

- dren. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20:1-4.
44. Kinsella JP, Gerstmann DR, Rosenberg AA. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional flow distribution. *Pediatr Res* 1992; 31:80-84
 45. Roberts N, Westrope C, Pooboni SK, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in inotrope dependent neonates. *ASAIO J* 2003; 49:568-571.
 46. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002; 6:500-508.
 47. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
 48. Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55:617-646.
 49. MacLaren G, Butt W, Best D. Pediatric septic shock guidelines and extracorporeal membrane oxygenation management. *Crit Care Med* 2009; 37:2143-2144.
 50. Taylor A, Cousins R, Butt WW. The longterm outcome of children managed with extracorporeal life support: an institutional experience. *Crit Care Resusc* 2007; 9:172-177.
 51. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest* 2007; 132:2020-2029.
 52. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-1596.
 53. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237-48.
 54. Lipman J, Boots R. A new paradigm for treating infections: "go hard and go home". *Crit Care Resusc* 2009; 11:276-281.
 55. House AA, Ronco C. Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related kidney injury. *Blood Purif* 2008; 26:30-35.
 56. Rimmele T, Kellum JA. Clinical review: Blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011; 15:205.
 57. MacLaren G, Butt W. Controversies in paediatric continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2009; 35:596-602
 58. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:531-544.
 59. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al. Plasma-pheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-1439.
 60. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730-1736.
 61. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445-2552.

Shaf Keshavjee MD MSc FRCSC, Marcelo Cypel MD MSc

要約

待機リストに載っている肺移植の最適な候補であるはずの患者は、しばしば待機中に死亡する。あまりにも重症であり、臓器提供を受けるまで生きることができないためである。肺移植の治療成績の改善、患者選択、そして人工肺の技術的進歩により、これらのきわめて重症な患者に対する救命的な移植が可能となった。ECLS（体外生命維持）は、合併症発生率を最小限に抑えることができ、個々の患者の生理学的必要性に見合った適切なモードとレベルで心肺補助を提供することができる。新たなデバイスが改良され、ECLSが単純化されることにより、これらの患者が移植までよい状態で保たれるようになるであろう。また、近年、肺移植後の原発性移植片機能不全の回復までの橋渡しとしてECLSを使用することにより、治療成績が向上している。

はじめに

肺移植は、末期肺疾患に対する効果的な救命治療である¹。しかしながら、肺移植の最適な候補であるはずの患者は、しばしば待機中に死亡する。あまりにも重症であり、臓器提供を受けるまで生きることができないためである。一般的には、これらの患者はICUにおいて人工呼吸管理を受けているが、このことがさらに肺傷害を悪化させ²、しばしば、肺移植周術期における高死亡率の原因となる他の臓器不全を合併している³。これらの患者のほとんどが、最大限の人工呼吸管理にもかかわらず、不可逆性の高二酸化炭素血症あるいは低酸素血症になるので、適合するドナー肺を得られる

まで、ECLSが生存への唯一の手段である。肺移植までの橋渡しとしてECLSの導入を試みた初期の頃は、合併症率が高く、治療成績がよくないために敬遠される傾向にあった⁴。最も初期の肺移植は、しばしばECLS装着患者に対して施行されていた。1975年、肺移植までの補助手段として最初にECMOが用いられたのは、外傷後の呼吸不全に対してであった。この患者は、肺移植後にECMOからの離脱に成功したが、移植10日後に敗血症と気管支吻合部離開を合併して死亡した⁵。引き続き、1982年トロントにて重症パラコート中毒患者に対して、肺移植までの橋渡しとしてECMOが試みられた。しかし、その患者は92日後、気管腕頭動脈瘻の処置後に死亡した⁶。ECMO、そしてそれに引き続く機械的人工呼吸は、肺移植においては禁忌であるととらえられた。いずれも、肺移植初期において、主要な障害因子と考えられていた気管支吻合部の治癒不全に関連していると信じられたからである⁴。ほぼ同時期に、NIHの無作為比較試験の結果が発表され、それによると重症呼吸不全患者に対するVA-ECMO施行後の生存率はわずか10%であった⁷。これらのことから、ECMOを肺移植までの橋渡しとして用いるコンセプトは、容認できないという結果となった。

しかしながら、最近の10年間、肺移植の治療成績が向上し、適切な患者選択が行われるようになった。さらに、人工呼吸器関連肺傷害(VILI)がさらに解明されるとともに、人工肺の技術的進歩がみられ、選択されたきわめて重症な患者を肺移植へと適切に橋渡しすることができるようになった⁸⁻¹²。また、最近の研究によると、成人のARDSに対するECLSの施行により、生存率50~80%を期待できるという結果が示されている。この結果には、ミシガンからの100例¹³、UK CESARトラ

イアル¹⁴、そして H1N1/ARDS の治療成績^{15,16}が含まれていた。原発性肺移植片機能不全 (PGD) からの回復までの橋渡しとして ECLS を必要とする患者の生存率もまた、有意に改善されてきた。

肺移植前の ECLS

適応

肺移植への橋渡しとしての ECLS の主な適応は、不可逆性の末期呼吸器疾患で呼吸状態が急速に悪化し、不可逆性の高二酸化炭素血症あるいは低酸素血症を呈する呼吸不全 (通常、 $PCO_2 > 80$ mmHg, $P/F < 80$) である。肺移植前におけるもう 1 つの重要な適応は、重篤な肺高血圧と右心不全により循環動態を維持できない患者である^{14,17}。利用可能な医療資源とドナー臓器数の少なさを考慮し、注意深い患者選択が必要であることは明らかである。少数の症例報告しかないため、このグループの患者に対する特異的な適応基準はまだ示されていないが、一般的にいえば、若年であり、多臓器不全ではなく、肺移植後のリハビリテーションにおいて十分な期待がもてることなどが挙げられる。通常、これらの患者は、肺移植チームによって評価されたのち、肺移植の待機リストに載る。しかしながら、例外的なケースでは、緊急の評価による待機リスト入りが行われる可能性がある。また、経験を積むことで、ECLS を呼吸不全の早い段階で導入するようになり、それによって、高い気道内圧による人工呼吸管理の長期化を防ぎ、引き続き生じる全身性炎症反応と二次的な臓器不全を回避することができるようになった^{2,3}。さらに、最近の報告では、肺移植までの橋渡しとして ECLS を用いて、患者を覚醒させたまま、挿管せずに管理することで、患者が歩行することを可能にし、移植のときまで身体的によりよい状態を維持できる可能性が示されている^{9,18}。

禁忌

ECLS 導入における禁忌としては、敗血症性ショック、多臓器不全、重症閉塞性動脈硬化性疾患、II 型ヘパリン起因性血小板減少症がある。予後不

良因子としては、急性腎不全、高用量の昇圧薬の必要性、長期間の人工呼吸管理、高齢、肥満などがある¹⁹。その他の禁忌事項は、肺移植後のリハビリテーションが効果的に行うことが期待できない患者である。

ECLS のモード——機器構成

技術的な進歩に加えて、機器構成は個別化され、患者の呼吸状態や血行動態からの必要性に適合したものとなっている。この ECLS のモードと機器構成は個々の臨床状況に応じたものとなる (図 29.1)。

高二酸化炭素血症性呼吸不全

不可逆性高二酸化炭素血症性呼吸不全とアシドーシスは、嚢胞性肺線維症 (CF) で肺移植を待機している患者における共通のシナリオである。非侵襲的人工呼吸 (NIV) は、CF における急性呼吸不全の治療法として、気管挿管とそれに伴う合併症を避けるうえで重要な選択肢となった²⁰。適当なドナー臓器の提供が間に合わなければ、呼吸不全が進行し、人工呼吸管理が必要になる。その段階になると、呼吸管理は次第に困難になり、高い気道内圧による人工呼吸器設定が必要となり、それにもかかわらず肺胞低換気と高二酸化炭素血症が継続する。このような患者では、多量の気道分泌物があり、人工呼吸自体がさらに困難になる。一般的には、高二酸化炭素血症による呼吸性アシドーシスの患者には、ポンプを使用した ECLS が必要となる。しかしながら、interventional lung assist device (iLA, Novalung[®], Germany) の出現により、Hannover のグループはこの iLA によるポンプレス動静脈 (AV) モードにより移植までの橋渡しとして管理できることを証明した⁸。このデバイスは、低い抵抗 (11 mmHg) のポリメチルペンテン製ホローファイバー型膜型人工肺で、体循環 (通常、大腿動脈) に接続し、心拍出量の一部 (15~20%) で灌流させ、体外循環式ガス交換を行う。効果的な CO_2 除去が可能となり、呼吸性アシドーシスを補正することができる。 CO_2 除去率は、スウィープ

