

●症例報告●

## 長期間 ECMO 管理を必要とした H1N1 インフルエンザ急性呼吸促迫症候群 (ARDS) の 3 例

高氏修平<sup>1)</sup>・佐藤朝之<sup>1)</sup>・山崎 圭<sup>1)</sup>・斉藤智誉<sup>1)</sup>  
岡田昌生<sup>1)</sup>・鹿野 恒<sup>1)</sup>・牧瀬 博<sup>1)</sup>・深澤雄一郎<sup>2)</sup>

キーワード: H1N1 インフルエンザ, 体外式膜型人工肺 (ECMO), 急性呼吸促迫症候群 (ARDS)

### 要 旨

2010年2月から2011年3月までに当センターでECMOを導入したH1N1インフルエンザ急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の3例についてまとめた。症例は全例男性であり、年齢は25～43歳であった。体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) 施行期間は平均28日間であった。2例は肺感染症から死亡した。救命例は1例のみであり、ECMO離脱となり123日目に生存退院となった。長期間ECMOを要した原因としてECMO導入が遅れたことが挙げられる。そのような症例では、すでにARDSの増殖期に至り肺胞のリモデリングに時間を要したものと推察された。ECMO管理が長期間に及ぶと出血や感染などから管理が困難となる。ECMO専門施設の整備により、適切なタイミングでのECMO導入、管理が望まれる。

### はじめに

2009年に起こったH1N1インフルエンザARDSに対して体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) が有効であったとする報告がオーストラリアやヨーロッパを中心に出されている<sup>1-3)</sup>。一方、本邦では日本呼吸療法医学会を中心として症例集積が行われたが、残念ながら生存率は諸外国と比較して低かったことが示された<sup>4)</sup>。我々の施設では2010年2月から2011年3月までにH1N1インフルエンザARDSに対して3例にECMOを導入した。今回、これら3症例のECMO導入時期、施行期間、合併症および予後についてまとめた。

### 方法および使用機材

当院で使用したECMO機材は膜型人工肺 (Platinum Cube NCVC6000, Nipro社製)、遠心ポンプ (Mixflow

7, JMS社製)、血液回路 (ECMO Circuit 10mm <3/8 inch>, JMS社製) である。カテーテル挿入部位は大腿静脈経由右房脱血、右内頸静脈経由上大静脈送血とした。症例により静脈-動脈 (V-A) ECMOへの変更、さらに脱血部位を複数本とした。ECMO管理中は抗凝固薬ヘパリンを使用し活性化凝固時間 (activated clotting time: ACT) 160～200秒で管理を行った。出血によるやむを得ない状況で抗凝固薬の変更 (メシル酸ナフアモスタット)、あるいは休薬を行った。

**【症例1】** 25歳、男性

**主 訴:** 発熱、咳嗽、呼吸困難

**現病歴:** 上記主訴で近医を受診。肺炎の診断で抗菌薬の投与を受けたが、症状改善なく、8日後に入院となった。その後、急速に呼吸状態が悪化したため、同日当センター転院となった。

**既往歴:** 基礎疾患はなし

**搬入時現症:** リザーバマスクにより11L/分の酸素投与下で、末梢動脈血酸素飽和度 (oxygen saturation of peripheral artery: SpO<sub>2</sub>) 86%、呼吸回数25回/分、

1) 市立札幌病院 救命救急センター

2) 市立札幌病院 病理診断科

[受付日: 2012年7月18日 採択日: 2012年11月22日]

