

特 集

呼吸療法における終末期医療の問題点

成人重症呼吸不全に対する ECMO における終末期医療の実際と問題点

市場晋吾

キーワード：ECMO，重症呼吸不全，終末期医療，集中治療，倫理

I. 緒 言

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation : ECMO）は、通常の人工呼吸療法では対応できない重症呼吸不全に対して、簡易型の高性能な人工心肺装置を用いて中長期の呼吸補助を行い、人工呼吸による肺傷害を防ぎ、全身状態を安定させると同時に、呼吸不全の原因の診断と治療を行い、可逆性の肺組織が回復するまでの時間稼ぎをする。これを“bridge to recovery (BTR)”と呼ぶ。また、肺移植待機患者の呼吸サポートを行って、リハビリを行いながら肺移植までの橋渡しを行うことを“bridge to lung transplant (BTT)”と呼び、この2つが現代における呼吸 ECMO の目的とされている。ただ、本邦では移植ドナー不足から、BTT は限定された施設でしか行われない。さらに人工心臓や補助人工心臓（ventricular assist device : VAD）のように、ECMO からの橋渡しができる長期補助を目的としたデバイスは存在しない。つまり肺に関しては、植込み型人工肺の使用（destination therapy : DT）は、現時点では存在しないのが現状である。さらに、人工呼吸器で対応できない重症急性呼吸不全の患者で、十分に原因診断を評価できない段階で、救命のために緊急 ECMO 導入が必要となり、導入後に呼吸不全の原因診断がなされる場合もあり得る。このように緊急に導入して全身状態を安定させて、診断と治療方針の決定を行うことを“bridge to decision (BTD)”

と呼ぶ。導入後に、たとえば特発性肺線維症であることが判明し、肺移植しか治療法はないが、レシピエントとしての条件を満たさない場合もある。このような「架け橋」が途中で途切れてしまう状態を“bridge to nowhere (BTN)”と呼ぶ。呼吸 ECMOにおいては、DT は BTN とほぼ同じ意味になるだろう（図1）¹⁾。

確かに ECMO は革新的なデバイスや管理技術の進歩や経験の蓄積により世界的に普及してきたが、対象が重症患者であるうえ、いまだ複雑でハイリスクかつマンパワーが必要な高額の集中治療技術であり、出血などの生命にかかる合併症も一定の割合で発生する。したがって、十分な経験と症例数のある専門施設で行われることが推奨されている²⁾。しかし、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) の 2019 年の登録集計によると、成人の呼吸 ECMO の年間登録患者数は 21,874 症例、ECMO からの離脱率は 69% で、そのうち生存退院率は 59% であった（表1）³⁾。3 割余りの患者は ECMO から離脱できずに亡くなつたが、どのような経過で亡くなったかは不明である。本稿では、本邦における呼吸 ECMO 患者の終末期医療について考察する。

II. 重症呼吸不全に対する ECMO 適応

ELSO のガイドラインが一般的に採用されている⁴⁾。

- ①低酸素血症：いかなる原因（プライマリー・セカンドリー）であれ、ECMO 導入は、死亡の危険性が実際に高く、病態的に可逆性と考えられる急性期の状態で、予測致死率 50% 以上で考慮、80% 以

