

再評価の経緯と本邦における臨床－適応症例とは

竹田晋浩 青景聡之

<8000 words, 図表 <8 枚

1. はじめに
2. 成人呼吸不全に対する ECMO の成績
3. 適応症例
4. おわりに

はじめに

体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)は、重症呼吸不全や心不全患者の呼吸・循環維持を目的とした機械的補助装置である。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)。

ECMO は侵襲性の高い治療であり、それゆえ ECMO・ICU 管理に熟練したチームと高性能のシステムが不可欠である。また、重篤な合併症の発生率も高いため、その適応は、従来の治療を続けても改善の見込みがほとんどない状況で、ECMO で改善が見込まれる場合に限られる。

ECMO の歴史は、1971 年に第一例目(成人呼吸不全例)を Kolobow が報告した後¹⁾、1979 年に成人呼吸不全を対象にした最初の Randomized Controlled Trial(RCT)が行われた²⁾。しかし当時の研究では有用性は証明できず、1980 年代には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。

一方、新生児・小児に対しては、1976 年に Bartlett が新生児に対する成功例を報告⁴⁾した後、1990 年にかけて胎便吸引症候群(MAS)、新生児持続性肺高血圧症(PPHN)、先天性横隔膜ヘルニア(CDH)に対する ECMO の有用性は確立していった⁵⁾⁶⁾。

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てから、成人呼吸不全に対しても再評価されるようになってきた⁷⁾。

2009 年 CESAR study は、RCT にて成人呼吸不全に対する ECMO の有用性を証明した⁹⁾。また、2009 年に流行した H1N1 インフルエンザでは、重症例が ECMO を使用し救命された¹⁰⁾。

それでは、本邦においても ECMO の成績は改善してきているのだろうか？答えは “No” といわざるを得ない 2010 年度の ECMO を使用した重症インフルエンザ肺炎患者の生存率は 36%¹¹⁾で、報告されている 3 カ国¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾と比較しても明らかに悪い。

本稿では、成人呼吸不全に対する ECMO を中心に、文献を考察した上で、現在の適応について述べる。

成人呼吸不全に対する ECMO の成績

成人呼吸不全に対する ECMO の歴史は、順風満帆なものではない。ECMO は新生児・小児の重症呼吸不全に対する標準治療として確立していったが、1970-90 年代にかけて、成人呼吸不全に対しては良好な成績を上げることはできなかった。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。少数の施設が有用性を信じ、その研究を続け、2009 年になって、ようやく ECMO を評価する報告が認められるようになった。以下に主な報告を示す(Table 1)。

1. Zapol WH. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. (1979) ²⁾

1971 年に Kolobow が ECMO 成功例を報告した後、世界中で ECMO 症例の報告と有害事象の報告がなされた。当時は ECMO の有用性を疑問視する声も多く 1974 年～77 年にかけて米国国立衛生研究所(NIH)が中心となり、VA ECMO と従来の人工呼吸管理との RCT が行われた。

対象は、FiO₂ 1.0、PEEP 5mmHg 以上の呼吸器設定で、PaO₂ ≤ 50mmHg である 12～65 才の重症呼吸不全患者 90 名(ECMO 群 42 名、コントロール群 48 名)であり、除外基準は ①症状出現時から 21 日以上経過、②PAWP が 25mmHg 以上、③慢性呼吸器疾患の合併、④臓器不全 であった。

結果は、30 日後の生存率が ECMO 群 9.5%、従来治療群 8.3%と、両群ともに生存率は低く、両者に有意差は認められなかった。

本研究の問題点としては、①全例 VA ECMO である点、②ECMO 群において導入後も高 FiO₂、高 PIP で管理されており、lung rest 設定がなされてなかった点、③回路内における血球の消耗や出血合併症のため、1 日 1～2.5L の赤血球・新鮮凍結血漿の輸血が必要である点、④当時のポンプや人工肺の性能は悪く、長期管理に適していなかった点 が指摘されている。

2. Morris AH. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. (1994) ³⁾

1986 年、Gattinoni が CO₂ 除去を目的とした低流量 VV ECMO (extracorporeal CO₂ removal: ECCO₂R)を使用し、良好な成績(生存率 48.8%)であったことを報告した ¹⁶⁾。1987 年～91 年に Morris は、ECCO₂R が有用性について検証するため、RCT を行った。

