

- intravascular oxygenator/carbon dioxide removal device in an ovine smoke inhalational injury model. *ASAIO Trans* 1991; 37(3):M411-M413.
3. Polk AA, Maul TM, McKeel DT, Snyder TA, Lehocky CA, Pitt B, Stolz DB, Federspiel WJ, Wagner WR. A biohybrid artificial lung prototype with active mixing of endothelialized microporous hollow fibers. *Biotech Bioengr* 2010; 106:490-500.
 4. Conrad SA, Zwischenberger JB, Gier LR, Alpard SK, Bidani A. Total extracorporeal arteriovenous CO₂ removal in severe respiratory failure: a phase I clinical study. *Intens Care Med* 2001; 27:1340-51.
 5. Zwischenberger JA, Conrad SA, Alpard SK, Gier LR, Bidani A. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO₂ removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 199; 68:181-7.
 6. Flörchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupprecht L, Keyser A, Pühler T, Hirt S, Wiebe K, Müller T, Langgartner J, Lehle K, Schmid C. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10 year institutional experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:410-17.
 7. Müller T, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Jeron A, Luchner A, Rupprecht L, Reng M, Langgartner J, Wrede CE, Zimmermann M, Birnbaum L, Schmid C, Riegger GAJ, Pfeifer M. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009; 33:551-8.
 8. Sato H, Griffith GW, Hall CM, Toomasian JM, Hirschl RB, Bartlett RH, Cook KE. Seven-day artificial lung testing in an Inparallel configuration. *Ann Thoracic Surg* 2007; 84:988-94.
 9. Camboni D, Akay B, Sassalos P, Toomasian JM, Haft JW, Bartlett RH, Cook KE. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation and an atria septostomy for pulmonary and right ventricular failure. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:144-9.
 10. Wang D, Lick SD, Zhou X, Liu X, Benkowski RJ, Zwischenberger JB. Ambulatory oxygenator right ventricular assist device for total right heart and respiratory support. *Ann Thorac Surg*; 84:1699-703.
 11. Schmid C, Philipp A, Hilker M, Arlt M, Trabold B, Pfeiffer M, Schmid F. Bridge to lung transplantation through a pulmonary artery to left atrial oxygenator. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1202-5.
 12. Camboni D, Philipp A, Arlt M, Pfeiffer M, Hilker M, Schmid C. First experience with a paracorporeal artificial lung in humans. *ASAIO* 2009; 55:304-307.
 13. Haneya A, Philipp A, Mueller T, Lubnow M, Pfeiffer M, Zink W, Hilker M, Schmid C, Hirt S. Extracorporeal circulatory systems as a bridge to lung transplantation at remote transplant centers. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:250-6.
 14. Wiebe K, Poeling J, Arlt M, Philipp A, Camboni D, Hofmann S, Schmid C. Thoracic surgical procedures supported by a pumpless interventional lung assist. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1782-8.
 15. Kaar JL, Heung-II O, Russell AJ, Federspiel WJ. Towards improved artificial lungs through biocatalysis. *Biomaterials* 2007; 28:3131-39.
 16. Camboni D, Akay B, Pohlmann JR, Koch KL, Haft JW, Bartlett RH, Cook KE. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with interatrial shunting: a novel approach to lung transplantation for patients in right ventricular failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:537-42.
 17. Srivastava MC, Ramani GV, Garcia JP, Griffith BP, Uber PA, Park MH. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation bridging to pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertensive crisis. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:811-3.
 18. Mangi AA, Mason DP, Yun JJ, Murthy SC, Pettersson GB. Bridge to lung transplantation using short-term ambulatory extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:713-5.
 19. Garcia JP, Iacono A, Kon ZN, Griffith BP. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation: A new approach for bridge-to-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:e137-9.
 20. Matheis G. New technologies for respiratory assist. *Perfusion* 2003; 18:245-51.

Alvaro Rojas-Pena MD, Robert H. Bartlett MD, Jeffrey D. Punch MD

はじめに

体外循環によって心拍出量がなくても正常の臓器灌流を維持することができることから、心停止後に体外循環補助 (ECS) を開始することによって摘出臓器の質の改善に役立つ可能性がある。本章では、臨床および実験的な臓器ドナーに対する ECS の使用経験をまとめる。

2004 年、HSRA (Health Resources and Services Administration) と Greenwall Foundation (グリーンウォール基金) は、IOM (Institute of Medicine) に臓器提供の不足に関する問題の検討を要請し、その結果、2006 年に “Organ Donation; Opportunities for Action”¹ と題した 370 ページにわたる報告書が発表された。臓器提供を増やすために推奨されることは、心臓死後ドナー (DCD) からの臓器摘出に焦点を絞ったものであり、1997 年と 2000 年に IOM が発表した同様の推奨に基づいている。この報告書では、さらに 22,000 例が予期せぬ心停止後 DCD (非管理下の DCD) となりうると予測している。IOM 報告¹ では、DCD 提供を増やすためのイニシアチブや、臓器の質と機能の改善に関する研究を実施して、ドナー候補者の数を拡大することを推奨している。

ECS を DCD 臓器提供に適用できる臨床的シナリオには少なくとも 3 つある (表 27.1)。

心臓死後ドナー (DCD) からの臓器採取のための迅速摘出法 (従来法)

臓器採取の標準法は、心停止の 5 分後に臓器の摘出を開始する迅速摘出法 (RR) であるが、それは臓器移植の 4% を占めるにすぎない (かつ、ほ

ぼ全例が腎移植片の提供である)。その理由は、臓器では循環が停止すると温阻血 (warm ischemia) 傷害が始まるからである。実臨床では、死亡宣告後に臓器摘出を開始するまでに、少なくとも 5 分間待機するのが標準的である。このため、温阻血時間は 5 分以上となる。RR を 5 分後に開始しても臓器が摘出されるのは通常 30~45 分後であるため、RR-DCD 採取法では全温阻血時間が長くなってしまふ。

移植片 (graft) を移植すると、レシピエントの体内で再灌流傷害が生じ、温阻血時間に直接比例して移植片機能に障害が及ぶ。移植片が十分機能するには数日から数週かかることもあれば、まったく機能しない場合もある。このため移植片機能が不十分であれば、他の腎代替療法 (血液透析) でレシピエントを管理することができることから、DCD の適応は主に腎移植に限られている。一次性移植片機能不全が起こると腎移植と違い代替療法がないため、肝移植の際に DCD からの肝移植片を用いることは限定的である。しかし、肝移植片に関する一般的な合併症は、胆管系の狭窄であるが。

死亡宣告後 5 分以内に緊急的に RR を開始するため、以下の事柄はすべて手術室で実施しなければならない。管理下にあるドナー [Maastricht (マーストリヒト) III 型] の場合、全過程が計画的、待機的に行われる。支持療法を中止し、移植チームは心停止まで待機する (通常 20 分)。家族は手術室の入り口で別れを告げる。心臓が 90 分以内に停止しない場合、死戦期の血流不足により臓器損傷の程度が大きくなるので、摘出は中止する。

RR では死後迅速に開腹し、腹腔に氷冷溶液を満たし、大動脈をフラッシュして血液を除去し、腎臓を摘出してフラッシュし、移植まで保存する。他

表 27.1 心臓死後の臓器提供に関する臨床的シナリオ

Donor Type	Maastricht Category	Description
Unexpected DCD (Uncontrolled NHBD)	Maastricht Type I and II	Individuals that suffer cardiac arrest and are declared dead because the treating team determines that they cannot be resuscitated.
Expected DCD (Controlled NHBD)	Maastricht Type III	Deaths that occur following planned withdrawal of ventilatory and other support.
Brain Dead Donors	Maastricht Type IV	Brain dead donors that either suffer cardiac arrest prior to organ recovery or that manifest profound ventilator or hemodynamic dysfunction.

NHBD : non-heart beating donors. Maastricht Categories²

の迅速摘出法として、開腹前に大腿動脈にカニューレを挿入して冷灌流する方法がある。また、RR 臓器摘出術中、胸部圧迫（心臓マッサージ）を継続する施設もある。摘出時間が長いほど移植の成功率が低くなるが、心停止から臓器提出までの時間が 45 分以内であれば RR 後の移植が成功することが報告されている。

RR ドナーからの肝臓および腎臓が用いられるようになり、長期的転帰は良好であるが、一次的移植片機能不全 (PGN) を発症するリスクが高いためその使用は限られている。PGN は、温阻血傷害によって引き起こされる壊滅的な事態で、DCD から移植された際は、腎臓よりも肝臓においてより多くみられる。また、このような腎臓の 60% が移植片機能遅延 (DGF) を呈し、腎補助が必要になる。

2000～2005 年の間、単一施設で実施された RR による肝移植に関して一連の試験結果が報告されたが、結果は一定したものではなかった。D'Alessandro ら³は 1993～2002 年にわたり、DCD からの同種移植片のレシピエント 36 例を対象に解析し、3 年目の移植片生着率および患者の生存率が脳死ドナー (BDD) のレシピエントよりも著しく不良であることを報告した (DCD : 生着率 56%, 生存率 68%, BDD : 生着率 80%, 生存率 84%)。Abt ら⁴は、患者 15 例を平均 818 日間追跡し、生着率及び生存率が BDD 移植片の患者集団と同等であったことを報告した。レシピエントの 3 分の 1 に肝内胆管狭窄をはじめとする重大

