

体外式膜型人工肺(ECMO)療法

青景聡之 竹田晋浩

日本医科大学付属病院集中治療室

【はじめに】

呼吸不全に対していかなる集学的治療を行っても、生命を維持することが困難な状況に陥った時、最終的な選択肢が ECMO である。体全体にチアノーゼが出現し、手足は冷たくなってしまう差し迫った状況で、我々は ECMO を導入する。酸素化されていない血液を体外に取り出し、ポンプと人工肺で酸素化した血液を、体内にもどすと、血色はよくなり、手足も温かくなる。いまだその効果に関する検証は十分ではないが、我々は ECMO が「奇跡」を起こすと信じている。

しかし、今日の ECMO の発展には、長い年月にわたる多くの研究者の努力の賜物であることを理解しなければならない。ECMO の歴史は、順風満帆なものではなく、度重なる臨床研究で否定され、そのたびに改善を余儀なくされた。多くの集中治療医は ECMO を意味のない治療と位置づけた。ただ、少数の施設が ECMO の有効性を信じ、その研究を続け、2009 年になって、ようやく ECMO の有用性を評価する報告が認められるようになった。

ECMO は、可逆性の急性呼吸不全に対して、他のいかなる治療を行っても生命を維持することが難しい場合に適応となる。ECMO は、呼吸を維持するための、対症療法であって、主病態を治療するわけではないが、人工呼吸器による高い酸素濃度や換気圧から開放されるため、ECMO を導入することによって病態自体が改善することはよく見受けられる。

本稿では、過去の報告や Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ガイドライン¹⁾を踏まえ、当院で実際に行っている ECMO について記載する。

【ECMO の歴史】

最初の ECMO の成功例は、1971 年に Kolobow が報告した²⁾。それ以降の 1970 年代～80 年代にかけて、成人呼吸不全に対して ECMO は使用されたが、成績は悪かった。1979 年に成人 ARDS に対して、ECMO 有用性を RCT により比較検討された、ECMO の予後改善効果は認められなかった³⁾。①ECMO 管理に慣れていない施設での施行、②出血合併症の存在、③インフルエンザ肺炎、で ECMO の成績が不良であることがわかった。1994 年に行われた RCT でも、成人 ARDS に対する ECMO の有用性は証明できず⁴⁾、その後、成人呼吸不全に対して ECMO はほとんど使用されなくなった。

しかし、ヨーロッパ、アメリカの優れた ECMO センターは呼吸不全例に対する ECMO の使用を継続し、成績を改善させてきた。1997 年に Kolla が成人呼吸不全に対して、ECMO を使用し、良好な成績であったことを報告した後、成人呼吸不全に対する ECMO も再評価されるようになってきた⁶⁾。現在では成人呼吸不全に対する ECMO 導入例の生存率が 70% 以上と良好な施設がある⁸⁾¹⁰⁾。

2009 年 CESAR study は、成人呼吸不全に対する ECMO の有用性を証明した⁵⁾。また、2009 年に流行した H1N1 インフルエンザでは、多くの患者が呼吸不全となり、ECMO により救命された¹⁰⁾。

ECMO に使用されるカニューレ、人工肺、遠心ポンプ、モニタリング機器は今後も発展すると思われ、成人呼吸不全に対する ECMO の適応はさらに拡大していくものと思われる。

【導入基準】

成人呼吸不全に対する ECMO の有用性を証明した CESAR study の適応基準は①回復の見込みがある急性呼吸不全、②Murray score¹¹⁾ (Table 1) >3 または pH 7.2 以下の高 CO₂ 血症、③導入前の人工呼吸管理日数 7 日以内、④65 才以下とした場合、機能障害のない 6 ヶ月後の生存率が ECMO 群:63% 従来治療群:47% (P = 0.03)であった⁵⁾。

当施設では、P/F ratio < 65 mm Hg を ECMO の導入基準としている。ただし、呼吸器関連肺障害(Ventilator induced lung injury:VILI)を引き起こしうる非常に強い人工呼吸器設定を 7 日間以上使用しても、反応が認められない場合には、必ずしもその値を満たさずとも ECMO 導入を考慮する。

主な適応疾患を、Table 2 に示す。

【カニューレーション】

ECMO は血管アクセス部位別に、①静脈脱血－動脈送血(VA: venoarterial) ECMO 、②静脈脱血－静脈送血(VV: venovenous) ECMO に分類される。前者は呼吸補助に加えて心補助が行えるが、後者は呼吸補助のみである(Figure 1)。心停止や心原性ショック患者に対して使用される VA ECMO を本邦では経皮的心肺補助(PCPS: percutaneous cardiopulmonary support)と呼んでいる。