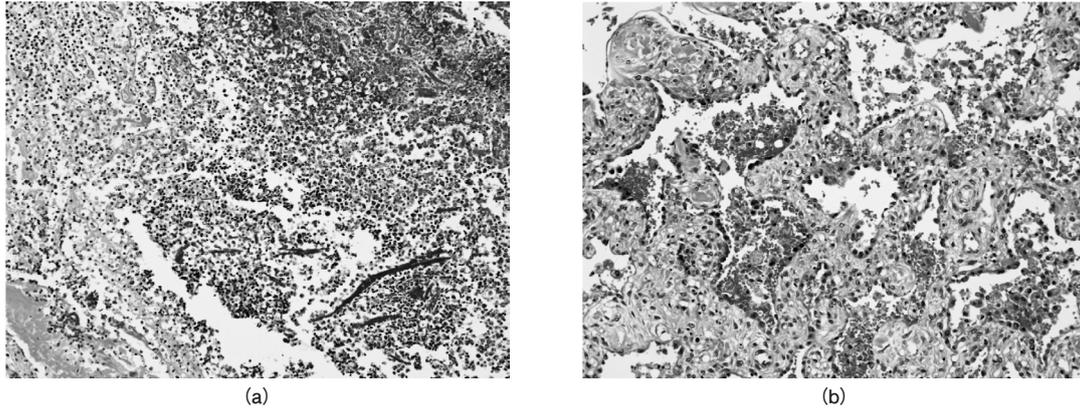


Fig. 1 Histopathological findings of case 2

- (a) Shows histologically neutrophil infiltration and gram-negative bacteria in the part of abscess suspected. (H & E, ×100)  
 (b) Shows hyperplasia of type II pneumocytes, intra-alveolar hemorrhage and organizing fibrosis. (H & E, ×100)

体温 38.1℃、ICU 入室時の acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) スコアは 16 点で、胸部 X 線で両側のびまん性浸潤影を認めた。

**入院経過：**気管挿管後、人工呼吸器設定を気道圧開放換気 (airway pressure release ventilation: APRV) とし最大吸気気道内圧 (peak inspiratory pressure: PIP) 26cmH<sub>2</sub>O、吸入酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen: F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>) 1.0 で管理したが、酸素化指数 (PaO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> ratio:P/F ratio) 50 と低く翌日に ECMO を導入した。喀痰 PCR で H1N1 インフルエンザ陽性であり、治療としてオセルタミビル (150mg/2×)、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/day)、翌日からはペラミビル 600mg/×1 を開始した。人工呼吸器設定は APRV (PIP 20 ~ 25cmH<sub>2</sub>O、F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.4 ~ 1.0) で管理を行ったが、ECMO 開始 7 日目に縦隔気腫を発症した。10 日目に SpO<sub>2</sub> 78% となり V-V ECMO のみでは酸素化が不十分と判断し、V-A ECMO を追加した。ECMO 11 日目より 2 回目のステロイドパルス療法を施行、13 日目に V-V ECMO を 2 本脱血のものに変更した。治療オプションとして ECMO 開始後 14、17 日目にエンドトキシン吸着療法 (polymyxin-B immobilized column direct hemoperfusion: PMX-DHP) を施行した。しかし緑膿菌肺炎を合併し、入院 22 日目に死亡した。

**【症例 2】** 43 歳、男性

**主 訴：**呼吸困難

**現病歴：**7 日前より 40℃ の発熱を認め、近医受診し抗菌薬投与を受けるも改善せず。当センター紹介入院となる。

**既往歴：**特記すべき事項なし

**搬入時現症：**呼吸回数 26 回 / 分、リザーバマスクによる 15L / 分の酸素投与下で SpO<sub>2</sub> 92%、体温 36.7℃、搬入時 APACHE II スコア 12 点。びまん性の肺陰影と、酸素化の低下より、膠原病性肺炎を疑い、ステロイドパルス療法を行った。

**入院経過：**同療法施行後も呼吸状態の改善は乏しく、入院 3 日目に気管挿管、人工呼吸を開始した。人工呼吸器の設定は当初肺保護を考慮し持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP)、F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.4 ~ 0.8、サポート圧 4 ~ 10cmH<sub>2</sub>O、終末呼気陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) 10 ~ 12cmH<sub>2</sub>O としたが、十分な酸素化を得られず、APRV、PIP 22 ~ 26cmH<sub>2</sub>O に変更した。入院 8 日目の喀痰 PCR で H1N1 インフルエンザ陽性でありペラミビル投与を開始した。2 回目のステロイドパルス療法で一時的に症状改善を認めたが再増悪し、入院 35 日目に気管切開、36 日目に V-V ECMO を導入した。ECMO 開始 6 日目に気管切開部からの気道出血を認めた。止血鉗子での電気焼灼術と輸血製剤 (新鮮凍結血漿) の補充で一時的に止血が得られたが、何度も出血を繰り返し、止血に難渋した。ECMO 20 日目に離脱でき、人工呼吸器設定を CPAP、F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.5 ~ 0.6、サポート圧 8 ~ 12cmH<sub>2</sub>O、PEEP 8 ~ 10cmH<sub>2</sub>O で管理していたが、呼吸状態は徐々に悪化した。その後、血球貪食症候群、気胸、肺炎 (緑膿菌、クレブシエラ菌)、肺膿瘍を合併し死亡した。家族の承諾が得られ剖検が行われた。

