



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

日本小児麻酔学会第26回大会シンポジウム「先天性心疾患治療の発展」
COVID-19 関連循環器後遺症

原著

Effect of low dose propofol combined with remifentanyl on blood pressure during modified electroconvulsive therapy: a retrospective, single-center study
Effect of high-flow nasal cannula therapy on post-extubation hemodynamics after the Fontan procedure: A retrospective study

症例

大腿動静脈送脱血時の遠位側灌流において工夫を要した症例

関連学会印象記

第7回日本血管不全学会学術集会・総会
日本麻酔科学会第69回学術集会

文献紹介

新著紹介

人体大全 なぜ生まれ、死ぬその日まで無意識に動き続けられるのか

研究室紹介

国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部

機器紹介

ウェアラブルデバイス血圧計
インターサージカル個人防護用呼吸マスク「i-Pro™ マスク」

薬剤紹介

ミネブロ®錠 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg (エサキセレノン)

質疑応答

薬物性肝障害 Up-to-date

会告



ANEREM®

全身麻酔剤

アネレム®

注射用レミマゾラムベシル酸塩

薬価基準収載

静注用
50mg

向精神薬 (第三種向精神薬)
習慣性医薬品^{注1)} 処方箋医薬品^{注2)}

注1) 注意 - 習慣性あり 注2) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。
禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)



ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南 2-15-1
お客様相談室 0120-525-272

®: アネレム及びANEREMはムンディファーマの登録商標です。

JP-ANE-P0030-V2-0321
2021年3月作成

循環制御・目次

第 43 巻第 2 号(通巻 144 号)

巻頭言

学術集会の行方 原 哲 也 55

特 集

日本小児麻酔学会第 26 回大会シンポジウム「先天性心疾患治療の発展」

1. 遠隔期心臓続発症に対する心臓再手術 黒 川 智 57
2. 成人先天性心疾患の非心臓手術麻酔管理 外 山 裕 章 60
3. Fontan 循環の非心臓手術 住 江 誠 64

特 集

COVID-19 関連循環器後遺症 岸 拓 弥 67

原 著

- Effect of low dose propofol combined with remifentanyl on blood pressure during modified electroconvulsive therapy: a retrospective, single-center study Eriko Shinjo 71
- Effect of high-flow nasal cannula therapy on post-extubation hemodynamics after the Fontan procedure: A retrospective study Hiroki Matsushita 77

症 例

大腿動静脈送脱血時の遠位側灌流において工夫を要した症例 隈 元 泰 輔 85

関連学会印象記

- 第 7 回日本血管不全学会学術集会・総会 岸 拓 弥 89
- 日本麻酔科学会第 69 回学術集会 新 谷 亮 祐 91

文献紹介

- I 川 人 伸 次 94
- II 岸 拓 弥 95
- III 朔 啓 太 97

新著紹介

人体大全 なぜ生まれ、死ぬその日まで無意識に動き続けられるのか 山 崎 悟 99

研究室紹介

国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部 松 下 裕 貴 102

機器紹介

- ウェアラブルデバイス血圧計 岸 拓 弥 105
- インターサージカル個人防護用呼吸マスク「i-Pro™ マスク」 西 川 美 佳 107

薬剤紹介

ミネプロ® 錠 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg (エサキセレン) 加 藤 隆 児 110

質疑応答

薬物性肝障害 Up-to-date 加 藤 隆 児 115

会 告

- 第 44 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 124
- 投稿規定 125

編集後記

..... 木 下 浩 之 127

巻頭言

学術集会の行方

原 哲也*

2019年12月に確認されたSARS-CoV-2ウイルスによる新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、社会の在り方を一変させ、企業活動や市民生活に大きな負担を強いることとなりました。政府や地方自治体からは、飲食をはじめとした経済活動や大規模イベントの自粛、通勤による混雑を避けるための出勤調整やリモートワークの推進、不要不急の外出をさける等、多くの要請が発出され、感染拡大を抑制するために官民一丸となって取り組んできました。

COVID-19の感染拡大は我々の学会活動にも大きな影響を与えました。2020年3月頃から、現地開催を断念しWEB開催、あるいは開催延期とする学術集会が見られるようになりました。麻酔科関連では、5月に予定されていたInternational Anesthesia Research Societyの年次集会が中止となり、6月上旬に予定されていた日本麻酔科学会第69回学術集会が現地開催を断念しました。この第69回学術集会の実行委員会では、大会長の慶応義塾大学森崎浩教授のもとで、学術集会の中止か延期か、現地かWEBか、について精一杯の議論を交わし、7月1日開始でのWEB開催に落ち着きました。大会長や学会事務局のご苦勞は想像を超えるものであったに違いありません。その後も、9月のWorld Congress of Anesthesiologistsをはじめ、ほとんどの学術集会がWEB開催あるいは開催延期となりました。現地開催が復活したのは、2021年2月に九州大学山浦健教授が現地とWEBを合わせたハイブリッドにオンデマンド配信を加え開催された第41回日本循環制御医学

会総会・学術集会の頃からです。現在は、ハイブリッド形式にオンデマンド配信を加えた学術集会が多いようです。私が会長を拝命した、2022年5月の第43回日本循環制御医学会総会・学術集会はオンデマンド配信なしのハイブリッド形式で開催しました。

WEB開催には、勤務状況の影響が少ない、感染拡大のような緊急時への対応が容易である、オンデマンドを加えるとさらに時間的な自由度が広がる、といった利点があるようです。一方、議論が深まらない、対面での交流や情報収集ができない、ハンズオンセミナーが実施できない等の欠点もあるようです。学術集会を学習の機会と捉えれば、WEB開催で十分かもしれません。しかし、学習を超えた創造の機会として期待するならば、実際に顔を合わせて空間を共有できる現地開催も重要でしょう。

学術集会は予算を抜きに企画することはできません。ハイブリッド開催では現地開催の予算に加え、オンライン配信のための経費が必要です。オンデマンド配信にはさらに追加経費が生じますし、著作権の問題を整理しておく必要があります。企業からの支援が年々制限されていく中で、学術集会を開催するための資金をどう捻出するかは、会長ひとりの問題ではなく、会員を含めた学会全体で考える時期に来ているようです。会員の求める学術集会の在り方をふまえ、財務的にも無理のない学術集会を実現するために、会期の縮小、会場の簡素化、参加費の値上げ等を含めた議論が必要ではないでしょうか。

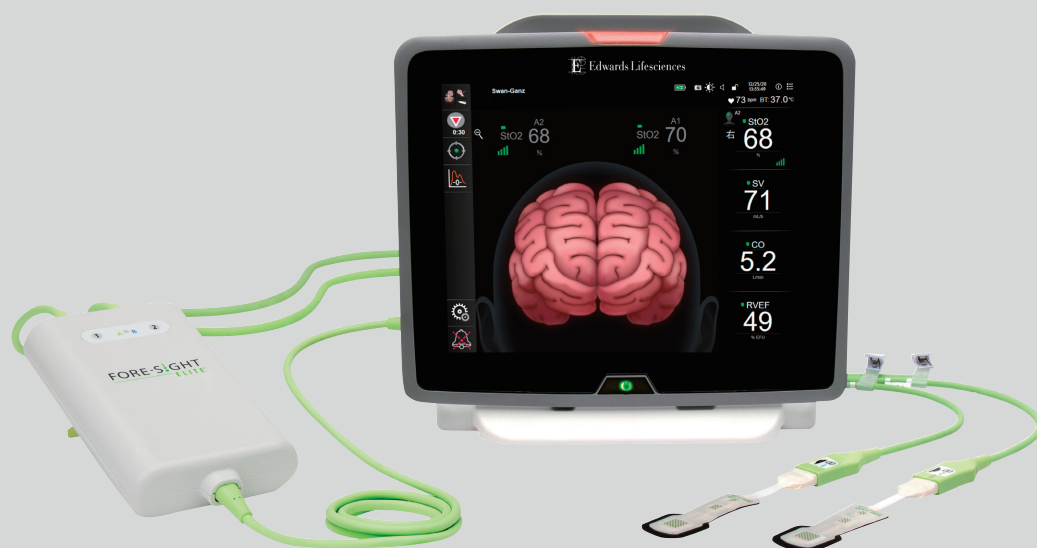
* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔集中治療医学

循環モニタリングAll in one システム

HemoSphere Advanced Monitoring Platform

「ヘモスフィア」一台で、全身および局所の循環を評価します。

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



接続可能なデバイス:

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

販売名/承認・認証番号

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

フロートラック センサー/21700BZY00348

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

エドワーズオキシメトリーCVカテーテル/22800BZX00169

CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット/22800BZX00195

※ご使用の際には製品の添付文書を必ずお読みください。

記載事項は予告なく変更されることがありますので予めご了承ください。

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

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2021041

製造販売元 エドワーズ ライフサイエンス株式会社

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



Edwards

特集

日本小児麻酔学会第 26 回大会シンポジウム「先天性心疾患治療の発展」

1. 遠隔期心臓続発症に対する心臓再手術

黒川 智*

成人先天性心疾患 (ACHD) の現状と心臓手術

本邦における ACHD 患者はいまや 50 万人を超えている。大多数の患者は幼少期に根治術（機能的根治術を含む）を受け、健全心と同様の血管および心腔の連続を持ち、直列する肺体循環は正常に流れる。しかし、生来の欠損が比較的高度な場合、根治術後から遺残病変が存在、あるいは術後一定期間を経過したのちに続発病変が生じる。このため、遺残病変あるいは続発症に対して遠隔期に心臓再手術を要することは稀ではなく、疾患によっては十分に予期される。

表 1 に米国胸部外科学会のデータベースに基づいた研究¹⁾における ACHD に対する心臓（再）手術の手術件数および手術死亡率を抜粋して示す。死亡率が最も高いのは Fontan 再手術や成人期の Fontan 完了術である。一方、件数では右室流出路再建術 (RVOTR) と肺動脈弁置換術 (PVR) が圧倒的に多いが、道管手術を除くと死亡率は低い。また、動脈スイッチ手術 (ASO) 後、Ross 手術後、ファロー四徴症 (TOF) 長期経過等でバル

表 1 成人先天性心疾患に対する心臓（再）手術の件数および手術死亡率

術式	件数	手術死亡率 (%)
Fontan revision	155	10.3
Fontan completion	59	6.8
PVR	1,110	0.5
RVOT surgery	610	1.1
RV-PA conduit	366	2.2
PA reconstruction	464	1.1
Ebstein's anomaly repair	152	0.7
TVR	245	2.9
Ao root	183	1.1
AVR	482	1.7

サルバ洞や大動脈基部の拡大に伴い、大動脈弁置換術 (AVR) や大動脈基部置換術を要するケースが多いことが伺える。大動脈基部にアプローチする場合には、剥離に伴う大動脈/冠動脈損傷やそれに伴う大量出血のリスクがあり、ASO で Le Compte 手技が成された場合には肺動脈を離断/再吻合する必要がある。

成人期に初回手術がなされる場合もあり、心房中隔欠損症 (ASD)、心室中隔欠損症 (VSD) の他、Ebstein 病による三尖弁閉鎖不全 (TR) 等が対象となる。特に TR では右室拡大および右室収縮機能低下が高度になった症例が対象になるが、三尖弁置換術 (TVR) により逆流が完全に制御されると、むしろ右室機能不全が代償不能となることがある。実際、TVR の手術死亡率は Fontan 手術を除くと最も高いことが判る。右心不全の評価や治療/対策が非常に重要になることは ACHD の特徴である。

心臓再手術に関連する有害事象

1) 心血管損傷 / 大量出血

心臓再手術では、心血管と胸骨の癒着のために、胸骨正中切開時に心血管損傷を起し、大量出血のリスクが高い。後述する危険因子の有無を把握し、CT 等で心血管腔と胸骨の近接を評価する。CHD 術後には高度な胸郭変形や側弯症を合併することも多く、心血管腔の近接や癒着はより高度になり、損傷・出血のリスクが高まる。

損傷部位は近接しやすい右房、右室が多いが、他に大動脈、無名静脈、冠動脈グラフトがある。正中切開後の剥離では、冠動脈を含むあらゆる部位に損傷は起こり得る²⁾。

損傷により出血が起こった場合、高圧系の心血管腔では圧迫等でコントロールできない出血となる可能性が高く、ハイリスクケースでは正中切開に先行して末梢血管から体外循環を確立し、循環をサポートするとともに内圧を低下させ出血を減じることを考慮する。

2) 空気塞栓

心血管腔の損傷では空気混入により空気塞栓を

* 東京女子医科大学麻酔科学分野

起こす可能性がある。右心系の損傷では空気は肺塞栓の原因となるが、心内短絡が存在する場合には、左心系に空気が移動し、体循環への空気塞栓を起こし得る。陰圧補助脱血を用いた体外循環補助下に正中切開している場合には、右房損傷により大量の空気が引き込まれる可能性があるため、陰圧補助を使用しないもしくは経食道心エコー(TEE)で空気を検出したら直ちに陰圧補助を止める必要がある。左心系への無視できない空気混入では、可能な状況であれば直ちに大動脈遮断を行うか、あるいは循環停止が有効である。しかし、循環停止にするには予め低体温にすること、左室ベント挿入を考慮する必要がある。いずれにしても TEE による空気混入の観察は重要である。

3) 心室細動

また、電気メスを用いた癒着剥離では心室細動(Vf)を誘発することがあるため、予め DC pad を貼付し、必ず体外式除細動をすぐに作動できるように準備する。開胸後の Vf に対しても心臓の癒着剥離が十分ではない場合にはパドルを挿入できず、体外式除細動に頼らざるを得ない。

4) 肺損傷

心血管腔同様に肺組織を損傷するリスクがある。肺瘻となり、気管内に血液の垂れ込みの原因となる他、損傷の程度に応じて換気が障害され得る。

評価および対策

1) 危険因子の評価

再正中切開に伴う心血管損傷の危険因子に、複数回(≥2)の正中切開の既往(症例数の多い施設ではより多数(≥4-5)で危険が増すという報告もある)、縦隔への放射線治療の既往、冠動脈バイパス術の既往(内胸動脈開存)、前回正中切開から短期間の経過(1年以内あるいは3~6ヵ月の報告がある)、大動脈弁あるいは大動脈基部手術、感染性心内膜炎等が挙げられる²⁾。これらに該当すれば、より慎重な対策を考慮する。

2) 心血管腔—胸骨近接の評価(術前 CT)

心室形状では角張った不整な形状(peak sign)は軽度癒着、平坦化(flat sign)は高度癒着を示唆する。心膜所見では脂肪欠損や脂肪輝度亢進、あるいは肥厚や石灰化が癒着を示唆する。胸骨—心血管構造との距離の計測は重要で、<1cmで「癒着あり」、≤5mmで「損傷リスクあり」、<3mmで「危機的癒着」と評価される³⁾(図1)。

3) 末梢血管アプローチによる体外循環確立

末梢血管にカニューラを挿入して胸骨正中切開に先行して体外循環を確立する明確な基準はない²⁾。主に外科医が心血管損傷のリスクが高いと判断した場合に、体外循環を確立する。リスクが低いと判断すれば末梢血管には何もしないか、動静脈にカテーテルのみを留置しておく。その

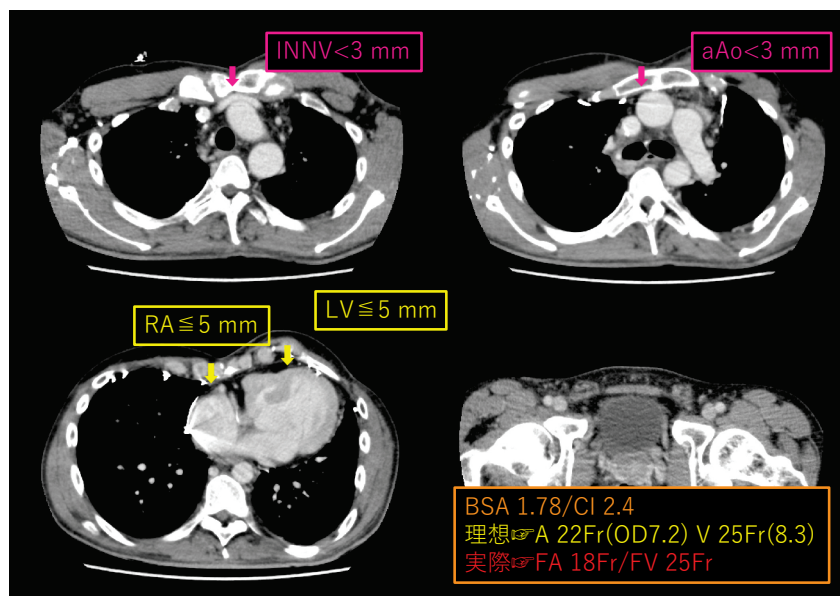


図1 当院で施行された Fontan 再手術例における術前 CT 検査

症例は 30 代男性で 174 cm, 65 kg であった。Fontan 手術(心耳—肺動脈吻合)後で心房間に右左短絡があり、TCPC conversion が予定された。無名静脈と上行大動脈は胸骨と危機的癒着が疑われ、右房/左室も損傷リスクがあった。大腿動静脈からカニューレーションし体外循環を確立した後に胸骨正中切開を行った。下行大動脈/大腿動脈は細く、体格に見合った理想的なサイズより細いカニューラを選択せざるを得なかった。この症例では、胸骨正中切開時に右房を損傷し、空気の混入が起こった。

中間として、動静脈を剥離しテーピングあるいはタバコ縫合までしておくこともある。CTによる評価で“危機的”と評価される高度な近接があれば、動静脈剥離あるいは体外循環確立を選択する人が多い。

アプローチする末梢血管には大腿動静脈が選択される場合が多い。しかし、ACHD患者では幼少期から長期に及ぶ低心拍出症候群により動脈の発達が不良で径が細いことが多い(図2)。その結果、患者体格に見合う適切なサイズの送血カニューラの挿入が不可能な場合が少なくない。この場合、両側大腿動脈や脳血流維持も考慮して頸動脈も選択肢となる。大腿動脈送血の場合に末梢への血流確保ができないとコンパートメント症候群となるリスクがあり、その場合には末梢灌流用カニューラの留置を検討する。静脈サイズは鬱血等の影響で十分であることが多いが、繰り返されたカテーテル検査等で閉塞している場合もある。体外循環をどこまで準備するか、アプローチにどの血管を選択するか等の戦略については、外科医・体外循環技士・看護師と症例毎に事前に必ず方針を確認しておく必要がある。

輸血の準備と太い静脈路を確保する。無名静脈損傷のリスクが高い場合には上大静脈同側に確保し、輸血ポンプを使用する場合には中枢静脈路(シースカテーテル等)に接続する。

結語

ACHDに対する心臓再手術では胸骨正中切開時の心血管損傷のリスクがあり、術前CT検査で近接する心血管構造物とその距離を評価し、大量出血に備えた準備を行う。Vfに備えてDC padは全例に貼付する。想定できるシナリオ毎に対処法を検討し、末梢血管アプローチによる体外循環確立に関する戦略は手術チーム全体で共有しておく必要がある。

文献

- 1) Fuller SM, He X, Jacobs JP, et al: Estimating mortality risk for adult congenital heart surgery: An analysis of The Society of Thoracic Surgeons congenital Heart Surgery database. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1728-36.
- 2) Pahwa S, Stephens EH, Dearani JA: High-risk reoperative sternotomy – How we do it, how we teach it. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2020; 11: 459-65.
- 3) Valente T, Bocchini G, Rossi G, et al: MDCT prior to median re-sternotomy in cardiovascular surgery: our experiences, infrequent findings and the crucial role of radiological report. *Br J Radiol* 2019; 92: 20170980.

□ 心拍出量と動脈径

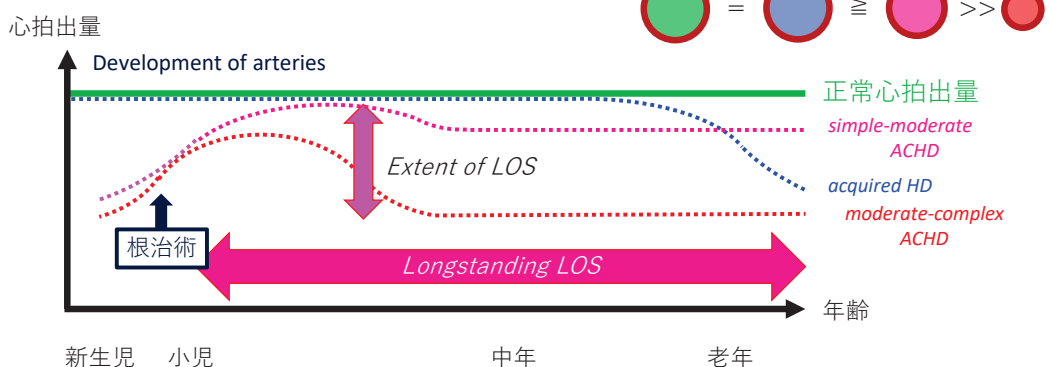


図2 ACHDにおける末梢動脈径

健常者では小児期から成人期に心拍出量は必要に応じて十分な量が拍出され、結果的に動脈は発達してゆく。後天性心疾患、すなわち弁疾患や虚血性心疾患等では、老年期になり発症して心拍出量が減少する。それまでは正常の心拍出量が維持されているため、動脈は正常に発達しており、健常者と変わらないサイズの動脈が期待できる。一方で、先天性心疾患では、その重症度にもよるが、体血流量は正常以下である。単純な疾患群では、根治術後に正常に近い心拍出量が期待できるため、血管径はほぼ正常になる。しかし、高度な奇形では根治術後も低心拍出状態が長期にわたり、その結果、動脈径は有意に細くなる。臨床的な印象として、動脈サイズと体格は必ずしも一致せず、大きな体格にも拘わらず細いことが頻繁に認められることにも注意が必要である。

特集

日本小児麻酔学会第26回大会シンポジウム「先天性心疾患治療の発展」

2. 成人先天性心疾患の非心臓手術麻酔管理

外山裕章^{*1}、齊藤和智^{*1}、武井祐介^{*1}
高橋和博^{*1}、江島豊^{*2}、山内正憲^{*1}

ACHDの経過と対応

成人先天性心疾患 (ACHD) は、地域の一般病院で診療できる軽症、地域のACHD専門施設で一定期間ごとに診療する中等症、ACHD専門施設で診療する重症に分類される^{1,2)}。DillerらはACHDの死因として慢性心不全、肺炎、心臓突然死が多く、予後が悪い疾患はFontan循環(標準化死亡比23.4, 死亡年齢中央値28歳)、複雑心奇形(14.13, 36歳)、Eisenmenger症候群(12.79, 42歳)であり、NYHA心機能分類と標準化死亡比はI(1.6)、II(3.6)、III&IV(4.6)と報告した³⁾。ACHD患者の非心臓手術は心不全や肺炎、不整脈に注意が必要で、Fontan循環、複雑心奇形、Eisenmenger症候群はリスクが高い。ACHDの

病態は多様なため、非心臓手術時も専門施設において手術診療科に加え、習熟した麻酔科医と多職種(小児科医、循環器内科医、心臓外科医、集中治療医、看護師、臨床工学士等)チームによる治療が望ましい^{1,2)}。

術前評価

ACHD患者の予後と重症度を把握する。術前評価項目を表1に示す⁴⁾。最高酸素摂取量<10 mL/kg/min (3METs未滿)はリスクが高い。循環検査と評価項目を表2に示す。手術侵襲も考慮し、手術可否を総合的に判断する。要注意な状態を以下に概説する^{1,2)}。

1) 肺高血圧症(PH)

肺血管反応性を評価する。体血管抵抗(SVR)維

表1 術前評価項目と必要な情報

投薬	強心薬・利尿薬、抗凝固・血小板療法等
頻回手術患者の合併症	薬剤・ラテックス等へのアレルギー歴
CHDの治療歴	CHDの内容、CHDに対する手術既往
運動耐容能	総合的な呼吸・循環機能
血行動態	心機能、チアノーゼ・短絡路・狭窄・肺高血圧
呼吸機能	運動制限、心拡大や頻回の開胸既往等の影響
解剖学的異常	気道の異常、内臓錯位、手術による異常等
合併疾患	肝・腎不全、精神神経系異常等

CHD：先天性心疾患

表2 循環検査と評価項目

心電図	不整脈、伝導異常、ペーシングの有無
心エコー	狭窄、短絡、弁機能、心室機能、肺動脈圧、肺血管の薬剤反応性
MRI	狭窄・短絡、心室機能、側副血行、心拍出量
心臓カテーテル	チアノーゼ、酸素飽和度、狭窄、短絡、弁機能、心室機能、側副血行、肺動脈圧、肺血管の薬剤反応性、心拍出量

^{*1} 東北大学医学系研究科麻酔科学・周術期医学分野、^{*2} 東北大学病院手術部・材料部

持により大動脈拡張期圧を維持して冠動脈血流減少を防ぎ、NO 吸入や PGI₂ 投与で肺血管抵抗 (PVR) 上昇を抑制して右心仕事量増加や右心不全を予防する (図 1)。Eisenmenger 症候群は PVR 不変のため体血圧維持に重点を置くが、調節呼吸は PVR を上昇させ循環悪化を招く。酸素吸入や肺血管拡張薬により咯血する症例や最重症例は膜型人工肺 (ECMO) を使用する。PH 症例は肺循環をバイパスする静脈脱血 - 動脈送血 ECMO が第一選択であるが、心内シャント症例は静脈脱血 - 静脈送血 ECMO も選択肢となる^{5),6)}。

2) チアノーゼ

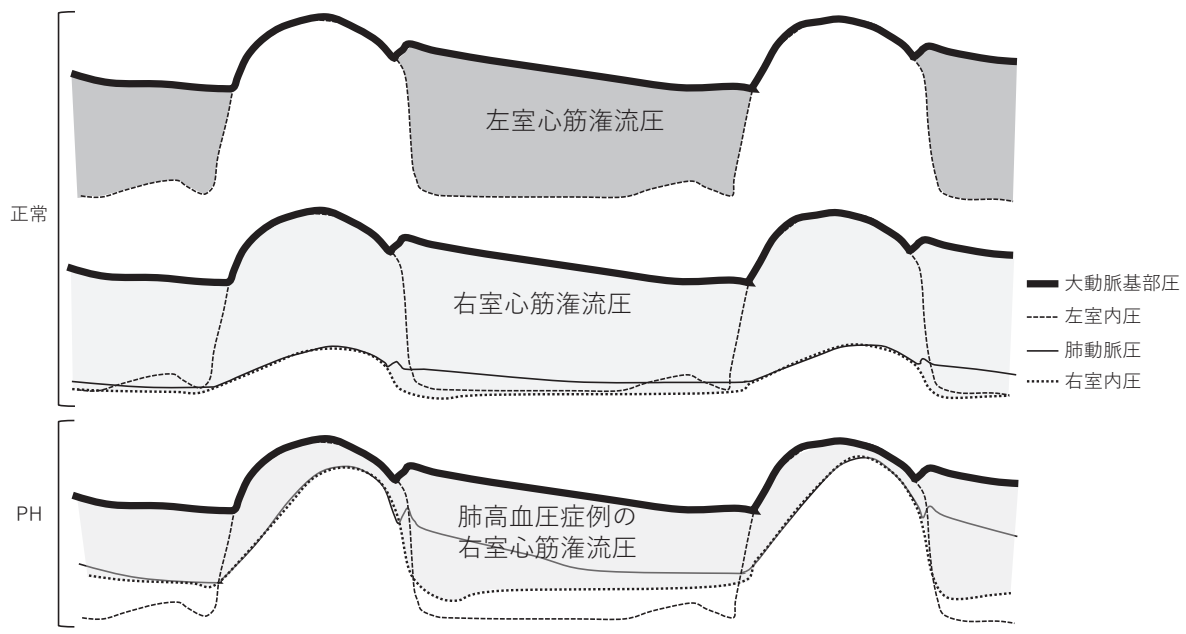
酸素吸入は肺血流を増加し、SaO₂ 上昇で循環を改善する場合と、体血流減少で臓器低灌流となる場合がある。日常生活の SaO₂、短絡部位と量、酸素や NO の影響を把握し、麻酔中の酸素濃度や血圧管理の参考にする⁷⁾。側副血行路発達は出血リスクを高め、ヘマトクリット異常上昇は血栓症リスクを高める。奇異性空気塞栓症にも注意する。

3) Fontan 循環

肺循環は中心静脈圧 CVP で駆動されるため自発呼吸管理が好まれる。陽圧換気は体うっ血と前負荷減少による低心拍出・低血圧を生じる。CVP 上昇が原因の合併疾患、不整脈、血栓症、静脈出血増加に注意する。心駆出率低下例は予後不良なため⁸⁾、全身麻酔は避ける。術前左房圧 - CVP 較差 > 12 mmHg、PVR > 4 WU*m² 例は調節呼吸を回避する⁹⁾。腹腔鏡手術は胸腔内圧上昇、PaCO₂ 上昇により PVR を上昇させ、Fontan 型循環に不利であるが、気腹による静脈出血抑制、術創縮小による術後痛や呼吸器合併症の軽減は有用とも考えられる¹⁰⁾。中心静脈カテーテル留置時は、カテーテル感染、血栓症による導管狭窄や肺塞栓に注意する。

4) 心不全

心室の圧・容量負荷、チアノーゼ等の影響で発生する¹¹⁾。NYHA 心機能分類 III&IV、体心室駆出率 < 35% はリスクが高い。薬物療法や心臓



PVR	心室	心筋内圧	冠血流	心筋仕事量	心筋酸素		
					供給	需要	バランス
正常	左室	高	拡張期	高	正常	高	正常
	右室	低	収縮期 & 拡張期	低	正常	低	正常
上昇(PH)	左室	高	拡張期	高	正常	高	正常
	右室	高	拡張期	高	減少	高	ミスマッチ

図 1 肺高血圧と冠灌流(文献⁴⁾より引用)

冠灌流の駆動圧は、大動脈基部圧と心筋内圧(≡心室内圧)の差圧である。正常の左室心筋は拡張期に灌流され、右室心筋は全周期で灌流される。肺高血圧(PH)では肺血管抵抗(PVR)上昇による右室後負荷増加に対し右室心筋内圧上昇による代償を生じ、右室心筋の仕事量は大幅に増加する。右室内圧上昇とともに右心不全が進行して右室拡張末期圧は上昇し、右室心筋灌流の駆動圧は大幅に減少して心筋血流は減少する。PH 症例では右室心筋の酸素需給バランスは大幅に悪化しているため、PVR 上昇抑制は重要であるが、大動脈基部圧(拡張期圧)維持はさらに重要である。

再同期療法等で術前状態を適正化して手術に臨む。

5) 不整脈

死因で突然死は多い³⁾。右心房起源の頻脈性不整脈、心房粗細動の頻度が高く、薬物治療抵抗性で循環悪化を招く。心室性不整脈は心不全例に見られる。長期間のチアノーゼや容量・圧負荷例、心室切開術後例も心内伝導変化してリスクが高い^{1),2)}。植込型電気的デバイス、作動様式や作動履歴を心電図やペースメーカー手帳から収集する。心房収縮が重要な患者を心室ペーシングに変更すると低血圧や心不全を生じるためモード選択が重要である。循環器内科医、臨床工学士、業者との連携、プログラマ、体外ペーシング機器、除細動器を準備する。

6) 抗凝固薬・抗血小板薬

出血・血栓リスクを評価し、投薬スケジュールを決定する¹²⁾。確実な抗凝固療法が必要な人工弁置換術後やワルファリン内服症例は、INR < 1.5 を目標にヘパリン置換する¹⁾。周術期は血液粘弾性試験等を用いて止血機能を管理する。出血傾向消退後、投薬を再開する。抗凝固作用の緊急拮抗は、新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体製剤、低用量ビタミンK、イダルシズマブ等を使用する。

全身麻酔への変更や急変時の気道確保を考慮し、気道確保経路を必ず評価する。合併奇形や心拡大、長期人工呼吸や気管切開の既往等で気道異常があり得る⁶⁾。全身麻酔中は、麻酔と手術侵襲が血行動態に大きく影響するため、事前に血行動態シミュレーションにより安全性を評価しても良い⁷⁾。

麻酔計画と準備

全身麻酔は全身性交感神経抑制により低血圧を生じ易いが、不動化、手術部位の制限がない、気道確保する等の利点がある。区域麻酔は部分的交感神経抑制だが、抗止血療法や手技熟達度が影響し、手術部位はブロック範囲内となる。麻酔法は患者状態、手術侵襲を考慮して選択する¹⁾。麻酔時は、ACHD 関連モニタリングを準備し、多職種連携で対応する。