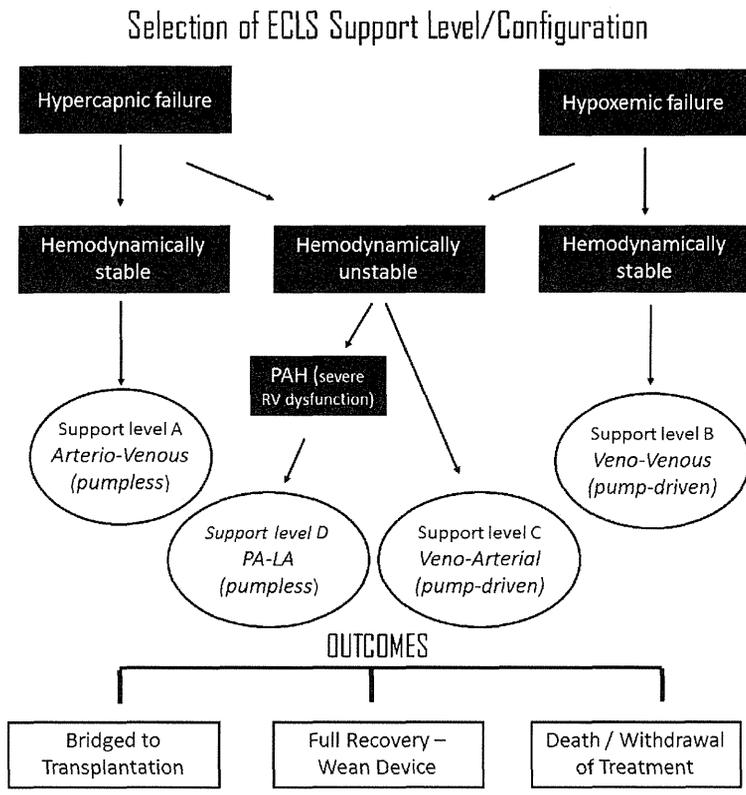


図 29.1 ECLS サポートのモード選択に関するアルゴリズム
 サポートレベル A：高二酸化炭素性呼吸不全に対する AV ポンプレス ECLS モード
 サポートレベル B：低酸素性呼吸不全に対する VV ECLS モード
 サポートレベル C：血行動態不良を伴う低酸素性呼吸不全に対する VA ECLS モード
 サポートレベル D：肺高血圧による右心不全に対する PA-LA ポンプレス ECLS モード

ガス流量で調節でき、最大 15 L/min まで上げることができる。通常、推奨される CO₂ クリアランスは 20 mmHg/hr である。ポンプレス装置を使用するため、十分な流量を得るためには平均血圧 >80 mmHg が必要である。この ECLS の AV モードでは心拍出量の約 1/5 しか酸素化ができないので、重症低酸素症患者 (PaO₂/FiO₂ < 80 mmHg) にはすすめられない⁸。カニューレは通常、Seldinger 法（または、開創して行う Seldinger 変法）を用いて経皮的に行われる。部位は大腿動脈（13~15 Fr）と大腿静脈（17 Fr）である。静脈側に対する長い ECMO カニューレの挿入は流量に対する抵抗が大きくなるため、AV モードでは避けなければならない。遠心ポンプは必要なく、全面へパリンコーティングの回路を使用しているの

で、抗凝固の基準に関しては ECLS で使用するポンプ（現行の VV-ECMO、VA-ECMO）と同様となる。ACT は 160~200 秒で管理する。出血のリスクがある場合は、ACT 150~180 秒での管理が望ましい。

Fischer らの最初の論文によると、12 人の患者が移植までの橋渡しとして iLA を用いた。疾患の内訳は、肺の再移植候補である閉塞性細気管支炎 3 人、特発性肺線維症 4 人、嚢胞性線維症 2 人、肺気腫 1 人、吸入性気道損傷 1 人、残りはリンパ脈管筋腫症であった。これらの患者の iLA の平均使用期間は 15±8 日（4~32 日間）であった。すべての患者において効果的な CO₂ の除去が迅速に達成された。4 人の患者が多臓器不全で亡くなっており、2 人が移植前に、もう 2 人が移植後 16 日

目と 30 日目に死亡した。したがって、12 人中 10 人が肺移植への移行に成功し、10 人中 8 人が移植後 1 年間生存した⁸。

Ricci らは、肺移植までの橋渡しとして、12 人の患者に CO₂ 除去装置を使用した²¹。iLA を導入した呼吸不全の原因は、嚢胞性線維症 (6 人)、肺気腫 (5 人)、両肺移植後の慢性拒絶 (1 人) であった。iL の平均使用時間は 13.5±14.2 日であった。しかし、12 人中 8 人が CO₂ 除去は有効であったにもかかわらず、肺移植前に亡くなった。

トロントでは、4 人の患者に大腿動静脈で導入した AV モードの iLA を用いて、肺移植までの橋渡しが行われ、すべての患者が移植に成功した¹²。別の 4 人の患者はポンプレスの AV モードで開始され、移植には成功したが、途中でポンプ駆動の VV または VA ECLS へ変更せざるをえなかった。

低酸素性呼吸不全

低酸素性呼吸不全へと進行した患者に対しては、異なるサポートが必要になる。CO₂ 除去は低流量 (0.5~1 L/min) で達成できるが²²、十分な酸素化のためには、人工肺への生理的状態と同等の流量 (3~5 L/min) が必要となる。そのため、VV または VA でのポンプ駆動の ECLS サポートが必要である。血行動態の安定している低酸素血症の場合には、VV モードが望ましい選択である。VV モードが VA モードより勝る点は、出血、動脈血栓症、神経学的合併症が少ないことである。22 Fr の脱血カニューレを大腿静脈に挿入し、17 Fr の送血カニューレを内頸静脈に経皮的に挿入ことが多い。最近では、VV ECLS ためのダブルルーメンシングルカニューレシステムが開発され、より簡易的であり、また、患者の移動が可能となる¹⁸。通常、ACT は 160~200 秒で管理する。

Fischer らは、2 人の患者に iLA Novalung[®] を VV モードで使用し、肺移植までの橋渡しに成功したと報告した²³。スカンジナビアからの最近の報告では、7 人の患者が VV ECLS により平均 17±19 日間 (中央値 12 日、範囲 1~59 日)、移植前のサポートを受けていた。2 人の患者が VA ECLS へ

の変更を要し、1 人は肺移植前に ECLS を離脱できた。その他の患者はすべて、肺移植を受けるまで ECLS を継続した。術後に ECLS が必要になった患者はいなかった。ITT (intention-to-treat) 解析によると、肺移植までの橋渡しとしての ECLS の使用は 81% が成功し、1 年生存率は 75% であった²⁴。

低酸素性呼吸不全と循環不全

呼吸不全と循環不全の合併する患者にとって、心肺双方のサポートが可能な VA ECLS は、適切な選択である。実際に、肺移植における ECLS では最初にこのモードが使用された⁶。通常は大腿静脈に脱血カニューレを挿入して、大腿動脈に送血カニューレを挿入する。インターポジション・グラフトを用いて、腋窩動脈からの送血も選択できる²⁵⁻²⁷。この方法では、血管確保は少し難しくなるが、腋窩動脈を選択することで患者の動作範囲を拡大できる可能性があるとともに、腋窩動脈は動脈硬化による血管狭窄の頻度が低いという利点がある。また、上半身へ酸素化された血液の灌流が増えることも重要な利点である。全身の酸素化を改善するためのもう 1 つのオプションは、内頸静脈にもう 1 本のカニューレを挿入し、回路をハイブリッド VAV ECLS (V: 大腿静脈-VA: 内頸静脈および大腿動脈) に変更することである。この VAV-ECMO という構成は、VV サポート単独で酸素化を改善させても、低下した心機能の改善が認められない場合に、部分的な循環補助を行うために用いられる²⁸⁻³⁰。

最近の報告では、肺移植までの橋渡しとして VA ECLS を適用し、患者を覚醒したまま、自発呼吸の状態管理することで、気管挿管や長期の人工呼吸管理による不利益や合併症を避けられることが示されている。このシリーズで報告された 5 人の患者すべてが、合併する肺疾患の如何によらず、肺高血圧による心肺不全を呈していた。ECLS の導入は鎮静を用いず局所麻酔下で行われたため、二次的な臓器障害からの改善と同様に、血行動態やガス交換の安定化が速やかに得られた。2 人の患

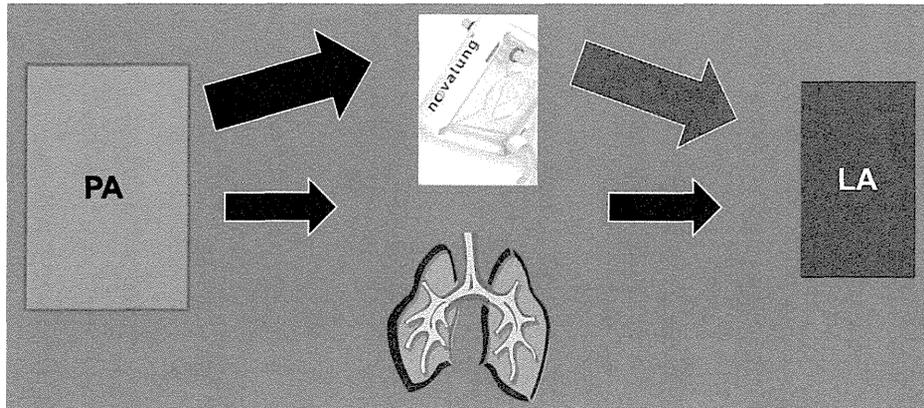


図 29.2 肺高血圧患者に対するポンプレス肺動脈 (PA) から左房 (LA) ECLS サポート
酸素化血流シャント形成により、右室の減圧と全身酸素化が得られる。

