



研究速報

低分子ヘパリンを用いての

Respiratory extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

荒木康幸・西中 巧・高宗伸次・上塚 翼・岩崎麻里絵
江藤志保・堀田篤史・吉岡元気・出口佳澄・笠野靖代

要 旨

V-V バイパスで行われる Respiratory extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) は、従来の V-A ECMO と異なる管理が求められる。今回、V-V ECMO 導入より 19 日目で離脱となり、32 日目に一般病棟へ転棟後 61 日目に転院となった症例を経験した。V-V ECMO は長期に及ぶ可能性があり、出血は重大な合併症の一つであるため、抗凝固療法に関しては慎重に行う必要がある。今回、抗凝固療法に未分画ヘパリンを用い開始したが、活動性出血を認めたため止血術前後に低分子ヘパリン (low molecular weight heparins : LMWH) であるフラグミンを 7.5 IU/kg/h の量で用いて良好な成績を得た。活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) の値は 55 秒から 45 秒に短縮したが、回路内血栓等は認められなかった。よって、LMWH は、V-V ECMO の抗凝固療法に使用できる可能性が示唆された。今後、カニューレ刺入部の出血への対応や、気管切開等の処置が必要な場合、未分画ヘパリンから LMWH に変更することは有効な手段と考えられた。なお、LMWH の極端な減量により回路内の凝固を認めたが、遊離ヘモグロビンは上昇するも LDH や FDP は上昇しなかった。

索引用語：体外式膜型人工肺 (ECMO)、V-V バイパス、低分子ヘパリン (LMWH)、遊離ヘモグロビン、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)

Respiratory extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with low molecular weight heparin

Yasuyuki Araki, Takumi Nishinaka, Shinji Takamune, Tsubasa Uetsuka, Marie Iwasaki, Shiho Etoh, Atsushi Horita, Genki Yoshioka, Kasumi Deguchi, Yasuyo Kasano

Key words : extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), veno-venous bypass, low molecular weight heparins (LMWH), free-hemoglobin, acute respiratory distress syndrome (ARDS)

I. 緒 言

今回、インフルエンザ罹患患者へ V-V バイパスによる Respiratory extracorporeal membrane oxygenation (以下、V-V ECMO) を導入し救命することが可能であった症例を経験した。また、その時咽喉頭からの活動性出血に対し低分子ヘパリン (low molecular weight heparins : LMWH) であるフラグミン (ダルテパリンナトリウム) を用いたので併せて報告する。

II. 症 例

61 歳、女性、身長 148cm、体重 80.3kg、BSA 1.74m² (表 1)。左大腿骨頸部骨折にて他院で手術予定であったが、インフルエンザ肺炎による呼吸状態の悪化を認

表 1 症 例

Table with 1 column and 5 rows of patient details: Age/Gender, Height/Weight/BSA, Medical History, Course, and ECMO details.

○済生会熊本病院 臨床工学部
荒木康幸 (Yasuyuki Araki)
〒 861-4193 熊本県熊本市南区近見 5 丁目 3 番 1 号
Department of Clinical Engineer, Saiseikai Kumamoto Hospital
5-3-1, Chikami, Minami-ku, Kumamoto, 861-4193, Japan

[原稿受領日：2016 年 12 月 22 日 採択日：2017 年 2 月 3 日]

め当院へ緊急搬送となる。重度の急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) のため、気管挿管後に人工呼吸器管理となる。APRV モードにて FiO_2 1.0 でも SpO_2 86% と酸素化が保てず、人工呼吸管理3日目 ECMO チームで協議後導入となった。

Ⅲ. V-V ECMOの方法および使用機材

脱血は、右内頸静脈へメドトロニック社製 bio-medicus カニューレ 23Fr、送血は右大腿静脈へ MAQUET 社製 HLS カニューレ 23Fr を挿入した。身長 148cm、体重 80.3kg と過度の肥満があり、カニューレ挿入に難渋

したので持続した刺入部の出血が認められた。装置はスタッカート社製 SCP システム、回路は泉工医科工業社製 SOLAS 回路 (人工肺メラ NHP エクセラン NSH-R を含む) にソーリン社製レボリューションポンプ、 SvO_2 セル、圧力測定用に圧力セパレータキットを組み込み使用した (図 1・2)。

Ⅳ. V-V ECMOの管理

人工呼吸器設定は lung rest (FiO_2 0.3、PEEP10、PS5) とし一回換気量は 200mL 程度であった。送血流量は $3.42 \pm 0.43L/min$ 、 SpO_2 は 75 ~ 85% で推移した。圧力

