

<特集「急性心筋梗塞診療の未来を考える」>

## ICU 診療の進歩—急性心筋梗塞・急性心不全—

橋 本 悟\*

京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学  
京都府立医科大学附属病院集中治療部

### Progress in Critical Care: Management of Acute Coronary Syndrome and Acute Heart Failure

Satoru Hashimoto

*Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

*Division of Intensive Care, University Hospital Kyoto prefectural University of Medicine*

#### 抄 録

重症患者のみを一つの病棟に集めて治療を行うという概念から生じた集中治療室 (Intensive Care Unit, ICU) の歴史は 50 年程度と浅い。全身臓器に重篤な問題を抱える大手術後の患者、救急外来における重症者、そして院内発生の重症者などが ICU に収容される。近年では ICU に専従医師を配備する病院が増加してきた。彼らは集中治療医と呼ばれるが、未だに医師届け出票にもその記載はなく認知度は低い。集中治療医は院内の専門医と密接に連絡をとり、最適な医療を提供するチーム医療のコーディネーターと言える。

集中治療におけるチャレンジングな病態として敗血症、急性呼吸不全、急性腎不全、急性心不全など様々な基礎疾患に続発する症候群があげられる。特に本稿でとりあげる急性心不全は近年の循環器治療の発達によりその治療内容が大きく変容してきた。従来であれば ICU に収容されたような急性心筋梗塞患者もその多くがカテーテル治療の発達等により ICU に収容されずとも回復する。その一方で従来は救命すら困難であった重症例が ICU に搬送され、埋め込み型補助人工心臓などによって長期間生存が可能となっている。本稿ではこのような重症心不全患者の管理を中心に集中治療の取り組みを紹介し解説を加えたい。

キーワード：急性心不全，集中治療，ECMO VAD.

#### Abstract

Physicians who mainly work in intensive care unit (ICU) were called as intensivists, however this nomenclature is not yet so popular in Japan. Intensivists are, so to speak, chief manager of ICU team who coordinate complicated therapeutic measures. There are several challenging disorders encountered in

---

平成29年3月5日受付

\*連絡先 橋本 悟 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
satoru@koto.kpu-m.ac.jp

ICU, such as sepsis, septic shock, acute respiratory distress syndrome, acute kidney syndrome, or acute cardiac failure. Among them, in this review, I would like to introduce recent progress about the treatment of acute heart failure in the ICU settings. Cardiologists can manage most of acute heart failure without the aid of intensivists and many patients have been rescued by their elaborated therapeutic techniques such as percutaneous coronary intervention. On the other hand, some patients who were doomed to be dead had now come to be saved in ICU. Once patient's condition deteriorates, the physicians outside ICU should consider bringing them to ICU for mechanical ventilation, renal replacement therapy such as continuous hemodialysis, intra-aortic balloon pumping, extracorporeal membrane oxygenation, or as a last resort, ventricular assist device. In these complicated situations, multidisciplinary team medical care has been shown very effective. To accomplish this, intensivist plays a key role as an organizer to provide best practice for the patients.

**Key Words:** Acute heart failure, Intensive care, ECMO, VAD.

## はじめに

重症患者に対する急性期治療の方策として集中治療室 (Intensive Care Unit) の果たす役割は大きい。近年、集中治療に対する要求は益々高まっており、多くの病院で機能別の集中治療室が設置されるようになり、その病床数も増加の一途をたどっている。機能的に見た場合や患者層で分けた場合でその呼称は表1のごとく様々である。本稿ではこのような重症患者の中で急性心不全を呈する患者について集中治療部の果たす役割について概説する。

病院によって集中治療室の運用形態はさまざまであるが、京都府立医科大学附属病院では、NICU (Neonatal Intensive Care Unit), ICU/CCU (Intensive Care Unit/Coronary Care Unit), PICU (Pediatric Intensive Care Unit) と3つの集中治療室が存在する。周産期系のNICUは新生児の内科系患児を収容し主に小児科新生児グループ医師によって管理されている。残りの2つのICUは麻酔科を主体とする集中治療部医師によって管理されているが、その多くが専従医として勤務している。世界的にはこのようなICU専従医を *intensivist* と呼称しているが、我が国ではまだ一般的とは言えない。

