



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集 第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

「定量的な血圧制御を目指して」

原著

当院でのカットダウン法によるペースメーカ植込みの現況－穿刺法との合併症発生率の比較－

症例

Management of pneumonectomy in an adult congenital heart disease with Fontan circulation under general anesthesia with remimazolam: A case report
Hypotension During General Anesthesia Induction due to Oral Administration of 5-Aminolevulinic Acid and Residual Effects of Long-acting Angiotensin Receptor Blockers: A Case Report
Reconstruction for middle colic artery aneurysm in a patient after thoracic and abdominal aortic aneurysm repairs

関連学会印象記

第89回日本循環器学会学術集会

第46回日本高血圧学会総会

Anesthesiology 2024 に参加して

留学速報

機械的循環補助の大型動物研究@ミシガン大学

文献紹介

新著紹介

心不全診療の歩き方

施設紹介

琉球大学病院～新病院の手術部・集中治療部～

研究室紹介

東京医科大学細胞生理学分野

薬剤紹介

ツイミーグ®錠 500 mg (イメグリミン)

質疑応答

再生心筋補填による心不全治療法開発の現状

会告

循環制御・目次

第46巻第1号(通巻149号)

巻頭言

少し深く考える力があつたなら ... 松本 美志也 1

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「定量的な血圧制御を目指して」

1. 血圧を循環平衡・圧-容量曲線から考える 蓑手 孝宗 2
2. 自動心不全治療装置 血圧自動制御 上村 和紀 5
3. 左室圧-容量軌跡(PV-Loop)から見た血圧制御 白石 貴大 11
4. 前負荷の指標：平均循環充満圧、有効循環血液量、左室拡張末期容積の近似 山崎 裕紀子 19

原著

当院でのカットダウン法によるペースメーカー植込みの現況
—穿孔法との合併症発生率の比較— 藤田 智之 22

症例

- Management of pneumonectomy in an adult congenital heart disease
with Fontan circulation under general anesthesia with remimazolam: A case report Yasutaka Funatsu 26
- Hypotension During General Anesthesia Induction due to Oral Administration of 5-Aminolevulinic Acid
and Residual Effects of Long-acting Angiotensin Receptor Blockers: A Case Report Nozomi Kameyama 31
- Reconstruction for middle colic artery aneurysm
in a patient after thoracic and abdominal aortic aneurysm repairs Yosuke Miyamoto 35

関連学会印象記

- 第89回日本循環器学会学術集会 佐藤 啓 39
- 第46回日本高血圧学会総会 岸 拓弥 42
- Anesthesiology 2024 に参加して 蓑手 孝宗 45

留学速報

機械的循環補助の大型動物研究@ミシガン大学 中島 啓裕 47

文献紹介

- I 川人 伸次 50
- II 川島 信吾 51

新著紹介

心不全診療の歩き方 大竹 正紘 53

施設紹介

琉球大学病院～新病院の手術部・集中治療部～ 垣花 学 55

研究室紹介

東京医科大学細胞生理学分野 横山 詩子 59

薬剤紹介

ツイミーグ®錠 500 mg(イメグリミン) 藤本 亜弓 63

質疑応答

再生心筋補填による心不全治療法開発の現状 福田 恵一 67

会告

- 第46回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 73
- 第47回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 74
- 投稿規定 75

編集後記

..... 畠山 登 77

巻頭言

少し深く考える力があつたなら ...

松本 美志也*

麻酔科医になって数年経った頃の話である。帝王切開術の麻酔を硬膜外麻酔で行い、患者を病棟に帰室させる時にふと患者の顔を見ると顔面が紅潮していた。血圧低下もなく気分不良もなかったのでもそのまま帰室させた。顔面紅潮の理由がわからなかったのでも先輩に聞くと、先輩の答えは「局所麻酔薬の過量投与だろう」であった。当時の私はその答えに納得して、その答えが正しいか検証することを思いつかなかつた。

少し経って、同じように硬膜外麻酔で帝王切開術の麻酔をしていると、腹膜を閉じる頃に突然収縮期血圧が約 20 mmHg 低下し、手術終了時には血圧が回復することに気がついた。先輩に聞くと「わからない」との答え。今回は自分なりに少し考えて、まずこれが一般的な現象か検証してみることにした。50 例を集めてみると驚いたことに程度の差はあつたが、腹膜を閉じる頃に全例で血圧が低下し、全例で心拍数が増加して、手術終了時にはほぼ前値に回復していた。血行動態の変化から考えると一時的な hypovolemia を示唆していた。しかし、hypovolemia になる理由がわからなかつた。

それから 1,2 年後に英文雑誌を読んでいると、腸間膜の牽引により腸間膜内の血管内皮細胞からプロスタグランジン I_2 (PGI_2 , prostaglandin I_2) が放出され、全身の血管拡張により flushing が起こり、血圧が低下するという報告が目にとまった。帝王切開術でも何らかの血管が牽引される可能性があると考え、4 名の患者の協力を得て動脈血中の PGI_2 の代謝産物である 6-ケトプロスタグラン

ジン $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PGF_{1\alpha}$, 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$) を測定してみた。その結果、血圧低下に伴い顔面や手掌の flushing が起こり、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ の濃度が上昇していた。

私は一つの現象を顔面紅潮と血圧低下という二つの面から別々に観察していた。顔面紅潮に気がついたときに、私に少し深く考える力があつたら、その後の症例で局所麻酔薬の使用量と顔面紅潮の程度に相関があるか検討し、両者には相関がないという結果が得られたはずである。そして、その結果を受けて、いつの時点で顔面紅潮が起こるかを調べ、もっと早く血圧低下に気がついたかもしれない。一方、血圧低下に気がついたときに、もう少し深く考える力があつたら、血圧低下の原因として血管拡張を一つの候補に挙げ、顔面紅潮に結びつけることができたかもしれない。

ノーベル賞受賞者の Furchgott は、摘出した血管を用いた研究で、アセチルコリンはリング状の標本では血管を弛緩させることが多く、らせん状に切り開いた標本では血管を収縮させることが多い事実気がついた。そして彼は、血管をらせん状に切り開くときに内皮細胞を損傷し、その影響で結果に差が出るのではないかと考えた。特に高度な研究技術を駆使したわけではないが、丁寧な観察力と深く考える力が血管内皮細胞由来の血管弛緩物質という発想につながつた。Furchgott のような深く考える力を身に着けることは容易ではないが、丁寧な観察力と少し深く考える力を身に着けるだけでも日々の麻酔は格段に楽しくなる。

* 徳山医師会病院

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「定量的な血圧制御を目指して」

1. 血圧を循環平衡・圧-容量曲線から考える

蓑手 孝宗*

キーワード：blood pressure、circulatory equilibrium、
pressure-volume loop

血圧は、循環評価において重要な指標の一つであり、心拍出量 (CO, cardiac output) と体血管抵抗 (SVR, systemic vascular resistance) のバランスによって決定される。しかし、血圧が正常であっても、必ずしも適切な組織灌流を意味するわけではない。組織灌流には、十分な酸素供給と適切な灌流圧の両方が必要であり、心拍出量が低下すると酸素供給量も減少し、組織の代謝需要を満たせなくなる可能性がある。本稿では、心拍出量の理解を助ける循環平衡の概念と、灌流圧の理解を助ける圧-容量曲線の視点を組み合わせることで、循環管理の実践に役立つことを目的とする。

循環平衡を理解する上で重要なのが、スターリングの心拍出量曲線とガイトンの静脈還流曲線である^{1),2)}。心拍出量曲線は、右房圧と心拍出量の関係を示し、右房圧が上昇すると心拍出量も増加する。この曲線の傾きは、心室の収縮性だけでなく、拡張性や後負荷の影響も受ける^{3),4)}。一方で静脈還流曲線は、静脈還流量と右房圧の関係を示し、静脈還流量がゼロになる圧を平均体血管充満圧と呼ぶ。この圧と右房圧の差によって静脈還流が生じる。これらの曲線は、横軸に右房圧、縦軸に心拍出量(静脈還流量)をとるため同一平面上に描くことができ、心拍出量曲線と静脈還流曲線の交点が循環平衡点となる^{2),5),6)}。循環平衡は心血管機能が変化した際の前負荷の動きを直感的に把握するのに有用である(図1)。

圧-容量曲線は、心室の1心拍における圧と容量の関係を示す。この曲線は、収縮性を表す収縮末期圧-容積関係 (ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship)、拡張性を表す拡張末期圧-容積関係 (EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship)、前負荷を表す心室拡張末期容積 (Ved, end-diastolic volume)、後負荷を表す実効動脈エラスタンス (Ea, effective arterial elastance) に

よって決まる。圧-容量曲線の利点は、一回拍出量 (SV, stroke volume) を形成する各要素を個別に評価できる点にある。これにより、血圧の変化がどの要素によるものかを理解しやすくなる(図2)。

圧-容量曲線でそれぞれの要素が変化したときの心拍出量曲線のグラフの動きを考えてみる。

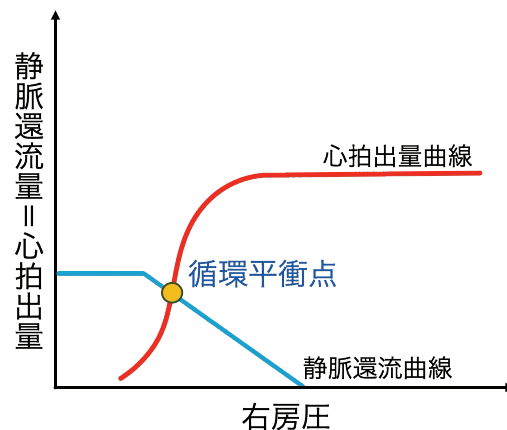


図1 循環平衡

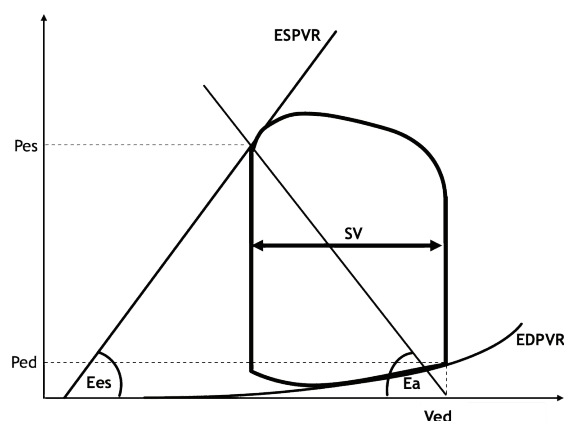


図2 圧-容量曲線

収縮末期圧-容積関係 (ESPVR)、拡張末期圧-容積関係 (EDPVR)、拡張末期容積 (Ved, end-diastolic volume)、収縮末期エラスタンス (Ees)、実効動脈エラスタンス (Ea)、1回拍出量 (SV)、収縮末期圧 (Pes)、拡張末期圧 (Ped)

* 徳島大学病院麻酔科

ただし実際には各項目はそれぞれ関係し合っているため、このような一項目だけの变化は現実には起こらない点に注意が必要である。

収縮性が低下した場合、ESPVRの傾きである収縮末期エラストンス (Ees, end-systolic elastance) が低下し、収縮末期圧 (Pes, end-systolic pressure) とSVは低下する。これを心拍出量曲線で考えてみると、同じ前負荷で心拍出量が減るのでグラフは下に移動することがわかる (図3)。

拡張性が低下した場合、EDPVRの傾きが上昇し、拡張末期圧 (Ped, end-diastolic pressure) は上昇する。同じ心拍出量を出すためにより高い中心静脈圧が必要となるため、心拍出量曲線は下に移動する (図4)。

後負荷 E_a は平均血圧を P_{es} と近似し、オームの法則を用いると $E_a = HR \times SVR$ と表される。ここから心拍出量を圧-容量曲線の要素で表すと、 $CO = \frac{E_{es}}{E_{es}/HR + SVR} (V_{ed} - V_0)$ となる。これにより、 E_a が上昇した場合には、HR 上昇の影響

とSVRの上昇による影響によって心拍出量曲線は上にも下にも移動し得ることがわかる (図5)。

循環平衡と圧-容量曲線には、それぞれ長所と短所がある。循環平衡は、心拍出量と静脈還流のバランスを視覚的に理解しやすいが、個々のパラメータの影響が心拍出量曲線の変化の中に埋もれてしまう。一方で圧-容量曲線は、各パラメータの変化を詳細に分析できるが、前負荷の変化を捉えにくい。したがって、両者を補完的に活用することで、より包括的な循環動態の理解が可能となる。

血圧は、心拍出量と血管抵抗のバランスによって決定される動的なパラメータである。循環平衡の理解によって、心拍出量と静脈還流のバランスを評価でき、圧-容量曲線の分析を通じて心機能の詳細な評価が可能となる。両者を組み合わせることで、より包括的な循環動態の理解が得られ、臨床における循環管理の精度を向上させることができる。

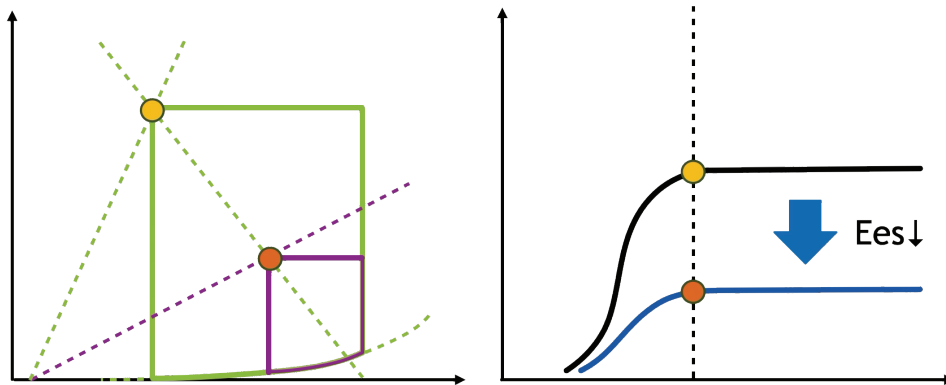


図3

収縮性が低下した場合、ESPVRの傾きであるEesが低下し、収縮末期圧PesとSVは低下する。PVループは緑のグラフから紫のグラフへと変化する。同じ中心静脈圧で出せる心拍出量が低下するため、心拍出量曲線は下に移動する。

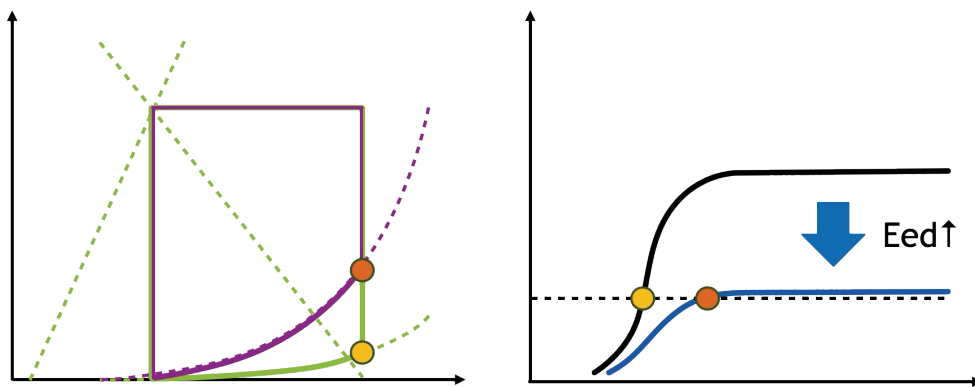


図4

拡張性が低下した場合、EDPVRの傾きが上昇し、拡張末期圧Pedは上昇する。同じ心拍出量を出すためにより高い中心静脈圧が必要となるため、心拍出量曲線は下に移動する。

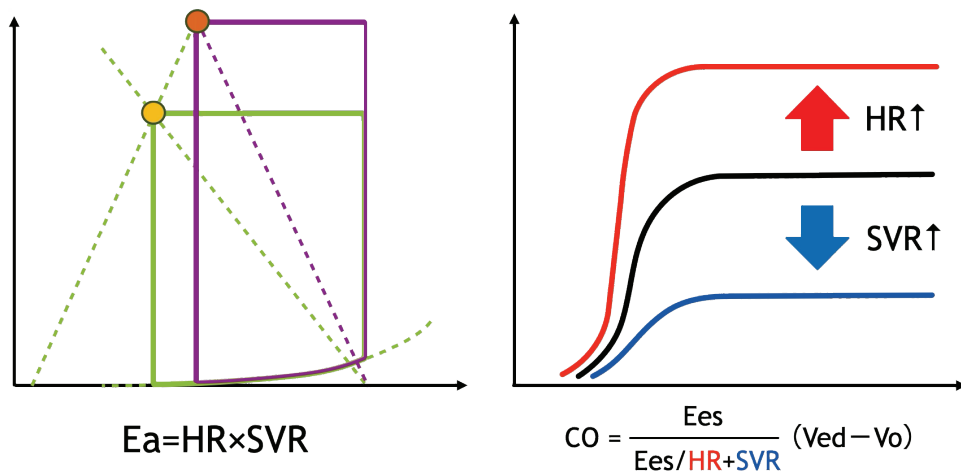


図5

Ea が上昇した場合には、HR上昇の影響とSVRの上昇による影響によって心拍出量曲線は上にも下にも移動し得る。

本稿の内容は、第45回日本循環制御医学会シンポジウム3「定量的な血圧制御を目指して」(2024年、徳島)で発表した。

利益相反

本稿に関して開示すべき利益相反事項はない。

文献

- 1) Patterson SW, Starling EH: On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 1914; 48: 357-79.
- 2) Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al:

Venous return at various right atrial pressure and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189: 609-15.

- 3) 菅弘之, 高木都, 後藤葉一ら: 心臓力学とエナジエティックス. コロナ社, 東京, 2000.
- 4) 菅弘之: LECTURES 教育講座「心機能」3回シリーズ. *日本生理学雑誌* 2003; 65: 204-16.
- 5) 砂川賢二: Guytonの静脈還流は医学部で教えるべきである. *循環制御* 2016; 37: 168-77.
- 6) Persichini R, Lai C, Teboul JL, et al: Venous return and mean systemic filling pressure: Physiology and clinical applications. *Crit Care* 2022; 26: 150-61.

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「定量的な血圧制御を目指して」

2. 自動心不全治療装置 血圧自動制御

上村 和紀*

はじめに

全身麻酔中や心疾患患者管理において、低血圧・低心拍出量・肺うっ血等の循環不全に対し、輸液や心血管作動薬の投与を好適に調整し、平均血圧 (AP, mean arterial pressure) ・心拍出量 (CO, cardiac output) ・左心房圧 (LAP, left atrium pressure) を安定して好適な範囲に保つことが重要だ。しかし重症患者管理ほど医療者の負担は大きく、疲れ・不注意による人為的ミスにもつながる。我々は、このような問題を克服し、安定した血行動態維持を目的として、薬剤治療や機械的循環補助治療をコンピュータ制御により自動化する循環管理システムを開発してきた。

麻酔中の血圧制御システム

麻酔中の低血圧は、術後合併症のリスクを高める。このため、昇圧薬投与による緻密な AP 管理が望まれる。著者らは最近の研究で、術中低血圧を防止するノルアドレナリン (NA, noradrenaline) 自動投与システムを開発した¹⁾ (図 1A)。システムに目標 AP 値を入力してシステムを起動すると、低血圧時に NA 投与量を自動調節し、AP を目標値へ正確に回復させ維持する (図 1B)。

術中低血圧の原因が、麻酔薬等による血管拡張の場合はこのシステムでも対処可能であるが、急性心不全・心機能低下や出血が原因の時には、単に昇圧薬投与のみでは不十分であり、逆に状態悪化のリスクもある。原因に応じた適切な投与薬剤の選択・投与量調節が求められる。我々はこの課題に対処し、心臓血管系の異常を包括的に把握し、循環制御治療を好適に自動化するシステムを開発してきた。システムは心臓・血管機能を包括的に捉え、その機械的特性を直接制御する。このシステム開発の基盤理論となったのが包括的循環平衡理論²⁾である。

包括的循環平衡理論の確立

Guyton らの循環平衡理論³⁾ (図 2A) では、CO 曲線と静脈還流 (VR, venous return) 曲線の交点か

ら CO と右心房圧 (RAP, right atrial pressure) が予測され、その決定メカニズムの解析を可能にする。しかし Guyton 理論では、選択的左心・右心不全における血行動態解析が困難であった。Sunagawa らは、Guyton 理論を拡張し、より包括的な循環平衡理論を確立した²⁾ (図 2B)。この理論は、仮想的に全循環系を左右心室からなる心臓部、そして全身・肺循環からなる血管部に分離し、心臓部と血管部の平衡状態を CO・LAP・RAP からなる 3次元座標上で解析する。心臓部からの CO は、LAP・RAP が増加すればフランクスターリング法則にのっとり増加し、座標上では統合 CO 曲線として表される。血管部から心臓部への VR は、左右心房が流れの上流に位置するため、LAP・RAP が増加すれば減少し、座標上では VR 平面として表される (図 2B)。統合 CO 曲線と VR 平面の交点 (循環平衡点) から $CO(=VR) \cdot LAP \cdot RAP$ が予測される⁴⁾。

心臓部からの CO と LAP・RAP の関係は、以下のような対数関数により数式表現される。

$$CO = S_L \times [\ln(LAP - F_L) + H_L] \quad ①$$

$$CO = S_R \times [\ln(RAP - F_R) + H_R] \quad ②$$

上式の交線が 3次元座標上では 1 曲線 (統合 CO 曲線) として表される⁵⁾。変数 $S_L \cdot S_R$ は、曲線の傾き (つまり心機能) を規定する。 F_L, H_L, F_R, H_R は定数とみなされるため、統合 CO 曲線は S_L と S_R でその機械的特性をパラメータ化できる。

血管部からの VR と、LAP・RAP の関係は、以下のように数式表現される。

$$VR = V/W - G_S \times RAP - G_P \times LAP \quad ③$$

この式は 3次元座標上では平面 (VR 平面) として表され、有効循環血液量 (V) の増減に伴い、平面も上下に平行移動する。 W, G_S, G_P は平面の傾きを決めるがほぼ一定とみなせる。よって VR 平面は V のみでその機械的特性をパラメータ化できる⁴⁾。

循環平衡点は、式①②③の連立方程式の解として算出できる。逆に $CO \cdot LAP \cdot RAP$ がわかれば、上式を変形することで $S_L \cdot S_R \cdot V$ を逆算推定することもできる^{4),5)}。この点がこの理論の最大の利

* 国立循環器病研究センターバイオデジタルツイン研究部・循環動態制御部

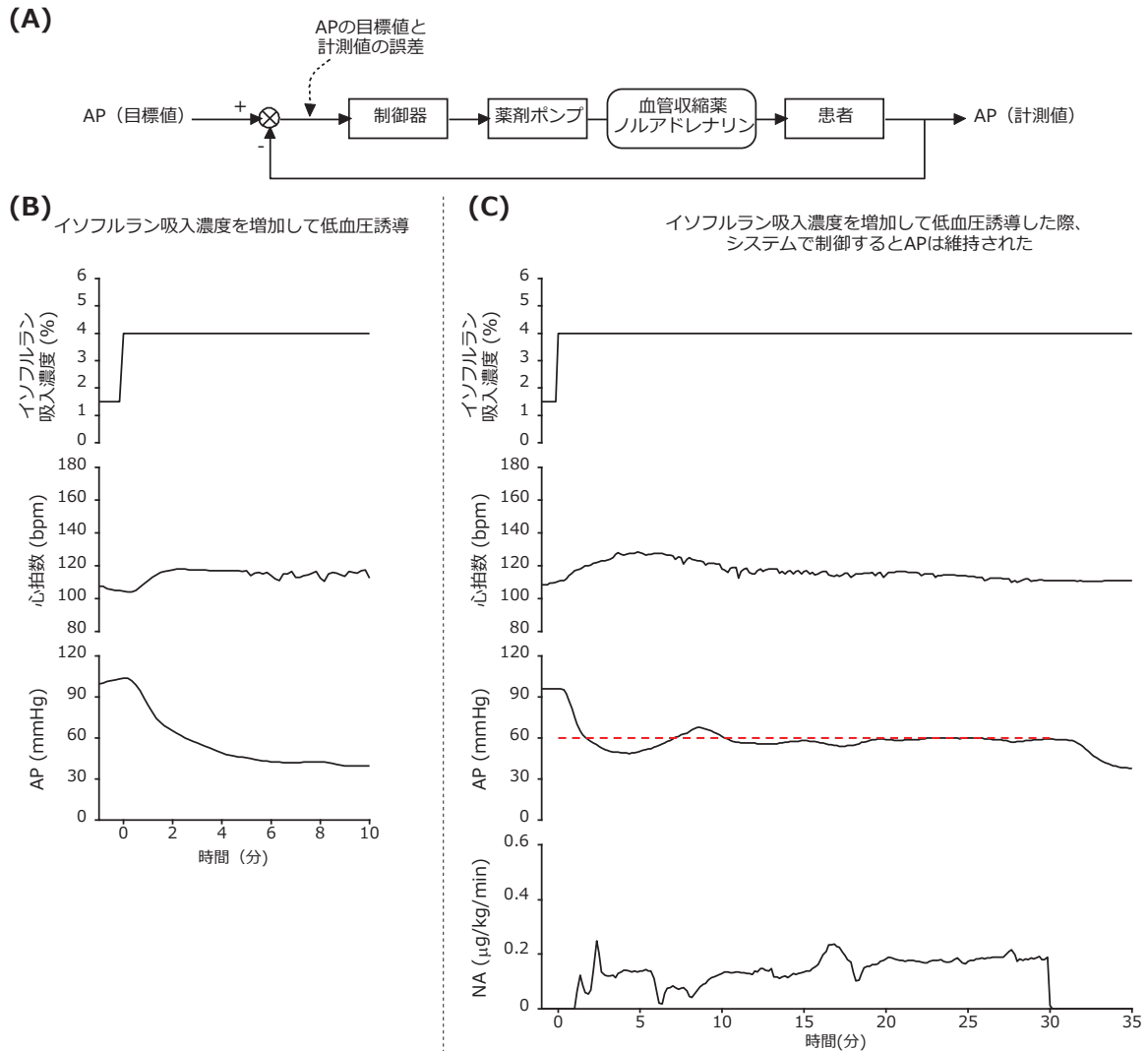


図 1

- (A) : 麻酔中の低血圧を予防する、ノルアドレナリン(NA)自動投与システムの模式図
 (B) : イソフルラン吸入濃度の増加により血圧(AP)が低下し、低血圧が誘導される
 (C) : システム起動下にイソフルラン吸入濃度を増加させると、NA 投与量が自動的に調節されて、AP は目標値(赤線)へ自動的に制御された。(文献¹⁾より改変引用)

点である。つまりスワングアンツカテーテルで CO・RAP・肺動脈楔入圧(LAPの指標)が計測できたら、個体の統合 CO 曲線と VR 平面が描ける⁵⁾。

循環平衡理論を用いた循環管理システムや人工心臓制御システム

包括的循環平衡理論に基づけば、ある個体で CO と LAP を正常値へ制御するためには、その正常値で統合 CO 曲線と VR 平面が交わるように S_L と V を各々制御するとよいことになる (S_R は S_L とカップルしているので、 S_L 制御が S_R 制御にもなる)。AP は、CO と動脈系の機械的特性である血管抵抗 (R) により決定される。よって、循環平衡点で CO を制御できると、あとは目標 AP にみあうように R を制御するとよい。この理論に基

づき我々は図 3 に模式的に示すような循環管理システムを開発した⁶⁾。このシステムの制御用コンピュータに、目標の AP・CO・LAP を入力すると、対応する目標 $S_L \cdot V \cdot R$ が算出される(図 3、♡: 機械的特性の目標値の算出)。制御対象の AP・CO・LAP が測定され、制御対象の病的 $S_L \cdot V \cdot R$ の値が算出される(図 3、♥: 機械的特性の推定)。 S_L の目標値と算出値の誤差に基づき強心薬投与量が制御され、 R の誤差に基づき血管拡張薬、 V の誤差に基づき輸液剤・利尿剤の投与量が各々制御される。このように、 $S_L \cdot V \cdot R$ を目標正常値へ到達させ、その結果として AP・CO・LAP が目標値へと制御される。

図 4 に、心不全犬における典型的な制御例を示す。時間 0 分に制御を開始すると、システムは

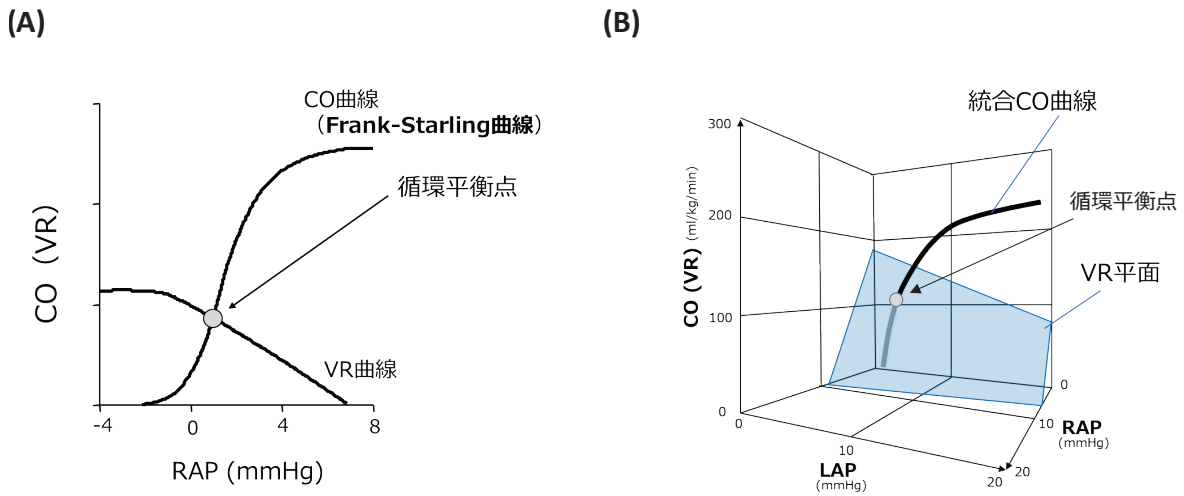


図2

- (A) : Guytonらの古典的な循環平衡理論。心拍出量(CO)曲線と静脈還流(VR)曲線の交点からCO・右心房圧(RAP)が決定される。(文献³⁾より改変引用)
- (B) : Sunagawaらの包括的な循環平衡理論。統合CO曲線とVR平面の交点からCO・RAP・左心房圧(LAP)が決定される。(文献^{2,4)}より改変引用)

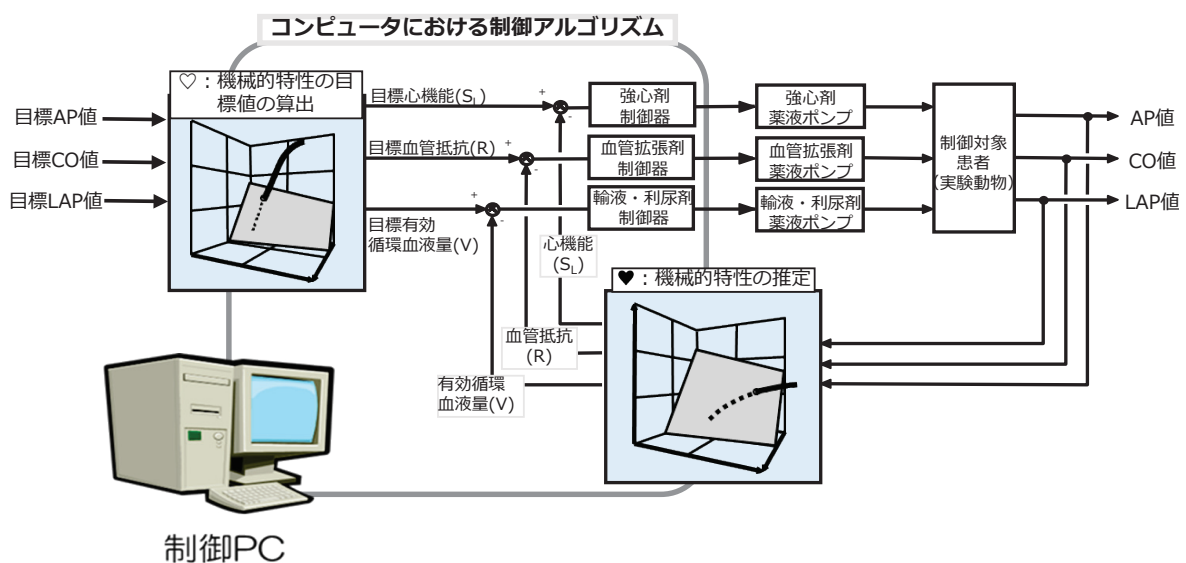


図3 血行動態自動制御システムの模式図

♡は正常目標値のAP・CO・LAPにて平衡する、正常な目標とする循環平衡状態。これに対し、♥に示すように、急性心不全状態の患者から測定されるAO・CO・LAPは、 S_L が低下し平坦化したCO曲線と、体液貯留で有効循環血液量(V)が増加し上方に平行移動したVR平面との平衡状態である。異常な循環平衡状態(♥)が正常化(♡)するよう、システムは薬剤投与を制御する。(文献⁶⁾より改変引用)