**病理解剖 (Fig. 1)：**左肺 880g、右肺 990g と高度に重

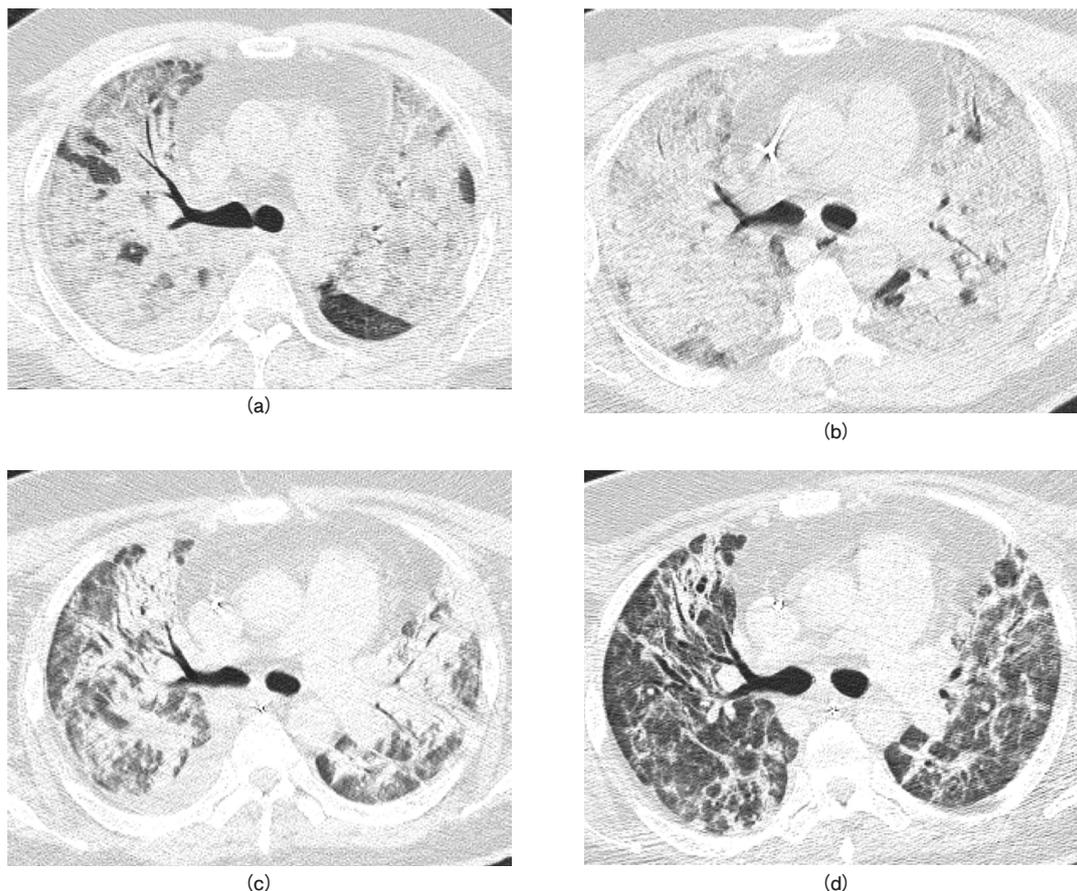


Fig. 2 Chest computed tomography of case 3

Chest computed tomography on day 1 (a), day 7 (b), day 34 (c), and day 46 (d).

