



Title	植込型補助人工心臓装着患者における運動耐容能とQuality of Lifeの長期推移に関する研究
Author(s)	佐藤, 琢真
Description	配架番号 : 2762
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15444号
Issue Date	2023-03-23
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k15444">https://doi.org/10.14943/doctoral.k15444</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89982">https://hdl.handle.net/2115/89982</a>
Type	doctoral thesis
File Information	SATO_Takuma.pdf



# 学 位 論 文

植込型補助人工心臓装着患者における  
運動耐容能と Quality of Life の  
長期推移に関する研究

(Long-term preservation of functional capacity and  
quality of life in advanced heart failure patients with bridge to  
transplant therapy: A report from Japanese nationwide  
multicenter registry)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

佐 藤 琢 真



# 学 位 論 文

植込型補助人工心臓装着患者における  
運動耐容能と Quality of Life の  
長期推移に関する研究

(Long-term preservation of functional capacity and  
quality of life in advanced heart failure patients with bridge to  
transplant therapy: A report from Japanese nationwide  
multicenter registry)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

佐 藤 琢 真

## 目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録.....	1
2. 要旨.....	2
3. 略語表.....	6
4. 緒言.....	7
5. 研究方法.....	11
5.1. 研究デザイン.....	11
5.2. 対象患者.....	12
5.3. 観察項目および評価のタイミング.....	12
5.4. 運動耐容能およびQOLの評価.....	12
5.5. 有害事象.....	13
5.6. 統計学的分析方法.....	14
6. 研究結果.....	15
6.1. 患者背景.....	15
6.2. 運動耐容能.....	18
6.3. HR-QOL.....	20
6.4. 術後3ヵ月以内に発症した有害事象が慢性期QOLに与える影響.....	21
7. 考察.....	24
7.1. 本研究の特徴、新知見.....	24
7.2. BTT-LVAD患者における運動耐容能の長期推移について.....	24
7.3. BTT-LVAD患者におけるQOL指標の長期推移について.....	24
7.4. 術後3ヵ月以内に発症した有害事象が慢性期QOLに与える影響について.....	25
7.5. 本研究の限界.....	25
8. 総括及び結論.....	27
9. 謝辞.....	28
10. COI (conflicts of interest) 開示.....	29
11. 引用文献.....	30

## 1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

Takuma Sato, Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Takeshi Nakatani, Jon Kobashigawa,  
Yoshikatsu Saiki, Minoru Ono, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Long-term Preservation of Functional Capacity and Quality of Life in Advanced Heart Failure  
Patients with Bridge to Transplant Therapy: A Report from Japanese Nationwide Multicenter  
Registry  
International Journal of Cardiology. 2022; 356: 66-72

本研究の一部は以下の学会に発表した

Takuma Sato, Yuta Kobayashi, Toshiyuki Nagai, Takeshi Nakatani, Jon Kobashigawa,  
Yoshikatsu Saiki, Minoru Ono, Satoru Wakasa, Toshihisa Anzai  
Long-term Preservation of Functional Capacity and Quality of Life in Advanced Heart Failure  
Patients with Bridge to Transplant Therapy: A Report from Japanese Nationwide Multicenter  
Registry  
American Heart Association Scientific Sessions. Nov.2021. Boston, USA

## 2. 要旨

### 【背景と目的】

心不全は心疾患における主要な死因の一つであり、近年の薬物治療や医療機器の進歩にもかかわらず、予後不良の臨床症候群である。さらに、その患者数も世界的に増加の一途を辿っており、この現象は心不全パンデミックと称され、社会問題となっている。左室補助人工心臓（left ventricular assist device; LVAD）は左室機能の長期間の代行を可能とする機械的補助循環装置であり、末期重症心不全患者の心不全症状および生命予後を改善させる有効な医療機器として知られている。本邦においても、心臓移植への橋渡し（bridge to transplant; BTT）、および永久使用（destination therapy; DT）として使用され、急速な普及をみている。近年の機器の発達により、合併症の頻度が減少し、本邦における LVAD 患者の 2 年生存率は約 90%と極めて良好な成績が報告されている。その一方で、LVAD 装着中の運動耐容能や生活の質（quality of life; QOL）の長期推移に関しては十分な報告がなく、検討課題とされている。

国際心肺移植学会（Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support; ISHLT）の国際レジストリ報告では、心臓移植待機患者のうち約半数が LVAD 装着を経て心臓移植に到達することが知られている。本邦においてはドナー不足の背景から心臓移植待機期間が 5 年以上と長く、結果として約 90%以上の移植待機患者が LVAD 装着を余儀なくされている。移植医療を必要とする患者は年々増加しており、今後の移植待機期間および LVAD 装着期間はさらに延長することが予想されている。

米国では、2018 年 10 月より心臓移植における臓器分配システムに変更があり、体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation ; ECMO）などの短期機械的補助循環を装着した最重症の心不全患者が優先的に心臓移植を受けることができるようになった。その一方で、安定した LVAD 患者における臓器分配優先度は上から 4 番目の Status 4 に位置付けられ、結果として LVAD 装着患者における移植待機期間の著しい延長が見込まれている。このような背景から、心臓移植を前提とした LVAD 装着（BTT-LVAD）患者の長期間における運動耐容能や QOL の評価が急務とされている。

これまでの米国における平均移植待機期間は 291 日（中央値）であり、LVAD 患者の数年におよぶ長期成績報告は、移植を前提としない LVAD（DT-LVAD）患者に限られてきた。移植待機を前提する BTT-LVAD 患者と移植を前提としない DT-LVAD 患者では患者背景が大きく異なるため、BTT-LVAD 患者に限定した予後解析が必要だが、前述の理由から欧米では BTT-LVAD 患者の数年におよぶ臨床データは存在しない。本邦における移植待機日数は先進国最長であり、2021 年 5 月まで DT が保険償還されていなかった背景から、BTT-LVAD 患者の長期臨床データは本邦特有のものである。

本研究は本邦における多施設レジストリ研究を用いることで、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標の長期推移を明らかにすることを目的とする。

#### 【対象と方法】

本研究は多施設前向き観察研究レジストリ「日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集」(Japanese registry of assisted circulatory support; J-MACS)を用いて、2013年4月から2019年5月の間に全国30施設において新規にLVAD (HeartMateII)を装着し、1年以上追跡された患者442名を対象とした。主要評価項目は全死亡、4大合併症(機器不具合、大量出血、感染症、神経機能障害)、運動耐容能(6分間歩行試験[6 minute walk test; 6MWT]、心肺運動負荷試験[cardiopulmonary exercise test; CPET])によって得られた最大酸素摂取量 [peak oxygen uptake; peak VO<sub>2</sub>]、QOL 指標 (European quality of life five dimensions [EQ-5D] および Visual Analogue Scale [EQ-VAS]) とし、副次評価項目に心エコー図検査、右心カテーテル検査から得られた血行動態指標、New York Heart Association (NYHA)心機能分類、各種血液検査値、薬物療法を設定し、LVAD 装着前(1ヵ月以内)、装着後3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60ヵ月の時点で評価を行った。また、LVAD 装着後3ヵ月以内に発症した4大合併症が慢性期のQOLに与える影響を検討するために、合併症発症群、非発症群で2群に分け、混合効果モデルを用いた解析を行った。更に、競合リスクモデルを用いて2群間におけるQOL低下イベントの頻度に関して比較検討を行った。

#### 【結果】

患者背景に関しては、年齢  $45 \pm 12$  歳、女性 97 例 (21.9%)、BSA  $1.6 \pm 0.1$  m<sup>2</sup>、INTERMACS profile 2/3 393 例 (88.9%)、NYHA IV度 343 例 (77.6%)、虚血性心疾患 45 例 (10.2%) であった。研究観察期間中(中央値 30 ヶ月 IQR 18-42 ヶ月)に 100 例 (22.6%) に対して心臓移植が実施され、37 例 (8.3%) が死亡、14 例 (3.1%) が LVAD を離脱した。平均 peak VO<sub>2</sub>、6MWT 歩行距離、QOL 指標 (EQ-5D、EQ-VAS) は LVAD 装着後 3 ヶ月で有意に改善した ( $P=0.0012$ ,  $P=0.0037$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。更に、その効果は術後 60 ヶ月まで維持されていた。慢性期における運動耐容能および QOL は LVAD 装着 3 ヶ月以内に発症した有害事象 (4 大合併症) の有無に関わらず、良好に維持されていた ( $P=0.15$ ,  $P=0.22$ )。また、有害事象発症群における QOL 低下イベントの頻度は有害事象非発症群と比較し、有意差を認めなかった (sHR 0.86, 95% CI 0.55-1.34,  $P=0.50$ )。

#### 【考察】

今回、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標は術後 3 ヶ月で有意に改善し、その後長期間維持されていたことを示した。また、LVAD 装着後三ヵ月以内に有害事象を発症した患者群においても、長期待機期間中における運動耐容能・QOL 指標は非

発症群と同様に維持されていた。ドナー不足を背景として、安定した BTT-LVAD 患者における移植待機期間の延長化は世界共通の課題である。今回我々は日本独自のデータを用いて、世界で初めて BTT-LVAD 患者の長期的な運動耐容能および QOL 指標の推移を明らかにした。

