

図 5.2 線溶系機能の調節
停止、排除、安定化の 3 つの段階からなる。

マクロファージによって血管障害部位へと運ばれる。TF の発現は次の異なる機序からなる。1 つは損傷を受けた血管壁上に直接 TF が発現する機序（これは外科手術や外傷で見られる）と、もう 1 つは敗血症（種々の病原体）や炎症（サイトカイン）により単球や内皮細胞が刺激され、活性化されたこれらの細胞上に TF が異常発現する機序である。活性化された VII 因子-TF 複合体は次々と凝固因子を活性化させ、最終的にトロンビン（IIa 因子）の生成が起こる。

開始期で生成されたごく少量のトロンビンが、増幅期へと凝固を進めていくために欠かせない。増幅期においては、さらにより多くのトロンビンを生成する準備として、血小板とその共同因子（V, VIII, XI 因子）が活性化される。伝搬期においては、VIIIa 因子により IXa 因子が活性化され、さらにこの IXa 因子が活性化した血小板に結合することで、X 因子が活性化する。Va 因子と Xa 因子の複合体が活性化した血小板膜表面に結合すると、急激にトロンビン（IIa 因子）が生成される。

この生成されたトロンビンにより最終的にフィブリノゲンが切断され、フィブリンモノマーとなる。フィブリンモノマーは重合し血小板血栓と結合することで、安定化フィブリンとなる。

線溶経路の活性化

上記のような cell-based model での凝固は線溶経路によって持続的に調節されている。線溶経路を構成する蛋白質は、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）、プラスミノゲンであり、トロンビンが生成されるときにこれらの蛋白質が活性化される。線溶の調節は、停止 (termination)、排除 (elimination)、安定化 (stabilizaion) の 3 つの段階からなる（図 5.2）。組織因子経路インヒビター（TFPI）は、プロテイン C および S、さらにアンチトロンビン（AT）、α₂ マクログロブリンとともに、第 1 段階である凝固停止にかかわっており、究極的には病的な血栓が形成されないように働いている。

TFPI は、TF, VIIa 因子, Xa 因子を抑制し、一方、AT は、トロンビン, IXa, Xa, XIa 因子,

TF-VIIa 複合体を抑制している。プロテイン S はプロテイン C の共同因子であり、これを介して Va 因子や VIIIa 因子を抑制している。フィブリン沈着物が排除されるのは、フィブリンがプラスミノゲンや tPA を引き付け、そして tPA がプラスミノゲンをプラスミンに変換するからである。プラスミン濃度が増加するとフィブリンの分解が起こり（線溶）、D ダイマーをはじめとした可溶性の断片となる。これによって血栓は分解されるのである。線溶経路は、抑制蛋白質であるプラスミノゲン活性化抑制因子（PAI-1）により制御されており、すべての血栓（このなかには出血を防ぐ重要な止血血栓を含む）が分解されてしまわないような仕組みとなっている。トロンビン活性化 VIII 因子はゆるく組み合わせられたフィブリンをより強固に組み込んだフィブリン凝集体へと変換する作用をしており、これらを介して線溶と拮抗した作用をすることで、凝固の安定化が得られる。

止血の発達

新生児や小児では凝固にかかわる因子として、XII, XI, X, IX, VII, II 因子、プロテイン C, S, AT の減少、 α_2 マクログロブリンの増加、線溶にかかわる因子として tPA やプラスミノゲンの減少、PAI-1 の増加がみられるのであるが、これらの構成蛋白質と抑制因子のレベルは成人とは大きく異なるにもかかわらず、止血のバランスは維持されている。これらの蛋白質は思春期まで異なる発達段階をたどり、最終的に成人レベルに達している。このように正常な生理的な止血には年齢による違いがあることを“止血の発達”（developmental hemostasis）と呼んでいる³。疫学的な研究により、新生児や小児では、特徴的な血栓形成の防御機構（ α_2 マクログロブリンの増加、トロンビン生成の減少、血管壁の可変性）を有しているため、成人と比較して静脈血栓の発生が少ないことが明らかにされた。しかしながら、血栓を発生しやすい小児の高リスク集団が存在し、ECLS を施行されている小児はこのなかに含まれている。

ECLS の開始： 凝固経路の活性化と炎症反応

血液が体外循環回路の非生体表面に接触すると、凝固経路と炎症反応経路の両方の経路が含まれる複雑な炎症反応が開始される（図 5.3）⁴。この複雑な反応により毛細血管漏出が起こり、すべての臓器で一時的な機能不全が生じる。実際、体外循環時に起こるこの反応は全身性炎症反応症候群（SIRS）や急性呼吸促進症候群（ARDS）時にみられる反応と臨床的にも生化学的にも非常に類似している⁵。ECLS 中、血液は機械式ポンプを介して循環しており、生理学的な制御とは独立している。すなわち、ECLS システムは自己心に並列している。自己心は生理的制御にかかわるが、自己心自体に疾患があるとか、もしくは自己心への血流がない状態ではその生理的制御は部分的にしか働かない。そうになると、正常に生理的ホメオスタシスを維持する機序は崩壊してしまい、すでに生理的に機能低下した患者では病態がさらに悪化する。

血液表面の相互作用についての病態生理

非内皮細胞表面との接触や、ずり応力、乱流、空洞形成、浸透力は、直接的に血液を傷害する⁶。血漿蛋白質や脂質蛋白質は ECLS 中に進行性に变性していく^{1,2}。蛋白質变性により血漿粘度が上昇し、巨大分子が産生され、蛋白質の溶解度が減少する。そして蛋白質生成に生じてできた副次物が増加する。血漿中の IgG, IgA, IgM, アルブミンは、血液希釈により想定される以上に失われる⁷。赤血球は可変性の棘状変化をきたすが、なかには、ずり応力や活性化した補体により溶血を起こしてしまうものもある^{8,9}。ローラーポンプは遠心ポンプよりも溶血を起こしやすいが、技術の改良によりこの事象は少なくなってきた¹⁰。血小板と白血球もまた体外循環中に傷害される。しかし直接的な傷害以上に、これらの細胞の活性化に引き続いて起こる事象のほうがより重大である。加えて血小板や他の凝固因子へのずり速度が及ばず影響も臨床的に重要である。ずり速度が高まれば高

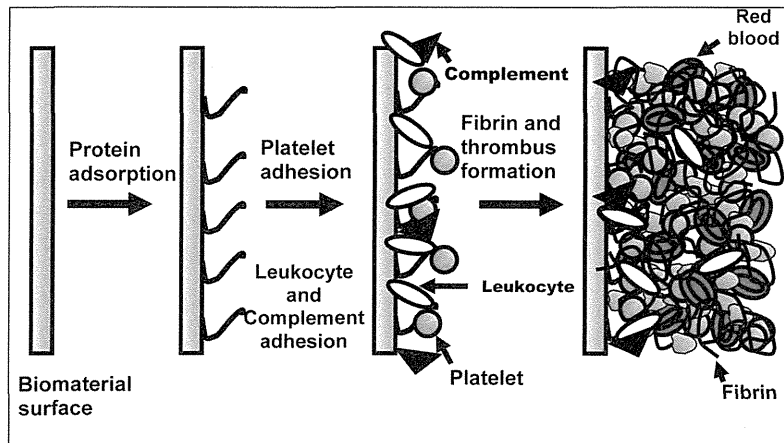


図 5.3 ECLS 施行中の血液と生体材料表面で起こる相互作用の図示

ここに示されているのは、血栓と関連のある血液成分である。補体や白血球は炎症にかかわる成分と考えられてはいるが、これらは同時に血栓形成にも大きくかかわっている。

まるほど、血小板粘着は増加し、TF-VIIa 複合体が増加することで Xa 因子の生成が増加する。一方、ずり速度が低ければ低いほど、血小板粘着やフィブリン沈着は少なくなる。

血液細胞、血漿蛋白質の多くは、ECLS の開始や施行中に起こる一連の細胞や酵素反応の一部として活性化される。その反応は、凝固や線溶の活性化、血小板や好中球、単球、リンパ球、内皮細胞を含めた多くの細胞の活性化はもちろんのこと、接触系や補体系にも及んでいる¹¹⁾。

