

エキスパート セミナー 1

どうなの？酸素毒性（SpO₂の目標は？）

小林 求 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 周術期管理センター

酸素は生命維持に必要な不可欠であり、医療現場において日常的に最も使用されている医療ガスである。しかし、古くから酸素療法には様々な弊害があることが指摘されており、ICU 領域においては長期間の高濃度酸素投与は避けられてきた。高濃度酸素投与の弊害には大きく分けて二つあり、一つは高濃度酸素に暴露される気道・肺への影響ともう一つは高酸素血症による全身への影響である。気道・肺への影響については、長時間の高濃度酸素投与が ARDS 様の組織学的変化を引き起こす (Lorrain Smith 効果) ことが知られており、また高濃度酸素吸入が吸収性無気肺を引き起こすことも重要である。全身への影響としては、高酸素血症が全身の体血管を収縮し、心拍数低下や心拍出量の低下から心臓や脳、骨格筋などの灌流低下を引き起こすことが指摘されている。酸素毒性のメカニズムとしては、ミトコンドリアにおける好気性代謝で生成される活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が関係していることが知られている。酸化ストレス (oxidative stress) は、生体内において酸化力が抗酸化力を上回った状態とされている。生体内において、発生する ROS に由来する酸化反応が抗酸化機構を上回ると、酸化ストレスが発生し、ROS による酸化反応が亢進し細胞死を引き起こす。

様々な疾患を有する患者への酸素投与の弊害も指摘されている。以前から慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などで II 型呼吸不全を来している患者への高濃度酸素投与が oxygen-induced hypercapnia と呼ばれる高二酸化炭素血症を引き起こすことはよく知られており¹⁾、最近では、心停止蘇生後患者²⁾ や心筋梗塞患者³⁾、脳卒中患者⁴⁾ に対する酸素療法に関しても、不必要な酸素投与が有害である可能性が指摘されている。急性疾患患者を対象とした従来の酸素療法に対する制限酸素療法の効果を検討した 25 編の無作為化比較試験 (RCT) をメタ解析したシステマティックレビューにおいても、

制限酸素療法が、院内死亡率、30 日死亡率、長期フォローアップ中の死亡率のいずれも低下させると報告されている⁵⁾。

これまで ICU で人工呼吸される患者は、ある程度の安全域を確保するためか、比較的高めの酸素濃度で管理されてきた。Suzuki らはオーストラリアの ICU での観察研究において、人工呼吸管理を要する患者は多くの時間を SpO₂>98% および PaO₂ 80~120mmHg で管理されており、F_iO₂ 0.3~0.4 で SpO₂>98% の場合、88% の患者で酸素濃度を下げずに管理されていたと報告している⁶⁾。この研究の示すように、多くの ICU において日常的に高酸素血症が見過ごされてきた。しかし近年、酸素投与の弊害が注目されるようになって、ICU においても過剰な酸素投与を避け、最適な SpO₂ や PaO₂ の目標値を検討する研究が行われている。Suzuki らは続く研究で、SpO₂ の目標値を制限しない群 (SpO₂≥98%) と制限する群 (90<SpO₂<92%) を比較し、人工呼吸期間、ICU 在室期間、入院日数に差がなく、肺以外の新たな臓器障害発生リスクは制限した群で有意に低いことを報告した⁷⁾。この研究における実測値の平均は制限群で F_iO₂ 0.27, SpO₂ 95.5%, PaO₂ 83torr, 制限しない群で F_iO₂ 0.4, SpO₂ 98.4%, PaO₂ 107torr であった。その後 Girardis らは、SpO₂ の目標値を制限しない管理と制限する管理の RCT を行い、SpO₂ を制限した管理 (SpO₂ 94~98%, PaO₂ 70~100torr) が、制限しない管理 (SpO₂ 97~100%, PaO₂ ≤150torr) に比べて、ICU 死亡率、ショック・肝不全・敗血症の発生率を改善することを報告した⁸⁾。この研究における実測値の平均は制限群で F_iO₂ 0.36, PaO₂ 87torr, 制限しない群で F_iO₂ 0.39, PaO₂ 102torr であった。一方で、Panwar らは、RCT で目標 SpO₂ を制限した管理 (SpO₂ 88~92%) は、制限しない管理 (SpO₂≥96%) に比べて、ICU 死亡率、90 日死亡率、臓器不全発症率などで有効性を示さなかったと報告し

どうなの？酸素毒性 (SpO₂の目標は？)

小林 求 (岡山大学病院 麻酔科蘇生科 周術期管理センター)

Oxygen toxicity (What is the target level of SpO₂?)