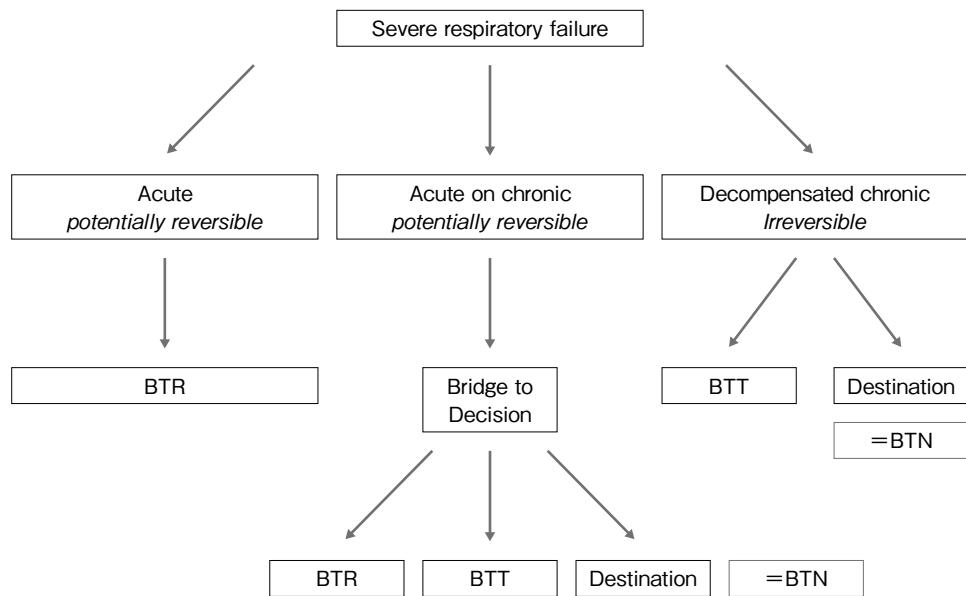


図1 Current use and evolving applications (文献1より引用・改変)

Evolving approach ECMO and ECCO₂R for adult respiratory failure.

BTR, bridge to recovery ; BTT, bridge to lung transplantation. BTN, bridge to nowhere

表1 ELSO International Summary 2019 (文献3より引用)

International Summary - July, 2019

ECLS Registry Report

International Summary

July, 2019

For July reports, the current year is reported as a partial year only



Extracorporeal Life Support Organization
2800 Plymouth Road
Building 300, Room 303
Ann Arbor, MI 48109

Overall Outcomes

	Total Runs	Survived ECLS	Survived to DC or Transfer
Neonatal			
Pulmonary	31,923	28,050	87%
Cardiac	8,498	5,874	69%
ECPR	1,923	1,359	70%
Pediatric			
Pulmonary	9,902	7,126	71%
Cardiac	11,839	8,512	71%
ECPR	4,608	2,760	59%
Adult			
Pulmonary	21,874	15,159	69%
Cardiac	22,193	13,177	59%
ECPR	6,994	2,923	41%
Total	119,754	84,940	70%
			66,671
			55%

上で適応。

- a. 致死率 50% とは、 $\text{FiO}_2 > 90\%$ にて、 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ かつ / あるいは Murray Lung Injury Score⁵⁾ 3 以上。
- b. 致死率 80% とは、 $\text{FiO}_2 > 90\%$ にて、 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$ かつ / あるいは Murray Lung Injury Score 3 ~ 4、AOI スコア > 80、あるいは Age, P/F, and Plateau Pressure (APSS) score⁶⁾ 8。

②高二酸化炭素血症：人工呼吸器設定にて高い Plateau pressure (P_{plat}) ($> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) にもかかわらず二酸化炭素が貯留する。

③重篤なエアーリークがある。

④肺移植の待機患者の呼吸状態が悪化して気管挿管が必要となった。

⑤循環あるいは呼吸状態の緊急的な破綻（適切な治療に反応しない肺梗塞、気道閉塞など）。

成人の重症呼吸不全患者に対して ECMO 治療を選択肢とする場合、適応に関して ECMO チームで十分に検討する必要がある。前述のように、不可逆性の疾患あるいは病態でないこと、不可逆性の場合は、肺移植の登録がなされていること、である。BTR 目的であっても、その予後については個々の症例で異なってくる。BTT を検討する場合、本邦の場合は ECMO を導入しても移植ネットワークでの順位に変化はなく、通常、移植登録が完了してから平均 1 年半の待機期間が必要となる。したがって、現在の ECMO の技術から考えても、ECMO 治療中に新たに登録することは困難であり、我々は ECMO 導入の条件として、登録されてから 1 年以上経過していることとしている。

III. 成人呼吸 ECMO のエビデンス

2009 年に CESAR トライアルの結果が報告された。英国において ECMO 適応基準を満たした 180 例の成人急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) の患者を無作為に振り分け、ECMO 群 90 例の患者は、唯一の ECMO センターであった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 カ所の地域の三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われた。エンドポイントは退院 6 カ月後の生存率であり、その生存確率は、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⁷⁾。Noah らは、

