

◎原 著◎

Long-term ECMO 症例と Short-term ECMO 症例の比較検討

高氏修平¹⁾・斉藤智誉¹⁾・佐藤朝之¹⁾・岡田昌生¹⁾
 鹿野 恒¹⁾・牧瀬 博¹⁾・前中則武²⁾・高平篤法²⁾

キーワード：体外式膜型人工肺（ECMO），合併症，感染

要 旨

【目的】長期間 ECMO 管理を行った群と短期間 ECMO 管理を行った群で転帰および予後にどのような違いがあるのか検討した。

【対象および方法】2009年1月から2012年12月までに当センターで呼吸不全に対してECMOを導入した17例（男性10例、女性7例）を対象とした。14日以上ECMO管理を必要とした群（Long-term ECMO群）（N=10）とそれ未満の群（Short-term ECMO群）（N=7）に分け、合併症（出血、感染、気胸・縦隔気腫）発生率、ECMO離脱率、退院時点での生存率、ECMO回路交換回数について比較検討した。

【結果】両群間で有意差を認めたものは感染症合併率（ $P=0.003$ ）とECMO回路交換回数であった（ $P=0.009$ ）。ECMO回路の平均寿命は4.6日間であった。両群間における死亡率には有意差を認めなかった。

【結論】長期間ECMO管理を行った群では有意に感染症を合併し、また回路交換の回数が増えるものの、短期間ECMO管理を行った群と比較して死亡率に差はみられなかった。

I. 序 文

2009年にCESAR trialで体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）の有効性が示されたこと¹⁾や、H1N1インフルエンザ重症例に対するECMOの有効性²⁾に脚光があたって以来、Extracorporeal Life Support Organization（ELSO）による報告では、世界的にECMO施行数は年々増加している³⁾。この背景にはヘパリンコーティングされたカニューレや改良された遠心ポンプなどの機器の進歩がある。このことにより最近では、H1N1インフルエンザ流行時に長期間のECMO管理を行うことで救命された症例の報告⁴⁾や、肺移植までのブリッジとしての長期間ECMOの使用例などが報告されている⁵⁾。しかし、

現在までに長期間ECMO管理についての検討をした研究は少ない。今回、当院で施行した呼吸不全に対するECMO症例について後ろ向きに調査し、長期ECMO管理の問題点および今後の課題についてまとめた。

II. 対 象

2009年1月から2012年12月までに当センターで呼吸不全に対してECMOを導入した17例（男性10例、女性7例）を対象とした。背景疾患は肺炎10例、H1N1インフルエンザ呼吸不全3例、両側気胸1例、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）肺胞出血1例、喘息による心肺停止2例であった。なお、ECMO開始基準はELSOガイドラインに従い、人工呼吸器による治療に反応しない可逆性の急性呼吸不全を対象とし、具体的には1) P/F比が80以下、2) 非代償性高二酸化炭素血症、3) 重度のair leak syndromeのいずれかを満たすものとした。ただし、ECMO

1) 市立札幌病院 救命救急センター

2) 同 臨床工学科

[受付日：2014年1月21日 採択決定日：2014年5月7日]

Table 1 The demographic and clinical characteristics of the long-term and short-term ECMO groups

		L (N=7)	S (N=10)
ECMO duration (days) (range)		24.7 (14.2 ~ 43.7)	5.2 (1.9 ~ 9.1)
Mean age (y) (range)		49.1 (25 ~ 66)	49.2 (27 ~ 66)
Sex	Male	6	4
	Female	1	6
Reasons for ECMO	Pneumonia	4	6
	H1N1 influenza	3	0
	Pneumothorax (bilateral)	0	1
	Alveolar hemorrhage	0	1
CPA (caused by asthma)		0	2

