



COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸管理と ECMO 管理： 基本的考え方

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班*

日本 COVID-19 対策 ECMOnet（日本集中治療医学会，日本呼吸療法医学会，日本救急医学会）

Mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure owing to COVID-19: basic concept

Shared Research Group in Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Grant for a Research for Risk Assessment of Emerging and Re-emerging Infectious Disease and Implementation of Risk Management Function
Japan ECMOnet for COVID-19 (Japanese Society of Intensive Care Medicine, Japanese Society of Respiratory Care Medicine, Japanese Association of Acute Medicine)

要旨 2019 年新型コロナウイルス疾患（COVID-19）により急性呼吸不全を呈する重症患者管理の根幹は，呼吸機能低下に対する支持療法としての人工呼吸と体外式膜型肺（ECMO）である。COVID-19 患者数が増加していることを踏まえ，臨床現場での参考となりうる ECMO に関する標準的なケアの概要を専門家のコンセンサスステートメントとして提案した。ECMO 管理のための適応，管理方法，および注意点を，資源制約のある場合を含めて記載した。

（日救急医学会誌. 2020; 31: 466-71）

キーワード：ECMO，人工呼吸，適応，コロナウイルス，資源制約

The pillars of managing critically ill patients with acute respiratory failure owing to coronavirus disease 2019 (COVID-19) are mechanical ventilation and extracorporeal membrane lung oxygenation (ECMO) as supportive therapies for impaired respiratory function. Given the increasing number of patients with COVID-19, a summary of standardized care regarding ECMO that can serve as a reference in clinical practice is proposed as an expert consensus statement. Indications, management practices, and caveats for ECMO management are described, including those in the presence of resource constraints.

（JJAAM. 2020; 31: 466-71）

Keywords: ECMO, mechanical ventilation, indication, coronavirus, resource constraints

Received on August 27, 2020 (JJAAM-2020-0083)

*研究班員（†）・協力員

児玉 聡 京都大学大学院文学研究科
嶋津 岳士 大阪大学大学院医学研究科救急医学
志馬 伸朗† 広島大学大学院医系科学研究科救急
中治療医学
高橋 毅 国立病院機構熊本医療センター
竹内 一郎† 横浜市立大学救急医学
竹田 晋浩† かわぐち心臓呼吸器病院
西田 修 藤田医科大学麻酔・侵襲制御医学

福田 敬 国立保健医療科学院保健医療経済評価
研究センター

前田 正一 慶應義塾大学大学院健康マネジメント
研究科

日本 COVID-19 対策 ECMOnet（代表 竹田晋浩）

一般社団法人日本集中治療医学会（理事長 西田 修）

一般社団法人日本呼吸療法医学会（理事長 藤野裕士）

一般社団法人日本救急医学会（代表理事 嶋津岳士）

はじめに

COVID-19 診療において、急性呼吸不全を併発する重症患者管理の中心となるのは、呼吸機能の代替療法としての人工呼吸管理と体外式膜型肺 (ECMO) である。とりわけ呼吸 ECMO [静脈脱血-静脈送血 (V-V) ECMO] は、本来これに習熟した専門医が専門施設において提供することが理想であるが、需要の増大時においては必ずしも習熟していない施設でも治療を実施せざるを得ない状況も発生しうる。

わが国では 2009 年にインフルエンザ・パンデミックを経験したが、その際には呼吸 ECMO 管理にかかる医学的知見が少なく、習熟度が全国的に低く、このことが国際間比較において比較的不良な転帰に関連した可能性が指摘された¹⁾。しかし、現時点の本邦では、熟練施設における通常診療では、呼吸 ECMO に特徴的な長期管理に耐えうるデバイスの選択や特別なスキルを含め、適切な管理を行うことで、呼吸 ECMO 患者の予後を改善しうる²⁾。COVID-19 感染拡大に伴う患者数の増加に応じて、非熟練施設にもこの治療法を普及させる必要があり、参照可能な標準的方法についてまとめる意義がある。

