期間中央値 243 [177-494] 日間において 4% から 18% まで改善がみられた (P=0.006)。退院後のフォローアップ期間中央値 15 [4.9-40] ヶ月において %FS は 20% (P=0.781) であった。植え込み型 VAD 群 (2 例) では退院後も %FS に明らかな改善はみられず低値 (中央値 9 [5-13]%) のままであった。

## 考察

本研究において、(1) 高度な心筋傷害 (CK-MB 高値) や左室壁肥厚の持続、遷延するリズム障害の存在が ECMO 離脱を予測する重要な臨床指標であること、(2) 中央値 48 ヶ月のフォローアップ期間中、ECMO 離脱可能群の長期予後 (イベント回避率) は 83% と良好であること、(3) ECMO 離脱が困難で VAD に移行した症例の臨床的アウトカムは ECMO 離脱可能群と比較して不良であること、が明らかとなった。

### (1) FM における機械的補助循環

FM による心原性ショックに対しては、主に ECMO と VAD の 2 つの循環補助装置が使用される。FM では両心室不全や酸素化不良を生じるため、ECMO による流量補助は循環動態の安定化や全身の酸素化改善のための第一選択となる。また、心臓移植のブリッジとして VAD 移行を考慮する場合にも有用である<sup>3,4,15)</sup>。ECMO を使用した FM に関する 6 つの研究結果を調査したメタアナリシスでは、FM の生存退院率は 60% から 88% と報告されている<sup>16)</sup>。この中で、Asaumi らの研究では平均年齢が  $38.4 \pm 15.8$  歳<sup>4)</sup>、Hsu らの研究では平均年齢が  $29.7 \pm 18.7$  歳であった<sup>5)</sup>。本研究では、生存退院率は 65% と相対的に低い結果であったが、これは対象患者における年齢が高い (年齢中央値 44 [24-64] 歳) ことに一部起因するものと考えられた。Pages らは心原性ショックを有した FM 症例において、両心室補助装置が有効であるとの報告をしている<sup>17)</sup>。一方、Acker らは、VAD により補助循環を行った FM 症例では、ECMO に比べて生存退院率が低いとする研究結果を報告している<sup>18)</sup>。これは、VAD では長期間にわたりより高い流量補助が確保でき、腎機能や肝機能の回復が期待される反面、全身状態が不良な中での VAD 移行時の手術侵襲の大きさがこれらの利点を相殺しているためであろうと考えられる。これらのことから、ECMO から VAD へ移行は、ECMO による補助でも血行動態の改善が十分ではない症例や、ECMO の補助が長期化する場合に考慮されるべきと考えられる<sup>15)</sup>。



ECMO 開始後には、ECMO 離脱可能群・離脱困難群ともにヘモグロビンや血小板の減少が認められた。脱血や穿刺部からの出血などの循環血液量の減少や、血小板の消費によるものと考えられた (図 5-A, 5-B)。入院時の CRP は、ECMO 離脱困難群では ECMO 離脱可能群よりも低値であったが、その後急激で有意な上昇 ( $\beta=1.6677, P<0.008$ ) に転じており、炎症の増悪が ECMO 離脱困難に関与した可能性が示唆された (図 5-C)。また、補助循環以外の治療として、巨細胞性心筋炎ではグルココルチコイドや免疫グロブリンなどの免疫抑制薬が適応とされる<sup>1)</sup>。本研究では心筋生検により判明した巨細胞性心筋炎の患者数よりも多くの症例でグルココルチコイドや免疫グロブリンの投与が行われていた。グルココルチコイドの投与は、ECMO 離脱可能群では 6 例 (27%)、ECMO 離脱困難群では 9 例 (60%) であり、CRP の推移に影響を与えていた可能性も考えられた。また、全例に心筋生検が施行されておらず、免疫抑制薬が適応となる心筋炎の病理学的検討は困難であるが、補助循環以外に有効な手段のないリンパ球性心筋炎の場合でも投与され、感染リスクをむしろ増大させた可能性が懸念された。適応外の投与を避けるためには、心筋生検による的確な病理組織診断が重要と考えられた。

## (2) ECMO 離脱のための臨床的指標

FM では、迅速に ECMO を開始することにより血行動態の悪化を防ぐことが可能である<sup>1, 3-5)</sup>。一方、FM において ECMO が離脱可能か、もしくは ECMO の離脱が困難で VAD へ移行が必要かといった判断を行うための臨床的指標の検討はこれまで十分に行われてこなかった。図 6 で示したように、CK-MB の上昇と LVPWT、リズム障害の頻度は ECMO 離脱困難群でより高度であった。また ECMO 離脱困難群では、LVPWT は ECMO 開始前後でも 12.5mm と持続的な肥厚がみられた。これは、心筋の炎症が高度かつ持続し、心筋間質の浮腫も持続していたためと考えられる。ECMO 使用時では、逆行性送血のため心室への後負荷が生じることから、圧補助として IABP が併用されることが多い。ECMO 離脱困

難群においても、IABP は高率（87%）で使用されていたが、心室壁に対して依然として過負荷状態であった可能性も考えられる。本研究での ROC 曲線の解析により、LVPWT が 11mm より大きい場合、CK-MB が 183IU/L より高値を示した場合には ECMO による循環維持が困難であることが示された（図 7-A, 7-B）。CK-MB は骨格筋疾患でも上昇する場合があります、より特異性の高い心筋傷害のマーカーとしてはトロポニン（I および T）があげられる。Hsu らは、血中トロポニンの低下の程度が心筋傷害からの回復を予測する指標になることを報告している<sup>5)</sup>。また Freixa は、FM における入院時トロポニン I が低いほど入院転帰および中期的な予後が悪いとの報告をしている<sup>19)</sup>。本研究ではトロポニンを測定していたのは 12 例（32%）と少数であり、特に 1995 年から 2004 年の 10 年間では測定数が少なく、Hsu らや Freixa らの研究と本研究との比較は困難である。心筋傷害に関する特異度の高いトロポニンと心臓超音波検査所見との組み合わせにより、今後 ECMO の新たな臨床的離脱指標となる可能性がある。

