

特 集

ECMO を用いた呼吸不全の治療戦略

ECMO を用いた最新の呼吸管理 (1) 適応と導入

青景聡之

キーワード : ECMO, ARDS, respiratory failure

はじめに

体外式膜型人工肺 (extra-corporeal membrane oxygenation : ECMO) は、ポンプと人工肺を含む体外循環回路を用いた生命維持法であり、重症呼吸不全または重症循環不全の患者に対して適応となる。重症呼吸不全に対する ECMO をとりわけ呼吸 ECMO (Respiratory ECMO) とよぶ。

2009 年以降、呼吸 ECMO の症例数は全世界的に増加傾向であり¹⁾、またその有効性についても CESAR 研究をはじめ、その他数多くの観察研究にて確立されてきている^{2~4)}。世界的にみれば、ECMO はもはや特定の疾患に限定された治療法ではない。臓器不全を合併した急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS)、敗血症性ショックを伴う ARDS、免疫不全症例などは、数年前まで ECMO の適応外と考えられていたが、現在では ECMO の適応となってきた。今では、人工呼吸管理と ECMO のどちらがよいかといった議論はもはや時代遅れとなり、重症呼吸不全の基礎疾患・病態に対して、どのタイミングで ECMO を開始し、どのように人工呼吸と ECMO を組み合わせて回復まで結びつけるかという議論へと変化してきている。

不可逆性を示すはっきりした証拠がない急性呼吸不全であれば、「悪化した場合には ECMO の適応となり得るかどうかが」重症化する前に考えるべきである。

ECMO の導入が遅れたために、患者を失ったり、肺に不可逆的な傷害を受けることがあってはならない。もはや重症呼吸不全の治療は、ECMO なしに議論することはできない。

本稿では、成人の呼吸 ECMO についての適応と導入法について概説する。

I. 呼吸 ECMO の適応基準

ECMO の適応基準は、ECMO のメリットと合併症のリスクのバランスによって決められる。最近の文献や Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ガイドラインによれば、Murray score > 3.0 かつ PaO₂/FiO₂ 比 (PFR) < 80mmHg 以下または、pH < 7.2 の非代償性高 CO₂ 血症が閾値とされている (表 1)⁵⁾。

一方、ECMO の明らかな除外基準は、重度の頭蓋内出血と、原因が明らかに不可逆的な肺疾患かつ肺移植の適応がない場合であり、理論的に回復する可能性が残っているのであれば ECMO の可能性を排除すべきではない。例えば、重度の糖尿病や冠動脈疾患の既往歴というような集中治療の予後悪化に関連する情報が存在していたとしても、それだけでは「ECMO を行わない」十分な理由にはならない。一方、膠原病に関連した肺線維症や慢性呼吸器疾患の末期であれば、一般的には不可逆的な肺疾患と考えるのが妥当であろう。

しかし、ECMO は医療資源・人的資源・コストを非常に消耗する治療法であり、その結果、より安易な症例のみが選択され、複雑な病態の症例は適応外となる状況が生じやすい。ELSO ガイドラインや最近の文

表1 成人呼吸不全に対する ECMO の導入基準

<p>●導入基準</p> <p>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。詳細は以下に示す</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低酸素性呼吸不全 ECMO を導入しない場合の死亡率が 50% 以上で導入を考慮する。具体的には、(a) の場合に導入を考慮し、(b) の場合にはその時点で適応とする (a) $FiO_2 > 0.9$ にて $PaO_2/FiO_2 < 150$ または Murray score 2～3 であれば、死亡率は 50% 以上と推定される (b) $FiO_2 > 0.9$ にて $PaO_2/FiO_2 < 80$ かつ Murray score 3～4 であれば、死亡率は 80% 以上と推定される 2. 非代償性高酸化炭素血症 吸気圧を 30cmH₂O 以上としても $PaCO_2 > 80$mmHg が持続する 3. 重度の air leak syndrome
<p>●除外基準</p> <p>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利点との観点から客観的に評価する。しかし、以下に示すような状況では、ECMO を行っても予後改善が乏しいと想定され、相対的な除外基準となる</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 人工呼吸器が高い設定 ($FiO_2 > 0.9$、吸気圧 > 30cmH₂O) 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 (好中球数 $< 400/mm^3$) 3. 最近または増悪傾向の中樞神経系の出血
<p>●Murray Score の算出方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • レントゲン上の肺陰影なし、25%、50%、75%、全肺野：それぞれ 0、1、2、3、4 点 • PFR ≥ 300、225～299、175～224、100～174、< 100mmHg：それぞれ 0、1、2、3、4 点 • PEEP < 5、6～8、9～11、12～14、≥ 15cmH₂O：それぞれ 0、1、2、3、4 点 • コンプライアンス ≥ 80、60～79、40～59、20～39、< 19mL/cmH₂O：それぞれ 0、1、2、3、4 点 <p>Murray Score = 平均点 (2.5 以上は重症肺障害)</p>

