

国内における ECMO 診療提供体制にかかる各種の問題点について検討した。

小児重症呼吸不全に対する ECMO 等を含めた診療体制整備につき、転送基準案の策定を提言し、さらなる調査計画につき検討した。

(倫理面への配慮)

人権擁護上の配慮をし、調査は匿名化し、個人情報保護について十分に徹底した。

## C. 研究結果

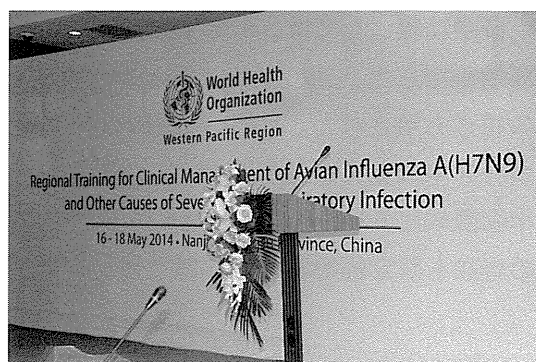
### 1) WHO/SARI コースの展開について

2014年5月16日から18日にわたって、中国江蘇省南京市で開催された WHO/SARI コースに参加した。わが国からは医師3名が参加した。専門は感染症・呼吸器内科の医師2名に加え、当方は集中治療と小児科の専門性を背景に、WHO temporary adviser として参加することとなった。

海外からの参加者は図1のとおり開催国である中国はじめとして、広く ASEAN 各国にわたり、モンゴル、ネパールに及んだ。ファカルティーとしては、米国・カナダ・英国・ネパール・シンガポール・日本からの協力が得られていた。



図1 WHO/SARI コース参加者



コース内容は、感染症にかかる内容と、集中治療にかかる内容とに広く及んでおり、参加者も双方の専門性を有する者に加えて、病院管理者も集っていた。

- Epidemiology update
- Research update
- Pre-test (post-test after the course)
- Introduction of critical care management of SARI
- Infection prevention and control
- Pathophysiology of severe sepsis and ARDS
- Diagnosis of SARI
- Differential diagnosis and specimen collection
- Antimicrobial therapy & true test interpretation
- Oxygen therapy
- Delivery of target resuscitation
- Monitor-recorded response
- Adjunctive therapies
- Lung protective ventilation
- Sedation and delirium
- Prevention (of complication in ICU)
- Liberation from invasive ventilation
- Quality in critical care
- Ethics and culture

また、研修様式としては、座学に加えて、「roleplay」というインターラクティブな症例ベースの小グループディスカッションに多くの時間を割いていたのが特徴である。

疫学情報としては、H7N9 の中国における経験が語られ、他のインフルエンザタイプとの相違も示された。ECMO 診療については、コース中に多くが触れられることはなく、中国国内における H7N9 に対する ECMO 診療の経験も限定的であった（図 2）。

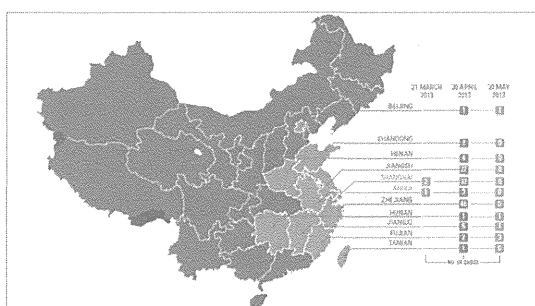


図 2 中国での H7N9 流行域（WHO 資料）

総じて、コース構築については、多職種多国籍が特徴であった。感染症専門医のみならず集中治療・小児集中治療専門医も集い、看護師他、検査部門・病院管理者等も含まれていた。内容的には部分的に高度であった可能性もあったが、異なった観点での情報交換が可能であった。

コースの意義としては、重篤新興感染症の発生端緒としての集中治療部門における、感染制御・診断・治療にかかる医療品質の基盤を整備する目的が明確であった。内容的には、呼吸循環管理を中心とした集中治療の基本骨格をおさえてあり、優れたコース内容であった。また、有事の際の、感染症専門家・病院管理者との連携の重要性を再認識することが可能であった

わが国への還元可能性と課題としては、

- ・ インストラクター参画を続け、新型インフルエンザをはじめとする新興感染症についての、ASEAN 諸国ならびに中国との情報交換・人材交流を保つ
- ・ 国内パンデミックに備えるための、集中治療基盤整備を考察する一助となる

などが考えられた。

2014 年 9 月 22 日から 26 日にわたって、ベトナム・ハノイ市において、同コースの adaptation / implementation が実施され、ファカルティとして再参加する機会を得た。

ベトナム・ハノイ市にある National Hospital for Tropical Diseases (NHTD) が中心となり、ベトナム全土にわたる National, Provincial, District の各層にわたる感染症・救命救急・集中治療・小児集中治療に従事する医師を集めていた。ベトナムでは、感染症の専門家が集中治療を兼務することが多い様子であった。また、小児集中治療は、ハノイ小児病院ならびにホーチミン市の小児病院に集約化されており、優れた小児集中治療医が存在していた。

22-24 日の 2 日間で、WHO/SARI コースのベトナム医療事情への adaptation を検討し、それを基に 26-27 日の implementation が実施された。さらに、参加はできなかったが、29-30 日にかけてホーチミン市近郊の AnGiang において district レベルへの implementation が実施された。

