



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844

平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集 第34回総会シンポジウム2

『左心室内圧容量関係からみた循環制御の基礎』

症例

鼠径ヘルニア術後に合併した冠攣縮性狭心症の1例

関連学会印象記

第27回日本冠疾患学会

アメリカ麻酔学会 ASA 2013

2013年AHA印象記

留学速報

ジョンズホプキンス大学病院にて

豪州メルボルン Baker IDI Heart and Diabetes Institute

文献紹介

新著紹介

研修医当直御法度 百例帖 第2版

薬剤紹介

トルバプタン錠 7.5mg 15mg(サムスカ®錠 7.5mg 15mg)

会告

循環制御・目次

第 35 巻第 1 号(通巻 121 号)

巻頭言

循環制御について考える.....岩崎 寛... 1

特集

第 34 回総会シンポジウム 2

「左心室内圧容量関係からみた循環制御の基礎」

1. Cardiac Preload, Capacitance Vessel Properties..... Artin Shoukas... 2
2. 心収縮性.....菅 弘之... 14
3. 後負荷、心拍数、循環平衡.....砂川 賢二... 26

症例

鼠径ヘルニア術後に合併した冠攣縮性狭心症の 1 例.....岡田 修一... 41

関連学会印象記

- 第 27 回日本冠疾患学会.....西村 好晴... 44
- アメリカ麻酔学会 ASA 2013.....外 須美夫... 46
- 2013 年 AHA 印象記.....神田 圭一... 47

留学速報

- ジョンズホプキンス大学病院にて.....溝上 真樹... 50
- 豪州メルボルン Baker IDI Heart and Diabetes Institute.....佐田 悠輔... 54

文献紹介

- I.....木下 浩之... 59
- II.....畠山 登... 60
- III.....山浦 健... 61

新著紹介

研修医当直御法度 百例帖 第 2 版.....上村 和紀... 64

薬剤紹介

トルバプタン錠 7.5mg 15mg(サムスカ[®]錠 7.5mg 15mg).....斎藤 能彦... 66

会告

- 理事長・編集主幹交代の挨拶.....外 須美夫... 72
- 新理事長 着任の挨拶.....重見 研司... 73
- 第 35 回日本循環制御医学会総会案内..... 74
- 日本循環制御医学会会則..... 75
- 投稿規定..... 77

編集後記

.....杉町 勝... 79

巻頭言

循環制御について考える

岩崎 寛*

「制御」について辞典を調べると①「相手を押さえて自分の思うように動かすこと」および②「機械・化学反応・電子回路などを目的の状態にするために適当な操作・調整をすること」と記載されている。理工学分野においては、制御とする概念は理解できるし、適切な目標としてあげられるように思う。さて、医学の分野において、特にヒトを対象とする臨床においてこの制御という概念を考えると、①のように押さえ込んでこちらの思うようにするとの解釈では当然無理があり、②の適切な状態にするために適当な操作、調整をすることの方が当を得ているように思われる。そこで、適切な操作調整をするためには、個々の患者から得られる情報を解析し処置する「知識」が必要となることに異論はない。

しかし、この知識なるものについて辞書を調べると、「認識によって得られた成果、あるいは、人間や物事について抱いている考えや、技能のことである」とされ、さらに良く調べてみると哲学や宗教まで踏み込んだ解釈すら見られる。ヒトを対象にしている臨床においては、患者をよく観察し、認められる症状や測定値などを理解し、適切な治療を行うことのできる能力、技能となる元となろうか。さて、知識の充実のみにて医療が適切にかつ、満足される医療の遂行可能であろうか。

ここで私が問題としたいのは知識を生かして患者さんのためになる医療となるためには、さらに「知恵」の必要性についてである。知恵について辞書を引くと「道理を判断し処理していく心の働

き。筋道を立て、計画し、正しく処理していく能力」とされている。臨床においては、心の働きを活用し、そして筋道を立て、適切に個々の患者に応じた対応を可能とする能力となろうか。ヒトを対象とする臨床において知識はもちろん大切ではあるが、満足感ある医療となるために不可欠な要素として「心の働き」の存在を挙げることができる。このことは長年、麻酔および緩和医療に係わってきた医師の一人として痛切に感じるところである。

さて、昨年、日本麻酔科学会第60回学術集会の会長をさせていただいた折に、そのテーマを「今一度、知識に知恵を加えて社会貢献を考える」とさせていただき、知識、知恵、そして社会貢献をキーワードとして提案させていただきました。学術集会などを通じて、医師はどうして勉学を継続しなければならないのか？また勉学の目的は何なのか？医師としての社会的役割は何なのか？などの基本的テーマを見つめる時間であってほしいと願っていました。同時に強く意識していたことは、これまで得られた知恵を若者たちにつなげる方法の模索でありました。

この「循環制御」という雑誌や学術集会を通して、これまでの得られた知識を整理して、それに知恵を加えて周術期の患者の適切な調整、つまり臨床貢献に、より有効利用可能なものになることを切に希望するところです。

特集

「左心室内圧容量関係からみた循環制御の基礎」

1. Cardiac Preload, Capacitance Vessel Properties

Artin Shoukas*

Kenji Shigemi Let me introduce Artin Shoukas. He was my mentor in the United States 20 years ago. He will present a talk about cardiac preload, capacitance vessel properties. He was the best teacher in Johns Hopkins. How many times did you have the award of the best teacher?

Artin Shoukas Many, but I am not sure on the number.

Kenji Shigemi Many. Best teacher in Hopkins means best teacher in United States and it means the best teacher in the world. Would you mind starting your talking now?

Artin Shoukas Thank you Kenji for inviting me here to Japan and Fukui. I hope it's not the last time. Today I would rather than talking about organ issues and measuring venous compliance, I would like to talk about capacitance function from a historical point of view. I am finding as you get older you talk more about yesterday than about current events. However, I still want to talk a little about the history of where we came from and where are we going. I will only include those parts of the history that had made drastic changes in the way we think about the circulation. I titled this talk 'One Hundred Years of the Regulation of the Circulation and the Importance of the Capacitance Properties of the Circulation.' Notice in the title it doesn't say venous because capacitance could be either arterial or venous.

To start off as you notice from the slide, there is a disjoint between the very first person and the second person on the slide (**Fig. 1**). The second person is Carl Wiggers, Arthur Guyton, and then

Kiichi Sagawa. You will hear from three individuals who studied under Dr. Sagawa. Myself who is better known for my work as the preload for the heart, Dr. Suga who is better known for his work on the contractility of the heart, and Dr. Sunagawa who is known for his work on the afterload of the heart. The three of us encompass what Dr. Sagawa had envisioned as a group of individuals to look at the circulation as a system and that's what we are going to do, just look at the circulation from a systems point of view.

Now, if you notice on this slide, it starts at 1800 and goes up to 2000 (**Fig. 2**). Somewhere in the 1900's, the word 'vasomotor' came into effect. We owe much to the early investigations of the circulation to Dr. Takamine. Dr. Takamine (**Fig. 3**) purified adrenalin. It was one of the first hormones to be purified to have significant effects on the heart and circulation. He saw its potential commercialization and in 1901 patented the process and licensed it to Park Davis and Park Davis made a fortune on this hormone. For you younger faculty, we emphasize this from long years of experience, if you have a good idea, a great concept or a product, protect it, go to your IP people, get it licensed, get it licensed under your university name and under your name. It's very important nowadays. Dr. Takamine was one of the first physiologists to exploit the idea of vasomotion in the circulation and was the hallmark of his career.

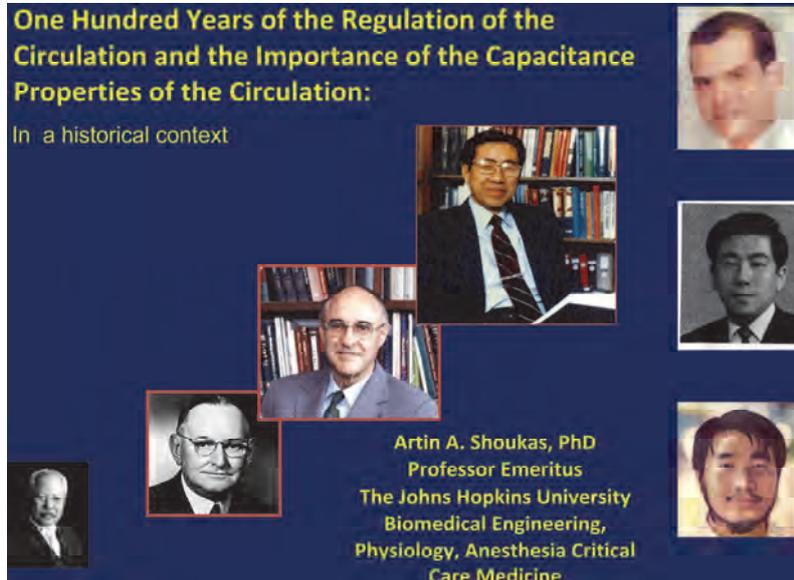
The next person is Carl Wiggers (**Fig. 4**). I had the privilege of sitting in the Wiggers' chair when I was both at Cleveland and in England when he was there. Most of you know Carl Wiggers from this Wiggers' diagram. It's a famous diagram. It's in

*Professor Emeritus Biomedical Engineering, Professor Emeritus Physiologist, Professor Emeritus Anesthesiology and Critical Medicine, Director Emeritus, BME Cardiovascular Systems Group, Director Emeritus, BME Undergraduate Program, Founder/Director Emeritus, Center for BioEngineering Innovation and Design Assoc. Team Leader Emeritus, CV Alterations Team, NSBRI-NASA

every textbook of physiology. It shows ventricular function, systemic function, atrial function, and ventricular volume function in conjunction with the

EKG. But, what's not known about Carl Wiggers, he was one of the first physiologists to recognize the word 'venous return,' the return of blood to the

One Hundred Years of the Regulation of the Circulation and the Importance of the Capacitance Properties of the Circulation:
 In a historical context



Artin A. Shoukas, PhD
 Professor Emeritus
 The Johns Hopkins University
 Biomedical Engineering,
 Physiology, Anesthesia Critical
 Care Medicine

Figure 1

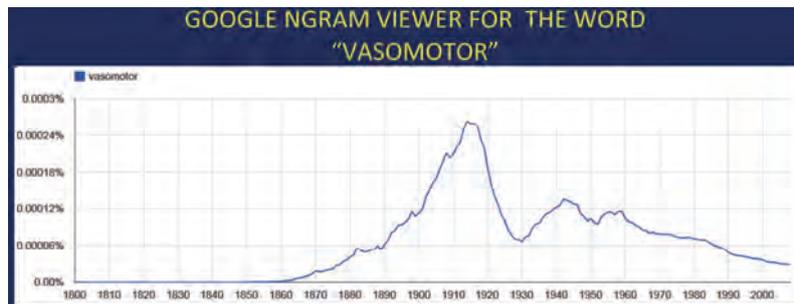


Figure 2

JOKICHI TAKAMINE



JOKICHI TAKAMINE PURIFIED ADRENALIN (THE FIRST HORMONE TO BE PURIFIED) IN POTENTIALLY COMMERCIAL QUANTITIES IN 1901, PATENTED THE PROCESS AND LICENSED IT TO PARK DAVIS. WITHIN A FEW YEARS, A VASCULAR RESPONSE TO ADRENALIN BECAME SUFFICIENT EVIDENCE OF AUTONOMIC INNERVATION OF BLOOD VESSELS.

ONE OF THE FIRST PHYSIOLOGISTS TO EXPLOIT THIS REASONING WAS CARL WIGGERS

Figure 3

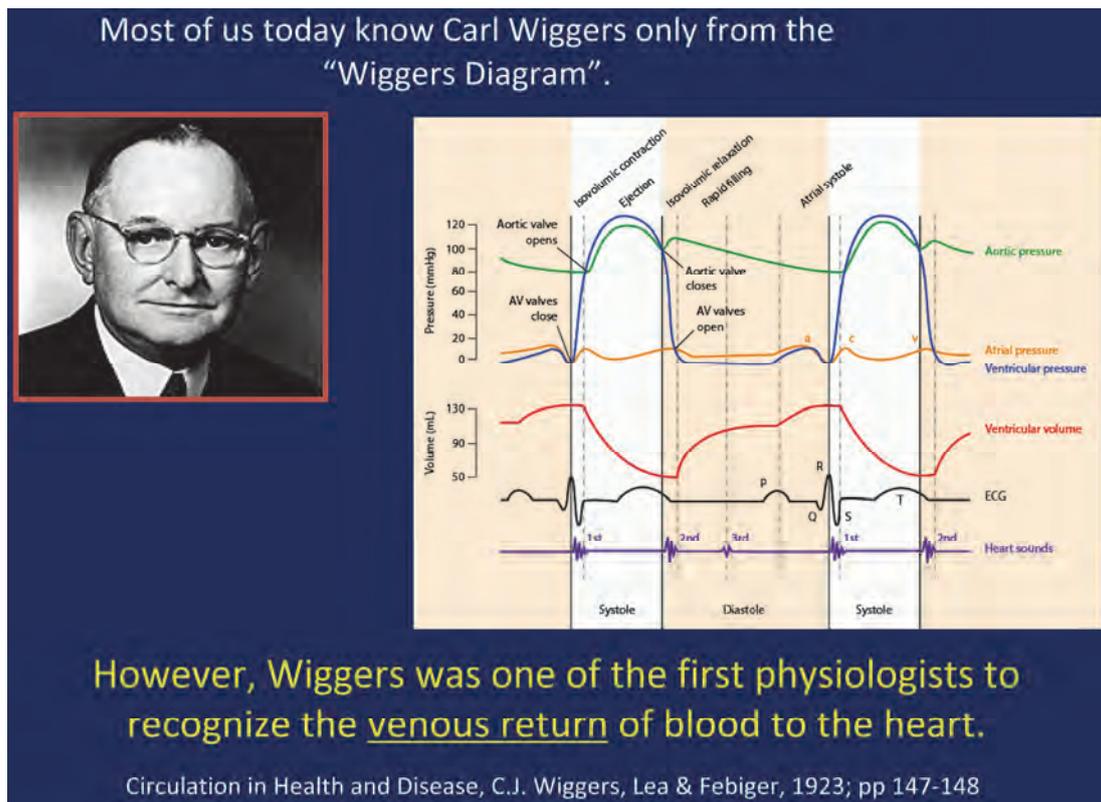


Figure 4

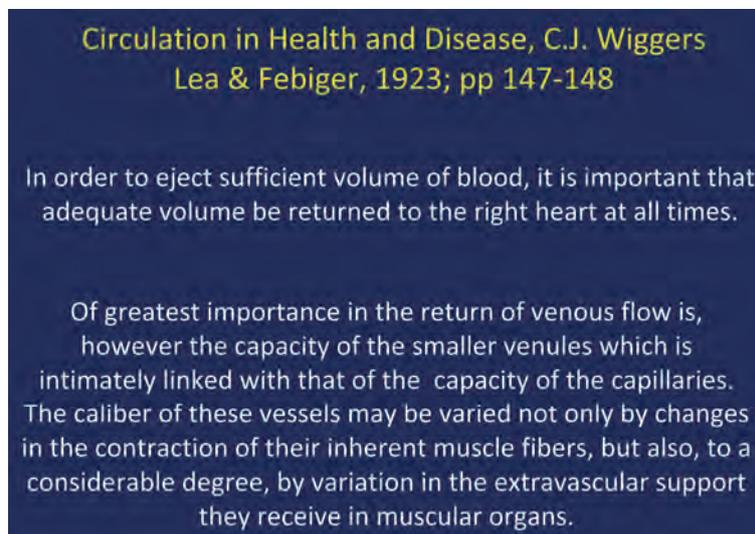
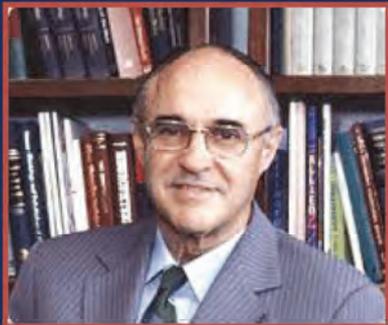


Figure 5

heart. Here is the statement out of Carl Wiggers' book in 1923 and I will read it directly (**Fig. 5**), “In order to eject sufficient volumes of blood, it is important that adequate volume be returned to the right heart at all times.” He goes on to explain this concept and then states “Of greatest importance in the return of venous flow is, however the capacity of smaller venules (this is the important words here ‘smaller venules’) which is

intimately linked with that of the capacity of the capillaries. The caliber of these vessels may be varied not only by changes in the contraction of their inherent muscle fibers, i.e., smooth muscle but also, to a considerable degree, by the variation in extravascular support they receive in muscular organs namely the muscle blood part.” Carl Wiggers was the first person to describe this return of blood as an important feature for the heart.

AS CARL WIGGERS CAREER WAS WINDING DOWN, ANOTHER CARDIOVASCULAR PHYSIOLOGIST, ARTHUR GUYTON, BEGAN MAKING A NAME FOR HIMSELF.



In 1950, Guyton abandoned both the enthusiasm for neural regulation of the circulation and the cardio-centric, Frank-Starling view, that the heart alone regulated the cardiac output. Guyton and his colleagues began a 30 year examination of the regulation of the circulation by its inherent mechanical properties.

One of Guyton's closest mentee, friend and colleague was Kiichi Sagawa



Figure 6

After Wiggers, along came this gentleman Dr. Arthur Guyton who passed away several years ago (**Fig. 6**). In 1950, Guyton abandoned the whole concept of neural control. He was not a believer in the external neural control but wanted to look at the inherent mechanical properties of the circulation as they work together with the heart. One of his closest mentees, friend and colleague was Dr. Kiichi Sagawa (**Fig. 7**). “Cardiac output and other circulatory functions in Areflex Dogs with Large A-V Fistulas.” was the first paper published together. Everyone in this room knows what happens when you induce an A-V fistula, cardiac output immediately goes up when the fistula is opened. In this paper, Guyton and Sagawa published that concept when we had no concept of what was going on within the systemic vascular bed.

It came down to this very simple diagram (**Fig.**

8). Here is right atrial pressure on the abscissa, cardiac output and venous return on the ordinate. This is the cardiac function curve. By opening the A-V fistula, you reduced the total peripheral resistance tremendously, which shifted the venous return curve from this position up to this position, so the resistance, the total systemic vascular resistance was decreased when you opened the fistula and it automatically shifted the operating point from this cardiac output in the dog to an elevated cardiac output in the dog. Guyton’s whole concept was centered on the mechanics of the circulation.

Sagawa left Mississippi in the early 70’s, and went to Case Western Reserve, spent 2-1/2 years at Case Western Reserve and then finally left for Johns Hopkins. I met Dr. Sagawa at Case Western Reserve with two other colleagues, Dr. Hirouki Suga, Dr. Mamoru Kumada and later Dr. Kenji Sunagawa.

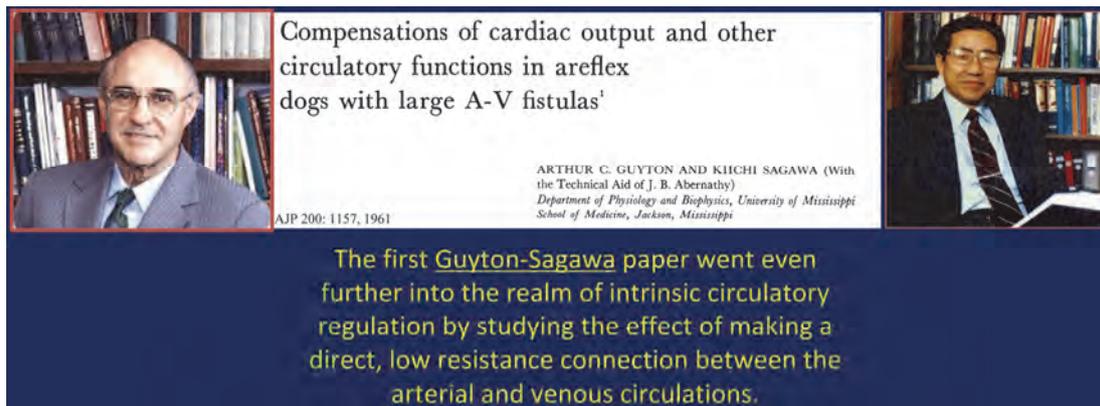


Figure 7

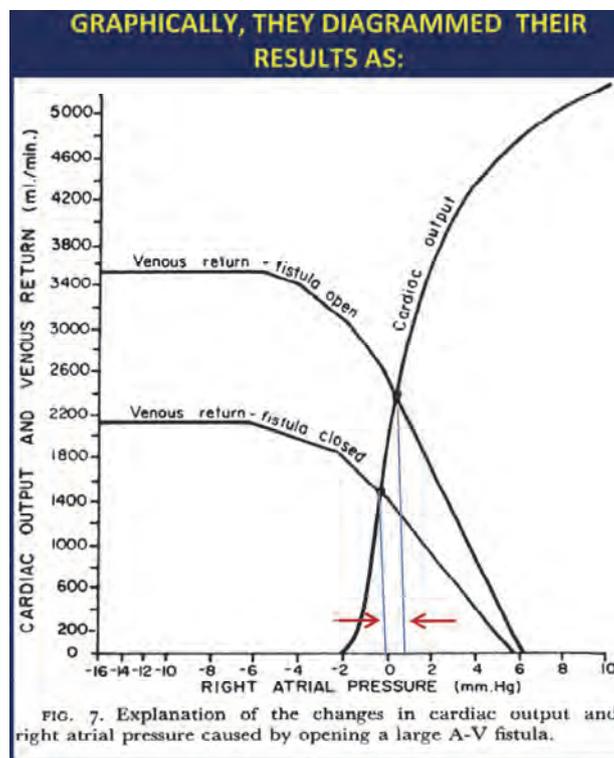


Figure 8

As you can see we were all very young at that time. The only commonality now that I see between Dr. Suga, Dr. Sunagawa, and myself is we all wear gray suits, we have gray hair or losing hair, but we have been friends and colleagues for the past 35 years and is so deeply appreciated.

The first paper that Dr. Sagawa and I published was a paper on the Total Systemic Vascular Compliance Measured as an Incremental Pressure-Volume Ratio (Fig. 9). I being an engineer at the time knew very little physiology. I am still the same engineer and know probably still know less physiology because of the rapid advances

we are seeing in physiology and medicine. At that time we decided to use an electrical analog model (Fig. 10) of the systemic circulation to do our analysis. We then transformed the electrical model into an experimental paradigm. In the animal model we measured the total vascular compliance of the animal. We extended these studies of measuring vascular compliance to actually measuring volume shifts in and out of the circulation. Now, I want to show you the first set of papers, that paper was published in Circulation Research in 1973, so we're talking approximately 40 years ago.

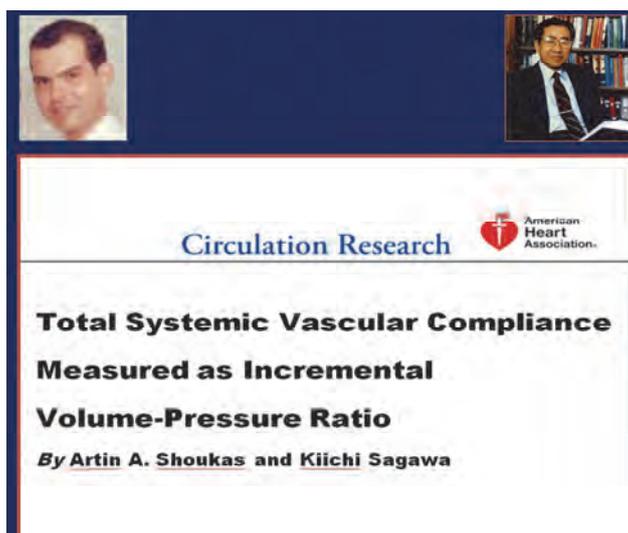


Figure 9

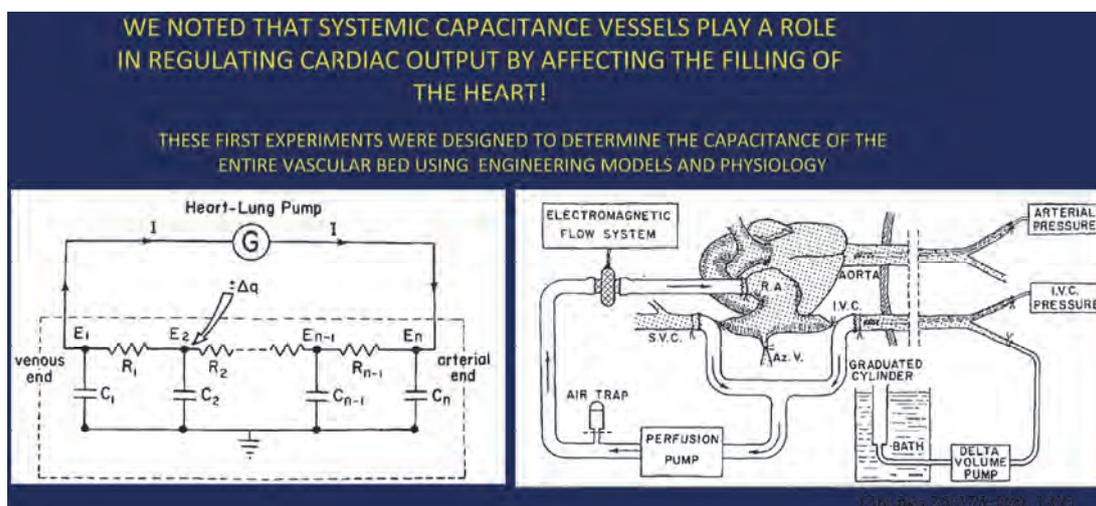


Figure 10

Shown in (Fig. 11) is the actual experimental recording. This is the reservoir volume on the outflow tract of the inferior-superior vena cava. We can measure volume changes in this reservoir while we either decrease or increase carotid sinus pressure and these were the isolated carotid sinuses. We measured mean arterial blood pressure. We kept venous pressure fixed, and we kept flow fixed in these experiments. As you see, when we decreased carotid sinus pressure, arterial pressure rose. Each individual time we decrease carotid sinus pressure, arterial pressure rose. What was surprising to us, there was an absolute venoconstriction, which showed up as an increase in the volume in the reservoir. Each time we decreased carotid sinus pressure, arterial pressure would rise and the volume in the reservoir would increase. This was one of the first indications that

the veins were changing their caliber and changing their capacitance and it was in a graded fashion that this occurred. The most that occurred was between 150 and 125 millimeters of mercury where the baroreceptors usually operate around. As you notice that the arterial pressure going up, arterial pressure going up again, reservoir volume increasing, then it stabilizes. After a while, the baroreceptors become saturated and there is no response.

Then, we did the reverse. We increased baroreceptor pressure, which is on this side. Increasing baroreceptor pressure at this low level had no effect. It's the sigmoidal relationship between nerve stimulation and pressure in the carotid sinus. But, then at this point, again we raised arterial carotid sinus pressure. Notice what happened. Arterial

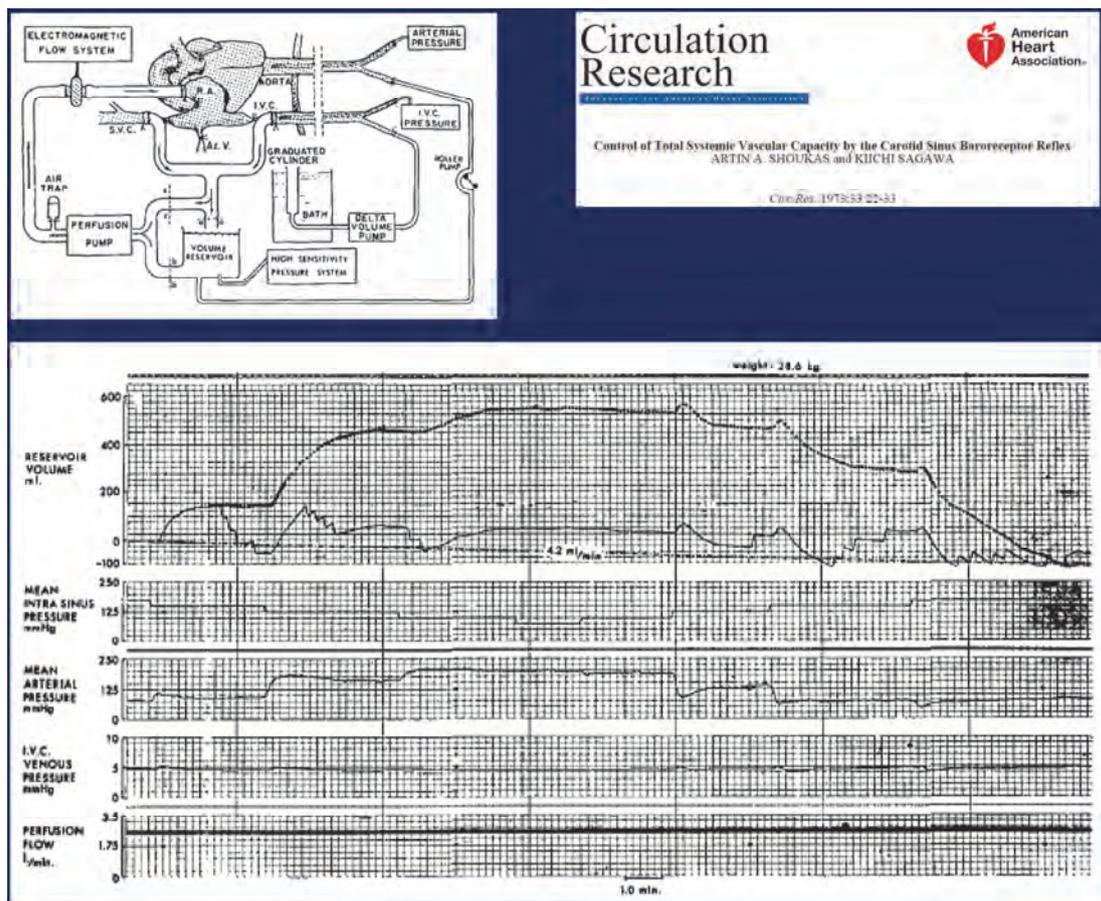


Figure 11

pressure precipitously falls and recovers. Important part of the slide to recognize, yes there are venomotor changes here but look what's happening to the volume. Every time the arterial pressure falls and then rises back up, there is a dip and increase in the reservoir volume. What is happening here? The arterial side of the circulation is discharging. Blood is coming out of it, going into the reservoir in this point, so that's what we saw continually. What we see here especially on the precipitous drops in arterial blood pressure, we see these changes in the reservoir volume, so this reservoir volume is not only reflecting what's happening in the venous side of circulation, it also reflects what's happening on the arterial side of the circulation. This was in 1973.

Finally, some 13 years later and some number of other publications in between, one of my graduate students Dr. Andrew Greene had to come me and said, "I would like to repeat the experiments on the volume changes that you did but simultaneously measure the venous return curve," because what we were advocating at that time was that venous

return curve was changing because of venomotor activity and the curve was moving up and to the right as venomotor activity was enhanced. Dr. Greene in his experiments simultaneously measured volume changes in the systemic vascular bed as well as changes in the venous return curve (Fig. 12). What was surprising to us was there should be no parallel shift in the venous return curve. What is happening is there is a venomotor activity and for years we could not figure it out what was occurring until another young postdoc came to the laboratory.

Dr. Tetsuo Hatanaka had come to the laboratory in 1996. We started to discuss the issue of the invariance of the resistance to venous return with reflex i.e., why isn't the slope changing? What's causing the slope of the venous return curve not to change? In a whole group of studies that Dr. Hatanaka had done with another Post-Doctoral Fellow, Dr. Jeffery Potts, they found out that it's not only the compliance of the veins that is changing but the compliance of arteries that is changing (Fig. 13).

As you can tell what I am trying to cover today is

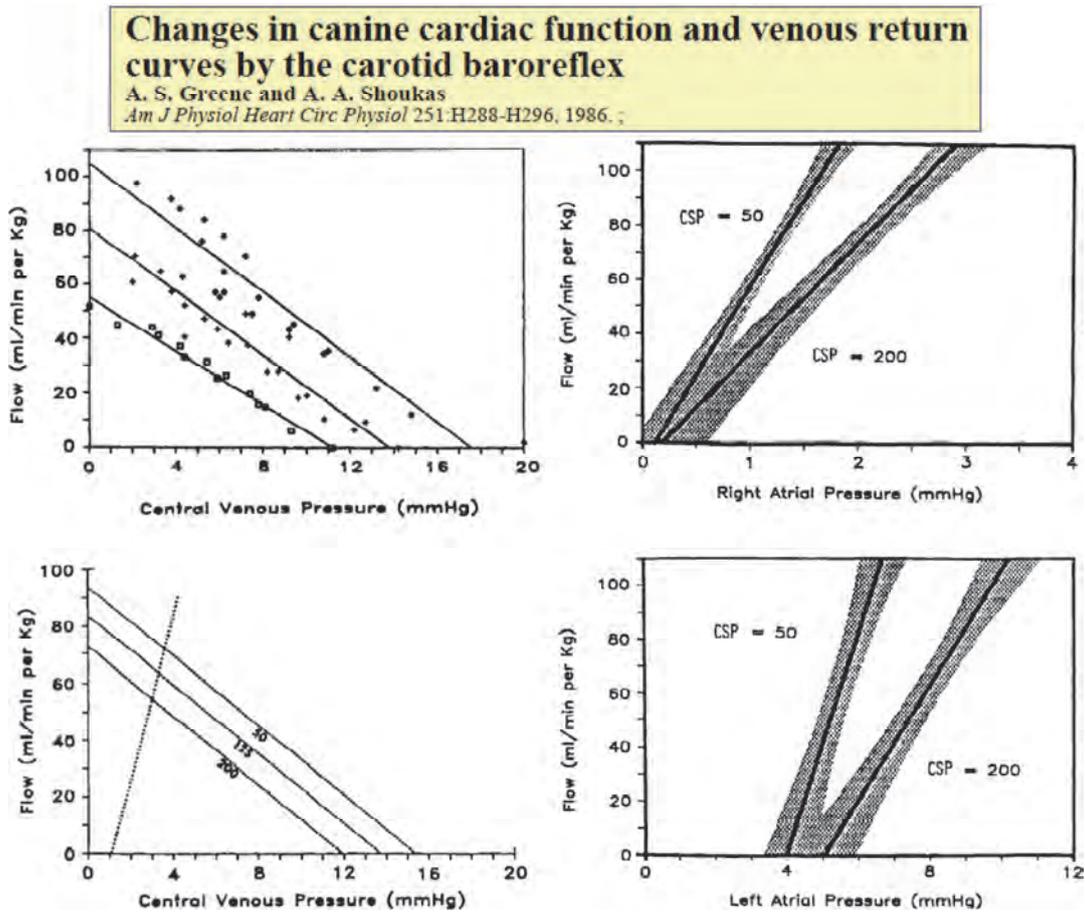


Figure 12

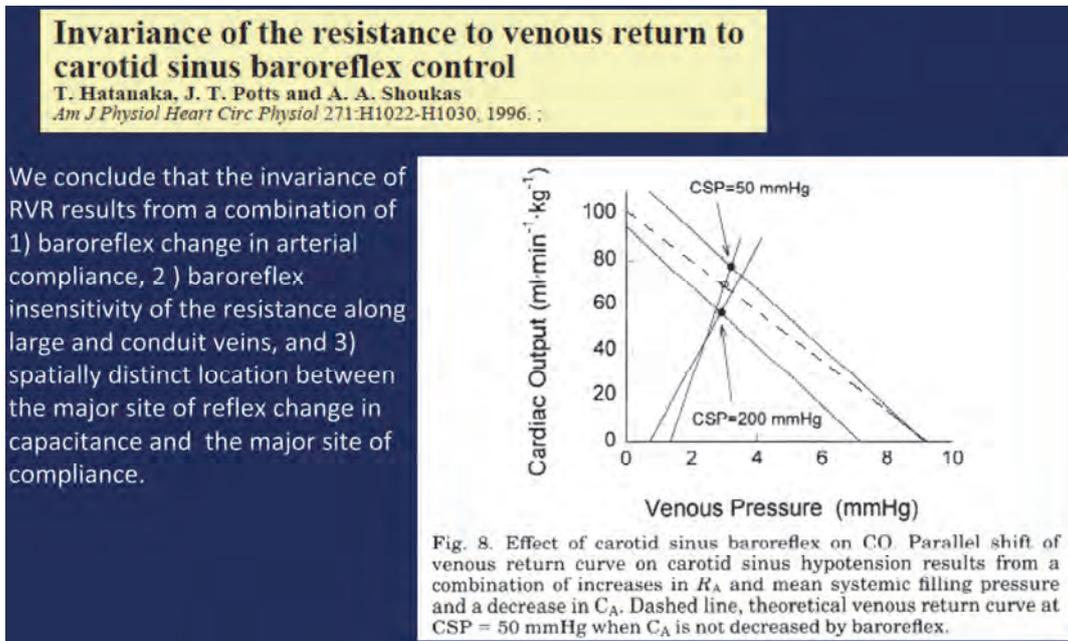


Figure 13

not the whole history of capacitance function but those parts of the history that had made drastic changes in the way we think. Usually, nobody

thinks about the compliance of arteries, aorta, to change with neural control. It's not strong enough to make a difference and yes it changes with age.