な胆管合併症が発生し、治療介入や再移植を要し、なかには死に至るものもあった。RR-DCD に関する最大規模の試験は、心停止後のみなし同意が通常であるとされるスペイン⁵⁻¹⁰ とオランダ^{11,12} で実施されたものである。このような国々の RR では、心停止後数分以内に動脈内にカニューレを挿入し、冷却溶液でフラッシュする。その後、体外で腎灌流を実施することもある。そこで報告された DGF 発生率は、オランダで 47%、スペインで 13%であった。

ECS 補助下 DCD 法

ECS-DCD では、経皮的に、もしくはカットダウン法で、大腿動脈および静脈にカニューレを挿入する。臨床経過や地域性によって、カニューレは死亡宣告前に挿入することもあれば宣告後に挿入することもある。循環装置には少なくとも遠心ポンプと酸素化装置 (人工肺) が含まれる。熱交換器を回路に組み込む場合もあり、その際は正常体温 (37°C) で循環するように設定する。組み込まれていない場合は室温 (~30°C) で作動させる。全システムは血液透析ユニット程度の大きさで、車輪付きカートで移動することができる。近位大動脈閉塞バルーンを胸部大動脈に挿入し、腹部臓器を選択的に灌流できるようにする。これによって循環容量が制限され、ECS の効率が上がる。また、心蘇生を避け、心停止に基づいて死亡宣告されるドナーが“デッド・ドナー・ルール”に違反

しないようにできる。通常、ECS の目標流量は $>50 \text{ mL/kg/min}$ (2~5 L/min) である。

マーストリヒト III 型 DCD における ECS

マーストリヒト III 型 DCD を開始するには、まず診療チームが患者の人工呼吸器継続が無意味だと判断する必要がある。脳死基準を十分に満たさないが、回復の望めない重度の神経損傷がある症例で、このような状況によく遭遇する。患者が臓器提供者になりうるかどうかにかかわらず、この判断がなされなければならない。生命維持治療からの撤退を判断した場合、次のステップとして診療チームは家族へ説明を行う。家族のそのときの心理状態によって、生命維持治療の撤退を適切なこととして直ちに受け入れることもあれば、しばらくの間反対し、撤退を拒む場合もある。家族のなかで意見が分かれる場合もある。家族に愛する人の喪失を理解するだけの時間を与えるのは適切なことである。しかしながら大多数の家族は、愛する人に痛々しく映るだけの無駄な治療を受けさせたくないと考え、また、リビングウィルや他の文書などで、意味のある生存が不可能である場合は生かされたくないと言っている人も多い。

いったん診療チームと家族が治療撤退に同意すれば、そのときに患者が亡くなった際の臓器提供の選択肢を家族に提示するのが適切である。ミシガン大学では、そのときから ECS による補助を申し出る。その説明では、ECS を行うことで摘出される臓器の状態を良好に保つことで移植の成功の可能性が高まることや、治療の撤退に先立ち鼠径部へカテーテルを挿入する手技が含まれることを説明する。ECS の介入には治療の撤退とは別に同意書が必要となる。ECS 介入への反対はたまにしかみられない。概して、臓器提供の概念を受容している家族は、提供した臓器がレシピエントの体の中で機能する可能性を上げることはすべてやってほしいと望む。心停止後の移植に関する同意を得る過程で、生命維持装置が停止したあとでも患者が亡くならない可能性もあること、もしそうなっ

た場合、臓器提供は不可能となることを知らせておくことも重要である。

亡くなる前、治療撤退する前の ECS 介入に関する方針は病院ごとに異なる。ミシガン大学のプロトコルでは、治療撤退前のカニューレ留置とヘパリン化を行う。ECS 介入下の心臓死後臓器提供の同意がなされたら、すぐに ECS チームは通知され、大腿動・静脈カテーテルが経皮的に留置される。患者の知覚がある場合は局所麻酔を使用する。カテーテルはヘパリン化しクランプされる。この清潔な手技をする間、通常、家族は部屋の外で待機してもらう。ECS 回路を晶質液で満たしてカニューレに接続し、患者ではなくブリッジカテーテル（バイパス回路）を循環させておく。そして ECS チームは患者が亡くなるまで部屋を出て待機する。それから診療チームが点滴や人工呼吸器といった生命維持サポートの中止のオーダーを出す。緩和のための麻薬やベンゾジアゼピンなどの薬物は、臓器提供がない場合と同様に使用すべきである。以下に述べるように、家族は生命維持治療を撤退する間、部屋にいることもできる。循環が停止し、死亡宣告が診療担当医によりなされたら、ECS 回路のブリッジカテーテルをクランプし、患者側のカニューレのクランプを解除することで ECS が開始される。大腿動脈カニューレのサイドポートから、大動脈閉塞用バルーンを胸部下行大動脈に留置する。それから家族が望めば、短い時間だが部屋に残り、患者の側で悲しむ時間を設けることができる。

ECS の開始に引き続き、手術室チームが始動しすべての準備が整い次第、患者を ECS 装置とともに手術室へ運ぶ。手術室では、患者を通常の手術同様、消毒しドレープをかける。これらすべての過程は通常どおり落ち着いたペースで行うことが可能であり、ECS で臓器循環が十分に保たれているため焦る必要はない。型どおりの臓器摘出術を行う。腹部で摘出臓器の動脈を確保したらカニューレションし、ECS 回路の動脈側へ接続し、動脈側カニューレを通して冷却還流液を還流させる。臓器は氷で冷却し、静脈血は腹腔内へ排出する。臓器内の血液が除去され冷却還流されたら、標準

的な術式で臓器を摘出する。

他施設では、カテーテル留置やヘパリン化は死亡宣告後に行われることもある。中間的な方法として、心拍のあるうちに大腿の血管に細い血管内カテーテルを留置して確保しておき、死後にガイドワイヤーを使用して灌流用カテーテルに入れ替えるという方法もある。理論上、診療チームは死亡宣告がなされるまでの管理をし、死亡後5分間経つまで臓器摘出にかかわる手技は行わない。実地診療では、心臓死後臓器提供のために診療チームと移植チームは密に連携して働かなくてはならない。ミシガン大学の方針は、臓器提供側の家族の「何としても移植を成功させてほしい」という強い要望に基づいている。すべての事柄が家族と協議され、同意が取得される。

従来の臓器摘出と比較した ECS下DCD

マーストリヒトIII型DCDにおける臓器利用にあたって、いくつか生理的、理論的な障害がある。最も大きな障害は温阻血である。死の宣告がされたのちにECSを利用し酸素化された血液を再度還流させることで温阻血を最小限に保つことができる^{13,14}。レシピエントが臓器摘出手術を受ける準備をしている間に、臓器に温かく酸素化された血液が供給される。DCDにおける従来の臓器摘出(RR)と比較したこの方法の利点は、どこで生命維持装置の取り外しが行われたか、臓器の摘出に向けて皮膚の消毒や滅菌ドレーピングがどの程度行われたか、冷却灌流を開始するにあたって血管カニューレションにどのくらい時間がかかったかといった点に依存している。後者の時間は、術者の経験、ドナーの体型、開腹術の既往歴があるかどうかで、大きく異なる。

ECS下DCDは、麻酔導入室や手術室などで行うより、ICUで生命維持装置の中止を行うことで利点が多くなる。臓器移植の成功率を下げることなく、家族が最期の瞬間に立ち会うことができる。死亡宣告がされた瞬間、胸部大動脈バルーンを挿入し、ECSを開始することで、家族が最後の別れ

を告げる間に臓器の灌流と酸素化を保つことができる。生命維持装置の中止後60~90分経っても心停止しない場合、そのままICUにとどまり、病室へ戻る必要はない。

その他のECS下DCDの重要な利点としては、病院スタッフがDCDを受け入れやすくなることが挙げられる。多くのICUでは、担当チームからみて、さらなる集中治療が無益であると考えられるときは、しばしば人工呼吸が中止される。ICU看護師とスタッフは、このように人工呼吸を停止することで死亡するであろう患者を診ることに慣れている。彼らは悲嘆している家族をサポートするための経験やトレーニングを積んでいる。看護師はまた、こういった状況で苦しみを除くために、鎮静薬と麻薬を含め、患者を“安楽にする方法”を適切に用いることに慣れている。家族にとってICUのセッティングは手術室もしくは手術室の外の待合室と比較して、穏やかで心地よい環境となる。

ECS下DCDでは手術室と担当チームは器具を用意して準備万端で死亡宣告を待ち、待機している必要はなく、医療資源をより効率的に活用できる。むしろ死亡宣告に引き続き、速やかに臓器摘出手術の準備を開始することができる。一方、患者が亡くならない場合、手術室スタッフは呼ばれることもなく、医療資源が使われることもない。この一連の事柄は病院がDCDをより受け入れやすくし、人工呼吸の中止後、患者がすぐに亡くなるかどうかにかかわらず、臨床医がDCDにおける臓器摘出を行う意欲を促すことができる。

ECS補助下DCDから移植された 臓器のアウトカム(成績)

マーストリヒトIII型DCDのECS補助下DCDの実績が、ミシガン大学、台湾国立大学病院、ウェイクフォレスト大学病院から報告¹⁵⁻¹⁸されており、アメリカで最も経験数が多いのはわれわれのミシガン大学である。われわれは当初、ドナー20例からの腎移植24件、肝移植7件、脾移植1件についていずれも成功したことを報告¹⁵し、現在ECS-DCDを適用した症例は50例になっている。死戦

