

表 18.1 ECMO 導入基準

Author	Criteria for ECMO
Sebald ⁴¹	OI >40 for 4 hours or PaO ₂ <40 for 2 hours
Boloker ¹⁷	Productal O ₂ saturation <80% refractory to ventilator manipulation (PIP >30 with convention ventilation, MAP of 20 on HFOV)
Somaschini ⁴²	OI >40 or PaO ₂ <40
Nagaya ⁴³	Emergent: OI >40 or PaO ₂ <40 or PaCO ₂ >100 for 2 hours Preventative: FiO ₂ >0.9 or MAP >12 for 24 hours
Vd Staak ⁴⁴	A-aDO ₂ >610 for 8 hours or OI >40 for 3 of 5 consecutive blood gases
Howell ⁴⁵	A-aDO ₂ >610 for 8 hours or OI >40 for 2 hours

が小さい、投与量が多い、コントロール群がない点が挙げられる³³。一方で、最近の無作為化試験において胎児期でのステロイド投与群と非投与群を比較した結果、生存に差はなかったことが示された。この無作為化試験と同時に終了したコホート研究では、在胎 34 週にステロイド投与された群においても有効性がなかったことが示された³⁴。

また、サーファクタント補充療法も出生後の治療として研究されている。CDH 患児において、サーファクタントの貯蔵量と体内動態の点から、サーファクタントが欠乏していることが証明されている³⁵。また、ECMO が必要となった CDH 患児で、サーファクタントの主成分であるフォスファチジルコリンの合成が少ないことも、小規模な研究で示されている³⁶。しかし、大規模な前向き観察研究では、サーファクタント補充療法は生存率の低下と関連することが示された³⁷。また、サーファクタント補充は合併症率の増加とも関連があった³⁸。サーファクタント補充療法の効果を検討する無作為化研究が必要である。

ECMO

German らによって 1977 年に初めて、CDH に対する ECMO 管理が報告された³⁹。彼らは修復術後に重度の呼吸不全のため、乳児 4 例に ECMO を導入し、そのうち 1 例が生存したことを報告した。それ以来、CDH 症例に広く ECMO が導入されている。1970 年代、1980 年代には、CDH は緊急外科疾患として治療された。そのため、ECMO

が必要となった乳児はしばしば重度の VILI を併発していた。1980 年代後半になって、CDH に肺高血圧症が合併することが認識されて、患児が安定するか、肺高血圧症がよくなるまで手術が延期されることが多くなった。この治療戦略により生存率が改善した報告が認められるが、無作為化試験が必要である⁴⁰。

ECMO の導入基準

ECMO は一般的に内科治療を最大限行っても管理できない患者に適応される。gentle ventilation と permissive hypercapnia を用いる際には、ECMO を早期に導入することにより CDH 患者で VILI を避けることができるかもしれない。しかし、残念ながら、CDH に罹患した乳児において、ECMO 開始前に高い死亡率を正確に予測する ECMO 導入基準はまだ発表されていない。そのため、最もリスクが高く ECMO の効果があるかもしれない患者を予測するためにさまざまなパラメータが用いられている (表 18.1)⁴¹⁻⁴⁵。しかし、これらの基準のどれも多施設研究で妥当性を示されていない。現在 ECMO が導入されているなかで、“治療に反応しないこと”が共通の ECMO 開始基準である。おのおのの施設で呼吸器設定に特定の上限を定めて人工呼吸管理を行い、肺傷害を回避するという目標に適切に達しないのであれば、ECMO へ移行する。現在適応されている ECMO 導入を考慮する基準として、最大吸気圧 25~27 cmH₂O 以上、HFOV の平均気道内圧 14~15 cmH₂O 以上、あるいは PaCO₂ が 65~70 mmHg を超える

ことが挙げられる。

CDH 患児に対する ECMO 管理の現状は、国によって異なる。Brown らによる最近の報告では、米国では英国よりも ECMO 導入の頻度が高い (30.7% vs. 15.4%, OR 1.81, 95%CI 1.64~2.00)。ECMO となった CDH 患児の生存率は米国では 45.8%で、英国では 52.9%であった。しかし、CDH 患児全体の生存率は米国のほうが高かった。しかし、さまざまな短絡因子により、これらの結果と ECMO との関連性を見出すことは困難である⁴⁶。

CDH Study Group からのデータにより、ECMO を必要とした CDH 患児の大多数は CDH 修復術前に ECMO が導入されていることが示された。ECMO 導入に関して考察すると、CDH Study Group からの早期の報告では、2,077 例中 770 例が ECMO を必要とし、その 15%が手術前にカニューレションされ、ECMO が開始されていた。しかし、その傾向を年代ごとに分析すると、1995 年には ECMO 症例の 20%が術後に導入されていたが、2001 年には術後に導入された症例は 5%のみであった⁴⁷。現在では、CDH 修復術前に多くの小児に対し、術前管理の一環として ECMO が導入されている⁴⁸⁻⁵⁰。

ECMO の効果

短期間であれば ECMO により呼吸不全の十分なサポートを行うことができる。したがって、ECMO 導入を考慮する場合には、背景となる疾患が治癒しうるものであるかどうかが重要になる。しかし、CDH 患児において ECMO を導入する症例を選別することには非常に難しい判断が求められる。CDH 患児の呼吸不全の重症度は肺高血圧と肺の低形成の重症度に規定されるが、多くの症例では VILI は肺保護戦略に基づく人工呼吸管理により回避することができる。肺高血圧は本来可逆性ではあるが、症例によっては右心不全に進行することもある。肺低形成の重症度は症例によってさまざまであるが、1~2 週間の経過では改善しないことが多い。

このような CDH に特異的な病態のため、CDH

により ECMO を導入した症例は、他疾患に比べ、比較的に転帰が悪い。ELSO に報告された CDH 症例の生存率は約 51%で、ECMO を導入した新生児の低酸素性呼吸不全の原因疾患のなかで最も低い。さらに Stevens らによる ELSO レジストリーの最近の研究によると、1990 年に 64%であった生存率は 2001 年には 52%まで低下している⁵¹。しかし、別の研究では、ECMO を導入した症例における生存率の改善が示されている⁵²⁻⁵⁴。CDH に対して ECMO を導入した場合の効果について検討した 2 つの研究では、生存率は同様であったが、ECMO の導入率に違いがあった。つまり一方では 50%の ECMO 導入率であったのに対して、他方は 1%の導入率であった。これらのデータは ECMO 以外の介入が予後の改善に関連していることを示唆している^{16,55}。ドイツからの長期間に及ぶ研究により 20 年間にわたる ECMO の実績が最近報告された。その報告によると CDH 患児の全生存率は 62%であり、生後 24 時間以内に ECMO センターに紹介されたことが生存率の改善に関連していた (54% vs. 77%)⁵⁴。

早産児 CDH に関するデータはさまざまである。CDH レジストリーから発表された 1,127 人の患児に対する最近の研究では、早産児群では成熟児群に比べて ECMO の導入率は低く (25.6% vs. 33%)、早産児群では ECMO 導入は死亡率の増加に関連した (25.6% vs. 33%, OR 3.13, 95%CI 2.76~3.55)。しかし、ECMO を導入し手術まで生存し得た症例では生存率の改善を認めた⁵⁶。

右側 CDH に関する研究で ECMO の導入率が高かった (54%) という報告があるが、実際の生存率は予測生存率より高い結果であった (CDH Study Group による研究で示された予測生存率が 63%であるのに対し、同研究での生存率は 80%)。このコホート研究では、心奇形の合併が死亡率に関連していた⁵⁷。

これらの知見を考慮すると、よりよい ECMO 導入基準を示すことで、CDH の患児における ECMO に関連する罹患率と死亡率を改善する可能性が考えられる。肺低形成は CDH の予後に影響を与える最も重要な因子と考えられるが、出生前にその

評価をすることは困難である。肺動脈血酸素較差 (A-aDO₂)、動脈管前のヘモグロビン酸素飽和度、動脈管後の酸素分圧、酸素化指数 (OI) や高二酸化炭素血症などを用いることで、生存の可能性が高く、ECMOにより最も恩恵を受けうる患者を同定するアルゴリズムを作成している施設もある (表 18.1)。

しかし、CDHは重症度の差が幅広く、状態安定化のための治療戦略も施設によって大きく異なる疾患であるため、予後を比較することは困難であり、議論が分かれるところである。CDH Study Groupは1995年から治療法に依存せず、重症度に基づいて正確な予後を施設間で評価することができる方法の作成に取り組んでいる。性別、人種、出生体重、Apgarスコア、出生直後の呼吸循環障害、推定妊娠週数、CDH罹患部位、出生前診断などが検討に挙げられた。これらの迅速に得られるデータに関してロジスティック回帰分析を行うと、出生体重とApgarスコアが最も予後に関連した因子であった。この結果を受け検討すると、低リスク群の患児では74%の生存率であったのに対し、高リスク群では16%であった¹。しかし、別の検討ではこれらと同様の結果を得ることができなかった⁵⁸。また、出生直後に挿管される場合には、すべての症例でApgarスコアの5分値を得ることができないかもしれない。