(ELSO ガイドライン⁵⁾ より抜粋)

献で記載されている「relative contraindication (相対的除外基準)」というのは、導入しても回復の見込みが低い状態であり、具体的には、ECMO 前に高い吸入酸素濃度や高い最高気道内圧の人工呼吸管理を 7 日以上施行されている症例や、免疫不全などが挙げられている。

施設ごとに経験数や医療資源・コストの限界が異なるため、各々の管理可能な患者の重症度は異なる。より熟練したスタッフが多く配置され、十分な医療資源や予算があり、成績が安定している施設であれば (ECMO により改善の可能性があれば)、より複雑な症例に挑戦することも可能であろう。一方、スタッフの数、経験、医療資源、予算が限られているのであれば、複雑な症例まで手を広げることは奨められない。理論的に回復する可能性が残っており、病態が複雑であるために自施設では管理が難しい場合には、他施設に管理を依頼することも考慮すべきである。

ECMO に従事する医師は、簡単な症例だけが選択さ

れて難しい症例は除外されるといった事態にならないように適応判断には十分注意しなければならない。

II. 地域の病院から ECMO センターへのコンサルテーション

ECMO の導入基準は前章で記述したが、実際に適応を判断するうえでさらに重要なことは、患者の経過、背景疾患の診断、また患者の身体・画像所見 (呼吸パターンやレントゲン、CT など) である。例えば、ある呼吸不全患者が地域総合病院で管理されており、人工呼吸管理から 7 日目に $PFR < 80$ となった時点で ECMO センターに連絡しても、短時間で ECMO 適応を判断するのは容易ではない。ECMO 適応を判断するのに急性期の経過は重要な情報である。早い時点で ECMO センターへコンサルトすることで、血液検査・培養検査、レントゲン・CT 所見から、導入のタイミングなどを調整することが可能となる。ECMO センターは、患者集約の重要性を理解し、他院からのコンサルテーション