対象は、FiO₂ 1.0、PEEP 5mmHg 以上の呼吸器設定で、PaO₂ ≤ 50mmHg である 12～65 才の重症呼吸不全患者 40 名(ECMO 群 21 名、コントロール群 19 名)とした。除外基準は Zapol の研究と同様であった。

結果は、30 日後の生存率が ECMO 群 42%、従来治療群 33%、P=0.8 と有効性は証明で

きなかった。

本研究の問題点は、ECMO 流量が平均 $2.38 \pm 0.01 \text{ L/min}$ と低流量であり、CO₂ 除去のみをターゲットとしている点である。酸素化を十分に補助できない点で、PEEP や FiO₂ を十分に下げることができなかった。この研究以降、ECMO は高流量、full support かつ lung rest 設定(低圧、低 FiO₂)の流れになっていった。

3. Kolla S. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. (1997)⁷⁾

2 つの RCT の結果が negative であることを受けて、世間では成人呼吸不全に対する関心は薄れていった。しかし、一部の ECMO センターは成人呼吸不全例に対する使用を継続し、その成績を向上させてきた。ミシガン大学の Kolla らは、1997 年に成人呼吸不全に対する ECMO 100 例の成績を報告した。

この研究は、1990 年～1996 年に ECMO を導入した重症呼吸不全 100 例（低酸素性 94 例、高二酸化炭素性 6 例）の単施設後向きコホート研究であり、ECMO 導入基準は、年齢 <60 歳、肺内シャント >30%、コンプライアンス <0.5 ml/cm water/kg、人工呼吸器日数 <5 日としているが、実際にはこれを満たさない患者も含まれている。低酸素性呼吸不全の患者の平均 P/F ratio は 55.7 mmHg であり、高二酸化炭素性呼吸不全患者の平均 PaCO₂ 84.0 mmHg であった。ECMO 流量は 50～70 ml/kg/min と高流量、full support とし、導入後は lung rest 設定とした。

結果は、生存率 54%と良好で、平均 ECMO 期間は 271.9 時間であった。本研究では低酸素性呼吸不全の ECMO の予後不良因子は、年齢、P/F ratio、ECMO 前の人工呼吸管理日数、であったと報告している。ECMO 前の人工呼吸器日数が長ければ、人工呼吸器関連肺障害がすでに進んでいる可能性があり、そのため ECMO 成績が悪くなるのではないかと考察している(Figure 2)。

4. Linden V. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. (2000)⁸⁾

本研究は、これまでの成人呼吸不全に対する ECMO の生存率は、50%程度であったが、カロリンスカ大学の Linden らは患者を覚醒させることで生存率を 70%まで改善させることができると報告した。

この研究は 1995 年～2000 年の重症呼吸不全 17 例の単施設後向きコホート研究であり、導入基準は、P/F ratio <60 mmHg、肺内シャント >30%、レントゲン上全肺野にびまん性の透過性低下を認める症例、としている。患者背景は、平均 Murray score(Table 2) 3.5 であり、P/F ratio 46 mmHg であった。治療方針は、Kolla の研究と同様に lung rest 設定としたほか、鎮静剤の量を最小限にし、患者を覚醒させることを目標とした。

結果は、生存率は 76%であり、平均 ECMO 期間は 15 日であった。本研究は ECMO により呼吸と循環を full support し、lung rest 設定が達成できていれば、覚醒が可能であることを証明した。覚醒のメリットとしては、家族や医療スタッフとのコミュニケーションが計れること、肺の回復を促進させることができること、中枢神経系の合併症がより早期に発見できることなどがあげられる(Figure 3)。

5. Peek GJ. CESAR study. (2009)⁹⁾

2000 年以降、成人呼吸不全に対する ECMO の有用性を示した報告が相次ぐなか、再度、成人呼吸不全を対象とした RCT を望む声が高まってきた。CESAR study は 2001 年から 2006 年にかけて英国で行われた。

デザインは、他施設共同(ECMO センター 68 施設)、無作為割付(intention-to-treatment)である。対象患者は、①回復の見込みがある急性呼吸不全、②Murray score>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、④年齢：18～65 歳、除外基準は人工呼吸管理日数>7 日、頭蓋内出血など抗凝固療法が行えない状態、他の治療を必要とする疾患の合併、であった。一時エンドポイントは”重篤な機能不全のない 6 ヶ月後の生存率”であった。