国家レベルでのトップダウンでの啓発が一気に実施されており、非常に組織だった普及体制であったことが印象的であった。

これらのコースを通じての提案は下記のとおりである。

- ・ 本コースへのファカルティとしての参画を続け、人材交流維持と情報最新化を図る
- ・ WHO/WPRO に対して、ECMO を含めた集中治療学的側面を含めた医科学的貢献をする
- ・ 国内 ECMO センターの拠点化・集約化の動きのなか、紹介元施設の基本的な集中治療基盤を強化すると共に、紹介先施設での ECMO 管理の内容も包括した、パンデミック対策指針の策定に応用することが可能（WHO 許可があれば翻訳可能）

## 2) 小児重症呼吸不全と ECMO 診療体制

### 【需要】

平成 24 年厚生労働省人口動態統計月報年計（概数）の概況によると、主な死因別死亡数の割合として肺炎は第 3 位である。わが国 3 大死因のひとつである脳血管疾患の死亡率は低下傾向であるが、肺炎による死亡は悪性新生物・心疾患に匹敵する増加傾向にある（図 1 a・1 b）。

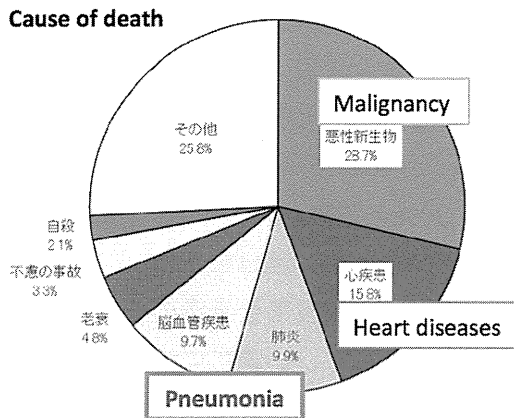


図 1 a 主な死因別死亡数の割合

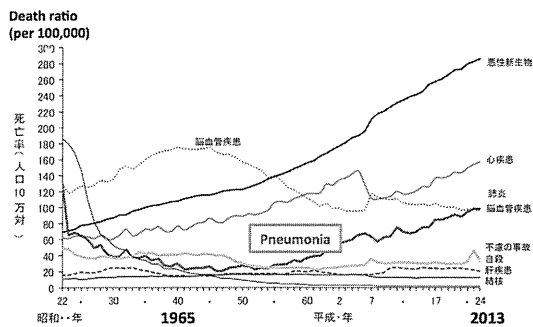


図 1 b 主な死因別死亡率の年次推移

小児重症呼吸不全の原因のひとつである肺炎は、死因の筆頭ではないものの、常に死因の上位に位置している。その一方で、悪性新生物や慢性心疾患、その他を含んだ小児慢性特定疾患等に対する手厚い国家の健康政策補助の恩恵を殆ど享受していない疾患領域となっている（図 2）。

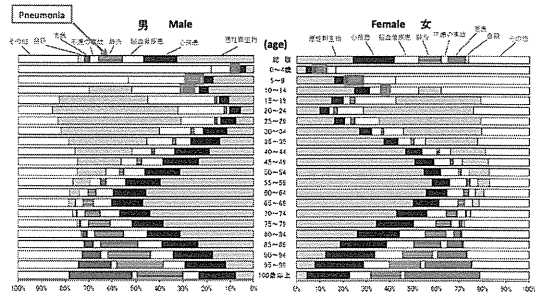


図 2 年齢階級別にみた主な死因構成

平成 15 年から 25 年にかけて過去 10 年におよぶ年齢別死因の推移を図 3 に示した。平成 15 年もしくはその近傍の年度における疾患群（不慮の事故、乳児突然死症候群：SIDS、循環不全、呼吸不全）の死亡数を 100% とし、その後の経年的推移を示したものである。図 3 a において、不慮の事故として 2011 年データのみ突出しているのは東日本大震災の影響である。これを除いたデータを図 3 b に示した。小児死因として重視される不慮の事故を筆頭に、SIDS も循環不全も、最近 10 年間で死亡数は低下傾向にあり、何れもほぼ半減していた。一方、呼吸不全による死亡数にあっては 3 割程度の減数に留まっており、不慮の事故の減数と比較しても統計的に有意に低下傾向が鈍であった ( $p < 0.001$ )。