今回の研究では、CPET より得られた peak VO<sub>2</sub> 値は LVAD 装着後に有意に改善し、その後長期間にわたり維持されていた。しかし、その値は全経過において比較的低値にとどまっていた。その原因として、LVAD の回転数は固定されているため、運動強度上昇による需要に LVAD や自己心による供給血流量が追従しないことが一つの理由として考えられた。一方で、6MWT による歩行距離は LVAD 装着後 12 ヶ月まで経時的に改善し、平衡状態に到達後、60 ヶ月まで低下なく維持されていた。6MWT の結果は血行動態だけではなく、骨格筋や血管内皮機能、神経体液性因子など多くの因子が複合的に影響することが知られており、LVAD による血行動態改善によって得られた副次的な効果が術後徐々に反映されたものと考えられた。

QOL 指標に関してもまた、LVAD 装着後早期に改善し、その効果は長期間維持されていた。これまでの LVAD 装着患者の QOL に関する報告は LVAD 装着術前後に限られており、長期的にわたって観察した研究は DT-LVAD 患者を対象にしたものが主であった。従来、移植待機期間の延長は LVAD 患者の運動耐容能や QOL 低下に直結するものと考えられてきたが、本研究の結果からは、術後の改善状態が長期にわたり低下することなく維持されていたことが判明した。これは、近年の LVAD 機器や医学的管理の発達、患者選択の向上、治療戦略の変化が影響しているものと考えられた。

これまで LVAD 装着術後 3 ヶ月以内に発症する合併症はその後の予後と大きく関連することが報告されていたが、今回の研究からは LVAD 装着術後 3 ヶ月以内の有害事象の発症が慢性期の QOL 指標に影響を与えていない可能性が示唆された。この理由として、本邦では 24 時間のケアギバーの付き添いが義務付けられていること、海外と比較してレシピエントの年齢が平均 45 歳と若年である（米国：54 歳）こと、患者選択が欧米と比べて比較的保守的であること、LVAD 植込み術後の入院期間が平均 105.9 日と長く（米国：24.8 日）、患者教育・家族教育に多くの時間が割かれていること、最も有害事象が多いとされる術後 3 ヶ月の期間に入院を継続している症例が多く、迅速な対応がなされた結果、深刻な後遺症に至らなかった可能性が考えられた。

本研究の限界として、死亡、移植、検査スケジュールの都合などにより、各観察期間において取得データ数が異なること、検査施行が困難な重症患者は除外されるため、バイアスとなりうること、術前に 6 分間歩行試験が行われた症例が極端に少ないこと、心臓リハビリテーションの介入・非介入に関するデータがないこと、現在世界で最も広く用いられている LVAD は HeartMateII よりも合併症が少ないことが知られている

HeartMate3 であり、本研究の結果は他のデバイスや国では当てはまらない可能性があることが挙げられた。

**【結論】**

世界的に BTT-LVAD 患者の移植待機期間は延長傾向にあるが、依然として BTT は重症心不全治療における一つの有用な選択肢である可能性が示唆された。

### 3. 略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

Bi-VAD	biventricular assist device
BTT	bridge to transplantation
CPET	cardiopulmonary exercise testing
DT	destination therapy
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EQ-5D	European quality of life five dimensions
EQ-VAS	European quality of life visual analogue scale
FC	functional capacity
HR-QOL	health related quality of life
HTx	heart transplantation
IABP	intra aortic balloon pumping
INTERMACS	Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support
IQR	interquartile range
J-MACS	Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	left ventricular assist device
NYHA	New York Heart Association
QOL	quality of life
SAE	serious adverse events
TAH	total artificial heart
VO <sub>2</sub>	peak oxygen uptake
6MWT	6-minute walk test

#### 4. 緒言

心不全は心疾患における主要な死因の一つであり、近年の薬物治療や医療機器の進歩にも関わらず、予後不良の臨床症候群である。さらに、その患者数も世界的に増加の一途を辿っており、この現象は心不全パンデミックと称され、社会問題となっている。左室補助人工心臓（left ventricular assist device; LVAD）（図1）は左室機能の長期間の代行を可能とする機械的補助循環装置であり、末期重症心不全患者の心不全症状および生命予後を改善させる有効な医療機器として知られている（Kirklin et al., 2015; Miller et al., 2007; Slaughter et al., 2009）。

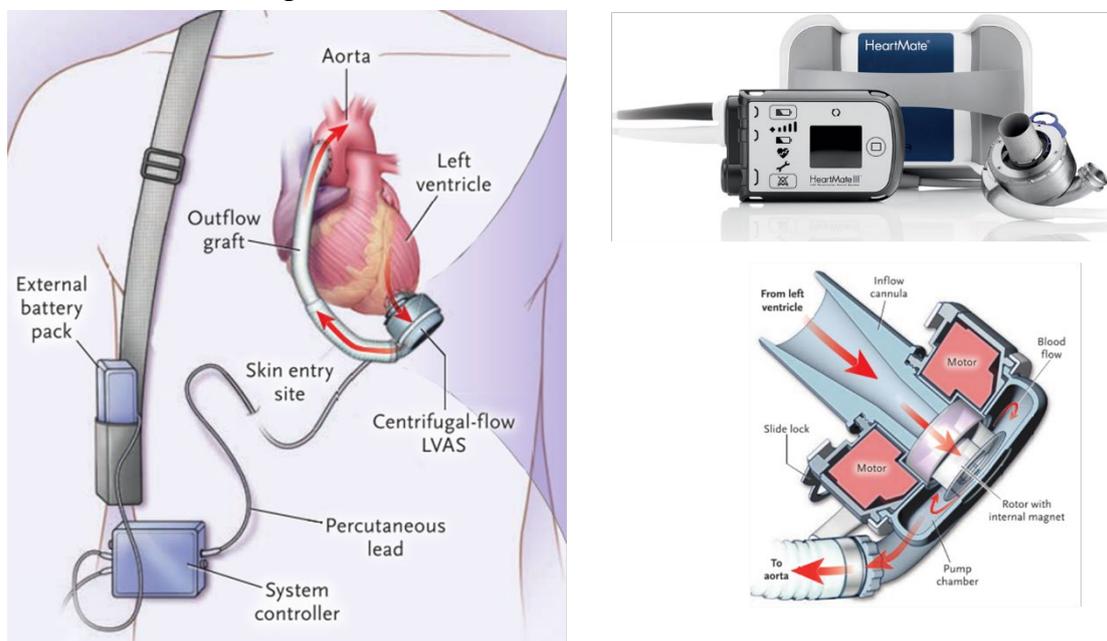


図1 植込型左室補助人工心臓（LVAD）

(Mehra M. et al. N Engl J Med. 2017; 376:440-450 より引用)

本邦においても LVAD は、心臓移植への橋渡し（bridge to transplant; BTT）、および永久使用（destination therapy; DT）として使用され、急速な普及をみている。近年の機器の発達により、合併症の頻度が減少し、本邦における LVAD 患者の2年生存率は約90%と極めて良好な成績が報告されている（図2）。その一方で、LVAD 装着中の運動耐容能や生活の質（quality of life; QOL）の長期推移に関しては十分な報告がなく、残された課題とされている。国際心肺移植学会（ISHLT）の国際レジストリ報告では、心臓移植待機患者の約半数が LVAD 装着を経て心臓移植に到達することが知られている（Lund et al., 2017; Truby et al., 2018）。本邦においてはドナー不足の背景から心臓移植待機期間が5年以上と長く、結果として約90%以上の移植待機患者が LVAD 装着を余

儀なくされている (Kinugawa et al., 2020; Nakatani et al., 2017)。移植医療を必要とする患者は年々増加しており、今後の移植待機期間および LVAD 装着期間はさらに延長することが予想されている (図 3)。

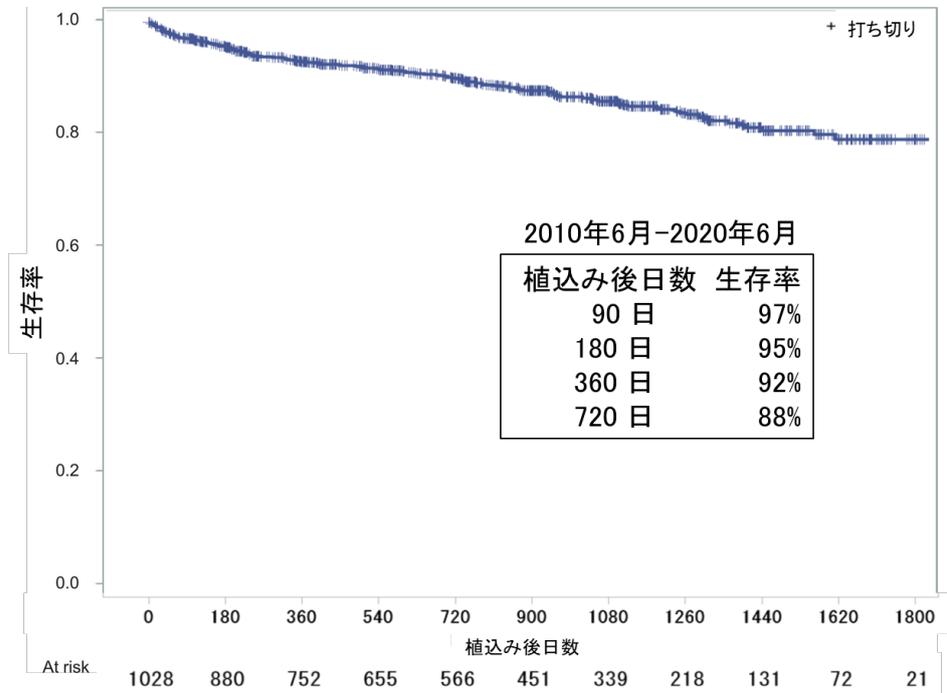


図 2 国内 LVAD 症例の生存率

(J-MACS Statistical Report 2010/6-2020/6 より引用)