180 症例がエントリーされ、90 症例が ECMO 群、残り 90 症例が従来治療群に割り付けられた。患者背景は、平均 P/F ratio は、それぞれ 75.9mmHg、75.0mmHg、割付前の平均人工呼吸器日数は、35 日、37 日、平均 Murray score は 3.5、3.4 と差は認められなかった。割付前の入院日数は、35 日、17 日と ECMO 群で長期であった。

結果は、”重篤な機能不全のない 6 ヶ月後の生存率”は、ECMO 群で 63%、従来治療群で 47%と有意(P=0.03)に ECMO 群で良好であった。しかし、二次エンドポイントである”重篤な機能不全を含む 6 ヶ月後の生存率”は、ECMO 群で 63%、従来治療群で 50%、P=0.07 と有意差は認めなかった(Figure 4)。

本研究は、従来治療と比較して、ECMO の優位性が証明できた点で高く評価されている。以降、重症呼吸不全に対する治療法として、ECMO を考慮すべきという声が全世界的に高まってきている。

6. ANZ ECMO. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. (2009)¹⁰⁾

2009 年の H1N1 インフルエンザのパンデミックの際に、重症肺炎患者に対して ECMO が使用され、良好な成績であった。この論文はオーストラリアとニュージーランドの ECMO センターでの H1N1 インフルエンザの成績をまとめたものである。

対象は 2009 年 6 月から 8 月までに、重症 H1N1 インフルエンザ肺炎患者で ECMO を使用した 68 症例で、うち 49 症例(72%)は他の病院から ECMO センターに搬送された。患者背景は平均年齢 34.4 歳、男性 50%、平均 P/F ratio 56mmHg、PEEP 18cmH₂O、PIP

36cmH₂O、Murray score 3.8、ECMO 前の平均人工呼吸管理日数は 2 日であった。

結果は、ICU 退室率は 71%で、平均 ECMO 期間は 10 日間であった。これ以降、H1N1 インフルエンザの ECMO 成績が多く報告されているが、生存退院率は 50-70%である¹²⁾¹³⁾。

成人重症呼吸不全に対する ECMO の有用性は、いまだはっきりと証明されたものではない。ただ言えることは、「ECMO を成人重症呼吸不全に対する治療の選択肢の一つである」ということである。今後も症例の集積を積み重ね、成人重症呼吸不全の治療戦略における「立場」を確立することが必要である。

適応症例

呼吸不全に対する ECMO は、従来の人工呼吸管理に反応がなく、高い死亡率が想定される状態で、ECMO によって状態の改善が理論的に得られる場合において適応となる。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)のガイドラインでは、ECMO 自体の死亡リスクを 50%と考え、50%以上の致命率が想定される場合には導入を考慮する、としている(Table 3)¹⁶⁾。

一方、除外基準は①不可逆的な肺障害、②terminal illness の存在、③頭蓋内出血など抗凝固療法が禁忌の患者である。人工呼吸管理日数が 10 日以上、または強い人工呼吸器設定 ($\text{FiO}_2 > 0.6$ 、 $\text{PIP} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$)の日数が 7 日以上の場合は、すでに不可逆的な肺障害が進んでいる可能性があり、ECMO の適応を慎重に判断しなければならない。

実際には境界線上の患者がほとんどであり、適応に悩む事が少なくない。また ECMO の成績は本邦と欧米諸国とは異なるため、本邦での疫学調査を行い、成績を明らかにすることが望まれる。

おわりに

本邦での ECMO 成績が欧米諸国と比較して劣っているのはなぜだろうか？

筆者が思うに、本邦では ECMO 機器は(PCPS として)十分な数を所有しているが¹⁹⁾、機器の数に比して、適切に管理できるスタッフの数が不足している。欧米諸国では、ECMO が必要な患者を、一定の基準を満たす施設に集約し、専門スタッフによる集学的治療を行っており、これが ECMO の成績の向上に寄与している。また、ECMO 機器（人工肺を含む）およびモニターシステムの性能は欧米諸国に対し、劣っているように思われ、呼吸不全に対する長期使用に耐えることができず、頻回の回路交換が必要となることが多い。よって、世界と同様の適応基準で行っても、現状のやり方を続けていけば、欧米の優れた施設と同じ治療成績を挙げることはできない。

