

●症例報告●

VV-ECMO 管理中に HIT が疑われた重症 COVID-19 肺炎の 1 例

佐藤裕一¹⁾・清水敬樹¹⁾・濱口 純¹⁾・鈴木大聡¹⁾
松吉健夫¹⁾・金子 仁¹⁾・小山知秀¹⁾・三宅康史²⁾

キーワード：VV-ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), HIT (heparin-induced thrombocytopenia), COVID-19

要 旨

重症の急性呼吸促迫症候群だけでなく、coronavirus disease 2019 (COVID-19) による重症呼吸不全に対しても venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) は肺保護戦略の最後の手段として使用される。The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) のガイドラインにも ECMO 管理においてヘパリン投与は必須とされている。一方で稀だが死亡率の高い副作用としてヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) が知られている。ECMO 管理中の HIT の診断やマネジメントについていまだ不明な点が多く、実臨床ではその診断に苦慮する。さらに重症 COVID-19 は凝固障害・血栓症を起こし得るとの報告もあり HIT との鑑別を要する。本症例は重症 COVID-19 肺炎に対して VV-ECMO を導入し、経過中に人工肺の急激な血栓化を認めた。HIT が否定できないために、カニューレ以外のヘパリンコーティング回路を交換し、ヘパリンからアルガトロバンに抗凝固薬を変更して ECMO 管理を行った症例を経験した。

I. はじめに

CESAR trial¹⁾ や、2009 年の H1N1 インフルエンザのパンデミックの際の報告²⁾ 以降、venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) は従来治療に抵抗を示す重症低酸素血症に対して有効な補助治療である可能性が示唆されており³⁾、coronavirus disease 2019 (COVID-19) による重症呼吸不全に対しても選択肢の 1 つと考えられる。

VV-ECMO 管理中はヘパリンの持続投与が推奨⁴⁾ されているが、稀な合併症としてヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) を起こし得る。HIT は血栓症を合併すると 17 ~ 30% と死亡率が高く⁵⁾、ECMO 管理中の重篤な合併症の 1 つである。また、重症 COVID-19 感染は凝固異常・血栓

症を起こし得るとの報告が散見され⁶⁾、ECMO 管理中に起きる血栓症の原因の 1 つに考えなければならない。その他にも VV-ECMO 管理中に起こる血栓症の原因は多岐にわたり^{7~9)}、HIT との鑑別を困難にしている。

今回、我々は重症 COVID-19 肺炎に VV-ECMO を導入し、経過中に急激な人工肺の血栓化を認めた。HIT が否定できないために、カニューレ以外のヘパリンコーティング回路を交換し、ヘパリンからアルガトロバンに抗凝固薬を変更して ECMO 管理を行った症例を経験したため報告する。なお、患者本人より論文の掲載に関する同意を得ている。

II. 症 例

患者：64 歳、男性。身長 172cm、体重 71kg。

主訴：呼吸困難。

既往歴：なし。

生活・社会歴：喫煙歴 1 日 20 本を 44 年間、機会飲酒。

1) 東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター
2) 帝京大学医学部附属病院 高度救命救急センター
[受付日：2020 年 6 月 30 日 採択日：2020 年 10 月 6 日]

表 1 当院搬送時の血液検査

WBC	4,300/ μ L	γ -GTP	63IU/L	PT	11.7sec
Hb	14g/dL	T-Bil	0.5mg/dL	INR	1.01
Plt	10.7×10^4 / μ L	BUN	36.3mg/dL	APTT	26.4sec
TP	6.0g/dL	Cr	1.18mg/dL	Fib	596mg/dL
Alb	2.8g/dL	Na	133mEq/dL	FDP	6.5 μ g/mL
AST	124IU/L	K	4.2mEq/dL	D-dimer	2.2 μ g/mL
ALT	116IU/L	Ca	8.0mg/dL		
LDH	524IU/L	Glu	104mg/dL		
ALP	116IU/L	CRP	9.95mg/dL		

日常生活動作 (activities of daily living : ADL) : 問題なし。

現病歴 : 38°Cの発熱、悪寒を認めて近医を受診し、インフルエンザ迅速検査陰性で自宅で経過観察していた。その後も症状改善なく、呼吸困難が増悪したため前医に緊急入院した。鼻咽頭ぬぐい液のPCRでSARS-CoV-2陽性からCOVID-19肺炎と診断され、入院同日に呼吸状態悪化により気管挿管・人工呼吸管理となった。人工呼吸管理後も酸素化が悪化傾向であることから、以後VV-ECMO導入の可能性が考えられ当院に転院搬送となった。