者は後に気管挿管を要したが、出血による合併症が原因であり、最終的には 2 人とも亡くなった。他の 3 人は肺移植まで覚醒したまま ECMO サポートを 18~35 日間受け、完全に回復した⁹⁾。

肺高血圧と右心不全

近年、われわれが報告した ECLS の新たなモードは、肺動脈から左房へと ECLS を構成するモードである^{11, 31)}。呼吸不全に対する治療法が進歩したにもかかわらず、原発性肺高血圧 (PAH) の患者に対する効果的な解決策は存在しない。肺実質病変単独による呼吸不全の患者と比較して、PAH の末期の患者は重篤な右心不全へと進行する。VV ECLS は右室 (RV) 負荷の軽減には効果はない。時に、心房中隔開窓術が右左シャント形成目的に施行され、これにより負荷が軽減され、右室機能不全を防ぐ。しかし、右左シャントが生じることにより、酸素飽和度の低い血液が左心系循環に到達することにもなる。このことが結果として許容できない低酸素血症を生じうる。このような PAH の患者に対して、われわれは、低抵抗のガス交換装置 (Novalung[®]) を肺動脈本幹と左房間 (PA-LA) に装着し、ポンプレス・モードで使用することで、効果的な酸素化シャントが作成され、心房中隔開窓術と同様な右室圧負荷の軽減が可能であることを示した (図 29.2)。しかし、この方法における

重要な点は、膜型人工肺が血液を酸素化するので、単に心房中隔開窓術を施行しただけの場合に認められるような中心性低酸素血症を回避できることである。われわれの経験では、Novalung[®] に血液が流れると同時に患者の状態は劇的に改善する¹¹⁾。上昇した肺動脈圧が本装置の駆動力となり、ポンプは必要ない。技術的な側面からいえば、非常に不安定な状態であることが多く、麻酔導入直前に大腿静脈-大腿動脈 (VA) ECLS の導入が必要になる。そののちに胸骨正中切開し、17~23 Fr の Pacifico カニューレ (Bard 社製) を右上肺静脈にカニューレションし、PA に 21~24 Fr のカニューレ (Medtronic 動脈カニューレ) を挿入する。その後、大腿からの ECLS サポートは中止する。ポンプレス PA-LA ECLS により、適合ドナー肺の待機中、抜管や理学療法、さらには歩行が可能になる (図 29.3)。PAH の患者に肺移植までの橋渡しとしてこの方法を用い、8 例の成功例を報告した^{11, 12, 31)}。われわれの経験では、PA-LA ECLS 導入中、きわめて安定して経過し、うち 3 人は重大な合併症を起こすことなく 30 日以上経過した。注目すべきは、ほとんどの症例で心肺同時移植が必要なくなることである。Novalung[®] を導入することで負荷の軽減した右室機能が回復し、さらには両肺移植によってリモデリングを生じ、右心系の改善を得ることができるからである¹¹⁾。

重症 PAH の患者の肺移植までの橋渡しとして、

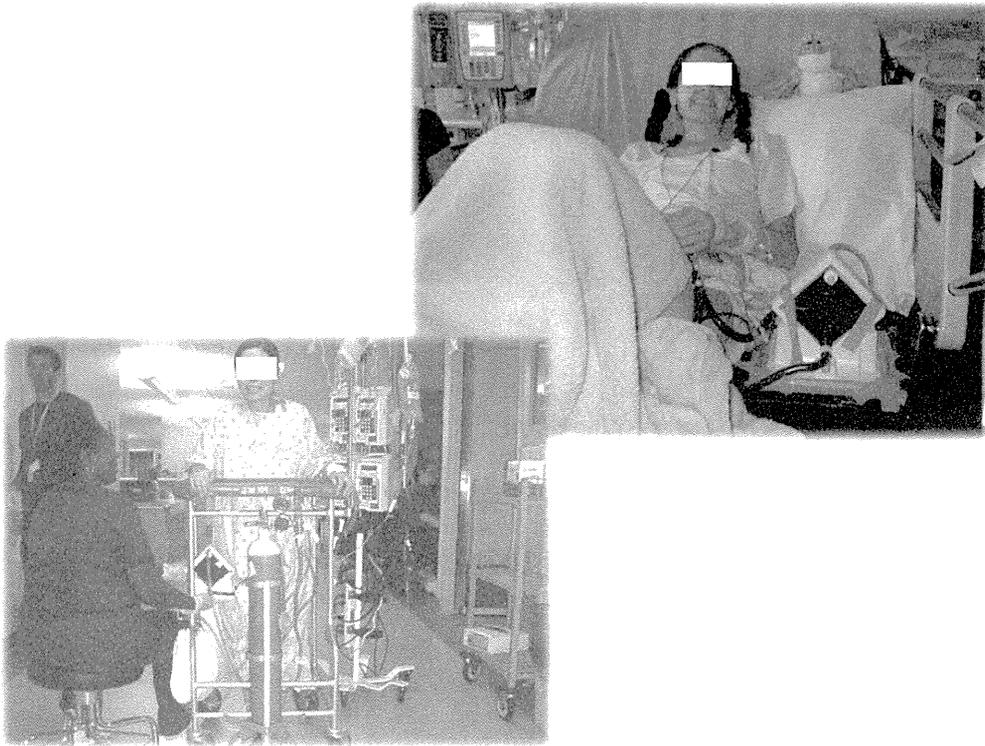


図 29.3 PA-LA ECLS (Novalung®) を導入した肺移植待機患者
抜管し、リハビリテーションを受け、歩行している。

ECLS によるもう 1 つの画期的なアプローチは、心房中隔開窓術を VV ECLS に併用する方法である。成羊を用いた 2 つの研究によると、高い後負荷由来の右室機能不全があっても、VV-ECMO 中の酸素化された血液の右左房シャントによって、全身の血行動態や動脈血液ガスを正常に維持することができたと報告されている^{32,33}。PA-LA モードと比較して、この方法は胸骨切開や心・大血管へのカニューレを回避できる理論上の利点があるが、ポンプを使わなければならない欠点がある。

患者管理

ECLS を施行患者の臨床的管理方法は、目的が肺移植までの橋渡し、あるいは ARDS に対するサポートであっても同様である。ECLS 導入後は、人工呼吸器設定は肺を“休める”ように調整する。

ECLS の流量は、酸素飽和度が静脈で 80~85%、動脈で 80~95% になるように維持する。利尿薬は必要に応じて投与し、適切な尿量を維持し、過剰な水分は排出させる。利尿薬でマイナスバランスとならない場合には、早期に血液濾過を導入する。神経学的所見は頻回に確認し、悪化を認めた際には直ちに検索を開始する必要がある。カニューレ部位や四肢の灌流も頻回にチェックし、出血や末梢循環不全がないかを確認する。カニューレ前にも予防的に抗菌薬を投与する。表 29.1 に Toronto General Hospital ECLS/Lung Transplant Program で使用されているガイドラインを掲載する。

アウトカム (転帰)

機械的サポートを用いて肺移植までの橋渡しを行った患者の転帰は改善してきており、疾患の重症度や肺移植患者全体の生存率を考慮すれば、納

表 29.1 ECLS 患者のガイドライン

| Target guidelines for a patient on ECLS | |
|---|--------------------------------------|
| Temperature | 35.5–37.0°C |
| pH | 7.35–7.45 |
| PCO ₂ | 35–45 mmHg |
| pO ₂ | >100 mmHg |
| Hemoglobin Saturation | >85% |
| Hemoglobin | 80–100 g/L |
| PT-INR | <1.8 |
| | <1.5 if bleeding |
| Platelets | >80,000/mm ³ |
| | >100,000/mm ³ if bleeding |
| Fibrinogen | >1.5–4.0 g/L |
| Factor X Concentration | 0.4–0.6 U/mL |
| Anticoagulation Time (ACT) | 160–200 sec |
| Pump Flow | Aim for 60 cc/kg/min |

得のいくレベルまでできている。UNOS（全米臓器配分ネットワーク）が最近報告した、1987年から2008年の間にECLSを用いて肺移植までの橋渡しを行った計51人のレビューによると、1か月後、6か月後、12か月後、24か月後の生存率は、それぞれ72%、53%、50%、45%であった。他の報告では、ECLS非サポート群の生存率は、それぞれ93%、85%、79%、80%であった³⁴。肺移植とECLSともに経験数の多い施設からの最新の報告によると、80%以上の患者における肺移植までの橋渡しに成功しており、移植後の転帰も従来の肺移植後のものに劣らない結果である^{8, 9, 11, 12, 21, 24, 35, 36}。これは、肺移植後の重症原発性肺移植片機能不全（PGD）の回復までの橋渡しとしてECLSを導入した患者の転帰よりよい結果である¹⁹（通常、救命することはより厳しい状況下である）。しかしながら、後者のグループに関しても、最近の成績は改善されてきている^{37, 38}。表 29.2 に 4 人以上を対象にしている症例報告をまとめた^{8, 9, 11, 12, 21, 24, 35, 36}。

