

●特別寄稿 解説●

COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸管理と ECMO 管理 基本的考え方

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班*

日本 COVID-19 対策 ECMOnet（日本集中治療医学会、日本呼吸療法医学会、日本救急医学会）

キーワード：ECMO, 人工呼吸, 適応, コロナウイルス, 資源制約

要 旨

2019年新型コロナウイルス疾患（COVID-19）により急性呼吸不全を呈する重症患者管理の根幹は、呼吸機能低下に対する支持療法としての人工呼吸と体外式膜型肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）である。COVID-19患者数が増加していることをふまえ、臨床現場での参考となりうるECMOに関する標準的なケアの概要を専門家のコンセンサスステートメントとして提案した。ECMO管理のための適応、管理方法、および注意点を、資源制約のある場合を含めて記載した。

I. はじめに

2019年新型コロナウイルス疾患（COVID-19）診療において、急性呼吸不全を併発する重症患者管理の中心となるのは、呼吸機能の代替療法としての人工呼吸管理と体外式膜型肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）である。とりわけ呼吸ECMO（静脈脱血-静脈送血〈V-V〉ECMO）は、本来これに習熟した専門医が専門施設において提供することが理想であるが、需要の増大時には必ずしも習熟していない施設でも治療を実施せざるを得ない状況も発生しうる。

わが国では2009年にインフルエンザ・パンデミックを経験したが、その際には呼吸ECMO管理にかかる医学的知見が少なく、習熟度が全国的に低く、このことが国際間比較において比較的不良な転帰に関連した可能性が指摘された¹⁾。しかし、現時点の日本では、熟

練施設における通常診療では、呼吸ECMOに特徴的な長期管理に耐えうるデバイスの選択や特別なスキルを含め、適切な管理を行うことで、呼吸ECMO患者の予後を改善しうる²⁾。COVID-19感染拡大に伴う患者数の増加に応じて、非熟練施設にもこの治療法を普及させる必要があり、参照可能な標準的方法についてまとめる意義がある。

一方、爆発的な患者増大が生じた場合には、平時の運用と異なる考えを導入する必要が生じうる。すなわち、限定された医療資源を背景に、個人のみならず国民全体としての幸福の最大化という観点から、いかに資源を分配するかを考慮せざるを得ない場合も想定される。このような場合でも、医療機関、医療従事者は、判断の倫理的妥当性と透明性を保つ限りにおいて、社会的非難から保護される必要がある。

これらの観点から、本研究班では、COVID-19診療における呼吸ECMOの適応や実施上の注意点をまと

*研究班員(†)・協力員：兎玉 聡（京都大学大学院文学研究科）、嶋津岳士（大阪大学大学院医学研究科救急医学）、志馬伸朗†（広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学）、高橋 毅（国立病院機構熊本医療センター）、竹内一郎†（横浜市立大学救急医学）、竹田晋浩†（かわぐち心臓呼吸器病院）、西田 修（藤田医科大学麻酔・侵襲制御医学）、福田 敬（国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部）、前田正一（慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科）

†日本 COVID-19 対策 ECMOnet (<https://www.ecmonet.jp/>)：一般社団法人日本集中治療医学会（理事長 西田 修）、一般社団法人日本呼吸療法医学会（理事長 藤野裕士）、一般社団法人日本救急医学会（代表理事 嶋津岳士）

め、提案することとした。

なお、本報告書は、2020年7月時点の情報をまとめたものであり、その内容は今後の知見に応じて修正が必要となる可能性がある。また、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第2版³⁾も合わせて参照されたい。

II. ECMO の適応

1. 基本的考え

- 慎重かつ総合的に判断する
- 経験が豊富とはいえない施設においては、専門家の助言を取り入れる

2009年のインフルエンザ・パンデミック後、重症呼吸不全患者に対するECMOが予後を改善することが示されてきたが⁴⁻⁶⁾、一方でこの治療は合併症も多く、呼吸ECMOの経験が豊富な施設での治療が死亡率の低さと相関していたという報告がある⁷⁾。死亡率改善の背景には、適切なECMOの適応判断や管理方法の標準化、および経験の蓄積などがあると考えられており、ECMO導入に際しては、日本COVID-19対策ECMOnet[†]へコンサルトし、助言を求めることが望ましい。