血小板

血小板は止血および血管壁構造の保持に主要な役割を果たしている。損傷した血管内皮や内皮下層、非内皮表面のように、血栓を形成するような刺激に血小板が接触すると、ごくわずかな刺激で反応し、活性化する。正常な血小板は活性化、粘着、活動性物質の放出（分泌）、凝集という作用を通じて止血のバランスを維持するように働く。露出したコラーゲンや損傷した血管から放出された vWF (von Willebrand 因子) に血小板が粘着する。ずり応力が大きい状態（動脈や微小血管）では、高分子である vWF がコラーゲンと非活性化血小板上の血小板膜糖蛋白 GPIb-IX-V 受容体に結合することで血小板の粘着を仲介している。GPIb や

GPIIb-IIIa は血小板表面上に最も高率に発現しており、ECLS 中に起こる血小板表面の相互作用に重要である。GPIb は vWF と血小板との相互作用を仲介している。GPIb を介した vWF への血小板粘着がどれくらい起こるのかは、実際のところ、ずり応力に依存している。というのも、血小板の粘着が起こるには vWF の構造変化が必要であり、その構造変化をもたらすがずり応力だからである¹²⁾。ずり応力が小さい状態（大静脈）では、血小板は GPVI を介して直接コラーゲンに粘着する。血小板分泌（放出）は血小板内の顆粒の放出であり、放出された物質により下記のようなさまざまな反応が起こる。

- 血小板の粘着、凝集を増加させる（放出された物質：アデノシン二リン酸 (ADP)、vWF、フィブリノゲン、トロンボスポンジン）。
- 凝固にかかわる（放出された物質：V 因子、フィブリノゲン）。
- 血管緊張と収縮を増加させる（放出された物質：セロトニン）。
- 細胞の増殖と移動を増加させる〔放出された物質：血小板由来成長因子 (PDGF)〕。
- フィブリノゲンは GPIIb-IIIa 受容体を介して活性化された血小板に結合し、血小板間のブリッジとして働き、凝集が起こる。

GPIIb-IIIa (CD41/CD61) は、非常に多く発現している血小板受容体である。非活性 GPIIb-IIIa を有する血小板はフィブリノゲンへの結合親和性は弱い。しかし、いったん血小板が活性化され、構造的変化が起こると、GPIIb-IIIa の部位に高い結合親和性が発現し、フィブリノゲンとの結合が起こる。そして、2つの GPIIb-IIIa 受容体を介した血小板凝集や白血球上の Mac-1 と GPIIb-IIIa 受容体を介した血小板-白血球凝集が起こる。これらの架橋となっているのがフィブリノゲンである。

上記で述べてきたような血小板の活性化と粘着は CPB や ECLS の施行中に起こることが知られており、また血管アクセスカテーテルや血管グラフトの使用時にも同様である。粘着した血小板と血小板内顆粒はいずれも凝固を促進させ、それゆえ、上記で述べられたような生理的な血小板反応を起こす刺激が続いていくのである。ECLS 中に起こる血小板粘着や凝集形成によって循環血液中の血小板数は低下することが知られている。しかしながら、血小板の高度な消費と微小血栓（閉塞性血栓ではなく）形成は、回路表面上にわずかな血小板粘着がみられる程度の状況でも生じているということは、意外に知られていない。ECLS が継続的に行われていると、粘着した血小板が離れ、血小板膜の断片がとり残されていく。そして、これらの断片も離れて循環したりする。ECLS 中の循環血液中の血小板プールには形態的に正常な血小板の数は減少しており、さまざまな段階まで活性化された血小板の数が増加している（たとえば、偽足形成、脱顆粒、膜受容体の消失）。そして、骨髓から放出されたばかりの巨大血小板がみられる。よって構造的に見かけ正常そうな血小板があっても出血時間は延長し¹³、ECLS が 24 時間以上続くと血小板消費が続いていく。

白血球

好中球、単球、リンパ球は、ECLS 中の炎症反応にかかわる主要な細胞グループである。患者の血液が体外循環回路に接触すると自然免疫は活性化する。末梢血単核球 (PBMC) を含む循環血液中の白血球は組織因子の活性化¹⁴や補体¹⁵、エン

ドトキシン¹⁶によっても活性化される。この活性化により多くの炎症誘発性サイトカイン（たとえば、TNF- α 、IL-1 β ）が放出される。これらのサイトカインによって循環血液中の好中球が活性化され、多くの臓器の血管表面に粘着しやすくなる¹⁷。また白血球が活性化すると強力な酸素代謝物や蛋白質分解酵素の放出が起こる。人工物表面の素材の特徴により表面に吸着する蛋白質が変わってくるため、活性化レベルも調節される。好中球数は ECLS が開始されるとすぐに希釈により減少し、その後ゆっくりと回復する。ECLS 中に好中球を活性化させる主要な作動物質はカリクレインと C5a である¹⁸。CPB と ECLS のいずれにおいても、活性化した好中球が肺血管周囲や間質に集積する。この好中球の集積によって、体外循環中もしくは体外循環後に、毛細血管透過性が亢進し、間質浮腫、著明な肺動脈血酸素較差 (A-aDO₂) が生じる¹⁹。開心術中に単球が活性化され TF を発現するようになるのは、術創部でも体外循環回路でも同様なのであるが、回路で単球が活性化されるには数時間の遅れが生じる²⁰。体外循環によりリンパ球数や特有のリンパ球サブセット（特に B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、ヘルパー T 細胞、サブレッサー T 細胞）の数は減少する²¹。リンパ球数はたいてい ECLS の離脱後 5 日以内には回復するのであるが、その回復が緩徐である症例では予後不良と関連している²²。

この炎症を促進する反応というものは、血液が体外循環回路に接触する直後にみられる生理的な乱調に関与すると考えられている。一方、代償性抗炎症反応症候群 (CARS) は炎症促進に拮抗して働くものとして考えられている²³。CARS は必要な反応ではあるが、過剰で調節を失った CARS 反応により免疫能は低下し、感染にかかりやすくなったり、引き続いて起こる敗血症や多臓器障害 (MODS) といった病態に陥りやすくなる²⁴。

内皮細胞

内皮細胞は血液の流動性を維持したり、血管構造を保つ働きをしている。内皮細胞はプロスタサイクリンやヘパリン、tPA や TFPI を産生し、凝

固経路の制御に役立っている。また内皮細胞はプロテイン S を産生し、プロテイン C が正常に機能するための共同因子として働く。プロテイン C は生体が生まれながらにして持っている抗凝固物質である。さらに内皮細胞は、NO、プロスタサイクリン、エンドセリン-1、IL-1、IL-6、PAF（血小板活性化因子）といった血管作動性物質やサイトカインを産生している。それと同時に、ヒスタミンやノルエピネフリン、ブラジキニンといった非活性化物質も産生している²⁵。プロスタサイクリン濃度は CPB の開始時に急速に増加し、その後、減少し始める²⁶。

補体

ECLS の開始に引き続いて起こる凝固の活性化と炎症反応の一部として、補体系もまた活性化される。ECLS により、まず最初に活性化されるのは副経路であり、古典的補体経路ではない²⁷。副経路の活性化には抗体や免疫複合体の存在を必要としない。この経路は病原体やその要素、粒子などの異物表面、あるいは生体材料表面によって活性化される。副経路を介した補体の活性化が自然発生的に起こることは稀ではあるが、それにより加水分解された C3 が形成されると、B 因子が活性化され、その後、C3 が分解され C3a と C3b への変換が始まる。ECLS や CPB 中には生体材料表面と C3b がその水酸基あるいはアミノ基で共有結合する。そこに B 因子と D 因子が結合することで、副経路の C3 変換酵素 (C3bBb) が生じ、C3 の活性化をさらに進める増幅回転ループが形成される。

ECLS 中の凝固系の活性化

体外循環回路の非生体表面に血液が接触すると数秒以内に血漿中の蛋白質がその表面に吸着し、蛋白質の層が形成される²⁸。どの蛋白質がその表面に吸着しやすいかは物理化学的な高分子構造により決まっており、血漿内で最も高濃度の蛋白質が吸着するわけではない。吸着した因子とフィブリノゲンは構造変化を起こし、接触系の活性化のト