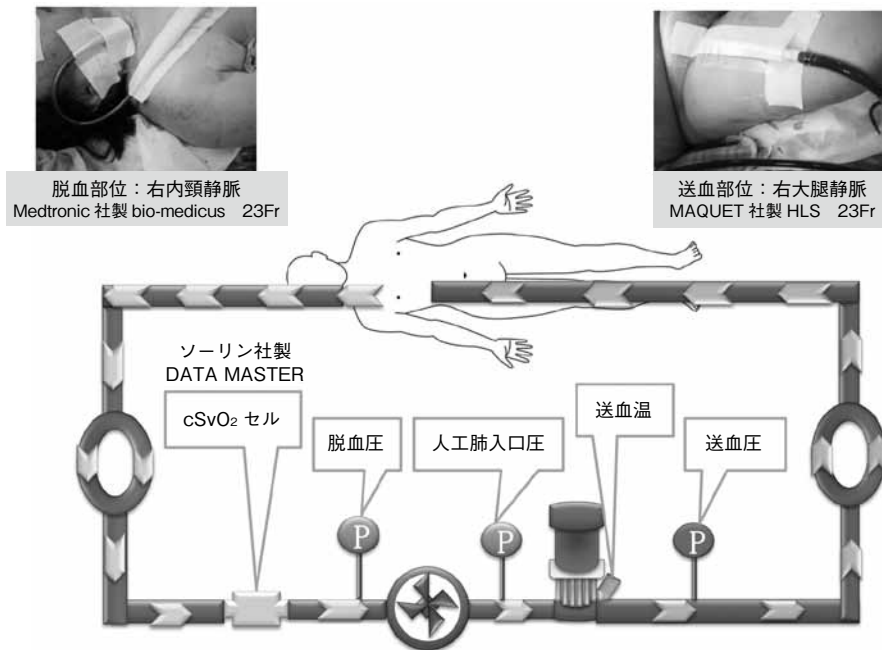


図 1 カニューレーション部位と ECMO 回路

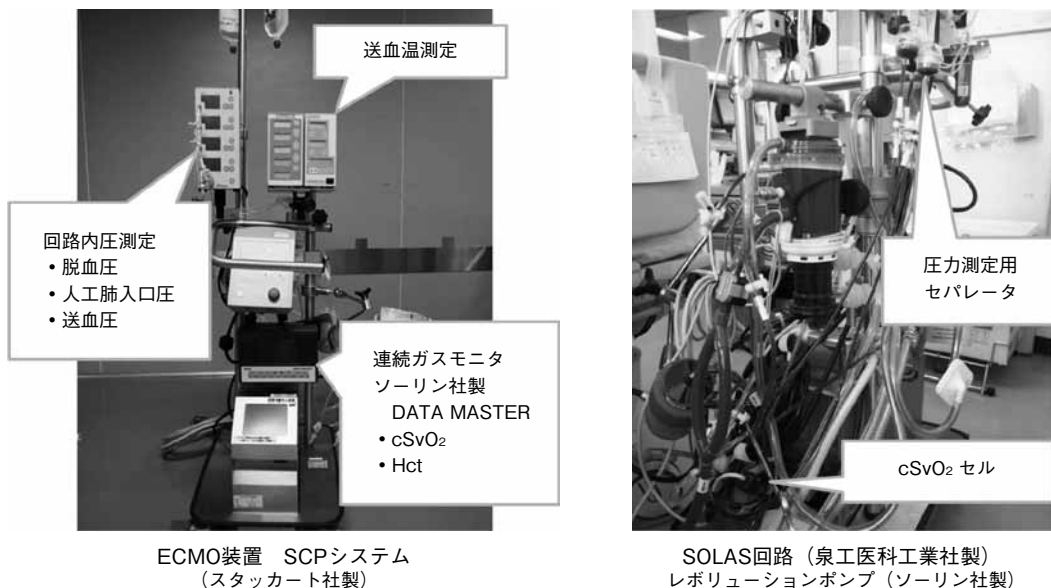


図 2 システム全景と使用回路

は、脱血圧、人工肺前後の圧を常時観察し脱血圧が極端な陰圧にならないよう血液の保護に努めた。算出した DO₂ は VO₂ の 3 倍以上、リサーキュレーション率は 0.3 ~ 0.5 になるように管理を行った (図 1・2)。気管切開は検討するも、極度の肥満があり、かつ、脱血カニューレ挿入部と気管切開の皮膚切開予定部が近傍であったため、感染のリスクを考慮し挿管のまま管理した。

V. 結 果

今回、V-V ECMO 症例に未分画ヘパリンで導入し抗凝固の指標を活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) 値で 45 秒

~ 75 秒としていたが、開始から 7 日後、口腔内出血が認められヘパリンから LMWH への変更を検討した。医薬品インタビューフォームでは、血液透析時の使用量のみの記載であったため、それを参考とし 7.5 IU/kg/h にて使用した。それにより APTT は 53 秒から 43 秒へ短縮したが回路、人工肺とともに血栓等は視認されず FDP の上昇もなかった (表 2)。しかし、止血術後確実な止血を得るために 3.2 IU/kg/h へ減量したが、その 3 日後 (ECMO 導入 13 日後)、人工肺入口圧が 150mmHg から 250mmHg となったため回路をすべて交換した (図 3)。交換した人工肺を確認すると、熱交換部の入口・出口面と酸素加部の最内層部とコア部において顕著な凝血塊の付着を認め、その他に人工肺

表 2 抗凝固薬と APTT の推移

導入後日数	抗凝固薬	使用量 (IU/h)	APTT (秒)	(%)
ECMO 導入前			42	(38.9)
導入 1 日目	ヘパリン 未分画	500	60.4	(25.6)
2 ~ 5 日目		600 ~ 800	55 ~ 65	(20 ~ 36)
7 日目	フラグミン	700 (7.5 IU/kg/h)	43.4	(37.4)
8 ~ 9 日目			40 ~ 44	(36 ~ 41)
10 日目	耳鼻科縫合止血術	半量の 300 (3.2 IU/kg/h)	38 ~ 41	(39 ~ 43)
13 日目	回路交換	500		
14 ~ 17 日目		(5.4 IU/kg/h)	45.3	(36.1)
18 日目	ECMO 離脱			
19 日目	ECMO 離脱後		39.5	(41.9)