強心薬(ドブタミン)・血管拡張薬(ニトロプルシド)・輸液剤(デキストラン)の投与量を自動的に制御し、 $S_L \cdot V \cdot R$ を目標とする正常値へ回復させた。この結果、低かったAP・COは正常目標値まで回復し、肺水腫状態までに上昇していたLAPは正常目標値まで低下した。このように我々の循環管理システムは急性心不全において、AP・CO・LAPを同時に、正確に、安定して正常値へ

と制御することが可能である⁶⁾。

急性心不全が重症化し、心原性ショック状態になると、体外式膜型人工肺(ECMO, extra corporeal membrane oxygenation)や、心内留置型ポンプカテーテル[左心室補助装置(LVAD, left ventricular assist device) Impella[®]]等の機械的循環補助治療が適用される。しかし、これら複数の循環補助機器の同時制御は複雑であり、時に困難である。この

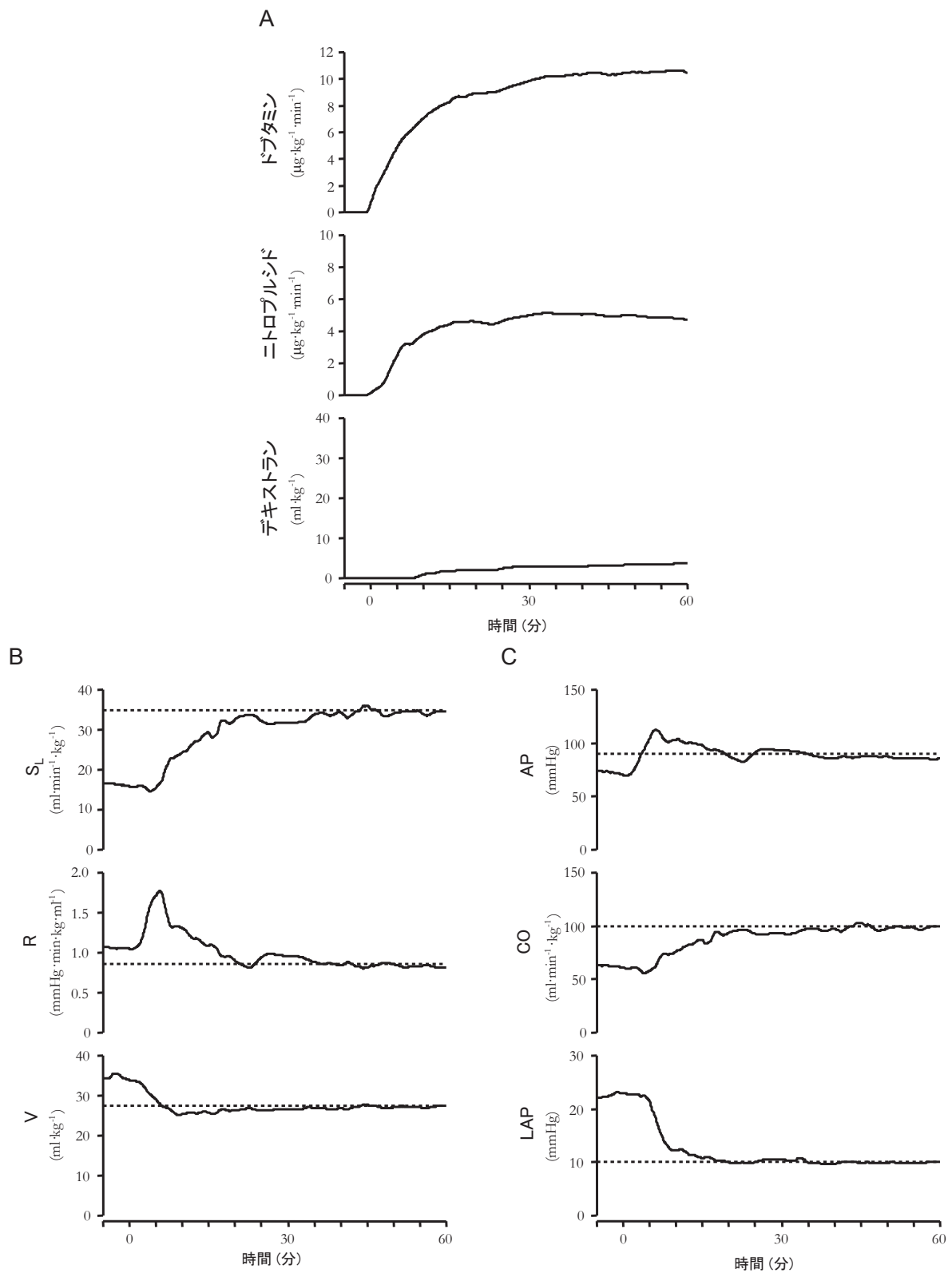


図 4

血行動態自動制御システムによる AP・CO・LAP の同時制御。時間 0 分でシステムを起動。B 列と C 列の図中、横点線はあらかじめ設定された目標値を示す。(文献⁶⁾より改変引用)

問題に対処する為に、著者らはECMO-LVAD 統合循環（いわゆるECPELLA）の自動制御システムを開発し、その有用性を報告した⁷⁾。さらに重症化すると心臓移植や人工心臓治療の適用にもなる。著者らは最近の研究で、人工心臓自動制御シ

ステムを開発した⁸⁾。このシステムは、人工心臓で左右心臓と完全置換される2機の遠心ポンプ（CFP, centrifugal pump）が（図5A）、生体左右心を正確に模擬するように自動制御し、左右CFPの流量やRAP・LAPを設定した目標値へ正確に制御する（図5B）。これらいずれのシステムも包括的循環平衡理論に基づいて開発した。

おわりに

我々の循環管理システム・制御システムを臨床現場に導入することで、麻酔患者や循環不全患者の管理を行う医師・コメディカルスタッフの負担を大幅に軽減することができる。人工心臓の制御は、患者を病院から解放し、日常生活に戻れることを可能にできるかもしれない。いずれのシステムも、循環制御治療の質全体をあげることに貢献できると期待される。

利益相反状態

申告すべき利益相反は無い。

倫理面

供覧した動物実験結果は、すべて国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認のもとに、動物愛護に留意して遂行された実験の結果である。

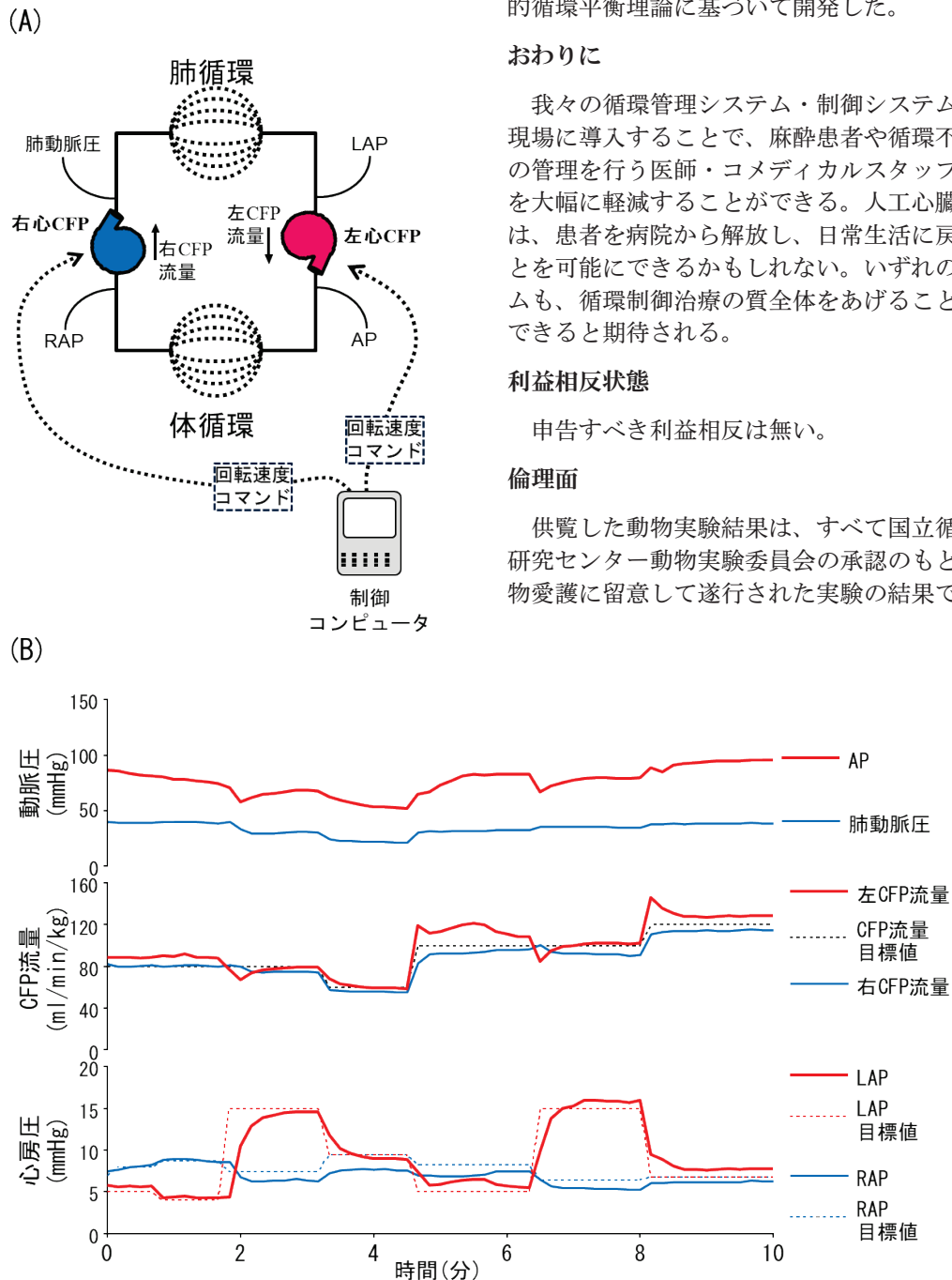


図5

(A)：人工心臓自動制御システムの模式図

システムは、左右心を置換する2機の遠心ポンプ(CFP)の回転速度をコンピュータ自動制御する。

(B)：人工心臓自動制御システムによる循環制御

システムは、左右CFPの回転速度を制御することで、各CFPの流量と、RAP・LAPを、あらかじめ設定した各目標値(点線)へ正確に制御する。(文献⁸⁾より改変引用)

文献

- 1) Sasaki K, Kawada T, Matsushita H, et al: Computer-controlled closed-loop norepinephrine infusion system for automated control of mean arterial pressure in dogs under isoflurane-induced hypotension: A feasibility study. *Front Vet Sci* 2024; 11: 1374356.
- 2) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984; 12: 163-89.
- 3) Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35:123-9.
- 4) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 5) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, et al: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H301-7.
- 6) Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, et al: Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1278-86.
- 7) Unoki T, Uemura K, Yokota S, et al: Closed-loop automated control system of extracorporeal membrane oxygenation and left ventricular assist device support in cardiogenic shock. *ASAIO J* 2024 (in press). doi: 10.1097/MAT.0000000000002359
- 8) Yokota S, Uemura K, Unoki T, et al: Novel closed-loop control system of dual rotary blood pumps in total artificial heart based on the circulatory equilibrium framework: A proof-of-concept in vivo study. *IEEE Trans Biomed Eng* 2024; 71: 3358-69.

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「定量的な血圧制御を目指して」

3. 左室圧 - 容量軌跡(PV-Loop)から見た血圧制御

白石 貴大*

キーワード：Ees/Ea、PV-Loop、Ees、Ea、Ved

はじめに

左室の収縮能を推定するための指標として心係数(CI, cardiac index)や、後負荷の指標として総末梢血管抵抗(SVRI, systemic vascular resistance index)、前負荷を推定する指標として一回心拍出量変動(SVV, stroke volume variation)等があり、それぞれ橈骨動脈圧ラインを挿入する等の手技を用いて、全身麻酔中に測定することができる。しかし、これらの指標は間接的なものであり、より直接的な左心機能の指標をリアルタイムに得ることができれば、全身麻酔中の循環動態管理に有用な指標となる。

より直接的に一回拍出量(SV, stroke volume)を規定する三要素として、左室収縮末期エラストランス(Ees, end-systolic elastance)、実効大動脈エラストランス(Ea, effective arterial elastance)、左室拡張末期容量(Ved, end-diastolic volume)の3つが挙げられ¹⁾、これらはそれぞれ左心収縮力、左室後負荷、左室前負荷の指標である。これら3つの指標は、左室圧 - 容量軌跡(PV-Loop, pressure-Volume

loop)を構成する要素である。PV-LoopはSVを規定する三要素の関係を直接的かつ簡便に表すことができ、Ees、Ea、Vedの3つのパラメータを個別に算定しモニタすることができれば、PV-Loopを把握することが可能となる。また、Ees、Ea、Vedの3つのパラメータは平均血圧と直接関連しており、全身麻酔中に最も重要である臓器血流の維持に必要な、平均血圧を維持する上で、Ees、Ea、Vedの把握は不可欠と考えられる。本シンポジウムでは、Ees、Ea、Vedの個別の算定・モニタリングを通じてPV-Loopを把握し、血圧の制御に応用することについて述べる。

平均血圧とEes、Ea、Ved

以下に平均血圧(Pm, mean blood pressure)とEes、Ea、Vedとの関連を示す式の導き方を記載する。PV-Loopの図(図1)より、

$$Ees = Pes / (Ved - SV - V_0) \dots \dots \dots \text{式(1)}$$

$$Ea = Pes / SV \dots \dots \dots \text{式(2)}$$

2つの式からSVを消去して

$$Ees = Pes / \{Ved - (Pes/Ea) - V_0\} \dots \dots \dots \text{式(3)}$$

Pesについて整理すると

$$Pes = (Ved - V_0) / \{ (1/Ees) + (1/Ea) \} \dots \dots \text{式(4)}$$

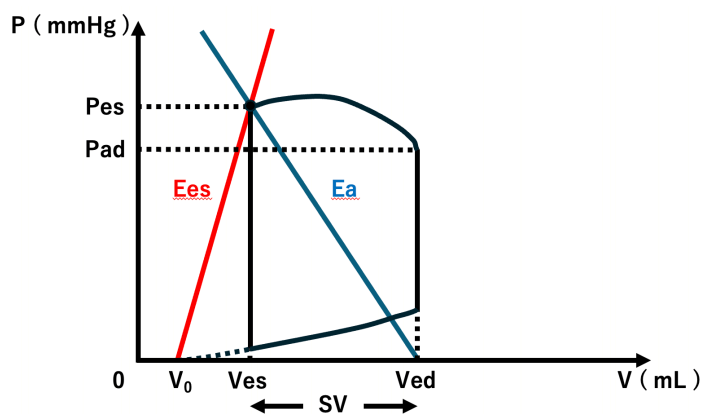


図1 左室圧 - 容量軌跡 (PV-Loop)

左室圧 - 容量関係を示す図であり、左室新収縮能、後負荷、前負荷それぞれが左室収縮末期エラストランス(Ees)、実効大動脈エラストランス(Ea)、左室拡張末期容量(Ved)として表現される。平均血圧とEes、Ea、Vedの関係式はこの図をもとに幾何的に導出できる。

* 福井大学医学部附属病院麻酔科・蘇生科

$P_{es} = P_m, V_0 = 0$ とすると

$$P_m = V_{ed} / \{ (E_{es})^{-1} + (E_a)^{-1} \} \dots \dots \text{式(5)}$$

以上より、平均血圧を決定する因子として、左室の心収縮能・後負荷・前負荷の3つが関係することがわかる。

血圧の制御因子としての Ees、Ea、Ved

前述のように、平均血圧と Ees、Ea、Ved との関係は、

$$P_m = V_{ed} / \{ (E_{es})^{-1} + (E_a)^{-1} \}$$

で示される。先行研究において、動脈圧ラインから測定した平均血圧と、上記の式から求めた平均血圧は高い相関を認めた(図2、図3: 相関係数 $r = 0.98$)。このことから、左室機能を規定する三要素は、すなわち血圧を規定する三要素であると言える。

麻酔中に Ees、Ea、Ved を算定する方法

全身麻酔中に Ees、Ea、Ved を算定するためには、左室-大動脈カップリング (Ees/Ea) を求める必要がある。Ees/Ea は、左室とその拍出を受ける大動脈のバランスを示す値であり、林らの方法²⁾を用いることによって求められる。林らの方法における Ees/Ea を算定するための式を以下に記載する。

$$E_{es}/E_a = P_{ad}/P_{es} \cdot (1 + k \cdot ET/PEP) - 1 \dots \dots \text{式(6)}$$

$$k = 0.53 \cdot (E_{es}/E_a)^{0.51} \dots \dots \dots \text{式(7)}$$

(k: 左心室弾性増加速度比)

2つの式を連立し、ニュートン法によって解くことにより Ees/Ea の算定値が得られる。

駆出時間 (ET, ejection time) や前駆出期 (PEP, pre-ejection period) は、心電図・心音図・動脈圧波形の3つを解析することによって得られる。心音図は経口的に挿入した食道聴診用プローブに、コンデンサマイクを装着することによって得た。これらは通常全身麻酔中に一般的にモニタすることができ、中心静脈カテーテルや、Swan-Ganz カテーテルを挿入する必要がなく非侵襲的である。橈骨動脈より動脈圧ラインを確保し、Flo TracTM (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) を接続することによって SV を得た。ET は動脈圧波形の立ち上がりから動脈圧切痕までの時間として、PEP は心電図の QRS 波の立ち上がり時点から心音図において II 音を聴取する時点までの時間 (全収縮時間) と ET との差を求めることで得た。測定の様子と、測定用ソフトウェアの画面を図4、図5として示した。

Ees、Ea、Ved をそれぞれ個別に算定するためには、PV-Loop の図 (図1) に再び回帰する必要がある。

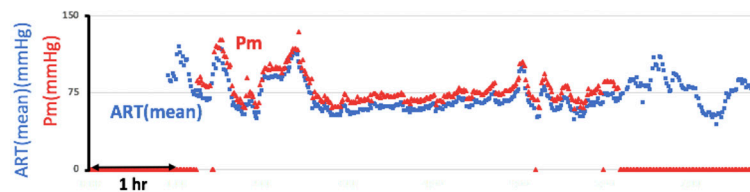


図2 全身麻酔中に Ees、Ea、Ved から求めた平均血圧 (Pm) と、動脈圧ラインから実測した平均血圧 (ART mean, mean arterial blood pressure) のトレンド表示
先行研究において、動脈圧ラインから測定した平均血圧と、上記の式から求めた平均血圧は高い相関を認めた。Ees、Ea、Ved は血圧を規定する三要素であると言える。

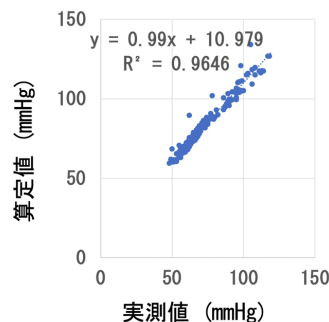


図3 全身麻酔中に Ees、Ea、Ved から求めた平均血圧 (縦軸; 算定値) と、動脈圧ラインから実測した平均血圧 (横軸; 実測値) との相関図
R: 相関係数



図4 左室-大動脈カップリング (Ees/Ea) の測定の様子
測定用のPCが麻酔器の横に設置され、バイタルサインデータを取り込み解析することによって Ees/Ea を測定する。

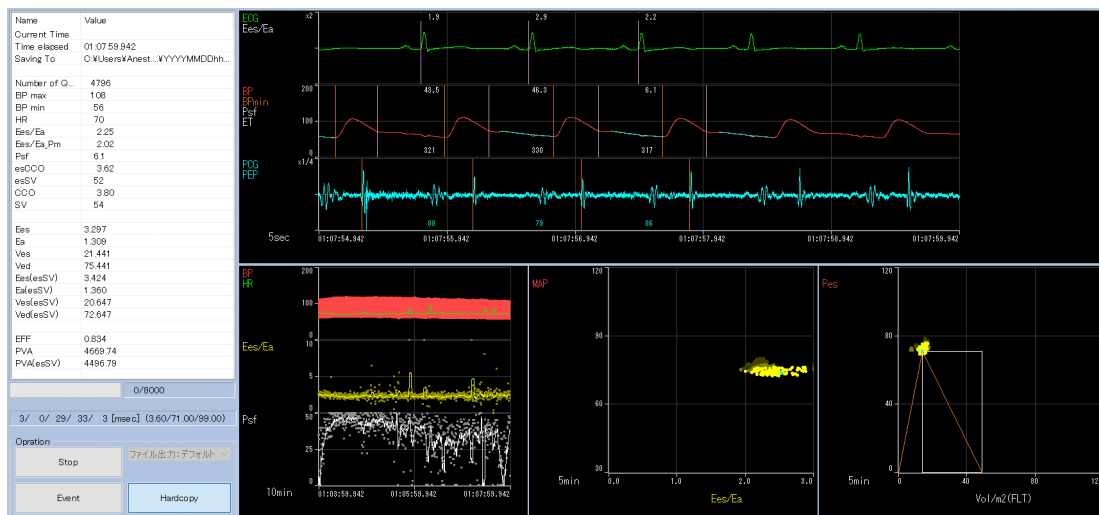


図5 測定用ソフトウェア画面

画面左に算定値が表示される。画面上段に取り込まれた心電図、動脈圧波形、心音図が表示され、前駆出期 (PEP, pre-ejection period)、駆出時間 (ET, ejection time) が算定される。画面の下段には Ees/Ea 値のトレンドや、Ees/Ea と平均血圧 (ここでは MAP, mean arterial pressure で表示) のグラフ、収縮末期圧 (Pes, end-systolic pressure) と左室容量のグラフが示されている。

$$Ees = Pes / (Ved - SV - V_0) \dots \dots \dots \text{式(1)}$$

$$Ea = Pes / SV \dots \dots \dots \text{式(2)}$$

Ees/Ea に式(1)と式(2)を代入して

$$Ees/Ea = SV / (Ved - SV - V_0) \dots \dots \dots \text{式(8)}$$

式(8)を Ved について整理する ($V_0 = 0$ とする) と、

$$Ved = SV \cdot \{1 + (Ees/Ea)^{-1}\} \dots \dots \dots \text{式(9)}$$

$$\text{また、} Ees = Ees/Ea \cdot Ea \dots \dots \dots \text{式(10)}$$

式(2)、式(9)、式(10)によって個別に Ees、Ea、Ved を算定できる。

代表的な症例

1. 出血によって血圧が低下した際にフェニレフリンを投与した10例について、フェニレフリン投与前5分間、フェニレフリン投与後5分間での値の平均値を取り paired t-test で検定した。

< 予想される変化 >

血圧低下時にフェニレフリンを投与すると、末梢血管が収縮するため HR は低下し Pm は上昇すると予想した。Ea や SVRI といった後負荷の指標は上昇すると考えられた。心収縮能を示す Ees や CI は変化せず、末梢血管収縮に伴う容量血管からの血液のシフトによって Ved は増加し、SVV や脈圧変動 (PPV, pulse pressure variation) は低下すると予想した。

< 実際の結果と考察 >

フェニレフリン投与によって平均血圧は有意に上昇し、Ea や SVRI が有意に増加した (図6)。SVV は有意に低下したが、Ved については有意な変化を認めなかった。フェニレフリンによる容量血管への作用によって末梢にプールされた血液が

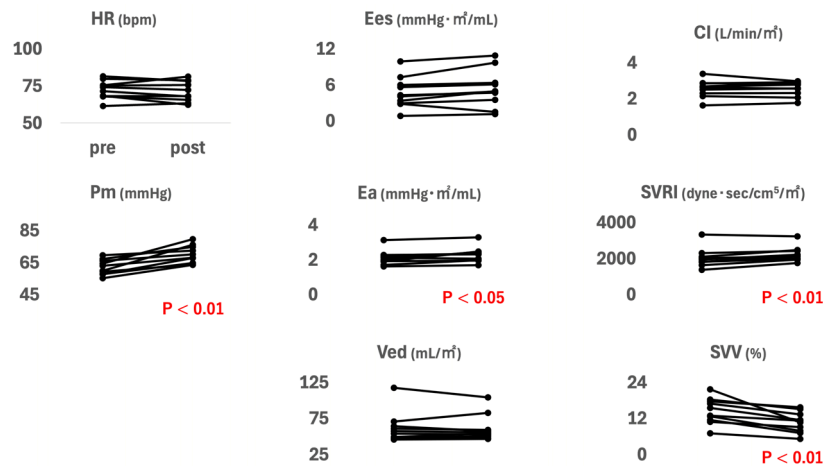


図6 出血による低血圧に対するフェニレフリン投与の影響

フェニレフリン投与によって平均血圧は有意に上昇し、Ea や SVRI が有意に増加した。SVV は有意に低下したが、Ved については有意な変化を認めなかった。

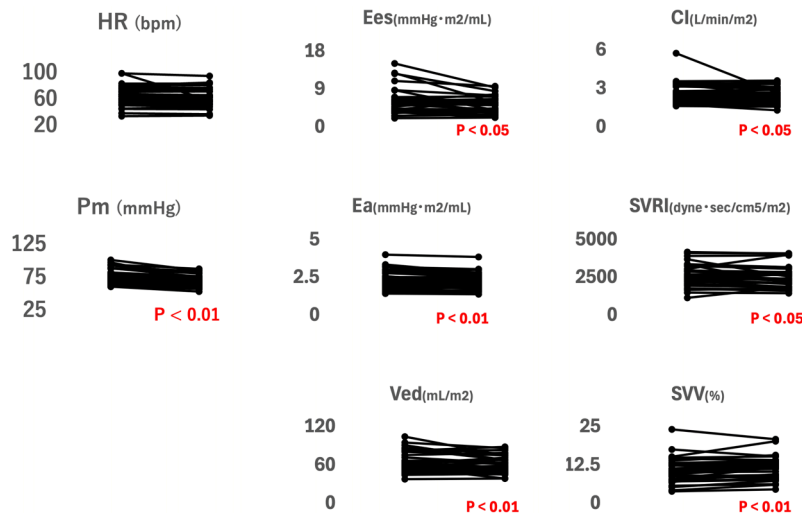


図7 麻酔薬による血圧低下に伴う各循環指標の変化

平均血圧の低下に対して、予想される変化に合致して、Ees と CI の低下を認め、Ea と SVRI が低下し、Ved の低下と SVV の増加が認められた。

静脈灌流に加わり、前負荷の増加を来すと考えたが、出血により循環血液量が減じている場合においてはその効果が乏しいと考えられた。換言すれば、出血により有効循環血液量 (Ve, effective circulating blood volume) が減少すれば Ved は減少すると考えられるが、フェニレフリンにより容量血管が収縮し、Ve が保たれ、Ved に変化がなかったと考えられた。

2. 麻酔薬による血圧低下が生じた際の Ees、Ea、Ved の変化を 21 例において、1 と同様に血圧が低下す 5 分間、血圧低下がみられた後 5 分間での値の平均値を取り paired t-test で検定した。

< 予想される変化 >

麻酔薬による影響として心抑制・末梢血管拡張

が生じ、Ees や CI は低下し、Ea や SVRI は低下し、Ved は容量血管への血液のシフトにより低下し、SVV や PPV は上昇することが考えられた。

< 実際の結果と考察 >

平均血圧の低下に対して、予想される変化に合致して、Ees と CI の低下を認め、Ea と SVRI が低下し、Ved の低下と SVV の増加が認められた (図 7)。前負荷の変化については、予想の通り容量血管への循環血液のシフトが生じたものと考えられた。

1 と 2 いずれにおいても、Ees、Ea、Ved の変化は従来の循環指標である CI や SVV、SVRI と同等に循環動態の変化を捉えられていた。

PV-Loop でみる循環動体の変化

ここまで、循環動態の変化を各パラメータの変化として示したが、より視覚的に捉えるために、Ees、Ea、Ved の動きを一つの図の中で、すなわち PV-Loop 上で捉えてみる。先ほどの実際の検討において扱った 1 出血に伴う血圧低下に対してフェニレフリンを投与し血圧上昇を得た例と、2 麻酔薬による血圧低下がみられた例について、それぞれ PV-Loop 上で循環の変化を示す。

1) 出血による血圧低下に対してフェニレフリンを投与した際の PV-Loop の変化

それぞれ青のループが出血により血圧低下を来した際のループ、赤がフェニレフリンを投与した後のループである(図 8)。Ea が上昇し傾きが急峻となったところに Ees が追従し、新たな平衡点が形成されたことによって平均血圧の上昇を認めている。本来、フェニレフリンによる昇圧のみであればループは右方へ偏位し、それにより Ved の増加が生じると考えられるが、この検討においては出血の影響により Ved の変化はなく、SV は変動しないことが視覚的に捉えられる。Ved や SV が増加せず、出血による前負荷の減少が、容量血管の収縮に伴い静脈灌流が増加することによって代償され、Ees の増加により新たな平衡点

が形成され血圧が上昇することが簡便に把握できる。

2) 麻酔薬の影響によって血圧低下が生じた際の PV-Loop の変化

麻酔薬の増量によって Ees、Ea が共に小さくなり、すなわち収縮末期点における傾きが減じることとなり、新たな平衡点が形成される。結果として血圧低下を生じ、何らかの介入を必要とする状態にあると考えられる(図 9)。

以上のように、麻酔における変化を PV-Loop 上に示すことによって、心収縮能・後負荷・前負荷のどのパラメータを補正すべきか、視覚的に簡便に把握できるようになる点において、PV-Loop 上で捉える利点は大きい。

PV-Loop から得られる情報

以上のように、PV-Loop 上で循環動体を捉えることで、Ees、Ea、Ved の三要素をコントロールすることにより、簡便かつ明快に循環管理できる。次に、この PV-Loop から得られる情報について説明する。

- ① まず初めに、左室収縮末期エラストランスと、実効大動脈エラストランスはともに収縮期末における直線の傾きであり、傾きの絶対値は Ees と Ea を示す。これら Ees、Ea の絶対値

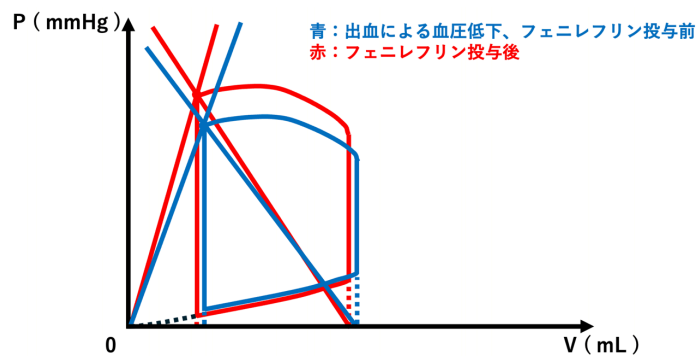


図 8 出血による血圧低下に対するフェニレフリン投与による PV-Loop の変化

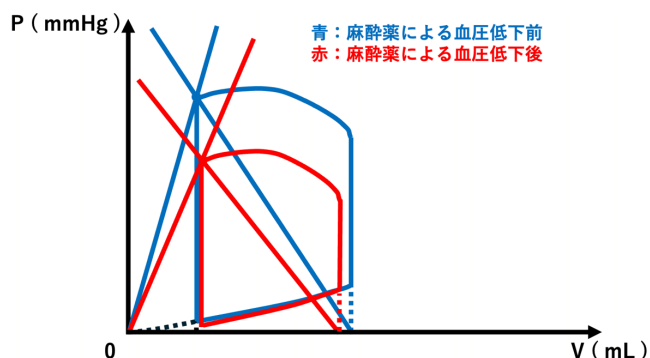


図 9 麻酔薬の影響により血圧低下を生じた際の PV-Loop の変化

をもとに左室大動脈カップリング (E_{es}/E_a) の値を求めることが可能である。例えばある患者における PV-Loop を示すと、 $E_{es} \doteq 2.1$ 、 $E_a \doteq 3.8$ であり、 E_{es}/E_a は 1.5 ~ 2.0 の間の値であることがわかる (図 10)。 E_{es}/E_a は値が 2.0 に近いほど左室のエネルギー効率が良

く、この PV-Loop における心収縮は非常に効率的であると言える。

② 次に、PV-Loop の面積の比によって、左室の酸素消費量の効率が示される (図 11)。図に青で示された三角形と、赤で示された部分の面積を足し合わせたものに対する赤の面積の比

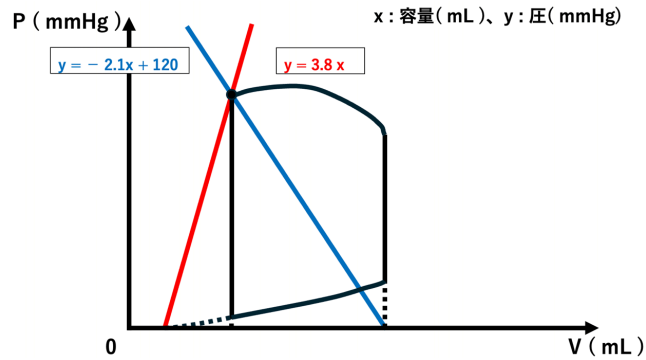


図 10 PV-Loop から読み取れる情報～左室大動脈カップリング (E_{es}/E_a) ～

左室収縮末期エラスタンスと、実効大動脈エラスタンスはともに収縮期末における直線の傾きであり、傾きの絶対値は E_{es} と E_a を示す。これら E_{es} 、 E_a の絶対値をもとに左室大動脈カップリング (E_{es}/E_a) の値を求めることが可能である。

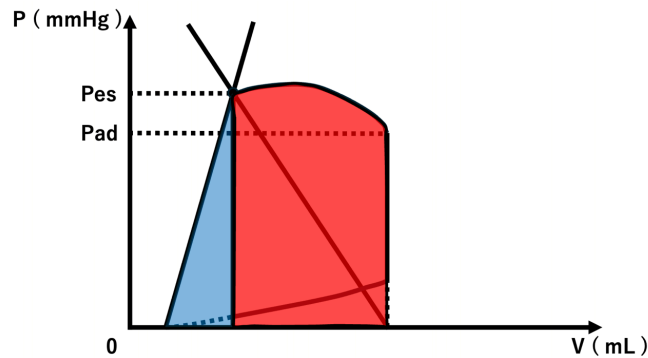


図 11 PV-Loop と駆出効率

PV-Loop の面積の比によって、左室の酸素消費量の効率が示される。青で示された三角形と、赤で示された部分の面積を足し合わせたものに対する赤の面積の比が酸素消費量の効率となり、視覚的に赤で示された部分の面積が大きければ、左室の酸素消費量が最適な状態であることを一目で理解することができる。

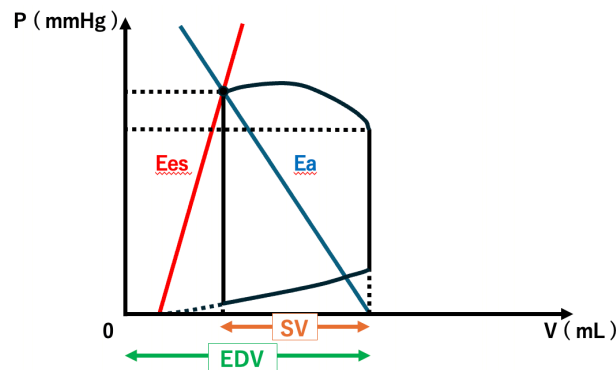


図 12 PV-Loop と EDV, SV, EF

V_{ed} や SV は図の x 線上に示され、ここから単に EF を近似することができる。

圧低下時の補正すべき要因(出血による前負荷の低下か、麻酔による後負荷の減少か)を判断し、フェニレフリンや輸液等、適切に治療介入できる。現状では、左心室拡張末期圧をリアルタイムに知ることはできず、また拡張期の圧-容量関係がわからないこと、駆出期の上に凸のカーブについても、最高点に達する時点やその時の容量が不明であること等から、これ以上の情報を表現することはできていない。より詳細なPV-Loopのリアルタイム表示を目指したい。また、Ees、Ea、Vedの三要素を調節することによって血圧を制御できるか、検討を重ねる予定である。

おわりに

全身麻酔中にEes、Ea、Vedを非侵襲的かつ連続的に求める方法を検討した。血圧の制御にこれらの要素が直接関わってくるとを式を用いて示した。これらの三要素をリアルタイムにLoopとして表示することによって、麻酔中に、よりクリアカットに循環を理解する助けになることが示唆された。

倫理審査について

本研究は前向きかつ介入を伴う研究である。福井大学倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に則って施行された(倫理審査番号: 20220063)。対象患者には、口頭で研究について説明を行い、同意を得た。

利益相反状態について

本研究は日本光電工業株式会社との共同研究である。測定用のソフトウェアの提供を受け研究を行った。日本光電工業株式会社は、制御ソフトウェアの開発費用として、AMEDから共同研究パートナーとして資金提供を受けた。

文献

- 1) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: Ventricular interaction with the vascular system in terms of pressure-volume relationships. In: Yin FCP eds, *Ventricular/Vascular Coupling*, New York, Springer, 1987, pp. 210-39.
- 2) Hayashi K, Shigemi K, Shishido T, et al: Single-beat estimation of ventricular end-systolic elastance-effective arterial elastance as an index of ventricular mechanoenergetic performance. *Anesthesiology* 2000; 92: 1769-76.
- 3) Yamazaki Y, Matsuki Y, Shigemi K: A method for calculating left ventricular ejection fraction noninvasively from left ventricular arterial coupling (Ees/Ea). *BMC Anesthesiol* 2023; 23: 200.

