救急医療・災害医療

呼吸不全・ECMO

JA北海道厚生連帯広厚生病院　救急科
医長
和田　健志郎（わだ　けんしろう）

はじめに

呼吸不全とは呼吸筋または肺の障害により、酸素化または換気あるいはその両方が破綻している状態である。本稿では急性呼吸不全、特に急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）およびその治療に用いられる体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）について述べる。

急性呼吸不全とARDS

急性呼吸不全は低酸素血症性と高二酸化炭素血症性に分類され、それぞれ病態や原因が異なる（**表1**）。

ARDSは急性低酸素血症および両側性の画像陰影を特徴とする病態である。ARDSは1967年に初めて報告[1]されて以来、その定義や診断基準は改訂を重ね、現在は2023年に発表されたGlobal定義が用いられている[2]（**表2**）。一方で、「心原性や過剰輸液ではない両側性の画像陰影がある急性低酸素性呼吸不全」であるという点は一貫している。その診断基準からわかるようにARDSは病理学、病態学的な異質性を有しており、原因疾患のみならず、画像所見、生理学的所見、バイオマーカー、重症度などにより治療内容は異なる可能性がある。米国胸部学会が提唱するARDSの管理ガイドラインにおいては、腹臥位療法および肺保護換気が強く推奨されており、ステロイド投与、筋弛緩薬投与、veno-venous（V-V）ECMO、高PEEP設定などは条件付きで推奨されている[3]（**図1**）。

図1．ARDSの治療戦略（An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelineを改変）

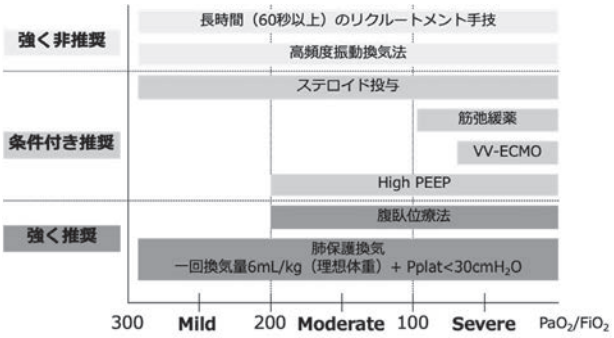

表1．急性呼吸不全の分類、定義、病態、原因

	低酸素血症性	高二酸化炭素血症性
定義	SpO_2 <90%、PaO_2 >60mmHg	$PaCO_2$ >45mmHg, pH<7.35
病態	換気血流比不均衡、低換気、拡散障害、右左シャント、吸入気の酸素濃度低下	肺胞換気低下（死腔の増加、分時換気量の低下）
原因	ARDS、心原性肺水腫、肺炎、外傷、喘息、間質性肺疾患、肺塞栓症、など	COPDの急性増悪、神経筋疾患、肥満低換気症候群、胸郭変形、薬物中毒

表2．Global定義に基づくARDS基準

A．全てのカテゴリーにおけるARDS基準

リスク因子および肺水腫の原因	肺炎、肺外感染、外傷、輸血、誤嚥、ショックなどの急性のリスク因子によって誘発される。 肺水腫は心原性や輸液過剰によるものが主因ではなく、低酸素血症／換気障害も無気肺が主因ではない（これらの状態が存在していても、リスク因子があればARDSと診断可能）
発症時期	リスク因子の出現または呼吸器症状の新規／悪化から1週間以内
画像所見	胸部X線・CTでの両側陰影、または超音波での両側Bライン／浸潤影（胸水・無気肺・腫瘤で説明できないもの）。

B．各ARDSのカテゴリーにおけるARDS基準

挿管されていないARDS	HFNO（30L/分超）またはNIV／CPAP（PEEP ≥5 cmH_2O）下で、PaO_2/FiO_2 <300mmHg、またはSpO_2/FiO_2 <315（SpO_2 <97%の場合）
挿管されたARDS	**軽度**　：PaO_2/FiO_2 200～300 mmHg または SpO_2/FiO_2 235～315 **中等度**：PaO_2/FiO_2 100～200 mmHg または SpO_2/FiO_2 148～235 **重度**　：PaO_2/FiO_2 <100 mmHg または SpO_2/FiO_2 <148 （いずれもSpO_2 <97%の場合）
資源の限定された環境	SpO_2/FiO_2 <315（SpO_2 <97%） PEEPや酸素流量、呼吸器装置の使用要件は不要。