一方、爆発的な患者増大が生じた場合には、平時の運用と異なる考えを導入する必要が生じうる。すなわち、限定された医療資源を背景に、個人のみならず国民全体としての幸福の最大化という観点から、いかに資源を分配するかを考慮せざるを得ない場合も想定される。このような場合でも、医療機関、医療従事者は、判断の倫理的妥当性と透明性を保つ限りにおいて、社会的非難から保護される必要がある。

これらの観点から、本研究班では、COVID-19 診療における呼吸 ECMO の適応や実施上の注意点をまとめ、提案することとした。

なお、本報告書は、2020 年 7 月時点の情報をまとめたものであり、その内容は今後の知見に応じて修正が必要となる可能性がある。また、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 2 版³⁾

も合わせて参照されたい。

本論文は倫理委員会の承諾を受ける必要がない研究であり、症例報告ではない。また個人情報保護法に基づく匿名化に該当しない論文である。

ECMOの適応

1. 基本的考え

- 慎重かつ総合的に判断する。
- 経験が豊富とはいえない施設においては、専門家の助言を取り入れる。

2009 年のインフルエンザパンデミック後、重症呼吸不全患者に対する ECMO が予後を改善することが示されてきた^{4,6)}が、一方でこの治療は合併症も多く、呼吸 ECMO の経験が豊富な施設での治療が死亡率の低さと相関していたという報告がある⁷⁾。死亡率改善の背景には、適切な ECMO の適応判断や管理方法の標準化、および経験の蓄積などがあると考えられており、ECMO 導入に際しては、日本 COVID-19 ECMOnet[‡]へコンサルトし、助言を求めることが望ましい。

- 患者や家族へ治療効果の限界や撤退について導入前に十分に説明しておく。

ECMO は病状回復までの生命維持代替手段であり、経過中に高度な肺線維化が生じた場合や、臓器不全が進行した場合などにおいては、治療の撤退をしなければならない可能性がある。ECMO を導入する前に患者や家族が理解できる形で十分に説明し、同意を得ておく。

- 施設の人員や設備を含めた対応能力を勘案する。

COVID-19 への ECMO 治療はかなりの人員と労力が必要である。心臓 ECMO を対象とした報告では、密な集中治療管理が死亡率を 50%低下させ⁸⁾、適切な看護師配置により、死亡率が 14~36%低下した^{9,10)}。欧米では、ECMO を集中して管理する ECMO センターの 60%が 24 時間体制の 1:1 看護を実現している¹¹⁾。これらの知見は呼吸 ECMO におい

[‡] 日本 COVID-19 対策 ECMOnet: <https://www.ecmonet.jp/>

ても外挿可能と考えられる。加えて、COVID-19 では感染対策などが必要であり、それに関連した負担は通常よりも増加すると予想され、施設の人員や設備を含めた対応能力を勘案したうえで適応を検討する。

- ECMO 開始前の人工呼吸管理を適切に行い、導入のタイミングを逃さない。

人工呼吸管理は、ARDS の呼吸管理に準じた肺保護戦略を用いる。過剰な換気量、換気圧は避ける。高圧での人工呼吸を長期間（概ね 7 日間）行った後に ECMO を導入した患者では非常に予後が悪い。人工呼吸器による肺傷害（ventilator-induced lung injury: VILI）は、人工呼吸患者の予後を悪くすることが知られており、2009 年 CESAR trial⁴⁾では、“高濃度酸素もしくは高気道内圧で人工呼吸管理を 7 日以上行った患者”を exclusion criteria としていた。また近年では、2018 年 EOLIA trial⁵⁾およびその Post hoc 解析⁶⁾で、早期の ECMO 導入が予後を改善する可能性が示されている。

- PEEP 10cmH₂O, P/F 比<100 で進行性に悪化する場合を目安とする。

COVID-19 の臨床経過では、発症から 8~10 日目あたりで呼吸不全が発症し、短時間で ARDS に進行するのが特徴的な経過である¹²⁾。COVID-19 肺炎は比較的軽症の L 型（肺内含気は正常で肺コンプライアンスは保たれるが肺循環障害のために低酸素症を呈するタイプ）と、重症の H 型（肺水腫が進行し肺内含気が低下、コンプライアンスが低下するタイプ）に分けられる¹³⁾。H 型であれば、人工呼吸のみによる管理には抵抗性であるため ECMO の適応となりうる。ただし、L 型から H 型への移行の判定は難しい。また、酸素化が増悪し始めると数時間で重篤な低酸素状態に陥ることが多い。目安として、PEEP 10cmH₂O, P/F<100 で進行性に悪化する場合は ECMO を考慮する。ELSO guideline¹⁴⁾では、FiO₂>0.9 で PaO₂/FiO₂<150mmHg で Murray score 2~3, もしくは FiO₂>0.9 で PaO₂/FiO₂<100mmHg の酸素化障害に加え、Murray score 3~4, Pplat>30cmH₂O でもなお持