Motomu Kobayashi (Perioperative management center, Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama university hospital, Okayama, Japan)

エキスパート セミナー 2

理論で学ぶ・血液浄化と薬物動態

山本 武人 東京大学大学院 薬学系研究科 医療薬学教育センター

はじめに

集中治療領域においては、病因性物質の除去や体液平衡の補正を目的として、急性血液浄化法 (blood purification in critical care : BPCC) が行われる。特に、敗血症患者の 30~40% は急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を合併する¹⁾ことから、BPCC の中でも、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) などの持続的腎代替療法 (Continuous Renal Replacement Therapy : CRRT) が導入されることが多く、BPCC 全体の約半数を占めている²⁾。しかし、治療上の必要性から患者に投与された薬剤も同時に BPCC による除去を受けることがあるため、BPCC による薬物動態変化を考慮した投与設計が重要となる。

BPCC 導入時の薬物動態変化は、主に『薬物自体の薬物動態特性』と『BPCC による物質除去メカニズムとクリアランス』の 2 点を理論的に整理することで、様々な BPCC のモダリティーにおける様々な薬物の投与設計に対応することが可能となる。本セミナーでは BPCC の代表格である CRRT 導入時の薬物動態変化と投与量設計について、この 2 点に着目して解説する。また、劇症肝炎などに適応される BPCC である単純血漿交換 (plasma exchange : PE) が薬物動態に与える影響についても触れる。

CRRT 導入の影響を受けやすい薬物を把握する

一般に、薬物は肝代謝か腎排泄により体内から除去されるが、そのうち腎排泄の寄与の割合を腎排泄率 (ratio of renal excretion : RR) と呼び、RR を基に薬物は肝代謝型薬物 (RR < 30%)、中間型薬物 (RR = 30~80%)、腎排泄型薬物 (RR > 80%) の 3 つに大きく分類される (表 1)。薬物動態学的な観点からは、CRRT は薬物の腎排泄を代替する治療法と捉えることができ

るため、腎排泄型薬物は一般に CRRT 導入患者において薬物動態が変化しやすく、投与量設計に慎重を要するが、逆に肝代謝型薬物であれば、腎機能低下や CRRT 導入が薬物動態に与える影響は小さく、通常用量で投与可能である。

表 1 に示すように、抗感染症薬はその多くが腎排泄型であり CRRT 導入時の投与量設計が必要となることが多い。一方、循環器作用薬は全体的に肝代謝型が多いが、ソタロール、ピルジカイニド等は例外的に腎排泄型となっている。このように、まずは使用する薬剤の消失経路を把握し、CRRT の影響を受けるか否かを判断することが重要となる。もし、臨床的に可能であれば、CRRT 導入中は腎排泄型よりも肝代謝型の薬物を選択することも検討される。

CRRT によるクリアランスの考え方と投与設計への応用

代表的な CRRT モダリティーである持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) では、主に濾過と拡散により物質が除去されるが、通常は血流量 (blood flow rate : Q_B) と比較して透析液流量 (dialysate flow rate : Q_D) と濾過流量 (filtration flow rate : Q_F) が小さく設定されるため、透析クリアランス、濾過クリアランスはそれぞれ Q_D 、 Q_B に制限される。そのため、CHDF のクリアランス (CL_{CHDF}) は浄化量 (= $Q_D + Q_F$) により規定され、浄化量相当のクレアチニンクリアランス (C_{CR}) が CHDF により代替されることとなる (図 1)^{3,4)}。

我が国では、保険適応の関係もあり CHDF の浄化量は 10~15 mL/min 程度に設定されることが多く、細胞外液を補充液として使用した場合でも浄化量が 25~30 mL/min を上回することは非常に少ない。そのため、CHDF 導入中の患者に対する投与量は、残存腎機能が

理論で学ぶ・血液浄化と薬物動態

山本 武人 (東京大学大学院 薬学系研究科 医療薬学教育センター)

Theoretical consideration of pharmacokinetics in patients receiving blood purification therapy

Takehito Yamamoto (Education Center for Medical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan)

エキスパート セミナー 3

小児の年齢による臓器機能の変化

川崎 達也 静岡県立こども病院 小児集中治療科

はじめに

医療の世界では「子どもは小さな大人ではない」という言葉をよく耳にする。しかし、子どもはある日境界に突然大人になるわけではなく、新生児、乳児から始まり、幼児、学童、思春期、そして成人へとその変化は連続的である。したがって、「子どもは小さな大人である、ただし“付帯条件”を伴う」として、新生児期に最も多く存在する“付帯条件”が成長とともに減ってゆくと考える方が、ICUで遭遇する日々の臨床的課題に与しやすい。実際、成人であれ小児であれ、多くの患者は何らかの臓器機能障害を抱えてICUに入室してくることに変わりはなく、原疾患治療とともに、その損なわれた臓器機能のサポートこそが集中治療の役割となる。

では、さまざまな年齢層の小児患者をICUで管理するにあたって、成人患者で広く行われている管理を適用する際に加味すべき“付帯条件”とは何だろうか？対象患者の解剖学的な違いはもちろんのこと、疾患もまるで異なるが、集中治療という観点でより本質的に重要なのは解剖学的な違いに起因する生理学的な違い、言い換えると臓器機能の違いであろう。本稿では、呼吸器系や循環器系、腎臓系などの成長に伴う機能の変化に焦点を当て、薬物動態をはじめとする管理に及ぼす影響を整理してゆく。なお、特にことわりのない限り、本稿では早産児については扱わない。