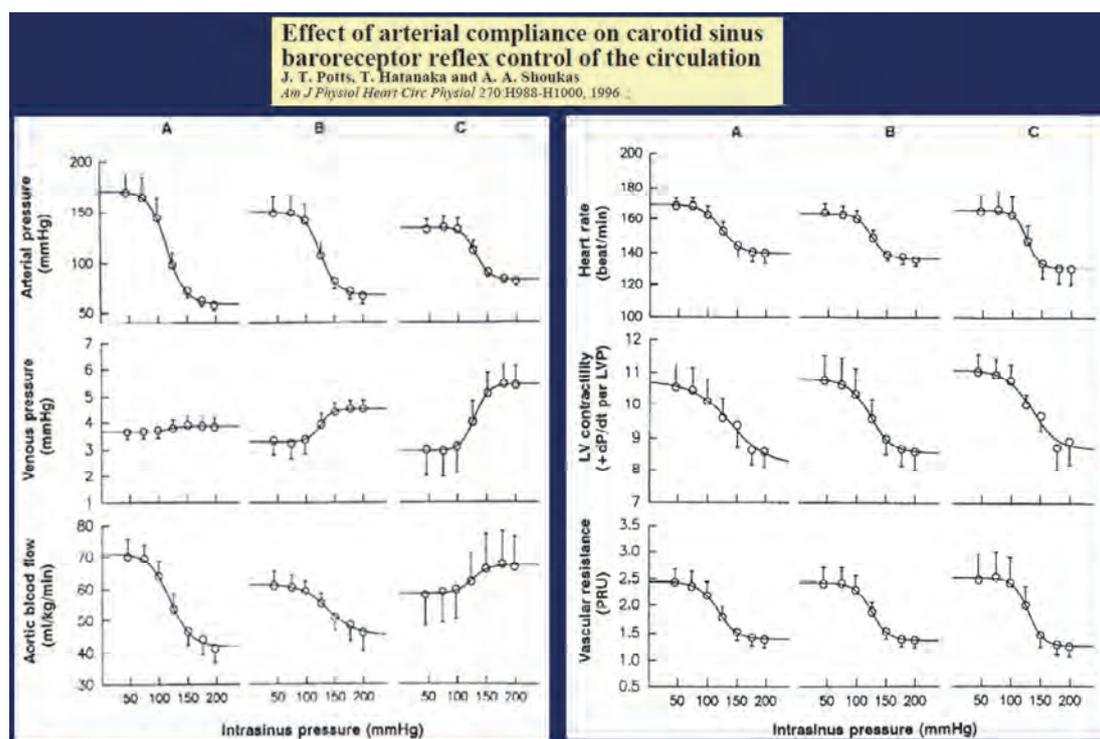


Figure 14

The concept it changes with neural control was not a main steam idea. These were some of the first indications that the total arterial compliance of the vascular bed had been changing by the baroreceptor reflex response.

Then, Dr. Hatanaka working with Dr. Potts performed a heroic experiment (Fig. 14). At the time Dr. Potts was unable to present this paper at one of the meetings and the title of his paper was 'The Effects of Arterial Compliance on Carotid Sinus Baroreceptor Reflex Control and the Circulation.' By this time, every paper I had published was the effects of Venous Compliance on... venous this on... venous that on... It is the first time that we have published anything on the arterial compliance and I can distinctly remember an investigator in the audience and he said, "We came to the meeting to figure out did you make a mistake in the title of your talk in talking about arterial compliance rather talking about venous compliance." But, we were actually talking about the arterial compliance. What we decided to do is see the effect, the mechanical effect on the neural mechanisms that are controlling the circulation. In left panel A, we changed carotid sinus pressure. We went from 200 down to 50, 50, back up to 200, in increments of 25 millimeters of mercury. When we did that in the normal dog, we

saw what normally would occur as we raised the carotid sinus pressure, arterial pressure would fall. Venous pressure would increase slightly. Aortic blood flow would decrease. The part of this decrease in arterial pressure is caused by decrease in the total peripheral resistance as well as a decrease in aortic blood flow.

The next question is what would happen if we did the same experiment and we had an increased arterial compliance? Now, if there is anybody in the audience has ever done exercise and looked at endurance trained athletes? Endurance trained athletes have a much larger arterial compliance than normal individuals. What you see in endurance trained athletes is exactly what I am going to show you now. In fact, in panel B, we doubled the arterial compliance. Notice the seemingly decreasing gain of the baroreceptors. There is now larger increase in venous pressure and aortic blood flow doesn't fall as much. It actually falls less. We then quadrupled the arterial compliance and again we looked at the baroreceptor reflex response. It seemed that the gain of the baroreceptors was decreased. They actually were not. Venous pressure again rose and cardiac output actually reversed itself. This phenomenon with a large increase in arterial compliance in endurance trained athlete is nothing but a hypotensive response

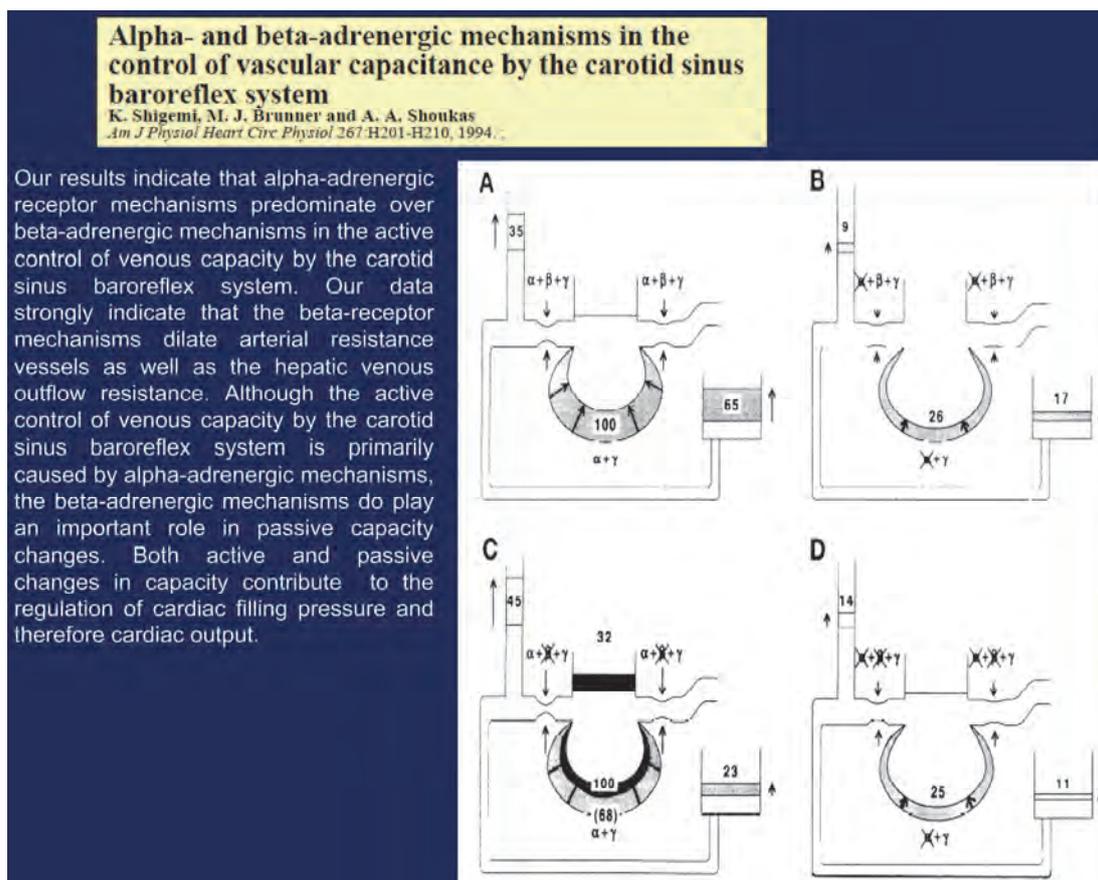


Figure 15

Where Does this Volume Come From?
 Carl Wiggers was Correct!!!!

Figure 16

when they get up. You're bleeding yourself into the arterial segment of the circulation.

In the **right** panel, you can see **A, B, or C**; heart rate effects, no change; left ventricular contractility changes, no effect; and vascular resistance changes, no effects. The seemingly decrease in baroreceptor function is caused solely by an increase in arterial compliance.

Finally, Dr. Kenji Shigeml had come to the lab in '94 and spent from 1994 to 1997 Dr. Shigeml did work with Dr. Martha Brunner in the laboratory to look at the alpha and beta adrenergic mechanisms in the control of vascular capacitance and that not only included arterial but it also included the venous capacitance and came out with a synergistic model which to this day has not been challenged on how

the baroreceptors and vascular capacitance changes (**Fig. 15**).

Now, where does all this blood volume come from? Let me say this, Carl Wiggers was correct (**Fig. 16**). It actually comes from venules. In 1991, Eileen Haase, a graduate student in my laboratory, measured venular pressure and venular diameter in the rat, in 4th order venules, 2nd order, and 1st order venules (**Fig. 17**). These are micron 20 vessels, 40 micron vessels, and 90 to 100 micron vessels and clearly showed that when you stimulate with the baroreceptors in the rat model, there was constriction of these vessels. So the volume is actually coming from these smaller venous microvessels in the circulation.

Let's go back to a Google Ngram and look at the dates from 1800 again to 2000 (**Fig. 18**). This was

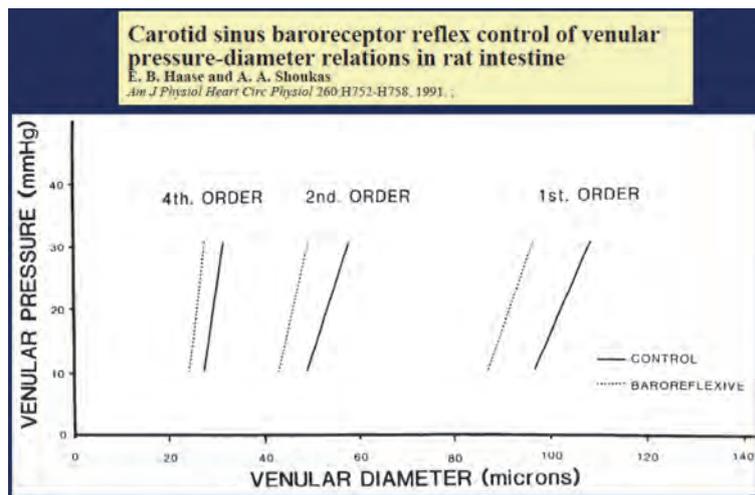


Figure 17

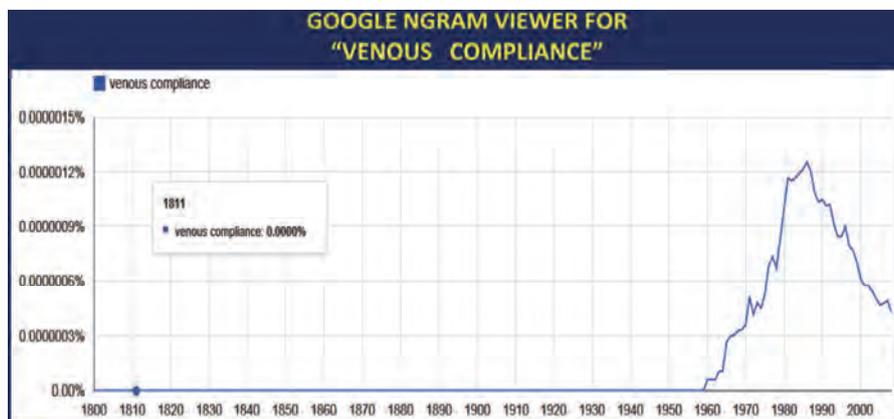


Figure 18

the heyday of venous compliance. It happens to be overlapping with the time I was in the business. Prior to that point, there was hardly any papers written and then there was peak. If you want to know the history of your field, one of the easiest ways to do it is to go to Google Ngram and look up the word that you want to look up and you can see where the progression of that order has come from.

Why is venous capacitance important? It is probably not that important unless you're interested in ventricular mechanics and how the heart pumps. It's important because it determines the starting point of ventricular contraction as well as the ending point. It controls the four red dots on the diastolic PV relationship. That's the only reason it's really important because it tells you what the stroke volume will be. It determines where you can start from in terms of the stroke volume. You will hear later from Dr. Suga about this curve and later on from Dr. Sunagawa about another curve that

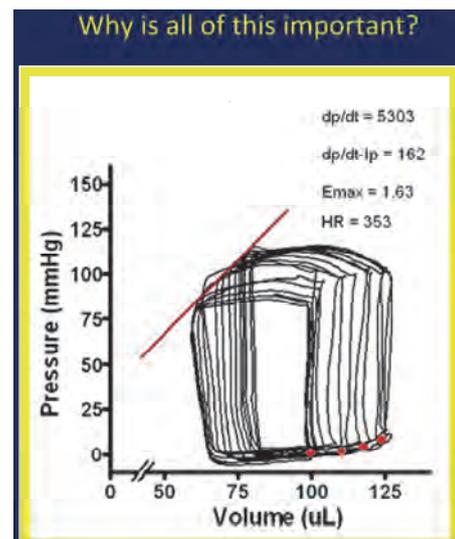


Figure 19

comes from this point over to this point (Fig. 19).

What is the future? In actuality, the future is in your hands. Dr. Sagawa decided to get a group of



Figure 20

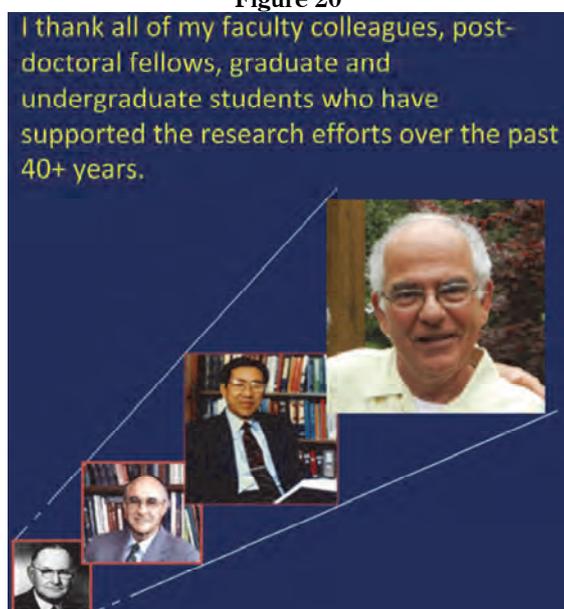


Figure 21

young individuals in his lab (Fig. 20). We all worked together and came back with some significant changes in how we think about the circulation. The three of us, Dr. Suga, Dr. Sunagawa and myself, are looking forward to seeing you carry the work forward. We are looking forward to seeing what comes out of future generations of people in this audience and that's where the future is, in this audience. The future is

carrying on something that happened in the past and making it relevant for today's medical world.

Enclosing (Fig. 21), I just want to thank all of the faculty, colleagues, postdoc graduate students, undergraduates who have supported all of this research over the past 40 years. Thank you.

END

特集

「左心室内圧容積関係からみた循環制御の基礎」

2. 心収縮性

菅 弘之*

座長 引き続きまして、菅 弘之(すが ひろゆき)先生に講演をいただきたいと思います。タイトルは「心収縮性」です。具体的には、心臓の収縮期末エラストランス(elastance)とエナジェティクス(energetics)の両方のお話になると思います。ご経歴は抄録の下に書いてあります。では菅先生、よろしくお願いします。

菅 ご紹介いただきました菅 弘之と申します。スライド#1には国立循環器病センター研究所と書いてありますが、そこでの研究所長からの定年退職後既に7年になります。大学や研究所を離れてしまうと、イスを使つての実験を継続することは不可能ですので、今は残念ながらこの研究の継続は自分では出来ません。その代わりに一緒に研究を下さった若い方々がそれぞれの経験を生かして、さらに研究を発展させておられますので、私としては非常に有り難い状況だと思っています。

講演のタイトルは、心収縮性、Cardiac contractilityです。具体的には、心臓の前負荷(preload)、後負荷(afterload)が決まっても、心臓のポンプ機能は、心臓がどのような収縮性(contractility)を持つかによって大きく変わることです。これは心臓の圧容積関係から見た循環制御の基礎ということなのです。

この研究を歩んできた原点は、私が地元の岡山

大学医学部在学中に生理学を学んでいた時に関心を持った心臓生理学と、子供時代からの電気機械工作趣味とをドッキングさせて、心臓ポンプ機能をさらに研究したいとの思いです。その結果、医学部卒業時に、東大医学部に当時新設された医用電子研究施設に大学院生として受け入れて貰えました。

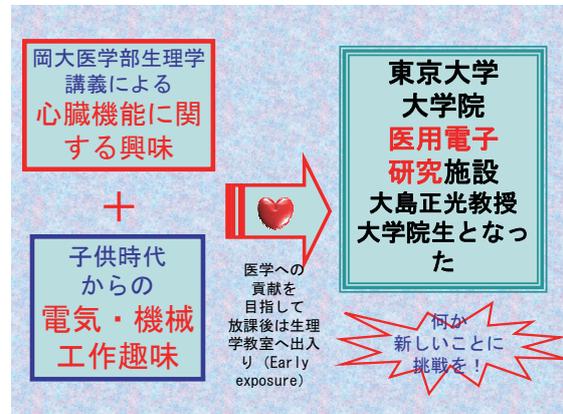
そこで世界的にも未開発の心臓ポンプ機能解析実験装置を、大島正光教授の暖かいご理解を得て、秋葉原電気街に頻回に通って、必要な電気電子部品を買い集めて、それらを自分で組み立てて実験装置や環境を作って、いろいろ研究を進めることが出来ました。

その後米国ジョンズホプキンス(Johns Hopkins)大学の佐川喜一教授の元に6年ほど留学していたら、タイミング良く大阪に国立循環器病センター研究所が出来て、心臓研究室長として採用され、そこで更に研究を発展させて戴けました。

スライド#2のように、心臓機能の医学への貢献を目指していた大学生だった頃既に、放課後は生理学教室(福原教授、中山助教授)へ出入りしていたので、非常に早期から心臓研究最前線への早期体験(early exposure)になったわけです。その結果心臓機能に関する生理学への興味が非常に出てきました。具体的には、スターリング(Starling)の法則から始まってから、色々な進展がありまし

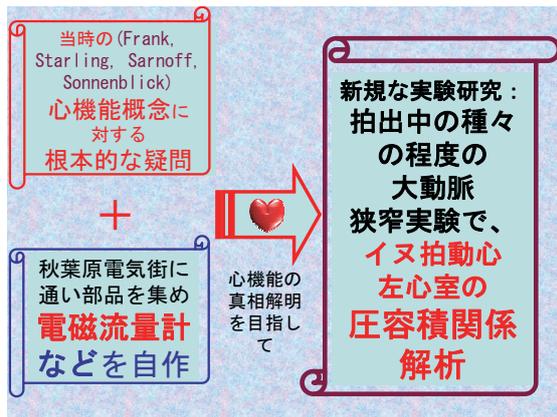


スライド#1



スライド#2

*岡山大学医学部生理学元教授、国立循環器病センター研究所名誉所長



スライド#3

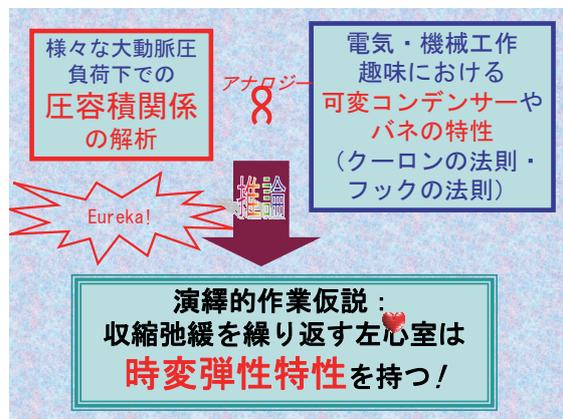


スライド#4

たが、それをイヌで実験されている生理学者の傍で色々を見せていただいたり、参考に推薦された本を読んだりして勉強をしました。そして幸いにして子供時代から電気 機械工作趣味があり、アマチュア無線機を自作したり、バイクで岡山県内を走り回ったりと色々しておりましたので、これらの好奇心や実体験を上手に生理学とドッキングすることによって、東京大学医用電子研究施設の大島正光教授に大学院生とさせて頂きまして心臓研究を続けることが出来、後悔しない学者人生を歩む事が出来たのだと思っています。

スライド#3 のように、その当時解っていたのは教科書に書かれている Frank の心臓特性、Starling の心臓法則、さらに Sarnoff や Sonnenblick の心臓や心筋力学に関する法則でした。これらの心機能概念に対しては、根本的な疑問として、どうしてそうなるのだろうか、そんなに簡単な仕組みだろうか等の色々疑問が出て来ました。大学院に入ってから、何とかこれらの問題点に挑戦するために最低限必要な電磁流量計を、市販品は高価だったので、電気工作趣味を生かして秋葉原電気街に通って部品を買って自作しました。それによって心機能の真相解明が私のライフワークになったのです。新規な実験研究ということで始めたのが、拍出中の種々の程度の大動脈狭窄実験、即ちアフターロード増減実験で、イヌの拍動心の左心室圧容積関係がどう変わるのだろうかというところに関心を深めて、実験結果を解析しました。

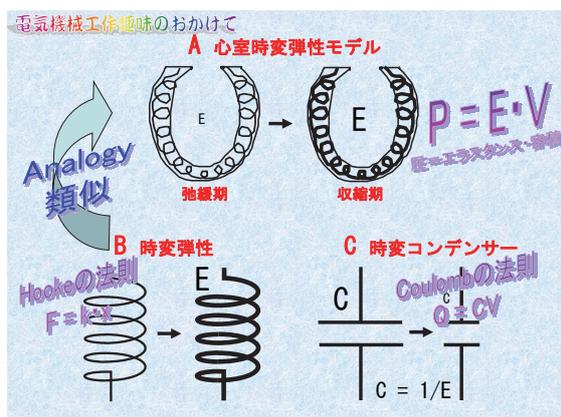
スライド#4 は東大医用電子研究施設における大学院生の私です。当時はインターン闘争中で、大学卒業後インターンをボイコットしての1年目の25歳でした。背後にある実験装置は自作の物と既製品との組み合わせです。これらの装置を使ってユニークな心臓機能解析を試みる事が出来ました。当時は実験用のイヌも非常に安く手に入って、必要な匹数を使うことが全く問題ない時代でした。最近、懐かしい東大に行きますと、その当時



スライド#5

やっていた実験室もまだ古いビルの中に残っていますし、イヌを飼っていたところも残っておりまして、非常に懐かしさを感じています。

そしてスライド#5 に示しますように、さまざまな大動脈圧負荷下でのイヌ左心室圧容積関係の解析をやりました。当時でも変動する圧力は圧力計で精度良く測れましたが、心室内容積は直に測ることが出来ませんでした。そのために色々な手段でイヌの心臓の容積を測ろうと工夫しましたが、結局のところ拍出率 (ejection fraction) しか方法は無かったのです。そこで仕方無くさらに大動脈からの拍出量を当時利用可能となっていた電磁流量計で求めて、心室容積変化を計算して、心室圧の変化と対応しているということを見出しました。そして電気・機械工作趣味の頭で考えますと、心臓はまるで可変コンデンサー、可変キャパシタンスや、可変バネのような特性があるのではないか、さらにクーロンの法則、フックの法則等との類似性 (アナロジー) があるのではないかという思いが出てきました。これは正にギリシア語で発見という言葉の Eureka (ユーレカ) とも言えるものです。言い換えれば、帰納的作業仮説として収縮弛緩を繰り返す左心室は時変弾性特性を持つというユニークな仮説 (hypothesis) を生

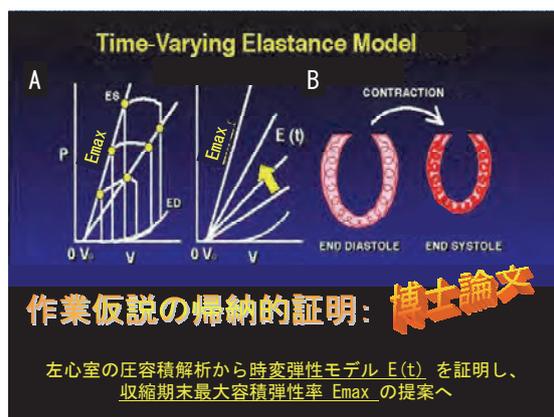


スライド#6

み出すことが大学院生として出来たのです。これが私の医学者としての大きな第一歩となったのです。そしてこれを実証することが次に必要になって来ました。

そこで、スライド#6に示しますように、電気・機械工作趣味のお蔭で、類似性(analogy)の観点から、心室の可変弾性モデルが得られました。言い換えれば、心臓が弛緩していると軟らかいし、収縮していると硬くなりますが、これが心筋の収縮によって心室のコンプライアンス(compliance)が減少し、エラスタンクス(elastance)が増加するという考え方になるわけです。これが私が提案した心室の時変弾性モデルです。心室の時変弾性を $E(t)$ とすると、心室容積 $V(t)$ が一定でも心室内圧 $P(t)$ が変動するという概念が出て来ました。このような時変弾性モデルは、私の電気趣味での考え方では、正にラジオのチューニングに使われるバリコン(可変コンデンサー)との類似性が有ります。コンデンサに同じ電気量あっても、その容量が小さくなると、電圧が上がります。同じだけの電気量があっても、コンデンサの容量が大きくなると、電圧が下がります。このような概念が電気系にも心臓系にも共通して使えるということであるという工学的な Analogy というものが存在するという概念になっている訳です。

スライド#7に見られるように、時変弾性モデルでは、心室の収縮というのはエラスタンクスが小さいものからエラスタンクスが大きいものになって、心室内の液体が押し出され、形としたら心室容積が小さくなります。これを圧容積関係で表せば、End diastoleの弛緩状態からEnd systoleの収縮状態に移行して、 E_{max} と書いてあるEnd systoleの所の急な直線関係に至るといった概念となります。その間、収縮が段々と強くなって行き、圧容積関係のスロープが段々と急になって E_{max} に到達します。その後弛緩期に向かって、圧容積関係が逆に戻って行きます。この様な現象が、Time-varying elastance(時変弾性)というコンセプト



スライド#7

トに繋がった訳です。

次のステップとして、時変弾性特性を実験的に実証しなければなりません。まずは過去の論文を色々読んでみましたが、これが実証されている論文は有りませんでした。それで作業仮説の帰納的証明として動物実験研究を行い、最終的な博士論文になりました。そこでは、様々な工夫を重ねてイヌ心臓の左心室を用いての実験研究を行いました。その結果、左心室の圧容積解析から時変弾性モデル $E(t)$ を証明出来て、収縮期末最大容積弾性率 E_{max} の提案になったわけです。具体的には、麻酔下でイヌ左心室の内圧、拍出量、拍出率、還流量、収縮性などを測りながら、それぞれを幅広く変化させて、結果としては博士論文に繋がる研究成果(スライド#7)が得られました。

医学博士論文は医用生体工学雑誌に日本語で書きました。その当時は未だ博士論文を英語で書くという雰囲気は僅かでした。大学院を終わって、医学博士を得た後どこに行くかを考えていた時に、偶々東大医用電子から東京医科歯科大学に新設された医用器材研究所に教授で移られた戸川先生がおられ、工学の方ですが、自分のところに来ないかとお誘いがありました。その研究室には1年先輩の大学院生だった神谷瞭先生がすでに助手で移っておられましたので、その下に行つて実験を更に展開させて頂きました。

その後暫くしてから、米国に移住されていた佐川喜一先生(横浜市大医学部卒)から戸川教授に、誰か良い若手研究者は居ないかという問い合わせが来たとのことで、私にどうかと問われました。私はそんなに早く留学の機会が来ると思っていなかったのですが、本当に嬉しい思いでそれをお引き受けして、家族を連れてアメリカに行きました。余談ですが、このとき私はまだ飛行機に乗った経験もなく、万一の墜落は嫌だったので、父親が海軍軍医をしていたこともあって、定期旅客船でハワイ経由で太平洋を渡ってサンフランシスコに行きました。サンフランシスコから大陸横断



スライド#8



スライド#10



スライド#9



スライド#11

鉄道で佐川先生のおられたオハイオ州クリーブランド市に行きました。その後数ヶ月して佐川先生がメリーランド州ボルチモア市のジョンズホプキンス大学に教授で移られた時に車でボルチモアに行きました。

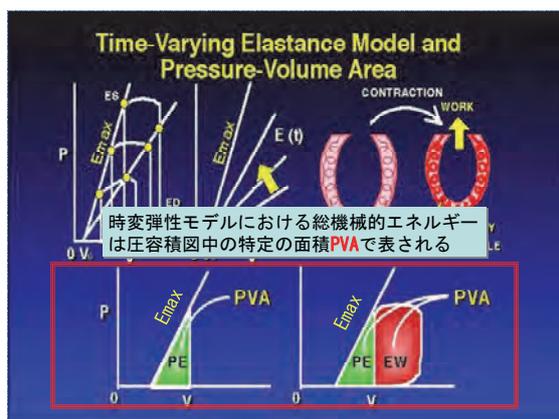
スライド#8は1971年で私が29歳の時に、ジョンズホプキンス大学で新たに実験を開始して巧くいっている時の写真です。この大学で最初ポスドク (postdoctoral fellow) として3年居て、その後帰国して東大医学部の第2生理学教室 (内菌教授) で助手を務めました。2年後に佐川教授からの再度のお誘いが有り、今度は助教授 (assistant professor) として3年留学し、合わせて6年間の米国留学となりました。この日本滞在期間中には、イヌの心臓実験研究を拡大展開して、単独の1匹のイヌでの心臓実験から、2頭のイヌを用いての交叉灌流心臓標本を開発して、イヌの左心室の圧容積変化を高い精度で連続的に計測出来る実験システムを造って、いろいろ研究を進めることが出来て大変幸せでした。

スライド#9は、1975年に私が33歳の時2度目の留学中の写真です。佐川先生は未だ49歳でした。今日の講演者の Artin Shoukas 教授 (当時は助教授) も一緒に写っています。スライド#10は、

佐川先生が51歳の時に、Shoukas (本日招聘) 夫妻と私共夫婦と自宅で歓談している時の写真です。楽しく会話をしながら、研究者としてエネルギーを分け合う貴重なチャンスにもなりました。

スライド#11は、2度目の留学中にイヌ心臓実験を更に進めることによって、心臓の時変弾性特性から、心臓の収縮に使われるエネルギー量の定量化が可能となったことを示しています。これは正に、電気機械工作趣味からいうと、クーロンの法則、フックの法則にも繋がるようなものです。その結果を英語論文に纏めて当時既に世界的に権威のあった循環系の国際誌 Circulation Research に投稿したら、採択され掲載されました。当時は日本国内からこの権威ある学術誌に論文が掲載されたものは未だ少数でした。

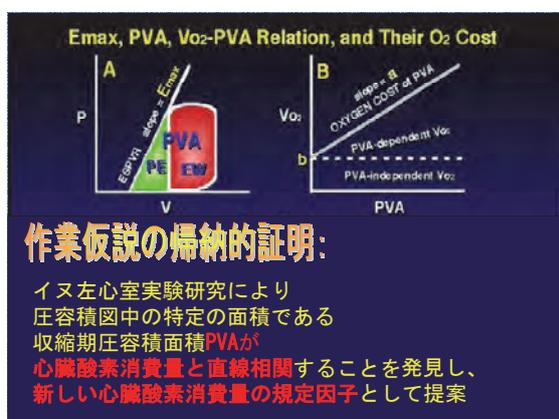
スライド#12は、この左心室収縮による総機械的エネルギー生産量は、圧容積図面内の特定の面積である圧容積面積を表わしており、この特定の面積を新たに Pressure-Volume Area (PVA) と命名しました。PVAは、拍出の全く無い等容積収縮においては、スライド左下方の圧容積面積 (ポテンシャルエネルギー-PEのみ) ですが、拍出収縮の場合はその右側の様に、圧容積面積はPEのみでなく拍出による外的仕事量 (EW) を表す面積との和



スライド#12



スライド#14



スライド#13



スライド#15

になります。

スライド#13は、この様に提案することが出来たPVAが、心臓酸素消費量と比例する事を、イヌの交差還流心臓標本を用いての実験で、帰納的証明をする事が出来た事を示します。

このようにちゃんと希望通りに実験研究が出来たことで、このままアメリカに永住しようかとも思いました。しかし永住はちょっと難しいと決めた因子がありました。それはジョークを聞いてもすぐ笑えない点でした。アメリカでは学会の懇親会の中で挨拶をされるときに必ずジョークが入ります。ジョークが出ると、会場にはどっと笑が出来ますが、自分には何のことも分かりませんので、隣人に「いま、何で面白いの」と訊く事が度々ありましたが、理解できない状況が継続しました。その内、分からなくても周りが笑えば、自分も笑うようになりました。その際には、逆に「本当に分かったのか」と尋ねられることが増えました。環境に適合できなければ、自然淘汰される思いで、やはり日本に帰ろうと決断しました。