最近、CDH Study Groupから、ECMO管理となったCDH患児の生存予測因子が報告された。ECMOを適応された患者のうち生存群では推定妊娠週数がより長く (38 ± 2 週 vs. 37 ± 2 週, $P < 0.001$)、出生体重がより大きかった (3.2 ± 0.5 kg vs. 2.9 ± 0.5 kg, $P < 0.001$)。出生前診断された例は生存群のほうが少なく (53% vs. 63%, $P < 0.01$)、ECMO期間も短かった (9 ± 5 日 vs. 12 ± 5 日, $P < 0.001$)⁵⁹。

また、他のグループにより、CDH患児におけるECMOの必要性と予後を予測する因子が検討された。ECMOの必要性の予測因子に関しては、肺断面積児頭周囲長比 (LHR < 1.0)、在胎週数 (OR 1.3, 95%CI 1.0~1.6) がECMOの必要性の有意な予想因子であり、生存に関しても同様であった

ことが示された⁶⁰。最近の研究ではECMO導入前のPaCO₂が生存の予測因子となるという報告もあるが、別のグループからはECMO導入前に生存にかかわる因子を同定することは困難であるという報告もなされている^{61, 62}。この問題を評価するためにはより大規模な研究が必要である。

横隔膜ヘルニアにおけるECMOのモード

伝統的に、ECMOが必要なCDH患児は静脈-動脈 (VA) ECMOで管理される。それは、CDH患児は血行動態的に不安定であり、VV-ECMOでの管理に耐えられないという仮定に基づく。さらに、VA-ECMOと比較して、適切に静脈からの脱血ができなかったり、酸素供給が不十分になったりすることが懸念されることも、VA-ECMOが第一選択になることの裏付けになる。しかし、いくつかの研究によりCDH患児でもVV-ECMOで管理できることが報告されている⁶³⁻⁶⁵。静脈からの脱血が不十分になることを懸念し、右側CDH症例でもVA-ECMOを第一選択とする先入観をもつ施設もある。一方でDimmittらは、VV-ECMOでの管理が困難でVA-ECMOに移行せざるをえないかどうかは、ヘルニアの右側か左側かにかかわらず、有意差はないと報告している。さらに、最初からVA-ECMOで管理されていた症例と比較し、VV-ECMOでの管理に失敗しVA-ECMOへの移行が必要となった症例では、その転帰に差はなかったことを証明している⁶⁵。ELSO 2009からの最近の報告では、多変量回帰分析の結果、VA-ECMOとVV-ECMOとの間で死亡率や合併症頻度に差はないことがわかった。腎合併症や強心薬投与はVV-ECMOの症例で多いが、VA-ECMOの症例のほうが、神経学的合併症の頻度が高かった⁶⁶。以上の結果を考慮すると、十分なサイズのカニューレを留置できれば、多くのCDH患者はVV-ECMOで管理可能と考えられる。興味深いことに、Frenecknerらによると、CDH患者では他の患者に比べ、血管のサイズが小さい傾向にあるとされ、このことがECMOのためのカニューレ留置を難しくしている可能性がある⁶⁷。しかし、血管のサイズによりCDH症例でVA-ECMOの頻

度が高いかどうかは不明である。Fisher らは、右側 CDH 症例で静脈カテーテルを右房内に留置することが困難で、奇静脈への静脈カテーテル留置が 2 例あり、そのうち 1 例が死亡したことを報告している⁶⁸。

ECMO 管理中の CDH 手術

ECMO が CDH の術前管理の一部になったときから、適切な根治術のタイミングについての疑問が生じた。抗凝固療法に伴う出血性合併症の可能性から ECMO 中の CDH 根治術はハイリスクである。ECMO 中の CDH の外科的根治術に関する初期の報告では、重篤な出血性合併症について述べられている⁶⁹。これらの合併症により生存率も低下した。しかし、その後の報告では、ECMO 回路内の凝固に関する観察を慎重に行えば、重篤な出血なく安全に手術が行われることが示された。ECMO で管理しながらの外科的根治術の術中にフィブリン溶解阻害薬であるアミノカプロン酸を使用することで、良好な成績が得られた。Downard らは、アミノカプロン酸を投与しない場合、26%の症例で ECMO 中の出血に対する検索が必要であったのに対して、アミノカプロン酸を投与した場合には 5%の症例のみであった⁷⁰。その結果、ECMO 中の CDH 根治術において、厳密な回路内に対する抗凝固療法に加えて、アミノカプロン酸の投与が増えた。また、Downard らは、アミノカプロン酸投与に伴い ECMO 回路交換の頻度は増えたにもかかわらず、大血管の血栓症や脳梗塞の合併のリスクに変化はなかったと報告している⁷⁰。

ECMO 中の CDH 根治術のタイミングは、適切な臨床研究がなく、施設間での差も多いため、いまだ不明である。CDH Study Group からのデータでは、ECMO となった症例のうち、54%がそのまま手術となり、30%が ECMO 後に手術となり、残りの 16%は手術を受けず死亡した。ECMO 後に修復術を受けた症例の生存率は 83%であった。ECMO のまま手術となった症例に比べ、ECMO 後に修復術を受けた症例は、入院期間が短く (64 日 vs. 76 日)、酸素投与の必要性が低かった (56% vs. 64%)。ECMO 中に行う手術のタイミングに

についてのデータはさまざまである。ECMO を開始して 24 時間以内から 3 週間で降と幅がある。当然のことながら、より遅れて手術となった症例のほうが生存率は低い⁷¹。CDH Study Group からの最近の報告では、Cox 回帰分析によると、ECMO 中の手術は、ECMO 後の手術に比べ、生存率の低下に関連していた (48.2% vs. 77.1%, hazard ratio 1.41, 95%CI 1.03~1.92)。この傾向は、CDH の重症度に関連する因子を調整しても有意であった⁷²。Dassinger らは、ECMO 中の早期に手術となった 34 例のまとめを行い、生存率は 71%で、出血により再手術となった症例は 8.8%であったと報告している⁷³。Children's Memorial Hermann Hospital (Houston, TX) では、ECMO 中に、ドライウエイトに達したときに修復術を施行している。もし、ECMO を開始した時点で体重がドライウエイトに近い場合には、数日以内に手術を行っている。それ以外の場合には、適切な利尿が得られるまで手術は待機する。

ECMO 管理された CDH 患児の長期予後

CDH 患児の長期的な罹患率が徐々に明らかになってきている。ECMO 管理を受けた CDH 患児は、神経学的合併症の頻度が高く、その重症度もより重度であることがわかっている。ECMO 管理された CDH 患児は、ECMO 管理されなかった CDH 患児や、他の疾患で ECMO 管理された乳児に比べ、より高率に神経学的合併症に罹患することに関心が集まっている。Stolar らは、CDH 以外の疾患で ECMO 管理された乳児の 89%は、認知能力が正常であると報告した。一方、CDH で ECMO 管理された乳児においては、60%の症例しか同様の転帰が得られていない⁷⁴。また、もう一つの重大な懸念としては、神経学的合併症の増加という代償のもとに生存率が増えているということが挙げられる。McGahren らは 75%の生存者のうち、67%が神経学的合併症を呈したと報告した⁷⁵。これらのデータを考慮すると、不良な神経学的転帰は、原疾患の重症度に関係するとも論じられるが、ECMO 単独の要因であることも否定できない。

胃食道逆流 (GER) もまた、CDH 患者において非常によく合併する病態であり、その発生率は 50% にのぼると報告されている。10 年間の患者コホート研究において栄養学的問題の頻度が高いことが示された。この研究によると、GER や成長障害、胃瘻チューブ留置を要するような重度の口腔内違和感の罹患率が高いと報告された^{76,77}。また、CDH 患児は GER に対する外科的介入を要する場合もある。前述の臨床研究では、21% の患者が噴門形成術を要し、特にヘルニア修復にパッチ閉鎖を要した症例において最も高率に同手術が行われたとしている⁷⁶。さらに、ヘルニア再発率が徐々に報告されるようになっており、ヘルニアの再発はパッチ修復を受けた患者で最も多く認められた⁷⁷。そして、CDH 修復と同時に噴門形成術を施行することも報告されている⁷⁸。しかし、この術式の有効性を支持する明確な研究はない。

ECMO 後の肺機能に関する最近の研究で、14 例の CDH 乳児を 12 か月間、前向きに評価している。この研究によると、ECMO が施行された CDH 患者は、12 か月後の時点で正常児と比較して機能的残気量 (FRC) が増加していた (FRC = 32.8, z score = 1.2, 95%CI 0.3~2.1) ことが見出された。また、強制呼気流量は正常範囲内であった。しかし、この研究では 12 か月の時点で 12 人の患者しかフォローアップできていない⁷⁹。他の後ろ向き研究では、修復後の CDH 患者において、肺機能検査の異常は生後 2 歳までの間に徐々に正常化していた。また、FRC は z score で -0.84 ± 0.5 から 3.26 ± 2.07 に改善し、最大呼気流量は -1.63 ± 0.4 から -0.09 ± 0.94 となった⁷⁷。

英国からの研究で、1991 年から 2000 年の間に ECMO 管理された患者の転帰について報告された。この研究において、Davis らは ECMO 管理された CDH 患児 73 例について報告した。46 例 (63%) は ECMO 離脱が可能であり、42 例 (56%) が生存退院しているが、1 年以上生存したものは、わずか 27 例 (37%) であった。この 27 例の生存者のうち、合併症のないものは 7 例のみであった⁸⁰。これらの結果は由々しき問題で、CDH における ECMO の有用性について疑問を投げかけている。