代謝系

小児の生理学を理解する上での基礎は、成人とのエネルギー需要の違い、さらには酸素消費量の違いである。体重あたりの安静時酸素消費量は成人3~4 mL/kg/min、正期産の新生児6~8 mL/kg/minと約2倍の差があることが知られている。その主たる理由は、酸素摂取率（oxygen extraction fraction）の極めて高い

脳が、成人に比べて体重に占める割合がはるかに大きく、かつ急速に成長していることである。乳児では心拍出量の半分以上もの血流が脳に分布する一方で、成人では20~25%程度にとどまる。

また、別の理由として、体格が小さいほど体重あたりの体表面積が大きくなり、体表からの放射により喪失する熱量が大きくなることも挙げられる。実際、上記の体重あたりの酸素消費量の違いは、体表面積あたりで見るとそれほど大きくはない。例えば、体重60 kg・身長170 cm・体表面積1.68 m²の成人と、同じく3 kg・50 cm・0.20 m²の新生児を考えると、上記の酸素消費量は体表面積あたりでそれぞれ107~143 mL/min/m²、および90~120 mL/min/m²と変換でき、ほぼ同じであることが分かる。そして、分時換気量や心拍出量も体表面積あたりで見ると年齢層による差はあまり大きくはない（表1）。

なお、体表面積あたりの安静時酸素消費量は、新生児期以降の乳児期に150 mL/min/m²まで増大した後で徐々に減少し、学童期以降に成人と同じ120~140 mL/min/m²に落ち着く。

呼吸器系

よく知られているように、乳幼児では成人に比較して気道が細く、気道抵抗が高いことが知られている。特に全気道抵抗の約2/3に寄与するとされる上気道（胸郭外気道）は、特に2歳未満児の解剖学的特徴（口腔容積に比して大きな舌、丸く突出した後頭部など）のために、容易に狭窄し呼吸不全をもたらす。

乳児期早期には末梢気道の分岐や肺胞形成は十分でなく全肺気量（total lung capacity；TLC）も60 mL/kg程度だが、生後18か月頃までに肺胞数が約10倍に増加して成人と同じ数に達する。さらに身長伸びに合わせて各肺胞のサイズも大きくなり、5~8歳程度でTLCは成人と同じ90 mL/kgとなる。一方、一回換気

小児の年齢による臓器機能の変化

川崎 達也（静岡県立こども病院 小児集中治療科）

The development of organ function along with the growth of children

Tatsuya Kawasaki (The Department of Pediatric Critical Care, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan)

エキスパート セミナー 4

ここが違う 小児人工呼吸管理

植田 育也 埼玉県立小児医療センター 小児救命救急センター

はじめに

小児の人工呼吸管理の実際について、「ここが違う」という視点でエキスパート向けに詳説する。ただ、「ここが違う」という切り口で考えようとしても、筆者自身が成人の救急外傷ユニットで研修をしたのはすでに25年ほど前の大過去のことであり、それ以来ずっと小児専門の診療を行ってきた。そのため、正直に申し上げて「ここが違う」と問われても、「どこが違う」のか自分自身には全くわからないのである。しかしそれではこの学会企画の話が進まないのでも、暫し黙考した末、自己の所属の科員達の中で、成人を中心とした救急医学・集中治療医学をベースに持ち、現在小児集中治療の研修の門戸をくぐってきた若手達に、診療をする中で小児の人工呼吸管理に関して「どこが違う」と感じたアンケートを取ることにした。

その結果、様々な興味深いフィードバックを得た。同時にその内容は大項目から些末事まで多岐にわたり、一見脈絡がなく、まとまりのつかない様相を呈した。それを単なる事項の羅列ではなく読者諸兄の印象に残すため、臨床での人工呼吸管理の手順を追って具体的に、以下に記載した。実際に呼吸不全の小児患者を目の前にしたというイメージを持って、読み進めていただきたい。

1. 補助換気

成人・小児に関わらず重症の急性呼吸不全の患者を目の前にして、まず行うべきことは補助換気である。小児の補助換気の際には、自己膨張型ではなくバッグ付きの呼吸回路（Jackson Rees 回路や Mapleson C/D 回路など）を用いることが多い。小児の肺の機能的残気量は体格に比して小さく、クロージングキャパシティは体格に比して大きい¹⁾。このため、補助換気の際に気道内圧を失うと容易に気道閉塞、肺胞虚脱を起こ

しやすと考えられる。バッグ付き呼吸回路を使用すると補助換気の際に PEEP を掛けることができるため、これが肺胞の虚脱防止と酸素化の維持に寄与しているかもしれない。

2. 気管挿管時の鎮静・鎮痛

気管挿管時には必ず鎮静・鎮痛をおこなう。小児、特に新生児～幼若乳児には気管挿管時に鎮静・鎮痛不要、という意見があるがそれは誤りである。鎮静・鎮痛薬を使用せずに気管挿管を行うのは CPA、出生時仮死、一部の特殊な気道確保困難の管理（DAM）の場合であり、それ以外では必ず使用する。ヒトには出生後すぐから、すでに痛みを感じるということがわかっている。気管挿管時に酷い苦痛に苛まれても、それが実施した医療者にフィードバックされないのは、単に小児患者がクレームを言えないからである。