また、VAD 移行可能群と VAD 移行困難群を比較したところ、VAD 移行困難群では、ECMO 開始前の心肺停止の頻度が高かった（83%）（表 4）。一度心肺停止という重篤な状態に陥った場合には、全身状態の悪化から VAD へ移行することは困難になると考えられる<sup>20)</sup>。従って全身状態が保たれた状態で VAD に移行することができれば、心筋炎の回復までのブリッジや、植え込み型 VAD の移行、および心臓移植による治療も選択になる。心臓移植は、65 歳以下で重症心不全症状を認める場合に選択肢になる<sup>21)</sup>が、本邦では脳死患者からの心臓移植数は今なお限定的であり、VAD による移植待機を余儀なくされている。心臓移植の待機患者は増加し続け、9 割は VAD による移植待機状態で、その待機期間も長期化（平均 2.4 年: 2013 年）している<sup>10)</sup>。このように、VAD は心臓移植を前提とした治療法であることから、その適応は客観的な指標により検討される必要がある。しかしながら、FM の場合には急激に心原性ショックとなり臓器障害が進行性であることから、VAD 移行の適否を検討し判断する時間は、ECMO 開始後の数日に限定される。本研

究により、FM において ECMO 開始早期の段階で VAD 移行の必要性を予測する臨床的指標を示すことができたことは有用と考えられる。

### (3) FM における長期予後および心臓超音波検査による心機能の評価

先行研究では、心臓超音波検査による心機能評価は退院後 6~12 ヶ月までの報告はされているものの<sup>3,4,12,22)</sup>、長期予後に関するものはなかった。本研究では、ECMO 離脱後の中央値 48 ヶ月のフォローアップ期間におけるイベント回避率が 83%と良好であることが示された (図 8)。ECMO 離脱可能群においては、ECMO 開始時の急性期における%FS は 9%と低値であったが、退院後中央値 27 ヶ月のフォローアップ期間においては 28%まで改善がみられた (図 9-A)。これらの結果から、FM においては、ECMO から離脱が可能で生存退院可能な患者群での長期予後は良好であると考えられる。また、近年の補助循環装置の発達により、ECMO からは離脱困難であっても、VAD へ移行することにより救命できる症例が増えてきている。VAD 移行患者を含む ECMO 離脱困難群における 48 ヶ月のフォローアップ期間でのイベント回避率は 25%と低く (図 8)、VAD 移行後も心機能の改善がみられない例が存在することが明らかになった (図 9-B)。このような症例では、免疫反応により生じたサイトカインが心不全の慢性化に影響を与えている可能性が考えられる<sup>1,23)</sup>。Nishii らの研究でも、FM において入院時の血清 IL-10 値が予後予測因子になりうることを報告している<sup>7)</sup>。ECMO から VAD に適切なタイミングで移行することにより心室への負荷を減じ、サイトカインの放出を減少させ、心筋の収縮の回復が期待できる<sup>1)</sup>。ECMO 離脱可能群において、退院後の中央値 27 ヶ月のフォローアップ期間においても%FS の低い例では、慢性心筋炎や拡張型心筋症へ移行した状態である可能性がある (図 9-A)。このような症例では炎症細胞の存在や、心筋細胞のリモデリングや線維化の評価に心筋生検が有用と考えられる<sup>24)</sup>。

## 本研究における limitation

本研究にはいくつかの limitation が存在する。まず、単施設の後向きコホート研究であり、かつ研究対象の症例数が少ないことがあげられる。また、心筋細胞傷害のマーカーであるトロポニンや、心臓由来脂肪酸結合蛋白 (Heart-type Fatty Acid-Binding Protein: H-FABP) は十分に測定されておらず、今後更なる検討が必要であると考えられる。また、心筋生検は本研究では全例に施行されておらず、病理学組織学的な心筋炎の診断はされていない。さらに、心筋炎は本来個別の原因に応じた治療が行われる必要があるが、FM においては機械的補助装置を用いた循環維持が治療の主体であり、病因に応じた治療はまだ確立されていない。心筋炎の免疫反応機序をターゲットとした今後の治療法の開発が重要であると考えられる<sup>25,26</sup>。本研究期間 (20 年間) において、前期 1995 年から 2004 年と後期 2005 年から 2014 年での比較では ECMO 離脱率は同等であった。しかしながら、図 1 に示すように ECMO システムは経年的に、より小型化・簡易化され、抗血栓性も高められている。これらデバイスやそれに伴う管理方法の進歩が結果に影響を及ぼした可能性についても今後更なる検討が必要である。

## 結論

FM において、ECMO 離脱困難群では、ECMO 離脱可能群と比較して高度な心筋傷害を認めた。CK-MB と LVPWT および遷延するリズム障害は ECMO の離脱を予測する為に有用な臨床的指標になりうることを示された。ECMO 離脱可能群での全死亡 (心臓死+非心臓死) および心臓移植の回避率は ECMO 離脱困難群と比較して良好であることが明らかとなった。