特集

第 45 回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「定量的な血圧制御を目指して」

4. 前負荷の指標：平均循環充満圧、有効循環血液量、左室拡張末期容積の近似

山崎 裕紀子^{*1}、松木 悠佳^{*1}、重見 研司^{*2}

キーワード：circulation、preload、
mean circulatory filling pressure

はじめに

前負荷の指標として、中心静脈圧や肺動脈楔入圧等の静的指標と、脈圧変動 (PPV, pulse pressure variation) や一回拍出量変動 (SVV, stroke volume variation) 等の動的指標がある。これらは侵襲を伴うだけでなく、前負荷以外の要因も考慮する必要がある。一方、有効循環血液量 (Ve, excess volume) や左室拡張末期容積 (Ved, end-diastolic volume) は前負荷そのものであり、モニタできれば、循環動態の把握に有用である。今回、過去の文献や当院での研究を基に、これらの値の定量化を試みた。

平均循環充満圧 (Psf, mean systemic filling pressure) の定量化

心臓のポンプ機能が低下すると、右房圧 (RAP, right atrial pressure) の上昇に伴い、静脈還流量が低下し、循環停止に至り、循環全体が一定の圧に収束する。この収束した圧を、平均循環充満圧 (Psf) と呼び、Psf は Ve を表す。

Psf を測定する方法は、複数報告されている^{1),2)}が、臨床的に使用するには制限が多い。我々は、Psf を連続的にモニタリングする方法を開発した。

1) カーブフィッティング法 (図 1)

動脈圧波形の下降脚に、指数関数曲線をカーブフィッティングし、漸近線 (P₀) を求める方法である。P₀ は循環停止時の圧と一致するため、P₀ が Psf を示すと考えた。

2) モニタ値から計算する方法

P₀ を計算式から求める方法である。圧容量ループ (図 2) において、実効大動脈エラスタンス (Ea, effective arterial elastance) は、収縮末期圧 (Pes, end-systolic pressure) を一回拍出量 (SV, stroke volume) で除して求めることができる。

$$Ea = Pes/SV = Pes / (CO/HR) = HR \times Pes/CO = HR \times R \text{ (総末梢血管抵抗)} \dots \dots \dots \text{(式 1)}$$

Ea は Ca (コンプライアンス) の逆数であるため、

$$Ea = 1/Ca \dots \dots \dots \text{(式 2)}$$

$$\text{(式 1) (式 2) より、} 1/HR = Ca \times R = \tau \dots \dots \text{(式 3)}$$

(式 3) より、1 心周期 (1/HR) は、Ea を提供する部位をウインドケッセルで近似した場合の、内圧低下の時定数 (τ) であると考えられる。

図 1 より、P₀ は以下の式で求める事ができる。

$$P(t) = (P_1 - P_0) \cdot e^{-t/\tau} + P_0 \dots \dots \dots \text{(式 4)}$$

$$P(t) = P(Td) = Pd \dots \dots \dots \text{(式 5)}$$

$$P_1 = Pes \dots \dots \dots \text{(式 6)}$$

(式 4) に (式 5) (式 6) を代入し、整理すると、

$$P_0 = (Pes \times e^{(-Td/\tau)} - Pd) / (e^{(-Td/\tau)} - 1) \dots \dots \text{(式 7)}$$

Pes と Pd は動脈圧波形から、Td は心電図の RR 間隔から動脈圧波形の駆出時間を引いて求めた。τ は心拍数の逆数を用いた。

方法 1)、2) 共に、連続的に P₀ を測定することが可能だが、求めた P₀ の値は 50 mmHg 前後であり、Psf の文献値より値が大きい事や、τ を心拍数の逆数と仮定することの妥当性等、課題も多い。

有効循環血液量の定量化

循環血液量は、Ve と unstress volume (Vu) から成る。Ve は、有効循環血液量とも呼ばれ、動脈圧や静脈圧を生じる血液であり、安定した血液循環を維持するためには、これを適切に維持する必

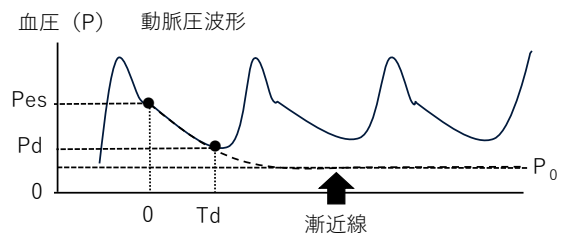


図 1 P₀ の求め方

*1 福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科

*2 市立舞鶴市民病院病院長

要がある。我々は集中定数モデルを用いて、 V_e の算出を試みた。

全身循環を動脈系と静脈系の集中定数モデルで近似すると、血圧 (P_a , pascal)、右房圧 (P_{ra})、動脈コンプライアンス (C_a , arterial compliance)、静脈コンプライアンス (C_v , venous compliance)、全身血管コンプライアンス (C_s , total vascular compliance)を用いて、 V_e は次の式で表される。

$$V_e = P_a \times C_a + P_{ra} \times C_v \dots\dots\dots (式8)$$

$$C_s = C_a + C_v \dots\dots\dots (式9)$$

(式8) (式9)より、

$$V_e = (P_a - P_{ra}) \times C_a + P_{ra} \times C_s \dots\dots (式10)$$

P_a は平均動脈圧 (MAP, mean arterial pressure)、 P_{ra} は中心静脈圧 (CVP, central venous pressure)で近似し、 $C_a = 0.12 \text{ ml/kg/mmHg}^3$ 、 $C_s = 1.9 \text{ ml/kg/mmHg}^4$ とすると、

$$V_e = (MAP - CVP) \times 0.12 + CVP \times 1.9 \dots\dots (式11)$$

本法では、CVPの測定が必須となるが、簡便な式で V_e を求めることができ、連続的なモニタリングも可能である。

左室拡張末期容積の定量化

我々はこれまでに、左室内圧容量関係 (LVPVR, left ventricular pressure-volume relationship) から

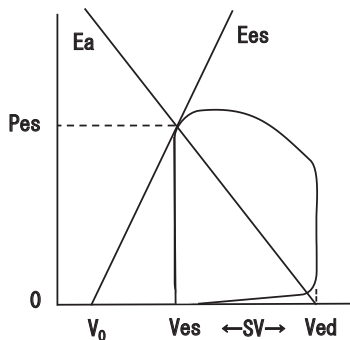


図2 左室内圧容量関係 (LVPVR)

左室大動脈カップリング (E_{es}/E_a)を求め、 E_a や E_{es} 、 V_{ed} を算出し、後負荷、心機能、前負荷の指標として用いる試みを行ってきた。LVPVRより、以下の方法で V_{ed} を求めることができる(図2)。

$$V_{ed} = V_{es} + SV \dots\dots\dots (式12)$$

$$E_{es} = P_{es} / (V_{es} - V_0) \dots\dots\dots (式13)$$

(式12) (式13)より、

$$V_{ed} = V_0 + P_{es} / E_{es} + SV \dots\dots\dots (式14)$$

V_0 は小さい値であるため、 $V_0 = 0$ とし、 $P_{es} = MAP$ で近似し、 $E_{es} = 2.3 \text{ mmHg/ml}^5$ と仮定すると、

$$V_{ed} = MAP / 2.3 + SV \dots\dots\dots (式15)$$

V_0 や P_{es} 、 E_{es} 値の妥当性は、今後検討が必要だが、(式15)を用いることで、簡便に V_{ed} を算出できる。

さいごに

実際にモニタリングした結果を示す(図3)。本症例は腎移植レシピエントであり、術中に輸液を負荷し、昇圧剤を持続投与した(図3黒矢印)。Psfはカーブフィッティング法と(式7)で求め、 V_e は(式11)、 V_{ed} は(式15)を用いて算出した。前負荷の増加を反映し、Psf、 V_e 、 V_{ed} は有意に上昇した。

いずれの方法もさらなる検討が必要だが、前負荷のモニタとして今後有用となる可能性が示唆された。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (JP16K10954, JP22K9091)の支援を受け、測定用のソフトウェアは、日本光電工業株式会社と共同開発した。

文献

- 1) Maas JJ, Pinsky MR, Geerts BF et al: Correct calculation of the mean systemic pressure analogue. Intensive Care Med 2012; 38: 1452-60.

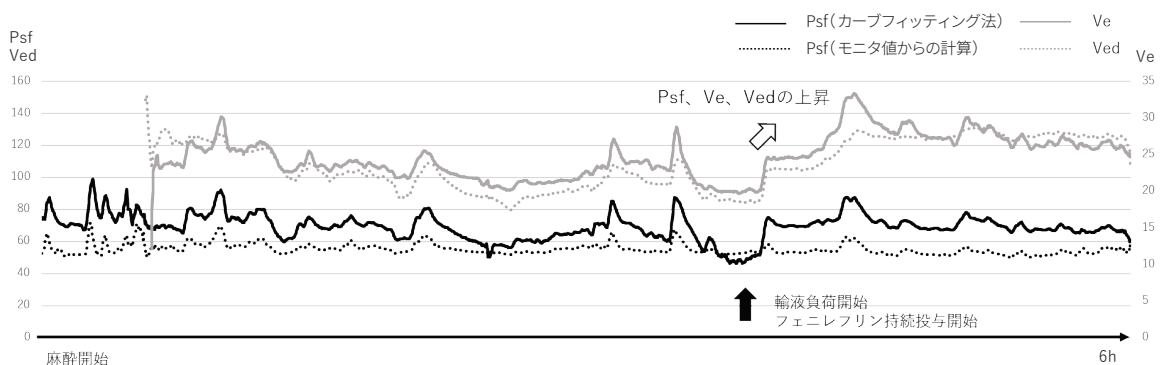


図3 モニタリングの実例

麻酔中の前負荷の経時変化を表す。Psf(カーブフィッティング法)：黒実線、Psf(モニタからの計算値)：黒点線、 V_e ：灰実線、 V_{ed} ：灰点線。

-
- 2) Moller PW, Parkin WG: Correct calculation of the mean systemic pressure analogue. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1679-80.
 - 3) Brunner MJ, Bishop GG, Shigemi K: Arterial compliance and its control by the baroreflex in hypertensive dogs. *Am J Physiol* 1993; 265: H616-20.
 - 4) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
 - 5) Antonini CF, Poli S, Vriz O et al. The ventricular-arterial coupling: From basic pathophysiology to clinical application in the echocardiography laboratory. *J Cardiovasc Echogr* 2013; 23: 91-5.

原著

当院でのカットダウン法によるペースメーカ植込みの現況
— 穿刺法との合併症発生率の比較 —

藤田 智之*、大林 民幸*

要約

当院では恒久 DDD ペースメーカの新規植込みに際して、橈側皮静脈のカットダウン法によるリード留置を第一選択とし、橈側皮静脈が使用できなかった場合に穿刺法に切り替えている。カットダウン法でリードを留置した群 (C 群 139 例) と、穿刺法による症例および術中にカットダウン法から穿刺法に切り替えた群 (P 群 121 例) の二群間での周術期合併症を後方視的に比較検討した。カットダウン法の完遂率は 81% (139/172 例) であった。血胸は両群ともに無く、気胸は C 群 0 例、P 群 2 例、血腫形成は P 群で有意に多かった (C 群 2.8%、P 群 9.9%、 $p = 0.02$)。カットダウン法は穿刺法と比し合併症が少なく、第一選択とすることは妥当と考えられる。

キーワード：pacemaker implantation、cephalic vein、cut down

緒言

徐脈性不整脈に対するペースメーカ植込みでは、その術中術後に様々な合併症が発生する可能性があり、周術期の合併症としては心穿孔、動脈損傷、血気胸、ポケット血腫形成等がある。そして、それぞれは程度によっては致命的となることがあり、適切な対処を講じなければならないが、発生してしまった合併症対処法には限界がある¹⁾。当院では過去には DDD ペースメーカ植込みに際しては穿刺法によるリード留置を施行していた。穿刺法はカットダウン法における血管露出を必要としないが、気胸、血胸、動脈穿刺等、特有の合併症が発生し得る。そのため、現在では合併症発生を低減するために橈側皮静脈のカットダウン法を第一選択とし、橈側皮静脈が使用できない場合にのみ穿刺法にてリード留置を施行している。今回、ストラテジー変更の前後において、

穿刺法とカットダウン法の周術期合併症発生率を後方視的に比較検討した。

方法

1) 患者

2015年2月から2019年11月までに当院で DDD ペースメーカを新規に植え込まれた 260 例を対象とした。穿刺法からカットダウン法へのストラテジー変更は 2017 年 3 月であり、変更前の穿刺法が施行された症例は 88 例であった。変更後にペースメーカ植込みがなされた症例は 172 例であり、そのうちカットダウン法が完遂された 139 例を C 群、術中に穿刺法に切り替えた症例 33 例と以前の 88 例を併せた 121 例を P 群とした。術直後と術後 2 日目に胸部 X 線写真を撮影した。ペーシング不全等によりリードの位置移動が疑われた場合にも胸部 X 線写真を撮影し、位置移動が確認された場合は再調整を行った。抗血小板薬や抗凝固薬 (ワーファリン、非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬：NOAC) を内服している場合は、術当日の朝より内服中止とし、術後にポケット血腫形成が無ければ術翌日から内服再開とした。

患者の性別、年齢、ペースメーカ植込み適応とされた原疾患、抗血小板薬や抗凝固薬内服の有無、植込み術後 2 日目までに発生した合併症 (気胸、血胸、ポケット血腫形成、リード移動) の頻度を二群間で比較検討した。

2) 統計

統計は EZR を使用し、二群間の平均値の比較として t 検定、名義変数の解析として Fisher の正確確率検定を用いた。P 値は 0.05 未満を有意とした。

3) 穿刺法とカットダウン法

両方法において左鎖骨下を局所麻酔下に切開し皮下ポケットを作成することは原則共通である。患者が左利きまたは左鎖骨下静脈がリード経路として使用できない場合にのみ右鎖骨下静脈を経路として使用した。穿刺法は胸郭外穿刺を原則とし、

* 医療法人社団田貫会高瀬記念病院心臓血管外科

one puncture 法に準じてリードを留置した。即ち、ガイドワイヤーを右心房まで進めた後に、9Fr シースを挿入、ダイレーターのみを抜去し、ガイドワイヤーを残したまま右心室用リードを右心房内まで留置した。9Fr シースをピールアウトし、ガイドワイヤーに沿って7Fr シースを挿入、ダイレーターとガイドワイヤーを抜去後に右心室用リードを挿入した。7Fr シースをピールアウトし、各々のリードを最適な位置へ留置した。

カットダウン法は、大胸筋外側の脂肪層を剥離して橈側皮静脈を露出し絹糸で中枢と末梢2カ所を吊り上げ、末梢側を結紮した後に静脈を切開してガイドワイヤーを挿入した。その後はone puncture 法に準じて同様に2本のリードを留置した(図1)。リード留置後、末梢側2本の絹糸をそれぞれのリードとともに結紮し固定とした。中枢側の絹糸をリード挿入部の止血として結紮した。両方法において電気メスは使用せず、切開や剥離の際の出血は止血鉗子を用いて止血した。リードはティンド型を使用した。

結果

ストラテジー変更後のカットダウン法によるリード留置の完遂率は172例中139例であり、81%であった。カットダウン法から術中に穿刺法に変更になった理由として、橈側皮静脈径が不適合、橈側皮静脈の走行異常等があった。患者背

景の二群間比較では、性別においてP群女性60/121例、C群女性87/139例であり、C群で有意に女性が多かった(P値=0.045)。平均年齢はP群78.2±9.2歳、C群77.7±10.6歳であり有意差は認めなかった。抗血小板薬、抗凝固薬もしくはその両方を内服している症例はP群31(NOAC4例)/121例、C群56(NOAC17例)/139例であり、C群で有意に多かった(P値=0.013)。手術時間、患者の身長、体重は記録不備にて集計比較はできなかった。

原疾患においては、洞不全症候群(心房細動含む)がP群64例、C群80例、房室ブロックがP群50例、C群58例とそれぞれ有意差を認めなかった。ストラテジー変更前は頻脈性不整脈に対するカテーテル的房室結節離断と同時のDDDペースメーカー植込みが6例あったが、ストラテジー変更後は無かった。ストラテジー変更前後で閉塞性肥大型心筋症に対し左心室内の圧較差減少を目的としたDDDペースメーカー植込みが1例ずつあった(表1)。

合併症では、気胸がP群で2例、C群で0例であった(P値=NS)。血胸は両群で認めなかった。ポケット血腫形成はP群で12例、C群で4例であり、P群で有意に多かった(P値=0.021)。リード移動はP群で3例、C群で7例であった(P値=NS)(表2)。

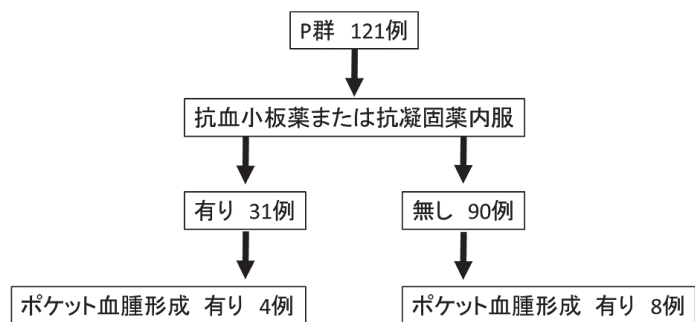


図1 左鎖骨下にポケット作成後、橈側皮静脈を露出(黒矢印)

表1 P群とC群の背景の比較

背景	P群 121例	C群 139例	P値
女性(例)	60	87	0.045
平均年齢(歳)	78.2 ± 9.2	77.7 ± 10.6	NS
抗血小板薬、抗凝固薬の内服有(例)	31	56	0.013
洞不全症候群(心房細動含む)(例)	64	80	NS
房室ブロック(例)	50	58	NS
房室結節離断と同時に植込み(例)	6	0	NS
閉塞性肥大型心筋症(例)	1	1	NS

表2 P群とC群の合併症の比較

合併症	P群 121例	C群 139例	P値
気胸(例)	2	0	NS
血胸(例)	0	0	NS
血腫形成(例)	12	4	0.021
リード移動(例)	3	7	NS

またP群内において抗血小板薬、抗凝固薬の内服が有る31例中ポケット血腫形成が発生したものは4例(13%)、同内服が無かった90例中ポケット血腫形成が発生したものは8例(9%)であり、同内服の有無によるポケット血腫形成発生率に有意差は無かった(P値=NS)。

考察

ペースメーカーやICD等のデバイス植込み手術に際しては術中術後に様々な合併症が起りうる。周術期の代表的な合併症として、気胸、血胸、動静脈損傷、リードによる心損傷、リード位置移動によるペースング不全、ポケット血腫形成等が挙げられる。またそれらの中には手技特有のものがあり、気胸や血胸は穿刺法によるリード留置がなされた場合に発生率が高くなると言われている²⁾。本研究において、カットダウン法による植込み手術ではそのような合併症を低減できることが示され、合併症発生が懸念されるような症例においては有効な方法と考えられる。Kirkfeldtらの報告では、鎖骨下静脈の穿刺や80歳以上の高齢者が気胸のリスクを高めるとし、気胸の低減と胸郭と鎖骨間に留置されるリードトラブルを回避するためにカットダウン法を推奨している³⁾。また、Kolettisらは、統計的に有意では無いものの、穿刺法とカットダウン法とで気胸と血胸の発生率を検討して穿刺法で同合併症が起りうることに言及し、同様にカットダウン法を推奨している⁴⁾。気胸や血胸はその程度により循環動態の急激な悪化から致命的となりえ、ドレナージや注意深い経過観察を要することがあり、その発生には細心の注意を払わなければならない。しかしながら河野らの報告によれば、穿刺直前に静脈造影を施行しても気胸を含めた合併症の低減につながらなかったとあり⁵⁾、気胸や血胸を低減するには可能な限り穿刺法を回避するしか無いと考えられる。理論上、カットダウン法では気胸、血胸は発生しないはずであり、自験例においても気胸と血胸の発生は無かった。また、本研究でカットダウン法から穿刺法に術中変更した症例は橈側皮静脈の解剖学的要素が強く関わっていると思われ、カットダウン法を安全に施行するためには、剥離、血管露出の過程を丁寧に、ガイドワイヤー挿入に値す

る状態で橈側皮静脈を確保することが重要であると思われる。そして、橈側皮静脈が細径である症例や解剖学的にリード挿入に不適合な走行をしている症例は穿刺法にて施行せざるを得ないと思われる。

ポケット血腫形成は、疼痛や不快感等の自覚症状を伴い、短期的には入院延長や再手術の原因となり、医療費増大につながる。また中長期的にはデバイス感染のリスクとなる⁶⁾。穿刺法とカットダウン法の両方法においてこの合併症は発生し得るが、Uweらの報告では、穿刺法において出血合併症が多いとしている⁷⁾。またそれとは対照的に、Furmanはカットダウン法では動静脈の損傷、出血合併症、塞栓症は発生しなかったと報告している⁸⁾。近年においては、冠動脈疾患に対する抗血小板薬や脳塞栓症予防のための抗凝固薬が普及しており、皮膚切開やポケット作成等で術野全体からの微小出血はある程度発生すると思われる。一般的に抗凝固薬を継続したままの外科的治療は出血合併症が多くなると考えられるが、体表等の手術においては慎重な術中の止血により有意な出血は抑制できうる。カットダウン法は可視範囲のみでの術野操作でリードを挿入できることから、術野での出血には対処が容易であり、すなわち術後のポケット血腫形成の低減につながっていると思われる。また、抗凝固薬の中でもワーファリンについては、内服中患者におけるデバイス植込み時の周術期の抗凝固療法についてポケット血腫形成と関連がある報告がある。Birnieらの報告では、ワーファリンを休薬して点滴静注によるヘパリン置換を行うことがポケット血腫形成のリスクを高めるとし、ワーファリン内服継続でのデバイス植込みを推奨している⁹⁾。NOACを内服の場合における周術期の抗凝固療法とポケット血腫形成の関連はいまだ不明であるが、自験例では抗血小板薬または抗凝固薬の有無によりポケット血腫形成の発生率に差は認められなかったことにより、その発生機序には穿刺手技そのものが関連していると推測される。

日本では人口全体の高齢化が進んでいるが、心房細動や徐脈性不整脈は年齢とともに有病率が増加するとされている¹⁰⁾。また、生活様式の欧米化により糖尿病、冠動脈疾患、末梢動脈疾患等の

有病率の増加により抗血小板薬や抗凝固薬を内服している患者数も増加していることが予想される。今後は、ペースメーカ植込み適応となる患者背景そのものが合併症リスクを高める傾向が強くなると考えられる。そのため出血はもとより各合併症への対策はより重要であり、その一つとしてカットダウン法に通じておくことは必要になるであろう。

結語

当院でのDDDペースメーカ植込みにおける穿刺法、カットダウン法の合併症発生率を比較検討した。カットダウン法は血管露出等の技術を必要とするが、気胸、血胸、ポケット血腫形成の低減につながり、第一選択として妥当な手技であると考えられる。

利益相反

共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) 中島 博: ペースメーカ・ICD 植込みにおける術中・術後のトラブルとその対策. 心電図 2017; 37: 73-6.
- 2) Parsonnet V, Roelke M: The cephalic vein cutdown versus subclavian puncture for pacemaker/ICD lead implantation. PACE 1999; 22: 695-7.
- 3) Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, et al:

Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. Europace 2012; 14: 1132-8.

- 4) Kolettis TM, Lysitsas DN, Apostolidis D, et al: Improved 'cut-down' technique for transvenous pacemaker lead implantation. Europace 2010; 12: 1282-5.
- 5) 河野博之, 深江宏治, 梅末正芳ら: 臨床 鎖骨下静脈穿刺法によるペースメーカーリード植え込み手術 124 例の検討 合併症および術前静脈造影の意義について. 心臓 1992; 24: 1041-4.
- 6) Essebag V, Verma A, Healey JS, et al: Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1300-8.
- 7) Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F, et al: Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: Influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. Chest 2004; 126: 1177-86.
- 8) Furman S: Venous cutdown for pacemaker implantation. Ann Thorac Surg 1986; 41: 438-9.
- 9) Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al: Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med 2013; 368: 2084-93.
- 10) 久松隆史, 三浦克之: わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向. 日循予防誌 2018; 53: 1-8.

Results of dual chamber pacemaker implantation by cephalic vein cut down method: comparison of complications with the puncture method.

Tomoyuki Fujita*, Tamiyuki Obayashi*

* Department of Cardiovascular surgery, Takase Memorial Hospital

Abstract

At our institution, we prioritize the cephalic vein cut down method for dual chamber pacemaker implantation as the first choice due to the concern about complications. If the cephalic vein is not suitable, we switch to the subclavian puncture method intraoperatively. We retrospectively compared perioperative complications between the group in which the patients undergone cut down method (group C, 139 cases) and the group in which whom undergone primary or switched to punc-

ture method intraoperatively (group P, 121 cases). A completion rate of 81% (139/172) was observed for the cut down method. No hemothorax occurred in either group. Pneumothorax occurred in 0 and 2 patients in groups C and P, respectively. Hematoma incidence was significantly higher in group P than that in group C (9.9% vs. 2.8%, $p=0.02$). The cut down method resulted in fewer complications than the puncture method. Therefore, the cut down method appears to be the first procedure of choice.

Keywords : pacemaker implantation, cephalic vein, cut down

(Circ Cont 46: 22 ~ 25, 2025)

症 例

Management of pneumonectomy in an adult congenital heart disease with Fontan circulation under general anesthesia with remimazolam: A case report

Yasutaka Funatsu^{*1}, Kazuhiro Shirozu^{*2}, Tomoka Eri^{*1}, Taichi Ando^{*2}
Miwako Tanabe^{*2}, Sayaka Osawa^{*3}, Jun Yoshino^{*4}, Ken Yamaura^{*5}

Abstract

Background Noncardiac surgery for adult congenital heart disease patients with Fontan circulation is increasing. Special care must be taken to maintain pulmonary circulation. Pneumonectomy is a particularly challenging procedure for pulmonary circulation because of the intraoperative one-lung ventilation (OLV) and lung resection. In this report, we describe the successful management of a partial pulmonary resection under general anesthesia with remimazolam. **Case presentation** A 39-year-old woman presented with a right ventricular single ventricle Fontan circulation. A laparoscopic partial pulmonary resection was planned. Remimazolam was used for general anesthesia, stable circulation was obtained with dobutamine and noradrenaline, and postoperative spontaneous respiration was quickly obtained with antagonism by flumazenil and managed with stable respiratory and circulatory dynamics. **Conclusion** General anesthesia with remimazolam could be one of the options for noncardiac surgery in the Fontan circulation because of its lower circulatory depression and rapid recovery of spontaneous breathing by antagonist.

Keywords: Fontan circulation, one-lung ventilation, remimazolam

Background

Since the Fontan procedure was first performed for

tricuspid regurgitation in 1971, it has been used as a surgical approach for cyanotic heart disease when biventricular repair is difficult¹⁾. Due to the introduction of the staged Fontan, establishment of total cavopulmonary connection (TCPC), and improved perioperative management, the 10-year postoperative survival rate after Fontan surgery now exceeds 90%, and laparoscopic surgery, obstetric surgery, orthopedic surgery, and other non-cardiac surgeries are increasingly performed in patients with Fontan circulation under general anesthesia^{2)~5)}.

In a Fontan circulation, only a single ventricle is pumping blood into the systemic circulation, with the pulmonary circulation heavily influencing the systemic circulation. During one-lung ventilation (OLV) or lung resection with Fontan circulation, which affects pulmonary vascular resistance (PVR) and venous return, anesthesiologists should select induction and maintenance agents with the most negligible effect on pulmonary blood flow and cardiac output. In addition, remimazolam has lower circulatory depression and a shorter half-life than midazolam; therefore, it is suitable for continuous administration, early awakening, and resumption of spontaneous breathing using the antagonist flumazenil. Here, we present the case of a patient with Fontan circulation who underwent pneumonectomy using OLV under anesthesia with remimazolam without complications.

Case presentation

A 39-year-old woman, 160 cm in height and 46.3 kg

^{*1} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

^{*2} Operating Rooms, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

^{*3} Intensive Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

^{*4} Department of Anesthesiology, Kyushu Hospital, Fukuoka, Japan

^{*5} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Graduate School of Medicine, Fukuoka, Japan

in weight, was diagnosed with cyanosis after birth, right ventricular-type single-ventricle syndrome, ventricular septal defect, mitral regurgitation, a left superior vena cava remnant, and mild pulmonary venous stenosis. She underwent atrial septal defect creation and pulmonary artery strangulation at 2 years, TCPC at 11 years, and atrioventricular valve replacement at the age of 37. From the latter surgery, a localized ground-glass opacity nodule (GGON) has been observed in the upper lobe of the right lung. Since the GGON was found to gradually increase in size, laparoscopic partial resection was planned.

The patient was able to lead her daily life without any restrictions, equivalent to a New York Heart Association I. Oxygen saturation (SpO₂) was 98%, with no decrease observed in daily life. Regular drug intake included 3.5 mg warfarin, 1.25 mg bisoprolol fumarate, 2.5 mg imidapril hydrochloride, 40 mg furosemide, 40 mg spironolactone, and 7.5 mg tolvaptan once daily. Oral administration of warfarin was discontinued seven days before the operation. The cardiac rhythm was normal sinus, and the electrocardiogram showed a right bundle branch block.

Echocardiography revealed a single ventricle (the right ventricle being the main ventricle) and a mildly reduced ejection fraction of 53%. Atrial ventricular valve regurgitation was mild, and there was no accelerated blood flow in the epicardial conduit. Respiratory function tests revealed no ventilatory disturbances; however, pleural effusion was observed. Therefore, preoperative pleural effusion drainage was performed.