続する高二酸化炭素血症を一般的な ECMO の適応としている。2018 年の EOLIA trial⁵⁾では、腹臥位療法や筋弛緩薬投与、一酸化窒素吸入などの適切な支持療法を行ったうえで、PaO₂/FiO₂<50mmHg が 3 時間以上もしくは PaO₂/FiO₂<80mmHg が 6 時間以上持続する低酸素血症、適切な人工呼吸管理を行っても pH<7.25 かつ PaCO₂≥60mmHg の状態が 6 時間以上持続する換気障害を ECMO の適応としている。実際の見極めは難しく急激な変化もありうることから、人工呼吸管理開始の段階から日本 COVID-19 ECMOnet にコンサルトし、助言や転院の調整を行うことも重要である。

- 患者背景を勘案する。

COVID-19 患者では、comorbidity として心血管疾患、慢性呼吸不全の合併例は死亡率が高い傾向にある。非 COVID-19 における呼吸 ECMO において、年齢は重要な予後予測因子であり、特に 65 歳以上の予後は不良との海外報告がある^{15,16)}。また本邦での COVID-19 診療のデータ¹⁷⁾を解析すると、年齢が上がるほど人工呼吸や ECMO を要する患者の死亡率が高かった（現時点で未公表データ）。COVID-19 に対する ECMO 導入に際しては、暦年齢だけではなく併存基礎疾患や日常生活動作などの身体機能、さらには個々の施設の医療資源や遂行能力も考慮して総合的に判断する。

2. 適応外について

日本 COVID-19 対策 ECMOnet では、ELSO による COVID-19 における ECMO の禁忌に関する記述も踏まえ¹⁸⁾、一般に以下の病態は適応外と考えている。

- 不可逆性の基礎疾患¹⁴⁾
- 末期癌¹⁴⁾
- 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¹⁰⁾

3. COVID-19 の流行フェーズに基づく適応、特に資源に制約が生じる場合の考え方について

COVID-19 診療においては、その流行フェーズと、これに呼応する医療資源の使用状況に基づき、

表 1. カニューラ径の選択

体表面積 (m ²)	脱血管径 (Fr) 大腿静脈 50cm	送血管径 (Fr) 内頸静脈
1.0-1.3	23	17
1.3-1.6	23	17
1.6-1.8	25	19
1.8-2.1	27	19
2.1-2.4	29	21

内径を反映した「Mナンバー¹⁹⁾」を参考に、適切なサイズのカニューラを留置する。成人では体表面積、小児では体重を指標^{20,21)}に適切なカニューラサイズを選択する。

ECMO の適応や資源分配について平時の運用とは異なる考え方をする必要性に迫られる。すなわち、爆発的な患者数増大が生じた場合には、限定された医療資源を背景に、個人のみならず国民全体としての幸福の最大化という観点から、資源をいかに分配するかを考慮せざるを得ない場合が想定されうる。例えば、医学的には適応と考えられる患者が複数いる場合でも、資源の制約がある場合には、より良い結果（健康状態の回復と生存年）が得られると期待される患者を優先的に治療することや、全体としての提供量を制限し、より効果の得られる対象に限定した適応とすることなども考慮される。その判断に際しては倫理的妥当性と透明性が保持されなければならない。ELSO ガイドライン¹⁷⁾では、COVID-19 流行のフェーズと患者増大に伴い ECMO の適応が変化・制限されうる点に着目した、流行フェーズごとの ECMO 提供の考えを提案している（文献 18 内 figure 2）。