周術期における ECLS

ウィーンの研究グループは、移植手術の周術期補助に用いる人工心肺（CPB）の代替としてのVA-ECMOに関して、最も豊富な経験をもつ¹⁰。移植手術の周術期におけるVA-ECMOの理論上の利

点は、人工心肺補助装置（ACT > 400 秒を目標としてヘパリンを 300 U/kg 使用する）で使用されるような全身ヘパリン化を回避でき、また手術終了後も引き続きサポートが可能であることである。ECMOは計147例に使用され、2例は移植までの橋渡しであった。手術中にECMOによる補助を行った患者は計130例であり、うち51例は術後も引き続きECMOが使用された。特に危険因子のない149例は、手術中も体外補助を必要とせず移植手術を受けた。これらのうち6例は、PGDの治療のため術後にECMOによるサポートが必要となった。3か月後、12か月後、36か月後の生存率はそれぞれ、術中ECMO使用群：85.4%、74.2%、67.6%、体外補助を必要としなかった群：93.5%、91.9%、86.5%、人工心肺補助装置使用群：74.0%、65.9%、57.7%であった。移植術後にPGDを合併する高リスクの患者に限れば、手術開始時に予防的にECMOを使用しておくのがよいかもしれない。手術中からECMOによる持続的な呼吸循環補助を行うことにより、最適な呼吸管理と移植片再灌流をコントロールすることが可能となり、移植術後早期の管理を容易にするからである。しかしながら、大部分の肺移植施設では、肺移植術中に一時的に体外補助が必要となった場合には、いまだにCPBを使用している。

表 29.2 肺移植への橋渡しとしての ECLS 経験報告 (4 例以上)

| Author | # Cases | Days on Device (mean) | Mode ECLS | Bridged to Tx (%) | 30 Day Survival after LTx (%) | 1 Yr Survival (%) |
|----------------|---------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| Fischer 2006 | 12 | 15 | AV pumpless | 83 | 80 | 80 |
| Strueber 2009 | 4 | 17 | PA-LA pumpless | 100 | 100 | 75 |
| Cypel 2010 | 12 | 10 | VA (3), VV (1), AV (4), PA-LA (4) | 100 | 100 | 83 |
| Yun 2010 | 7 | 7 | VV (5) VA (2) | 86 | 83 | NA |
| Ricci 2010 | 12 | 13.5 | AV pumpless | 25 | NA | NA |
| Nosoti 2010 | 4 | 9 | VV | 100 | 75 | NA |
| Hämmäinen 2010 | 16 | 17 | VV (7), VA(6) | 81 | 100 | 92 |

肺移植後の ECLS

PGD は肺移植患者の 15~50% に認められ、いまだに肺移植後の早期死亡の重大な原因である (PGD を認めない患者では 30 日死亡率が 6% であるのに対し、重症 PGD を発症した患者では 42% である)^{39,40}。PGD 症例の大部分は、人工呼吸管理のみにより傷害肺は回復する。しかしながら、重症 PGD 症例には、人工呼吸管理単独では十分なガス交換ができない患者も含まれ、限界まで人工呼吸管理を行うことで、すでに傷害を受けている肺に対してさらにダメージを与える危険性がある。このような症例において一酸化窒素 (NO) の吸入⁴¹、プロスタサイクリン⁴² や肺動脈サーファクタント^{43,44} の投与といった、あらゆる治療が行われてきたが、重症 PGD 患者において一定の効果は認められていない。これらの治療が効果的でない場合は、ECLS を用いた体外補助によるガス交換が唯一の手段となり、理論的には傷害された移植肺に回復の猶予を与えることにもなるであろう。

肺移植後の PGD に対する ECLS の使用について、国際的な使用経験 (ELSO レジストリー) が、Fischer らによってまとめられた¹⁹。31,340 例の ECLS 症例のうち、151 例が肺移植後に PGD を認めた患者であった。平均年齢は 35±18 歳、肺移植の適応疾患は、ARDS (15%)、嚢胞性線維症 (15%)、特発性肺線維症 (8%)、原発性肺高血圧症 (10%)、肺気腫 (15%)、急性呼吸不全 (11%)、その他 (23%)、原因不明 (3%) であった。ECMO

使用時間は 140±212 時間であり、VV-ECMO 25 例に、VA-ECMO 89 例、その他のモード 15 例であった。計 63 例 (42%) が生存退院した。

肺移植後の ECLS は主として呼吸補助目的として導入され、一般的には VV モードで達成できる。しかしながら、ELSO レジストリーのレビューによると、成人患者の大部分が VV モードよりも合併症が多いことで知られている VA モードによる ECMO を施行されていた。小児患者においては VA-ECMO が 60% の症例で導入されていた。多くの患児がガス交換の不良に加えて循環動態も不安定なため、VA-ECMO がより安全な選択肢であると考えられたのかもしれない。しかしながら、VV-ECMO によって適切なガス交換が行われると、不安定な循環動態も安定化してくる症例をしばしば経験する。肺循環への負荷がより効果的に軽減できるという理由で VA-ECMO を好む研究グループもある^{10,45}。

Hartwig らは、肺移植後の PGD 患者に関して、VV-ECMO 使用例は VA-ECMO よりも良好な転帰であることを報告した。VV-ECMO 群では 30 日生存率が 88% であったのに対し、VA-ECMO 群では 30 日生存者はいなかった³⁷。対照的に、Ailwady らは、VA-ECMO を使用することで、ECMO を必要とするような再灌流傷害の患者の死亡率は、ここ 10 年で劇的に改善したと報告した (この 10 年での死亡率は 25% であるのに対して、それ以前の 10 年では死亡率は 80% であった)⁴⁵。Bermudez らは、自験 58 症例 (肺移植症例の 7.6%) が肺移植後早期 (移植後 0~7 日目) に、PGD に対し

て ECMO が必要になったと報告した (VV32 例, VA26 例)³⁸。ECMO 使用の平均期間は 5.5 日であり, 30 日, 1 年, 5 年後生存率は, それぞれ 56%, 40%, 25% であった。また各生存率は, ECMO のモードが VA, VV いずれでもほぼ同様であった。

重要な転帰予測因子の一つは, 移植後に ECLS を導入するタイミングである。Wigfield の報告によると, 肺移植術後に ECMO を導入した患者の 30 日, 1 年, 3 年後生存率は, 74.6%, 54%, 36% であり, ECMO 導入のタイミングが遅れると (>24 時間), 死亡率 100% であった⁴⁶。Meyers らは, 自験 12 例 (肺移植症例の 2.7%) のレビューを報告した⁴⁷。7 例 (58.4%) が生存し, ECMO でサポートをしながら再移植を行った 2 例のうちの 1 例が含まれていた。生存例は全例術後第 1 病日に ECMO を導入しており, 早期導入の重要性を再度強調するものである。Glassman らは, 早期 (移植後 7 日まで) に ECMO を導入した患者と後期 (>7 日) に ECMO に施行した患者を比較し, 早期導入では 10 例中 7 例が長期生存したのに対して, 後期導入 6 例では生存例は認められていない⁴⁸。Nguyen らは, 移植後 ECMO のサポートを受けた 14 例 (肺移植症例の 5.5%) を報告し, 後期 (>7 日) に移植片不全があった症例は 5 例とも死亡したのに対して, 早期 (≤24 時間) に移植片不全があった症例は 9 例中 7 例が生存したと述べている⁴⁹。これらを見ると, 移植後 7 日以降に ECMO が始められた場合, いずれも治療成績はきわめて不良であり, これらの症例の大部分で認められている問題は, 回復可能な PGD とは関係なく, 不可逆性の肺損傷, 拒絶反応, 感染などの他の合併因子によるところが大きいと思われる。

結論

臨床的には限られているものの, ECLS は危機的な重症患者救命のための肺移植へと橋渡しをする効果的なツールである。技術的な進歩は安全性を向上させ, 合併症をより少なくし, 長期間の ECLS の施行を可能にしつつある。ECLS によるサポートは, 患者の生理学的要求に合わせて, 最適なモー

ドと心肺補助のレベルを提供し, 合併症を最小限とすることが可能になった。簡易で可動式の ECLS の新規デバイスが改良され, さらに進化することにより, 移植までの間, よりよい状態を維持できるようになるであろう。肺移植への橋渡しとしての ECLS の最適な導入時期や適応基準の決定には, 今後さらなる経験が必要である。肺移植後, 従来の支持療法では改善しない重症 PGD を合併した患者にとって, ECLS は救命治療の選択肢となる可能性がある。肺移植後患者の 2~8% は, なんらかの形で ECLS が必要となるとされる。ECLS を成功に導くための要因を決定するためには, 患者ごとに注意深く併存疾患を考慮する必要がある。現時点では, 早期 (<24 時間) 導入が有意な生存効果をもたらすというデータが得られている。これまで, ECLS を要する肺移植患者の予測生存退院率は 40~80% であったが, 最近の報告によると予後はさらに改善しつつある。