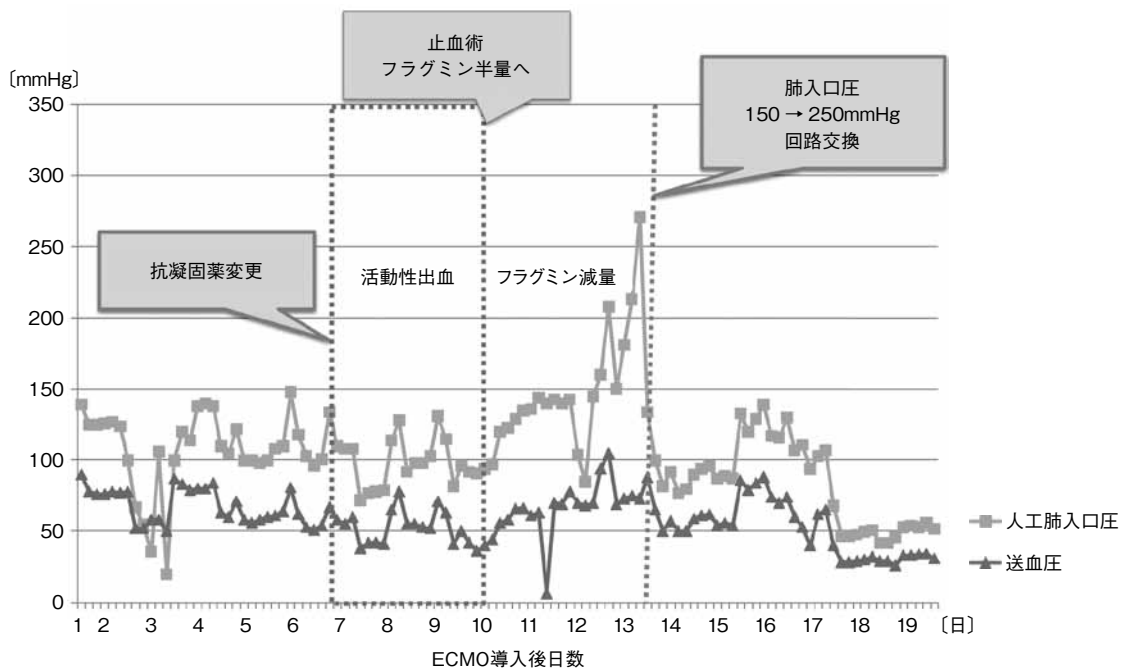


図 3 人工肺入口圧と送血圧の圧力推移

出口と遠心ポンプ流入部そして、回路圧測定分岐部に認められた (図4・5・6・7)。回路交換後より、LMWHの

使用量を 6.0 IU/kg/h で維持したが回路の血栓等は視認されなかった。

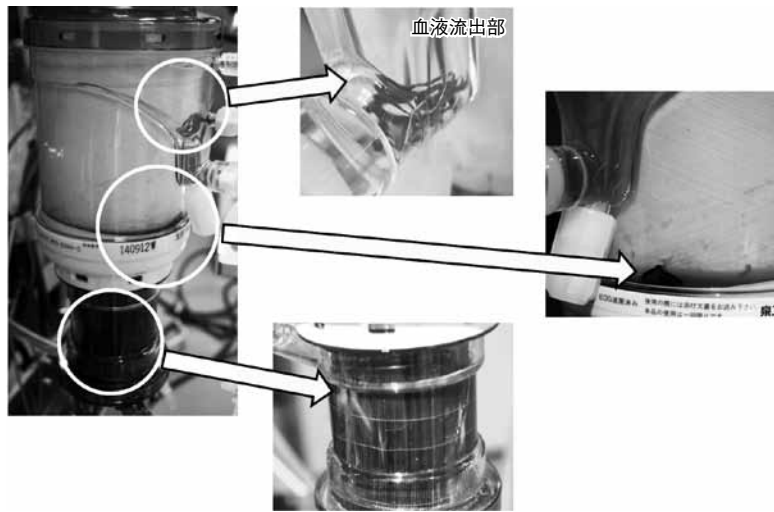


図4 人工肺血栓 (外観)

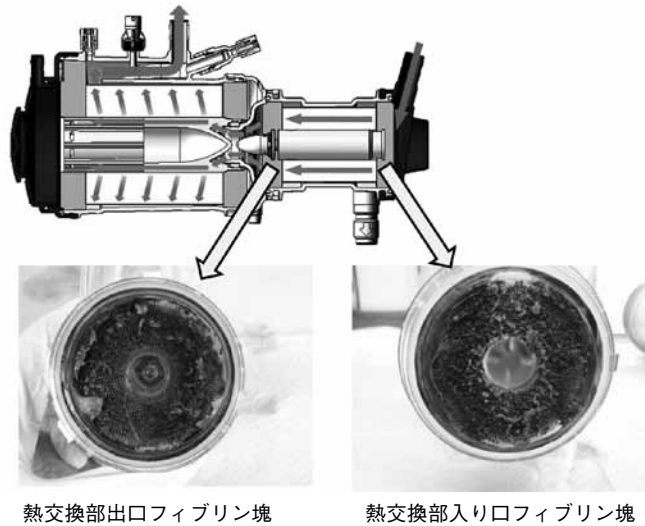


図5 人工肺血栓 (熱交換部)
(泉工医科工業株式会社 協力)