An arterial line was secured from the left radial artery before anesthesia induction, and administration of dobutamine 5 µg/kg/min and noradrenaline 0.04 µg/kg/min was started first to maintain cardiac contractility and peripheral vascular resistance. Subsequently, remimazolam was initiated at 6 mg/kg/h (Figure 1). After the patient lost consciousness, the remimazolam dose was reduced to 0.5 mg/kg/h. Because the patient's blood pressure (BP) was decreased, we administered a bolus of phenylephrine, increased the dose of noradrenaline, and started an infusion of colloid fluid while elevating her lower extremities. Once her BP had stabilized, a central venous catheter was secured via the right internal jugular vein in a head-down position. In addition to

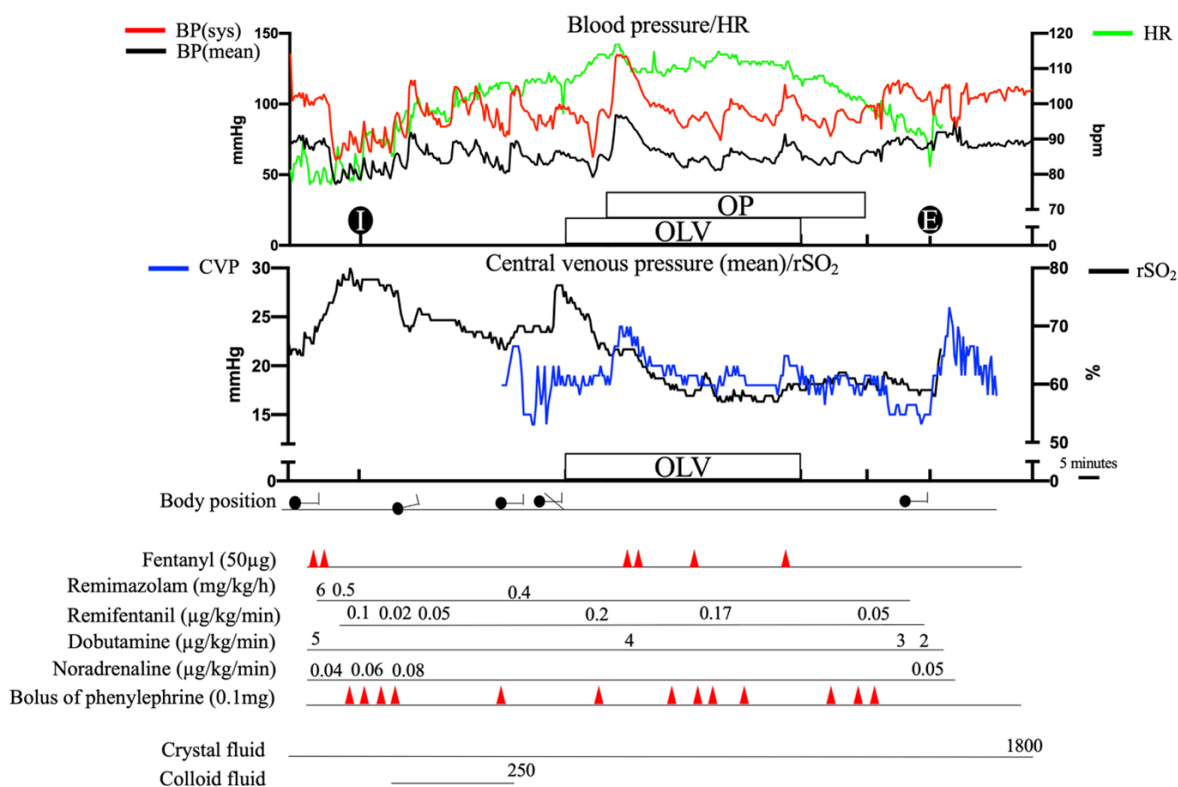


Figure 1 BP, HR, CVP and rSO₂ (left) during the perioperative period

BP: blood pressure, CVP: central venous pressure, E: extubation time, HR: heart rate, I: intubation time, OLV: one lung ventilation, OP: operating period, rSO₂: Brain regional O₂ Saturation

standard monitoring, arterial blood pressure (ABP), central venous pressure (CVP), regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) using an INVOS™ (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) device, central venous oxygen saturation (ScvO₂) using an HemoSphere (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) device, and the patient state index (PSI) using a SedLine® (Masimo, Irvine, CA, USA) were monitored during the operation.

Circulation during one-lung ventilation was controlled with dobutamine and noradrenaline to maintain ScvO₂ and rSO₂ with CVP at approximately 15 mmHg, the same pressure as preoperatively. Respiration was adjusted with reference to blood gas and CVP to avoid elevated pulmonary vascular resistance. After a 0.6 mg/kg rocuronium infusion for intubation, 10 mg rocuronium was intermittently infused to achieve a muscle relaxant level of 0 in a train-of-four count on the electromyogram. After the patient was moved into a left lateral position and OLV was started, both ABP and ScvO₂ remained stable. Certain factors that elevate PVR must be avoided in patients with Fontan circulation under general anesthesia, including hypercapnia, hypoxemia, acidosis, and high airway pressure. The mechanical ventilation was set as follows: max inspiratory pressure (Pmax) 25 cmH₂O, positive end-expiratory pressure 4 cmH₂O, respiratory rate 16 times/min, and I:E=1:3 (pressure control ventilation-volume guaranteed) (GE Sisys™, GE Healthcare Chicago, IL, USA). After OLV, PIP was increased to 25 cmH₂O and hypoxemia was observed during the surgery; then O₂ insufflation at 2.5 L/min was initiated on the non-ventilated side (**Figure 1**). As phenylephrine was administered as needed, the mean ABP was maintained at >60 mmHg, while the mean CVP was approximately 17–18 mmHg. ScvO₂ was maintained at >70% and rSO₂ at >75% of the baseline value (before induction). After administration of flumazenil 0.2mg, the patient awoke quickly, and adequate spontaneous breathing appeared. No obvious hemodynamic changes were observed following flumazenil administration. After extubation, SpO₂ was maintained at >95% under supply of O₂ (5 L/min), CVP was approximately 17–19 mmHg, and the mean ABP was maintained at >70 mmHg. For analgesia, acetaminophen 15 mg/kg and an intercostal nerve block were administered. The OLV time was 67 min. Total blood loss was 17 g, and the crystalloid fluid had a volume of 1,800 mL. Postoperatively, an increase in CVP (about 17 mmHg) was observed, possibly due to the pneumonectomy, but

the patient was followed up since the BP was stable.

Discussion

Although there are some reports on non-cardiac surgery in adults with Fontan circulation, few of them describe cases as late as 30 years after the Fontan circulation was established. Even fewer reports describe OLV in adults with Fontan circulation. In addition, no reports have described maintenance with remimazolam, a new anesthetic agent. One study reported that 41-year-old women with Fontan circulation underwent general anesthesia with OLV. That was maintained of propofol target-controlled infusion, and hemodynamics during OLV was kept stable⁶⁾.

In the right ventricular dominant Fontan circulation, in addition to maintaining cardiac contractility, it is important to maintain preload, avoid elevated PVR, and maintain body BP. Ketamine increases PVR and myocardial oxygen consumption. Propofol may also decrease venous return and myocardial depression, and reduce peripheral vascular resistance. A circulation with Fontan is maintained by keeping peripheral vascular resistance high⁷⁾. Consequently, propofol infusion in patients with Fontan circulation is unfavorable. Midazolam and remimazolam cause less circulatory depression than propofol⁸⁾. Remimazolam potentially has a favorable effect on circulation with low cardiac function during induction and maintenance of anesthesia than propofol⁹⁾. Previous randomized controlled trial showed that the decrement of mean arterial pressure and the incidences of hypotension during induction were significantly lower in the remimazolam group (a total dose of 0.3 mg/kg delivered by constant speed pump at the speed of 1.8 mg/kg/h) than in the propofol group (target - controlled injected to maintain a BIS index of 40–55) in the patients undergoing valve replacement cardiac surgery¹⁰⁾. Maintaining an optimal transpulmonary gradient to achieve adequate pulmonary blood flow and cardiac output is the mainstay of anesthetic management in patients with Fontan circulation. In addition, we chose remimazolam as the sedative agent due to its negligible effect on PVR¹¹⁾. Eisenmenger syndrome (ES) involves extreme pulmonary artery hypertension. General anesthesia management in patients with ES is similar to that in patients with Fontan circulation, involving the prevention of PVR elevation and the maintenance of adequate cardiac contractility. Two reports have shown the circulation stability using by remim-

azolam in general anesthesia management in patients with ES^{12),13)}. Additionally, remimazolam has an antagonist, flumazenil, which reverses the behavioral, neurological, and electrophysiological effects of benzodiazepine. Withdraw from regulated breathing early using flumazenil is beneficial for the Fontan circulation in the prevention of PVR increment. Furthermore, flumazenil has a negligible effect on hemodynamics¹⁴⁾.

In this case, we maintained SpO₂ > 95% and ScvO₂ > 70% under the planned respiratory setting, so nitric oxide inhalation or milrinone was not necessary. Transesophageal echocardiography, useful monitoring to rule out thrombus formation and evaluate cardiac contractility¹⁵⁾, was not also used because of the stability of systemic circulation. Reports have shown that norepinephrine and phenylephrine increase SVR and PVR, whereas vasopressin only increases SVR¹⁵⁾. However, the adverse effects of vasopressin, such as excessive vasoconstriction leading to organ damage, must be considered.

A previous study reported that CVP was increased from 14 to 30 mmHg during OLV in a 12-year-old patient who had had a Fontan circulation for 8 years¹⁶⁾. The authors maintained a target arterial oxygen saturation of at least 80%, systolic BP of at least 90 mmHg, and end-tidal carbon dioxide concentration of <40 mmHg. CVP typically ranges from 10 to 15 mmHg, with a transpulmonary pressure of <10 mmHg¹⁷⁾. In the present case, an excessive CVP increment associated with OLV was not observed

(**Figure 2**). This discrepancy in the results may stem from differences in age, years since the establishment of the Fontan circulation, and preoperative systemic conditions. Previous reports have shown that more than CVP of 15 mmHg after Fontan-type surgery is an appropriate indication for inhaled nitric oxide therapy¹⁸⁾. However, we did not administer nitric oxide intraoperatively because rSO₂ was maintained at more than 75% of the baseline was mean adequacy of cerebral perfusion (**Figure 2**)¹⁹⁾.

In summary, this case report described the safe management of an OLV procedure with remimazolam in a patient with a right ventricular dominant Fontan circulation for approximately 30 years.

List of abbreviations

- ABP, arterial blood pressure
- BP, blood pressure
- CVP, central venous pressure
- ES, Eisenmenger syndrome
- HPV, hypoxic pulmonary vasoconstriction
- Pmax, max inspiratory pressure
- OLV, one-lung ventilation
- PSI, patient statement index
- PVR, pulmonary vascular resistance
- rSO₂, regional cerebral oxygen saturation
- ScvO₂, central venous oxygen saturation
- TCPC, total cavopulmonary connection

Declarations

Ethics approval and consent to participate: Not ap-

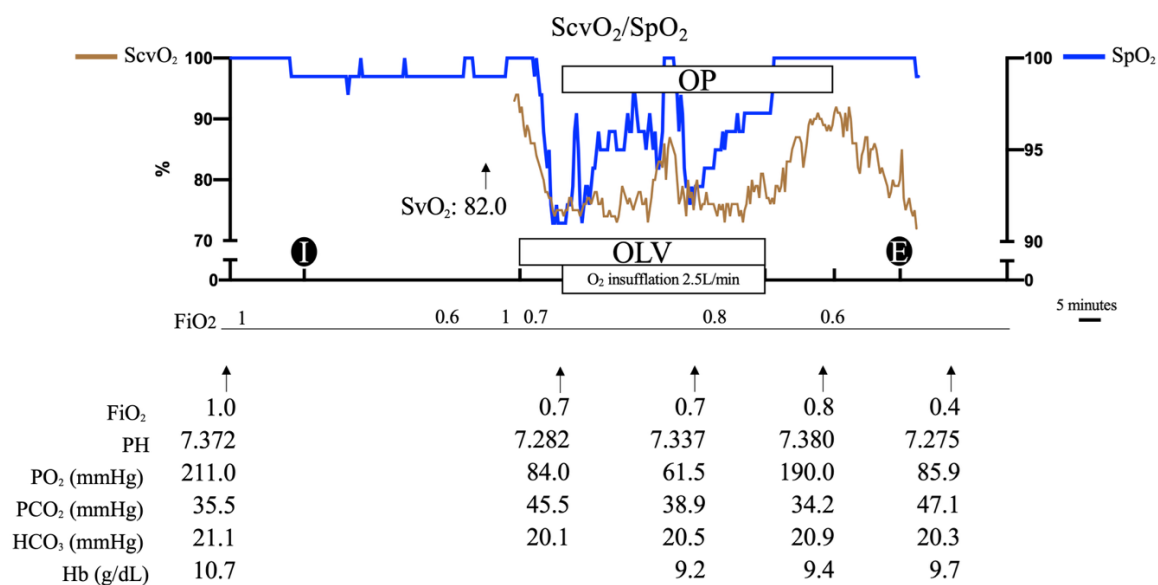


Figure 2 ScvO₂ and SpO₂ during perioperative period

E: extubation time, I: intubation time, OLV: one lung ventilation, OP: operating period, SpO₂: oxygen saturation

plicable.

Consent for publication: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Availability of data and material: Not applicable.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: No funding was received for the research described in this report.

Authors' contributions

YF and KS drafted this manuscript after obtaining consent and performing a literature review. KS collected and analyzed the data and co-wrote the article and revised the article. He provided overall oversight over this case.

TE, MT, TA, SO, JY, and YK co-wrote and revised the article.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments: Not applicable.

References

- 1) Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-8.
- 2) Brown JW, Ruzmetov M, Deschner BW, et al: Lateral tunnel Fontan in the current era: is it still a good option? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 556-62; discussion 62-3.
- 3) d'Udekem Y, Cheung MM, Setyapranata S, et al: How good is a good Fontan? Quality of life and exercise capacity of Fontans without arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1961-9.
- 4) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Jr., et al: Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117: 85-92.
- 5) Driscoll DJ: Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 438-42.
- 6) Sasaki Y, Kato J, Minoshima R, et al: One-lung ventilation in a patient with Fontan circulation undergoing diaphragmatic plication surgery: A case report. *JA Clin Rep* 2019; 5: 50.
- 7) Adachi I, Ueno T, Ichikawa H, et al: Effect of ventricular volume before unloading in a systemic ventricle supporting the Fontan circulation. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 459-65.
- 8) Doi M, Morita K, Takeda J, et al: Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: A multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*. 2020; 34: 543-53.
- 9) Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al: Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): Results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth* 2020; 34: 491-501.
- 10) Liu T, Lai T, Chen J, et al: Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9: e00851.
- 11) Igarashi S, Ishida Y, Sekiguchi S, et al: Evaluation of total intravenous anesthesia with remimazolam in general anesthesia for pulmonary endarterectomy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A case report. *JA Clin Rep* 2023; 9: 34.
- 12) Hashimoto K, Matsumoto T, Mizota T, et al: Remimazolam in perioperative management of Eisenmenger syndrome: A case report. *JA Clin Rep* 2024; 10: 7.
- 13) Maeda Y, Kakuta N, Kasai A, et al: Successful intraoperative management of laparoscopic hysterectomy in a patient with Eisenmenger syndrome: A case report. *JA Clin Rep* 2024; 10: 17.
- 14) Breheny FX. Reversal of midazolam sedation with flumazenil. *Crit Care Med* 1992; 20: 736-9.
- 15) Gregory SH, Swaminathan M, Maisonave Y, et al: Management of 1-lung ventilation in a patient with failing Fontan circulation. *A A Case Rep* 2016; 7: 177-80.
- 16) Majima N, Kagawa T, Suzuki T, et al: Successful one-lung ventilation in a patient with the Fontan circulation undergoing thoracotomy: A case report. *J Anesth*. 2012; 26: 453-5.
- 17) Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, et al: Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac fontan? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 539-44.
- 18) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al: Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations. *Surg Today* 2005; 35: 31-5.
- 19) Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al, Collaborative Italian Study Group on Anesthesia in Elderly P: Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005; 101: 740-7.

症 例

Hypotension During General Anesthesia Induction due to Oral Administration of 5-Aminolevulinic Acid and Residual Effects of Long-acting Angiotensin Receptor Blockers: A Case Report

Nozomi Kameyama^{*1}, Keita Takahashi^{*2}, Tetsuhiro Fujiyoshi^{*1},
Jun Maki^{*2}, Midoriko Higashi^{*3}, Ken Yamaura^{*3}

Abstract

Background

Various cases of hypotension are associated with the use of general anesthesia. Here, we report a case of refractory hypotension during general anesthesia that was thought to be affected by preoperative medication.

Case Report

A 70-year-old patient underwent brain tumor resection with the assistance of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid (5-ALA). The patient had been taking angiotensin receptor blockers (ARB) and calcium channel blockers for hypertension. During general anesthesia induction using fentanyl (100 µg), propofol (2 µg/mL), rocuronium (40 mg), and remifentanyl (0.2 µg/kg/min), hypotension occurred. Refractory hypotension persisted despite rapid dose reduction of propofol and remifentanyl, repeated doses of phenylephrine (total 0.8 mg), and infusion loading. Since only adrenaline was effective against hypotension, an anaphylactic reaction was suspected, and surgery was canceled. The drug-induced lymphocyte stimulation and basophil activation tests for drug-induced anaphylactic reaction (allergy testing) yielded negative results. Therefore, an overreaction to propofol and remifentanyl due to 5-ALA and/or the residual effects of ARBs was suspected. The patient was scheduled to undergo surgery without 5-ALA administration. Moreover, ARB was discontinued 72-h before surgery. Surgery was

completed without hypotension.

Conclusion

We encountered a case of refractory hypotension caused by 5-ALA and the residual effects of ARBs.

Keywords: refractory hypotension, 5-aminolevulinic acid, telmisartan, angiotensin receptor blockers

Background

Hypotension during the induction of general anesthesia is caused by various factors such as vasodilation and sympathetic nerve suppression and/or the renin-angiotensin and vasopressinergic systems due to anesthetics¹⁾, anaphylactic reaction, or preoperative medication-induced reaction.

We report a case of refractory hypotension during general anesthesia induction that was thought to be affected by preoperative medication.

Case Report

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report in accordance with the regulations of our hospital.

The patient was a 70-year-old man with a height and weight of 160 cm and 56 kg, respectively. The patient presented with dysarthria and paralysis of the lower right extremities. Computed tomography revealed a neoplastic lesion in the left cerebral lobe. Therefore, brain tumor resection with the assis-

^{*1} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan.

^{*2} Department of Intensive Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

^{*3} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

tance of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) was scheduled. The patient's pre-anesthetic comorbidities included hypertension, hyperuricemia, dyslipidemia, and chronic gastric ulcers. The patient had a medical history of appendicitis and knee osteoarthritis. His medications included telmisartan (40 mg/day), amlodipine (10 mg/day), doxazosin mesylate (2 mg/day), hydrochlorothiazide (12.5 mg/day), allopurinol (100 mg/day), atorvastatin (10 mg/day), and clopidogrel (75 mg/day). Pre-anesthetic assessment revealed blood pressure (BP) of 130/70 mmHg and heart rate (HR) of 60 bpm. No abnormalities were observed on electrocardiography or transthoracic echocardiography. Laboratory test results revealed a blood urea nitrogen concentration of 30 mg/mL (normal range, 8–20 mg/mL) and creatinine level of 1.27 mg/mL (normal range, 0.65–1.09 mg/mL), indicating chronic renal dysfunction.

The last dose of telmisartan was administered on the morning of the day before surgery. Amlodipine, a calcium channel blocker, was administered 150 min before anesthesia induction. Other medications were discontinued on the day of that surgery. Preoperative osmotherapy (glycerol) was not performed. The fasting was foods until 8 hours and clear liquids until 4 hours before anesthesia.

In the operating room, the BP and HR were 120/50 mmHg and 82 bpm, respectively, before anesthesia. General anesthesia was performed using fentanyl (100 µg), effect-site concentration of target-controlled infusion of propofol (2 µg/mL) and rocuronium (40 mg) for induction and with effect-site concentration of target-controlled infusion of propofol (2.0–2.5 µg/mL) and remifentanyl (0.03–0.2 µg/kg/

minute) for maintenance. Radial arterial BP was continuously monitored in addition to the standard monitoring.

After anesthetic induction, BP decreased to 65/35 mmHg, and HR was 60 bpm within 7 min. Therefore, 300 mL of crystalloid was rapidly infused within 7 min, and 0.1–0.2 mg phenylephrine was administered a few times, with a total dosage of 0.8 mg within 10 min. Continuous administration of noradrenaline was started at 0.05 µg/kg/min and increased to 0.12 µg/kg/min, 20 min after tracheal intubation. However, the patient did not recover from the severe hypotension. A drug-induced anaphylactic reaction was considered the cause of refractory hypotension, and 10 µg of adrenaline was administered every 2 min. The patient's BP increased to 120/40 mmHg, during which time the noradrenaline dose was tapered, and its administration was discontinued (Figure 1).

Surgery was canceled to determine the cause of refractory hypotension. Thereafter, the patient was transferred to the intensive care unit (ICU) under propofol anesthesia (1 mg/kg/h). In the ICU, the patient's BP was stable, with no pharmacological support for circulation. Additionally, no abnormal findings were observed on electrocardiography or echocardiography, except for slight aortic valve regurgitation. His consciousness completely recovered after the anesthetics were discontinued. The tracheal tube was removed 12 h after ICU admission. Neurological disorders were not observed.

To verify the cause of drug-induced anaphylactic reactions, allergy examinations using drug-induced lymphocyte stimulation and basophil activation tests were performed for propofol, rocuronium, fentanyl,

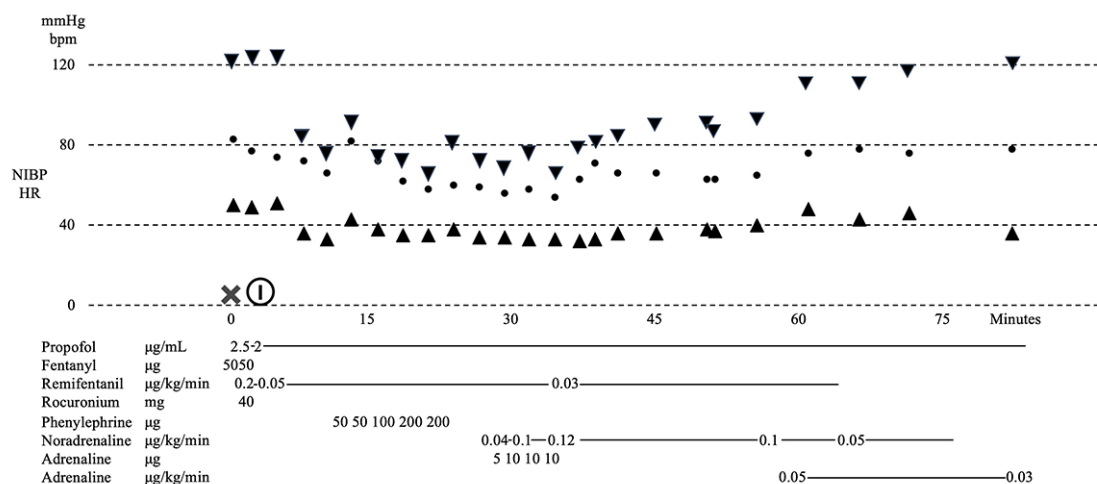


Figure 1 Anesthetic record of the patient.

cefazolin, and 5-ALA. None of these drugs induced anaphylactic reactions.

Although the cause of refractory hypotension was not completely identified, the next surgery was scheduled 26 days after the first surgery. We planned to change anesthetics and to avoid the effect of 5-ALA and antihypertensive drugs. Anesthetics were changed from propofol to thiamylal for anesthetic induction and from propofol to desflurane for anesthetic maintenance; 5-ALA was not used, and telmisartan was discontinued 3 days before the second surgery. Amlodipine was administered, and other medicines were discontinued on the morning of the day of surgery. The patient's BP was 160/75 mmHg before the second induction of anesthesia, which was slightly higher than that at the first surgery. General anesthesia was induced using fentanyl (50 µg), thiamylal (200 mg), and suxamethonium (200 mg) and maintained using desflurane (4–7 %) and remifentanyl (0.1–0.3 µg/kg/min). Although ephedrine (total 8 mg) was administered for hypotension, the second surgery was completed without complications, such as severe hypotension. The patient was discharged on postoperative day 13, without any surgical complications.

Discussion

Oral administration of 5-ALA enables intraoperative real-time detection of the tumor tissue and is thus valid for malignant brain and bladder tumor surgery. Hypotension after general anesthesia has been reported in patients receiving 5-ALA²⁾. The mechanism of 5-ALA-induced hypotension is thought to be vessel relaxation due to the activation of soluble guanylate cyclase by a metabolite of

5-ALA or increased vascular permeability, and general anesthesia is a risk factor, although it has not been well identified. Most patients who receive vasoactive agents, such as ephedrine and phenylephrine, have been reported to recover²⁾. However, surgery was canceled owing to severe hypotension or continuous noradrenaline was administered in 3.3–6.3% of cases of transurethral resection of bladder tumors^{3),4)}.

In addition to 5-ALA, telmisartan, an angiotensin receptor blocker (ARB), may have caused the development of refractory hypotension requiring adrenaline in our patient. Perioperative hypertension is treated with ARBs that primarily inhibit the renin-angiotensin system, and ARB is administered orally until the day of surgery⁵⁾. ARBs have also been reported to reduce the sensitivity of the adrenergic receptors⁵⁾. Therefore, 24-h preoperative withdrawal of ARBs should be performed, considering the risk of intraoperative refractory hypotension⁵⁾. The withdrawal term of 24 h is based on the half-life of ARB in blood⁵⁾. Telmisartan administered to the patient in this case had a longer half-life than other ARBs (Table 1). Regarding telmisartan alone, the preoperative withdrawal period of 24 h may be insufficient to avoid refractory hypotension under general anesthesia^{6),7)}. In this patient, the residual effects of telmisartan may have been due to its prolonged elimination half-life owing to age. Doxazosin mesylate, an alpha-receptor blocker, may have also caused refractory hypotension.

In the second surgery, oral 5-ALA was not administered, preoperative withdrawal of telmisartan was performed for 3 days, and no refractory hypotension events were observed during anesthesia. In addition,

Table 1 Half-life of angiotensin receptor blockers⁷⁾.

ARBs	t1/2, h
losartan	2
valsartan	6
candesartan	9
olmesartan	13
azilsartan	13
irbesartan	11-15
eprosartan	20
telmisartan	24

Telmisartan has the longest half-life at 24 hours
t1/2, h: elimination half-life, hours

the anesthetics at the time of anesthesia induction was changed from propofol to thiamylal to avoid hypotension due to sympathetic nerve inhibition. Anesthesia- and 5-ALA-induced hypotension usually responds to ephedrine and phenylephrine, however, ARBs reduce the sensitivity of adrenergic receptors⁵⁾. This finding supports the hypothesis that severe hypotension induced during general anesthesia may be caused by 5-ALA and the residual effects of telmisartan^{5),7)}.

Conclusion

We encountered a case of refractory hypotension caused by 5-ALA and the residual effects of ARBs.

Acknowledgements

The authors thank the English editing service Edstage (www.edstage.com) for carefully reading and editing this manuscript.

Conflict of interest Statement

The authors declare that they have no competing interests.

List of abbreviations

ARB, angiotensin receptor blocker

BP, blood pressure

HR, heart rate

ICU, intensive care unit

5-ALA, 5-aminolevulinic acid

Authors' contributions

NK wrote the original draft and edited the later versions.

KT provided drafting and composition support to NK.

TF initiated the manuscript and approved the text. JM confirmed the sentence structure and approved the final text.

MH reviewed and edited the manuscript for submission.

KY reviewed and edited the manuscript and supervised other stages of preparation for submission.

All authors read and approved the final manuscript.

References

- 1) Iguchi N, Kosaka J, Booth LC, et al: Renal perfusion, oxygenation, and sympathetic nerve activity during volatile or intravenous general anaesthesia in sheep. *Br J Anaesth* 2019; 122: 342-9.
- 2) Kondo Y, Nagamine Y, Yoshikawa N, et al: Incidence of perioperative hypotension in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor after oral 5-aminolevulinic acid administration: A retrospective multicenter cohort study *J Anesth* 2023; 37: 703-13.
- 3) Miyakawa J, Kawai T, Makino K, et al: Impact of age, body mass index, and renal function for severe hypotension caused by oral 5-aminolevulinic acid administration in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 33: 102179.
- 4) Nohara T, Takimoto A, Shinzawa R, et al: Comprehensive analysis of perioperative hypotension in photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumor with 5-aminolevulinic acid. *Int J Urol* 2024; 31: 891-8.
- 5) Hollmann C, Fernandes NL, Biccari BM: A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018; 127: 678-87.
- 6) Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al: A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 809-48.
- 7) Hojo T, Shibuya M, Kimura Y, et al: Refractory hypotension during general anesthesia despite withholding telmisartan. *Anesth Prog* 2020; 67: 86-9.

症 例

Reconstruction for middle colic artery aneurysm in a patient after thoracic and abdominal aortic aneurysm repairs

Yosuke Miyamoto, MD^{*1}, Gentaro Kato, MD, PhD^{*1,2},
Shuji Shimizu, MD, PhD^{*2,3}, Mikizo Nakai, MD, PhD^{*1}

Abstract

Middle colic artery aneurysm is a rare aneurysm of visceral arteries. Most cases of middle colic artery aneurysms are treated with endovascular coil embolization or open ligation. However, a colectomy may sometimes be required because of intestinal ischemia. We report a case in which a surgical reconstruction for a middle colic artery aneurysm using a saphenous vein graft was successfully performed in a patient after thoracic endovascular aortic repair and Y-grafting for thoracic/abdominal aortic aneurysms. Surgical reconstruction of the middle colic artery may be an alternative to the colectomy in patients with a high probability of intestinal ischemia.

Keywords: Middle colic artery aneurysm, surgical reconstruction, saphenous vein graft, abdominal aortic aneurysm, Y-grafting

Introduction

Visceral artery aneurysms are rare, accounting for only approximately 5% of all intra-abdominal aneurysms¹⁾. Middle colic artery (MCA) is a branch of the superior mesenteric artery, and its aneurysm is relatively rare even in visceral artery aneurysms. The MCA aneurysm is often treated with coil embolization or open ligation. However, intestinal ischemia can be one of the most critical complications after coil embolization/open ligation, sometimes requiring colectomy. We report a case in which the MCA was successfully reconstructed with a saphenous

vein graft in a patient with an MCA aneurysm after Y-grafting and inferior mesenteric artery (IMA) reconstruction for abdominal aortic aneurysm and thoracic endovascular aortic repair for distal aortic arch aneurysm.

Case Report

An 80-year-old man underwent a follow-up thoracoabdominal computed tomography (CT) scan because he had undergone thoracic endovascular aortic repair (Najuta endograft, Kawasumi Laboratories Inc., Tokyo, Japan) for a distal aortic arch aneurysm two years earlier. The CT incidentally demonstrated a small saccular MCA aneurysm (15 mm in diameter). Eight months later, CT revealed the enlargement of the saccular aneurysm (36 mm in diameter, **Figure 1A, 1B**). He underwent the Y-grafting (Hemashield Gold 20 × 10 mm, Maquet, Rastatt, Germany) and the IMA reconstruction for infrarenal abdominal aortic aneurysm four years ago. The right internal iliac artery was surgically occluded during the Y-grafting. However, this CT revealed the occlusion of IMA anastomosis, and the collateral flow from the MCA perfused the IMA (**Figure 2**). It was highly likely that the embolization or ligation of the MCA caused intestinal ischemia to a large portion of the colon perfused by the MCA and IMA. Therefore, we decided to perform both the aneurysm resection and the MCA reconstruction.

Median laparotomy was performed under general anesthesia. The aneurysm was located at the distal portion of the accessory MCA. After intravenous administration of heparin sodium (5,500 U), the

^{*1} Department of Cardiovascular Surgery, NHO Okayama Medical Center, Okayama, Japan

^{*2} Department of Cardiovascular Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

^{*3} Department of Research Promotion and Management, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

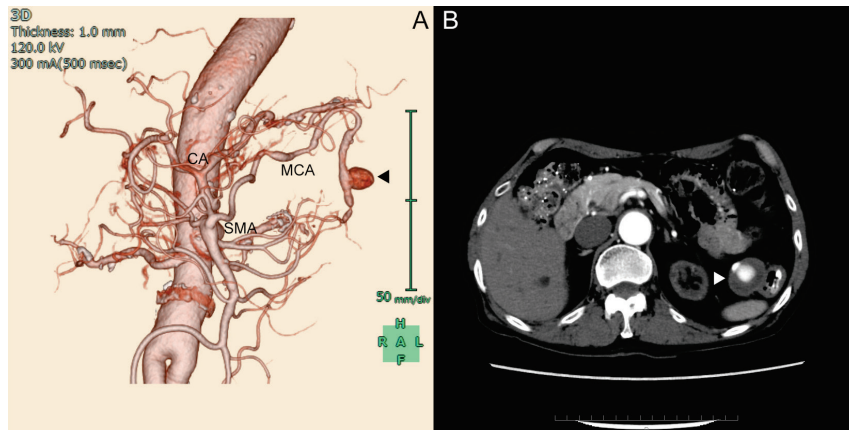


Figure 1

A: Computed tomography angiography demonstrated an enlargement of the saccular aneurysm (black arrowhead) of middle colic artery (MCA). CA, celiac axis; SMA, superior mesenteric artery.

