

補助循環の最近の進歩

重症呼吸不全に対する ECMO

日本医科大学付属病院外科系集中治療科

市場 晋吾 ICHIBA, Shingo



概要

ECMO は、通常の人工呼吸管理ではガス交換の保てない重症呼吸不全に対して、レスキュー目的で導入されている。適応基準と除外基準、デバイス選択、患者管理方法、ECMO プログラムは、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) のガイドラインに示されている。デバイスの進歩とチームでの取り組みは、ECMO 治療の成功において最も重要な因子である。常に緊急時に対応できるように、チームで定期的なトレーニングを行うべきである。さらに地域あるいは国全体として、重症呼吸不全治療の救命率を上げるためには、ECMO センターを中心とした地域の呼吸不全治療ネットワーク構築による集約化が必要である。



Key Word

ARDS 人工呼吸器関連肺損傷 (VILI) ECMO 急性呼吸不全

1

諸言

ECMO は、重症呼吸・循環不全に対して長期間、通常は数日から週の単位で持続的な呼吸・循環補助を、膜型人工肺を組み込んだ体外循環装置で行う方法である。ECMO の目的は、傷害肺を休ませ、その間に基礎疾患を治療し、急性肺傷害から回復させるための時間稼ぎをし、かつ、人工呼吸器関連肺損傷 (VILI) を最小限にすることである。

ACT: activated clotting time
APTT: activated partial thromboplastin time
ARDS: acute respiratory distress syndrome
ECMO: extracorporeal membrane oxygenation
FFP: fresh frozen plasma
IVR: interventional radiology
PCV: pressure controlled ventilation
PEEP: positive endexpiratory pressure
PIP: peak inspiratory pressure
PMP: poly-methyl-pentene
VILI: ventilator-induced lung injuries

成人重症呼吸不全に対する ECMO の適応

導入の適応は、死亡の危険性が非常に高く、病態的に可逆性と考えられる急性期の状態で、予測致死率 80%以上と考えられる患者である。ECMO が適切に行える施設は限られているので、重症呼吸不全患者の ECMO 施行可能な施設への搬送は、患者が従来の至適治療に反応せず、さらに重症化して致死的な状態に移行すると判断される場合に考慮すべきである。

きわめて不安定な患者については、ECMO を導入して安定させてから搬送すること（モバイル ECMO 搬送）を考慮する。モバイル ECMO 搬送ができない場合には、患者の病状経過のできるだけ早期のうちに搬送しておくべきである。

以下に、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) のガイドラインの適応基準を示す（文献 1 より改変）。Brodie らが示した適応基準もこれに準じたものである²⁾。

2-1 適応基準

1. 低酸素性呼吸不全では、原因にかかわらず、予測死亡率 50%以上で ECMO 導入を考慮し、80%以上ではその時点で適応と考える。
 - a. $F_1O_2 > 90\%$ にて、 $PaO_2 / F_1O_2 < 150$ あるいは MLIS* 2~3 であれば、予測死亡率は 50%。
 - b. $F_1O_2 > 90\%$ にて、 $PaO_2 / F_1O_2 < 80$ あるいは MLIS 3~4 であれば、予測死亡率は 80%。
2. 気管支喘息重積や permissive hypercapnia による高二酸化炭素血症で、 $PaCO_2 > 80$ mmHg あるいは肺保護に基づく安全な吸気圧 ($P_{plat} \leq 30$ cmH₂O) を

達成できない場合。

3. 重度の air leak syndrome.

