

特集

ECMO を用いた呼吸不全の治療戦略

ECMO の歴史的な背景

市場晋吾

キーワード：ECMO, ARDS, 重症呼吸不全, ECLS, ECCO₂R

緒言

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）は、長期耐久性のある簡易型人工心肺装置を用いて、通常の治療法では改善しないが可逆性の病態である重症急性呼吸・循環不全に対して、数週間以内の一時的な生命維持を行い、その間に原疾患の治療を行うことであると定義される。本稿では、ECMO の歴史的背景について概説し、将来への展望を述べる。

I. 黎明期から近代へ

ボストン総合病院の John Gibbon が、重篤な肺塞栓症で死亡した女性患者を経験したことから生まれたアイデアが人工心肺装置であり、以来その開発に着手した。自ら開発した装置を用いて、世界で初めて心房中隔欠損症の 18 歳の女性の手術を成功させたのは、1953 年 6 月のことであった¹⁾。彼は人工心肺装置で 26 分間心肺機能を代行させて、大きな心房中隔欠損を縫合閉鎖し、手術を成功させた。人工心肺装置の開発において苦勞したのが人工肺であった。彼が開発した人工肺は、垂直に立てた円筒を回転させ、その内面に血液を流下させて遠心力で血液が薄い膜状に広がるようにし、そこに酸素を吹き付ける原理であるスクリーン型人工肺であった。このシステムを可能にしたのが、1916 年当時 Johns Hopkins 大学の医学生 Mac Lean

によるヘパリンの発見であった²⁾。この世紀の 2 つの跳躍が、ECMO の歴史の幕開けといえる（図 1）。

その後、Hill らは、ECMO による最初の成人の救命例を 1972 年に報告した³⁾。患者は外傷後 4 日目に急性呼吸促進症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）に陥った 24 歳の男性で、75 時間の Venous-arterial（静脈-動脈：VA 方式）ECMO を行い救命された。Hill らの成功で成人（18 歳以上）での重症呼吸不全に対する ECMO 治療に関心が集まり、1974～1977 年に、歴史上初の ECMO のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が National Institute of Health（NIH）の主導で行われた。この RCT にはすべての急性呼吸不全患者（定義：FiO₂ 0.5 以上で陽圧換気）が登録された。ECMO 適応の重症呼吸不全患者（Fast entry：FiO₂ 1.0 および PEEP>5cmH₂O で PaO₂<50mmHg が 2 時間、Slow entry：FiO₂>0.6、PEEP>5cmH₂O で、PaO₂<50mmHg が 12 時間以上、シャント率>30%）が無作為に、ECMO か従来の人工呼吸療法に振り分けられた。しかし結果は両群とも生存率 9%と、死亡率が高いため中止となった⁴⁾。

この RCT の問題点は、まず VA 方式を採用したため肺血流が低下し、剖検で肺の微小血管の血栓形成と繊維化が顕著に認められたことであった。VA 方式時には、肺泡毛細管血流の低下から肺組織局所のアルカローシスを生じ、その結果、肺梗塞を誘発することが指摘されており、肺血流を保つ Venous-venous bypass（静脈-静脈：VV）モードの選択が ARDS の場合には有効であるとされる⁵⁾。次に ECMO 導入前の平均人工呼