Stevens らは、ECMO による治療期間とともに合併症の発生が増えることを示した⁵¹。この理由は明確ではないが、筆者らは人工呼吸管理の改善によって、より重篤な患者が ECMO 管理され、その結果、ECMO 管理が長期化し、同時に合併症の増加につながっているのではないかと示唆している。

オランダからの最近の研究では、ECMO 管理を受けた患者の 5 年後の運動および認知状態を検討している。そのなかで、CDH 症例の生存率が 58% と最も低く、機能的にも正常である児の割合が最も少なかった (胎便吸引症候群の 52.6% と比して 37.5%)⁸¹。他の最近の研究では ECMO 導入が神経学的発達障害や精神運動障害、神経認知障害の危険因子となるとしている⁸²。これらのデータを考慮すると、臨床医は CDH の管理において ECMO の果たす役割をさらに明確にするべきであると考えられる。ECMO 導入基準の改善が、罹患率と死亡率を改善しうるであろうが、それらが確固たるものとなるまで、CDH に対する ECMO の有用性は議論の余地が残る。

まとめ

CDH 患児は重篤な呼吸不全に至り、内科的治療に反応せず、生存するためには ECMO による治療が必要となる可能性がある。ECMO は、VILI を避けるための肺保護戦略として、術前に状態を安定化させる治療手段の一つにまで発展してきた。これまで乳児に対する ECMO 管理は進歩してきたが、これらの患者の治療は依然最も困難であり、生存率もいまだ最も低い。さらに、これらの患者は長期的な罹患率も高いことが示されている。施設によっては、ECMO から最も恩恵を受けられる患者を選別するための選択基準を作成しているが、信頼性と再現性のあるアルゴリズムはいまだ存在しない。この ECMO 導入基準に関する無作為化比較試験はいまだ行われていないが、今後検討されるべきであることは言うまでもない。

文献

1. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*, 2001. 36(1): p.141-5.
2. Narayan H, et al. Familial congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn*, 1993. 13(10): p.893-901.
3. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr*, 2002. 14(4): p.486-90.
4. Babiuk RP, Greer JJ. Diaphragm defects occur in a CDH hernia model independently of myogenesis and lung formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002. 283(6): p.L1310-4.
5. Beurskens LW, et al. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p.712-20.
6. Greer JJ, et al. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatr Res*, 2003. 53(5): p.726-30.
7. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 2007. 16(2): p.126-33.
8. Naeye RL, et al. Unsuspected pulmonary vascular abnormalities associated with diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 1976. 58(6): p.902-6.
9. Huddy CL, et al. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, outcome and continuing morbidity in survivors. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(11): p.1192-6.
10. Albanese CT, et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*, 1998. 18(11): p.1138-42.
11. Jani J, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. 27(1): p.18-22.
12. Mullassery D, et al. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 35(5): p.609-14.
13. Drummond WH, et al. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*, 1981. 98(4): p.603-11.
14. Wung JT, et al. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(3): p.406-9.
15. Kays DW, et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg*, 1999. 230(3): p.340-8; discussion 348-51.
16. Wilson JM, et al. Congenital diaphragmatic hernia—a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg*, 1997. 32(3): p.401-5.
17. Boloker J, et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg*, 2002. 37(3): p.357-66.
18. Paranka MS, et al. Predictors of failure of high-frequency oscillatory ventilation in term infants with severe respiratory failure. *Pediatrics*, 1995. 95(3): p.400-4.
19. Reyes C, et al. Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia with early highfrequency oscillatory ventilation during preoperative stabilization. *J Pediatr Surg*, 1998. 33(7): p.1010-4; discussion 1014-6.
20. Cacciari A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*, 2001. 11(1): p.3-7.
21. Logan JW, et al. Mechanical ventilation strategies in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 2007. 16(2): p.115-25.
22. Clark RH, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med*, 2000. 342(7): p.469-74.
23. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 18(4): p.CD000399.
24. Lally KP, et al. Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia: ten years' experience with diaphragmatic agenesis. *Ann Surg*, 2006. 244(4): p.505-13.
25. Dillon PW, et al. Nitric oxide reversal of recurrent pulmonary hypertension and respiratory failure in an infant with CDH after successful ECMO therapy. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(5): p.743-4.
26. Harrison MR, et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med*, 1990. 322(22): p.1582-4.
27. Jelin E, Lee H. Tracheal occlusion for fetal congenital diaphragmatic hernia: the US experience. *Clin Perinatol*, 2009. 36(2): p.349-61, ix.
28. Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg*, 1990. 25(1): p.47-55; discussion 56-7.
29. Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*, 1997. 32(11): p.1637-42.
30. Keller RL, et al. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res*, 2004. 56(5): p.818-25.
31. Deprest JA, et al. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. *Clin Perinatol*, 2009. 36(2): p.329-47, ix.
32. Kunisaki SM, et al. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2007. 42(1): p.98-104; discussion 104-6.
33. Ford WD, et al. Antenatal betamethasone and favourable outcomes in fetuses with 'poor prognosis' diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 2002. 18(4): p.244-6.
34. Lally KP, et al. Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *J Pediatr Surg*, 2006. 41(4): p.668-74; discussion 668-74.
35. Cogo PE, et al. Pulmonary surfactant disaturated-phosphatidylcholine (DSPC) turnover and pool size in newborn infants with congenital diaphragmatic

- hernia (CDH). *Pediatr Res*, 2003. 54(5): p.653-8.
36. Janssen DJ, et al. Decreased surfactant phosphatidylcholine synthesis in neonates with congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*, 2009. 35(10): p.1754-60.
 37. Lally KP, et al. Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2004. 39(6): p.829-33.
 38. Van Meurs K. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr*, 2004. 145(3): p.312-6.
 39. German JC, et al. Management of pulmonary insufficiency in diaphragmatic hernia using extracorporeal circulation with a membrane oxygenator (ECMO). *J Pediatr Surg*, 1977. 12(6): p.905-12.
 40. Moyer V, et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002. 3(3): p.CD001695.
 41. Sebald M, et al. Risk of need for extracorporeal membrane oxygenation support in neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with inhaled nitric oxide. *J Perinatol*, 2004. 24(3): p.143-6.
 42. Somaschini M, et al. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr*, 1999. 158(10): p.780-4.
 43. Nagaya M, et al. Analysis of patients with congenital diaphragmatic hernia requiring pre-operative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Pediatr Surg Int*, 1998. 14(1-2): p.25-9.
 44. vd Staak FH, et al. Do we use the right entry criteria for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg*, 1993. 28(8): p.1003-5.
 45. Howell CG, et al. Recent experience with diaphragmatic hernia and ECMO. *Ann Surg*, 1990. 211(6): p.793-7; discussion 797-8.
 46. Brown KL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and term neonatal respiratory failure deaths in the United Kingdom compared with the United States: 1999 to 2005. *Pediatr Crit Care Med*, 2010. 11(1): p.60-5.
 47. Lally KP, The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. The use of ECMO for stabilization of infants with Congenital Diaphragmatic Hernia—A Report of the CDH Study Group (Abstract). *Surgical Section of the American Academy of Pediatrics*, Boston, MA, 2002.
 48. Haugen SE, et al. Congenital diaphragmatic hernia: determination of the optimal time for operation by echocardiographic monitoring of the pulmonary arterial pressure. *J Pediatr Surg*, 1991. 26(5): p.560-2.
 49. West KW, et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg*, 1992. 216(4): p.454-60; discussion 460-2.
 50. Tsao K, Lally KP. Surgical Management of the Newborn with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther*, 2010. 7: p.7.
 51. Stevens TP, et al. Survival in early- and late-term infants with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics*, 2002. 110(3): p.590-6.
 52. Finer NN, et al. Neonatal congenital diaphragmatic hernia and extracorporeal membrane oxygenation. *Cmaj*, 1992. 146(4): p.501-8.
 53. D'Agostino JA, et al. Outcome for infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: the first year. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(1): p.10-5.
 54. Schaible T, et al. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Med*, 2010. 36(7): p.1229-34.
 55. Azarow K, et al. A tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg*, 1997. 32(3): p.395-400.
 56. Tsao K, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery*, 2010. 148(2): p.404-10.
 57. Bryner BS, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: high utilization of extracorporeal membrane oxygenation and high survival. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(5): p.883-7.
 58. Downard CD, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2003. 38(5): p.729-32.
 59. Seetharamaiah R, et al. Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(7): p.1315-21.
 60. Odibo AO, et al. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenat Diagn*, 2010. 30(6): p.518-21.
 61. Tiruvoipati R, et al. Predictors of outcome in patients with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 2007. 42(8): p.1345-50.
 62. Hoffman SB, et al. Predictors of survival in congenital diaphragmatic hernia patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: CNMC 15-year experience. *J Perinatol*, 2010. 30(8): p.546-52.
 63. Cornish JD, et al. Efficacy of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for neonates with respiratory and circulatory compromise. *J Pediatr*, 1993. 122(1): p.105-9.
 64. Heiss KF, et al. Preferential use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(3): p.416-9.
 65. Dimmitt RA, et al. Venoarterial versus venovenous extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia: the Extracorporeal Life Support Organization Registry, 1990-1999. *J Pediatr Surg*, 2001. 36(8): p.1199-204.
 66. Guner YS, et al. Outcome analysis of neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(9): p.1691-701.
 67. Frenckner B, et al. Neonates with congenital diaphragmatic hernia have smaller neck veins than