期が長くなった (>90 分) 11 例, 血清学的検査陽性であった 1 例, 灌流中技術的問題があった 1 例からは臓器を摘出できなかった。現在ではドナー 37 例から臓器を摘出し, 腎臓 73 個, 肝臓 21 個, 膵臓 2 個を移植に用いた。このうち, 腎臓 48 移植片, 肝臓 13 移植片, 膵臓 1 移植片は移植に成功した。腎臓 1 例以外は移植直後から長期にわたって機能し, 同期間の脳死ドナーよりも良好であった。われわれの施設では, DCD 1 件について平均 1.7 臓器を移植している。ECS 補助下にマーストリヒト III 型ドナーから採取した腎臓の移植片生着率は, 脳死ドナーから採取した腎臓とほぼ同じであった。ミシガン大学では, 従来の DCD よりも ECS 補助下 DCD の方が移植片機能遅延の発症率が減少していた¹⁵。このほかに肝移植片も ECS 補助下 DCD マーストリヒト III 型ドナーから得て使用しているが, これまでの経験は限られており, 成績に関して確たる結論を下すことはできない。

マーストリヒト I 型, II 型 DCD に対する ECS

現在スペインでは文化的, 法的な問題により, 計画的な人工呼吸器中止後の (マーストリヒト III 型 DCD) 臓器提供ができない状態となっている。一方, ECS は院外で心停止となった臓器提供患者に適応されている。マドリッド, ラコルーニャ, バルセロナからの報告によると, それぞれの地域で同様の手法で行われている⁵⁻¹⁰。スペインは適切で素晴らしい救急医療システムをもっている。救急医は心停止患者の現場へ派遣され, 手動の心肺蘇生や ACLS を開始する。蘇生しなかった患者で一定の基準を満たした者は, 心停止後臓器提供の候補になる。その基準は, 心停止に陥った時間がわかっている, CPR が心停止後 10 分以内に開始された, 年齢が 7~55 歳, 死因が特定できるもしくは推定できる, 胸腹部に出血を伴う損傷がない, AIDS のリスクがない, 心停止から臓器摘出までの時間が 2 時間以内である¹⁰。肺と肝臓のドナー候補者に対しては, より厳しい基準がある。患者は病院へ搬送され, “はっきりと不可逆的に心電図

上の電氣的活動が停止し, かつ自発呼吸を少なくとも 5 分間認めない” 場合に, 死亡が宣告される。

移植チームは心臓死後臓器提供の候補者 (DCD) が入院した時点で連絡を受けるが, 担当医が死の宣告をするまではかかわることはない。いったん死の宣告がされると, ドナーはヘパリンを静脈内投与され, またされていない場合は気管挿管が行われる。大腿動静脈に灌流用カテーテルを挿入する間, 自動体外式心臓マッサージ機が使用される。カテーテルが挿入されたら, 心臓マッサージを終了し, 通常体温を保つために熱交換器を用いながら, 体外循環が開始される。

死の宣告と同時に熟練した移植コーディネーターがドナーのチェックを開始し, 次に親族から移植の同意を得る。同意が得られた場合, さらにドナーの既往歴など追加の情報が収集される。同意が得られない場合, 体外循環装置は中止される。

2004 年, マドリッドでは 72 人の潜在的なドナー候補者のうち, 62 人が候補者となり, 55 人が実際にドナーとなった。一方でその年, 脳死ドナーは 9 人しかいなかった。そのグループによると ECS 補助下 DCD から, 腎臓は 105 個, 肺は 22 個, 膵臓は 14 個, そして多くの組織移植片が摘出された。臓器機能の詳細は腎臓以外は報告されていないが, 腎臓に関しては, 脳死ドナーから得られた腎臓と同等もしくはそれよりも機能が良好であったと報告された¹⁰。Jimenez-Galanes らは 2005 年から予期しない DCD に対して正常温 ECS を用いている。彼らは最近, ECS 補助下に摘出した肝臓 20 例と従来の脳死移植による肝臓 40 例の比較を報告した¹⁹。primary non-function の発生率は 10% (脳死移植は 2.5%) で, 胆道系合併症 (cholangiopathy) は 5% (脳死移植では 0%) だった。移植片生着率と生存率は両群で差を認めなかった。Garcia-Valdecasas らによる豚を用いた ECS 下 DCD の動物実験では, CPR 継続と比較して, 正常温 ECS が有意に優れていることが証明されている。彼らは心停止直後の ECS が, 虚血前処置 (プレコンディショニング) によって肝臓の回復に有利であると主張している。このグループはさらにあるアミノ酸を添加することにより, 再灌流症候群を軽減さ

せる研究を行っている。ECS 補助を受けた動物の臓器移植後の臓器機能障害 (DGF) 率は 12.5%で、体内臓器灌流や全身冷却をした場合よりも低いものだった^{20, 21}。

バルセロナでは、DCD から ECS 補助下での肝臓摘出が 4 年間で 40 例報告されている⁹。10 例は肝臓が移植され、30 例は年齢、医学的な状況、低灌流、腹腔内感染、肝外傷など、さまざまな理由により移植されなかった。1 年生存率は 70%で、そのうち 2 人の患者は primary non-function もしくは肝動脈閉塞により再移植を必要とした。脳死患者から肝臓を移植された対照群との比較では、移植片生着率あるいは生存率において統計学的有意差を認めなかった。バルセロナで行われた他の臓器移植についての成績はまだ発表されていない。

ラコルーニャのグループは予期しない心停止症例に対して、複数の方法で臓器摘出を行った腎移植⁵と肝移植²²についての報告をした。このグループでは冷却と臓器摘出を行う間、体外心臓マッサージを行っている。彼らは、死体内冷却灌流、心肺蘇生中の冷却、人工心肺 (ECS) の 3 つを比較評価した。心肺蘇生をされた臓器提供者からの肝移植を受けた患者の 2 年生存率は 42%であった。この報告では、正常温 ECS を施行された臓器提供者の症例数は少なく、その効果について結論を出すのは困難である。

ニューヨーク、アナーバー (ミシガン)、そしてフランスで、マーストリヒト II 型 DCD に対して ECS を行う同様の研究が計画されている。

脳死ドナーに対する ECS 補助

心臓死後臓器提供における心停止後の循環の維持に加え、ECS は重度の心不全や呼吸不全をもつ脳死ドナーに対する循環補助装置としても使用でき、それにはチームが臓器を回収する前に心停止に陥ったケースも含まれる²³。通常の ECS の適応とは異なるが、それ以外に臓器機能を維持できないような状況において、臓器摘出を可能とすることができる。この状況下では冠動脈や頸動脈への血流を避ける必要がなく、ドナーに ECS を留置す

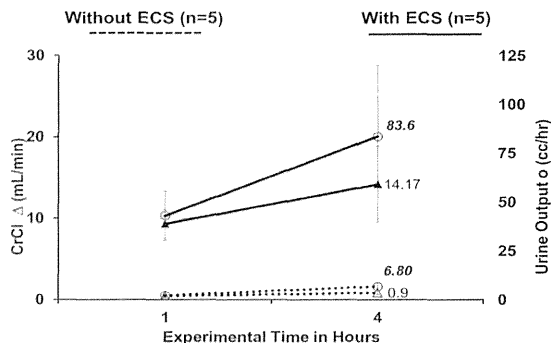


図 27.1 30 分の温阻血後に DCD を行ったブタ腎臓の移植直後の機能の比較 (ECS 補助なし対 ECS 補助あり)

移植 1 時間後と 4 時間後のクレアチンクリアランス (左軸の Δ) と尿量 (右軸の \circ)。心停止後 30 分の温阻血にさらされた移植腎において、ECS を用いた場合と用いなかった場合の比較。腎機能は ECS-DCD (実線) 群の移植腎でのみ回復している。

る過程を早めるために、大動脈閉塞用バルーンの留置は省略できる。

実験段階の経験

われわれは最近動物実験で、通常体温下の ECS が 30 分間の温阻血後でも腎機能を温存できることを発表した²⁴。American Journal of Transplantation に掲載された付随の論説は、「体外循環が DCD 移植片保護の新たなスタンダードとなりうるか?」という疑問を投げかけている²⁵。この革新的方法における最重要課題は、提供臓器の不足を解決することである。ドナーの臓器を救うために ECS を使用する方法論は新しいものではないが、温阻血時間を 60 分まで延ばすことで、予期しない心停止後の臓器提供をルーチンにすることが可能になり、そうなれば真に革新となる。

われわれは関連した研究モデルで、ECS-DCD における多くのデータを集めた²⁶⁻²⁸。通常体温下で 30 分間の温阻血後に、90 分間の通常温 ECS を行うことで腎臓を蘇生させ、ごく普通に移植を成功させることを示した。同じモデルで、心停止後 30 分で迅速臓器摘出する試みは一度も成功しなかった (図 27.1)²⁴。その結果、われわれは、温

