

## なぜ呼吸ECMOが必要なのか？

**Answer** ■呼吸ECMOは一定の呼吸不全患者の予後を改善する。

### 呼吸ECMOの歴史

1930年代に開発されたとされるECMO（extracorporeal membrane oxygenation）装置は心臓外科の手術において、一定の有効性を示していた。しかしながら、当時は手術の間だけの数時間の使用に耐えうる能力しかなく、呼吸ECMOの考えは存在しなかった。その後、人工肺が改良され、現在のECMOの基となる膜型の人工肺が開発された。それまでの回転円板型や気泡型の人工肺と異なり、血液成分の障害やタンパク変化などが少なく、より長期間のECMO装置の使用を実現した。膜型人工肺の登場により呼吸ECMOの概念が生まれ、1970年代に急性呼吸不全に対するECMOが初めて使用されNEJM誌へ報告された<sup>1</sup>。“prolonged extracorporeal oxygenation”と呼ばれ呼吸ECMO誕生の瞬間であったが、一方で当時の救命率は低く、呼吸ECMOの治療法が確立されたとは言えなかった。呼吸ECMOの治療成績向上、医療の標準化、教育の普及、人材育成などのさまざまな問題が提起された。そのためECMOに関する整備された組織が必要との声が高まり、1980年代にExtracorporeal Life Support Organization（ELSO）が設立された。本邦においては2012年に日本呼吸療法医学会よりECMOプロジェクトが始動し、呼吸ECMOに対する組織化されたシステムが作られ、現在に至っている。なおELSOは呼吸ECMOだけでなく循環ECMOをも包括した組織であるが、本邦のECMOプロジェクトの対象は呼吸ECMOのみである。さらに新型コロナ感染の世界的大流行を受け、2020年に日本COVID-19対策ECMOnetが設立され、2021年には後述のNPO法人日本ECMOnetへ改名された。日本における新型コロナ肺炎に対するECMO治療の中心を担う組織の登場である。さらにECMO装置は現在もなお進化を続けており、モバイルECMOのような小型化、そして高性能化が進んでいる。

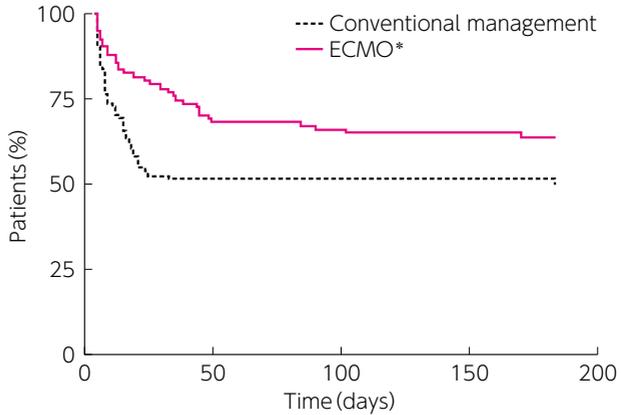
ECMO 装置の発展や実施体制の整備を通じて、呼吸 ECMO が実施できる体制が整いつつある。新型コロナ蔓延下の今、一般社会、医療現場などから、呼吸 ECMO が強く望まれている。

## 予後改善に関する呼吸 ECMO のエビデンス

呼吸 ECMO が肺に対して臓器保護的に働く理由は、ECMO 使用中に“患者の肺を休める”ことができるためであり、呼吸 ECMO の最大の利点である。呼吸 ECMO では VV(veno-venous) ECMO (静脈脱血・静脈送血) が選択され、循環 ECMO では VA(veno-arterial) ECMO (静脈脱血・動脈送血) が選択される。一方で、呼吸 ECMO は肺以外の臓器のサポートはできない。さらに言うと、“肺を休める”以外には、いろいろなデメリットもある。例えば、ECMO 装着により血液系にさまざまな影響を及ぼすことが知られている。特に、凝固活性化と炎症反応が起こるが、これは血液が ECMO 回路の人工成分に接触することにより凝固炎症反応が活性化される。またタンパク成分や血小板は人工成分の表面に粘着し、タンパク層の形成、血小板凝集、凝固活性化などを引き起こす。ECMO 使用中は、血小板低下や凝固因子低下が絶えず起こっており、血液製剤の補充を余儀なくされる。このようなデメリットよりもメリットが上回ると判断されれば、呼吸 ECMO が使用される。そのため、呼吸 ECMO の普及のためには、呼吸 ECMO 使用による臨床予後の改善効果の検証が必要不可欠である。