ECMO で優れた成績をあげるには、優れた ECMO 機器の使用、ECMO 管理の充実およびスタッフの教育(Figure 5)、ECMO のセンター化、が必要だと筆者は考えている。

Reference

1. 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.
2. 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
3. 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
4. Bartlett RH. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31: 723-726
5. Bartlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: forty-five cases. *Surgery* 1982; 92: 425-33.
6. 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.
7. 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
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. 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
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. 日本呼吸療法医学会危機管理委員会ら. 調査報告-2010 年度インフルエンザ重症症例の解析結果. *人工呼吸* 2011; 28: 203-206

12. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1447-57.
13. 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
14. Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112: 759-64
15. 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
16. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881-6.
17. 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
18. Extracorporeal Life Support Organization Guidelines.
<http://www.elso.med.umich.edu/Guidelines.html>.
19. 日本呼吸療法医学会、治療用人工呼吸器の保有台数等に関する緊急調査結果、
<http://square.umin.ac.jp/jrcm/pdf/flu0122-7.PDF>

Table 1. ECMO 成績

RCT

著者	発表年	適応基準	ECMO	Conventional	結果
Zapol WH ²⁾	1979	PFR<50mmHg	9.5%* (N=42)	8.3%* (N=48)	Negative*
Morris AH ³⁾	1994	PFR<50mmHg	33%** (N=21)	42%** (N=19)	Negative**
Peek GJ ⁹⁾ (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 ⁷⁾	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 ¹⁴⁾	1997	平均 Murray score 3.4(±0.5) 平均 PFR 65(±37)mmHg	50	66%*
Linden V ⁸⁾	2000	平均 Murray score 3.5(3.0-4.0) 平均 PFR 46(31-65)mmHg	17	76%*
Hemmila MR ¹⁵⁾	2004	平均 PFR 54.9(±15.9)mmHg	255	52%*
Davies A ¹⁰⁾ (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

Table 2. Murray Score

項目		点数
胸部レントゲンスコア		
肺陰影なし		0
肺水腫	全体の 25%	1
肺水腫	全体の 50%	2
肺水腫	全体の 75%	3
肺水腫	全肺野	4
低酸素スコア		
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 300	0
PaO ₂ /FiO ₂	225-299	1
PaO ₂ /FiO ₂	175-224	2
PaO ₂ /FiO ₂	100-174	3
PaO ₂ /FiO ₂	< 100	4
PEEP スコア		
PEEP	< 5 cmH ₂ O	0
PEEP	6-8 cmH ₂ O	1
PEEP	9-11 cmH ₂ O	2
PEEP	12-14 cmH ₂ O	3
PEEP	≥ 15 cmH ₂ O	4
コンプライアンススコア		
コンプライアンス	≥ 80 ml/cmH ₂ O	0
コンプライアンス	60-79 ml/cmH ₂ O	1
コンプライアンス	40-59 ml/cmH ₂ O	2
コンプライアンス	20-39 ml/cmH ₂ O	3
コンプライアンス	< 19 ml/cmH ₂ O	4
各項目の合計点を採用した項目の数で除した点数		
肺障害なし		0
軽度～中等度の肺障害		0.1-2.5
重度の肺障害		>2.5

Murray JF. Am Rev Respir Dis 1988;138:720-3 ¹⁷⁾より

Table 3. 成人呼吸不全に対する ECMO の導入基準

導入基準

人工呼吸器による治療に反応しない可逆性の急性呼吸不全。詳細は以下に示す。

1. 低酸素性呼吸不全

ECMO を導入しない場合の死亡率が 50%以上で導入を考慮する。具体的には、(a)の場合に導入を考慮し、(b)の場合にはその時点で適応とする。

(a) $\text{FiO}_2 > 90\%$ にて $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ または Murray score 2-3 であれば、死亡率は 50%以上と想定される。

(b) $\text{FiO}_2 > 90\%$ にて $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ かつ Murray score 3-4 であれば、死亡率は 80%以上と想定される。

2. 非代償性高二氧化碳血症

吸気圧を 30cmH₂O 以上としても $\text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$ が持続する。

3. 重度の air leak syndrome

除外基準

ECMO の絶対的除外基準はなく、個々の患者においてリスクと利点との観点から客観的に評価する。しかし、以下に示すような状況では、ECMO を行っても予後改善が乏しいと想定され、相対的な除外基準となる