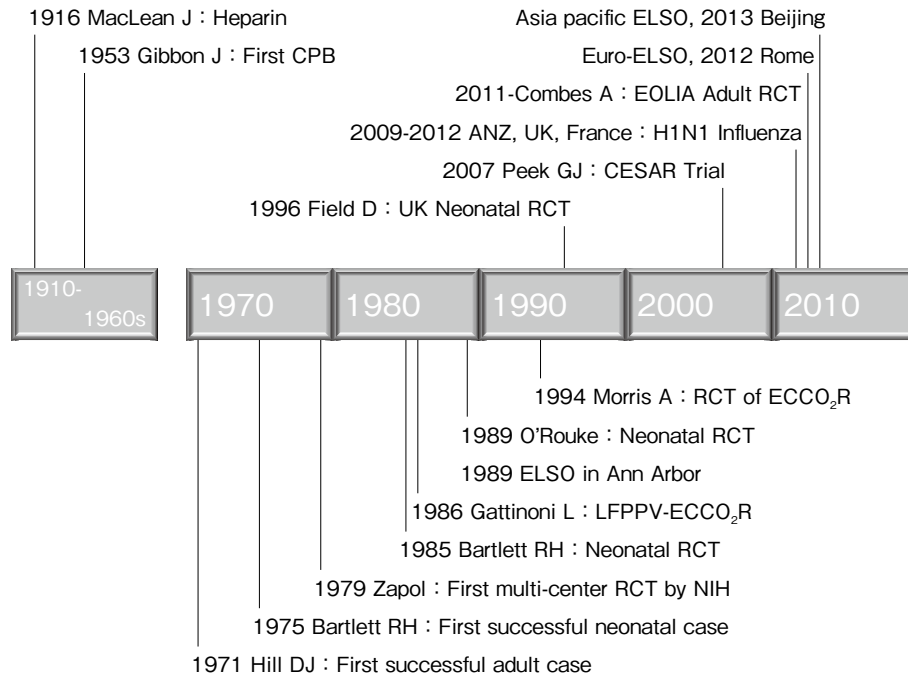


図1 History of extracorporeal membrane oxygenation

CPB ; cardio-pulmonary bypass, CESAR trial ; conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure, LFPPV-ECCO₂R ; Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal, NIH ; national institute of health, RCT ; randomized controlled trial.

吸日数が9日以上と長かったことや、ECMOの経験のない施設が入っていたことなどが反省点として指摘された。

一方、Bartlettらは1976年、新生児（生後4週未満）ECMOの最初の救命例を報告した⁶⁾。その後、Play-the-winnerという統計的手法を用い、すなわち1例の従来型人工呼吸治療の死亡の後、11例のECMOは全例生存し、統計学的に新生児呼吸不全に対するECMOの有用性を証明した⁷⁾。その後、80年代後半から90年代前半にかけて、新生児ECMOの技術が浸透して成果を上げ、O'Rourkeら⁸⁾の単一施設でのRCTや、英国のUK neonatal ECMO trial group⁹⁾によるRCTの成功につながり、新生児領域においてECMOは重症呼吸不全における標準的治療法としての位置づけを確立した。

80年代後半、GattinoniらはCO₂除去を主目的としたLow frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal (LFPPV-ECCO₂R)という概念を打ち立て、1970年代に米国で行われたRCTと同じエントリー基準の重症ARDSに対して、当時としては画期的な48.8%の生存率を報告した¹⁰⁾。ECCO₂R

中の人工呼吸器の設定は、PEEP 15～25cmH₂O、換気回数3～5回/分、最大吸気圧35～45cmH₂Oの条件であった。酸素化は生体肺で、換気は体外の人工肺で行うガス交換分離のコンセプトにより、肺保護戦略に基づく人工呼吸管理が可能となり、人工呼吸による肺傷害を避けることができたと考えられた。この成功を受けてMorrisらはPressure-controlled inverse ratio ventilationとECCO₂Rを比較した、単一施設におけるRCTを行った¹¹⁾。1970年代の臨床治験と同じ導入基準で行ったが、結果はコントロール群との差はなく、40例で中止された。問題点としては、以下の点があげられる。

- 1) 低流量のECCO₂RでCO₂は除去でき、平均一回換気量3.0mL/kgと肺胞壁の過伸展は回避できたが、酸素化を維持するために、平均最大吸気圧45.4cmH₂Oと高い気道内圧を必要とし、圧外傷を生じた可能性が高い。
- 2) 抗凝固療法に問題があり、出血のために平均輸血量が1.76L/dayと多かった。
- 3) コントロール群は吸気時間を長くとしたプロトコルで予想生存率は20%以下であったが、実際には44%の生存率を示した。

すなわち、トライアル全体の救命率としては過去のデータと比較して有意に高かったのである。その後 ECCO₂R に関しては、優れたデバイスの登場により、2000 年以降に新たな医療分野を創りだす流れができたが、本稿では割愛する。いずれにせよこれら 2 つの RCT の失敗で、成人重症呼吸不全に対する ECMO への興味は再度失われた。