## 謝辞

本論文作成にあたり、下記の先生方にご指導を賜りましたことに、深く感謝申し上げます。

東北大学大学院循環器内科学講座

下川宏明先生

国立循環器病研究センター

心臓血管内科：安田聡先生、浅海泰栄先生、永井利幸先生、金谷智明先生、  
川上将司先生、本田怜史先生、草野研吾先生、安斉俊久先生、  
野口輝夫先生

移植医療部：中谷武嗣先生、中島誠子先生、瀬口理先生、築瀬正伸先生

予防検診部：宮本恵宏先生

循環器統合情報センター 統計解析室：西村邦宏先生、中村文明先生

心臓血管外科：藤田知之先生、小林順二郎先生

臨床病理科：植田初江先生

本研究の一部は厚生労働省科学研究補助金（H26 一般 001 SY）により行われた。

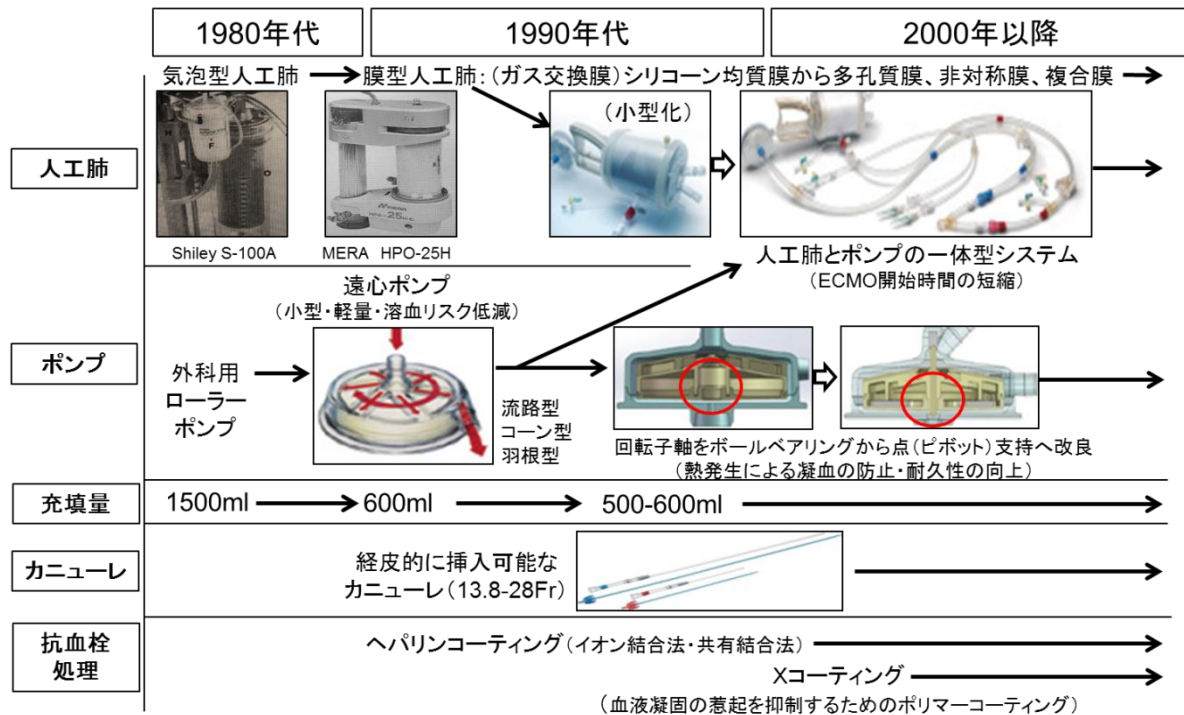
文献

1. Gupta S, Markham DW, Drazner MH, et al: Fulminant myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:693-706
2. McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al: Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2003; 342:690-695
3. Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al: Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first?. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:81-87
4. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al: Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005;26:2185-92
5. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al: Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2011;40:682-688
6. Atluri P, Ullery BW, MacArthur JW, et al: Rapid onset of fulminant myocarditis portends a favourable prognosis and the ability to bridge mechanical circulatory support to recovery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2013;43:379-382
7. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al: Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1292-1297
8. Sezai A, Hata M, Niino T, et al: Mechanical circulatory support for fulminant myocarditis. *Surg Today* 2008;38:773-777
9. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al: Clinicopathologic description of

- myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1617-1626
10. Nakatani T, Fukushima N, Ono M, et al: The registry report of heart transplantation in Japan (1999–2013). *Circ J* 2014;78:2604-2609
  11. Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, et al: Initial experience of conversion of Toyobo paracorporeal left ventricular assist device to DuraHeart left ventricular assist device. *Circ J* 2012;76:372-376
  12. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, et al: Fifteen-year experience with Toyobo paracorporeal left ventricular assist system. *J Artifi Organs* 2009;12:27-34
  13. Miyake CY, Teele SA, Chen L, et al: In-hospital arrhythmia development and outcomes in pediatric patients with acute myocarditis. *Am J of Cardiol* 2014;113:535- 540
  14. Aretz HT: Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-624
  15. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al: 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2140-2141
  16. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al: Clinical outcomes in fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a weighted meta-analysis of 170 patients. *J Card Fail* 2014;20:400-406
  17. Pages ON, Aubert S, Combes A, et al: Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation-extracorporeal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:194-197
  18. Acker MA: Mechanical circulatory support for patients with acute-fulminant myocarditis.