* MLIS : Murray Lung Injury Score³⁾

2-2 除外基準

ECMO の絶対的除外基準はなく、個々の患者において、リスクとベネフィットの観点から客観的に評価する。しかし、ECMO を行っても予後の改善が乏しいと想定される病態は、相対的な除外基準となる。

1. 人工呼吸器が高い設定 ($F_1O_2 > 90\%$, $P_{plat} > 30$ cmH₂O) で 7 日間以上行われている場合。
2. 薬剤による重度の免疫不全状態（好中球数 < 400 /mL）。
3. 最近発症した、あるいは増悪傾向にある頭蓋内出血。

2-3 特殊な患者に関する基準

1. 除外基準となるような年齢制限はないが、高齢になればなるほど、合併症のリスクは増える。
2. 体重 125 kg 以上は、カニューレション時の技術的な問題や、患者の体格に応じた十分なポンプ血流量を得られないなどのリスクがある。
3. 致命的でない合併症は、個々の患者ごとに導入の適応を判断する（たとえば、糖尿病、腎移植、網膜症、pulmonary veno-occlusive disease に重症肺炎を合併した場合など）。
4. 肺移植へのブリッジ：本邦においては、2012 年末までに肺移植を受けた 157 名および心肺同時移植 1 名の、登録日から移植日までの平均待機期間は、938.1 日（約 2 年 7 カ月）であった。

欧米では、ECMOを導入すると待機リストにおける優先順位が上がるので、数カ月以内に肺移植が可能になる。本邦では、現時点ではECMO導入症例の待機優先順位に関して検討段階のため、現実的ではない。

米国の統計によると、年間150,000人の患者が呼吸不全に罹患し、1/3は不可逆性の呼吸障害にて死亡した。1000例が肺移植の待機リストに登録されており、待機中に25%が死亡している。ブリッジ目的の携帯式人工肺であるMC3 Biolung® (MC3, Inc.)は、現在開発段階であり、移植へのブリッジとして、あるいは、destination therapyとして使うことが想定される⁴⁾。

3

ECMOの方法

3-1 概要

ECMOシステムは、一時的に機能不全となった心・肺を代行するようにデザインされた医療機器である。心臓の手術中にきわめて短時間使用する人工心肺装置とは、目的も形態も異なる。集中治療室で10~14日間、肺傷害患者の肺機能を完全に代行するために、高流量での耐久性に優れ、高い生体適合性を有するECMOシステムが必要である。ECMOにおけるデバイスの構成は、①ポンプ、②膜型人工肺、③回路と患者自身の循環を結ぶバスキュラーアクセスである。

3-2 基本方式

ECMOを行うに当たり、解剖学的アプロー

チとしての2種類の基本方式がある。veno-arterial (VA) および veno-venous (VV) である。表1および図1に、VAとVVのおもな違いを示す。

VAは、大腿静脈あるいは内頸静脈に挿入したカニューレにより、直接右房から脱血する。血液はポンプの駆動力で膜型人工肺を灌流し、そこで酸素が付加されて二酸化炭素が除去される。動脈化された血液は、通常、大腿動脈などの末梢動脈に挿入されたカニューレを介して体動脈系に流れていく。

VVは、大腿静脈あるいは右内頸静脈に挿入したカニューレ経由で、大静脈から脱血する。血液は、VAと同様にポンプの駆動力で膜型人工肺を灌流するが、この場合は、大腿静脈あるいは右内頸静脈に挿入したカニューレを介して、再び静脈系に戻る。

重症呼吸不全に対するECMOは、VVが基本である。VVの基本方式は、内頸静脈経由右房脱血→大腿静脈送血と、大腿静脈経由下大静脈脱血→内頸静脈送血、大腿静脈経由下大静脈脱血→大腿静脈経由下大静脈送血の場合の3通りに加えて、1本のダブルルーメンカニューレ (Avalon Elite Bi-Caval Dual Lumen Cannula, 27~31 Fr, Maquet)⁵⁾を右内頸静脈に挿入して送脱血を行うことも可能となり、ECMOサポート下にリハビリテーションも可能になった。ただし、本カニューレはまだ日本に導入されていない。