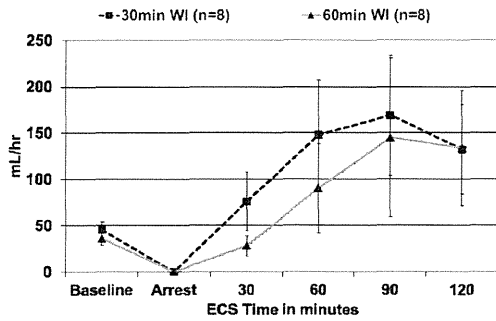


図 27.2 豚におけるヘパリンを用いた ECS 補助下 DCD をしたときの尿量

30 分と 60 分の温阻血 (WI) があつた場合の比較

阻血許容時間を 60 分に引き延ばすことを提案している。未発表のパイロット研究では、45~60 分の温阻血後に 90 分間の ECS を行い、(移植せずに) ドナーの腎機能を正常に保つことに成功した (図 27.2)。

われわれは肺も ECS で蘇生できることを DCD の動物モデルで示した。肺には血流がなくなっているため、肺機能をガス交換能で評価することはできないが、正常範囲の肺コンプライアンス (50~100 cc/cmH₂O) がよい代替指標になる²⁹。

将来の方向性

ミシガン大学の ECS 研究室では、現在、時間、温度、ステロイド、拍動性 (pulsatility)、抗凝固の 5 つの重要な数値についての研究が行われている。われわれは以前温度について研究し、室温と 37°C での灌流は同じ効果が得られることをつきとめた²⁸。しかしながらそのモデルは、現在行われている研究モデルとは実験の詳細が異なる。

発表された研究は非拍動性 (non-pulsatile) の灌流で行われてきた。拍動性のフローにすることで臓器灌流とアウトカムが改善するというエビデンスが存在するため、拍動流が利益をもたらすかどうか検討する必要がある。抗凝固のタイミングは倫理的な意味合いも含めて、重要な因子である。死亡宣告前にヘパリンを投与することは許されないと考える人もいる。Institute of Medicine はヘ

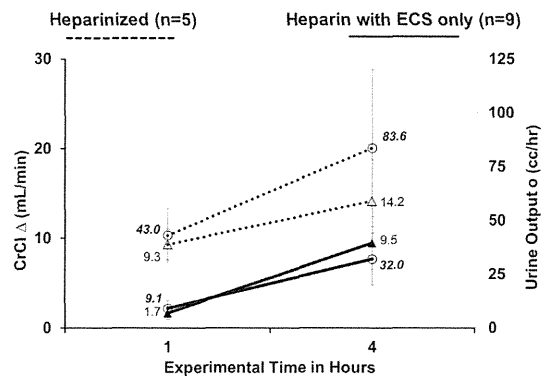


図 27.3 30 分の温阻血後に ECS 補助下臓器移植を行った際の移植直後の豚の腎機能の比較 (あらかじめヘパリン化した群と非ヘパリン化群)

移植 1 時間後と 4 時間後のクレアチンクリアランス (左軸の△) と尿量 (右軸の○)。腎機能は両群ともに回復した。

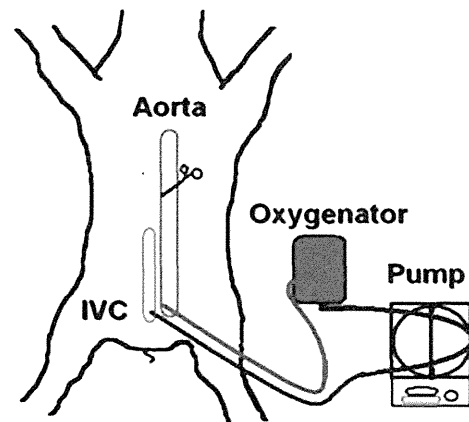


図 27.4 ミシガン大学 DCD-ECS 補助ブタモデル

パリンの投与の判断については、生命維持治療からの撤退を指示する診療医師に任せるべきだと結論づけている³⁰。われわれはヘパリン投与のタイミングについて死亡 5 分前と 5 分後で結果に差がないことをブタの実験で示した³¹。それゆえ、抗凝固が灌流する時点で使用されるようになれば、DCD-ECS はよりシンプルになる。われわれの他の準備段階の研究では、死後 30 分でヘパリンを投与しても、ECS を 180 分行えば臓器移植後に満足いく腎機能を保つことができた (図 27.3)。

動物モデルでの静脈-動脈 (VA) ECS 回路を図 27.4 に示す。これには、ローラーポンプ、

外部熱交換器, 膜型人工肺, そして人工肺の出口につなぐ 3/8" チューブが含まれている。ポンプの流量は Transonic T208 モニターによって持続的にモニタリングされる。膜型人工肺は, 生理食塩水, 100 mEq の HCO_3^- , 12.5 g のマンニトール, 125 mg のメチルプレドニゾロンでプライミングし, 38°C に維持する。温阻血後, VA の灌流を開始し, 体外循環の間 50 cc/kg/min で最大 3 時間まで, SvO_2 75%, CVP を 7~16 cmH₂O を保ち, 気泡化 (cavitation) や血液希釈を避ける (目標 Hct>23%) ことを目標にする。これらの実験で使用される ECS 装置はわれわれが標準的に使用しているものであるが, どんな血液ポンプや膜でも使用することができる。

結論

ECS による心臓死後の臓器提供は RR よりも多くの利点があるが, 特に移植後の臓器機能がよくなるのが最も重要である。ECS 補助下心臓死後臓器移植は, コントロール下での DCD (マーストリヒト III 型) のなかで相対的に行きやすい方法である。コントロールされていない状況下の DCD では ECS が直ちに利用可能でなければならず, ER と移植チームの連携で実行される必要がある。実験では, ECS は腹部臓器と肺を最大 60 分の阻血から蘇生させることに成功しており, コントロールされていない状況での DCD の使用を加速させると考えられる。

文献

1. (IOM) IOM. Organ Donation: Opportunities for Action. 2006 ed. Washington, D.C: The National Academies Press; 2006.
2. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27:2893-4.
3. D'Alessandro AM, Fernandez LA, Chin LT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience. *Ann Transplant* 2004; 9:68-71.
4. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation* 2003; 75:1659-63.
5. Alonso A, Fernandez-Rivera C, Villaverde P, et al. Renal transplantation from non-heartbeating donors: a single-center 10-year experience. *Transplant Proc* 2005; 37:3658-60.
6. Sanchez-Fructuoso AI, de Miguel Marques M, Prats D, Barrientos A. Non-heart-beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid. *J Nephrol* 2003; 16:387-92.
7. Sanchez-Fructuoso A, Prats Sanchez D, Marques Vidas M, Lopez De Novales E, Barrientos Guzman A. Non-heart beating donors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3:iii26-31.
8. Sanchez-Fructuoso AI. Kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2007; 39:2065-7.
9. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007; 7:1849-55.
10. Nunez JR, Del Rio F, Lopez E, Moreno MA, Soria A, Parra D. Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2005; 37:3651-4.
11. Kievit JK, Oomen AP, de Vries B, Heineman E, Kootstra G. Update on the results of non-heart-beating donor kidney transplants. *Transplant Proc* 1997; 29:2989-91.
12. Keizer KM, de Fijter JW, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. Non-heart-beating donor kidneys in the Netherlands: allocation and outcome of transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1195-9.
13. Rudich SM, Kaplan B, Magee JC, et al. Renal transplantations performed using nonheart-beating organ donors: going back to the future? *Transplantation* 2002; 74:1715-20.
14. Rudich SM, Arenas JD, Magee JC, et al. Extracorporeal support of the non-heartbeating organ donor. *Transplantation* 2002; 73:158-9.
15. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma* 2005; 58:1095-101; discussion 101-2.
16. Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, 2nd, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant* 2004; 9:57-8.
17. Lee CY, Tsai MK, Ko WJ, et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant* 2005; 19:383-90.
18. Farney AC, Singh RP, Hines MH, et al. Experience in renal and extrarenal transplantation with donation after cardiac death donors with selective use of extracorporeal support. *J Am Coll Surg* 2008; 206:1028-37; discussion 37.
19. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009; 15:1110-8.
20. Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, et al. Liver conditioning after cardiac arrest: the use of normothermic recirculation in an experimental animal model. *Transpl Int* 1998; 11:424-32.

21. Valero R, Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, et al. Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs. *Transplantation* 1998; 66:170-6.
22. Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F, et al. Liver transplantation from maastricht category 2 non-heart-beating donors: a source to increase the donor pool? *Transplant Proc* 2004; 36:747-50.
23. Englesbe MJ, Woodrum D, Debroy M, et al. Salvage of an unstable brain dead donor with prompt extracorporeal support. *Transplantation* 2005; 79:378.
24. Rojas-Pena A, Reoma JL, Krause E, et al. Extracorporeal support: improves donor renal graft function after cardiac death. *Am J Transplant* 2010; 10:1365-74.
25. Fondevila C. Is extracorporeal support becoming the new standard for the preservation of DCD grafts? *Am J Transplant* 2010; 10:1341-2.
26. Obeid NR, Rojas A, Reoma JL, et al. Organ donation after cardiac determination of death (DCD): a swine model. *ASAIO J* 2009; 55:562-8.
27. Rojas A, Chen L, Bartlett RH, Arenas JD. Assessment of liver function during extracorporeal membrane oxygenation in the non-heart beating donor swine. *Transplant Proc* 2004; 36:1268-70.
28. Rojas A LN, Arenas J.D, Bartlett R.H, Punch J.D. Normothermic. vs. Hypothermic extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support during procurement of abdominal organs from donors after cardiac death (DCD) in swine. *American Journal of Transplantation and Transplantation* 2006; Supplement for WTC 2006:629.
29. Reoma JL, Rojas A, Krause EM, et al. Lung physiology during ECS resuscitation of DCD donors followed by In Situ assessment of lung function. *ASAIO J* 2009; 55:388-94.
30. Abouna GM. Ethical issues in organ and tissue transplantation. *Exp Clin Transplant* 2003; 1:125-38.
31. Rojas A GG, Cook K.E, Bartlett R.H, Punch J.D, Arenas J.D. Role and Timing of Heparin During Procurement of Organs with Extracorporeal Life Support (ECLS). In: 8th Congress of the International Society for Organ Donation and Procurement (ISODP) 2005; Gramado, Brasil. December 4-7, 2005; 2005.