リガーとなる。接触系は、XII 因子、プレカリクレイン、高分子キニノゲン (HMWK)、C-1 インヒビターの 4 つの基本的な血漿蛋白質からなる。XIIa 因子は HMWK のもとで XI 因子を活性化させる。また XI 因子は VIIIa 因子のもとで IX 因子を活性化させ、第 X 因子活性化複合体を産生する²⁹。第 X 因子活性化複合体は X 因子に結合し、Xa 因子を産生する。一方、凝固の活性化は TF の発現によって開始されるが、これらは活性化した細胞 (単球、マクロファージ、好中球、活性化した内皮細胞、平滑筋細胞、アポトーシス細胞)、もしくは細胞成分 (血小板顆粒、粒子) 上に発現する。TF は細胞結合性糖蛋白質であり、血管内皮下層や活性化した単球などの多くの細胞上に発現している³⁰。TF はリン脂質表面で VII 因子と結合し、TF-VIIa 複合体となる³¹。この TF-VIIa 複合体により、X 因子から Xa 因子への活性化が進む。Xa 因子はプロトロンビンをトロンビンへ変換し、さらに先に詳細に述べたとおり、フィブリノゲンからフィブリンへの変換が進んでいく。

血小板は体外循環回路の表面に粘着し、活性化し、血小板凝集、さらには凝固系の活性化を引き起こす。血小板の活性化と消費は ECLS の開始時にすでに起こっており、その結果、血小板数とその機能は ECLS 開始後 1 時間以内に低下する³²。この血小板の活性化と消費は ECLS 施行中には絶えず起こっているため、定期的な血小板輸血が必要となることが多い。そして血小板の活性化が起こると、好中球もまた活性化され、サイトカインを産生し、体外循環に起因した炎症反応を引き起こす³³。

線溶系は過剰な血栓形成が起これないように制御し、最終的に血栓を溶かす重要な役割を果たしている。循環血液中にトロンビンがあると、内皮細胞が刺激され tPA が産生される。tPA はプラスミノゲンをプラスミンへと変換している³⁴。プラスミンはフィブリンを分解し血栓を溶かし、フィブリノゲン、V 因子、VII 因子、IX 因子、XI 因子を抑制する。プラスミンによるフィブリン分解過程に産生されるのが D ダイマーである。D ダイマーは、新生児の ECLS 施行中に線溶が継続的

に起こっている際には上昇することが知られている³⁵。また ECLS 開始直後に XIIa 因子とフィブリン分解産物が最大濃度に達することを確認した研究によって、接触系と線溶系の双方が新生児の ECLS 開始早期にすでに活性化していることが明らかとなった³⁶。また別の研究で、ECLS 施行中の過大な凝固系の活性化により、新生児と小児の半数では消耗性の凝固パターンをとることが示された。この研究によれば、ECLS 回路のプライミングにたとえ新鮮凍結血漿 (FFP) を使用したとしても、ECLS 開始直後にはすでに血小板と凝固因子の双方が欠乏していた³⁷。

上記で述べてきたように、プラスミンと線溶系の活性化により過剰な凝固を制御する仕組みがあるにもかかわらず、体外循環回路を使用しているかぎり凝固系は絶えず活性化され、トロンビンが形成されていく。生体のもつ内因性の抗血栓活性だけでは不十分であり、外因性の抗凝固薬が体外循環回路を維持するために必要となる。

自然免疫系の活性化と その結果として生じる免疫調節異常

凝固系活性化とそれによって生じるトロンビン生成は自然免疫系の活性化と切り離すことはできず、一体化して起こっている。ECLS 回路により自然免疫系の活性化が始まると、次々と反応が進み、最終的には SIRS 反応が起こってくる。SIRS 反応は临床上、血行動態不安定化、毛細血管漏出という病態として現れる。したがって自然免疫の反応の程度によっては、ECLS 開始数時間内にわずかながら循環補助を増加させなければならない場合もある。初期に起こるこの SIRS 反応は、その後起こってくる CARS によって相殺される。CARS はホメオスターシスを再構築し、自然免疫系をリセットする。しかしながら CARS が長引くと、後天的な免疫抑制状態となり、院内感染のリスクが高まる。

この CARS 期の免疫学を理解することに注目が高まっている。この生理反応の特徴として取り上げられるのが“非活性化状態”の単球である³⁸。通常、非感染者では、採取した単球に体外でエン

ドトキシン刺激を加えると、単球が TNF- α を産生するような反応が起こるが、敗血症ショック患者の単球ではこのような反応が起こらない^{39,40}。「非活性化状態」の単球」という用語は、このように TNF- α を産生しない単球を表す用語として用いられる。この非活動状態というのは MHC-II 分子、HLA-DR の発現が細胞表面で減少していることにも関連している。“immunoparalysis”という用語は単球の LPS に対する反応が低下していること、および HLA-DR の発現が正常の 30% 以下へ減少することを意味している⁴¹。CPB 後にこれらのパラメータがどのような値を示すのかは、以前より調べられてきた^{42,43}。小児での CPB 後の immunoparalysis の影響について調べたある研究では、82 人の小児の HLA-DR の発現を調べ、CPB 開始後 72 時間で HLA-DR の発現が 60% 以下へ減少した群ではオッズ比約 13 で敗血症を発症しやすいことが示された⁴³。ECLS 中の immunoparalysis 発生率はわかっていないが、後天的に免疫抑制された状態となりうることを認識しなければならない。そして、適切な抗菌薬の使用や適切な栄養投与に注意を向け、さらに院内感染を防ぐ対策が求められる。

従来の治療で改善しないような重篤患者に ECLS を使用することは集中治療において重要なツールとなってきている。正常の凝固系機能および正常な炎症反応を理解し、この反応と血液と生体材料の境界面での病態生理を対比し理解することは、ECLS 中に患者を安定した状態で管理するためには必要不可欠である。究極的には内皮細胞にそっくりな素材ができ、全身の抗凝固を必要としなくなったとしたら、ECLS 患者で起こるさまざまなリスクは著しく減るであろう。

文献

1. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*. 2003; 17:S1-S5.
2. Becker RC. Cell-Based Models of Coagulation: A Paradigm in Evolution. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005; 20:65-68.
3. Male C, Johnston M, Sparling C, Brooker L, Andrew M, Massicotte P. The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and

- management of haemostatic disorders during infancy and childhood. *Clinics in Lab Med.* 1999; 19:39-69.
4. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest.* 1997; 112:676-692.
 5. Peek GJ and Firmin RK. The inflammatory and Coagulative Response to Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 1999; 45:250-263.
 6. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J.* 1972; 12:257-273.
 7. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, Brooks JD, Ferguson TB, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenation in short and long perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 78:655-666.
 8. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1990; 76:1680-1697.
 9. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med.* 1988; 318:408-414.
 10. Kawahito K, Nose Y. Hemolysis in different centrifugal pumps. *Artificial Organs.* 1997; 21:285-290.
 11. Bowen FW, and Edmunds HL Jr. Coagulation, anticoagulation and the interaction of blood and artificial surfaces. In: Zwischenberger JB, Steinhorn RH, Bartlett, RH, eds. *ECMO: Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care.* 2nd Ed. Ann Arbor, Mich ELSO; 2000:67-96.
 12. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors complement, platelets and leukocytes. 2004; 25:5681-5703.
 13. Anderson HL, Ciley RE, Zwischenberger JB, et al. Thrombocytopenia in neonates after extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Trans.* 1986; 32:534-537.
 14. Shibamiya, A., et al., Formation of tissue factor-bearing leukocytes during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 2004; 92(1):124-31.
 15. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997; 112(3):676-92.
 16. Tsunooka N, et al. Bacterial translocation secondary to small intestinal mucosal ischemia during cardiopulmonary bypass. Measurement by diamine oxidase and peptidoglycan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25(2):275-80.
 17. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75(2):S715-20.
 18. El Habbal MH, Carter H, Smith L, Elliot MJ, Strobel S. Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. *Cardiovascular Research.* 1995; 29:102-107.
 19. Ratliff NB, Young WG Jr, Hackel D, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973; 65:425-432.
 20. Barstad RM, Ovrum E, Ringdal MA, et al. Induction of monocyte tissue factor procoagulant activity during coronary artery bypass surgery is reduced with heparin-coated extracorporeal circuit. *Br J Haematol.* 1996; 94:517-525.
 21. DePalma L, Yu M, McIntosh CL, Swain JA, Davey R.J. Changes in lymphocyte sub-populations as a result of cardiopulmonary bypass. The effect of blood transfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101:240-244.
 22. Kawahito K, Kobayashi E, Misawa Y, et al. Recovery from lymphocytopenia and prognosis after adult extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Surg.* 1998; 133:216-217.
 23. Zimmerman, JJ. Congenital heart disease, cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response syndrome, and outcome: evolving understanding of critical care inflammation immunology. *Crit Care Med.* 2002; 30(5):1178-9.
 24. Mokart D, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg.* 2002; 89(11):1450-6.
 25. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med.* 1990; 323:27-36.
 26. Faymonville ME, Deby-Dupont G, Larbuisson R, et al. Prostaglandin E2, prostacyclin, and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104:666.
 27. Valhønt H, Swinford RD, Ingelfinger JR, et al. Rapid activation of the alternative pathway of complement by extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 1999; 45:113-114.
 28. Horbett TA. Principles underlying the role of adsorbed plasma proteins in blood interactions with foreign materials. *Cardiovasc Pathol.* 1993; 2:137S.
 29. Yeh T Jr, Kavarana MN. Cardiopulmonary bypass and the coagulation system. *Progress Ped Cardiol.* 2005; 21:87-115.
 30. Edgington TS, Mackman N, Brand K, et al. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost.* 1991; 66:67-79.
 31. Edmunds LH Jr., Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:2315-2322.
 32. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med.* 1993; 21:1029-1034.
 33. Fortenberry JD, Bhardwaj V, Niemer P, et al. Neutrophil and cytokine activation with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1996; 128:670-678.
 34. Levin EG, Marzec U, Anderson J, et al. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1984; 74:1988-1995.
 35. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, et al. Activation of the clotting system during extracorporeal mem-

