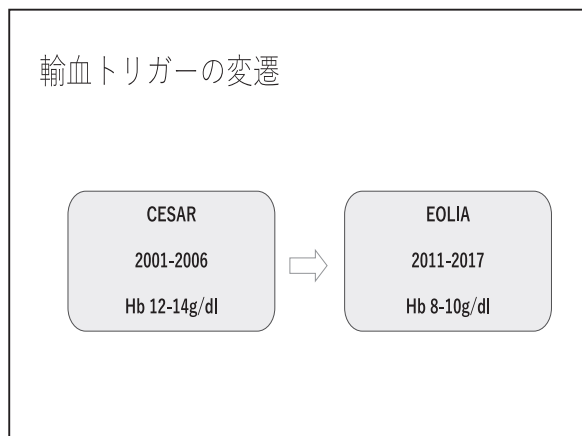


【スライド12】

続いて輸血のトリガーについて考えたいと思います。先ほど、生理学的には低い酸素飽和度を許容するため高めの Hb を維持したい、とお話ししましたが、ECMO 以外の重症患者では赤血球輸血の trigger に関しては conservative な値が、具体的には 7g/dl が主流となっています。ECMO 患者に関しても赤血球輸血のトリガーを低くする動向が見られます。こちらは呼吸不全に対する

ECMO 治療の代表的な RCT を2つ示しましたが、2000年代前半の CESAR trial ではプロトコル上 Hb の目標値は 12-14g/dl であったのに対し、2010年代に行われた EOLIA trial では 8-10g/dl となっております。



こちらは単施設の検討ですが、赤血球輸血のトリガーを Hb 7g/dl とするプロトコルを採用したところ、赤血球輸血量は 0.11 単位/日と著明に低下し、生存率は他の研究の結果と同等であったと報告しています。ECMO 治療における制限輸血の実効性を示す検討といえます。

【スライド13】

ECMO治療における制限輸血

Blood Conservation in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome
Ann Thorac Surg, 2015

- Trigger Hb 7g/dl
- Target APTT 40-60s
- 回路交換時に自己血回収

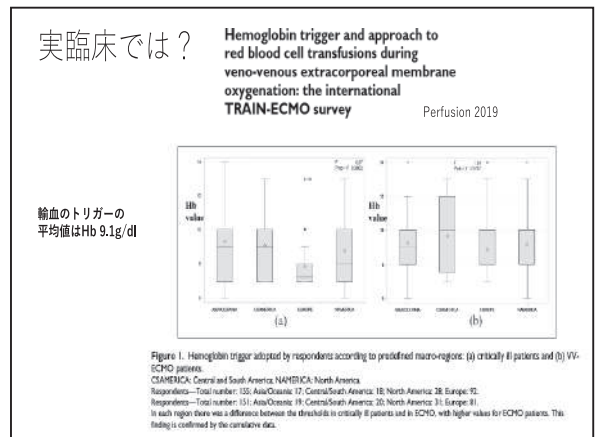
Variable	Median (IQR) (N = 38)
Hemoglobin, g/dL	82 (73-87)
pHbCt transfused	
Total per patient	1 (0-3)
Units	250 (0-750) (0-200)
Volume, mL	0.11 (0-0.33)
Per day of ECMO support	278 (0-833) (0-100)
Units	0.11 (0-0.33)
Volume, mL	465 (0.0-55.0)

Outcome	No. (%) (N = 28)
Survival to	
Intensive care unit discharge	18 (77)
Hospital discharge	12 (54)
Final disposition	12 (54)
Hemodialysis at hospital discharge	3 (15)
Requiring all sites	10 (56)
Cannula site	4 (10)
Pulmonary	4 (10)
Tracheostomy site	2 (5)
Neck or oropharyngeal	2 (5)
Hemiaratra	1 (4)
Cannula-related deep venous thrombosis	9 (32)
Occlusive	4 (14)
Partially occlusive	4 (14)

*Values are for 28 patients screened for deep-vein thrombosis.

