



CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 特集1

『血液循環シミュレーション』

## 特集2 第34回総会シンポジウム3

新しい高血圧治療法

## 関連学会印象記

第91回日本生理学会

第78回日本循環器学会総会

第61回日本麻酔科学会学術集会

International Anesthesia Research Society 2014 Annual Meeting

## 留学速報

霧の街サンフランシスコへ

## 文献紹介

## 施設紹介

愛知医科大学医学部麻酔科学講座

## 機器紹介

低侵襲連続的心拍出量モニタシステム「LiDCOrapid」

## 質疑応答

$\beta$ 遮断薬の慢性心不全に対する作用機序と治療戦略、今後の展望について

## 会告

# 循環制御・目次

第 35 巻第 2 号(通巻 122 号)

## 巻頭言

数理モデル : Think different ..... 松 岡 達... 81

## 特集 1

### 「血液循環シミュレーション」

1. 血液循環シミュレーションの近状 ..... 松 岡 達... 82
2. 圧反射モデルを導入した循環動態モデル ..... 天 野 晃... 84
3. 実験とシミュレーションの対比による非線形圧反射解析 ..... 川 田 徹... 89
4. マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ : UT-Heart ..... 杉 浦 清 了... 98
5. 予測医療のためのマルチスケール血流シミュレーション ..... 大 島 ま り... 104

## 特集 2

### 第 34 回総会シンポジウム 3 「新しい高血圧治療法」

1. 焼灼術 (腎神経アブレーション) の様々な疾患における効果 ..... 熊 谷 裕 生... 108
2. 薬物療法 ..... 廣 岡 良 隆... 115
3. 運動療法 ..... 能 勢 博... 121

## 関連学会印象記

- 第 91 回日本生理学会 ..... 杉 町 勝... 140
- 第 78 回日本循環器学会総会 ..... 清 水 秀 二... 143
- 第 61 回日本麻酔科学会学会集会 ..... 下 弘 一... 146
- International Anesthesia Research Society 2014 Annual Meeting ..... 木 下 浩 之... 149

## 留学速報

霧の街サンフランシスコへ ..... 牧 盾... 152

## 文献紹介

- I ..... 井 尻 好 雄... 156
- II ..... 木 下 浩 之... 157
- III ..... 荻 尾 七 臣... 159
- IV ..... 熊 谷 裕 生... 160

## 施設紹介

愛知医科大学医学部麻酔科学講座 ..... 藤 原 祥 裕... 163

## 機器紹介

低侵襲連続的心拍出量モニタシステム「LiDCOrapid」 ..... 佐 藤 慎... 166

## 質疑応答

$\beta$  遮断薬の慢性心不全に対する作用機序と治療戦略、今後の展望についてご教授ください ..... 戸 高 浩 司... 177

## 会 告

- 第 36 回日本循環制御医学会総会案内 ..... 182
- 日本循環制御医学会会則 ..... 183
- 投 稿 規 定 ..... 185

## 編集後記

..... 畠 山 登... 187

## 巻頭言

# 数理モデル：Think different

松 岡 達\*

リンゴ印のコンピュータの commercials に「Think different」というのがあったのを記憶されている方がおられるでしょうか。調べてみると1997年に放映された commercials のようです。「クレージーな人たちがいる。」というナレーションで始まり、世界に影響を与えた著名人たちの映像が流れ、最後に「Think different」と字幕が流れる commercial です。私はリンゴ印のコンピュータを愛用していたわけではありませんが、強烈な印象を受けました。物事を違う目で見ることが大切なのかと、当時は悟った様な気になったのを覚えています。今回、循環制御誌で循環系シミュレーション特集を担当し、巻頭言を考えている時に、数理モデル解析は「Think different」なのではないかと思い付きました。

数理モデル解析は、現実には測定も観察もできない現象を、目に見える形で具体的に示してくれます。Alan Lloyd Hodgkin と Andrew Fielding Huxley は、膜イオン電流を数理モデル化し、活動電位の成り立ちを目に見える形で私たちに示してくれました。ヤリイカの神経軸索を使った膜電位固定実験から得られた実験データを使って、イオン電流のゲーティングという概念を導入した数理モデルを構築し、活動電位を見事に再構築して見せたのです。1952年に Journal of Physiology に発表されています。当時私はまだ生まれていませんが、イオンチャンネルの開閉機構についての情報はなく、チャンネルタンパクもクローニングされていない当時は、賛否両論があったのではないかと想像します。しかし、目に見える実験データを利用した数理モデル解析により、見ることができないチャンネルゲーティングを提示したのは、やはり画期的なことです。ご存知のように、彼らは

1963年度のノーベル生理学・医学賞を受賞しています。血液循環の分野では、多くの方がご存知のように、Arthur Guyton が血液循環とその制御に関する数理モデルを開発し、血液循環動態の詳細をシミュレーションして見せてくれました。これもまた、現実に見える現象から視点を変えて、循環動態の目に見えない細部を示した点で、数理モデル解析の成功例です。

研究をしていると行き詰まってしまうことがよくあります。発想の転換、つまり「Think different」が時に必要になります。このとき数理モデル解析が有効な手段の一つになると思います。もちろん、現実離れしたシミュレーションは意味がありません。生体機能の実際を知ったうえで、観察データに基づいて数理モデル解析をすることが大切だと思います。本特集号では、日本における循環系シミュレーション研究の最前線を紹介しています。本特集号が、皆さんの発想の転換「Think different」の一助になれば幸いです。

先述の先人達が最初に使ったのはアナログコンピュータですが、今や日常使っているノートパソコンでも、昔のスーパーコンピュータ並の性能を有します。Hodgkin-Huxley モデルも Guyton モデルも、あっという間に計算できます。また、プログラミング経験がなくても web 上でシミュレーションする(つまり計算はどこかにある高性能のコンピュータが行い、計算結果を利用すること)ことも可能となってきました。計算機、情報通信の進歩はすさまじいものがあります。誰でも簡単に数値計算ができて、発想の転換「Think different」ができるようになるかもしれません。

## 特集

## 「1. 血液循環シミュレーション」

## 1. 血液循環シミュレーションの近状

松岡 達\*

コンピュータを利用した数値計算・シミュレーションは今や日常的に行われ、我々の生活に深く関連している。天気予報、株価予測、津波予測、災害予測などがその代表例である。また、医学分野、特に基礎医学研究においては、分子動態シミュレーション、心筋細胞・ニューロン等の活動電位シミュレーション、薬物動態シミュレーション、血液循環シミュレーション等の多くの研究があり、実験的に測定することが困難な現象の解析に役立っている。Guyton とそのグループによる先駆的な研究<sup>1,2)</sup>が示したように、血液循環動態を理解し制御するためには、数理モデルによる血液循環シミュレーションが強力なツールとなる。数理モデル解析により、研究者はメカニズムについてより深い洞察を得ることができ、医学生や看護学生にとっては、臨床の現場に直面する前のトレーニングとしての意義がある。医学の進歩と計算機パワーの進歩にともない、血液循環モデルは多階層化・精緻化し、生体の血液循環により近いシミュレーションができるように進歩してきた。本特集では、我が国における血液循環シミュレーション研究の最前線を紹介する。

血液循環のシミュレーション研究は、1960年代に始まった Arthur Guyton (1919~2003) と彼のグループによる一連の研究により開花した<sup>1,2)</sup>。1972年の Guyton モデル<sup>2)</sup>は約 150 の変数からなり、急性及び慢性の血圧調節と血圧の長期調節における腎臓の役割に焦点を当てたモデルである。循環研究者のみならず医学生への医学教育、卒後教育にも用いられてきた。

生体機能を構成するそれぞれの要素を詳細に調べる要素還元的研究から、システムとしての生体機能を統合的に研究しようとするシステム生物学的研究へパラダイムシフトが起こっているが、Guyton らによる血液循環のシミュレーション研究は、生体、特にヒトの機能を統合的に理解しようとする先駆的な研究である。国際生理学会 (The International Union of Physiological Sciences, IUPS) は、生体機能の統合を目指す Physiome project を推進している。Physiome (フィジオーム)

とは、生命を意味する Physio と総体あるいは全体を意味する ome をつなげた造語である。Physiome project では、生体機能の数理モデルのデータベース作成を進めており、ニュージーランドのオークランド大学が中心となり XML をベースとする Cell ML と呼ばれるマークアップ言語で、モデル記述の標準化を行い、レポジトリに多くの数理モデルを集めている。Cardiovascular Circulation のセクションには、Guyton モデルを始め約 50 の数理モデルが収集されている ([http://models.cellml.org/cardiovascular\\_circulation](http://models.cellml.org/cardiovascular_circulation))。

Guyton らの研究は、より統合的な数理モデルへと発展している。Abram らは Guyton モデルをもとに、医学生への生理学教育用に利用できるモデルを開発した (Quantitative Circulatory Physiology)<sup>3)</sup>。このモデルは、4,000 以上の変数からなり、血液循環のみならず、神経調節、呼吸、内分泌システムを含み、心不全、貧血、糖尿病、出血などのシミュレーションが可能である。Hester らは、Quantitative Circulatory Physiology をさらに発展させ、ヒトの生体機能を統合するシミュレータを開発している (HumMod)<sup>4)</sup>。このモデルは 5,000 もの変数からなり、心臓血管、呼吸、腎臓、神経、内分泌、骨格筋、代謝についてシミュレーションが可能である。血圧の腎臓による調節、宇宙飛行士の起立性低血圧などのシミュレーションも実行できる。

Guyton モデルは血液循環モデルのスタンダード的存在ではあるが、新しい調節機構を組み入れた数理モデルが新しく発表されてきている。例えば、詳細な神経性調節機構を新しく組み込んだ血液循環モデルも数多く発表されているが<sup>5,6)</sup>、本特集では、川田氏、天野氏により、神経性調節を組み込んだ新しい血液循環モデルが紹介されている。Guyton モデルにおいては、長期の血圧調節においては腎臓が中心的役割を担うが、この仮説を支持するグループ<sup>7)</sup>と、腎臓よりも交感神経系の役割を重視するグループ<sup>8,9)</sup>との間で、活発な議論がなされている<sup>10)</sup>。短期及び長期にわたる循環制御における神経性調節の役割については、

\*福井大学医学部形態機能医科学講座 統合生理学領域

今後も益々議論されていくものと考える。

一方で、計算機の進歩により、分子レベルでの現象から、細胞、臓器レベルの現象を同時にシミュレーションし、さらに様々な物理パラメータを同時に計算するマルチスケール・マルチフィジクスの血液循環シミュレーションが可能になりつつある。本特集においては、大島氏、杉浦氏が関連した最近の研究成果を紹介している。

血液循環シミュレーション研究の巨星 Arthur Guyton が亡くなって 10 年以上が経過した。その間、科学と計算機の進歩は著しく、血液循環シミュレーション研究は新しい時代を迎えようとしている。本研究が、その起点となれば幸いである。

## 文 献

- 1) Milhorn HT Jr, Benton R, Ross R, et al: A mathematical model of the human respiratory control system. *Biophys J* 1965; 5: 27-46.
- 2) Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.
- 3) Abram SR, Hodnett BL, Summers RL, et al: Quantitative Circulatory Physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education. *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 202-10.
- 4) Hester RL, Brown AJ, Husband L, et al: HumMod: A Modeling Environment for the Simulation of Integrative Human Physiology. *Front Physiol* 2011; 2: 12.
- 5) Heldt T, Shim EB, Kamm RD, et al: Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1239-54.
- 6) Liang F, Liu H: Simulation of hemodynamic responses to the valsalva maneuver: an integrative computational model of the cardiovascular system and the autonomic nervous system. *J Physiol Sci* 2006; 56: 45-65.
- 7) Montani JP, Van Vliet BN: Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol* 2009; 94: 382-8.
- 8) Osborn JW, Averina VA, Fink GD: Current computational models do not reveal the importance of the nervous system in long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol* 2009; 94: 389-96.
- 9) Averina VA, Othmer HG, Fink GD, et al: A new conceptual paradigm for the haemodynamics of salt-sensitive hypertension: a mathematical modelling approach. *J Physiol* 2012; 590: 5975-92.
- 10) Malpas S: Editorial comment: Montani versus Osborn exchange of views. *Exp Physiol* 2009; 94: 381-2.

## 特集

## 「1. 血液循環シミュレーション」

## 2. 圧反射モデルを導入した循環動態モデル

天 野 晃\*

## はじめに

顕微鏡の発明により細胞が見えるようになり、生体を構成している基本単位がわかるようになったように、観測・計測技術の進展に伴って生命科学の知見は急速に増大している。細胞内小器官からタンパク質、原子まで見えるようになったと同時に、遺伝子の情報のように大量に得られる情報から有益な情報を取り出す技術も急速に進んでいる。一方で、生体が動作しているメカニズムに対して、詳細な構成部品を取り出しただけでは、必ずしもシステム全体がどのように動作しているかはわからない場合があるという問題から、従来の要素還元的な生命科学の研究以外に、構成的にメカニズムを再現していくことで、システムの成り立ちを理解しようとする研究の重要性も指摘されるようになってきている。

このような構成的な生命科学の研究はフィジオーム分野と呼ばれ、現在までに知られている知見を定量的な数理モデルとして統合することで、構成要素のレベルより空間的に大きなスケールの現象を再現し評価する研究が進められている。生命をシステムとして考える分野は古くから生物物理学等の分野で行われてきたが、フィジオーム研究が重視している点は、生命科学研究の最先端で得られている分子や遺伝子に関する知見を、そのままシステムモデルの中に取り込んだ上で、システムの挙動を理解しようとしている点である。

一方、生命科学や臨床医学で得られる知見の中には、経験的にある外乱によって、生体にどのような影響が生じるかという経験則も多い。フィジオーム研究では、このような経験的に知られている因果関係に対して、その因果関係が生じる理由を説明することができると期待されている。特に臨床的な評価のためには、創薬の現場で新規薬物候補物質として研究されているような物質に関して、直接的に影響が解析できるようなモデル化が行われていることが極めて重要である。例えば、自律神経による心臓の制御等を考えると、交感神

経信号によって心拍数がどのように変化するかを数式化することは簡単であるが、これでは、自律神経の影響に介入するような薬物の評価は難しい。そこで、現在わかっている神経伝達物質による制御機構である、神経支配の仕組みが組み込まれた数理モデルが重要になってくる。

数理モデルは、一般には、時間的な変化を計算できる微分方程式として構築されることが多い。微分方程式を使ったモデル解析では、多くの場合、順方向に時間変化を計算するシミュレーションが行われるが、特に病態の解明などのように、薬物等が与える影響の限界を見極めたい場合には、数学的に限界点を計算するような解析手法が必要になる。前者のモデルは、計算機の大規模化に伴って、かなり大規模なモデルについても計算可能になってきているが、後者に関しては、非線形関数の解析などの複雑な数学的手法が必要になることから、対象となるモデルの規模は、ある程度小規模なものに限られるのが現状である。モデルを詳細化していくと、モデルの規模が大規模化することが避けられないが、解析したい現象や問題に合わせてモデルの規模をうまく制御することもこのような研究では重要である。

本稿では、我々が提案している自律神経制御機構の詳細なモデルを導入し、かつ比較的小規模で解析が容易な、心筋細胞モデルと血管系モデルを組み合わせた全身循環動態モデルを紹介する。

## 循環動態モデルと圧受容体反射モデル

全身の血液循環を考慮した循環動態のモデルは、古くは Guyton らのモデル<sup>1)</sup>に代表されるように、平均血圧や平均血流量を血管抵抗と関連させることで実現されてきた。その後、体循環部分を複数のコンパートメントに詳細化され、さらに、血液を拍出する心臓部分として、時変弾性モデル<sup>2)</sup>を用いることで、脈波の再現と、収縮末期圧容積関係が再現可能なモデルとして発展してきた。我々のモデルでは、全身の血管系モデルとして、Heldt らのモデル<sup>3)</sup>を用いており、このモデルでは、心臓を除く全身の臓器を大動脈、上半身、左

\*立命館大学生命科学部生命情報学科

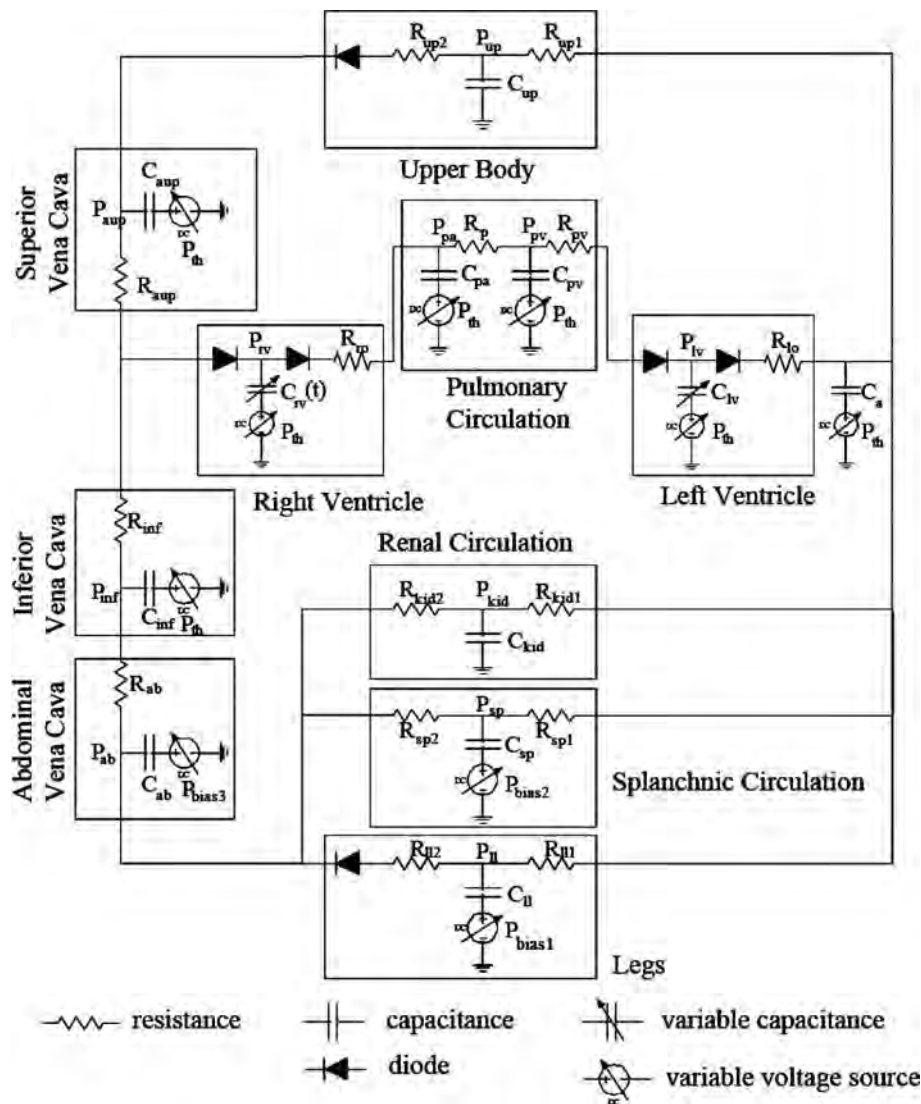


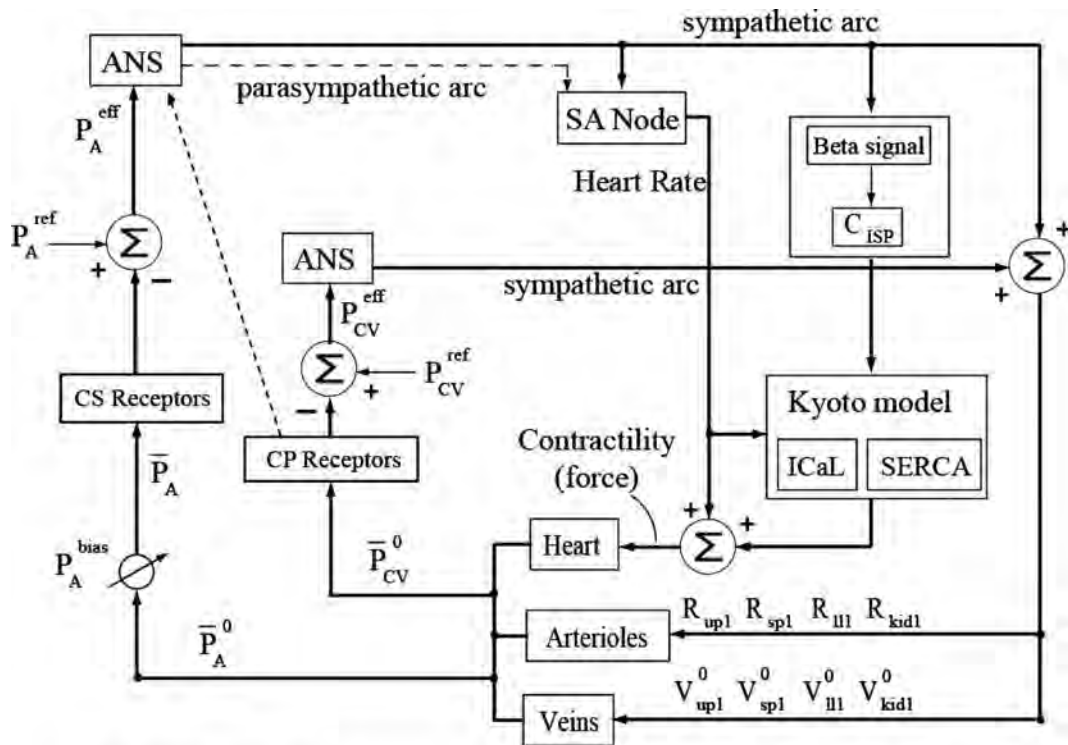
図1 Heldt らの全身血管系モデル

右肺、腎臓、内臓、下肢および静脈等の 10 個のコンパートメントとして表現しており、各コンパートメントへの血流量が生理学的な分布になるように調整されている(図1)。

