

## 11. ECMO の呼吸不全への応用

森岡 亨\* 寺崎 秀則\* 野上 俊光\*  
津野 恭司\* 山城 健一\* 金子 隆幸\*  
香田 英俊\* 大津 哲郎\* 江崎 公明\*

### はじめに

ECMO は Extracorporeal Membrane Oxygenation の略で、膜型肺を用いる補助体外循環法のひとつである。重症呼吸不全で死に瀕している患者の中にも、ある期間、なんらかの方法で生命を維持しておくことができれば、治癒の機転を掴めるものがある。このためベンチレータ治療が開発されてきたが、これは自己の心肺機能が著しく侵されたものには無力である。この点、ECMO は、自己肺に頼ることなく血液ガスの正常化を計れるばかりでなく、バイパス方式次第では循環不全まで克服できるもっとも確実な生命維持方法であるはずである。しかし実際にこれを行ってみると、その救命成績は著しく悪かった。その理念に伴う方法論が確立されていないからである。

### 1. ECMO の現状と問題点

心臓や肺の機能を人為的に代行できたらという夢は、胸部外科発達の段階で現実的な必要性となってきた。気体と血液との間で人為的にガス交換をさせるためには、両者を広い面積で接触させなければならない。しかし血液が直接気体に暴露される型式の人工肺では、界面での血液成分の変性を避けがたい。人工心肺の使用が長時間になると、血液障害が蓄積し生命をおびやかしてくる。そこで生体肺におけるように膜を介して血液ガス交換

を行う膜型肺 membrane oxygenator が開発され、開心手術の副作用軽減のためばかりでなく、重症呼吸不全患者の救命手段としての長時間補助体外循環への道が開けていった。しかし1973年から4年間の NIH の研究成績は、ECMO が膨大な医療エネルギーを費やすにもかかわらず、大出血その他副作用により、従来のベンチレータ療法による救命率と大差ないという皮肉な結果に終わってしまい<sup>1)</sup>、これを契機として ECMO への期待は急速に減退していった。わが国も例外でなく、膜型肺の売り上げは急増しているにもかかわらず、呼吸不全への応用例は数年前よりむしろ減少している<sup>2)</sup>。

しかしわれわれは ECMO の理念には間違いがないことを信じ、数年来、失敗を重ねながらも ECMO の安全化に研究を進めてきた。今日まで動物では54回、うち最長はヤギでの38日間、ヒトでは5例、最長12日間の ECMO を経験し<sup>3,4)</sup>、そのうち1人は2日間の ECMO 後救命できた(表 1)。

イタリアの Gattinoni らは、Kolobow 肺を用い、V-V バイパスで CO<sub>2</sub> を除き、O<sub>2</sub> は CPAP 下1分間2~3回の自己呼吸で補い文字通り肺を休ませる方式で、先述の NIH study では10%しか救命できなかったような重症患者の80%以上を救命している<sup>5)</sup>。かような研究の進歩により呼吸不全治療における ECMO の価値は再認識されようとしている。しかしなお現時点で ECMO の安

\* 熊本大学医学部麻酔学教室

表 1. 呼吸不全への体外循環例 (熊本大学麻酔科)

年度	患者	適 応	用 具, 経 路	時間	出血量 ml	結果
1965	男42歳	拘束性呼吸不全 の急性悪化	Kay-Cross 円板肺 V-A バイパス	70分	数 百	生
1979	男68歳	食道癌術後 ARDS	Lande-Edward 肺 V-V バイパス	6 時間	数 千	死
1980	男71歳	同上	Kolobow 肺 V-A バイパス	7 日	約1万	死
1980	男34歳	2弁置換後 ARF	同上 肺 V-A バイパス	12日	約3万	死
1982	女19歳	交通外傷後 ARF	同上 肺 V-V バイパス	2 日	数 千	生
1982	男59歳	AC バイパス後 心細動, ARF	同上 肺 V-A バイパス	6 日	約4万	死

全化を妨げている一番大きな問題点は出血である。

## 2. ECMO 中の出血と血液変化

NIHの研究対象となった重症呼吸不全患者のうち人工呼吸法で治療された群の、1日平均輸血量は300mlであったのに対し、ECMO群では3,800ml/日の輸血が必要であり、この内16% (9症例)は出血のためにECMOの続行を断念している。われわれの開心術後呼吸不全症例では最高1日9,000ml、死亡までの総輸血量40,000mlに達したものがあつた。