術中管理

手術侵襲や併存症、血行動態を考慮してPVRとSVRを調節する。右-左シャント・チアノーゼ症例は、SVR低下・PVR上昇により肺血流は減少してチアノーゼが悪化するため、SVRを維持しつつPVR上昇を抑制して肺血流を適正化する。左-右シャントにより肺血流が過剰な症例は、短絡量減少のため、PVRを高めに維持する。

術後管理

抗止血療法症例は術後鎮痛法の選択肢が少ない。術前呼吸機能低下例は、術後人工呼吸管理が必要な場合があり、多職種連携がより重要である。

結語

患者の予後を認識し、血行動態や重症度と運動耐容能を評価する。麻酔の影響と手術侵襲を把握する。循環モニタリングと多職種連携により麻酔管理の安全性を高める。

文献

- 1) 市田 蒔子, 赤木 禎治, 池田 智明ら: 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017年改訂版). < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_ichida_h.pdf >
- 2) 大内 秀雄, 河田 政明, 赤木 禎治ら: 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン (2022年改訂版). < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Ohuchi_Kawada.pdf >
- 3) Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al: Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015; 132: 2118-25.
- 4) 外山 裕章, 齊藤 和智, 武井 祐介ら: 非心臓手術の麻酔管理. *循環器内科* 2022; 91: 27-33.
- 5) Camboni D, Akay B, Pohlmann JR, et al: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with interatrial shunting: A novel approach to lung transplantation for patients in right ventricular failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 537-42.
- 6) Toyama H, Takei Y, Saito K, et al: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation during bilateral lung transplantation for a patient with Eisenmenger syndrome complicated with giant pulmonary artery aneurysm, azygos continuation, and central airway obstruction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 3132-8.
- 7) Saito K, Toyama H, Ejima Y, et al: Preoperative assessment of the impact of positive pressure ventilation with noninvasive positive pressure ventilation in a patient with Eisenmenger syndrome: a case study. *A A Case Rep* 2016; 7: 193-5.
- 8) Windsor J, Townsley MM, Briston D, et al: Fontan palliation for single-ventricle physiology: Perioperative management for noncardiac surgery and analysis of outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 2296-303.
- 9) Rabbitts JA, Groenewald CB, Mauermann WJ, et al:

- Outcomes of general anesthesia for noncardiac surgery in a series of patients with Fontan palliation. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 180-7.
- 10) Saito K, Toyama H, Saito M, et al: Successive perioperative management of laparoscopic liver resection in the reverse Trendelenburg position for a patient with Fontan physiology: A case report. *JA Clin Rep* 2021; 7: 56.
- 11) Krieger EV, Valente AM: Heart failure treatment in adults with congenital heart disease: Where do we stand in 2014? *Heart* 2014; 100: 1329-34.
- 12) 木村 一雄, 中村 正人, 石原 正治ら: 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版—冠動脈疾患患者における抗血栓療法. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf >

特集

日本小児麻酔学会第26回大会シンポジウム「先天性心疾患治療の発展」

3. Fontan 循環の非心臓手術

住 江 誠*

はじめに

Fontan 手術は三尖弁閉鎖症、単心室症等の2心室修復が困難な症例に対して行われる手術である。上大静脈と下大静脈を肺動脈に吻合することで、上大静脈血、下大静脈血が右心房、右心室を介さず肺動脈に還流される。Fontan 手術後の循環は Fontan 循環と呼ばれる。中心静脈圧 (CVP) が肺循環の駆動圧となり、肺血管抵抗が低いことを前提として成り立つ循環動態である。1971 年に Fontan がその手術法を報告して以降、atriopulmonary connection、lateral tunnel 法を経て、現在では extra-cardiac rerouting による total cavo-pulmonary connection と呼ばれる術式が一般的である。Fontan 手術後の生存率の改善に伴い、成人の Fontan 術後患者が様々な疾患に対して手術を受けることが多くなると予想される¹⁾。

Fontan 循環と周術期管理

Fontan 循環患者の非心臓手術の周術期管理では、その循環の特徴である適切な CVP と低い肺血管抵抗を術前と同等に維持することが基本となる。CVP を維持するためには積極的な輸液輸血管理が必要となる。リスクベネフィットを考慮した上で、可能であれば CVP のモニタリングを行う。またフロートラックセンサーTM (エドワーズライフサイエンス社、カリフォルニア、アメリカ) でモニタリングされる1回拍出量変化 (SVV) や経食道心エコー (TEE) 等も有用である可能性がある。肺血管抵抗を下げるためには、高い気道内圧

を避け、一酸化窒素、ニトログリセリン、PDE III 阻害薬の投与を考慮する。鏡視下手術では体位や二酸化炭素の送気に伴って胸腔内圧が上昇するため、体位、送気圧、手術操作に関しあらかじめ外科とディスカッションを行い、コンセンサスを得ておく必要がある。術中 Fontan 循環に影響する因子を表1に示す。

Fontan 循環と合併症

Fontan 循環患者の高い静脈圧は、術後遠隔期に様々な全身性の合併症が発生することが指摘されている²⁾。また死亡率に影響する因子として、高い CVP、右室型単心室、内臓逆位、タンパク漏出性胃腸症等が挙げられている³⁾。死亡原因として Fontan 術後数年は心不全、不整脈等が指摘されているが、20～25年後の遠隔期には心不全や不整脈に加えて肝細胞癌等の悪性腫瘍が指摘されている⁴⁾。以下合併症のひとつである血栓塞栓症、拘束性換気障害とその周術期管理について考察する。

1) 血栓塞栓症

Fontan 循環における血栓塞栓症を、Virchow の3徴である血流異常、血管内皮障害、血液凝固能亢進を基本に考察する。まず血流異常に関しては、非拍動性の静脈還流、高い静脈圧、不整脈、手術による心房の拡大、狭窄、シャント等が挙げられる。次に血管内皮障害に関しては、人工導管、手術創等が挙げられる。最後に凝固能亢進に関するものとして、肝機能障害、血小板反応の亢進等が挙げられる。このような病態から、Fontan

表1 術中 Fontan 循環に影響する因子

中心静脈圧 上昇	中心静脈圧 低下	肺血管抵抗 上昇	肺血管抵抗 低下
陽圧換気 トレンデレンブルグ体位 気腹 輸液 輸血	自発呼吸 頭高位 出血 利尿薬	低酸素血症 高二酸化炭素血症 無気肺 陽圧換気 ノルアドレナリン 痛み刺激	低二酸化炭素血症 自発呼吸 一酸化窒素 PDE III 阻害薬 ニトログリセリン

* 九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学分野

循環患者は術後10年ごろから血栓塞栓症の発生頻度が増加すること、血栓塞栓症の25%が死亡原因に関連していることが指摘されており、抗凝固薬や抗血小板薬を内服していることが少なくない^{5),6)}。しかしその予防法と治療法に関しては、一定の見解が得られていないのが現状である。したがって周術期では抗血栓療法中止や再開時期、術中出血に対して綿密な計画を立てる必要がある。

2) 拘束性換気障害

成人先天性心疾患患者のなかでもFontan術後患者は頻回の開胸手術、手術による横隔神経麻痺、側弯症等によって、89%が拘束性換気障害を合併していると報告されている⁷⁾。当施設で術前呼吸機能検査を受けた26例のFontan術後患者では、86%で拘束性換気障害を認め、%肺活量は $70 \pm 13\%$ と低下していた。全身麻酔で陽圧換気を行う場合は、低い肺血管抵抗を維持するために、最高気道内圧を可能な限り上げない呼吸器設定と低酸素血症、高二酸化炭素血症を避ける呼吸管理が必要である。

症例提示

当施設で経験した症例を提示する。21歳の女性、157 cm、48 kg。右室型単心室症に対して3歳時にFontan手術を施行された。術後の定期検査で肝細胞癌を指摘され、腹腔鏡下肝区域切除術の

方針となった。術前の経皮的酸素飽和度は95%、CVPは12 mmHg、運動耐用能は4METsで良好なFontan循環であった。麻酔はフェンタニル、ミダゾラム、ロクロニウムで導入し、維持はセボフルラン、レミフェンタニルで行った。モニターは標準モニターに加えて、観血的動脈圧、CVP、SVV、TEEのモニタリングを行った。術中は一酸化窒素とドブタミンを使用し、CVPを術前値の12 mmHgを目標に輸液、輸血製剤の投与を行った(図1)。手術は予定通り終了し、術後鎮痛として腹直筋鞘ブロックとフェンタニルを使用した経静脈患者管理鎮痛を行った。手術室で抜管しICUに入室した。術後経過は良好であった。

結語

Fontan循環の非心臓手術では、その特徴的な循環生理と様々な合併症を理解し、循環維持に配慮した周術期管理が必要である。

文献

- 1) d' Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al: Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: Twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014; 130 Suppl: S32-8.
- 2) Ohuchi H: Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fon-

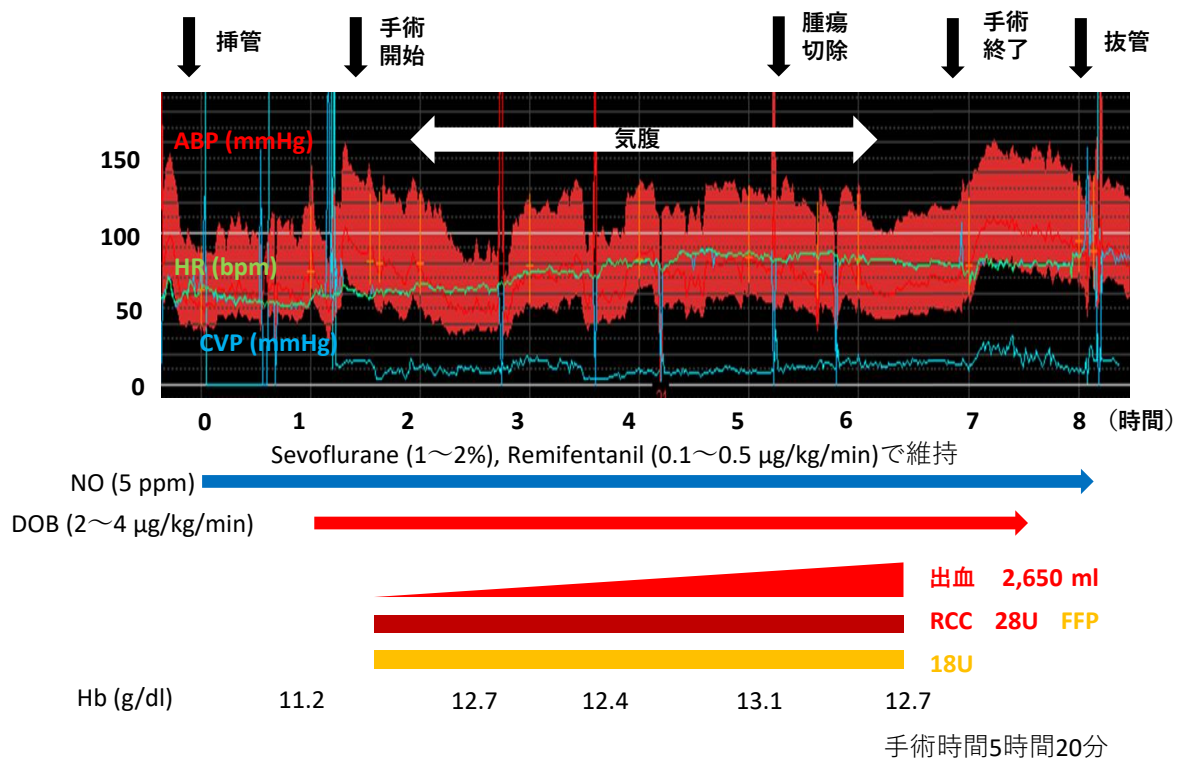


図1 術中経過

- tan circulation? *J Cardiol* 2016; 68: 181–9.
- 3) Miranda WR, Borlaug BA, Hagler DJ, et al: Haemodynamic profiles in adult Fontan patients: associated haemodynamics and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 803–9.
 - 4) Ohuchi H, Inai K, Nakamura M, et al: Mode of death and predictors of mortality in adult Fontan survivors: A Japanese multicenter observational study. *Int J Cardiol* 2019; 276: 74–80.
 - 5) Attard C, Huang J, Monagle P, et al: Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thromb Res* 2018; 172: 204–13.
 - 6) Potter JB, Leong-Sit P, Fernandes SM, et al: Effect of aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3940–3.
 - 7) Ginde S, Bartz PJ, Hill GD, et al: Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in adult with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 246–54.

特 集

COVID-19 関連循環器後遺症

岸 拓 弥*

はじめに

新型コロナ感染症 (COVID-19, coronavirus disease 2019) によるパンデミックに世界が陥った 2020 年初頭から 3 年が経過しようとしている。2022 年 11 月の時点で全世界の感染者は 6 億 2,000 万人を、死亡者も 650 万人を超えている。日本国内でも感染者は 2,000 万人を超え、死亡者も 4 万人を超える状況にある。感染のピークは第 7 波を越えたが、2022 年 11 月時点で既に第 8 波が懸念される状況にある。一方で、ワクチン接種は日本では急速に進んでおり、今後の感染拡大に対してどのような効果をもたらすのか注目されている。また、COVID-19 で重要なのは、死亡や予後悪化因子が呼吸器疾患だけではなく、血管炎や血栓形成による脳梗塞や肺梗塞、心筋炎や虚血による心不全と不整脈等、循環器疾患が占める割合が大きいことである。さらに、long COVID-19 と言われる、遷延する症状に関する知見が集積されてきた。そこで本稿では、日本循環器学会 COVID-19 対策特命チームのサブリーダーである著者が、COVID-19 の心血管系への影響について、遷延する症状を中心に概説する。

COVID-19 と心不全・心筋炎

COVID-19 感染拡大初期の中国からの報告で、入院している COVID-19 患者において、心不全の既往がないのに新規の心不全を発症することが少なくないことが報告された¹⁾。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は宿主細胞側受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2, angiotensin converting enzyme 2) 受容体を介して直接的に心筋に炎症や障害を起こすだけではなく、ACE2 の作用を低下させる。ACE2 は、アンジオテンシン II を Ang1-7 に、アンジオテンシン I を Ang1-9 に分解する細胞膜酵素であり、アンジオテンシン II 産生系である ACE とのバランスで組織アンジオテンシン II 量が調整されている。したがって、SARS-CoV-2 により ACE2 の作用が低下すると、アンジオテンシン II がアンジオテン

シン type1 受容体と結合して産生される酸化ストレス増加や細胞障害が顕著となる。また、血管内皮障害を介して血栓形成による心筋虚血や肺血栓塞栓症が考えられている。COVID-19 患者において、心筋障害の程度を反映する血中トロポニンの上昇が見られ、死亡率と関係があるという報告がある¹⁾。さらに、全身性の過剰な炎症や交感神経不活化による心筋症が関与している可能性もある。

これまでの報告では、すでに心不全を有している患者が COVID-19 感染を起こすと、炎症や血栓等の影響で全身状態は悪化しやすい²⁾。左室収縮能が維持されているか低下しているかに寄らず、心不全患者において COVID-19 感染は入院日数や人工呼吸器装着に頻度、院内死亡の独立した寄与因子である³⁾。また、COVID-19 患者における心臓 MRI では、78% に何らかの以上を認め、60% の患者では残存する炎症所見を認めている⁴⁾。しかしながら、COVID-19 に特異的な心筋障害を示す病理所見が明確に決まっていない。さらには、mRNA ワクチン接種後の心筋炎も注目されている (著者を中心に日本循環器学会はこの点についての声明を発表し、著者は厚生労働省のワクチン副反応部会にも参考人として出席した)。日本においても、頻度は COVID-19 感染後と比較して極めて少なく軽症例が多い。

COVID-19 と急性冠症候群

COVID-19 の流行下では、通常と比較して急性冠症候群による入院患者数が減少することが知られているが、一方で急性冠症候群による入院患者の予後が非流行時と比較して悪化することも知られている⁵⁾。COVID-19 流行による急性冠症候群の診断や治療介入が遅れることだけではなく、受診控えという問題が深く関与していることが懸念されている。イタリアでの初期のパンデミックである 2020 年では、2019 年と比較して ST 上昇型急性心筋梗塞による入院患者が減少した一方で、来院時に心原性ショックや致死性不整脈、心破裂等、重篤な合併症が増加しており、入院中の死亡率が上昇していた結果は見逃せない⁵⁾。

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

日本循環器学会主導の COVID-19 レジストリー研究である CLAVIS-COVID では、日本においても冠動脈疾患を含む循環器疾患およびリスク因子を合併する COVID-19 患者は予後不良であることが示された⁶⁾。

COVID-19 と血栓症

COVID-19 による死亡例で深部静脈血栓症を認め、肺血栓塞栓症が死因であった例が報告されたことから注目が集まった⁷⁾。COVID-19 患者では肺胞隔壁の微小血管における血管内皮細胞に SARS-CoV-2 感染が認められ、肺胞隔壁の炎症が軽微であっても血管内皮障害・血栓形成が認められるという報告がある。これは、全身性の炎症だけではなく、COVID-19 では SARS-CoV-2 が ACE2 受容体を介して血管内皮細胞に直接感染し、ACE2 の機能が損なわれ、血管内皮細胞内の酸化ストレスが高まり血管内皮障害が進行して血栓形成の危険性があることを示している。

COVID-19 と血管炎

COVID-19 では、足指背側に円形の境界明瞭な紅斑・紫斑・結節や、広範な指の紅斑、凍傷用の皮膚病変を生じることがある⁸⁾。小児や若年者では肺炎なしで発症し、血管周囲の炎症や炎症性リンパ球浸潤による血管炎と考えられている。また、COVID-19 で肺炎を起こした成人では、同様の皮膚病変を認めることがあるが、免疫反応よりも血栓の影響が大きいと言われている。また、冠動脈炎または川崎病類似疾患が若年の COVID-19 患者で報告され、冠動脈拡張や冠動脈瘤の合併は川崎病に比較して稀で、年長児や若年成人に発生し、皮疹や眼球結膜以外の川崎病特有の症状は少なく、腹痛や下痢等の消化器症状が多い。

COVID-19 と不整脈

COVID-19 患者で、集中治療を要するような重症例では経過中に心房細動や非持続性心室頻拍等、不整脈発生が多いことが知られている。また、SARS-CoV-2 ウイルス感染の直接的な影響ではなく、全身状態の悪化に基づくものであることも示唆されている⁹⁾。比較的徐脈の報告が散見されるが、機序は明確ではないものの、重症化の指標となり得る可能性がある。

遷延する循環器関連症状

COVID-19 は、数週間または数年にわたり種々の症状が持続することがある。急性冠症候群(急性心筋梗塞または不安定狭心症)、心不全、不整脈、脳卒中、血栓塞栓症等の COVID-19 関連循環器疾患は、感染初期だけではなく数ヵ月後にも発生する¹¹⁾。英国の研究では、主に地域住民の患者 4,182

人の 13.3% が、感染後 4 週間を超えて少なくとも 1 つの持続的な症状を経験し、そのうちの半数は心臓由来と考えられている¹²⁾。3,762 人の患者を対象とした国際的なオンライン調査研究では、胸痛(～53%)、動悸(～68%)、失神(～13%)等の心臓症状が、感染から 7 ヶ月までに患者の最大 86% で観察された¹³⁾。ソーシャルメディア調査を用いた 2,550 人の患者における研究では、長期の COVID-19 のうち心肺症状が 89% も報告された¹⁴⁾。イタリアからの前向き研究の報告では、症状が完全に回復したのは 13% のみで、53% に全身倦怠感、43% に呼吸困難、22% に胸痛がみられた¹⁵⁾。中国武漢の入院患者 1,733 人の追跡調査では、感染後 6 ヶ月の時点で、患者の 63% が疲労、26% が息切れ、5～9% が胸痛や動悸を訴えたことが示されている¹⁶⁾。同じ研究の研究者たちは、12 ヶ月までに、息切れ(30%)と胸痛(7%)の症状がやや多くなり、疲労は改善した(20%)ことが示された¹⁷⁾。英国の研究では、症状発現前の状態に改善がみられたのは 29% のみで、56% が疲労、48% が呼吸困難、39% が痛みの症状の悪化を訴えていた¹⁸⁾。このように、COVID-19 に関連する遷延する循環器疾患の合併率は、患者の重症度、感染時期、地域によって大きく異なる。

最近、Xie らは、COVID-19 患者において、対照群と比較して循環器疾患の発症リスクが増加することを見出した¹⁹⁾。さらに、循環器疾患のリスクの増加は、年齢、性別、民族、心血管危険因子や既存の循環器疾患の有無に関係なく上昇していた¹⁹⁾。循環器疾患発症リスクは急性の COVID-19 重症度と並行して増加するが、軽度の COVID-19 であっても循環器疾患のリスクは増加することも明らかとなった²⁰⁾。これらの研究は、COVID-19 に感染する前は循環器疾患リスクが低くても、感染後に循環器疾患を発症するリスクが高める可能性があることを示している。

症状だけではなく、COVID-19 感染後では左心室あるいは右心室機能がわずかに低下し、トロポニンおよび N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)の濃度が有意に高いことがある可能性が報告された²¹⁾。下肢静脈エコーで深部静脈血栓症を示唆する所見を認めることが COVID-19 後に大幅に増加した²¹⁾。入院時の vascular cells adhesion molecule-1 上昇は、COVID-19 肺炎で入院した患者の院内死亡率と関連し、高感度トロポニンは、長期追跡で退院後の死亡を予測することができた²²⁾。前向きコホート研究において、COVID-19 患者は顕著な内皮機能障害を発症し、それは 6 ヶ月間のフォローアップで徐々に改善されるが、健常対照者と比較して障害が残ることがある²³⁾。入院して中等症以上の酸素吸入を必要とした成人 COVID-19 患者の

うち、心臓磁気共鳴画像法(MRI)では、既往症、急性疾患の重症度と全体経過、最初の診断からの時間とは無関係に、78%で心筋病変、60%で心筋炎症の持続が明らかになった²⁴⁾。症状の長いCOVID-19患者(急性期から3ヵ月後)において、心臓MRIは28%の患者で炎症性の心筋後遺症を示し、心筋炎の徴候(非虚血性晩期ガドリニウム増強やT1またはT2マッピングの病理所見等)を示した²⁵⁾。Wangらは、COVID-19患者の30%に3ヵ月後のフォローアップで心筋のダメージが存在することを示した²⁶⁾。COVID-19以前から心筋障害や心不全があった可能性もあるが、心筋炎等による心筋障害を考慮する必要がある、心臓MRIは有用である。以上を踏まえ、欧州心臓病学会の最近のガイドラインでは、胸痛、息切れ、疲労のような自律神経症状を含む心肺症状はCOVID-19後では一般的で、重大な障害や不安と関連していることが示されている²⁷⁾。

国内では2020年9月から2021年9月にCOVID-19に罹患して入院し、酸素投与が必要な中等症以上の成人患者のうち、入院中または退院後3ヵ月以内に血中高感度トロポニンが陽性か、BNP 100 pg/mL以上、NT-proBNP 300 pg/mL以上の31症例を対象として、退院3ヵ月後に心臓MRI検査を行った報告があり、13例(42%)で心筋障害を示唆する所見が認められ、8例(26%)が心筋炎の基準を満たしていた。潜在的に心筋障害や心不全が合併していた可能性は否定できないが、中等症以上のCOVID-19罹患患者で心筋障害マーカーが陽性になった症例においては心筋炎等による心筋障害の狩野王政を考慮する必要がある。

罹患後症状のマネジメント

「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き罹患後症状のマネジメント」が厚生労働省から2021年12月より公開され、随時改訂が行われて2022年10月の第2.0版が最新である。著者はこの循環器疾患のパートの執筆者の1人である。

注意すべき循環器病の症状としては労作時呼吸困難・起坐呼吸・胸痛・動悸・倦怠感・四肢の浮腫や冷感・失神等が挙げられる。症状を認める場合には、体重の変化や身体所見(頸静脈怒張、浮腫、脈の不整等)の確認の上、聴診を行うことも有効である。また、身体所見上の異常を認める際には、胸部単純写真や心電図検査、血液検査(BNP)・心エコーによる心機能評価が有用である。プライマリケアの現場においても、心筋炎を中心に循環器病が合併する可能性を常に考慮する。COVID-19罹患に合併する循環器病は、基礎疾患を有する者において頻度は高いが、高齢者だけではなく若年者や基礎疾患を有しない者にも生じ得ることは忘れてはならない。

文献

- 1) Zhou F, Yu T, Du R, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
- 2) Anderson C, Gerds T, Fosbøl E, et al: Incidence of new-onset and worsening heart failure before and after the COVID-19 epidemic lockdown in Denmark: A nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007274.
- 3) Alvarez-Garcia L, Lee S, Gupta A, et al: Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2334-48.
- 4) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al: Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265-73.
- 5) De Rosa S, Spaccarotella ZC, Basso C, et al: Reduction of hospitalization for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020; 41: 2083-8.
- 6) Matsumoto S, Kuroda S, Sano T, et al: Clinical and biomarker profiles and prognosis of elderly patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Circ J* 2021; 85: 921-8.
- 7) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al: Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 268-77.
- 8) Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al: Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183: 71-7.
- 9) Coromilas E, Kochav S, Goldenthal I, et al: Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009458.
- 10) Kishi T, Mizuno A, Ishida M, et al: Recommendations for maintaining the cardiovascular care system under the conditions of the COVID-19 pandemic -1st edition, April 2020. *Circ J* 2020; 84: 2023-6.
- 11) Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al: Long COVID: Post-acute sequence of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022; 43: 1157-72.
- 12) Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626-31.

- 13) Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al: Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
- 14) Ziauddin N, Gurdasani D, O' Hara ME, et al: Characteristics and impact of long covid: Findings from an online survey. *PLoS One* 2022; 17: e0264331.
- 15) Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *JAMA*. 2020; 324: 603-5.
- 16) Huang C, Huang L, Wang Y, et al: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-32.
- 17) Huang L, Yao Q, Gu X, et al: 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747-58.
- 18) Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al: Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalization (PHOSP-COVID) : a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1275-87.
- 19) Xie Y, Xu E, Bowe B, et al: Long term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28: 583-90.
- 20) Ikonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, et al: Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 727-9.
- 21) Petersen EL, Goßling A, Adam G, et al: Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J* 2022; 43: 1124-37.
- 22) Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, et al: Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:906665.
- 23) Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, et al: Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol* 2022; 144: 106975.
- 24) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al: Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus disease 2019 (COVID-19) . *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265-73.
- 25) Kersten J, Baumhardt M, Hartveg P, et al: Long COVID: Distinction between organ damage and deconditioning. *J Clin Med* 2021; 10: 3782.
- 26) Wang H, Li R, Zhou Z, et al: Cardiac involvement in COVID-19 patients: Mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021; 23: 14.
- 27) Crea F. European Society of Cardiology guidance for the management of cardiovascular disease during the pandemic and a focus on long COVID. *Eur Heart J* 2022; 43: 1017-21.

原 著

Effect of low dose propofol combined with remifentanil on blood pressure during modified electroconvulsive therapy: a retrospective, single-center study

Eriko Shinjo, MD^{*1}, Kazuhiro Shirozu, MD, PhD^{*2}, Shinnosuke Takamori, MD^{*2}, Kaho Fukuchi, MD^{*1}, Shoko Ozasa, MD^{*1}, Atsushi Kobayashi, MD^{*1}, Sungsam Cho, MD, PhD^{*1}, Midoriko Higashi, MD, PhD^{*3}, Ken Yamaura, MD, PhD^{*3}

Abstract

Introduction: Modified electroconvulsive therapy (m-ECT) is mainly used to induce seizures. The use of anesthetic agents during m-ECT should be minimized because they could inhibit the development of seizures. Modifying the method of administration of anesthetic in combination with opioid use is known to help in reduction of the anesthetic dose. However, the effect of this dose reduction on circulatory dynamics during m-ECT has not been studied in detail. Therefore, we conducted this study to investigate the changes in blood pressure associated with anesthetic dose reduction during m-ECT.

Methods: Ninety-one patients who underwent m-ECT eight or more times per course (455 m-ECT procedures in total) were included. The data were extracted retrospectively from anesthesia and electronic medical records from September 2015 to February 2020. The changes in blood pressure during m-ECT were compared between the following groups: propofol and remifentanil (PR group: remifentanil followed by propofol [1 µg/mL based on target control infusion until loss of consciousness) and propofol alone (P group: propofol [2 µg/mL based on target control infusion until loss of consciousness).

Results: Of the 455 procedures (91 patients), 325 (65 patients) were performed in the PR group and 130 (26 patients) in the P group. Systolic blood pressure ≥ 180 mmHg during m-ECT was significantly more in the PR group than in the P group

(73/325 vs. 14/130, $p = 0.004$).

Conclusion: The use of a reduced dose of propofol in combination with remifentanil significantly increased blood pressure and the use of nicardipine than did propofol alone during m-ECT.

Keywords: Electroconvulsive therapy, anesthesia, propofol, remifentanil, hypertension

Background

Modified electroconvulsive therapy (m-ECT) is primarily a treatment for patients with depression and schizophrenia who are refractory to pharmacotherapy. It involves electric stimulation to the head under general anesthesia to induce seizures¹⁾. During and immediately after electric stimulation, bradycardia due to parasympathetic excitation occurs for 10–15 s, followed by hypertension and tachycardia due to sympathetic excitation for 3–5 min. Systolic blood pressure and heart rate are reported to increase by 30–40% and 20%, respectively, and rate pressure product increases two- to four-fold^{2),3)}.

The purpose of inducing anesthetic sedation during m-ECT is to eliminate patient anxiety and distress, enable muscle relaxation to avoid physical trauma, and prevent cardiovascular complications and other problems. However, anesthetics themselves suppress seizures in the brain; therefore, the dosage and timing of administration must be considered.

Propofol is the most commonly used anesthetic for m-ECT; however, it has an inhibitory effect on the

^{*1} Department of Anesthesiology, National Hospital Organization Kokura Medical Center

^{*2} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital

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

development of seizures^{2)~4)}. Using it in combination with an opioid or switching from propofol to barbiturates or ketamine anesthetics is known to help in reducing the dosage of propofol^{3)~5)}.

Although several methods of administering anesthetics during m-ECT have been reported, there are only a few studies in which the effects of reduced propofol on circulatory dynamics were considered. Therefore, we conducted this study to investigate the blood pressure changes associated with propofol dose decrement during m-ECT at our institution.

Methods

This clinical study was approved by the ethics committee of the National Hospital Organization Kokura Medical Center (approval numbers: REC2020-009, COI2020-009) and is available on the following website: <http://kokura.hosp.go.jp/sin-ryoka/masui/index.html>.

Study data

We conducted a retrospective study of the data of 91 patients (a total of 455 procedures) who were treated with m-ECT more than eight times in one course from September 2015 to February 2020. Of the 8 recordings in one course, we adopted the 5th to 8th recordings in which the intensity of ECT convulsive stimulation was constant. The baseline data of the first course were used if the patients underwent more treatment courses. The patients were divided into two groups according to the type of anes-

thetic administered (propofol-remifentanil group: PR group, propofol group: P group). We collected the anesthesia readings four to eight times because the stimulation dose was constant. The patient data included type of anesthetic, blood pressure, heart rate, and whether Ca^{2+} -blocker was used as an anti-hypertensive agent.

Anesthesia protocol

The Thymatron[®] device (Somatics Corporation) was used for m-ECT. The procedure was initiated after the train-of-four count reached 0 on the neuromuscular monitor (**Figure 1**). In the first round of therapy, the stimulation dose was determined using the half-age method (Set to half % of age and energize) for bilateral m-ECT and titration method for unilateral m-ECT. After the second round, it was determined based on the efficacy of the seizure. From September 2015 to December 2016, anesthesia was induced with propofol (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) based on target control infusion until loss of consciousness. From January 2017 to February 2020, remifentanil (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) was induced for 1 minute; thereafter, remifentanil (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) was administered at a reduced dose until immediately after electrical stimulation and propofol (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was administered until loss of consciousness.