血管系に関するモデルとはほぼ独立に、心筋細胞に関するモデルの研究は、Noble らのモデル<sup>4)</sup>に始まり、収縮力の発生機構<sup>5)</sup>まで含むモデルへと発展している。前章で述べたように、心筋細胞に対する薬物の作用を評価するためには、血管系を表現したモデルに心筋細胞モデルを導入することが有益であり、そのために、様々なモデルが提案されている。我々のモデルでは、特に心不全等の病気や不整脈の病態に関連が深い自律神経の作用を考慮したモデルとして Kuzumoto, Noma らの提案している Kyoto モデル<sup>6)</sup>を用いている。このモデルには、 $\beta$  刺激に対するシグナル伝達機構として、Saucerman らのモデル<sup>7)</sup>が導入されており、 $\beta$  受容体、G タンパク、cAMP、Adenylate

Cyclase、などの既知のシグナル伝達経路及び、活性化された protein kinase a、phospholamban によるカルシウムチャネル、SERCA 等の制御機構が含まれている。なお、Kuzumoto らのモデルは、主にモルモットの実験データを用いて作られたモデルであり、基準となる RR 間隔が 400ms である。ここでは、心拍数が近いスケールの対象として、乳児あるいはイヌ程度の大きさの哺乳類を想定し、血管系モデルと心臓幾何形状に関するモデルのパラメータを調整している。

心筋細胞と血管系を接続するためには、心臓の幾何学的特性を表現したモデルが必要になる。最も詳細なモデルとしては、Hunter らのモデル<sup>8)</sup>や、本特集号でも紹介されている杉浦らによる UT-Heart<sup>9)</sup>などの 3 次元形状モデルが挙げられる。一方、様々なパラメータに対して大量の計算を行い評価をする必要がある場面などでは、より単純化され計算コストが低いモデルも利用されており、



CS, carotid sinus; CP, cardiopulmonary; ANS, autonomic nervous system; SA, sinoatrial

図2 Heldtらの自律神経モデル

そのようなモデルとして、ラプラス則に基づく簡易幾何形状モデルが挙げられる。我々のモデル<sup>10)</sup>では、左心室圧、左室半径、壁厚、壁張力の関係にラプラス則を用い、左室体積と左室半径、左室体積と心室筋細胞長、壁張力と壁厚の関係には、それぞれ、実際の心臓で計測された関係を数式化して用いた幾何モデルを用いている。

全身の血液循環は、様々な制御機構で循環血液量や血圧が制御されており、病的な状態においては、この制御機構の継続的な負担や過剰な介入が様々な問題を引き起こすことがあると考えられることから、制御機構を含めたモデルの構築は、病態の解明には重要であると考えられる。制御機構として最も有名なものは、心臓への還流血液量に比例して、拍出する力が増大する Frank Starling 則である。この機構は、心筋細胞の性質として説明されており、細胞長の増大に伴って最大収縮力が増大する長さ張力関係により実現されているとされている。多くの心筋収縮モデルでは、長さ張力関係が再現されており、このようなモデルを用いた循環モデルでは Frank Starling 則が再現可能である。我々のモデルでは、心筋細胞モデルに含まれる収縮モデルにおいて、心筋細胞の長さ張力関係が再現されており、Frank Starling 則が再現されている。次に、短期的な循環状態の変化に対して血圧を維持する機構としては、圧受容体反射が挙げられる。Heldt モデルには、圧受容体反射

機構が含まれており、このモデルでは、2か所の圧受容体と目標血圧との差信号を、交感神経および副交感神経の遅延フィルターに通した信号を神経信号としており、この信号に安静時ゲインを乗じた信号を、心拍数制御、心収縮制御、末梢抵抗制御および臓器滞留血液量制御に用いている(図2)。我々のモデルでは、心収縮性以外の信号はそのまま用いているが、心収縮性に関しては、心室筋細胞モデルである Kuzumoto らのモデルに含まれる  $\beta$  受容体信号であるカテコラミン濃度に変換して両モデルを統合している。

### シミュレーション結果

本モデルを用いて仰臥位における安静時循環動態をシミュレーションした結果を図3に示す。また、前負荷に相当する、血管系モデルの血管抵抗パラメータを変化させたときの PV ループを図4に示す。シミュレーションの結果では、やや圧力が低いが、ほぼ正常な結果が得られていることが確認できる。また、よく知られている収縮末期圧容積関係 (End Systolic Pressure Volume Relation: ESPVR) の直線性が再現されていることも確認できる。ESPVR の傾きである  $E_{max}$  についても、自律神経モデルから生成される細胞の  $\beta$  受容体刺激量を一定の値に設定すると、それに応じて変化することが確認できている。このモデルには圧受容体からの信号を受けて自律神経信号を



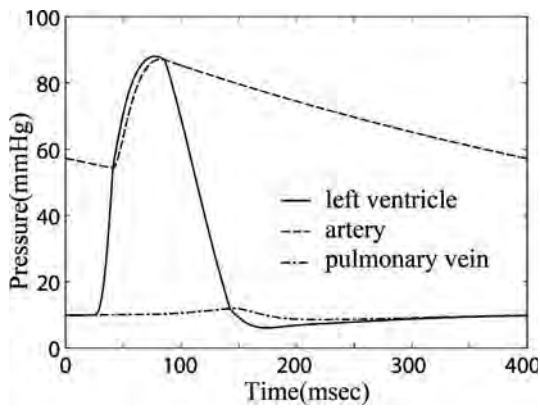


図3 シミュレーション結果。  
大動脈圧、左心室圧、肺静脈圧の時間変化。

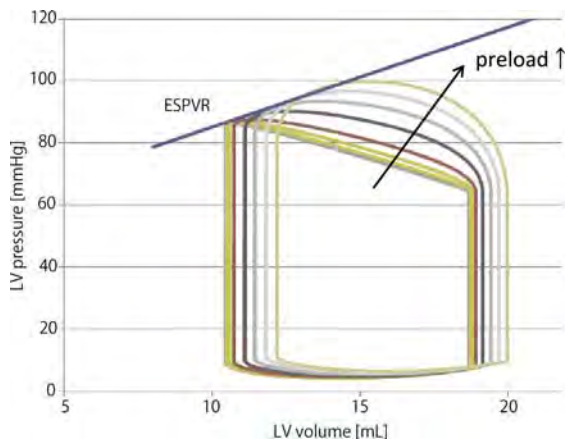


図4 前負荷を変化させる血管系モデルの血管抵抗パラメータを変化させた場合のPVループ。  
ESPVRの直線性が再現されていることが確認できる。

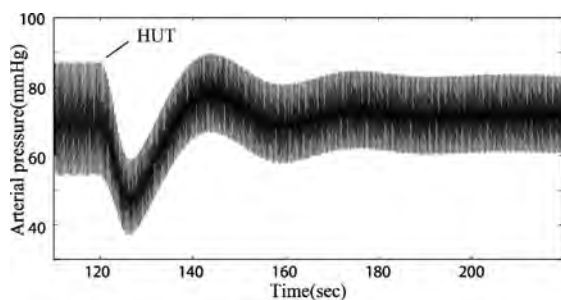


図5 チルト台による HUT 試験のシミュレーション結果。  
図では、大動脈圧を示している。

生成するモデルが導入されているので、チルト台を使った Head Up Tilt (HUT) 試験のシミュレーションが可能である。仰臥位から 2 秒間で 70 度の HUT 試験を行った場合の動脈圧の変化を図 5 に示す。この試験では、実際には、内臓、腎臓、下肢の 3 コンパートメントの静水圧にチルト角に応

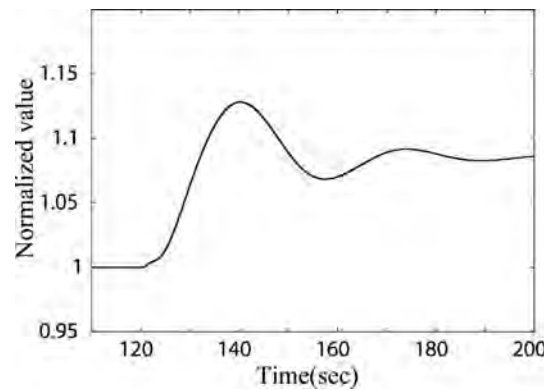


図6 HUT 試験のシミュレーション結果。  
初期心拍数を 1 としたときの、心拍数の変化率を示している。

じたバイアス値を加えることで姿勢変化を模擬しており、姿勢変化による血圧低下を補償するように交感神経信号が生成され、心拍数(図 6)や心収縮性が上昇する。

このモデルは、規模は小さいので、デスクトップ型のパソコンでもリアルタイム計算が可能である。実際に、ある作用未知の薬物が循環系に与える影響などを、動物実験結果を用いて解析しようとする、数万から数十万通りのパラメータの組み合わせを評価する必要が出てくるので、網羅的かつ統計的な解析を行うような研究には、本モデルは適しているといえる。

## おわりに

本稿で紹介したモデルは、分子実体に基づいた詳細なモデルと、単純化した血管系モデルを統合した循環動態モデルである。このようなモデルは、全ての現象を高い精度で再現可能なものではないが、循環系の自律神経制御など、特定の評価対象に関して詳細な解析を行うためには有効なものである。今後は、より具体的な目的に特化した詳細なモデルが構築され、様々な現象が解析されていくものと期待される。

## 文献

- 1) Guyton Hall: Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Wauanders; 2000.
- 2) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ Res 1973; 32: 314-22.
- 3) Heldt T, Shim EB, Kamm RD, et al: Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. J Appl Physiol 2002; 92: 1239-54.
- 4) NOBLE D: A modification of the Hodgkin--Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and

- pace-maker potentials. *J Physiol* 1962; 160: 317-52.
- 5) Negroni JA, Lascano EC: Concentration and elongation of attached cross-bridges as pressure determinants in a ventricular model. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1509-26.
  - 6) Kuzumoto M, Takeuchi A, Nakai H, et al: Simulation analysis of intracellular Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> homeostasis during beta 1-adrenergic stimulation of cardiac myocyte. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 96: 171-86.
  - 7) Saucerman JJ, McCulloch AD: Cardiac beta-adrenergic signaling: from subcellular microdomains to heart failure. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1080: 348-61.
  - 8) Hunter PJ, Pullan AJ, Smaill BH, et al: Modeling total heart function. *Annu Rev Biomed Eng* 2003; 5: 147-77.
  - 9) UT Heart Webpage: <http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/>
  - 10) 王裕ブン, 嶋吉隆夫, 天野 晃ら: 心機能評価可能なヒト乳児循環動態シミュレーションモデル. *電子情報通信学会論文誌 D* 2012; Vol. J95-D, No.2, p.331-8.

## 特集

## 「1. 血液循環シミュレーション」

### 3. 実験とシミュレーションの対比による 非線形圧反射解析

川田 徹\*, 杉町 勝\*

## はじめに

動脈圧反射は血圧調節の上で最も重要な負帰還システムである。定性的には、動脈圧受容器への入力圧が上がると、反射的に交感神経出力が抑制されて血圧が下がる。逆に、動脈圧受容器への入力圧が下がると、交感神経出力が脱抑制されて血圧が上がる。しかし、入力圧のどのような性質が交感神経活動と血圧を決定するかは、それほど単純な話ではない。本稿では実験データをもとにシミュレーションを使って、入力圧の種々の性質が交感神経活動と血圧に及ぼす影響を検討し、動脈圧反射機能を一元的に理解するためのモデルの作成について考える。

## 動脈圧反射は何を感知するのか

動脈圧受容器は血管壁に存在する伸展受容器であり、血圧に応じて血管壁が伸展されることによって求心性神経が発火する。したがって、動脈圧反射への入力として最も重要な要素は、圧受容器領域に加わる圧であると考えられる。さて、図1は $\alpha$ クロラロス+ウレタン麻酔下のウサギを用いて、頸動脈洞の圧受容器領域を体循環系から分離して、その内圧をサーボポンプで制御した実験記録である<sup>1)</sup>。この実験では頸動脈洞圧反射以外の反射系の影響を除くために、大動脈減圧神経と迷走神経を頸部で切断してある。この実験条件で、頸動脈洞内圧(CSP)の平均値を一定値に保っていても、心臓交感神経活動(SNA)、体血圧

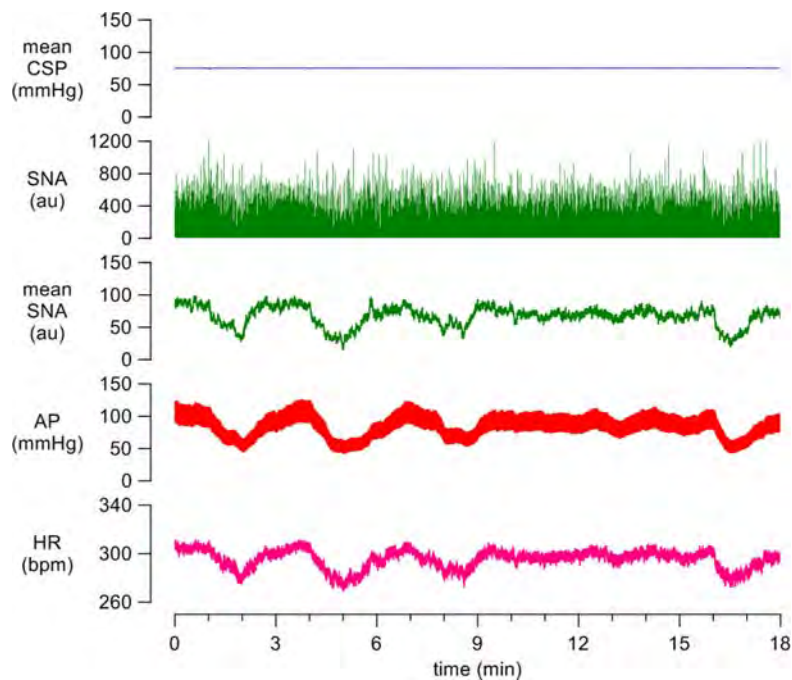


図1 圧受容器への平均入力圧が一定であっても血圧が大きく変動することを示した実験例  
CSP: carotid sinus pressure, SNA: sympathetic nerve activity, AP: arterial pressure,  
HR: heart rate, au: arbitrary units, bpm: beats/min.

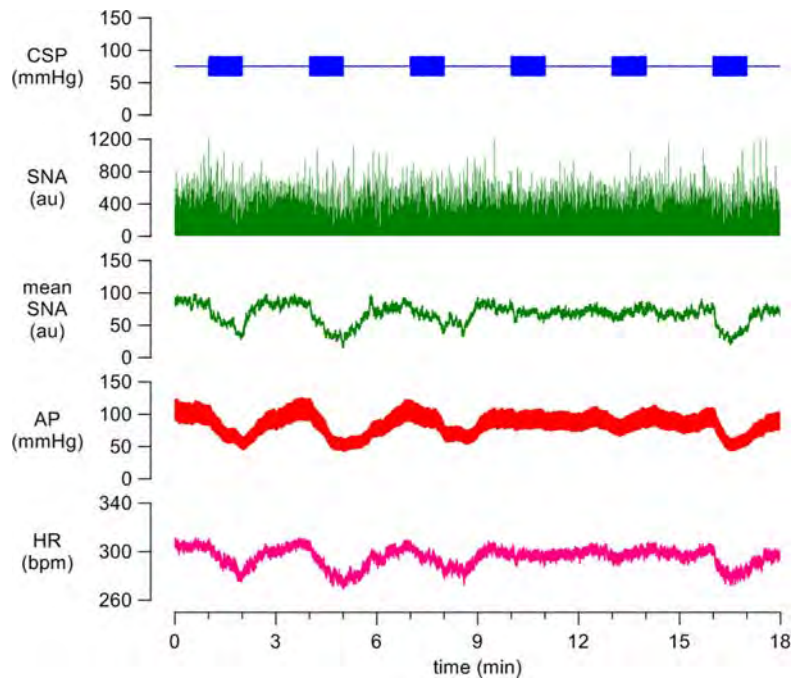


図2 圧受容器への平均入力圧が一定であっても拍動の存在によって血圧が変動する(図1の種明かし)  
 CSP: carotid sinus pressure, SNA: sympathetic nerve activity, AP: arterial pressure,  
 HR: heart rate, au: arbitrary units, bpm: beats/min.

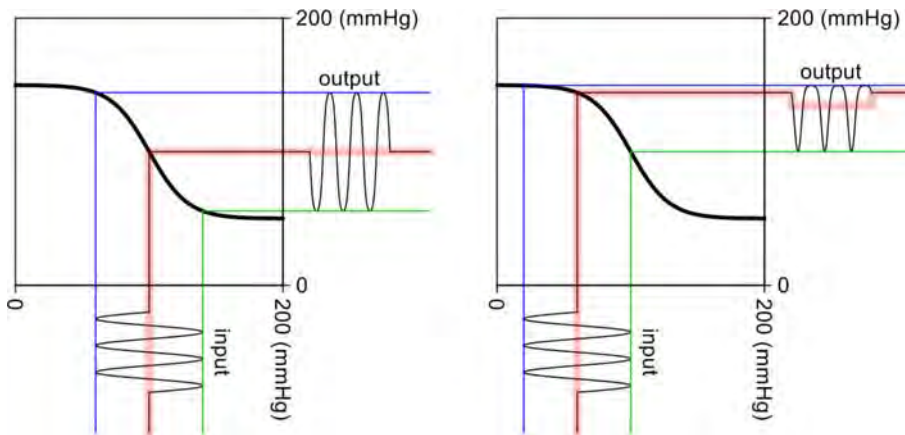


図3 拍動の有無が出力圧に及ぼす影響をシグモイド状の非線形特性で図示したもの  
 青線: 拍動圧の最低値についての入出力関係。緑線: 拍動圧の最高値についての入出力関係。  
 赤線: 拍動圧の平均値についての入出力関係。入力圧の平均値がシグモイドの中心からずれる  
 と、拍動圧と非拍動圧とで出力圧の平均値が変わる。

(AP)、心拍数(HR)が大きく変動している。これは、圧受容器にかかる平均圧だけでは、動脈圧反射への入力を説明するのに不十分であることを示唆する。

### 拍動の影響

図1の実験の種明かしは図2のとおりである。CSPの平均値は一定であったが、入力圧に拍動を加えたことで、SNAやAPが大きく変化したわけである。拍動の有無が動脈圧反射に影響を及ぼすことは、古くはChapleauらの研究に詳しい<sup>2)</sup>。こ

のような拍動の影響は、動脈圧反射の持つシグモイド状の非線形な入出力関係によって、ある程度説明がつく。平均入力圧がシグモイド曲線の中心付近にあるときは、拍動による出力圧の変化は無拍動時の出力圧に対して上下対称的に生じる。このため、拍動を加えても出力圧の平均値は変化しない(図3左)。これに対して、平均入力圧がシグモイド曲線の中心より低いと、拍動圧の最低値(青線)に対して出力圧を上げる方向の応答が飽和するのに対して、拍動圧の最高値(緑線)に対して出力圧を下げる方向の応答は飽和しない(図3右)。



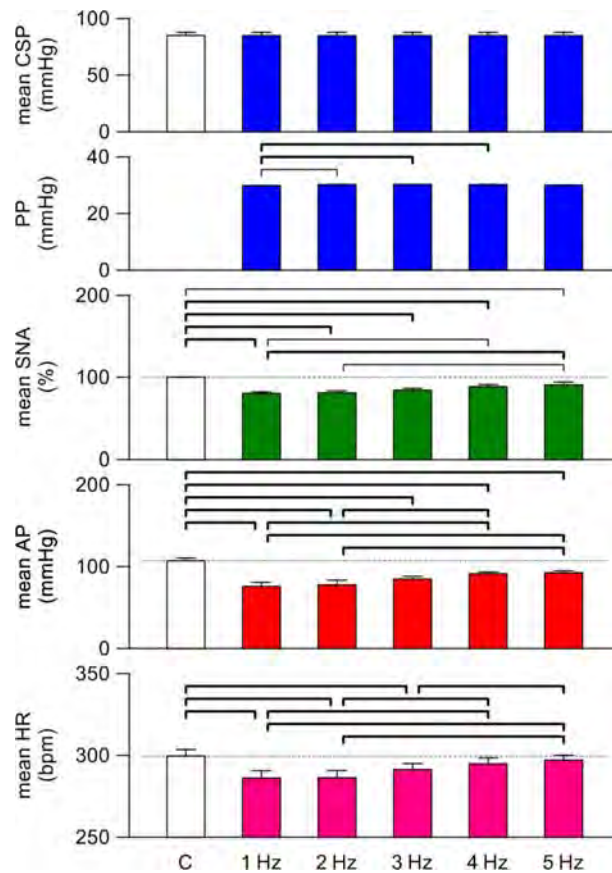


図4 拍動の周波数を変えたときの応答

CSP: carotid sinus pressure, PP: peak-to-peak amplitude of the pulsatility, SNA: sympathetic nerve activity, AP: arterial pressure, HR: heart rate, bpm: beats/min. 太線:  $P < 0.01$ , 細線:  $P < 0.05$ . Tukey's test.