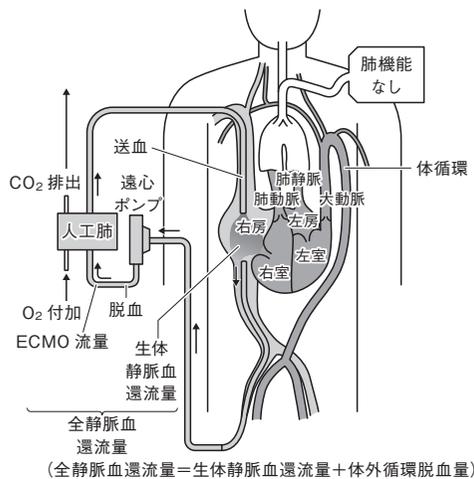
これに対してVAは、呼吸と循環の両方を補助する。年齢や患者の状態に応じて、さまざまな血管アクセスの選択が可能で、成人では、大腿静脈と大腿動脈へのカニューレーションが望ましい。ただ、VAにはVVに比べて多くの合併症が潜在しており、動脈へのカニューレーションには、動脈の損傷、出血、末梢の虚血の合併症(下肢やその他の臓器の動脈虚血)が伴う。VAでは、酸素化された血液が大動脈を逆行性に流れていくが、もし流量が不十分であれば、大動

表1 VAとVVの違い

	veno-arterial (VA)	veno-venous (VV)
カニューレーション	脱血：内頸静脈，大腿静脈，右房 送血：総頸動脈，腋窩動脈，大腿動脈，大動脈	内頸静脈，大腿静脈，伏在静脈，右房
PaO ₂	60~150 mmHg (採血部位による)	45~80 mmHg
SaO ₂	85~100% (右上肢)	75~85%
酸素化の指標	S \bar{v} O ₂ ，S _{in} O ₂	PaO ₂ ，S _j O ₂ ，D _{MO} O ₂ ，S \bar{v} O ₂ の経時的変化
心臓への影響	前負荷↓，後負荷↑，脈波↓， 冠動脈への酸素化↓，cardiac stun	・冠動脈の酸素化↑ ・肺動脈血管抵抗↓に伴う右心負荷軽減の可能性
酸素運搬能	高い	中等度
循環補助	部分的~完全補助	冠動脈の酸素化↑による心拍出量の増加の可能性
肺循環への影響	中等度~著明に負荷を軽減	酸素化↑に伴う二次的な改善効果が期待
再灌流 (recirculation)	なし	酸素運搬能に影響あり
二酸化炭素除去能	膜面積と吹送ガス流量に依存	膜面積と吹送ガス流量に依存

D_{MO}O₂：人工肺酸素付加量，S_{in}O₂：人工肺流入部酸素飽和度，S_jO₂：頸静脈酸素飽和度

a) VV ECMO



b) VA ECMO

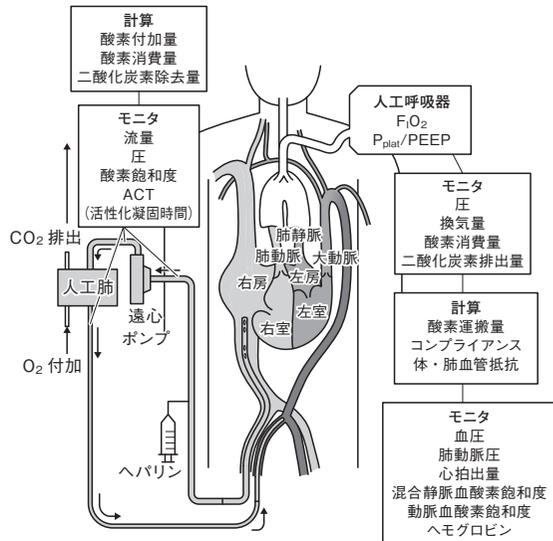


図1 ECMOの基本方式

脈起始部に届かないので，脳などの重要臓器への酸素化が不十分になり (blue head syndrome)，また，血栓塞栓や空気塞栓が体循環系に発生するリスクがある。blue head syndromeを回避するために，veno-arterial-venous (VAV) という，VAとVVを合わせた方