スライド#14は、その頃丁度大阪に設立された国立循環器病センターの病院と併設された研究所です。研究所長は著名な物理学者の岡小天先生で、研究員の募集中との情報が届きました。そこ

で、私が岡所長あてに、自分は心臓の生理学や生体工学研究をしてきましたので、ぜひ循環器病センター研究所で研究をしたいので、採用いただけませんかとのラブレター(笑い)を書きました。そうしたら、心臓生理部部長二宮石雄先生が米国での学会の機会に拙宅にまで来られて、面談をして下さいまして、幸いに採用していただけることになり帰国しました。

スライド#15は、36歳で帰国し、心臓生理部の研究室長になって半年後の私です。ここでも電気工作趣味を生かして、様々な心臓実験装置を工夫して作りました。自作不可能な装置は研究費で購入し、一部改変をしました。そしてここでまたアメリカと同じイヌの交叉灌流をするような実験系を作り上げ、心臓力学エネルギー学の研究システムを完成させ、再びイヌを用いてのより精密な実験を開始しました。心臓生理部で4年間研究に専念していたところ、所内の循環動態機能部の部長が定年退職されたので、光栄なことにその後任部長を40歳で命ぜられました。

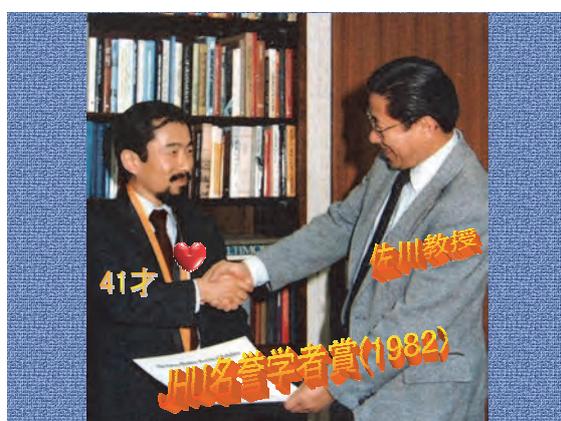
スライド#16は、循環動態機能部の部長となってから、より多くの優れた若手研究者の協力を得て、これまで以上に心臓力学エネルギー学を進展させることが出来ることとなった状況を



スライド#16



スライド#18

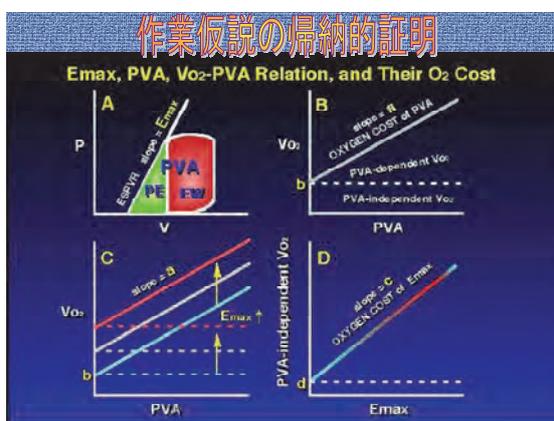


スライド#17

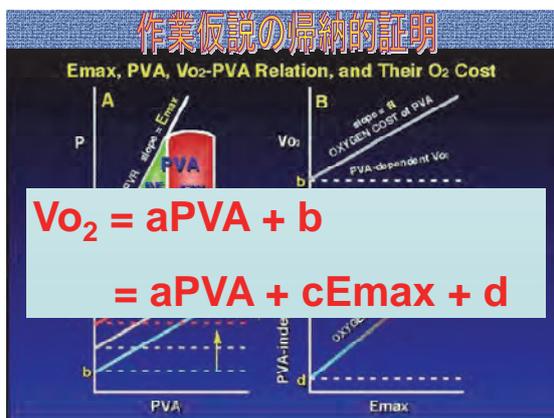
示します。最初の共同研究者は、このスライドに写っている後藤葉一先生（現在は病院での心臓内科部長）でした。さらに全国から学閥を超えて心臓研究に関心のある若手医師が何人も研究に加わって下さいました。当時は幸い実験用に多くのイヌを得ることも出来て、どんどんと実験研究を進めることが出来ました。但し、実験装置に関しては、自分以外には腕の達人は居なかったもので、可成の時間を電気機械工作に使いました。さらに実験結果を分析することは自分が中心になり、共同研究者の協力を得て、具体的な成果に纏めて、どんどんと国際英文誌に投稿し、高い確率で、採掲掲載されました。

スライド#17は、このように研究成果が順調に出ていたときに、佐川先生から菅君がジョンスホプキンスの名誉学者賞を貰えることになったとのお知らせを戴き、その受賞後の写真です。41歳でした。この受賞により更に心臓研究に邁進できました。

スライド#18は、その後欧米での数々の主な循環生理や循環器病関連学会に出席してして、幸運にも著名な先生方にお会い出来た時の写真です。これら Braunwald、Ross、Sonnenblick の3先生は若い頃米国 NIH の Heart Institute におられた事が

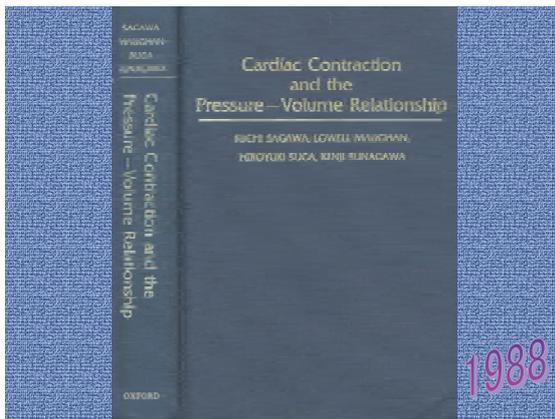


スライド#19



スライド#20

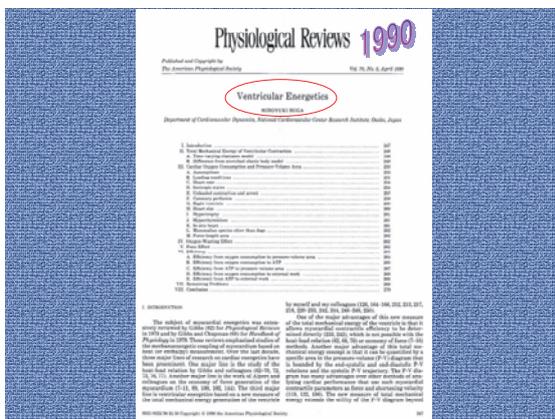
ある世界的著名な心臓病教授で、大変に励まして頂き、さらに飛躍しようという決断をしました。スライド#19、#20は、これまで述べてきたように研究を進めてきた結果、作業仮説の帰納的な証明ができて得られた圧容積面積、Pressure-Volume Area を表しています。要は、左心室収縮毎に消費されるエネルギーである酸素消費量は、心室圧容積ループ内の面積で表される心室のポンプ力学エネルギー、即ち外の仕事(EW)だけではなく、外的工作にもなりうる力学



スライド#21



スライド#23



スライド#22



スライド#24

的ポテンシャルエネルギー(PE)をも加えた PVA によって決まるという事です。この関係が図に示されている単純な式によって表せるという事です。これが私に人生に於ける心臓ポンプエネルギーに関する最大の発見と言えます。

スライド#21は、このような基礎医学的新発見と、その後の臨床医による臨床応用研究成果により、佐川先生と共同研究者の Lowell Maughan 教授(現在ジョンスホプキンス循環器内科教授)、小生、砂川賢二(現在九大循環器内科教授)の共著で、『Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship』という題名での英文書をオックスフォード出版社から出すことができ、非常に名誉なことになりました。

スライド#22は更なる予想外な人生体験です。生理学関係の『Physiological Reviews』という世界的に格の高いレビュー誌があり、1988年に国循環研究所部長の私に研究成果を「Ventricular Energetics」として纏めるようにとの依頼が編集部からありました。当時は日本人で掲載されたのは5~6名でした。佐川先生にご一緒をお願いしたら、「いや、菅君、君の成果だから単名で書いて良いよ」と言われました。それから1年少々掛けてこれを完成させ、佐川先生にお願いして英

語を直して載せて、幸いに1990年版に掲載されました。これも私にとっては予想外の幸運でした。スライド#23は、さらに American Heart Association で名誉な国際賞講演をさせていただくこと出来て、大変な励みになった時の写真です。

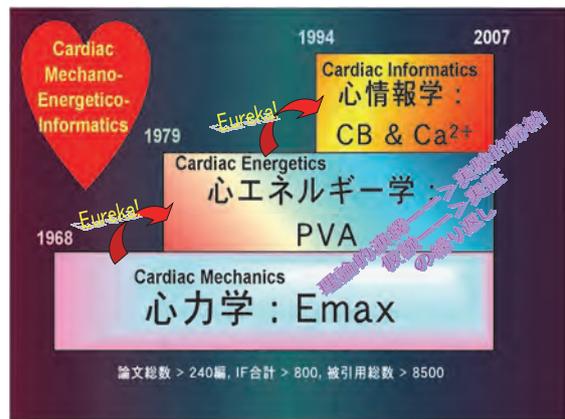
スライド#24は、母校の岡山大学医学部生理学教授(学生時代に助教授でおられた中山先生がその後教授になられ、さらに定年退職され、その後任として3代目教授)に移ってから、その後『心臓エネルギー』の執筆を出版社から依頼され、研究所部長時代の共同研究者の後藤葉一先生(現在心臓血管内科部長)との共著で、更に多くのそれまでの共同研究者にも加わってもらい、御陰さまでユニークな教科書を出版出来ました。

スライド#25は、岡山大学医学部生理学教室では循環器内科から何人もの若手医師が研究に加わってくれまして、これまでの延長線上で少しずつですが新しい心臓ポンプ機能研究成果に繋がりました。それが各自の学位論文となり、医学博士号授与に繋がりました。そのお祝いとして、このような手書きのユニークな Emax & PVA Award 賞状を授与しました。

スライド#26は、生理学実験室で自作の実験装置を作ったり、直したりしている私です。国循か



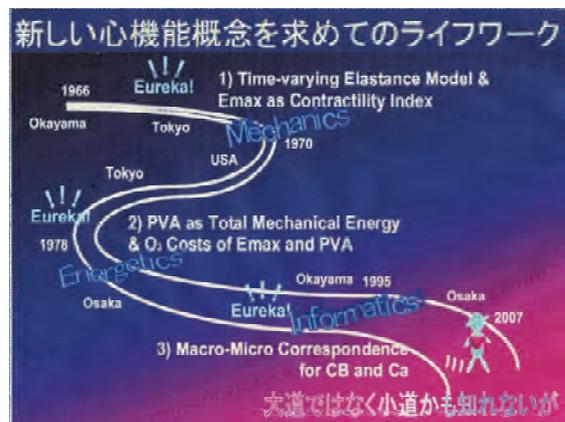
スライド#25



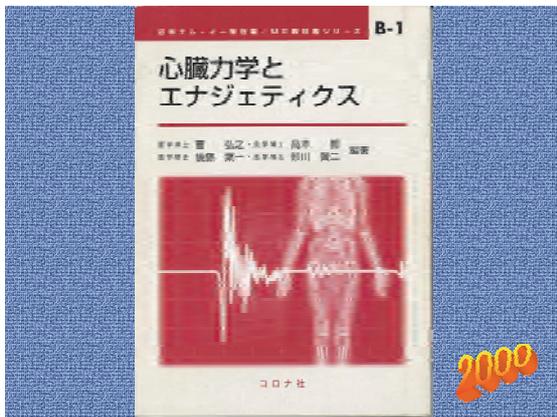
スライド#28



スライド#26



スライド#29



スライド#27

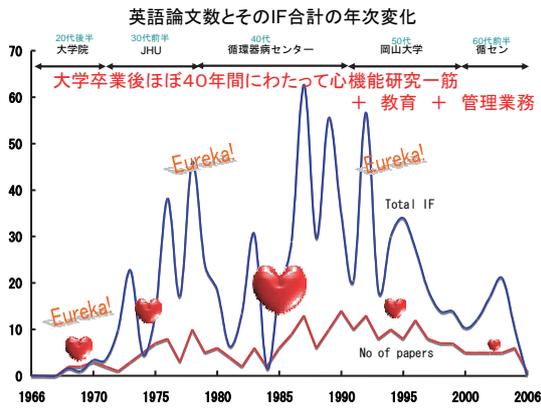
らは実験装置は持ち出せませんので、それらと同じものを工夫して作り上げました。丸で教授兼助手として、あるいは中小企業の親父さんみたいな形で教室の研究活動を維持しました。

スライド#27 は、2000 年に依頼出版された教科書ですが、私どもの研究成果を沢山取り入れて筋の通った内容になっています。この共著者の高木都先生は京大薬学部卒で、岡大医学部生理学で助教授を務めていただき、強心薬関連で有益な助言を戴きました。その後、奈良医大生理教授とし

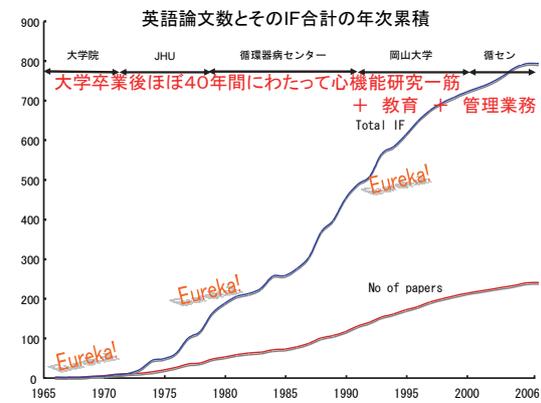
て多くの成果を出されました。共著の後藤葉一先生(国循環内科部長)、砂川賢二先生(九大循環器内科教授)は既述しました様に大活躍をされています。

スライド#28 は、自分の研究人生を階段状に集約したものです。第一段目は心臓力学の新概念の Emax を確立する迄、第二段目は心臓エネルギー概念の PVA を確立する迄、第三段目は Emax, PVA の概念に基づき Emax や PVA から推測されるクロスブリッジとカルシウムの動態研究です。最後のクロスブリッジとカルシウム動態に関する研究は、以下に述べる事情で途中で停止となりました。

スライド#29 は、自分の研究人生を表したものです。岡大で定年を迎える 65 歳迄研究を継続しようと思っていたら、岡大での 9 年目を終わろうとしていた 58 歳の時に、国立循環器病センターの研究所長として戻って来ないかという誘いが総長から有りました。あれこれと考えた結果、自分の第一線の研究は中断せざるを得ないけれども、我が国の循環器病研究の発展に少しでも貢献出来ればとの思いで、所長を引き受けました。研究所長となると全く自分の研究室を持つことはできませんので、色々厚生労働省や文部科学省の



スライド#30



スライド#31



スライド#32

国レベルの循環器病研究予算を使う班研究グループリーダーになりました。

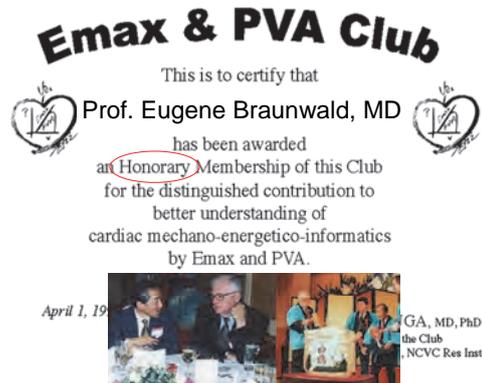
スライド#30は、自分が書いた論文数(赤線)とその掲載誌インパクトファクター(青線)の経年変化です。これを見ますと、研究努力は毎年それほど変わり無かったのですが、研究成果はそんなにスムーズに行くものでは無かったことが明確に分かります。研究人生を振り返って見ますと、自分としては予想以上に良かったと思っています。スライド#31は、前のスライドのデータを累



スライド#33



スライド#34



スライド#35

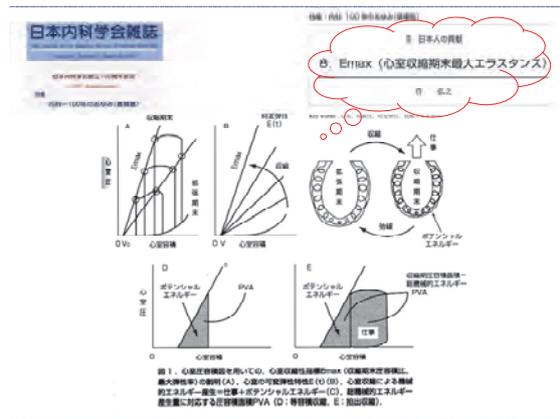
積したのですが、自分の人生としては本当に悪くなかったなという印象を持っております。スライド#32は、65歳での定年時にで別刷りを全部纏めて製本したものです。これらを眺めると、自分としては満足出来ています。

スライド#33、34は、自分のインターネットのホームページの一部で、自分の研究概要と関連学者との繋がり、現役時代には多くの方々に見て戴けたようでした。

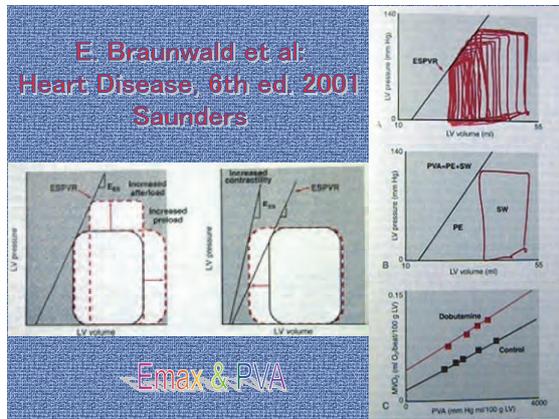
スライド#35は、私が勝手に作った私的なEmax



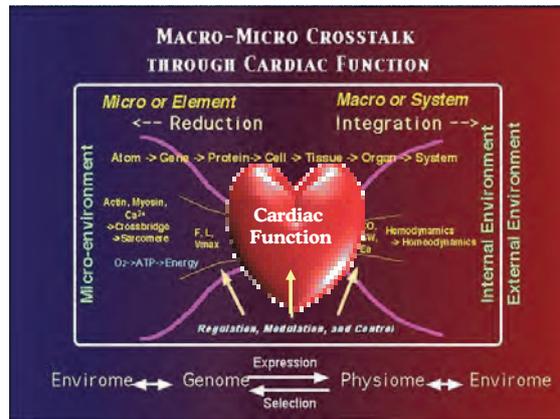
スライド#36



スライド#38



スライド#37



スライド#39

& PVA Club から Braunwald 教授に差し上げた名誉会員賞です。他にも心機能分野での国際的に著名な国内外の先生方に差し上げました。まあ一学者の国際的お遊びです。

スライド#36は、小生の論文が引用されている国内外の教科書等の書籍のリストの一部です。これもホームページに掲載したものです。論文だけではなく、書籍に引用された事に、名誉を感じています。

スライド#37は、さらに具体例として、Braunwald et al の教科書に引用されている Emax, PVA 関連の図です。このような引用にも、大変な名誉を感じています。

スライド#38は、日本内科学会の100年記念誌に執筆依頼があり掲載されている図ですが、これも大変名誉な事だと思っております。

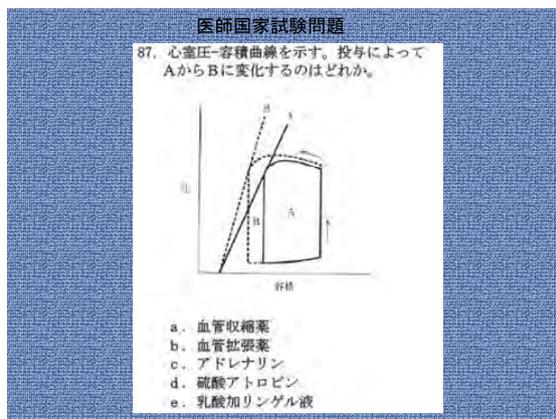
スライド#39は、私どもが取り組んで来た Emax と PVA を中心とした心臓研究は、心臓のポンプ機能を、マクロの循環機能とミクロの心筋細胞や収縮蛋白の間のレベルで捉えようとして来たものです。これも自分の電気機械工作趣味を生かしたから出来たので、大変有意義だったと満足しています。



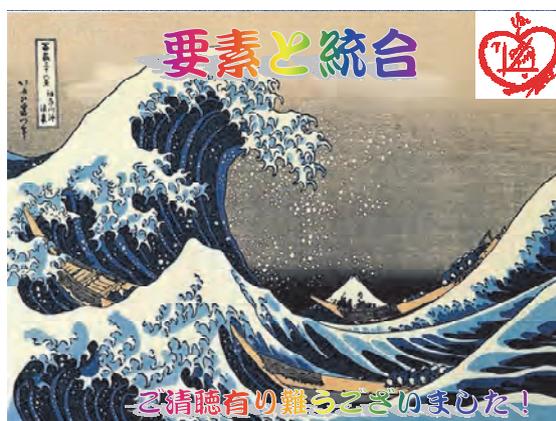
スライド#40

スライド#40は、拙著の『心臓研究と私』です。このような本を書くチャンスを与えられたのも嬉しかったです。これを見て若い世代の方が少しでも未だ未知の多い心臓研究に進まれる事を期待しています。これは全国の医学部のある大学図書館には寄贈しましたので、ご関心が有ればお目通し下さい。

スライド#41は、最近の医師国家試験に出た問題ですが、このような心室圧容積関係が臨床面でも有用ということが常識になって来ているようで、



スライド#41



スライド#42

小生としては大変光栄に存じます。

スライド#42は、本講演の最後のスライドですが、意図する点は、なにしろ人間も生物として要素から組み立てられ、それらが十分に統合されていないと機能を発現出来ませんので、要素と統合ということが非常に大事です。その点は正に芸術と同じで、上手に統合されてこのような素晴らしい絵が出来上がる訳です。やはり生命体としての一人一人の人間がこういう形の立派なものとして出来上がっているのです。ということで、どうぞご清聴ありがとうございました。

座長 菅先生、どうも有り難う御座いました。折角の機会ですのでフロアのほうからご質問、コメントをいただきたいと思います。

石黒 福島で開業している石黒と言います。左心室機能曲線ですが、心房細動などは左室の拡張期が変わるから面白いグラフが書けると思います。例えば心収縮性で除外しておいて、メカニズムを除外しておいて、そうすると残り二つのフランクスターリングメカニズムと、あと mechanical restitution があります。心室機能曲線で RR の間隔が変わったときは、mechanical restitution を示

しているのか、それともフランクスターリングの機序が現れているのか、そこが理解出来ません。両方重なって表現されているのか、それともそれぞれが50・50でメカニズムに介入しているのか。そこを教えてください。

菅 私はそれにお答え出来るような実験はしたことは有りません。ですから心拍数も常時レギュラーでの実験しかしていません。もし不整脈だと、色々な因子が実験結果を変え得るでしょう。ですから、先生のご質問にお答えするだけのエビデンスは未だ有りません。考え方としては、収縮性そのものの影響、心拍出の影響は非常に関係の深いものですから、それがどういう形で酸素消費量にまで至かというのは、いまの段階ではあくまでも推定しか出来ません。

石黒 昔、先生の教室で mechanical restitution をコンピュータのシミュレーションで体験したことがあるんですが。

菅 そうでしたか。

石黒 そして僕の理解は mechanical restitution が等尺、心筋が同じ長さで一定していて、ペーシングの間隔を最後の方で短くしていくというふうに理解していますが、フランクスターリングの機序では容積が変わってしまうのですね。だから心房細動の場合、mechanical restitution が関与しているというのはイギリスの学派は言っているし、アメリカの先生たちはフランクスターリングだと言っているし、両方一緒だというペーパーあるし、どうですか。

菅 私としては、このご質問にすぐ回答を出せる実験というのは直接はしていないんですね。理由は、不整脈だと、酸素消費量を測っても、脈毎の酸素消費量は決められないからです。ですからそれをエビデンスがある結論に持っていくのは困難です。ですから、1拍1拍の力学的なものは分かるし、1拍1拍の血流は分かるけれども、そこから先の拍毎の酸素消費量は求められません。ですので、先生への即答は難しいです。

石黒 ありがとうございました。

菅 どういたしまして。

座長 他にどなたか、ございますか。

石川 横浜の石川です。菅先生、どうも有り難うございました。ぜひこの機会ですので、我々若い

世代あるいは私よりもっと若い世代に一言頂きたいんですが、先生はこういう大きな金字塔を長い間の研究によって打ち立てられた一番の根本は何ですか。例えば先生、自分はこれを持っていたとか、自分のこんなところが役に立ったというのがあったら、ぜひご教示ください。

菅 やはり自分自身の趣味を生かしています。その趣味が無かったらここまで出来なかったと思います。それ以外にやはり学生時代に生理学を学んだときに、当時の教授の福原先生、助教授の中山先生がやはり心臓に関して非常にご関心があって、授業中に Frank, Starling のお話なんかに触れられたんですね。教科書にはもちろん記載されておりますし、開業医の父親の教科書を開けて見てもやはりスターリングの法則なんかについて書いてありました。それを見ているときに、自分の電気機械趣味もあって、心臓というのはやはり単に血液ポンプだというだけのとらえ方ではなくて、心臓というのは何らかの形でエネルギーを使って動いているのだ、食事を摂らなければそのエネルギーが無くなり、心臓が止まれば死ぬんだ等々の思いが頭に満ちてきました。当時既に酸素消費量を測れる時代ですから、やはり力学と酸素消費の関連は論文として出るべきであったのが、ちゃんとした論文は図書館でも見つかりませんでした。そこで、じゃあ私がしましようというモチベーションになっていると思いました。

座長 先生のご発想はすべてある意味物理学みたいなものに基づいているので非常に分かりやすく、臨床の人は分かりにくいと言われるかもしれないんですが、分かりやすく大変失礼かもしれないんですが、すごく単純な法則に纏められているにもかかわらず複雑な生体が、先生が山のように実験をされて、すべての場合にそれが合致するということが証明されたわけで、それがとても必然とは思えないんですが、何か先生がそれを単純な法則でいけるというふうに考えられたのはすごいひらめきがあったのか、それともものすごく考えられて、考えて考えて、その法則を導かれたのでしょうか。

菅 いや、それほど深い考えはなくて、私は先ほど申し上げたバリコン、電気工作が好きで、アマチュア無線もやったりして、自分でチューニングチューナーを作って短波受信をしたりして、やはり可変弾性というコンセプトにバリコンは非常によく合ったんですね。そういうアナロジーによるコンセプトで実験しました。結果として圧容積関係が本当にピタッと直線を取るかどうかというところではないんですね。やはりある程度スロープが変わるとか、比較的増加していく、比例的に増えるということで細かく言うといろいろな問題が出てきました。しかしあまり細かいところに捕われずに、平均的なものを自分から提案しようという形で論文を書いて投稿したら、『Circulation Research』なんかでもそれをパスしてくれたわけですね。しかし最近になって画像がどんどん精密に撮れるようになり、いろいろな分析が画像で出来るようになりました。ですから今日過去を振り返ってお話した以上に精度の高い計測法を導入しますと、更に詳細な心臓力学が原子分子レベルから循環系レベル迄幅広く解明出来る可能性が高まって来ていると思います。その具体例として私が共同研究者として関係したのは、拍動心臓内のクロスブリッジ動態を原子分子レベルで分析する X 線解析研究でした。最初は東大生理で、その後兵庫県に出来た放射光施設 Spring8 で、八木アンテナ開発者八木先生のお孫さんの八木直人先生との共同研究で、拍動心に X 線を当てて、心臓収縮中にどれくらいのクロスブリッジが関わるかを可成り解明出来ました。今後の夢としては、人体内での拍動心臓の非侵襲的な原子分子からポンプ機能迄を詳細に定量診断出来るような技術開発への期待です。

座長 新しい研究のヒントまで与えて頂きまして、有り難う御座いました。時間になりましたので、また懇親会のごときにご質問を戴ければと思います。それでは菅先生、どうも有り難う御座いました(拍手)。

特集

「左心室内圧容積関係からみた循環制御の基礎」

3. 後負荷、心拍数、循環平衡

砂川 賢二*

座長 それではセッション三つ目の講演を九州大学の砂川先生にお願いしたいと思います。タイトルは「後負荷、心拍数、循環平衡」ということで、どうぞよろしくお願いたします。

砂川 ただいま紹介にあずかりました九州大学の砂川でございます。Shoukas 先生、菅先生と大変歴史的にも意義のあるお話でございました。私はまだ現役ですので、本日の話の色合いは彼らとは若干異なります。重見先生からいただいたタイトルは後負荷、心拍数と循環平衡についてです(図1)。

先ほどから菅先生がアメリカに留学された話がたくさん出ていましたが、私がアメリカに行ったのは1978年です。そのころ Shoukas 先生は先ほどの静脈灌流の研究を精力的にすすめていましたし、菅先生は Pressure-Volume で世界的な大反響を巻き起こしておられました(図2)。私の出身は循環器ですので当然心臓に興味がありました。臨床医は Pressure-Volume 関係をどう生かせばよいかということです。臨床医にとって心臓の機能を知るということは、ボリュームやRなどの負荷状態を変えた場合にシステム全体の振る舞いがどうなるかを知りたいというのと同義ではないかと思えます(図3)。

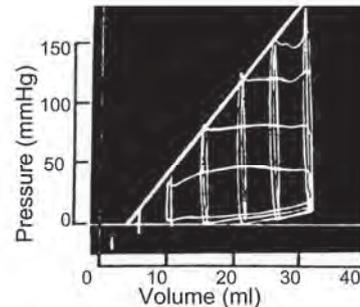
ESPVRは分かっているという前提の下ですが、後負荷の血管特性、EDVあるいはHRが分かたらSVやCOというのは分かるのかということです。その当時はESPVRは負荷に依存しない優れた心機能の指標として高い評価を受けていました。しかし、臨床へ生かす方法が確立されていませんでした。ESVPRから臨床に意味のある情報をひきだしたいというのが、私が行ってきた研究です。基本コンセプトはずいぶん前に確立しましたが、実験的な裏付けは最近までかかりました。本日はこの話をしたいと思います。

まず、最初の問題です。なぜESPVRやRが分かっているのにCOやSVの推定ができないかということです。心臓特性はESPVRという硬さ、エラスタンスEで表されています。一方、血管特

圧容積関係からみた循環制御の基礎
「後負荷、心拍数、循環平衡」

九州大学大学院循環器内科
砂川賢二

図1



Khaliqbelgui et al, Am J Physiol 1979

図2 心室圧容積関係は負荷に依存しにくい心臓の力学特性を表す

- 後負荷の血管特性、拡張末期容積や脈拍が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？ 否
- 実効血管容量が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？ 否

図3 心室圧容積関係で臨床的に重要な心臓機能を知りうるか

性は伝統的に血圧を血流で割るレジスタンスRで表されてきました。明らかに単位が違います。R同士でしたら、足したり割ったりができそうですが、RとEですからどうしようもありません。心臓のEを生かそうとすると、血管もE表記をしないと両者の結合ができません。あるいは心臓をRで表記しないと血管のRと結合できません。留学して最初の1カ月、2カ月たったころだったと思いますが、思いついたのがここに書いてある数行の式です(図4)。

*九州大学医学研究院循環器内科

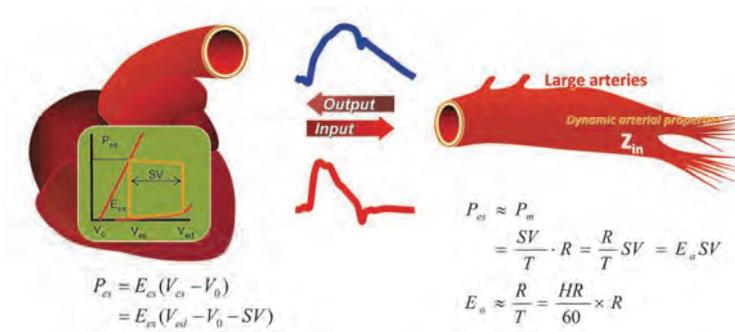


図 4 血管抵抗のエラスタンス化はできないか

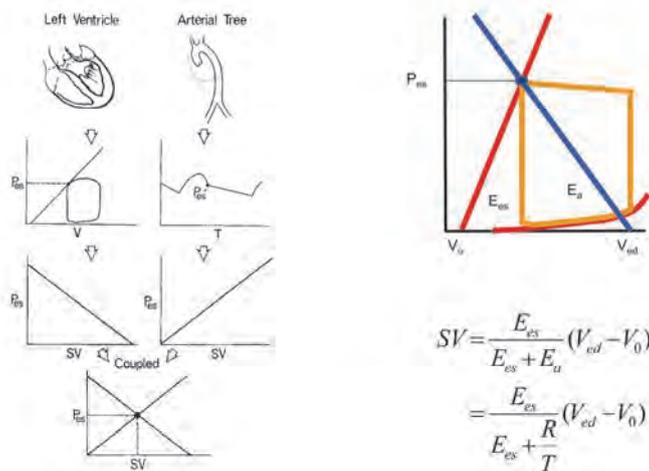


図 5 心室と血管の特性から SV の予測

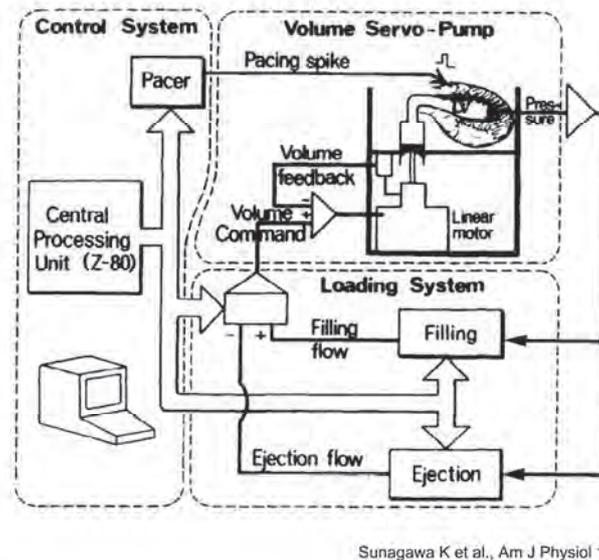
この枠組みの最大のポイントは収縮末期圧を平均圧で近似するという事です。これを受け入れると血管の実効エラスタンス E_a は、レジスタンス R を心周期 T で割ったものというところまで一気にいきます。単純な式の展開ですので誤差はありません。最終的な誤差は最初の近似の誤差で決まることになります。

少し説明いたしますと、平均圧は SV を T で割って得られる血流に R かけたものになります。この順番を変えまして、 SV 掛ける幾らというふうにしたら、 SV の変化に対して血管のどのような特性が圧を決めるのかが決まります。その傾きに相当するのは R を T で割ったものであり、これが E_a になります。