文献

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentysixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1031-49.
2. Slutsky AS, Imai Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials. *Intensive Care Med* 2003; 29:1218-21.
3. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and endorgan epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104-12.
4. Jurmann MJ, Haverich A, Demertzis S, Schaeffers HJ, Wagner TO, Borst HG. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:94-7; discussion 8.
5. Nelems JM, Duffin J, Glynn FX, Brebner J, Scott AA, Cooper JD. Extracorporeal membrane oxygenator support for human lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:28-32.
6. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. The Toronto Lung Transplant group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:734-42.
7. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2193-6.
8. Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung

- transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device Novalung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:719–23.
9. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2010.
 10. Aigner C, Wisser W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:468–73; discussion 73–4.
 11. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009; 9:853–7.
 12. M. Cypel, T.K. Waddell, M. de Perrot, et al. Safety and Efficacy of the Novalung Interventional Lung Assist (iLA) Device as a Bridge to Lung Transplantation *J Heart Lung Transplant* 2010; February 2010 (Vol.29, Issue 2, Supplement, Page S88).
 13. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997; 226:544–64; discussion 65–6.
 14. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–63.
 15. Freed DH, Henzler D, White CW, et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anaesth* 2010; 57:240–7.
 16. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302:1888–95.
 17. Puehler T, Philipp A, Schmid C. Paracorporeal artificial lung circuit as a possibility for bridge to lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:352; author reply -3.
 18. 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.
 19. Fischer S, Bohn D, Rycus P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:472–7.
 20. Noone PG. Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63:5–7.
 21. Ricci D, Boffini M, Del Sorbo L, et al. The use of CO₂ removal devices in patients awaiting lung transplantation: an initial experience. *Transplant Proc* 2010; 42:1255–8.
 22. Zwischenberger BA, Clemson LA, Zwischenberger JB. Artificial lung: progress and prototypes. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3:485–97.
 23. Fischer S, Hoepfer MM, Tomaszek S, et al. Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the initial Hannover experience. *ASAIO J* 2007; 53: 168–70.
 24. Hammäinen P, Schersten H, Lemstrom K, et al. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: A descriptive study. *J Heart Lung Transplant* 2010.
 25. Iglesias M, Jungebluth P, Sibila O, et al. Experimental safety and efficacy evaluation of an extracorporeal pumpless artificial lung in providing respiratory support through the axillary vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:339–45.
 26. Yokota K, Fujii T, Kimura K, Toriumi T, Sari A. Life-threatening hypoxemic respiratory failure after repair of acute type a aortic dissection: successful treatment with venoarterial extracorporeal life support using a prosthetic graft attached to the right axillary artery. *Anesth Analg* 2001; 92:872–6.
 27. 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.
 28. Chou NK, Chen YS, Ko WJ, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation in adult burn patients. *Artif Organs* 2001; 25:622–6.
 29. Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, et al. Application of ECMO in multitrauma patients with ARDS as rescue therapy. *J Card Surg* 2007; 22:180–4.
 30. Stohr F, Emmert MY, Lachat ML, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: is the configuration mode an important predictor for the outcome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011.
 31. Camboni D, Philipp A, Arlt M, Pfeiffer M, Hilker M, Schmid C. First experience with a paracorporeal artificial lung in humans. *ASAIO J* 2009; 55:304–6.
 32. Camboni D, Akay B, Pohlmann JR, et al. 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, 42 e1.
 33. Camboni D, Akay B, Sassalos P, et al. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation and an atrial septostomy for pulmonary and right ventricular failure. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:144–9.
 34. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:765–73 e1.
 35. J.J. Yun, A.A. Mangi, L.C. Benjamin, et al. ECMO as a Bridge to Lung Transplantation: The Cleveland Clinic Experience *J Heart Lung Transplant* 2010; February 2010 (Vol.29, Issue 2, Supplement, Page S31).
 36. Nosotti M, Rosso L, Palleschi A, et al. Bridge to lung transplantation by venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a lesson learned on the first four cases. *Transplant Proc* 2010; 42:1259–61.
 37. Hartwig MG, Appel JZ, 3rd, Cantu E, 3rd, et al. Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1872–9; discussion 9–80.

38. Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:854-60.
39. Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31:161-71.
40. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005; 127:161-5.
41. Pasero D, Martin EL, Davi A, Mascia L, Rinaldi M, Ranieri VM. The effects of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:353-61.
42. Khan TA, Schnickel G, Ross D, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:1417-24.
43. Amital A, Shitrit D, Raviv Y, et al. Surfactant as salvage therapy in life threatening primary graft dysfunction in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:299-303.
44. Amital A, Shitrit D, Raviv Y, et al. The use of surfactant in lung transplantation. *Transplantation* 2008; 86:1554-9.
45. Ailawadi G, Lau CL, Smith PW, et al. Does reperfusion injury still cause significant mortality after lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:688-94.
46. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:331-8.
47. Meyers BF, Sundt TM, 3rd, Henry S, et al. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation is warranted after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:20-6.
48. Glassman LR, Keenan RJ, Fabrizio MC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as an adjunct treatment for primary graft failure in adult lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:723-6; discussion 6-7.
49. Nguyen DQ, Kulick DM, Bolman RM, 3rd, Dunitz JM, Hertz MI, Park SJ. Temporary ECMO support following lung and heartlung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:313-6.

Ravi R. Thiagarajan MBBS MPH, Joshua W. Salvin MD MPH

はじめに

小児心疾患の補助のための ECMO の使用が増加するに伴い、ECMO 患者における診断的情報を得るための心臓カテーテル検査は増加している¹。同様に、心臓カテーテル技術の進歩は、ECMO 補助下の患者における心機能と転帰を改善するための多くのカテーテル治療を可能にした。それぞれの ECMO センターの経験により相違はあるものの、ECMO 補助下にある心疾患を有する小児の約 23~28%は、ECMO 中に診断あるいは治療的介入のために心臓カテーテル挿入を受けている^{1,2}。ECMO 補助下の成人に対する心臓カテーテルの施行頻度に関しては、推定することすら困難である。本章では、ECMO 患者に対する心臓カテーテルの適応、心臓カテーテル室での ECMO 管理と左室減圧術の技術的特徴、さらに心臓カテーテル室での循環動態が不安定な成人や小児に対する予防的、救命目的での ECMO の使用について概説する。

ECMO 患者に対する心臓カテーテルの適応

心臓カテーテルは、致死的な心疾患をもつ小児や成人の診断と管理に重要な役割を果たす¹⁻⁴。心疾患による心機能障害によって ECMO が必要となった重症の小児や成人にとって、心臓カテーテルから得られた診断的、生理学的な情報は、治療、予後評価、心移植候補の適正な評価において、きわめて貴重であろう。心機能障害の原因を外科的に修復することは高い死亡リスクを伴うことがあるが、そのリスクは、ECMO 下でカテーテルによる治療を行うことにより軽減されうる。その後の

根本的な外科的治療を施行しうるまで、一時的に心拍出を回復させ、臓器灌流を改善し、死亡リスクを低下させることができるかもしれないからである。

重症患者においては、循環動態データの収集や治療のためのカテーテル手技中に、心腔内カテーテルを操作することによって生じる危険な循環変動は、循環動態をさらに悪化させ、心停止に至るかもしれない。これに対して、待機的な手技前に開始する ECMO は、十分な心拍出量と組織灌流を維持し、その手技の安全性を改善する⁵⁻¹¹。さらに、心臓カテーテル中の循環動態悪化により心停止に陥り、心肺蘇生法が十分な循環動態をもたらすことができないとき、ECMO は救命手段として使用されうる⁷。ここでは、ECMO は心肺蘇生中の心拍出量を確保することによって蘇生の補助を行っている。さらに、心筋障害によって ECMO を必要とする患者において、左室心筋壁ストレスを軽減し、心筋回復を促進するための左心系の減圧が、カテーテル室にて安全かつ効果的に行われうる¹²⁻¹⁷。

Booth らは、ボストン小児病院において ECMO 補助下の 54 人の心疾患患者に対する心臓カテーテルの適応を報告している¹。心臓カテーテルの最も多い理由は、先天性心疾患の手術による修復の妥当性評価 (39%) と、左室減圧術施行であった (20%)。ボストン小児病院からの術後早期にカテーテルを必要とした連続症例に関する最近の報告では、226 人中 30 人 (13%) が ECMO 下にカテーテル検査が施行されていた¹⁸。これらの手技の有用性は高く、多くは再手術 (47%) やカテーテル治療 (20%) に至る解剖学的情報、あるいは循環動態に関する情報をもたらした。ECMO 下の術後早期のカテーテルは安全に施行され、重篤