Bartlett らは新生児 ECMO での成功のノウハウを成人に応用し成果を上げ、高流量の VV ECMO により、体外でガス交換の十分な補助を行い、人工呼吸では高圧、高濃度の酸素投与を避けて肺の安静化を確実に行う方法を確立した¹²⁾。同様にヨーロッパでも同じコンセプトで重症 ARDS の高い治療成績が報告されるようになった。Lewandowski らは、ARDS に対する治療アルゴリズムの中で最終手段として ECMO を位置づけており、これにより重症 ARDS 全体の救命率を 75% とした¹³⁾。Bartlett らもこのアルゴリズムの考え方を取り入れて高い救命率を挙げた¹⁴⁾。デバイスの進化により、体外循環によるガス交換を安全かつ長期に継続することが可能になってきたが、現実的には ECMO はまだ侵襲的で、血球損傷、出血や血栓症などの致死的な合併症と向き合わなければならず、医療費と労働力が必要で、ECMO に精通した専門チームでなければ優れた成果を出すことは困難であった。Hemmila らは、安定した治療成績に達するまで 4～5 年間、30～45 例の経験が必要と述べている¹⁴⁾。

1986～2006 年における Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) のデータの後ろ向き研究で、1,473 例の成人重症呼吸不全の解析の結果、高齢者、ECMO 導入前の動脈血 pH<7.18、ECMO 前の人工呼吸期間が長い、患者体重の減少、呼吸不全の原因疾患、ECMO 中に発生した合併症などが救命率に負の影響を与えた。VV 方式の患者は、VA 方式の患者より生存率が高かった。全患者の年齢中央値は 34 歳で、ECMO 時間中央値は 154 時間であった。およそ 9% の患者に画像上梗塞、出血、脳死を認めた。全体の生存率は 50% であった¹⁵⁾。また、1989 年、ミシガン大学を中心に設立された ELSO では、世界の活動的な ECMO センターからの症例を登録するようになった。

II. 現代の治療成績およびエビデンス

世界で最も症例数の多い ECMO センターの 1 つであ

る英国のグレンフィールド総合病院を中心に CESAR trial が行われた。ECMO 適応基準を満たした 180 例の成人 ARDS の患者を無作為に振り分け、ECMO 群 90 例の患者は、唯一の成人の ECMO センターであるグレンフィールド総合病院に搬送され、従来治療群 90 例の患者は、68 ヶ所の地域の 3 次センターに搬送あるいはそのまま継続して至適人工呼吸管理治療を行うというものである。エンドポイントは退院 6 ヶ月後の生存率であり、その生存率は、従来治療群 47%、ECMO 群 63% (P=0.03) で有意に ECMO 群が良好であった¹⁶⁾。この実用的な無作為比較試験のデザインは、機械的人工呼吸療法を含めた ARDS 治療内容が均一に標準化されていなかったこと、患者が ECMO センターに搬送されても ECMO の治療を受けなかった症例を解析から除くと ECMO の有効性が消えてしまう、などの点から批判はあるが、CESAR trial は、重症 ARDS の治療において、ECMO 治療の専門チームがある施設への患者の転院搬送が、従来型治療法の継続に比べて、高い生存率を得ることを初めて証明した。

2009 年インフルエンザ A (H1N1) に対する ECMO の経験が The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators により報告された¹⁷⁾。この後ろ向き観察研究では、2009 年 6 月 1 日から 8 月 31 日まで、重症呼吸不全のために ICU に入室した 201 例のインフルエンザ確定あるいは疑い患者に関する詳細報告である。68 例が ECMO 治療を受けた。49 例 (72%) は搬送元の病院で ECMO を導入して ECMO センターに搬送された。この研究期間終了時点で、48 例 (71%) の ECMO 治療群の患者が集中治療室を生存退室し、14 例 (21%) が死亡、6 例が集中治療室に残っていた。Noah らは、当時英国の 4 ヶ所の ECMO センターを含めた基幹病院にて集中治療を受けた 80 症例の H1N1 インフルエンザ関連 ARDS の症例を、ECMO センターに転院搬送された群と、ECMO 治療を受けずに基幹病院にて従来の方法で治療を受けた群に分け、3 種類のマッチング法による後ろ向きコホートの詳細な解析を行った。どの方法においても、ECMO センターに転院搬送した患者の死亡率は、ECMO 治療を受けていない患者の死亡率のほぼ 1/2 であり (傾向スコアマッチング: 24.0% vs 46.7%)、H1N1 インフルエンザに