式で行うことも可能である⁶⁾

3-3 デバイス

本邦で現在効果的なECMOシステムは，長期耐久性能を有する小型の遠心ポンプと，抵抗



図2 CARDIOHELP Systemを用いたVV ECMO
(日本医科大学付属病院外科系集中治療科)

の低いポリメチルペンテン (PMP) 膜型人工肺の組み合わせである。遠心ポンプは、ロータフロー (Maquet), 膜型人工肺は、バイオキューブ® [ニプロ (株)], メラ NHP エクセランプライム [泉工医科工業 (株)] などがおもに使用されている。CARDIOHELP System (Maquet) は、ポンプと人工肺が一体型のコンパクトな ECMO システムであり、搬送だけでなく長期耐久性に優れている (図2)。患者の生命は、人工呼吸器などと同様に ECMO システムに依存しているので、機械的なトラブルは致命的となる。回路の脱血側、人工肺前後、および酸素チューブの内圧をモニタリングすることにより、システムの異常を早期発見できるようにし、また、チームでシミュレーショントレーニングを定期的に行い、トラブルに対処できるようにするべきである。

ECMO の目的は酸素運搬量 (DO_2) を維持し、結果的に臓器の組織呼吸を維持することである。 DO_2 は以下の式で計算される。

$$DO_2 \text{ [mL/min]} \\ = \{SaO_2 \text{ [%]}/100\} \times \text{ヘモグロビン (Hb) [g/L]} \\ \times 1.36 \text{ mL/g} \times \text{血流量 [L/min]}$$

1.36 は酸素化 Hb 1 g 当たりに含まれる酸素の量で、溶存酸素量はごくわずかであるため省略する。安静時の酸素消費量 (VO_2) は、新生児で 5~8 mL/kg/min, 小児 4~6 mL/kg/min, 成人では 3~4 mL/kg/min と推定されている。 DO_2 と VO_2 の関係は、正常安静時では DO_2 は VO_2 の 4~5 倍であり、 DO_2 が VO_2 の 2 倍以下になると嫌気性代謝になるといわれており、臓器維持のためには DO_2/VO_2 が 2 以上であることが重要である。

ECMO の人工肺による酸素付加量は以下のように計算される。

$$\{(S_{POST-O_2} - S_{PRE-O_2})/100\} \times 1.36 \text{ mL/g} \\ \times \text{Hb [g/L]} \times \text{ECMO 流量 [L/min]}$$

ここで、 S_{POST-O_2} : 送血側血液酸素飽和度,
 S_{PRE-O_2} : 脱血側血液酸素飽和度。

自己肺の機能がなく、ガスの交換が ECMO のみで行われていると考えた場合、上記の式で求められた値が酸素供給量になるので、 VO_2 の 2 倍以上あれば臓器の維持は可能になる。ECMO 中、酸素のモニタリングをする際、 SaO_2 は 80~95% 程度を指標とする。右心系の静脈血すべてを脱血して酸素化することはできないので、それ以上の酸素化を求めることは困難である。また、VV ECMO で酸素化された血液は右房に戻り、下大静脈と上大静脈から戻ってくる静脈血と混ざるため、リサーキュレーショ

ン現象が避けられない。そこで $S_{PRE}O_2$ の変化を読み取ることが重要になる。 $S_{PRE}O_2$ の目標値は 70~85% で、 $S_{PRE}O_2$ の値の低下は、自己肺機能の低下、循環血液量の増加、 VO_2 の上昇、酸素供給量の不足などが考えられる。一方、 $S_{PRE}O_2$ の上昇は、自己肺機能の改善、循環血液量の低下、 VO_2 の低下、リサーキュレーションの増加などが考えられる。モニタリングだけで判断するのは難しく、患者の全身状態、乳酸値、血液ガス分析など、得られたデータを総合的に評価する。