血管アクセスは正常心機能または軽微な異常であれば VV ECMO を選択する。中等度以上の心機能障害または心補助も同時に必要な場合では VA ECMO を選択すべきである。ただし、重症呼吸不全に伴う二次的な心機能障害であれば、VV ECMO で改善することはよく経験する。このような患者は VV ECMO より始め、心機能の改善が得られない場合には VA ECMO への移行を考慮する。

VV ECMO の場合、通常は右内頸静脈と大腿静脈にカニューレを挿入する。一方より脱血し、もう一方に送血することで ECMO を確立する。大腿静脈（カニューレ先端は下大静脈）から脱血し、右内頸静脈へ送血するほうが、リサーキュレーション（後述）率が低く、少ない血流量で効率よく酸素化することができる。しかし、水分過多で腹圧が上昇している場合は、下大静脈内腔が圧排され、脱血不良を来たしやすい。当施設では十分な脱血流量の維持を重視しており、脱血は右内頸静脈（カニューレ先端は右心房）を第一選択としている。

また、カニューレサイズも PCPS システムで使用するものよりも大きなものを選択している。具体的には脱血は Medtronic Biomedicus Cannula 25Fr 50cm を、送血は Medtronic Biomedicus Cannula 19Fr 18cm を一般的に使用している(体格に応じてサイズを変更している)。

カニューレーション手技は、一般的には経皮的に行う。カットダウンで行うよりも、感染やカニューレーション部位の出血のリスクを少なくすることができる。経皮的操作であるため、内科医でもカニューレーションが可能であるが、血管損傷や心房穿孔など重篤な合併症が起こる可能性があるため、心臓血管外科医待機の下に行うべきである。

【回路管理】

呼吸不全に対する ECMO は、心停止・心原性ショック時における PCPS とは異なり、導入に緊急性を要することは少なく、また長期管理が必要となる場合が多い。ECMO 期間は平均 2 週間であり、デバイスも長期管理に適したものが必要で、また早期に回路の異常を発見し、修正できるよう回路のモニタリング・管理も重要である。当施設で使用している ECMO 回路を Figure 3 に示す。

回路の主なモニタリングポイントは、ECMO 流量、脱血側静脈酸素飽和度(SvO_2)、回路内圧、凝固パラメーターである。以下にその詳細について記載する。

1. ECMO 流量

ECMO 流量の目安は、VV・VA ECMO とともに 60ml/kg/min 程度である。動脈血酸素飽和度(SaO_2)や SvO_2 の値をみて調整する。VA ECMO の場合、呼吸状態以外に心拍出量や血圧によって流量の調整が必要になる。VV ECMO の場合、ECMO 流量を増やしても、送血された血液を再度脱血（リサーキュレーション）してしまい、必ずしも酸素供給量は増えない。VV・VA ECMO とともに ECMO 流量は多ければよいというわけではなく、適切な ECMO 流量を調節・維持することが重要である。

2. 脱血側静脈酸素飽和度(SvO_2)

VA ECMO の場合、 SvO_2 は酸素運搬が適切かどうかの指標となる。70%以上であれば、酸素運搬は適切と考えられる。しかし、VV ECMO の場合、リサーキュレーションの影響を受けるため、必ずしも SvO_2 が酸素運搬を意味しない。 SvO_2 が高くても、アシドーシスの進行や乳酸値上昇などを認める場合には、心拍出量が低下している可能性があり、評価が必要である。

3. 回路内圧

脱血圧が過度の陰圧、または送血圧が 400mmHg 以上の陽圧では、溶血や回路損傷の危険が高まる。そのため、あらかじめ異常な回路内圧にならないよう、適切なサイズのカテーテルと回路構成を設定する。想定される回路内圧と大きくずれがある場合は、人工肺の凝血やカニューレ異常の可能性があり、慎重に評価し対応する。

4. 凝固パラメーター

ヘパリンの投与は必須である。ヘパリンコーティング回路であれば、ACT 180-220 程度、APTT は正常値の 1.5~2 倍に延長させる。抗凝固が適切で血栓のない安定した回路であれば、通常凝固因子の消耗は起こらない。凝固異常がみられた場合、原疾患による凝固因子の消耗がなければ、回路に付着した微小血栓が原因である可能性があり、その場合回路交換を行うことで改善する。