図 3 心臓移植患者の LVAD 装着期間の推移

(日本心臓移植研究会 2021 年度心臓移植報告より引用)

米国では2018年10月より心臓移植における臓器分配システムに変更があり、体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation；ECMO）などの短期機械的補助循環を装着した最重症の心不全患者が優先的に心臓移植を受けることができるようになった（Goff et al., 2020; Reich et al., 2021; Stern et al., 2021）。その一方で、安定したLVAD患者における臓器分配優先度は上から4番目のStatus 4に位置付けられ、結果としてLVAD装着患者における移植待機期間の著しい延長が見込まれている（Goldstein et al., 2019）（図4）。このような背景から、心臓移植を前提としたLVAD装着（BTT-LVAD）患者の長期間における運動耐容能やQOLの評価が急務とされている。

Status	患者の状態	Status	患者の状態
1A	急速な血行動態悪化に伴う機械的補助循環 I. ECMO II. IABP III. 完全人工心臓(TAH) IV. VAD	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ECMO</li> <li>■ 退院不可能な両心室補助循環 (Bi-VAD)</li> <li>■ 致死性不整脈を有する機械的補助循環</li> </ul>
	機器の不具合が発生した機械的補助循環	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 退院可能なBi-VAD, TAH</li> <li>■ 退院不可能なLVAD</li> <li>■ IABP/Impella®</li> </ul>
	人工呼吸器使用	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 血行動態モニタリングが必要な強心薬持続点滴</li> <li>■ 機器の不具合が発生した機械的補助循環</li> </ul>
	血行動態モニタリングが必要な強心薬持続点滴	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 先天性心疾患、拘束型心筋症、再移植</li> <li>■ 強心薬持続点滴</li> <li>■ <b>安定したLVAD</b></li> </ul>
1B	<b>安定したLVAD</b>	5	多臓器移植
2	その他の重症心不全	6	その他の重症心不全

図4 米国における臓器分配システム(allocation system)の変更  
(revised OPTN heart allocation policy on October 18, 2018 より引用)

Bi-VAD, biventricular assist device, ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IABP, intra aortic balloon pumping; LVAD, left ventricular assist device; TAH, total artificial heart; VAD, ventricular assist device.

これまでの米国における平均移植待機期間は291日（中央値）であり、LVAD患者の数年におよぶ長期成績報告は、移植を前提としないLVAD（DT-LVAD）患者に限られてきた。移植待機を前提するBTT-LVAD患者と移植を前提としないDT-LVAD患者では患者背景が大きく異なるため（Goldstein et al., 2020）、BTT-LVAD患者に限定した予後解析が必要だが、前述の理由から欧米ではBTT-LVAD患者の数年におよぶ臨床データは存在しない。本邦における移植待機日数は先進国最長であり、2021年5月までDTが保険償還されていなかった背景から、BTT-LVAD患者の長期臨床データは本邦特有のものである。

本研究の目的は、本邦における多施設レジストリ研究を用いて、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標の長期推移を明らかにすることである。

## 5. 研究方法

### 5.1. 研究デザイン

本研究は多施設前向き観察研究レジストリ「日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集」(Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: J-MACS)を用い、本邦において新規にLVADを装着した患者を対象とした(図5)。J-MACSレジストリはVADに関連する8学会・2研究会、企業、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が共同で実施しているレジストリであり、「市販後データ」を収集・解析することで、機器の性能を把握し、重症心不全患者の臨床評価、臨床管理、QOLの向上など広く役立てることを目的とするものである。本邦においてはVAD装着患者の全例登録が義務付けられている。

本研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認された(自主臨床試験課題名:日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集(Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: J-MACS) [臨床研究番号:自010-0310]。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、全ての患者に十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文書による承諾を得た。

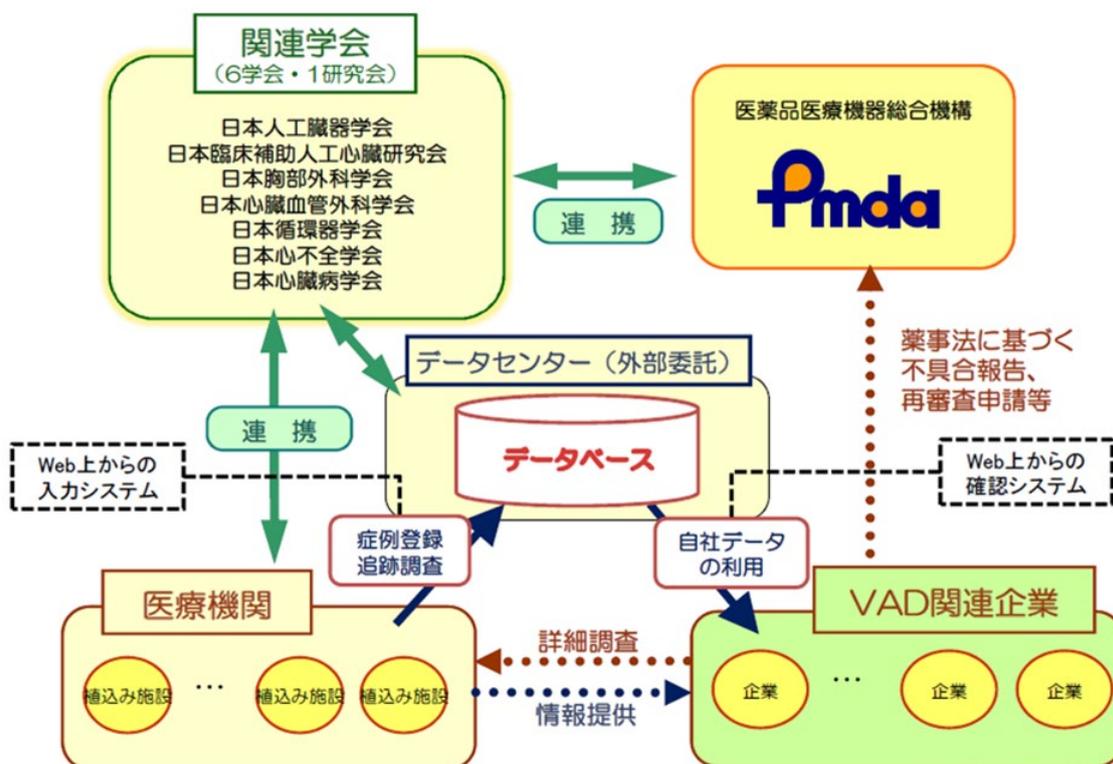


図5 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: J-MACS)

## 5.2. 対象患者

本邦の VAD 植込み実施施設（30 施設）において 2013 年 4 月から 2019 年 5 月の間に新規に LVAD (HeartMateII) を装着した患者で、術後 1 年以上経過した症例を対象とした。

## 5.3. 観察項目および評価のタイミング

主要評価項目は全死亡、4 大合併症（装置の不具合、主要な感染症、神経機能障害、大量出血）、運動耐容能（6 分間歩行試験[6 minute walk test; 6MWT]、心肺運動負荷試験[cardiopulmonary exercise test; CPET]によって得られた最大酸素摂取量 [peak oxygen uptake; peak VO<sub>2</sub>]）、QOL 指標（European quality of life five dimensions [EQ-5D] および Visual Analogue Scale [EQ-VAS]）とし、副次評価項目に心エコー図検査、右心カテテル検査から得られた血行動態指標、New York Heart Association (NYHA)心機能分類、各種血液検査値、薬物療法などを設定し、LVAD 装着前（1 ヶ月以内）、装着後 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 ヶ月の時点で評価を行った（図 6）。

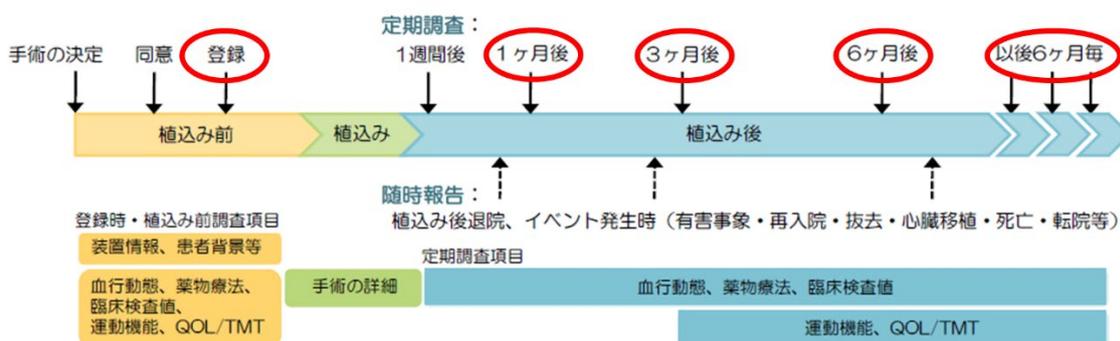


図 6 観察項目評価のタイミング

QOL, quality of life; TMT, treadmill test.