体外循環回路内での血液凝固防止のためヘパリンを使用していることのほか、体外循環回路や人工肺と血液との長期間接触のため血液性状変化ことに血小板減少および機能障害が起こり、これが大出血をもたらし、ECMOを受ける個体の生命力を低下させ、肺病変の治療遷延、全身衰弱ひいては死亡を招いていると考えられる。ECMOが順調に行かなかった動物では血清酵素の変化が大きかった<sup>6)</sup>。血小板以外にもECMOは血液に、われわれが認識していない諸変化を与えているかも知れない。しかし、大量出血の防止という面からは、まず、血小板減少および機能減退防止策を研究する必要がある。

## 3. 血小板減少への生化学的問題

もっとも理想的な出血防止対策は、血液と接触する部分の組織適合性を高め、ヘパリンを使わないでよくすることであるが、それらはまだ得られていない。生理的濃度のアルブミンはフィブリノーゲンと血小板の付着を最も抑制する<sup>7)</sup>と報告さ

れているので、体外循環回路内を自家あるいは同種アルブミンでコーティングしたのち体外循環をはじめた3例のヤギでみてみると、アルブミン被覆だけではECMO継続中のフィブリノーゲンと血小板数低下を防止できなかった。

ECMO中は活性が高く、大きい血小板がまず流血中より消失し、活性の低い小型の血小板が残っている。ECMO前に血小板活性を一時的に少しおさえておけば、ECMO開始時の血小板数減少を防ぎ、あとで血小板機能が回復することを期待し、血小板凝集を促進するトロンボキサン $A_2$  (TXA $_2$ )の産生を阻害するヴェノピリン (半量がアセチルサリチル酸)と血小板凝集を抑制するPGI $_2$ を同時投与したところ、血小板粘着能が著明に抑制され、ECMO開始後48時間は血小板数減少が防止できた。測定技術の故か凝集能抑制効果は明らかでなかった<sup>3)</sup>。

メチルプレドニゾロンはフォスフォリパーゼ $A_2$ の活性を抑制し、TXA $_2$ 産生を低下させると報告されているがこれも、ヴェノピリンも、単独では十分な血小板保存効果はなかった。PGI $_2$ 投与を続けた例で著明な顔面浮腫を生じた。われわれの実験では、体外循環回路内に投与したPGI $_2$ は腕頭動脈を介して頸動脈へ流入しやすい状況にあつたので、PGI $_2$ の血管拡張作用による顔面浮腫がとくに著明に生じたと考えられる。ECMO開始48時間以後もPGI $_2$ を継続投与した例では、血小板数減少防止効果はうすれ、1頭では肺水腫と急性腎不全を生じ、これはPGI $_2$ の連用と無縁とは必ずしもいえなかった。

上記いずれの薬品も、単独では血小板防止効果

が疑われ、大量長期連用すると副作用だけが表面に出てきて好ましくない。使うとしても短期間にとどめるべきである<sup>3)</sup>。

組織適合性の上からは segmented polyurethane および avcothane による回路内被覆がよいといわれるので、われわれはこれらの材料で回路を少しずつ改良していきつつある。ヘパリンと高分子化合物を重合させた anthrone での coating も試みている。かような組織適合性の改善だけでは血小板減少を防止できそうにないもうひとつの問題がある。

#### 4. 血小板減少に関する物理学的問題

血液が膜面に沿い層流で流れるとすると、膜から遠い部分のガス交換は不良になる。血液の攪拌、乱流によるガス交換の改善、膜型肺の強靱化、膜間隙の確保のため膜の血液側壁面に網状のスペースや、膜自体に微細な凹凸をつけたものがある。このような部の気泡を完全に除いておかないと、気体と血液との間の界面に血小板を捕捉し、膜型肺の長所を失わしめる可能性がある。ゆえにKolobow 肺では血液の通るべき回路を、まず CO<sub>2</sub> で満たし、これを気相となる側から膜を通して吸引排除する。その際、液相回路内に生じてくる陰圧を利用し、血液よりも粘性の低い液でまず回路を充填し、ついでこの液体を血液で置換する。開心手術時の手術野では血液と外気が接触し、微細気泡の混入を完全には防止できず、ECMO の長所が失なわれるから、短時間の開心手術には膜型肺でなくても良いというものもある。膜型肺を使うにしても、気泡除去の完全性が疎かにされがちである。開心術のための簡便法での充填準備に慣れた人達が、そのまま長期 ECMO を行おうとすると、実害が生じてくる可能性がある。Kessler は膜型肺が円板型人工肺にくらべ、6倍もマイクロエンボリーを生じ、これが人工肺内における気泡の発生によることを示唆している<sup>8)</sup>。