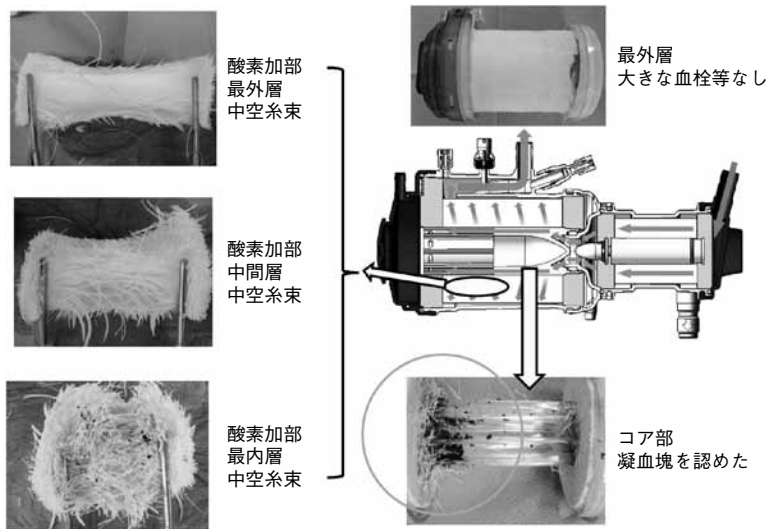


図6 人工肺血栓 (酸素加部)
(泉工医科工業株式会社 協力)

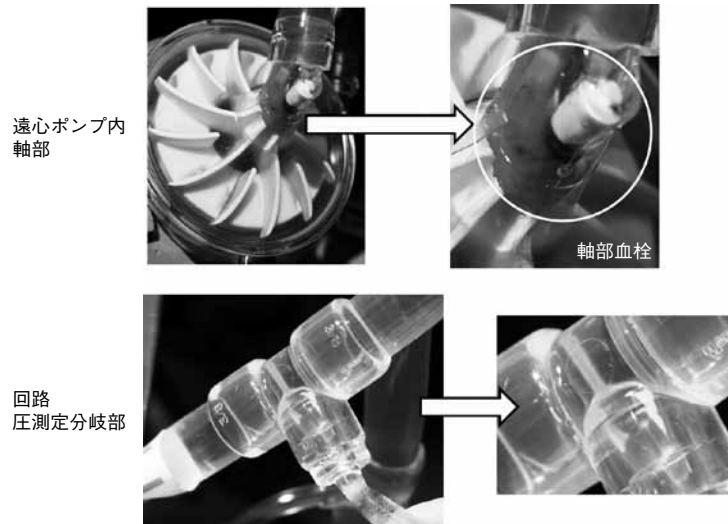


図7 遠心ポンプ内血栓、回路内血栓

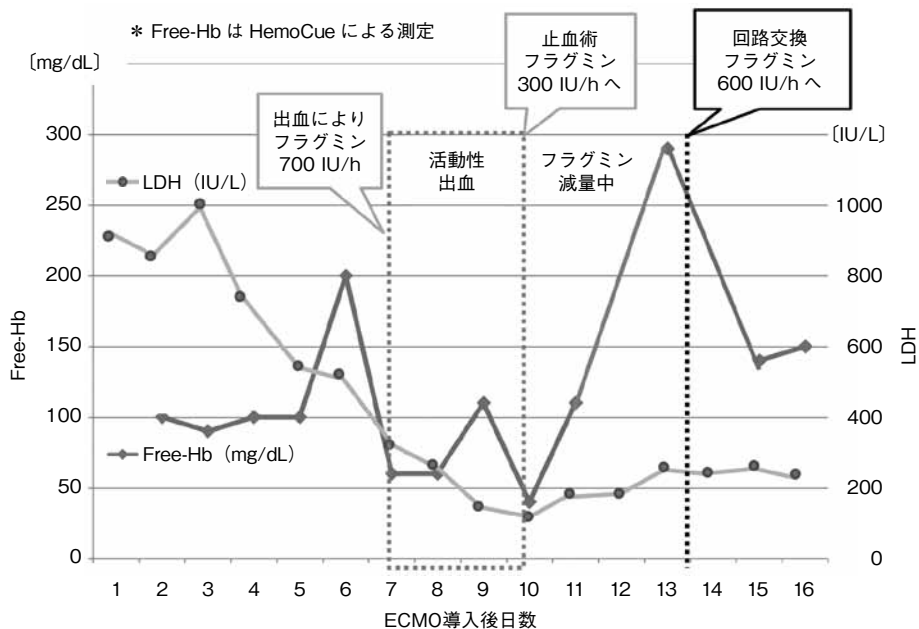


図8 Free-Hb & LDH 推移

血液データでは、遊離ヘモグロビンは回路交換前に最大値を示し、交換後は低下した(図8)。遊離ヘモグロビン濃度は100mg/dLを超えることが多かったが、軽度の溶血尿を認めたのみで尿量および腎機能は保たれた。通常は溶血の指標としてLDHの変動をみていたが、遊離ヘモグロビンとLDHの濃度の推移は相関がみられなかった。血小板数は、時間とともに減少傾向を示し濃厚血小板輸血にて対応した。出血後は著しく減少したが止血後低値にて安定し、離脱後は急激に上昇傾向を示し離脱2日目までには導入前値に回復した(図9)。ECMO導入より19日目で離脱となり、32日目に一般病棟へ転棟後61日目に車いすにて転院とな

った。

VI. 考 察

ARDSにおけるV-V ECMOは、エビデンスがないとして本邦の治療ガイドラインでも推奨できない^{1,2)}とされてきた。しかし、CESARトライアルにてECMOの転帰に対する有効性が示され、加えてH1N1インフルエンザの大流行時のレスキュー療法では良好な転帰が示された^{1,3,4)}。世界的にみれば、臓器不全を合併したARDSや敗血症を伴うARDSなどもECMOの適応となってきている⁵⁾。当院では、V-V ECMOにおいて、当院独自のカニューレを開発し上大静脈(superior vena