## 5.4. 運動耐容能および QOL の評価

運動耐容能および QOL 評価は VAD 装着前（1 ヶ月以内）、術後 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 ヶ月の時点において行った。

運動耐容能は NYHA 心機能分類、6MWT、CPET により得られた peakVO<sub>2</sub> によって評価を行った。

QOL 指標は EuroQOL による評価法を用いた。EuroQOL は包括的な健康に関連した生活の質（Health-related quality of life; HRQOL）を測定する尺度として広く使用されており（Rabin et al., 2001）、5 項目法（EQ-5D）と視覚尺度（VAS）による 2 評価より構成される（図 7）。EQ-5D 質問票は移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み

／不快感、不安／ふさぎこみといった5つの項目から構成される。各項目に対しては、1:問題なし、2:いくらか問題がある、3:全くできない（ひどく問題がある）の3段階から回答することで5桁の健康状態プロファイルが得られる（例：11223）。こうして得られたEQ-5Dの健康状態プロファイルは一次元の点数（効用値；index score）に換算することで、間隔尺度として使用することが可能である。患者のindex scoreが0.064以上低下することがQOL低下を示すことが報告されている（Shiroiwa et al., 2016; Yoshizawa et al., 2016）。

EQ-VASは回答者自らの健康状態を、垂直のVAS上の任意の点をチェックすることで示すものである。100が「想像できる最もよい健康状態」を示し、0が「想像できる最も悪い健康状態」を示す。

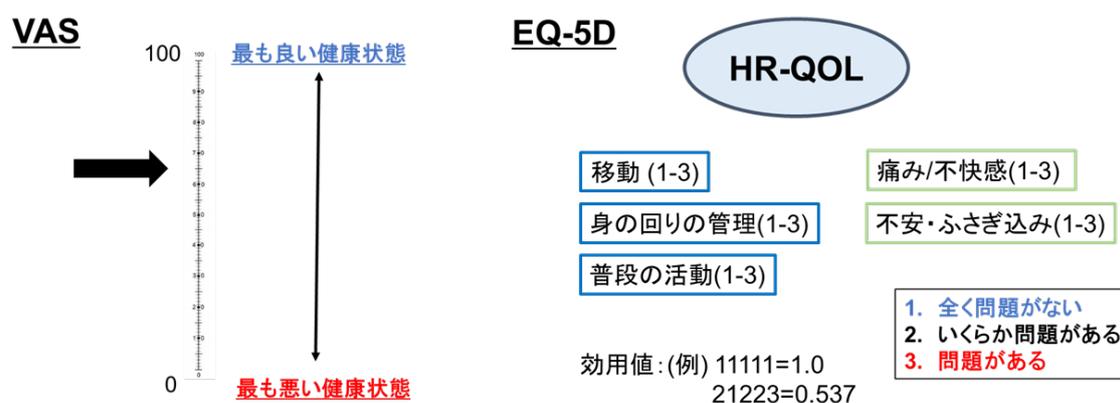


図7 Patient-Reported Health-Related Quality of Life の評価方法

EQ-5D, European Quality of life - five dimensions; HR-QOL, health-related quality of life; VAS, visual analogue scale.

## 5.5. 有害事象

国際レジストリ（Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Registry ; INTERMACS）およびJ-MACS プロトコルに従い、装置の不具合、主要な感染症、神経機能障害、大量出血を4大合併症と定義した。それぞれの合併症の定義を以下に記載する。1) 装置の不具合：機械的循環補助システムの1つあるいは複数の部品の故障が、不十分な循環補助状態（低心拍出状態）か死亡の直接の原因になる場合、または、それらのおそれがある場合。2) 主要な感染：抗菌薬（予防目的でない）の投与を要する疼痛、発熱、排膿、白血球増加のいずれかの症状を伴う臨床的感染。培養陰性にもかかわらず治療を要するという確固とした臨床的根拠がある場合を除き、感染部位または感染臓器の培養が陽性であること。3) 神経機能障害：一過性か永続的か、

局所的か全身性かに関わらず、標準的な神経機能検査（神経科医やそれに相当する資格を持つ内科医師により実施され、適切な診断検査および診察記録により証明される）により確認される、全ての新しい神経機能不全。4) 大量出血：死亡、再手術、入院治療、赤血球輸血を必要とする体内および体外の出血エピソード。

## 5.6. 統計学的分析方法

連続変数は正規分布している場合は平均 ± 標準偏差で表記し、非正規分布の場合は中央値（IQR）で表記した。4 大有害事象（serious adverse event; SAE）有り群と無し群の比較は、連続変数については Mann-Whitney U-検定を、二分変数についてはカイ二乗検定を行った。6MWT、peakVO<sub>2</sub>、VAS および EQ-5D index score の経時的な変化を検討するために、線形混合効果回帰モデルを用いた。LVAD 装着後 3 ヶ月以内の SAE の発症有無とその後の HR-QOL 低下との関連性は Fine and Gray 検定 (Fine et al., 1999) による競合リスクモデルを用いて検討を行った。すべての検定において、*P* 値 0.05 未満を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は Stata<sup>®</sup> MP64 version 15 (StataCorp、College Station、USA) を使用して行った。

## 6. 研究結果

### 6.1. 患者背景

患者背景に関しては、表 1 に示すように、平均年齢  $45 \pm 12$  歳、女性 97 例 (21.9%)、BSA  $1.6 \pm 0.1 \text{ m}^2$ 、INTERMACS profile 2/3 393 例 (88.9%)、NYHA IV 度 343 例 (77.6%)、虚血性心疾患 45 例 (10.2%) であった。また、85%以上の患者が強心薬の持続点滴を行っており、123 例 (27.8%) が大動脈内バルーンポンピング (IABP) を施行されていた。79 例 (17.8%) に開心術の既往があった。研究観察期間中 (中央値 30 カ月 IQR 18-42 カ月) に 100 例 (22.6%) に対して心臓移植が実施され、37 例 (8.3%) が死亡、14 例 (3.1%) が LVAD を離脱した。

表 1. 患者背景

変数	n = 442
年齢, 歳	45 ± 12
体表面積, m <sup>2</sup>	1.6 ± 0.1
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	16.7 ± 0.8
女性, n (%)	97 (21.9)
虚血性心疾患, n (%)	45 (10.1)
INTERMACS profile n (%)	
1	18 (4.0)
2	187 (42.3)
3	206 (46.6)
4-7	31 (7.0)
IABP, n (%)	123 (27.8)
強心薬, n (%)	387 (87.5)
NYHA IV, n (%)	343 (77.6)
開心術の既往, n (%)	79 (17.8)
ICU 滞在期間, 日	7 (4-12)
LVAD 術後入院期間, 日	88 (61-122)
<b>血行動態</b>	
心拍数, 回/分	81 ± 15
収縮期血圧, mmHg	89 ± 11
右房圧, mmHg	8 ± 5
肺動脈楔入圧, mmHg	22 ± 9
心係数, L/min/m <sup>2</sup>	2.0 ± 0.5
<b>心エコー図検査所見</b>	
左室駆出率 < 20%, n (%)	260 (59.4)
左室拡張末期径, cm	7.2 ± 1.2
中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症, n (%)	24 (5.0)
中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症, n (%)	279 (65.2)
中等度以上の三尖弁閉鎖不全症, n (%)	178 (41.0)
<b>内服薬</b>	
ACE 阻害薬 または ARB, n (%)	333 (75.3)

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, n (%)	335 (75.8)
β 遮断薬, n (%)	383 (86.6)
利尿薬, n (%)	378 (85.5)
アミオダロン塩酸塩, n (%)	252 (57.0)
<b>血液生化学検査</b>	
アルブミン, g/dL	3.7 ± 0.5
総ビリルビン, mg/dL	1.2 ± 1.3
BUN, mg/dL	19 ± 10
クレアチニン, mg/dL	1.0 ± 0.3
ナトリウム, mEq/L	135 ± 4
BNP, pg/mL	492 (271-903)

---

連続変数は正規分布する場合は平均 ± 標準偏差で、正規分布しない場合は中央値 (IQR) で表記した。カテゴリー変数は患者数 (%) で表記した。

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; IABP, intra-aortic balloon pumping; ICU, intensive care unit; INTERMACS, Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD, left ventricular assist device; NYHA, New York Heart Association.