ARDSに対する治療戦略

急性呼吸不全、ARDSの治療は原疾患の管理とともに、呼吸補助によりガス交換を維持しつつ、肺損傷の進行を防ぐことが中心となる。

通常酸素療法で酸素化維持困難な場合には、心原性肺水腫やCOPDの急性増悪に対してはNIV（non-invasive ventilation：非侵襲的換気）、それ以外に対してはHFNO（high-flow nasal cannula oxygen：高流量鼻カニュラ酸素療法）がよく用いられる[4]。適切に使用することで、通常酸素療法と比較して気管挿管を回避できる可能性が高まるが、ARDS患者は非侵襲的呼吸補助の失敗リスクは高い。

人工呼吸管理では、人工呼吸器関連肺傷害（ventilator-induced lung injury：VILI）を回避することが重要である。そのために、換気量の制限、適切なPEEP設定、駆動圧の制限などの肺保護換気戦略が推奨されている。また、強い自発呼吸により生じる肺傷害（patient self-inflicted lung injury：P-SILI）も避ける必要がある[5]。自発呼吸を消失させ、換気を均質化させる確実な方法として筋弛緩薬投与があり、中等症以上のARDSでは考慮される。

さらに、中等症から重症のARDSに対しては、1日16時間以上の腹臥位療法（prone positioning）の有効性が示されており、死亡率の改善効果が報告されている[6]。これは換気血流比の改善や、肺と胸郭の形状の整合性（shape matching）による効果と考えられている。施行には熟練したスタッフによる安全な実施体制が必要である。

ARDSに対するステロイド投与の是非については、これまで明確なコンセンサスがなかったが、近年の複数のランダム化比較試験により、特定の病態においては有効性が支持されている。たとえば、重症市中肺炎、ニューモシスチス肺炎、COVID-19に伴うARDSでは、ステロイド投与により死亡率の低下や人工呼吸期間の短縮が認められている[7)8)9)]。ただし、ステロイドの種類、用量、投与期間、開始時期については試験間で大きなばらつきがあり、最適なレジメンは明らかではない。患者の背景やリスク因子を考慮した慎重な投与判断が求められる。

ECMO

日本では、蘇生領域を中心に静脈脱血・動脈送血を行う循環補助目的のveno-arterial（V-A）ECMOがよく用いられ、PCPS（percutaneous cardiopulmonary support）としても認知されている。呼吸不全治療の最後の砦として用いられるのは、静脈脱血・静脈送血を行うV-V ECMOである。呼吸不全に対するECMOの使用は、1972年に胸部外傷後の呼吸不全患者にV-A ECMOが使用されたのが初例である[10]。1979年には、重症急性呼吸不全に対するV-A ECMOの有効性を検討するランダム化比較試験が行われた[11]。その後、2009年にV-V ECMOが重症呼吸不全患者の予後を改善することが示されたことを契機に、世界的に呼吸ECMOの使用が拡大した[12)13)]。COVID-19の流行期にはECMOデバイスが不足するほどにECMOの需要が高まり、複数の研究で重症COVID-19に対する死亡率低下が報告された[14]。

ECMOの目的は呼吸不全の治療中に「肺の代替をする」ことであり、「呼吸不全を治す」こと、ではない。言い換えると、ECMO以外の治療で治りうる呼吸不全が適応となり、可逆性がない呼吸不全は適応外となる。Extracorporeal Life Support Organization（ELSO）が示すECMOの適応と禁忌においては、ECMOの絶対的禁忌は存在せず、適切な原疾患に対する治療、人工呼吸管理、腹臥位療法が行われたにもかかわらず重度の低酸素血症性あるいは高二酸化炭素血症性呼吸不全が適応とされている。ただし、可逆性か否かの判断については臨床家に委ねられている[15]（**表3**）。