3. 小児の DAM

様々な気道の、特に解剖学的な基礎疾患に起因する気道確保困難に留意する。病歴聴取による基礎疾患の把握と、身体所見での頭部・顔面・頸部の観察の双方が大切である。近年は小さなサイズのブレードが使用できるビデオ喉頭鏡が市販されており、気道確保困難の際には利用可能である。

外科的気道確保については、DAM アルゴリズムの上の位置づけは成人と変わらない。しかし、実際にはその施行に困難を伴うことが多い。まず12歳以下では輪状甲状間膜切開は禁忌とされている。輪状軟骨部の気道の細さ等から来る合併症の多いことがその理由とされている²⁾。また、残された唯一施行可能な手技である輪状甲状間膜穿刺も、体重10 kg 以下では挿入できる穿刺キットが2019年現在では存在せず、輸液針の外套を利用する等のほかはない。このため、実際には施

ここが違う 小児人工呼吸管理

植田 育也 (埼玉県立小児医療センター 小児救命救急センター)

Mechanical ventilation in children

Ikuya Ueta (Center for Pediatric Emergency & Critical Care, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan)

エキスパート セミナー 5

人工呼吸器不同調の診断と対応

竹内 宗之 大阪母子医療センター 集中治療科

人工呼吸器と患者の不同調はさまざまな影響を患者に及ぼす。同調しない呼吸により換気量が低下し、血液ガスに大きく影響する。また、double triggering や reverse triggering は、医療者が期待するよりも肺容量を増加させることにより肺傷害を悪化させ、ineffective triggering は筋疲労や、筋の能動的収縮が受動的伸展時に起こることにより、筋障害を起こす。また、不同調による胸腔内圧の変動は循環動態にも影響を及ぼす。今のところ、不同調を減らすことで患者死亡率が低下する、という明確なエビデンスはないが、不同調が、患者の人工呼吸期間に悪影響がある可能性は多く示されつつある。

しかし、不同調により肺傷害や横隔膜筋障害が起こることが、もし証明されなかったとしても、不同調の発生は最小限にする必要がある。当科では、いくつかの大学の学生実習を受入れている。その実習の中で、人工呼吸器を使って呼吸をする実習を行い、全ての学生さんに、ineffective triggering, inspiratory flow starvation, delayed termination などの不同調を体験させている。彼らはそれらが起こると、すぐに人工呼吸器の回路から口を離し、悲鳴を上げる。不同調を放置することは、人道的に許されないことである。われわれ集中治療医や集中治療室の看護師は、人工呼吸を日常的に使用しているので、当然、この不同調という現象を見逃してはいけない。まず、不同調の起こりやすい条件を知り、不同調の呼吸波形や患者に起こる症状の特徴を知り、そして、起こった場合の対応策を知る必要がある。

以下に、ICU でよく見られる重要度の高い不同調について、概説する。ただ、知識として知っていても、患者のベッドサイドに行かなければ、不同調には気が付かない。筆者は、近い将来、人工呼吸器が不同調を発見し、修正する日が来ると信じているが、今のところ、不同調を発見し、対応するための第一歩は、患者のベッドサイドに足を運ぶことだと肝に銘じていただ

きたい。

1. 吸気トリガーの不同調

1-1 ineffective triggering

①定義

人工呼吸器が患者の吸気努力を認識しないこと。

②身体所見

人工呼吸器からの送気が行われていないタイミングで吸気努力が観察される。

③波形の特徴

呼気時に流量波形が突然に上に凸になる (図 1a)。同時に気道内圧が呼気時下に凸になっていることが多い (図 1b)。

④影響

呼吸仕事量が増大し、呼吸疲労が生じるかもしれない。また、呼気で延長しつつある横隔膜が収縮することで (eccentric myotrauma), Ventilator Induced Diaphragmatic Dysfunction を起こす可能性がある¹⁾。

⑤患者要因と対策

患者の呼吸器系時定数が大きい場合 (気道抵抗が大きい、呼吸器系コンプライアンスが大きい) に起こりやすい。COPD などによく見られる。auto-PEEP がこ

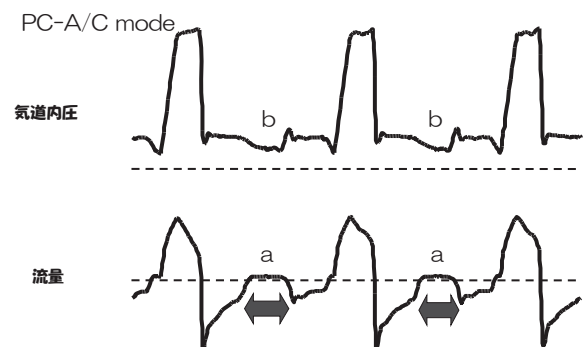


図 1 ineffective triggering

人工呼吸器不同調の診断と対応

竹内 宗之 (大阪母子医療センター 集中治療科)