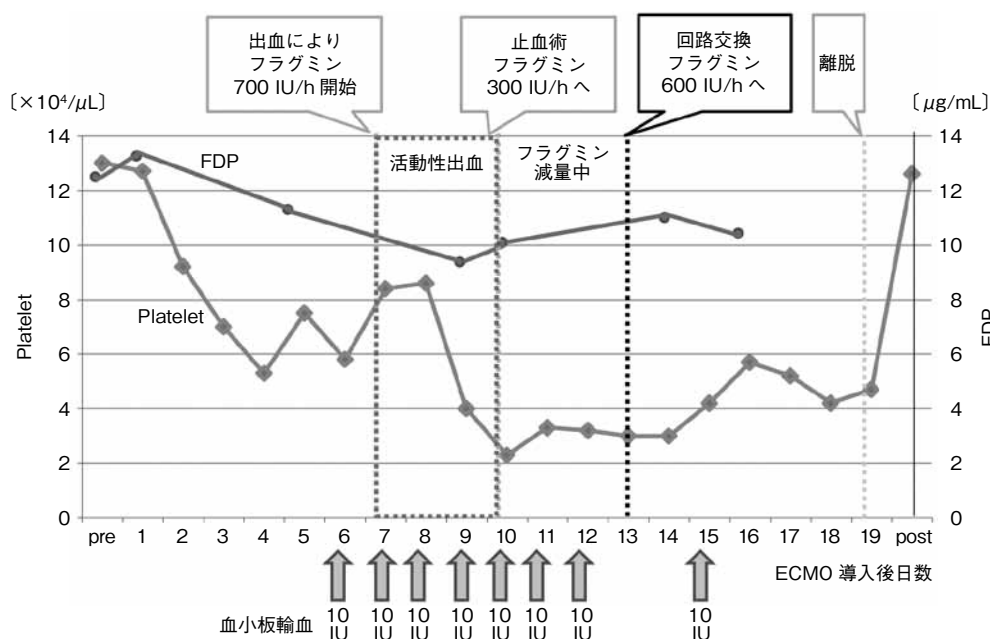


図9 Platelet数 & FDP値の推移

cava : SVC)、下大静脈 (inferior vena cava : IVC) 脱血右心房 (right atrium : RA) 送血する方法⁶⁾で行ってきた。しかし、昨年より日本呼吸療法医学会のECMOプロジェクトに参画し、ECMOプロジェクトに沿った導入の準備を進めていたところ、参画後初めてのV-V ECMOを経験した。V-V ECMOは、人工呼吸中の人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator induced lung injury : VILI) を防ぎながら傷害された肺をしばらくの間休め (lung rest)、その間に肺の治癒力を働かせて肺を回復する戦略^{7,8)}により成り立ち、長期の補助が必要となる。それにより、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) 様の病態や出血合併症が生じやすいといわれている⁹⁾。よって、刺入部は送脱血ともに静脈とはいえず、そこからの出血が問題になることもあり、抗凝固に関してはより細かな管理が求められる。一般的にECMO中に使用される回路は閉鎖回路で、ヘパリンやポリマーでコーティング処理が施されており凝固が起こりにくいとされている。加えて、血液が停滞しやすいリザーバーを有さないため、抗凝固薬は開心術中の人工心臓に比べ減量可能であるが、まったく使用しないわけにはいかない。近年、ECMOでは、心肺停止 (cardiopulmonary arrest : CPA) 後の出血傾向が強い患者や、3時間程度の短時間では抗凝固薬を使用しないと報告¹⁰⁾や、出血傾向がみられたら一時的に抗凝固薬を止めることが報告^{9,10)}されている。しかし、V-V ECMOは長時間の補助が必要であり、脱血不良による低流量や圧ライン等における血液の停滞、乱流による回路内血栓形成、それに起因する全身

の微小血栓による臓器障害等を考えると抗凝固療法は必要と考える。使用される抗凝固薬は、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) でも規定がないのが現実であるが、一般的に推奨されているのは未分画ヘパリンである¹¹⁾。

未分画ヘパリンは、アンチトロンビンⅢ (antithrombin Ⅲ : AT Ⅲ) を介して抗凝固作用を発揮し、トロンビンのみならず、Ⅻ因子、Ⅺ因子、Ⅹ因子、Ⅸ因子、Ⅶ因子などの複数の凝固因子の活性を不可逆的に阻害する¹²⁾。よって、抗凝固作用は比較的強力で、出血時間を延長させ出血傾向のリスクを増大させる。その他の欠点として、血中AT Ⅲの量的変動に影響を受ける点がある。特にDICにおいてはAT Ⅲの活性の低下が顕著であり、その機序として、消費性凝固障害、血管外への露出、好中球エラスターゼによる分解、肝臓での産生低下など¹³⁾がある。また、ヘパリン中和蛋白の存在などで効果に個人差があること、血小板活性化作用を有することなども欠点としてあげられる¹²⁾。重大な副作用は、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) があり、日本人にはまれ¹²⁾とはいえ、起こった場合は、回路内面や人工肺に血小板が粘着・凝集し血栓閉塞のリスクが考えられる。

ほとんどの施設では、未分画ヘパリン使用時に最も多く問題となる出血時間延長による出血傾向を未然に防ぐために、活性化全血凝固時間 (activated clotting time : ACT) やAPTTを頻回に測定し、未分画ヘパリンを可能な限り少量にすることに努めている。また、その他の抗凝固薬である蛋白分解酵素阻害薬¹⁾、アルガ