All the patients were administered suxamethonium (1 mg/kg) after loss of consciousness. After administration of suxamethonium, the TOF counts were checked for zero, and electrical stimulation was per-

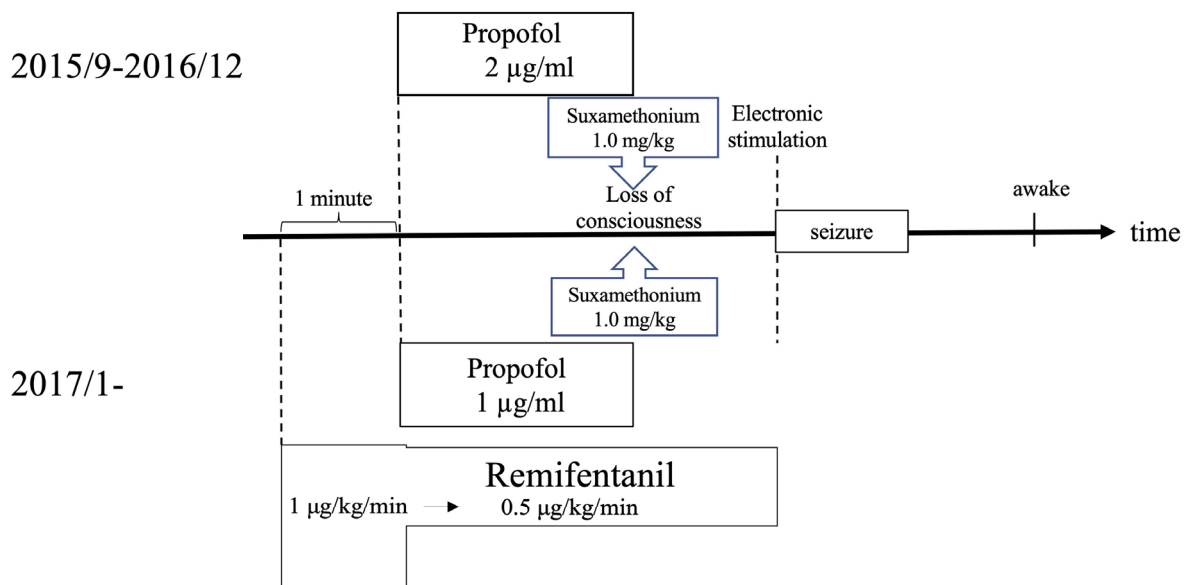


Figure 1 Anesthesia protocol

P group (~December 2016): propofol [2 $\mu\text{g}/\text{mL}$] based on target control infusion until loss of consciousness
 PR group (January 2017~): remifentanil followed by propofol [1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] based on target control infusion until loss of consciousness

formed. There was no change in the anesthesia protocol or the anesthetic used in any of the cases throughout the course. The requirement of administering an antihypertensive agent (nicardipine 1 mg intravenous [IV]) was determined according to the preference of the attending anesthesiologists to prevent or treat hypertension.

Statistical analysis

The unpaired t-test was used to compare preoperative blood pressure, increment ratio of heart rate [(maximum after electrical stimulation - at entering) /at entering x 100] and ECT electrical setting or development of seizure at eighth ECT between the PR and P groups. Blood pressure was measured every 2.5 minutes by non-obstructive arterial pressure measurement. The chi-square test was used to compare the differences between the two groups in terms of incidence of maximum systolic blood pressure ≥ 180 mmHg during m-ECT and blood pressure ≥ 180 mmHg despite the use of an antihypertensive agent. A P value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using JMP 15 (SAS Institute Inc., Cary,

NC, USA).

Results

Patients' characteristics

Of the 455 m-ECT procedures (91 patients), 325 (65 patients) were conducted in the PR group, and 130 (26 patients) in the P group. There were no significant differences in the patients' characteristics (**Table 1**) as well as parameters including pre-procedure systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate between the two groups (**Table 2**). Electrical stimulation was not performed more than twice per a ECT procedure because of in-effective seizures.

Circulation dynamics during m-ECT

Table 3 shows the comparison of circulation dynamics between the two groups. Regardless of nicardipine administration during m-ECT, the number of times that systolic blood pressure was ≥ 180 mmHg was significantly higher in the PR group than in the P group (73/325 times vs. 14/130 times, $p = 0.0023$). The instances of administration of nicardipine were significantly higher in the PR

Table 1 Characteristics of patients

Group	Propofol (1 μ g/mL) + remifentanyl (65 patients)	Propofol (2 μ g/mL) (26 patients)	P value
Age (years)	58.8 \pm 15.3	64.0 \pm 15.8	0.15
Male, n (%)	26 (40%)	12 (46.2%)	0.59
HT, n (%)	12 (18.5%)	8 (30.8%)	0.20
Primary disease			
Depression, n (%)	29 (44.6%)	12 (46.2%)	0.89
Schizophrenia, n (%)	23 (35.4%)	9 (34.6%)	0.94
Other, n (%)	13 (20.0%)	5 (19.2%)	0.93

m-ECT: modified electroconvulsive therapy, HT: hypertension
Values are shown as mean \pm standard deviation or number (ratio).

Table 2 Comparison of baseline BP and HR between the two groups

Group	Propofol (1 μ g/mL) + remifentanyl (n = 325)	Propofol (2 μ g/mL) (n = 130)	P value
SBP (mmHg)	122.3 \pm 15.0	127.2 \pm 13.8	0.530
DBP (mmHg)	75.5 \pm 9.42	78.1 \pm 11.7	0.107
HR (beats/min)	76.4 \pm 9.9	77.1 \pm 10.1	0.226

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure
Values are shown as mean \pm standard deviation

group than in the P group (100/325 times vs. 19/130 times, $p = 0.0004$). Despite the administration of antihypertensive drugs, the number of times systolic blood pressure was ≥ 180 mmHg was significantly higher in the PR group than in the P group (51 [15.7%] vs. 7 [6.8%], $p = 0.0014$, data not shown). The increment ratio of HR tended to be higher in the PR group than in the P group ($41.75 \pm 30.0\%$ vs. $33.3 \pm 27.9\%$, respectively, $p = 0.09$) (Table 3).

Electrical setting or seizure characters at eighth m-ECT

The electrical energy at eighth ECT was significantly lower in the PR group than in the P group ($61.6 \pm 30.6\%$ vs. $74.6 \pm 22.7\%$, $p = 0.01$). The duration of seizure at eighth ECT was significantly longer in the PR group than in the P group (45.5 ± 17.5 sec vs. 38.6 ± 19.5 sec, $p = 0.04$). The postictal suppression index (PSI) of eighth ECT tended to be higher in the PR group than in the P group ($81.1 \pm 19.5\%$ vs. $73.6 \pm 19.4\%$, $p = 0.06$) (Table 4).

Discussion

In this study, we found that a lower dose of propofol combined with remifentanyl increased not only the number of times that systolic blood pressure was ≥ 180 mmHg but also the use of nicardipine than did propofol alone during m-ECT.

The anticonvulsant effect of propofol may be at-

tributed to the enhancement of its inhibitory effect on the gamma-amino butyric acid A receptor-Cl channel complex in the central nervous system⁶⁾, and some reports have suggested that the propofol dose should be limited to 1.4 mg/kg⁷⁾. The concomitant use of remifentanyl helped decrease the dose of IV anesthetics and reduced their anticonvulsant effect because remifentanyl does not have a convulsion-enhancing effect.

Our results were similar to those of previous two studies in which a low dose of propofol combined with remifentanyl was administered. In one study, the systolic blood pressure after m-ECT was higher when using propofol (0.5 mg/kg) combined with remifentanyl (1 μ g/kg) than when using propofol (1 mg/kg) alone⁸⁾. In the other, the rates of systolic blood pressure change induced by m-ECT were $43 \pm 23\%$, $91 \pm 45\%$, and $62 \pm 33\%$ with the use of propofol (1.2 mg/kg), propofol (0.5 mg/kg) combined with remifentanyl (1 μ g/kg), and propofol (0.5 mg/kg) combined with remifentanyl (2 μ g/kg), respectively⁹⁾. These findings including ours concur with those of previous reports which suggested that propofol induces a reduction in blood pressure that is dose dependent¹⁰⁾ because of inhibited sympathetic activity¹¹⁾.

A high dose of remifentanyl (4 ng/mL) directly causes the arteries to dilate; however, a sedative

Table 3 Comparison of circulation dynamics during m-ECT between the two groups

Group	Propofol (1 μ g/mL) + remifentanyl (n = 325)	Propofol (2 μ g/mL) (n = 130)	P value
SBP ≥ 180 mmHg	73 (22.5%)	14 (10.8%)	0.004
Δ HR (%)	41.75 ± 30.0	33.3 ± 27.9	0.09
Use of nicardipine	100 (30.8%)	19 (14.6%)	< 0.001

HR: heart rate, Δ HR (%): (maximum - at entering) /at entering x 100, SBP: systolic blood pressure, Values are shown as number (ratio) or mean \pm standard deviation

Table 4 Comparison of eighth recording of m-ECT between the two groups

Group	Propofol (1 μ g/mL) + remifentanyl (n = 65)	Propofol (2 μ g/mL) (n = 26)	P value
Energy (%)	61.6 ± 30.6	74.6 ± 22.7	0.01
Impedance (Ω)	1462.9 ± 356	1502.7 ± 370	0.55
Duration of seizure (second)	45.5 ± 17.5	38.6 ± 19.5	0.04
PSI (%)	81.1 ± 19.5	73.6 ± 19.4	0.06

PSI: postictal suppression index, Values are shown as mean \pm standard deviation

dose of remifentanil (2 ng/mL) results in analgesia and no change in the neurocirculatory response including sympathetic nerve activity¹²⁾. However, the predicted effect site concentration of remifentanil was almost over 4 ng/mL during the simulation performed in this study by pharmacokinetic model. This result might indicate that the inhibitory effect of propofol on sympathetic nerve activity was stronger than that of remifentanil. The administration of prophylactic antihypertensive drugs before electrical stimulation at the discretion of the anesthesiologist was clinically important in this study considering the high use of these drugs and the actual rise in blood pressure in patients who were administered low dose of propofol combined with remifentanil. Our findings suggest that reduction of the dose of propofol may reduce its circulatory depressant effect and cause an increase in blood pressure. Hypertensive emergencies are not merely a condition of abnormally high blood pressure but are also associated with acute damage to organs such as the brain, heart, kidneys, and large vessels. Organ damage could develop because of elevated blood pressure, including systolic pressure ≥ 180 mmHg and diastolic pressure ≥ 120 mmHg¹³⁾. Inducing anesthesia during m-ECT is necessary to generate adequate seizures and control excessive circulatory fluctuations. The results of this study suggest that we should be aware of the increase in blood pressure and the need for prophylactic administration of antihypertensive drugs for circulatory control during m-ECT when reducing the dose of propofol.

Although sympathetic excitation is included in the therapeutic decision regarding m-ECT, the current study could not clarify whether the increase in blood pressure or heart rate due to the remifentanil combination or the reduction in propofol dose affected the treatment. However, electrical setting and seizure qualities of eighth ECT indicated that the remifentanil combination or the reduction in propofol dose might have produced a better therapeutic effect.

Limitations

First, this was retrospective study. Further, it was not possible to compare the administration duration of propofol, or the effect site concentration of propofol at the electrical stimulation or remifentanil upon electrical stimulation. Second, there was no fixed protocol for administering antihypertensive drugs; it was based on the discretion of the anesthesiologist. Third, the evaluation of the therapeutic effect of m-ECT was not uniform throughout the study peri-

od. These concerns must be addressed in future studies.

Conclusion

Compared with the use of propofol alone, a reduced dose of propofol in combination with a low dose of remifentanil significantly increased blood pressure during m-ECT.

Abbreviations

m-ECT, modified electroconvulsive therapy
IV, intravenous

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This clinical study was approved by the ethics committee of the National Hospital Organization Kokura Medical Center (approval numbers: REC2020-009, COI2020-009) and is available on the following website: <http://kokura.hosp.go.jp/sinryoka/masui/index.html>.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by departmental funding only.

Authors' contributions

ES and SC substantially contributed to the conception and design of the study. ES, SC, AK, SO, and KF treated the patient during the perioperative period. SC and ES planned and implemented the anesthesia protocol. KS, ES, MH, and KY drafted the manuscript and revised it carefully for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

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

References

- 1) Ward HB, Szabo ST, Rakesh G: Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res* 2018; 264: 131-42.
- 2) Saito S: Anesthesia management for electroconvulsive therapy: Hemodynamic and respiratory management. *J Anesth* 2005;19: 142-9.
- 3) Ding Z, White PF: Anesthesia for electroconvulsive

- therapy. *Anesth Analg*. 2002; 94: 1351-64.
- 4) Begec Z, Toprak HI, Demirbilek S, et al: Dexmedetomidine blunts acute hyperdynamic responses to electroconvulsive therapy without altering seizure duration. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 302-6.
 - 5) Takekita Y, Suwa T, Sunada N, et al: Remifentanyl in electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266: 703-17.
 - 6) Geduldig ET, Kellner CH: Electroconvulsive therapy in the elderly: New findings in geriatric depression. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 40.
 - 7) Medda P, Toni C, Perugi G: The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014; 30: 275-82.
 - 8) Vishne T, Aronov S, Amiaz R, et al: Remifentanyl supplementation of propofol during electroconvulsive therapy: Effect on seizure duration and cardiovascular stability. *J ECT* 2005; 21: 235-8.
 - 9) Nishikawa K, Higuchi M, Kawagishi T, et al: Effect of divided supplementation of remifentanyl on seizure duration and hemodynamic responses during electroconvulsive therapy under propofol anesthesia. *J Anesth* 2011; 25: 29-33.
 - 10) Sato J, Saito S, Jonokoshi H, et al: Correlation and linear regression between blood pressure decreases after a test dose injection of propofol and that following anaesthesia induction. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 523-8.
 - 11) 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.
 - 12) Noseir RK, Ficke DJ, Kundu A, et al: Sympathetic and vascular consequences from remifentanyl in humans. *Anesth Analg* 2003; 96: 1645-50.
 - 13) Brathwaite L, Reif M: Hypertensive emergencies: A review of common presentations and treatment options. *Cardiol Clin* 2019; 37: 275-86.

原著

Effect of high-flow nasal cannula therapy on post-extubation hemodynamics after the Fontan procedure: A retrospective study

Hiroki Matsushita, MD*, Kaoru Izumi, MD, PhD*, Keiichiro Mizuno, MD*

Abstract

Purpose: High-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) in children undergoing Fontan surgery may reduce intrathoracic pressure and improve hemodynamics by improving oxygenation and thoraco-abdominal synchrony and reducing atelectasis. We aimed to determine the effect of HFNC on post-Fontan procedure hemodynamics.

Methods: Patients who underwent Fontan surgery between November 1, 2014 and December 31, 2020 were enrolled. The change in central venous pressure (CVP) after surgery; both CVP and mean arterial pressure (ABP) 1, 2, 4, 6, 12, and 24 h post-extubation; partial pressures of arterial oxygen (PaO₂) and carbon dioxide (PaCO₂) 1 h after extubation; urine output and chest drainage and infusion volumes 6 h after extubation; vasoactive inotropic score (VIS); and other outcomes were compared between patients receiving conventional oxygen therapy (COT; C group) and those receiving HFNC (H group). After adjusting for confounding factors, the CVP 1 h pre- and post-extubation were compared between the groups.

Results: Of the 199 included patients, 61 in each group were analyzed after propensity score matching. There were no significant between-group differences in the change in CVP from 1 h pre-extubation to 1 h post-extubation (COT: 2.9 ± 2.2 mmHg vs. HFNC: 2.5 ± 1.9 mmHg, $p = 0.66$), PaCO₂, mean ABP, use of vasoactive or inotropic drugs, the level of aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase, reintubation rate, or postoperative length of intensive care unit stay. The H group had a significantly higher PaO₂ 1 h post-extubation (241 mmHg vs. 183 mmHg, $p = 0.02$).

Conclusion: HFNC does not significantly improve hemodynamics after the Fontan procedure.

keywords: High-flow nasal cannula, hemodynamics, Fontan

Introduction

Fontan circulation is characterized by the absence of a subpulmonary ventricle, leading to chronically elevated systemic venous pressure and decreased cardiac output¹⁾. To enable non-pulsatile blood flow through the pulmonary circulation, it is essential to decrease pulmonary vascular resistance and maintain an adequate cardiac output. Since pulmonary artery pressure measurement is difficult in patients undergoing Fontan surgery, central venous pressure (CVP) is usually monitored instead of it as a part of perioperative management. After the Fontan procedure, blood flow through the pulmonary artery increases when the intrathoracic pressure becomes negative during spontaneous breathing²⁾. Previous studies reported that early extubation led to improved postoperative hemodynamics and short lengths of intensive care unit (ICU) stay and hospitalization^{3)~5)}. Although post-extubation oxygen therapy is generally in the form of conventional oxygen therapy (COT) via nasal cannula or oxygen mask, recent studies have reported the efficacy of high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC)^{6)~9)}. HFNC includes the administration of heated and humidified oxygen via nasal cannula, and it has several physiological effects, including pharyngeal dead space washout, positive expiratory pressure, improved alveolar recruitment, increased patient comfort, improved patient tolerance, improved control of fraction of inspired oxygen, and improved mucociliary

* Department of Anesthesia, Fukuoka Children's Hospital

clearance^{10),11)}.

HFNC has been reported to improve oxygenation and thoraco-abdominal synchrony and decrease breathing frequency in children undergoing cardiac surgery^{7),12)}. Additionally, post-extubation nitric oxide inhalation via HFNC has been reported to reduce the duration of postoperative intubation and hospitalization after the Fontan procedure⁹⁾. Therefore, the use of HFNC in children undergoing Fontan surgery may reduce intrathoracic pressure and improve hemodynamics by improving oxygenation and thoraco-abdominal synchrony and reducing atelectasis. Meanwhile, HFNC may deliver a high positive distending pressure to the lung at a high flow rate¹³⁾ which leads an increase of pulmonary vascular resistance and an exacerbation of hemodynamics in Fontan circulation. Since the effect of HFNC on hemodynamics after the Fontan procedure has not been investigated in detail, we aimed to determine the effect of HFNC on hemodynamics in patients undergoing the Fontan procedure.

Methods

This study was approved by the Institutional Review Board of Fukuoka Children's Hospital (Clinical Research number #2020-55).

Patients and study design

This observational, retrospective study was approved by the Institutional Clinical Research Ethics Committee of Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan (Clinical Research number #2020-55). All study protocols complied with the Declaration of Helsinki (2013). We enrolled patients who underwent the Fontan procedure between November 1, 2014 and December 31, 2020. Patients who had previously undergone the Fontan procedure were excluded. Until 2017, patients received COT after Fontan surgery at our institution, with HFNC mainly being used since 2018.

Medical records were retrieved from two electronic databases: one containing intraoperative data recorded by an anesthesiologist (Prescient ORTM, Fujifilm, Tokyo, Japan) and another containing postoperative data recorded by nurses and surgeons (Prescient ICUTM, Fujifilm). We collected patient data such as age, sex, duration of mechanical ventilation, and operative time. Data were extracted from the electronic medical records of each patient and collected by HM and KI.

Primary and secondary outcomes

CVP is usually monitored instead of pulmonary artery pressure, which is not easy to measure after

the Fontan procedure. The primary outcome was the change in CVP from 1 h before to after extubation, which was compared between patients treated with COT (C group) and those treated with HFNC (H group).

The secondary outcomes were the mean arterial blood pressure (ABP) 1 h before to 1, 2, 4, 6, 12, and 24 h after extubation; partial pressures of arterial oxygen (PaO₂) and carbon dioxide (PaCO₂) 1 h after extubation and the change of the vasoactive-inotropic score (Δ VIS) from before to 1 h after extubation (VIS could predict mortality and morbidity after pediatric cardiac surgery in a previous report: VIS = dopamine [μ g/kg/min] + dobutamine [μ g/kg/min] + 100 \times epinephrine [μ g/kg/min] + 50 \times levosimendan [μ g/kg/min] + 10 \times milrinone [μ g/kg/min] + 10000 \times vasopressin [U/kg/min] + 100 \times norepinephrine [μ g/kg/min] after postoperative ICU admission¹⁴⁾); urine output and infusion volumes within 6 hours after extubation; need for reintubation within 48 h; the level of liver enzymes (aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT]) from pre-operation to post-operative day 5; postoperative length of ICU stay; and postoperative duration of hospitalization.

Sample size calculation

Based on previous studies about hemodynamics after Fontan surgery^{15),16)}, we guessed that a 2-mmHg difference in CVP between patients treated with COT and those treated with HFNC would be critical as a postoperative parameter of Fontan circulation. Subsequently, we estimated a standard deviation of 3 mm Hg. With a type 1 error of 5%, and a power of 80%, we estimated that 36 patients per group would be required.

Statistical analysis

Data are presented as means (standard deviations) or medians (interquartile ranges) for continuous variables and as percentages for categorical variables. We compared the baseline characteristics between the C and H groups using analysis of variance, Mann-Whitney U test, or Fisher's exact test. Propensity score (PS) analysis with 1:1 matching using the nearest-neighbor matching method was performed for each variable to adjust for confounding factors. The PS for HFNC was calculated from the side of the dependent ventricle, pulmonary artery index, pulmonary vascular resistance index, preoperative CVP, preoperative left ventricular ejection fraction, intraoperative fluid balance, duration of cardiopulmonary bypass (CPB), and duration of mechanical ventilation. Each patient in the C group

was matched with another patient in the H group whose PS was closest to theirs, and the patient was selected for analysis if the caliper was within 0.2 standard deviations of the PS logit. Repeated measures analysis of variance was then used to compare the 1-h pre- and post-extubation CVP between the C and H groups. The Holm tests were used as post-hoc tests. For sensitivity analysis, the association between HFNC flow rate per body weight and CVP after extubation was compared using Spearman's rank correlation coefficient. In all analyses, two-sided values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. For sensitivity analysis, the association between HFNC flow rate per body weight and CVP after extubation was compared using linear mixed effect model.

All statistical analyses were conducted using EZR version 1.52 (Jichi Medical University Saitama Medical Center, Tokyo), which was released on September 1, 2020¹⁷⁾.

Results

Participants

Two hundred and six patients who underwent the Fontan procedure were enrolled in the study. Among them, seven had previously undergone the Fontan procedure and were excluded. Thus, 199 patients were included in the study, and 61 patients per group were analyzed after PS matching.

Baseline characteristics

Preoperative CVP was significantly higher in the C group than in the H group (8.2 mmHg vs. 7.6 mmHg, $p = 0.05$). The durations of CPB, surgery and mechanical ventilation were significantly longer in the H group than in the C group (104 min vs. 79 min, $p < 0.001$; 361 min vs. 315 min, $p < 0.001$; 566 min vs. 478 min, $p < 0.001$, respectively). The intraoperative fluid balance was significantly higher in the H group than in the C group (310 mL vs. 224 mL, $p < 0.001$). These differences, except for the duration of mechanical ventilation, were not significant after PS matching (**Table 1**).

Perioperative management

Fentanyl, midazolam, and vecuronium were administered for anesthesia induction, and a central venous catheter was inserted into the internal jugular vein after intubation. Radiography revealed that the tip of the central venous catheter was directly above the pulmonary artery. Anesthesia was maintained with sevoflurane, propofol, fentanyl, remifentanyl, and vecuronium. CPB was established, venous catheters were inserted into the superior and inferior

vena cava, and an arterial cannula was inserted into the ascending aorta. Before termination of CPB, inotropes (dopamine and vasopressin) and 10 ppm of inhaled nitric oxide (iNO) were administered. Postoperatively, the patients were transferred to the ICU and sedated with fentanyl, dexmedetomidine, and chlorpromazine hydrochloride. Sedation was maintained at -1 or 0 on the State Behavioral Scale, which is an instrument for assessing sedation in children on mechanical ventilation¹⁸⁾. COT or HFNC was provided after extubation, and the flow rate, fraction of inspired oxygen, and concentration of iNO were regulated at the surgeon's discretion.

Primary outcome

After PS matching, there was no significant difference in the change in CVP from 1 h before to 1 h after extubation between the two groups (COT: 2.9 ± 2.2 mmHg vs. HFNC: 2.5 ± 1.9 mmHg, $p = 0.66$; **Figure 1**).

Secondary outcomes

After PS matching, there was no significant difference in the change in CVP from 1 h before to 24 h after extubation between the two groups ($p = 0.64$; **Figure 1**). PaO₂ 1 h after extubation (241 mmHg vs. 183 mmHg, $p = 0.02$) and infusion volume 6 h after extubation (18 mL/kg vs. 16 mL/kg, $p = 0.01$) were significantly higher in the H group compared to the C group. There were no significant differences in mean ABP from 1 h before to 24 h after extubation between the two groups ($p = 0.94$; **Figure 2**), PaCO₂, the levels of AST and ALT from pre-operation to post-operative day 5 ($p = 0.51$ and $p = 0.99$ respectively), need for reintubation within 48 h, postoperative length of ICU stay, or postoperative duration of hospitalization between the two groups ($p = 1, 0.59, \text{ and } 0.06$ respectively; **Table 2**).

Association between HFNC flow rate and CVP

There was no significant association between CVP and HFNC flow rate per body weight using a linear mixed-effect model ($p = 0.43$; **Figure 3**).

Discussion

The clinical implications of the two main findings of the study are as follows. First, CVP indicates pulmonary artery pressure and is an essential parameter of hemodynamics in a patient after Fontan procedures and there was no significant difference in the change in CVP from 1 h before to 24 h after extubation between patients receiving COT and those receiving HFNC. It is unclear how HFNC increases airway pressure in children. A study on the effect of HFNC on positive airway pressure found that a

Table 1 Baseline characteristics of all enrolled patients and PS-matched patients

	Overall Patients			PS-matched Patients		
	HFNC (n = 91)	COT (n = 107)	P value	HFNC (n = 61)	COT (n = 61)	P value
Age (year)	3.5 (1.1)	3.4 (1.0)	0.8	3.6 (1.1)	3.4 (1.1)	0.48
Boys (%)	64	57	0.38	61	58	0.72
Kaup index	14.5 (1.2)	14.6 (1.3)	0.85	14.6 (1.3)	14.5 (1.3)	0.75
Dependence of Ventricle (Left) (%)	52.7	57	0.57	52.5	57.4	0.72
LVEDV of Normal (%)	114 [86, 139]	111 [92, 125]	0.2	120 [97, 141]	115 [95, 129]	0.32
EF (%)	60 [55, 65]	61 [54, 65]	0.95	61 [57, 65]	61 [54, 65]	0.31
Qp/Qs (Fick)	0.69 [0.62, 0.85]	0.68 [0.60, 0.86]	0.54	0.72 [0.61, 0.90]	0.66 [0.58, 0.79]	0.07
RPI (Wood unit)	1.24 [0.93, 1.52]	1.11 [0.87, 1.58]	0.53	1.24 [0.95, 1.49]	1.26 [0.87, 1.61]	0.87
PAI	246 [198, 310]	223 [183, 288]	0.08	225 [186, 290]	223 [197, 290]	0.85
CVP (mmHg)	7.7 (2.1)	8.2 (2.2)	0.06	8.0 (2.1)	7.8 (2.0)	0.63
Duration of CPB (min)	104 [80, 148]	79 [61, 112]	< 0.001	89 [73, 131]	85 [61, 128]	0.42
Duration of surgery (min)	361 [308, 425]	315 [264, 395]	< 0.001	348 [307, 408]	344 [283, 403]	0.58
Bleeding (mL)	65 [38, 122]	57 [35, 106.0]	0.35	65 [43, 133]	65 [38, 148]	0.97
Intraoperative fluid balane (mL)	310 [187, 412]	224 [138, 311]	< 0.001	269 [148, 382]	245 [157, 350]	0.65
Duration of mechanical ventilation (min)	566 [491, 685]	478 [421, 568]	< 0.001	565 [489, 686]	511 [446, 629]	0.04
Early extubation (%)	89	89.7	1	86.9	85.2	1

Data are presented as mean (standard deviation), median [interquartile range], or percentage. The PS for HFNC was calculated from the dependence of the ventricle (left/right), PAI, RPI, preoperative CVP, preoperative EF, intraoperative fluid balance, duration of cardiopulmonary bypass, and duration of ventilation. We performed 1:1 matching using the nearest-neighbor matching method for each variable.

PS: propensity score, HFNC: high-flow nasal cannula oxygen therapy, COT: conventional oxygen therapy, LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, EF: ejection fraction, Qp/Qs: pulmonary to systemic blood flow ratio, PVRI: pulmonary vascular resistance index, PAI: pulmonary artery index, CVP: central venous pressure, CPB: cardiopulmonary bypass

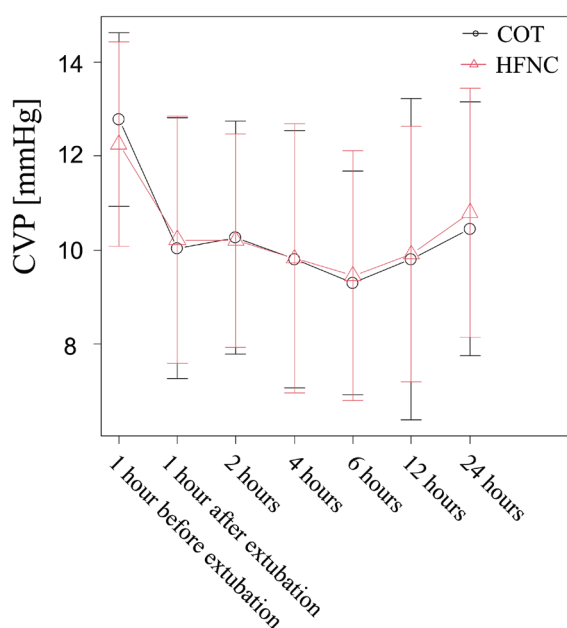


Figure 1

Changes in CVP in the first 24 h after surgery. Triangles and circles indicate the CVP of patients who received HFNC and COT, respectively. CVP: central venous pressure, HFNC: high-flow nasal cannula oxygen therapy, COT: conventional oxygen therapy

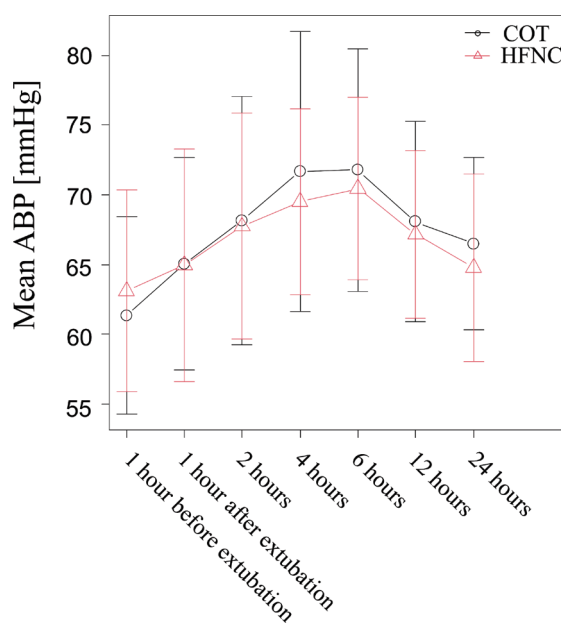


Figure 2

Changes in mean ABP in the first 24 h after surgery. Triangles and circles indicate the ABP of patients who received HFNC and COT, respectively. ABP: arterial blood pressure, HFNC: high-flow nasal cannula oxygen therapy, COT: conventional oxygen therapy

Table 2 Secondary outcomes

	All patients			PS-matched patients		
	HFNC (n = 91)	COT (n = 107)	p value	HFNC (n = 61)	COT (n = 61)	p-value
PaO ₂ (mmHg)						
1 h after extubation	233 (111)	179 (80)	0.01	241 (105)	183 (76)	0.02
PaCO ₂ (mmHg)						
1 h after extubation	37 (5.1)	37 (4.4)	0.55	37 (5.1)	38 (4.6)	0.86
ΔVIS	0 [0, 1.3]	0 [0, 1.6]	0.2	0 [0, 2]	0 [0, 2]	0.6
Urine output (mL/kg)						
6 h after extubation	25 [17, 32]	21 [16, 27]	0.05	25 [16, 32]	21 [16, 28]	0.19
Infusion volume (mL/kg)						
6 h after extubation	18 [16, 22]	16 [15, 18]	< 0.001	18 [16, 21]	16 [15, 18]	0.01
Reintubation within 48 hours (%)	3.3	1.9	0.67	4.9	3.3	1
Length of ICU stay (days)	5 [4, 8]	5 [4, 6]	0.09	5 [4, 8]	5 [4, 8]	0.59
Length of hospitalization (days)	29 [24, 43]	26 [23, 38]	0.06	30 [24, 44]	26 [23, 38]	0.06

Data are presented as mean (standard deviation) or median [interquartile range].