量を増し、両肺ともに含気は乏しく著しい硬化が見られた。肉眼的には左肺表面に膿苔が付着し、左胸腔には膿性胸水を認めた。組織学的に膿瘍が疑われた部位で好中球浸潤とグラム陰性桿菌を認めた。また、硬化が見られた部位では肺胞壁は高度な線維化とII型肺胞上皮の過形成が見られ、ARDS増殖期と考えられる像であった。

**【症例3】** 36歳、男性

**主 訴：**発熱、呼吸困難

**現病歴：**発熱を主訴に近医受診。迅速検査でインフルエンザA型陽性を指摘され、ラニナミビル吸入を施行されるが症状改善なく、5日後に他院へ肺炎のため入院となった。その後も低酸素血症が進行し、10日後に当センターに転院となった。

**既往歴：**未治療の糖尿病 (HbA1c 8.4%)

**搬入時現症：**呼吸回数 50回/分、リザーバマスクによる15L/分の酸素投与下でSpO<sub>2</sub> 76%、体温 37.4℃、

搬入時 APACHE IIスコア 15点。胸部CT (Fig.2) で両側肺野の広範囲に浸潤影を認めた。

**入院経過 (Fig.3)：**入院当日より ECMO を導入し、非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) を使用した気道管理を行っていたが、7日目に低酸素血症から呼吸促進状態となった。このため気管挿管、入院11日目に気管切開術を施行した。人工呼吸器はCPAP、F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.4～0.5、サポート圧5～12cmH<sub>2</sub>O、PEEP 5～10cmH<sub>2</sub>Oで管理した。ECMO管理中に気道出血、黄色ブドウ球菌 (*staphylococcus aureus*) および腸球菌 (*enterococcus faecalis*) による敗血症を併発し管理に難渋した。酸素消費の抑制目的と低酸素脳症を懸念し、15日目から19日目まで35℃での脳低温療法を行った。気道出血が見られたことから、抗凝固薬を使用せずに体外循環を行った。このため人工肺への血栓付着が頻発し、合計11回の人工肺と遠心ポンプを含む回路交換を必要とした。ECMOでの管理は長期に及んだが、30日を経過した時点から徐々

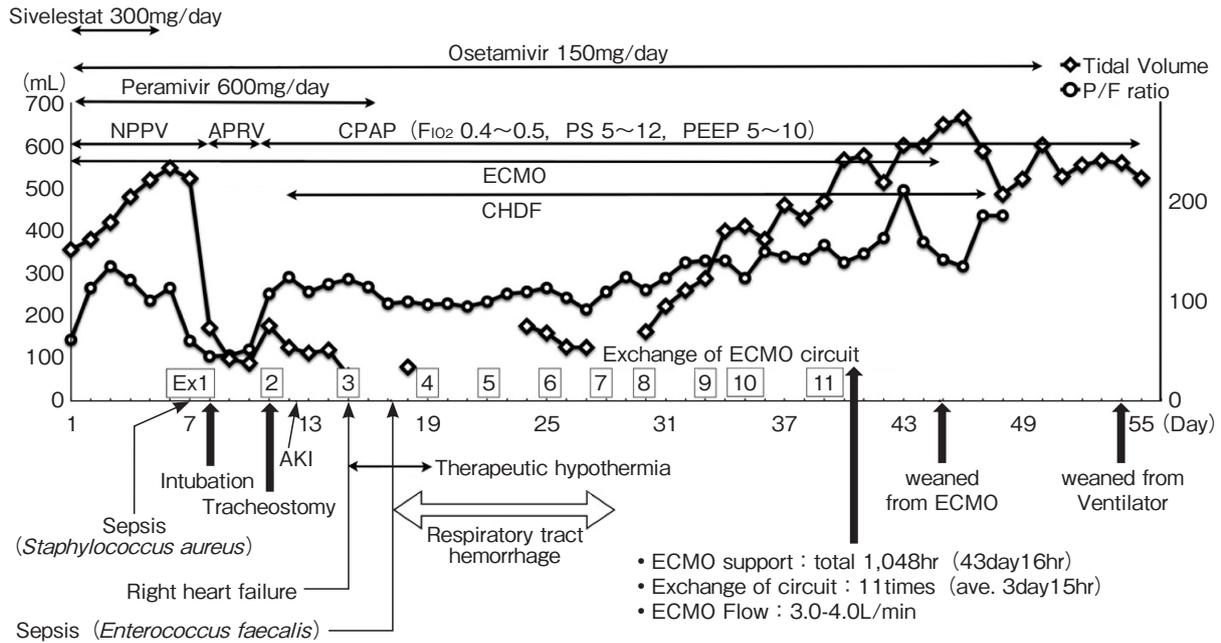


Fig. 3 Clinical course of case 3

NPPV : non-invasive positive pressure ventilation, APRV : airway pressure release ventilation, CPAP : continuous positive airway pressure, ECMO : extracorporeal membrane oxygenation, CHDF : continuous hemodiafiltration, AKI : acute kidney injury.