- 患者や家族へ治療効果の限界や撤退について導入前に十分に説明しておく

ECMOは病状回復までの生命維持代替手段であり、経過中に高度な肺線維化が生じた場合や、臓器不全が進行した場合などにおいては、治療の撤退をしなければならない可能性がある。ECMOを導入する前に患者や家族が理解できる形で十分に説明し、同意を得ておく。

- 施設の人員や設備を含めた対応能力を勘案する

COVID-19へのECMO治療はかなりの人員と労力が必要である。心臓ECMOを対象とした報告では、密な集中治療管理が死亡率を50%低下させ⁸⁾、適切な看護師配置により、死亡率が14～36%低下した^{9,10)}。欧米では、ECMOを集中して管理するECMOセンターの60%が24時間体制の1:1看護を実現している¹¹⁾。これらの知見は呼吸ECMOにおいても外挿可能と考えられる。加えて、COVID-19では感染対策などが必要であり、それに関連した負担は通常よりも増加すると予想され、施設の人員や設備を含めた対応能力を勘案したうえで適応を検討する。

- ECMO開始前の人工呼吸管理を適切に行い、導入のタイミングを逃さない

人工呼吸管理は、ARDSの呼吸管理に準じた肺保護戦略を用いる。過剰な換気量、換気圧は避ける。高圧での人工呼吸を長期間（概ね7日間）行った後にECMOを導入した患者では非常に予後が悪い。人工呼吸器による肺傷害（ventilator-induced lung injury: VILI）は、人工呼吸患者の予後を悪くすることが知られており、2009年CESAR trial⁴⁾では、“高濃度酸素もしくは高気道内圧で人工呼吸管理を7日以上行った患者”をExclusion criteriaとしていた。また近年では、2018年EOLIA trial⁵⁾およびそのPost hoc解析⁶⁾で、早期のECMO導入が予後を改善する可能性が示されている。

- PEEP 10cmH₂O、P/F比<100で進行性に悪化する場合を目安とする

COVID-19の臨床経過では、発症から8～10日目あたりで呼吸不全が発症し、短時間でARDSに進行するのが特徴的な経過である¹²⁾。COVID-19肺炎は比較的軽症のL型（肺内含気は正常で肺コンプライアンスは保たれるが肺循環障害のために低酸素症を呈するタイプ）と、重症のH型（肺水腫が進行し肺内含気が低下、コンプライアンスが低下するタイプ）に分けられる¹³⁾。H型であれば、人工呼吸のみによる管理には抵抗性であるためにECMOの適応となりうる。ただし、L型からH型への移行の判定は難しい。また、酸素化が増悪し始めると数時間で重篤な低酸素状態に陥ることが多い。目安として、PEEP 10cmH₂O、P/F<100で進行性に悪化する場合はECMOを考慮する。ELSO guideline¹⁴⁾では、FiO₂>0.9でPaO₂/FiO₂<150mmHgでMurray score 2～3、もしくはFiO₂>0.9でPaO₂/FiO₂<100mmHgの酸素化障害に加え、Murray score 3～4、Pplat>30cmH₂Oでもなお持続する高二酸化炭素血症を一般的なECMOの適応としている。2018年のEOLIA trial⁵⁾では、腹臥位療法や筋弛緩薬投与、一酸化窒素吸入などの適切な支持療法を行ったうえで、PaO₂/FiO₂<50mmHgが3時間以上もしくはPaO₂/FiO₂<80mmHgが6時間以上持続する低酸素血症、適切な人工呼吸管理を行ってもpH<7.25かつPaCO₂≥60mmHgの状態が6時間以上持続する換気障害をECMOの適応としている。実際の見極めは難しく急激な変化もあり得ることから、人工呼吸管理開始の段階から日本COVID-19対策ECMOnetにコンサルトし、助言や転院の調整を行

うことも重要である。

●患者背景を勘案する

COVID-19患者では、comorbidityとして心血管疾患、慢性呼吸不全の合併例は死亡率が高い傾向にある。非COVID-19における呼吸ECMOにおいて、年齢は重要な予後予測因子であり、とくに65歳以上の予後は不良との海外報告がある^{15,16)}。また日本でのCOVID-19診療のデータ¹⁷⁾を解析すると、年齢が上がるほど人工呼吸やECMOを要する患者の死亡率が高かった(現時点で未公表データ)。COVID-19に対するECMO導入に際しては、暦年齢だけではなく併存基礎疾患や日常生活動作などの身体機能、さらには個々の施設の医療資源や遂行能力も考慮して総合的に判断する。

2. 適応外について

日本COVID-19対策ECMOnetでは、ELSOによるCOVID-19におけるECMOの禁忌に関する記述もふまえ¹⁸⁾、一般に以下の病態は適応外と考えている。

- 不可逆性の基礎疾患¹⁴⁾
- 末期癌¹⁴⁾
- 慢性心不全、慢性呼吸不全、その他重度の慢性臓器不全の合併¹⁰⁾

3. COVID-19の流行フェーズに基づく適応、とくに資源に制約が生じる場合の考え方について

COVID-19診療においては、その流行フェーズと、これに呼応する医療資源の使用状況に基づき、ECMOの適応や資源分配について平時の運用とは異なる考え方をとる必要性に迫られる。すなわち、爆発的な患者数増大が生じた場合には、限定された医療資源を背景に、個人のみならず国民全体としての幸福の最大化という観点から、資源を如何に分配するかを考慮せざるを得ない場合が想定しうる。たとえば医学的には適応と考えられる患者が複数いる場合でも、資源の制約がある場合には、より良い結果(健康状態の回復と生存年)が得られると期待される患者を優先的に治療することや、全体としての提供量を制限し、より効果の得られる対象に限定した適応とすることなども考慮される。その判断に際しては倫理的妥当性と透明性が保持されなければならない。ELSOガイドライン¹⁷⁾では、COVID-19流行のフェーズと患者増大に伴いECMOの適応が変化・制限されうる点に着目した、流行フェーズ毎のECMO

表1 カニューラ径の選択

体表面積 (m ²)	脱血管径 (Fr)	
	大腿静脈	50cm 内頸静脈
1.0 ~ 1.3	23	17
1.3 ~ 1.6	23	17
1.6 ~ 1.8	25	19
1.8 ~ 2.1	27	19
2.1 ~ 2.4	29	21

内径を反映した「Mナンバー¹⁹⁾」を参考に、適切なサイズのカニューラを留置する。成人では体表面積、小児では体重を指標^{20,21)}に適切なカニューラサイズを選択する。

提供の考えを提案している(参考文献18内figure 2)。

III. ECMO管理の実際

1. カニューラの選択

呼吸ECMOでは、いわゆるPCPS(V-A ECMO)と異なり、長期管理が必要になる。長期間、安定した管理を行うためには適切なカニューラ選択が必須である。表1を参考に、できるだけ太いカニューラの使用を検討する。太いカニューラ在庫がない、挿入できる医師(呼吸ECMO使用に習熟した集中治療医、救急医、心臓血管外科医など)がいない、小児の場合などは、挿入前に「日本COVID-19対策ECMOnet^{†)}」まで相談する。

2. 人工肺・ポンプ

- 人工肺・ポンプも長期耐久型の機種を使用する

1990年代の旧式のV-V ECMO装置を使った臨床試験では有効性を示せなかった^{22~24)}。しかし、1990年後半に耐久性の高いECMO装置が開発されると呼吸ECMOの転帰は改善し始め、H1N1パンデミックにおけるRCTでは、ECMOの生存率改善が示された⁴⁾。このような歴史を背景に、長期型ECMO装置を使用している呼吸ECMO管理の有効性が唱えられるようになった。