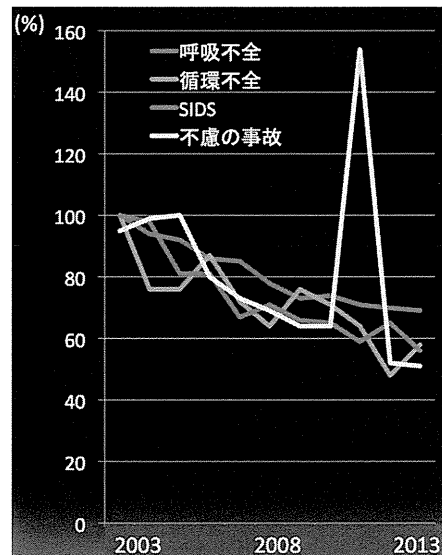


図 3 a 小児死因の経年推移

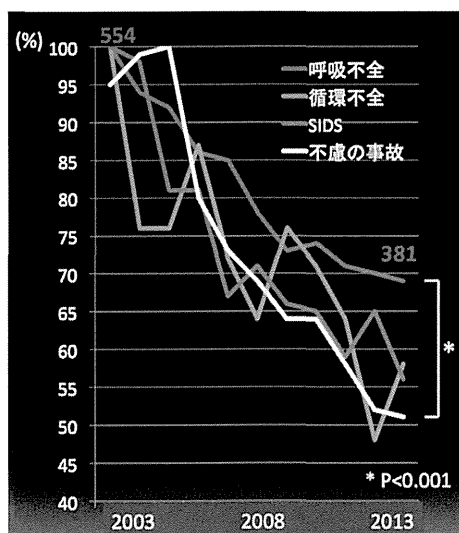


図 3b 小児死因の経年推移  
(不慮の事故 2011 年データを除く)

2008 年から 2009 年に発生した H1N1 新型インフルエンザ・パンデミックについて、日本小児科学会が実施した調査によると、死亡症例 41 例が報告されている。そのうち、急性呼吸窮迫症候群 acute respiratory distress syndrome (ARDS) などの呼吸不全による死亡は 6 例 (15%) と報告されている。一方、同時期に行われた日本集中治療医学会新生児小児集中治療委員会調査によると、ARDS 22 例が小児で報告され、死亡数はわずか 1 例 (<5%) であった (人工呼吸 2010)。この格差は、小児重症呼吸不全患者が救命救急・集中治療の治療環境に至ることなく、小児医療の枠内に留まって転帰を悪化させている可能性を示唆するものであった。

新型ならびに季節性インフルエンザ感染以外にも、RSV 感染や百日咳感染は、小児重症呼吸不全をきたしうる感染症である。

国立感染症研究所からの報告によれば、2008 年から 2012 年の 5 年間で、年間平均 31.4 人 (28-36 人) の子ども達が RSV 感染により死亡していることが示され、報道にもなった。RSV 感染は、小児医療領域において典型的な self-limited disease であり、高い確率で救命しうる疾患群である。年間平均約 30 名の死亡のうち、preventable

death がどの程度なのかは不明であるが、後に述べる小児重症呼吸不全に対する ECMO 等を含めた診療体制の整備により救命できた症例が多く含まれている可能性がある。

百日咳感染は、2000 年代以降、成人患者の発生率が増加傾向にある。ワクチン効果が減弱した成人百日咳感染者が、ワクチン接種前の乳児の感染源となることが指摘されている (Pediatr Infect Dis J 2014)。さらには、乳児の百日咳感染は重篤化する傾向にあり集中治療を要することが多いとされている。米国において小児集中治療室に入室した百日咳患者の 83% が 3 ヶ月未満とされ (PCCM 2013)、1 ヶ月以下の死亡率は約 30% と報告されている (MMWR 2008)。わが国における、百日咳感染により重篤化した小児重症呼吸不全患者の疫学データは得られておらず、いまだに減少しない呼吸不全死亡の中に潜在している可能性がある。

#### 【供給】

こうした需要のなか、小児重症呼吸不全に対する ECMO 等を含めたわが国の診療体制の整備状況は、極めて貧弱である。2012 年に実施された国内の小児 ECMO 疫学調査によると、国内において小児重症呼吸不全に ECMO が用いられたのは、全体の 19% に留まっているが、2011 年の extracorporeal life support organization (ELSO) からの報告では、72% にもおよぶことが示されている (図 4)。

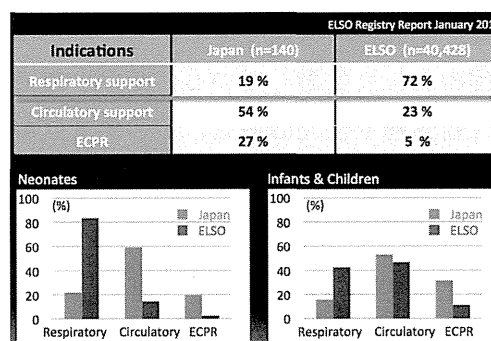


図 4 わが国における呼吸 ECMO 使用状況  
(本間 JSICM 2012, Shimizu EURO-ELSO 2012)

わが国では、こうした小児に対する ECMO 診療が、年間経験症例数 1 例程度の施設で実施されていることが殆どであり、十分な症例数を確保できていないことが示された（中川 JSRCM 2011）。国際 ECMO ネットワーク (ECMO Net) の Position Paper によれば、年間 ECMO 症例数 10 例未満施設に比較して、年間 20 例以上の施設では治療成績が良いことが示されており、ECMO 症例の集約化が必要であるとされている。わが国の状況はこれに遥かに遠く、それによる転帰悪化が如何ほどかは不明である。

当施設において、集中治療室に勤務する医師・看護師・臨床工学技士に対して実施したアンケート調査によると、年間症例数 15-20 例を越えた頃から ECMO 診療に不安を感じなくなり、技能維持に必要な年間症例数を 10-20 例以上とする職員が全体の 88% (15-20 以上が 59%) に及んでいた (図 5)。