当時の英國の 4 カ所の 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 センターに紹介して搬送された群と、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ついて、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 センターに紹介・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 (propensity score 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⁸⁾。新たにフランスを中心に行われた EOLIA トライアルは、重症 ARDS において、クロスオーバーを許容する標準治療戦略と比べて、早期 ECMO 戦略が 60 日死亡を改善するかを検証した多国籍ランダム化試験である。しかし、クロスオーバー率が 28% と高かったことと、無益性により早期試験中止となり、結果的に早期 ECMO 戦略は 60 日死亡を有意に改善しなかった⁹⁾。とはいえたる ECMO 戰略群で 11 % 死亡率が低く、それなりのインパクトを与えることができた。その後のペイズ解析によると、事前分布についての情報が最小限の場合、早期 ECMO が有益な可能性（相対リスクが 1 未満である確率）は 96% であり、絶対リスク減少が 2% 以上である確率は 92% であった。この解析によれば、早期 ECMO 戰略は、大きな効果であることは不明だが、何らかの死亡率低下効果を持つと考えられると結論された¹⁰⁾。すなわち、人工呼吸器が限界と考えられる成人重症 ARDS に対して、ECMO は有効な呼吸補助手段であることがエビデンスとして証明された。日本医科大学付属病院では、各部門を横断的に管理する ECMO 運営委員会を設置して、ECMO プログラムを維持している。全体として年間 60 例前後、重症呼吸不全に対する ECMO 治療は 20 ~ 30 症例行っており、地域における ECMO センターとして機能している。これまでに、長期呼吸 ECMO による脳死肺移植へのブリッジを 3 例成功させており、最長約 5 カ月の ECMO サポート後に肺移植を可能にした。United Network for Organ Sharing (UNOS) の 2005 年から 2013 年の肺移植を成功した患者データによる分析では、ブリッジの手段として、ECMO 単独でブリッジされた患者は、機械的なサポートが必要でなかった患者と同等の長期生存を示した¹¹⁾。

IV. ECMO 患者の終末期医療について

1. 終末期の定義

日本救急医学会は、終末期を「突然発症した重篤な疾病や不慮の事故などに対して適切な医療の継続にもかかわらず死が間近に迫っている状態」と定義し、次の何れかを指す、としている¹²⁾。

- ①不可逆的な全脳機能不全と判断された場合。
- ②生命維持が新たに開始された人工的な装置に依存し、生命維持に必須な臓器の機能不全が不可逆的であり、移植などの代替手段もない場合。
- ③その時点で行われている治療に加えてさらに行うべき治療法がなく、現状の治療を継続しても数日以内に死亡することが予測される場合。
- ④回復不可能な疾病的末期であることが、積極的な治療の開始後に判明した場合。

なお「終末期」の判断については、主治医と主治医以外の複数の医師により客観的になされる必要があるとされている。しかし、脳死以外の疾患では、どの状態からが医学的に「不可逆的」かどうか判定することは困難であり、実際には、個々の患者ごとにチームで判断すべきである。ECMO が介入する治療の場合、終末期は上記 4 パターンのいずれかに当てはまる。ECMO サポートにより、ある意味、人間の生存能力の定義が変わり、完全に不可逆的な肺損傷だけではもはや死を意味しなくなった。ECMO は必要な酸素を供給し、不要な二酸化炭素を排出して、人工呼吸器の延長として生物学的機能を維持し、死に至る生物学的プロセスを中断する。超重症患者を対象にし、救命を目的に、医療チームによる適切な適応基準の判断で導入する ECMO 治療において、終末期は大きなジレンマがある。人工呼吸器や透析なども延命を可能にする装置だが、ECMO と異なるのは、より高額かつ専門的なチームが必要なことであり、ある一定の期間が過ぎると回路の劣化のために回路交換をしなければ直ちに死に至る。