【患者管理】

ECMO 中の患者管理の基本は、①肺にダメージを与えない、②酸素飽和度は低くても許容する、③患者にとって「心地よい」状態にする、④出血合併症をなくす、⑤肺高血圧を見逃さない、である。

ECMO 導入後には、肺に障害を与えない程度の弱い人工呼吸器設定とする。これを「Lung rest 設定」といい、具体的には $\text{FiO}_2 \leq 0.4$ 、 $\text{PEEP} \leq 10\text{cmH}_2\text{O}$ 、吸気圧 $\leq 25\text{cmH}_2\text{O}$ 程度の人工呼吸器設定のことを示す。

ECMO を導入したとしても、動脈血酸素飽和度(SaO_2)は時に 80%台となることがある。しかし、この値は正常の心拍出量と血中ヘモグロビン濃度であれば、通常問題ない¹²⁾。したがって、たとえ酸素飽和度が 80%台であっても、人工呼吸器の設定を強くしてはならない。

弱い人工呼吸器設定であれば、患者を覚醒させることが可能となる。これは、ECMO の一番の利点である。重度の循環不全や肺胞からの血漿リークがなければ、できるだけ鎮静剤の量を少なくし、覚醒させる。患者を覚醒させることで、一回換気量、心拍出量、肺のリンパドレナージを増加させ、肺の回復を促すことができる⁸⁾ (Figure 4)。

ECMO 管理において最大の弱点は出血である。ECMO 患者はヘパリン化されているだけでなく、血小板や凝固因子が消費されるため、出血のリスクは非常に高い。まず、心掛けるべきは、出血の予防である。まず、静脈・動脈穿刺はできる限り控え、採血は回路もしくは、患者に挿入されているラインから行う。胸腔ドレーン挿入部からの出血は頻度が高いため、その適応は慎重に判断すべきである。気管吸引、胃管挿入、口腔ケアなどの粘膜を傷つけるような処置は慎重に行う。もし出血を起こしてしまった場合、出血量に応じた輸血を行い、圧迫や電気メス等を使用しても止血できない場合には、ACT は 140～160 秒に低下させざるを得ない。ただし、この場合は ECMO 回路の血栓リスクは上昇するため、回路を注意深くチェックする。

VV ECMO で開始しても、病状が進行するにつき、血行動態が悪化する場合がある。不安定な血圧や尿量低下、肝腫大などを認める場合には血行動態を把握しなければならない。VV ECMO 中の血行動態の把握には、心エコー検査が有用であり、心嚢水貯留や肺高血圧の有無を確認できる。右心不全が出現した場合には、もやは VV ECMO では不十分であり、VA ECMO への移行を考慮する。

【離脱】

離脱の基準は、背景疾患や施設によって異なるが、当施設では通常、FiO₂ 0.4 以下、PEEP 10 以下で十分な酸素化と、安定した自発呼吸で CO₂ 除去が維持できている状態であれば離脱を試みる。

重症肺炎や ECMO 導入前に高い吸気圧を長く要した患者では、（たとえ酸素化障害で導入された場合であっても）炎症が改善した後に肺泡レベルでの死腔が多くなり、また肺の弾力性が損なわれている場合がある。そのため、（ECMO を離脱後に）酸素化は問題なくても、CO₂ が貯留し、高い呼吸回数となることがある。自発呼吸による高い呼吸回数は機械的ストレスの増加を来す。よって ECMO 離脱の可否の評価には、酸素化だけではなく、CO₂ クリアランスを評価する。可能であれば、CT で画像的に評価することも有用である。

離脱した後は、水分バランスはプラスになり、鎮静は深くなり、呼吸器設定は強くなることが多いが、これはできる限り避けたい。もし離脱後に呼吸状態が悪化するようであれば、再度 ECMO 導入することを躊躇してはならない。

【スタッフの教育】

ECMO を適切に管理するためには、コメディカルを含めスタッフの教育が必要不可欠である。医師・看護師・臨床工学技師がそれぞれの専門分野で ECMO および患者を管理し、それぞれの立場で議論するため、普段からお互いの役割を知っておかなければならない。当施設は、月一回 ECMO カンファレンスを行い、医師・看護師・臨床工学技師が持ち回りで発表し、管理方法を議論している。

