

著 太田啓介

静岡県立総合病院
集中治療センター
集中治療科／急変対応科

Less

is

考える
集中治療

Think
intensive
care

More

はじめに

——すべてのものは毒であり、毒でないものはない

パラケルスス（スイス人医師、1493～1541）

我々医療者の行為には、侵襲的なものや、効果効能が疑問視されているものも存在します。そして、それらはもれなくコストやマンパワーも必要とします。時にその有害性が命を脅かすことも稀ではありません。こと集中治療においては「重症だから」という理由だけで、詳細な病態や適応の評価もそこそこに、安易な薬剤投与や連日の検査などの医療的介入が行われることをよく目にします。しかし過度な医療行為は、パラケルススの言った通り「毒であり」、過ぎたるは及ばざるが如しであるということを経験しなければなりません。すなわち、“less is more”な管理を行うことの価値を知る必要があります。そこで本書は、海外の集中治療系“Choosing Wisely”とヨーロッパの集中治療医学会雑誌『Intensive Care Medicine』の特集である“less is more”シリーズの内容を紹介しつつ、最近の知見を踏まえて、世界標準のシンプルかつスタンダードな管理を提唱することを目的として企画しました。

と、偉そうに書いていますが、正直に言うと、集中治療専門医として第一線で活躍されている先生方にはほぼ常識といえる内容です。ただ日本では集中治療専門医の数はまだまだ少なく、非専門医の先生が探り探りの集中治療を行っていることも多いと思います。研修医の先生においては、重症管理に精通して手取り足取り教えてくれる指導医がいないかもしれません。そんな先生方に向けて、本書から「ICUだからといって肩ひじ張らず、必要な介入をシンプルに行えばよい」というメッセージを感じてもらえればと思います。もちろん第一線の集中治療専門医の先生方にとって、日頃のプラクティスを見直す機会となれば幸いです。また筆者自身もまだまだ勉強中の身でありますゆえ、本書を叩き台として忌憚なきご意見・ご指導をいただければと存じます。

“less is more”とは、シンプルなものの方が、高度なものや複雑なものよりも優れている、という意味合いで使われる表現で、何かをやり過ぎてしまうことへの危惧がこの考え方の背景にあります。このフレーズは“God is in the details.”（神は細部に宿る）というモットーを掲げたことでも知られるドイツ人建築家のルートヴィヒ・ミース・ファン・デル・ローエ（1886～1969）が遺した言葉とされています。多くのデザイナーがこの言葉にインスピレーショ

ンを受け、シンプルでありながら美しいものをデザインするという一つの表現が生まれたそうです。

医療においても同様に、余計なものが多すぎると本質的なものを見失ってしまう可能性があります。我々医療者も、洗練された患者プランを提案できるデザイナーとなり、真に重要なことに集中することが望まれます。

2021年8月

57年ぶりの東京オリンピックのかたわら、毎年変わらぬ蝉の声を聞きながら

静岡県立総合病院集中治療センター集中治療科/急変対応科

太田啓介

謝辞

ご担当の藤森さまはじめ、金芳堂の皆さまには本書の企画から出版まで多大なるご尽力をいただきましたことを、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

医師10年目という節目の年に、このような書籍を共に作り上げることができたことを大変嬉しく思います。

目次 CONTENTS

はじめに……ii

1 神経・鎮痛鎮静の *less is more* 1

海外の <i>less is more</i> – 推奨・根拠	1
Discussion	5
深鎮静が必要なケースとは？／鎮静薬の選択／鎮痛なくして鎮静なし／早期離床の重要性／早期離床の重要性	

2 気道・呼吸の *less is more* 19

海外の <i>less is more</i> – 推奨・根拠	19
Discussion	24
離脱評価は日々 SBT で行う／SBT の実際／肺保護戦略—TV 制限の重要性／これからの肺保護戦略—メカニカルパワー／PEEP も必要最低限の時代に／もはや常識—酸素投与は必要最低限／気道管理は重要な予防対策	

● COLUMN | 気管切開は早くする？ 遅くする？……38

3 循環の *less is more* 41

海外の <i>less is more</i> – 推奨・根拠	41
Discussion	44
血圧目標 MAP \geq 65 mmHg／昇圧薬を使用するならノルアドレナリンが第一選択／ドパミンを優先使用する場面は存在するか？／補助療法によるカテコラミン温存戦略は期待薄／投与ルートも <i>less is more</i> ？／末梢還流評価も動脈ガスは <i>less is more</i> か	