患者の治療については、適切な抗菌薬や抗ウイルス薬の投与を含めた原疾患の治療を継続し、栄養と輸液管理はできるだけドライウエイトを維持するように設定しておく。

機械的人工呼吸器の圧、一回換気量、呼吸回数、 $F_I O_2$ などの設定は、可及的に下げていく。“lung rest” の設定として、たとえば PCV モード、 $F_I O_2 < 40\%$ 、PIP 20 cmH₂O、PEEP 10 cmH₂O、換気回数 5~10 /min、吸気時間 1.0 秒に設定する。

回路内の凝血を防ぐために、持続的な抗凝固療法が必須である。通常、未分化ヘパリンを約 20 単位/kg/hr で持続投与し、ベッドサイドで抗凝固のモニタリングを行い、ACT をおおむね 160~200 秒の狭い範囲に、APTT を正常の 1.5~2 倍 (60~80 秒) 程度に調整する。出血傾向のある症例では、脱血回路における“ $S_{PRE}O_2$ ”連続モニタリングは、全身の酸素需給バランスをリアルタイムで評価するのに有用である (表 1)。

5

ECMO の合併症

ECMO の合併症は共通しており、死亡率上昇と関連性がある。最も頻度の高い合併症は出血である。VV・VA ECMO とともに、カニュー

レーションは超音波ガイド下で行うことが望ましいが、致死的な血管壁穿孔という合併症は常に想定しておき、心臓血管外科のバックアップが必要である。

外科的介入の適応ではない出血は、ヘパリンの投与を一時的に止めたり、血小板や FFP を投与することで対処する。気管切開などの侵襲的な処置の際には、電気メスによる丁寧な止血操作を行う。胸腔内に出血し始めると大量血胸の原因になり、止血がきわめて困難になるので、気胸や大量胸水に対する胸腔ドレーンチューブ挿入などの侵襲的な手技は、避けることが望ましい。どうしても必要な場合には、アスピレーションキットや心嚢ドレーンなどを注意深く挿入することで対処する。

肺出血は ECMO 治療中の患者によく認められる現象であり、気管支ファイバによる観察を行い、止血手段は前述と同じ方法を用いる。脳出血は、ECMO を中止せざるを得ない最も頻度の高い原因の 1 つである。後腹膜出血も頻度が高く、IVR による止血が必要となる。溶血は、遠心ポンプの劣化に関連することが多い。

6

エビデンスと将来への展望

ECMO を用いて重症呼吸不全の治療を成功させるためには、ハイレベルな集中治療が要求される。世界中で ECMO 治療の経験は着実に重ねられており、近年の報告では救命率は 50~70% と報告されている^{1),7)}。集中治療技術の進歩、機械的人工呼吸療法の進歩、ECMO デバイスおよび管理技術の進歩、さらに、治療に当たるスタッフの教育や絶え間ないトレーニングなどが、全体の生存率の向上に貢献したと考えられる。

2009 年に CESAR trial の結果が報告された。ECMO 適応基準を満たした 180 例の成人急性

呼吸窮迫症候群 (ARDS) の患者を無作為に振り分け、ECMO 群 90 例の患者は、その当時英国で唯一の成人の ECMO センターであったグレンフィールド総合病院に搬送され、従来治療群 90 例の患者は、68 カ所の地域の 3 次センターに搬送、あるいはそのまま継続して至適人工呼吸管理治療が行われた。

エンドポイントは退院 6 カ月後の生存率であり、その生存確率は、従来治療群 47%、ECMO 群 63% ($p=0.03$) で、有意に ECMO 群が良好であった⁸⁾。重症 ARDS の治療において、ECMO 治療の専門チームがある施設に患者を転院搬送することが、従来型治療法をそのまま継続することに比べて高い生存率を得ることを、初めて証明した。