【スライド 14】

国際的な多施設のアンケート調査に起きましても、ECMO以外の重症患者と比較してやや高いものの、赤血球輸血のトリガーは平均Hb 9.1g/dlと報告されており、徐々に制限輸血の傾向が浸透しているものと思われまます。



【スライド 15】

輸血の目標値をまとめた表です。左に世界的な ECMO 治療のガイドラインである ELSO ガイドラインの値を示し、右に 2020 年のカナダの expert consensus を示しました。カナダのものはより制限輸血の傾向が強くみられ、Hb 以外の血小板や fibrinogen の目標値もより低く設定されています。ただし、まだ十分なエビデンスがあるとはいえ、実臨床ではこの間の値で、患者の状態を考慮しつつ輸血を行うことになると思われまます。

ECMOにおける輸血の実際

	ELSO guideline*	Canada Expert Consensus**
RBC	12~14g/dl	7.5 g/dl
PC	8万/μl	5万/μl
FFP/ Cryo	Fibrinogen 250~300mg/dl	PT INR > 2 Fibrinogen 100mg/dl

*[https:// www.elso.org/Resources/Guidelines.aspx](https://www.elso.org/Resources/Guidelines.aspx).
 **Canadian Journal of Cardiology 36 (2020) 1550e1553

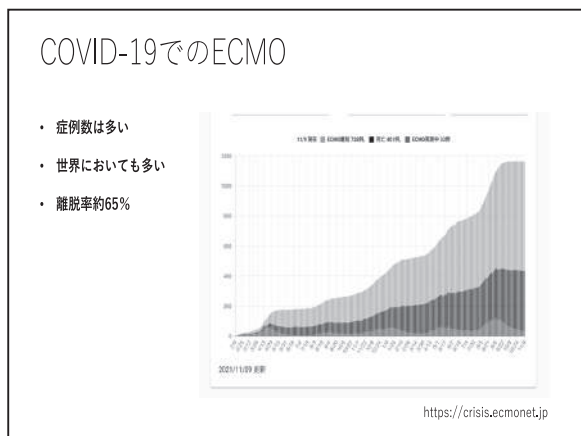
【スライド 16】

最後にCOVID-19におけるECMO治療を輸血の観点から考えてみたいと思われまます。

COVID-19 pandemicにおけるECMO

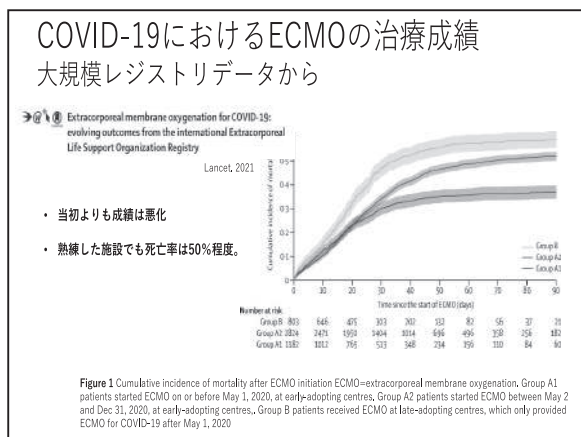
【スライド17】

まずCOVID-19に対する本邦のECMO治療ですが、11月の時点で1100例をこえて行われております。これは世界の中でも多い方があります。これはECMO netのホームページのグラフですが、こちらでは約65%程度の症例がECMOの離脱に成功しています。



COVID-19 に対する ECMO 治療の効果についてももう少しみてみますと、こちらは ECMO の国際的な大規模レジストリーからの報告です。Pandemic 前半は死亡率 30%ですが、後半は 50%程度に悪化しています。治療が標準化が進み、より ECMO を受ける症例の重症度が上がった結果と思われます。

【スライド18】



【スライド 19】

では次にCOVID-19患者のECMOにおける合併症の特徴ですが、血栓症が多いと言われています。こちらはCOVID-19でECMOを施行した症例の出血と血栓症の合併を検討したのですが、全体の60%程度でdvt、肺塞栓、回路内血栓、動脈塞栓などの血栓症を来したと報告しています。これは既存のCOVID-19以外の報告と比較すると非常に高い頻度です。血栓症が多くなると抗凝固の目標を高くしようとなりますので、余計に出血を助長しやすくなる可能性もあります。この点ではCOVID-19のECMO症例は、より輸血を要する傾向がみられるかもしれません。

COVID-19 ECMO症例の特徴

Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe COVID-19 supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in the United Kingdom: a multicentre observational study
Br J Haematol. 2021

Table 1E. Impact of major bleeding and thrombosis on mortality following initiation of VV ECMO.

