



Title	COVID-19の大流行を経験した本邦のECMO治療に関する研究
Author(s)	栗原, 知己
Description	配架番号 : 2951
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16641号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16641
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98251
Type	doctoral thesis
File Information	KURIBARA_Tomoki.pdf, 全文



学 位 論 文

COVID-19 の大流行を経験した 本邦の ECMO 治療に関する研究

(Studies on ECMO treatment in Japan during the COVID-19 pandemic)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

栗 原 知 己

学 位 論 文

COVID-19 の大流行を経験した 本邦の ECMO 治療に関する研究

(Studies on ECMO treatment in Japan during the COVID-19 pandemic)

2025 年 9 月

北 海 道 大 学

栗 原 知 己

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
緒言	7
1. 第1章 本邦における COVID-19 急性呼吸不全に対する ECMO 治療の 状況	11
1.1. 緒言	11
1.2. 方法	13
1.3. 結果	16
1.4. 考察	26
2. 第2章 ECMO 治療による治療成果と看護師配置の関係性	29
2.1. 緒言	29
2.2. 方法	31
2.3. 結果	42
2.4. 考察	55
結論	58
謝辞	60
利益相反	60
引用文献	61
付録	71

論文発表目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tomoki Kuribara, Yusuke Asai, Norio Ohmagari, Isao Yokota
Status of COVID-19 Patients Treated With Extracorporeal Membrane
Oxygenation in Japan: Nationwide Database Analysis
Cureus Journal of Medical Science, 16(5), e60202, 2024.

要 旨

【背景と目的】

日本国内において、呼吸補助を目的に体外式膜型人工肺（ECMO）を用いる治療の基礎が確立して間もない、2019 年以降に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が世界的に大流行した。COVID-19 による急性呼吸不全の重症例には国内外で ECMO による治療が行われた。本研究は、近年の ECMO 治療に関する国内の状況を検討する目的で実施した。

第 1 章 本邦における COVID-19 急性呼吸不全に対する ECMO 治療の状況
COVID-19 による急性呼吸不全の重症例には ECMO による治療が行われた。COVID-19 の重症例は日本各地で発生し、様々な医療施設で ECMO 治療が行われたが、国内全体での治療成績について報告されているのはごく一部の治療成果に限られており、その全容は不明であった。そこで、日本全国の医療施設を対象に、COVID-19 の重症例に対して行われた ECMO 治療の状況を集約し、国内の治療成果を報告することを目的に研究を実施した。

第 2 章 ECMO 治療による治療成果と看護師配置の関係性

COVID-19 の対応を通し、国内における集中治療部設置のための指針が改定された。その指針では、改定前と比較して患者対看護師（PN）比の推奨値が低く、看護師を濃密に配置する推奨となっており、ECMO のような臓器補助療法を受ける患者に対して、その他の患者に比べて PN 比を低く看護師を配置することも推奨されていた。しかし、PN 比が ECMO 治療中の患者に与える影響を検討した研究は希少であり、その根拠は不明確であった。そこで、PN 比と ECMO 治療での治療成果との関係性を明らかにすることを目的に、研究を実施した。

【対象と方法】

第 1 章

国内全域の医療施設を対象とし、COVID-19 に罹患した患者だけを登録したレジストリデータベースである、COVIREGI-JP 利用した後ろ向き観察研究である。対象者は、2020 年 3 月 17 日から 2022 年 2 月 1 日の期間に登録された患者のうち、ECMO 治療に関する項目が登録されている患者とした。登録データから患者背景、入院時の状態、入院中に実施された主な治療、退院

時の転帰、入院中の合併症、退院時のセルフケア能力および歩行能力に関する状態に関するデータについて、ECMO 治療と関連性が高いと思われる項目を収集し、記述統計的に分析した。

第 2 章

国内の ICU において人工呼吸または ECMO 治療を受けた COVID-19 患者を集約したレジストリデータベースである CRISIS を用いた、後ろ向き観察研究である。また、CRISIS データベースに加え、厚生労働省が発行する病床機能報告、COVID-19 流行中の地域別集中治療室（ICU）病床使用率に関する月次報告、ECMO チームの設置状況に関するデータも統合した。2020 年 2 月から 2023 年 3 月末までに CRISIS データベースに登録され、ECMO 治療を受けた 18 歳以上の患者を対象とし、入院日に基づき、医療機関の識別子を用いて各データを結合した。アウトカムを ECMO 治療中の死亡割合、ECMO 治療期間とし、ECMO 治療期間については制限付き三次スプライン回帰分析および、PN 比と ECMO 治療期間について基準値に設定した患者における平均因果効果を推定した。

【結果】

第 1 章

対象期間中に登録された患者のうち、ECMO 治療に関する欠測がない患者、49,590 名を解析対象とした。解析対象者のうち、196 名（0.4%）が ECMO 治療を受けていた。ECMO 治療を受けた患者の院内死亡割合は 33.2%、急性期病院へ転院した患者の割合は 23.0%であった。ECMO 治療を受けた患者において入院中に発生した合併症は、気胸 9.7%、痙攣 4.1%、脳卒中（脳出血・脳梗塞を含む）4.6%、肺血栓塞栓症が 2.0%であった。さらに、退院時にセルフケア能力が低下または介助を要した患者の割合は 38.3%、歩行機能に関しては 38.8%であった。

第 2 章

登録患者のうち、1,255 人の患者が対象となり、159 施設のデータが含まれていた。このうち、909 人（72.4%）が生存して ECMO 治療から離脱していた。ECMO 治療中に死亡した患者割合について PN 比が 1.6 未満の場合には 23.3%～36.6%で経過していた。また、ECMO 治療期間が 14 日以下の患者については、PN 比が 2.1 以上の場合を除き、41.8%～48.8%で経過していた。また、生存して ECMO 治療から離脱した患者に対する ECMO 治療期間の制

限付き三次スプライン回帰分析の結果は単峰性のパターンを示し、PN 比がおよそ 1.1 のときにピークを迎えた。ECMO 治療期間は、ピーク時で約 12 日、最短点で約 8 日と変化し、その差はおよそ 4 日であった。PN 比 0.6 から 1.5 の区間における ECMO 治療期間への因果効果について、1 日程度の変動幅が示された。

【考察と結論】

第 1 章

ECMO 治療を受けた COVID-19 患者の患者背景や治療状況を明らかにした。ECMO 治療を受けた患者における死亡割合や合併症発生割合は、海外と同等か、やや良好な結果であった。また、ECMO 治療を受けた患者の年齢分布は全体に比べ第三四分位が低値であり、日本の医療機関における ECMO 治療の適用は、非高齢者を中心とした選択的な方針で行われていた可能性が示唆された。加えて、退院時のセルフケア能力や歩行機能に関して、ECMO 治療を受けた約 4 割の患者が何らかの影響を受けていたことが明らかになり、特に中高年患者において退院後の生活に与える影響の可能性を示した。今後は ECMO 治療を受けた患者の退院後の生活に焦点を当てた研究が必要であり、幅広い年齢層において、退院後の生活に及ぼす影響を検討することが重要である。

第 2 章

日本の ICU における PN 比と ECMO 治療中の死亡割合、および ECMO 治療期間の関係を検討した。その結果、ECMO 治療中の死亡割合、ECMO 治療期間は PN 比に関連して大きく変化しないことが示された。また、国内で推奨されている PN 比が確保されることで、ECMO 治療を適切に管理するために十分な看護師の配置であることが示唆された。加えて、ECMO 治療期間に対する PN 比の因果効果を検討した結果、因果効果は小さいことも示唆された。今後の研究では、ECMO 治療の重要なタイミングにおける看護の質的側面を評価し、患者の治療成果のさらなる改善を目指す必要がある。

略語表

本文及び図表中で使用した略語は以下のとおりである。

ACE	Average causal effect
ADL	Activities of daily living
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BIPAP	Biphasic positive airway pressure
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	Corona virus disease 2019
COVIREGI-JP	Corona virus disease 2019 registry Japan
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRISIS	Cross icu searchable information system
CT	Computed tomography
DPC	Diagnosis procedure combination
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ELSO	Extracorporeal life support organization
ICU	Intensive care unit
IQR	Interquartile range
JCRAC	Joint center for researchers, associates, and clinicians
JMDC	JMDC Inc
JSICM	Japanese society of intensive care medicine
JSRCM	Japanese society of respiratory care medicine
MAR	Missing at random
MICE	Multiple imputation by chained equation
MID	Multiple imputation, then deletion
MV	Mechanical ventilation
NA	Not available
PCPS	Percutaneous cardiopulmonary support
PEEP	Positive end expiratory pressure
P/F	PaO ₂ /FiO ₂
PN	Patient to nurse

Q-Q plot	Quantile-quantile plot
RCS	Restricted cubic spline
RCT	Randomized controlled trial
REDCap	Research electronic data capture
RRT	Renal replacement therapy
SD	Standard deviation
SpO ₂	Saturation of percutaneous oxygen
V-A	Veno-arterial
V-V	Veno-venous

緒言

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation : ECMO）と呼ばれる生命維持療法がある。ECMO とは、重症の心不全や呼吸不全の患者に対し、血液ポンプと膜型人工肺からなる体外循環装置を用いて循環または呼吸の補助を行う治療である。体内から血液を ECMO 回路に取り込む脱血カニューレを留置し、血液ポンプの力を利用して膜型人工肺で酸素化した血液を送血カニューレで身体へ戻すという構造である(Brodie *et al*, 2019)。ECMO 治療に用いられる装置は、開心術で用いられる人工心肺装置を小型化した携行型人工心肺装置とも言える。

循環補助を目的とした携行型静-動脈（veno-arterial : V-A）バイパス装置の使用が世界で最初に報告されたのは、1961 年の肺血栓塞栓症患者に対する症例報告であることが知られている (Cooley *et al*, 1961)。また、1983 年には現代の ECMO 装置の原型とも言える、経皮的に挿入可能な送脱血管と遠心ポンプを用いた人工心肺装置が報告された (Phillips *et al*, 1983)。本邦においては、1990 年に正井らにより携行型人工心肺装置の臨床使用例が報告されており、これが国内初の報告である(正井 *et al*, 1990)。翌年の 1991 年には経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support : PCPS）研究会が発足し、国内で V-A バイパスによる携行型人工心肺装置は PCPS と称されるようになった。PCPS は血管外科領域や循環器内科領域における治療の補助装置として広く使用されるようになると共に、急性心不全症例に対する使用が急速に進行した (Kawahito *et al*, 1994; Orime *et al*, 1996; Sasako *et al*, 1996)。なお、PCPS は現代で V-A ECMO と称されている。

呼吸補助を目的とした ECMO については、1972 年に急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome : ARDS）患者に対する治療成功例が世界で最初の報告であると言われている (Hill *et al*, 1972)。1979 年には初の ECMO の有効性を評価する無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）が行われたが、生存割合は 10%未満と、その治療成績は極めて悪く、呼吸不全に対する ECMO 治療を否定する結果であった (Zapol *et al*, 1979)。その結果、呼吸不全に対する ECMO 治療に否定的な風潮となったが、そのような時代背景の中、再び呼吸不全に対する ECMO 治療が注目されるきっかけとなったのが、2009 年に報告された CESAR trial である (Peek *et al*, 2009)。CESAR trial は成人の重症呼吸不全患者に対して静-静脈(veno-venous: V-V)バイパスによる ECMO 治療と従来治療を比較した RCT であり、ECMO 治療が有意に 6 ヶ月生存割合を改善したことが報告された。同 2009 年には H1N1 インフルエンザが世界的流行となり、世界中で ECMO 治療の有効性が報告

され、本邦からもその治療成果が報告されている (Takeda *et al*, 2012)。しかし、その生存割合は報告があった国の中で最も悪く (Sukhal *et al*, 2017)、この H1N1 インフルエンザの世界的大流行後、日本呼吸療法医学会 (Japanese society of respiratory care medicine : JSRCM) より 2012 年に ECMO プロジェクトが発足し、国内の呼吸 ECMO 治療の成績向上が目指された。ECMO プロジェクトに参加するためには、医師、看護師、臨床工学技士の多職種から組織される ECMO チームでの登録が必要であり、勉強会やシミュレーショントレーニング等の機会が提供された。その成果は 4 年後には著明に現れ、ECMO プロジェクトに参加した施設に限り、日本の V-V ECMO 治療の成績は世界と同水準にまで上昇した (Ohshimo *et al*, 2018)。

ECMO 治療は集中治療室 (intensive care unit : ICU) において行われる。ICU では集中治療医や、看護師だけでなく、薬剤師や栄養士、臨床工学技士などの多職種がチームとなって医療を提供することが重要であることが示されている (Donovan *et al*, 2018; Ervin *et al*, 2018)。そのような中で、各職種において専門性が高まっており、集中治療を専門とする薬剤師や看護師の存在も世界的に増えている (Donovan *et al*, 2018)。ECMO 治療においても多職種で構成したチームによって治療を提供することは重要であり、熟練した医師だけで ECMO 治療を行うのでは良い予後が見込めないと言われている (Dalia *et al*, 2019)。看護師においては、他国にて ECMO Specialist と呼ばれるナースも誕生しており、ECMO 治療における重要な職種として位置づけられている (Daly *et al*, 2017)。また、V-V ECMO 治療は症例経験数が多い施設で治療されることが生存割合に関連があることが示されており、患者集約の必要性が世界的に示唆されている (Barbaro *et al*, 2015)。患者の集約が必要な状況は本邦においても同様であり、特に V-V ECMO 治療は国内で本格的に取り組まれてからの日が浅く、限られた医療機関でしか実施できない治療でもあった (清水・萩原, 2017)。そのため、ECMO 治療を実施できない施設で ECMO 治療が必要になった場合には、ECMO 治療が実施可能な医療施設へ患者を搬送する必要があった (落合, 2019)。ECMO 患者の搬送時には医師や臨床工学技士などの職種が関わる場合が多いが、世界的には看護師が関わる施設も多い (Broman *et al*, 2020)。本邦においては看護師が搬送時に関わることへの報告は少ないが、看護師が同行する搬送体制を確立することで、搬送の効率化を図れる可能性も示されている (栗原・矢内, 2022)。

2019 年 12 月に、中国の武漢から新興感染症の発症が報告され (Chen *et al*, 2020)、これを契機に新型コロナウイルス感染症 (corona virus disease 2019 : COVID-19) の世界的大流行が起こった。COVID-19 の典型的な症状として

は、発熱、倦怠感、咳嗽、食欲不振、筋肉痛、呼吸困難などがあり (Wang *et al*, 2020; Zhang *et al*, 2020b)、COVID-19 に罹患した患者の多くは軽症で予後も良好であった (Huang *et al*, 2020; Sun *et al*, 2020)。しかし、中には重症例も報告されており、重症例では発症から 1 週間以内に ARDS、敗血症性ショック、凝固異常、多臓器不全などの症状が現れ、中には死亡する場合もあった (Huang *et al*, 2020; Sun *et al*, 2020)。そのような重症例に対し、世界的大流行の早期から COVID-19 の発症報告のあった中国国内では、ECMO 治療が実施されていることも報告された (Chen *et al*, 2020)。このような情勢において、全世界へ ECMO 治療の必要性が勧告され (MacLaren *et al*, 2020)、世界の ECMO 専門家で構成される団体である extracorporeal life support organization (ELSO) から COVID-19 の治療に関する ECMO 診療のガイドラインがオンライン公開された (現在当時のオンライン版は削除され、アップデート版 (Badulak *et al*, 2021) が公表されている)。

COVID-19 流行当初の本邦においては、ECMO 治療が様々な施設において実施可能な状況ではなく、ECMO 治療下の患者搬送についても国内全域でその体制が未熟な状況であった。また、ICU では COVID-19 の重症例のみならず、その他の重症患者も集中治療を必要とする。そのような患者に対し、命の選別が行われるような事態を未然に防ぐため、集中治療を行うための「ハコ、モノ、ヒト」の確保が喫緊の課題とされた (COVID-19 集中治療体制にかかわるタスクフォース, 2020)。この状況を受け、国内における ECMO 治療への支援を目的に、日本集中治療医学会 (Japanese society of intensive care medicine : JSICM) 他、国内の主要団体により、日本 COVID-19 ECMO net が開設された。日本 COVID-19 ECMO net には ECMO 治療を熟知した医師も所属しており、日本全国の施設を対象に 24 時間 365 日、その医師らによる電話及びメールでの相談窓口を開設することで国内の医療施設への支援を行った (Japan ECMOnet for COVID-19, 2020)。また、それだけではなく、国内で COVID-19 の罹患を原因として人工呼吸機や ECMO 治療を行った患者を登録するシステムである、治療横断的 ICU 情報探索システム (cross icu searchable information system : CRISIS) の開設、日本各地に拠点となる施設を選定した後、ECMO 治療を熟知する医師の派遣や患者の搬送システムも運営した (Ogura *et al*, 2021)。加えて、日本 COVID-19 ECMO net は COVID-19 による急性呼吸不全の治療方針を提示した (厚生労働科学研究費補助金「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班・日本 COVID-19 対策 ECMOnet, 2020)。これは、ELSO のガイドラインに準じた ECMO の適応基準や除外基準、治療における基本的な考え方な

どを踏襲した上で、国内の状況に合わせて提示されたものである。

このような背景の中、日本全国で COVID-19 の重症例に対し ECMO 治療が提供されてきた。しかし、国内全体での治療成績について報告されているのはごく一部の治療成果に限られており (Ohshimo *et al*, 2022)、その全容は不明であった。そこで、第 1 章では、日本全国の医療施設を対象にした、COVID-19 の診療に関するレジストリデータベースである corona virus disease 2019 registry Japan (COVIREGI-JP) を使用し、COVID-19 の重症例に対して行われた ECMO 治療の状況を集約し、国内の治療成果を報告する。

2022 年、JSICM より、集中治療部設置のための指針が改訂された (日本集中治療医学会理事会・日本集中治療医学会集中治療部設置指針改訂タスクフォース, 2022)。これは 2002 年に同学会より出版された指針 (日本集中治療医学会, 2002) が 20 年ぶりに改訂されたものであり、COVID-19 の国内流行の経験を踏まえた、新興感染症への対応も念頭に置かれたものである。本邦において制定されている ICU の設置基準の 1 つとして、特定集中治療室管理料による基準がある。2024 年の診療報酬改訂以後、特定集中治療室管理料は 1 から 6 までの区分に分類されるが、いずれの管理料においても患者対看護師比が 2 : 1 以上となることが基準の 1 つとされている。JSICM から公表された改定後の指針では、看護師の配置について、1 日の平均で患者 1.5 人に対して看護師 1 人以上の比で勤務することが推奨されている。また、これにあわせて、ECMO 治療のような臓器サポートが必要な患者 1 人につき看護師が 1~1.5 人程度になるよう配置することが推奨されている。改定前の 2002 年に公表された指針では、常時患者対看護師比が 2 : 1 以下、必要時には 1.5 : 1 で配置できる体制が望ましいと明記されており (日本集中治療医学会, 2002)、患者 1 人に対する看護師の比を上げる方向に指針が改定され、国の設置基準よりも看護師の配置割合が高い内容となった。

しかしながら、その推奨に関連する論拠については明示されておらず、経験に基づいたエキスパートオピニオンと捉えられる内容であった。特に ECMO 治療中の患者に対し、適切な看護師配置を検討した論文は希少である。これらを背景に、第 2 章では看護師の配置と ECMO 治療を受ける患者の治療成果について、その関係性を検討したため、その結果を報告する。

1. 第1章 本邦における COVID-19 急性呼吸不全に対する ECMO 治療の状況

1.1. 緒言

2019 年に発生した COVID-19 による感染は世界的大流行へと拡大し、各国の医療体制にかつてない困難をもたらした。COVID-19 に関連する多岐にわたる合併症の中でも、重篤な呼吸不全は特に重要であり、集中治療を要するほど重症化する症例もあった (Chen *et al*, 2020)。

COVID-19 は主に接触感染や飛沫感染によって感染するものと考えられているが、その感染力は非常に強く、急速かつ広域にウイルスが拡散した (Ma *et al*, 2020)。また、流行当初には COVID-19 による重症呼吸不全に対して確固たる治療法が確立されず、治療法は都度刷新される状況であった (Jin *et al*, 2020)。集中治療領域においても、COVID-19 の流行が始まると患者が急増するため、非侵襲的人工呼吸器を多く備えることや病床数の確保をするなど、医療設備を備えることが推奨される状況にあった (Mojoli *et al*, 2020)。このような状況下において、各国の対応状況にも差異があり、感染拡大を一定程度抑制し得た国もあれば、対応に困難をきたした国もあった。さらに、COVID-19 ウイルスは地域ごとに異なる性質を有する変異を遂げており (Forchette *et al*, 2021)、地域特有の医療体制の整備と対応の必要性が浮き彫りとなった。

重症呼吸不全の患者に対し、ECMO 治療は極めて重要な治療手段とされ、その有効性は広く認識されている (Combes *et al*, 2020)。COVID-19 による重症呼吸不全に対しても、ECMO 治療は世界各国で行われてきたが、治療成績には地域および施設間で様々な状況であった (Bertini *et al*, 2022; Ramanathan *et al*, 2021)。