トロバン¹⁾そしてLMWHが選択される場合もある^{11,14)}。

アルガトロバンは、アルギニン誘導体の一つで、ATⅢのような仲介物質は不要であり、血小板活性化作用もなく血中半減期は15分程度と短時間といわれている。ECMOでは、1～2μg/kg/min程度で投与され、血中濃度の安定を考え30分前から投与する必要があるとされている¹²⁾。また、アルガトロバンはトロンビンとの結合が可逆的で、半減期が短いため、創外に出血した血液に対するトロンビン阻止効果は急速に減退し、トロンビン活性は再び賦活化されることとなると考えられており、回路内あるいは流血中血栓形成を防止する一方、出血傾向を誘発しにくいことが期待できるといって報告¹²⁾がある。しかし、開心術での使用症例では、時間あたりの使用量が多くなる上に拮抗薬がないため、ACTがもとの値に戻るまで3～5時間程度かかり止血に難渋したとの報告もある^{15,16)}。大量投与になった場合は、出血傾向に注意が必要と思われる。

次にLMWHの特徴を述べると、ヘパリンはATⅢを介して抗Xa作用を発揮するためには分子量が5,000あれば十分であるが、抗Ⅱa活性を発揮するためには少なくとも5,000以上を必要とすることを利用し、平均分子量を5,000(2,000～9,000)とし、抗Xa活性は未分画ヘパリンと同等であるが、出血との相関が示唆されるAPTT(抗Ⅱa活性と高い相関を示す)延長作用が弱いため出血傾向を誘発しにくいことが期待される¹⁷⁾。しかし、欠点として作用時間が長いことや、プロタミンによる中和では抗Ⅱa作用は中和するが、抗Xa作用は30～50%程度しか中和できないため、中和後の出血に与える影響が不明なことがあげられる¹⁸⁾。もちろん、他の抗凝固薬と同様に大量投与時は出血傾向には注意が必要と考えられる。今回我々は、食道および咽頭からの出血に対し止血に難渋した症例に対し、未分画ヘパリンからLMWHであるフラグミン(ダルテパリンナトリウム)にて抗凝固療法を試みたが、医薬品インタビューフォームには、透析時に使用する量しか記載されていなかった¹⁷⁾。また、参考になる文献が乏しく、指標となる検査等もなく使用量の判断に苦慮した。しかし、ECMO回路は血液透析回路と比較し、血液との接触面積は若干大きいもののコーティングが施され完全な閉鎖回路であることに加え、流量は血液透析の10倍以上の3～4L/minであることより、凝固の可能性は血液透析回路と同等と推測された。よって、医薬品インタビューフォームに記載されている透析時に使用する量である7.5IU/kg/hを目安とすることは、安全なV-V ECMO中の抗凝固管理として適切と考えて使用した。前にも触れたが、出血傾向や活動性出血がある場合、抗凝固を中止して管理するケースもある^{19,20)}。それと比較すると低分子ヘパリンを用い

ることで回路内血栓形成や線溶亢進のリスクが低下し、より安全な管理が可能になると考えた。今回、7.5IU/kg/hの使用量では肉眼的な凝固は認められなかったが、マイクロレベルは不明であった。しかし、変更後のFDPの上昇が認められなかったことと、V-Vバイパスであるため微小血栓による脳梗塞の可能性は低く临床上問題ないと考えた。今後は、経頭蓋超音波検査(transcranial Doppler:TCD)でhigh intensity transient signal(HITS)の検出を導入することで、脳梗塞を防止する抗凝固管理²¹⁾や、深部静脈血栓塞栓症予防のための逐次型空気圧式マッサージ器を用いた下肢の間欠的空気圧迫などで血栓を防止する¹⁰⁾等を検討する必要があると思われる。なお、LMWHをV-Aバイパスに使用することは、凝固の危険性等安全面を考え使用の是非の検討が必要と考えられる。

APTTの値の変動は、LMWHを5.4～7.5IU/kg/hの使用量では、未分画ヘパリン管理時の60秒台からLMWHへ変更後40秒台に短縮したが、肉眼的に血栓等は認めずFDPの上昇もなかった。しかし、APTTの値では回路内血栓を防止する指標にはならないため、全血Xa活性化凝固時間測定法等のモニターが必要と考えられた。今回、止血術後の確実な止血を優先して回路凝固を覚悟のうえ、LMWH投与量を3.2IU/kg/hに減量して管理した。APTTの値の更なる短縮は認められなかったにもかかわらず、人工肺に肉眼で視認可能な血栓を認めた(図4)。その後視認できた血栓の拡大はなかったが、減量3日後に人工肺入口圧が150mmHgから250mmHgへ急激に上昇したために回路交換を行った。このことから、V-V ECMOにおけるLMWHの使用量は、医薬品インタビューフォームに記載されている7.5IU/kg/hが適当と考えられた。なお、LMWHの抗Xa活性と抗Ⅱa活性の比率は、3.2:1といわれており²²⁾、抗Xa活性が強いものの抗Ⅱa活性がまったくないわけではないので、出血傾向を来すことも考えられる。よって、APTTが延長している場合は、使用量を慎重に減量することや、FFP等にて凝固因子の補充も検討すべきである。回路交換を行った後の遠心ポンプを確認すると、灌流中は視認できなかったが、血液流入部の軸部分に比較的大きな血栓が認められた。これは軸で発生したものか深部静脈血栓等が流入したものかは判別できなかったが、FDPの有意な上昇を認めず遊離ヘモグロビンのみの上昇のため、静脈由来の血栓が疑われた。人工肺内部を分解すると、熱交換部の入口および出口面と、酸素加部の最内層部とコア部において顕著な凝血塊の付着を認め(図6)、各部の流路を妨げていたと思われる。しかし、管理中人工肺の酸素加部の最外層や中間層には、問題となるような凝血塊が認められず、外観の凝血塊から回路交換を予測