その結果、拍動を加えると無拍動時に比べて出力圧の平均値が下がることになる(図3赤線)。これとは反対に、平均入力圧がシグモイド曲線の midpoint よりも高いと、拍動の存在によって出力圧の平均値が上がるようになる。その結果、平均入力圧と平均出力圧の関係を調べると、拍動なしのときに比べて拍動ありのときのほうが、シグモイド曲線がなだらかとなり、みかけの入力範囲が拡大することになる<sup>3)</sup>。

以上のように、拍動の影響を動脈圧反射の持つシグモイド状の非線形特性で説明することは可能であるが、図2のSNAとAPの変化をよく見ると、同じ大きさの拍動を加えているにもかかわらず、4番目と5番目の拍動に対してSNAとAPはほとんど低下していない。つまり、圧受容器に加わる平均圧と拍動の大きさだけでSNAとAPが決定されるわけではないことになる。

#### 拍動の周波数の影響

種明かしを続けると、図2で拍動として加えている正弦波の周波数が左から順に1→2→3→4→5→1 Hzであった。つまり、SNAの抑制とAPの低

下は1 Hzおよび2 Hzの拍動を加えたときに顕著であり、4 Hzおよび5 Hzの拍動ではあまりはつきりしなかった。図4はこのような実験を3羽のウサギで3試行ずつ実施した計9試行の結果をまとめたものである。それぞれの周波数で1分間の拍動を加えたときの最後の10秒間の平均値を比較している。

CSPの平均圧は拍動の有無および拍動の周波数の違いにかかわらず、各試行内で一定にしてある。また、すべての周波数において拍動圧(PP)は30 mmHgで制御したが、サーボ制御の機械的特性のために系統的に2、3、4 Hzの周波数において1 Hzの周波数よりもわずかに拍動圧が大きくなった(エラーバーはこの縮尺では見えないほど小さい)。このように差が僅かであっても、差が系統的であれば統計的には有意差が出る。したがって、実験結果を解釈するときは、P値だけでなく生理学的な常識をはたらかせる必要がある。この例では、最初の白抜きを除外した5つの列におけるSNAやAPの違いは、拍動圧の差によるものではなく、拍動の周波数の違いによるものであると解釈するのが妥当であろう。

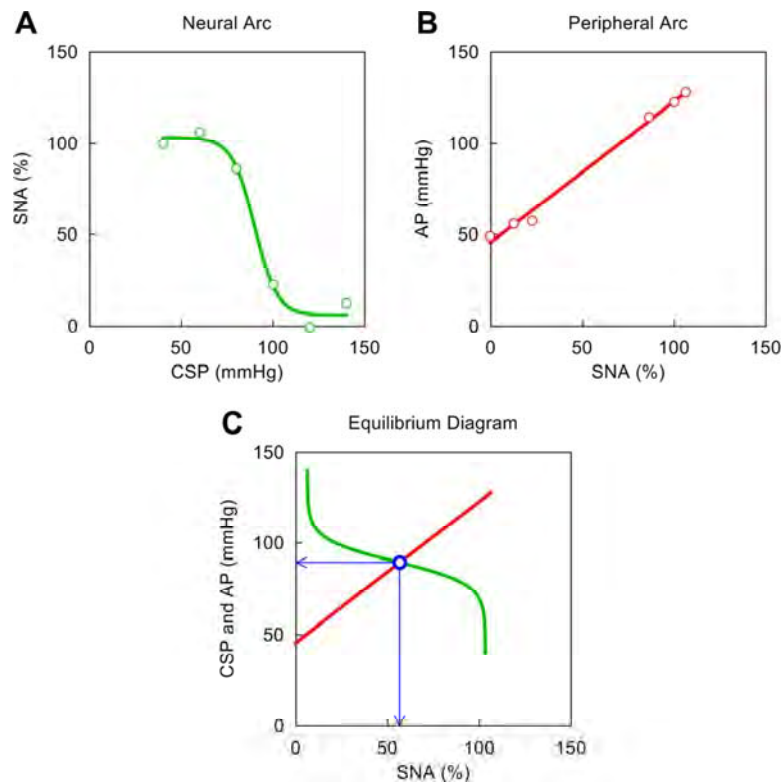


図5 動脈圧受容器反射の静特性

A: 中枢弓の入出力関係. B: 末梢弓の入出力関係. C: 平衡線図. CSP: carotid sinus pressure, SNA: sympathetic nerve activity, AP: arterial pressure. Cの青丸: 動脈圧受容器反射の負帰還ループを閉じたときの動作点. 青矢印: 動作点における血圧と交感神経活動の値.

### 動脈圧反射の静特性

ここまで述べてきたように、動脈圧反射によるSNAやAPの応答は、入力（平均血圧）だけでなく、拍動の有無や、拍動の周波数によって影響を受ける。このような性質を理解するには、動脈圧反射の静特性と動特性を合わせて考える必要がある。静特性は圧受容器への入力に対する定常応答を記述したものであり、すでに述べた逆シグモイド状の非線形な入出力関係は、動脈圧反射の静特性を表したものである。

私たちは動脈圧反射の静特性を調べるために、麻酔下のウサギを用いてCSPに1ステップ60秒の階段状の圧変化を加えて、SNAとAPの定常応答を調べた。そうすると、動脈圧反射の中枢弓（neural arc）は、CSPが上昇するほどSNAが逆シグモイド曲線状に低下する非線形な静特性を示した（図5A）。これに対して、動脈圧反射の末梢弓（peripheral arc）は、SNAが上昇するほどほぼ直線的にAPが上昇する静特性を示した（図5B）。このことから、動脈圧反射にみられる逆シグモイド状の非線形特性は、通常の生理的範囲内においては主に中枢弓の静特性に由来することが分かった。

ここで、中枢弓の縦軸と横軸を交換して、中枢

弓と末梢弓の静特性を圧-SNA平面上に重ねて描くと、動脈圧反射の平衡線図（equilibrium diagram）が得られる<sup>4-6</sup>。平衡線図において、中枢弓と末梢弓が交わる点（青丸）が、動脈圧反射の負帰還ループを閉じたときの平衡点であり、通常の状態ではこの平衡点（=動作点）を中心に圧制御が行われることになる（図5C）。

### 動脈圧反射の動特性

生体システムの応答は多くの場合、動的であり、定常応答に達するまでに各システムに特有の時間経過を示す。このようなシステムの動特性を評価するために、私たちは工学の分野で用いられている白色雑音法<sup>7,8</sup>というシステム同定法を循環生理学研究に導入して、動脈圧反射の動特性を調べた。白色雑音法は生物実験のようにノイズの多い中で、短時間にシステムの線形応答を推定するのに適している。

図6Aにウサギの動脈圧反射の中枢弓の伝達関数（黒線）とそれを数学モデルで近似したもの（緑線）を示す。中枢弓の伝達関数は周波数が0.01～0.5 Hzの範囲では、入力周波数が高くなるにしたがってゲインが増大する右上がりの性質（微分特性）を示す<sup>9</sup>。一方、周波数が0.8 Hzよりも高くなると、入力周波数が高くなるにつれてゲインは

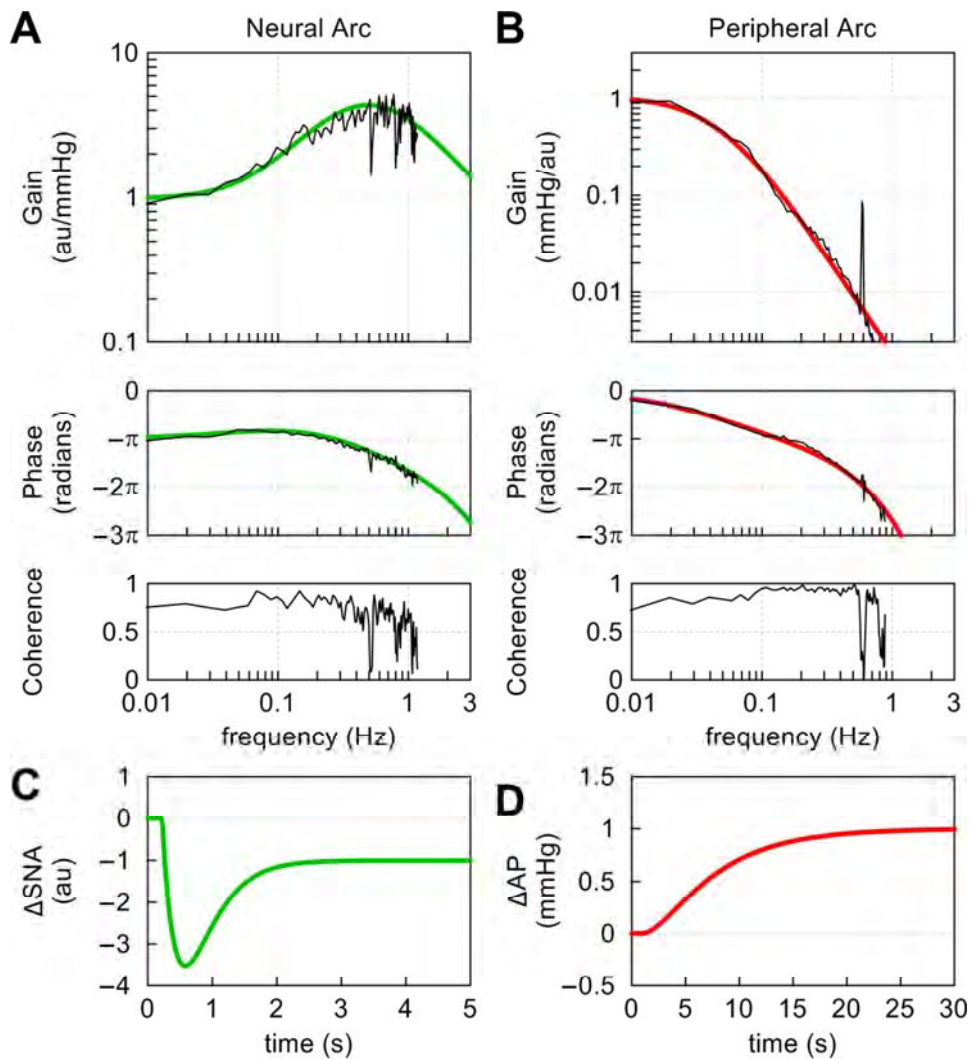


図6 動脈圧受容器反射の動特性

A: 中枢弓の伝達関数. B: 末梢弓の伝達関数. C: 中枢弓の伝達関数に対応するステップ応答. D: 末梢弓の伝達関数に対応するステップ応答. SNA: sympathetic nerve activity, AP: arterial pressure.

低下する(高域遮断特性)。ここでは1 Hz以上の周波数における実測の伝達関数を示していないが、別の実験から1 Hz以上の周波数で伝達関数のゲインがなだらかに低下することを確認している<sup>10)</sup>。このため、ウサギの動脈圧反射の中枢弓は、0.5~0.8 Hzの入力周波数に対して最も大きなSNAの応答を示すことになる。中枢弓の位相は周波数が低くなるにつれて $-\pi$ ラジアンに近づく。これは圧反射の中枢において位相が反転し、定常応答でみたときにCSPが上昇すればSNAが低下することを意味する。入出力間の線形性の指標であるコヒーレンスは0.5 Hz付近での低下を除いて0.7ぐらいであった。この0.5 Hzにおけるコヒーレンスの低下は、圧入力に関係のない内因性のSNAの呼吸性変動によるものと考えられる。

図6Bに動脈圧反射の末梢弓の伝達関数(黒線)とその近似モデル(赤線)を示す。末梢弓の伝達関数は、入力周波数が高くなるほどゲインが低下す

るローパスフィルターの性質を示す。このため、たとえSNAが速く変化してもAPはゆっくりとしか応答できない。末梢弓の位相は周波数が低くなるにつれて0ラジアンに近づく。これは末梢弓の定常応答は同相であり、SNAが上昇すればAPが上昇することを意味する。コヒーレンスは0.6 Hz付近での低下を除けば、0.7~0.9の値を示している。この0.6 Hzにおけるコヒーレンスの低下は、人工呼吸による外因性のAP変動によるものである。ゲイン線図においても0.6 Hz付近に鋭いピークがみられるが、これは動脈圧反射の性質ではない。コヒーレンスの大小から考えても、末梢弓のほうが中枢弓に比べて、より線形的であると考えられる。

図6Cと6Dは中枢弓と末梢弓の動特性をステップ応答で示したものである。中枢弓においてはSNAの応答が数秒で定常応答に達するのに対して、末梢弓においてはAPの応答が20~30秒かけ

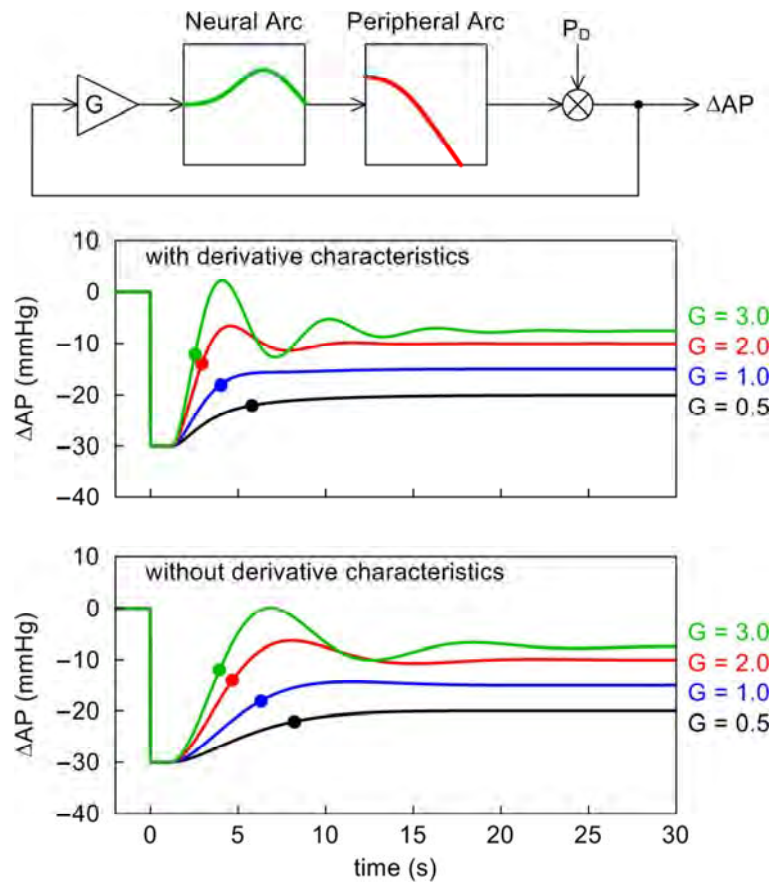


図7 動脈圧反射の線形応答のシミュレーション。

微分特性があるとき(上)とないとき(下)のステップ状の外乱(PD)に対する血圧応答( $\Delta AP$ )の比較。

●は各条件における80%到達時間。

て定常応答に達する。このような動特性の違いから、中枢弓は末梢弓の応答の遅さを代償し、反射弓全体の応答特性を高速化していると解釈することもできる<sup>9)</sup>。図7は動脈圧反射の動特性のみを考慮したシミュレーションの結果である。動脈圧反射のゲイン( $G$ )を0.5、1.0、2.0、3.0と変化させた状態で、ステップ状の外乱( $P_D$ )に対する血圧応答( $\Delta AP$ )を比べると、中枢弓の微分特性の存在によって、定常応答の80%に達する時間が30%ほど改善することが分かる。この例のように、動特性だけを考慮したモデルでは、外乱を加える前のAPレベルを0として、そこからの変化はシミュレーションできるが、APの絶対値はシミュレーションできないという制限がある。

#### 動脈圧反射の統合モデル

続いて、動脈圧受容器反射の静特性と動特性を組み合わせ、統合モデルを作ること考えてみる<sup>11~13)</sup>。中枢弓の静特性は非線形(static nonlinear)であるが、伝達関数で表される動特性は線形(dynamic linear)である。このため、静特性と動特性を直列つなぎで組み合わせるときに、dynamic linear-static nonlinearモデルとstatic

nonlinear-dynamic linearモデルの2つが考えられ、この2つのモデルでは中枢弓全体としての応答が異なってくる(後述)。これに対して、末梢弓については静特性がほぼ線形(static linear)なので、伝達関数で表される線形な動特性と組み合わせるときに、どちらが先になっても末梢弓全体としての応答は同じである。

静特性と動特性を組み合わせるときに、次のように工夫する。まず、静特性の側でゲインを決定するために、動特性の定常ゲイン(周波数が0に漸近するときのゲイン)を1に正規化する。さらに、中枢弓における符号の反転を逆シグモイド状の静特性に帰着させるために、もともと逆相で推定される中枢弓の伝達関数の位相を同相にしておく。表1に動特性と静特性のモデルとそのパラメータを示す。

#### dynamic linear-static nonlinearモデルの振る舞い

中枢弓をdynamic linear-static nonlinearモデルで近似して、CSPの平均圧を保ったまま入力圧に図2と同じ拍動を加えたシミュレーション結果を図8に示す。なお、末梢弓の出力に脈圧を模擬するサイン波を加えているが、負帰還ループを閉じ



表 1 シミュレーションで用いた関数とパラメータの値

Neural Arc (Dynamic Linear)	
$H(f) = \frac{1 + \frac{f}{f_{C1}} j}{\left(1 + \frac{f}{f_{C2}} j\right)^2} \exp(-2\pi f L j)$	$f_{C1} = 0.06, f_{C2} = 0.6, L = 0.2$
Neural Arc (Static Nonlinear)	
$y = \frac{P_1}{1 + \exp[P_2(x - P_3)]} + P_4$	$P_1 = 95, P_2 = 0.15, P_3 = 90, P_4 = 5$
Peripheral Arc (Dynamic Linear)	
$H(f) = \frac{1}{1 + 2\zeta \frac{f}{f_N} j + \left(\frac{f}{f_N} j\right)^2} \exp(-2\pi f L j)$	$f_N = 0.05, \zeta = 1.2, L = 0.9$
Peripheral Arc (Static Linear)	
$y = ax + b$	$a = 0.8, b = 45$

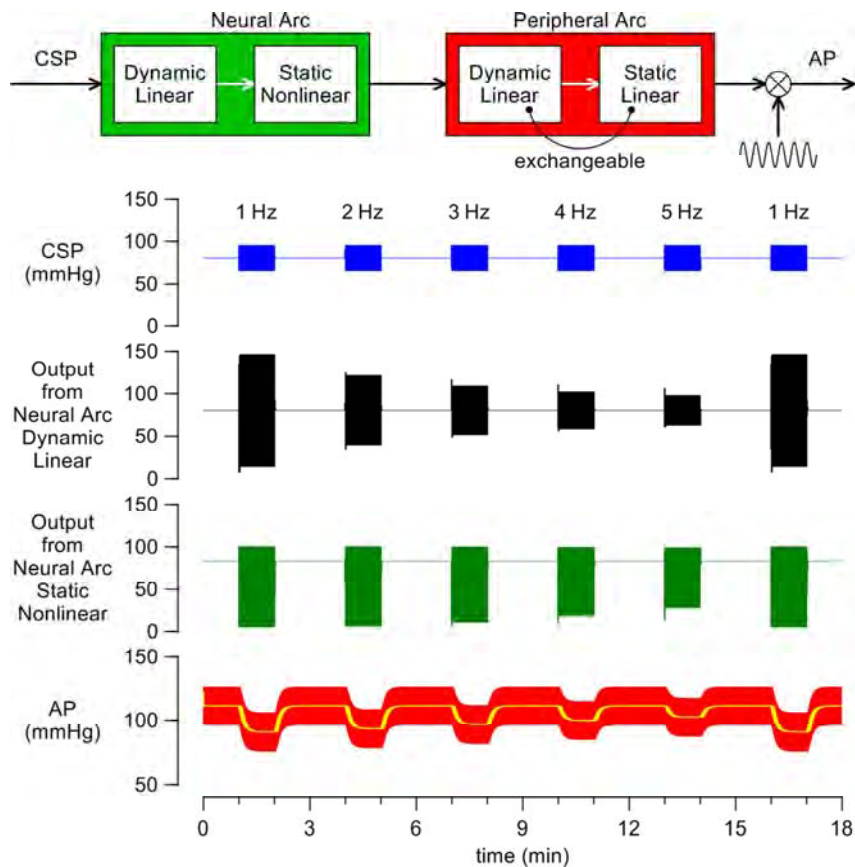


図 8 中枢弓を動的線形要素-静的非線形要素の並びでモデル化したシミュレーション結果。CSP: carotid sinus pressure, AP: arterial pressure. 1 Hz の拍動を加えたときの AP の低下がそれより高い周波数の拍動を加えたときに比べて大きい。

ないシミュレーションにおいては、このサイン波はみかけの脈圧を作る意味しか持たない。もしも、負帰還ループを閉じたシミュレーションを行うときには、脈圧の大きさ、脈圧の周波数によって

血圧応答が変わってくることになる。

このモデルでは、CSP の平均値を表 1 のシグモイド曲線の中点(P3)よりも少し低くしてある。図 8 の 2 段目は中枢弓の dynamic linear 要素からの

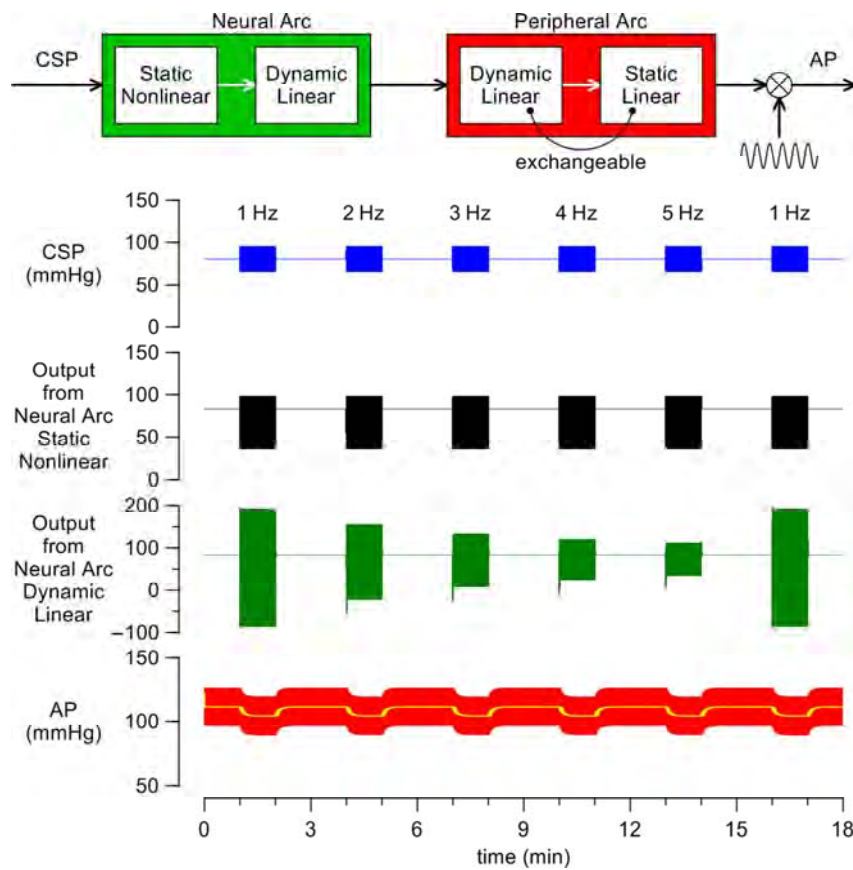


図9 中枢弓を静的非線形要素-動的線形要素の並びでモデル化したシミュレーション結果  
CSP: carotid sinus pressure, AP: arterial pressure. 拍動によってAPは低下するが、拍動の周波数を変えてもAPの低下の程度は変化しない。