4 腎・in/outバランスの *less is more* 56

海外の <i>less is more</i> – 推奨・根拠	56
Discussion	58

RRT は必要時まで待つ／造影剤腎症予防は生理食塩水で／過剰輸液が予後不良因子であることはニューノーマル／輸液反応性は実際にチャレンジ／アルブミン製剤も less is more／晶質液は生理食塩水よりリンゲル液を／CRRT 処方量も多ければよい、というわけではない

5 血液の *less is more* 74

海外の less is more – 推奨・根拠	74
Discussion	77
赤血球輸血は必要最低限一もはや常識／血小板輸血や新鮮凍結血漿も less is more ／DIC 治療＝現病治療、他にはない／ECMO の抗凝固管理も見直しの時代？	

6 感染の *less is more* 85

海外の less is more – 推奨・根拠	85
Discussion	91
適応のない侵襲的デバイスは留置しない／不要となればすぐに抜去／抗菌薬の投与期間は適切に・無駄に長期投与しない／抗菌薬のスペクトラムは適切に・無駄に広域にしない／不必要な抗菌薬併用療法は行わない／抗菌薬投与量は less is more、ではない／本当にペニシリンアレルギー？	

7 栄養・予防の *less is more* 109

海外の less is more – 推奨・根拠	109
Discussion	112
栄養は急性期は less is more、回復してきたら十分に／血糖 140～180 mg/dL 目標はもはや ICU の常識／ストレス潰瘍予防は適応を評価し、漫然と続けない／DVT 予防も適応を評価し、漫然と続けない	

8 その他の *less is more* 124

海外の less is more – 推奨・根拠	124
Discussion	129
「ICU だから……」というだけで毎日の採血 / X 線や定期的な血液ガス測定は不要／救命だけがすべてではない、治療制限が患者 / 家族 / 医療者にとって最善策にもなり得る／TLT は治療方針決定の一助になり得るかもしれない／DNAR = 何もしない、ではない	

索引……140

著者プロフィール……144

5

血液の *less is more*

POINT

- ▶ 輸血は必要最低限！
- ▶ DIC治療は現病加療に尽きる

〔海外の less is more – 推奨・根拠〕

🇨🇦 カナダの Choosing Wisely (2018年)

Hb \geq 7 g/dL 以上で循環動態の安定した ICU 患者にルーチンに赤血球輸血してはいけない（心臓手術・整形外科手術後や、活動性の高い心血管疾患を有する患者は、8 g/dL を閾値としてもよいかもしれない）

(<https://www.ualberta.ca/critical-care/media-library/documents/5-things-clinicians-and-patients-should-question.pdf>)

» Hb \geq 7 g/dL で赤血球輸血しても、ICU 患者の生存率は向上せず、合併症の増加やコストの増加につながり、限ら

れた資源を浪費することになる。

- » 輸血制限戦略は、高い輸血閾値と比較して死亡率が同等～低下し、脳卒中や感染症などの他の合併症も減少する可能性がこれまでの研究によってわかっており、適応が明らかな患者に限って行うべきである。

イギリスの Choosing Wisely (2016年)

赤血球輸血はHb<7g/dLの場合にのみ行う。ただ血行動態が不安定であったり、活動性出血のある場合には、これよりも高い閾値で輸血を行う必要があるかもしれない

(<https://www.choosingwisely.co.uk/i-am-a-clinician/recommendations/#1476656484368-ad2ae43c-9902>)

*背景はアメリカのものを引用しており、独自の記載はない。

オーストラリアとニュージーランドの Choosing Wisely (2016年)

貧血に対する赤血球輸血は、Hb<7g/dLの場合、血行動態が不安定な場合、心血管や呼吸器に重大な疾患を抱えている場合に限り行う

(<https://choosingwisely.org.nz/wp-content/uploads/2016/11/CMC0003-Australian-and-New-Zealand-Intensive-Care-Society-1.pdf>)