- brane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr.* 1996; 129:264-268.
36. Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, et al. Blood activation during neonatal extra-corporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105:823-832.
37. McManus ML, Keyv SV, Bower LK, et al. Coagulation factor deficiencies during initiation of extra-corporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1995; 126:900-904.
38. Volk HD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease—predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Inst Mitt.* 1991(88):208-15.
39. Asadullah K, et al. Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection—immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. *Eur J Emerg Med.* 1995; 2(4):184-90.
40. Volk HD, et al. Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med.* 1996; 22(Suppl 4):S474-81.
41. Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis'. *Chem Immunol.* 2000; 74:162-77.
42. Hummel M, et al. Monitoring of the cellular immune system in patients with biventricular assist devices awaiting cardiac transplantation. *Clin Transplant.* 1994; 8(1):59-66.
43. Allen ML, et al. Early postoperative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit Care Med.* 2002; 30(5):1140-5.

6

ELSOの症例登録

Steven A. Conrad, MD, PhD, Peter T. Rycus, MPH

はじめに

大規模データベースの体系的な集積や分析は、ありふれた集団や稀な集団の特徴を研究するうえで有用な手段となる。症例登録は、特定の状態や診断に関連した患者、特定の手技を受けた患者、着目した話題の患者の二次的なデータの集積である。薬剤の市販後調査¹、冠動脈バイパス手術²、糖尿病・気管支喘息・うっ血性心不全に代表される慢性疾患³は、症例登録により理解が深まり、医療に変化をもたらしたよい例である。左心補助装置における症例登録の分析では、早期の臨床試験で指摘された効果と危険性が市販後調査でより明確となった⁴。

Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) は1989年に設立され、体外膜型肺とそれに関連した治療の症例登録を、1976年以降のデータも含め継続して行っている。現時点で、140施設を超える extracorporeal life support (ECLS) センターが、48,000症例以上に及ぶ症例登録に貢献している。登録された症例は新生児から成人まで全年齢にわたっており、世界中の30か国以上のECLSセンターの現状を反映する。

ELSOの症例登録は、過去35年以上にわたるECLSの成長と発展を記録することに加え、次に示すようないくつかの重要な機能を提供する。

ECLS 適応の長期的記録

ECLSはテクノロジーに基づいた治療法であり、テクノロジー、治療経験、薬理学の発展により時代とともに進化してきた。そのため、ELSOの症例登録はこれらの変遷を追跡することが可能である。

品質改善のベンチマーキング

ELSOは半年ごとに、世界中から提出された症例登録の累積経験を要約した報告を全センターに、そして個別の報告を各施設に配布している。これらの報告は、他施設と比較し自施設の品質を改善するのに役立つ。

研究データベース

ELSOは、症例登録から抽出したデータを使用した多数の研究論文を支援している。これらの論文は、テクノロジーの理解を高め、臨床時に役立つ情報を提供する。

患者看護の支援

ECLSは、稀なものも含め幅広い原疾患と併存症を有する患者を支援するために使用される。データベースからこれらの原疾患や併存症に関連する情報や特殊な装置の情報を検索することが可能であり、多くの施設でよりよい治療方針を決定するために役立てられている。

規制当局による装置の承認

ELSOの症例登録は、体外補助に使用されるさまざまな装置の情報を保有しており、新たな装置の使用に対して比較可能なデータを提供することができる。登録データは、左心補助装置(LVAD)を含む長期使用の装置を許可する際にも使用された。

歴史

症例登録は、1976年からのデータも含め1988年から始まり、Microsoft FoxProを使用したdBaseフォーマットの形で、新生児の呼吸、小児の呼吸、

新生児/小児の心臓，成人の呼吸の 4 つの独立したデータベースから成り立っていた。それぞれのデータベースは，シングル・フラットテーブルとして実施された異なる枠組みを有していた。データベースは自由記入欄を多く含んでいたため，データは標準化されず，より大きなデータ貯蔵が必要であり，検索や訂正が非効率であった。新生児の呼吸のデータベースが最も大容量である一方，成人の呼吸のデータベースは最小であった。

この元来のデータベースの構造は，ELSO センターにおける治療と研究を支持するうえで有用であった。しかし，ECLS の症例数や適応範囲が拡大するにつれ，従来あるデータベースの構造上の限界が明らかになった。たとえば，特殊な検索においては，似通った入力を拾い上げるために自由記入欄を手作業でチェックし，そののちに多数のデータテーブルを超えて複合的な検索が構築される。それぞれのデータベースごとに検索を繰り返すことが多く，手動で編集をしなければならなかった。

登録の継続的な発展を支持するために，登録データベースの再設計が 1998 年に行われた。新しい登録の目標と特徴を以下に示す。

- 前述した 4 つのデータベースから，すべての ECLS 症例を記録できる 1 つのデータベース構造への転換。詳細に分類できない症例（例：心臓と呼吸の両方の要素を含んだ症例）を考慮し，以前の用語分類の廃止
- シングル・フラットテーブル構造から，確立した正確な規則を用いて標準化されたマルチテーブルなデータ構造への再構築
- データ入力のエラーを減らすための妥当な規則の導入
- 全データにアクセスするための，拡張可能で組織として許容できるデータベースの検索言語 (SQL) の使用
- すべての ECLS 症例に適用できる単一の定型入力フォームの開発
- あらかじめ定義されたデータの категорияや分類を使用し ECLS データの一貫性を確保するために，いくつかの必要な欄以外の自由記入欄をすべて削除

- あらゆる分野での検索を可能にするために標準化された，階層的な診断分類システム (ICD-9-CM) と外科処置，最新医療診療行為用語 (CPT) の採用

症例登録に対し最初に行われたアップデートは，ソフトウェアを通じて呼び出す仕組みの後置データベースに貯えられた患者データを，マイクロソフト社製のアクセスデータベースに変換することであった。翌年そのデータベースは，パフォーマンス，信頼性，安全性をより高くするため，Microsoft SQL サーバーに移植された。昔ながらの紙の入力フォームはマイクロソフト社製アクセスデータベースの導入により廃止され，Microsoft Word 電子フォームで書き直された。この電子フォームも，オンライン登録の普及により廃止された。

ウェブ上で行うオンライン登録の使用は 2011 年から始まった。これにより，下記に示すように，従来のフォーマットを超えた多数のことが可能となった。

- 追加データを含め登録データベースに直接エントリーできることにより，即座に検索や報告の包括が可能
- 全世界で常時使用可能
- 過去に入力された全症例へのアクセス，統計学的なデータをもとにした検索が可能
- データの統合を改善するために強化されたデータの妥当性
- 世界のさまざまな文化に合わせて，データ入力フォームを改変可能
- 診断や手技，カンニュレーション，合併症，そして感染臓器など，以前のデータ入力フォームでは制限のあった情報の無制限入力
- ICD-9 や CPT のオンライン検索（部分照合を含む：データ入力前にこれらのコードを取得する必要性がなくなった）