な有害事象は低率であった。このように、心臓術後に ECMO が必要とされた患者に対して、心臓カテーテルを遅らせるべきではない。

成人の ECMO 患者に対する心臓カテーテルの適応については、包括的な報告がなされていない。しかし、これまでの多くの症例報告に基づく、成人における最も多い適応は、急性心筋梗塞後の心原性ショック患者に対する冠動脈疾患の評価とハイリスク治療である⁹⁻¹¹。

ECMO による左心減圧

VA-ECMO 補助下の重症心不全患者においては、特に ECMO によりさらなる左室駆出の低下をもたらす場合、減圧を必要とする左室拡張を認めることがある^{12-17, 19}。左室拡張の生理は、本書の他章（第2章および第3章を参照）で詳細を提示する。簡潔に記すと、左心の拡張は、左室収縮能の低下をきたすような重度心筋障害により引き起こされ、気管支循環から左房への還流と動脈カニューレからの送血による後負荷の増加によって左室の持続的な充満に至ることとなる。左心の拡張は、高い左室拡張末期圧と重度の左房圧上昇をきたす。上昇した左室拡張末期圧は、壁ストレスを増加させ、心筋酸素需要を増加させ、さらに心筋内膜の虚血状態を引き起こす。左心の拡張は、このように、心筋の回復を障害し、さらなる心筋傷害を引き起こしうる。左心拡張による臨床所見は左房圧上昇によるものであり、重症肺水腫、肺出血に伴う喀血、呼吸不全を引き起こす胸部 X 線の“ホワイトアウト”を含む。このような患者に対する左心の減圧は迅速に行わなければならない。なぜならば、それが心筋の回復を促し、肺傷害や肺出血を防ぐからである。左心の減圧は外科的ないし経カテーテル的技法により行うことができる。胸骨切開術による心臓手術を最近受けた患者に対しては、左房から右肺静脈への外科的なベントカニューレの留置が左室の減圧として使用される²⁰。ベントカニューレは ECMO 回路の静脈回路側に接続する。心臓手術を受けた患者と多くの非心臓手術患者において、左心の減圧はカテーテルによる左房

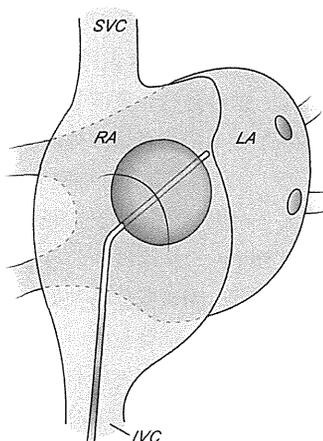
からの血液ドレナージ治療手法によって行われるのが最も一般的である¹²⁻¹⁷。

心臓カテーテル室における左房減圧のための手法を呈示する（図 30.1）²¹。経心房中隔穿刺技法の詳細な説明は心臓カテーテルの多くの教科書に記載されている²¹。大部分の患者における左房への到達は、大腿静脈、下大静脈、右房を経て心房中隔穿刺を行うか、卵円孔の開存のような既存の心房交通路を介して行う。心房交通路の作成方法の選択は、患者の年齢、体格、施設の経験により異なる。新生児では、心房交通路はバルーンカテーテルを使用し、心房中隔を穿刺によりつくられる^{12, 13}。新生児の心房中隔は通常、軟かく、十分な心房中隔交通路造設が可能である²¹。

生後1か月を超えた乳児では、心房中隔は新生児期ほど軟かくなく、通常バルーンカテーテルで心房中隔に交通路を作成することはできない²¹。これらの患者に対してはブレード型心房中隔切除カテーテルを用いて心房間短絡路を作成する^{13, 14}。心房間交通路は、その後バルーン拡張（バルーン心房間切開術）により拡大することができ、時に、血管内ステントが短絡路を維持するために使用される¹⁴。バルーン心房間切開術は、既存の心房間交通路を拡大するために施行することもある。左房減圧の代替方法として、経心房中隔カテーテルを左房に留置する方法や、経心房中隔穿刺により左房に到達したのちに左室にカテーテルを留置する方法がある^{15-17, 19}。左房ドレナージのために使用される経心房中隔カテーテルの種類としては、経心房中隔シースや ECMO カニューレなどがある。経心房中隔カテーテルは左房より脱血し、ECMO 回路の静脈側に返血する。経心房中隔カテーテルは ECMO をウィーニングする前には左房を充満させるために右房まで引き抜くか抜去しなければならない。多くのセンターでは、ECMO 患者に対して左心の減圧のために経心房中隔カテーテルを使用しているが、この方法が心房中隔切開術や心房間形成術に比べてよいかどうかは明らかにさせていない²²。経心房中隔カテーテルのサイズは患者の体格によるが、目標は十分な減圧を得ることであり、できるだけ大きなカニューレを使用す

Left Sided Decompression During VA ECMO

A. Balloon Atrial Septostomy



B. Percutaneously Placed ECMO Cannula in Left Atrium (LA Vent)

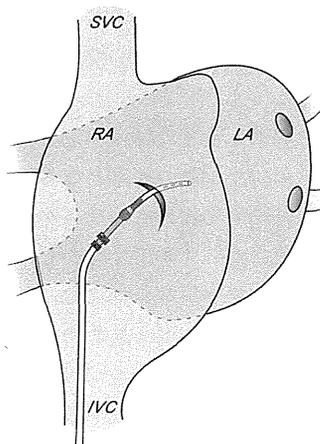


図 30.1 心房中隔欠損を形成、拡大する経カテーテル手技

A: バルーン心房中隔切開術, B: 経皮的に左房内に留置された ECMO カニューレ (左房ベント)

SVC: 上大静脈, RA: 右房, LA: 左房, IVC: 下大静脈

る。Aiyangari らは、新生児と幼児に対しては 8 Fr シース、年長児に対しては 10~12 Fr シース、成人サイズの患者には 15 Fr シースを推奨している¹⁷。バルーン心房中隔切開術は稀であるが、循環動態が不安定なために心臓カテーテル室に移動できない ECMO 患者では、ベッドサイドで経胸壁ないし経食道超音波ガイド下に経心房中隔カテーテル留置を選択する²³。

実施方法にかかわらず、左房の減圧を行うことが必須であり、これによって心筋の回復と生存の可能性を改善するかもしれないからである。Aiyangari らは、小児において十分な左房減圧をすることにより、生存率を改善する傾向が認められることを報告した¹⁷。カテーテル室では、左房減圧が適切であるかは、左房圧の低下に引き続いて速やかに左心系が減圧されることで確認される。ベッドサイドでは、左房減圧の適切性は、胸部 X 線による肺水腫の改善、肺出血の改善、呼吸力学とガス交換の改善によって確認する。中隔欠損の大きさと流速も心臓超音波によって定期的に計測する。最近、Falkshammer らは、左心拡張を伴う ECMO

患者において、左房減圧後に BNP 上昇の改善が認められることを報告し、左房減圧の適切性の指標のとなる可能性が示されている²⁴。

カテーテル室での経皮的な左房減圧後の合併症は、血管確保部位の出血、後腹膜出血、左房破裂、不十分な左房減圧、心臓内カテーテル操作に伴う不整脈である。作成した心房間交通路の多くは自然に閉鎖するかもしれないが、ECMO 下で作成した心房交通路の自然経過は不明であり、血栓閉塞性の脳梗塞のリスクの可能性のため、フォローアップする必要がある。ECMO から完全に回復したときには、臨床的なフォローアップとこれらの交通路閉鎖の評価を行う。Vlasselaers らは、VA-ECMO 補助下における左室拡張に対する減圧を目的として、新たに開発した小型軸型流速ポンプについて報告している²⁵。血管内ポンプは、大腿動脈より大動脈を経由し左室内に留置し、左室から血液を大動脈に送り出すことにより左室の十分な減圧を行うものである。

高リスク心臓カテーテル手技を補助するための ECMO

手技や技術の進歩、装置の改良によって、診断とともに、治療的心臓カテーテルは心疾患患者の管理に重症な意味をもつようになった²⁶。心臓疾患を合併する重症患者やと重度の循環不全を伴う患者は、経カテーテル的な治療の適応となる。これらの患者に対する外科的手技の施行リスクがきわめて高い可能性があるからである。しかし、これらの患者に対する心臓カテーテル操作は、さらなる循環動態の破綻や心停止を引き起こすかもしれない、待機的な ECMO 装着は、安全な心臓カテーテルの遂行のための安定した循環動態を維持するものである⁵⁻¹¹。