2. 集中治療における終末期の医療タイプ

集中治療領域において、終末期に入った患者の医療タイプには主に 3 種類が定義されている¹³⁾。

- ①Withdrawal（治療の撤退）：生命維持装置（人工呼吸器、ECMO、透析など）を積極的に中止する行為。

②Withholding（治療の差し控え）：生命維持装置には手をつけないが、それ以外の追加医療は行わない対応。

③Futile care（無益な治療）：行われている治療が目標とするゴールを達成できない、治療効果がまったくない、永久に意識が戻らない、集中治療から離脱できない、などにもかかわらず継続されている状況。

3. 延命措置の中止

また、上記終末期医療に入った患者に対して、Withdrawal および Withholding などの延命措置を中止する実際の方法について、前述の日本救急医学会ガイドラインでは、以下の 4 項目に分類している。

- ①人工呼吸器、ペースメーカー、人工心肺などを中止、または取り外す（このような方法は、短時間で心停止となるため原則として家族の立会いのもとに行う）。※ここで、人工心肺とは ECMO と同じ意味である。
- ②人工透析、血液浄化などを行わない。
- ③人工呼吸器設定や昇圧薬投与量など、呼吸管理・循環管理の方法を変更する。
- ④水分や栄養補給などを制限するか、中止する。

ただし、以上のいずれにおいても、薬物の過量投与や筋弛緩薬投与などの医療行為により死期を早めることは行わない、と明記されている。

終末期の ECMO 患者のほとんどは、多臓器不全のため状態が悪化して意識レベルが悪い。このような場合、実際に延命中止を行うにあたって、家族に十分な説明を行って納得してもらったうえで延命措置の中止を行う。我々の施設では、多くの場合、Withdrawal には抵抗を示される場合が多く、Withholding として、血液浄化を更新しない、ECMO の設定を変更しない、ECMO 回路を更新しない、昇圧剤を增量しない、人工呼吸器の設定を変更しない、などの対応をすることが多い。医師からの十分な説明にもかかわらず、家族が状況を受け入れられない場合には、医療チームで何度も家族や代理人とコミュニケーションを取り、納得してもらうように努力する。本人の意思が不明で、代理人もいない場合には、医療チームでさまざまな方面から議論したうえで判断し、院内の倫理委員会などにおいて検証してもらう。その経過については診療録に記

載する。

4. Bridge to nowhere

ECMO の場合、呼吸循環が正常に維持されていて、意識清明に保たれている患者も存在するのが特徴である。例外的ではあるが、次のような BTN のシナリオはどうであろうか？

62 歳男性、人工呼吸器に反応しない重症呼吸不全に対して VV-ECMO を導入した後、呼吸循環動態が安定して覚醒し、気管チューブを抜管し、コミュニケーションも取れるようになった。しかし薬物療法に反応しない特発性肺線維症の末期と診断され、年齢的にも脳死肺移植レシピエントの条件から外れ、生体肺移植も適切なドナーがない。主治医は、患者と家族に病状を伝え、ECMO 回路の更新をしない提案をした。しかし、患者は ECMO の継続を強く希望し、ECMO のサポートでも生きたいと答えた。

この場合、治療を継続すべきだろうか？ これは、終末期の定義②に相当する。医療倫理の四原則が Beauchamp らにより提唱され¹⁴⁾、医療従事者が倫理的な問題に直面した時に、どのように解決すべきかを判断する指針となっている。

- 自律性の尊重 (respect for autonomy)
- 無危害 (non-maleficence) : "First do no harm"
- 善行 (beneficence) : do as much as you can
- 正義・公正 (justice) : distribute health resources fairly

"Autonomy" は「患者の自律的な意思を尊重すべきである」という原則を指す¹⁵⁾。言い換えれば「患者自身の決定や意思を大切にして、患者の行動を制限したり、干渉したりしない」ということである。“Informed consent” は、患者に情報を正確かつ忠実に開示し、患者がその内容を十分に理解し、納得したうえで「自律的な決定」ができるよう支援することである¹⁶⁾。このケースの場合、ECMO を withdrawal する理由は、主に ECMO 治療の深刻な医療経済的問題であるが、これだけでは患者の自律性に反して一方的に withdrawal することを正当化できない。ECMO によるサポートでも生きていたいという患者の希望を無視し、ECMO を withdrawal することを患者に伝えることは非倫理的と