- other neonates—An alternative route for ECMO cannulation. *J Pediatr Surg*, 2002. 37(6): p.906–8.
68. Fisher JC, et al. Challenges to cannulation for extracorporeal support in neonates with right-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2007. 42(12): p.2123–8.
69. Lally KP, et al. Congenital diaphragmatic hernia. Stabilization and repair on ECMO. *Ann Surg*, 1992. 216(5): p.569–73.
70. Downard CD, et al. Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of ECMO: a ten-year review. *J Pediatr Surg*, 2003. 38(8): p.1212–6.
71. Clark RH, et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*, 1998. 33(7): p.1004–9.
72. Bryner BS, et al. Congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: does timing of repair matter? *J Pediatr Surg*, 2009. 44(6): p.1165–71; discussion 1171–2.
73. Dassinger MS, et al. Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 2010. 45(4): p.693–7.
74. Stolar CJ. What do survivors of congenital diaphragmatic hernia look like when they grow up? *Semin Pediatr Surg*, 1996. 5(4): p.275–9.
75. McGahren ED, et al. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*, 1997. 32(8): p.1216–20.
76. Muratore CS, et al. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2001. 36(8): p.1171–6.
77. Cortes RA, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg*, 2005. 40(1): p.36–45; discussion 45–6.
78. Guner YS, et al. Anterior fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25(8): p.715–8.
79. Hofhuis W, et al. Prospective longitudinal evaluation of lung function during the first year of life after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*, 2010. 24: p.24.
80. Davis PJ, et al. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr*, 2004. 144(3): p.309–15.
81. Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Motor performance in five-year-old extracorporeal membrane oxygenation survivors: a population-based study. *Crit Care*, 2009. 13(2): p.R47.
82. Danzer E, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia prospectively enrolled in an interdisciplinary follow-up program. *J Pediatr Surg*, 2010. 45(9): p.1759–66.

19

小児呼吸不全 ECMO

Heidi Dalton MD, James D. Fortenberry MD, Bjorn Frenckner MD PhD, Palle Palmer MD

「小児 ECLS」と「小児 ECMO」とは、生後1か月を超える小児に用いる体外式心肺補助を指す用語である。“新生児”ECLSと厳密に区別する理由は、新生児とは病態生理・診断が異なるからである。生後1か月以内にECMOが適用される疾患は、胎便吸引症候群(MAS)、肺低形成〔先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の有無は問わない〕、肺炎・敗血症、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)など、出生時に認める先天性または後天性の疾患である。これらの病態の特徴は、肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧をきたしていることである。新生児では、胎児期の短絡路がまだ開存しているため、肺血圧が体血圧を上回ると右左短絡が生じ、酸素化はいつそう悪化する¹。

導入基準

小児呼吸不全におけるECMOの厳密な導入基準はまだ存在しない。また転帰を予測しうる疾患重症度マーカーや臨床的パラメータもなく、ECLSを必要とする患者を同定する際の補助にすぎない²⁻⁵。

1. 肺動脈血酸素較差 (A-aDO₂)

$$A-aDO_2 = FiO_2(\text{大気圧} - \text{水蒸気圧}) - PaCO_2/RQ - PaO_2$$

大気圧を760 mmHg、水蒸気圧47 mmHg、RQ(呼吸商)を1とする。この指標は、以前から新生児呼吸不全に対して使用されてきた。ヒストリカル・コントロールを用いた検討では、新生児呼吸不全症例において生後8時間のA-aDO₂ > 610 mmHgは、80%の死亡率と相関した。また1991年にTimmonsにより発表されたデータによると、小児患者でA-aDO₂ > 470 mmHgの場合、予測死亡率は81%と述べられている⁶。

2. 酸素化指数 (OI)

$$OI = \frac{FiO_2 \times MAP (\text{cmH}_2\text{O}) \times 100}{PaO_2 (\text{mmHg})}$$

経験的に、死亡率は、OI > 40で80%以上、OI = 25~40では50~80%と予測される。OI > 40、またはOI > 25の状態が数時間続くと、年齢を問わず高い死亡率となる(特に肺移植後の患者)。

小児呼吸不全において、呼吸管理を開始して6時間経過してもOI > 40である場合、死亡率は40%となり、時間がたつにつれ死亡率が上昇する⁶(図19.1)。

3. 肺コンプライアンス (C)

$$C = \Delta \text{Volume} / \Delta \text{Pressure}$$

$$C = \text{一回換気量} / \text{PIP}^* - \text{PEEP}$$

*プラトー圧の最高値

コンプライアンス値 < 0.5 mL/cmH₂Oは、成人ECLSの導入基準に使用されてきた。

4. FiO₂ > 0.6での肺内シャント率 > 30~50%

シャント率は、主に成人ECLSの導入基準として使用されてきた。

5. Murray スコア

$$\text{Murrayスコア} > 3$$

PaO₂/FiO₂、PEEP、コンプライアンス、胸部X線を4分割したうち疾患の影響(浸潤影)がみられる領域数からなる。スコアは0~4で表され、成人ECLSで使用されている。Murrayスコア > 3はCESAR研究の登録基準だった。

6. 換気不全

吸気圧 > 40 cmH₂Oのような“高い呼吸器条件下”でも遷延するpH < 7.0の高二酸化炭素血症

III

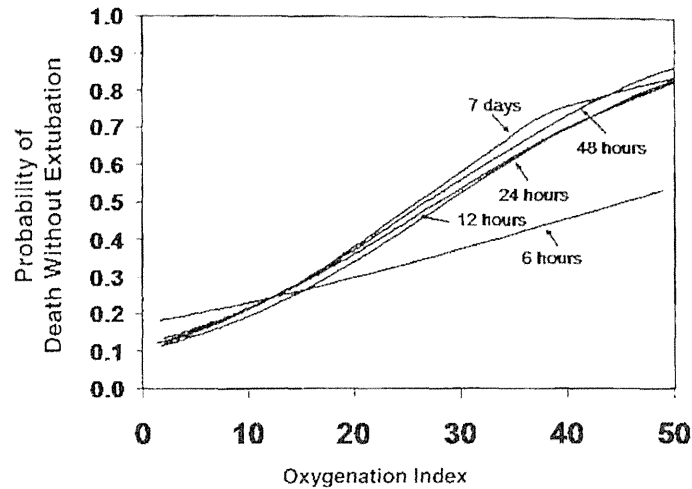


図 19.1 小児呼吸不全における酸素化指数と転帰
 (Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:206-11 より引用)

7. PaO₂/FiO₂ (P/F)

例：PaO₂ 50 mmHg, FiO₂ 100% (1.0) の場合は、

$$P/F = 50/1 = 50$$

P/F < 100 mmHg は主に成人 ECLS で用いられてきた。

多くの研究において、急性呼吸促進症候群 (ARDS) は、P/F < 200, 急性肺傷害は P/F < 300 で定義される。

転帰を正確に予測しうるマーカーはいまだないが、これらのマーカーをいくつか組み合わせて経時的に評価するアルゴリズムをつくることで、より迅速に ECLS 適応のある患者を選定できるようになる可能性がある。

患者群

ECLS レジストリーに登録された小児呼吸不全患者の大分類の内訳を、表 19.1 に示す⁷。ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、ARDS、そして誤嚥性肺炎が多い。年代とともに生存率が若干改善し、ECMO

が導入された 2,810 症例のうち、1994 年以前に報告された最初の 3 分の 1 における平均生存率は 52% だったが、続く 3 分の 2 は、それぞれ 58%、57% だった。これらには有意差があるが (カイ 2 乗解析)、患者選定によるのか、ECLS 自体の生存率が改善したことによるのかの区別は困難である。生存率は、誤嚥性肺炎によるものが最も高く (67%)、次いで、ウイルス性肺炎 (63%)、術後・外傷後 ARDS (59%) と続く。しかし、原因が稀なために大分類に分類できない患者が多く、ELSO レジストリーにおける小児患者の多くは「その他」として報告されている。ELSO レジストリーは繰り返し改訂されてきており、将来的には診断名を明記するのにわざわざ ICD-9 コードを探さなくても済むよう、分類が改編される努力が今後もなされるだろう。

小児領域では今、ECLS 経験が増えるにつれ、過去には避けられてきたような患者群への適応拡大が進んでいる。健康な小児が重症肺炎に罹患し、ECLS で救命されたといった“古き日々”の患者は今や少数であり、今日の小児 ECLS 患者の多くは、急性重症疾患に加えて複数の併存疾患を有している⁸⁻¹⁵。

表 19.1 ELSO レジストリーにおける小児呼吸不全患者の生存率 (1985~2001 年 7 月)
 [The International Extracorporeal Life Support Registry, Ann Arbor, MI より引用]

	Total Runs	Mean Run Time (hours)	Mean Longest Run (hours)	Survived (%)
Viral pneumonia	1,014	321	1372	649 (53%)
Bacterial Pneumonia	550	284	1,411	318 (58%)
Pneumocystis	31	363	1,144	15 (48%)
Aspiration	206	270	2,437	137 (67%)
ARDS, postop/trauma	123	249	935	73 (59%)
ARDS, not postop/trauma	411	310	2,026	216 (53%)
Acute resp. failure, non-ARDS	861	250	1,483	442 (51%)
Other	1,903	219	2,968	981 (52%)

表 19.2 年齢・診断別生存率 (2000~2010 年)

