

第 II 部 一般的管理と成果

- 6th edition, London: Butterworth-Heinemann. 2005. Reprinted with permission of the authors and Edward Arnold.
14. Foley DS, Swaniker F, Pranikoff T, Bartlett RH, Hirschl RB. Percutaneous cannulation for venovenous extracorporeal life support (ECLS). *J Pediatr Surg* 2000; 35:943-7.
 15. Rich PB, Awad SS, Crotti S, Hirschl RB, Bartlett RH, Schreiner RJ. A prospective comparison of atrio-femoral and femoroatrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1998; 116:628-32.
 16. Pranikoff T, Hirschl RB, Remenapp R, Swaniker F, Bartlett RH. Venovenous extracorporeal life support via percutaneous cannulation in 94 patients. *Chest* 1999; 115:818-22.
 17. Bermudez CA, Rocha RV Sappington PL, Toyoda Y, Murray HN, Boujoukos AJ. Initial experience with single cannulation for venovenous extracorporeal oxygenation in adults. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:991-5.

10

ECLS中の血流とガス交換の管理

Robert H Bartlett MD, Joseph B Zwischenberger MD

ECLS中の血流とガス交換を管理するためのガイドラインを示す。

回路部品の選択基準

特別な目的で部分体外循環を行う場合（すなわち、喘息に対するCO₂除去などを除き）、回路は患者を完全補助できる性能を有するよう設計されている。

心補助のための血流量

通常、VAがアクセス部位である。3L/m²/minの血流量補助が可能な回路部品が選択される（新生児100cc/kg/min、小児80cc/kg/min、大人60cc/kg/min）。静脈血酸素飽和度が70%を超えていれば、全身灌流は適切だとみなされる。得られる最大流量はバスキュラーアクセス、脱血管抵抗、ポンプ特性によって規定される。

呼吸不全に対する血流量とガス交換 (VA または VV)

人工肺と血流量は、少なくとも患者の正常代謝時と同等以上のO₂運搬とCO₂除去を維持できるようにすべきである（O₂運搬：新生児6cc/kg/min、小児4~5cc/kg/min、成人3cc/kg/min）、これは、VVバイパスでの血流量が新生児で120mL/kg/min、成人で60~80mL/kg/minであることに相当する。酸素運搬能は血流量、ヘモグロビン濃度、脱血のヘモグロビンの酸素飽和度、人工肺の性能によって規定される。回路が完全補助を想定して設計されている場合は、CO₂排出量は常にO₂運搬量を超えている。

選択的CO₂除去

CO₂除去を本来の目的とした体外循環の使用は、1970年代におけるKolobowとGattinoniによる動物実験に、初めて記述されている¹。Gattinoniは、1980年の研究において50%の生存率であった事を報告した²。回路流量と膜は必要に応じた酸素化補助に十分であった。1999年にConrad, Zwischenbergerらは、大腿動静脈シャントを用いることにより、低い血流量でも選択的にCO₂が除去できることを証明した(AVCO₂R)³⁻⁶。侵襲的肺補助(ILA)またはポンプレス体外式人工肺(PECLA)はNovalungを用いたAVCO₂Rと同義である⁷。AVCO₂Rにおいて、大腿動脈は時折合併症が発生することがあるので、VVバイパスが好まれてきた。CO₂除去のみを目的としている場合のアクセスはVA、VV、AVのいずれでも可能である。心拍出量の約25%の血流量であれば、CO₂を除去するには十分である(3~6cc/kg/min)。低流量のAVCO₂Rでは、十分な酸素化を行うことができない。CO₂除去量は、P/Q比、入口PCO₂および膜型肺特性により規定される。

ECLS中の管理

血流量

カニューレ後、循環血液と充填液が混合するまで血流量を徐々に増加させ、その後、得られる最大血流量まで増加させる。この操作は、患者状況と管路抵抗によって得られる最大血流量の限界を測定するために行われる。最大血流量を測定したのち、安静臥床時の適切な補助ができる最低レベルまで血流量を減少させる。VAアクセスの場合、動脈圧の脈圧が最低10mmHg出るまでが

ンプ流量を減少させる (ECLS 中、心臓と肺を通過する血流を確保するため)。これは、低心機能の場合は不可能で、完全体外循環が必要である。生理的な目標設定 (平均動脈圧、動脈血酸素飽和度と静脈血酸素飽和度) を立て、その目標に見合った血流量を達成するように調節する。

VV アクセスの場合、十分なサポートは安静臥床にて動脈血酸素飽和度が 85% 以上と実際 (リサーキュレーションの影響を受けていない) の静脈血酸素飽和度が 60% 以上と定義されている。VV アクセスについては、血流量は最大血流量から望ましいレベル (動脈血酸素飽和度 85% 以上) を維持できるところまで減少させる。生理的な目標設定 (平均動脈圧、動脈血酸素飽和度と静脈血酸素飽和度) を立て、その目標に見合った血流量を達成するように調節する。

酸素化

血流量が人工肺の規定流量以下においては (人工肺入口側での酸素飽和度は 70% 以上)、人工肺出口側の酸化ヘモグロビンの酸素飽和度は 95% 以上にしなければならない。通常、人工肺出口の酸素飽和度は 100%、 PO_2 は 300 以上になる。人工肺規定流量以下の血流量で出口の酸素飽和度 95% 以下の場合、人工肺は正常に機能していない (原因は不安定な血流量、凝固、ウェットラング)。この場合、人工肺を交換する必要があるかもしれない。

回路から付加される酸素は完全補助として十分な量であるのが望ましい (3~6 cc/kg/min)。これによって、低い人工呼吸器設定と低 FiO_2 でも全身の酸素飽和度が 95% (VA) もしくは 85% (VV) を超えることができる。酸素化が十分に行えない場合の原因は、低血流量 (脱血カニューレによる制限)、貧血もしくは人工肺機能不全である。回路からの酸素付加が不十分な場合、脱血量の増加、ヘマトクリット値の増加または人工肺の交換が必要である。

CO₂ 除去

人工肺の中の CO₂ 移動は、O₂ 移動を上回る。CO₂ 除去はスウィープガスによって制御される。

最初のうちは、ガスと血流量比を 1 : 1 で開始し、PCO₂ を正常範囲内に維持するよう調整する。ほかにもスウィープガスとしてカーボゲン (5% CO₂/95% O₂) を使用することもある。CO₂ が 70 以上の場合、CO₂ と pH の影響による脳循環の変動を避けるため、PaCO₂ の補正は短時間で行うより、むしろ数時間かけて行うべきである。

血行動態

VV サポート中の患者は、自身の血行動態生理学に依存している。適切な薬物投与と輸液によって、心拍出量、血圧と血管抵抗をコントロールする。

VA サポートにおいては、血行動態は血流量 (ポンプ血流量プラス自己の心拍出量) と血管抵抗によってコントロールされている。脈圧が低い場合、平均動脈圧は正常値より多少低いからである (新生児では 40~50 mmHg、小児や成人では 50~70 mmHg)。さらに、心補助の ECLS 患者の場合は、ECLS が開始されるとき高用量の昇圧薬の投与を受けている。これらの薬物は減量されるにつれて、血管抵抗が降下し、血圧も比例して降下する。灌流圧が不十分 (低尿量、低灌流) ならば、輸血や低用量の昇圧薬により上げることができる。昇圧薬を必要とする全身性血管拡張は敗血症性ショックでみられる。平均動脈圧が低いにもかかわらず、全身の灌流は十分な場合もある。全身の灌流は混合静脈血酸素飽和度で評価される。静脈血酸素飽和度が 75% 以上で全身の酸素供給が十分ならば、低血圧でも問題はない。全身の酸素供給が十分ではない (静脈血酸素飽和度は 70% 未満) 場合は、十分になるまでポンプ流量を増やす。血液量を増やして、さらに流量を増やす必要があるならば、晶質液よりもむしろ輸血を使用する。

ベンチレータ管理

患者が VV または VA のモードのどちらかの使用にかかわらず、ベンチレータは、肺の休息を促すために低い設定で操作されるべきである。呼吸不全の患者管理においてよくある誤りは、ECLS における急性炎症のステージで、肺気量を確保し

ようにすることである。一般的な肺の休息設定は低いレート (<10), 長い吸気時間 (2:1 の I:E 比), 最低限の FiO_2 (40%未満), および低い吸気プラトー圧水準 (25 cmH_2O 以下) である。PEEP は、通常 5~15 cmH_2O の間に設定され、平均の気道内圧が静脈灌流に障害せぬよう調節する。結果として、1 回換気量は 1~5 cc/kg の範囲になるだろう。

自発呼吸は、患者を可能ならば目覚めている状態に維持するために推奨される。目覚めている患者では、10~20 cmH_2O の CPAP (持続性気道内陽圧) をかけることはよい方法で、それはマスクでもベンチレータ管理でも同様である。患者が心臓サポートのために VA ECLS につながれ、かつ肺機能が適正であれば、患者は抜管され、自発呼吸、意識下の状態となる。患者が呼吸サポートのため VV ECLS につながれている場合も、抜管して、自発呼吸、意識下に置くことは一つの方法である。これは待機的肺移植患者のためには好ましいアプローチである。

全身のガス交換が肺を安静にする人工呼吸器の設定下で適正でない場合 (VA で SaO_2 95%以下, VV で 85%以下, または $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$), 解決法としては、ベンチレータをより高い設定に戻すのではなく人工肺ガス交換を改善させるべきである。