出力を示したものである。中枢弓の動特性は1 Hz以上でゲインが低下していくので(図6A)、拍動の周波数が1 Hzのときに拍動の振幅は最も増幅されて最大となる。これに対して、拍動の周波数が5 Hzのときには、あまり振幅は増大しない。図8の3段目は中枢弓のstatic nonlinear要素からの出力を示したものである。中枢弓の静特性は逆シグモイド状なので、ここで信号の符号が反転し、上向きの入力に対して下向きの出力が出る。CSPの平均値がシグモイド曲線の中点よりも少し低いとき、上向きの入力(下向きの出力)は飽和しにくく、下向きの入力(上向きの出力)は飽和しやすい。このため、中枢弓のstatic nonlinear要素からの出力は基線レベルに対して上下非対称となる。この非対称性は中枢弓のdynamic linear要素からの出力の振幅が大きいほど強い。これが末梢弓のローパスフィルター特性によって平滑化されると、図8の4段目のようなAP変化が得られることになる。このモデルではAPの低下は拍動の周波数が1 Hzのときのほうが5 Hzのときよりも大きく、図2に示した実験結果をうまく説明できる。

図3において拍動の影響を説明するとき、入力として非常に大きな振幅の拍動を例にあげた。し

かし、動脈圧反射の中枢弓の微分特性によって、図8の2段目に示すように脈圧が増幅されるので、実際には拍動の振幅が図3ほど大きくなっても、十分に拍動の影響が観察されることになる。

#### static nonlinear-dynamic linear モデルの振る舞い

中枢弓をstatic nonlinear-dynamic linearモデルで近似して、CSPの平均圧を保ったまま入力圧に拍動を加えたシミュレーション結果を図9に示す。図9の2段目は中枢弓のstatic nonlinear要素からの出力を示したものである。CSPの平均値がシグモイド曲線の中点よりも少し低いので、上向きの入力(下向きの出力)は飽和しにくく、下向きの入力(上向きの出力)は飽和しやすい。このため、中枢弓のstatic nonlinear要素からの出力は基線レベルに対して上下非対称となる。図8と違う点は、中枢弓のstatic nonlinear要素からの出力は拍動の周波数によらず振幅が同じになっていることである。図9の3段目は、中枢弓のdynamic linear要素からの出力であるが、これは拍動の周波数が1 Hzのときのほうが5 Hzのときよりも振幅が大きい。しかし、中枢弓のdynamic linear要素は基線に対して上下に同じ割合で振幅を変えるだけ

なので、その出力が末梢弓のローパス特性によって平滑化されると、**図 9** の 4 段目に示すように拍動の周波数に関係なく同じ程度だけ AP が低下することになる。つまり、このモデルでは拍動による AP の低下は説明できるが、拍動の周波数の影響はうまく説明できない。

### まとめ

本稿のシミュレーションでは動脈圧反射の中枢弓の第一近似モデルとして、dynamic linear–static nonlinear モデルと static nonlinear–dynamic linear モデルとを比較し、前者のほうが動脈圧反射における一見複雑な応答を説明するのに都合が良いことを示した。しかし、実際には非線形性は圧受容器における入力圧から求心性神経の段階、求心性神経から遠心性交感神経までの中枢経路のいずれの段階でも起こりうるので、生体の動脈圧反射機能はさらに複雑であると想定される。また、動脈圧反射の求心性神経は単一ではなく、閾値が低く発火頻度が高い有髄性の A 線維と、閾値が高く発火頻度が低い無髄性の C 線維を含む<sup>14)</sup>。これらがどのように静特性や動特性の決定に関与するかを現在調べている最中である。本稿では白色雑音法を用いてシステムの線形応答のみを推定したが、原理的には 2 次以上の入出力関係<sup>(注釈)</sup>まで計算すれば、非線形な応答も含めて同定できるはずである。現在のところ、生物実験における記録データ長の限界などから、白色雑音法による非線形解析についてはあまり進んでいないが、何らの前仮定なくシステム同定できることは魅力であり、今後の研究課題である。生体の複雑な応答を理解するには、単に経路を同定するだけでなく、要素間の関連を保ったままで、定量的に機能を評価するような研究を進めていく必要がある。

### 注釈)

1 次の入出力関係(システムの線形応答)

$$y(t) = \int_0^L h(\tau)x(t-\tau)d\tau$$

2 次以上の入出力関係

$$y(t) = \int_0^L h(\tau)x(t-\tau)d\tau + \int_0^L \int_0^L g(\tau_1, \tau_2)x(t-\tau_1)x(t-\tau_2)d\tau_1d\tau_2 + \int_0^L \int_0^L \int_0^L k(\tau_1, \tau_2, \tau_3)x(t-\tau_1)x(t-\tau_2)x(t-\tau_3)d\tau_1d\tau_2d\tau_3 + \dots$$

x(t): 入力

y(t): 出力

h(τ): 1 次の係数(線形インパルス応答)

g(τ1, τ2): 2 次の係数

k(τ1, τ2, τ3): 3 次の係数

### 文 献

- 1) 川田 徹, 杉町 勝: 動脈圧反射のシステム同定と応用. 心臓 2008; 40: 31–3.
- 2) Chappleau MW, Abboud FM: Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. Circ Res 1987; 61: 648–58.
- 3) Kawada T, Fujiki N, Hosomi H: Systems analysis of the carotid sinus baroreflex system using a sum-of-sinusoidal input. Jpn J Physiol 1992; 42: 15–34.
- 4) Mohrman DE, Heller LJ: LANGE. Cardiovascular Physiology. 7th ed. McGraw Hill: New York; 2010. p.246–50.
- 5) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. Am J Physiol 1999; 276: H2251–61.
- 6) Kawada T, Shishido T, Inagaki M, et al: Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram. Jpn J Physiol 2002; 52: 21–9.
- 7) Marmarelis PZ, Marmarelis VZ: Analysis of Physiological Systems. The White-Noise Approach. New York: Plenum Press; 1978. p.131–80.
- 8) Bendat JS, Piersol AG: Random Data. Analysis and Measurement Procedures. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010. p.173–200.
- 9) Ikeda Y, Kawada T, Sugimachi M, et al: Neural arc of baroreflex optimizes dynamic pressure regulation in achieving both stability and quickness. Am J Physiol 1996; 271: H882–90.
- 10) Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, et al: High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H1149–56.
- 11) Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, et al: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H404–15.
- 12) Kawada T, Uemura K, Kashihara K, et al: A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H2272–9.
- 13) 川田 徹, 李 梅花, 杉町 勝: 動脈圧反射のループ解析と心不全への応用. 循環制御 2011; 32: 139–48.
- 14) Turner MJ, Kawada T, Shimizu S, et al: Sustained reduction in blood pressure from electrical activation of the baroreflex is mediated via the central pathway of unmyelinated baroreceptors. Life Sci 2014; 106: 40–9.

## 特集

## 「1. 血液循環シミュレーション」

## 4. マルチスケール・マルチフィジックス 心臓シミュレータ：UT-Heart

杉浦清了\*、岡田純一\*、鷺尾巧\*、久田俊明\*

### なぜマルチスケール・マルチフィジックスでなければならないか

心臓を中心とした循環器領域はシミュレーション研究を早くから取り入れて活用、発展させてきた研究分野である。1970年代にはじまるGuytonらの循環系のモデルはその後の佐川、菅、砂川ら日本人研究者の業績によって大きく発展し循環器の臨床で問題となるマクロの現象を明解に説明できる極めて有用なものとなった<sup>1-3)</sup>。一方でミクロを対象としたモデル化も長い歴史があり1960年Nobleによって開発された心筋細胞の電気生理モデルは現在では様々な動物種の多様な細胞に応用され、薬剤の効果、遺伝性のイオンチャンネル異常など不整脈研究には必須の要素となっている。さらに骨格筋の収縮機構を検討するために開発されたHuxleyのクロスブリッジモデルを改良し細胞電気生理モデルと組み合わせた心筋の興奮収縮連関のモデルも多く提唱されており病態の解明に貢献している<sup>4,5)</sup>。こうしたミクロとマクロのモデルを統合する試みも行われて来たが従来の数値計算手法とそれを支える計算機の性能の限界により成果は限られたものであった。その後の分子・細胞生物学の発展は我々に詳細かつ膨大な量の知識をもたらしておりミクロモデルの精密化ばかりでなく、分子レベルから細胞、組織、臓器とレベルを越えた知識の統合を図るマルチスケールシミュレーションは益々重要なものとなっている。このようなスケールの問題に加えもう一つの特徴が心臓シミュレーションの実行に困難をもたらしている。心臓シミュレーションの要素としてイオンチャンネルを中心とした電気生理現象、クロスブリッジ動態を中心とした力学を挙げたが循環器病のあらゆる問題に応用できるシミュレーションにはミクロレベルでは細胞のエネルギー代謝、マクロレベルでは組織の変形を厳密に扱う連続体力学、血流の詳細な解析のための流体力学など多様な物理

現象(マルチフィジックス現象)を取り扱う必要がある。このようにマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーションは今日の心臓シミュレーションに不可欠であるが数値計算問題としても非常に高度な問題であるためこれまでは実現されていなかった。

### UT-Heart とは

我々の研究室では2001年より最新の計算科学と医学の融合によるマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart の開発を行ってきた<sup>6-17)</sup>。これは有限要素法という計算手法に基づくモデルで心臓の形状は実際のヒトのマルチスライスCTまたはMRI画像から3次元再構成して作成しているが興奮伝播解析用にはこの心臓形状を約2,000万個の要素に分割し各要素に細胞モデルを埋め込んで計算を行っている。要素数は計算に要する時間を左右するため、できれば少ない方が良いが、あまり大きな要素を使用すると生理的なパラメータでは正常の興奮伝播が再現できなくなるため2つの要求が満たされるように定められている。一方力学の計算は電気生理現象の計算に比べて遥かに複雑であるため約66万個という少ない要素数で行っているが2つの計算は同時かつ連成して進行する。このモデルには興奮伝播と力学現象の両方に大きな影響を与える線維方向ともよばれる心筋細胞の走行や細胞4個分の厚みからなるシート構造と呼ばれる微細な組織構造が再現されているだけでなく、刺激伝導系も独立した要素で作成されている。UT-Heartを他の施設から発表されているモデルから際立たせている特徴の一つに心腔内の血液に対応する流体要素のモデル化がある。流体要素は約40万個の要素に分割されており、その動態を支配するNavier-Stokes方程式の解が収縮弛緩に伴う心臓の壁の運動および弁の動きと厳密に連成して計算されている。また心臓内の興奮伝播に留まらず臨床で記録される心電図との対比検討までを

\*東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻

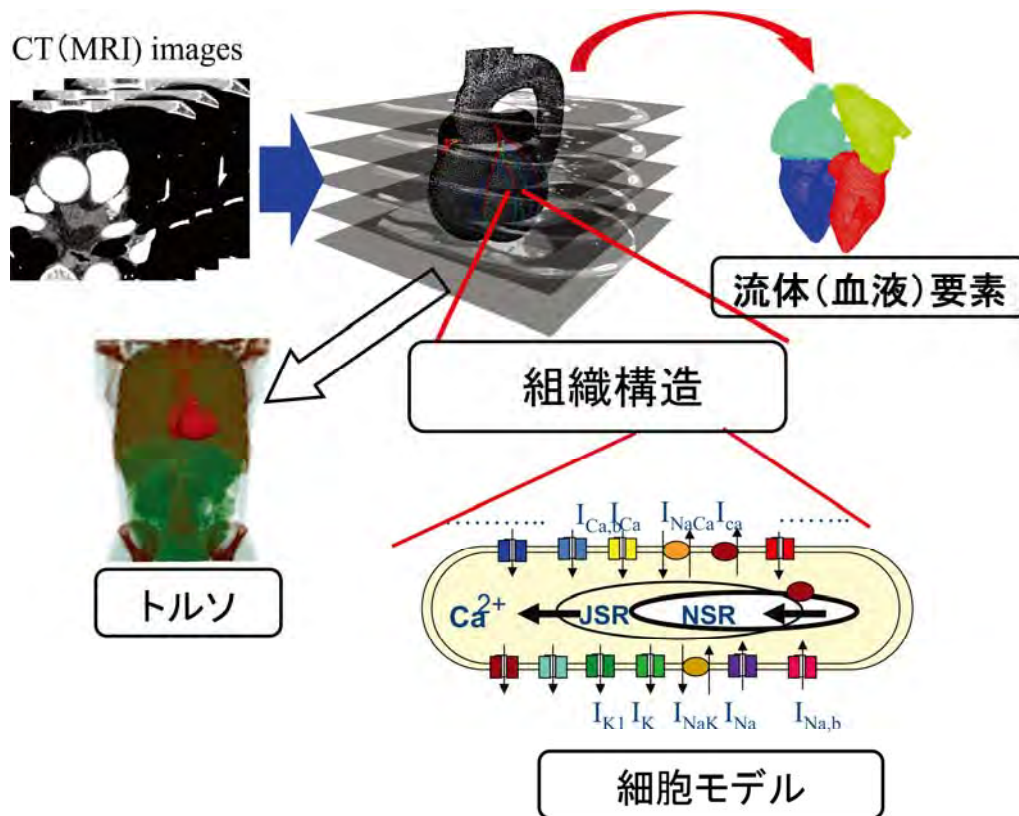


図1 マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart の概要  
 マルチスライス CT(MRI)データに基づく有限要素法モデルの各要素に細胞モデルが組み込まれており、心腔内には血液に相当する流体要素がモデル化されている。心電図解析のためのトルソモデルも作成される。

可能とするために心臓を取り巻く胸郭モデル(トルソ)も CT(MRI)データに基づいて骨格、筋肉、内臓などを区別して作成し、この中を流れる電流の様子を計算している(図1)。

心筋梗塞、狭心症など冠動脈心疾患は循環器領域における大きな問題であり、その研究のためには冠循環のモデル化は必須であるが、これも UT-Heart の重要な要素となっている。CTは冠疾患の診断に広く用いられており心表面を走行する太い冠血管のモデル化は容易であるが、それ以下の小血管や微小循環の構造に関する情報を得ることは現状では困難である。そこで我々は現在 Kassab らによって報告されたブタの冠循環系の分岐の法則に基づいて血管網を構築している。この報告によれば冠動脈は 11 回分岐することによって毛細管に到達し、逆に 12 回合流することで心表面の太い静脈に戻るとされており、我々はこの全階層をマクロモデルとマイクロモデルに2分しマイクロモデルは力学計算の各有限要素内に配置することによって複雑な計算を実行可能なものとした。心臓の壁内を走行する血管は心筋の収縮弛緩による圧迫の結果直径を周期的に変化させ抵抗とともにその容量を変化させる。こうしたメカニズムをモデル化することによって心表面の

動脈で観察される拡張期優位の流れだけでなく各レベル特有の流れのパターンまで再現することができた。

最後に細胞モデルについて述べる。ヒト細胞モデルとしては心室筋には ten Tusscher ら、O'hara ら心房筋、伝導系にはそれぞれ Courtemanche ら、Stewart らの開発したモデルを使用しているがこれら全てについて構成要素であるチャンネルのパラメータからモデル全体にいたるまで簡単に取り換えることができるため疾患モデルなど新しい仮説の検証を行うことも可能である<sup>18~22)</sup>。

構築されたマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの計算には並列計算が用いられるが、このような大規模かつ複雑な計算は商用のプログラムでは計算できないため全てのコードは研究室内で開発したものを使用している。

#### シミュレーションの結果

図2に正常心臓モデルの計算結果を示す。ペースメーカー部位に始まった細胞の興奮は順次隣細胞へと伝播し心房全体に広がる。心室に至ると刺激伝導系を伝わって速やかに伝播した後固有心筋へと広がる。興奮した細胞内ではカルシウム濃度が上昇し、これが引き金となってサルコメ



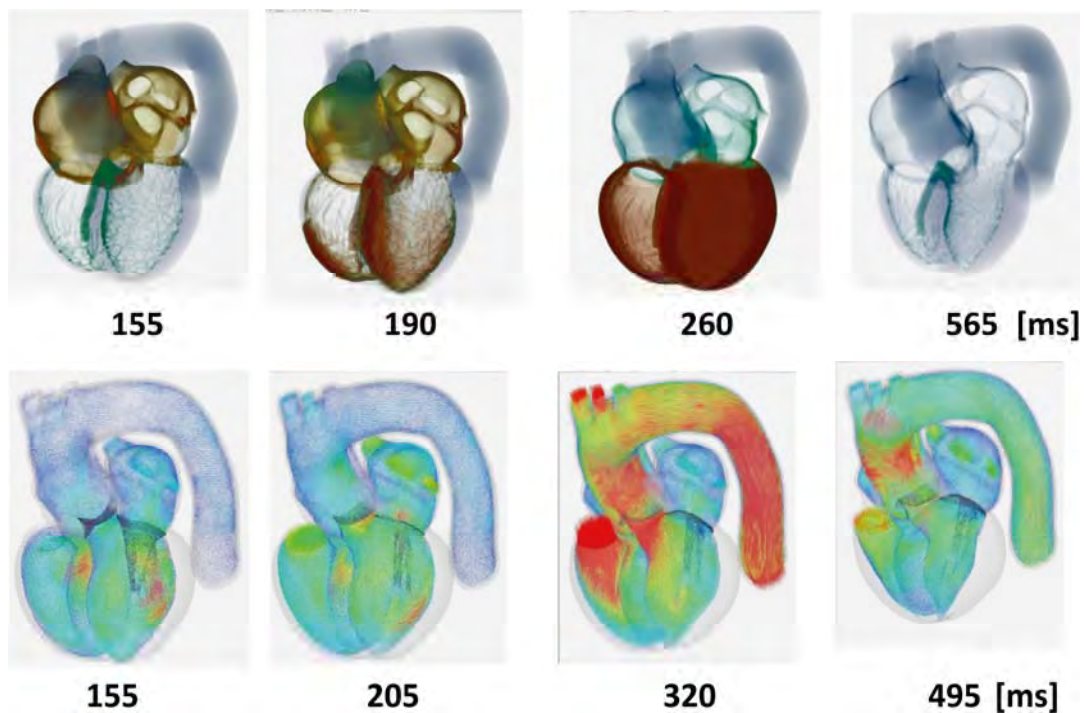


図2 UT-Heartによるシミュレーションの結果

上段：洞房結節にはじまる興奮が心房から心室へと伝播する。脱分極した部位を色の变化で示した。  
下段：収縮弛緩に伴う血流の様子、赤で速い血流を示した。各段の下には心房興奮の始まりからの時間をmsecで示した。

アモデルにおけるアクチンとミオシンの相互作用が細胞の収縮をもたらす。こうした細胞の活動に基づく心臓全体の協調した収縮弛緩が心腔内の圧および血流の発生につながるが、一連の現象は心筋組織の構造中に配列した個々の細胞モデルの自律的な活動に基づいて自然に発生しているものであり人為的な操作は加えられていない。この意味でもこの心臓シミュレータは心臓の生命現象を再現したものと考える。

シミュレーション結果の検証は実際のデータとの比較によって行われるが、これはあたかも心臓シミュレータを診断するように進められる。以下に循環器の臨床で行われる検査に即して実例を示す。心電図は循環器の臨床において必ず行われる検査である。UT-Heartでは心臓モデルとトルソから心周期を通じての体表面電位分布を計算することができる。これは多点マッピングのデータと同等であるが一般臨床では広く用いられていないので標準12誘導との比較を行った。良く知られているように心電図の波形のうちQRS群とよばれる部分は心筋の脱分極相に対応しており、標準12誘導に見られるパターンは刺激伝導系の末端の分布によって決まる固有心筋の最早期興奮部位から広がる興奮伝播様式を反映している。文献に報告されている刺激伝導系の分布を用いて得られた結果は標準的な心電図とよく一致していた。一方で再分極相に対応するT波の

成因については未だに議論が続いており特にその波形に大きな影響を与えると考えられているM-cellと呼ばれる活動電位持続時間の長い細胞の分布については結論が出ていない。しかし様々な病態を反映するT波の波形については大きな影響を及ぼすものであり心電図シミュレーションを行うに当たっては必須の情報である。そこで我々はM-cellの分布を推定するために網羅的な探索を行った。図3の最上部の四角は切り出した心室壁とその中における黒で示したM-cellの分布を表している。黒い部分が無いものはM-cellが存在しない場合に対応する。その下段の三角形は心基部から心尖部にかけての縦方向の活動電位持続時間の分布を示している。この2つの分布の組み合わせによる9通りの細胞分布パターンについてシミュレーションを行った結果を比較した。M-cellを含まず壁の厚み方向には一様な活動電位持続時間を与えても縦方向に分布があれば通常見られるものに近いT波の波形が観察されたことは注目されたが、詳細な波形の検討を行った結果、心内膜側に近い部分にM-cellの集団が存在し心基部から心尖部にかけても比較的大きな分布がある場合に最も正常に近いT波が得られることが分かった<sup>14)</sup>。