Recognizing and managing patient-ventilator asynchronies during mechanical ventilation

Muneyuki Takeuchi (Department of Intensive Care Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Japan)

エキスパート セミナー 6

臨床医のためのネットワークメタアナリシス

青木 善孝 浜松医科大学医学部附属病院 集中治療部

はじめに

ネットワークメタアナリシス (Network Meta-Analysis, NMA) は対比較 (Pairwise) であった MA を拡張し、3 種類以上の治療法を系統的に比較できる魅力的な方法論である。これまでは生物統計家が中心となって複雑な統計解析 (ベイジ統計 or 頻度論) を検討してきた経緯があり、臨床医にはあまり馴染みなかった。また NMA の結果の解釈には恣意性が入る余地があり、推奨文を作る際にエキスパートの意見が強く反映されてしまうため、診療ガイドラインに引用されることもなかった。しかし診療ガイドライン作成の国際標準である GRDAE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) システムは増加する NMA 論文を積極的に導入するよう方法論を改変しており、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 でも一部の臨床疑問に対して NMA を導入した。NMA とはどのような方法論だろうか？臨床医が押さえておくべきポイントを中心に、解説していきたい。

NMA の増加する社会的背景

ヒトに対する有効性を科学的に証明する最も優れた研究デザインは無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trials, RCT) であることは周知の事実である。RCT では比較的少数の患者を対象とすることが多く、ランダム誤差を解消するため複数の RCT を網羅的に収集し結果を統合した Systematic Review (SR)/ Meta-Analysis (MA) がエビデンスのピラミッドの頂点に立っている。しかし従来の Pairwise MA は 2 つの治療選択肢の比較しかできず、他の同種同効治療があったとしても MA の対象にできない。多数の治療選択肢があるリアルワールドの診療において、Pairwise MA は方法論的限界を抱えている。また RCT で各治療選択肢の有効性を比較しようとする、膨大なサン

プルサイズが必要となる。例として 4 種類の降圧薬を比較した RCT (ALLHAT¹⁾) を見ると、事前設計したサンプルサイズが 4 万人を超えるメガトライアルとなっている。これは各治療選択肢の比較群間差が小さいこと、および群間の多重性を考慮しなければいけないことが原因であるが、RCT では高額な費用と時間がかかるため実現可能性が低くなる。NMA は効果比較研究 (Comparative Effectiveness Research, CER) とも呼ばれ、医学文献データベースに掲載されている膨大なデータから複数の治療選択肢の比較が可能である。世界的な高齢化社会を迎えるにあたり、各国が CER に注目する中で NMA が脚光を浴びてきたのである。

NMA 概要

NMA 論文に必ず提示されている Network plot (図 1²⁾) を題材に概要を解説する。Network plot はそれぞれの治療群・対比較のパスが、全体の結果にどの程度寄与するかを理解するために有用な図である。それぞれの治療選択肢が Node で表示され、Node の大きさは累計サンプルサイズとなる。実線で繋がれているパスは両端の Node 同士を比較した研究が存在することを意味しており、それを直接比較 (Direct comparison) と表現する。実線の太さは比較研究の合計サンプルサイズに比例する。実線のないパス (図 1 の Reboxetine と Mirtazapine) は両端の Node 同士を比較した研究が存在しないことを意味する。NMA では直接比較がないパスでも、他の直接比較のパスを介して比較することができ (前述例では Reboxetine-Sertraline と Sertraline-Mirtazapine など)、これを間接比較 (Indirect comparison) と呼ぶ。NMA は間接比較を利用することで全ての研究データから治療群間の比較を行う方法論であり、主に下記 3 点の利点がある。

臨床医のためのネットワークメタアナリシス

青木 善孝 (浜松医科大学医学部附属病院 集中治療部)

Network Meta-Analysis for clinicians

Yoshitaka Aoki (Department of Intensive Care Medicine, Hamamatsu University Hospital, Shizuoka, Japan)

エキスパート セミナー7

血栓性微小血管症（TMA）の基礎知識

宮川 義隆 埼玉医科大学病院 総合診療内科（血液）/血栓止血センター

はじめに

血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy, TMA）は、溶血性貧血、血小板減少、臓器障害を三徴候とする症候群である¹⁾。血小板の活性化と血管内皮の障害により、全身の細血管内に血小板血栓が生じて、多臓器が障害される²⁾。近年、診断に必要な検査法と新しい治療が確立し、TMA 疾患の啓発活動により集中治療医の注目を集めている。

TMA 分類と疫学

TMA は、大きく血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）、溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome, HUS）、二次性 TMA に分類できる（表 1）¹⁾³⁾。

TTP はフォンビルブランド因子（VWF）を分解する ADAMTS13 酵素活性の低下により発症する⁴⁾。先天性 TTP は ADAMTS13 遺伝子異常が原因で発症し、国内患者数は約 60 名と少ない⁴⁾。後天性 TTP は、ADAMTS13 に対する自己抗体が原因で発症し、患者数は約 400 名と推定される。先天性 TTP の好発年齢は新生児期と、妊婦である。後天性 TTP の発症は、若年から高齢者と幅が広く、大きな性差はない。

