



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

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

「臨床につなげる心血管系の基礎研究」

「Mechanical Circulatory Support の活用と循環制御」

総説

Brugada 症候群の麻酔管理

動脈インピーダンスからみた肺循環の理解

症例

遺伝性出血性毛細血管拡張症患者に対する 歯科治療時の周術期管理

Severe bradycardia with cardiac arrest caused by test stimulation during the second vagus nerve stimulator implantation: A case report

肺動脈弁欠損を合併した ボーダーライン機能的単心室症に対する 1 手術例

関連学会印象記

第88回日本循環器学会学術集会

第51回日本集中治療医学会学術集会

第3回日本周産期麻酔科学会年次学術集会

留学速報

ヴァンダービルト大学

文献紹介

新著紹介

手術医学 手術室をめぐる新たな医療マネジメント

施設紹介

福岡大学病院

研究室紹介

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学

薬剤紹介

ウゴービ® 皮下注 (持続性 GLP-1 受容体作動薬)

質疑応答

ポストコロナの状況と対応

会告

循環制御・目次

第 45 巻第 1 号(通巻 147 号)

巻頭言

補助循環の進歩と麻酔・集中治療管理 藤野 裕 士 1

特 集

第 44 回総会・学術集会シンポジウム「臨床につなげる心血管系の基礎研究」

1. 循環動態を基礎とした循環器インターベンションの評価と開発 朔 啓 太 4
2. 細胞レベルの研究と臓器の機能をつなぐ数理モデル 天 野 晃 7
3. 心筋細胞におけるミトコンドリアー筋小胞体 Ca^{2+} 連関 松 岡 達 10

特 集

第 44 回総会・学術集会シンポジウム「Mechanical Circulatory Support の活用と循環制御」

Mechanical Circulatory Support としての Venous Arterial-ECMO 橋 場 英 二 12

総 説

- Brugada 症候群の麻酔管理 畠 山 登 18
- 動脈インピーダンスからみた肺循環の理解 堀 田 直 志 22

症 例

- 遺伝性出血性毛細血管拡張症患者に対する歯科治療時の周術期管理 西 川 美 佳 34
- Severe bradycardia with cardiac arrest caused by test stimulation during the second vagus nerve stimulator implantation: A case report Rikako Takahashi 39
- 肺動脈弁欠損を合併したボーダーライン機能的単心室症に対する 1 手術例 梅 津 健 太 郎 43

関連学会印象記

- 第 88 回日本循環器学会学術集会 岸 拓 弥 47
- 第 51 回日本集中治療医学会学術集会 巖 水 慧 49
- 第 3 回日本周産期麻酔科学会年次学術集会 原 哲 也 51

留学速報

ヴァンダービルト大学 大 山 拓 朗 54

文献紹介

- I 川 人 伸 次 57
- II 加 藤 隆 児 58
- III 木 下 浩 之 60

新著紹介

手術医学 手術室をめぐる新たな医療マネジメント 畠 山 登 62

施設紹介

福岡大学病院 三 股 亮 介 63

研究室紹介

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学 井 上 剛 66

薬剤紹介

ウゴービ® 皮下注(持続性 GLP-1 受容体作動薬) 田 中 早 織 71

質疑応答

ポストコロナの状況と対応 浮 村 聡 75

会 告

- 第 45 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 80
- 第 46 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 81
- 投稿規定 82

編集後記

..... 白 水 和 宏 84

巻頭言

補助循環の進歩と麻酔・集中治療管理

藤野裕士^{*1,2}

2009年の豚インフルエンザ流行の際に重症患者の呼吸管理法として extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) の有用性に注目が集まった。ECMO 装着患者の生存率が70%以上という良好な成績であり、少し前のCESAR trialの重症ARDS患者に対する治療成績とともにそれまでのECMOに対する負のイメージは一気に払拭されることになった。本邦では欧米のような呼吸ECMO専用装置がなかったこともあり治療成績は欧米ほど良好とは言えなかった。その後ECMO管理に関する教育の努力と相まって重症インフルエンザ肺炎に関する限り、欧米に匹敵する治療成績をあげられるようになっていた。先のCOVID-19蔓延時には日本中で多数の重症呼吸不全患者をECMO管理することが可能な状況になっていたことは日本国民にとって幸運だったと考える。現代のECMOは回路、人工肺、駆動装置の進歩により数ヶ月以上の呼吸・循環管理を行うことができるものであり、現在は重症呼吸不全患者の治療の通常選択肢として組み込むことが必須になった。これは麻酔管理においても例外ではなく、気道、肺、循環器系に問題を抱える患者の全身麻酔においてECMOの必要性を評価し適切に準備を整えていなくては医療事故と見なされる時代が到来しようとしている。しかし麻酔科医全体を見るとECMOに対する意識は高いと

は言えない。日本集中治療医学会全会員の中での麻酔科医数は3分の1程度であるが、会員数から概算すると日本麻酔科学会会員の中での集中治療医学会員の割合は全体の4分の1程度ということになる。集中治療医学会員ではない麻酔科医がECMOを扱えないという意味ではないが、呼吸・循環管理を日常的業務とする麻酔科医としてはもう少し重症管理ツールであるECMOに対する意識を高める必要があるのではないかと思考するものである。

補助循環の進歩により別の問題も生じている。現在、日本集中治療医学会、日本救急医学会、日本循環器学会、日本緩和医療学会が中心となり終末期ガイドラインの改定作業を行っている。そこでの議論でImpella[®]のようなカテーテルによる補助循環に依存した患者に関する議論が抜け落ちているのではないかと指摘がなされた。従来から埋め込み型人工心臓装着患者で発生していた問題ではあるものの、Impella[®]だけでなく人工心臓も今後destination therapyとして心臓移植対象患者以外に適用されるようになると非移植取り扱い施設でも広く終末期の問題が発生することが予測される。このように補助循環の進歩により麻酔と集中治療の領域で微妙な変化が生じており医療者は適応を迫られている所である。

*1 大阪大学大学院医学系研究科名誉教授、*2 市立豊中病院総長

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」1台で、
全身および局所の循環を把握、
治療判断をサポートします。

・ All in one システム

モジュール式デザインにより、使用状況に応じた
モニタリングデバイスの選択が可能

・ 多様な画面で見える、分かる

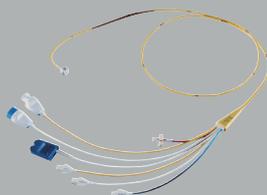
目的に応じて11種類の画面から選択、
血行動態(最大8パラメータ)をリアルタイムで表示



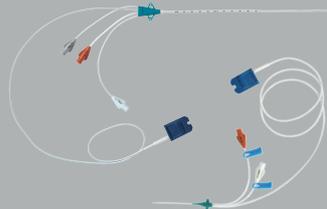
接続可能なモニタリングデバイス



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・ペディアサット



ForeSight センサ

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・ペディアサット/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。

© 2022 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2022027-3

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

フクダグループが提供する オペ室のトータルソリューション

迅速に、フレキシブルな機能で
医療現場をサポート

ベッドサイドモニタ DS-1200システム

医療機器認証番号: 303ADBZX00112000
販売名: ダイナスコープ1000シリーズ DS-1200システム
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器



手術室・ICUモニタリングの
安全性向上の為に

筋弛緩モジュール HN-100

医療機器認証番号: 303ADBZX00112000
販売名: ダイナスコープ1000シリーズ DS-1200システム
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器



患者の筋弛緩状態を
確認するモニター

神経探知刺激装置 テトラグラフ FTG 2001

医療機器承認番号: 30100BZX00077000
販売名: テトラグラフ
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器

重症部門における
一連のデータ管理をサポート

急性期患者情報 システム CVW-5600

Mirrel
Medical Information Reference Remedy Effective Line



FLOW-e



FLOW-c



FLOW-i

MAKING
THE EXCEPTIONAL ROUTINE

麻酔システム FLOW-family

医療機器承認番号: 22400BZX00385000
販売名: FLOW-i 麻酔システム
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器
製造販売業者: ゲティンクグループ・ジャパン株式会社

医療機器で明日を創る

フクダ電子

〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4 TEL.(03) 3815-2121 (代)
お客様窓口 (03) 5802-6600 受付時間: 月~金曜日 (祝祭日、休日を除く) 9:00~18:00

**FUKUDA
DENSHI**

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
「臨床につながる心血管系の基礎研究」

1. 循環動態を基礎とした循環器インターベンションの 評価と開発

朔 啓 太*

キーワード：circulatory dynamics、circulatory equilibrium、pressure-volume loop、simulator、medical device development

はじめに

2023年7月1日、第44回日本循環制御医学会総会・学術集会(弘前)におけるシンポジウム「臨床につながる心血管系の基礎研究」にて講演をさせていただきました。本稿では、同シンポジウムにおける講演内容を報告する。

循環動態を記述し、理解する

循環動態(生理)学は、心臓、血管、血液の相互作用によって生じる物理現象を記述し、解釈する学問である。それは、「人がなぜ地球上で生きることができるのか?」という非常に大きな疑問や特定の疾患の病態生理解明にもつながる幅広さをもった学問でもある。オットー・フランク、エルネスト・ヘンリー・スターリング、アーサー・C・ガイトン、菅弘之、そして砂川賢二らが築き上げてきた循環動態の定量的かつ簡潔な記述は、人類の「知」として確立されてきた。血圧、心拍出量、心拍数、肺動脈楔入圧といった血行動態指標は、心機能と血管機能で構成される循環システムに血流という入力が入った結果として生じる。先人たちは複雑に調節された循環動態のシステム解析を見事な実験系で行い、これ以上ないシンプルさで数式化している¹⁾。

循環平衡理論

静脈圧や心拍出量を定義するためにはガイトンが提唱した静脈還流を考慮した循環平衡理論の理解が必要である。この循環平衡理論は、静脈還流曲線と心拍出量曲線を重ねて描いた際の交点で循環が決まるというフレームワークである。我々はガイトンが提唱した循環平衡理論を拡張し、左房圧も考慮した一般化循環平衡理論(図1A)²⁾を提唱するとともに、輸液や心原性ショック、veno-

arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)やleft ventricular assist device (LVAD)使用時にこのフレームワークがどのように動くかを報告した(表1)。

PV ループ

同じ時相の左心室の圧を縦軸に、左心室の容量を横軸として、それを同一平面にプロットすると、心室は1心拍内に長方形に近い軌跡を反時計回りに描く。これをPVループ(pressure-volume loop)と呼び、心機能や心力学のほぼ全てが含まれている(図1B)。PVループの成り立ちについての解説は割愛するが、PVループを理解して臨床に臨むことは、目の前の患者の心臓や血行動態を速やかに頭の中で可視化できるという利点がある。特に治療に難渋する症例や、血行動態の不安定さから治療方針に迷う症例において、PVループを基礎として段階的に各要素を積み重ねることがロジカルな治療方針決定につながる。現在、HARVI³⁾をはじめとして、様々なシミュレーションソフトが教育用に販売されており、シミュレーションを用いた研究も盛んに行われている。症例毎の心血管パラメータ同定最適化は大きなテーマであり、機械学習を始め、様々なアプローチが試みられている⁴⁾。

臨床への応用と医療機器開発

循環動態学はあらゆる医療スタッフの初頭教育で必ず出てくるテーマである。一方、臨床に出てその知識を使う場面は少ない。正確に言えば、循環器診療スタッフであれば、毎日使っているものの、経験に裏打ちされた行動の方が早いことが多いために、どのように使っているかは専門家であっても言語化できないという場合が多い。我々は、臨床に親和性が高いシミュレーターの開発に取り組んでいる。患者から得られた循環動態指標を用いて、コンピュータ上にその循環動態を再現することやその患者の転機を無数のパターンで

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

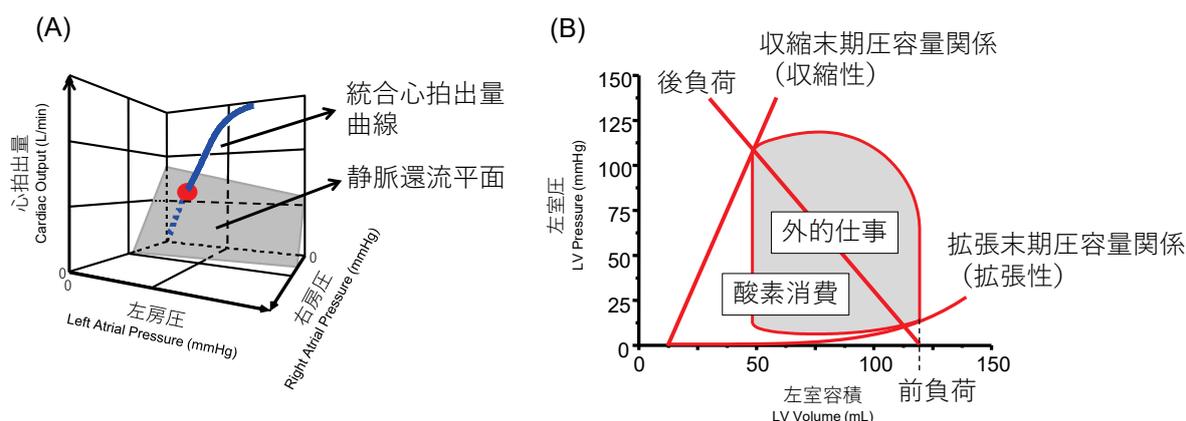


図 1

- A) 拡張ガイドンモデル。Uemura ら(文献²⁾)によって報告された左心房圧を考慮した循環平衡モデル。右心および左心の心拍出量曲面の交差線である統合心拍出量曲線と体循環と肺循環を統合した静脈還流平面の交差点が循環平衡点(赤丸)となる。
- B) PV ループ。心室の圧容関係にはそのループが成り立つための心臓収縮性、拡張性、後負荷、前負荷が必要である。どれか一つの特性だけで心力学や循環は議論することはできず、統合的な理解が必要となる。PV loop 中の面積(灰色)は心室の外的仕事量を示し、PV loop と収縮末期圧容関係、拡張末期圧容関係で囲まれた面積(PVA)は酸素消費量と正の関係をもつ。

表 1 拡張ガイドンモデルを用いた疾患や治療法の評価

著者・年代	病態・介入方法	タイトル	論文情報
Uemura K, et al: 2004	微小塞栓モデルによる左心不全	A novel framework of circulatory equilibrium	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H2376-85.
Uemura K, et al: 2005	輸液・出血	Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H301-7.
Sakamoto T, et al: 2015	交感神経	Changes in vascular properties, not ventricular properties, predominantly contribute to baroreflex regulation of arterial pressure	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015; 308: H49-58.
Sakamoto K, et al: 2015	VA-ECMO	Prediction of the impact of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on hemodynamics	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015; 308: H921-30.
Kakino T, et al: 2017	左室補助装置(完全サポート)	Prediction of hemodynamics under left ventricular assist device	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017; 312: H80-8.
Nishikawa T, et al: 2020	心房間シャントデバイス	Prediction of haemodynamics after interatrial shunt for heart failure using the generalized circulatory equilibrium	ESC Heart Fail 2020; 7: 3075-85.
Uike K, et al: 2020	心房中隔欠損	Prediction of hemodynamics after atrial septal defect closure using a framework of circulatory equilibrium in dogs	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2020; 319: H938-47.
Kakino T, et al: 2020	左室補助装置(部分的サポート)	The partial support of the left ventricular assist device shifts the systemic cardiac output curve upward in proportion to the effective left ventricular ejection fraction in pressure-volume loop	Front Cardiovasc Med 2020; 7: 163.

想定すること、循環機能を定量的に把握すること等は現在の知見や表示技術でも可能である^{5),6)}。また、一般化循環平衡理論を患者データから表示するシミュレーターの開発にも取り組んでいる⁷⁾。今後、シミュレーターの発展は、仮想治療や治療効果予測による診療支援、自動治療への発展、医薬品・医療機器のIn-silico検証等、幅広い用途で循環器医療に貢献するツールとなることが期待されている。

循環器疾患は原因を問わず、心血管機能やその調節機能に変化が生じ、循環恒常性の破綻により末梢臓器機能が低下する疾患である。循環動態学的アプローチは、循環を最適にコントロールする手法を開発することにもつながる。欧米を中心に、心血管機能や血液量に対して様々なアプローチする医療機器が開発されている⁸⁾。特に急性期治療デバイスにおいては、循環動態学的視点を避けて通ることができず、循環シミュレーターを用いた臨床試験等も多く報告されている⁹⁾。

まとめ

本セッションでは、臨床現場に必要な循環生理学を概説した上で、循環を知り、最適な道を探る循環シミュレーターの開発やその応用方法を紹介した。

文献

- 1) Sunagawa K. Guyton's venous return curves should be taught at medical schools (complete English translation of Japanese version). *J Physiol Sci* 2017; 67: 447-58.
- 2) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 3) HARVI < <https://harvi.online> >
- 4) Regazzoni F, Salvador M, Dede' L, et al: A machine learning method for real-time numerical simulations of cardiac electromechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 2022; 393: 114825.
- 5) Saku K, Kakino T, Arimura T, et al: Total mechanical unloading minimizes metabolic demand of left ventricle and dramatically reduces infarct size in myocardial infarction. *PLoS One* 2016; 11: e0152911.
- 6) Hiraoka A, Saku K, Nishikawa T, et al: A case report of unexpected right-to-left shunt under mechanical support for post-infarction ventricular septal defect: Evaluation with haemodynamic simulator. *Eur Heart J Case Rep* 2021; 5: ytab209.
- 7) 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，循環動態制御部． < https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiovascular_dynamics/ >
- 8) Rosenblum H, Kapur NK, Abraham WT, et al: Conceptual considerations for device-based therapy in acute decompensated heart failure: DRI2P2S. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006731.
- 9) Fudim M, Patel MR, Boortz-Marx R, et al: Splanchnic nerve block mediated changes in stressed blood volume in heart failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 293-300.

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
「臨床につなげる心血管系の基礎研究」

2. 細胞レベルの研究と臓器の機能をつなぐ数理モデル

天 野 晃*

キーワード：mathematical cardiac cell model,
circulation model, hiPSC-CM model,
parameter optimization

心臓に関わる数理モデル

心筋細胞の数理モデルは、1962年に発表された Noble らのプルキンエ線維のモデル¹⁾に始まり、心室筋細胞のモデルとしては初期の Beeler と Reuter らのモデル²⁾からモルモット等の哺乳類のモデルが発展を遂げ Rudy グループの 1994 年のモデル³⁾、Noma らの 2003 年のモデル⁴⁾等が発表され、2000 年以降はヒトの心筋モデルが提案されるようになってきており、2006 年の tenTusscher らのモデル⁵⁾、2009 年の Grandi らのモデル⁶⁾、2015 年の Himeno らのモデル⁷⁾等が発表され、現在、2011 年の O' Hara, Rudy らのモデル⁸⁾が、National Institutes of Health (NIH) が主導する薬物誘発性不整脈の評価等の検討でよく用いられている。

細胞の数理モデルの応用としては、モデルを用いて何ができるかということが問題になるが、大きな応用目的の一つとしては、科学としての細胞、あるいは循環系等のシステムの動作メカニズムの解析がある。また、別の応用目的として、薬物作用や治療効果の予測等への利用が期待されており、現在、医療分野におけるデジタルツイン技術として各国で活発に開発が進められている。しかしながら、これらの応用では、常に、モデルの妥当性がどの程度あるのかということが問題になる。実際、多くの自然科学分野における数理モデルと同様に、それぞれのモデルには適用範囲、再現可能な範囲に制限があり、できることを把握した上で応用する必要がある点には注意が必要である。

hiPS-CM モデルを用いた細胞モデルの妥当性評価

我々のグループでは、2015 年の Himeno らのヒト心室筋細胞モデルを元に、細胞モデルの開発と評価を行っているが、モデルの妥当性の確認と

して、未成熟な心筋細胞と考えることができるヒト iPS 由来心筋細胞 (hiPSC-CM, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes) の膜電位計測データを対象に、ヒト心室筋細胞モデルの構成要素をそのまま利用し、イオンチャネルのコンダクタンスのみを調整することで、hiPSC-CM のモデルを構築し、どの程度の再現性があるかを確認した。モデルのイオンチャネルコンダクタンスの調整では、数値最適化手法を利用しており、最適化の結果、ほぼ目視では差が確認できない程度の精度で膜電位変化を再現できることを確認した (図 1)⁹⁾。この結果から、現在の心筋細胞数理モデルに含まれるイオン電流のモデルは、かなり高い精度で実際の細胞の性質を再現できている可能性が高いことが確認されるとともに、iPS 細胞由来の心筋細胞は、イオンチャネルコンダクタンスの一樣性がかなり小さいことも確認され、個々の細胞の成熟度を数値化できることも示された。このような技術は、将来的に iPS 細胞の成熟度の評価や、分化誘導法の評価等に適用できると期待される。

数理モデルを用いた循環動態の解析例
— 駆出期等時刻線と ESPVR —

循環系全体の特性が反映される循環動態は、心筋細胞だけではなく、血管を含むシステムによって状態が決まるため、細胞レベルの研究と循環動態を定量的に関係づけることが難しいが、数理モデルを用いると、モデルの精度の範囲でこのような解析が可能になる。我々が行った研究では、心筋細胞の収縮要素をモデル化した Negroni らのモデル¹⁰⁾と簡略化した左心室モデル、前負荷および後負荷モデルを結合することで end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR) の直線性を再現できる循環系のモデルを構築し、何故 ESPVR が直線になるかを解析した¹¹⁾。心臓の弾性率は、ある時点で体積を急激に変化させたときの圧力の変化率を用いて評価する瞬時弾性率と、後負荷等を変化させた場合に駆出開始時から一定時間後の圧力と体積を評価し、これらの点を曲線

* 立命館大学生命科学部

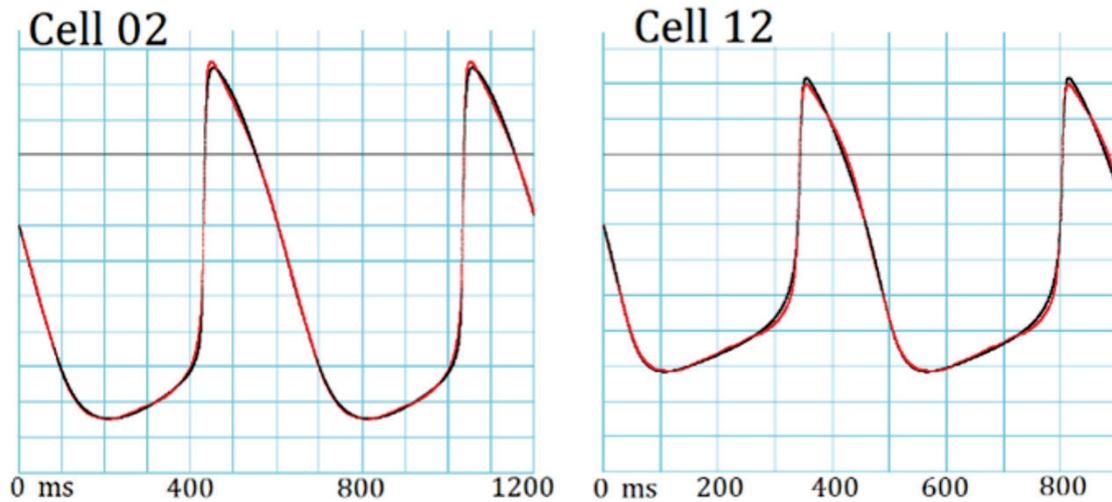


図1 自動能を持つ hiPSC-CM の膜電位変化(赤線)と、パラメータ自動最適化により調整した iPS 細胞モデルの生成波形(黒線)

で結んだときの曲線の勾配を用いて評価する負荷依存弾性率の二つの弾性率を定義することができるが、ESPVRは、収縮末期時刻における負荷依存弾性率に対応すると考えることができる。使用した数理モデルでは、負荷依存弾性率は、駆出開始点から収縮末期まで大きくは変化しないことが確認でき(図2)、結果的にESPVRは、駆出開始直後の張力速度関係によってほぼ直線性が決まることが数式の解析結果から確認できた。このことは、必ずしも実際の心臓がそうなっているというを示してはいないが、張力速度関係や長さ張力関係といった心筋細胞の基本的な性質を反映した数理モデルからは、上記のような仮説を生成することができるということを表していることと解釈することができる。

数理モデル電子教材 e-Heart

自然科学や工学の分野では、現象が理解され、その知識を応用する際には現象に関する定量的なモデルを構築することで、現象の定量的な理解を進め、現象の予測が可能になることで、様々な制御が可能になっている。生命現象に関しても、このような努力は基礎技術として重要であると考え、循環系の数理モデルの教材として、イオンチャネル、細胞内カルシウムイオン動態、収縮タンパクの機能、全身の循環動態、不整脈現象等に関する基礎的なモデルの数理モデルを、プログラムと現象の解説をまとめた教科書として出版している¹²⁾。興味ある方は参照されたい。

利益相反

本稿に関して開示すべき利益相反はない。

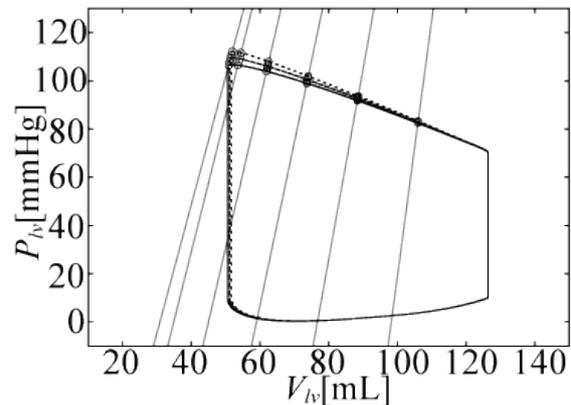


図2

筋細胞収縮モデル(Negrone 2008)を導入した簡略化した左心室モデルと簡略化した血管系モデルを統合した循環系モデルで計算した駆出開始から等時刻の圧容積関係直線。3種類のPVループは異なる負荷に対応する。このモデルでは、負荷変化時の圧容積点は直線関係を維持したままESPVRへと移行する。

文献

- 1) Noble D: A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol* 1962; 160: 317-52.
- 2) Beeler GW, Reuter H: Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol* 1977; 268: 177-210.
- 3) Luo CH, Rudy Y: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 1994; 74: 1071-96.
- 4) Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, et al: Role of in-

- dividual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study, *Jpn J Physiol* 2003; 53: 105-23.
- 5) Ten Tusscher KH, Panfilov AV: Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions. *Phys Med Biol* 2006; 51: 6141-56.
- 6) Grandi E, Pasqualini FS, Bers DM: A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 112-21.
- 7) Himeno Y, Asakura K, Cha CY, et al: A human ventricular myocyte model with a refined representation of excitation-contraction coupling. *Biophys J* 2015; 109: 415-27.
- 8) O'Hara T, Virág L, Varró A, et al: Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol* 2011; 7: e1002061.
- 9) Kohjitani H, Koda S, Himeno Y, et al: Gradient-based parameter optimization method to determine membrane ionic current composition in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Sci Rep* 2022; 12: 19110.
- 10) Negroni JA, Lascano EC: Simulation of steady state and transient cardiac muscle response experiments with a Huxley-based contraction model. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45, 300-12.
- 11) Kato S, Himeno Y, Amano A: Mathematical analysis of left ventricular elastance with respect to afterload change during ejection phase. *PLoS Comput Biol* 2024; 20: e1011974.
- 12) 野間昭典, 天野 晃, 姫野友紀子ら: 心筋細胞フィジオーム理解のための電子教科書“e-Heart”, 丸善京都出版サービスセンター, 京都, 2017.

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
「臨床につなげる心血管系の基礎研究」

3. 心筋細胞におけるミトコンドリア-筋小胞体 Ca^{2+} 連関

松岡 達*

キーワード: mitochondria, calcium, sarcoplasmic reticulum, heart

緒言

ミトコンドリアは、心臓細胞容積の約25% (ヒト心筋細胞) を占め、生体のエネルギー源であるATPの98%以上を産生する。一方ミトコンドリアは、 Ca^{2+} 貯蔵部位としての機能もあり、 Ca^{2+} 流入は主にミトコンドリア内膜 Ca^{2+} ユニポータ (MCU, mitochondrial Ca^{2+} uniporter) で、 Ca^{2+} 排出はミトコンドリア内膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換 (NCLX) とミトコンドリア内膜 $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換 (HCX) によって行われる。ミトコンドリア Ca^{2+} はエネルギー代謝の調節に寄与するが、過剰量の Ca^{2+} はアポトーシスを誘発する^{1),2)}。一方、筋小胞体は大量の Ca^{2+} を貯蔵し、興奮収縮連関において重要な役割を担う。

ミトコンドリアと筋小胞体の構造的・機能的連関

心室筋細胞においては、細胞膜が陥入した横行小管 (T細管) が発達しており、T細管膜には筋小胞体終末槽が近接してDyad構造をとる。Dyadにおいては、T細管膜の電位依存性L型 Ca^{2+} チャネル (ICaL) と筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を担うリアノジン受容体 (RyR, ryanodine receptor) が近接し存在する。これにより、ICaLを介した Ca^{2+} 流入に対して、RyRは効率よく Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} 誘発 Ca^{2+} 放出) を行うことができる。一方、筋小胞体は筋原線維を取り囲んで網目状に存在し縦走槽を形成し、 Ca^{2+} 取り込みを担う筋小胞体膜 Ca^{2+} ポンプ (SERCA) が存在する。このように、筋小胞体においては Ca^{2+} 放出を担うRyRと Ca^{2+} 取り込みを担うSERCAの局在は異なり、効率よい興奮収縮連関を可能にしている。

ミトコンドリアにおいても、 Ca^{2+} 流入を担うMCUの局在に偏りがあることが示されている。De La Fuenteら³⁾は、MCUの約50%は筋小胞体膜RyR近くのミトコンドリア内膜に、残りは筋小胞体膜RyRとは離れた位置のミトコンドリア内膜に存在することを報告した。

我々は、培養心筋細胞HL-1を用いた解析で、筋小胞体膜SERCAの Ca^{2+} 取り込みの一部に、ミトコンドリア内膜NCLXから排出される Ca^{2+} が関与し、ミトコンドリア内膜NCLXは筋小胞体 Ca^{2+} 含量をある程度調節することを示した⁴⁾。さらに、心室筋細胞のミトコンドリア内膜NCLXと筋小胞体膜SERCAの局在関係について、超解像共焦点レーザー顕微鏡を用いて検討した。その結果、ミトコンドリア内膜NCLXの約70%が筋小胞体膜SERCAと近接して存在し、筋小胞体膜SERCAの約30%がミトコンドリアNCLXに近接して存在することを見出した⁵⁾。

これらの知見をまとめると図1のような筋小胞体とミトコンドリアの Ca^{2+} 輸送体分布が想定される。この Ca^{2+} 輸送体配置の機能的意義を探索するために、HL-1細胞数理モデル⁴⁾に、図1の Ca^{2+} 輸送体配置を組み込んで検討したところ、HL-1細胞で実験的に見出していた、NCLXノックダウンまたは薬理的抑制による①筋小胞体 Ca^{2+} 量の減少、②筋小胞体 Ca^{2+} 取り込みの減弱、そして③HL-1細胞の自発的拍動数の減少を再現することができた⁵⁾。一方、 Ca^{2+} 輸送体配置を考慮しない数理モデルにおいては、実験結果を再現

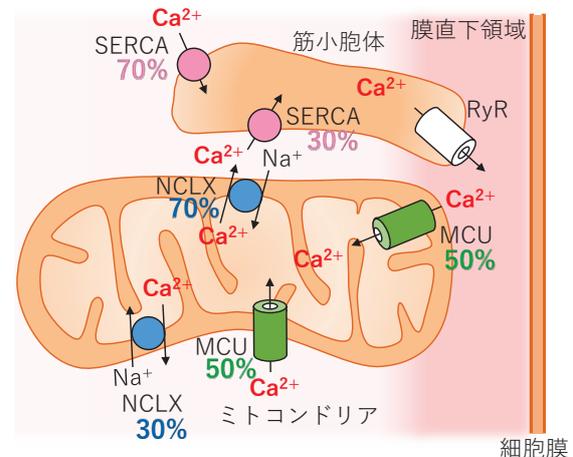


図1 筋小胞体膜SERCAとRyR、ミトコンドリア内膜NCLXとMCUの分布

* 福井大学学術研究院医学系部門医学領域形態機能医科学講座統合生理学分野

することができなかった⁵⁾。

これらの事実は、少なくとも HL-1 細胞においては筋小胞体とミトコンドリアの Ca^{2+} 輸送体群の選択的配置は、筋小胞体 Ca^{2+} 量を維持するためにある程度の役割を持つと考えられる。現在、心室筋細胞の数理モデルにおいて同様の検討を進めている。

洞房結節細胞におけるミトコンドリア —筋小胞体 Ca^{2+} 連関の役割

我々が実験で用いた HL-1 細胞はマウス心房筋由来であり、自動能を有する。しかし、HL-1 細胞で得られた結果をそのまま実心筋細胞に演繹することはできない。そこで、我々は、生理的に自動能を有する洞房結節細胞をマウス心臓から単離して、筋小胞体とミトコンドリア間の Ca^{2+} 連関について検討した⁶⁾。その結果、ミトコンドリア NCLX の薬理的抑制は、筋小胞体 Ca^{2+} 含量を減少させ、筋小胞体からの自発的局所的 Ca^{2+} 放出の振幅、持続時間、サイズを減少させ、そして Ca^{2+} トランジェントの発生頻度を抑制した。これらの結果は HL-1 細胞で得られた結果とよく一致する。

結語

心筋細胞において、筋小胞体とミトコンドリアの Ca^{2+} 輸送体群 (SERCA, RyR, NCLX, MCU) は特徴的な分布を示し、筋小胞体とミトコンドリア

の Ca^{2+} 量制御に一定の役割を担うものと考えられる。

開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S: The destiny of Ca^{2+} released by mitochondria. *J Physiol Sci* 2015; 65: 11-24.
- 2) Takeuchi A, Matsuoka S: Physiological and pathophysiological roles of mitochondrial Na^+ - Ca^{2+} exchanger, NCLX, in hearts. *biomolecules* 2021; 11: 1876.
- 3) De La Fuente S, Fernandez-Sanz C, Vail C, et al: Strategic positioning and biased activity of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac muscle. *J Biol Chem* 2016; 291: 23343-62.
- 4) Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S: The mitochondrial Na^+ - Ca^{2+} exchanger, NCLX, regulates automaticity of HL-1 cardiomyocytes. *Sci Rep* 2013; 3: 2766.
- 5) Takeuchi A, Matsuoka S: Spatial and functional crosstalk between the mitochondrial Na^+ - Ca^{2+} exchanger NCLX and the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump SERCA in cardiomyocytes. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 7948.
- 6) Takeda Y, Matsuoka S: Impact of mitochondria on local calcium release in murine sinoatrial nodal cells. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 164: 42-50.

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
「Mechanical Circulatory Support の活用と循環制御」

Mechanical Circulatory Support としての Veno Arterial-ECMO

橋 場 英 二*

キーワード：VA-ECMO、mechanical circulatory support、cardiogenic shock

はじめに

破綻した循環の維持として、経皮的心肺補助 (VA-ECMO, veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) は機械的循環補助 (MCS, mechanical circulatory support) の中で中心的な役割を担ってきたが、補助循環用ポンプカテーテル (Impella®) の登場によりその役割に変化が出てきた。MCS には、大動脈内バルーンポンピング (IABP, intra-aortic balloon pumping)、VA-ECMO、Impella®, そして、補助人工心臓 (VAD, ventricular assist device) の4つがあるが、本稿では主に MCS としての VA-ECMO の役割、守備範囲に関して概説する。

一地方大学病院の現状から MCS のトレンドを考える

著者が務めている弘前大学医学部附属病院は

644床の中規模の一地方大学病院であるが、2018年1月から2023年5月までの約5年間の当院の体外循環の症例数を図1に示した。新型コロナウイルス感染症のパンデミック期を含むが、年間20～35症例の管理を行ってきた。当院では Impella® は2019年から使用可能となったが、Impella® の症例は年を追うごとに増加し、Impella® への期待や有用性が示されている。しかし、見方を変えて、VA-ECMO 側から考えると、ECMO + Impella® も含めれば、VA-ECMO の出番というのは、70～100% で実は大きくは変わっていない。

また、Impella® が定着したここ2年のそれぞれの補助循環を導入した症例の疾患名について図2に示した。Impella® を使用した症例は、急性心筋梗塞 (AMI, acute myocardial infarction) を中心とした心原性ショック患者で、心筋炎の患者も存在した。そして、VA-ECMO の症例は、AMI 単独は少なく、それ以外の心原性ショック患者、つまり、致死的不整脈患者、心臓血管外科術後ショック、

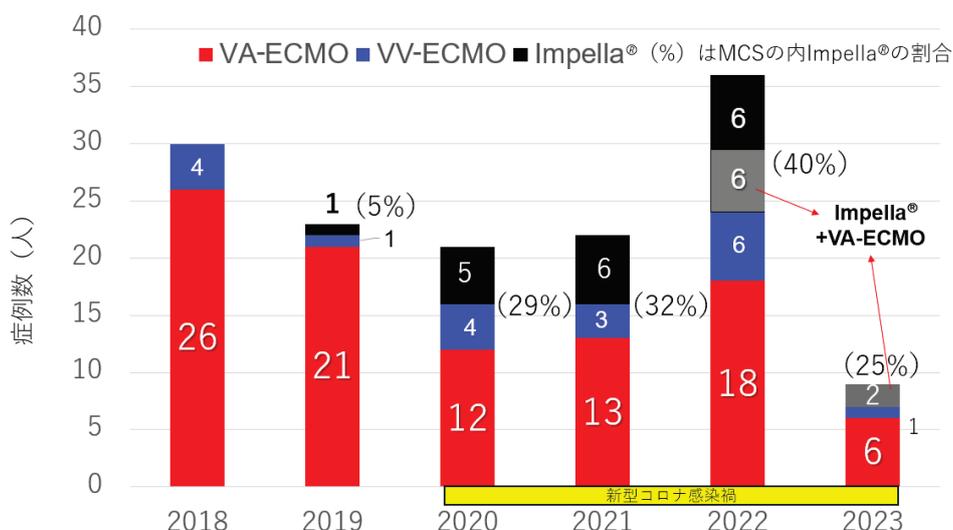


図1 近年の弘前大学医学部附属病院における体外循環症例の推移

Impella® の症例数は確実に増えているが、一方で VA-ECMO の需要も衰えてはいない。

* 弘前大学医学部附属病院集中治療科

心疾患以外のその他という Variety に富む疾患が対象であった。MCS の目的は心機能が回復するまでの間の循環補助、もしくは、心臓移植等、別の有効な治療までの橋渡しである¹⁾。その運用時には、全身の臓器機能を維持すること、心肺機能の回復の妨げにならないことが求められる。しかし、この両者を同時に成立させることは機器の特徴的に難しいこともあり、そのための臨床的な工夫と機器的な改善が繰り返されて来たと言っても過言ではない。

MCS の適応

VA-ECMO 以上の補助循環の導入基準は、日本循環器学会と日本心不全学会の2学会を含む11学会から出されている急性・慢性心不全診療の JCS, JHFS のガイドライン²⁾では、静注強心薬の投与によっても腎機能や栄養状態、うっ血兆候が悪化し、強心薬の増量を余儀なくされる状態である INTERMACS/J-MACS のプロフィール2と、強心薬の増量や MCS を行っても血行動態の破綻と末梢循環不全を呈しているプロフィール1が VA-ECMO、Impella[®] の適応とされている(表1)。

また、逆に VAD は、それよりも安定したプロフィール3で導入することが望ましいとされている。

さらに、別の分類、米国心血管インターベンション学会の心原性ショックにおける分類である SCAI 分類³⁾においては、Stage C がいわゆる治療介入が必要な古典的な心原性ショック状態、そして、Stage D が Stage C の初期治療に反応せず悪化傾向にある段階、Stage E が心肺蘇生や循環虚脱、心停止状態と分類される(図3)。Stage D・E の死亡率はそれぞれ、Stage D 40.4%、Stage E 67.0% と極めて高いことが報告され、MCS は、この Stage C から適応となり、導入の順番は① Impella[®]、② VA-ECMO、そして、③ Impella[®] + VA-ECMO という順番で、Impella[®] の方が VA-ECMO よりも先に来ている(図3)。

図4に心原性ショックにおける Impella[®] と VA-ECMO の使い分けの概念図を示した。心原性ショックがあり、MCS の治療介入が必要な場合、まず、Impella[®] の適応が考慮され、その利点は純粋な左心補助であり、左室の前負荷・後負荷を軽減できることである。しかし、Impella[®] の欠点は、右心不全に弱い、致死的不整脈に不適、血液酸素

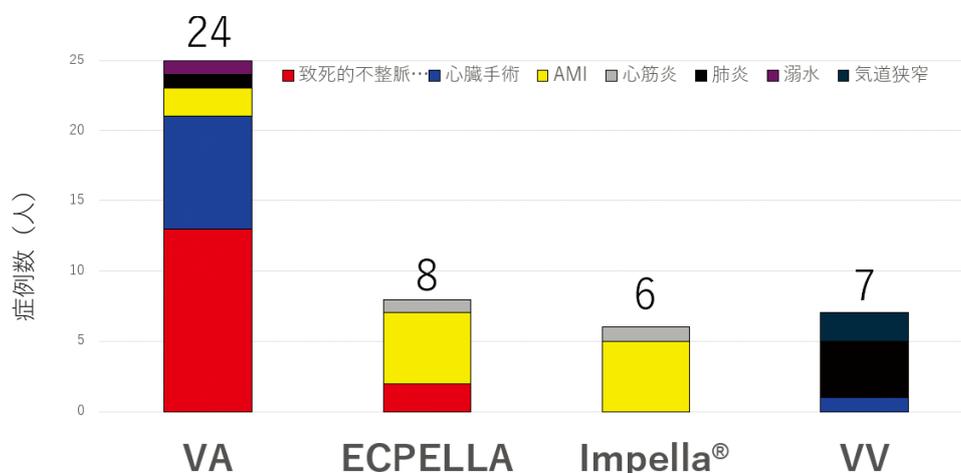


図2 弘前大学医学部附属病院において補助循環を導入した疾患

Impella[®] は AMI 中心、VA-ECMO は不整脈、心外術後等、多彩であった(2022 ~ 2023 年 5 月, n = 45)

表1 MCS の導入基準(文献²⁾より引用)

Level	INTERMACS*	J-MACS**	補助循環適応までの時間	補助循環
1	critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	時間単位	IABP, ECMO, Impella [®] , VAD
2	progressive decline	進行性の衰弱	日単位	IABP, ECMO, Impella [®] , VAD
3	stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	週単位	埋め込み型 VAD
4	resting symptoms	安静時症状	月単位	
5	exertion intolerant	運動不耐容		
6	exertion limited	軽労作可能状態		
7	advanced	安定状態		

* INTERMACS (interagency registry for mechanically assisted circulatory support),

** J-MACS (Japanese registry for mechanically assisted circulatory support)

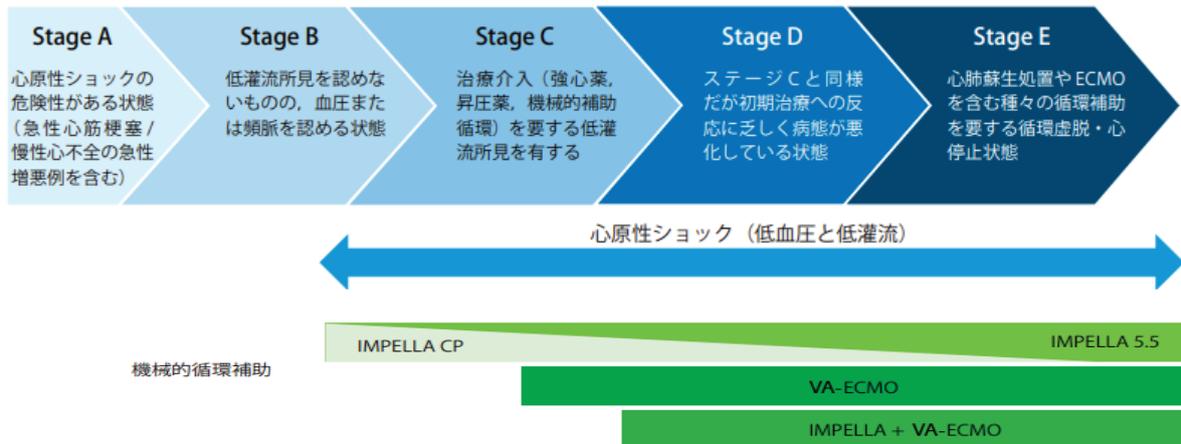


図3 米国心血管インターベンション学会(SCAI)の心原性ショックにおけるステージ分類と補助循環の適応 (文献³⁾P11より引用一部改変)

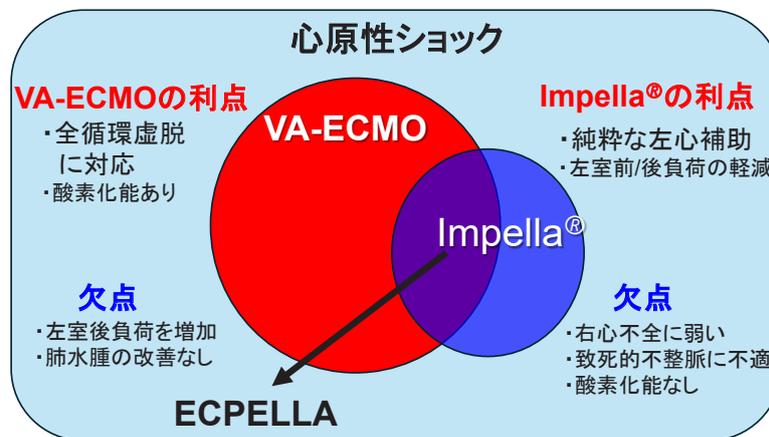


図4 心原性ショックにおける Impella[®] と VA-ECMO の使い分け

化能がないということであり、左心補助のみでは、補助が不十分な場合は VA-ECMO の導入が検討される。VA-ECMO の利点はあらゆる循環虚脱に対応ができるということ、そして、血液の酸素化機能を有するということである。MCS としての VA-ECMO の適応疾患を表 2 に挙げた³⁾。

一方で、VA-ECMO の欠点は、North-South 症候群、左室後負荷の著明な増加、そして、ECMO 作動中の出血を始めとする様々な合併症(図 5)でこれらは時に致命的となる。North-South 症候群とは、下半身は ECMO の酸素化血が灌流されるが、自己肺機能が極端に低下している場合、脳や心臓を含む上半身には低酸素血が灌流される状態である⁴⁾。その対策としては veno arterial venous (VAV) - ECMO へ変更し心機能改善後 veno venous (VV) - ECMO へ移行や、送血部位を右鎖骨下動脈へ変更、central ECMO with LV vent へ変更、その LV vent として Impella[®] の導入を検討する等がある⁵⁾。

左室後負荷の著明な増加とは、VA-ECMO は右房脱血で下行大動脈に送血するため、左心室の

表 2 MCS としての VA-ECMO の適応疾患

AMI による心原性ショック
劇症型心筋炎
慢性重症心不全の急性増悪
開心術後心原性ショック
難治性不整脈
急性広範囲型肺血栓塞栓症
その他(薬物中毒、偶発性低体温症、敗血症)

(文献³⁾P11より引用)

前負荷の軽減は限定的で、後負荷はむしろ増加するために発生する。そのため、LV の拡張と肺うっ血が増悪、心筋虚血、不整脈、左室内血栓形成、心筋回復を遅らせる可能性があり、その対処法を表 3 に挙げた⁶⁾。非侵襲的な方法として、VA-ECMO の流量を下げる方法もあるが、このことにより不十分な組織灌流となつては、そもそもの MCS の目的が損なわれてしまうことになるので注意が必要である。次に、強心薬の投与というものがあるが、これは後負荷を軽減させるという



図5 ECMO 中の合併症

表3 VA-ECMO 中の左室 Unloading の方法(文献⁷⁾より引用)

侵襲性	特徴 (利点や欠点)
非侵襲的	
VA-ECMO の血流を下げる	不十分な組織灌流の可能性
強心薬	効果が限定的、心筋酸素需要↑、不整脈誘発可能性
血管拡張薬	効果が限定的、低血圧時は不可
侵襲的	
IABP	比較的容易
Impella [®]	やや侵襲的、溶血
左室ベント	外科的な侵襲が必要

よりは、心収縮力を増加させ、肺水腫や左室内血栓の形成を防止する目的である。しかし、心筋酸素需要の増加や不整脈の誘発というデメリットの可能性がある。また、血管拡張薬の投与はショック状態の時には難しい。そして、Impella[®] の出現以前は、左室ベントを行うことが考えられたが、侵襲的であり、必ずしも容易ではなかった。現在では、Impella[®] + VA-ECMO いわゆる ECPELLA が両者の欠点を補う方法として選択できるようになったことは、臨床的に大きい。Impella[®] から ECPELLA への移行の要素は、重度の低酸素血症を呈する場合、心室性不整脈が頻発・持続している場合、右心不全のため Impella[®] の流量が維持できない場合、十分な流量を確保するために Impella[®] の回転数を上げると溶血がコントロールできない場合等と報告されている³⁾。

VA-ECMO の安全な管理

VA-ECMO 作動中の合併症は多岐にわたり、出血、下肢虚血、溶血、血栓塞栓症、脳梗塞、コン

パートメント症候群、急性腎障害、ポンプトラブル、膜型人工肺のトラブル、運用上の問題として空気の引き込み、ヘパリン誘発性血小板減少症、そして、感染症等、様々なものが存在する^{8)~10)}(図5)。ECMO をうまくコントロールすることは、一朝一夕には行かず、適切なカニューレやデバイスの選択、複数個所での回路内圧のモニタリングとその解釈、スタッフの経験と共に普段からの教育、研鑽が必要である^{9),11)}。

特に出血性合併症は25~40%に発生するとされ、致命的になり得る。現在ヘパリンの効果を測定するためにACT、APTT等が用いられているが、血液粘弾性検査であるトロンボエラストグラフィ法(TEG[®]6s, Haemonetics, Japan)等が、全血を用いた単一検査で複雑な凝固能を評価できる検査として、ACTやAPTTよりも少ないヘパリン量で合併症を増加させることなく、安全にECMO管理ができることが示唆されており¹²⁾、今後その使用法の確立が期待される。

VA-ECMO の成績

1) VA-ECMO は心原性ショックに本当に有効性なのか？

いくつかの観察研究で ECMO が心停止と心原性ショックの両方に有益な効果をもたらしていることが示唆されているが、これまでにランダム化比較試験は実施されていない。Ouweneel DM らは心停止/心原性ショックに対する ECMO のシステムティックレビュー/メタ解析を行い、心停止の場合、VA-ECMO の使用は生存率の増加と良好な神経学的転帰の増加に関連していることを示した¹³⁾。さらに心原性ショックでは、IABP と比較して VA-ECMO は生存率を増加するが、Impella®/Tandem Heart® とは差はないことと報告した¹³⁾。しかし、現実的な救命率は Aso S らが日本の DPC を用いた 2010 年 7 月～2013 年 3 月の VA-ECMO の研究 (n = 5,263 名) で、心原性ショック、肺塞栓症、中毒に対する VA-ECMO 症例の死亡率を 62.0～73.6% と報告しており¹⁴⁾、とても厳しいものと認識しなければならない。また ECMO の離脱率に関しては、心原性ショックは他の疾患に比べ ECMO 離脱率が一番高いが、最終死亡率が一番高かった¹⁴⁾。

2) 長期の VA-ECMO 補助はどこまで意味があるのか？

Smith M らは、長期の VA-ECMO 補助について、2002 年から 2012 年までの ELSO データベースから 2,699 件の分析を行い、院内生存率は 41.4% (95% CI 39.6～43.3) で患者の 75% は 1 週間未満の補助であったことを報告している¹⁵⁾。興味深いことに、生存率は 4 日目までの補助が最も高くその後 12 日目まで補助の日数が増える程、生存率が減少することを示した。VA-ECMO を導入した患者をいつまで補助すればいいのかの参考になるかもしれない。また、2023 年 JCS/JSCVS/JCC/CVIT ガイドラインフォーカスアップデート版でも V-A ECMO 装着後 48～72 時間で離脱を行うことが望ましく、それ以降では生存率が低下すると記載され、7 日以上 V-A ECMO の循環補助を必要とする症例では、心機能の改善による離脱の可能性は低いと考え、心臓移植の適応や LVAD の適応になる可能性があるかを検討することが述べられている³⁾。

3) VA-ECMO 中の左室の Unloading の有効性について

Al-Fares AA らはシステムティックレビューとして、62 の観察研究 (n = 7,995)、3,458 人を対象に心原性ショックに対する LV Vent の有効性とタイミングを検討した¹⁶⁾。左室 Vent の方法は、IABP (42.9%)、Impella® (32.4%)、外科的左室 Vent (6.6%)、Mixed (18%) であった¹⁶⁾。その結果、

左室 Vent は VA-ECMO からの離脱率を有意に改善し 30 日死亡率を改善した。しかし、院内死亡率、長期死亡率の改善はなかったと報告した。また、介入のタイミングは 12 時間未満の早期介入が有効であること、有意差があったのは左室 Vent 全体と IABP 法だけであったとも報告した。今後も個々の症例で左室 Unloading の必要性とその方法を吟味し、Vent 法としての Impella® の有効性がどれ程かさらに検証して行く必要がある。因みに、現時点で ECPELLA は、日本の Impella® のレジストリーである Japanese registry for percutaneous ventricular assist device (J-PVAD) の報告 (2017～2020 年) で、823 症例の Impella® 導入症例の内、約半数が ECPELLA 症例であったと報告されている¹⁷⁾。今後も ECPELLA の症例は増加していくことが予想される。

結語

Impella® の症例は確実に増加しているが、VA-ECMO の需要も衰えてはいない。全身の臓器機能を維持し、心肺機能の回復の妨げにならないためには左室 Unloading は重要な要素である。また、安全な ECMO 管理にはスタッフの教育・連携が必須である。

本総説の内容に関して、著者に利益相反はない。

文献

- 1) 大谷朋仁: PCPS 総論. ECMO・PCPS バイブル 第 1 版. 一般社団法人日本呼吸療法医学会・日本経皮的心肺補助研究会編, MC メディカ出版, 大阪, 2021, pp. 294-5.
- 2) 日本循環器学会, 日本心不全学会: 2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版. 急性・慢性心不全診療. 2024 年 1 月 15 日更新. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf >
- 3) 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本心臓血管インターベンション治療学会: 2023 年 JCS/JSCVS/JCC/CVIT ガイドライン フォーカスアップデート版. PCPS/ECMO/循環補助用心内留置型ポンプカテーテルの適応・操作. 2023 年 3 月 11 日. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nishimura.pdf >
- 4) Prisco AR, Aguado-Sierra J, Butakoff C, et al: Concomitant respiratory failure can impair myocardial oxygenation in patients with acute cardiogenic shock supported by VA-ECMO. J Cardiovasc Transl Res 2022; 15: 217-26.
- 5) Bertoldi LF, Pappalardo F, Lubos E, et al: Bridging INTERMACS 1 patients from VA-ECMO to LVAD

- via Impella 5.0: De-escalate and ambulate. *J Crit Care* 2020; 57: 259-63.
- 6) Lorusso R, Meani P, Raffa GM, et al: Extracorporeal membrane oxygenation and left ventricular unloading: What is the evidence? *JTCVS Tech* 2022; 13: 101-14.
 - 7) Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al: ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients. *ASAIO J* 2021; 67: 827-44.
 - 8) Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: A review. *JAMA* 2019; 322: 557-68.
 - 9) 橋場英二, 後藤 武: ECMO 中の合併症・事故. ECMO・PCPS バイブル 第1版. 一般社団法人日本呼吸療法医学会・日本経皮的心肺補助研究会編, MC メディカ出版, 大阪, 2021, pp. 88-91.
 - 10) 國分宣明, 長谷 守: ECPR の導入. ECMO・PCPS バイブル 第1版. 一般社団法人日本呼吸療法医学会・日本経皮的心肺補助研究会編, MC メディカ出版, 大阪, 2021, pp. 218-21.
 - 11) 原嘉 孝, 河合佑亮, 中村智之, 西田 修: チーム医療・院内体制と連携, ECMO・PCPS バイブル 第1版. 一般社団法人日本呼吸療法医学会・日本経皮的心肺補助研究会編, MC メディカ出版, 大阪, 2021, pp.136-45.
 - 12) Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, et al: Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: A safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 7.
 - 13) Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al: Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1922-34.
 - 14) Aso S, Matsui H, Fushimi K, et al: In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016; 20: 80.
 - 15) Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, et al: Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care* 2017; 21: 45.
 - 16) Al-Fares AA, Randhawa VK, Englesakis M, et al: Optimal Strategy and Timing of Left Ventricular Venting During Venous-Arterial Extracorporeal Life Support for Adults in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006486.
 - 17) Toda K, Ako J, Hirayama A, et al: Three-year experience of catheter-based micro-axial left ventricular assist device, Impella, in Japanese patients: the first interim analysis of Japan registry for percutaneous ventricular assist device (J-PVAD). *J Artif Organs* 2023; 26: 17-23.

総説

Brugada 症候群の麻酔管理

畠山 登*

要旨

ブルガダ症候群 (BrS, Brugada syndrome) は遺伝性の不整脈疾患であり、心筋のイオンチャネル異常に様々な要因が関係して症状を惹き起こす。手術前の心電図検査で BrS を疑わせる異常を発見した場合は、循環器内科医へコンサルトし、診断および不整脈予防について検討する。手術時にはナトリウムチャネルの抑制を惹き起こす薬剤の使用は極力控え、不整脈発生に備えたモニタリングを行う必要がある。

キーワード：Brugada syndrome、anesthesia、perioperative management

はじめに

ブルガダ症候群 (BrS) は 1992 年に初めて Brugada らによって報告された疾患の概念である¹⁾。BrS は遺伝性の不整脈性疾患であり、12 誘導心電図において右脚ブロックの波形を示すとともに胸部誘導 ($V_1 \sim +V_3$) において特徴的な coved 型あるいは saddleback 型の ST 上昇を示し、その形態によりタイプ 1～3 に分類される (表 1)。症状としては、心室細動の発生、失神、胸部不快感、動悸等があげられ、突然死の原因としても考えられている。临床上、BrS の確定診断は自然発生あるいは Ia 群および Ic 群の抗不整脈薬投与後の第 2～4 肋間における $V_1 \sim V_2$ 誘導の 1 誘導以上で coved 型 (タイプ 1) を認めることが必要とされている²⁾。本邦の成人における BrS 有病率は欧米に比べて高く、タイプ 1 で 0.1～0.3%、さらにタイプ 1 以外の有所見率は 0.7% と報告されてい

る^{3),4)}。また、BrS は男性における発症が多いことが知られており、本邦での報告では発症者の大部分が男性であり、女性の発症者は 5% 程度に過ぎないと報告されている^{5),6)}。治療としては、薬物療法、植え込み型除細動器の使用、アブレーション⁷⁾等があげられる。

ブルガダ症候群の発生機序

BrS の発生機序に関しては様々な要因が関係しており、不明な点が多い。考えられる機序として心筋の活動電位を構成するナトリウム、カルシウム、カリウムチャネルをエンコードする多くの遺伝子変異の関与があげられる⁸⁾。その中で最も多いのが電位依存性ナトリウムチャネルの α サブユニットをエンコードしている SCN5A の変異で、この変異によりチャネル機能が低下することにより BrS が誘発されると考えられており、BrS の約 30% においてこの機序の関与が推測されている⁹⁾。そうすると、電位依存性ナトリウムチャネルの活性化により惹き起こされる L 型電位依存性カルシウムチャネルの活性化も抑制されることになってしまう結果、いわゆる不応期が短縮したりなくなってしまうことで、リエントリー等の刺激に対して不規則にチャネルが活性化することで不整脈が発生しやすくなるとも考えられる。また、心筋の活動電位の形態は心臓の部位、特に心内膜側と心外膜側で異なっており、その差異が心電図として表現されることから BrS における波形変化は多くの場合心外膜側の活動電位波形の変化から発生していると理解することも可能である¹⁰⁾。心外膜側心筋細胞の活動電位において第 I 相の電位依存性ナトリウムチャネル電流が小さくなり活動電位のオーバーシュートが低くなることで

表 1 心電図におけるブルガダ症候群の分類

タイプ 1: ST 上昇が 2 mm を超えて凸アーチ型 (coved) の緩徐な下降を示し、陰性 T 波を伴うもの
タイプ 2: J 点 (QRS と T 波をつなぐ部分) の高さが 2 mm を超えており、ST 上昇が 1 mm を超え、T 波が二相性 (saddle back) を示すもの
タイプ 3: 右側前胸部誘導において ST 上昇が 1 mm 未満で、coved あるいは saddle back 様の T 波を示すもの

* 医療法人社団整志会沢田記念高岡整志会病院麻酔科

続く第II相を形成するL型電位依存性カルシウムチャンネルも抑制され、心内外膜の電位差が大きくなることでSaddleback型の心電図波形が表れることになる。また、それに加えて第III相の再分極を惹き起こす外向きカリウム電流が抑制されることで活動電位持続時間が長くなり、結果としてCoved型の心電図波形が表れることになる(図1)¹¹⁾。さらには、心筋組織の微小な線維化等の変化も心電図波形に影響を及ぼすものと考えられている¹²⁾。BrSの特徴的な心電図波形はしばしば間歇的に見られることがあり、睡眠中の変化が観察されることもある。これには副交感神経支配の有意な増加が関係していると考えられている¹³⁾。

ブルガダ症候群の麻酔管理

麻酔科管理で全身麻酔あるいは区域麻酔を受ける場合、ほとんどの患者は12誘導心電図を含む術前検査を受ける。そこでBrSに特徴的な波形が指摘されたときには、①内科的精査、治療の必要性、②BrSの可能性が高い、あるいは確定診断された場合の周術期管理、そして③不整脈発作が発生した場合の緊急処置について考えておく必要がある。

術前診断と治療

本邦におけるBrSの心イベント発生率は、心電図におけるタイプ1、非タイプ1(タイプ2あるいは3)にかかわらず、心室細動既往例で年8~10%、失神既往例では0.5~2%、無症候例では年0~0.5%とされている¹⁴⁾。したがって、心室細動や失神の既往がない症例においては心イベント発生の可能性は低いと考えられる。一方で全身麻酔や区域麻酔実施時には様々な薬剤を使用することや手術侵襲による交感神経系への影響により不整脈が誘発される可能性が高まるとも考えられるため、術前診察においてBrSを疑わせる心

電図を発見した場合には循環器内科医へのコンサルトを行い、詳細な心電図診断を含む電気生理学的検査、薬物負荷試験、運動負荷試験を通して不整脈発生のリスク評価を行う必要がある。BrSによる不整脈予防としては、非薬物治療として植え込み型除細動器の使用、薬物治療としてキニジン、シロスタゾール(保険適用外)、ベプリジルの内服があげられる¹⁴⁾。

麻酔関連薬剤の使用

BrSの診断が確定、あるいは可能性が高いと判断されたときに使用を避けるべき薬剤はBrugadaDrugs.orgのホームページに一覧として掲載されている。麻酔関連薬剤では使用を避けるべき薬剤として、ピピバカイン、プロカイン、プロポフォールがいずれもエビデンスレベルクラスIIaでリストされている。これらの薬剤はいずれも電位依存性ナトリウムチャンネル電流を抑制することからBrSにおいて不整脈を誘発する危険性が高いとされているが、一方でBrSの確定診断がついた80名の予定手術患者に対する麻酔導入時のプロポフォール(2~3mg/Kg, 43名)とEtomidate(0.2~0.3mg/Kg, 37名)の影響についての前向き比較検討においてはいずれの薬剤においても心電図上で0.2mV以上のST上昇は認めず、不整脈の発生も認めなかったと報告している¹⁵⁾。また、可能であれば使用を避けるべき薬剤としては、ケタミンとトラマドールがいずれもエビデンスレベルIIIbでリストされている。しかし、双方の薬剤とも心電図上ST上昇が観察されたのは、過剰摂取(オーバードーズ)の症例であった^{16), 17)}ことから通常の臨床使用においてこれらの薬剤によるリスクは低いものと考えられる。麻酔関連薬剤、特にプロポフォールや局所麻酔薬は理論上、ナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネルの抑制作用を有することからBrSの患者において不整脈を誘発しやすいと考えられている。

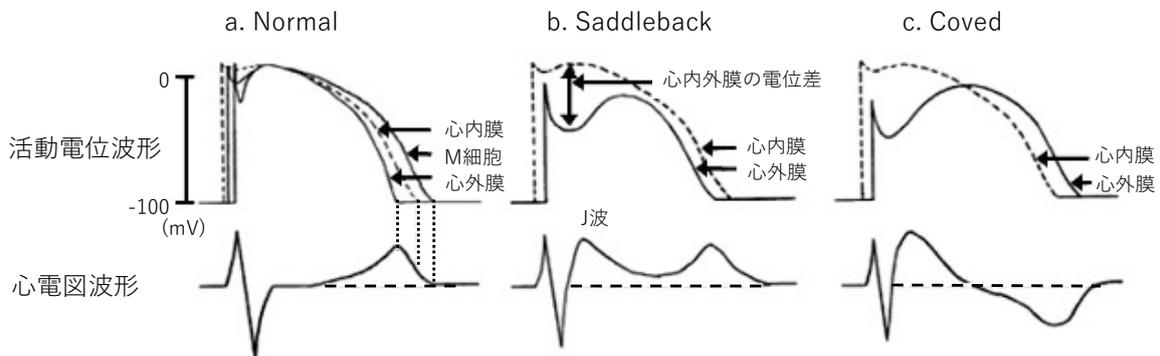


図1

心筋活動電位の心内膜・外膜における再分極波形の変化によりブルガダ症候群に特徴的な心電図波形が出現する。(文献¹¹⁾から引用・改変)

しかし、実際の麻酔管理においてBrS患者が周術期に重篤な不整脈を惹き起こすことは少ない。一方で薬剤の使用以外にもST上昇や不整脈を惹き起こす要素、例えば体温上昇、徐脈、電解質異常による影響も大きいことから慎重な全身管理が必要とされる¹⁸⁾。したがって手術時のみならず術後、麻酔関連薬剤の影響がなくなると判断されるまでは、心電図モニタ(四肢誘導だけではなく、可能であれば胸部誘導、特にV₁、V₂も観察する)、深部体温測定を継続し、さらに手術中は体位によっては不整脈、特に心室細動発生時の除細動が難しいことも想定されるのであらかじめ除細動パッド等を装着しておくことが必要と思われる。

心室細動への対応

手術中に心室細動が発生した場合には、直ちに除細動を試みる。そして投与薬剤が原因と疑われる場合には投与を中止し、さらに外科医と手術の継続可否について検討する。また薬物治療としてVFストーム発生時において薬理学的にカルシウムチャネル電流を増加させ、心拍数を増加させ一過性内向きカリウム電流を抑制する作用を持つイソプロテノールが保険適用外ではあるが有効であるとされる。本邦においては、イソプロテノール1～2 μgをボラス投与した後、0.15 μg/min、あるいは0.003～0.006 μg/Kg/minの持続投与が有効であると報告されている^{19), 20)}。その他の治療薬であるキニジン、シロスタゾール、ベプリジルは本邦においてはいずれも剤型が内服に限定されるので、緊急時には使用しづらい。

まとめ

BrSの不整脈発生機序には心筋ナトリウム、カルシウム、カリウムチャネル電流の不均衡に加え、体温上昇や電解質異常等の代謝的要素も大きな影響を及ぼす。重篤な不整脈発生予防のために術前の心電図スクリーニングと適切な予防、周術期の慎重な薬剤選択および適切なモニタリングが必要であると思われる。

本稿に関して開示すべき利益相反(COI)はない。

文献

- 1) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-6.
- 2) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932-63.
- 3) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al: Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 771-4.
- 4) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al: Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators: Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-20.
- 5) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, et al: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators: The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm* 2013; 10: 533-9.
- 6) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al: Brugada syndrome Investigators in Japan: Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 495-503.
- 7) Nademane K, Veerakul G, Chandanamatta P et al: Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270-9.
- 8) Antzelevitch C, Patocskaï B: Brugada syndrome: Clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Curr Probl Cardiol* 2016; 41: 7-57.
- 9) Morita H, Zipes DP, Wu J: Brugada syndrome: Insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm* 2009; 6: S34-43.
- 10) Antzelevitch C: Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1130-59.
- 11) Levy D, Bigham C, Tomlinson D: Anaesthesia for patients with hereditary arrhythmias part I: Brugada syndrome. *BJA Education* 2018; 18: 159-65.
- 12) Nademane K, Raju H, de Noronha SV et al: Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1976-86.
- 13) Vaccarella A, Vitale P, Presti C: General anaesthesia in a patient affected by Brugada syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74: 149-52.
- 14) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本不整脈心電学会: 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). 2022年2月7日更新. < <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/>

- uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf >
- 15) Flamée P, Varnavas V, Dewals W et al: Electrocardiographic effects of propofol versus etomidate in patients with Brugada syndrome. *Anesthesiology* 2020; 132: 440–51.
 - 16) Rollin A, Maury P, Guilbeau-Frugier C et al: Transient ST elevation after ketamine intoxication: A new cause of acquired brugada ECG pattern. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 91-4.
 - 17) Cole JB, Sattiraju S, Bilden EF et al: Isolated tramadol overdose associated with Brugada ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: e219-21.
 - 18) Kloesel B, Ackerman MJ, Sprung J et al: Anesthetic management of patients with Brugada syndrome: A case series and literature review. *Can J Anesth* 2011; 58: 824–36.
 - 19) Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, et al: Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-83.
 - 20) Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 695-700.

Anesthetic management of Brugada syndrome

Noboru Hatakeyama*

* Department of Anesthesiology, Medical Corporation Association Seishikai, Sawada Memorial, Takaoka Seishikai Hospital

Brugada syndrome (BrS) is an inherited proarrhythmic disorder, and its symptoms are caused by a variety of factors in addition to myocardial ionic channel abnormalities. If abnormalities suggestive of BrS are found through a preoperative electrocardiogram, it is

necessary to consult a cardiologist to discuss diagnosis and arrhythmia prevention. During surgery, it is necessary to refrain from using drugs that inhibit sodium channels as much as possible, and to monitor for the occurrence of arrhythmia.

Keywords : Brugada syndrome, Anesthesia, Perioperative management

(CircCont 45: 18 ~ 21, 2024)

総説

動脈インピーダンスからみた肺循環の理解

堀田直志^{*1,2}、福満雅史^{*1}

要旨

動脈の血管特性には非拍動成分と拍動成分があり、肺循環において肺血管抵抗が前者、動脈インピーダンスが後者に相当する。肺血管抵抗は臨床で広く使用されている血管特性であるが、拍動性を反映していない。一方、動脈インピーダンスは周波数領域における血流と血圧の関係を表し、拍動下の血管特性を詳細に評価できる。動脈モデルに当てはめることで、血管抵抗、特性インピーダンス、コンプライアンス、慣性力、脈波伝達時間等、生理学的に解釈可能なパラメータに定量化でき、肺循環の理解や疾患の病態把握に見通しのよさが生まれる。本総説では基礎から臨床までの研究報告をもとに、動脈インピーダンスの可能性について解説したい。

キーワード：pulmonary circulation、pulmonary arterial impedance、mechanical properties of pulmonary vasculature、arterial models、3-element Windkessel model

はじめに

動脈系は心室から駆出された血液が拍動性をもって流れ、それによって血流・血圧が波動として変化するシステムである。動脈から得られる血行動態の情報には血流量や血圧があるが、これらは心臓の特性によっても変化し得るため、動脈系の固有の性質ではない。動脈系の固有の性質として広く知られているものには血管抵抗があり、体循環であれば体血管抵抗 (SVR)、肺循環であれば肺血管抵抗 (PVR) が該当する。いずれも平均血流量と平均血圧 (圧較差) の比率をもとに計算され、心臓特性に依らない動脈系固有の性質を表す。

動脈系固有の性質は、電気回路に近似して考えることが多い。SVR や PVR は直流回路の電気抵抗に相当するが、実際の生体内の血流は心臓によって間欠的に拍出されており、定常流ではなく拍動流である。拍動血流に対する動脈系の特性を、

交流回路のインピーダンスと同様に定量化したものを動脈インピーダンスと呼ぶ。具体的に動脈インピーダンスが提示するものは、各周波数における血流と血圧の振幅比と位相差 (タイミングのずれ) である。概念的には、PVR が定常流における血管抵抗を示すのに対して、動脈インピーダンスは、拍動流における血液の流れにくさを包括的に表したものだといえる。動脈インピーダンスを測定することで、血管の軟らかさ (電気回路になぞらえるとコンデンサ) や血流の慣性力 (コイル)、さらには脈波が弾性血管を伝達する速さ、末梢血管での血流・血圧の反射波の生成等、拍動流における動脈特性をより詳細に説明することができる。

本総説では、動脈インピーダンスのうち、肺動脈インピーダンスについて焦点を当てて肺循環の特徴について解説していく (なお本稿で扱うのは、血行力学的インピーダンスであり、電気的インピーダンス/胸郭インピーダンスとは異なることに注意されたい)。

動脈インピーダンスの求め方

1) 血圧と血流波形の理解

動脈インピーダンスを理解するため、まずは数学的な視点から血流・血圧波形の構成について少し説明したい。血流・血圧波形に限らず、ほとんどの波形は、周波数や振幅の異なる多数の正弦波 (サイン波) の組み合わせへと分解することができる。生体内で血流・血圧波形は、ともに心拍動や呼吸等、様々な生体リズムの影響を大きく受ける。例えば、心拍数が 60 bpm であれば、血圧・血流ともに 1 ヘルツ (1 回/秒) の周波数の正弦波を基本として、さらにその整数倍の周波数の正弦波 (高調波) を組み合わせることで波形が形作られることになる。図 1 に慢性血栓塞栓性肺高血圧患者で記録された肺動脈圧波形データを示す。心拍数をもとにした基本周波数から第 10 高調波 (基本周波数の 10 倍) までを段階的に足し合わせていくと、実際に測定された肺動脈圧波形に近い波形が徐々に再現される。例えば基本周波数だけであれば単なる一つの正弦波でしかないが、第 4

*1 国立循環器病研究センター循環動態制御部、*2 横浜市立大学医学部生体制御・麻酔科学教室

～5 高調波まで足し合わせると「肺動脈圧波形らしさ」が出てくる。さらに第9～10 高調波まで足し合わせると、収縮期の圧増大等、波形の細かな特徴も再現される。肺動脈圧波形を構成する各周

波数の正弦波の情報は、周波数スペクトルにおける正弦波の振幅の大きさや位相(時相のずれ)として定量化される(図1:上)。血流波形も同様に基本周波数の正弦波とその高調波に分解され、両者

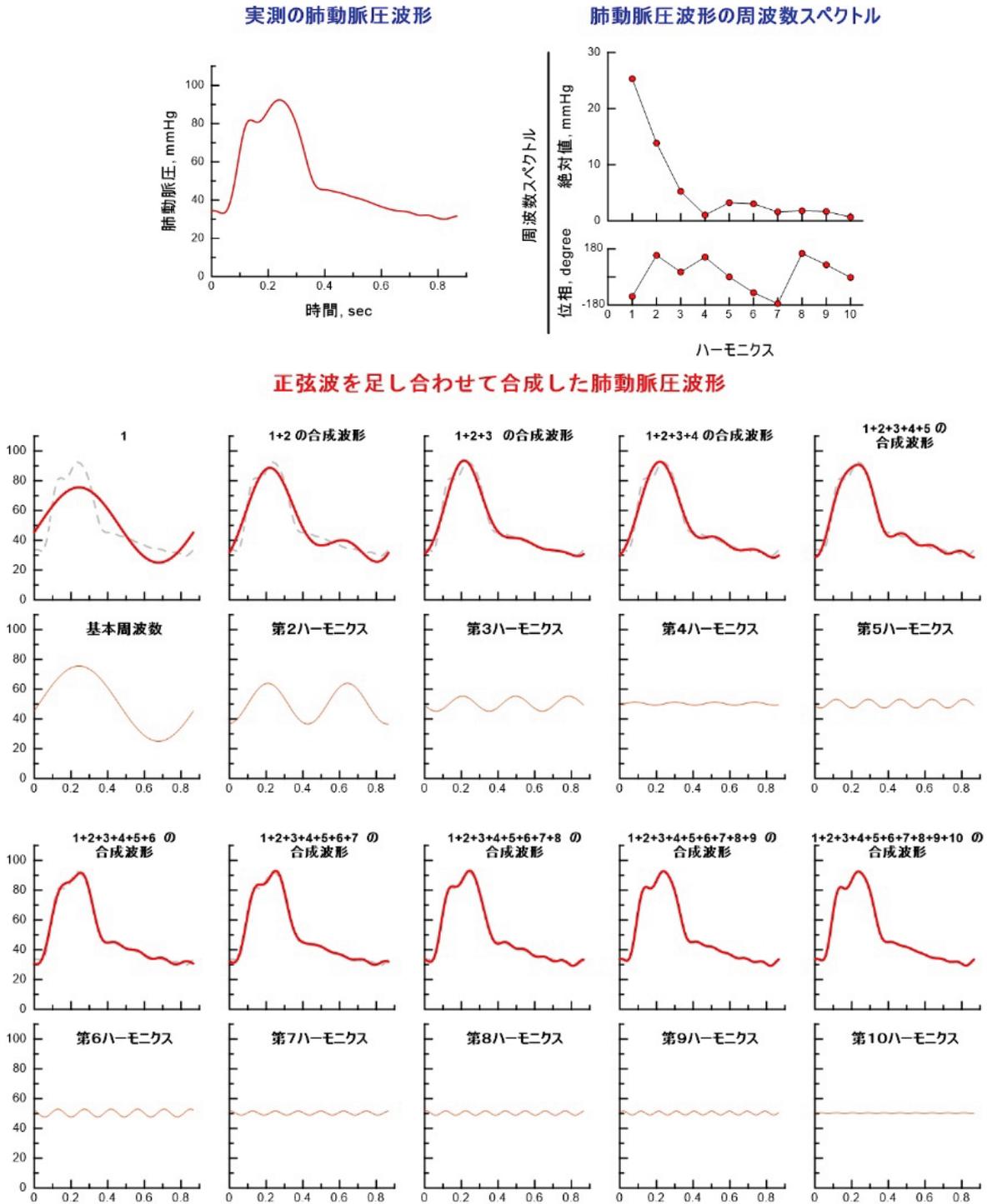


図1 インピーダンスを理解するための圧波形の構成

実測の肺動脈圧波形(上左)とフーリエ級数展開によって分解した基本周波数から第10ハーモニクスまでの正弦波(下)。基本周波数は単なる正弦波であるが、複数の正弦波を足し合わせていくことで、実測の肺動脈圧波形に近い波形が再現される。周波数スペクトル(上右)は各周波数(ハーモニクス)の正弦波の大きさ(絶対値)と位相差(時間のずれ)を示す。

(血流・血圧波形)の情報をもとに、各周波数における血流に対する血圧の振幅比(絶対値あるいはゲインとも呼ばれる)と位相差として動脈インピーダンスが求まる(図2)。

2) 1心拍の波形から求めたインピーダンス計測

インピーダンス計測には定常性、時不変性、線形性が前提条件となる。「定常性」は、計測中に血管緊張の状態が一定であることや循環血漿量が一定であること等、血管特性以外の測定条件が一定であることを意味する。「時不変性」は、計測中に血管特性が変わらないことを意味する。例えば冠動脈のように1心拍内で抵抗とコンプライアンス

が変化する場合、インピーダンス計測は不適切とされる。そして「線形性」は血圧信号と血流信号との間に単純な重ね合わせの原理が成り立つことを意味する¹⁾。

実際に肺動脈インピーダンスを測定するには、時間軸で示される血流 $Q(t)$ ・血圧 $P(t)$ の1心拍の波形をそれぞれフーリエ級数展開して、周波数軸のデータ $Q(f)$ 、 $P(f)$ へと変換する必要がある。これによって、動脈インピーダンスは以下の式1で表される。

$$Z(f) = \frac{P(f)}{Q(f)} \tag{式1}$$

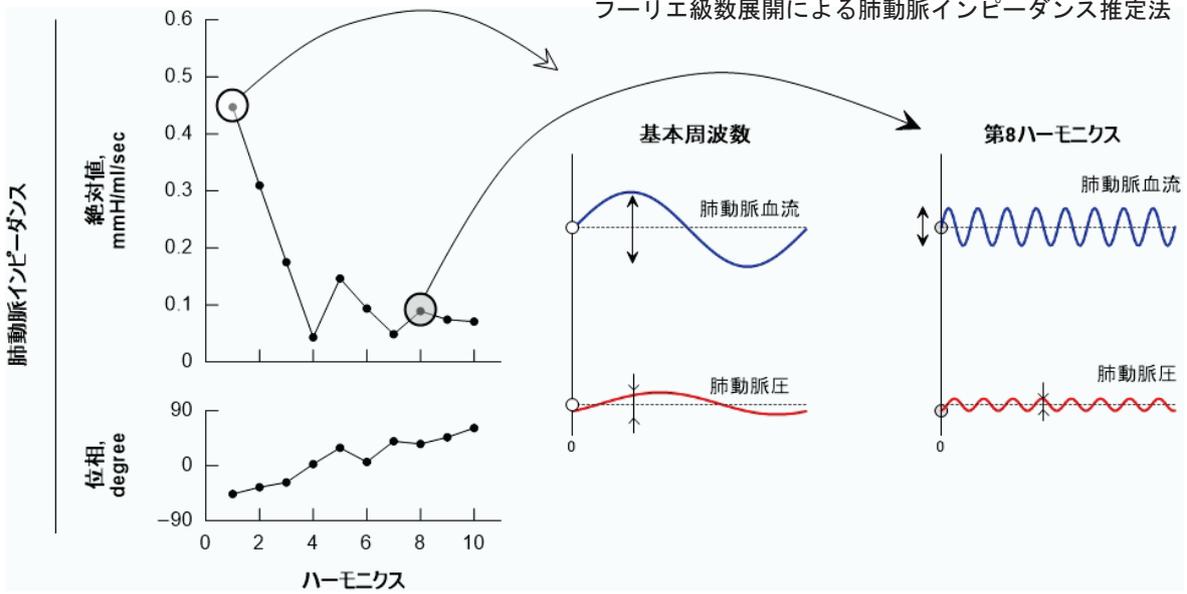
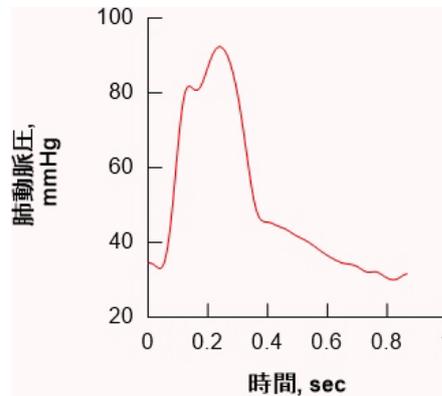
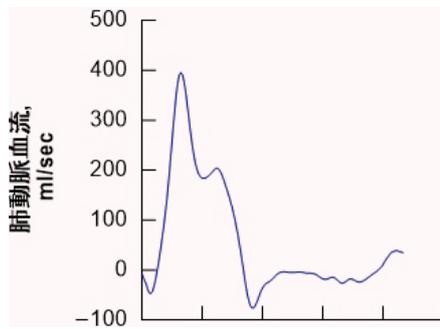


図2 フーリエ級数展開による肺動脈インピーダンス推定法

臨床等では1心拍の肺動脈血流と血圧波形をもとにフーリエ級数展開することで、心拍数を基準とした肺動脈インピーダンスを測定できる。図は肺高血圧患者で測定した肺動脈インピーダンスである。フーリエ級数展開によって肺動脈血流と血圧波形を様々な正弦波に分解し(図1)、それをもとに肺動脈インピーダンスの絶対値と位相を求める。絶対値は、血流が正弦波状に変化して加わったときに生ずる同じハーモニクス(周期)の正弦波状の血圧変化の振幅と、血流変化の振幅との比率を示す。位相は、血流の正弦波と血圧の正弦波の位相の差を角度で示したものである。基本周波数では血圧と血流の比は0.45程度であり、位相差は負の値で、血圧変化が血流変化に遅れて反応していることを表す。第8周波数では血圧と血流の比は0.1程度で、位相が正になっており、血圧変化が血流変化に先行している。

心拍は規則的に繰り返すので、1心拍分の波形が周期的に繰り返すものとして、図2に示したようなフーリエ級数展開の解析法が主に用いられる。臨床での計測においては主にこの解析法がとられることが多いが、この手法では動脈インピーダンスは、心拍数(基本周波数)とその整数倍(ハーモニクス)に対応する限られた数の周波数しか得られず、心拍数よりも低い周波数や高調波と次の高調波との間の周波数の情報は有しない。また1心拍のみの解析で、統計学的手法を併用していないことから、非線形性やノイズの混入の評価ができない。

3) 白色雑音法を用いた高周波数分解能のインピーダンス計測

動物実験等の状況であれば、Taylorらが開発した白色雑音法(white noise)を用いたインピーダンス計測により、高周波数分解能の肺動脈インピーダンスが求まる²⁾。血流・血圧波形の周波数帯域を広げるため、電氣的ペースングにより、ちょうど心房細動のように心拍数を不規則に変動させた状態で長時間記録し、肺動脈インピーダンスを測定する方法である。不規則なペースングを与えることで、様々な心拍数の血圧と血流波形を得られ、広範囲の周波数における動脈インピーダンスを求められるようになる。

図3に、著者らがラットにおいて記録した不規則ペースング下の血流・血圧波形と、それをもと

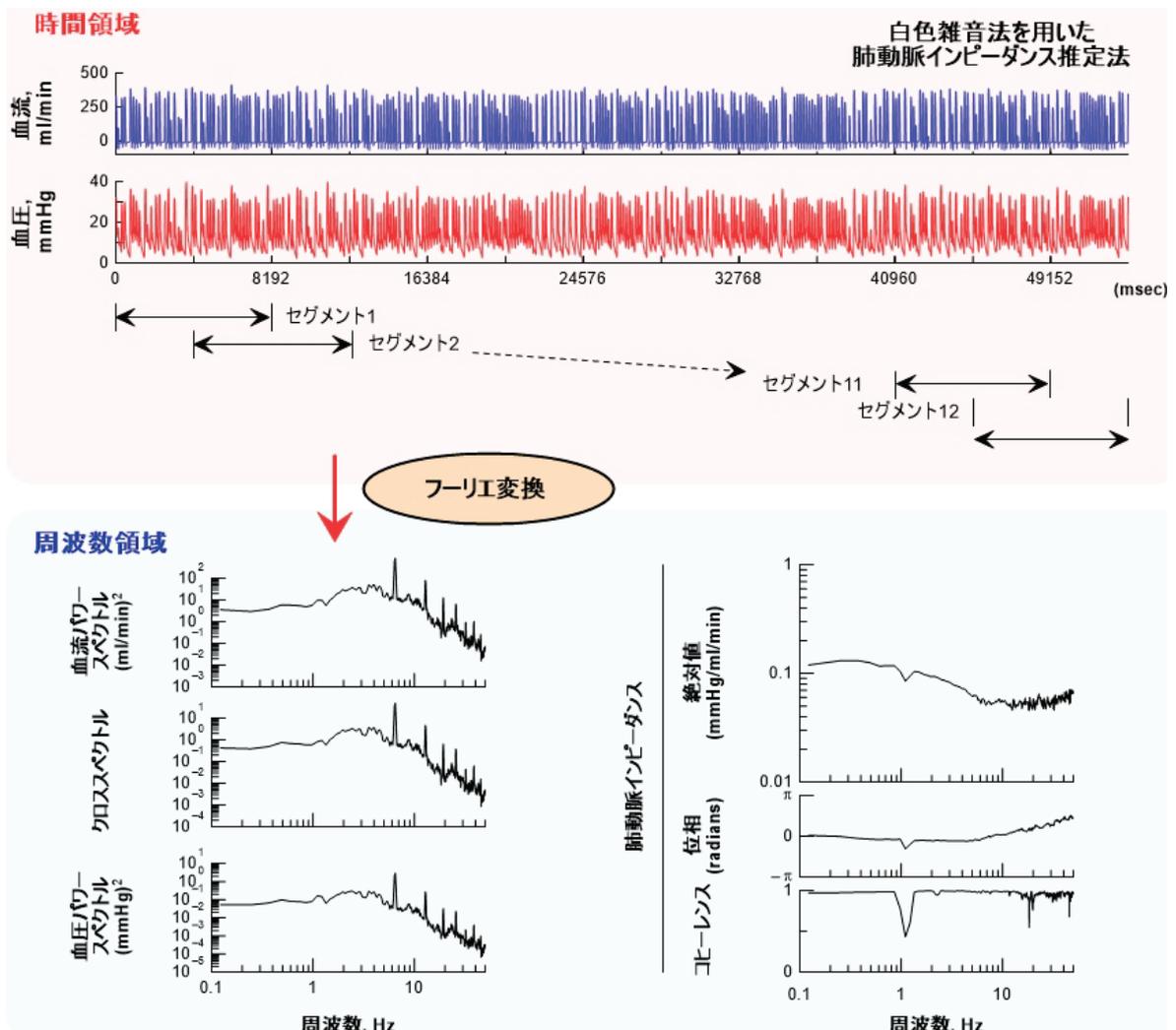


図3 白色雑音法を用いた肺動脈インピーダンス推定法

動物実験等の条件下では白色雑音法をもとに不規則ペースング下で血流・血圧波形を測定することで周波数分解能の高い動脈インピーダンスを測定できる。図は正常ラットで測定した肺動脈インピーダンスである。連続データ(図はおよそ1分間)をセグメントごとに分け、血流・血圧を周波数解析する。セグメント長は高速フーリエ変換が可能な2の累乗とすることが多く、図は 2^{13} (8192)msecとしている。得られた周波数スペクトルからパワースペクトル、クロススペクトルを計算し、セグメント間で平均する。これらをもとに肺動脈インピーダンス(絶対値・位相)およびコヒーレンスを計算する。

に計算した肺動脈インピーダンスのデータを示す。比較的長時間(図中はおよそ1分間)、連続記録した血流・血圧データを、いくつかのセグメントに分割し、平均やトレンド除去の適切な窓関数をかけ、各々のセグメントを周波数解析する。セグメントの長さは、高速フーリエ変換が可能な2の累乗に設定することが多い(図3は $2^{13} = 8,192$ 点で記録している)。周波数解析後のデータは「血圧スペクトル pressure spectrum」と「血流スペクトル (flow spectrum)」と呼ばれ、これらは複素数で表される。スペクトルの各周波数の振幅を二乗したものはパワースペクトル (power spectrum) と呼ばれ、各周波数成分が持つパワーを示す。各セグメントにおける血圧パワースペクトル $S_{PP}(f)$ と血流パワースペクトル $S_{QQ}(f)$ は式2・式3で、血圧と血流のクロススペクトル $S_{PQ}(f)$ は式4で求まる ($Q(f)^*$ は、 $Q(f)$ の共役複素数を表す)。

$$S_{PP}(f) = |P(f)|^2 \quad (\text{式 2})$$

$$S_{QQ}(f) = |Q(f)|^2 \quad (\text{式 3})$$

$$S_{PQ}(f) = P(f) \cdot Q(f)^* \quad (\text{式 4})$$

これらをセグメント間で平均処理を行い、動脈インピーダンス $Z(f)$ は式5で計算される。

$$Z(f) = \frac{E[S_{PQ}(f)]}{E[S_{QQ}(f)]} \quad (\text{式 5})$$

式5で求まる数値も複素数となり、複素平面上の絶対値と偏位角からインピーダンスの絶対値 (Gain) と位相差が求められる。

また白色雑音法では統計的に線形性を評価するため、コヒーレンス (coherence) を同時に算出することができる。コヒーレンス ($\text{coh}(f)$) を2乗した2乗コヒーレンスは、式6によって求まり、0~1の範囲の値をとる。

$$\text{coh}^2(f) = \frac{E[S_{PQ}(f)] \cdot E[S_{PQ}(f)]^*}{E[S_{PP}(f)] \cdot E[S_{QQ}(f)]} \quad (\text{式 6})$$

コヒーレンスが1に近いと、血流と血圧との間に強い線形関係が存在し、ノイズの影響が小さいことを意味する。一方で、コヒーレンスが0に近いと、線形関係がほとんど見られない、あるいはノイズが非常に多いことを示している。

図3(下段・右)のラット生体での肺動脈インピーダンスを見ると、インピーダンスの絶対値は低周波域で大きく、ローパスフィルタ特性(低域通過フィルタ)様の特徴をもつことが分かる。ある周波数(遮断周波数)を超えると、インピーダンスの絶対値は減少するが、その後高周波域に達すると、わずかな上下の振動を伴いながら、ほぼ一定の値に収束する。また位相差は、低周波域では負となることが多く、これは血流の変化に対して血圧の変化が遅れていることを示している。

周波数が高くなるにつれて、位相差は正の値に変わっていくが、これは血流の変化よりも先に血圧が変化することを表している。またコヒーレンスは幅広い周波数域でほぼ1に近い値でインピーダンスを計測できており、良好な線形性が示唆される。ラットの心拍数はおよそ5~7Hz(300~420回/分)であるが、実験下においては白色雑音法を用いることで、心拍数より低い周波数も含めたそれ以外の周波数域のインピーダンスの絶対値・位相を高い精度で測定することができる。

1心拍をもとにしたフーリエ級数展開による手法(図2)であっても、白色雑音法を用いた手法(図3)であっても、肺動脈インピーダンスが提示するものは、各周波数における肺動脈血流と血圧の関係である。各周波数において、①血流成分に対してどの程度血圧成分が大きくなったか/小さくなったか、②血流に対して血圧がどの程度遅延/先行して生じているか、を示している。肺動脈インピーダンスの最大の利点は、このような詳細な解析によって、拍動波形に対する肺循環の負荷をより包括的に表すことができることである。一方で、肺動脈インピーダンスそのものが提示する各周波数の血流-血圧の関係だけを見ても、実際の動脈系でどのような変化が起きているのか、臨床的に解釈するのは容易ではない。しかしながら、この問題は以下の動脈モデルを使って定量化することで解消され、インピーダンスの理解の大きな手助けとなる。

PVR だけではわからないこと：

3要素ウィンドケッセルモデルを使った循環の理解

肺動脈インピーダンスを理解するための動脈モデルのひとつが、「3要素ウィンドケッセルモデル (3-element Windkessel model: 3WK model)」である。「ウィンドケッセル」とは日本語で空気室と呼ばれ、元々は消防隊の放水システムに使われていた構造である。ピストンポンプからの断続的な水流を、一時的にウィンドケッセルに蓄えることで、滑らかな水流に変換する機能を持っており、まさに動脈はウィンドケッセルと同様な機能を持つ。さらに、ウィンドケッセルモデルは電気回路で等価に置き換えることができ、生理学的に解釈可能な要素で説明することが可能になる。電気回路に当てはめると、3WKモデルは、近位血管抵抗 Z_c (近位血管：弾性管の抵抗成分に相当) とコンデンサ C (動脈コンプライアンスに相当)、末梢血管抵抗 R の3要素からなる集中定数回路で表される(図4A)。3WKモデルの動脈インピーダンスは、3要素 (R, C_p, Z_c) を用いて、複素平面上で式7の周波数の関数として表される ($j =$ 虚数単位)。

$$Z_{3WK}(f) = Zc + \frac{R}{1 + 2\pi f jRC} \quad (\text{式7})$$

式7より、3WKモデルのインピーダンスはローパスフィルタと周波数非依存性 Zc で規定されることが分かる。血流や血圧が時間によって変化しない定常流の場合、 $f = 0$ となるため3WKモデルのインピーダンスの大きさは、 $Z_{3WK}(0) = Zc + R$ となり、近位血管抵抗 Zc と末梢血管抵抗 Rp の総和に等しくなる。3WKモデルは、ローパスフィルタを含むため、遮断周波数 $1/(2\pi RC)$ を超えるとインピーダンスが減衰し小さくなる。しかしながら、ある周波数(具体的には $(R+Zc)/2\pi CRZc$ で規定される)を超えて、高い周波数 ($f \rightarrow \infty$) へ移行するとインピーダンスの絶対値は $Z_{3WK}(f) \rightarrow Zc$ に収束する。 Zc は特性インピーダンスとも呼ばれ、全周波数帯域にわたって一定の大きさで位相の差がない抵抗特性を示す。生体内では、弾性管に対応する近位肺動脈の特性に対応付けられる³⁾。また動脈コンプライアンスは血管の伸展性を表し、どれだけ血管が伸縮するか、つまりコンデンサのようにどれだけ電荷(血液)を蓄えられるか、を数値で表したものになる。3WKモデルで見ると、 C はインピーダンスの遮断周波数を規定する。動脈コンプライアンスが小さくなるほど、すなわち動脈全体の血管が硬くなるほど、遮断周波数は大きくなり、インピーダンスの曲線は右側にシフトする。そのため、より高い周波数まで高い絶対値が維持される。

3WKモデルを通じて、肺循環の特性をより深く理解できる。例えば、臨床で求められるPVRは、3WKモデルでは $Z_{3WK}(0)$ 、つまり $Zc + R$ に相当する。体循環で Zc はSVRの5~7%程度しか占めておらず、末梢血管抵抗 R が血管全体の抵抗値として近似できるのに対して、肺動脈では Zc はPVRの約25%を占めており、無視できない比率である。そのため、肺循環では、近位血管抵抗 Zc が上昇すると(末梢抵抗が同一の条件であっても)PVRが上昇し、心拍出量を低下させる可能性があるといえる。

C や Zc が選択的に変化したときに、どのようにインピーダンスが変化するか、シミュレーションしたものを図4Bに示す。前述のよう図4B①では、 C が小さくなると、ローパスフィルタの遮断周波数が大きくなり、肺動脈インピーダンスの曲線は右側にシフトする。その結果、中間の周波数帯の動脈インピーダンスは上昇する。ここで分かることは、 C が小さくなくても、0Hzのインピーダンスは変化しないということである。したがって C が単独で変化しても、PVR そのものには直接的には影響しない。ただし、生体内では、肺循環ではRC関係を一定にするようなシステ

ム特性があり、 C が低下すると、 R は上昇する方向に動くため、結果としてPVRは上昇し得る。また、コンプライアンスが単独で低下すると、肺動脈圧波形が大きく変化する。なお実際に生体ではコンプライアンスが変化すると、肺動脈圧波形だけでなく、肺動脈血流も変化する。これによって、コンプライアンスが単独で低下すると、①拡張期の血圧減衰の時定数が短くなり、脈圧が大きくなる、②血圧ピークは駆出後期に移動し遅くなる、等の変化が起こることが分かる。圧の増大は右室への力学的ストレス(壁応力)増大につながる。一方で、 Zc 、すなわち近位抵抗が上昇した場合、全周波数にわたってインピーダンスの絶対値が上昇する。このとき0Hzのインピーダンスも上昇させるため、PVRも増加する。図4B②では、 Zc が選択的に変化した圧波形を示している(圧波形の変化に着目するため平均肺動脈圧は一定としている)。コンプライアンス低下時と異なるのは、①拡張期の血圧減衰は変わらない、②血圧ピーク時が収縮早期のままに脈圧を上昇させるという点である。Laplaceの法則の観点から、収縮早期、すなわち右室の大きさが大きい時相に血圧上昇が起きるほど、右室への壁応力が高まりやすい。そのため近位抵抗の上昇は、長期的な右室負荷の一因となると考えられる。

3WKモデルをもとに R 、 C および Zc を推定するには、最小二乗近似法を用いて、①3WKモデルのインピーダンスと白色雑音法で測定したインピーダンスの誤差を最小にするパラメータを推定する方法⁴⁾、②洞調律下で3WKモデルを用いて推定した圧波形(あるいは血流波形)と実測圧波形(血流波形)の誤差を最小にするパラメータを推定する方法⁵⁾等がある。大まかには①は実験条件下で、②は臨床等で用いられる。西川らが肺高血圧ラットを用いて検証を行ったところ、 R と C の推定に関して両者は同程度であった⁴⁾。臨床においても十分に精度よく、インピーダンスを求めることができる可能性がある。

本稿では3WKモデルを中心に解説したが、その他にも動脈系モデルは存在する。例えば、より簡便な2要素ウィンドケッセルモデル(2WK)では R と C の並列回路のみで動脈系を表す。2WKでは拡張期における血圧減衰が十分に説明され、ローパスフィルタの遮断周波数もより正確に推定できるが、その一方で、収縮期における血圧と血流の関係は十分に説明できない⁶⁾。その他、3WKモデルに電気回路のインダクタンスを並列あるいは直列に加えることで、血液慣性をモデル化した4要素ウィンドケッセルモデル(4WK)も知られている⁶⁾。いずれのウィンドケッセルモデルも集中回路図であり、反射波の時相は加味していない。そこで、脈波伝達時間を考慮した弾性管を用いて

ウィンドケッセルモデルとの統合を試みるアプローチも存在する⁷⁾。どの動脈系モデルも複雑なインピーダンスの理解に見通しのよさを与えてくれるものである。その観点から、どのモデルを選択するかは、モデル評価を行う目的や実測したインピーダンスからみた妥当性をもとに判断されるべきものとする。

疾患モデル動物の肺動脈インピーダンス

1) 片肺動脈結紮ラットの肺動脈インピーダンス：急性変化

ここからは実際に測定したラットの肺動脈インピーダンスをもとに、肺循環の理解を深めていきたい。著者らは、正常ラットを用いた実験を行い、

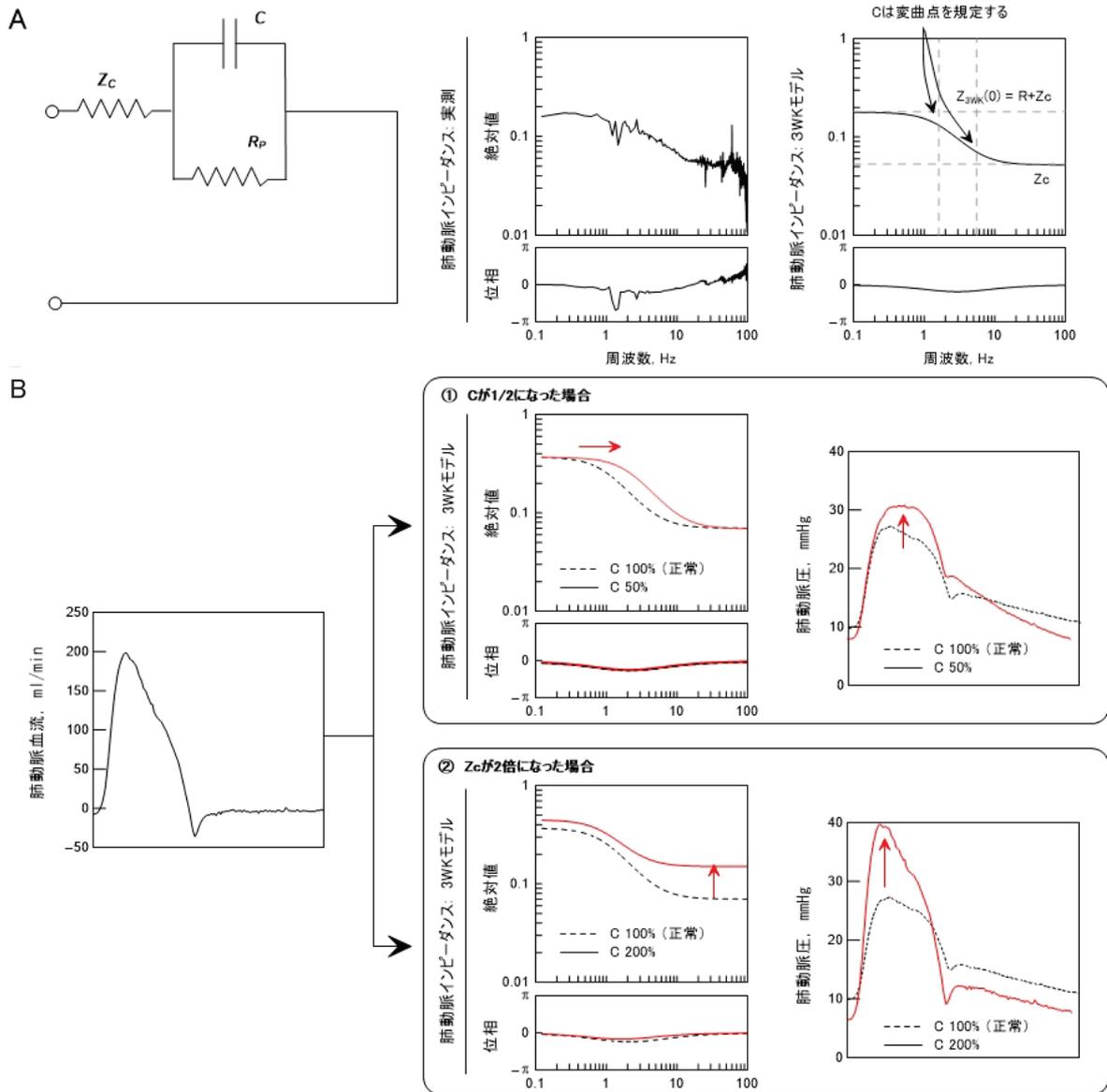


図4 3要素ウィンドケッセルモデル

A: 3要素ウィンドケッセルモデル(3WKモデル)の電気回路図と、実測肺動脈インピーダンスと3WKモデルで模擬した動脈インピーダンス。3WKモデルは2つの抵抗(R :末梢抵抗、 Z_c :特性インピーダンス/近位抵抗に相当)と1つのコンデンサ(C :動脈コンプライアンス)からなる電気回路図で模擬される(A:左)。ボード線図上、ローパスフィルタ特性と周波数非依存の Z_c で表されることが分かる。低周波域のインピーダンスの絶対値は $Z_{3WK}(0) = Z_c + R$ に近づくのに対し、高周波域は $Z_{3WK}(f) \rightarrow Z_c$ へと収束する。 C は遮断周波数でインピーダンスの変曲点を規定する。B:正常ラットのデータをもとに3WKモデルにおいて C と Z_c をそれぞれ変化させたときの(C は正常の50%、 Z_c は正常の200%)インピーダンスの変化と、血圧波形の変化のシミュレーションを示す。ここでは入力となる血流波形は同一として血圧変化をシミュレーションしている。

上記の白色雑音法を用いた正常インピーダンス測定に加えて、片肺動脈を結紮して、肺血管床を半分にした後の肺動脈インピーダンスの急性変化を詳細に評価した⁸⁾。左肺動脈を主肺動脈から分岐した直後で結紮すると、PVRは上昇し、肺動脈インピーダンスも幅広い周波数に渡って上昇が認められたが、その一方で平均肺動脈圧の上昇は17 mmHgから19 mmHg程度にとどまった。これを上記の3要素ウィンドケッセルモデルを用いて臨床指標化すると、近位抵抗に相当する Z_c は2倍近く上昇したのに対し、 R の上昇や C の低下は有意ではなかった。この結果をシミュレーションで考察すると、左肺の肺血管床全体を失ったとき、残りの右肺の血管床の特性が変わらないと仮定すると、 $Z_c \cdot R$ ともに2倍に上昇、 C は半分に減少し、肺動脈インピーダンスは低周波域・高周波域ともに2倍になる(図5)。しかしながら実測のインピーダンスをみると、図5のように高周波域は2倍近くなるのに対し、低周波域は1.3倍程度の上昇にとどまることが分かった。この結果は、肺循環特有のリクルートメント能(recruitment capacity)をもとに説明することができる⁹⁾。正常な肺循環においては、肺血管のすべてが開いているわけではなく、肺血流量の増大に対して大きな予備能を有している。すなわち肺血流量が増加すると、肺血管が再疎通し、機能する

血管数が増え、肺動脈圧が上がりにくい状況となる。そのため、近位結紮による肺血管床の喪失にもかかわらず、末梢抵抗や動脈コンプライアンスの変化は抑えられたと考えられる。また、そのことで末梢抵抗：近位抵抗=4：1から2.5：1程度へと変化し、直流抵抗であるPVRに対して近位抵抗が占める割合も相対的に大きくなる。体循環では抵抗値として意義の小さい近位抵抗であるが、肺循環では無視できない存在であることが分かる。

2) 慢性肺高血圧ラットの肺動脈インピーダンス：慢性変化

次に著者は、肺高血圧モデルラットを作成し、慢性疾患における肺動脈インピーダンスの変化を検討した¹⁰⁾。モノクロタリン皮下注射にて肺高血圧を作成したモデルにおいて、肺動脈インピーダンスを計測すると、計測した全周波数にわたって肺動脈インピーダンスの上昇が認められた。3要素ウィンドケッセルモデルを用いてパラメータ化すると、 R の上昇、 C の低下に加えて、 Z_c の上昇も伴うことが明らかとなった。肺高血圧症では病態の主体である末梢血管のみならず、近位血管の特性も変化し得る可能性がある。

さらにモノクロタリンモデルとは別に、ヒト肺動脈性肺高血圧(PAH)の病理組織学的変化をより詳細に模擬できる肺高血圧モデル(Sugen/低酸素

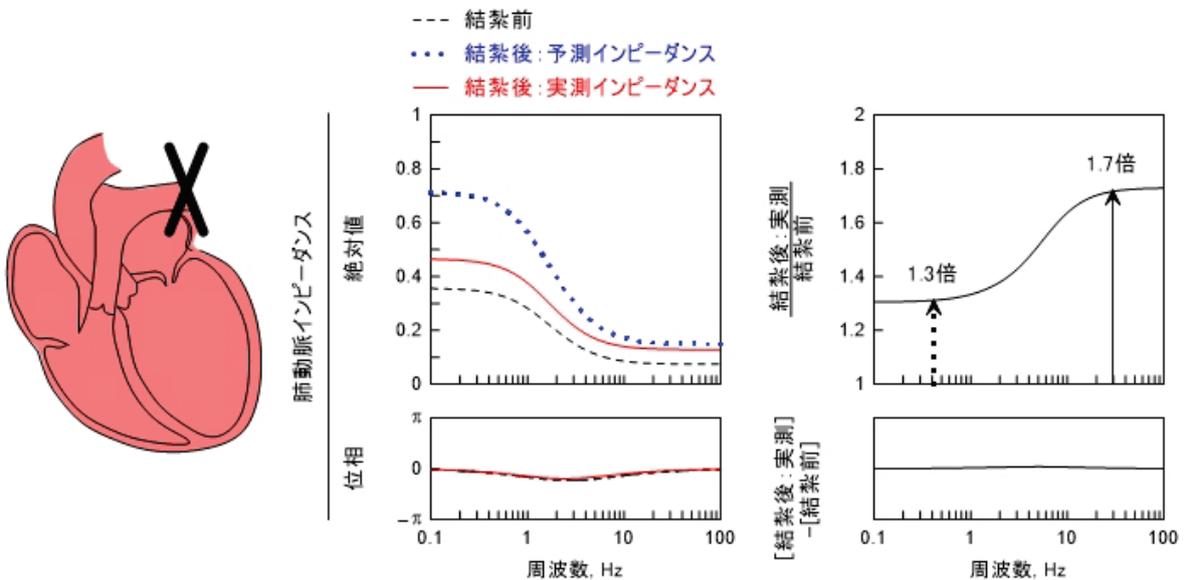


図5 基礎研究：片側肺動脈結紮のインピーダンス変化の予測と実測

ラット左肺動脈近位部を結紮したときの肺動脈インピーダンスの急性変化を調べた実験。3要素ウィンドケッセルモデルをもとに考えると、動脈結紮により有効肺血管床が半減すると、残存する肺血管の機能特性が変わらなければ、結紮前と比べ R と Z_c は2倍、 C は1/2倍になることが予測される(青点線)。しかしながら結紮後の実測のインピーダンス(赤)は低周波域を中心として予測(青)ほどインピーダンスは上昇しない。結紮前後のインピーダンスの変化は周波数によって異なり、高周波域(Z_c)は予測に近く約2倍であったが、低周波帯($R + Z_c$)は予測から大きく外れ1.3倍程度の増加に留まっていた。リクルートメント現象による機能血管の増大等が生理学的背景として考えられる。

暴露モデル)を使って、肺高血圧が進行するにつれて、肺動脈インピーダンスがどのように変化していくか解析を行った⁷⁾。Sugen/低酸素暴露モデルではモノクロタリンでは形成できない肺血管の閉塞性病変が再現できる。この疾患モデルでの検証の結果、Sugen/低酸素暴露モデルにおいても、肺動脈インピーダンスが正常よりも上昇していることが明らかとなったが、モノクロタリンモデルと異なり、高周波域では肺動脈インピーダンスで定常状態にはならず、一旦急峻に低下した後再度上昇することが明らかとなった(図6中)。この変化は、3WKモデル単独では十分に説明することができないが、3WKモデルに弾性管を接続したモデルを用いて(図6左)、血流・血圧が末梢まで伝達する時間、すなわち脈波伝達時間Tdを考慮することで、前述の高周波域のインピーダンスの変化も説明できることが明らかとなった。力学的な観点からみると、右室から拍出された前進波は伝達の過程でインピーダンスの不整合が生じる箇所では反射波を生む。肺血管の狭窄等、血管径が細くなる箇所ではインピーダンスが上昇しており、その程度によって血流・血圧の反射波が生じ、再度右室へと戻ってくる。したがって、脈波伝達時間は、右室から駆出された血液(前進波)が末梢部位(反射点)まで到達する時間、あるいは末梢で反射された血液(反射波)が右室まで戻ってくる時間に相当する。3WKモデルでは反射自体は生じるものの、脈波伝達時間は考慮していない。なお、この動脈モデルを用いて、主肺動脈で測定される肺動脈インピーダンスは

以下の式で表される。

$$Z_{3WK+Tube}(f) = Z_c + \frac{1 + \{\Delta(f)\}^2 \gamma(f)}{1 - \{\Delta(f)\}^2 \gamma(f)} \quad (\text{式8})$$

$\Delta(f)$ は周波数領域でTdを示したものであり、各周波数におけるむだ時間を表す。 $\gamma(f)$ は反射係数と呼ばれ、弾性管と末梢の負荷インピーダンスによって規定され、反射の大きさや位相を各周波数で示したものである。それぞれ以下で示され、ここでは $Z_T(f)$ は式7の $Z_{3WK}(f)$ と一致する。

$$\Delta(f) = \exp(-2\pi j f T d) \quad (\text{式9})$$

$$\gamma(f) = \frac{Z_T(f) - Z_c}{Z_T(f) + Z_c} \quad (\text{式10})$$

この動脈モデルによって、Sugen/低酸素暴露モデルの経時的な変化を、末梢抵抗、動脈コンプライアンス、近位抵抗、そして脈波伝達時間によって定量評価した。すると比較的中期の肺高血圧時点(モデル作成から4週時点)で、Rの上昇のみならず、Cの低下、 Z_c の上昇も伴っており、さらに脈波伝達時間の短縮を認めていることが分かった。その後、肺高血圧が悪化し肺血管の狭小化が進むにつれて、PVRは上昇するが、インピーダンスを詳細に解析してみると、肺高血圧中期以降は Z_c やCはほぼ変わらず、Rのみが上昇していくことが明らかとなった。また西川らによる、さらに詳細な解析では、インピーダンスで評価した血管特性は、肺血管の病理組織像と関連しており、特にRとCは50~100 μm の小細動脈の壁肥厚と高い相関にあることも明らかとなった⁴⁾。

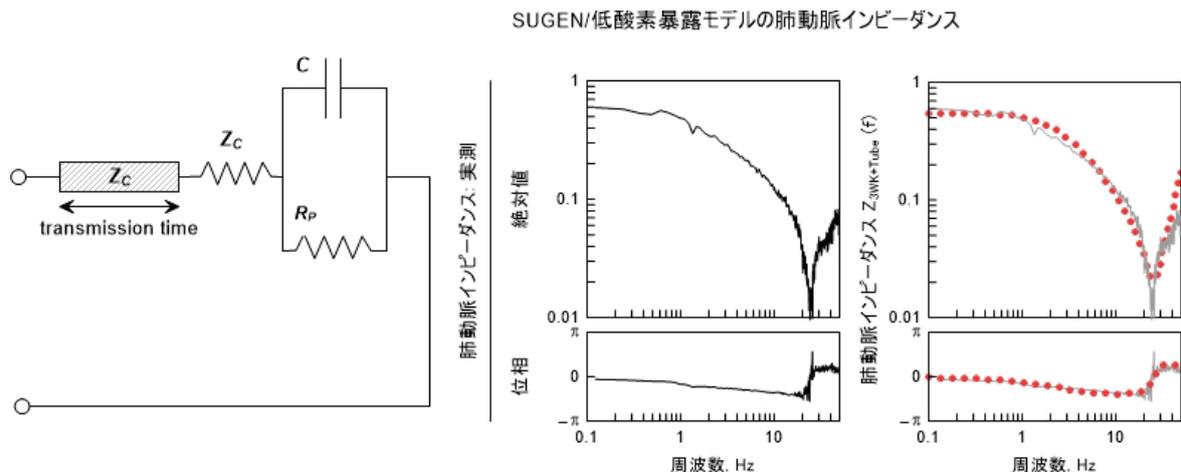


図6 基礎研究：慢性肺高血圧モデルのインピーダンス

白色雑音法にて慢性肺高血圧モデルのインピーダンスを求めたところ、正常とは異なり、高周波域で定常にならないことが確認された(図・中)。疾患モデルのインピーダンスのこの挙動は、3WKに弾性管を接続したモデル(図・左)によって説明できる可能性がある。3WKモデルに弾性血管を脈波が伝わる時間(脈波伝達時間: transmission time)を考慮することで、高周波域のインピーダンスや位相の上昇がうまく説明できる(図・右)。脈波伝達時間は血流の反射が生じるタイミングを反映しており、肺高血圧においては反射の時相も重要である可能性がある。

臨床での実践：PVR では説明できない血管特性の解析

肺動脈インピーダンスは臨床でも測定可能であるが、実験手法で紹介した白色雑音法(図3)ではなく、1心拍の血流・血圧波形をフーリエ級数展開することで(図2)、肺動脈インピーダンス測定を行うことが多い。肺動脈インピーダンスの計測には、肺動脈血圧波形と血流波形が必要である。血圧波形は、厳密には先端センサー付きのカテーテルを用いるのが理想的であるが、临床上はfluid-filledタイプの肺動脈カテーテルで代用されることも多い。動脈インピーダンスは瞬時の圧・血流波形の変化に基づいているため、fluid-filledタイプでは液体伝導にかかる時間や信号減衰等がインピーダンス測定に影響し得る。また、血流波形の計測にあたっては、フロー測定カテーテルが理想的ではあるが、心エコーで肺動脈のパルスドプラを用いた血流計測でも日常臨床で測定することが可能である¹¹⁾。その他、心臓MRIでの位相コントラスト法での血流波形をもとに測定することも可能であるが⁵⁾、同時測定ではないため、血圧測定時の心拍数との差異等に留意する必要がある。MRIでは右室のサイズや駆出率(EF)等、血流波形の情報に付加して右心系の情報も得られるのが特徴である。

肺動脈インピーダンスを測定することで、PVRでは説明できない血管特性の病的変化が説明可能となる。代表的な肺高血圧疾患にはPAHとCTEPHがあるが、PAHは末梢病変の血管リモデリングを特徴とするのに対して、CTEPHは比較的近位の肺血管の血栓塞栓性の病変を特徴とする疾患である。両者はともに肺動脈圧を上昇させ、右心不全を呈するが、その肺血管特性は異なる可能性がある。欧州での臨床研究で、PAHとCTEPHの診断時の血行動態の比較を行ったところ、PAHの方が診断時のPVRが高く、その結果、右室の収縮特性も増大していることが明らかとなった¹²⁾。その一方でPVRを補正すると、むしろCTEPHの方がPAHよりも右室拡大を来していることも明らかとなった。さらに別の研究で、CTEPH間で解剖学的な病変部位の違いを詳しく見ていくと、近位閉塞性病変(近位型CTEPH)と遠位閉塞性病変(遠位型CTEPH)では、両者はPVRが同等であったにもかかわらず、近位型CTEPHの方が、より低右心機能であることが明らかとなった¹³⁾。

このことから、PAHとCTEPHには「PVRでは説明のつかない肺血管特性の違い」があり、その違いは肺動脈インピーダンスによって説明できる可能性がある。インピーダンスによって拍動下の血管特性の多くのことが説明できるが、その中の

ひとつが反射波である。右室から駆出された血液は血管の狭窄部位でその一部が反射波として右室へ戻り、反射波の分だけ血圧を増大させる。したがって肺動脈基部で観察される肺動脈圧波形は前進波と反射波が足し合わさったものといえるが、肺動脈インピーダンス(特性インピーダンス)を計測することで、実測の圧波形を前進波と反射波に分離して推定することが可能となる。この方法を用いて、著者らがPAHとCTEPH患者における肺動脈インピーダンス解析したところ、反射波が右室に戻ってくるタイミングが両者の違いに影響しており、さらには右室負荷としても無視できないことが明らかとなった^{14),15)}。反射波は、近位血管のスティフネスが上昇したり、反射そのものが近位部で生じたり(近位部病変)することで、より早いタイミングで右室に戻るようになる。CTEPHの方がPAHよりも反射波が戻ってくるタイミングが早く、CTEPH間で見ると近位部CTEPHの方が遠位部CTEPHよりもより早期のタイミングで戻ってくる。右室負荷の立場でみると、反射波のタイミング、すなわち圧増大のタイミングは右室壁応力として重要な可能性がある。反射波によって増大した血圧は、右室の大きさ(径)との積により右室壁応力として力学的ストレスを上昇させる。ここで重要なのは、同程度の大きさの反射波であっても、より右室が大きい時相、すなわち収縮早期に反射波が返ってくるほど、右室壁応力が高まりやすいという点である。CTEPH患者での解析の結果、反射波が右室に戻ってくる時間は、最大右室壁応力と相関し、上記の右室機能の指標(右室径、右室EF、右室重量)とも相関することが明らかとなった。したがって、PVRが同一であっても、より早期の反射波にさらされると、右室壁応力が高まる可能性があるといえる。体循環と比較して、肺循環では①正常で反射波はほとんど生じないが、肺高血圧症に陥ると反射波が増大する、②反射波が生じると血管床のサイズから容易に駆出期に反射が戻ってくる、等の特徴がある。肺循環では反射波の理解が重要といえるが、その背景には肺動脈インピーダンスの理解が必要である。

肺循環においては循環下流に位置する肺動脈楔入圧(PAWP)の影響は無視できない。肺血管特性を求める上で、PVRは計算過程でPAWPを差し引いて計算しているが、肺動脈インピーダンスは前述のとおり、肺動脈の血流と血圧波形から計算されることから、どの程度下流圧が影響するのかは明らかとされていない。左心不全患者におけるPHを対象として、PAWP上昇に伴って肺動脈コンプライアンスが上昇することが報告されているが、その一方で、肺動脈コンプライアンスの推定で使われている一回拍出量/肺動脈圧の比がどの

程度 PAWP の影響を含んでいるのかどうか、生理学的な検証が必要とされている¹⁶⁾。著者らはこれまで動物実験で、正常ラットを用いて通常のインピーダンス測定と、下流圧(左房圧)の影響を加味したインピーダンス測定を不規則ペースング下で比較し、両者に違いがないことを報告している¹⁷⁾。したがって、左房圧(あるいは PAWP)を考慮しない通常のインピーダンス測定は生理学的にも妥当であるといえるが、その一方で左房圧が上昇したときの影響については明らかではなく、今後検証が必要とされる。

まとめ

肺動脈インピーダンスを通じて、肺循環の特性を概説した。肺動脈インピーダンスによって拍動下の肺血管特性を詳細に記述することができるが、その解釈はときに専門的知識を要し、容易ではないことがある。しかしながら動脈モデル等を用いることで、動脈コンプライアンスや近位抵抗、反射波の考え方等、生理学的意味づけを持った指標に定量化でき、解釈の手助けとなることがある。肺循環の生理学は複雑であるが、このようなアプローチによって我々臨床医に見通しの良い考えをもたらしてくれる。本稿が肺循環の理解において知識の整理となれば幸いである。

利益相反 なし

文献

- 1) Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, et al: Snapshots of Hemodynamics. Springer, Berlin, 2019.
- 2) Taylor MG: Use of random excitation and spectral analysis in the study of frequency-dependent parameters of the cardiovascular system. *Circ Res* 1966; 18: 585-95.
- 3) Piene H, Sund T: Does normal pulmonary impedance constitute the optimum load for the right ventricle? *Am J Physiol* 1982; 242: H154-60.
- 4) Nishikawa T, Saku K, Kishi T, et al: Pulmonary arterial input impedance reflects the mechanical properties of pulmonary arterial remodeling in rats with pulmonary hypertension. *Life Sci* 2018; 212: 225-32.
- 5) Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al: Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1731-7.
- 6) Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE: The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 131-41.
- 7) Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, et al: Wave reflection correlates with pulmonary vascular wall thickening in rats with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2017; 249: 396-401.
- 8) Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, et al: Effects of proximal pulmonary artery occlusion on pulsatile right ventricular afterload in rats. *Circ J* 2016; 80: 2010-8.
- 9) Wagner WW, Jr., Latham LP, Capen RL: Capillary recruitment during airway hypoxia: Role of pulmonary artery pressure. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 47: 383-7.
- 10) Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, et al: Development of a servo pump system for in vivo loading of pathological pulmonary artery impedance on the right ventricle of normal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H973-83.
- 11) Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29: 1688-95.
- 12) Braams NJ, van Leeuwen JW, Vonk Noordegraaf A, et al: Right ventricular adaptation to pressure-overload: Differences between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 458-66.
- 13) Ruigrok D, Meijboom LJ, Westerhof BE, et al: Right ventricular load and function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Differences between proximal and distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1163-6.
- 14) Fukumitsu M, Westerhof BE, Ruigrok D, et al: Early return of reflected waves increases right ventricular wall stress in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319: H1438-H50.
- 15) Huez S, Brimiouille S, Naeije R, et al: Feasibility of routine pulmonary arterial impedance measurements in pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 2121-8.
- 16) Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N: The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 236-43.
- 17) Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, et al: The pulsatile component of left atrial pressure has little effect on pulmonary artery impedance estimation in normal rats. *Physiol Rep* 2018; 6: e13946.

Pulmonary arterial impedance: toward a better description of pulmonary circulation

Naoshi Hotta^{*1,2}, Masafumi Fukumitsu^{*1}

^{*1}Department of Cardiovascular Dynamics, National cerebral and cardiovascular center, Osaka, Japan

^{*2}Department of Anesthesiology, Yokohama city university, Kanagawa, Japan

Mechanical properties of pulmonary circulation are described by the static (non-pulsatile) and dynamic (pulsatile) characteristic of vasculature. The former is given by pulmonary vascular resistance (PVR), and the latter is represented by pulmonary artery (PA) impedance. In clinical practice, PVR, given by pressure difference divided by cardiac output, is the simplest and widely-used parameter, but it captures only non-pulsatile properties and ignores pulsatile state. On the other hand, PA impedance provides the pulsatile relationship between PA flow and pressure in the frequency domain. PA impedance contributes to a better description of vascular mechanics under pulsatile flow; however, the interpretation is difficult for clinical application. With the use of arterial models,

for example, Windkessel model, which contain parameters with physiological meanings, PA impedance can be interpreted more straightforwardly. PA impedance with arterial models can provide more insight into arterial compliance, the mechanics of the proximal PA (characteristic impedance), blood inertance, and wave reflection phenomenon. Furthermore, the pathological change of pulmonary vasculature in pulmonary hypertension (PH) can be assessed by PA impedance. Toward a better description of pulmonary circulation, this review article explains 1) the physiological concept of PA impedance, 2) animal experiments in PH models, and 3) clinical studies in patients with PH.

Keywords : pulmonary circulation, pulmonary arterial impedance, mechanical properties of pulmonary vasculature, arterial models, 3-element Windkessel model

(CircCont 45: 22 ~ 33, 2024)

症 例

遺伝性出血性毛細血管拡張症患者に対する
歯科治療時の周術期管理

西川 美佳^{*1}、藤原 茂樹^{*2}、篠島 理^{*1}
高田 真里菜^{*1}、江口 覚^{*1}、高田 香^{*1}
斎藤 昌司^{*2}、高石 和美^{*2}、川人 伸次^{*2}

緒言

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT, hereditary hemorrhagic telangiectasia) とは、Osler 病とも呼ばれる遺伝性全身疾患で難病指定されている。①皮膚・粘膜・内臓の多発性毛細血管拡張病変、②それら拡張血管からの反復する出血(鼻出血を含む)、③常染色体優性遺伝の3つの特徴を有する¹⁾。罹患率は、5,000～8,000人に1人で、国内に1万～2万人程度の患者が存在すると推定されている^{2)～4)}。病因としては、血管新生や transforming

growth factor (TGF) superfamily に属する3つの遺伝子変異が知られている。HHT1型(原因遺伝子: endoglin)は肺と脳動静脈奇形、HHT2型 (ACVRL1)は肝臓と脳動静脈奇形 (AVM, arteriovenous malformations)の合併が多いとされている^{5)～8)}。その他、HHTの病状に加えて消化管の若年性ポリポージスを呈する型も存在する(表1)。主な合併症とその頻度を表2に示す。鼻出血は約90%の症例に起こるとされている。内臓の合併症では肺動静脈奇形 (PAVM, pulmonary arteriovenous malformations)が50%と

表1 遺伝性出血性毛細血管拡張症の病因：①～③の3つの遺伝子の変異^{5)～8)}

番号	遺伝子	HHT 型	特徴
1	Endoglin	HHT 1 型	肺と脳動静脈奇形が多い
2	ACVRL1	HHT 2 型	肝と脳動静脈奇形が多い
3	SMAD4	Juvenile polyposis (JP) - HHT overlap syndrome の原因遺伝子	

HHT：遺伝性出血性毛細血管拡張症

表2 遺伝性出血性毛細血管拡張症における症状の発症頻度・合併症^{8),9)}

症状	発症頻度	合併症
(1) 鼻出血	90%	出血(急性)、貧血
(2) 毛細血管拡張 皮膚と粘膜	80%	出血、審美障害
(3) 内部臓器病変		
胃腸の毛細血管拡張症	15～30%	出血(慢性)、貧血
動静脈奇形		
肺	50%	右左シャント→低酸素血症、呼吸困難、脳卒中、脳膿瘍(5～9%に発症)等、出血→咯血、血胸
肝臓	30～70%	肝動静脈シャント→高拍出性心不全、肺高血圧症等
脳	10～20%	脳出血、頭痛、てんかん
脊髄	<1%	出血→対麻痺、疼痛

*1 徳島大学病院歯科麻酔科、*2 徳島大学大学院医歯薬学研究所歯科麻酔科学分野

比較的高く、PAVMを有する患者の5～9%に脳膿瘍を発症するとされている^{9),10)}。今回、HHT患者の歯科治療時の周術期管理を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症例提示

患者は68歳の女性で、身長159.6 cm、体重60.6 kgであった。幼少期から頻回に繰り返す鼻出血があり、18歳頃にHHTと診断された。36歳時に一過性脳虚血発作の既往があり、46歳頃にPAVMを指摘された。また67歳頃に胃十二指腸多発性血管腫、口蓋部血管腫を指摘されていた。手術歴に、28歳頃から計3度の大腸ポリープ切除術があった。また過去に近在歯科医院での歯科治療歴があり、1/8万アドレナリン添加2%キシロカイン製剤(歯科用局所麻酔薬)の局所麻酔直後に動悸、呼吸苦、気分不良の既往があった。家族歴として母、兄、娘、叔父、叔母がHHTと診断されていた。

初診時、口腔内や咽頭・喉頭周囲に複数の血腫を認めた(図1)。胸部X線写真では右肺門部にPAVMを疑う多数の結節影を認めた。診察時のSpO₂は98%、聴診で肺雑音はなく、チアノーゼも認めなかった。近在歯科医院での加療の際に、歯科用局所麻酔薬を口腔内への局所注射の直後に動悸、呼吸苦、気分不良を訴え、処置が中止となった既往があり、右側下顎第二大臼歯の重度う蝕に対する治療目的に当院へ紹介された。以前より、歯科用局所麻酔薬の使用時に上記の症状を複数回自覚し我慢をしていたが、最近は、次第に強くなり自制できなくなった。また、運動時にも、同様

の症状が出現し、スポーツ等は楽しめなかった。このことから、歯科処置中の交感神経系への刺激は上記症状の悪化を招くと判断し、処置中のストレスの軽減を図る目的で、ミダゾラムによる静脈内精神鎮静法を計画した。また局所の疼痛の緩和目的に、循環器系に影響の少ない局所麻酔薬である歯科用シタネスト(シタネスト)、3%スキヤンドネストカートリッジ(シタネスト)、3%スキヤンドネストカートリッジを使用した。感染予防にピクシリン1gの静脈内投与を行った。ミダゾラムの総投与量4mgであり、鎮静深度はramsay sedation score (RSS) 2から3程度で維持し、処置中のバイタルサインは、血圧100/70 mmHg、心拍数は70 bpm、SpO₂ 98%程度で推移し、予定通り処置を終了した。術後の再出血等も認めなかった。数ヵ月後、右上第二大臼歯の急性歯髄炎の診断のもと、モニター監視下に抜髄を行った。初回同様、処置前からピクシリン1gの投与を行い、シタネストを使用した。特記事項なく終了した。

考察

HHT患者は全身性に血管奇形を有していることが多いため、術前に内臓血管奇形の検索、重症度を評価しておくことが重要であり¹¹⁾、歯科治療時にも循環動態変動に注意を要する。HHT患者では、循環血液量や心拍出量の増加により、肺動静脈瘻を通過する血液量が増え、低酸素血症やチアノーゼが増悪することがある。歯科診療時には、局所麻酔薬の選択や疼痛への配慮等により交感神経系の過度の緊張を避ける。

歯科処置の静脈内鎮静法に使用される鎮静薬に

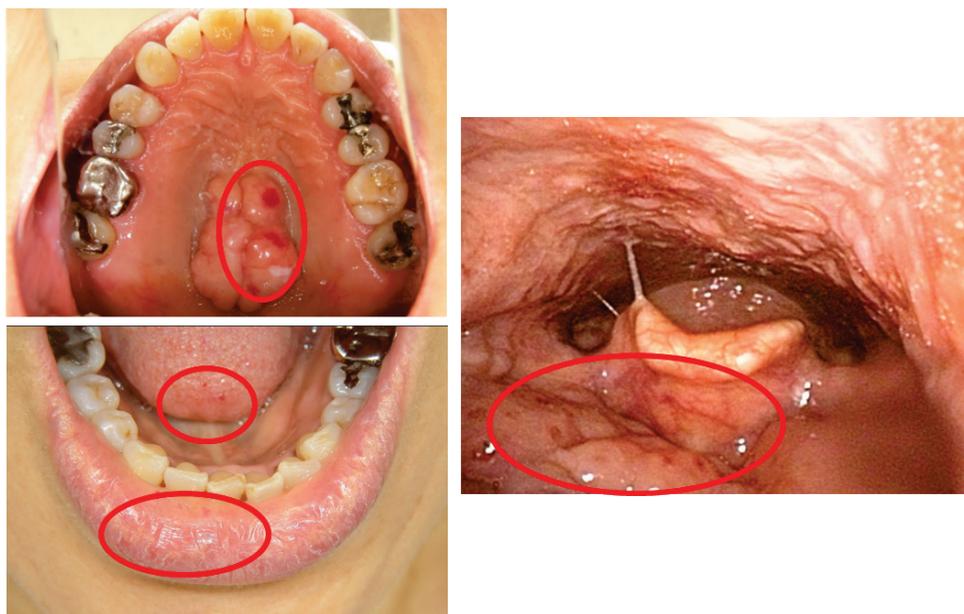


図1 多発性毛細血管拡張病変

口蓋部の骨腫表面や、舌・下唇、咽頭および喉頭蓋周辺の多発性毛細血管拡張病変。

は、ミダゾラム、プロポフォール等が頻用される。プロポフォールには心血管系への陰性変力作用があることが報告されているため¹²⁾、本症例では循環変動が少ない鎮静薬としてミダゾラム¹³⁾を選択した。また、処置時間も1時間程度と短時間で処置が完結することから、拮抗薬のあるミダゾラムが最適と考えた。その結果、大きな循環変動なく処置を終了し、術後も速やかに回復した。

また、HHT患者では鼻粘膜や口腔の血管拡張を高率に認めるため、愛護的な歯科処置を行う必要がある。日常的な口腔衛生指導の実施は有効であり、一般的な歯科治療時には、可能な限り非観血的処置を選択する。複数箇所において出血リスクを伴う処置が必要な場合、1回の治療本数を可及的に少なくし、複数回にわける。また、各回は短時間の処置とする¹⁴⁾。本症例では、抜歯に伴う出血のリスクに関して、血管が拡張した口腔粘膜の病変の精査を行い、抜歯部位に明らかな毛細血管拡張性病変がないことを確認した。また、局所での止血を確実にするため抜歯窩に可吸収性止血剤である酸化セルロースを充填すると同時に、ナイロン糸による結紮を行った。抜歯術に関しては、抜歯術よりも活動的な出血はないと考えられるが、後出血を考慮し、歯髄腔への酸化亜鉛を主成分としたガタパーチャによる即時充填やレジンセメント等による緊密な仮封を避けた。

また歯科治療に先行してPAVMの検索や治療をしてもらう等の対応を考慮すべきである。PAVMの治療法として一般的にコイル塞栓術が行われる。しかし、既に治療歴のある患者であっても、再発や未治療の病変が残存している可能性があるため、生涯にわたる塞栓予防が必要である。病変の有無が不明の場合、合併しているものとして対応することが重要である。PAVMを有する患者の、脳卒中や脳膿瘍(細菌性の奇異性塞栓症)等の中枢神経合併症の発生率は9-41%、PAVMの診断から6年間無治療であった場合の追跡調査での死亡率は11%であると報告されている¹⁵⁾。歯科領域においても重度う蝕・歯周病が原因で脳膿瘍を発症した報告が複数存在する¹⁶⁾。また、歯科処置による菌血症の発症率は抜歯術で18~100%、スケーリングで8~79%、感染根管処置で42%、歯磨きによるブラッシングや咀嚼によっても23~38%の割合であることが報告されている¹⁷⁾(表3)。このことから、PAVMを有する患者では抜歯時のみならず、う蝕処置時ともに、術前の抗菌薬の予防投与が推奨される¹⁸⁾。PAVMによる脳膿瘍と心疾患に合併する感染性心内膜炎は、病態が異なるものの、発症した場合のリスクは脳膿瘍の方が数倍高いとされている¹⁶⁾。本症例では、感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版)に掲載されている標

表3 歯科処置による菌血症の発症率¹⁷⁾

歯科処置	発症率(%)
抜歯	18~100
智歯抜歯	55
スケーリング	8~79
歯周外科	36~88
感染根幹治療	42
ラバーダム装着	29
ブラッシング	23
咀嚼	38

準的な投与方法であるビクシリン1gの点滴静注を処置開始の30分以内から開始し、処置による菌血症への対策を行った。

さらに、PAVMを有する場合、動脈空気塞栓の危険性が高く、本症例においても薬剤の静脈内投与の際に、気泡が混入しないよう細心の注意を払った。また、三方活栓ではなくプラネクタの使用¹⁹⁾や、フィルター付きの点滴ラインを使用することも有用であるといえる。

現在までのところ、著者らが検索した範囲においてHHT患者に関する歯科処置前の抗菌薬投与や、歯科治療を行う際に注意すべき事項に関するガイドラインは存在しない。そこで、HHT患者の歯科処置を行うに際しての留意すべき事項について、フローチャートにまとめた(図2, 3)。図2はHHT患者の歯科受診時の対応、図3はHHT患者の歯科治療計画を示している。

まとめると、歯科治療は、一見すると体循環に大きな影響がないと思われがちである。しかし、HHT患者の歯科処置を行う際には、以下の①~⑤の点に留意しながらの循環制御が必要である。①: 空気塞栓のリスクが高いこと。②: 菌血症・敗血症に対する予防的抗菌薬の投与。③: 吸入麻酔薬は合併する動静脈奇形のため取り込みは遅れる、このため全静脈麻酔を考慮する。④: 陽圧換気は肺血管抵抗の増加による肺動静脈シャント血流が増加するため低酸素血症が増悪する可能性がある。⑤: 上述④のため、自発呼吸を温存し区域麻酔や局所麻酔等で処置を行う。上記の①~⑤を留意しながらHHT患者の循環制御を行うことが必要であることに気づかされた症例であった。

本症例の要旨は、第36回中四国歯科麻酔研究会(2022年、徳島)で発表した。本稿の全ての著者の全員に規定された利益相反はない。

なお、論文掲載にあたり、書面により患者の同意を得た。

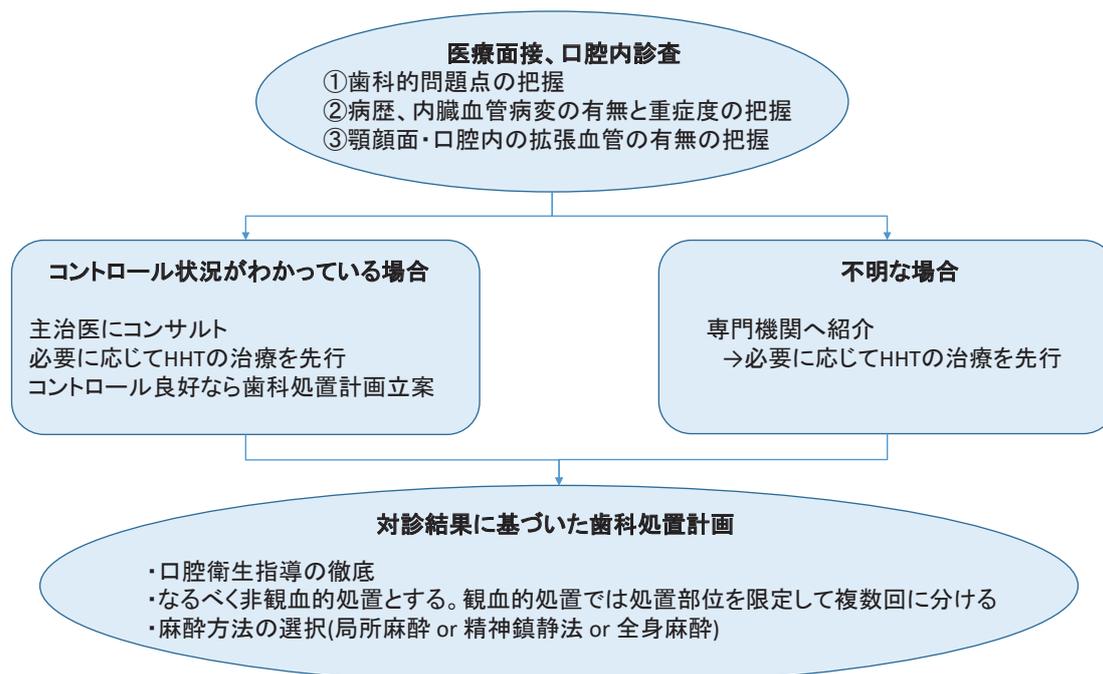


図2 遺伝性出血性毛細血管拡張症患者の歯科受診時の対応

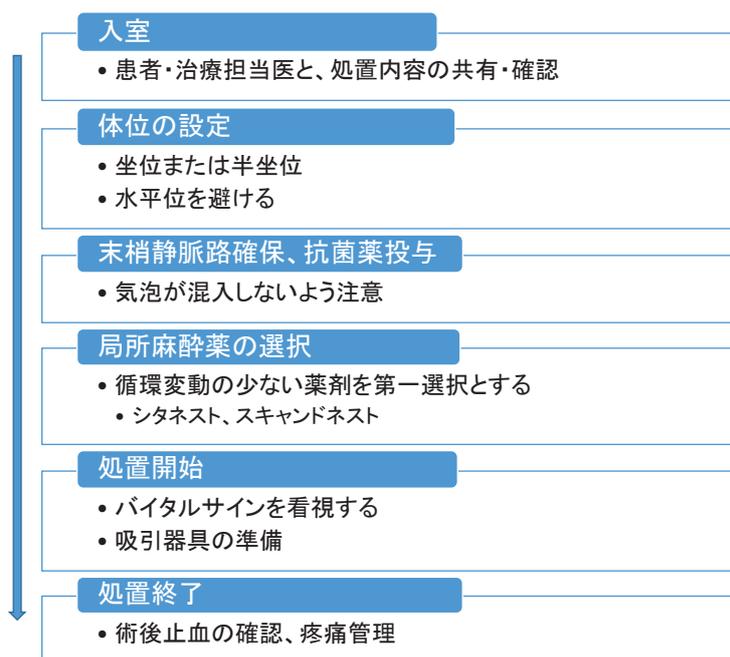


図3 遺伝性出血性毛細血管拡張症患者における歯科治療計画

文献

- 1) Ahamed SK, Al-Thobaiti Y: Life-threatening oral bleed-a rare presentation of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Oral Maxillofac Surg 2015; 73: 1465.e1-5.
- 2) 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病: HHT)の診療マニュアル. 塩谷隆信編, 中外医学社, 東京, 2015.
- 3) Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA et al: Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Med Genet 1998; 76: 269-73.
- 4) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y et al: Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Hum Mutat 2002; 19: 140-8.
- 5) Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment.

- Blood Rev 2010; 24: 203-19.
- 6) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al: Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-51.
 - 7) 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝性出血性末梢血管拡張症の責任遺伝子. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の診療マニュアル. 塩谷隆信編, 中外医学社, 東京, 2011, pp. 17-22.
 - 8) 塩谷隆信. 指定難病最前線・volume 21 オスラー病の現状: 診断と治療. *新薬と臨床* 2016; 65: 1199-205.
 - 9) Govani FS, Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 860-71.
 - 10) Corre P, Perret C, Isidor B, et al: A brain abscess following dental extractions in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: e9-11.
 - 11) de Paiva Gonçalves V, Onofre MA, Bufalino A, et al: Periodontal treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gen Dent* 2022; 70: 67-71.
 - 12) Hatakeyama N, Sakuraya F, Matsuda N, et al: Pharmacological significance of the blocking action of the Intravenous general anesthetic propofol on the slow component of cardiac delayed rectifier K⁺ current. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 334-43.
 - 13) 並木昭義, 土田英昭, 金谷憲明ら: ミダゾラムと循環: 日臨麻会誌 1990; 10: 241-6.
 - 14) da Silva Santos PS, Fernandes KS, Magalhães MH: Osler-Weber-Rendu syndrome--dental implications. *J Can Dent Assoc* 2009; 75: 527-30.
 - 15) Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 35-45.
 - 16) Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP, et al: Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 800-6.
 - 17) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 合同研究班参加学会: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版), 2019年7月1日更新, pp.54-55. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf >
 - 18) Shovlin C, Bamford K, Wray D: Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008; 10: 531-3.
 - 19) Fujiwara S, Kawakubo Y, Mori S, et al: Effect of planecta and ROSE™ on the frequency characteristics of blood pressure-transducer kits. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 681-9.
 - 20) Hopp RN, de Siqueira DC, Sena-Filho M, et al: Oral vascular malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report. *Spec Care Dentist*. 2012; 32: 11-4.

Perioperative care of the patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the dental treatment

Mika Nishikawa^{*1}, Shigeki Joseph Luke Fujiwara^{*2}, Satoshi Sasajima^{*1}, Marina Takada^{*1}, Satoru Eguchi^{*1}
Kaoru Takada^{*1}, Shouji Saitou^{*2}, Kazumi Takaishi^{*2}, Shinji Kawahito^{*2}

^{*1} Department of Dental Anesthesia, Tokushima University Hospital

^{*2} Department of Dental Anesthesiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

A 68-year-old female patient was admitted with the history of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). She was diagnosed with pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) by the chest CT scan, and she was suffered from shortness of breath after local anesthesia with Xylocaine 2% with adrenalin 1:80,000 for the dental treatment at our hospital. Dental procedures were performed using Citanest-Octapressin Cartridge (prilocaine 3% with 0.054 IU Felypressin) to prevent shortness of breath.

Reportedly, patients with HHT would also suffer from PAVM at the rate of about 50%. Moreover, the patients with HHT which merged with PAVM have cerebral infarction and a stroke prognosis rate of 9–41%. Not evaluating for PAVM in the dental treatments might cause a brain abscess, air embolization, and/or shortness of breath. As for the dental treatment, blood circulation mostly remains unaffected. However, this treatment sometimes affects the systemic circulation; thus, circulation control is necessary.

症 例

Severe bradycardia with cardiac arrest caused by test stimulation during the second vagus nerve stimulator implantation: A case report

Rikako Takahashi, MD^{*1}, Ryosuke Kawanishi, MD, PhD^{*2}, Nami Kakuta, MD, PhD^{*3}
Hiroki Yonezawa, MD^{*1}, Hiroya Endo, MD^{*1}, Katsuya Tanaka, MD, PhD^{*3}

Abstract

Vagus nerve stimulation (VNS) is used to treat drug-resistant epilepsy. We report a case of intraoperative severe bradycardia and cardiac arrest during a second VNS implantation. No cases of bradycardia during the second VNS implantation have been reported.

The patient underwent the first VNS implantation before and experienced no intraoperative bradycardia. A mechanical error of the VNS was discovered, and the second operation was scheduled. General anesthesia was scheduled with supporting by a prophylactic pacing defibrillator to manage bradycardia during VNS. After exchanging the electrodes on the left vagus nerve, test stimulations were performed. We observed an increase in the PR interval on the electrocardiogram (ECG) during the test stimulation and severe bradycardia with cardiac arrest during the main stimulation, which required short-term chest compressions and percutaneous pacing. After discontinuing stimulation, the pulse rate recovered immediately. We conclude that continuous ECG monitoring intraoperative is crucial, even if the first VNS implantation was uneventful.

Keywords: vagus nerve stimulation, bradycardia, cardiac arrest, case report

Introduction

Vagus nerve stimulation (VNS) is a palliative treatment used to reduce or alleviate seizures in patients

with drug-resistant seizures who are ineligible for focal craniotomy resection. The operation is generally performed under general anesthesia (approximately 2–3 h), with a pulse generator placed in the left anterior thoracic subcutaneous fat layer and a spiral electrode in the left vagus nerve. Complications such as transient bradycardia and cardiac arrest (0.1–0.2%) during test stimulation and transient postoperative recurrent nerve palsy (1%) may occur^{1)~3)}, thereby requiring identification of the vagus nerve at the appropriate site and patent implantation of the electrode. As the power supply life of a pulse generator is approximately 6 years, the pulse generator must be replaced to continue treatment¹⁾. We encountered a case of severe bradycardia with cardiac arrest induced by test stimulation during the second VNS pulse generator and spiral electrode implantation. To our knowledge, this is the first report of bradycardia induced by test stimulation during the second implantation, despite no problem having occurred during the first implantation.

Case report

Written informed consent was obtained from the patient. The patient was a 48-year-old man weighing 53.5 kg and a height of 168 cm (BMI 18.9 kg/m²). He underwent VNS implantation 6 years ago for drug-resistant epilepsy, and the operation was uneventful, without bradycardia or other problems. The first pulse generator was replaced 1 year ago. However, 3 months later, during an outpatient follow-up, a stimulation error was detected, and reoperation was scheduled owing to suspected stimulator

^{*1} Department of Anesthesiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

^{*2} Surgical Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

^{*3} Department of Anesthesiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

failure or electrode disconnection. His medical history included severe pneumonia (2 weeks), epilepsy (17 years), acute subdural hematoma and cerebral contusion (40 years), and Continuous Positive Airway Pressure use for sleep apnea. He was prescribed lacosamide, levetiracetam, carbamazepine, and gabapentin, which were continued perioperatively. He was alert and conscious, had no neurological findings, and was independent in his activities of daily living. Preoperative examinations revealed no abnormalities.

Transient bradycardia and cardiac arrest during test stimulation have been reported as complications of VNS implantation^{1)~3)}. We planned to manage general anesthesia using a defibrillator with pacing capability on standby. Induction of anesthesia was performed using propofol 120 mg, fentanyl 100 μ g, and remifentanyl 100 μ g bolus, followed by 0.25 μ g/kg/min continuous intravenous injection. A spiral tube (diameter, 7.5 mm) was inserted following the administration of rocuronium (50 mg). A video laryngoscope was used for intubation. Atropine 0.5 mg was administered to prevent bradycardia. General

anesthesia was maintained with desflurane 3.2%, remifentanyl 0.05–0.3 μ g/kg/min, and 1,000 mg of acetaminophen was administered for postoperative analgesia.

The error was determined to be caused by the disconnection of the stimulating electrode; therefore, the stimulating electrode to the left vagus nerve was replaced. After the replacement of the generator (VNS-M106, LivaNova USA, Inc.) and the stimulating electrode, test stimulation was performed at 1 mA; a decrease in heart rate of approximately 20 bpm (84 to 64 bpm), and prolongation of the PR interval was observed on the electrocardiogram (ECG) (**Figure 1**). The surgeon was not aware of heart rate and ECG changes. We mentioned this, and the test stimulation was performed again. Further, when the test stimulation was repeated at 1 mA, a decrease in the pulse rate of approximately 20 bpm was observed. Subsequently, when stimulation was performed at 2.75 mA, similar to the main stimulation, the patient developed severe bradycardia with cardiac arrest, requiring brief chest compressions and percutaneous pacing; consequently, recov-

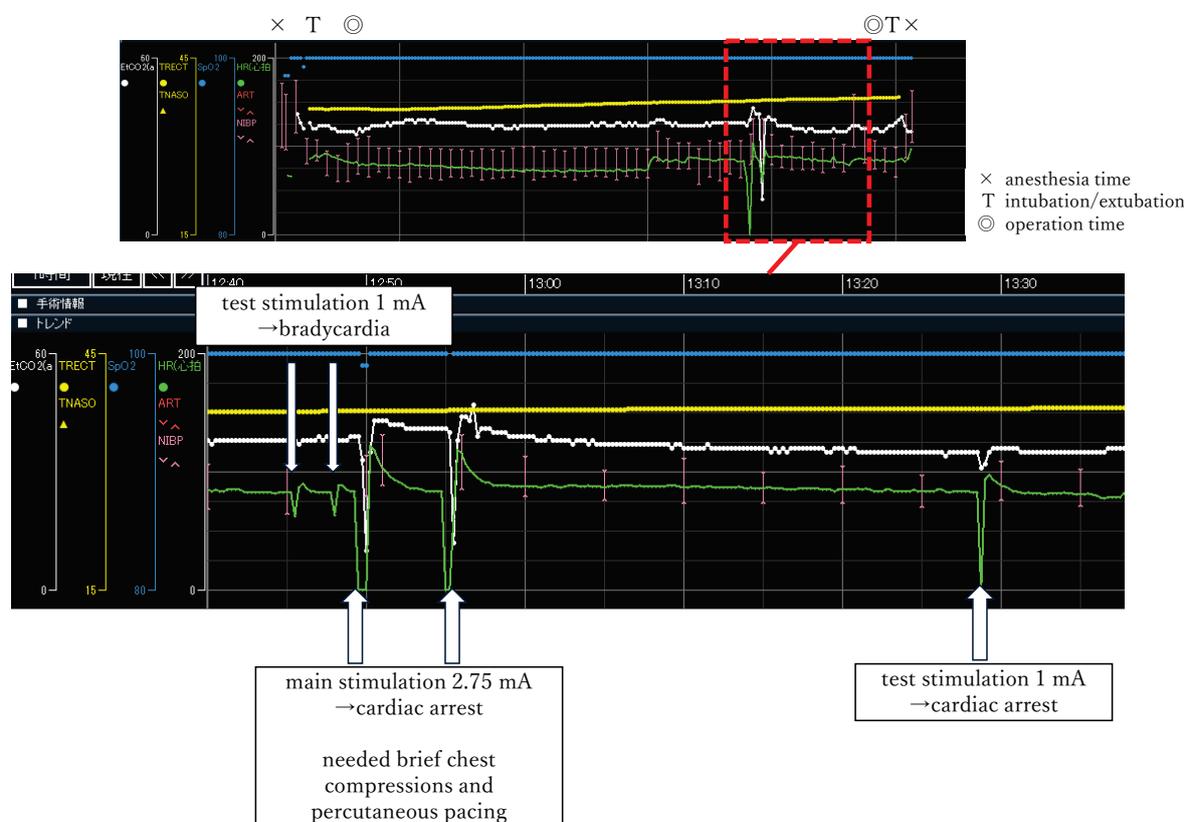


Figure 1 Intraoperative vitals

The heart rate decreased by approximately 20 beats/min during test stimulation. During the main stimulation, the heart stopped beating temporarily and needed brief chest compressions. After rewinding the stimulating electrode, the heartbeat stopped even during the test stimulation.

ering to a normal pulse rate after the stimulation was ceased. The surgeon checked for the possibility of entrapment of the cardiac branch of the vagus nerve; however, there was no obvious nerve branching. They rewrapped the stimulating electrode caudally and repeated test stimulation at 1.0 mA; nonetheless, this time, cardiac arrest occurred even at 1.0 mA. The surgery was aborted, and the patient's family was informed of the repercussions. The anesthesia and operation durations were 5 h 30 min and 4 h 19 min, respectively.

Discussion

We encountered a case in which severe bradycardia and cardiac arrest occurred after test stimulation during the second VNS device implantation. No cases of bradycardia during the second VNS device implantation have been reported; moreover, no complications were encountered during the first implantation.

In VNS implantation, the stimulating electrode is implanted caudal to the superior and inferior cervical cardiac branches of the left vagus nerve and cephalad to the thoracic cardiac branch. This is because the left vagus nerve sends fibers to the atrioventricular node to the entire ventricle, and the right vagus nerve sends fibers to the sinus node to the entire atrium; therefore, right stimulation is more likely to induce bradycardia^{3,4}. However, in several cases in which right stimulation was unavoidable owing to infection or other reasons, no problems were reported, including those of the cardiovascular system⁵. In VNS for heart failure treatment, electrodes are

placed on the right vagus nerve to induce bradycardia⁶. These findings suggest that implantation in the right vagus nerve is feasible⁷. The stimulation electrodes are implanted caudal to the inferior cervical heart branch because many of the centrifugal fibers to the heart are not directly stimulated. Whereas the centrifugal fibers of the thoracic branch are directly stimulated and have a higher threshold; therefore, extremely strong stimulation induces bradycardia, while weak stimulation to the level of the VNS does not activate them⁴.

In previous case reports, when arrhythmia or cardiac arrest was experienced intraoperatively, treatments such as the administration of epinephrine or atropine and chest compressions were performed, and the heart rate recovered with interruption of the VNS test stimulation. None of the patients had a history of cardiac disease^{3,4}, and no abnormalities were noted despite close postoperative examinations, including 12-lead ECG, Holter ECG, transthoracic echocardiography, and chest radiographs⁸.

In this case, bradycardia occurred during the second VNS implantation. As in the first surgery, left VNS was selected; however, severe bradycardia and cardiac arrest were observed. Several cases of intraoperative bradycardia and cardiac arrest have been reported^{3,4,8~10}. The possible reasons for cardiac arrest and arrhythmia are as follows: the upper and lower cervical cardiac branches, and main trunk of the vagus nerve are often located close together in the operative field (**Figure 2**). An anatomical anomaly may cause the cervical cardiac branch to be lo-

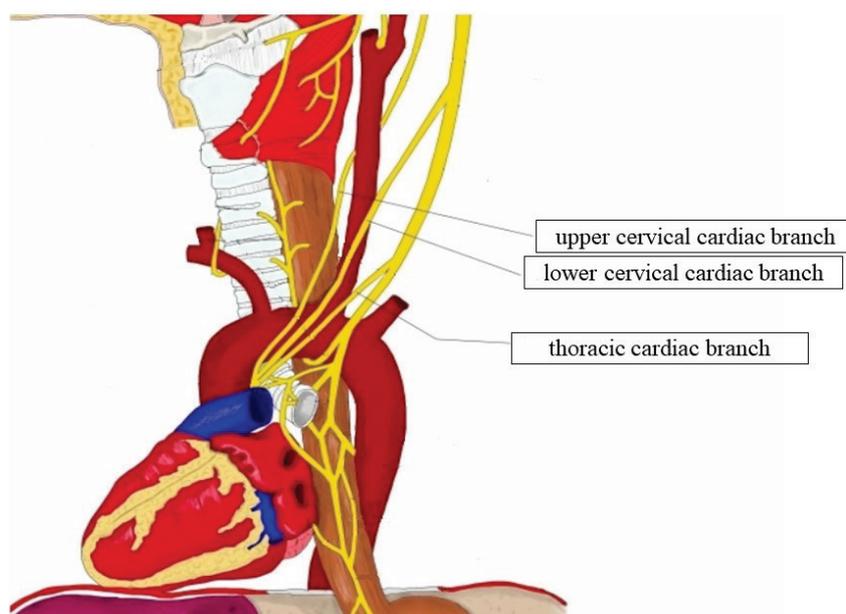


Figure 2 Anatomy of vagus nerves in the neck

cated more peripherally. Since cardiac arrest occurred with weaker stimulation when the lead was rewound caudally, the electrode might be placed over one of the cervical cardiac branches of the vagus nerve unexpectedly. In addition, the possibility of an indirect spread of electric current in the surgical field is also suspected. The cardiac branch may be indirectly stimulated by the spread of electric current through the blood in the surgical field, saline solution used for cleaning the surgical field, and instruments used to expand the surgical field^{4),8)~10)}.

It is difficult for anesthesiologists to manage this possibility in the operating field. It is vital to note that percutaneous pacing should not be neglected even if no problem occurred during the first implantation. Moreover, activating pacing when bradycardia occurs during the test stimulation and checking whether it is activated promptly when necessary is crucial. In conclusion, continuous monitoring of ECG during the second VNS implantation surgery to avoid missing any minor ECG changes is paramount, even if no incidence was reported in the first VNS implantation surgery.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare in association with this study.

Acknowledgment

None.

References

- 1) Vonck K, Dedeurwaerdere S, De Groote L, et al: Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure* 2005; 14: 89-99.
- 2) Spuck S, Tronnier V, Orosz I, et al: Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery* 2010; 67: 489-94.
- 3) Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, et al: Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52: 1267-9.
- 4) Shimogawa T, Morioka T, Hamamura T, et al: Surgical complications of vagal nerve stimulation for intractable epilepsy: Findings from 26 cases. *No Shinkei Geka* 2014; 42 (5): 419-28.
- 5) McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, et al: Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia* 2005; 46: 91-6.
- 6) Matheny RG, Shaar CJ: Vagus nerve stimulation as a method to temporarily slow or arrest the heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: S28-9.
- 7) Ibayashi K, Kawai K: Therapeutic mechanisms and current indications of vagal nerve stimulation. *The Autonomic Nervous System* 2022; 59: 212-20.
- 8) Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, et al: Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 768-71.
- 9) Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH, et al: Cardiac responses of vagus nerve stimulation: Intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 849-52.
- 10) Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP et al: Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: A rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999; 40: 1452-4.

症 例

肺動脈弁欠損を合併した
ボーダーライン機能的単心室症に対する 1 手術例

梅津 健太郎^{*1}、新保 秀人^{*2}、石川 廉太^{*1}、鳥羽 修平^{*1}
山崎 誉斗^{*1}、夫津木 綾乃^{*1}、高尾 仁二^{*1}

緒言

肺動脈弁欠損症候群 (APVS, absent pulmonary valve syndrome) は、非常に稀な疾患群であり、多くはファロー四徴症に合併する¹⁾。しかし、なかには機能的単心室症に合併するものも認められるが、報告例は少ない。今回、二心室修復の可否についてボーダーラインと考えられる APVS を合併した症例を経験したので報告する。

キーワード：absent pulmonary valve syndrome,
functional single ventricle,
heterotaxy, double outlet right ventricle

症例提示

10 ヶ月、5.6 kg、女児。胎児診断なし。出生後、低酸素血症を契機に当院搬送となり、当初 APVS を合併したファロー四徴症と診断された。また低酸素血症とはいえ、ファロー四徴症としては許容範囲内であり、気道圧迫症状も軽度であるため待機的手術の方針として外来経過観察されていた。経過中に腸回転異常のため Ladd 手術を施行されている。9 ヶ月時に、気道圧迫症状と考えられる著明な努力呼吸と喘鳴を認め、酸素飽和度は室内気で 75～80% であった。精査を行った結果、多脾症候群、右胸心、APVS、左室低形成、両大血管右室起始、狭小心室中隔欠損、下大静脈欠損、両側上大静脈(右上大静脈遺残)、部分肺静脈還流異常、右側大動脈弓との診断となった。また、気道圧迫症状の原因が、著明な肺動脈拡張増悪 (Nakata index 2869 mm²/m³) であることが判明した。肺動脈拡張に伴う気道圧迫解除を主たる手術適応として、準緊急的に手術介入の方針となった。

術前造影 CT 検査：大動脈は完全に右室から起始している。左側肺静脈はすべて左側心房(解剖的右房)に還流する部分肺静脈還流異常を認める。著明な肺動脈拡張および左気管支圧排所見を認める(図 1, 2)。

術前心エコー検査：左室拡張末期径 14.3 mm (正常比 64%)、狭小心室中隔欠損(傍膜様部 5.2 mm (正常大動脈弁輪径 8.7 mm))。肺動脈欠損を認め、肺動脈弁逆流重度を認めた。

術前心カテーテル検査：麻酔導入時に左肺の換気不良を認めたため、換気維持のためには呼気終末圧を上昇させる必要を認めた。圧データ：右房圧 (4) mmHg、右室 63/5 mmHg、主肺動脈 20/5 (13) mmHg、右肺動脈 19/9 (13) mmHg、左肺動脈 25/5 (16) mmHg、上行大動脈 62/35 (47) mmHg。引き抜きでの主肺動脈-右室間圧較差は 40 mmHg であった。

気道圧迫症状の解除が主たる手術目的であるため、圧迫の主因である拡張した肺動脈に対する縫縮術は必須と判断された。通常の APVS 合併のファロー四徴症であれば、心内修復を併施されることが多いが、狭小心室中隔欠損および低形成左室のため本症例に対し現段階での心内修復(両大血管右室起始に対する心室内血流転換)は不可と判断された。そのため、機能的単心室症としての

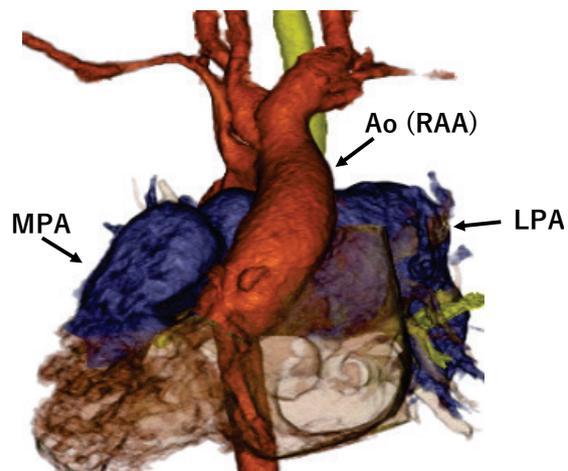


図 1 術前造影 CT 画像正面像
aorta (Ao), left pulmonary artery (LPA), main
pulmonary artery (MPA), right aortic arch (RAA)

^{*1} 三重大学大学院医学系研究科胸部心臓血管外科、^{*2} 三重県立総合医療センター心臓血管外科

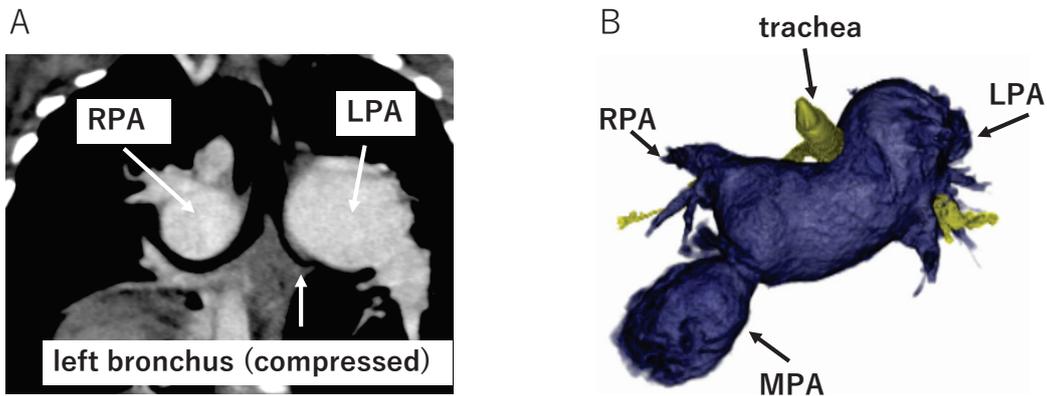


図2 術前造影CT画像
(A) coronal view. 左気管支が圧排されている。(B) 肺動脈の3D画像。
LPA, MPA, right pulmonary artery (RPA)

段階的手術を視野に入れた手術が必要と考えられた。肺血流再建として体肺動脈シャント手術、あるいは Kawashima 手術 (下大静脈欠損を伴う上大静脈-肺動脈吻合) が必要であった。肺高血圧所見は認めなかったものの、呼吸状態の不安定さから、肺血流を確保しやすい体肺動脈シャントを選択することとなった。

手術は、全身麻酔、胸骨正中切開アプローチで行った。大血管の剥離後、人工心肺を確立した (上行大動脈から送血し、左上大静脈および肝静脈脱血を行った。右上大静脈は単純遮断のみにて圧上昇を認めなかったため脱血管を追加しなかった)。中心肺動脈を左右とも肺門部まで剥離授動した。大動脈遮断、心停止とし、左側右房切開し、心房中隔欠損を拡大した。また主肺動脈を切離し、心基部側は縫合閉鎖した (APVS のため肺動脈弁自体は認めなかった)。心房切開部を縫合閉鎖し、心停止解除とした。すみやかに自己心拍再開を認め、以降の操作は人工心肺使用心拍動下にて行った。左右肺動脈縫縮として中心肺動脈から左右肺動脈肺門部までの余剰肺動脈組織を切除することとした。Nakata index 300 を目安とし、左右肺動脈が 8 mm となるようにしたが、肺動脈幹から細かな分枝が起始していたためこれらが切除・縫縮部に巻き込まれない様にする必要があったため、右肺動脈は 8 mm、左肺動脈は 10 mm のサイズが通る血管径となった。最後に左腕頭動脈から左肺動脈に 4 mm Gore-Tex 人工血管を用いて Blalock-Taussig shunt を行った。人工心肺からの離脱は大きな問題なくできた。吸入酸素濃度 50% で動脈血液ガス上の水素イオン指数 7.35、炭酸ガス分圧 49 Torr、酸素分圧 39 Torr、動脈血酸素飽和度 76% であった。止血確認後、閉胸閉創が可能であり、ICU 入室となった。麻酔時間 9 時間 28 分、手術時間 8 時間 10 分、人工心肺時間 230 分、大動脈遮断時間 29 分であった。

術後 7 日目に人工呼吸器より離脱、抜管しえた。抜管当日、翌日のみ経鼻の持続陽圧呼吸療法を使用した。その後離脱した。術後 9 日目には ICU を退室し、一般病棟転棟となった。術前認めていた努力呼吸や陥没呼吸は術後消失した。また、術前 CT 検査 (図 2) では肺動脈拡張による左気管支圧排狭窄所見が認められていたが、術後 CT 検査 (図 3) では肺動脈サイズの縮小、および左気管支の圧排改善が確認された。室内気で酸素飽和度 75% 程度であったため在宅酸素 0.5 L/min を準備し、術後 32 日目に退院した。以降、小児科外来にて次期手術まで経過観察となった。

考察

APVS は非常に稀な心疾患群であり、その多くはファロー四徴症に合併するが、他には Ebstein 病や房室中隔欠損、両大血管右室起始に伴うこともあると報告されている¹⁾。APVS を合併した両大血管右室起始に対し、心内修復 (二心室修復) を行ったという症例報告はあるものの、限定的である¹⁾。本症例は、両大血管右室起始であったが、心内修復を行うには左心室容積が小さく、また心室中隔欠損も狭小であるために左室-心室中隔欠損-大動脈への十分な血流転換を行うことは、少なくとも現段階では不可能と考えられた。

APVS を合併した機能的単心室症の報告も散見されるが、その多くは三尖弁狭窄/閉鎖を伴うものである²⁾。そのうち、フォンタン型手術到達例は約 3 割程度に限られている (手術施行 44 例中 14 例)。また、三尖弁狭窄/閉鎖を有する機能的単心室症に伴う APVS は、肺動脈拡張および肺動脈拡張による気道圧迫症状が稀であることが指摘されており²⁾、APVS といっても臨床像が大きく異なっている可能性がある。

三尖弁狭窄/閉鎖ではない機能的単心室症に APVS を合併している症例報告もわずかに認めら

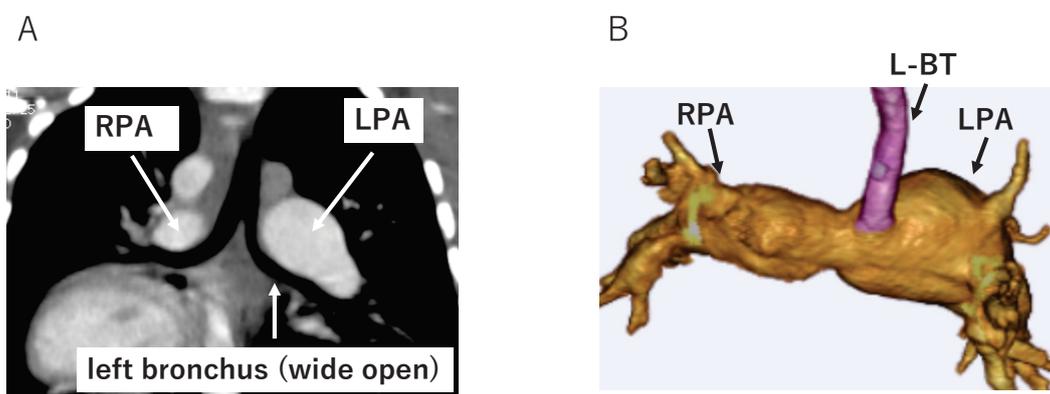


図3 術後造影CT画像

(A) coronal view. 左気管支の圧排狭窄が改善されている。(B) 肺動脈の3D画像。主肺動脈は切離されている。
left Blalock-Taussig shunt (L-BT), LPA, RPA

れるが³⁾、まとまったシリーズとしての報告はない。

fSV 症例においては Fontan 循環を目指して治療を進めていくことになるが、Fontan 循環では、肺血管抵抗上昇により容易に血行動態の破綻を来し得る。肺血管抵抗規定因子の一つとしては適切な肺容量が挙げられ、肺容量増大となる過膨張も、肺容量低下となる無気肺もどちらも肺血管抵抗の上昇を招く。そのため、Fontan 循環においては肺の虚脱を起こさない範囲で、できるだけ低い胸腔内圧が望ましいとされる⁴⁾。APVS において臨床上問題となるのは、ベースとなる心疾患による以外には、気道圧迫症状の程度である。気道圧迫症状は肺動脈拡張が主因であり、程度は症例により異なるものの、本症例においても術前に著明な努力呼吸と喘鳴を認め、さらにカテーテル検査の麻酔時には換気維持のために呼気終末圧を上昇させる必要があった。これらはすべて Fontan 循環を目指していく上で良好な Fontan 循環の妨げになるために改善の必要があり、肺動脈のサイズを縮小させることは治療上欠かせないものと考えられる。

APVS が稀な疾患であるために、肺動脈縫縮の目安に関しても一定の見解はない。術前の肺動脈サイズが大きい (Nakata index > 1,500 mm²/m³) ことは死亡率上昇のリスクファクターになるとの報告があり⁵⁾、その点でも本症例の重症度は高いと考えられる。手術における現実的な限界として、肺内肺動脈までは縫縮できないことと、細かな肺動脈分枝が無数に起始している場合には縫縮により細かな分枝を閉塞してしまう危険性が挙げられる。

縫縮サイズの目標は正常肺動脈径として Nakata index 300 を目安にした。Nakata らは、左右肺動脈の最大径と最小径の平均から算出した断面積の和を BSA で割った値を PA index とし、

BSA の大小にかかわらず一定であることから肺動脈の発育を表す指標として有用であると述べており⁶⁾、計算が簡便であることから実用であると考えられる。本症例においても無数の肺動脈分枝が縫縮部位周囲から起始していたため、おのずと縫縮に限界を生じた。しかしながら、術前に圧排により内腔狭小化を認めていた左気管支 (図2) が、術後 CT 検査において、気管支内腔の左右差を認めない程度まで改善 (図3) を認めており、症状においても術前認められた努力呼吸や喘鳴が消失していることから、今回の縫縮の程度は妥当と考えられた。

本症例は初回姑息術を乗り越えることができ、術前より呼吸状態は安定した。術後の心カテーテル検査による血行動態評価は未施行だが、気道圧迫症状再発がなくても次期手術である Kawashima 手術の適応判定のため、術後半年から1年以内を目安に血行動態評価を含む精査を行う必要があり、今後も慎重な経過観察を要する。

利益相反

なし

文献

- 1) Nørgaard MA, Alphonso N, Newcomb AE, et al: Absent pulmonary valve syndrome. Surgical and clinical outcome with long-term follow up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 682-7.
- 2) Kawasaki Y, Murakami Y, Fujino M, et al: Absent pulmonary valve with tricuspid atresia/stenosis: Literature review with new three long-term cases. *Heart and Vessels*. 2022; 37: 142-51.
- 3) Parikh K, Muniz JC, Lopez L, et al: Rare occurrence of absent pulmonary valve syndrome in the setting of double-outlet right ventricle with unbalanced complete atrioventricular canal defect. *CASE*

- (Phila) 2019; 3: 56-9.
- 4) 難波剛史, 中野 諭: フォンタン患者と人工呼吸管理. 日集中医誌 2023; 30: 111-2.
- 5) Karaca-Altintas Y, Laux D, Gouton M, et al: Nakata index above 1500 mm²/m² predicts death in absent pulmonary valve syndrome. Eur J Cardiothorac Surg 2020; 57: 46-53.
- 6) Nakata S, Imai Y, Takanashi Y et al: A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 610-9.

Palliative surgery for a borderline functional single ventricle patient with absent pulmonary valve syndrome.

Kentaro Umezu^{*1}, Hideto Shimpo^{*2}, Renta Ishikawa^{*1}, Shuhei Toba^{*1},
Takato Yamasaki^{*1}, Ayano Futsuki^{*1}, Motoshi Takao^{*1}

^{*1} Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

^{*2} Department of Cardiovascular Surgery, Mie Prefectural General Medical Center

Absent pulmonary valve syndrome (APVS) is a rare entity of congenital cardiac anomaly, and is often associated with tetralogy of Fallot. APVS associated with functional single ventricle (fSV) is even rarer. Respiratory tract compression due to pulmonary artery dilation is a severe complication for patients with APVS. fSV patients cannot tolerate worsening respiratory status due to respiratory tract compression, since

maintaining good respiratory status is essential for Fontan circulation. We present a case with an APVS-fSV patient with severe respiratory tract compression symptoms who improved after cardiac surgery, including bilateral pulmonary artery angioplasty and pulmonary blood flow reconstruction using Blalock-Taussig shunt.

Keywords : absent pulmonary valve syndrome, functional single ventricle, heterotaxy, double outlet right ventricle

(CircCont 45: 43 ~ 46, 2024)

関連学会印象記

第 88 回日本循環器学会学術集会

岸 拓 弥*

2024年3月8日(金)から10日(日)にかけて、神戸にて第88回日本循環器学会学術集会が開催された。大会長の平田健一先生(当時神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野教授)のもと、「未来につながる循環器学～循環器病克服への挑戦」をテーマに、神戸コンベンションセンターで開催された(図1)。2019年3月の第83回学術集会をパシフィコ横浜で現地開催のあと、COVID-19の影響で第84回～第86回は完全オンライン形式やオンライン中心のハイブリッド形式開催であったが、昨年の第87回(福岡)から完全現地開催となり、今回も引き続き現地での開催となった。やや寒い天候ではあったが雨に見舞われることもなく、16,894名(うち正会員11,321名、準会員2,341名、非会員2,100名)の参加者が神戸に集結した。応募演題総数2,185題で採択1,671題(採択率76.4%)であり、英語での発表が51%を占めた。また女性座長が27.5%と日本国内医学系学会では比較的高いのは本学会の特徴と言える。

そのような中で、歴史ある美甘レクチャーはJoseph C. Wu先生(Stanford University School of Medicine, USA)の「Stem Cells & Genomics: From Cardiovascular Precision Medicine to Clinical Trial in Dish」で、

真下記念講演は中釜 齊先生(国立研究開発法人国立がん研究センター)の「Whole Genome Project for Medial Implementation and Future Vision ~ From the Perspective of Cancer Genomic Medicine in Japan ~」であった。平田健一大会長は「Challenging the Prevention of Atherosclerosis」の講演を行った。

プレナリーセッションとして以下の15セッションが行われた。このタイトルを見れば今の循環器研究のトレンドを感じることができる。

1. Interorgan Crosstalk in Cardiovascular Physiology and Pathology (著者の講演も行われた)
2. 循環器病対策基本計画における小児から成人への先天性心疾患診療を考える
3. State-of-the-art Strategy for Advanced Heart Failure Using Mechanically Circulatory Support
4. Toward Improving the Outcome of Acute Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock
5. Roles of Coagulation Factors and Inflammation in Peripheral Artery Diseases
6. Exploring New Frontiers in Management for HFmrEF and HFpEF: Moving Beyond LVEF to a Broader Therapeutic Approach
7. Imaging of Cardiomyopathy Update (Including Pathology)
8. Current Status of Cardiovascular Emergencies and Proposals for Resolving the Issues
9. Digital Transformation for the Future of Cardiovascular Health
10. New Technology for Non-Pharmacological Treatment of Arrhythmias
11. Updates on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment for Takayasu Arteritis
12. The Significance of Multi-modality Imaging in Pulmonary Hypertension Guideline Update
13. Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Ischemic Heart Disease via Coronary Artery Imaging
14. Brain-heart Team Approach for Stroke Prevention
15. Total Management of Atrial Fibrillation Associated with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)



図 1

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

また、シンポジウムとして以下の25セッションが行われた。

1. 緩和ケア・在宅医療：地域差の実態と今後の課題
2. Tele-ICU/CCUによる循環器集中治療の発展
3. 肺高血圧症の新定義を踏まえた病態評価と治療戦略
4. 心臓突然死；診断と予防・治療の最前線
5. ゲノム医療の進歩と課題
6. INOCAはどこまで診断可能か？
7. Myocarditis in 2024: Updates in Diagnosis and Management
8. 日本人における至適抗血栓療法を考える
9. Current Situation of Aortic Annular Enlargement
10. Current and Future Status of Dyslipidemia Treatment for Prevention of Atherosclerotic Disease
11. Management and Treatment of Adult Congenital Heart Disease Complicated with Pulmonary Artery Hypertension
12. COVID-19は循環器医療にどのように影響したか？
13. 循環器医、あなたが男性ならどうする？女性ならどうする？—公開ディベート
14. Cardiovascular Disease and Aging/Immunity
15. 人工知能で彩る循環器画像領域の展望
16. 弁膜症のストラテジー決定のための画像診断
17. 2024年問題直前、働き方改革～私たちはこう取り組んでいます。
18. Future Prospects of Registries and Data Banks in Cardiovascular Disease in Japan
19. 急性大動脈解離の医療体制
20. Impact of Impella on Post-cardiotomy Cardiogenic Shock
21. 心臓移植を知ればDTが解る
22. 不整脈の診断と治療～AIの役割
23. がん治療関連心血管毒性の病態とマネジメント—腫瘍循環器ガイドライン—
24. 循環器医療における医療経済評価(費用対効果評価)
25. 循環器疾患啓発・診断・治療における beyond 5G

その他、日本循環器連合として連携している日本心臓病学会・日本心臓リハビリテーション学会・日本心エコー図学会・日本心血管インターベンション治療学会・日本心不全学会・日本不整脈心電学会・日本小児循環器学会・日本胸部外科学会や、欧米・アジアの7つの学会とのジョイントシンポジウムに、会長校の特色が散りばめられた特別セッションが43企画行われた。一般演題として口述発表・ポスター発表も多数行われた。研修医はもちろん、医学部学生や高校生が参加するセッションも企画された。全体としては人工知能の活用やビッグデータ解析に

関するものが昨年よりもさらに増えていた。心不全療養指導士が関わるセッションは昨年よりも増えて、心不全療養指導士カフェは今回も最も盛況であった企画の一つであり、心不全の多職種連携チーム医療が注目されていることも改めて感じることができた。心電図クイズ大会は医学部学生の参加もあり大変盛況であった。市民公開講座として心肺蘇生・肺高血圧症・補助人工心臓・成人先天性心疾患に関する4つが行われ、多くの市民が参加した。また、日本循環器協会との連携で「健康ハートフェス2024 in Kobe」が会場横の市民広場で開催され、子ども向けイベント(ヒーローショー、アジすくい、救急車体験、バルーンアーティストショー、スタンプラリー等)や大人向けイベント(澤穂希さんのトークショー、キッチンカー、健康相談コーナー、のど自慢大会)が行われた。学会参加者のボウリング大会やフットサル大会は若手が多数参加した。企業展示のスタンプラリーと神戸スイーツの連動企画も大盛況であった。

日本循環器学会は social networking service (SNS) の活用で国内医学系学会をリード(著者が情報広報部会長として中心的に活動)しているが、今回は国内医学系学会の学術集会では初めて、許諾を得られた発表のスライドを参加者が自由に撮影・SNS投稿を可能にした。そのための法的な体制や不適切投稿の監視体制を整備し、SNS上での討論が大変盛り上がった。今後も更なる継続・発展をしていきたい。

著者はプレナリーセッションで脳内グリア細胞の交感神経制御における役割を講演したが、これはまさに日本循環制御医学会で何度も講演してきた内容であった。また、会長特別企画では生成AIの使い方に関する講演を行ったが、会場に入りきれないほど聴衆が集まり、関心の高さを痛感した(図2)。

最後に、例年と同じく循環生理や循環制御に関する演題や討論は多くはなく、著者としてはやはり残念な気持ちであったことは強調しておく。両学会合同シンポジウムの開催等、連携が今後は必要だと改めて感じた。



図2

関連学会印象記

第51回日本集中治療医学会学術集会

巖 水 慧*

長崎大学大学院麻酔集中治療医学の巖水慧と申します。今回、第51回日本集中治療医学会学術集会に参加しましたので、若輩ながらご報告申し上げます(写真1)。

本会は2024年3月14日から16日まで、北海道札幌市において開催され、3日間で参加登録が7,300名を超える大規模な学術集会となりました。大会長である升田好樹先生(札幌医科大学医学部集中治療医学教授)のもと、「Pre ICUそしてPost ICUへ」をテーマに、複数の会場で活発な議論が行われました。

同集会を通して大変印象的であったのは、掲げられたテーマ通りの議論の幅広さです。

急性期の重症な病態の全身管理を担う集中治療領域故に、各臓器における疾患や病態生理、治療に関するテーマは数多く扱われていました。中でも管理の肝となる呼吸や循環に関しては、ECMOやImpella[®]等の補助循環装置の初歩的な管理方法に始まり、各病院での取り組みや工夫まで、沢山紹介されていました。

それ以外にも、本当に多くのテーマに焦点が当てられていましたので、いくつかご紹介いたします。

1つ目は働き方改革についてです。働き方改革が本格始動する中で、看護師や臨床工学技士へのタスクシフトや時短勤務等は喫緊の解決すべき課題と言えます。当学会では、各施設自慢の実践

シリーズとして、ダイバーシティに対する取り組みや創意工夫が発表されていました。高度な全身管理を多職種チームとして行う集中治療領域ならではの多様性を感じることができました。

2つ目にはrapid response system (RRS)の取り組みです。RRSは、一般病棟で今後重症化する患者をいかに早期に認知・対応し、患者への有害事象を減少させるかという取り組みで、Pre ICUの好例といえます。重症化を未然に防ぐことは、患者自身の負担や医療費の削減にも貢献できると考えられます。近年システムを導入する病院が増えつつありますが、各病院がそれぞれに独自の取り組みを行っており、成果もまちまちであるのが現状です。演題発表のほか、ポスターのブースでは参加者が議論したり、メモを取ったりにぎわいを見せていました。

3つ目に、近年、集中治療後症候群(PICS, post intensive care syndrome)が大きな問題となっています。集中治療室を退室した患者の中で、決して少なくない数が身体障害、認知機能障害、メンタルヘルスの問題を発症し、社会復帰できておらず、また家族にまで影響が及んでいることが明らかになってきています。ICU入室後の急性期における予後は劇的に改善してきている中で、長期予後としてのQOLやメンタルヘルスの問題は、Post ICUとして取り組むべき課題であります。本学会では基礎研究としてのPICSの病態生理から、治療方針、患者のPICSの認知に至るまで網羅的にテーマが設定されており、大変勉強になりました。

他にも、学会自体のユニークな取り組みとして、U-35 コンシェルジュブースがありました。若手スタッフや学生等、集中治療の分野でのキャリアが浅い参加者にキャリアパス等を踏まえたニーズに応じたセッションをピックアップしてくれるというものです。幅広い分野の集中治療領域で、日が浅く専門も定まっていない若手では、正直どのセッションやセミナーに行くべきか等、迷うところもありました。それを導いてくれる取り組みは面白いかもしれません。

他にも、advanced care planningや医療倫理、医療



写真1 学会のポスター

* 長崎大学大学院麻酔集中治療医学

経済とここでは紹介できないほどに幅広いテーマが扱われ、診療科や職種を超えて非常に多様な人々が集まって議論が行われていました。

実際に参加してみて、集中治療領域の多様性のメリットを感じる一方、色々なバックグラウンドを持つ人が集まって成り立っている中で、たとえ同じ疾患でも施設によって治療方法が異なる等、多様性がある意味で「過ぎて」しまうことがあり、組織間で知識の共有をいかにしていくかが今後の課題となるのかもしれないと、若輩ながらに感じました。

また急性期領域を扱い、患者の命が最優先される中では、エビデンスの蓄積が難しく信頼性の高い研究の創出が難しい等の問題点も感じる一方で、それに日々取り組まれている先生方に頭の下がる思いがいたしました。

今回私自身には発表の機会はありませんでしたが、全国から様々な診療科の医師や職種が集まる

中で、講演や発表を拝聴し、様々な方と交流できたことは非常によい刺激となりました。普段私は主に手術麻酔に従事しておりますが、ICUにおける鎮静鎮痛や、輸液、循環作動薬・血管収縮薬等の使用法、循環・呼吸を中心とした全身管理の考え方は手術麻酔にも通ずるものがあると、再確認することができました。

会長講演の中で、集中治療医は「ICUの先生、つまりは集中治療室付きの医師」というイメージがあるが、今後はICUを飛び出し集中治療「科」としての活動していくべきであるというお話がありました。実際、COVID-19によって集中治療の重要性は再認識され始めており、それは集中治療医が全身管理のスペシャリストとして自らICU外に出ていき、プレゼンスを高めていける良い機会であると感じます。今回の集中治療医学会は、そのような気概を大いに感じることができる、非常に勢いのある大会でした(写真2～5)。



写真2 柘田先生の会長講演



写真3 懇親会会場。直接にいろいろな方とお話ができる大変良い機会でした。



写真4 懇親会会場には日本集中治療医学会50周年を祝し、豪華な氷像がおいてありました。



写真5 日中は概ね好天で、札幌中心部で移動がてら観光もできる贅沢な集会でした。

関連学会印象記

第3回日本周産期麻酔科学学会年次学術集会

原 哲 也*

2024年2月24日(土)、25日(日)の両日にわたり、石川県金沢市の金沢大学附属病院宝ホールにおいて、第3回日本周産期麻酔科学学会年次学術集会が開催された。金沢大学麻酔・集中治療医学の谷口巧教授が大会長を務められ、多くの参加者を迎え、盛会となった。母体および児の循環制御は周産期麻酔における重要なテーマのひとつである。本学術集会のテーマは「もっと周産期麻酔について興味を持とう!」であり、循環制御に関する多くの講演や発表が企画され、活発かつ有意義な討論が行われた。本稿では、周産期麻酔における循環制御に関する企画を中心に報告する(図1)。

初日は最高気温8℃、最低気温1℃と、冬日に近い寒さであったが、幸い晴天に恵まれ、学術集会の成功を予感させる天候であった。JR金沢駅から金沢大学附属病院へは車で15分ほどの距離にあり、金沢城・兼六園を過ぎた高台に堂々と位置していた。1862年に加賀藩が開設した種痘所を礎としており、発祥を明治以前にもつ歴史ある病院のひとつである。宝ホールは外来診療棟の4階にあり、200名以上を収容できる素晴らしい講堂であった。はじめに、大会長の谷口巧先生から開会のご挨拶をいただき、学術集会が始まった(図2)。

シンポジウム1では「産科救急・集中治療」のテーマで、4名の講師が登場された。順天堂大学浦安病院麻酔科の高橋伸二先生は「妊産婦の心停止」として、妊産婦死亡の疫学、日本蘇生協議会の妊婦の蘇生ガイドライン、シミュレーション訓練を含めた総論について講演された。岡山大学麻酔・蘇生学の松岡勇斗先生は「死戦期帝王切開」として、麻酔科医の関わりを中心に対応アルゴリズム、中枢神経保護、原因診断について、自験例を提示して講演された。東京慈恵会医科大学麻酔科学の加地桂子先生は「大量出血が予測される帝王切開」として、産科危機的出血へ対応するための



図1



図2

* 長崎大学麻酔集中治療医学

多職種合同カンファレンスを踏まえた、麻酔法の標準化を図るための後方視的検討について講演された。検討の結果、「2ヵ所穿刺の脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔併用麻酔を第1選択とし、全身麻酔への移行を制限しないこと」を標準麻酔法と決めたことが述べられた。中部産婦人科医院麻酔科の山崎ゆか先生は「JCMELS シミュレーションの院内開催」として、年間1,000例以上の分娩を扱う有床診療所におけるスタッフ教育について、その意義と課題を中心に講演された。総合討論では、シミュレーション訓練の実施体制における多診療科・多職種の連携、死戦期帝王切開の実施場所について討論された。

シンポジウム2では「産科大量出血」のテーマで、4名の講師が登壇された。兵庫医科大学麻酔科学・疼痛制御科学の狩谷伸享先生は「産科危機的出血の学修」として、医師国家試験問題の活用による産科危機的出血の教育について講演された。熊本大学病院産科麻酔学の杉田道子先生は「麻酔科医の役割」として、前置胎盤・癒着胎盤、弛緩出血あるいは子宮型羊水塞栓症の予定帝王切開術、緊急帝王切開術における常位胎盤早期剥離や子宮破裂、手術室外における母体搬送や経膈分娩後障害への対応をあげ、生体モニタリング、輸血準備、静脈路確保、interventional radiologyの適用判断等について解説された。大阪母子医療センター麻酔科の橘一也先生は「応援コールシステム」として、分娩後異常出血(PPH, postpartum hemorrhage)における人員確保について、自施設の体制を例とした「PPHコールシステム」を提案された。順天堂大学順天堂医院麻酔科・ペインクリニックの須賀芳文先生は「DIC先行型羊水塞栓症」として、産科危機的出血の原因として注目度が高まっているDIC先行型羊水塞栓症の病態、診断、治療について、自験例を示して詳細に解説された。

教育講演4では「希釈式自己血輸血」として、名古屋大学麻酔蘇生医学の田村高廣先生が講演された。希釈式自己血輸血の基礎、自己血の採取方法、臨床的効果について、各国のガイドラインの解説に加え、自験例を含めて詳細に示された。

ランチョンセミナーでは「非侵襲心拍出量モニタ」として、三重大学麻酔科学の賀来隆治先生が講演された。非侵襲モニタであるが故の問題点も含め、その有用性と可能性について、産科麻酔における活用を中心に述べられた。診療報酬上は厳しい状況にあるが、産科麻酔、高齢者麻酔、長時間麻酔等におけるエビデンスの蓄積と効果の検証が必要であることを述べられた。

2日目は前日の晴天から一転して小雨となったが、早朝より多くの方々が来場し、活気の溢れる集会となった。

特別講演2では「産科における最新の知見」として、オクラホマ大学健康科学センター麻酔科学の岡田尚子先生が講演された。妊娠による血液凝固機能の変化を踏まえ、常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症等の病態、これらへの対応について解説された。

シンポジウム3では「合併症妊婦の周産期管理」のテーマで、4名の講師が登壇された。日本大学麻酔科学の蔵持智也先生は「心停止の既往のある周産期心筋症」として、帝王切開術の一例を提示し、出産日の決定、麻酔法の選択、術中の循環変動への対応を解説された。東京女子医科大学麻酔科学の長坂安子先生は「成人先天性心疾患」として、成人先天性心疾患の疫学、妊娠のリスク評価、心疾患合併妊娠の周産期管理を中心に解説された。その後に、蔵持先生、長坂先生に座長を交えて、周産期心筋症を中心に討論された。続いて、千船病院麻酔科の魚川礼子先生は「肥満妊婦の周産期管理」として、肥満の疫学、肥満妊婦の病態、肥満妊婦の帝王切開における脊髄幹麻酔のコツについて解説された。また、肥満妊婦のリスクを産科医と共有することを特に強調された。聖マリア病院麻酔科の井手朋子先生は「高度肥満妊婦の気道確保」として、肥満妊婦の緊急帝王切開術における気道確保について、症例を提示して解説された。気管挿管における体位の工夫、ファイバースコープガイド下意識下気管挿管の適用等、麻酔困難症例への対応を示された。最後に、魚川先生、井手先生に座長を加えて、麻酔法の選択および気道確保を中心に討論された。

ランチョンセミナー3では「妊婦の血圧管理」として、関西医科大学麻酔科学の中畑克俊先生が講演された。周産期の血圧管理における4つのテーマとして、「胎盤血流と母体血圧」、「帝王切開中の血圧管理」、「妊娠高血圧症候群の血圧管理」、「妊娠の血圧調節と脳ネットワーク」をあげて、基本的な事項から最新の知見まで幅広く解説された。

優秀演題セッションには本邦から4演題、韓国から2演題が登録され、それぞれ興味深い研究成果が発表された。最優秀演題および奨励演題が選出され、閉会式で表彰された。

2日間にわたり各会場で興味深い講演、活発な討議が行われ、非常に充実した学術集会であった。今回の学術集会では、韓国から多数の産科麻酔科医が参加されたが、総会・評議員会においても、国際交流を積極的に進めることが報告された。日本周産期麻酔科学会の更なる発展が期待される。学術集会を終えて金沢駅の鼓門を臨み、名残惜しさとともに金沢を後にした(図3)。

次回の第4回日本周産期麻酔科学会学術集会は、東京大学麻酔学の内田寛治先生が大会長を務められ、2025年3月22日(土)、23日(日)に東京



図 3

大学で開催される。産科麻酔ならびに妊婦の循環制御にご興味をお持ちの方は、是非ともご参加いただきたい。

注) 本稿の写真は大会長および運営事務局の許可を得て撮影した。

留学速報

ヴァンダービルト大学

大山 拓朗*

はじめに

2021年11月より2023年11月までの2年間、米国テネシー州ナッシュビルのヴァンダービルト大学に留学させていただいた大山拓朗と申します。私の専門は麻酔学で日々手術室での臨床麻酔に従事してまいりました。徳島大学在学中から各教室には海外留学を経験されている先生方がおられアメリカの文化に触れてみたいという気持ちがありました。この度、思いがけず『循環制御』誌から留学速報の執筆依頼をいただいたことに、大変感謝しております。

渡米まで

私は徳島大学大学院入学後、ラビットを用いて虚血再灌流障害に及ぼす吸入麻酔薬の影響に関する研究に従事していました。基礎医学に対する興味はこの期間に抱いたことを覚えています。学位取得後はしばらくの間、基礎研究から離れていましたが、幸運なことに田中克也教授と Riess 教授の親交のおかげで米国留学の機会をいただけることになりました。この機会を逃すともう米国での生活や基礎研究に腰を据えて携わるかけがえのない

経験を逃すと考えました。2019年ナッシュビルでの面接に向かい、2020年の春から研究留学する計画となりました。しかし、面接から帰国後、世界はコロナ禍に見舞われ、私の米国留学も頓挫しました。米国留学の許可がおりるまでの期間は大変辛かったのを覚えています。また、留学の許可がおりてから先方からのDS-2019発行が遅れ、もやもやすることがありましたが米国領事館の面接を経て2021年11月に渡米することができました。日本からナッシュビルへの直通便はなく、羽田空港からであればシアトル、シカゴ、ダラスのいずれかの空港を経由する必要があるような、日本の方には馴染みのない米国南東部に位置する都市です。音楽業界の中心地として知られ、『ミュージック・シティ』というニックネームが付けられています。気候は温暖湿潤で、短く穏やかな冬と温暖な夏があります。春と秋は過ごしやすく暖かいですが激しい雷雨が降りやすく、竜巻に襲われることもあります。『バットマン・ビル』として知られるAT & Tビルのあるダウンタウンには多くの高層ビルが並んでいます。ブロードウェイにはバンドが轟音で生演奏するバーや、ピアニストが生演奏しながら食事を楽しめるレストラン等が並んでいま



写真1 ヴァンダービルト大学 HP のプロフィール写真



写真2 人気のホットチキン店“Hattie B's”

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野

す。ナッシュビルはまさに『ミュージック・シティ』でした。

ヴァンダービルト大学の卒業生には元アメリカ大統領で2007年にノーベル平和賞を受賞したアル・ゴア氏をはじめ多くの著名な方々が名を連ねています。またヴァンダービルト大学医療センターは米国南部の中核病院であり、特に腎臓内科や小児科領域で世界的に有名です。

渡米後

私は Riess 先生の麻酔科教室で細胞膜安定化剤であるボロキサマー 188 (P188) を重症出血性ショックモデルラットに投与することで生存率や生存時間等に差が認められるかを調べる研究に携わらせていただきました。研究室には Riess 先生の他に、私のメンターを務めてくれた麻酔科医の Matthew Barajas MD と研究員の Zhu Ph.D. が所属しており、それぞれ異なるテーマで実験を行っていました。



写真 3 旧校舎の正面写真

P188 はカルシウムイオンの細胞内への流入をブロックし、ミトコンドリアのネクロシス・アポトーシスを抑制することで虚血再灌流障害による細胞膜傷害を防ぐとされており、細胞保護、抗血栓、抗炎症といった性質を有しています。手術中の心筋保護や筋ジストロフィーにおける心臓および骨格筋膜修復に使用され、実験動物では心筋梗塞サイズの縮小等が示されてきました。私の研究テーマは P188 の適切な投与時期や投与方法を検討するというものでした。2年間の留学中に幾つかのプロトコールを実施させていただきました。ラボミーティングでは私の実験法の問題点・改善点や次のプロトコールの検討をしていただき、実験プロトコールの立て方等は非常に参考になりました。

2年間で得られた研究結果は American Society Anesthesiologists (ASA)、International Anesthesia Research Society (IARS)、Deutscher Anästhesiecongress (DAC)、American Heart Association (AHA) 等の学会で発表することができました。今までとは全く違った分野であり、ラットを扱うのも初めてであったため渡米して半年は頭と体の疲労で帰宅すると寝落ちしてしまう日々が続きましたが、その分新鮮でした。

世界中で COVID-19 が猛威を振るい始め、留学計画が頓挫した時はどうなるかと思いましたが、渡米後は COVID-19 が生活に及ぼす影響はほとんどありませんでした。行動制限もなく週末を利用して弾丸で東海岸・西海岸を問わず出かけることもできました。ちょうどアメリカ留学中であり日本で仲良くしてくださっていた眞鍋先生ご家族に会いにヒューストン(眞鍋先生ご家族もナッシュビルまで遊びに来てくださいました)、日本人 NBA 選手観戦のためにブルックリン(12月のブルックリンはマイナス 20℃でした)、大谷翔平選手観戦のためにアナハイム(私が観戦した試合の直前に右肘故障のため

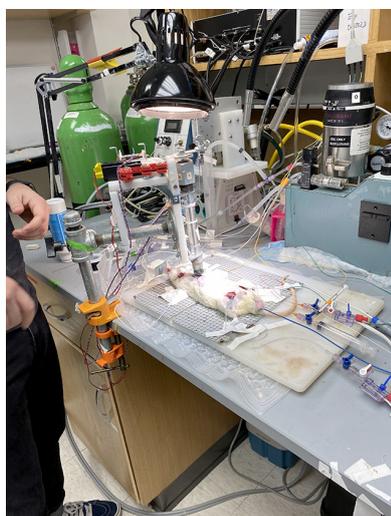


写真 4 左：実験セットアップ①



右：実験セットアップ②



写真5 ラボのメンバー

観戦当日は欠場でした。グッズ売り場では多くの日本人観光客の方が大量のグッズを購入していました)、学会参加でアメリカを訪れていた上司に会うためにワシントン D.C (リンカーン記念堂、リフレクティング・プール、アメリカ自然史博物館等、映画でよく見る場所を訪れることができましたが、夕食はくら寿司になってしまいました)、ヴァンダービルト大学に留学していた整形外科の先生の送別会としてメキシコのカンクン(オールインクルーシブのホテルは夢のようでした)等、アメリカ国内であれば東西南北どこへでも旅行しやすかったのもナッシュビルの素敵などころでした。憧れていた通りのアメリカの文化と実際、住んでみて初めて実感したアメリカの文化と両方に触れることができました。

2年間という限られた留学生活ではありましたが、アメリカ人、ドイツ人や中国人の医師、研究者と議論し、麻酔とは異なる領域の多くの日本人留学生の方々と大学近くの Bar でフローズマルガリータを酌み交わしながら意見を交わすことで多くの知己を得ることができたことは一番の収穫でありました。

外傷等を原因とする出血性ショックによる死亡率は依然として高く、効果的な蘇生法を模索することは重大な課題と思われませんが、今回の経験がこれからの研究につながるように一步一步進んで行きたいと思います。留学前は臨床から一旦完全に離れ、基礎研究に没頭するのはどういうものなのかという好奇心が強かったですが、想像以上に苦しい部分もありました。しかし、いつか自分の研究結果が臨床に役立つ日が来ることを信じて日々を乗り越えることができました。徳島大学で働かせていただいた頃は臨床に集中していたため、なかなか研究テーマを自分で決定し、実際行動に移すことができずにいました。今回この留学報告記を作成するにあたって幾つかの徳島大学麻



写真6 素敵なレストランの店員さん

酔科の同門会誌を拝見し、これまでに留学された先生方が帰国されて以降も徳島大学麻酔科に留学で得られた知識や技術を還元されていることに感動するとともに私自身、責任と重圧を感じています。

同門会誌の中で神山有史先生が記されていた斎藤隆雄先生の『忙しいので』等と言わず、時間をやりくりするのも勉強です、眠る時間を削ってでも研究する時間を作ってください—というお言葉は今の私の心にズシンと響きました。今回の留学で得られた知識や経験を活かして少しでも徳島大学麻酔科に貢献することができるように日々精進していきます。

最後になりましたが、このような留学の機会を与えてくださった田中克哉教授、忙しい中負担をかけた医局員の先生方、渡米の手続きにご尽力していただいた秘書の方々に深謝致します。2年間の研究成果を報告できるよう論文作成に励んでいこうと思います。

- 文献紹介 -

I

急性腎障害リスクの高い患者に対する心臓手術後のグルタミン投与の効果：ランダム化比較試験

Weiss R, Meersch M, Gerke M, et al: Effect of glutamine administration after cardiac surgery on kidney damage in patients at high risk for acute kidney injury: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2023; 137: 1029-38.

背景：急性腎障害 (AKI, acute kidney injury) は心臓手術後に頻度の高い合併症であり、合併症の罹患率や死亡率を上昇させるものである。しかし、AKI に特化した治療法は確立されておらず、予防の重要性が強調されている。tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) および insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) は間質障害のバイオマーカーであり、腎障害の早期診断に臨床応用されている。本研究の目的は、グルタミン投与後のバイオマーカーを測定し、グルタミン投与が腎障害に効果的かどうかを明らかにすることである。

方法：二重盲検比較試験で、心臓手術を行う予定の尿中の TIMP2、IGFBP7 が高値であり、AKI リスクが高いと判断された患者 64 人を抽出した。体重に応じてグルタミンもしくはコントロールとして生理食塩水の術後 12 時間持続で静脈内投与した。12 時間後の尿中の TIMP2、IGFBP7 を計測した。また、バイオマーカーである kidney injury molecule-1 (KIM-1) と好中球ゼラチナーゼ結合性リポカイン (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) の計測、72 時間後の AKI 発症割合、術後 28 日間で人工呼吸や血管作動薬を使用した期間、腎移植の必要性や術後の死亡率、集中治療室での日数や入院期間、維持透析や持続的な腎機能障害 (基準値からの 2 倍以上の血清クレアチニン上昇) を含む複合的エンドポイントを計測した。

結果：64 人の患者が参加し、ランダムに抽出された。32 人が冠動脈バイパスグラフト術、18 人が弁置換術、6 人が冠動脈バイパスグラフトおよび弁置換術、その他の手術を受けたのは 8 人であった。体外循環の使用時間の平均は 68.38 分であった。グルタミン投与後、尿中の TIMP2、IGFBP7 はコントロール群と比較すると有意に低くなった。加えて、KIM-1 と NGAL も同様にグルタミンが投与された群においては有意に低くなった。72 時間以内の AKI の発症割合は違いが認められなかった。複合的エンドポイントでは違いが認められなかった。

結論：今回の結果では AKI リスクの高い心臓手術患者へのグルタミン投与により、腎障害の

マーカーが優位に減少した。グルタミン投与については、今後さらなる知見が必要である。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

色素沈着が濃い皮膚におけるパルスオキシメトリの低灌流と低酸素血症の診断の見逃し：前向き研究
Gudelunas MK, Lipnick M, Hendrickson C, et al: Low perfusion and missed diagnosis of hypoxemia by pulse oximetry in darkly pigmented skin: A prospective study. *Anesth Analg* 2024; 138: 552-61.

背景：パルスオキシメーターの精度に関する臨床試験では、入院中の黒人患者では白人患者よりも低酸素血症の診断の見逃しがより頻繁に報告されており、その違いが医療と健康の人種格差の一因となっている可能性がある。従来の研究では、血液検査と酸素測定タイミングの誤り、機能的酸素飽和度と分画的酸素飽和度の一貫性のない使用、皮膚色の代用として使用される自己申告の人種等で制限されている。本研究の目的は、実験室環境でパルスオキシメーターの誤差に対する皮膚色素、灌流指数 (PI, perfusion index)、性別、年齢の関与を前向きに測定することである。

方法：著者らは、明るい肌 (フィッツパトリッククラス I および II) の 25 人、中程度の肌 (クラス III および IV) の 78 人、暗い肌 (クラス V および VI) の 43 人を含む 146 人の健康な被験者を登録し、臨床で広く使用されている 2 種類のパルスオキシメーター (Nellcor N-595 と Masimo Radical 7) を使用した。安定した低酸素血症 (Sao₂ 68 ~ 100%) 患者のうち、パルスオキシメーターの測定値 [パルスオキシメーターで測定された機械的飽和度 (SpO₂)] と動脈血酸素飽和度 [血液酸素濃度測定による動脈機能的酸素飽和度 (SaO₂)] が一致する 9,763 件を分析した。PI は、パルスオキシメータープローブによって検出されたパルスによる赤外光変調のパーセントとして測定され、低灌流は PI < 1% として分類された。主な分析として、様々なレベルの SaO₂ および灌流を組み込んだ多変数混合効果モデルにおいて反復して測定し、皮膚色素分類ごとのパルスオキシメーターの誤差 (SaO₂ と SpO₂ の差) の関係を評価した。

結果：皮膚色素、PI、および低酸素血症の程度が、両方のパルスオキシメーターの誤差に大きく関与した。PI 値が 1.0 ~ 1.5%、0.5 ~ 1.0%、および < 0.5% の場合、平均誤差または絶対誤差中央値との関係の P 値は < .00001 であった。明るい肌の被験者では、PI のみが陽性の誤差と関連していたが、中程度および暗い肌の被験者では、

灌流の低下と低酸素血症の程度の両方で誤差が増加した。性別と年齢はパルスオキシメーターの誤差とは関係なかった。低灌流条件下での低酸素血症の診断を見逃した(動脈血酸素飽和度が88%未満の場合のパルスオキシメーターの測定値92~96%)合計は、明るい皮膚で1.1%、中程度の皮膚で8.2%、暗い皮膚で21.1%であった。

結論:末梢血流の低下と皮膚の濃い色素沈着は、臨床的に重大なパルスオキシメーターのエラーや低酸素血症の診断の見逃しにつながる。後ろ向き研究では、濃い色素沈着の皮膚と低灌流状態がパルスオキシメーターの性能における人種差の原因である可能性がある。

(徳島大学病院歯科麻酔科
篠島 理)

中等度~高度の複雑な処置における閉塞性睡眠時無呼吸症候群と術後せん妄の関係: 病院レジストリ研究

Wagner S, Ahrens E, Wachtendorf LJ, et al: Association of obstructive sleep apnea with postoperative delirium in procedures of moderate-to-high complexity: A hospital-registry study. *Anesth Analg* 2024; 138: 626-34.

背景: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA, obstructive sleep apnea) の患者は慢性的な睡眠障害と酸素飽和度の低下の症状を認める。これらの症状は術後せん妄に関連しており、また、複雑な処置の麻酔後に症状が悪化する可能性がある。著者らは OSA と麻酔後せん妄に関連性があるのかどうか、また、処置の複雑さがこの関連性に影響があるのかどうかを調査した。

方法: 2009年から2020年の間に、マサチューセッツ州の三次医療施設で中等度から高度の難易度の処置に全身麻酔または鎮静を受けた60歳以上の入院患者を対象にした。主な暴露因子は、国際疾病分類診断コード(第9/10版、Clinical modification) (ICD-9/10-CM)、構造化看護面接、麻酔警告の記録、および確立されたリスクスコア: BOSTN [body mass index (BMI)、無呼吸 (served apnea)、いびき (soring)、疲労感 (tiredness)、頸部周囲径 (neck circumference)] で定義される OSA とした。主要評価項目は、処置後7日以内のせん妄とした。患者の人口統計、併存疾患、および処置上の因子に合わせた多重ロジスティック回帰分析および効果修飾因子の分析を行った。

結果: 合計46,352人の患者が対象となり、そのうち1,694人(3.7%)がせん妄を発症し、537人(3.2%)がOSAの患者で、1,157人(4.0%)がOSAではない患者であった。調整した解析では、

Overall コホートでは OSA は術後せん妄に関連しないという結果になった。[調整オッズ比 (OR adj, adjusted odds ratio)、1.06、95% 信頼区間 (CI, confidence interval)、0.94 - 1.20、P = .35]。しかしながら、複雑な処置になると、主要な関連性が修正 (相互作用の P = .002) された。OSA 患者は、心臓手術 (OR adj, 1.33、95%CI、1.08 ~ 1.64、P = .007、相互作用の P = .005) や胸部手術 (OR adj, 1.89、95% CI、1.19 ~ 3.00、P = .007、相互作用の P = .009) 等の複雑な手術後にせん妄のリスクが高かったが、一般的な手術 (OR adj, 0.86、95% CI、0.55 ~ 1.35、P = .52) を含む中等度の手術後にはリスクの増加はみられなかった。

結論: OSA の既往があると、非 OSA 患者と比較して、心臓手術や胸部手術等の難易度の高い手術後はせん妄のリスクが高くなるが、中程度の難易度の手術後のリスクは変わらないという結果となった。

(徳島大学病院歯科麻酔科
藤田 創詩)

II

非弁膜症性心房細動患者におけるエドキサバンおよびM-4の血漿中濃度、プロトロンビン時間、*SLCO1B1**15ハプロタイプの関連性

Nakagawa J, Kinjo T, Aiuchi N, et al: Associations among plasma concentrations of edoxaban and M-4, prothrombin time, and the *SLCO1B1**15 haplotype in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ther Drug Monit* 2023; 45: 409-16.

著者らは、P糖蛋白 (P-gp, P-glycoprotein)、肝内取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター蛋白 (OATP, organic anion transporting polypeptide) 1B1 (*SLCO1B1* によってコードされる蛋白)、チトクローム P450 (*CYP*) 3A5、カルボキシルエステラーゼ -1 (*CES1*) の一塩基多型が、エドキサバン (C_{Edo} /D) およびその代謝物 M-4 (C_{M-4} /D) の投与量で補正したトラフ濃度に及ぼす影響を検討した。また、 C_{M-4} と C_{Edo} がプロトロンビン時間 (PT) に影響を及ぼすかどうかについて検討を行った。解析対象は心房細動カテーテルアブレーションを受けた非弁膜症性心房細動 (NVAf, nonvalvular atrial fibrillation) 患者152例で、初めに患者の *CYP3A5**3; *CES1* c.1168 - 33A > C, c.257 + 885T > C; *SLCO1B1* c.388A > G, c.521T > C; *ABCB1* c.3435C > T, c.2677G > A/T, c.1236C > T の遺伝子型について決定を

行った。ステップワイズ選択重回帰分析により、クレアチニンクリアランス (Ccr, creatinine clearance)、アミオダロンの併用、*SLCO1B1**15 ハプロタイプの有無が C_{M-4}/D に影響を及ぼす独立因子であることが示された (partial $R^2 = 0.189$, 0.098 , 0.067 , いずれも P 値 < 0.005)。Ccr とアミオダロンの併用は C_{Edo}/D に影響を及ぼす独立した因子であった (partial $R^2 = 0.260$, 0.117 , いずれも P 値 < 0.001)。 C_{Edo} および C_{M-4} は PT と弱い相関を示した ($\rho = 0.369$ および 0.315 , いずれも P 値 < 0.001)。Ccr、アミオダロンの併用、*SLCO1B1**15 ハプロタイプに関する情報はエドキサバンの薬物動態の評価に有用である。NVAF 患者におけるエドキサバンの用量調節のためのトラフレベルでの PT モニタリングの必要性を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

敗血症患者におけるクレアチニンクリアランス測定値を用いたメロペネムの母集団薬物動態モデルと投与シミュレーション

Fukumoto S, Ohbayashi M, Okada A, et al: Population pharmacokinetic model and dosing simulation of meropenem using measured creatinine clearance for patients with sepsis. Ther Drug Monit 2023; 45: 392-9.

クレアチニンクリアランス (Ccr) と薬物動態パラメータは、敗血症患者の病態により著しく影響を受けることが知られている。しかし、Ccr を用いて敗血症患者の腎機能を評価した報告はほとんどされていないのが現状である。さらに、薬物の投与レジメンは、母集団薬物動態 (PPK, population pharmacokinetics) モデルを用いて腎機能ごとに十分に評価されていない。本論文では、Ccr を用いて敗血症患者のメロペネム PPK モデルを構築し、Ccr に基づいて作成されたメロペネム投与レジメンについての評価を行った。昭和大学病院でメロペネム静脈内投与を受けた敗血症患者 32 名を対象とし、血液サンプルと患者検査値を用いて PPK モデルを構築した。目標達成確率 (PTA, probability of target attainment) は、モンテカルロシミュレーションを用いて、投与間隔 (投与開始から次回投与までの時間) に対する最小発育阻止濃度 (%) を上回る時間 (TAM) の割合が 50% を達成する確率とした。その結果、測定された Ccr を CL における共変量として組み込んだ PPK モデルが最もよく適合した。50%T > MIC 4 mcg/mL を達成するために推奨される投与レジメンは、Ccr 85 - 130 mL/分の患者に 3 時間点滴で 8 時間ごとに 1 g を投与したもの、および Ccr \geq 130 mL/分の患者に連続点滴で 8 時間ごとに 1 g を投与したものであった。構築されたモデルは、

敗血症患者におけるメロペネム濃度を正確に予測することができた。PTA を達成するためには、Ccr \geq 85 mL/分の患者では通常よりも長い点滴投与時間が必要であることが示された。メロペネムの有効性は腎機能と MIC に基づいて適切な投与レジメンを選択することにより、敗血症患者におけるメロペネムの有効性を最大化することができることが示された。

ミネラルコルチコイド受容体はマクロファージの発生と機能に重要な役割を果たす

Faught E, Schaaf MJM: The mineralocorticoid receptor plays a crucial role in macrophage development and function. Endocrinology 2023; 164: 1-15.

ストレスとそれに伴うグルココルチコイド (GC, glucocorticoid) の増加は、免疫系の強力な抑制をもたらす。現在までのところ、グルココルチコイド受容体の活性化を介した GC の抗炎症的役割はよく明らかにされている。しかし、魚類とヒトの両方で主要な GC であるコルチゾールは、高親和性ミネラルコルチコイド受容体 (MR, mineralocorticoid receptors) を介したシグナル伝達も行っている。著者らは、MR が炎症時の白血球機能の重要な調節因子であるという仮説について検証した。白血球を蛍光標識したトランスジェニック MR ノックアウトゼブラフィッシュを用いて、MR が欠損すると、主要な発生段階においてマクロファージの数が全体的に減少することを示した。この減少は、マクロファージの増殖障害と発生分配シグナルへの応答性の障害、さらに細胞死への感受性の増加と関連していた。さらに、局所的な炎症のモデルとしてゼブラフィッシュ幼生の尾びれ切断を用い、MR ノックアウト幼生が炎症期により多くのマクロファージを産生する能力 (緊急骨髄造血) を低下させることを示した。最後に、マクロファージが幼生全体で正常に分化している確定造血期に、野生型幼生を MR 拮抗薬 (エプレレノン) で処理した。この MR の薬理的遮断は、マクロファージの傷口への移動を減少させ、これはマクロファージの Ccr2 シグナルの減少と関連していた。エプレレノンを投与すると、コルチゾールが誘発したマクロファージ遊走阻害作用も消失したことから、コルチゾールを介した抗炎症作用に MR が関与していることが示唆された。以上のことから、MR は、基礎およびストレス状態の両方において、炎症に対する自然免疫応答の重要な調節因子であることが明らかになった。

(大阪医科薬科大学薬学部 薬物治療学 I 研究室
加藤 隆児)

III

大腿アプローチ経カテーテル三尖弁置換術とその
一年後予後：the TRISCEND study

Kodali S, Hahn RT, Makkar R, et al: Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: The TRISCEND study. Eur Heart J 2023; 44: 4862-73.

症状のある三尖弁閉鎖不全症を持つ患者に対しての経カテーテル三尖弁置換術の介入研究の短期的結果では、患者の機能的また右心リモデリングの可逆的改善に伴う生活の質の改善が示されている。しかし、これらの心機能等改善項目に関してより長期的な追跡研究が必要なのは明らかである。本研究はその疑問点を追加検討したものである。

前向きシングルアーム(対照群のない研究を指す)多施設 TRISCEND study に、薬物治療にも拘らず臨床症状のある中等度以上の三尖弁閉鎖不全症を持つ176名の患者が登録された。これらの患者について、経カテーテル三尖弁置換術の介入前後の重篤合併症、心エコー図検査で評価した三尖弁閉鎖不全の程度と循環動態の変化、臨床的、機能的および生活の質の改善に関するパラメータを1年間追跡評価した。

本研究では、71%が女性患者、平均年齢は78.7歳で、88.0%の患者が重症三尖弁閉鎖不全症と診断されており75.4%の患者がNYHA分類クラスIII-IVであった。経カテーテル三尖弁置換術の介入により、三尖弁逆流の程度は97.6%の患者で軽度以下に減少($P < 0.001$)、一回拍出量は 10.5 ± 16.8 mL ($P < 0.001$)で心拍出量は 0.6 ± 1.2 L/min ($P < 0.001$)へ増加した。93.3%の患者でNYHA分類はクラスIまたはIIとなり($P < 0.001$)、カンザシティ心筋症質問票は25.7ポイントに増加($P < 0.001$)、6分間歩行試験の結果は56.2 mに増加した($P < 0.001$)。すべての原因による死亡率は9.1%で、10.2%の患者が心不全のために入院したという結果になった。

以上より、高度合併症を持つ中等度以上の三尖弁閉鎖不全症を持つ高齢患者では、大腿アプローチ EVOQUE 経カテーテル三尖弁置換術は術後1年後までは少なくとも、三尖弁逆流の減少維持と同時に一回拍出量と心拍出量の有意な増加や、臨床的機能的さらには生活の質の向上を伴った高い生存率と低い入院率を達成できることが示された。

注

※ The TRISCEND study とは、Edwards 社の EVOQUE というデバイスを用いた Tricuspid Valve

Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy after Replacement of Tricuspid Valve with Transcatheter Device study の略であり、EVOQUE を用いた経カテーテル三尖弁置換術の安全性や予後に関する検討を目的とした研究である。

※ カンザシティ心筋症質問票：心不全患者の生活の質の向上を評価するために開発されたスコアである。質問は23項目で、身体的制限、症状(頻度、重症度および経時変化)、自己効力感、社会的制限、生活の質の5つのドメインから構成された質問からなる。合計スコアは、0～100点で、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

経カテーテル大動脈弁置換術後に発生する遅発性弁周囲逆流に対する治療：患者予後との関連について

Landes U, Hochstadt A, Manevich L, et al: Treatment of late paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Prognostic implications. Eur Heart J 2023; 44: 1331-9.

経カテーテル大動脈弁置換術後に発生する弁周囲逆流は、患者の予後(死亡率や合併症)を悪化させる。本研究では、経カテーテル大動脈弁置換術後に発生する弁周囲逆流に対する経カテーテル治療の効果について検討することを目的とした。

22施設で施行された経カテーテル大動脈弁置換術後に発生した中等度以上の大動脈弁周囲逆流(大動脈弁閉鎖不全)患者を対象とした。主要予後検討項目は、弁周囲逆流に対する経カテーテル治療後1年の大動脈弁周囲逆流(大動脈弁閉鎖不全)の程度と死亡率とした。

計201人の対象患者のうち、87名(43%)が経カテーテル大動脈弁再置換術、79名が(39%)プラグによる閉鎖、35名(18%)がバルーンによる形成術を受けた。初回経カテーテル大動脈弁置換術から弁周囲逆流に対する経カテーテル治療までの期間は、207日[35～765、メディアン(IQR)]で、初回経カテーテル大動脈弁置換術で自己拡張型バルブを使用したケースは129名(63.9%)であった。経カテーテル大動脈弁再置換術に使用されたデバイスはSapien3[55名(64%)]、プラグにはAVP II[33名(42%)]、バルーン形成術にはTrue balloon[20名(56%)]が最も頻回に用いられた。弁周囲逆流に対する経カテーテル治療30日後では、33名(17.4%)の患者に中等度以上の大動脈弁閉鎖不全を認めた。その内訳は、8名(9.9%)が経カテーテル大動脈弁再置換術、18名(25.9%)がプラグによる閉鎖、7名(21.9%)がバルーンによる形成術で、経カテーテル大動脈弁再置換術を

受けた患者で有意に中等度以上の大動脈弁閉鎖不全の頻度が低かった ($P = 0.036$)。死亡率は30日後で10名(5.0%)、1年度で29名(14.4%)であり、経カテーテル大動脈弁再置換術、プラグによる閉鎖、バルーンによる形成術での内訳は、それぞれ30日死亡で0%、10.1%、5.7% ($P = 0.010$)、1年死亡で12.6%、17.7%、11.4% ($P = 0.418$)であり、経カテーテル大動脈弁再置換術後で30日死亡率が有意に低かった。いずれの手法でも、置換弁周囲逆流が軽度以下となった患者は、逆流が中等度以上残存した患者に比べ、弁周囲逆流に対する経カテーテル治療後1年の死亡率が有意に低かった [11名(8.0%)対6名(21.4%); $P = 0.007$]。

本研究結果より、経カテーテル大動脈弁置換術後に発生する弁周囲逆流に対する経カテーテル治療の有効性が示唆された。そのような患者に、どの手法を用いて経カテーテル大動脈弁置換術後に発生する弁周囲逆流を治療するかは、今後の検討を要する。

心房細動を持つ患者での経皮的左心耳閉鎖術後の早期脳梗塞および死亡率についての検討

Kogan EV, Sciria CT, Liu CF, et al: Early stroke and mortality after percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation. Stroke 2023; 54: 947–54.

心房細動を持つ患者に対する経皮的左心耳閉鎖術は、経口抗凝固薬の継続投与が困難な患者に対する脳梗塞予防の代替療法である。経皮的左心耳閉鎖術後の患者は経口抗凝固薬を施術後45日に中止するのが一般的であるが、その一連の管理を行った場合の脳梗塞発症や死亡率に関するデータがえられていない現状にある。

本研究では、疾病および関連保健問題の国際統

計分類(ICD-10)を用い、2016年から2019年に米国で施行された経皮的左心耳閉鎖術を受けた患者の全国的データベース中の42,114名の入院患者で、脳梗塞、死亡率、施術に伴う合併症について遡及的に検討した。早期脳梗塞と死亡は初回入院あるいは90日以内の再入院中に発生したイベントとして定義した。多変量ロジスティック解析を用いて、初期の脳梗塞と主な有害事象との関連を検討した。

経皮的左心耳閉鎖術では、初期脳梗塞発生率(0.63%)、初期死亡率(0.53%)、施術合併症(2.59%)ともに低かった。経皮的左心耳閉鎖術後の脳梗塞で再入院した患者では、施術から再入院までの日数は35日[9~57日、メディアン(IQR)]で、このうち67%の患者では施術後45日未満で脳梗塞が発症していた。2016年から2019年の間に、経皮的左心耳閉鎖術後の早期脳梗塞発症頻度は有意に減少した(0.64%対0.46%傾向検定の p 値 < 0.001)一方で、早期死亡率や主な有害事象について差はなかった。末梢血管疾患や過去の脳梗塞発症は、経皮的左心耳閉鎖術後の早期脳梗塞の独立関連因子であった。早期脳梗塞率は、経皮的左心耳閉鎖術施行頻度による施設間差はなかった。

本研究結果から経皮的左心耳閉鎖術後の早期脳梗塞発症頻度は低く、それらは施術後45日未満で発症することが明らかとなった。2016年から2019年の間に、経皮的左心耳閉鎖術は施行数が増加し、それにしたがって経皮的左心耳閉鎖術後の早期脳梗塞発症頻度も減少する傾向があると結論された。

(聖隷三方原病院麻酔科

豊橋ハートセンター麻酔科

徳島大学大学院医歯薬学研究部歯科麻酔学分野

木下 浩之)

新著紹介

手術医学
手術室をめぐる新たな医療マネジメント

安原 洋 著

朝倉書店 / 2023年(本体 5,500円+税)

ISBN 978-4-254-32267-5 C3047

現代の医療において外科的治療、いわゆる手術が果たしている役割は大きい。そして手術は外科医のみで成り立つものではなく、多職種の連携の上に成り立っているチーム医療であるということに異論はないだろう。手術医学は外科医、麻酔科医、手術室看護師、臨床工学技士、滅菌・材料業務に関わるスタッフ、さらには手術室の設計スタッフに至るまで等、実に多くの職種の連携の上に成り立っており、これら各分野が縦割りになっているのではなくすべての分野を総合的、科学的に捉え有機的に体系化した学問であると言える。本書では、手術医学という学問が必要となった歴史的背景、初期には清潔な環境の構築や感染制御の確立から手術室が作られるようになったことから、その後手術室の効率的な運用、適切なマネジメントのための手術室の中央化、いわゆる中央手術部への組織上の発展について述べている。さらには複雑化する手術用医療管理機器の管理、再生処理と供給について最近増加しつつある単回使用機器や手術支援ロボットへの対応も含めて解説されている。一方で、医療安全の観点から手術室内の安全管理について、麻酔科医や手術室看護師の果たすべき役割やチームとして機能するためのポイントについても述べられている。さらに、手術室にかかわる情報管理、手術室の設計・構築、病院経営に果たす役割についても解説されている。また、地震等の災害に対する防災対策や事業継続計画についても触れられている。本書は、これまで分散していた手術医学についての知見をすべてこの一冊にまとめた初めての教科書であり、手術



安原 洋 著

手術医学 手術室をめぐる新たな医療マネジメント
(朝倉書店)に関わるみなさまに職種に関わらずお勧めできる
好著である。(高岡整志会病院麻酔科
島山 登)

施設紹介

福岡大学病院

三股 亮介*

福岡大学病院

福岡大学は1934年4月に福岡商科大学として発足し、法経学部を増設するにともない1956年4月に校名を福岡大学に変更、1972年4月1日に医学部が開設され、現在では、9学部、31学科に学生数約2万人が学ぶ総合大学として発展しました。医学部が開設された翌年、1973年8月4日に福岡大学病院が開院し、以来、地域診療・研究・教育の拠点として発展を続け、半世紀が経過しました。福岡市の中心部である博多、天神から離れた福岡市の南西部に位置し、当初は周囲に田畑が広がるのどかな田舎の病院でしたが、その後少しずつ周囲の開発が進み、2005年2月に福岡市営地下鉄七隈線が開業し、地下鉄が病院に直結となったのを契機にアクセスが飛躍的に改善し、福岡市全体から患者を迎え入れることが可能になりました。さらに、2023年3月には、地下鉄七隈線が博多駅まで延伸したことによりさらにアクセスが向上し、福岡県や九州内に留まらず、国内外から患者を受け入れる準備が整えられました。

現在、福岡大学病院は、大きな変革の時を迎えています。開院後約50年を経過し、建物の老朽化が進んだ福岡大学病院本館の段階的な新築移転作業です。第一段階として2011年1月、一部の外来と病棟機能を新診療棟に移転しました。そしてこの度、2024年5月、第二段階として、残りのすべての機能を新本館に移転しました。今回使用を開始した新本館は、既に稼働している新診療棟の南側に位置し、地下1階・地上12階建て、屋上にヘリポートを設置、延床面積は旧本館の約1.3倍の5万1,393平方メートルになり、手術室は14室から18室、外科系ICUはgeneral ICUとして4床から10床に増床され、現在の医療レベルに則した、より高度で良質な診療・教育を提供できる環境が整備されました(写真)。福岡大学病院は、新たな発展に向けて、その一歩を踏み出しました。

福岡大学医学部麻酔科学教室

福岡大学医学部麻酔科学教室は、1972年、福岡大学医学部設立と同時に開講されました。初代



写真 福岡大学病院新本館(写真右)と診療棟(写真左)を望む

* 福岡大学病院麻酔科

教授として檀健二郎先生が着任され、手術麻酔・ペインクリニックを中心とする教室の基礎が築かれました。1999年、比嘉和夫第二代教授に引き継がれ、ペインクリニック領域で更なる発展を遂げ、2014年、山浦健教授が第三代教授に着任、手術部門の効率的な運営や周術期の医療安全に注力しただけではなく、学術面でも大きな発展を遂げました。2019年、第四代教授として秋吉浩三郎先生が着任、現在に至っています。

当教室では、手術麻酔を軸とした周術期管理だけではなく、ペインクリニックや緩和医療、集中治療、手術麻酔の専門分野である心臓血管外科麻酔や産科麻酔の臨床と教育、これらの分野に係る臨床研究や基礎研究等、麻酔とその関連分野で幅広く活躍できる医師の育成に力を入れています。麻酔科専門医を目指して新たに研修を始める専攻医は、まずは周術期管理の経験を積むことを優先しますが、2年目から4年目にかけてはペインクリニックや集中治療にも携わり、専門医取得後に引き続きサブスペシャリティー分野での専門医取得に進むことができるように計画しています。

麻酔管理・周術期管理

年間約9,000件の手術中、約7,000件を麻酔科が管理しています。移植手術、ロボット手術、経カテーテル的大動脈弁置換術等の先進医療を提供する大学病院であるとともに、救命救急センターを備えた急性期病院であり、長時間手術や緊急手術が多いのが特徴です。良質な手術医療を提供するためには、手術中だけではなく、手術前後の管理も重要です。当院では、周術期の安全性向上と在院日数短縮を目的とした周術期管理センターをいち早く設置し、周術期管理の質の向上に努めてきました。また、術後痛の軽減に注目し、patient-controlled analgesia (PCA) を全国に先がけて導入していましたが、2022年の診療報酬改定で術後疼痛管理チーム加算が認められたことを契機に、術後疼痛管理チームとして疼痛管理に積極的に関与しています。術中管理だけではなく、周術期全体を管理する医師として術前から術後まで幅広く関与しています。

集中治療

これまで、外科系ICUとして術後集中治療に携わり、臓器移植後や心臓手術後の患者、重篤な合併症を有する患者を中心に外科系各科と協力し、術後管理を行ってきました。新本館への移転後、general ICUとして、内科系疾患も含めた集中治療に携わっています。

ペインクリニック

帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、

腰下肢痛、複合性局所疼痛症候群、遷延性術後痛等の難治性の痛みの患者を対象として診療しています。急性痛に対しては、神経ブロック療法を用いた集中的かつ効果的な除痛を行い、治療期間をできるだけ短くすることを心掛けています。特に、重症で痛みが強い帯状疱疹の患者には、抗ウイルス薬を用いた一般的な治療に加えて、入院での持続硬膜外ブロックや集中的なりハビリテーションも行っています。慢性痛は各種薬物療法を主体に行っていますが、高周波熱凝固法やパルス高周波法を用いた神経ブロック、脊髄刺激電極療法等のインターベンショナル治療も積極的にを行っています。がん性疼痛治療も各種薬物療法を主体としていますが、一般的な治療では緩和することが難しい痛みに対しては、内臓神経ブロック等の専門性の高い神経ブロック治療も行っています。

緩和医療

福岡大学病院の緩和医療は、2006年4月から「症状緩和チーム」という名前で活動しています。医師(麻酔科、精神科、内科)、認定看護師、薬剤師、理学療法士、管理栄養士、公認心理師で構成されており、麻酔科医は症状緩和チームの中心的な役割を担っており、癌性疼痛の緩和のために内臓神経ブロック等の高度な神経ブロックも積極的に行っています。緩和ケアチームとして年間約200例の患者に介入しています。また、診療連携拠点病院として緩和ケアの基本教育を推進する立場から、緩和ケア研修会や講演会を主催し、地域における緩和ケア教育に努めています。

無痛分娩

九州の大学病院として始めて、基礎疾患のない希望妊婦の無痛分娩を開始しました。無痛分娩管理は麻酔科医が主体となって、産科・新生児科と迅速に連携を取りながら、母児共に安全で質の高い無痛分娩を提供しています。計画分娩による硬膜外鎮痛での無痛分娩が主ではありますが、合併症がある医学適応の妊婦の無痛分娩にも随時対応しています。さらに、これまでの経験を活かし、地域の病院・クリニックに無痛分娩の情報提供や指導も活発に行っています。

教育・研究

福岡大学病院麻酔科では関連病院在籍の教室員も参加する全体の医局会を毎月行い、抄読会や症例検討会を行うだけではなく、院内・院外から講師を迎え、超音波ガイド下神経ブロックや中心静脈穿刺、呼吸器管理等のハンズオンセミナーを開催し、教室員全体の技術や診療レベルの向上に力を入れています。

診療・教育に重点を置かざるを得ない状況の中、

研究も積極的に行っています。主なテーマは「術中の血圧変動が腎機能に及ぼす影響」、「術後の高次脳機能障害」、「複合性局所疼痛症候群と生物学的製剤」、「DNA 損傷とその修復に関わる分子」等です。十分な研究時間がとれない状況ではありますが、日々の診療での疑問を解明するため、人員・設備を充実させ、研究できる環境を整えつつあり、大学院進学さらには留学を推奨しています。

さいごに

当院が所在する福岡市は、人口減が懸念される日本の中で、人口増加数が最も多い市区です(2023年1月1日時点)。将来にわたる人口増に

伴い、中核病院としての当院の重要度は一層増していくことが予想されます。新病棟に移転したことにより、これまで以上に高度で上質な医療を提供できる準備は整いましたが、そこで働く医師が充足しなければ持続可能な医療とは言えません。幸いここ数年、教室員は増え続けており、若く活気のある教室です。教室員の出身大学は多岐にわたり、様々な背景を持つ教室員が集まっています。個性豊かな教室員がお互いに共感・尊重し合い、教室を益々発展させていきたいと考えています。魅力的な職場環境を作り、一緒に働く仲間を増やしていきたいと考えています。

研究室紹介

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学

井上 剛*

研究室の歴史

本研究室の歴史は、我が国の近代西洋医学教育の開祖オランダ海軍の軍医ヨハネス・ボンペ・ファン・メーデルフォールトが安政4年(1857年)に着任し、長崎奉行所内に開いた日本最古の医学校「医学伝習所」にて生理学の講義を開始したところに発しています。1862年からはオランダ陸軍軍医であり、オランダ軍医学校専用の生理学教科書を著したアントニウス・ボードインが生理学を教えています。その後、長崎医学校、長崎医学専門学校を経て、1923年(大正12年)には長崎大学の直接の前身である長崎医科大学が創立され、生理学の初代教授を緒方大象(1923～1939年)が務めています。清原寛一2代教授(1939～1945年原子爆弾のため1945年8月9日に殉職)、斎藤幸一郎3代教授(1946～1949年)、鈴木達二4代教授(1950～1981年)、相川忠臣5代教授(1981～2008年)、蒔田直昌6代教授(2009～2019年)と続いて、2020年から7代教授の井上剛が研究室を主宰しています。

研究室の現状

本研究室における研究内容は、所属教官(員)の変遷に伴って変化してきました。現在の研究室的メンバーは、井上の2020年5月着任に伴い一新



写真1 2024年3月研究室の入る建物を背景に

しており、井上の着任時には教員は井上を含め2名のみで、大学院生も学部生もいない状況でしたが、徐々に人が増え、2024年3月現在、教員3名、学部学生5名、博士課程大学院生11名(海外からの留学生2名と国内留学生1名を含む)が所属しています(写真1)。大学院生は腎臓内科、呼吸器内科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、麻酔科等の異なるバックグラウンドを持ち、日々ディスカッションを行いながら、非常にアクティブに研究を行っています。

教育について

医学教育は生理学だけにかぎらず力を入れております。医学部1年生に対しては、生理学(植物生理)の講義、2年生に対しては生理学実習、少人数でのゼミ、3年生に対しては2ヵ月間の研究室配属(リサーチセミナーと呼んでいます)時の研究指導を行っています。また、教員および大学院生全員が参加するラボミーティングは月に2回英語で行っており、全員でディスカッションを行っています(写真2)。

研究について

井上が元々腎臓内科医であることもあり、腎臓を中心とした研究を行っています。多岐にわたる診療科からの大学院生を受け入れており、現在は、



写真2 ラボミーティングの様子

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学

下記に紹介するテーマに加えて様々な研究テーマに力を入れています。

1) 神経-免疫系を介した抗炎症・腎臓保護メカニズム

神経系と免疫系はいずれも生体の恒常性を維持するのに非常に重要な系であります。2000年にKevin J. Tracey 博士らは、末梢神経である副交感神経(迷走神経)を介した炎症制御機構を見出し「炎症反射 (inflammatory reflex)」として提唱しております。その後、迷走神経刺激による抗炎症効果発揮には、マクロファージにおけるアセチルコリン受容体が重要であることを見出し、この迷走神経を介した抗炎症経路を「コリン作動性抗炎症経路 (cholinergic anti-inflammatory pathway)」と名付けています。これらの発見を皮切りに神経-免疫相互作用に関する研究が世界中で盛んになっています。当研究室では、オプトジェネティクスやシングルセル RNA-seq といった最先端の手法を活用することにより、神経系-免疫系を介した抗炎症・腎臓保護メカニズムに関する研究を精力的に行っており、数々の発見を見出しております(図1)^{1)~8)}。

2) 脳腎連関を介した腎臓恒常性維持メカニズムの解明

最近では、自律神経を介した免疫系を介さない直接的な腎臓制御に関する研究も着目しております。オプトジェネティクスによる特異的な腎交感神経刺激を行いながら、脳腎連関の解明を目指しています。

3) 腎臓におけるアセチルコリン産生細胞の機能解明

これまでに我々は腎臓内のアセチルコリン産生細胞を見出しており、どの細胞がアセチルコリンを産生し、どの細胞がアセチルコリンを受け取っているか等、機能解明を目指して研究を行っております。

4) 腎臓におけるADPリボシルシクラーゼ(CD38, Bst1)の機能解明

腎臓線維化進展や急性腎障害増悪に関わる因子として、Bst1 (CD157)を同定しており^{9),10)}、Bst1による腎臓進展メカニズムの解明を目指しております。

5) ノンコーディングRNAを介した新規動脈硬化進展メカニズムの解明

当研究室では、動脈硬化進展¹¹⁾に関わる新規ノンコーディングRNAを見出しており、どのようなメカニズムで血管内皮細胞が保護されているかの研究を行っております。

6) 免疫細胞による血圧制御メカニズム

近年、血圧調節における免疫細胞の役割が少しずつ明らかになっており、当研究室では、特にマクロファージに着目し、研究を推進しております。

7) 超音波による抗炎症・腎臓保護メカニズム

井上が2014~2018年にバージニア大学腎臓内科に留学中に、腹部超音波刺激による腎臓保護効果・抗炎症効果に関する研究を行ってまいりましたが¹²⁾、どのような機序で超音波が臓器を保護するのかに関しては不明点が多く、それらの解明を目指して研究を推進しています。

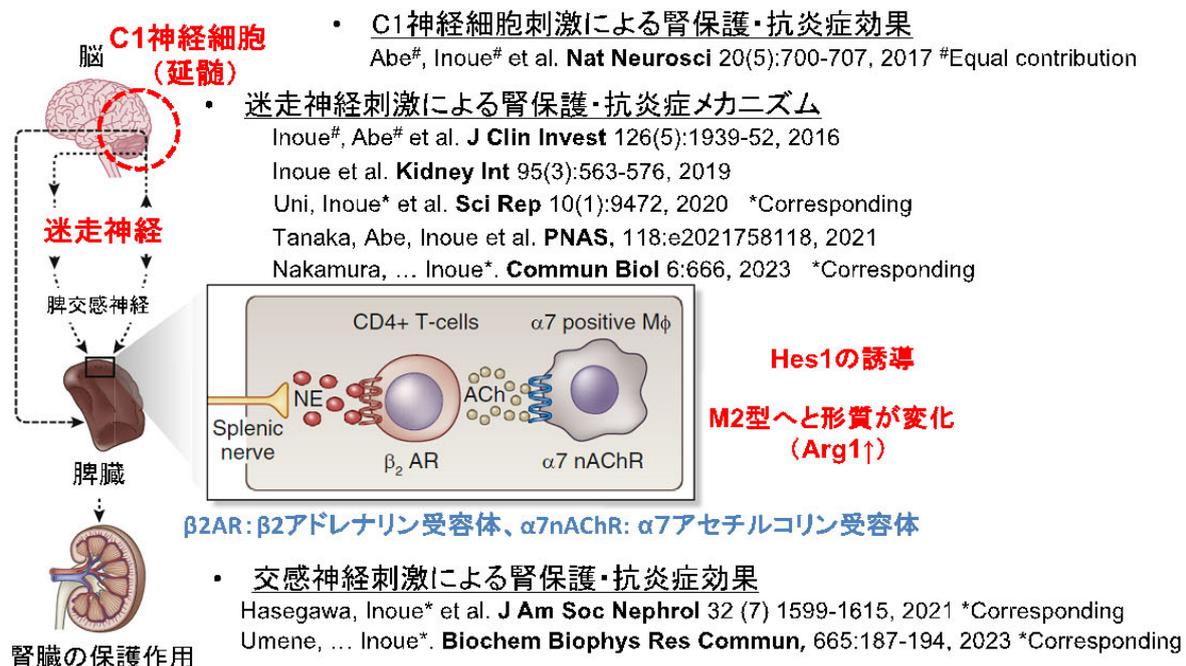


図1 我々がこれまでに明らかにしてきた神経-免疫系を介した抗炎症・腎臓保護メカニズム^{1)~8)}

8) マウスの呼吸音および声の病態による変化

医工連携および産学連携を通して、小型マイクを用いてマウスの呼吸音や声を録音し、病態に応じた音変化の解析を行っております。

その他に、気管支喘息の発症機序、放射線による嚥下障害¹³⁾・声帯障害、麻酔薬による腎臓保護機序等に関する研究も行っております。また、医工連携や産学連携も積極的に推進しております(写真3)。

今後の目標

我々の研究室は新体制となって約4年と時間もあまり経っていないため、今後様々な改善を行いながら、より良い研究室への発展を目指しています。基本的には各研究者(大学院生を含む)が自分の興味があることを追求できるように、研究室でのディスカッションはもとより、学内・学外を問わず多分野の専門家との共同研究をさらに推進していく予定です。

詳しくは研究室ホームページ¹⁴⁾をご覧ください。

文献

- 1) Abe C, Inoue T, Inglis MA, et al: C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nat Neurosci* 2017; 20: 700-7.
- 2) Inoue T, Abe C, Sung SS, et al: Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through α 7nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest* 2016; 126: 1939-52.
- 3) Inoue T, Abe C, Kohro T, et al: Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. *Kidney Int* 2019; 95: 563-76.
- 4) Uni R, Inoue T, Nakamura Y, et al: Vagus nerve stimulation even after injury ameliorates cisplatin-induced nephropathy via reducing macrophage infiltration. *Sci Rep* 2020; 10: 9472.
- 5) Tanaka S, Abe C, Abbott SBG, et al: Vagus nerve stimulation activates two distinct neuroimmune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2021758118.
- 6) Nakamura Y, Matsumoto H, Wu CH, et al: Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection. *Commun Biol* 2023; 6: 666.

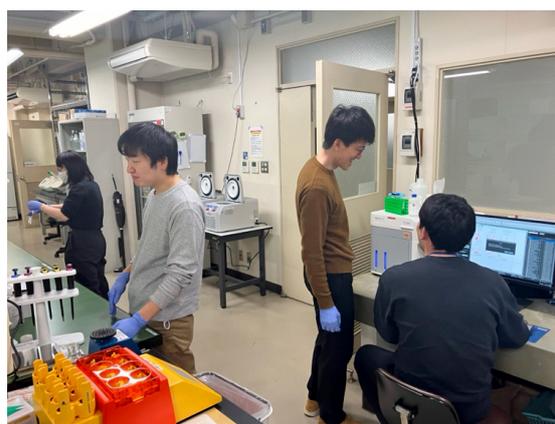


写真3 実験室の様子

- 7) Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, et al: Activation of sympathetic signaling in macrophages blocks systemic inflammation and protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1599-615.
- 8) Umene R, Nakamura Y, Wu CH, et al: Induction of tetraspanin 13 contributes to the synergistic anti-inflammatory effects of parasympathetic and sympathetic stimulation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023; 665: 187-94.
- 9) Inoue T, Nakamura Y, Tanaka S, et al: Bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157) regulated by sphingosine kinase 2 mediates kidney fibrosis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 993698.
- 10) Inoue T, Umene R, Sung SJ, et al: Bone marrow stromal cell antigen-1 deficiency protects from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2024; 326: F167-77.
- 11) Wu CH, Inoue T, Nakamura Y, et al: Activation of α 7 nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte-endothelial adhesion through FUT7 inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 590: 89-96.
- 12) Gigliotti JC, Huang L, Bajwa A, et al: Ultrasound modulates the splenic neuroimmune axis in attenuating AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2470-81.
- 13) Soejima S, Wu CH, Matsuse H, et al: Swallowing-related muscle inflammation and fibrosis induced by a single dose of radiation exposure in mice. *Lab Anim Res* 2024; 40: 12.
- 14) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学. < <http://physiology1.moon.bindcloud.jp/index.html> >

アコマ麻酔システム

Anespirator A65

HYBRID TECHNOLOGY



- Smart Ventilator
- Integrated HFNC
- Lung Recruitment
- AG+O₂ Module
- NMT Module

アコマ麻酔システム

Anespirator A35

ANALOG TECHNOLOGY

- Smart Ventilator
- Enhanced Performance



アコマ医科工業株式会社 <https://www.acoma.com/>

本 社 〒113-0033 東京都文京区本郷 2-14-14
TEL : 03-3811-4151

営業所 札幌・東北・北関東・東関東・南関東・中京・
大阪・四国・広島・福岡・鹿児島

ACOMA

エレクトロニクスで病魔に挑戦



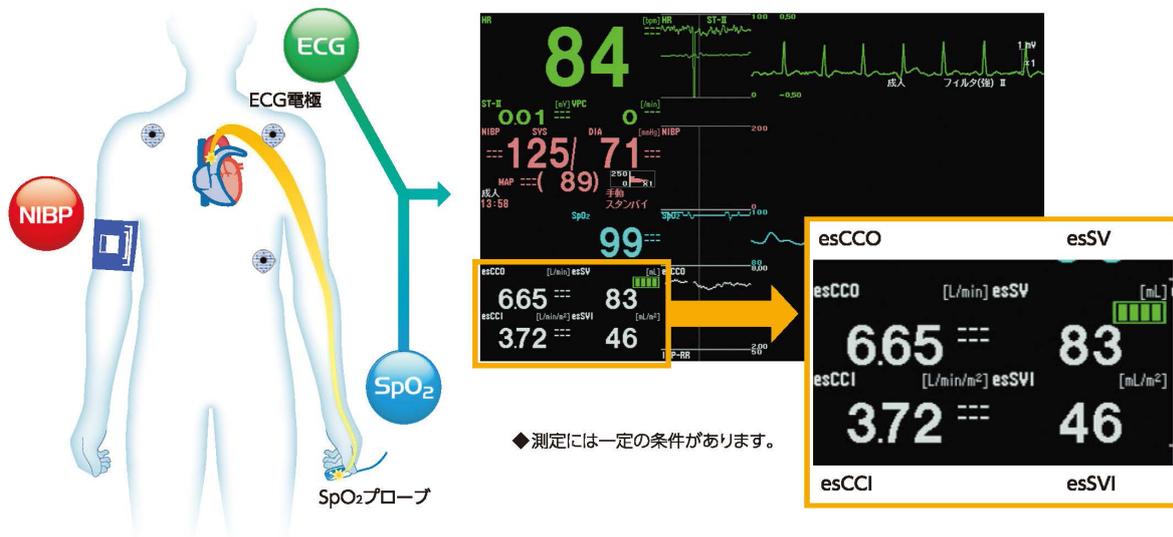
Redefine Quality of Care with esCCO

～esCCOで医療の質を見つめなおす～

心電図とパルスオキシメータの測定から連続的に心拍出量を算出

esCCO (estimated Continuous Cardiac Output: 非侵襲連続推定心拍出量)は基本的なモニタリングパラメータ(心電図、パルスオキシメータ、血圧*)で連続的に心拍出量を算出する自社開発の技術です。

*1 血圧情報は校正で用います(NIBP/IBPどちらでも可)



- 専用機器は不要、ベッドサイドモニタ*2にプレインストール
 - 専用のSpO₂プローブにより、ベッドサイドモニタ*2で測定可能
- *2 使用可能な機種とバージョンをご確認の上、必要に応じてバージョンアップを実施してください。

用途例

- 基礎疾患をもつ高齢者、超高齢者手術
- 帝王切開手術
- 腹腔鏡下手術

などの循環動態変化のモニタリングに



ベッドサイドモニタ
CSM-1000シリーズ
ライフスコープ G7/G5

Life Scope G7



ベッドサイドモニタ
CSM-1000シリーズ
ライフスコープ G7/G5

Life Scope G5



ベッドサイドモニタ
PVM-4000シリーズ

Vismo

販売名:
ベッドサイドモニタ CSM-1000シリーズ ライフスコープ G7/G5
商品コード:
CSM-1702, CSM-1701, CSM-1502, CSM-1501

医療機器認証番号 | 229ADBZX00128000

クラス分類: 高度管理医療機器、
特定保守管理医療機器

販売名:
ベッドサイドモニタ PVM-4000シリーズ
商品コード:
PVM-4763, PVM-4761

医療機器認証番号 | 230ADBZX00104000

クラス分類: 高度管理医療機器、
特定保守管理医療機器

日本光電Webサイトで
さらに詳細をご覧になれます。

<https://www.nihonkohden.co.jp/iryo/techinfo/escco/index.html>



〈製造販売〉

日本光電

東京都新宿区西落合1-31-4
〒161-8560 ☎03(5996)8000

*資料をご希望の方は当社までご請求ください。

<https://www.nihonkohden.co.jp/>

薬剤紹介

ウゴービ[®]皮下注 (持続性 GLP-1 受容体作動薬)

田中早織^{*}、幸田祐佳^{*}、加藤隆児^{*}

キーワード：GLP-1 receptor agonist, reduced caloric diet, injected subcutaneously once-weekly

ウゴービ皮下注の特徴

- ・セマグルチド(遺伝子組換え)(ウゴービ[®]皮下注 SD：単回使用)(以下、本剤)(図1)は、肥満症治療のために承認された、初めての週1回皮下投与のヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1, glucagon-like peptide-1)受容体作動薬である。
- ・本剤はヒト GLP-1 と 94% の構造的な相同性を有し、化学構造に重要な修飾を加えたことで半減期が約1週間にまで延長された。
- ・本剤の体重減少作用機序の1つは GLP-1 受容体を介して脳に作用し、食欲を抑制することである。
- ・低血糖および胃腸障害の発現に注意が必要である[医薬品リスク管理計画(RMP, risk management plan)で重要な特定されたリスクである]。

本剤の開発の経緯^{1)~3)}

本剤は、デンマークのノボノルディスクファーマ社が開発した GLP-1 受容体作動薬に分類されるヒト GLP-1 アナログ製剤であり、肥満症の新しい

治療選択肢を提供する薬剤である。その有効成分であるセマグルチド(遺伝子組換え)は、ヒト GLP-1 と 94% の構造的な相同性を有している⁴⁾。GLP-1 は小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンである。本剤は GLP-1 受容体を介して、血糖降下作用のほか、脳における食欲の調節機構に対して作用すること等により、肥満症患者に対して体重減少効果を発揮することが期待されることから「肥満症」を効能または効果として開発に至った。

日本人を含む臨床試験結果については、過体重または肥満患者を対象とした2つの国際共同第III相試験(NN9536-4373 試験および NN9536-4374 試験)および高血圧、脂質異常症または2型糖尿病を有する肥満患者を対象とした国際共同第III相試験(東アジア第III相試験)(NN9536-4382 試験)を実施した。主要評価項目である「ベースラインから投与68週時までの体重変化率および投与68週時に5%以上の体重減少を達成した被験者の割合」に関して、本剤2.4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.0001$)。本剤は2023年3月に製造販売承認申請を行い、2024年2月22日に販売開始となった。

一方で、先だって海外においては、「体重管理」を効能または効果として2021年6月4日に米国で、2022年1月6日に欧州にてそれぞれ承認さ

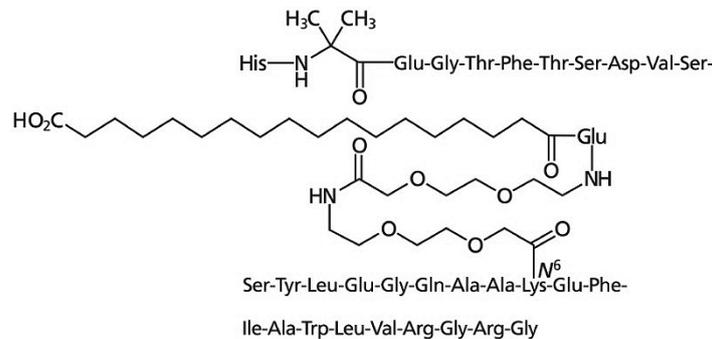


図1 セマグルチドの構造式

^{*} 大阪医科薬科大学薬学部薬物治療学I研究室

れている(販売名: Wegovy)。海外では肥満に対する治療薬は、GLP-1 受容体作動薬を含め数種類存在しており、薬物治療の重要性が広く認識されている。日本においても、肥満症に対して医学的に適切な治療および管理が実施されるよう、日本肥満学会を中心に医学的認識を高める取り組みが行われているが、現在までに利用可能な肥満症治療薬はマジンドール錠(サノレックス®錠)のみであった。マジンドールはBMI 35 kg/m²以上に該当するような高度肥満症の患者のみが投与対象となり、かつ3ヵ月を限度とする短期的な使用に限定されているため、肥満症に対する治療薬のニーズが存在したこともあり、本剤に対する期待が大きいとされる。しかし、特に最近では、2型糖尿病治療薬であるGLP-1 受容体作動薬の美容・痩身・ダイエット等を目的とした適応外使用が問題となっている。この状況の是正のため、日本糖尿病学会、日本医師会、規制当局およびGLP-1 受容体作動薬(2型糖尿病治療薬)を販売している製薬会社4社において、適応外使用の抑止と適正使用の推進のための情報提供および注意喚起を行っている。販売名を現行のオゼンピック皮下注(2型糖尿病治療剤)と肥満症用の製剤で明確に区別することにより、肥満症用の製剤が肥満症の治療薬として承認された唯一のGLP-1 受容体作動薬であることが明確化され、医療現場での投与過誤およびGLP-1 受容体作動薬の適応外使用の可能性を低下させ、より明確に適正使用を推進することが可能になると考えられる。

さらに、本邦においては、同一有効成分の製剤として、週1回投与の注射剤であるオゼンピック®皮下注2 mg(承認日: 2018年3月23日)、オゼンピック®皮下注0.25 mg SD、同注0.5 mg SDおよび同注1.0 mg SD(承認日: 2020年3月12日)および1日1回投与の経口剤であるリベルサス®錠3 mg、同錠7 mgおよび同錠14 mg(承認日: 2020年6月29日)がそれぞれ「2型糖尿病」への効能または効果として承認されている。

効能または効果

・肥満症

ただし、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。

- ・ BMI が 27 kg/m² 以上であり、2 つ以上の肥満に関連する健康障害を有する
- ・ BMI が 35 kg/m² 以上

効能または効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、あらかじめ肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を行っても、

十分な効果が得られない場合で、薬物治療の対象として適切と判断された患者のみを対象とすること。

用法および用量

セマグルチド(遺伝子組換え)として0.25 mg から投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5 mg、1.0 mg、1.7 mg および2.4 mg の順に増量し、以降は2.4 mg を週1回皮下注射する。

用法および用量に関連する注意

- ・ 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
- ・ 胃腸障害等の発現により忍容性が得られない場合は減量または漸増の延期を検討すること。
- ・ 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が2日間(48時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が2日間(48時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間(72時間)以上間隔を空けること。

作用機序^{1), 2), 5)}

本剤はヒトGLP-1と94%のアミノ酸配列の相同性を有するヒトGLP-1アナログであり、内因性GLP-1が標的とするGLP-1受容体と選択的に結合し、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 放出量を増加させるGLP-1受容体作動薬である。本剤はアルブミンと結合して代謝による分解の遅延および腎クリアランスの低下を示すこと、およびアミノ酸置換によりdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する(週1回投与、およびアナフィラキシー症状の低下の可能性を支持する)。

一般に、食後に内因性末梢GLP-1濃度が増加する。ヒトにGLP-1を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少することから、GLP-1の生理的な作用として、エネルギー摂取量および体重の調節作用が示唆されている。本剤は視床下部および脳幹のGLP-1受容体に直接作用して、食事摂取の恒常的調節に関与し、さらに、本剤は中隔、視床および扁桃体のGLP-1受容体に直接および間接的に作用して、報酬系にも作用する可能性もある。これらの部位のGLP-1受容体を活性化し、エネルギー摂取、食欲、報酬および食物選択を調整することにより体重を減少させると考えられている。

既存薬や同効薬との違い⁶⁾

本剤は肥満症を適応とする GLP-1 アナログ (セマグルチド) を有効成分として含有する注射剤である。現在、本剤と同じ有効成分を含有する週1回皮下投与製剤 (オゼンピック皮下注 2 mg およびオゼンピック皮下注 SD) が 2 型糖尿病の治療薬として市販されている。また本剤の最高用量は 2.4 mg と設定されているが、オゼンピック皮下注の最高承認用量は 1.0 mg である。本剤の作用部位・作用機序は食後に内因性末梢 GLP-1 濃度が増加すること、およびヒトに GLP-1 を注入すると満腹感が増強され、エネルギー摂取量が減少することから、GLP-1 の生理的な作用として、エネルギー摂取量および体重調節に対して作用することが示唆されている。一方でオゼンピックの作用部位・作用機序は、膵β細胞上の GLP-1 受容体に結合し、adenosine triphosphate (ATP) から cAMP の産生を促進させることにより、グルコース濃度依存的にインスリンを分泌させる。さらに、血糖値が高い場合にはグルカゴン分泌を抑制する。一方で日本以外の世界各国で体重管理を適応として承認を得ている 1 日 1 回投与の GLP-1 アナログであるリラグルチド (販売名: ビクトーザ、Saxenda) がある。セマグルチドはリラグルチドと同様にアシル化技術に基づいているが、より長い半減期を得るために構造を改変し、セマグルチドの半減期は約 1 週間まで延長された。

薬剤使用時の注意点

1) 本剤の適正使用に必要な確認事項^{1),2),7)}

1-1. 重要な基本的注意

- ・本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認する。3～4 ヶ月間投与しても改善傾向が認められない場合には、本剤の投与を中止する。その後も定期的に体重、血糖、血圧、脂質等を確認して患者の状態を十分に観察し、効果が不十分な場合には本剤の投与中止を検討する。
- ・十分な減量効果が認められた場合 (臨床試験では 5% 以上の体重減少を達成した被験者) には、投与継続の必要性を慎重に判断し、投与開始から 68 週を待たずに本剤の中止と食事療法・運動療法のみによる管理を考慮する。
- ・治療のモチベーションを高めるためにも少しずつ変化する体重を記録することが大切であることを指導する。また患者には毎日記録を続け、受診時に持参してもらうように促す。患者と一緒に記録を確認し、患者の努力を肯定することも重要である。
- ・本剤は血糖降下作用を有するが、インスリン

の代替薬ではない。2 型糖尿病を有する患者に対する本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

- ・急性膵炎の初期症状 (嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等) があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導する (RMP)。
- ・胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応する (RMP)。
- ・下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意する。

1-2. 投与に際して注意を必要とする特定の背景を有する患者

- ① 膵炎の既往歴のある患者
- ② 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
- ③ 低血糖を起こすおそれがある以下の患者または状態
 - ・脳下垂体機能不全または副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足または衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者

1-3. 禁忌

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・糖尿病性ケトアシドーシス (RMP 重要な潜在的リスク)、糖尿病性昏睡または前昏睡、1 型糖尿病の患者 [インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきではない。]
- ・2 型糖尿病を有する患者における重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

1-4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ・妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性を考慮して本剤を投与しない。
- ・治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。

1-5. RMP の安全性検討事項 (重要な特定されたリスク)

低血糖および胃腸障害の発現に注意が必要である。

2) 併用における注意事項⁸⁾

2 型糖尿病を有する患者で糖尿病用薬 (ビッグナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、

チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、SGLT2阻害剤、インスリン製剤等)が併用される場合には、血糖降下作用が増強する可能性があるため、注意すること。GLP-1受容体作動薬とインスリン製剤またはスルホニルウレア剤との併用により、低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるおそれがあるため⁸⁾、これらの薬剤と併用する場合は、減量を検討すること。

3) 重大な副作用^{1), 2), 7) ~ 10)} (RMP)

・低血糖

本剤は、血糖降下作用を有するため、脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常等の低血糖症状が現れることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うように患者ならびに患者の家族へ必ず指導する。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与するように指導する。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量する等、適切な処置を行う。

・急性膵炎

GLP-1受容体作動薬の副作用として急性膵炎が報告されている⁸⁾。嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、すみやかに医師・薬剤師に相談するよう指導する。

・胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸

GLP-1受容体作動薬において胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序^{9), 10)}から、胆石発生が促され、胆嚢炎等が惹き起こされる可能性があること、因果関係が否定できない急性胆道系疾患(胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸)が報告されている。腹痛等の腹部症状がみられた場合には、すみやかに医師・薬剤師に相談するよう指導する。必要に

応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、適切に対応すること。

文献

- 1) ノボノルディスクファーマ株式会社：ウゴービ[®]皮下注，添付文書．2023年11月改訂(第2版)．
- 2) ノボノルディスクファーマ株式会社：ウゴービ[®]皮下注，医薬品インタビューフォーム．2023年3月作成(第1版)．
- 3) ノボノルディスクファーマ株式会社：ウゴービ[®]皮下注，総合製品情報概要．
- 4) Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al: Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015; 58:7370-80.
- 5) Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, et al: Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI insight* 2020; 5: e133429.
- 6) ノボノルディスクファーマ株式会社：ウゴービ皮下注 0.25 mg SD、同 0.5 mg SD、同 1.0 mg SD、同 1.7 mg SD、同 2.4 mg SD に関する資料．
- 7) ノボノルディスクファーマ株式会社：オゼンピック[®]皮下注，リベルサス[®]錠，ウゴービ[®]皮下注に係る医薬品リスク管理計画書(2024年1月更新)．
- 8) 日本糖尿病学会 編：糖尿病治療ガイド2022-2023. 文光堂，東京，2022, pp.67.
- 9) Keller J, Trautmann ME, Haber H, et al: Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. *Regul Pept* 2012; 179: 77-83.
- 10) Shaddinger BC, Young MA, Billiard J, et al.: Effect of albiglutide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in healthy individuals: A randomized crossover study. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 1322-9.

質疑応答

ポストコロナの状況と対応

(大阪府：R.K.)

(回答) 浮村 聡*

はじめに

- ・ COVID-19に係る医療提供体制については、通常の医療体制への移行(外来対応の拡大、確保病床によらない形での入院患者の受入、医療機関間での入院決定等)が進み、2024年4月1日以降通常の医療提供体制によって対応する。
- ・ 発熱患者対応に関する特例点数およびコロナ罹患患者に関する入院の特例点数、外来対応医療機関の指定・公表の仕組み、治療薬および入院医療費にかかる公費負担医療等も2024年3月31日をもって全て廃止された。
- ・ 今後はすべて健康保険での取り扱いになるため、抗ウイルス薬の薬剤費が高額となることで基礎疾患があり、高齢で、ワクチン接種の回数少ないような抗ウイルス薬投与が必要な患者が処方希望せず、結果として重症化を招くことが懸念される。
- ・ 高齢者施設のCOVID-19感染者への対応に係る補助、施設内療養の補助、医療機関からのコロナ回復患者の受入の場合の加算等はすべて廃止された。2024年の診療報酬改定は高齢者施設が医療機関と連携し、自立して新興感染症に対応し、高齢者施設と連携する医療機関としても新たな対応が求められる内容となっている。
- ・ 従来の新型コロナワクチンの特例臨時接種はこれまで無料で接種が行われてきたが、このワクチンは廃棄の指示が出ており、今後は秋冬に自治体による定期接種が行われ、その対象者の自己負担額は最大でおよそ7,000円になった。
- ・ 次のパンデミックが数十年以内あるいは数年以内に発生することも想定する必要がある。したがって次のパンデミックに備えて感染症に強い社会、強い医療システムを構築することが求められていると考えられる。

Q1. 今後のCOVID-19診療の体制はどうなるのでしょうか

発熱患者対応に関する特例点数およびコロナ罹

患者に関する入院の特例点数、外来対応医療機関の指定・公表の仕組み、治療薬および入院医療費にかかる公費負担医療等も2024年3月31日をもって全て廃止された¹⁾。今後は外来診療においては広く一般の医療機関による対応に移行、入院も確保病床によらない形での入院に移行し、入院調整も医療機関間で入院を決定することとなる(図1)²⁾。検査においても高齢者施設等での行政検査が終了し、自治体の相談窓口等も廃止され、すべて健康保険での対応に移行する。その結果自己負担金は増加し、高額医療費制度の適応となるケースが増加すると考えられる。

方向性としては恒常的な感染症対策への見直しが行われ、外来では発熱患者等への診療に加算(+20点/回)、入院では特に感染対策が必要な感染症(COVID-19を含む)の患者入院の管理に対し、①入院加算の新設(+100~200点/日)、②個室加算の拡充(+300点/日)、③リハビリに対する加算の新設(+50点/回)等の評価が行われることとなったが、これまでのCOVID-19対策に比べると大きな減額となる。

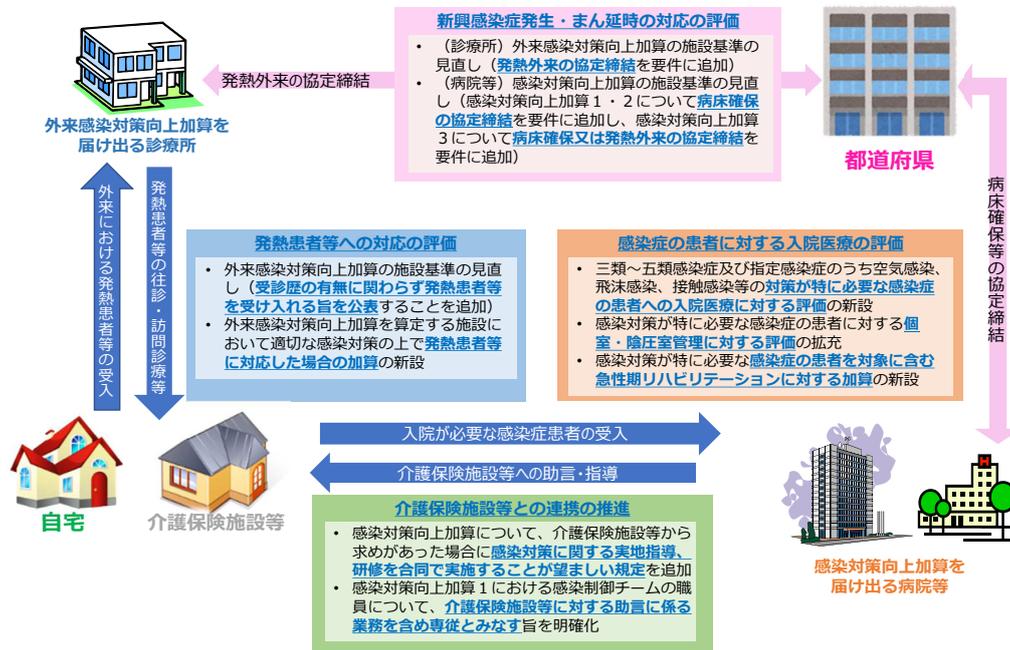
Q2. 外来での具体的な各薬剤の負担金はどうなるのでしょうか。

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が増殖することが主病態で、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によるウイルス量減少を目指し、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。^{2)~5)}

* 大阪医科薬科大学功労教授 / 市立ひらかた病院特命顧問

令和6年度診療報酬改定 II-6 新興感染症等に対応できる地域における医療提供体制の構築に向けた取組-②

ポストコロナにおける感染症対策に係る評価の見直しの全体像

図1 ポストコロナにおける感染症対策に係る評価の見直しの全体像(文献²⁾より)

「COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版」⁵⁾において、一般に重症化リスク因子のない軽症例の多くは自然に改善することを念頭に、対症療法で経過を見ることができるとあり、重症化のリスクを勘案して抗ウイルス薬投与を検討すべきと考えられる。

今後はすべて健康保険での取り扱いになるため、最も安価なゾコバ[®]においても1処方での薬価はおよそ52,000円、医療費の自己負担金は1割の場合でおよそ5,200円、2割の場合でおよそ10,300円、3割の場合でおよそ15,500円となる。ラゲブリオ[®]においては1処方での薬価はおよそ94,000円、医療費の自己負担金は1割の場合でおよそ9,400円、2割の場合でおよそ18,800円、3割の場合でおよそ28,200円、パキロビッド[®]においては1処方での薬価はおよそ99,000円、医療費の自己負担金は1割の場合でおよそ9,900円、2割の場合でおよそ19,800円、3割の場合でおよそ29,700円となる。正確な数値は表1に示す。このほかに新型コロナの疑いで外来の医療機関を受診した場合は検査料や医療費も必要になる。薬剤費が高額なために、基礎疾患があり、高齢で、ワクチン接種の回数の少ないような抗ウイルス薬投与が必要な患者が処方希望せず、結果として重症化を招くことが懸念される。ただし1ヵ月あたりの医療費が高額になった場合には医療費の「高額療養費制度」が適応され、所得に応じた限度額以上の自己負担金は生じない。

Q3. 入院医療費はどうなるのでしょうか。

重症化のリスクがある場合等に入院して治療を受けると、これまでは「高額療養費制度」を適応した上で、さらに最大1万円が補助されてきたが、4月からは補助はなくなった。厚生労働省の試算では、住民税非課税世帯ではなく、年収およそ370万円までの75歳以上の高齢者が、新型コロナで7日間入院した場合のコロナ治療薬の費用を除く自己負担金は所得に応じて39,800円から57,600円になるほか、食事代が別にかかる。注射薬のベクルリー[®]の薬価は若干下がったが、表1に示す如く5日間投与した場合の薬価は185,992円になる。したがって今後抗ウイルス薬の投与を希望しない患者や家族が増えてくることが予想されるので、重症化リスクがあり、抗ウイルス薬の投与が必要な患者やその家族にこれまで以上に重症化リスクについての丁寧な説明が求められると考えられる。

抗体製剤の重症化抑制効果はウイルス変異が進みその効果はかなり低下したことから通常の投与は推奨されず、2024年5月末日を持って供給が停止された。これまでは抗体依存性細胞傷害(ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity)効果の期待されるソトロピマブ⁶⁾を、免疫が自ら抗ウイルス抗体を生成できないような免疫能低下患者でウイルス量が減らず難渋する場合などに限定してエキスパートが投与を考慮していたが、今後は

表 1

販売名	一般名	投与対象	R6.4 月以降の薬価	1 治療当たり薬価
ベクルリー点滴静注用 100 mg	レムデシビル	SARS-CoV-2 感染症 (軽症～重症患者。軽症患者に投与する場合は重症化リスクを有するもの)	46,498 円	185,992 円
ラゲブリオカプセル* 200 mg	モルヌピラビル	SARS-CoV-2 感染症 (軽症～中等症 I 患者で重症化リスクを有する患者)	2,164.9 円	86,596 円
パキロビッドパック 600/300	ニルマトレルビル /リトナビル	SARS-CoV-2 感染症 (軽症～中等症 I 患者で重症化リスクを有する患者)	19,805.50 円	99,027.50 円 (600 の場合)
ゾコーバ錠 125 mg	エンシトレルビル フマル酸	SARS-CoV-2 感染症 (軽症～中等症 I 患者)	7,407.040 円	51,851.80 円

*ラゲブリオカプセルは 7 月 1 日から薬価改訂

在庫以外の使用は行えなくなる。

Q4. 高齢者施設への支援はどうなるのでしょうか。

高齢者施設の COVID-19 感染者への対応に係る補助、施設内療養の補助、医療機関からのコロナ回復患者の受入の場合の加算等はすべて廃止された。

今後は今後の新興再興感染症の発生に備えた高齢者施設等の恒常的な取り組みとして、①新興感染症の対応を行う医療機関との平時からの連携が義務化、②新興感染症の対応を行う医療機関と連携し、当該医療機関が行う院内感染対策に関する研修に参加すること等を評価する加算の創設 (10 単位/月)、③感染対策に係る一定の要件を満たす医療機関から実地指導を受けることを評価する加算の創設 (5 単位/月)、④新興感染症発生時に施設内療養を行う高齢者施設等を評価する加算の創設 (240 単位/日) 等が新たに示された。高齢者施設が医療機関と連携し、自立して新興感染症に対応し、高齢者施設と連携する医療機関としても新たな対応が求められる内容となっている。

Q5. 日本の COVID-19 対策はうまくいったのでしょうか。

厚生労働省によれば 2024 年 4 月 19 日国内での COVID-19 累計陽性者数は約 3,360 万人、死亡者数は約 74,000 人であり、人口 10 万人当たりの死者数は約 600 人である⁷⁾。欧米各国は 3,000 人を超えており、日本の高齢化率は 29% と世界で欧米諸国の約 2 倍弱であり、COVID-19 の重症化リスクや死亡リスクは年齢が増すとともに高くなることを考えると日本の人口当たりの死者数は非常に少なく、高齢化率が 10% 以下の国と同程度である。したがって死者数という最も重要なアウトカムでみても日本の対策は極めてうまくいったと評価される。その原因は平均 4 回と

いう高いワクチン接種率、抗ウイルス薬が供給されて以降は薬剤費の自己負担なく薬剤を投与できる制度、マスク装着率の高さ、法的強制力はなくても行動制限を行った国民性等、様々な要因が関連したと考えられる。

Q6. 現在の COVID-19 の疫学状態とそのリスクはどうなのでしょうか。

COVID-19 に関して流行初期には免疫を有する人がいなかったため爆発的に感染が拡大した。現在は日本人全体で平均 4 回のワクチン接種が行われ、人口の 6 割以上が既感染状態となっているため爆発的な流行や重症者の増加は起こりにくくなっていると言える。しかしこの一年でも夏休みや年末年始等、往来が増えて他地域の住民が会う機会が増え、また冷暖房により換気を行いにくい季節には感染が拡大してきた。したがって今後もある程度の感染拡大は起こり得ると考えられる。

Q7. 今後のワクチン接種についてどう考えたらよいのでしょうか。またその対象や費用はどうなるのでしょうか。

従来の新型コロナワクチンの特例臨時接種はこれまで無料で接種が行われてきたが、このワクチンは廃棄の指示が出ており、令和 6 年 4 月 1 日以降速やかに実施しなくては行けない。日本医師会は各都道府県の医師会に対し令和 6 年 4 月 2 日に以下の文章を発出した⁸⁾。

○新型コロナウイルス感染症に係る定期的予防接種の対象者について、「65 歳以上の者」、「60 歳以上 65 歳未満の者であって、心臓、腎臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者」とすること。

➤ 心臓、腎臓若しくは呼吸器の機能又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害の程度は、「予防接種法の一部を改正する法律等の施行について」(平成13年11月14日付(地Ⅲ148)の第二の1の(1)においてインフルエンザに係る定期の予防接種の対象者について示している障害の程度を参照すること。

ワクチンの重症化抑制効果はデルタ株流行下において2回、オミクロン株流行期においては3回の接種により高い予防効果が得られることが国内のデータで示されている⁹⁾。また懸念される副反応であるが、代表的な副反応に心筋炎があるが、COVID-19罹患時の心筋炎の合併率はワクチンの約100倍であり、科学的にそのメリットとデメリットを評価すべきと考えられる。

今後は秋冬に自治体による定期接種が行われ、その対象者の自己負担額は最大でおよそ7,000円になることが正式に決まった。自治体の独自の補助がある場合はさらに安くなる可能性があるが、定期接種の対象者は65歳以上の高齢者と、60歳から64歳の重症化リスクが高い人のみであり、これ以外の人は「任意接種」となるため、自己負担額は7,000円を超える見通しである。接種を受ける努力義務や自治体からの接種推奨の規定はない。一方で既感染者についてもワクチンの効果が期待されることから、既感染者を接種の対象から除外することにはならない方針となっている。

また流行している株に対応したワクチンを用いることで、より高い中和抗体価の上昇等が期待され、重症化予防効果だけでなく、発症予防効果の向上が期待されることから接種に用いられるワクチンの種類は当面毎年見直す方針となっている。

Q8. 新型コロナウイルス感染症の罹患後症状についてどう対応すればよいのでしょうか

新型コロナの罹患後症状に悩む方の診療をしている医療機関の情報について、ウェブサイトへの掲載に関して国で定める要件はないが、新型コロナの罹患後症状で悩む方が容易に医療機関に繋がるよう、新型コロナ罹患後によくみられる症状別、診療科別、地域別に医療機関を検索できるようにする、見やすくする等、アクセシビリティへの配慮を行うことが求められる⁴⁾。COVID-19は通常の感冒やインフルエンザと異なって後遺症発症率が高い疾患である。現在は倦怠感や疲労感を訴える患者が多く、ブレイクフォグといわれる状態のためこれまで行っていた社会活動ができなくなり、通学や通勤ができなくなる人も存在する。後遺症に対する社会の理解が進むとともにワクチンや抗ウイルス薬の投与が後遺症の発症リスクを下げる効果があることも理解してもらう必要がある。

Q9. いつまでCOVID-19に対する対策は続けなくてはならないのでしょうか。

5類移行後マスクを装着している人は少なくなり、ワクチン接種あるいは罹患により抗体を獲得し重症化リスクが低下した人が増えたため、特に屋外ではマスクは不要な状況となったと考えられる。しかし高齢者には未感染の人も多いことが推定され、ワクチンによる免疫は時間経過とともに低下していくことから、特に基礎疾患を複数有する高齢者は一定の感染対策を今後も考慮すべきと考えられる。特に病院の入院患者や医療スタッフで陽性者が出た場合はクラスター発生のリスクを評価し、感染対策を実施せざるをえない状況が発生すると考えられる。また医療機関においても免疫能が大きく低下した患者が多い高度機能病院と、比較的若年で重症化リスクの低い患者が多く来院するクリニックでは異なるレベルの対策を考慮すべきと考えられる。またその対策は冷暖房が必須で十分な換気が困難でこれまでも大きな流行を経験してきた夏や冬と、換気が比較的容易でこれまでも比較的患者数が少なかった春や秋では必要なレベルが異なると考えられる。また当初重要視されていた接触感染のリスクは比較的低いことが判明し、日本環境感染学会の定めた「医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド第5版」¹⁰⁾においても例えば外来診療においてはN95マスクやガウン等は不要でサージカルマスクとフェイスシールドのみの装着を推奨している。

感染対策はいったん緩和した後に再び厳しくすることは困難である。したがってマスク着用の義務化をやめるときには、熱、咳、鼻水等の有症状の方には必ずマスク装着をお願いするあるいはハンカチで鼻と口を覆うという咳エチケットの推奨をお願いするといった工夫が必要と考える。

Q10. また近い将来パンデミックはおこるのでしょうか。

我々の世界はこれまでにないほど新興再興感染症が発生しやすい状況になっている。その理由として地球温暖化による気候の変化、それに伴う微生物の適応と変化や生態系の変化、経済発展と土地利用法の変化や都市化の進行、飛行機等、交通機関の発達と国際旅行や流通の増加、人口動態の変化、戦争や政情不安に伴う飢餓や貧困と社会的不平等等が考えられる。

例えば温暖化によって日本でもヒトスジシマカの生息域の北上が進行している。またペストの拡大に数百年を要した中世と異なり、現在は感染症の拡がる速度が極めて速くなっている。都市化の進行により動物とヒトとの距離が近づいており、動物からヒトへのスピルオーバー(自然宿主から

それ以外の生物にウイルスが直接感染すること)をきっかけにヒトでの新興再興感染症が流行することが起こり得るといえる。したがって次のパンデミックが数十年以内あるいは数年以内に発生することも想定する必要がある。

今回の COVID-19 によるパンデミックにより日本の医療システムの長所も短所もかなり明らかになったといえる。したがって次のパンデミックに備えて感染症に強い社会、強い医療システムを構築することが求められていると考えられる。また COVID-19 のような未知の感染症は偏見や差別を生じやすいことも重要な点であり、正しい知識の啓蒙を行うシステムの構築も重要であると考えられる。

Q11. もしパンデミックが近い将来またくるとすればどのような医療体制が求められるのでしょうか。

今回の COVID-19 によるパンデミック当初、日本の検査実施能力は欧米諸国に比べて非常に低くそのため検査実施のハードルが高かったことが問題となった。当初は国立感染症研究所からプライマーを提供してもらい、各地の公衆衛生研究所や大学病院等、限られた施設でしか検査が実施できなかった。その後全自動の PCR 検査等の遺伝子検査、抗原定性検査、抗原定量検査等、様々な検査機器や迅速検査キットが開発され、一気に日本の検査能力が向上した。遺伝子検査機器が大小、様々な医療機関に導入されたことをプラスのレガシーとして活かしていく必要があると考えられる。

遺伝子検査は大きく 3 種類に分類される¹¹⁾。一つ目は全自動遺伝子解析装置 (POCT, point of care testing) で拡散抽出も不要で操作も容易であり、今回広く普及したが、新興感染症が発生したときに新たなターゲットに対する試薬が開発されるまで一定の時間を要する。二つ目は多項目遺伝子関連検査で、薬剤耐性菌の耐性遺伝子の検出や呼吸器感染症の原因となる多種の病原体を一気に検出することができる長所がありパンデミックのおこっていない平時にも利用価値がある。しかし機器も試薬も高価であり、やはり新興感染症の初期対応には不向きである。三つ目は laboratory developed test (LDT) といわれる実験室レベルでも用いられる機器であり、様々な試薬が使用でき、新興再興感染症への対応も比較的容易である。一方で拡散抽出が必要で手技も煩雑である欠点があり、大学で研究機器として使用していても大学病院がこの種の機器を保有していなかったところもあり、未来への備えとして一定レベルの細菌検査室を有する基幹病院での LDT の普及促進が必要と考えられる。

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、2023 年度には講演料の提供を受けている。

文献

- 1) 大阪府：令和 6 年 4 月以降における新型コロナウイルス感染症対応。令和 6 年 3 月 8 日。< <https://www.pref.osaka.lg.jp/documents/61675/kyusiryoy1-1.pdf> >
- 2) 厚生労働省：令和 6 年度診療報酬改定説明資料等について。令和 6 年 3 月 5 日。< https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352_00012.html >
- 3) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 10.1 版。診療の手引き編集委員会, 2024 年 4 月。< <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> >
- 4) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント・第 3.0 版。診療の手引き編集委員会, 2023 年 10 月。< <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001159305.pdf> >
- 5) 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 >
- 6) Bruel T, Vrignaud LL, Porrot F, et al, ANRS 0003S CoCoPrev Study Group: Sotrovimab therapy elicits antiviral activities against Omicron BQ.1.1 and XBB.1.5 in sera of immunocompromised patients. *Med* 2023; 4: 664-7.
- 7) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の現在の状況について (令和 5 年 4 月 19 日版)。< https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_32731.html >
- 8) 日本医師会：5 種混合ワクチン、15 価肺炎球菌ワクチン及び新型コロナワクチンの接種の定期接種化等に伴う予防接種法令改正関係通知について。< https://www.med.or.jp/dl-med/kansen/novel_corona/2024ken2_23.pdf >
- 9) Arashiro T, Miwa M, Nakagawa H, et al: COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan: A multicenter case-control study (MOTIVATE study). *Vaccine* 2024; 42: 677-88.
- 10) 日本環境感染症学会：医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 5 版。< http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsip/COVID-19_taioguide5.pdf >
- 11) 柳原克紀：感染症診療における遺伝子検査の展開。日本内科学会雑誌 2024; 113 臨時増刊号：86-91.




 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/jscm2024/>

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 : jscm2024@kwcs.jp



第46回 The 46th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

日本循環制御医学会 総会・学術集会

大会テーマ
循環制御のフロンティア

会期 2025. 6.20^{FRI}・21^{SAT}

会場 JA 上川ビル大会議室
(北海道旭川市宮下通4丁目2番5号)

大会長 入部 玄太郎 旭川医科大学生理学講座自律機能分野・教授

副会長 牧野 洋 旭川医科大学麻酔・蘇生学講座・教授



一般演題募集 2025年1月20日(月)~3月5日(水)

<https://www.ec-mice.com/46jsccm>



北海道 旭川 「旭橋」から大雪山連峰を望む

主催事務局
旭川医科大学生理学講座自律機能分野
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

運営事務局
株式会社イー・シー
〒060-0807 札幌市北区北7条西4丁目8-3 北口ヨシヤビル5F
Tel 011-299-5910 FAX 011-299-5911
Mail:46jsccm@ec-mice.com

「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、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, 島山登, 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@jsccm.org

編集後記

本号の巻頭言で、補助循環の進歩について藤野先生が記述されているように、今後ますます補助臓器、あるいは人工臓器の使用が増えていくと思われます。このような状況下で麻酔科医は ECMO に代表されるような補助循環に対する知識はもちろん、循環器内科、心臓外科医と共に使用選択に携われる臨床力が必要になると思われます。本号の特集 1、2 ではそれらに関する重要点を基礎的な内容も含め詳しく説明を頂いています。2 編の総説を含め、大変教育的な内容になっていますので、職場の皆様にもぜひご紹介頂きたいと思ひます。本号は 3 編の症例報告を掲載していますが、愛読者を増やし、投稿数が増えればさらに学術的なものになるのではと思考する次第です。企業からも多数の広告を頂いています。今後も読者、投稿者、ご協力頂いている企業すべてが、win-win になるような雑誌であり続けられれば幸いです。

(白水 和宏)

- ・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45巻 第1号 (2024)

- 公開日 / 令和6年6月30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私たちは信じています。

医療従事者の皆さまが、患者さん一人ひとりのニーズに寄り添った医療を提供できるよう、予防や治療、回復へのそれぞれの道のりをイノベーションで支えます。



世界中の人々の
健康で豊かな生活に貢献する

イノベーションに情熱を。ひとに思いやりを。



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社