

●解 説●

重症急性呼吸不全に対する ECMO による “病んでいる肺を休ませる”治療

今泉 均・升田好樹

キーワード：重症急性呼吸不全, ARDS, ECMO

要 旨

我が国では、主に肺補助を目的とし、膜型人工肺を用いた人工心肺を、体外式膜型人工肺 (ECMO) と呼称することが多い。ECMO は、直接、肺傷害を治療するものではなく、重症急性呼吸不全による低酸素血症に対して人工肺 (体外) でガス交換した酸素加血を送血し組織の酸素供給不足を数日～数週間にわたり代行するとともに、人工呼吸に伴う高濃度酸素や高圧換気の曝露による人工呼吸器関連肺損傷 (VILI) の進展を防ぐ、つまり「傷害肺に不可逆性損傷を起こさないように肺を一時的に休ませ」、その間に傷害肺を治療、回復させる治療法である。適応は、肺保護的呼吸管理でも必要なガス交換を維持できない重症かつ可逆的な肺傷害で、活動性の出血等の禁忌事項がないことである。

新生児、小児の重症肺傷害が可逆的なことから 1980 年代になると ECMO が標準治療として使用されるようになってきたが、成人の場合は不可逆性のものが多いため、ECMO によって一定期間管理できても、その後の救命が得られなかった。最近、ARDS 成人症例を対象にした 2008 年の CESAR trial や 2009 年の H1N1 インフルエンザ肺炎 / ARDS 成人症例を対象にした RCT から、肺に不可逆性変化の起こる前の早期に ECMO を導入 (人工呼吸時間: 平均 35 時間) することによって、予後の有意な改善効果が報告された。ECMO の治療成績が向上した背景には、肺保護戦略の普及や ECMO 関連デバイスの進歩も見逃せない。しかし、出血などの合併症も多いため、ECMO 施行にあたっては、適切な機器、方法を選択し、専門チームによる適切な管理が必要である。

本稿では、ECMO の概念、重症呼吸不全、特に ARDS、インフルエンザ肺炎における ECMO の成績、適応、実際の施行法と問題点、将来の展望に関して概説した。

はじめに

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) などの重症急性呼吸不全は、42～66%と未だ救命率の低い治療困難な疾患群の 1 つである¹⁾。原因も細菌性肺炎や誤嚥性肺炎など肺原性のもことから、敗血症など肺外性のもので多岐にわたり、多数の因子が関与し複雑な病態を呈する²⁾。また ARDS では原疾患だけでなく、人工呼吸自体も人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator induced lung injury: VILI) として肺傷害の原因の 1 つとなっている。つまり、人工

呼吸は生命を維持するのに必要なガス交換を補助する重要な役割を果たす一方で、本来「安静」が必要な傷害肺に対して、高濃度酸素や高圧換気を曝露して気道や肺をさらに biochemical に、biophysical に傷害し VILI を惹起させる³⁾。Gattinoni らは、ARDS の胸部 CT 画像所見の検討から、ARDS には健常な肺胞と傷害された肺胞が混在し、不均一な病変を呈しているため、例えば一回換気量を小さく抑えて換気しても、小さい健常な肺胞領域 (“baby lung”) が過剰に換気されると、過伸展による肺胞壁傷害を引き起こすことを示した⁴⁾。

このような ARDS に対して肺にやさしい人工呼吸、肺保護戦略 (lung protective strategy) は、現在まで

のエビデンスのある臨床研究の結果から、1) 過剰な吸気圧を避け (PIP<30cmH₂O)、2) 一回換気量を制限し (VT=6 mL/kg 予測体重)⁵⁾、3) 適切な PEEP をかけて肺を広げること (“open lung strategy”)、が提唱されている。しかし、さらに病変が進行すると、肺保護戦略のみでは生命維持に必要なガス交換を維持できなくなる。新生児、小児の可逆性の重症呼吸不全に対して1980年代より標準治療^{6,7)}として使われてきた体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) とは、人工肺でガス交換した酸素加血を生体内に送血し酸素供給量を保ちつつ、VILI を防止して傷害肺を休め、その間に傷害肺を治療し、回復を待つという治療法である。最近、成人の重症呼吸不全に対する ECMO の早期導入による有意な予後改善効果が報告され、注目されてきている。

本稿では、ECMO の概念、重症呼吸不全、特に ARDS、インフルエンザ肺炎における ECMO の成績、適応、実際の施行法と問題点、将来の展望に関して概説する。

I. PCPS/ECMO の定義と本邦における使用頻度

本邦では、遠心ポンプと膜型人工肺から成る閉鎖回路の人工心肺装置のうち、主に循環補助を目的として、静脈カニューレから脱血し動脈カニューレに送血する経皮的な心肺補助 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) と、主に肺補助を目的として、2本の静脈カニューレを使って脱送血する ECMO とに区別されることが多いが (図1・2)、北米では PCPS という用語は

一般的ではなく、呼吸循環補助のいずれの場合も全て通称は ECMO、正式名称は ECLS (extracorporeal life support) と言う。1984年には ECMO の臨床使用を推進させるためデータレジストリーが開始され、1989年に the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) が設立された。現在欧米の141のセンターが患者、技術、合併症のデータを報告している。

循環補助の適応は、難治性 VF などの心停止に対する心肺蘇生や、急性心不全などの致死的心肺機能不全の他、開心術、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) 施行時の循環補助などである。一方、肺補助の適応は重篤な呼吸不全や気管・気管支手術、肺胞洗浄に伴う呼吸補助などで使用されている。我が国では難治性 VF に対して PCPS を用いて蘇生を行うプロジェクト (J-SAVE) が進行していることもあり、心肺停止に対する循環補助目的での使用が年々増加しているが^{8,9)}、肺補助目的での使用は横ばい状態で、救急領域での人工心肺使用例の約7%程度に留まっている (図3)¹⁰⁾。当施設で