- » これまでの数多くの研究によって、 $\text{Hb} \geq 7 \text{ g/dL}$ の患者や血行動態の安定している患者に赤血球輸血をしても、効果がないか有害であることが示されているが、正確な閾値があるわけではない。
- » 活動性の高い心肺疾患や神経系の損傷を受けた患者は、より高い閾値を設定する必要があるかもしれないが、そのような患者に大量輸血を行うと害があることも報告されている。

 **アメリカの Choosing Wisely** (2014年)

$\text{Hb} \geq 7 \text{ g/dL}$ で血行動態の安定した非出血性のICU患者には赤血球輸血をしてはいけない

(<https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/SCCM-Choosing-Wisely-List.pdf>)

- » ICUで行われている赤血球輸血のほとんどは、血行動態を悪化させるような急性の出血によるものではなく、良性の貧血によるものである。
- » これまで研究されてきた全患者集団において、 7 g/dL を閾値とした赤血球輸血は、それ以上の輸血閾値と比較して、生存率の改善、合併症の少なさ、コストの削減に関連している。
- » 急性冠症候群の患者では、異なる閾値がよい可能性があ

るが、そのような場合でも積極的な輸血は有害であることが示唆されている。

ICMの less is more

赤血球輸血は制限する

(Auriemma CL, et al. Less is more in critical care is supported by evidence-based medicine. Intensive Care Med. 2019; 45: 1806-1809より
以下内容を抜粋)

- » これまでの研究から赤血球の輸血制限戦略は確立されてきている。
- » 重症急性上部消化管出血患者においても、輸血制限により、生存率向上、出血減少、有害事象減少が示されている。
- » 心外術後患者においても、輸血制限により輸血量が大幅に減少したにもかかわらず、転帰は悪化せず、高齢者ではむしろ転帰良好であった。

[Discussion]

赤血球輸血は必要最低限—もはや常識

海外の多くのChoosing WiselyやICMのless is moreの通

り、循環動態が安定している場合の赤血球輸血閾値はHb ≤7 g/dL、というのは有名なless is more管理の一つだと思います。なお心疾患を有している場合は多少閾値を調整する必要があります。心筋梗塞の貧血患者において、Hb ≤8 g/dLで輸血する制限群はHb ≤10 g/dLで輸血する非制限群と比較し、30日後の主要な心血管有害事象は非劣勢であったとするランダム化比較試験があり¹⁾、心筋梗塞症例での赤血球輸血閾値はHb ≤8 g/dLが目安となりそうです。また死亡リスクが中～高程度の心臓手術患者において、輸血制限群（Hb <7.5 g/dLで輸血）は、術後6か月の時点での全死因死亡、心筋梗塞、脳卒中、透析を必要とする新規腎不全からなる複合転帰に関して、非輸血制限群（ICU/術中術後はHb <9.5 g/dL、ICU以外の病棟ではHb <8.5 g/dLで輸血）に対して非劣性であったとするランダム化比較試験もあり²⁾、心臓手術症例での赤血球輸血閾値はHb <7.5 g/dL（「≤」ではなく）が目安となりそうです。他にも成人ARDS症例において、Hb ≤8 g/dLでの輸血は、Hb 10 g/dLでの輸血と比較して、28日死亡率増加とは関連しないが、人工呼吸器離脱失敗と関連している可能性があるという観察研究もあります³⁾。死亡率は有意差がないもののHb ≤8 g/dL群では36.5% vs Hb ≤10 g/dL群では39.5%と輸血制限群のほうが低く、死亡というハードアウトカムを考慮すると、人工呼吸器離脱失敗の可能性が多少

高かろうとも、現段階で輸血制限戦略を否定するものではないと考えます。やはり他病態やこれまでの報告を踏まえ、ARDSであっても赤血球輸血はless is moreとするのが無難でしょう。

ただし、上記の輸血制限戦略は循環動態が安定していることが前提なので、重症外傷や大動脈瘤破裂など、活動性出血がある場合はその限りではなく、出血以外にも大量輸液や血小板輸血、新鮮凍結血漿の投与による希釈も考慮する必要があり、Hb 10 g/dL前後を目安として許容する場合があります。