## 6.2 運動耐容能

NYHA 心機能分類の経時的推移を図 8 に示す。LVAD 装着前は 343 (77.6%) の患者が NYHA 心機能分類IV度であったが、そのうち 86%の患者が術後 3 ヶ月の時点において NYHA 心機能分類I-II度まで改善していた。また、術後 3 ヶ月以降、60 ヶ月まで、全患者の 80%以上が NYHA 心機能分類I-II度の状態を維持していた (図 8)。全ての観察時期において、術前と比較し、有意に NYHA 心機能分類の改善を認めた ( $P < 0.001$ )。

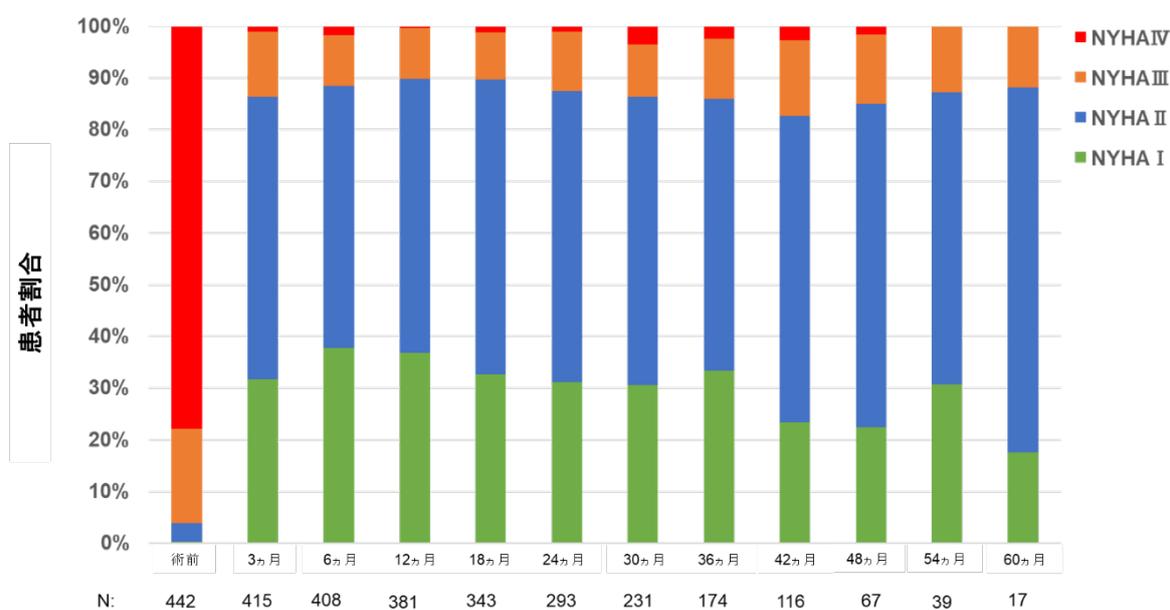


図 8 NYHA 心機能分類の推移

NYHA, New York Heart Association functional class.

術前に CPET を施行した患者は 172 名 (38.9%) であった。術前の平均 peak  $VO_2$  は  $11.9 \pm 3.4$  mL/kg/min であり、術後 3 ヶ月で  $13.3 \pm 4.3$  mL/kg/min まで有意に改善した ( $P = 0.002$ )。また、術後 60 ヶ月までその改善効果は持続していた (coefficient 0.15, 95% confidence interval [CI] -0.0004 to +0.003,  $P = 0.15$ )。 (図 9A)

術前に 6MWT を施行した症例は少数に限られており (4.2%)、平均  $331 \pm 105$  m であった。6MWT の歩行距離は術後 12 ヶ月まで毎回有意差をもって改善し ( $p = 0.022$ )、その効果は 60 ヶ月を通して維持されていた (coefficient 0.04, 95% CI -0.009 to +0.10,  $P = 0.10$ )。 (図 9B)

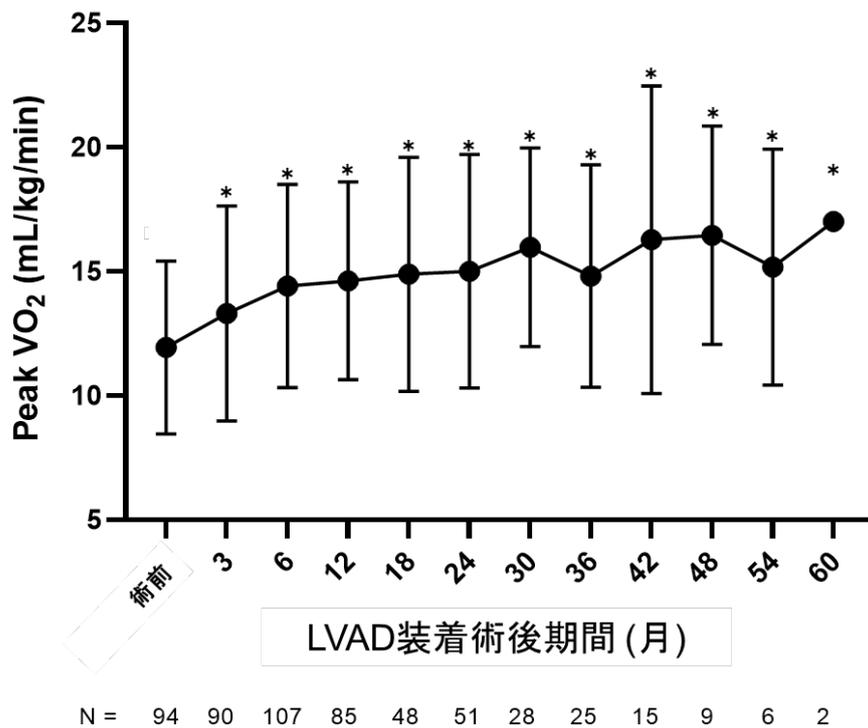
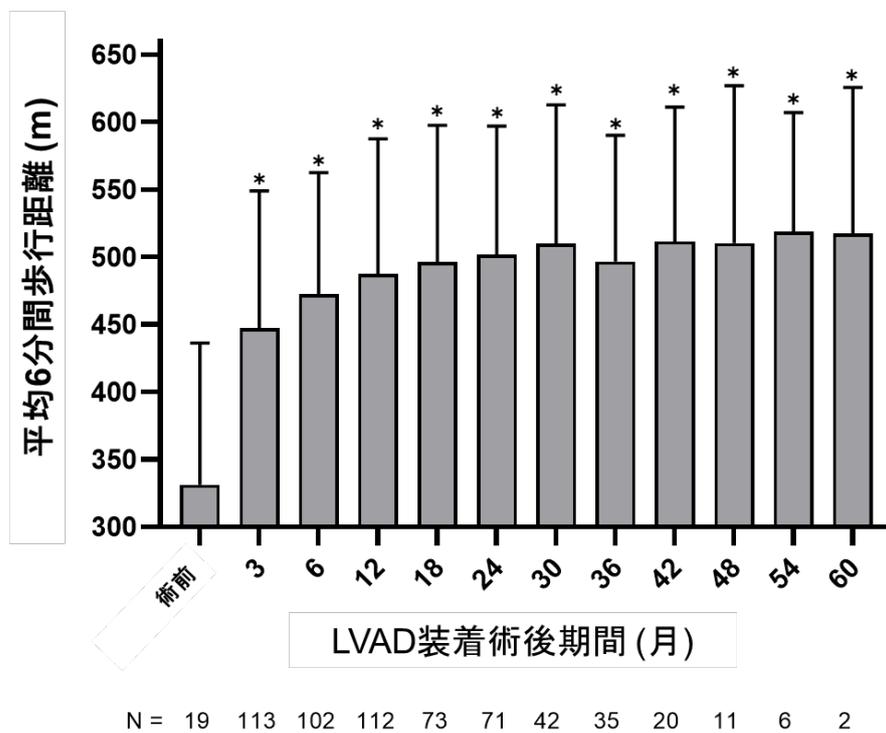


図9A LVAD装着術後のpeakVO<sub>2</sub>における経時的変化

LVAD, left ventricular assist device; peak VO<sub>2</sub>, peak oxygen uptake.



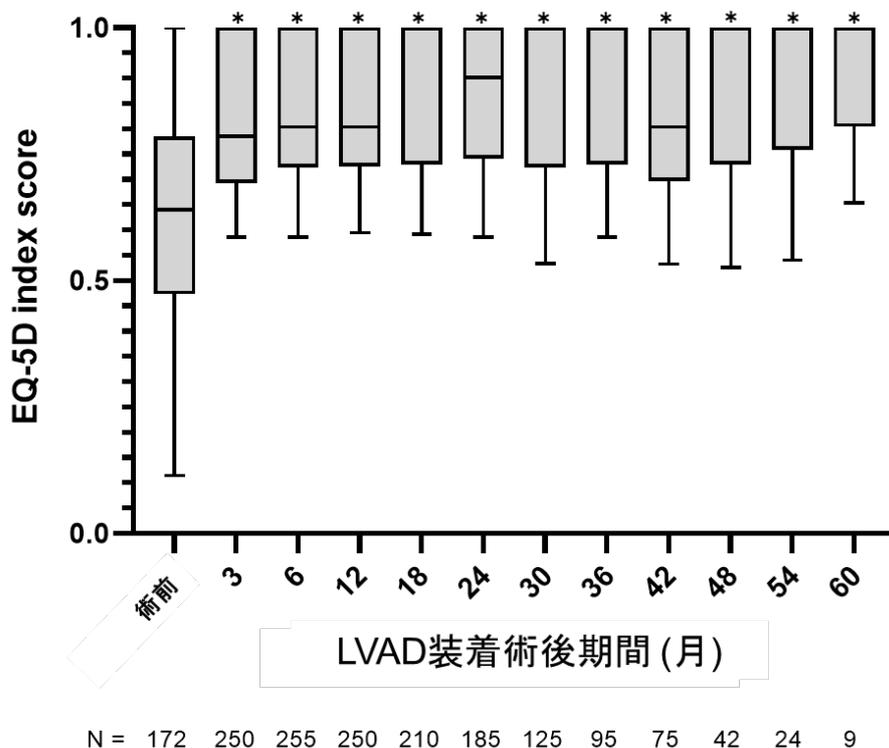
### 図 9B LVAD 装着術後の 6 分間歩行距離の推移

LVAD, left ventricular assist device.