病 態	急性呼吸不全	急性循環不全
日 本	ECMO (狭義)	PCPS (狭義)
	PCPS (広義)	
欧 米	ECMO (ECLS) (広義)	
ブラッドアクセス	VV-ECMO (VV-PCPS)	VA-ECMO (VA-PCPS)

図1 ECMO / PCPS の分類と呼称

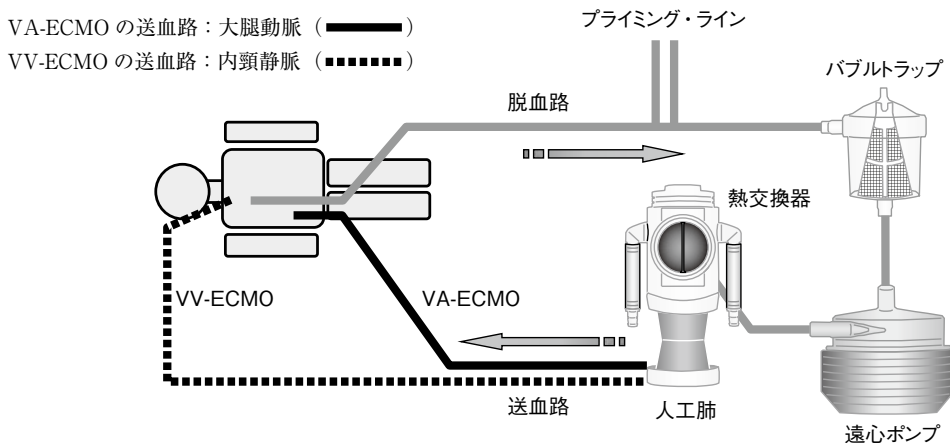


図2 ECMO の模式図

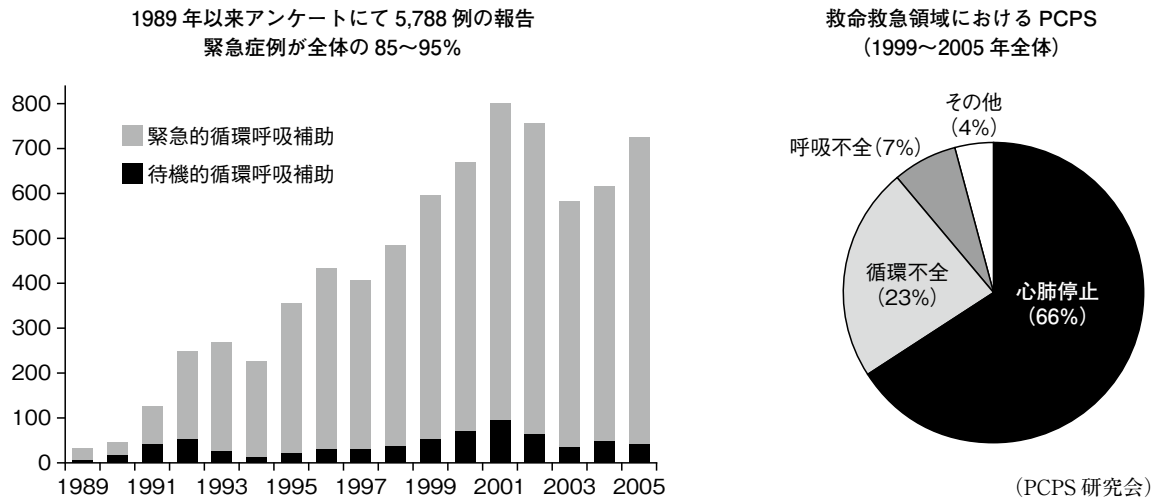


図3 PCPS症例数の年次推移と救急領域におけるPCPSの内訳

表1 ブラッドアクセスの相違によるECMO特徴

	VV-ECMO	VA-ECMO	VVA-ECMO
脱血	大腿静脈経由で、先端を下大静脈~右房接合部の間に挿入		
送血	内頸静脈経由で、先端を上大静脈~右房接合部の間に挿入	大腿動脈	内頸静脈経由で、先端を上大静脈~右房接合部の間+大腿動脈に挿入
利点	1) 大腿動脈で送血されたVAバイパスに比べ、酸素加された血液が冠動脈、脳に届きやすい	1) 循環の補助が可能である	1) 冠動脈、脳へ酸素加された血液を送る量が減少するが、循環の補助も一部可能である
欠点	1) 循環補助が不能 2) 血流量を多くすると、回路内に再循環が起こる 3) 全身への酸素供給量は脱血量に依存するので、脱血量が少ない場合は2本脱血も考慮する	1) 自己心に対する後負荷の増大 2) 自己心に心拍出量がある場合には、酸素加された血液が冠動脈や脳に届かない可能性あり(図4)。 3) VV-ECMOに比べ合併症が多い(虚血性病変、血栓・空気塞栓)	1) 自己心に対する後負荷の増大(VA-ECMOより少ない) 2) 自己心に心拍出量がある場合には、酸素加された血液が冠動脈や脳に届かない可能性あり(図4)

は主にPCPSを用いた蘇生後の重症呼吸不全に対して、10年間で46例のECMO症例を経験しており、PCPS全体の12.4%を占め、離脱率は78.5%である。

循環補助の場合のブラッドアクセスは、通常、生体肺と並列に位置するVAバイパス(静脈脱血-動脈送血)、肺補助の場合は、生体肺に連続するVVバイパス(静脈脱血-静脈送血)で行われる¹¹⁾(表1)。例えば、ARDS患者で肺補助のみを必要とする場合はVV-ECMOを、敗血症性ARDSで肺補助も必要なショック患者の場合は、循環補助も可能なVA-ECMOを選択する。しかしVV-ECMOで開始したが、循環不全を併発した場合には、動脈側に送血カニューレを追加しVVA-ECMOとする方法もある。また、成人と異なり乳児の場合では、VVバイパスではシャントが増加するので、VAバイパスを使用するため、単純に肺補助=VV-ECMOと

