

小児に対するECMOを管理する上での注意点と今後の課題

東京大学医学部附属病院臨床工学部

柏 公一

Koichi KASHIWA



1. はじめに

小児に対するextracorporeal membrane oxygenation (ECMO)ではローラポンプと遠心ポンプが用いられているが、最近では遠心ポンプを使用している施設が多いと推測される^{1)~3)}。世界各国では、流量1.5 l/minまで使用可能なインフローおよびアウトフローポートのコネクタ内径1/4 inchの遠心ポンプPediMag™ Blood Pump (Abbott)が臨床で用いられているが、2025年3月現在、日本では承認されていない。よって、日本では、小児に対しても10 l/min程度まで使用可能なインフローおよびアウトフローポートのコネクタ内径3/8 inchの遠心ポンプを用いる必要があるため、遠心ポンプ前後の流路を拡大しなければならない。また、遠心ポンプを低流量域で使用すると、血液に対するシェアストレスが高くなるため、小児に対するECMOでは成人症例と比較して各段に血栓形成や溶血が発生しやすく、その管理には細心の注意を払う必要がある。

本稿では、回路内血栓形成と溶血の抑制という観点から、小児に対するECMO管理を行う上での注意点と今後の課題について述べる。

2. 血栓形成の抑制

回路の一部もしくは回路全体を交換する必要がある回路内血栓は、生存率の低いオッズと関係しているという報告があり、ECMO施行中の血栓形成を抑えることは、小児に対するECMOを管理する上で重要である³⁾。

1) 抗凝固療法

欧米からは、直接トロンビン阻害薬であるビバリルジンの使用を推奨する報告が出されているが^{4), 5)}、ECMO施行中における抗凝固薬としては未分画ヘパリン(UFH)が最も広く用いられている。そして、一般的にactivated clotting time (ACT)は180~200秒程度、APTT(activated partial thromboplastin time)は1.5倍~2.5倍程度⁶⁾となるようにUFHの持続投与量が調整される。しかしながら、開心術後のECMO施行症例に対しては、出血の顕在化が懸念されるためUFHの投与を行いにくく、流量の低い小児症例では容易に回路内血栓が形成されやすいため、頻回の回路交換へとつながりやすい。回路交換を行うと、凝固因子や血小板が失われていくため、輸血量が増加し、合併症の発生率の上昇へとつながる可能性がある。

また、UFHはアンチトロンビン(AT)だけでなく、内因性血漿タンパクや血小板第4因子、フォン・ヴィレブランド因子の高分子多量体とも結合し⁷⁾、その抗凝固活性は低下する。ECMO装着患者では、これらのタンパクの血漿中濃度に大きなばらつきがあり⁸⁾、より体格の小さい児のタンパク結合率は大きいという報告もあるように⁹⁾、小児におけるUFHに対する反応の予測は難しい。さらに、凝固反応は炎症反応と密接な関係があり、過剰な炎症に伴って過剰なサイトカイン産生によるサイトカインストーム、好中球細胞外トラップ(NETs)の形成、第Ⅷ因子とフォン・ヴィレブランド因子の増加、血液凝固や血小板凝集を加速するループスアンチコアグラントの出現、血管内皮細胞を障害する補体の活性化のような生体反応が生じるという報告もあり¹⁰⁾、炎症反応が上昇しているような症例に対しては特に注意を払う必要がある。

このようにECMO管理においては、さまざまな患者固有の凝固・出血リスクを考慮しながら抗凝固療法を開始し、

■ 著者連絡先

東京大学医学部附属病院臨床工学部
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)
E-mail: kashiwak-sup@h.u-tokyo.ac.jp