本学附属病院のICU・CCUはNICU, PICUから10年近く遅れて、中央手術室に隣接したB棟5階に1990年に設置された。ICU・CCUは設立当初の名称であり、個室の1床だけをCCUとして届けているが、実質的には感染症患者な

どのために使用することが多く心臓疾患患者だけを対象とはしていない。したがって本稿では以下ICU・CCUをICUと表記することをお許しいただきたい。余談となるが多くの大学病院では一般のICUに小児と成人患者が混在して収容されており、小児を対象とするPICUが設置されていることは本学附属病院の大きな特徴と言えよう。

本院ICUおよびPICUにおける入室患者は、大手術後の入室例、院内発生の重症例、そして救急外来から搬送される重症例の3つ形態に分けることができる。特に本院では心臓血管外科などの大手術後の予定入室者が全体の約8割を占めている。2016年の入室者はICU404名、PICU237名でありこの10年間増減はほとんどないが、年々徐々にではあるが循環器疾患をはじめとする救急入院患者および院内発生の重症者入室が増えており、予定手術症例が入室できない事態もしばしば生じている。今後も引き続き救急における重症患者の入室依頼の増加が予想されるため増床について検討がなされている。

さてCoronary Care Unit, CCUとは通常、冠動脈疾患を中心とした重症例からリハビリ期に至る回復例まで広い患者層を対象とした高機能病棟のことを言い、その運営には循環器内科医、心臓血管外科医が中心的役割を果たす。しかしながら我が国ではそのようなCCUは数少なく、実態としては急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome, ACS) 以外に広く心不全、心筋症、大動脈解離、急性肺血栓塞栓症などを対象とす

表1 各種 ICU の名称  
脳神経外科, 腎疾患, 呼吸器疾患などに特化した ICU も病院により存在する

	名称	診療報酬体系
全般	ICU または GICU (General ICU, 集中治療室)	特定集中治療管理料 1-4
	SICU (Surgical ICU, 外科系 ICU)	特になし ICU に則る
	EICU (Emergency ICU, 救命救急 ICU)	救急救命入院料
部位別	SCU (Stroke Care Unit, 脳卒中ケアユニット)	脳卒中ケアユニット入院医療管理料
	CCU (coronary ICU, 冠動脈疾患 ICU)	特になし ICU に則る
周産期	NICU (Neonatal ICU, 新生児 ICU)	新生児特定集中治療管理料
小児系	MFICU (Maternal-Fetal ICU, 母胎・胎児 ICU)	母胎・胎児集中治療管理料
	PICU (Pediatric ICU, 小児 ICU)	小児特定集中治療管理料

る Cardiac Care Unit としての CCU が多い。京都府立医科大学附属病院では C8 病棟（主に内科系）および C4 病棟（主に外科系）が循環器系の患者層を受け入れて CCU 的に機能しているが（特に C4 病棟は高度心臓血管センターとして機能）、重症化した場合は ICU, PICU へ入床させることになる。本稿ではこのような本院の形態を鑑み、重症化した心不全患者に対する集中治療に関する最近の中心に話題を提供したい。

### 急性心不全患者の ICU 入室について

2011 年に日本循環器学会から報告された急性心不全ガイドラインによれば、急性心不全は表 2 の 6 つの病態に分類される。これらの病態が重症化した場合に ICU, PICU へ患者は入室する。多くの症例は初期の段階では確定診断がついておらず、また治療方針も重症度によって