はならない。

したがって、本稿では、ECMOを肺補助=VV-ECMOとブラッドアクセスの部位で決めつけずに、静脈から脱血し、遠心ポンプを用いて膜型人工肺でガス交換後に、静脈か動脈に返血する呼吸補助装置を広い概念でECMOと捉えることにする。

II. ECMO治療の目的

ECMOは、人工心肺装置を用いて体外でガス交換した酸素加血を全身に送血するため、傷害肺に対して高濃度酸素や高い吸気圧を避け、傷害肺を痛めず、肺を数日~数週間にわたって、一時的に休ませる(lung rest)治療が可能となる。Lung restを保っている間に、傷害された肺を治療し、破壊された肺構造のリモデリングが行われる。

表2 ARDSに対するECMOの成績

著者/国	発表年	デザイン	対象患者数	対象患者	生存率	問題点
Zapol WM ¹⁴⁾ / 米国	1979	無作為化対照試験 (RCT)、多施設 (9施設)	42 (コントロール群 48)	重症呼吸不全症例 (F _I O ₂ =1.0、PEEP>5、PaO ₂ <50 for 2 hr)	9.5% : 生存率改善なし (コントロール群 8.3%)	人工呼吸期間>9日、肺保護戦略なし、VA-ECMO
Morris AH ¹⁵⁾ / 米国	1994	無作為化対照試験 (RCT)、単施設	21 (コントロール群 19)	重症 ARDS (同上) 平均 PFR 62.6、PaCO ₂ 50	33% : 生存率改善なし (コントロール群 42%)	PC-IRV で施行
Peek GJ ¹⁶⁾ / 英国	1997	後ろ向き症例集積研究、歴史的対照、単施設	50	Murray 肺損傷スコアの平均 3.4、PFR 65 PIP 39.6、人工呼吸時間 76.5h	66%	
Lewandowski K ¹⁷⁾ / 独	1997	前向きコホート、単施設	49 (コントロール群 73)	重症呼吸不全 (PEEP>10、PFR<50 for 2 hr) Murray 肺損傷スコアの平均 3.4 の ARDS 平均 PFR 67、PaCO ₂ 65.8	55% (コントロール群 89%)	コントロール群 3.2 より治療群の方が有意に重症
Kolla S ¹⁸⁾ / 米国	1997	後ろ向き症例集積研究、歴史的対照、単施設	100	重症呼吸不全 平均 PFR 55.7、 \dot{Q}_s/\dot{Q}_T 52% PaCO ₂ 84	54%	
Hemmila MR ¹⁹⁾ / 米国	2004	後ろ向き症例集積研究、歴史的対照、単施設	255	重症 ARDS (F _I O ₂ =1.0、PaO ₂ <100) 平均 PFR 54.9、PaCO ₂ 46.8	52%	
CESAR trial ²⁰⁾ / 英国	2008	無作為化対照試験 (RCT)、多施設 (68施設)	90 (コントロール群 90)	重症 ARDS (人工呼吸期間 ≤ 7日、Murray 肺損傷スコア >3 or pH < 7.20、肺保護戦略) 平均 PFR 75.9	6カ月生存率 63% (コントロール群 54%) *6カ月社会復帰率 63% (コントロール群 47%)	180例で臨床研究中止

PFR=PaO₂/F_IO₂ ratio

Morris AH は 30 日生存率、CESAR trial は 6 カ月後の生存率、社会復帰率 (*有意差あり)、残りの文献は病院生存率

ただし、lung rest に関してエビデンスが得られた方法はないものの、肺胞をできるだけ上げたままに保つ設定が望ましいと考えられる。英国の Glenfield General Hospital の ECMO Centre では、VV-ECMO の人工呼吸器条件は PCV モードで、F_IO₂ を 0.3~0.4、PIP を 20~25cmH₂O、PEEP を 10~15cmH₂O、呼吸数 10bpm を基本設定としている¹²⁾。

Ⅲ. ARDS に対する ECMO の有用性(表 2)

1954 年 Gibbon らは心臓手術に初めて人工心肺を用い、成功した。1971 年には Hill らは成人の呼吸不全に対して ECMO を初めて成功させた。症例は交通事故で多発骨折と大動脈破裂のため手術を受けた 24 歳男性で、術後 4 日目に生じた重症呼吸不全に対して 75 時間の VA-ECMO を施行、救命し得た¹³⁾。

その後、成人の重症呼吸不全に対する ECMO の有用性に関して、3 つの最も信頼度の高い無作為比較臨床試験 (randomized control trial : RCT) の報告と 2011 年

に報告された ELSO のレジストリーの成績を紹介する。

1. 1979 年 Zapol ら¹⁴⁾ の ECMO トライアル (NIH ECMO trial) : 有効性の証明できず

Hill らの成功で成人重症呼吸不全への ECMO 治療に関心が集まり、米国国立衛生研究所 (NIH) の主導で 1974~1977 年に行われた多施設 RCT。

肺炎、肺塞栓、多発外傷に伴う重症呼吸不全 90 例を対象にした VA-ECMO の多施設 RCT。生存率はコントロール群が 8.3%、ECMO 群が 9.5%と、ともに 10%以下の低い生存率で、両群間に有意差はなし。