PS: propensity score, HFNC: high-flow nasal cannula oxygen therapy, COT: conventional oxygen therapy, PaO₂: partial pressure of arterial oxygen, PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide, ΔVIS: change in vasoactive-inotropic score from before to 1 hour after extubation, ICU: intensive care unit

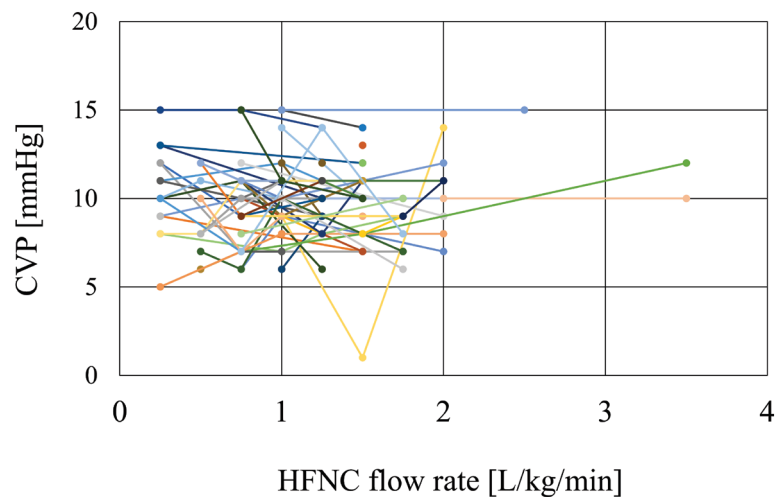


Figure 3

3 Correlation between HFNC flow rate per body weight and CVP. HFNC: high-flow nasal cannula, CVP: central venous pressure

small amount of airway pressure was generated (mouth closed: 2.7 mmHg, mouth opened: 1.2 mm Hg) with a flow rate of 35 L/min in adults¹⁹⁾. In contrast, upper airway pressure generally increased with increasing HFNC flow rate in infants [13]. A case series reported that three patients developed severe air leak syndrome when they received HFNC with a flow rate that was higher than their minute ventilation²⁰⁾. Therefore, high flow rates of HFNC may lead to a rise in airway pressure and pulmonary artery pressure in children. However, we did not observe an obvious association between HFNC flow rate per body weight and CVP after extubation on sensitivity analysis. This indicates that HFNC using a flow rate of less than 2.0 L/kg/min can be safely applied in children undergoing the Fontan procedure. Further studies are required to investigate the effects of various HFNC flow rates on hemodynamics.

In addition, there were no significant differences in mean ABP, a change in VIS indicating the use of vasoactive or inotropic drugs, urine output, or the level of liver enzymes between groups. Infusion volume was significantly larger in the H group than in the C group. According to a recent retrospective study, urine output 6 h post-Fontan procedure was significantly greater and infusion volume 24 h post-Fontan procedure was significantly lower in patients receiving HFNC-iNO therapy than in those receiving COT⁹⁾. Considering that our study was a comparison of HFNC-iNO and COT-iNO, the presence of iNO might have contributed to the post-extubation hemodynamic stability. The doctors who mainly used HFNC after 2018 were different from those

who used COT before 2018, leading to a difference in postoperative fluid management that might have contributed to this result. Therefore, the use of HFNC might not have a major effect on hemodynamics after Fontan procedure.

Second, PaO₂ 1 h after extubation was significantly higher in the H group than in the C group. Post-extubation hypoxemia should be avoided after Fontan surgery because it can cause increased pulmonary vascular resistance. A recent randomized controlled trial of post-extubation HFNC in children found no significant difference in PaCO₂ between patients treated with HFNC and those treated with COT, but patients treated with HFNC had a significantly lower respiratory rate and better oxygenation (SpO₂/FiO₂, PaO₂/FiO₂) than those treated with COT^{6),7)}. The mechanisms underlying the higher oxygenation with HFNC than with COT may be reduced nasopharyngeal dead space and improved thoraco-abdominal synchrony through the generation of positive airway pressure^{7),12)} and reduced atelectasis formation due to the presence of distending pressure that aids alveolar recruitment⁶⁾. Thus, HFNC can increase end-expiratory lung volume, decrease alveolar dead space, and improve thoraco-abdominal synchrony, thereby improving oxygenation.

This study has several limitations. First, it was a single-center, observational, retrospective study, and residual and unmeasured confounding factors might have been present. While COT was used before 2018, HFNC was administered since 2018 and mainly used subsequently. HFNC was started at 2 L/kg/min and weaned over a few days in many cases; however, there was no definite weaning protocol

for COT or HFNC. The historical difference and absence of a weaning protocol also might have an effect on perioperative respiratory management. Moreover, the duration of mechanical ventilation was significantly longer in the H group than in the C group even after PS matching. The difference might have some effect on hemodynamics after extubation. Second, iNO was used in combination with both HFNC and COT; however, it was unclear whether the alveolar concentration of NO reached the target concentration during spontaneous breathing. Previous studies showed that when HFNC was used in combination with iNO at a flow rate of 2 L/kg/min, the difference between the target NO concentration and the measured intratracheal NO was approximately 20%²¹⁾. However, the NO concentration in the alveoli of the COT group might be lower than the target NO concentration. Third, we did not standardize the size of the HFNC cannula. When the mouth is closed, distending airway pressure has been found and a higher pressure is delivered depending on the patient's weight and the diameter of the nasal cannula in relation to the nares^{22),23)}. In this study, an extremely large size was not used because we selected the cannula according to the size of the nares, as per the package insert.

While many studies on the effects of HFNC in pediatric patients receiving intensive care have been conducted in recent years, few have focused on the effect of HFNC on CVP after the Fontan procedure. Our findings indicate that HFNC does not adversely affect CVP after the Fontan procedure. Further large-scale research is required to determine the effect of HFNC on the hemodynamics of children undergoing cardiac surgery.

Acknowledgments

We would like to thank Kazuhiro Keita Saku and Shirozu and Ken Yamaura for useful discussions and constant encouragement. We also thank the staff of the operating room and intensive care unit at Fukuoka Children's Hospital for their continued support. All of them have consented to being acknowledged here. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- 1) Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al: Evaluation and management of the child and adult with Fontan

- circulation: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; doi: 10.1161/CIR.0000000000000696
- 2) Redington AN, Penny D, Shinebourne EA: Pulmonary blood flow after total cavopulmonary shunt. *Br Heart J* 1991; 65: 213–7.
- 3) Ono M, Georgiev S, Burri M, et al: Early extubation improves outcome following extracardiac total cavopulmonary connection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29: 85–92.
- 4) Mutsuga M, Quiñonez LG, Mackie AS, et al: Fast-track extubation after modified Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 547–52.
- 5) Ovroutski S, Kramer P, Nordmeyer S, et al: Early extubation is associated with improved early outcome after extracardiac total cavopulmonary connection independently of duration of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 953–8.
- 6) Akyıldız B, Öztürk S, Ülgen-Tekerek N, et al: Comparison between high-flow nasal oxygen cannula and conventional oxygen therapy after extubation in pediatric intensive care unit. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 126–33.
- 7) Testa G, Iodice F, Ricci Z, et al: Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: A randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 456–61.
- 8) Inata Y, Takeuchi M: Complex effects of high-flow nasal cannula therapy on hemodynamics in the pediatric patient after cardiac surgery. *J Intensive Care* 2017; 5: 30.
- 9) Tominaga Y, Iwai S, Yamauchi S, et al: Post-extubation inhaled nitric oxide therapy via high-flow nasal cannula after Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2019; 40: 1064–71.
- 10) Mikalsen IB, Davis P, Øymar K: High flow nasal cannula in children: A literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 93.
- 11) Gotera C, Díaz Lobato S, Pinto T, et al: Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 217–27.
- 12) Itagaki T, Nakanishi N, Okuda N, et al: Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in pediatric subjects after cardiac surgery. *Respir Care* 2019; 64: 10–6.
- 13) Hasan RA, Habib RH: Effects of flow rate and air-leak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems: A lung

- model study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e29-33.
- 14) Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, et al: Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019; 122: 428-36.
- 15) Mori M, Hebson C, Shioda K, et al: Catheter-measured hemodynamics of adult Fontan circulation: Associations with adverse event and end-organ dysfunctions. *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 589-97.
- 16) Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al: Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations. *Surg Today* 2005; 35: 31-5.
- 17) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software "EZR" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 18) Curley MA, Harris SK, Fraser KA, et al: State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 107-14.
- 19) Parke R, McGuinness S, Eccleston M: Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009; 103: 886-90.
- 20) Hegde S, Prodhon P: Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: A report of 3 cases. *Pediatrics* 2013; 131: e939-44.
- 21) DiBlasi RM, Dupras D, Kearney C, et al: Nitric oxide delivery by neonatal noninvasive respiratory support devices. *Respir Care* 2015; 60: 219-30.
- 22) Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA: Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: Yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008; 121: 82-8.
- 23) Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S: Effect of HFNC flow rate, cannula size, and nares diameter on generated airway pressures: An in vitro study. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 506-14.

症 例

大腿動静脈送脱血時の遠位側灌流において工夫を要した症例

限 元 泰 輔*、國 徳 裕 二*、入 江 知 恵 子*
平 岡 知 江 子*、中 野 伸 彦*、村 上 幸 太 郎*
藤 田 ミ キ*、加 藤 清 彦*、原 武 義 和*

緒言

低侵襲心臓手術(MICS, minimally invasive cardiac surgery)においては、大腿動静脈へのカニューレ挿入による下肢血行障害が問題となる¹⁾。合併症を回避するためには、下肢血行障害を早期に診断し、送血カニューレ挿入部よりも遠位側の大腿動脈を灌流することが肝要であるが、遠位側灌流(DP, distal perfusion)により下肢血行障害が回避できるとは限らない²⁾。今回、DPを施行したにも拘らず下肢血行障害に対する効果が一過性であった症例を経験したので報告する。

キーワード： minimally invasive cardiac surgery, distal perfusion, tissue oxygen saturation, near-infrared spectroscopy

症例提示

78歳の男性。身長165 cm、体重67 kg。ASA-PS 2。

70歳時に胸骨正中切開による僧帽弁形成術を施行した。今回、労作時呼吸困難を主訴に受診し、経胸壁心エコーで重症の僧帽弁逆流症を指摘され、MICSによる僧帽弁置換術が計画された。

高血圧に対してカンデサルタン4 mgを内服していた。コンピュータ断層撮影(CT, computed tomography)において胸腹部大動脈の一部に軽度の石灰化を認めたものの動脈の性状は良好であり、送血カニューレ挿入予定部位である右大腿動脈の血管径は9.7 mmであった。経胸壁心エコーでは左室駆出率71%、左室拡張末期径56 mmであり、僧帽弁後尖P1逸脱により心房中隔側に偏位する重症の僧帽弁逆流症を認めた。血液検査では、赤血球数 $476 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン14.1 g/dL、ヘマトクリット値43.1%、血小板数 $6.6 \times$

$10^4/\mu\text{L}$ 、尿素窒素81.4 mg/dL、クレアチニン1.25 mg/dL、カリウム濃度4.5 mEq/Lであり、脱水による腎前性の腎障害が疑われた。

術中経過

左橈骨動脈に観血的動脈圧ラインを挿入したのちに、ミダゾラム5 mg、フェンタニル250 μg 、ロクロニウム50 mgを投与し全身麻酔を導入した。分離肺換気用のダブルルーメンチューブを気管挿管したのちに左内頸静脈から中心静脈カテーテルを留置し、セボフルラン0.6%、プロポフォル2 mg/kg/h、フェンタニル総量3,000 μg で全身麻酔を維持した。送脱血カニューレ挿入側の下肢血行障害を早期に発見するために、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(Edwards Lifesciences, 米国)のForeSightセンサ[®]を両側腓腹部に貼付し組織酸素飽和度(StO_2 , tissue oxygen saturation)をモニタリングした。

体位を左半側臥位とし右肺を虚脱したのちに、右肋間開胸により術野にアプローチし、右鼠径部の皮膚切開により大腿動静脈を露出した。送脱血カニューレを挿入する前の腓腹部 StO_2 は左側58%、右側63%であった。右内頸静脈から16 Frの脱血カニューレを経皮的に挿入したのちに、右大腿静脈から右房に23 Frの脱血カニューレ、右大腿動脈から17 Frの送血カニューレを挿入した。送脱血カニューレ挿入後から右腓腹部の StO_2 が低下し始め、人工心肺が目標灌流量に達し胸腔内の癒着を剥離している間に28%にまで低下した(図1)。この際のヘマトクリット値は35.1%で、灌流圧は70 mmHgであった。下肢血行障害を疑い、送血カニューレ挿入部よりも遠位側の大腿動脈にベニューラ静脈留置針[®]16G/75 mm(トップ、東京、以下DP用留置針)を直視下で遠位側に向けて約50 mm挿入し、人工心肺開始11分後に送血カニューレの側枝からDPを開始した(図2)。右腓腹

* 済生会熊本病院麻酔科

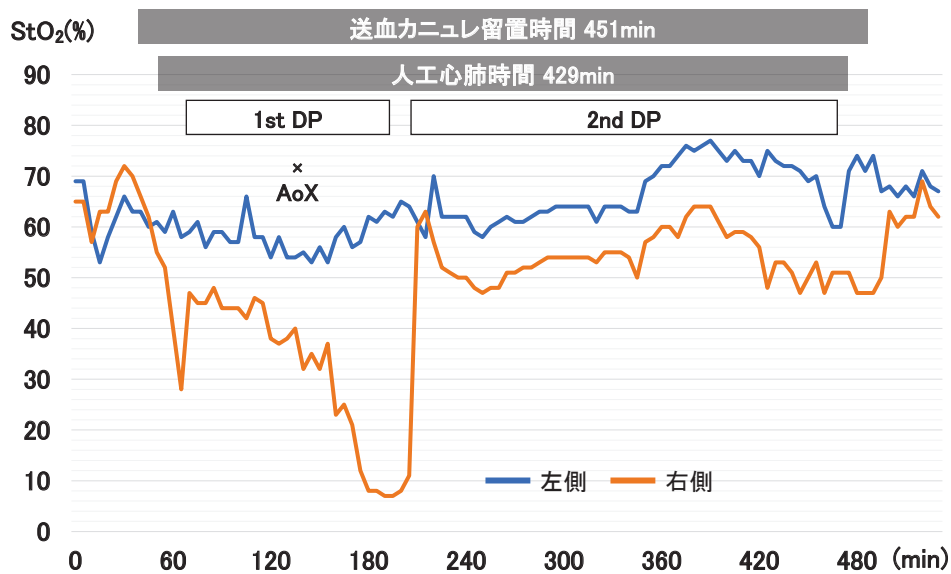


図1 腓腹部の組織酸素飽和度

右腓腹部の StO_2 が低下したため、人工心肺開始 11 分後に送血カニユレの側枝から DP を開始した (1st-DP)。右腓腹部の StO_2 は一過性に回復したが人工心肺開始 119 分後には 8% となった。DP 用留置針を入れ替えたところ、右腓腹部の StO_2 は 63% となった (2nd-DP)。 StO_2 : 組織酸素飽和度、DP : 遠位側灌流、1st-DP : 1 回目の遠位側灌流、2nd-DP : 2 回目の遠位側灌流、AoX : 大動脈遮断

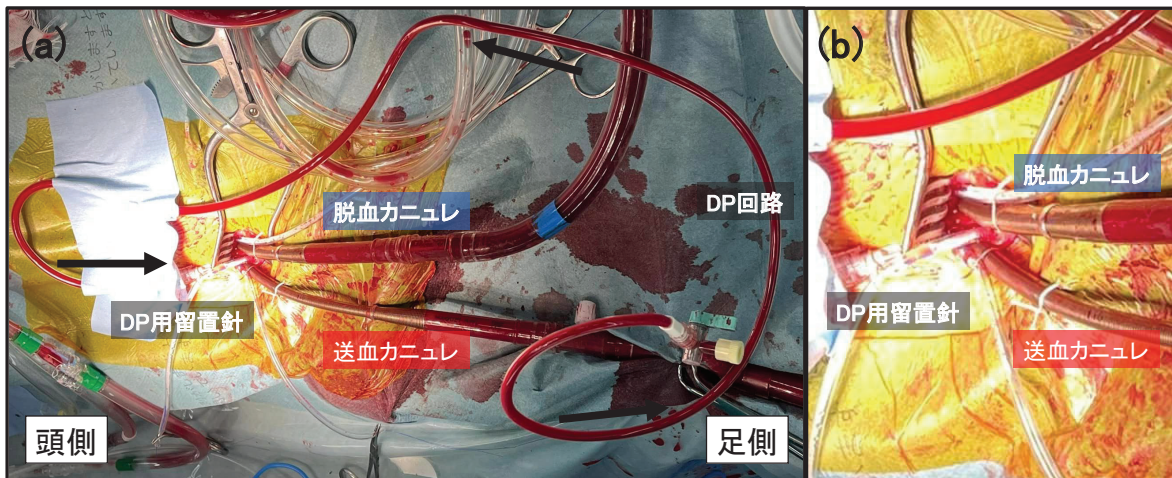


図2 右大腿動静脈のカニユレと遠位側灌流の回路

(a)送血カニユレの側枝から黒矢印の方向に送血し DP を施行している。

(b)右鼠径部を拡大した写真。送血カニユレ挿入部よりも遠位側の大腿動脈に DP 用留置針を遠位側に向けて挿入している。 DP : 遠位側灌流

部の StO_2 は一過性に回復したが、大動脈遮断後に人工弁輪を切除している間に徐々に低下し、人工心肺開始 119 分後には 8% となった。DP 用留置針およびカニユレの位置調整を行ったが StO_2 は改善しなかったため、DP 用留置針の屈曲や閉塞、位置異常を疑い DP 用留置針を入れ替える方針とした。初回挿入した DP 用留置針を抜去したが、屈曲や閉塞は認めなかった。同部位から初回の DP 用留置針より約 20 mm 浅めに挿入することで右腓腹部の StO_2 が 63% となった。人工心肺

離脱はドブタミン $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、ノルアドレナリン $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で容易であった。送脱血カニユレを抜去したのちの腓腹部の StO_2 は左側 68%、右側 63% であった。止血に時間を要し、手術時間は 9 時間 30 分、総出血量は 1,400 ml であり、赤血球液 1,120 ml、新鮮凍結血漿 1,440 ml を輸血した。クレアチニンキナーゼ値は手術翌日に最大 1703 IU/L まで上昇したが、それ以降は漸減し、腎機能の悪化も認めなかった。手術翌日に抜管したが、下肢の異常は認めなかった。その後も特記

すべき合併症を認めず、術後 18 日目に退院した。

考察

肋間開胸での MICS においては、上行大動脈や大静脈への直接的アプローチが制限されるため、末梢血管からカニュレを挿入し体外循環を確立する¹⁾。大腿動静脈へのカニュレ挿入後に動脈の灌流障害や静脈の還流障害が持続するとコンパートメント症候群を発症する可能性があるため、下肢血行障害を予防し早期に発見することが肝要である²⁾。本症例では施行していないが、複数の側孔がある送血カニュレを挿入し最も近位側の側孔の位置を調整することで、送血カニュレ遠位側の大腿動脈を灌流する方法もある³⁾。

MICS における下肢血行障害の危険因子として、太い送血カニュレ (> 20 Fr)、細い大腿動脈、小さい体表面積、若年、女性、末梢動脈疾患等が挙げられるが²⁾、本症例ではいずれにも該当しなかった。長時間の人工心肺も下肢血行障害の危険因子であるため⁴⁾、本症例のような再手術の場合には、より厳重なモニタリングが必要になる。MICS における下肢血流の維持には内腸骨動脈から大腿深動脈を介する側副血行路が関与しているとの報告⁴⁾があり、本症例では内腸骨動脈からの側副血行路の発達が十分ではなかったのかもしれない。

体外式膜型人工肺を使用している際に下肢血行障害を早期に発見するためには、皮膚の温度や色調の変化を観察し、足背動脈の灌流を超音波血流計により評価することが肝要である²⁾。MICS では手術用覆布の影響で下肢の観察が容易ではないため、手術操作と干渉することなく連続的に評価できるモニタリングが要求される。ForeSight センサ[®]は、685、730、770、810、870 nm の 5 つの波長を用いた近赤外線分光法 (NIRS, near-infrared spectroscopy) により、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの吸光スペクトルの差を利用して StO₂ を連続的かつ非侵襲的にモニタリングできる⁵⁾。NIRS を用いて測定した StO₂ は絶対値に信頼性がなく、腓腹部の StO₂ が基準値から 20 ~ 30% 低下すると下肢血流障害の可能性が示唆されるという程度にとどまる⁶⁾。本症例では、腓腹部の StO₂ において基準値の 50% 以上の低下を認めたため DP を施行したが StO₂ の回復は一時的であった。DP 用留置針を入れ替えることにより StO₂ が改善した理由として、大腿動脈の分岐形態が関与すると考える。大腿動脈はカニュレ挿入部より遠位側で大腿浅動脈と大腿深動脈に分岐する。大腿浅動脈は大腿内側を下行したのちに下腿を灌流し、大腿深動脈は複数の貫通動脈に分岐したのちに大腿背側を灌流する。下肢の側副血行路を調査した研究⁷⁾によると、大腿深動脈から

大腿浅動脈への側副血行路の本数や太さには解剖学的変異が多く、側副血行路が存在しない場合もあるとされる。本症例において、DP 用留置針を刺入した部位から大腿浅動脈と大腿深動脈の分岐部までの距離を CT で計測したところ約 30 mm であった。初回の DP 用留置針の挿入長が約 50 mm であることを考慮すると、側副血行路が発達していない大腿深動脈に DP 用留置針が迷入した可能性は否定できない。大動脈遮断後に心拍が消失することで側副血行路を介した灌流が途絶えてしまい StO₂ が低下したのかもしれない。DP 用留置針の入れ替えの際には、挿入長をやや浅めにしたことで大腿深動脈への迷入を回避できたと思われる。DP を施行する際には、DP 用留置針の先端が大腿浅動脈と大腿深動脈の分岐部より頭側に位置するように調整したほうがよいのかもしれない。MICS における下肢血行障害が DP により回避できるとは限らないため²⁾、DP の灌流状態を造影剤で確認する方法⁸⁾も検討したほうがよい。DP を施行したにも拘らず StO₂ が改善しない症例では、DP が適切に施行されているかを評価し、効果が不十分な場合には DP 用留置針を入れ替えることを考慮したほうがよい。

本症例報告にあたっては、患者本人から文書による同意を得た。

利益相反なし。

文献

- 1) 原哲也, 田村垂輝子, 一ノ宮大雅: 低侵襲心臓外科手術 (MICS) の麻酔管理. 日本臨床麻酔学会誌 2016; 36: 703-7.
- 2) Bonicolini E, Martucci G, Simons J, et al: Limb ischemia in peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: A narrative review of incidence, prevention, monitoring, and treatment. Crit Care 2019; 23: 266.
- 3) 長嶋耕平, 松坂裕子, 初鹿野夏夏ら: 大腿送血カニュレ先端形状が送血側下肢灌流に与える影響に関する検討. 体外循環技術 2020; 47: 22-7.
- 4) Kawashima T, Okamoto K, Wada T, et al: Femoral artery anatomy is a risk factor for limb ischemia in minimally invasive cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2021; 69: 246-53.
- 5) エドワーズライフサイエンス: ForeSight センサ /ForeSight システム. < <https://www.edwards.com/jp/professionals/products/foresight> >
- 6) 日本心臓血管麻酔学会 学術委員会脳脊髄部門: 心臓血管麻酔における近赤外線脳酸素モニターの使用指針 — 日本心臓血管麻酔学会 学術委員会脳脊髄部門報告 — ”2017 年 5 月 31 日改訂版”. < <https://www.jscva.org/uploads/userfiles/files/NI>

RS%E4%BD%BF%E7%94%A8%E6%8C%87%E9%87%9D%E3%80%90%E6%9C%80%E7%B5%82%E3%80%91.pdf >

- 7) Kruse RR, Doomernik DE, Maltha KV, et al: Collateral artery pathways of the femoral and

popliteal artery. J Surg Res 2017; 211: 45-52.

- 8) Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, et al: The impact of vascular complications on survival of patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1729-34.

Unique distal perfusion during femoral arterial and venous cannulation

Taisuke Kumamoto*, Yuji Kunitoku*, Chieko Irie*,
Chieko Hiraoka*, Nobuhiko Nakano*, Kotaro Murakami*,
Miki Fujita*, Kiyohiko Kato*, Yoshikazu Haratake*

* Department of Anesthesiology, Saiseikai Kumamoto Hospital

Femoral arterial and venous cannulation during cardiopulmonary bypass (CPB) can cause restriction of blood flow to the lower limb. To avoid complications, monitoring tissue oxygen saturation (StO₂) of the lower limb and ensuring adequate blood flow by distal perfusion (DP) are essential.

A 78-year-old man underwent mitral valve replacement via a mini-right thoracotomy. During CPB, the StO₂ of the ipsilateral cannulated lower limb was decreased. Although the DP catheter was inserted into

the ipsilateral femoral artery, the effect on the lower limb StO₂ was transient. Because the StO₂ of the ipsilateral lower limb improved by replacing the catheter, it was thought that the DP catheter had migrated into the deep femoral artery where collateral circulation was not developed. Among cases in which the StO₂ does not improve, even with the use of DP, it is important to confirm whether the DP is sufficiently effective.

Keywords : minimally invasive cardiac surgery, distal perfusion, tissue oxygen saturation, near-infrared spectroscopy

(CircCont 43: 85 ~ 88, 2022)

関連学会印象記

第7回日本血管不全学会学術集会・総会

岸 拓 弥*

2022年4月17日に大阪大学最先端医療イノベーションセンターにて、第7回日本血管不全学会学術集会・総会がハイブリッド開催された(図1)。大会長の勝谷友宏先生(勝谷医院院長・大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学招聘教授)のもと、「新しい日常における血管不全学の進歩」をテーマに、1会場で活発な討論が行われた。著者はこの学会の理事を務めており、現地会場にて久しぶりのリアルな討論や出会い・再会を楽しむことができた。

特別講演は、国立循環器病研究センターの大津欣也先生の「循環器病の克服を目指して」であった。長年の基礎研究に関する講演から、国立循環器病センターで新たに始めた臨床研究や人材育成のビジョンに、会場からは感嘆の声が上がった。

学会企画シンポジウムとして、「血管不全の生化学的診断指針の作成」が企画された。日本血管不全学会は、様々な血管機能検査における診断

基準値の作成を行ってきたが、現在はその指針を活かして、生化学的マーカーによる血管機能指標の作成を行っている。この取り組みの中心である佐賀大学の野出孝一先生・徳島大学の佐田正隆先生(新体制で日本血管不全学会理事長に就任された)を座長に、以下の発表がなされた。

- ・「CKDと血管不全」矢野彰三(島根大学)
- ・「血管不全のバイオマーカー」佐久間理史(獨協医科大学)
- ・「糖代謝関連マーカー：血管不全の生化学的診断指針」島袋充生(福島県立医科大学)
- ・「心血管病におけるメチル化アルギニンの変化」足立健(防衛医科大学校)
- ・「動脈硬化の炎症性バイオマーカーの探求」添木武(徳島大学)

この内容は、循環制御研究においても非常に重要であると感じた。

また、会長企画シンポジウムとして、「血管不全研究の展望」が行われた。東幸仁先生(広島大学)・植田真一郎先生(琉球大学)の座長のもと、以下の講演がなされた。

- ・「開業医が考えるこれからの血管不全学」勝谷友宏 大会長
- ・「血管不全リスクとしての血管内皮グリコカリックス障害」東條美奈子(北里大学)
- ・「自然免疫機構が血管の慢性炎症と機能不全に与える影響」福田大受(大阪市立大学)
- ・「炎症制御を標的にした脳梗塞治療法開発の現状と展望」島村宗尚(大阪大学)
- ・「血管機能検査の展望」田口功(獨協医科大学越谷病院)

なお、日本血管不全学会の特徴として、一般演題は全て同じ会場での口述発表であり、今回は10演題において非常に活発な討論が行われ、トップジャーナルが狙える高いレベルの研究もあった。多くの学会で若手の学会員や新規入会者数の減少が問題となっているが、この学会のような一般演題は若手研究者の参加意欲を高めるものであり、参考になるものであった。以下に演題名を提示する。



図1

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

- ・「Body Mass Index (BMI) と血管内皮機能との関係」
- ・「入院関連 VTE の発症に関する検討」
- ・「日本人中年男性における動脈の硬さの進行と高血圧及び糖尿病の発症が双方向に与える影響についての検討」
- ・「振動を伴うフットマッサージが血管内皮機能・末梢循環動態に与える影響についての検討」
- ・「アルコール摂取量と動脈の硬さおよび圧脈反射との縦断的関連についての検討」
- ・「動脈硬化指標と頸動脈エコーパラメータとの関係」
- ・「コレステロール代謝における吸収および合成成分の関わりについて健常者での検討」
- ・「血清中一酸化窒素代謝物による死亡リスクの評価」
- ・「ABI 正常の糖尿病患者における upstroke time

と心血管疾患の関係についての検討」

- ・「Association between high pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and impaired flow-mediated dilation」

共催セミナーも5つ行われ、会場前では血流依存性血管拡張反応 (FMD) のハンズオンセミナーも行われた。著者は「この学会でこそできる高血圧の深論 ～誰の・何を・いつ・どうするのか～」のタイトルで高血圧治療におけるアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬の意義を講演した。

全体を通して、血管機能や血管不全の病態生理的な基礎・臨床研究や、臨床現場での血管機能測定や生化学指標との関係性について、領域横断的な発表や討論が行われる点で、日本循環制御医学会とも関係が少なくなき、両学会の連携が今後は必要だと感じた。

関連学会印象記

日本麻酔科学会第 69 回学術集会

新 谷 亮 祐*

長崎大学大学院麻酔集中治療医学の新谷亮祐と申します。卒後 7 年目で、主に手術麻酔診療に従事しております。今回、日本麻酔科学会第 69 回学術集会に参加して参りましたので、若輩ながらご報告申し上げます。

本会は、2022 年 6 月 16 日から 18 日の日程で、兵庫県神戸市における現地会場と WEB 配信とのハイブリット形式で開催されました。過去 2 年間はコロナ禍の影響から WEB 配信のみでの会合であったため、現地会場の設置は 3 年ぶりでした。

まず初めに申し上げたいことは、改めて現地会場の素晴らしさを実感した大会であったということです。私自身もポスターディスカッションの機会を得て神戸に向かいましたが、発表中に伺える聴衆の表情や質疑応答の雰囲気は、自らの研究に向けられた率直な評価として大変貴重なものでした。各セッションに設けられたテーマや聴衆の熱量は、麻酔科学の潮流を捉える良いヒントとなり、自施設に留まっていたには気づくことのできないものでした。オフの時間には、他県で交流のある同年代の先生方の近況報告を受け、刺激に感じました。

コロナ禍以降、様々な学術集会が WEB 配信を主軸として開催され、新たなコミュニケーションツールとして確立しつつあります。一方で、現地会場でしか体感できない人と人との息遣いは、一見無機質にも感じられる学術活動の場においても、実はとても大切な要素だと強く認識しました(写真 1~4)。

ここで、2 つほど印象的であったセッションについて、私見も交えてご報告したいと思います。

6 月 16 日に開催されたシンポジウム『周術期脳波モニタリングの新展開』では、麻酔管理が術後せん妄(POD)および術後認知機能障害(POCD)の低減に寄与できる可能性についてご討議されました。

高齢化社会のなか内科術前管理の発展と手術の低侵襲化により手術適応となる高齢患者は増加の一途を辿ります。一方で、高齢者は無事に手術を終えて手術室を退室しても、術後合併症を発症することが少なくありません。POD および POCD は、心血管イベントや呼吸器関連合併症等と比べるといささか地味であるためか、これまであまり注目されていませんでしたが、医療経済を逼迫す



写真 1

会長をお勤めになった群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学分野の斉藤繁教授

* 長崎大学病院麻酔科



写真 2

ポスターディスカッションの様子。久々の対面での発表で、大いに盛り上がった。

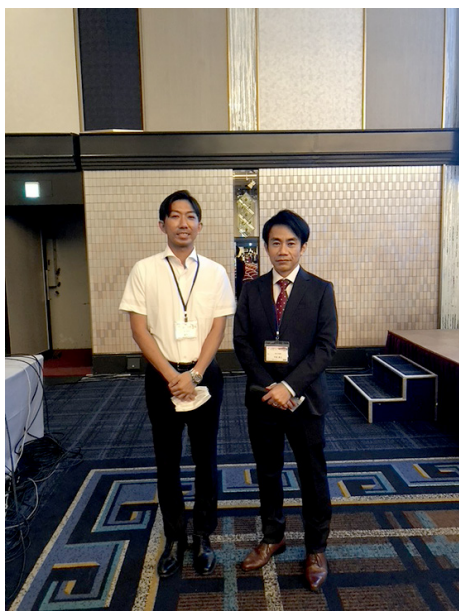


写真 3

熊本大学医学部麻酔科学教室の平田直之教授。同郷(佐世保市)の大先輩。当教室のWEB勉強会でご講演頂いたことがあり、ご無礼を承知で写真撮影をお願いしたところ、ご快諾頂いた。ご縁を大切にしていきたい。



写真 4

当教室の関野元裕准教授との記念撮影。病院の喧騒を離れ、上司とよもやま話に花を咲かせることも学会の楽しみの一つである。

るだけではなく、確かに患者予後を損ねることがわかっています。私自身もこれまでの臨床経験で、手術は問題なく完遂されたにも拘らず POD を発症したために、患者は苦しみ医療スタッフも疲弊する状況を何度も体験し、麻酔管理で何か提供できるものがないか模索しておりました。昨今、神経麻酔の領域では、脳波をモニタリングし、麻酔薬を積極的に滴定することが POD および POCD の低減に寄与する可能性があるかと注目されてい