今後，検索機能のさらなる改善，年代別のレポート，外部のデータベースからのデータ取り込みを含む機能拡張が期待される。

データ集積と報告

ELSO 症例登録のデータ集積

症例登録には、ECLS を施行された患者のデータと補助中の詳細な情報が含まれる。患者の統計学的なデータは、年齢、性、人種を含む。新生児の場合、出生体重、母体の年齢、アプガースコア、在胎週数、出産のタイプなどの出産に関する情報も収集される。先天性横隔膜ヘルニアが存在するならば、この病態の詳細についても収集される。

1 人の患者が複数回の ECLS を受けることもある。それぞれの補助における診断名 (ICD-9 のコードによって標準化されたもの)、処置 (CPT コード)、培養検体と病原体の種類、ECLS 補助前の入院期間や全身状態・治療などの情報が収集される。ECLS 前の測定データとして、血液ガス、人工呼吸器設定、そして血行動態についても収集される。補助開始日、補助の型や様式、カニューレシヨンの詳細、使用した器具の情報も対象となる。追加のデータとして、導入後 24 時間の血液ガスや人工呼吸器設定、そして血行動態のデータも再度収集される。ECLS に関連した合併症も、あらかじめ定義されているカテゴリーに沿って記録される。最終的には、継続不能となった場合の理由や臓器不全、退院情報も記録される。

症例登録の追加入力

主要な登録様式は、ECLS についての一般的な情報を含む。それゆえ ECLS の適応を決めるうえで重要な情報の詳細が欠落する。たとえば、心臓補助のための ECLS では、先天性複雑心奇形に関する情報や心臓外科手術の詳細などである。これらのデータは心臓補助に特有であり、これらのデータを適切に記録する標準化された分類システムはない。

1998 年、ELSO は先天性心疾患術後の ECLS に関連した症例特有の付加的データを記録するために心疾患に関する追加入力欄を導入した。これは、すでに登録システムが再構築されているため、データベースの構造を変えずに心疾患に関する追

ECLS Registry Report
International Summary
July, 2011



Extracorporeal Life Support Organization
2800 Plymouth Road
Building 300, Room 303
Ann Arbor, MI 48109

Overall Outcomes				
	Total Patients	Survived ECLS	Survived to DC or Transfer	
Neonatal				
Respiratory	24,770	20,651	18,558	75%
Cardiac	4,375	2,840	1,723	39%
ECPR	694	438	270	39%
Pediatric				
Respiratory	5,009	3,251	2,785	56%
Cardiac	5,423	3,458	2,609	48%
ECPR	1,347	720	539	40%
Adult				
Respiratory	2,620	1,655	1,428	55%
Cardiac	1,680	894	660	39%
ECPR	591	225	173	29%
Total	46,509	34,251	28,745	62%

Centers by Year

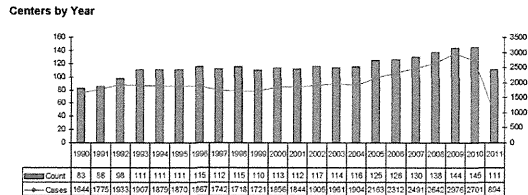


図 6.1 ELSO 国際要約のサンプルページ

国際要約は包括的な全登録データを含み全 ECLS センターに配布される。施設個別の情報は含まれない。

追加情報の統合が達成できた。追加データの収集は、追加のオンライン・フォームで行われ、ELSO が開発した診断と処置のコード、外科処置の詳細、機能的評価、そして予後を含む。

2011 年には、蘇生のための ECLS [体外循環式の CPR (ECPR)] を対象とする追加入力欄が、公開されているオンライン・レジストリーに追加された。この追加入力欄では、蘇生時間、薬物、器具や回路プライミングの情報、自己心拍再開 (ROSC) までの時間、冷却の詳細を記録する。

登録された症例の報告

症例登録データは半年ごとに 2 つの形式で報告される。国際的な要約はすべての ECLS センターに配布され、症例登録の全体像を含んだ情報を提供する (図 6.1)。もう 1 つは各施設個別のデータを記載した報告であり、それぞれの施設に配布される。これらの報告には、主要な患者グループ (新生児呼吸、小児呼吸、成人呼吸、心臓) の情報を含む。これらグループの情報には、ECLS 施行回数、診断、補助様式の詳細、合併症などが含まれる。



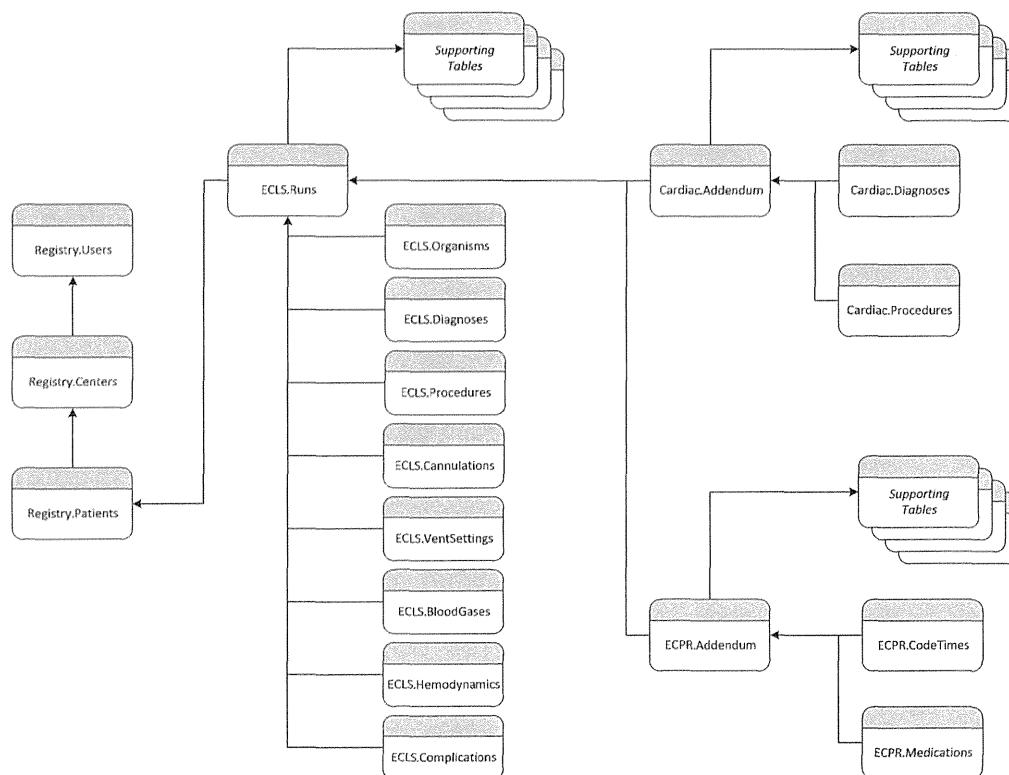


図 6.2 ELSO 症例登録のデータベース概略
この図はデータベースにおける主要なテーブルの関係を示す。

実施

データベース

症例登録を支えるデータベースは現在、Microsoft SQL Server[®]で運営され、関連するデータベースのサーバーは Windows Server 2008 で運営されている。データベースの概略は図 6.2 に示されており、すでに存在する ECLS のアプリケーションの追加付録や ECLS に関連した新たなアプリケーションなどの拡張が可能である。

オンライン申請

データ入力、安全性が確保されたオンラインのウェブ・アプリケーションで行われる (図 6.3, 6.4)。認証操作でログオンすると使用者は過去の全症例のデータにアクセス可能となり、新たな症例の入力も可能となる。データ入力と訂正は最近

入力した症例では可能であるが、ある一定の時間が経過したのちは偶発的な上書きを防ぐため、入力がロックされる。すべてのデータ入力箇所は、簡素化するためにチェックボックスか選択リスト形式になっている。ICD-9 や CPT のような標準化されたコードと合併症のコードは、アプリケーションのなかで直接検索できる。

登録データのサマリー

データは、1976 年から現在まで世界中の 185 の施設から収集され、うち 145 施設が現在も活動しており、症例を登録し続けている。症例登録に参加している施設の数は年々増加しており (図 6.5)、オンライン・アプリケーションにより症例登録システムへのアクセスが増加することで、今後さらに増加すると予想される。全年代の補助のタイプによる結果の要約を表 6.1 に示す。