[問題点] 対象患者が人工呼吸 9 日間以上の極めて重症な症例で、当時は肺保護戦略の人工呼吸管理が施行されず、ECMO のデバイスも古い中、VA-ECMO を施行した。抗凝固療法も不十分で 1 日 1~2.5L の輸血を必要とするような状態のため、ECMO の有効性を示せなかった可能性が考えられる。

表3 成人重症呼吸不全に対する ECMO の適応、除外基準 (CESAR trial (2009))

CESAR trial の導入基準	1) 成人 (18~65 歳) 2) 重症であるが、回復の可能性のある呼吸不全 3) Murray 急性肺損傷スコア ≥ 3.0 or $\text{pH} < 7.2$ の非代償性の高炭酸ガス血症
CESAR trial の除外基準	1) 高圧、高 FiO_2 人工呼吸器による換気日数 ≥ 7 日 (定義: $\text{PIP} > 30\text{cmH}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2 > 0.8$) 2) 受傷 24 時間以内の重症外傷、頭蓋内出血、ヘパリンが禁忌になる全ての病態 (24 時間以内の受傷または手術、既に止血され、止血可能な状態であれば絶対的禁忌ではない) 3) 致死的な重症患者で、積極的な治療の継続が禁忌と考えられる状態

2. 1994 年 Morris ら¹⁵⁾ の ECCO₂R のトライアル：
有効性の証明できず

単施設での重症 ARDS 40 例を対象にした小規模 RCT。生存率は通常治療群 (コントロール群) が 42%、ECMO 群が 33% と、両群間に有意差はみられず、再度 ECMO の有効性は否定された。

新生児、小児領域では ECMO を導入すると生存退院率が 50% を超えるなど、重症急性呼吸不全といえども可逆性病態が多いため、治療法の 1 つとして ECMO は確立していったが^{6, 7)}、一方、成人では不可逆性病態が多く ECMO の使用は増加しなかった。その後、Peek GJ¹⁶⁾、Lewandowski K¹⁷⁾、Kolla S¹⁸⁾、Hemmila MR¹⁹⁾ から米英の ECMO の信奉者が比較的多い症例数の後ろ向き症例集積研究 (un-controlled prospective cohort study) を行い成果を上げた。つまり、高流量の VV-ECMO により体外で酸素化と二酸化炭素除去の full support を行い、高圧、高濃度の酸素を避けて肺の安静化を確実にを行う方法である。20 年間に 1,473 例の成人の重症呼吸不全 (平均 34 歳) に対して ECMO を導入、平均 154 時間施行し、50% の比較的良好な生存退院率を示したが、ECMO の有用性を実証するには至らなかった²¹⁾。

3. 2009 年 CESAR trial²⁰⁾：有効性の証明

ECMO 再評価の声が高まり、2001~2006 年英国の 68 施設の ICU が CESAR trial (trial of conventional ventilator support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure) という大規模な多施設 RCT を施行した。

先の NIH ECMO trial の反省を活かし、今回、研究対象を下記のように決めた。すなわち、重症呼吸不全に対して高濃度酸素や高圧換気 ($\text{FiO}_2 > 0.8$, $\text{PIP} > 30\text{cmH}_2\text{O}$) によって曝された人工呼吸期間を 7 日以内、Murray の肺傷害スコアが 3.0 以上か、代償できない

高炭酸ガス血症 ($\text{pH} < 7.2$) として、肺傷害程度が少なく、肺が元の状態に回復する可能性がある成人症例に限定した (表 3)。ECMO 施行群に割り振られた症例を 1 か所の ECMO センターに搬送し、経皮的にカニューレを挿入し、VV-ECMO を施行した。

コントロール群の 6 か月後の生存率は 54% に対して ECMO 群は 63% と、両群間に有意差はなかったが ($p = 0.07$)、プライマリーエンドポイントである 6 か月後の社会復帰例 (重篤な機能低下〈ベッド上の生活で自分の服の着脱も不能〉のない生存患者の割合) は、コントロール群の 47% に対し、ECMO 群は 63% と有意に高かった (相対危険度 $\text{RR} = 0.69$, 95% 信頼区間 = $0.05 \sim 0.97$, $p = 0.03$)。ただし、対象症例の約 60% が肺炎で、約 30% が ARDS であった。

4. 2011 年 ELSO のレジストリーデータベース報告 (表 4)^{22, 23)}

ELSO から 2011 年に報告された年齢別 ECMO の適応と予後成績。対象は、従来の治療が失敗し、死に直

表 4 年齢別 ECMO 治療の適応と予後 (n=41,558)

適 応	ECMO 使用数 (人)	生存退院率 (%)
新生児 (<30 日)	288,004	
呼吸障害	23,558	75%
循環障害	3,909	39%
心肺蘇生	537	38%
小児 (30 日 ~ 16 歳)	10,115	
呼吸障害	4,376	56%
循環障害	4,776	47%
心肺蘇生	1,003	39%
成人 (>16 歳)	3,399	
呼吸障害	1,860	52%
循環障害	1,131	32%
心肺蘇生	408	27%

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation
ECPR : extracorporeal membrane oxygenation with cardiopulmonary resuscitation

(文献 22, 23 より引用)

表5 インフルエンザのARDSに対するECMOの成績

研究/国	発表年	デザイン	対象患者数	対象患者	結果(生存率)
ANZ ECMO ²⁶⁾ (オーストラリア/ニュージーランド)	2009	後ろ向き症例集積研究	68 (コントロール群133)	インフルエンザA(H1N1)のARDS症例 1) Murray 肺損傷スコア: 3.8 (平均) 2) PaO ₂ /FiO ₂ : 56 (平均) 3) pH<7.2 4) PEEP: 18cmH ₂ O (平均) 5) PAP: 36mmHg (平均) ECMO前の人工呼吸期間: 2日間 ECMO実施期間: 10日間	71% ICU退室率 コントロール群 vs ECMO群 *人工呼吸離脱時間 18 vs 8 ($p=0.01$) *ICU滞在期間 22 vs 12 ($p<0.01$) *ICU死亡率 23% vs 9% ($P=0.01$)
the ELSO ²⁴⁾ H1N1 registry	2009	後ろ向き症例集積研究	91	インフルエンザA(H1N1)のARDS症例の半数が成人、半数が小児	64%生存率 人工呼吸7日未満のECMO導入: 75% 人工呼吸7日以降のECMO導入: 30%