- Ann Thorac Surg 2001;71:S73-76
19. Freixa X, Sionis A, Castel A, et al: Low troponin-I levels on admission are associated with worse prognosis in patients with fulminant myocarditis. *Transplant proc* 2009;41:2234-2236
  20. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al: Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;36:2246-2256
  21. Mancini D, Lietz K: Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010;122:173-183
  22. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al: Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227-232
  23. Esfandiarei M, McManus BM: Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:127-155
  24. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al: Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013;128:2384-2394
  25. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al: Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-257
  26. Cavalli G, Pappalardo F, Mangieri A, et al: Treating life-threatening myocarditis by blocking interleukin-1. *Crit Care Med* 2016;44:e751-754





図・写真の出典)

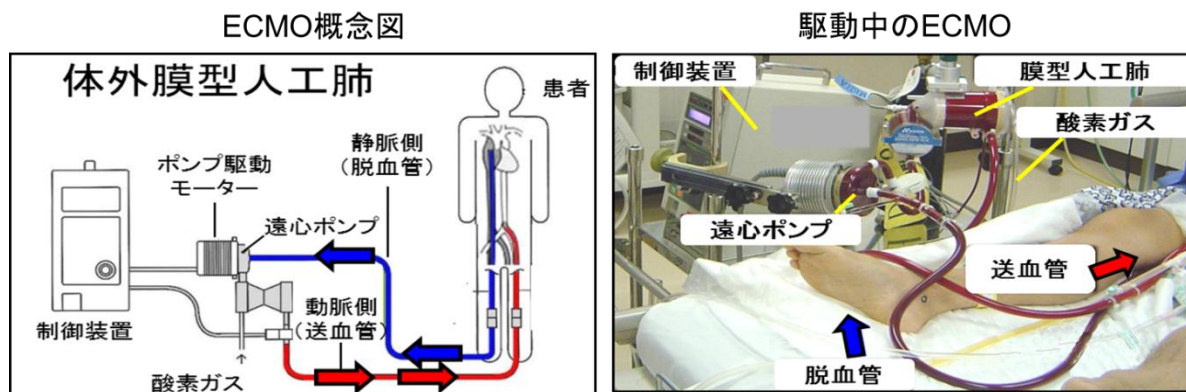
Shiley S-100A: Case Report:Neuropreservation of Alcor Patient A-1068 <http://www.alcor.org/Library/html/casereport8504.html>より引用改変

MERA HPO-25H: 泉工医科工業株式会社 歴史:確かな実績と発展する未来へ向けて <http://www.mera.co.jp/a02.html>より引用改変

他6点: 坂本哲也 監修 PCPSポケットマニュアル Percutaneous CardioPulmonary Support-経皮的な心肺補助法- TERUMO より引用改変

図 1. 体外膜型人工肺 (ECMO) の経年的進歩

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

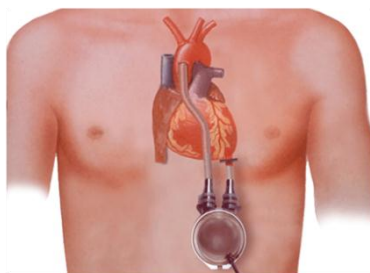


概念図のシステム構成図は<https://www.terumo.co.jp/medical/equipment/me171.html>より引用改変

図 2. 体外膜型人工肺 (ECMO) の概念図 (左) とその駆動の実際 (右)

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

Nipro-Toyobo  
(体外設置型)



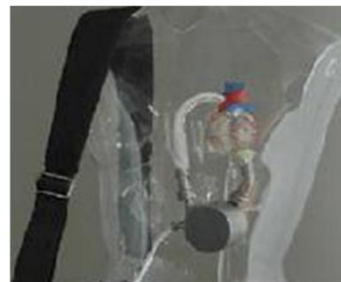
拍動型ポンプ  
現在本邦で使用されている  
体外設置型LVAD

HeartMate II  
(植え込み型)



第2世代  
軸流型ポンプ  
世界的に普及し、使用時の  
エビデンスが豊富

DuraHeart  
(植え込み型)