[Zabrocki L et al. Crit Care Med 2011; 39:364-370 より引用]

Primary Diagnosis	n	(%)	Survival
Neonatal	9,086		68.6
MAS	2,239	(24.6)	92.9
RDS	203	(2.2)	85.2
PPHN/PFC	1,820	(20.0)	75.9
Air Leak Syndrome	16	(0.2)	75.0
Sepsis	252	(2.8)	70.2
Other	1,785	(19.7)	65.5
CDH	2,767	(30.5)	46.7
Pneumonia	4	(0.04)	25.0
Pediatric	2,992		55.7
Aspiration	13	(0.43)	69.2
Bacterial	134	(4.48)	62.7
ARDS, postop/trauma	80	(2.7)	60.0
Acute Respiratory Failure, not ARDS	306	(10.2)	56.5
Pneumocystis	16	(0.53)	56.3
Other	2,246	(75.1)	55.1
ARDS, not postop/trauma	185	(6.2)	54.1
Viral	12	(0.4)	50.0
Adult	1,921		56.0
Viral	35	(1.8)	74.3
Aspiration	7	(0.4)	71.4
Bacterial	156	(8.1)	62.8
ARDS, postop/trauma	143	(7.4)	60.1
Acute Respiratory Failure, non ARDS	102	(5.3)	57.8
Other	1,266	(65.9)	55.4
ARDS, not postop	212	(11.0)	47.2

1993~2007 年の間に登録された 3,000 例以上の小児呼吸不全症例に関して、最近のレジストリーで報告されているように、その経験と適応に関する情報は有用である (表 19.2)¹⁶。生存群は、非生

存群と比較して年齢中央値は同じであるが、体重中央値は小さい (9 kg vs. 9.9 kg) (表 19.3)。また、年長児 (10~18 歳) の生存率 (50%) は、乳児 (57%)、幼児 (61%)、年少児 [訳注: 5~10 歳]

表 19.3 小児呼吸不全 ECMO 患者の特性 (1993~2007 年)
 [Zabrocki L et al. Crit Care Med 2011; 39:364-370 より引用]

Variable	Survivors (n=1,824)	Nonsurvivors (n=1,389)	Survival	p
Gender [n (%)]				.784
Male	890 (49)	695 (50)	56%	
Female	896 (49)	666 (48)	57%	
Missing	38 (2)	28 (2)	58%	
Weight, kg (median, interquartile range)	9 (4-17)	9.9 (4.3-23)		.003
Age group [n (%)]				.001
30 days-1 yr	880 (48)	661 (48)	57%	
1-5 yrs	513 (28)	329 (24)	61%	
5-10 yrs	165 (9)	133 (10)	55%	
10-18 yrs	266 (15)	266 (19)	50%	

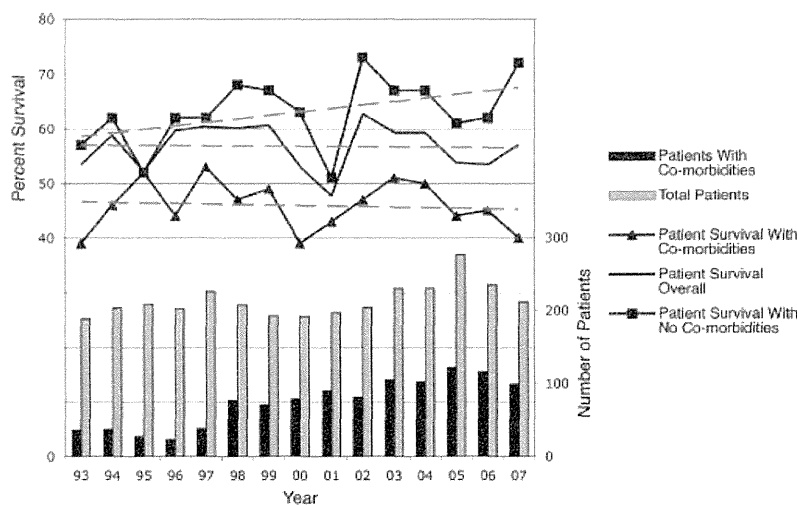


図 19.2 生存率の経時的変化
 [Zabrocki L et al. Crit Care Med 2011; 39:364-370 より引用]

(55%)と比較すると低い。年代による生存率の変化はあまりないが、併存疾患を有している患者がECMO患者全体に占める割合をみると、1993年は19%だったのに対し2007年では47%へ増加している。腎不全、慢性肺疾患、先天性心疾患(2心室)が、併存疾患の大半を占めていた。多くの患者に併存疾患がある一方で、併存疾患をもたない患者は転帰がよいことも事実である。同報告で、併存疾患を有さない小児の生存率は、1993年には57%、2007年には72%と、年代とともに改善していることが述べられている(図19.2)。また、も

う一つ重要な点は、ECMO導入前の呼吸管理期間が14日以内であれば、有意な生存率減少に至らないことである(図19.3)。これは、7日以上呼吸管理がより悪い転帰と関連するとした、これまでの報告と大きく異なる。呼吸器モードの影響も評価されているが、高頻度振動換気法の使用率は38%で、1993年から2007年まで変わらなかった。また、呼吸器モードの違いによる生存率にも差は認められなかった。ただし、高頻度振動換気法を受けた患者は、従来型の人工換気法を受けた患者よりもECMO導入前の呼吸管理期間が長かった

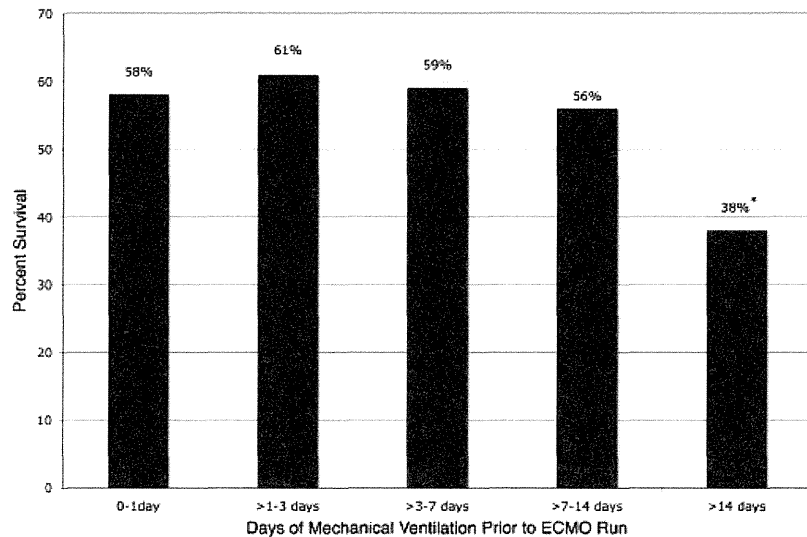


図 19.3 ECMO 導入前の人工呼吸管理期間別生存率
[Zabrocki L et al. Crit Care Med 2011; 39:364-370 より引用]

(4.3 日間 vs. 3 日間)。

疾患重症度マーカーに着目すると、非生存群は、生存群よりも酸素化指数 (OI) の中央値が高く (48 vs. 42), pH は低い (7.27 vs. 7.31) 値を示した。ECMO 導入前の pH は、年代とともに、生存、非生存群ともに著明に低下していた。特に、ECMO 導入前の pH < 7.29 は、死亡率に関する独立した危険因子であった。この pH の低下は、PaCO₂ の増加を伴っていたが、これは、人工呼吸器関連肺傷害 (VILI) を予防する手段として “permissive hypercapnia” が、診療行為として受け入れられてきたことと関係があるかもしれない。最近報告された小規模な総説でも、pH と CO₂ の年代による変化が述べられている (図 19.4)¹⁷。

ELSO の総説によると、細菌性・ウイルス性肺炎、インフルエンザや、外傷・手術に関連した ARDS と比較して、敗血症に関連した ARDS 患者の死亡率は高かった。百日咳や真菌肺炎の死亡率も増加していた。これらと比較して、喘息、RS ウイルス感染、誤嚥性肺炎の死亡率は低下していた。他の死亡リスクに関するパラメータを表 19.4 に示す。他の報告では、がんや実質臓器移植、免疫不全宿主、熱傷に関連した ECMO 使用について概説し

ている^{11, 13}。

血液悪性疾患 (72 人) または固形腫瘍 (34 人) を含む小児 107 人のうち、42% が ECMO から離脱し、35% が生存退院したとする報告がある⁹。この結果を受けて、長期予後がよいと考えられる腫瘍性または免疫不全系疾患を合併した小児に対して、ECMO 適応を考慮する機会が増えている。おそらく、ECLS による心肺補助の適応が、術後患者、外傷後患者、頭蓋内出血の患者、骨髄移植を受けた患者へと拡大していったことは、ECLS に対する考え方 (哲学) がいかに変わったかを表しているかもしれない^{8, 11, 18}。これらの患者は、出血や感染、その他の理由により ECMO を適応することが無駄になるという懸念に反し、生存を獲得してきた。小児患者において、ECLS 治療と従来型の治療との無作為化比較試験はないが、ECLS と従来型の治療とを比較した、32 病院 331 症例を対象とした後ろ向き多施設研究がある。診断とリスクをマッチさせた 53 組において、ECLS 群の死亡率は有意に低かった (26% vs. 47%)¹⁹。著者らは、他の高度医療の使用とは別に、ECLS が生存率を改善させる能力を有していると結論づけた。

