

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 (2) 維持と離脱

高氏修平・斉藤智誉・牧瀬 博

キーワード：ECMO, 出血性合併症, 感染, 急性腎傷害, 経腸栄養

はじめに

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) は呼吸不全に対する究極の治療とされているが、ECMO 自体は患者を治しているわけではなく、治療の基本は患者が治ってくるのを待つことである。したがって、ECMO を導入した後は、いかに安定してその後の維持を行えるかということが重要となってくる。カロリンスカ大学の Dr.Palmer は「ECMO の治療で大切なことは、患者を傷つけないことである。そうすれば彼らは自ら治癒してくる」と述べている。不必要な胸腔ドレーン留置を行い出血性合併症を起こしたり、人工呼吸器の圧設定を上げて気胸などの圧外傷を引き起こすことは、我々が起こしがちな重大な過ちである。“Less is more” はドイツの建築家ミースの言葉であるが、我々は良かれと思った治療 (実はエビデンスの乏しい治療) をあれもこれもと繰り返してきたことで、逆に生存率を悪化させていたのではないだろうか? ECMO の維持についてのポイントは、① ECMO 導入に至った原因病態の精査と治療、② 自己肺の回復が得られるまで ECMO に伴う合併症を起こさない管理、そして、③ 合併症が起こった時の適切な対応、の 3 点と考えられる。

本稿ではこの ECMO を維持するうえで重要な合併症 (出血、感染、急性腎傷害、右心不全) ならびに ECMO 施行中の基本的な管理 (鎮静、人工呼吸管理、

栄養、ECMO 回路と人工肺の管理) についてとりあげ、最後に ECMO の離脱時における注意点について概説する。

I. 合併症管理

1. 出血

ECMO 施行中には抗凝固薬を使用しているため出血をきたしやすい状況にある。出血は ECMO に関連する合併症¹⁾の中で最も頻度が高い (表 1)。出血部位としてカニューレ刺入部や外科創部ならびに気道、消化管、後腹膜からの出血の報告がみられる。また頻度は少ないものの、脳出血は生命予後に関連するため、ECMO 施行中の抗凝固薬管理が重要となる。

抗凝固薬は通常、未分画ヘパリン (unfractionated heparin : UFH) が選択される。凝固系のモニタリングとして活性化凝固時間 (activated clotting time : ACT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) を用いることが多く、施設によるばらつきはあるものの、通常 ACT 180 ~ 200sec、APTT 60 ~ 70sec を目標に管理される。最近では point-of-care としてベッドサイドでの止血凝固能をモニタリングできる Thromboelastometry (ROTEM[®]) を併用することも有用といわれているが、コストおよび煩雑な手技から多くの施設で広く活用される状況には至っていない。将来的には抗 Xa 因子活性を測定することで、より精度の高い管理が行えるようになるといわれている。

近年、ECMO などの体外循環中に shear stress (ず

表1 成人呼吸不全に対する ECMO に関連する合併症

Event	Rate %
Directly related to the ECMO circuit	
Oxygenator failure	17.5
Blood clots	
Oxygenator	12.2
Other circuit	17.8
Cannula-related problems	8.4
Other mechanical complications	7.9
Not directly related to the ECMO circuit	
Bleeding	
Surgical-site bleeding	19.0
Cannulation-site bleeding	17.1
Pulmonary hemorrhage	8.1
Gastrointestinal hemorrhage	5.1
Intracranial hemorrhage	3.8
Hemolysis	6.9
Disseminated intravascular coagulation	3.7
Culture-confirmed infection at any site (related or unrelated to ECMO)	21.3

(文献1より引用)

り応力)により von Willebrand 因子 (von Willebrand factor : VWF) の高分子マルチマーが分解されることによって後天性 von Willebrand 症候群が起り、出血合併症の発症に関与していることが指摘されている²⁾。

出血の診断は体表観察や胃管などのドレーンの性状により診断されるが、後腹膜血腫や脳出血のように体表からは認識できない出血を起こしている場合もあり、診断が遅れることもある。明らかな原因が不明で、貧血が急激に進行する時や凝固系の亢進が見られる時には全身 CT 検査を行い、出血部位の同定を行うことが診断に有用である。