転院時バイタルサイン : Glasgow Coma Scale (GCS) E3VTM4、心拍数 60/分、血圧 115/60mmHg、体温 37.2°C、呼吸数 18/分、SpO₂ 94% (FiO₂ 0.7)。

転院時の血液検査所見を表1に示す。動脈血液ガスデータではpH 7.36、PaO₂ 103mmHg、PaCO₂ 36.0mmHg、BE -4.3mmol/L、HCO₃⁻ 19.9mmol/L、Lactate 1.4mmol/Lであった。胸部X線および胸部CTでは両肺に胸膜直下優位のすりガラス影を認めた(図1)。転院時よりプロポフォール 38.5 γ 、フェンタニル 0.85 γ およびノルアドレナリン 0.1 γ を持続投与した。入院時は人工呼吸器設定 : 従圧式強制換気 FiO₂ 0.6、PEEP 13cmH₂O、PIP (peak inspiratory pressure) 23cmH₂O、f 18/分、肺コンプライアンス 50mL/cmH₂OでP/F比 230であったが、入院14時間後には同様の人工呼吸器設定でP/F比 120まで経時的に酸素化が低下した。Murray score¹⁰⁾ 2.5点、RESP score¹¹⁾ 4点、PRESERVE score¹²⁾ 4点から、転院翌日にVV-ECMO導入の方針とした。当施設のVV-ECMOのconfigurationは上大静脈脱血、下大静脈送血を第一選択としている。患者の体格とエコーで測定した血管径を考慮し、右内頸静脈に脱血カニューレとして25Fr・38cmを挿入し、右大腿静脈に

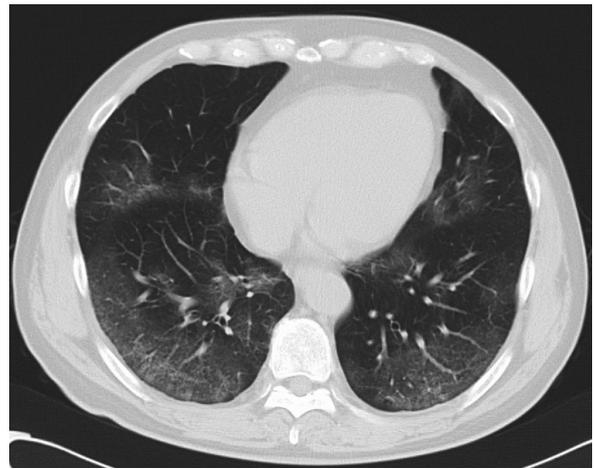


図1 Chest CT

送血カニューレとして同様に21Fr・23cmを挿入した。ECMO装置はCARDIOHELP® (MAQUET、ドイツ)を選択し、ECMO初期設定 : flow 4.0LPM、rotation 2,900RPM、FiO₂ 1.0、sweep gas 3.0LPM。回路内圧はP1 -12mmHg、P2 175mmHg、P3 155mmHg、cSvO₂ 80.8%であった。VV-ECMO導入後から人工呼吸器をlung rest設定 [従圧式強制換気 : FiO₂ 0.4、PEEP 15cmH₂O、PIP 20cmH₂O、f 10/分] とし、VV-ECMO管理を開始した。

図2はVV-ECMO管理中の入院経過、ECMO流量・人工肺回路内圧である。VV-ECMO導入後にヘパリン持続静注を400U/hで開始し、8時間おきにAPTTを測定、APTT 50~60秒を目標とし出血合併症に注意しつつヘパリンの量を調整した。ECMO導入後4日目にECMO回路内圧の人工肺前後圧の差($\Delta P = P2 - P3$)が20から97mmHgまで急激に上昇した。回路内圧変化から原因として人工肺の血栓化を疑い、回路交換を実施した。その後、ECMO管理の基本であるサーキットチェックを連日行っていたが、視認では観察しにく