L : long-term ECMO, S : short-term ECMO, CPA : cardiopulmonary arrest

Table 2 A comparison between the long-term and short-term ECMO groups

	L (N=7)	S (N=10)	P Value
Complication	7 (100%)	2 (20%)	P=0.002*
① Pneumothorax, pneumomediastinum	2 (29%)	0 (0%)	P=0.154
② Infection	6 (86%)	1 (10%)	P=0.003*
③ Bleeding	4 (57%)	1 (10%)	P=0.100
ECMO circuit change	7 (100%)	3 (30%)	P=0.009*
Weaning from ECMO	3 (43%)	8 (80%)	P=0.161
Overall survival rate	3 (43%)	5 (50%)	P=1
Days on ventilation before ECMO (>7days)	1 (14%)	1 (10%)	P=1

施行前の人工呼吸期間については ECMO 導入基準には含めなかった。使用した機器は膜型人工肺 (Platinum Cube NCVC6000, Nipro 社製)、遠心ポンプ (Mixflow 7, JMS 社製)、血液回路 (ECMO Circuit 10mm <3/8inch>, JMS 社製) である。カテーテル挿入部位は大腿静脈經由右房脱血、右内頸静脈經由上大静脈送血、あるいは右内頸静脈經由右房脱血、大腿静脈經由下大静脈送血とした。また、veno-arterial (V-A) ECMO を選択した症例では大腿動脈へ送血カニューレを挿入した。ECMO 管理中は抗凝固薬として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は、メシル酸ナファモスタットへの変更、あるいは休薬を行った。

Ⅲ. 方 法

14 日間以上の ECMO 管理を必要とした群を“Long-term ECMO (以下 L 群)”と定義し、さらに 14 日未満の ECMO 管理を必要とした群を“Short-term ECMO (以下 S 群)”と分類した。それぞれの群において ECMO

開始前の人工呼吸器使用日数、合併症 (出血、感染、気胸・縦隔気腫) 発生率、ECMO 離脱率、退院時点での生存率、人工肺を含む ECMO 回路交換回数について比較検討を行った。なお感染症については ECMO 開始後 24 時間以降に起こった血流感染、肺炎、肺膿瘍と定義した。また出血については輸血あるいは止血処置を必要とした気道出血、消化管出血、カニューレ挿入部および手術部位からの出血と定義した。なお、統計解析として対応がない t 検定、およびフィッシャー直接確率試験を用い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

Ⅳ. 結 果

L 群は 7 例 (男性 6 例、女性 1 例)、平均 ECMO 期間 24.7 日間、S 群は 10 例 (男性 4 例、女性 6 例)、平均 ECMO 期間 5.2 日間であった。両群間での年齢に有意差はなかった ($P=0.99$) (Table 1)。両群間で比較検討を行ったところ、有意差を認めたものは合併症発生率と ECMO 回路交換回数であった (Table 2)。いずれも L 群において有意に合併症発症率が高く、ECMO

回路交換回数も多かった。ECMO 回路の平均寿命は 46 日間であった。一方、ECMO 離脱率、生存率、および ECMO 開始前の人工呼吸器使用期間については有意な差は認められなかった。次に合併症についてさらに①気胸・縦隔気腫、②感染、③出血に分類し、L 群と S 群での発生率を検討した。この結果、気胸・縦隔気腫、出血の合併症については両群間での有意差は認めなかったが、感染症では L 群において有意差が認められた。感染症を認めた 7 例のうち血流感染は 4 例 (*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Enterococcus faecalis* 1 例、*Bacteroides fragilis* 1 例、*Staphylococcus aureus* 1 例)、肺炎・肺膿瘍は 3 例 (*Pseudomonas aeruginosa* 2 例、*Coagulase-negative staphylococcus* 1 例) であった。