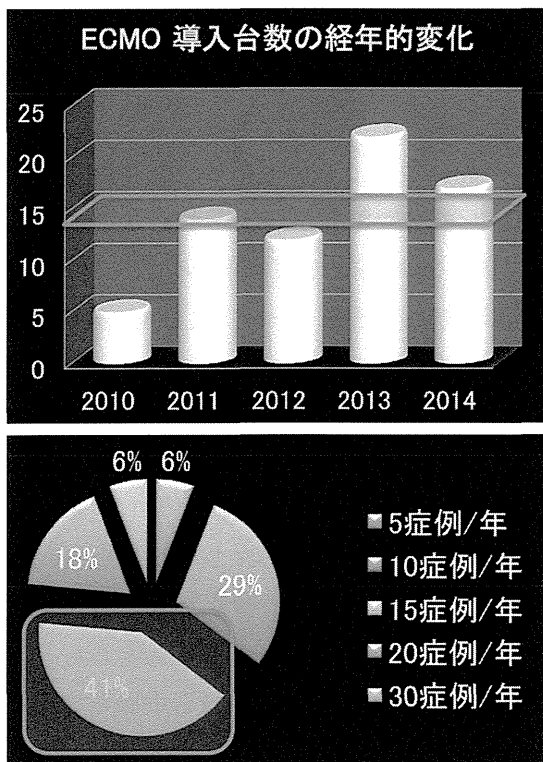


図 5 ECMO 診療品質を維持するのに必要な年間 ECMO 症例数 (アンケート調査) (居石 JSICM 2015)

新生児・乳児に対する呼吸 ECMO に用いられるカテーテルは、国内には 1 種類の製品しか存在していない (2015 年 3 月 1 日現在)。VV-ECMO 用のダブルルーメンカテーテルで、12Fr と 15Fr の製品がある。2010 年から 2014 年の期間における国内 distributor からの納品数は、12Fr. A 大学 64 本、当院 19 本、B 病院 19 本であり、その他施設は年間 1 桁、また 15Fr. A 大学 20 本、当院 15 本、C 病院 5 本であった。A 大学における使用は VV-ECMO に対する使用でないこともあり、国内で新生児・乳児に VV-ECMO を実施し得る施設は極めて少なく、実施されてもその年間症例数が限定的であることが示された。

小児重症呼吸不全に対する ECMO 等を含めた診療体制が、特定施設において整ったとしても、その施設への患者搬送が実施できなければ意味がない。当院開設後の実績の中で、搬送が極めて困難だった症例や、搬送できずに死亡に至った症例は、数多く記録されている (図 6)。

	診断	搬送距離	チーム派遣	経過	転帰
1	ARDS, H1N1 (症例 1)	50 km	○	搬送困難	生存
2	ARDS, H1N1 (症例 2)	30 km	○	搬送困難	生存
3	Acute myocarditis	30 km	×	前医搬送、搬送直後に ECPA	生存
4	ARDS, pneumonia	60 km	○	前医での ECMO 導入を補助	生存
5	ARDS, RS virus	30 km	○	前医での ECMO 管理を補助	死亡
6	PPHN	20 km	○	搬送不能	死亡
7	ARDS, AML	40 km	○	搬送不能	死亡
8	ARDS, ALL	40 km	○	搬送不能	死亡
9	ARDS, pneumonia	50 km	×	搬送不能・直近施設に搬送依頼	死亡

図 6 搬送困難症例・不搬送死亡症例 (小谷 JSICM 地方会 2014)

こうした症例の救命のために、海外においては ECMO 搬送が実施されている。わが国における先端的な ECMO 搬送体制の整備については、2014 年度から厚生労働科学研究：新型インフルエンザ等を起因とする急性呼吸窮迫症候群に対する体外式膜型人工肺療法の治療成績向上の為のシステム構築 (竹田班) において研究を実施した。

当院においては約 20 件におよぶ院内 ECMO 搬送を実施して安全性を検証し、日本医科大学救命救急センター・集中治療部門と共に施設間 ECMO 搬送シミュレーションを実施した。2014 年 11 月には、わが国初の小児・乳児 ECMO 搬送を、あいち小児保健医療総合センターと東京都立小児総合医療センター間の陸路 339km において、搬送時間 5 時間 40 分にわたって実施し、有害事象なく成功に至った。症例は約 1 ヶ月の ECMO 治療の後に離脱成功、救命されて名古屋までバックトランスファーされた。

#### D. 考察

##### 1) WHO/SARI コースの展開について

アジア 2 カ国における、WHO/SARI コース (5 月中国・9 月ベトナム) に参加してきた。

コース内容としては、疫学・感染症・集中治療・病院管理など幅広く充実していた。コンテンツについても各分野エキスパートによるレビューを経ており、信頼できるものであった。

ベトナム以降もフィリピン開催などへの協力要請を得ており、今後もファカルティとしての参画を続け、新型インフルエンザをはじめとする新興感染症についての、ASEAN 諸国ならびに中国等との情報交換・人材交流を保つことは重要であると考えられた。さらに、国内パンデミックに備えるための、集中治療基盤整備を考察する一助とも十分なりうるコンテンツであり、翻訳や一部改訂なども十分に視野にはいる内容であった。

一方、ECMO 治療についての言及は乏しく、今後はわが国からも WHO に対し、ECMO 等の集中治療学的側面を含めた医科学的貢献をすることが肝要であると考えられた。