1. 人工呼吸器が高い設定($\text{FiO}_2 > 0.9$ 、吸気圧 $> 30\text{cmH}_2\text{O}$)で 7 日間以上行われている場合

2. 薬剤による重度の免疫不全(好中球数 $< 400/\text{ml}^3$)

3. 最近または像悪傾向の中樞神経系の出血

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. ミシガン大学 ECMO センターにおける疫学研究から得られた ECMO 前の人工呼吸器日数と生存率の関係。ECMO 導入前の人工呼吸管理日数が長くなるほど ECMO 患者の生存率が低下することが示されている。

Figure 3. 当院における ECMO 患者の管理風景。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 4. CESAR study の結果。ECMO 群と従来治療群の生存曲線。6 ヶ月後の生存率は、ECMO 群で 63% 、従来治療群で 54%であった(P=0.07)。

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

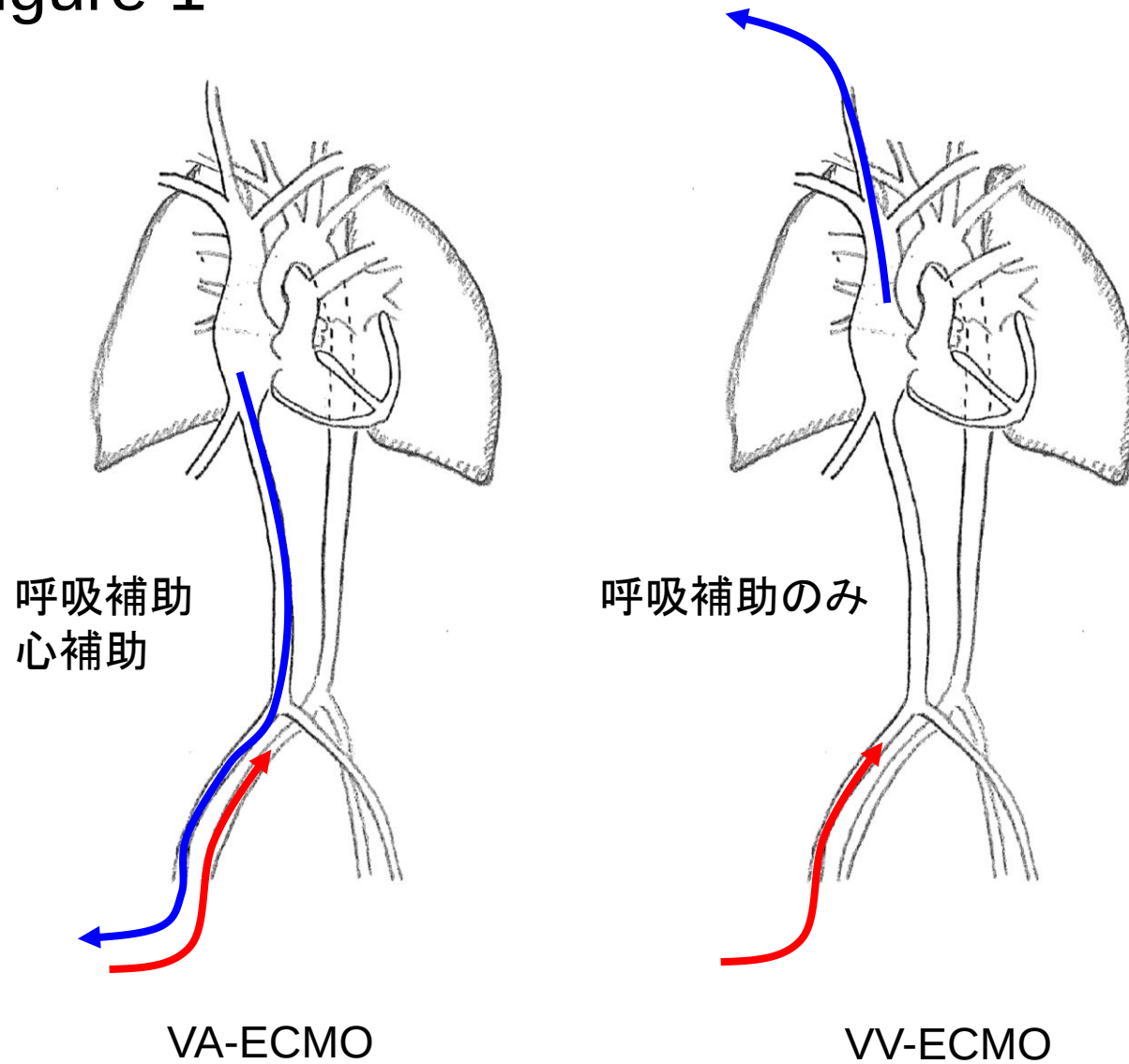
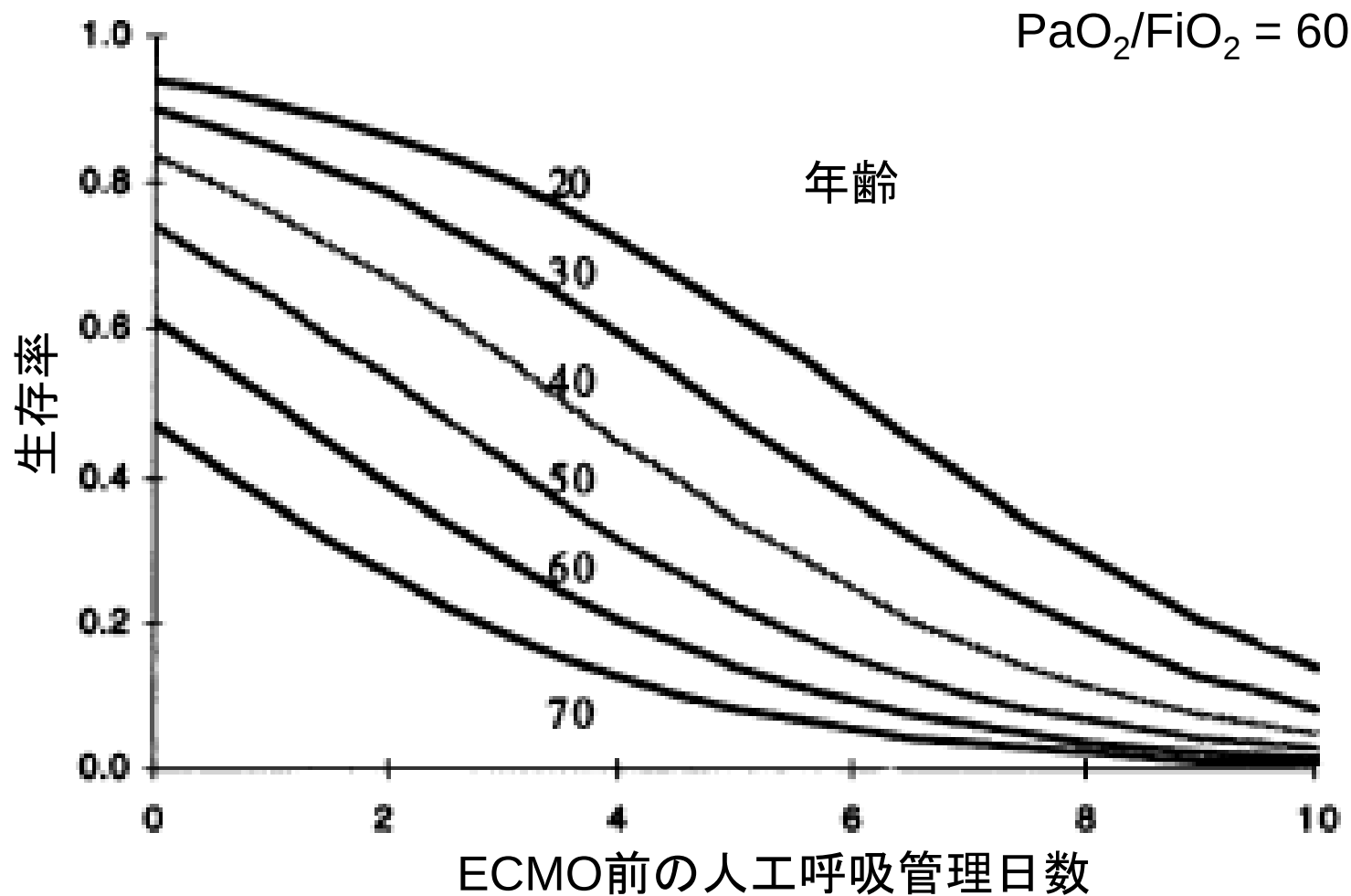