本邦においても他国と同様に、COVID-19 による重症呼吸不全の患者に対し ECMO 治療が行われてきた (Matsunaga *et al*, 2021)。COVID-19 流行前より、国内の ECMO 治療の成績は世界水準と同等であったが (Ohshimo *et al*, 2018)、患者の集約化が進んでいないため、国内の多施設が連携して国内の ECMO 治療を支えてきた (Japan ECMOnet for COVID-19, 2020; Ogura *et al*, 2021)。しかしながら、COVID-19 患者に対する国内の ECMO 治療成績について、死亡割合の報告のみに限定されている (Ohshimo *et al*, 2022)。一方、海外の報告では、生存割合や ECMO の治療期間など ICU での状況だけでなく、ECMO 治療が行われた患者の背景情報や、合併症の発生状況、退院後の経過などが報告されている (Barbaro *et al*, 2020; Ramanathan *et al*, 2021)。諸外国の報告は COVID-19 に伴う呼吸器感染症およびその管理に関する国際

的な知見の蓄積に貢献しているが、現時点での本邦の報告では不十分である。

以上を踏まえ、本研究では、日本における ECMO 治療を受けた COVID-19 患者を対象に、患者背景および多様な治療成果に関して記述統計的に分析することを目的とする。本研究は、COVID-19 患者に関する包括的な記録を公表するとともに、ECMO 治療の有効性に関する見解を補足するものである。また、ECMO 治療の集約化がされていない国として、COVID-19 の世界的大流行に対応した成果を公表することは、今後の新興感染症の対策を検討する際の有益な資料となることが期待される。

1.2. 方法

1.2.1. 研究デザイン及び使用データ

本研究は、国内の COVID-19 患者に関するレジストリデータベースである、COVIREGI-JP の登録データを利用した後ろ向き横断研究である。研究の実施にあたり、国内の医療施設を幅広く対象とし、COVID-19 患者のデータについて ICU 入室期間のデータのみならず、医療機関への入院から退院までの全期間における治療状況が集約されているデータベースが必要であった。これらの条件を満たすデータベースとして、診断群分類である diagnosis procedure combination (DPC) に関するデータを集約した DPC データベースや、民間利用が可能なレセプトデータベースである、JMDC 社 (JMDC Inc) が提供する JMDC データベース、全国の医療施設を対象に COVID-19 患者に関するデータを集約した COVIREGI-JP データベースを候補として検討した。しかし、これらのうち DPC データベースと JMDC データベースは COVID-19 に特化したデータベースではないため、COVID-19 患者の特徴に関する収集項目や、ICU 入室期間中に行われた治療に関する収集項目は限定的であった。COVIREGI-JP データベースに関しては、日本全国の医療施設を対象とした COVID-19 に特化したデータベースであるため、入院前の発症経過や入院中の治療状況、隔離も含めた転院先の経過まで網羅されており、本研究において最適なデータベースであると判断した。COVIREGI-JP データベースに登録された患者は全て、COVID-19 と診断された者であり、データベースの運用は、国立国際医療研究センター内にある joint center for researchers, associates, and clinicians (JCRAC) のデータセンターにて行われた。また、セキュリティ機能が担保されたインターネット基盤のデータ収集アプリケーションである research electronic data capture (REDcap) を用いてデータの収集、管理がされ、患者背景や、COVID-19 ワクチン接種状況、入院中に使用された薬剤および治療内容など、多岐にわたる情報が集約された。

1.2.2. 対象者の選定

COVIREGI-JP データベースが開設された 2020 年 3 月 17 日から、データベース使用申請時に解析可能な最長期間であった、2022 年 2 月 1 日までに登録された患者が対象となった。COVIREGI-JP データベースでは、欠測がある項目も確認された。そのため、対象期間内に登録された患者のうち、ECMO 治療の実施の有無に関する記録が入力されている 18 歳以上の患者を解析対象とし、ECMO 治療に関する実施記録が欠測している患者は解析対

象から除外した。なお、COVIREGI-JP データベースでは、ECMO 治療の実施に関して V-V ECMO と V-A ECMO の区別がされず、ECMO 治療の実施の有無についてのみデータが収集された。

1.2.3. 収集項目

ECMO 治療に関する RCT(Combes *et al*, 2018; Peek *et al.*, 2009)や ECMO 治療を行う患者の予後に関する予測モデルを開発した先行研究 (Schmidt *et al*, 2014; Schmidt *et al*, 2013)、ELSO が管理する COVID-19 患者に ECMO 治療を行ったデータを世界的に集約したレジストリデータベース (Barbaro *et al*, 2020)などを参考にし、ECMO 治療に重要と思われる項目や、その代理変数となり得る項目、臨床的に呼吸状態の評価の指標になり得る項目を収集することとした。

以上より、患者背景として、年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、body mass index (BMI) などの背景情報を収集した。入院時の状態としては、発症から入院までの日数、体温、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、意識状態 (AVPU スケール：覚醒、呼びかけで反応、痛み刺激で反応、無反応)、室内気下での経皮的酸素飽和度 (saturation of percutaneous oxygen : SpO₂)、酸素投与経路 (カニューラ、マスク、リザーバーマスク、高流量酸素デバイス)、入院から前後 3 日以内に撮影された胸部 X 線および computed tomography (CT) の実施状況を収集した。さらに、入院時の主要な併存疾患、および入院中に実施された主な治療に関する情報も収集した。

治療成果は、退院時の転帰、入院中の合併症 (気胸、痙攣、脳卒中、肺血栓塞栓症) の発症、退院時のセルフケア能力および歩行機能に関する状態とした。脳卒中の合併症には、脳出血および脳梗塞の両方を含めた。

1.2.4. 統計解析

ECMO 治療の実施の有無に関する記録が入力されている患者に対し、その他項目に関する欠測はそのまま欠測として集計する、available case analysis の方法でデータを扱った。収集した項目はそれぞれ記述統計量を算出した。連続変数は中央値および四分位範囲 (interquartile range : IQR) で示し、カテゴリ変数は件数および割合で示した。ECMO 治療が行われていた患者を ECMO 治療群とし、ECMO 治療群における死亡者数、セルフケア能力の低下または介助が必要となった患者数、および歩行機能の低下または介助が必要となった患者数について、年齢別に集計した。欠測が存在する項目については、その割合を算出した。すべての統計解析は、R version 4.1.2 (R

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて実施した。

1.2.5. 倫理的配慮

研究の実施にあたり、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則り、倫理的配慮を行うこととし、北海道大学病院倫理審査委員会(承認番号:021-0211) および COVIREGI-JP データベース(承認番号:1248600101)の承認を得た。COVIREGI-JP データベースは研究者が所属する施設における倫理審査および、COVIREGI-JP データベースの利用申請の承認を持ってデータベースの利用が可能となり、個々の参加施設に対する利用承諾等は不要であった。

1.3. 結果

研究期間中に 731 施設から 51,441 名の患者が登録されていた。そのうち、入院中の ECMO 治療の実施の有無に関する回答が欠測していた症例を除外し、49,590 名の患者を解析対象とした。解析対象者のうち、196 名 (0.4%) が ECMO 治療群に該当した。すべての項目における欠測の詳細については、付録 (表 S1-1, 表 S1-2, 表 S1-3) に記載した。

1.3.1. 患者背景

表 1.3-1 に対象者の背景について示す。全体の年齢中央値は 58 歳 (IQR : 42-74 歳) であり、ECMO 治療群では 59.5 歳 (IQR : 51-68 歳)、非 ECMO 治療群では 58 歳 (IQR : 42-74 歳) であった。全体のうち 28,664 名 (57.8%) が男性であり、ECMO 治療群では 160 名 (81.6%)、非 ECMO 治療群では 28,504 名 (57.7%) が男性であった。全体の BMI 中央値は 24.0 kg/m² (IQR : 21-26.7 kg/m²) であり、ECMO 治療群では 27.7 kg/m² (IQR : 24.5-31.1 kg/m²)、非 ECMO 治療群では 23.6 kg/m² (IQR : 21-26.7 kg/m²) であった。

表 1.3-1 対象者の背景

Variable	Subcategories	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non-ECMO (n=49394)
Background				
Age (years)		58.0 [42.0, 74.0]	59.5 [51.0, 68.0]	58.0 [42.0, 74.0]
Sex	Male	28664 (57.8)	160 (81.6)	28504 (57.7)
	Female	20909 (42.2)	36 (18.4)	20873 (42.3)
	Other	13 (0.0) ^a	0	13 (0.0) ^a
Smoking history	Currently smoking	7936 (16.0)	26 (13.3)	7910 (16.0)
	Smoking in the past	10689 (21.6)	66 (33.7)	10623 (21.5)
	Never	22799 (46.0)	65 (33.2)	22734 (46.0)
	Unknown	8068 (16.3)	39 (19.9)	8029 (16.3)
Drinking alcohol	Daily	3146 (6.3)	11 (5.6)	3135 (6.3)
	Occasional	16247 (32.8)	63 (32.1)	16184 (32.8)
	None	17496 (35.3)	45 (23.0)	17451 (35.3)
	Unknown	12059 (24.3)	70 (35.7)	11989 (24.3)
BMI (kg/m ²)		24.0 [21.0, 26.7]	27.7 [24.5, 31.1]	23.6 [21.0, 26.7]
Conditions at admission				
Days from symptom onset to hospitalization		4.0 [2.0, 7.0]	7.0 [4.0, 10.0]	4.0 [2.0, 7.0]
Body temperature, °C		37.0 [36.6, 37.8]	37.5 [36.8, 38.3]	37.0 [36.6, 37.8]
Heart rate, beats/minute		86.0 [76.0, 97.0]	94.0 [79.8, 107.3]	86.0 [76.0, 97.0]
Respiratory rate, breaths/minute		18.0 [16.0, 21.0]	22.0 [18.0, 28.0]	18.0 [16.0, 21.0]
Systolic blood pressure, mmHg		128.0 [115.0, 142.0]	130.0 [112.0, 147.8]	128.0 [115.0, 142.0]
Diastolic blood pressure, mmHg		79.0 [70.0, 89.0]	78.0 [68.0, 90.0]	79.0 [70.0, 89.0]
State of consciousness, AVPU scale	A (alert)	45742 (92.2)	138 (70.4)	45604 (92.3)
	V (verbal)	1376 (2.8)	17 (8.7)	1359 (2.8)
	P (pain)	261 (0.5)	6 (3.1)	255 (0.5)
	U (unresponsive)	145 (0.3)	8 (4.1)	137 (0.3)
SpO ₂ under room air, %		97.0 [95.0, 98.0]	94.0 [90.0, 96.0]	97.0 [95.0, 98.0]
Route of noninvasive O ₂ administration	Nasal cannula	5429 (10.9)	17 (8.7)	5412 (11.0)
	Face mask	1526 (3.1)	30 (15.3)	1496 (3.0)
	Reservoir mask	1074 (2.2)	28 (14.3)	1046 (2.1)
	High-flow oxygen device	210 (0.4)	6 (3.1)	204 (0.4)

Finding by X-ray	No abnormality	14494 (29.2)	8 (4.1)	14486 (29.3)
	Pneumonia	20008 (40.3)	164 (83.7)	19844 (40.2)
	Abnormality ^c	558 (1.1)	1 (0.5)	557 (1.1)
Finding by CT	No abnormality	7591 (15.3)	4 (2.0)	7587 (15.4)
	Pneumonia	28031 (56.5)	157 (80.1)	27874 (56.4)
	Abnormality ^c	886 (1.8)	4 (2.0)	882 (1.8)
Comorbidities				
Myocardial infraction		946 (1.9)	6 (3.1)	940 (1.9)
Congestive heart failure		1567 (3.2)	4 (2.0)	1563 (3.2)
Cerebrovascular disease		3231 (6.5)	9 (4.6)	3222 (6.5)
Paralysis		725 (1.5)	0	725 (1.5)
COPD		1214 (2.4)	9 (4.6)	1205 (2.4)
Chronic lung disease other than COPD		711 (1.4)	6 (3.1)	705 (1.4)
Bronchial asthma		2652 (5.3)	15 (7.7)	2637 (5.3)
Moderate to severe liver dysfunction		169 (0.3)	1 (0.5)	168 (0.3)
Hypertension		15336 (30.9)	82 (41.8)	15254 (30.9)
Dyslipidemia		7312 (14.7)	43 (21.9)	7269 (14.7)
Diabetes with complications		1108 (2.2)	8 (4.1)	1100 (2.2)
Obesity		3501 (7.1)	37 (18.9)	3464 (7.0)
Moderate to severe renal dysfunction		833 (1.7)	4 (2.0)	829 (1.7)
Hemodialysis before admission		495 (1.0)	2 (1.0)	493 (1.0)
Immunosuppression ^b		1050 (2.1)	4 (2.0)	1046 (2.1)

数値は中央値〔四分位範囲〕または n (%)で示した。

^a0.1%未満を示す。

^b免疫抑制には、好中球減少症（好中球<500/μL）、過去 1 か月以内のグルココルチコイド/ステロイド使用（プレドニゾロン換算で 1 日 20mg 以上を 1 か月以上使用）、化学療法、放射線療法、または免疫抑制薬の使用（抗 TNF-α 療法、抗 IL-6 受容体抗体/抗 CD20 モノクローナル抗体、選択的 T 細胞共刺激阻害薬、メトトレキサート、タクロリムスなど）を含む。また、移植後、無脾症、原発性免疫不全症候群も含まれる。

^c肺炎を除く異常所見。

BMI, body mass index; SpO2, oxygen saturation; CT, computed tomography; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

1.3.2. 入院中に実施された治療

入院期間中、非侵襲的人工呼吸管理を受けた患者は 599 名（1.2%）であり、ECMO 治療群では 32 名（16.3%）、非 ECMO 治療群では 567 名（1.1%）であった。侵襲的人工呼吸管理を受けた患者は全体で 2,439 名（4.9%）であり、ECMO 治療群では 192 名（98.0%）、非 ECMO 治療群では 2,247 名（4.5%）であった。ICU 滞在期間の中央値は、全体で 7 日（IQR：3-14 日）、ECMO 治療群で 21 日（IQR：14-35 日）、非 ECMO 治療群で 7 日（IQR：3-13 日）であった。ECMO 治療期間の中央値は 11 日（IQR：8-20 日）であった。詳細は表 1.3-2 に示す。

表 1.3-2 入院中の治療および身体状態

Variable	Subcategories	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non-ECMO (n=49394)
Treatments during hospitalization				
Noninvasive mechanical ventilation ^a		599 (1.2)	32 (16.3)	567 (1.1)
Mechanical ventilation		2439 (4.9)	192 (98.0)	2247 (4.5)
Mechanical ventilation duration days		8.0 [4.0, 14.0]	16.0 [11.0, 28.0]	7.0 [4.0, 13.0]
Days to ECMO initiation from admission		4.0 [1.0, 8.0]	4.0 [1.0, 8.0]	NA
Length of ICU stay, days		7.0 [3.0, 14.0]	21.0 [14.0, 35.0]	7.0 [3.0, 13.0]
ECMO duration days		11.0 [8.0, 20.0]	11.0 [8.0, 20.0]	NA
Prone positioning		2302 (4.6)	105 (53.6)	2197 (4.4)
Nitric oxide inhalation		37 (0.1)	9 (4.6)	28 (0.1)
Tracheostomy		426 (0.9)	69 (35.2)	357 (0.7)
Neuromuscular blocking agent		1415 (2.9)	140 (71.4)	1275 (2.6)
Vasopressor support		1339 (2.7)	141 (71.9)	1198 (2.4)
RRT or dialysis		706 (1.4)	66 (33.7)	640 (1.3)
Blood transfusion		979 (2.0)	158 (80.6)	821 (1.7)
Complications				
ARDS		2323 (4.7)	117 (59.7)	2206 (4.5)
Severity of ARDS	Mild	499 (1.0)	3 (1.5)	496 (1.0)
	Moderate	789 (1.6)	21 (10.7)	768 (1.6)
	Severe	969 (2.0)	89 (45.4)	880 (1.8)
Myocardial ischemia		87 (0.2)	5 (2.6)	82 (0.2)
Bacteremia		474 (1.0)	53 (27.0)	421 (0.9)
Gastrointestinal bleeding		290 (0.6)	20 (10.2)	270 (0.5)
Patient status at discharge				
Oxygen therapy required ^b		3231 (6.5)	34 (17.3)	3197 (6.5)
RRT or dialysis ^b		377 (0.8)	3 (1.5)	374 (0.8)
Tracheostomy ^b		362 (0.7)	18 (9.2)	344 (0.7)

数値は中央値 [四分位範囲] または n (%) で示した。

^a 非侵襲的人工呼吸器は BIPAP (biphasic positive airway pressure) または CPAP (continuous positive airway pressure) を指す。

^b 退院時に生存していた患者のみ集計された。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; RRT, renal replacement therapy; ARDS, acute respiratory distress syndrome; NA, not available.

1.3.3. 治療成績

治療成績の結果を表 1.3-3 に示す。本研究では、院内死亡割合は ECMO 治療群で 33.2%と、非 ECMO 治療群の 4.8%に比べて高かった。その他の退院時の転帰について、急性期病院へ転院した患者の割合は ECMO 治療群で 23.0%、非 ECMO 治療群で 11.6%であり、ECMO 治療群の方が高かった。一方、長期療養施設へ退院した患者の割合は、ECMO 治療群では 0.5%と、非 ECMO 治療群の 4.0%よりも低かった。大半の患者（73.8%）は自宅へ退院していた。

入院中に発生した合併症は、ECMO 治療群において気胸が 9.7%、痙攣が 4.1%、脳卒中（脳出血・脳梗塞を含む）が 4.6%、肺血栓塞栓症が 2.0%であった。さらに、退院時にセルフケア能力が低下または介助を要した患者の割合は ECMO 治療群で 38.3%、非 ECMO 治療群で 8.7%であり、歩行機能に関しても同様に、ECMO 治療群で 38.8%、非 ECMO 治療群で 9.0%であった。

また、ECMO 治療群において死亡した患者の年齢分布に関して、50 歳代後半から死亡者数が増加し、セルフケア能力および歩行機能の低下、または介助が必要となった患者は 50 歳代前半から増加していた（図 1.3-1, 1.3-2, 1.3-3 参照）。

表 1.3-3 治療成績

Variable	Subcategories	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non-ECMO (n=49394)
Patient outcomes at hospital discharge				
Hospital mortality		2437 (4.9)	65 (33.2)	2372 (4.8)
Discharge to home		36598 (73.8)	45 (23.0)	36553 (74.0)
Discharge to long-term care center		1962 (4.0)	1 (0.5)	1961 (4.0)
Discharge to acute care hospital		5798 (11.7)	57 (29.1)	5741 (11.6)
Discharge to isolation hospital		2132 (4.3)	0	2132 (4.3)
Still in hospital ^a		11 (0.0) ^b	1 (0.5)	10 (0.0) ^b
Complications				
Pneumothorax		201 (0.4)	19 (9.7)	182 (0.4)
Seizures		111 (0.2)	8 (4.1)	103 (0.2)
Stroke		175 (0.4)	9 (4.6)	166 (0.3)
Pulmonary thromboembolism		170 (0.3)	4 (2.0)	166 (0.3)
Patient condition at discharge				
Self-care ability ^c	Same as before-hospitalization	40098 (80.9)	22 (11.2)	40076 (81.1)
	Worsened or required assistance	4393 (8.9)	75 (38.3)	4318 (8.7)
	Improved	990 (2.0)	1 (0.5)	989 (2.0)
	Unknown	3099 (6.2)	75 (38.2)	3024 (6.1)
Ambulatory function ^c	Same as before-hospitalization	39428 (79.5)	18 (9.2)	39410 (79.8)
	Worsened or required assistance	4507 (9.1)	76 (38.8)	4431 (9.0)
	Improved	795 (1.6)	1 (0.5)	794 (1.6)
	Unknown	901 (1.8)	6 (3.1)	895 (1.8)

数値は n (%)で示した。

^a 入院日から 60 日後にも入院していることを示す。

^b 0.1%未満を示す。

^c 退院時に生存していた患者のみ集計された。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

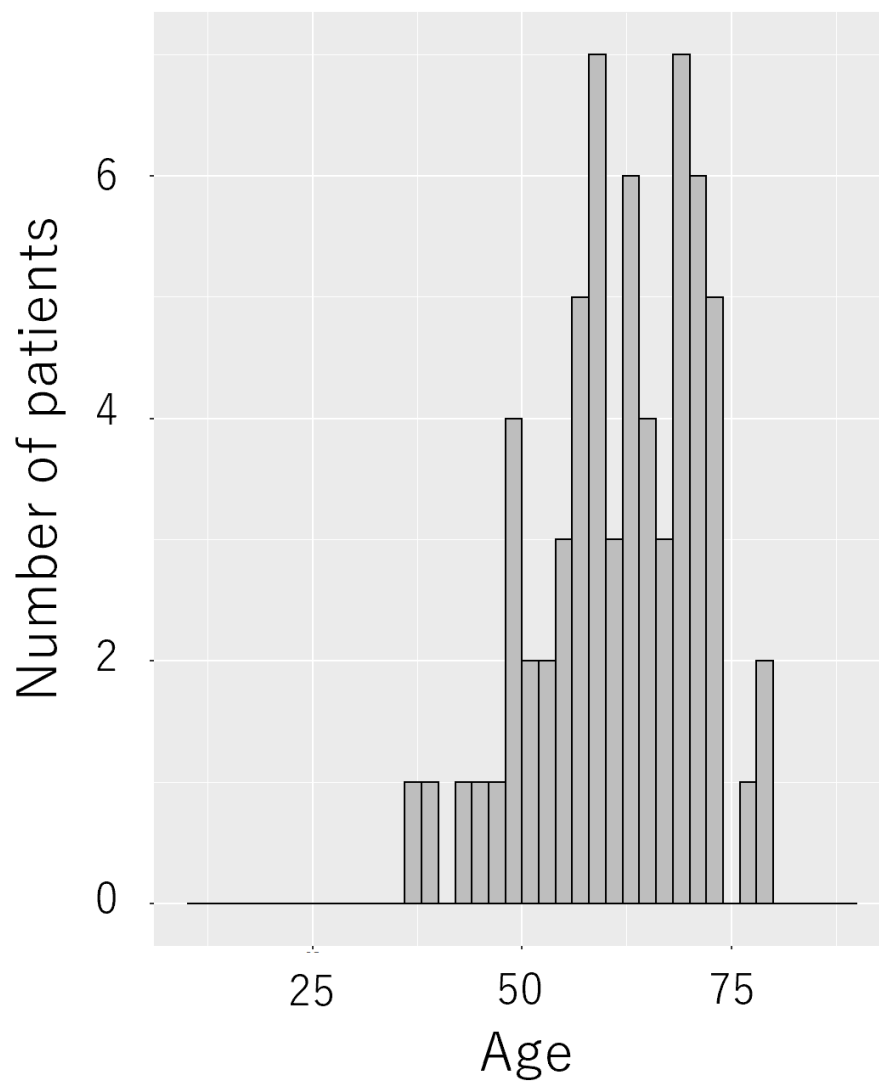


図 1.3-1 ECMO 治療群における退院時死亡者の分布

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

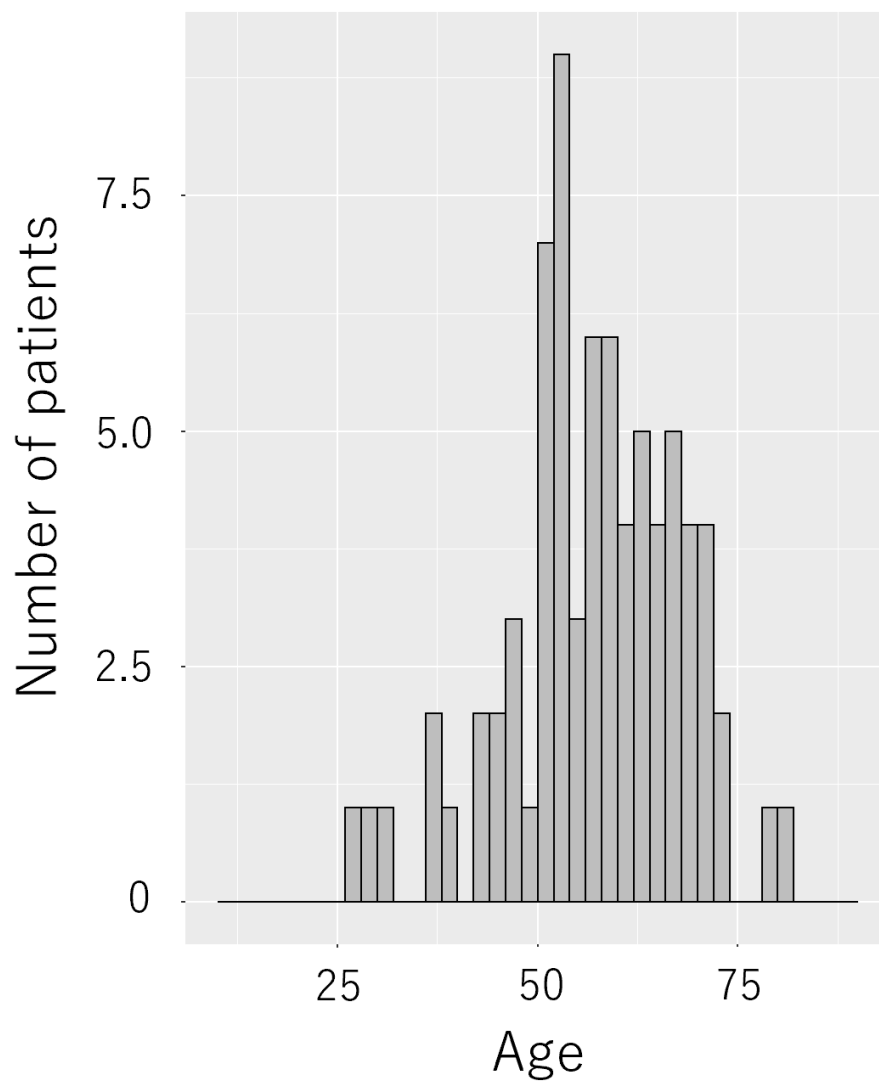


図 1.3-2 ECMO 治療群における退院時に
セルフケア能力が低下または介助が必要だった患者の分布

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

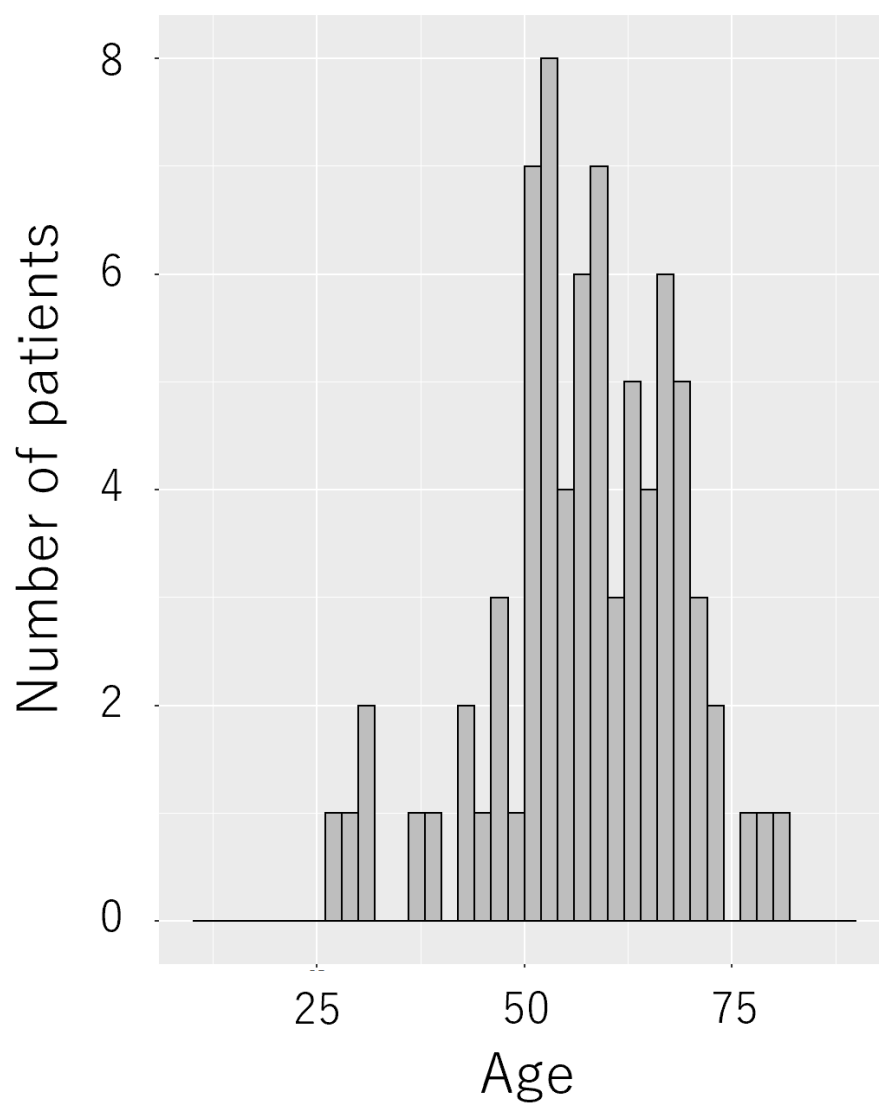


図 1.3-3 ECMO 治療群における退院時に
歩行機能が低下または介助が必要だった患者の分布

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

1.4. 考察

本研究では、COVIREGI-JP を用いて、日本における ECMO 治療を受けた COVID-19 患者に関して記述統計的に分析を行った。死亡割合および ECMO 治療に伴う合併症の発生状態について明らかにした。ECMO 治療に関連した死亡割合は約 33% であり、国内の既存の報告と一致していた (Ohshimo *et al.*, 2022)。また、国際的なメタアナリシスと比較してやや良好な結果が示された (Bertini *et al.*, 2022; Ramanathan *et al.*, 2021)。なお、以下の考察にて使用した引用文献の概要を付録 (表 S1-4) に示した。

本研究の重要な観点の一つとして、ECMO 治療を受けた患者の年齢分布を検討した点が挙げられる。他国と比較して年齢の第三四分位数は高かったが (Barbaro *et al.*, 2020; Cousin *et al.*, 2021)、国内全体における年齢と比べると、ECMO 治療群の第三四分位数はやや若年の傾向が見られ、日本において非高齢者に対して選択的に ECMO 治療が行われている可能性を示唆している。ECMO 治療の転帰に関して、年齢は重要な因子であり、59 歳を超える患者では死亡リスクが上昇することが示されている (Barbaro *et al.*, 2020; Ohshimo *et al.*, 2018)。よって、非高齢者に対して選択的に ECMO 治療が行われた可能性は、死亡割合を改善することへ寄与している可能性がある。本結果は、高齢化が進む日本において、COVID-19 の流行中にも関わらず、ECMO 治療におけるリスクとベネフィットのバランスを考慮した対応がなされていることを示唆しており、治療選択における年齢の重要性を改めて強調するものである。

ECMO 治療群における合併症の発生割合は、国際的に報告されている割合と同程度に管理されていた。ECMO 治療に関連する代表的な合併症としては出血があり (Brodie *et al.*, 2019)、COVID-19 患者においても同様であることが報告されている (Indrambarya *et al.*, 2023; Northam *et al.*, 2022)。脳内出血の発生割合は 2.3%~20.8% との報告が多く (Barbaro *et al.*, 2020; Cousin *et al.*, 2021; Friedrichson *et al.*, 2022; Garfield *et al.*, 2021; Lorusso *et al.*, 2023; Mansour *et al.*, 2022; Nesseler *et al.*, 2022; Raasveld *et al.*, 2022; Schmidt *et al.*, 2020; Shaefti *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020a)、中には 41.7% とする報告も存在する (Masur *et al.*, 2020)。また、脳梗塞は 0.7%~14.4% の範囲で発生するとされている (Barbaro *et al.*, 2020; Biancari *et al.*, 2021; Cousin *et al.*, 2021; Friedrichson *et al.*, 2022; Garfield *et al.*, 2021; Lorusso *et al.*, 2023; Mansour *et al.*, 2022; Nesseler *et al.*, 2022; Schmidt *et al.*, 2020; Shaefti *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020a)。本研究の結果は、これら諸外国の報告と比較して、日本における ECMO 治療中の脳出血および脳梗塞の発生割合が同程度であることを示している。痙攣発作

については、過去の研究で 0%~2%とされている一方 (Barbaro *et al*, 2020; Lorusso *et al*, 2023; Nessler *et al*, 2022)、非生存者に限定すると 14%にまで上昇するとの報告もある (Lorusso *et al*, 2023)。本研究における発症割合はやや高値であったが、データに生存者と非生存者の両者が含まれていたことに起因する可能性がある。気胸の発症割合については、過去の研究では 11%~18.0%とされており (Garfield *et al*, 2021; Lorusso *et al*, 2023; Schmidt *et al*, 2020; Shaefi *et al*, 2021)、本研究ではこれらと同等かやや低い結果であった。肺血栓塞栓症の発生割合に関しては、1.6%~19%とする報告が多く (Biancari *et al*, 2021; Cousin *et al*, 2021; Friedrichson *et al*, 2022; Lorusso *et al*, 2023; Mansour *et al*, 2022; Nessler *et al*, 2022; Raasveld *et al*, 2022; Schmidt *et al*, 2020; Shaefi *et al*, 2021)、中には 60%を超えるものもある (Arachchillage *et al*, 2022; Garfield *et al*, 2021)。これらの状況を踏まえると、日本における肺血栓塞栓症の発生割合は比較的低水準であることが確認された。

日本では、COVID-19 患者の ECMO 治療に対応するため、全国の ICU に支援を行う独自の ECMO 治療支援体制が構築された (Ogura *et al*, 2021)。さらに、複数の学会が連携した日本 COVID-19 ECMO net によって、日本における基本的な ECMO 管理方針が提示された (厚生労働科学研究費補助金「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班・日本 COVID-19 対策 ECMOnet, 2020)。本研究の結果は、COVID-19 の大流行に対する日本の多様な対応の一端を反映したものと考えられる。

加えて、本研究は退院後の生活への影響、特に中高年層における影響の重要性を示唆している。COVID-19 に罹患し ICU に入室した高齢患者では、一般病棟に入院した場合と比較して、退院後の activities of daily living (ADL) の低下が報告されており (van Seben *et al*, 2019)、退院時の歩行機能の低下は、その後の機能的衰退とも関連している (Leite *et al*, 2021)。本研究における ECMO 患者の自宅退院割合は他国と同程度であり (Barbaro *et al*, 2020)、これらの結果の示唆する意義は日本に限らない可能性がある。

1.4.1. 強みと限界

本研究は全国規模のデータベースを使用し、COVID-19 患者の入院時から退院時までフォローアップされたデータを集約できたことが強みである。これにより、ICU または一般病床にしか焦点を当てていないデータベースとは異なる、入院期間の総合的な医療情報の提供を可能とした。

しかしながら、本研究にはいくつかの限界がある。第一に選択バイアスが存在する可能性である。施設が任意でデータベースに入力したデータである

ため、入力が漏れている場合や、施設自体が参加していない可能性がある。そのため、入力されていない患者や施設の情報は本結果に反映されていない。しかしながら、死亡割合は国内の先行研究と一致しており、バイアスが生じる状況も無作為に生じることが予想されるため、結果に及ぼす影響は非常に限定的なものである可能性が高い。第二に COVIREGI-JP データベースの登録項目に関する限界である。COVIREGI-JP データベースは ICU の治療状況に特化したデータベースではないため、ICU 入室中の治療に関する詳細な情報が含まれておらず、侵襲的人工呼吸器の治療状況や、ICU で一般的に用いられる重症度の評価指標などはデータとして網羅されていない。また、V-V や V-A といった ECMO 治療の区分に関するデータも不足しているため、ICU での治療に関する包括的な解析には限界がある。第三に、欠測項目が存在することで欠測バイアスが存在する可能性である。COVID-19 の大流行中に集約されたデータベースである都合上、データの欠測は少なくない。重症度や、COVID-19 患者の受け入れ数、COVID-19 の感染者数の状況に合わせて欠測が多くなる傾向が想定されるが、本研究で提供いただいたデータからは施設情報が削除されているため、欠測の傾向に関する具体的な考察ができないという限界が生じた。最後に、COVIREGI-JP データベースの利用期間に関する限界である。本研究において利用が可能であった 2022 年 2 月 1 日までのデータについて、それ以後も COVID-19 に罹患した患者が存在している可能性は高く、COVID-19 が国内で流行した全ての期間を対象にできているとは言い難い。また、COVID-19 の流行期によるウイルスの株の違いによって患者にもたらす治療効果が異なる可能性も否定できず、より長期間のデータが使用できた場合に、結果に何らかの影響を及ぼした可能性がある。

1.4.2. 研究的意義

COVID-19 感染症のような、単一疾患の世界的大流行は稀な事象であり、その後の健康被害は未知数である。しかしながら、現在の国内の状況では、患者が退院した後の生活状況を把握する術は限られており、退院後のデータを集約するデータベースの整備や、その他の研究手法によって退院後の患者を追跡することは、社会的にも医学的にも意義が見込まれる。また、ECMO 治療を受けた COVID-19 患者に関する退院後のフォローアップ研究は限られているため、ECMO 治療を受けた患者の退院後の生活に関する資料を蓄積することも世界的に必要である。

2. 第2章 ECMO 治療による治療成果と看護師配置の関係性

2.1. 緒言

患者対看護師（patient to nurse : PN）比は、医療の質を示す主要な指標の一つであることが知られている（Butler *et al*, 2019）。先行研究では、PN 比が高くなることが、投薬に伴う医療過誤や褥瘡の発生といった、有害事象の発生と関連していることが示されている（Cho *et al*, 2016）。ICU においては、重篤な患者の継続的な観察や対応が必要とされるため、一般病棟よりも低い PN 比が維持されるのが一般的である。ICU において、PN 比が低くなることで、患者の死亡割合（Sakr *et al*, 2015）や、ICU の滞在日数（Verburg *et al*, 2018）、人工呼吸器の使用期間（Chittawatanarat *et al*, 2014）が改善するといった、集中治療領域における重要な治療成果に影響を及ぼすことが明らかになっており、ICU での治療において看護師が担う役割が大きいことが示唆されている。

ECMO 治療は、重度の呼吸不全や循環不全を呈する患者にとって、治療の重要な選択肢となっている。しかしながら、ECMO 治療を行う際には抗凝固薬の使用が不可欠であり、ECMO の回路に大量の血液を循環させるための太いカニューレも必要であるだけでなく、本来身体に備えない異物と血液が物理的に接触する。これらに関連し、ECMO 治療の期間が長くなることで、出血（Omar *et al*, 2016）や、感染症（Juthani *et al*, 2018）、血栓の形成（Kohs *et al*, 2024）のリスクを高めることが報告されており、ECMO 治療からの早期離脱が重要な臨床目標となる。

ECMO 治療において、医師だけでなく、看護師や臨床工学技士、リハビリ部門などの多職種で関わることで良好な予後が見込まれることが示唆されている（Dalia *et al*, 2019; Wells *et al*, 2018）。近年では、ECMO 治療期間中であっても、患者にリハビリテーションを行う場合が増えており、そのような場面は多職種での連携が必要不可欠である（Hayes *et al*, 2022）。中でも看護師は、カテーテル刺入部の管理や回路異常の確認、リハビリテーション時の回路管理、抗凝固薬の調整、ECMO チームの連絡調整など、日常的な管理からリハビリテーションの場面も含め、様々な役割を担っている（Daly *et al*, 2017; Parrett *et al*, 2024）。

2019 年から世界的に大流行した COVID-19 患者に対し、本邦でも多くの患者に ECMO 治療が実施された。日本全体での ECMO 治療の成果について、世界と同等、またはより優れた治療成果を示したことを第一章で確認した。すなわち、この成果は ECMO 治療に携わる医師や看護師、その他様々な職種が治療を支援した成果であると言える。

このような COVID-19 の国内流行の経験を踏まえ、2022 年、JSICM による集中治療部設置指針が新興感染症への対応も念頭に置かれ、20 年ぶりに改訂された。そこでは、ECMO 治療のような臓器補助療法を受ける患者に対し、その他の患者に比べて PN 比を低く看護師を配置することが推奨され、改訂以前に比べて ICU 全体で求める PN 比も低く推奨された（日本集中治療医学会理事会・日本集中治療医学会集中治療部設置指針改訂タスクフォース, 2022）。これは、JSICM が重症患者に対する濃密な看護師配置を重要視することを示したこととなるが、その一方で、PN 比が ECMO 治療中の患者に与える影響を検討した研究は希少であり、推奨内容からもその根拠は不明確であると言わざるを得ない状況であった。

集中治療領域における治療に関して、PN 比がその治療成果に及ぼす影響は大きく、重要性が高い可能性があること、ならびに ECMO 治療における看護師の役割の重要性を踏まえ、PN 比が ECMO 治療期間に影響を及ぼすのではないかと仮説を立てた。その仮説の検証に向け、PN 比と ECMO 治療の治療成果との関係性を明らかにすることを目的に、研究を実施した。本研究の結果は、これまで不明確であった PN 比と ECMO 治療での治療成果の関係性を明らかにすると共に、看護師配置の最適化や、ECMO 治療の効率化に資する知見を提供する資料となる。また、ECMO 治療の成果が世界と同水準である、本国内のデータによって示される PN 比と ECMO 治療での治療成果の関係性は、他国においても十分に活用可能なデータとなることが期待される。

2.2. 方法

2.2.1. 研究デザイン及び使用データ

本研究は、国内の ICU において人工呼吸または ECMO 治療を受けた、COVID-19 患者に関するレジストリデータベースである CRISIS データベースを用いた、後ろ向き観察研究である。研究の実施にあたり、国内の医療施設を幅広く対象とし、ICU 入室期間の患者データに加え、ECMO 治療に関する記録が集約されているデータベースが必要であった。また、PN 比を算出できる情報がデータベースに収集されていること、医療施設名や医療機関名コードが収録され、外部データとの統合が可能であることも重要であった。これらの条件を満たすデータベースとして、DPC データベースや、日本 COVID-19 ECMO net によって管理、運営されている CRISIS データベースを候補として検討した。DPC データベースは全国の急性期病院からのデータが利用できるため、多くの症例数が登録されていることが見込まれる反面、ICU における人工呼吸器の設定や、集中治療領域で特異的な重症度の評価項目等、ICU 内での治療や患者状態に関するデータの集約状況に限度があることが懸念された。CRISIS データベースは日本全国 600 を超える医療機関から ECMO 治療を受けた患者のデータを集約しており、日本国内の全 ICU の約 80% をカバーしている。COVID-19 に罹患した患者のみが集約されたデータベースであるが、集中治療に特化したデータベースであり、人工呼吸器の設定や治療経過についても記録されている。ECMO 治療に関する情報について、DPC データベースに比べ、CRISIS データベースの方が集中治療領域の現場で用いられる指標が豊富かつ妥当であり、より適切な指標が使用できると判断したため、本研究では CRISIS データベースを利用することとした。

その他、厚生労働省が発行する病床機能報告を用いて PN 比を算出し、CRISIS データベースの登録施設に関する特定集中治療室管理料の算定状況についても収集した。この報告には、日本全国の医療施設における各病棟の人員配置、病床数、年間の入院患者数、病棟ごとの入院基本料の届け出状況などが詳細に記録されている。さらに、COVID-19 流行中の地域別 ICU 病床使用状況に関する厚生労働省の月次報告を用いて、各地域における医療体制の急迫度に関する情報を収集した。加えて、JSRCM が管理する ECMO チームの設置状況に関するデータも使用した。これは、JSRCM が運営していた ECMO プロジェクトに参加した医療施設の登録状況であり、ECMO プロジェクトに参加する条件に医師、看護師、臨床工学技士の多職種で ECMO チームを組織することが条件であるため、ECMO プロジェクトの参加施設は ECMO チームを有していることとなる。これらのデータは、CRISIS データ

ベースに登録された患者の入院年度の状況について、医療機関の識別子を用いてデータを統合した。

2.2.2. 対象者の選定

研究対象者は CRISIS データベース運用期間である 2020 年 2 月から 2023 年 3 月末までの期間に登録された全患者のうち、次の条件を全て満たす患者を対象者とした：1) CRISIS データベースに登録されたデータに関し、本研究での利用に承諾が得られた施設から登録された患者、2) 18 歳以上、3) ECMO 治療を受けた患者。これら全ての条件を満たさない患者は対象から除外した。

2.2.3. 看護師配置

PN 比を算出するにあたり、CRISIS データベース登録時の患者数及び当時勤務していた看護師数から PN 比の実測値を収集することは困難であった。そこで、病床機能報告から収集可能である各病棟における年間の在棟患者のべ日数、看護師の配置数を使用し、以下の式 (1) により 1 勤務時間あたりの患者対看護師比（以下、PN 比とする）を算出した (Morita *et al*, 2017)。

$$\text{Patient to nurse ratio per shift} = \frac{\text{Total inpatient days}}{(\text{Number of ICU nurse staffing} \times 1800\text{h}/24\text{h})} \quad (1)$$

式 (1) のとおり、PN 比は、ICU での総入院患者日数を、ICU 看護師の年間労働時間の合計で除して算出された。式 (1) 中の 1800 時間は、常勤で勤務する看護師の法定年間労働時間を示している。

2.2.4. アウトカムおよび変数

アウトカムは、ECMO 治療中の死亡割合、ECMO 治療期間（日数）とした。CRISIS データベースから取得した患者情報に関する変数には、年齢、性別、身長、体重、BMI、ECMO 治療開始前の人工呼吸日数、ECMO 治療開始時の PaO₂/FiO₂(P/F)比、ECMO 治療開始時の positive end expiratory pressure (PEEP) 設定が含まれた。これらは、ECMO 治療を行う患者の予後に関する予測モデルを開発した先行研究 (Schmidt *et al*, 2014; Schmidt *et al*, 2013) や ELSO から公表されている ECMO 治療のガイドライン (Tonna *et al*, 2021) を参考に、ECMO 治療における重症化のリスク因子や関連すると思われる因子を選定した。

施設レベルの変数には、ECMO チームの有無 (Dalia *et al*, 2019)、特定集中治療室管理料における高度 ICU 加算の有無 (Barbaro *et al*, 2015)、COVID-19 流行中の地域における ICU の急迫状態の有無を選定した。ECMO チームは、JSRCM が管理する ECMO チームの設置状況に関するデータに登録された施設と定義した。特定集中治療室管理料における高度 ICU 加算については、医師や看護師、臨床工学技士の人員配置要件および、施設環境等の要件に基づき、より高度な集中治療環境が整っている ICU であると認定された、特定集中治療室管理料 1 および 2 の算定施設とした。地域の ICU 急迫状態は、各都道府県における ICU 病床使用状況が、政府が定義する閾値を超えた場合に急迫状態であると定義した。これは、COVID-19 集中治療体制にかかわるタスクフォースが提唱する、集中治療を行うための「ハコ、モノ、ヒト」の確保が危ぶまれ (COVID-19 集中治療体制にかかわるタスクフォース, 2020)、各都道府県における重症患者に対する医療体制が平時の医療体制ではない可能性を示すことの代理変数として位置づけた。

2.2.5. 統計解析

2.2.5.1 記述統計量の算出

すべての変数について記述統計量を算出した。連続変数は、正規性が確認されない場合には中央値と IQR で、正規性が視認された場合は平均値と標準偏差 (standard deviation : SD) で表記した。カテゴリ変数は、頻度、割合、および 95%信頼区間 (confidence interval : CI) で表記した。

2.2.5.2 欠測の処理

データの処理をするにあたり、身長、体重、BMI、ECMO 治療開始時の P/F 比、ECMO 治療開始時の PEEP、ECMO 治療中の死亡、および、ECMO 治療期間の値に欠測が確認された。今回アウトカムとする ECMO 治療中の死亡、および ECMO 治療期間が欠測していた患者は、他の多くの項目も欠測しており、データの信憑性が非常に低いことが懸念された。そのため、multiple imputation, then deletion (MID) の考え方を参考にデータの取り扱いを考慮し (Austin *et al*, 2021)、ECMO 治療中の死亡、および ECMO 治療期間が欠測していた患者については予め解析対象から除外した。解析対象となるデータにおける各項目の欠測パターンから、患者の重症度や記録方法に関連性がある欠測であることが想定されたため (図 S2-1)、missing at random (MAR) の欠測パターンであると判断し、多重代入法での補完を行った (Austin *et al*, 2021; Rubin & Schenker, 1991)。

多重代入法の具体的な実施について、最初に、身長、体重、ECMO 治療開始時の P/F 比、ECMO 治療開始時の PEEP の変数には解析時に使用するすべての変数を含めて代入モデルを作成した。次に、作成した代入モデルを用い、連鎖式多重代入法（multiple imputation by chained equation : MICE）により欠測を補完し、BMI については補完された身長および体重の数値から計算式にて値を求めて補完した（Austin *et al*, 2021; van Buuren and Groothuis-Oudshoorn, 2011）。MICE 実施時の反復回数について、反復回数を 50 回（maxit = 50）（図 2.2-1）と 100 回（maxit= 100）（図 2.2-2）で収束の状況を確認し、大きな変化が無いことから 100 回で収束したものと判断した。代入データセットの個数については、20 から 100 個の設定が推奨されているため（Austin *et al*, 2021）、100 個のデータセットを作成することとした（m=100）。また、連続変数への代入を行ったため、MICE 実施時の補完方法には pmm を指定した。

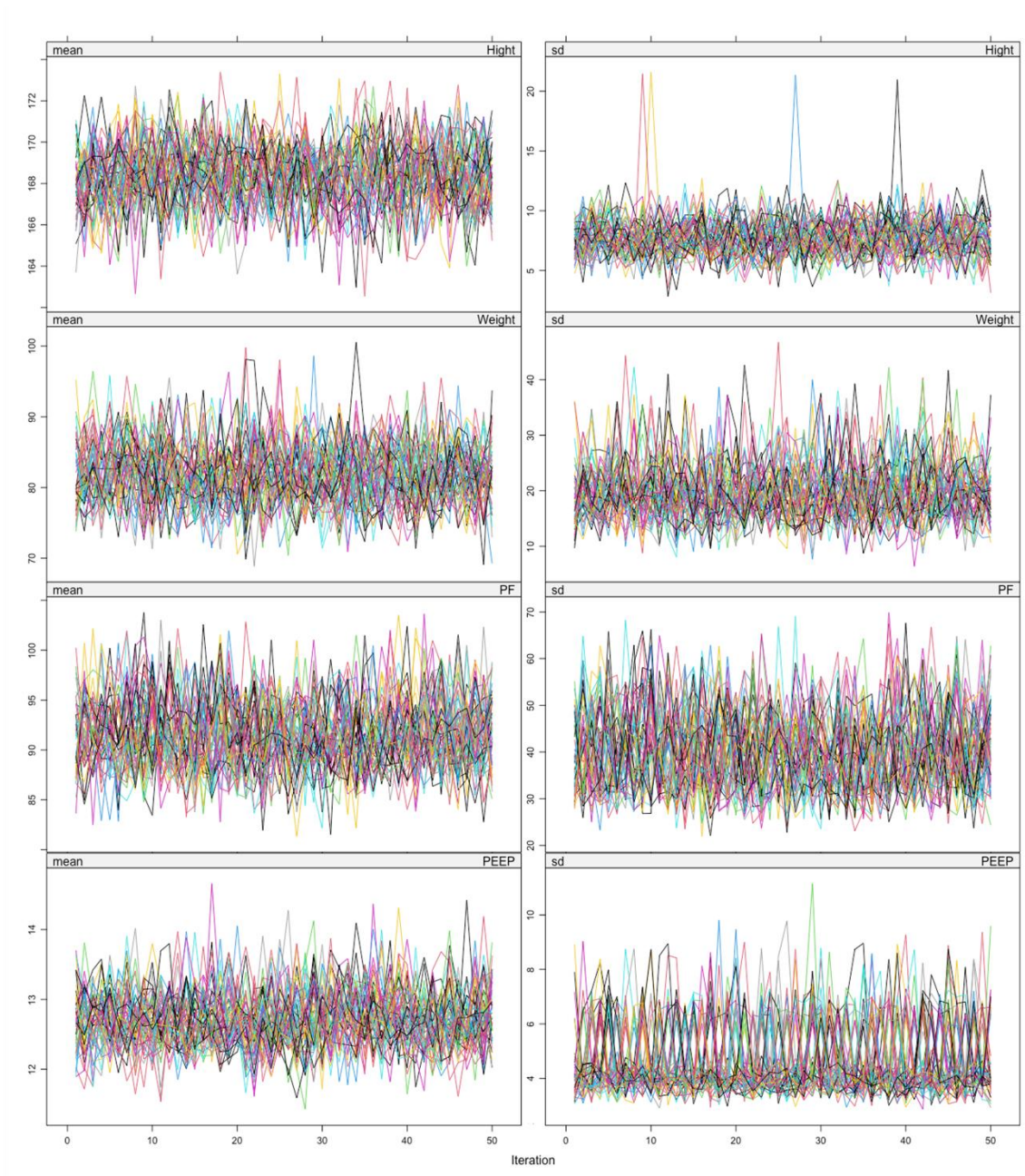


図 2.2-1 MICE 実装時のトレースプロット (maxit = 50)

MICE による欠測値補完過程のトレースプロットである。各パネルはそれぞれの変数の補完過程を示し、横軸は反復回数 (50 回)、縦軸は各補完データセットにおける推定値を表す。各色付きの線は独立した補完データセット (100 個) の収束過程を示し、線が安定して収束している場合に補完が適切に実行されたことを示唆する。

PF, PaO₂/FiO₂; PEEP, positive end expiratory pressure; MICE, multiple imputation by chained equation.

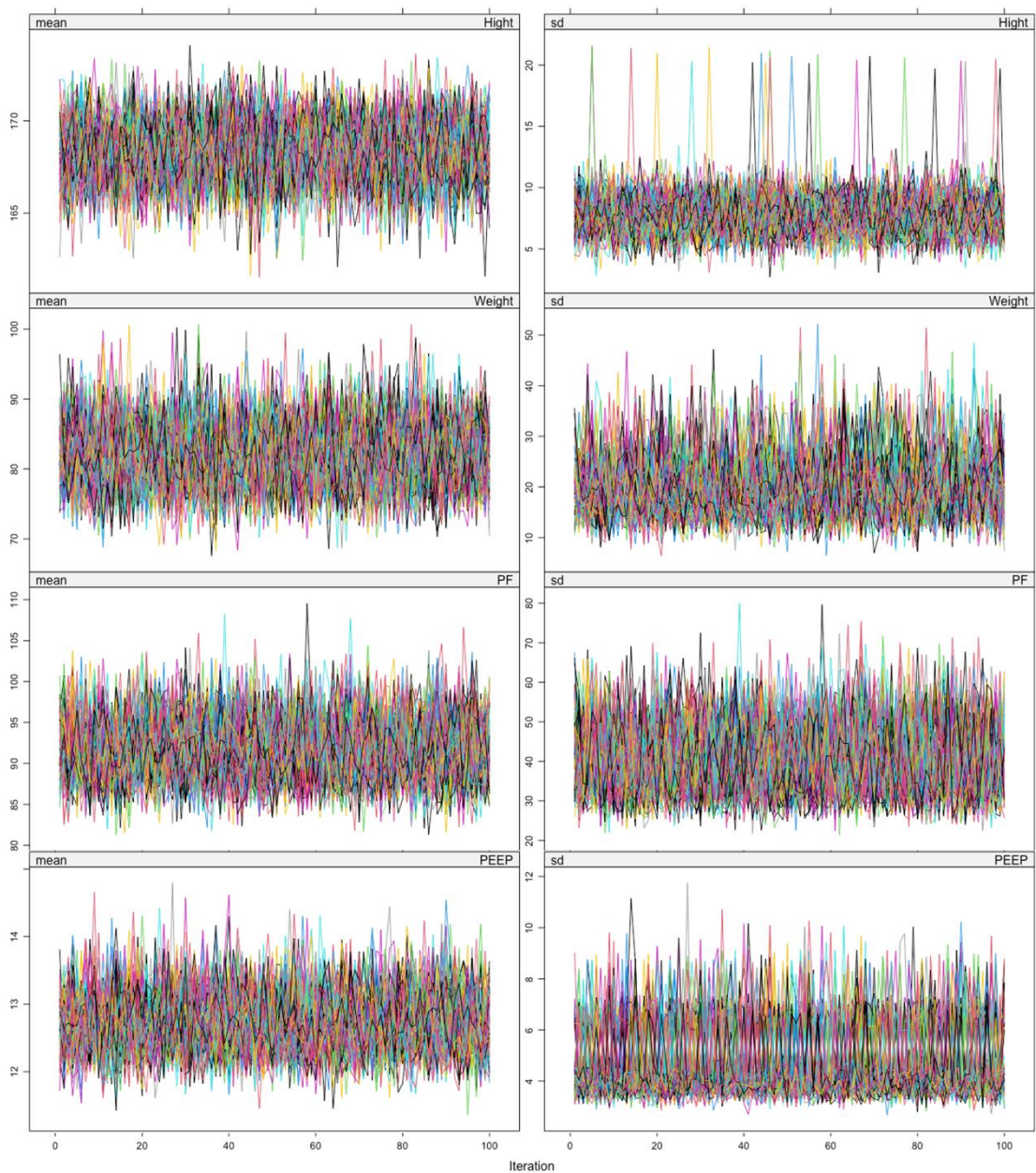


図 2.2-2 MICE 実装時のトレースプロット (maxit = 100)

MICE による欠測値補完過程のトレースプロットである。各パネルはそれぞれの変数の補完過程を示し、横軸は反復回数 (100 回)、縦軸は各補完データセットにおける推定値を表す。各色付きの線は独立した補完データセット (100 個) の収束過程を示し、線が安定して収束している場合に補完が適切に実行されたことを示唆する。

PF, PaO₂/FiO₂; PEEP, positive end expiratory pressure; MICE, multiple imputation by chained equation.

2.2.5.3 分布の正規化と変換

ECMO 治療期間は右に裾の長い分布を示したため、統計的推論の妥当性を向上することを目指し、正規化を図った。変換パラメータ (λ) を最尤法により推定し、 $\lambda = 0$ の場合には対数変換、 $\lambda \neq 0$ の場合には Box-Cox 変換で変換を行うものとし、正規化は正規分位点 (quantile-quantile : Q-Q) プロットにて確認した (Box and Cox, 1964; Feng *et al*, 2013)。最尤法により $\lambda = -0.303$ が算出され、Q-Q プロットにおいても対数変換時 (図 2.2-3) と比較し、Box-Cox 変換による変換後 (図 2.2-4) がより適切に正規化されていることが確認できたため、ECMO 治療期間を Box-Cox 変換で変換した後に解析を実施することとした。なお、最終的な結果においては、結果の解釈を容易にするために逆変換を行い、元のスケール (日数) に戻した。

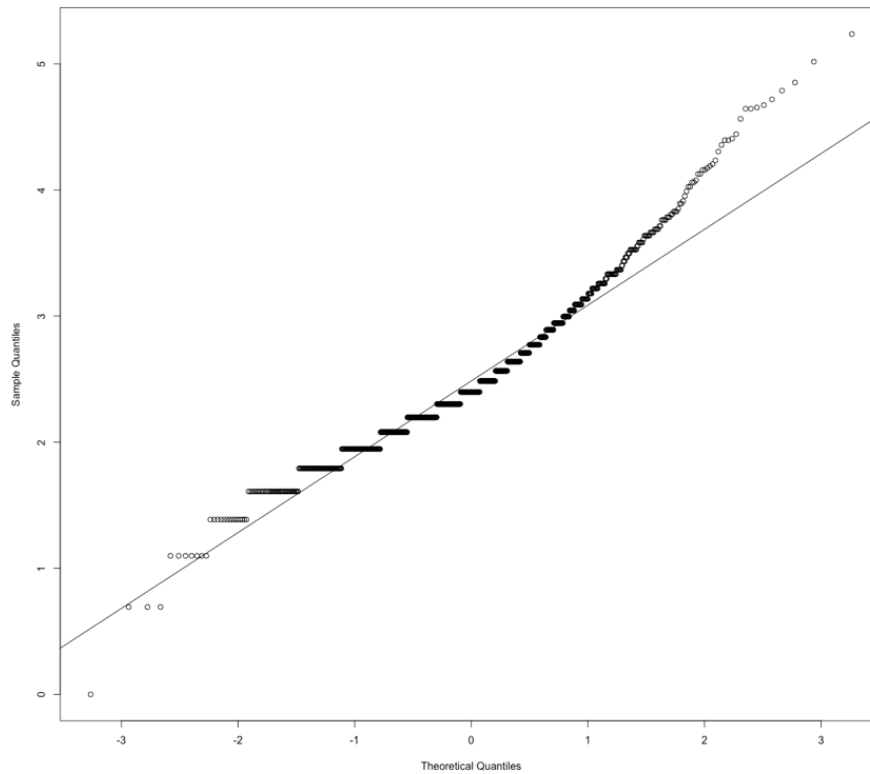


図 2.2-3 対数変換後の Q-Q プロット ($\lambda = -0.303$)

ECMO 治療期間を対数変換した値の Q-Q プロットである。横軸は理論分位点、縦軸は標本分位点を示す。データが実線に沿って分布している場合に、データが正規分布に従うことを示唆する。

Q-Q, quantile-quantile; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

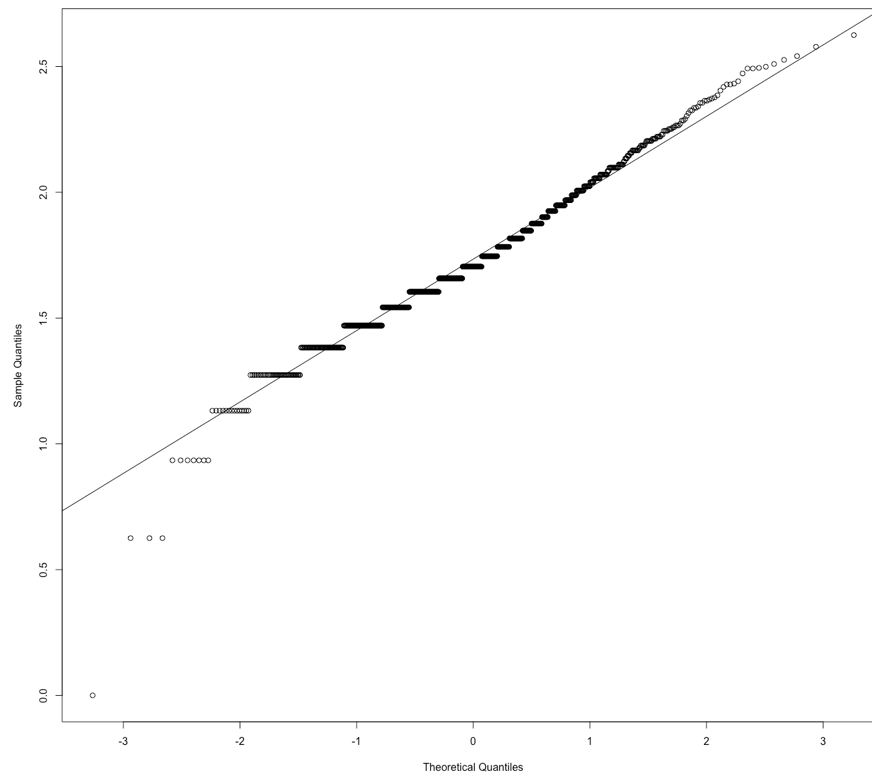


図 2.2-4 Box-Cox 変換後の Q-Q plot ($\lambda = -0.303$)

ECMO 治療期間を Box-Cox 変換した値の Q-Q プロットである。横軸は理論分位点、縦軸は標本分位点を示す。データが実線に沿って分布している場合に、データが正規分布に従うことを示唆する。

Q-Q, quantile-quantile; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

2.2.5.4 主解析

第一に、PN 比を 0.5 以下、2.1 以上、その間を 0.25 刻みで分割した区分に分け、ECMO 治療期間と ECMO 治療中に死亡した患者の関係性を評価するため、各 PN 比における患者の割合を集計した。ECMO 治療期間は先行研究を参考に長期管理の目安となる 14 日で区分した (Tonna *et al*, 2021)。

次に、制限付き三次スプライン (restricted cubic spline : RCS) 回帰 (Desquilbet & Mariotti, 2010) を用いて、ECMO から離脱し生存した患者における PN 比と ECMO 治療期間の関係を調査した。RCS 回帰は、連続データにおける非線形な関連を推定可能とする解析方法である (Greenland, 1995; Royston *et al*, 2006)。回帰モデルには、年齢、性別、身長、体重、BMI、ECMO 治療前の人工呼吸期間、ECMO 治療開始時の P/F 比、ECMO 治療開始時の PEEP 設定、ECMO チームの有無、特定集中治療室管理料における高度 ICU 加算の有無、COVID-19 に関連した ICU の急迫状態を共変量として設定した。制限付き三次スプラインは第 1 ノット未満および最終ノットを超えた範囲では直線となるよう制限した。ノットの設定については、PN 比に明確なカットオフが存在しないことから、25・50・75 パーセンタイルに設定した。

サブグループ解析は、特定集中治療室管理料における高度 ICU 加算を算定した施設で治療され、生存して ECMO 治療から離脱した患者を対象とした。また、多重代入による影響を評価することを目的に、ECMO 治療から生存して離脱した患者のうち、欠測を除いた完全データのみを対象とした感度解析、および PN 比を他のノットに指定した感度解析も実施した。

最後に、PN 比と ECMO 治療期間の、基準値に設定した患者における平均因果効果 (average causal effect: ACE) を推定した。RCS 回帰分析の際に使用した共変量と同一の変数について、連続変数に対しては平均値、カテゴリカル変数に対しては最頻値を全患者において算出した。この値を用いて基準となる患者特性を持つ仮想患者を想定し、その患者に対して PN 比だけを変化させた場合の ECMO 治療期間を反事実的に推定した (Rubin, 1974)。推定には PN 比を ≤ 0.5 、 ≥ 2.1 、その間を 0.25 刻みで分割して用い、多重代入時に作成した 100 個の全代入データセットにおいて同様の解析を実施し、その推定値の平均および 95%CI を算出した。この解析により、基準値に設定した患者が異なる PN 比の環境に置かれた場合の ECMO 治療期間変化という、因果的解釈が可能となる。

すべての統計解析は、R version 4.4.1 (R foundation for statistical computing, vienna, Austria) を用いて実施した。なお、解析に使用したパッケージの一覧

を付録（表 S2-1）に示した。

2.2.6. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とした医学系研究に関する倫理指針に則り倫理的配慮を行うこととし、札幌市立大学倫理審査委員会（承認番号 2437-1）および日本 ECMOnet for COVID-19 から CRISIS データベース使用に関する承認を受けている（承認番号 2024-001）。加えて、日本 ECMOnet for COVID-19 の指示に従い、データを登録しているすべての参加施設へデータ利用の可否を確認し、承諾が得られた施設からの登録データのみを利用した。

2.3. 結果

2.3.1. 対象者の概要

本研究には 1,255 人の患者が対象となり、159 施設のデータが含まれていた。年齢の中央値は 58 歳（IQR：50～66 歳）で、全体のおよそ 80% が男性であった。ECMO 治療期間の中央値は 13 日（IQR：8～24 日）であった。このうち、909 人（72.4%）が生存して ECMO 治療から離脱している。その他の患者背景については表 2.3-1 に示した。また、欠測の詳細については、付録（表 S2-2）に記載した。

表 2.3-1 対象者の特性

Variable	Overall (n=1255)	ECMO weaned, Survived (n=909)	ECMO weaned, Died (n=346)
Age, years	58.0 [50.0, 66.0]	56.0 [49.0, 64.0]	62.0 [54.0, 69.0]
Gender, Male	993 (79.1)	722 (79.4)	271 (78.3)
BMI, kg/m ²	27.7 [24.5, 31.4]	28.1 [24.8, 32.0]	26.9 [23.6, 30.3]
P/F ratio	83.0 [69.0, 103.0]	84.0 [69.0, 104.0]	82.8 [69.0, 100.0]
PEEP, cmH ₂ O	12.0 [10.0, 15.0]	12.0 [10.0, 15.0]	12.0 [10.0, 15.0]
Duration of MV before ECMO, days	1.0 [0.0, 4.0]	1.0 [0.0, 3.0]	3.0 [0.0, 7.0]
ECMO duration, days	13.0 [8.0, 24.0]	11.0 [8.0, 18.0]	24.0 [12.0, 41.0]
Certified high-level ICU	590 (47.0)	413 (45.4)	177 (51.2)
ECMO team present	766 (61.0)	574 (63.1)	192 (55.5)
Region under critical ICU bed occupancy	675 (53.8)	493 (54.2)	182 (52.6)
Died at ICU discharge	467 (37.2)	123 (13.5)	NA

数値は中央値 [四分位範囲] または n (%)で示した。

BMI, body mass index; P/F ratio, PaO₂/FiO₂ ratio; PEEP, positive end expiratory pressure; MV, mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit, NA, not available.

2.3.2. PN 比と ECMO 治療期間、および死亡割合の関係性

ECMO 治療期間と ECMO 治療中に死亡した患者割合を PN 比毎に集計した結果を図 2.3-1 に示す。ECMO 治療期間が 14 日以下の患者については、PN 比が 2.1 以上の場合を除き、概ね同様の割合であった。PN 比 0.6 から 1.5 までの各区分に患者が集中しており、この区分内での PN 比の変化に伴う死亡割合は、最大で 13%程度の変動であった。

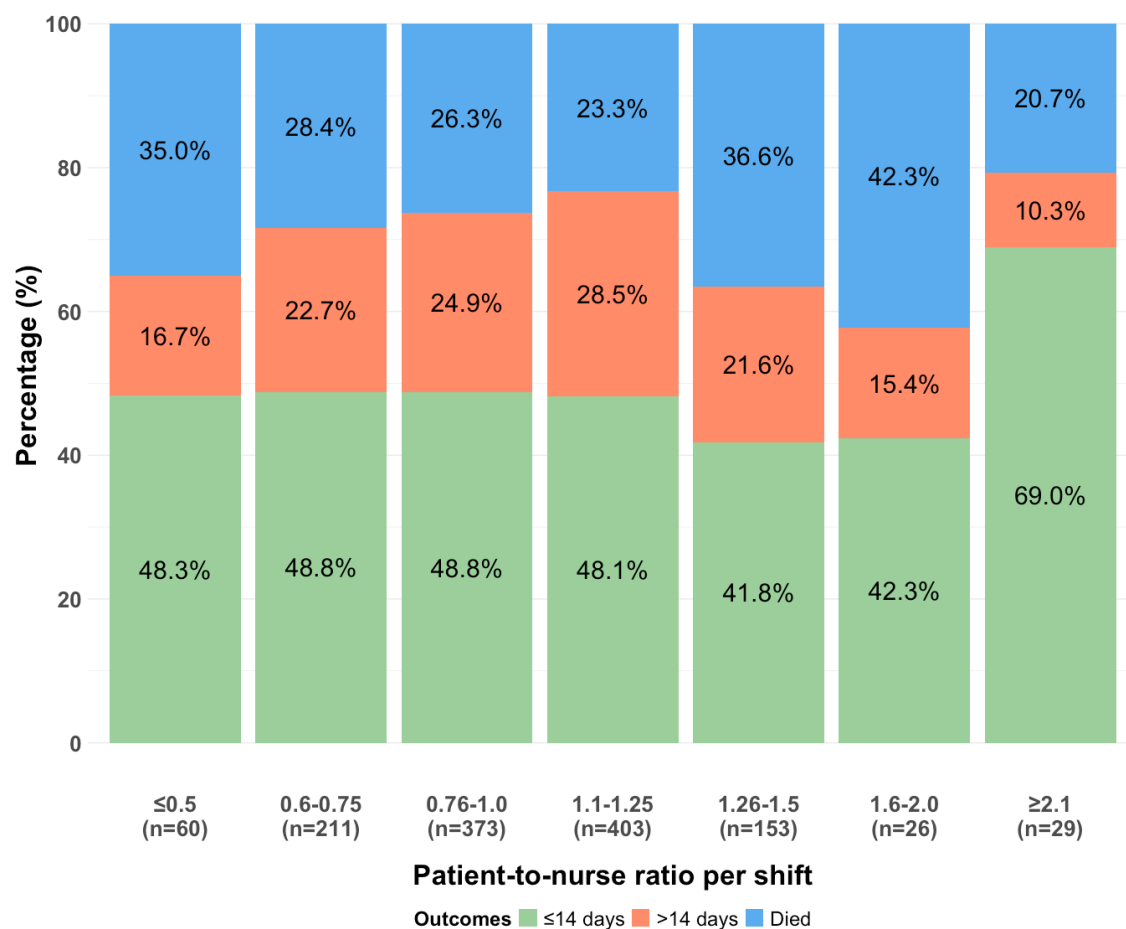


図 2.3-1 PN 比別の ECMO 治療期間および死亡割合

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

2.3.3. 生存者における PN 比と ECMO 治療期間の関係

図 2.3-2 は、ECMO 治療から生存して離脱した患者における、PN 比と ECMO 治療期間との関連を示した RCS 回帰分析の結果である。PN 比のノットは、25・50・75 パーセンタイル（それぞれ 0.79、0.98、1.18）に設定した。得られた RCS 回帰分析の結果は単峰性のパターンを示し、PN 比がおよそ 1.1 のときにピークを迎えた。ECMO 治療期間は、ピーク時で約 12 日、最短時で約 8 日と変化し、その差はおよそ 4 日であった。RCS 回帰曲線の 95%信頼区間は、 ± 1 日程度の範囲であった。

次に、図 2.3-3 に PN 比と ECMO 治療期間の因果効果を推定した結果を示す。PN 比 2.1 以上の区間を除き、基準値に設定した患者に推定された平均 ECMO 治療期間は、11 日程度であった。PN 比 1.5 以下の区間において、この区間内では PN 比の変化に対する ECMO 治療期間の因果効果は、1 日程度の変動幅であることが示された。なお、推定された ECMO 治療期間の詳細は付録（表 S2-3）に示した。

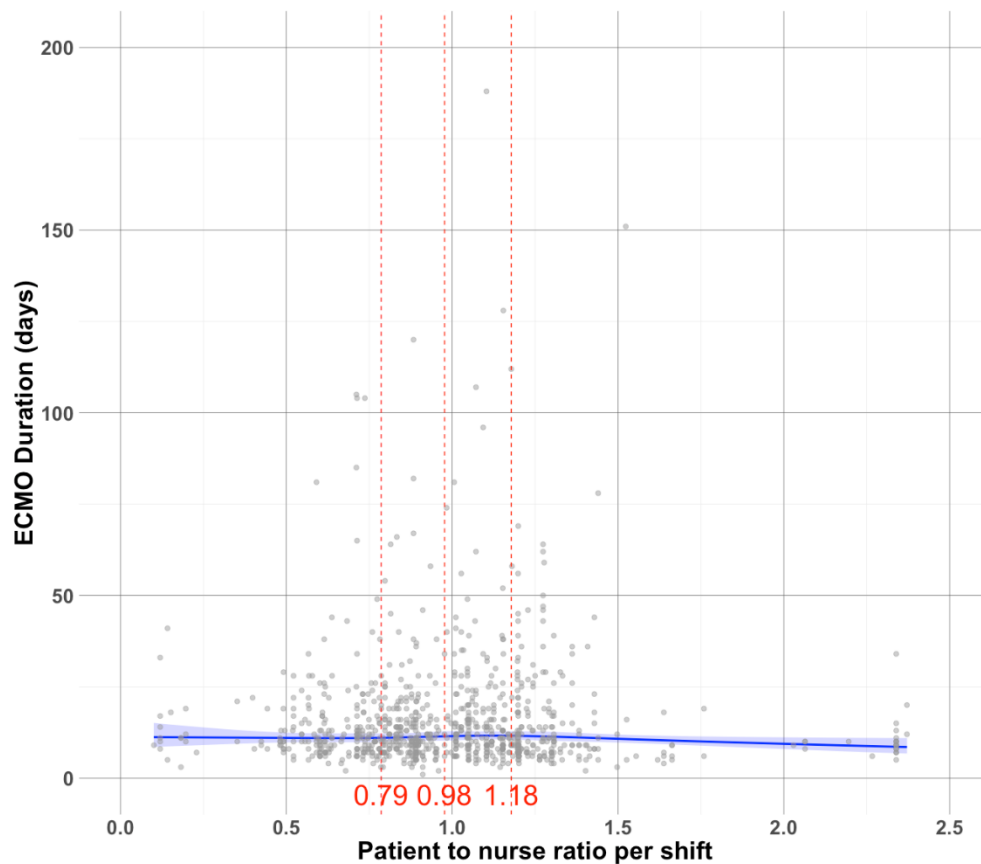


図 2.3-2 生存して ECMO 治療を離脱した患者における
制限付き三次スプライン回帰分析の結果

各勤務あたりの患者対看護師比（横軸）および ECMO 治療期間（縦軸）の
関係を示した散布図である。青色の実線は制限付き三次スプライン回帰によ
り推定された関係を示し、薄い青色の範囲は 95%信頼区間を表す。赤字お
よび赤の点線は、制限付き三次スプライン回帰分析においてノットとして指
定した患者対看護師比の四分位点（0.79、0.98、1.18）を示す。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

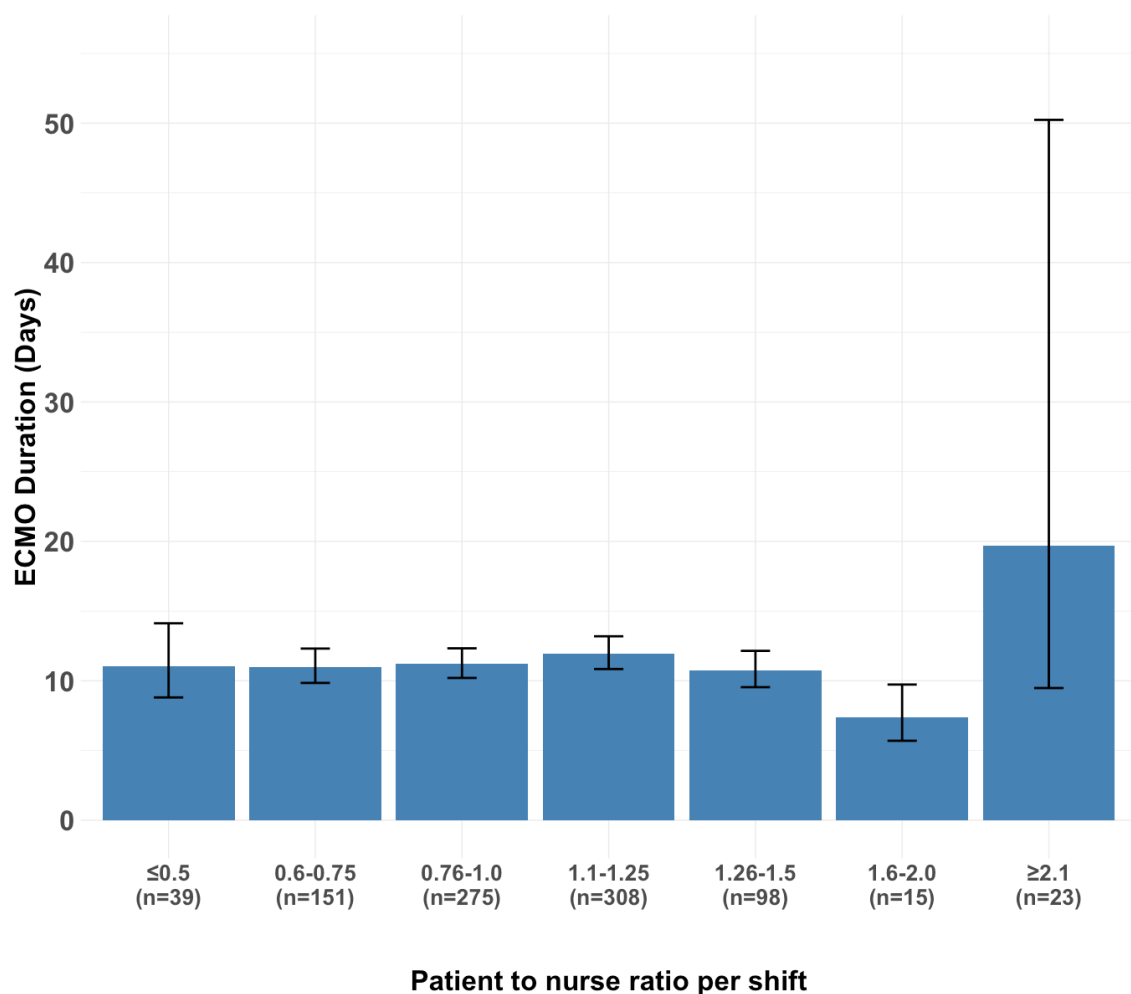


図 2.3-3 PN 比と ECMO 治療期間における因果効果の推定

対象患者から推定した標準的な値を持つ仮想患者において、PN 比のみを変化させた場合の ECMO 治療期間について反実仮想的に推定し、平均因果効果を推定した。横軸は PN 比、縦軸は ECMO 治療期間（日）を示し、棒グラフは多重代入法で作成した 100 データセットでの推定平均値、エラーバーは 95%信頼区間を示す。

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

2.3.4. 感度解析

完全データを用いた感度分析の結果を図 2.3-4 に示した。この解析における PN 比のノットも、25・50・75 パーセンタイル（それぞれ 0.79、0.98、1.17）に設定した。RCS 回帰分析の結果は、多重代入を行った解析の結果と同様に単峰性のパターンを示し、PN 比がおよそ 1.1 の付近でピークを迎えた。また、ECMO 治療期間は、約 12 日から 8 日の範囲で推移した。

次に、図 2.3-5 に PN 比と ECMO 治療期間の因果効果について、完全データを用いて推定した結果を示す。PN 比 2.1 以上の区間を除き、基準値に設定した患者に推定された平均 ECMO 治療期間は、11 日程度であった。PN 比 1.5 以下の区間において、PN 比の変化に対する ECMO 治療期間の因果効果は 1 日程度の変動幅であることが示された。なお、推定された ECMO 治療期間の詳細（表 S2-4）、および PN 比を他のノット数に指定した感度解析の結果（図 S2-2、図 S2-3）はそれぞれ付録に示した。

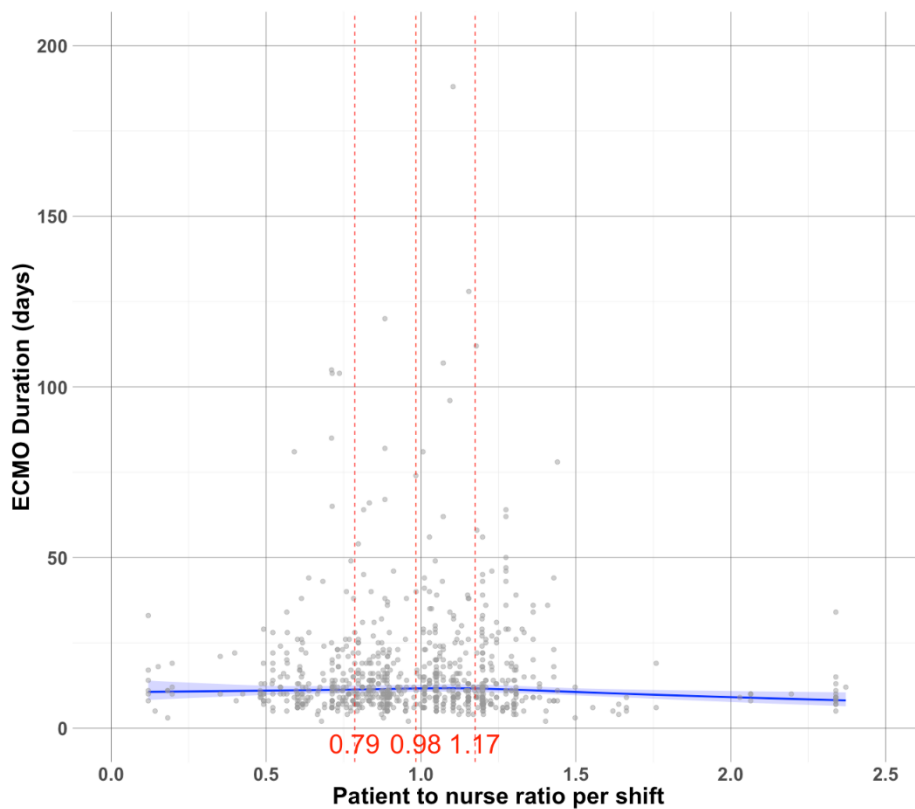


図 2.3-4 生存して ECMO 治療を離脱した患者における
制限付きスプライン回帰分析の結果（完全データ）

各勤務あたりの患者対看護師比（横軸）および ECMO 治療期間（縦軸）の関係を、完全データに基づく解析により示した散布図である。青色の実線は制限付き三次スプライン回帰により推定された関係を示し、薄い青色の範囲は 95%信頼区間を表す。赤字および赤の点線は、制限付き三次スプライン回帰分析においてノットとして指定した患者対看護師比の四分位点（0.79、0.98、1.17）を示す。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

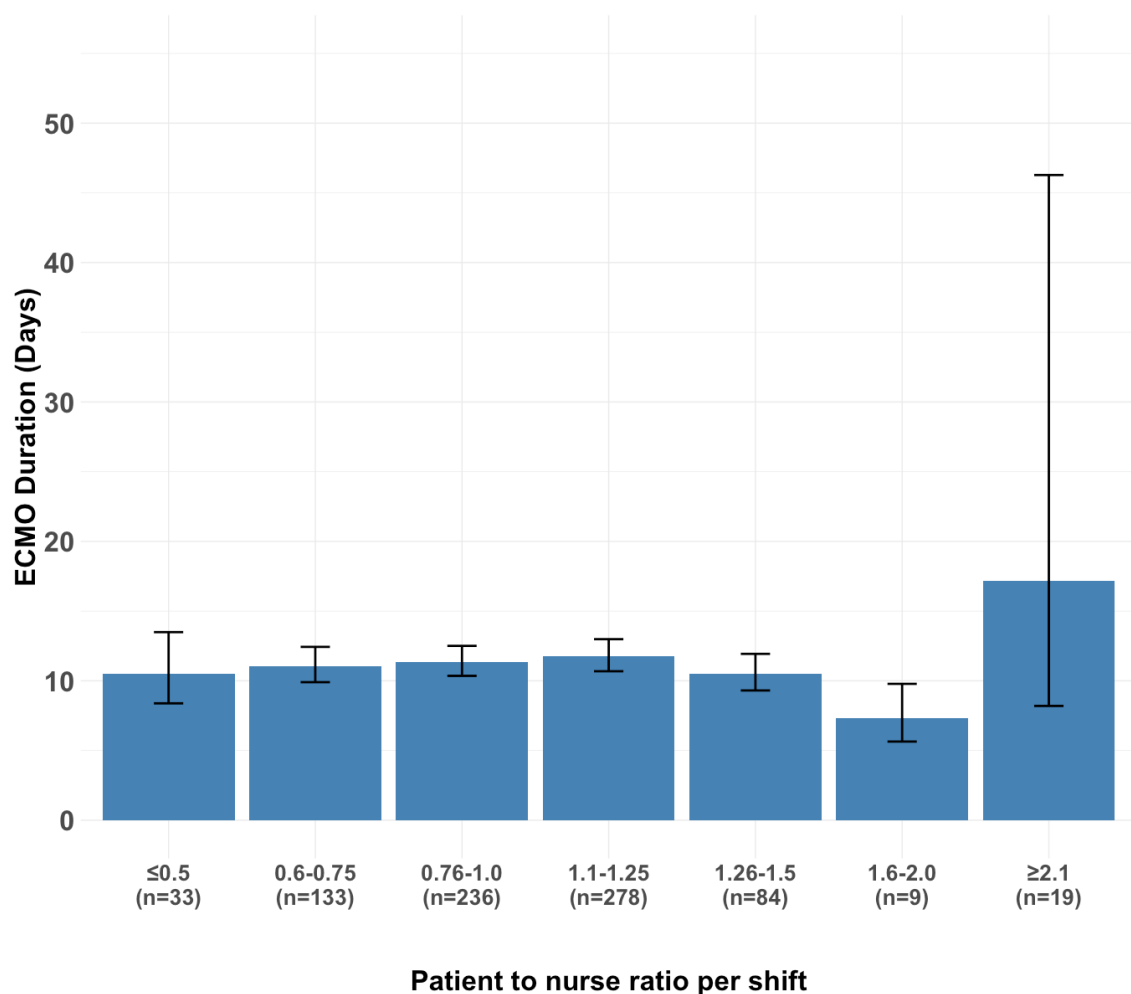


図 2.3-5 PN 比と ECMO 治療期間における因果効果の推定（完全データ）

完全データにおける対象患者から推定した、標準的な値を持つ仮想患者において、PN 比のみを変化させた場合の ECMO 治療期間について反実仮想的に推定し、平均因果効果を推定した。横軸は PN 比、縦軸は ECMO 治療期間（日）を示し、棒グラフは推定平均値、エラーバーは 95%信頼区間を示す。

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

2.3.5. サブグループ解析

特定集中治療室管理料において高度 ICU 加算を算定した施設で治療され、生存して ECMO 治療から離脱した患者を対象とした、サブグループ解析の結果を示す（図 2.3-6）。PN 比のノット、25・50・75 パーセンタイル（それぞれ 0.80、0.98、1.20）に設定した。RCS 回帰分析の結果は PN 比がおおよそ 1.2 の付近でピークを示し、ECMO 治療期間はピーク時で約 15 日、最短点で約 6 日と変動した。

最後に、図 2.3-7 に PN 比と ECMO 治療期間の因果効果について、特定集中治療室管理料において高度 ICU 加算を算定した施設のデータを用いて推定した結果を示す。PN 比 1.5 以下の区間において、ECMO 治療期間は 11 日から 14 日程度であることが示された。特に、PN 比 1.1-1.25 の区間で ECMO 治療期間が最長となり、他の区間と比較し、2 日程度 ECMO 治療期間が延長することが示された。なお、PN 比が 2.1 以上の区間は対象者が 0 名であった。推定された ECMO 治療期間の詳細は付録（表 S2-5）に示した。

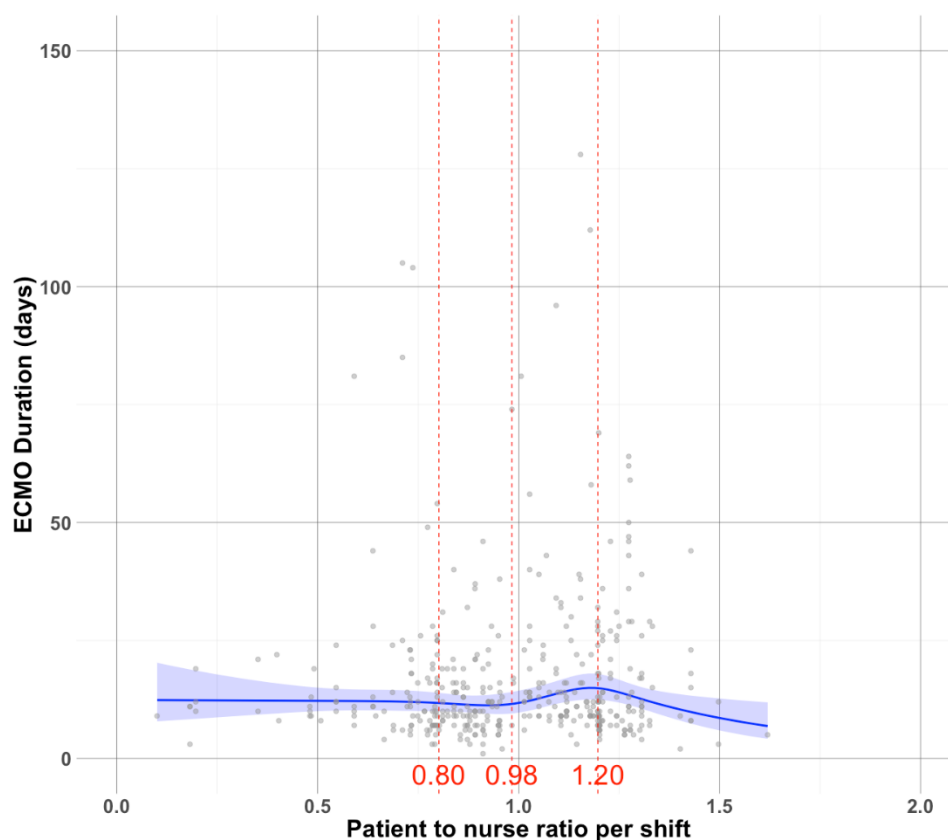


図 2.3-6 生存して ECMO 治療を離脱した患者における
制限付きスプライン回帰分析の結果（高度 ICU 加算施設）

高度 ICU 加算の算定施設に限定した、各勤務あたりの患者対看護師比（横軸）および ECMO 治療期間（縦軸）の関係を示した散布図である。青色の実線は制限付き三次スプライン回帰により推定された関係を示し、薄い青色の範囲は 95%信頼区間を表す。赤字および赤の点線は、制限付き三次スプライン回帰分析においてノットとして指定した患者対看護師比の四分位点（0.80、0.98、1.20）を示す。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

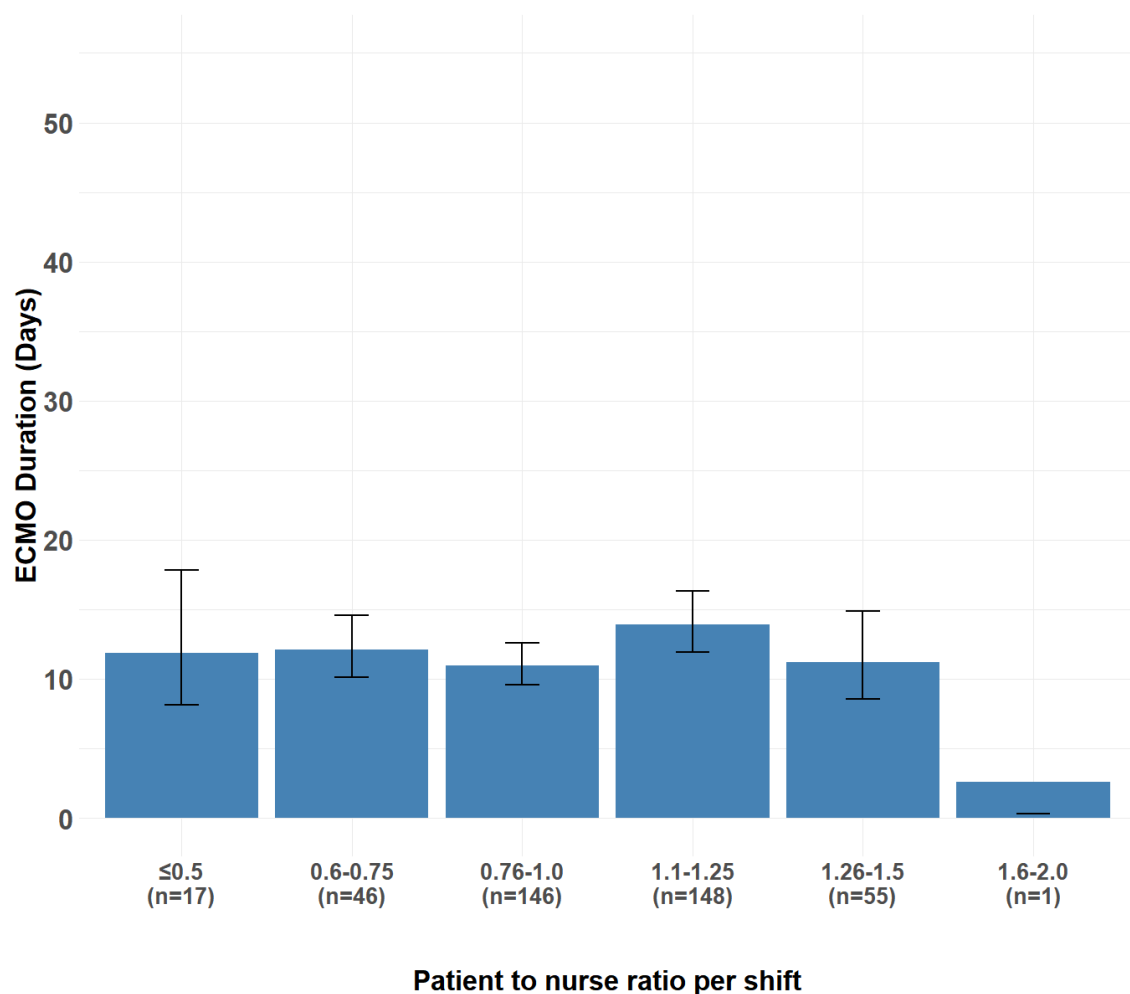


図 2.3-7 PN 比と ECMO 治療期間における因果効果の推定
(高度 ICU 加算施設)

高度 ICU 加算の算定施設における対象患者から推定した、標準的な値を持つ仮想患者において、PN 比のみを変化させた場合の ECMO 治療期間について反実仮想的に推定し、平均因果効果を推定した。横軸は PN 比、縦軸は ECMO 治療期間（日）を示し、棒グラフは多重代入法で作成した 100 データセットでの推定平均値、エラーバーは 95%信頼区間を示す。PN 比 1.6-2.0 の区間の 95%信頼区間上限値が 96.5 と値が大きいため、図示していない。また、PN 比 2.1 以上の区間は対象者が 0 名であった。

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

2.4. 考察

本研究では、PN 比と ECMO 治療中の死亡および ECMO 治療期間の関連性について検討した。その結果、ECMO 治療中の死亡割合、ECMO 治療期間は PN 比に関連して大きく変化しないことが示された。また、ECMO 治療期間に対する PN 比の因果効果は小さく、PN 比が 1.5 以下の範囲では概ね同等の治療成績が得られる可能性が示唆された。

PN 比と ECMO 治療中の死亡割合の関連性は高くない可能性がある。PN 比の区間別に死亡割合を検討した結果、PN 比 0.6 から 1.5 の区間内に患者数が集中していた。この PN 比の区間内において、PN 比の変化に対して死亡割合はわずかに変化するも、各区間での死亡割合は COVID-19 患者に対する ECMO 治療の成績として、世界的な死亡割合と同等または優れた数値であった (Bertini *et al*, 2022; Ramanathan *et al*, 2021)。これは、PN 比 0.6 から 1.5 が保たれていれば、患者の死亡割合に大きな差が生じず、世界と同水準以上の管理体制が確保できていることを示唆している。また、PN 比 1.6 から 2.0 の区間で死亡割合が 4 割を超えて悪化していたことに関して、この PN 比の区間は、特定集中治療室管理料が算定できる最低限の PN 比であり、看護師のみならずその他の資源においても潤沢な医療状況であるとは言い難い可能性があることの影響が推測される。加えて、PN 比 2.1 以上の施設は全て高度 ICU 加算を算定していない施設であることから、軽症例が多く、ECMO 治療期間が短期になったことが推測される。

日本の ICU における看護師配置において、ECMO 治療期間に対する PN 比の因果効果は小さく、現在の PN 比は ECMO 治療において適切な水準である可能性がある。JSICM は、ICU における 1 日あたりの平均 PN 比を 1.5 程度に保つことを推奨している (日本集中治療医学会理事会・日本集中治療医学会集中治療部設置指針改訂タスクフォース, 2022)。さらに、先行研究では、ECMO 治療を受ける患者に対する看護負担の管理に最適な PN 比は、おおよそ 1.0 であると報告されている (Lucchini *et al*, 2019)。本研究では、ECMO 治療から生存して離脱した患者の多くが、JSICM が推奨する PN 比 1.5 以下を満たす施設で治療を受けており、PN 比の変化に伴う ECMO 治療期間の差異も少ないことが示され、先行研究を支持する結果であった。特に、PN 比 1.5 以下の区間では、PN 比の変化 (Bertini *et al*, 2022; Ramanathan *et al*, 2021) に対する ECMO 治療期間の変動幅が限定的であり、PN 比が ECMO 治療期間に与える影響が小さい可能性がある。この結果は、日本の ICU において、すでに ECMO 治療を受ける患者の管理に適した看護師配置が整備されていることを示唆している。

PN 比が ECMO 期間に及ぼす影響が限定的だった理由の一つとして、ECMO 治療における看護師の限定的な役割が関係している可能性がある。世界的には、ECMO specialist のような ECMO 治療に特化した看護師が明確な役割を持ち、集中的な介入を行っている (Daly *et al*, 2017; Parrett *et al*, 2024)。しかし、日本では ECMO 治療に特化した看護師資格は存在せず、看護師はベッドサイドで一般的な看護師として従事している。そのため、ECMO 治療において看護師が実施可能な実践内容は、専門資格を有する看護師に比べて限定的である可能性がある。人工呼吸器管理においては、PN 比が低いことで人工呼吸器使用日数が短縮される可能性があり (Chittawatanarat *et al*, 2014)、看護師主導の離脱プロトコルによってもその期間を短縮できることが示されている (Lin *et al*, 2025)。また、人工呼吸器使用患者の 1 日あたりの看護時間は、ECMO 治療を受ける患者よりも多いことを示す研究もある (Cho *et al*, 2025)。これらの知見は、看護師が ECMO 治療よりも人工呼吸器管理において、より効果的な実践を行っている可能性を示唆している。そのため、日本を含む世界各国で ECMO 治療に特化した看護資格の開発・導入が、ECMO 治療を受ける患者への看護の質向上に寄与する可能性がある (Boyd and Lyle-Edrosolo, 2023; Riley *et al*, 2020)。

特定集中治療室管理料において高度 ICU 加算を算定した施設での ECMO 治療期間は、主解析の結果よりやや長期間であったが、PN 比を 1 以下とすることで ECMO 治療期間が短縮する可能性がある。このような高度 ICU は大規模病院で認可されている場合が多く、その一部は地域における ECMO 治療の拠点病院のような役割を担っている (Ogura *et al*, 2021)。そのため、これらの高度 ICU ではより重症な症例が扱われる傾向になる可能性が高く、結果として ECMO 治療期間が長期化する可能性がある。PN 比 1.1 から 1.25 の施設では ECMO 治療期間がより長期になる可能性が示唆されたが、この PN 比に限局して治療期間が延長するメカニズムを現時点で解釈することは困難である。しかし、サブグループ解析の結果から、PN 比 0.8 近辺と PN 比 1.2 近辺に看護師配置が集中しており、PN 比 1.2 を含む区間と比較し、PN 比 0.8 を含む区間が ECMO 治療期間を短縮する可能性が示された。これは重症患者に対する人員の必要性を示唆している可能性がある。

2.4.1. 臨床的意義

本研究では、単純に看護師数を増加させても、ECMO 治療での治療成果に関する影響は限定的であることが示された。PN 比による因果効果は小さいと言え、PN 比が 2.0 以下の範囲であれば、ECMO 治療期間及び、死亡割合

に大きな影響を与えないことが示唆された。また、特に重症例が多い施設では、PN 比を 1 以下にすることでより効率的な治療成果が見込まれることも示唆された。

ECMO 治療における看護業務の負荷は、通常、患者受け入れ初期に最も高くなることが報告されており (Cho *et al*, 2025)、看護管理者は、PN 比を大幅に下げることを目指すのではなく、最適な範囲内に維持することを重視することが重要である可能性がある。また、人員数だけでなく、看護業務量が増えるタイミングでの人員の分配にも注目する必要があるだろう。

2.4.2. 研究的意義

今後の研究では、ECMO 治療開始時やリハビリテーション時などの、治療において重要なタイミングにおける看護介入の質的側面と、PN 比の双方を評価することが求められる。これらの質的側面に焦点を当てた前向き観察研究は、ECMO 治療を受ける患者のための最適な看護師配置に関する有益な知見を提供する可能性がある

2.4.3. 研究の強みと限界

本研究の主な強みは、日本の ICU の大多数を網羅した全国規模の包括的なデータを使用している点である。さらに、制限付き三次スプライン回帰を用いたことで、関連の非線形性を明確に捉え、情報の損失なく解析が可能となった。加えて、PN 比の変化に対する ECMO 治療期間の因果推論を行ったことにより、ACE の推定を実現した。主解析と感度解析で一貫した結果が得られたことは、本研究結果の信頼性と内的妥当性を裏付けている。

しかし、いくつかの限界が存在する。第一に、PN 比が極端に高い (1.5 以上) または低い (0.5 以下) 症例では、症例数に限りがあるだけでなく、データのばらつきが大きく、推定の精度が低下したことである。第二に、COVID-19 の流行期間に他病棟から一時的に ICU へ支援等で加わった看護師の影響は考慮されていないことである。しかし、PN 比の計算は年間のデータから算出しているため、影響は僅かであると考ええる。また、昼夜勤務帯による看護師配置の差異が反映できていないため、実際に患者が経験した PN 比を正確に評価できていない可能性があり、因果効果を過小評価している可能性がある。第三に、CRISIS データベースは、V-VECMO と V-AECMO の区別をしておらず、COVID-19 の症例のみを対象としていることである。このことから、ECMO 治療のパターンによる差異や他の疾患に関する解釈が困難であり、研究結果の一般化に制限がある。

結論

本研究では、COVID-19 感染症の流行に関連する ECMO 治療の現状について、2 章に渡って検討した。

① 本研究から得られた新知見について

第 1 章

- ・ COVID-19 の重症呼吸不全によって ECMO 治療を受けた患者について、患者背景、入院時の状態、入院中に実施された主な治療、退院時の転帰、入院中の合併症、退院時のセルフケア能力および歩行能力に関する状態をそれぞれ記述統計的に明らかにした。
- ・ ECMO 治療を受けた患者における死亡割合や合併症の発生割合は、海外で報告されている割合と比較し、同等またはやや良好な割合で管理されていたことが示された。

第 2 章

- ・ 日本の ICU における PN 比と ECMO 治療の関係性について、ECMO 治療中の死亡割合、ECMO 治療期間は PN 比に関連して大きく変化せず、ECMO 治療期間に対する PN 比の因果効果も小さい可能性が示唆された。
- ・ ECMO 治療期間への影響を考慮する際、PN 比は 1.5 以下であることが望ましいことが示唆され、現状では多くの施設で ECMO 治療期間を適切に管理するために十分な看護師の配置が確保されていた。

② 新知見の意義について

第 1 章

ECMO 治療を行う医療期間の集約化がされていない国での治療成果として、今後の新興感染症の対策を検討する際の有益な資料となることが期待される。また、特に中高年患者において、退院後の生活に影響を与える可能性を示した。

第 2 章

これまで不明確であった PN 比と ECMO 治療に関する治療成果との関係性が明らかになったことで、今後 ECMO 治療に関連する看護師配置の適正化に向けた資料となることが期待される。

③ 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

第 1 章

ECMO 治療を受けた患者の退院後の生活に焦点を当てることで、長期的

な視点での社会的、医学的な治療成果が評価できるため、幅広い年齢層において、退院後の生活に及ぼす影響を検討することが必要である。

第 2 章

ECMO 治療中の看護師配置について、PN 比だけでなく、看護業務量が増えるタイミングや、治療上のタイミングでの必要人員にも注目することで、より効率的な看護師配置が可能となる可能性がある。

④ 今後の課題

第 1 章

使用したデータベースの状況から、V-V または V-A という ECMO 治療の区分が不明であることで解釈に限界が生じ、項目の欠測も多かったことでバイアスが存在する可能性がある等の限界があった。今後、データベースの精度が上がった際にデータを再解析する、または他のデータベースからの解析を検討することで結果の精度向上が見込まれる。

第 2 章

COVID-19 患者のデータを使用しているが、COVID-19 流行中に一時的に看護師が他部署から支援等で加わった場合の影響が考慮できず、研究デザイン上、昼夜勤務帯による看護師配置の差異を反映することも不可能であった。今後、他の疾患で PN 比と治療成果の関係性を検討することや、昼夜勤務帯での看護師配置の差異を含めて検討することが必要である。

謝辞

本研究の機会を与えて下さり、また本論文の作成にあたり、北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室の横田勲准教授に多大なご指導を賜りました。また、本論文の作成のみならず、研究発表技法や論文作成技法においても様々なご指導ご鞭撻を賜り、研究者として必要な知識や技術などに幅広くご指導を賜りました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

COVIREGI-JP の利用にあたり多大なお力添えをいただきました、北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室の今野哲教授、中久保祥助教、国立健康危機管理研究機構国立国際医療センターの大曲貴夫先生、及び、国立健康危機管理研究機構臨床研究センターの浅井雄介先生に心より感謝申し上げます。

CRISIS データベースの利用にあたり、The Prince Charles Hospital の劉啓文先生、市立札幌病院の提嶋久子先生、日本 ECMOnet CRISIS 臨床研究審査委員会委員長の久志本成樹先生、及び、日本 ECMOnet CRISIS 管理リーダーの橋本悟先生に多大なお力添えをいただきました。心より感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- Arachchillage DJ, Rajakaruna I, Scott I, Gaspar M, Odho Z, Banya W, Vlachou A, Isgro G, Cagova L, Wade J et al (2022) 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* 196, 566-576.
- Austin PC, White IR, Lee DS and van Buuren S (2021) Missing data in clinical research: A tutorial on multiple imputation. *Can J Cardiol* 37, 1322-1331.
- Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, Agerstrand C, Bartlett RH, Barrett N, Combes A et al (2021) Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: Updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization. *ASAIO J* 67, 485-495.
- Barbaro RP, Maclaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ et al (2020) Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *Lancet* 396, 1071-1078.
- Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM and Annich GM (2015) Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality: Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 191, 894-901.
- Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocci M and Paternoster G (2022) ECMO in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 36, 2700-2706.
- Biancari F, Mariscalco G, Dalén M, Settembre N, Welp H, Perrotti A, Wiebe K, Leo E, Loforte A, Chocron S et al (2021) Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 35, 1999-2006.
- Box GEP and Cox DR (1964) An analysis of transformations. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 26, 211-243.
- Boyd DL and Lyle-Edrosolo G (2023) Implementing nurse extracorporeal membrane oxygenation specialists to maintain a sustainable program. *Nurse Lead* 21, 239-243.
- Brodie D, Slutsky AS and Combes A (2019) Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: A review. *JAMA* 322, 557-568.
- Broman LM, Dirnberger DR, Malfertheiner MV, Aokage T, Morberg P, Näsheim T,

- Pappalardo F, Di Nardo M, Preston T, Burrell AJC et al (2020) International survey on extracorporeal membrane oxygenation transport. *ASAIO J* 66, 214-225.
- Butler M, Schultz TJ, Halligan P, Sheridan A, Kinsman L, Rotter T, Beaumier J, Kelly RG and Drennan J (2019) Hospital nurse-staffing models and patient- and staff-related outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD007019.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513.
- Chittawatanarat K, Sataworn D, Thongchai C and Thai Society of Critical Care Medicine Study Group (2014) Effects of ICU characters, human resources and workload to outcome indicators in Thai ICUs: the results of ICU-RESOURCE I study. *J Med Assoc Thai* 97 Suppl 1, S22-30.
- Cho E, Chin DL, Kim S and Hong O (2016) The relationships of nurse staffing level and work environment with patient adverse events. *J Nurs Scholarsh* 48, 74-82.
- Cho SH, Kim SA and Kim E (2025) Comparisons of nursing hours and nurse-to-patient ratios required for patients with mechanical ventilation, CRRT, and ECMO in intensive care units: A cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs* 89, 103982.
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378, 1965-1975.
- Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, Dechartres A and Elbourne D (2020) ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med* 46: 2048-2057
- Cooley DA, Beall AC, Jr. and Alexander JK (1961) Acute massive pulmonary embolism successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass. *JAMA* 177, 283-286.
- Cousin N, Bourel C, Carpentier D, Goutay J, Mugnier A, Labreuche J, Godeau E, Clavier T, Grange S, Tamion F et al (2021) SARS-CoV-2 versus influenza-associated acute respiratory distress syndrome requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation support. *ASAIO J* 67, 125-131.
- Dalia AA, Ortoleva J, Fiedler A, Villavicencio M, Shelton K and Cudemus GD (2019) Extracorporeal membrane oxygenation is a team sport: Institutional

- survival benefits of a formalized ECMO team. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33, 902-907.
- Daly KJ, Camporota L and Barrett NA (2017) An international survey: the role of specialist nurses in adult respiratory extracorporeal membrane oxygenation. *Nurs Crit Care* 22, 305-311.
- Desquilbet L and Mariotti F (2010) Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 29, 1037-1057.
- Donovan AL, Aldrich JM, Gross AK, Barchas DM, Thornton KC, Schell-Chaple HM, Gropper MA, Lipshutz AKM and University of California San Francisco Critical Care Innovations Group (2018) Interprofessional care and teamwork in the ICU. *Crit Care Med* 46, 980-990.
- Ervin JN, Kahn JM, Cohen TR and Weingart LR (2018) Teamwork in the intensive care unit. *Am Psychol* 73, 468-477.
- Feng C, Wang H, Lu N and Tu XM (2013) Log transformation: application and interpretation in biomedical research. *Stat Med* 32, 230-239.
- Forchette L, Sebastian W and Liu T (2021) A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci* 41, 1037-1051.
- Friedrichson B, Kloka JA, Neef V, Mutlak H, Old O, Zacharowski K and Piekarski F (2022) Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany. *Eur J Anaesthesiol* 39, 445-451.
- Garfield B, Bianchi P, Arachchillage D, Hartley P, Naruka V, Shroff D, Law A, Passariello M, Patel B, Price S et al (2021) Six month mortality in patients with COVID-19 and Non-COVID-19 viral pneumonitis managed with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 67, 982-988.
- Greenland S (1995) Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 6, 450-454.
- Hayes K, Hodgson CL, Webb MJ, Romero L and Holland AE (2022) Rehabilitation of adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: A scoping review. *Aust Crit Care* 35, 575-582.
- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ and Gerbode F (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286, 629-634.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X et al

- (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506.
- Indrambarya T, Chaichalothorn M, Sirinawin C, Namchaisiri J and Susantitaphong P (2023) Mortality rate in patients with SARS-COV-2 infection treated with extracorporeal membrane oxygenator: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 58, 204-209.
- Japan ECMOnet for COVID-19 (2020) Japan ECMOnet for COVID-19: telephone consultations for cases with severe respiratory failure caused by COVID-19. *J Intensive Care* 8, 24.
- Jin Y-H, Zhan Q-Y, Peng Z-Y, Ren X-Q, Yin X-T, Cai L, Yuan Y-F, Yue J-R, Zhang X-C, Yang Q-W et al (2020) Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Military Med Res* 7, 41.
- Juthani BK, Macfarlan J, Wu J and Misselbeck TS (2018) Incidence of nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Heart Lung* 47, 626-630.
- Kawahito K, Ino T, Adachi H, Ide H, Mizuhara A and Yamaguchi A (1994) Heparin coated percutaneous cardiopulmonary support for the treatment of circulatory collapse after cardiac surgery. *ASAIO J* 40, 972-976.
- Kohs TCL, Weeder BR, Chobrutskiy BI, Kartika T, Moore KK, McCarty OJT, Zonies D, Zakhary B and Shatzel JJ (2024) Predictors of thrombosis during VV ECMO: an analysis of 9809 patients from the ELSO registry. *J Thromb Thrombolysis* 57, 345-351.
- Leite VF, Rampim DB, Jorge VC, de Lima MDCC, Cezarino LG, da Rocha CN, Esper RB and Prevent Senior COVID-19 Rehabilitation Study (2021) Persistent symptoms and disability after COVID-19 hospitalization: Data from a comprehensive telerehabilitation program. *Arch Phys Med Rehabil* 102, 1308-1316.
- Lin YC, Chang RL and Tang CC (2025) Safety and efficacy of nurse-led weaning protocols on ICU patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Worldviews Evid Based Nurs* 22, e70015.
- Lorusso R, De Piero ME, Mariani S, Di Mauro M, Folliguet T, Taccone FS, Camporota L, Swol J, Wiedemann D, Belliato M et al (2023) In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective

- observational study. *Lancet Respir Med* 11, 151-162.
- Lucchini A, Elli S, De Felippis C, Greco C, Mulas A, Ricucci P, Fumagalli R and Foti G (2019) The evaluation of nursing workload within an Italian ECMO Centre: A retrospective observational study. *Intensive Crit Care Nurs* 55, 102749.
- Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X and Ren H (2020) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 26, e925364.
- MacLaren G, Fisher D and Brodie D (2020) Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: The potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 323, 1245-1246.
- Mansour A, Flecher E, Schmidt M, Rozec B, Gouin-Thibault I, Esvan M, Fougereou C, Levy B, Porto A, Ross JT et al (2022) Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med* 48, 1039-1052.
- Masur J, Freeman CW and Mohan S (2020) A double-edged sword: Neurologic complications and mortality in extracorporeal membrane oxygenation therapy for COVID-19–related severe acute respiratory distress syndrome at a tertiary care center. *AJNR Am J Neuroradiol* 41, 2009-2011.
- Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, Suzuki S, Toyoda A, Suzuki K, Endo M et al (2021) Clinical epidemiology of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 registry Japan. *Clin Infect Dis* 73, e3677-e3689.
- Mojoli F, Mongodi S, Orlando A, Arisi E, Pozzi M, Civardi L, Tavazzi G, Baldanti F, Bruno R, Iotti GA et al (2020) Our recommendations for acute management of COVID-19. *Crit Care* 24, 207.
- Morita K, Matsui H, Yamana H, Fushimi K, Imamura T and Yasunaga H (2017) Association between advanced practice nursing and 30-day mortality in mechanically ventilated critically ill patients: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 41, 209-215.
- Nessler N, Fadel G, Mansour A, Para M, Falcoz PE, Mongardon N, Porto A, Bertier A, Levy B, Cadoz C et al (2022) Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure related to Covid-19: A nationwide cohort study. *Anesthesiology* 136, 732-748.

- Northam KA, Murray BP, Fischer WA and Charles AG (2022) Major bleeding and thrombosis events in COVID-19 versus influenza patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 68, 779-784.
- Ogura T, Ohshimo S, Liu K, Iwashita Y, Hashimoto S and Takeda S (2021) Establishment of a disaster management-like system for COVID-19 patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in Japan. *Membranes* 11, 625.
- Ohshimo S, Liu K, Ogura T, Iwashita Y, Kushimoto S, Shime N, Hashimoto S, Fujino Y and Takeda S (2022) Trends in survival during the pandemic in patients with critical COVID-19 receiving mechanical ventilation with or without ECMO: analysis of the Japanese national registry data. *Crit Care* 26, 354-354.
- Ohshimo S, Shime N, Nakagawa S, Nishida O, Takeda S and Committee of the Japan ECMO project (2018) Comparison of extracorporeal membrane oxygenation outcome for influenza-associated acute respiratory failure in Japan between 2009 and 2016. *J Intensive Care* 6, 38.
- Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D and Camporesi EM (2016) Duration of ECMO is an independent predictor of intracranial hemorrhage occurring during ECMO support. *ASAIO J* 62, 634-636.
- Orime Y, Shindo S, Shiono M, Hata H, Yagi S, Tsukamoto S, Okumura H and Sezai Y (1996) Experiences of postcardiotomy assist: Pneumatic ventricular assist device or venoarterial bypass with percutaneous cardiopulmonary support. *Artif Organs* 20, 721-723.
- Parrett M, Yi C, Weaver B, Jones M, Almachar MB, Davidson J, Odish M and Pollema T (2024) Nursing roles in extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Nurs* 124, 30-37.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374, 1351-1363.
- Phillips SJ, Ballentine B, Slonine D, Hall J, Vandehaar J, Kongtahworn C, Zeff RH, Skinner JR, Reckmo K and Gray D (1983) Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 36, 223-225.
- Raasveld SJ, Taccone FS, Broman LM, Hermans G, Meersseman P, Quintana Diaz

- M, Delnoij TSR, Van De Poll M, Gouvea Bogossian E, Van Baarle FLF et al (2022) Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: An inverse probability weighted analysis. *Crit Care Explor* 4, E0770-E0770.
- Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, Rochweg B, Fernando SM, Takeda S, Maclaren G et al (2021) Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25, 211.
- Riley JB, Lucas MT, Samolyk KA, Reagor JA, Subject Matter Expert Working G, Timpa JG, Pierce CN, Preston TJ, Darling EM, Searles BE et al (2020) Development of the adult ECMO specialist certification examination. *J Extra Corpor Technol* 52, 96-102.
- Royston P, Altman DG and Sauerbrei W (2006) Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 25, 127-141.
- Rubin DB (1974) Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *J Edu Psychol* 66, 688-701.
- Rubin DB and Schenker N (1991) Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med* 10, 585-598.
- Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, Ferguson ND, Kleinpell R, Pickkers P, Kuiper MA, Lipman J, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in Intensive Care Study Investigators (2015) The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the extended prevalence of infection in intensive care study. *Crit Care Med* 43, 519-526.
- Sasako Y, Nakatani T, Nonogi H, Miyazaki S, Kito Y, Takano H and Kawashima Y (1996) Clinical experience of percutaneous cardiopulmonary support. *Artif Organs* 20, 733-736.
- Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V et al (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure The respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 1374-1382.
- Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, Baron E, Beurton A, Chommeloux J, Meng P et al (2020) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 8, 1121-1131.

- Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Nieszkowska A, Dupont H et al (2013) The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 39, 1704-1713.
- Shaeff S, Brenner SK, Gupta S, O’Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, Chaudhry S, Mirza SH, Peev V, Anderson M et al (2021) Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med* 47, 208-221.
- Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, Villablanca PA, Malhotra AK and Ramakrishna H (2017) Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth* 20, 14-21.
- Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K and Xi J (2020) Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* 92, 612-617.
- Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, Ichiba S, Aokage T, Ochiai R, Taenaka N, Kawamae K, Nishimura M, Ujike Y et al (2012) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 26, 650-657.
- Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, Usman A and Fan E (2021) Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO). *ASAIO J* 67, 601-610.
- van Buuren S and Groothuis-Oudshoorn K (2011) mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Statl Softw* 45, 1-67.
- van Seben R, Reichardt LA, Aarden JJ, van der Schaaf M, van der Esch M, Engelbert RHH, Twisk JWR, Bosch JA, Buurman BM, Hospital-ADL Study Group (2019) The course of geriatric syndromes in acutely hospitalized older adults: The hospital-ADL study. *J Am Med Dir Assoc* 20, 152-158.
- Verburg IWM, Holman R, Dongelmans D, de Jonge E and de Keizer NF (2018) Is patient length of stay associated with intensive care unit characteristics? *J Crit Care* 43, 114-121.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel

- coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323, 1061-1069.
- Wells CL, Forrester J, Vogel J, Rector R, Tabatabai A and Herr D (2018) Safety and feasibility of early physical therapy for patients on extracorporeal membrane oxygenator: University of Maryland medical center experience. Crit Care Med 46, 53-59.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, 2nd, Thomas AN, Proctor HJ et al (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA 242, 2193-2196.
- Zhang J, Merrick B, Correa GL, Camporota L, Retter A, Doyle A, Glover GW, Sherren PB, Tricklebank SJ, Agarwal S et al (2020a) Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: a case series. ERJ Open Res 6, 00463-2020.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA and Gao YD (2020b) Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 75, 1730-1741.
- 落合亮一 (2019) ECMO 施設の集約化と ECMO 下患者搬送. ICU と CCU 43, 573-577.
- 栗原知己, 矢内健太 (2022) ECMO 装着患者の病院間搬送における看護師の活動報告. 日本救急看護学会雑誌 24, 29-32.
- 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」分担研究班, 日本 COVID-19 対策 ECMOnet (日本集中治療医学会, 日本呼吸療法医学会, 日本救急医学会) (2020) COVID-19 急性呼吸不全への人工呼吸管理と ECMO 管理: 基本的考え方. 日本集中治療医学会雑誌 27, 447-452.
- COVID-19 集中治療体制にかかわるタスクフォース (2020) COVID-19 集中治療体制にかかわるタスクフォース中間報告書. In 日本集中治療医学会, https://www.jsicm.org/publication/pdf/C0039905_COVID19_20200525.pdf (2025 年 6 月 2 日参照)
- 清水敬樹, 萩原祥弘 (2017) ECMO 搬送と集約化. 人工臓器 46, 212-218.
- 日本集中治療医学会 (2002) 集中治療部設置のための指針. In 日本集中治療医学会, <https://www.jsicm.org/publication/ICU-kijun.html> (2025 年 6 月 2 日参照)
- 日本集中治療医学会理事会, 日本集中治療医学会集中治療部設置指針改訂

タスクフォース (2022) 集中治療部設置のための指針 2022 年改訂版.
日本集中治療医学会雑誌 29, 467-484.

正井崇史, 松田暉, 中埜肅, 酒井敬, 榊原哲夫, 金香充範, 宮本裕治, 渡辺真一郎, 松若良介, 新谷英夫 et al (1990) 一時的心肺補助のための大腿動静脈アプローチによる閉鎖式 Cardiopulmonary Bypass System の開発とその臨床応用例. 人工臓器 19, 182-185.