することは不可能であった。よって、人工肺の入口部の圧モニターは有用と考えられ、その変動に注意が必要と考えられた。凝血塊が存在した場所から推測すると人工肺内部でできたものではなく、遠心ポンプ由来の凝血塊や、深部静脈血栓等が問題になったことは否定できなかった。

血漿遊離ヘモグロビンの変動は、ベッドサイドで測定可能な HemoCue[®]にて測定したところ、40～150mgと高めで推移したが、軽度溶血尿ではあるものの尿量は保たれ腎機能の低下も認めなかった。LMWH 減量後から回路交換までに急激に上昇し、回路交換後低値を示していることから LMWH 減量後、遠心ポンプの軸に前記した原因で凝血塊が生じたことで溶血を助長した可能性が考えられた。これにより遊離ヘモグロビンの測定は、回路交換の指標になる可能性が示唆された。溶血の指標には、通常 LDH などが用いられるが、遊離ヘモグロビンと LDH の値の変動の比較では相関は得られず (図 8)、ECMO 中は、遊離ヘモグロビンの測定を行う必要性が考えられた。

今回の人工肺内凝固の根本的な原因は、LMWH の極端な減量であり、今後は適切な抗凝固管理を第一に考え、加えて深部静脈血栓塞栓症予防のため逐次型空気圧式マッサージ器を用いた下肢の間欠的空気圧迫などで血栓を防止すること¹⁰⁾を検討する必要があると思われる。

出血量の変動に関しては、未分画ヘパリンから LMWH に変更しても 1 日 3～4L と大量出血を認め大きな変化はなかったが、その原因は明らかな咽頭の出血巣からの活動性出血によるものと考えられた。耳鼻咽喉科医師による縫合を行うことで、劇的に減少したことからも ECMO 管理中の最も頻度の高い合併症である出血に対しては、積極的なアプローチが必要で活動性出血においては迅速な外科的止血処置が基本⁸⁾といえる。今回は活動性出血がみられたため、抗凝固を一時的に中止したとしても止血は不可能だったと考えた。そのため、止血術前から LMWH を用い止血術後も継続して使用することで出血を抑えることが期待できると考えた。回路交換後 LMWH を 5.4 IU/kg/h の使用量にて APTT の値を 45 秒で管理したところ、縫合部の止血は可能で新たな出血を認めることはなかった。また、回路内の血栓を肉眼的に認めず、FDP の上昇もなく (図 9) 5 日間にわたり V-V ECMO を継続可能であった。終了後、人工肺内部を分解して観察したが、大きな問題になる凝血塊は認められなかった。今後、気管切開等の処置が必要となった場合、その前日から LMWH に変更し確実な止血が得られてから未分画ヘパリンへ戻す方法等は有効な手段と考えられた。

血小板への影響は、未分画ヘパリンより LMWH が

少ない²²⁾とされている。血小板数は、導入初期の未分画ヘパリン使用時には時間経過とともに減少したため、濃厚血小板を輸血することで対応し、一般的な ECMO 管理目標の 2～5 万 / μ L 以上²³⁾を保った。しかし、出血が認められ LMWH に変更した翌日の導入 8 日目、急激な減少を認めた。その原因は、咽頭の出血巣から 1 日に約 3～4L の活動性出血によるものと考えられた。しかし、止血術後の出血量の減少に伴い、更なる血小板数の低下はなくなり濃厚血小板輸血も必要とせず低値ではあるが安定した (図 9)。V-V ECMO 離脱後は、濃厚血小板輸血を行っていないにもかかわらず急激に上昇し前値まで回復した。この上昇に関しては今後の検討が必要と思われる。

今回、重症インフルエンザ H1N1 肺炎において V-V ECMO を導入し、予測しない活動性出血を認めたため止血術を必要としたが、無事車いすにて転院となった。多くの文献にて導入前に 7 日間を超えて肺保護戦略的人工呼吸療法を逸脱した人工呼吸療法を続けると、肺障害は不可逆的になることが報告されている^{1, 5)}。本症例は、人工呼吸器管理 3 日目での V-V ECMO 導入であり、ECMO チームが機能して適応の大原則である重症かつ可逆性の急性呼吸不全と迅速に判断し、導入が早期にできたことが予後に大きく影響したと考える。通常 1 週間以内を目処に行う気管切開は検討するも、極度の肥満があり、かつ、脱血カニューレ挿入部と気管切開の皮膚切開予定部が近傍であったため、感染のリスクが高かったことと、経食道エコーを行った後に予測しない活動性出血を認めたため挿管のまま管理した。挿管のストレスのためか覚醒時、血圧上昇に伴う酸素消費量の増大と心拍出量増加による SpO₂ の急激な低下を認めたことと、抗凝固療法中の血圧上昇による脳出血の危険も考慮して中等度の鎮静下での管理となった。V-V ECMO 維持期には鎮静を最小限に留める、もしくは、覚醒させて管理することが望ましいとされているが、本症例ではしばしば覚醒し血圧のコントロールに難渋したため鎮静薬の量を逆に増加させる必要があった。静脈麻酔薬は個体間の薬物感受性の幅が広く、適切な鎮静を得るための推奨投与量は個体によって異なると考えられている²⁴⁾。また、鎮静薬や抗生薬は、ECMO 回路内での薬物吸着の問題により、使用する薬物は増加する傾向にあると報告^{9, 25)}されているのでその点も考慮し再検討が必要と考えられた。

VII. 結 論

V-V バイパスで行われることが多い Respiratory ECMO は、従来の V-A ECMO と異なる管理が求められる。今回、V-V ECMO 導入より 19 日目で離脱となり、32 日目に一般病棟へ転棟後 61 日目に転院となった症例を経