Table 1 Case list

	Age/ Sex	Medical treatment	P/F ratio	VD before ECMO *** (day)	Duration of ECMO (day)	ECMO	Exchange of ECMO circuit	Adverse event	Outcome
1	25/M	MV *, Prone position, APRV, CHDF, PMX, Steroid	50	1	21	V-V → V-A	5	pneumothorax/pneumonia	Die
2	43/M	MV *, APRV, Steroid	54	36	20	V-V	3	pneumothorax/lung abscess/ hemophagocyte syndrome	Die
3	36/M	NPPV, MV *, CHDF, Hypothermia	57	0	45	V-V	11	Sepsis/AKI **/respiratory tract hemorrhage	Survive

\* MV : mechanical ventilation

\*\* AKI : acute kidney injury

\*\*\* VD before ECMO : ventilator days before ECMO

に換気量が増加し 45 日目に ECMO を離脱、54 日目に人工呼吸器も離脱、94 日目に一般病棟に転棟、123 日目に自宅退院となった。退院時の肺機能検査では拘束性換気障害パターンを示し、胸部 X 線では気管支拡張像と線維化像を認めていた。その後、自宅リハビリなどを行い、社会復帰した。

## 結 果

3 症例の結果を示す (Table 1)。ECMO 導入時の P/F ratio は平均 54 であった。ECMO は、症例 2 以外では

2 日目あるいは入院当日に導入されたが、当センターに搬入されるまでに、発症から 7~10 日間を経過していた。ECMO 施行期間は平均 28 日間であった。ECMO の 1 回路の平均使用日数は 3~7 日間であった。回路交換は、症例 3 では 11 回に及んだ。ECMO 合併症としては出血、感染が多かった。ステロイドパルスを施行した症例 1 では緑膿菌肺炎を、症例 2 では肺膿瘍(クレブシエラ菌および緑膿菌)を合併し救命することができなかった。

Table 2 H1N1 influenza acute respiratory distress syndrome treated with ECMO

	All cases	P/F ratio	VD before ECMO* (day)	Duration of ECMO (day)	Died (Mortality)
ANZ <sup>1)</sup>	68	56	2.0 (1~5)	10 (7~15)	14 (21%)
ELSO <sup>3)</sup>	323	-	-	12.3	106 (33%)
Japan <sup>4)</sup>	14	50	5.0 (0.8~8.5)	8.5 (4~10.8)	9 (64%)
Ours	3	54	0~36	28 (20~45)	2 (66%)

\*VD before ECMO : ventilator days before ECMO

## 考 察

2009年に発生したH1N1インフルエンザは従来の季節性インフルエンザとは異なり、上気道よりも下気道、II型肺胞上皮に親和性が高く、そのため咽頭粘膜での迅速検査が偽陰性となり診断が遅れが生じることが問題となった。これに加え宿主の免疫異常（糖尿病、妊娠、肥満、気管支喘息など）が関係し、ARDSに陥る症例があることが指摘された<sup>5)</sup>。このようなH1N1インフルエンザARDS症例に対してECMOが有効であるとの報告がオーストラリアやヨーロッパを中心に出版された<sup>1~3)</sup>。一方、本邦においてはこれらの症例に対するECMOの治療成績は諸外国と比較し、著しく低かったことが報告されている<sup>4)</sup>。

ANZ<sup>1)</sup>、ELSO<sup>3)</sup>、本邦<sup>4)</sup>の報告ではH1N1インフルエンザARDS症例でのECMO管理期間は平均8.5~12.3日間であり、これと比較すると、我々の経験した3症例はいずれもECMO管理期間が長かった（Table 2）。この理由としてECMO導入の遅延と人工呼吸器関連肺損傷（ventilator induces lung injury : VILI）の関与が挙げられる。ARDSはその病期により滲出期、増殖期、線維化期に分類される。このうち重症例では増殖期から線維化期へ移行しリモデリングが起こるため、自己肺の改善までに時間を要することが指摘されている<sup>6)</sup>。症例2の病理組織（Fig. 1-b）でARDSの増殖期の像が見られること、また生存した症例3においても46日後の胸部CT（Fig. 2-d）で器質化した肺陰影がみられることはいずれもリモデリングが起こった後の肺胞の線維化を示しているものと考えられた。本邦でのH1N1インフルエンザECMO症例<sup>7~10)</sup>の多くは、いずれも数日間のECMO管理で軽快しているが、これらの症例ではARDSの滲出期で改善し、増殖期へ至ることなく治癒したのではないかと考えられる。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ガイドラ