必然的に変わってくるため、循環器内科、心臓血管外科チームを中心とした迅速な診断と方針決定が必須となる。

これらの患者が外来受診もしくは院内発生した場合、すみやかに利尿薬、硝酸薬、抗不整脈薬等の薬物治療や酸素投与、非侵襲的陽圧換気等 (Noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) が開始される。また ACS を疑う場合はただちに心臓カテーテル検査を準備し PCI による再灌流等が試みられる。このような経過の中で、さらに挿管人工呼吸管理が必要となったり、血流停止等に伴うさらなる心機能低下で心補助が必要と考えられる場合に ICU への搬送が考慮される。

### 人工呼吸管理

近年急性心不全に対する NPPV の効果が証明され、一般病棟においても多用されている<sup>1)2)</sup>。

表2 急性心不全の病態

急性非代償性心不全
高血圧性急性心不全
急性肺水腫
心原性ショック
1) 低心拍出量症候群
2) 重症心原性ショック
高拍出性心不全
急性右心不全

最近ではこれに加えて通常の経鼻カニュラよりも高流量の酸素を供給できる HFNC (High Flow Nasal Cannula) が臨床使用されるようになり、挿管による人工呼吸管理を回避できる患者が飛躍的に増えた<sup>3)</sup>。ただし NPPV や HFNC では効果があがらない場合に挿管人工呼吸管理に移行するタイミングを逸する場合もあるため、その判断には留意したい。本学のように ICU 専従医が常駐する病院においては、この前後に ICU に打診されることが多い。

近年、長期の気管挿管人工呼吸では人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator associated lung injury; VALI) や人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia; VAP) といった病態が問題視されており<sup>4)</sup>、できるだけ環境の整備された ICU での挿管が好ましい。ただしただちに挿管人工呼吸管理が必要と判断される症例では、外来や病棟での気管挿管も躊躇してはならない。

挿管人工呼吸管理が長期化する場合、サーカディアンリズムに沿った鎮痛鎮静のコントロー

ルが不隠およびせん妄の予防に有用とされている<sup>5)6)</sup>。さらに理学療法士も関与する人工呼吸中からの早期リハビリテーションの開始によって VAP の予防、また回復後の ICU 獲得性筋力低下 (ICU-acquired weakness, ICU-AW) の防止などが期待される<sup>7)</sup>。一昔前までは人工呼吸中の患者は深い鎮静の下に不動化されるか、不十分な鎮静鎮痛下で不穏状態となり上下肢の抑制を余儀なくされることが多かった。が、最近では適切な薬物コントロールにより、このような光景はすっかりと影を潜め、患者は挿管中であっても新聞を読んだり、車いすで散歩に出かけたりすることもある。

### 補助循環サポート

重症心不全患者に対する治療として本稿では特に重症例に適応する ECMO および本院ではまだルーチンに行われていない VAD について紹介したい。なお集中治療の一環として心停止後の脳機能保護を目的とした低体温療法も重要な役割を果たすが、これについては他項に詳述されているので参照されたい。

#### 1. 膜型人工肺

膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation, 以下 ECMO) は 1970 年代に研究が始まったが<sup>8)</sup>、当初は酸素化の改善に主眼がおかれ、急性呼吸不全患者が適応とされた。新生児領域についてはめざましい成績を収め現在においても有効な治療手段の一つとされているが、当時は成人における成績は不良であったためその後は長く注目されなかった<sup>9)10)</sup>。その一方で心機能補助、蘇生の目的での ECMO 使用 (Extracorporeal cardio pulmonary resuscitation: ECPR) は 1980 年以來、世界的にそして特に日本国内で普及している<sup>11)12)</sup>。

ECMO には VA-ECMO (静脈脱血—動脈送血) と VV-ECMO (静脈脱血—静脈送血) の二つの形態が存在するが、心機能補助では前者が選択される。VA-ECMO では右房近辺から静脈血を回収し、酸素化した後にポンプで下行大動脈に逆行性に血液が送り込まれる。適応としては ECMO 以外の心機能補助治療等 (たとえば大動