E_a を用いることで Pressure-Volume 関係の枠組みで心室と動脈のカップリングを定量的に議論することができます(図 5)。左心室の収縮末期圧 P_{es} と SV の関係は ESPVR が直線であることを反映して右下がりの線になります。一方、血管の平均圧と SV の関係は右上がりの線になります。両者は縦横軸が同じですので、心臓と血管は、2 つの直線の交点でバランスすることになります。極めて単純です。これを Pressure-Volume 関係で記

述すると右のようになります。動脈圧は SV に応じて E_a のスロープで増加するので左上がりの線になります。一方、左心室は SV に応じて ESPVR にそって P_{es} が下がってきます。この 2 つの直線の交点がバランスするところです。つまり、拡張末期容積から左上に E_a の傾きでシュッと線をひいて ESPVR との交点を求めれば、そこが P_{es} のポイントになり、この横幅が SV になります。式で示すとこのようになります。

ここまで来ましたときに、私はこの枠組みの精度は高そうなので、確認のための実験は要らないのではないかと思っていました。佐川先生に説明したところ、彼はコンセプトには同意しました。その上で、確認の実験をしないというわけにはいかないとされました。私は実験の意味が無いのではないかという立場でした。実験で何が証明されるかといいますと、平均圧と P_{es} がどれほど近いかということです。コンセプトは崩れることなく、どれぐらいの誤差があるかということがかることになります。当時の私にとって大事だったことは着想で、そこから先はそれほど重要ではないと考えていました。ただ、大先輩の言われることですから、彼の助言は聞くべきだと判断しました。



Sunagawa K et al., Am J Physiol 1982

図6 負荷を自在に制御できる実験系確立

それではということで実験を考え始めましたが、精度の高い実験系がないと枠組みの validation ができません。動物実験はいろいろな variance が乗ってきますから、その variance が、あたかもコンセプトの間違いのように言われてはたまらない。したがって、考える最も安定した preparation が必要だと思いました。

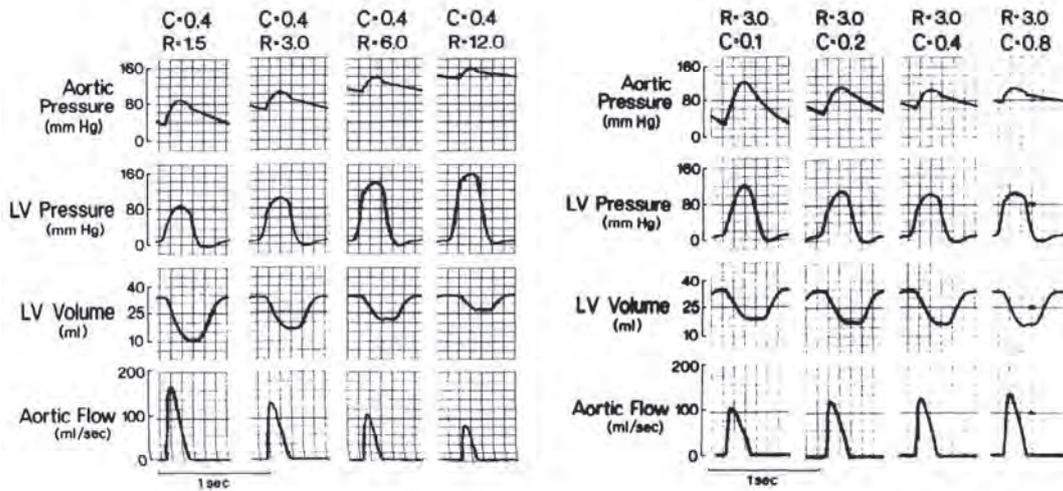
当時、私が佐川研に行きましたときには、菅先生が作成して置いていかれました灌流心の容積を制御するサーボポンプシステムがございました。これも残念ながら壊れておりました、全く何も動かないところからスタートしました。動いているところを一度でも見ていたらどんな動き方をするかが分かりますので修理はわりにしやすのですが、動いているところを見たことがなかったものですから、最初は少し戸惑いました。ひっくり返している間に菅先生が書かれたマニュアルが出てまいりました。見ると、中の回路のことが書いてありました。私も菅先生と同じように電気工作が趣味でして、実験に必要なものはすべて自作することを原則にしていました。マニュアルを斜め読みして、あっ、こういうことかと思いました。サーボポンプはかなりの周波数特性があるので、さらに高速化できれば摘出灌流心に血管インピーダンスの負荷ができるのではないかと希望が湧いてきました(図6)。

血管インピーダンス負荷サーボシステムの概要です。左心室の中に水で満たされた風船が入っています。左室が収縮すると風船内に圧力が発生します。Ejection と書いてあるところには動脈インピーダンスを微分方程式で定義しています。その微分方程式に瞬時左室圧を入れ瞬時血流を求め、さらに積分することで Volume が得られます。

この Volume は瞬時圧に見合う駆出量を現していますので、その分をサーボモーターで左心室から引いてやります。同時に動脈に駆出していますので動脈圧波形も計算されます。拡張期は左室流入の機械特性が微分方程式で定義されていますので、同様に流入量を計算します。

この計算を高速(1000Hz)で繰り返してやりますと、心臓があたかも動脈に駆出したような状態を作り出すことができるはずですが、しかしながら当時は少々お金を出しても、これらがリアルタイムで計算できるマイクロプロセッサはありませんでした。そのため本当の高速計算が必要な場合、例えば軍事上の計算はアナログコンピュータが使われていました。1978年ですね。私もしょうがないからアナログコンピュータを作ることになりました。アナログコンピュータは微分方程式を積分器で解きます。微分方程式の数の積分器をつくりまして、実時間で解いていきます。その積分器のパラメータは当時出始めました8ビットのCPUで設定するハイブリッドコンピュータを構築しました。こうすることで、前負荷から後負荷まで自在にキーボードから変えられる装置が出来上がりました。これを完成させるのにかかった期間はおそらく半年ぐらいです。好きだからやっていたのですが、何のためにするのかという疑問はずっと続いていました。

出てきたのがこの結果でして、一番上は動脈圧です(図7)。2段目は左室圧、3段目は左室容積最後の段は大動脈血流です。この心臓は摘出されていますので、動脈圧があろうはずがありません。ところが先ほど申し上げましたように、動脈インピーダンスを近似した微分方程式が組み込まれて、いますので、その解としてこういう値が出てま



Sunagawa K et al., Am J Physiol 1982

図 7 摘出心に対する任意の負荷設定の実際

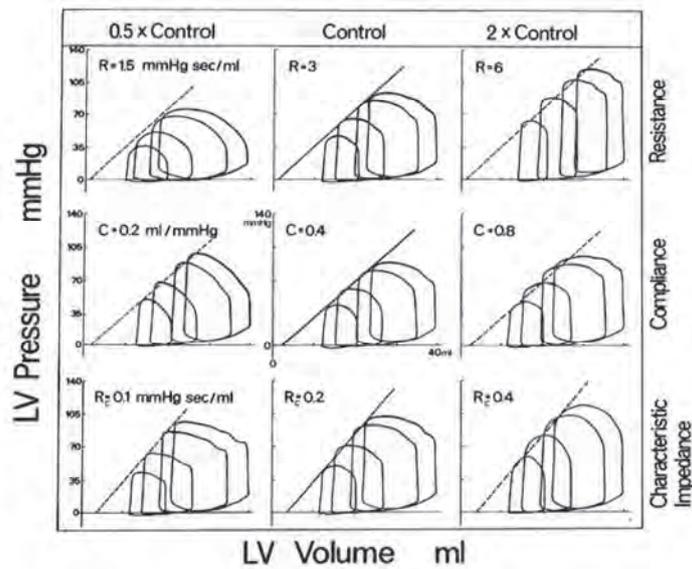


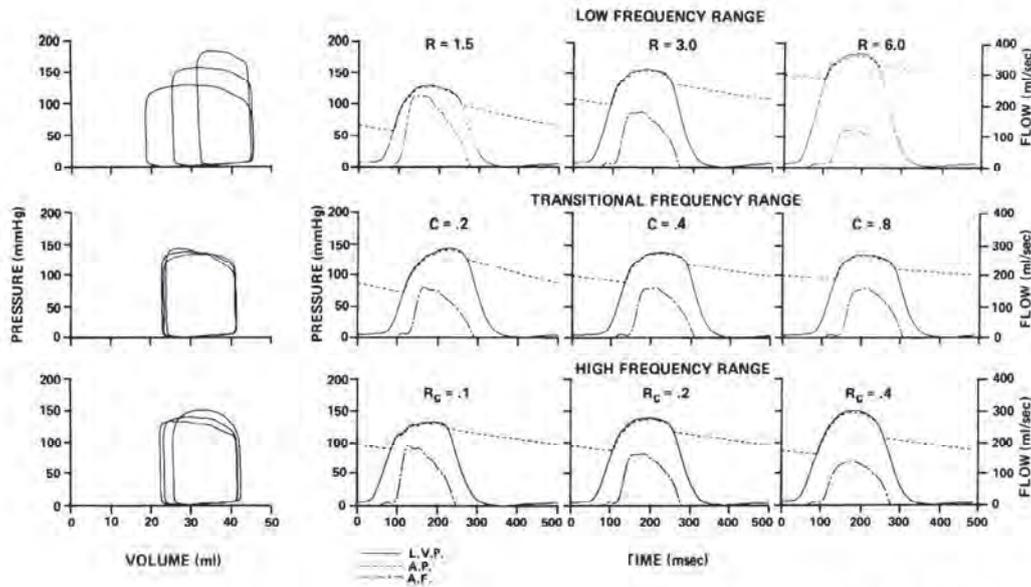
図 8 心室圧容積関係は負荷に依存しにくい

います。その中で左のパネルでは抵抗値 R を 1.5~12 まで 8 倍の範囲で変化させます。そうすると、大きくすればするほど血圧がどんどん上がっていくのが分かります。EDV はほぼ一定です。 R を上げれば、もの見事に SV が小さくなり、それを反映して flow も小さくなり、なるほどということですね。

一方、右のパネルは動脈の柔らかさ、コンプライアンス C を変えたものです。硬い血管から 8 倍軟らかい血管まで変えますと圧波形はこんなになります。ただ、驚いたといいますか、安心したのは、8 倍という大きな変化に対しまして、SV はほとんど動いていないということです。 R は同様の変化に対しまして、SV は 3 分の 1 に落ちてい

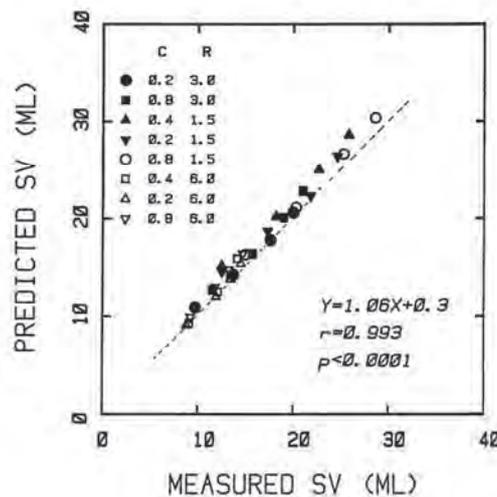
ますが、 C そのものはほとんど SV を変えないということです。これは実は先ほどの式を見ていただくと、SV を予測する式に R と T はありますが C が入っていません。従って通常の状態では C は SV にあまり影響を与えないはずだと思っていました。実際にそういうデータになりましたのでほっとしました。これは Pressure-Volume loop を前負荷を変えながら記録したものです。いろいろ条件を振っていてもやっぱり安定した ESPVR になることを確認しました。菅先生がされた実験は正しいのだと改めて思いました (図 8)。

これは縦に見ていただくとお分かりやすいのではないかと思います。最上段は R だけを変えたものです。そうするとこんなに SV が低下します。



Sunagawa K et al., Am J Physiol 1985

図9 後負荷としてコンプライアンスよりも抵抗の方が意味が大きい



Sunagawa K et al., Am J Physiol 1983

図10 実効エラスタンスでSVの予測可能

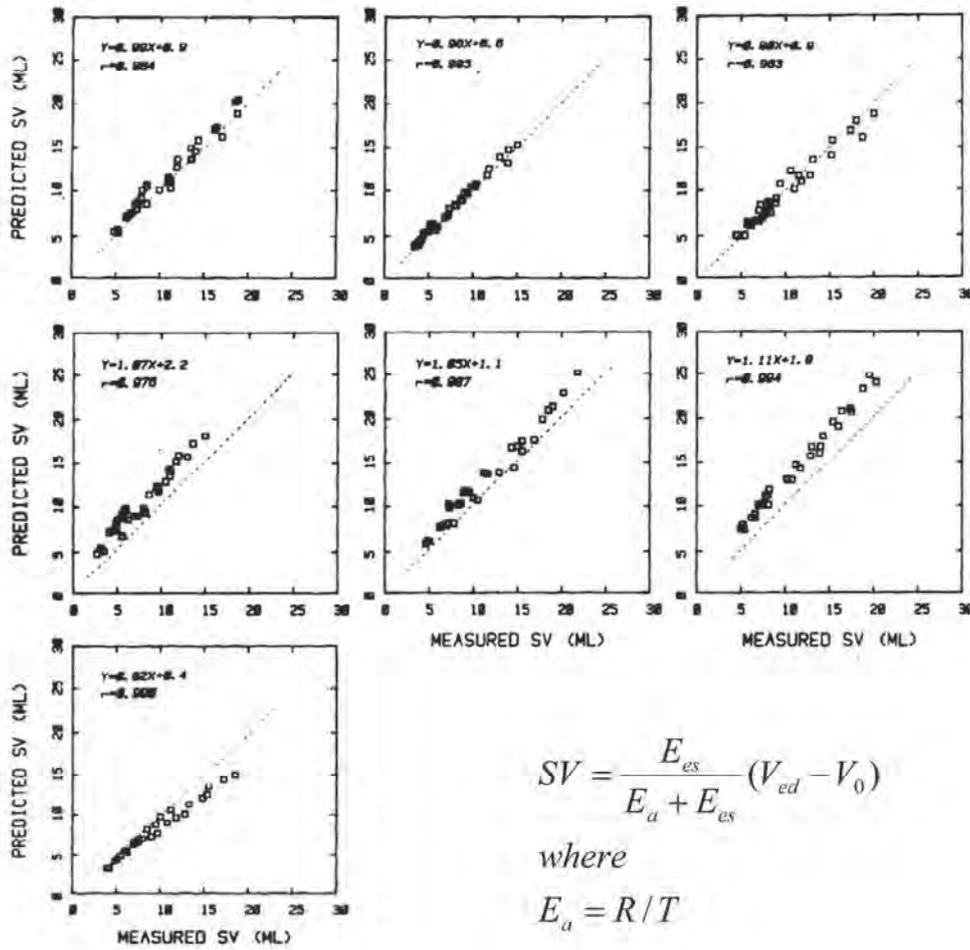
2 段目は C だけを変えたものです。SV は大して変わりません。3 段目は特性インピーダンスです。特性インピーダンスは血管の弾性を表す長さ依存しない量です。それを動かすとある程度 SV は変わりますが、その変化は R に比してほんのわずかであることが分かってまいりました(図 9)。この装置を使用していろいろな条件で実験しましたが、提案したコンセプトはやっぱりうまくいきました。

これは一例の動物ですが、複数の動物でもうまくいきます(図 10)。中斷左は少し identity line から外れていますが、実験をやっている間に preparation が揺らぐことによるものです。ESPVR

が本当に安定しているとほとんど予測値から外れません。この実験をとおし、この枠組みの正しさに確信を抱くにいたりしました。佐川先生の助言の意味が分かったような気になりました(図 11)。

いまの話をもう一度グラフィカルに説明することで重見先生からいただいております後負荷、HR がどういふふうにか SV に影響するののかということであらためて説明したいと思います。

先ほどお話いたしましたように、もともと EDV が与えられていて ESPVR が既知の値の中で EDV を与えられたら、ここから左上に E_a の傾きの線を引っ張る(図 12)。交わったところが収縮末期の心臓と血管の圧の平衡点になります。R を



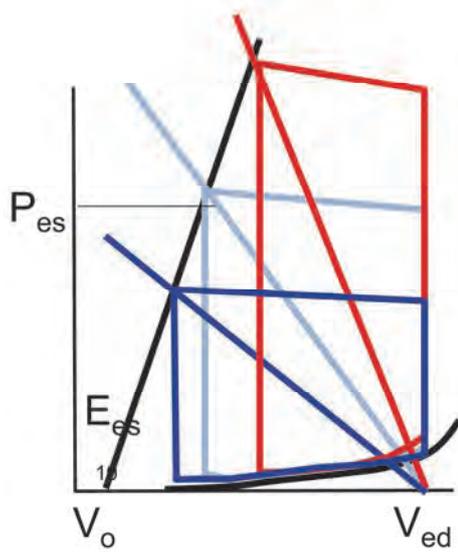
$$SV = \frac{E_{es}}{E_a + E_{es}} (V_{ed} - V_0)$$

where

$$E_a = R/T$$

Sunagawa K et al., Am J Physiol 1983

図11 Ees と Ea から SV の予測可能

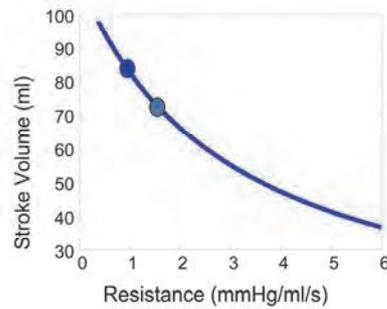


R=1.0 mmHg/ml/secになると

$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + R/T} (V_{ed} - V_0)$$

$$= \frac{3}{3 + 1.0/1} (120 - 10)$$

$$= 82.5 \text{ ml}$$



Sunagawa K et al., Springer-Verlag 1987

図12 後負荷と心室動脈結合

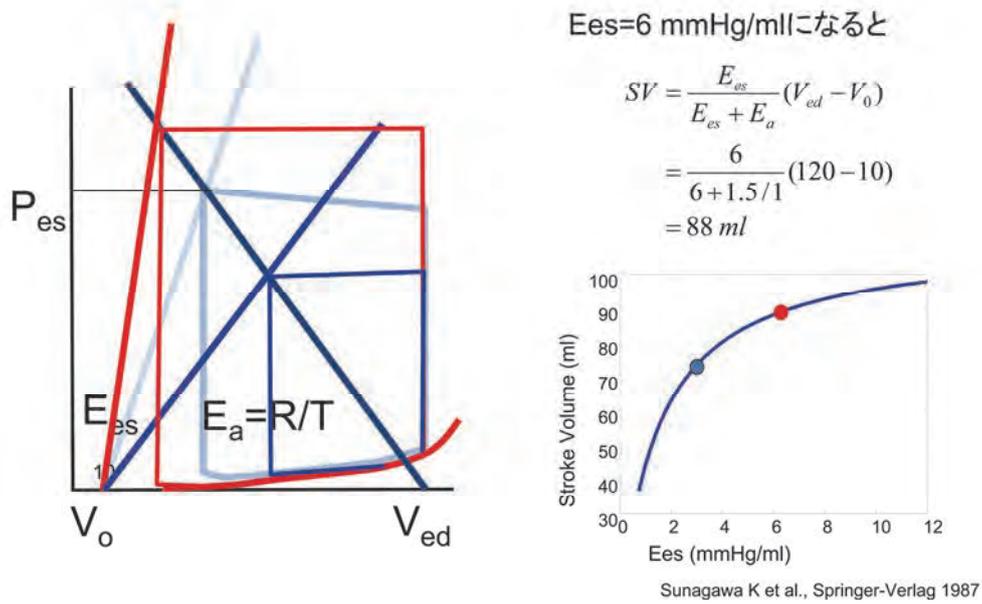


図13 収縮性 (Ees)と心室動脈結合

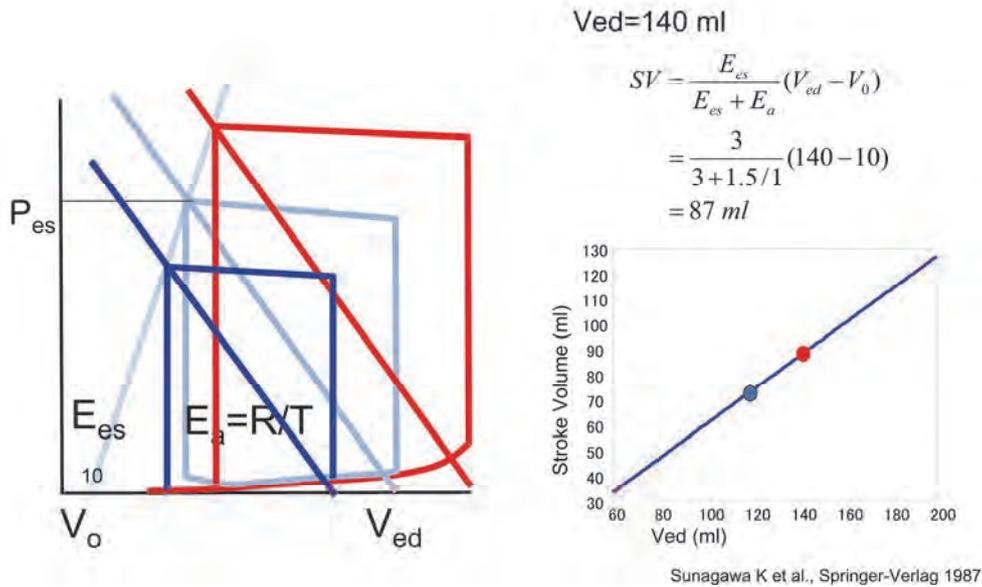


図14 拡張末期容積と心臓動脈結合

上げた場合は E_a は R/T ですので、大きくなります。したがって心臓と血管の平衡点の血圧は上昇し、SVは小さくなります。

これは横軸に R を取って縦軸に SV を取ったものです。この解析解がありますので、 R の増加に対して SV は双曲線の関係で減少することになります。実験的にもこれがきれいに確認できます。

さて今度は収縮特性が変わった場合です(図13)。これがもともとのループですが、今度、 E_{es} が変わりますので、 E_a は固定で $ESPVR$ が変わります。したがって EDV が同じであれば、 E_{es} が大きくなると SV も大きくなります。右には SV は

E_{es} の増加に対して双曲線の関係で増加することが示してあります。

この解析解と同じように実験データもなります。

次は EDV の影響です。 E_a が起始する容積が変わることになります(図14)。 EDV が大きくなると、交点も右に移動し ESV も SV も大きくなります。 EDV と SV の関係は右図の式に示すように比例関係になります。

HR 、これが少しトリッキーといえどトリッキーだと思えます(図15)。こ HR は R/T の T のところにありますので、頻脈になると T が小さくなるから、 E_a は大きくなります。つまり頻脈にな

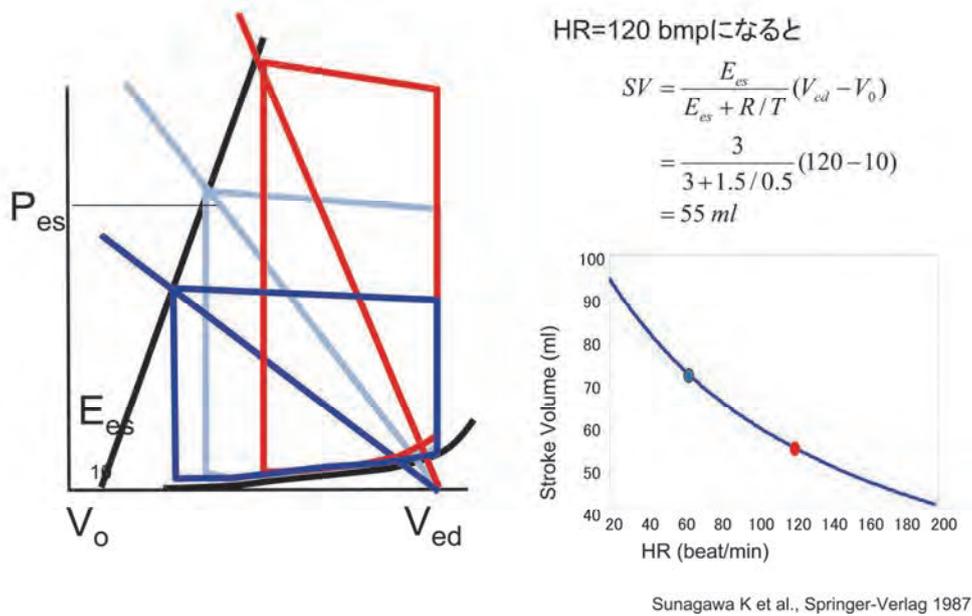


図 15 心拍 (HR) と心臓動脈結合

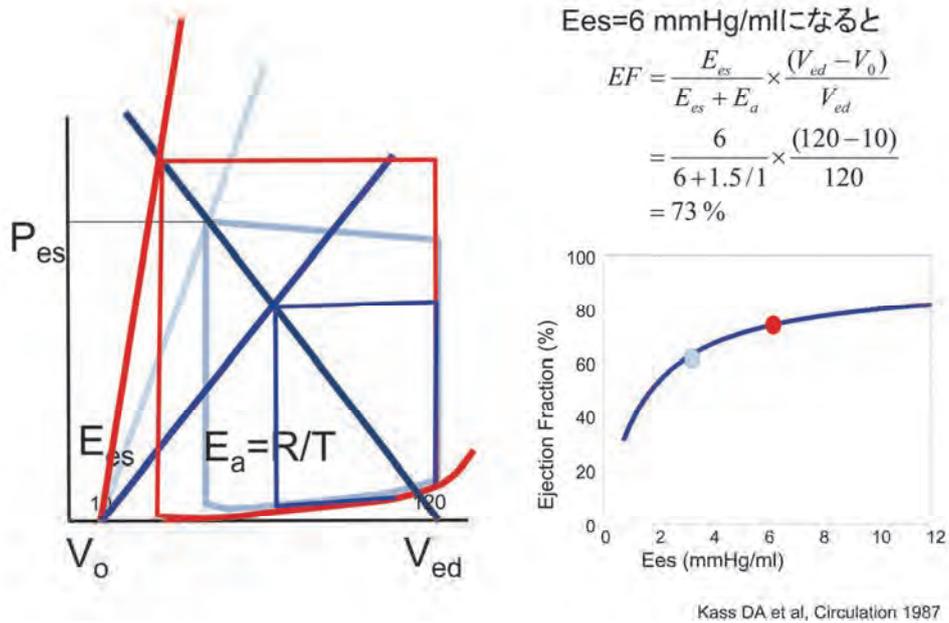


図 16 EF と収縮性 (Ees)

ると、EDV が変わらなければ P_{es} は高くなり SV は小さくなります。ただし、前提は ESPVR が動かない場合ということになります。

実際は HR が増加すると E_{es} も増加することが知られています。特に HR は 60 ぐらいから 100 ぐらいの間で顕著です。したがって、頻脈になると ESPVR が立ってきます。そのため頻脈になると E_a が増加し本来 SV は減るはずですが、思ったほどは減らないということが現実のところ。純粋に HR だけが変ったときの SV の変化は右図に示します。双曲線になります。

ここで臨床で最も使われている EF について触れてみたいと思います(図 16)。ご存知のように SV を EDV で割ったのが EF です。これまでの経験から V_0 の値は V_{ed} に比べたら小さいということを知っています。そこで V_0 を無視しますと $EF = E_{es} / (E_{es} + E_a)$ になります。

例えば E_{es} だけが上がりますと、当然 EF は大きくなるわけです。もし HR あるいは R が下がりますと E_a が小さくなりますので EF は大きくなります。逆に R が大きくなると EF は小さくなります。このように考えると我々が日常使っている駆

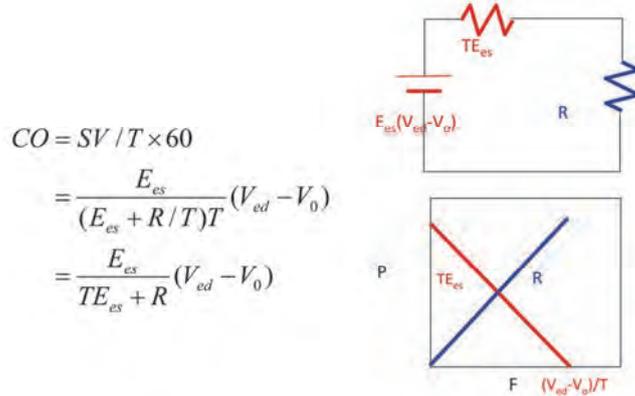
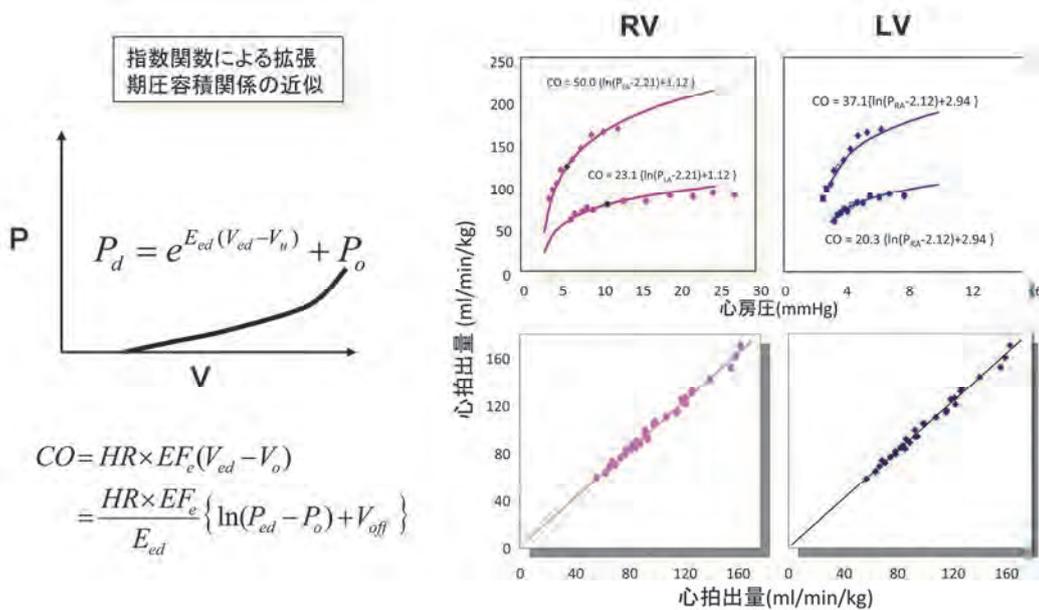


図 17 心拍出量(CO)と S V



Uemura K et al., Am J Physiol. 2005

図 18 心拍出量—前負荷圧関係

出率の性質が見えてくるのではないかと思います。

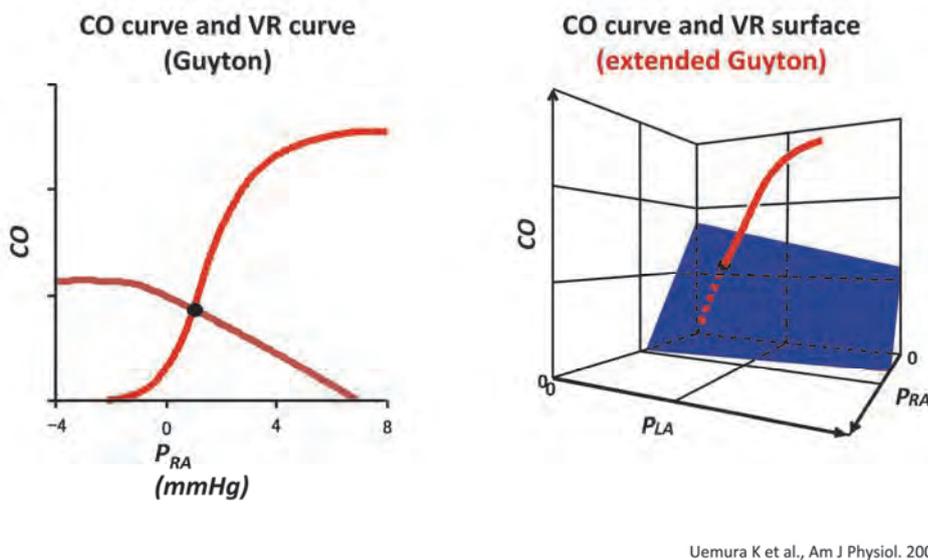
さてもう一つ、拡張しておきたいのは、我々が知りたいのは SV と CO の関係です(図 17)。SV から CO を求めますと左に示す単純な式になります。対応する電気回路を示します。電池の電圧は E_{es} 掛ける前負荷の量。 TE_{es} というのは電池の内部抵抗です。内部抵抗と負荷抵抗 R の和で電池の電圧を割ったものが CO になるとるのが Pressure-Volume を使った動脈結合の概念の行き着く先です。こちら先ほどの概念を受け入れたら自動的にこの式を受け入れることになります。その間は誤差も何もございません。これがかなり正しいことをわれわれは知っています、グラフに書けばこんな形です。

ここまでは動脈と心臓の結合の話をしました

が、これだけではまだ最初に設定いたしました心臓と血管の条件を知ったときに、われわれは心臓の振舞が予測できるかというまだ限界があります。それは前負荷が圧ではなく容積で与えられているからです。スワン-ガンツで分かるのは左房圧であって、左室容積ではありません。そうするとやっぱり容積を pressure から記述するという努力が必要になります。幸い拡張期の pressure は容積増加に対して指数関数的に増加することが知られています。近似ではありますが、決して悪い近似ではありません(図 18)。この性質を使うと、拡張期の圧の対数が拡張期の容積を与えることになります。このようにして得られた容積を先ほどの CO の式に入れてやりますとここに示式になります。前負荷の圧と CO の関係は対数で近似できることを意味しています。実験的にも前負

- 後負荷の血管特性、拡張末期容積や脈拍が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？
- 実効血管容量が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？

図 19 心室圧容積関係で臨床的に重要な心臓機能を知りうるか



Uemura K et al., Am J Physiol. 2005

図 20 循環平衡の拡張

荷圧と CO の関係は対数関数で正確にフィットできることが確認されています。

ここまですら知った上で二つ目の疑問ですね(図 19)。臨床では介入したときシステムがどう振る舞うかを予測したい場面が多いのではないかと思います。すでに前負荷の話が Shoukas 先生がされましたし、菅先生は左心室の話がされました。私はこれまで心臓と後負荷の結合の話をしてまいりましたが、ここまですらではやっぱりシステム全体の振舞いは予測できません。何が必要かといいますと、心臓を静脈まで含めた全部の血管系と結合させる必要があります。

ここで循環平衡という概念の導入が必要になってまいりました(図 20)。左は先ほどから何度も出ていますが、Guyton 先生の循環平衡です(図左)。この概念は循環生理学の根幹になっています。彼も別の場面ではもう少し複雑な概念を提唱していますが、分かりにくい説明になっています。この記述の何が問題かといいますと、われわれは右心不全や左室不全を対象に診療します。お気づきのよう Guyton 先生の循環平衡には左心がありません。そのため左房圧がわかりません。平衡点はどこに移動したとしても、肺水腫になるかどうかの予測は原理的にできません。そこで我々は左房圧軸を足して右房圧だけでなく左房圧にた