第3世代  
磁気浮上型遠心ポンプ  
抗血栓性・低溶血性に優れる

図3. 主な補助人工心臓 (VAD) の特徴

VAD, ventricular assist device

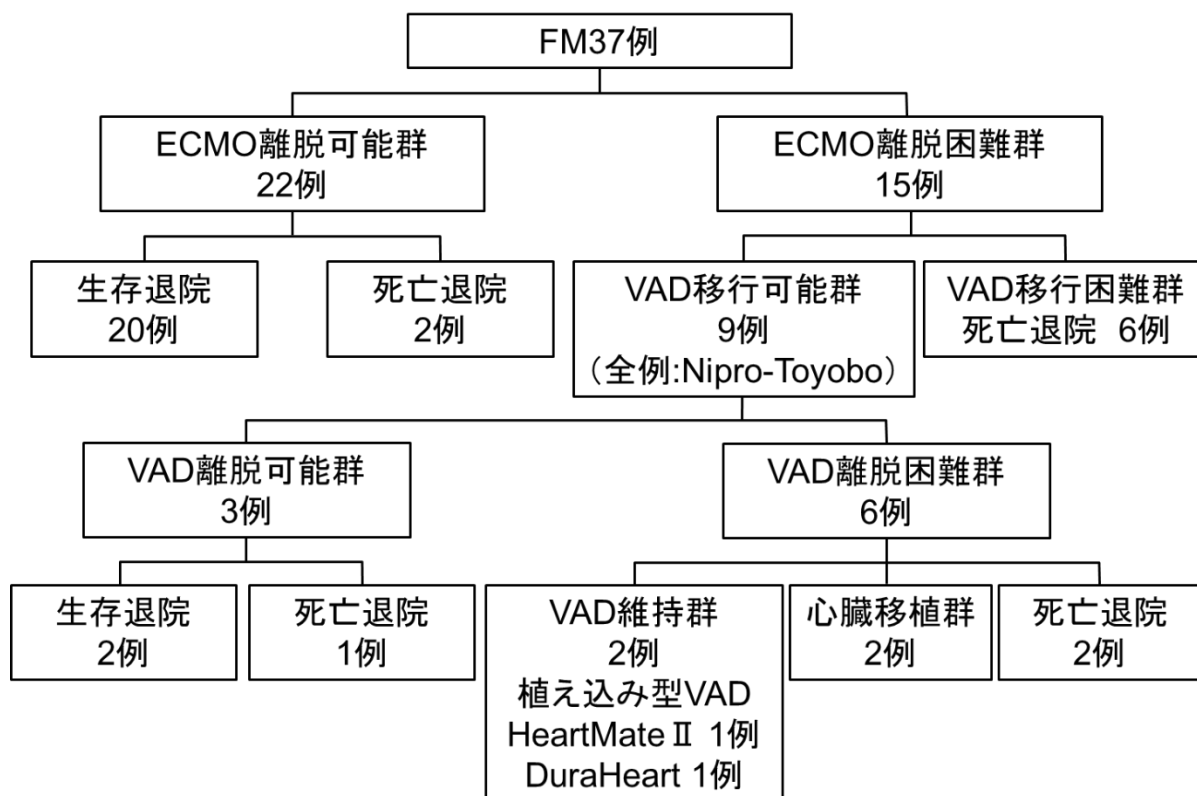


図 4. 対象患者のフローチャート

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; FM, fulminant myocarditis; VAD, ventricular assist device

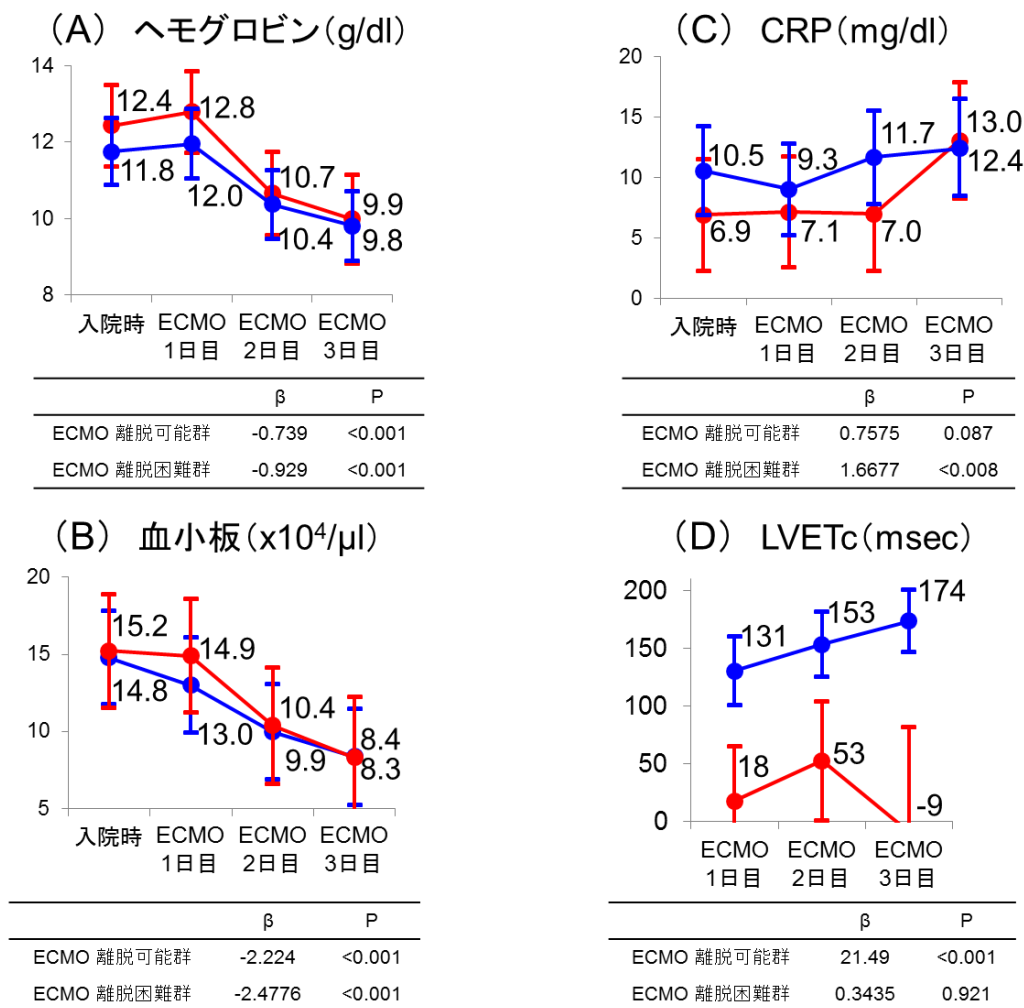


図 5. FM における ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の検査パラメーターの比較

入院時、ECMO1 日目、2 日目、3 日目における、(A) ヘモグロビン、(B) 血小板、(C) CRP の経時的推移、(D) ECMO1 日目から 3 日目における LVETc の経時的推移。青線は ECMO 離脱可能群、赤線は ECMO 離脱困難群を示す。図は混合効果モデルによる個々の自己相関を調整した値を用い、数値は中央値、上下端の線は 95% 信頼区間を示した。

CRP, C-reactive protein; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; LVETc, left ventricle ejection time corrected for the RR interval