Complication	n* (32%)	Alive (n = 103)	Dead (n = 61)	Crude (95% CI)	
				HR	OR† (95% CI)
Major bleeding	47 (38.9%)	23 (48.9%)	26 (51.1%)	3.81 (1.63-5.31)	3.87 (1.93-7.31)
ECB	36 (34.6%)	4 (37.3%)	16 (82.7%)	3.36 (1.34-7.78)	3.97 (1.34-11.40)
GI	5 (11.7%)	2 (40%)	3 (60%)		
Other	3 (6.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)		
Pulmonary haemorrhage	12 (29.6%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)		
→ Bleeding like	11 (27.8%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)		
Veno-arterial thrombosis	68 (54.7%)	41 (76.4%)	26 (23.6%)	1.14 (0.61-2.14)	1.42 (0.84-2.41)
PE	45 (46.2%)	38 (26.2%)	17 (37.8%)	5.12 (1.19-22.9)	2.80 (1.49-5.26)
DVT	13 (19.9%)	11 (84.6%)	2 (15.4%)		
PE and DVT	10 (14.7%)	9 (90%)	1 (10%)		
Arterial thrombosis	13 (14.7%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)	1.74 (1.14-2.64)	1.70 (0.71-3.82)
ECMO circuit thrombosis	15 (19.9%)	12 (80.0%)	3 (20.0%)	0.42 (0.23-0.81)	6.70 (3.54-12.71)

CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; ECB, extracorporeal haemorrhage; PE, pulmonary embolism; VV, veno-venous; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.
*Numbers in bold type indicate complications that are associated with increased risk of mortality.
†Adjusted for patient age and duration of mechanical ventilation. All HRs are shown relative to not having the condition of interest (HR: 1.00).

【スライド 20】

こちらは当院のCOVID-19でECMO治療を行なった症例の輸血量をまとめたものです。11例のうち9例がVV-ECMO、1例がVA-ECMO、1例がVAV-ECMOでした。6例生存、4例死亡、1例は治療中です。死亡例の一例は脳出血で亡くなっています。

当院でのCOVID-19に対するECMO症例の輸血状況

患者背景		輸血情報	
	n = 11		
年齢 (才)	51 (44 - 65)	RBC	10/11例
男/女	7 / 4		16 U / ECMO run
ECMO 装着日数 (日)	19 (5 - 77)		1 U / ECMO day
VV/VA/VAV	9/1/1	PC	4 / 11 例
生/死/治療中	6 / 4 / 1		0.4 U / ECMO day
		FFP	1 / 11 例
		Cryoprecipitate	1 / 11 例
		RBC trigger	11.2 g/dl (median)
		RBC > 10U / day	2 / 11例

輸血量ですが、赤血球輸血は10例で行われ、ECMO 1日あたり1単位という結果でした。輸血のトリガーはHb 11.2g/dLと先程の制限輸血に比べるとかなり高値でした。PCは約半数の症例で輸血されており、FFP、cryoを要したのはともに1例のみでした。RBCを1日10単位以上輸血した症例が2例あり、VA、またはVAVの症例でした。輸血のトリガーが思いのほか高い結果でありましたが、これに関しては、やはりほぼ換気できないような症例も多く、SpO₂がかなり低めの管理となってしまうのでHb値を高めにしておきたいという心理が働いたのかもしれませんが。大量輸血を要した症例の一例は大腿動脈に留置していた細い動脈圧ラインを抜去した際の出血が止血できなかった症例です。通常であれば大した注意も要さない止血処置も大量出血につながる可能性があることを示す教訓的な症例であったといえます。

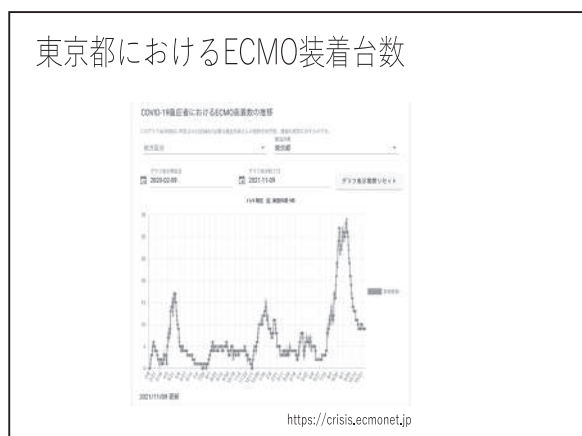
【スライド21】

次に少し観点をかえますが、輸血の供給の話です。こちらはpandemic中にアメリカの赤十字からだされたalertです。COVID-19のため血液採取のキャンセルが相次ぎ、血液不足になりそうだという警告です。