はじめに

敗血症は、感染に伴う全身性炎症反応と定義される。全身性炎症反応は下記の2項目以上を満たす場合である。

- 発熱または低体温
- 頻脈（または小児では徐脈も）
- 頻呼吸または低二酸化炭素血症
- 白血球数増加・減少または10%を超える未熟好中球

これらパラメータの実際の数値は患者の年齢や発表している各学会によって異なる¹⁻³。そして、臓器障害、低灌流、低血圧があるときは重症敗血症と呼ばれる。また、重症敗血症において適切な輸液療法にもかかわらず、低灌流、低血圧が継続するときは敗血症性ショックと定義される。治療抵抗性の (refractory) 敗血症性ショックの定義は一定していないが⁴、最も理解しやすく適切と考えられるのは ACCM (米国集中治療医学会) の定義であり、目標値を設定して強心薬、血管収縮薬、血管拡張薬を使用し、代謝内分泌の恒常性を維持する管理を行っても持続するショックと定義している⁵。

敗血症は世界的にみても死亡率の高い疾患であり、その罹患率も高い。近年死亡率が低下している国もあるが、重症敗血症の人口あたりの死亡率および入院率は上昇している^{6,7}。高所得国では、重症敗血症の診断で集中治療室に入院した成人の死亡率は27.6~32.1%である⁷⁻¹⁰。米国では、重症敗血症で入院した小児の死亡率は10.3%と報告されている^{10,11}。また死亡につながる最も重要な因子はショックへの進展である^{12,13}。

敗血症は歴史的にECMO (体外膜型肺) が禁忌

の疾患であると考えられてきた。しかし1990年代、多くの研究でECMOにより新生児や小児の敗血症性ショックを救命しえたことが示された¹⁴⁻¹⁷。また多数の患者を含めた最近の報告もこの見解を支持するものである¹⁸⁻²⁰。そして現在では、新生児の治療抵抗性敗血症性ショックはECMOを用いる標準的な適応疾患と考えられており、その生存率はおおよそ75~80%である^{5,19,21}。しかしながら、より年齢の高い敗血症性ショック患者に対するECMOに関しては、後ろ向きの無比較研究の結果に限定されていることや、歴史的に転帰不良であることを報告している施設が存在すること、カニューレーション法に関する比較評価が行われていないこと、感染における病態生理や循環動態の年齢による差異が正確に評価されていないことなどから、一般的に受け入れられているとはいえない。またACCMは、小児の治療抵抗性敗血症性ショックに対するECMO施行を推奨しているが、生存率は50%を超えないだろうとしており⁵、より安全な新しいECMO技術がよりよい生存率を達成できるかどうかは多施設研究で評価すべき今後の課題であろう。

敗血症は、主に肺に関して単一の病態 (すなわち、ARDS) を引き起こすが、循環動態に関しては、一方または両方の心室の拡大や心不全、肺血管抵抗の上昇、全身血管抵抗低下など、さまざまな反応を引き起こし、1つの反応の場合もあれば、複数の障害が組み合わさる場合もある^{4,5}。ECMOは、重症敗血症に下記の病態が併存する患者をサポートするために使用することができる。

- ARDS
- 右心不全
- 左心不全
- 心原性ショックと不均衡性ショックの合併

この章では敗血症における ECMO の適応と禁忌を概説する。さらに、すべての年齢層における感染に対する循環動態の反応、その結果としてのカニューレーション方法による影響を解説し、敗血症における回路管理に関して考察し、簡単に転帰についても要約する。本章は主に治療抵抗性敗血症性ショックに対する循環サポートとしての ECMO に焦点を当てているが、この治療抵抗性敗血症性ショックに対する循環サポートとしての ECMO は敗血症による呼吸不全単独に対する ECMO に比べると、より詳細な検討を必要とする。

適応

かつて、敗血症または細菌性肺炎に起因する ARDS に対し呼吸補助として ECMO を使用した場合、敗血症を伴わない ECMO 患者に比べて予後が悪いと考えられていた。しかしながら、ECMO 導入時の敗血症、菌血症は予後不良因子とはならないことが示されている^{22, 23}（しかし当然ながら、ECMO 施行中の新たな院内感染は悪影響を及ぼす²⁴⁻²⁷）。肺炎や敗血症に起因する ARDS はしばしば明らかな循環不全を呈することはなく、その場合の適応とカニューレーション方法は、敗血症以外の原因で低酸素を伴った呼吸不全に対して ECMO を施行する場合と同様である（第4章参照）。これらの患者は重度の低酸素血症、高炭酸ガス血症、肺高血圧、右心不全など、さまざまな要因により低血圧を呈する場合がある。しかしながら、これらの二次的心血管系への影響は、通常、静脈-静脈 (VV) ECMO 施行に伴う酸素化、酸塩基平衡、CO₂、体温、胸腔内圧の適正化に伴い改善する。

敗血症性ショックにおける ECMO の適応はシンプルであり、原則として最後の頼みの綱と考えられている。つまり、人工呼吸管理、輸液療法、薬物療法、病勢を変化させようとする治療など、すべてを試みてもショックが治療抵抗性で進行が継続するとき、または心停止が起きたときが適応である。しかしながら、ECMO 開始時期の正確な基準は前向き研究では検討されておらず、臨床医は臨床経験に頼らなければいけない。ACCM は、小児の

敗血症性ショックの循環管理に関して1つのアプローチにまとめて、以下のように提言している⁵。ショックの進行速度と生理学的データの悪化は使用している強心薬の絶対量より重要であるが、一般的に小児に対する ECMO は下記の場合に考慮すべきである。

- 1 μg/kg/min を超えるエピネフリン投与、またはそれと同等のカテコールアミンを使用している場合 (inotrope score >100²⁸)
- 輸液負荷と ACCM 推奨の薬物療法をすでに行っている場合⁵
- 低血圧の悪化、乳酸値の上昇、急激に進行する多臓器不全など、状態悪化が継続する場合
ECMO を導入しようと決定してから実際に開始できるまでにかかる時間は施設ごとに異なる。そのため急速に進行するショックを伴った小児へは、より非侵襲的な方法を可能なかぎり試みる一方で、ECMO 開始までにかかる時間にも留意する必要がある。進行する敗血症性ショックに起因する心停止から蘇生に成功し、完全に回復したケースがあるとはいえ¹⁸、心停止前に介入することがより望ましいのは明らかである。ECMO 開始のタイミングはいかに迅速に緊急 ECMO チームを動員できるかにかかってくるであろう。補助装置開始の正確なタイミングは劇症型心筋炎と同様、前向き研究による特定の基準に基づくというよりは、臨床経験と施設のリソースに基づいて決定するのがよいであろう。

ECMO は成人の敗血症性ショックに対しても使用されてきている。しかしながら、これは非常に稀であり、一般的に若年の成人でのみみられる²⁹⁻³²。この理由は、カニューレーションの項で後述する。

禁忌

敗血症に対する ECMO 施行における標準的な相対的禁忌は、重篤な神経学的機能不全や進行悪性腫瘍がすでに存在する場合である³³。もう1つ考慮すべきなのは、敗血症を合併した担癌患者である。これまで担癌患者は ECMO の対象とは考えられていなかったが、この考えは時代錯誤であ

表 28.1 報告されている VA-ECMO が奏効した敗血症性ショック症例の原因病原体^{14, 15, 18, 20, 37-42}

Gram-Negative Bacteria	Gram-Positive Bacteria	Other Bacteria	Viruses	Fungi
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycoplasma</i>	Influenza	<i>Candida</i> spp.
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Coagulase-negative	<i>Leptospira</i>	Parainfluenza	<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus</i>		Respiratory syncytial	
<i>Enterobacter</i> spp.	Group A <i>Streptococcus</i>		Herpes simplex	
<i>Escherichia coli</i>	Group B <i>Streptococcus</i>		Hanta	
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>			
<i>Burkholderia cepacia</i>				
<i>Bordetella pertussis</i>				
<i>Haemophilus influenza</i>				

り、多くの場合、良好な転帰に導ける可能性がある³⁴。例外は同種骨髄移植で、その転帰は不良である³⁵。好中球減少を伴った敗血症性ショックも、少数の限定した症例では ECMO が奏効しているが、相対的禁忌と考えられる³⁶。

感染の病原体の種類は ECMO の妥当性を決定する因子とは考えられていない。しかしながら、小児の *Bordetella pertussis* (百日咳菌) と単純ヘルペスはその他の病原体に比して予後不良である^{37, 38}。その他の禁忌がない場合には、病原体の種類は通常 ECMO を行うかどうかには影響を与えない。実際 ECMO 開始時期には病原体の種類が不明なこともよくある。敗血症性ショックに対して静脈-動脈 (VA) ECMO が奏効したことが知られている病原体を表 28.1 にリストアップした。