さらに、ECMO センターの国内拠点集約化の動きのなか、紹介元施設における基本的な集中治療基盤を強化すると共に、紹介先

施設における ECMO 管理の内容も包括して、パンデミック対策指針の策定に応用することも可能であると考えられた (WHO 許可があれば翻訳可能)。

##### 2) 小児重症呼吸不全と ECMO 診療体制

厚生労働省人口動態統計月報年計 (概数) のからの分析によれば、小児重症呼吸不全の原因のひとつである肺炎は、死因の筆頭ではないものの、常に死因の上位に位置していた。また、過去 10 年の年齢別死因推移を見ると、小児死因として重視される不慮の事故を筆頭に、SIDS も循環不全も、最近死亡数は低下傾向にあり、何れもほぼ半減していた。一方、呼吸不全による死亡数にあっては 3 割程度の減数に留まっており、不慮の事故の減数と比較しても統計的有意に低下傾向が鈍であった ( $p < 0.001$ )。

悪性新生物や慢性心疾患、その他の小児慢性特定疾患等に対しては、旧来より国家の手厚い健康政策補助の恩恵が与えられてきたが、小児重症呼吸不全はこうした恩恵を殆ど享受してこなかったばかりか、その死亡数の減少においても他の疾患群と比較して、有意な格差が認められた。

2008-2009 年の H1N1 新型インフルエンザのパンデミックにあっては、小児重症呼吸不全患者が救命救急・集中治療の治療環境に至ることなく、小児医療の枠内に留まって転帰を悪化させている可能性を示唆するデータが示された。また、こうした新型ならびに季節性インフルエンザ感染以外にも、RSV 感染や百日咳感染は小児重症呼吸不全をきたしうる重要な呼吸器感染症である。

RSV 感染により失っている小児死亡年間平均約 30 名のうち、preventable death がどの程度なのか、ECMO を含めた診療体制の整備で救命できた症例がどの程度存在しているのか、より詳細な調査が必要である。

2000 年代以降増加傾向にある百日咳感染

も、乳児においては重篤化する傾向にあり集中治療を要することが多いとされている。わが国における、百日咳感染により重篤化した小児重症呼吸不全患者の疫学データは得られておらず、いまだに減少しない呼吸不全死亡の中に潜在している可能性があるため、併せて詳細な調査が必要である。

小児重症呼吸不全に対する ECMO 診療の提供体制にあっては、①わが国での呼吸 ECMO 実施率が海外との比較において極めて低いこと、②単施設における症例ボリュームが明らかに少なく、ECMO の診療品質を担保し得ないこと、③適切な搬送時期を失したため搬送困難・搬送不能となり、死亡を含めた転帰悪化を来した症例が存在すること、④ECMO 搬送体制がまだ発展途上であること、等々、様々な問題が露呈した。

今後に向けては、小児重症呼吸不全をもたらず新型・季節性インフルエンザ感染をはじめとして、RSV 感染症・百日咳感染症の病状と転帰をふくめた疫学調査を全国的に実施する必要があり、計画を開始した。

さらに、小児重症呼吸不全に対する ECMO 等を含めた診療提供体制につき、小児呼吸 ECMO 治療の適正化・標準化とその普及、VV-ECMO カテーテルはじめ医療資機材等の国内整備・国産開発の推進、小児重症呼吸不全の転送基準策定と情報共有、ECMO 診療の拠点化と ECMO 搬送体制の整備が必須であり、喫緊の課題であると考えられた。

## E. 結論

WHO/SARI コースは、感染症・集中治療の広汎な内容を包括した充実したコースであった。コースを通じ新興感染症についての、ASEAN 諸国ならびに中国等との情報交換・人材交流を保つことは重要である。今後はわが国からも WHO に対し ECMO 等集中治療を含めた医学的貢献をすることが肝要である。さらに、ECMO センターの国内拠点集約化の

動きのなか、紹介元施設における基本的な集中治療基盤強化など、国内パンデミック対策指針の策定に応用することも可能であると考えられた。

小児呼吸不全での死亡は3割程度の減数に留まり、救命救急・集中治療環境に至ることなく転帰が悪化している可能性が示唆された。新型・季節性インフルエンザ以外にも、RSV や百日咳等の感染による preventable death が潜在している可能性があるため詳細調査が必要である。わが国の小児 ECMO 診療提供体制にあっては、呼吸 ECMO 実施率も単施設症例ボリュームも少なく ECMO 診療品質を担保し得ない状況にある。また、適切な搬送時期を失して搬送困難・不能となり死亡を含めた転帰悪化を来した症例が存在し、小児重症呼吸不全の転送基準策定と情報共有、ECMO 診療の拠点化と ECMO 搬送体制の整備が喫緊の課題である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 清水直樹  
新生児重症呼吸不全に対する ECMO 救急・集中治療、Vol. 26, No. 11, 2014, pp1484-91

2) 清水直樹  
ECMO : 小児、新生児を中心に  
INTENSIVIST、Vol. 7, No. 1, 2015, pp93-100

### 2. 学会発表

1) 居石崇志、清水直樹、森島恒雄、他  
小児呼吸 ECMO: 診療品質向上にむけた試み、日本集中治療医学会、東京、2015

2) 清水直樹、齊藤修、竹田晋浩、他  
小児重症呼吸不全症例の施設間搬送 : ECMO 搬送について、日本救急医学会、京都、2014

3) 小谷匡史、齊藤修、清水直樹、他  
2014/2014 年シーズン中に当院 PICU へ入室したインフルエンザ H1N1 による重症呼吸不全の 2 例、日本集中治療医学会関東甲信