ECMO 回路内の気泡は、体外循環中にも生じうる。動物あるいは患者が空気や麻酔ガス（とくに N<sub>2</sub>O）を吸入している状態では、人工肺流入静脈血中に N<sub>2</sub> や N<sub>2</sub>O が溶存している。人工膜のガス透過性は、生体肺の数10倍以上にも達してきた。人工肺気相に 100% 酸素を用いると、膜を

介して N<sub>2</sub> や N<sub>2</sub>O が洗い出されるより酸素の拡散流入が早いと、血液相の各ガス分圧の総和が大気圧より高く、supersaturation の状態となり、この程度がある限界を越えたり、ガス突沸の核となるものがあると気泡を生じるといわれる<sup>9)</sup>。

われわれの実験初期には笑気、酸素、ハロセン麻酔下に ECMO を開始し、人工肺に 100% 酸素を吹送したので、人工肺内でマイクロバブルを発生し、これが ECMO 開始直後の血小板減少を招いたのかもしれない。ECMO 中人工肺吹送ガス酸素濃度を下げた No. 50, 51 のヤギでは、血小板低下が軽度で、全身状態もよく長期 ECMO に成功した。自己肺で空気を呼吸している呼吸不全患者に ECMO を用いる場合には N<sub>2</sub> と O<sub>2</sub> の間で、吸入麻酔ガス使用の場合同様の現象が起こりうることに注意しておく必要がある。

#### 5. 血液ガス異常と ECMO の副作用

1970年代初頭の呼吸管理におけるもっとも大きな知見は高分圧 O<sub>2</sub> の生物学的弊害であった。これが FIO<sub>2</sub> をあげずに PaO<sub>2</sub> をあげる手段としての PEEP を生んできたのである。1970年代後半には superoxide の害が論じられている<sup>10)</sup>。ECMO における血液障害の一部は界面における物理的機械的障害によるであろうが、一部は高分圧 O<sub>2</sub> によると考えられなくはない。人工膜の透過性改善とともにこの面の考慮が必要になってくる。人工肺から送り出される血液の PO<sub>2</sub> が 100mmHg でも 600mmHg でも O<sub>2</sub> の含量自体には大差ない。人工肺には、人工肺から送り出す血液の PO<sub>2</sub> を 100mmHg 前後に保ちうる最小限の O<sub>2</sub> 濃度を用いるべきであろう。

V-A バイパスでは肺血流が減少する。O<sub>2</sub> delivery の減少に代表される物質輸送減少の肺に及ぼす影響が心配される。しかしこの点に関しては NIH の研究でも、われわれの 38 日間の V-A 部分循環例でも 特別な異常を示さなかった。むしろ今後問題とすべきは肺血流が減少しているところに自己肺の強制過換気が維持されることによる害である。Nisell<sup>11)</sup> や Severinghaus ら<sup>12)</sup> は PACO<sub>2</sub> の低下が bronchoconstriction を生じうることを *in vitro* で示した。Tisi ら<sup>13)</sup> は、動肺コンプライアンスの低下は虚血による気道平滑筋

の脱分極が bronchoconstriction を招いた結果であるとしているが、われわれの実験では純酸素を使っても肺血流減少による動肺コンプライアンスの低下を防ぎえなかった<sup>14)</sup>。

Patterson<sup>15)</sup>は、呼気終末  $\text{CO}_2$  が 2~3% より高くても低くても動肺コンプライアンスは小さくなるとしている。逆に換気量が一定なところに肺血流量が増減し、呼気終末  $\text{CO}_2$  が変化して動肺コンプライアンスに影響がきて矛盾はない。Hypoxic pulmonary vasoconstriction が肺の酸素化効率を維持するための一種のホメオスタシスであると同様に、肺血流減少時の動肺コンプライアンス低下は、血流低下による  $\text{PACO}_2$  の低下を bronchoconstriction による換気量減少で防ごうとする一種のホメオスタシスともみられる。Hypoperfusion induced bronchoconstriction とでも呼んでよいであろう<sup>14)</sup>。

もしかような適応が生じないで肺の局所的な過換気が続いたらどうなるのであろうか。最近 Kolobow らは肺組織の局所的な  $\text{CO}_2$  減少、局所的なアルカローシスが肺病変の経過上、きわめて悪影響をもっていることに注目している<sup>5)</sup>。呼吸不全患者の肺内には換気血流比の不均衡が生じていることが多い。そこに過換気を行えば、部位によっては高度の組織内アルカローシスを招く恐れがある。ベンチレータ療法を続けても肺病変が改善せず、悪化の傾向をたどる例の一因は、この辺にあるかも知れない。