V. 考 察

Camboni らは 21 日間以上の長期 ECMO 患者の予後を検討した結果、必ずしも長期 ECMO 管理が死亡率のリスク因子にはなっていないことを示し、必要ならば長期間の ECMO 管理を行うことを推奨している⁶⁾。今回、我々が行った結果からも、L 群と S 群の両群間で生存率には有意な差は認められず、Camboni らの報告に矛盾しないものであった。さらに、H1N1 インフルエンザでの ECMO 症例をまとめたメタ解析⁷⁾によると平均 ECMO 期間は 10 日間と報告されているが、その中で最も成績が良かったカロリンスカ大学の ECMO センターの報告では、平均 ECMO 期間は 16 日間 (9.5 ~ 30.5 日間) と最も長かった⁴⁾。このことは長期 ECMO 管理を行うことによって救命される症例があることを示しているものと考えられる。対照的に、竹田らがまとめた本邦での H1N1 インフルエンザにおける ECMO 成績は欧米と比較し、著しく劣っており、さらに平均 ECMO 期間は 8 日間と短かった⁸⁾。竹田らは、本邦では長期間 ECMO に耐えられる機器が備わっていなかったことが最大の問題点であったと指摘している。L 群では有意に ECMO 回路の交換回数が多かったが、これは当施設において人工心肺装置 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) として用いられていたカニューレ、遠心ポンプをそのまま ECMO として使用していたため、耐久性に問題があったと考えざるを得ない。

2011 年の ELSO の報告によると、成人呼吸不全に対する ECMO 施行例の 21.3% で感染症を合併していた⁹⁾。

感染部位についての検討では、1999 年に Burket らは、血流感染症、呼吸器感染症、尿路感染症の順に多く発生しており、外科的 ICU 入院患者との比較から ECMO 患者では有意に血流感染症の発生が高いこと、ECMO 期間が長期に及ぶほど血流感染の合併が高くなること (平均 15.7 日)、生存率においては感染合併例と非感染例との間に有意差がなかったことを指摘している¹⁰⁾。同様の結果は最近の文献でも報告されている¹¹⁾。ECMO 患者ではカテーテル留置は避けられない問題であり、長期 ECMO 管理に伴ってカテーテル関連の血流感染症が増加してくることは必然的な事象とも考えられる。Hsu らは多変量解析の結果から、長期間の ECMO 管理のみが院内感染の危険因子であることを指摘し、さらに ECMO 管理が 10 日以上に及ぶと、院内感染がおよそ 3 倍に増加することを示した¹²⁾。Aubron らは ECMO 期間中に感染を合併すると ICU 滞在期間および入院期間は長期となるが、死亡率には影響を与えないことを指摘している¹³⁾。今回の検討結果においても L 群において有意に感染症の合併が高くなるものの、生存率には影響を与えないことが示され、これらの報告と合致していた。さらに Aubron らは長期間の ECMO 管理に伴い真菌感染症 (カンジダ血症) が増加することを指摘しているが¹³⁾、今回の検討結果ではカンジダ血症の合併はみられなかった。

本研究の問題点として、L、S 両群間で ECMO 導入となった背景疾患が異なっていること、症例数が少ない点があげられる。例えば、ECMO 導入となった疾患のうち海外では高い生存率が期待できる H1N1 インフルエンザ症例は全例 L 群に分類されている一方で、気胸、肺胞出血、喘息症例はいずれも S 群に分類されているという疾患の偏りが生じている。このため疾患そのものの予後がそれぞれの群の生存率に影響を及ぼしている可能性が否定できない。もう一つの問題点として、感染症の合併頻度の問題があげられる。予防的抗菌薬投与の有無、感染症の診断能により合併頻度は変わってくるため、両群間での検討結果に影響を及ぼしている可能性がある。ECMO 管理下では体温コントロールにより臨床症状としての発熱を示さない例や、ECMO 回路と生体との反応により血液検査上で白血球減少、血小板減少を示す例があり、感染症の診断が困難であることも指摘されている⁹⁾。

