

症例報告

V-V ECMO 管理中に遅発性出血合併症を併発したが 救命し得た食道癌術後 ARDS の 1 例

福井赤十字病院 救急部¹, 麻酔科², 外科³, 循環器内科⁴

中西 泰造¹, 白塚 秀之², 吉羽 秀麿³, 皿澤 克彦⁴, 成山 美々¹, 片岡 滯²,
藤岡 沙織², 山岸 一也², 小柳 覚², 田中 弓子⁴, 田邊 毅², 福岡 直²

緒 言

V-V ECMO (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation) は重症肺炎や急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) に対する支持療法として非常に有用ではあるものの, 様々な合併症を併発しうる治療法である。食道癌術後の ARDS に V-V ECMO を施行し, 出血性合併症に対して止血術, 抗凝固薬の変更により救命することのできた症例を経験し, 患者本人の同意を得たので報告する。

症 例

患者: 45 歳, 男性, 身長 171cm, 体重 54kg。

現病歴: 当院外科にて胸部食道癌 (cT2N2M0, Stage III) に対し, 鏡視下食道亜全摘, 後縦隔経路胃管挙上頸部吻合, 空腸瘻造設術施行 (第 1 病日)。術中問題なく, 抜管し ICU 入室。

既往歴: 2 年前に急性心筋梗塞に対し経皮的血管形成術施行。23 年前に悪性リンパ種に対し同種骨髄移植施行。他, てんかん, 2 型糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症, 高尿酸血症にて通院加療中。

家族歴: 出血性疾患なし。

ICU 入室後経過: ICU 入室時の現症としては, GCS E4V4M6, 血圧 160/64 mmHg, 脈拍 102 回/分, 呼吸数 18 回/分, SpO₂ 99% (経鼻酸素 2L 投与下), 体温 36.9 度であった。入室約 12 時間後より徐々に呼吸状態悪化し, 非侵襲的陽圧換気療法を開始するも第 2 病日には PaO₂/F_IO₂ (P/F) 比 60 未満に低下した。胸部単純 X 線写真にて左優位の両側びまん性肺野透過性低下を認めため, 肺水腫を疑い心臓超音波検査を施行した。左室駆出分画は M-mode にて 48.3% と良好であったが, 左房が外部から著明に圧迫されている所見を認め, 左房圧迫の原因として血腫などが疑われたため, 胸腹部造影 CT 検査を施行した (図 1)。CT にて背側を通る再建胃管からの圧排による左房の