現在、多くの病院で使用されている呼吸 ECMO であるが、臨床予後を改善するかどうか、長い間、議論されてきた。1994 年の無作為化比較試験では、急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者 40 名に対し、二酸化炭素除去を目的とした ECMO 治療群 (21 名) と人工呼吸器治療群 (19 名) の 2 群に分け、30 日生存率が比較された<sup>2</sup>。ECMO 治療群では生存率 33%、人工呼吸器治療群では 42%であり、両群に統計学的な差は認められなかった。すなわち人工呼吸器治療と比較して、ECMO 治療の優位性を示せなかった。しかしながら単施設の数少ない研究であるために、規模の大きい多施設共同研究が望まれたことは言うまでもない。

多施設共同無作為化比較試験である CESAR trial が 2009 年に報告された<sup>3</sup>。イギリスの 103 病院が参加して行われ、H1N1 インフルエンザによる重症呼吸不全

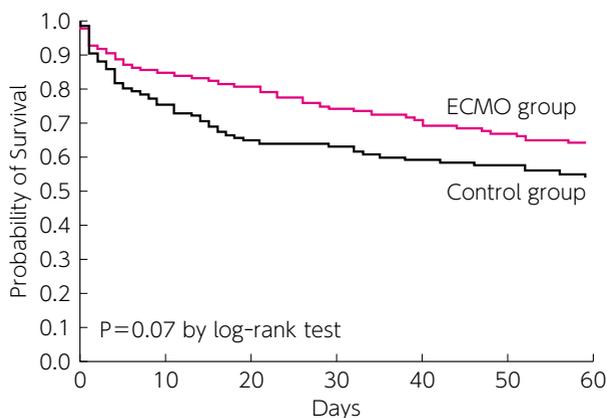


	Patients at risk	90	45	44	44	0
Conventional management	90	45	44	44	44	0
ECMO*	90	61	59	58	58	0

図1 CESAR 試験における ECMO 群の生存率

(Peek GJ, et al. Lancet. 2009; 374: 1351-63<sup>3</sup>)

患者 180 人が ECMO 治療群 (90 名) と人工呼吸器治療群 (90 名) の 2 群に分けられた。研究結果は、6 カ月後の生存率は ECMO 治療群が人工呼吸器治療群に比べ、有意に改善していた (相対リスク比 0.69; 95% 信頼区間: 0.05~0.97,  $p=0.03$ ) 図 1。1994 年の無作為化比較試験と比べ予後改善が証明できた理由として、呼吸 ECMO 管理中に肺を休める “lung rest 設定”, が予後に寄与したと考えられている。実際の CESAR trial での人工呼吸器設定は、最大吸気圧 20~25  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) 10~15  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 呼吸数 10 回/分,  $\text{FiO}_2$  0.3 とされ、肺が回復するまでこれらの設定が使用された。呼吸不全中の肺の障害をできるだけ減らすことが、呼吸 ECMO の最大のメリットである。呼吸 ECMO が予後を改善する可能性はコホート研究による追試でも同様の成果が得られ<sup>4</sup>, 呼吸 ECMO の一定の有用性が支持された。しかしながら、H1N1 インフルエンザによる重症呼吸不全だけにしか適応できない結果なのではという意見や、ECMO 治療群は ECMO センターで治療を受けたため、施設による治療の差があるのでは、という点が指摘された。さらにいつ ECMO を開始するのが適切なのかという課題もあり、さらに大規模の多施設共同無作為化比較試験である EOLIA 試験が実施され、2018 年にその結果が報告さ