表3．ECMOの適応と禁忌

一般的な適応	以下のいずれか1つ以上： **1. 低酸素性呼吸不全**（腹臥位療法などの治療後もPaO_2/FiO_2 < 80 mmHg） **2. 高二酸化炭素血症性呼吸不全**（pH < 7.25、呼吸回数35回/分、Pplat ≤ 30 cmH_2O） **3. 肺移植のブリッジまたは原発性移植片機能不全**
特定の臨床病態	・ARDS（ウイルス/細菌性肺炎、誤嚥性肺炎など） ・急性好酸球性肺炎 ・びまん性肺胞出血または肺出血 ・重症喘息 ・胸部外傷（肺挫傷など） ・重度の吸入障害 ・広範な気管支胸膜瘻 ・肺移植関連（移植後初期肺不全、移植までのブリッジ）
相対的禁忌	・中枢神経系出血 ・重度の中枢神経障害 ・不可逆的かつ重度な中枢神経疾患 ・全身性出血傾向 ・抗凝固療法の禁忌 ・免疫抑制状態 ・高齢（明確な年齢の閾値はない） ・Pplat > 30 cmH_2OかつFiO_2 > 90%の状態で7日以上の人工呼吸管理

相対的禁忌の一つとして高齢が挙げられるが、他の疾患と同様に年齢が上昇するにつれて死亡率が上昇することが知られている。ELSOレジストリーデータによる27,811人の解析では、年齢の上昇が院内死亡に独立して関連し、60歳では死亡率が約50％に達することが示されている[16]。

また、ECMO開始前の長期間の人工呼吸管理も相対的禁忌に含まれる。これはECMO開始前にVILIが加わり、不可逆な肺傷害へと至る可能性があるためである。ただし、人工呼吸開始以前のHFNOやNPPVを含めた自然気道での管理中にもP-SILIは生じるため、呼吸不全発症後からECMO導入までの期間も考慮するべきである[17]。要するに、ECMOは若年で発症早期の可逆性が見込まれる急性呼吸不全がよい適応である。

本邦の2012年のH1N1インフルエンザに対するECMOが使用された患者の観察研究では12施設でECMO患者数14例、うち９例が死亡、生存率35.7％という結果であり、同時期の欧米諸国の生存率が60-70％程度と比較すると成績に差があった[18]。この背景には、V-A ECMO用の小径カニューレをそのまま呼吸ECMOに転用したこと、V-V ECMOに関する管理知識の不足、そしてECMO症例の集約化がなされていなかったことなど、複数の要因が挙げられている。その後、ECMOプロジェクトや日本ECMOnetの設立により、呼吸不全に対するECMOの教育・体制整備が進展し、COVID-19流行期における本邦のECMO症例の生存率は65％と、国際水準と比較しても良好な成績を示した[19]。

ECMO治療の予後においては、症例数の多い施設への集約化が重要であることが、国内外の複数の研究で報告されている。その好例として、イギリスでは成人ECMOを５つの専門センターに限定し、６年間で1205症例を治療し、ICU生存退院率は74％と良好な成績を示している[20]。このような集約化は、患者数の増加、医療チームの技能向上、治療成績の改善、さらには搬送体制の充実といった好循環を生む。一方で日本はECMO導入可能な施設が多い反面、その分患者数が分散し、１施設あたりの患者数が少ない傾向にある。COVID-19流行期前後で地域単位でのECMOセンターの設置やECMOカーの配備が進みつつあるが、国主導でないこともあり未だ十分とは言えない現状がある。

重症ARDSの経過の一例

ここで、重症ARDS患者の治療経過の一例を示す。なお、これは架空の症例である。

60歳男性。

Ｘ日、発熱が出現。

Ｘ＋２日、Ａクリニックを受診しCOVID-19と診断され、対症療法が開始された。

Ｘ＋４日、呼吸困難感が増悪し、Ｂ病院へ救急搬送された。室内気でSpO_2 80％、呼吸数24回、$PaCO_2$ 35mmHgの低酸素血症性急性呼吸不全、中等症のCOVID-19で入院し、レムデシビルの投与が開始された。