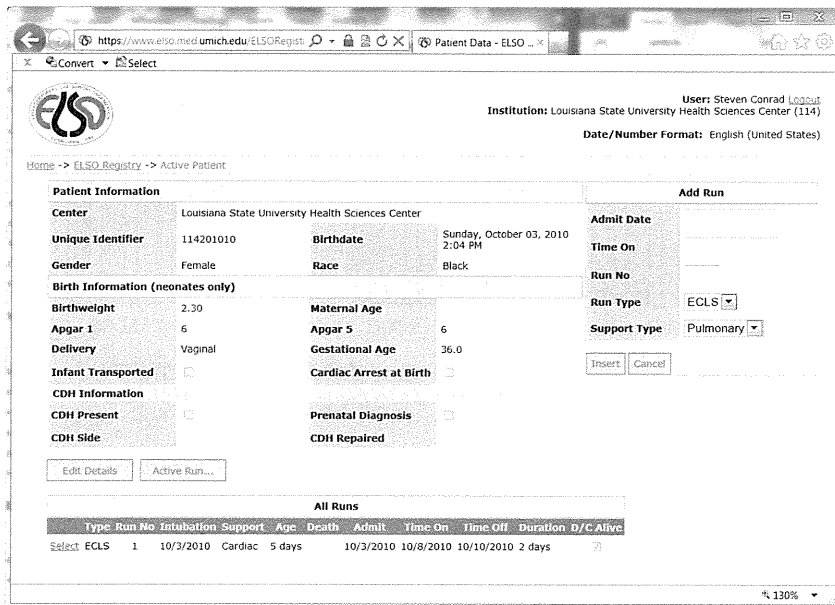


図 6.3 患者情報が表示されたオンライン・アプリケーションからのサンプルページ

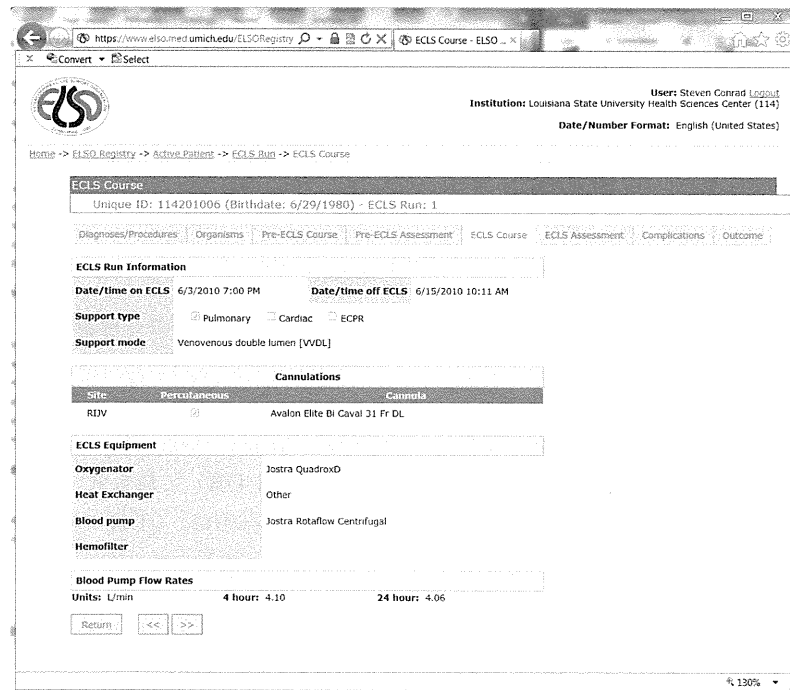


図 6.4 ECLS の経過情報が表示されたオンライン・アプリケーションからのサンプルページ

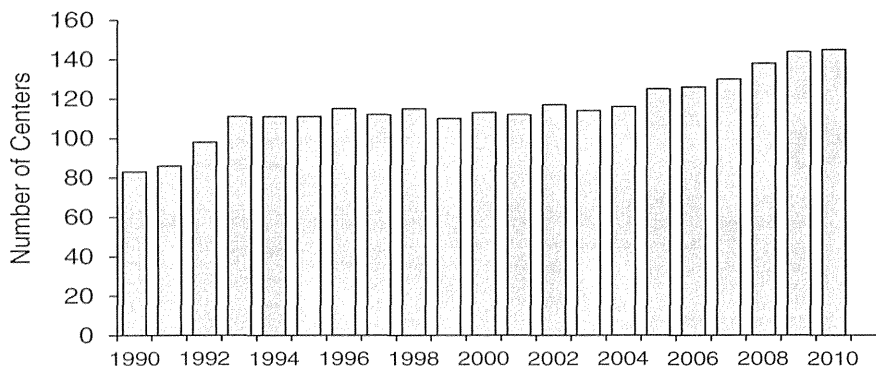


図 6.5 ECLS 症例登録に参加している施設数の増加を示すグラフ
2010 年では 145 施設が症例登録にデータを提供した。

表 6.1 2011 年 7 月の ELSO の症例登録から抜粋した ECLS 介入タイプと予後の累計要約

	Total	Survived ECLS	Survived to Discharge
Neonatal			
Respiratory	24,770	20,951 (85%)	18,558 (75%)
Cardiac	4,375	2,649 (61%)	1,723 (39%)
ECPR	694	438 (63%)	270 (39%)
Pediatric			
Respiratory	5,009	3,251 (65%)	2,785 (56%)
Cardiac	5,423	3,468 (64%)	2,609 (48%)
ECPR	1,347	720 (53%)	539 (40%)
Adult			
Respiratory	2,620	1,655 (63%)	1,428 (55%)
Cardiac	1,680	894 (53%)	660 (39%)
ECPR	591	225 (38%)	173 (29%)
Total	46,509	34,251 (74%)	28,745 (62%)

新生児

新生児の呼吸補助症例は年々増加し 1992 年にピークに達したのち、数年かけて低下し最近は安定して推移している (図 6.6)。この減少の理由は、代替療法により多くの症例で ECLS を回避できるようになったからである。人工サーファクタント注入療法が導入されたのが 1990 年代初頭であり、その頻度は増加している。さらに、人工呼吸管理の改善、特に高頻度振動換気法 (HFOV) の改善とともに、肺動脈の血管拡張を目的とした一酸化窒素吸入療法 (iNO) が使用可能となったことに

より、ECLS の必要性は減少した。

生存率と主要な新生児の診断に対する ECLS 治療期間を表 6.2 に示す。累積生存率は胎便吸引症候群 (MAS) で最も高く (94%)、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) で最も低い (51%)。診断別にみた年次生存率は、CDH で補助を受けた患者で生存率が若干低下した以外は、過去 10 年間で大きな変化はない (図 6.7)。

静脈脱血-静脈送血 (VV) の補助は、呼吸不全に適した様式と認識されている。しかし、静脈脱血-動脈送血 (VA) 補助が減少傾向にあるとはいえ、新生児の呼吸補助として最も一般的な様式で

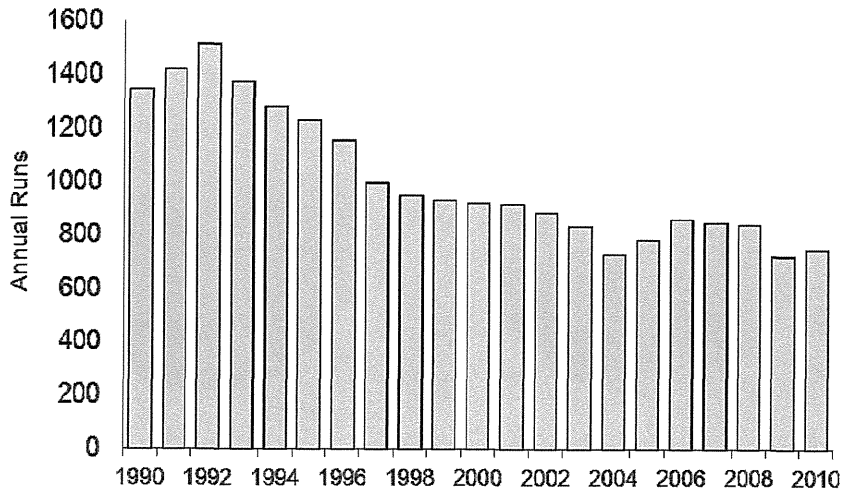


図 6.6 新生児の呼吸補助のために施行された ECLS の年間件数を示すグラフ

表 6.2 新生児の診断名ごとの ECLS の平均・最長の試行期間，生存退院率の累計要約

	Total Cases	Avg Run Time (hours)	Longest Time (hours)	% Survival
MAS	7,814	131	1,327	94%
CDH	6,280	250	2,549	51%
PPHF/PFC	4,129	151	1,176	78%
Sepsis	2,646	140	1,200	75%
RDS	1,508	135	1,093	84%
Pneumonia	345	237	1,002	57%
Air leak	117	167	656	74%
Other	2,261	176	1,433	63%