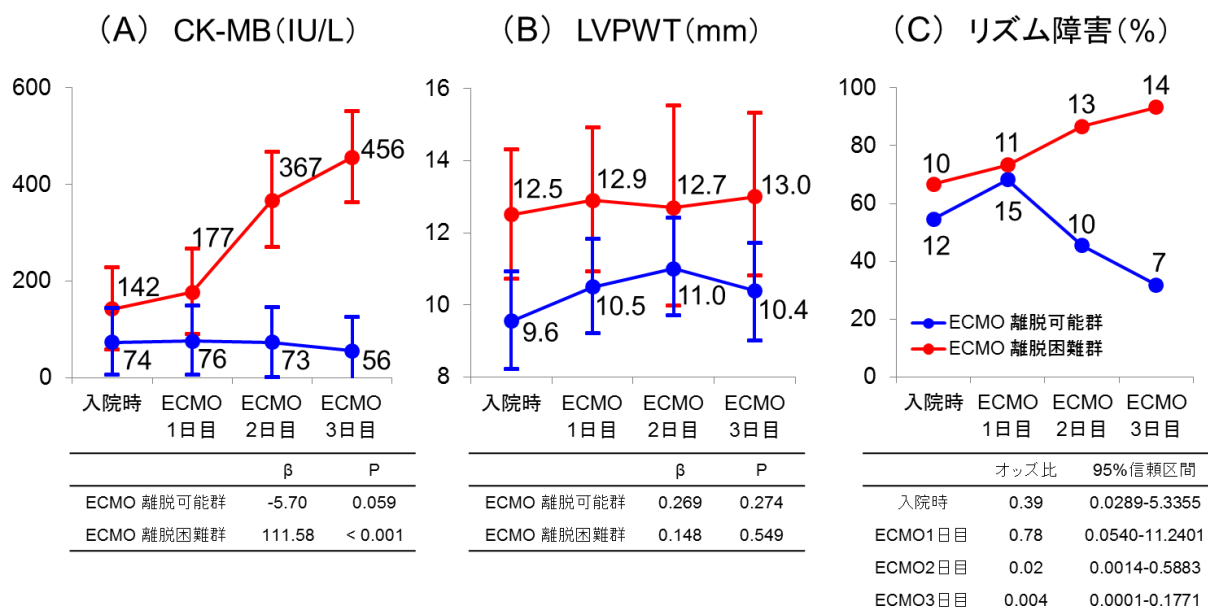


図 6. FM における ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の検査パラメーターの比較

入院時、ECMO1 日目、2 日目、3 日目における、(A) CK-MB、(B) LVPWT、(C) リズム障害の頻度の経時的推移。青線は ECMO 離脱可能群、赤線は ECMO 離脱困難群を示した。図は混合効果モデルによる個々の自己相関を調整した値を用い、数値は中央値、上下端の線は 95%信頼区間を示した。図 6-C における 95%信頼区間は表中に示した。

リズム障害は高度房室ブロック、心室性期外収縮（高頻度の単相性期外収縮、もしくは多源性期外収縮）、心室頻拍および心室細動のいずれかを認めるものと定義した。

CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation, LVPWT; left ventricular posterior wall thickness

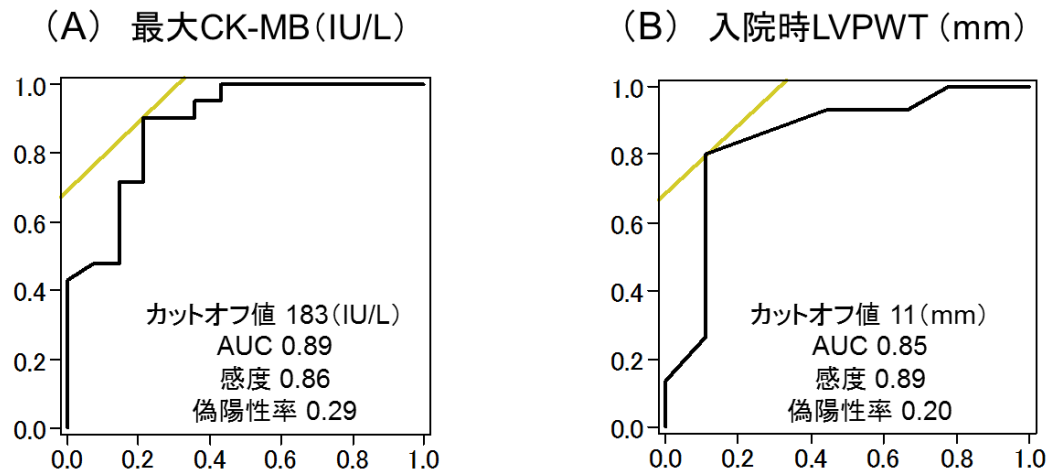


図7. 受信者動作特性 (ROC) 曲線を使用した、(A) 最大 CK-MB による ECMO 離脱予測、および (B) 入院時 LVPWT による ECMO 離脱予測の検討

AUC, area under the curve; CK-MB, creatine kinase-MB; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ROC, receiver operating characteristic; LVPWT, left ventricular posterior wall thickness