虚脱を認めた。さらに肺野においては背側優位の両側浸潤影を認めた。肺静脈血栓症等, 他に低酸素の原因となりうる異常は認めなかった。

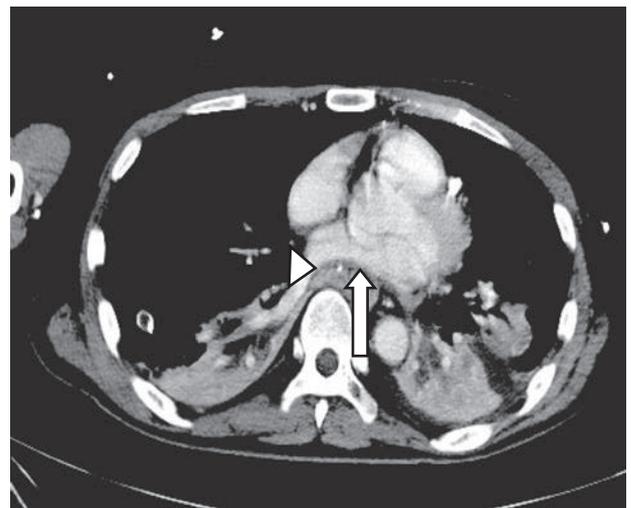


図 1 術後胸部造影 CT

胃管 (白矢頭) により左房 (白矢印) が虚脱している。

CT 検査室より ICU 帰室後に気管内挿管し, 人工呼吸器管理を開始した。スワングアンツカテーテルを留置し, 肺動脈圧 26/8mmHg, 肺動脈楔入圧 15mmHg, 心拍出量 5.1L/分, 心係数 3.1L/分/m² と心原性肺水腫は否定的であり, ARDS と診断した。徐々に血圧は低下し, NAD 0.5μg/kg/分の投与にも関わらず収縮期血圧 80mmHg 台となったため, 循環状態の改善のためには左房を圧排している胃管の除去が必要と考え, 緊急にて食道胃管吻合部離断, 胃管抜去, 胸壁前経路胃管挙上術を施行した。全身状態不良のため, 消化管再建は行わず, 食道断端を食道皮膚瘻とした。術後, 心臓超音波検査にて確認したところ左房圧排の所見は改善していたが, 呼吸, 循環状態には改善が見られなかった。呼吸に関しては F_IO₂ 1.0 にて pH

7.269, PaO₂ 59.9mmHg, PaCO₂ 54.4mmHg, HCO₃⁻ 24.1mmol/L と P/F 比 60 未満であった。Murray score は 3.0 であったため、第 2 病日の緊急手術後に V-V ECMO を導入した。透視下にて右内頸静脈に送血管 (20Fr), 右大腿静脈に脱血管 (25Fr) を留置し、デバイスはメラ NHP エクセラン NSH-R2.3m², メラ遠心ポンプ (泉工医科工業) を使用した。導入時の V-V ECMO の設定条件は、目標フロー 4.0 L/分、酸素流量 4.0 L/分、酸素濃度 100% とした。人工呼吸器設定は“lung rest”のため、従圧式換気で吸気圧 14mmHg, 呼気終末陽圧 10mmHg, F_IO₂ 0.21,

呼吸回数 6 回/分とした。V-V ECMO 導入後は血栓予防のためヘパリンを持続投与し、3 時間おきに活性化全血凝固時間 (activated clotting time : ACT) を測定し 180 ~ 200 秒になるように管理した。Hb 10.0g/dL, 血小板数 2.5 万/mm³, フィブリノゲン 200mg/dL を目安に輸血を行うこととした。またメチルプレドニゾン (mPSL) 500mg/日, 3 日間のステロイド大量療法も開始した。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌や真菌による感染症も考慮し, バンコマイシン 1g を 12 時間毎, ミカファンギン 150mg を 24 時間毎で投与開始した。V-V ECMO 導入後の経過を (図 2), (表 1) に示す。