も考えられる。明らかにこの患者は、自分の希望に反して差し迫った死を考えると感情的苦痛を引き起こすだろう。覚醒した患者の ECMO を withdrawal するのと、不可逆的脳障害の患者の家族を説得して ECMO を withdrawal するのとはまったく状況が異なる。医師の倫理的義務は患者にあり、家族や代理人ではない¹⁷⁾。しかし、“Justice” の原則では「医療者は医療資源を公正に配分することが要求される」とある。医療においては限られた医療資源（医療施設・医療機器・医薬品・医療従事者など）をいかに適正に配分するかも正義・公正の原則である。たとえば、大事故・災害時など多数傷病者発生時におけるトリアージが例として挙げられる。本ケースを正義・公正原則の視点から考えると、貴重な ICU ベッドを占有し、数限りのある ECMO デバイスを BTN の患者に使うことにより、新たに発生するかもしれない別の重症呼吸不全患者が ECMO 治療の恩恵を受けられなくなる可能性がある。したがって、本ケースにおいては、患者の自律性を尊重しながら正義・公正原則も考慮して、妥当な着陸地点を見出す必要があるだろう。いずれにせよ医療チームは、終末期に至った ECMO 患者が、できるだけ苦痛なく、残された短い期間を家族とともに快適に過ごせるような環境づくりに努めるべきである。もちろん ECMO の経過中には出血や感染などの重篤な合併症を併発しやすい。そして、数週間以内に多臓器不全に陥って死亡することがほとんどである。

V. 結語

ECMO の技術的進歩とエビデンスにより、重症呼吸不全に対する ECMO 治療が普及してきた。それに伴い臨床医は新たに複雑で繊細な倫理的問題に直面するようになった。医療チームは、患者とその家族に常に寄り添い、医療倫理の四原則にもとづいて、患者と家族が納得のいく治療方針の決定を下すことができるよう、努力すべきである。

本稿の著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) Agerstrand CL, Bacchetta MD, Brodie D : ECMO for adult respiratory failure : current use and evolving applications. ASAIO J. 2014 ; 60 : 255-62.
- 2) Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al : Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygen-

- ation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014 ; 190 : 488-96.
- 3) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) International summary 2019.
 - 4) Extracorporeal Life Support Organization guidelines for adult respiratory failure, Version 1.4, August 2017.
https://www.elso.org/Portals/0/ELSO_Guidelines_General_All_ECLS_Version_1_4.pdf (2019年9月10日閲覧)
 - 5) 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.
 - 6) Villar J, Ambrós A, Soler JA, et al : Age, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, and plateau pressure score : a proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2016 ; 44 : 1361-9.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Combes A, Hajage D, Capellier G, et al : ECMO for severe ARDS. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1965-75.
 - 10) Goligher EC, Tomlison G, Hajage D, et al : ECMO for severe ARDS and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. JAMA. 2018 ; 320 : 2251-9.
 - 11) Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, et al : Spontaneously breathing extracorporeal membrane oxygenation support provides the optimal bridge to lung transplantation. Transplantation. 2016 ; 100 : 2699-704.
 - 12) 日本救急医会「救急医療における終末期医療に関する提言（ガイドライン）」(平成19年11月).
<http://www.jaam.jp/html/info/info-20071116.pdf> (2019年9月10日閲覧)
 - 13) JSEPTIC 臨床研究委員会. 簡単アンケート第11弾：終末期医療. 2012年1月.
http://www.jseptic.com/rinsho/pdf/questionnaire_120125.pdf (2019年9月10日閲覧)
 - 14) Beauchamp TL, Childress JF : Principle of biomedical ethics. 7th edition. Oxford, Oxford university press, 2013.
 - 15) 日本緩和医療学会：苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版.
https://www.jspm.ne.jp/guidelines/sedation/2010/chapter_06/06_02_03.php (2019年9月10日閲覧)
 - 16) 厚生労働省：専門職としての意識と責任.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000209872.pdf> (2019年9月10日閲覧)
 - 17) Abrams DC, Prager K, Blidnerman CD, et al : Ethical dilemmas encountered with the use of ECMO in adults. Chest. 2014 ; 145 : 876-82.