

特集：人工臓器の最近の進歩とケアリング**体外式膜型人工肺（ECMO）の最近の進歩**

大 藤 純

徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(平成29年11月29日受付) (平成29年12月7日受理)

体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) は、体外循環を用いて血液の酸素化と二酸化炭素の除去を行い、動脈または静脈に返血する心肺補助装置である。ECMO は、新生児・小児の呼吸不全に対して使用され始め、その後、重症心不全や致死的不整脈など循環不全への使用が増加した。2009年には、H1N1インフルエンザパンデミックによる重症呼吸不全への有用性が報告され、ECMO 施行数は増加傾向にある。ECMO 施行増加の背景には、長期使用に耐えうる血液ポンプや膜型人工肺の改良および ECMO 管理技術の向上がある。ECMO の管理では、緊急性の高さや致死的合併症の可能性を考慮すると、専門のトレーニングを受けた医師、看護師、臨床工学士によるチーム医療の実践が重要である。本稿では、ECMO の呼吸循環生理、モニタリングや合併症予防など ECMO 管理の要点について解説する。

はじめに

体外式膜型人工肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO) は、体外循環を用いて血液の酸素化と二酸化炭素の除去を行い、動脈または静脈に返血する心肺補助装置である。ECMO は従来の治療に抵抗性の重症呼吸不全または重症心不全患者に使用される。重症呼吸不全を対象とした ECMO は、respiratory ECMO もしくは ECLA: Extracorporeal Lung Assist と呼ばれ、主に静脈脱血・静脈送血 ECMO: Venovenous ECMO (VV ECMO) で行われる。また二酸化炭素 (CO₂) の除去を主に行うものは体外式 CO₂除去 (Extracorporeal CO₂ Removal: ECCO₂R) と呼ばれる。ECCO₂R には、静脈脱

血・静脈送血で行われるもの (VV ECCO₂R) と動脈と静脈の圧格差を利用して行われる Arterio-venous ECCO₂R (AV ECCO₂R)、いわゆる pumpless ECLA (pECLA) がある。一方、重症循環不全患者を対象とするものを cardiac ECMO と呼び、静脈脱血・動脈送血 ECMO: Venarterial ECMO (VA ECMO) で行われる。また、心肺蘇生手段として用いられる場合は Extracorporeal Cardio-Pulmonary Resuscitation: ECPR とも呼ばれている。また、ECMO などの体外循環装置を用いた長期間の生命補助法を ECLS (Extracorporeal Life Support) と総称する (表1)。

ちなみに、本邦では「重症呼吸不全や心不全に対する人工肺とポンプを用いた簡易的心肺補助装置」に対して、最もよく用いられる用語として、PCPS: Percutaneous Cardiopulmonary Support があり、用語の混乱を招いている。PCPS の定義としては、「遠心ポンプと膜型人工肺を用いた閉鎖回路の人工心肺装置により、大腿動静脈経路で心肺補助を行うもの」とされており、AV ECMO に相当する用語である。ただし、PCPS の名称が使用されるのは、日本や韓国など一部のアジア諸国のみであり、少なくとも欧米の学術誌において PCPS という名称は使用されていない。

ECMO は、従来の治療に抵抗性のある重篤な心不全や呼吸不全の管理において、強力な心肺補助効果を発揮することに疑いの余地はないが、臨床使用に関するエビデンスは十分ではない。ECMO の適応疾患、入院期間や死亡率など実質的な患者予後への有効性、多額の医療費や労力に値する効果の有無など、未だ不明瞭な部分も多い。

本稿では、ECMO の基本的なシステムや構造、心肺

補助循環として施行される体外循環法

ECLS: extracorporeal life support (体外循環による長期間の生命補助)	
① 心肺補助	Veno-Arterial ECMO: VA-Extracorporeal Membrane Oxygenation PCPS: Percutaneous Cardiopulmonary Support: 経皮的な心肺補助 ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: 体外循環装置を用いた心肺蘇生法
② 呼吸補助	ECLA extracorporeal lung assist
Oxygenation	Veno-Venous ECMO: VA-Extracorporeal Membrane
	VVECCO ₂ R: Veno-Venous Extracorporeal CO ₂ Removal
	AV ECCO ₂ R: Veno-Arterial Extracorporeal CO ₂ Removal
	pECLA: pumpless Extracorporeal lung Assist

表1 補助循環として使用される体外循環法

補助の呼吸循環生理，モニタリングや合併症予防など ECMO 管理上の注意点に関して解説したい。

ECMO の歴史と臨床使用でのエビデンス

ECMO が重症患者の心肺補助法として使用されるようになったのは1970年代頃からで，主に新生児・小児の呼吸不全に対し使用されてきた。1972年に，成人への ECMO 治療としては最初の成功例が報告された¹⁾。その後，成人呼吸不全症例へも適応は拡大したが，治療成績は芳しくなかった。1979年に，成人 ARDS (acute respiratory distress syndrome) 患者を対象とした多施設ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) が行われたが，ECMO による生存率の改善は示されなかった (生存率9.5%，対照群8.3%)²⁾。当時は，現在の respiratory ECMO の主流である VV ECMO ではなく VA ECMO で行われていたこと，ECMO や人工呼吸管理の未熟さ，ECMO 導入前までに10日間近く人工呼吸管理されていたこと，出血や回路内での血球破壊により多くの輸血を必要としたこと，など管理上の問題も多く，生存率は極端に低かった。1980年代では，重症呼吸不全患者において，人工呼吸管理による肺の圧損傷

の概念 (ventilator-induced lung injury: VILI) が提唱された。肺の圧損傷を避けるべく，人工呼吸器の圧設定を下げて管理する，「Lung Rest 設定」が良いと考えられるようになった。1986年に発表された，Lung Rest 設定に ECCO₂R を組み合わせた呼吸管理 (low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal: LFPPV ECCO₂R) の有効性を調査した単施設後ろ向き観察研究³⁾において，重症呼吸不全患者の予後が49%まで改善したことを受けて，1994年には再度，成人 ARDS 患者を対象に，LFPPV ECCO₂R を用いた respiratory ECMO の有用性を評価する単施設 RCT が行われた⁴⁾。ただし，退院時生存率は33%で対照群の42%と有意差はなく，次第に成人呼吸不全症例への respiratory ECMO は使用されなくなった。