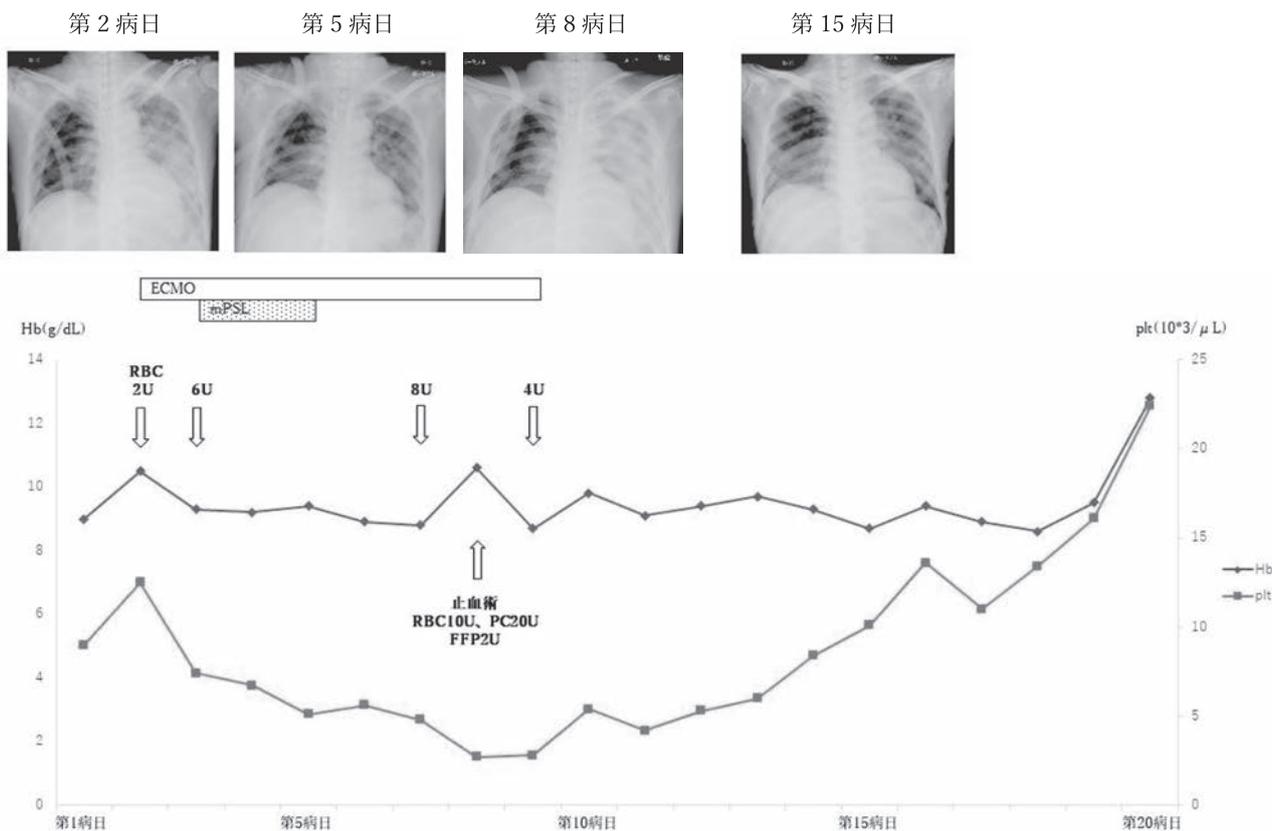


図 2 経過図

表 1 経過表

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P/F		67	403					420	140	294	350	397	314	310	215
ACT (秒)			135	191	202	198	187	186	161						
APTT (秒)	25.6	25.1	34.6	96.6	114.7	173.3	164.7	137.1	69.4	28.9	30.1	28.6			22.7
UFH (単位/時)		625	1250	1250	1406	1250	1094								

P/F : PaO₂/F_IO₂, ACT : 活性化全血凝固時間、APTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間、UFH : 未分画ヘパリン

第7病日、酸素フローをオフとし、ポンプフローを2.0L/分に低下させ、離脱試験を行ったところ、収縮期血圧50mmHg台に低下した。心拍監視モニター上、心電図波形に変化はないものの、心筋虚血を疑い、V-V ECMO設定を目標フロー3.0L/分、酸素流量3.0L/分、酸素濃度90%としたところ、血圧は正常化した。同日、Hb 8.8g/dLの貧血を認めたため、照射赤血球濃厚液(RBC)2単位を輸血した。ACTは187秒であったが、APTTは164.7秒と延長していた。夜間より血圧が低下したためNADを増量し、敗血症性ショックの可能性も考えられたためバソプレシン投与を開始した。Hb 9.4g/dLであったためRBC 2単位を輸血したところ、血圧は改善傾向となったので輸血を継続し第7病日はRBC計8単位を輸血した。第8病日、胸部単純X線写真にて左肺野透過性低下が増悪しており、超音波検査でも左胸腔内に大量の液体貯留を認めた。性状確認のため左胸腔穿刺したところ、血性排液を認め、左胸腔ドレーンを留置した。その後も血性排液が続き1時間で計約1160mlとなった。出血源同定のため胸腹部造影CT検査を施行したところ、左右胸壁内の胃管両側に造影剤の血管外漏出を認めた(図3)。胃管を胸壁前に挙上するための皮下トンネルを作成した際に止血されていた小血管断端から、ヘパリンの抗凝固作用により遅発性に再出