## 6. V-A バイパスの欠点と ECMO の新しい試み

V-A バイパスの ECMO は、呼吸循環の両方を補助できる反面、動脈損傷を残すばかりでなく、肺の漏過機構、血液混合作用が発揮されないので、人工肺から出たままで異常に  $\text{O}_2$  分圧の高い血液や気泡、血栓が主要臓器ことに脳や腎に直接流入する恐れがある。前項に述べたような肺血流の減少、肺胞  $\text{CO}_2$  低下による組織障害なども考えられる。この点、V-V バイパスでは、肺血流を減らさないから、肺の代謝、解毒、合成など生物学的機構を十分に発揮でき、全身に均等な血液が送れる。

Kolobow および Gattinoni は V-V バイパス

で  $\text{CO}_2$  を除き、この間患者の自発呼吸は、麻酔薬と筋弛緩薬で止め、1分間 2~4 回の IMV を行った。気管内チューブに細い管を挿入して 100%酸素を吹送することで PEEP を維持しながら apneic oxygenation が可能で、この方法を low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal  $\text{CO}_2$  removal (LFPPV-ECCO<sub>2</sub>R) と名付けた<sup>16)</sup>。90%は死亡すると考えられた NIH の基準よりさらに状態が悪く、肺コンプライアンスの低いような症例 40 例に本法を行い、80%の救命率をえたという驚異的な成績を発表している。しかも彼らは、1本の静脈から二重管で脱送血を行う方法、あるいは1本のカニューレから交互に脱送血を反復する方法を試行中であるという<sup>17)</sup>。手術部が一個所になれば出血の危険もさらに減らせるであろう。V-V バイパスは新しい呼吸管理の方式として再検討の価値がある。

## 7. ホローファイバの方向

ホローファイバは膜面に気泡を形成するような大きな凹凸がなく、シリコンラバでは血液成分の漏出もほとんど問題にならない。構造も単純で脱気が容易である。

ただし、血液とのガス交換効率を良くするためには中空糸の内径はなるべく細く、壁は薄くしなければならぬ。径が小さいと抵抗が大きくなり、これに打ち勝つために送血に高圧を用いると血球破壊が増す。機械的量の工程に乗り易いので、圧の問題は中空糸本数の増加で克服はできる。しかし中空糸の内径が細い以上、時にこれが閉塞することは止むをえない。長期 ECMO では、利用可能中空糸の数が常に減る方向に向かう。人工の中空糸内では生体肺での場合のような、沈着物の消化、吸収、血管内径の拡張などの適応現象、自浄作用を望めない。閉塞した中空糸が自然に開通することは凝固物の変敗による場合しか考えられず、そのこと自体に一種の危険もある。

ECMO のためのホローファイバ肺では中空糸内にガスを流し、外を血液が流れるようにすれば、細管を使用しても血液側の接触面を大きく保てる。気体は粘性が低いので送気ガス圧力が上がることはなく、外圧の方が高いので壁を薄くしても破損の心配がない。

血液はそれ自身が自浄作用を持った一種の臓器である。ファイバ間の一部に血栓など生じてその周囲を大量の血液が流れている中に自然修復機転を期待できる。

中空糸間距離が大きいことにより、人工肺内充填量はやや増加するが、適合輸血の入手可能な人間ではあまり問題とならない。ガス交換効率の低下は、血液相に物理的攪拌装置を加えることで解決できる。

数万本の中空糸を使用するわけであるからその中の一部は熱交換器や人工腎的な血液透析用に見えるばかりでなく、そこを通過してきたガスあるいは液体の微量定量により血液のモニタとしても応用できる。CO<sub>2</sub> を重炭酸の形のまま血液から効率よく除くことも可能である。以上のような理由でわれわれは、中空糸の外側を血液が通過する型の人工肺を研究すべきであると考えている。

## 8. む す び

いかに工学が発達し ECMO が有効安全な生命維持装置となっても、ECMO は病変を治すものでなく、生体にとって侵襲であることには間違いない。生体の修復力が ECMO の侵襲を克服し、かつ肺の病変を治す余力がある時、また病理学的に肺が治癒すれば生命の維持が可能と期待される早期に ECMO を開始することが必要である。