一方，cardiac ECMO に関しては，1980年頃から重症心不全や致死的不整脈などの循環不全に対する心ポンプ機能の補助を目的に使用されるようになり，2000年頃からは心肺停止症例に対する蘇生手段 (ECPR) としての使用も増加した。Cardiac ECMO の適応は，他に代替手段のない重篤な循環不全症例であることから，RCT はほとんど存在せず，単施設での観察研究が主体である。cardiac ECMO 導入症例での生存退院率は，心臓外科術

後症例で24～59%，ショック症例で24～37%，急性心筋梗塞症例で33～76%，心筋炎症例で61～73%），肺塞栓症例で62～83%であり，心肺蘇生に使用される ECPR の生存退院率は，25～33%程度となっている⁵⁾。

一旦は有効性が否定された respiratory ECMO であるが，幾つかの観察研究において生存退院率の改善を認めたこともあり，2000年代に入ると，再度 RCT で評価しようとする機運が高まった。その先駆けとなったのが，2009年に発表された成人 ARDS に対する ECMO の有用性を報告した多施設共同 RCT である CESAR trial である⁶⁾。英国の ECMO センターである Glenfield Hospital を中心に，進歩した ECMO システムを用いて，ECMO スペシャリストによる管理と ARDS 患者に対する肺保護戦略に即した適切な人工呼吸管理を行うことで，6 ヶ月後の重度機能障害のない生存率は，ECMO 群63%，対照群47%と有意に ECMO 群で良好であった(相対リスク 0.69, 95%信頼区間0.05～0.97, p=.03)。同じく2009年の H1N1 インフルエンザパンデミック時の respiratory ECMO の有効性を調査した研究においても，ICU 退室

率71%，死亡率21%と従来の respiratory ECMO と比較して良好な成績を収めている⁷⁾。ELSO: Extracorporeal Life Support Organization の統計によると，2009年の H1N1 インフルエンザパンデミックを契機に，respiratory ECMO の施行件数は飛躍的に増加しており，またその後の成人の重症呼吸不全患者への respiratory ECMO の使用成績を調査したいくつかの研究でも，生存退院率は概ね70%を超えており，respiratory ECMO の有用性を示すものとなっている⁸⁾。

ECMO の技術的な進歩：

ECMO 施行症例の増加や治療成績向上の背景には，長期使用に耐えうる血液ポンプや膜型人工肺の性能の向上およびヘパリンコーティング回路など ECMO 機材の質的向上は欠かせない。ECMO の循環回路は，脱血カニューレ，脱血回路，血液ポンプ，人工肺，送血回路，送血カニューレから構成される（図1）。VA ECMO および VV ECMO における回路図を図2に示す。

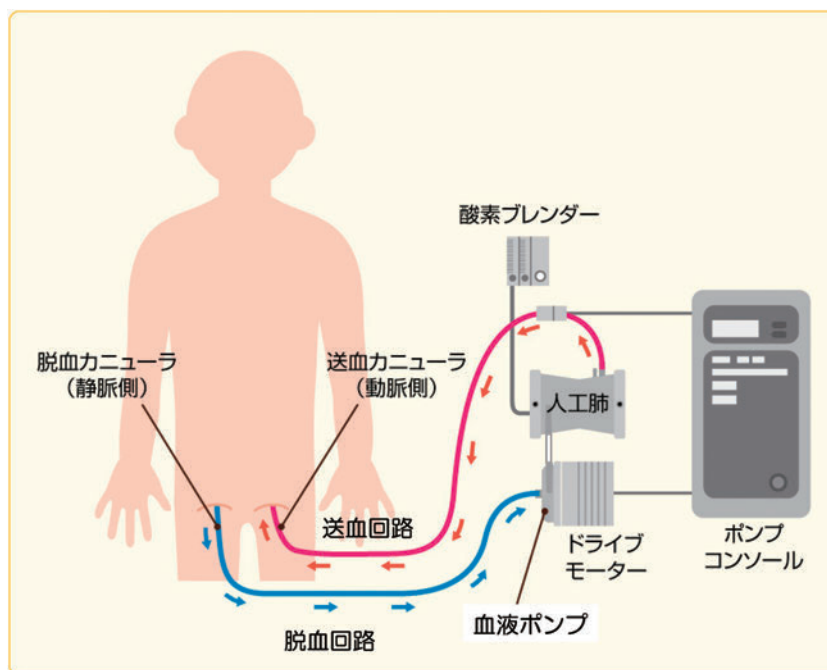


図1 ECMO の回路図

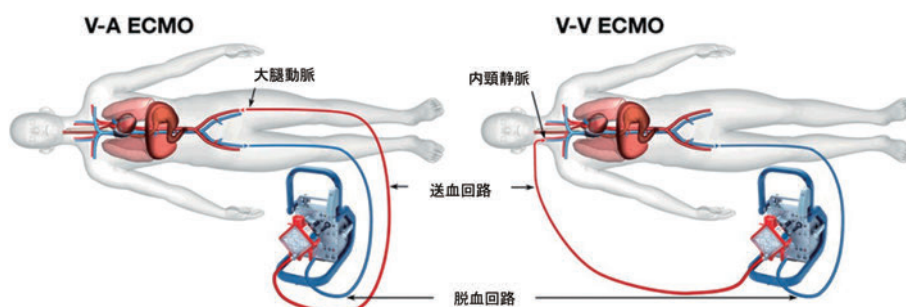


図2 VA ECMO および VV ECMO の回路図

ECMO に使用される血液ポンプは、ポンプヘッド部の軸部を点で支える点支持軸受の遠心ポンプが主流である。従来のボールベアリングを用いた遠心ポンプでは、回転軸部での熱の発生による溶血や回転軸周囲の淀みによる血栓形成、さらにベアリング部に血液が浸潤すると発熱し血液変性の原因となるため、長期使用には向かない。一方、点支持軸受では、軸部の熱を血液が奪う形で過熱を抑制し長期使用を可能としている。

膜型人工肺は、直径0.1 mm 程の中空糸のガス交換膜を数千本束ねた構造になっている。ガス交換膜と血液の接触面積は1～3 m²にも及ぶ。中空糸内部を酸素と空気の混合ガスが流れ、中空糸の外側を血液が環流することで、血液相とガス相のガス分圧較差（圧力勾配）が生じることで、ガス交換が行われる（図3）。膜型肺の素材及び構造は、従来は多孔質ポリプロピレン製の膜型肺で、ポリプロピレンの持つ疎水性と血液の表面張力により、血液の漏出を防ぐというものであった。ただし、長期使用では徐々に膜の疎水性が損なわれ、血漿リークが問題となっていた。近年では、ポリメチルペンテン素材の非対称構造多孔質膜となり、構造の安定化が図られ、長期使用においてもより血漿リークはほとんど起こらなくなっている（図3）。