いしても静脈灌流を定義する枠組みを提案しました。この枠組みでは静脈還流も心拍出量曲線も右房圧、左房圧のそれぞれの関数になります。そういう拡張概念がないことには、左心不全まで議論する循環平衡は定義できません。

この考えは先ほど菅先生が紹介されました 1988 年の本には既に書いてあります。心臓から見た血管系というのは、抵抗とコンプライアンスがシリアルにずっとつながって動脈から静脈まで至る(図 21)と考えます。仮定はそれぞれの要素は線形ということだけです。それ以外は何の仮定もしません。其のうえで、血管に流れる血流とたまる血液量の関係、および静脈圧との関係を解いてみます。結果は極端に単純でたまっている血液量は流れている血流と静脈圧だけで表されます。実際には肺循環と体循環がありますが、全血液量は分布が変わっても変化しないと考えられますので、静脈灌流は、右房圧と左房圧の関数でなおかつ stressed volume、血管の capacitance にたまっている volume で表されることとなります。

ただ、これはきれいな平面になるかどうかは実験するまで分かりませんでした。国循の植村先生が大変面倒な実験をされて、ここの平面を実験的に決定しました。ちょっと分かりにくいのですが、もの見事に平面の上に並びました。裏を

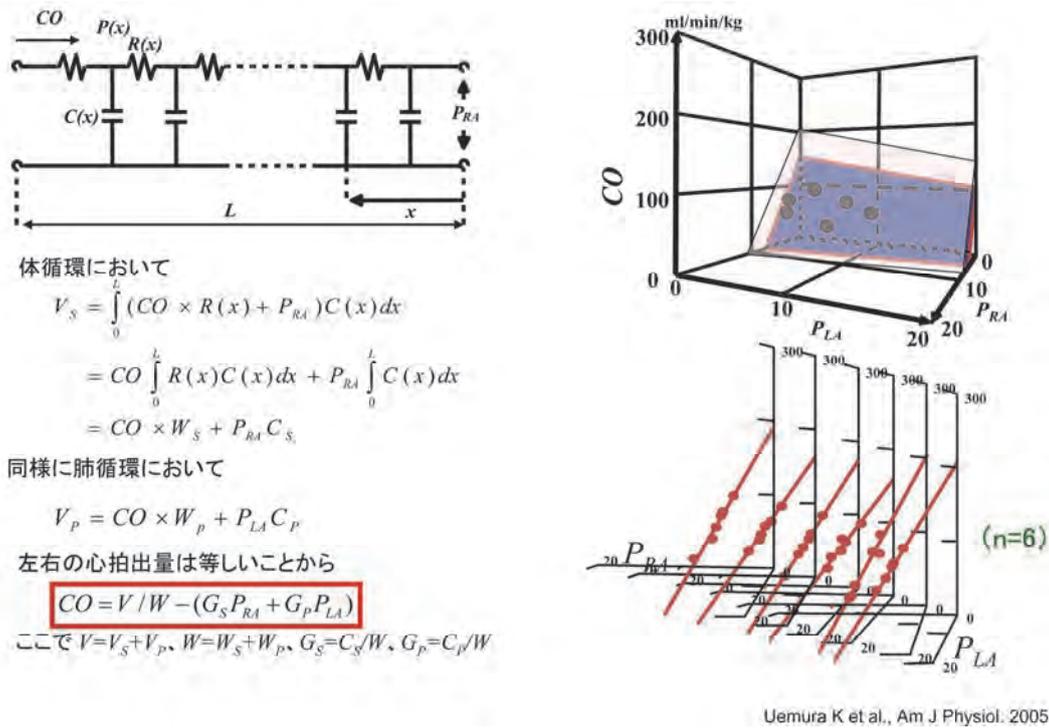


図 21 静脈還流平面の解析解

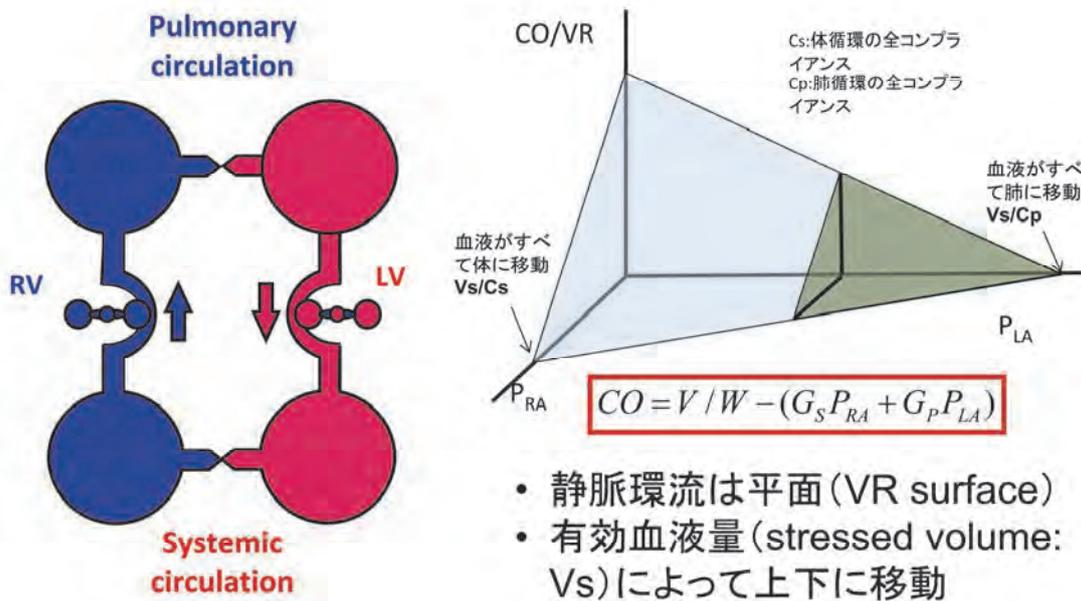
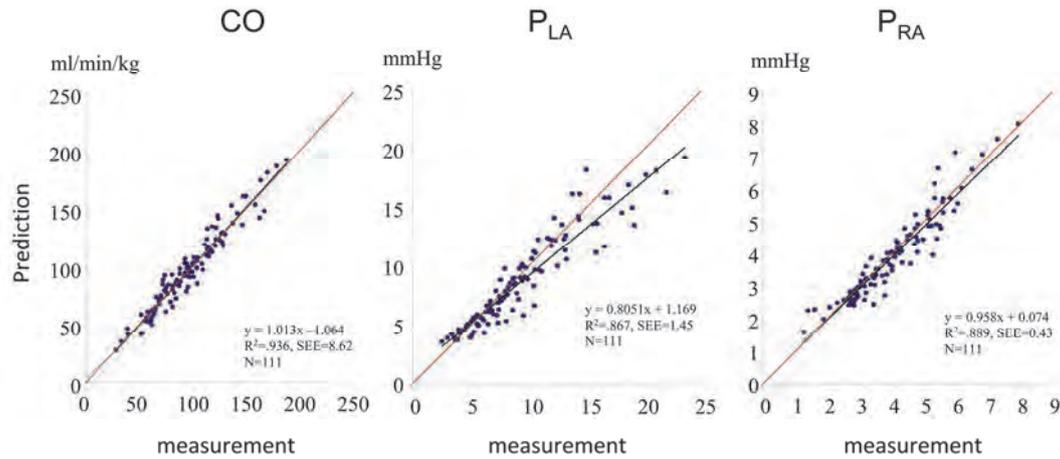


図 22 静脈環流平面の意味するところ

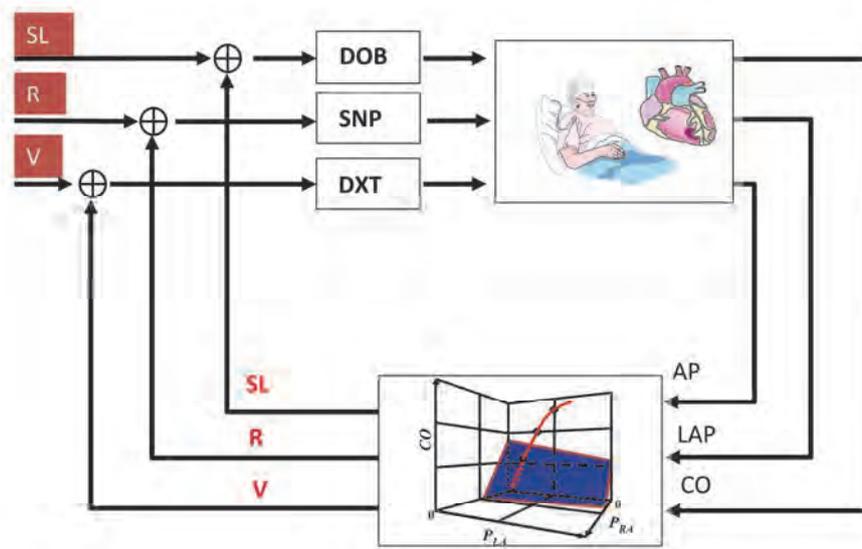
返しますと、 G_S と G_P という値が心房圧に非依存で一定です。だからきれいな面になる。これはどれほど平面になっているかを知ろうとしたら、6点のデータで面をつくっているわけですから、その面に対して tangential に見ると線が出てきます。その上に全部並んでいたらきれいな面ということになります。面をぐるっと回しまして、tangential に持ってきましたとことごとくきれいに

一つの面に並んでいることが分かります。さらに個体ごとにこの傾きがほとんど変わらないということも分かってきました(図 22)。これは大変重要な観察でして、何を結局見ているのかなということ。これがさっき、求めていたものです。右房圧の切片は、すべての stressed volume がシステミックの capacitance に全部たまったときに到達する右房圧を示します。血流が止



Uemura K et al., Am J Physiol 2005

図 23 有効血流量の変化に対する予測



Uemura K et al., J Appl Physiol. 2006

図 24 圧容積循環平衡モデルによる血行動態の自動制御（治療）

まっている。だから血液を全部体循環に移したときに到達する右房圧だと。左房圧の切片は逆にすべての血液を肺循環に戻したときに到達する左房圧。左房圧のほうがはるかに高くなります。その背景には肺循環のコンプライアンスは体循環のコンプライアンスの6分の1程度しかないことがあります。stressed volume が変わった場合にどうなるかといいますと、この式の示すところは、ここが変わるだけですから、上下方向に平行移動するだけということになります。ということまで分かりました。そうすると先ほどの心拍出量曲線が対数で表される。一方、静脈灌流曲線はこういうふうに平面で表せることが分かった段階で、じゃあ、そこで stressed volume をどんどん変えたときの循環平衡が予測できるのではないかとい

う、二つ目の質問の答えが見えてきました。これも数年前の実験ですが、心拍出量、左房圧、右房圧に関しまして、stress volume の変化に対する応答が、十分に予測ができるというところまで現在来ております(図 23)。最後に行き着くところは何かということで、一つ私がすごく期待している領域は何かと言いますと、患者さんの分かった病態に関しては、このモデルを使うことで全部自動的に治療をしまえという考え方です(図 24)。なぜ自動治療ができないかといいますと、患者さんのモデル化ができていないからです。ところがいまこういうモデルを持つことによって、幾つかのパラメータを測っておくと、モデルがどうなっているかということ推定できます。モデルが出してくれる結

果というのは、心拍手量曲線の傾き、血管抵抗あるいは stressed volume です。これらを薬剤を使って制御する。例えばドブタミン、ニトロプルシド、デキストランなんかで制御することで必然的に血圧も心房圧も心拍出量も正常化されます。結果だけをお示しいたしますが、AMIをつくります(図25)。血圧が110ぐらいから90ぐらい、心拍出量が130ぐらいから70、半分近くまで落ちる。左房圧は7から19に上昇しています。ちょっとした cardiogenic shock という状態に持っていきます。

この状態に先ほどのモデルを通して、どこがやられているかということを確認します。システムの中の性質をよくしようとして、心機能を上げるためにドブタミンが入っているわけです(図26)。Rを下げるためにニトロプルシドが加わります。そのため stressed volume が減り始めますので、代償するようにデキストランが入り、すべて重要なパラメータは正常化します。その結果、血行動態も全部正常化します。ゼロというのは正常の血行動態で、動脈圧も心拍出量も左房圧も全部正常という意味です。人が治療する場合には薬

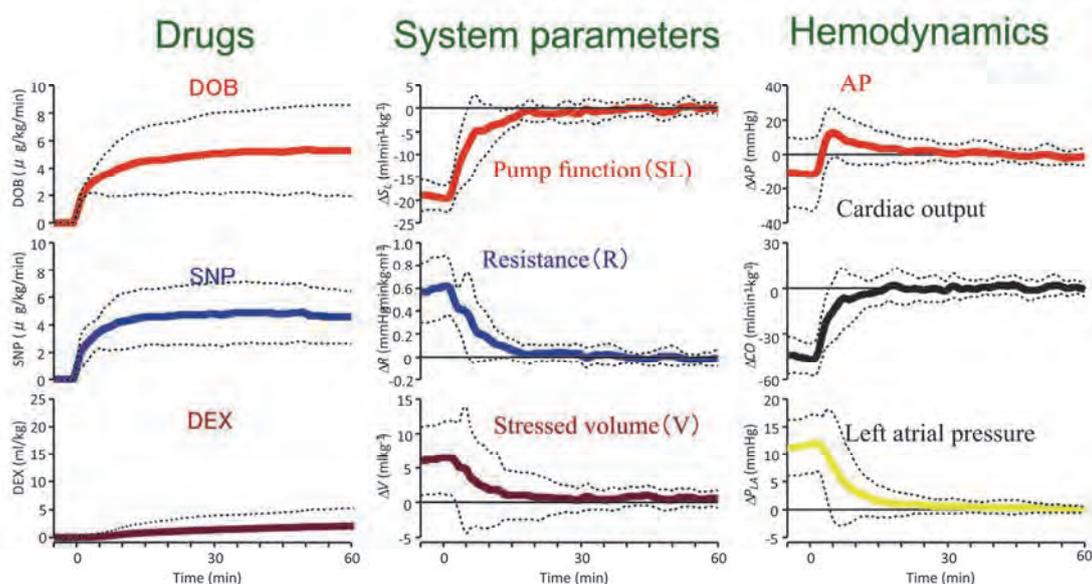
	Control	LV Failure
AP	108.8 (18.4)	91.1 (17.0) *
CO	132.5 (41.8)	68.8 (22.4) *
LAP	7.6 (1.9)	19.2 (6.4) *
RAP	4.3 (1.2)	5.8 (1.7) *

	Control	LVF
S_L	54.8 (18.5)	19.7 (7.3) *
R	0.88 (0.38)	1.34 (0.41) *
V	31.3 (6.6)	32.3 (4.9)

*P < 0.05 vs. control by paired t-test. (n=33)

Uemura K et al., J Appl Physiol, 2006

図25 心筋梗塞の血行動態



Uemura K et al., J Appl Physiol, 2006

図26 血行動態制御の実際

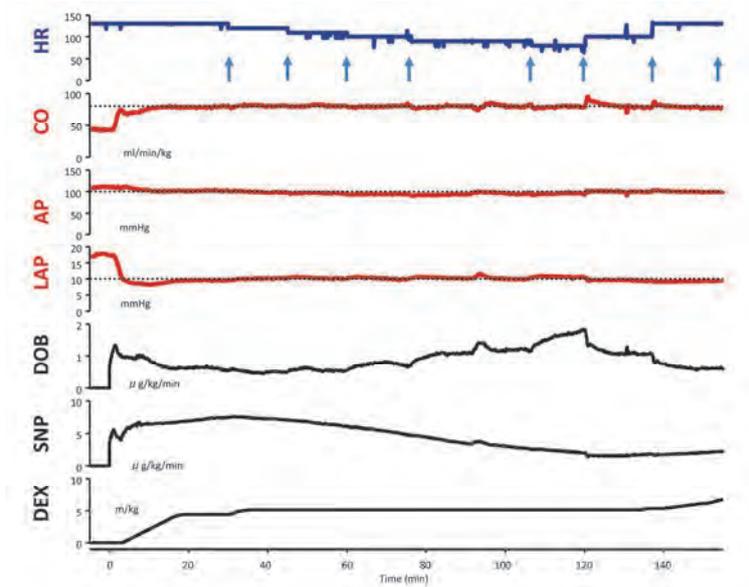


図 27 心筋酸素消費の低減

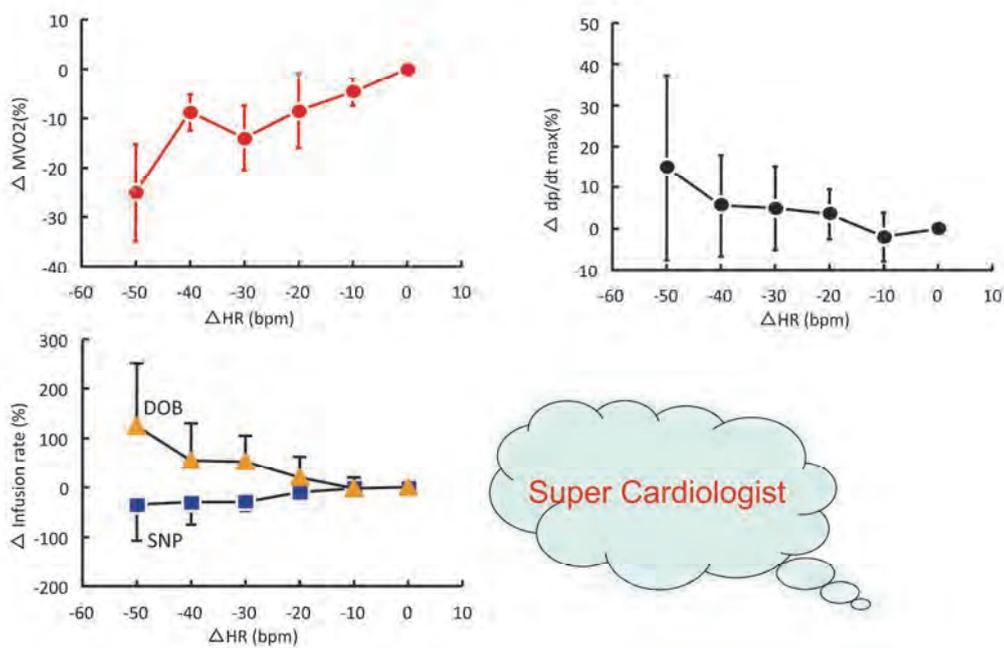


図 28 酸素消費を 20%以上抑制

剤は一種類ずつ加えますので安定するまでにこの制御装置より遙かに時間がかかります。自動治療装置の性能が人を凌駕します。

ここまでは血行動態の正常化ですが、実はこのモデルはさらに先まで進めることができます。菅先生が話しておられました Pressure-Volume area の考え方を使いますと、全く同じ心拍出量、心房圧、血圧を維持しながら、酸素消費を操作することができます(図 27)。ここでは徐脈にするためイブラデンinを使用しました。そうすると原理的

に酸素消費が落ちるはずですが、心拍出量も一瞬落ちますが、先ほどの自動治療装置を使っていますので自動的にドパミンが増え、ニトロプルシドと輸液量も自動的に変化し、その結果、心拍出量、動脈圧、左房圧はピタッと一定に保たれます。この状態で HR と心室の酸素消費の変化を観察します。縦軸に酸素消費、横軸は HR です。酸素消費を 20%強落とすることができます(図 28)。したがって人にはできないことも、正確なモデルがあれば自動治療ができるということです。本当に

- 後負荷の血管特性、拡張末期容積や脈拍が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？
- 実効血管容量が既知ならば、SVやCOが予測できるのか？

図 29 心室圧容積関係で臨床的に重要な心臓機能を知りうるか

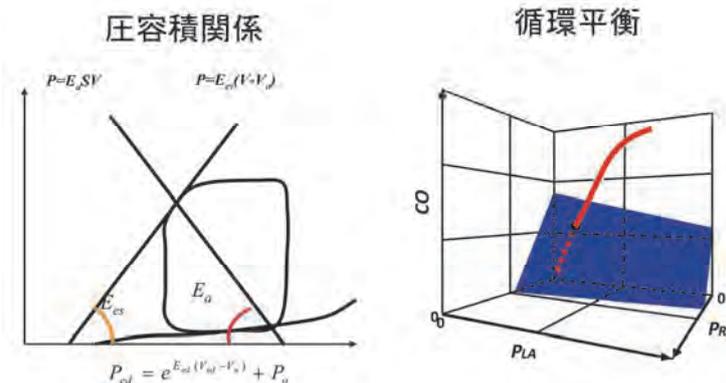


図 30 圧容積循環平衡

病態生理が理解できている病態には自動治療を導入してもよいのではないかと思います。

これが最後のスライドですが、この二つは大きな疑問だったわけです(図 29)。1978年に菅先生の後留学して Shoukas 先生、菅先生の実績を見て、臨床に使えるように全システムの振る舞いを知ろうとしました。今日のテークホームメッセージとしては、圧容積関係の循環平衡のことさえきっちり分かっているならば、血行動態は解ける。新しい治療がそこから始まるというところでございます(図 30)。どうもご清聴ありがとうございました(拍手)。

座長 どうもありがとうございました。ほとんど時間がなくなりましたが、どうしてもいま質問をしたい方がおられましたらお受けしたいと思います。どうぞ。短くお願いします。

森澤 貴重な講演をありがとうございました。非常に勉強になりました。兵庫医科大学の森澤と申します。近年、先ほど VAD の話を先生がされましたが、以前の東洋紡のものであれば、拍動性ですが、最近の EVAHEART とか、HeartMate というのは定常量になっています。こういったデバイスを入れて極めて心機能が低くて、自己の波形というのがあまり拍動がないような方でも先生のような理論や数式といったものは当てはまるのでしょうか。

砂川 現在の私がお見せした実験データは、実は非拍動性のポンプを使った実験データです。したがって非拍動性でも合うということですね。

森澤 その場合の T ですね。心拍数分の 1 である T、容量関係でのあの数字というのは、定常量でやる場合とどう違うふうになるのでしょうか。HR というものが存在しないことになると思うんですが、定常量をやれば。

砂川 まず 100%VAD 依存になった時点で output は VAD が決めますから、VAD 血流と動脈圧の関連を定義する必要が、それは VAD の圧ヘッドにたいする流量から可能だと思います。問題はその手前ですね。Native も駆出し、VAD も出すというときは、SV の推定には、そのときの HR を使うことになります。

森澤 それで一応理論的には合う。

砂川 合うと思いますね。

森澤 ありがとうございました。

座長 それではまたご質問がありましたらフロアでお聞きいただきたいと思います。砂川先生、どうもありがとうございました(拍手)。

症 例

鼠径ヘルニア術後に合併した冠攣縮性狭心症の1例

岡田 修一^{*1}、中村 紘規^{*2}、河口 廉^{*2}
 長谷川 豊^{*1}、大島 茂^{*2}、金子 達夫^{*1}
 内藤 滋人^{*2}、江連 雅彦^{*1}、佐藤 泰史^{*1}

はじめに

冠攣縮性狭心症の予後は良好とされているが、冠攣縮に伴って心臓突然死または失神を来す症例も少なくない。カルシウム拮抗薬内服下でも冠攣縮発作や心室細動(ventricular fibrillation: VF)を発症する場合もある。このような難治性の症例に対する治療について、現時点では統一された見解がない。今回、我々は冠攣縮性狭心症に合併したVFに対して、繰り返し直流電気除細動(direct current defibrillation: DC)を行うもVFの停止に至らず、冠動脈への硝酸イソソルビド(isosorbide dinitrate: ISDN)を投与後にDCを施行して洞調律への復帰が可能であった一例を経験した。

症 例

症 例: 62歳、男性。

主 訴: 意識消失。

現病歴: 7月に心房粗動(atrial flutter: AFL)に対してBepriidil hydrochloride 200mg/日処方されたが、薬剤性QT延長症候群で内服中止となっていた。冠動脈造影検査(coronary angiography: CAG)施行したところ、左冠動脈前下行枝(left anterior descending coronary artery: LAD)#7に75%の有意狭窄を認め、同部にBare metal stentを留置した。同年11月にAFLに対してablationを施行した。しかし、その際に右冠動脈(right coronary artery: RCA)#3と左冠動脈回旋枝(left circumflex coronary artery: LCX)#13に冠攣縮が出現したため、ISDN 1mgの冠動脈投与を行い改善した。以後、Nisoldipine 5mg/日とNicorandil 15mg/日、Pilsicainide hydrochloride 100mg/日を内服投与したが洞調律は維持できず、心房細動(atrial fibrillation: Af)で経過していた。翌年2月に右外鼠径ヘルニアに対する手術のため入院と

なった。

入院時現症: 身長 174cm、体重 69kg、血圧 108/82mmHg、脈拍 81/分、心雑音 肺雑音ともに認めなかった。

血液検査所見: 中性脂肪 180mg/dl 以外に異常所見は認めなかった。

胸部X線所見: 心胸郭比(CTR)48%、肺うっ血像は認めなかった。

心電図所見: 心拍数85/分のAfであった(図1)。

手術所見: Afに対して内服していた抗凝固薬を中止してheparin sodium持続注が投与されていたため、脊髄くも膜下麻酔ではなく、全身麻酔下での手術となった。プロポフォール 150mgで麻酔導入後、ロクロニウム 50mgを投与して気管挿管し、酸素 2l/分、亜酸化窒素 4l/分、セボフルラン 2~3%で麻酔を維持し、フェンタニル合計 100μgを適宜分割して投与して右外鼠径ヘルニア根治術(Mesh-Plug)を施行した。術中は循環・呼吸とも

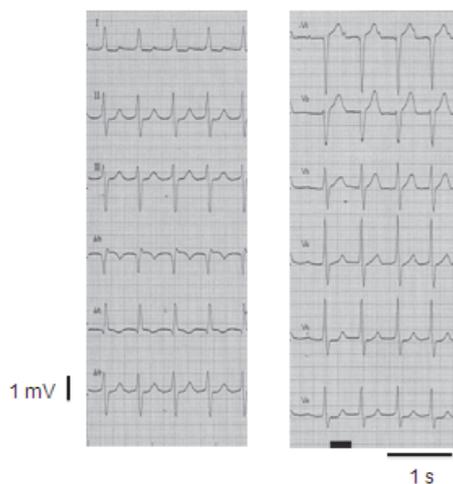


図1 入院時心電図

^{*1}群馬県立心臓血管センター心臓血管外科

^{*2}群馬県立心臓血管センター循環器内科

安定しており、速やかに覚醒して、手術室で抜管できた。手術時間 55 分、麻酔時間 1 時間 30 分であった。

術後経過：一般病棟に帰室後間もなくして意識レベル低下、頸動脈の触知は微弱となり脈拍 40/分台の AFL となった。硫酸アトロピン 1mg を投与したが効果なかった。さらに心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT)、VF となり 200J で二相性直流除細動したが効果なく、気管挿管して胸骨圧迫し、心肺蘇生を開始してカテーテル室へ緊急入室した。

右大腿静脈からペーシングカテーテルを挿入し右心室でペーシングを行うも VF のため機能しなかった。左大腿動静脈から経皮的な心肺補助 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) を開始し CAG を施行した。左冠動脈 (left coronary artery : LCA) は開存していたが、RCA は #1 から末梢までびまん性に高度の攣縮を認めた (図 2 左)。このため、ISDN 2.5mg を冠動脈内に投与したところ、攣縮は速やかに解除された (図 2 右)。200J の二相性直流除細動を再度施行することにより洞調律に復帰し、大動脈内バルーンパンピング (intraaortic balloon pumping : IABP) を挿入して ICU に入室した。第 2 病日に PCPS から離脱し、第 3 病日に IABP と人工呼吸器を離脱し、第 5 病日に ICU を退室した。第 23 病日に ICD の植え込み術を局所麻酔下に施行し、第 30 病日に軽快したので独歩で退院となった。発症後約 1 年半経過し、ICD の作動も認めず経過は良好である。退院時の内服薬は、ニソルジピン 20mg/日、一硝酸イソソルビド 40mg/日、塩酸ジルチアゼム 200mg/日、ニコランジル 30mg/日、塩酸ピルジカイニド 150mg/日、塩酸ペラパミル 240mg/日、フラバスタチンナトリウム 10mg/日とした。

考 察

冠動脈攣縮は欧米人に比べて日本人に発生が多

く、その理由については不明であり、周術期の冠動脈攣縮については 60%以上が本邦から報告されている。本邦の冠動脈攣縮は高齢男性で腹部や胸部の手術の際に多く、また硬膜外麻酔を併用した全身麻酔中に最も多く発生している¹⁾。発生誘因としては、浅い麻酔深度、昇圧剤の使用、迷走神経反射、硬膜外への局所麻酔薬投与などが報告されている。原因としては、冠動脈の器質的な狭窄の存在、浅麻酔下等の内因性カテコラミンの遊離、過換気および副交感神経優位な状態など²⁾³⁾が挙げられ、動脈硬化等で内皮が障害された冠動脈は代謝内分泌の変動で攣縮を生じやすいと報告されている⁴⁾。

冠動脈攣縮の治療は、誘因の可及的除去と硝酸薬の投与、補助薬としてカルシウム拮抗薬やフェニレフリンの投与、場合によっては心肺蘇生が必要となる。自験例では PCPS と IABP 補助下に ISDN の冠動脈内投与により冠動脈攣縮を解除できたが、佐々木らは同様の治療でも冠動脈攣縮を解除できなかった⁵⁾。難治性冠動脈攣縮の症例に対する治療については、現時点では統一された見解がない。一方、冠動脈攣縮予防にニトログリセリン、ジルチアゼム、ニコランジルの単独あるいは併用の報告がある^{6)~8)}が、一定の見解は得られていない。

難治性冠動脈攣縮に合併した VF 症例に対する ICD の効果についても一定の見解は得られていない⁹⁾。自験例は内服薬で冠攣縮は抑制されたが、冠攣縮再発時に VF を発症するリスクがあるため、ICD 植え込み術を施行したが、その後、ICD の作動は記録されていない。結果的に、術中から術後の鎮痛が不十分で、疼痛刺激が冠攣縮の誘因となった可能性も否定できない。一方、退院後、今回のように重症の冠攣縮を発症した場合、電気的除細動のみでは心室細動が停止しない可能性もあり、その場合は、亜硝酸薬の舌下噴霧して救急要請するように指導した。

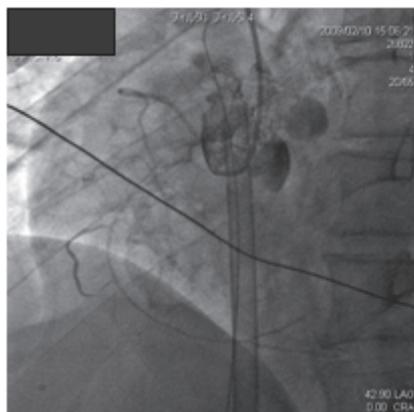


図 2 右冠動脈造影

左：RCA#1 から攣縮によって造影されず。右：ISDN 1mg の冠動脈内投与により、攣縮は速やかに解除された。

まとめ

1) 単径ヘルニア術後に冠攣縮による難治性 VF を生じたが、速やかな心肺蘇生と PCPS により脳合併症等を生じることなく良好な経過を得た。

2) 難治性冠攣縮性狭心症に対して、Isosorbide dinitrate の冠動脈内投与は効果的であった。

3) Ca 拮抗剤の内服投与と ICD 植え込みも施行したが、今後も厳重な経過観察が必要である。

この論文の主旨は第 18 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会で報告した。

文 献

- 1) Koshiha K, Hoka S: Clinical characteristics of perioperative coronary spasm: reviews of 115 cases reports in Japan. *J Anesth* 2001; 15: 93-9.
- 2) Suematsu M, Ito Y, Fukuzaki H: The role of parasympathetic nerve activity in the pathogenesis of coronary spasm. *Jpn Heart J* 1987; 28: 649-61.
- 3) Rasmussen K, Henningsen P: Provocative testing with prolonged hyperventilation and ergometrine in patients suspected of coronary artery spasm: a comparative study. *International Journal of Cardiology* 1987; 15: 151-63.
- 4) Rozanski A, Berman DS: Silent myocardial

ischemia. 1. Pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection. *American Heart Journal* 2003; 114: 594-9.

- 5) 佐々木俊雄, 榊原雅義, 青柳秀史, 他: ステント留置術後に、び漫性多枝冠攣縮をきたし心原性ショックとなった 1 例. *Jpn J Interv Cardiol* 2001; 16: 52-6.
- 6) Okuda T, Wakita T: Recurrent coronary artery spasm during a non-cardiac surgical procedure. *J Anesth* 1992; 6: 503-6.
- 7) 木皿晶子, 柳下芳寛, 荘念 仁: NTG および DTZ の予防的投与にもかかわらず、術中に冠動脈れん縮をきたした血管れん縮性狭心症の一例. *日本臨床麻酔学会誌* 1996; 16: 604-7.
- 8) Takeda Y, Yasuga Y, Sasako Y, et al: Perioperative multivessel coronary vasospasm as a cause of cardiogenic shock immediately after off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a case report. *J Cardiol* 2005; 45: 61-68.
- 9) Meisel SR, Mazur A, Chetboun I: Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1114-6.

Occurrence of Ventricular Fibrillation Refractory to Direct Current Shocks in a Patient with Vasospastic Angina Pectoris

Shuichi Okada¹⁾, Koki Nakamura²⁾, Ren Kawaguchi²⁾, Yutaka Hasegawa¹⁾, Shigeto Naito²⁾, Shigeru Oshima²⁾, Tatsuo Kaneko¹⁾, Masahiko Ezure¹⁾, Yasushi Sato¹⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Surgery, Gunma Prefectural Cardiovascular center

²⁾Department of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular center

We report a case of a 62-year-old Japanese man with ventricular fibrillation (VF) refractory to direct-current (DC) shocks accompanied by vasospastic angina pectoris (VSA). The patient was referred to our institute for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation (AF) and developed coronary artery spasms in the distal right coronary artery (RCA) and distal left circumflex coronary artery immediately after performing the AF ablation, which were relieved via an intracoronary administration of isosorbide dinitrate. Thereafter, an oral calcium antagonist was effective in preventing the VSA. However, VF occurred after an inguinal hernia repair under general anesthesia and could not be terminated by repeated DC shocks. A percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) system

was instituted immediately under cardiopulmonary resuscitation. Emergency coronary angiography revealed a total occlusion of the ostial RCA. The persistent VF was at last successfully terminated with a DC shock which was performed after the occlusion of the RCA was relieved by the intracoronary administration of isosorbide dinitrate. The patient received an implantable cardioverter-defibrillator, oral nitrates and calcium antagonists. Coronary vasodilators might play an important role in the termination of VF refractory to repeated DC shocks in patients with VSA episodes.

(CircCont 35: 41~43, 2014)

関連学会印象記

第27回日本冠疾患学会

西村 好晴*

第27回日本冠疾患学会が平成25年12月13日から14日まで和歌山市で開催された。本学会の特徴は会長が内科系と外科系の両方から選ばれることであり、今回は和歌山県立医科大学循環器内科赤坂隆史教授と第一外科岡村吉隆教授により主催された(写真1)。今回、私は外科系の事務局を担当させていただいた立場から学会印象記を書かせていただく。

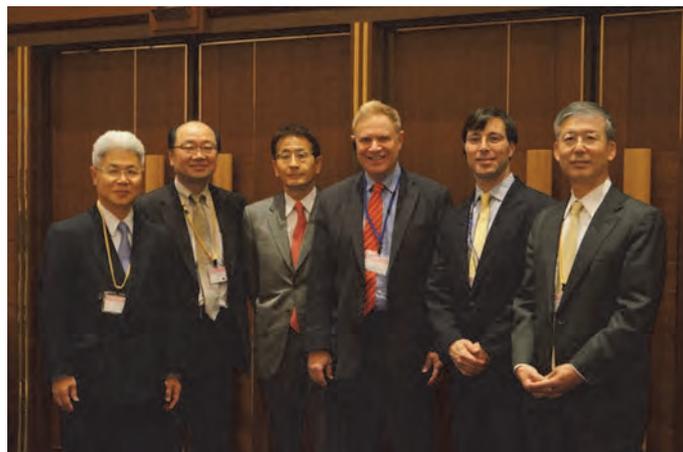
第27回のテーマは“内外合一 Heart Teamの絆”であった。近年、特に循環器領域においてはチーム医療の重要性が掲げられており、タイムリーなテーマであった。“内外合一”とは和歌山にゆかりのある江戸末期の医師である華岡青洲の医道哲理ともいえる“内外合一 活物窮理”から引用されたもので、内科と外科がお互いに協力して治療に当たるチーム医療と Evidence-based medicine の重要視される現在に通じるものである。

今回の学会の総参加者数は583名、総演題数は253題であった。この内、内科外科の合同セッションが5(22題)、内科セッションが3(17題)、外科セッションが9(50題)と外科系のプログラ

ムが多かった。

本学会の特色である外科内科合同シンポジウムでは「冠疾患領域におけるハートチームの役割」という内容で海外からの演者も含め議論が行われた。その中で SYNTAX score による CABG と PCI の適応につきハートチーム内での共通認識をどのように設定すべきかが論じられ興味深いものであった。また、ハートチームを成功に導くためにはハード面、ソフト面での整備も重要であるが、成功の鍵は「患者中心の治療選択」の大義名分を忘れないことであるとの報告は今後チーム作りを行っていく上で参考になるものであった。

また、近年、注目されている生理学的診断法に基づく冠動脈評価である冠血流予備量比 (Fractional flow reserve : FFR) についての演題がランチョンセミナーやシンポジウムで取り上げられた。内科医と外科医が意見を交わす本学会においては FFR と冠動脈バイパス術 (CABG) の関連性についての報告もあった。従来、CABG において解剖学的狭窄度が軽度である場合、native flow と graft flow の flow competition が問題であった。これを定量的に評価する方法が求められてき



外科内科合同シンポジウム「冠疾患領域におけるハートチームの果たす役割」にて
左より赤坂隆史教授(内科系会長)、夜久 均教授(京都府立医科大学)、平山篤志教授(日本冠疾患学会理事長)、
Ron Waksman 教授(Washington Hospital Center)、Michael Emanuel Halkos 教授(Emory University Hospital)、
岡村吉隆教授(外科系会長)

*和歌山県立医科大学第一外科

たが、FFRはその解決策として期待される。FFRの有用性がCABGにどのように生かされるかは今後の重要な課題と思われ、本学会においてFFRに関して内科医と外科医が共通した認識を持てるように検討の場を次回以後の学会に期待したい。

外科ビデオセッションはMICS、虚血性心筋症、吻合困難な部位への冠動脈バイパスなど充実した内容であったと思われる。虚血性心筋症に対する新しい左室形成術としてEndoventricular Spiral Plicationが報告された。この術式に対する質疑応答が多く、時間の制限があり深い議論ができなかったのが残念であったが、聴衆の興味深さを感じた。また、先天性心疾患に関しては本学会で取り上げられることが少なかったが、今回は「先天性心疾患の冠動脈外科治療」が取り上げられた。演題は3題と少なかったが、それぞれが興味深い症例であり、小児冠動脈移植の繊細な手術手技を見ることができた。内科、外科以外に小児循環器の分野において共有できるものがあればさらに学会の発展につながると思われた。

外科パネルディスカッションの「心室中隔穿孔の遠隔期成績」では私も発表の機会を得た。各施設から遺残短絡を防ぐ確実な穿孔部閉鎖に対する様々な術式の工夫が報告された。遠隔成績に関しては急性期を乗り切った症例の予後は比較的良好であるとの報告が多くみられ、遠隔期成績の

向上には急性期の周術期管理が重要であるというのがほぼ一致した意見であった。各施設の開心術の症例数から考えると心室中隔穿孔はどの施設においても稀な疾患と言え、しかも、重篤かつ緊急手術の対象となることが急性期管理の難しさに表れていると改めて認識した。

若手外科医師への教育プログラムの一環としてのChallenger's live demonstration本戦やExpertに直接指導を受けることができる冠動脈外科技術講習会が開催された。今回の冠動脈外科技術講習会は“ComfortableなOPCAB”のためというテーマのもとBasic course (ITAの採取と吻合技術)、Advanced course (ITAを自由に操る)、Premium course (OPCABを極める)に分け、それぞれ著名な講師陣によるマンツーマンの指導が受けられるものである。近年、外科を目指す若手医師が少なくなる中、このような取り組みを学会が行っていることを医学生や研修医に伝えていくことも今後重要なことであると思われた。

最後に、本学会は毎年12月中旬に開催され、これが終われば一段落つくという雰囲気がある。学術交流以外の場として懇親会では和歌山の地酒や、海の幸、山の幸を楽しんでいただけたかと思う。第27回日本冠疾患学会が1年の締めくくりにふさわしい学会であったと感じていただければ事務局担当としては幸いである。

関連学会印象記

アメリカ麻酔学会 ASA 2013

外 須 美 夫*

2013年10月にサンフランシスコで開催されたASAは、いろいろな面でインパクトのある学会だった。学会初日のオープニングセレモニーから異様な雰囲気が漂っていた。学会場の三つの大スクリーンに「When Seconds Count … Physician Anesthesiologists Save Lives」とか「Physician anesthesiologists deliver comprehensive medical care before, during and after a surgical procedure」という文字が何度も映し出されていた。セレモニーでは、現ASA理事長であるDr. Zerwasの挨拶があり、米国看護麻酔師会との闘いの決意が述べられ、会場から拍手が湧いた。

恒例のEmery A. Rovenstine Lectureでも話題は看護麻酔師問題であった。今年の講演は、Dr. John B. Neeld, Jr.が行ったが、タイトルはずばり「Winning the War」であった。今、ASA学会は看護麻酔師たちと戦争状態にあることを明言していた。それは、麻酔科医なしで看護麻酔師が麻酔をしてもいいという法律をつくった州(Opt Out States)が急増していることから来る危機感の現れでもある。

Dr. Neeldによると、全米で麻酔科医は7908人不足しているが、看護麻酔師は2483人が余っている。Dr. Neeldは講演の中で看護麻酔師による麻酔が医師による麻酔とはどんなに違うかを強調していた。実際に麻酔関連死亡率にも麻酔科医と看護麻酔師で違いがあることを数値で示していた。

さらに今年から変更された点として、学会運営がすべてPaperlessになっていた。まずポスターがすべてE-Posterになった。これまで紙で作られていたポスターが電子化され、ディスプレイ上

に表示される。しかし、ディスプレイの台数に制限があるので、画面に映し出される時間にも制限がある。一般の発表ではE-Posterは30分のみ表示され、その間にプレゼンテーションが行われ、30分が経過すると次のグループの発表になってしまう。だから、時間をかけて議論したり、その場で時間をかけて観ることができない。今回のASAでは、E-Posterの長所も短所も浮き彫りになった。

また、今年からだと思われるが、海外からの出席者に対する「おもてなし」が行き届いていた。まさか日本がオリンピック誘致に使用した「おもてなし」の精神を真似たわけではないだろうが、海外からの参加者のためにサービスセンターを作り、プログラム説明や旅行案内や通訳が準備されていた。中国語、日本語、スペイン語、ポルトガル語の通訳が待機していた。

学術的な内容は、さほど新しいものは見あたらなかった。心臓麻酔領域では、ステント手術の進歩と麻酔法、抗凝固薬の進歩と管理法、モニターとしてのBISやrSO₂の有用性などが取り上げられていた。TAVIの麻酔管理については私の知る限り1パネルで取り上げられてはいたものの、大きなトピックにはなっていなかった。

今回のASAでは、当初は予定していなかったRun for warriorsにも参加することができた。サンフランシスコ湾の夜明けを見ながら、5キロのランを楽しむことができた。

わが国の麻酔事情も大きな変革点を迎えている。アメリカのようにWinning the warとならず、Running together for patientsとなることを願っている。

関連学会印象記

2013年AHA印象記

神田 圭 一*

AHAには5年ほど前から参加しているが、例年共同研究者の発表日に合わせて数日間のみ滞在が多く、全日程に渡って参加できる事は無かった。そのため会場に着いて、登録の後にまずする事は機器展示のブースで学会抄録のCDを手に入れる事であった。あまり役に立たない分厚いプログラムをいち早く捨ててしまう人は多いと思う。発表セッション以外の演題の確認は、このCDをホテルや帰りの飛行機の中、主には帰国後にチェックをするにとどまっておき、残念ながら正直あまりリアルタイムに参加できる機会が無かった。最近ではスマホやタブレットでのアプリでプログラム閲覧とスケジュール管理が出来るので、たまたまピックアップできた演題を合間にのぞきに行く事はしていた。2013年も残念ながら、後半2日間だけの参加であり、抄録CDを受け取ったものの4,000題余りの演題を把握するのはさすがに不可能で、しかも今年は手持ちのタブレットの調子が悪く、学会アプリがちゃんと動かなかったので、ますます把握できない状況であった。単なる一外科医がこれだけの規模の循環器学会の印象

記を記すのは大変おこがましいのであるが、締め切りも迫っているので、かろうじてネットからの検索をもとに、その中から少しピックアップして印象に残った点を含めて簡潔に述べたい。

本年のAHAはダラスで開催されたが、これは私も初めて訪れる地であった。ダラスと言えば誰しも思い浮かぶのはケネディ大統領の暗殺事件(1963年11月22日)であろう。学会の終わった翌々日がちょうど50周年にあたるため、式典が企画されている様であった。滞在期間も短く、観光するところもほとんどなさそうな街であったが、暗殺されたポイントだけは我々も訪れた。とはいえ、単に道路上に×印が書かれているだけであった。観光客らしい親子連れが印をバック?に記念撮影を行っていた(写真1~3)。

我々が学会のホテルを押さえにかかった時期にはダウンタウンの適当なホテルは既に満室であったので、学会のシャトルバスが通過するホテルの付近に滞在した。私の主観もあるが、AHAが決定すると付近のホテル宿泊料は通常では無



(写真1)



(写真2)



(写真3)



(写真4) マーケットプレイス駅
ここからホテルまで歩いて1km以上(。`)



(写真5) 路面電車風(?)の Union 駅

い価格に跳ね上がる様である。正確な数字は解らないが、超高級ホテルはほぼ通常価格(学会でのディスカウントもある)、高級ホテルで1.5倍程度、安ホテルやモーテルなどは3倍以上しているのでは無いかと思う。一昨年のシカゴでも29.9ドルと大きく看板の出ているモーテルが100ドル以上の値をつけていた。高級以上のホテルに縁の無い私としては毎度ばかばかしい料金を支払うことになる。まあこれはESCを含め大きな学会では同様であろうが、地下鉄・路面電車などの公共交通機関が発達していないアメリカではアクセスのよいホテルに限られるためその傾向はより顕著であると思う。そのため最近ではキャンセル無料のサイトで1年前からホテルを検索する事も有る。滞在していたマーケットプレイス周辺にはほとんどまともなレストランが無く、ダウンタウンで夕食を摂ることになったが、夜になるとさすがにシャトルバスはなくなる。近郊電車(というか気動車?)が結構使えた(駅からホテルまで1km以上あったが・・・)。会場の一階部分にも駅がある。ここから隣の駅のユニオン駅からは、フォートワースなどに向かう近距離電車も出ている(写真4,5)。

海外の学会では通信料や通話料を節約するため現地でプリペイドSIMカードを購入し、SIMフリーの携帯電話やタブレットを使うことにしているが(写真6)、ここ数年間でスカイプなどが使用しているVoIP制限を外してきたり(数年前はVoIP制限をかけているメジャーキャリアが多かったためプリペイドSIMでのスカイプ通話は出来なかった)、低価格化を進めているヨーロッパの業者に比較してアメリカではあまり条件がよくない印象だ。今回もT-mobileでSIMカードを購入したが、私の英語が悪かったのか(プランの選択)端末が悪かったのか、ほとんど2Gの速度しか出ず、VoIP制限は無かったもののスカイプでも十分な速度が得られず会話は途切れがちであっ

た。それでも携帯の調子が悪くなった同行者とスカイプで連絡を取ることが出来た。海外出張でSIMカード購入時の店頭での交渉は楽しみの一つであるが、残念ながら私の英語力では十分な交



(写真6) 日本でも使えるSIMフリー携帯とご当地SIM

渉が出来ているとは言いがたい。また店員の質にもかなり左右される。正規のキャリアのショップでもプランに精通していない店員に出くわすととんでもないプランをつかまされることもある。ネットによる事前調査が大切だと感じる。

さて、本題に戻って今年も抄録CDを検索してみた。PDFファイルの数は4,464と出た。正確さには欠けるだろうが、おおよその演題数に相当するだろう。

PDFファイルをJapanで検索してみると丁度500ファイルがヒットした。海外施設からの演題に日本が共同演者として加わっているものも含まれてしまうので、日本の施設からの発表はこれに満たないだろうが、おおよそのくらの演題数だろう。以前800演題程度検索された記憶があるが、今年は少し減っていたのだろうか? ESCにシフトしているという話もある。私も正直ダラスよりはアムステルダムに行きたかったが、日本人の演題応募も偏ってきているのであろうか? Germanyで検索してみると454ファイルヒットと

これは急激に増加している様であった。以下 Canada 279、UK 212、Italy 153、Korea 138、China 118 といったところで日本以外は増加している印象だ。

学会自体は約 760 のセッション、440 のオリジナルリサーチセッション、20 の late-breaking clinical trials・・・などと以前ほどの勢いは無いと言われているが相変わらず巨大だ。

プレナリーセッションでは数々の臨床試験がとりまとめて報告されており、心血管リスクを減らすための 2013 AHA/ACC 生活習慣管理ガイドラインについて討議されていた。主に具体的な数値を示した食事制限と運動の推奨、スタチンの早期からの積極的な投与などと、当たり前と言え当たり前だが、エビデンスに裏付けられたと言うことなのであろう。肥満手術についての記載もあった。すべて他人事では無い(笑)。

そのほか膨大な演題を網羅するのは不可能だが、ネットで検索し得たものから興味を引かれたものについて少しだけピックアップしてみる。

1. バーチャル・リアリティープラットフォームを使った sensorimotor rhythm-brain-computer interface が 6 名の片麻痺脳卒中患者に用いられ、腕と手の動きの治療メンタルイメージを促進するのに有効であった。(Doud AJ. Abstract #18886.)

2. 小児がん生存者は、若年時よりのアテローム性動脈硬化および CVD のリスクが高い。(Dengel DR. Abstract #10400.)

3. 小児期に投与したスタチン療法は、家族性高コレステロール血症の小児における冠状動脈性心臓病のリスクを減らすことができる。(Braamskamp M. Abstract #17837.)

4. テキストメッセージによる薬のリマインダーや健康教育が、服薬遵守を促進してよい効果をもたらす可能性がある。(Park LG. Abstract #15249.)

5. 虚血性僧帽弁逆流に対する僧帽弁形成術および僧帽弁置換術を受けた患者の間で 12 ヶ月の時点で左室リバースモデリングや生存率に差はなかった。(Acker MA. LBCT.03. Medical and surgical approaches to improving heart failure outcomes.)

6. 動脈硬化性腎動脈狭窄症患者に対する CORAL 試験の結果によると、多因子薬物療法と比較して臨床イベント減少に対しての優位効果は無かった。(Cooper CJ. LBCT.04. Therapeutic advances in coronary and peripheral vascular disease.)

7. 男性よりも女性で優位に HbA1c は冠状動脈アテローム性動脈硬化症に対する高い予測因子となった。(Saely CH. Abstract #10101.)

8. 間欠性跛行の患者に対する EVR と運動療法

を組み合わせた ERASE 試験では運動療法のみを群と比較して 12 ヶ月で、QOL・跛行距離改善に効果があった。(Fakhry F. LBCT.04. Therapeutic advances in coronary and peripheral vascular disease.)

9. 50 歳未満の若年女性は男性と比較して、精神的ストレス誘発性心筋虚血のリスクが高い。(Vaccarino V. Abstract #15445.)

10. 禁煙は以前の以前の推定値よりも高速(15 年以内)で CVD リスクを減少させる。(Ahmed AA. Abstract #18709.)

11. 骨髄幹細胞を PCI の際に注入する TIME トライアルでは 1 年間左心室機能の改善効果が示されなかった。(Traverse JH. CS.01: Application of cell-based therapies to treat cardiac and peripheral diseases.)

最後に今回面白い企画があったので少し述べておく。上述のごとく残念ながら私のタブレットではうまく動かなかったのであるが、スマートフォンのスケジュール管理アプリを用いて学会の最新情報を得るシステムがあり、これは相互のデータ交換となっている様である。多分スマートフォンの重力センサーと連動させているのだと思うが、学会期間中の参加者の歩数を記録する試みがあった様だ。

それによると、データ提供のあったおおよそ 1,850 名の参加者の歩数を累積すると 1,070 万歩の記録があり、それは 5,350 マイルに相当することので、アメリカ大陸を東西方向に 1 往復できる距離であったとのことだ。

個人でのベスト記録は 1 位 68,001 歩(34 マイル)、2 位 61,581 歩(30.7 マイル)、3 位 57,302 歩(28.6 マイル)とされている。また部門別の評議員の歩数も累積されていて、順位は 1 位末梢血管疾患 23,121 歩、2 位腎・心血管疾患 23,034 歩、3 位心臓血管外科・麻酔科 20,619 歩となっていたのが興味深い、やはり肉体労働者なのか(笑)。

学会中は通常なら何時間も会場に座りっぱなしであるので、なかなか歩数が出ないと思われるが、単に会場の広さのせいなのか、多数の会場でプログラムが同時進行しているため、聴きたいセッションにがんばって移動している人が多いのか、この歩数であった。

最後に AHA は健康維持のため、毎日 1 万歩を推奨しており、来年のシカゴでもやるのでそれに備えて皆さんがんばって歩きましょうと締めくくっている。

診療に参加する医師自身の健康が基本と言うことだろう。

留学速報

ジョンズホプキンス大学病院にて

溝上 真樹*

旅費を節約した上に天候不順による遅れも重なり、25時間ものフライトの末、ボルチモア・ワシントン国際空港に到着したのは6月14日の深夜でした。もともと私の留学予定日は4月1日でしたが、この国お決まりの書類審査のドタバタが続き二か月半も遅れてしまいました。そのせいもあるでしょうが、タラップを降りた時には既に目標を達成したかのようなグッタリ状態でした。空港に迎えに来ていただいた T さんという留学生活のエキスパートの方から「遅いじゃない、来ないかと思って心配した!」というストレートな御挨拶を頂き、「すみません、遅くなりました!」と久々の子供扱いに面映ゆさを感じつつ（私はこの時49歳、医師24年目）、車に乗せられてホテルへと向かいました。車内の世間話で彼女から出て来る麻酔科医のお歴々は、その方面には疎い私でも存じているような重鎮ばかり、「すごい方だなあ」と感心しつつも意識は次第に遠のいて行きました。このあと親切な彼女には、いい歯科医師を紹介して頂いたり、自動車事故で保険会社と掛け合っ頂いたり、何度も夕食に招待して頂いたり幾度となくお世話になります。

次の日、日本で事前に手配しておいたアパートへ行き、これもあらかじめ購入しておいたTOYOTA YARISを試運転しがてら、ボルチモアの町に見物と買い物に出かけました。

【ボルチモアの町のこと】

ボルチモアはメリーランド州における最大の都市で、地図上では米国東海岸のちょうど真ん中あたりに位置します。ワシントンDCからは車で約1時間の距離で、この国の国歌や星条旗誕生の地でもある歴史的な街です。ウォーターフロント計画に基づいて整備されたインナーハーバーと呼ばれる港の景観がとても美しく、ここで頂く名物のカニ料理は絶品です。また、この町のネガティブイメージとなっている“治安の悪さ”ですが、渡米前から“全米1位”ですとか、“夜中に赤信号で車を止めてはいけない”ですとか、色々とうわさを耳にしました。来た当初は、いつでも強盗

に差し出せるようにダミーの財布を持ち歩いて用心していましたが、一週間もすると面倒になり、「襲われたら襲われた時」みたいな悟りが自然と出来てしまいました。ちなみに2012年のフォーブス発表による“アメリカで最も危険な10の都市”において全米7位に改善されていますし、実際に被害に会うのは財布よりもタブレット携帯の方が多ようです。つまり、歩行中にLineとかに没頭しているとヤラレルということでしょうか。私の行動範囲が狭いこともあり、今のところ怖い目にあつたことはないです。このボルチモアには公立ならびに私立の多くの高等教育機関が設置されていますが、その中の一つ、ジョンズホプキンス大学が私の留学先となります。

【ジョンズホプキンス大学のこと】

ご存じの方が多いと思いますが、ジョンズホプキンス大学には米国を代表する医学校があり、また工学分野における医学に関連したバイオメディカルエンジニアリングも常に上位にランキングする名門大学です。今回の留学のお世話を頂き、本学会の理事長でもある重見研司先生が御専門とされる生命工学の正に本場であり、先生も若かりし頃ここで研究に没頭されました。このたび私は、医学部に附属する六つの研究・地域中核病院のうちの一つ、The Johns Hopkins Hospitalにお世話になりました。この病院は1889年に“研究、教育ならびに患者治療の統合”をコンセプトとして開設され、当時の大学病院のモデルとしては世界の先駆的存在であり、現在もなお多くの分野で世界の医療を牽引しています。その伝統のシンボルであり、病院のロゴにもなっている Billings Building (通称 Dome) (写真1) が病院の北西部に、2012年に完成した新しいホプキンスの顔である Zayed & Bloomberg Buildings (写真2) が南東部にそれぞれ位置し、ちょうど背中合わせのように配置されている二つの建物はホプキンスの歴史と今をみごとに象徴化しています。この新しい建物にある Sheikh Zayed Tower はアラブの首長(大富豪)の寄付金で建てられ、心臓血管系の各

*Johns Hopkins University School of Medicine



写真 1



写真 2



写真 3

診療科が集められた最新の複合治療施設です。

私は渡米して三日後に片言の英語でなんとかバッジを取得し、このビルの一室にデスクとパソコンを頂戴いたしました。

【研究のこと】

私の肩書は Daniel Nyhan 先生の主宰する麻酔・集中治療学教室のポスドクフェローであり、研究に関しては Dan E. Berkowitz 先生(写真3右)の研究チームに属しています。先生は心臓麻酔科医として日々の臨床をこなすばかりでなく、生体医療工学の教授でもあります。基礎研究のテーマは加齢による動脈硬化や放射線被曝による血管内皮機能の生物学的・病理学的解析ですが、まずはその信じられないくらい豊富な研究資金に驚か

されました。その中には NASA (National Aeronautics and Space Act) や NSBRI (National Space Biomedical Research Institute) から受けたものもあり、宇宙飛行士などが被曝する高レベルの放射線の血管内皮にあたるリスクとその機序を解明しているようです。彼の Web ページには、スペースシャトルの写真がドーンとありまして、実は日本でそれを見たことがここへの留学のきっかけでした。「麻酔と宇宙？」という違和感とともに、新鮮さに惹かれたのでしょうか、私にもまだ日々のマンネリを打破したいという欲求があったのかもしれませんが、Dan E. Berkowitz 先生は年齢的には私よりも少し上になりますが、バイタリティの塊のような方でした。彼の「Hi Maki! How are you doing!」の大声が何処からともなく

飛んで来るのですが、振り返るともうせかせかと歩き去っているという感じです。ただし、研究に関するディスカッションの際は、非常に丁寧でかつゆっくりと話して頂き、訳のわからないまま物事が進んでいくということは poor speaker の私にしては比較的少なく済んでいるように思います。

さて、実際に私が選んだのは同じチームでも臨床研究の方でした。理由としては、一年間という短さ、少しは臨床にも触れていたい、根がなまけ者(?)等です。研究課題は基礎研究とは少し異なり、一言でいうと“非侵襲的な心拍出量モニタリングシステムの開発”であります。周術期における輸液管理は非常に大切で手術患者の予後にも大きく影響します。麻酔科医はその経験とともに心拍出量モニターを指標として適切に管理するわけですが、現在のゴールドスタンダードとされるスワンガンツカテテル法や経食道心エコー法は患者に対する侵襲および負担が大きいと言われています。近年普及してきた Vigileo-FloTrac™ system や LiDCOrapid™ system でも動脈ラインの確保や初期化が必須とされ、さらには薬物投与などに伴う急激な循環動態の変動に対してその追随性が必ずしも完全とは言えません。まだ始めたばかりのようですが、究極的なものを目指してプロジェクトを進めているようです。同じ心臓麻酔科医である Viachaslau Barodka 先生(写真3左)の指導の下、私には日々オペ室から送られてくるデータの収集と解析が任せられました。心臓手術の麻酔でルーチンに用いられる経食道心エコーを基準として、手術中の循環変動に対する開発中のデバイスの理論的整合性、ならびに可能性について多面的に比較検討するわけです。そのような中、ある時“肥満”によって生じる予測循環血液量の誤差や装着用プローブの電気抵抗への影響をいかにして最小限にするかが検討されました。私は前者の方の問題解決を目指してデータ解析を行いました。驚いたことに日本では決してお目にかかれないような高い BMI (Body Mass Index) がゴロゴロ出て来るのです。母集団のサンプリングが偏らないせいでしょうか、データ散布図もきれいに仕上がりに、かなり普遍的な補正式を作成できた時は、「さすがは肥満大国」と恐れ入りました。最近、メーカーの方が装置のプロトタイプを持ってきてくれました。現段階ではまだおもちゃのようなものですが、製品化されて日本で販売された時は、真っ先に購入してしまいそうです。

【専門教育のこと】

私のデスクがフェロー(専門研修医)の部屋にあったことで、6月中旬の渡米直後から、彼らと

一緒に過ごすこととなりました。ホプキンスの心臓麻酔科では毎年5名のフェローを採用するようで、一年間臨床指導医の下で専門的知識ならびに技術を学ぶこととなります。研究の傍ら、見るともなくその教育現場を拝見していたわけですが、まず感心したのは非常に教育カリキュラムがしっかりしていることと、それに対して医局全体がかなりの労力を割いていることです。毎週2時間程度のテーマに沿った講義をスライドや動画を交えて15名程の指導医が交代で担当します。もちろんインターンやレジデントとは別メニューで、彼らのためだけに教授陣までもが参画しています。パソコン画面を使って適宜試験が行われ、みんな麻酔業務が終了した後に一所懸命取り組んでいます。内容的にも経食道心エコーはもちろんのこと、心臓生理学から心臓血管外科学に至るまで、さらには人工弁に関するバイオ工学的知識など広範囲、かつ細部に及びます。私もまずはヒアリングの勉強と思い、この時間はなるべく聞くようにしていたのですが、新しいデータを盛り込んだ力作が多く(特に若い指導医のスライド)、私の衰えた脳では半分もついていけません。またこれとは別に毎週フェローが自主的に症例を持ち寄って検討会をするのですが、この時も必ず誰か指導医が付きます。日本では「入局した後は自分で見て学べ」的な所がありますが、これは正直見習うべき所かなと感心しました。ただ5年目ぐらいの麻酔科医数人を相手に心臓麻酔の講義をして、「何か質問は?」と言ったら、日本では集中砲火を受けそうで怖いですが、こちらのようにリンゴとかチョコバーをかじりながらディスカッションするといふ雰囲気になるかもしれません。

【生活のこと】

今ようやく七ヶ月が過ぎたところですが、留学生活に関して一番困ったというか、大変だったのはやはり日々の食事でしょうか。英会話は思っていたよりストレスにはなりません。ただし、相手のアメリカ人達はかなりストレスを感じていたと思います。私は学生時代に一人暮らしでしたし、留学前も単身赴任でしたから食事ぐらいと安易に考えていました。しかし若い時のように毎日インスタントラーメンというのは体が受け付けないことと、困った時のコンビニ弁当が無いことの二つがきっかけだったのでしょうか、夕食はほとんど自炊するようになりました。ほぼ料理と無縁だった典型的な昭和親父でしたが、ネットの“クックパッド”を見るとかなり高度な料理も作れますし、いつでも生ごみが捨てられる(本当は分別しているらしい)というのも手軽で継続しやすかったです。最終的には、柚子味噌のふろふき

大根と一本の熱燗をアメリカで堪能できるまでになりました。しかし、仕事から家に戻って献立を考え、調理、食事、後片付け、風呂と済ませますと妙な達成感と疲れで何もできなくなります。論文を書くどころか読む気力さえ無くなり、後は寝るだけという生活になりがちでした。恥ずかしながら今更のごとく家内の有難みを感じつつも、ここで久し振りに手にした自由な時間を満喫させて頂いております。

たかだか一年の留学生活でこのようなレポートを書くことはおこがましく、多くの諸先生方にはなはだ失礼にあたるのではないかとはじめ危惧しておりました。しかし書き終えた今では、一生の記念となる機会を与えていただいた循環制御編集委員会各位、福井大学 重見研司先生に対する感謝でいっぱいです。本当にありがとうございました。

留学速報

豪州メルボルン Baker IDI Heart and Diabetes Institute

佐田 悠 輔*

オーストラリア、ビクトリア州の州都であるメルボルンは、シドニーに次ぐオーストラリア第2の都市です。喧騒な大都市のシドニーと違い、欧風の上品な雰囲気や、英国ビクトリア様式の歴史的な建物や、シティ内をゆったりと巡回する路面電車(トラム)、アフタヌーン・ティーをたしなむ習慣などがあり、古風でのどかな街です。「ガーデンシティ」の異名の通り、至るところに緑あふれる庭園が存在し、穏やかな気候にも恵まれ、過去に何度も「世界で最も住みやすい街」に選ばれています。

日々臨床に追われながら研究に明け暮れていた「世界一過酷な(?)」日本の医療労働環境から、海外での研究生活と循環器内科医としての武者修行を夢見て飛び出した私を待っていたのは、「世界一快適な街」メルボルンでした。そんな私の留学生活の一部を報告させていただきます。

【留学までの経緯】

私は2007年より国立循環器病センター心臓血管内科に勤務し、レジデントとして循環器疾患全般の診療に携わりました。循環器疾患における自律神経機能の重要性に興味を持ち、2010年から国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部において自律神経性循環制御に関する動物実験・基礎研究に従事しました。その中で、動脈圧反射解析をもとにした血圧制御のメカニズムを研究し、中枢神経系と末梢器官群を個別に評価する開ループ実験系を用いた高血圧の病態解析により、自然発症高血圧ラットの中樞特性の異常の解明に取り組んできました。

循環生理研究の発展と、臨床医としてのスキルアップを志して留学を決意した私は、自律神経研究の大家で循環器内科医でもある豪州メルボルン Baker IDI の Prof Murray Esler の門を叩きました。彼は言うまでもなくノルエピネフリン・スピルオーバー法の発明者ですが、同時に、大変な親日家としてもよく知られています。Esler 先生は、

まだ大学院生であった私を快く受け入れ、私に格好の研究の場として基礎と臨床2つのラボを勧めてくれました。そして幸運にも日本心臓財団の海外留学助成を頂き、2012年10月より Baker IDI Heart and Diabetes Institute での留学生活がスタートしました。

【Baker IDI Heart and Diabetes Institute】

Baker IDI の前身である Baker Medical Research Institute は、1926年にメルボルンの Alfred Hospital に併設して設立されました。その後、オーストラリアで最初の循環器研究施設として Baker Heart Research Institute と名称を変更し、基礎お



写真1 Baker IDI Heart and Diabetes Institute

*国立循環器病研究センター循環動態制御部



写真2 Baker 研究所からの風景
眼前に Fawkner Park が広がり、彼方にメルボルン中心街を望む

よび臨床研究を進めてきました。そして 2008 年には、WHO 主導の糖尿病研究施設であった International Diabetes Institute (IDI) と合併し、Baker IDI Heart and Diabetes Institute と改め、循環器疾患およびその危険因子を研究対象とした南半球随一(という言い方がオーストラリアではよく使われます)の研究施設として、国内外から幅広い分野のスーパースターたちが数多く集まるようになりました。

【研究生活】

自律神経医学と循環生理研究に興味があった私は、Esler 先生ご指導のもと、Prof Geoff Head の生理基礎実験グループ Neuropharmacology と、Prof Markus Schlaich の臨床研究グループ Human Neurotransmitter のもとで研究をスタートしました。Head 先生のラボは Baker IDI の中でも最も古参のグループの一つで、テレメトリを用いた慢性動物実験や、中枢神経系と末梢諸器官群の機能評価を研究テーマとしているので、私の基礎研究を進展させる上で最も恵まれた環境でした。

一方の Schlaich 先生はドイツ出身の高血圧専門医で、彼の専門は 2007 年から Baker IDI で始まった経カテーテル的腎臓交感神経焼灼術で、Esler 先生や Monash University の Prof Henry Krum と協力して積極的に臨床試験を推進しています。

ここでの私の研究は、様々な代謝異常における神経性循環調節異常をウサギやマウスを用いて検証し、それらに対して腎臓交感神経焼灼術がどのように循環制御システムを是正する効果があるのかを基礎の面から明らかにし、臨床研究に応用することです。

【ラボでの生活】

ボスは口癖のようにこう聞いてきます。

Am I keeping you busy?

部下を忙しくさせるのがボスの仕事のように

す。

しかし日本のような昼夜問わずの激務とは違い、そこはお国柄、家庭を大切にすることを評価されます。スタッフは基本 9 時 5 時、完全週休 2 日の上、年末年始は 1 ヶ月の休暇というのがこの国の「慣習」のようです。とはいえ、私のように語学にハンデがある者は、人一倍仕事をしなければ追いついていけないのが実情です。

40 人を超える大所帯のラボは大変アットホームで、ランチタイムには毎週のように誕生日パーティが開かれ(こちらでは、誕生日を迎える人が皆のためにケーキを用意します)、金曜日の仕事帰りに(必ず)仲間とビールを飲むのも「慣習」です。24 時間苦楽を共にした国循環レジデント時代の仲間とは、居酒屋が閉店するまで仕事のことを熱く語り合ったものですが、こちらではビールを片手に仕事の話をする人はいません。趣味や家族の話題が中心で、自然と職場の仲間とも家族ぐるみの付き合いが多くなります。日本の職場と比べると、上司との距離はとて近いです。

なので、先ほどのボスの質問に私はこう答えます。

Yeah, but it is my family, rather than you, who is keeping me busy.