カニューレション

カニューレションの種類は敗血症に対する ECMO 管理に関する最も重要な事項の一つであり、患者個々の呼吸・循環の状況に合わせて選択しなければいけない。敗血症性ショックの病態生理と適切な循環動態の把握は適切なカニューレション方法を決定するのに欠かせない。

敗血症に起因した単独呼吸不全は 6 週間以上の装着が必要な可能性があるため、VV カニューレションが好ましい。VV-ECMO は肺循環、全身へ

の拍動性のフロー、左室内および冠動脈内の酸素化を維持することができ、全身の血栓塞栓、動脈損傷、左室後負荷増大などの VA-ECMO の合併症を避けることができる^{43, 44}。VV-ECMO はショックを離脱した ARDS 患者が、循環補助は離脱可能であるが継続する呼吸不全により体外循環装置によるガス交換が必要なときにも有用である。このような症例で肺の回復に 1~2 日以上 ECMO が必要な場合には、VV カニューレションへの変更を検討すべきである。

ECMO が治療抵抗性敗血症性ショックの循環補助を主たる目的に検討されている場合には、患者の循環動態を第一に考えるべきである。敗血症性ショックは、循環の障害を受ける部位別に、右心不全、酸素供給低下を伴う左心不全、酸素摂取低下を伴う不均衡性ショックの 3 つメカニズムが存在する。そして、たとえば成人では当初、不均衡性ショックを呈するが、のちに心不全に進展する場合や心原性および不均衡性ショックが混在する小児例など、進行した重症ショック例ではこれら 3 つの障害が混在する^{18, 20, 29, 31, 32}。

遷延性肺高血圧症による右心不全は、新生児の敗血症性ショックにおいて最も頻度の高い臨床徴候である。右心不全は高齢者の敗血症に起因する心不全と高い圧換気の組み合わせでも発生する。新生児期以降の小児の敗血症では血管運動神経緊張は保持されるが、左心不全に陥り酸素供給が障

害される。小児の左心不全 (“cold” shock) から不均衡性ショック (“warm” shock) へ変化する時期は非常に個人差があり、年齢から予測することはできない。しかしながら、青年期後期から成人期にかけては敗血症に対する一般的な循環動態の反応は不均衡性ショックである。この時期は心室機能の低下、心拍数上昇、血管運動神経緊張の減少、ミトコンドリアレベルでの酸素摂取の低下などの特徴がみられる。ショックの分類は、血液検査（たとえば、静脈血酸素飽和度、乳酸値）、心エコー検査、心拍出量測定などを組み合わせて、熟練した集中治療医が評価することが必要である⁵。

ショックの循環動態のパターンがひとたび判明すれば、可能なECMOカニューレーションの方法は明らかとなる（表28.2）。呼吸不全を伴う右心不全患者は、ショックが特に進行しなければ、VV-ECMOでサポートすることが可能である、なぜなら胸腔内圧の減圧と酸素化とCO₂のクリアランスの適正化によって、心筋の機能と末梢循環が十分に改善できる可能性があり、特に小さい小児ではその可能性は高い。改善が認められない場合は、末梢からのカニューレーションによるVA-ECMOまたは心臓にカニューレーションするVA-ECMO（central ECMO）を使用すればよいであろう。

左心不全では、末梢血管または心臓に直接カニューレーションして高流量ECMOを行うのが適切である。左心の拡張をモニタリングするために経時的に連続して心エコーを行う必要がある。左心の拡張不全が重篤または悪化するようであれば、左房の拡張と圧上昇が肺水腫や肺出血を起こす前に、左心拡張を軽減するための処置を行うべきである。体外循環回路の流量を上げることで左心拡張を制限できるかもしれないが、うまくいかない場合は、末梢血管を用いたECMOのときには経皮的心房中隔切開術を行い、心房からのECMOの場合には左心ベントカニューレを挿入し、両心房ドレナージを行い、対処することができる。また年長の子供または大人で大腿動脈を使用する際には、下肢虚血を防ぐために酸素化された血液を順行性に供給するための送血管の挿入をルーチンに使用することを推奨している施設もある。末梢血管からカ

ニューレーションして行うVA-ECMOに関してもう1つ留意すべき点は、冠動脈や脳の動脈はECMO側ではなく左室から血流が供給されている可能性があることである。それゆえ呼吸不全の程度に応じて人工呼吸器より供給されるO₂の量を適切に保つことが重要であり、また合併症を防ぐために、冠動脈の酸素化を、たとえば右橈骨動脈血を用いるなどしてモニタリングすることが重要である^{43,44}。右上肢の酸素飽和度の低下があれば、末梢血管からのVA-ECMOのフローを上げること、すなわち肺循環を通したフローを下げることで、冠動脈や脳動脈に適切なO₂を供給することができるかもしれない。うまくいかない場合には、新たに静脈側に脱血管を増やすことで、脳損傷を防ぐために十分なフローを得ることができるかもしれない。

不均衡性ショックとそれに対してECMOの果たすことができる役割に関してはもう少し解説が必要であろう。致死的な敗血症性ショックの成人の死亡原因には、以下の3つのメカニズムが考えられる。そのメカニズムとは、第1に多臓器不全で、その頻度は最も高く、次に稀ではあるが進行する心室拡張と心原性ショック、そして同様に稀ではあるが早期の治療抵抗性の血管拡張である⁴⁶。不均衡性ショックは高心拍出量と血管収縮能低下と関連しているが⁵、左室の駆出率は通常抑制されている。事実、感染に対する反応として駆出率維持と左室の拡張不全は高い死亡率と関連することが報告されており⁴⁷、これは既存の拡張不全と低い心室のコンプライアンスの結果であるかもしれない⁴⁸。小児と異なり、成人での多臓器不全による死亡の時期は、病気の経過の後期に起こり、このような多臓器不全患者に対するECMOの有用性を示すエビデンスは存在しない。しかしながら、当初は高心拍出量を維持しており、経過とともに悪化して心血管系の破綻に至る、進行性の心室拡張症例にはECMOが有用であるかもしれない。このようなシナリオは成人の細菌性の敗血症性ショックで報告されているが、一般的ではない^{29,30,32}。早期の治療抵抗性血管拡張を伴う不均衡性ショックも、稀ではあるが最終的には心停止へと至る可能性がある。心臓に直接カニューレーションし、体外

表 28.2 敗血症性ショックにおける ECMO のカニューレション方法

Hemodynamic Pattern	Usual Patient	Cannulation Options	Advantages	Caveats	Ref
Right heart failure	neonate	VV	<ul style="list-style-type: none"> • Avoids risk of systemic embolization • Avoids maldistribution of oxygenated blood • Fast cannulation • Can use 1 cannula 	<ul style="list-style-type: none"> • Cannot provide complete circulatory support • Inappropriate for very advanced shock 	45
		Peripheral VA (carotid)	<ul style="list-style-type: none"> • Can provide complete circulatory support • Fast cannulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited flows • May cause maldistribution of oxygenated blood 	14, 15, 18
		Central VA	<ul style="list-style-type: none"> • Allows the highest flow rates • Avoids maldistribution of oxygenated blood 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires cardiac surgeon to cannulate • Theoretically higher bleeding or infection risk 	18
Left heart failure	Young child	Peripheral VA (carotid or femoral)	<ul style="list-style-type: none"> • As above 	<ul style="list-style-type: none"> • As above • Femoral cannulation may require an antegrade perfusion cannula to avoid limb ischemia 	16-18
		Central VA	<ul style="list-style-type: none"> • May be associated with better outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> • As above 	18, 20
Distributive	Older child or adult	Central VA	<ul style="list-style-type: none"> • Only strategy likely to achieve sufficiently high circuit flows 	<ul style="list-style-type: none"> • ECMO unnecessary / inappropriate unless pre-arrest physiology 	18, 20
Mixed shock (cardiogenic and distributive)	Any age	Central VA	<ul style="list-style-type: none"> • May be associated with better outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> • As above 	18, 20

VV: venovenous, VA: venoarterial

Peripheral: Drains deoxygenated blood via jugular vein, femoral vein, or both.

Returns oxygenated blood to carotid artery (young children) or femoral artery (older children or adults).

Central: Drains deoxygenated blood directly from right atrium ± left atrium.

Returns oxygenated blood to ascending aorta.