送血および脱血回路は、ヘパリンコーティング技術の改良により、血栓形成の抑制効果が向上し、ECMO の臨床使用成績の向上に大きく貢献している。ヘパリンコーティング技術には、イオン結合法と共有結合法がある。イオン結合法は、ヘパリンがマイナスに荷電することから、基剤表面を陽イオン化処理することでヘパリンを結合させる。イオン結合はコーティング層が厚く、徐々

にヘパリンが溶け出すことで強い抗血栓作用を発現し、比較的lowコストで処理が可能である。一方で結合力が弱く長期の抗血栓作用は期待できない。一方、共有結合法は、ヘパリン分子のカルボキシル基、水酸基、アミノ基を利用して基材表面に付着させるため、結合力が強く、長期に亘り抗血栓作用が維持される。ただし、製造コストは高い欠点がある。

その他、膜型肺や血液ポンプ、コンソールの小型化により、特に搬送用 ECMO の進歩は顕著である。また、圧モニタリングは、脱血圧、人工肺前後圧を測定することで、回路トラブルを未然に防ぐ工夫がなされている。脱血側酸素飽和度、フローメーター、温度センサーなどの簡素化も進んでいる。

ECMO 管理中の合併症

ECMO 管理中の合併症を未然に防ぐことは、患者の予後にも繋がる非常に重要な要素となる。ECMO 管理中の合併症では、機械関連合併症と患者関連合併症に大別される。頻度の高い合併症では、機械関連合併症では、回路内血栓、カニューレトラブル、人工肺不全である。患者関連合併症では、穿刺部位、手術部位、気管内・肺胞、消化管からの出血や感染症の頻度が高い（表2）。

①機械関連合併症：

人工肺不全：人工肺不全では、ガス交換能の低下や血小板減少を認める。血栓による閉塞は人工肺不全の原因として多く、また長期使用では、血漿リークが問題となる。人工肺不全の診断には、人工肺のガス交換能のモニタリングと共に、人工肺前後の圧格差の開大（概ね100

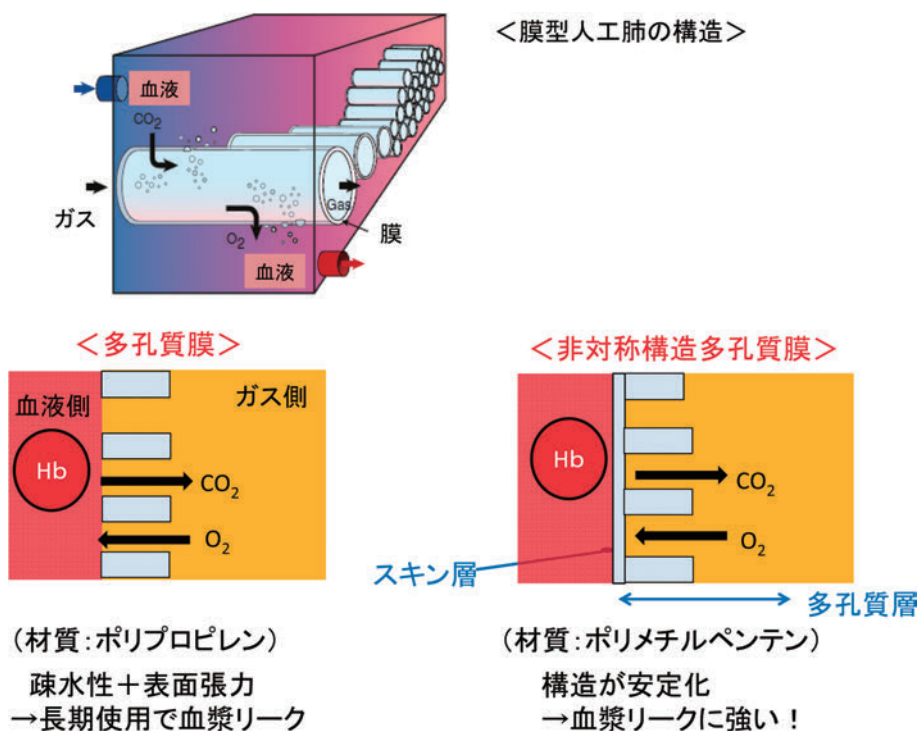


図3 膜型人工肺の構造

表2 ECMO 中の合併症

項目	頻度 (%)
機械的合併症	
人工肺不全	17.5
回路内血栓	
人工肺内	12.2
回路内	17.8
カニューレ関連合併症	8.4
その他	7.9
患者関連合併症	
出血	
外科創部出血	19.0
カニューレ刺入部出血	17.1
気道出血	8.1
消化管出血	5.1
頭蓋内出血	3.8
DIC (Disseminated intravascular coagulation)	3.7
感染症 (培養陽性)	21.3

mmHg 以上) を観察することも有用である。人工肺交換の明確な基準はないが、適切な抗凝固管理の下では、通常 2 週間以上の耐久性がある。

回路内血栓：回路内血栓は、比較的頻度の高い合併症

であり、送・脱血不良や膜型肺のガス交換能の低下、凝固因子の活性化や溶血の原因となる。また、送血カニューレの血栓症では、塞栓症をきたす危険性もある。目視による丁寧な回路内の観察と共に、回路内圧の評価により血栓形成を予測することができる。

カニューレ関連合併症：カニューレ挿入による血管損傷や逆行性動脈解離、カニューレによる動脈閉塞と同側下肢の虚血、カニューレの事故除去はいずれも致命的合併症に繋がり、注意が必要である。

②患者関連合併症：

出血：ECMO 管理中は、全身のヘパリン化のみならず、回路による凝固因子や血小板の減少により、出血傾向となる。ECMO 管理中は出血の予防が必要であり、重要なことは不要な侵襲的処置を行わないことである。例えば、気胸が生じた場合、胸腔ドレナージチューブの挿入は、必ずしも適応とはならない。たとえ小さなチューブの留置でも、開胸を必要とする大量出血を招くことがある。血行動態に影響を及ぼさない小さな気胸(<20%) は、吸収を待つのがもっともよい治療である。拡大する