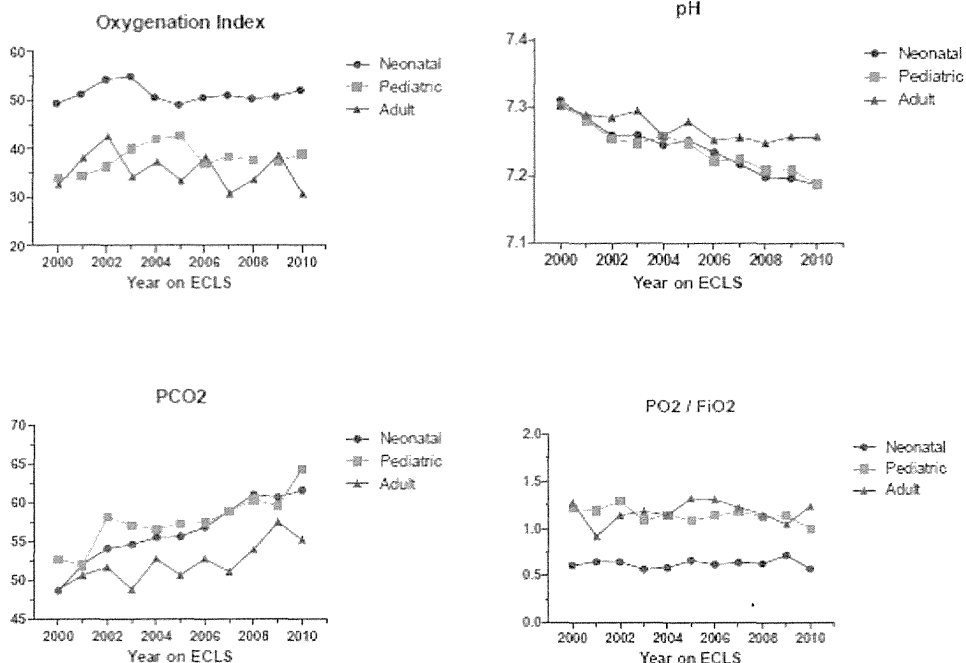


図 19.4 主要診断分類ごとの重症度指標と血液ガスデータ (2000～2010 年)
 (未発表データ, Dalton HJ, Garcia-Filion P より許可を得て掲載)

特殊な患者群に対する ECLS 適応

選択的 CO₂ 除去

喘息重積状態などの PaCO₂ が著増する病態では、酸塩基平衡の急激な変動や脳の合併症を避けるためにも、緩徐に PaCO₂ を低下させることが望ましい。PaCO₂ の低下速度は 1 時間あたり 20 mmHg 程度が推奨される。permissive hypercapnia による人工呼吸管理または ARDS における肺安静状態を達成するために ECLS で選択的 CO₂ 除去が行われる場合、肺保護目的の最小限の人工呼吸、そして低灌流量の ECMO 管理 (心拍出量の 20% 程度) で、PaCO₂ は正常化される。呼吸不全が重症であれば、この管理では重度の低酸素血症をもたらす。しかし、心拍出量とヘモグロビン濃度が正常であれば、75% 程度の動脈血酸素飽和度は安全で許容範囲内である。選択的 CO₂ 除去のために ECLS が用いられる場合に、それでも酸素化を改善させたいときは、呼吸器の圧や酸素

濃度を上げるよりも ECMO の血液還流量を上げるほうが望ましい¹⁰。

気管気管支の気道補助

気管気管支の外科的修復手術の術中または術後管理において、ECMO は気道サポートとしてきわめて有用である。ECMO 管理により、低い呼吸器条件で十分な換気と酸素化を行うことができる。そして ECLS 使用は、気管挿管を含めた人工呼吸管理全体の必要性もなくなる。こうして、外科的修復術からの回復を高め、陽圧換気による創部の縫合不全を憂慮することなく、治癒を促すだろう。

縦隔腫瘍

前縦隔腫瘍が気道を圧迫し、気管挿管に伴う死亡リスクが高い場合、ECLS の適応となる²⁰。自発呼吸が消失することで胸腔内を陰圧に保てなくなり、腫瘍に圧迫された気道が虚脱し、従来の気管挿管でもこれを解除できないという状況では、突然死する可能性がある。上体を挙上して局所麻酔

表 19.4 ECMO 治療後の生存に関係する因子とオッズ比

(Zabrocki L et al. Crit Care Med 2011; 39: 364–370 より引用)

Variable	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval
Diagnosis ^a		
Asthma	0.37	0.18–0.75
Submersion	0.50	0.23–1.10
Pulmonary hemorrhage	0.56	0.28–1.12
Aspiration	0.59	0.42–0.83
Respiratory syncytial virus	0.63	0.50–0.81
ARDS, other	0.93	0.32–2.68
Pneumocystis	1.20	0.49–2.90
Acute respiratory failure	1.29	1.04–1.61
Other	1.29	0.95–1.75
ARDS, sepsis	1.53	1.11–2.11
Pertussis	1.71	1.05–2.77
Fungal pneumonia	5.88	1.18–29.32
Comorbidity		
Renal failure	2.20	1.68–2.89
Primary immunodeficiency	2.35	1.30–4.25
Cardiac arrest	2.25	1.35–3.74
Cancer	2.56	1.55–4.23
Liver failure	4.33	1.95–9.62
Pre-ECMO characteristics		
Treatment before 2001	1.22	1.03–1.44
Age >10 yrs	1.37	1.10–1.71
Ventilation >14 days	2.55	1.90–3.42
Pre-ECMO blood pH		
<7.19	1.53	1.24–1.88
7.19–7.29	1.34	1.11–1.62
>7.29	1	Reference group
Pre-ECMO P/F	.997	0.996–0.999
ECMO support		
Venovenous ECMO	.66	0.56–0.77
Venoarterial ECMO	1	Reference group

ARDS, acute respiratory distress; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; P/F, PaO₂/FIO₂ ratio^a Reference group = bacterial pneumonia + other viral pneumonia + ARDS – trauma/postoperative + influenza (n = 1060)
Model characteristics: n = 2926, Nagelkerke R² = .60

または浅鎮静下に ECLS を導入することで、このような突然死を回避できるかもしれない。

肺塞栓症

多くの一次性または二次性 ARDS 患者には、造影 CT や血管造影上、小さな（区域性の）肺塞栓症がみられる。そのような肺塞栓症に対しては、ECLS 管理に付随するヘパリン投与は別として、特別な治療は必要としない。また呼吸循環不全の原因が広範囲に及ぶ巨大な肺塞栓症である場合、脳障害が発現する前にカニューレションと体外循環補助が開始されれば、VA ECLS が非常に有効だろ

う。VA ブラッドアクセスと安定した ECLS 循環が確立されたのちであれば、肺塞栓症の大きさを適切な画像検査で確認することができる^{14, 21}。また ECLS 導入後の 48～72 時間以内に、巨大な肺塞栓がしばしば消失または他区域に移動したという報告もある。ECLS から離脱した患者は離脱後の肺塞栓症の予防として、多くは下大静脈にフィルターが留置される。心肺機能が ECLS 開始 2 日以内に改善しない場合、または ECLS を二次的に中止せざるをえない病態（たとえば消化管出血）の場合、患者は心肺補助下で肺血栓除去術がなされるべきである。肺血栓除去術が施行されたのち、肺機能が正常化するまで、数日間の ECLS 管理が通常必要になる。

二次性肺傷害による ARDS

(ショック、外傷、敗血症などに引き続く)

全身状態安定のために患者に ECLS が導入されたら、続発する臓器の障害に対して適切な治療が必要となる。臓器損傷に対して、外科的治療（たとえば、壊死性肺炎に対する脾切除やドレナージ、コンパートメント症候群や壊疽に対する筋膜切開または切除術、膿瘍に対する切除やドレナージなど）が必要であれば、それら処置は ECMO 下に適切になされるべきである。重症外傷後の呼吸不全に対する ECMO は、出血の増悪を懸念して、以前は禁忌と考えられていた。しかし、成人外傷患者での良好な成績により、小児外傷患者においても従来の ECLS 導入基準を満たす場合には、積極的な導入を促す結果となっている。最近、自動車事故により重症外傷を負った 5 人の小児に（うち 4 人に外科的治療がなされている）ECLS を導入した報告がある。その 5 人の ECMO 導入前の P/F 比は 23～109 であったが、4 人が生存退院に至っている⁸。

肺出血

肺出血は稀ではあるが、従来の治療のみでは致死率が高い病態である。しかし、体外循環下での抗凝固薬やホメオスタシスの障害にもかかわらず、ECLS での生存率は良好である。新生児と成人患

者において良好な結果が報告されており、そのなかには複数の真菌性動脈瘤破裂による出血性ショックを伴った患者も含まれている。ほかに、人工呼吸管理下で P/F 比が 33~70 の小児肺出血患者 8 人に対して、VV または VA ECLS が導入され、全員が生存退院したという報告がある²²。さらには Kolovos らによる 1999 年の症例報告では、従来の人工呼吸で管理不能であった腎肺症候群の患者において良好な生存率が得られたとしている。重症な肺出血患者に対する ECLS 管理は、初期治療と肺回復のための時間的猶予を与えてくれる²⁴。