B: The maximal diameter of the aneurysm (white arrowhead) was 36 mm.

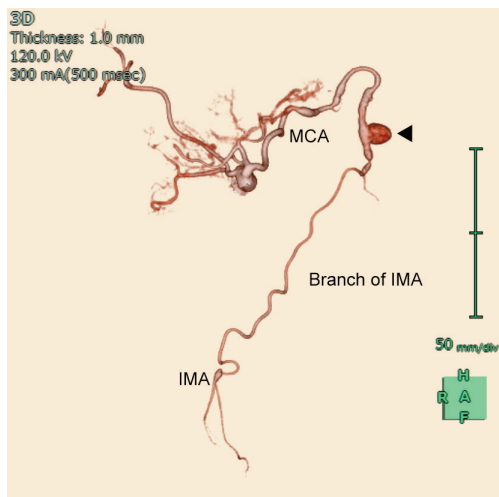


Figure 2

The inferior mesenteric artery (IMA) was perfused by the collateral flow from the middle colic artery (MCA) distal to the aneurysm (black arrowhead).

proximal and distal arteries of the aneurysm were clamped. The activated clotting time after heparin administration was 280 seconds. After clamping, there was a slight change in the color of the intestine. Because the aneurysm was heavily adherent to the mesentery, the ligation at the proximal and distal sites of the aneurysm was performed instead of the aneurysmectomy. We opened the aneurysm and confirmed that there was no additional flow in the aneurysm. A bypass was placed between the proximal and distal sites of the ligated aneurysm using a reversed large saphenous vein graft. The clamping time was 50 minutes.

His postoperative course was uneventful, and he was discharged 31 days after the operation. Postoperative CT demonstrated that the IMA flow was maintained through the bypass (**Figure 3**). There was no evidence of intestinal ischemia for one year after the operation.

Verbal informed consent for the publication and the use of images was obtained from the patient's bereaved family.

Discussion

We have demonstrated successful reconstruction of the MCA aneurysm using a reversed saphenous vein graft. Although ligation, transcatheter embolization or colectomy are often chosen to treat MCA aneurysms, surgical reconstruction of the MCA is an effective alternative.

The aneurysm of superior mesenteric branch arteries, such as the MCA aneurysm, is a rare aneurysm accounting for less than 3% of visceral aneurysms²⁾. The cause of true visceral artery aneurysms is degenerative or atherosclerotic in most cases¹⁾. However, in some cases of visceral artery aneurysms, segmental arterial mediolysis has been reported to be the cause of visceral artery aneurysm formation³⁾. In our case, histological examination revealed that the arterial media remained only as islands within the muscular arterial tissue, suggesting segmental arterial mediolysis, and atherosclerotic lesions were also partially present in the arterial wall.

Most cases of visceral artery aneurysms are found from the occurrence of rupture⁴⁾. Endovascular treatment, such as coil embolization, has recently

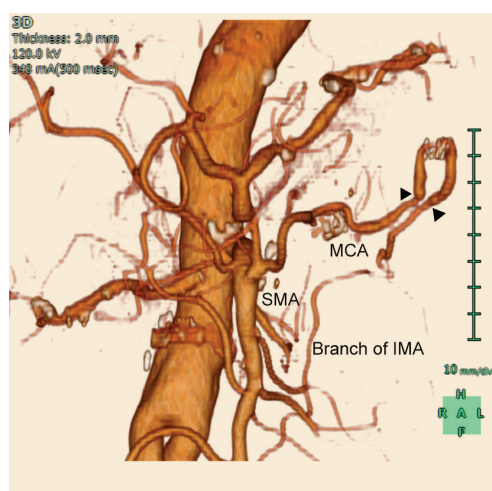


Figure 3

Computed tomography angiography demonstrated patency of the saphenous vein bypass (black arrowheads) and the flow into the inferior mesenteric artery (IMA). SMA, superior mesenteric artery; MCA, middle colic artery.

become an alternative to open ligation⁵⁾. In the cases of coil embolization and open ligation, blood flow to the portion of the colon perfused by the MCA may be maintained by the collateral flow from the other branches of the mesenteric arteries. However, intestinal ischemia is one of the most critical complications of these procedures and may sometimes require colectomy of the ischemic portion. Whitehead reported a case of a limited hemicolectomy for a ruptured MCA aneurysm⁶⁾. Although the need for surgical reconstruction of an isolated MCA aneurysm remains controversial, Hanada et al. report a surgical reconstruction using a direct anastomosis to the superior mesenteric artery for the MCA aneurysm in a patient with chronic juxta-renal segmental aortic occlusion⁷⁾. Iyori et al. also report a case of open reconstruction of the superior mesenteric artery branches for multiple superior mesenteric artery aneurysms using reversed saphenous vein grafts⁸⁾.

In our case, the MCA aneurysm was found by chance before the rupture. However, the aneurysm grew significantly in a short period (15 to 36 mm for 8 months). Since the risk of rupture in colic artery aneurysms is up to 70% and the Society for Vascular Surgery strongly recommends elective intervention for all colic branch aneurysms regardless of size¹⁾, we decided to perform a surgical intervention. Pre-operative CT demonstrated the occlusion of the IMA anastomosis in the previous Y-grafting and the

collateral flow to the IMA from the MCA. Therefore, the occlusion of the MCA was more likely to cause ischemia of a large portion of the colon and require the left hemicolectomy. Thus, we decided to surgically reconstruct the MCA using a saphenous vein graft. Intraoperative assessment of blood perfusion using indocyanine green (ICG) fluorescence imaging may be helpful in evaluating bypass patency and perfusion area. Okada et al. reported the efficacy of ICG imaging to evaluate arterial bypass patency and gastric wall perfusion after distal pancreatectomy⁹⁾. However, the system was not available in our hospital at the time of surgery.

We reported a successful surgical reconstruction of the MCA using a saphenous vein graft in a patient with MCA aneurysm. When the risk of intestinal ischemia is high, surgical reconstruction of the MCA may be essential to avoid intestinal ischemia and associated colectomy.

Conflict of Interest Statement

All authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgement

We would like to thank Grammarly and DeepL Write for English language editing.

References

- 1) Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM, et al: The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J Vasc Surg* 2020; 72: 3S-39S.
- 2) Huo CW: Middle colic artery aneurysm: A case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 571.e1-6.
- 3) Shintaku M, Ohta M, Tatsumi K, et al: Segmental arterial mediolysis of the middle colic artery: Report of a case with special reference to lesions of small arteries and veins. *Int J Clin Exp Pathol* 2021; 14: 508-13.
- 4) Matsuo S, Yamaguchi S, Miyamoto S, et al: Ruptured aneurysm of the visceral artery: Report of two cases. *Surg Today* 2001; 31: 660-4.
- 5) Hirokawa T, Sawai H, Yamada K, et al: Middle-colic artery aneurysm associated with segmental arterial mediolysis, successfully managed by transcatheter arterial embolization: Report of a case. *Surg Today* 2009; 39: 144-7.
- 6) Whitehead S: Ruptured middle colic artery aneurysm. *Postgrad Med J* 1979; 55: 818-9.
- 7) Hanada K, Takayama T, Sasaki T, et al: A hybrid procedure for middle colic artery aneurysm com-

-
- plicated by chronic juxtarenal segmental aortic occlusion. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2019; 5: 327-31.
- 8) Iyori K, Mitsumori Y, Kato D, et al: Open reconstruction of multiple huge superior mesenteric artery aneurysms. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2020; 6: 571-5.
- 9) Okada KI, Hirono S, Kawai M, et al: Left gastric artery reconstruction after distal pancreatectomy with celiac axis en-bloc resection: How we do it. *Gastrointest Tumors* 2017; 4: 28-35.

関連学会印象記

第 89 回日本循環器学会学術集会

佐藤 啓*

キーワード：The Japanese Circulation Society,
cardiovascular science, guideline update

はじめに

2025年3月28日(金)から30日(日)の3日間にかけて、横浜にて第89回日本循環器学会学術集会[The 89th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS2025)]が現地開催されましたので、ここに本学会の印象を報告致します。

学会概要

本学会は名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学教授の室原豊明先生を大会長として、「私たちは循環器が好き—We love Cardiovascular Science—」をテーマに開催されました(写真1)。初めの二日間はあいにくの雨でしたが、三日目は晴天にも恵まれ、会場となったパシフィコ横浜には約13,400人が参加しました。横浜の街は活気にあふれ、中華街等の観光地もにぎわっていました(写真2)。

今回注目を集めた企画の一つにガイドライン改訂に伴うセッションがありました。6つのガイドラインが改訂またはアップデートされており、その主な改訂点をまとめました(表1)。また、各種記念講演に加え、会長特別企画(11セッション)やSpecial Lecture(18セッション)、一般演題(71セッション)、ポスター(170セッション)等、興味深い企画が目白押しでした。さらに、ホットトピックセッションとして6つのテーマ(企業家セッション—アントレプレナーたちの夢と野望—、The international Society for Heart Research and the World Congress 2025、大阪万博2025の見どころ、Can Aging Research Modify Cardiovascular Disease、臓器間ネットワークから紐解く心血管病、PH-VTEガイドライン2025を読み解く)について熱く議論されました。チーム医療セッションもシンポジウム(5セッション)、一般演題(口述6セッション、ポスター33セッション)と充実しており、コメディカルを含む多職種との連携が一層重要視されている昨今を象徴していました。



写真1



* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

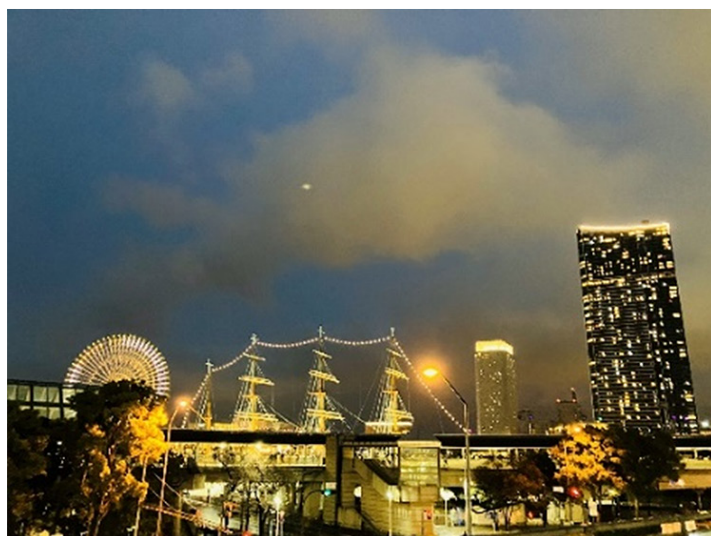


写真 2

表 1

ガイドライン名	主な改訂ポイント
2025年改訂版 心不全診療ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> 左室駆出率の保持された心不全における SGLT2 阻害薬、非ステロイドミネラルコルチコイド受容体阻害薬(フィネレノン)の推奨の追加 肥満合併心不全に対するインクレチン製剤の推奨の追記 各種心筋症の新たな治療としてマバカムテンやブトリシラン、アコラミジスなどの推奨の追記
2025年改訂版 心臓移植に関するガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> 治療選択のための推奨とエビデンスレベルを具体的に標記 心臓移植後の妊娠と出産に関する記載を詳述 心停止後の臓器摘出法として、心停止ドナー (DCD, donation after cardiac death) の心臓移植について追記
2025年ガイドラインフォーカスアップデート版 末梢動脈疾患	<ul style="list-style-type: none"> 包括的高度慢性下肢虚血 (CLTI, chronic limb-threatening ischemia) ・重症下肢虚血 (CLI, critical limb ischemia) の血行再建に関する大規模無作為化比較試験報告 (RCT, randomized controlled trial) を受けた改訂 急性動脈閉塞において使用されてきたウロキナーゼが供給されない状況に陥り、下肢のみならず腸管虚血を含めた治療方針の改訂 末梢動脈治療に対する血行再建術後の抗凝固療法についての改訂 血行再建不能症例に対する深部静脈動脈化について追記
2025年改訂版 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> 治療が飛躍的に進歩した直接経口抗凝固薬 (DOAC, direct oral anticoagulant) を用いた静脈血栓塞栓症の治療法のエビデンスの充実化 2024年の肺高血圧症 (PH, pulmonary hypertension) 定義変更後の薬物治療や balloon pulmonary angioplasty (BPA) のエビデンスを追記 マルチモダリティの指標をふまえた PH 治療の層別化を追記
2025年改訂版 成人先天性心疾患診療ガイドライン	<ul style="list-style-type: none"> 新たな診断・治療を含む研究成果を踏まえたエビデンスの充実化 社会福祉的な側面からも認知度が高まっていることを受けての追記
2025年ガイドラインフォーカスアップデート版 学校心臓検診	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝性不整脈や心筋症の診断の進歩、特発性肺動脈性肺高血圧症の治療の進歩、ファロー四徴症術後・フォンタン術後の合併症のデータ蓄積、川崎病後の冠動脈病変の新しい管理指針、などについての追記

印象に残った発表

著者が参加したセッションの中で特に印象に残った2つのセッションについて報告します。

1. Japan Critical Care Cardiology Committee (J4CS) in JCS

J4CSは本邦における心原性ショックの管理を改善するために、2024年に日本循環器学会の中に立ち上げられた、循環器集中治療に関するワーキンググループです。今回のセッションの目的は、J4CSから提言された心原性ショックマネジメントプロトコル(同日Circ Jから出版¹⁾の紹介とそれに関するディスカッションでした。大きな会場には多数の参加者が訪れ、立ち見がでるほどでした。

心原性ショックの死亡率は依然として高く、体外式膜型人工肺装置(ECMO, extracorporeal membrane oxygenation)や補助循環用ポンプカテーテル(Impella[®])といった機械的補助循環の進化と共に治療が煩雑化しています。そこで、治療の標準化をはかるべく、本プロトコルが提言されました。エビデンスレベルが決して高いとは言えない領域のため、ガイドラインとしてではなくExpert Consensus Statementとして公表されています。特徴としては、管理を3つのステップ(1: First medical contact at the scene, 2: Initial response in the ED, 3: Management at admission to the CICU)に分け、各ステップにおける目標達成時間を明記している点です。例えば、ステップ1ではショックと判断したら可及的速やかに心臓カテーテル検査ができる施設へ搬送する、ステップ2では30分以内にしかるべき処置(心電図、採血、心エコー等)と次のステップ(カテ室やCICU)への移行を行う、ステップ3では60分以内に血行動態の安定化をはかり、肺動脈カテーテル挿入等必要な処置を追加する。さらに、3時間、6時間、24時間後にもフォローアップを行い、適切な治療がなされているかフィードバックを繰り返し行うことが推奨されています。特に重要なメッセージとして強調されたことは、1) アンダートリージを避けること、2) コンサルトやショックセンターへの搬送を常に意識しておくこと、そして3) 治療に対する効果判定およびフィードバックをくりかえすこと、でした。今後の課題としては、1) 医療資源や環境が異なる各地域においてどのように治療の集約化をはかるか、2) 救急隊の教育を含め、他学会とどのように協同して進めていくか、3) 地域ネットワークや行政へのはたらきかけをどうするか、等があげられました。本ステートメントが、他科やコメディカルを含め

コンセンサスとして理解され、各地域や施設独自のプロトコルの下地となればよいのではないかと感じました。

2. 医工連携の研究事例紹介：私たちは医工連携が好き

本セッションは、医工・産学連携を推進する目的で、日本循環器学会・日本機械学会ジョイントシンポジウムとして開催されました。演題としては1) 循環器領域における細胞のメカニクス解析、2) 経験や勘に依らないエコー検査の実現に向けた工学的アプローチ、そして3) ソフトロボティクスによる医工連携について、等がありました。演題2では、著者にはなじみの薄い走査型超音波顕微鏡が紹介されました。高い周波数(250 MHz)の超音波を用いることで、高い分解能(7 μm)を達成し、眼の網膜、脈絡膜、強膜が観察できるそうです。演者の先生は、本超音波機器を用いることで近視眼患者において脈絡膜の物理的性質が変化していることを明らかにされ、今後の近視の治療法の開発に大きく貢献できると期待されています。元々のアイデアは、工学チームが超音波顕微鏡で強膜と脈絡膜の硬さの違いを発見し、医療チームがその意義づけをおこなったことでうまれたそうです。この“アイデアの芽から医学的新規発見に至った経緯”に大変感動致しました。医療側のニーズ(こういうことができればいいな)に工学側のシーズ(知識・技術)が応えるケースと、工学側のニーズ(データの解釈・意義)に医療側のシーズ(知識・技術)が応えるケース、この双方が行き交うことで医工連携が推進されるのでは、と提言されていた演者の先生の言葉に感銘を受けました。

おわりに

非常に学びの多い学会でした。今回は、第90回日本循環器学会学術集会(JCS2026)が2026年3月20日から22日に博多市で予定されています。著者もそこで発表できるよう、日ごろの研究に精進して参ります。

利益相反

本記事に関する開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Nakashima T, Kondo T, Nakata J, et al: Expert Consensus statement on the evaluation, treatment, and transfer of cardiogenic shock using a delphi method approach— A report of the Japan Critical Care Cardiology Committee (J4CS) —, Circ J 2025. doi: 10.1,253/circj. CJ-25-192. Epub ahead of print.

関連学会印象記

第46回日本高血圧学会総会

岸 拓 弥*

2024年10月12日(土)から14日(月祝)にかけて、第46回日本高血圧学会総会が開催された。大会長の野出孝一先生(佐賀大学医学部長)のもと、福岡国際会議場で開催された(図1)¹⁾。天候にも恵まれ、2,000名を超える参加者となり、海外からは140名の参加であった。また、今回は学会非会員ながら臨床・研究領域で高血圧と関連のある医療従事者を57名招待し、高血圧学会のことや高血圧学を1日で学べるセッション(Meet the Professor やクイズバトルチャンピオンシップ、症例検討道場等)を企画した(著者はその企画の関係者)。また高血圧対策に取り組む21の自治体から「高血圧ゼロのまち計画」のセッションも行われた。さらに、地元の高校生が高血圧に関する研究を行い発表する「バリすごヤングリサーチ」セッションが行われ、修猷館高校・筑紫女学園高校・久留米大学附設高等学校・弘学館高校に北九州市立大学の学生が発表を行った。本番

に向けて学会ダイバーシティ推進委員会のメンバーがチューターとして指導し、全て素晴らしい研究となり、現在論文も執筆中である。

今回のテーマは、「NEO-HYPERTENSION —社会と協奏する新高血圧学—」であった(図2)。プログラムとして、6つのディベートセッションに45のシンポジウム、11の他学会合同シンポジウム、19の製薬企業共催シンポジウムに加え、54の口述セッション、94のポスターセッション、42の国際口述セッション、35の国際ポスターセッション、8のFeatured Researchセッション、9の若手活性化セッションに、24のLatest Hypertension Scienceセッションが3日間に渡り開催された。2025年7月に予定されている高血圧治療ガイドライン(JSH2025)公開に向けて、ガイドラインに関するセッションは大変注目が高かった。

ディベートセッションは以下の6セッションが行われた。いずれもまさに今議論になっている点であり、いずれの会場も立ち見が出るほど盛況であった。

1. 糖尿病関連腎臓病に合併した高血圧の薬物治療
2. 高血圧治療においてMR拮抗薬は第一選択薬として用いるべきである



図1

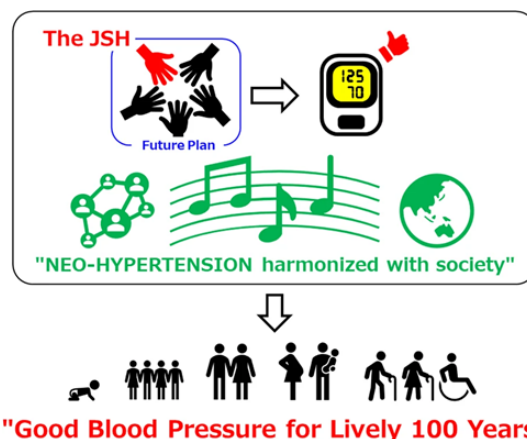


図2

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

3. 高血圧治療において ARNI は第一選択薬として用いるべきである
4. 塩分摂取量が多い高血圧患者における降圧治療
5. 24 時間にわたる血圧管理を目指す
6. 高血圧治療における医療者とメディアの立場

シンポジウムとしては以下の 45 セッションが行われた。このタイトルを見れば今の高血圧研究のトレンドを感じることができる。

1. 高血圧成因に関する多臓器連関
2. 高齢者高血圧の生活習慣修正はどこまで可能か
3. 食塩摂取と高血圧・高血圧性臓器障害
4. 厚労省ナトカリ実証事業の詳細分析からの知見
5. 高血圧の合併症：心不全と脳卒中
6. 降圧治療における QOL、費用対効果と臨床イナーシャ
7. 日本人のための尿ナトリウム/カリウム比の提案：日本高血圧学会コンセンサステートメント
8. 高血圧合併心血管病患者における Exercise-based 心臓リハビリテーション
9. 若年者高血圧
10. 認知症・認知機能障害予防に関連した高血圧診療
11. 高血圧治療最新の展開：個別化アプローチへ向けて
12. 今、求められる地域包括ケアシステム～HFpEF を中心に～
13. 発表 !! JSH2024 禁煙宣言 ～すわん君も来るよ～
14. 細胞から個体へ～恒常性維持における浸透圧調節機構のレジリエンス～
15. 高血圧診療マスターエッセンス
16. CKD (Cardio-Kidney-Diabetes) 重症化予防への取り組みの現況と課題
17. 降圧治療と尿酸管理の両立・実践
18. AI 活用の血圧および健康評価へ
19. 高血圧成因の UPDATE 基礎的研究の新展開
20. これからの社会が求める医療ニーズに応えるための新しい高血圧専門医とは？
21. 高血圧研究レジェンドと若手研究者の融合 (前半)
22. 知っていただきたい！実地医家はここまで活動している
23. 臨床研究につながる基礎研究
24. 高血圧研究レジェンドと若手研究者の融合 (後半)
25. J-DOME 事業タスクフォース

26. 「高血圧ゼロのまち」取り組み状況の報告 -
27. 腎デナベーション：最新のエビデンスと学術見解
28. 高血圧治療ガイドライン
29. 腎デナベーション：革新エビデンスとわが国での位置付けを産官学・オールジャパンで考える
30. 大規模臨床試験をどのように個別化医療に応用するか？
31. Onco-Hypertension におけるエビデンス構築の試み
32. 臨床研究で証明された薬剤の臓器保護効果
33. 二次性高血圧の賢い診断法～私はこう診断する～
34. 外国人患者の高血圧
35. ビッグデータ解析、AI 予測からみえてきた未来志向の保健指導の在り方
36. 高血圧に合併した高尿酸血症の治療戦略
37. 特定健診における高血圧管理の課題：2024 年度開始の第 4 期計画から考える
38. 妊娠高血圧症候群に向けた生活習慣指導の意義
39. 未来を変える最新テクノロジー
40. 多様性が生む高血圧医療の未来：高血圧学会ダイバーシティ推進委員会の 10 年間の成果とこれから
41. ライフコースアプローチ～世代を超えて高血圧を予防しよう～
42. デジタルハイパーテンション：新時代の血圧管理に何が必要か？
43. 明日から使える最新の話題 TOP5
44. デジタル医療の医療安全と倫理
45. 日本高血圧学会の未来をデジタルトランスフォーメーションが彩る

また、AMED と日本高血圧学会の合同シンポジウムとして「デジタル技術は血圧を低下させるか？」と「通信デバイスを用いた高血圧・生活習慣病評価」の 2 つが開催された。

著者はシンポジウムの演者として「高血圧成因に関する多臓器連関」で脳内グリア細胞の交感神経制御と高血圧に関する講演を、「高血圧治療最新の展開：個別化アプローチへ向けて」でメタバース技術の降圧治療への展開を、「AI 活用の血圧および健康評価」で座長を、「日本高血圧学会の未来をデジタルトランスフォーメーションが彩る」で座長と学会運営における AI 活用について講演した。また、バリすごヤングリサーチャーセッションでは総合司会と、久留米大学附設高校(母校)および北九州市立大学の指導を行った。

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。

文献

1) Node K, Tanaka A: NEO-HYPERTENSION is com-

ing: key messages from the 46th annual scientific meeting of the Japanese Society of Hypertension 2024. *Hypertens Res* 2025; 48: 451-3.

関連学会印象記

Anesthesiology 2024 に参加して

蓑手 孝宗*

2024年10月18日～22日にアメリカ・フィラデルフィアで開催された American Society of Anesthesiologists の The ANESTHESIOLOGY Annual Meeting (通称 ASA) に参加した。ASA は麻酔科分野における世界最大の学会であり、2024年のフィラデルフィア開催では約12,700人が参加した。初めての海外学会の参加・発表となり、様々な経験をしたのでここに記したいと思う。

ASAに参加することになったきっかけは、国立循環器病研究センター麻酔科での研修を終える直前の2月頃、吉谷健司先生がASAについて話しているのを聞いたことだった。思い切って私も行ってみたいと伝えたところ、「ほな、行こう」と即答してもらえた。その瞬間、初めて海外学会に参加できることに興奮したが、冷静になると英語でプレゼンテーションをすることが本当にできるのかと不安になった。しかし、これも経験と腹をくくり、吉谷先生によりしくお願いしますと伝えて大阪を離れた。

その後、約半年にわたり吉谷先生とメールでやり取りをしながらポスターと原稿を作成し、いよいよフィラデルフィアへ向かった。諸先輩方から、ポスターは必ず肌身離さず持っていけ。筒に入れて預けるとロストバゲージする。とのアドバイスを受けたため、ポスターは機内持ち込みのバッグに折りたたんで入れた。羽田空港で国立循環器病研究センターの先生方と合流し、羽田→シカゴ→フィラデルフィアのルートで移動した。飛行機の窓から果てしなく続くアメリカの大地を眺め、その広大さを改めて実感した。シカゴでの乗り換えでは、セキュリティチェックで“Put off your hoodie”と言われ、寒い中ほぼ丸裸にされてしまった。海外渡航時の服装選びの重要性を痛感した。

フィラデルフィアに到着後、ホテルにチェックインし、会場である Pennsylvania Convention Center へ向かい参加登録を行った。会場は想像を遥かに超える規模で、改めてアメリカのスケールの大きさに驚かされた(写真1)。道中、現地の医学生に声をかけられ、「どこから来たのか?」「どんな発表をするのか?」と次々に質問された。

さらに、「自分は2日目にこんな発表をするから見て来てくれ!」とアグレッシブに誘われ、アメリカの医学生の行動力に圧倒された。

学会の参加費は、発表者が235ドルであるのに対し、一般参加者は2,150ドルという驚きの価格だった。登録時にもらった名札の下に役割を示すリボンを貼り、偉い先生ほどリボンの枚数が増えるという海外学会ならではのシステムにも驚かされた。機器展示会場はまるで万博のような賑わいで、各企業のブースを回りきるのは不可能なほどの規模だった。学会を効率よく回るにはASAの専用アプリが必須で、セッションの時間や場所の確認、関連発表の検索等はすべてアプリで行った。

循環器系のセッションでは、肺高血圧による右心不全の麻酔管理についての発表を聴講した。普段、国立循環器病研究センターで先輩方に教わっている内容と同じように議論されていることを嬉しく思った。一方で、右心系の補助循環装置 Impella RP を用いた症例報告をアメリカの医学生が発表しているのを見て、日本にはまだない医療技術を医学生が発表しているという現実を目の当たりにし、大きな差を感じた。

自身の発表は2日目の昼からだった。普段、どこでも寝られるのが取り柄なのだが、この日は珍



写真1

ASA 会場エントランスの様子

* 徳島大学病院麻酔科

しく緊張してあまり眠れなかった。ポスター発表は、座長がポスター会場を巡回し、順番に発表を行う形式だった。各発表者は自分のポスターの前に立ち、座長がいない時には訪れた参加者と自由に議論を交わす、フランクな雰囲気だった。偶然にも、ポスターの裏側は日本から来た熊本大学の林先生で、お互いにセッション前に発表の練習をすることができた。

私は“Anesthetic management of implantation of a biventricular assist device in a pregnant woman with COVID-19 associated fulminant myocarditis”という演題で発表した(写真2)。座長はフロリダ大学の麻酔科教授でアジア系の方だった。アジア系の方の英語は比較的聞き取りやすく、とてもフレンドリーに適宜質問を交えながら進行してくださったため、なんとか発表を終えることができた。発表が終わった後は、肩の荷が下りた気持ちでフィラデルフィアの街を散策した(写真3)。街を歩いていると、1ccの注射器のシリンジが落ちていたり、カフェの朝食が4,000円近くだったり、驚くことが多かった。映画「ロッキー」のトレーニングシーンで有名なフィラデルフィア美術館の階段を駆け上がり、観光も楽しんだ。

今回、初めての海外学会、初めてのASAに参加し、視野が大きく広がった。自分たちが考えながら行っている診療が、世界一の学会でも同じように議論されていることに自信を感じる一方で、より多くのデータを集め世界に発信しようとして

いる人々を目の当たりにし自分はまだまだだと痛感した。成長を続けるためにも、今後もこういった学会に参加していきたいと思った。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださった国立循環器病研究センター吉谷健司先生、同行していただいた森永先生、寺田先生、三宅先生、徳島大学麻酔科 田中克哉教授、および医局の皆様にご心より感謝申し上げます(写真4)。



写真3

学会会場近くのハンバーガー屋さんにて

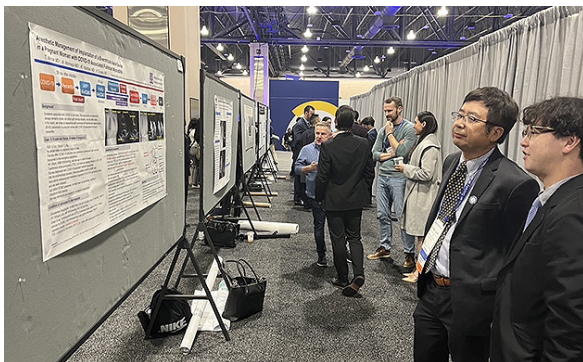


写真2

ポスター発表の様子

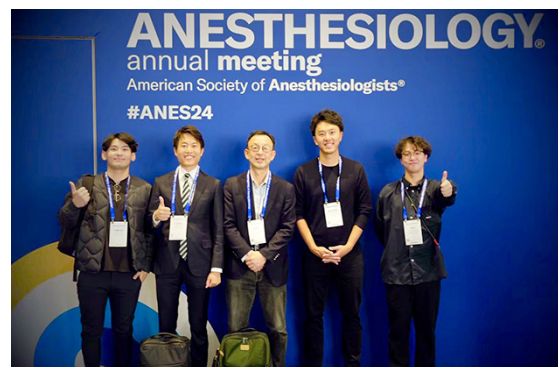


写真4

国立循環器病研究センターの先生方と
(一番右が著者)

留学速報

機械的循環補助の大型動物研究@ミシガン大学

中島啓裕*

はじめまして。熊本大学病院循環器内科に勤務しております中島啓裕と申します。2020年8月に米国ミシガン大学に渡米し、約4年半の留学生活を終えて、2025年1月より本帰国し、現在は久しぶりの日本での診療業務と人生初の大学入局であり慌ただしくも楽しい日々を送っております。今回、留学速報に寄稿する機会を頂きミシガンという米国中西部に位置する五大湖に囲まれた州での留学生活について紹介したいと思います。

留学までの経緯

私の略歴ですが、2008年に大分医科大学を卒業後に福岡済生会総合病院で3年間の研修中に循環器内科を志し、2011年から2020年まで大阪にある国立循環器病研究センターで研鑽を積みました。専門分野は循環器集中治療、虚血再灌流障害で臨床研究はいくつか行ってきましたが、基礎研究の経験は全くありませんでした。渡米先のメンターであるミシガン大学救急部主任教授のRobert W Neumarとの出会いは2016年の日本循環器学会でした。私の発表の際に質問をしてくれたのがProf. Neumarでした。当時の彼の質問に上手く答えられたのか自信はありませんが、自分も世界とつながれるのだと非常に刺激を受けたことは今でも覚えています。以降、彼の研究室からの論文等を確認して研究アイデア等に魅力を感じ、2018年に留学の相談メールを送りました。一度では返事が来ず何度か送りましたが、3回目にやっと返ってきた返事はポジティブで、すぐにウェブ面談をして留学を受け入れてもらいました。留学助成金を獲得してから来なさいと言われ、そこから多くの助成金に申請しました。

コロナ禍の留学

私が渡米した2020年はまさにコロナ禍が始まった年であり、本来は2020年4月に渡米予定だったのですが、2020年3月に米国でもコロナ感染が始まり、前職場を退職した同日に渡米を遅らせるように連絡が来ました。すでにマンションは引き払っており1ヵ月単位でAirbnbで部屋

を借り、前職場の研究所に流動研究員として所属しながら留学のタイミングを待つという生活でした。いつから渡米できるのか先が見えない中の生活で大変でしたが、幸いなことに予想よりも早く同年7月初旬には渡米許可がおりました。8月1日に米国入りをしたものの、2週間の隔離が必要でありモーテルで過ごしました。必要な手続きはすでにウェブで可能となっており、入職に必要な手続きやオリエンテーションを済ませ、研究チーム会議等もWebミーティングで参加可能でした。