HUS は志賀毒素産生大腸菌（Shiga toxin-producing E. coli, STEC）感染による STEC-HUS と、補体経路の異常活性化で発症する aHUS に分類される（表 1）⁵⁾⁶⁾。STEC-HUS は集団感染が特徴で、子供と高齢者など免疫力が弱い患者に発症しやすい。過去にアメリカではハンバーガーチェーン、国内では井戸水、弁当による集団感染が報告されている。二次性 TMA は様々な基礎疾患により発症するため、国内患者数は不明である。

病態

TMA は血小板活性化と血管内皮障害により、全身の細血管に血小板血栓を形成する¹⁾。このため破碎赤血球を伴う溶血性貧血、消耗性の血小板減少、血小板血栓による臓器障害を特徴とする。TTP は ADAMTS13 酵素欠損により、超巨大 VWF が形成され、血小板血栓が形成される。STEC 感染症では志賀毒素が血管内皮を傷害し、血小板とマクロファージを活性化させる。aHUS の約半数に補体関連因子の遺伝子異常を認める⁶⁾。遺伝子異常のみでは発症しないが、感染症、がん、手術、分娩、薬剤など補体経路を活性化させる機会があると発症する。なお、遺伝子変異を有しても発症する確率は約 3 割と低い⁶⁾。二次性 TMA は、感染症、がん、膠原病（SLE、強皮症、抗リン脂質抗体症候群）、薬剤（チクロピジン、ゲムシタピン、カルシニューリン阻害薬、VEGF 阻害薬）、妊娠（HELLP 症候群）、悪性高血圧、臓器移植などが原因になりえる¹⁾⁴⁾。

症状

溶血性貧血、血小板減少、臓器障害を特徴とする¹⁾。TTP は動揺する精神神経症状を 7 割に認める⁵⁾。一過性の脳虚血発作が特徴的で、意識昏迷、麻痺、けいれんなどを示すが、症状は速やかに消失する。TTP の腎障害は軽度であり、緊急透析を必要とすることはない⁴⁾。一方、HUS の急性腎障害は重症であり、血液透析を必要とすることが多い¹⁾。STEC-HUS は感染性腸炎による血便と腹痛を特徴とする。一方、aHUS には血便を伴わない¹⁾。二次性 TTP の症状は基礎疾患により異なるが、貧血症状、黄疸、紫斑、臓器障害など TMA 共通の症状も認める。

血栓性微小血管症（TMA）の基礎知識

宮川 義隆（埼玉医科大学病院 総合診療内科（血液）/血栓止血センター）

Basic clinical practice for thrombotic microangiopathy (TMA)

Yoshitaka Miyakawa (Department of General Internal Medicine, Thrombosis and Hemostasis Center, Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan)