【スライド22】

日本でも同様のことが起こりうるかどうか分かりませんが、これは東京都のECMOの稼働件数をしめたグラフです。これによると第5波では同時に30件程度のECMOが稼働していた模様です。このように件数がふえると輸血全体の供給にECMO治療が影響を与える可能性があるかもしれません。



【スライド23】

このような状況をいかに回避するかですが、これはCOVID-19パンデミック下での対応に関するELSOガイドラインです。パンデミックの状況に応じ、最終的にはECMOの適応を厳格化し、医療体制が崩壊するような状況ではECMO治療は断念すべきと書かれています。このようにそもそも適応を厳格化するのが、まず一つの方法と言えます。

Extracorporeal Life Support Organization
Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines:
A Consensus Document from an International
Group of Interdisciplinary Extracorporeal
Membrane Oxygenation Providers
ASAIO Journal 2020

流行状況にあわせた適応の厳格化が必要

<p>Conventional Capacity</p> <p>System is running within capacity. Judicious ECMO case selection</p> <p>Capacity wide Indicates patient selection Other ECLS/ECMO treatment COVID-19 patients based on usual criteria Other ECMO for non-COVID-19 indications ECLS only in expert centers</p>	<p>Contingency Capacity Tier 1</p> <p>System is running within expanded capacity; triage to maximize ECMO capacity to outcome</p> <p>Expanded capacity Triage to maximize resources/indicators Use ECMO to rescue COVID-19 patients with single organ failure Judicious ECMO use for non-COVID-19 indications ECLS not offered</p>
<p>Contingency Capacity Tier 2</p> <p>Expanded capacity close to saturation; restrictive ECMO selection criteria</p> <p>Capacity stressed Restrictive ECMO criteria for all indications Prioritize non-COVID-19 indications with better chance of survival Use ECMO to average single organ failure COVID-19 patients Use ECMO and ECLS not offered</p>	<p>Crisis Capacity</p> <p>System is overwhelmed; ECMO may no longer be appropriate; concentrate resources to usual care</p> <p>Capacity overwhelmed ECMO not available to both COVID-19 and non-COVID-19 patients Triage ICU admissions Consider closing all beds open to create capacity in the system</p>

Figure 2. ECMO capacity based on system capacity. COVID-19 indications shown in red. ECLS, extracorporeal membrane oxygenation; ECLS, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; ICU, intensive care unit.

【スライド 24】

同時に ECMO 治療を行う場合には輸血量を減らすことができるような注意が必要と思われれます。まず一つの方法は先述のように、より conservative な輸血目標を採用することです。そしてなるべく適切な凝固能を維持し、出血を防ぐことが重要と思われれます。それには、適切なサイズのカニューラの選択、生体的合成のよいポンプ、人工肺、ポンプの使用といった適切なデバイス選択も

重要ですし、適切な抗凝固療法とモニタリングも重要です。また、回路内凝固の観察やカニューラ刺入部などの出血を観察し、大量出血につながるような出血傾向を早期に発見し対処していくことも大切です。加えて、ECMO 中とはとにかく出血傾向が強くみられるので普段行っている処置も大量出血につながる可能性があります。カニューレーションや気管切開で出血をきたさないように工夫することも重要ですし、気管吸引などのささいな処置も気道粘膜を傷つけないように留意する必要があります。とにかく出血をおこすとそれがまた出血傾向を助長することになるので、出血のきっかけを与えないように注意することが重要と考えます。

ECMO中の輸血量を減らす努力

- より厳格に制限輸血戦略をとる
- 適切なデバイスの使用
(太いカニューラ、生体的合成のよいポンプ、人工肺、回路)
- 適切な抗凝固療法とモニタリング
- 回路内凝固や出血傾向の観察
- 出血を起こさない手技
(カニューレーション、気管切開、サクション、etc…)

【スライド 25】

結語になりますが、ECMO 治療には輸血が欠かせません。しかしながら、普段から輸血を最小限にできるような ECMO 管理が必要ですし、COVID-19 の流行期ではさらにこの点に留意する必要があると考えます。以上です。

結語

- ECMOに輸血は欠かせない。
- 普段から輸血を最小限にするECMO管理が必要だが、pandemic下では、この努力がさらに重要である。