循環回路の流量を 10 L/min とした ECMO を行い、救命した青年の症例が報告されている^{20, 31}。

心臓へのカニューレション

心臓へのカニューレションは多くの小児・成人の心移植センターで一般的に行われている。人工心肺と同様の手法を用いて、心臓外科医は胸骨切開を行い、右房に直接カニューレを挿入する。静脈血は回路に送り込まれ、上行大動脈に挿入され

たカニューレに返血される。過度の陰圧は乱流となって剪断応力を生じ、溶血を引き起こすため、送血のフローを最大限にとり、かつ陰圧を最小化できるように、可能なかぎり大きなサイズのカニューレを用いるのがよい⁴⁹。重力によるドレナージを組み合わせたローラーポンプによる ECMO が多くの施設で使用されているが、安全性と携帯性に優れた速心ポンプ式を使用する施設も増加している。これらのポンプは陰圧にすることで患者の血液を

体外へ引き出し回路に送る。循環血液量の減少やカニューレ閉塞では脱血フローが制限され、吸引圧が増大し、乱流が生じて溶血が起こる可能性があるため、ポンプの陰圧の程度をモニタリングする必要がある。小さい小児や新生児では使用されるポンプは制限されるが、流入部の圧は脱血カニューレと流入側のチューブの連結部で測定し、ゼロから -20 mmHg に維持すべきである。-20 mmHg 以下の陰圧が継続する場合には、ポンプの回転数が高すぎる、患者の循環血液量が少ない、カニューレが折れ曲がっている、または閉塞している、サイズが小さすぎるなどの可能性が考えられる。患者体重とカニューレサイズおよび予測フロー流量を表 28.3 にまとめた。年長の小児でより高流量のフローを要する場合は、2 本目の脱血用カニューレを挿入するか、成人施設から人工心肺用のカニューレを取り寄せるのもよいであろう。可能であれば、皮膚はカニューレのまわりで縫合して出血を最小限とし、胸骨間の欠損部はシリコンシートを間にはさんで縫合するべきである。

心臓へのカニューレーションの手技の利点^{18, 20, 31, 49}

- 非常に高い流量を得ることができ、ショックからの離脱がより早期に行える可能性がある点
- すべての血液が下行大動脈に送血されるため、酸素化された血液の分布異常を防ぐことができる点
- 完全な心臓・肺のサポートができる点

心臓へのカニューレーションの手技の欠点

- 心臓血管外科チームが必要である点
- 縦隔炎の危険がある点 (5~7 日以降は特にリスクが高い)
- 経皮的手技と比較して局所の出血のリスクが高い点

心臓へカニューレーションし体外循環量を高流量にして行う ECMO は、敗血症性ショックの生命予後の改善と関連することが報告されている。45 人の治療抵抗性敗血症性ショックを対象とした研究では、心臓へのカニューレーションによる ECMO の生存率は 73% と末梢血管からカニューレーションして行う ECMO の生存率 38% に比して高いことが報告されている ($p = 0.05$)⁵。しかしながら、こ

表 28.3 心臓へ直接カニューレーションを行う ECMO の際のカニューレサイズ

Patient Weight (kg)	Atrial Cannula (Fr)	Aortic Cannula (Fr)	Anticipated Flows (L/min)
<10	14-28	10-16	1-2
10-20	20-36	14-20	3-4
21-40	24-46	18-21	4-6
41-60	28-50	20-24	6-8
>60	36-52	22-24	8-10

の研究は後ろ向きの非対照研究であり、心臓へカニューレーションして行う ECMO 群は、最近になってよりよい集中治療が行われており、より改良された体外循環技術が用いられているなど、この有意な差の結果を導きうるカニューレーション以外の多くの要素が存在する。しかしながらこの研究は、心臓へのカニューレーションによる ECMO は敗血症性ショックに対して有効な方法であることを明示しているともいえる。オーストラリアのメルボルンの Royal Children's Hospital では、10 年間に 25 人の治療抵抗性小児敗血症性ショック症例に対して心臓カニューレーションによる ECMO を施行し、18 症例 (72%) が生存退院している。多くの生存症例に対して長期のフォローアップを行っているが、重度の後遺症を残したものは存在せず、ほとんどが完全な回復に至っている^{18, 50}。

ECMO の管理

循環不全を伴った VA-ECMO の患者に対する ECMO の目標は他の適応疾患と同様であり、循環不全の回復を待っている間に、肺や循環に障害を与えることなく、臓器血流と適切な組織酸素化を維持することである。今や ECMO のポンプは心臓と類似したものとなっており、心拍出量を増加させるために強心薬を調整する代わりに、体外循環の流量を調節して適切な O₂ 供給を行うことができる。ECMO 回路の血流量に関してしばしば「全開の流量」(full flow) という用語が使われる。しかし、この用語は誤解をまねくおそれがあり、使用するのをやめるべきである。「正常」といえる心

拍出量を特定できないのと同様に⁵¹，回路血流が「全開の流量」と呼べるような血流量は存在しない。またこの用語は，酸素消費量を考慮に入れておらず，流量を上げてもそれ以上効果の上がない絶対的な流量があると誤って示唆する可能性がある。体外循環回路の流量は，乳酸値の迅速な正常化， $SvO_2 > 70\%$ への改善，年齢相応の平均血圧への回復など，目標値を設定して，それを目指して行うべきである。敗血症では非常に高流量（たとえば $150\sim 200\text{ mL/kg/min}$ を超える値）を要することも多い。ACCM は溶血のリスクのためにフローを 110 mL/kg/min 未満で保つことを推奨しているが⁵²，より最近のデータからみると再考すべきであろう⁴⁹。むしろ，ショックから迅速に回復して，組織の酸素化を改善できる流量を目標として設定すべきであろう。これを安全に行うためにはポンプの流入圧をモニタリングし，過度のポンプの回転数やカニューレの位置異常による溶血を感知するために，血漿中の遊離ヘモグロビンを測定するのがよい¹⁸。また心臓へカニューレーションして行う ECMO は，他のカニューレーションの方法に比べて溶血させることなくより簡単に目標を達成することができる。また溶血を最小限にとどめる適切なフローは多くの場合は 110 mL/kg/min 未満であるが，組織への適切な O_2 供給としてのフローはほとんどの場合， 110 mL/kg/min を超え， $150\sim 200\text{ mL/kg/min}$ 程度であることが多い^{18, 20, 49}。カニューレのサイズを大きくすることや，回路のブリッジやアクセスポイントなどの回路容量を最小限にするなど，回路に関する配慮は溶血のリスクを最小限にするために非常に重要である⁴⁹。

目標とする体外循環回路のフローを得ることができたあとは，通常，数時間以内に強心薬を離脱または減量できる。血管収縮薬は年齢相応の平均血圧を得るために必要かもしれないが，この頃には高血圧が引き続いて起こることもしばしばあり，特に心臓へのカニューレーションを用いた ECMO では起こりやすく，その場合には短時間型の血管拡張薬（たとえば，ニトロプルシドナトリウムまたはフェントラミン）を開始し，遠心ポンプの流量を調整して末梢循環の改善をはかるべきである。人工

呼吸器の設定は肺保護の設定（たとえば，呼吸回数 $5\sim 10/\text{min}$ ，吸気時最大圧 $< 25\text{ cmH}_2\text{O}$ ，PEEP $5\sim 12\text{ cmH}_2\text{O}$ ， $FiO_2 < 0.5$ ）で行うべきであるが，末梢血管にカニューレーションして行う VA-ECMO の場合には，冠動脈への十分な酸素化を維持するのに必要な FiO_2 を設定する必要がある（心機能の回復と脳の酸素化のためにも）^{43, 44}。

凝固カスケードは炎症反応の過程と複雑に関係している。敗血症の患者はしばしば播種性血管内凝固 (DIC) に陥っている。他の場所で大量の出血をしているとしても，血栓は ECMO 回路の一部や患者血管内に形成される可能性がある。DIC は積極的に輸血製剤を用いて治療すべきであり，また活性化凝固時間 (ACT) または可能であればトロンボエラストグラフィを目安にヘパリンを増減して調整すべきである。敗血症では通常，出血が大量でない場合には，正常値の 2 倍を目標値として設定するが，大量出血時には出血が止まるまたは減るまでは一時的に 1.5 倍程度まで目標値を下げることもよいであろう。またルーチンとして，INR $< 1.3\sim 1.5$ を目標とした新鮮凍結血漿，フィブリノゲン $> 2.5\text{ g/L}$ を目標としたクリオプレシピテート， $10\text{ 万}/\mu\text{L}$ 以上を目標とした血小板など，積極的な輸血を行うべきである。敗血症による凝固障害を，回路管理のための薬物による抗凝固療法の代わりとして用いてはならない。凝固因子は敗血症の過程で活性化されるため，最低限，時間 10 U/kg のヘパリンを持続投与すべきである。時として非常に高用量のヘパリン（たとえば $> 30\text{ U/kg/hr}$ ）を必要とするかもしれない。このような患者ではアンチトロンビン III が低値かもしれないので，アンチトロンビン III が $100\sim 120\%$ となるように投与するのもよいであろう。特に，DIC と出血が問題となる症例では，トロンボエラストグラフィは凝固障害のなかで，治療のターゲットとしてどの部分が最も重要な要素であるかを明らかにするために有用である。

その他，効果的な経験的抗菌薬の選択や感染巣への迅速な処置も重要である。体外循環回路を用いた生命維持装置を装着している患者の抗菌薬の薬物動態に関しては十分に研究されていない。不

適切な種類の経験的抗菌薬の使用,あるいは不適切なタイミングでの使用は死亡率を上昇させる^{52,53}。そのため,最初の抗菌薬は可能なかぎり早期に,可能性のある病原体すべてをカバーするように,たとえばβラクタム系抗菌薬のような広範囲をカバーするような薬物を,標準的に推奨されている最大量で投与すべきである⁵⁴。