越地方会、東京、2014

4) 長井勇樹、齊藤修、清水直樹、他  
小児重症呼吸不全に対する ECMO 搬送システム構築の試み、日本呼吸療法医学会、秋田、2014

5) 居石崇志、齊藤修、清水直樹、他  
体外式膜型人工肺 (ECMO) を要したインフルエンザ A (H1N1) pdm09 による鑄型気管支炎の 1 例、日本小児科学会東京地方会、東京、2014

6) Naoki Shimizu, et al.  
Paediatric severe respiratory failure and ECMO systems, 日本集中治療医学会、京都、2014

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし



## ウイルス性疾患による重症呼吸不全に対する膜型人工肺を用いた体外循環補助療法（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）の可能性

研究分担者 中川 聡 国立成育医療研究センター病院 集中治療科医長

### 研究要旨

膜型人工肺を用いた体外循環補助療法（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）は、重症の呼吸不全に対して用いられる治療法である。この治療法が、近年の新興感染症に対して、どのように用いられているかを調査した。ECMOは、H7N9 インフルエンザ、Middle East Respiratory Syndrome で用いられているが、その報告は少なく、全体像は把握できなかった。また、昨年、米国でエンテロウイルス D68 (EV-D68) が流行し、小児の ECMO 患者が報告されている。国内の小児医療専門施設での呼吸補助としての ECMO の実情と、その呼吸不全の原因としてのウイルス同定の状況を調べたところ、12 年余りの期間に 18 例の小児呼吸 ECMO 症例があり（新生児症例の除く）、その中でウイルスが同定されていた患者は 6 人（麻疹 2、respiratory syncytial virus 2、インフルエンザ 1、ヒト・メタニューモウイルス 1）だった。ウイルス感染症による重症呼吸不全に対して ECMO は適応となりうるが、症例集積などを行いつつ、その成果を判断する必要がある。

### A. 研究目的

膜型人工肺を用いた体外循環補助療法（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）は、従来は科学的根拠のない治療法との位置づけで、積極的な使用は限られた施設のみで行われてきた。しかし、2009 年の H1N1 インフルエンザの世界的な流行の際に、世界各地から ECMO の有用性に関する報告が相次ぎ、この治療法を見直すきっかけとなった。本研究では、H1N1 インフルエンザ流行以降のウイルス性疾患による重症呼吸不全に対する ECMO の使用の全世界的状況とその可能性に関して検討した。また、国内の小児医療専門施設としての国立成育医療研究センター病院での小児

患者に対する呼吸補助としての ECMO の現状と、ECMO を必要とした病態におけるウイルス感染症の関与を検討した。

### B. 研究方法

Medline による文献検索、並びに、海外専門家との交信による情報収集を行った。対象とする疾患としては、今回は、H7N9 インフルエンザ、Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV)、エンテロウイルス D68 (EV-D68) について情報収集を行った。また、国立成育医療研究センターでのウイルス性疾患による重症呼吸不全に対する ECMO の使用状況を調査した。

## C. 研究結果

### 1. H7N9 インフルエンザ

2013年の前半より、中国では、H7N9 インフルエンザの流行が見られた。Hu ら(1)は、上海では第一波の流行の際に、3人のECMO患者が発生したことを報告している。当初、上海では、H7N9 インフルエンザ患者を隔離管理する目的で、Shanghai Public Health Clinical Center に患者を集約したとされている (Dr. Li X, Shanghai Chest Hospital; personal communication)。この施設は、上海市郊外にあり、市内から患者を移送する際には、比較的長距離の患者搬送を余儀なくされた。Hu らの報告では、3人のECMO患者のうち2人死亡、1人がECMO管理中と報告されていた(この患者も最終的には死亡したとの情報を得た、Dr. Li; personal communication)。

H7N9 インフルエンザの流行では、上記の上海以外でも、中国全土でECMOが使用されたと考えられるが、これまでに、まとまったECMO症例の報告がない。上記のDr. Liから情報を得たところ、浙江省では、第一波の際に14人の患者がECMO管理を受け、そのうち6人が生存したとの報告を得た。

その後、H7N9 インフルエンザは、2013年の末から2014年にかけて第二波の流行があった。この第二波では、広東省などの中国南部にも流行が広がった。上海市では、第二波の流行の際には、重症患者を一か所に集約させることはしなかった。また、ECMOは、広く使用されたであろう状況であるものの、どのくらいの数の患者に使用されたかの情報が得られていない。

上記のように、H7N9 インフルエンザの

流行で、中国では、ECMOという治療法が応用可能であるという認識にはなったものの、それまでにECMOの経験の蓄積のない施設で行われた可能性が高いという指摘が、Dr. Liからあった。

### 2. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV)

MERS CoVは、サウジアラビアなどの中東国を中心に流行している。2014年11月3日の時点で、WHOは897人の患者が発生し、そのうち325人が死亡したと発表している。この疾患では、respiratory syndromeと名付けられている通り、呼吸不全が主たる症状であり、最重症患者では、ECMO治療の対象となる。Berminghamら(2)は、MERSの患者が、中東からイギリスに転送され、ECMO治療になっていることを報告している。また、Gueryら(3)は、中東を訪問したフランス人が、フランス帰国後にMERSを発症、フランス国内の病院に入院しECMO治療を必要としたことを報告した。さらに、院内感染で、別の入院患者もMERSに感染し、その患者もECMOを必要としたことを報告した。