*有意差あり

面している重症呼吸不全の患者である。23,558人の新生児の重症呼吸不全に対する生存退院率は75%、一方16歳以上の成人1,860人の場合は52%であり、年齢の進行とともに減少するものの、50%以上の高い生存退院率を示している。

成人の重症呼吸不全に対するECMOの病院生存率は最近では42~66%と報告されているが、現時点では通常治療に比べて、ECMO治療が予後を有意に改善できるとは実証されていない。しかし、ICUケア、人工呼吸管理(肺保護戦略)、ECMOデバイスの改良など集中治療の進歩と相まって、ARDSの予後を改善させる可能性がある。

IV. インフルエンザのARDSに対するECMOの成績(表5)

歴史的には、新生児、小児のインフルエンザによるARDSに対するECMOの成績では50%の生存退院がみられてきたが²⁴⁾、最近、青少年や成人のH1N1インフルエンザによる重篤な呼吸不全に対しても、ECMOの役割が注目されるようになり、多数例の集積研究が2つ報告されている^{25, 26)}。

1) 2009年インフルエンザA(H1N1)のARDSに対するオーストラリア、ニュージーランドのECMO研究(ANZ ECMO)²⁶⁾

2009年6月1日~8月31日の3か月間、従来の人工呼吸では改善しない68人の成人患者にECMOを導入した201のICU施設による観察研究。対象症例はH1N1インフルエンザによるARDS症例、大多数は18歳以上で中央値は36歳。背景因子は各々平均で、(1) Murray 肺損傷スコア: 3.8、(2) PaO₂/FiO₂: 56、(3) pH<7.2、(4) PEEP: 18cmH₂O、(5) PIP: 36mmHg。

ECMO前の人工呼吸期間は平均2日間で、ECMO実施期間は平均10日間。

ICU退室率は71%、死亡率は21%のみで、32%が院内で生存、47%が自宅退院。

人工呼吸離脱時間はコントロール群18日 vs ECMO群8日とECMO群で有意に短く($p=0.01$)、ICU滞在期間も22日 vs 12日と有意に短かった($p<0.01$)。ICU内死亡率は23% vs 9%と有意に少なかった($P=0.01$)。

2) その後のthe ELSO registryへの91例(半数が成人、半数は小児)のH1N1インフルエンザARDS追加集積研究での生存率は64%で、そのうち人工呼吸7日未満のECMO導入例の生存率は75%であったのに対して、人工呼吸7日以降では30%と、著明に減少していた。このように人工呼吸期間が7日未満の早期ECMO導入例の予後が良好であった²⁴⁾。

なお、2009年オーストラリアとニュージーランドで発生したECMOを必要とする症例数を、米国やヨーロッパの人口に応用すると、260万人の患者のうち800~1,300人の患者がECMO適応となる。

V. ECMO治療の適応

ECMOの適応となる大原則は、『重症かつ可逆性の急性呼吸不全』であり、最大限の肺保護戦略でも予測致死率80%以上、かつ出血傾向などの絶対的禁忌事項がないことです。Kollaらの成人ARDSに対する検討では、ECMO導入前に7日間を超えて肺保護戦略的人工呼吸療法を逸脱した人工呼吸療法を続けると、肺傷害は不可逆的になることを報告している¹⁸⁾。ARDSに対するECMOの適応は、CESAR trialで用いられた適応基準および除外基準に全て含まれている(表3)²⁰⁾。

つまり、「回復の可能性のある重症 ARDS に対して、できるだけ早期（7日以内）」に ECMO を導入する：実際に CESAR trial では、ECMO 導入前の平均人工呼吸時間は 35 時間であった。

現時点では、ECMO 治療には多大な人的・物的資源が必要で、多部門にわたる効率的な協力体制、または専門チームの設置が不可欠であることを考え合わせると、施行できる施設は限定される。Hemmila S によると、安定した成績に達するまで 4～5 年間、30～45 例の経験（learning curve）が必要となる¹⁹⁾。

なお、ELSO²⁴⁾ のガイドラインでは、ECMO の適応を低酸素血症の程度と死亡リスクを併せて提示している。

1) 低酸素血症

- (1) 死亡リスク 50% : FiO_2 が 0.9 以上で $PaO_2/FiO_2 < 150$ and/or Murray 肺損傷スコアが 2～3 の場合
- (2) 死亡リスク 80% : FiO_2 が 0.9 以上で $PaO_2/FiO_2 < 80$ and/or Murray 肺損傷スコアが 3～4 の場合

2) CO₂ 蓄積 : $PaCO_2 > 80$ mmHg

3) 重篤な空気漏れ症候群

絶対的禁忌はないものの、予後不良な相対的禁忌には下記の項目が挙げられる。

- 1) 高い設定での人工換気($FiO_2 > 0.9$, $PIP > 30$ mmHg) が 7 日間以上
通常的人工換気が 10 日以上
- 2) 薬理的な免疫抑制状態
- 3) 最近起こった、または増大している中枢神経系の出血
- 4) 抗凝固薬の禁忌例、血液製剤拒否症例
- 5) 高齢、肥満 (>125kg)、非致命的な併存疾患（糖尿病や腎移植や網膜症、重症肺炎を合併した pulmonary veno-occlusive disease : PVOD）