小児や成人において、心臓カテーテル治療手技を補助するために、選択的に ECMO を使用した症例報告がある。Butler らは、致死的な大動脈弁狭窄を有する循環動態不安定な新生児に対するバルーン大動脈弁形成術に際しての、予防的な VA-ECMO の使用について報告している⁸。バルーン大動脈弁形成術中の重症の循環動態不全を想定し、心拍出量を確保するために ECMO が使用された。Ward らは、肺動脈閉塞と VSD を有する 4 歳児に対する右肺動脈狭窄拡張術に際して、酸素化のための ECMO 使用について報告している⁵。重度のチアノーゼがあり、左肺動脈欠損のため、肺動脈血流は右肺動脈に依存していた。バルーン拡張術中の右肺動脈の完全閉塞による、きわめて重篤な低酸素血症に対して ECMO を用いている。Carmichael らは、重症 Ebstein 奇形患者の上室性頻脈に対するアブレーション施行時の循環補助目的としての VA-ECMO の使用を報告した⁶。予防的な ECMO として、アブレーション経路の同定に際しての上室性頻脈による重症循環動態不全を予測しての使用報告がある。また、Allan らは、心筋生検時の重症循環不全、Blalock-Taussig シヤント手術患者における低酸素血症、不整脈アブレーション手技中の循環動態の安定を得るための予防的な ECMO 使用について報告した⁷。また、同論文において、

高リスク心臓カテーテル手技中の心停止に対して、蘇生中に ECMO を導入した 19 例について述べている。手技前の ECMO 補助の必要性は、これらの患者には予想されておらず、高リスク心臓カテーテル中に心肺蘇生を必要とした 19 人中 15 人 (78%) が生存退院したが、9 人 (47%) が神経学的障害を呈した。循環動態の破綻を予測して ECMO が施行された 3 人の患者は、神経学的異常なく生存した。カテーテル前に循環補助を目的として ECMO を導入した患者の転帰が良好であることから、著者らはカテーテル手技中の心停止の高リスクとなる患者には、循環動態の補助のために ECMO を導入することを推奨している。

小児と同様に、成人における高リスクカテーテル手技の補助のための ECMO 使用が数多く報告されているが、心筋梗塞に伴う心原性ショックにおける使用が最も多い。ECMO はまた、左室駆出率 <25~35% の左心機能や、正常心筋の 50% 以上の血流供給を行っている血管に対する形成術を要する心筋梗塞患者において有効性が示されてきた⁹。Shaw らは、人工肺なしの遠心ポンプのみからなる心肺補助システムによる補助を行った、心筋梗塞後心原性ショックの患者 8 人を報告した¹⁰。これらのうち 7 人は血管形成術を受け、生存退院した。また von Segesser らは、心筋梗塞後の心原性ショックに対する血管形成術中に心肺サポート回路を使用した 11 人中 9 人が生存退院したと報告している²⁷。1994 年の Sivanathan らの報告では、心肺サポート下に 13 人に対して血管形成術を施行し、11 人が生存退院した⁹。

さまざまな治療手技のために待機的に ECMO サポートを受ける患者にとって、循環補助の必要性を適切に予測し、専門家と共同作業を施行することはきわめて重要である。このような状況での ECMO の利点は、合併症のリスクと比較しても十分に考慮されるべきである。カニューレ挿入部位、圧測定や血管造影のために ECMO フローを減少させることが必要かもしれない症例における管理、カテーテル施行中の抗凝固方法、ECMO 下での患者の搬送、ECMO の予想使用期間、そしてウィーニング戦略については医療チーム内で議論

されるべきであり、手技に先立って計画を作成することが必要である。さらに、ECMO 使用のリスクと利益、ECMO 使用に関する意思決定をはっきりと患者の家族に説明するべきであり、同意に基づいて施行するべきである。

心臓カテーテル時の準備と患者管理

ECMO 患者に対する心臓カテーテル検査実施の決定は、インターベンションを行う心臓内科医、心臓外科医、集中治療医、ベッドサイド看護師、患者ケアを行う ECMO 専門家間で行わなければならない。ECMO 患者のカテーテル室への安全な搬送には、十分な準備、多領域にわたる協力、ECMO 装置のカテーテル室への移動を補助できる人員が必要である²⁶。一般的に、画像診断や手術目的のための ECMO 装着患者の搬送は、よくトレーニングされて協調性のあるチームによって行われる場合には安全である。カテーテル室に搬送したならば、透視のためにテーブル上の患者を動かさず、かつカメラや他のカテーテル機器の邪魔にならないように、ECMO 装置を配置しながら、患者を適切に位置する。ほとんどのカテーテル室が側面と前後カメラ (biplane) の両方を使用するので、ECMO 装置が使用可能なスペースは非常に狭い。ECMO 装置まで簡単にアクセスできるような計画と配置に関する十分なコミュニケーションが、心臓カテーテルの円滑な進行には必要不可欠である²⁶。ECMO ポンプによっては、心臓カテーテル撮像中に患者を動かすのに十分な長さのチューブ (特にローラーポンプ回路) にしておくことが重要である。遠心ポンプシステムは、透視用テーブルの上に置くか、テーブルに取り付けて患者と一緒に動くようにすれば、チューブの延長は不要である。手技中の患者のモニタリングには循環と呼吸モニタリングを含み、手技開始前に動作確認しておく。

心臓カテーテルの血管確保部位は、施行手技の種類とアクセス可能な部位による。既存の留置カテーテルは、心臓カテーテル用の静脈または動脈シースに変更することができる⁴。多くの患者はすでに ECMO のための経静脈ヘパリン投与による

抗凝固療法が行われているために、心臓カテーテル中のヘパリンの追加に関しては、担当医、インターベンションを行う心臓内科医、ECMO 専門家間で検討する。ECMO による完全補助下においては、循環動態データの解釈は不正確であり、生理学的測定と血管造影において有用な診断データを得るために ECMO フローを減少させることが必要かもしれない。循環動態データを得るために ECMO フローを減らすことは、患者の循環に依存することとなり、診療チーム内での議論に基づき行われるべきである。ECMO 補助が低下したときには、臓器灌流を維持するために血管作動薬と人工呼吸補助を強化する必要があるかもしれない。一般に、臨床的な判断を行うために十分な血行動態と血管造影データが得られるよう、許容される最少の ECMO フローにする。心臓カテーテル後、抜去部位からの出血のリスクが高い場合には、シースは残しておくこともある。血管損傷、出血、不整脈、心穿孔、装置塞栓、脳血管アクシデントのような合併症は、十分な予測と適切な対処を行う²⁸。最終的には、ECMO 補助下の患者における安全な心臓カテーテル検査の施行は、診療チームすべてのメンバーの良好なコミュニケーションと協力によるものである。

まとめ

心不全に対して ECMO 治療を行っている患者の管理において、心臓カテーテルは診断と治療のための非常に有力な手段である。さらに、重篤な循環不全を伴う症例に対する ECMO の待機的適応は、救命のための心臓カテーテル手技を安全に遂行することを可能にするであろう。

文献

1. Booth KL, Roth SJ, Perry SB, del Nido PJ, Wessel DL, Laussen PC. Cardiac catheterization of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(9):1681-1686.
2. Zahn EM, Dobrolet NC, Nykanen DG, Ojito J, Hannan RL, Burke RP. Interventional catheterization performed in the early postoperative period after congenital heart surgery in children. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(7):1264-1269.