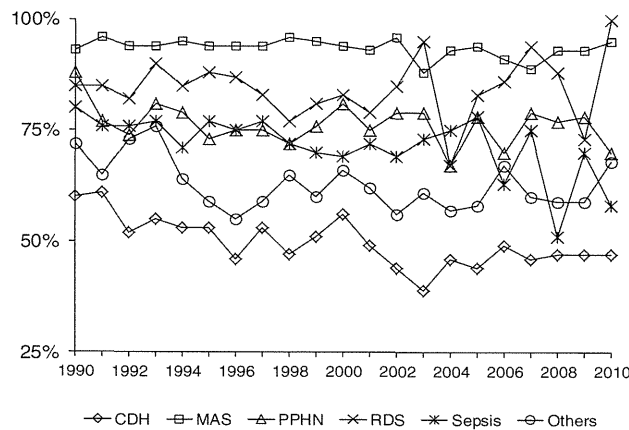


図 6.7 新生児の主な診断名ごとの過去 20 年間の生存率の推移を示すグラフ

CDH：先天性横隔膜ヘルニア，MAS：胎便吸引症候群，PPHN：新生児遷延性肺高血圧症（胎児循環遺残），RDS：（新生児）呼吸促進症候群

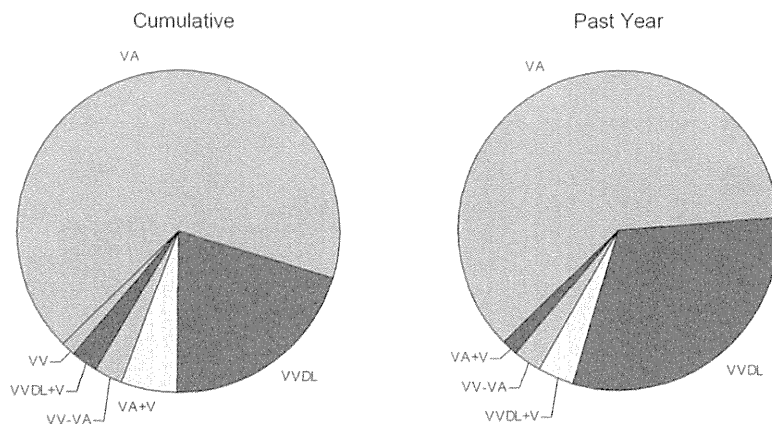


図 6.8 新生児呼吸不全に対する様式の累積割合 (左) と前年の割合 (右)
 静脈脱血-静脈送血 (VV) 補助が増加しているが、静脈脱血-動脈送血 (VA) 補助が最多の様式である。

表 6.3 新生児・呼吸補助グループにおける合併症

Complication	Incidence (% reported)	Survival (%)
Mechanical		
Oxygenator failure	6.0	53
Pump malfunction	1.7	66
Raceway rupture	0.3	58
Cannula problems	11.7	67
Clots	15.3	67
Air in circuit	5.2	72
Patient-related		
Intracranial hemorrhage	7.0	44
Intracranial infarction	7.5	54
Seizures	10.7	62
Cannulation site bleeding	7.1	64
Surgical site bleeding	6.3	44
GI bleeding	1.7	45
Hemolysis	10.9	65
Pulmonary hemorrhage	4.5	43
Culture-proven infection	6.0	53
Hyperbilirubinemia	7.4	64

あり続けている (図 6.8)。歴史的に、75%以上の患者が VA 様式を使用されてきたが、2010 年には 60%未満まで低下している。VA 補助が優勢な背景には、大規模な施設がこの様式での経験があること、高度な心不全の併存、もしくは症例登録では判明しない他の理由が考えられる。

症例登録は、機械 (装置) と患者に関連した合併症の件数を記録する (表 6.3)。一般的に、合併

症は治療的介入が必要もしくは直接に病態の悪化につながれば記録される。脳梗塞と脳出血は患者に関連した重篤な合併症であるが、新生児ではおのおの 7.5%、7.0%の頻度である。出血性の合併症は、カニューレ部位 (7.1%)、他の手術創 (6.3%)、消化管 (1.7%) で起こる。溶血 (血漿中ヘモグロビン濃度 >50 mg/dL) は 10.9%の症例で報告がある。最多の機械関連の合併症は回路内

表 6.4 新生児の診断名ごとの ECLS の平均・最長の試行期間、生存退院率の累計要約

	Total Cases	Avg Run Time (hours)	Longest Time (hours)	% Survival
Viral pneumonia	1,014	321	1,372	63%
Bacterial pneumonia	550	284	1,411	58%
Aspiration pneumonia	206	270	2,437	67%
ARDS, post-op/trauma	123	249	935	59%
ARDS, other	411	310	2,026	53%
Other respiratory failure	861	250	1,483	51%
Other	1,903	219	2,968	52%

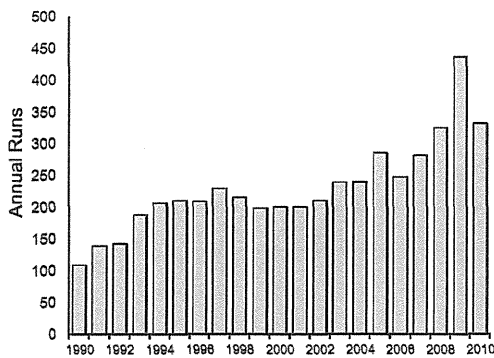


図 6.9 小児の呼吸不全に対する ECLS の年間使用数を示すグラフ

2010 年の低値は報告の遅れによるものと思われる。

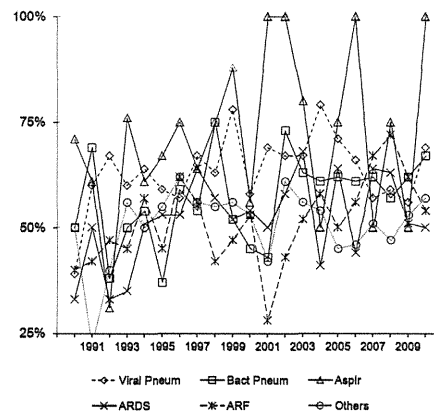


図 6.10 小児の主な診断名ごとの過去 20 年間の生存率の推移を示すグラフ

の血栓であり、15.3%の頻度である。チューブの断裂は 0.3%の症例で発生し、人工肺の機能不全は 6%と報告されている。

小児

小児の呼吸補助における ECLS は増加しており、2009 年には 400 症例以上の報告がある (図 6.9)。2010 年の低値は報告の遅れによると思われる。呼吸補助目的で ECLS を使用する一般的な病名を表 6.4 に示す。生存率は 1986 年以前の 30%から現在の 50%以上と、過去 10 年で上昇傾向である (図 6.10)。起炎菌はさまざまであるが、肺炎が最も多い原疾患であり、生存率は 61%である。非手術性の病態や外傷性肺損傷から発症する小児の急性呼吸促進症候群 (ARDS) の生存率は 54%である。800 人以上の患者が、他のさまざまな原因で急性呼吸不全 (ARF) を発症しており、全体の

生存率は 52%である。

最も一般的な小児の ECLS の様式は VA であったが、VV の使用は増加しており、今では VA とほぼ同等である (図 6.11)。1976 年から報告された全症例の 30%が VV 補助で開始されているが、前年は 45%を超えるところまで上昇している。VV を行うためのダブルルーメンカテーテルの使用は増加しており、現在 VV アクセスの主流となっている。

小児の合併症の内訳は、いくつかの点で新生児グループと異なる (表 6.5)。小児では、新生児に比べ頭蓋内以外の出血の合併症が多く、頭蓋内出血はやや少ない。新生児で頭蓋内圧出血が多いのは新生児の脳の未熟性による可能性がある。しかし、頭蓋内出血の発症は、小児の生存率を低下させる一因となる。小児では、回路の血流量が早く、より長く使用する影響か、回路内の血栓形成や空気