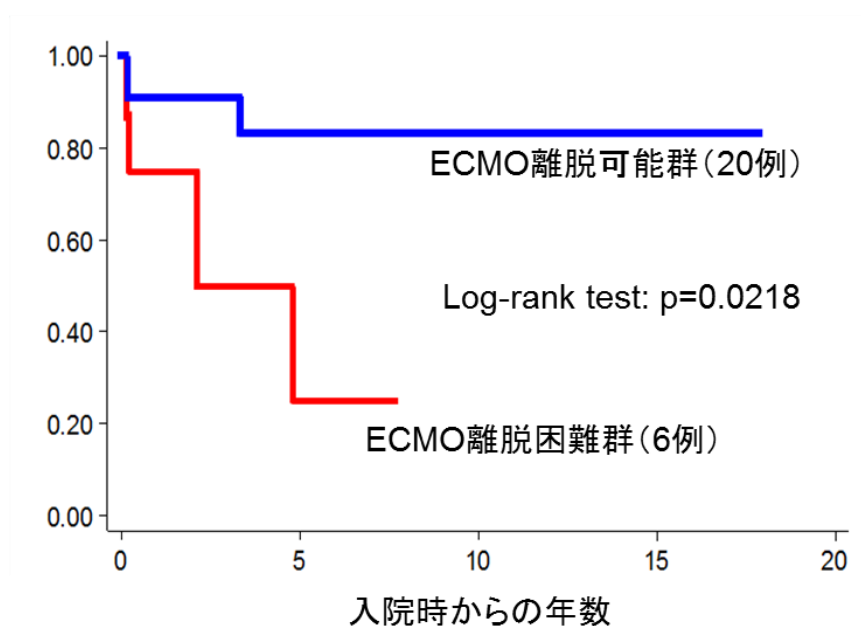


図 8. カプランマイヤー法による ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の長期予後（イベント回避率）の比較

アウトカムは総死亡（心臓死+非心臓死）および心臓移植。青線は ECMO 離脱可能群、赤線は ECMO 離脱困難群を示した。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation



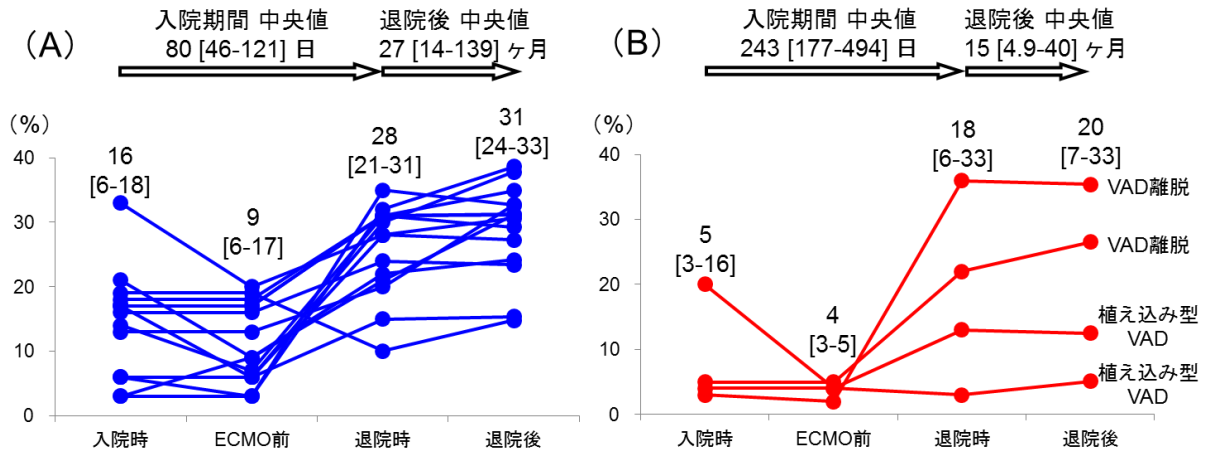


図 9. FM における、ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の%FS 推移の比較

退院後の心臓超音波検査が可能であった 19 例の経時的変化を示した。

(A) ECMO 離脱可能群 15 例、(B) ECMO 離脱困難群 4 例

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; %FS, % fractional shortening; VAD, ventricular assist device

表 1. ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の臨床的背景の比較

	ECMO 離脱可能群 (22 例)	ECMO 離脱困難群 (15 例)	P
年齢 (歳)	44 [24–64]	40 [25–57]	0.50
男性, n (%)	13 (59%)	8 (53%)	0.73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21 [19–22]	22 [20–24]	0.27
高血圧, n (%)	4 (18%)	1 (7%)	0.31
糖尿病, n (%)	2 (9%)	0 (0%)	0.23
発熱(38 度以上), n (%)	20 (91%)	13 (87%)	0.68
失神, n (%)	4 (18%)	0 (0%)	0.08
発症から入院までの期間 (日)	4 [3–5]	3 [2–5]	0.61
発症から ECMO までの期間 (日)	5 [4–8]	4 [3–7]	0.41
ECMO 使用期間 (日)	6.5 [5–10]	7 [2–9]	0.63
IABP 使用, n (%)	15 (68%)	13 (87%)	0.20
IABP 使用期間 (日)	8 [4–18]	8 [3–18]	0.85
免疫グロブリン, n (%)	4 (18%)	8 (53%)	0.03
グルココルチコイド, n (%)	6 (27%)	9 (60%)	0.05
心筋生検, n (%)	17 (77%)	12 (80%)	0.84
急性期 (1 週間以内) 心筋生検, n (%)	8 (36%)	11 (73%)	0.03

BMI, body mass index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pumping

表中値：中央値 (median) および四分位値 (interquartile range: IQR)