3. desJardins SE, Crowley DC, Beckman RH, Lloyd TR. Utility of cardiac catheterization in pediatric cardiac patients on ECMO. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 46(1):62-67.
4. Ettetdgui J, Fricker FJ, Park SC, Fischer DR, Siewers RD, Del Nido PJ. Cardiac catheterization in children on extracorporeal membrane oxygenation. *Cardiol Young.* 1996; 6:59-61.
5. Ward CJ, Mullins CE, Barron LJ, Grifka RG, Gomez MR, Cuellar-Gomez MR. Use of extracorporeal membrane oxygenation to maintain oxygenation during pediatric interventional cardiac catheterization. *Am Heart J.* 1995; 130(3 Pt 1):619-620.
6. Carmichael TB, Walsh EP, Roth SJ. Anticipatory use of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for a high-risk interventional cardiac procedure. *Respir Care.* 2002; 47(9):1002-1006.
7. Allan CK, Thiagarajan RR, Arnsby LR, del Nido PJ, Laussen PC. Emergent use of extracorporeal membrane oxygenation during pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Crit Care Med.* 2006; 7(3):212-219.
8. Butler TJ, Yoder BA, Seib P, Lally KP, Smith VC. ECMO for left ventricular assist in a newborn with critical aortic stenosis. *Pediatr Cardiol.* 1994; 15(1):38-40.
9. Sivananthan MU, Rees MR, Browne TF, Verma SP, Hick DG, Whittaker S, Davies GA, Tan LB. Coronary angioplasty in high risk patients with percutaneous cardiopulmonary support. *Eur Heart J.* 1994; 15(8):1057-1062.
10. Shawl FA, Domanski MJ, Hernandez TJ, Punja S. Emergency percutaneous cardiopulmonary bypass support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1989; 64(16):967-970.
11. Teirstein PS, Vogel RA, Dorros G, Stertzer SH, Vandormael MG, Smith SC, Jr., Overlie PA, O'Neill WW. Prophylactic versus standby cardiopulmonary support for high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21(3):590-596.
12. Koenig PR, Ralston MA, Kimball TR, Meyer RA, Daniels SR, Schwartz DC. Balloon atrial septostomy for left ventricular decompression in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for myocardial failure. *J Pediatr.* 1993; 122(6):S95-99.
13. Seib PM, Faulkner SC, Erickson CC, Van Devanter SH, Harrell JE, Fasules JW, Frazier EA, Morrow WR. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 46(2):179-186.
14. Haynes S, Kerber RE, Johnson FL, Lynch WR, Divekar A. Left heart decompression by atrial stenting during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs.* 2009; 32(4):240-242.
15. Cheung MM, Goldman AP, Shekerdemian LS, Brown KL, Cohen GA, Redington AN. Percutaneous left ventricular "vent" insertion for left heart decompression during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4(4):447-449.
16. Hlavacek AM, Atz AM, Bradley SM, Bandisode VM. Left atrial decompression by percutaneous cannula placement while on extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130(2):595-596.
17. Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Crit Care Med.* 2006; 34(10):2603-2606.
18. Salvin JW, Bergeresen L, Laussen PC, Teele SA, Marshall AC, Mayer JE, McElhinney DB. Early cardiac catheterization following congenital heart surgery is not associated with increased risk of serious adverse events. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55(10):A:45, E437.
19. Ward KE, Tuggle DW, Gessouroum MR, Overholt ED, Mantor PC. Transeptal decompression of the left heart during ECMO for severe myocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(3):749-751.
20. Duncan BW. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Children with Cardiac Disease. In: Duncan BW, ed. *Mechanical Support for Cardiac and Respiratory Failure in Pediatric Patients.* First ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001:1-20.
21. Lang P. Other Catheterization Laboratory Techniques And Interventions: Atrial Septal Defect Creation, Transeptal Pericardial Drainage, Foreign Body Retrieval, Exercise and Drug Testing. In: Lock JE, Keane JF, Perry SB, eds. *Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease.* Second ed. Norwell, MA: Kluwer Academic Press; 2000:245-268.
22. Hanna BD. Left atrial decompression: Is there a standard during extracorporeal support of the failing heart? *Crit Care Med.* 2006; 34(10):2688-2689.
23. Johnston TA, Jaggars J, McGovern JJ, O'Laughlin MP. Bedside transeptal balloon dilation atrial septostomy for decompression of the left heart during extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 46(2):197-199.
24. Falkensammer CB, Heinle JS, Chang AC. Serial plasma BNP levels in assessing inadequate left ventricular decompression on ECMO. *Pediatr Cardiol.* 2008; 29(4):808-811.
25. Vlasselaers D, Desmet M, Desmet L, Meyns B, Dens J. Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2006; 32(2):329-333.
26. Laussen P, Nugent A. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, eds. *Pediatric Critical Care.* Third ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006:285-297.
27. von Segesser LK. Cardiopulmonary support and extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68(2):672-677.
28. Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN. Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(5):1433-1440.

31

ECLSの将来

Robert H Bartlett MD, Graeme Maclaren MBBS FCI CM FCCM, Gail M. Annich MD MS FRCP(C)

2005年版の“Red Book”で、われわれはECLSの将来について記したが、それからいくつかの重要な変更点が生じている。最も重要なことは、ECMO II、すなわちECMO装置の第2世代ともいえるべき装置が広く使用されるようになり、ECMOがより安全に、より簡便に、さらにより低価格で行えるようになったことである。

この技術革新によって、2009年のH1N1インフルエンザの世界的流行の際には、ECMOが広く使用されていた。通常であれば死亡する危険性の高い患者に対して、ECMOを用いることにより高い救命率が得られた。この成功によって、世界中のECMOに対して批判的であった成人領域の集中治療医が注目し始めている。

急性呼吸促進症候群（ARDS）に対する無作為化前向き臨床研究（CESAR研究）と、H1N1インフルエンザの患者における重症度を調整した比較研究が、成人の呼吸不全におけるECMOの有用性を証明した^{1,2}。加えて、急性期の死亡率がきわめて高い病態に対してある介入を評価する際に、重症度を調整して比較をするという研究方法が有用であることも示した。ECMOの経験がない懐疑派はこれらの研究を批判したが、これは戦ったことがない人が戦略を批判するようなものであった。30年前にECMOに懐疑的であった新生児専門医たちがECMOを批判したような、的外れの批判のように思われる。

ECMO管理中の患者を覚醒させて自発呼吸をさせるという方法は、カロリンスカ大学のグループが以前から行っていたことであるが、この利点が、世界中で認められるようになってきた。さらに、ARDSの患者や肺移植へのブリッジとしてECMOを行っている患者に対する歩行訓練を含む積極的なりハビリテーションが、ECMOの経験が豊富

な施設で行われるようになってきている。ECMO用ダブルルーメンカテーテルがこういった患者で使用できるようになったことにより、ECMO下歩行の試みが加速化された。

簡便で安全性が高まったECMO IIと呼ばれる装置の登場は、ECMOスペシャリストの役割を再評価しようという機運につながっている。専門的なトレーニングにより、ICUの看護師がECMO中の患者や回路を管理できるようになる。ECMOスペシャリストには、2つの段階的なカテゴリーが考えられるようになった。

1. ECMOチーム全体を統括して責任をもち、患者のトリアージ、ECMO開始やその後のトラブルシューティング、さらには教育を担当するコア・チーム
2. コア・チームのサポートと教育を受けながら、シフトごとに、患者と回路管理を行うECMO専門ICU看護師

このようなECMOスペシャリストの役割を拡大させた結果として、何人もの患者に対して同時にECMO管理を行うことが可能になり、また、ECMO Iの時代に比べて医療費の低減につながっている。

2008年、ELSOは世界のECMO管理を標準化するために、すべてのカテゴリーでのECMO患者管理のガイドラインを発表した。このガイドラインは定期的に更新され、新たにECMOを開始する医療機関に対して、あるいは、ECMOをすでに開始している医療機関では新人教育において、管理の基本事項を提供するものである。

今後数年ののち、われわれが“Red Book”第5版で展望を述べるときには、ECMOに関してどのような変化が生じているのであろうか。

ECMO 回路

ECMO III は、ローラーポンプと遠心ポンプの利点のみを有しながら、欠点をもたないポンプを基本とするものとなろう。全身的な抗凝固療法は、回路に対する抗凝固の目的ではなく、患者側の要因（たとえば、心機能が低下して心腔内に血栓形成の危険性がある場合）のみに対して用いられることになる。回路は小さく、持ち運びが可能になる。流量制御は患者の生理学的な状況に応じて自動的に行われる。回路には、プラグ・イン・モジュールとして、肝補助、腎代替、血漿交換、血液浄化などが行える回路を装着できるようになる。

新たな応用

救急室での ECPR としての使用が大きく増えるであろう。そのうち、半数で蘇生に成功し、循環動態の安定化が得られることになるであろう。しかし、このことは、ECMO によるフルサポートを受けている患者が、これまでその入室を予定していなかった ICU に入院するという、新たな問題を生み出さう。

臓器提供施設では、心臓死患者に対する ECMO によるサポートを利用して腹部臓器の提供に結びつけるかもしれない。

超未熟児に対しては、気管挿管と人工呼吸による呼吸管理の代わりに、ECMO システム（未熟児用に改良が加えられたもの）が用いられるかもしれない。ECMO 下搬送はルーチンとなり、この搬送は救急センターチームによって行われるであろう。

体外循環によるガス交換技術は、非侵襲的人工呼吸併用の有無にかかわらず、重症呼吸不全患者に対して気管挿管をしなくて呼吸管理を行うという新たなパラダイムを生み出すものとなろう。

全世界的な応用

世界の中～高収入国において、ECMO が治療

手段として広く受け入れられるであろう。急性腎傷害患者に対して持続的血液浄化療法 (CRRT) が広く使用されているように、重症の循環不全や呼吸不全の患者では、ECMO がルーチンに使用されるであろう。

臨床研究

病態の進行する ARDS に対して、ECMO を早期に導入するプロトコールが導入されるであろう（たとえば、気管挿管後 24 時間の状態で、プラトー圧 > 25 cmH₂O, P/F 比 < 200, PCO₂ > 50 mmHg)。そして、このプロトコールが従来型の管理を対照とした比較研究により、ECMO 群で 80%、対照群で 50%の生存率という結果になるであろう。

ECMO 導入後 7 日間経過しても改善しない急性呼吸不全に対しては、右室から灌流する植え込み型人工肺を用いた治療法が行われるであろう。肺移植待機中の慢性呼吸不全患者、あるいは末期肺疾患の患者に対しては、最終の補助手段として、この植え込み型の人工肺が用いられる可能性がある。これまでの経験から、治療の限界を知るといふよりは、ECMO の可能性がさらに広がるものであると認識している。

ECMO は、従来のように他の手段がすべて不成功だった場合の最終の救命手段という位置づけではない。高頻度振動換気法、一酸化窒素吸入療法、CRRT と同様に、集中治療の重要な治療手段の一つとして位置づけられる。ECMO は、未来の集中治療における臓器補助手段である。

文献

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-1363.
2. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA*. 2011; 306:1659-1668.