適切なモニタリングを行いながら抗凝固薬の投与量を調整する必要がある。

多くの施設ではACTやAPTTをモニタリングしながらUFHの投与量をコントロールしていると思われるが、ACTやAPTTのみでは適切な抗凝固療法が行えているか判断することは困難であるため、抗Xa活性や血小板数やフィブリノーゲン、AT活性、血液粘弾性検査のデータの推移などさまざまなデータを組み合わせて、総合的に抗凝固療法が適切に行われているか判断していくことが必要である⁶⁾。前述した抗Xa活性はUFHの投与量と相関があると報告されているが¹¹⁾、日本では日常検査として抗Xa活性の測定を実施している検査室は限られており、ECMO管理で抗Xa活性をモニタリングすることは困難である。当院では、前述したパラメータにトロンビン・AT複合体(TAT)のデータを組み合わせて、抗凝固療法が適切に行われているか判断するというプロトコルを定めている。

このように、さまざまなパラメータをモニタリングしておくことによって、ACTやAPTTが過度に延長した場合、その原因が抗凝固薬を過度に投与しているためなのか、それとも凝固因子が消耗した結果であるのかを判断することができる。凝固因子の消耗によってACTやAPTTが延長していると考えられる場合は、血漿製剤を投与し、凝固因子を補充しながら抗凝固療法を継続する。

また、UFHしか使用しないというプロトコルでは、開心術後のECMO症例に対する抗凝固薬投与の開始のタイミングが遅れたり、UFH投与量の調整の段階で血栓形成が進んでしまったりする可能性があるため、当院ではナファモスタットメシル酸塩の回路内投与を併用することが多い。当院のUFHおよびナファモスタットメシル酸塩の投与量の基準はそれぞれ、100~400 IU/kg/day, 0.1~0.5 mg/kg/hrとし、目視上の血栓形成の状況と合わせて、前述した各種検査データを毎日確認しながら、これらの抗凝固薬の投与量を調整している。

2) 回路

ECMO回路にはコネクタとチューブの接続部が複数カ所あり、適切な抗凝固療法を行っていたとしてもコネクタ接続部の段差に血栓が付着し、回路交換を余儀なくされることがある。コネクタの先端形状は各メーカーでさまざまであり、形状によってはチューブと接続したときに大きな段差ができることがあるので留意する必要がある。また、コネクタ接続部の無段差化を図る取り組みを進めているメーカーもあり、血栓好発部位への今後の対応に期待したい。

小児で使用されるECMO回路は通常1/4 inchチューブ

で構成されているが、日本で使用可能な遠心ポンプのインレット、アウトレットポートは3/8 inchであるため、その付近で流路を拡大させる必要がある。また、ベッドとコンソールの位置関係によっては遠心ポンプの直前で回路が大きく屈曲することがあるため、流路拡大部分は血栓形成が助長されやすい。黒澤らはこの血栓形成を抑制するための方法を検討するために数値流体力学(CFD)解析を行い、流路拡大部分の広がり角が小さい方が、流れの大規模な剥離や流速の低下を抑えることができ、血栓形成を抑制することができる¹²⁾と報告した。また、流路拡大前の回路を屈曲させた場合は、流路拡大部分に大規模な流れの剥離と逆流が生じるため血栓が形成されやすいが、流路拡大前の回路を屈曲させずに配置した場合は、大規模な流れの剥離と逆流は認められず、血栓形成を抑制するためには流路拡大付近の回路を屈曲させないように回路を配置することが重要であるということも述べている¹²⁾。

このように、ECMO回路内の血栓形成を抑制するためには抗凝固薬の投与量をコントロールする以外にも、コネクタ接続部の段差や回路の配置にも配慮が必要であることを理解しておくことが重要である。

3) 流量

Meyerらは、*in vitro*でヘパリン化血を0.3, 0.5, 0.7 l/minで灌流させたところ、0.3および0.7 l/minで白血球や細胞外小胞上での組織因子の増加が観察され、それらが血栓形成と関連すると報告しており¹³⁾、流速が早ければ血栓が形成されにくいわけではないということにも留意する必要がある。