また、定期的なトラブルシューティングのトレーニングが必要である。ECMO の機械トラブルは、死に直結するため、そのトラブルシューティングは蘇生法となんら変わりはない。よって当施設ではトラブルシューティングは ECMO にかかわるすべてのスタッフが理解するようにしている。具体的には、緊急時の ECMO 回路のプライミング、人工肺の交換、空気混入時の対応などは最低限習得するようにしている。

【おわりに】

序説で述べたように、多くの専門家が ECMO の研究を諦めていた中、少数の施設が ECMO 研究の継続と改変を継続しようやく有用性を認めることができた。ECMO は非常に特殊な治療であり、「何処でも誰でも機械があればできる治療」ではない。筆者は、これから ECMO 導入を考慮する施設は、いままでの研究者を尊敬し、彼らの知恵を学びながら、今後の ECMO の発展に寄与する責任があると考ええる。中途半端な知識での導入は、嚴重に慎まなければならない。

最後に知っていただきたいことは、“呼吸器内科医と集中治療医との協力なくしては、本当の呼吸不全患者の救命はできない”ということである。ECMO は患者の呼吸を維持する一ツールにすぎず、呼吸不全の主病態に対しては何の治療もするものではない。呼吸不全の原因について、とことん精査し、その病態の把握を極限まで追及することを忘れては本当に重症な患者は救命できない。ECMO を導入すれば、むしろ気管支鏡や CT などはいりやすくなる。ECMO 中にはよりいっそう呼吸器内科医と集中治療医とが協力し合い、一緒に病態解明および治療を進めていかなければならない。

Reference

1. Extracorporeal Life Support Organization Guidelines.
<http://www.elsevier.com/locate/elsa/Guidelines.html>.
2. Kolobow T, Spragg RG, Pierce JE, Zapol WM. Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1971; 17: 350-4.
3. 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
4. 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
5. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. CESAR trial collaboration. 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
6. 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
7. Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112: 759-64
8. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1630-7
9. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240: 595-605
10. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO). *JAMA* 2009; 302: 1888-95
11. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3
12. Bartlett RH. Chapter 2 Physiology of ECLS, ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care 3rd Edition p5-27.

Table 1. ECMO 成績

RCT

著者	発表年	適応基準	ECMO	Conventional	結果
Zapol WH	1979	PFR<50mmHg	9.5%* (N=42)	8.3%* (N=48)	Negative*
Morris AH	1994	PFR<50mmHg	33%** (N=21)	42%** (N=19)	Negative**
Peek GJ (CESAR)	2009	Murray score>3 Ventilation<7days Age<65y/o	63%*** (n=90)	43%*** (n=90)	Positive***

後向き症例検討

		対象患者	症例数	生存率
Kolla S	1997	呼吸不全：低酸素性(n=94)・高 CO ₂ 性(n=6) 低酸素性:平均 PFR 55.7(±15.9)mmHg 高 CO ₂ 性:平均 pCO ₂ 84.0(±31.5)mmHg	100	54%*
Peek GJ	1997	平均 Murray score 3.4(±0.5) 平均 PFR 65(±37)mmHg	50	66%*
Linden V	2000	平均 Murray score 3.5(3.0-4.0) 平均 PFR 46(31-65)mmHg	17	76%*
Hemmila MR	2004	平均 PFR 54.9(±15.9)mmHg	255	52%*
Davies A (ANZ ECMO)	2009	H1N1 インフルエンザによる呼吸不全 平均 Murray score 3.8(3.5-4.0) 平均 PFR 56(48-63)mmHg	68	77%*

PFR: PaO₂ / FiO₂ ratio, *生存退院率, **30 日生存率, ***機能障害のない 6 ヶ月後の生存率

Murray Score の算出方法 ¹⁾

- ・レントゲン上の肺陰影 なし, 25%, 50%, 75%, 全肺野: それぞれ 0,1,2,3,4 点
- ・PFR ≥300, 225-299, 175-224, 100-174, <100mmHg: それぞれ 0,1,2,3,4 点
- ・PEEP <5, 6-8, 9-11, 12-14, ≥15cmH₂O: それぞれ 0,1,2,3,4 点
- ・コンプライアンス ≥80, 60-79, 40-59, 20-39, <19ml/cmH₂O: それぞれ 0,1,2,3,4 点

Murray Score = 平均点 (2.5 以上は重症肺障害)

