

## ○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 체외순환막형산화요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용이 기계 환기에 비해 임상적 안전성 및 효과가 어떠한가?

## ○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자

Intervention: 체외순환막형산화요법

Comparators: 기계환기

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망, 퇴원, 중대이상반응(급성 신손상)
- 중요한 결과지표: 기계환기 유지 기간, 중환자실 치료 기간, 입원 기간
- 중요하지 않은 결과지표: 임상적 호전

Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

## ○ 권고문

4-1. 코로나19에 의한 중증 급성호흡곤란증후군 환자에서 적절한 기계 환기 치료에도 저산소증의 개선이 어려운 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: A, 강한 권고)

4-2. 코로나19 환자에서 흡입산소분율( $FiO_2$ )에 대한 동맥혈산소분압( $PaO_2$ )의 비율(P/F ratio)이 3시간 이상 50 mmHg 이하인 경우이거나 또는 6시간 이상 80 mmHg 이하인 경우 정맥-정맥형 ECMO 적용을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

4-3. ECMO 운영이 불가능한 병원에서는 환자의 상태가 악화되기 전에 ECMO 치료가 가능한 병원으로 신속한 전원을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

4-4. 코로나19 환자에서 70세 이상의 고령, 비만, 동반 질환(급성신손상 또는 암 등), ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료 등은 ECMO 치료 후 사망 위험 인자이므로 ECMO 적용에 따른 이득과 위해를 신중하게 고려하여 결정할 것을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

## ○ ECMO 관련 기본 정보

ECMO는 기존 표준 치료에 반응이 없으며 다른 치료 대안이 없는 중증 심부전 또는 중증 급성호흡부전 환자에서 인공 산화기와 혈액 펌프로 구성된 체외순환장치를 통해 심폐 기능을 보조하는 치료 방법이다. 최근 ELSO에서 발표한 다기관 국제 보고서에서는 적용 건수가 여전히 매년 증가 추세이며, 성인 심부전 환자와 성인 호흡부전 환자에서 시행된 ECMO 치료 결과로 각각 44% 와 59%의 생존 퇴원 가능성을 보고하였다(1). 하지만 ECMO는 침습적 치료이고 생명을 위협하는 심각한 합병증이 적지 않은 비율에서 발생하므로, ECMO 치료 선택 여부는 신중하게 결정되어야 한다.

## ○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 9일 최초 검색완료(총 2,782건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 2,938건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 2,281건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 323편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 7편의 코호트연구가 선택되었다.

Alnababteh 등(2021)의 연구는 중증 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 13명과 기계환기군 46명을 대상으로 포함하고 있다(2).

Yang 등(2020)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 21명과 기계환기군 38명을 대상으로 포함하고 있다(3).

Cain 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 18명과 기계환기군 21명을 대상으로 포함하고 있다(4).

Fang 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 성향점수매칭을 통해 선정한 ECMO군 70명과 기계환기군 70명을 대상으로 포함하고 있다(5).

Nguyen 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 1,113명과 기계환기군 16,343명을 대상으로 포함하고 있다(6).

Shaefi 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한 관찰연구로 ECMO군 130명과 기계환기군 3,565명을 대상으로 포함하고 있다(7).

Mustafa 등(2021)의 연구는 중증의 ARDS 코로나19 환자를 대상으로 ECMO군과 기계환기군을 비교한

관찰연구로 성향점수매칭을 통해 선정된 ECMO군 80명과 기계환기군 80명을 대상으로 포함하고 있다(8).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 ECMO군이 기계환기군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았으며(RR 0.84; 95% CI 0.57-1.25), 120일에서 150일까지 추적관찰한 사망도 ECMO군에 비해 기계환기군에서 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.57; 95% CI 0.18-1.79).

병원 퇴원은 ECMO군이 기계환기군에 비해 퇴원할 확률이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 1.81; 95% CI 0.79-4.12).

기계환기 유지기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 11일 더 길었으며 통계적으로 유의하였다(MD 11.42days; 95% CI 3.47-19.37).

중환자실 입실기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 13일 더 길었으며 통계적으로 유의하였다(MD 13.37 days; 95% CI 7.67-19.07).

병원 입원기간은 ECMO군이 기계환기군에 비해 17일 더 길었으며 통계적으로 유의하였다(MD 17.11 days; 95% CI 8.49-25.73).