3. 溶血

溶血が発生すると血漿中に遊離ヘモグロビンが増加し、尿細管上皮細胞に取り込まれたヘモグロビンはヘムとグロビンに分解される。ヘムは尿細管上皮細胞に対して毒性を示し、腎障害を引き起こす。それ以外にも一酸化窒素(NO)やアデノシン、ADAMTS13を枯渇させ、末梢血管の収縮と血小板血栓によって腎臓以外にも臓器障害を引き起こす原因になるという指摘がある¹⁴⁾。溶血は生存率に関係する独立した因子ではないとの報告もあるが³⁾、ECMO施行中は十分に留意すべき合併症の1つである^{15), 16)}。

2012年に傾向スコア・マッチングを用いてBarrettらが行った、生後30日以下の遠心ポンプを用いてV-A ECMOを実施した小児と、生後30日以下のローラポンプを用いてV-A ECMOを実施した小児、それぞれ88名の検討結果を見ると、遠心ポンプを用いたECMOを行った小児の溶血、高ビリルビン血症、高血圧、急性腎障害のオッズ比(OR)は

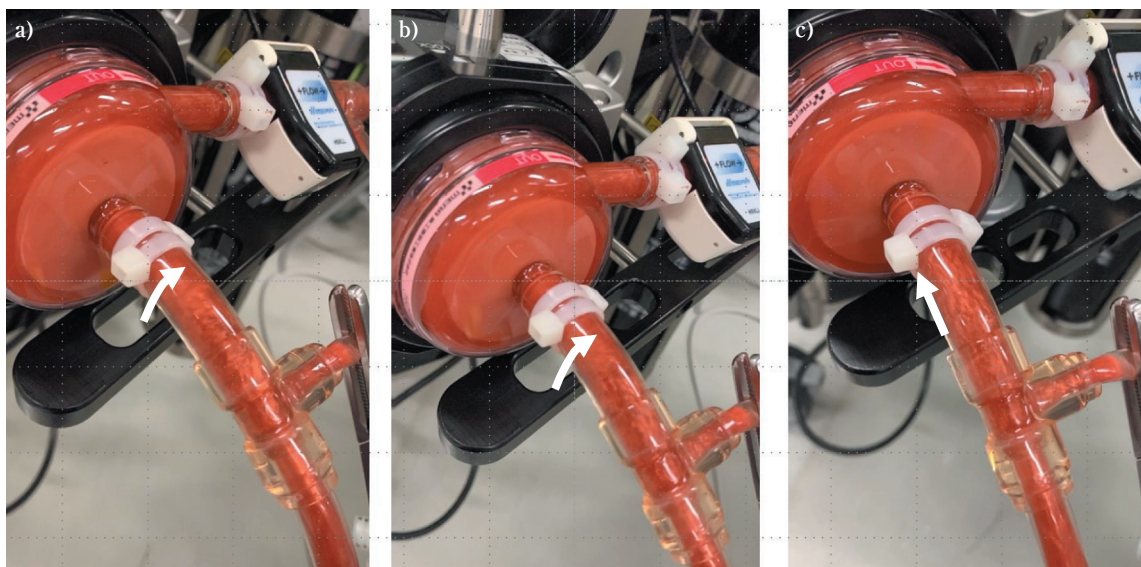


図1 マイカ粒子を分散させた水を循環させたときの遠心ポンプの入口側の流体の流れ

a) メラ遠心ポンプ NSH-R (2,500 rpm, 0.3 l/min), b) メラ遠心ポンプ NSH-R (2,500 rpm, 0.5 l/min), c) メラ遠心ポンプ NSH-R (2,500 rpm, 1.0 l/min) 0.5 l/min 程度までは矢印(⇒) 方向の渦を巻くような流れが観察されたが(a, b), 0.8 l/min 以上ではスムーズに流体が遠心ポンプへと流れていく様子が確認された(c)。