血したものと考えられた。左胸腔内に明らかな出血源はなく、左右胸壁皮下トンネルから縦隔を介して左胸腔内に血液が流入し、貯留していると思われた。抗凝固薬をヘパリンからナファモスタットに変更し、胸壁内の出血に対して局所麻酔下に緊急止血術を施行した。左胸壁内は明らかな動脈性出血は認めなかったが、静脈性の出血が持続していたため縫合、止血した。右胸壁内は内胸動脈穿通枝から出血あり、縫合、止血を行った。ナファモスタットは54mg/時(1mg/kg/時)で開始し、止血術後に漸増した。第8病日はRBC 10単位、新鮮凍結血漿2単位、照射濃厚血小板20単位の輸血を行った。止血術後、血圧は安定し、第9病日にV-V ECMOを離脱した。同日も左胸腔から1080mlの排液を認めたが淡血性となり、第10病日に600ml、第11病日には30mlと減少した。V-V ECMO離脱後、人工呼吸器weaningを開始し、第15病日に抜管した。経過良好にて第20病日にICU退室となった。ICU滞在中、血液培養から細菌は検出されなかった。

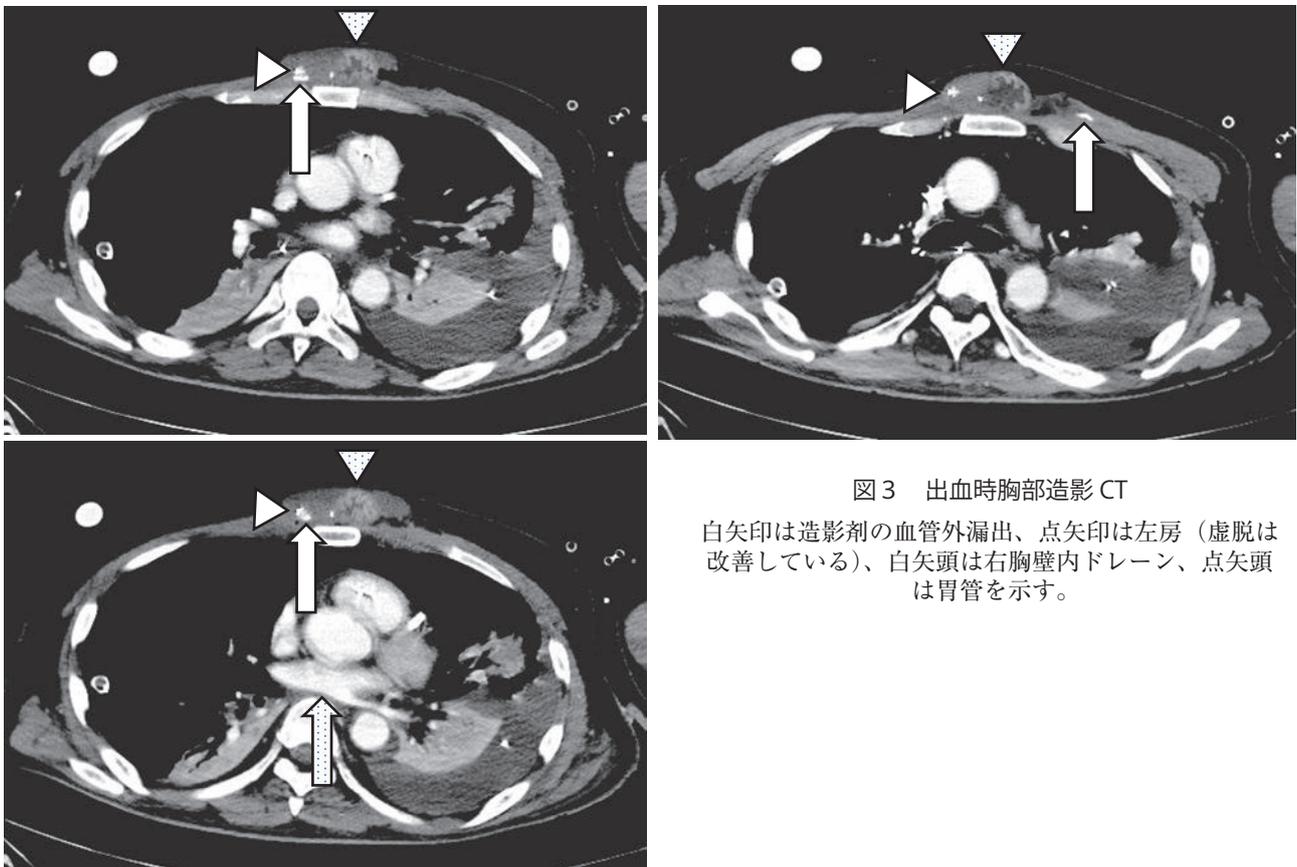


図3 出血時胸部造影CT

白矢印は造影剤の血管外漏出、点矢印は左房(虚脱は改善している)、白矢頭は右胸壁内ドレーン、点矢頭は胃管を示す。

考 察

近年、重症肺炎や ARDS など重症呼吸不全に対する支持療法として V-V ECMO が注目されており、2019 年以降、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行もあり、その有用性が広く認識されるようになった。また本症例のように術後の呼吸不全に対して V-V ECMO を施行した報告も散見される¹⁾。人工呼吸器管理でガス交換の保てない重症呼吸不全患者の呼吸補助を安定して行え、また人工呼吸器関連肺損傷を防ぐことのできる V-V ECMO は非常に有用であると言える。しかしその一方で回路トラブル以外にも、出血、血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群など種々の合併症が生じる可能性がある。そのため V-V ECMO による加療のメリット、デメリットを常に考慮しながら治療継続の是非を検討する必要がある。患者側の要因として最も多いのは出血性合併症であり、穿刺部位からの出血が最も多い。他に術創部、粘膜、子宮、消化管、頭蓋内出血などがある²⁾。