気胸や血行動態に影響する気胸はドレナージが必要となるが、その適応の判断は慎重に行うべきである。また、鼻咽頭や口腔、気管などの粘膜出血も多く、不用意に吸引操作を加えると出血の制御が困難となり、ガーゼパッキングやバルンカテーテルによる止血が必要となる場合もある。カニューレ刺入部の出血の多くは、刺入部の皮膚や皮下組織からの oozing によるものであるが、刺入部の皮下血腫増大に伴うカニューレの逸脱には注意が必要である。消化管出血では、H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬による予防が重要であるが、出血した際には早急に内視鏡による止血を試みる。

出血時における抗凝固薬の調整では、ACT: Activated Clotting Timeが正常の1.4~1.5倍になるようヘパリンを調整し、血小板数は10万/mm³以上を維持し、凝固因子(フィブリノーゲン: 250-300mg/dL)の不足があれば、新鮮凍結血漿や凝固因子などを補充する。それでも止血が得られない場合は抗凝固薬の中止を考慮するが、血栓による回路閉塞の危険性が高まる為、回路交換を前提とした準備が必要となる。

感染: ECMO 施行中は常に異物が体内に留置されている状態であり、一旦感染症を発症するとカニューレや回路内へ波及し、感染症治療が難渋しやすい。また、回路内は熱交換器により温度調整されており、感染症が顕著化しにくいのも特徴である。ECMO 施行中の敗血症発症リスクは25%にも及ぶとされ、敗血症の発症は入院期間の延長や死亡率の悪化とも関連する⁹⁾。特にカンジダやアスペルギルスなどの真菌による敗血症は致命的となる¹⁰⁾。通常のカニューレ関連血流感染症では、カニューレ交換が基本的治療法となるが、ECMO では、カニューレ交換は非常に困難である。多くの場合は、カニューレ交換は行わず、感染が落ち着くまで抗菌薬を投与し続けることになるため、必然的に抗菌薬の投与期間は延長する。よって、感染兆候が疑われる場合は、一連の培養検査を提出した後に、一刻も早く抗菌薬治療を開始し、感染の重症化を防ぐ必要がある。一方、抗菌薬の予防的使用による有効性は不明であるが、Kaoら¹⁰⁾の調査によると、およそ7割の施設で抗菌薬の予防投与を行い、5割の施設で監視培養を行っている。世界有数の治療成績を誇るECMOセンターを持つスウェーデンのKarolinska

University Hospitalにおける抗菌薬の予防投与のレジメンでは、ECMO装着患者ではバンコマイシン(VCM)、メロペネム(MEPM)、カスポファンギン(CPFG)による抗菌薬の予防投与をほぼルーチンに行っており、TDM: Therapeutic Drug Monitoringを定期的に行い、VCM: 20~30μg/mL, MEPM: 25~50μg/mLにて調整されている。

Cardiac ECMO (VA ECMO) の管理

ECMOの適応や導入基準に関して、国際的にコンセンサスの得られたものはない。重篤な循環不全や呼吸不全症例での最終手段として用いられることが多いためにRCTが難しく、また施行可能な施設も限られることから多くの研究が単施設での観察研究であり、十分なエビデンスが得られないことが原因である。

ELSOによるCardiac ECMOの適応としては、適切な治療にもかかわらず低血圧や低心拍出量として現れる不適切な組織灌流やショックが持続する場合で、従来の治療では80%以上の死亡率が予想される場合(ECLS使用時の死亡率は約50%)としている¹¹⁾。病態別の適応では、心筋梗塞や心筋炎、難治性心室性不整脈などの心原性疾患の他、肺塞栓症、偶発性低体温、中毒、敗血症性ショックなどの非心原性疾患、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)施行時や開心術後の心肺補助、心移植やVAD: ventricular assist device導入までの橋渡しの治療などである。

Cardiac ECMOの血流量の目安は、体表面積×2 L/min程度(乳児で100mL/kg/min, 小児で80mL/kg/min, 成人で60mL/kg/min)であり、それに見合った回路の選択を行う。特に脱血カニューレサイズはポンプ揚程を増大させる重要な因子であり、22~27Frの太いサイズを選択する。また、脱血回路は患者右房の高さより80cm以上の落差をつける。

急性冠症候群(Acute Coronary Syndrome: ACS)症例では、大動脈内バルーンポンピング(Intra-aortic Balloon Pumping: IABP)を併用し、冠動脈の灌流圧の維持や左室後負荷軽減を図る。ECMO中の血圧の目標は、

IABP 使用中なら Augmentation 圧 90mmHg 以上、平均血圧 60 mmHg 以上、IABP を使用していない場合は平均血圧 60 mmHg 以上を維持する。また、心室内血栓の形成を防ぐ為、脈圧は10 mmHg 以上で管理する。十分な体灌流を示す指標として、肺動脈カテーテルによる混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) や中心静脈酸素飽和度 (ScvO₂) があり、目標としては SvO₂>65%, ScvO₂>70% を目安に管理する。SvO₂ や ScvO₂ が維持できている場合は、平均動脈圧が低くても体灌流は維持できている場合が多い。

VA ECMO では、送血した血液は大動脈の血液と混合するが、大腿動脈からの送血であれば、血液は大動脈の中間部分のどこかで混ざる (mixing point)。ECMO 流量が大きいか高度に自己の心拍出量が少なければ混合する位置が心臓に近くなる。逆に高度の呼吸不全で、通常の補助流量 (総心拍出量の 80% 程度) の場合、左室の脱酸素化した血液が大動脈弓部と冠動脈を灌流し、完全に酸素化された送血血液が体の下部 2/3 を灌流する (differential hypoxia) ことを理解しなくてはならない (図 4)。その為、経皮的酸素飽和度の測定 (SpO₂) や動脈ラインによる血液ガス分析は右手で行う。

呼吸二酸化炭素分圧 (end-tidal carbon dioxide pressu-

re:PETCO₂) は、心肺蘇生領域において、心拍出量の指標として注目されている。ECMO 施行中も、自己心拍の回復により、肺循環が再開し、PETCO₂ が上昇することが示されており、予後不良症例では PETCO₂ < 10 mmHg であるが、生存例では PETCO₂ > 20 mmHg まで回復する。その他の指標としては、血清乳酸値 < 4.0 mmol/L、中心静脈圧 12~15 mmHg を目安に管理する。

