

應用體外膜氧合系統於孕婦罹患 A 型流感併發急性呼吸窘迫症治療：案例報告及文獻回顧

謝志成¹ 黃于芳^{2,4} 蔡孟達³ 陳昌文^{1,4}

成功大學醫學院附設醫院 ¹內科部重症加護科 ²婦產部 ³外科部心臟外科
⁴成功大學醫學院

摘要

A 型流感導致急性呼吸窘迫症為病患死亡主因之一。免疫不全、糖尿病、孕婦及過度肥胖都是流感併發重症的高危險族群。我們報告一例懷孕 34 周的 35 歲女性因 A 型流感併發重症，經由緊急剖腹產後，因嚴重缺氧接受體外膜氧合系統成功治療的個案。透過此個案討論急性呼吸窘迫症目前治療進展、體外膜氧合系統於急性呼吸窘迫症之治療角色及類固醇於流感併發急性呼吸窘迫症之使用。

關鍵詞：體外膜氧合系統 (Extracorporeal membrane oxygenation)
流行性感冒 (Influenza)
急性呼吸窘迫症 (Acute respiratory distress syndrome)
孕婦 (Pregnancy)

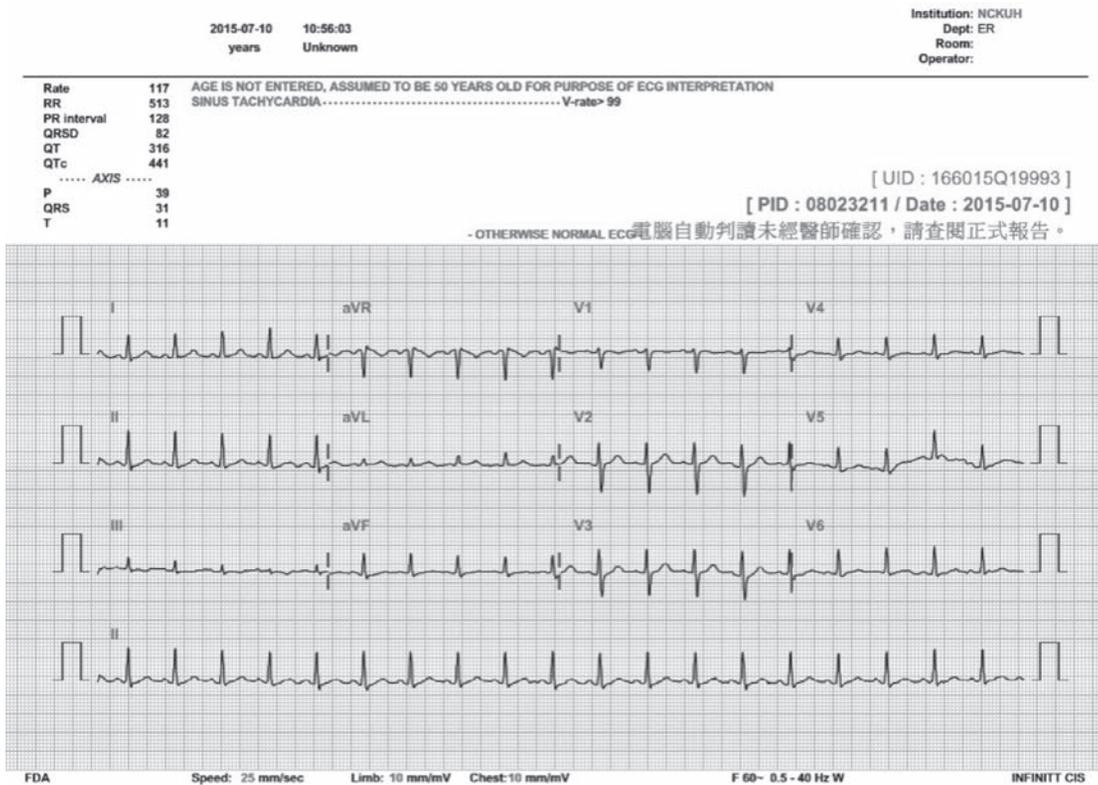
簡介

A 型流感是一種急性病毒性呼吸道疾病，感染後通常以急性上呼吸道症狀為主，如發燒、咳嗽、喉嚨痛、肌肉痠痛、疲倦、流鼻水等。多數患者於兩周內可完全康復。少數患者可能出現肺部、神經系統、心臟系統或侵襲性細菌感染等併發症。老人、嬰幼兒、免疫不全患者、糖尿病、孕婦及肥胖為流感併發重症的危險因子。2009 年的 A 型流感世界大流行造成一些病人併發急性呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome)。由於嚴重的低血氧狀態無法經由常規呼吸器治療來校正，體外膜氧合系統 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 開