本症例では出血源が胸壁内の比較的浅くアプローチしやすい部位であったため、抗凝固薬をヘパリンからナファモスタットに変更した上で止血術を施行した。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ガイドラインにあるように、出血の管理はまず可能な限り凝固能を正常に戻すことが推奨されている²⁾。ECMO 中の抗凝固薬は未分画ヘパリンを使用するのが一般的であるが、抗凝固作用のモニタリングに ACT、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT)、血液粘弾性試験、抗 Xa 活性などのいずれを用いればよいのか確定的なエビデンスはない。ELSO ガイドラインでは基準値 1.5 倍の ACT (180 ~ 220 秒) を維持するよう推奨している³⁾。また APTT については基準値の 1.5 ~ 2.5 倍を推奨しているが、APTT は検査値の標準化が困難で具体的な目標値は定められていない。ACT はベッドサイドにて短時間で施行できる一方、機器によって基準値が異なることや、低用量の未分画ヘパリンには反応が乏しいことが欠点と言われている⁴⁾。また APTT は一般的に用いられる凝固検査ではあるが、フィブリン重合を反映していない点や検査に時間がかかることが欠点と言える。Fitousis らの ECMO 患者における研究では、後ろ向きコホート研究ではあるが ACT と APTT 管理で出血・血栓性合併症ともに有意な差は認められなかった⁵⁾。また V-V ECMO 患者における抗凝固療法に関してシステマティックレビューが 2016 年に行われているが、的確な検査、至適値について不明と結論づけている⁶⁾。しかし Aubron らの研究では、APTT が 70 秒以上で出血性合併症の調整オッズ比が 3.0 と有意に増加しており、また出血性合併症は死亡と関連していた⁷⁾。ACT、APTT のいずれを主な指標にする場合でも、単独の指標のみで判