VI. ECMO 治療の実際

1. ブラッドアクセスの相違による ECMO の特徴(表 1)

一般的に、簡便性、出血への対応のしやすさ等から脱血カニューレは大腿静脈経由で下大静脈～右房接合部の間に、送血は VV-ECMO では右内頸静脈経由で上大静脈～右房接合部の間に、VA-ECMO では大腿動脈に挿入することが多い。

VV-ECMO の場合、心拍出量が保たれていれば ECMO で酸素加した血液は、右房、右室から肺動脈、左室を経由して、冠動脈、脳に送られる。そのため、肺動脈の攣縮や肺高血圧を軽減するとともに、冠動脈の酸素分圧が上昇し心筋への酸素供給量も増加する。一方、心拍出量も保たれている呼吸不全患者に VA-ECMO の送血を大腿動脈で行うと、冠動脈や脳に灌流する血液は生体肺を通過した低酸素血になってしまう(図 4)²⁷⁾。対策として、右腋窩動脈に人工血管を立てて上行大動脈に送血を行うと、冠動脈や脳動脈に酸素加した血液を送血することができる¹⁰⁾。

大腿動脈送血は、大腿動脈から逆行性に中枢側に血液を送り心臓の後負荷を増大させるため、心不全のある場合には大腿動脈バルーンポンピング(intra-aortic balloon pumping : IABP) を併用する必要がある。

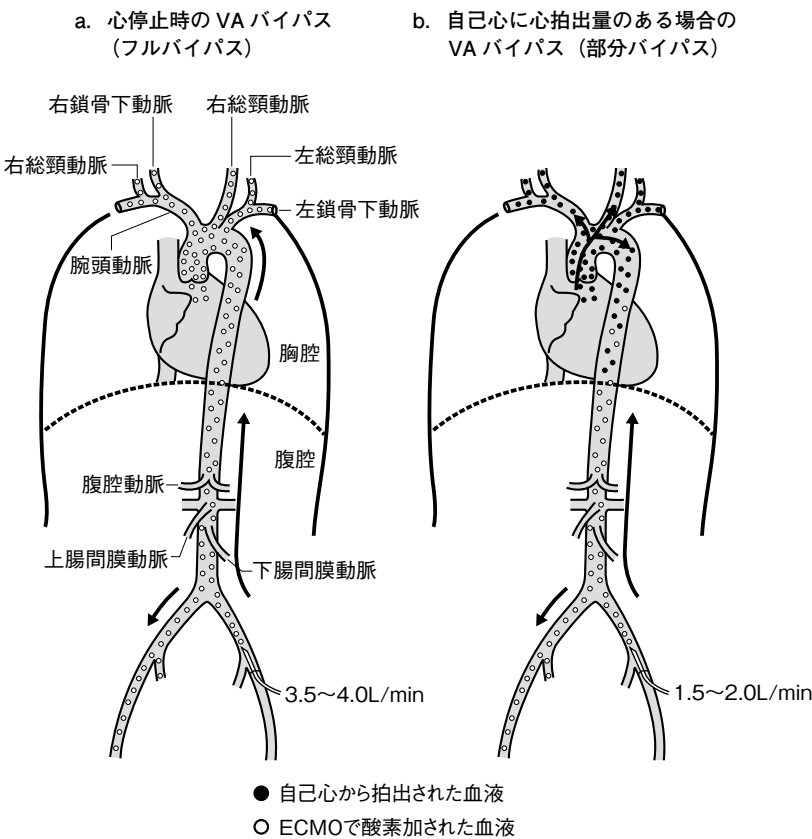


図 4 大腿動脈送血による VA バイパス時の冠動脈、脳への影響

ECMO 施行中は、脳や冠動脈への酸素加の近似値をモニターできる右橈骨動脈の酸素飽和度や血液ガス分析、血中乳酸値は極めて重要である。

2. ECMO セットアップの手順

- (1) あらかじめ ECMO 装置のセットアップと操作法に精通しておくこと。ECMO 回路の基本構成は、遠心ポンプと熱交換器付の膜型人工肺を生体にアクセスする回路からなる。回路は、長期間使用できるように、生体適合性が良く、抗血栓性に優れたヘパリンコーティング処理がされている。遠心ポンプと膜型人工肺、回路は一体型なので、脱送血カニューレに接続する部分は滅菌のままプライミングする。プライミング液は、生食などの細胞外液で行う。デバイスとして、経皮カテーテルキット、脱送血カニューレ、滅菌クランプ鉗子 (2 本) が必要である。
- (2) 脱送血カニューレ：脱血側カニューレは 17~21Fr、送血側は 15~17Fr で、体格に合わせて選択する。
- (3) カニューレ挿入法：カニューレの挿入は Seldinger 法で挿入可能なキットを用いて、大腿静脈穿刺を行う。脱血カニューレは挿入前に、患者の体表からカニューレ先端を右房に位置に合わせ、大腿静脈刺入部までの長さを計測しておく。
- (4) 膜型人工肺：ECMO で用いる膜型人工肺に必要な条件は、血漿漏出が少なく、長期の耐久性と高い抗血栓性を備えることである。最も用いられているのはポリメチルペンテン (PMP) 製の膜型人工肺で、ニプロ社製の Bio-Cube[®] および Medos 社製のハイライト 7000T、その他、ポリプロピレン膜にシリコンコーティングした複合膜を用いた泉工医科工業社製のメラ NHP エクセランプライム[®] である。

3. ECMO の管理

- (1) ポンプ流量 / 吹送酸素流量：ポンプ流量は 40~50mL/kg/min (心拍出量の半分以上：小児では 75mL/kg/min)、人工肺への吹送酸素流量は 100% で \dot{V}/\dot{Q} 比 1.0 より開始し、必要に応じて調節する。
- (2) 抗凝固薬：カニューレ挿入直前にヘパリン 50~100U/kg を投与し、維持は 30~50U/kg を持続投与して活性凝固時間 (ACT) を 150~200 秒にキ