このようにECMO治療が整備されているイギリスやフランスからは、MERSに対してECMOが応用しうる状況が報告されている。一方で、MERSの流行地域での中東諸国で、どの程度ECMOが用いられているかの報告は、調べる限りで見つからない。

### 3. エンテロウイルス D68 (EV-D68)

2014年の夏のシーズンは、米国でEV-D68の流行が見られた。米国疾病予防

管理センターは、2014年の11月6日の段階で、その年の8月から、1116人でEV-D68感染が同定されたと報告している。Midgleyら(4)は、米国ミズーリ州とイリノイ州で、EV-D68の流行により、小児患者が集中治療を必要とした状況を報告した。カンザス州では、19人が集中治療を必要とした。また、シカゴ市(イリノイ州)では、10人が集中治療を必要とし、そのうち、1人は、ECMO管理となった。Dr. Hikinoによると(personal communication)、2014年の8月以降は、シカゴの小児集中治療施設では、多くのEV-D68による小児の呼吸不全患者を経験したとのことであった。EV-D68による小児の呼吸不全患者の流行は、2014年以前は報告されていない。

#### 4. 国立成育医療研究センターでのウイルス感染症による呼吸ECMOの状況

国立成育医療研究センターでは、2002年から2014年までの期間に、合計で108症例のECMO治療を行った。このうち、26人が呼吸不全のためにECMO管理を必要とした。このうち、新生児の呼吸不全が8例、小児の呼吸不全が18例だった。小児の呼吸不全のうち、原因ウイルスが同定できた症例は6症例で、その内訳は、麻疹2例、respiratory syncytial virus 2例、インフルエンザ1例、ヒト・メタニューモウイルス1例だった。

#### D. 考察

流行性のウイルス性呼吸器感染症としては、これまでは、インフルエンザのみが注目されてきた。しかし、現在のグローバル化のなかで、海外での新興感染症が日本で

も流行する可能性は、高いといわざるを得ない。その中で、海外で、呼吸補助としてECMO治療を必要とした最近のウイルス感染症の状況を調査した。この中で、中国のH7N9インフルエンザ、中東地域を中心に発生しているMERS、また、2014年の夏に米国で流行したEV-D68は、今後、我が国にも伝播しうる感染症として認識するのが良いと判断された。また、これ以外の感染症に対しても、重症呼吸不全に対してECMO治療が応用される可能性は高く、日頃から、それぞれの地域における対応システムを整えておくことが重要であると考えられた。

また、国内の小児専門医療施設における呼吸補助としてのECMO症例数は、年間に数例程度であることがわかった。原因となるウイルスが同定された症例はそれほど多くはない。

ウイルス感染症による重症呼吸不全に対しては、ECMOは選択しうる治療法である。しかし、その効果に関しては、症例を蓄積して判断をする必要がある。また、非パンデミック時は、呼吸不全でECMOを必要とする患者数はあまり多くない。パンデミック時に、重症呼吸不全患者にECMO管理を適切に供給するためには、それぞれの地域内での体制整備を行う必要がある。

#### E. 結論

ウイルス性疾患による重症呼吸不全に対してのECMO管理としては、近年、H7N9インフルエンザ、MERS CoV、EV-D68などのウイルス感染症に対して使用されていることが分かった。これらのウイルス性疾患以外にも、重症の呼吸不全に対しては、

ECMO は使用される可能性が高い。

#### 文献

1. Hu Y, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance.
2. Bermingham A, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. Euro Surveill 2012 October 4; 17:20290.
3. Guery B, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. Lancet 2013; 381:2265-71.
4. Medgley CM, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68, Missouri and Illinois, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:798-9.

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Nakagawa S, Shime N. Respiratory rate criteria for pediatric systemic inflammatory response syndrome. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:182.
2. 日本集中治療医学会小児集中治療委員会(志馬伸朗、中川 聡、ほか). 日本での小児重症敗血症に診療に関する合意

見. 日集中医誌 2014;21:67-88.

3. 中川 聡 . World Sepsis Day. INTENSIVIST 2014; 6:352-54.
4. 中川 聡. 小児の DIC. 重症集中ケア 2014; 13(3):63-65.

##### 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

平成26年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tsukahara H.	Oxidative stress biomarkers: Current status and future perspective	Tsukahara H, Kaneko K	“Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”	Springer	USA	2014	87-113
Yashiro, et al.	Thioredoxin therapy: Challenges in translational research	Tsukahara H, Kaneko K	“Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”	Springer	USA	2014	233-252
Tsukahara, et al.	Infectious and inflammatory disorders	Tsukahara H, Kaneko K	“Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”	Springer	USA	2014	371-386
Nagasaka, et al.	Oxidative stress in inherited metabolic diseases	Tsukahara H, Kaneko K	“Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders”	Springer	USA	2014	387-404
河合直樹 廣津伸夫 池松秀之	インフルエンザ診療マニュアル2014-2015年シーズン版	柏木 征三郎 岩城 紀男	インフルエンザ診療マニュアル（2014-2015年版）	一般社団法人日本臨床内科医会	東京	2014	1-49