Figure 2

申し訳ありませんがきれいに作り直していただけますか

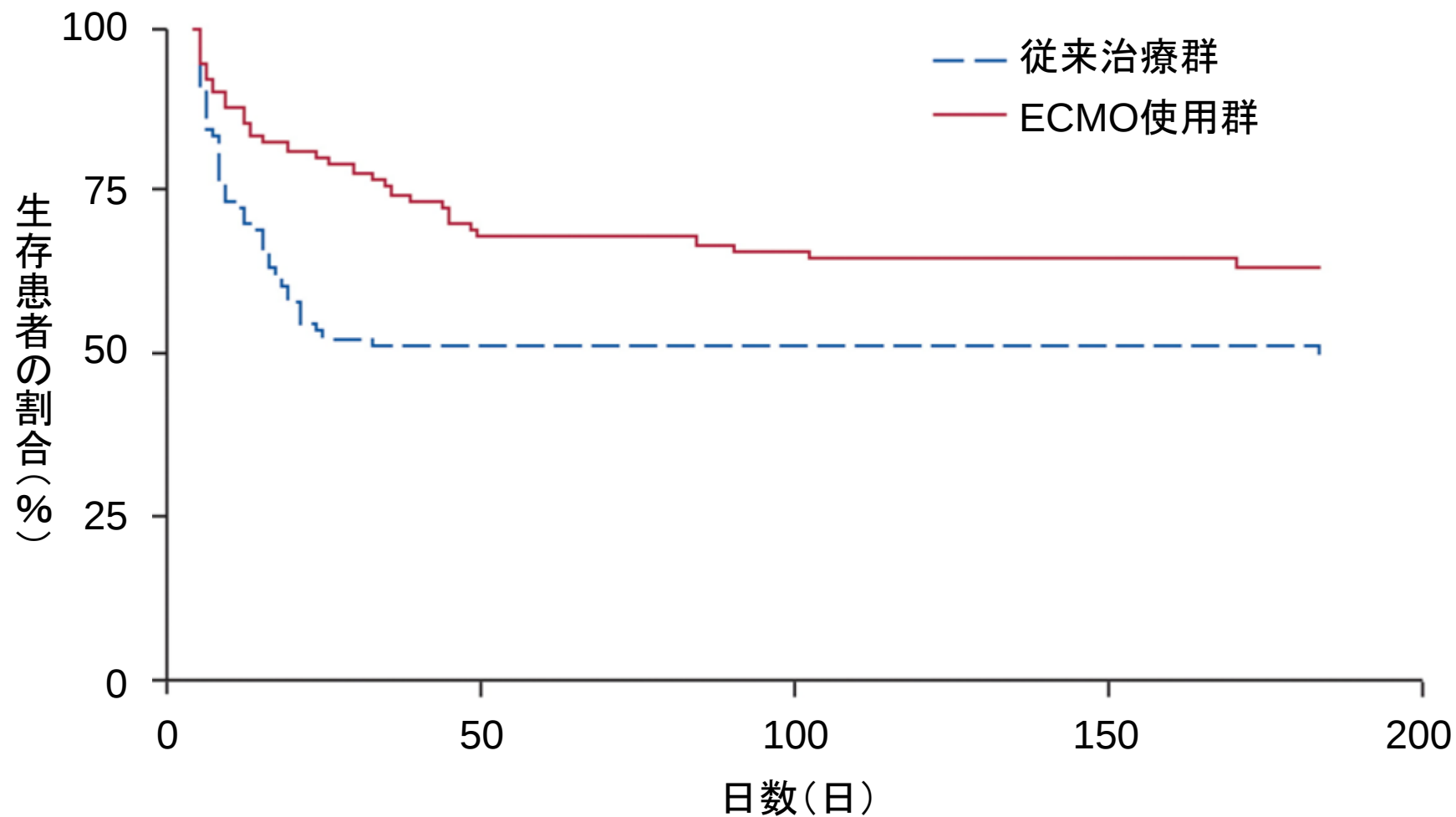


Kolla S. Ann Surg 1997;226:544-64⁷⁾より抜粋

Figure.3



Figure 4



Peek GJ. Lancet 2009;374:1351-63⁹⁾

Figure.5

A



B