ャする。出血傾向がある場合、ナファモスタット・メシレートを使用する方法もある (1mg/kg/h)。

- (3) モニターの目標：平均血圧は 60~70mmHg、混合静脈血酸素飽和度 ($S\bar{v}O_2$) >70%、尿量 1 mL/kg/hr。全身の組織酸素代謝が保たれているかどうかが大なので、右橈骨動脈の血液ガス、血中乳酸値、 $S\bar{v}O_2$ をモニターし、酸素の受給バランスが適切かどうかをチェックする。なお、VV バイパスでは再灌流現象によって脱血側の回路内血液の SO_2 が高めになるため、80~85% に保つようにポンプ流量を調節する。酸素供給量を増加させる方法の 1 つとして、酸素運搬体である Hb 濃度を保つため輸血を行う。
- (4) 生体肺の酸素化が全く機能せず、心拍出量の半分程度しか脱血できない場合には、 PaO_2 は 55mmHg 程度しか維持できない (したがって脱血量が少ない場合の酸素化の維持は厳しい!)。脱血量を増やすには、循環血液量の増加、内頸静脈経由右房 + 下部下大静脈の 2 本脱血とし、上部下大静脈に送血する方法も考慮する。一方、酸素消費量を抑制する方法として、体温コントロール、鎮静、敗血症や基礎疾患の治療などがある。
- (5) ポンプの回転数の増加に伴ってポンプ流量が増加せず、回路が振動する場合：循環血液量の減少や回路の屈曲、カニューレの位置異常などが原因のことが多く、十分な容量負荷やカニューレ先端の位置調節などが必要である。
- (6) SaO_2 が落ちる場合：脱血不良による流量低下、血圧の低下、送血側回路やカニューレの閉塞、ポンプモーター自体の故障などをチェックの上、迅速な対応が必要である。
- (7) 離脱時期：酸素化の改善が得られ、ポンプ流量を 1 L/min に下げても酸素化が保たれている場合、十分な利尿・除水を図りながら on-off テストを行い、速やかな離脱を図る。ポンプ流量 0.5L/min 以下では、凝固異常から回路閉塞を引き起こすので危険!
- (8) 成人呼吸不全に対する ECMO 1,373 例の主な合併症 (2007/7 ELSO international registry) は、創部・カニューレ挿入部・上部消化管出血 (40.5%)、人工肺機能不全 (19.7%)、透析・血液濾過・CAVH が必要 (47.5%)、カテコラミンが必要 (59.7%)、不整脈 (20%)、高血糖 (>240mg/dL, 19.5%)、

培養陽性の感染 (23.1%) であった。最も頻度の高い合併症である出血に対しては、抗凝固療法を最小限にした上でポンプ流量を高く保ち、活動性出血に対して、基本的には迅速な外科的・内視鏡的止血処置を行う。

- (9) ECMO 中の人工呼吸は、肺保護戦略に則り、PIP は 30mmHg 以下、調節呼吸では 8 mL/kg 以下の少ない換気量に留め、permissive hypercapnea を容認する。換気量が確保されるようであれば、VILI を最小限にする CPAP や PS モードに、適切な PEEP をかけた上で、1 回換気量、呼吸回数ともに十分に少なくすることを心掛ける。
- (10) 利尿薬や血液浄化法 (持続的腎代替療法: continuous renal replacement therapy: CRRT 等) を積極的に使用し、厳密な水分管理を行う。
- (11) その他の全身管理では、鎮痛・鎮静、誤嚥性肺炎防止のギャジアップ、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) 防止、経腸栄養の推進など、通常の集中治療管理を行う。

VII. ARDS に対する ECMO の未来

わが国の人工肺による呼吸管理技術は、欧米に比べて遅れている。現在、「ECMO の導入、管理が複雑で、実施可能な施設が限定されている」が、ECMO のデバイスの進歩により、ECMO を長時間、安全かつ合併症なく行えるようになれば、導入基準も下げられ、救命率も改善できる可能性がある。今後、日本での使用が期待されるデバイスを紹介する¹²⁾。

- 1) カニューレ: 右内頸静脈から挿入する成人用のダブルルーメンカニューレ Avlon Elite™ Bi-Caval Dual Lumen (Avalon Laboratories, CA)。27~31Fr と太いが、カニューレ 1 本で ECMO が可能となる。
- 2) 遠心ポンプ: Levitronix CentriMag® (Levitronix, MA) は、高速回転するインペラーが磁気で完全に宙に浮くため、長期耐久性に優れている。
- 3) 膜型人工肺: Novalung® はポンプレス AV バイパスで、CO₂ 除去を主目的としたシンプルでベッド上に乗せられるコンパクトなデバイスであり、ヘパリンコーティングにより抗凝固療法を最小限にすることが可能である。ポンプも用いず、例えば CAVH のように動静脈の圧差を利用して回路に血流を作り、人工肺でガス交換を行う装置で、interventional

lung assist (iLA) または pumpless extracorporeal lung assist (PECLA) と呼ばれる。

Reng らは、2000 年にこの装置を用いて重症 ARDS 10 人の患者のうち 7 人を救命したと報告²⁸⁾。ドイツのレーゲンスグループの Bein らは iLA を用い ARDS 90 例の後ろ向き検討を行ったところ、ガス交換が改善できるため、人工呼吸のサポートを減量でき、37 例 (41%) を救命し得た (SOFA スコアによる予測死亡率よりも低かった) が、全例でノルアドレナリンを必要としたと報告した²⁹⁾。

iLA の最大の利点は装置の簡略化で、ポンプに伴う溶血、出血、タンパク漏出などのリスクを回避できるが、血流量を 2.5L/min 程度までしかとれないので、炭酸ガスの除去効率は優れているものの酸素化能には限界がある。一方で、動静脈シャントとなるため酸素運搬能の減少や血圧低下を起こす。ECMO として利用するにはもう少し改良が必要である。