ECMO管理の実際

1. カニューラを選択

呼吸 ECMO では、いわゆる PCPS (V-A ECMO) と異なり、長期管理が必要になる。長期間、安定した管理を行うためには適切なカニューラ選択が必須である。表 1 を参考に、できるだけ太いカニューラの使用を検討する。太いカニューラ在庫がない、挿入できる医師（呼吸 ECMO 使用に習熟した集中治療医、救急医、心臓血管外科医など）がいない、小児

の場合などは、挿入前に「日本 COVID-19 対策 ECMOnet」まで相談する。

2. 人工肺・ポンプ

- 人工肺・ポンプも長期耐久型の機種を使用する。

1990 年代の旧式の VV-ECMO 装置を使った臨床試験では有効性を示せなかった²²⁻²⁴⁾。しかし、1990 年後半に耐久性の高い ECMO 装置が開発されると呼吸 ECMO の転帰は改善し始め、H1N1 パンデミックにおける RCT では、ECMO の生存率改善が示された⁴⁾。このような歴史を背景に、長期型 ECMO 装置を使用しての呼吸 ECMO 管理の有効性が唱えられるようになった。

3. 回路内圧モニタリング

- 安定した呼吸 ECMO の長期管理のためには、回路内の圧モニタリングが必須である。
- 少なくとも脱血および送血カニューラの 2 か所での圧モニターを推奨する。

回路内圧をモニタリングする最大の理由は合併症の予防である。ECMO 患者の約 40%に何らかの合併症が生じるといわれており、出血などの合併症は時に致死的となる²⁵⁾。そのため、患者の状態に問題があるのか、ポンプに問題があるのか、人工肺かなど、どこに異常が起きているかをモニタリングするために回路内圧の測定は必須となる¹⁴⁾。

4. 人工呼吸管理

- 呼吸 ECMO 中は可能な限り肺を休ませる（肺保護戦略）。
- 開始初期には自発呼吸温存，オープンラング，早期離床・早期リハビリなどは原則として不要である。
- 通常の強制換気（PCV，FiO₂ 0.4 以下，PEEP 10cmH₂O 以下，上限圧 20cmH₂O 以下，換気回数 10 回/分以下）以外の設定は基本的に使用しない。重症呼吸不全診療における臨床経過の悪循環は，肺病変の進行に際して，①過剰な自発呼吸により経肺圧が上昇し自己肺傷害を来すこと（patient self-inflicted lung injury: P-SILI），②呼吸器の設定の強化を要しそれによって VILI が発生すること，による^{26,27)}。悪循環が進行すると肺が線維化し，不可逆性の肺傷害が完成する。この悪循環を断ち切るのが ECMO である²⁸⁾。すなわち，肺病変の進行に際し，呼吸器設定を強めることなく ECMO を使用して肺の修復を待てば，VILI のリスクを最小限にしながらの呼吸管理が実現できる。

5. Withdrawal（撤退）

- 呼吸 ECMO における治療限界の判断は非常に難しい。肺傷害の進行により肺の線維化が抑えきれない場合や，不可逆的な多臓器障害，脳出血などを来した際には治療撤退について検討する²⁹⁾。
- 厚生労働省による「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」³⁰⁾や，「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン ～3 学会からの提言～」³¹⁾などを参考に複数医師を含めた医療チームでの撤退判断が必要となる。

6. DNAR（do not attempt to resuscitation，心肺蘇生を企図しない）

- ECMO 中に心停止が生じた場合に胸骨圧迫などの心肺蘇生処置を行わない指示（DNAR order）を選択することが考慮される。

- 厚生労働省による人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン³⁰⁾や日本集中治療医学会の「Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）指示のあり方についての勧告」などを参考に対応する³²⁾。

7. その他

安定した長期管理を行うためには，水分管理，回路交換，鎮静・鎮痛，観血的処置（ドレナージ，気管切開など）にも注意する。特に COVID-19 では，出血・凝固障害を来す頻度が高い可能性があり注意する^{33,34)}。

利益相反

竹田晋浩，竹内一郎には本論文内容に関連して公開すべき利益相反がある。

文 献

- 1) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth.* 2012; 26: 650-7.
- 2) Ohshimo S, Shime N, Nakagawa S, et al: Comparison of extracorporeal membrane oxygenation outcome for influenza-associated acute respiratory failure in Japan between 2009 and 2016. *J Intensive Care.* 2018; 6: 38.
- 3) 足立拓也，氏家無限，大曲貴夫，他：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第2版. 厚生労働省. 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究. Available online at: <https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf>. Accessed July 10, 2020.
- 4) 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.
- 5) Combes A, Hajage D, Capellier G, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1965-75.
- 6) Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320: 2251-9.