心エコー検査も重要な検査であるが現在では壁運動だけではなく血行動態の評価にも活用されている。血液(流体)部分の厳密な計算を行う

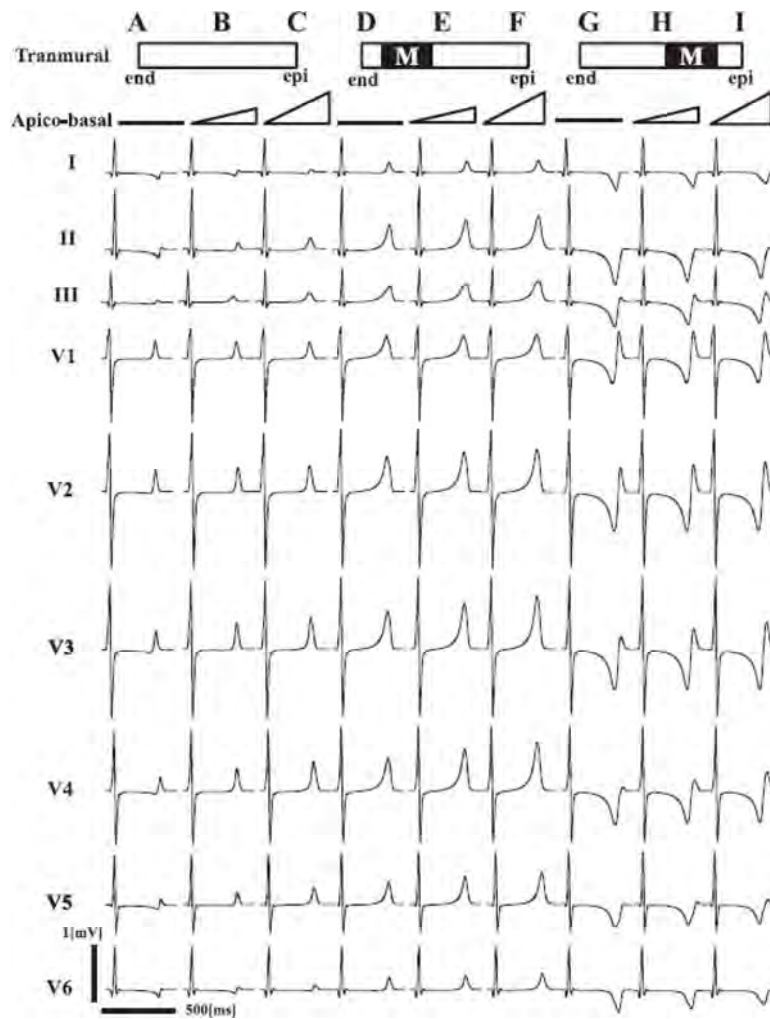


図3 細胞の分布が心電図波形に与える影響

最上段には心室壁の厚み方向における M-cell の分布を、2 段目には心基部から心尖部にかけての活動電位持続時間の分布を示す。(文献 14 より引用)

UT-Heart からは通常の臨床で測定されるものより高い時間、空間解像度で心腔内の圧・血流の情報得られるため、これを心エコー検査で得られるデータと比較することができる。例えば左心室への流入血流の時間変化を検討したところ拡張早期の E 波と心房収縮による A 波からなる二相性の流入パターンが速度の値を含めて再現されていた。同様に大動脈血流パターンや壁運動さらに弁の動きも正常の場合だけでなく心筋梗塞などの病態までモデル上で検討することができた<sup>6,8)</sup>。こうした心行動態の基にある心内圧の変化も心臓カテーテルによる測定と一致するものが心房、心室の各部位で得られている。こうした検証の結果は UT-Heart の妥当性、有用性を示すものであり、以下に紹介する個別心臓モデル開発技術の基礎となっている。

#### 臨床応用

心臓シミュレータの応用範囲は医療機器開発、

創薬など多岐に渡るが、中でも重要な分野として個別心臓モデルの作成に基づくテーラーメイド医療がある。テーラーメイド心臓について説明する。作成にあたってはこれまで説明してきたような手順を踏み CT (MRI) から 3 次元再構成した形状に細胞モデルを分布させ組織構造を再現することが行われ、他の臨床データはこの過程で参考にされるが最終的にはシミュレーション結果が全ての臨床データと整合することが要求される。実際の臨床現場においても医師は同様の過程を頭の中で実行し診断に到達していると考えられるが個別心臓シミュレータの作成はこれを厳密に行っていると言うことができるであろう。こうして作成された心臓モデルが個別の患者の特性を忠実に再現したものであればその心臓に対してインシリコ治療を行い治療への反応を評価するといったことも可能となる。具体的な例として倫理委員会の承認の下に行われた後ろ向き試験から虚血性心筋症、完全左脚ブロックによる

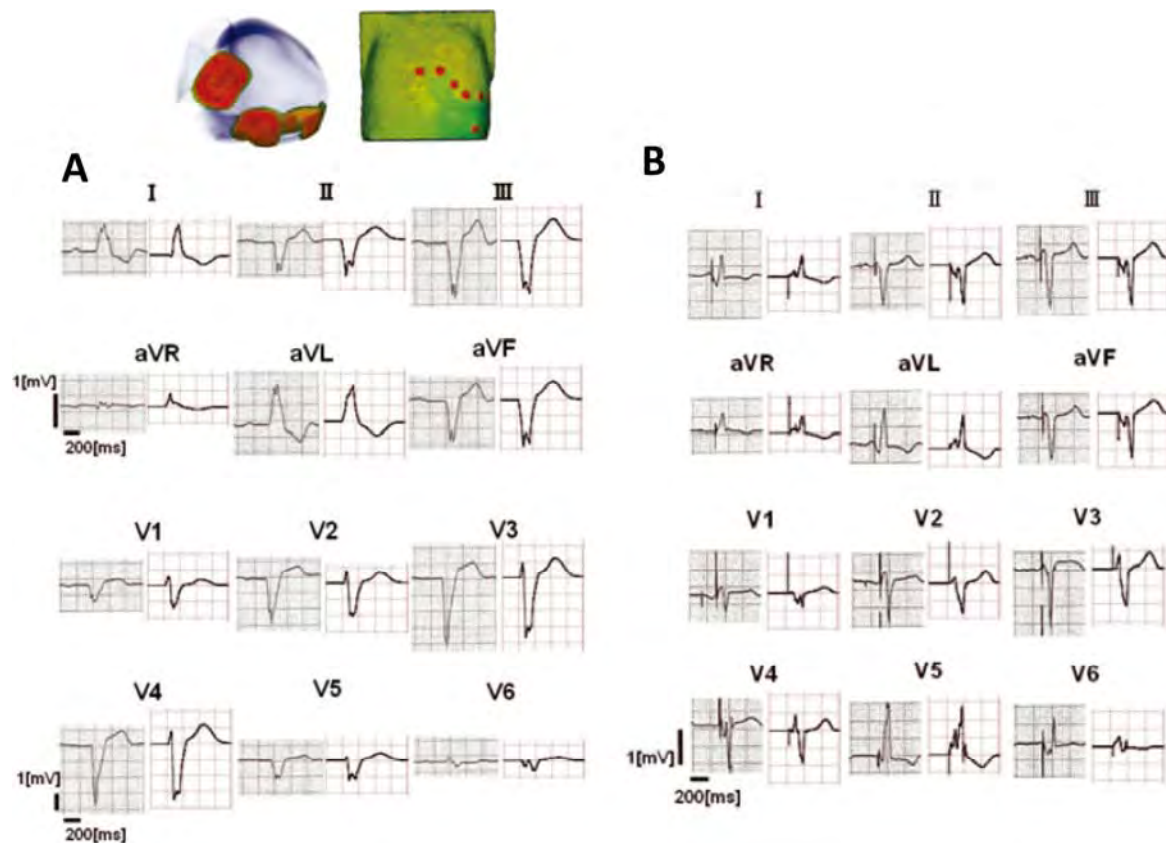


図4 テーラーメイド心臓シミュレーション

心不全症に対し心臓同期療法を受けた患者のペースメーカー植込み前(A)および植込み後(B)の心電図。それぞれ左に実際の心電図、右にシミュレーションによって得られた心電図を示す。(文献12より改変)

心不全治療のために心臓再同期療法が行われた症例を提示する。図4上に来院時のデータを基に作成したモデルとシミュレーションによって得られた心電図をこの症例の実際の心電図とともに示す。ここでは左脚ブロックの作成、不全心筋モデルの導入などの調整を行い心電図の再現に成功しており、データは示さないが脚ブロック特有の壁運動も観察された。このモデルに対して実際と同様の位置に電極を配置し実際のプロトコルに従って両心室ペーシングシミュレーションを行った場合の心電図を実際の心電図と比較して示したものが図4下である。再び良好な一致が得られているがここで強調したいことはこのペーシングシミュレーションで使用したモデルはペーシング前(図4上)のシミュレーションの際に使用したモデルから全く変更されていないことである。この結果は来院時のデータを基に作成されたモデルが本物の心臓の特性を十分に再現していたことの証明であるとともに個別心臓シミュレータが治療効果の予測に活用できることを示している<sup>12)</sup>。現在心不全(心臓同期療法)をはじめとして様々な疾患を含む症例を集積し検討を進めているがシミュレーションの対象もペーシングだけではなく外科手術、薬剤の効果など多

方面に拡大している。

#### おわりに

マルチスケール マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart の概要とその応用の可能性について解説した。すでに臨床応用を目指した検討も開始しているが分子 細胞レベルの新しい知見を加えたさらなるモデルの精密化によってその応用分野を拡大していくことを目指している。

#### 文献

- 1) Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Ann Rev Physiol* 1972; 34: 13-46.
- 2) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-22.
- 3) Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K: Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine heart. *Circ Res* 1985; 56: 586-95.
- 4) Negroni JA, Lascano EC: A cardiac muscle model



- relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 915–29.
- 5) Campbell K: Rate constant of muscle force redevelopment reflects cooperative activation as well as cross-bridge kinetics. *Biophys J* 1997; 72: 254–62.
  - 6) Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H, et al: Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid–structure interaction finite element method. *Biophys J* 2004; 87: 2074–85.
  - 7) Watanabe H, Sugiura S, Hisada T: The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2191–6.
  - 8) Watanabe H, Sugano T, Sugiura S, et al: Finite element analysis of ventricular wall motion and intra-ventricular blood flow in heart with myocardial infarction. *JSME Int J* 2004; Ser C 47: 1019–26.
  - 9) Washio T, Okada J, Hisada T: A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with purkinje fibers and a torso model. *SIAM Review* 2010; 52: 717–43.
  - 10) Washio T, Okada J, Sugiura S, et al: Approximation for cooperative interactions of a spatially-detailed cardiac sarcomere model. *Cell Mol Bioeng* 2012; 5: 113–26.
  - 11) Washio T, Okada JI, Takahashi A, et al: Multiscale heart simulation with cooperative stochastic cross-bridge dynamics and cellular structures. *SIAM J Multiscale Modeling and Simulation* 2013; 11: 965–99.
  - 12) Okada J, Sasaki T, Washio T, et al: Patient specific simulation of body surface ECG using the finite element method. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 309–21.
  - 13) Okada J, Washio T, Hisada T: Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost. *Comput Mech* 2010; 46: 247–58.
  - 14) Okada J, Washio T, Maehara A, et al: Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol* 2011; 301: H200–8.
  - 15) Okada J, Sugiura S, Hisada T: Modeling for cardiac excitation propagation based on the Nernst–Planck equation and homogenization. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2013; 87: 062701.
  - 16) Katayama S, Umetani N, Sugiura S, et al: The sinus of valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1529–35.
  - 17) Sugiura S, Washio T, Hatano A, et al: Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator. *Prog Biophys Mol Biol* 2012; 110: 380–9.
  - 18) ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, et al: A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol* 2004; 286: H1573–89.
  - 19) ten Tusscher KH, Panfilov AV: Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1088–100.
  - 20) O’Hara T, Virág L, Varró A, et al: Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol* 2011; 7: e1002061.
  - 21) Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S: Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 1998; 275: H301–21.
  - 22) Stewart P, Aslanidi OV, Noble D, et al: Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009; 367: 2225–55.

## 特集

## 「1. 血液循環シミュレーション」

5. 予測医療のための  
マルチスケール血流シミュレーション

大島 まり\*

## 要旨

近年、動脈硬化症により狭窄が生じた場合には、ステント留置手術の治療が施されることが多い。しかし、ごくまれであるが、手術後に脳出血や再狭窄を起こす場合があり、手術が脳内の血行動態に与える影響を予測する手法が求められるようになってきた。本研究は、患者の医用計測データであるCT(Computed Tomography)、MRI(Magnetic Resonance Imaging)などの医用画像と3D-1D-0D(3次元-1次元-0次元)によるマルチスケール血流シミュレーションを融合することで、患者の個人の各々の状況に対応した血行動態の予測手法の開発を目的としている。本論文では、患者個別の血管形状モデリング手法とマルチスケール血流シミュレーションの概要について解説する。また、実際の患者の事例に適用した例を紹介し、今後の展開について触れる。

## 緒言

脳梗塞などの循環器系疾患は重篤な状態に至る確率が高く、また寝たきりになる例も多いため、患者本人だけでなく、家族にとっても負担が大きい。高齢化社会を迎える日本において、循環器系疾患の予防は医療だけでなく、社会的にも重要な課題といえる<sup>1)</sup>。循環器系疾患は動脈硬化症等と密接な関わりが指摘されており、発症防止のため未然に治療を施すことが多い。治療法は外科的手術(頸動脈内膜剥離術)が標準的であるが、バルーンカテーテルによる血管拡張術やステント留置術などの血管内治療が選択されるようになってきた<sup>2)</sup>。血管内治療は低侵襲、短期間の入院など、患者の身体的・経済的負担を軽減でき、また高齢患者への施行可能などのメリットがある。一方、日本ではこの治療は2008年4月に健康保険適用になった比較的新しい手法である<sup>2)</sup>。再発や脳内出血の誘発などの課題があり、このようなリスクを軽減し、確実に迅速に手術を行うためには、手

術前に必要な情報を取得し、術後の経過を予測することで手術計画をたてることが重要である。

体内の血管形状、あるいは血流の状態を計測する方法としては、CTやMRI、超音波などの*in vivo*な計測方法が挙げられる。しかし、現段階では空間・時間解像度が十分ではなく、例えば、MRIでは1mm径以下の血流速度などの情報を得ることは不可能である。一方、コンピュータおよびシミュレーション技術の発達により、大規模な血流解析を高速で行うことが可能となり、数値シミュレーションにより血流の及ぼす影響をパラメトリックに検証し、把握することができるようになってきた。また、近年ではCTやMRIなどの医用画像から得られる患者個別の形状や血流の情報と数値シミュレーションを組み合わせた、医用画像に基づく3次元形状モデリングと数値シミュレーション(image-based modeling and simulation)<sup>3,4)</sup>が大きな進展を遂げている。

医用画像に基づく患者個別の血流シミュレーションにおいては、患者個別の血管の幾何形状および速度情報を得ることが、より現実的な血流シミュレーションのカギとなる<sup>5)</sup>。前者の患者個別の血管形状は、近年の医用画像技術の進展により、詳細なデータを得ることが可能である。一方、後者の速度情報については、課題が多い。特に、脳内の血流循環では、頭蓋内のため、超音波計測は困難であり、また、MRIの速度計測の精度も十分とは言えない。そのため、より正確な血流状況の把握のため、医用画像に基づく3次元血流シミュレーションに対して1次元あるいは0次元の解析と組み合わせることにより、流入や流出の境界条件を与えるマルチスケール血流シミュレーションが行われるようになってきた。

本研究では、頸動脈ステント手術などの手術を行った場合の血行動態の予測を目指し、脳循環の血流を把握できるマルチスケールシミュレーション手法の開発を行っている。本報では、医用画像に基づく3次元形状モデリングと数値シミュレ

\*東京大学大学院情報学環・生産技術研究所

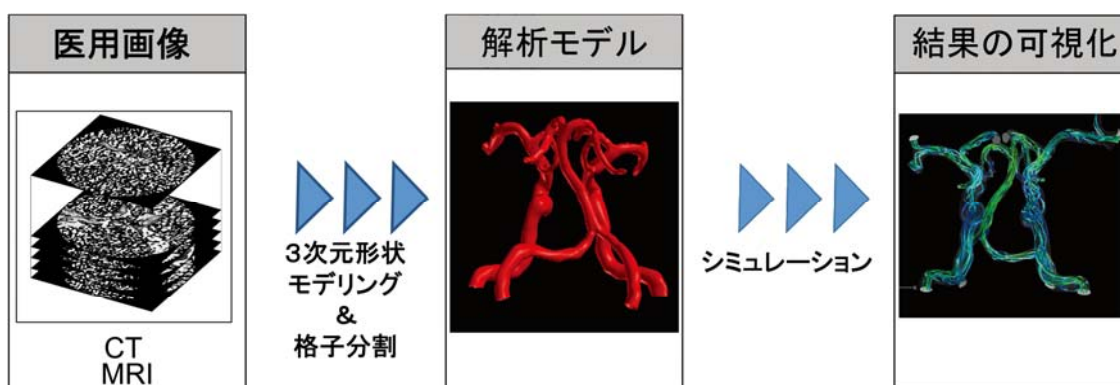


図1 医用画像に基づくモデリングとシミュレーションの概要

ーションの概要を説明する。また患者のデータを用いた実例を示し、血流シミュレーションとその応用についての具体的な例を示す。

### 医用画像に基づく3次元形状モデリングと数値シミュレーション

血行動態は血管形状および血管網の構造に大きく依存するため、患者個別の血管形状を医用画像から得てシミュレーションに生かすことは重要である。医用画像に基づくモデリングとシミュレーションは、図1に示されるように、1)3次元形状作成、2)シミュレーション、3)可視化、の3段階の過程より構成されている。第1の過程である3次元血管形状作成では、医用画像より解析対象となる血管形状を領域分割により抽出し、3次元形状を再構築して血管形状を作成する。その後、数値シミュレーションに必要な要素分割モデルを作成する。第2の過程であるシミュレーションでは、実際に取り扱っている物理現象を数値モデル化し、適切な境界条件を課して解析する。最後の第3の過程である可視化では、シミュレーション結果をコンピュータグラフィックスなどにより可視化する。3次元の形状モデリングの詳細については、文献8)を参照されたい。

### ウィリス動脈環内の血流シミュレーション

医用画像の解像度には限界があるため、MRIの場合には約1mmサイズ以下の血管形状を得ることはできない。しかし、実際には血管網は約 $5\mu\text{m}$ の毛細血管まで分岐し、静脈から心臓に戻る約25mmから $5\mu\text{m}$ の $10^4$ のオーダーにわたるマルチスケールな階層を保つネットワーク構造を成している。したがって、シミュレーションの際には、このようなマルチスケール構造の血管ネットワークを考慮する必要がある。

血管はそのサイズによって血管の材料特性が変化し、直径の大きい動脈は弾性が強く、径の伸縮が大きいのにに対して、直径の小さい細動脈はほぼ剛体で固くなり、径の伸縮は見られない。この

ような血管の特長を生かして、詳細な情報が必要な部位に対しては3次元血流解析を行い、医用画像で解像しきれない細かい部位に対しては1次元-0次元解析により血圧と流量の関係の情報を得て、それらを3次元血流解析の境界条件として与えるマルチスケールシミュレーションが行われるようになってきている<sup>7,8)</sup>。様々な手法が提案されているが、脳血管の特長を生かして、解剖学的な知見と血管の持つフラクタル性に基づいて血管網を数値モデル化したマルチスケールシミュレーションについて紹介する。解析手法の詳細については、文献8)と9)を参照されたい。

適用例として2人の患者の症例を挙げる。Case Aは57歳の男性であり、Case Bは63歳の女性である。Case Aは全てのウィリス動脈環の血管があるのに対して、Case Bは右側のPCA(Posterior Cerebral Artery)がhypoplasiaとなっているため、医用画像には現れていない。図2にMRAより構築された解析に用いた形状モデルを示す。

図3と図4はCase AとCase Bのそれぞれにおいて、通常用いられている境界条件である自由流出(a)とマルチスケール流出境界条件(b)のウィリス動脈内の流量分配に与える影響を示している。なお、心臓の収縮ピーク時での流量( $\times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{s}$ )を示している。流入境界条件としては、両方のケースとも左右のICAとVAの流量比は1対3として与えている。自由流出境界条件は、医用画像から得られた解析領域の影響のみが流量分配に影響を与える。一般に、血圧や流量分配は末梢血管によって決定される。マルチスケール流出境界条件では、このような毛細血管を含めた末梢血管網の影響を考慮している。

Case Aでは、自由流出境界条件の場合には、ICAとVAの流量比が1対3であることから、流量の多いAnterior circulationから流量が少ないPosterior circulationに血液が流入している。一方、マルチスケール流出境界条件を用いた場合には各血管の抹消血管網の影響を受けてPosterior Circulationの血管抵抗が高くなり、反対のPosterior