ます。全ての患者を満足する催眠レベルにするのではなく、患者個別の麻酔深度の調整を行うことが神経機能の温存に寄与し得るということです。シンポジストの先生が、「昔は血圧管理のための麻酔をしていたが、今は術後予後を勘案した麻酔が求められ、それは呼吸循環だけではなく神経機能の領域にまで及んでいる」と仰っていたことに、麻酔科学の変遷を感じ、感銘を受けました。

6月17日に行われたシンポジウム『関連領域に

おける麻酔科医の活躍と課題一様な立場から考える一』では、関連領域で活躍する麻酔科医の現状と、今後の課題についてご討議されました。

手術麻酔で学ぶ鎮痛、鎮静処置や呼吸、循環管理をはじめとした全身管理のノウハウ、医療安全の理念は、集中治療、救急医療、緩和医療、ペインクリニック等の関連領域でも主軸となる要素であり、麻酔科医は多様な潜在能力を秘めている、とシンポジストの先生方は力説されました。昨今では、内視鏡室やMRIでの麻酔技術の提供も期待されています。手術室内での業務に満足するのではなく、手術室外にも活躍の場を広げていくことは、私のような若手麻酔科医にとっては診療技能向上にもつながります。

一方で、聴衆とのディスカッションではいくつかの課題も見えてきました。手術件数の増加から麻酔業務が多忙なゆえに、関連領域に参画するに至っていない施設も多いこと、関連領域での修練が各教室や施設の采配に委ねられており、機会の不平等、質の不均一が生じていること等が聴衆から学会への疑義として寄せられました。そのような中、コロナ診療で注目された集中治療分野が2022年4月に日本専門医機認定サブスペシャリティ領域として認可されたのは明るいニュースで、若い医師が参画しやすいようにと法制の整備にご尽力下さる姿勢に大変感激しました。

周術期麻酔看護師の導入についての考え方も大変勉強になりました。医師の働き方改革やタスクシフトの理念とも相まって、今後確実に浸透し、手術麻酔業務の変革が予測されます。医師の負担軽減という側面の一方で、麻酔科医としての真の資質が問われる時代に突入すると思われまます。関連領域を含めた手術室外での活躍は、麻酔科医のプレゼンスを向上させるものとしても非常に重要である、と発信されました。

さて、ここでもう一つ、印象的であったイベントをご報告させていただきます。とあるランチョンセミナー中の出来事です。講演も佳境に入った頃、会場中ほどで、ある女性がバタリと大きな音を立てて椅子から倒れたのです。その刹那、異変に気づいた数十人の麻酔科医が(大袈裟ではありません!)一切の躊躇もなく立ち上がり、一斉に駆けつけました。幸い女性はすぐに回復され、そのまま受講を続けていらっしゃいましたから、重篤な病態ではなかったようです。全国の麻酔科の諸先輩方が迷いなく立ち上がり、蘇生に向かわれた

その光景に私は圧倒され、そして感動致しました。「この中で医師はいませんか?」との問いに応えられる医師でありたい、との思いがあり麻酔科の門を叩いた私は、やはり麻酔科を専攻して良かったと感じたと同時に、先述のシンポジウムで熱弁されていた通りに、麻酔科医は手術室内外で活躍する力を持っている、と誇らしく思いました。

ところで、本会のテーマは、“探ってみよう! 麻酔科学の黎明から未来まで”でした。会長をお勤めになった群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学分野の齊藤繁教授のご挨拶を引用させていただきます。『麻酔科学が専門とする、鎮痛、呼吸管理、体液管理等は医学史の当初からの課題であり、人々が外傷や病疫と戦ってきた過程そのものと言えます。COVID-19パンデミックのなかでも、こうした医療技術が治療・療養の主軸となりました。』テーマを踏まえて本会を振り返りますと、“鎮痛、呼吸管理、体液管理”等、麻酔科学の基本的な内容について各講習で十分に学習ができたとともに、先述のようなシンポジウムでは麻酔科学のトピックスを知り、麻酔科医のこれからの在り方に思い巡らせる機会も頂きました。まさに、“麻酔科学の黎明から未来”を余すことなく学ぶことができたように思います。

最後に、これまでの私自身の同会の参加遍歴を申し添えます。研修医時分に勧誘も兼ねて引率頂いたのが最初です。聞きすぎるもの全てに魅了され、麻酔科を専攻することを心に決めた大会でした。卒後4年目に、後ろ向き臨床研究でポスター発表の機会を得ました。学術活動の第一歩を踏み出せた大会でしたが、実質的には先輩医師に全てを指南頂いた研究で、とても自らの成果とは呼べるものではありませんでした。3回目の参加となる今回は、研究責任者として取り組んだ後ろ向き臨床研究でポスターディスカッションの機会を得ました。研究の愉しみを覚え、難しさも味わいました。優秀演題に選定された研究はどれも魅力的で、憧れを抱いたと同時にどこか悔しさも覚えました。今後は診療技能の向上だけではなく、研究活動にもより一層注力していこうと決心致しました。卒後7年目となり専門医資格も取得し、漸く麻酔科医としての第一歩を踏み出すことができたと思えます。私自身の麻酔科医としての“黎明”を振り返り、“未来”を強く見据えることができた、そのような大会でもありました。

- 文献紹介 -

I

神経筋遮断から回復のためのスガマデクス投与の心拍数への効果の特徴づけ：患者観察研究
Ebert TJ, Cumming CE, Roberts CJ, et al: Characterizing the heart rate effects from administration of sugammadex to reverse neuromuscular blockade: An observational study in patients. *Anesth Analg* 2022; 135: 807-14.

背景：スガマデクスによる神経筋遮断からの回復は、顕著な徐脈や心静止を惹き起こすことがある。本研究で著者らは、スガマデクスによる、中等度から深い神経筋遮断からの回復時の心拍数の応答を調べ、心拍数の変化のメカニズムを探った。

方法：2021年5月から9月の期間、正常洞調律の、待機的手術を施行する患者のうちロクロニウムを投与する63人を評価対象とした。心拍数へ影響する他の因子を最小限に抑えるため、手術終了後、セボフルランと人工呼吸による深麻酔下で、患者にプラセボ(2 mL 生理食塩水)または2または4 mg/kgのスガマデクスを投与した。試験薬投与の5分前から5分後の心電図を記録し、R-R間隔から心拍数へ1分単位で平均化した。また試験薬投与後のR-R間隔の最大延長は、瞬時に心拍数に換算した。データ分析に関与した研究担当者は、投与薬剤について盲検化されていた。

結果：評価対象患者63人のうち、8人がプラセボ、38人が2 mg/kgのスガマデクス、17人が4 mg/kgのスガマデクス投与を受けた。年齢や体格指数、患者要因は、群間差はなかった。プラセボ群では心拍数の変化を認めなかったが、スガマデクスのグループは最大瞬間心拍数が2～19回/分減少した。このうち7人の患者において、10回/分を超える減少を認めた。2 mg/kg スガマデクス投与群では、投与後5分間に3.1(95%信頼区間(CI):2.3～4.1)回/分減少し、これは4 mg/kg スガマデクス群の4.1(CI:2.5～5.6)回/分と、違いを認めなかった。またこの間、各群において、平均血圧には臨床的に重要な変化を認めなかった。

結語：スガマデクスの投与は、患者の心拍数の急速かつ様々な程度の減少をもたらした。投与量と心拍数変化の程度には、統計的有意差を認めなかった。今後、本研究を発展させれば、スガマデクスが心拍数減少を惹き起こす根本的なメカニズムを解明できるかもしれない。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

ビデオ喉頭鏡使用時の喉頭の空間的位置関係と挿管時間の関係性の分析

Miller MR, Gemal H, Ware S, et al: The association of laryngeal position on videolaryngoscopy and time taken to intubate using spatial point pattern analysis of prospectively collected quality assurance data. *Anesth Analg* 2022; 134: 1288-96.

背景：画面上に喉頭を映し出すビデオ喉頭鏡上では、映し出される範囲は限られている。この研究の目的は、ビデオ喉頭鏡上の喉頭の空間的な位置の違いが挿管時間や挿管回数、挿管時の喉頭の見え方に違いを与えるのかどうかを分析することである。

方法：今回の研究では、2018年の1月1日から2020年の7月31日までに行われた迅速導入気管挿管時の記録を使用し、挿管にはシングルユースタイプのC-MAC(ブレード4)が使用された。通常の迅速導入時と同様に麻酔導入し、これまで通常型喉頭鏡の挿管経験がある医療従事者がビデオ喉頭鏡の使用法の指導を受け、挿管を行った。最初に声門が見えた時間とビデオ喉頭鏡上で声門が最もよく見えた時間、ブジーを操作した時間、挿管チューブを挿管した時間を計測し、また声門の見え具合と挿管回数も同様に計測し、計6個の項目を調べた。ビデオ喉頭鏡の空間的位置については、画面上で幅と高さを計測したものを割合に変換し、最終的にC-MACの画面上での長さ(cm)に変換した。声門の空間的位置関係と挿管回数との関係は、相対リスク評価の図を用いて評価した。

結果：619例中の385例が今回の分析に用いられた。声門が画面上の上部もしくは右側部分の中心からずれたところに位置したときに、挿管操作全体を通して挿管時間が長くなる傾向となった。1回以上挿管を試みた回数の増加には、画面上の空間的位置と相関する関係性は認められなかった。

結語：ビデオ喉頭鏡上での喉頭的位置と挿管時間の増加の間には空間的な位置パターンが関係することがわかったが、挿管回数と喉頭的位置には関係性を見いだせなかった。画面上での喉頭的位置がビデオ喉頭鏡を用いた挿管難易度の指標となるか否か、画面の中央に喉頭が位置することで挿管時間が改善するか否かについては、さらなる研究が必要である。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

習熟度に基づく学習によるシミュレーションにおける緊急気道確保トレーニングと麻酔科医の技能維持の評価

Clark CA, Mester RA, Redding AT, et al: Emergency subglottic airway training and assessment of skills retention of attending anesthesiologists with simulation mastery-based learning. *Anesth Analg* 2022; 135: 143-51.

背景：「外科的気道確保」の実施は、米国麻酔科学会の気道確保困難時の対応に含まれているが、臨床的にはほとんど行われていない。高度に関連する合併症と危険性を併うため、一般の麻酔科医が能力を向上させそれを維持することが課題である。忠実度の高いシミュレータの進歩によって、稀な臨床的症例、特に侵襲的な声門下気道管理を必要とする症例の実践が可能となる。

方法：60人の認定麻酔科医が、2つの緊急気道確保として経気管ジェット換気(TTJV, transtracheal jet ventilation)と輪状甲状靭帯切開(BC, bougie-facilitated surgical cricothyrotomy: bougie cricothyrotomy)を対象としたシミュレーションの習熟度に基づく学習(MBL, mastery-based learning)コースに登録され、それぞれを訓練した。パフォーマンスの評価として、事前テスト、事後テスト、トレーニング、15ヵ月後の再テストが実施された。全員がMelkerの輪状甲状靭帯穿刺キット(MC, Melker-cuffed percutaneous Seldinger cricothyrotomy: Melker cricothyrotomy)で事前テストし訓練した。すべての事前テスト、トレーニング、事後テスト、および15ヵ月後の再試験は、同一の臨床・教育的気道管理の専門員によって評価された。

結果：最初のテストでは、TTJVで14.8%、BCで19.7%、MCで25%の成功率であった。習熟度に基づく練習の後、全員の麻酔科医はTTJV、BC、およびMCで外科的気道確保を成功させた。BCは最も速く習得された技術であることが注目された。15ヵ月後の再テストの結果は、80.4%と82.6%がTTJVとBCの気道確保にそれぞれ成功した。安全性、使用期限、およびコストのために、MCは最初のトレーニング結果の後に廃棄された。

結語：我々は、危機的な状況下での外科的気道確保を成功させた麻酔科医はわずか20%未満であったことを見出した。2時間半の習熟度に基づく学習に基づいたシミュレーション教育によって、外科的気道確保の成功率を100%に増加させると同時に、換気の成功速度も向上させた(TTJV、平均32秒;BC、平均29秒)。最後に、学習した気道確保技術のスキルは15ヵ月後でも80%の成功率があり、このトレーニング方法で学習して再トレーニングが必要になる前に技術が少なくとも1年間は維持されていることが示唆された。

(徳島大学病院歯科麻酔科
篠島 理)

II

日本・スウェーデン・米国における左室駆出率が低下した慢性心不全治療におけるガイドライン推奨治療薬の導入・増量・中断に関する観察研究
Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al: Heart failure drug treatment-inertia, titration, and discontinuation: A multinational observational study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* 2022; doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.009.

2017年の急性・慢性心不全診療ガイドラインおよび2021年のフォーカスアップデートにおいて有症状の左室駆出率が40%未満に低下した有症状の慢性心不全(HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction)において、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、β遮断薬にミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)に、必要に応じACE阻害薬あるいはARBをアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)へ切り替えて、糖尿病の有無にかかわらず心不全悪化もしくは心血管死の複合イベント抑制を期待してsodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)阻害薬の導入を考慮するguideline directed medical therapy (GDMT)を早期に開始・検討することが推奨されている。そこで日本・スウェーデン・米国において日常診療のデータベースである電子カルテや請求データから抽出した二次データを用いて、心不全による入院から退院後12ヵ月以内にいずれかのGDMTを開始した患者を対象に、患者の背景や心不全入院後の投与時期等を検討する観察型コホート研究EVOLUTION-HF研究を実施した。なお著者が日本における研究を担当した。日本では2020年12月から2022年2月までの13万243名の心不全診断患者が対象となり、全体として、266,589人の患者が対象となった。その結果、心不全入院からGDMT開始までの平均時間は、新規GDMT(SGLT2阻害薬ダパグリフロジンまたはARNI)は他のGDMTより長く、日本ではSGLT2阻害薬(ダパグリフロジン):39日vs12~13日、ARNI:44日vs12~13日、スウェーデンではSGLT2阻害薬(ダパグリフロジン):44日vs22~31日、ARNI:33日vs22~31日、米国ではSGLT2阻害薬(ダパグリフロジン):33日vs18~24日、ARNI:19日vs18~24日であった。12ヵ月以内に治療を中断した患者の割合は、MRA42.2%で顕著に高く、目標量達成率はSGLT2阻害薬(ダパグリフロジン)75.7%と高かった。さらに、ACE阻害薬あるいはARB、β遮断薬、MRAで介入される患者の95%は心不全

入院後 100 日以内に投与される一方で、SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン) と ARNI の介入がされた患者においては心不全入院後 100 日以内に投与された割合が 80% であった。GDMT の質はまだ日本でも十分とは言えず、慢性心不全治療の医療従事者に対する教育も不足しているといえる。さらに重要なことは、GDMT の導入・増量の判断や、不要な中断を防ぐためには、慢性心不全における循環動態の理解が不可欠であるといえる。ガイドラインで推奨されているだけでは導入・増量・継続に悩む場合に手助けとなるのは循環生理学の知識であろう。

高血圧症に対する高血圧治療補助アプリの費用対効果

Nomura A, Tanigawa T, Kario K, et al: Cost-effectiveness of digital therapeutics for essential hypertension. *Hypertens Res* 2022; 45: 1538-48.

高血圧は、心血管疾患やその他の疾患のリスクを高める。生活習慣の改善は、高血圧の非薬物療法において重要な要素である。既に HERB-DH1 試験においてデジタル治療 (高血圧治療補助アプリ) の臨床効果が本著者らにより報告されているが、費用対効果評価はまだ不足している。本研究は、高血圧治療におけるデジタル医療の処方による費用対効果を分析することを目的とした。HERB-DH1 試験のデータを用いてモンテカルロシミュレーションを行い、高血圧症に対する高血圧治療補助アプリとガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションを組み合わせた場合の質調整生存年 (QALYs) および費用を、ガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションのみ群と比較した。費用対効果のベンチマークとして、1QALY あたりの増分費用効果比 (ICER) を使用した。その結果、高血圧治療補助アプリとガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションを組み合わせた群では 18.778 QALY が得られ、予想コストは ¥3,924,07 であったのに対し、ガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションのみ群では 18.686 QALY、予想コストは ¥3,813,358 (\$33,160) であった。高血圧治療補助アプリとガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションを組み合わせることによって得られる ICER は ¥1,199,880 (\$10,434)/QALY となった。高血圧治療補助アプリが費用対効果の高い選択肢と

なる確率は、ICER で ¥5,000,000 (\$43,478)/QALY を閾値とすると 87.8% であった。結論として、高血圧治療補助アプリとガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションを組み合わせる高血圧治療はガイドラインに基づく生活習慣改善コンサルテーションのみよりも費用対効果が高かったと言える。

心不全患者における SGLT2 阻害薬 Dapagliflozin 治療効果の左室駆出率による違いの性差 (DAPA-HF および DELIVER からの知見)

Wang X, Vaduganathan M, Claggett BL, et al: Sex differences in characteristics, outcomes and treatment response with dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: Insights from DAPA-HF and DELIVER. *Circulation* 2022; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062832

SGLT2 阻害剤は、左室駆出率 (EF) が低下しているか維持されているかを問わず心不全における重要な薬物療法となってきたが、SGLT2 阻害剤の治療効果および安全性が性別によって変化するかどうかはまだ不明である。本研究で無作為化された合計 11,007 人の患者のうち、女性は男性に比べ高齢で肥満度が高いが、糖尿病や心筋梗塞・脳卒中の既往が少なく、高血圧や心房細動の既往が多く、治療前で EF が高かったが、KCCQ スコアは悪かった。ベースラインの差を調整した後、女性は男性よりも心血管死亡・全死亡・心不全入院・全イベントの発生率が低いことが示された。SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンは、男女ともに同様に主要評価項目で有効性を示し、副次的アウトカムおよび安全性イベントにおいて性別による差はなかった。SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの有用性は EF の全領域で認められ、性別による変化は認められなかった。また、重篤な有害事象、有害事象、有害事象による投薬中止についても、性別による差はなかった。このように、DAPA-HF および DELIVER において、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンに対する反応性は、男女間で同様であり、EF の範囲において、性別はダパグリフロジンの治療効果に影響を与えなかった。

(国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科
岸 拓弥)

III

肥満高血圧ブタモデルにおけるカテーテルラジオ波腎除神経の治療効果を検証するための薬物誘発性低血圧試験

Lauder L, Moon LB, Pipenhagen CA, et al: A drug-induced hypotensive challenge to verify catheter-based radiofrequency renal denervation in an obese hypertensive swine model. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 595-603.

近年、カテーテルによる renal denervation (RDN) の血圧降下作用が証明されつつある。現在まで様々な RDN 手法が検討されてきたが、治療後の降圧効果に患者間で違いがあることも知られている。不十分な降圧が生じる原因としては、RDN の有効性を予測する指標に関する十分な報告がないこと、交感神経線維の除神経が不十分である可能性等があげられる。本文献では、RDN 前後においてニトロプルシド誘発性低血圧試験 (HC) を実施し、腎動静脈レニン濃度差 (腎レニン AV- Δ : 静脈濃度 - 動脈濃度) と RDN の効果を検討した。

実験では 12 頭の高血圧モデル豚にテレメトリモニターを装着し、外科+化学的 RDN (フェノール/エタノール溶液): 3 例およびカテーテル RDN: 9 例を実施し、RDN 前後での腎レニン AV- Δ を測定した。RDN 処置前: 8 例、RDN 処置前後 (3 ヶ月後のフォローアップ時): 6 例において腎レニン AV- Δ の完全なデータが得られた。RDN 前のレニン AV- Δ が高値な程、3 ヶ月後の 24 時間における収縮期血圧 ($r = -0.764, p = 0.02$)、拡張期血圧 ($r = -0.679, p = 0.04$)、平均血圧 ($r = -0.663, p = 0.05$) の最低値が低値を示す逆相関関係を認めた。RDN 前後における腎臓レニン AV- Δ を測定できた 6 例の比較では、RDN 前は腎臓レニン AV- Δ が高値であったのに対し、RDN 後は減少した (0.55 ± 0.34 vs. -0.10 ± 0.16 pg/ml, $p = 0.003$)。一方、レニン尿中排泄量は試験期間中変化しなかった (0.286 ± 0.187 vs. 0.305 ± 0.072 pg/ml, $p = 0.789$)。本文献では、HC によるレニン分泌を見ることで患者の選択、カテーテル RDN の神経焼灼成功の指標になり得ると考察している。

治療効果に個体差があることは、カテーテル RDN の大きな課題である。特に治療効果が乏しい場合は、患者が RDN に効果が乏しいタイプだった可能性や確実な RDN が実施できていない可能性が考えられ、治療効果判定に苦慮する。この報告のようなレニン測定がより大規模に検討され、著者らの考察のように RDN の適応症例

の選択、治療効果判定の指標になれば治療の最適化が進むと期待される。

腎除神経は虚血再灌流心において逆りモデリングと心筋における炎症反応を抑制する

Wang K, Qi Y, Gu R, et al: Renal denervation attenuates adverse remodeling and intramyocardial inflammation in acute myocardial infarction with ischemia-reperfusion injury. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 832014.

腎除神経 (RDN) は交感神経抑制やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 抑制作用を有し、高血圧抑制や慢性心不全モデル動物の左室機能改善効果が報告されている。一方、RDN による持続的な交感神経抑制作用が虚血再灌流障害後の梗塞サイズ、心筋線維化、心機能低下を予防できるか明らかではない。本研究の目的は、心筋虚血再灌流障害における逆りモデリング、心筋内炎症に対して RDN の有効性を調べることである。

ミニブタを使用し、90 分間の左冠動脈前下行枝閉塞と再灌流を実施した。カテーテルによる RDN 群とシャム群の 2 群に分類し、心機能、梗塞サイズ、組織学および生化学的变化を比較した。カテーテル RDN 群ではシャム群と比較し、7 日後の拡張機能改善 (心エコーにて評価)、30 日後の梗塞サイズ低下 (心臓 MRI にて評価) に加え、心筋酸化ストレスの抑制、RDN 後 7 日目においてドパミン (DA)、エピネフリン (E)、ノルエピネフリン (NE) を始めとした血中カテコラミン濃度の有意な低下、実験終了時点 (RDN 後 30 日目) における腎皮質 (DA: 4.34 ± 0.68 vs. 2.54 ± 0.43 ng/g, $p < 0.05$, E: 29.45 ± 5.47 vs. 10.04 ± 3.6 ng/g, $p < 0.01$, NE: 244.45 ± 34.46 vs. 41.37 ± 8.82 ng/g, $p < 0.001$)、心臓梗塞領域 (DA: 10.66 ± 1.71 vs. 3.31 ± 0.95 ng/g, $p < 0.01$, E: 10.32 ± 2.14 vs. 3.51 ± 0.7 ng/g, $p < 0.01$, NE: 216.58 ± 39.6 vs. 228.0 ± 23.5 ng/g, $p < 0.01$) におけるカテラミン濃度の有意な低下を認めた。また、梗塞領域、境界領域における線維化の抑制、炎症性サイトカインの産生抑制効果を認めた。この結果は、RDN が再灌流心において心臓保護効果を有し、虚血再灌流心の心筋障害、機能低下に対する有効な治療戦略である可能性が示唆された。

本文献は、大動物における臨床的プロトコールにて心筋虚血再灌流を行い、カテーテル RDN の有効性を示した報告である。仮説そのものは、RDN でこれまでに知られている効果を基礎としており、飛躍はない。一方、RDN 治療を心筋梗塞治療にまで応用することは、現状の運用からは大きな飛躍がある。今後も追試され、おそらく

実験的には positive なデータが出ると考えられるが、基礎研究結果と臨床応用可能性には一定の隔りがある。近年、慢性心不全治療薬として SGLT2 阻害薬が登場し、心腎連関はより一層の注目を集めている。腎臓への介入が急性心疾患治療にもなるというコンセプトは極めて魅力的であるが、臨床応用を見据えながら科学的な証明を繰り返す努力が全世界的に必要である。

腎除神経は慢性腎臓病における心房不整脈源性基質の発達を抑制する

Hohl M, Selejan SR, Wintrich J, et al: Renal denervation prevents atrial arrhythmogenic substrate development in CKD. *Circ Res* 2022; 130: 814-28.

慢性腎臓病 (CKD) の患者において、心房細動 (AF) の発生はしばしば認められ、脳卒中等の心血管イベントや死亡の主な危険因子である。また、発生機序において、交感神経活性化を介した不整脈源となる心房の構造的・電気的リモデリングが知られている。腎除神経 (RDN) は全身性に交感神経活動を抑制するが、CKD 患者において AF の発生リスク抑制効果は明らかではない。本研究では、左心房の線維化の程度をシリウスレッド染色にて評価し、AF (+) CKD (+) 患者、AF (+) CKD (-) 患者、洞調律 CKD (+)、洞調律 CKD (-) 患者で比較した。また、トランスレーショナル研究として、ラット CKD モデルを用いた RDN の効果検証を行った。

AF (+) CKD (+) 患者では、AF (+) CKD (-) 患者、洞調律患者に比べ左心房の線維化を強く認めた。CKD の誘導は SD ラットに 0.25% アデニン含有食を 16 週間投与することで作成した (AD ラット)。AD ラットは、5 週の時点で RDN またはシャム手術を実施し、通常の食事を与えられたラットをコントロール群とした。16 週投与後に、心機能を心エコー、ラジオテレメトリーで評価し、AF 易誘導性を経食道心房バースト刺激 (体表心電図にて少なくとも 1 秒間、P 波の消失、RR 間隔の不整を認めた時を AF と判定) にて、電気生

理学的マッピングにより伝導遅延時間を計測し電気伝導の不均一性を評価した。左房においては、チロシンヒドロキシラーゼ染色により交感神経支配を評価し、シリウスレッド染色によって線維化を評価した。AD ラットはコントロール群に比べ交感神経活性化による左心房の構造変化が認められ、左房の伝導障害を認めた。一方で RDN の実施は、シャム群と比較して左房リモデリングを改善させ、左房径の減少、AF 誘発性を改善し、血圧低下、腎機能とは無関係に左房の伝導の不均一性を改善させた。これらの結果から RDN が、CKD における AF のリスクを低減するための治療法に成り得ると結論づけている。

近年、高血圧 + 症候性 AF 患者においても RDN と肺静脈隔離術 (PVI) 併用療法の有効性が報告されており AF 治療における RDN の有効性が注目されている。学会によっては、RDN は AF 治療であるというテーマが前面に立つセッションもある。AF の発生機序としての交感神経活性化に着目した非常に魅力的な治療オプションである一方で、臨床応用には多くの課題もある。これらの基礎研究とともに、心房細動を有する高血圧患者における RDN との併用または非併用での AF 発生、AF 持続時間および PVI の安全性と有効性を検討する臨床試験 (SYMPPLICITY AF 試験: NCT02064764 および ASAF 試験: NCT02115100) が進行中であり、結果が待たれる。研究の解釈上の制限について非常に丁寧に論じていることも本論文の特徴である。著者らは、ラット実験と臨床的 AF では、イオンチャネル分布や電気生理学的特性の違い、内因性心房細動と誘発心房細動の違い等もあることから解釈は限定的であることにも言及している。カテーテル RDN 以外にも、心外膜脂肪パッド除去、心内神経節叢アブレーション、神経節星状神経アブレーション、頸動脈化学受容器除神経等の新しいインターベンションも同様の効果が示唆されており、今後の研究成果を期待したい。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
西浦 照二、朔 啓太)

新著紹介

人体大全 なぜ生まれ、死ぬその日まで 無意識に動き続けられるのか

ビル・ブライソン 著

桐谷 知未 訳

新潮社 / 2021年(本体 2,700円+税)

ISBN978-4-10-507231-5

“THE BODY: A GUIDE FOR OCCUPANTS [身体：(臓器という)居住者に対するガイド]”紹介者がタイトルを直訳するとこのようになるが、個人的には、翻訳のタイトルは、BODY(人体)を動的に表しており、この本の核となる部分をうまく表現していると思う。というのは、encyclopediaという表現をあえて用いないところに、人体を構成する臓器の“神秘”を表現する意思のようなものが感じとれるからである。この手の本としては珍しく、本国だけではなく日本でもかなり売れている本である(例えば、本稿の執筆段階でAmazonの科学史・科学者の売れ筋ランキング11位)。といっても、本書は新書本のように、手軽に読める本ではない。しかしながら、医学生理学の教科書のように各臓器の役割を記述するのではなく、様々な文献を狩猟し、“読み物”としてのストーリーを構成しているところに本書の面白さがある、と言える。

人体を語る。このことには、特別な意味があるようである。このようなことを考えた先駆者は実は存在し、高名な科学者であるJ.B.S ホールデンやA. カレル等によって試みられた。ホールデンは『人間とはなにか』(What is Life? 1947年、邦訳1952年)において、哲学者デカルトが唱えた「人間機械」という考えに触れ、“「人間機械」という考え方はある程度正しい(人間の理解は、ケミカルマシンとしての認識を進めるべきであると)。ただし、機械以外の働きをする部分にこそ(例えば、部品交換ができないという事象等)、デカルトのいう二元論とは別に人間の神秘が宿っている”、という言葉を行った。カレルは『人間 この未知なるもの』(1935年、邦訳1994年)において、当時手に入る人間のデータ(主に生理学のデータ)を用いて、人間に関するラフな、しかし包括的な“まとめ”を行った(これが、人間を統合的に理解する第一歩であると)。紹介者の理解では、思想の取り扱い(主として「優生学」に関すること)に多



ビル・ブライソン 著・桐谷知未 訳
『人体大全』(新潮社刊)

少問題はあるものの、両科学者の記述は現在から見ても十分に通用する洞察が含まれている。ところで、ビル・ブライソンの「人体大全」は、これらの先駆的著作に決して劣らない。いや、むしろ現代的にアップデートされた様々な工夫がみられるので、以下ではその著作のガイド的な試みを行うこととした。

さて、全体は23章で構成されるが、導入となる第1章「ベネディクト・カンバーバッチのつくりかた」から、いきなり読者を引き付ける。“人を

つくるのに必要な元素を集めると、一体いくらかかるのだろうと?”。これは素朴な疑問であり、詳細は本書に譲るが、人間に存在する元素は59種類(そのうち必須元素が24種類)で、成人の体重より得られる各原子のモル数をドル換算していくと、約15万ドル強となるらしい(日本円にして、現在のレートで~2,200万円)。しかしながら、これらをいくら寄せ集めても、ゼロからヒトを作り上げることはできない。それどころか、1つの生きた細胞さえ作ることができない。これは、人体に関する驚嘆すべきことであり、ヒトのゲノムのシーケンスが決定されている現在でも、変わらない。ヒトゲノムシーケンスが読まれて明らかになったことは、これは完全な設計図等ではなく、不完全な“生命のハードディスク”のようなものだ、ということである。とはいえ、自分が関わったプロジェクトの話で恐縮だが、当時シーケンスの技術が未発達な段階で、ゲノムのサイズとしては巨大なヒトのゲノムを読もうとするプロジェクトにも、おそらく特別な意味があったようである(それは、より良くヒトを理解しよう、等という“ぼんやり”した意味ではなく、遺伝性疾患の原因遺伝子を同定するためであり、ヒト遺伝子領域の発見のために様々な生物のゲノムが読まれた)。そして、“生命の神秘”について著者は巧い表現をしており、(生命活動という)オーケストラに指揮者がいない、ということである。それは、物質レベル、細胞レベル、および組織レベルの相互作用の結果であり、これらの駆動力になるのが、“進化と適応”ということになる。

続いて、2章から17章までは、人体の居住者に対するガイドを行っている(私見では、著者のタイトルは、この部分に力点が置かれていると思う)。皮膚から始まり、脳、感覚器、口腔、心臓、骨、免疫系、消化器、および生殖器と、主要な臓器・組織をカバーする形で、縦横に記述する。といっても、先ほども触れた通り、生理学の教科書のように科学的な事項を羅列あるいは説明するという形をとるわけではない。本書の記述の仕方に特徴的なことは、各臓器に対する知見がどのように積みあがってきたのか?あるいは、どのような人物が関わってきたのか?という科学史的方法を採用しているところにある。紹介者に関心のあるところを、以下に列挙する。

- 科学史上に埋もれた、いわゆる「栄光なき天才たち」について、生き生きと描かれている。ストレプトマイシンの真の発見者であるアルバート・シャッツ、脳地図(あるいは、ブロードマン領野)を作成したコルビニアン・ブロードマン、Y染色体を最初に発見したネッティ・ステイーブンス等(なお、ここでは触れられていないが、ビタミンAを発見した鈴木梅太郎や