### 6.3 HR-QOL

EQ-5D による QOL 指標の経時的推移を図 10 に示す。術前の平均 EQ-5D index score は 0.64 (IQR 0.47–0.79) であり、術後 3 カ月で 0.79 (IQR 0.69–1.00) まで有意に改善し、(p=0.005)。その後 60 カ月まで低下することなく維持されていた (coefficient 0.003, 95% CI -0.002 to +0.006, P=0.22)。 (図 10A)

術前の平均 VAS スコアは 50 (IQR 30–70) であり、術後 3 カ月で 80 (IQR 66–80.5) まで改善し、その後 60 カ月まで低下することなく維持されていた (IQR 65–90) (coefficient 0.36, 95% CI -0.76 to +0.80, P=0.11)。 (図 10B)



### 図 10A LVAD 装着後の EQ-5D index score の推移

EQ-5D, European Quality of life - five dimensions; LVAD, left ventricular assist device.

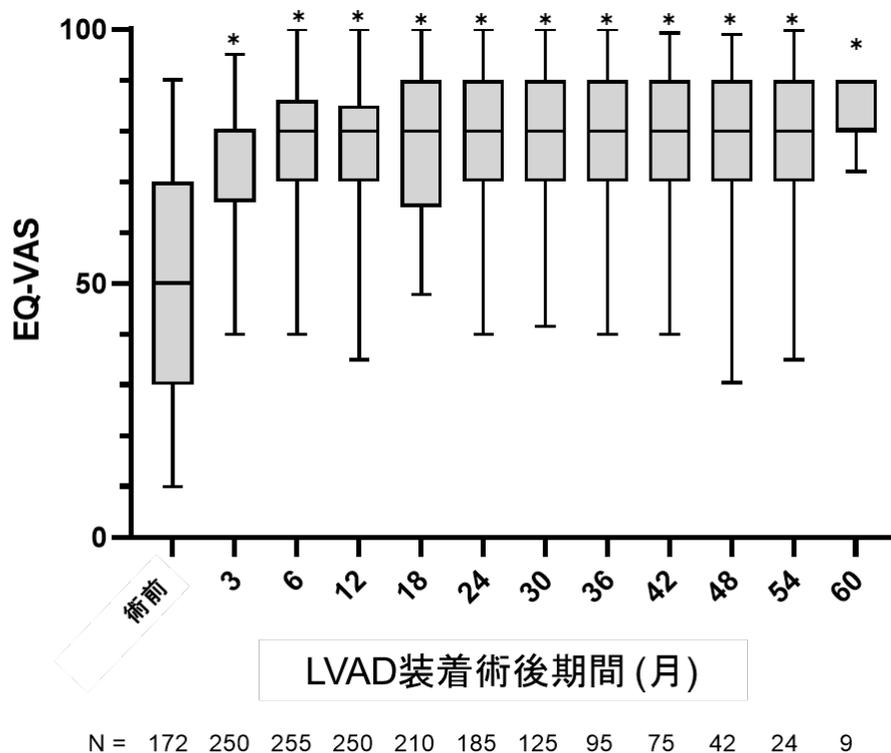


図 10B LVAD 装着後の EQ-VAS の推移

EQ-VAS, European Quality of life - visual analogue scale; LVAD, left ventricular assist device.

#### 6.4 術後 3 ヶ月以内に発症した有害事象が慢性期 QOL に与える影響

術後 3 ヶ月以内に 79 例 (17.8%) の患者が 4 大合併症を経験した。内訳としては機器の不具合:10 例 (3.9%)、主要な感染:26 例 (10.3%)、神経機能障害 12 例 (4.7%)、多量出血:42 例 (16.6%) であった。機器の不具合を発生した 10 例のすべてがポンプ内血栓を原因としたイベントであり、全症例において外科的なポンプ交換術を必要とした (ポンプ交換:9 例、ポンプ+アウトフローグラフトの交換:1 例)。神経機能障害を発生した 12 例のうち、神経学的後遺症を残した症例は 10 例であった。

術後 3 ヶ月以内に 4 大有害事象を発症した群 (n=79) を SAE(+), 発症しなかった群を SAE(-) として、SAE の有無により QOL 指標の推移を検討した。SAE の有無に関わらず、EQ-5D、EQ-VAS はともに術後長期間良好に維持されていた ( $P=0.15$ ,  $P=0.22$ )。 (図 11A、11B)。

また、競合リスクモデルを用いた検討において、有害事象発症群における QOL 低下イベントの頻度は有害事象非発症群と比較し、有意差を認めなかった (sHR 0.86, 95% CI 0.55-1.34,  $P=0.50$ )。 (図 12)

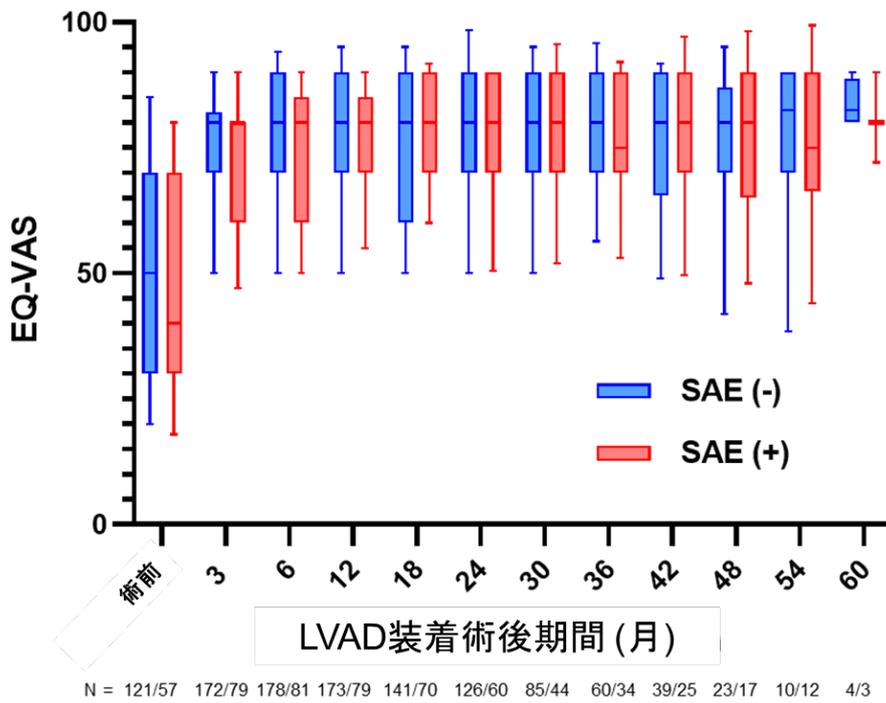


図 11A 有害事象の有無と EQ-VAS の推移

EQ-VAS, European Quality of life - visual analogue scale; LVAD, left ventricular assist device; SAE, serious adverse event.

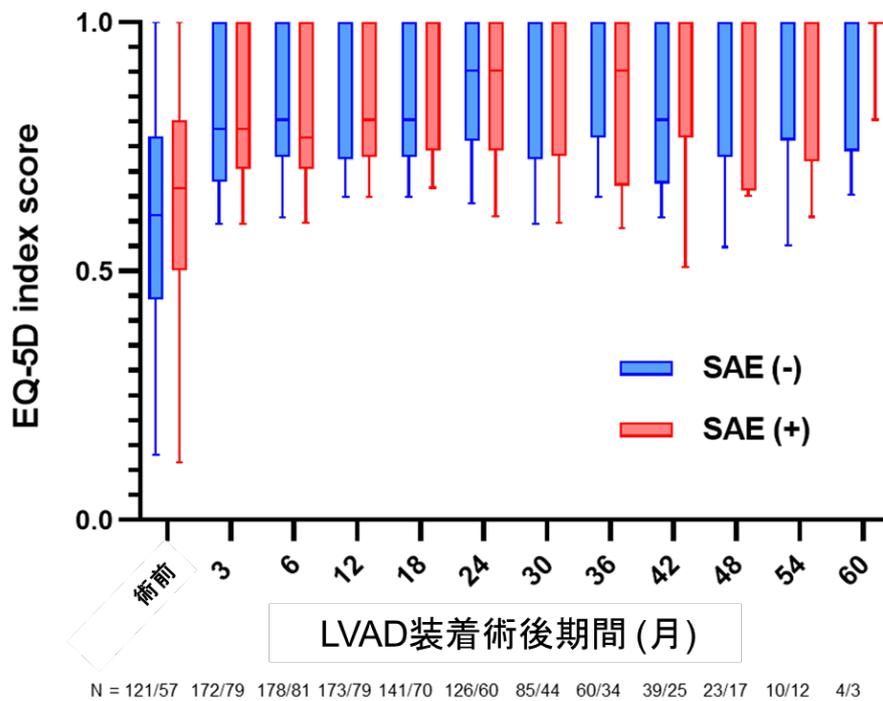


図 11B 有害事象の有無と EQ-VAS の推移

EQ-5D, European Quality of life - 5 dimensions; LVAD, left ventricular assist device; SAE, serious adverse event.