敗血症において,免疫反応の制御または炎症性メディエーター除去を目的としたECMO以外の体外循環回路を用いた生命維持装置の役割は,議論の分れるところである。これらの方法は,体外循環回路を用いた血液浄化法(EBP)と分類され,持続的血液浄化療法(CRRT),プラズマフェレシス,血漿交換,血液吸着などを含む^{55,56}。CRRTは,ECMO施行中の敗血症患者ではしばしば敗血症に起因する急性腎傷害を代償し,適切な溶質除去を保ち,輸血や栄養,薬物療法のための過剰な輸液負荷を防ぐために必要とされる。ハイフラックス膜を用いたCRRTは,小児の循環動態の安定化に有効であるとの報告もあるが⁵⁵,CRRTは重篤な腎障害や利尿薬抵抗性の輸液過多がないかぎりは,敗血症のECMO患者の標準的な管理方法と考えるべきではない⁵⁶⁻⁵⁸。血漿交換やプラズマフェレシスは小規模な臨床研究でよい結果が報告されてきているが,標準的治療としては考えることはできず,前向き大規模多施設研究での適切な評価が待たれる^{48,59,60}。それ以外にも,多くの血液浄化法に関する第II相または第III相試験が進行中である。腹腔内感染による敗血症性ショックを対象とした前向き無作為比較試験ではポリミキシンB固定化ファイバー(PMX)を用いた血液灌流が死亡率を下げる結果を示している⁶¹。この知見は研究のsecondary endpointで得られた結果であり,統計学的有意差が得られただけにすぎないかもしれないが,この研究は体外循環回路を用いた血液浄化法が敗血症性ショックの管理で重要な役割を果たし,さらなる臨床試験が早急に行われる必要があることも示しているであろう。

敗血症性ショックのためにECMOを装着した患者の多くは,すぐに回復し,3~4日以上ECMOを必要とすることはない。7日以降心臓が回復す

ることがない場合は,心筋梗塞や細菌性心筋炎などの病態検索を追加するべきであり,通常これらが発見された場合は予後不良の要素となる。時々ARDSが遷延する場合があるが,循環サポートの部分が解決済みである場合にはVV-ECMOへ移行する必要がある。このようなシナリオは特に播種性の黄色ブドウ球菌感染症でみられるが,壊死性ブドウ球菌肺炎は重篤な肺間質破壊の原因となるため,対処は困難である。このような患者に対して長期のVV-ECMO管理を行ったあとの選択肢としてはサポートを中断する以外には,ECMOから直接肺移植へ移行することが挙げられる。しかしながら,このシナリオで肺移植となることは稀であり,ECMO離脱に成功するケースも依然存在する。

アウトカム(転帰)

敗血症に対する新生児ECMOの生存率は約75%程度である²¹。この年代は病原体固有の転帰に言及できるデータが十分にある特有のグループである。世界中の16のICUを対象に行った敗血症に対するECMOの調査では,117症例のうち107例が新生児であった³⁹。これは10年以上前の報告で,現在の生存率はもう少しよいようであるが,その研究ではグラム陽性菌77%,グラム陰性菌60%,ウイルス性40%であった。また近年の報告では,単純ヘルペス感染での新生児ECMOの生存退院率はわずか25%とも報告されている³⁷。

ELSOレジストリーのデータでは新生児期以降の,小児の呼吸不全単独に対するECMO施行例の生存率は細菌性57%,ウイルス性63%であり²¹,同様の成人例では細菌性56%,ウイルス性64%であった。またARDSの生存率に関しては小児55%,成人49%であった。しかしながら,これらはARDSのすべての原因を含めており,敗血症に特化しているわけではない^{22,23}。

敗血症性ショックでは,歴史的な経験からすると小児のECMOの生存退院率はよくても50%である^{5,18}。しかしながら,心臓カニューレーションによる高流量のECMOは,最新の回路と集中治療

の効果も相まって生存率75%に達するとも報告されている^{18,20}。新生児の生存率にも匹敵する小児の生存率の改善が、今後の研究で示されることが期待される。

成人の敗血症性ショックに対するECMOは頻度が低く、症例報告としてのみ報告されているため、転帰に関して言及できるデータはない。

結論

敗血症性ショックに対するECMOの理解は、1990年代初頭の絶対禁忌と考えられていた時代から、近年の症例集積で75%の生存率と報告されるまで至り、この20年間で大幅に進歩してきている。しかしながら依然として多くの疑問が残されており、特に至適なECMO開始時期、回路の流量、カニューレション方法に関する問題が解決されていない。より高流量のフローや心臓カニューレションが明確により生存率と関連するかどうか、そしてもしそうであれば標準的治療とすべきかどうかなど、今後検証する必要がある。

ECMOは一般的に、敗血症の臨床経過において、抗菌薬が効果を発揮する前の病気の経過の初期段階に必要とされる²⁰。ショックからの回復と多臓器不全への進展を断ち切ることができるECMOの有用性は非常に明白で、特に心臓カニューレションによるECMOでは顕著である。ECMO回路に関する技術の進歩は、これまで以上に体外循環補助装置によるサポートを安全なものとしてきている。それゆえ、いつかはECMOが敗血症性ショックの治療のアルゴリズムのより上流に組み込まれていくかどうかを予測するのも興味深いところである。ECMOは最後の頼みの綱として使用される代わりに、敗血症性ショックの治療として、より広く受け入れられ、多臓器不全に陥るのを防ぐためにより早期に導入されるようになるかもしれない。

敗血症で入院する小児の死亡率は最大10%といわれているにもかかわらず、敗血症性ショックに対するECMOの導入は稀である^{10,11}。すべての死亡例がECMOで防げるとは考えられないが、

ECMOで救命できた患者もいるかもしれない。敗血症がECMOの適応として広く認識されることや、ECMOを施行可能な施設への紹介など、さらなる取り組みが、高い死亡率を下げることができるのではないかと確信している。体外循環を用いた治療であるECMOまたは血液浄化法、またはその両者は、敗血症性ショックの転帰を改善することが期待される。

文献

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63-78.
5. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666-688.
6. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244-1250.
7. Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Adult Patient Database (APD) Management Committee. The outcome of patients with sepsis and septic shock presenting to emergency departments in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc* 2007; 9:8-18.
8. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:279-284.
9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367-374.
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
11. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al.

- The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695-701.
12. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:S3-S5
 13. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:348-353.
 14. McCune S, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonates with septic shock. *J Pediatr Surg* 1990; 25:479-482
 15. Hocker JR, Simpson PM, Rabalais GP, Stewart DL, Cook LN. Extracorporeal membrane oxygenation and early-onset group B streptococcal sepsis. *Pediatrics* 1992; 89:1-4
 16. Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994; 93:726-729.
 17. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466-469.
 18. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:447-451.
 19. Bartlett RH. Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498-499.
 20. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133-136.
 21. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ECLS registry report, International Summary. January 2011.
 22. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thor Surg* 1997; 63:756-761.
 23. Rich PB, Younger JG, Soldes OS, Awad SS, Bartlett RH. Use of extracorporeal life support for adult patients with respiratory failure and sepsis. *ASAIO J* 1998; 44:263-266.
 24. Montgomery VL, Strotman JM, Ross MP. Impact of multiple organ dysfunction and nosocomial infections on survival of children treated with extracorporeal membrane oxygenation after heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28:526-531.
 25. Burket JS, Bartlett RH, Vander Hyde K, Chenoweth CE. Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis* 1999; 28:828-833.
 26. O'Neill JM, Schutze GE, Heulitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2001; 27:1247-1253.
 27. Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, et al. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infection* 2009; 73:210-216.
 28. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation* 1995; 92:2226-2235.
 29. MacLaren G, Pellegrino V, Butt W, Prevolos A, Salamonsen R. Successful use of ECMO in adults with life-threatening infections. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:707-710.
 30. Vohra HA, Adamson L, Weeden DF, Haw MP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the management of septic shock with severe cardiac dysfunction after Ravitch procedure. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:e4-5.
 31. MacLaren G, Cove M, Kofidis T. Central extracorporeal membrane oxygenation for septic shock in an adult with H1N1 influenza. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:e34-35.
 32. Firstenberg MS, Abel E, Blais D, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in severe necrotizing soft tissue infections complicated by septic shock. *Am Surg* 2010; 76:1287-1289.
 33. Extracorporeal Life Support Organization. ELSO general guidelines. Available at: <http://www.elseo.med.umich.edu/Guidelines.html>. Accessed April 13, 2010
 34. Gow KW, Heiss KF, Wulkan ML, et al. Extracorporeal life support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: The extracorporeal life support experience. *Crit Care Med* 2009; 37:1308-1316.
 35. Gupta M, Shanley TP, Moler FW. Extracorporeal life support for severe respiratory failure in children with immune compromised conditions. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:380-385.
 36. Best D, MacLaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and oncological disease: one institution's experience. Presented at the 6th World Congress on Pediatric Critical Care, Sydney, Australia, March 2011.
 37. Prodhon P, Wilkes R, Ross A, et al. Neonatal herpes virus infection and extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:599-602.
 38. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:310-315.
 39. Stewart DL, Dela Cruz TV, Ziegler C, Goldsmith LJ. The use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with gram-negative or viral sepsis. *Perfusion* 1997; 12:3-8.
 40. Kahn JM, Muller HM, Kulier A, Keusch-Preininger A, Tscheliessnigg KH. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome caused by leptospire sepsis. *Anesth Analg* 2006; 102:1597-1598.
 41. Minette MS, Ibsen LM. Survival of candida sepsis in extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:709-711.
 42. Crowley MR, Katz RW, Kessler R, et al. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26:409-414.
 43. Keckler SJ, Laituri CA, Ostlie DJ, St Peter SD. A review of venovenous and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates and chil-