出血が起きた場合の対応としては、活動性出血時にはヘパリン投与の一時休止と血液製剤の補充、止血処置が基本である。通常の輸血 (RBC、PC、FFP) に加えて、AT-Ⅲ低下例では AT-Ⅲの投与も重要である。止血処置については、用手圧迫や縫合処置が困難な部位では IVR や内視鏡的止血術が有効なこともあるが、1回の処置では完了せず、複数回の止血処置が必要となる場合も多い。なお、長期間のヘパリン休薬は人工肺やカニューレ先端に血栓を付着させ、人工肺のライフタイムを短縮させてしまうため、止血が完了した時点でヘパリン投与を再開する。

2. 感染

感染は ECMO 施行中に起こる合併症の中で出血に続いて多い。特に長期間の ECMO 管理が必要となる症例では、感染合併の頻度が高くなることが多くの文献で報告されている^{3~5)}。ただし、長期間の ECMO 管理によって感染を合併するのか、あるいは感染合併により ECMO 管理が長期化するのかについては不明である。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) レジストリーデータでは、V-V (Veno-venous bypass : 静脈-静脈) よりも V-A (Veno-arterial bypass : 静脈-動脈) ECMO に多く、年齢が高くなるほど感染合併率は上昇することが報告されている⁵⁾。感染部位は、カテーテル血流感染、呼吸器感染、尿路感染の順に多く、起炎菌として血流感染症ではブドウ球菌、呼吸器感染症では緑膿菌、クレブシエラ、さらには尿路感染ではカンジダ感染の頻度が多かったと報告されている³⁾。

ECMO 管理中にはこれらの感染症の診断が困難となる事情がある。というのは体温コントロール目的で体温維持装置を装着しているため、発熱のサインをマスクしてしまっている可能性があるからである。また、血液と ECMO 回路との反応によって凝固系や炎症反応が上昇している場合があり、診断には注意が必要である。監視培養の有効性についてはエビデンスは乏しいものの、我々の施設では各種培養を定期的に提出し、感染の監視を行っている。

治療は抗菌薬投与が基本となる。抗菌薬の選択は通常の感染症治療と同様でありエンピリックに開始するが、ECMO 施行中には回路内への薬物吸着や血液浄化療法により、通常の投与量では不足する可能性があることにも注意しなければならない。ECMO 管理中のカテール血流感染に対して、ECMO カニューレを交換することは困難であり、カテール感染の原因菌として頻度が高いブドウ球菌に対する抗菌薬投与を行いながら経過をみることが多い。Aubron らは感染合併群では ECMO 管理は長期化するものの、非感染群と比較し予後には有意差を認めなかったことを報告しており⁶⁾、感染症を合併しても粘り強く治療を継続することが重要と考える。

ECMO 施行中の予防的抗菌薬投与は、最近の文献では ELSO 参加施設の約半数で行われていたと報告されている⁷⁾。ECMO 施行中に感染予防バンドルを使用している施設は 1/4 施設に留まっていたが、これらの予防策により血流感染症が減るかどうかにについては明らかにされておらず、今後の検討が必要である。

3. 急性腎傷害

ELSO のデータによると、成人呼吸不全に対する ECMO 患者の 51.3% に血液浄化が施行されている⁸⁾。Askenazi らは成人呼吸不全に対する ECMO に急性腎傷害 (acute kidney injury : AKI) を合併する頻度は 78% と報告しており、これは死亡率と関連していた⁹⁾。一方で、ECMO 中に血液浄化が行われた後に生存退院した患者の 90% において、その後、腎機能は改善している。ECMO 中の血液浄化が病態改善に寄与する機序として、水分過多のコントロール¹⁰⁾ や炎症メディエーターの制御¹¹⁾ に注目が集まっている。急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) における輸液療法においても、過剰輸液は死亡率上昇に関連していることが報告されており¹²⁾、利尿薬使用によっても水分のコントロールが不十分な症例では、積極的に血液浄化を行っていくことが治療戦略として重要である。Schmidt らは、ECMO 開始 3 日目の輸液バランスの過多が 90 日死亡率の独立した予後予測因子であると指摘し、ECMO 開始早期から水分をコントロールすることが重要と述べている¹³⁾。

血液浄化を行ううえでのアクセスルートについては、ECMO 回路内から施行する方法と新たにダブル

ルーメンカテテルを挿入して行う方法があるが、長期 ECMO 管理を行うことを視野に入れるならば、新たな感染や出血のリスクを防ぐ意味でも、ECMO 回路内から施行するほうのメリットが高いと考える。しかし、回路内からの血液浄化は圧制御の問題やエア混入のリスクを抱えているため、各々の施設で十分に検討し安全な施行方法を選択することが重要である。

4. 右心不全

ECMO 導入から 1 週間を超えて長期 ECMO 管理となってくる患者の中には、肺障害による肺血管のリモデリングが起き、二次的な肺高血圧から右心不全を発症してくる。右心不全の症状として、突然の不整脈や頻脈があげられる。診断にはベッドサイドでの心エコー検査が有用であり、右室拡大や心室中隔の奇異性運動、三尖弁逆流の所見によって診断される。治療は、水分のコントロールおよびカテコラミン投与を行うが、心不全が悪化してくる症例では一時的に V-V ECMO から V-A ECMO への変更も必要となる。しかし、大腿動脈からの送血を行う V-A ECMO では自己心の拍出がある程度保たれている場合、下肢からの逆行性送血とぶつかり、脳へは酸素化されない血液が送血され、逆に下肢には酸素化された血液が送られる病態 (harlequin syndrome) となりうるため、V-A への変更が適切かどうかは十分に検討する必要がある。

上記のことを回避するために、送血を V と A の両方に行う V-VA ECMO とする方法もあるが、圧が低い V 側の血流が多くなってしまい、ハーフクランプを行いながら施行せざるを得なくなる。また血流が極端に少なくなると血栓のリスクが増大するため、一時的な使用に留めるべきである。自己肺の改善が得られれば、次第に右心負荷が軽減され、カテコラミンの使用量は減少してくる。

II. ECMO 施行中の基本的な管理

1. 鎮静および患者管理

ECMO 導入時には頻呼吸による酸素消費や shear stress による肺傷害を防ぐために鎮静薬が用いられるが、ECMO 回路内での薬物吸収の問題により、使用する薬物の種類や量は増加する傾向がある。また、重症 ARDS 発症 48 時間以内に筋弛緩薬を用いることにより死亡率が改善することを示した文献もあるが¹⁴⁾、

ECMO 患者において筋弛緩薬の使用が妥当かどうかは明らかにされていない。一方、ECMO 維持期にはむしろ鎮静を浅くしたり、患者状態によっては覚醒させて管理することの方が利点大きい。いわゆる“awake ECMO”患者では自発呼吸の温存、リンパドレナージの改善により自己肺の回復が促進される。しかし、覚醒させることにより患者の不穏、不安などが増強する状態では望ましくない。特に長期間 ECMO 管理となっている患者は、病状が改善しないことから精神的ストレスがかかりやすい状況にある。我々の施設では、精神科医と毎日合同カンファレンスを行い、不安や不眠などの精神症状に対して介入を行っている。

気管切開の時期については早期に行う施設と後期に行う施設とで意見が分かれるが、我々の施設では ECMO 期間が長期に及びそうな症例に対しては ECMO 導入数日後には気管切開を行っている。手技による出血の合併症リスクはあるものの、鎮静薬の減量が可能となり、後に覚醒下での ECMO 管理を行う際に有用となる。当施設では以前、気管切開後の気道出血が続き、止血に難渋した症例を経験した。出血リスクが高い ECMO 中の気管切開術は専門科（耳鼻科）に手術を依頼し、確実な止血処置を行うことが望ましい。

自己肺が改善しているかどうかの評価はバイタル、動脈血ガス、血液検査に加えて連日の胸部 X 線検査と 1 週間ごとの CT 撮像を行っている。気管支鏡検査や気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage : BAL）も必要に応じて行っているが、抗凝固薬使用中には気道出血をきたしやすいため、愛護的な操作を心がける。

2. 人工呼吸器設定

ELSO ガイドラインでは、ECMO 施行中の人工呼吸器設定は、“Lung rest”、すなわち長い吸気時間、低プラトー圧（ $<25\text{cmH}_2\text{O}$ ）、低い FiO_2 （ <0.3 ）を目標に管理することが推奨されている¹⁵⁾。PEEP については定まった見解はみられないが、通常は 5～15 cmH_2O で設定されることが多い。最近の報告では、Schmidt らが、フランスとオーストラリアの 3 つの大病院において ARDS に対して ECMO を導入した際の人工呼吸器設定について検討している¹⁶⁾。ECMO 開始後 3 日目まで高い PEEP で管理した群において、死亡率が低かったという結果が示されている（この文献の中ではフランスの病院では PEEP 10±2 cmH_2O で管理

されていたのに対して、オーストラリアの 2 つの病院ではそれぞれ、PEEP 14±3 cmH_2O 、PEEP 12±3 cmH_2O とより高い PEEP で管理されていた）。

ECMO 開始早期には肺での炎症が治まっていなかったため、無理に肺リクルートメントを行うことは避けなければならない。また、気管切開後に覚醒下の ECMO 管理が可能となってきた時期では、持続気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）などの自発呼吸モードへ変更する。ECMO 管理中に気胸、縦隔気腫を発症した場合は、極力、胸腔ドレーンの挿入をせずに経過をみる方が、さらなる合併症の発生を避けられる。一時的に人工呼吸器の使用を中止し、気胸が改善してくるのを待つ。

3. 栄養

ECMO 施行中の栄養投与について ELSO によるガイドラインに詳細な記載はみられない。従来、ECMO 施行中の経腸栄養（enteral nutrition : EN）が腸管虚血や bacterial translocation、敗血症を引き起こすことへの懸念から、積極的には行われていなかったが、Scott らは ECMO 開始から 24 時間から 36 時間の間に早期経腸栄養を開始することによる有害事象の発生はなかったと報告した¹⁷⁾。同様の報告は Ferrie らによってもなされており、V-A ECMO と V-V ECMO による明らかな違いは見られなかったと報告している¹⁸⁾。よって ECMO 管理中であっても早期に経腸栄養を行うことは許容され、むしろ長期 ECMO 管理が必要な患者にとっては重要な治療戦略の一つである。

栄養剤については、腸管浮腫などで吸収不良、下痢を起こしている際には成分栄養剤から開始し、吸収が良好であれば呼吸不全用の脂質比率の高い栄養剤を選択している。我々の施設では早期から栄養士を含めた栄養サポートチーム（nutrition support team : NST）の介入を依頼し、必要エネルギー投与量の設定ならびに栄養剤の選択を行っている。

栄養投与経路については経胃管投与を基本としているが、胃液残量が多い例や嘔吐が見られる例では経空腸投与を行っている。ECMO 施行中に透視室まで移動することは大掛かりとなるため、我々の施設ではベッドサイドで経鼻内視鏡を用いて空腸チューブの留置を行っている。内視鏡を使用することで同時に消化管出血のスクリーニング評価を行える利点があり、有用

であると考えている。

4. ECMO 回路および人工肺交換

使用する ECMO 機材および患者側の凝固系活性化の程度により回路および人工肺交換のタイミングは異なる。従来本邦において経皮的心肺補助 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) として使用してきた機材を用いた ECMO 管理では、その回路寿命が非常に短かったり溶血を起こして交換が頻回となり、最終的に患者の生命予後を悪化させる要因となっていた可能性についてはすでに Takeda らが指摘している¹⁹⁾。最近では ROTAFLOW をはじめとした長期 ECMO に適した機材を使用することが本邦でも可能となっており、回路交換の頻度は減少している。なお、人工肺については別稿により詳細に記載されているため省略するが、不測の事態であっても迅速に人工肺ならびに回路交換ができるよう普段からトレーニングを行っておくことは重要である。長期間 ECMO を管理していると、回路内での血栓形成を契機として fibrinolysis を起こしてくることを経験する。血液検査では FDP、D-ダイマーの著明な増加とフィブリノーゲンの著しい低下が見られ、二次的な出血をきたしやすい状況となる。この場合は血液製剤の追加輸血を行っても、さらに凝固が進行してしまうため、カニューレ以外の ECMO 回路の全交換を行う。