本論文の結果は文献ですでに指摘されていた結果と

同様であり、新たな知見は得られなかった。しかし本邦での呼吸不全に対する ECMO 治療について後ろ向きにまとめた報告は少なく、現状の本邦での ECMO 治療の問題点について明らかにした点において意義があると考えられる。現在、日本呼吸療法医学会が中心となった ECMO プロジェクトが開始されており、多施設からの症例が集積されている。将来的にこれら多数例での検討を行うことで ECMO 導入となった疾患群別に長期予後が明らかにされる可能性、さらには将来的に長期 ECMO 管理を行うべき症例とそうではない症例を判断する結果を示すことができるのではないかと考えられる。

VI. 結 語

L 群と S 群を比較した今回の検討結果から、L 群では有意に感染症を合併し、ECMO 回路交換の回数が増加しリスクが増すものの、S 群と比較して生存率に有意差は認められなかった。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

参 考 文 献

- 1) 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*. 2009 ; 374 : 1351-63.
- 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) Conrad SA, Rycus PT : The Registry of the Extracorporeal Life Support Organization. In : ECMO extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. (4th ed). Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, et al (Eds). Michigan, Extracorporeal Life Support Organization, 2012, pp87-104.
- 4) Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2010 ; 76 : 1043-51.
- 5) Iacono A, Groves S, Garcia J, et al : Lung transplantation following 107 days of extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 ; 37 : 969-71.
- 6) Camboni D, Philipp A, Lubnow M, et al : Support time-dependent outcome analysis for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 ; 40 : 1341-7.
- 7) Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al : Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection : a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care*. 2013 ; 17 : R30.
- 8) 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.
- 9) Lynch W : Infections and ECMO. In : ECMO extracorporeal cardiopulmonary support in critical care. (4th ed). Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, et al (Eds). Michigan, Extracorporeal Life Support Organization, 2012, pp205-9.
- 10) Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, et al : Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 1999 ; 28 : 828-33.
- 11) Schmidt M, Brechot N, Hariri S, et al : Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 2012 ; 55 : 1633-41.
- 12) Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, et al : Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect*. 2009 ; 73 : 210-6.
- 13) Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al : Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation : risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 ; 34 : 24-30.

A comparison between long- and short-term extracorporeal membrane oxygenation

Shuhei TAKAUJI¹⁾, Tomoyo SAITO¹⁾, Tomoyuki SATO¹⁾, Masaki OKADA¹⁾
Hitoshi KANO¹⁾, Hiroshi MAKISE¹⁾, Noritake MAENAKA²⁾, Atsunori TAKAHIRA²⁾

¹⁾ Department of Emergency Medicine and Critical Care, Sapporo City General Hospital

²⁾ Department of Clinical Engineering, Sapporo City General Hospital

Corresponding author : Shuhei TAKAUJI

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

Nishi 13-chome, Kita 11-jou, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8604, Japan

Key words : extracorporeal membrane oxygenation, complication, infection

Abstract

Objective : To evaluate the differences in the outcomes of patients who received long-term extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and short-term ECMO.

Design : A retrospective observational study from January 2009 through December 2012.

Participants and setting : Patients with respiratory failure who required veno-venous (V-V) and veno-arterial (V-A) ECMO at our institution.

Methods : A total of 17 patients received V-V and V-A ECMO. The patient population was divided into two groups according to the duration of ECMO. Ten patients received long-term ECMO (L) (14 days or more), and seven patients received short-term ECMO (S) (less than 14 days). Comparisons of the adverse events (bleeding, infection, pneumothorax, pneumomediastinum), weaning from ECMO, the overall survival rate and frequency of ECMO circuit changes were made between the two groups.

Results : Compared with the S group, the patients in the L group were significantly more likely to have experienced adverse events, especially infectious events (P=0.003) and multiple ECMO circuit changes (P=0.009). The median duration of each ECMO circuit was 4.6 days. The overall survival rates were not significantly different between the two groups.

Conclusion : This study shows that the long support of ECMO was associated with a high frequency of infectious events and ECMO circuit changes, but these events did not have any impact on survival.

Received January 21, 2014

Accepted May 7, 2014