大きな肺のエアリークや間質性肺気腫があるときは、ベンチレータの圧設定を低下させるか完全にオフとする。エアリークがシーリングされるまで数時間または数日間単位で要する。これは、主たる肺疾患に加えて、かなりの無気肺をもたらすかもしれない、そして、ベンチレータ再開時には lung recruitment (後述) が必要になるであろう。患者が気胸を発症したときには、必ずしもドレナージチューブを留置する必要はない。小さなチューブを置くことさえ深刻な出血を生じるかもしれないし、最終的に開胸が必要となるかもしれない。小さな気胸 (20%以下) で血行動態悪化を伴わない場合は、吸収を待つのが最もよい選択である。一方、それより大きな気胸や血行動態の悪化を引き起こしている気胸では、外からのドレナージを必

要とする。テクニックとしては術者が最も慣れている方法でよい。つまり、Seldinger テクニックによって細いカテーテルを留置するか、または外科的に胸部チューブを置くなどである (手順については第 9 章を参照)。

急性炎症が落ち着いてから、lung recruitment 操作 (1~2 分間, 25~30 cmH_2O で肺を加圧) を行うこともできる。肺の回復が始まる時には、自発呼吸が回復を促進するであろう。自発呼吸を促すために鎮静薬を調整し、 PCO_2 を 40 mmHg 以上に維持するようにスウィープガスを調整し、さらにベンチレータをアシストモードに設定することにより肺の回復を促進するだろう。

患者の動脈血ガスは大動脈 (VA) または右房 (VV) 中の血液と送血している血液の混合の結果である。送血の血液は一般に PCO_2 40 mmHg , PO_2 500 mmHg , sat 100%であり、酸素含量は 22 ccO_2/dL である。

VV モードにおいて、ポンプ送血は全身の静脈還流血と混ざる。一般的には送血流量と、ヘモグロビンが減少した右房の血流量の比率は通常 3:1 にある。この結果、肺動脈内では PCO_2 41 mmHg , PO_2 40~50 mmHg , sat 80~90%, 酸素含量 17~18 ccO_2/dL となる。患者の肺機能が全然ないときに、これは、動脈血中でのガス構成と同一となる (第 2 章参照)。一般的な VV サポート中の全身動脈の動脈飽和はおおよそ 80%であることに気がつくことは重要である。ヘマトクリットが 40%以上であり、心機能が良好であるかぎり、全身の酸素供給は低酸素血のこのレベルでも十分なのである。患者自身の肺機能がどうであれ、全身の sat を 85%以上に増加させるときに、呼吸器設定や FiO_2 を休息設定以上にすべきではない。代わりに血流量、またはヘモグロビンを上げる努力をすべきである。

VA モードにおいて、ポンプ送血は大動脈の中の血液と混ざる。送血流量と患者の大動脈の血流量との比率は一般に 8:1 である。患者の肺機能が正常で (心臓のサポートにおいて), FiO_2 が 0.2 であるならば、 PCO_2 40, PO_2 200, sat 100%, 酸素含量 21 ccO_2/dL となる。患者の肺機能がまったくないと仮定すると、この混合血は PCO_2 40.5,

Blood Flow Algorithm: VA Access

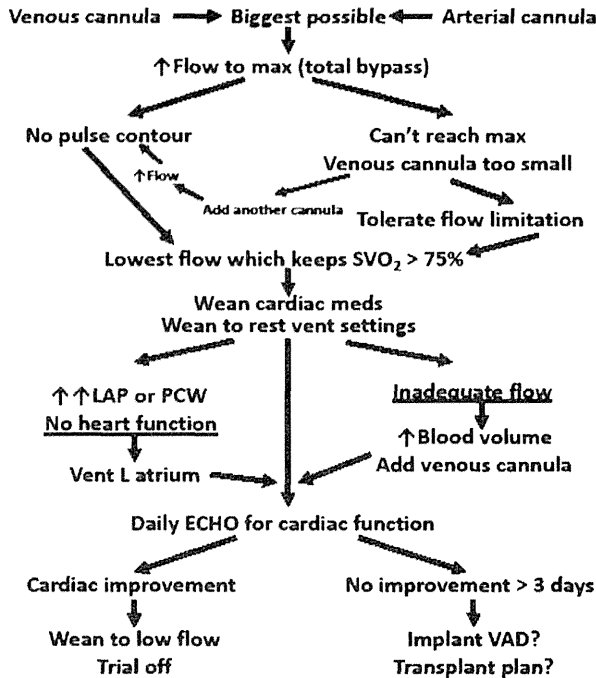


図 10.1 VA ECLS における血流量とガス交換のアルゴリズム

PO₂ 100, sat 98%, 酸素含量 20 ccO₂/dL という結果となる。ポンプ送血が、大動脈起始部（頸動脈または直接的なアーチ灌流）であるなら、前述の結果が当てはまる。ポンプ送血が大動脈で逆行性血流の場合、血液のミキシングはどこかの動脈中のレベルであろうし、流量が多ければ多いほど、ミキシングレベルはより高位となる。呼吸不全が高度なとき、一般的な VA の血流量（フルサポートの 80%）では左室からの酸素化の悪い血液が大動脈弓部や冠状動脈を灌流することになり、完全に酸素飽和されたポンプ血液は身体の下の 2/3 を灌流している結果となる。これは体格の大きな小児や成人において生じる。この場合、静脈脱血において SVC 血を含めるようにするか、あるいは、送血の一部を右房に注入する（VVA）によって管理されることができるとも。さらなる議論については、個々の患者ごとのプロトコルを参照してほしい。

ガイドラインについてのコメント

以上のガイドラインは、あらゆるタイプの患者における流量管理とガス交換の管理をまとめたものである。生理的な管理のためのガイドラインの適用については、第 2 章で説明されている。強調すべきポイントは以下のとおりである。

1. 酸素化と血行動態サポートは血流量によって決定される。血流量の阻害要因は脱血カニューレ抵抗である。必要とされる脱血流量が得られない場合には、次にあげる改善方法がある。① 血液量の補充（晶質液ではなく血液である；ボリュームは血管内に維持しなければならない）及び/または② 重力による吸引圧上昇、または遠心ポンプによる吸引圧上昇。これらの方法によっても目的とした血流量が得られなければ、別の脱血カニューレが追加されるべきである。
2. 酸素化はまず流量によって制限され、次に、人工肺に入ってくる血液の酸素処理能力によって

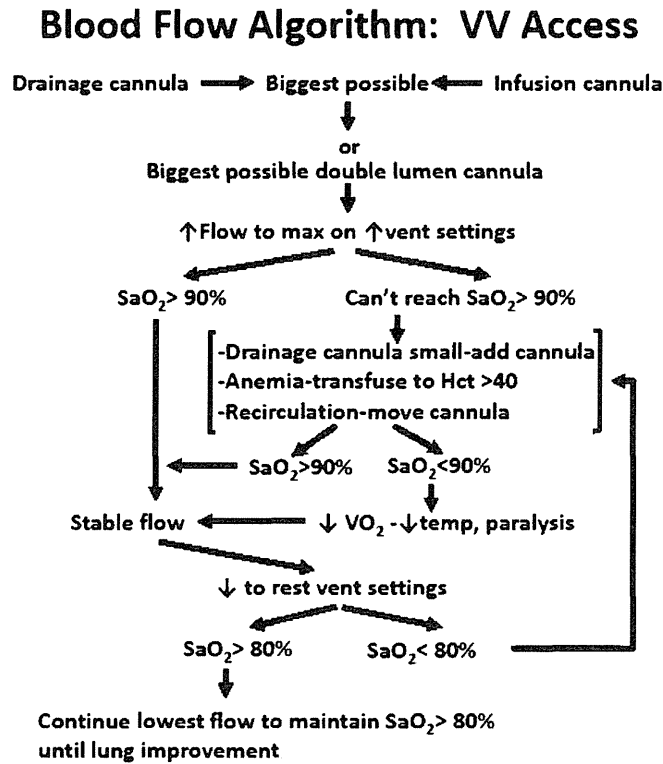


図 10.2 VV ECLS における血流量とガス交換のアルゴリズム

- 制限される。人工肺の最適動作のためには、ヘマトクリットは正常で (45~48%) あるべきで、少なくとも 40% 以上は必要である。輸血そのものにリスクはあるが、それは酸素供給が低下するリスクと比べれば些細なものであり、また貧血のために血流量を増加させるような試みのリスクと比べても比較にならない。酸素化のもう 1 つの制限は人工肺入口側の高い酸素飽和度である。これは VV アクセスでの再循環されているときに発生する。入口の酸素飽和度が 80% 以上ならば、リサーキュレーションが発生していると判断し、アクセスカニューレの位置を再配置することで改善される。
3. 血流量と酸素化の管理は第 2 章のなかで説明された酸素運搬の生理学に基づく。灌流または酸素化における問題でも、これらの原則を適用することによって解決することができる。
 4. CO₂ クリアランスはスウィープガス流量によ

て制限される (PaCO₂ が正常肺で 1 分間の換気量でコントロールされるように)。ほとんどの人工肺は、スウィープガスと血流量との比率が 1 : 1 で働くようにデザインされている。PaCO₂ が希望とするレベルを維持できない場合、スウィープガスを単に増大することだけでよい。この問題は通常、人工肺のガス相のなかの水分貯留が原因で生じており、間欠的な大流量ガスフラッシュ (10L/min) によって解決される。

5. 正常なヘモグロビン濃度を維持することは正常な人工肺機能維持に必須であるけれども、輸血のリスク (主に肝炎) もあるため、患者ケアにおいて一般化されているわけではない。保存期間の長い血液 (3 週間より古い) の輸血では感染リスクも高くなる。しかし両方のこれらのリスクは、貧血によって悪化した心臓や肺の障害によって死に至るリスクに比べれば非常に小さ

いものである。読者は、ECLS システムの特殊な要件を血液バンクのディレクターに説明するために第 2 章を読むべきであろう。

6. VA サポートにおいて、血液凝固を避けるために心臓や肺を通じて流れる肺循環を維持することは重要である。極度の心不全においては、自己心臓は拍動しないものであり、それはたとえ ECMO 流量を減らしても同様である。そういう状況下では以下の 2 つのリスクが発生する。
- ①左房は気管支静脈の流入で徐々に充満し、肺毛細管圧の上昇を生じて肺水腫となるだろう。左房は、脱血カニューレを左房または肺動脈に挿入することによって、または右房から経中隔により心房の中隔形成を行うことによって減圧されなければならない。理想的には、すべての ECLS 患者は、PCWP（肺毛細管楔入圧）を監視するために肺動脈カテーテルを留置すべきであり、ポンプ離脱時や肺高血圧が生じたときの管理に使われる。
 - ②たとえ全身抗凝固を行っていても、心臓と肺血管に血液凝固が生じるであろう。
7. 単独で最もよいモニターは脱血回路の SvO_2 モニタリングでの継続的な静脈酸素飽和度である。これは管理するうえで必須とされている唯一のモニターである。

図 10.1 および図 10.2 を参照。

文献

1. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, et al. Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal (LFPPV-ECCO₂R): an experimental study. *Anesth Analg* 1978; 57(4):470-477.
2. Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al. Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO_2 . *Lancet* 1980; 2(8189):292-294.
3. Conrad SA, Brown EG, Heming TA, Bidani A. Mathematical analysis of extracorporeal arteriovenous CO_2 exchange. *Proceedings 13th Annual Houston Conference on Biomedical Engineering Research*. Presented at the 13th Annual Conference, Houston, TX, Feb 16, 1995.
4. Conrad SA, Brown EG, Grier LR, Baier J, Heming T, Zwischenberger JB, Bidani A. Arteriovenous extracorporeal carbon dioxide removal (AVCO₂R): a mathematical model and experimental evaluation. *ASAIO Journal* 1998; 44(4):267-277.
5. Conrad SA, Zwischenberger JB, Grier LR, Alpard SK, Bidani A. Total arteriovenous carbon dioxide removal (AVCO₂R) in acute respiratory failure: A phase I clinical study. *Intensive Care Med*. 2001; 27(8):1340-1351.
6. Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, et al. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO_2 removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(1):181-187.
7. Florchinger B, Philipp A, Klose A, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Ann Thorac Surg* 1008; 86(2)410-417.

Leurance L. Lequier MD, Gail M. Annich MD MS FRCP(C), M. Patricia Massicotte MD

抗凝固

ECLS にとっての理想的な抗凝固薬とは、体外循環中の血小板と凝固システムの活性を抑制でき、臨床効果に必要な用量設定が容易で、かつ（患者の）出血を防ぐのに十分な内因性凝固活性を有することである。しかし現時点では、そのような理想的な抗凝固薬は存在しないため、未分画ヘパリン（UFH）が抗凝固薬の第一選択薬として使用されている。

UFH の抗凝固作用は、2つの内因性の抗凝固因子、アンチトロンビン（AT）と組織因子経路インヒビター（TFPI）との結合を介して発揮する。AT は肝臓で生産され、すべてのセリンプロテアーゼ（第 VIIa 因子とプロテイン C を除く）の天然阻害薬であり、トロンビンと第 Xa 因子の作用を阻害することにより抗凝固作用を有する¹。さらに AT は血液中のカリクレインとプラスミンを不活性化作用も有する。このように AT は、さまざまな段階でほとんどの凝固系エンザイムを阻害しており、体内で生産される重要な抗凝固性蛋白質である。UFH はグリコサミノグリカン複合体であり、UFH 分子の約 3 分の 1 に存在する五糖鎖と AT が結合する²。この UFH-AT 複合体が形成されると、AT 単独と比較して、1,000 倍の抗凝固作用を有することとなる¹。UFH-AT 複合体は、第 Xa 因子、第 IXa 因子、第 XIa 因子、第 XIIa 因子の活性抑制のみならず、第 IIa 因子（トロンビン）への活性を抑制する。トロンビンの抑制には UFH に AT とトロンビンの両分子が結合する必要があるが、第 Xa 因子の抑制については UFH と AT が結合するのみで抑制可能である³。UFH は生成されたトロンビンを阻害するが、トロンビンの生成

抑制や、すでにフィブリンと結合したトロンビンの抑制はしない。また UFH は、第 Xa 因子に対する親和性を増加させることにより、TFPI の抗血栓作用を 2~4 倍増強させる⁴。

未分画ヘパリンの管理

ECLS は前述の UFH による抗凝固療法やそのモニタリングにおいて各種文献や各 ECLS 施行施設のプロトコール、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ガイドラインおよび経験則に基づき発展してきた。そのような情報を ECLS 中の出血や血栓イベントなどの合併症を防止するために活用するが、実際にはさまざまな結果となることが多い。ガイドラインでは、ECLS においては抗凝固療法が必要であると規定しているが、安全性・効果についての至適投与量のエビデンスが存在しないことが現状である⁵。UFH の作用効果は活性化凝固時間（ACT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、抗 Xa 因子活性、トロンボエラストグラフィ（TEG）といった数種の検査で測定することが可能である。このあとでも言及するが、これらの検査結果は相関性が乏しい。ECLS 施行中のこれらの検査において、これまでの研究では、UFH 効果のモニタリングや治療予後にとって最適な検査方法を見出せていない。そのため、抗凝固療法についてのプロトコールは施設間で異なっている。

ほとんどの施設では、ECLS のカニューレーション時に 50~100 U/kg の UFH をボラス投与が行われている。そのボラス投与量は、患者の出血性素因、たとえば、患者の最近の手術歴や体外循環、UFH を使用した体外循環にプロタミンを投与されたかどうかなどの臨床因子により調整される。その後、ECLS 回路の運転が始まったとこ

ろで UFH の回路内への持続投与が開始される。この際 ACT 測定値が 300 秒以下ならば出血のリスクがないかぎり、通常では UFH の持続投与を 10~20 U/kg/hr より開始する。また、明らかに出血素因がある場合や心臓手術直後の患者の場合は、UFH の投与はすぐに開始しないほうがよいかもしれない。UFH の投与速度は ECLS の専門家により ACT を管理して至適量を決める。

ACT の一般的な目標として 180~220 秒であるが、各施設での経験や使用する機器の違いにより異なることが報告されている⁶。抗凝固療法は、患者の特殊な状況に応じて調整されることが必要であり、出血のリスクがある患者には ACT を低めに管理し、回路での血栓が危惧される場合には ACT を高めに管理を行うことが一般的であり、通常は 20~50 U/kg/hr の UFH の投与速度で、適切な ACT の調節が可能である。ECLS 中では、前述のように、一定の凝固活性や UFH の消費が進行するため、UFH の投与量の調節が必要で、時には増量も必要となる。これは特に新生児でみられることであるが、新生児は UFH の必要量が多いとされており、小児と同じ効果を得るために投与量が増量されることがある⁷。新生児での連続 5 例に対する ECLS 研究では、投与された UFH の 50% 以上が体外循環回路などによって除去されることが報告された⁸。そのため、血小板の投与、尿量増加もしくは腎代替療法を使用することとなったことで、ACT を維持するためにより多くの UFH が必要となった。

UFH は抗凝固能の活性について血液中の AT 値に左右される。そのため、UFH を多く投与する必要とする患者については、血中 AT 値を測定することは有効であろう⁹。血中 AT 値測定は、特に乳児のような治療的目標レベルに達するのに高用量の UFH を必要とし、UFH 投与量が大きく変化するような場合に有用である^{10,11}。同様に、ある一つの報告では、新生児の ECLS 開始時の AT 値は成人の 30% 以下 (<0.3 U/mL) としている¹²。血液製剤として血漿と組み換え型の AT 製剤は一般的に利用可能である。正常値の 30~50% 以下の患者において使用され、プロトロンビン活性を有意に低

下させる¹³。いくつかの施設では、AT 値が 0.7~0.5 U/mL 以下である場合には AT 製剤 (50 U/kg) を使用する。AT 製剤を使用することにより UFH の抗凝固効果が上昇し、投与量を 25% 減少させることができる。あるプログラムでは、少数例の新生児の ECLS において、AT 値を 100% のレベルで維持するような AT の継続投与で出血の合併症を減少させたという報告がある¹⁴。AT 製剤の使用は新鮮凍結血漿 (FFP) との併用が推奨される。その理由は、FFP に含まれる AT 量は 1 U/mL 程度と十分量ではないため、ECLS 施行中の患者において、通常の FFP のボラス投与量では目標 AT 値まで達しないことが報告されている¹⁵。そのため、FFP の使用だけで AT 値を上昇させるのであれば、より多くの FFP のボラス投与もしくは持続輸血が必要となる。

未分画ヘパリンのモニタリング

ECLS 施行中には、止血効果と UFH 効果のモニタリングに ACT, APTT, 抗 Xa 因子活性、および TEG といった、さまざまな血液検査法が現在使用されている。

ACT は体外循環の際に使用されるヘパリンのモニタリングとして、すでに数十年も使用されている。全血を 2 種の“活性化物質”(セライトまたはカオリン)のうちのどちらかと混合し、止血の全体的な機能を評価している。Green らの報告では、9 例の乳児に対する ECLS において、0.1~0.25 U/mL での UFH 濃度 (トロンビン時間希釈法により測定) は ACT 120~205 秒と相関を示していた (各症例別の相関係数は $r = 0.55$, 9 例の平均としての相関係数は $r = 0.95$ であった)¹⁶。ACT については、精度において改善点はあるものの、低コストや短時間でベッドサイドにて検査が可能である簡便性の面で利点があるため、臨床的には UFH 濃度の管理について十分信頼性に足るものであるとされている。出血性合併症を回避しつつ、適切な抗凝固作用を有する UFH 濃度において、これまで十分な研究は行われていない。*ex vivo* でのプロタミン滴定による UFH 濃度測定は、信頼性・再現性ともに良好であるものの、臨

床現場で簡便かつ自動的に測定できない¹⁷。なお、ECLS 以外の分野では、UFH と低分子ヘパリン (LMWH) のモニタリングとして抗 Xa 因子活性が多く施設で使用されている¹⁸。

抗 Xa 因子の測定は UFH 濃度を直接測定するのではなく、UFH と AT の結合により Xa 因子の抑制作用をもとに UFH の効果を測定する。検体の血漿を十分量の Xa 因子を含む試験試薬に溶解すると、患者の血漿中の UFH は AT と結合して Xa 因子を阻害する。検体中の UFH 量は余剰の Xa 因子量と反比例しており、抗 Xa 因子量を算出することにより得られる¹⁹。成人、小児ともに心臓手術中の体外循環において ACT と抗 Xa 因子は弱い相関関係にあるといわれる²⁰⁻²²。この理由は、特に小児の体外循環においては、血小板機能、凝固能の問題、体外循環での低体温や血液希釈の問題、そして AT 値が低いなどの未成熟な凝固能が関係しているためである²³。興味深いことに、Urlesberger らは、抗 Xa 因子 0.2~0.5 U/mL の UFH 量と ACT 値とでは弱い相関を示すものの、新生児では非常に安定した ECLS を行うことができたと報告している²⁴。さらに最近の報告では、Nankervis らが新生児 12 例の前向き研究で、ACT と抗 Xa 因子・ヘパリン投与量との相関は低いものの、ヘパリン投与量と抗 Xa 因子は正の相関関係 ($r = 0.75$) であると報告している²⁵。

ECLS 管理での APTT では、乳児や小児において、年齢別 UFH 用量より少ない量で APTT が延長したことから、UFH の感受性が強いことが推察された²⁶。APTT は、細胞構成要素がない環境での止血能にかかわるリン脂質により活性化される血清検査である。成人において APTT は正常値の 1.5~2.5 倍であれば安全かつ効果的で、UFH 濃度として 0.2~0.4 U/mL に相関する²⁷。ECLS 非施行の成人重症患者の研究において、APTT は ACT に比較して、軽度~中等度の抗凝固療法では抗凝固モニターとして使用しやすかったとの報告がある²⁸。APTT の基準値は凝固能の発達に伴って年齢によりかなり変化するし、ECLS 非施行の乳児や小児での同様の研究において、APTT は抗 Xa 因子とは弱い相関関係であったと報告されて

いる^{29,30}。しかしながら、小児の ECLS における TEG と基本的な抗凝固療法を比較した後ろ向き研究では、TEG と APTT との相関関係は乏しいが、APTT と ACT は中等度の相関関係 ($r = 0.56$) があるとの報告がある³¹。公式な研究は行われていないが、小児例を除いて、ECLS も含め UFH の投与量が中等度となる成人症例において APTT は有用であると思われる。多くの成人の ECLS プログラムは、UFH 量の調整とモニタリングのために、ACT ではなく APTT が用いられており、ベッドサイドで測定できる point of care testing (POCT) 機器も存在する。

成人における UFH 療法の反応ではさまざまな変化があるが、これが小児症例ではさらに多くの問題となる。乳児の AT 値は、年長児や成人 (100%) と比べて低いため (成人の 30%)、ヘパリンの投与量のモニタリングを ACT のみで行った場合、UFH への反応は変わり、その結果、不十分な抗凝固療法となることがある。さらに、乳児はビタミン K 依存的因子 (II, VII, IX, X)、接触因子 [VI, VII, プレカリクレイン、高分子キニノゲン (HMWK)] の濃度が低く、凝固能が成人レベルに達するには 6~12 月齢が必要である³²。しかし、このような低い凝固因子の状態にもかかわらず、健常な乳児では出血傾向はなく、血栓を形成する。実際に、健常乳児での TEG を用いた研究において、新生児 (生後 28 日未満) と乳児後期 (6~12 か月) では正常な凝固機能であり、1~3 月齢の乳児では凝固能はより亢進していたことが示された³³。

トロンボエラストグラム (TEG) は 50 年以上前から臨床利用されており、体外循環での凝固能の解析に用いられたこともあった。TEG は血液の血栓形成における血液粘度の差異を利用した全血を用いたベッドサイドで行う POCT 検査であり、凝固カスケード、血小板機能、血小板とフィブリンの相互作用および線溶系を評価することが可能である¹⁴。この検査では全血サンプルでの凝固の時間を描写するが、凝固が始まるまでを R (reaction time; 初期のフィブリン形成が起こるまでの時間) として表現され、凝固因子が欠損している場合には延長する。また外因性の抗凝固の使用やフィブ

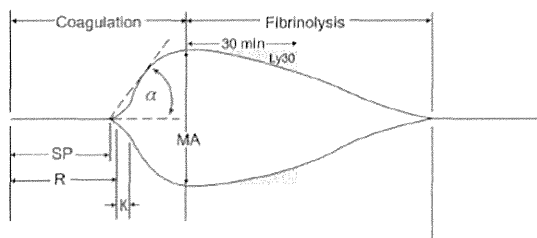


図 11.1 トロンボエラストグラム (TEG) を構成する要素

リノゲン・血小板が欠損している場合では延長し、K (coagulation time) として表現される。また血栓のできる早さ (α angle) や血栓の硬さ MA (maximum amplitude) は血小板とフィブリンの相互の要因で変化し、最終的には線溶系 (LY 30) まで描出する (図 11.1)³⁴。典型的な病態生理学的 TEG パターンを (図 11.2) に示す。TEG 測定には 2 つの検体が必要であり、それぞれカオリン (kTEG) とカオリンヘパリナーゼ (hTEG) が含有された検体を使用され、血中の UFH 含有量について補正された結果を得ることができる。このように、TEG は全血での異なった凝固の時期について情報を得ることができるため、ECLS 中の凝固異常時には活用できる³¹。そのため、特に小児 ECLS での TEG モニタリングの必要性について、今後の研究が望まれる。

主な ECLS 施設では、UFH の投薬量を決定するために ACT を使用している³⁵。しかし ACT は UFH だけでなく、血小板や他の凝固因子にも影響する。たとえば ACT の延長は、現に UFH の高値により認めるので、UFH の投与量の減量をさせてしまうだろう。しかしながら、UFH の値が正常であっても、ACT の延長はフィブリノゲンや血小板、他の凝固因子の減少にも影響されるため、このような場合は UFH の投与量は適切である。UFH や ACT にも欠点が存在しているため、時には抗 Xa 因子の測定などによって ACT を補うことが有用である。

近年の単施設での 20 年以上に及ぶ連続 600 例以上の小児 VA-ECLS 症例の後ろ向き研究によれば、抗凝固療法の成績は予後に影響しうることが報告さ

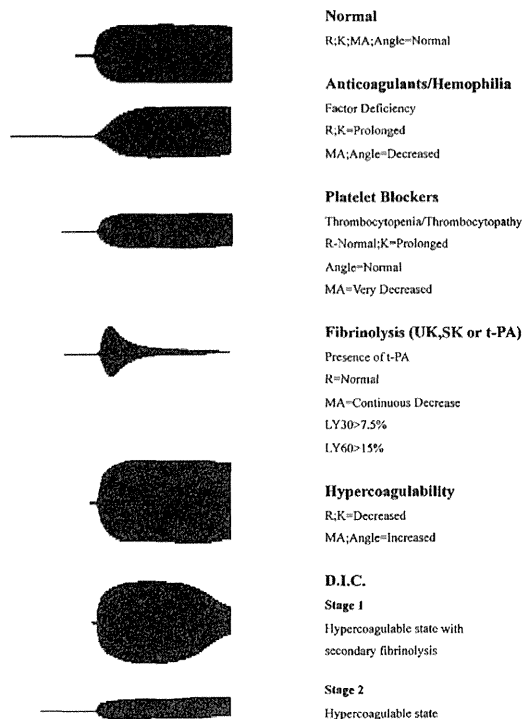


図 11.2 TEG における典型的な病態生理学的な像

れた³⁶。UFH 投与のプロトコールとして、標準の ACT は 180~220 秒 (平均 227 ± 50 秒) へ設定されている。平均 UFH 投与量は 45 ± 21 U/kg/hr であった。生存率に影響するものとして、多重ロジスティック回帰分析で ACT、と UFH 投与量、その他の因子が評価された。有意差を示した唯一の因子としては UFH の体重あたりの時間投与量であった (図 11.3)。生存者と非生存者の間に ACT 値の差はないものの、ACT と生存者の UFH 投与量に中等度の相関 ($r = 0.48$) がみられた。循環器疾患患者は非循環器疾患患者より少ない UFH 投与がされており、手術の既往は予測死亡率の上昇と関連を認めた。この研究者らは、長期間の ECLS では抗凝固のモニタリングとして ACT 測定のみでは不十分であり、血漿 UFH 濃度や抗 Xa 因子の測定を併用するべきであるとしている。AT 値は本研究で測定されていないが、多くの症例の AT 値が低い可能性があり、より多く UFH が投与されたことにより生存率に影響を及ぼした可能性があった。

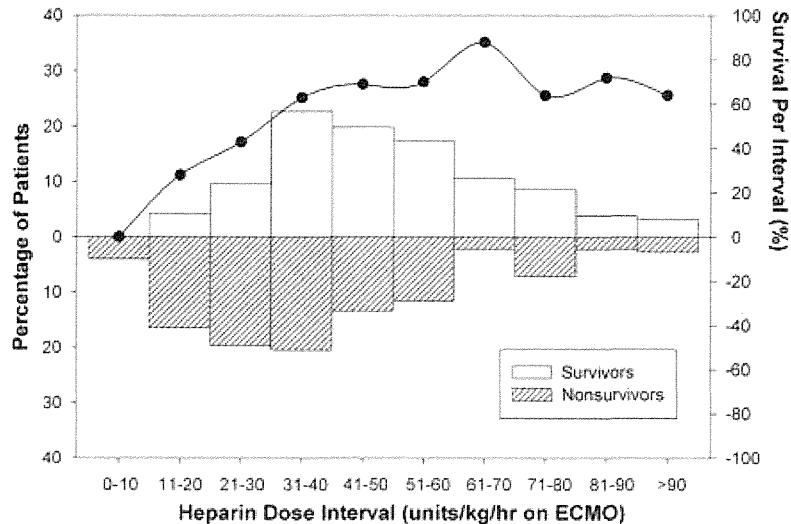


図 11.3 ヘパリン投与量 10 段階別の生存率と非生存率

(Baird CW, Zurakowski D, Robinson B et al. Anticoagulation and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Impact of ACT and Heparin Dose on Survival. Ann Thorac Surg. 2007; 83:912-920 より)

Urlesberger と Muntean らによる 2 つの別々の論文のプロトコールは、抗 Xa 因子レベルと AT レベルによって測定された UFH 効果に基づいて、ACT 値の設定を毎日行うよう推奨している^{37,38}。抗 Xa 因子や AT レベルは出血や血栓症など問題が生じた場合には、より頻回に測定する。同様に、小児の場合、ACT が UFH 効果を過大評価する傾向があり、不十分な抗凝固となり、時には血栓症を引き起こす可能性もある。そのため、いくつかの ECLS プログラムでは、ACT 値にかかわらず、最低 10~20 U/kg/hr の投与量に設定している。抗凝固療法のエキスペートは個々の抗凝固療法のプロトコール適正化のサポートをしてくれるであろう。

体外循環回路の改良

UFH による抗凝固は多種の体外循環回路において使用できるが、その効果は血小板と無関係に調整されている。ECLS にとって理想的な抗凝固療法とは、血栓形成を起こさせない血管内皮細胞のような体外循環を考案することかもしれない。特に血管内皮細胞は血流維持の方法としてトロンビ

ン誘導性の血小板の癒着と活性を抑制するプロスタサイクリンと一酸化窒素 (NO) を産生する⁶⁷。UFH が血小板と回路表面の相互作用を抑制していることに加え、プロスタサイクリンと NO は、体外循環回路の外因的要素により誘導される血小板の活性化と消費を抑えている^{40,41}。このような研究の一つに、ナファモスタットメシレート (セリンプロテアーゼインヒビター) を実験回路に投与されたものがある⁴⁰。

NO の存在下にて血小板はあたかも麻酔状態となり、血小板は体外循環回路との接触においても活性化されなかった。血漿中の NO はヘモグロビンが素早く消費するため (1 秒未満)、半減期は極端に短い。このように血小板機能を抑制する NO の素早い転換は、止血が必要な場所で素早く機能することとなる。NO や NO を放出するポリマーについては、ウサギの VV ECLS モデルで実証されている⁴²。MAHAMA/NO は初めてポリマー基質に NO を結合させた素材であり、血液に曝露される体外循環回路の表面への応用、全身ヘパリン化なしで回路表面の NO を放出させることに成功した。MAHAMA/NO を使用した回路は、ヘパリ

ン化群および非ヘパリン化群の比較対象試験において明らかに血小板の消費が少なかった。この成功から、さらにポリマーに NO が残存もしくは共有結合のように構造的に NO の浸出を防ぐような親油性のある合成法の開発が行われてきた⁴³。ごく最近では MAHAMA/NO に類似した親油性化合物である DBHG/NO が合成され、ウサギの動脈体外循環モデルで試験がされている⁴⁴。その結果は期待を上回るもので、合成された NO は有機相に残存し、NO の浸出もなく表面にとどまっておらず、厳密な測定においても NO は含まれておらず、全身ヘパリン化をしない体外循環においても血小板の活性化や付着はみられなかった。

多くの施設でヘパリン結合もしくは表面処理された回路が使われ(利用可能な異なる化学構造のものがある)、抗凝固が必要な人工心肺(CPB)や ECLS の回路のさらなる生態適合性の向上に取り組んでいる。このような回路を使用することで血小板の活性化やフィブリン溶解、炎症反応が抑えられる⁴⁵。そのほかにヘパリン結合回路の使用により、血液の損失や血液製剤使用が減少することも証明されている^{46,47}。コーティング回路についての有用性は、数時間といった非常に短い時間での測定結果によるものではあるが、数日から数週間といった長期間の ECLS にとってもその評価は有用であろう。ヘパリン結合もしくは異なる表面処理が施された回路の有用性は、特に術直後や体外循環による心肺蘇生(ECPR)のような出血が危惧されるような症例での ECLS において、抗凝固薬投与の開始を遅らせることが可能な点にある。

“マルチシステム療法プロトコール”というプログラムでは、UFH の頻用と至適投与量での使用だけでなく、ジピリダモール(冠拡張薬)で血小板機能を安定させ、アスピリンで血小板の凝集を抑制し、アプロチニンで過度の線維素症を防ぎ、血液の粘性を調節するためにペントキシフィリンを使うことをはかっている⁴⁸。このプログラムの結果として、従来の UFH 療法や ACT モニタリングだけで抗凝固療法を行った患者群と比較して、ECLS 群で出血などの合併症や生存率において改善がみられた。

生物学的効果の低い UFH がもつ課題は、抗凝固療法の効果をいかに正確に測定するかであり、AT 値の信頼性にある。ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を誘発することとなったヘパリンの開発は、新しい抗凝固薬の開発をもたらすこととなった。HIT は IgG 抗体に UFH と血小板第 4 因子の複合体が結合し、それが血小板 Fc 受容体に結合して、血小板の活性化やその破壊が起こる免疫異常である⁴⁹。HIT の診断は C14 セロトニン検査によるヘパリン惹起血小板凝集法で行うのが一般的である。ELISA 法による血小板第 4 因子抗体価の測定は、感度が低く偽陽性率も高いが、検査室で容易に測定できる。Warkentin らは、ELISA 法の結果に基づく C14 セロトニン検査陽性率を報告している⁵⁰。

新しい抗凝固

新しい抗凝固薬、直接トロンビン阻害薬(DTI)は、特に子供の場合に UFH よりも有利なくつかの論拠がある⁵¹。第 1 に、DTI は AT を介さずにトロンビンと直接結合し、AT レベルが低値もしくは不安定な患者においても信頼性がある。第 2 に、DTI は他の血漿蛋白質や細胞とは結合しないため、日々の生化学検査や血算への影響が少ない。第 3 に、DTI は血栓結合や循環しているトロンビンを抑制する。そして最後に HIT の原因とはならないことである。結果として、DTI を含めた新しい抗凝固薬は、ECLS の施行について有用となるであろう。DTI はトロンビンの活性化部に直接結合する短時間作用型の抗凝固薬に分類され、薬物動態もより予測しやすく、UFH に比してかなり大幅にトロンビンの産生を減らす⁵²。投与量は APTT 値を正常の 1.5~2.5 倍になるように調節する。問題点を挙げるならば、プロタミンのような UFH に対する中和する方法がないことで、そういった意味では DTI 使用の限界は、ECLS よりも CPB にあるかもしれない。ECLS においては CPB とは違い、抗凝固効果を中和する必要性は稀である。必要な場合、つまり重篤な出血がある場合においても、DTI による抗凝固は、次第にその効果は減少し、半減期が短いことがすでに知られ

ている。さらには、DTI の抗凝固効果は遺伝子組み換え活性化型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) により中和できることが報告されている⁵³。

アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジンの 3 つの合成 DTI は、主に HIT の既往や疑いのある状況の CPB, ECLS, VAD (心室補助装置) のサポートに使われてきた⁵⁴⁻⁵⁷。アルガトロバンを使用した成人や小児の症例は多く報告されている。効果的なアルガトロバンの投与は、ACT か APTT, またはその両者に基づいて 0.2~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。ECLS 疑似回路で、抗凝固に UFH を使用した回路よりアルガトロバンを使用した回路がトロンビンの生成が少ないとする研究がある⁵⁸。興味深いことに、レピルジンによる DTI 使用の 1 症例報告によれば、抗凝固中は ACT と APTT に直線的相関 ($r = 0.88$) が示されたとしている⁵⁷。DTI は、HIT の症例においてだけでなく、ECLS において UFH よりも少ない出血と抗凝固効果もあわせもつという予測可能な投与管理ができる⁵⁹。これら新しい抗凝固薬の効果が AT に依存していないという点は、乳児や小児の ECLS において強力なメリットである。しかしながら、使用するにあたっての薬物動態や効能のデータは少なく、安全性と効果はコホート研究によって結果的に実証されていないのが現状である。

心室補助装置

VAD の使用中にもトロンビンは産生される。従来からの ECMO においても、凝固の活性は類似した機序で生じる。臨床研究において抗血栓療法の実用性や効果は確立されていないが、抗凝固と抗血小板療法は推奨されている⁶⁰。

臨床的影響

出血

出血は ECLS 施行中にしばしば遭遇する合併症であり、合併症や死亡の主要な原因である。ECLS は消耗性に凝固障害を起こし、それは血液が血管内皮細胞のない表面を循環するがざり続く。非手術的な出血を減らそうとする治療介入は、必然的

にトロンビン産生を増やしフィブリンが形成されやすくする。同じく、凝固を抑制する治療は、出血の可能性が増す。ECLS を要する患者は、体外循環回路の血栓閉塞を予防するために必要な抗凝固療法に加えて、さまざまな理由で出血を起こしやすい。乳児は体外式循環補助を受ける可能性が最も高い群であるが、小児や成人と比べてベースラインの凝固因子のレベルが低いことが知られている⁶¹。ECLS を必要とするような重症の呼吸循環系の障害をもつ患者では、さまざまな程度の播種性血管内凝固 (DIC) を起こしうる。ある研究では、ECLS を導入する前の乳児・小児の 3 分の 2 に重大な凝固因子の欠乏があったと報告している⁶²。これらの患児の半数以上で ECLS のカニューレーション前に凝固因子を補充しても凝固因子の欠乏が持続した。ECLS 施行中に起こる体外循環回路中での血小板と凝固因子の持続的な消費が、さらに出血性合併症の機会を増すことになる。

出血はさまざまな解剖学的部位で起こりうる。手術部位からの出血が最もよくみられ、心臓手術後の患者で頻度が高く、ECLS 施行患者の 6~32% に起こると報告されている⁶³。頭蓋内出血は最も深刻な合併症となりうるが、ECLS 施行中に 3~6% の頻度で起こり、新生児で最も頻度が高い。ECLS 開始前の低酸素血症やアシドーシス、不安定な心血管系と未熟児、凝固障害、頸静脈や内頸動脈の結紮は、いずれも頭蓋内出血の危険性を増す⁶⁴。有意な出血量の増加があった場合は、使用している抗凝固薬の投与量を変更する必要があるかもしれないし、頭蓋内出血があった場合は、最終的には ECLS の中止を余儀なくされるかもしれない。

ECLS 施行中には、出血性合併症の危険性を減らすため、また血小板と凝固因子の消費により生じた出血の治療のために、定期的な血液製剤の投与が必要になる。血液製剤の投与は現時点ではエビデンスに基づいたものではないが、多くの施設では、臨床経験や過去の文献、ガイドラインをもとにプロトコル化されている。赤血球輸血は、血液の喪失や正常ヘマトクリット値の維持 (>35%) に必要な場合に行われる。PT-INR (プロトロンビン時間の国際標準化比) は止血能の状態をよく表

す検査で、UFHの影響を受けない。FFPは、INR >1.5~2.0 もしくは重大な出血があった場合、必要に応じて5~10 mL/kgを投与する。また、前述したが、UFHの投与量を増やしてもACTが目標値に達しない場合に、ATの血中濃度を上げるためにFFPを使用してもよい。しかし、FFPよりはアンチトロンビン製剤を使用するほうが望ましい。cryoprecipitateは、フィブリノゲンが100 mg/dLを下回ったときに使用される。

ECLS施行中の血小板数と出血性合併症には有意な相関があり、血小板投与により出血性合併症の頻度が下がる^{38,65}。多くの患者、特に新生児では、血小板数を100,000/mm³より多く保つために、10 mL/kg または5 kgあたり1単位の血小板輸血が繰り返して行われる。ECLSが安定して施行中で、かつ頭蓋内出血のリスクが低い高齢の患者では、血小板輸血の域値は下がりうる。また通常の血小板輸血にもかかわらず血小板機能が低下することがある。標準的な血小板凝集試験で血小板機能を測定するには、多量の血液検体を必要とするので、ECLS施行中に行うことは困難である。TEGにより血小板機能を測定できる⁶⁶。アラキドン酸とアデノシン二リン酸作動薬を使用した血小板マッピングは、TEGのように血小板機能の評価の助けになりうるが、公式に妥当性は認められていない。

臨床的に重大な出血を起こしている場合では、許容される抗凝固療法は、しばしば低くなる。ヘパリン結合や表面処理が行われた新しいECLS回路とその付属品では、CPB使用の心臓手術やその他の手術後の出血をコントロールするために一定の時間UFH投与を最小限とし、場合によっては使用しないことも可能である。外科的操作の際に慎重な止血が必要となる症例がある。手術部位からの滲み出る出血をコントロールするために、Surgicel[®] (酸化セルロース) や Gelfoam[®] (ゼラチンスポンジ)、Tisseel[®] (トロンビン・フィブリノゲン接着剤) などが役立つ³⁴。

Amicar[®] (アミノカプロン酸) や TEA (トラネキサム酸)、アプロチニン (トリプシンインヒビター) は、いずれも線溶を抑制し、手術部位の

出血をコントロールすることができる⁶⁷⁻⁶⁹。特に心臓手術の患者では Amicar[®] が ECLS 施行中の出血の頻度を下げることが示されており、一方で TEA は、ECLS 施行中の先天性横隔膜ヘルニアの修復術での術後出血減らすことができる。これらの報告後、ECLS 施行中に外科的処置が必要な患者に対して、出血を予防するために多くの施設で Amicar[®] と TEA の両方が使用されている。しかし、アプロチニンは心臓手術後の腎機能障害との関連が示されたことで、その使用は意見が分かれている⁷⁰。

ECLS 施行中に血小板輸血や凝固因子の補充を行っても出血を繰り返す場合に、遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤 (rVIIa) を使用した報告がいくつかある^{71,72}。rVIIa は 40~90 µg/kg で投与され、トロンビン形成を増加させる。rVIIa の投与により、胸腔ドレナージの頻度と濃厚赤血球輸血の必要性が減少したとの複数の報告がある。血栓性の合併症は 25~30% で起こるが、ECLS 施行中に rVIIa を投与されていない患者と比較しても有意に高くない。しかし、回路の凝血塊が増加して人工肺前後の膜圧が上昇し、少数ながら回路交換の必要性に迫られることがある。同様に、ECLS 施行中に rVIIa を投与したのち、致死的な血栓症を起こしたという報告があるので、きわめて慎重にならなければならない⁷³⁻⁷⁵。よって、rVIIa は少量 (25~50 µg/kg) で投与し、再投与が必要な場合も 2~4 時間は投与しないようにしている施設もある。

血栓症

血栓症は、抗凝固療法を行っていても、回路内で凝固活性化を調整できなくなることで起こることがある。血栓が大きい場合はすぐに明らかになるが、多くの血栓症は潜在性であり、症状が現れない可能性がある。心膜切開術を受けた成人の ECLS 患者についての単施設研究において死亡した患者の 50% で病理解剖を行ったところ、その 4 分の 3 に臨床的に認知できなかった術後の血栓性合併症があった⁷⁶。血栓症の内訳は、静脈血栓症、全身性血栓塞栓症、脳梗塞、腸管虚血であった。また、

ECLS 施行期間が長い患者ほど血栓塞栓性合併症がある可能性が高かった。最近報告された ECLS を受けた 29 人の小児の病理解剖の報告によると、69%で血栓症が明らかとなり、先天性心疾患の小児で起こりやすかった⁷⁷。血栓症の頻度と凝固能や ECLS 施行期間との間に相関はなかった。よって、他覚的な検査を行っていない患者では、特に ECLS 施行中の血栓性合併症の頻度は過小評価されている可能性がある。ECLS 施行中の小児患者にカラードップラー法による超音波検査を行った前向き研究によると、対象患者の 20%で有意な血栓症が同定された⁷⁸。

ECLS 回路内の血栓は、血流量を下げている間や回路内の抗凝固が不適切な場合により起こりやすいが、理由はさまざまである。ELSO に登録された患者では、その 20%で回路や部品に有意な凝血塊が生じた⁶³。凝血塊は回路のどの部分でも生じうるが、特に血流がうっ滞したり乱流が生じたりする部分に起こりやすく、動脈側（人工肺のあと）よりも静脈側（人工肺の前）でよく起こる。凝血塊の形成は、膜型人工肺とブリッジ回路のチューブで最も報告が多いが、現在使用可能となった新しい ECLS 装置（人工肺、ポンプ、回路）ではその減少が期待されている。過度の凝血塊形成がみられる場合、特に溶血と関連する場合には回路交換が必要になることがある。

結論

われわれはこの 50 年間、循環・酸素化・体外での換気を行うことについての経験を蓄積してきているが、今日まで血液と人工物の接触面を意のままにできていない。このため、ECLS 開始前に消耗性凝固障害や血栓症、臓器障害のある患者では、特に ECLS の使用が制限される。血液と人工物の接触面をコントロールできれば、ECLS により臓器機能回復までの時間的猶予が与えられ、集中治療に大きな恩恵をもたらす可能性がある。ECLS 中に止血バランスを保つ治療については、出血と血栓合併症を制限するのに必要な抗凝固薬の最適な併用療法、投与期間、投与量といった多くの点

で、その答えが出ていない。治療の安全性や効果だけでなく、薬物動態や薬物力学を明らかにする適切な臨床研究が早急に必要であろう。ELSO の参加施設だけが、このような研究をデザインし完結できるのである。

文献

1. Pratt C, Church F. Antithrombin: structure and function. *Semin Hematol.* 1991; 28:3-9.
2. Wu Y, Sheffield W, Blajchman M. Defining the heparin binding domain of antithrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1994; 5:83-95.
3. Danielsson A, Raub E, Lindahl U, et al. Role of ternary complexes, in which heparin binds both-antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem.* 1986; 261:15467-15473.
4. Huang ZF, Wun TC, Broze GJ Jr. Kinetics of factor Xa inhibition by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem.* 1993; 268:26950-26955.
5. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:887S-968S.
6. Fleming GM, Gupta M, Cooley E, et al. Maintaining the standard: a quality assurance study for new equipment in the Michigan ECMO program. *ASAIO J.* 2007; 53:556-560.
7. Schmidt B, Ofofu FA, Mitchell, et al. Anticoagulation effects of heparin in neonatal plasma. *Pediatr Res.* 1989; 25:405-408.
8. Green TP, Isham-Schopf B, Irmeter RJ et al. Inactivation of heparin during extracorporeal circulation in infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 48:148-154.
9. Shapiro A. Antithrombin deficiency in special clinical syndromes-Part I: Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Hematology.* 1995; 32:33-36.
10. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* 1994; 35:78-83.
11. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995; 96:939-943.
12. Arnold P, Jackson S, Wallis J, et al. Coagulation factor activity during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1395-1400.
13. Pollock ME, Owings JT, Gosselin RC. AT III replacement during infant extracorporeal support. *Thromb Haemost.* 1995; 73:936.
14. Agati S, Ciccarello, Salvo D, et al. Use of a Novel Anticoagulation strategy During ECMO in a Pediatric Population. *ASAIO J.* 2006; 52:513-516.
15. Thureen PJ, Loomis M, Manco-Johnson M, et al. Randomized trial of albumin versus plasma for correction of AT III deficiency in neonatal ECMO. Second annual meeting of ELSO 1990 (Abstract 50).

16. Green TP, Isham-Schopf B, Steinhorn RH, et al. Whole blood activated clotting time in infants during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 1990; 18:494-498.
17. Olson J, Arkin C, Brandt J, et al. Laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122:782-798.
18. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest.* 2004; 126:188S-203S.
19. Newall F, Johnston L, Ignjatovic, et al. Unfractionated heparin therapy in Infants and Children. *Pediatrics.* 2009; 123:e510-e518.
20. Gruenewald C, deSouza V, Chan AK, Andrew M. Whole blood heparin concentrations do not correlate with plasma anti-factor Xa heparin concentrations in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2000; 15:203-209.
21. Guzzetta NA, Monitz HG, Fernandez JD, et al. Correlations Between Activated Clotting Time Values and Heparin Concentration Measurements in Young Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia-Analgesia.* 2010; 111:173-179.
22. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 2: Calculating the overestimation of heparin by the activated clotting time. *Perfusion.* 2003; 18:277-281.
23. Martindale SJ, Shayevitz AL, Joist JH, et al. The activated coagulation time: suitability for monitoring heparin effect and neutralization during pediatric cardiac surgery. *J Cardiovasc Vasc Anesth.* 1996; 10:458-463.
24. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, et al. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr.* 1996; 129:264-268.
25. Nankervis CA, Preston TJ, Dysart KC, et al. Assessing Heparin Dosing in Neonates on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2007; 53:111-114.
26. Chan AK, Berry L, Monagle P, et al. Decreased concentrations of heparinoids are required to inhibit thrombin generation in plasma from newborns and children compared to plasma from adults. *Thromb Hemostat.* 2002; 87:606-613.
27. Brill-Edwards P, Ginsberg J, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med.* 1993; 119:104-109.
28. De Waele JJ, Van Cauwenbergh S, Hoste E, et al. The use of activated clotting time for monitoring heparin therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2003; 29:325-328.
29. Chan AK, Black L, Ing C, et al. Utility of aPTT in monitoring unfractionated heparin in children. *Thromb Res.* 2006; 122:135-136.
30. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, et al. Lack of correlation between heparin dose and standard clinical monitoring tests in treatment with unfractionated heparin in critically ill children. *Haematologica.* 2007; 92:554-557.
31. Alexander DC, Butt WW, Best JD, et al. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thrombosis Research.* 2010; 125:387-392.
32. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart.* 2004; 90:808-812.
33. Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, et al. Functional maturity of the coagulation system in children: an evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg.* 1997; 84: 745-748.
34. Yeh T Jr., Kavarana MN. Cardiopulmonary bypass and the coagulation system. *Progress Ped Cardiol.* 2005; 21:87-115.
35. Graves DF, Chernin JM, Kurusz M, Zwischenberger JB. Anticoagulation practices during neonatal extracorporeal membrane oxygenation: survey results. *Perfusion.* 1996; 11:461-466.
36. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B et al. Anticoagulation and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Impact of ACT and Heparin Dose on Survival. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83:912-920.
37. Urlesberger B, Zobel G, Zenz W, et al. Activation of the clotting system during extracorporeal membrane oxygenation in term newborn infants. *J Pediatr.* 1996; 129:264-268.
38. Muntean W. Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs.* 1999; 23:979-983.
39. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacycline and nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 1987; 92:639-646.
40. Skogby M, Friberg G, Adrian K, Mellgren K. Pharmacological inhibition of plasma coagulation and platelet activation during experimental long-term perfusion. *Scand Cardiovasc J.* 37:222-227.
41. Jacobson J. Nitric oxide: platelet protectant properties during cardiopulmonary bypass/ECMO. *J Extra Corpor Technol.* 2002; 34:144-147.
42. Annich GM, Meinhardt JP, Mowery KA et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers. *Crit Care Med.* 2000; 28:915-920.
43. Batchelor MM, Reoma SL, Fleser PS, Nuthakki VK, Callahan RE, Shanley CJ, Politis JK, Elmore J, Merz SI, Meyerhoff ME. More lipophilic dialkyldiamine-based diazeniumdiolates: synthesis, characterization, and application in preparing thromboresistant nitric oxide release polymeric coatings. *J Med Chem.* 2003; 46:5153-5161.
44. Skrzypchak AM, Lafayette NG, Bartlett RH, Zhou Z, Frost MC, Meyerhoff ME, Annich GM. Effect of varying nitric oxide release to prevent platelet consumption and preserve platelet function in an in vivo model of extracorporeal circulation. *Perfusion.* 2007; 22:193-200.
45. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili, MI et al. A prospective, double-blind study of the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:129-135.
46. Marcolin R, Bonbino M, Pesenti A, et al. Venovenous ELS with heparin bonded circuits. *Int J Artif Organs.* 1995; 18:624-626.
47. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, et al. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: New heparin bonded bioline system. *Artif Or-*

- gans. 2000; 24:618–623.
48. Glauber M, Szefer J, Senni M, Gamba, A et al. Reduction of hemorrhagic complications during mechanically assisted circulation with the use of a multi-system anticoagulation protocol. *Artificial Organs*. 1995; 18:649–655.
 49. Kelton JC. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: Biological basis for treatment. *Chest*. 2005; 127:9S–20S.
 50. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, et al. Laboratory testing for antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med*. 2005; 146:341–346.
 51. Young G. New Anticoagulants in Children. *Hematology*. 2008:245–250.
 52. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J. Invasive Cardiol*. 2000; 12:1–12.
 53. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, et al. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban and bivalirudin. *Blood Coag Fibrin*. 2007; 18:547–553.
 54. Beiderlinden M, Treschan T, Gorlinger K, Peters J. Argatroban in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs*. 2007; 31:461–465.
 55. Scott KL, Grier LR, Conrad SA. Heparin-induced thrombocytopenia in a pediatric patient receiving extracorporeal membrane oxygenation managed with argatroban. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7:473–475.
 56. Koster A, Weng U, Bottcher W, Gromann T, et al. Successful use of Bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with HIT. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83:1865–1867.
 57. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Chatterjee S, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Lepirudin Anticoagulation for Heparin Induced Thrombocytopenia. *ASAIO J*. 2005; 5:477–479.
 58. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ. Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion*. 2004; 19:283–288.
 59. Chan VHT, Monagle P, Massicotte P, Chan AKC. Novel pediatric anticoagulants: a review of the current literature. *Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21:144–151.
 60. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133:887S–968S.
 61. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12:95–104.
 62. McManus ML, Kevy SV, Bower LK, et al. Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1995; 126:900–904.
 63. Extracorporeal Life Support Organization. Registry Report. Ann Arbor: University of Michigan; January 2010.
 64. Bulas D, Glass P. Neonatal ECMO: neuroimaging and neurodevelopmental outcome. *Seminars in Perinatology*. 2005; 29:58–65.
 65. Stallion A, Cofer BR, Rafferty JA, et al. The significant relationship between platelet count and hemorrhagic complications on ECMO. *Perfusion*. 1994; 9:265–269.
 66. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation Management for ECMO. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009; 13:154–175.
 67. Downard CD, Betit P, Chang RW, Garza JJ, Arnold JH, Wilson JM. Impact of Amicar on hemorrhagic complications of ECMO: A ten year review. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:1212–1216.
 68. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of tranexamic acid. *J Pediatr Surg*. 1997; 32:594–599.
 69. Biswas AK, Lewis L, Sommerauer JF. Aprotinin in the management of life-threatening bleeding during extracorporeal life support. *Perfusion*. 2000; 15:211–216.
 70. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, et al. The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *NEJM*. 2006; 354:353–365.
 71. Dominguez TE, Mitchell M, Friess SH, et al. Use of recombinant factor VIIa for refractory hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:348–351.
 72. Niebler, RA, Punzalan, RC, Marchan M, et al. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10:1–5.
 73. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, et al. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates and recombinant Factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 124:852–854.
 74. Syburra T, Lachat M, Genoni M, Wilhelm MJ. Fatal Outcome of Recombinant Factor VIIa in Heart Transplantation With Extra-corporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1643–1645.
 75. Velik-Sachner C, Sergi C, Fries D, et al. Use of recombinant factor VIIa led to thrombotic occlusion of the truncus brachiocephalicus in a neonate supported on ECMO. *Anesth Analog*. 2005; 101:924.
 76. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. 2006; 29:1121–1131.77.
 77. Reed RC, Rutledge JC. Laboratory and clinical predictors of thrombosis and hemorrhage in 29 pediatric ECMO nonsurvivors. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;
 78. Riccabona M, Kuttig-Haim M, Dacar D, et al. Venous thrombosis in and after extracorporeal membrane oxygenation: detection and follow-up by color Doppler sonography. *Eur Radiol* 1997; 7:1383–1386.

William Lynch MD, Gail Annich MD MS FRCP(C)

鎮痛と鎮静

鎮痛薬と鎮静薬は現在、ICUで広く用いられている。薬理学的に痛みを取り、不安感を最小にし、就眠させることで酸素(O₂)消費量と二酸化炭素(CO₂)産生量を最小限に抑えることを目的としている。鎮静された患者が、点滴ライン、挿管チューブ、血管カニューレなどを抜去する可能性は小さい。また鎮静された患者は、人工呼吸器との同調性も改善される。薬理学的に“落ち着いた”患者は容易に“コントロールされた”患者である。20年前は“落ち着いた”と“コントロールされた”の2つの基準を満たすことが、ICUにおける標準的な患者管理であったが、現在ではこのパラダイムは劇的に変化し、“活気”と“解放”が促されている。われわれは現在、挿管チューブは気道を守るというよりも、むしろ気道を邪魔するものと認識している。臨床試験では非侵襲的換気療法(NIV)が予後を改善しつつ、気管挿管時にみられる感染や合併症を減らすことが証明されている^{1,2}。人工呼吸によって肺を損傷し、全身性炎症反応の引き金となり、そして死をまねくことが明らかになっている^{3,4}。鎮静薬の投与は、人権上の問題から必須の治療であったが、最重症のICU患者であっても、毎日、鎮静薬を中断することが提案されている。その結果、ICUに関連した心的外傷後ストレス障害(PTSD)を減らすと同時に、人工呼吸器装着時間や、ICU滞在日数を減らすことで患者の予後が改善されている⁵⁻⁷。最終的に、実用性と有用性、あるいは両方の点で重症患者であっても鎮静方法を改善することで離床可能であり、重症患者の生命予後と機能的予後が改善されつつある⁸。

技術的な面からも、ECLSは新しい“安全性の

基準”を設定できる程度に成熟した。「ECLS」という用語は重症患者の経過中に、「救出」や「救助」の“奥の手”の代名詞として以前より使われてきたが、決して予後を期待できるものではなかった。ECLSは現在は、覚醒していて活動性のある患者にも使われている。ECLS中であっても、“活気”と“解放”といったすべてのメリットが実現可能となっている⁹。

この章では、ECLS中の鎮痛、鎮静、筋弛緩薬をレビューする。またICUでのせん妄についても述べる。そして、最後にECLS中の低体温についても議論する。

薬理学とECLS

ICUで使われる鎮静薬や鎮痛薬の投与量を適切にすることで、副作用を減らし、使用期間を短縮し、有害反応を減らすことが可能となる結果、死亡率や合併症が減少する¹⁰。重症時には、多くの薬物の薬力学や薬物動態が変化する。ECLS中の患者の薬理学的変化は必ずしも十分に理解されていない。ECLS患者の血液量と分布容積は増加するが、それはECMO回路が加わるためである。ECLS中には肝機能障害や腎機能障害がみられる。またECLS中ということは、ポリ塩化ビニル(PVC)チューブや膜型人工肺の影響を受けることを意味し、典型的なICU患者と異なる。

ECLS回路のPVCチューブ、コネクタ、ポンプ、膜型人工肺の詳細については、第8章、第10章で述べる。人工肺の膜は異なるポリマーからつくられている。ECLSで最もよく使用される膜には、ポリプロピレン、シリコン、ポリメチルペンテン(PMP)などがある。ECLS回路における、鎮静薬、鎮痛薬、抗生物質などの薬物動態については

現在も研究中である。臨床的には、ECLS 患者では、通常の患者に比べてはるかに大量の薬物を必要としている¹¹⁻¹³。PVC チューブと膜型人工肺が分布容積と血液量を増やすのに加えて、回路の表面積が増えることでポリマー表面への薬物の吸着が増えるためである^{11, 14, 15}。薬物の吸着は、薬物クリアランスの全体に影響すると同時に、初回薬物投与量の生体内利用率を低下させる。Mulla らは、*in vitro* モデルで鎮静薬の喪失量を検討した。2 相モデルで ECLS 中のロラゼパム、ミダゾラム、ジアゼパム、プロポフォール¹⁶の喪失量を検討した。40~98%の薬物喪失率がみられ、プロポフォール > ジアゼパム > ミダゾラム > ロラゼパムの順番であった。さらに回路素材に加えて、回路のプライミングに用いるアルブミン、血液、電解質輸液、緩衝液、そして温度操作などのすべてが、ECLS 中の薬物の生体内利用率に影響することが確認された。さらにこの研究では、ECLS 回路が鎮静薬を吸着するものの、回路の使用時間によって鎮静薬の効果がどの程度減ずるのかについては明らかではなく、さらなる研究が必要であるとしている。薬物の吸着量はシリコン膜よりも PVC チューブのほうが多かった。

Tibboel らは、シリコンやポリプロピレン中空糸膜による ECMO 回路で、よく使用される薬物（ミダゾラム、モルヒネ、セファゾリン、メロペネム、バンコマイシン）の吸着率を調べた。薬物の有意な吸着については、薬物の脂溶性と比例していた。またポリプロピレン膜は、シリコン膜と比較すると、薬物の吸着が有意に少なかった¹⁶。

したがって、ECLS 回路とプライミング溶液が薬物の分布と効果に影響することを認識する必要がある。ECLS によって薬物の排泄とクリアランスは低下し、分布容積は増え、ECLS 回路のポリマーに薬物が吸着される。ICU で広く使用される薬物の生体内利用率は総合的に低下する。

鎮静と鎮痛の適応

ECLS 患者は集中治療中の一般的な患者と同じように扱う。ICU 患者は鎮静と鎮痛を必要とし、

ECLS 患者にも当てはまる。鎮静薬、鎮痛薬の必要性はさまざまで、そのために患者ごとに鎮静・鎮痛の方法を考えなければならない。鎮痛薬、鎮静薬、抗精神病薬は ICU で広く使われているが、その適切な効果を得るのは非常に難しい。予想できない薬物動態のために不適切な量や効果をまねく可能性がある。治療効果が不十分だと、痛みや不穏、人工呼吸器との非同調性、自己抜管、中心ライン抜去、ICU 関連の PTSD が問題である。一方、治療が過剰な場合には、人工呼吸期間が延長し、院内感染、せん妄、入院日数の増加、また PTSD の発症とも関連する^{5, 17, 18}。

ECLS は通常の呼吸補助で対応できない呼吸不全に適応となる。たとえ生理学的に O₂ と CO₂ が効率的に管理されていたとしても、呼吸苦を訴える症例が多く、それは不快なストレスの原因となる。過剰な咳嗽もまた不快なストレスの原因となり、麻薬は呼吸不全のこうした問題点を軽減させる。鎮静により人工呼吸中の患者の O₂ 消費量を 15% 減らすことができる。また、鎮静は健忘作用もあるが、生存率や入院日数を指標とした場合に、その予後を改善させるというエビデンスはない。だが、短時間の痛みや不快な手技によるストレスに対して、健忘作用は適切であるといえよう。

ICU では、せん妄は非常に起こりやすく、入院期間の延長や医療費用の増大などにつながることは、かなりありふれて普通のことである。せん妄は患者が乱暴であったり攻撃的である場合に気がつかれることが多いが、もっと多いのは低活動型のせん妄である。ハロペリドールなどの抗精神病薬は攻撃性のあるせん妄には有効であるが、非活動型のせん妄を増悪させる。せん妄はまた、睡眠-覚醒リズムの障害や薬物、感染、離脱症状、あるいは脳症などにより生じる。

鎮痛薬

痛みは、ほぼすべての ICU 患者が経験する。鎮痛薬の必要性は、手術、外傷、慢性疼痛、挿管チューブの刺激、手技、ICU ならではの安静状態など、多岐にわたる。痛みを認識できない場合、興奮や