百日咳

乳児期の重症百日咳感染症の死亡率はきわめて高い。最初に報告された ECLS 治療の成績は悪く、それにより百日咳感染症に対する ECLS の治療効果は懐疑的となった。ほかにも単施設の研究であるが ECLS 管理された 12 人の乳児百日咳感染症の報告では、うち 7 人が死亡している²³。ただしその報告では、死亡率が高いにもかかわらず、従来の ECLS 基準に合致している重症の乳児百日咳感染症例に対しては ECLS 管理が導入されるべきであると、著者らは述べている。ELSO レジストリーの診療記録による後ろ向き研究から、1990~2002 年の期間に 61 人の小児百日咳患者に ECLS が導入されたことが明らかになった。その患者 61 人の平均日齢は 88 日で、死亡率は 70% であった。また、生後 6 週未満の患者 (84%) は生後 6 週以降の患者 (61%) と比較して有意に死亡率が高かった²⁴。

ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス肺炎 (以前のカリニ肺炎) は、多くが悪性腫瘍に対する免疫抑制治療において発症し、人工呼吸管理が必要な状態に至れば、非常に予後の悪い重篤な合併症である。ELSO レジストリーでは、わずか 22 症例の報告のみであり、そのうち 9 症例 (41%) が生存したとされている。また、他の単施設研究では 4 人中 3 人が生存したという有望な報告もある¹¹。

その他の病態

ECLS は、稀な原因による呼吸不全症例においても使用されており、その成績はさまざまである。初めてとなるような特殊な疾患に対して ECLS 導入を考慮した場合、世界規模の経験と稀な病態が集約されている ELSO レジストリーを参照することは有用であろう。たとえば、血管炎、自己免疫性肺疾患、閉塞性細気管支炎、Goodpasture 症候群、稀な細菌・真菌・ウイルス感染症などである^{25, 26}。

敗血症における ECLS

近年、ECLS を受けている多くの患者が呼吸不全と心不全を合併しているため、これらの患者を ELSO レジストリーにおける主要 3 グループ (呼吸、心臓、緊急心肺蘇生) のどれに割り当てるかが ELSO データを解釈するにあたって問題になる。このため、正確な成績を報告することは難しく、ELSO レジストリー改良の大きな課題となっている。前述した呼吸パラメータを超えるような疾患重症度に関するデータなしでは、予後や合併症の危険因子を同定することは困難である。このような例として、小児敗血症性ショックがある。これらの患者においては、しばしば他臓器傷害とともに呼吸不全と心不全の両方を合併する²⁷。ELSO レジストリーによると、12% の小児呼吸不全患者が敗血症を合併しているとされる。敗血症性ショックの患者予後は、単一臓器不全の患者の予後と比較して悪いと考えられているが、大規模な比較検討はなされていない。1997 年の報告では、敗血症の小児の生存率は、それ以外の小児と比較して低かったが (37% vs. 52%)、多変量解析においては、ECMO 導入時の年齢、pH、腎不全の有無、呼吸器設定などと比較し、敗血症単独では予後予測因子とならなかった²⁸。しかし、敗血症患者では、痙攣や他の神経学的合併症の頻度が高かった。他の一施設における 82 患者を対象とした報告では、敗血症単独で ECMO 適応となった患者は 12 人だけ (生存率 50%) であったにもかかわらず、40% は合併症として敗血症が存在していた。また、この

報告における興味深い点は、強心薬依存性の強い心不全患者群においても、36%がVAカニューレションを行う一方、35%がVVカニューレションを行っている点である。そして、大部分の症例において、最初の24時間で循環作動薬によるサポートを漸減可能であった。ECMO導入前に循環不全をきたしている患者におけるVVカニューレションの適応については、変遷するECMO療法の一つの側面であり、さらなる研究が必要である²⁹。将来、ELSOレジストリーにおいて臓器不全や疾患重症度の判定の改善がなされることにより、このような複雑な患者においてもより高度な解析がなされるようになるであろう。

敗血症に対するECMO導入については、American College of Critical Care Medicineなどのグループにより注目を浴びてきた。2007年にこのグループにより出されたガイドラインは、輸液負荷や循環作動薬やステロイド投与にもかかわらず、ショックを離脱できない新生児・小児敗血症に対する循環補助としてECMOを考慮するというものである³⁰⁻³²。しかし、このガイドラインには、適応症例の選定において、低血圧を除けば特異的なマーカーは何も示されていない。適応症例選定にあたって有用と思われるマーカーには、以下のようものが挙げられる³³。

1. 血中乳酸値 > 5 mmol/L が持続する
2. 予測心係数が少なくとも 2.1 であるときの SvO₂ < 55%
3. 重篤な心室機能不全
4. 循環動態悪化をきたす難治性の不整脈
5. 心停止
6. 1 時間での inotrope score (IS) > 50 または 8 時間での IS > 45

IS = ドパミン (μg/kg/min)

+ ドブタミン (μg/kg/min) + 100

× エピネフリン (μg/kg/min)

修正強心薬・血管作動薬スコア

(Modified Inotrope/Vasoactive Score)

= ドパミン (μg/kg/min)

+ ドブタミン (μg/kg/min) + 100

× エピネフリン (μg/kg/min) + 100

× ノルエピネフリン (μg/kg/min)

+ ミルリノン (μg/kg/min) × 10

(または 15 が用いられることもある)

+ 10,000 × バソプレシン (U/kg/min)

[訳注：バソプレシンの単位を mcg より U に修正]

7. 人工心肺離脱困難症例 (第 28 章「敗血症」参照)

最近の敗血症における ECMO 症例の報告では、過去よりも転帰が非常に改善している。興味深いことに、当初は頸部カニューレションであったが、のちに開胸下カニューレションに変更した症例や、アクセス困難であるため当初から開胸下カニューレションとなった症例において、生存率が改善している。この症例報告における 23 人のうち、22 人は 3 つ以上の臓器障害を合併し、23 人が 2 種類以上の強心薬を必要とし、8 人が ECMO 導入前に心停止をきたしていたが、全体の生存率は 74% もあった。ECLS 導入前の乳酸値は、非生存者において有意に高かった (11.7 vs. 6, $p = 0.007$)³¹。これら 23 人を解析すると、ECLS 開始後最初の 24 時間の血流量が有意に多かったことが、転帰の改善と関連していた。開胸下カニューレションを受けた患者では、ECLS 中の血流量が有意に多かった。著者らは、高い血流量が酸素供給を増やした結果、臓器回復と生存率改善につながったのではないかと推測している。他の小規模な報告では、13 人のエンテロウイルス感染の患者において開胸下カニューレションによる ECMO 導入が行われ、77% の患者が ECMO を離脱し、60% が退院時に良好な神経学的転帰を得ることができたとしている³⁴。同様の感染症に罹患したが ECMO による治療がなされなかった以前の患者群と比較すると、それらの生存率はわずか 30%、しかも、そのいずれもが神経学的転帰“良好”とはならなかったと記載されていた。

2009 年の H1N1 の流行の際には、インフルエンザ感染に伴う多臓器不全の患者における ECLS の効果を評価する機会を得た。特に、成人領域のこれら患者において ECLS が有効であり、その適応について議論が進む結果となった³⁵⁻³⁸。

禁忌

かつては ECMO 適応と考えられていなかったような状態においても ECMO が有効であったとする症例報告が増えている。小児呼吸不全に対する絶対的な ECMO 禁忌（不適応）症例は少なくなっており、個々の症例ごとに考慮されるべきである。複雑な症例において ECMO 適応とするかどうかの最終判断は、ECMO センターに相談を要する。難しい症例のコンセンサスを得るために ECMO センターのスタッフどうしグループを結成してしばしば議論している。合併している疾患の長期予後は、ECLS の適応を決める際にしばしば最も重要な勘案事項となりうる。さらに、危険性、利益、機器が使えるかどうかなども実際的な問題として考慮される。

小児の ECLS 回路

カニューレーション方法とサポート方法

新生児・小児では病態生理が異なるが、ECLS の基本原則は同じである³⁹。静脈血は中心静脈または右房から脱血され、膜型人工肺を通り、加温されて患者に返血される。人工肺において血液は酸素化され、二酸化炭素は除去される。動脈に返血される場合は VA-ECMO と呼ばれ、静脈に返血される場合は VV-ECMO と呼ばれる。特異的なカニューレーション方法については、小児の生理学やさまざまな ECLS モードごとの違いによる利点とともに、他章で詳説する。

小児における特異的な ECMO 開始基準が存在していないように、ECMO 回路デザインやカニューレーション方法、患者管理に関して完全に標準化されたものはないものの、基本的な指針についてはある一定のものがある。ECMO センターにおけるトレーニング方法、器具の選定、患者の選定、管理に関するガイドラインは、近年専門家によるコンセンサスが得られ、ELSO のウェブサイト www.elseo.med.umich.edu に掲載されている。ガイドラインを一般化することで、将来的に施設間

でさらなる標準化を進めることができるだろう。

小児カニューレーションにおける特異点

従来より、VA ECLS は小児の呼吸・循環不全の両者において頻用されてきた（ただし、ELSO レジストリーにおいては、小児呼吸不全が大部分を占める）¹。しかし現在は、VV バイパス使用が増加傾向にある。2004 年には小児呼吸 ECLS において VA ECLS の使用頻度は半数程度であった。VV 補助は徐々に増加し、VV-ECMO での加療により生存率が上昇しているとの報告もいくつかある。ELSO レジストリーでは ECMO 導入前の疾患重症度に関する詳細の記載がほとんどないため、VA-ECMO と VV-ECMO との転帰を比較解釈することは難しい。しかし、VV 補助使用による生存群のなかには一定の差異があり、カニューレの改良および患者管理の経験が増えていることを加味すると、VV の使用を積極的に考慮してよいだろう。