コールタールに含まれる発がんプロモーターを予言した山際勝三郎も、この中に含まれる)。

- 科学の世界では偉大な発見者が脚光を浴びるが、医学に応用可能な形で具現化してきた人物にもスポットを当てる。例えば、ペニシリンを発見したのはフレミングだが、ペニシリンを大量に産生する菌を探索し、大量精製する方法を確立したエルンスト・チューンやハワード・フローリー。インスリンを発見したのはバンディンクとマクラウドだが、インスリンを抽出する最も効果的な方法を思いつき、大量精製する方法を確立したJ.B. コリッパ等である。
- ある意味“機会”は平等であり、偉大な発見をしたとされている科学者も、間違った洞察をすることがある。例えば、循環器の領域では、ウィリアム・ハーヴェイは、“血液循環”を発見した循環器研究のパイオニアだが、血液循環と呼吸の重要な関係を見落としてしまった(動脈血と静脈血の色の差は、むしろ自分の学説にとって不利と考えていたようだ)。ライナス・ポーリングは、化学結合に量子化学という概念を導入した偉大な科学者であるが、DNAの構造をなぜか“3重らせん”という立体化学的に無理なモデルを考え、ビタミンCの大量投与が、風邪やインフルエンザ、そしてある種のガンにも効くという学説を発表してしまった。
- 未知の領域に挑んだ、野心的な外科医の活躍も見逃せない。動物実験の知見が蓄積していない段階で心臓移植手術に挑んだクリスチャン・バーナード。胆嚢や虫垂炎の手術を世界に先駆けて始め、様々な外科的方法を考案したウィリアム・スチュワート・ハル(ホール)ステッド等。特にハルステッドは、手術のために自らの血液を輸血し、疼痛を緩和する麻酔法を考えるために薬物中毒患者になってしまう等、波乱万丈の人生を送った人物である。

さらに、18章から23章(終章)までは、ヒトの命が始まり、命がおわるまでについて、記述している(私見では、翻訳者のタイトル訳はこの部分に力点が置かれていると思う)。

紹介者の理解では、著者はこの部分にこそ“生命の不思議”があると考えている。すなわち、一回の無作為なタイミングでの性行為で受精に成功する確率は、わずかに数パーセントである(近年は、文明病ともいえる男性の精子数の減少もあり、さらに確率が低下している)。そして、受精卵が着床して赤ちゃんが出産され成長し、著者のいう“同居人”が無意識下で躍動し、死を迎えることでその役割を終える、と。ここで、紹介者の興味を惹くところは、生物の寿命を心拍数(ヒト~2億回)と定義するのならば、ヒトの平均寿命は精々40~50年くらいである。ところが、医学・衛生

学の発達により、平均寿命は2倍に伸びてしまった。第22章「良い薬と悪い薬」に興味深い表が載っているが、1900年には結核、インフルエンザ、およびジフテリアのような感染症が死亡数の半数以上の原因であったのに、現在は数パーセントに抑え込まれている(がんや心血管疾患がそれにとって替わった)。このことは、がんや心血管疾患が突然出てきたというわけではなく、昔は別の原因(感染症等)で先に死亡することを意味する。そして、進化ということを見ると、集団における生物の(ヒトの)最大の役割は次世代を残す、ということにあるので、生殖適齢期を超えた年齢まで寿命が延びることは想定されていなかったはずである。それが、人体に想定されていない様々な“ミスマッチ”を生み出すのだろう、ということを見事に考察している。

ところで、本書にジフテリアの話が出てきたので、自分の経験を語ることをお許し願えるだろうか?実は、ジフテリア毒素が細胞内に侵入するためには、細胞表面に提示される受容体が必要となってくるが、当時、ヒトとマウスの体細胞ハイブリットパネルを利用することにより、ヒトの染色体5q15-qter領域にジフテリア感受性領域がマップされていた(ハイブリッド細胞はヒトの染色体を部分的に保有する。そして、マウスの細胞と比較してヒトの細胞は、ジフテリア毒素の感受性が1,000倍以上高い)。後に、この受容体はHB-EGFという増殖因子であることが、判明した(染色体の位置情報にも、きちんと対応していた)。私は、ポストドクになり始めの時期に、ジフテリア受容体のフォームであるHB-EGFの膜型のみを発現する変異マウスの解析を行っていた。*In vivo*の研究というのは地味なもので、そのときも苦労して変異アレルに置換されたマウスを獲得し、ホモマウスを得るための交配を行っていた。ここで、ホモマウス自体は得ることができたが、一見何の異常もないように見えた。ところが、ある時マウスのケージの様子を見に行くと、メスのホモマウスが苦しそうにうずくまっているように見えた。様子が気になったので、そのマウスを指でつつくと、ピクッとなって痙攣し始め、突然目の前で死んでしまった。そのときは、何が起きたのかまったく理解できなかったが、何となく原因を究明しようという気分になり、近くの解剖台に死亡したマウスを持っていき、開胸した。そうすると、通常のマウスに比べて、明らかに心臓が巨大になっているように見えた(ここで、「肥大」や「拡大」のような言い方をしなかったのは、当時心筋症のことをよく知らなかったため)。直感的に、

「これが死亡原因なのでは?」と思ったが、これが拡張型心筋症様の表現型であることがわかったのは、後のことである。だが、この経験が後に自分を循環器病の研究領域へと誘(いざな)った1つの動機であった。

なお、ここで著書の中で気になった部分について触れる。第11章「ヒトが生存可能な環境とは」では、先人たちの大胆な冒険心(あるいは、アクシデント)によりヒトの生理学的機能の理解が深まったという言及があり興味深い。731部隊に関することは、少し記述を抑えた方が良いのでは?と、思う。731部隊は存在し、生体実験が行われたというのは、事実である。ただし、本書で書かれたような大規模な細菌兵器の実験が行われたのかどうかについては、判断を留保する。というのは、731部隊からアメリカ軍に引き渡された情報については本書でも言及されたが、それを元に作成された公式文書「フェルレポート」および「ヒル・ビクターレポート」では、細菌兵器の実験自体はあったものの、それは実用化とは程遠く、小規模であると読み取れるためである(それゆえ、このことは著者の依拠した資料や外国からの報道に誇張があるためではないか?と考えられる)。

最後になるが、著者の「短いあとがき」に触れようと思う。本書によると、執筆時点(2020年4月)では、まさにコロナ禍が始まった時期であるが、非常に科学的な抑制のとれた態度である。「まだわかっていないことは多く、未来がどこに向かうのかは、見当もつかない」と(私見では、その後の経過を見ると、コロナウイルスは感染性は高いが、病原性の低い系統に置き換わっていった。そして、欧米ではすでにマスクは外されている)。著者は、第3章「微生物病との「甘い生活」」において興味深い例を挙げている。ひとりの有志が鼻孔に、鼻水が出るのと同じ速度で液体が漏れる装置を取り付け(この液体は、紫外線照射により可視化される)、その状態で他の被験者としばらく交流したのちに紫外線のスイッチを入れると、被験者の手足自体、グラス、ドアノブ等、あらゆるところが発光した。このことは、ウイルスは急速に拡がり、防ぐことが難しいことを意味する。それゆえ、著者のいう「次回をもっとしっかり備えておこう(ただし、科学的な思考は失わずに)」には同意する、ということになる。

(国立循環器病研究センター分子薬理部
山崎 悟)

研究室紹介

国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部

松 下 裕 貴*、朔 啓 太*

はじめに

国立循環器病研究センター（国循）は国立高度専門医療研究センター（ナショナルセンター）の一法人です。厚生労働省直轄の施設等機関であった旧国立循環器病センターから2010年に独立行政法人へ移行しました。その名のとおり循環器を専門とする日本最先端の医療機関であると同時に、脳卒中・循環器疾患を専門とする医学研究機関でもあります。国循は「病院」「研究所」「研究開発基盤センター」の3部門から成り、これらを一体として運営していることが大きな特徴です。2019年7月に現在のJR東海道線岸辺駅前に移転し、医療クラスターである健都構想の一角を担う存在となっています。

循環動態制御部は国循の研究所で最も歴史がある研究室の一つで、2代目の専任部長である菅弘之先生の着任後、現在にまで至る研究文脈が確立しました。また、研究分野は、循環制御医学会の趣旨そのものであることから、学会員の先生方とは密接な関係を持ちながら歴史を紡いできました。本研究室紹介のページでは、循環動態制御部の歴史をご紹介した上で、現在の取り組みや実験室の様子について紹介をさせていただきます。

循環動態制御部の歴史

循環動態制御部は、昭和52年6月1日付で研究所発足と同時に設立した部です。開設日より翌昭和53年までは、岡小天研究所所長が部長を兼任し、昭和53年に京都大学より荻野耕一先生が初代部長に着任しました。その後は、菅弘之先生が2代目部長となり、当部の現在にまで至る研究文脈が確立しました。菅先生が岡山大学医学部生理学部教授に就任された後に、砂川賢二先生が3代目部長となり、砂川先生が九州大学医学部循環器内科教授へ就任された後に、杉町勝先生が4代目部長となりました。杉町勝先生が定年退職となり、現在は西中知博兼任部長(人工臓器部部長)の

下、川田徹先生、上村和紀先生および著者(朔啓太)が室長として当部における主な研究活動をしています。

循環動態制御部における研究と現在の取り組み

当部は循環の成り立ちを知ることを基礎として、その機能や調節系を応用した治療法の開発に取り組んでいます。具体的には、循環動態をできるだけシンプルに数理モデル化し、その上で、最適な制御方法を模索しています。また、最適制御を達成する上で医療機器開発は必須であり、多くの企業と共同研究・開発を実施しています。さらに、医療スタッフや医薬品・医療機器開発に関わる企業へのアドバイスを介して現在の医療を最適化する試みにも取り組んでいます(図1)。

1) 循環を知る

心室の重要な機能が内包された圧容積関係(PV loop, pressure-volume loop)や循環の成り立ちを単純明快に説明する循環平衡理論(Guyton's circulatory equilibrium)を用いることにより、循環動態がどのように成り立ち、どのような異常が生じているのかを明らかにすることができます。

菅らは、左室収縮期末圧と容積の間にある直線関係(ESPVR, end-systolic pressure-volume relation)を見出し、この直線の傾き(E_{max})は負荷に依存しない収縮性を表す指標であることを提唱しました¹⁾。その後、砂川らは、拡張末期容積の容積軸上点とPV loopの左上に位置する収縮期末圧容積点を結んだ直線の勾配を実行動脈エラスタンス(E_a , effective arterial elastance)と定義しました²⁾。 E_a は心室に対する後負荷の指標であり、心拍数と血管抵抗によって傾きが決まります。これらは1回心拍出量を理解する上で非常に重要なコンセプトですが、循環動態の理解には、ガイトンらが提唱した循環平衡に統合する必要があります。上村室長らは、左心、右心、静脈還流を3次元グラフ上で統合する一般化循環平衡モデルを確立し、様々な病態が同モデル上で明確に理解できること

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

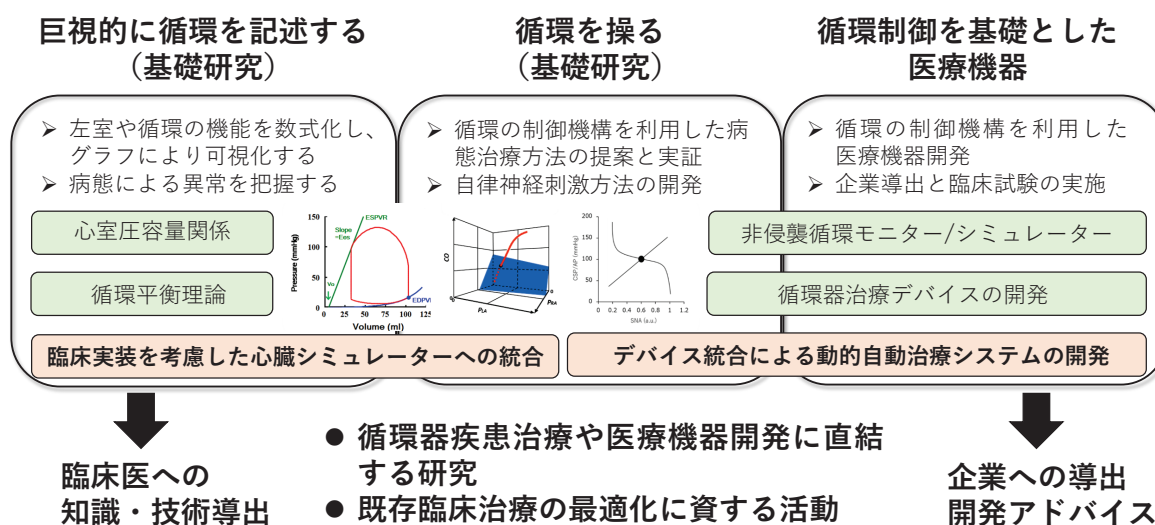


図1 循環動態制御部の研究

を繰り返し示しています³⁾。現在、当部では、やや複雑に感じるこれら循環動態理論を臨床で利活用できるように、日常で測定可能な循環動態指標を入力するだけで循環シミュレーションができるシステムの開発も行っています。

2) 循環を操る

また、循環恒常性を維持する調節系の解明にも取り組んでいます。特に、迷走神経や動脈圧反射は、循環調節に大きな関わりを持ちます。心臓は交感神経と副交感神経(迷走神経)による二重支配を受けていますが、交感神経と迷走神経では心拍数調節における周波数応答の特性が異なります。当部では交感神経刺激および迷走神経刺激に対する心拍数応答の違いを工学的に導き出し、生理的・病態的意義を考察しています⁴⁾。また、動脈圧反射研究においては、反射弓の圧を感知する動脈圧受容器から交感神経活動まで(中枢弓)と交感神経活動から血圧まで(末梢弓)に反射弓を分け、さらに再統合する開ループ法を用いています(baroreflex equilibrium diagram)。これにより、中枢弓は入力周波数が高くなるほど応答が大きくなる微分特性を持ち、末梢弓は入力周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過特性を示すことを明らかにし、様々な病態、治療におけるそれらの変化を検証しています⁵⁾。

3) 医療機器開発

循環の制御機構を利用した医療機器開発にも取り組んでいます。特に迷走神経刺激カテーテルの開発は、AMEDの医療機器開発関連事業を3事業に渡って支援を受け、第2回AMED理事長賞や日本ベンチャー学会会長賞を受賞しました。現在、治験にむけて九州大学および開発企業との共同研究が進行中です。また、心不全の遠隔診療サービスの開発を2022年度から開始し、これもAMEDの支援を受けています。さらに、血圧計

や経皮的左室補助ポンプカテーテル、シミュレーターを基礎とした診療支援技術、心筋梗塞治療デバイス等、様々な最新技術の検証を大動物にて行っていることも特徴です(表1)。

研究室・実験室の様子

現在は、3名の室長(上村、川田、朔)と上級研究員(李)のもと、リサーチフェロー、非常勤研究員、客員研究員、研究補助者を含めて総勢20名以上の活発な研究室です。研究室では、吹田市の街並みが一望できる見晴らしの良い部屋で、循環器内科医・麻酔科医・心臓外科医・集中治療医等の医師のみならず、獣医師や臨床工学技士、医工学専門家等も参加し、多面的な議論や検証が展開されています(もちろん雑談も)。海外の企業や大学との合同カンファレンスが月に数回行われるため、コロナ禍でありながら、国際的な視野を持つ機会もあります。実験室は研究棟の1階と4階にあり、循環制御に関する小動物・大動物実験がほぼ毎日行われています。大動物による実験ではIABPやECMO(VA-ECMO/VV-ECMO)、Impella等の機械的補助循環を組み合わせたダイナミックな実験を数多く行っており、さながら救急外来や緊急カテーテル、心臓外科手術のような雰囲気です(図2)。

さいごに

我々の研究や活動が循環器医療の役に立つことは火を見るよりも明らかです。「超臨床的研究開発」を共に推進する仲間を随時募集しています。基礎研究者や開発人材に本気でなりたい方から循環動態知識を身につけて臨床に活かしたい方まで、様々なニーズにお応えすることが可能です。参加を希望される方は朔啓太(saku.keita@ncvc.go.jp)まで連絡をください。

表1 循環動態制御部で進んでいる医療機器開発(プレスリリースしているもの)

開発物	内容	URL
迷走神経刺激カテーテル： JOHAKU	AMED 医工機器開発推進事業採択	https://www.amed.go.jp/koubo/12/01/1201C_00018.html
	日本ベンチャー学会会長賞受賞	https://www.jst.go.jp/pr/announce/20220908-2/pdf/20220908-2.pdf
心不全診療支援サービス： Caseline-HF	AMED 遠隔 AI 実装事業採択	https://www.amed.go.jp/koubo/14/02/1402C_00012.html
	5者共同プレスリリース	https://www.ncvc.go.jp/pr/release/pr_34611/
心血管バイオデジタルツイン： CV-BioDT	NTT Research 社とのプレスリリース	https://www.ncvc.go.jp/topics/20210209/
循環平衡シミュレーター： SimArthur	循環平衡シミュレーションソフトの公開	https://simarthur.jp/
循環動態教育： 循環動態アカデミー	循環動態アカデミーの活動報告	https://circ-dynamics.jp/



図2 循環動態制御部の紹介

文献

- 1) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-22.
- 2) Sunagawa K, Burkhoff D, Lim KO, et al: Impedance loading servo pump system for excised canine ventricle. *Am J Physiol* 1982; 243: H346-50.
- 3) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 4) Kawada T, Ikeda Y, Sugimachi M, et al: Bidirectional augmentation of heart rate regulation by autonomic nervous system in rabbits. *Am J Physiol* 1996; 271: H288-95.
- 5) Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, et al: High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1149-56.

機器紹介

ウェアラブルデバイス血圧計

岸 拓 弥*

これから来るべき Society5.0 では、サイバー空間(仮想空間)とフィジカル空間(現実空間)を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会(Society)である。狩猟社会(Society 1.0)、農耕社会(Society 2.0)、工業社会(Society 3.0)、情報社会(Society 4.0)に続く、新たな社会を指すもので、第5期科学技術基本計画において我が国が目指すべき未来社会の姿として初めて提唱されたものになる。Society4.0の現代では膨大なデータがあっても、それを人の手によって精査するしか活用や共有の方法がなく、少子高齢化が進む社会の中でその人材を確保することが困難になっている。しかし Society5.0 とは、最新テクノロジーを活用し、社会的な課題・問題を解決し、一人ひとりがより豊かで快適に暮らせる社会を目指す。医療においても、医療機関に足を運ばなければ受けられなかった検査や、専用の機器を用いた検査も、現在はモジュール化され、スマートフォンと接続し、自宅で簡単な検査が可能となる。また、そのデータを持ち込めば医療機関で検査を待つ時間を短縮できるほか、オンラインでより詳細な診断を受けることが可能となる。ここで重要となるものが、近年性能の向上・小型化が進んでいるウェアラブルデバイスである。ウェアラブルデバイスの開発は1990年代から始まり、2000年前後に実用化されたものの、デバイスの大きさや消費電力の問題が十分に解決できておらず、取得したデータをどう活用するのも明確ではなく、ストレージの方法もデバイス内に蓄積されるものであったため、その時点では普及拡大には至らなかった。しかし、2010年をすぎた頃から高性能なスマートフォンが普及し一人一端末の時代が到来し、クラウドコンピューティングとの連携も可能となった上に、デバイス自体の小型化・低消費電力化・低コスト化が進んだことで、加速度的に進化した。

現在、本邦で4,300万人いるとされている高血圧症は、脳心血管病の原因として最も重要であり、臨床指標である血圧は医療機関だけではなく自宅で測定することが可能であり、多様な作用機序で

臨床的有効性が証明されている複数種類の降圧薬が保険診療で処方可能である。そのような高血圧診療に求められるのは、全ての高血圧症の国民が医療機関を受診し、ガイドラインに基づく医療判断と治療を受け、脳心血管イベント発症を抑制することである。一方で、高血圧患者の治療状況は決して良好とは言えない。その要因に、病院を受診することの心理的・時間的・距離的な障壁があることは否定できない。さらに、COVID-19感染症が拡大している2020年春以降、感染を懸念して病院を受診を控える患者数は少なくない。患者が病院に移動して受診し、医療行為を受け、発行された処方箋を薬局に持参し内服薬を受け取って帰宅する、これまでの外来診療スタイルだけに固執すると、この状況は改善できない。そこで注目されるのは、遠隔健康相談医療やオンライン診療を含むオンライン上で行う医療サービスである遠隔医療であるが、その鍵となるものが近年急速な進歩を遂げているウェアラブル血圧測定デバイスを活用した遠隔血圧モニタリングである。

手首で血圧を測定する血圧計は既に以前より販売されているが、オムロンヘルスケア社のウェアラブル血圧計 HeartGuide (HCR-6900T-M) は、外観は腕時計であり、まさに腕時計のように日常的に装着できるウェアラブルタイプの血圧計であり、血圧測定の精度は管理医療機器としての認証を取得しているだけではなく、歩数や睡眠等のバイタルデータも測定可能である。さらに、スマートフォンと血圧・活動・睡眠のデータを Bluetooth 通信で自動に記録し、血圧変動を折れ線グラフにして活動の目標に対する達成度や睡眠の長さや質(体動)を可視化し、傾向を分析したレポートを確認することもできる。アプリに記録した測定値のメール送信や、データは家族との共有も可能なので、遠くに住む家族の健康状態の確認も可能である。ウェアラブル血圧計はこの他にも既に多数販売されており、今後は既存のウェアラブルデバイスでも、カフを使わず電圧測定センサーによって血圧を算出する技術やバンドを伸縮できる血圧測定

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

用のカフとして使用するバンドを用いた血圧測定技術が既に特許取得されている。また、製品化には至っていないが、光を用いた血圧測定ウェアラブルデバイスの基盤技術開発は進んでおり、カフ測定ではできない圧波形測定が可能になることも期待できる。

ウェアラブルデバイスの活用は、病院における医療だけに留まらない。疾病予防や個人・企業の健康管理さらには、従業員の業務負担軽減に、ウェアラブルデバイスの活用がはじまっている。企業においては、従業員の勤務中だけでなく日常生活における様々な生体情報を収集し、社内のポータルサイトから確認できるようにすることでセルフケアも可能になる。また、それらの蓄積データを産業医・保健師が活用して従業員の健康サポートを行うことで、生活習慣病を最も発症しやすい労働年齢世代における疾患予防に役立てることが期待できる。さらには、ウェアラブルデバイスで得られたデータから、集中力の低下やストレス

チェックを行うことで、必要な場合は休息を促すことや、労働環境・勤務体系の最適化を図ることも可能となる。しかも、これらがスマートフォンやパーソナルコンピュータを用いてクラウド上で一元管理され、個人が把握・活用できれば、まさにパーソナルヘルスレコードによる実践的かつ能動的な健康管理である。在宅での介護診療や終末期医療においても、ウェアラブルデバイスは有用である。常に生体情報をモニタリングすることで遠隔診療が可能になれば、効果的な疾病管理や介護・悪化予防が可能になる。

つまり、ウェアラブルデバイスは、単なる個人の生体情報モニタリングセンサーではなく、個別最適化された医療・介護を一生涯にわたって提供するための、いわば「人生と医療のタッチポイント」のようなデバイスになることが、Society5.0時代におけるSDGsとしての医療には不可欠である。

機器紹介

インターサージカル個人防護用呼吸マスク
「i-Pro™ マスク」

西川美佳*、高田真里菜*、篠島理*、高田香*
藤原茂樹*、江口覚*、高石和美*、川人伸次*

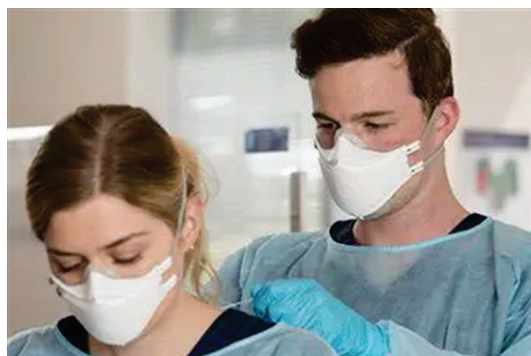
はじめに

昨今の新型コロナウイルス感染拡大を受け、多くの医療従事者の間で、個人防護用マスクの需要が高まり使用されている¹⁾。しかし、N95マスクを代表とする従来の個人防護用マスクは、元来工業用の防塵マスクとして開発された製品であり、医療従事者向けに作られた製品ではなかった。また、長時間の装着による皮膚の圧迫創傷や、皮膚損傷といった問題点も報告されている²⁾。

個人防護用呼吸マスク (i-Pro™ マスク、インターサージカル社製、英国) (図1) は、同社が



図1 i-Pro™ マスクの外観



エコライト™ やクアドラライト™ で培ったマスク開発技術³⁾、回路フィルタや人工鼻フィルタで培ったフィルタ技術、そしてプラスチックを加工・製造する技術を基に、医療従事者向け個人防護用マスクの開発を進め誕生したものである。

i-Pro™ マスクの特性

1) 材質・形状・サイズ

クッション部分に熱可塑性エラストマーが用いられ、顔面にフィットし漏れを軽減させるほか、装着による皮膚トラブルも軽減できる。眼鏡やループ装着時の曇りを軽減し、会話による漏れも軽減した(図2)。さらに、不織布様のポリプロピレンファイバー、ポリプロピレン製外カバーが組み合わさった構造(図3)となっており、微粒子や細菌・ウイルス等に対する非常に高い除去率を有する。医療従事者向けのため、成人用として2サイズ(SM、ML 兼用)が販売されている。

2) シールド構造によるバリア性能向上

これまでの個人防護用マスクのほとんどは、フィルタ面がマスクの一部となっているため、外部からの患者飛沫、血液、体液の付着によりマスク自体が汚染され、フィルタ性能も低下する要因となった。一方、i-Pro™ マスクは正面がポリプロピレン製の外カバーで覆われており、マスクの



図2 顔面にフィットする形状

* 徳島大学病院歯科麻酔科

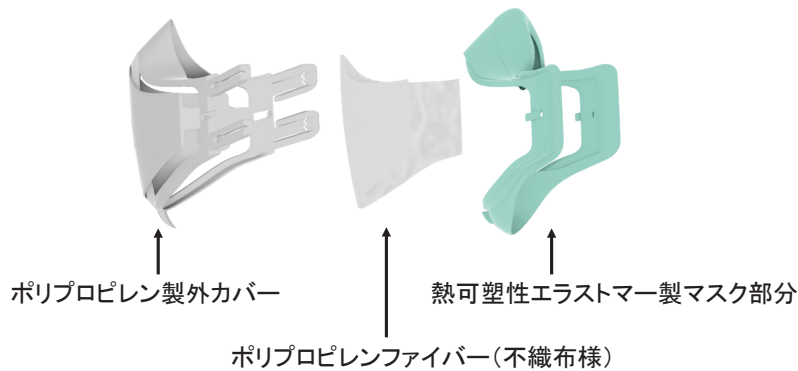


図3 i-Pro™ マスクの構造

フィルタ面が外側に出ない構造となっている。したがってフィルタ面の直接の汚染が軽減できる。

3) 流量抵抗の低いフィルタ膜による息苦しきの軽減

N95規格において、装着時の吸気時と呼気時の流量抵抗について基準が定められている。85 L/分の高い流速に対して、呼気、吸気それぞれに条件が設けられているが、N95規格の吸気時と呼気時の流量抵抗は3.4 cmH₂O、2.5 cmH₂Oであるのに対し、i-Pro™ マスクはそれぞれ、1.2 cmH₂O、1.3 cmH₂Oであり、基準値を大きく下回る結果となった（インターサージカル社内資料）。長時間の装着を伴う勤務向けの、負荷の少ないマスクと言える。

4) 高い除去率のフィルタ膜による感染対策

長年ヘルスケア環境に対応した呼吸関連製品、フィルタを開発・製造・供給してきたインターサージカル社がその経験を生かして開発した高性能フィルトレーションを有する個人保護用呼吸マスクである。呼吸回路に使用されている高性能フィルタ膜がマスクに使用されており、細菌・ウイルスに対する高い保護効果が証明されている。

微粒子濾過性能は0.3 μmの塩化ナトリウムを85 L/分で吹き付けて濾過効率を調べる。N95規格の要求基準は95%以上であるが、i-Pro™ マスクは99%以上の濾過効率を示した。細菌・ウイルスに関しては、いずれも99.999%以上の濾過効率を示した（インターサージカル社内資料）。

i-Pro™ マスクの使用上の注意

従来の個人保護用マスクと同様、顔面と接する部位に体毛がある場合、フィッティングが妨げられ十分な効果が発揮できないことがある。また呼吸困難や心疾患のある人は、使用前に医師に相談する必要がある。また、本製品はディスプレイ製品であり、ワンシフト交換が推奨されている。

i-Pro™ マスクの使用経験

著者らは実際にi-Pro™ マスクを使用し、その快適さを実感した。使用者の快適性を突き詰めた製品であり、終日使用しても全くストレスを感じなかった。これは、柔軟性の高いエラストマーシールと低い流量抵抗の効果が大きいと思われた。また、ポリプロピレン製外カバーによる安心感も絶大であった。新型コロナウイルスへの防護策としてのマスク規定がない現状において、医療用に開発された本製品は、医療従事者を守るための一助となる。特に患者の口腔・鼻腔からの感染リスクが非常に高い麻酔科・耳鼻科・歯科等の診療には特に有用であると思われた。

まとめ

新型コロナウイルスの流行を機に開発されたi-Pro™ マスクは、従来の個人防護用マスクと比較し高い性能を有するとともに、従来の個人防護用マスクの有する問題点も改善させた。クリティカルな現場に従事する医療従事者に快適な環境を提供できる優れた保護性能と快適性を兼ね備えたマスクであり、今後の更なる活躍を期待したい。

文献

- 1) Li Y, Liang M, Gao L, et al: Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2021; 49: 900-6.
- 2) Jiang Q, Song S, Zhou J, et al: The prevalence, characteristics, and prevention status of skin injury caused by personal protective equipment among medical staff in fighting COVID-19: A multicenter, cross-sectional study. *Adv Wound Care* 2020; 9: 357-64.
- 3) 曾我朋宏, 川人伸次: インターサージカル麻酔用マスク「クアドラライト™」。循環制御 2019; 40: 57-60.