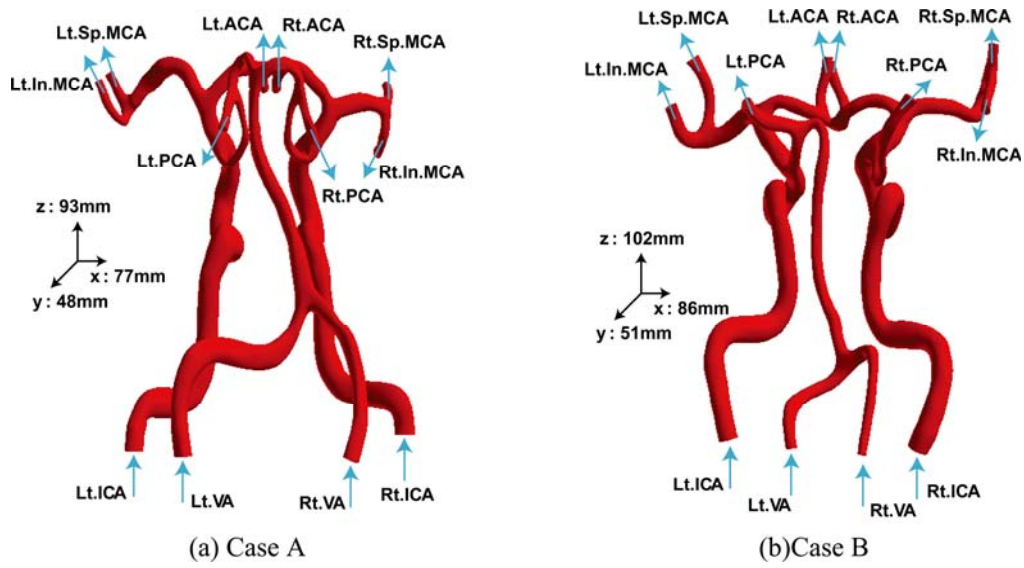


図2 医用画像から抽出されたウィリス動脈輪の解析モデル<sup>9)</sup>

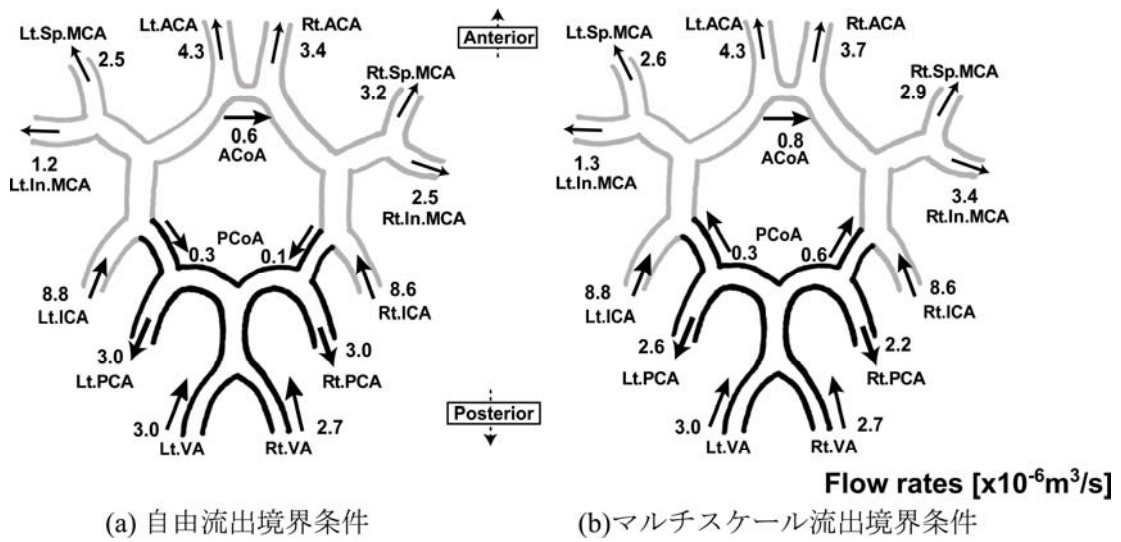


図3 Case Aにおける流出境界条件の流量分配に与える影響<sup>9)</sup>

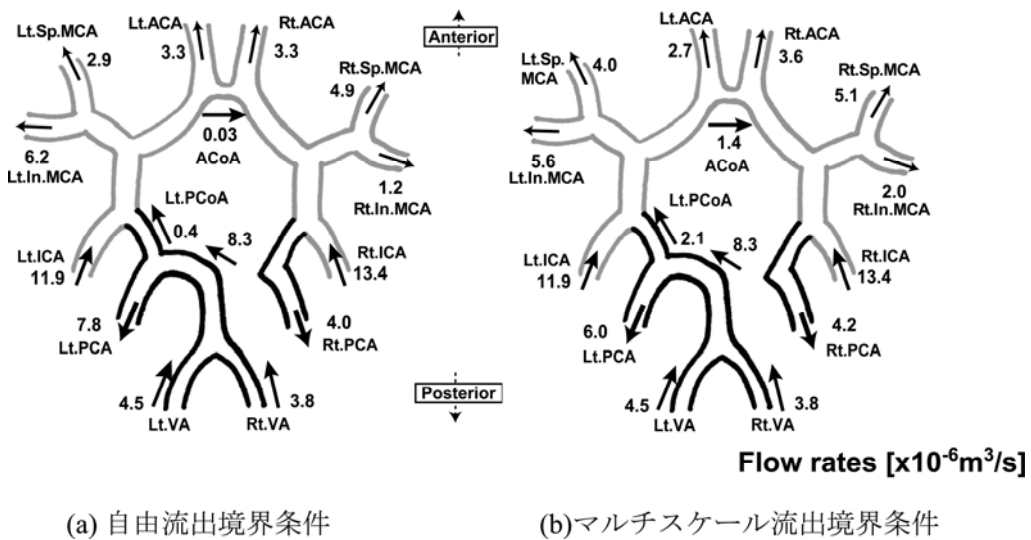


図4 Case Bにおける流出境界条件の流量分配に与える影響<sup>9)</sup>

Circulation から Anterior circulation へと流入していることがわかる。

また、Case B は右側の PCA がいないことから、自由流出境界条件では、全体的に Anterior および Posterior circulation とともに左側のほうが右側より流量が多くなっている。マルチスケール境界条件を用いることにより、左側から右側に流れる collateral flow を再現することが可能となり、Anterior Circulation から Posterior circulation とともに脳全体の脳循環が保たれることが示されている。したがって、医用画像から得られる血管形状や速度情報とともに、医用画像情報の解像度の制約から得ることのできない流出境界条件などの細かい血管の影響も血流シミュレーションに含める必要がある。1次元と0次元シミュレーションを末梢血管として表現し、境界条件として3次元解析にフィードバックするマルチスケールシミュレーションは、より現実に近い生体情報を模擬することが可能であり、また、3次元解析のように計算時間もかからないため、計算効率の面でも効果が高い。

## 結 言

マルチスケール血流シミュレーションを用いることにより、医用画像では得ることのできない流出境界条件を算出し、3次元血流解析の境界条件として設定することが可能となった。また、バイパス手術後の血流回復の予測などの可能性を持っていることから、循環器系疾患の診断・治療のための支援ツールのプラットフォームとなりえる。

今後は、得られたシミュレーション解析結果の検証が重要である。また、Auto regulation などの生理学的な反応を加味した全身循環の考慮、狭さくなどの疾患を有する場合のケース・スタディや、血栓形成など、さらに *in vivo* な環境を再現できるようなマルチスケールおよびマルチフィジックスな側面を取り入れた数値モデルの開発が必要と考えられる。しかし、一般に詳細モデルを用いたシミュレーションは計算時間が長い。そこで、詳細解析によって得られる知見を用いて物理的な特長を抽出した簡易モデルを開発して計算時間の短縮化を図ることで、臨床における血流シミュレーションの新しい展開が期待できると考えられる。

## 文 献

- 1) 脳卒中治療ガイドライン 2009  
<http://www.jsts.gr.jp/main08a.html>.
- 2) International Carotid Stenting Study investigators: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study). *Lancet* 2010; 375: 985–97.
- 3) Taylor CA, Draney MT, Ku JP, et al: Predictive medicine: computational techniques in therapeutic decision-making. *Comput Aided Surg* 1999; 4: 231–47.
- 4) Oshima M, Torii R, Kobayashi T, et al: Finite element simulation of blood flow in the cerebral artery. *Comput Methods in Appl Mech Eng* 2001; 191: 661–71.
- 5) Taylor CA, Steinman DA: Image-based modeling of blood flow and vessel wall dynamics: applications, methods and future directions: Sixth International Bio-Fluid Mechanics Symposium and Workshop, March 28–30, 2008 Pasadena, California. *Ann Biomed Eng* 2010; 38: 1188–120.
- 6) Liang F, Takagi S, Himeno R, et al: Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valvular and arterial stenosis. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 743–55.
- 7) Liang F, Fukasaku K, Liu H, et al: A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. *Biomed Eng Online* 2011; 10: 84.
- 8) Torii R, Oshima M: An integrated geometric modelling framework for patient-specific computational hemodynamic study on wide-ranged vascular network. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2012; 15: 615–25.
- 9) 徳田茂史, 杉山 聡, 畝村 毅, 大島まり: 循環系血流解析における末梢血管網を考慮した流出境界条件のモデリング. 学会論文集 (B 編) 2008; 4: 871–8.
- 10) Oshima M, Torii R, Tokuda S, et al: Patient-specific modeling and multi-scale blood simulation for computational hemodynamic study on the human cerebrovascular system. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 2153–65.

[Summary] This study has presented the multi-scale simulation method to consider the cerebral circulation. Even though the blood flow simulation is conducted for a localized region, it needs to include the effects of the microcirculation in order to reproduce the physiological conditions. This study aims to model outflow boundary conditions such that the *in vivo* simulation can be conducted to investigate the changes in the flow behavior. Comparing the results of the present method to those of zero pressure and peripheral boundary conditions, the multi-scale simulation shows the changes in the flow distributions in the cerebral circulation.



## 特集

「第34回総会シンポジウム3：新しい高血圧治療法」

1. 焼灼術（腎神経アブレーション）の  
様々な疾患における効果

熊谷裕生\*

**座長：**「腎神経アブレーションの様々な疾患における効果」と題しまして、防衛医科大学校腎臓内分泌内科の熊谷先生にお願いします。略歴とかは抄録のほうに記載されておりますので、早速、先生にお話しただこうと思います。先生、よろしくお願ひいたします。

**熊谷：**皆さま、おはようございます。重見先生、天谷先生、このすばらしい機会を与えていただきましてありがとうございます。

本日お話しさせていただく内容ですけれども、本態性高血圧、糖尿病、慢性腎臓病における高血圧の原因として、中枢神経系の電氣的活動の亢進が重要であると私どもは考えております。ナトリウム、アンジオテンシンIIやアルドステロンが延髄の交感神経の中樞、すなわち rostral ventrolateral medulla (RVLM)つまり延髄吻側腹外側（えんずい・ふんそく・ふくがいそく）領域の神

経細胞（ニューロン）の電氣活動を亢進させるというのが本態性高血圧の原因の一つであろうと考えています。

交感神経系が高血圧の原因だというならば、それを焼いてファンクションを落としてしまおうという画期的な治療が、2009年からオーストラリアで始まりまして、治療抵抗性の患者さん、いま世界でも1万人ぐらい、この治療を受けておるそうですけれども、1回焼いただけで著明な降圧が最低2年ぐらひは続いているという画期的な方法が、施行されております。さらに高血圧を治療するだけじゃなくて、うっ血性心不全や蛋白尿を減らすなどの効果も言われているわけでありませう。

これは私どもが考える、中枢神経系が高血圧をもたらすメカニズムです（図1）。この延髄の吻側の腹外側に神経細胞がたくさんありまして、その神経細胞、ニューロンの電氣活動が亢進すると、心臓へ行く交感神経を亢進させる。第2胸髄（Th2）

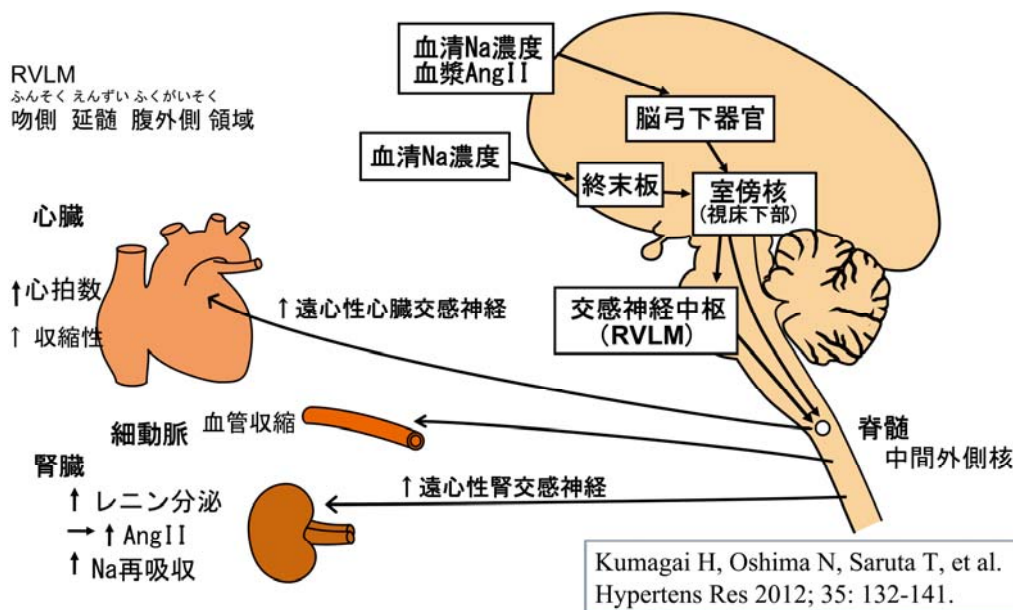


図1 中枢神経系(RVLM)の電氣活動亢進が本態性高血圧の原因である。

辺りから節前線維が出て、1回、節で乗り換えて心臓を支配する遠心性交感神経活動が亢進して、heart rateが増えるほか、短期的には心臓の収縮性が増します。それから血管を支配する交感神経が亢進すると、血管をキュッキュッと締めつけて血圧を上げるということですね。

腎臓を支配する交感神経は胸髄 Th12 ぐらいから出ておりますけども、1回、節で乗り換えて、腎交感神経活動が亢進すると腎臓でレニンという酵素をつくる。それによってアンジオテンシン II という小さいペプチドができて、血管を収縮させるとか、心肥大を起こす。それから腎交感神経活動が亢進すると、ナトリウムが再吸収される。1回、糸球体で濾過されて尿に出たナトリウムイオンを、尿から血液の中へ戻すというのをつかさどっているのも腎交感神経の大事な役割であります。細い血管と同様に、腎動脈あるいはもっと末梢の腎細動脈を収縮させる。こういうことが交感神経中枢の電気活動が亢進すると、末梢で起こってくるのであります。

交感神経活動というのは、heart rateを増やすとか contractility をよくするという短期的にはいい仕事をするわけですが、成長因子であり、増殖因子でもあるものですから、長期間、交感神経活動の亢進が続きますと心肥大を起こしてくる、あるいは心不全に至る。あるいは血管の壁ばかり増殖させて内腔が狭くなるので、脳梗塞や心筋梗塞が起こりやすくなるということで、「長期間、交感神経活動が亢進するという事は、心血管イベントのリスクである」ということは先生方も賛成してくださると思います。

延髄のところの断面をお示しします。延髄の上のほう、延髄の下のほう、あるいはこの心臓の交感神経が出ていく胸髄の Th2 番の高さの、3つの断面を示しますけども、このように延髄の上のほう、吻側の方にこういう紫色で書いた領域があって、これが RVLM です。この中に神経細胞がたくさんあって、これらの電気活動が亢進すると、末梢の交感神経活動が亢進する。すなわち心拍数を増やすとか血管を収縮させるとかレニンを分泌させる、ナトリウムを再吸収させるわけです。

後で示しますように「交感神経活動が亢進しているのが高血圧の原因なら、腎神経を焼いてしましましょう」というのがオーストラリアの人たちの考えであって、それによってレニン分泌を減らしてアンジオテンシン II の産生を落としましょう。あるいはナトリウム再吸収を減らして、尿にナトリウムを出しましょう。それによって血圧を下げようというのが、これから紹介する焼灼術、腎神経アブレーションの原理であります。

さて、これは私どものラットの模式図ですけども、生後 15 週ぐらい、250g~300g ぐらいの動物

を後腹膜切開をしまして、顕微鏡で見ます。ラットの交感神経束というのは肉眼では見えませんので、脳外科の先生みたいに顕微鏡手術をするわけです。左腎に入っていく腎臓の交感神経の束が結合織の中にひっそりとあるわけですが、それをジョンソン綿棒の赤ちゃん用で微細にきれいに剥離して行って、髪の毛よりも細い電極を 2 本、丁寧に装着します。さらに血管の開いた、閉じたが分かるようにドップラーのプロープをかける。それから血圧を測るカテーテル、心電図の送信器をつけるということをやっています。

この模式図では腎交感神経というのは簡略化のために 1 本だけを書いたのであって、実際は複数本こういうふうに通っておりまして、それからネズミでもヒトでも、この腹腔神経節からこう下りてきて、腎動脈の壁を這って腎臓に入っていくというのがあります。患者さんに行っているアブレーションというのは、腎動脈に貼りついている神経を焼いているんです。足の血管からカテーテルをつるつると上げてきて腎動脈に入れまして、この中から焼くということです。一方、私どもは焼くわけではなく、交感神経活動を無麻酔の状態に記録したいものですから、この電極を神経にふんわりとかけるということで、この脂肪織にかくれている神経束に電極をかけています。アブレーションで神経を焼くときにはここを攻めるんだということをご承知おきいただきたいと思います。

手術の翌日に無麻酔の状態に記録した、左が正常血圧のウイスター京都ラット、右が高血圧自然発症ラット (SHR) で、血圧と腎交感神経活動を示しております。右に示すように、この交感神経がダダッと、一つ一つの紡錘形が交感神経のバーストであります。これによって血圧が非常に高くなっている。血管をギュッキュッと、1拍1拍の交感神経のバーストで血管を締めますから、血圧が高くなるのです。交感神経のバーストは血管をギュッと締め付け、血圧が高くなるんだから、「正常動物では、血圧が高いならば交感神経ははずまりなさい」というのが神様の指令なんです。しかし血圧が高くなるラット、あるいは糖尿病、慢性腎臓病、本態性高血圧の患者さんも、足の交感神経を調べてみると、交感神経活動が、血圧が高いにもかかわらず亢進している。血圧が高かったらそれ以上血管を締める必要がないわけですから、交感神経は抑制されるべきなのですが、「血圧が高いにもかかわらず交感神経が発火している、適正に抑制がかかっていない」というのが高血圧ラット、あるいは高血圧患者さんの本態であるとわたくしどもは考えています。

これは動脈圧受容器反射の実記録です。私がフェニレフリンを静脈注射して血圧を直線的に上

げていきますと、これ以上、血管が締まっちゃいけないというので、腎交感神経がさーっとゼロまで(ノイズレベルまで)消えていく。他方、血圧をニトログリセリンで下げると血管が開きますから、これ以上、血管が開いたら危険だということで交感神経がばーっとバーストが出まして、これ以上下がらないように反射が働く。私としたら、もっとグッと血圧を下げていきたいんですけども、交感神経が亢進して、ギョッとそれに反発して血圧が上がってくるというのが圧受容器反射なのです。

血圧を急速に下げる、あるいは古いタイプの血管拡張薬ですと、交感神経がばーっと出すと、これがかえって心臓の酸素消費量を増やして冠動脈疾患によくないということが分かっています。だから血圧が下がったにも関わらず、交感神経活動は亢進しない方がいい。あるいは血圧が下がったにも関わらず、長期的には交感神経が抑制されるほうが良いというふうに考えられているわけがあります。

私どもは、高血圧自然発症ラットにアンジオテンシンII受容体ブロッカー(ARB)を2週間食べてもらいまして、交感神経活動を調べてみますと、血管が開いて、血圧が下がった。そうすると古いタイプのCa拮抗薬とか利尿薬では交感神経活動は反射的に増えるんですけども、ARBでは交感神経活動が抑制された。血圧が下がったにも関わらず、交感神経活動も抑制されたということで、ARBは血圧そのもの、あるいは交感神経活動というリスクファクターを二つ減らす作用があるんじゃないかなというふうに示してまいりました。

これは動脈圧受容器反射のしくみです。頸動脈洞とか大動脈弓のところで血圧が高いと感知しますと、延髄の下のほう、尾側の孤束核、それから尾側の中核であるcaudal ventrolateral medulla(CVLM)の神経細胞の電気活動が亢進します。そしてその軸索が上行しまして、ここのシナプスの部分では神経伝達物質が抑制性アミノ酸であるGABAなんです。それゆえに血圧が高くなった、求心性迷走神経が亢進する。そこで交感神経中枢(RVLM)の電気活動はGABAによって抑制されて、それゆえに心臓や末梢の血管や腎動脈交感神経が抑制されて血圧が低い値に戻る、元に戻る。あるいはheart rateが減るとというのが動脈圧受容器反射であるわけです。

他方、このスライドは心肺・圧受容器反射、あるいは心室・圧受容器反射を示します。心室の部分に受容器があって、血管の中の有効循環血漿量、ボリュームが増えますと心室圧受容器が感知して、同じく孤束核とCVLMの電気活動が亢進します。ここの伝達物質はやはりGABAですから、RVLMニューロンの電気活動は抑制されて、心臓

や腎臓に行く交感神経が抑制されるのです。ですから「ボリュームを負荷したときにはheart rateが減る。また腎交感神経活動が抑制されるので、レニンが減って、ナトリウム再吸収も減るので尿中のナトリウムが増える、ナトリウム利尿がつく」というのが正常の低圧系の圧受容器反射であります。これによって水やナトリウムを急速に負荷しても、すぐに、少なくとも1日のスパンで、負荷されたナトリウムや水は尿中に出るように神様が作ってくれているわけですね。

ところが、うっ血性心不全あるいは食塩感受性タイプの高血圧患者さんというのは、そのメカニズムが壊れていて、水やボリューム、ナトリウムの負荷に対して抑制されるはずの心臓交感神経あるいは腎交感神経が抑制されなくて、ナトリウム再吸収が続く。それで、心不全の患者さんの肺うっ血、浮腫が治らないわけです。後で示しますように、アブレーションで腎神経を半分くらいに焼いておくと、ナトリウム利尿がつくんだということで、うっ血性心不全の治療としても、この腎神経アブレーションが非常に期待されるということでございます。