よる重症呼吸不全症例を、ECMO センターに搬送することの有効性を裏付けた¹⁸⁾。

Pham¹⁹⁾らは、2009年から2011年までに、Réseau européen de recherché en Ventilation Artificielle (REVA) レジストリーに前向き登録された、フランスの集中治療室において治療を受けたH1N1インフルエンザに関連したARDSの患者のデータを解析した。傾向スコアマッチング(1:1)コホート分析を行い、ECMO治療を行った123症例のICU死亡に関連した因子と、ECMOの潜在的な恩恵について解析した。多変量解析によると、年齢、乳酸値、ECMO下における1日目のプラトー圧に死亡との関連性が認められた。機械的人工呼吸を開始して1週間以内にECMO治療を開始した103症例のうち、52症例が非ECMO治療症例と、重症度において1:1の傾向スコアマッチングがなされ、コントロールとして一度だけ使用された。死亡率は2つのマッチングした集団間で差はなかった($p=0.32$)。英国の報告と結果が異なった理由の1つにマッチング方法の相違を指摘している。また、ECMO下での吸気プラトー圧を最小限(例えば25cmH₂O未満)にする保護的人工呼吸戦略をいかに早期に達成できるかが良い結果を得るのに必要であることが示唆されている。

しかしサブ解析で、ECMO治療を受けた患者でマッチングされなかった51症例は、より若く(38歳 vs 45歳、 $p<0.01$)、 PaO_2/FiO_2 がより低く(54 vs 70、 $p<0.01$)、プラトー圧がより高く(33 vs 31、 $p=0.03$)、ECMO前のステロイド使用率が低かった(16% vs 46%、 $P<0.01$)。このサブグループのICU死亡率はマッチングされたECMO群に比較して有意に低かった(22% vs 50%、 $p=0.005$)。Phamらは、このサブグループが、ECMOの恩恵を最も受けている可能性を指摘している。英国には成人重症呼吸不全が治療できるECMOセンターが4施設(2009年当時)に限られていたのに比べて、フランスでは30施設でECMO治療が行われ、ECMO治療を受けた全体の患者死亡率の結果をみると、フランスのほうが高い傾向にあった(36% ICU死亡 vs 27.5%退院時死亡)。すなわち、重症呼吸不全に対するECMOは、症例数が比較的少なく、かつハイリスクな高度医療技術であるので、ECMOセンターを設置して症例を集約化するほうが、結果的には治療成績を向上できることを示唆している。

表1 ELSO Registry report, international summary, January 2015, respiratory

	Total Patients	Surv. ECLS	Surv. to Discharge
Neonatal	27,728	23,358 (84%)	20,592 (74%)
Pediatric	6,569	4,327 (66%)	3,760 (57%)
Adult	7,008	4,587 (65%)	4,026 (57%)

ECLS: extracorporeal life support, ELSO: extracorporeal life support organization, Surv: survived.

これらの報告に対して、日本における2010年4月～2011年3月までにH1N1による重症呼吸不全に対してECMO治療を受けた患者14例の後ろ向き観察研究では、わずか5例(35.7%)の救命率であった。その原因として、デバイス、診療体制、治療のノウハウを含め、適切な戦略でECMO治療がなされていなかったことが指摘された²⁰⁾。

2015年1月のELSO International summaryでは、致死的な重症呼吸不全全体の累計は38,636例であり、その累積生存率は、新生児74%、小児57%、成人57%であった(表1)²¹⁾。

最近の世界的な傾向では、新生児ECMO症例数は、サーファクタント、iNO、そして高頻度振動換気(high frequency oscillatory ventilation: HFOV)など、他の革新的な治療法の進歩により減少傾向にあるが、2009年のH1N1パンデミック以降、小児および成人では増加傾向にある。ELSOカンファレンスも世界的に広がり、その地方会として、2012年には第1回Euro-ELSOがローマで、2013年には第1回Asia-Pacific ELSOが北京で、2014年には第1回Latin-America ELSOがサンパウロで開催された。