脳オキシメトリ + 脳機能を同時に測定



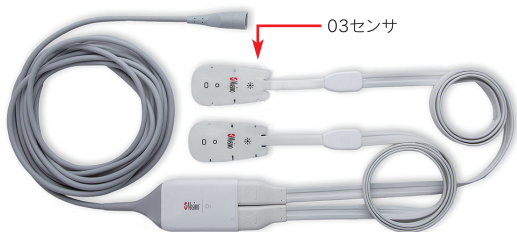
Root[®] with O3[®] (Masimo rSO₂) 2.1 in RD SedLine[®]

O3[®] (Masimo rSO₂)

動脈血酸素飽和度だけでは把握できない

脳の酸素化をモニタリング

- SpO₂だけでは把握できない脳の酸素化をモニタリング
- リアルタイムのrSO₂とベースラインの差を表示
- rSO₂がアラーム下限値を下回った時間及び差を指標化



O3モジュール

製品番号	品名
9637	O3モジュール
3756	O3センサ

販売名: マシモ ルートモニタ(O3モジュール)
医療機器承認番号: 22600BZX00344000

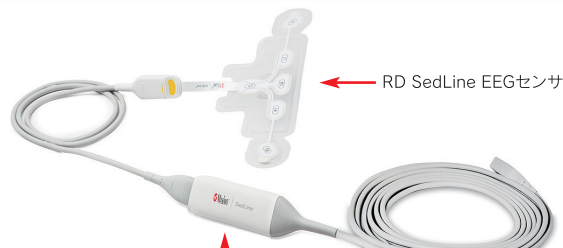


RD SedLine[®]

脳波データを解析し

左右の脳の活動をカラー表示

- 4チャンネルEEG波形をリアルタイム表示
- P*S*i (患者状態指標) にて患者さんの催眠レベルを表示
- DSA表示で左右の脳の活動をカラー表示



RD SedLineモジュール

製品番号	品名
9513	RD SedLineモジュール
4248	RD SedLine EEGセンサ

販売名: マシモ SedLine モジュール
医療機器認証番号: 226ADBZX00069000



◎診療報酬点数

L008 マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔
注11 術中脳灌流モニタリング加算……1,000点 [2018年4月診療報酬改定]

区分番号K609に掲げる動脈血腔内浸透出術(内頸動脈に限る。)又は人工心肺を用いる心臓血管手術において、術中に非侵襲的に脳灌流のモニタリングを実施した場合に、術中脳灌流モニタリング加算として、1,000点を所定点数に加算する。
[注11]に規定する術中脳灌流モニタリング加算は、近赤外光を用いて非侵襲的かつ連続的に脳灌流のモニタリングを実施した場合に算定できる

◎診療報酬点数

D214 EEG(脳波)3又は4検査(誘導)……………130点 [2018年4月診療報酬改定]

8誘導未満の誘導数により脳波を測定した場合は、誘導数を区分番号「D214」脈波図、心機図、ポリグラフ検査の検査数と読み替えて算定するものとし、種々の賦活検査(睡眠、薬物を含む。)を行った場合も、同区分の所定点数のみにより算定する。

※全ての診療において、この診療報酬点数が適用されるものではなく、各自治体の審査により異なる



マシモジャパン株式会社
東京都新宿区北新宿 2-21-1 新宿フロントタワー 24 階
TEL 03-3868-5201 FAX 03-3868-5202

薬剤紹介

ミネプロ[®]錠 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg
(エサキセレノン)加藤隆児^{*}、井尻好雄^{*}

ミネプロの特徴

- 単剤および renin-angiotensin (RA) 系阻害薬または Ca 拮抗薬との併用下で降圧効果を示し、高血圧ガイドライン 2019 で厳格化された降圧目標到達のため必要な薬剤である。
- 非ステロイド骨格を持つ化合物であり、ミネラルコルチコイド受容体 (MR, mineralocorticoid receptor) への選択性が高い。このため、内因性のステロイドホルモン作用に対する影響が少なく、女性化乳房や月経異常等の内分泌系副作用が軽減している。
- 高カリウム血症に対しては従来のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬と同様に注意が必要である (禁忌: 血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えている患者、重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満) のある患者)

本剤の開発の経緯^{1)~4)}

ミネプロ錠 (一般名: エサキセレノン) は、米国 Exelixis 社および第一三共株式会社で共同開発された非ステロイド型のミネラルコルチコイド受容体 (MR) 遮断薬 (MRB, MR blocker) である (図 1)。従来、MR 拮抗薬は MR antagonist と表記され MRA と呼ばれていたが、本剤は MRB との名称で論文発表されている。本剤は *in vitro* において、スピロラクトンやエプレレノンよりも高い MR 選択的阻害活性を有している (図 2)。本剤は、ミネプロ錠として 1.25 mg、2.5 mg および 5 mg の製造販売承認申請を行い、2019 年 1 月に高血圧症を効能・効果として承認を取得し、2019 年 5 月に発売となった。本剤は、従来品よりも単位重量当たりの効力 (efficacy) が高い薬剤である。

日本高血圧学会から 2019 年 4 月に出版された高血圧治療ガイドライン 2019 では、80 歳以上の

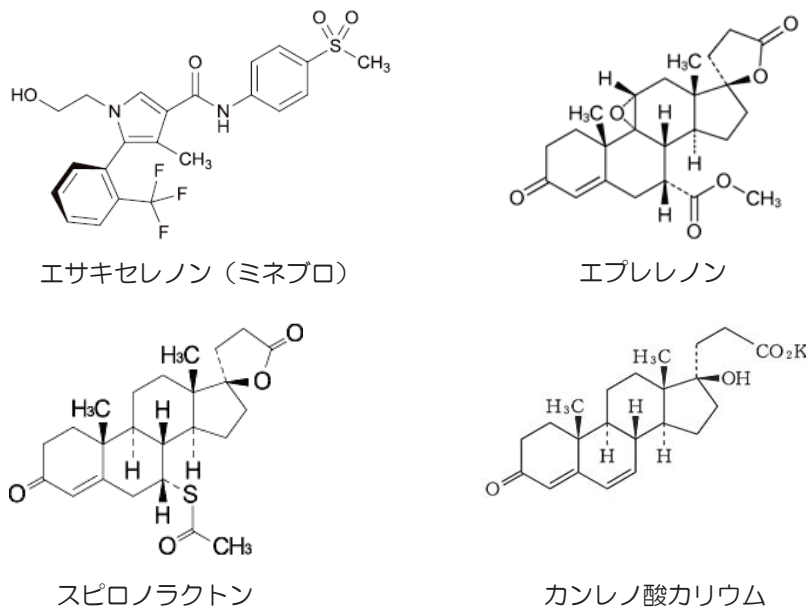


図 1 エサキセレノン、エプレレノン、スピロラクトン、カンレノ酸の構造式

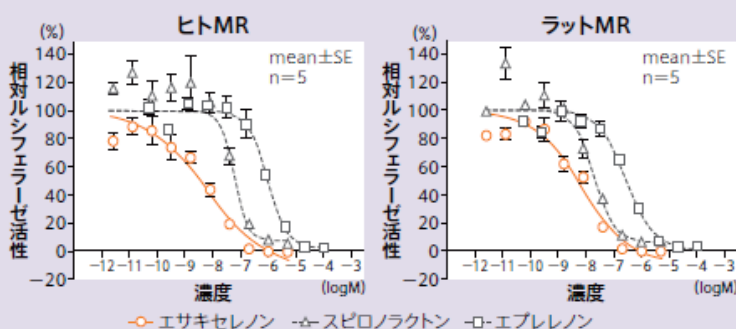
^{*} 大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室

MR及び他のステロイドホルモン受容体に対する結合性 (in vitro)

試験化合物	IC ₅₀ (nM)			
	MR	GR	AR	PR
エサキセレン	9.4	>10,000	>10,000	>10,000
スピロラクトン	36	764	133	1,200
エプレノン	713	3,060	>100,000	>100,000

MR: ミネラルコルチコイド受容体, GR: グルココルチコイド受容体
AR: アンドロゲン受容体, PR: プログステロン受容体

ヒト及びラットMRに対する阻害作用 (in vitro)



薬物	濃度	IC ₅₀ (nM)	
		ヒトMR	ラットMR
エサキセレン	2.56pM~5μM	3.7	4.9
スピロラクトン	2.56pM~5μM	66	23
エプレノン	51.2pM~100μM	970	300

図2 エサキセレンのホルモン受容体に対する結合性およびMRに対する阻害活性(文献²⁾より引用)

高齢高血圧患者を対象としたHYVET試験⁵⁾や、厳格に血圧をコントロールしたSPRINT試験⁶⁾の結果等から、降圧が心血管疾患に加えて心不全の発症抑制にも大きく寄与すること、また、降圧による心血管疾患発症抑制には厳格な降圧が効果的であると示唆されたことから⁷⁾、高血圧基準は従来通りの140/90 mmHg以上とする一方、降圧目標は、75歳未満は130/80 mmHg未満、75歳以上は140/90 mmHg未満と2014年に出版されたガイドラインよりも厳格化されている。従来までのガイドラインにおいても、カルシウム(Ca)

拮抗薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB, angiotensin II receptor blocker)、アンジオテンシン変換酵素(ACE, angiotensin converting enzyme)阻害薬、サイアザイド系利尿薬、β遮断薬が主要降圧薬とされているが、降圧薬1剤で降圧目標を達成することは多くの場合困難であるため、異なる作用機序を持つ降圧薬の併用が推奨されてきた。さらに薬物不応の難治性高血圧症のうち、約10%が高アルドステロン症であることが確認される等、難治性高血圧症に不可欠な薬剤と

して期待される。

ところで、古くからMRBは存在しているが、これまで副作用や禁忌事項等のためにあまり広く使用されていなかった背景がある。第1世代のMRBであるスピロラクトン(アルダクトンAほか)はステロイド骨格を有するため性ホルモン受容体を介した女性化乳房や月経異常等の性ホルモン系の内分泌系副作用を発現しやすいという問題点がある(図2)。第2世代のエプレノン(セララ)は、ステロイド骨格に改良を加え、MR選択性を高くすることで、内分泌系副作用が軽減されている。さらに本剤は非ステロイド骨格とすることで、性ホルモン作用のみならず、ステロイドホルモン作用も分離することができた。

MRBはこのように進歩しているわけであるが、エプレノンは米国で行われた臨床試験において、高カリウム血症が散見されたために、「高カリウム血症の患者」、「重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30 mL/分未満)患者」への投与は禁忌となった。本剤も「血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者、重度の腎機能障害

(eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満)のある患者」は禁忌である。したがって、本剤においても使用時には腎機能および血清カリウム値に細心の注意が必要である(図3)。カリウムの反応性に関しては、今後さらなる研究を待ちたい。

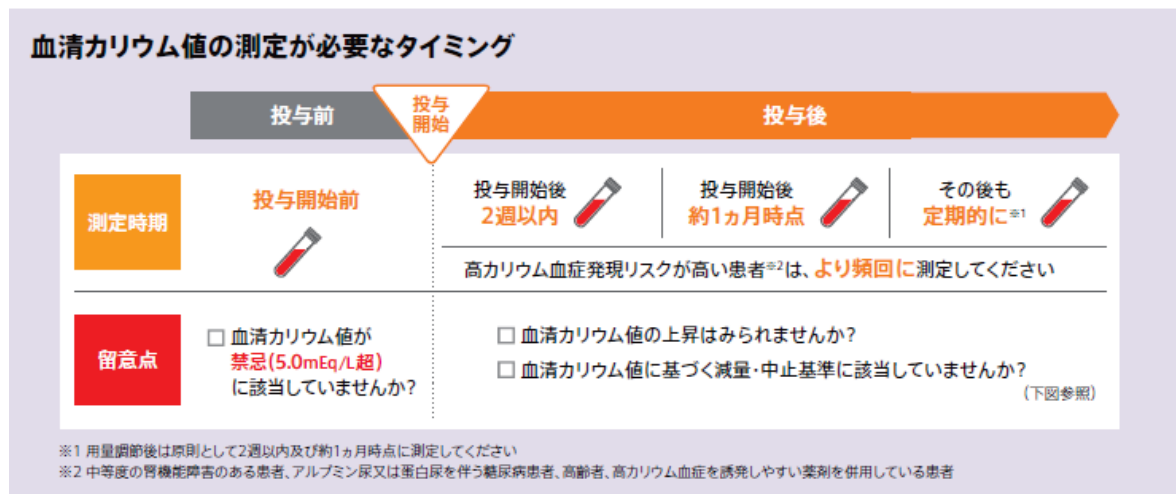
臨床試験結果については、長期投与試験では、52週までの全期間を通して単剤およびレニン-アンジオテンシン(RA, renin-angiotensin)系阻害薬またはCa拮抗薬の併用下で降圧効果が認められ、忍容性は良好であった。また、中等度腎機能障害合併高血圧症およびアルブミン尿を有する2型糖尿病合併高血圧症患者でもRA系阻害薬との併用下で降圧効果が確認され、血清カリウム値の変動を含む忍容性は良好であった。さらに、III度高血圧症患者、原発性アルドステロン症患者に

においても降圧効果が確認されている。

以上のことから、高血圧治療ガイドラインでは、MRBは主に治療抵抗性高血圧に対する4剤目として位置づけられている。なお、中等度の腎機能障害(eGFR 30 mL/min/1.73m²以上60 mL/min/1.73m²未満)のある患者およびアルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25 mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値等、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5 mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5 mgまで増量することができる。

効能または効果

高血圧症



血清カリウム上昇時の対処法

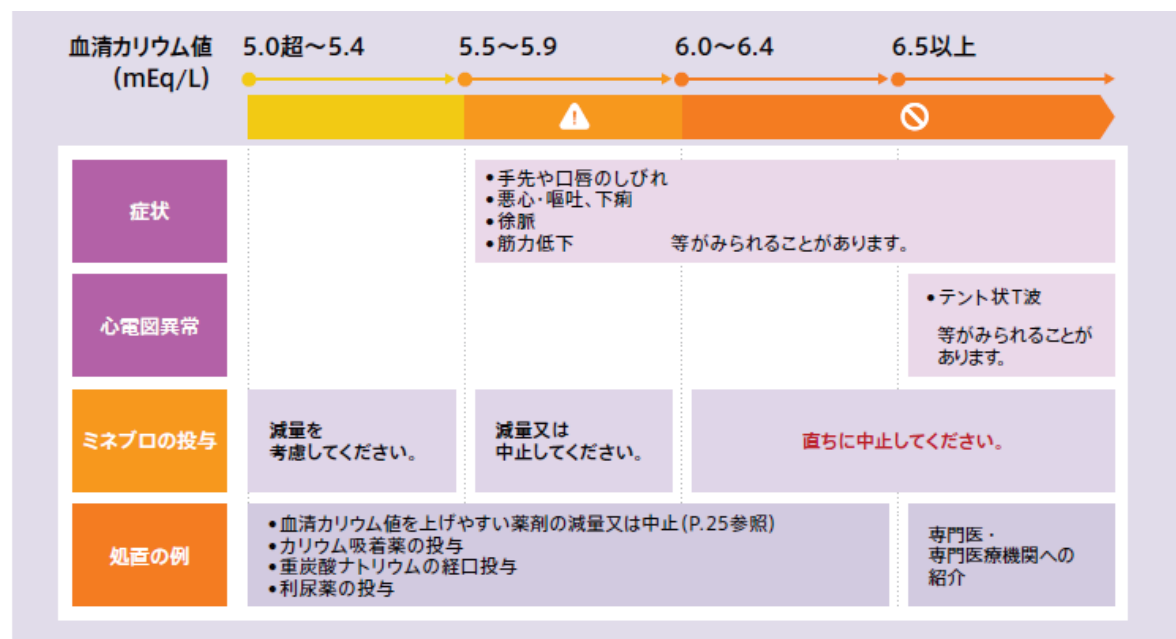


図3 血清カリウム値測定時期と高カリウム血症時の対処法(文献²⁾より引用)

用法および用量

通常、成人にはエサキセレンとして2.5 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mgまで増量することができる。

用法および用量に関連する注意

- ・ 本剤の投与中に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5 mEq/L以上の場合は減量ないし中止し、6.0 mEq/L以上の場合には直ちに中止する。
- ・ 中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満)のある患者およびアルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25 mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値等、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5 mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5 mgまで増量することができる。

作用機序(図4)^{1)~4)}

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンは、尿細管上皮細胞に存在する核内受容体であるMRに結合することで、尿中ナトリウムおよび水分の再吸収を促進するとともに尿中へのカリウム排泄を促進し、血中電解質量や循環血液量を調節している。この作用が過剰に持続することは循環血量の増加を来し、高血圧の一因となることが知られている。

エサキセレンは非ステロイド骨格を有するMRBであり、MRへのアルドステロンの結合を選択的に阻害し、MRの活性化を抑制することで降圧作用を示す。

薬学的管理と服薬指導のポイント

1) 本剤の適正使用に必要な確認事項^{1)~4)}

1. 禁忌(併用禁忌も含む)

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・ 高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者
- ・ 重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満)のある患者
- ・ カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム)、アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)
- ・ カリウム製剤(塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム、酢酸カリウム)

(本剤の作用機序から、これらの薬剤との併用により血清カリウム値を上昇させるおそれがある)

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ・ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。
- ・ 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

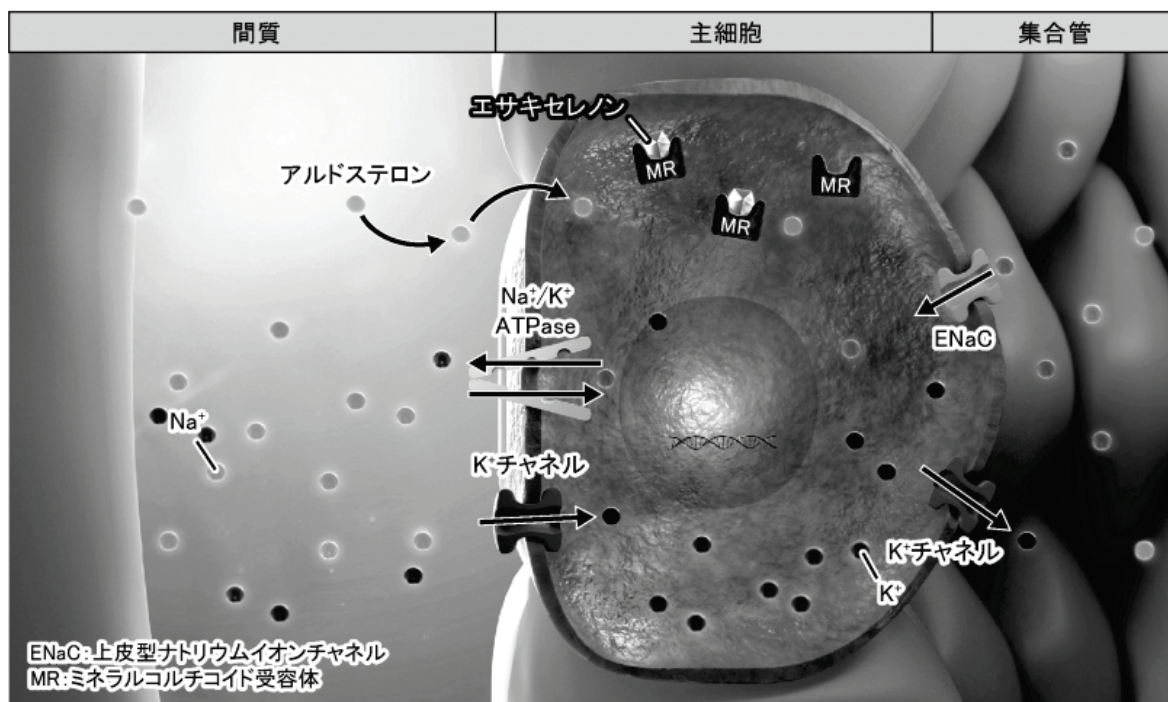


図4 エサキセレンの薬理作用機序(文献¹⁾より引用)

2) 相互作用における留意事項^{1)~4),8)}

- ・カリウム貯留作用のある薬剤との併用(アンジオテンシン変換酵素阻害剤、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩等)
- ・アンジオテンシン II 受容体拮抗剤(オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタン、テルミサルタン等)
- ・直接的レニン阻害剤(アリスキレンフマル酸塩)
- ・その他(シクロスポリン、タクロリムス、ドロスピレノン配合剤)
(併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがあるため、血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、血清カリウム値を定期的に測定する)
- ・強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン、サキナビル等)
(CYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の血清カリウム値のモニタリングを行う)
- ・グレープフルーツ含有食品
添付文書等には記載がないが、本剤投与時、グレープフルーツ含有食品は可能な限り避ける。併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発することがあるので、血清カリウム値のモニタリングを行う。
- ・強いCYP3A誘導剤(リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品、等)
CYP3A誘導剤は本剤の代謝を促進することから、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
- ・リチウム製剤(炭酸リチウム)
明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することによりリチウム中毒を起こすおそれがある。血中リチウム濃度のモニタリングを行う。
- ・非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)
明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生抑制により輸入細動脈が収縮し、腎前性腎障害を起こすと考えられる。
- ・ミトタン
類薬であるスピロラクトン併用時、ミトタンの薬効を阻害したとの報告があるため。

3) 高カリウム血症に関する注意^{1)~4),9),10)} (RMP)

本剤が Na^+ , K^+ -ATPaseを阻害する機序を持つことから、薬理作用の結果、高カリウム血症を発現する。特に腎機能障害患者では、高カリウム血症の発現に注意する必要があり、血清カリウム値のモニタリングを行う必要がある。

文献

- 1) 第一三共株式会社：ミネプロ[®]錠 1.25mg, 2.5mg, 5mg インタビューフォーム(第2版, 2019年2月改訂)
- 2) 第一三共株式会社：ミネプロ[®]錠 1.25mg, 2.5mg, 5mg 総合製品情報概要
- 3) 第一三共株式会社：ミネプロ[®]錠 1.25mg, 2.5mg, 5mg 添付文書(第2版, 2019年5月改訂)
- 4) 第一三共株式会社：ミネプロ[®]錠 1.25mg, 2.5mg, 5mg 情報概要
- 5) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
- 6) Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
- 7) Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al: Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (systolic blood pressure intervention trial). *Circulation* 2017; 136: 440-50.
- 8) 厚生労働省：医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案), 平成26年7月8日. < <http://www.nihs.go.jp/mss/T140710-jimu.pdf> >
- 9) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 第3集. じほう, 東京, 1999.
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：ミネプロ錠 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, ミネプロ OD 錠 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg に係る医薬品リスク管理計画書, 第一三共株式会社. < https://www.pmda.go.jp/RMP/www/430574/bbfbe20b-b4cf-46ab-a15e-ae014c57309/0/430574_2149049F1027_005RMP.pdf >

質疑応答

薬物性肝障害 Up-to-date

(東京都：T.H.)

(回答)加藤 隆 児*

病態、発症機序と病型

薬物性肝障害(DILI, drug-induced liver injury)は大きく一般型と特殊型に分類される。一般型は「中毒性(intrinsic)」と「特異体質性(idiosyncratic)」に分類され、後者はさらに「アレルギー性特異体質」によるものと「代謝性特異体質」によるものに分類される(図1)¹⁾。

中毒性では、薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、反応性代謝物の生成量が解毒能を上回ると肝障害を生じる。用量依存性で、アセトアミノフェンの大量内服が代表的であるが、抗がん剤の一部、臨床では用いられないパラコート(除草薬)、四塩化炭素、キノコ毒等が中毒性肝障害の起因物質として知られている²⁾。最近では、この種の薬物は化学構造的に予見されることから新規開発が行われることはない。現在臨床で使用されている薬剤で中毒性の機序を示すのは、アセトアミノフェンのみといっても過言ではない²⁾。

一方、特異体質性アレルギー性特異体質では、薬物そのものないし中間代謝産物がハプテンとなり、担体蛋白と結合して抗原性を獲得し、T細胞依存性肝細胞障害により惹起される(図2)³⁾。現在報告される薬物性肝障害の多くはアレルギー性

特異体質に属する。多くの薬物では、服用中にアレルギー反応が惹起され、開始1～8週間で肝障害を発症する。しかし、以前に投与されたことがある薬物の場合は、再投与直後に肝障害を生じる場合がある。

また、特異体質性の代謝性特異体質は薬物代謝関連酵素や輸送タンパク質(トランスポーター)の特殊な個人差(遺伝的素因)に起因する。多くは8週以降に発症し、1年ないしそれ以上のかかり長期の薬物服用後に肝障害を発現する場合もある。長期投与の間に、代謝異常が惹起され、肝障害を誘発する中間代謝産物が蓄積すること、薬物による軽度の肝障害に対する適切な修復、再生反応が起こらなくなること等が、長期間内服後に肝障害が出現する原因と考えられている。代表的な起因薬物は、イソニアジド、販売中止となった糖尿病治療薬のトログリタゾン³⁾等である。ただし、これら薬物でも、アレルギー性特異体質による肝障害が見られる場合があり、代謝性とアレルギー性の両方の機序での発症することもあり得る。

特異体質性は一般的に用量依存性ではないため発症の予測は困難なことが多いが、代謝性特異体質は、関連する遺伝子異常等を調査することにより、予測可能な場合がある。しかし、現状では

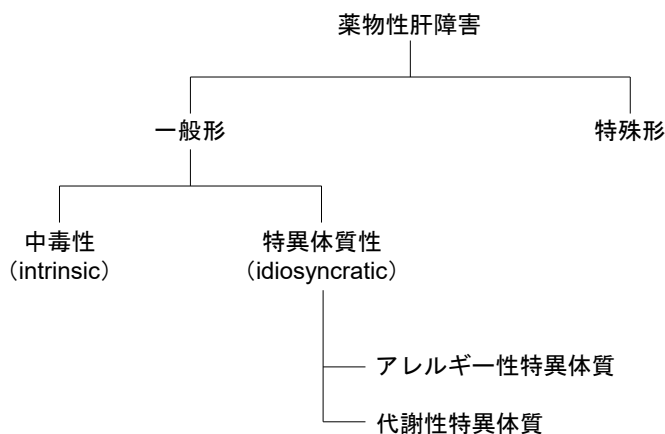


図1 薬物性肝障害の分類

* 大阪医科薬科大学薬学部

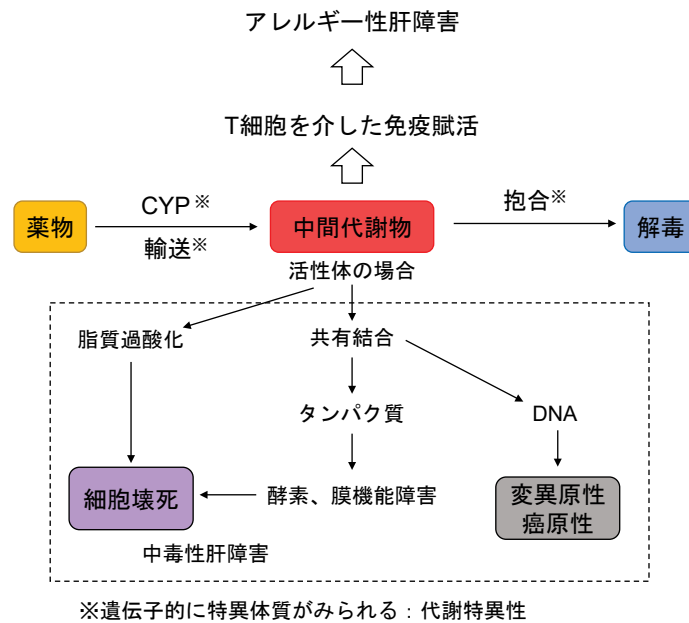


図2 薬物性肝障害の成立機序

一般的な検査となっていないため、今後の進歩が期待される^{4)~7)}。さらに、代謝性的特異体質が薬物の代謝や輸送を変化させることで、中毒性肝障害やアレルギー性肝障害を修飾することが考えられる。特に胆汁うっ滞性の肝障害では、肝細胞から胆汁を排泄させるトランスポーター (BSEP, bile salt export pump) の異常に起因する場合があることが報告されている。一方、特殊型としては、脂肪化、腫瘍形成、血管病変等があり、エストロゲン受容体拮抗薬等によって脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH, nonalcoholic steatohepatitis) が、経口避妊薬や蛋白同化ホルモン薬等の長期服用で肝腫瘍 (良性、悪性) が、抗がん剤によって sinusoidal obstruction syndrome (SOS)、peliosis hepatis、門脈血栓等が惹起される場合がある。また、最近では、がん分子標的薬による一過性の肝障害や、免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫機序を介する肝障害³⁾、抗がん剤、免疫抑制薬による HBV の再活性化等が報告されている³⁾。また、スタチン製剤のように薬物服用後、一過性に肝障害を認める薬物がある。2018年には日本動脈硬化学会からスタチン不耐についての指針「スタチン不耐に関する診療指針2018」⁸⁾が提案されたように、多くの薬物で低頻度ながら肝障害が生じる可能性があり、肝障害が発生した場合、薬物性肝障害を疑い、速やかに使用を中止すれば重篤化することはほとんどない。しかし、気づかずに長期使用すると重篤化することがある^{6), 7)}。肝障害の表現型としては、肝細胞障害が主体で AST、ALT の上昇が特徴的な「肝細胞障害型」、ビリルビン値や ALP、 γ -GTP 等、胆道系酵素が上昇する「胆汁うっ滞型」、両者の特徴を持つ「混合

型」に、従来から分類されてきた。肝細胞障害型が持続すると、引き続いて胆道系酵素とビリルビンが上昇するので、肝障害の発見が遅くなると「混合型」と診断される場合もある。

起因薬投与開始から症状出現 (発症) までの期間についての注意

発症機序によっては、1回の内服で発症したり、2年以上の継続投与した後に発症したりする症例もある。このため服薬期間の長短で、薬物性ではないと判断することはできない。

初期症状

自覚症状として頻度が高いのは、全身倦怠感、食欲不振である。薬物性肝障害はアレルギー性特異体質によることが多く、その場合は発熱、かゆみ、発疹等の皮膚症状が早期に出現することがある。黄疸が初発症状のこともある。しかし、何も症状が出ないこともあるので、医療者側の注意が必要で、定期的な肝機能検査 (服用開始2ヵ月間は2~4週に1回) が勧められる²⁾。

危険因子

慢性飲酒者は健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいとされている。薬物代謝酵素 (CYP2E1 等) の活性亢進、肝細胞内で脂質過酸化が起こりやすい環境の形成等が、その原因と考えられている⁵⁾。そこで、慢性飲酒者には注意を促して、定期的な肝機能検査の受診を指導する。また、肝疾患を有する患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあることに注意する。

薬物性肝障害における重要な検査と予防

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの変動に注意し、肝障害を早期に検出する。ビリルビンやアルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化の指標となり、中でもプロトロンビン時間は重症化を予測する上で有用である。肝機能検査の異常を判断するには投与前の初期値が重要であることから、肝障害を起こす頻度が高い薬物を使用する場合は投与前にあらかじめ肝機能検査を実施しておく必要がある。医薬品の添付文書に服用後定期的な肝機能検査の指示があれば、それに従う。肝障害との因果関係が疑われた薬物は、その可能性を明確に除外できない限り、再度使用しないことが原則である。化学療法薬等、肝障害を起こしやすい薬物をやむを得ず使用する場合は、肝機能検査値に十分注意しながら投薬する。肝障害が出現した場合は慎重に投与を継続し、重症化の徴候がみられた場合には、直ちに投与を中止する²⁾。

病理検査所見

肝細胞障害型では、原因薬物と発症機序により、様々な肝細胞の変性、壊死所見がみられる。中毒性の場合、障害された肝細胞が萎縮し、細胞質が好酸性となり、核が濃縮される凝固壊死の形態をとる。この場合の炎症細胞の浸潤は、壊死肝細胞に対する反応性のため軽度にとどまり、浸潤細胞は好中球が主体となる。

アレルギー性特異体質の場合は、肝細胞の変性、壊死所見は、ウイルス肝炎でみられる所見と類似している。肝細胞は風船化し(ballooning)、壊死により好酸体(acidophilic body)を形成する。変性と壊死は同一領域で観察される。好酸体は肝細胞索から類洞内に放出され、クッパー細胞に貪食されて処理され、壊死物質を貪食したクッパー細胞は腫大する^{2),6),7)}。クッパー細胞は増生するが、浸潤細胞はリンパ球が主体で、好酸球や時に好中球の浸潤もみられる。門脈域に好酸球浸潤が目立つことが、薬物性肝障害に特徴的な所見であるが、これが見られる頻度は高くない。薬物性肝障害の場合は炎症細胞の浸潤は、ウイルス肝炎に比較して軽度である。

肉芽腫は、アレルギー性特異体質の場合にみられ、薬物に対する肝網内系の免疫応答の結果として形成される。肉芽腫には、リンパ球、組織球、好中球、好酸球等が構成成分である炎症性肉芽腫と、リンパ球、活性化マクロファージ^{2),6),7)}が構成成分である類上皮性肉芽腫があり、ともに、多核巨細胞を伴うことがある。サルコイドーシス、結核等、他の肉芽腫形成性の病変の鑑別が困難な場合もある。

診断における留意事項

DILIはあらゆるパターンの肝障害を呈する可能性があることから、肝機能検査値異常を示す患者に遭遇した際には、常にDILIを念頭に置く必要がある。しかしDILIの診断に際して、感度と特異度が高いバイオマーカーおよび肝組織所見は存在しない^{4)~7)}。したがって、様々な臨床所見と病理組織学的所見を総合して診断する必要がある。その標準化を目指したスコアリングシステムが提唱されている。診断の基本は、薬物服用期間と肝障害出現時期との関連を評価し、他の成因による肝障害を除外することである。時間的関連については、薬物服用後に肝障害が出現し、中止によって回復することが大原則であるが、薬物ないし肝障害の種類によって、多彩な時間経過をとり得る。また、それまで肝障害の存在しなかった症例であれば、他の成因を除外することが可能であるが、脂肪肝、アルコール性肝障害等、他の成因による肝障害が発症前から存在する場合は、診断がしばしば困難である。

病型別の治療法

肝細胞障害型で、黄疸が出現し、プロトロンビン時間が延長して急性肝不全⁹⁾が疑われる場合には、ICU管理下での嚴重な経過観察が必要である。薬物治療としては経験的に副腎皮質ステロイドが投与されている。投与量はプレドニン換算で0.5~1 mg/Kg/日が一般的であるが、急性肝不全と診断された場合は500~1,000 mg/日の大量静脈内投与(パルス療法)が実施されている。昏睡II度以上の肝性脳症が出現した場合は、血漿交換、血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助を開始し、肝移植実施施設に連絡して、その適応を検討する。肝移植の適応を評価する際は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が作成したスコアリング法を用い、同研究班のデータマイニング法を補完的に利用する²⁾。

胆汁うっ滞型で、黄疸が遷延する場合には、ビタミンK等の脂溶性ビタミンを補充する必要がある。また、胆汁うっ滞に対しては、ウルソデオキシコール酸(300~600 mg/day)、茵陳蒿湯、フェノバルビタール、コレステミド、副腎皮質ステロイド等が選択肢となるが、これらの効果が不十分の場合は、肝移植が必要となる場合もある¹⁰⁾。