脈内バルーンパンピング, Intra-Aortic Balloon Pumping, IABP) が奏功しない重度の心不全症例, 心停止後蘇生症例で, 対象疾患として急性心筋梗塞, 心筋炎, 慢性心不全の急性増悪, 心臓血管手術後等の低心拍出量症候群, 重症不整脈などがあげられる。いずれも ECMO によって状態の改善が見込める患者が対象となる。従って適切な蘇生処置が行われたとは言えない患者においては基本的に適応とならない。また脳出血などの致命的な疾患を合併している場合も除外される。世界的には Extracorporeal Life Support Organization: ELSO のガイドライン (<https://www.else.org/resources/guidelines.aspx>) によって適応を決定することが推奨されている。

急性心筋梗塞患者では PCI を安全に施行するための手段, あるいは PCI などが奏功しない症例に対して体外的な心補助を行うために適応され, 1日から10日程度のサポートを行い, 回復を期待する。もし回復が見込めないのであれば, 心移植もしくは次に述べる VAD の適応となる。

急性心筋梗塞や不整脈などによる院外心停止症例に対する VA-ECMO については我が国において 454 名の患者を対象とした前向き観察研究で, 坂本らが ECMO 導入例における有効性を報告している<sup>12)</sup>。それによれば心停止後 6 ヶ月経過した時点でほぼ社会復帰できた症例は非 ECMO 導入例では 2.6% であったのに対し, ECMO 導入例では 11.2% と有用性が示されている。

近年では重症新型インフルエンザにおける長期 VV-ECMO の成功例が報告されて以来, ECMO 適応症例は飛躍的に増大した<sup>13)14)</sup>。我が国でも国内で ECMO プロジェクトと呼ばれるグループが発足し, 定期的なシュミレーションラボの開催や症例集積が行われている (<http://square.umin.ac.jp/jrcm/contents/ecmo/>)。

本院では 2014 年以来 3 年間で VA-ECMO を 29 例施行しているが, うち救命例は 10 例と必ずしも成績は良くない。ただし循環器内科関係症例に限ると 9 例中 6 名が救命され PCI 後に ECMO 導入された症例での成績は良い傾向に

ある。今後 VAD が導入されることによって, さらに治療成績が向上することが期待される。

## 2. 補助人工心臓

補助人工心臓 (ventricular assist device もしくは ventricular assist system; VAD or VAS) とは左心もしくは右心機能を補助する装置のことを言い, 従来心移植に至るまでのブリッジ的な機能を果たすものとされてきた。しかし近年は体内埋込型で行動制限の少ないものが主流となり, 今後は心移植を考慮しない長期的な使用も視野に入ってきている<sup>15)</sup>。米国における INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) registry の 2006 年からの約 8 年間のデータによると, 登録された 502 名の急性心筋梗塞患者のうち VAD 装着後 1 年では, VAD 装着を継続して生存する者が 52.1%, 移植が行われた患者が 20.7%, 1.6% の患者が VAD を離脱, そして移植を待たずして死亡した患者は 20.7% であった<sup>16)</sup>。注目すべきはこの INTERMACS の 7 つのカテゴリの中でも最も重症であるレベル 1 (危機的な心原性ショック) の患者 355 名に限っても, VAD 装着を継続して生存する者が 52.2%, 移植が行われた患者が 24.0%, VAD を離脱が 1.7%, そして死亡患者は 22.0% とほとんど同様の結果であった。これらの患者の多くは VAD なしではほぼ 100% 失われていたと考えられる。また, Loyaga-Rendon らは VAD 導入時期についても心不全罹患期間が短いほど VAD 装着後の長期予後が良いことを報告している<sup>17)</sup>。埋め込み型補助人工心臓については日本臨床補助人工心臓研究会が中心となって実施施設認定が 2011 年に開始され 2016 年末現在すでに全国で 42 施設が認定されている。このような観点からも京都府における基幹病院として当院でも速やかに VAD 適応患者の受入体制を確立することが望まれるが, 現在心臓血管外科を中心に勉強会などを行いその準備を進めているところである。

## おわりに

急性心不全に代表される循環器系の集中治療

では循環器内科, 心臓血管外科, 集中治療科の医師をはじめ, 感染症科, 精神科, 小児科, 麻酔科などの各関連科医師, 看護師, 薬剤師, 臨床工学技士, 作業療法士, 理学療法士, 栄養士, 医療福祉士などのチームによる医療が理想とさ

れる。治療方針等に関してこのチームが共通の意識をもって患者の治療にあたることによってさらなる治療成績の向上が望めよう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010; 152: 590-600, 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439577>.
- 2) 日本循環器学会 急性心不全治療ガイドライン (2011年改訂版) 2011.
- 3) Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015; 3: 15, 10.1186/s40560-015-0084-5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866645>.
- 4) 日本呼吸器学会・日本集中治療医学会・日本呼吸療法医学会 ARDS 診療ガイドライン作成委員会. ARDS 診療ガイドライン 2016 2016: <http://www.jsicm.org/ARDSGL/ARDSGL2016.pdf>.
- 5) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 126-134, [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18191684](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18191684)
- 6) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306, 10.1097/CCM.0b013e3182783b72, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>.
- 7) Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 1626-1635, 10.1056/NEJMra1209390, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24758618>.
- 8) Kolobow T, Spragg RG, Pierce JE, Zapol WM. Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1971; 17: 350-354, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5158116>.
- 9) UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; 348: 75-82, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676720>.
- 10) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG, Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *Jama* 1979; 242: 2193-2196, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/490805>.
- 11) Ahn C, Kim W, Cho Y, Choi KS, Jang BH, Lim TH. Efficacy of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation compared to conventional cardiopulmonary resuscitation for adult cardiac arrest patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 34208, 10.1038/srep34208, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659306>.
- 12) Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T, Group S-JS. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014; 85: 762-768, 10.1016/j.resuscitation.2014.01.031, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530251>.
- 13) Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-1914, 10.1056/NEJMct1103720, <http://www>

- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087681.
- 14) Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 497-508, 10.1164/rccm.201404-0736CI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046529>.
- 15) 日本循環器学会／日本心臓血管外科学会.重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. 2014.
- 16) Acharya D, Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, Holman WL, Cantor RS, Naftel DC, Kirklin JK. Ventricular Assist Device in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1871-1880, 10.1016/j.jacc.2016.02.025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102502>.
- 17) Loyaga-Rendon RY, Acharya D, Pamboukian SV, Tallaj JA, Cantor R, Starling RC, Naftel DC, Kirklin JK. Duration of Heart Failure Is an Important Predictor of Outcomes After Mechanical Circulatory Support. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 953-959, 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002321, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251182>.

## 著者プロフィール



## 橋本 悟 Satoru Hashimoto

所属・職：京都府立医科大学麻酔科学教室／附属病院集中治療部・部長（病院教授）

略 歴：昭和 56 年 3 月 31 日 京都府立医科大学医学部卒業

昭和 56 年 5 月 1 日 京都府立医科大学附属病院麻酔科

平成 3 年 4 月 1 日 京都府立医科大学附属病院集中治療部助教授

平成 14 年 4 月 1 日 同 部長

平成 18 年 4 月 1 日 同 病院教授

平成 24 年 4 月 1 日 京都府立医科大学附属病院医療情報部部長（兼任）

主な研究テーマ：急性肺障害の成因と治療、集中治療医学全般、医療情報学

- 主な業績：1. Ernst EJ, Hashimoto S, Guglielmo J, Sawa T, Pittet JF, Kropp H, Jackson JJ, Wiener-Kronish JP: Effects of antibiotics in a rat model. *Antimicrob Agent Chemother* 43: 2389-2394, 1999.
2. Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N, Oka T, Kageyama K, Tanaka Y: Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonate with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 1: 38-41, 2000.
3. Hashimoto S, et al: Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic ARDS. *Am J Resp Crit Care Med* 161: 237-243, 2000.
4. Kitamura Y, Hashimoto S, Mizuta N, Kooguchi K, Fujiwara I, Nakajima H: Fas/FasL Dependent Apoptosis of Alveolar Cells after Lipopolysaccharide-induced Lung Injury in Mice. *Am J Resp Crit Care Med* 163: 762-769, 2001.
5. Kooguchi K, Kobayashi A, Kitamura Y, Ueno H, Urata Y, Onodera H, Hashimoto S: Elevated expressions of iNOS and inflammatory cytokines in the alveolar macrophages after esophagectomy. *Critical Care Medicine* 30: 71-76, 2002.
6. Albertine KH, Soulier MF, Wang Z, Ishizaka A, Hashimoto S, Zimmerman GA, Matthay MA, Ware LB: Fas and Fas ligand are upregulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 161: 1783-1796, 2002.
7. Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Kohno N, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Nakamura M, Fang X, Martin TR, Matthay MA, Hashimoto S: Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol* 286: L1088-94, 2004.
8. Ueno H, Matsuda T, Hashimoto S, Amaya F, Kitamura Y, Tanaka M, Kobayashi A, Maruyama I, Yamada S, Hasegawa N, Soejima J, Koh H, Ishizaka A: Contributions of High Mobility Group Box Protein in Experimental and Clinical Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*: 170: 1310-6, 2004.
9. Ogawa EN, Ishizaka A, Tasaka S, Koh H, Ueno H, Amaya F, Ebina M, Yamada S, Funakoshi Y, Soejima J, Moriyama K, Kotani T, Hashimoto S, Morisaki H, Abraham E, Takeda J: Contribution of High Mobility Group Box-1 to the Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 400-407, 2006.
10. Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, Fujita N: Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 35: 1763-1768, 2007.
11. Hosokawa K, Shime N, Hashimoto S. A randomized trial of ultrasound image-based skin surface marking versus real-time ultrasound-guided internal jugular vein catheterization in infants. *Anesthesiology* 107: 720-724, 2007.
12. Hashimoto S, Okayama Y, Shime N, Kimura A, Funakoshi Y, Kawabata K, Ishizaka A, Amaya F: Neutrophil elastase activity in acute respiratory distress syndrome. *Respirology*, 13: 581-4, 2008.
13. Hashimoto S, Amaya F, Matsuyama H, Ueno H, Kikuchi S, Tanaka M, Watanabe Y, Ebina M, Ishizaka A, Tsukita S, Hashimoto S: Dysregulation of lung injury and repair in moesin-deficient mice treated with intratracheal bleomycin. *Am J Physiol* 295: L566-574, 2008.
14. Katayama M, Ishizaka A, Kotani K, Ware L, Matthay M, Hashimoto S. Laminin  $\gamma 2$  fragments are increased in the circulation of patients with early-phase acute lung injury. *Intensive Care Med* 36: 476-86, 2010.
15. Nagamatsu S, Maekawa T, Ujike Y, Hashimoto S, Fuke N: The earthquake and tsunami-observations by Japanese physicians since the 11 March catastrophe. *Crit Care* 15: 167 2011.
16. suruta R, Oda Y, Shintani A, Nunomiy S, Hashimoto S, Nakagawa T, Oida Y, Miyazaki D, Yabe S: Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: A multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 29: E1-5, 2014.
17. Horita N, Hashimoto S, Miyazawa N, et al. Impact of corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Internal medicine* 54: 1473-1479, 2015.
18. 橋本 悟, 讚井將満, 江木盛時, 大下慎一郎, 塩塚潤二, 瀬尾龍太郎, 田中竜馬, 田中優, 則末泰博, 林 淑朗, 南郷栄秀: 日本呼吸器学会/日本集中治療医学会/日本呼吸療法医学会合同 ARDS 診療ガイドライン 2016 <http://www.jsicm.org/ARDSGL/ARDSGL2016.pdf>