始被使用於這些罹患急性呼吸窘迫症的流感患者。本文提供一位成功使用體外膜氧合系統治療的 35 歲孕婦於妊娠 34 週時罹患流感併發重症病例報告，並探討急性呼吸窘迫症目前治療進展、體外膜氧合系統於急性呼吸窘迫症之治療角色及類固醇於流感併發急性呼吸窘迫症之使用。

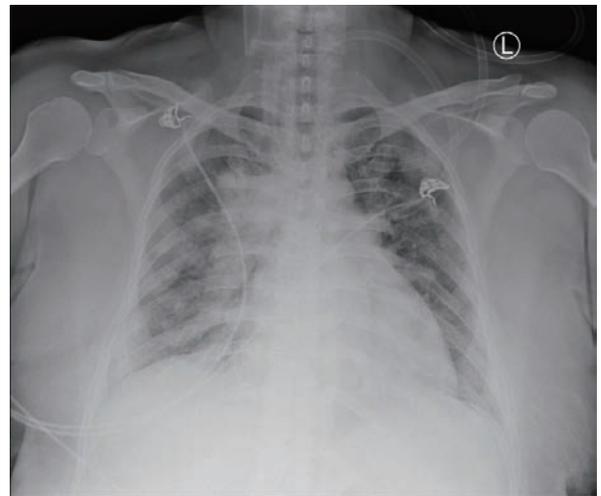
病例報告

患者是一名 35 歲女性經產婦，過去身體健康，無重大疾病史。至本院急診時懷孕 34 周。懷孕過程於診所定期接受產檢，發現有妊娠糖尿病狀況，接受飲食控制。過去一個月內無旅遊或特別接觸史。入院前五天開始有發燒症狀，合併



圖一：病患於急診的心電圖顯示竇性心搏過速。

乾咳、肌肉痠痛及倦怠感。期間曾於診所就診服用症狀控制藥物並未改善，因持續發燒及吸呼喘，再次返診時被轉診至本院急診。身體檢查顯示身高 160 公分，體重 89 公斤，身體質量指數 34.8 kg/m^2 ，體溫 39.2°C 、脈搏每分鐘 120 下、呼吸每分鐘 36 下、血壓 113/60 mmHg、於氧氣面罩 50% 使用下周邊血氧合濃度為 90%。結膜紅潤無貧血狀況，鞏膜無黃疸，呼吸費力，有呼吸輔助肌使用，呼吸音為雙側瀰漫囉音，心音規則，無明顯心雜音，腹部觸診柔軟無壓痛，腸音正常，雙下肢無水腫。急診血液檢查顯示，血色素 11.2g/dL，血小板 $105000/\mu\text{L}$ ，白血球 $4400/\mu\text{L}$ ，白血球分類：嗜中性球：84.6%、單核球：2.9%、嗜酸性球：0.0%、嗜鹼性球：0.2%、淋巴球：12.3%。血液氣體分析顯示 pH: 7.312， PaO_2 : 73.8mmHg， PCO_2 : 24.1mmHg， HCO_3 : 16.6meq/L， SaO_2 : 95.8%。生化檢查顯示隨機血糖 (glucose random)：84 mg/dL、尿素氮 (BUN)：12mg/dL、肌酸酐 (creatinine)：0.68 mg/dL、丙酮酸轉胺酶 (ALT)：17 U/L、血鉀：



圖二 入院時胸部 X 光檢查。

4.1 mEq/L、血鈉：131 mEq/L、血氯：103 mEq/L、C-反應蛋白 (CRP)：87.6 mg/L。心電圖如圖一顯示竇性心搏過速。急診胸部 X 光片如圖二，顯示兩側肺部浸潤及肺水腫。胎心音監測顯示胎兒心搏過速，併偶發之遲發性心搏減速，代表已經開始出現胎盤缺氧性問題，可能

是胎盤機能不全，或血氧不足而引起，此時母體需要高濃度氧氣支持，以穩定子宮內胎兒氧氣來源，並隨時準備緊急剖腹生產。後來入手術室插管全身麻醉行緊急剖腹生產，術後產下一名女嬰送至新生兒加護病房觀察，該女嬰身體狀況良好，後來順利出院。

病患術後轉入加護病房治療。初步流行感冒病毒篩檢為陰性反應。因臨床症狀仍懷疑流感併發重症，仍於入院當天通報疑似流感併發重症並收集痰液行病毒鑑定與 PCR 鑑定。入院後給予病人經驗性抗生素 cefotaxime、azithromycin、oseltamivir 及利尿劑治療。心臟超音波檢查顯示左心收縮功能正常。病患因持續低血氧狀態，給予止痛、鎮靜及肌肉鬆弛劑使用並於控制病人呼吸後，依據急性呼吸窘迫症治療原則給予肺保護性通氣措施，調高吐氣