7.7 [2.8～21.2], 20.8 [2.7～160.4], 3.2 [1.3～8.0], 2.4 [1.1～5.6] であり, 小児では遠心ポンプを用いることが, 溶血の発生率の上昇ならびに臓器障害の一因となっている可能性があると報告されている¹⁷⁾。この検討で使用されていた遠心ポンプは Biomedicus BP-80 (Medtronic), Biomedicus BP-50 (Medtronic), Jostra Rotaflow (Getinge), CentriMagTM (Abott) の4種類であり, Jostra Rotaflow と CentriMagTM のみに限定して解析したところ, 溶血, 高ビリルビン血症, 急性腎障害のORは高かったものの, BP-80 およびBP-50 を含めた検討よりも低かったため, 溶血ならびに臓器障害の発生率の高さは遠心ポンプの軸受けの影響を受けている可能性があると思われていた。成人症例の MiECC (minimal invasive extracorporeal circulation) を用いた体外循環の報告でも, ダブルピボットタイプの遠心ポンプよりも磁気浮上型遠心ポンプを用いた方が溶血は少ないと報告されており¹⁸⁾, 軸受の構造が全く影響を及ぼさないわけではないと考えられる。しかしながら, 前述したように Jostra Rotaflow と CentriMagTM のみに限定した解析でも溶血, 高ビリルビン血症, 急性腎障害のORは高く, モノピボットタイプの遠心ポンプを使用している当院でも, 小児・新生児症例では成人症例と比較して溶血の発生頻度が高いことから, 溶血に対する軸受けの影響は限定的であると思われる。

Schöpsら¹⁹⁾は, 同じ遠心ポンプの回転数で *in silico* 解析を行ったところ, 1 l/min の流量の方が 4 l/min の流量と比較して, リサキュレーション率が高く, 溶血の指標は上昇する

ことを示した。また, 4 l/min ではシェアストレスが 50 Pa 以上の遠心ポンプ内の流れは確認されなかったのに対して, 1 l/min では溶血の閾値とされる 150 Pa を超える流れが確認されたとも報告している¹⁹⁾。国立循環器病研究センター人工臓器部で開発された動圧浮上非接触回転型遠心ポンプの解析結果でも, 同一回転数で流量が低下すると, ハウジングと羽根車の隙間を流れる流量の割合が増えることが示されており, 低流量域の方が遠心ポンプ内部の流れのリサキュレーション率が高いことがわかる²⁰⁾。さらに, マイカ粒子を分散させた水を循環させ, 遠心ポンプ入口側の流れを観察してみると, 0.5 l/min 程度まではスムーズに流体は遠心ポンプに入らず, 渦を巻くような流れが観察されるが, 0.8 l/min 以上ではスムーズに流体が遠心ポンプへと流れていく様子を確認することができる(図1)。

以上のことから, 低流量域で遠心ポンプを用いると溶血の発生率が高くなる最大の原因は, リサキュレーション率の高さと血液に対する高いシェアストレスにあると考えられる。そのため, 小児ではローラポンプを用いる方が至適ではないかと考えられるが, 既存の ECMO システムを変更することは容易なことではない。よって, 小児に対して遠心ポンプを用いた ECMO を施行しているときに溶血が発生した場合は, 早々にハプトグロビン製剤を投与し, 血中のハプトグロビンを補充するという対処療法を行いながら管理するしかない。

また, 遊離ヘモグロビンは不可逆的に NO と結合し, 血管内皮で NO を合成するために必要なアルギナーゼが枯渇

するため、生理的なNOが欠乏することが知られている。それに対して、外因性にNOを投与するとヘモグロビンのヘム鉄が酸化してメトヘモグロビン (MetHb) となり、酸化ヘモグロビンはNOと結合しないことから、血中のNOが維持されることにつながるため、臓器障害のリスクが軽減されるという報告がある²¹⁾。よって、NO吸入療法は、溶血発生時の合併症の発生率を軽減させる対応策として考慮してもよいかもしれない。

溶血の発生率を低下させるには、低流量域で使用するために設計された遠心ポンプを使うことが最良の解決方法であるが、そのような遠心ポンプが日本で製造・販売されていない現状では、小児に対して遠心ポンプを用いると溶血が発生しやすいということに留意して、適切に対処していくほかないと思われる。