3. 回路内圧モニタリング

- 安定した呼吸ECMOの長期管理のためには、回路内の圧モニタリングが必須である
- 少なくとも脱血および送血カニューラの2カ所での圧モニターを推奨する

回路内圧をモニタリングする最大の理由は合併症の

予防である。ECMO 患者の約 40%に何らかの合併症が生じるといわれており、出血などの合併症は時に致死的となる²⁵⁾。そのため、患者の状態に問題があるのか、ポンプに問題があるのか、人工肺かなど、どこに異常が起きているかをモニタリングするために回路内圧の測定は必須となる¹⁴⁾。

4. 人工呼吸管理

- 呼吸 ECMO 中は可能な限り肺を休ませる（肺保護戦略）
- 開始初期には自発呼吸温存、オープンラング、早期離床・早期リハビリ等は原則として不要である
- 通常の強制換気（PCV、FiO₂ 0.4 以下、PEEP 10 cmH₂O 以下、上限圧 20cmH₂O 以下、換気回数 10 回 / 分以下）以外の設定は基本的に使用しない

重症呼吸不全診療における臨床経過の悪循環は、肺病変の進行に際して①過剰な自発呼吸により経肺圧が上昇し自己肺傷害を来すこと（patient self-inflicted lung injury：P-SILI）、②呼吸器の設定の強化を要しそれによって VILI が発生すること、による^{26, 27)}。悪循環が進行すると肺が線維化し、不可逆性の肺傷害が完成する。この悪循環を断ち切るのが ECMO である²⁸⁾。すなわち、肺病変の進行に際し、呼吸器設定を強めることなく ECMO を使用して肺の修復を待てば、VILI のリスクを最小限にしながらの呼吸管理が実現できる。

5. Withdrawal（撤退）

- 呼吸 ECMO における治療限界の判断は非常に難しい。肺傷害の進行により肺の線維化が抑えきれない場合や、不可逆的な多臓器障害、脳出血等を来した際には治療撤退について検討する²⁹⁾
- 厚生労働省による「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」³⁰⁾ や、「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～」³¹⁾などを参考に複数医師を含めた医療チームでの撤退判断が必要となる

6. DNAR（do not attempt to resuscitation、心肺蘇生を企図しない）

- ECMO 中に心停止が生じた場合に胸骨圧迫などの心肺蘇生処置を行わない指示（DNAR order）を

選択することが考慮される

- 厚生労働省による「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」³⁰⁾ や日本集中治療医学会の「Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）指示のあり方についての勧告」などを参考に対応する³²⁾

7. その他

安定した長期管理を行うためには、水分管理、回路交換、鎮静・鎮痛、観血的処置（ドレナージ、気管切開など）にも注意する。とくに COVID-19 では、出血・凝固障害を来す頻度が高い可能性があり注意する^{33, 34)}。

本稿の著者のうち、竹田晋浩はゲティンググループ・ジャパン社から 100 万円以上の顧問料収入がある。その他の全ての著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Ohshimo S, Shime N, Nakagawa S, et al : Comparison of extracorporeal membrane oxygenation outcome for influenza-associated acute respiratory failure in Japan between 2009 and 2016. *J Intensive Care.* 2018 ; 6 : 38.
- 3) 足立拓也, 氏家無限, 大曲貴夫ほか : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 2 版. 厚生労働省. 令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究. <https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf>
- 4) 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.
- 5) Combes A, Hajage D, Capellier G, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018 ; 378 : 1965-75.
- 6) Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 ; 320 : 2251-9.
- 7) Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al : Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 ; 191 : 894-901.
- 8) Lui C, Whitman G : Cardiac intensive care units : What