なお重症患者における輸血制限戦略として、arterial-venous oxygen difference (A-V O₂ diff: **表1**⁴⁾) > 3.7 mLをメルクマールに輸血すると、90日死亡率低下と関連している可能性があり、輸血メリットのある患者の評価に有用かもしれないという観察研究があります⁴⁾。本来、貧血の臨床的影響は酸素供給量への影響であり、生理学的に非常にreasonableであるため、参考にしてもよいと考えます。動脈留置カテーテルと中心静脈カテーテルを留置している場合に、各々のラインからの血液をガス分析することで得られる情報のみで計算できるのは魅力ですが、A-V O₂ diffのみを評価する目的でこれら血管内デバイスを留置す

ることは勧められないのはいうまでもありません。

表 1 arterial-venous oxygen difference (A-V O₂ diff) 計算式

A-V O ₂ diff = CaO ₂ - CcvO ₂
* CaO ₂ = SaO ₂ (%) × Hb (g/dL) × 1.34 + PaO ₂ × 0.031
* CcvO ₂ = ScvO ₂ (%) × Hb (g/dL) × 1.34 + PcvO ₂ × 0.031

CaO₂ : 動脈血酸素含有量、CcvO₂ : 中心静脈血酸素含有量、SaO₂ : 動脈血酸素飽和度
ScvO₂ : 中心静脈血酸素飽和度、PaO₂ : 動脈血酸素分圧、PcvO₂ : 中心静脈血酸素分圧
(Fogagnolo A, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. Crit Care. 2020; 24: 160より作成)

血小板輸血や新鮮凍結血漿も less is more

上記の通り輸血制限戦略の多くは赤血球輸血であり、血小板輸血や新鮮凍結血漿に関しては議論が少ないようですが、湯水のごとく使用してよいということではもちろんありません。血液製剤である以上、限りある資源であり、コストもかかり、投与そのものが感染のリスクとなります。またアレルギー反応や TRALI (transfusion-related acute lung injury : 輸血関連急性肺障害) は赤血球輸血よりも新鮮凍結血漿や血小板輸血に多いとされています⁵⁾。他にも免疫修飾の影響も懸念されており、血小板輸血と新鮮凍結血漿の投与は、敗血症性ショックから回復している患者における ICU-acquired infections (ICU 関連感染症) のリスク因子となるという観察研究があります⁶⁾。

以上からやはり血小板輸血も新鮮凍結血漿も less is moreといえるでしょう。赤血球輸血と異なり、コンセンサスのある輸血閾値は明確に定まってはいませんが、一般的に、血小板輸血は、術後や外傷など活動性出血や出血リスクのある場合は5~10万/ μL を目安とし、出血リスクがなければ1万/ μL 程度までは経過観察可能といわれています。新鮮凍結血漿はフィブリノゲン $\leq 150\sim 200$ mg/dL程度を目安とすることが多いです。もちろん血小板や凝固因子が低下している原因やその低下速度によっても対応は異なるのでケースバイケースでの検討が必要です。そういった意味でも、赤血球輸血のように明確な閾値を提示することは難しいと考えます。なお赤血球輸血同様、大量出血時などはこの限りではなく、その場合は「赤血球：血小板：新鮮凍結血漿=1：1：1」での投与を検討しましょう。

DIC 治療 = 現病治療、他にはない

DIC (disseminated intravascular coagulation：播種性血管内凝固症候群) は名前ばかりは有名ですが、これに対する治療は現病治療のみです。日本では敗血症性DICに対し、リコンビナントトロンボモジュリンを使用する場面を稀ならず目撃しますが、死亡率に影響を与えず、むしろ出血関連の有害事象が増加することがわかっています⁷⁾。も

ちろんコストもかかり、less is moreであるべきものの一つと考えます。なおリコンビナントトロンボモジュリンは特発性肺線維症急性増悪の治療として一時期待されていたようですが、90日死亡率を改善させないとするランダム化比較試験が出ており⁸⁾、現状リコンビナントトロンボモジュリンを積極的に使うべき病態はないと思われま

ECMOの抗凝固管理も見直しの時代？

COVID-19によって一躍注目を浴びたVV-ECMO (venovenous extracorporeal membrane oxygenation) ですが、その管理には抗凝固薬が必須です。日本では未分画ヘパリンを使用することが多いですが、アンチトロンビンに作用し抗凝固作用を示すため、時折採血にてアンチトロンビンを評価しつつ補充することがあると思われま