No. at Risk	
ECMO	124    105    100    92    88    83    80
Control	125    94    81    79    74    72    69

**図2** EOLIA 試験における ECMO 群の生存率

(Combes A, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 1965-75<sup>5)</sup>)

れた<sup>5)</sup>。EOLIA 試験では、ECMO 導入群と人工呼吸器治療群が比較されたが、人工呼吸器治療群は  $\text{SaO}_2 < 80\%$  が 6 時間以上継続する場合に ECMO 治療を認めているために、実質的には早期 ECMO 導入群と晚期 ECMO 導入群の比較とも言えよう。結果は、ECMO 導入群は 60 日生存率が高い傾向にあったが、統計学的な差は認めなかった **図2**。そのため、データ安全性委員会により中間解析 (249/331 名、75% の組入段階) で早期 ECMO 導入の介入が無益と判断され、早期試験中止となった。この EOLIA 研究から、ECMO 治療は早期に行えばよい、ということは証明できなかった。理論的には、肺保護を考えると早期から lung rest 設定として、肺を保護した方がよいはずである。しかしながら早期 ECMO 導入は不必要な ECMO 導入を増やす可能性や ECMO 期間の延長につながる可能性もある。またいずれの群でも 7 日以上的人工呼吸器管理症例は除外されている。一般的に、長期の人工呼吸期間がある症例では ECMO の予後は厳しい。

これらから、呼吸 ECMO は適応やタイミングを適切に行った場合に限り、急性呼吸不全の患者の予後の改善が期待できるであろう。

## 新型コロナウイルスに対する呼吸 ECMO

新型コロナウイルスは SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) が、ヒトの気道から肺へ吸入され、感染することによって起こる。発症から 7~10 日程度で症状のピークを迎え、改善する人も多いものの、一部は重症化し呼吸 ECMO による治療が必要となる。さらに、新型コロナウイルスによる ARDS は通常の ARDS と比べて肺外水分量が多いために、腹臥位療法や呼吸 ECMO が必要となる症例が多いとされている<sup>6</sup>。そのため、新型コロナウイルスにおいて、呼吸 ECMO の有効性が大変期待されている<sup>7</sup>。しかしながら、未だに新型コロナウイルスに対する呼吸 ECMO の有用性を検討した報告は少ない。

チリにおいて 2020 年の 3 月 3 日~8 月 31 日の期間、新型コロナウイルスに対して呼吸 ECMO を要した症例は、人工呼吸器を要した患者の 1.2%であった<sup>8</sup>。呼吸 ECMO を要した症例の中央値は 48 歳であり、男性が 83.5%，肥満のある方が 42.4%であった。呼吸 ECMO 開始までの中央値は 4 日、P/F 比が 86.8 であり、91.2%が腹臥位療法を要した。呼吸 ECMO を要した新型コロナウイルス患者の生存退院は 61.2%であった。生存率に関してはさまざまな報告があり一定していないが、いずれにしても一定の新型コロナに対する呼吸 ECMO は予後を改善すると考えられている。

NPO 法人日本 ECMOnet によれば、PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O，P/F<100 で進行性に悪化する場合は呼吸 ECMO を考慮し、不可逆性の基礎疾患，末期癌，慢性心不全，慢性呼吸不全，その他重度の慢性臓器不全の合併，年齢 65~70 歳以上は適応外となる可能性がある。これらに該当する患者は呼吸 ECMO により予後の改善が期待されるが，今後，新たな知見が必要であろう。

## まとめ

新型コロナウイルスを含め、呼吸 ECMO は一定の呼吸不全患者の予後を改善する。しかしながら、全ての呼吸不全に対して呼吸 ECMO が有効というわけではなく、予後改善が期待できる集団に対して行うべきである。呼吸 ECMO の最大のメリットは lung rest であり、新型コロナウイルスにおいては、PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O，P/F<100 で進行性に悪化する場合に呼吸 ECMO が考慮されるが，さらなるエビデ