エキスパート セミナー 8

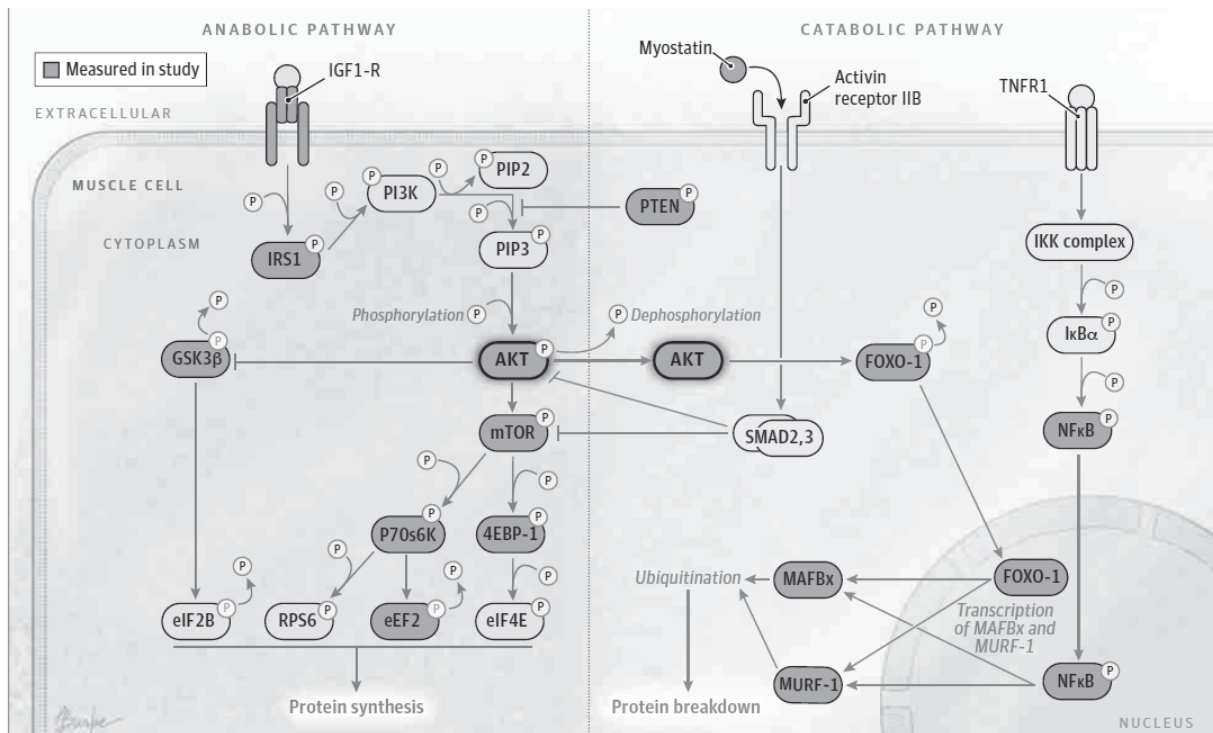
筋タンパク合成を科学する！ ～筋タンパク合成とは何か？～

中村 謙介 日立総合病院 救急集中治療科

Post-Intensive Care syndrome (PICS) や ICU-acquired weakness (ICU-AW) という概念が普及し、各施設で PICS/ICU-AW を最小限にするための対策がなされるようになった。早期リハビリテーションはその最たる例であろう。特に身体面の PICS である ICU-AW を議論する上で筋肉量の維持は外せない。生存死亡などのハードアウトカムや ADL・機能と比較して筋肉量は低く評価されやすいが、昨今の筋トレブームとも理由は共通して、急性期治療においても筋肉量をアウトカムとするパラダイムは起こりは始めている¹⁾。本講演では筋肉量を形成する筋タンパク合成の生理に関して深掘りし、理解を深めることで明日からの ICU-AW

対策と筋トレのための糧としていただきたい。

筋肉はタンパク質で形成されているため、筋肉がつくことを筋タンパク合成 (muscle protein synthesis, MPS) と言う。一方筋肉は常時同化と異化を繰り返しており、筋肉が異化することを筋タンパク崩壊 (muscle protein breakdown, MPB) と言う。すなわち筋肉量変化は MPS - MPB となる。かくして MPS や MPB を何らかの形で評価しようと様々な方法が導入されてきた。筋肉量そのものを計測することや窒素バランスを測定することも MPS 評価の 1 つである (講演本番では整理して一通り紹介したい) が、より正確な MPS/MPB



Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310(15):1591-1600. より引用。

図 1

筋タンパク合成を科学する！～筋タンパク合成とは何か？～

中村 謙介 (日立総合病院 救急集中治療科)

Science of muscle protein synthesis. What is the muscle protein synthesis?

Kensuke Nakamura (Department of Emergency and Critical Care Medicine, Hitachi General Hospital, Ibaraki, Japan)

エキスパート セミナー 9

止血系検査結果の読み解き方

朝倉 英策 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部（血液内科）

はじめに

血液は、正常な場合には血管内では凝固せず循環し、血管外では凝固（止血）する。しかし、このバランスが時に破綻する。すなわち、血管内にもかかわらず凝固して血栓症を発症したり、血管外に出ても凝固しないこと（異常出血）がある。止血は重要な生理機序であり、この機序がないと人間は生存できない。

一方、血栓症は病的状態であり、脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症に代表されるように、重篤な後遺症が残ったり、最悪の場合は死に至る。血栓症は血管内皮の抗血栓機能が低下したり、この抗血栓機能以上の血

栓性負荷がかかることで発症する（図 1）。

止血系検査は、この生体の血栓止血のバランスを評価するためにある¹⁾。

病的出血の原因と検査

病的出血の原因は、1) 血小板数の低下、2) 血小板機能の低下、3) 凝固異常、4) 過度の線溶活性化、5) 血管壁の脆弱性の 5 病態に大別できる。最も遭遇するのが血小板数の低下、凝固異常である。一方、見逃されやすいのが過度の線溶活性化である。その理由は、検査項目の不備である。具体的には、血小板数、PT、