次に、直接、ここの延髄の中核つまりRVLMをどうしても調べたいということでパッチクランプを私どもやっております。延髄から頸髄、胸髄ですね。第2胸髄から心臓交感神経の節前線維が出て心臓を支配しているわけですけども、この延髄から頸髄、胸髄までを摘出した「摘出脳幹-脊髄標本」を作成します。呼吸生理の世界では非常によく使われる標本なんですけども、昭和大学の鬼丸洋先生のご指導のもとに行なっておりまして、ラットで言いますと表面から100 $\mu$ mぐらいの深さのところには交感神経中枢であるRVLMというところに神経細胞がたくさん集まっています。そこにブラインドで、オシロスコープの波形とか、同期させた音を聞きながら、成重のマニピュレータで微細に調節しながら、ピペットを微妙に下ろしていつうまく当たると良い音が聞こえます。

これはホールセル・パッチクランプの原理ですけども、神経細胞や心筋細胞など興奮細胞に対して、電極を細胞表面にぴたっと当てて、そして陰圧をかけてギガオームというすごく大きい抵抗をかけることによってぴたっとくっつきます。この神経細胞という興奮細胞内の情報がアンプに伝わっていくという手法を、私ども腎臓内科ではできませんから、呼吸生理の鬼丸洋先生のところに通って教えていただいた手法であります。

これがパッチクランプの結果ですけども、1秒間に5Hzぐらいタッタッタッタという、非常に激しく活動している。これらのスパイクが、交感神経中枢RVLMの一つの神経細胞の電気活動を示しておりますけども、活発に発火している。そ



の状態です。標本を入れた浴槽にアンジオテンシン II を与えますと、膜電位が脱分極してさらに発火が増えるということを見出しました。アンジオテンシン II は、やはり交感神経を中枢レベルで興奮させるんだということ、一つ一つの神経細胞レベルで、世界で初めて示すことができたわけであり

ます。逆にうまく RVLN ニューロンにパッチクランプをしておいて、その状態で浴槽に ARB を投与しますと、膜電位がだんだん過分極、hyperpolarization をしまして、バーストも減っていきます。すなわち ARB は中枢神経においても交感神経活動を抑制するんだということを示したわけであり

ます。さて、ここからが本題です。高血圧を治療するために腎神経を焼灼しようということ、心臓交感神経や細い血管の交感神経というのを焼灼するのは難しい。私は絵が下手で、細動脈というものを1本の管のように描きましたけれども、そうじゃなくて血圧を決めるのは腸間膜動脈を支配する網状の神経なんですね。そんなものをいちいち1本1本焼くわけにはいきません。一番、焼灼しやすいのは腎交感神経だということで、オーストラリアの人たちはここを焼くことを考えついたんですね。

Esler 先生という私どもの尊敬するオーストラリアのグループが、心カテと同じように大腿動脈からカテーテルを入れまして、すっと上げていって腎動脈本幹の分岐部ぐらいまで深く入れる。それで一番深く入れたところでガリガリ焼く。左房を焼くアブレーションに比べて少ないエネルギーで十分に焼けるそうであり

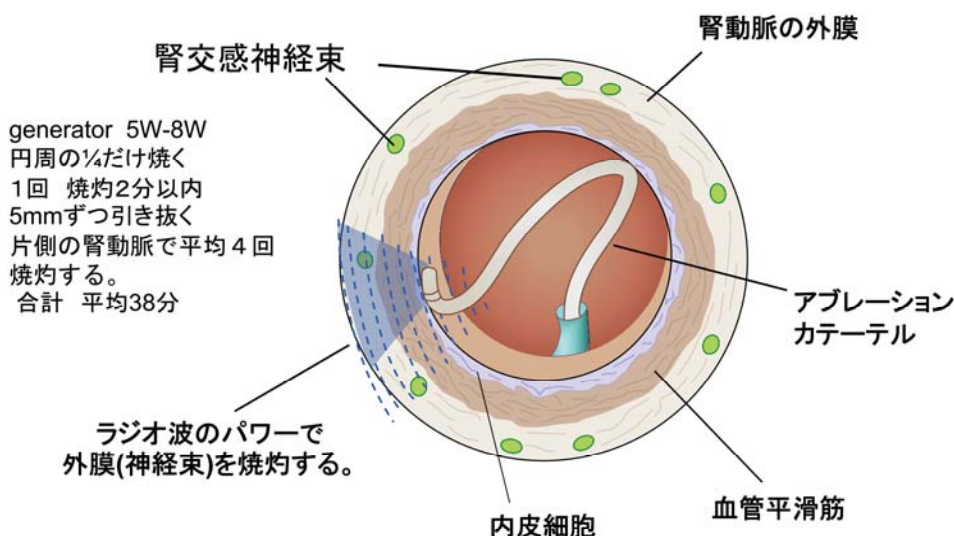
ます。だいたい70℃ぐらいになるということですね。そして1回につき血管の360度、全周を焼きますと、腎動脈狭窄

が起こってはいけませんので、1回の部位では4分の1周だけ焼きましょうということにしてあります。そして1回2分ぐらいで、それが終わったらカテーテルを5ミリ手前に引くということをやって、次の部位をガリガリ焼く。

断面を見ていただきますと、これは右の腎動脈だと思ってください(図2)。カテーテルを入れていって内皮細胞にアブレーションのカテーテルを当てる。それでパワーを、バツとラジオ波を出しまして、70℃~80℃ぐらいで焼くということです。不思議なことにこの接触している内皮細胞はちっともヤケドをしない。あるいは血管平滑筋も少しはヤケドをするんでしょうけども問題ない。一方、こんな離れた腎動脈本幹の外膜に進入してくる交感神経はガリガリと焼けるということですね。

非常に不思議ですね。しかし循環器の先生に聞いてみると「当たり前です。カテーテルが80℃になっても、内皮細胞というのは36℃の患者さんの血液で冷やされているんだから、ヤケドをしない。血管外膜や腎神経は血液で冷やされていないから、外だけ焼けるのです。」というふうに心臓アブレーションの先生が教えてくれました。そういう非常に不思議な、内腔はヤケドをしないで、外だけ焼けるということをおオーストラリアの人たちが考えついたわけであり

ます。腎神経アブレーション後の血圧の結果を示します。5種類ぐらいの降圧薬を飲んでいても血圧が176/98 mm Hg ぐらいで非常に高い治療抵抗性の本態性高血圧の方153人を治療した。1回焼いただけで1カ月、半年、1年、2年にもわたって血圧が非常に良好に、30/15 mm Hg も下がっています。これが本当にうまくいくと、私ども内科医



Thomas G, Nally JV, et al. Cleveland Clin J Med 2012; 79: 501-510.

図2 右腎動脈の断面から見た、デナベーションの実際

は手に職がありませんから、仕事がなくなっちゃう。降圧薬を投与したり、血圧を下げたり、蛋白尿を減らすというのが私どもの仕事なわけですが、このアブレーション治療がうまくいくと私の仕事なくなっちゃうと思うわけです。しかし、患者さんがそれで幸せになればそれでいいわけでありませう。今のところ降圧がとてもうまくいっているようでありませう。

1人の患者さんの報告でありますけれども、腎臓における交感神経活動が本当に減っているのか、あるいは全身の交感神経活動は減っているのかということで、ノルアドレナリンにアイソトープでラベルをして、ノルアドレナリンの放出を定量しているんです。焼く前と1ヵ月後を比べますと、腎臓におけるノルアドレナリン放出は半分に減っている。全身におけるノルアドレナリン放出も半分に減らすことができるということをしかり Esler 先生たちは示した。腎交感神経というのはレニンを上げる神経ですから、ほどほどに半分焼けたということで血漿レニン活性も半分になった。さらに、腎臓交感神経は血管をギュッと締めますから、それを焼いて活性が半分になったということで、血管がほどほどに開いて、腎血流量も増加した。

それでは末梢交感神経もどうかということで、足の交感神経を調べておりますけれども、焼く前、一月後、1年後を見ますと、やはり交感神経活動はしっかりと下がっているということでありませう。

しかし血圧はこんなに簡単に下がらないという反論もありまして、Brinkmann 先生という女性たちのグループは、「アブレーションしても血圧は下がりませうでした。心拍変動のスペクトル解析で、低周波成分/高周波成分の比というものは交感神経の一つのマーカーであるがそれも減らなかつた。減るほうが例外なんだ」という反論を、このグループは出して、わたくしもまだまだ長期に見る必要があると思ひます。Esler のグループは「1万人にアブレーションを施行して、血圧は有意に下がっている」と言っておりますけれども、うまくいかない症例もあるということをし、彼女らは示しているということでありませう。

さて、先生方、不思議に感じておられるでしょうか。この腎神経、ここをガリガリ焼いたということでレニンも下がりました、ナトリウム再吸収も減って、尿中にナトリウムが出て、確かに血圧が下がりました。しかし腎神経だけを焼いたのに、なんで全身の交感神経活動も減り、足の交感神経も減ったのか。これら焼いていない神経まで活性を減らすことができた理由は何かだろうかという疑問をもつわけでありませう。

答えは、もう皆さまご存じのように求心性の腎

神経がカギなのです。本態性高血圧や慢性腎臓病や糖尿病の患者さんたちは、腎傷害あるいは腎の虚血、アンジオテンシン II、アデノシン、酸化ストレス、ADMA (asymmetric dimethyl arginine) という nitric oxide 合成酵素阻害物質などを腎臓に投与しますと、腎臓から胸髄の Th12 番ぐらいの高さに至る求心性腎神経、これは知覚神経なんですけれども、これの電気活動が亢進する。それが脊髄後索を上行して、視床下部の電気活動を亢進させる。あるいは視床下部の NO 産生を抑制する。そこから今度は下降して、この延髄へ情報が下がって、延髄の交感神経中枢の電気活動が亢進して、それが心臓や細動脈や腎臓へ行く遠心性の交感神経活動を亢進させて血圧が上がっている。これが本態性高血圧や腎臓病や糖尿病の人たちの高血圧の一つの原因であるというふうに考えられるのです。なお、脊髄の神経伝達物質としてはニューロキニン1とかサブスタンスPとか CGRP であるということが示されております。

驚くべきことに、このことはもう 20 年ぐらい前から分かつていたんです。琉球大学の井関先生の恩師である Vito Campese という先生が、腎の求心神経というものが非常に大事であるということをしきれいに示しています。腎臓の中にフェノールをちょっと入れて腎臓を傷害しておきますと、視床下部のノルアドレナリンの濃度が上がる。それから視床下部の NO の活性が下がる。それによって全身の血圧が上がるということをしした。次に、Campese たちは、その前に腎臓からの求心神経を切除しておく、あるいは脊髄から上へ上がっていく後索の部分を壊しておく、すなわちリゾトミーしておく、この視床下部におけるノルアドレナリンの増加というものを抑制して、それゆえに血圧上昇も抑えるということをしして、腎臓からの求心神経が高血圧の発症に非常に大きな寄与、貢献をしているんだということをし Campese たちはすでに示しているわけでありませう。

というわけで、ここをガリガリ焼いた成果は、遠心性の交感神経を焼いただけじゃなくて、腎から脊髄へ行く求心性の神経も焼いた。その結果がこの著明な、良好な降圧につながったのだというふうにし、いま世界が考えているわけでありませう。

最後に、アブレーションによって、高血圧だけでなく、心不全とか蛋白尿を減らすとか血糖を下げるというような、心肥大をよくしたとか、non-dipper を dipper にしたとか、いろいろ心血管イベントを抑制する、いい効果が次々に報告され始めております。

これは心不全の予後を調査したドイツの成績なんですけれども、腎臓の交感神経活動がもともと高い患者さんは、高くなかつた患者さんに比べて心不

全の患者さんの生命予後が著明に悪いという、10年間の前向き研究であります。

とても立派だと思わんですけれども、富山大学の井上先生、麻野井先生たちはオーストラリアの人たちが発表した7年も前に、「腎神経を壊しておく、うっ血性心不全の予後を改善する」ということをラットですでに示しているんですね。ラットに心筋梗塞を作成して生き延びたラットは心不全になるわけですけれども、その手術の2日前に腎神経を切除しておく。この場合はアブレーションじゃなくて、実際に切っておいたのですけれども、そうしますと、左室拡張末期径を小さくすることができた。あるいはわずかですけれども、fractional shorteningをよくすることができたということを麻野井先生たちは示していました。交感神経を壊しておくことが心不全の治療につながるんだということで、このアブレーションはいま、特に大阪方面の先生方がうっ血性心不全の患者さんにアブレーションでうまく治療をしようという試みを一所懸命患者さんでやっておられるところでもあります。

つぎに蛋白尿ですが、腎神経アブレーションの前に顕性蛋白尿、1日に300mg~3.5gぐらいの蛋白尿が出る患者さんが88人中13%もいたそうですけれども、腎神経アブレーションによって血圧も下がり、6ヵ月後の蛋白尿も著明に減らすことができた。それから腎神経亢進というのは血管をギュッと締めますから、それを焼いたということで、腎血管抵抗およびドップラーエコーで算出するresistive indexも低下した。しかし、この6ヵ月の間で、腎機能を表わす推算糸球体ろか量(eGFR)は増加しませんでした。

そのメカニズムを図にしたのですけれども、輸入細動脈から血液が入ってきて、血管が三つまたぐらに分かれて濾過される。糸球体の血管の中から要らない水とかクレアチニンとかKを糸球体血管内圧でグッとこし出す。50mmHg、60mmHgの圧でグッとこし出しているわけですね。アルブミン、蛋白、赤血球など大事な成分は自分の心臓へ帰っていくわけです。腎交感神経というのは輸出細動脈を締め付けている。輸入細動脈に比べて相対的に輸出細動脈を交感神経がギュッと締めているので、腎神経の活性を半分ぐらいにアブレーションによって落とすことによって輸出細動脈がほどほどに開いて、それによってこの糸球体内圧が下がって蛋白尿が減るんじゃないか。これがこのドイツにおける蛋白尿の減少のメカニズムだと考えているわけです。

そういうわけで高血圧学会だけでなく、心血管インターベンション学会とか不整脈学会と協力しながら、どういう患者さんが、どういうメーカーですね、例えばさきほど言ったような「心拍

変動の低周波成分/高周波成分の比」が高い方は交感神経が亢進しているから、焼くと血圧が下がると予想されます。一方、ある因子を持った人はアブレーションをしても血圧は下がらないから施行してはいけない。そういう予測因子を探すということをやっているかなきゃいけない。現在、全国で選ばれた20ぐらいの優秀な病院で、アブレーションの臨床試験が始まったところです。

最後のスライドですけれども、腎神経アブレーションという新しい治療が始まりまして、1回焼いただけで2年ぐらい降圧効果が続いている。そして血圧を下げるというだけじゃなくて蛋白尿を減らす、あるいはうっ血性心不全、あるいは心肥大の改善などなどの治療にも役立つ可能性があるということで非常に興味深いということでございます。ご清聴まことにありがとうございました(拍手)。

**座長**：熊谷先生、ありがとうございました。それではフロアのほうからコメント、質問がございませうでしょうか。佐藤先生。

**佐藤**：高知大の佐藤ですけれども、腎交感神経を焼灼した後に起立性低血圧のような病態というのは起こるかというように、先生はご存じでしょうか。

**熊谷**：はい、私もそれは危惧しているんですけれども、そういう報告は聞いておりません。いろいろ文献を読んでいるつもりですけれども、書いてありません。Esler先生たちは、患者さんに施行する前にブタ300匹ぐらいで練習して、ここをこのぐらい焼けば腎神経の活動を半分ぐらいの活性に抑えることができるんだという練習をしたということなんです。腎神経を全部焼いてしまうと、佐藤先生のおっしゃるように立ちくらみが当然起こる。立ち上がるときには交感神経がばーっと亢進するから倒れないわけでありまして、全部焼き切ってしまうと、立ちくらみは当然起こると思います。しかし半分ぐらいの活性になるように焼いているところが彼らの巧みなところじゃないかというふうに考えています。

**佐藤**：Eslerのスピルオーバーのデータ、腎臓のスピルオーバーが下がるのは分かりますけど、全身にあれだけ下がっているというのは、ほかはどういうところが下がるんでしょうか。

**熊谷**：例えば心臓におけるノルエピネフリン放出の低下が大きいんだと思います。一例の報告としてああいう成績が『The New England Journal of Medicine』に出ていると。

**佐藤**：結局、一例ぐらいのものなんですな。

**熊谷**：そのほかの部位のノルアドレナリンスピルオーバーについては、彼らがしっかりしたデータを出しておりません。

**佐藤**：スピルオーバーまで上がっている。

**熊谷**：発表はしてないですね。

**佐藤**：たぶん心臓がですね、スピルオーバー的に言うと、確かあそこはシンク(sink)になっていたように思うんですけど、どちらかというところ。ありがとうございました。

**座長**：はい、ありがとうございました。じゃあ、安田先生、お願いします。

**安田**：福井大学の安田と申します。貴重な講演ありがとうございました。私も昔、腎交感神経の研究をしていたんですけども、そのときに、視床下部の室傍核を電気刺激して、そうすると、腎交感神経の活動が上がるといって、ちゃんと活動が取れているかどうかというのを確認したことがあるんですけども、室傍核には小細胞が交感神経の出力をしていて、かつ大細胞がバゾプレッシンを分泌しているんですけども、バゾプレッシンの分泌に何か影響が及んでいるのか、そういうふうな報告はないんでしょうか。

**熊谷**：アブレーションをしたときにですか。

**安田**：ええ、そうです。アブレーションによってバゾプレッシンの分泌がどうなるか。

**熊谷**：それもまだないと思います。先生がおっしゃるように大変面白いところですが、臨床的には大細胞か小細胞かというものは分けることができないと思います。たぶんアブレーションすることで、求心性の神経を抑制すれば、非特異的に抑制をしているわけですから、バゾプレッシンの分泌も低下している可能性はあるかもしれません。少なくとも Esler 先生とかドイツの先生たちのデータは、ヒトではないと思います。

**安田**：分かりました。ありがとうございました。

**座長**：はい、ありがとうございました。これはまだ日本では行われていないんですか。

**熊谷**：実際にメドトロニック社が主導して、いま 20 ぐらいの大きな病院できちんとした臨床研究をやっております。それ以外にそういうのに入らずに独立でやりたいということで、私の知っている限りで大阪方面に二つの大学、あるいは東京でも一つの大学で、独自にやっていたらっしゃるということです。ですから日本でも患者さんに対して実際、きちんとした形で臨床試験が始まっております。

**座長**：先生、福井でもやりますか。

**天谷**：ぜひ考えておきたいかと思いますが、すみません、私、ほかに一つ質問をよろしいでしょう

か。僕も詳しくはないですけども、焼いた直後に、すぐに血圧が下がるわけではないというふうなことを聞いているんですけども、だいたいどれぐらいから、そういう効果が出だすものなんでしょう。

**熊谷**：そうですね、焼いている最中に血圧が下がり始めるとか、1 日ぐらいたつと血圧が下がるというふうな実際にオーストラリアの人たちから聞いたことがあります。カテーテル室を出るときに血圧が下がっていることが多い。焼いている間はアチチツとかオーストラリア語で叫ぶらしいんですけども、終わった後はそんなに痛くないらしいので、カテ室を出たときには、まだ血圧が下がっていない症例もあるが、翌日ぐらいには下がり始めるというふう聞いています。

**天谷**：当然、無効な、効果が出ない方もいらっしゃると思うんですけども、例えばこういう治療が効果が出る方、出ない方のそういう区別といいますか、何か。バイオマーカーとかいうことで区別ができるものなんでしょうか。

**熊谷**：それは、世界中でやっているんだと思いますけれども、「心拍変動の低周波成分/高周波成分の比」が交感神経の活性を表すと言われておりますので、それがあんまり高くない方は交感神経が亢進していないだろうから、アブレーションは意味がないとか考えるべきです。その比が高い患者さんは焼くと非常に降圧効果が強いだろうとか、そういう臨床研究をこれからやっていかなきゃいけないと思います。先生がおっしゃる通りに予測因子というか、こういう因子がある人はアブレーションをやるべきでないという predictor は大事だと思いますので、そういうものを探することも、私ども内科医の仕事だというふうに思っております。

**座長**：ありがとうございました。ペインクリニックなんかですと痛いからと言って、切ったところで、そのときは無感覚になる。でも、すぐにまた再生されて、まだ痛くなるみたいなのところがあるんですけど、これ、2 年も効くというのは。

**熊谷**：そうですね。重見先生がおっしゃるように腎神経が再生しているのかいないのかということもなかなか難しい問題で、85%ぐらいの人は 1 年、2 年下がり続けている。15%の人はどうも効かないらしいんですね。どうしてそんなに再生が起これないのか、なかなか分からないところです。

**座長**：先生、ありがとうございました。

## 特集

## 「第34回総会シンポジウム3：新しい高血圧治療法」

## 2. 薬物療法

廣岡 良隆\*

**座長：** それでは来年、循環制御医学会総会を福岡で開催いたします。薬物療法に関しまして、九州大学医学研究院先端循環制御学・教授、廣岡先生、よろしくお願いいたします。

**廣岡：** はい、重見先生、ありがとうございます。今回のシンポジウム3における私の話は「新しい高血圧治療法」における薬物療法に関する話題ということですが、熊谷先生のお話とつながるようにしたいと思います。

キーワードは交感神経系を考慮した治療です。実は交感神経系の活性化というものが従来のレニン・アンジオテンシン系活性化だけではなく高血圧の発症進展・維持、そして標的臓器障害、最終的には心血管病イベントまで重要な役割を果たしているということが基礎研究・臨床研究を通じてあらためて示されて注目されています。