言語が留学の一つの大きな壁であることは事実です。特に Baker 研究所は国際色豊かで、アクセントも十人十色。耳が慣れないうちは苦労しました。しかし(特に優秀な人ほど)ゆっくりとわかりやすい英語で話してくれる上、私の下手な英語でも懸命に聴き取ってくれようとする優しさが皆にあるので、今ではそれほどストレスに感じることは少なくなりました。それでも、英語が話せたほうが留学生活が楽しいというのは間違いありません。

【基礎研究の実態】

基礎研究に関して、私が感じた最も大きな違いは、動物に対する倫理観の違いです。実験動物を用いた研究を始める際には動物倫理委員会の承認を得る必要があるのは日本と同様ですが、ここでは倫理委員会の査定に要する期間は約半年、その厳格さはヒトにおける臨床試験とほぼ同等と言われています。一つの実験計画を遂行するのに膨大な時間がかかるため、自ずと高い計画性が求められ、一匹の実験動物のあらゆる臓器に至るまで検証するよう綿密な実験計画が組まれます。研究者たちの間にも実験動物に対して愛護的に接する風潮があるように思えます。しかし一方で、実験動物の数についても厳密に必要最低限しか認められないため、実験が失敗した場合などに予備の実験動物を確保することが難しく、時として研究の遂行が困難となることもあります。こうした動物実験の制約に関しては日本の方が恵まれている(遅れている)と言えそうです。

私が実験で使っているのはウサギ(New Zealand white rabbit)とマウス(Schlager hyper-tensive

mouse)です。こちらのウサギは日本で使われている Japanese white rabbit と比べると耳が短く尾が長く、気性はおとなしく実験向きであるようです。解剖に関しては大差はありませんが、細かい血管が少ないため止血が比較的容易であるなど、特に私が行う動脈圧反射の実験ではこちらの方が適しているようにもみえます。なお、圧反射特性に関しては日本ウサギとの種差はなさそうです。

【臨床研究の実態】

オーストラリアは臨床研究に関しては(日本と比較すると)恵まれた環境のようです。現在私が携わっている経カテーテル的腎臓交感神経焼灼術(Renal Sympathetic Denervation)は世界に先駆けて当研究室で行われました。臨床研究が行われる Alfred Hospital はもともと臨床研究の施設であったこともあり、臨床研究用の research room は各病棟ごとに必ず数部屋ずつ用意され、そのための設備も豊富に揃っています。被験者の募集、日程調整、フォローアップ、データ整理など、それぞれに専門の部署とスタディ要員が揃い、スムーズにスタディが進むように組織化されています。

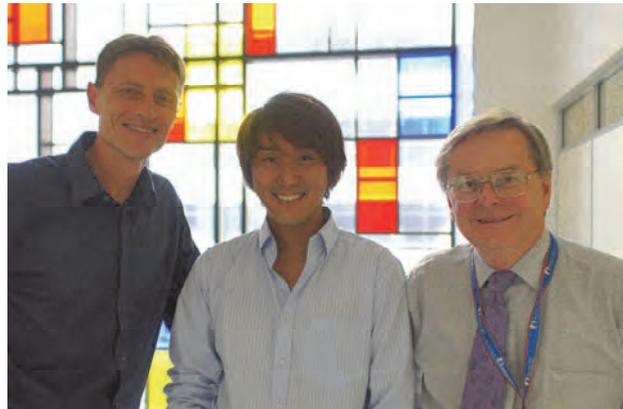


写真3 Human Neurotransmitter ラボ
左から Prof Markus Schlaich、筆者、Prof Murray Esler

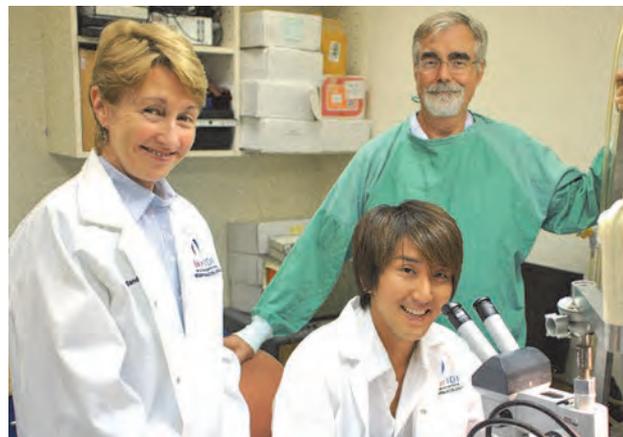


写真4: Neuropharmacology ラボ
左から Sandra Burke、筆者、Prof Geoff Head

【オーストラリアでの医師登録】

オーストラリアは文化的に非常に開かれた国ではありますが、医療や教育など専門性の高い職業となると、外国人にはとても間口が狭いと感じます。特に、外国人医師がオーストラリアで医師として活動するためには、Australian Health Practitioner Registration Agency (AHPRA) の規定に則り「医師登録」をする必要があります。我々日本人にとって、医師登録の最初の難関は語学試験です。非常に難易度の高い試験として有名ですが、これさえパスすれば、条件付きの「限定登録 (limited registration)」が可能となります。指導教官の監督下で期間限定 (原則1年間) の医療行為を認めるもので、私のように留学中に臨床医 (Trainee) としての経験を積む場合は、主にこの限定登録を目指すこととなります。日本人が必要な資格認定から医師登録、Traineeビザを取得して実際に臨床を行うまでの手続きには、少なくとも数か月かかることが普通のようなようです。

一方、日本の医師資格と同等の「正規登録 (full registration)」を得るためには、語学試験に加えて Australian Medical Council (AMC) Examination (筆記試験+実技試験) にパスしなければなりません。そして更に数年間規定のトレーニングを積み、その間毎年行われる「審査」にパスする必要があります。或いは、自分の専門領域のみに限定した正規登録も可能で、その場合は AMC Examination は不要で、トレーニングと審査のみで登録することができます (ただし専門分野以外の医療行為は不可能)。これらの条件をクリアすれば、原則としてオーストラリアでも日本と同様の専門医資格をもった医師として医療行為を行うことは可能です。しかしながら、こうした審査や登録のためにかかる費用はざっと数百万円と言われ、特にここ数年、豪州政府は自国出身の医学生、医師を優先的に扱い、外国籍の医師に対しては敷居を高くする方向のようなようです。少なくとも都心部で医師として活躍し続けることは、我々外国人医師には大変厳しいと言わざるを得ません。

【メルボルンの休日】

こちらでは多くの時間を家族と過ごすことが出来ます。これも留学の大きなメリットと考えています。

街を歩いていると至るところに美しい公園をみつけることができます。公園といっても日本のような砂地に遊具だけの広場とは全く違い、よく手入れが行き届いた一面の芝生に木々が生い茂り、無料の BBQ 施設に遊具が完備。遊具の周りには転倒や落下に備えて、緩衝材となる柔らかいウッドチップやラバー素材が敷き詰められてお

り、小さな子供を持つ親でも安心して見守る事ができます。また子供に限らず、芝生に座り木陰で本を読む人、寝転がって休息する人、コーヒーを片手に会話を楽しむ人など、公園は大人にとっても憩いの場所となっています。そんな光景を見てみると、時間の過ごし方が非常に豊かで贅沢な国だと感じられます。

メルボルンはスポーツのメッカとしても知られています。職場から徒歩 5 分のところにある Albert Park では毎年 F1 オーストラリア GP が開催されています。また、徒歩 15 分の距離にはテニスの全豪オープンが行われる Rod Laver Arena や、オーストラリアで最人気を誇るフットボールの決勝トーナメント会場 Melbourne Cricket Ground があり、City 近郊のこの地域は年中賑やかに (しばしば熱狂的に) 盛り上がっています。

都市部を離れると海岸線から山脈、野生動物が生息する島など豊かな自然が広がり、都市と自然との調和が絶妙に取れていると感じます。エリアごとに違った顔を見ることが出来るため、天気さえ良ければ週末は家族で小旅行を楽しんでいます。また、子供を通して現地のご家族との交流も広がってきています。言語の壁はありますが、子供のプレイデートやバースディパーティーなど、日本とは違うスタイルで、貴重で楽しい経験をさせていただいています。

【子供の幼稚園事情】

こちらでは、小学校就学前までの期間は家庭での生活時間を重視する傾向にあるようです。一般的な就学前教育プログラムでは、日本と比べて保育日数は少なく、時間も短く規定されています。具体的には、3歳児は週に2~3日、保育時間も午前か午後の3時間が平均的です。4歳児で週3日、日本のように週5日の終日となるのは5歳からです。学期に関しては幼稚園から高校に至るまで通常は年間4タームに分けられており、1ターム(10週間)ごとに holiday 期間(2週間)となります。

日本のように長時間保育ではないことに最初は驚きましたが、むしろ決定的に違うのは施設の数だと思います。自宅から車で通える範囲に無数と言ってよいほどの幼稚園、保育所があり、「どこにも入れない」というような事態はほとんどありません。共働きの家庭のことも考慮して、多少お金はかかりますが日本と同様フルタイムで毎日預かってくれる施設も数多くあり、こうした養育環境に関しては豪州が一步進んでいると言えそうです。

そのような幼稚園事情ですが、プログラムの内容は非常に充実しています。子供は短時間でも密度の濃い保育を受けており、子供たちの個性を尊重すること、自由で伸び伸びとした教育方針、観察保育の姿勢など、育児において学ぶところが

多々あり、親としても良い勉強になっています。多民族国家のオーストラリアですので、児童の顔ぶれも国際色豊かです。英語が話せない児童も少なくありませんが、適応力の早い子供達はあっという間に英語環境に溶け込むようです。息子も入園当初は全く理解できない英語環境に戸惑っていましたが、今ではすっかり適応し、現地の友達も増え、楽しい園生活を送っています。基本的に親日国でもあるため、中には片言の日本語を話せる先生がいたり、プログラムとして日本文化を多く取り上げてもらえたりと、安心する点も多くあります。

**【まとめ：海外で家族で暮らすこと。
医師・研究者として活躍するということ。】**

研究者としては一つのテーマに対して連続して取り組み続けることが重要と考えられがちですが、時として「非連続」が重要となることもあります。

この言葉は一年前、恩師である国立循環器病研究センターの杉町勝先生から贈られた言葉です。

似たような研究分野、臨床現場であっても、それぞれに異なるアプローチや解釈の仕方があり、回り道をしてそれらを学ぶことは決して無駄にはならず、結果的に目標への近道ともなり得る(ということだと思います)。

この一年間、素晴らしい環境の中、仕事に、家族との時間に、大変充実した日々でした。慣れないうちは苦勞することもありましたが、それを乗り越えるたびに家族の絆が強くなったことも大きな財産だと思っています。

本留学速報が、留学を考えておられる先生方の背中をひと押しする手助けとなりましたら、心より幸いに存じます。是非、海の向こうに「第二の故郷」を作ってください。

【さいごに】

今回、留学速報執筆という貴重な機会を与えて下さった循環制御編集委員各位、重見研司先生、杉町勝先生に御礼申し上げますと共に、留学の機会を下さった日本心臓財団いつも私を支えてくださる先生方に心より感謝申し上げます。



写真5: Mornington Peninsula

一文 献 紹 介

I

Duchenne 型筋ジストロフィー誘発性心不全でのテロメア機能不全の役割

Mourkioti F, Kustan J, Kraft P et al: Role of telomere dysfunction in cardiac failure in Duchenne muscular dystrophy. *Nature Cell Biol* 2013; 15: 895-904.

小児期の最も一般的な先天性筋ジストロフィーである Duchenne 型筋ジストロフィー（以下 DMD と略す）では、心あるいは呼吸不全により死に至ることが知られている。一方、本病態と同様にディストロフィン^a 遺伝子を欠損しているマウス (mdx マウス) では、逆説的に軽度の心機能障害を呈すのみであり、このことが DMD の治療の進歩を妨げている。そこで、mdx と DMD でのテロメア^b長の相違が、mdx マウスがヒト DMD と同様の経過を取らない理由ではないかという仮説を元に本研究を行った。

DMD 患者と同様にディストロフィン遺伝子が欠損し、かつテロメアが短縮したマウス (mdx/mTR^{KO} マウス) を作製した。mdx/mTR^{KO} マウスは、心室の拡張、収縮および伝導障害を含む重篤な心機能異常を発症しその生命予後が悪化した。さらにこれらの心機能異常には、テロメアの摩耗、ミトコンドリアの断片化および増大した酸化ストレスを伴っていた。抗酸化物質による治療は、有意に心機能不全発症の時期を遷延させ、mdx/mTR^{KO} マウスの生命予後を改善した。これを裏付けるように、DMD 患者の心筋細胞では、年齢および性別を一致させた対照に比し 45% も短縮したテロメアが認められた。

したがって、DMD では、増大した酸化ストレスを伴うディストロフィン欠損状態での心筋収縮が、心筋細胞のテロメアの摩耗を促進して最終的に心不全から死に至しめるものと考えられる。本研究結果は、DMD での拡張性心筋症の病因におけるテロメア長短縮とディストロフィン欠損の関与を明らかにし、本疾患患者での心不全予防への介入治療の可能性を示唆するものである。

【用語の解説】

^a ディストロフィン：骨格筋や心筋の細胞骨格と細胞外マトリックスの連関を構築して細胞膜統合性の形成に重要な役割を果たす

^b テロメア：染色体の安定化や複製に関連する構造物で、染色体末端部に存在する TTAGGG の 6 塩基を単位とする反復配列からなる。体細胞のテロメア長は 1 回の細胞分裂によりおよそ 50~200 base pairs ずつ短縮し、一定長まで短縮した時に

細胞は増殖を停止する。近年の研究により、動脈硬化、高血圧、糖尿病などの心血管疾患危険因子、あるいは心不全や心筋肥大などの心疾患と、テロメア長の短縮の相関が明らかとなっている。

心停止後予後予測のための血清 S100β レベルと BIS の組み合わせによるモデル化

Stammet P, Wagner DR, Gilson G, et al: Modeling serum level of S100β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 851-8.

心停止後の患者の予後を正確に予測する方法論は欠如している。本研究では脳障害の程度との相関が示唆されている 2 つのパラメータ、すなわち、S100β タンパク^a 血清レベルと Bispectral index (BIS) モニタ^b の組み合わせによる心停止後の患者の多様式予後予測を行うことを目的とした。

心肺蘇生後低体温療法を受けた心停止後の患者 75 人を対象に、前向き観察研究を行った。心停止 48 時間後に neuron-specific enolase (NSE)^c および S100β 血清中レベルを測定した。Bispectral index (BIS) は、心停止後 48 時間持続的にモニタリングした。プライマリエンドポイントは、6 か月に渡るフォローアップ期間中の脳機能カテゴリ (CPC、スコア 1-2: 転帰良好、スコア 3-5: 転帰不良) を使用した脳神経学的予後とした。セカンダリエンドポイントは、心停止後 6 か月間の生存の有無とした。

75 人中 46 人 (61%) が心停止後 6 か月間生存し、41 人 (55%) が CPC スコア 1-2 であった。NSE および S100β レベルは良好な転帰を取った患者に比し、不良な転帰を取った患者の方が有意に高かった (それぞれ 4 あるいは 10 倍、 $P < 0.001$)。BIS は不良な転帰を取った患者で有意に低かった (10 倍、 $P < 0.001$)。NSE、S100β あるいは BIS は、単独で神経学的予後を予測した。また、これらのパラメータのうち S100β と BIS を相加的に用いると予後判定の精度がさらに高くなることがわかった。S100β が $0.03 \mu\text{g/L}$ 以上で BIS が 5.5 未満の患者では、予後不良の可能性が 3.6 倍も増大することが明らかになった ($P < 0.0001$)。さらに S100β と BIS は心停止後 6 か月の死亡率を予測した ($P < 0.001$)。

したがって、血清 S100β と BIS モニタリングの組み合わせは、心停止後の予後を的確に予測できるものと考えられる。

【用語の解説】

^{a, c} S100β、neuron-specific enolase (NSE)：心停止後の脳障害の程度を反映するとされる血清中バイオマーカー。脳障害予測の使用としての単独での

有用性には議論がある。

^b Bispectral index (BIS) モニタ：元々は麻酔深度を測定するための脳波モニタで、現在でも臨床で広く使用されている。近年、心停止後の患者の脳障害を推定するモニタとしての有用性が報告されている (Resuscitation 2013; 84: 794-7)

小児予定開胸心臓手術患者での血管内容量補充療法における 6% ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (ボルベン[®]) 対 5% ヒト血清アルブミンの比較検討

Van der Linden P, De Villé A, Hofer A, et al: Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven[®]) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during open-heart surgery in pediatric patients. *Anesthesiology* 2013; 119: 1296-309.

5% ヒト血清アルブミン (HSA) 小児心臓手術で広く用いられているが、合成膠質液は貴重な代替製剤となるかもしれない。本研究では、これらの患者で血管内容量の補充能について 6% ヒドロキシエチルデンプン (HES) 130/0.4 製剤 (ボルベン[®])^a と HSA を比較検討した。

人工心肺を用いて先天性心疾患手術を受ける 2~12 歳の小児患者 (HES 群 29 名、HSA 群 26 名) に対し、2 施設ランダム化二重盲検法で本研究を行った。プライマリエンドポイントは、人工心肺へのプライミングを含め術中の血管内容量補充に対する膠質液投与総量について、HES と HSA が同等の効果をもたらすか否かとした。

本研究では、手術終了までに使用する平均膠質液量は、HES 群で 36.6 ± 11.8 ml/kg、HSA 群で 37.0 ± 11.9 ml/kg で差はなかった。術中水分出納バランスは HES 群で有意に低値を示した (P=0.047)。しかし、循環動態、血管作動薬の使用、出血量、赤血球輸血量あるいは腎機能について両群間の差はなかった。さらに術後 28 日間に渡る合併症についても両群間に差を認めなかった。

小児心臓手術では、2~12 歳の小児に対する血管内容量補充療法では、HES と HSA は同等の有効性を発揮することが明らかになった。この 2 剤間で安全性に関する問題は認められなかったが、小児心臓手術患者でのテトラエチルデンプン製剤の安全性について、(検討症例数が少なく 2 施設での検討にとどまったため) 本研究は確固とした結論を出すまでのパワーはなく、これについては今後の更なる検討を要すると考えられる。

【用語の解説】

^a6% ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (ボルベン[®])：ヒドロキシエチル基のモル置換度が 0.4 で平均分子量が 130000 ダルトンで濃度が 6% のヒド

ロキシエチルデンプン製剤で代用血漿として用いる。血管内投与後の本製剤は血漿中で 70000~80000 ダルトンの分子量を示し、腎閾値である 60000~70000 ダルトンよりも大きいため、尿中に排泄されにくく、少なくとも 6 時間程度循環血液量を増大させる効果が継続するとされている。本製剤は、血漿中 α-アミラーゼにより代謝を受け腎臓より排泄される。

(愛知医科大学麻酔科 木下浩之)

II

低左心機能を合併する冠動脈バイパス術予定患者における術前 IABP 使用についてのランダム化研究

Ranucci M, et al: A Randomized Controlled Trial of Preoperative Intra-Aortic Balloon Pump in Coronary Patients With Poor Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Crit Care Med* 2013; 41: 2476-83.

冠疾患高リスク患者に対する手術前の大動脈バルーンポンプ (IABP) の使用については少数、小規模のランダム化試験と小規模のメタ解析しかない。そこで、このような高リスクの冠動脈再建患者に対する IABP の有用性を単一施設におけるランダム化比較試験を行い検討した。

対象は、左室駆出率が 35% 未満で、血行動態が安定している予定冠動脈手術患者 110 名で、ランダム化により執刀前の IABP 使用と介入なしの対照群 (各 55 名) に分けられた。一次的な予後の評価は、人工呼吸の遷延、脳卒中、急性腎障害、再手術、縦隔炎、手術による死亡などの主な合併症の発生率により評価した。この点では、IABP 群と対照群において発生率に差は見られなかった (IABP 群: 40%, 対照群: 31%, オッズ比: 1.49 [95% CI, 0.68-3.33])。手術前後における心係数の変化についても違いは見られなかったが、ICU 収容時における全身平均血圧には違いが見られた (IABP 群: 80.1 ± 10.5 mmHg, 対照群: 89.2 ± 17.9 mmHg, p=0.01)。また、ドパミンを使用した患者も IABP 群で少なかった (IABP 群: 24%, 対照群: 44%, p=0.043)。これらの結果より、低左室駆出率で血行動態が安定している冠動脈予定手術患者においては術前の IABP 使用は良い予後をもたらさないことが明らかとなった。さらに、IABP 挿入時に起こりうる合併症と IABP 留置の費用を考慮すると、この方法は勧められないと考えられた。

心臓手術患者における口腔衛生の改善による院内感染肺炎に対する影響：単一アーム前向き介入

研究

Bergan EH, et al: Impact of improvement in preoperative oral health on nosocomial pneumonia in a group of cardiac surgery patients: a single arm prospective intervention study. Intensive Care Med 2014; 40: 23-31.

院内感染により発症する人工呼吸器関連肺炎 (VAP)は、心臓手術後に発症する感染症の主要な原因であるとされている。感染の原因として、内因性細菌叢、他の患者、医療従事者、器具、環境からの感染が挙げられる。現在までに得られているエビデンスでは、歯磨きとクロルヘキシジンが歯垢や口腔咽頭への菌定着を予防する可能性が示唆されている。そこで、口腔衛生のプロトコルが冠動脈バイパス手術と心臓弁手術における術後肺炎発症に対する影響について検討した。

心臓手術を受けるために入院したすべての患者に対し、歯科既往歴の聴取とともに、歯、歯肉、舌に重点を置いた口腔内診察を行った。さらに、歯磨きの方法、および頬部と口蓋粘膜の清掃法について指導を受けた。また、手術までの間1日2回、0.12%クロルヘキシジンによる口腔内うがいも行われた。年齢、性別、合併症、口腔内評価、術式と肺炎発症の有無についてのデータが記録された。その結果、合計226人(うち男性136人、平均年齢59歳、冠動脈疾患:123(54.4%)例、弁疾患103(45.6%)例)について解析が行われた。そのうち18(8%)例(各群9例)において術後肺炎が発症した。また、肺炎発症例のうち10例は歯のある患者であり、8例は歯のない患者であった。口腔内保清の最適化は92%の患者で実現された。舌苔の存在(オッズ比17, $p < 0.001$)、術前における上側義歯の不衛生(オッズ比25, $p < 0.001$)が著明に術後肺炎の危険性を増大させた。一方、術前(オッズ比0.06, $p < 0.001$)および術前日(オッズ比0.002, $p < 0.001$)の0.12%クロルヘキシジンの使用は術後肺炎の発生を減少させた。術後肺炎を合併しなかった、あるいは合併した患者の死亡率はそれぞれ4.32%、33.3%であり、術後肺炎の発症により死亡危険性は11倍($p < 0.001$)増加した。この研究開始以前6ヶ月におけるICUでの肺炎発生率は32/1000人工呼吸日数であったが、研究期間中6ヶ月は24、さらにその6ヶ月後までには10に減少していた。心臓手術において術前の期間に簡単で効率的な口腔内ケアを実施することで、口腔内保清が実現されるとともに術後肺炎の合併が減少することが明らかとなった。

心原性ショックの短期的予後は血行動態の変数により決まる：後ろ向きコホート研究

Rigamonti F, et al: The Short-Term Prognosis

of Cardiogenic Shock Can Be Determined Using Hemodynamic Variables: A Retrospective Cohort Study. Crit Care Med 2013; 41: 2484-91.

心不全、特に心原性ショックに対する積極的な再灌流戦略がとられているにもかかわらず、病院内死亡率はおよそ50%と高いままである。一方、血行動態モニタリングはここ数十年の間、心原性ショックの患者に対してリスク評価や治療指針として幅広く用いられてきている。そこで、これらのデータと心原性ショックの予後との関係の後方視的に研究した。著者らは2008年8月・2010年12月の間、心原性ショックの診断でICUに収容された患者について、収容後24時間の治療記録と血行動態データを解析し、28日以内の死亡をプライマリエンドポイントとして解析した。この期間に対象となった患者は71名で、そのうち28日以内に死亡した患者は26名(37%)であった。多くのパラメータのなかで、ICU収容後24時間以内における拡張期動脈血圧の最小値が28日以内の死亡と単変量、多変量解析双方において独立した相関関係があることがわかった。さらに、このモデルはSimplified Acute Physiology Score (SAPS) IIを用いたモデルより、28日後死亡について良い相関が得られたばかりでなく、24、48、72時間後における循環作動薬による効果の推定においても良い相関が得られた。

(愛知医科大学集中治療部 島山 登)

III

成人人工心肺心臓手術におけるトラネキサム酸の投与量(高容量と低用量)の比較

Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, et al: Comparison of Two Doses of Tranexamic Acid in Adults Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Anesthesiology 2013; Jul 30. [Epub ahead of print]

背景) トラネキサム酸の適正投与量については未だ定まっておらず、多施設二重盲検試験で2種類の投与量を比較した。

方法) 輸血リスク別(高リスク患者と低リスク患者)において、10mg/kgのbolus投与後に1mg/kg/hrで持続投与する群(低用量群)と30mg/kgのbolus投与後に16mg/kg/hrで持続投与する群(高用量群)に分け手術終了時まで投与した。術後7日までの血液製剤使用量の頻度、および血液製剤の種類別使用頻度と量、出血量、再手術率、トラネキサム酸による副作用、死亡率について調べた。

結果)術後 7 日までの血液使用量の頻度は低用量群(n=284)で 63%、高容量群(n=285)で 60%と差は認められなかった。高容量群では凍結血漿(18 vs. 26%; P=0.03)、血小板(15 vs. 23%; P=0.02)の使用頻度は少なく、輸血量、凍結血漿、血小板の輸血量も少なく、出血による再手術率も低かった。これらの結果は特に輸血のハイリスク患者において顕著であった。

結論)高容量トランネキサム酸は術後 7 日までの輸血率は下げないが、輸血量、出血量、再手術率においては効果がある。

トランネキサム酸はマウス扁桃体において GABA_A レセプター介在シナプス伝達を抑制する

Kratzer S, Irl H, Mattusch C, et al: Tranexamic Acid Impairs γ -Aminobutyric Acid Receptor Type A-mediated Synaptic Transmission in the Murine Amygdala A Potential Mechanism for Drug-induced Seizures? *Anesthesiology* 2013 Dec 11. [Epub ahead of print]

背景)トランネキサム酸は心臓手術や外傷において出血量を抑える効果があるが、高容量では術後痙攣と関係すると言われている。このトランネキサム酸による痙攣のメカニズムについては良くわかっておらず、基底外側両側扁桃体における神経興奮とシナプス伝達にどのような影響があるかを調べた。

方法)マウスの脳スライスでパッチクランプ法および電位感受性色素イメージング(Voltage-sensitive dye imaging)^aを用いて検討した。電流は NMDA、AMPA、GABA_A receptor を介するものを記録した。GABA_A receptor を介する電流は電気刺激あるいはケージ化 GABA^bを光分解して惹起した。トランネキサム酸を様々な濃度で投与した。

結果)電位感受性色素イメージングにおいてトランネキサム酸(1mM)は可逆性に神経興奮の伝播を増強した。パッチクランプ法によるとトランネキサム酸は濃度依存性に GABA_A receptor による電流を抑制した。電気刺激と光分解刺激による電流には差が認められず、トランネキサム酸は GABA_A receptor 電流の paired-pulse ratio^cには影響を与えなかった。グルタミン酸作動性シナプス伝達にも影響しなかった。

結論)トランネキサム酸は GABA 作動性神経伝達を抑制することにより神経興奮を引きおこしている。この効果はシナプス後の作用を介していることが明らかになった。GABA_A receptor の受容体拮抗薬はてんかん様の活動を促進することから、この作用がトランネキサム酸による痙攣誘発作用を説明する一つになるかもしれない。

【用語の解説】

^a 電位感受性色素イメージング(Voltage-sensitive dye imaging): 複数ニューロンにおける集団活動を検証する場合に用いる手法。電位依存性色素の分子は、細胞膜の膜外表面に結合し、分子トランスデューサとして作用し、膜電位変化を光信号に変換する。このような光信号は、蛍光の吸収と放出に依存して変化する電気活動に由来しており、msec オーダーで反応するため高い時間分解能がある。

^b ケージ化(Caged)化合物: 生理活性物質・蛍光物質等の機能性分子の機能発現部位を遮蔽(caging)したもので、本来の機能を発現していない化合物である。しかし、光(近紫外光)を照射すると遮蔽されていた部分が脱離して本来の機能を復元する、つまり、光を利用することにより特定場所 特定時刻に機能性分子を発現させることができる。言い換えれば、機能性分子を特定の系内へ光により導入することができるツールである。(ニコン HP より引用)

<http://www.nikon-instruments.jp/jpn/tech/2-1-6-1.aspx>

^c Paired-pulse ratio: シナプスが正常に機能していることのチェックに用いる。スライスに約 50msec の間隔で 2 つの連続した電氣的パルス刺激を与えると、2 回目の刺激の誘発反応が 1 回目のものよりも高い電位として観察され、これは前シナプス性のメカニズムで、シナプス末端への Ca²⁺イオン濃度の累積により神経伝達物質の放出が増強されるために起こることを応用したもの。

Point-of-Care 検査^aである多電極血小板凝集検査(Multiplate[®])を用いての人工心肺手術患者における低体温とプロタミンによる血小板機能障害の評価

Ortmann E, Klein AA, Sharples LD et al: Point-of-Care Assessment of Hypothermia and Protamine-Induced Platelet Dysfunction with Multiple Electrode Aggregometry (Multiplate[®]) in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 2013; 116: 533-40.

背景)人工心肺後の凝固障害は一般的で、このうち血小板機能障害も大量出血の原因の一つとなることがある。低体温自体がこの血小板機能を悪化させる可能性があり、今回超低体温中と復温後における血小板機能を multiple electrode aggregometry(多電極凝集測定法 Mulplate[®])を用いて評価した。

方法)20°Cの超低体温心停止下に慢性肺高血圧症に対する肺血管内膜切除術をうけた成人 20 名

において、血小板凝集能について測定し、結果は area under the aggregation curve (AUC: 凝集-時間曲線下面積) で表現した。血小板凝集能はトロンビンレセプターで刺激し (TRAP test)、患者実体温 (AUC-CT: actual body temperature) と検体を 37°C に復温した状態 (AUC-37) において測定した。また、in vitro で投与したプロタミン存在下 (0.067 $\mu\text{g}/\text{mL}$) でも測定した。

結果) 低体温導入により血小板凝集能は 20°C において AUC-CT で 20.5 と最も低下した。ベースラインで 98 に比べて 28°C 以下では有意に低下していた。一方、AUC-37 では最低体温時のみ 59 と低下していた。36 度に復温後は AUC-CT、AUC-37 とともにそれぞれ 67.1、71.7 と回復していた。平均の AUC-CT は AUC-37 と比較して、28°C を越えて低体温になる時から、復温して 24°C になるまで間で有意に低く、温度との関係は低体温中

と復温後では異なっていた。プロタミン投与後は平均の凝集能は AUC-CT、AUC-37 とともに低下した。低体温導入前、復温後のプロタミン投与後ともに AUC は低下した。

結論) Mulplate[®] を用いた測定による血小板凝集能は超低体温において影響を受けた。この効果は復温により部分的には回復したが、人工心肺による低下とは性質が異なっていた。また、プロタミンによる血小板凝集低下は in vivo でも in vitro でも認められた。

【用語の解説】

^a Point-of-Care 検査 (assessment or test): 患者の検体を外部に持ち出すことなく被験者の傍らで行う検査のことで、検査時間の短縮および迅速かつ適切な診療に寄与するものの総称。

(九州大学病院手術部 山浦 健)

新著紹介

研修医当直御法度 百例帖 第2版

寺沢 秀一(福井大学医学部地域医療推進講座教授)著
三輪書店; B5判/400頁/2013年(本体 3,800円+税)

今回紹介させていただく「研修医当直御法度 百例帖 第2版」は、タイトルが示すように、医者になりたての研修医先生が病院の当直業務に従事する際に、致命的な疾患を見落とししたり、診断から治療行為への手順が不適切であるがゆえ救える患者も救えなかったりする所謂“御法度”が纏められ、同じような失敗をしないためには如何にすべきかが綴られた診療指南書と言えます。初版は2002年に「研修医当直御法度 症例帖」としてだされていますが、私は初版から読んでいて、座右の書のようなものです。今回の第2版は2013年1月に出版されましたが、“百例帖”というように、提示症例は初版77症例から100症例に増やされ内容もさらに充実したものになっています。

1例1例提示される100症例には、脳卒中・虚血性心疾患・喘息・虫垂炎などのCommon diseaseはいうまでもなく、婦人科領域の急性疾患や交通外傷、さらには猫やマムシにかまれたといった症例まで網羅されています。都市部にある大病院の救急専門外来から、地方病院の一般救急外来において遭遇するだろう疾患がほとんど網羅されているといっても過言ではありません。1例につき4~5ページをさき、患者さんがある訴えで受診した際、あるいは救急車で運ばれてきた際の経過を臨場感たっぷりに展開し、その時の医師の対応のどういう点に問題があったか、どう考えて対応すればいいかをわかりやすく説明し、頭に残りやすい形で教示しています。訴えに応じて決して見落としはならないいくつかの疾患を明示し、それら疾患群の簡便で効率的な診断・治療の手順、診断がつかないときの経過観察方法など、また落ちやすい意外なピットフォールなどが解説されています。たとえば頭痛を主訴とする患者さんでは、この疾患とこの疾患だけは見逃したらいけないので、これこのような病歴や所見に注意しろと明確に提示されていて、すぐに実地診療に役立つようになっています。

著者を含めた先達の医師達が実際に経験された御法度の数々が元題材になっており、この経験をもとに最も効果的なアドバイス“Clinical Pearls”



をまとめ、具体的に解説されています。もちろん、個人的経験だけでなく、診断法・治療法の是非については、今回の改訂で最新文献も引用され、所謂“Evidence based”のアドバイスになっています。読破すると、100症例の中には私自身経験したことがあるような症例や御法度もありましたが、実際には経験したことがないような症例に関しても、経験して初めて得られるだろう自信が身についたような気になるので不思議です。医療者としての姿勢や間違いを起こした際の謝罪の仕方なども取り上げられており、「間違いをした人を責めず、その教訓を共有してこそ進歩する」という著者の哲学も伝わってきます。

当学会に参集されている臨床医の先生方は、主に麻酔科・循環器内科・心臓外科の方が多くと思います。循環制御あるいは循環管理にかかわる専門集団といえます。が、臨床医としての基本はやはり総合診療・全身を見る医療であると思います。例えば、専門科にかかわらず、入院中あるいは外来で診ている患者さんが頭痛を訴えられたとき、最低限見逃してはいけない病気についてはチェ

ックされておられるでしょう。それは救急外来に限らずどこでも同じと思います。そのような場面で本書に記載されていることを参考にされれば必ず役立つだろうと思います。研修医のみならずベテラン諸兄までお読みいただいたら本書のすばらしさがわかると思います。

臨床に携わるすべての人たちに自信を持って
お勧めしたい一冊です。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
上村 和紀)

薬剤紹介**トルバプタン錠 7.5mg 15mg
(サムスカ[®]錠 7.5mg 15mg)**

齋藤 能彦*

バソプレシン V₂受容体拮抗薬、トルバプタン錠 7.5mg 15mg(サムスカ[®]錠 7.5mg 15mg)の心不全に対する作用について紹介する。

開発の経緯

利尿薬は、心不全にともなう体液貯留の治療に用いられ、うっ血所見(頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血など)を軽減するための有効な薬剤である。しかしながら、従来使用されている塩類排泄型の利尿薬は、その作用から低ナトリウム血症、低カリウム血症等の血清電解質低下や、降圧作用によるめまい、ふらつきが発現することがあるため、増量・追加できないことがある。また、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分な場合もある。これらの心不全患者に対しては、作用機序が異なり、併用効果が期待できる利尿薬が求められていた。

トルバプタンは、電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する「水利尿薬」をめざして開発された、非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗薬であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより水利尿作用を示し、塩類排泄を増加させずに利尿を得ることが期待され、心不全および肝硬変における体液貯留の改善を目的として臨床開発が行われた。

心不全については、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験で、ループ利尿薬等の既存利尿薬による治療中の患者を対象として有効性が確認され、2010年に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を効能 効果として、製造販売が承認された。

一方、肝硬変における体液貯留に対しても、既存の利尿薬で効果不十分な場合や低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる利尿薬が求められていたが、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用による治療中の患者を対象とした、国内第Ⅲ相臨床試験で有効性が確認され、2013年に、「ル

ープ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」の効能 効果が追加された。

なお、心性浮腫に対する適応は日本のみで、米国での効能 効果は「心不全及び SIADH などの患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症の治療」であり、欧州においては、「成人における抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)による低ナトリウム血症の治療」である。その他、欧米を含め 40 カ国以上で承認されている(2013年7月現在)。また、現在国内においては心性浮腫、肝性浮腫に加え、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対する臨床開発も進行中である。

薬理作用

トルバプタンは、腎集合管主細胞に発現するバソプレシン V₂-受容体に対する拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤である。バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇に伴う水チャネルアクアポリン-2 の管腔側への発現を抑制することにより水の再吸収を阻害する。これにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用(水利尿作用)を示す(図 1)¹⁾。さらに覚醒イヌにおいて、フロセミドでは、血漿レニン活性、アルドステロン濃度、エピネフリン濃度が上昇したが、トルバプタンは血漿レニン活性、アルドステロン濃度、エピネフリン濃度に変動はみられず、バソプレシン濃度のみが上昇した。トルバプタンはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系に影響が少ないと考えられる²⁾。

体内動態

トルバプタンの健常成人の経口投与における絶対的バイオアベイラビリティは 56%であり、ヒト血漿タンパク結合率は、98.0%以上であった。心性浮腫患者に本剤 15mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の投与 1 日目の t_{max} は 4.0 時間、C_{max} は 258 ± 95 ng/mL、AUC は 2057 ± 795 ng・

*奈良県立医科大学〇〇〇

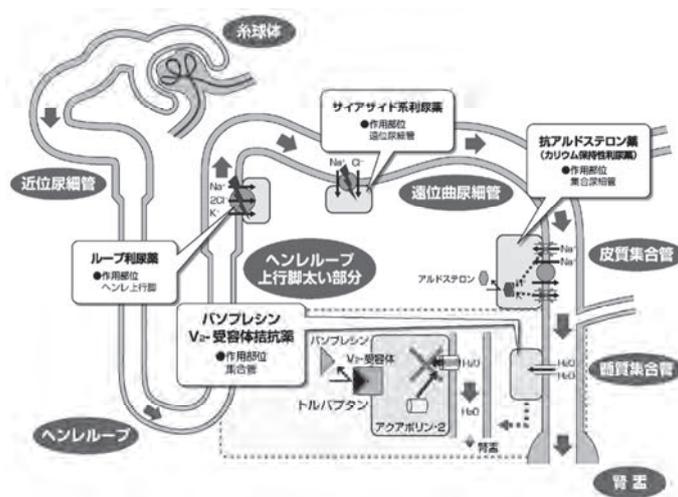


図1 トルバプタンの作用機序¹⁾

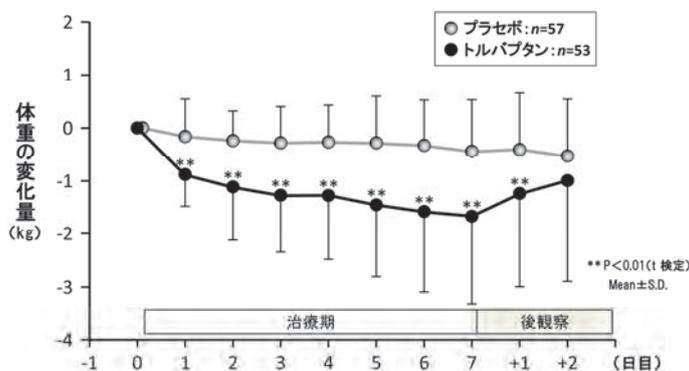


図2 体重のベースラインからの変化量の推移²⁾

h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.6 ± 2.1 時間、投与7日目の t_{max} は 3.9 時間、 C_{max} は $256 \pm 102 \text{ ng/mL}$ 、 AUC は $2173 \pm 1188 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.8 ± 2.2 時間であった。トルバプタンは、主に CYP3A4 により代謝され、主要代謝物はヒトバソプレシン V_2 -受容体に対してほとんど親和性を示さなかった。本剤の排泄部位は糞中及び尿中であることが確認されている¹⁾。

臨床成績

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(QUEST)では、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者 110 例を対象に、トルバプタン 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与し有効性が検討された³⁾。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、トルバプタン群で $-1.54 \pm 1.61 \text{ kg}$ (ベースライン : $59.42 \pm 12.30 \text{ kg}$)、プラセボ群では $-0.45 \pm 0.93 \text{ kg}$ (ベースライン : $55.68 \pm 12.60 \text{ kg}$)であり、トルバプタン投与群で、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた(図2)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した。また、最終投与時におけ

る心性浮腫に伴う所見は、頸静脈怒張および肝腫大のベースラインからの変化量は、トルバプタン群で有意な差をもって改善した。下肢浮腫の改善率はトルバプタン投与により改善傾向にあった。

副作用および投与時に注意すべき点

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験における主な副作用は、口渇、BUN 上昇、血中尿酸上昇、等であった。そのほか重大な副作用として、高ナトリウム血症および肝機能障害が報告されている。

トルバプタンは入院下で投与開始することとされており、投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、心不全における体液貯留に対してトルバプタンを使用する場合は少なくとも投与開始 4~6 時間後並びに 8~12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定する必要がある。投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定することとされている。また、投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため、トルバプタン投与開始前に肝機能検査を実施し、少なくとも投与開

始2週間は頻りに肝機能検査を行い、やむを得ずその後も投与を継続する場合には、適宜検査を行うことが推奨されている。

海外での臨床試験成績

海外では心不全に対する効能は取得していないが、いくつかの重要な臨床知見が報告されている。

NYHA II-III度のうっ血性心不全患者を対象として、トルバプタンとフロセミドの腎機能と神経体液性因子への影響を検討したオープンラベル無作為化プラセボ比較クロスオーバー試験が実施された⁴⁾。利尿作用がほぼ同等であるトルバプタン30mgおよびフロセミド80mgとプラセボがそれぞれ単回経口投与された。フロセミドはナトリウムとカリウムの尿への排出を増加させ、腎血流量を低下させた。それに対し、トルバプタンはナトリウム、カリウムの尿への排出はプラセボと同等で腎血流量を低下させなかった。GFRについてはいずれの投与群間にも差はなかった。神経体液性因子については、フロセミドはプラセボよりも血漿レニン活性とノルエピネフリンを増大させたが、トルバプタンは増大させなかった。

ECLIPSE試験は心不全の標準治療をうけているNYHA III、IV度の患者を対象に、肺動脈カテーテルを用いて血行動態に対するトルバプタンの作用をみた多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である⁵⁾。トルバプタンまたはプラセボは単回投与された。トルバプタンはそれほど強くはないが有意に肺動脈楔入圧(PCWP)と肺動脈圧を減少させ、腎機能に影響を及ぼすことなく尿量を増加させた。一方、血圧、心拍数、末梢血管抵抗には変化はなかった。

これらの試験結果よりトルバプタンの血行動態に対する作用はその利尿効果の割には比較的穏やかであり、血圧や腎機能の低下をきたしにくく、臨床においてもトルバプタンはRAA系への影響が少ないことが明らかになった。

トルバプタンの心不全の予後に対する効果について検討した最初の試験がACTIV in CHFである⁶⁾。この試験では、海外における第II相臨床試験として、LVEFが40%未満で心不全入院し、標準治療によっても全身性うっ血が認められる患者を対象とし、トルバプタンの短・中期的な効果が検討された。投与24時間後の体重変化については、用量依存性はなかったものの、プラセボに対して有意な減少がみられたが、60日が経過した時点でのイベント発生率はプラセボとの間に差はなかった。但し、事後解析により、腎機能障害や重度全身性うっ血を伴う患者ではトルバプタンにより60日死亡率が低下した。

トルバプタンの左室リモデリングに対する効

果についてみたMETEOR試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、左室収縮機能の低下した心不全患者(LVEF<30%)を対象として、トルバプタンを1年間投与した際の左室拡張末期容積を主要評価項目とした⁷⁾。その結果、トルバプタンはプラセボに比較して左室拡張末期容積および左室駆出率を変化させることはなく、バソプレシンV₂受容体選択性拮抗薬が左室リモデリングに影響を与えないことが示された。また、事前に規定されていなかったtime-to-event解析では、死亡または心不全による入院という複合的な評価項目に対してトルバプタンに有意な改善効果が観察された。

海外における第III相臨床試験として実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験(EVEREST試験)は、4000例を越える入院48時間以内の心不全患者を対象とし、標準治療に追加した場合のトルバプタンの短期および長期的有効性を評価した⁸⁾⁹⁾。複合主要評価項目である7日目または退院時における視覚的アナログ尺度に基づく全般的臨床状態の変化と体重の変化はトルバプタンによる改善の方がプラセボより大きいことが示された。また1日目に呼吸困難の改善が報告された患者数は、トルバプタン群の方がプラセボ群より多かった。重篤な有害事象の発現頻度は両群において同程度であり、過度の腎不全や低血圧は認められなかった。一方、長期的有効性をみた結果(追跡調査期間の中央値:9.9ヵ月)では、主要評価項目である全死因死亡率ならびに心血管系疾患による死亡または心不全による入院は、いずれもプラセボに対して有意な差はなかった。このことにより米国での心不全に対する効能効果は承認されなかったが、事後のサブ解析において、低ナトリウム血症を合併した心不全入院患者の短期の臨床経過と予後に対するトルバプタンの効果を検討すると、トルバプタンはプラセボに比較して血清ナトリウム濃度を正常に補正しており、体重減少も大きく、呼吸困難の改善も多かった。低ナトリウム血症患者全体ではトルバプタンの長期予後に対する効果はプラセボに比較して差はなかったが、重症の低ナトリウム血症患者(Na<130mEq/L)においては、トルバプタンは退院後の心血管イベントおよび心血管死を有意に減少させた¹⁰⁾。

国内の臨床データ

既存の利尿薬による治療にも関わらず体液貯留の残る慢性心不全患者の右心カテーテルによる血行動態に対する低用量トルバプタン(7.5mg)の短期(7日間)治療効果が評価された¹¹⁾。トルバプタンの投与により血清電解質および腎機能が影響を受けることはなかった。また、心係

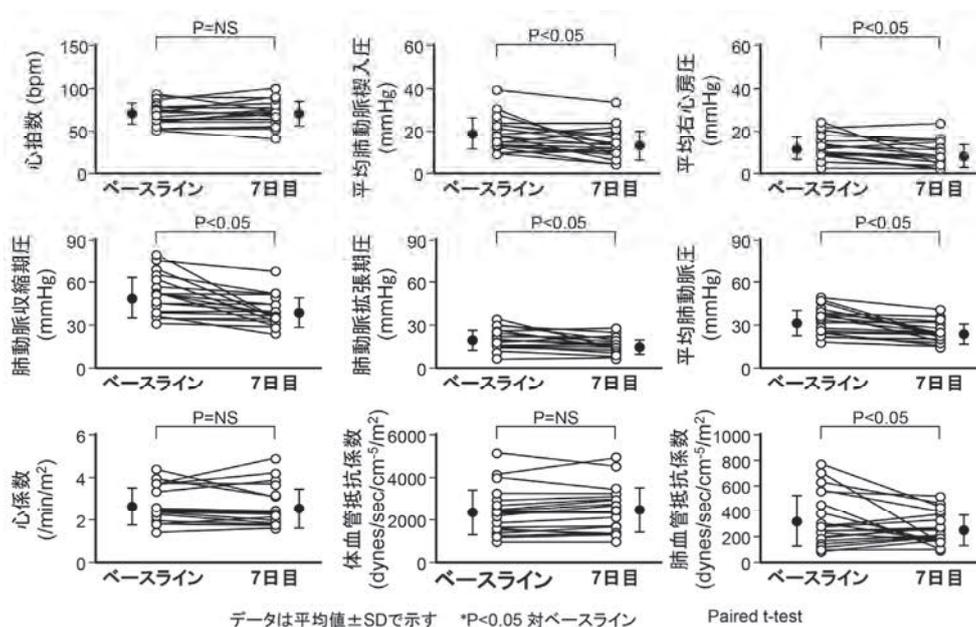


図3 慢性心不全患者の血行動態に対する低用量トルバプタンの短期的効果

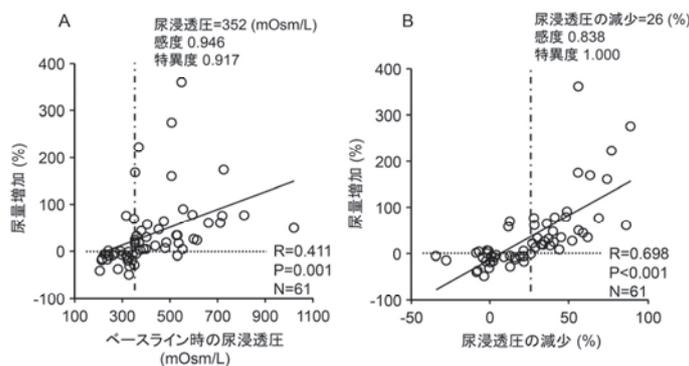


図4 トルバプタン投与後の尿量増加とベースライン時の尿浸透圧(A)および投与4～6時間後の尿浸透圧の減少(B)との相関関係

数および全身血管抵抗指数に変化はなかったが、平均肺動脈楔入圧、平均右心房圧、平均肺動脈圧および肺血管抵抗指数は有意に低下した(図3)。この結果はECLIPSE試験と同様にトルバプタンが心不全患者の血行動態に対し血管拡張薬とは全く異なる作用動態を示す薬剤であることを示している。

このようにトルバプタンは新規の作用機序による利尿作用を有しその有効性および安全性は国内外で認められているが、その効果は予測不能であるともいわれる。そこで、心不全患者の尿浸透圧を測定することによるトルバプタンのレスポンド/ノンレスポンドの判定法が提案されている¹²⁾。トルバプタン投与初日24時間の尿量が投与前に比較して増加/減少した場合をそれぞれレスポンド/ノンレスポンドと定義した場合に、投与前の尿浸透圧>352mOsm/Lかつ投与4～6時間後の尿浸透圧の低下率>26%という基

準によりレスポンドが良好に予測された(図4)。ノンレスポンドの腎臓は尿希釈能を有さないだけでなく、濃縮能もほとんど保たれず、推定糸球体濾過量が著しく低下していた。

トルバプタンが腎機能に対して影響の少ないことは前述したが、急性非代償性心不全(ADHF)で腎機能悪化(WRF)のリスクの高い患者114例を対象に前向き観察試験が実施された¹³⁾。WRFの発現率、24時間及び48時間の尿量、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の変化が、トルバプタンと従来療法によって治療された44例及び従来療法のみによって治療された70例について記録された。投与後24時間及び48時間の尿量は両者ともトルバプタン群の方が有意に高かった。また、トルバプタン群のWRFの発現率は、従来療法群よりも有意に低かった(図5)。ロジスティック回帰分析では、トルバプタンがWRF抑制の独立因子であることが示された。

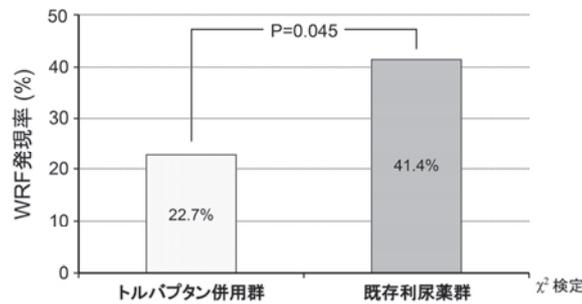


図5 トルバプタン併用群と既存利尿薬群のWRF発現率

以上のようにトルバプタンは腎機能悪化のリスクのある急性心不全患者に対して、腎機能に比較的影響を与えることなく利尿作用を示したが、CKD患者に対しても効果を示すことが報告されている¹⁴⁾。すなわち、うっ血性心不全で既存利尿薬に抵抗性をもつCKD G4以上の患者にトルバプタンを7.5mgから1日1回投与することにより、尿量の増加をみながら、臨床上問題となるような高ナトリウム血症を起こさず、血清クレアチニンレベルに対する明らかな作用もみられなかった。

トルバプタンは透析患者に適応はないが、心不全を合併している腹膜透析患者の残腎機能を温存する目的で使われている¹⁵⁾。トルバプタンにより尿量の増加とともに腎の尿素排泄効率を示すKt/Vおよびクレアチニンクリアランスの上昇がみられた。また、ナトリウム排泄についても促進した。これらのことはトルバプタンが腹膜透析患者の残腎機能を低下させずに、水利尿を促進しただけでなくナトリウム利尿をも促進したことを示唆している。

急性非代償性心不全の入院患者を対象として、標準治療にトルバプタンまたはカルペリチドを追加して比較したAVCMA試験においては、自覚症状の改善度はほぼ同等で、尿量はトルバプタン群で多かったが、飲水量もトルバプタン群で多かった。また、血圧は、カルペリチド群でより低下し、有害事象としての低血圧もカルペリチド群で多かった。トルバプタンとカルペリチドの薬理作用と処方目的の違いを考えると単純に比較はできないが、それぞれの特徴を活かした使い分けや併用することによるメリットを示唆する試験結果である¹⁶⁾。

なお、基礎試験ではあるがトルバプタンは高血圧性心不全ラットモデルにおいて、血圧に影響を与えることなく、左室機能障害を改善するとともに、タンパク尿の抑制と糸球体硬化症および腎間質の線維化を抑制し、糸球体上皮細胞の障害を軽減した¹⁷⁾¹⁸⁾。機序については明らかになっていないが、トルバプタンの腎保護的な作用を示唆しており、臨床を含めたさらなる研究成果が期待される。

以上、バソプレシンV₂-受容体拮抗薬トルバプタンの開発の経緯から薬理作用、海外、国内の臨床試験、承認後の国内臨床データについて概説した。トルバプタンは入院の早期から処方することにより、併用するループ利尿薬等の用量を低減することが可能で、利尿薬抵抗性の解除につながると考えられる。また水利尿作用に基づく機序により、血清電解質に影響を与えにくく、その強い利尿効果の割には血管内脱水を引き起こすことが少ないので、腎機能を悪化させることなく、うっ血に起因する諸症状を改善することのできる薬剤である。今後、さらに急性慢性心不全における使用経験が集積することにより、心不全の種々の病態に対する処方のバリエーションが広がることを期待される。

文 献

- 1) トルバプタン(サムスカ)錠インタビューフォーム 2013年9月(改訂第12版)。
- 2) Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, et al: Tolvaptan, an orally active vasopressin V₂-receptor antagonist—pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 1-13.
- 3) Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al: Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients with Volume Overload Despite the Standard Treatment with Conventional Diuretics: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (QUEST Study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25(Suppl 1): S33-S45.
- 4) Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al: Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 90: F273-F278.
- 5) Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al: Acute Hemodynamic Effects of Tolvaptan, a Vasopressin V₂ Receptor Blocker, in Patients With Symptomatic Heart Failure and Systolic Dysfunction An

- International, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1540-5.
- 6) Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963-71.
- 7) Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effect of Oral Tolvaptan on Left Ventricular Dilation and Function in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2151-9.
- 8) Gheorghide M, Konstam MA, Burnett Jr JC, et al: Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332-43.
- 9) Konstam MA, Gheorghide M, Burnett Jr JC, et al: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
- 10) Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, et al: Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013; 19: 390-7.
- 11) Watanabe K, Dohi K, Sugimoto T, et al: Short-term effects of low-dose tolvaptan on hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 462-9.
- 12) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al: Novel Criteria of Urine Osmolality Effectively Predict Response to Tolvaptan in Decompensated Heart Failure Patients – Association Between Non-Responders and Chronic Kidney Disease –. *Circ J* 2013; 77: 397-404.
- 13) Matsue Y, Suzuki M, Seya M, et al: Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population. *J Cardiol* 2013; 61: 169-74.
- 14) Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, et al: The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 834-838.
- 15) Mori T, Oba I, Koizumi K, et al: Beneficial Role of Tolvaptan in the Control of Body Fluids Without Reductions in Residual Renal Function in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Adv Perit Dial*. 2013; 29: 33-7.
- 16) Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, et al: Acute Heart Failure Volume Control Multicenter Randomized (AVCMA) Trial: Comparison of Tolvaptan and Carperitide. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 1277-85.
- 17) Morooka H, Iwanaga Y, Tamaki Y, et al: Chronic administration of oral vasopressin type 2 receptor antagonist tolvaptan exerts both myocardial and renal protective effects in rats with hypertensive heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 484-92.
- 18) Ishikawa M, Kobayashi N, Sugiyama F, et al: Renoprotective effect of vasopressin v2 receptor antagonist tolvaptan in Dahl rats with end-stage heart failure. *Int Heart J* 2013; 54: 98-106.

理事長・編集主幹交代の挨拶

九州大学麻酔・蘇生学

外 須 美 夫

私が麻酔科医になった翌々年の1980年に日本循環制御医学会は結成されました。発足時の理事長は徳島大学の斎藤隆雄先生でした。斎藤隆雄先生が本誌の創刊号に書かれた「広く関連領域を含めて細胞レベルから全身的規模に到るまで、循環機能の調節を扱っていかうとするものである。柔軟な思考こそが学問の発展を支えるものだ」と信ずる次第である」という言葉は、若い麻酔科医にとって将来への旗印のようにも思われました。それ以来、私は本学会と共に麻酔人生を歩んできたように思います。

私は二代目の理事長である劔物先生から理事長を引き継ぎ、約9年間務めさせて頂きました。そして昨年、理事長を辞し、重見研司先生に交代しました。それに併せて循環制御誌編集主幹も交代しました。これまで理事長兼編集主幹として十分な役割を果たせず皆さんにご迷惑をおかけしたことをお詫び申し上げます。

本学会は麻酔科医を中心に、循環器内科や心臓外科、生理学や薬理学など臨床と基礎が一体となって学際的テーマに取り組んで来ました。しかし、麻酔領域に日本心臓血管麻酔学会が誕生してからは、麻酔科医の関心がスキルを重視した実際的テーマに傾いていき、本学会の大幅な縮小を余儀なくされました。そんな中で理事長を引き継ぎ、なんとかここまでやって来られたのも、本学会に愛情を寄せて下さった学会員の皆様のお陰であると感謝しております。とくに、内科学や基礎医学領域で循環制御を研究の柱としている方々の支えがあつて、本学会も本誌も継続することができたものと思っています。

これからは、新しい体制で、とくに若い医師、研究者による集団的で協同的な運営体制を築き上げて、本学会の将来を形作って欲しいと願っています。本学会も新しい姿に生まれ変わり、本誌の出版も電子化することになりました。今後、重見理事長を中心に理事、評議員そして会員のひとりひとりが支え合つて新しい姿に生まれ変わった本学会と本誌を、さらに大空へと飛翔させていただきたいと願っています。

長い間、理事長と編集主幹を務めさせていただき、心から感謝致します。

新理事長 着任の挨拶

福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域

重 見 研 司

2013年6月に新理事長を拝命いたしました。平成25年度から、機関誌「循環制御」が全面電子版となりましたが、本来年間3冊発行されるべきものが、合併号1冊だけという状況になってしまいました。これにつきましては、誠に遺憾で、申し開きすることの出来ない仕儀と心得ております。各方面のご支援を賜り、短期間で名誉挽回する所存です。また、利益相反や倫理審査などのポリシー策定など、喫緊の課題が山積しております。精力的に理事会を招集し、早急に体制を整えたいと考えています。

新人獲得の方策につきましては、妙案がないのが現実です。しかし、医療関係者にとって循環管理の基礎知識はなくてはならないもの。学会としての情報提供のありかたに工夫が必要かと考えています。たとえば、心拍出量の調節には心前負荷が大きな役割を果たしています。心前負荷の理解には、ガイトンの提唱した平均循環充満圧の考え方が必要と考えますが、この概念の普及は、経食道心エコーの普及に遠く及びません。これは、臨床的な重要度が低いからなのか、解説方法に不備があるのか、単に学習者の忌避が原因なのか、当方のひとりよがりとならないためにも、よく検討する必要があります。

また、血管内と間質の水分の移動にかんして、伝統的にスターリングの平衡式が信じられてきましたが、最近、新しい考え方が提案されました。麻酔科学的には、血管内から間質へ水分が逃げるのが重要で、集中治療医学的には、間質から血管内へ水分が戻ることに関心があると思います。間質から血管内へ水分を引くためには、スターリングの平衡式によれば血管内の膠質浸透圧を上昇させるのですが、新しい考え方ではリンパ灌流に期待します。血管内の膠質浸透圧を上昇させると、血管内皮上のグリコカリックスが損傷しているので血管内タンパクが間質に漏出し、かえって水分が間質に移動する弊害が大きいとみるようです。それならば、リンパ循環やグリコカリックスにかんする研究が焦眉の急と思われます。

循環モニタ機器では、近年、コンピュータのハードもソフトも進歩が著しく、動脈圧波形から心拍出量を予測する観血的動脈圧モニタや、カフを加圧するとき血圧を測定して測定時間を短くした自動血圧計が市販されていますが、その特徴を良く理解して臨床に使用しなくてはなりません。特に近似値を用いるものは、その近似が適応できる範囲では信頼性が高いのですが、臨床現場では、その範囲外なのに表示された値を信用してしまいがちです。マニアックに誤差を指摘して悦に入っているのは年寄りの自慢話になってしまいますが、治療に影響するものを見逃してはいけません。

また、新しい循環モニタの展開も期待できます。従来のモニタは、測定時の値を表示して、正常範囲を逸脱したときに警報を発するものでしたが、今後、測定値を組み合わせる新たなパラメータを表示することや、波形の処理によって新しい情報を得ること、トレンドや検索機能などの解析により、近い将来を予測することも可能になると考えられます。将棋の世界ではコンピュータがヒトより強くなってきています。自動車もノークラッチやオートクルーズだけでなく、自動運転が実現可能となる雰囲気もあります。新しい循環モニタが、医師や看護師、技師らの判断材料を提供するだけでなく、意思決定を強力に支援することが可能になると考えられます。

このように地味ですが興味深く重要な課題がたくさんあります。歴代の理事長の先生方にならぶことなど恐れ多いことですが、この時代のこの燈台の灯は守りぬく所存でございます。皆様のご支援を何卒宜しくお願い申し上げます。

第35回日本循環制御医学会総会案内

第35回日本循環制御医学会総会を、平成26年7月4日(金)5日(土)の2日間にわたり福岡市の九州大学医学部百年講堂において、廣岡良隆会長(九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座教授)のもと開催します。循環器疾患が、心臓や血管だけでなく脳・腎臓・肺・内分泌臓器など多臓器間の連関異常によるものであるという概念が昨今提唱されており、臓器間情報ネットワークにおける循環制御異常が新たな治療標的として脚光を浴びています。したがって、本総会では「臓器間情報ネットワークの理解と介入による循環制御」をテーマとして、基礎研究からデバイス治療まで幅広く議論を展開します。循環器内科・心臓外科・麻酔科各領域でシンポジウム・教育講演・特別講演を企画し、一般演題も多数応募します。さらに今回の新しい企画として、循環制御の観点で議論するcase reportセッションと、演者・座長とも若手で構成する自由討論の若手研究者セッションを行います。現在演題募集中です(4月7日締切)。プログラム内容を含めた本総会の情報は随時ホームページ(<http://n-practice.co.jp/JSCCM35/>)に掲載し、Facebook ページも開設しました。7月は博多祇園山笠で福岡の街全体がもっとも活気づいています。そのエネルギーを分かち合い、循環制御の新たなステージへ進むべく、何卒よろしくご挨拶申し上げます。

第35回日本循環制御医学会総会事務局長
岸 拓弥

日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は日本循環制御医学会 Japan Society of Circulation Control in Medicine (JSCCM) と称する。

第2条 本会の事務局を〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-15-11(株)グローバルエクスプレス国際会議センター内におく。

第2章 目的および事業

第3条 本会は体液循環の調節機構および体液循環の管理・制御などの領域をめぐる学際的研究を通して医学の進歩に貢献することを目的とする。

第4条 本会は第3条の目的を遂行するために次の事業を行う。

1. 学術研究集会等の開催を年1回以上行う。
2. 会誌等の発行を行う。
3. 内外の関係諸団体との交流・協力活動を行う。
4. その他、第3条の目的を遂行するために必要な事業を行う。

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または医学研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して功労のあった個人
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する個人または団体
4. 協賛会員 本会の目的に賛同し、期限付きで寄付を行う個人または団体

第4章 役 員

第6条 本会に次の役員をおく。

1. 理事長 1名
2. 学会長 1名
3. 理事 若干名
4. 監事 2名
5. 評議員 若干名
6. 事務局長 1名

第7条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事の互選により選出する。
2. 理事および監事は評議員会において選出し、総会の承認を得る。
3. 理事長、理事および監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
4. 評議員は理事会において選出し、理事長が委嘱する。評議員の任期は3年とし、再任を妨げない。
5. 事務局長は、理事長が任命する。任期は3年とし、再任を妨げない。
6. 理事、監事および評議員の任期は定期総会の翌日から3年後の定期総会終了日までとする。補充または増員によって選出された役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

第8条 役員の仕事

1. 理事長は理事会を組織して会務を執行する。
2. 監事は会の運営並びに経理を監査する。
3. 事務局長は本会の事務を担当する。

第9条 学会長の選出と職務

1. 学会長は理事会において選出し、評議員会の承認を得て総会に報告する。
2. 学会長は学術研究集会を主催する。
3. 学会長は評議員会および総会の議長となる。
4. 学会長の任期は1年とする。

第10条 名誉会員は理事会が推薦し、評議員会の承認を経た個人とする。名誉会員は評議員会に出席して意見を述べることができる。

第5章 総会および評議員会

第11条 総会は正会員および名誉会員をもって構成される。

第12条 定期総会および定期評議員会は、年1回開催される。

第13条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

第14条 議決は出席者の過半数の賛成による。

第6章 会計

第15条 本会の会計年度は4月1日から翌年3月31日までとする。

第16条 本会の経費には、会費、寄付金およびその他の収入をもってあてる。

第7章 補則

第17条 本会則は理事会および評議員会の議決ならびに総会の承認を経て、改正することができる。

第18条 この会則は1999年5月16日から施行する。

細則

第1条 会費は次の通りで、前納するものとする。

- ・正会員年額10,000円、循環制御誌の代金を含む。
- ・賛助会員年額1口50,000円。
- ・名誉会員は会費の納入を必要としない。

第2条 この細則は理事会および評議員会の議決によって改正することができる。

<1990年7月14日改正>

<1993年5月28日改正>

<1999年5月14日改正>

<2003年9月30日改正>

<2008年7月01日改正>

<2012年6月03日改正>

「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	不要
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

文献引用の責任は、著者に帰属します。引用順に括弧 () つきの番号をふり、本文末尾にまとめて列挙して下さい。著者は全て記載し、誌名の略称は日本医学図書館協会編の日本医学雑誌略名表および Index Medicus にしたがって下さい。

(例) 向井詩保子, 野村実, 杉野芳美: 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.

(例) Hoka S, Yamaura K, Takenaka T: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1949-50.

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

(例) 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 submit@jsccm.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

すべての学術雑誌は研究の公正さを担保する責務を負っている。研究成果をあげなければならないという圧力が研究者を不正にかりたてるとも言われているが、雑誌の編集部は不正を見抜く最後の砦である。私たち編集委員もすべての投稿に対して真剣にそして精緻に向き合わなければならない。

ノバルティス社の関係した記事の研究不正はそれが臨床研究であったために、研究者のみならず一般国民にも広く影響を与えることとなった。またわが国の臨床研究全般に対する信頼を著しく低下させた。ほとんど追試ができない大規模 RCT での不正であり、より重大な問題といえる。

しかしながら基礎研究であっても、その結果が臨床研究や医薬品 医療機器の開発に影響を与えるならばその不正も同様に罪深い。医薬品 医療機器の承認を行う医薬品医療機器総合機構でも、一部の判断は文献を基準として合理的であれば直接にデータを求めないこともあり、直接に開発に関係していない文献情報も健康被害に影響することさえありうる。

少し前に、私は自分の研究分野に関係したある論文の査読を依頼された。明らかに統計の間違ひがあることを指摘したところ、動物数が増えているとはいえ、ごく短期間に統計が見事に有意になるようなデータに変わった改訂稿が届いた。初稿も改訂稿も明らかに不自然であり査読者として、編集部に研究不正の疑いがあることを伝えた。しかし編集部はこの原稿を最終的に採択したのである。私は非常に驚くとともに、ここまで疑わしい原稿を不採択にできないのであれば、その雑誌は存在する価値がないと判断して自らを納得させた。

この件はしばらく私の記憶から消えていたが、ある日、私の同僚が企業と進めている開発の検討においてこの不自然な記事が文献として用いられ開発の方向を変えようとしていた。幸いにもこのことを私が知り、この文献を判断の材料に用いないようにすることができたが、もし自分が査読者でなければこのような修正はできなかつたのである。

研究不正は高度な医療の開発を蝕むものであり、いつかは正しくないことが示されるものである。無意味なものを自らの人生の成果とするのはいかがなものであろう。

(杉町 勝)

・編集主幹 重見 研司

・編集委員 井尻 好雄 荻尾 七臣 川田 徹 木下 浩之 熊谷 裕生
佐藤 隆幸 杉町 勝 畠山 登 廣岡 良隆 山浦 健

・編集顧問 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 外 須美夫 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第 35 巻 第 1 号 (2014)

公開日／ 平成 26 年 4 月 1 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／ 重見研司
 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3
 福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域内
 電話 0776-61-8391
 ファクシミリ 0776-61-8116
 電子メール echizen@ml.cii.u-fukui.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／ submit@jcccm.jp

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine



日本循環制御医学会
Japan Society of Circulation Control in Medicine