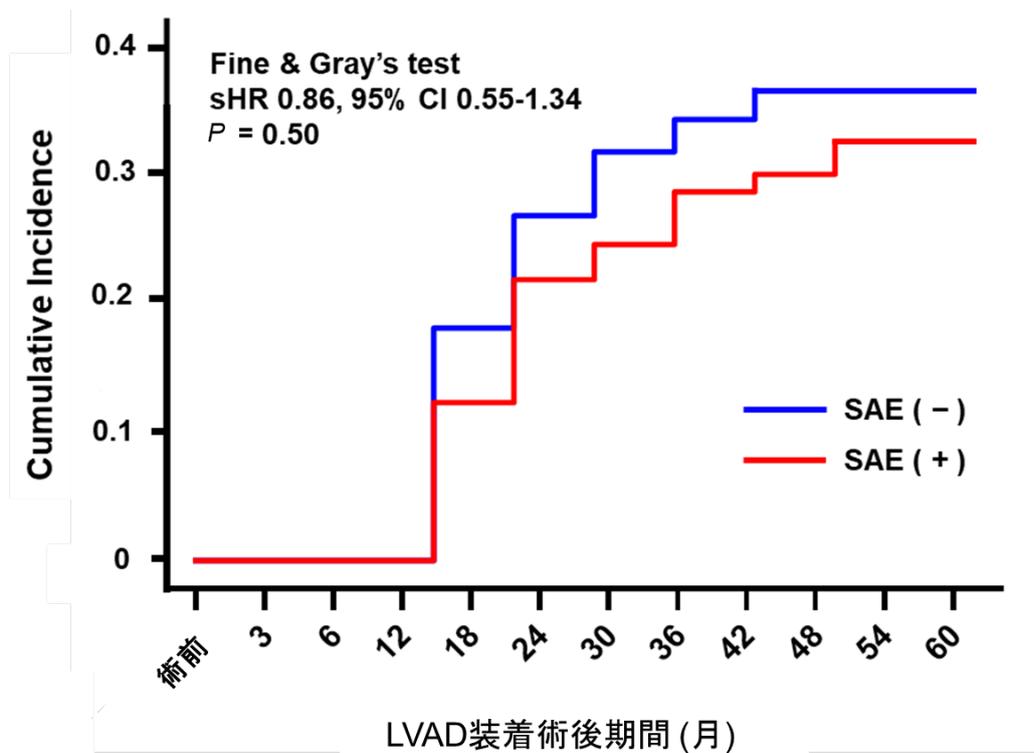


図 12 有害事象と QOL 指標 (競合リスクモデル)

LVAD, left ventricular assist device; SAE, serious adverse event.

## 7. 考察

### 7.1. 本研究の特徴、新知見

本研究は BTT-LVAD 患者の運動耐容能・QOL 指標の長期推移を世界で初めて報告した観察研究である。BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標は術後 3 ヶ月で有意に改善し、その後長期間にわたり維持されていた。また、LVAD 装着後 3 ヶ月以内に有害事象を発症した患者群においても、長期待機期間中における運動耐容能・QOL 指標は非発症群と同様に維持されていた。世界的に BTT-LVAD 患者の移植待機期間は著しく延長傾向にあるが、本研究の知見から、BTT は依然として重症心不全治療における一つの有用な選択肢である可能性が示唆された。

### 7.2. BTT-LVAD 患者における運動耐容能の長期推移について

今回の研究では、CPET より得られた peak VO<sub>2</sub> 値は LVAD 装着後に有意に改善し、その後長期にわたり維持されていた。しかし、その値は全経過において比較的 low 値にとどまっていた。LVAD 患者における CPET の報告は少ないが、LVAD のポンプ回転数は固定されているため、運動強度上昇による需要に LVAD や自己心による供給血流量が追従しないことが一つの理由として考えられた (Jung et al., 2015)。一方で、6MWT による歩行距離は LVAD 装着後 12 ヶ月まで経時的に改善し、平衡状態に到達後、60 ヶ月まで低下なく維持されていた。6MWT の結果は血行動態だけではなく、骨格筋や血管内皮機能、神経体液性因子が影響することが知られており (Jakovljevic et al., 2012)、LVAD による血行動態改善によって、骨格筋や栄養状態、ひいては血管機能や神経体液性因子といった末梢因子の副次的な改善が得られ (Compostella et al., 2014; Jonge et al., 2001)、術後 12 ヶ月までの 6MWT の結果に反映されたものと考えられた。

### 7.3. BTT-LVAD 患者における QOL 指標の長期推移について

QOL 指標に関しても、LVAD 装着後早期に改善し、その効果は長期間維持されていたことが明らかとなった。これまで BTT-LVAD 患者の QOL に関する報告は、LVAD 装着術前後に注目したものが主体であった。また、主要な研究における BTT-LVAD 患者の研究観察期間は 6 ヶ月程度であり (John et al., 2008; Mehra et al., 2017; Truby et al., 2019; Uriel et al., 2017)、数年におよぶ長期的に観察した研究は DT-LVAD 患者を対象としたものに限られていた (Cowger et al., 2018; Rogers et al., 2010)。

従来、移植待機期間延長化は LVAD 患者の運動耐容能や QOL 低下に直結するものと考えられていたが (Maciver et al., 2012)、今回我々の研究において BTT-LVAD 患者における術後の QOL 指標が長期にわたり低下することなく良好に維持されていたこと

が明らかとなった。これは、近年の LVAD 機器や医学的管理の発達、患者選択の向上、治療戦略の変化が影響している可能性が高く、BTT-LVAD の戦略において新たな知見であると考えられた。

#### 7.4. 術後 3 ヶ月以内に発症した有害事象が慢性期 QOL に与える影響について

これまで LVAD 装着術後 3 ヶ月以内に発症する合併症はその後の予後と大きく関連することが報告されてきたが、今回の研究からは LVAD 装着術後 3 ヶ月以内の有害事象の発症が慢性期の QOL 指標に影響を与えていない可能性が示唆された。

有害事象の発生にも関わらず QOL 指標が長期間維持されていたことに関して、いくつかの要因が考察される。第一に、本邦では 24 時間のケアギバーの付き添い（同居）が義務付けられていることが挙げられる。Bruce らは、独居の LVAD 患者における死亡率はケアギバーと生活している LVAD 患者と比べて 3 倍高いことを報告している。また、その研究の中で、50 マイル以内にケアギバーが居住していること、家族がケアギバーとしての役割を果たしていることが、死亡率の低下と有意に関連していたことが報告された (Bruce et al., 2017)。従って、LVAD の有害事象の有無に関わらず、LVAD 装着中に常にサポートしてくれるケアギバーの存在は LVAD 患者の QOL 維持に重要であり (Kato et al., 2018)、有害事象発症時においても QOL を維持するための重要な要因と考えられた。

次に、本邦では患者選択が欧米と比べて比較的保守的であることが挙げられる。海外と比較してレシピエントの年齢が平均 45 歳と若年であり（米国：54 歳）、結果的に十分なケアギバーを確保できている症例が多いことが想定される。困難な状況におけるケアギバーの存在は患者の QOL を向上させることが報告されており (Bidwell et al., 2017)、LVAD 患者においても同様の傾向があることが推察された。

第三に、本邦では LVAD 装着術後の入院期間が平均 105.9 日と長く（米国：24.8 日）、長期の VAD 装着期間を見据えた患者教育・家族教育に多くの時間が割かれていることが挙げられる。この間に積極的な心臓リハビリテーション、栄養指導、服薬指導、心不全管理、機器管理、ドライブライン貫通部の管理に関して十分な介入が行われることで、長期間安定した QOL を維持できた可能性がある。また、最も有害事象が多いとされる術後 3 ヶ月の期間に入院を継続している症例が多く、有害事象に対して迅速な対応がなされた結果、深刻な後遺症に至らなかった可能性が考えられた。

#### 7.5. 本研究の限界

本研究の限界として第一に、死亡、移植、検査スケジュールの都合などにより、各観察期間において取得データ数が異なること、各種検査の施行が困難な重症患者は除

外されるため選択バイアスとなりうること、データ欠損を生じた理由や患者背景は不明であること、これまでの研究から LVAD 装着後の予後予測に有用な術前因子が不明なため特定の臨床因子を含めた解析は行っていないことが挙げられる。第二に、術前に 6 分間歩行試験が行われた症例が極端に少ないことが挙げられる。これは、2021 年 7 月に新しい様式が導入されるまでは、移植申請項目に 6MWT が含まれていなかったことが一つの要因として考えられる。第三に、非常に状態が悪い患者に関して QOL の評価が行えていなかった可能性があること、第四に J-MACS レジストリにおいて心臓リハビリテーションの介入・非介入に関するデータがないこと、最後に、現在世界で最も広く用いられている LVAD は HeartMateII よりも合併症が少ないことが知られている HeartMate3 であり (Merah et al., 2017)、本研究の結果は他のデバイスや国では当てはまらない可能性があることが挙げられる。

## 8. 総括及び結論

### 本研究から得られた新知見

- 本研究は BTT-LVAD 患者の運動耐容能・QOL 指標の長期推移を報告した世界で初めての観察研究である。
- BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標は術後 3 ヶ月で有意に改善し、その後長期間にわたり維持されていた。
- LVAD 装着後 3 ヶ月以内に有害事象を発症した患者群においても、長期待機期間中における運動耐容能・QOL 指標は非発症群と同様に維持されていた。

### 新知見の意義

世界的に BTT-LVAD 患者の移植待機期間は著しく延長傾向にあるが、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標の長期推移については、十分に検討されていない。本研究は BTT-LVAD 患者の運動耐容能・QOL 指標の長期推移を報告したはじめての観察研究である。