研究について

コロナ禍当初は多くのラボが停止したのですが、ミシガン大学は2020年8月ごろから徐々に再開し始めており、週に3日のみ、一度にラボ内に入室できるスタッフが7名以内といった制限はあったものの比較的早期から研究に参加できました。Prof. Neumar率いる集中治療研究ラボとECLSの父と有名なRobert Bartlett率いるECLSラボの2つのラボで勤務しておりました(写真1)。大型動物研究は主にデバイスや基礎実験から得られた知見をヒトに応用する最終段階の研究で、一つの研究に数十頭のブタやヒツジ等の大型動物を用いるため、7~10人程度のチームで取り組み、一つの研究あたり1~2年を要します。5年間で私は心停止や心原性ショックモデルの大型動物を用いた機械的循環補助(ECLS, extracorporeal life support)やPVAD, percutaneous ventricular assisted device)や人工心肺(CPB, cardiopulmonary bypass)を用いた臓器保存の研究に取り組みました。まず、遷延性心停止にECLSを用いて蘇生を行ったブタモデルに対して、白血球除去装置と白血球調整装置を用いた好中球細胞外トラップ(NETs, neutrophil extracellular traps)抑制が生存率を向上させるか比較検討した研究を行いました¹⁾。また、遷延性心停止ブタモデルに対してPVADと大動脈バルーン閉塞デバイスを用いての蘇生効果を検証した研究でPVADの併用療法は蘇生中の冠灌流圧を有意に上昇させることを示し²⁾、さらにPVADを用いた蘇生は蘇生後心機能障害の改善を

* 熊本大学病院 循環器内科

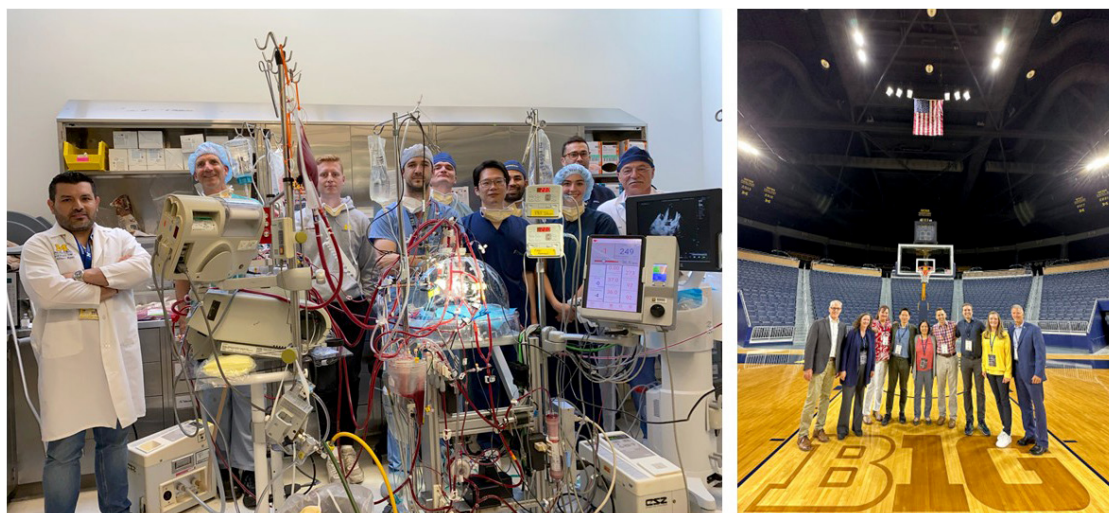


写真1 ミシガン大学のラバメンバー

有意に早めることを示しました³⁾。最後の年に取り組んだのはブタ心臓を用いた72時間の臓器保存であり、私の役目は主に心エコーと圧ラインを用いた保存心の心機能・血行動態評価でした。臓器保存は移植目的に発展してきた領域ですが、循環器内科の視点からの評価やアイデアは非常に重宝されました。この研究は現在も進行中で、ブタから心臓を取り出し体外循環で72時間の臓器灌流を行い最終的にブタへの心移植に挑戦しています。

ミシガン(アナーバー)での生活

続いてミシガンでの生活についてご紹介したいと思います。ミシガンは冒頭に述べたように五大湖に囲まれたカナダとの国境に位置する中西部の州です。自宅からカナダまでは車で1時間程度の距離で気軽に入国できます。留学中の5年間で数回オーロラを見る機会もありました。ミシガンはよくその形からミトンと魚に例えられ、位置を伝える際に手の平をうみます。ミシガン北部はアッパーペニンシュラと呼ばれ自然も多いです(写真2)。ミシガン大学のあるアナーバーはちょうど母指球あたりのミシガン南部に位置し人口約12万人の町です。住民のほとんどがミシガン大学の関係者です。大学を中心とした学園都市であり、町は学生が多く非常に活気に溢れています。治安もよいです。冬は厳しく2月には体感気温-20℃まで低下しますが、冬景色は非常にキレイでミシガンダー(ミシガン住民のこと)は森のトレッキングを楽しんだり冬が大好きです。私も冬の凍った五大湖と灯台を見るのが好きでした。夏は湿度が低く気温も25℃前後で非常に快適です。夏のアナーバーではイベントも多く、ダウンタウンでは大規模なアートフェスや一か月間屋外でのお祭りが続きます。それ以外にも週末にミシガン北部のアッパーペニンシュラでキャンプや

カヤッキングを楽しむ人も多いです。そして秋、アナーバーの町は紅葉で覆われ、大学と紅葉のコントラストは非常に美しいです。さらにスポーツの秋でもあります。全米ナンバーワン人気のスポーツであるアメリカンフットボールが開幕します(写真3)。ミシガンは、アメリカンフットボールはライオンズという地元のプロチームも人気が高いですが、ミシガン大学のウルヴァリンズというカレッジフットボールも非常に人気が高く、時にプロスポーツよりも町が賑わいます(動画サブスクリプションサービス等でドキュメンタリ動画も観られますので雰囲気等が伝わるかもしれません)。カレッジフットボールは土曜、プロフットボールは日曜に開催されるので土曜は町全体がウルヴァリンズカラー(メイジとブルー)一色となり、日曜日にはライオンズファンによりスカイブルーとなります。かくいう私も週末には家族でチームユニフォームをまといスポーツバーに行き試合観戦を楽しんでおりました。年に2~3回はスタジアムに足を運んで応援しましたが、ミシガンのフットボールスタジアムは通称ビッグハウスと呼ばれ収容人数11万人と全米最大級ですが、ホームゲームはいつもミシガン大の応援で満員となり、観客席がミシガンカラーで埋め尽くされるものすごい熱気に圧倒されます。

さいごに

2025年1月に帰国しましたが、執筆の機会を与えて下さいました原哲也先生、朔啓太先生、留学先のメンターであるRobert W Neumar, Robert Bartlett、および一緒に苦楽を共にしたラボメンバーや留学先でお世話になった人々、および助成を頂いた上原記念生命科学財団に改めて感謝を申し上げます。最後に、新婚間もなく米国についてきてくれた一緒に生活を支えて

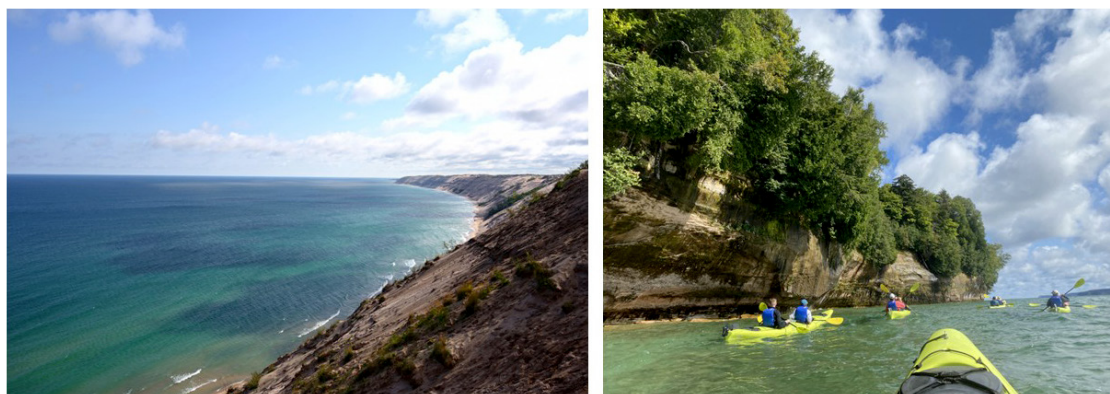


写真2 ミシガンの大自然

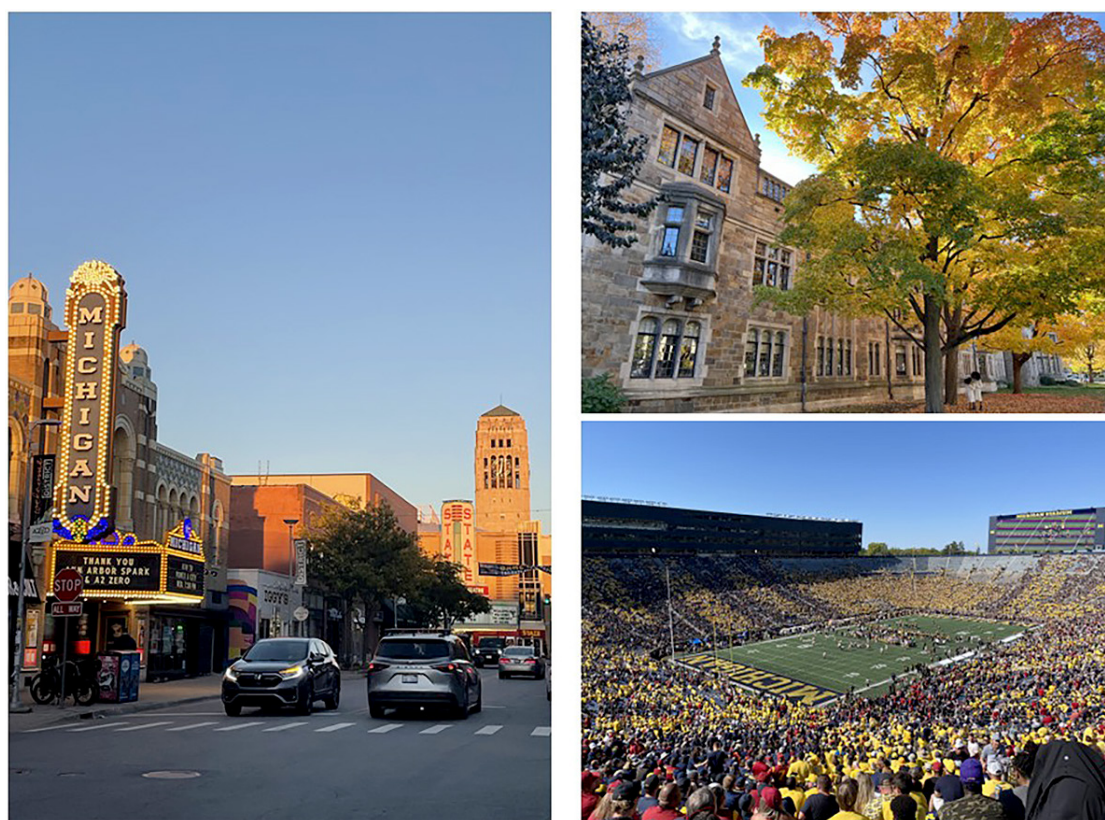


写真3 アナーバー

くれた妻にも感謝を伝え、私の留学速報を締めさせていただきます。

文献

- 1) VanZalen JJ, Nakashima T, Phillips A, et al: Leukocyte filtration and leukocyte modulation therapy during extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Sci Rep* 2024; 14: 13081.
- 2) Tiba MH, Nakashima T, McCracken BM, et al:

Haemodynamic impact of aortic balloon occlusion combined with percutaneous left ventricular assist device during cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2023; 189: 109885.

- 3) Nakashima T, Hakam Tiba M, McCracken BM, et al: Effect of percutaneous ventricular assisted device on post-cardiac arrest myocardial dysfunction in swine model with prolonged cardiac arrest. *Resuscitation* 2023; 193: 110010.

- 文 献 紹 介 -

I

非心臓手術後の血糖変動と持続的急性腎障害との関連：多施設後ろ向きコホート研究

Kong S, Ding K, Jiang H, et al: Association between glycemic variability and persistent acute kidney injury after noncardiac major surgery: A multicenter retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2025; 140: 636-45.

【背景】急性腎障害 (AKI, acute kidney injury) は非心臓手術の重大な術後合併症である。これまでの研究では、心臓手術における術中の血糖変動 (GV, glycemic variability) が、AKI の潜在的なリスクをもたらすことが示された。しかし、GV と、非心臓手術後 48 時間以降に持続する AKI との具体的な関連性はまだ明らかになっていない。著者らは、非心臓手術後 48 時間における様々な GV 指標のパターンを解明し、術後 7 日間における GV 指標と持続性 AKI との関連性を定量的に評価すること、また持続性 AKI に対する様々な GV のリスク識別能力を比較することを目的に、多施設後ろ向きコホート研究を行った。

【方法】2015 年 1 月から 2023 年 9 月の間に、中国東部の 3 つの医療センターで主要な非心臓手術を受けた合計 10,937 人の患者が対象となった。GV は、変動係数 (CV, coefficient of variation)、平均血糖変動幅 (MAGE, mean amplitude of glycemic excursions)、および血糖リスク指数 (BGRI, blood glucose risk index) の 3 つの指標から算出された。GV と AKI の関係を検証するため、多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、リスク識別モデルを用いて GV 指標の最適なカットオフ値を算出した。

【結果】非心臓手術を受けた 10,937 人の患者のうち、274 人 (2.5%) が持続性 AKI の基準を満たしていた。GV の上昇は持続性 AKI のリスク増加と関連していた (CV: オッズ比 [OR, odds ratio] = 1.26, 95% 信頼区間 [CI, confidence interval], 1.08 ~ 1.46, MAGE: OR = 1.31, 95% CI, 1.15 ~ 1.49, BGRI: OR = 1.18, 95% CI, 1.08 ~ 1.29)。血糖因子を考慮しないモデルと比較して、MAGE と BGRI はそれぞれ独立して持続性 AKI の予測に寄与した (MAGE: 曲線下面積 [AUC, area under the curve] = 0.768, P = 0.011, BGRI: AUC = 0.764, P = 0.014)。カットオフ値は MAGE で 3.78、BGRI で 3.02 であった。

【結論】術後 48 時間以内に測定された GV は、非心臓手術を受ける患者における持続性 AKI の独立した危険因子となる。また、リスクのある患者を層別化するために、特定のカットオフ値を用いることが有効となる。GV を安定化させることで、非心臓手術後の腎臓への悪影響を軽減できる可能

性があることが示され、周術期の血糖コントロールの重要性が示された。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

McGRATH 対 3D プリンターで作製したビデオ喉頭鏡：医学生を対象にしたマネキンを用いたランダム化非劣性試験

Detoni PB, Nascimento JS, Araújo Azi LMT, et al: McGrath MAC versus three-dimensional printed video laryngoscopes: A randomized, manikin-simulated noninferiority controlled study with medical students. *Anesth Analg* 2025; 140: 334-41.

【背景】気管挿管の熟練は、医療従事者にとって必要不可欠であり、学生時代に訓練を始めるべき事項である。しかし、直視型喉頭鏡を用いた挿管では習熟するためには多くの症例での経験が必要とされる。初心者にとって、ビデオ喉頭鏡 (VL, video laryngoscope) は学習効果が高く挿管練習にも適しているが、コストの点で制限がある。そのため、今回 3D プリンターを用いて低コストで作製できるビデオ喉頭鏡 (以下: 3DVL) を開発し、それを使用した際の挿管成功率や挿管の容易さ等を調べることにした。

【方法】挿管経験が 5 症例以下の学生を集め、5 つの大学から 209 人の医学生が参加することとなった。挿管時に使用する喉頭鏡を 2 種類用意した。1 つは、一般的に使用されているビデオ喉頭鏡 (以下: STVL) と、今回開発した 3DVL の 2 つのうちからランダムに選ぶこととした。STVL として McGRATH (McGRATH™ MAC) を用いた。通常の挿管マネキンと挿管困難を想定したマネキンを使用し、それぞれ STVL と 3DVL を使用し気管挿管を行った。7.5% の非劣性マージンを初回での成功と定義し、STVL と 3DVL 間での違いを評価した。また、声帯を視認した時間や挿管時間の計測や、主観的な挿管難易度の評価を行った。

【結果】通常の挿管マネキンを用いた STVL を使用した初回の挿管の成功率は 60.7% であり、3DVL を用いた挿管では 36.3% の成功率となり有意差が認められたが、声帯の視認時間や挿管時間に有意差は認められなかった。また、挿管困難を想定したマネキンにおいては、初回成功率や挿管時間において両者で有意差は認められなかった。

【結論】3DVL を用いた場合、初回の挿管では STVL と比較すると劣っていた。声帯は視認できていたがチューブ操作が行えず挿管できない症例もあり、喉頭鏡の形状や材質の違いも要因の一つであると考えられる。気管挿管は精神的運動技能が必要となる可能性があるため、低コストの 3DVL よりも一般に良く使用されている STVL で

ある、McGRATHの方が優れていることがわかった。3DVLのさらなる改良が必要とされる。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

COVID-19 感染歴と外科手術を受ける患者の肺機能：病院レジストリ研究

Suleiman A, Munoz-Acuna R, Redaelli S, et al: Previous coronavirus disease-2019 infection and lung mechanics in surgical patients: A hospital registry study. *Anesth Analg* 2024; 139: 997-1005.

【背景】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後に長期的な肺の合併症が報告されている。COVID-19 の既往歴が全身麻酔を受ける患者の基礎的な呼吸器系コンプライアンスの測定可能な低下と関連していると仮定した。

【方法】本病院レジストリ研究では、2020年1月から2022年3月までの間にマサチューセッツ州の三次医療機関で全身麻酔を受けた成人患者を対象とした。除外基準は以下の通り：ASA分類IV以上の身体状態の患者、喉頭鏡下手術を受けた患者、挿管された状態で来院した患者とした。主要な曝露因子は COVID-19 の既往歴であり、主要な評価項目は術前の呼吸器系コンプライアンス (mL/cmH₂O) とした。感染の重症度、ウイルスの株 (Alpha1, Alpha2, Delta, Omicron)、患者の人口統計学的特徴、および感染からコンプライアンス評価までの期間の調査を行った。

【結果】合計で 19,921 人の患者が対象となった。そのうち約 1,386 人 (7.0%) が COVID-19 の既往歴があった。手術前のいずれの時点でも COVID-19 の既往歴がある患者は、術前の呼吸器系コンプライアンスが有意に低下していた。この関連性は、COVID-19 の重症型を有する患者でより顕著であった。Alpha1, Alpha2, および Delta の感染拡大は、Omicron とは異なり、術前の呼吸器系コンプライアンスを低下させた。また、Delta の感染拡大の影響は、ヒスパニック系の患者で増強されていた。

【結論】COVID-19 の感染歴が、特に Alpha1, Alpha2, Delta の感染拡大時において、術前の呼吸器系コンプライアンスを有意に低下させることが示された。感染拡大の時期や患者の人種・民族によって異なる可能性があることが示された。したがって、COVID-19 の既往歴がある患者に対しては、術前評価において呼吸器系コンプライアンスを測定し、管理計画を行うことにより、術中および術後の呼吸器合併症のリスクを低減し、患者の予後を改善する可能性がある。

(徳島大学病院歯科麻酔科
藤田 創詩)

II

敗血症の重症患者における臓器機能障害の予防と治療のためのアセトアミノフェン：ASTER ランダム化臨床試験

Ware LB, Files DC, Fowler A, et al: Acetaminophen for prevention and treatment of organ dysfunction in critically ill patients with sepsis: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2024; 332: 390-400.

【背景】アセトアミノフェンには、鎮痛、解熱、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害に加えて、強力かつ特異的なヘム蛋白還元作用があり、敗血症に有益と思われる多くの薬理作用がある。acetaminophen and ascorbate in sepsis: targeted therapy to enhance recovery (ASTER) プラットフォームを作り、敗血症と呼吸器または循環器の機能障害を有する重症患者において、アセトアミノフェンが 28 日目までの生存日数と臓器サポートフリーの日数を増加させるという仮説を検証することであった。

【方法】2021年10月～2023年4月に実施された第2b相ランダム化二重盲検臨床試験で、90日間追跡を行った。敗血症で呼吸器または循環器の機能障害を有する成人で米国の40の大学病院に来院後36時間以内に登録された。患者はアセトアミノフェン1gまたはプラセボを6時間ごとに5日間静脈内投与する群に無作為に割り付けた。

【結果】登録患者 447 例 (平均年齢 64 歳 [標準偏差 [SD, standard deviation] 15 歳]、女性 51%、sequential organ failure assessment [SOFA] スコア 5.4 [SD, 2.5]) のうち、227 例がアセトアミノフェン群に、220 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。アセトアミノフェンによる有害事象はなく、治療群間で肝酵素、低血圧、体液バランスに差はなかった。28 日目までの生存日数および臓器サポートのない日数は、アセトアミノフェン (20.2 日; 95% 信頼区間 [CI, confidence interval]、18.8 ~ 21.6) とプラセボ (19.6 日; 95% CI、18.2 ~ 21.0; P = 0.56; 差、0.6; 95% CI、-1.4 ~ 2.6) となり有意差はなかった。15 項目の副次的アウトカムのうち、2 ~ 4 日目の合計、呼吸、凝固の SOFA スコアはアセトアミノフェン群で有意に低く、7 日以内の急性呼吸窮迫症候群の発症率もアセトアミノフェン群で有意に低かった (アセトアミノフェン群 2.2% vs プラセボ群 8.5%; P = 0.01; 差 - 6.3; 95% CI、-10.8 ~ -1.8)。

【結論】アセトアミノフェンは安全に静脈内投与できるが、重症敗血症患者の生存日数および臓器サポートに対して有意に改善することはできなかった。

人工心肺後のヘパリンリバーシに対するプロタミン投与：2つの戦略を比較した二重盲検前向き無作為対照試験

Jain P, Silva-De Las Salas A, et al: Protamine dosing for heparin reversal after cardiopulmonary bypass: A double-blinded prospective randomized control trial comparing two strategies. *Anesthesiology* 2025; 142: 98-106.

【背景】コロナ以降、薬剤不足は臨床現場において頻繁に起こる課題となっている。プロタミンのようなある種の薬剤には代替薬がなく、供給不足は臨床業務を制限する可能性がある。従来のプロタミン投与量は、人工心肺後のヘパリン拮抗のために、人工心肺前のヘパリン投与量の比に基づいて決められている。しかし、プロタミン過剰はプロタミン本来の抗凝固作用により、潜在的な有害性をもたらす可能性がある。本研究では、ヘパリン拮抗のためのプロタミン固定用量 250 mg は、プロタミン対ヘパリン比 1 : 1 (100 U につき 1 mg) に基づく戦略と同等であり、プロタミンの節約に寄与するのではないかと検証する。

【方法】単施設二重盲検試験。既往に凝固障害や抗凝固療法中の患者を除外し、ヘパリン初回投与量が 27,500 U 以上の、成人心臓外科手術予定患者を対象とした。人工心肺後にプロタミンを固定用量 (250 mg) または比率に基づく用量 (1 mg : ヘパリン 100 U) で投与する群に無作為に割り付けた。主要転帰は初回プロタミン投与後の活性化凝固時間で、Student の t 検定により評価した。副次的転帰は、総プロタミン量、追加プロタミンの必要性、および 24 時間の累積胸腔ドレーンからの出血量とした。

【結果】固定用量群 62 例と比率に基づく用量群 63 例であった。プロタミン投与後の活性化凝固時間の平均は群間で差がなかった (- 2.0 秒 ; 95% CI, - 7.2 ~ 3.3 秒 ; P = 0.47)。1 症例あたりのプロタミン総投与量は固定用量群の方が少なかった (50 mg バイアルー 2.1 本 ; 95% CI, - 2.4 ~ - 1.8 ; P < 0.0001)。24 時間胸腔ドレーンの出血に差はなかった (差, - 77 ml ; 95% CI, 220 ~ 65 ml ; P = 0.28)。固定用量群の平均有効プロタミン/ヘパリン比は 0.79 であった。

【結論】1 : 1 のヘパリン比に基づくプロタミン投与戦略は、250 mg の固定用量と比較して、プロタミンの総投与量が多くなったが、初期活性化凝固時間や術後の胸腔ドレーンの出血量に差はなかった。

非心臓手術患者における術中低血圧およびノルエピネフリン累積投与量と術後急性腎障害との関連：レトロスペクティブコホート研究

Saugel B, Sander M, Katzer C, et al: Association of intraoperative hypotension and cumulative norepinephrine dose with postoperative acute kidney injury in patients having noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth* 2025; 134: 54-62.

【背景】術中の低血圧は急性腎障害 (AKI, acute kidney injury) と関連している。そのため、臨床医は血圧を維持するためにノルエピネフリン等の血管収縮剤を頻繁に使用する。しかし、血管収縮剤自体が AKI を誘発する可能性がある。本研究は、非心臓手術を受けた患者において、術中の低血圧と術中のノルエピネフリン累積投与量の両方が術後 AKI と独立して関連しているかどうかを明らかにすることである。

【方法】非心臓手術を受けた成人患者 38,338 例を対象としたレトロスペクティブコホート解析である。主要転帰は術後 7 日以内の AKI とした。調整多変量ロジスティック回帰分析を行い、術中の低血圧 (平均動脈圧 [MAP, mean arterial pressure] 65 mmHg 以下の面積 [area under the MAP] として定量化) と術中のノルエピネフリン累積投与量が AKI と独立して関連しているかどうかを検証した。

【結果】MAP 65 mmHg 下面積の中央値 (25 パーセントイル、75 パーセントイル) は、AKI 患者では 0.09 (0.02, 0.22) mmHg *day、AKI ではない患者では 0.05 (0.01, 0.14) mmHg *day であった (P < 0.001)。術中の累積ノルエピネフリン投与量は、AKI 患者では 1.92 (0.00, 13.09) $\mu\text{g kg}^{-1}$ 、AKI ではない患者では 0.00 (0.00, 0.00) $\mu\text{g kg}^{-1}$ であった (P < 0.001)。MAP 65 mmHg 下面積 1 mmHg *day あたりのオッズ比 1.55 [95% CI 1.17 ~ 2.02] ; P = 0.002 および術中のノルエピネフリン累積投与量 (1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ あたりのオッズ比 1.02 [95% CI 1.01 ~ 1.02] ; P < 0.001) は、いずれも AKI と独立して関連していた。

【結論】非心臓手術を受けた患者において、術中の低血圧と術中のノルエピネフリン累積投与量の両方が、術後の AKI と独立して関連していた。これらの関係に因果関係があるかどうかを検証する試験の結果が出るまでは、非心臓手術を受ける成人において、麻酔科医は、術中の低血圧とその治療の必要性を回避し、低血圧の持続時間と治療に使用する血管収縮薬の量を制限することを目指すべきである。

(浜松医科大学麻酔蘇生学講座
川島 信吾)

新著紹介

心不全診療の歩き方

岸 拓弥 編

メジカルビュー社 / 2025年(本体5,200円+税)

ISBN 978-4-7583-2217-1

キーワード：新著紹介、心不全、循環器

高齢化社会を迎える我が国では、心不全患者が増加していくことが予想されており、2030年にはパンデミックと呼ばれる時代が幕を開けると言われている。心不全患者は病態や合併症等、様々な問題を有しており、近年の薬物治療・非薬物治療の進歩が拍車をかけ、“選べる幸せ、悩める現場”の様相を呈している。また、心不全診療は人生の質一すなわちQOLの維持と向上にも目を向ける必要があり、その実現には患者との対話により心に寄り添い、チーム医療では職種を超えたコミュニケーションが欠かせない。複雑化する心不全診療において、本書「心不全診療の歩き方」はまさにその第一歩を踏み出す力となる一冊である。

心不全診療を歩む旅路。この道標は、第1章「病態の歩き方」から始まり、必要な知識が順序立てて丁寧に記載されており、読者が迷わず進めるよう工夫されている。第1章では、心不全の定義にはじまり、収縮能・拡張能、前負荷・後負荷といった心機能を構成する因子を紹介している。さらに、RAS系や自律神経系といった神経体液性因子、さらにはリモデリングといった病態生理に深く関わる概念にまで踏み込み、心不全治療の基盤を形成する知識が網羅的にまとめられている。第2章「診断・評価の歩き方」では、“何をみて、どう評価するか”という視点で、急性期の所見の捉え方から、身体所見・血液、心エコー、カテーテル検査による評価方法が詳しく述べられている。第3章「薬物治療の歩き方」では、心不全治療の柱となる薬物治療が最新のガイドラインに基づき記載されている。急性期を乗り越えるための薬物治療から、予後を改善する慢性心不全治療薬に至るまでが明確に整理されている。近年SGLT2阻害薬をはじめとした、急性期から代償期に向かう早期の段階から慢性期を意識した薬物治療が導入されるようになっており、薬剤ごとに何をターゲットにしているかを意識して理解することが求められる。この章ではその全体像をつかみながら、

岸 拓弥 編
心不全診療の歩き方
(メジカルビュー社)

薬物治療の実践力を養うことが可能になる。第4章「非薬物治療の歩き方」では、薬物治療で十分な効果が得られない場合に対するアプローチとして使用される非薬物治療が急性期・慢性期の両側面から解説されている。どのような病態・背景を有する患者に適応となるのか、どのタイミングで介入することで最大の治療効果が得られるのか、そうした重要な判断に必要な知識を理解することができる。第5章「管理の歩き方」では、心不全の容態を少しでも安定させるために必要な、血圧、腎機能、貧血、水分・栄養管理さらには心臓リハビリテーション、遠隔モニタリングについて学ぶ

ことができる。これらを適切かつ十分に管理することで、心不全の再増悪を予防し、安定した心不全管理を維持することが可能となる。第6章「心不全緩和ケアの歩き方」では、近年その重要性が高まっている心不全における緩和ケアについて解説されている。心不全患者とその家族は、身体的・精神的・社会的・スピリチュアルな苦痛を含む“全人的苦痛”を抱えており、医療者にはこれらを緩和しつつ、治療・ケアに関する意思決定を支える役割が求められる。緩和ケアの専門家ではない私たちにとっても、医療者が日常的に提供する範囲である「基本的緩和ケア」を知り、実践していくことは極めて重要である。本章では、その対話の意義と方法について、薬物治療も交えて、臨床現場に活かせる形で学ぶことができる。第7章「少し複雑な心不全の歩き方」では、心不全の背景にある虚血性心疾患・弁膜症・心房細動といった原因疾患に加え、高齢化社会に特有の多疾患併存やポリファーマシーといった現代的課題にも焦点が当てられている。こうした背景を考慮せず、型通りの薬物治療だけで臨むのは片手落ちとなる。病態の多層構造を理解することが、より実践的かつ本質的な心不全診療に結びつく。最後に第8章「コミュニケーションの歩き方」では、他の医学

書ではあまり扱われないテーマでありながら、心不全診療においては欠かすことのできないコミュニケーションに焦点が当てられている。患者・家族との対話、チーム医療における職種間の連携、そして地域とのつながりまで、診療を支える見えない力について解説されている。さらに、進化著しい生成AIの利点と限界、SNS時代の情報リテラシーについても取り上げられ、情報とどう向き合うかを考えるきっかけとなる一章である。

さいごに

本書は心不全診療に必要な知識を体系的に整理しながら、第1、8章を除く全ての章に「つまづきポイント」と「克服法」を明記し、実臨床で直面する悩みや課題に応える構成となっている。各テーマに現場目線を丁寧に織り込み、日々の診療にそのまま活かせる実践的なヒントが詰まっている。心不全という複雑で奥深いテーマに向き合う全ての医療者にとって、本書が確かな一歩となり、そして迷いそうになったときの道標になるだろう。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
大竹 正紘)

施設紹介

琉球大学病院～新病院の手術部・集中治療部～

垣花 学*

キーワード：University of the Ryukyus Hospital,
division of surgery,
division of intensive care units

2025年1月6日、琉球大学病院は、琉球大学医学部とともに西普天間地区に新築移転し診療を開始しました。ここでは我々琉球大学病院麻酔科の主活動場である新病院の手術部・集中治療部を紹介します。

琉球大学病院移転の経緯

琉球大学病院の歴史は、1970年に新那覇病院が琉球大学附属病院となり本土復帰(1975年)に伴い琉球大学保健学部附属病院となった歴史に始まります。その後、医学部(1981年)が琉球大学に新設され1984年10月に沖縄県中頭郡西原町にて医学部附属病院が診療開始しました。それ以来、沖縄県の医療はもちろんのこと医療人輩出、教育さらに研究を推し進め、島嶼県である沖縄の医療を支えてきました。それから約30年を経た2015年に、米軍基地西普天間住宅地区の跡地利用について閣議決定された国際医療拠点構想(医療技術研究機能創出と医療関連産業集積、県民への高度・先進医療の提供、医師養成・確保を目的とした人材育成)の中で、西原地区から西普天間地区への琉球大学病院移転が決まりました。

その後様々な世界情勢の変化による物価高騰や人材不足等、多くの問題がふりかかりながら2024年6月に琉球大学病院建設が完了し、内装や各事務的な検閲を終え2025年1月6日の開院を迎えました。2024年12月23日から移転に向けた本格的な引越しが始まり、1月4日に85名の入院患者を約8km離れた新病院へ搬送し無事移転完了したことは、NHKの「ドキュメント72時間」でも取り上げられるほど大きなプロジェクトでした。