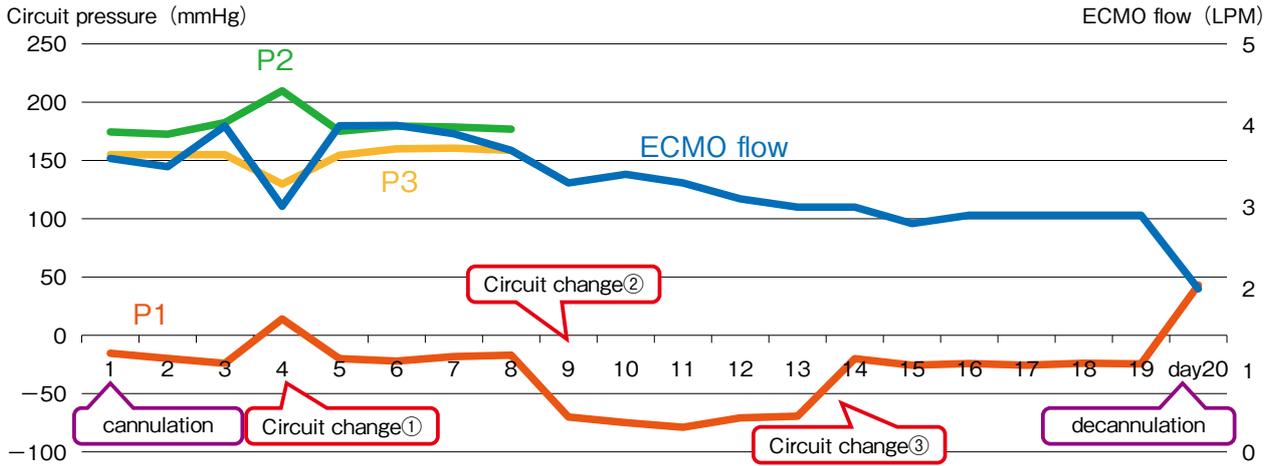


図2 VV-ECMO 管理中の ECMO 流量と回路内圧変化

P1：脱血圧、P2：人工肺前圧、P3：人工肺後圧

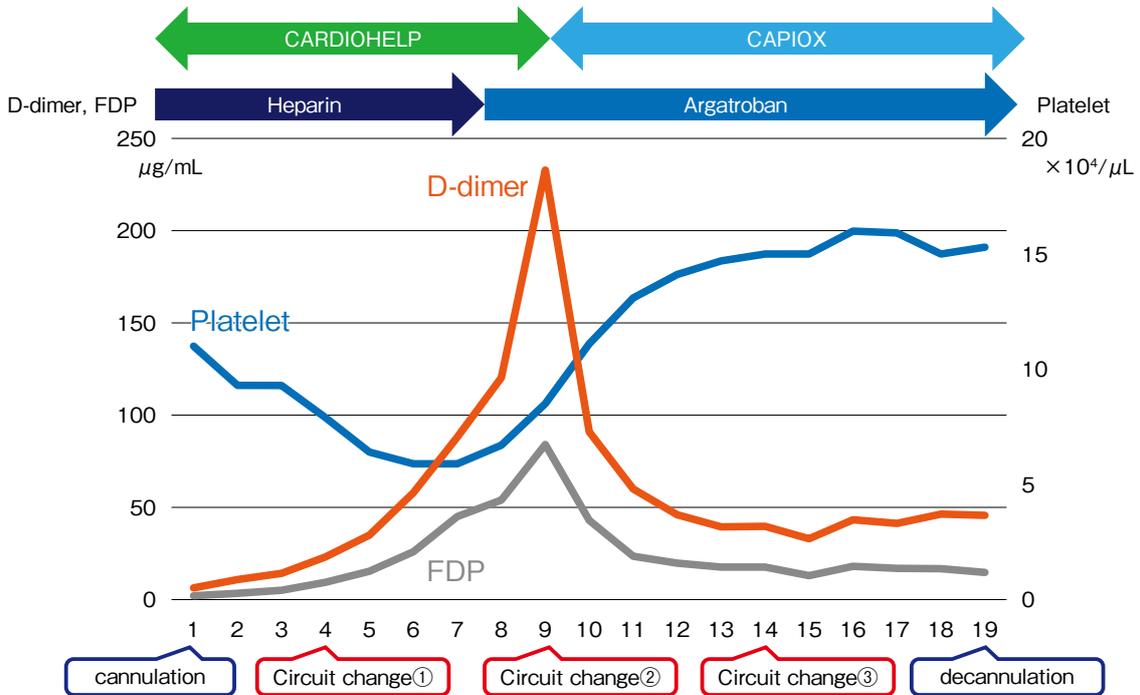


図3 VV-ECMO 管理中の FDP、D ダイマー、血小板数の推移

い CARDIOHELP® の人工肺部分に肉眼的な血栓化が目立った。また血液検査では経時的に FDP と D ダイマーが上昇傾向であった(図3)。急激な人工肺の血栓化の原因として HIT を鑑別に挙げた。4T's score 5 点(血小板減少：1 点、血小板減少の発症時期：2 点、血栓症や続発症：1 点、他の血小板減少の原因：1 点)であったことから、ECMO 導入後 6 日目に HIT 抗体(ラテックス比濁法)を提出。ECMO 導入後 6 日目に HIT 抗体陽性(HIT 抗体価 1.0U/mL)であったことから

HIT を疑い、ヘパリンを中止し、アルガトロバンに抗凝固薬を変更した。アルガトロバン 0.5 μ から持続投与を開始し、4 時間おきに APTT をフォローアップし、APTT 50 ~ 60 秒を目標に投与量を調整した。ECMO 導入後 9 日目に回路内圧変化は認めなかったが、FDP 223 μ g/mL、D ダイマー 84.5 μ g/mL と著明な上昇を認め(図3)、回路内の血栓化が原因と判断した。2 回目の回路交換は ECMO 回路のヘパリン曝露を避けるために、ヘパリンコーティング回路の CARDIOHELP®

からヘパリンフリーコーティング (X コーティング) 回路のキャピオックス EBS エマセブ® (テルモ社、日本) に変更した。通常、キャピオックスシステムは ECMO flow および脱血圧 (P1) のみモニタリング可能である。キャピオックスに変更後はより慎重にサーキットチェック、血液検査、動脈血液ガス、人工肺後の酸素化の推移などで評価を行った。