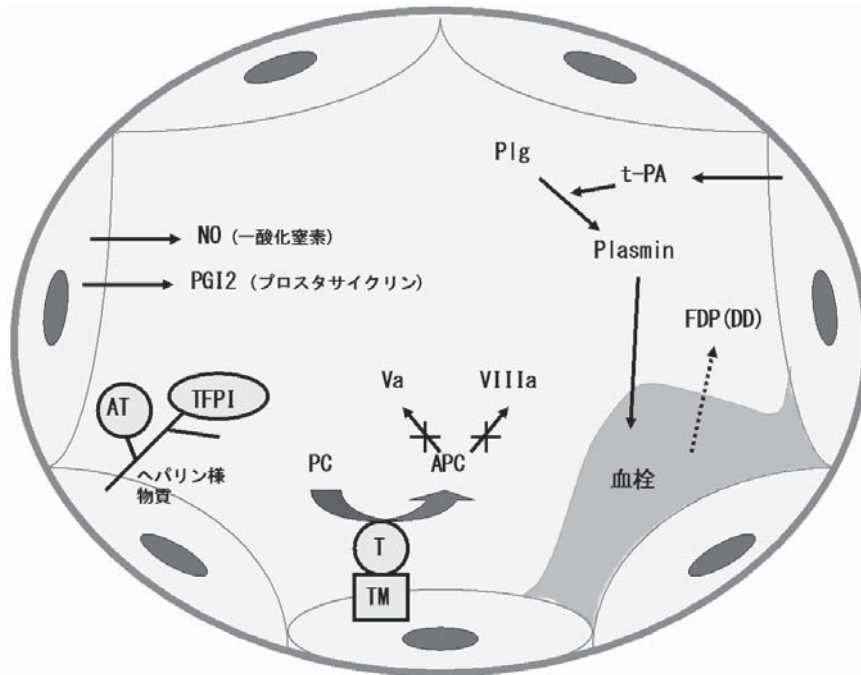


図 1 血管内皮の抗血栓作用

TM：トロンボモジュリン、T：トロンピン、PC：プロテイン C、APC：活性化プロテイン C、Va：活性型第 V 因子、VIIIa：活性型第 VIII 因子、AT：アンチトロンピン、TFPI：組織因子経路インヒビター、t-PA：組織プラスミノゲンアクチベータ、Plg：プラスミノゲン。

止血系検査結果の読み解き方

朝倉 英策（金沢大学附属病院 高密度無菌治療部（血液内科））

Interpretation of hemostatic markers

Hidesaku Asakura (Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Ishikawa, Japan)

エキスパート セミナー 10

イメージでつかむ AI

西山 慶 国立病院機構 京都医療センター 救命救急センター

1. はじめに

GPU を始めとした機器の発達、そして、機械学習から人間のロジックでは理解できない Un-Explainable AI としてのディープラーニングの登場などに伴い、AI の医療やサイエンスへの応用に強い期待が集まっています。本講演では、ふとした偶然から AI を用いた研究を行うことになり、数学の再学習を行った演者の経験を活かし、できる限り数式やコードを使わない形で、基礎的な AI とその理解に必要な数学のイメージについてお話をを行うことができたらと考えています。

2. 統計解析と機械学習(マシンラーニング): 過去と未来

人工知能学会 (<https://www.ai-gakkai.or.jp/>) によれば、「人工知能 (Artificial Intelligence)」とは大量の知識データに対して、高度な推論を的確に行うことを目指したものとされています。

統計解析や機械学習 (マシンラーニング) とは実社会データの数理解析を行うものであり、いわゆるデータサイエンスと言われるものです。大まかに言うと、統計が「過去」のデータを振り返りその傾向をつかむことを目的にしているのに対し、機械学習とは、私たち臨床医がこれらの傾向データを駆使しながら「未来 (診断や臨床的アウトカム)」の臨床推論を組み立てていくように、AI や統計技術を用いてコンピュータが過去 (教師データ) から「未来」を予測する方法、と考えてよいのではないのでしょうか。

統計解析で良く、「@@モデル」という言葉が出てきますが、これは未来を予測するモデル、という意味であり、厳密には機械学習の一部と言えるかもしれません。例えば多変量解析のときに用いる回帰モデルは予

測モデルの一つであり、各因子の有意性などは統計解析のごく一部を切り取っているにすぎません。たとえば著者が使用している統計解析モデルには決定木解析などが自動算出できる機能があるのですが、盲目的にデータを入れ込むだけで自動的に予後予測アルゴリズムを作成してくれる様子はまさに「機械」学習といった感があります。

このように、機械学習は「予測」を主眼としたものであり、医療というビジネスにおいては主として診断 (画像診断を含む) や治療のオプション提示といった分野へまずは応用されるのではと考えています。

3. マトリックス (行列): たくさんの計算を 同時に行う、だけではない!

マトリックスは数字を四角に並べたもので、連立方程式を簡単に書くために生み出されました。マトリックスはたくさんの計算を一度に行うのに便利なので、大変に汎用されているのですが、後述するように、データをベクトル化し、キャラクター付けするのに大変便利となります。

ベクトルが中心の数学を線形代数といい、線形代数では数字がひと並びになっている行列をベクトルと呼びます (図 1)。

4. ベクトルと三角関数: データを「キャラクター付け」する

例えば今回の講演の演者となっている「西山慶」・「別府賢」と全く演者とは関係ない「織田信長」のなかで、誰がニセ演者かを判別したいときに、「西山慶」・「別府賢」・「織田信長」といった言葉を単なる言語記号として認識するだけでは判別が困難なことが予想され

イメージでつかむ AI

西山 慶¹, 吉田 浩輔¹, 別府 賢² (1. 国立病院機構京都医療センター 救命救急センター, 2. 国立病院機構京都医療センター 救命集中治療科)

What math is used in AI?

Kei Nishiyama¹, Kousuke Yoshida¹, Satoru Beppu² (1. Trauma and Critical Care Center, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan, 2. Intensive Care Unit, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan)