



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「周術期における循環管理」

第44回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「循環器治療手技と循環・鎮静管理」

総説

心力学で紐解く妊娠の循環動態～正常妊娠と左心機能障害合併妊娠～

症例

僧帽弁前尖が収縮期前方運動を来した急性大動脈解離の一例

Severe bradycardia due to Bezold-Jarisch reflex occurred during arousal from dexmedetomidine under spinal and epidural anesthesia: Case report

関連学会印象記

日本麻酔科学会第70回学術集会に参加して

日本心臓血管麻酔学会第28回学術大会

American Physiology Summit 2023に参加して

留学速報

システムチックレビュー、メタアナリシスの進め方

文献紹介

新著紹介

研究室紹介

バイオデジタルツイン研究部

機器紹介

アキュメン™ Hypotension prediction index システム

薬剤紹介

エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ®錠 125 mg)

質疑応答

術前に糖尿病治療薬を中止することが循環器合併症に与える影響について

会告

循環制御・目次

第44巻第2号(通巻146号)

巻頭言

第44回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して……………富田泰史 …… 69

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「周術期における循環管理」

- 1. 拡張型心筋症患者の腹腔鏡下臍頭十二指腸切除術……………一ノ宮大雅 …… 71
- 2. 慢性閉塞性呼吸不全患者に対する胸腔鏡下肺部分切除術の麻酔管理……………谷真規子 …… 74
- 3. 慢性腎不全患者の腎動脈下腹部大動脈瘤手術……………溝田敏幸 …… 77
- 4. 門脈圧亢進を伴う肝硬変患者の肝切除術……………白水和宏 …… 80

特集

第44回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「循環器治療手技と循環・鎮静管理」

- 1. 心臓デバイス手術時の循環・鎮静管理……………井上完起 …… 83
- 2. カテーテルアブレーション時の鎮静管理……………宮内靖史 …… 85

総説

心力学で紐解く妊娠の循環動態～正常妊娠と左心機能障害合併妊娠～……………田伏真理 …… 87

症例

- 僧帽弁前尖が収縮期前方運動を来した急性大動脈解離の一例……………隈元泰輔 …… 95
- Severe bradycardia due to Bezold-Jarisch reflex occurred during arousal from dexmedetomidine under spinal and epidural anesthesia: Case report……………Yukie Mizuta…………… 99

関連学会印象記

- 日本麻酔科学会第70回学術集会に参加して……………川人伸次 ……103
- 日本心臓血管麻酔学会第28回学術大会……………泉薫 ……105
- American Physiology Summit 2023に参加して……………吉田祐希 ……107

留学速報

システマチックレビュー、メタアナリシスの進め方……………住江誠 ……109

文献紹介

- I……………西川美佳、高田真里菜、篠島理 ……113
- II……………松永明 ……114
- III……………尾前毅 ……116

新著紹介

臨床診断力で差をつける！
循環器医のための実践臨床循環生理学心機能・心エコーを診断に有効活用するために……………白石貴大 ……118

研究室紹介

バイオデジタルツイン研究部……………朔啓太 ……120

機器紹介

アキュメン™ Hypotension prediction index システム……………金子翔平 ……124

薬剤紹介

エンシトレルビル フマル酸(ゾコーバ®錠 125 mg)……………浮村聡 ……128

質疑応答

術前に糖尿病治療薬を中止することが循環器合併症に与える影響について……………加藤隆見 ……134

会告

- 第45回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内…………… 143
- 投稿規定…………… 144

編集後記

……………重見研司 ……146

巻頭言

第44回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して

富田 泰史*

2023年6月30日～7月1日にかけて、青森県弘前市にて第44回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催させていただきました。全国から140名ほどの先生方にご参加いただき、盛会裏に終えることができました。これもひとえに会員の皆様のお陰であり、この場をお借りして深謝申し上げます。

今回の学術集会のテーマを「つながり、ひろがる循環制御の新時代」と致しました。このテーマを決めたのは学術集会開催ちょうど1年前でした。コロナ禍が長く続いており、人と人とのつながりが見出しにくくなっている状況でした。ご承知のように日本循環制御医学会は、麻酔科医、循環器内科医、心臓血管外科医、生理学や薬理学をはじめとする基礎医学研究者等、循環制御に関わる様々な分野の専門家からなる横断的な学会です。異なる分野の専門家とのつながりを構築・維持し、学術集会などの創造性を育む場を提供することは、本学会の大きな役割の一つです。コロナ禍では、このつながりを見出すことが困難でした。つながり、ひろがることで、分野の垣根を超えた新たな研究の創出や、実臨床で生じた疑問解決への手がかりを得ることができる、そのような学術集会を期待して、テーマを決定しました。2022年までは本学会をはじめ多くの学術集会がWEB開催でしたが、新型コロナウイルス感染状況が比較的落ち着いてきた2023年3月に福岡で開催された日本循環器学会学術集会では、現地開催で状況を呈しておりました。2023年5月に新型コロナウイルス感染症が2類相当から5類に移行しました。6月末であれば、現地開催で大丈夫であろうと判断し、最終的に現地開催のみの学術集会と致しました。

特別講演では、私の恩師であります済生会熊本病院循環器内科の奥村謙先生、そして本学会の現理事長でいらっしゃる徳島大学麻酔・疼痛治療医学分野の田中克哉教授にご講演いただきました。シンポジウムでは、循環器と麻酔領域の双方がリンクしているテーマを企画しました。「循環器治療手技と循環・鎮静管理」ならびに「Mechanical Circulatory Supportの活用と循環制御」です。いずれも実臨床で生じた clinical question からヒントを得た企画であり、各分野のエキスパートの先生方から素晴らしいご講演を頂戴し、熱いディスカッションが繰り広げられました。基礎系のシンポジウムでは、基礎研究と臨床がつながり、ひろがることを期待し、「臨床につなげる心血管系の基礎研究」のテーマで最前線の研究をご講演いただきました。一般演題では29題のご応募をいただきました。コロナ禍ではWEBでの発表しか経験したことがないという若手研究者もおります。聴衆を前にして発表する緊迫感や対面での熱いディスカッションを経験することこそ、face to faceで開催される学会の醍醐味であり、若手の成長には欠かせない貴重な機会です。壇上で緊張しながらも堂々と発表している若手研究者を拝見し、彼らの頼もしさを感じるとともに、コロナ禍前の学会がようやく戻ってきたことを実感した瞬間でもありました。

今回の学術集会をきっかけにして、つながり、ひろがり、そして循環制御の新時代へ向けての第一歩を踏み出していただきたいと思います。次回第45回の学術集会は、2024年6月28日～29日にかけて徳島大学田中克哉理事長の下で開催されます。徳島の地で先生方と熱い議論を交わすことを楽しみにしております。

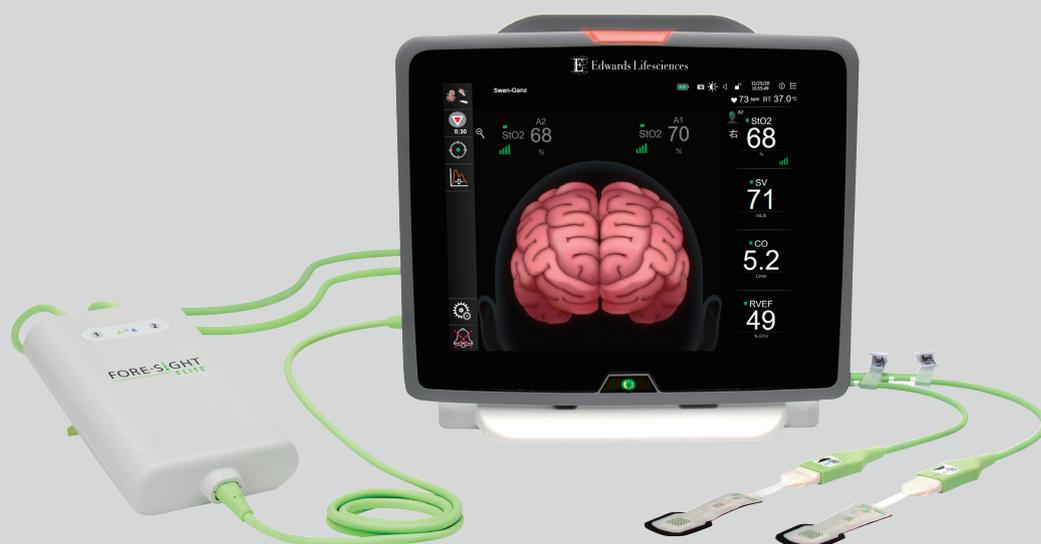
* 弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学講座

循環モニタリングAll in one システム

HemoSphere Advanced Monitoring Platform

「ヘモスフィア」一台で、全身および局所の循環を評価します。

- ・新たに追加されたForeSightシステムにより、脳または組織の酸素飽和度の非侵襲的連続モニタリングが可能
- ・使用状況に応じたモニタリングデバイスの選択が可能



接続可能なデバイス:

ForeSight センサ、フロートラック センサー、スワンガンツカテーテル、
エドワーズオキシメトリーCVカテーテル、CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット

販売名/承認・認証番号

ヘモスフィア アドバンスドモニタリングプラットフォーム/30200BZX00403

フロートラック センサー/21700BZY00348

スワンガンツ・サーモダイリューション・カテーテル(CCO/CEDV)/22800BZX00144

エドワーズオキシメトリーCVカテーテル/22800BZX00169

CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット/22800BZX00195

※ご使用の際には製品の添付文書を必ずお読みください。

記載事項は予告なく変更されることがありますので予めご了承ください。

Edwards, エドワーズ, Edwards Lifesciences, エドワーズライフサイエンス, 定型化されたEロゴ, FloTrac, フロートラック, ForeSight, ForeSight Elite, HemoSphere, ヘモスフィア, PediaSat, Swan, Swan-Ganzおよびスワンガンツは Edwards Lifesciences Corporationまたはその関係会社の商標です。その他の商標はそれぞれの商標権者に帰属します。

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2021041

製造販売元 エドワーズ ライフサイエンス株式会社

本社: 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号 Tel.03-6894-0500 edwards.com/jp



Edwards

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「周術期における循環管理」

1. 拡張型心筋症患者の腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術

一ノ宮 大 雅*

膵頭十二指腸切除術と周術期輸液

微小循環と細胞機能の維持には大循環の最適化が必要であり、大循環の重要な決定因子である静脈内容を維持するために輸液療法が行われる。しかしながら、積極的な輸液療法による過剰輸液は浮腫の増悪から臓器障害リスクを上昇させ、一方で、過少輸液は臓器の虚血を惹き起こすため、「輸液の最適化」の必要性が以前より述べられている¹⁾。そして、「輸液の最適化」の手段の一つとして目標指向型輸液療法 (GDFT, goal directed fluid therapy) がある。図1で示されているように、GDFTは一般的に動的指標による輸液反応性を評価し、「輸液反応性あり」つまり心拍出量増加が見込める範囲で輸液を行うことが管理の主たるコンセプトである²⁾。GDFTの施行により縫合不全や創部感染、肺炎の発生率が減少することが、非心臓手術を対象とした76の無作為比較試験のメタ解析で示されている³⁾。このメタ解析に組み込まれたほとんどの研究で対照群とGDFT群との輸液量の差は1,000 mL未満であり、輸液の過多・

過少よりも、個々の症例での輸液の最適化がやはり重要であると考えられる。膵頭十二指腸切除術は腹部外科手術の中でも手術時間が長く侵襲も大きな手術で、術中の体液管理に難渋する。GDFTは膵頭十二指腸切除術においても術後合併症の減少や入院日数の短縮に寄与すると報告されている^{4),5)}。

腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術中の循環動態

開腹手術に比べ低侵襲であることから、近年、腹腔鏡下(ロボット支援下を含む)の膵頭部十二指腸切除術が増加している。

腹腔鏡手術では良好な視野を得るためにCO₂を送気し気腹を行うが、腹腔内圧の上昇やCO₂の吸収に伴う高CO₂血症により血行動態に大きな変化が生じる。腹腔内圧が上昇すると内臓血管の圧排により容量血管系の血液が中枢側へシフトするため、腹腔内圧が低い時期(≤5 mmHg)は静脈還流量が増加するが、腹腔内圧が更に上昇すると下大静脈圧排等の影響で静脈還流量は減少する⁶⁾。一方で、腹腔内圧の上昇は、腹部動脈の圧排やカテ

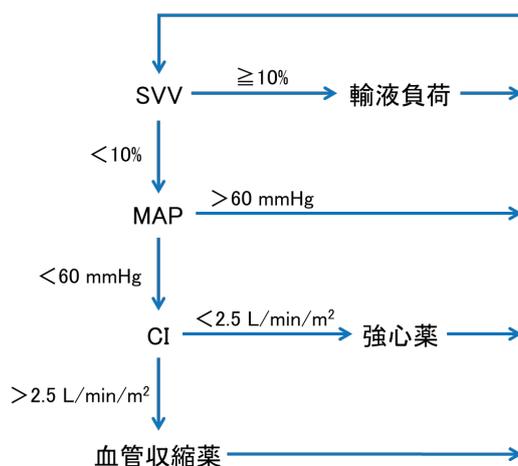


図1 典型的なGDFTのプロトコール(文献²⁾より引用改変)
動的指標による輸液反応性の評価に基づき、一回拍出量の最大化を図る。
GDFT, goal directed fluid therapy、SVV, stroke volume variations、
MAP, mean atrial pressure、CI, cardiac index.

* 長崎大学病院麻酔集中治療医学

コラミン、バソプレシンといったホルモン分泌の増加、腎血流低下に伴うレニン-アンジオテンシン系の活性化により、体血管抵抗を上昇させる⁶⁾。通常は、静脈還流量低下による心拍出量低下よりも体血管抵抗増加の影響が大きく、血液量が正常で体位変換がなければ血圧は上昇する⁶⁾。また、高CO₂血症および酸血症は、直接作用として体血管拡張や肺血管収縮、心収縮力抑制作用を有するが、交感神経刺激を介した間接作用の方が優位であり、全体的な作用としては血圧上昇に寄与する⁷⁾。

腹腔鏡下膵頭部十二指腸切除術は良好な視野を確保するために頭高位で行われるが、腹腔鏡の影響と合わせて静脈還流量が大きく減少する。加えて、全身麻酔による容量血管の拡張、陽圧換気に伴う気道内圧と肺血管抵抗の上昇も、静脈還流量および左心前負荷を減少させる。従って、腹腔鏡下膵頭部十二指腸切除術での術中循環不全の原因の大半は麻酔と手術に伴う前負荷(静脈還流量)の減少であり、絶対的な血液量不足の影響は少ない。

拡張型心筋症患者に対する腹腔鏡下膵頭部十二指腸切除術の術中循環管理

拡張型心筋症は左室収縮障害と左室拡大が特徴の疾患群であり、有病率は2,000人に1人で、二次性心筋症を除外して診断される⁸⁾。慢性心不全患者の周術期合併症発生率や死亡率は非常に高く⁹⁾、術後経過を考慮した適切な術中の循環管理が求められるが、特に前負荷と後負荷の制御が重要である。

心収縮力が低下した状態で心拍出量を維持するには十分な前負荷が必要だが、一方で、過剰な前負荷は左室内圧の上昇による冠灌流圧低下から心機能を更に低下させる。麻酔中は麻酔薬による容量血管拡張作用や陽圧換気の影響で前負荷が低下

しやすく、前負荷を増加させる必要性が高い。また、心収縮力が低下した状態での後負荷の上昇は心拍出量を大きく低下させるため積極的に制御すべきだが、麻酔中は抵抗血管の拡張により後負荷が低下しやすいため、あまり問題とならない。麻酔覚醒時には、麻酔薬の血管拡張作用の消失と疼痛や体温調節反応の出現により容量血管と抵抗血管が共に収縮し、前負荷と後負荷の両方が大きく上昇する。後負荷については適切な鎮痛や体温管理がなされていれば制御可能だが、麻酔薬や陽圧換気に伴う前負荷低下に対して輸液管理主体の管理を行っている、覚醒・抜管に伴い過剰な前負荷となり得る。

腹腔鏡下膵頭部十二指腸切除術では前負荷が減少するが、この減少は前述のように麻酔や手術による相対的な変化によるものである。ここで、一般的なGDFTのプロトコール(図1)に従い、相対的な前負荷低下に対し「輸液反応性あり」と判断して輸液負荷を行うと、手術及び麻酔終了後の過剰な前負荷に繋がる可能性がある。特に拡張型心筋症患者での過剰な前負荷は心不全の急性増悪の原因になり得るため、麻酔中の前負荷減少に対する輸液管理を主体とした対応は適切でない。

血管収縮薬は低用量では容量血管の収縮作用が強¹⁰⁾、静脈還流量を増加させる¹¹⁾。高用量では抵抗血管も強く収縮させるが、麻酔による抵抗血管の拡張を代償する程度の血管収縮作用は都合がよい。また、麻酔中は代謝が低下するため、心拍出量が低下しても全身の酸素需給バランスは維持される¹²⁾。拡張型心筋症患者の麻酔管理では覚醒時の過剰な前負荷の回避が重要であり、同患者の腹腔鏡下膵頭部十二指腸切除術における術中循環管理は、輸液負荷や強心薬で心拍出量を増加させるのではなく、血管収縮薬による血管床の制御

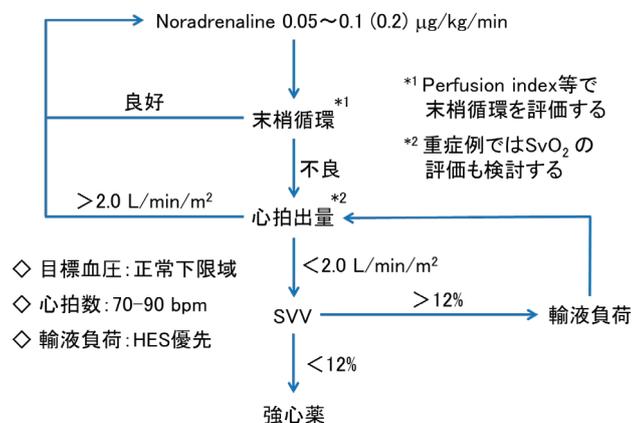


図2 DCM患者に対する腹腔鏡下PDでのGDFTプロトコール案
相対的な前負荷減少を補うためにまずノルアドレナリンを使用する。

DCM, dilated cardiomyopathy、PD, pancreaticoduodenectomy、GDFT, goal directed fluid therapy、SVV, stroke volume variations.

を主体とすべきである。血管収縮薬としては、強い血管収縮作用と適度な強心作用を有するノルアドレナリンを第一選択として用いる。過剰な血管収縮を回避するために、末梢循環と心拍出量を評価しながらノルアドレナリンを積極的に使用し、その上で、必要時に輸液負荷や強心薬を使用することが、術後の血行動態管理を念頭に置いた術中の循環管理として妥当であろう(図2)。覚醒時の十分な鎮痛や体温管理も、心不全の発症を回避する上で重要である。

文献

- 1) Bellamy MC: Wet, dry or something else? *British journal of anaesthesia*. 2006; 97: 755-7.
- 2) Heming N, Moine P, Coscas R, et al: Perioperative fluid management for major elective surgery. *The British journal of surgery*. 2020; 107: e56-e62.
- 3) Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, et al: Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2022; 128: 416-33.
- 4) Weinberg L, Ianno D, Churilov L, et al: Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective multicentre randomized controlled trial. *PloS one*. 2017; 12: e0183313.
- 5) Shimizu A, Kawai M, Hirono S, et al: Postoperative visceral tissue edema assessed by computed tomography is a predictor for severe complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22: 77-87.
- 6) Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, et al: Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation*. 2017; 135: 700-10.
- 7) Grabowski JE, Talamini MA: Physiological effects of pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 1009-16.
- 8) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン：心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版). 2019: pp.60-99.
- 9) 日本循環器学会, 日本心臓病学会：非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2022年改訂版). 2022: pp.53-56.
- 10) Zhang J, Lipa JE, Black CE, et al: Pharmacological characterization of vasomotor activity of human musculocutaneous perforator artery and vein. *J Appl physiol (Bethesda, Md : 1985)*. 2000; 89: 2268-75.
- 11) Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, et al: Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit care Med* 2013; 41: 143-50.
- 12) Jakobsson J, Norén C, Hagel E, et al: Peri-operative oxygen consumption revisited: An observational study in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38: 4-12.

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「周術期における循環管理」

2. 慢性閉塞性呼吸不全患者に対する 胸腔鏡下肺部分切除術の麻酔管理

谷 真規子*

キーワード： chronic obstructive pulmonary disease, video-assisted thoracic surgery, lung wedge resection, pulmonary hypertension, anesthesia.

慢性閉塞性肺疾患 (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) は肺癌の独立した危険因子であり¹⁾、COPDにより慢性呼吸不全を来している患者の肺癌合併は珍しくない。また、胸腔鏡下肺手術 (VATS, video-assisted thoracic surgery) の成績は向上し、術後予測1秒率30%未満の患者群における開胸手術、VATSの周術期死亡率はそれぞれ10%、3.2%と²⁾高度の慢性閉塞性呼吸障害患者におけるVATSのリスクが開胸手術に比べて高くないことが明らかになってきた。そのような背景から慢性閉塞性呼吸不全患者の肺切除適応がしばしば検討されるが、呼吸機能の観点から議論されることが多い。一方、高度のCOPD患者には肺高血圧 (PH, pulmonary hypertension) が合併することが知られている。そこで今回は、COPDに伴って生じるPHの観点から慢性閉塞性呼吸不全患者の胸腔鏡下肺部分切除術 (VA-LWR, video-assisted lung wedge resection) の適応と麻酔管理上の注意点について述べる。

PH合併COPD患者に対するVATSは禁忌か？

COPD患者のPHは低酸素性肺血管収縮と血管リモデリングにより生じる。COPDのPH合併率は報告により異なるが、COPDに伴うPHは、GOLD病気分類stage IVの患者においてすら90%程度が平均肺動脈圧 (mPAP, mean pulmonary artery pressure) 20～35 mmHgのmild-moderate PHで³⁾重症ではないこと、肺動脈性肺高血圧症や膠原病肺によるPHと異なり左心不全や全身的な血管異常を伴いにくく全身循環に問題がある症例が少ないことが特徴である。

American College of Surgeons Oncology GroupのZ4032試験で用いられた肺葉切除ハイリスク

基準²⁾の1つに収縮期PAP 40 mmHg以上であることが含まれており、これがPH合併患者の肺切除はハイリスクとされてきた一因であろう。しかし、PH合併患者に対する肺葉切除成績に関する研究 (右室収縮期圧36 mmHg以上をPHと定義) では、合併症発生率、周術期死亡率がそれぞれPH群58%対non-PH群48%、PH群2.9%対non-PH群0%であり、PHの有無による有意差はなかった⁴⁾。このことから、PHは必ずしも肺葉切除のハイリスク因子ではない。部分切除であれば、術後の肺血管床減少は少なくなりさらにリスクは軽減する。以上より、PH合併COPD患者のVA-LWRにはリスクが伴うが必ずしも禁忌であるとは言えない。

術前評価のポイント

PH合併COPD患者のVATS-LWRが比較的安安全と考えられるとはいえ、それはPHの重症度に因るところが大きい。真にリスクが高い重症PH患者をどう検知するかが問題である。右心カテテルはPH診断のgold standardであるが高侵襲で呼吸不全患者全例に実施するのは現実的ではない。より低侵襲な方法で検知することが望まれる。

呼吸機能検査で測定する1秒率、肺活量、肺拡散能はいずれも単独ではPHの予測因子にはならないが、肺拡散能が他の呼吸機能検査結果と比較して極端に悪い場合、PHが存在する可能性を考慮する^{5),6)}。動脈血液ガス分析のPaO₂やPaCO₂とmPAP上昇には、弱いながらも相関があるとされている⁵⁾。胸部CTにおける肺動脈径と上行大動脈径の比 (ϕ PA/ ϕ Ao) (図1)がPH有無の推定に有効であるとする報告や、 ϕ PA/ ϕ Aoが1以上の場合にmPAPが20 mmHg以上であるとする報告がある^{7),8)}。しかし、COPD患者ではPA径拡大がmPAPと比例しないとの報告もあり⁹⁾、 ϕ PA/ ϕ AoがPHの重症度を反映しない可能性があることに注意が必要である。左心不全の指標としてよく用いられる血中brain natriuretic peptide (BNP)

* 岡山大学学術研究院医歯薬学域麻酔・蘇生学

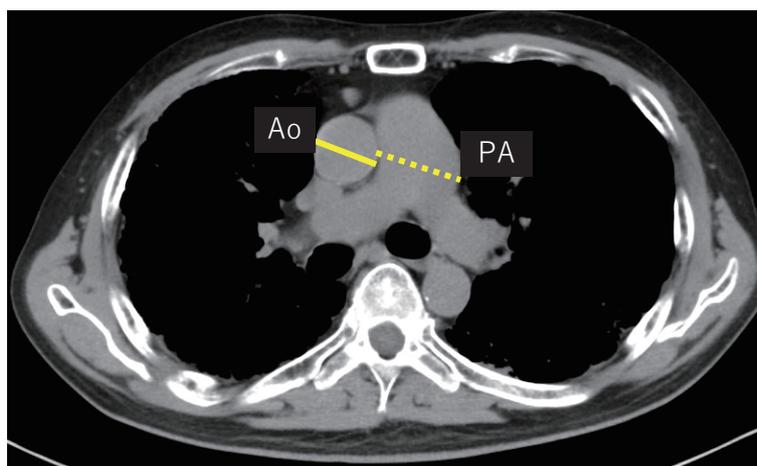


図 1

胸部 CT の肺動脈本幹が左右肺動脈へ分岐する高さの左右肺動脈径がほぼ同一なレベル（左右肺動脈径がほぼ同一であるレベルが理想的）で、肺動脈と上行大動脈の径を測定する。提示例は肺動脈性肺高血圧症例で、右心カテーテルで測定した主肺動脈/体血圧比は 0.7 であった。

(Ao: 上行大動脈、PA: 肺動脈本幹)

は重症 PH 患者でも上昇し、その検知に活用できる。感度、特異度が極めて高いわけではないが、BNP 33 pg/mL を閾値とした場合に mPAP35 mmHg 以上の重症 PH 検出の陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 0.87、0.81 であると報告されている¹⁰⁾。

これらの検査の多くが慢性呼吸不全患者に対する肺切除の術前検査として行われている。しかし、いずれも単独で重症 PH の存在を推定することはできない。これら検査結果と労作時（6 分間歩行など）の呼吸困難や経皮的酸素飽和度の低下の有無、右心不全症状の有無を総合的に評価する。その上で重症 PH の存在が疑われる場合に、まずは経胸壁心臓超音波検査（TTE, transthoracic echocardiography）を実施するのが良いだろう。COPD 患者では肺過膨張により描出困難例が多いことや、PH 患者の肺動脈圧を過小評価する傾向がある¹¹⁾ 点には注意が必要であるが、PH 診断の陰性的中率が 93% と比較的高いことから利用に値する。また、実施可能であれば、心肺運動負荷試験で呼吸予備能に比して高度に循環予備能が低下していることから重症 PH を検知することも可能である¹⁰⁾。

術後の PH 増悪を予測した適応評価

肺切除後は、心拍出量は不変であるにも関わらず肺血管症が減少することから PH は多少なりとも悪化する。したがって、術前に両心機能低下がなく、かつ切除範囲を可能な限り小さくすることが手術実施の条件となる。当院では中等度以下の PH 合併例であれば、運動耐容能が保持されており心不全兆候がなければ耐術能ありと判断している。重症 PH 合併例の場合は、COPD 自体の 1 年

生存率が 50% 程度¹⁰⁾ と低く、肺切除術が予後改善に寄与するメリットより本人に入院や手術という負荷を加えるデメリットの方が大きいことから、積極的な手術適応はないと判断している。

周術期管理のポイント

肺血管抵抗（PVR, pulmonary vascular resistance）と右室収縮力のコントロールが重要である。PVR 上昇因子には表 1 に示しているものがあるが、注意すべきは低酸素血症、高二酸化炭素血症、アシデミアを避ける目的で実施する過換気や hyperventilation や high positive end-expiratory pressure（PEEP）も PVR 上昇要因になることである。PVR は機能的残気量位が最も低く、それより拡張させても虚脱させても上昇する¹²⁾。過剰な過換気や PEEP は PVR を上昇させるだけでなく静脈還流を減少させ収縮期血圧を低下させる可能性もあることから、避けなければならない。

PVR 上昇が生じやすい麻酔導入中や分離肺換気開始時、肺動脈クランプ時（VATS-LWR では基本的に実施されないはずだが）には右室機能低下のリスクがある。右室収縮力維持には、PVR 上昇の抑制と右冠動脈灌流圧（= 収縮期大動脈圧 - 右室圧）の維持が重要である。一酸化窒素の吸入によって、PVR 低下や酸素化改善が期待できる¹³⁾。中等度以上の PH がある場合には、術中の PVR 上昇に伴う右心収縮力低下のモニターを目的とした経食道心臓超音波検査実施や、右室収縮力維持目的の inotrope 投与、体血圧維持目的の vasopressor 投与も考慮する。

術後は区域麻酔を中心に十分な鎮痛を行い、疼痛による PVR 上昇を予防する。術中から体温

表1 肺血管抵抗上昇をもたらす因子

低酸素血症
高二酸化炭素血症
アシデミア
陽圧換気による肺過膨張
低体温

管理に努めPVR上昇や酸素消費量増加を惹き起こすシバリングの予防も必要である。肺血管床が減っていることから、hypervolemiaを避けることも重要である。

本稿の内容は、第43回日本循環制御医学会シンポジウム「周術期における循環管理」(2022年、長崎)で発表した。

利益相反

本稿に関して開示すべき利益相反事項はない。

文献

- 1) 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン - 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2022年版。 <<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/1/1/220101000000.html>>
- 2) 日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会：肺癌手術症例に対する術前呼吸機能評価のガイドライン (2021)。 <<http://www.jacsurg.gr.jp/committee/riskappraisal.pdf>>
- 3) Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al: Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-16.
- 4) Wei B, D'Amico T, Samad Z, et al: The impact of pulmonary hypertension on morbidity and mortality following major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 1028-33.
- 5) Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al: Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373-80.
- 6) Low AT, Medford AR, Millar AB, et al: Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2015; 109: 1244-9.
- 7) Raymond TE, Khabbaza JE, Yadav R, et al: Significance of main pulmonary artery dilation on imaging studies. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1623-32.
- 8) Ng CS, Wells AU, Padley SP: A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 270-8.
- 9) Haimovici JB, Trotman-Dickenson B, Halpern EF, et al: Relationship between pulmonary artery diameter at computed tomography and pulmonary artery pressures at right-sided heart catheterization. *Massachusetts General Hospital Lung Transplantation Program. Acad Radiol* 1997; 4: 327-34.
- 10) Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al: Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
- 11) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
- 12) Hamzaoui O, Monnet X, Teboul JL: Pulsus paradoxus. *Eur Respir J*. 2013 Dec; 42 (6): 1696-705.
- 13) Rocca GD, Passariello M, Coccia C, et al: Inhaled nitric oxide administration during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 218-23.

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「周術期における循環管理」

3. 慢性腎不全患者の腎動脈下腹部大動脈瘤手術

溝田 敏 幸*

キーワード：chronic kidney disease、acute kidney injury、abdominal aortic aneurysm surgery

慢性腎不全という用語は腎臓の機能が数ヵ月から数年をかけて低下した状態を指すが、2002年にKidney Disease Outcome Quality Initiativeが慢性腎障害（CKD, chronic kidney disease）と定義してからはこちらの用語が広く使われている¹⁾。CKDは、糸球体濾過量は正常だが何らかの腎障害がある状態から腎機能が廃絶し血液透析を必要とする状態まで、幅広い病態を指し、CKD患者は周術期腎臓合併症のハイリスク群であることが知られている²⁾。一方、腹部大動脈瘤手術は周術期の腎障害リスクが高く、腎動脈下の腹部大動脈手術でも20%の症例で腎障害が発生し、そのうち14%が透析に移行していることが報告されている³⁾。また、CKD患者、腹部大動脈瘤手術患者ともに心血管合併症のハイリスク患者でもある。以上より、慢性腎不全患者の腎動脈下腹部大動脈瘤手術では、腎機能の更なる悪化を避けること、および心血管合併症を予防することが重要である。

本稿では、まずCKD患者、腹部大動脈瘤患者の特徴を述べ、次に、CKD患者の腎動脈下腹部大動脈瘤手術において腎障害と心血管合併症を防ぐための周術期管理について述べる。

慢性腎不全患者、腹部大動脈瘤患者の病態

腎機能の低下に伴い、心血管系をはじめとする全身の様々な臓器に影響が生じる。心血管系では高血圧や動脈硬化、さらにはそれに伴って左室肥大や拡張能障害を来し、腎障害が高度になると水分貯留によりうっ血性心不全を呈する。2021年の血液透析患者の死因では心不全が最も多く、脳血管障害や心筋梗塞といった心血管系の疾患を加えると死因の3割を超える（図1）⁴⁾。

一方、腹部大動脈瘤手術を受ける患者は多くの場合他の血管にも異常があり、特に冠動脈疾患を有する割合が非常に多いことが報告されている。

腹部大動脈瘤の患者で冠動脈が正常なのは10%未満であり、50%以上の患者が中等度以上の冠動脈疾患を有するとの報告もある⁵⁾。そして、腹部大動脈瘤手術という術式自体、血管の遮断操作による腎血管抵抗の増加や遮断解除後の後負荷減少や心拍出量の低下により、周術期に腎障害を起しやすいためである。

急性腎障害と心血管合併症を防ぐ周術期管理

CKD患者の周術期管理上の重要な目標のひとつは、さらなる腎障害を起こさないことである。Acute Disease Quality Initiative および Perioperative Quality Initiative は、非心臓手術患者における術後急性腎障害予防策として、可能な限り腎毒性物質の投与を避けること、極端な輸液制限を避け、循環血液量と心拍出量を最適化するような目標指向型循環管理戦略（GDHT, goal directed hemodynamic therapy）を用いること等を提案している²⁾。GDHTのprotocolsとして様々なものが報告されているが、脈圧変動や一回拍出量変動などの輸液反応性を予測する指標（動的指標）に基づいて輸液量を管理し、心拍出量や酸素供給量などの組織灌流を反映する指標（灌流指標）に基づいて循環作動薬を投与するというものが広く受け入れられている。GDHTの有効性を評価したランダム化比較試験を、動的指標のみをゴールとして用いた研究と、動的指標と心拍出量などの灌流指標を組み合わせてゴールとした研究とに分けて解析したメタ解析では、動的指標と灌流指標を組み合わせてゴールとした研究についてのみ有意な予後改善効果がみられたと報告している（図2）⁶⁾。この結果は、動的指標を使って輸液量を調整するだけでは必ずしも患者予後改善にはつながらず、組織灌流や酸素需給バランスを適正化する管理をすることが重要であることを示唆すると考えられる。

CKD患者、腹部大動脈瘤手術患者といった心血管合併症のハイリスク群での術前心血管評価について、American Heart Association/American College of Cardiologyガイドラインにフローチャートが示されている⁷⁾。まずは胸痛等の兆候から急性

* 京都大学医学部附属病院手術部 / 麻酔科

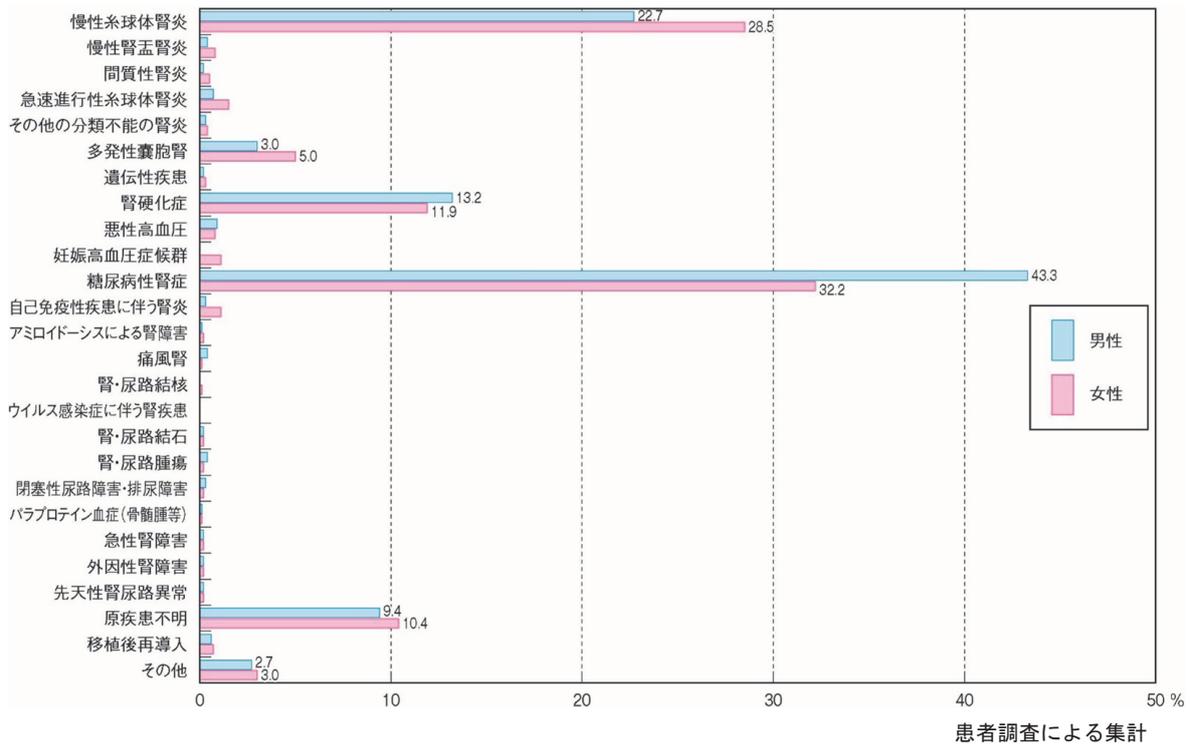
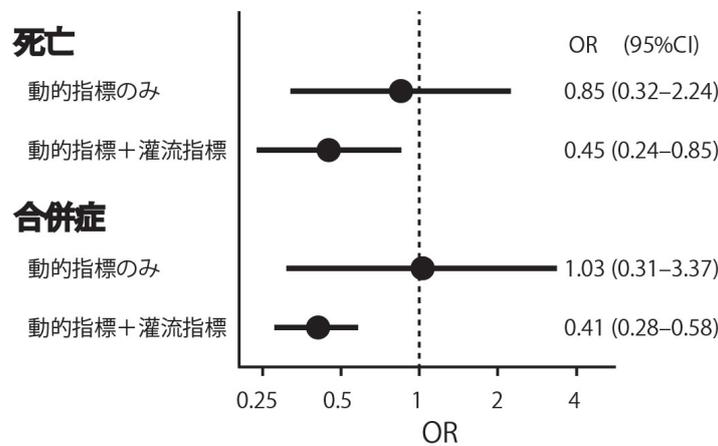
図1 慢性透析患者の死因(文献⁴⁾より引用)

図2 動的指標のみによるGDHTおよび動的指標と灌流指標を併用したGDHTの効果。
 GDHT, goal directed hemodynamic therapy、OR: オッズ比、CI: 信頼区間。
 (文献⁶⁾のデータから図を作成した)

冠症候群の有無を判断し、急性冠症候群の状態にある場合はその評価・治療を行う。急性冠症候群がない場合は、運動耐容能を評価し、4metabolic equivalents以上の運動耐容能がある場合は手術に進み、そうでない場合はドブタミン負荷心臓超音波検査などのさらなる評価を検討する。周術期の心血管合併症予防には循環動態の安定が重要で、腎障害予防のための管理がおおむねそのまま心血管合併症の予防にもなると考えられる。他に、心筋の酸素需要に関与する心拍数のコントロールは重要と考えられ、実際、高すぎる心拍数が周術

期の心筋障害増加と関連することが報告されている⁸⁾。またハイリスク血管手術においてHb 9 g/dL未満が予後悪化と関連するという報告もある⁹⁾。

慢性腎不全患者の腎動脈下腹部大動脈瘤手術では、腎障害と心血管合併症の予防に努める。血管内容量・心血管系パラメータの最適化、心拍数の管理、貧血予防が重要である。

利益相反

本原稿の執筆に際し開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
- 2) Prowle JR, Forni LG, Bell M, et al: Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17: 605-18.
- 3) Ryckwaert F, Alric P, Picot MC, et al: Incidence and circumstances of serum creatinine increase after abdominal aortic surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1821-4.
- 4) 一般社団法人 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況，2021年慢性透析患者の動態．<<https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2021/pdf/02.pdf>>
- 5) Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
- 6) Deng QW, Tan WC, Zhao BC, et al: Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care* 2018; 22: 298.
- 7) Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: e278-333.
- 8) Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, et al: A prospective international multicentre cohort study of intraoperative heart rate and systolic blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery: results of the VISION study. *Anesth Analg*. 2018; 126: 1936-45.
- 9) Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH: Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 860-6.
- 10) Norris EJ, Beattie C, Perler BA, et al: Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: 1054-67.
- 11) Shahlaie K, Fox A, Butani L, et al: Spontaneous epidural hemorrhage in chronic renal failure. A case report and review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1168-72.

特集

第43回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「周術期における循環管理」

4. 門脈圧亢進を伴う肝硬変患者の肝切除術

白水 和宏*

キーワード：portal hypertension, cirrhotic patients, liver resection

はじめに

門脈圧亢進症状は一般的に、①門脈圧が25 mmHg以上、②肝臓の硬化性変化による血流抵抗増大、③全身の血管拡張・血管内容量増加〔血管作動性物質：エンドセリン(ET, endothelin)、一酸化窒素(NO, nitric oxide)放出増大に伴う〕、④高心拍出量を特徴とする。その結果、臨床症状として、①腹水、胸水、浮腫の出現、②静脈瘤、③脾腫・脾機能亢進による汎血球減少、④肝性脳症(肝臓で解毒されず高アンモニア血症を来すため)など惹き起こす。門脈圧亢進を伴う肝硬変患者の肝切除術ではこれら特徴を踏まえた上で、術前、術中の管理が求められる。

末期肝不全患者の血行動態

末期肝不全患者の血行動態を示す(図1)¹⁾。①類洞内静水圧、門脈圧の亢進に伴い、②NOなど血管拡張因子の分泌亢進による末梢(内臓)血管拡張が惹き起こされる。その結果、③有効循環血漿量低下となる。その代償性反応として、

④レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA, renin-angiotensin-aldosterone)系亢進、抗利尿ホルモン(ADH, antidiuretic hormone)分泌亢進が起こる。代償が効く状態であれば、RAA、ADHにより塩水分排泄が正常化へと導かれ、循環恒常性が維持される。一方、非代償性の肝硬変ではRAA、ADHの活性化が持続するために、⑤塩水分貯留が持続し腹水等の症状が出現する等、循環恒常性が破綻する。

側副血行路

通常、左胃静脈・脾静脈・胃静脈の一部・上腸間膜静脈の血流が門脈へ流入し、肝臓を通して下大静脈へ、腎静脈は直接下大静脈へと流入する(図2A)。門脈圧亢進により左胃静脈の逆流を惹き起こすと、食道静脈瘤の発生、また奇静脈を介しての下大静脈への血行路が生じる(図2B)。脾静脈に逆流を惹き起こすと脾腎シャントを形成する可能性があり、術中の出血源として留意する必要がある(図2C)。予め外科医と予想出血量、血液準備、輸血路確保などのディスカッションを画像所見を踏まえて、多職種で評価する必要がある。

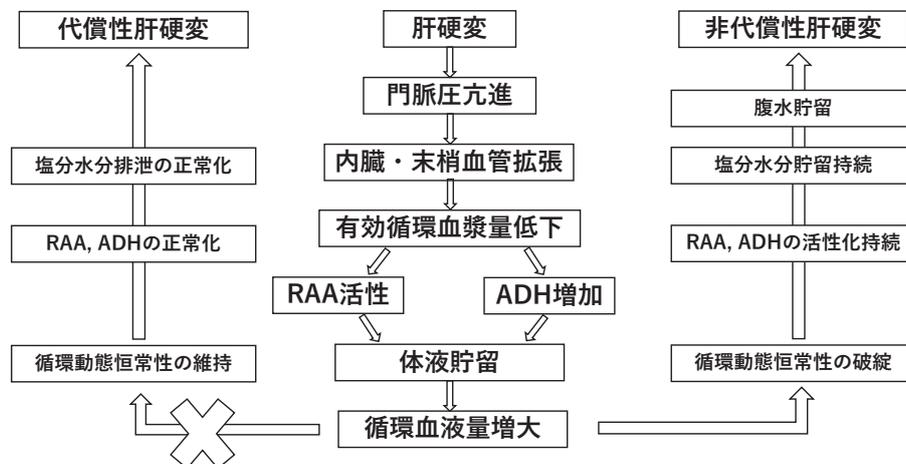


図1 末期肝不全患者の血行動態

* 九州大学病院手術部

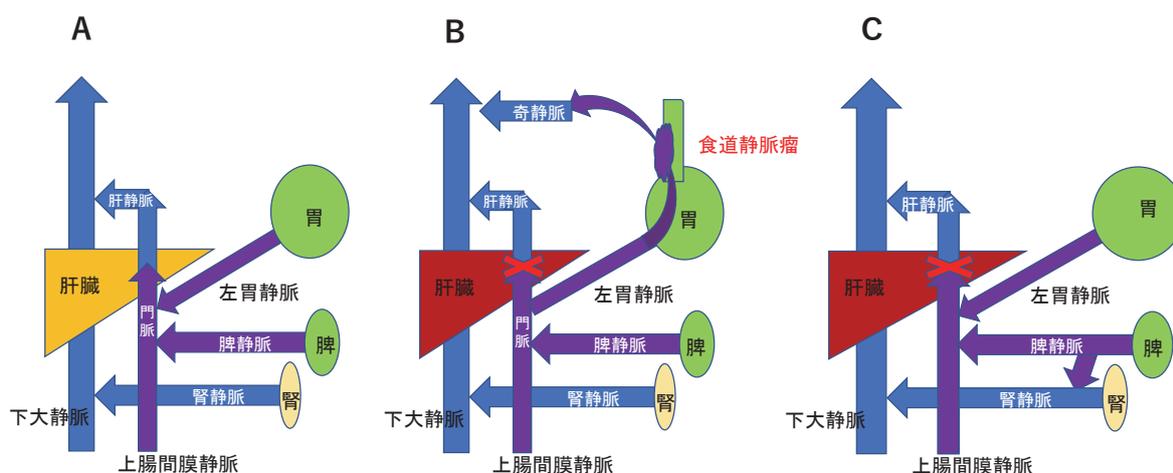


図2 側副血行路

麻酔管理上の注意点

管理のポイントは、①出血に対する準備、②循環動態の把握、③電解質・血糖コントロール、④腎血流量の維持、⑤酸素化の維持が求められる。モニターは観血的動脈圧、中心動脈圧、肺動脈圧が有用である²⁾。経食道エコーは食道静脈瘤破裂の危険があるため必要な症例の厳選が必須となる。混合静脈酸素濃度、心拍出量は循環の重要なモニターであるが、hyperdynamicな状態が多い門脈圧亢進の患者においては、元々高い値で推移している点、再灌流など劇的に循環変動が生じる場面でも動きは僅かな点、を考慮すると個人的な意見であるが有用でないと考える。

肺への影響

末期肝疾患は、術中低酸素血症に陥り易い状態であることを留意する必要がある。その原因として、酸素-ヘモグロビン解離曲線の右方移動、肺内シャント(肝肺症候群: $PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$, $PAO_2 - PaO_2$ 較差 $> 20 \text{ mmHg}$)、腹水あるいは腹圧上昇による肺泡低換気、血管作動物質による hypoxic pulmonary vasoconstriction の障害に起因する換気血流比不均等分布があげられる。特に注意すべきこととして、血管収縮による門脈肺高血圧症(門脈圧亢進の約5%)がある。平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上、肺血管抵抗が 240 dyn/s/cm^5 以上、肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以上の場合がそれに当たる。サイトカインやエンドトキシン、セロトニン、エンドセリン等が肺循環に直接流入し、肺血管の炎症を惹起して血管内皮細胞の障害や、高心拍出量による肺血管床を通過する血液量の増加による肺血管壁の張り応力の増大に伴うリモデリング、肺血管収縮の進行によるものと考えられている。

腎臓への影響

他の血管症とは異なり、腎毛細血管収縮を惹き起こす。その結果、ナトリウム・水分の排泄障害により低ナトリウム血症を惹き起こす。そのため、術中の輸液・輸血による血症ナトリウム値の急激な変化には留意する必要がある(表1)。輸血製剤のナトリウム濃度には留意すべきである。

脳への影響

側副血行路発達に伴う門脈体循環シャントにより肝臓で代謝されないためにアンモニアの上昇を来し、肝性脳症を発症する恐れがある。

電解質・その他

薬物代謝低下、低マグネシウム血症、血症カリウム値異常、インスリン抵抗上昇などがあげられる。肝硬変では、RAA系の活性化により、体内総ナトリウム量は増加し、総カリウム量は減少している。高カリウム血症は、カリウム保持性の利尿薬使用時、重篤な腎機能障害を有する患者に見られることがある。術前の高カリウム血症に対しては、利尿薬等でその低下を図り、必要な場合は血液透析も行う。

循環への影響

hyperdynamic = 心機能良好とは限らない³⁾。
 ①潜在性の心機能低下の可能性、②有効循環血漿量低下、③心収縮能低下、④拡張不全、⑤QT延長の有無の入念な術前心機能検査が必要である。

ノルアドレナリンの使用

末期肝不全患者では、末梢血管が拡張している。systemic vascular resistance (SVR) の正常値 $1,200 \pm$

200 dyne · s/cm⁵ であるのに対し、およそ半分ほどである(自験例参考値) 660 ± 300 dyne · s/cm⁵。

末梢動脈拡張の主座は内蔵血管床(腎臓を除く)であることを考慮し⁴⁾、ノルアドレナリンの積極的な使用が有意義であると考えられる。一般的に、麻酔後には交感神経抑制により負荷血液量が減少し、無負荷血液量が増大する。この状態で血管収縮薬は体液バランスを整える重要な因子となる。門脈圧亢進の患者では体液自体が増加しているものの、麻酔前後の負荷血液量と、無負荷血液量の変化は変わらない(図3)。ノルアドレナリンは内蔵血管床に作用し、その部分の血液を動員することで負荷血液量を増やす。これには、 α 刺激作用による内蔵血管床の血管収縮だけでなく、 β 刺激作用が内蔵血管床から流出する血管を拡張する(少なくとも収縮しない)ことも影響している⁵⁾。

汎血球減少症・輸血の目安

脾腫に伴う血小板減少: 5万/mm³を目安に輸血
 肝機能減少に伴う凝固能低下: fibrinogen 150 ~ 250 mg/dL, PT-INR 1.5を目安に
 ヘモグロビン値: 7 g/dL以上を目安に
 albumin: serum protein 4 g/dLを目安に

まとめ

門脈圧亢進の病態の把握、側副血行路・術式の把握・術者との連携。また hyperdynamic に隠れた心機能低下に応じた管理の必要性。ノルアドレナリンの積極的な使用が求められる。

利益相反

申告すべき利益相反はございません。

文献

- 1) 荒牧琢己, 岩尾忠: 肝硬変における循環動態異常. 日門食会誌 1998; 4: 284-9.
- 2) Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M, et al: Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior vena cava below the liver. Surgery 2004; 135: 67-73.
- 3) Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. N Engl J 2013; 369: 2525-34.
- 4) Iwao T, Oho K, Sakai T, et al: Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis. J Hepatol. 1997; 27: 817-23.
- 5) Magder S: Volume and its relationship to cardiac output and venous return. Crit Care 2016; 20: 271.

表1 輸液・輸血の電解質濃度(mEq/L)

	重炭酸 リンゲル液	生理 食塩水	濃厚 血小板	新鮮 凍結血漿	5% 献血アルブミン	8.40% 炭酸水素ナトリウム
Na ⁺	135	154	約 160	170	151	1,000
K ⁺	4		3 - 4	3 - 4		
Ca ²⁺	3					
Mg ²⁺	1					
Cl ⁻	113	154			137	
HCO ₃ ⁻	25					

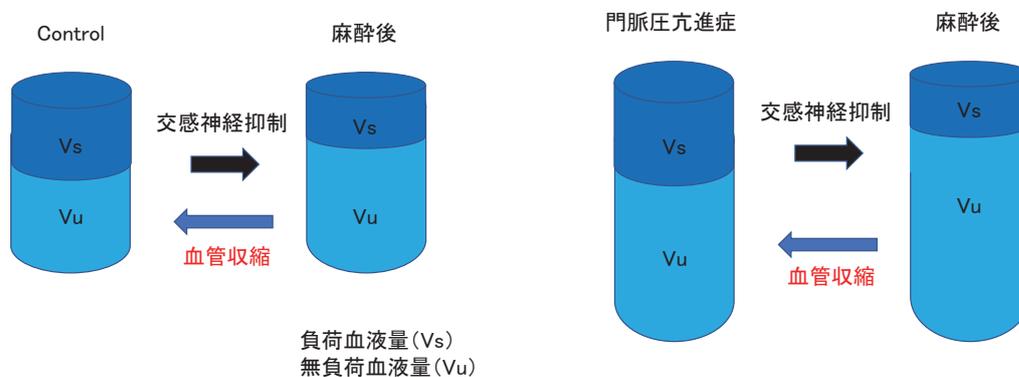


図3 血管収縮薬の有用性

特集

第 44 回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「循環器治療手技と循環・鎮静管理」

1. 心臓デバイス手術時の循環・鎮静管理

井上 完 起*

キーワード：CRT, cardiac resynchronization therapy、
S-ICD, subcutaneous implantable
cardioverter-defibrillator、leadless
pacemaker、TLA, tumescent local
anesthesia

ペースメーカーが本邦で保険適応の治療となっ
てから約 50 年が経過しているが、特にこの 20
年で心臓不整脈デバイス治療は著しく進歩した
(図 1)¹⁾。2004 年に心臓再同期療法 (CRT, cardiac
resynchronization therapy)、2016 年に皮下植込
み型除細動器 (S-ICD, subcutaneous implantable
cardioverter-defibrillator)、2017 年にリードレス
ペースメーカーが使用可能になる等、従来の経静脈
リードのペースメーカーや経静脈 ICD とは、患者

背景も手術方法も手術時間も全く異なる様々な
手術に対応することが必要になった。この様に多様
化する心臓不整脈デバイスだが、共通点として
ジェネレータ交換という再手術が必要であるとい
う点が挙げられる。そのため初回の植込み手術の
際に疼痛のコントロールが不十分であると患者が
トラウマになり、ジェネレータ交換の手術を受け
る際に支障を来すことも有るため十分な配慮が
必要である。

通常のペースメーカー植込み手術では、筋膜上も
しくは筋膜下にペースメーカー本体を埋設するポ
ケットを作成し、シースイントロドューサーを介
してリードを心腔内に留置する所要時間が 1～2
時間の手術であり、多くの施設でリドカイン等の
一般的な局所麻酔を用いて手術を行い、症例に

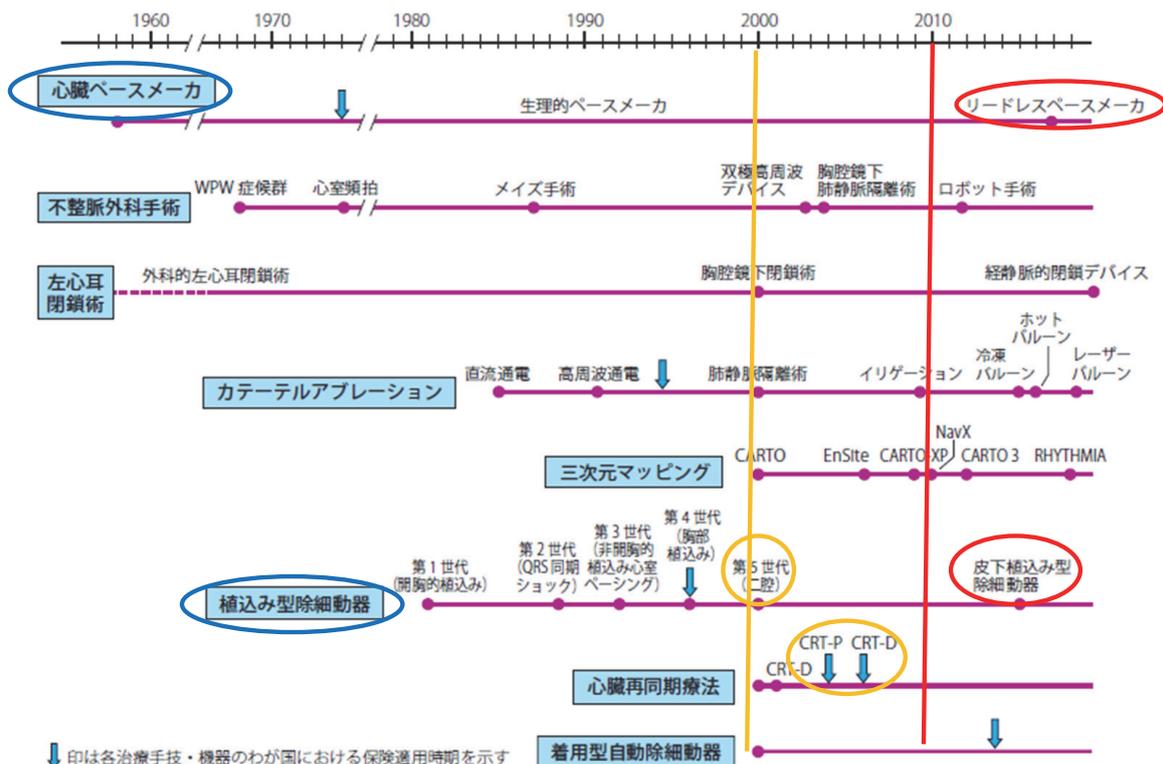


図 1 不整脈に対する非薬物療法の歴史(文献¹⁾より引用)

* 公益財団法人榊原記念財団附属榊原記念病院循環器内科

よって抗アレルギー性緩和剤と精神安定剤等を少量併用する程度で疼痛もコントロール可能な手術であった。

CRT 植込み術は、左室ペーシングリードの留置の難易度が患者ごとの心拡大の程度や冠静脈の走行に起因するため、特にスタイレットデリバリーで左室リードを留置していた初期には手術時間が長くなることも少なくなかった。また、主な対象患者が低左心機能症例であるため術中の循環管理もより慎重に行う必要が有る。そのため局所麻酔に加えて麻酔の深度を調整し易い持続の静脈麻酔としてプロポフォール等を併用する施設が多くなった。この様な静脈麻酔を持続投与する際には、BIS モニター等で麻酔の深度をモニタリングし酸素吸入を行って施行し、血圧や酸素飽和度等のバイタルをこまめにチェックする必要がある。また、対象患者が低心機能症例であるため、動脈ラインを確保して持続的に血圧をモニタリングすることや、酸素吸入も陽圧換気を用いることも症例によっては必要である。

S-ICD 植込み術は、広背筋と前鋸筋間の筋間ポケットの作成が必要であること等から、手術室もしくはハイブリッドカテ室を使用し全身麻酔で施行されることが多いが、施設や症例によっては前述の CRT 同様に局所麻酔と深鎮静で施行されることもある。しかし、S-ICD では局所麻酔を使用する範囲が広い為、TLA 麻酔 (tumescent local anesthesia) のように希釈したキシロカインを広範囲に使用する等の工夫をする施設も多い。全身麻酔で施行する際にも、術後疼痛を軽減するため

にポケット部にロピバカイン等の長時間作用性局所麻酔剤を使用するなどの配慮も求められる。

リードレスペースメーカ植込み術は一般的には短時間で手術は終わるが、カテーテル操作等で右室穿孔を来した際には外科的な修復が必要になることが多いことが知られており、事前に症例ごとのリスク評価をすることが重要である。ハイリスク症例の場合には、動脈ラインの確保や一時的ペースメーカの留置などを検討する必要が有る。麻酔方法は局所麻酔で十分ではあるが、大腿静脈に挿入するシースの径が太い為、深層まで十分に局所麻酔を効かせる必要が有る。また、長期入院が困難な高齢者が対象症例になることも多い為、症例によっては手術中の安静、安全の為に短時間の鎮静が必要になることもある(図 2, 3)。

この様に心臓不整脈デバイス治療が進歩し多様化したことにより、植込み手術の麻酔方法も多様化してきている。しかし、これらに使用される麻酔方法は施設や担当医の過去の経験等で決められることも多く、今後の安心、安全な手術のためにも麻酔科医からの専門的な知見を踏まえて見直していきたい。

文献

- 1) 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版). 2021 年 9 月 6 日更新. <www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf>

• **最小限鎮静、不安緩解**：認識機能や協調機能は抑制されるが言葉による指示に反応し、呼吸や心血管機能は保たれている状態。
⇒ジアゼパム、ベンタゾシンなどを用いる。

• **中等度鎮静、意識下鎮静**：意識は抑制されるが、言葉による指示や軽い触知刺激に対して合目的に反応する状態。呼吸、循環機能は保たれ、生体防御反応は抑制されない。
⇒デクスメトミジンなどを用い、フェンタニルやベンタゾシンなどの鎮痛薬を適宜併用する。

図 2 鎮静から全身麻酔までのレベルと方法①

• **深鎮静**：容易に覚醒することなく、繰り返す痛み刺激によりよく反応する程度の深い鎮静で、循環機能は保たれるが、生体防御反応や自発呼吸が不十分となり気道確保が必要になる可能性が高い。
⇒プロポフォールやミダゾラムが用いられる。フェンタニルなどによる鎮静も適宜併用する。エアウェイやマスク陽圧呼吸などの呼吸の補助が必要となる。

• **全身麻酔**：痛み刺激によっても覚醒せず、自発呼吸が不適切となりしばしば気道確保が必要となり、循環機能も障害されることが有る。
⇒プロポフォール+フェンタニルなどを用いる。

図 3 鎮静から全身麻酔までのレベルと方法②

特集

第 44 回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「循環器治療手技と循環・鎮静管理」

2. カテーテルアブレーション時の鎮静管理

宮内靖史^{*1,2}

はじめに

カテーテルアブレーションは血管造影室にて鎮静または全身麻酔下に行われることが多い手技である。特に心房細動に対するカテーテルアブレーションは手技時間が長く(3.1 ± 1.2 時間)、左房後壁の焼灼時の疼痛を伴うため鎮静が欠かせない。米国における無作為割り付け研究で、発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションを全身麻酔行った群は意識下鎮静で行った群に比して手技時間や透視時間が短く、術後の洞調律維持率が有意に高い(88% vs. 69%)と報告され¹⁾、欧米では全身麻酔下に行われることが多い²⁾。本邦においては、カテーテル心筋焼灼術は1994年に保険償還された手技であり、当時は発作性上室頻拍などの最小限鎮静で十分に行い得る症例がほとんどであった。2000年頃より心房細動が治療対象となり、現在ではカテーテルアブレーションの7割を心房細動が占めるようになった。古くからカテーテルアブレーションを行っている施設では、自科鎮静のまま最小限鎮静から深鎮静や全身麻酔にシフトしていき、そこで学んだ新規参入施設においても自科鎮静にて行うようになった。そこで、その現状と問題点を解説し、解決策を考察したい。

心房細動のカテーテルアブレーション中の鎮静・麻酔の現状

1) 鎮静・麻酔の施行者

2022年に不整脈専門医研修施設に対して行ったアンケート調査(回答247施設)では、心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術の麻酔を麻酔科医が全例行う施設は2%のみ、一部の症例を行う施設も含めても21%のみであり、79%の施設では全例循環器内科医により行われていた(図1)。鎮静に専任する医師を配置する施設は5%のみであり、他は他業務との兼務で行われていた。バイタルサインを監視する人員は看護師が48%であり、主術者がバイタルサインを監視しているという回答が27%あった。

2) 鎮静・麻酔の深度

心房細動に対するカテーテルアブレーション時に行う鎮静・麻酔において、目標とされた深度は、全身麻酔(疼痛刺激を受けても覚醒しない)または深鎮静(繰り返す疼痛刺激に反応)が約79%、意識下鎮静(言葉での刺激に対し意図のある動き)が11%であった(図2)。

3) 鎮静・麻酔に使用する薬剤

鎮静・麻酔に用いられた薬剤はプロポフォール

心房細動アブレーション：麻酔科医が鎮静を行う症例の割合

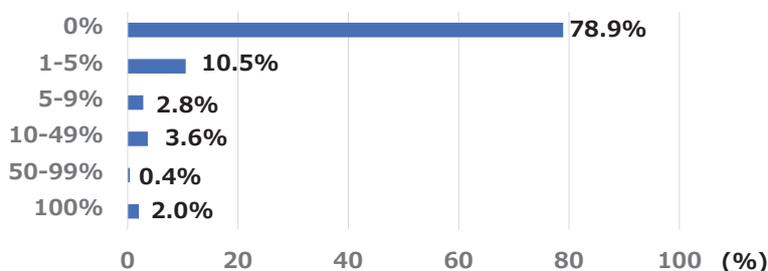


図1

本邦における心房細動に対するカテーテルアブレーション時の鎮静・麻酔において、麻酔科医が行う症例の割合

〔日本不整脈心電学会が2022年12月に行ったアンケート調査より(回答247施設)〕

*1 かわぐち心臓呼吸器病院循環器内科、*2 日本医科大学循環器内科

心房細動アブレーション：目標とする鎮静深度

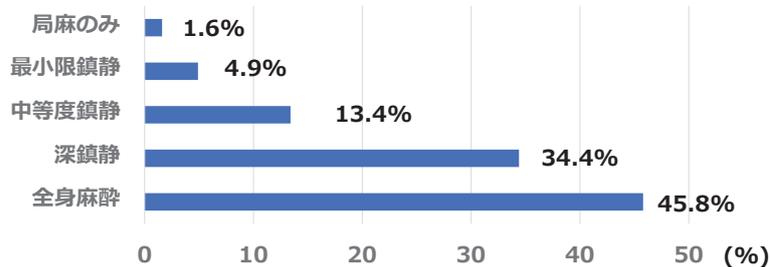


図2 本邦における心房細動に対するカテーテルアブレーション時の目標とする鎮静深度
(図1と同じアンケート調査より)

が64%、デクスメドミジンが65%であった。鎮痛薬はフェンタニルが55%、ペンタゾシンが45%の施設で用いられている。

4) 鎮静・麻酔中の気道管理の方法

心房細動に対するカテーテルアブレーション中の気道介入の方法は、気管内挿管は2%のみ、i-gel等の声門上器具が43%、経鼻または経口エアウェイが26%で用いられていた。なにも使用しない施設は23%のみであった。麻酔器を使用している施設は2.8%のみで、人工呼吸器が34%、非侵襲的陽圧換気が42%で用いられていた。

5) モニター項目

パルスオキシメータはほぼ全例、カプノグラムは47%で装着されていた。

現状からみえる問題点

麻酔科医がアブレーション時の麻酔をルーチンで施行している施設はごくわずかであり、多くの施設において、プロポフォルを用いた深鎮静以上の鎮静・麻酔が循環器内科医自身により行われ、i-gel等の声門上デバイスも多くの施設で用いられている。しかしカプノグラフィの使用率は47%のみであり、バイタルサインの監視を手術者が兼ねているような施設も見られ、全般的にバイタルサインの監視や気道管理が不十分な施設が多いことが問題である。

問題の解決にむけて

1) 日本不整脈学会が行っているアブレーション時の鎮静・麻酔に関する教育活動

前述したように、多くの施設においてプロポフォルを用いた深鎮静以上の鎮静・麻酔が循環器内科医自身により行われ、i-gel等の声門上デバイスも多くの施設で用いられている。しかしバイタルサインの監視体制が不十分な施設が多い。

日本不整脈心電学会ではその点を改善すべく2015年より教育・啓発活動を行っている。まずは、当学会年次学術集会で日本麻酔科学会に協力いただき麻酔科医による鎮静に関する教育講演を開催している。2018年よりeラーニングも開始し、いつでも受講できるようにした。この教育講演は、不整脈専門医の取得および更新にあたり受講が義務付けられている。また気道管理学会の協力を得て、気道管理に関するハンズオンセミナーを2019年・2022年に施行、今後も年1回開催する予定である。

2) 施設内における麻酔科医の関与

麻酔科医による全身麻酔下に行うことが最も良いことは疑う余地がないが、人員不足等の理由によってそれができない施設がほとんどである。そのため学会主導で前記した教育・啓発活動を行っている。一方、直接的な実地トレーニングも本来必要であるが、学会主導での実施は難しく、各施設に委ねるしかない。実施する医師の適格性の判断、実施できる範囲、緊急時の取り決め等も必要である。これら、院内での教育体制・管理体制の構築が重要であり、そこには麻酔科医の関与が必須となる。

文献

- 1) Di Biase L, Conti S, Mohanty P, et al: General anesthesia reduces the prevalence of pulmonary vein reconnection during repeat ablation when compared with conscious sedation: results from a randomized study. *Heart Rhythm* 2011; 8: 368-72.
- 2) Garcia R, Waldmann V, Vanduyhoven P, et al: Worldwide sedation strategies for atrial fibrillation ablation: current status and evolution over the last decade. *Europace* 2021; 23: 2039-45.

総説

心力学で紐解く妊娠の循環動態 ～正常妊娠と左心機能障害合併妊娠～

田 伏 真 理^{*1,2}、月 村 英利子^{*1,3}、朔 啓 太^{*4}
西 川 拓 也^{*5}、金 川 武 司^{*1}、吉 松 淳^{*1}

要旨

近年の高齢妊娠の増加や医療技術の発達に伴い、左心機能障害を有する患者の妊娠が増加してきた。妊娠中は子宮胎盤循環の血流需要増大に伴い、心血管機能がダイナミックに変化する。一方で、左心機能障害では、血液量増加に伴い心不全を発症する危険性がある。妊婦の心不全は、母体・胎児の予後に直結し、その病態を把握し適切に対応することは非常に重要である。本総説では、pressure-volume loop (PV loop) と循環平衡という基礎的な循環フレームワークに立ち返り、正常心および左心機能障害合併妊娠における循環動態の変化について、これまでの報告に基づいて考察する。

キーワード：pregnancy、heart failure、hemodynamics、pressure-volume loop

はじめに

近年、高齢妊娠の増加や周産期医療の進歩、先天性心疾患治療の発達により心疾患を有する等、左心機能障害を合併した妊婦の割合は増加している。正常妊娠においては、子宮胎盤循環の血流需要増大に伴った血液量増加に合わせてダイナミックに心血管機能が変化することで、心負荷や血圧、全身循環を正常範囲に保つ機構が備わっている。一方、左心機能障害があると、血液量増加に耐えることができず、心不全の増悪を来す場合もある。周産期医療と循環器医療の連携や相互理解は母体および胎児の健康や発育に直結する。本総説においては、正常妊娠の循環動態を循環平衡や心室圧容量曲線等の基礎的循環フレームワークで整理するとともに、左心機能障害合併妊娠についても同様のフレームワークで考察する。

循環動態フレームワーク

本総説では心室圧容量関係 (PV loop, pressure-volume loop) や循環平衡等の心力学・循環の基本的フレームワークに立ち返って、正常および左心機能障害における妊娠を考察する。

1) PV loop

縦軸に心室圧、横軸に心室容量をとり、左心室の一心拍分の圧と容量の変化をプロットすると、長方形に近い軌跡を示す (図 1A)。PV loop は心室および血管の力学的性質によって構成されているため、PV loop がどのような状態にあるかを考察することは、妊娠時の心血管特性の変化を理解することにつながる。本総説では、妊娠による以下の PV loop 上の特徴を解説する。

2) 心室の収縮性と拡張性

負荷を変化させた際、収縮末期圧容積関係 (ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship) は一直線となり、これが心室の収縮性の指標であることが知られている。ESPVR の勾配を E_{es} と呼ばれる。この値と後述する後負荷によって心臓の駆出率は決まっている。一方、拡張末期圧容積関係 (EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship) は心室拡張性の指標である。拡張障害とは、ESPVR の傾き (stiffness) 上昇や曲線そのものが左へ移動し同じ圧に対しての容量 (capacitance) が低下することを指す。これらの値は、心室の圧・容量を連続的に測定し、さらに負荷を変化させることで抽出できる指標であることから、臨床で測定することは難しいものの、LVEF やその他の心エコー、右心カテーテル検査指標から類推をすることで PV loop を推定することができる。

前負荷は心室拡張末期容積 (EDV) で表される。また、心室の後負荷は、実効動脈エラストランス (E_a) で表される。 E_a は血管抵抗と心拍数の積によっ

*1 国立循環器病研究センター産婦人科部、*2 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座産科学婦人科学

*3 東京都立豊島病院産婦人科、*4 国立循環器病研究センター循環動態制御部

*5 国立循環器病研究センター研究推進支援部

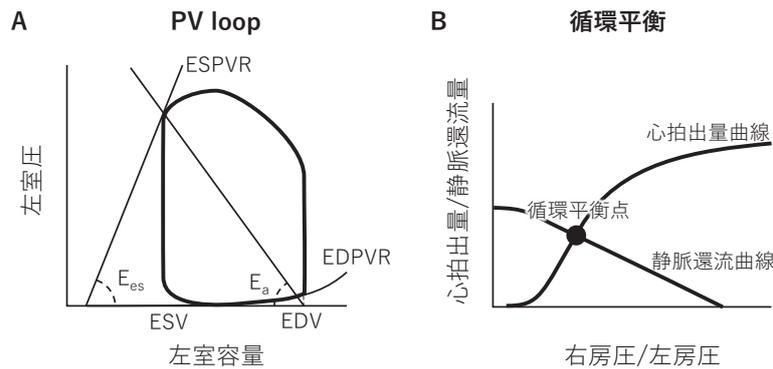


図1 Pressure Volume Loop (PV Loop) (A) と循環平衡 (B)

A. 左室の瞬時圧・容積関係を心周期でプロットしたもの。E_{es}が収縮性、E_aが後負荷、EDVが前負荷を表す。

B. 心室は前負荷(左房圧または右房圧)の上昇により、心拍出量が上昇する(心拍出量曲線)。一方で、静脈還流は還流先である圧(左房圧または右房圧)が上昇すると還流量が減少する。最終的には心拍出量と静脈還流が一致するところで平衡点に達するため、心拍出量曲線と静脈還流曲線の交点が循環の動作点となる。

E_{es}, end-systolic pressure-volume elastance. E_a, effective arterial elastance. ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship. EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship. ESV, end-systolic volume. EDV, end-diastolic volume.

て決まり、それらの変化は、直接的に一回拍出量に影響を与える。

3) 循環平衡

横軸に右房圧、縦軸に心拍出量を取り、右房圧が増加するにしたがって心拍出量が増加するという心室の性質をプロットしたものを心拍出量曲線(Frank-Starling 曲線とほぼ同一概念)と呼ぶ。収縮性の低下、拡張障害、血管抵抗の上昇、心拍数の低下で心拍出量曲線は低下する。また、循環停止時の血管内圧を平均循環充満圧といい、右房圧を下げた際の静脈還流量をプロットした曲線は静脈還流曲線と呼ばれる。血液量の上昇で、静脈還流曲線は上に移動する。縦軸を心拍出量(静脈還流量と等しい)、横軸を右房圧にとった場合、この2つの曲線の交点が循環平衡点である(図1B)。何らかの理由により右房圧が増加すると心拍出量は増加するが、それと同時に静脈還流量は減少する。すると右房圧は減少し、心拍出量が減少するとともに静脈還流量は増加する。このように循環平衡が一時的に乱れても、また循環平衡点に戻ろうとする機構が備わっている。

妊娠の循環動態

1) 妊娠中の循環動態および心機能の変化

正常単胎妊娠の循環動態変化について、PubMedで‘hemodynamics in pregnancy’、‘cardiovascular physiology of pregnancy’、‘cardiovascular function in pregnancy’等のキーワードで46編の文献(補足資料参照)を検索し得た。それらの報告をもとに、血行動態を表す各パラメータの妊娠期

ごとの推移と平均値を求めた(表1)^{1)~4)}。血液量は、Pritchard JA らの報告⁴⁾では、妊娠後期までに48%上昇したと示され、その他の報告⁵⁾と合わせても妊娠初期(first trimester)から上昇を始め、妊娠中期(second trimester)に急激に上昇し、妊娠後期(third trimester)まで上昇しつづけると考えられる。心拍出量について最も的確に測定しているBader RA らの報告¹⁾では、46人の女性を対象に妊娠前と妊娠14~40週に右心カテーテル検査を行い、Fick法を用いて算出している。その他の報告を合わせて考えても絶対値に幅はあるが、心拍出量は妊娠中期までに妊娠前の約35%増加し、妊娠後期でも維持されることが示された。また血圧については多くの報告があり、Mahendru AA らによると³⁾妊娠初期に最も急激に低下し、妊娠中期にさらに低下して、以後は維持される。収縮期血圧は4%、拡張期血圧は11%の低下率で、妊娠後期には妊娠前の値近くに復する。その他の報告でも同様の推移を示し、収縮期血圧より拡張期血圧のほうが低下率は大きく、脈圧は増大する方向に働く。血管抵抗については、Bader RA らによると¹⁾妊娠14~24週に最も低下し平均980 dyne sec. cm.⁻⁵となり、妊娠後期にかけて少し上昇へ転じ、1,110 dyne sec. cm.⁻⁵となる。その他の報告を合わせても血管抵抗は妊娠中期に平均28%低下するが、妊娠後期には約6%増加する。このように、血管抵抗は妊娠中期にかけて心拍出量と逆方向の劇的な動きをみせる。左房圧や肺動脈圧はBader RA らの報告¹⁾によると、妊娠中ほとんど変化しない。中心静脈圧および

表 1 妊娠中の循環動態および心機能の変化

著者 / 論文 / 年	妊娠前	妊娠初期 (first trimester)	妊娠中期 (second trimester)	妊娠後期 (third trimester)	測定方法など
平均血圧 (mmHg) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 Robson SC, et al.; Am J Obstet Gynecol 1989 平均	81 81	79 79 78	83 78 78	88 83 82	右心カテーテルによる測定 上腕血圧による測定 検索し得た 24 の文献の平均値
心拍出量 (L/min) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 Robson SC, et al.; Am J Obstet Gynecol 1989 Mahendru AA, et al.; J hypertens 2013 平均	4.88 5.6 4.64	6.53 6.08 5.8 5.72	6.96 7.14 6.2 6.35	5.96 7.27 6.1 6.39	右心カテーテルによる測定 エコーによる測定 impedance cardiography で測定 検索し得た 22 の文献の平均値
全身血管抵抗 (dynes.s ⁻¹ /cm ⁵) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 Robson SC, et al.; Am J Obstet Gynecol 1989 Mahendru AA, et al.; J hypertens 2013 平均	1,326 1,229 1,389	980 1,069 1,129 1,127	1,020 890 999 1,003	1,110 936 1,081 1,054	右心カテーテルによる測定 エコーによる測定 impedance cardiography で測定 検索し得た 19 の文献の平均値
心拍数 (bpm) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 Robson SC, et al.; Am J Obstet Gynecol 1989 Mahendru AA, et al.; J hypertens 2013 平均	75 68 70	99 81 71 77	93 83 76 81	93 87 81 84	検索し得た 25 の文献の平均値
肺動脈楔入圧 (mmHg) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 平均	6.3	4.5 4.5	5 5	5.3 6.7	カテーテルによる測定 検索し得た 4 の文献の平均値
平均肺動脈圧 (mmHg) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 平均		10 10	11 11	11 11	カテーテルによる測定 報告は 1 例のみ
右房圧 (mmHg) Bader RA, et al.; J Clin Invest 1995 平均	3.7	3 3.0	4 4.0	3 2.5	カテーテルによる測定 検索し得た 3 の文献の平均値
左室駆出率 (%) Robson SC, et al.; Am J Obstet Gynecol 1989 平均	72.4 66.8	75.6 66.9	77 67.0	75.3 65.9	エコーによる測定 検索し得た 14 の文献の平均値
血液量 (ml) Pritchard JA. Anesthesiology 1965	3,250			4,820	⁵¹ Cr で赤血球をラベリングすること で血液量を測定

検索し得た 46 編の論文から血圧、心拍出量、全身血管抵抗、心拍数、肺動脈楔入圧、肺動脈圧、右房圧、左室駆出率、血液量について記載のある代表的論文および平均値を記載。

右房圧においても同様である。すべての報告で心拍数は妊娠とともに増加し続けており、妊娠後期には妊娠前の約 20% 増加する。また、心臓の駆出率は文献により横ばい～やや増加と報告されている。これらの変化を循環平衡と PV loop で説明すると以下ようになる。

2) PV loop 的考察

図 2A ~ D にこれまでの知見から推測される妊娠中の左室 PV loop を示す。駆出率の変化は、血管抵抗と心拍数の変化による影響が主たる要素と考えられ、収縮性、拡張性は変化しないと考えた。妊娠初期から中期にかけて血管抵抗の低下により E_a の傾きはなだらかになる (図 2A ~ C)。前負荷については、EDV が上昇したという系統的な報告はないが、一回拍出量の上昇から増加しているとして考えられる。特に妊娠中

期では血液量の急激な増大を伴うため、上昇しやすい (図 2C)。E_a の傾きの低下と血液量の上昇は一回拍出量を上昇させ、心拍出量を増加させる。妊娠後期では、心拍数が上昇するため、E_a の傾きは急峻となり一回拍出量はわずかに低下するが、心拍数の上昇により心拍出量を保つ (図 2D)。

3) 循環平衡的考察

左心 - 体循環系に着目し、横軸を左房圧とした循環平衡のフレームワークで説明する (図 2E ~ H)。心拍出量曲線は、妊娠初期から中期にかけては血管抵抗の低下により上昇する。妊娠後期は心拍数の増加により、わずかに上昇する。静脈還流平面は血液量の上昇により、妊娠の経過とともに上昇していく。特に妊娠中期に上昇が大きい。よって正常妊娠では心拍出量曲線と静脈還流曲線がともに上昇するため、循環の平衡点では、静脈

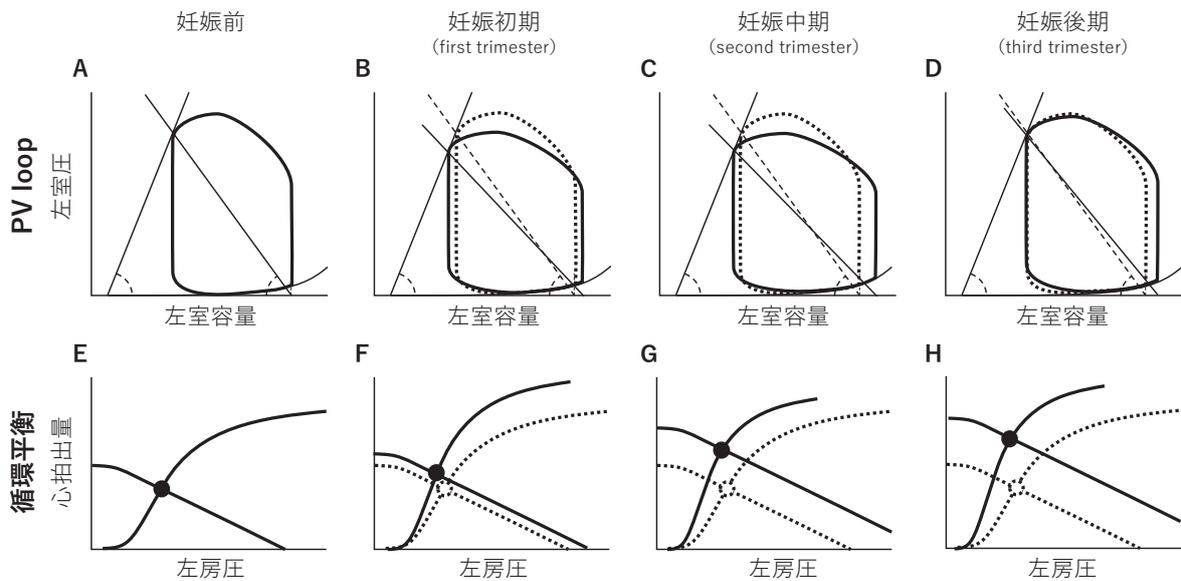


図2 正常妊娠におけるPV loopと循環平衡

A～D) PV loop の変化。妊娠前の状態から(A)。妊娠に伴い、 E_a が低下し、一回拍出量が増加している(B～D)。妊娠後期にはやや一回拍出量が低下するが、心拍数の上昇により補っている(D)。E～H) 循環平衡の変化。心拍出量曲線は、妊娠初期～中期にかけては血管抵抗の低下と心拍数の上昇により心拍出量曲線が上昇(F～H)。中期から後期には心拍数の上昇によりわずかに上昇する(G, H)。静脈還流曲線は、血液量の増加により、妊娠の経過にかけて上昇しているが、特に妊娠中期に大きく上昇する。交点はほぼ真上に移動している(E～H)。

圧は大きな変化はなく、心拍出量が増加する。

4) 妊娠期における循環動態のしくみ

妊娠における循環動態の変化としては、子宮胎盤循環へ血流を供給するために、血液量の増加に加えて心血管機能がダイナミックに変化することで、心拍出量が増加するにも拘らず血圧や左房圧があまり上昇しないということが理解できる。特に血管機能の変化においては、血管抵抗の低下が最重要であり、レニン、アンジオテンシン、アルドステロン系やリラクシンをはじめ、様々なホルモンや血管作動性物質の産生および心血管の構造的変化(リモデリング)が関与する(表2)^{5),6)}。また、ヘマトクリット低下に伴って起こる血液粘調度の低下⁵⁾も心臓後負荷を構成する重要な因子である。

5) 左心機能障害合併妊娠の循環フレームワーク

左心機能障害を合併している妊娠では、子宮胎盤循環に血流を供給するための心血管のダイナミックな変化に対して、心拍出量を増加させることができず、血液がうっ滞し心不全を生じる。特に血液量が急激に増加する妊娠中期の後半に急性心不全の発症は多い。妊娠中の心不全は、母体や胎児死亡等の重篤な合併症を惹き起こすため、重要な問題である。そこで、収縮性が低下した左心機能障害における妊娠について、正常妊娠で整理した循環動態的知見を前提に考察する。

図3に示す通り、左心機能障害では、 E_{es} が低

下し、駆出率が低下する(図3A)。循環平衡では、心拍出量曲線の低下により、心拍出量が低く、代償性に静脈還流曲線が上昇して左房圧が高いところで動作している(図3D)。心拍出量曲線の傾きが低い点が循環平衡点となり、軽度の血液量の増加で容易に肺うっ血が生じるため、妊娠による血液量増加はリスクが高い。一方で、左心機能障害では後負荷への依存性が高く、血管抵抗が低下すると、心拍出量は上昇する(図3B, E)。つまり、血管抵抗の低下が、左心機能障害合併妊娠の循環を保つ重要な要素である。しかしながら、妊娠中は妊娠高血圧症候群に代表される血管抵抗が上昇する病態がある。その主な機序として、子宮螺旋動脈のリモデリング不全に伴う胎盤の虚血による血管新生因子阻害物質の過剰産生、血管内皮障害が知られており、同様の病態が左心機能障害を合併した妊娠において生じたとすると、血管抵抗の低下が障害される可能性がある。その場合は、心拍出量曲線の上昇が乏しく、血液量増加による静脈還流曲線の上昇により、左房圧が著明に上昇し肺うっ血となるリスクが非常に高い(図3C, F)。したがって、左心機能障害合併妊娠では血管抵抗の低下不良・上昇は致命的な病態となり得るため、厳格な血圧のコントロールが必要である。

おわりに

PV loop と循環平衡という基礎的な心力学・循

表 2 妊娠中に関わる循環動態修飾因子

主に作用する妊娠時期	因子	循環動態への作用	妊娠による変化、生理的特徴
初期	プロレニン	なし	卵巣で産生され、妊娠 8-12 週に血中濃度がピークに達する 妊娠 20 週以降に、活性レニンへ転換される
中期	レニン、アンギオテンシン系 (RAS)	昇圧系 (アンギオテンシン II → AT1 受容体、アルドステロン等) • 血管抵抗の上昇 • 尿 Na の再吸収 降圧系 (アンギオテンシン II → AT2 受容体、アンギオテンシン (1-7) 等) • 血管抵抗の低下	エストロゲンがアンギオテンシンの産生を刺激し、RAS が亢進 AT2 受容体の活性化や、アンギオテンシン II の代謝産物であるアンギオテンシン (1-7) の上昇により、血管抵抗を下げる 過剰に亢進すると、昇圧系の作用機序により妊娠高血圧を惹き起こす可能性がある
	リラクシン	血管抵抗の低下 腎血管抵抗の低下による腎血流上昇 尿 Na 排泄の促進	黄体、胎盤、脳、心臓、腎臓から分泌される
	プロゲステロン	尿 Na 排泄の促進	アルドステロンに拮抗する 代償性に RAS が亢進する
	エンドセリン -1	血管抵抗の上昇	血管内皮から放出される アルドステロン、カテコラミンの分泌を刺激する 正常妊娠では、血管のエンドセリン -1 に対する感受性は変化しないが、妊娠高血圧症候群などでは上昇する
	一酸化窒素 (NO)	血管抵抗の低下	血管内皮細胞や一酸化窒素合成酵素によって産生される
	絨毛管腔の拡大	動静脈シャントとして体血管抵抗を低下	妊娠 10~12 週に絨毛内の血流を開始する 胎盤の増大とともに拡大
後期	プロスタグランジン E2 プロスタサイクリン	血管抵抗の低下 腎輸入細動脈の拡張、腎血流量増加	プロスタグランジン E2 は腎髄質由来 プロスタサイクリンは内皮由来

環フレームワーク に立ち返り、妊娠中の循環動態の変化を概説した。実臨床の症例においてこのような分析を行うことで、現状把握や理論的な治療への還元も可能となると考えられる。

利益相反

朔啓太は過去一年以内に、日本アビオメッド (株)、マリンクロットファーマ (株) より講演料謝礼を受けている。また、NTT Research Inc.、日本アビオメッド (株)、ゼオンメディカル (株)、旭化成ゼールメディカル (株) より、共同研究費を受けている。

文献

1) Bader RA, Bader ME, Rose DF, et al: Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studies by cardiac catheterization. J Clin Invest 1955; 34: 1524-36.

2) Robson SC, Hunter S, Boys RJ, et al: Hemodynamic changes during twin pregnancy. A Doppler and M-mode echocardiographic study. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1273-8.
 3) Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al: A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. J Hypertens 2014; 32: 849-56.
 4) Pritchard JA: Changes in the Blood Volume During Pregnancy and Delivery. Anesthesiology 1965; 26: 393-9.
 5) Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, et al: Williams Obstetrics. 26th ed. New York, Mcgraw-Hill Education, 2022.
 6) Lumbers ER, Pringle KG: Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2014; 306: R91-101.

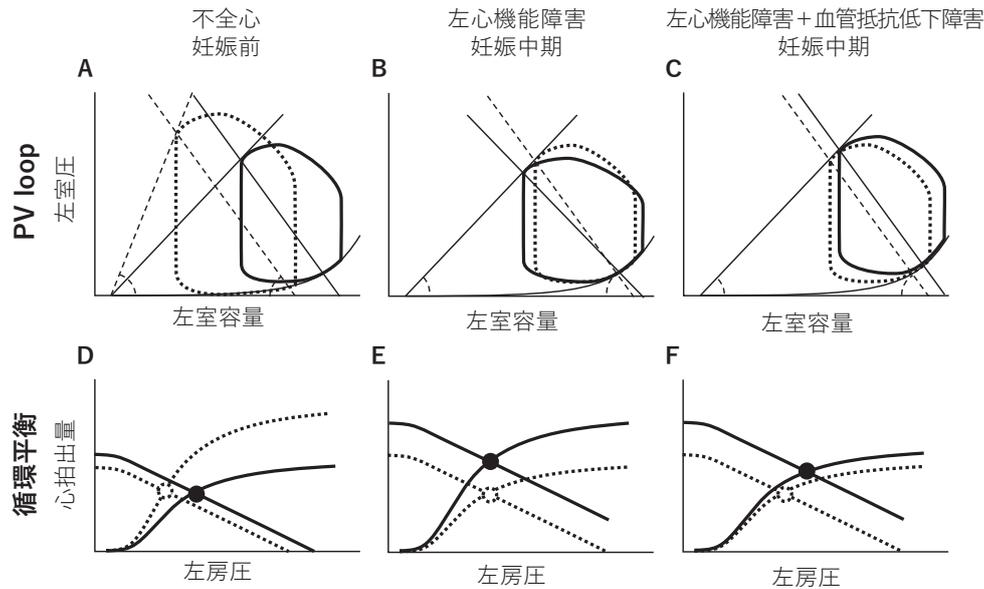


図3 左心機能障害合併妊娠のPV loopと循環平衡

A～C) PV loopの変化。血管抵抗が低下する例では左房圧の軽度の上昇は見られるものの、適切に心拍出量が増えている。血管抵抗が低下しない例では、一回拍出量の上昇が乏しく、左房圧の上昇が見られる。

D～F) 循環平衡。血管抵抗が低下する例では、心拍出量曲線が上昇するが、低下しない例では、心拍出量曲線の上昇がわずかである。静脈還流曲線は同様に上昇するため、血管抵抗が低下しない場合は、著明な左房圧の上昇がある。

Hemodynamics of pregnancy: Insights from pressure-volume analysis

Mari Tabuse^{*1,2}, Eriko Tsukimura^{*1,3}, Keita Saku^{*4}
Takuya Nishikawa^{*5}, Takeshi Kanagawa^{*1}, Jun Yoshimatsu^{*1}

^{*1} Department of Obstetrics and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center

^{*2} Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*3} Department of obstetrics and gynecology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

^{*4} Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center

^{*5} Department of Research Promotion and Management, National Cerebral and Cardiovascular Center

In recent years, with the increasing prevalence of advanced maternal age pregnancies and advancements in medical therapy, pregnancies in patients with left heart dysfunction have been increasing. Pregnancy is accompanied by increased demands on uteroplacental circulation, leading to dynamic changes in cardiovascular function. On the other hand, in cases of left heart dysfunction, there is a risk of developing heart failure due to the increase in blood volume. Maternal heart

failure has a direct impact on the prognosis of both the mother and the fetus, making it critically important to understand its pathophysiology and respond appropriately. In this comprehensive review, we revisit the fundamental circulatory framework of the pressure-volume loop (PV loop) and circulatory equilibrium, and based on previous research, we discuss circulatory dynamics during pregnancy in both normal and left heart dysfunction conditions.

Keywords : pregnancy, heart failure, hemodynamics, pressure-volume loop

(CircCont 44: 87 ~ 94, 2023)

補足資料：妊娠の循環動態変化に関する論文リスト

- 1) Mahendru. AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al: A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849-56.
- 2) Mesa Andres, Jessurun C, Hernandez A, et al: Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511-7.
- 3) Vårtun Å, Flo K, Wilsgaard T, et al: Maternal functional hemodynamics in the second half of pregnancy: A longitudinal study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0135300.
- 4) Cong J, Fan T, Yan X, et al: Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: A three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound* 2015; 13: 6.
- 5) Edouard DA, Pnnier BM, London GM, et al: Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 274: H1605-12.
- 6) Stott D, Nzelu O, Nicolaide KH et al: Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 359-64
- 7) Vinayagam D, Thilaganathan B, Stirrup O, et al: Maternal hemodynamics in normal pregnancy: Reference ranges and role of maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 665-71.
- 8) Desai DK, Moodley J, Naidoo DP: Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104: 20-9.
- 9) Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol* 2015; 95: 211-26.
- 10) Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-73.
- 11) Flo K, Wilsgaard T, Vårtun A, et al: A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. *BJOG* 2010; 117: 837-44.
- 12) Green LJ, Kennedy SH, Mackillop L, et al: International gestational age-specific centiles for blood pressure in pregnancy from the INTERGROWTH-21st Project in 8 countries: A longitudinal cohort study. *PLoS Med* 2021; 18: e1003611.
- 13) Green LJ, Mackillop LH, Salvi D, et al: Gestation-specific vital sign reference ranges in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 653-64.
- 14) San-Frutos LM, Fernández R, Almagro J, et al: Measure of hemodynamic patterns by thoracic electrical bioimpedance in normal pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 149-53.
- 15) San-Frutos L, Engels V, Zapardiel I, et al: Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1333-40.
- 16) Estensen ME, Beitnes JO, Grndheim G, et al: Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 659-66.
- 17) Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014; 130: 1003-8.
- 18) avu O, Jurcuț R, Giușcă S, et al: Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 289-97.
- 19) Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, et al: Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 89-94.
- 20) Bader RA, Bader ME, Rose DF et al: Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization. *J Clin Invest* 1955; 34:1524-36.
- 21) Del Bene R, Barletta G, Mello G, et al: Cardiovascular function in pregnancy: effects of posture. *BJOG* 2001; 108: 344-52.
- 22) Katz R, Karliner JS, Resnik R: Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434-41.
- 23) Lang RM, Pridjian G, Feldman T, et al: Left ventricular mechanism in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; 121: 1768-75.
- 24) Robson SC, Hunter S, Boys RJ, et al: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-5.
- 25) Hunter S, Robson SC: Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-3.
- 26) Geva T, Mauer MB, Striker L, et al: Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997; 133: 53-9.
- 27) Crozier TM, Wallace EM and Parkin WG. Haemodynamic assessment in pregnancy and pre-eclampsia: A Guytonian approach. *Pregnancy Hypertens* 2005; 5: 177-81.

- 28) Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al: Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart* 2016; 102: 518–26.
- 29) Visser W, Wallenburg HCS: Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991; 17: 1072-7.
- 30) Vered Z, Poler SM, Gibson P, et al: Noninvasive detection of the morphologic and hemodynamic changes during normal pregnancy. *Clin. Cardiol* 1991; 14: 327-34.
- 31) Melandri M, Spalla I, Fanciullo L, et al: Pregnancy effect on echocardiographic parameters in Great Dane bitches. *Animals (Basel)* 2020; 10: 1992.
- 32) Adeyeye VO, Balogun MO, Adebayo RA, et al: Echocardiographic assessment of cardiac changes during normal pregnancy among Nigerians. *Clin Med Insights Cardiol* 2016; 10: 157-62.
- 33) O' Kelly AC, Sharma G, Vaught AJ, et al: The use of echocardiography and advanced cardiac ultrasonography during pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21: 71.
- 34) Afari HA, Davis EF, Sarma AA: Echocardiography for the pregnant heart. *Curr Treat Options Cardio Med* 2021; 23: 55.
- 35) Liu S, Elkayam U, Naqvi TZ: Echocardiography in pregnancy: Part 1. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 92.
- 36) Mashini IS, Albazzaz SJ, Fadel HE, et al: Serial non-invasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1208-13.
- 37) Troiano NH: Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *AACN Adv Crit Care* 2018; 29: 273-83.
- 38) O' Day MP: Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 268-75.
- 39) Martin JM: Invasive hemodynamic monitoring in pregnancy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1992; 4: 653-7.
- 40) Capeless EL, Clapp JF: Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1449-53.
- 41) Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, et al: Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1382-92.
- 42) Wallenburg HCS: Maternal haemodynamics in pregnancy. *Fetal Medicine Review* 1990; 2: 45-66.
- 43) Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, et al: Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J perinat Med* 2007; 35: 497-502.
- 44) Rubley S, Damani PM, Pinto ER: Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 534-40.
- 45) Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1439-42.
- 46) Pritchard JA: Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393–9.

症 例

僧帽弁前尖が収縮期前方運動を来たした
急性大動脈解離の一例

隈 元 泰 輔*、平 岡 知 江 子*、入 江 知 恵 子*

緒言

心臓血管外科の緊急手術の際には時間が切迫し心機能を十分に評価できないことがある。急性大動脈解離の術前の経胸壁心エコー検査においては、主に心嚢液貯留、大動脈弁逆流 (AR, aortic regurgitation)、壁運動異常の有無を確認するため、これらの所見以外に低血圧を来す病態を合併する場合には診断が遅れる可能性がある。僧帽弁前尖の収縮期前方運動 (SAM, systolic anterior movement) は肥大型心筋症や僧帽弁形成術後に多い所見であり¹⁾、急性大動脈解離に合併することは一般的ではない。今回、急性大動脈解離の緊急手術で施行した術中の経食道心エコー検査 (TEE, transesophageal echocardiography) において、術前に診断されていない SAM を検出したので報告する。

キーワード：systolic anterior movement、aortic dissection、transesophageal echocardiography

症例提示

80歳の男性。身長170cm、体重72kg。

高血圧を指摘されていたが未治療であった。胸痛が出現したため前医を受診し、スタンフォードA型急性大動脈解離と診断され当院に緊急搬送された。来院時の血圧は67/51 mmHg、心拍数は92 bpmであった。コンピュータ断層撮影において上行大動脈から弓部大動脈に動脈解離を認め偽腔は血栓閉塞していた。経胸壁心エコー検査において心嚢液の貯留と軽症のARを認めたが、僧帽弁は評価しなかった。壁運動は正常であったため心嚢液貯留によるショックと判断し、緊急手術の方針となった。血液検査では、白血球数 $12,600/\mu\text{L}$ 、赤血球数 $447 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、血小板数 $13.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、尿素窒素 20.8 mg/dL 、クレアチニン 1.39 mg/dL 、カリウム濃度 3.9 mEq/L 、乳酸値 3.9 mmol/L であった。

術中経過

全身麻酔導入前に右内頸静脈から中心静脈カテーテルおよび肺動脈カテーテルを挿入した。全身麻酔導入前の観血的動脈圧 (IBP, invasive blood pressure) は71/56 mmHg、肺動脈圧 (PAP, pulmonary artery pressure) は25/14 mmHgであり心拍数は88 bpmであった。ミダゾラム1 mg、フェンタニル200 μg 、ロクロニウム50 mgで全身麻酔を導入し、セボフルラン0.6%、プロポフォール1.5 mg/kg/h、フェンタニル総量4,000 μg で全身麻酔を維持した。全身麻酔導入後のIBPは74/60 mmHg、PAPは29/20 mmHg程度であった。TEEにおいて壁運動異常は認めなかったが、心嚢液の貯留により心腔が虚脱していた (図1)。さらに血行動態を評価していた際に、中部食道左室長軸像においてS字状中隔と左房後壁に向かう重症の僧帽弁逆流 (MR, mitral regurgitation) を認め、僧帽弁前尖はSAMを生じていた (図2)。代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプン130,000 (ボルベン[®] 輸液6%) 500 mlを容量負荷しつつフェニレフリン塩酸塩 (ネオシネジン[®]) 0.2 mg およびランジオロール塩酸塩 (オノアクト[®]) 5 $\mu\text{g/kg/min}$ を投与したもののSAMは消失せず、IBPは91/61 mmHg、PAPは40/21 mmHg程度であった (図3)。

胸骨正中切開後に心膜を切開し心嚢液を除去することで、血圧が上昇するとともにSAMは消失した。心膜切開により心係数 (CI, cardiac index) は 1.6 L/min/m^2 から 3.2 L/min/m^2 に上昇した (図3)。右腋窩動脈送血、右房脱血で人工心肺を開始したのちに膀胱温25度で循環停止し選択的順行性脳灌流を行った。腕頭動脈分岐部近傍のエントリを切除し人工血管による大動脈弓部全置換術を施行した。

人工心肺からの離脱の際には心腔の大きさを保ちつつ、ランジオロール塩酸塩3 $\mu\text{g/kg/min}$ およびノルアドレナリン0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ を投与した。人工心肺離脱後のTEEにおいて僧帽弁から軽症の中心性逆流があったがSAMは認めず、IBPは

* 済生会熊本病院麻酔科

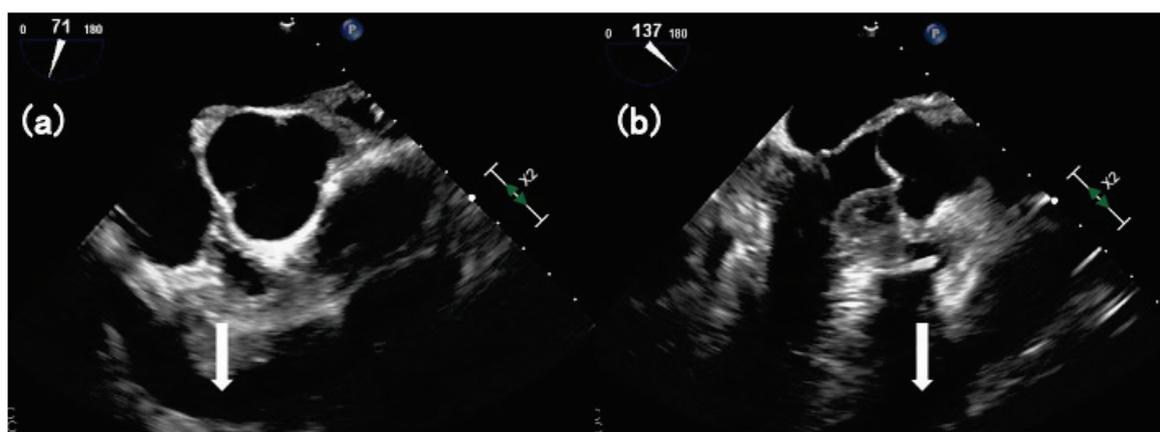


図1 術中の経食道心エコー所見

(a) 中部食道右室流入路流出路像：心嚢液の貯留により(白矢印)、右室内腔が虚脱している。

(b) 中部食道左室長軸像：心嚢液の貯留により(白矢印)、左室内腔が虚脱している。

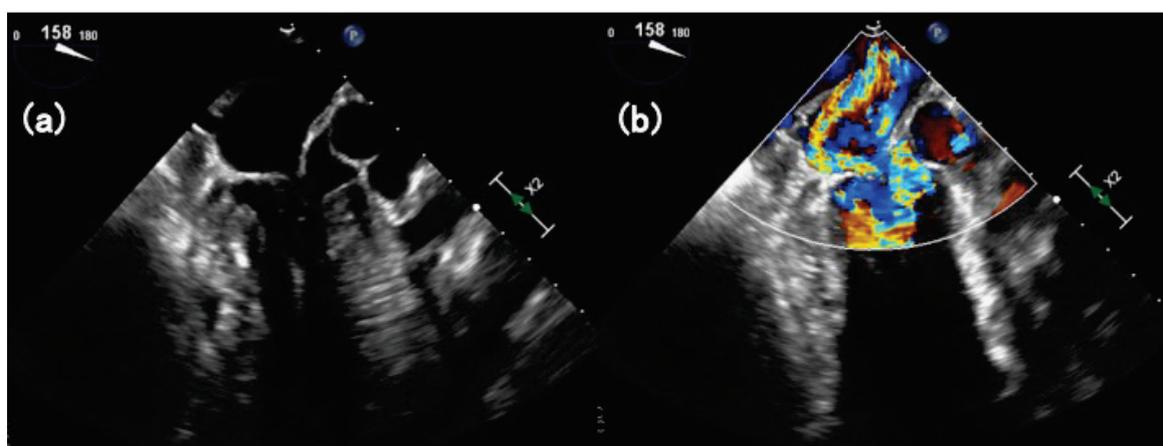


図2 術中の経食道心エコー所見

(a) 中部食道左室長軸像：心室中隔基部が突出しており、僧帽弁前尖が収縮期前方運動を起こしている。

(b) 中部食道左室長軸像(カラードプラ法)：僧帽弁前尖の収縮期前方運動により、左室流出路の乱流と左房後壁に向かう重症の僧帽弁逆流を認める。

87/53 mmHg、PAPは22/12 mmHg、CIは2.4 L/min/m²程度で安定していた。止血に時間を要し、手術時間は8時間09分、総出血量は3,740 mlであり、赤血球液3,920 ml、新鮮凍結血漿5,760 ml、濃厚血小板400 mlを輸血した。手術終了後は挿管のまま集中治療室入室し鎮静下に呼吸循環管理を行い、術後6日目に抜管した。術後7日目に施行した経胸壁心エコー検査においてSAMを認めず、左室駆出率は58%、左室拡張末期径は35 mmであった。

考察

本症例では、急性大動脈解離においてSAMを生じる場合があること、急性大動脈解離の術前の経胸壁心エコー検査では心嚢液貯留、AR、壁運動異常以外の所見を見逃す場合があることが示された。

SAMはS字状中隔、左室内腔の狭小、僧帽弁尖の位置異常や余剰等の構造変化に左室前負荷・後負荷の低下、強心薬・血管拡張薬の使用といった誘因が重なることで生じる¹⁾。S字状中隔の所見は加齢により増加するため、本症例のような高齢者の難治性低血圧の際にはSAMを鑑別したほうがよい²⁾。術後に施行した経胸壁心エコー検査においてSAMは認めなかったが、左室拡張末期径が小さいことがSAM発症の危険因子に一致した。

本症例におけるSAMは、循環血液量減少に伴う左室容量低下および心嚢液貯留に伴う左室内腔圧排により僧帽弁の接合部が心室中隔に近付き、余剰な腱索や僧帽弁尖が左室流出路の血流によって押しつけられることで生じたと考えられる。僧帽弁と大動脈弁の弁輪間角度が小さいこともSAMの発症因子であるため³⁾、大動脈解離によ

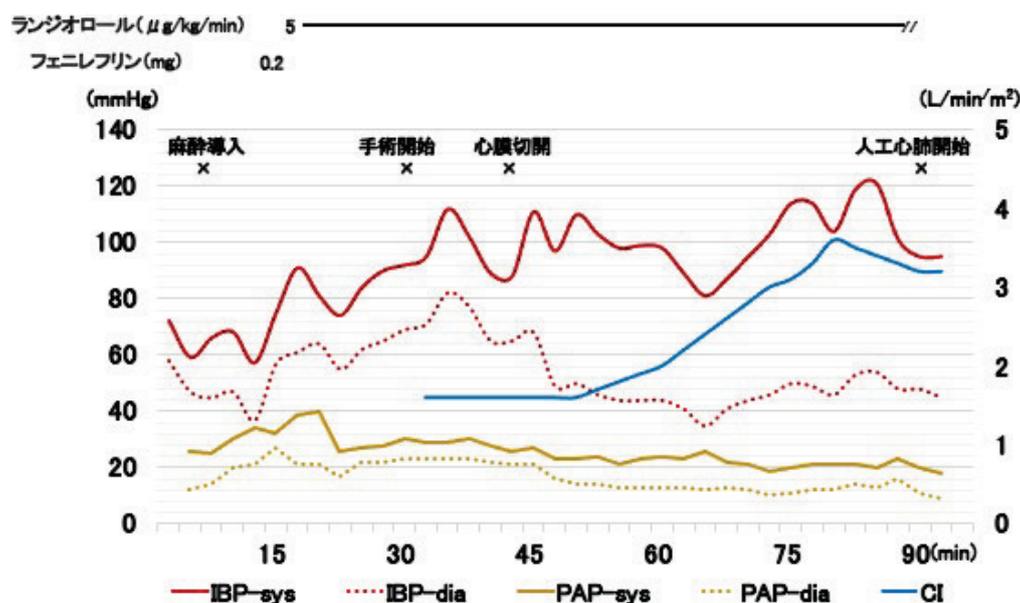


図3 人工心肺開始までの血行動態

フェニレフリン塩酸塩およびランジオロール塩酸塩を投与したものの僧帽弁前尖の収縮期前方運動は消失せず、観血的動脈圧は 91/61 mmHg、肺動脈圧は 40/21 mmHg 程度であった。胸骨正中切開後に心膜を切開し心嚢液を除去することで、血圧が上昇するとともに僧帽弁前尖の収縮期前方運動は消失した。心膜切開により CI は 1.6 L/min/m² から 3.2 L/min/m² に上昇した。

IBP-sys : 観血的動脈圧 (収縮期)、IBP-dia : 観血的動脈圧 (拡張期)、PAP-sys : 肺動脈圧 (収縮期)、PAP-dia : 肺動脈圧 (拡張期)、CI : 心係数

り上行大動脈が拡張し心臓の構造変化を生じることが SAM 発症に影響を与えた可能性もある。大動脈解離の緊急手術では術前に降圧薬による血圧コントロールを行うことが多いが、左室前負荷・後負荷の低下により SAM を誘発する危険性がある⁴⁾。また、全身麻酔導入後に発症した低血圧に対して強心薬を使用する必要があるが、強心薬による陽性変時・変力作用が血行動態を悪化させる危険性があることを念頭におく必要がある²⁾。

全身麻酔導入や陽圧換気を行うことで左室前負荷・後負荷が低下し SAM を発症したとも考えられるが、全身麻酔導入前後の IBP や PAP に大きな変化がないことから、全身麻酔導入前に SAM を生じていたと考える。術前の経胸壁心エコー検査では心嚢液貯留、AR、壁運動異常といった主病変に気をとられ、僧帽弁を評価することを失念した。術前の経胸壁心エコー検査においては緊急手術で時間が切迫している場合でも、手術に関連する部位の評価だけではなく心臓全体の評価を行う必要がある。また、術中 TEE により術前に診断されていない病変を検出することが 31% の患者であり、その中の 25% で治療方針に影響があったとの報告⁵⁾がある。術前の経胸壁心エコー検査による評価が十分ではない可能性を念頭に置いて術中 TEE による評価を行う必要がある。

偽腔閉塞型のスタンフォード A 型急性大動脈

解離の手術適応に関して一定の見解はないが、心タンポナーデ、重症の AR、心筋虚血が存在せず血行動態が安定している場合には保存的治療を選択する場合がある⁶⁾。本症例では心タンポナーデにより血行動態が不安定であると判断したが、SAM によって血行動態が不安定であった可能性は否定できない。容量負荷や薬物治療を行っても SAM は消失しなかったが、周術期に生じる SAM は保存的治療により消失することが多い⁷⁾。本症例のように SAM は心嚢液を除去することで消失する場合があるため⁴⁾、心嚢穿刺により SAM が消失することで血行動態が安定する可能性もある。偽腔閉塞型のスタンフォード A 型急性大動脈解離の手術適応を判断するためには、術前検査において SAM を評価することを怠ってはならない。

急性大動脈解離の緊急手術で施行した術中の TEE において、術前に診断されていない SAM を検出した。術前の経胸壁心エコー検査による評価が十分ではない可能性を念頭に置いて術中 TEE による評価を行う必要がある。

本症例報告にあたっては、患者本人から文書による同意を得た。

利益相反なし。

文献

- 1) Ibrahim M, Rao C, Ashrafian H, et al: Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1260-70.
- 2) 中西俊之, 吉村 学, 坂本誠史ら: 麻酔導入後の難治性低血圧に対し経胸壁心エコー検査で僧帽弁収縮期前方運動による左室流出路狭窄と診断した1症例. *麻酔* 2017; 66: 538-41.
- 3) Hymel BJ, Townsley MM: Echocardiographic assessment of systolic anterior motion of the mitral valve. *Anesth Analg* 2014; 118: 1197-201.
- 4) Park KS, Kim H, Jung YS, et al: Left ventricular outflow tract obstruction with systolic anterior motion of the mitral valve in patient with pericardial effusion caused by ascending aortic dissection -A case report-. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 73-6.
- 5) Minhaj M, Patel K, Muzic D, et al: The effect of routine intraoperative transesophageal echocardiography on surgical management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 800-4.
- 6) 合同研究班参加学会: 2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン. 2023年1月18日. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/07/JCS2020_Ogino.pdf >
- 7) 鈴木智之, 畑 正樹, 山谷一広ら: 急性大動脈解離をきたし拡大心筋切除も併施した肥大型心筋症の1例. *胸部外科* 2017; 70: 1097-1101.

A patient with acute aortic dissection and anterior systolic movement of the anterior mitral leaflet: case report

Taisuke Kumamoto*, Chieko Hiraoka*, Chieko Irie*

* Department of Anesthesiology, Saiseikai Kumamoto Hospital

An 80-year-old man with the diagnosis of acute aortic dissection was rushed to the emergency department. Preoperative transthoracic echocardiography showed pericardial effusion and mild aortic regurgitation; however, the mitral valve was not observed. Although the false lumen was thrombosed, emergency surgery was performed because of the patient's severe hypotension. After induction of general anesthesia, transesophageal echocardiography was performed to evaluate cardiac function. Transesophageal echocardiography showed a thickened basal interventricular septum,

severe mitral regurgitation, and anterior systolic motion of the anterior mitral leaflet, in addition to pericardial effusion and mild aortic regurgitation.

In emergency cardiovascular surgery, there may not be sufficient time to assess cardiac function. Because new findings that have not been diagnosed preoperatively may influence treatment decisions, it is important to evaluate the entire heart by intraoperative transthoracic echocardiography in addition to the sites targeted for surgical intervention.

Keywords : systolic anterior movement, aortic dissection, transesophageal echocardiography

(CircCont 44: 95 ~ 98, 2023)

症 例

Severe bradycardia due to Bezold-Jarisch reflex occurred during arousal from dexmedetomidine under spinal and epidural anesthesia: Case report

Yukie Mizuta, MD, PhD^{*1}, Takafumi Daikaku, MD^{*2}, Tetsuhiro Fujiyoshi, MD, PhD^{*3}
Katsuyuki Matsushita, MD, PhD^{*4}, Kazuhiro Shirozu, MD, PhD^{*4}
Midoriko Higashi, MD, PhD^{*1}, Ken Yamaura, MD, PhD^{*1}

Abstract

Severe bradycardia and hypotension during arousal from sedation with dexmedetomidine in a patient with combined spinal and epidural anesthesia is rare. We present a case of a 60-year-old woman who underwent total hip arthroplasty (THA) under combined spinal and epidural anesthesia (CSEA). Severe bradycardia (10 bpm) and hypotension were developed at arousal from sedation with dexmedetomidine prior to the end of the surgery. At that time, she complained of shoulder pain. Cardiac rhythm was restored by the administration of atropine. She was not under high spinal anesthesia. This severe bradycardia was mainly attributed to Bezold-Jarisch reflex (BJR) with decreased preload due to the low concentration of dexmedetomidine and increased inotropic state because of severe pain. BJR may develop during arousal from sedation with dexmedetomidine under combined spinal and epidural anesthesia.

Keywords: Reflex, Dexmedetomidine; Spinal anesthesia

Introduction

Severe bradycardia and asystole are rare but lethal following spinal anesthesia¹⁾. Severe bradycardia during spinal anesthesia is generally the result of blockade of cardioaccelerator fibers arising from T1-T4 or higher²⁾. We encountered a patient who developed severe bradycardia despite not high spinal

anesthesia when she awakened from sedation during total hip arthroplasty (THA).

Case report

A 60-year-old woman (height, 159 cm; weight, 79 kg; body mass index, 31.4) was scheduled to undergo right THA for developmental dysplasia of the hip. She had untreated hypertension. No abnormalities were found on preoperative electrocardiography (ECG) (sinus rhythm, 57 bpm). Left THA was performed under combined spinal and epidural anesthesia (CSEA) without any complications 2 months prior.

The patient was not premedicated before surgery. Blood pressure (BP) was 178/101 mmHg and heart rate (HR) was 65 bpm before anesthesia (**Figure 1**). She was placed in the left-lateral position prior to anesthesia. CSEA was performed uneventfully at the L3/4 interspace using an 18-gauge Tuohy needle and a 26-gauge pencil-point spinal needle using a needle-thorough-needle technique, and 2.8 ml of 0.5% isobaric bupivacaine was injected intrathecally. An epidural catheter was inserted 5 cm into the epidural space in the cephalad direction via the Tuohy needle. Sensory block was confirmed below T9 by a cold test 8 minutes after spinal anesthesia. At this time, BP was 159/83 mmHg, and HR was 60 bpm. Dexmedetomidine was infused at 6 µg/kg/h over 10 minutes as a loading dose, followed by a continuous dose of 0.4 µg/kg/h for sedation. The BP and HR decreased from 150/75 to 103/60 mmHg and from

^{*1} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

^{*2} Department of Orthopedic Surgery, Oita Red Cross Hospital, Oita, Japan

^{*3} Department of Anesthesiology, Kyushu Central Hospital, Fukuoka, Japan

^{*4} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

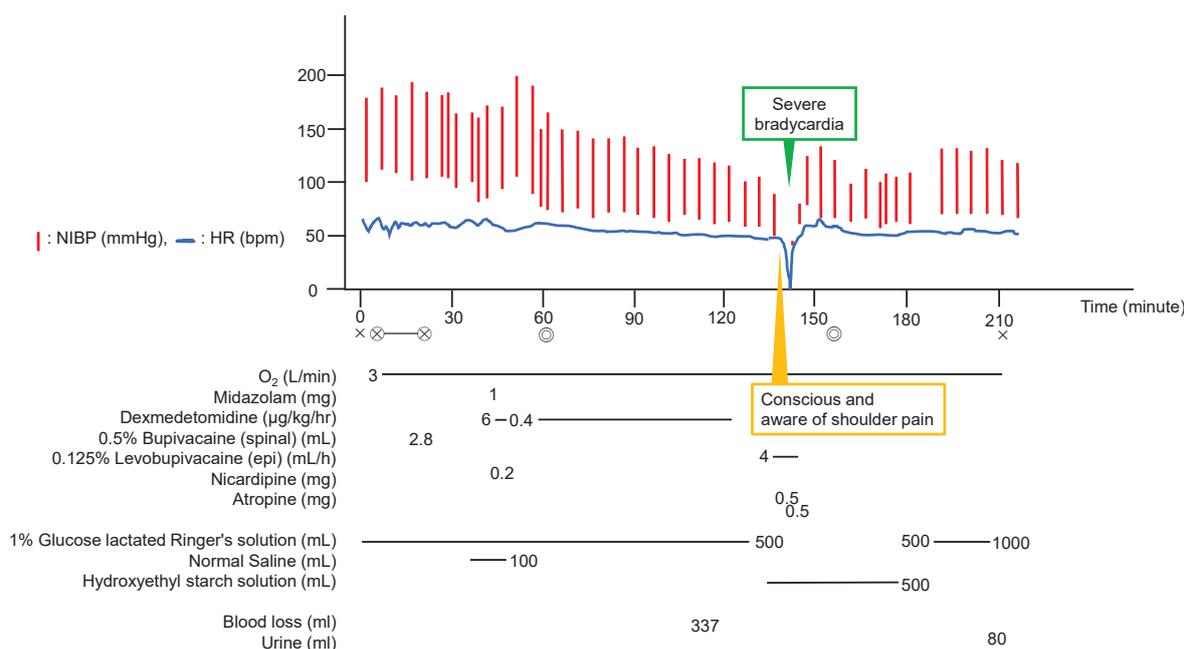


Figure 1

Anesthesia Record. epi: epidural anesthesia; ⊙ : surgery start and end; NIBP: non-invasive blood pressure; ⊗ ; CSEA puncture start and end.

60 to 50 bpm, respectively.

When the surgical procedure was almost complete, dexmedetomidine infusion was stopped, and continuous epidural anesthesia was started with levobupivacaine 0.125% at 4 ml/h. At that time, the patient experienced of shoulder pain upon awakening. Three minutes after the stopping of dexmedetomidine, the HR suddenly decreased from 50 bpm to 10 bpm, and the patient lost consciousness. (Figure 2). Atropine (0.5 mg) was injected intravenously twice. The cardiac rhythm returned to normal sinus rhythm, and the patient regained consciousness. She denied any chest pain, dyspnea, nausea, paresthesia, or tinnitus. After that, vital signs were stabilized, and the surgery was completed. The surgery and anesthesia time were 96 minutes and 132 minutes, respectively. The intraoperative fluid volume was 550 ml, and the intraoperative blood loss volume was 337 ml. The 12-leads ECG showed sinus rhythm without ST changes, and the sensory block was confirmed below T10 at just after surgery. Misplacement of the epidural catheter into the spinal space or intravascular space was ruled out by the aspiration test, and 2 ml of mepivacaine (1%) and 10 µg of epinephrine were injected via the epidural catheter at that time. The patient left the post-anesthesia care unit (PACU) after 30 minutes with stable vital signs (BP 108/62 mmHg and HR 80 bpm).

Discussion

In the present case, sensory blockade was only below T10 when severe bradycardia occurred. Therefore, blockade of the sympathetic nerves due to spinal and epidural anesthesia is unlikely to cause severe bradycardia and asystole. A cardiac vagal reflex, such as the Bezold-Jarish reflex (BJR), is another possible cause of severe bradycardia and asystole during spinal anesthesia³⁾. BJR is triggered by the stimulation of cardiac chemoreceptors and mechanoreceptors during a critical reduction in central volume^{1),2)}. Mechanoreceptors which are located mainly in the infero-posterior wall of the left ventricle, are normally triggered by distention, but a decrease in venous return in combination with an increased inotropic state deforms the cardiac wall sufficiently to trigger mechanically sensitive receptors in the same way as stretching and initiates a paradoxical vasodepressor response⁴⁾. This increases parasympathetic activity and inhibits sympathetic activity, resulting in bradycardia, vasodilation, and hypotension⁵⁾. During spinal anesthesia in awake patients, BJR is more likely to be triggered by stimuli with increased inotropic state, due to pain and anxiety, in conditions of reduced preload²⁾. In this patient, it was also possible that the stimulation including decreased preload and shoulder pain may have initiated the BJR. In addition, she had an in-

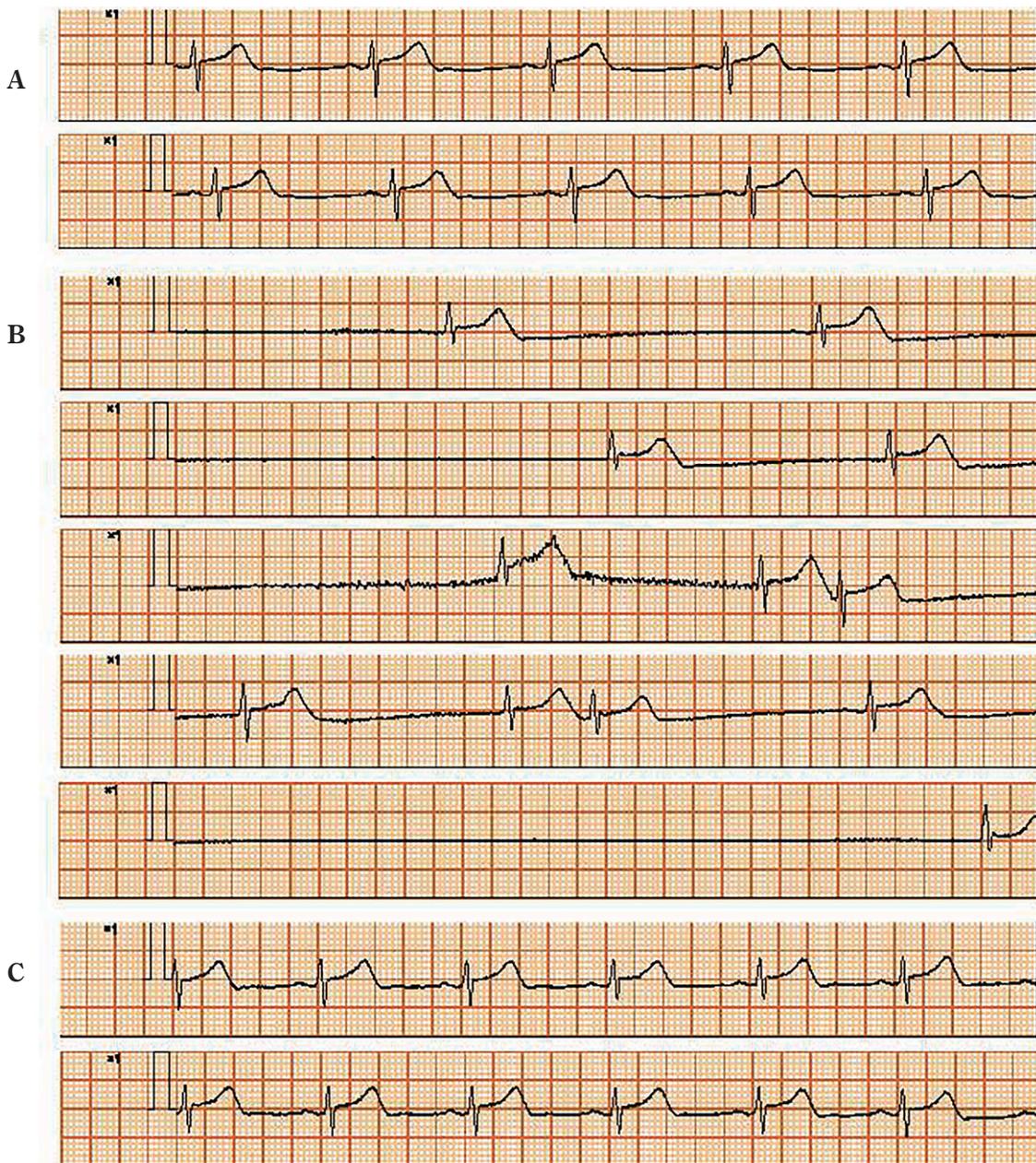


Figure 2

Lead II electrocardiography recordings (paper speed 25 mm/s). A: Before the end of dexmedetomidine infusion; heart rate was 55 bpm. B: Severe bradycardia; sinus arrest continued for 6 seconds. C: Heart rate returned to sinus rhythm; heart rate was 60 bpm.

creased risk of reflex bradycardia due to untreated hypertension⁶⁾. She underwent left THA two months prior with the same anesthetic management (CSEA with sedation using dexmedetomidine) without any complications. The difference from previous anesthesia was the sedation level of dexmedetomidine. In the previous anesthesia, she was sedated with dexmedetomidine until the end of surgery. On the contrary, in the current anesthesia, dexmedetomidine was stopped before the end of surgery,

and she became conscious and experienced severe shoulder pain.

Dexmedetomidine is an α_2A -adrenoceptor agonist with sedative, anxiolytic, sympatholytic, sparingly analgesic and minimal respiratory depression effects⁷⁾. However, dexmedetomidine can cause hypotension, hypertension, bradycardia, and cardiac arrest^{8) ~ 11)}. Dexmedetomidine produces a biphasic hemodynamic response. The high concentration of dexmedetomidine, in addition to its analgesic and sedative effects

through α 2A-receptor activation, also activates α 2B-receptor in the vascular smooth muscles, causing peripheral vasoconstriction, which leads to hypertension. This is accompanied by a quick reduction in the heart rate, presumably caused by the baroreceptor reflex. In contrast, a low concentration of dexmedetomidine activates the α 2A-receptor, which results in vasodilatation, together with pre-synaptic increased vagal activity, which result in hypotension¹²⁾. In this patient, the gradual decrease in pulse pressure during surgery suggest that the preload was insufficient due to less infusion fluids. Furthermore, high concentrations of dexmedetomidine caused vasoconstriction, which may have masked the inadequate preload. Consequently, BJR was caused by a decreased preload due to the rapid concentration decrease after dexmedetomidine discontinuation and increased inotropic state because of severe shoulder pain.

In conclusion, BJR is one possibility of the severe bradycardia during emergence from sedation with dexmedetomidine under combined spinal and epidural anesthesia. We should know dexmedetomidine that its vasoconstrictive and vasodilatory status can change by high or low concentration, and thus it will have different effects than other sedatives after discontinuation.

Acknowledgements

We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript.

References

- 1) Stienstra R: Mechanisms behind and treatment of sudden, unexpected circulatory collapse during central neuraxis blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 965-71.
- 2) Kinsella SM, Tuckey JP: Perioperative bradycardia and asystole: Relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth* 2001; 86: 859-68.
- 3) Løvstad RZ, Granhus G, Hetland S: Bradycardia and asystolic cardiac arrest during spinal anaesthesia: A report of five cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 48-52.
- 4) Mackey DC, Carpenter RL, Thompson GE, et al: Bradycardia and asystole during spinal anesthesia: A report of three cases without morbidity. *Anesthesiology* 1989; 70: 866-8.
- 5) Veelken R, Sawin LL, DiBona GF: Epicardial serotonin receptors in circulatory control in conscious Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol* 1990; 258: H466-72.
- 6) Dabbous AS, Baissari MC, Nehme PW, et al: Perioperative reflex bradycardia and cardiac arrest. *Middle East J Anaesthesiol* 2014; 22: 353-60.
- 7) Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al: Effect of perioperative systemic α 2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012; 116: 1312-22.
- 8) Keating GM: Dexmedetomidine: A review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs* 2015; 75: 1119-30.
- 9) Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al: Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54: 1136-42.
- 10) Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al: The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 29-41.
- 11) Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al: Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33.
- 12) Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 893-913.

関連学会印象記

日本麻酔科学会第70回学術集会に参加して

川人伸次*

2023年6月1日(木)～3日(土)に、日本麻酔科学会第70回学術集会が藤野裕士大会長(大阪大学大学院医学系研究科生体制御医学講座麻酔・集中治療医学教室)のもと神戸市(神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場)で開催されました(写真1)。現地+WEBのハイブリッド開催であり、現地参加でしか味わえない緊張感と意見交換、久々に友人との再会等、楽しんだ方も多かったのではないかと存じます。コロナ禍継続や新たな感染症、さらには大規模災害等、学術集会開催方法に影響はあると思いますが、今後も日本麻酔科学会は基本的には現地参加が難しい会員にも同様の機会提供のため、ハイブリッド開催が基本になるそうです。現地参加が叶わなくても好きな時間に好きな場所で何度でも繰り返し視聴でき、専門医等の単位取得にも配慮されたオンデマンドのメリットも十分に活かされた、参加者にやさしい学会でした。

大会のメインテーマは「麻酔科学と麻酔科医の可能性を再考する」であり、麻酔科学の中で集中治療をサブスペシャリティとして活動してこられた藤野大会長らしい、サブスペシャリティに例年以上に焦点を当て日本の麻酔科の今後の発展方向を模索したいという意図が十分に読み取れまし

た。メインテーマに関連したシンポジウムとして「麻酔科専攻医育成における集中治療研修のあり方」が企画されていました。2023年は日本集中治療医学会創立50周年にあたることもあり日本集中治療医学会の西田理事長をお招きして、日本麻酔科学会の山蔭理事長を含めて麻酔科専攻医教育での集中治療研修のあるべき姿が議論されていました。麻酔科医にとってもう一つの大きなサブスペシャリティであるペインクリニックについても特別講演とシンポジウムが企画されていました。麻酔科学は麻酔・蘇生学に加え、救急・集中治療医学、疼痛・緩和医療学が大きな3本柱であり、加えて、リスクマネジメント、手術室運営、臨床工学等も包括する幅広い学問体系を有します。麻酔科学の裾野の広さ、今後の麻酔科医の幅広い活動の可能性を示唆する数多くの企画が盛り込まれていました。さらに、大変高名な脚本家である三谷幸喜氏の特別講演をはじめ、趣向を凝らした楽しい企画が盛りだくさんの学会でした。

今回の学術集会一般演題募集はテーマ指定演題という試みが行われ、投稿演題数は600演題を超えていました。質と内容が検証され、さらに活発な議論ができる学術集会への挑戦が試みら

公益社団法人
日本麻酔科学会
第70回学術集会
 The 70th Annual Meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists
麻酔科学と麻酔科医の可能性を再考する
 Reconsidering the possibilities for anesthesiology and anesthesiologists

会期 2023.6.1 (Thu.) ▶ 3 (Sat.) 2023.6.1 (Thu.) ▶ 7.3 (Mon.) WEB配信期間
 会場 神戸ポートピアホテル 神戸国際展示場 WEB配信
 会長 藤野 裕士 大阪大学大学院医学系研究科 生体制御医学講座 麻酔・集中治療医学教室

写真1 大会ポスター

* 徳島大学大学院歯科麻酔科学分野

れました。日本麻酔科学会年次学術集会の演題採択は低くないハードルですが、このハードルに打ち勝ち、毎年演題数が増加しているのは特筆に値すると思います。多くの魅力ある企画の中で著者は、一般演題ポスター P01-03 (循環・基礎) の座長を担当させて頂きました。神戸国際展示場でのポスター発表は、まさに「現地開催！」という感じで、発表者・座長・参加者が一体となり非常に和やかな雰囲気、ハイレベルな基礎研究に関して有意義な討論が時間を忘れるほど活発に行われました(写真2)。参加された先生方の笑顔が忘れられません。また、機器展示会場も非常に盛況で(写真3)新しい情報をたくさん得ることができ、十分に満足致しました。

若い麻酔科医からエキスパートやベテラン、医療スタッフまで会員が現地に集い意見交換でき

る楽しく充実した学術集会でした。また、初日6月1日(木)からスタートしたオンデマンド配信は、7月3日(月)まで継続され、本学術集会の知見をより多くの参加者に共有していただきました。藤野裕士大会長と大阪大学麻酔・集中治療医学教室の先生方、日本麻酔科学会事務局の皆様におかれましては、学会の準備・運営に関してご苦労は相当なものであったと推察致します。盛会裏に終わられましたことに心から敬意と感謝の意を表します。

次回の日本麻酔科学会第71回学術集会は、2024年6月6日(木)～8日(土)に山口大学大学院医学系研究科麻酔・蘇生学講座の松本美志也教授が大会長を務められ「麻酔科学の発展：人はもっとやさしくなれる」をテーマに開催される予定です。今から楽しみです。

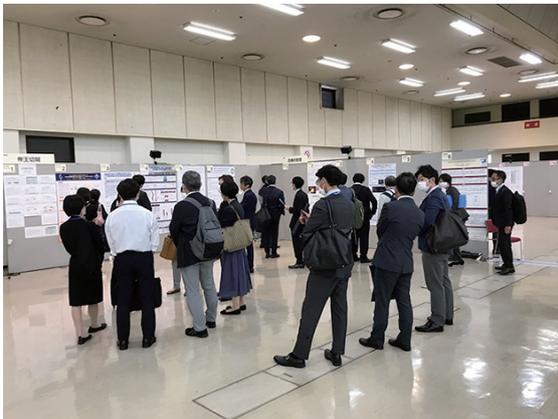


写真2 ポスター会場風景

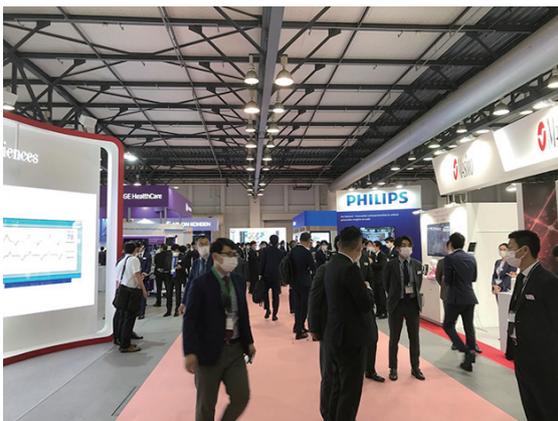
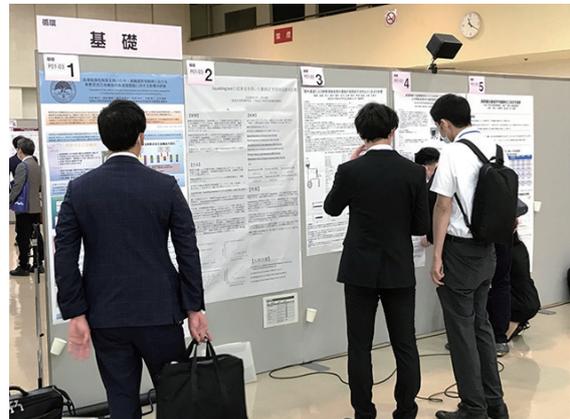


写真3 機器展示場風景



関連学会印象記

日本心臓血管麻酔学会第28回学術大会

泉 薫*

2023年9月15～17日までの3日間、奈良県立医科大学麻酔科学教室の川口昌彦先生のもと日本心臓血管麻酔学会第28回学術大会が現地の奈良市およびWebのハイブリッドで開催されました(図1)。会場となった奈良県コンベンションセンターは木材や伝統工芸品が多く用いられ、奈良らしく美しい施設です(図2)。2つのコンベンションホール(第1、第2会場)、会議室(第3～第6会場)、ポスター会場で、大会のテーマ「Quality Improvement and Outcome for Well-being」にふさわしく、様々な角度からのアプローチで患者の「Well-being」を支えるという目的に沿った多彩なプログラムが用意され、980名が現地参加しました。

特別講演は、慶応義塾大学システムデザイン・

マネジメント研究科の前野隆司先生の「Well-being × 医療」。「Well-being」には身体的健康のみならず、心理的、社会的に良好な状態が整うことが重要で、今回の講演では特に心理的な面へのアプローチについての解説がなされましたが、医療者の心のWell-beingが保たれることが患者さんのWell-beingに繋がるのではないかとのお話が印象に残りました。

招待講演は以下の12演題でした。

- ・「心臓リハビリテーションの最新の動向と課題」牧田茂先生(川口きゅうぼりリハビリテーション病院)
- ・「Perioperative Neurocognitive Disorders: Pathophysiology and Prevention」Lisbeth Anne Everd先生(Department of Anesthesiology, Weill Cornell Medicine, USA/ University of Melbourne, Australia)
- ・「学会発表等における知財保護」川瀬直樹先生(川瀬直樹特許商標事務所)
- ・「豊かな軽運動で高める脳フィットネス: 認知機能の増進をめざして」征矢英昭先生(筑波大学体育系)
- ・「開心術後の集中治療における医療安全」奥村将年先生(愛知医科大学大学病院医療安全管理室)

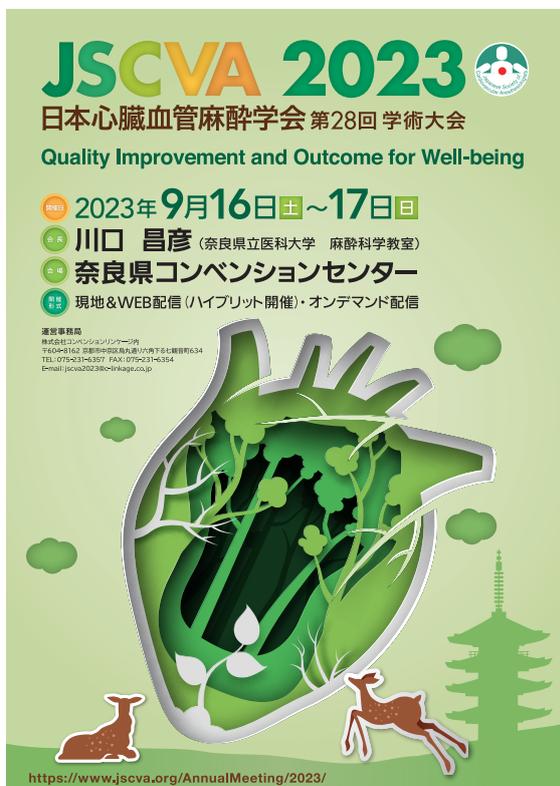


図1 大会ポスター

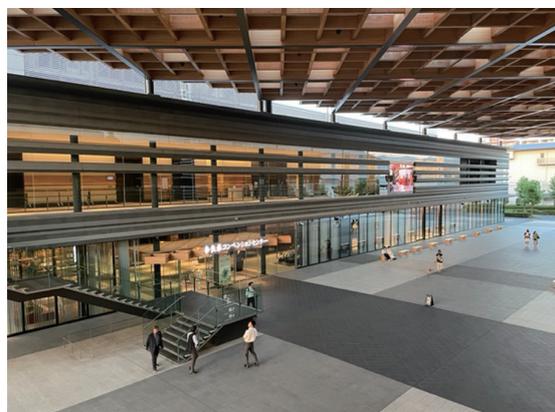


図2 奈良県コンベンションセンター、天平広場の木組みの天井が美しい

* 福岡市立こども病院麻酔科

- ・「小児カテーテルインターベンションの変遷と最前線および未来」大月審一先生(岡山大学病院 小児循環器科)
- ・「循環のしくみを知る」朔啓太先生(国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部)
- ・「CALs (心臓血管外科術後心停止に対する心肺蘇生 protocol) の我が国への導入・普及に向けて」植野剛先生(CALS Japan Working Group)
- ・「心臓血管麻酔に胸部外科麻酔を含むべきか？」川越いづみ先生(順天堂大学医学部付属病院麻酔科・ペインクリニック)
- ・「SHD カテーテルデバイス治療の時代を考える心不全患者へのアプローチ」天木誠先生(国立循環器病センター心不全・移植部門心不全部心不全科)
- ・心臓麻酔領域における Network meta-analysis を紐解く」水原敬洋先生(横浜市立大学データサイエンス研究科&麻酔科)
- ・「Transcatheter mitral valve repair あれこれ：麻酔科医に期待される役割」森田泰央先生(Department of Anesthesia Thomas Jefferson University, USA)

循環のしくみを知ること、カテーテル治療に関連する知識を深めること、認知機能障害の予防、術後の集中治療や蘇生、臨床研究等多岐にわたる内容を各方面のエキスパートから聞くことができ、周術期全般にわたる集学的アプローチの重要性が感じられる内容となっていました。

13 テーマのシンポジウムと3テーマの Pros and Cons では、術中の麻酔管理に直結する輸血に関するものが3つ(「Pros and Cons 2: OPCABG Hb8.0 は輸血する vs 輸血しない」、「シンポジウム 3: 新時代の血小板製剤」、「シンポジウム 7: 心臓外科手術における希釈式自己血輸血を活用した Patient Blood Management」)、薬剤に関するものが2つ(「Pros and Cons 1: 小児開心術の術中管理～そのルーチンの根っこは何?」、「Pros and Cons 3: 人工心肺離脱時不整脈アミオダロンを使う vs 使わない」)に対して、基礎研究や制度および多職種連携に関するものが5つ(「シンポジウム 5: 基礎研究を楽しむ～疾患モデルを自分でつくろう」、「シンポジウム 6: 新心臓血管麻酔専門医制度はどうあるべきか?」、「シンポジウム 8: メディカルスタッフセッション」、「シンポジウム 9: 若手医

師が思う研究テーマへの思い」、「シンポジウム 10: 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドラインをどう活かすか」)で、これらのテーマからも心臓血管麻酔の術中管理はある程度洗練されてきており、制度を含む周辺環境を整える時期になってきているという印象を受けました。

他学会との共同企画は以下の通りです。

- ・ Asian Society of Cardiothoracic Anesthesiologists (ASCA) によるアジア合同セッション「海外との交流」では韓国やシンガポールからも講師を迎えて海外で麻酔修練や研究を行うことの意義や、交流の促進について講演がなされました。
- ・ 日本心臓血管外科学会および日本体外循環技術医学会との合同 Cardiovascular surgery & Anesthesia & Perfusion (CVSAP) シンポジウムでは「MICS を安全に行うために」というテーマで心臓外科医、麻酔科医、臨床工学技士による講演が行われました。
- ・ 韓国の Korean Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiologists (KSCTVA) との合同セッション「日韓のトピックスより」では日韓の4人の演者から、それぞれトラネキサム酸、血液粘弾性試験、near-infrared spectroscopy (NIRS)、vector flow mapping についての講演がなされました。

この他、24 の教育講演、4 つの TEE セミナー、12 の共催セミナーに加え、CPB、心エコーハンズオン、超音波ガイド神経ブロックハンズオン、専門医コースレクチャー等の有料企画があり、充実したプログラム構成でした。多くのプログラムが12月28日までオンデマンドで視聴可能なので聴き逃した講演を自宅でも視聴できるのは大変ありがたいと、10月20日の時点で900名がWeb参加登録を行っている(Web参加受付締め切りは12月28日)ことからWeb配信のニーズの高さが窺えます。一方で、現地では空席が目立つ会場も散見され、充実した講演内容にも関わらず会場の盛り上がりには欠けた印象は拭えません。ハイブリッド開催の利点も活かしつつ、現地での生のディスカッションが損なわれないような工夫がポストコロナの学会に求められていると感じました。

関連学会印象記

American Physiology Summit 2023 に参加して

吉田 祐希*

キーワード：学会印象記、APS、生理学、循環動態

はじめに

2020年から始まった新型コロナウイルス(COVID-19)パンデミックによる学会、研究会のオンライン化は、当初は主流になるかと思われた。しかし、2022年以降は、徐々に現地開催が増加し、少なくとも国際学会においては、以前と変わらない状況になっていると聞く。アメリカへの入国、日本への再入国ともに様々な規制や報告義務が緩和され、2023年4月に American Physiology Summit (APS) に現地参加することができた。著者自身は初めての国際学会参加および発表であり、以前との比較はできないが、感じたことを記したいと思う。

APS 2023 について

2023年4月20日～23日にアメリカの Long Beach にて、APS が開催された(写真1)。1887年に設立された APS は世界中の約1万人の研究者からなる組織であり、生理学と関連分野の科学的追及を目的とした学会である。本学会には、生理学を教え、学び、研究している世界中の研究者、教育者、学生約3,000人が集まる。



写真1 APS 2023 の会場入り口

会場はオーラルプレゼンテーション・ポスター展示・企業ブースに分かれ、いずれの開催ホールもとても広々とした空間であった。オーラルプレゼンテーションの発表後には、多くの人がマイクに集まり、活発な議論がなされている点、日本の学会しか経験したことのない著者にとって印象的であった。ポスター発表の時間は、広々としていた会場が狭く感じるほど人が集まっていて驚いた。各種臓器の細胞についての研究セッションもあれば、アスリートの栄養や睡眠についての研究、最近日本でも流行っているサウナ等の生活に身近なテーマの研究、女性研究者不足についての議論等が行われており、その多種多様な研究の在り方やそれを一気に聴講できる点がとても印象的であった。

興味を持っており、今後より深く勉強していきたいと考えている腎機能についてのセッションや自律神経に関するセッションに参加したが、まだまだ知らない単語が多く、勉強不足を痛感した。冠動脈の自動調節能を検証する実験で、ブタの冠動脈に直接カニューレを挿入し、ローラーポンプで送血している発表があり、実験手順や使用物品等を研究者の方に伺うことができた。大動物実験をしている他施設の研究を聞ける貴重な機会であった。

当部からのポスター発表

ポスター発表は個別に与えられた時間はなく、個人同士でのディスカッションが行われていた。飲み物や食べ物を手に持ちながら、とても和やかで親しみやすい雰囲気があり、分野が異なっても近くのポスター同士で研究紹介をし合う姿が印象的だった(写真2)。

多くの先生にご指導いただき、「The worsening of cardiac function by the repeated micro-embolization attenuates the very short-term blood pressure lability index in dogs」というテーマで、初めての学会発表を経験した。本研究は、ビーグルの左冠動脈に対して2週間おきに微小塞栓を行うことで次第に慢性心不全となるモデルにおいて、

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

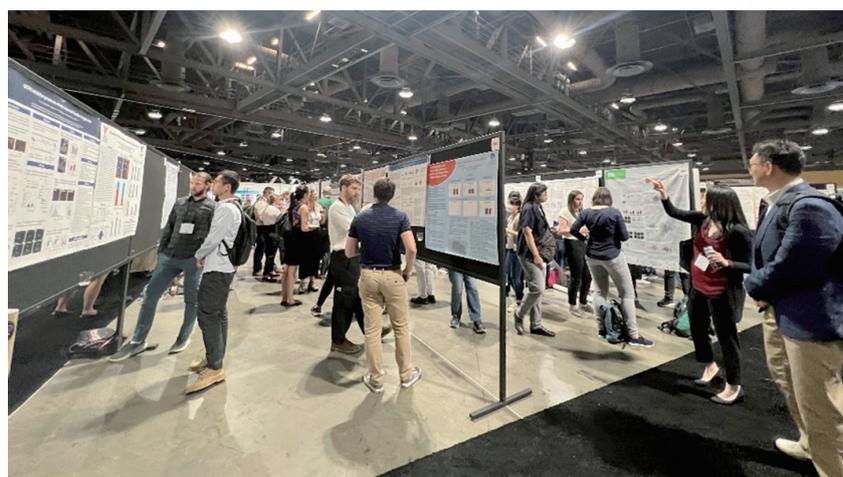


写真2 ポスター会場の風景

短時間の血圧変動がどのように変化していくかを検証したものである。同じような研究をしている方に出会うことはできなかったが、海外ではイスでの動物実験はほとんどないため、他の研究者からは驚かれ、実験方法や解析方法等の質問で声をかけてもらった。さらに、松下裕貴医師が「The impact of aortic valve regurgitation on the combination therapy of VA-ECMO and Imeplla support in severe cardiogenic shock: a simulation study」という演題名で、機械的補助循環時に問題となる大動脈弁閉鎖不全の循環動態デメリットについてシミュレーションを用いた検討を報告した。循環シミュレーションについては、類似分野のポスター発表もあり、他国の若手研究者たちとディスカッションすることができた(写真3)。

おわりに

今回、初めての国際学会に参加させていただいた。生理学は非常に幅広く、ヒトから小動物、



写真3 循環動態制御部メンバーの集合写真

細胞において様々な研究を見ることができた。著者自身は、これまで4年間臨床工学技士として働いてきたが、研究を始める段階でこのような学会発表の機会をいただくことができ、視野が大きく広がるとともに、研究意欲を高めることにつながった。

留学速報

システマチックレビュー、メタアナリシスの進め方

住 江 誠^{*1,2}

キーワード：GRADE assessment、Meta-analysis、PRISMA statement、Systematic review

はじめに

システマチックレビューとメタアナリシスは複数の同じ研究テーマの研究結果を統合して質の高い知見を得る方法である。MEDLINE で検索したシステマチックレビューに関する出版数は、2000年の約1,422件から2019年は29,073件と、20年間で約20倍に増えていることが報告されている¹⁾。著者は2023年4月よりカナダトロントのSickKids Hospital, Department of Anesthesia and Pain Medicine に所属してシステマチックレビューとメタアナリシスを行っており、その研究の進め方についてまとめる。

PRISMA 声明

現在、臨床研究を行う際は、研究に関する各声明に従って研究を行い、論文にもそれに従ったことを記載することが強く推奨されている。例えば無作為化比較試験にはCONSORT声明、観察研究にはSTROBE声明といったものがある。同様にシステマチックレビューとメタアナリシスでもPreferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement (PRISMA statement < <http://www.prisma-statement.org/> >) に従って研究を行うことが強く推奨されている²⁾。PRISMA statement では以下に記載する研究手順をすべて含んでおり、PRISMA statement に従った研究計画と研究の進行次第で、研究の質が決まるといえるであろう。

リサーチクエスチョンを明確にする

研究の背景、研究によって得られる知見が社会にどのような影響を与えるのかを明確にするためにPICOを設定する。PICOはpopulation、intervention、control、outcomeの頭文字をとった研究のフレームワークである。研究にこれらの要素が含まれているかを検討することで、リサーチクエ

スチョンとそれを解決するための研究計画を客観的に評価することができる。さらにシステマチックレビューとメタアナリシスでは、系統的な文献検索、特定した文献からのデータの抽出、文献の質を評価する際に有用である。

同じ研究が存在しないかを確認する

システマチックレビューとメタアナリシスでは、リサーチクエスチョンとなる領域で複数の文献とそのデータを抽出する必要があるため、その領域の文献を詮索する際にこれから行おうとしている研究と重複する研究がないかどうかを確認し、何が新しい知見となる予定なのかを明確にしておく。

文献検索に用いるデータベースと検索方法を設定する

システマチックレビューとメタアナリシスに必要な文献はリサーチクエスチョンに答える可能性のあるすべての文献を抽出しなければならない。文献の検索はライブラリアン(学位を持った司書)が行い、PubMedやEmbaseなどの多くのデータベースがある中でどのデータベースを使用するか、検索で使用するキーワードをライブラリアンとディスカッションを行いながら決定する。

研究のプロトコールを作成する

研究のプロトコールを作成する。必要な項目はPRISMA声明に記載されており³⁾、次に示すプロトコールの登録の際に必要な。特に文献の選択除外基準は具体的かつ詳細に設定する。これをもとに検索した文献のスクリーニングを行い、最終的な分析を行うための文献を選定する。

プロトコールをオープンレジストリに登録する

作成したプロトコールをオープンレジストリ(誰もが閲覧できる研究計画のデータベース)に登録する。登録することで、他の研究者が同じ研究を始めてしまうことを防ぐことができる。代表的なものにPROSPERO < <https://www.crd.>

*1 トロント小児病院、*2 雪の聖母会聖マリア病院麻酔科

york.ac.uk/prospéro/ > や Cochrane Collaboration < <https://www.cochrane.org/> > 等がある。

文献検索とスクリーニングを行う

その文献をレビューに含めるかどうかのスクリーニングは2人以上で行う。意見の不一致があった場合はまず2人で話し合い、それでも決められない場合は第3者(多くは研究のコンダクター)が決定する。スクリーニングは DistillerSR < <https://www.distillersr.com/products/distillersr-systematic-review-software> > や Covidence < <https://www.covidence.org/> > 等のオンラインのプラットフォーム上でを行い、スクリーニングを行う共同研究者と研究をシェアすることができる。結果はフローダイアグラムを作成して論文中に記載する。フローダイアグラムの例は PRISMA 声明の中にも示されている。

選定した文献について、研究の質を評価する

臨床研究の質を評価するツールとして、無作為化比較試験については Cochrane Collaboration's Tool for Assessing the Risk of Bias や Robins-I^(4),5)、観察研究や症例対象研究については New Castle Ottawa Quality Assessment Scale や Robins-E 等がある < <https://www.riskofbias.info/welcome> >。どちらを使用したほうがいいのか一般的な見解はない。これらの作業は、スクリーニングと同様にオンラインのプラットフォーム上で行うことができる。これらの結果は論文中に記載するが、選定した文献の質が全体的に高い場合は、システマチックレビューやメタアナリシスの研究結果も信頼に値するものとなるが、そうでない場合は当然懐疑

的な結果として評価される。さらに、感度分析として研究の質が高いものだけを解析し、結果が大きく変わらなければ、初回の分析結果の頑健性を示すことができる。

出版バイアスを評価する

出版バイアスとは「ポジティブな結果の方がネガティブな結果よりも出版されやすい」というバイアスで、一般にファネルプロットを用いて評価を行う。図1はファネルプロットの一例であるが、選定した文献が丸で示してある。縦軸が各研究の効果量の標準誤差、横軸が各研究の効果量で、中央線を中心に右側がポジティブな結果、左側がネガティブな結果の研究である。左右対称であれば、出版バイアスに関係なく文献を選定していることが示されていることになる。

選定した文献からデータを抽出する

どのようなデータが必要かを検討し、エクセル等で作成した一つのフォーマットでデータを抽出する。データシートは研究チーム内で共有する。

解析を行う

システマチックレビューとメタアナリシスでは選定した研究ごとにサンプルサイズや効果量(リスク比やオッズ比)にばらつきがあるため、研究結果を統合するときには通常サンプルサイズや効果量の分散に従って重みづけを行う。研究間のばらつきの評価は、コクランのQ検定やヒギンズのI²統計量を用いて行う。ばらつきが小さければすべての研究結果を統合した固定効果モデルを使用してもよいが、ばらつきが大きけれ

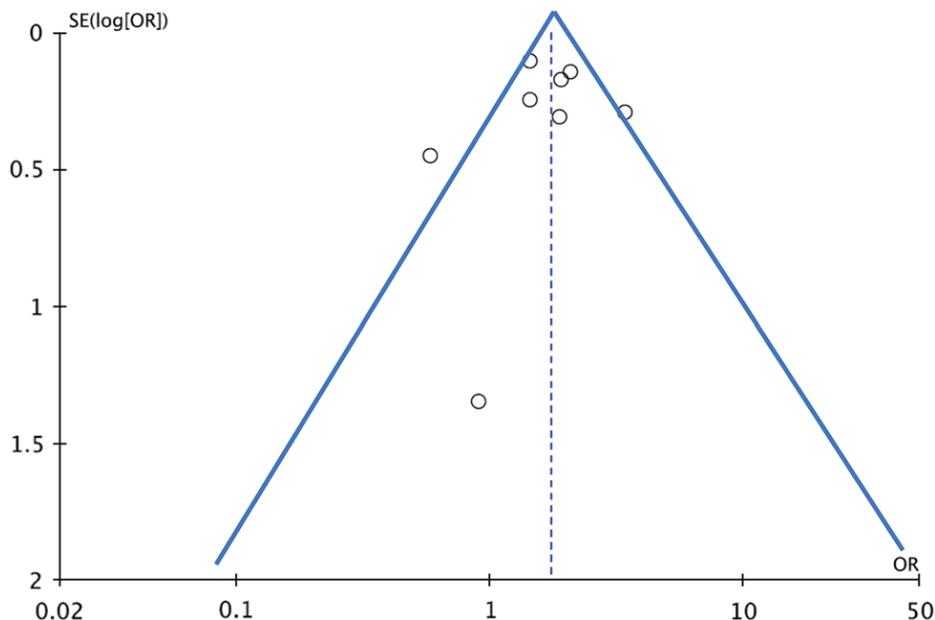
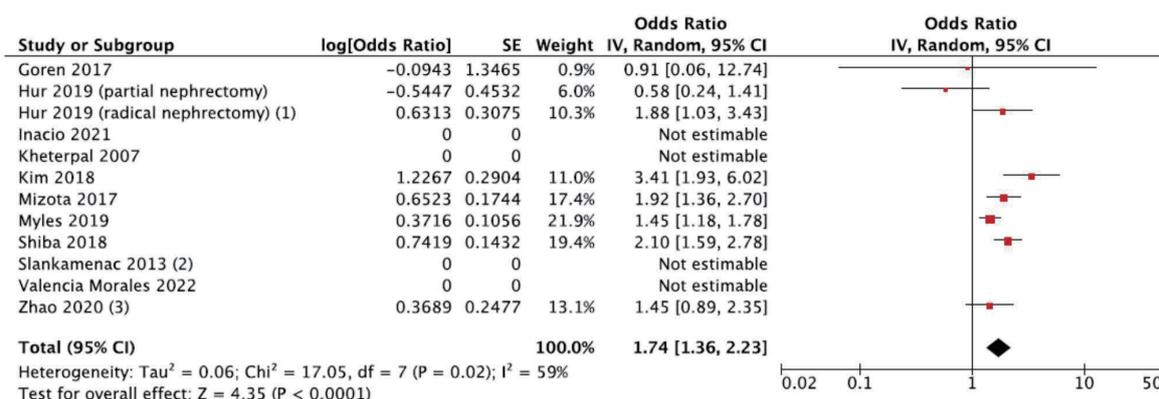


図1 ファネルプロットの一例(文献⁶⁾より引用)



Footnotes

- (1) CI was reported as [1.15, 3.69]. However, derived CI was [1.03, 3.43] based on reported OR 1.88 and p value 0.040.
- (2) Oliguria defined as < 400 mL/24 hrs.
- (3) OR was reported as 1.48. However, derived value was 1.45 based on reported CI [0.89, 2.35].

図2 フォレストプロットの一例(文献⁶⁾より引用)

ばランダムに研究結果を抽出する変量効果モデルを使用する。図2はフォレストプロットの一例であるが、各研究のオッズ比をその分散の逆数で各研究に重みづけを行い、変量効果モデルでオッズ比を統合している。フォレストプロットを行うためのソフトはCochraneがreview managerとして提供しているが、その他の統計解析ソフトでも提供しているものがある< <https://revman.cochrane.org/info> >。

得られた研究結果に対してGRADE assessmentを行う

GRADEとはGrading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation 評価の略で、医療研究や臨床ガイドラインの作成において、証拠の質と推奨事項の強度を評価するための方法である。主に以下の項目から構成されており、論文中に記載することで研究結果の信頼性を読者に対して示すことができる^{7), 8)}。Quality of Evidence: 研究デザイン、バイアスのリスク、結果の一貫性などを評価して、証拠の質を評価する。Strength of Recommendations: 証拠の質に基づいて、治療や予防の介入を強く推奨するか、弱く推奨するか、推奨しないかを判断する。Uncertainty: 研究結果にどの程度の不確実性が存在するかを評価する。

以上がシステマチックレビューとメタアナリシスを行う際の大きな流れであるが、ご存じの通り、研究結果として読者から注目される場所は主に11のフォレストプロットである。しかしながらこれまで記述してきた通り、この研究結果を得るためには、それまでの1から10の過程と、12の評価が最も重要かつ時間がかかる場所である。研究者や読者は統計学を理解するとともに、

研究がPRISMA声明とGRADE assessmentに沿ったものであるかどうかを常に評価しなければならない。最後にこの内容が今後初めてシステマチックレビューとメタアナリシスを行う研究者やシステマチックレビューとメタアナリシスの読者にとって、その一助となれば幸いである。

利益相反状態

なし

文献

- Hoffmann F, Allers K, Rombey T, et al: Nearly 80 systematic reviews were published each day: observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000-2019. J Clin Epidemiol 2021; 138: 1-11.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n71.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev 2015; 4: 1.
- Higgins J PT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ 2011; 343: d5928.
- Sterne J A, Hernán MA, Reeves BC, et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016; 355: i4919.
- Milder DA, Liang SS, Ong SGK, et al: Association between intraoperative oliguria and postoperative acute kidney injury in non-cardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis. J Anesth 2023; 37: 219-33.

7) Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, et al: GRADE Guidelines: 19. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-Risk of bias and indirectness. *J Clin Epidemiol* 2019; 111: 94-104.

8) Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, et al: GRADE guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-inconsistency, imprecision, and other domains. *J Clin Epidemiol*. 2019; 111: 83-93.

- 文 献 紹 介 -

I

頭を下に傾けた腹腔鏡検査中の肺損傷を最小限に抑える：生理学的コホート研究

De Meyer GRA, Morrison SG, Saldien V, et al: Minimizing lung injury during laparoscopy in head-down tilt: A physiological cohort study. *Anesth Analg* 2023; 137: 841-9.

背景：腹腔鏡検査中の腹腔内圧の上昇は無気肺を誘発する。呼気終末陽圧 (PEEP, positive end-expiratory pressure) は無気肺を軽減するが、肺の過膨張を惹き起こすことがある。虚脱した肺胞が周期的に開いたり過膨張したりすると、人工呼吸器による肺損傷や術後肺合併症が発生する可能性がある。著者らは、頭を下に傾けた体位 (トレンデレンブルグ体位) での腹腔鏡検査中の無気肺、肺ストレス、過膨張に対する PEEP の影響を明らかにすることを目的に研究を行った。

方法：非盲検・反復測定・介入的・生理学的コホート試験が計画された。ベルギーの単一の三次大学病院から集められた、トレンデレンブルグ体位で腹腔鏡検査を受ける予定の非肥満患者 23 名が対象となった。15 (高)、10、5 (低) cm H₂O の PEEP を適用した。無気肺は、肺超音波スコア、呼気終末経肺圧、動脈血酸素分圧と吸気酸素濃度の比 (PaO₂/FiO₂)、および動的呼吸システムコンプライアンスを用いて評価した。全体的な過膨張は死腔容積によって評価し、局所換気は肺超音波によって評価した。肺ストレスは、経肺駆動圧と動的コンプライアンスを使用して推定した。

結果：15、10、5 cm H₂O PEEP それぞれの測定値を示す。肺超音波スコア (%) は中央値 11 (25 ~ 75 パーセンタイル：0 ~ 22)、27 (11 ~ 39)、53 (42 ~ 61) (P < .001)、呼気終末経肺圧 (cm H₂O) は、0.9 (-0.6 ~ 1.7)、-0.3 (-2.0 ~ 0.7)、-1.9 (-4.6 ~ -0.9) (P < .001)。PaO₂/FiO₂ 比 (mm Hg) は 471 (435 ~ 538)、458 (410 ~ 537)、431 (358 ~ 492) (P < .001)。動的呼吸器系コンプライアンス (mL/cm H₂O) は 32 (26 ~ 36)、30 (25 ~ 34)、27 (22 ~ 30) (P < .001)。駆動圧 (cm H₂O) は 8.2 (7.5 ~ 9.5)、9.3 (8.5 ~ 11.1)、11.0 (10.3 ~ 12.2) (P < .001)。肺胞死腔換気率 (%) は 10 (9 ~ 12)、10 (9 ~ 12)、9 (8 ~ 12) (P = 0.23)。肺の超音波スコアは、各 PEEP レベルで肺尖部領域と肺基底部分の間で同様であった (それぞれ P = 0.76、0.37、0.76)。

結語：著者らは、トレンデレンブルグ体位での腹腔鏡検査中の高い PEEP レベルは肺保護的な換気を促進し、全体的な肺胞の過膨張がなければ、

無気肺と肺ストレスは軽減されると結論づけた。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

経カテーテル大動脈弁植え込み術と外科的大動脈弁置換術を施行した患者の自立生活損失について - 後ろ向きコホート研究

Blank M, Robitaille MJ, Wachtendorf LJ, et al: Loss of independent living in patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement: A retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2023; 137: 618-28.

背景：65 歳から 80 歳の患者において、経カテーテル大動脈弁植え込み術 (TAVR, transcatheter aortic valve replacement) か外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) のどちらを推奨するかの判断は曖昧で、難しい選択である。我々は、患者を 65 歳以下、66 歳から 79 歳、80 歳以上の年齢に分けて TAVR を行った患者と比べて、SAVR を行った患者で術後の自立生活がどれほど失われるのかを評価した。さらに、TAVR と有害事象発生との関連メカニズムも調べた。

方法：2013 年から 2020 年の間に Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC; Boston, MA) で TAVR と SAVR を行った成人患者のうち、手術前に自立生活を行っていた患者を対象とした。患者の人口統計を含む交絡因子や術前の既往歴、有害事象のリスクスコア等の調整が行える多重ロジスティック回帰分析を評価に用いた。大動脈弁置換術後に自立生活を行えなくなるものの関係性と、患者の年齢の影響を調べた。さらに、手術時間が他の交絡因子に影響を与えるかどうかを評価した。

結果：合計 1,751 人の患者 (年齢の中央値は 76 歳、56% が女性) で調査を行った。SAVR を行った患者のうち計 27%、TAVR を行った患者のうち 20% で術後自立生活が行えなくなった。コホート研究では、TAVR は SAVR と比較して自立生活を行えなくなるオッズ比を減少させた。この傾向は、年齢が若くなるにつれて少なくなっていた。65 歳以上の年齢では、手術時間が短くなるほど TAVR の予後は良くなり、自立生活も行えるという結果となった。

結語：65 歳以上の患者では、SAVR と比較して TAVR を行った場合の方が自立生活の損失は少なくなった。これは、手術時間の短縮が少なからず影響していると考えられる。65 歳以下の患者においては、大動脈弁置換術の術式と予後に関して関係性は認められなかった。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

術中左室拡張機能の基準値は心臓手術後の心房細動と関連する

Rong LQ, Di Franco A, Rahouma M, et al: Baseline intraoperative left ventricular diastolic function is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2023; 139: 602-13.

背景：術中の左房・左室の拡張機能と術後心房細動との関連については詳細不明である。著者らの目的は、心臓手術後の心房細動予防のための左後方心膜切開術 (PALACS) 試験の事後分析として、経食道心エコー (TEE, transesophageal echocardiography) で評価された術中左房・左室拡張機能と術後心房細動との関連を評価することである。

方法：利用可能な術中 TEE データを有する PALACS 患者 (n = 402/420; 95.7%) がコホート研究の対象となった。著者らは、術前の左房サイズと機能、左室拡張機能、およびそれらの術中変化が術後心房細動と関連しているという仮説を検証した。正常な左室拡張機能は、lateral e' (側壁僧帽弁輪運動) の速度が 10 cm/s 以上で 0 と等級付けされた。拡張機能障害は、Lateral e' が 10 cm/s 未満のうち、僧帽弁流入速度と肺動脈流入速度に基づき Grade 1 が E/e' 8 以下、Grade 2 が E/e' 9 ~ 12、Grade 3 が E/e' 13 以上と定義した。

結果：402 人の患者のうち 230 人 (57.2%) に術中拡張機能障害が認められた。心膜切開による影響はグループ間で有意差は認められなかった。402 人の患者のうち 99 人 (24.6%) が術後心房細動を発症した。術後心房細動を発症した患者は、発症しなかった患者と比較して、より頻繁に左室拡張機能障害を示した。(75.0% [n = 161/303] vs. 57.5% [66/99]; P = 0.004)。左房のサイズと機能指標のうち、胸骨切開から閉鎖後の測定値を差し引いたものとして定義される左房の面積のみが、単変量解析で術後心房細動を発症しなかった患者と術後心房細動を発症した患者で有意差が認められた (- 2.1 cm² [interquartile range, - 5.1 ~ 1.0] vs. 0.1 [interquartile range, - 4.0 ~ 4.8]; P = 0.028)。多変量解析により、左室拡張機能障害の基準値 (オッズ比, 2.02; 95% CI 1.15 ~ 3.63; P = 0.016) および心膜切開 (オッズ比, 0.46; 95% CI 0.27 ~ 0.78; P = 0.004) のみ術後心房細動発症に独立して関連していることがわかった。

結語：左房のサイズや機能ではなく、TEE による術前左室拡張機能障害の基準値が独立して術後心房細動と関連していた。心臓手術中に左室拡張機能を最適化する介入が術後心房細動リスクを軽減できるかどうかを示すには、さらなる研究が必要である。

(徳島大学病院歯科麻酔科
篠島 理)

II

術中の酸素投与と術後臓器障害：観察コホート研究

McIlroy DR, Shotwell MS, Lopez MG, et al: Oxygen administration during surgery and postoperative organ injury: observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2022; 379: e070941.

研究の目的は、術中の超生理的な酸素投与と術後の腎臓・心筋・肺傷害発生の減少または増加との関連を検討すること。

Multicenter Perioperative Outcomes Group データレジストリに参加している米国内 42 の医療センターにおける観察コホート研究で、2016 年 1 月 ~ 2018 年 11 月に全身麻酔と気管挿管による 120 分以上の手術を受けて入院した成人患者を対象とした。

超生理的な酸素投与は、SpO₂ が 92% を上回った時間内 (分当たり) において FiO₂ が 21% を超えた時間の曲線下面積と定義した。

主要評価項目は、急性腎障害 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 基準による評価)、心筋障害 (術後 72 時間以内の血清トロポニン > 0.04 ng/mL)、肺傷害 (国際疾病分類の退院診断コードによる評価) とした。

対象コホートは、350,647 例、年齢中央値 59 歳 (四分位範囲 [IQR]: 46 ~ 69)、女性 180,546 例 (51.5%)、手術時間中央値 205 分 (IQR: 158 ~ 279) であった。急性腎障害と診断されたのは 297,554 例中 19,207 例 (6.5%)、心筋傷害は 320,527 例中 8,972 例 (2.8%)、肺傷害は 312,161 例中 13,789 例 (4.4%) であった。FiO₂ の中央値は 54.0% (IQR: 47.5 ~ 60.0%)、超生理的な吸入酸素濃度の曲線下面積は 7,951% 分 (5,870 ~ 11,107% 分) であり、これは 135 分の手術中に 80% の FiO₂ であることと同じである。

ベースラインの共変量およびその他の潜在的な交絡変数を調整後、酸素曝露量の増大は、急性腎障害、心筋傷害、肺傷害のリスク増加と関連していた。超生理的な吸入酸素濃度の曲線下面積の 75 パーセントイルに該当する患者は、25 パーセントイルに該当する患者と比較して、急性腎障害のオッズが 26% (95% 信頼区間: 22 ~ 30%)、心筋傷害のオッズが 12% (7 ~ 17%)、肺傷害のオッズが 14% (12 ~ 16%) 高かった。曝露の別の定義を評価する感度分析、コホートの制限、操作変数分析の実施により、これらの観察結果が確認された。

術中の超生理的な酸素投与量の増加は、腎臓、心筋、および肺傷害の高い発生率と関連していた。

三尖弁閉鎖不全症例に対する経カテーテル的修復術

Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al: Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med* 2023; 388: 1833-42.

【背景】重症の三尖弁逆流症(TR, tricuspid regurgitation)は、QOLを低下させる衰弱性疾患である。TRを減少させることは、臨床転帰を改善する可能性がある。

【方法】重症TR症例に対する経皮的三尖経カテーテル的edge-to-edge修復術(TEER)の前向き無作為試験を行った。症候性重症TR患者が米国、カナダ、ヨーロッパの65施設で登録され、TEER群と薬物療法(対照)群に1:1の割合で無作為に割り付けられた。主要エンドポイントは、1年後のフォローアップにおける、死亡もしくは三尖弁手術、心不全による入院、The Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) 15点以上のQOLの改善を含む階層的複合点とし、win ratioを用いて比較した。

【結果】350人の患者が登録され、175人が各群に割り付けられた。平均年齢は78歳で、54.9%が女性であった。主要エンドポイントの結果は、TEER群が勝っていた(win ratio 1.48; 95%信頼区間 1.06 ~ 2.13; $P=0.02$)。死亡または三尖弁手術の発生率、心不全による入院率は両群間に差を認めなかったが、KCCQのQOLスコアは、TEER群で平均 12.3 ± 1.8 点と改善したが、対照群では 0.6 ± 1.8 点であった($P < 0.001$)。30日後、TEER群では87.0%、対照群では4.8%の症例に中等度以上のTRを認めなかった($P < 0.001$)。TEERを受けた患者の98.3%は、30日後に主要な有害事象がなく、TEERは安全であることが判明した。

【結論】TEERは重症のTR患者に対して安全であり、TRの重症度を減少させ、QOLの改善と関連していた。

マルチモーダルモニタリングと機能的超音波顕微鏡を用いたエピネフリンによる脳微小循環と酸素化動態への影響

Zhang D, Wang W, Zhu X, et al: Epinephrine-induced effects on cerebral microcirculation and oxygenation dynamics using multimodal monitoring and functional photoacoustic microscopy. *Anesthesiology* 2023; 139: 173-85.

【背景】重症の難治性低血圧、ショック、心停止後のエピネフリン投与は、全身血流と大血管の灌流を回復させるが、血管収縮により脳微小血管の灌流と酸素供給を悪化させる可能性がある。エピネフリンは、脳において有意な微小血管収縮を惹き起こし、反復投与後や老化した脳においては重症度が増大し、最終的には組織低酸素症を惹き起こすという仮説を立てた。

【方法】健康な若齢マウスおよび高齢マウスを用い、エピネフリン静脈内投与が脳微小血管血流および酸素供給に及ぼす影響を、機能的超音波顕微鏡、脳組織酸素センシング、組織学的評価等を用いて検討した。

【結果】3つの主要な所見が報告された。第1に、エピネフリン投与後、微小血管は重度の即時血管収縮(6分後にベースラインの $57 \pm 6\%$ 、 $P < 0.0001$ 、 $n = 6$)を示し、それは動脈血圧上昇より長く続いた。しかし、より太い血管では血流増加(6分後にベースラインの $108 \pm 6\%$ 、 $P = 0.02$ 、 $n = 6$)を示した。第2に、オキシヘモグロビンは脳血管内で有意に減少し、より細い血管(微小血管では6分後にベースラインの $69 \pm 8\%$ 、 $P < 0.0001$ 、 $n = 6$)でより顕著な減少を示した。第3に、オキシヘモグロビンの飽和度低下は脳低酸素症を示さなかった。それどころか、エピネフリン投与後、脳組織の酸素は増加した(ベースラインの 31 ± 11 mmHg から 56 ± 12 mmHg、80%増加、 $P = 0.01$ 、 $n = 12$)。老化した脳では、微小血管の収縮は若い脳より顕著ではなかったが回復は遅かった。しかし、組織酸素化は増加し、相対的な高酸素状態が確認された。

(鹿児島大学病院
松永 明)

III

慢性透析患者における手術前最終透析のタイミング

Fielding-Singh V, Vanneman MW, Grogan T, et al: Association between preoperative hemodialysis timing and postoperative mortality in patients with end-stage kidney disease. *JAMA* 2022; 328: 1837-48.

血液透析治療中の末期腎不全患者において、待機的手術前の最終血液透析のタイミングは明らかになっておらず、施設等による独自の判断に任せられることが多い。

本研究では、United States Renal Data Systemを用い、血液透析治療中の末期腎不全患者で2011年1月1日～2018年9月30日の期間に外科手術を受けた患者を特定し、2018年12月31日まで追跡調査を行っている。主要評価項目は術後90日死亡率で、手術と術前最後の血液透析との間隔を1日、2日、3日間で比較するとともに、手術当日の血液透析の有無でも評価した。血液透析から手術までの間隔と術後90日死亡率との関連性は、Cox比例ハザードモデルを用いて評価した。

解析対象は34万6,828例(年齢中央値65歳[四分位範囲[IQR]: 56～73]、女性49万5,126例[43.1%])、手術件数114万7,846件であった。114万7,846件の手術のうち、術前最後の血液透析と手術との間隔が1日間は75万163件(65.4%)、2日間は28万5,939件(24.9%)、3日間は11万1,744件(9.7%)であった。また、19万3,277件(16.8%)では、手術当日に血液透析が実施されていた。90日死亡率は、3万4,944件(3.0%)の術後に発生した。術前最後の血液透析から手術までの間隔が長いほど90日死亡率リスクは高く、日数依存の有意な関連性が認められた。手術当日の血液透析の実施は、実施なしと比較して死亡リスクの有意な低下と関連していることが認められた。手術当日の血液透析あり vs. なしは、絶対リスク4.0% vs. 4.5%、絶対リスク差は-0.5%(95%信頼区間[CI]: -0.7～-0.3)であり、ハザード比0.88(95%CI: 0.84～0.91)であった。さらに手術当日の血液透析実施は、術前の血液透析から手術までの間隔の延長に関連するリスクを有意に低下させることも示された($p < 0.001$)。

血液透析を受けている末期腎不全患者において、術前最後の血液透析から手術までの間隔が長くなるほど術後90日死亡率リスクが高まり、特に手術当日に血液透析を実施していない場合に有意に高まった。

赤血球輸血のドナーの性別が生命予後に与える影響

Chassé M, Fergusson DA, Tinmouth A, et al: Effect of donor sex on recipient mortality in transfusion. *N Engl J Med* 2023; 388: 1386-95.

血液ドナーの性別がレシピエントの生命予後に影響を及ぼす可能性が指摘されて久しい。

iTADS試験は、カナダの3施設が参加した二重盲検無作為化試験であり、2018年9月～2020年12月の期間に患者登録が行われた。赤血球輸血を受ける患者は、男性ドナーの赤血球を輸血する群、または女性ドナーの赤血球を輸血する群に無作為に割り付けられた。無作為化は、血液供給業者による過去の配分とマッチさせるため、60対40(男性ドナー群 vs 女性ドナー群)の割合で行われた。主要アウトカムは追跡終了時までの死亡とし、男性ドナー群が参照群とされた。

本試験では8,719例が登録され、輸血前に男性ドナー群に5,190例が、女性ドナー群に3,529例が割り付けられた。ベースラインの全体の平均(±SD)年齢は66.8 ± 16.4歳、女性が50.7%であった。入院患者が79.9%、外来患者が11.3%、救急患者が6.9%であり、入院患者のうち外科治療が42.2%、集中治療が39.7%を占めた。ベースラインの輸血前ヘモグロビン値は7.9 ± 1.97 g/dLであった。女性ドナー群の患者は平均5.4 ± 10.5単位の赤血球の投与を受け、男性ドナー群の患者は平均5.1 ± 8.9単位の投与を受けた(群間差: 0.3単位, 95%CI: -0.1～0.7)。平均追跡期間11.2カ月の時点で、女性ドナー群の1,141例、男性ドナー群の1,712例が死亡した。生存率は女性ドナー群が58.0%、男性ドナー群が56.1%で、死亡の補正後ハザード比(HR)は0.98(95%CI: 0.91～1.06)であり、両群間に有意な差を認めなかった($p = 0.43$)。30日、3ヵ月、6ヵ月、1年、2年時の生存率にも、両群間に有意差を認めなかった。入院患者における平均入院日数は、女性ドナー群が21.0 ± 26.6日、男性ドナー群は20.8 ± 27.3日だった(群間差: 0.2日, 95%CI: -1.1～1.5)。サブグループ解析では、男性ドナー群の男性患者に比べ女性ドナー群の男性患者で死亡リスクが低く(HR: 0.90, 95%CI: 0.81～0.99)、20～29歳のドナーから輸血を受けた患者においては男性ドナー群に比べ女性ドナー群の患者で死亡リスクが高かった(HR: 2.93, 95%CI: 1.30～6.64)。

女性の赤血球ドナーからの輸血を受けた患者と男性の赤血球ドナーからの輸血を受けた患者の生存率に有意差を認めなかった。

術中 FiO₂ と臓器障害**McIlroy DR, Shotwell MS, Lopez MG, et al: Oxygen administration during surgery and postoperative organ injury: Observational cohort study. BMJ 2022; 379: e070941.**

全身麻酔下で手術を受けるほとんどの患者は、高濃度の酸素を投与されている。高濃度酸素投与による障害は実験レベルでは確認されているが、臨床的にはほとんど確認されていない。

本研究では、手術中の高濃度酸素投与が術後の腎臓・心筋・肺損傷の発生減少または増加と関連するかどうかを観察コホート試験により調査している。症例は米国内 42 の医療センターが参加する Multicenter Perioperative Outcomes Group データレジストリを用い 2016 年 1 月～2018 年 11 月に、全身麻酔と気管内挿管による 120 分以上の手術を受けた入院成人患者を対象とした。主要エンドポイントは、急性腎障害 [AKI, acute kidney injury (Kidney Disease Improving Global Outcomes 基準を用いて定義)]、心筋傷害(術後 72 時間以内の血清トロポニン値が 0.04 ng/mL 超と定義)、肺

損傷(国際疾病分類の退院診断コードを使用して定義)であった。

対象は 35 万 647 例、年齢中央値 59 歳(四分位範囲 [IQR]:46～69)、女性 18 万 546 例(51.5%)、手術時間中央値 205 分(IQR:158～279)であった。AKI は 29 万 7,554 例中 1 万 9,207 例(6.5%)、心筋傷害は 32 万 527 例中 8,972 例(2.8%)、肺損傷は 31 万 2,161 例中 1 万 3,789 例(4.4%)であった。FiO₂ 中央値は 54.0%(IQR:47.5～60.0)であった。ベースラインの共変量およびその他の潜在的な交絡変数を調整後、酸素曝露の増大は、AKI、心筋傷害、肺損傷のリスク増加と関連していた。その結果、高濃度酸素で管理されていた患者は、AKI のオッズが 26%(95% 信頼区間 [CI]: 22～30) 高く、心筋傷害のオッズは 12%(95%CI: 7～17) 高く、肺損傷のオッズは 14%(95%CI 12～16) 高かった。

手術中の高濃度酸素投与は、急性腎障害、心筋傷害および肺損傷の発生と関連する。

(順天堂大学医学部附属静岡病院麻酔科
尾前 毅)

新著紹介

臨床診断力で差をつける！ 循環器医のための実践臨床循環生理学 心機能・心エコーを診断に有効活用するために

大手 信之 著

メジカルビュー社／2021年(本体5,000円+税)

ISBN978-4-7583-1972-0

キーワード：Ees/Ea、PV-loop、Ees、Ea、Ved

本書は、循環器内科医の視点から、左室の機能を拡張能と収縮能、つまり左室の充満(filling)と駆出(ejection)に分けて解説し、心不全のメカニズムと心不全治療のあるべき方向性を説いたものである。実臨床における心不全治療の効果を図解を駆使して理論的に示している点の特徴で、基礎と臨床の橋渡しを実現している。通読することによって実臨床の理論による裏付けができる、循環器内科医のみならず救急医や麻酔科医にも推薦したい本である。第I章では左室収縮能について、第II章では左室拡張能についてまとめられている。

具体的な内容としては、心収縮能の指標である左室収縮末期エラストランス(Ees)、前負荷の指標である左室拡張末期容積(Ved)、後負荷の指標である実行動脈エラストランス(Ea)を、左室のパフォーマンスを評価する指標として紹介している。さらにEes、Ea、Vedを左室圧容量曲線(PV-loop)の中に1回心拍出量(SV)とともに示し、その挙動を正常心、収縮不全心で様々に図解しており、PV-loopに新たな視点を加えている。なぜ心不全に対して利尿薬投与だけでは不適切なのか、なぜ強心薬の使用などによる減後負荷療法が有用となるのか、十分なSVを生み出すという点に着目して非常に分かり良く示されている。また、PV-loopに心筋酸素消費量や一回心仕事量を図示し、不全心において酸素消費量が増加することを視覚的に示しており、それによりEesとEaのバランス(左室大動脈カップリング、Ees/Ea)を適切に保つ必要性が誰の目にも明らかとなっている。さらに、理論式から、一回心仕事量が最大となるときや、左室が最大のエネルギー効率で拍出を行うときのEes/Eaが示されており、同時に左室駆出率(LVEF)を示している点は非常に興味深い。

麻酔科医は、術中の血圧の維持が主要な業務であるため、血圧調節の機序を常に考える。従来、フランク・スターリングの心機能曲線と、ガイTONの静脈還流曲線およびオームの法則から総合的に血圧調節を考察してきた。一方、左室内圧容量関係から考察した血圧調節は、本書に詳細が記述されているように、左室収縮能(Ees)と後負荷(Ea)および前負荷(Ved)が3要素と考えられる。Eesは左室収縮末期エラストランスでVedは拡張末期容量で、容易に理解できるが、Eaは、心拍数(HR)と末梢血管抵抗(R)の積と考えられ、HRが一定であれば、Eaの変化はRの変化として理解しやすいが、本書のP18～P19に記述されているように、HRが変化すると理解がむずかしい。本書では、ベースとなるRとして1回拍出末梢血管抵抗(Rsv)をあらたに導入して、これを「かさ上げ」として、SVを拡張期に変化した血圧で除した、動脈コンプライアンスに加える考え方を示している。HRが多いと、脈圧の低下が小さく、圧が高いスペースに次のSVを駆出すると、その分、後負荷として大きくなるから、それが、「かさ上げ」になるというイメージしやすい。しかし、Eaの単位は $\text{mmHg} \cdot \text{mL}^{-1}$ で、Rの単位とは異なり、コンプライアンスに抵抗を加えることには無理がある。そこで書評子らは、Eaについて、エラストランスはコンプライアンスの逆数であるから、コンプライアンスで考察して、最後に逆数にするという考え方を提案する。後負荷が大きいということは、Eaが大きく、SVを受け取る大動脈のコンプライアンスが小さい。これが、HRによって変化する。HRが多いと拡張期が短くなり、SVを受け取る大動脈のスペースが小さくなる。すなわち、その逆数のEaは大きい。HRが後負荷に寄与する所以である。これは一案であるが、今後、さらに検討が加えられ、新しい血圧調節の機序が提案されることを期待する。

左室拡張能について記された第II章では、まず収縮能と弛緩能についての関係性が示されている。左房から左室へと血液が急速流入する仕組みに収縮能が関係することが示され、ここから収縮不全心が必ず拡張不全心であることが容易に理解できた。また、収縮性心不全 (HFrEF) と、拡張性心不全 (HFpEF) での僧帽弁口血流速波形の拡張障害が、互いに異なるパターンをとることが示され、これを PV-loop と併せて左室拡張末期圧 (LVEDP) に着目することで、パターンが異なる理由がよくわかった。

このように、実臨床で用いている指標に PV-loop での考え方を持ち込むことにより心不全の病態把握を容易にしているという点で、本書は大変意義深いものとなっている。循環器内科医ではない麻酔科医の私の目にも大変わかりやすく書かれており、何より図表が多く視覚的に理解できるという点において、広く麻酔科医にも推薦したい一冊である。

(福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科
白石 貴大、重見 研司)

研究室紹介

バイオデジタルツイン研究部

朔 啓太*、上村和紀*

バイオデジタルツインとは？

デジタルツインとは、現実空間にある情報をデータ分析・処理を経て、仮想空間に環境を再現する仕組みです。モデル上でシミュレーションを行い、予測やモノづくりに活かす試みは幅広い分野で行われています。医療においても脳や心臓の病気を高精度にモデル化し、患者一人ひとりの治療効果を高める取り組みが全世界で行われており、デジタルツインを用いたアルツハイマー病の治療の臨床試験も始まっています¹⁾。

心血管系は物理的動作が主要な機能であることから、数理的モデルへの展開が、他臓器に比べて容易であるという特徴があります。国立循環器病研究センター（国循）とNTT Research社の共同研究チームは、心臓を中心とした循環のモデルを単純な電気回路モデルを基礎として構築し、患者個々の循環モデルを仮想空間に再現できることを目指しています（図1）。これができることで、生体情報のインプットさえあれば、その患者の何が問題なのか？を瞬時に把握できるだけでなく、様々な治療シミュレーションが可能になることから、患者個々の病態や状況に合わせた最適化や将来的には自動治療（医師の診療支援・医師以上の最適個別化治療の提供・医師不要の世界）も考えることができます。また、無数の心血管モデ

ルを生成することで、仮想空間のみで非臨床試験（In-silico 検証）や臨床研究を行うような未来もあり得ると考えています。

NTT Research社との共同研究と共同研究部門設立

NTT Research社（本社：カリフォルニア州サニーベール）のJoe Alexander所長が率いる生体情報処理研究所（NTT MEI Lab, Medical & Health Informatics Laboratories）は、高精度なAIと生理学ベースの計算モデルを活用することで、様々な疾患の複雑さに対処するバイオデジタルツイン（BioDT）の開発を行っています。心血管系や神経系のBioDTをターゲットとし、医師が患者1人ひとりに合わせた最適な治療方法をシミュレーションできるプラットフォームの構築が最初のゴールです。一般化した循環の数理モデルは既に確立された研究分野ですが、BioDTの高度化・個別化・患者への適応においては、このモデルに自律神経調節、適応、加齢等、心血管における様々な生理現象や応答を組み込む必要があります（図2）。

循環動態制御部は、心力学や循環平衡理論等を基礎とした自律神経調節による循環調節やストレス応答等をこれまでに研究し、数理モデル化を行っています。また、急性心筋梗塞や急性心不全、敗血症性ショック等の状態において、薬剤投与の

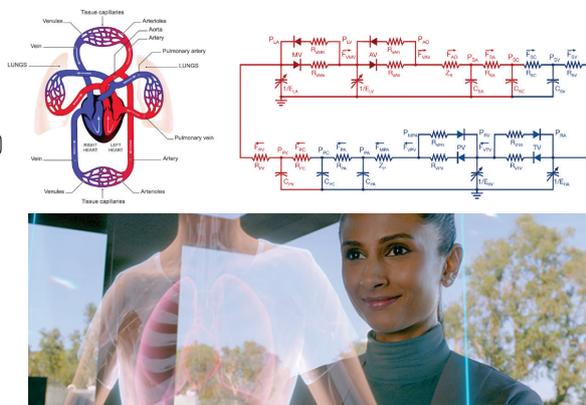
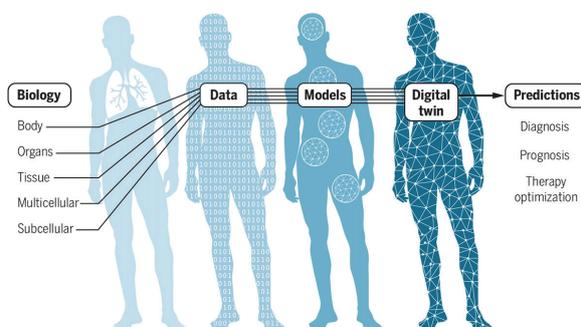


図1 患者個々の循環モデルを仮想空間に再現

* 国立循環器病研究センターバイオデジタルツイン研究部・循環動態制御部

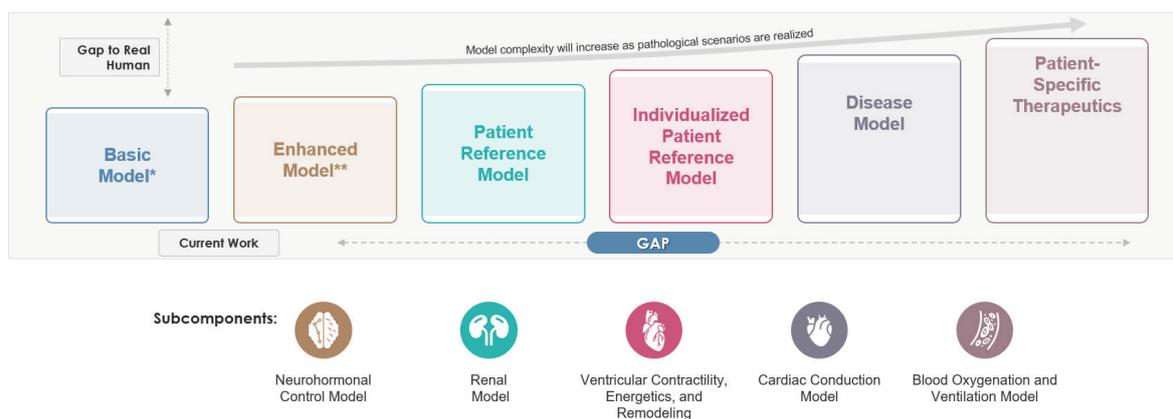


図2 病態把握・治療シミュレーションを可能にするモデル開発

現状では、一般化モデルと個別化にはGAPが存在する。自律神経活動等により生理的現象を導入するとともに、臨床的な観点(臨床に必要なシミュレーション)を導入することで、患者個別の循環モデルを作り、病態把握・治療シミュレーションを可能にする。

自動治療介入に関する先進的な技術を有しています。また、小動物～大型動物を用いた仮説の検証や概念実証(POC)のための、充実したウェットラボ施設も保有しています²⁾。

両者にとって、相補的、相乗的に研究を推進できると考えられたことから、循環動態制御部とNTT Research社は、2020年より2年半にわたるモデリング・シミュレーションおよび動物実験による検証に重点を置いた共同研究を行ってきました³⁾。研究が進み、これらの技術の臨床応用に向けたさらなる拡大が必要と考えられたことから、循環動態制御部とNTT MEI Labは国循にバイオデジタルツイン研究部を設立することになりました。本部門は下記の4つを目標として、現在活動を進めています。

- ・臨床応用をゴールとした、専門的かつ多様な研究チームの形成
- ・動物実験や臨床試験による開発物の検証
- ・学際的な共同研究の枠組みによる若手研究者の育成
- ・医学研究、医療技術イノベーションの推進

バイオデジタルツインを応用した自動治療システムの開発

医師は急性心不全等の重症循環不全症例に相対する時に、自分の経験・自分の頭の中で構築する血行動態のイメージ・ガイドライン等に基づいて治療方法の選択や調整を行います。また、多くの治療において機械(シリンジポンプ、ECMOコンソール等)を制御しています。しかし、頭の中のイメージは、モヤっとして、定量性に欠け、時間空間的な一貫性に欠けます。つまり、明確なモデル化まではされていない状態です。

BioDTとは、対象とする生身: Bioの人間(患

者あるいは健常人)の心臓血管の状態と、双子(twin)のようにそっくりな心臓血管モデルが、デジタル(digital)でつまりコンピュータ上で再現されたものです。よって、その現実との相似性、相同性は非常に重要となりますし、それに応じた適切な解像度である必要があります。本研究部では、BioDTのさらなる開発のために、心臓血管システムを平衡状態という視点からモデル化する循環平衡理論や動的視点からもモデル化できるプラットフォームのさらなる先進化、肺循環等の特異的な血管システムのモデル化に取り組んでいます。さらに、生体に備わった自律的な心臓血管制御系である自律神経システムの制御メカニズムの解明も推進しています。また、心臓血管作動薬等の薬物治療や、コロナ治療でも使われたECMO等の機械的循環補助装置による治療の効果を、コンピュータ上の双子で再現する試みを行っています(図3)。

モデルが確立すると制御へ研究開発を進めることができます。我々は、BioDTに基づいた急性心不全や敗血症性ショックの循環制御システムを開発し、動物実験による検証結果を報告してきました。BioDTによって、定量化された循環動態の把握が可能となるだけでなく、治療の自動化・自律化が可能であることを見出し、その潜在的有用性と有効性をひしひしと実感してきました。この自動治療システムを臨床現場で安心して使えるように、日夜研究開発に邁進しています。もちろん、BioDTモデルや治療システムの臨床応用のためには、生身の人間・循環器疾患患者の実データに基づいたモデル・システム開発が必要となるため、国立循環器病研究センターの臨床部門との共同研究にも着手しつつあります。

本邦のみならず全世界的な(少なくとも先進国

における)高齢化の進展により、急性心筋梗塞や心不全のような循環器疾患患者は、現在そしてこれからも爆発的に増加していきます。一方で、このような方々をケアできる人的・物的なリソースは先細りしていくことは容易に想像できます。このような状況を打破する上で、循環器疾患治療の治療を自動化・自律化するシステムの開発に大きな社会的意義があり、未来があることは疑う余地がありません。

メンバー募集

バイオデジタルツイン研究部は、医学のみならず、工学や情報学、生理学等を融合した極めてユニークな研究や開発を推進しています。非常に重要な観点は、生体情報の記述を行い、適切なモデル化を目指すということです。これは、全ての医療職種・生物系研究者に役立つ経験だと考えています。若手の研究者・医療従事者の方で興味をお持ちになりましたら、ぜひとも当部 HP⁴⁾ にアクセスし、スタッフにご連絡ください(図4)。

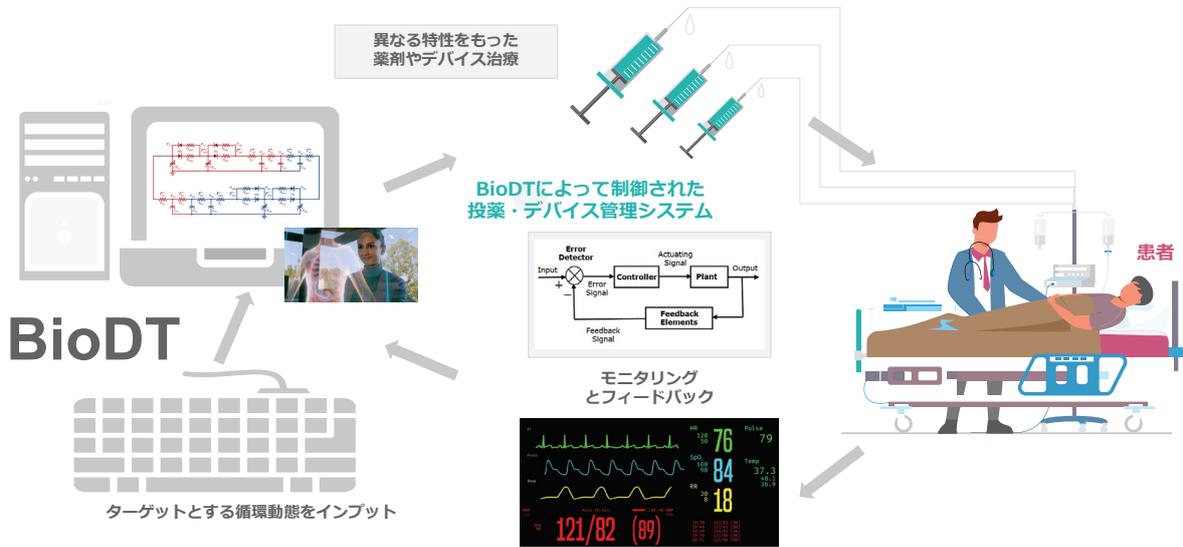


図3 BioDTによる自動治療システムの未来



図4 バイオデジタルツイン研究部のメンバー

文献

- 1) 日本経済新聞：認知症や心臓病：デジタルツインで再現 治療を個別化.(2023年3月23日：会員限定記事) < <https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUF2773T0X21C22A0000000/> >
- 2) 国立循環器病研究センター 研究所：循環動態制御部での取り組み. < https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular_dynamics/ >
- 3) 国立循環器病研究センター 研究所：国循とNTTリサーチによる心血管バイオデジタルツインプラットフォームの開発開始. < <https://www.ncvc.go.jp/topics/20210209/> >
- 4) 国立循環器病研究センター 研究所：バイオデジタルツイン研究部. < <https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cv-biodt/> >

機器紹介

アキュメン™ Hypotension prediction index システム

金子 翔 平*

キーワード：Intraoperative hypotension、Acumen™ hypotension prediction index、non-cardiac surgery

はじめに

非心臓手術において、術中低血圧 (IOH, Intraoperative hypotension) は広く発生していると報告されている¹⁾。IOH は術後の腎障害や心筋障害の発生、死亡率の増加と関連があり、術後合併症の発生リスクは低血圧累積時間や血圧低下度が増すことにより増大する²⁾。よって、IOH は短時間であっても回避すべきであるため、先制的に低血圧の予防策を講じ、IOH の持続時間を短縮することが望ましい。アメリカでは近年、IOH による合併症リスク軽減のための Quality Measure が採用されており、非心臓手術を受ける成人の場合には、術中の平均動脈圧 (MAP, Mean arterial pressure) を 65 mmHg 以上に維持することが推奨されている³⁾。

2023年9月にエドワーズライフサイエンス株式会社 (以下エドワーズ) は、IOH が発生する可能性を予測するモニタリングシステム「アキュメン™ hypotension prediction index (HPI)」を本邦で発売した。HPI は、患者に低血圧イベント (MAP が 65 mmHg 未満である状態が 1 分間以上続くことと定義) が発生する可能性を高い感度・特異度で予測する新しいテクノロジーである^{4),5)}。過去の血圧データを基に機械学習を用いて開発した低血圧イベント予測のアルゴリズムを搭載し、低血圧イベントが発生する前に判断・行動するための血行動態の生理学的情報を提供するツールとして期待されている。

アキュメン™ HPI の特徴

2018年に Hatib らは機械学習を利用して、血圧が実際に低下する数分前に低血圧を予測する HPI アルゴリズムを開発した⁴⁾。このアルゴリズムは、手術室および集中治療室で治療を受けた 1,334 人の患者コホートから得られた動脈圧波形を用いて開発され、内部・外部検証の結果、低血

圧イベントの 15 分前に感度 88%・特異度 87% (曲線下面積 : 0.95) で低血圧を予測することを示した。アキュメン™ HPI はこのアルゴリズムを用い、患者の身体的特性と末梢動脈圧波形から低血圧が発生する可能性を指数 (HPI パラメータ) としてモニターに表示する。

HPI パラメータは 0 ~ 100 の範囲の値で表示され、20 秒毎に更新される。値が高いほど低血圧イベントの可能性が高いことを示し、HPI パラメータが 2 回連続して 85 を超えている場合、もしくは 100 に達すると HPI 非常警告ポップアップが表示される (図 1)。HPI 非常警告ポップアップ内には「詳細」と「確認」が表示され、「詳細」を押すと HPI サブスクリーンが表示される (図 2)。サブスクリーンには、従来エドワーズ製の FloTrac™ センサーで測定されていた、心拍出量 (CO, Cardiac output)、脈拍数 (PR, Pulse rate)、1 回拍出量 (SV, Stroke volume)、1 回拍出量変化 (SVV, Stroke volume variation)、体血管抵抗 (SVR, systemic vascular resistance) に加え、動脈圧波形



図 1

HPI パラメータと HPI 非常警告ポップアップ (エドワーズライフサイエンス株式会社より提供)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔集中治療医学



図2 HPI アルゴリズムのサブスクリーン
(エドワーズライフサイエンス株式会社より提供)



図3 アキュメン™ IQ センサー
(エドワーズライフサイエンス株式会社より提供)

の収縮期立ち上がり速度 (dP/dt) と動的動脈エラストランス (Eadyn) が表示される。動脈圧波形からの dP/dt_{MAX} は経胸壁心エコー検査で測定した左室の dP/dt_{MAX} と相関することが示されており、左室収縮能の指標となる^{6),7)}。また、脈圧変動 (PPV, pulse pressure variation) と SVV の比として定義される Eadyn は、前負荷に依存した患者における輸液投与に対する動脈圧反応を予測する指標とされている⁸⁾。サブスクリーンから得られる複数の血行動態データは低血圧イベントが差し迫った際に、低血圧の根本的な原因の洞察や治療選択をサポートする。したがって HPI パラメータは血行動態不安定性の指標であり、HPI が急速に上昇している場合は患者の血行動態の変化を示し、低血圧となる前に臨床医に積極的に行動するよう警告する。

アキュメン™ HPI を利用するためには、エドワーズ製モニター (ヘモスフィア アドバンスドモニタリングプラットフォーム) と、末梢動脈圧波形情報を得るための専用センサーであるアキュメン™ IQ センサー (図3) が必要である。また当然ながら、HPI アルゴリズムには歪みのない綺麗な動脈圧波形が必要であり、それを確かめるためには Fast flush test が有効である⁹⁾。

アキュメン™ HPI の適応

アキュメン™ HPI の発売に先駆けて、2023 年 5 月に日本麻酔科学会と日本心臓血管麻酔学会は共同で「術中低血圧予測モニター使用指針」を発表した¹⁰⁾。この指針ではアキュメン™ HPI の使用可能な施設、医師、患者、使用環境に加えて、使用方法の適正化についても言及している。その中で、使用可能な患者に関しては以下のすべてを

満たすことと明記されている。

- ASA-PS 分類 3 以上の成人
- 低血圧発生に伴う主要臓器の周術期合併症が懸念される患者
- 日本循環器学会・日本心臓病学会「2022 年改訂版非心臓手術における合併症の評価と管理に関するガイドライン」の心合併症発症率からみた非心臓手術のリスク分類における中リスク以上の手術
- 全身麻酔下で 2 時間以上の予定手術時間
- 心臓手術および人工心肺を用いる手術を除く
またアキュメン™ HPI の添付文書では、持続性の不整脈を有する患者、中等度～重度の左心系弁膜疾患を有する患者については安全性および有効性に関する十分な評価が実施されていないため、使用の可否はモニターの他の情報をもとに十分に検討するよう注意喚起されている。臨床医は、HPI が循環管理の補助的な指標であることを理解した上で、適応症例を考慮すべきである。

アキュメン™ HPI の臨床的意義

HPI アルゴリズムのパフォーマンスは、非心臓手術または心臓手術を受ける患者を対象とした複数の研究で臨床的に検証されている^{4),5),11)~14)}。

まず HPI パラメータの IOH 予測能力に関しては、前述した Hatib らの研究⁴⁾以外でも検討されている。Davies らは大手術 (大規模な腹部手術、血管手術、またはオフポンプ冠動脈バイパス手術) を受けた 255 人の患者を対象とした後方視的研究で、IOH 予測能力を HPI とその他の血行動態変数 (心拍数、CO、MAP の変化 (ΔMAP)、SV、SVV、脈圧等) とで比較した⁵⁾。その結果、HPI は感度 86%・特異度 86% (曲線下面積 : 0.926) で

低血圧イベントが発生する5分前に低血圧を予測した。さらにHPIは低血圧イベントの5分前、10分前、15分前の各測定点において、他の静的および動的血行動態変数よりも術中低血圧の予測精度に優れていた。その一方で、これら2つの研究^{4),5)}におけるHPIのIOH予測能力は、選択バイアスにより過大評価されている可能性が指摘されている¹¹⁾。また最近ではHPIとMAPが術中に強く相関することが示されており、MAP自体がIOHの優れた予測因子である可能性も示唆されている¹²⁾。よってHPIのIOH予測能力に関しては、選択バイアスを考慮した上で、これまでに報告された研究データの再解析を行い、改めて同じ測定点におけるMAPのIOH予測能力と比較することが求められている¹¹⁾。

IOH予防を目的としたHPIガイド下での循環管理の有効性は、複数のランダム化比較試験で検証されている^{13),14)}。待機的非心臓手術を受けた

患者68人を対象としたHYPE studyでは、HPIと血行動態診断ガイダンスおよび治療プロトコル(図4)を組み合わせた循環管理は、従来のCOやSVV、MAP、SVRに基づく循環管理と比較して、IOHを有意に減少させることを示した¹³⁾。興味深いことに、この研究におけるHPIガイド下治療群では、循環作動薬累積投与量および体液バランスのどちらも対照群と有意差を認めず、高血圧イベントの数を増加させることなくIOHが予防できていた。またHYPE study以外にも、HPIガイド下治療の有効性はヨーロッパの多施設共同前方視レジストリ(EU HYPROTECT)で示されている¹⁴⁾。

しかし、HPIガイド下での循環管理はIOHの発生率と累積時間を減少させる可能性があるものの、術後の臓器機能や死亡率等を含む患者の転帰が改善するかどうかについては現在のところ明らかではないため、これを確かめるにはさらなる

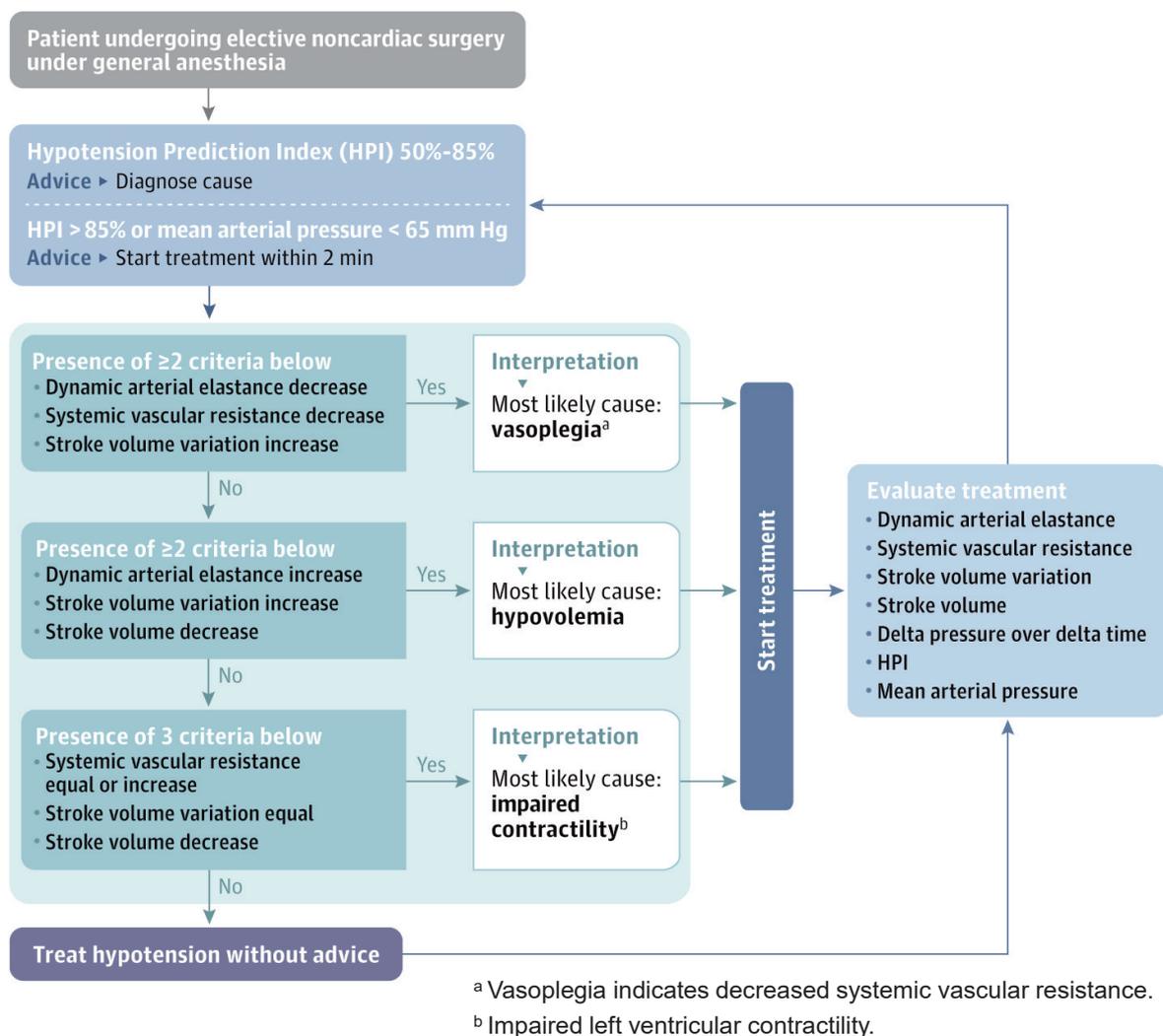


図4 HYPE studyにおける血行動態診断ガイダンスおよび治療プロトコル(文献¹³⁾より引用)

ランダム化比較試験が必要である。また、心臓手術を受ける患者に対する有効性や集中治療室での使用に関する文献も不足している。これに関しては現在、オランダで待機的な心臓手術患者を対象とした HYPE-2 study¹⁵⁾ が進行中であり、その結果が待たれる。

まとめ

HPI は患者に低血圧イベントが発生する可能性を高い感度・特異度で予測できる可能性がある。また、アキュメン™ HPI システムは低血圧イベントが差し迫った際に、サブスクリーンを通じて複数の血行動態データを提示することで、低血圧となる前に臨床医に先制的な低血圧予防策を講じることが促す。これにより、HPI ガイド下での循環管理は IOH の発生率と累積時間を減少させる可能性がある。しかし、術後の患者の転帰が改善するかどうかについては現在のところ明らかではないため、様々な臨床現場での大規模なランダム化比較試験が必要である。

利益相反状態

なし

文献

- 1) Shah NJ, Mentz G, Kheterpal S: The incidence of intraoperative hypotension in moderate to high risk patients undergoing non-cardiac surgery: A retrospective multicenter observational analysis. *J Clin Anesth* 2020; 66: 109961.
- 2) Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al: Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017; 126: 47-65.
- 3) Provationmedical.com: Intraoperative Hypotension Among Non-Emergent Noncardiac Surgical Cases. < https://www.provationmedical.com/ioh/?utm_source=AQI&utm_medium=referral&utm_campaign=IOH >
- 4) Hatib F, Jian Z, Buddi S, et al: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology* 2018; 129: 663-74.
- 5) Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, et al: Ability of an arterial waveform analysis-derived hypotension prediction index to predict future hypotensive events in surgical patients. *Anesth Analg* 2020; 130: 352-9.
- 6) Ostadal P, Vondrakova D, Krüger A, et al: Continu-

al measurement of arterial dP/dt_{max} enables minimally invasive monitoring of left ventricular contractility in patients with acute heart failure. *Crit Care* 2019; 23: 364.

- 7) Scolletta S, Bodson L, Donadello K, et al: Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1025-33.
- 8) García MI, Romero MG, Cano AG, et al: Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care* 2014; 18: 626.
- 9) Maheshwari K, Shimada T, Yang D, et al: Hypotension Prediction Index for Prevention of Hypotension during Moderate- to High-risk Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2020; 133: 1214-22.
- 10) 日本麻酔科学会, 日本心臓血管麻酔学会: 術中低血圧予測モニター使用指針. 2023年5月25日. < https://anesth.or.jp/files/pdf/guideline_use_intraoperative_hypotension_prediction_monitor.pdf >
- 11) Enevoldsen J, Vistisen ST: Performance of the hypotension prediction index may be overestimated due to selection bias. *Anesthesiology* 2022; 137: 283-9.
- 12) Mulder MP, Harmannij-Markusse M, Donker DW, et al: Is Continuous intraoperative monitoring of mean arterial pressure as good as the hypotension prediction index algorithm?: Research letter. *Anesthesiology* 2023; 138: 657-8.
- 13) Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, et al: Effect of a machine learning-derived early warning system for intraoperative hypotension vs standard care on depth and duration of intraoperative hypotension during elective noncardiac surgery: The HYPE randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 1052-60.
- 14) Kouz K, Monge García MI, Cerutti E, et al: Intraoperative hypotension when using hypotension prediction index software during major noncardiac surgery: A European multicentre prospective observational registry (EU HYPROTECT). *BJA Open* 2023; 6: 100140.
- 15) Rellum SR, Schuurmans J, Schenk J, et al: Effect of the machine learning-derived Hypotension Prediction Index (HPI) combined with diagnostic guidance versus standard care on depth and duration of intraoperative and postoperative hypotension in elective cardiac surgery patients: HYPE-2 - study protocol of a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2023; 13: e061832.

薬剤紹介

エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ[®]錠 125 mg)

浮 村 聡*

エンシトレルビル フマル酸の概要

- ・エンシトレルビル フマル酸 (商品名ゾコーバ錠 125 mg) は、塩野義製薬株式会社によって開発された SARS-CoV-2 による感染症である新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬である。
- ・COVID-19 の病態の悪化には感染初期のウイルス量の増加と宿主の過剰な免疫反応が関与すると考えられ、本剤は抗ウイルス薬で、本剤の投与によりウイルス量の減少と主要な症状の持続期間の短縮が期待される。
- ・本剤の適応は SARS-CoV-2 による感染症であり、12 歳以上の小児および成人に適応を有する。緊急承認医薬品として承認を取得しており、2023 年 10 月現在も処方においては文書同意の取得が必要である。
- ・本剤の作用機序は SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセッシングおよびウイルス複製に必須である 3C-like (3CL) プロテアーゼを阻害することにより、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮する。
- ・本剤は投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し、その血漿中薬物濃度を維持し、反復投与による曝露の蓄積を小さくするため、負荷用量と維持用量を組み合わせ投与する。
- ・本剤は CYP3A の基質であり、強い CYP3A 阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 および OATP1B3 阻害作用を有することから多くの併用禁忌薬剤が存在する。
- ・本剤は催奇形性があることから妊婦或いは妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であり、また乳汁への移行が認められることから、投与中は授乳しないことが望ましい。したがって妊娠可能な年齢の女性に対する処方においては妊娠の可能性や授乳の有無についての確認が極めて重要である。

本剤の開発の経緯^{1)~6)}

2019 年 12 月、新型コロナウイルスの感染による肺炎の発症患者が確認され、その原因ウイルスが重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) と命名された。SARS-CoV-2 は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) と同様に、その外殻表面にあるスパイクタンパクが標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) に特異的に結合することで、宿主細胞へと侵入する。ACE2 は鼻粘膜上皮細胞、肺胞上皮細胞、小腸の腸上皮細胞等に多く発現している。SARS-CoV-2 による感染症は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され、世界保健機関 (WHO) は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況や重症度等から、2020 年 3 月 11 日に COVID-19 をパンデミックの状態であると表明した。本邦では、2020 年 1 月に 1 例目の感染者が確認されて以来、5 類となった 2023 年 5 月 8 日時点で、感染者 (PCR 陽性) は 3,300 万例以上、入院治療等を要する者は 34 万例以上、死亡は 7 万 4 千例以上と報告されている。

エンシトレルビル フマル酸 (商品名ゾコーバ錠 125 mg) は、COVID-19 に対する国産初の感染症治療薬として塩野義製薬株式会社によって開発され 2022 年に緊急承認された。開発においてはまず国際共同試験第 II/III 相試験が COVID-19 の主要な 13 症状が快復するまでの期間を評価項目に実施された。軽症 / 中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg または 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの調整済み変化量の推定値は、プラセボ群と比較して 0.41 log₁₀ (TCID₅₀/mL) の有意な減少を示し、抗ウイルス効果が確認された。しかしプラセボと比較して 13 症状の持続期間の短縮は認められなかったため承認が見送

* 大阪医科薬科大学病院感染対策室

られた。この結果はこの臨床試験を実施した時期の流行株が軽症例の多いオミクロン株であったこと、被験者においてワクチンあるいは罹患により抗体を有している割合が一定以上存在していたこと等と関連していると考えられる。そこで国際共同試験第 II/III 相試験 [T1221 試験] 第 III 相試験が実施された。本試験は 12 歳以上 70 歳未満 (18 歳未満は体重 40 kg 以上に限る) の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、1 日目は本剤 375 mg を、2 日目から 5 日目は本剤 125 mg を 1 日 1 回経口投与したときの、本剤の有効性および安全性を検討することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間とした。この 5 症状の評価は COVID-19 による①倦怠感または疲労感、②熱っぽさまたは発熱、③鼻水または鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳の各症状を被験者本人が 4 段階 (0: なし、1 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価し、快復の定義は 5 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。その定義は 1. SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善または維持した状態となること。2. SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が

重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持または改善した状態となること。3. 上記以外の症状 [SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点以降に発現した症状] については、なしの状態となること、とされた。その結果では無作為化された 1,215 例 (日本人 662 例) のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性 RT-PCR により陽性と判断され、さらに COVID-19 の症状発現から無作為化割合までの時間が 72 時間未満であった 690 例において主要評価項目である 5 症状が快復するまでの時間を本剤群 336 例、プラセボ群 321 例において検討した。快復数は本剤群 254 例、プラセボ群 233 例で SARS-CoV-2 による 5 症状が回復するまでの時間の中央値は本剤群 137.9 時間、プラセボ群 192.2 時間であり、約 1 日短縮した (図 1)。副作用発現頻度は、24.5% (148/604 例) であり、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少 18.4% (111/604 例) であった。

耐性については T1221 試験第 IIa 相パートにおいて、ベースライン前後の SARS-CoV-2 ウイルスの塩基配列解析により行われた。この解析が可能であった本薬群の被験者 34 例のうち、10 例で本薬投与後に SARS-CoV-23CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、4 例で 1 種のアミノ酸変異 (A234S、L87F、H246Y、T198I: 各 1 例) が認められ、6 例で本薬投与前に認められたアミノ酸残基とアミノ酸変異の混在 (A94A/V、L272L/P、T45T/S、M130M/V、K100K/Stop と M130M/I、D263D/E: 各 1 例) が認

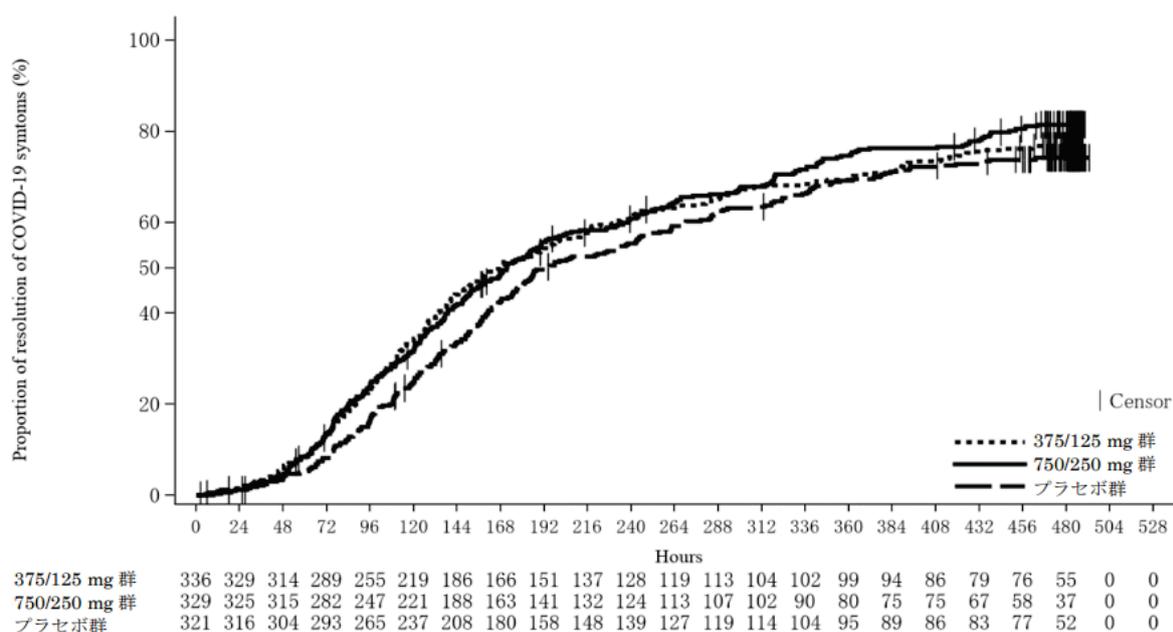


図 1 COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線

められたがこれらの変異は *in vivo* での検証から臨床問題にはならないと考えられる。なおこれらの試験はオミクロン株流行時期に実施されたことから重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

エンシトレルビルの薬理学的特徴^{2),3)}

エンシトレルビル フマル酸は分子量 647.95 の白色の粉末であり、その化学構造式を示す(図 2)。SARS-CoV-2 による感染症治療薬であり SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシングおよびウイルス複製に必須である 3C-like (3CL) プロテアーゼを阻害することで、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮する。

In vitro ウイルス増殖抑制効果^{2),3)}

エンシトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔従来株 (A 系統)、アルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統)、ガンマ株 (P1 系統)、デルタ株 (B.1.617.2 系統)、シータ株 (P3 系統)、ラムダ株 (C.37 系統)、ミュー株 (B.1.621 系統) およびオミクロン株 (B.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.75, BA.4, BA.5 および XE 系統)〕に対して抗ウイルス活性を示し、50% 有効濃度 (EC50 値) は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22 ~ 0.52 $\mu\text{mol/L}$ 、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026 ~ 0.064 $\mu\text{mol/L}$ であった。初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮 3 次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔デルタ株 (B.1.617.2 系統)〕に対する EC90 は 0.117 $\mu\text{mol/L}$ であった。

In vivo 抗ウイルス作用^{2),3)}

SARS-CoV-2 臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレルビルは、ウイルス接種直後からの投与およびウイルス接種 24 時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力価を用量依存的に減少させた。また、SARS-CoV-2 マウス馴化株を接種したマウス致死モデル

において、溶媒群と比較してエンシトレルビル群で生存率の改善、生存期間の延長および体重減少の抑制が認められた。

薬物動態^{2),3)}

健康成人女性 8 例に本剤を 5 日間空腹時反復経口投与した (エンシトレルビルとして 1 日目は 375mg、2 日目から 5 日目は 125mg) ときの血漿中濃度推移を図に示す(図 3)。反復投与時の薬物動態パラメータとして承認用法・用量 (1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目に 125 mg を 1 日 1 回経口投与する) におけるヒトの C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) は 1 日目に 22.3 (幾何平均値) (中央値 14.8)、5 日目に 28.1 (幾何平均値) (中央値 15.6)、 T_{max} (hr) は 1 日目に 2.50 (平均値) (最低値 1.50、最高値 8.00)、5 日目に 2.00 (平均値) (最低値 1.00、最高値 8.00)、 $AUC_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) は、1 日目に 372.9 (幾何平均値) (中央値 12.0)、5 日目に 518.3 (幾何平均値) (中央値 13.0) であった。 $C_{24\text{h}}$ は 14,000 ~ 17,700 ng/mL であり、マウス感染モデルにおける 2 log₁₀ (TCID₅₀/mL) の肺内ウイルス力価低下と同等以上の効果が期待できる。T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により、食事によって臨床的に意味のある薬物動態への影響が認められなかったことから、食事条件の設定は不要とされている。投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し、その血漿中薬物濃度を維持し、反復投与による曝露の蓄積を小さくするためには、負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当と考えられた。ヒトからヒトへの SARS-CoV-2 伝播期間および感染後の臨床経過も踏まえ、非臨床薬理試験に基づき算出した有効性が期待できる血漿中薬物濃度を満たす用法・用量として、1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg (375/125 mg) の 1 日 1 回 5 日間反復投与が設定された。

効果・効能^{2),3)}

SARS-CoV-2 による感染症

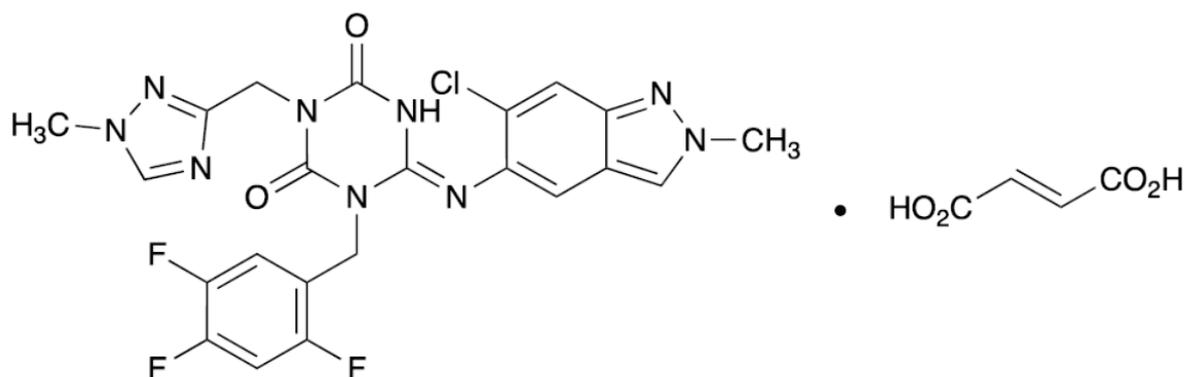


図 2 化学構造式^{2),3)}

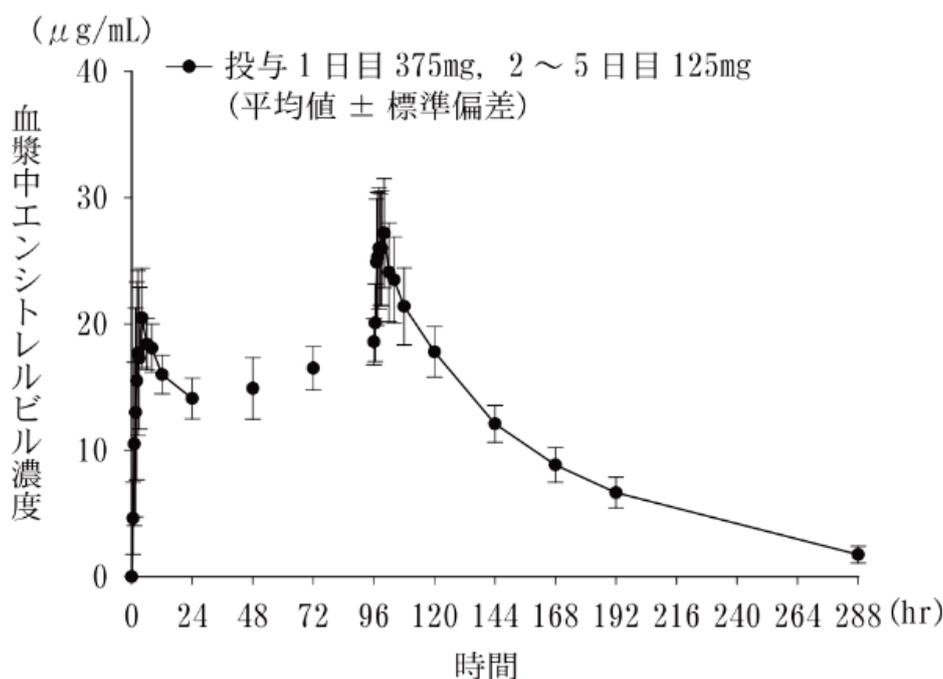


図3 反復投与時の平均血漿濃度推移

効果・効能に関する注意^{2),3)}

本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性および安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

用法・用量^{2),3)}

通常、12歳以上の小児および成人にはエンシトレビルとして1日目は375 mgを、2日目から5日目は125 mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関する注意^{2),3)}

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定された。

重要な基本的注意^{2),3)}

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。

禁忌(次の患者には投与しないこと)^{2),3)}

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和

物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発または難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル、スポレキサント、タダラフィル(アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品

3. 腎機能または肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
4. 妊婦または妊娠している可能性のある女性

特定の背景を有する患者に関する注意^{2),3)}

1. 腎機能障害患者 腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
2. 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には投与しないこと。コルヒチ

- ンの血中濃度が上昇するおそれがある。
3. **肝機能障害患者** 肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
 4. **肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には投与しないこと。**コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。
 5. **重度の肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)**への投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。
 6. **中等度の肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)**本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
 7. **生殖能を有する者** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中および最終投与後2週間において避妊する必要性および適切な避妊法について説明すること。
 8. **妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。**ウサギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。
 9. **授乳婦** 授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量(臨床曝露量の6.6倍相当)で出生児の生後4日生存率低下および発育遅延が認められている。
 10. **小児等** 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

相互作用^{2),3)}

本剤はCYP3Aの基質であり、強いCYP3A阻害作用を有することから前記のように多くの併用禁忌薬がある。また、P-gp、BCRP、OATP1B1およびOATP1B3阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

副作用^{2),3)}

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

重大な副作用 アナフィラキシー (頻度不明)

その他の副作用^{2),3)}

HDL コレステロール低下が16.6%に、トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール値低下が1～5%未満に認められる。発疹、悪

心、嘔吐、下痢、腹部不快感、頭痛、血清鉄上昇が1%未満に認められる。

抗ウイルス薬等の対象と投与時の注意点^{1)～6)}

現在日本でCOVID-19に対して治療の適応がある薬剤はレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、カシリビマブ(遺伝子組換え)/イムデビマブ(遺伝子組換え)、ソトロビマブ(遺伝子組換え)、チキサゲビマブ(遺伝子組換え)/シルガビマブ(遺伝子組換え)、トシリズマブ(遺伝子組換え)、バリシチニブ、デキサメタゾンの10種類となっている。COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられている。したがって、発症早期には抗ウイルス薬または中和抗体薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる。ここでの重症度は、軽症は肺炎がなく、酸素投与が必要のない状態、中等症は肺炎があるか、酸素飽和度94%(室内気)未満または酸素投与が必要な状態、重症は集中治療室への入室、人工呼吸管理やECMO(体外式膜型人工肺)を要する状態を指す。本剤以外は原則として重症化リスクが高い場合に薬物治療を検討する。

エンシトレルビル フマル酸以外のCOVID-19治療薬は高齢者あるいは重症化リスクを有する患者に対してのみ適応があるが、本剤は12歳以上のCOVID-19患者すべてに適応がある。本剤は、COVID-19の5つの症状(鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感)への効果が検討された臨床試験における成績等を踏まえ、高熱・強い咳症状・強い咽頭痛等の臨床症状がある者に処方を検討する。また、本剤は緊急承認薬であり、2023年10月現在も処方においては文書同意の取得が必要である。本剤の処方の対象者に関しては、今後の臨床試験等の結果も踏まえた検討が必要とされ、重症度の高い(概ね中等症II以上)COVID-19患者に対する有効性は確立していない。軽症例で本剤による治療の適応がある場合には、感染病態および薬理作用の観点等からも、感染または発症から早期の治療開始が望ましく、患者背景を十分に考慮して使用することが望ましい。本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定されており、SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから遅くとも72時間以内に初回投与することとされている。

COVID-19治療における本剤の今後の展開^{7)～9)}

当初、中和抗体薬はSARS-CoV-2感染患者の臨床転帰を改善したが、ウイルスの変異により、

中和抗体薬の多くに耐性を示す亜種や亜型が出現してきた。一方でレムデシビルとニルマトレルビル/リトナビルは罹患やワクチン接種により抗体を有している対象を含む研究においても一定の重症化予防効果や予後改善効果が示されている。またニルマトレルビル/リトナビルによる罹患後症状に対する効果を示す報告もある。エンシトレルビル フマル酸は重症化抑制効果を裏付けるデータは得られていないが、本剤の治験は重症化率の低いオミクロン株流行期に、一定の患者が罹患やワクチン接種により抗体を有している対象で症状期間の短縮と良好な抗ウイルス効果が得られたことに留意する必要がある。エンシトレルビル フマル酸の作用機序はニルマトレルビル/リトナビルと同じプロテアーゼ阻害薬で薬剤相互作用による併用禁忌薬剤は多いが、罹患後症状に対する効果についての知見が得られつつある等、今後のエビデンスの構築が期待される。

おわりに

エンシトレルビル フマル酸 (商品名ゾコーバ錠 125 mg) は、新型コロナウイルス感染症の治療薬で緊急承認医薬品として承認を取得しており、処方においては文書同意の取得が必要である。本剤の投与によりウイルス量の減少と主要な症状の持続期間の短縮が期待される。他の薬剤と異なり高齢者や基礎疾患を有する患者以外においても使用できる唯一の薬剤であるが、薬剤相互作用が多いことに留意する。また催奇形性があることから妊婦或いは妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。

利益相反

著者は塩野義製薬株式会社から 2021 年度に奨学寄付金の提供を受けている。

文献

- 1) 厚生労働省 (診療の手引き編集委員会): 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 10.0 版 . (2023 年 8 月) < <https://www.mhlw.go.jp/content/001136687.pdf> >
- 2) 塩野義製薬株式会社: ゾコーバ®錠 125mg インタビューフォーム (第 3 版) 2023 年 8 月改訂 .
- 3) 塩野義製薬株式会社: ゾコーバ®錠 125mg 添付文書 (第 6 版) 2023 年 7 月改訂
- 4) 一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 治療薬タスクフォース: COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版 (2023 年 2 月 14 日) < https://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/COVID-19_treatment_ver_15_1.pdf >
- 5) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al: A randomized phase 2/3 study of ensitrelvir, a novel oral SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor, in Japanese patients with mild-to-moderate COVID-19 or asymptomatic SARS-CoV-2 infection: Results of the phase 2a part. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0069722.
- 6) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al: Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019: The phase 2b part of a randomized, placebo-controlled, phase 2/3 study. *Clin Infect Dis* 2023; 76: 1403-11.
- 7) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z: Association of treatment with nirmatrelvir and the risk of post-COVID-19 condition. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 554-64.
- 8) McCarthy MW: Ensitrelvir as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 1995-8.
- 9) 迎 寛, 四柳 宏, 大曲典夫ら: エンシトレルビル フマル酸による COVID-19 罹患後症状 (Long COVID) 抑制の可能性 . *Precision Medicine* 2023; 6: 291-9.

質疑応答

術前に糖尿病治療薬を中止することが循環器合併症に与える影響について

(大阪府：K. S.)

(回答)加藤隆児*

はじめに

- 2017年以降の心不全ガイドラインでその危険因子〔糖尿病 (DM, diabetes mellitus)、高血圧、脂質異常〕の治療が推奨されている。
- 心不全パンデミックに対するDM治療薬への期待は大きく、特にSGLT2阻害薬であるフォシーガ(ダパグリフロジン)およびジャディアンス(エンパグリフロジン)は、心不全の1次予防(Stage A)のみならず2次予防(Stage C)、さらにはStage D (HFrEF)に対しても有効性が示されている。
- フォシーガは、循環器合併症の危険因子である慢性腎臓病(CKD, chronic kidney disease)の効能効果も取得している。また、カナグル(カナグリフロジン)は、2型糖尿病を合併するCKDの効能効果を取得している。
- グルカゴン様ペプチド(GLP)-1受容体作動薬であるウゴービ皮下注(セマグルチド)は心血管疾患(CVD, cardiovascular disease)リスクである「肥満症」の効能効果を取得している。
- 一方、周術期において不整脈、心不全、深部静脈血栓症等の循環器合併症に対する管理が必要とされている。
- DM治療薬は、上記の循環器合併症に対して心不全の1次・2次予防治療として大きく貢献しているにも拘らず、術前に中止しなければならない。
- 肥満症治療薬としてウゴービ皮下注は2023年3月に製造承認されていたが、諸般の事情により2023年11月22日に薬価収載された。
- 本質疑応答では、術前の中止の理由、周術期におけるDM治療薬の治療上のベネフィット(有益性)とリスク(危険性)および医薬品の適正使用についてQ & Aにより検証する。

Q1. インスリンを除く各種DM治療薬にはどのような種類の薬剤がありますか。

インスリンを除く各種DM治療薬はスルホニルウレア(SU)剤、グリニド系(速効性インスリン分泌薬)、チアゾリジン誘導体、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、ビグアナイド系薬剤等が、2型糖尿病の治療に寄与してきた。しかし、ビグアナイド系薬剤は、乳酸アシドーシスという重篤副作用のために使用が減少していた。近年、SU剤は膵 β 細胞の疲弊等のため使用量が減少したことにより、ビグアナイド系薬剤の適正使用による見直しが行われ需要が高まっている。さらに、SU剤に替わるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬・DPP4阻害薬、SGLT2阻害薬が登場し、DM治療にさらなる貢献をしているところである(表1-1, 2, 3)。

Q2. 上記DM治療薬の「2型糖尿病」以外の効能効果を持つ薬剤にはどのようなものがありますか。

1) SGLT2阻害薬

本群薬剤は、「2型糖尿病」の効能効果以外に「スーグラ」、「フォシーガ」は「1型糖尿病」の効能効果を取得し、さらに「フォシーガ」と「ジャディアンス」は「慢性心不全(CHF, chronic heart failure)」を取得し、「フォシーガ」と「カナグル」は「慢性腎臓病(CKD)」を取得している。ただし、「カナグル」は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」である(表1-1)。

2) GLP-1受容体作動薬

ウゴービ皮下注は、「肥満症」の効能効果を取得している。本群薬剤は2型糖尿病患者に対する血糖降下作用、体重減少作用および臓器保護作用が明らかにされている¹⁾。肥満症治療薬としてウゴービ皮下注は2023年3月に製造承認されていたが、諸般の事情により2023年11月22日に、

* 大阪医科薬科大学薬学部薬物治療学I研究室

表 1-1 糖尿病治療薬の効能効果・特徴

SGLT2 阻害薬	効能効果	特徴(肝腎障害時の投与の目安)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
スーグラ (イブラダグリフロジン)	1 型糖尿病 2 型糖尿病	UGT2B7 が主で、UGT2B4、UGT1A8 および UGT1A9 でも確認、腎・肝で代謝	共通の禁忌 重症感染症 手術前後 重篤な外傷 重症ケトアシドーシス 糖尿病性(前)昏睡	なし
フォシゲ (ダパグリフロジン)	1 型糖尿病 2 型糖尿病	慢性心不全慢性腎臓病		
デベルザ (トホダグリフロジン)	2 型糖尿病			
カナダグ (カナダグリフロジン)	2 型糖尿病	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病		
ジャディアンス (エンパダグリフロジン)	2 型糖尿病	慢性心不全		
ルセファイ (ルセオダグリフロジン)	2 型糖尿病			
GLP-1 受容体作動薬	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
ピクトーザ皮下注 (リラダグチド)	2 型糖尿病	中性エンドペプチダーゼ	共通の禁忌 重症感染症 手術前後 重篤な外傷 糖尿病性ケトアシドーシス 糖尿病性(前)昏睡	なし
バイエッタ皮下注 (エキセナチド)	2 型糖尿病	腎で分解		透析患者・重度腎機能障害
リスキミア皮下注 (リキシセナチド)	2 型糖尿病	標準的なタンパク分解過程		なし
トルリシテイ皮下注 (デュラダグチド)	2 型糖尿病	一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。		
オゼンピック皮下注 (セマダグチド)	2 型糖尿病	ペプチド骨格のタンパク質分解および脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定		
リベルサス錠 (セマダグチド)	2 型糖尿病	ペプチド骨格のタンパク質分解および脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定		
ウゴービ皮下注 (セマダグチド)	—	ペプチド骨格のタンパク質分解および脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定		
マンジャロ皮下注 (チルゼパチド)	2 型糖尿病	一般的なタンパク質の異化経路によるペプチド骨格の分解、C20 脂肪酸部分のβ酸化およびアミド加水分解		
			肥満症	

表 1-2 糖尿病治療薬の効能効果・特徴

DPP4 阻害薬	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
ジャスピア、グラクティブ (シタグリブチン)	2 型糖尿病	CYP3A4, CYP2C8	共通の禁忌 重症感染症 手術前後 重篤な外傷 重症ケトーシス 糖尿病性(前)昏睡※「エクタ」、「トラゼンタ」は「重症ケトーシス」か「糖尿病性ケトアシドーシス」	その他の禁忌事項 なし
エクタ(ビルダグリブチン)	2 型糖尿病	UGT		
ネシーナ(アログリブチン)	2 型糖尿病	CYP2D6		
トラゼンタ(リナグリブチン)	2 型糖尿病	CYP3A4		
テネリア(テネリグリブチン)	2 型糖尿病	CYP3A4		
スイニー(アナグリブチン)	2 型糖尿病	アミノ基の加水分解		
オングリザ (サキサグリブチン)	2 型糖尿病	CYP3A4/5		
ザファテック (トレラグリブチン)	2 型糖尿病	CYP2D6		
マリゼブ(オマリグリブチン)	2 型糖尿病	尿中未変化体 89%・腎排泄		
スルホニルウレア (SU) 剤	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
アメルイン S (グリクロピラミド)	2 型糖尿病	大部分は尿中未変化体・腎排泄	共通の禁忌 重症感染症 手術前後 重篤な外傷 重症ケトーシス 糖尿病性(前)昏睡	その他の禁忌事項 重篤な肝または腎機能障害 のある患者、下痢、嘔吐等 の胃腸障害のある患者
ジメリン(アセトヘキサミド)	2 型糖尿病	肝代謝(代謝物活性有)・腎排泄		
グリミクロン(グリクラジド)	2 型糖尿病	肝代謝(代謝物活性有)・代謝物腎排泄		
オイグルコン、ダオニール (グリベンクラミド)	2 型糖尿病	CYP2C9, CYP3A4		
アマリール(グリメリド)	2 型糖尿病	CYP2C9		
グリニド系 (速効性インスリン分泌薬)	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
ファステイック、スターシス (ナテグリニド、食直前)	2 型糖尿病	CYP2C9 (代謝物に血糖降下作用あり)	共通の禁忌 重症感染症 手術前後 重篤な外傷 重症ケトーシス 糖尿病性(前)昏睡	その他の禁忌事項 透析患者・重度腎機能障害 なし
グルファアスト (ミチグリニドカルシウム水和物、食直前)	2 型糖尿病	グルクロン酸体: UGT1A9 および IA3、ヒドロキシ体: CYP2C9		
シユアポスト (レバグリニド、食直前)	2 型糖尿病	CYP2C8 (一部 CYP3A4)		

表 1-3 糖尿病治療薬の効能効果・特徴

ピグアナイド系	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
メトグルコ、グリコラン (メトホルミン)	2型糖尿病	多嚢胞性卵巣症候群 における排卵誘発 (グリコランのみ)	重症感染症 重篤な外傷 手術前後 重症ケトアシトシス 糖尿病性(前)昏睡	乳酸アシドーシスの既往・ 腎機能障害・透析患者・心 血管系、肺機能に高度の障 害・脱水症等
ジベトス(ブホルミン腸溶錠)	2型糖尿病	情報なし		
α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)	効能効果	特徴(代謝、排泄経路)	共通の禁忌	その他の禁忌事項
ベイスン(ボグリボース)	糖尿病の 食後過血 糖の改善	耐糖能異常における 2型糖尿病の発症 抑制	重症感染症 手術前後 重篤な外傷 重症ケトアシトシス 糖尿病性(前)昏睡	なし
グルコバイ(アカルボース)	糖尿病の 食後過血 糖の改善	投与量の一部は腸内細菌により加水分解を受 け代謝される。(非吸収性)		
セイブル(ミグリトール)	糖尿病の 食後過血 糖の改善	体内において代謝を受けず、未変化体のまま 主に腎臓から排泄される。		
チアゾリジン誘導体 アクトス(ピオグリタゾン)	効能効果 2型糖尿病	特徴(代謝、排泄経路) CYP4501A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、 3A4	共通の禁忌 重症感染症 重篤な外傷 手術前後 重症ケトアシトシス 糖尿病性(前)昏睡	その他の禁忌事項 なし

薬価収載された(日本での発売は2024年2月22日の予定)(表1-1)。

3) ビグアナイド系薬剤

グリコランは「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発」の効能効果を取得している(表1-3)。

Q3. 急性・慢性心不全診療ガイドラインについて

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)²⁾において新たに心不全の心不全症候なし・心不全症候ありの項が追記され、心不全を予防するために対策が必要な危険因子(Stage A)として、①高血圧、②冠動脈疾患、③肥満・糖尿病、④喫煙、⑤アルコール、⑥身体活動・運動、⑦その他、の計7項目が取り上げられている。また、心不全リスクの器質的心疾患(Stage B)として虚血性心疾患、左室リモデリング、無症候性弁膜症等が記載されている(図1)²⁾。Stage A/B(心不全症候がない場合)では心不全の発症予防(1次予防)に重点がおかれ、Stage C/Dでは心不全症状の改善に加えて、心不全の進行(増悪)・再発予防、生命予後の改善(2次予防)を図ることに重点がおかれている。このため、心不全の予防と治療を明確に区別することは困難である。

肥満や糖尿病は心不全の発症に関連し、インスリン抵抗性を基盤とした糖尿病やメタボリックシンドロームはいずれも心血管疾患(CVD)の主要な危険因子^{1),2)}であることから、減量や運動療法等の一般的な生活習慣の改善に加えて薬物治療に

よる包括的なリスク管理を行う。一般に心不全の発症リスクは、身体活動強度と負の相関、BMIと正の相関があり、その傾向はHFrEFよりHFpEFの発症のほうが顕著である²⁾。

Q4. DM治療薬の循環器疾患に対するベネフィットにはどのようなものがありますか。

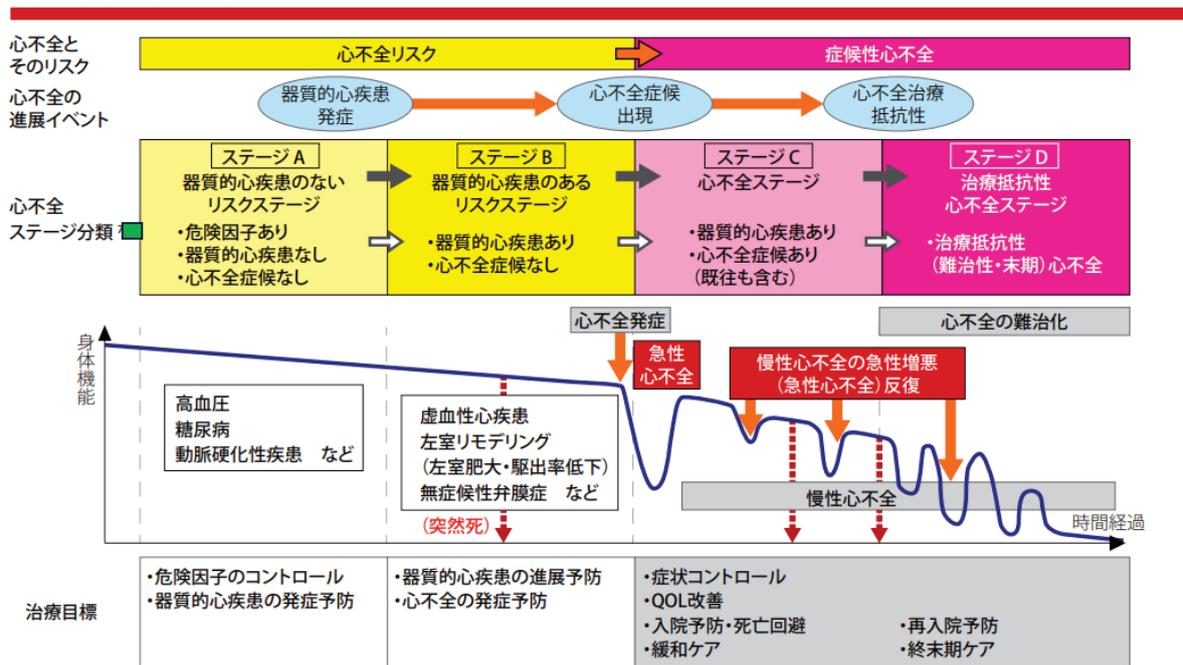
1) 1次予防について

上記のDM治療薬でDMのコントロールを行うことは、心不全ガイドライン²⁾におけるStage Aの危険因子に対する心不全の1次予防である。また、SGLT2阻害薬であるフォシーガとカナグルは「慢性腎不全(CKD)」の効能効果を有する。ただし、カナグルは「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」である。CKDはアテローム性動脈硬化、心筋症、弁膜症、不整脈等のCVDを促進することから、CKDの治療は心不全ガイドラインにおけるStage Bの器質的心疾患に対する心不全の1次予防である³⁾。さらに、GLP-1受容体作動薬であるウゴビ皮下注は「肥満症」の効能効果を取得しているため、心不全ガイドライン²⁾におけるStage Aの危険因子に対する心不全の1次予防である。

2) 2次予防について

CHFの効能効果を取得している「フォシーガ」と「ジャディアンス」は、心不全ガイドライン²⁾のStage C/Dにおける心不全の症状コントロール・入院回数・死亡回避に対する心不全の2次予防である。

急性・慢性心不全診療ガイドライン



(厚生労働省, 2017 図より改変)

図1 心不全とそのリスクの進展ステージ(文献²⁾より改変)

Q5. 肥満症診療ガイドライン 2022 について

本ガイドラインに GLP-1 受容体作動薬および SGLT2 阻害薬が新設された⁴⁾。

GLP-1 受容体作動薬であるウゴビー皮下注の 2.4 mg/週 1 回皮下投与により、糖尿病を合併していない過体重または肥満者の複合心血管イベント (MACE, major adverse cardiovascular events) の発生リスクが、20% 有意に抑制されたことが明らかになった⁵⁾。ウゴビーのエビデンスレベルは最も高い I であるが、肥満症治療薬としてはまだ日常診療では使えないため、推奨の強さを示す推奨グレードは示されていない⁴⁾。

さらに、SGLT2 阻害薬も、糖尿病に対する治療では 1.5 ~ 2 kg 程度の体重減少が認められている。しかし、同薬も肥満症への適応はなく、推奨は「糖尿病の治療薬である SGLT2 阻害薬には体重減少作用がある」(エビデンスレベル I、推奨グレード表記なし) という事実の記述にとどめられた⁴⁾。

Q6. GLP-1 作動薬の現在の状況について教えてください。

GLP-1 とはグルカゴン様ペプチド -1 のことであり、一般名が「~チド」と命名されているグルカゴン様のペプチドである。ペプチドは分子量が大きく吸収が困難であるため、本群の薬剤は皮下注射剤が主流とならざるを得ない。そこで登場したのが経口セマグルチド (リベルサス) である。本剤は Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC) (図 2)⁶⁾ を吸収促進剤として用いた製剤であり、薬物を胃で吸収させるため、錠剤には腸溶性コーティングはされていない。SNAC は、胃内でセマグルチドと複合体を形成する。SNAC のような弱酸性物質は pKa 以下となる空腹時 (胃液 pH : 1 ~ 3) では不溶性の非イオン形 (分子型) で存在する。分子型の SNAC - セマグルチド複合体は胃粘膜細胞を受動拡散し胃から吸収する。したがって、空腹時 (胃内 pH < 3) に大量の水分・食塊は胃内 pH を上昇させるため、少量 (120

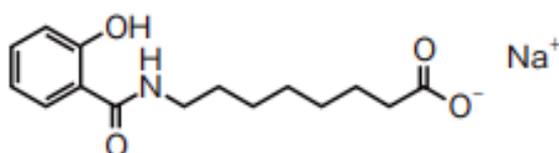


図 2 sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC)

SNAC のような弱酸性物質は pKa 以下となる空腹時 (胃液中 : pH 値 1 ~ 3) では不溶性の非イオン形 (分子型) で R-COOH の形で存在する (文献⁶⁾より引用)。

mL 以下) の水で服用し、服用後 30 分間は食事ができない、となっているので注射薬ほどではないが服薬アドヒアランスを維持するのが難しい (図 3)。

Q7. GLP-1 ダイエットについて教えてください。

2 型糖尿病治療薬として広く使用されている GLP-1 受容体作動薬は、血糖降下作用だけではなく、その高い体重減少作用にも関心が集まっており、昨今、美容・瘦身目的で不適切に使われる例が散見される (GLP-1 ダイエット)。こうした不適切処方の増加が原因の一つとされているが、オゼンピック、トルリシティ、マンジャロの高用量規格 (7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg) は限定出荷となる等供給不足が相次いでいる。どんな薬剤にも副作用があり、“絶対に安全”ということはない。薬剤が承認されるのは、投与によって得られるベネフィットがリスクを上回ると判断された場合である。このリスク・ベネフィットのバランスは、適応を持つ集団でのみ臨床研究されたものであり、それ以外の集団には適用できない。GLP-1 受容体作動薬のリスクは、「悪心」、「下痢」、「嘔吐」といった胃腸障害であり、重大なものとしては、「低血糖」、「急性膵炎」、「胆嚢炎」等が挙げられる。さらに、中枢神経系への作用を介した食欲抑制作用によるものと考えられる。類薬にて、自殺企図やうつ病といった神経精神的な有害事象を惹き起こすことが知られている。

Q8. DM 治療薬の禁忌にはどのようなものがありますか。

表 1-1, 2, 3 に示した全ての DM 治療薬に、共通の禁忌事項として「重症感染症」、「手術前後」、「重篤な外傷」、「重症ケトosis」、「糖尿病性 (前) 昏睡」が添付文書に記載されている。以上の禁忌事項を回避するために術前にインスリンに切り替えるように指示されている。

薬剤ごとの禁忌事項として、腎で分解する GLP-1 受容体作動薬の「バイエッタ皮下注」および代謝物に血糖降下作用があるグリニド系の「ファスティック」、「スターシス」は、「透析患者」・「重度腎機能障害」が禁忌となっている。SU 剤は「低血糖」を起こすおそれがあるため、「重篤な肝または腎機能障害のある患者」、「下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者」に禁忌である。さらに、ビッグアナイド系の薬剤は、「乳酸アシドーシスの既往」、「腎機能障害」、「透析患者」、「心血管系、肺機能に高度の障害」、「脱水症」等に禁忌である。 ※ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること (ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後 48 時間は

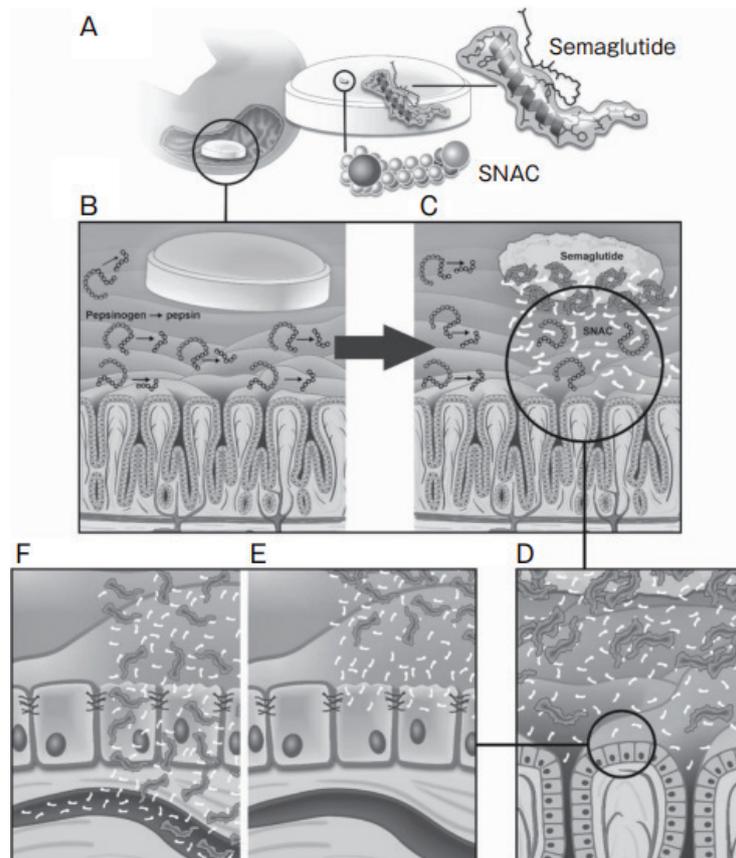


図3 SNAC - セマグルチド複合体胃粘膜からの吸収

- A. SNACは、胃内でセマグルチドと複合体を形成。
 B. C. SNACのような弱酸性物質はpKa以下となる空腹時(胃液中: pH値1~3)では不溶性の非イオン形(分子型)で存在する。
 D. E. F 分子型のSNAC - セマグルチド複合体は胃粘膜細胞を受動拡散し、胃から吸収する。
 空腹時(胃内pH<3)に大量の水分・食塊は胃内pHを上昇させるため、少量の水で服用し、30分は絶食する(文献⁶⁾より引用)。

本剤の投与を再開しないこと。ビグアナイド系薬剤はヨウ素造影剤との併用注意である。

Q9. DM治療薬を術前に中止をした場合の循環器合併症に与える影響について

表1-1, 2, 3に示した全てのDM治療薬は、術前に中止をすることになっている。

1) CHFの1次予防に対する影響

2017年心不全ガイドラインでDM・肥満症・CKDは心不全の危険因子であるため、心不全の1次予防と位置付けられている²⁾。このため術前、あるいは検査前にDM治療薬を一時的に中止しても、インスリンで代替するため問題ないと考えられる。

2) CHFの2次予防効果に対する影響

すでに心不全の症状がある場合(Stage3、あるいはStage4)、SGLT2阻害薬の手術前の本薬中断が、それらの生存率に影響を及ぼさないという確証はないが、しかし、どの程度影響を及ぼすかは

不明である。

Q10. 重篤副作用疾患別対応マニュアルとCTCAEについて

重篤副作用疾患別対応マニュアル⁷⁾は、厚労省が「予測・予防型の副作用対策」の整備(重大な副作用の早期発見・早期対応)を行うことを目的として、平成17年度から重篤度等から判断して必要性が高いと考えられる副作用について、治療法・判別法等を包括的にまとめている。また、添付文書に記載されている「重大な副作用」とは、副作用の転帰や重篤性を考慮し、「特に注意を要するもの」とされている。この「重大な副作用」(重篤副作用)が上記マニュアルにまとめられている。

一方、有害事象共通用語基準(CTCAE, common terminology criteria for adverse events)は米国国立がん研究所(National Cancer Institute)が開発した、がん領域における世界共通で用いられている有害事象共通用語基準である。表2にCTCAE

表 2 CTCAE Ver 5.0 副作用 Grade

Grade	有害事象の重症度
1	軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限**
4	生命を脅かす；緊急処置を要する
5	有害事象による死亡

* 身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等をさす

** 身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣、脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす

Ver 5.0 副作用 Grade を示した。

つまり重篤副作用は、頻度は少ないものの発症するとCTCAEのGrade4,5となるものであり、発症し、放置すると生命にかかわる可能性がある有害事象報告である。本マニュアルは重篤副作用の初期症状を確認し、重篤化を未然に防ぐことを目的としており、その初期症状が出現した場合（リスク）>ベネフィット（有益性）との判断から、有益性が認められている薬剤であっても中止の検討が必要となる。

Q11. DM 治療薬を中止すべきリスク（重篤副作用）は、どのようなものがありますか。

- ・ DM 治療薬共通の重篤副作用：「低血糖」
- ・ SGLT2 阻害薬：「脱水」、「ケトアシドーシス」
- ・ DPP4 阻害薬：「肝機能障害」、「急性腎障害」
- ・ SU 剤および α-GI：「肝機能障害」
- ・ グリニド系薬剤：「肝機能障害」、「心筋梗塞」
- ・ ビグアナイド系薬剤：「乳酸アシドーシス」、「肝機能障害」
- ・ チアゾリジン系薬剤：「心不全」、「浮腫」、「肝機能障害」

Q12. DM 治療薬の禁忌の事項と DM 治療薬の作用機序との関連性がありますか。

DM 治療薬の禁忌の対象となる事項は、「重症ケトーシス」、「糖尿病性昏睡」、「重篤な肝または腎機能障害（透析患者を含む）」、「下痢、嘔吐等の胃腸障害」、「心血管系・肺機能に高度の障害、脱水症」等である（表 1-1, 2, 3）。

1) 治療困難（CTCAE：Grade4）な SGLT2 阻害薬によるケトアシドーシスの発症機序

ケトアシドーシスは1型DMの場合、骨格筋等の細胞内にグルコースが取り込まれないため、脂肪酸のβ酸化によりエネルギーを捻出することになる。脂肪酸のβ酸化は、最終産物としてアセトン（ケトン体）が産生され、ケトアシドーシスとなる。本疾患は1型糖尿病で発症しやすいが、近年ペットボトル症候群やSGLT2阻害薬で

報告されている。ペットボトル症候群はスポーツドリンク・清涼飲料水を大量に飲み続けることによって起こる急性の糖尿病である。一方のSGLT2阻害薬による本症は、本薬の作用である利尿、Naおよびグルコース排泄促進により、脱水とともに起こる低血糖が原因の一つと考えられている。このため、SGLT2阻害薬は、ケトアシドーシスの予防のために周術期の水分・電解質管理のために中止をすることが薦められる。

2) 治療困難（CTCAE：grade4）なビグアナイド系薬剤による乳酸アシドーシスの発症機序

乳酸アシドーシスは胃腸症状（悪心、嘔吐、腹痛、下痢等）、倦怠感、筋肉痛、等の初期症状から始まり過呼吸、脱水、低血圧、低体温、昏睡等の症状へと進行し致死率（Grade 5）の高い疾患である。本症は、腎機能低下時や脱水の時に発症しやすい。ビグアナイド系薬剤は、肝における乳酸からの糖新生を抑制することにより血糖値を低下させるため、乳酸が増加しやすくなる。肝での乳酸代謝のバランスが崩れた時、本症が発症しやすくなる。さらに本薬のCT検査前中止の理由は、ヨウ素造影剤との併用で腎障害ならびに乳酸アシドーシスが起りやすいとの報告があるためである。

以上、1)ケトアシドーシスおよび、2)乳酸アシドーシスは、いずれも薬物の作用機序に基づくものであり、脱水・胃腸障害等は1)、2)等の重篤副作用の初期症状である。なお、「腎・肝障害の禁忌事項」は、DM治療薬の代謝・排泄過程でそれらの活性体の血中濃度が増加することによる「低血糖」を未然に防ぐために設定されている。

まとめ

DM治療薬の循環器合併症に対するベネフィットは、概ね1次・2次予防である^{1)~4)}。一方、DM治療薬のリスク（脱水、低血糖、ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、不整脈、血栓・塞栓）はいずれも放置しておくとCTCAEのGrade3（入院または入院期間の延長）以上のGrade4（緊急処置を要する）、Grade5（死亡）に至る可能性がある⁷⁾。

不整脈や心不全といった循環器合併症の原因は、術中の出血量や水分出納・電解質バランスが崩れた場合に出現し、また深部静脈血栓症は、長時間手術で同一体位や術後安静時間が長い侵襲度が高い手術の合併症として考えられる。

以上、周術期におけるDM治療薬投与のベネフィットとリスクについてまとめると、DM治療薬の循環器合併症に対する治療の有益性は長期間の投与におけるベネフィットであり、DM治療薬継続のリスクは、短期間のうちにGrade4あるいは、Grade5になりかねない重篤副作用である。術中のDM治療薬投与はリスクが勝ると考えられ、DM治療薬は術前に中止し、インスリンによる血糖コントロール、術中の出血量、水分・電解質の管理が優先されるべきである。さらに、「フォーシーガ」、「ジャディアンス」、「ウゴービ皮下注」、「グリコラン」は、非DM患者の場合も術前に中止すべきと考えられる。

文献

- 1) Yoshida N, Ogawa M, Nakai M, et al: Impact of body mass index on in-hospital mortality for six acute cardiovascular diseases in Japan. *Sci Rep* 2022; 12: 18934.
- 2) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン: 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2022年4月1日更新, 心不全予防, pp32. < http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf >
- 3) McCullough PA: Chapter 88 Interface between renal disease and cardiovascular illness, In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, Braunwald's Heart Disease. Tenth Edition. A Textbook of Cardiovascular Medicine Volume 2, Philadelphia, WB Saunders, 2014, pp.1909-30.
- 4) 日本肥満学会: 肥満症診療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版, 東京, 2022.
- 5) SELECT. Novo Nordisk (2023年8月8日)
- 6) 民輪英之, 武田真莉子: バイオ医薬に活用される粘膜吸収促進剤の開発. *Drug Delivery System* 2020; 35: 10-9.
- 7) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. < https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp061122-1.html >



 第45回 
**日本循環制御医学会
総会・学術集会**
The 45th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

2024.6.28 FRI・29 SAT

会場 | あわぎんホール (徳島県郷土文化会館)
会長 | 田中 克哉 (徳島大学大学院医歯薬学研究部
麻酔・疼痛治療医学分野 教授)

— 原点回帰 —

演題募集期間 2024年1月25日(木) ▶ 3月5日(火)

TOKUSHIMA

<https://www.kwcs.jp/jscem2024/>

主催事務局
徳島大学大学院医歯薬学研究部 麻酔・疼痛治療医学分野
〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

運営事務局
株式会社キョードープラス
〒701-0205 岡山市南区妹尾2346-1
TEL : 086-250-7681 FAX : 086-250-7682
E-mail : jscem2024@kwcs.jp

「循環制御」(電子版)投稿規定

本誌は、他誌に未発表の、投稿中でないものに限りに、和文あるいは英文で循環制御に関する論文を投稿の対象とします。投稿原稿の採否は、「循環制御(電子版)」編集委員が査読の上で決定します。通常、採否決定まで約1ヶ月です。

1. 投稿の種類

1) 総説 (Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文 (Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告 (Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報 (Short communication)

基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたすもの。

5) 書簡 (Letter to editor)

2. 原稿の体裁

原稿のうち、本文(図の説明を含む)は、すべて A4 版横書きで、1 ページあたり 25 行程度のダブルスペースとし、MS ワード (Windows 版、Mac 版のいずれでも可) を使用し、1 つのファイルとして作成して下さい。図は MS パワーポイント (Windows 版、Mac 版のいずれでも可) を使用し、表は MS ワード (Windows 版、Mac 版のいずれでも可) を使用して作成し、それぞれ別々のファイルとして下さい。

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	12,000	6,000
原著	10,000	5,000
症例報告	4,000	2,000
短報	2,000	1,000
書簡	1,000	500

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

- 1) 表題、
- 2) 著者名、
- 3) 所属機関名、
- 4) 所属機関の住所、
- 5) 所属機関の電話番号、
- 6) 所属機関のファクシミリ番号、
- 7) 著者の連絡先の住所、
- 8) 著者の連絡先の電話番号、
- 9) 著者の連絡先のファクシミリ番号、
- 10) 著者の電子メールアドレス

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	300	250
原著	300	250
症例報告	不要	150
短報	不要	不要
書簡	不要	不要

6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3～4ページ)
和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。
 - 1)表題、
 - 2)著者名、
 - 3)所属機関、
 - 4)所属機関の住所、
 - 5)英文抄録(250words 以内)、
 - 6)キーワード(3～5words)英文は、原則として英文校正業者に依頼し、英文のチェックを受け、投稿時にチェックが終了していることを示す文書を添付して下さい。
7. 本文の体裁
原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。
8. 文献
参考文献は引用順に番号を付け、本文末尾にまとめて記載して下さい。著者は First Author から3名を必ず記入し、それ以外は、～ら、～et al として下さい。誌名の略は、日本医学図書館協会編：日本医学雑誌略名表、および Index Medicus にしたがって下さい。なお、文献引用の責任は著者に帰属致します。
(例)
向井詩保子, 野村実, 杉野芳美ら: 僧帽弁形成術において経食道 3D 心エコーが有用であった症例. 循環制御 2003; 24: 249-52.
Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, et al: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1495-500.
山崎光章, 畠山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.
Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.
9. 投稿に際しての注意事項
 - 1)倫理面および倫理審査結果の記載
ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。
 - 2)利益相反状態の記載
本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。
 - 3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認
「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。
 - 4)その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。
なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE (科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。
10. 原稿送信先
日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室
送信先 circulationcontrol@jscm.org

編集後記

今号は、富田 泰史先生(弘前大学循環器腎臓内科学講座)が主催して現地開催された第43回総会・学術集会の特集号である。この小文の著者は麻酔科医であるが、術中の血液循環の調節について、内科学や生理学、薬理学等の先生方の見方を知る場合は、臨床に直結した情報を得る貴重な機会として重宝している。臨床麻酔では、非侵襲で連続的なモニターが有用であるが、厳密で精密なデータや解析を、適切に近似して、適応できる範囲や限界を認識して活用したい。今般、麻酔中の低血圧を事前に予測できるモニターが市販され、遠隔医療や自動麻酔の開発・運用も散見される。従来のスターリングやガイトン、オーム、フォレストといった古典的循環制御理論を用いて総合的に評価する手法に加えて、左心室の内圧容量関係に基づいた、各種心不全や血圧調節の解析も提案された。今、その優劣を競うのではなく、各方面からの見方を比較検討することが重要で、それが臨床現場に実用的な情報を提供すると考える。この多様な考え方を、適材適所、臨機応変、融通無碍、当意即妙に活用するべきであり、血液循環を思いのままに操ることを目的とした循環制御医学は、昨今の臨床の機械化・自動化・デジタル化の趨勢のなか、その真価を発揮するときである。

(重見 研司)

- ・編集主幹 原 哲也
- ・編集副主幹 尾前 毅
- ・編集委員 井尻 好雄 加藤 隆児 川田 徹 川人 伸次 岸 拓弥
木下 浩之 朔 啓太 重見 研司 白水 和宏 田中 克哉
沼田 智 畠山 登 松永 明 山浦 健
- ・編集顧問 公文 啓二 砂川 賢二 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第44巻 第2号 (2023)

- 公開日 / 令和5年12月31日
編集 / 「循環制御」編集委員会
発行所 / 日本循環制御医学会
発行人 / 原 哲也
〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
長崎大学大学院麻酔集中治療医学
電話 095-819-7370
ファクシミリ 095-819-7373
電子メール tetsuya@nagasaki-u.ac.jp
印刷 / ㈱宇宙堂八木書店
〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
電話 03-3552-0931
ファクシミリ 03-3552-0770
原稿投稿先 / circulationcontrol@jscm.org



患者さんの生命を守る

SAVE AND SUSTAIN LIVES

すべての人は病のない、可能性に溢れた健康な生活を
送る機会を与えられるべきだとバクスターは信じています。

私たちは地域に根差し、多様性を尊重した包括的な職場を作り、
医療へのアクセス向上を促すことでより良い変化をもたらしています。