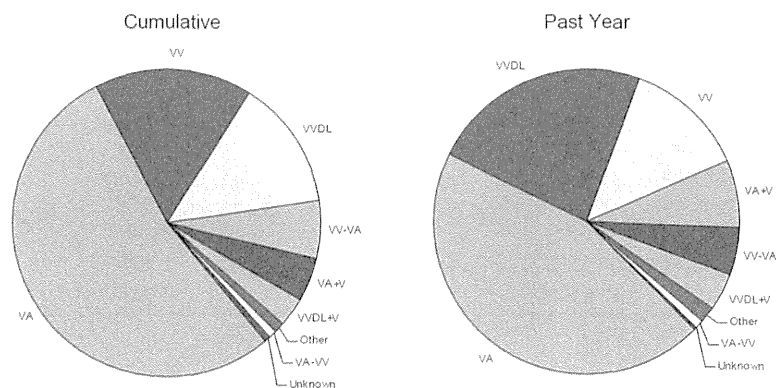


図 6.11 小児呼吸不全に対する様式選択の累積割合（左）と前年の割合（右）
 静脈脱血-静脈送血（VV）補助の使用が増加し、現在この様式が呼吸不全に対する補助の約半数を占める。

表 6.5 小児・呼吸補助グループにおける合併症

Complication	Incidence (% reported)	Survival (%)
Mechanical		
Oxygenator failure	13.0	43
Pump malfunction	2.5	47
Raceway rupture	0.8	59
Cannula problems	15.7	51
Clots	8.3	52
Air in circuit	3.8	49
Patient-related		
Intracranial hemorrhage	6.0	22
Intracranial infarction	3.8	35
Seizures	5.9	34
Cannulation site bleeding	16.3	51
Surgical site bleeding	14.4	46
GI bleeding	4.1	25
Hemolysis	9.9	43
Pulmonary hemorrhage	7.8	30
Culture-proven infection	18.2	47
Hyperbilirubinemia	4.7	28

混入の頻度は多くなく、むしろ装置の機能不全のほうが多い。小児では高ビリルビン血症は多くないが、多臓器不全を表している可能性があり生存率の低下と関連する。培養陽性の感染症は小児では一般的であり、ECLSの補助の長期化と関連する可能性がある⁵。

成人

ECLSにおいて最も急激に増加している部分は、成人における重症呼吸不全に対する補助である(図 6.12)。成人の症例数は、初期の無作為化比較試験(RCT)で明らかな利益が得られないとの結論が出されたこともあり、1994年までは少数であった^{6,7}。2009年に急激に症例数が倍増して

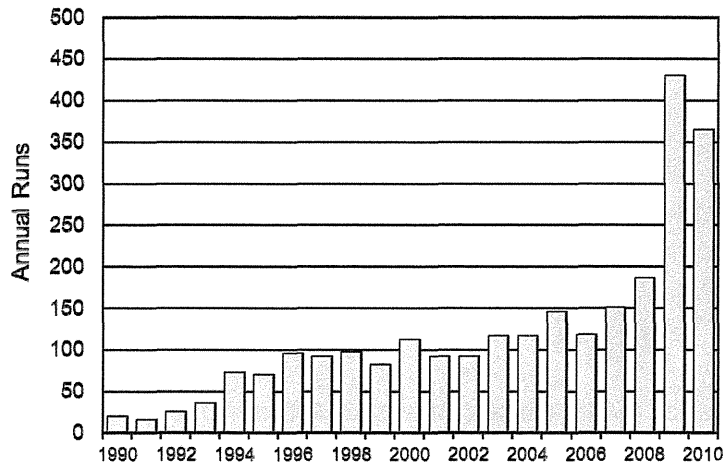


図 6.12 成人の呼吸不全の ECLS の年間使用数を示すグラフ

2010 年の低値は報告の遅れによるものと思われる。

表 6.6 成人の診断名ごとの ECLS の平均・最長の試行期間、生存退院率の累計要約

	Total Cases	Avg Run Time (hours)	Longest Time (hours)	% Survival
Viral pneumonia	110	275	1,372	65%
Bacterial pneumonia	459	234	1,587	59%
Aspiration pneumonia	66	207	1,663	61%
ARDS, post-op/trauma	220	233	1,326	53%
ARDS, other	392	299	5,014	48%
Other respiratory failure	149	245	1,317	56%
Other	1,297	202	3,018	53%

以来、成人の症例数は増加し続けている。これは H1N1 インフルエンザ感染に対する ECLS の使用⁸ と CESER トライアルの論文報告⁹ と時を同じくしており、成人の ECLS に対する世界の認識を高めた。VV ECLS や経皮的カニューレを含む技術の進歩により、近年の治療経験は、以前の報告に比べ合併症も少なく、よりよい結果が得られている。

すべての病名に対する累積生存率は 55% であり、以前に比べ若干の改善がある。小児と異なり、成人では ARDS が ECLS を導入する最多の病名で、外傷や外科手術と関連しない ARDS の生存率は 51% で外傷や外科手術関連の ARDS と同様である (表 6.6)。最も生存率が高いのはウイルス性肺炎である (65%)。

静脈脱血-静脈送血 (VV) の方法は、重症急性呼

吸不全の成人患者において主流の補助方法となっており、2010 年の症例登録では成人の初期様式の約 80% を占める (図 6.13)。成人患者に対する VV 補助用ダブルルーメンカニューレの登場は、VV 補助の使用を増加させた。2010 年には 60% 以上の VV カニューレがダブルルーメンカニューレで行われている。成人の ECLS の補助様式については、1998 年以前の報告がない。

成人の合併症の内訳は、小児の内訳に類似しており (表 6.7)、強心剤の使用頻度が高い (成人 57% 対 小児 38%)。カニューレ部位と手術部位からの出血の頻度は、それぞれ 12%、22% である。消化管出血の頻度は少なく (5.3%)。感染率は小児患者と同等である (21%)。頭蓋内の合併症は小児に比較し少ないが、発症した場合、生存率は低下する。

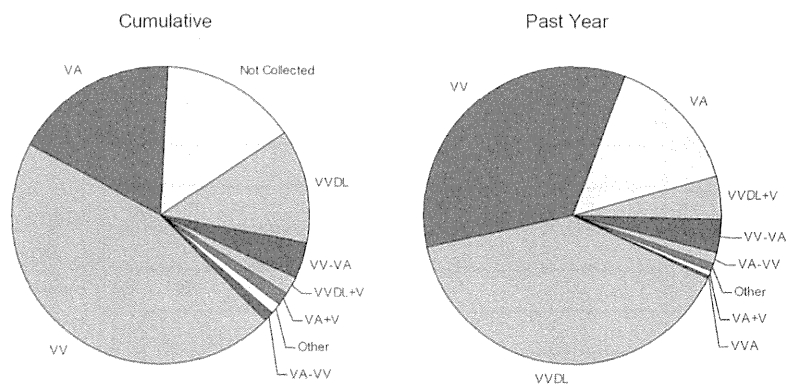


図 6.13 成人呼吸不全に対する様式選択の累積割合 (左) と前年の割合 (右)
 静脈脱血-静脈送血 (VV) 補助は補助様式の主流であり、ダブルルーメンカニューレは
 広く使用され、現在 VV カニューレの約 60%を占める。

表 6.7 成人・呼吸補助のグループの合併症

Complication	Incidence (% reported)	Survival (%)
Mechanical		
Oxygenator failure	17.0	45
Pump malfunction	2.5	35
Raceway rupture	0.3	25
Cannula problems	18.4	44
Clots	8.3	52
Air in circuit	1.8	56
Patient-related		
Intracranial hemorrhage	3.9	16
Intracranial infarction	2.2	21
Seizures	1.3	42
Cannulation site bleeding	18.2	52
Surgical site bleeding	18.2	42
GI bleeding	5.3	29
Hemolysis	7.0	36
Pulmonary hemorrhage	8.4	37
Culture-proven infection	21.8	44
Hyperbilirubinemia	8.6	33

心臓

ELSO 登録に報告された心臓補助の ECLS 症例件数は、過去 10 年間で安定して増加している (図 6.14~6.17)。2010 年には 11,500 人を超える症例が、ELSO に登録されており、全体の生存率は 44%であった。主要は新生児 (38%) と小児 (47%) であり、残りが成人 (15%) である。成人グループは最も急激な伸びを示しており、年間の

補助件数は 2004 年と 2010 年を比較すると 2 倍以上である。累積の生存率は、過去数年で約 44%と一定している。

先天性疾患の周術期が心補助の診断の大半を占めており、全体の生存率は 39%である。それ以外では、心筋症、心筋炎、心原性ショック、心停止が主である。心筋炎は他の疾患と比較し、生存率は良好である。心移植の補助は症例の 4%程度であり、術後の補助が 78%、移植までのブリッジとし