Table 2. 日本医科大学付属病院集中治療室の ECMO 導入基準

適応疾患
Viral pneumonia
Bacterial pneumonia
Pneumocystis pneumonia
Aspiration
ARDS post ope / trauma
Sepsis
適応の病態
Acute reversible lung damage irresponsible to conventional ICU treatment
PaO ₂ /FiO ₂ < 65 mm Hg、 FiO ₂ 0.9-1.0
年齢：75 歳以下
体重：制限なし
人工呼吸日数：制限なし
多臓器不全の程度：制限なし
白血病・免疫不全状態の程度：制限なし
適応外症例
Complicated underlying disease
骨髄移植後
末期癌
頭蓋内出血の急性期
HIV

Figure legends

Figure 1. ECMO の種類。左側は静脈－動脈(VA) ECMO であり、呼吸と循環を補助できる。右側は静脈－静脈(VV) ECMO であり、呼吸補助のみに使用される。

Figure 2.

A: ECMO 導入直後のレントゲン写真。右内頸静脈より、27Fr の脱血カニューレが挿入されている。

B: 同症例の CT 画像(ECMO 導入 3 日前)。両肺野に、スリガラス上の間質影が広がっている。

Figure 3.

A: 当施設で使用している ECMO 回路。長期型の遠心ポンプ・人工肺を使用し、圧モニターを 3 ヶ所と SvO₂ モニターを装着している。

B, C: CHDF は遠心ポンプ前の脱血側の回路に取り付けてある。回路内に取り付けることで、十分な血流量を安定して得ることができる。

Figure 4. ECMO 中にもかかわらず患者は覚醒し、筆談で家族とコミュニケーションをとっている。右頸部から出ているラインが脱血カニューレである。

Figure 5.