本研究では、BTT-LVAD 患者の運動耐容能および QOL 指標は術後 3 ヶ月で有意に改善し、その後長期間にわたり維持されていた。また、LVAD 装着後 3 ヶ月以内に有害事象を発症した患者群においても、長期待機期間中における運動耐容能・QOL 指標は非発症群と同様に維持されていた。世界的に BTT-LVAD 患者の移植待機期間は著しく延長傾向にあるが、本研究の知見から、BTT は依然として重症心不全治療における一つの有用な選択肢であることが示唆された。

### 今後の課題と研究展開

本研究では BTT-LVAD 患者における心臓移植後の予後に関する評価を行うことができなかった。長期間におよぶ LVAD 装着下の待機期間が、実際に心臓移植後の予後にどのような影響を与えるのかを検討することは、BTT-LVAD の治療戦略における妥当性を評価する上で重要と考える。今後レジストリの追跡調査を行い、BTT-LVAD 患者の移植後予後の検討を進める。

## 9. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました北海道大学 大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授に感謝と共に厚く御礼を申し上げます。

また、研究の立案とデータの評価にあたり御指導をいただきました東京大学医学部 附属病院 心臓外科 小野稔 教授、東北大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学分野 齋木佳克 教授、北海道大学 大学院医学研究院 外科系部門 外科学分野 心臓血管外科学教室 若狭哲 教授、シダースサイナイ医療センター Jon Kobashigawa 先生、牧病院 院長 中谷武嗣 先生に厚く御礼を申し上げます。

また、本臨床研究に参加して下さった全ての患者様、当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

**10. COI (conflicts of interest) 開示**

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業等はない。

## 11. 引用文献

Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Kormos, R.L., Stevenson, L.W., Blume, E.D., Myers, S.L., Miller, M.A., Baldwin, J.T., and Young, J.B. (2015). Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 34, 1495-1504.

Miller, L.W., Pagani, F.D., Russell, S.D., John, R., Boyle, A.J., Aaronson, K.D., Conte, J.V., Naka, Y., Mancini, D., Delgado, R.M., et al. (2007). Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 357, 885-896.

Slaughter, M.S., Rogers, J.G., Milano, C.A., Russell, S.D., Conte, J.V., Feldman, D., Sun, B., Tatooles, A.J., Delgado, R.M., 3rd, Long, J.W., et al. (2009). Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 361, 2241-2251.

Lund, L.H., Khush, K.K., Cherikh, W.S., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Meiser, B., Rossano, J.W., Chambers, D.C., Yusen, R.D., and Stehlik, J. (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 36, 1037-1046.

Truby, L.K., Garan, A.R., Givens, R.C., Takeda, K., Takayama, H., Trinh, P.N., Yuzefpolskaya, M., Farr, M.A., Naka, Y., Colombo, P.C., and Topkara, V.K. (2018). Ventricular Assist Device Utilization in Heart Transplant Candidates: Nationwide Variability and Impact on Waitlist Outcomes. *Circ Heart Fail* 11, e004586.

Kinugawa, K., Nishimura, T., Toda, K., Saiki, Y., Niinami, H., Nunoda, S., Matsumiya, G., Nishimura, M., Arai, H., Morita, S., et al. (2020). The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 68, 102-111.

Nakatani, T., Sase, K., Oshiyama, H., Akiyama, M., Horie, M., Nawata, K., Nishinaka, T., Tanoue, Y., Toda, K., Tozawa, M., et al. (2017). Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. *J Heart Lung Transplant* 36, 1087-1096.

Goff, R.R., Uccellini, K., Lindblad, K., Hall, S., Davies, R., Farr, M., Silvestry, S., and Rogers,

J.G. (2020). A change of heart: Preliminary results of the US 2018 adult heart allocation revision. *Am J Transplant* 20, 2781-2790.

Reich, H., Ramzy, D., Moriguchi, J., Dimbil, S., Levine, R., Passano, E., Kittleson, M., Cole, R., Czer, L., Chang, D., et al. (2021). Acceptable Post-Heart Transplant Outcomes Support Temporary MCS Prioritization in the New OPTN|UNOS Heart Allocation Policy. *Transplant Proc* 53, 353-357.

Stem, L.K., Velleca, A., Nishihara, K., Shen, A., Zaliznyak, M., Patel, J., Hamilton, M.A., Ramzy, D., Esmailian, F., Kobashigawa, J.A., and Kittleson, M.M. (2021). Impact of the United Network for organ sharing 2018 donor heart allocation system on transplant morbidity and mortality. *Clin Transplant* 35, e14181.

Goldstein, D.J., Meyns, B., Xie, R., Cowger, J., Pettit, S., Nakatani, T., Netuka, I., Shaw, S., Yanase, M., and Kirklin, J.K. (2019). Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 38, 352-363.

Goldstein, D.J., Naka, Y., Horstmanshof, D., Ravichandran, A.K., Schroder, J., Ransom, J., Itoh, A., Uriel, N., Cleveland, J.C., Jr., Raval, N.Y., et al. (2020). Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 5, 411-419.

Shiroiwa, T., Fukuda, T., Ikeda, S., Igarashi, A., Noto, S., Saito, S., and Shimosuma, K. (2016). Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res* 25, 707-719.

Yoshizawa, K., Kobayashi, H., Fujie, M., Ogawa, Y., Yajima, T., and Kawai, K. (2016). Estimation of minimal clinically important change of the Japanese version of EQ-5D in patients with chronic noncancer pain: a retrospective research using real-world data. *Health Qual Life Outcomes* 14, 35.

Fine, J.P., and Gray, R.J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a

competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 94, 496-509.

Jung, M.H., and Gustafsson, F. (2015). Exercise in heart failure patients supported with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 34, 489-496.

Jakovljevic, D.G., Popadic-Gacesa, J.Z., Barak, O.F., Nunan, D., Donovan, G., Trenell, M.I., Grujic, N.G., and Brodie, D.A. (2012). Relationship between peak cardiac pumping capability and indices of cardio-respiratory fitness in healthy individuals. *Clin Physiol Funct Imaging* 32, 388-393.

Compostella, L., Russo, N., Setzu, T., Compostella, C., and Bellotto, F. (2014). Exercise performance of chronic heart failure patients in the early period of support by an axial-flow left ventricular assist device as destination therapy. *Artif Organs* 38, 366-373.

de Jonge, N., Kirkels, H., Lahpor, J.R., Klöpping, C., Hulzebos, E.J., de la Rivière, A.B., and Robles de Medina, E.O. (2001). Exercise performance in patients with end-stage heart failure after implantation of a left ventricular assist device and after heart transplantation: an outlook for permanent assisting? *J Am Coll Cardiol* 37, 1794-1799.

John, R., Kamdar, F., Liao, K., Colvin-Adams, M., Boyle, A., and Joyce, L. (2008). Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann Thorac Surg* 86, 1227-1234; discussion 1234-1225.

Mehra, M.R., Naka, Y., Uriel, N., Goldstein, D.J., Cleveland, J.C., Jr., Colombo, P.C., Walsh, M.N., Milano, C.A., Patel, C.B., Jorde, U.P., et al. (2017). A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med* 376, 440-450.

Truby, L.K., Farr, M.A., Garan, A.R., Givens, R., Restaino, S.W., Latif, F., Takayama, H., Naka, Y., Takeda, K., and Topkara, V.K. (2019). Impact of Bridge to Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Posttransplantation Mortality. *Circulation* 140, 459-469.

Uriel, N., Colombo, P.C., Cleveland, J.C., Long, J.W., Salerno, C., Goldstein, D.J., Patel, C.B., Ewald, G.A., Tatoes, A.J., Silvestry, S.C., et al. (2017). Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation* 135, 2003-2012.

Cowger, J.A., Naka, Y., Aaronson, K.D., Horstmanshof, D., Gulati, S., Rinde-Hoffman, D., Pinney, S., Adatya, S., Farrar, D.J., and Jorde, U.P. (2018). Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant* 37, 15-24.

Rogers, J.G., Aaronson, K.D., Boyle, A.J., Russell, S.D., Milano, C.A., Pagani, F.D., Edwards, B.S., Park, S., John, R., Conte, J.V., et al. (2010). Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 55, 1826-1834.

Maciver, J., and Ross, H.J. (2012). Quality of life and left ventricular assist device support. *Circulation* 126, 866-874.

Bruce, C.R., Minard, C.G., Wilhelms, L.A., Abraham, M., Amione-Guerra, J., Pham, L., Grogan, S.D., Trachtenberg, B., Smith, M.L., Bruckner, B.A., et al. (2017). Caregivers of Patients With Left Ventricular Assist Devices: Possible Impacts on Patients' Mortality and Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support-Defined Morbidity Events. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 10.

Kato, N.P., Okada, I., Kagami, Y., Endo, M., Hatano, M., Ono, M., Jaarsma, T., and Kinugawa, K. (2018). Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan. *J Cardiol* 71, 81-87.

Bidwell, J.T., Lyons, K.S., Mudd, J.O., Gelow, J.M., Chien, C.V., Hiatt, S.O., Grady, K.L., and Lee, C.S. (2017). Quality of Life, Depression, and Anxiety in Ventricular Assist Device Therapy: Longitudinal Outcomes for Patients and Family Caregivers. *J Cardiovasc Nurs* 32, 455-463.