最新のカニューレは、新生児から成人まで単一の手術部位で VV-ECMO を確立できる⁴⁰。その一つ Avalon[®] は、ワイヤーで覆われたシングルカニューレであり、正しい位置に留置されれば SVC/RA 接合部と IVC/RA 接合部に 2 か所の脱血孔と、三尖弁側を向く送血孔（心房返血）を有する。サイズは 13 Fr から 31 Fr まであり、他のカニューレよりもリサーキュレーションが有意に少ない。こうした特徴をもつ反面、実際は、カニューレを透視またはエコーガイドなしに留置することは、いささか難しい。かつてのダブルルーメンカニューレは、遠心ポンプ使用時に脱血側ルーメンが虚脱してしまう問題や、屈曲の問題があった。まもなく臨床試験に入る新しいタイプのカニューレは、この問題を解決するようである。外科的カットダウンが不要な経皮穿刺キットと、カニューレ留置を容易にするダイレーターシステムの改良により、ECLS 患者のカニューレーション技術は向上してきている。過去 2 年間の ELSO レジストリーにおける 8 か所の大規模小児病院での ECMO 患者 1,200 人の総説では、VV 補助が全年齢で増加していた（図 19.5）¹⁷。

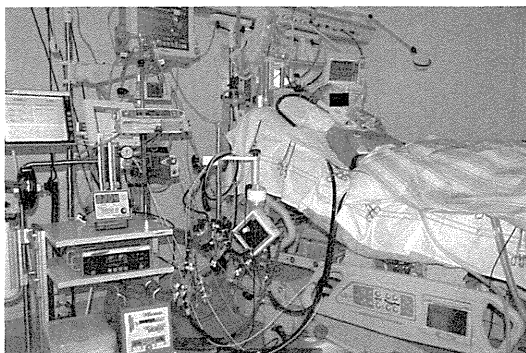


図 19.5 敗血症/呼吸不全のため VV ECLS 施行中の成人男性

体外循環用カニューレを受けている患者にとって、脱血量が適切であることは必須である。なぜならば、これが体外血流量の最大値を規定し、どれだけのサポートが得られるかに影響を及ぼすからである。したがって、脱血カニューレは適切なサイズ、適切な位置でなくてはならない。体液量の補正や適切なカニューレ位置にもかかわらず、脱血が不適切なままであるならば、脱血カニューレを追加することが必要となる。これは Y コネクターを用いて容易に脱血管につなぐことが可能である。

VA ECLS において、酸素化された血液は、大血管に挿入されたカニューレを通して患者に戻る。従来より、総頸動脈を最も太い血管として使用してきた。カニューレを抜く際に血管を結紮する施設も修復する施設もあるが、脳卒中や神経学的合併症に関しての長期予後は依然として不明である⁴¹⁻⁴⁴。それでもやはり、年長児においては神経学的合併症の可能性があるため、総頸動脈へのカニューレは避けるべきである。

頸部以外のカニューレーション

15 kg を超える小児において、大腿動脈は、酸素化された血液を戻すのに十分な太さを有する。大腿は比較的側副血行路に乏しく、大腿動脈カニューレーションでは、下肢の還流を得るために遠位側のカニューレーションが必要である。それでもなお、下肢の虚血から神経血管系の合併症や下肢切断が

起こりうる^{45,46}。同様に、大腿静脈カニューレーションでは静脈うっ滞やコンパートメント症候群が起こりうる。ECLS で大腿血管を使用する場合には、神経血管系を注意深くモニタリングすることが必須である。大腿動脈カニューレーションのもう一つの欠点は、酸素化された血液が大動脈起始部から遠い位置に供給されることである (図 19.6)。重症呼吸不全の患者において、脳と心臓を含む上半身は、左室から駆出された酸素化されていない血液により灌流される。右房に還流するほとんどすべての血液を体外循環回路で脱血しないかぎり、"上半身が青白く、下半身が赤い現象" (blue upper body, red lower body 現象) が起こる。心筋虚血や、臨床的あるいは近赤外線スペクトロスコピーなどのモニタリングによって神経学的異常を認めるなど、上半身への酸素供給に懸念がある場合には、内頸静脈から右房に向けてカニューレを留置し、ECLS 回路からの酸素化された血液の一部をこのカニューレに接続し、右房の酸素化を改善させることで左室・上行大動脈の酸素化も改善させることができる。もう一つの可能性としては、非常に長い大動脈カニューレを使用し、先端を大動脈起始部に位置させることである。しかしながら、長いカニューレの抵抗は非常に高く動脈還流を制限する可能性がある。

鎖骨下または腋窩動脈へのカニューレーションも可能であるが、同様に上肢の虚血リスクを伴う⁴⁷。大動脈起始部へ直接カニューレーションするには開胸が必要であり、心機能低下を伴わない呼吸補助症例の ECLS ではあまり好まれない。

VV から VA への変更

ECLS 稼働中に VA は VV ECLS に変更されることもあり、また逆もある。もし、VA ECLS 施行中の患者が、改善するまでしばらく ECLS を稼働する必要があると推測される場合には、より合併症リスクが少ない VV ECLS への変更が考慮される。たとえば、VA バイパスの場合には、回路からの血栓塞栓症のリスクがあるからである。その一方で、最初に VV バイパスが選択された患者のサポートが不十分であると判明したら、VA バ

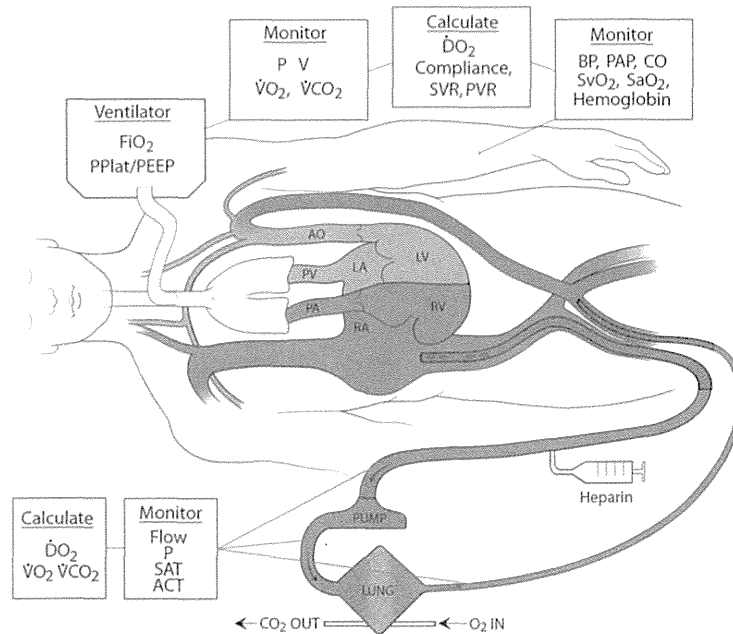


図 19.6 大腿アプローチ VA-ECMO 症例での血流
(R. Bartlett MD より許可を得て掲載)

イパスへの変更が必要となる。肺血管抵抗の増大、肺高血圧、右心不全もまた VV から VA バイパスへの変更を考慮する指標となる。ELSO レジストリーでは、小児患者のうち 6% が VV から VA に変更になっている（そのうち 45% が生存）。VA から VV に変更となった症例はほとんどない。成人患者においては 11% が VA から VV に変更となり（そのうち 82% が生存）、7% が VV から VA に変更となっている（生存例なし）⁴⁸。

カニューレが適切に留置されたら速やかに ECLS 回路に接続する。空気を慎重に抜いたのち、体外循環を開始する。静脈脱血が良好ならば静脈カニューレは正しい位置にあるだろう。静脈脱血が不十分であるならば、カニューレ位置は正しい位置にないと考えられる。胸部 X 線や超音波検査を組み合わせることによって、VA-ECMO の動脈カニューレの位置も含めて、必要な情報が得られるだろう。心臓超音波は、特に頸部からのカニューレーションにおいて、カニューレ位置の評価に最も適した手段である⁴⁹。頸部からの動脈カニューレーションが行われているならば、弁の損傷や左室からの血液

駆出を阻害しないように、カニューレは大動脈弁側に向かないように位置しなくてはならない。

人工肺

小児呼吸不全 ECMO ではシリコンゴム膜の人工肺が伝統的に使用されており、長期使用でも安定していることが示されている。最近使用されている中空糸膜と比較すると 1 平方メートルあたりのガス交換能という点においては劣るが、長期使用においても血液から気相 (gas phase) への血漿成分の漏出がまったくない。シリコンゴムを使用した人工肺が唯一、FDA に長期使用を認められた人工肺である。AVECOR 人工肺は、最も広く使われ、0.4 m² から 4.5 m² までである。しかしながら、0.8 m² 以下の膜は、標準的な ECLS では推奨されない。30 kg 以上の小児および成人では一般的に、4.5 m² の人工肺が 2 つ必要である。これらは並列または直列で配置することが可能である。並列回路の場合、人工肺前の回路圧は低くなり、ECLS の血流量を妨げることなく、人工肺の交換が可能である。最も小さな人工肺では 1/4 インチのコネ