A: 月一回行われている ECMO カンファレンスの風景。筆者が医師、看護師、臨床工学技師を前に講義している。

B: 緊急の人工肺異常を想定し、緊急で人工肺を取り替えるトレーニングを行っている。

Figure.1

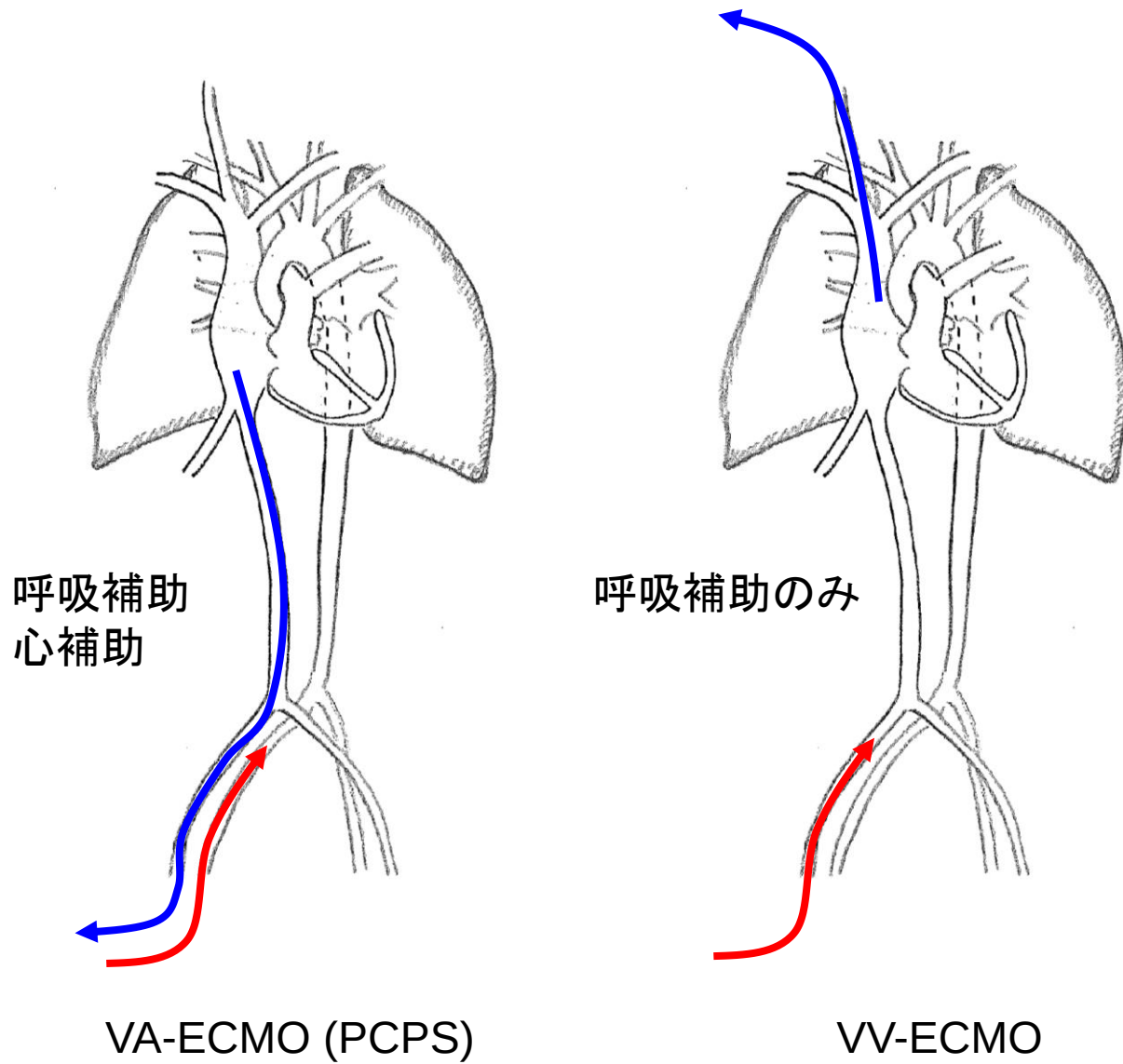


Figure.2

A



B

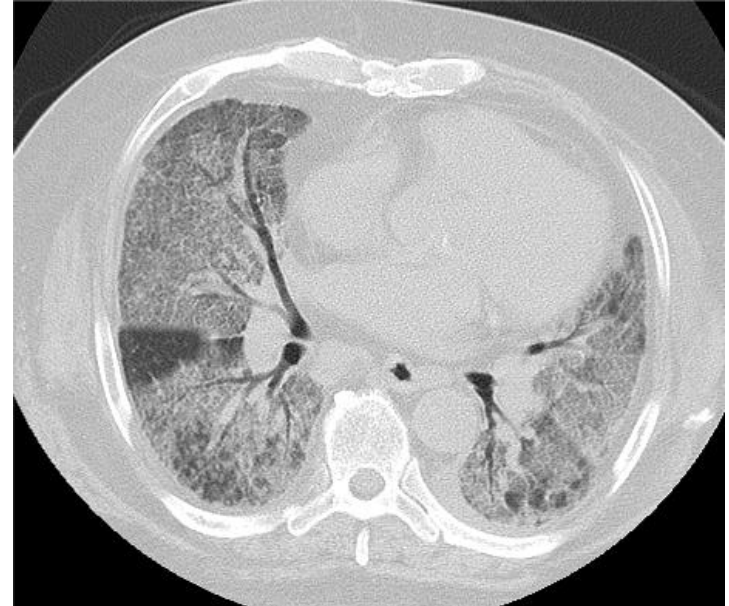


Figure.3

A



B



C

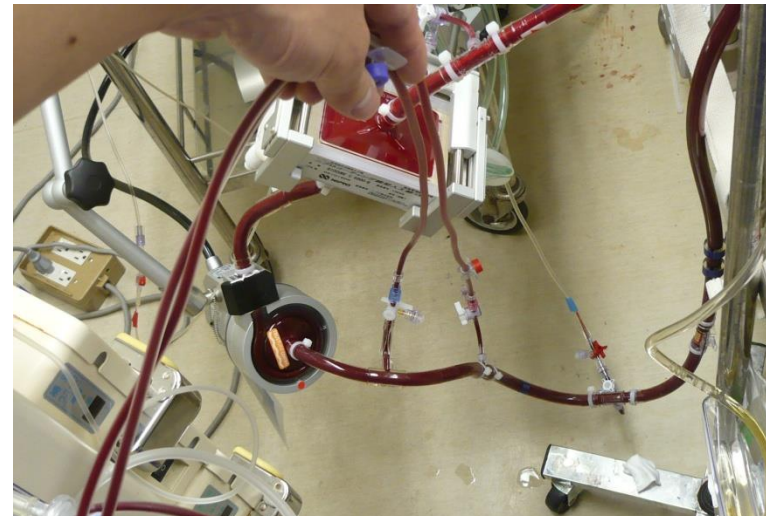


Figure.4



Figure.5

A



B