Ｘ＋５日、酸素10L/min投与下でSpO_2 90％と低酸素血症が進行したため、Ｃ救命救急センターへ転院搬送となった。転院後の胸部CTでは両側びまん性のすりガラス影、浸潤影を認めた。HFNOを開始したが、改善しなかったため気管挿管し、肺保護換気設定による人工呼吸管理を開始した。同時に持続筋弛緩薬の投与と夜間の腹臥位療法を開始した。ステロイド投与は重症COVID-19に対してのデキサメタゾン６mg/日投与を行い、ステロイドパルス療法は行わなかった。レムデシビルは中止した。

Ｘ＋６日、腹臥位中は酸素化の改善が得られたものの、仰臥位にするとPaO_2/FiO_2比70mmHgまで低下し、重症ARDSとしてECMOの適応と判断された。ECMOセンターであるＤ大学病院に転院搬送し、再評価の上でECMOを導入した。ECMO導入後は人工呼吸をlung rest設定に変更し、一回換気量が50mlとなったが許容した。ECMO使用下で腹臥位療法も継続した。数日間はレントゲン上で肺の含気がほぼない、いわゆるホワイトアウトした状態が続いたが、その後徐々に含気と換気量が改善した。

Ｘ＋15日、ECMO離脱テスト（人工肺への酸素付加をなくし、自己肺のガス交換能を評価）をクリアしたため、ECMOを離脱した。

その後、人工呼吸器関連肺炎、二次性気質化肺炎の合併があり再増悪し、抗菌薬、メチルプレドニゾロン投与を追加した。画像所見の改善とともに徐々に呼吸器設定をweaningした。

Ｘ＋24日、抜管した。入院後はベッドサイドでのリハビリを継続していたが、集中治療後症候群による身体機能の低下がありリハビリの継続が必要となった。

Ｘ＋30日、酸素投与を終了した。歩行器で短距離の歩行が可能になった。

Ｘ＋33日、リハビリ継続目的にＢ病院に転院した。

Ｘ＋55日、自宅退院した。

このように、急性呼吸不全の治療はステップアップし、最終的にECMOまで要することがある。この症例は比較的スムーズな治療経過であるが、経過中に感染症、出血などの合併症が生じ、治療が長期にわたることも少なくない。

おわりに

呼吸不全患者に対する治療は現在、専門施設への集約化が進んでおり、すべての医師がARDS治療の

詳細に精通する必要はない。しかし、一般的な治療の流れや重症化した際の経過を理解しておくことは、地域内での医療連携を円滑にし、結果として呼吸不全患者の予後改善につながる。

参考文献

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511):319-323
2. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al: A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209(1):37-47
3. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al: An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209(1):24-36
4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23):2185-2196
5. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A: Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 195(4):438-442
6. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23):2159-2168
7. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al: Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388(21):1931-1941
8. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al: Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(4):CD006150
9. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al: Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11(11):CD014963
10. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286(12):629-634
11. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242(20):2193-2196
12. 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(9698):1351-1363
13. Rycus P, Stead C: Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2022. *Journal of Cardiac Critical Care TSS* 2022; 06(02):100-102
14. Whebell S, Zhang J, Lewis R, et al: Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre-matched cohort study. *Intensive Care Med* 2022; 48(4):467-478
15. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al: Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2021; 67(6):601-610
16. Fernando SM, Brodie D, Barbaro RP, et al: Age and associated outcomes among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Intensive Care Med* 2024; 50(3):395-405
17. Riera J, Alcántara S, Bonilla C, et al: Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J* 2022; 59(2)
18. 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(5):650-657
19. Ohshimo S, Liu K, Ogura T, et al: Trends in survival during the pandemic in patients with critical COVID-19 receiving mechanical ventilation with or without ECMO: analysis of the Japanese national registry data. *Crit Care* 2022; 26(1):354
20. Warren A, Chiu YD, Villar SS, et al: Outcomes of the NHS England National Extracorporeal Membrane Oxygenation Service for adults with respiratory failure: a multicentre observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020; 125(3):259-266