験した。

V-V ECMO は長期に及ぶ可能性があり、出血は重大な合併症の一つであるため、抗凝固療法に関しては慎重に行う必要がある。今回、V-V ECMO の抗凝固療法に LMWH であるフラグミンを 7.5 IU/kg/h の使用量にて良好な成績を得た。LMWH は、V-V ECMO の抗凝固療法に使用できる可能性が示唆された。今後は、長期の V-V ECMO にて気管切開等の処置が必要な場合、前日に未分画ヘパリンから LMWH に変更し処置後確実な止血が得られたら戻すことも有効な手段と考えられた。

本稿のすべての著者には規定された COI はない。

●参考文献

- 1) 久木田一朗, 近藤 豊: ECMO—真のパラダイムシフトか?—, ICU と CCU, 38 (4); 263-268, 2014.
- 2) 日本呼吸療法医学会・多施設共同研究委員会: ARDS に対する Clinici Practice Guideline 第 2 版, 人工呼吸, 21; 44-61, 2004.
- 3) Peek GJ, Mugford M, Elbourne D, et al.: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for sever adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, 374 (9698); 1351-1363, 2009.
- 4) 平田晶子, 杉田慎二, 竹田晋浩, ほか: ECMO ~現状と課題, 分子呼吸器病, 19 (1); 76-78, 2015.
- 5) 青景聡之: ECMO を用いた最新の呼吸管理 (1) 適応と導入, 人工呼吸, 32 (1); 8-13, 2015.
- 6) 荒木康幸, 笠野靖代, 原武義和, ほか: 人工換気を必要としない肺保護目的 V-V ECLA への挑戦, 体外循環技術, 33 (1); 63-66, 2006.
- 7) 市場晋吾, 清水直樹, 竹田晋浩: 重症呼吸不全に対する extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), 日本集中治療医学会雑誌, 21 (4); 313-321, 2014.
- 8) 今泉 均, 升田好樹: 重症急性呼吸不全に対する ECMO による“病んでいる肺を休ませる”治療, 人工呼吸, 28(1); 62-71, 2011.
- 9) 高氏修平, 斉藤智誉, 牧瀬 博: ECMO を用いた最新の呼吸管理 (2) 維持と離脱, 人工呼吸, 32 (1); 14-19, 2015.
- 10) 寒河江磨, 矢萩亮児, 加藤伸彦, ほか: 術中換気困難症例に対する V-V ECMO を用いた呼吸補助の検討, 体外循環技術, 37 (4); 422-424, 2010.
- 11) 白木 晶, 武藤義和, 山口 均, ほか: 体外式膜型人工肺を導入するも救命し得なかった重症インフルエンザ A H1N1 肺炎の 1 例, 日本集中治療医学会雑誌, 21 (5); 511-515, 2014.
- 12) 川田忠典, 北川博昭, 保尊正幸, ほか: 血液体外循環時の抗凝固薬への応用, Pharma Medica, 17 (4); 105-110, 1999.
- 13) 朝倉英策: アンチトロンビンの生理と病態, バイオメディカル, 22; 34-40, 2012.
- 14) 那須道高, 山内素直, 八木正晴, ほか: 15 日間膜型人工肺を用い救命したインフルエンザ (H1N1) 2009 重症肺炎の 1 例, ICU と CCU, 37 (3); 229-234, 2013.
- 15) 四井田英樹, 山崎康祥, 林 輝行, ほか: ヘパリン起因性血小板減少症 II 型患者に対し人工心肺を施行した 4 症例, 体外循環技術, 34 (4); 301-304, 2007.
- 16) 堀口敦史, 天沼健介, 春田良雄, ほか: ヘパリン起因性血小板減少症 II 型抗体陽性患者に対してアルガトロバンを使用し, 体外循環を施行した 1 症例, 体外循環技術, 42 (4); 428-435, 2015.
- 17) 日本病院薬剤師会: 医薬品インタビューフォーム, フラグミン静注, 2015.
- 18) 長沼信治, 高橋和雄, 太田和夫, ほか: 低分子ヘパリン血液透析時モニター法およびプロタミン中和率の検討, 日本透析療法学会雑誌, 26 (8); 1403-1408, 1993.
- 19) 山田太平, 尾迫貴章, 小谷穰治, ほか: 重症胸部外傷による呼吸不全に対し体外式肺補助 (ECMO) 管理した 1 症例, ICU と CCU, 38 (11); 786-788, 2014.
- 20) 高橋克弘, 見目恭一, 荻原正規, ほか: 肺塞栓除去術において気道内大量出血により循環維持が困難となった症例, 体外循環技術, 30 (1); 43-46, 2003.
- 21) 榛沢和彦, 大関 一, 成富博章, ほか: V-A ECMO における経頭蓋超音波検査 (TCD) による High Intensity Transient Signal (HITS) 検出の試み, 人工臓器, 26 (2); 359-363, 1997.
- 22) 中川 克: 低分子ヘパリン, 臨床病理レビュー, (130); 105-110, 2004.
- 23) 梅井菜央, 竹田晋浩: 急性重症呼吸不全における ECMO 管理の実際, Respiratory Medical Research, 3 (4); 270-272, 2015.
- 24) Eleveld DJ, Proost JH, Struys MM: A general purpose pharmacokinetic model for propofol, Anesth Analg, 118 (6); 1221-1237, 2014.
- 25) 青景聡之, Kenneth Palmer: 重症敗血症 / 敗血症性ショックに対する ECMO, ICU と CCU, 40 (1); 66-69, 2016.

[本論文の要旨は第 42 回日本体外循環技術医学会大会にて報告した]