イン<sup>11)</sup>では、ECMO導入前に高い設定での人工換気が7日以上なされている症例は、すでに不可逆的な肺損傷が生じ予後不良であることが予想されるためECMO導入の除外基準に挙げている。症例2では明らかにECMO導入が遅れており、さらに気胸や縦隔気腫などのVILIを合併したことでECMO管理が長期化した。症例1、3では人工呼吸管理からECMO導入までに遅延はなかったが、発症からはすでに時間が経過していた。H1N1インフルエンザでは前述の通り診断の遅れが生じやすく、抗インフルエンザ薬投与の遅れにより死亡率や重症化に関連することが報告されている<sup>12)</sup>。H1N1インフルエンザの早期診断には下気道分泌液からのPCRや臨床症状からインフルエンザを積極的に疑い、重症例では早期に専門施設へ搬送することが重要である。

生存例である症例3では低酸素をSpO<sub>2</sub> 80%までは許容し、自己肺は休める、すなわち“Lung rest”の状態で行った。低酸素に対しては、脳低温療法を導入し、全身の酸素消費を抑え、低酸素脳症のリスクを軽減する戦略をとった。文献例ではH1N1インフルエンザARDS症例に対する脳低温療法の施行例は見られなかったが、新生児低酸素性虚血脳症に対するECMO導入例で脳低温療法を施行した症例は報告されており<sup>13)</sup>、本例においても間接的に有効であった可能性が考えられた。また挿管後は気管切開を早期に施行し、過度な鎮静を避け自発呼吸を温存した呼吸管理を行った。これらのことが最終的には救命につながったものと考えている。

ECMO管理が長期化することにより、出血、感染などの合併症の増加が大きな問題となった。ANZ<sup>1)</sup>の報告ではECMO施行例の54%で出血性合併症を、62%において何らかの感染を併発していた。症例2、3ではECMO開始後6~18日後に気道出血が発生している。同時期に右心不全を合併しており、肺高血圧による静脈還流圧の上昇が気道出血に関係していると考えられた。出血により末梢気道に閉塞が起こり、さらに

自己肺の回復が遅延するという悪循環も起こっていた。出血に対しては輸血と一時的な抗凝固薬の休薬を行ったが、このことが原因で ECMO 回路に血栓が付着し回路交換が頻回となった。竹田らは本邦での ECMO 治療成績が不良であった原因の一つとして、ECMO のカテーテルや人工肺の性能が諸外国と比較し劣っている点を指摘している<sup>4)</sup>。本邦での ECMO 治療の救命率を上げるためには長期間使用に耐えられる ECMO 機器の整備が必要であると感じられた。また感染についてであるが、ステロイドパルス療法を行った症例 1、2 では最終的に肺炎、肺膿瘍を併発し救命できなかった。文献では H1N1 インフルエンザ ARDS に対するステロイドの使用は予後を改善せず、肺炎などの合併症のリスクを増加させるとの報告<sup>14)</sup> や H1N1 インフルエンザの剖検症例の 26% に肺組織への細菌感染が合併していたとの報告<sup>15)</sup> がある。生存例である症例 3 では、ステロイドを使用しなかったことも救命の重要なポイントであったと考えられた。

## 結 語

ECMO を導入した H1N1 インフルエンザ ARDS の 3 例についてまとめた。本邦での ECMO 治療成績向上のためには、H1N1 インフルエンザの早期診断と重症例では早期に ECMO 専門施設へ搬送し導入のタイミングを逃さないことが重要である。さらに長期 ECMO 管理となった症例であっても合併症をコントロールしながら治療を継続することで救命される可能性がある。ECMO 専門施設を集約化し、長期の ECMO 治療に耐えられる管理技術の蓄積、耐久性のある ECMO 機器の整備が重要と考えられた。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