급성신손상은 ECMO군이 기계환기군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.51; 95% CI 0.19-1.35).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no ECMO	Risk with ECMO			
In-hospital mortality	386 per 1,000	<b>324 per 1,000</b> (220 to 482)	<b>RR 0.84</b> (0.57 to 1.25)	18851 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup>
120-150days f/u mortality	767 per 1,000	<b>437 per 1,000</b> (138 to 1,000)	<b>RR 0.57</b> (0.18 to 1.79)	300 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,c,d</sup>
Hospital discharge	207 per 1,000	<b>374 per 1,000</b> (163 to 851)	<b>RR 1.81</b> (0.79 to 4.12)	300 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,e,f</sup>
MV duration	The mean MV duration was 0	<b>MD 11.42 higher</b> (3.47 higher to 19.37 higher)	-	225 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,g,h</sup>

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no ECMO	Risk with ECMO			
ICU LOS	The mean ICU LOS was 0	MD 13.37 higher (7.67 higher to 19.07 higher)	-	236 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,h</sup>
Hospital LOS	The mean hospital LOS was 0	MD 17.11 higher (8.49 higher to 25.73 higher)	-	17795 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup>
AKI	475 per 1,000	242 per 1,000 (90 to 641)	RR 0.51 (0.19 to 1.35)	258 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a,i,j</sup>

## Explanations

- a. 포함된 모든 연구에서 대상자의 비교가능성의 비틀림 위험이 '높음'이었음
- b. I2 통계량이 86%로 크며, 포함된 연구 중 일부 연구의 점추정값 변이가 크고 신뢰구간이 겹치지 않음
- c. I2 통계량이 96%로 크며, 연구간 점 추정값 변이가 크고 신뢰구간이 겹치지 않음
- d. 95% 신뢰구간이 1을 포함하고 상한과 하한 값이 0.75, 1.25를 넘어섬
- e. 95% 신뢰구간이 겹치는 폭이 작으며, I2 통계량이 72%로 큼
- f. 95% 신뢰구간이 1을 포함하고 상한이 1.25를 넘어섬
- g. I2 통계량이 80%로 크며, 연구간 95% 신뢰구간이 겹치는 정도가 작음
- h. 두군의 대상자수가 400을 넘지 않으며, 95% 신뢰구간이 넓음
- i. 95% 신뢰구간이 겹치는 폭이 작으며, I2 통계량이 74%로 큼
- j. 두군의 event 수가 300을 넘지 않으며, 신뢰구간이 1을 포함하고 상한과 하한이 각 0.75와 1.25를 넘어섬

## ○ 권고 고려사항

### 1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 모든 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 '비교가능성'과 '대상군선정'에서 비틀림 위험이 '높음'으로 평가되어 GRADE의 비틀림위험 영역에서 2등급을 낮추었다. 특히 핵심적 결과지표인 사망, 퇴원, 중대 이상반응으로서 급성신손상 발생의 경우 I<sup>2</sup>의 통계값 및 점 추정값의 변이가 크고 신뢰구간이 겹치는 정도가 작거나 없어 비일관성에서 1등급을 낮추었고, 대상자수나 event 수 및 신뢰구간과 관련하여 비정밀성에서 1등급을 낮추었다. 이를 바탕으로 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

## 2. 이득과 위해

일반적으로 ECMO 치료는 다른 치료 대안이 없는 응급 상황에서 선택되는 구제 치료(salvage therapy)이기 때문에, 무작위배정임상시험(randomized controlled trial, RCT)을 계획하기 어렵다는 특징을 가지고 있다. 중증 코로나19 환자에서 ECMO 치료의 효과에 대한 RCT 연구는 없으며 현재까지 간행된 주요 연구들은 대부분 비교연구가 아닌 단일군연구이기 때문에, 주로 ECMO 단일군 관찰 연구들에 대한 분석 결과를 토대로 이득과 위해에 대한 평가는 한계를 인정할 수밖에 없다.

Ramanathan 등(2021)은 2019년 12월부터 2021년 1월까지 ECMO를 시행한 코로나19 ARDS 환자에서 시행된 ECMO 치료 결과를 보고한 23개 연구를 meta 회귀 분석을 시행한 결과, 고령 및 비만 환자에서 ECMO 치료 후 사망 가능성이 높다고 보고하였다(9).

최근 발표된 두 편의 후향적 다기관 연구 결과에서 고령, 급성신손상 또는 암 등의 동반 질환, ECMO 시작 전 심정지, ECMO 시작 전 장기간 기계 호흡 치료, ECMO 센터의 경험을 ECMO 치료 후 사망 위험 인자로 보고하였다(10, 11).

이번 임상진료지침 개발을 위한 메타 분석에서는 ECMO 군에서 사망과 신 손상 가능성이 감소하였고, 생존 퇴원이 증가하였고, 이 결과를 토대로 ECMO 치료의 잠재적인 이득을 확인하였다. 하지만 중대한 이상 반응(예를 들어 뇌 손상, 감염, 혈전과 출혈 등)에 대해서는 분석에 필요한 충분한 내용을 확인할 수 없었기 때문에, 아직은 안전성 평가는 유보할 수밖에 없다.