以上、ECMO の概念、臨床成績、適応、実際、未来について概説した。現時点で、ECMO は ARDS における標準的治療法ではないが、可逆性の重症呼吸不全において肺保護戦略を行いつつ、「病んでいる肺を休ませ」、この間に傷害肺を治療し回復させるというコンセプトを活かしていきたい。Bein T らが提唱するように ARDS に対する肺保護戦略を用いた呼吸管理アルゴリズム³⁰⁾ を ECMO と iLA を含めて作成し (図 5)、遅延することな

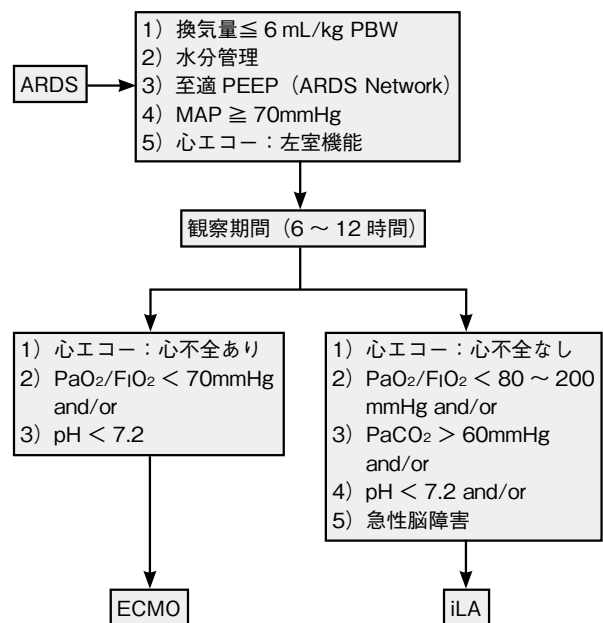


図 5 ECMO を用いた ARDS の治療アルゴリズム³⁰⁾

く対応していくことが高い救命率につながる。今後、わが国でも ECMO の RCT の施行による適応の決定と ECMO デバイスのさらなる進歩により、呼吸管理の形態が変わり、集中治療の新しいパラダイムシフトが実現できるよう推進していきたい。

参考文献

- 1) Rubenfeld GD, Herridge MS : Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 2007 ; 131 : 554-562.
- 2) Khadaroo RG, Marshall JC : ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. Common mechanisms of a common systemic process. *Crit Care Clin*. 2002 ; 18 : 127-141.
- 3) Tremblay LN, Slutsky AS : Ventilator-induced injury : from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998 ; 110 : 482-488.
- 4) Gattinoni L, Pesenti A : The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005 ; 31 : 776-784.
- 5) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndromes. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 1301-1308.
- 6) Bartlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure : forty-five cases. *Surgery*. 1982 ; 92 : 425-433.
- 7) O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al : Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn : a prospective randomized study. *Pediatrics*. 1989 ; 84 : 957-963.
- 8) Thiagarajan RR, Laussen PC, Rycus PT, et al : Extracorporeal membrane oxygenation to aid cardiopulmonary resuscitation in infants and children. *Circulation*. 2007 ; 116 : 1693-1700.
- 9) Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, et al : Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009 ; 87 : 778-785.
- 10) 経皮的心肺補助 (PCPS) 研究会. PCPS 研究会全国集計結果 2003~2005.
〈<http://www2.convention.co.jp/pcps/html/05un.pdf>〉
- 11) Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ, et al : Extracorporeal life support. *BMJ*. 2010 ; 341 : c5317.
- 12) 市場晋吾, 伊藤英史 : ARDS への体外式肺補助法 (ECLA) とは? 救急・集中治療. 2010 ; 22 : 1266-1272.
- 13) Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al : Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med*. 1972 ; 286 : 629-634.
- 14) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979 ; 242 : 2193-2196.
- 15) Morris Ah, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 295-305.
- 16) Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997 ; 112 : 759-764.
- 17) Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al : High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 1997 ; 23 : 819-835.
- 18) Kolla S, Awad SS, Rich PB, et al : Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg*. 1997 ; 226 : 544-564.
- 19) Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al : Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004 ; 240 : 595-605.
- 20) CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2009 ; 17 : 1351-1363.
- 21) Park PK, Blum JM, Napolitano LM, et al : Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with ARDS. [refractory-ards/pages/ecmo/pdf](http://www.refractory-ards/pages/ecmo/pdf)
- 22) ECMO registry of Extracorporeal Life Support Organization. Available at <http://www.else.med.umich.edu>. Accessed March 9th, 2011.
- 23) Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure : a multi-center database. *Intensive Care Med*. 2009 ; 35 : 2105-2114.
- 24) <http://www.else.med.umich.edu/H1N1.htm>
- 25) Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 ; 58 : 749-752.
- 26) Davies A, Jones D, Balley M, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009 ; 302 : 1888-1895.
- 27) 今泉 均 : 機械的循環補助 (IABP, PCPS). ここがポイント 麻酔手技上達のコツ. 岩崎 寛, 野口隆之, 福田和彦編. 東京, 南江堂, 2006, pp355-361.
- 28) Reng M, Philipp A, Kaiser M, et al : Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2000 ; 356 : 219-220.
- 29) Bein T, Weber F, Philipp A, et al : A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 1372-1377.
- 30) Bein T : Recent advances in extracorporeal lung assist. *Int J Intensive Care*. Autumn. 2007 ; 19-22.