ヘパリン投与の中止およびヘパリンフリーコーティングに回路交換後からは、FDP、D ダイマー、血小板数は改善傾向となり (図3)、ECMO 回路内の急激な血栓化はなくなった。ECMO 導入後 14 日目に回路内圧変化は認めなかったが、サーキットチェックで徐々に肉眼的に人工肺の血栓化を認め、3 回目の回路交換を実施した。呼吸状態改善傾向であり、ECMO 導入後 19 日目に VV-ECMO を離脱した。その翌日に人工呼吸管理継続およびリハビリテーション継続のため紹介元の前医に転院となった。転院後も血栓症の明らかな増悪なく、発症から 57 日目に前医を独歩で自宅退院した。

Ⅲ. 考 察

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) は VV-ECMO 管理においてヘパリンの持続投与を推奨している⁴⁾。一方でヘパリンの稀かつ重篤な副作用として HIT が知られている。生体内に投与されたヘパリンが、血小板第 4 因子 (PF4) と複合体を形成し、その複合体を抗原として HIT 抗体 (主に抗 PF4/ヘパリン複合体抗体) が産生される¹³⁾。HIT 抗体は血小板、単球、血管内皮細胞の活性化を経て、血小板減少、トロンビン産生亢進による動脈血栓症をひき起こす¹⁴⁾。

HIT の診断は臨床的診断と血清学的診断を組み合わせで行う。HIT の臨床的診断方法として、4T's スコアリング¹⁵⁾ が最も多用されている。低リスク (4T's score 3 点以下) は HIT をほぼ否定してよいとされている。血清学的診断方法として、機能的測定方法と免疫学的測定方法がある。機能的測定方法は専門的な研究機関でしか行えず、臨床では行えない検査である。一方で免疫学的測定方法は広く普及しているが、偽陽性が多く、感度および陰性的中率が高い反面、特異度と陽性的中率は低い。そのため、陰性的場合には HIT を除外することができるが、陽性でも偽陽性の可能性がある。免疫学的測定方法は抗体価が高ければ高いほど HIT らしい