しかし、VV-ECMO管理においてアンチトロンビン製剤の補充はヘパリンの使用量も、出血/血栓の発生率も減らさないとするランダム化比較試験があり⁹⁾、今後VV-ECMO管理でのアンチトロンビン製剤はless is moreとなる可能性があるかもしれません。

また、HIT (heparin-induced-thrombocytopenia：ヘパリン起因性血小板減少症) のないVV-ECMO管理において、

アルガトロバンは未分画ヘパリンと比較し、出血や塞栓に関して非劣勢で、技術的な合併症も同程度であり、ECMO中の血小板減少への影響が少ないともいわれています。コストはアルガトロバンのほうが高かったものの、HITの検査と輸血を考慮するとヘパリンと同程度だったとする観察研究があります¹⁰⁾。ICUでの血小板低下の原因としてHITは鑑別に挙げられますが、HIT抗体は多くの病院で外注検査となっており結果がすぐ出ず、スコアリングしても否定しきれないために、結局疑わしきは罰する形でヘパリンフリーにすることも少なくありません。特にECMO管理中では、それそのものの影響でも血小板低下が起こり得るため、なお診断が難しくなります。そのため、最初からアルガトロバンを使用すればHITの懸念もなく、アンチロンビンを介して抗凝固作用示すヘパリンよりも調整性もよいことが予想され、コストも副作用も非劣勢であれば、VV-ECMO管理のヘパリンもless is moreになる時代も訪れるかもしれません。ただ、まだ標準的な戦略とし確立しているわけではなく、VA-ECMO (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) では不明なため、一般的になるかは今後の動向次第となるでしょう。

参考文献

- 1) Ducrocq G, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia the REALITY randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325: 552-560.
- 2) Mazer CD, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1224-1233.
- 3) Hunsicker O, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in ARDS patients with and without ECMO. *Crit Care*. 2020; 24: 697.
- 4) Fogagnolo A, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. *Crit Care*. 2020; 24: 160.
- 5) 日本集中治療医学会教育委員会, 編. 日本集中治療医学会専門医テキスト第3版. 真興交易医書出版部, 2019.
- 6) Péju E, et al. Impact of blood product transfusions on the risk of ICU-acquired infections in septic shock. *Crit Care Med*. 2021; 49: 912-922.
- 7) Vincent JL, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy the SCARLET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321: 1993-2002.
- 8) Kondoh Y, et al. Thrombomodulin alfa for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201: 1110-1119.
- 9) Panigada M, et al. A randomized controlled trial of antithrombin supplementation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2020; 48: 1636-1644.
- 10) Fisser C, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: A propensity-score matched study. *Crit Care*. 2021; 25: 160.

著者プロフィール

太田 啓介（おおた けいすけ）

静岡県立総合病院集中治療センターセンター長

静岡県出身。2012年浜松医科大学卒業。同年都立墨東病院初期研修医。2014年より横浜市立みなと赤十字病院救命救急センターにて救急/集中治療に従事。その間に他院にて感染症研修も行い、復帰後感染症科立ち上げに参画。

学生時代に受けていた静岡県医学修学研修資金の兼ね合いにより、2018年より静岡県立総合病院集中治療センターにて勤務。2020年より同院集中治療センター長。

静岡県立総合病院集中治療センター Facebook : <https://m.facebook.com/sghicu/>

学生時代はバンド活動に熱中。高校の三者面談で「バンドで飯を食べていきます！」と高らかに宣言。大学時代にとあるイベントで審査員特別賞を獲るも、己の限界を感じバンドマンを断念。その後バーのバイトにハマリ、バーテンになりたいと考えるも、フライパンケーキが上手く作れず断念。大学卒業後は医師として臨床に向き合い、集中治療に耽溺。現在の夢はラジオMC。

Less is More 考える集中治療

2021年12月12日 第1版第1刷 ©

著者 …………… 太田啓介 OHTA, Keisuke
発行者 …………… 宇山閑文
発行所 …………… 株式会社金芳堂
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34 番地
振替 01030-1-15605
電話 075-751-1111 (代)
<https://www.kinpodo-pub.co.jp/>
装丁・本デザイン … naji design
印刷・製本…………… モリモト印刷株式会社

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan
ISBN978-4-7653-1889-1

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。