末正壓並減低潮氣通氣量。期間曾嘗試施予肺泡再擴張術 (recruitment maneuvers)，並將吐氣末正壓調整至 20 cmH₂O 仍無法改善病人低血氧狀況。入院第 2 日，當時呼吸器設定 100% 氧氣使用，吐氣末正壓 20 cmH₂O，壓力控制模式，氣道壓力 15 cmH₂O 下潮氣容積為 356 毫升，呼吸速率每分鐘 28 下，血液氣體動脈分析顯示 pH: 7.308，PaO₂: 57.4 mmHg，PCO₂: 42.3 mmHg，HCO₃⁻: 20.7 meq/L，SaO₂: 87.3%。體內乳酸濃度為 1.1mmol/L。氧合能力指數 (PaO₂/FiO₂) 為 57.4。氧合指數 (oxygenation index) 為 182.5。因腹部剖腹產傷口考量未採取俯臥式呼吸。高頻震盪呼吸器於實證醫學上並未能減低死亡率^{1,2}。所以最後決定採取體外膜氧合系統 (Extracorporeal membrane oxygenator/氧合器，Medtronic, Minneapolis, MN, USA /離心式幫

表一：病患住院過程摘要

住院日	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 9 天	第 11 天
血壓 (mmHg)	168/86	138/89	115/76	134/77	160/88	134/75	157/92
心跳 (下/分)	105	130	107	101	99	74	109
體溫 (°C)	38.0	37.0	37.1	36.9	36.7	36.9	37.0
呼吸器設定							
FiO ₂ (%)	70	100	50	50	50	50	40
吐氣末正壓 (mmHg)	10	20	14	14	14	14	10
尖端呼吸道壓力 (mmHg)	30	35	27	29	29	28	26
潮氣容積 (ml)	741	356	353	409	356	477	533
呼吸速率 (下/分)	23(自呼)	28	12	8	12	20	20
體外膜氧合系統設定							
血流量 (L/min)	-	-	3.68	3.79	2.35	3.15	3.12
氣體流量 (L/min)	-	-	3	3	3	1	1
氧氣濃度 (%)	-	-	100	80	60	40	21
肝素 (U/hr)	-	-	500	500	1000	1400	1600
活化凝血時間 (sec)	-	-	185	178	168	176	217
動脈氣體分析							
pH	7.312	7.308	7.433	7.444	7.399	7.498	7.347
PaO ₂ (mmHg)	80.1	57.4	69.8	76	71.3	98.2	103.9
PCO ₂ (mmHg)	34.9	42.3	39.6	40.8	55	38.8	45.7
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17.3	20.7	25.9	27.3	33.2	29.4	24.5
P/F ratio	114.4	57.4	139.6	152	142.6	196.4	259.8
特殊事件		設置體外膜氧合系統			類固醇使用		體外膜氧合移除前

浦, Maquet, Hechingen, Germany/管路, Medos, Stolberg, Germany) 作為救援治療。

表一整理病患置放體外膜氧合系統前後生命徵象、呼吸器設定、體外膜氧合系統設定與動脈氣體分析數據變化。置放體外膜氧合系統後, 因顧慮剖腹傷口狀況, 將體外膜氧合系統流速維持於高流速運轉以減低肝素使用量(初始設定--血流量: 3.68L/min, 空氣流量 2L/min, 氧氣濃度 100%, 肝素: 500 u/hour)。後續依照肺保護性通氣原則給予高吐氣末正壓、低潮氣通氣量並盡量減低呼吸次數。呼吸器設定氧氣濃度 50%, 吐氣末正壓 14 cmH₂O, 呼吸次數每分鐘 12 下, 潮氣容積 350 ml, PaO₂ 改善為 69.8 mmHg, SaO₂ 為 97%。於置放體外膜氧合系統當日進行支氣管鏡檢及肺泡沖洗術。沖洗液外觀清澈, 格蘭氏染色無明顯發現, 紅血球數為 777/mm², 白血球數為 133/mm², 白血球分類: 帶狀嗜中性球: 8%、嗜中性球: 47%、單核球: 20%、淋巴球: 15%、非典型淋巴球: 8%。後續痰液與肺泡沖洗液之病毒培養均顯示為 A 型流感病毒。於藥物治療下, 體外膜氧合系統可漸漸調降氧氣與流量需求。因氧合改善有限, 於入院後第 7 天開始類固醇治療, 給予 methylprednisolone 每日總劑量 60 mg 分三次給予, 共持續五日後開始減量, 入院後第 9 天開始嘗試提升肺部通氣量, 並準備脫離體外膜氧合機。同時病患因肝素使用造成腹部傷口出血並形成皮下血腫, 經婦產科醫師拆線作開放性傷口照護。入院後第 11 天呼吸器設定氧氣濃度調整至 40%, 吐氣末正壓 10 cmH₂O, 呼吸次數每分鐘 20 下, 潮氣容積 533 ml, 氧合能力指數 (P/F ratio) 進步為 259.8, 成功脫離體外膜氧合系統。同時開始逐步調降類固醇使用劑量 (methylprednisolone 60 mg 5 天 → 40 mg 1 天 → 20 mg 1 天 → 口服 prednisolone 20 mg 5 天 → 10 mg 3 天 → 停藥)。入院後第 12 天脫離呼吸器, 入院後第 14 天轉出加護病房。於入院後第 23 日順利出院。共計接受呼吸器治療 12 日, 體外氧合器使用 10 日, 加護病房住院 14 日, 總住院天數 23 日。

討論

一、流行病學

根據台灣衛福部疾管署統計, 2014 年 8 月至 2015 年 5 月 23 日止的流感統計累計 483 例流感併發重症, 其中病毒分型為 131 例 H1N1、275 例 H3N2, 11 例 A 未分型, 66 例 B 型流感。76 例因流感重症死亡, 其中 22 例 H1N1, 46 例 H3N2、8 例 B 型流感³。於 2009 年 A 型流感世界大流行時, 台灣感染 H1N1 住院人數約為 852 人, 其中有 9 例為孕婦。當時中國的 H1N1 重症病例中, 孕婦所占比例為 9.6%, 而在 648 例死亡病例中, 18.6% 為孕婦⁴。

至於孕婦罹患急性呼吸窘迫症的流行病學調查, 國內尚無正式統計資料。根據 Duarte 的回顧文獻顯示北歐國家孕婦急性呼吸窘迫症發生率約為 13.5 人/每十萬人年。而美國加州統計顯示孕婦急性呼吸窘迫症發生率為 17 人/每十萬人年, 高於一般族群的 1.5 人/每十萬人年^{5,6}。於 2009 年 A 型流感大流行時, 因懷孕為流感危險因子之一, 孕婦罹患流感併發急性呼吸窘迫症也在國外時有案例報告⁷⁻¹⁰。然而現有文獻關於體外膜氧合系統使用於此類病患則相當稀少。表二整理目前孕婦罹患流行感冒併發重症的文獻, 病患死亡率約達四分之一強。目前現有使用體外膜氧合系統的最大型報告為 Nair 等人所整理。2009 年冬季於澳洲及紐西蘭 A 型流感大流行時當地共有 760 位流感併發重症患者入住加護病房, 有 68 位患者需要使用體外膜氧合系統, 其中有 12 位患者為孕婦。12 人中有 8 人存活¹¹。

二、急性呼吸窘迫症治療現況建議

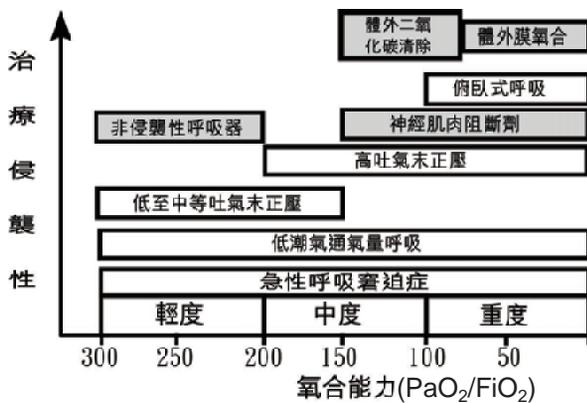
根據柏林定義將急性呼吸窘迫症依照氧合能力 (PaO₂/FiO₂ ratio) 分成輕度、中度、重度三級。請參照圖三, 依據不同疾病嚴重度, 必須採用不同的處理對策。低潮氣量通氣及吐氣末正壓是處理急性呼吸窘迫症的基石。面對輕度急性呼吸窘迫症, 可考慮由非侵襲性正壓呼吸器給予吐氣末正壓。若病程不幸進展惡

化，給予病人插管治療後，可進一步調高吐氣末正壓，並考慮給予神經肌肉阻斷劑減少病患與呼吸器不同步情況。於實行低潮氣量通氣合併高吐氣末正壓呼吸往往造成病人體內二氧化碳無法完全排除，此時可允許病患處於較高二氧化碳堆積造成的呼吸酸血症。然而過度酸血症可能使病患無法繼續依循低潮氣通氣量原則治療，體外二氧化碳清除可助於體內二氧化碳排除，並達成極低通氣量換氣並保護肺臟。然而體外二氧化碳清除系統仍未有大規模臨床實驗實證。俯臥呼吸可以改善肺部局部之不均勻性，可以減少病患因過高呼吸道壓力造成的壓力傷害(Barotrauma)，增加肺部有效灌流，改善肺部氧合功能。當病患氧合能力指數(PaO₂/FiO₂)小於150、使用氧氣濃度大於0.6且吐氣末正壓大於5 cmH₂O時，應當及早應用俯臥呼

吸作為治療，可改善死亡率。當氧合能力指數小於100時應當優先考慮俯臥呼吸作為救援治療。高頻震盪呼吸器可使平均呼吸道壓力維持比傳統呼吸器更高，以高頻震盪方式進行極低潮氣量換氣，協助病人肺泡開啟。然而2013發表的兩份大型隨機分配控制實驗 OSCILLATE 與 OSCAR 研究顯示高頻呼吸器使用無法改善病人死亡率，甚至可能增加死亡率^{1,2}，導致高頻呼吸器在成人急性呼吸窘迫症的用途有限。目前認為須慎選患者接受高頻呼吸器，且須避免使用高頻呼吸器造成的血行動力學不穩，才可能改善病人預後。體外膜氧合系統為相當具侵入性的治療方式，以人工方式取代病人肺部或心肺功能，等待病患恢復。於前述治療均無效時，屬救援治療方式¹²。

三、體外膜氧合系統於 A 型流感併發急性呼吸窘迫症之使用

早於 1970 年代，體外膜氧合系統就被嘗試使用於急性呼吸衰竭的患者。Zapol 等學者發表一份包含 90 位病人的隨機臨床試驗，將體外膜氧合系統應用於支持嚴重急性呼吸衰竭病人，實驗組 42 名患者使用體外膜氧合系統只有 4 名患者存活，而對照組 48 名患者使用呼吸器治療亦只有 4 名患者存活。當時作者由此推論體外膜氧合系統對於急性呼吸衰竭患者預後沒有幫助¹³。隨著科技進步，侵襲性呼吸器與體外膜氧合系統的技術也一直改善。急性呼吸衰竭與急性呼吸窘迫症的治療觀念也不斷進步。2009



圖三：目前可使用於急性呼吸窘迫症的治療處置。白底處置表示已有臨床實驗證實可降低病患死亡率，灰底處置表示仍須大型臨床試驗驗證。

表二：孕婦罹患流感併發重症相關文獻整理

作者	年代	個案數	死亡率	剖腹產個數*	胎兒死亡個數*	體外膜氧合	備註
Jahromi 等人 ⁸	2010	3	66.7%	2/3	2/3	無	
Siston 等人 ²⁵	2010	788	26% [§]	未提及	未提及	無	115 名加護病房個案
Nair 等人 ¹¹	2011	12	33%	5/7	2/7	有	5 名產後個案
Liu 等人 ¹⁰	2011	18	25% ^{&}	8/8	3/8	無	8 名加護病房個案
Seczyńska 等人 ⁷	2014	1	0%	1/1	未提及	有	
Louie 等人 ⁹	2015	18	22%	5/17	3/17	無	1 名產後個案

* 呈現方式為個案數 / 孕婦總數。

§ 死亡個案 30 名，分母以加護病房住院數 115 名計算之。

& 死亡個案 2 名，分母以加護病房住院數 8 名計算之。

年 Peek 等學者發表 CESAR 研究，為目前最大型隨機研究比較體外膜氧合系統與傳統侵襲性呼吸器於急性呼吸窘迫症的治療效果。試驗收案條件為肺損傷指數 (Murray lung injury score) 大於 3 分或無法矯治的呼吸酸血症 ($\text{pH} < 7.2$)，總共包含 180 位病人，試驗組 90 位病患中最後有 68 位接受體外膜氧合系統治療，於追蹤六個月存活且無失能比率為 63%，相對於對照組則為 47%，死亡相對風險降為 0.69，p 值為 0.03¹⁴。有學者質疑 CESAR 研究中實驗組死亡相對風險改善不僅僅來自於體外膜循環系統的使用，因為部分患者因為分配於實驗組，被轉診到醫學中心治療後即改善，且對照組中遵守肺保護性通氣措施的病患比率比較低，因此仍需要相關研究去澄清這些疑慮。然而 CESAR 研究仍奠定了體外膜氧合系統使用於急性呼吸窘迫症的實證基礎。

2009 年恰逢流行 A 型感冒病毒全球大流行，全球有許多病患因為流行感冒產生急性呼吸窘迫症。於 CESAR 研究的鼓舞之下，有許多醫師開始應用體外膜氧合系統來救治 A 型流感相關的急性呼吸窘迫症。Davies 等學者報告了澳洲及紐西蘭當地的 A 型流感病況及治療心得。作者整理 2009 年當時 15 家加護病房因流行感冒併發急性呼吸衰竭的案例共 201 位病患，其中 68 位患者接受體外膜氧合系統治療，61 位為確診 A 型流感病毒，至文獻發佈前有 48 位患者存活，存活率為 71%。平均體外膜氧合系統使用日數為 10 日，平均氧合能力 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 為 56，平均使用吐氣末正壓為 18 cmH_2O 。和 2008 年同時期比較，澳洲及紐西蘭當地只有 4 名患者因急性呼吸窘迫症接受體外膜氧合系統治療¹⁵。

2010 年法國一份單中心觀察性研究報告包含 18 名患者，其中有 9 名患者接受體外膜氧合系統處置，和傳統呼吸器治療比較死亡率均為 56%。雖然沒有存活率改善，但開始探討 CESAR 研究中早期轉診與使用體外膜氧合系統轉診的可能性¹⁶。2011 年義大利學者報導於 2009 流感大流行時體外膜氧合系統以 14 醫學中心的整合照護經驗，共收錄 153 位重症病患，

其中 53% 為轉診患者，60 位患者接受體外膜氧合系統治療，其中 28 患者在體外膜氧合系統支持下轉診至醫學中心。整體接受體外膜氧合系統病患存活率為 68%，早期使用體外膜氧合系統病患（指使用侵襲性呼吸器小於 7 日）存活率則為 77%¹⁷。因此面對有可能產生急性呼吸窘迫症的流感患者，早期轉介至有能力設置體外膜氧合系統的醫學中心是提高此類病患存活率的關鍵。

近年來數篇病例對照研究及薈萃分析研究，均無法一致性顯示體外膜氧合系統支持對流感重症病患存活有明顯改善¹⁸⁻²¹。但這些文獻仍然肯定體外膜氧合系統作為急性呼吸窘迫患者救援性治療的選項之一。當病患符合 CESAR 研究收案條件時，應考慮體外膜氧合系統介入。目前已有學者著手進行多中心臨床隨機試驗 EOLIA (ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS) 研究 (臨床試驗編號：NCT01470703)。此研究目標希望證實以體外膜氧合系統早期介入急性呼吸窘迫症的照顧及轉介是否能比目前標準最佳照護帶來更多好處。期許此研究能為體外膜氧合系統治療帶來更多臨床實證。

四、使用體外膜氧合系統治療急性呼吸窘迫症的預後因子

體外膜氧合系統是一個相當具侵入性的治療手段，也耗用了相當多的醫療資源。為了有效利用這個工具，有許多研究希望能在病患接受體外膜氧合系統前能有預測預後的工具。Schmidt 等人研究 2000 至 2012 年間包含 2355 位因急性呼吸窘迫症使用體外膜氧合系統的病患資料，歸納出年長者、曾有心臟休止、中樞神經障礙、腎臟功能障礙、免疫不全、合併非肺部感染、使用吸入性一氧化氮、使用碳酸氫鈉、使用體外膜氧合系統前使用較長呼吸器天數、高血中二氧化碳分壓及高呼吸道尖峰壓力等因素會增加住院死亡率。而細菌性肺炎、病毒性肺炎、吸入性肺炎、氣喘、創傷、燒傷及使用神經肌肉阻斷劑則為保護因子。應用以上因素可以形成一個預測模型 RESP 分數 (the Respiratory Extracorporeal membrane oxygenation Survival Prediction score, 可

參見網頁 www.respscore.com)²²。

若只針對 A 型流感引發的急性呼吸窘迫症患者，Pappalardo 等人整理了 60 位患者資料，提出 ECMOnet 分數的預測模式，與院內死亡相關因素包括使用體外膜氧合系統前使用較長呼吸器天數、高黃疸指數、腎功能不全、低血比容與休克²³。綜合上述資料，病患需要使用體外膜氧合系統當下的肺外器官的共病症嚴重程度與病患預後密切相關。

五、面對孕婦罹患急性呼吸窘迫症處理與一般病患不同之處

孕婦於妊娠過程中有一連串生理變化，以調適胎兒成長過程帶來的改變，身體體液量及心輸出量因應胎兒需要量而逐漸增加。腹內胎兒會對腸胃系統、呼吸系統造成壓迫，增加腹內壓及減少肺部順應性。對胎兒免疫容忍調節可能造成孕婦更容易感染某些傳染性疾病且感染的併發症更加嚴重²⁴。2009 年世界流感大流行發現孕婦易受流感病毒感染，如未及早投與抗病毒藥物，死亡風險更高於一般族群²⁵。急性呼吸衰竭及其續發之併發症為流感病患主要死因。Jahromi 等學者提出了三位孕婦因流感併發急性呼吸窘迫症的個案討論，指出許多在一般急性呼吸窘迫症個案的處置對孕婦而言，均缺乏臨床實證醫學證據。如低潮氣通氣量呼吸可能惡化胎兒酸血症。孕婦需要更高的氣道壓力使肺部擴張，而有報導指出孕婦肺部卻更容易受到氣壓性損傷。目前也未有最適合的呼吸器通氣模式，而 APRV (airway pressure-release ventilation) 曾被報導使用於孕婦，可能有助於增加肺泡再擴張、改善氧合與促進二氧化碳排除。何時進行分娩及使用何種方式分娩也都是有相當爭議的問題⁸。懷孕與腹部剖腹產傷口雖非俯臥呼吸之絕對禁忌，但其安全性仍有待證實^{26,27}。

Nair 等學者整理 2009 年澳洲與紐西蘭流感大流行時使用體外膜氧合系統治療的 7 名孕婦與 5 名產婦資料，為現今數量最多的系列個案報告。12 人中 7 人有肥胖 (BMI>30) 共病。只有 2 位病患使用靜脈 - 動脈體外膜氧合系統，

其餘 10 人皆使用靜脈 - 靜脈體外膜氧合系統。併發症最常見是出血，且造成 3 人死亡。另有 1 例死於黴菌感染，整體存活率為 67%。胎兒部分，7 位孕婦經由體外膜氧合系統治療後有 5 名胎兒活產，1 名死胎因母體疾病嚴重進行引產，另 1 名死胎於母體建置體外膜氧合系統後自發性流產。5 名活產胎兒均無嚴重後遺症¹¹。與 CESAR 研究及當時當地流感併發重症接受體外膜氧合系統的病患相比，孕婦接受體外膜氧合系統治療的存活率相近。體外膜氧合系統應可作為孕婦罹患流感併發嚴重急性呼吸窘迫症的救援治療，惟須小心出血併發症，謹慎使用抗凝血劑¹¹。

六、類固醇於流感併發急性呼吸窘迫症之使用

急性呼吸窘迫症的病程一般分作三個時期：1. 發炎期 (inflammatory phase) 2. 增生期 (proliferative phase) 3. 纖維化期 (Fibrotic phase)。整體病程中病態生理機轉為持續的發炎反應與細胞激素風暴。抗發炎治療如類固醇使用一直是相當爭議的問題。類固醇可以調節免疫反應，機轉上能減少並改善細胞激素風暴。然而類固醇會增加病患感染風險，也可能增加病患重症相關肌肉神經病變機率。因此使用類固醇治療急性呼吸窘迫症的最佳使用方式仍然不清楚。基於過去的臨床實驗結果及薈萃分析顯示類固醇對疾病治療效果與開始使用類固醇的時機相關。一般建議於疾病發生後 14 日內使用，超過發病 14 日後使用反而會增加病患死亡率²⁸。Meduri 等學者曾進行一個隨機雙盲控制實驗比較極早期 (發病 3 天內) 使用類固醇治療與安慰劑使用，總共收錄 91 位病患。其中 66% 病患的急性呼吸窘迫症由敗血症引起，約有兩成病患證實有菌血症。類固醇使用劑量為 methylprednisolone 1mg/kg/day 持續 14 天，之後減量為 0.5 mg/kg/day 持續 7 天、0.25 mg/kg/day 持續 4 天、0.125 mg/kg/day 持續 3 天，總共 28 天治療。治療組的 63 位病患較短的加護病房住院日、較短的呼吸器使用時間及較佳的存活率 (20.6% vs 42.9% p=0.03)²⁹。顯示早期使用類固醇可能對敗血症相關急性呼吸窘迫症患者有

幫助。然限於參與試驗人數不多，仍舊需要更大規模的試驗來澄清類固醇使用時機。

而 2009 年流感大流行造成的急性呼吸窘迫症與敗血症相關的急性呼吸窘迫症有許多不相同的地方。Topfer 等人比較 21 位流感患者與 46 位非流感相關患者的臨床病程發現 A 型流感造成的急性呼吸窘迫症的病程較長，病患氧合能力下降較嚴重且需要體外膜氧合系統治療的比率較高³⁰。於法國的 REVA 登記資料中，總共 208 位病患中有 40% 的流感併發急性呼吸窘迫症患者接受類固醇治療，多數於發病早期就開始類固醇治療。而事後分析這群接受早期類固醇治療的病患死亡風險反而較高 (adjust hazard ratio, 2.82; 95% CI, 1.5-5.4; p=0.002)³¹。