青景聡之、 竹田晋浩	重症呼吸不全に対する ECMO 治療について	岡部信彦、田 辺正樹、大曲 貴夫	医療機関における新型インフルエンザ等対策 ミニマム・エッ センシャルズ	南山堂	東京	2014	71-76
青景聡之、 竹田晋浩	ECMO	武田聡、万代 康弘、池山貴 也	実践シミュレーション教育	メディカ ル・サイエ ンス・イン ターナショ ナル	東京	2014	256-63
松川昭博	炎症の分子機構	一瀬白帝, 鈴 木宏治	図説分子病態学 5版	中外医学社	東京	2014	91-98

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida Y, Kawashima H, Morichi S, Yamanaka G, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T	Brain magnetic resonance imaging in acute phase of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children.	Neuropediatrics	46(1)	20-5.	2015
Tsuge N, Oka T, Yamashita N, et al.	Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis.	J Neurovirol	20	73-84	2014

Yamayoshi S, Yamada S, Fukuyama S, Murakami S, Zhao D, Uraki R, Watanabe T, Tomita Y, Macken C, Neumann G, Kawaoka Y	Virulence-affecting amino acid changes in the PA protein of H7N9 influenza A viruses.	Journal of Virology	88	3127-3134	2014
Neumann G, Macken CA, Kawaoka Y.	Identification of amino acid changes that may have been critical for the genesis of A(H7N9) influenza viruses.	Journal of Virology	88	4877-4896	2014
Sakai-Tagawa Y, Ozawa M, Yamada S, Uchida Y, Saito T, Takahashi K, Sugaya N, Tashiro M, Kawaoka Y.	Detection sensitivity of influenza rapid diagnostic tests.	Microbiology and Immunology	58	600-606	2014
Kato T, Nishida T, Ito Y, Murase M, Murata M, Naoe T.	Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Cell Immunol	288	53-59	2014
Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y.	Infantile Human Cytomegalovirus-3 Infection in Comparison with Other Infectious Diseases.	J Infect Chemother	20	15-19	2014
Yamashita Y, Ito Y, Iwasomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T.	Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma.	Modern Pathol	27	922-992	2014
Kawano Y, Kawada J, Ito Y.	Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections.	J Infect Dis	209	1298-1300	2014
Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey M, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H.	Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab for the Treatment of EBV-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases.	Clin Cancer Res	20	5057-5084	2014



Momonaka H, et al.	High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy.	Brain Dev.	36	484-8	2014
Hasegawa S, Wakiguchi H, Okada S, Gui Kang Y, Fujii N, Hasegawa M, Hasegawa H, Ainai A, Atsuta R, Shirabe K, Toda S, Wakabayashi-Takahara M, Morishima T, Ichiyama T.	Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection.	Cytokine	69(2)	206-10	2014
Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ, Kawaoka Y.	Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential.	Cell Host Microbe	15(6)	692-705	2014

Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M.	The host protease TM PRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses.	J Virol	88(10)	5608-16	2014
Morichi S, Yamanaka G, Ishida Y, Oana S, Kashiwagi Y, Kawashima H.	Brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels in the serum and cerebrospinal fluid of children with viral infection-induced encephalopathy	Neurochem Res	39(11)	2143-2149	2014
Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S, Nishimata S, Takekuma K, Hoshika A.	Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy	J Clin Lab Anal	2014 Aug 17.	10.1002/jcla.21774	2014
清水直樹	ECMO：小児、新生児を中心に	INTENSIVIST	Vol.7 No.1	93-100	2015
呉宗憲, 河島尚志, 柏木保代, 武隈孝治	インフルエンザ脳症における鼻汁中サイトカインプロファイル	小児感染免疫	26巻1号	21-29	2014
千田裕美, 村岡 正裕, 山宮麻里, 井上なつみ, 木場由希子, 篠崎絵里, 前田文恵, 水野和徳, 井上巳香, 前馬秀昭, 酒詰忍, 太田和秀, 谷内江昭宏, 河島尚志	二相性けいれんとMRIでの拡散能低下を呈したRSウイルス脳症の1例	小児感染免疫	26巻2号	241-246	2014
河島尚志, 山中 岳, 森地振一郎	インフルエンザ脳症の最近の話題 減少傾向にある、というのは本当か	小児内科	46巻9号	1419-1420	2014

河島尚志	ウイルス性脳炎・脳症の最近の知見 インフルエンザ、RS、ロタなど	東京小児科医会報	32巻3号	36-43	2014
清水直樹	新生児重症呼吸不全に対するECMO	救急・集中治療	Vol. 26 No.11	1484-91	2014
市場晋吾、清水直樹、竹田晋浩	重症呼吸不全に対する Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)	日本集中治療医学会雑誌	21	313-322	2014
青景聡之、竹田晋浩	重症インフルエンザ治療と extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	日本集中治療医学会雑誌	21	478-480	2014
竹田晋浩、青景聡之	進化した呼吸管理 ECMO	日本呼吸器内科学会雑誌	3	777-782	2014
青景聡之、竹田晋浩	ARDS Berlin その後。ECMO ができる施設、するべきでない施設	INTENSIVIST	7	101-4	2014
中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹	ウイルス性肺炎	病理と臨床	32(10)	1146-53	2014
松川昭博、伊藤利洋	Ras-Raf-ERK経路からみたA型インフルエンザ(H1N1)感染	NEUROINFECION	19	40-42	2014