## 3. 가치와 선호도

국내에서 2015년 MERS 감염 유행 시기의 ECMO 치료 경험과 다양한 원인의 심폐 부전 환자에서 시행된 ECMO 치료 경험은 임상 현장에서 충분히 공유되었으며, 현재 범유행(pandemic) 상황에서 ECMO 치료에 대한 가치는 중증 환자 치료에 필수적인 방법으로 사회적 공감대를 이루고 있다. 하지만 코로나19 환자를 포함하여 중증 심폐 부전 환자들의 치료 과정에서 ECMO 치료 선택에 대한 선호도를 확인하는 연구는 현실적으로 시행이 어렵다고 생각한다.

## 4. 자원(비용 포함)

ECMO는 많은 의료 비용이 지출되는 대표적인 자원 집약적인 치료 수단이며 국내에서도 ECMO 활용은 점차 증가 추세이지만, 국내 요양 급여 기준에 부합한 ECMO 적용은 국민건강보험 적용을 받을 수 있다. 현

재와 같은 코로나19의 범유행 시기에는 ECMO 치료에 투입되는 인적/물적/시설 자원의 효율적인 분배는 각 기관에서 고려해야 할 중요한 내용이며, 중증 환자가 대량 발생하는 경우를 대비해서 보다 엄격한 ECMO 적용 결정이 필요하다. 아울러 부족한 ECMO 자원을 효과적으로 분배할 수 있는 의료 시스템 구축도 고려되어야 한다.

## 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

EOLIA 연구는 프랑스를 중심으로 진행된 ECMO 관련 국제 다 기관 RCT이며 2018년 결과가 발표되었다(12). 저자들은 대조군에서도 상태가 악화되면 ECMO 군으로 전환할 수 있다는 예외 규정을 인정하면서 연구를 진행하였다. 최종 결과는 ECMO 군에서 통계적으로 유의하지는 않지만 잠재적인 생존 이득의 가능성이 확인되었고, 대조군에서 ECMO 군으로 전환되어 ECMO를 늦게 적용한 경우 치료 성적이 좋지 않았으며, 이런 결과는 후속 통계 검증 연구를 통해 유의한 결과가 입증된 중요한 연구이다.

WHO에서 2021년 1월에 개정 발표한 코로나19 환자 치료 가이드라인에서 EOLIA 연구에 적용된 환자 선택 기준(적절한 기계 환기 치료 그리고 복와위 체위 변경, 근이완제 주입 등의 치료에도 불구하고 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>가 3시간 이상 50미만이거나, 6시간 이상 80미만인 경우 ECMO를 시행하거나 ECMO가 가능한 병원으로 전원을 고려함)을 중증 코로나19 환자의 ECMO 적용 기준으로 제시하였으며, 감염 관리 및 중환자 치료에 대하여 충분한 경험이 축적된 의료 기관에서 ECMO 치료가 시행되도록 권고하고 있다(약한 권고, 낮은 수준의 증거)(13). 이 내용은 NIH 및 Surviving sepsis campaign, ELSO 가이드라인에서도 동일한 기준에서 ECMO 치료를 권고하고 있다(14-16).

ELSO에서 2021년 5월에 개정된 가이드라인을 발표하였고 각 의료 기관 별로 환자 수용 범위와 환자 발생 현황을 고려해서 ECMO 적용 여부를 유동적으로 결정해야 한다는 내용과 항응고제 사용, 기계 환기 적용과 이탈 등을 결정할 때 일반적인 ECMO 표준 원칙을 유지하라고 권고하였다(17).

## 참고문헌

1. Extracorporeal Life Support Organization: International Summary [Internet]. Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; c2021[cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
2. Alnababteh M, Hashmi MD, Vedantam K, Chopra R, Kohli A, Hayat F, et al. Extracorporeal

membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: Single-center study. *Perfusion*. 2021;36(6):564-572.

3. Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1289-1295.
4. Cain MT, Smith NJ, Barash M, Simpson P, Durham LA 3rd, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Right Ventricular Assist Device for COVID-19 ARDS. *J Surg Res*. 2021;264:81-89.
5. Fang J, Li R, Chen Y, Qin JJ, Hu M, Huang CL, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):1-13.
6. Nguyen NT, Sullivan B, Sagebin F, Hohmann SF, Amin A, Nahmias J. Analysis of COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Managed With Extracorporeal Membrane Oxygenation at US Academic Centers. *Ann Surg*. 2021;274(1):40-44.
7. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):208-221.
8. Mustafa AK, Joshi DJ, Alexander PJ, Tabachnick DR, Cross CA, Jweied EE, et al. Comparative Propensity Matched Outcomes in Severe COVID-19 Respiratory Failure-Extracorporeal Membrane Oxygenation or Maximum Ventilation Alone. *Ann Surg*. 2021;274(5):e388-e394.
9. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Jun 14;25(1):211.
10. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1230-1238.
11. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):851-862.
12. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975.
13. WHO: COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021 [Internet]. World Health Organization; CC BY-NC-SA 3.0 IGO [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.
14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):e440-e469.
16. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J.* 2020 Jul;66(7):707-721.
17. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021 May 1;67(5):485-495.