アセトアミノフェンによる薬物性肝障害にはN-アセチルシステイン(NAC)が有効である。NACはグルタチオンの前駆体であり、アセトアミノフェンの代謝のために枯渇するグルタチオンを補充する働きがある。ただ、我が国には静脈注射剤がなく、内服薬のみであるため、経口ないし経胃管での投与となる。通常、本剤ないしその

希釈液を、NACとして初回は140 mg/kgで投与し、その後は維持量として70 mg/kgを4時間ごとに3日間、合計18回投与する。投与後1時間以内に嘔吐した場合には同量を再投与する。副作用である嘔吐のリスクを低下させるため、希釈して投与することが多い。希釈方法は、体重1 kgあたり本剤0.8 mLとソフトドリンクまたは水2 mLを加え、最終濃度を5%とする。本剤はアセトアミノフェン摂取後8時間以内に投与することが望ましいが、24時間以内なら効果があるとされている⁹⁾。アセトアミノフェンの血漿中濃度が迅速に測定できない場合でも、アセトアミノフェンとして7.5 gまたは150 mg/kg以上の摂取が疑われる場合には、NACの投与が推奨される。

実際のアセトアミノフェン過剰摂取患者の治療時には、NAC投与前に催吐、胃洗浄を行い、吸着剤である活性炭を投与する場合がある。活性炭を投与した場合は、1時間以上経過してからNACを投与することが推奨されている。また、NACの投与にも拘らず、肝障害が重症化する場合は、人工肝補助等、急性肝不全に準じた治療が必要となる。なお、NACはグルタチオンを補充するという作用機序から非アセトアミノフェン起因性肝不全に対しても有効である可能性がある²⁾。

最近のDILIの動向、今後のDILIの対応

1) DILI発症前バイオマーカー

DILIの確たるバイオマーカーが存在しない現状であるが、著者らは、sTNFR-1、-2の提唱を行った(図3)⁴⁾。また、著者らは、血液中のバイオマーカーではないもののcaspase-8(免疫関連肝障害)とcaspase-9(中毒性)を区別するDILI発症前バイオマーカーとして推奨した(図4)^{5),7)}。さらに、著者らは、アセトアミノフェンの場合、血中グルクロン酸代謝物濃度と血中アセトアミノフェン濃度の比率の変動をモニターすることで、アセトアミノフェン誘発肝障害発症前診断が可能であると報告を行った¹¹⁾。これらの、バイオマーカーを用いることにより、発症前に中止する、あるいは、重篤化を未然に防ぐことができる。

2) Caspase-8 (Idiosyncratic)、-9 (Toxic)を

バイオマーカーとしたhaptent仮説の証明

反応性代謝物が特異体質につながる免疫応答をどのように誘導するかについて、haptent仮説とdanger仮説が提唱されている(図5)^{12),13)}。反応性代謝産物は、ヒト白血球抗原分子に対して反応性を示す薬物修飾ペプチドを生成する場合がある(haptent仮説)⁵⁾。

著者らは、細胞アポトーシスのシグナル伝達経路を担っているシステインプロテアーゼであるcaspase (C) -3、-8、および-9を用いてDILIのバイオマーカーの検討を行った。ルート1(シトク

ロムc (Cyc) → C-9 → C-3ルート) : Cycは、炎症時にミトコンドリア内から膜外に放出され、pro-C9がC-9に切断され、C-3を活性化し、DNAの断片化をする。ルート2 (sTNF/TNFR-1 → C-8 → C-3ルート) : C-8は、TNF-αによりTNFR-1を介して活性化される。ルート3 (sTNF/TNFR-1 → C-8 → BID → Cyc → C-9 → C-3ルート) : BIDはC-8により活性化され、C-9を増加させるCycを放出し、最後に、C-3が活性化され、DNAの断片化をする(図4)⁵⁾。C-9活性は、九州大学の大寺らの「ミトコンドリアの分裂がアポトーシス開始を制御する仕組みを解明」との報告¹⁴⁾を参考として、肝細胞を用いて中毒性DILIのマーカーとした。その結果、中毒性(アセトアミノフェン、CCl₄)は肝細胞(単培養)においてC-9活性が上昇した。一方、特異体質性のハロセンは単培養においてC-8、-9が変動しなかったが、マクロファージとの共培養にて、C-8活性が上昇し、C-9活性は不動で免疫担当細胞(例えばマクロファージ: 肝臓では、クッパー細胞)の関連⁵⁾が確認された。C-8活性は薬物投与により肝細胞内で発現したハプテンがクッパー細胞に貪食され、クッパー細胞より、TNFαが放出され、肝細胞TNFR-1に結合しC-8、そしてC-3を活性化しDNAを断片化する特異体質性肝障害を意味するマーカーとした(haptent仮説)。

3) Danger仮説の証明

反応性代謝物は細胞損傷を惹き起こす可能性があり、細胞からdamage-associated molecular patterns (DAMPs)の放出をする場合がある(図5)¹²⁾。DAMPsは、APCの終末糖化産物受容体やtoll like receptor等の受容体を介して作用し、インフラマソームの活性化をすることでAPCを活性化する(danger仮説)^{9),12),13)}。著者は、DAMPsを含む薬物曝露後の肝障害細胞の上清をマクロファージ細胞に曝露し、インフラマソーム活性を確認し、さらにDAMPsの特定に成功した。以下に、上記スクリーニングテスト陽性薬物を紹介する。

1. 薬禍・薬害(重篤肝障害: ALF)の

メカニズムの解明

- ・トログリタゾン³⁾: 急性肝不全発症、2000年に市場撤退(ピオグリタゾンが販売されている)
- ・トルカポン³⁾: 肝障害のため日本では未販売(エンタカポンが販売されている)
- ・アミオダロン¹⁵⁾(薬であるドロネダロンでは未反応)
- ・カルバマゼピン: 活性代謝物が肝障害を誘発(IDILI)¹⁶⁾、親化合物が皮膚障害を誘発(SJS/TEN)¹⁷⁾することを確認し、さらにIDILとSJS/TEN(皮膚障害)同時に発症する薬剤過敏症候群のメカニズムも確認することができた。

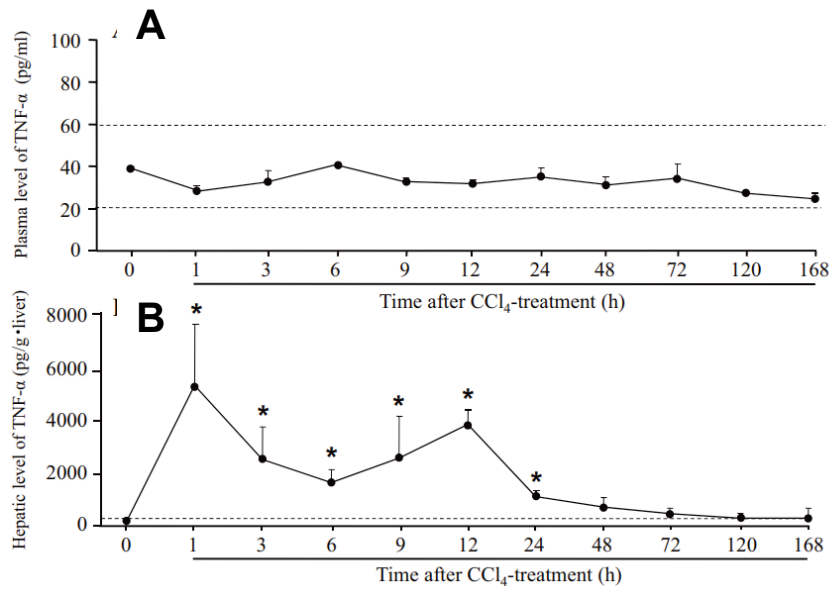


図 3-1 DILI における血漿中 / 肝臓組織中 TNF α 濃度

TNF- α concentration-time curves in the plasma (A) and the liver tissues (B) in rats treated with carbon tetrachloride (CCl₄). CCl₄ was administered intraperitoneally 2 mg/kg in rats. 0 h represents the control group. The range of two broken lines is the standard value of the circulating TNF- α level. In the CCl₄ administration group, the levels ($p < 0.05$) of 1, 3, 6, 9, 12, and 24 h elevated significantly, compared to the control value. TNF- α , tumor necrosis factor-alpha. Each bar indicates mean \pm SD ($n = 4 - 5$). * $p < 0.01$ vs 0 h.

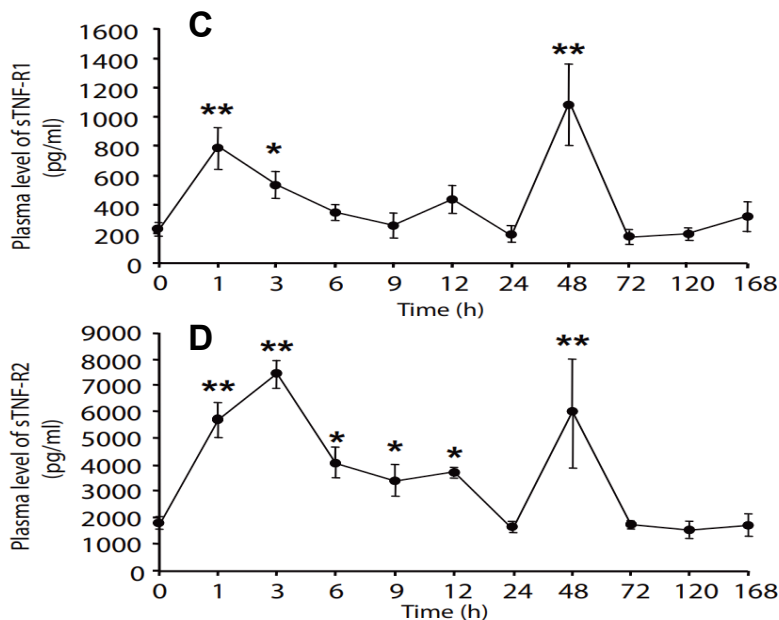


図 3-2 DILI の早期バイオマーカー sTNFR-1, -2

Plasma concentration-time curves of sTNF-R1 (C) and sTNF-R2 (D) in rats treated with CCl₄. CCl₄ was administered intraperitoneally 2 mL/kg in rats. 0 h represents the control group. In the CCl₄ administration group, the circulating sTNF-R1 levels of 1 h ($p < 0.01$), 3 h ($p < 0.05$), and 48 h ($p < 0.01$) elevated significantly, compared to the control value. While, in the CCl₄ administration group, the circulating sTNF-R2 levels of 1 h ($p < 0.01$), 3 h ($p < 0.01$), 6 h ($p < 0.05$), 9 h ($p < 0.05$), 12 h ($p < 0.05$), and 48 h ($p < 0.01$) elevated significantly, compared to the control value. CCl₄, carbon tetrachloride; sTNF-R1, soluble tumor necrosis factor-receptor 1; sTNF-R2, soluble tumor necrosis factor-receptor 2. Each bar indicates mean \pm SD ($n = 4 - 5$). * $p < 0.05$ vs 0 h; ** $p < 0.01$ vs 0 h.

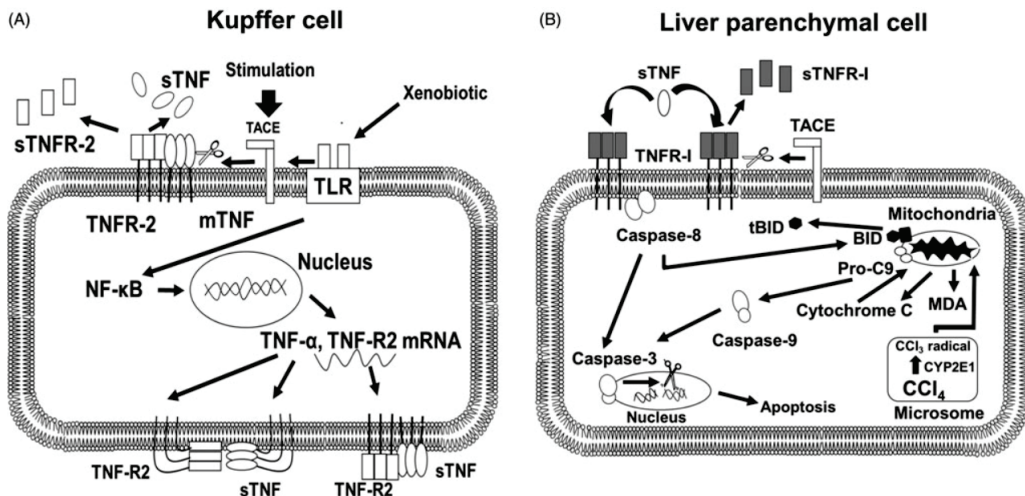


図4 IDILIバイオマーカーとしての caspase-8 と Toxic DILIバイオマーカーとしての caspase-9 Scheme of the production structure of soluble tumor necrosis factor (sTNF), sTNF-Receptor (R) 1, and R2 and caspase-3, -8, -9 in Kupffer cells (left: A) and liver parenchymal cells (right: B). CCl₄, carbon tetrachloride; MDA, malondiadehyde; TACE, tumor necrosis factor-α converting enzyme. The references of this scheme are follows: Carrick, et al: 1997; Costantini, et al: 2002; Gunther, et al: 2011; Ijiri, et al: 2014; Li, et al: 1997; Newton & Strasser, 2003; Schug, et al: 2011; Schutze, et al: 2008; Viswanath, et al: 2001; Wang, et al: 2005.

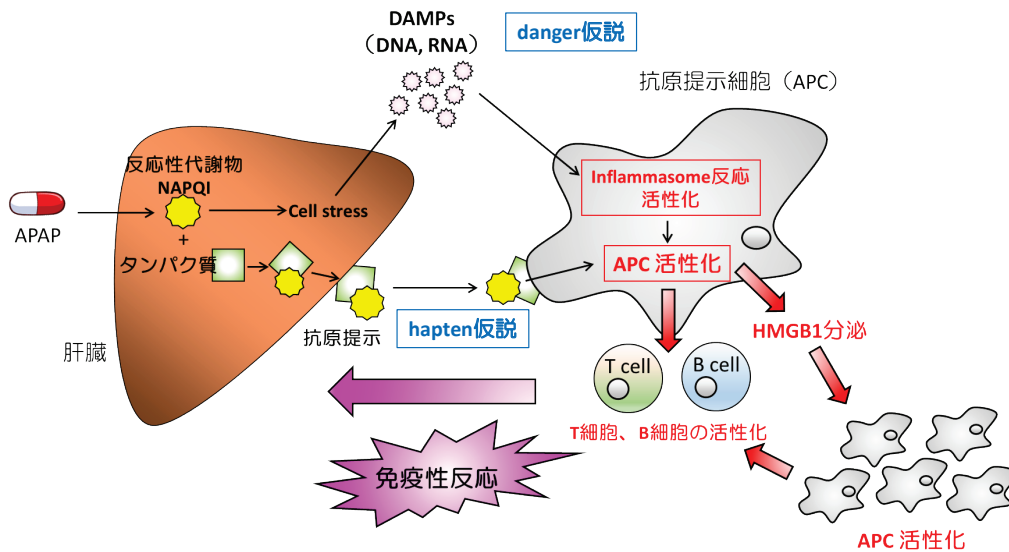


図5 IDILIにおける haptent 仮説と danger 仮説(文献¹²⁾より一部改変)

2. 分子標的薬における肝障害のメカニズムを解明し、irAE との相関性を提唱

EGFR-TKI: ゲフィチニブ¹⁸⁾
 Multi-TKIs: スニチニブ・レゴラフェニブ¹⁹⁾、
 VEGFR TKIs: ソラフェニブ・パゾパニブ・セマキサニブ²⁰⁾

3. アセトアミノフェン誘発肝障害の 2step theory の推奨

唯一の中毒性肝障害を誘発するアセトアミノフェン⁷⁾が THP-1 細胞のインフラマソームを活性化することを確認した。すなわち、アセトアミノフェンは、重篤化する場合、1st step で用量依存性

に肝障害を誘発し、遷延化した場合、2nd step として irAE 様作用で重篤化することを確認した(図6)。

以上の薬物全てにおいて、活性代謝物が quinone 等のアラート構造を有する可能性が見出された(図7-1,2)。

さいごに

IDLI の新たな治療戦略 (irAE の治療戦略)

・ IDILI を誘発する薬物のエビデンスから、その新たな治療戦略として代謝性特異体質性薬物肝障害(活性代謝物が quinone 等のアラート構造を有する)の事前予測が可能となる。

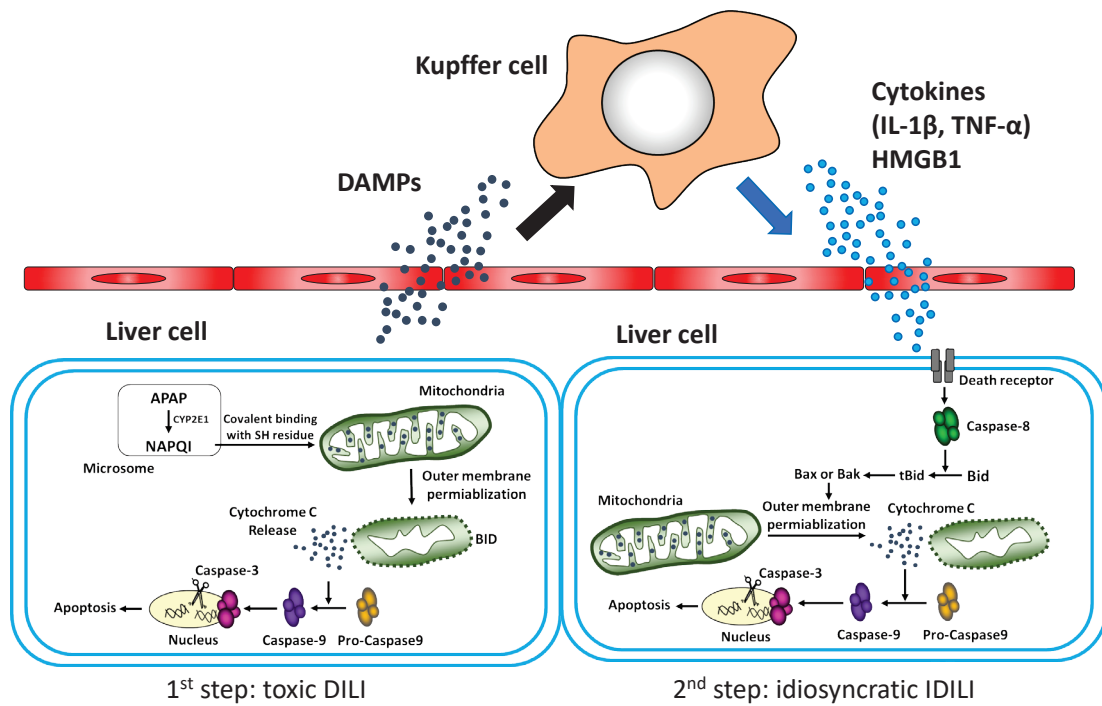
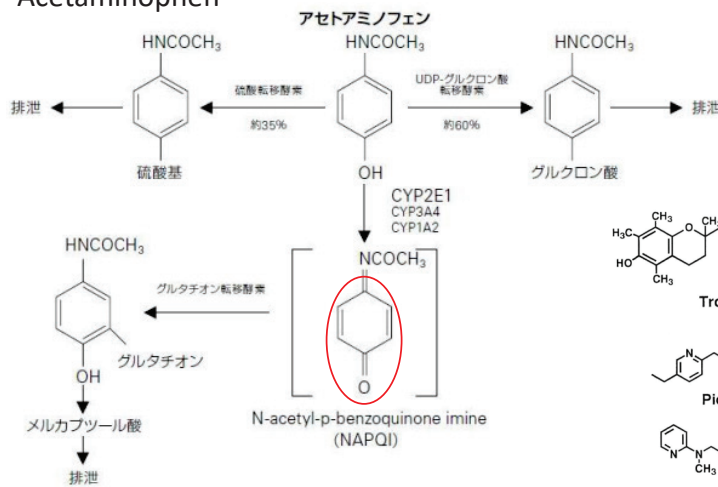
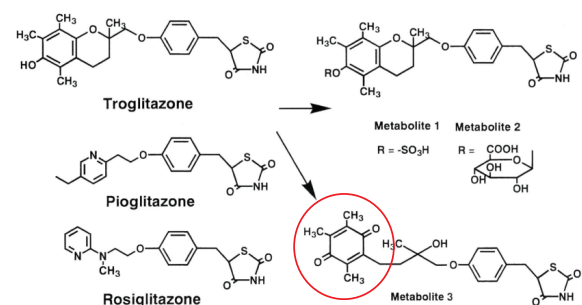


図 6 特異体質性としての AIILI 発症機序 (2-step theory) (文献⁷⁾ より一部改変)

Acetaminophen



Troglitazone



Carbamazepine

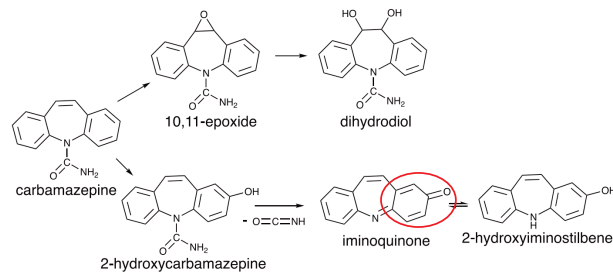


図 7-1 活性代謝物が quinone 等のアラート構造 (○印) を有する薬物が irAE を誘発

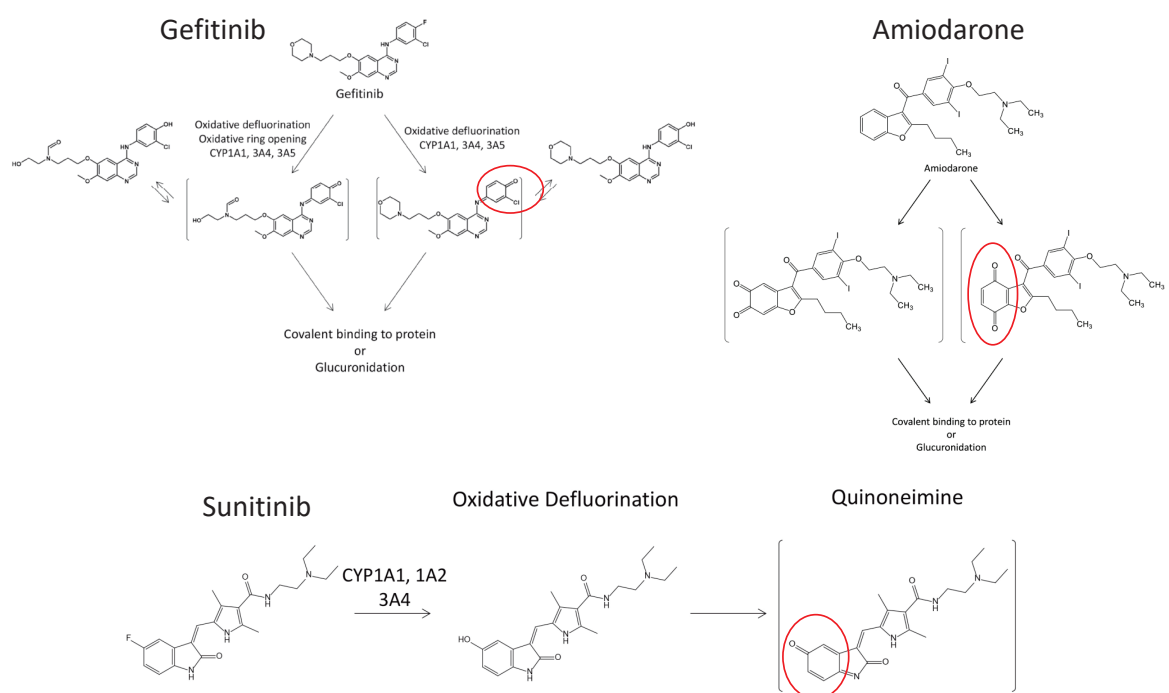


図 7-2 活性代謝物が quinone 等のアラート構造 (○印) を有する薬物が irAE を誘発

- 免疫担当細胞を活性化することで誘発される肝臓内サイトカインストームが肝障害の遷延化、重篤化 (急性肝不全: ALF) することが確認されたことから、一部の薬物性肝障害に免疫関連有害事象 (irAE) の称号が与えられるべきである。
- 例えば、アセトアミノフェンは、中毒性肝障害 (1st step) ではあるが、DAMPs (DNA, RNA 等) が免疫担当細胞のインフラマソームを活性化することで重篤化 (2nd step) するため、ALF と診断された場合は 500 ~ 1,000 mg/日の大量静脈内投与 (パルス療法) の治療が有効である。
- IDILI 誘発薬物で danger 仮説が証明されている薬物による DILI の治療戦略は、irAE の治療戦略に準ずるべきである。

文献

- Hofmann AF: The enterohepatic circulation of bile acids in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds, *Gastrointestinal Disease*, 5th ed. vol. 1, Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp. 127-50.
- 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. < <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html> >
- Mak A, Kato R, Weston K, et al: Editor's highlight: An impaired immune tolerance animal model distinguishes the potential of Troglitazone/Pioglitazone and Tolcapone/Entacapone to cause IDILI. *Toxicol. Sci* 2018; 161: 412-20.
- Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicology* 2014; 316: 55-60.
- Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Contributions of caspase-8 and -9 to liver injury from CYP2E1-produced metabolites of halogenated hydrocarbons. *Xenobiotica* 2018; 48: 60-72.
- Larsen FS, Wendon J. Understanding paracetamol-induced liver failure. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 888-890.
- Noda T, Kato R, Hattori T, et al: Role of caspase-8 and/or -9 as biomarkers that can distinguish the potential to cause toxic- and immune related-adverse event, for the progress of acetaminophen-induced liver injury. *Life Sci* 2022; 294: 120351.
- 梶波康二, 塚本和久, 木庭新治ら: スタチン不耐に関する診療指針 2018. < https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf >
- Jaeschke H: Acetaminophen: Dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis* 2015; 33: 464-71.
- McClain CJ, Price S, Barve R, et al: Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr. Gastroenterol Rep* 1999; 1: 42-9.
- Noda T, Kato R, Ozato Y, et al: Decreased plasma acetaminophen glucuronide/acetaminophen concentration ratio warns the onset of acetaminophen-induced liver injury. *Biopharm Drug Dispos* 2022; 43:

- 108-16.
- 12) Cho T, Uetrecht J. How reactive metabolites induce an immune response that sometimes leads to an idiosyncratic drug reaction. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 295-314.
 - 13) Dragomir AC, Laskin JD, Laskin DL: Macrophage activation by factors released from acetaminophen-injured hepatocytes: Potential role of HMGB1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 253: 170-7.
 - 14) Otera H, Miyata N, Kuge O, et al: Drp1-dependent mitochondrial fission via MiD49/51 is essential for apoptotic cristae remodeling. *J Cell Biol* 2016; 212: 5 531-44.
 - 15) Kato R, Ijiri Y, Hayashi T: Amiodarone, unlike Dronedarone, activates inflammasomes via its reactive metabolites: Implications for Amiodarone adverse reactions. *Chem Res Toxicol* 2021; 34: 1860-5.
 - 16) Kato R, Ijiri Y, Uetrecht J: The 2-hydroxyiminostilbene metabolite of carbamazepine or the supernatant from incubation of hepatocytes with carbamazepine activates inflammasomes: Implications for carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Drug Metab Dispos* 2019; 47: 1093-6.
 - 17) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1031-41.
 - 18) Kato R, Ijiri Y, Hayashi T, et al: Reactive metabolite of gefitinib activates inflammasomes: Implications for gefitinib-induced idiosyncratic reaction. *J Toxicol Sci* 2020; 45: 673-80.
 - 19) Kato R, Ijiri Y: Regorafenib and reactive metabolite of sunitinib activate inflammasomes: Implications for multi tyrosine kinase inhibitor-induced immune related adverse events. *Pharmazie* 2022; 77: 54-8.
 - 20) Imano H, Kato R, Ijiri Y, et al: Activation of inflammasomes by tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor: Implications for VEGFR TKIs-induced immune related adverse events. *Toxicology in Vitro* 2021; 71: 105063.

つながり、ひろがる循環制御の新時代



第44回

日本循環制御医学会 総会・学術集会

*The 44th Annual Meeting of Japan Society
of Circulation Control in Medicine*

2023年6月30日(金) – 7月1日(土)

会場 アートホテル弘前シティ

会長 富田 泰史

弘前大学大学院医学研究科
循環器腎臓内科学講座 教授

【事務局】弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座
〒036-8562 青森県弘前市在府町5
TEL 0172-39-5057 FAX 0172-35-9190

【運営事務局】株式会社東北共立
〒982-0001 宮城県仙台市太白区八本松2-10-11
TEL 022-246-2591 FAX 022-246-1754 E-mail 44jsccm@tohoku-kyoritz.co.jp



日本循環制御医学会 <http://www.jsccm.jp/>

「循環制御」(電子版)投稿規定

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

1. 投稿の種類

1) 総説(Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文(Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告(Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報(Short communication)

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

5) 書簡(Letter to editor)

2. 原稿の体裁

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

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

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

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

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

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

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

6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3～4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

- 1) 表題、
- 2) 著者名、
- 3) 所属機関、
- 4) 所属機関の住所、
- 5) 英文抄録(250words 以内)、
- 6) キーワード(3～5words)

英文は、原則として英文校正業者に依頼し、英文のチェックを受け、投稿時にチェックが終了していることを示す文書を添付して下さい。

7. 本文の体裁

原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。

8. 文献

参考文献は引用順に番号を付け、本文末尾にまとめて記載して下さい。著者は First Author から 3 名を必ず記入し、それ以外は、～ら、～et al として下さい。誌名の略は、日本医学図書館協会編：日本医学雑誌略名表、および Index Medicus にしたがって下さい。なお、文献引用の責任は著者に帰属致します。

(例)

向井詩保子, 野村実, 杉野芳美ら: 僧帽弁形成術において経食道 3D 心エコーが有用であった症例. 循環制御 2003; 24: 249-52.

Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, et al: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1495-500.

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

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

編集後記

本号の巻頭言に、当学会誌編集長の原 哲也先生が記述されているように、COVID-19 パンデミックは我々の業界の学ぶ場に大きな変貌をもたらした。それは、WEB 開催という苦肉の策から発生した新しい学術集会の在り方であり、一方で、現地開催での人と人とのつながりがいかに大事なものを再認識したこと、でもある。では、学会誌はパンデミックの間に何か変革を遂げただろうか？本号の目次をご覧くださいと一目瞭然だが、原著や症例報告といった学術誌の柱となるべき論文の少なさに読者は気づかれることだろう。どんな状況下でも災い転じてとはよく言ったもので、特集2で岸 拓弥先生が概説された COVID-19 に関する論文の数々然りである。それぞれの状況や立場で学問を継続することは可能だと、皆様もお考えだと思う。循環制御誌がこれからも循環管理発展の一助となる学術誌であり続けるために、編集委員一同、改めて皆様からのご投稿をお待ち申し上げる次第である。

(木下 浩之)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第 43 巻 第 2 号 (2022)

- 公開日 / 令和 4 年 12 月 31 日
編 集 / 「循環制御」編集委員会
発行所 / 日本循環制御医学会
発行人 / 原 哲也
〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1
長崎大学大学院麻酔集中治療医学
電話 095-819-7370
ファクシミリ 095-819-7373
電子メール tetsuya@nagasaki-u.ac.jp
印刷 / 榊宇宙堂八木書店
〒 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 / editorsroom@jsccm.jp

Baxter



患者さんの生命を守る

SAVE AND SUSTAIN LIVES

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

その実現に向けて、私たちは日々全力でイノベーションを促進し、
世界中でスマートかつパーソナライズされた医療の実現に貢献しています。

バクスター株式会社
www.baxter.co.jp

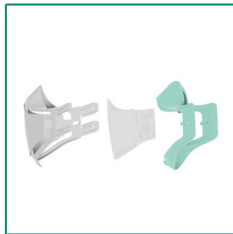


Your first choice in respiratory care

Intersurgical design, manufacture and supply a wide range of medical devices for respiratory support.

Providing solutions in :

- Airway Management
- Anaesthesia
- Critical Care
- Oxygen and Aerosol Therapy



The complete solution from the respiratory care specialists

i-Pro Mask
Personal Respiratory Protective (PRP) Mask

製造元



Quality, Innovation and Choice

製造販売元

Next 日本メディカルネクスト株式会社

札幌 ☎ 011-622-4361	仙台 ☎ 022-299-2371
関東 ☎ 048-642-3360	東京 ☎ 03-5665-2780
名古屋 ☎ 052-242-5201	大阪 ☎ 06-6862-8552
広島 ☎ 082-270-3071	福岡 ☎ 092-622-7730



製品紹介HP