Ⅲ. ECMO 離脱

肺での炎症が治まり、Ⅱ型肺胞上皮の再生が起り始めると徐々に肺胞が開いて換気量が増加してくる。この時期に至ると ECMO の離脱を考慮するが、あまりに早急に肺リクルートメントを行うことは傷害された肺をさらに傷つけることにつながるため避けなければならない。離脱する際には ECMO の流量を 2L/min まで下げ、徐々に酸素濃度を低下させていく。最終的には酸素をオフとした状態で数時間以上経過をみて、この間に PCO₂、SaO₂、呼吸回数に大きな変化がなければ自己肺の回復は十分と考えられ、離脱可能と判断される。離脱後も再導入が懸念される症例では、カニューレをすぐに抜去せずに 1 日程度留置したまま残しておくことも行われているが、長期間留置していたカニューレには血栓が付着していることもあり、早期に抜去すべきである。経皮的に挿入されたカニューレで

あれば圧迫止血、外科的に挿入されたカニューレであれば外科的止血を試みる。

一方、離脱困難な症例では肺移植の可能性について考慮することが重要である。近年、欧米では移植まで長期 ECMO で維持する報告も散見されるが²⁰⁾、現在の本邦の医療体制では脳死移植の数は極端に少なく、肺移植までのつなぎ (bridge to transplantation) としての ECMO の使用は限られている。ECMO 導入後は幸いにして時間を稼ぐことができる。あらゆる手段を尽くしても ECMO の離脱が困難と考えられる場合には、患者、家族、医療スタッフ間で十分な話し合いを持ち、治療方針を決定していくことが重要である。

Ⅳ. おわりに

これまで ECMO の維持および離脱について概説した。ECMO の導入に関していえば、おそらく PCPS に慣れた多くの施設において可能であろう。しかし ECMO を長期間維持することについては、本邦の多くの施設では不十分であると考えざるを得ない。

ECMO を維持するうえで重要なことは合併症の管理であり、各々の処置については各診療科の協力なしに ECMO 治療を遂行することはできない。また臨床工学技士、看護師、リハビリスタッフ (理学療法士、作業療法士、言語聴覚士)、薬剤師、栄養士など多くのコメディカルスタッフのサポートがなければ長期間にわたる ECMO の維持管理を行うことはできない。ECMO 治療にはそれを支える ECMO チームが必要である。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) Brodie D, Bacchetta M : Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 1905-14.
- 2) Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, et al : Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 62-8.
- 3) 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.
- 4) Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, et al : Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect.* 2009 ; 73 : 210-6.
- 5) Lynch W : Infections and ECMO. In : *ECMO Extracorporeal*

- real Cardiopulmonary Support in Critical Care. 4th ed. Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, et al (Eds). Michigan. Extracorporeal Life Support Organization. 2012, pp205-9.
- 6) Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al : Infectious acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation : risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 ; 34 : 24-30.
 - 7) Glater-Welt LB, Schneider JB, Zinger MM, et al : Nosocomial bloodstream infections in patients receiving extracorporeal life support : variability in prevention practices : a survey of the extracorporeal life support organization members. *J Intensive Care Med.* 2015 ; Feb 10 (Epub ahead of print)
 - 8) Fleming GM, Brophy PD : Renal function and renal supportive therapy during 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, pp189-204.
 - 9) Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, et al : Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ; 7 : 1328-36.
 - 10) Chen H, Yu RG, Yin NN, et al : Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients : a systematic review. *Crit Care.* 2014 ; 18 : 675 (Epub ahead of print)
 - 11) Yimin H, Wenkui Y, Jialiang S, et al : Effects of continuous renal replacement therapy on renal inflammatory cytokines during extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model. *J Cardiothorac Surg.* 2013 ; 8 : 113.
 - 12) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al : Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006 ; 354 : 2564-75.
 - 13) Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al : Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2014 ; 40 : 1256-66.
 - 14) Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al : Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 1107-16.
 - 15) ELSO Guidelines General. <http://www.elsonet.org/>
 - 16) Schmidt M, Stewart C, Bailey M, et al : Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome : a retrospective international multi center study. *Crit Care Med.* 2015 ; 43 : 654-64.
 - 17) Scott LK, Boudreaux K, Thalje F, et al : Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004 ; 28 : 295-300.
 - 18) Ferrie S, Herkes R, Forrest P : Nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults : a retrospective audit of 86 patients. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 1989-94.
 - 19) 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.
 - 20) 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.