表 2. ECMO 離脱可能群と ECMO 離脱困難群の入院・治療経過の比較

	ECMO 離脱可能群 (22 例)	ECMO 離脱困難群 (15 例)	P
入院時脈拍 (拍/分)	106 [81–130]	98 [70–120]	0.39
入院時収縮期血圧 (mmHg)	84 [74–90]	86 [70–94]	0.82
完全房室ブロック, n (%)	6 (27%)	5 (33%)	0.69
ECMO 前の心肺停止, n (%)	4 (18%)	7 (47%)	0.06
入院時 LVDd (mm)	49.5 [45–53]	43 [40–53]	0.11
入院時% FS (%)	14 [7–18]	15.5 [5–20]	0.99
入院時 LVPWT (mm)	10 [8–11]	13 [12–14]	0.005
入院時総ビリルビン (mg/dl)	0.95 [0.6–1.5]	1.2 [0.6–2.4]	0.44
入院時尿素窒素 (mg/dl)	32.5 [22–46]	34 [20–39]	0.75
入院時クレアチニン (mg/dl)	1.0 [0.9–1.6]	1.1 [0.7–1.9]	0.88
入院時 CK (IU/L)	1071.5 [588–1732]	2026 [749–3063]	0.24
入院時 CK-MB (IU/L)	70 [38–106]	101 [67–241]	0.10
最大尿素窒素 (mg/dl)	45 [32–58]	62 [35–101]	0.11
最大クレアチニン (mg/dl)	1.25 [1.1–2.4]	2.3 [1.2–4.1]	0.09
最大 CK (IU/L)	1803 [967–3691]	5717 [2784–14341]	0.01
最大 CK-MB (IU/L)	77 [53–131]	491.5 [195–641]	0.001
入院期間 (日)	75 [42–121]	24 [9–243]	0.47
後腹膜血腫, n (%)	4 (18%)	2 (13%)	0.69

CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation;

LVDd, left ventricular diastolic dimension; LVPWT, left ventricle posterior wall thickness, %FS, %

fractional shortening 表中値：中央値 (median) および四分位値 (interquartile range: IQR)

表 3. ECMO から VAD へ移行した 9 例の患者背景および臨床経過

患者	性別	年齢 (歳)	発症から VAD までの期間 (日)	VAD システム	VAD 補助 期間 (日)	退院時 状況
1	男	42	7	NT	23	死亡
2	男	25	9	NT	137	VAD 離脱・生存
3	女	40	7	NT	61	VAD 離脱・生存
4	女	33	23	NT	10	死亡
5	男	19	14	NT	342	心臓移植
6	男	15	29	NT	603	心臓移植
7	男	26	13	NT to H	662	植え込み型 VAD・生存
8	男	15	5	NT to D	322	植え込み型 VAD・生存
9	女	58	7	NT	16	死亡

D, DuraHeart; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; H, HeartMate II; NT, Nipro-Toyobo;

VAD, ventricular assist device

表 4. ECMO 離脱困難群 15 例における VAD 移行可能群と VAD 移行困難群の比較

	VAD 移行可能群 (9 例)	VAD 移行困難群 (6 例)	P
年齢 (歳)	26 [19–40]	55 [51–67]	0.0132
男性, n (%)	6 (67%)	2 (33%)	0.21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21 [20–23]	22.5 [21–24]	0.59
発症から入院までの期間 (日)	4 [3–5]	3 [0–4]	0.31
脈拍 (拍/分)	86 [72–111]	112 [58–140]	0.56
収縮期血圧 (mmHg)	85 [65–106]	88 [76–98]	0.81
完全房室ブロック, n (%)	4 (44%)	1 (17%)	0.26
ECMO 前の心肺停止, n (%)	2 (22%)	5 (83%)	0.02
発症から ECMO 開始までの期間 (日)	5 [3–6]	4 [4–7]	1.00
ECMO 使用期間 (日)	7 [5–9]	6 [2–9]	0.72
IABP 使用, n (%)	9 (100%)	4 (67%)	0.06
IABP 使用期間 (日)	8 [5–18]	7 [3–14]	0.64
入院時%FS (%)	7 [5–19]	18 [14–26]	0.12
ECMO 開始時%FS (%)	5.5 [4–12.5]	14 [5–16]	0.56
入院時総ビリルビン (mg/dl)	1.8 [0.6–5.0]	0.75 [0.6–1.2]	0.15
入院時尿素窒素 (mg/dl)	34 [20–37]	31.5 [23–39]	0.64
入院時クレアチニン (mg/dl)	1.1 [0.9–1.2]	1.3 [0.7–2.1]	0.81
入院時 CK (IU/L)	2240 [1828–3063]	841.5 [508–2026]	0.10
入院時 CK-MB (IU/L)	106 [67–241]	78 [77–98]	0.39
最大尿素窒素 (mg/dl)	53 [35–87]	95.5 [34–101]	0.56

最大クレアチニン (mg/dl)	1.4 [1.2–2.3]	3.6 [2.9–5.9]	0.05
最大 CK (IU/L)	5166 [2784–7819]	10190 [3764–22675]	0.29
最大 CK-MB (IU/L)	279 [195–500]	607 [524–641]	0.21
後腹膜血腫, n (%)	1 (11%)	1 (17%)	0.76
入院期間 (日)	177 [80–314]	6 [2–11]	0.003
急性期 (1 週間以内) 心筋生検, n (%)	8 (89%)	3 (50%)	0.09
リンパ球性心筋炎, n (%)	5 (63%)	1 (33%)	0.38
巨細胞性心筋炎, n (%)	2 (25%)	2 (67%)	0.20
境界型心筋炎, n (%)	1 (13%)	0 (0%)	0.41

BMI, body mass index; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pumping; %FS, % fractional shortening; VAD, ventricular assist device

表中値：中央値 (median) および四分位値 (interquartile range: IQR)