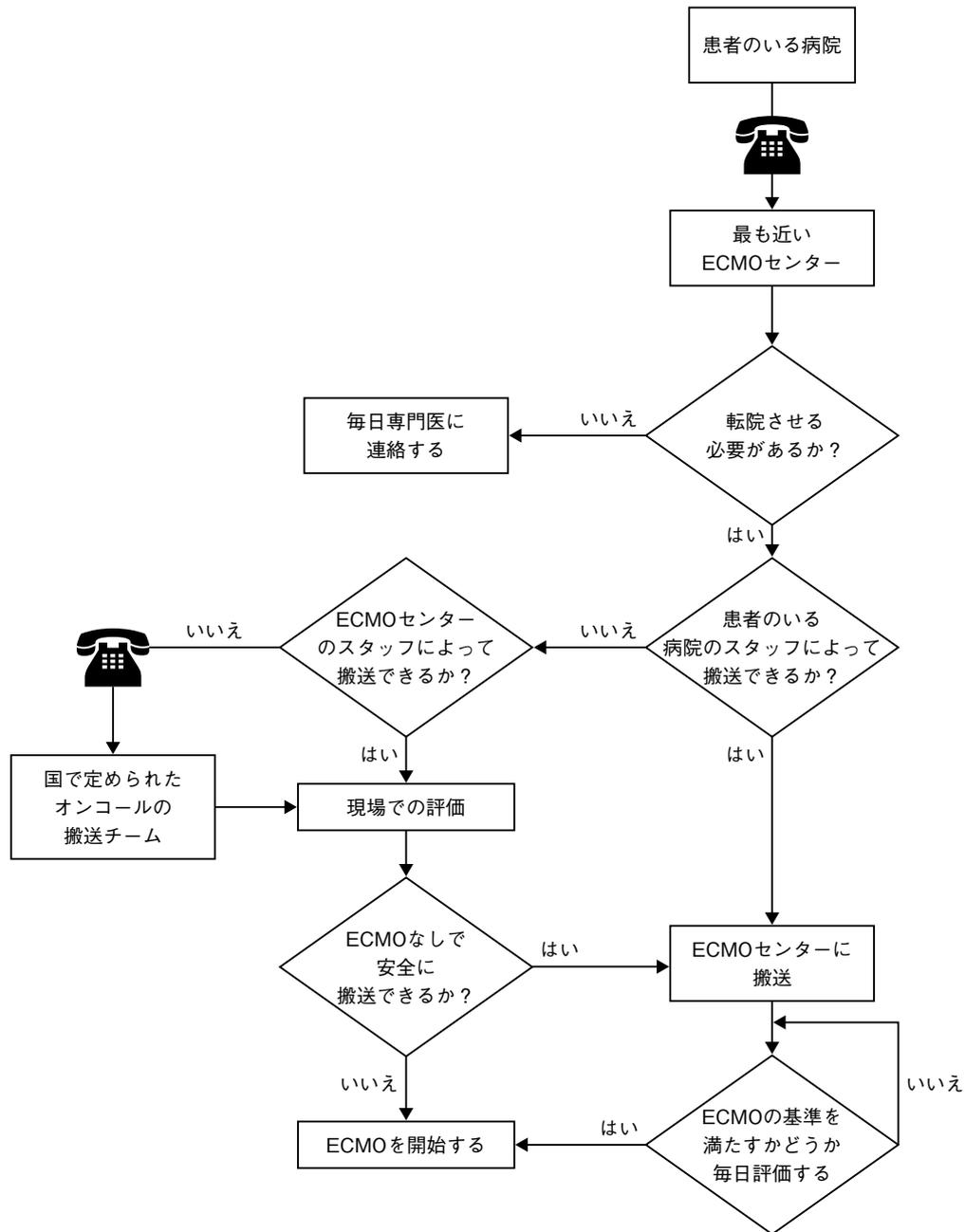


図1 イタリア ECMO net への搬送アルゴリズム

(Intensive Care Med. 2011 ; 37 : 1447-57⁸⁾ より引用・翻訳)

には常にオープンであるべきである。

ECMO センターが安定した成績を得るためには、年間 20 例以上の呼吸 ECMO 症例が望ましい⁶⁾。年間 100 万人あたり平均 5～10 症例程度といわれる呼吸 ECMO で、自施設からの症例だけで必要な経験数を得ることは不可能であり、地域病院とのネットワークを構築する必要がある⁷⁾。満床や複雑な基礎疾患のため、自施設で管理できない場合には、他の ECMO 可

能施設へ搬送する。イタリアが構築している ECMO ネットワーク (ECMO net) の患者搬送までのアルゴリズムは実用的であり、H1N1 パンデミックの際にも有効に機能した。そのアルゴリズムと適応基準を、**図 1** と **表 2** に示す⁸⁾。

Ⅲ. VA ECMO か VV ECMO か

ECMO の導入が決定した場合に、次に Venovenous

表2 イタリアの早期患者集約と ECMO 適応判断のための推奨基準

<p>●一次施設・二次施設から ARDS 治療経験のある三次施設への搬送</p> <p>H1N1 感染が疑われて、下記の基準を1つ満たす場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PEEP を要する侵襲的機械的人工呼吸が必要 2. $F_{iO_2} > 0.6$
<p>●非 ECMO 施設から ECMO net センターへの搬送</p> <p>H1N1 感染が疑われて、下記の基準を1つ満たす場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $HbO_2 < 85\%$ 2. $OI > 25$ 3. $PEEP \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ の設定下で $PaO_2/F_{iO_2} < 100$ 4. 高 CO_2 血症と呼吸性アシドーシス ($pH < 7.25$) 5. $Ht > 30$ かつ血管作動薬を用いているにもかかわらず $S\bar{v}O_2$ または $ScvO_2 < 65\%$
<p>●ECMO 導入基準</p> <p>H1N1 インフルエンザが原因と思われる重症 ARDS の成人または小児例。適切な集中治療を行っているにもかかわらず、下記の基準を少なくとも1つ以上を満たす場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $OI > 30$ 2. [患者が ECMO センターにいる場合] $PEEP \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ の設定下で $PaO_2/F_{iO_2} < 70$ 3. [非 ECMO センターで搬送前に ECMO を導入する場合] $PEEP \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ の設定下で $PaO_2/F_{iO_2} < 100$ 4. 少なくとも2時間以上 $pH < 7.25$ 5. 循環動態不安定
<p>●除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> •絶対的除外基準 <ol style="list-style-type: none"> 1. 頭蓋内出血、または抗凝固療法が禁忌となる状態 2. 重度機能障害が発症前から存在している 3. 背景疾患の予後が不良 (例えば、回復の可能性のない悪性疾患) •相対的除外基準 <ol style="list-style-type: none"> 1. 機械的人工呼吸療法 > 7 日

PEEP : positive end-expiratory pressure, F_{iO_2} : inspired oxygen fraction, HbO_2 : oxygenated hemoglobin, PaO_2/F_{iO_2} : arterial partial pressure of oxygen to F_{iO_2} ratio, OI : oxygenation index (computed as $F_{iO_2} \times \text{mean airway pressure} \times 100 \div PaO_2$), $S\bar{v}O_2$: mixed venous oxygen saturation, $ScvO_2$: central venous oxygen saturation.