## 参考文献

- 1) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) influenza investigators : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009 ; 302 : 1888-95.
- 2) 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*. 2011 ; 306 : 1659-68.
- 3) Extracorporeal Life Support Organization (2011) H1N1 ECMO Registry. <http://www.elsemed.umich.edu/H1N1Registry.html>. Accessed 11 Nov 2011.
- 4) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth*. 2012 ; 26 : 650-7.
- 5) 今井由美子, 大戸貴代, 久場敬司ほか : 新型インフルエンザと acute respiratory distress syndrome (ARDS). *日集中医誌*. 2010 ; 17 : 11-7.
- 6) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al : The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med*. 1998 ; 24 : 378-98.
- 7) 市場晋吾, 田中礼一郎, 長野 修ほか : Extracorporeal membrane oxygenation により救命した新型インフルエンザ A (H1N1) による小児重症呼吸不全の 1 例. *日救急医学会誌*. 2010 ; 21 : 299-305.
- 8) 田中進一郎, 布宮 伸, 和田政彦ほか : 集中治療を要した 2009A/H1N1 インフルエンザ感染症 8 例の治療経験. *人工呼吸*. 2011 ; 28 : 76-82.
- 9) 方山真朱, 熊澤淳史, 大江恭司ほか : H1N1 インフルエンザによる重症肺炎に対し膜型人工肺を用い救命し得た 1 例. *日集中医誌*. 2011 ; 18 : 405-9.
- 10) 仁科雅良, 佐藤孝幸, 石井真佐隆ほか : Extracorporeal membrane oxygenation により救命しえた新型インフルエンザによる呼吸不全の 1 例 (Severe acute respiratory failure due to 2009 influenza A (H1N1) infection treated by extracorporeal membrane oxygenation). *東女医大誌*. 2011 ; 81 : 377-80.
- 11) Extracorporeal Life Support Organization : ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Version 1 : 1. April 2009. <http://www.elsonet.org/index.php/resources/guidelines.html>
- 12) Writing committee of the WHO consultaion on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza : Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 1708-19.
- 13) 茨 聡. 新生児に対する Therapeutic Hypothermia の特殊性と適応. *ICU と CCU*. 2012 ; 36 : 123-7.
- 14) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al : Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1) v influenza A infection. *Intensive Care Med*. 2011 ; 37 : 272-83.
- 15) Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al : 2009 pandemic influenza A (H1N1) : pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*. 2010 ; 177 : 166-75.

**Long-term extracorporeal membrane oxygenation in three cases  
of H1N1 influenza-associated acute respiratory distress syndrome**

Shuhei TAKAUJI<sup>1)</sup>, Tomoyuki SATOU<sup>1)</sup>, Kei YAMAZAKI<sup>1)</sup>, Tomoyo SAITO<sup>1)</sup>  
Masaki OKADA<sup>1)</sup>, Hitoshi KANO<sup>1)</sup>, Hiroshi MAKISE<sup>1)</sup>, Yuichirou FUKASAWA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Emergency Medicine and Critical Care, Sapporo Municipal General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Pathology, Sapporo Municipal General Hospital

Corresponding author : Shuhei TAKAUJI

Department of Emergency Medicine and Critical Care, Sapporo Municipal General  
Hospital

Nishi13-chome, Kita11-jou, Chuou-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8604, Japan

Key words : H1N1 influenza, extracorporeal membrane oxygenation,  
acute respiratory distress syndrome

**Abstract**

We herein report three cases of influenza A (H1N1) 2009-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) that were treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) between February 2010 and March 2011. All cases were males and their ages ranged from 25 to 43 years. The mean duration of ECMO support was 28 (20~45) days. Two patients died because of pulmonary infections. One patient survived until hospital discharge at 123 days. We thought that delayed initiation of ECMO was associated with the long-term need for ECMO. In such cases, the proliferative phase of ARDS was already pathologically observed. A lot of time was needed to achieve both a satisfactory repair of the alveolar damage and a good recovery. The complications of bleeding and infection are observed to increase with long-term ECMO, thus making management of the circuit more difficult. The establishment of ECMO centers, the earlier initiation of ECMO and the careful management of the circuit by ECMO specialists might therefore lead to better outcomes.