Noah らは⁹⁾、当時の英国の 4 カ所の ECMO センターを含めた基幹病院にて集中治療を受けた、80 症例の H1N1 インフルエンザ関連 ARDS の症例を、ECMO センターに紹介して搬送された群と、ECMO 治療を受けずに基幹病院にて従来の方法で治療を受けた群について、3 種類のマッチング法による後ろ向きコホートの詳細な解析を行った。どの方法においても、ECMO センターに紹介・搬送した患者の死亡率は、ECMO 治療を受けていない患者の死亡率のほぼ 1/2 であり (プロペンシティスコアマッチング: 24.0% vs 46.7%)、H1N1 インフルエンザによる重症呼吸不全症例を、ECMO センターに搬送することの有効性を裏付けた。

ELSO レジストリーによると、2016 年の時点で、成人重症呼吸不全に対する ECMO 症例は累計 9102 例登録され、5254 例 (58%) が生存退院した¹⁰⁾。本邦では、これまで治療成績について議論されたことはなかったが、第 39 回膜型人工肺研究会 (2010 年、仙台) では、55 例が登録され、離脱率 64%、生存退院率 38% との報告があった。また、Takeda らの報告では、2009 年新型インフルエンザにおける、本

邦の成人重症呼吸不全 14 例の検討では、生存率が 35.7% であり、欧米先進国のセンターと比較して明らかに劣っていた¹¹⁾。適切なデバイスが使用されていなかったことや、合併症など、さまざまな問題点が浮き彫りになった。これを受けて、(一社)日本呼吸療法医学会に ECMO プロジェクトが立ち上がり、症例検討会やコースなどの活動が開始された。重症呼吸不全の症例登録も 2012 年に始まり、治療成績の向上が認められている。今後の課題として、より高性能なデバイスの開発や導入、ECMO センターを中心とした地域の呼吸不全治療ネットワーク構築による集約化が、治療成績を向上させるために必要である。

7

まとめ

ECMO は複雑な集中治療技術であり、適切な機器や設備、そして ECMO 治療に習熟した専門医療チーム、緊急時の各科のバックアップ体制を有する施設で行うべきである。人工心肺装置により、24 時間、2~3 週間以上にわたって、安全に重症患者の呼吸循環を維持管理できる施設の能力が必要であり、長期体外循環に伴う機械的あるいは患者に発生する合併症に、迅速かつ的確に対応できるように、常に訓練が必要である⁷⁾。

新たなデザインの臨床治験 EOLIA¹²⁾ がバリを中心に行われ、現在発表待ちの段階であるが、科学の進歩によりエビデンスは常に変化する。本邦でも、呼吸不全に対する ECMO を効果的に行うためには、集約化が重要な鍵となる。

■著者連絡先メールアドレス
ecmoshing@gmail.com

■文献

- 1) ELSO website
<https://www.else.org/Home.aspx> (2016年5月12日現在).
- 2) Brodie D, Bacchetta M : Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults, *N Engl J Med* 365 (20) : 1905-1914, 2012
- 3) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 138 (3) : 720-723, 1988
- 4) Akay B, Reoma JL, Camboni D, et al : In-parallel artificial lung attachment at high flows in normal and pulmonary hypertension models, *Ann Thorac Surg* 90 (1) : 259-265, 2010
- 5) Javidfar J, Brodie D, Wang D, et al : Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation, *Ann Thorac Surg* 91 (6) : 1763-1768 : discussion 1769, 2011
- 6) Biscotti M, Lee A, Basner RC, et al : Hybrid configurations via percutaneous access for extracorporeal membrane oxygenation : a single-center experience, *ASAIO J* 60 (6) : 635-642, 2014
- 7) Annich G, Lynch W, MacLaren G, et al, (eds) : ECMO : Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care (The "Red Book"), Fourth Edition, Extracorporeal Life Support Organization, 2012
- 8) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al : Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 374 (9698) : 1351-1363, 2009
- 9) Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al : Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1), *JAMA* 306 (15) : 1659-1668, 2011
- 10) ELSO International registry report 2016
<https://www.else.org/Portals/0/Files/PDF/International%20Summary%20January%202016%20FIRST%20PAGE.pdf> (2016年7月29日現在)
- 11) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan, *J Anesth* 26 (5) : 650-657, 2012
- 12) ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS (EOLIA) (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01470703).