(Intensive Care Med. 2011 ; 37 : 1447-57⁸⁾ より引用・翻訳)

bypass (静脈-静脈: V-V) ECMO にするか Venous-arterial bypass (静脈-動脈: V-A) ECMO にするかを判断することが求められる。理論的には、心拍出量が低下している状態であれば、VA ECMO が選択される訳であるが、実臨床ではその判断に悩むことも多い。基本的な考え方として、VA ECMO は VV ECMO と比較して、動脈血栓塞栓や動脈カニューレ挿入肢の阻血、コントロール困難なカニューレ刺入部出血などの合併症の可能性がより高いため、不要であれば避けるべきである。しかし、特に導入後に ECMO 搬送が予定されている場合には、搬送中に VV ECMO から VA ECMO に移行するのは困難であり、搬送中にも心拍出量低下の可能性が高いのであれば、あらかじめ VA ECMO を選択することは妥当である。院内の ECMO 症例であれ

ば VV 方式から開始し、反応しなければ VA 方式に移行することが可能である。

ELSO ガイドラインでは、中等度以上の心機能低下を認める場合には VA ECMO を考慮すると記載されているが、何を「中等度以上の心機能低下」と判断するかが難しい⁵⁾。例えば、心エコー上の左室駆出率 (ejection fraction : EF) が 30% の陳旧性心筋梗塞や心筋症の患者が、肺炎を合併して ECMO が必要となった場合でも、低用量の血管収縮薬で循環が維持されている場合には、多くは VV ECMO で管理可能である。

一方、敗血症に伴い vasoplegia (血管麻痺) を合併し、多量の inotrope が投与されている場合には、心拍出量は保たれていても、我々は VA ECMO を用いている (これに関しては、必ずしも VA は必要ではないと

表3 VA ECMO を考慮すべき状態

<p>● VA ECMO を選択すべき状態</p> <ul style="list-style-type: none"> 敗血症に伴い左室・右室の壁運動が高度に低下している 右室の収縮機能低下を伴う高度の肺高血圧を認める 致死性不整脈が頻発している、または非致死性不整脈に伴いショック状態となる 心肺停止蘇生中または蘇生直後 急性心不全に伴う呼吸不全 (flush pulmonary edema)
<p>● 程度に応じて VA ECMO を考慮する</p> <ul style="list-style-type: none"> (発症前から) 肺動脈性肺高血圧を併存している 大動脈弁狭窄症や僧帽弁狭窄症など、狭窄を主とした弁膜症を併存している 心拍出量は正常であっても、敗血症に伴う vasoplegia (血管麻痺) にて高用量の inotrope を使用している

いう意見もある)。表3にVA ECMOを第一選択とする状態と、程度に応じてVA ECMOも考慮すべき状態を示している。

IV. カニューレション

ECMOを行う場合には、カニューレ径の選択や先端位置が重要な要素である。ECMO流量の多くはカニューレ径(特に脱血カニューレ径)によって制限される。必要な血流量を得られるよう十分な径のカニューレを選択することが、安定したECMOを行ううえで重要である。成人症例であれば、脱血カニューレ23~27Fr、送血カニューレは17~21Frが適切である。また、脱血カニューレ先端位置は脱血不良やリサーキュレーション(再循環)率と関わってくるため、適切な位置に調整しなければならない。

1. VV ECMO

VV ECMOのカニューレションは、シングルルーメンカニューレ2本を用いる方法とダブルルーメンカニューレを用いる方法がある。本邦ではダブルルーメンカニューレがまだ承認されていないため、本稿ではシングルルーメンカニューレを2本用いた方法について説明する。

特に血管アクセスに制限がないのであれば、右内頸静脈より脱血カニューレを挿入し大腿静脈より送血カニューレを挿入する方法(図2-A)、または大腿静脈より脱血カニューレを挿入し右内頸静脈より送血カニューレを挿入する方法(図2-B)の2通りがある。前者では、脱血カニューレの先端を右心房内に留置することにより、より安定した脱血が得られることが特徴である。後者では、下大静脈にカニューレ先端を留置