新病院の手術部・集中治療部

新病院移転計画の中で、琉球大学麻酔科は我々が主に活動している手術部(手術室配置・広さ、

人的・物的動線、保管領域、薬剤室、カンファレンス室、麻酔科医室等)と集中治療部(病床配置、1床あたりの広さ、病床間隔壁、動線等)の設計に大きく真剣に関わり、患者のみならず医療者が過ごしやすい診療スペースを作り上げたつもりです。新病院は旧病院より20床(ICU8床、ER12床)増床ですが、床面積は69,752 m²(旧病院47,749 m²)の1.46倍とかなり広くなりました。沖縄県内で発生した甚大災害時に入院病床以外に外来スペースにも病床ベッドを展開できるスペース(配管も含む)を確保したことと手術室と集中治療室の増室にともなうそれぞれの部署の床面積確保がその大きな要因となります。手術部の床面積は3,340 m²(旧病院2,220 m²)、集中治療部は1,050 m²(旧病院480 m²)とかなり広くなりました(図1、図2)、手術室は11室から15室へ増え集中治療病床は8病床から16病床へと増床されました。手術部には特殊手術室としてクリーンルーム2室、ハイブリッド手術室を1室、MRI装備手術室1室が設置されています。各手術室は旧病院(45～61 m²)よりかなり広く(84～141 m²)なったことと映像システムが完備されたことが大きな特徴となっています(図3)。特に映像システムの恩恵は外科医のみならず麻酔科医にもあり、例えば気管支ファイバー、超音波ガイド下ライン確保や神経ブロックの画像は天吊りディスプレイに映し出す(図4)ことで取り回しや教育的観点から非常に便利になりました。また、“広い”ということの恩恵は大きく、ロボット支援手術や開心術等の人工心肺を用いるときの手術室はこれまでよりも遥かに様々な点の運用が円滑になり、麻酔科医を含めた医療者のストレスを大いに軽減していると実感しています。さらに特徴的なことは、手術部に薬剤室を整備し2名の専従薬剤師が配置されました。旧病院では7 m²の薬剤庫でしたが、新病院では34 m²の広さを拠出し専従薬剤師が大いに活躍しています。特に昨今の麻酔薬不足に関しては、専従薬剤師から常に新鮮な情報提供がなされ、麻酔科としてとても助かっています。また、麻薬管理も専従薬剤師さんが行うことになり、旧病院で麻酔科医

* 琉球大学大学院医学研究科麻酔科学講座



図1 新病院手術部の廊下



図2 集中治療部の廊下



図3 手術室の様子

が行っていた麻薬管理の負担が軽減したことは麻酔科にとって非常に好評です。手術部の運用面では手術室の増床により手術症例の入れ替えが楽になり、それにより全体の手術終了時間もこれまでより早くなっている印象を持っています。これは働き方改革にも貢献しており、何よりも手術部で働く麻酔科医や看護師の負担軽減になると確信しています。旧病院が開院した1980年代の琉球大学病院麻酔科の人員は6～8名程度であったため当時の28 m²麻酔科室が狭いという感覚は持たなかったと思いますが、最終年であった2024年の麻酔科医は30名を超える大所帯となっており人口密度の高さにうんざりしていました。しかし新病院では麻酔科医室を64 m²確保しリラックスできるスペースとともに手術室ならびに集中治療室

のそれぞれの患者を映像で確認できるシステムを装備しています。今では麻酔科医室にはジャズやクラシック等の音楽が常に流れており医局員の日ごろの疲れを癒す一助になっていると思います。

実際に手術部を稼働し気づいたことは、手術部の床面積が広くなり手術室も増えたことで麻酔科医や看護師の移動距離が圧倒的に増えたことです。血液ガス検査や機材庫は手術部で1ヵ所しかなく、そこへのアクセス距離は自ずと長くなる手術室が出てきます。スマートフォンに装着されている歩数計では、旧病院時よりも毎日約1.5～2倍距離を移動しているということが分かりました。このような構造変化により医療安全の観点から麻酔科としては、これまで以上に隣接する手術室の状況を各専門医がお互いに把握するように



図4 天吊り画面を用いた
超音波ガイド下動脈ライン確保



図5 集中治療部の病床と隔壁

努め、相互にコミュニケーションをとりながら診療を強化することになっています。これは麻酔科医としては負担増になりますが、コミュニケーションの強化という医療安全には欠かせないピースであり、環境が自ずとシステムを構築・強化してくれるという点では麻酔科にとって意義あることだと理解しています。

集中治療室は、円滑な患者搬送を目的とし手術室に隣接させています。特に開心術等、集中治療部に術後搬入が必要な手術を行う手術室からは廊下と2枚の自動ドアだけで隔てられており、その搬送は旧病院とは雲泥の差があります。さらに、放射線部へのアクセスも中央のエレベーターからの動線がかなり短くなり集中治療患者が、コンピュータ断層撮影等が必要となった時に安全かつ迅速にできるようになったことは患者のみならず医療者にも大きな恩恵があると思います。集中治療部における各患者スペースは24～26 m²を確保し、人工呼吸器のみならず持続血液濾過透析装置(CHDF, continuous Hemodiafiltration)、体外式膜型人工肺装置(ECMO, extracorporeal membrane oxygenation)等、様々な生命補助装置が必要になっても十分に対応可能となっています。旧病院では病床間はカーテンで仕切られており両側のアラーム音や会話等も含めて静穏な環境を提供することが難しい状況でしたが、新病院では病床間はダークブラウンの木目調隔壁を設置し個室病床の雰囲気を提供しています(図5)。また、電源や配管はシーリングペンダントにより提供することで足元でのコードや配管がすっきりする構造



図6 集中治療部における心臓外科チームとの朝回診の様子

とし看護師や臨床工学士からも好評です。旧病院では回診時の人の密集度が高くそれだけでストレスを感じることがありましたが、新病院では廊下の面積が十分に確保されているので各診療科との回診においても人が極端に密集することがなく運用できています(図6)。2020年に発生した新型コロナウイルス感染症拡大により集中治療が必要な感染性疾患への対応が必要となったことも含め、新病院の集中治療部には前室を有し陰圧状態を維持できる感染病床(26 m²)を3床設置しています。今年

度になり早速、拡張型心筋症を有する新型コロナ感染肺炎症例が入室し、一酸化窒素吸入を伴う人工呼吸管理、CHDF、Impella[®]、ECMOという管理が必要となりましたが、十分なスペースが確保され円滑な治療を提供でき、改めて新病院での集中治療部の活躍に期待を持ちました。

新病院に移転してあぶりだされた大きな問題は、急性期病院の看護師不足です。琉球大学新病院は旧病院から約8 km北上したことで、通勤距離が延びることになった看護師は移転前から職場を変える(辞職)という状況となりました。新病院の開院時には50名以上の看護師が不足しており、したがって稼働病床も532病床(集中治療部

も現時点で10床運用)での運用をせざるを得ませんでした。これは琉球大学病院に限ったことではなく、沖縄県内の急性期病院でも看護師不足が大きな問題となっており、行政の関与が必要ではないかと思っています。

琉球大学病院は沖縄県医療の最後の砦として、高度・先進医療を提供する責務を負っています。今回の移転により高度・先進医療を提供するハード面は整備されました。これからは琉球大学病院全職員が一丸となって沖縄県医療の最後の砦を支えていかなければならないという責務を感じながら毎日診療に励んでいきます。

研究室紹介

東京医科大学細胞生理学分野

横山 詩子*

キーワード: vascular biology、vascular development、extracellular matrix、tissue engineering

はじめに

東京医科大学は、東京都新宿区にキャンパスを構える医学科と看護学科からなる大学です。創立から100年を超える歴史を有し、都市の中心にありながらも、近隣には新宿御苑等の自然も広がる落ち着いた環境に恵まれています。また、西新宿の東京医科大学病院、茨城医療センター、八王子医療センターの3病院との間で基礎と臨床の橋渡し研究も推進しています。

細胞生理学分野では、「生命のしくみを理解し、病態の本質に迫る」ことを目的に、細胞から個体レベルまでを対象とした循環器領域の研究を行っています。著者自身は、元々小児科医として医療の現場に立っていましたが、臨床での経験を通して「なぜ病気が起きるのか」「どのように治せるのか」という根本的な問いに向き合いたくなり、研究の道に進みました。現場で感じた疑問や課題が、いまの研究の出発点となっています。

細胞生理学分野の歩み

東京医科大学における生理学研究の歩みは、1916年に開設された東京医学講習所にまでさかのぼります。初代の生理学教授である井上達一先生により教室が設立され、以降、天谷千松先生、和合卯太郎先生らの手によって基礎医学の教育と研究体制が築かれていきました。戦後の1949年には東京医科大学が学部を設置し、慶應義塾大学から赴任された久保盛徳教授が初代教授に就任され、神経での活動電位を捉える技術を導入し、電気生理学の発展に大きく寄与しました。

その後も、登坂恒夫教授によるシナプス伝達の研究、小西真人教授による膜輸送系の解析等、細胞機能を多角的に捉える研究が継承されてきました。2006年には「細胞生理学講座」へと講座名が変更され、2014年には講座制度改革により「細胞生理学分野」として現在の体制に再編されて、

2019年より著者が主任教授として本分野を引き継ぎました。伝統ある基礎医学教室の系譜を継承しながらも、各種疾患モデル動物等を用いてゲノム編集・クロマチン解析・組織工学等の技術を取り入れて研究を進めています。

研究内容

著者たちの研究室では、「血管の発生・病態・再生」というテーマのもと、細胞の機能、挙動、細胞外マトリックスとの相互作用を多層的に解析しています。以下に、現在力を入れている主な研究テーマを紹介いたします(図1)。

1) 血管の分化と発達のメカニズムの解明

動脈管は、胎児の大動脈と肺動脈をつなぐ重要な血管で、出生後には自然に閉鎖されることで肺循環へと移行します。しかし、早産児や一部の先天性心疾患では閉鎖過程に問題を生じることがあり「動脈管開存症」として呼吸障害、心不全、感染症のリスクを高めます。

動脈管の閉鎖は、「機能的閉鎖」と「解剖学的閉鎖」の二つの機序で進行します。前者は出生直後の酸素濃度上昇による平滑筋収縮、後者は血管構造のリモデリングであり、両者がともに生じることによって完全な閉鎖に至ります。著者たちは、特に後者に注目し、血管内膜肥厚や弾性線維構造の変化といったリモデリング現象の分子基盤を明らかにしてきました。

これまでに、プロスタグランジン E₂ (PGE₂, prostaglandin E₂)-EP4 受容体 (EP4, prostaglandin E receptor 4) シグナルが、細胞外マトリックスであるヒアルロン酸合成酵素 2 や fibulin1 を介して内膜肥厚を誘導することを明らかにしました^{1),2)}。また、EP4 シグナルがリシルオキシダーゼの分解を促し、弾性線維形成を抑制することを見出しています。これらの結果は、胎児期の PGE₂ シグナルが血管の拡張維持と構造的閉鎖準備という“相反する機能”を担っていることを示唆しています。これらの研究から、現在の PGE₂ 合成阻害薬による治療効果が十分ではない理由を明らかにすることができました³⁾。

* 東京医科大学細胞生理学分野

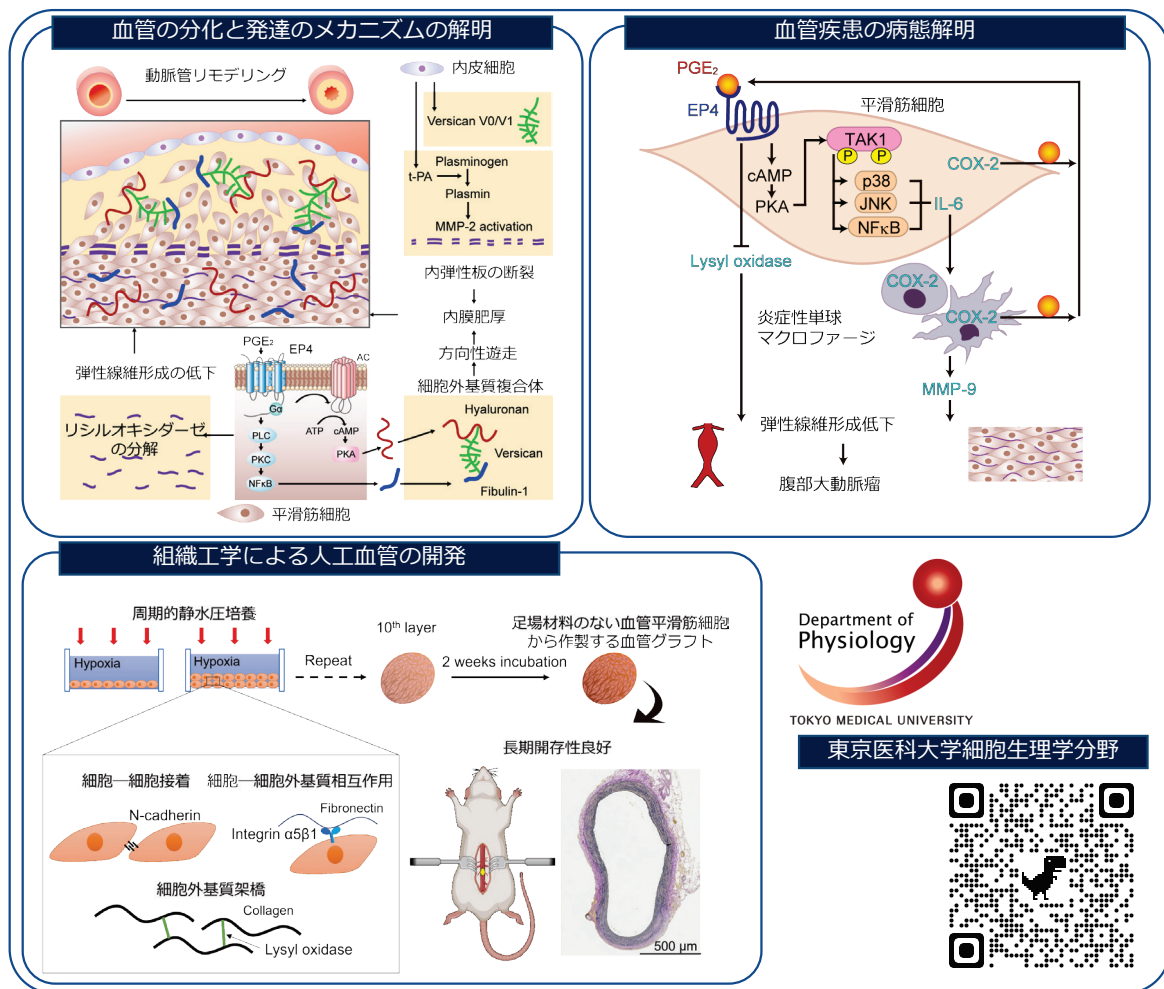


図1 東京医科大学細胞生理学分野の研究

さらに、エピゲノム解析を用いて動脈管特異的な遠隔エンハンサー領域とクロマチン構造変化を同定する解析も進めており、出生後の循環適応を司る遺伝子発現の制御機構に迫ろうとしています。これらの研究から動脈管開存症の予後が少しでも改善できることを期待しています。

2) 血管疾患の病態解明

大動脈瘤や動脈硬化等の心血管疾患では、血管平滑筋細胞の表現型変化と細胞外マトリクスの破綻が病態進行に深く関与します。特に大動脈瘤は、無症候性に経過しつつ突然破裂に至ることも多く、その治療と予防は現代医療の大きな課題です。

著者たちは、ヒト大動脈瘤組織を用いて、平滑筋細胞におけるEP4受容体の発現が健常部位よりも高く、これがmatrix metalloproteinase-2 (MMP-2)の活性化やInterleukin-6 (IL-6)の産生増加と関連していることを報告してきました。また、EP4ヘテロ欠損マウスやapolipoprotein E (ApoE)欠損マウスとの交配モデルを用いた実験では、EP4シグナルの抑制が大動脈瘤の形成や進展を抑えることを明らかにしました⁴⁾。

平滑筋細胞特異的にEP4を過剰発現させたマウスでは、IL-6の過剰産生とマクロファージの過度な浸潤が誘導され、炎症が相乗効果的に亢進することによって高率に腹部大動脈瘤を発症することも確認されました。さらに、EP4拮抗薬の経口投与によって動脈瘤の進行を有意に抑制できる可能性が、ヒト組織の器官培養系やマウスモデルで示されており、EP4シグナルは新たな治療標的として有望と考えています。

この他、血管障害後の内膜肥厚や特発性肺高血圧症、肺静脈狭窄症の研究、血管の圧力応答システムについても病態の解明に取り組んでいます。

3) 組織工学による人工血管の開発

弾性線維は大血管構造の基本要素であり、医療においてはその再生が大きな課題となっています。特に小児の心血管外科で用いられるゴアテックス等を素材とした人工血管は、成長に対応できないため、術後に血管の狭窄を来し、複数回の手術を要することが問題となっております。

著者たちは、細胞のみからなる「生体由来の血管グラフト」を開発することを目指し、周期的に

静水圧を印加できる装置を開発して加圧培養による三次元血管構築技術を確立しました。静水圧印加により、血管平滑筋細胞にフィブロネクチン原線維を誘導し、多層化した細胞シートを構築しました。これを用いて10層構造の血管パッチを作製し、ラット大動脈に移植した結果、良好な血流維持と内皮細胞による再被覆が確認されました⁵⁾。

現在、ヒト臍帯動脈由来の平滑筋細胞を用いた脱細胞化グラフトを開発しており、将来的な臨床応用を視野に入れてミニブタへの移植実験を直近の目標としています。

おわりに

著者たちは、生物が生命活動を維持している仕組みを理解し、病的な状態ではどのようにその仕組みが妨げられているのかを解明してゆこうという、「生理を理解して病態を解く」というプロセスを大切にしています。例えば、胎児の生理機能発達の機序を理解することによって未熟児で生まれた新生児を救うことが可能になりますし、発達や成長の仕組みを理解することは、加齢とともに起こる様々な病態に対する治療開発につながる可能性があります。1細胞の解析から個体レベルの解析、メカニカルストレス等の生体内環境を再現する実験系、臨床との共同研究を通じて心血管系を中心に発達・分化や疾患のメカニズムを明らかにし、新たな治療の礎を築きたいと考えています(図2)。

現在大学院生を募集中です。著者たちの研究に関心をお持ちの方、基礎から新しいことに挑戦したい方、あるいは臨床から研究へ一歩踏み出そう

としている方、ぜひ、研究室のホームページ⁶⁾をご覧ください、お気軽にお問い合わせください。

文献

- 1) Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H, et al: Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest* 2006; 116: 3026-34.
- 2) Ito S, Yokoyama U, Nakakoji T, et al: Fibulin-1 integrates subendothelial extracellular matrices and contributes to anatomical closure of the ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 2212-26.
- 3) Yanagisawa H, Yokoyama U: Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease. *Cell Signal* 2021; 86: 110104.
- 4) Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, et al: Excessive EP4 signaling in smooth muscle cells induces abdominal aortic aneurysm by amplifying inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1559-73.
- 5) Kojima T, Nakamura T, Saito J, et al: Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells in vitro. *Acta Biomater* 2023; 171: 209-22.
- 6) 東京医科大学細胞生理学分野. < <https://tokyo-med-physiology.jimdofree.com> >



図2 研究室のメンバー

エレクトロニクスで病魔に挑戦



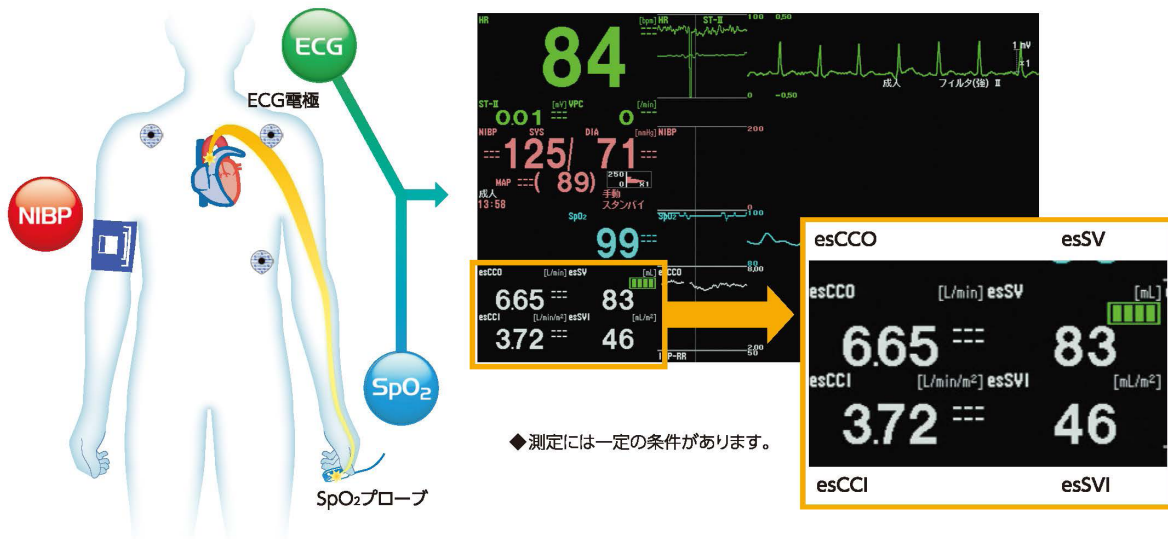
Redefine Quality of Care with esCCO

～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

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



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 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

ツイミーグ[®]錠 500 mg
(イメグリミン)

藤本 亜弓*

開発の経緯

2型糖尿病の治療は、急性代謝失調や尿ケトン体陽性がいずれもなく、hemoglobin A1c (HbA1c) 値が9.0%以上の場合、薬物療法を選択することとなっている¹⁾。日本ではインスリンを除く血糖降下薬は、 α -グルコシダーゼ阻害薬、sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬、チアゾリジン薬、ピグアナイド薬、イメグリミン、dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4) 阻害薬、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬、gastric inhibitory polypeptide (GIP)/GLP-1 受容体作動薬、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)の10系統の存在があり、それぞれの特性を踏まえて患者の病態に応じて選択される。また、安全性や併存症(動脈硬化性心血管疾患、心不全、慢性腎臓病等)、患者背景(服薬遵守率、医療費等)を考慮して選択することが推奨されている¹⁾。

2型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下および肝臓、筋肉等でのインスリン抵抗性亢進だけではなく、ミトコンドリア機能異常によるインスリン分泌低下およびインスリン抵抗性亢進、酸化ストレス等、複雑な要因によって惹き起こされることが報告されている²⁾。また、2型糖尿病治療によく使用されているメトホルミンは、腎機能障害患者や高齢者での使用に制限があり、消化器系の副作用が課題であった³⁾。

こうした背景から、ミトコンドリア機能に着目した新規的作用機序をもつテトラヒドロリアジン系の新規化合物としてイメグリミンが開発された。イメグリミンは、インスリン分泌臓器である膵臓、並びにインスリン標的臓器である肝臓、骨格筋等でミトコンドリアへ作用すると想定されており、グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)を発揮する。そのため、2型糖尿病発症の成因がイン

スリン分泌低下あるいはインスリン抵抗性亢進のいずれであっても血糖降下作用が期待でき、単独および併用療法共に2型糖尿病の新たな治療選択肢となった⁴⁾。

イメグリミンの特徴⁵⁾

1) 薬理作用

イメグリミンは、膵島 β 細胞機能不全とインスリン抵抗性の両方に対して作用するといった他の主要な血糖降下薬と異なるユニークな薬理的プロファイルを持つ。

最大の特徴は、ミトコンドリア機能を標的とする機序である。イメグリミンは、ミトコンドリアの生体エネルギー代謝機構を標的とし、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を調節することでミトコンドリア機能を改善し、活性酸素種の産生を減少させ、酸化ストレス下でのミトコンドリア膜透過性遷移孔の開口を遅らせる⁶⁾。これにより、膵 β 細胞の機能が改善され、グルコース刺激に対するインスリン分泌が増強される。また、骨格筋や肝臓等の標的組織におけるインスリン感受性も高めることで、末梢および肝における糖利用を促進し、血糖を効果的に低下させる。このように、イメグリミンは糖代謝に関与する複数の臓器に作用し、多面的に血糖コントロールを行う薬剤である。

2) 吸収

イメグリミンは、化学的には親水性かつ陽イオン性の低分子であり、通常の脂溶性薬物とは異なり、細胞膜を単純拡散で通過することが難しい薬剤である。そのため、吸収には有機カチオントランスポーター(OCT1, organic cation transporter 1)を介した能動輸送が必要であり、小腸上皮細胞のOCT1を通じて吸収される。経口投与後、血中濃度は1~5時間で最大に達し、吸収は比較的速やかであるが、用量の増加に伴い吸収が飽和するため、薬物動態は非線形となる。体内では広範に分布し、見かけの分布容積が1,000 L以上と大きい。また、血漿タンパクへの結合はごくわずかであり、

* 大阪市立総合医療センター

ほとんどの薬物が遊離体として作用することから全身に広く分布することができる。

3) 代謝と排泄

体内で吸収されたイメグリミンは一部代謝を受けるが、ヒトの肝臓や腎臓、腸、肺における *in vitro* 試験でも代謝物の生成はほとんど認められず、投与後の主成分はほぼ未変化体のイメグリミンである(図1)⁴⁾。したがって、CYP 酵素等を介した代謝酵素との相互作用の懸念は極めて少ないと考えられている。

排泄は主に腎経路を介して行われる。OCT2 および multidrug and toxin extrusion (MATE) 1/2-K といった腎トランスポーターが再吸収・分泌に関与し、糸球体濾過に加え、尿細管での能動分泌によって排泄される。腎機能が正常な場合、腎クリアランスは糸球体濾過速度を大きく上回るが、腎機能障害が進行するにつれて全身クリアランスは低下し、結果的にイメグリミンの曝露量(AUC, area under the curve)が増加する。推算糸球体濾過量(eGFR, estimated glomerular filtration rate)が45 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、推奨されていなかった。2022年にイメグリミンの日本人および欧米人における母集団薬物動態および腎機能障害に対する用量調節予測の論文から日本腎臓病薬物療法学会における腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧では、eGFRが15～45 mL/min/1.73 m²の患者において1回500 mg

を1日2回への減量を考慮することが記載されている⁷⁾。その後、製造販売後臨床試験として、食事・運動療法以外の2型糖尿病治療経験がない、またはインスリン製剤を除く他の血糖降下薬の単独療法で血糖マネジメントが不十分な、腎機能障害を伴う日本人2型糖尿病患者60人を対象とした非盲検、非対照の長期投与試験を実施した。その解析結果⁸⁾から、eGFRが15～45 mL/min/1.73 m²の患者に1回500 mgを1日2回朝夕、eGFRが10～14 mL/min/1.73 m²の患者に1回500 mgを1日1回として、2025年4月に添付文書改訂に至った。なお、eGFRが10～15 mL/min/1.73 m²未満の患者に対しては腎機能に十分配慮が必要であるとともに、eGFRが10 mL/min/1.73 m²未満の患者への投与は推奨されていない。

一方で、肝機能障害(軽度～中等度)においては、吸収や排泄に与える影響は最小限であり、用量調整の必要性はないとされている。また、食事摂取の影響も限定的であり、空腹時と比べて食後投与で最高血中濃度(C_{max}, maximum plasma concentration)がわずかに低下し、最高血中濃度到達時間(T_{max}, time to maximum concentration)が遅延するものの、全体的なAUCに有意差はない。

4) 相互作用

イメグリミンは、血糖降下薬や血糖降下作用の増強もしくは減弱する薬剤との相互作用の報告はある。また、*in vitro*でOCTおよびMATEトランスポーターを介した相互作用が確認されて

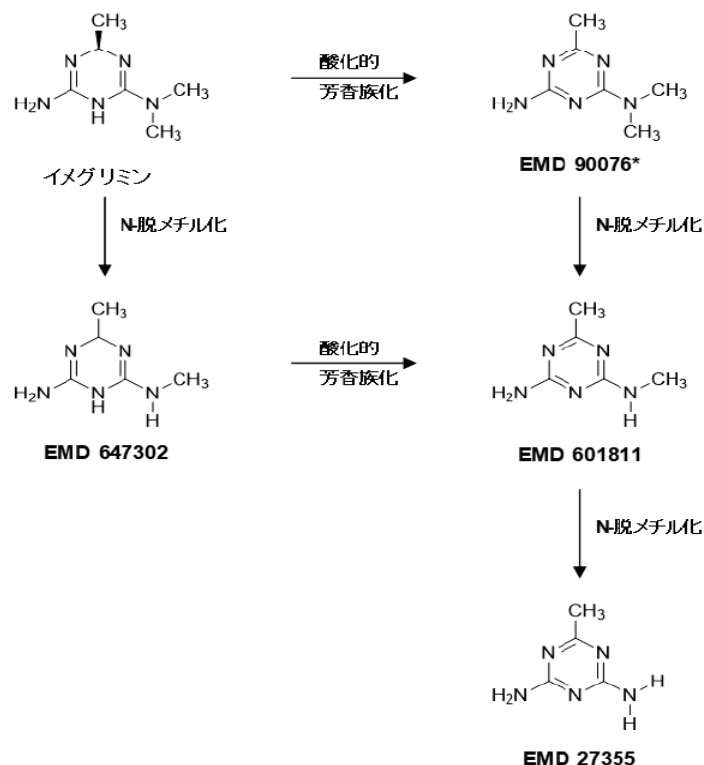


図1 イメグリミンの構造と代謝経路

いる。一方で、臨床試験ではこのトランスポーターが関与するメトホルミンやシメチジンとの併用による薬物間相互作用は認められていない。

イメグリミンは、相互作用を受けにくい薬剤である。先述したようにイメグリミンは、代謝酵素の影響を受けにくく、未変化体のまま腎臓より排泄されることから、代謝酵素や代謝部位における相互作用の影響を受けにくい。また、タンパク結合率が低いため、他の薬剤との競合の影響を受けにくいと考えられ、相互作用が少ない薬剤といえる。

5) 薬物動態/薬力学的 (PK/PD, pharmacokinetics / pharmacodynamics) 関係と承認用量

PK/PD 解析では、イメグリミンの血中曝露量と HbA1c 低下量の間には明確な用量反応関係が認められ、 $AUC_{12} \geq 60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 以上で最大効果になることが確認されている。このことは Phase III 試験である TIMES 試験^{9)~11)} で得られたデータと一致している。多くの 2 型糖尿病患者に対する最大効果を発揮すると考えられ、現在の承認用量である 1 日 2 回 1,000 mg の投与となった。

臨床試験から見る安全性

イメグリミンの有効性や安全性に関して、日本人を対象に実施された 3 つの臨床試験 (TIMES-1、TIMES-2、TIMES-3 試験) がある。

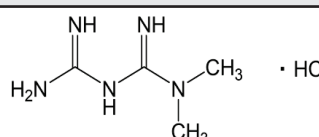
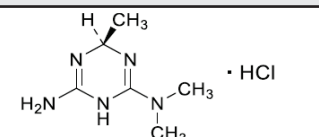
TIMES-1 試験において、イメグリミン単剤とプラセボが比較され、24 週間の観察期間において胃腸障害が 11.3% と最も多かったが、軽微であると報告されている⁹⁾。

TIMES-2 試験では、イメグリミン単剤と既存の血糖降下薬との併用における長期有効性と安全性について評価されている。52 週間の観察期間で、低血糖はイメグリミン単剤では 3.7%、併用療法では 2.9 ~ 16.1% で生じていたが、重篤な低血糖は生じていなかった。悪心等の消化器症状は、ビグアナイド系薬との併用で増加することが報告されている¹⁰⁾。TIMES-2 試験の事後解析において、イメグリミンとメトホルミンを併用した患者の 40% で消化器症状、17% で下痢が出現し、そのほとんどは軽微で 1 週間以内に回復することが報告されている¹²⁾。これらの有害事象が出現した患者は、HbA1c 値の改善も大きいと示されている¹²⁾ ことから有害事象の管理を行うことが重要であると考えられる。

インスリン単剤とインスリンとイメグリミンの併用療法を比較した TIME3 試験においても、単剤と併用どちらの群でも低血糖があった。また、便秘や悪心、胃食道逆流症等の消化器症状も軽微であるが、イメグリミン併用群で 9.3% 生じていた。イメグリミンをインスリンに追加しても低血糖等の有害事象は増加することなく、同程度であったことが示されている¹¹⁾。

どの試験でも軽微ではあるが、イメグリミンによる消化器症状が出現している。イメグリミンの吸収は約 44% と考えられている点から一過性である可能性が高いことから、有害事象のサポートをしていくことで問題なく継続使用していけると考える。また、低血糖に関しては重度の症状の

表 1 メトホルミンとイメグリミンの違い

	メトホルミン	イメグリミン
構造	 · HCl	 · HCl
作用機序	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓における糖新生の抑制 ・インスリン感受性改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓、筋肉でのインスリン感受性の改善 ・膵β細胞でグルコース依存的にインスリン分泌促進
ミトコンドリアへの作用	複合体 I の活性を阻害し ATP 産生を抑制	複合体 I の活性の阻害および複合体 III の活性回復をすることで ATP 効率を改善
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・導入初期に消化器症状が比較的多い ・まれに重篤な乳酸アシドーシスの出現あり (腎機能低下患者に注意) 	<ul style="list-style-type: none"> ・軽微な消化器症状あり ・重篤な乳酸アシドーシスの報告なし
腎機能	eGFR < 30 mL/min/1.73 m ² の患者には原則使用を控える	15 ≤ eGFR < 45 mL/min/1.73 m ² の場合、1 回 500 mg、1 日 2 回朝夕に減量。 10 ≤ eGFR < 15 mL/min/1.73 m ² の場合、1 回 500 mg 1 日 1 回に減量。 eGFR < 10 mL/min/1.73 m ² の患者の使用は推奨されない。

報告¹³⁾はなく、既存の血糖降下薬と同様に管理できると考える。メトホルミンで問題となる乳酸アシドーシスについてTIMES-3試験において発生が認められなかった¹¹⁾とあるが、イメグリミンの医薬品リスク管理計画書¹⁴⁾において、潜在的リスクに乳酸アシドーシスが挙げられている。消化器症状は乳酸アシドーシスの初期症状でもあるため、倦怠感や筋肉痛等の他の症状に注意を払いながら、実臨床で確認していく必要がある。

メトホルミンとの違い

イメグリミンは、構造的にはメトホルミンと類似点がある一方で、薬理作用や臨床上的特性には違いがある(表1)^{4),15)}。イメグリミンはメトホルミンの代替薬ではなく、補完的あるいは代替的な治療選択肢になる。腎機能障害を有する症例、特に高齢者やメトホルミンが不耐である症例に使用しやすい可能性がある。

利益相反

開示すべき利益相反なし

文献

- 1) 一般社団法人 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2024, 株式会社南江堂, 東京, 2024.
- 2) Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al: Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 664-73.
- 3) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
- 4) 住友ファーマ株式会社：ツイミーグ[®]錠 500mg, 医薬品インタビューフォーム, 2025年2月改訂(第10版).
- 5) Chevalier C, Fouqueray P, Bolze S. Imeglimin: A clinical pharmacology review. *Clin Pharmacokinet* 2023; 62: 1393-411.
- 6) Daille D, Vial G, Borel AL, et al: Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration. *Cell Death Discov* 2016; 18: 15072.
- 7) 一般社団法人 日本腎臓病薬物療法学会：腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧, 2024年4月改訂(37版).
- 8) 住友ファーマ株式会社：Press Release TWINKLE : TWYMEEG[®] in diabetic patients with renal impairment: A post-marketing long-term study, 2024.
- 9) Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, et al: Efficacy and safety of Imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 1): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 952-9.
- 10) Dubourg J, Fouqueray P, Quinslot D et al: Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 609-19.
- 11) Reilhac C, Dubourg J, Thang C, et al: Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 838-48.
- 12) Ito J, Hagi K, Kochi K, et al: Gastrointestinal symptoms in patients receiving imeglimin in combination with metformin: A post-hoc analysis of imeglimin clinical trial data. *J Diabetes Investig* 2025; 16: 629-38.
- 13) 医薬品医療機器総合機構：ツイミーグ錠 審査結果報告書, 2021年6月1日.
- 14) 医薬品医療機器総合機構：ツイミーグ錠 500mgに係る医薬品リスク管理計画書, 2022年12月改訂.
- 15) 住友ファーマ株式会社：メトグルコ錠 250mg 500mg, 医薬品インタビューフォーム, 2025年2月改訂(第19版).

質疑応答

再生心筋補填による心不全治療法開発の現状

(東京都 S. A.)

(回答) 福田 恵 一 *

キーワード：regenerative medicine、heart failure、iPS cell、cardiomyocyte transplantation

緒言

1999年に我々が骨髄間葉系幹細胞から心筋細胞を分化誘導できることを報告¹⁾して以来、世界では様々な細胞を用いて心臓の再生医療が試みられてきた。骨髄単核球細胞、間葉系幹細胞、脂肪幹細胞、骨格筋芽細胞、臍帯血や胎盤組織中の間葉系幹細胞等が用いられ、臨床試験も数々のものが行われたが、その多くは有効性を見出せない、あるいは限定的なものが多く、標準治療にはならなかった²⁾。これらは心筋細胞でもなければ、長期間生着するものでもなく、それぞれの細胞が分泌する液性因子による作用を期待したものであり、その限界が見えてきたといえるであろう。現在、世界で取り組まれているのは

induced pluripotent stem cell (iPS細胞)^{3),4)}あるいはembryonic stem cell (ES細胞)から分化誘導した再生心筋細胞を用いたものであり、その中でいくつかは臨床入りしている(図1)。本稿では、我々が心筋球と呼んでいる微小心筋組織塊を直接心筋壁内に移植する方法の現状を紹介する。

心不全治療に適した再生心筋細胞の製造

心筋細胞は、洞結節、心房筋、心室筋、プルキンエ細胞等、複数の種類が存在するが、これらは細胞形態、イオンチャンネル、収縮蛋白、電気生理学・生理学的特徴が大きく異なる。心不全の治療には細胞を左室壁内に移植する必要があり、心室特異的な心筋細胞が必要となる。我々は2001年からヒトES細胞、2007年からヒトiPS細胞を用いて心筋細胞の分化誘導技術を開発し、心筋分化誘導に有用な因子としてNoggin⁵⁾、胎児期心筋細胞の増殖に有用な因子としてgranulocyte-

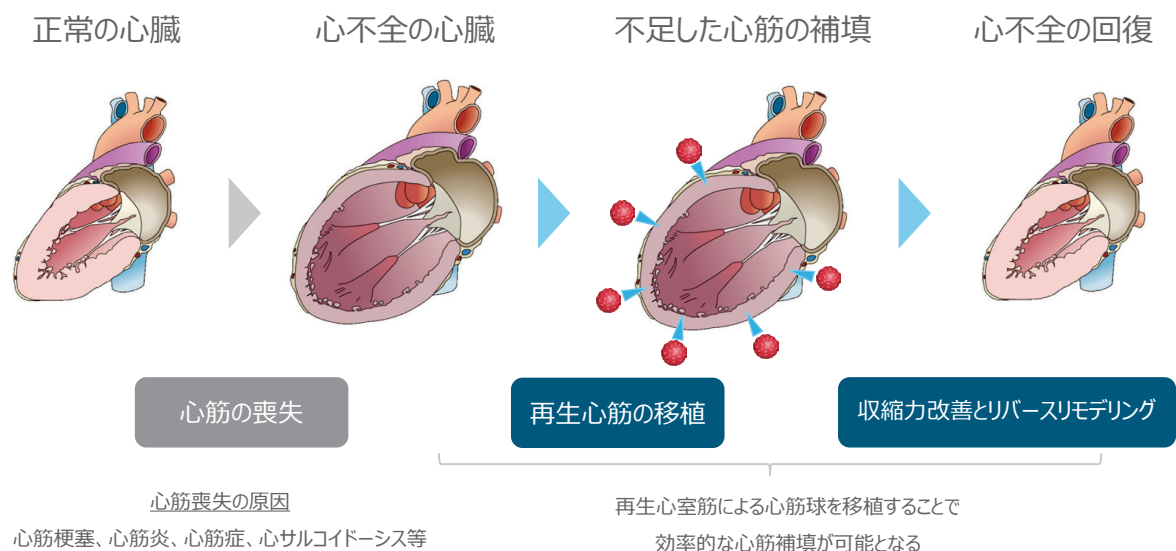


図1 心不全発症の機序と心筋補填による心不全治療の概念図

心筋梗塞、心筋炎等により大量の心筋細胞が壊死に陥ると、心臓は心筋不足に陥り収縮力が低下し心不全を発症する。これに対し、再生心筋細胞を補填することで心収縮力の改善と不全心のリバースリモデリングを惹起し、心不全が改善するものと考えられる。

* Heartseed 株式会社代表取締役 CEO/ 慶應義塾大学名誉教授

colony stimulating factor (G-CSF) 等を同定した⁶⁾。現在ではこの技術を改良し、心房筋・心室筋を選択的に分化誘導することができるようになっており、心室特異的心筋細胞を作出して再生医療に利用している。心室筋細胞を用いた心筋再生のより具体的なプロセスを図2に示した。

iPS細胞・非心筋細胞の除去による心筋の純化精製

iPS細胞は増殖速度が速く多分化能を有するため再生医療の材料としては大きな利点を有している。その一方で、すべての細胞を目的の細胞に分化することは出来ないため目的外細胞が含まれている。また、未分化iPS細胞が一定数以上残存すると奇形腫を形成することが知られ、臨床応用を阻んでいる。このため純化精製というステップが必要となる。我々はこの問題を解決するため、心筋細胞とiPS細胞のエネルギー代謝経路を詳細に解析した結果、新たな解決方法を見出した。iPS細胞は細胞増殖能が高いため、心筋細胞とエネルギー代謝経路が大きく異なる。iPS細胞では、ブドウ糖とグルタミンを大量に消費すること、ブドウ糖は解糖系を利用してdeoxyribonucleic acid (DNA)・ribonucleic acid (RNA)・アミノ酸・脂肪酸の合成に利用していること、解糖系の最終代謝産物であるピルビン酸はミトコンドリアで消費されずに脂肪酸と乳酸に変換され、脂肪酸は細胞膜形成に利用され、乳酸は細胞外に排出される。一方、心筋細胞はブドウ糖とグルタミンも使用するが、乳酸を積極的に取り込むことができる。取り

込まれた乳酸はlactate dehydrogenase (LDH)によりピルビン酸に変換され、発達したミトコンドリアに取り込まれtricarboxylic acid (TCA)回路で利用され、大量のadenosine triphosphate (ATP)が合成される。これを踏まえて我々は、培養液からブドウ糖とグルタミンを除去し、乳酸を添加する培地を作製し、iPS細胞を死滅させる方法を開発した^{7),8)}。これにより心筋細胞は拍動を続けるが、未分化iPS細胞は0.001% (検出感度)以下に減少すること、心筋細胞以外の目的外細胞も同様に減少し、最終的に心筋細胞の純度は99%以上になることを示した。純化した細胞を免疫不全マウスに移植しても、奇形腫等の腫瘍形成は生じないことを確認した(図3)。

心筋細胞微小組織球による効率的な移植法

心筋細胞の移植法には一度に大量の細胞を使用するため、多くは凍結解凍後の単離浮遊細胞が用いられることが多い。この方法の問題点は、心筋細胞をトリプシンで処理して単離するため、細胞表面の細胞接着因子、各種受容体、イオンチャンネル等が分解されてしまうこと、さらに一度凍結された細胞ではそれ自体で障害を受けていることから、移植後の細胞生着率が5%以下になることが問題であった。細胞生着率が低い場合、壊死細胞除去のために炎症性細胞が浸潤し、炎症を惹起するため移植法として好ましくない。

我々はこの問題を解決するため、トリプシン処理なく移植できること、ホスト心筋と直接接着で

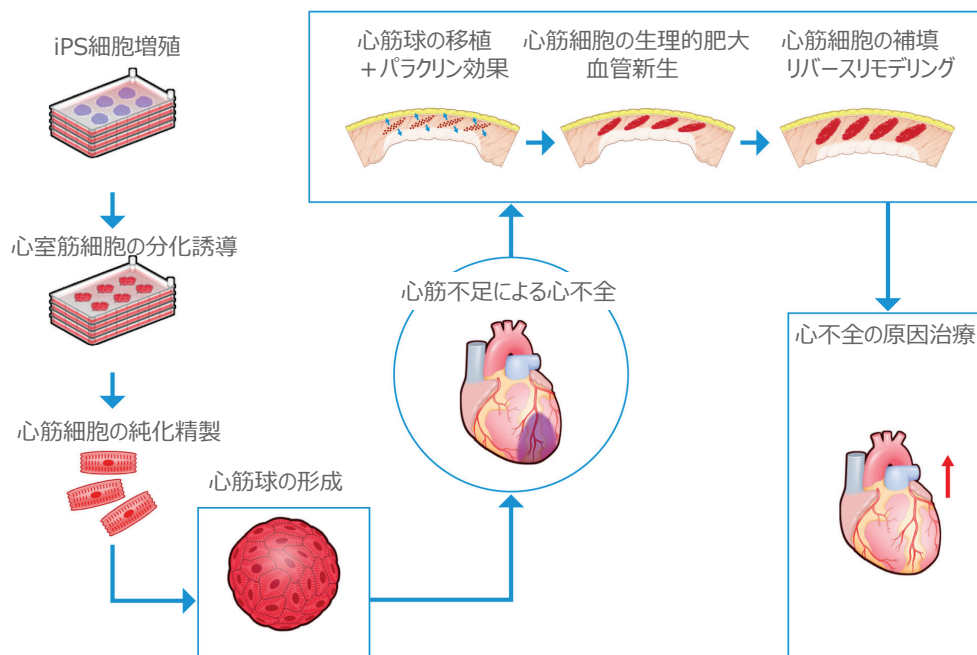


図2 心筋再生医療に必要なステップ

心筋再生医療に必要なステップを図解した。これらのステップの技術開発を行うことで心筋再生は実現できることとなった。

ヒトES・iPS細胞はブドウ糖とグルタミンを2大栄養素としている

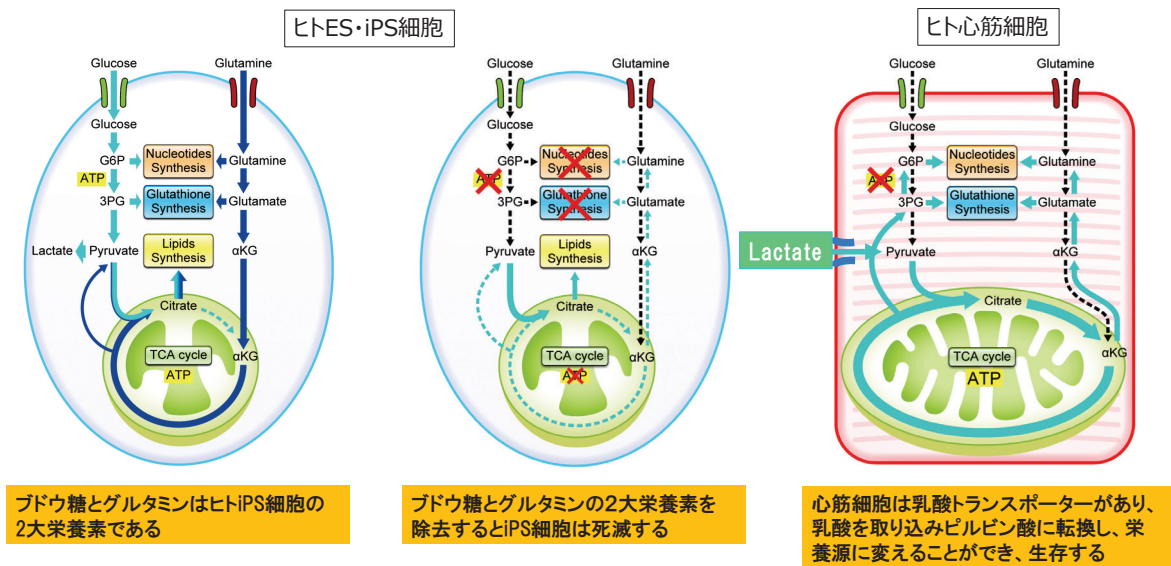


図3 iPS細胞と心筋細胞のエネルギー代謝の差異による心筋純化精製法の開発

iPS細胞はブドウ糖とグルタミンの両者を主たるエネルギー源とするが、心筋細胞は乳酸もエネルギー源とすることができる。ブドウ糖とグルタミンを除去し、乳酸を添加させた培養液中では、心筋細胞のみが生存できるが、未分化iPS細胞等は死滅してしまうので、心筋細胞のみを純化精製できる。

き電気的な結合が形成されること、かつ血管新生の惹起が期待できることを条件に新たな方法を開発した。その結果、我々は心筋球と呼んでいる微小心筋組織を形成し、移植する方法を開発した。心筋球は約1,000個程度の心筋細胞の塊で、micro-well plateを用いて作出した。心筋球の利点はトリプシン処理せずに細胞を回収できるため細胞表面の蛋白を損傷されないこと、細胞外マトリクスが保持されること、心筋細胞から分泌された細胞増殖因子等の液性因子も細胞外マトリクスに保持された形で移植できることである。いわば微小心臓組織移植が出来ていることになり、細胞の生着率を著しく高めることができた⁹⁾。(図2を参照)

iPS細胞自体の大きさは白血球細胞と同程度であるため、移植された再生心筋細胞は移植当初は非常に小型の細胞であるが、移植後の時間経過とともに次第に生理的肥大を呈し、徐々に大きくなることが観察された。また、長軸方向に伸展した成人の心筋細胞様の形態を呈することが観察された。移植後、1年間の観察でも奇形腫等の腫瘍形成をすることはなかった。

移植デバイスの開発

我々は再生心筋が綺麗に安定して長期間生着できる移植法を開発してきた。心筋球の冠動脈内投与では、ごく一部の細胞が生着したが、多くの細胞は心筋内に留まらず、さらにホストの心臓の心筋球移植部の心筋に心筋梗塞を惹起した¹⁰⁾。こ

のことから冠動脈内投与法は移植法として適していないと判断された。心筋球を左室壁内に移植する方法として、まず我々は開胸下で心表面から注射針で移植する方法を開発した。その際に、通常の注射針を使用した場合には先端に刃が付いており、刺入した際に冠微小血管を切断し出血することが問題になると考えた。そこで、我々は先端に刃がなく円錐上の盲端とする注射針を開発し、さらに細胞は側孔から組織内に注入できるものを開発した(図4)。この注射針は鍼灸の鍼治療の針のように、ほとんど出血させることなく、細胞移植を実施できるようになった¹¹⁾。

上記のような様々な取り組みを行うことにより、移植した心筋細胞は心臓組織内に綺麗に長期間生着できるようになった。移植心筋細胞は、移植直後はサイズも非常に小型であるが、時間経過とともに生理的に肥大化しつつ、長軸方向に伸展した成人期心筋のような形態をとることが観察された。移植心筋が奇形腫等の腫瘍形成をすることはなかった。また、移植心筋内では、周辺的心筋組織から血管内皮細胞が遊走し、時間とともに毛細血管網を形成し、血流を提供していることを確認した。

霊長類を用いた非臨床心筋移植モデルの解析：心筋細胞移植時に見られる不整脈は克服できるか？

ヒトES細胞やサルiPS細胞由来の再生心筋をサルの心臓に移植した既報の研究では、移植後1ヵ月程度の間心室頻拍等が観察され

移植後に出血させないための特殊移植針・デバイスの開発

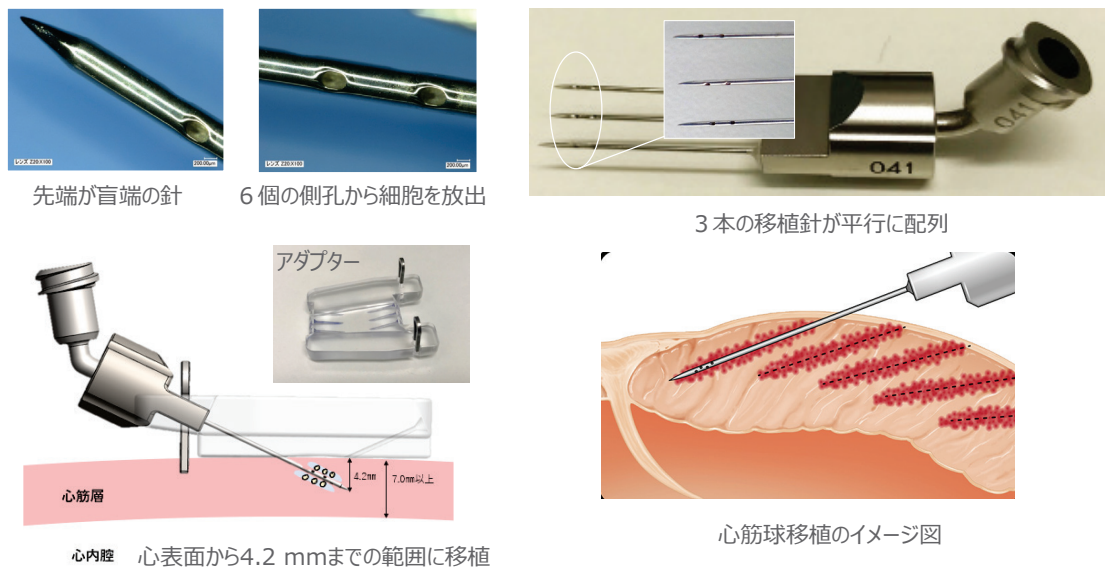


図4 心筋細胞移植のための特殊移植針・デバイスの開発

心表面から心筋細胞を移植するには多数の移植部位からの細胞の注入が必要となる。臨床治験である LAPiS 試験では 45 ヲ所の刺入部位から細胞移植を行った。そのためには、細胞注入時に出血をしない特殊移植針の開発が必須であり、これを日本の微細金属加工技術により達成した。

たと報告され^{12),13)}、移植後不整脈 (graft induced arrhythmia) と呼ばれ、心臓再生医療の課題とされてきた。我々は、これらの研究では凍結解凍直後の心筋を移植し、生着率も 5% 程度であることが問題であると考えた。人での心筋再生医療を実施するのはこの問題を解決する必要があると考え、我々はカニクイザルを用いて心筋梗塞モデルを作成し、この心臓にヒト iPS 細胞由来再生心筋細胞を移植した非臨床安全性試験 (図 5, 6) を実施した¹⁴⁾。低用量 2,000 万個、高用量 6,000 万個 (ヒトでは 2 億個、6 億個に相当) のヒト iPS 細胞由来再生心筋細胞を移植した。9 頭中 3 頭でのみ、数分間の心室頻拍が観察されたのみであった。その理由として、我々の心筋細胞移植の方法は、①心室筋特異的心筋であるため自動能が低いこと、②心筋純度が高く、非心筋細胞の細胞塊がないこと、③移植細胞の生着率が高く、壊死細胞処理に伴う炎症が少ないこと、④ 1 ヲ所に移植する細胞数が少なく、また血管損傷も少ないため、移植部位周辺の虚血の惹起が少ないこと等が考えられる。

臨床治験の実施

霊長類を用いた非臨床安全性試験の結果から安全性に大きな懸念がなく、有効性が推定されたため、Heartseed 社から独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) に向けて臨床治験の申請を行っ

た。対象は虚血性心疾患に伴う重症心不全とした。心エコー・magnetic resonance imaging (MRI) で駆出率が 40% 以下の症例に対し、開胸下に冠動脈バイパスをする際に、ヒト iPS 細胞由来再生心筋細胞を心筋球として移植するものである。冠動脈バイパスと同時移植にしたのは、第一にヒト心筋層内に再生心筋細胞を移植する世界初の治験 (first in human) であり、担当医師・患者にとって細胞移植単独で開胸を行うという精神的負担を軽減すること、および第二に虚血部位に再生心筋を移植することで心筋再生が十分有効性を発揮出来ないことを阻止するためである。低用量群 (5,000 万個)、高用量群 (1 億 5,000 万個) 各 5 例に対し移植を行い、術前術後で心エコー、MRI、positron emission tomography (PET)、ニューヨーク心臓協会 (NYHA, New York Heart Association) 心機能分類、6 分間歩行距離等で、心機能を評価する。通常の治験に比して、心筋ストレイン解析を詳細にすることによって、心筋移植部位と冠動脈バイパス部位との関係を明確にし、心筋移植の効果が明確になるように工夫した。2025 年 1 月に低用量群、高用量群の全予定症例への投与が終了した。効果安全性評価委員会が治験期間中に 3 回開催され、これまでのところ安全性に懸念はない旨の審査が発表された。2026 年 1 月末に治験観察期間が終了するが、最終的な安全性、有効性がどのように判定されるか待たれるところである。

心筋補填によるremuscularization

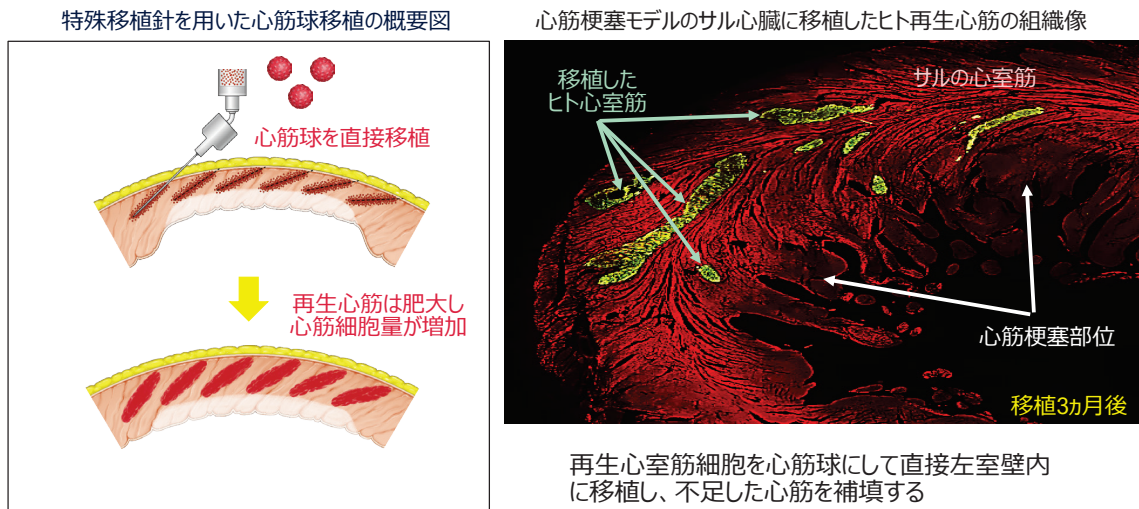
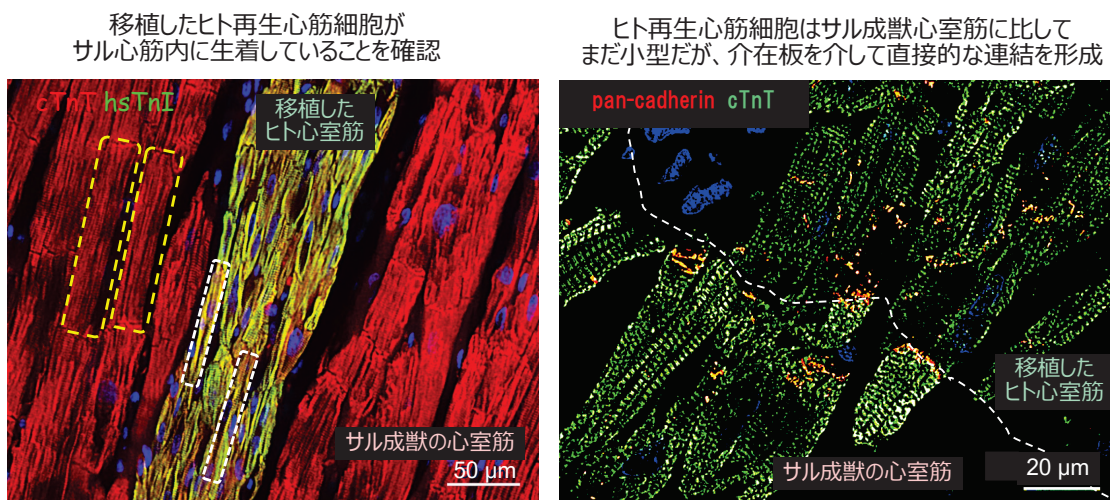


図5 再生心筋細胞移植の模式図

ヒト iPS 細胞由来の再生心室筋細胞を細胞塊（心筋球）にして特殊移植針で左心室壁内に直接移植することにより、移植後の心筋細胞の生着率は著しく向上する。右図は心筋梗塞モデルのサルにヒト再生心筋細胞を移植したところを示す。移植心筋は特殊移植針の侵入方向に沿って生着している様子が観察される。赤色は心筋細胞トロポニン T に対する染色で、サルとヒトの心室筋を染色できる。緑色はヒト心筋トロポニン I に対する抗体染色でヒトの心筋のみを染色できる。



移植3ヵ月後

図6 ヒト移植心筋の免疫染色

サルの心筋梗塞モデルに移植したヒト再生心筋細胞。左図はヒト再生心筋細胞がサル心室筋細胞と平行して配列している様子が観察される。右図はヒト再生心筋細胞とサル心室筋細胞が介在版を介して直列に配列している様子が観察される。

おわりに

心不全に対する治療法として心臓移植と補助人工心臓 (LVAD, left ventricular assist device) は現時点で間違いなく有効な方法であるが、前者はドナー不足、免疫抑制剤使用に伴う感染症や腫瘍形成、慢性期の冠動脈狭窄等の問題が残され、

後者は感染症、塞栓症の問題が残されている。心筋細胞補填による心筋再生医療はまだ臨床が始まったばかりの治療であり、安全性がどの程度担保され、有効性がどの程度期待できるのか等、まだまだ未知の治療である。しかし、今後はカテーテルによる再生心筋細胞移植の治療も予定されており、大きく発展して行く可能性を秘めた治療法

である。課題があれば、それらを一步一步着実に解決し、日本発の治療を世界に広げて行きたいと祈念している。

文献

- 1) Makino S, Fukuda K, Sano M, et al: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103: 697-705.
- 2) Zhang JJ, Pogwizd SM, Fukuda K, et al: Trials and tribulations of cell therapy for heart failure: An update on ongoing trials. *Nat Rev Cardiol* 2025; 22: 372-85.
- 3) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-72.
- 4) Takahashi K, Tanabe K, Yamanaka S, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131: 861-72
- 5) Yuasa S, Itabashi Y, Koshimizu U, et al: Transient and strong inhibition of BMP signals by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 607-11.
- 6) Shimoji K, Yuasa S, Onizuka T, et al. G-CSF promotes the proliferation of developing cardiomyocytes in vivo and in derivation from ESCs and iPSCs. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 227-37.
- 7) Tohyama S, Hattori F., Sano M, et al: Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 127-37.
- 8) Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, et al: Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. *Cell Metab* 2016; 23: 663-74.
- 9) Kawaguchi S, Soma Y., Nakajima K, et al: Intramyocardial transplantation of human ips cell-derived cardiac spheroids improves cardiac function in heart failure animals. *JACC-Basic to Transl Sci* 2021; 6: 239-54.
- 10) Kobayashi H, Tohyama S., Kanazawa H, et al: Intracoronary transplantation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Inefficient procedure for cardiac regeneration. *J Mol Cell Cardiol* 2023; 174:77-87.
- 11) Tabei R, Kawaguchi S, Kanazawa H, et al: Development of a transplant injection device for optimal distribution and retention of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38:203-14.
- 12) Chong JJ, Yang X, Don CW, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014; 510: 273-7.
- 13) Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, et al: Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 2016; 538: 388-91.
- 14) Kobayashi H, Tohyama S, Ichimura H, et al: Regeneration of nonhuman primate hearts with human induced pluripotent stem cell-derived cardiac spheroids. *Circulation* 2024; 150: 611-21.



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

第47回
日本循環制御医学会
The 47th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine
總會・學術大會

原点回帰 原石発掘

2026.6.19 (金) » 20 (土)

福岡中央病院 講堂

大会長
岸拓弥
国際医療福祉大学大学院 医学研究科 循環器内科学

「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, 畠山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.

Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Phyladelphia, 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

本誌を含む学術雑誌の編集や査読に長年携わらせていただいていた立場で経験した大きな変化が2つあります。1つは、投稿から発刊に至るプロセスの電子化であり、これにより編集作業に要する時間が短縮でき、また本誌を含む多くの学術雑誌が電子媒体に移行したことです。そしてもう1つは、生成AIをはじめとする人工知能による論文作成支援機能の発達です。これにより、論文の構成、統計学的検討などが容易になる一方、他論文の盗用、剽窃、データの捏造も知らないうちに行われる恐れもあります。著者はAI使用の有無にかかわらず、その内容について責任を持つことが対策の鍵ではないかと思えます。

さて、本号におきましては特集として第45回総会・学術集会シンポジウムから「定量的な血圧制御をめざして」というタイトルのもとさまざまな視点から4つの発表を論文にまとめていただきました。それに加えて薬剤紹介、施設紹介、研究室紹介そして質疑応答と、大変読み応えのある内容となっています。会員のみなさまにおかれましては、今後とも多くの論文をお寄せいただきますようお願い申し上げます。

(高山 登)

- ・編集主幹 原 哲也
- ・編集副主幹 尾前 毅
- ・編集委員 秋吉浩三郎 井尻 好雄 加藤 隆児 川島 信吾 川田 徹
川人 伸次 岸 拓弥 木下 浩之 朔 啓太 清水 秀二
白水 和宏 田中 克哉 豊田 浩作 沼田 智 高山 登
松永 明 山浦 健
- ・編集顧問 公文 啓二 重見 研司 砂川 賢二 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第46巻 第1号 (2025)

- 公開日 / 令和7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 / (株)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@jccm.org



We're bringing **Advanced Patient Monitoring** to BD

Discover how the solutions featured here are
advancing the world of health™

アドバンスド ペイシェント モニタリング事業部

エドワーズライフサイエンス合同会社の旧クリティカルケア事業は
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社が事業を承継いたしました

販売名：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
承認番号：30200BZX00403000
製造販売元：エドワーズライフサイエンス合同会社

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

Edwards, Edwards Lifesciences, and the stylized E logo are trademarks of Edwards Lifesciences Corporation.
BD, BD Logo and all other trademarks are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.
© 2025 BD. All rights reserved. APM2024_001_A





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。



第一三共株式会社

MAKING THE EXCEPTIONAL ROUTINE



Ventilation
performance



Recruitment
maneuvers



AGC
Automatic
Gas Control



O₂Guard



MAC Brain



FLOW-i

FLOW-c

FLOW-e

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: ゲティンゲグループ・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**