

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、去年は、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。Birmingham 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