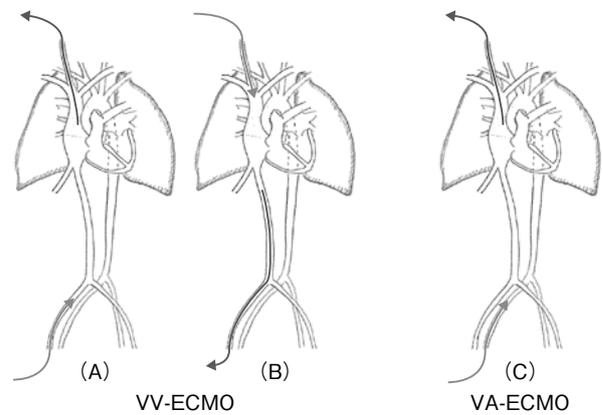


図2 ECMOのカニューレション

- (A) VV ECMO: 右内頸静脈脱血・大腿静脈送血
 (B) VV ECMO: 大腿静脈脱血・右内頸静脈送血
 (C) VA ECMO: 右内頸静脈脱血・大腿動脈送血

するため、下大静脈が虚脱している場合には脱血不良を生じやすいが、リサーキュレーション率は前者よりも低いといわれている。

2. VA ECMO

VA ECMOの場合には、一般的に脱血カニューレは右内頸静脈または大腿静脈より挿入し、先端を右房に留置し、送血カニューレは大腿動脈より挿入する(図2-C)。自己肺の機能が完全に失われている場合には、静脈血が自己肺で酸素化されることなく左室より大動脈に拍出される。この際、冠動脈や頸動脈には静脈血と同じ酸素飽和度の血液が送られるが、十分なECMO流量が得られ血中ヘモグロビン濃度が適切であれば(貧血がなければ)、静脈血の酸素飽和度は70%前後に維持することは可能であり、つまり冠動脈や頸動脈への酸素飽和度も70%前後に維持できる。十分なVA ECMOの流量が得られ、血中ヘモグロビン濃度が適

切であれば、動脈血酸素飽和度が70%前後であっても低酸素症とはならない^{9, 10)}。よりよい動脈血酸素飽和度を得ようとして、不要で複雑な手技を行うことは逆に合併症のリスクを増やすだけかもしれない。

V. おわりに

本邦でも、ECMO プロジェクト¹¹⁾を通して、ECMOの基礎的な知識修得やトレーニングが施設ごとに行われるようになっており、いくつかの施設では安定した管理が行われるようになってきた。ただ、患者集約化がいまだに進んでおらず、ECMOが必要な全ての患者に導入できるような状況にはなっていない。ECMOはもはや特定の疾患に限定した特殊な治療法ではない。重症呼吸不全の背景疾患や病態に対してECMOという選択肢がある中で、いかにうまく人工呼吸器を扱っていくかが今後重要となっていくだろう。つまり、ECMOという選択肢を考えたいうでの人工呼吸管理方法は、従来の(ECMOという選択肢を考えない場合の)人工呼吸管理法とは違ったものになっていく可能性がある。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, et al : ELSO Registry : Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. ASAIO J. 2013 ; 59 : 202-10.
- 2) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al : CESAR trial collaboration : 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.
- 3) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2009 ; 302 : 1888-95.
- 4) 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.
- 5) Extracorporeal Life Support Organization. ELSO guidelines (accessed 2015 Feb 26). Available from : <http://www.elsonet.org>
- 6) Freeman CL, Bennett TD, Casper TC, et al : Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation : does center volume impact mortality? Crit Care Med. 2014 ; 42 : 512-9.
- 7) Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al : International ECMO Network (ECMO Net) : Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014 ; 190 : 488-96.
- 8) Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al : The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic : preparation for severe respiratory emergency outbreaks. Intensive Care Med. 2011 ; 37 : 1447-57.
- 9) Lindén V, Palmér K, Reinhard J, et al : High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. Intensive Care Med. 2000 ; 26 : 1630-7.
- 10) Nunes LB, Mendes PV, Hirota AS, et al : ECMO Group : Severe hypoxemia during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation : exploring the limits of extracorporeal respiratory support. Clinics. 2014 ; 69 : 173-8.
- 11) ECMO project (accessed 2015 Feb 26). Available from : <http://square.umin.ac.jp/jrcm/contents/ecmo/>