早期軽症であれば、補助循環量も少なく済み、V-A でなく V-V バイパスでもよいため、侵襲はますます少なくて済む。不安定な自己肺を介してベンチレータで生命維持をしている限り、患者管理の真の自動化にはまだ時間がかかる。ECMO は、理論的にはベンチレータよりも自動化の容易な領域である。もう一步 ECMO の安全性が増すと、会話、食事、自発呼吸の制限を伴うベンチレータ療法に比べ、必ずしも侵襲が大きいとは限らない。少し呼吸管理が困難だから ECMO にしようという時代が近づきつつある。

呼吸不全患者への ECMO 応用の歴史的展開、内外での成績、自己の動物実験、臨床成績を基にして現時点での問題点と将来への展望を述べた。

本研究には厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究費および文部省科学研究補助金の援助を受けた。

## 文 献

- 1) National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Disease: Extracorporeal support for respiratory insufficiency, A collaborative study in response to RFR-NHLI-73-20, p. 390, NIH, 1979.
- 2) 森岡 亨: 重症向吸不全に対する ECMO の経験と将来. 呼吸と循環 30: 31~38, 1982.
- 3) 金子隆幸, 香田英俊, 津野恭司, 山城健一, 大津哲郎, 松金郁郎, 野上俊光, 江崎公明, 橋口清明, 北本康則, 寺崎秀則, 森岡 亨: ECMO 中の出血と血小板減少の防止. 麻酔投稿済, 1983.
- 4) 野上俊光, 津野恭司, 山城健一, 松金郁郎, 大森邦弘, 松田 正, 柳下芳寛, 福田和幸, 寺崎秀則, 森岡 亨: 開心術後心不全に対する長期間の ECMO とバルーンパンピング例. 臨床麻酔 5: 1182~1186, 1981.
- 5) Kolobow, T., Gattinoni, L., Fumagalli, R., Arosio, P., Pesenti, A., Solca, M., Chen, V.: Carbon dioxide and membrane artificial lung: their roles in the prevention and treatment of respiratory failure. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 28: 20~23, 1982.
- 6) 野上俊光: Extracorporeal membrane oxygenation の LDH, GOT, 血清蛋白, 遊離ヘモグロビン値に及ぼす影響. 麻酔 29: 1617~1624, 1980.
- 7) Rook, HV., Pick, J., Hill, R.: Kinetics of fibrinogen and platelet adherence to biomaterials. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs* 22: 1~7, 1976.
- 8) Kessler, J., Patterson, RH., Jr.: The production of microemboli by various blood oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.* 9: 221~228, 1970.
- 9) Quinn, JA., Graves, DJ., Smock, RA.: Bubbles generated in membrane oxygenators; N<sub>2</sub> washout and counterdiffusion supersaturation. *J. Appl. Physiol.* 37: 477~486, 1974.
- 10) Handin, RL., Karadin R., Boxer, GT.: Enhancement of platelet function by superoxide anion. *J. Clin. Invest.* 59: 959~965, 1977.
- 11) Nisell, OI.: The action of oxygen and carbon dioxide on the bronchioles and vessels of the isolated perfused lungs. *Acta. Physiol. Scand.* 21: 1~62, 1950.
- 12) Severinghaus, JW., Swenson, EW., Finley, JW., Lategola, MJ., Williams, J.: Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. *J. Appl. Physiol.* 16: 53~60, 1961.
- 13) Tisi, GM., Woler, WG., Fallat, RJ., Nadel, JA.: Effects of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> on airway smooth muscle following pulmonary vascular occlusion. *J. Appl. Physiol.* 28: 570~573, 1970.
- 14) 山城健一: ECMO の生体肺に及ぼす影響: V-A バイパスによる肺血流減少と動肺コンプライアンス. 呼吸と循環 30: 1241~1247, 1982.
- 15) Patterson, RW.: Time dependent carbon dioxide-induced changes in dynamic lung compliance. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 62: 645~650, 1971.
- 16) Gattinoni, L., Pesenti, A., Pelizzola, A., Casp-

ani, L., Iapichino, G., Agostoni, A., Damia, G., Kolobow, T. : Reversal of terminal acute respiratory failure by low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal removal of CO<sub>2</sub> (LFPP V-ECCO<sub>2</sub>R). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 27 : 289~293, 1981.

- 17) Kolobow, T., Personal communication. July 22, 1982.
- 18) 寺崎秀則, 津野恭司, 山城健一, 野上俊光, 森岡亨 : ECMO 適応の検討, 厚生省特別疾患調査研究, 呼吸不全班昭和57年度業績報告, 1983.