Ⅲ. 歴史的背景に基づいた将来への展望

集中治療全体における薬物的・機械的な治療技術が進歩してきたこと、また、より生体適合性の高い材料の開発による新しいECMOデバイスや技術的進歩が生存率の向上に貢献していると考えられる。CESAR trial以前は、ローラーポンプとコロボー型シリコン膜人工肺のシステム(ECMO I)であったが、現在、ほとんどのECMOセンターで長期耐久型の遠心ポンプとホローファイバー型外部灌流型膜型人工肺によるECMOシステム(ECMO II)に変更された²²⁾。そこで、現在新たに進行中の新しいRCTが、フランスのCombesらが中心となって2011年10月から開始された、ECMO

to Rescue Lung Injury in Severe ARDS (EOLIA) である (Clinical Trials. gov Identifier : NCT01470703)。この RCT の目的は、最重症の ARDS に対して、VV ECMO の早期導入の有効性を、REVA に所属する多施設共同の前向き研究にて評価するものである。機械的人工呼吸器を装着された気管挿管から 7 日未満の成人 ARDS 患者で、 $FiO_2 \geq 0.8$ において、至適機械的人工呼吸療法と補助療法にかかわらず、

- 1) $PaO_2/FiO_2 < 50$ が 3 時間以上継続する
- 2) $PaO_2/FiO_2 < 80$ が 6 時間以上継続する
- 3) $pH < 7.25$ が 6 時間以上 (呼吸回数 $< 35/\text{min}$)

の 3 つの選択肢のうちのいずれかに相当した場合に RCT に入る。Primary outcome は 60 日生存率であり、現在進行中である。

IV. 結 語

ECMO 治療の進歩は、人工臓器の進化によるところが大きい。しかし、ECMO 治療を成功させるためには、カニューレションから始まり、ベッドサイドで患者とデバイスを 24 時間体制で離脱までの 7 ~ 21 日間、安全に管理できる診療体制が不可欠であり、そのための専門的な教育とトレーニングが欠かせない。実際の症例経験の蓄積がより重要であるが、より効率的なトレーニング方法としてシミュレーターを用いた方法が開発されている。ECMO の歴史的背景から考察すると、人工臓器の進歩、患者の集約化、そして教育・トレーニングが、今後の重症呼吸不全に対する ECMO 治療の成績向上へのキーワードとなると考えられる。

本稿の著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) Gibbon JH Jr : Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954 ; 37 : 171-85.
- 2) MacLean J : The discovery of heparin. *Circulation.* 1959 ; 19 : 75-8.
- 3) Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al : Extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome) : Use of the Bramson membrane lung. *N Eng J Med.* 1972 ; 286 : 629-34.
- 4) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979 ; 242 : 2193-6.
- 5) Kolobow T, Spragg R, Pierce J : Massive pulmonary infarction during total cardiopulmonary bypass in anesthetized spontaneously breathing lambs. *Int J Artif Organs.* 1981 ; 4 : 76-81.
- 6) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, et al : Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1976 ; 22 : 80-93.
- 7) Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al : Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure : a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1985 ; 76 : 479-87.
- 8) O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al : Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn : a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989 ; 84 : 957-63.
- 9) UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK collaborative ECMO trial group. *Lancet.* 1996 ; 348 : 75-82.
- 10) Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al : Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal in severe acute respiratory failure. *JAMA.* 1986 ; 256 : 881-6.
- 11) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO_2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ; 149 : 295-305.
- 12) Kolla S, Awad SS, Rich PB, et al : Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg.* 1997 ; 226 : 544-64.
- 13) 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.
- 14) Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al : Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg.* 2004 ; 240 : 595-607.
- 15) Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure : A multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009 ; 35 : 2105-14.
- 16) 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.
- 17) The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009 ; 302 : 1888-95.
- 18) 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.
- 19) Pham T, Combes A, Rozé H, et al : Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome : a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013 ; 187 : 276-85.
 - 20) 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.
 - 21) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), International summary report. January 2015.
 - 22) MacLaren, G, Combes A, Bartlett RH : Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure : life support in the new era. Intensive Care Med. 2012 ; 38 : 210-20.