体液バランス管理は、ECMO 導入初期は、回路の充填容量の負荷や全身性の炎症反応などにより血管内水分がサードスペースへ移行することで、血管内脱水や全身性の浮腫を起しやす。また、心肺蘇生後の ECPR では、低体温による寒冷利尿 (抗利尿ホルモンの分泌抑制、心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌亢進、尿管障害) や尿崩症 (低酸素脳症) による多尿を認める場合も多い。原則的には、多尿による循環血液量の不足には神経保護の観点から輸液で対処することが一般的である。一方、ECMO 管理中に目標とする血流量を得られない場合がある。血管内ボリュームの減少であれば、当然輸液負荷を行うが、多くの場合は脱血カニューレのサイズが小さいことが問題であり、安易に大量の輸液負荷を行うべきではない。輸液管理の目標は、浮腫による肺機能障害や心筋障害を軽減するために細胞外水分量を正常化させることである。患者の血行動態的の安定を待って利尿薬を投与し、ドライウェイトになるまで継続する。利尿薬に対する反応が不十分で水分バランスをマイナスにできない場合や、腎不全を発症している場合は、体外循環回路に持続血液ろ過透析を付加して、水分と電解質のバランスを維持する。

血液・凝固管理では、微少出血や回路表面への付着により、赤血球、血小板、凝固因子は低下傾向となる。ヘモグロビン > 12 g/dL、ヘマトクリット > 40%、血小板 > 10 × 10⁴/mm³、フィブリノーゲン > 250mg/dL、アンチトロンビン III > 80% を目標に調節する。抗凝固療法では、ACT 180~200秒 (出血時 140~160秒)、APTT は正常値の 1.5~2.5 倍: 50~80秒程度で管理する。その他、栄養管理では、可能な限り経腸栄養を中心に行うべきである。重症の呼吸・循環不全患者では、水分過多、低酸素、腸管循環不全などにより、一般的に腸管蠕動は低下している。ただし、ECMO 管理下では、これらの問題が解

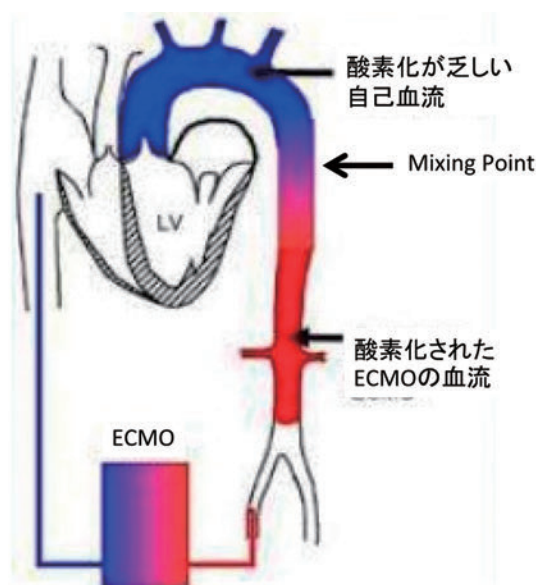


図 4 VA ECMO における differential hypoxia

決できる可能性があり、多くの場合、消化管機能は回復する。消化管出血など消化管を使用できない場合は高カロリー輸液を利用するが、回復し次第、減量、中止とする。

VA ECMO の問題点として、左心室の過伸展 (LV distention) や肺鬱血、左室内血栓、後負荷増大、先述した differential hypoxia (上半身の虚血) がある。対策として、カテコラミン併用や灌流圧を下げる、血管拡張薬の併用などで脈圧 >10 mmHg (大動脈弁の開放) を維持する。効果がない場合は左房脱血も考慮する。また大腿動脈送血では下肢の虚血を生じる場合があり、別の灌流ラインにより下肢への送血を併用する。

ECMO からの離脱の評価や方法に一定の基準は存在せず、施設毎の基準に依存しているのが現状である。一般的には、ECMO 流量 <1 L/min の状態で、収縮期血圧 >80 mmHg かつ肺動脈圧が体血圧の7割以下、 $SvO_2 >60\%$ とするものや、同じく ECMO 流量 <1 L/min において、Cardiac Index >2.0 L/min/m²、収縮期血圧 >90 mmHg、心拍数 <120 /min、肺動脈楔入圧 <22 mmHg、 $SaO_2 >94\%$ かつ $PaCO_2 <45$ mmHg の基準を満たした場合などがある。

Respiratory ECMO (VV ECMO) の管理

呼吸不全に対する ECMO の適応は、可逆性の急性呼

吸不全に対して、従来の人工呼吸管理では生命が維持できない場合、または人工呼吸管理によって肺に不可逆的な傷害を与える可能性がある場合となる。表3に ELSO の導入基準を示す。一方、明らかな除外基準は、重度の頭蓋内出血や不可逆性の肺疾患で肺移植の適応がない場合などで、それ以外では患者の状態や他の合併症などを考慮して決定する。ECMO の相対的除外基準としては、①人工呼吸器設定が高い水準 ($F_{iO_2} >0.9$ かつ 吸気圧 >30 cmH₂O) 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 /mm³)、③最近または増悪傾向の中枢神経系の出血、である。Respiratory ECMO の適応疾患としては、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、誤嚥や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、敗血症、air leak syndrome などである。

人工呼吸中の高い気道内圧や過剰な努力呼吸により、過剰な肺伸展による傷害 (容量損傷、圧損傷) や肺胞の虚脱と開放の繰り返しにより生じる剪断力による傷害 (無気肺損傷) により、肺傷害が増悪する (人工呼吸器関連肺傷害)。Respiratory ECMO の利点は、生命を維持するための高い人工呼吸器設定 (高い気道内圧や F_{iO_2}) は不要となり、低い人工呼吸器設定 (lung rest 設定) でも、安定した組織呼吸の維持が可能となり、さらに患者の呼吸苦の軽減により、過剰な呼吸ドライブを抑制し、肺傷害の進行を抑えることである。よって、ECMO 中の人工呼吸器設定は、低いプラトー圧 (<25 cmH₂O)、

表3 VV 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呼吸不全
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。 具体的には、(a) の場合に導入を考慮、(b) の場合にその時点で適応 (a) $F_{iO_2} >90\%$ にて $PaO_2/F_{iO_2} <150$ または Murray score 2 ~ 3 で、死亡率は50%以上と推定 (b) $F_{iO_2} >90\%$ にて $PaO_2/F_{iO_2} <80$ かつ Murray score 3 ~ 4 で、死亡率は80%以上と想定
2. 非代償性高二酸化炭素血症：吸気圧を30 cmH ₂ O 以上でも $PaCO_2 >80$ mmHg が持続
3. 重度の air leak syndrome
Murray score の算出方法
X 線上の肺陰影 なし、25%、50%、75%、全肺野：それぞれ0、1、2、3、4点
$PaO_2/F_{iO_2} \geq 300$, 225~299, 175~224, 100~174, <100 mmHg：それぞれ0、1、2、3、4点
PEEP <5 , 6~8, 9~11, 12~14, ≥ 15 cmH ₂ O：それぞれ0、1、2、3、4点
compliance ≥ 80 , 60~79, 40~59, 20~39 <19 mL/cmH ₂ O：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)