付録

表 S1-1 患者背景に関する欠測数

Variable	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non- ECMO (n=49394)
Background			
Sex	4 (0.0) ^a	0	4 (0.0) ^a
Smoking history	98 (0.2)	0	98 (0.2)
Drinking alcohol	642 (1.3)	7 (3.6)	635 (1.3)
BMI (kg/m ²)	7993 (16.0)	16 (8.0)	7977 (16.0)
Conditions at admission			
Days from symptom onset to hospitalization	3924 (7.9)	8 (4.0)	3916 (7.9)
Body temperature (°C)	81 (0.2)	0	81 (0.2)
Heart rate, median (beats/minute)	1002 (2.0)	0	1002 (2.0)
Respiratory rate (breaths/minute)	12580 (25.4)	22 (11.0)	12558 (25.4)
Systolic blood pressure (mmHg)	1054 (2.1)	2 (1.0)	1052 (2.1)
Diastolic blood pressure (mmHg)	1117 (2.3)	3 (2.0)	1114 (2.3)
State of consciousness (AVPU scale)	2066 (4.2)	27 (13.8)	2039 (4.1)
SpO ₂ under room air (%)	279 (0.6)	0	279 (0.6)
Route of noninvasive O ₂ administration	41351 (83.4)	115 (58.7)	41236 (83.5)
Finding by X-ray	14530 (29.3)	23 (11.7)	14507 (29.4)
Finding by CT	13082 (26.4)	31 (15.8)	13051 (26.4)
Comorbidities			
Myocardial infraction	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Congestive heart failure	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Cerebrovascular disease	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Paralysis	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
COPD	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Chronic lung disease other than COPD	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Bronchial asthma	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Moderate to severe liver dysfunction	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Hypertension	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Dyslipidemia	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Diabetes with complications	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)

Obesity	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Moderate to severe renal dysfunction	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Hemodialysis before admission	525 (1.1)	22 (11.2)	503 (1.0)
Immunosuppression ^b	1609 (3.2)	31 (15.8)	1578 (3.2)

数値は n (%)で示した。

^a 0.1%未満を示す。

^b 免疫抑制には、好中球減少症（好中球<500/ μ L）、過去 1 か月以内のグルココルチコイド／ステロイド使用（プレドニゾロン換算で 1 日 20mg 以上を 1 か月以上使用）、化学療法、放射線療法、または免疫抑制薬の使用（抗 TNF- α 療法、抗 IL-6 受容体抗体／抗 CD20 モノクローナル抗体、選択的 T 細胞共刺激阻害薬、メトトレキサート、タクロリムスなど）を含む。また、移植後、無脾症、原発性免疫不全症候群も含まれる。

BMI, body mass index; SpO₂, oxygen saturation; CT, computed tomography; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

表 S1-2 入院期間中の治療および身体状態に関する欠測数

Variable	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non-ECMO (n=49394)
Treatments doing hospitalization			
Noninvasive mechanical ventilation ^a	23 (0.0) ^b	2 (1.0)	21 (0.0) ^b
Mechanical ventilation	66 (0.1)	0	66 (0.1)
Mechanical ventilation duration days ^c	47300 (95.0)	9 (5.0)	47291 (96.0)
Days to ECMO initiation from admission ^c	49399 (99.6)	5 (3.0)	NA
Length of ICU stay (days) ^c	45566 (92.0)	2 (1.0)	45564 (92.0)
ECMO duration days ^c	49401 (99.6)	7 (4.0)	NA
Prone positioning	2820 (5.7)	4 (2.0)	2816 (5.7)
Nitric oxide inhalation	2790 (5.6)	6 (3.1)	2784 (5.6)
Tracheostomy	2778 (5.6)	3 (1.5)	2775 (5.6)
Neuromuscular blocking agent	2901 (5.8)	13 (6.6)	2888 (5.8)
Vasopressor support	116 (0.2)	7 (3.6)	109 (0.2)
RRT or dialysis	107 (0.2)	3 (1.5)	104 (0.2)
Blood transfusion	107 (0.2)	1 (0.5)	106 (0.2)
Complications			
Severity of ARDS ^c	47333 (95.4)	83 (42.3)	47250 (95.7)
Myocardial ischemia	931 (1.9)	28 (14.3)	903 (1.8)
Bacteremia	948 (1.9)	30 (15.3)	918 (1.9)
Gastrointestinal bleeding	954 (1.9)	28 (14.3)	926 (1.9)
Patient status at discharge			
Oxygen therapy required	3301 (6.7)	93 (47.4)	3208 (6.5)
RRT or dialysis	3304 (6.7)	93 (47.4)	3211 (6.5)
Tracheostomy	3314 (6.7)	93 (47.4)	3221 (6.5)

数値は中央値〔四分位範囲〕または n (%)で示した。

^a 非侵襲的人工呼吸器には BIPAP (biphasic positive airway pressure) または CPAP (continuous positive airway pressure)を含む。

^b 退院時に生存していた患者のみ集計された。

^c 診断基準に当てはまらなかった患者は欠測として扱われた。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; RRT, renal replacement therapy; ARDS, acute respiratory distress syndrome; NA, not available.

表 S1-3 治療成績に関する欠測数

Variable	Overall (n=49590)	ECMO (n=196)	Non-ECMO (n=49394)
Complications			
Pneumothorax	941 (1.9)	28 (14.3)	913 (1.8)
Seizures	927 (1.9)	28 (14.3)	899 (1.8)
Stroke	919 (1.9)	28 (14.3)	891 (1.8)
Pulmonary thromboembolism	1556 (3.1)	37 (18.9)	1519 (3.1)
Patient condition at discharge			
Self-care ability	3358 (6.8)	93 (47.4)	3265 (6.6)
Ambulatory function	3959 (8.0)	95 (48.5)	3864 (7.8)
Patient outcomes at hospital discharge ^a	652 (1.3)	27 (13.8)	625 (1.3)

数値は n (%) で示した。

^a 院内死亡、自宅退院、長期療養施設への転院、急性期病院への転院、感染症専門病院への転院、入院中を含む。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

表 S1-4 第 1 章の考察内で使用した主要文献の概要

Author, year	Country	Age ^a (year)	Mortality n (%)	Pneumothorax n (%)	Seizures n (%)	Hemorrhagic stroke n (%)	Ischemic stroke n (%)	Pulmonary thromboembolism n (%)
Arachchilage, 2022	UK		—	—	—	—	—	45 (66.2)
Barbaro, 2020	World wide	49 [41-57]	—	—	6 (0.6)	56 (6.0)	7 (0.7)	—
Biancari, 2021	Europe Multi	51.1 ± 9.7	63 (47.7)	—	—	—	19 (14.4)	18 (13.6)
Cousin, 2021	France	57 [47-62]	16 (53.3)	—	—	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (6.7)
Friedrichson, 2022	Germany		1323 (34.1)	—	—	476 (12.2)	79 (2.0)	575 (14.8)
Garfield, 2021	UK	46 ± 7.8	—	9 (16.9)	—	11 (20.8)	6 (11.3)	37 (69.8)
Lorusso, 2023	Europe Multi	53 [46-60]	602 (49.5)	207 (18.0)	19 (2.0)	54 (5.0)	61 (5.0)	135 (14.0)
Mansour, 2022	France	55 [44-61]	—	—	—	49 (8.0)	10 (1.6)	58 (9.4)
Masur, 2020	US		—	—	—	5 (41.7)	—	—
Nesseler, 2022	France	54 [46-60]	—	—	2 (0.1>)	38 (9.0)	5 (1.0)	48 (11.0)
Raasveld, 2022	World wide	53 [48-60]	67 (35.0)	—	—	17 (9.0)	—	13 (7.0)
Schmidt, 2020	France	49 [41-56]	—	9 (11.0)	—	4 (5.0)	1 (1.0)	16 (19.0)
Shaefti, 2021	US	49 [41-58]	63 (33.2)	24 (12.6)	—	8 (4.2)	3 (1.6)	3 (1.6)
Zhang, 2020a	China	46 [35.5-52.5]	14 (32.6)	—	—	1 (2.3)	2 (4.7)	—

^a 数値は対象全体の年齢を中央値 [四分位範囲] または平均値 ± 標準偏差で

示し、全体の数値が算出されていない場合は空欄とした。

－文献内で調査されていない項目を示す。

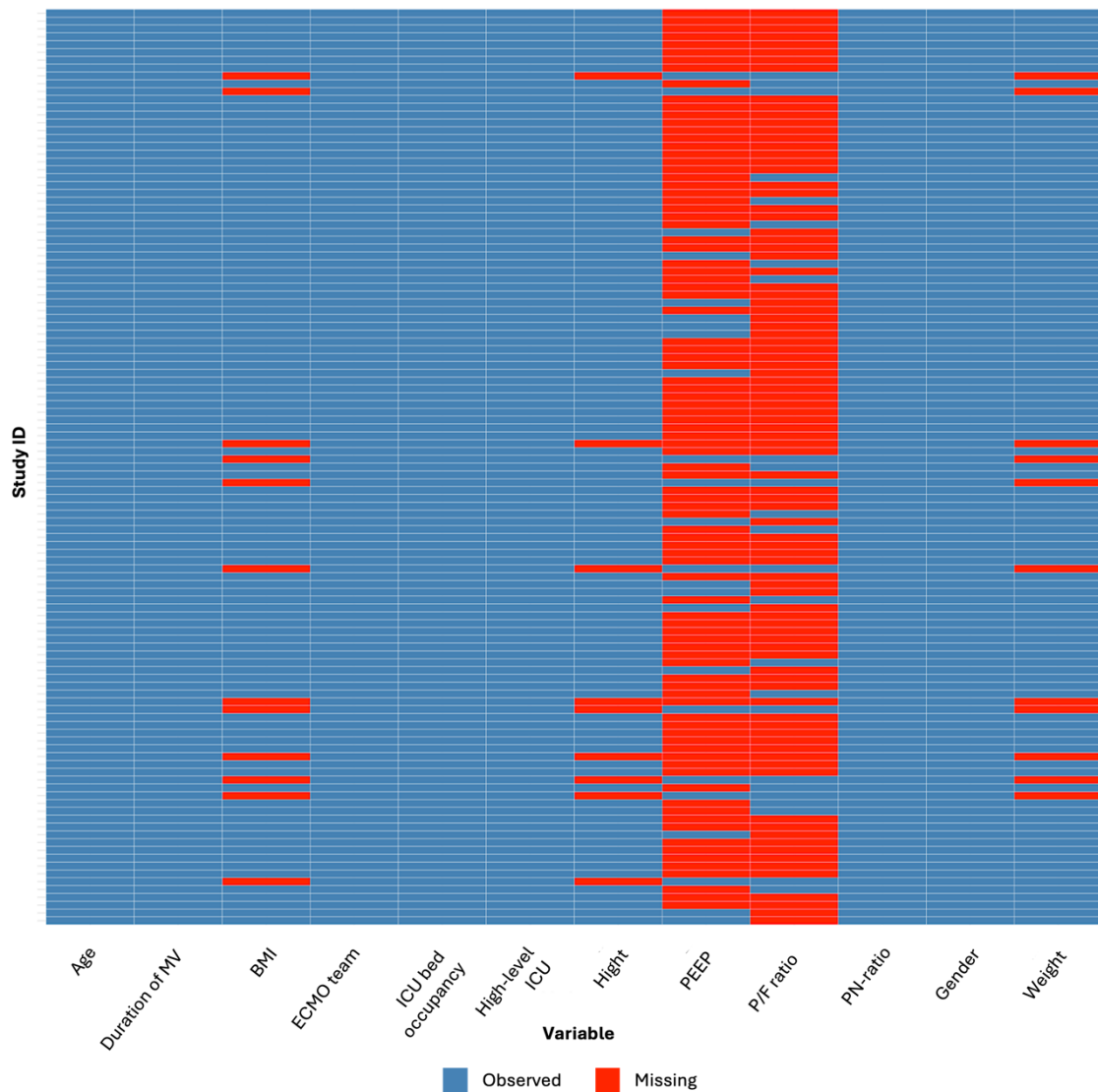


図 S2-1 変数の欠測パターンに関するヒートマップ

解析に用いるデータセットから欠測のあるデータだけを抽出した。横軸は変数、縦軸は研究 ID であり、青は観察された項目、赤は欠測している項目を示す。

MV, mechanical ventilation; BMI, body mass index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; PEEP, positive end expiratory pressure; P/F ratio, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio; PN, patient to nurse.

表 S2-1 解析に使用したパッケージ一覧

Package	Version	Function
car	3.1.3	Model diagnostics
dplyr	1.1.4	Data manipulation
forcats	1.0.0	Factor handling
ggplot2	3.5.1	Data visualization
gridExtra	2.3	Plot arrangement
Hmisc	5.1.3	Data management
MASS	7.3.60.2	Box-Cox transformation
mice	3.16.0	Multiple imputation
performance	0.12.4	Model evaluation
rms	6.8.2	Spline regression
splines	4.4.1	Spline functions
survey	4.4.2	Survey analysis
tableone	0.13.2	Table creation
tidyr	1.3.1	Data reshaping
tidyverse	2.0.0	Data management

表 S2-2 各項目における欠測数

Variable	Overall (n=1255)	ECMO weaned, Survived (n=909)	ECMO weaned, Died (n=346)
Hight	13 (1.0)	9 (1.0)	4 (1.2)
Weight	15 (1.2)	11 (1.2)	4 (1.2)
BMI	16 (1.3)	12 (1.3)	4 (1.2)
P/F ratio	152 (12.1)	92 (10.1)	60 (17.3)
PEEP	149 (11.9)	93 (10.2)	56 (16.2)

数値は n (%)で示した。

BMI, body mass index; P/F ratio, PaO₂/FiO₂ ratio; PEEP, positive end expiratory pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

表 S2-3 各 PN 比に対する推定 ECMO 治療期間

Patient to nurse ratio per shift	n (%) ^a	Predicted mean ECMO duration (Days)	95% CI
≤0.5	39 (4.3)	11.1	(8.8-14.1)
0.6-0.75	151 (16.6)	11.0	(9.8-12.3)
0.76-1.0	275 (30.3)	11.2	(10.2-12.3)
1.1-1.25	308 (33.9)	11.9	(10.8-13.2)
1.26-1.5	98 (10.8)	10.7	(9.5-12.1)
1.6-2.0	15 (1.7)	7.4	(5.7-9.7)
≥2.1	23 (2.5)	19.7	(9.5-50.2)

^a 四捨五入のために合計が 100%にならない場合がある。

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CI, confidence interval.

表 S2-4 各 PN 比に対する推定 ECMO 治療期間（完全データ）

Patient to nurse ratio per shift	n (%)	Predicted mean ECMO duration (Days)	95% CI
≤0.5	33 (4.2)	10.5	(8.4-13.5)
0.6-0.75	133 (16.8)	11.0	(9.9-12.4)
0.76-1.0	236 (29.8)	11.4	(10.4-12.5)
1.1-1.25	278 (35.1)	11.8	(10.7-13.0)
1.26-1.5	84 (10.6)	10.5	(9.3-11.9)
1.6-2.0	9 (1.1)	7.3	(5.6-9.8)
≥2.1	19 (2.4)	17.2	(8.2-46.3)

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CI, confidence interval.

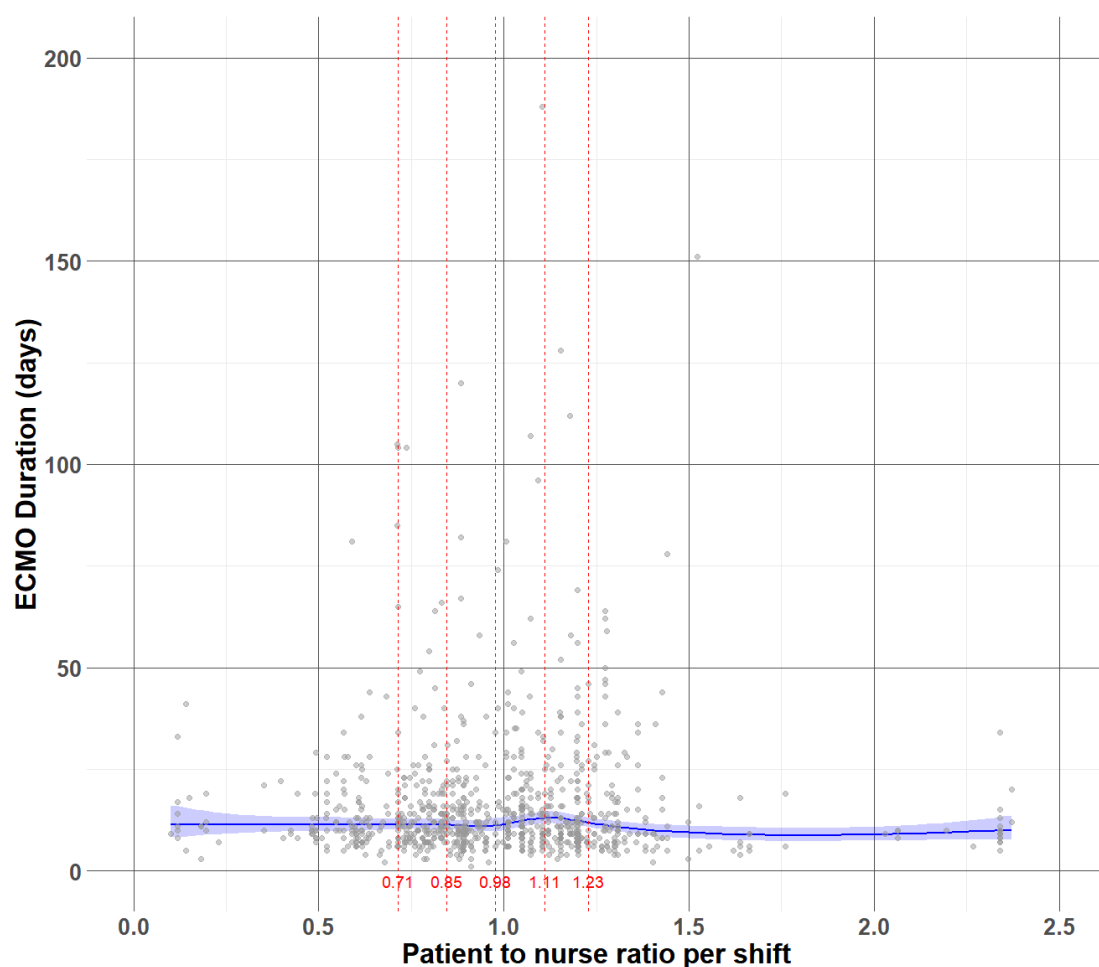


図 S2-2 生存して ECMO 治療を離脱した患者における
制限付き三次スプライン回帰分析の感度解析の結果

各勤務あたりの患者対看護師比（横軸）および ECMO 治療期間（縦軸）の
関係を示した散布図である。青色の実線は制限付き三次スプライン回帰によ
り推定された関係を示し、薄い青色の範囲は 95%信頼区間を表す。赤字お
よび赤の点線は、制限付き三次スプライン回帰分析においてノットとして指
定した患者対看護師比の六分位点（0.71、0.85、0.98、1.11、1.23）を示す。
ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

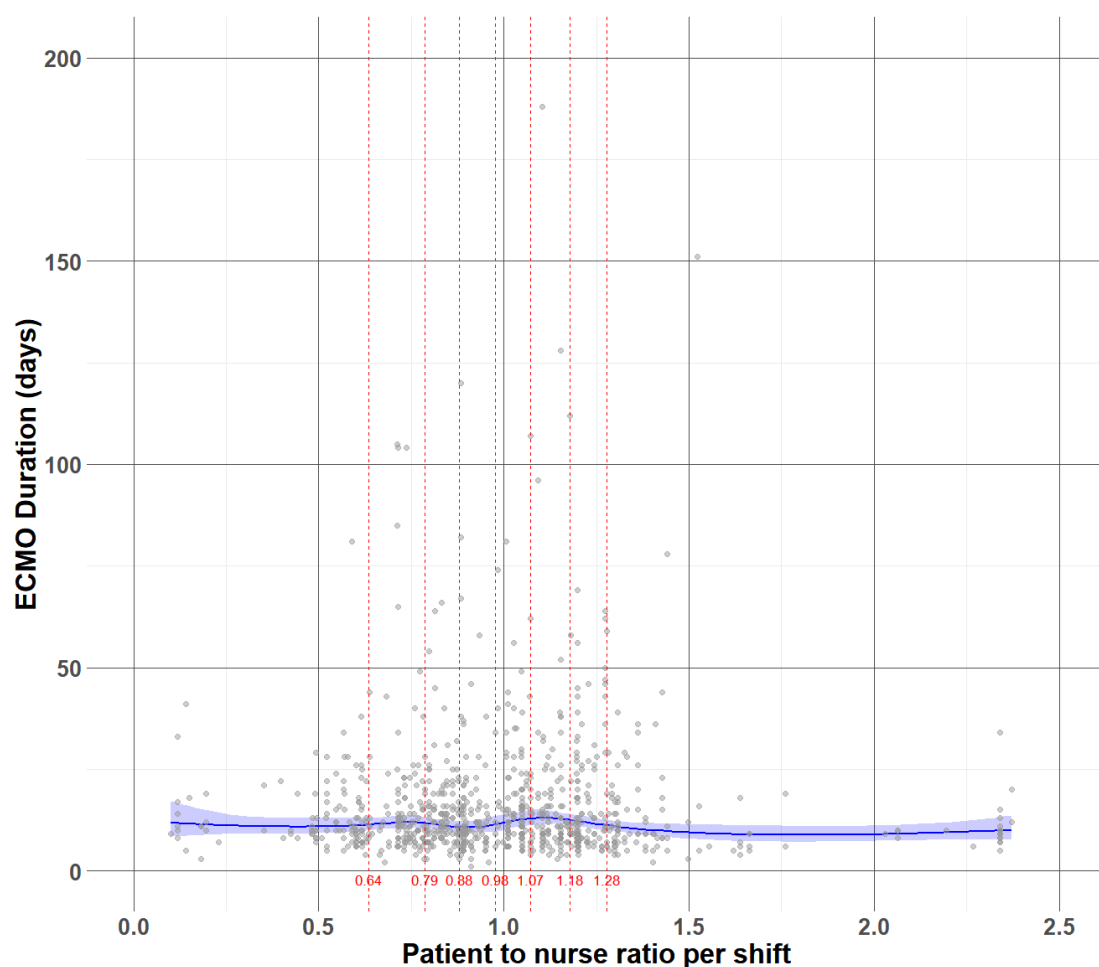


図 S2-3 生存して ECMO 治療を離脱した患者における
制限付き三次スプライン回帰分析の感度解析の結果

各勤務あたりの患者対看護師比（横軸）および ECMO 治療期間（縦軸）の
関係を示した散布図である。青色の実線は制限付き三次スプライン回帰によ
り推定された関係を示し、薄い青色の範囲は 95%信頼区間を表す。赤字お
よび赤の点線は、制限付き三次スプライン回帰分析においてノットとして指
定した患者対看護師比の八分位点（0.64、0.79、0.88、0.98、1.07、1.18、1.28）
を示す。

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

表 S2-5 各 PN 比に対する推定 ECMO 治療期間（高度 ICU 加算施設）

Patient to nurse ratio per shift	n (%)	Predicted mean ECMO duration (Days)	95% CI
≤0.5	17 (4.1)	11.9	(8.2-17.8)
0.6-0.75	46 (11.1)	12.1	(10.1-14.6)
0.76-1.0	146 (35.4)	10.9	(9.6-12.6)
1.1-1.25	148 (35.9)	13.9	(11.9-16.3)
1.26-1.5	55 (13.3)	11.2	(8.6-14.9)
1.6-2.0	1 (0.2)	2.6	(0.3-96.5)
≥2.1	0 (0)	NA	NA

PN, patient to nurse; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; CI, confidence interval; NA, not available.