ことが知られている。過去の報告で機能的測定法陽性を HIT と定義した場合、ラテックス比濁法での抗体価 1.0 ~ 4.9U/mL では HIT の陽性率は 31%、抗体価 5 ~ 15.9U/mL では陽性率 71%、抗体価 16U/mL 以上では 91%とされている¹⁶⁾。また、4T's score と免疫測定法を組み合わせることで、より正確に HIT を診断できるとする報告もある¹⁷⁾。本症例は抗体価 1.0 であり、免疫学的測定法からは 31% 程度 HIT らしいことが予想される。機能的測定法は現時点では本邦で簡単に行うことはできず、臨床診断である 4T's score や免疫測定法の抗体価を勘案しながら HIT 診断をしていくしかない。The 2012 American College of Chest Physicians HIT guidelines¹⁸⁾ には、ECMO 中の HIT の診断方法やマネジメントについて記載を認めず、実臨床では HIT の診断に苦慮する。さらに、重症 COVID-19 は凝固障害・血栓症を起こすとの報告されている⁶⁾。その他にも ECMO circuit による血小板活性亢進や敗血症性 DIC など重症患者はさまざまな因子で血栓症を起こし得る^{7~9)} ため、HIT との鑑別をより困難にしている。本症例はヘパリン投与により APTT のコントロールが良好であったことから ECMO circuit の機械的刺激による血栓症の可能性は低いと考えられた。また、Sepsis-3 での敗血症の定義¹⁸⁾ を満たさないことから敗血症性 DIC の可能性は低いと考えた。本症例は先述したとおり HIT 抗体価による HIT の可能性は 31% 程度であり、HIT として対応するか判断に苦慮した。急激な ECMO 回路内の血栓化で回路交換を頻回に行わなければならないことがなかったことと、HIT であった場合の死亡率を考慮して、HIT に準じて治療することを決断した。ECMO 導入後、数日以内の人工肺の血栓化など血栓症が疑われる場合は、COVID-19 による凝固障害・血栓症だけでなく、HIT を鑑別に挙げて 4T's スコアリングを行ったうえで、疑わしい症例では HIT 抗体検査を行う必要がある。

HIT の治療は、ヘパリンによって誘導される免疫応答 (HIT 抗体の産生) を抑制するために、ヘパリン投与を直ちに中止することが重要である。治療薬としてのヘパリンだけでなく、圧ラインの確保などのためのヘパリン生食、ヘパリンコーティングカテーテル、ヘパリンコーティング回路についても中止する必要がある¹⁹⁾。また、ヘパリン投与から代替の抗凝固薬へ変更を行う²⁰⁾。本症例はヘパリン投与の中止に加え、ヘパ

リンコーティングからヘパリンフリーコーティング回路に変更した。ECMO 管理中に HIT が強く疑われた場合、ヘパリンコーティング回路の中止は症例報告レベルで散見され、可能ならヘパリンコーティングからヘパリンフリーコーティング回路に変更すべきとの報告がある^{21, 22)}。一方、ルーチンでヘパリンコーティング回路を変更する必要はないと主張する報告もみられる²³⁾。ELSO のガイドライン⁴⁾では HIT の項目にもヘパリンコーティング回路の中止に関して記載がなく、ヘパリンコーティング回路の中止まで行うかについていまだ議論がある。HIT 合併の COVID-19 症例の報告は散見されており、COVID-19 症例において HIT 発生率が比較的高い可能性が示唆されている²⁴⁾。VV-ECMO 中に発症した HIT の確定診断 2 例の報告では、1 例はヘパリンからアルガトロバンへ変更、もう 1 例はヘパリンからアルガトロバンへの変更でも改善せずヘパリンフリーコーティング回路への変更を行い、いずれもその後は回路交換を要せずに ECMO の離脱が可能であった²⁵⁾。本症例は頻回の回路交換を要したため、ヘパリンの曝露を少しでも減らすべく、ヘパリンコーティングから X コーティング回路へ変更した。ヘパリンコーティングからヘパリンフリーコーティング ECMO カニューレへの変更に関する過去の報告はなく、本症例ではリスクのほうを上回ると判断して実施していない。本邦で使用可能なヘパリンフリーコーティング回路としてキャピオックスシステムが挙げられ、通常は ECMO flow および脱血圧 (P1) のみモニタリング可能である。本症例においてカスタマイズと、圧モニターの追加により P1、P2、P3 のモニタリングは技術的には可能だが、感染症による陰圧管理などのこともあり、シンプルな管理とした。キャピオックスに変更後、より慎重にサーキットチェック、血液検査、動脈血液ガス、人工肺後の酸素化の推移などの評価を行い、とくにトラブルなく ECMO 管理を行えた。COVID-19 患者は、個室管理で人目につきにくく、個人防護具 (personal protective equipment : PPE) の装着が必須であることからトラブル発生から対応までに時間がかかることが危惧される。そのため事前にトラブル予測して回避することが重要であり、サーキットチェックなどでの異常が生じていないか普段以上に慎重に観察する必要がある。