低い F_{iO_2} (<0.4), 少ない呼吸数 (<10 回/min), 少ない一回換気量 (<4 mL/kg 予測体重もしくは CPAP) とし, PEEP は $5 \sim 15$ cmH $_2$ O とする。特に VV ECMO 中の人工呼吸器設定と予後との関連を調べた研究では, driving pressure (最高気道内圧—PEEP) が高い症例において予後は悪化しており, 主に無気肺損傷による肺傷害が予後悪化の原因と推測される¹²⁾。

VV ECMO 中の血流量は, $60 \sim 80$ mL/kg/min, また酸素化は SaO_2 $80 \sim 95\%$, PaO_2 : $45 \sim 80$ mmHg 程度と低い酸素飽和度でも良い。酸素飽和度が正常下限とされる 90% 未満であっても, 安易に人工呼吸器設定の圧や F_{iO_2} の設定を高くする必要はない。VV ECMO 中は, 酸素化が乏しい自己の血流も混合するため, 通常 SaO_2 は高くはならず, SpO_2 80% 台であることも多い (例: ECMO 血流 3 L/min で酸素飽和度 100% + 自己血流 1 L/min で酸素飽和度 60% の場合, 合計すると血流量 4 L/min 酸素飽和度 90% となる)。低酸素症による嫌気性代謝を防ぐには, 酸素消費量の 3 倍程度以上の酸素供給を必要とする。酸素消費量 (VO_2) は乳児で 6 mL/kg/min, 小児で $4 \sim 5$ mL/kg/min, 成人で 3 mL/kg/min 程度であり, 平均的な体格であれば, 成人で 200 mL/min 程度である。酸素供給量 (DO_2) は下記の数式で計算できる。

$$DO_2 = \text{心拍出量 (L/min)} \times \text{Hb (g/L)} \times SaO_2 \times 1.36$$

仮に酸素飽和度が 80% , 心拍出量 5 L/min ヘモグロビン 12 g/dL, SaO_2 80% の場合,

$$DO_2 = 5 \times 120 \times 0.8 \times 1.36 \\ = 653 \text{ mL/min}$$

となり, VO_2 の 3 倍以上となり, 正常な代謝を維持することができる。敗血症などで酸素消費量が亢進している病態では, 輸血によりヘモグロビン濃度を上げる, ECMO 流量を上げる, 一時的に筋弛緩薬の併用や深鎮静管理, 低体温管理を考慮する。

VV ECMO 中に考慮すべき問題点は, リサーキュレーションと右心不全である。リサーキュレーションとは, ECMO から静脈へ送血された血流の一部が, 再度脱血カニューレにより ECMO 回路に送られる現象である (図 5)。リサーキュレーションの量が多いと脱血側酸

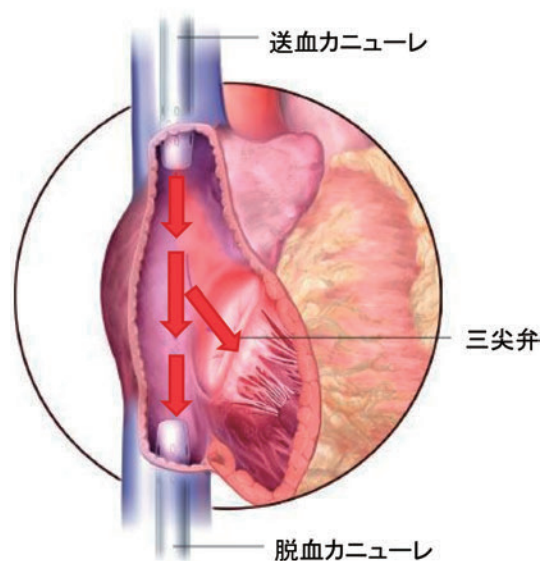


図5 VV ECMO における recirculation

素飽和度 ($cSvO_2$) が上昇し, ECMO 効率が低下する。内頸静脈経由右房脱血—大腿静脈送血の場合, リサーキュレーション率は $30 \sim 50\%$ ともいわれている。 $cSvO_2$ は $65 \sim 70\%$ 程度を目標に管理し, 高い $cSvO_2$ ($> 75 \sim 80\%$) はリサーキュレーション率の増加を考慮し, カニューレの位置異常, 過剰な ECMO 流量, 右心不全などの原因検索を行う。また, VV ECMO では, 循環動態は自己の心機能に依存するため, 機器トラブルがなくても, 心拍出量低下を引き起こす場合がある。VV ECMO 中の二次的な心拍出量低下の主な原因として, 肺高血圧, 心嚢液貯留, 不整脈がある。心エコーおよび心電図でのモニタリングは必須であり, カテコラミンの使用や心嚢ドレナージ, 抗不整脈薬による治療の他に, VA ECMO への変更も考慮する。

抗凝固療法や体液バランス管理, 栄養管理, 輸血の基準は VA ECMO に準じた管理となる。特に体液バランスが過剰な状況では, 重症呼吸不全患者にとって, 呼吸機能の回復が遅れることから, 安易な輸液負荷は避け, ドライウェイトを目指した管理を徹底する。

VV ECMO からの離脱は, まず ECMO の流量を 2 L/min まで徐々に減量させ, その後スイープガスの供給を止める。人工呼吸器を ECMO 停止時に容認できる設定 (呼吸数, プラトー圧, PEEP, F_{iO_2}) とし, そのまま

数時間観察する。その後、動脈・静脈血ガス分析が正常範囲であること、呼吸数などのバイタルサインに変化がないことを確認した後に離脱する。

ECMO 中の鎮痛・鎮静管理：Awake ECMO について

ECMO 中の鎮痛・鎮静管理では、カニューレション時と最初の12-24時間の循環・呼吸状態が安定しない期間は、完全に鎮静した状態で管理する。目的は、カニューレション時に空気塞栓の原因となる自発呼吸を止め、代謝率を下げ、カニューレションを困難にする体動を避け、患者を楽にするためである。ただし、状態が安定した後は、鎮痛・鎮静薬を減量または中止して患者を覚醒させ、患者の認知力の維持や快適性を重視した管理とする。患者を覚醒させることで、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。また、覚醒状態では手足の運動やリハビリも積極的に行える。そして、最大のメリットは、医療者や家族とのコミュニケーションがとれ、患者の精神的安定や尊厳を維持できる点である。覚醒後は、気管チューブ留置の違和感が問題となる為に、早期に気管切開を施行されることが多い。気管切開により、鎮痛・鎮静薬を中止でき、より覚醒し、認知力を維持した状態での管理が可能となる。ECMO 施行中であっても、トランプやパソコン操作を楽しんだり、歯磨きや飲食なども安全に施行可能となる（図6）。