4. 今後の課題

小児に対するECMO管理の注意点について、血栓形成の抑制と溶血発生リスクの観点から概説した。小児症例は抗凝固管理が難しいだけでなく、低流量域での遠心ポンプの使用が血栓形成と溶血を増長させている可能性が高く、遠心ポンプを使用すること自体が小児に対するECMO管理をさらに難しいものにしてしまっていると考えられる。成人症例と比較して症例数が少ないことが、最適な小児用のECMOシステムの構築につながらないという背景はあるものの、合併症を軽減し、アウトカムを改善させるためには、今後、低流量域の使用に最適な遠心ポンプを含めた小児用のECMOシステムの開発が求められる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF, et al: Pediatric ECMO outcomes: comparison of centrifugal versus roller blood pumps using propensity score matching. *ASAIO J* **59**: 145-51, 2013
- 2) Delaplain PT, Zhang L, Nguyen DV, et al: Effect of pump type on outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia requiring ECMO. *Perfusion* **33**(1_suppl): 71-9, 2018
- 3) Ündar A, Kunselman AR, Barbaro RP, et al: Centrifugal or Roller Blood Pumps for Neonatal Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Extracorporeal Life Support Organization Database Comparison of Mortality and Morbidity. *Pediatr Crit Care Med* **24**: 662-9, 2023
- 4) Valdes CA, Sharaf OM, Bleiweis MS, et al: Heparin-based versus bivalirudin-based anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *Front Med (Lausanne)* **10**: 1137134, 2023
- 5) Navaei A, Kostousov V, Teruya J: Is it time to switch to

- bivalirudin for ECMO anticoagulation?. *Front Med (Lausanne)* **10**: 1237601, 2023
- 6) McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al: 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J* **68**: 303-10, 2022
- 7) Weitz JI. Low-molecular-weight heparins: *N Engl J Med* **337**: 688-98, 1997
- 8) Ignjatovic V, Straka E, Summerhayes R, et al: Age-specific differences in binding of heparin to plasma proteins. *J Thromb Haemost* **8**: 1290-4, 2010
- 9) Barton R, Ignjatovic V, Monagle P: Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thromb Res* **173**: 172-7, 2019
- 10) Levi M, Thachil J, Iba T, et al: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* **7**: e438-40, 2020
- 11) Padhya DR, Prutsky GJ, Nemergut ME, et al: Routine laboratory measures of heparin anticoagulation for children on extracorporeal membrane oxygenation: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* **179**: 132-9, 2019
- 12) 黒澤秀郎, 柏 公一, 高橋 舞, 他: 重症心不全の小児に対し遠心ポンプを用いて左心補助を行った一症例 - 回路内の血栓形成を抑制するためには? - . *体外循環技術* **44**: 117-22, 2017
- 13) Meyer AD, Rishmawi AR, Kamucheka R, et al: Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation. *J Thromb Haemost* **18**: 399-410, 2020
- 14) Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin North Am* **55**: 617-46, x-xi, 2008
- 15) Gbadegeesin R, Zhao S, Charpie J, et al: Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol* **24**: 589-95, 2009
- 16) Omar HR, Mirsaeidi M, Socias S, et al: Plasma Free Hemoglobin Is an Independent Predictor of Mortality among Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *PLoS One* **10**: e0124034, 2015
- 17) Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF, et al: Outcomes of neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation support using centrifugal versus roller blood pumps. *Ann Thorac Surg* **94**: 1635-41, 2012
- 18) Condello I, Santarpino G, Serraino GF, et al: Magnetic levitation pump versus constrained vortex pump: a pilot study on the hemolysis effect during minimal invasive extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Surg* **16**: 253, 2021
- 19) Schöps M, Groß-Hardt SH, Schmitz-Rode T, et al: Hemolysis at low blood flow rates: in-vitro and in-silico evaluation of a centrifugal blood pump. *J Transl Med* **19**: 2, 2021
- 20) Tsukiya T, Nishinaka T: Numerical simulation of the leakage flow of the hydrodynamically levitated centrifugal blood pump for extracorporeal mechanical circulatory support systems. *J Artif Organs* **26**: 176-83, 2023
- 21) Hu J, Spina S, Zadek F, et al: Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* **9**: 129, 2019