Yang 等人進行的薈萃分析收錄了 2004 至今的 19 個觀察型研究，病人總數達 4916 人，分析結果顯示類固醇使用會增加流感病患死亡率與院內感染風險³²。這些研究均非隨機對照研究，所以結論可能會有潛在誤差。但是基於上述文獻，我們認為面對流感併發急性呼吸窘迫症患者不應常規給予類固醇治療，使用類固醇時機也不宜過早 (<3 天) 或過晚 (>14 天)。當病患接受類固醇治療時，應當注意病患無次發院內感染現象。

結論

孕婦因感染流行感冒病毒而發生急性呼吸窘迫症的病例是少見但極度危險的狀況。體外膜氧合系統可作為此類病人於常規治療下無法校正低血氧或嚴重呼吸酸血症情況的救援治療，惟須特別小心出血相關併發症。使用體外膜氧合系統前病患肺部以外共病症和預後息息相關。目前不建議常規使用類固醇治療流感併發急性呼吸窘迫症。

參考文獻

1. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-13.
2. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.
3. 衛生福利部疾病管制署。台灣流感速訊。2015。
4. 疾病管制局。定點監視周報。2009。
5. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 760-4.
6. Duarte AG. ARDS in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 862-70.
7. Seczynska B, Jankowski M, Nowak I, Szczeklik W, Szuldrzynski K, Krolikowski W. Pregnancy-related H1N1 influenza and severe acute respiratory distress syndrome successfully treated with extracorporeal membrane oxygenation despite difficult vascular access. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 136-7.
8. Jahromi GS, Zand F, Khosravi A. Acute respiratory distress syndrome associated with H1N1 influenza during pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 465-6.
9. Louie JK, Salibay CJ, Kang M, Glenn-Finer RE, Murray EL, Jamieson DJ. Pregnancy and severe influenza infection in the 2013-2014 influenza season. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 184-92.
10. Liu J, Li Q, Cui H, Liu C. Severe and critical cases of H1N1 influenza in pregnancy: a Chinese perspective. *J Postgrad Med* 2011; 57: 298-301.
11. Nair P, Davies AR, Beca J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med* 2011; 37: 648-54.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
13. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242: 2193-6.
14. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
15. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-95.
16. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1899-905.
17. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1447-57.
18. Mitchell MD, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Lee I, Fuchs BD, Halpern SD. A systematic review to inform institutional decisions about the use of extracorporeal membrane oxygenation during the H1N1 influenza pandemic. *Crit Care Med* 2010; 38: 1398-404.

19. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care* 2013; 28: 998-1005.
20. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* 2013; 17: R30.
21. Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 276-85.
22. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. 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* 2014; 189: 1374-82.
23. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med* 2013; 39: 275-81.
24. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1638-43.
25. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25.
26. Kenn S, Weber-Carstens S, Weizsaecker K, Bercker S. Prone positioning for ARDS following blunt chest trauma in late pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 268-71.
27. Samanta S, Wig J, Baronia AK. How safe is the prone position in acute respiratory distress syndrome at late pregnancy? *Am J Emerg Med* 2014; 32: 687 e681-3.
28. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008; 34: 61-9.
29. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-63.
30. Topfer L, Menk M, Weber-Carstens S, et al. Influenza A (H1N1) vs non-H1N1 ARDS: analysis of clinical course. *J Crit Care* 2014; 29: 340-6.
31. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiebaut AC, Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1200-6.
32. Yang JW, Fan LC, Miao XY, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 956-63.

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Influenza A Related Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in A Pregnant Woman: A Case Report and Literature Review

Chih-cheng Hsieh¹, Yu-Fang Huang^{2,4}, Meng-Ta Tsai³, and Chang-Wen Chen^{1,4}

¹*Medical Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine,*

²*Department of Obstetrics and Gynecology,*

³*Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery,
National Cheng Kung University Hospital;*

⁴*College of Medicine, National Cheng Kung University*

Acute respiratory distress syndrome is a major cause of death in patients with influenza A infection. Immunocompromised host, diabetes mellitus, pregnancy and obese are risk factors for severe complicated influenza. We report a 35-year-old multigravida women at 34 weeks of gestation with acute respiratory distress syndrome caused by influenza A virus who was successfully treated by extracorporeal membrane oxygenation. We further discuss about the current treatment of acute respiratory distress syndrome, the use of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome and the current evidence about corticosteroids in influenza A related acute respiratory distress syndrome. (J Intern Med Taiwan 2015; 26: 353-362)