断するのではなく、ACT、APTT 両者を検討し、特に APTT \geq 70 秒の場合は出血性合併症に注意が必要と考えられる。APTT とトロンボエラストグラフィを指標にすることで死亡率が低下したとの報告もあり、今後の研究が期待される⁸⁾。

本症例では両側胸壁内からの出血、左血胸が判明した後、抗凝固薬をヘパリンからナファモスタットに変更した。ナファモスタットは 1986 年に日本で初めて合成されたタンパク分解酵素阻害薬で、半減期が 23.1 分とヘパリンと比較して短い⁹⁾。日本では持続的腎代替療法時に頻用されているが、欧米では一般に使用されていない。特に ECMO 症例での報告は少なく、ナファモスタットを使用した場合、ヘパリンと比べ出血性合併症が減少するかどうかについての結論はでておらず、今後も抗凝固薬の第一選択はヘパリンと思われる^{10,11)}。科学的根拠は未だ乏しいが、出血持続時や出血の高リスク患者、ヘパリン投与禁忌患者においてナファモスタットによる抗凝固療法は、選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。また今回のように単一の症例報告では科学的根拠に限界があるため、今後さらなる症例の蓄積、大規模な臨床研究の結果が待たれる。

結 語

食道癌術後の ARDS 患者に対して V-V ECMO を導入し、術創部からの出血性合併症を併発したが、止血術、抗凝固薬の変更で救命することができた。V-V ECMO 装着患者に対してヘパリンによる抗凝固療法を行う場合、抗凝固作用のモニタリングに明確な指標は未だ確立していない。ACT、APTT のいずれかを単独の指標として判断するのではなく、ACT、APTT 両者を検討し、患者個々の出血性リスクを評価した上で、注意深く投与量調整を行う必要がある。

参 考 文 献

- 1) 吉野敬, 本山悟, 佐藤雄亮, 他: 人工肺 (ECMO) 管理で救命した食道癌・肺癌同時手術後の重症 ARDS の 1 例. 日臨外会誌. 2016 ; 77 : 1373-78.
- 2) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) : General Guidelines for all ECLS Cases Version 1.4. [last updated Aug 2017]. (Available at: <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>)
- 3) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): ELSO Anticoagulation Guideline. [last updated May 2015]. (Available at: <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>)
- 4) 倉島直樹: ECMO/PCPS 中の管理 設定方法②: 抗凝固薬. 一般社団法人日本呼吸療法医学会・日本経皮的心肺補助研究会編. ECMO・PCPS バイブル. メディカ出版, 大阪, 2021, p65-76.
- 5) Fitousis K, Klasek R, Mason PE, et al: Evaluation of a pharmacy managed heparin protocol for extracorporeal membrane oxygenation patients. Perfusion. 2017 ; 32 : 238-44.
- 6) Sklar MC, Sy E, Lequier L, et al: Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review. Ann Am Thorac Soc. 2016 ; 13 : 2242-50.
- 7) Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al: Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Ann Intensive Care. 2016 ; 6 : 97.
- 8) Colman E, Yin EB, Laine G, et al: Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. J Thorac Dis. 2019 ; 11 : 3325-35.
- 9) 塚越茂: 汎発性血管内血液凝固症 (DIC) などの治療に用いられるセリンプロテアーゼ阻害剤メシル酸ナファモスタットの薬物動態について. 癌と化学療法. 2000 ; 27 : 767-74.
- 10) Han W, San Bok J, Cho HJ, et al: Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation mainly anticoagulated with nafamostat mesilate. J Thorac Dis. 2019 ; 11 : 2861-67.
- 11) Lim JY, Kim JB, Choo SJ, et al: Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation; Nafamostat Mesilate Versus Heparin. Ann Thorac Surg. 2016 ; 102 : 534-9.