- should be the standard of care? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 ; 31 : 7-10.
- 9) Driscoll A, Grant MJ, Carroll D, et al : The effect of nurse-to-patient ratios on nurse-sensitive patient outcomes in acute specialist units : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018 ; 17 : 6-22.
 - 10) Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, et al : The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients : results from the extended prevalence of infection in intensive care study. *Crit Care Med.* 2015 ; 43 : 519-26.
 - 11) Daly KJ, Camporota L, Barrett NA : An international survey : the role of specialist nurses in adult respiratory extracorporeal membrane oxygenation. *Nurs Crit Care.* 2017 ; 22 : 305-11.
 - 12) Huang C, Wang Y, Li X, et al : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 ; 395 : 497-506.
 - 13) Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al : COVID-19 pneumonia : different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 ; 46 : 1099-102.
 - 14) Guidelines for adult respiratory failure. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) . Version 1.4 August 2017.
https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf
 - 15) Baek MS, Chung CR, Kim HJ, et al : Age is major factor for predicting survival in patients with acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation : a Korean multicenter study. *J Thorac Dis.* 2018 ; 10 : 1406-17.
 - 16) Deatrck KB, Mazzeffi MA, Galvagno SM Jr, et al : Outcomes of venovenous extracorporeal membrane oxygenation when stratified by age : how old is too old? *ASAIO J.* 2020 ; 66 : 946-51.
 - 17) 西田 修 : 新型コロナウイルス感染拡大時における我が国の集中治療の現状と課題. 日本医師会 COVID-19 有識者会議.
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/1121>
 - 18) Extracorporeal life support organization COVID-19 interim guidelines : A consensus document from an international group of interdisciplinary ECMO providers. Extracorporeal life support organization.
https://www.else.org/Portals/0/Files/pdf/guidelines%20also%20covid%20for%20web_Final.pdf
 - 19) Sinard JM, Merz SI, Hatcher MD, et al : Evaluation of extracorporeal perfusion catheters using a standardized measurement technique—the M-number. *ASAIO Trans.* 1991 ; 37 : 60-4.
 - 20) Fraser CD 3rd, Kovler ML, Guzman W Jr, et al : Pediatric femoral arterial cannulations in extracorporeal membrane oxygenation : a review and strategies for optimization. *ASAIO J.* 2019 ; 65 : 636-41.
 - 21) Finck C, Gadepalli SK, Ruzic A, et al : Cannulation for ECLS. American pediatric surgical association saving lives.
https://www.pedsurglibrary.com/apsa/view/Pediatric-Surgery-NaT/829154/all/Cannulation_for_ECLS
 - 22) 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.
 - 23) Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest.* 1997 ; 112 : 759-64.
 - 24) 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 : 819-35.
 - 25) Vaquer S, de Haro C, Peruga P, et al : Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2017 ; 7 : 51.
 - 26) Marini JJ, Gattinoni L : Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020 ; 323 : 2329-30.
 - 27) Slutsky AS, Ranieri VM : Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 ; 369 : 2126-36.
 - 28) Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, et al : Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2014 ; 18 : 203.
 - 29) Abrams D, Pham T, Burns KEA, et al : Practice patterns and ethical considerations in the management of venovenous extracorporeal membrane oxygenation patients : an international survey. *Crit Care Med.* 2019 ; 47 : 1346-55.
 - 30) 人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン. 厚生労働省.
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf>
 - 31) 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会.
<https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf>
 - 32) 西村 匡司, 丸藤 哲 : Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) 支持のあり方についての勧告. *日集中医誌.* 2017 ; 24 : 208-9.
 - 33) Levi M, Thachil J, Iba T, et al : Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020 ; 7 : e438-40.
 - 34) Connors JM, Levy JH : COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 ; 135 : 2033-40.

この特別寄稿 解説記事は『日本集中治療医学会誌』第27巻第6号、『日本救急医学会雑誌』第31巻第10号にも同一内容のものが掲載される予定です。

Mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure owing to COVID-19 : basic concept

Shared research group in Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Grant for a research for risk assessment of emerging and re-emerging infectious disease and implementation of risk management function Japan ECMOnet for COVID-19 (Japanese Society of Intensive Care Medicine, Japanese Society of Respiratory Care Medicine, Japanese Association of Acute Medicine)

Key words : ECMO, mechanical ventilation, indication, Coronavirus, resource constraints

Abstract

The pillars of managing critically ill patients with acute respiratory failure owing to coronavirus disease 2019 (COVID-19) are mechanical ventilation and extracorporeal membrane lung oxygenation (ECMO) as supportive therapies for impaired respiratory function. Given the increasing number of patients with COVID-19, a summary of standardized care regarding ECMO that can serve as a reference in clinical practice is proposed as an expert consensus statement. Indications, management practices, and caveats for ECMO management are described, including those in the presence of resource constraints.