- 7) Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al: Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 894-901.
- 8) Lui C, Whitman G: Cardiac intensive care units: What should be the standard of care? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 31: 7-10.
- 9) Driscoll A, Grant MJ, Carroll D, et al: The effect of nurse-to-patient ratios on nurse-sensitive patient outcomes in acute specialist units: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018; 17: 6-22.
- 10) Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, et al: The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the extended prevalence of infection in intensive care study. *Crit Care Med.* 2015; 43: 519-26.
- 11) Daly KJ, Camporota L, Barrett NA: An international survey: the role of specialist nurses in adult respiratory extracorporeal membrane oxygenation. *Nurs Crit Care.* 2017; 22: 305-11.
- 12) Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
- 13) Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1099-102.
- 14) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for adult respiratory failure. Version 1.4 August 2017. Available online at: https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf. Accessed July 10, 2020.
- 15) Baek MS, Chung CR, Kim HJ, et al: Age is major factor for predicting survival in patients with acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation: a Korean multicenter study. *J Thorac Dis.* 2018; 10: 1406-17.
- 16) Deatrick KB, Mazzeffi MA, Galvagno SM Jr, et al: Outcomes of venovenous extracorporeal membrane oxygenation when stratified by age: how old is too old? *ASAIO J.* 2020; 66: 946-51.
- 17) 西田修: 新型コロナウイルス感染拡大時における我が国の集中治療の現状と課題. 日本医師会 COVID-19 有識者会議. Available online at: <https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/1121>. Accessed July 10, 2020.
- 18) Extracorporeal life support organization COVID-19 interim guidelines; A consensus document from an international group of interdisciplinary ECMO providers. Extracorporeal life support organization. Available online at: https://www.else.org/Portals/0/Files/pdf/guidelines%20elso%20covid%20for%20web_Final.pdf. Accessed July 10, 2020.
- 19) Sinard JM, Merz SI, Hatcher MD, et al: Evaluation of extracorporeal perfusion catheters using a standardized measurement technique – the M-number. *ASAIO Trans.* 1991; 37: 60-4.
- 20) Fraser CD 3rd, Kovler ML, Guzman W Jr, et al: Pediatric femoral arterial cannulations in extracorporeal membrane oxygenation: a review and strategies for optimization. *ASAIO J.* 2019; 65: 636-41.
- 21) Finck C, Gadepalli SK, Ruzic A, et al: Cannulation for ECLS. American Pediatric Surgical Association Saving Lifetimes. Available online at: https://www.pedsurglibrary.com/apsa/view/Pediatric-Surgery-NaT/829154/all/Cannulation_for_ECLS. Accessed July 10, 2020.
- 22) 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.
- 23) Peek GJ, Moore HM, Moore N, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest.* 1997; 112: 759-64.
- 24) Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al: High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 819-35.
- 25) Vaquer S, de Haro C, Peruga P, et al: Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2017; 7: 51.
- 26) Marini JJ, Gattinoni L: Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020; 323: 2329-30.
- 27) Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2126-36.
- 28) Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, et al: Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2014; 18: 203.
- 29) Abrams D, Pham T, Burns KEA, et al: Practice patterns and ethical considerations in the management of venovenous extracorporeal membrane oxygenation patients: an international survey. *Crit Care Med.* 2019; 47: 1346-55.
- 30) 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン. 厚生労働省. Available online at: <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf>. Accessed July 10, 2020.
- 31) 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会: 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. Available online at: <https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf>. Accessed July 10, 2020.
- 32) 西村匡司, 丸藤哲: Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) 指示のあり方についての勧告. *日集中医誌.* 2017; 24: 208-9.
- 33) Levi M, Thachil J, Iba T, et al: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e438-40.
- 34) Connors JM, Levy JH: COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135: 2033-40.