また、ECMO 管理下で状態が安定していれば、抜管も考慮できる。ただし、抜管した場合は、人工呼吸器からの陽圧が無くなることで、肺の虚脱が進行し、ガス交換能が低下すること、呼吸によるエネルギーが増加すること、気道の確保が無くなり、誤嚥や気道クリアランスの低下が懸念されること、などに注意しなければならない。また、循環動態が不安定である、酸素化に余裕がない場合は、覚醒状態での患者の快適性維持は困難となる。これらの要因を考慮すると、早期の気管切開下での管理が望ましい。また、患者が覚醒状態にある場合は、肉体的ストレスや精神的不安の訴えも生じうる。必要な鎮痛・鎮静薬の使用は躊躇する必要はなく、また医療従事者や家族による精神的なサポートも欠かせない。

症例提示①

9歳、男児。132 cm 体重37kg。急性リンパ性白血病、可逆性後頭葉白質脳症にて治療中に、誤嚥性肺炎を発症しARDSへ進展し、ICU入室。人工呼吸管理を開始後も、酸素化増悪し（ $PaO_2/FiO_2 < 50$, PEEP18 cmH₂O）、VV ECMO を開始。4日間のVV ECMO 管理後に呼吸状態安定し、VV ECMO を離脱し、1週間後に抜管した。以後経過良好である。（図7）

症例提示②

2歳、女児。超低出生体重児の既往あり。RSウイルス感染による細気管支炎にて前医入院。努力呼吸、喘鳴、皮下気腫が増悪し、当院ICU入院。酸素マスク12L/min



図6 VV ECMO 装着中に、家族とトランプを楽しむ急性呼吸不全患者。胸部レントゲン写真(右)では、両側肺に高度な浸潤影を呈する。

臨床経過

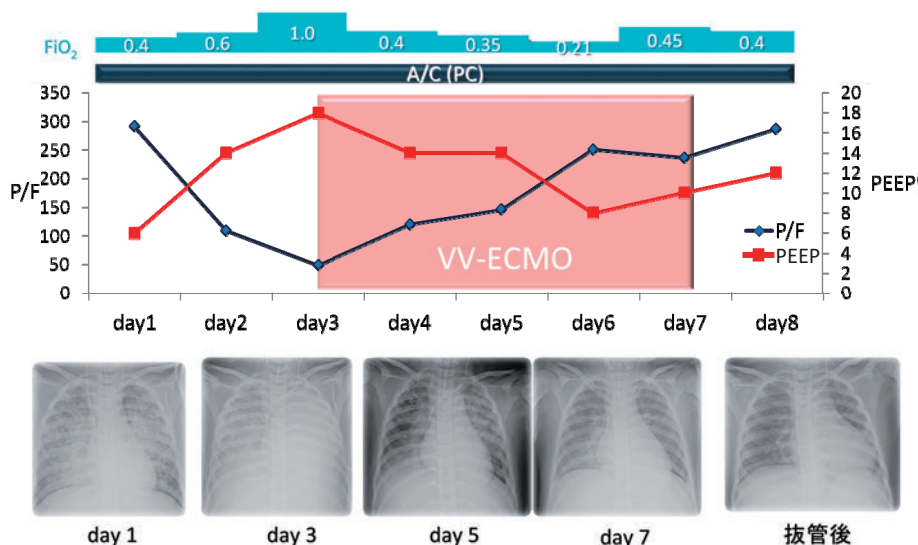


図7 症例①の臨床経過。VV ECMO 装着後、胸部レントゲン写真では、両側肺野の透過性は改善し、PaO₂/F₁O₂は増加し、PEEP 10 cmH₂O 程度で管理できている。

投与下に SpO₂ 88% であり、人工呼吸管理開始。呼吸器設定：調節圧 22 cmH₂O、PEEP 5 cmH₂O、F₁O₂ 1.0、呼吸数 30/min にて動脈血液ガス分析は pH 7.29 PaCO₂ 56 mmHg、PO₂ 59 mmHg と高度の低酸素血症と高炭酸ガス血症を認めた。胸部 CT では、著明な皮下・縦隔気腫、両側性の広範な無気肺を認めた。過剰な努力呼吸、エアートラップによる肺組織の破綻による air leak syndrome と診断し、VV ECMO を開始。1 週間の VV ECMO 管理後に air leak は改善した。その後、VV ECMO を離脱し、翌日抜管した。以後経過良好である。(図 8)

おわりに：

ECMO の基本的なシステムや構造、心肺補助の呼吸循環生理、適応や患者管理、合併症予防などについて解説した。ECMO による補助循環は緊急性が高く、出血や回路トラブルなど致死的な合併症を起こす可能性もあり、ECMO の管理上、急なトラブルにも対処できる医師、看護師や臨床工学士によるチーム医療の実践が必要不可欠である。また、体外循環に特有の循環生理と呼吸

生理を理解していなければ、最適な効果が得られないばかりか、回路内血栓や人工肺不全、全身性の出血、感染症など重篤な合併症を引き起こし、患者予後の悪化に繋がる。H1N1 インフルエンザ肺炎による重症 ARDS 患者の治療でも明らかなように、障害肺の回復に長期間の ECMO 管理が必要となる場合もある。ECMO 管理上で重要なことは、合併症を未然に防ぎ、如何に安定した管理を長期間継続できるかにかかっている。

ECMO のポンプや回路などの機材と ECMO 施行中の管理技術は確実に向上している。ECMO は、有効な活用ができれば単なる延命装置ではなく、患者予後の改善に寄与する強力な循環・呼吸補助装置となりうる。ただし、本邦における ECMO を取り巻く環境は、欧米に比べて劣っているのが現状である。2009 年の H1N1 インフルエンザパンデミックにおける respiratory ECMO の治療成績でも、欧米諸国の 70% を超える救命率と比較して、本邦での救命率は 36% と明らかに低かった。原因として、熟練したスタッフ・施設が皆無であり、管理が未熟であったこと、ECMO に使用された機材が劣っていたこと、選択されたカニューレが細すぎて十分な血流量を得

臨床経過

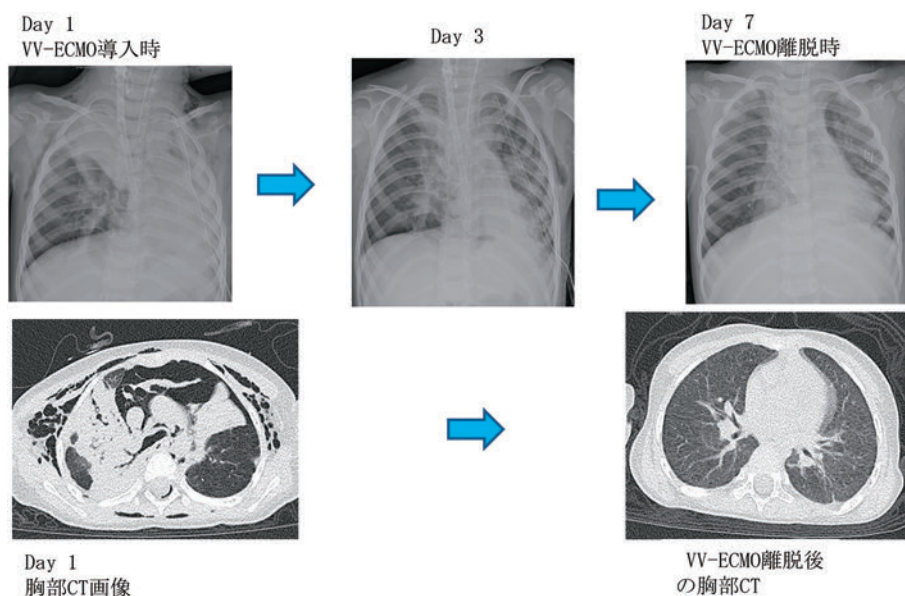


図8 症例②の臨床経過。VV ECMO 導入時 (Day 1) では、胸部レントゲン写真および胸部 CT 画像において、広範な皮下気腫、縦隔気腫を認め、両側肺に高度な無気肺を呈している。VV ECMO 離脱時 (Day 7) では、縦隔気腫や無気肺は改善している。

られなかったことなどが要因と言われている。また、安定した治療成績を収めるには、4～5年間、年間で30～45症例の経験を積む必要があるとも推定されており¹³⁾、ある程度の症例数確保には ECMO のセンター化も必要であろう。今後も、ECMO の技術開発の向上や、ECMO による治療経験の蓄積と医療スタッフの教育、ECMO 施行施設の集約化などにより、重症呼吸循環不全患者に対する ECMO の治療成績が向上することを期待したい。

文 献

- 1) Hill, J.D., O'Brien, T.G., M.D. Murray, J.J., Dontigny, L., *et al.*: Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome) —Use of the Bramson Membrane Lung. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 629-34, 1972
- 2) Zapol, W.M., Snider, M.T., Hill, J.D., Fallat, R.J., *et al.*: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.*, 242 : 2193-6, 1979
- 3) Gattinoni, L., Pesenti, A., Mascheroni, D., Marcolin, R., *et al.*: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*, 256 : 881-6, 1986
- 4) Morris, A.H., Wallace, C.J., Menlove, R.L., Clemmer, T.P., *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.*, 149 : 295-05, 1994
- 5) 福田龍将：特集ECMO, INTENSIVIST VOL. 5 NO 2, メディカサイエンスインターナショナル2013 : p 367-81
- 6) Peek, G.J., Mugford, M., Tiruvoipati, R., Wilson, A., *et al.*: CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 374 :

- 1351-63, 2009
- 7) Davies, A., Jones, D., Bailey, M., Beca, J., *et al.*: Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO). *JAMA*, 302 : 1888-95, 2009
 - 8) Ventetuolo, C.E., Muratore, C.S. : Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am. J. Respir Crit. Care Med.*, 190 : 497-508, 2014
 - 9) Brogan, T.V., Thiagarajan, R.R., Rycus, P.T., Rycus, Bartlett, R.H., *et al.* : Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure : a multicenter database. *Intensive Care Med.*, 35 : 2105-14, 2009
 - 10) Kao, L.S., Fleming, G.M., Escamilla, R.J., Lew, D.F., *et al.* : Antimicrobial prophylaxis and infection surveillance in extracorporeal membrane oxygenation patients : a multi-institutional survey of practice patterns. *ASAIO J.*, 57 : 231-8, 2011
 - 11) Extracorporeal Life Support Organization Guidelines. <http://www.else.med.umich.edu/Guidelines>.
 - 12) Serpa Neto, A., Schmidt, M., Azevedo, L.C., Bein, T., *et al.* : Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome : a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.*, 42 : 1672-84 : 2016
 - 13) Hemmila, M.R., Rowe, S.A., Boules, T.N., Miskulin, J., *et al.* : Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann. Surg.*, 240 : 595-607, 2004

Review of extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients

Jun Oto

Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital 2-50-1 Kuramoto-cho Tokushima-city, Tokushima, Japan

SUMMARY

Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) indications and usage has strikingly progressed over the last 20 years. It has become essential tool in the care of adults and children with severe cardiac and pulmonary dysfunction refractory to conventional management. Most commonly, it is instituted in an emergency or urgent situation after failure of other treatment modalities. It is used as temporary support, usually awaiting recovery of organs, or a bridging treatment to a ventricular assist device or cardiac transplantation.

ECMO can be deployed in a veno-arterial configuration for the treatment of cardiogenic shock or as a tool for cardiopulmonary resuscitation. This is usually seen post cardiac surgery, septic shock, in severe cardiac failure due to almost any other cause ; cardiomyopathy, myocarditis, acute coronary syndrome with cardiogenic shock and cardiopulmonary arrest. Veno-venous ECMO is used for respiratory failure and usually involves peripheral cannulation using the femoral veins and/ or internal jugular vein. The indications for veno-venous ECMO are respiratory failure, most commonly due to pneumonia, adult respiratory distress syndrome (ARDS), or primary graft failure following lung transplantation.

In this article we will provide a review of ECMO development, clinical indications, complications, and patients' management while on ECMO.

Key words : Veno-arterial ECMO, Veno-venous ECMO, Pulmonary or cardiac failure, extracorporeal life support, cardiopulmonary resuscitation