VI. 結 語

重症 COVID-19 肺炎は血栓症のハイリスク症例であり、人工肺の評価をしつつ VV-ECMO 管理の血栓症の原因として HIT を鑑別に挙げる必要がある。

HIT が否定できない症例では、カニューレ以外のヘパリンコーティング回路の交換、ヘパリンからアルガトロバンへの変更が ECMO 管理を完遂するための選択肢として挙げられる。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

参 考 文 献

- 1) Peek GL, Mugford M, Tiruvoipati R, et al : Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomized 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) Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al : Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J*. 2017 ; 63 : 60-7.
- 4) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d14cusersshydocumentselsoguidelinesforadultrespiratoryfailure1.3.pdf> (2020 年 6 月 28 日閲覧)
- 5) Warkentin TE, Greinacher A : Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention : the Seventh APCC Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 ; 126 (3 Suppl) : 311S-337S.
- 6) Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al : Pulmonary Embolism in patients with COVID-19 : awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 ; 142 : 184-6.
- 7) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A : Heparin-induced thrombocytopenia in patients with ventricular assist devices : are new prevention strategies required?. *Ann Thorac Surg*. 2009 ; 87 : 1633-40.
- 8) Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W, et al : Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 ; 131 : 1373-81.
- 9) Laverdure F, Louvain-Quintard V, Kortchinsky T, et al : PF4-heparin antibodies during ECMO : incidence, course, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2016 ; 42 : 1082-3.
- 10) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am*

- Rev Respir Dis. 1988 ; 138 : 720-3.
- 11) Schmidt M, Baily M, Sheldrake J, et al : Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 189 : 1374-82.
 - 12) Schmidt M, Zogheib E, Roze H, et al : The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 1704-13.
 - 13) Miyata S : Heparin-induced thrombocytopenia. *Vox Sang. ISBT Science Series.* 2009 ; 4 : 167-73.
 - 14) Greinacher A, Gopinadhan M, Gunther JU, et al : Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by hit antibodies. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol.* 2006 ; 26 : 2386-93.
 - 15) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al : Evaluation of pre-test clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006 ; 4 : 759-65.
 - 16) Warkentin TE, Sheppard JI, Linkins LA, et al : Performance characteristics of an automated latex immunoturbidimetric assay [HemosIL® HIT-Ab(PF4-H)] for the diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2017 ; 153 : 108-17.
 - 17) Warkentin TE, Sheppard JI, Linkins LA, et al : High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood.* 2018 ; 132 : 1345-9.
 - 18) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al : The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 ; 315 : 801-10.
 - 19) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al : Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 ; 141 : e495S-530S.
 - 20) Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al : Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications : meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood.* 2000 ; 96 : 846-51.
 - 21) Natt B, Hypes C, Basken R, et al : Suspected heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol.* 2017 ; 49 : 54-8.
 - 22) Pappalardo F, Maj G, Scandroglio A, et al : Biotin heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia : the immune reaction appeared to continue unabated. *Perfusion.* 2009 ; 24 : 135-7.
 - 23) Rougé A, Pelen F, Durand M, et al : Argatroban for an alternative anticoagulant in HIT during ECMO. *J Intensive Care.* 2017 ; 5 : 39.
 - 24) Patell R, Khan AM, Bogue T, et al : Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol.* 2020 Jul 13. 10. 1002/ajh.25935. doi : 10. 1002/ajh. 25935. Online ahead of print.
 - 25) Bidar F, Hekimian G, Martin-Toutain I, et al : Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation : two case reports. *J Artif Organs.* 2020 Aug 12. Doi : 10. 1007/s10047-020-01203-x. Online ahead of print.