特に熊谷先生のお話になった腎神経アブレーション (RDN) と頸動脈洞圧受容器反射刺激治療 (BAT) が臨床的に応用されるようになって注目を浴びるようになってきました。実際の RDN は Symplicity というカテーテルを用いて、現時点で九州大学病院を含む全国の13の施設で臨床試験を行っています。来年の本学会のテーマとして臓器連関ということとして、RDN の話題についてもシンポジウムとして考えています。腎臓の交感神経はレニン分泌、ナトリウムの再吸収、そして腎血流量減少、この順番に腎交感神経活動の強さに応じて作用します。本態性高血圧では腎交感神経活動が活性化しているということがありますから、その抑制効果を検討するため RDN が基礎実験として高血圧モデルラットを中心に行われてきました。それらの結果を踏まえ、オーストラリアの Esler らによってヒトへ応用可能な腎動脈内からアプローチするアブレーションカテーテルが開発されて多くの臨床試験が行われています。最初は Ardian という会社で開発され、現在は Medtronic が Symplicity を所有しています。そして、世界ではいろいろな機器メーカーが多くの RDN に関する新しいデバイスを開発しており 60 くらいに及ぶと聞いています。

さて、熊谷先生がお話しされていたように、腎臓の障害が生じると、その異常が求心路を介して脳へも伝わって脳から交感神経出力増強という positive feedback 機構として全身の交感神経の活性化が生じるという説が示されています。その結果、心臓、腎臓、血管、骨格筋などさまざまなところにも影響が生じることになります。

Symplicity は海外での承認状況としては2008年にヨーロッパで CE マークを取得して以来、2012年に約 6,100 例以上の患者に対して施行されており、現在は1万例ぐらいになっていると推察されます。米国では現在 530 例の HTN-3 という偽手術群と比較した大規模臨床試験が進行中でして、その結果、安全性と有効性が示されれば米国での使用が認可されるでしょうからもっと広がってきます。(注：米国では治療抵抗性高血圧患者に対して実施された HTN-3 で安全性は担保されたが有効性が示されなかったため現在新たな臨床試験の計画が検討されている。2014年3月29日 American College of Cardiology 年次集会で発表。)

最初の試験というのは日本も含めて、有効性と安全性を検討する臨床試験になります。したがって、薬物治療をきちんと行った上でも収縮期血圧が 160mmHg 以上あり心血管病イベント発症リスクが高いコントロール不良な治療抵抗性高血圧患者を対象にしています。さらに交感神経活動亢進が病態の本質として深く関わっている心不全患者に対する新規治療法として RDN が注目され Symplicity Heart Failure という試験が進行しています。さらに、HTN-4 という治療抵抗性高血圧患者でも薬物治療中で収縮期血圧が 140~160mmHg の患者に対する臨床試験を FDA に申請しています。(注：認可され登録が始まっていたが HTN-3 の結果を受け中断となった。) また、世界における Global Registry が始まっているといます。そしてわが国では HTN-Japan という名称で臨床試験(治験)が進んでいます。(注：HTN-3 を踏まえ Medtronic 本社の意向で新規登録は中断となっている。)

さて、ご注意いただきたいことはこれらの患者

\*九州大学医学研究院先端循環制御学

は薬物治療を行っているということです。治療抵抗性高血圧という場合は利尿薬を含めた3剤以上でコントロールできていない高血圧患者と定義されています。J-HOME studyでは7.1%と報告されていますが、世界では約10%が相当するといわれていますが、おそらくはきちっと治療すれば1%ぐらいではないかと考えられています。ただし、140mmHg未満を達成するとなると実際は多いかも知れません。久山研究でも血圧が高いと脳卒中の発症率が多いと、心疾患の発症率も多いということが分かっています。現在の高血圧の治療において交感神経活性化という視点を考えることの重要性が強調されてきています。

様々な高血圧モデルラットにヘキサメトニウムという交感神経節遮断薬を抑制する薬剤を投与しますと、一様に大きな降圧効果を示します。ここでご理解いただきたいことは正常血圧ラットでも降圧を示すわけですが、その降圧した際の血圧値にほぼ近いところまで高血圧ラットでは降圧するという点です。ですから降圧の大きさの程度自体は正常血圧ラットに比べて高血圧モデルラットの方が大きいこととなります。つまり、高血圧モデルラットの高い血圧値を支えている部分は交感神経活性化によるものであることを示唆するわけです。ただ、すべてというのはいちよと傲慢かもしれませんので、かなりの部分があるということにとどめておきます。

さて、その交感神経活動を規定しているのが脳でありまして、その中で特に重要な部位が視床下部にある室核傍(paraventricular nucleus; PVN)と脳幹部にある頭側延髄腹外側野(rostral ventrolateral medulla; RVLM)です。例えばPVNに神経細胞の興奮性を押さえる抑制性神経伝達物質であるγ-amino butyric acid(GABA)の受容体のアゴニストを投与すると中枢からの交感神経出力は下がります。最後にヘキサメトニウムを静注すると末梢交感神経活動は消失します。特にRVLMが重要であるのは、ある程度交感神経の抑制がPVNを抑制することによって生じますが、RVLMを抑制すると末梢交感神経レベルはほとんどゼロに近くになってしまうからです。RVLMをブロックした後ヘキサメトニウムを投与しても既に交感神経レベルはほとんど消失していますので更なる抑制は微々たるものです。もう一点はPVNからRVLMを介さずに交感神経節へ到達する経路もごさいますが、PVNからRVLMを介する経路の役割の方が大きいように考えられます。

私たちはRVLMが交感神経の活性化に重要であること、そしてその機序としてRVLMにおける一酸化窒素(nitric oxide; NO)の活性低下と活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)産生増加が考えられることを示してきました。先ほどの熊谷先

生のご講演でもご紹介がございましたようにVito Campeseらの動物実験でも腎臓の障害を起こした際に生じる中枢性交感神経活性化においても脳内でROS産生増加が起きていることが示されています。この交感神経の活性化が高血圧につながるようになります。つまり、脳内レニン・アンジオテンシン系あるいはAT1受容体活性化が交感神経活動亢進に影響をしているだろうということが分かるわけです。その間にはRVLMにおけるNOとROSのバランス異常が重要な役割を果たしていることを私たちは示してまいりました。

例えばRVLMで局所遺伝子導入法を用いてNOを増加させると血圧が下がります。尿中ノルエピネフリン排泄量も下がります。高血圧モデルラットではNO合成酵素阻害薬を入れると逆に減弱している昇圧反応が改善しますので、NOの活性の異常があるということが分かります。一方、RVLMではROS産生増加によって酸化ストレスが増大した状態が生じています。したがって、高血圧モデルラットのRVLM内ROSを消去すると血圧が下がり、心拍数も下がりますし、尿中ノルエピネフリン排泄量で示される交感神経活動も下がります。ここで行ったRVLMに対するMnSOD遺伝子導入法によって発現したMnSODによってROSが消去され酸化ストレスのレベルが下がっているということは脂質過酸化レベルを指標とするthiobarbituric reactive substances(TBARS)法で確認いたしました。

さてROS産生の上流にはAT1レセプターがあります。カルシウム拮抗薬と並ぶ現在の主力降圧薬のアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は経口投与によっても血液脳関門の話を超えて中枢にも作用するという話があります。この点については実はACE阻害薬も同様であります。ところが現在使用されているARBの主たる作用部位は血管や腎臓を主体とする末梢組織です。そこで、脳に直接ARBを投与してみると高血圧モデルラットではかなり降圧が生じることがわかりました。したがって、高血圧における交感神経系を介した血圧上昇機序に脳内AT1受容体活性化がかなり関係していることが分かるわけです。そこで次に、ROS産生増加あるいはAT1受容体活性化がどうやって起こっているかを調べたのです。その結果、ROS産生源としてNAD(P)H oxidase/Rac1というシステムの活性化が生じていることがわかりました。

まとめますと、AT1受容体を刺激すると、NAD(P)H oxidase/Rac1が活性化してROSが増える。その際、細胞内にCaが流入します。細胞内ROS産生はミトコンドリア内へのCaが増やし、ミトコンドリアでのROS産生を増やすという流



れになります。また、炎症で増える誘導型一酸化窒素合成酵素は NO も増やすのですが、ROS 産生を増やすために酸化ストレスが上がるため交感神経活動は上昇します。一方、内皮型や神経型である constitutive な一酸化窒素合成酵素は NO を産生して ROS を消去する方向に働くことが一連の研究から分かりました。

また酸化ストレスが増えている状態とリンクして、岸が研究した非常に興味深い報告の内容ですが、交感神経活性化に脳内でグリア細胞である astrocyte の異常が関係していることを示した研究があります。彼は高血圧ラットの RVLM へ astrocyte を自家移植すると非常に長い期間血圧が下がって、心拍数も抑制して、交感神経活性の指標も下がるということを観察しており、また心筋梗塞後心不全モデルラットで同様の実験を行いますと、生存率を著明に改善することも観察しています。現在、これらの観察については機序の解明を含め、さらに研究を進めているところです。

また最近、酸化ストレスとリンクする慢性炎症がさまざまな病態で重要な役割を果たすことが認識されています。慢性炎症との関連で免疫系の変化が注目されていて、私たちは免疫系の異常が先に話したような脳内における変化、そして交感神経の活性化につながっているのではないかとということに興味を持って研究を進めています。一昨年(2011年)、自然免疫系の鍵となる分子機構である Toll-like receptor (TLR) 4 の活性化が心筋梗塞後心不全マウスで交感神経活性化を生じていること、その上流として AT1 受容体活性化が関与していることを報告いたしました。また、この機序は高血圧モデルでも生じていることも観察しています。TLR4 の活性化は MyD88 という分子で評価することができます。つまり、ARB を脳室内に投与をすると、交感神経が下がるわけですが、TLR4、MyD88 活性化を介していることを示しました。実際、siRNA を用いて TLR4 を発現低下させますと交感神経活性が低下し、左室リモデリングも抑制します。AT1 受容体の活性化から TLR4 を活性化する実際のリガンドが何かはまだ明らかにできていませんが heat shock protein を考えています。炎症経路としての NF- $\kappa$ B の変化は見ています。炎症性サイトカインについては検討中です。

さて降圧薬の中で ARB は一般的に反射性交感神経活性化が生じないことがいわれています。経口した ARB も一部脳に効いて反射性の交感神経の活性化を抑制することが考えられます。熊谷先生がおっしゃったように、例えばヒドララジンとかサイアザイド系利尿薬を使うと、反射性交感神経活動は上がります。反射性交感神経活性化は特に短時間作用型カルシウム拮抗薬では短所とさ

れていました。ところが ARB による治療ではそれは生じないことが一般的にいわれています。さらにメタボリックシンドロームでは交感神経活性化が起きているのですが、その場合も ARB で降圧をすると交感神経活性化が生じないこと、さらに抑制する効果が認められることも実験的には示されています。この際、実験では脳内酸化ストレスのレベルが下がっていますから、このことが交感神経抑制と関連しているだろうと考えています。ARB の経口投与時は、抗酸化作用が末梢でも生じます。つまり、血管内皮機能に影響しているわけです。AT1 受容体をブロックするということは、NAD(P)H oxidase を抑制することになりますから、ROS 産生を抑制しますから ARB による治療は低下した内皮機能を改善することが考えられます。また、メタボリックシンドローム患者では交感神経の活性化と内皮機能低下が生じていますが、両者の間で相関がありました。また動脈圧受容器反射の感受性を見ても相関があり、交感神経活性化・圧受容器反射機能、と血管内皮機能という心血管病の予後を規定するバロメーターの間に相関があることは交感神経活性化の重要性をあらためて示したことになると思います。

さらに最近、高血圧は圧負荷(後負荷増加)によって心肥大が生じますが、伊藤らが圧負荷モデルでは食塩感受性を獲得するという概念を提唱して研究を進めています。この実験ではマウスの大動脈に腎動脈上でバンディングをして心臓に圧負荷をかけます。その後、4 週間待ってから食塩負荷を開始します。そうしますと食塩負荷後 5 日目には交感神経活性化が生じていることがわかりました。また、脳室内に高濃度の Na 溶液を入れますと、それに対する交感神経活性化も大きいことがわかりました。つまり、正常でも脳室内 Na 濃度を増やしますと交感神経活性化が生じますが、圧負荷を行っておくと交感神経活性化の程度が増強しますので脳内では食塩に対する感受性が強くなっていることがわかります。経口投与からの過程を考えますと、脳内への Na の移行が増強すること、そして脳内における Na に対する感受性が増加することの両方の結果を総合して見ていることになると思います。

ここで Na が交感神経活性化を生じる脳内作用部位は PVN が主体でその機序に鉱質コルチコイド受容体(mineralocorticoid receptors; MR)が関係していることを示唆する成績を得ています。エプレレノンという選択的 MR ブロッカーを脳内投与あるいは経口で投与すると交感神経抑制効果・心不全進行抑制・心機能改善効果が認められます。さらに、一昨年(2011年)、中垣が山本道雄賞を取った研究(Hypertens Res 35: 470-476, 2012)で、

RVLMへエプレレノンの微量投与をすると、高血圧モデルラットで腎交感神経活動を抑制し降圧反応を生じることを示しました。したがって、MR活性化がRVLMでも生じていることが示唆されます。

さらに先ほど申しましたように炎症性変化の関連に注目していますが、全身の炎症性サイトカイン増加は脳内のサイトカイン増加につながるということを示した報告があります。また、炎症性のサイトカイン(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4)を脳内に投与すると交感神経活性化が生じることも報告されています。私たちは高血圧モデルラットに食塩を負荷し、同時にエプレレノンを脳内に投与すると昇圧反応が抑えられ、同時に起きる交感神経活性化も浴抑制することを観察しています。基本的に正常でも、脳内と血漿中のNaの濃度は脳内のほうが若干高いわけですが、その差が高血圧モデルは強いことも見出しています。その機序として、脈絡叢のMR活性化が脳内へのNa移行に関して関係しているのではないかと、MRの活性化、そしてNaを動かす因子として上皮型Naチャンネル(epithelial Na channels; ENaC)の発現を調べてその重要性を示唆する成績を得ています。さて、最近、心不全の患者における報告で全身のMRブロックによって中枢性作用があることを示す模式図も示されています。Bertram Pittという著名な先生ですが、その人たちが書いたEur Heart Jの総説です(Eur Heart J 33: 2782-2795, 2012)。以前、研究会で私たちの実験内容を講演した際に非常に興味を持って下さいました。全身のMR阻害は高食塩負荷による昇圧を抑制しますが、その際に交感神経活性化も抑制します。さらに全身のMR阻害が脳内視床下部のMR活性化を抑制することも認めていますし、サイトカインレベルの上昇も抑制します。

最後の話題として、昨日、大学院生の本田が発表しましたが、モキシソジジンというsecond generationの中枢性交感神経抑制薬の高血圧性心不全に対する有効性は重要な研究であると考えています。この薬剤はクロニジンのような従来の中枢性交感神経抑制薬である脳内 $\alpha_2$ 受容体刺激作用より、RVLMに豊富に存在するイミダゾリン受容体1に強く作用し効果を示す薬剤です。このためにクロニジンに比べて中枢性副作用が少なく欧州、オーストラリアで使用されています。モキシソジジンは熊谷先生が解説されたRDNもそうですが、糖代謝、心肥大に対して有効性が報告されています。残念なことに米国で重症心不全に対して比較的高容量をいきなり使用した臨床試験において有効性が認められなかったため米国でFDAの認可を取得することができませんでした。したがって、米国では使用されていません。高血圧への適応を

取得する試験も行われずじまいでした。その経緯で、残念ながら日本でもクロニジン等の使用はできるのですが導入に至りませんでした。自身での使用経験はございませんので、モキシソジジンのよさは実際に実感としてはないのですが使っている国々、欧州やオーストラリアでの使用では副作用はそれほど多くなく、効果は強いといわれています。

以上をまとめますと、脳のAT1受容体を阻害することによって脳内酸化ストレスを低下させることによって交感神経活性化を抑制して降圧する、ひいては心血管イベントを減らすことにつながることであります。高血圧の治療目的はまさにそこにあるわけですから重要なことです。また、MRあるいは炎症性サイトカインをブロックする方向で動く薬剤を使うことによって交感神経活性化に伴う高血圧の進展から臓器障害降圧を抑制できるのではないかと考えています。そこは食塩感受性とのリンクを考えています。以上を見据えた新たな機序に基づく治療薬や治療法の開発が期待されます。薬物治療に加えてRDNやBATなどデバイス治療を上手に使い、治療が困難な患者群へのオプションとなるでしょう。

以上の研究は私が学位等を含め指導した九州大学循環器内科研究室諸氏の成果であり、その努力に深謝いたします。そして現在大学院生として頑張っている人たちもいろいろな面白い芽を出してきていますので、来年の学会では発表すると思います。

来年の学会、2014年7月4日、5日に福岡で開催いたします。ぜひ熱く語り合ってくださいと願っています。シンポジウム、特別講演、教育講演、若手ポスターセッション、症例報告、Awardセッションなどを考えています。ぜひ多数のご参加を何とぞよろしくお願い申し上げます。以上です。ご清聴ありがとうございました(拍手)。

**座長** 廣岡先生、ありがとうございました。それではフロアのほうからご質問、コメントがございましたらよろしく願いいたします。

**質問者** 先ほどの高血圧の治療、薬物治療に関して日内変動のみならず日々変動をコントロールしていくことが重要ではないかという話題が出てきているかと思うのですが、先生がおっしゃいました脳内のAT1受容体を抑えるためには、例えば水溶性のARBがいいのか、脂溶性のようなARBがいいのか、そういったデータはございますでしょうか。

**廣岡** 脂溶性の方が脳内への作用は強いと思います。それは $\beta$ ブロッカーやACE阻害薬でもそうではないかと思えます。ただ、脳内への作用は他の機序も考えられます。

**質問者** 熊谷先生のほうに本当は聞くべきかも



しれないのですが、先生も RDN のお話をしたのでお伺いしたいのですが、RDN では血圧は下がるけれども、従来の薬では下がらないという人がいるので、RDN は有効だということですが、そうすると薬の種類として何か足りないのか、あるいは投与経路として脳に移行するということがもし可能になればそれができるのか、あるいは量の問題でほかに副作用が出るから薬では不十分で RDN をしなければいけないのか、それらについての整理が私の頭の中ではできないので、先生のお考えがあったら教えていただきたいと思えます。

**廣岡** 基本的に RDN は 3 種類以上の降圧薬、例えば ARB、カルシウム拮抗薬、そして少量の利尿薬を併用して使っても降圧目標に達しない患者群を対照に施行されています。それらの薬物治療は RDN を実施後も続けるというのが基本になっています。つまり降圧薬併用療法を行っても収縮期血圧が 160mmHg 以上ある患者が、RDN を加えることによって 160mmHg 未満、できれば 140mmHg 未満を達成できることを期待して行います。私自身はむやみに 5 剤、6 剤と増やしていかなくてすむ治療法があればそれはベネフィットになると思えます。現段階では、薬物治療を継続することが前提となっています。その両者を組み合わせることによって降圧目標を達成でき、そのようなハイリスクの患者群の心血管病イベント発症を抑制できれば予後改善にもつながると期待されているわけです。あと、レスポonder、ノンレスポonder という RDN の有効な患者と効果が認められない患者をどう見分けていくかはこれから見ていかないといけないと思うのですが、やはり交感神経活性化の要素が強い人は効くと考えられます。本態性高血圧患者の約 50% が交感神経活性化の要素が強いといわれています。

そして薬が要らなくなるかどうかです。まず、推奨されている ARB/ACE 阻害薬、CCB、利尿薬の 3 剤は脳内への作用は基本的には少ないものが多いです。脳内へもっと作用する ARB があれば面白いと思っています。あるいは他の脳内に作用するような薬については、実は中枢性の交感神経抑制薬を何剤目かに使うと、有効なことがあると考えている人たちも結構いますし、あるいは抗アルドステロン薬、それも中枢に作用することを述べましたが、そのような薬剤を組み合わせるによって実は 160mmHg を切る人たちも結構いるのではないかと意見もごさいます。ただ、降圧薬は一生継続して服用しますので 5 剤、6 剤を増やして毎日飲み続けるというのが現実的かということと考えた場合に、RDN の様な新規治療がオプションとして捨てがたいと思うわけです。それと RDN に関しては、新しいデバイスも

含めて多くの臨床試験が走っていますが、きちんとこのために作成されたカテーテルでないリスクが高いという報告もありますので、そこは非常に注意が必要ではないかと思えます。

**座長** ほかにございますか。熊谷先生、今の質問に対して何か追加してコメントはございますか？

**熊谷** 杉町先生のご質問ですが、廣岡先生のお答えどおりでほとんど同じですが、やはり経口ではなかなか脳内に到達しないものもあると。私どもは ARB のカンデサルタンが交感神経の中樞の作用を抑制するというを示しましたが、なかなか経口では不十分かもしれない。それから Ca 拮抗薬、最近の新しい薬は非常によくはなっておりますが、Ca 拮抗薬や利尿薬はどうしても反射的に交感神経を亢進してしまうこともありまして、そういうことでなかなか不十分な方には RDN がいいのではないかというふうに考えています。

重見先生、質問をしてもよろしゅうございますか。廣岡先生、先生が最初にお示しになった RDN と BAT とではどちらが優れているとか、先生のお考えはございますか？

**廣岡** baroreflex は非常に大事だと認識しています。最近、長期の血圧調節における重要性は実験的にも示されていますので BAT は非常に効くことが推察されます。ただやはり侵襲的な要素が強いことがネックになっています。いろいろな装置が改善されては来ていますが、やはり脳外科医の協力も必要です。カテーテルでの治療に比べると敷居が高い点がございます。

**熊谷** 場所が難しいのですか。

**廣岡** 結局、頸動脈へアプローチするために脳外科医のヘルプが必須ですね。それとジェネレーターを植え込まなければなりません。これは循環器内科医が行うことになるのでしょう。昨日のセッションでもございましたように CRT-D を含めた様々なデバイス治療が行われるようになり、他の疾患の検査のために必要な際に MRI が撮れないとか、そのようなことも問題になっているという話もございましたし、ちょっとまだ敷居が高いかなと感じています。ただ有効性は非常に高いであろうと思っています。

そしてもう一点、よく認識されていない大きな違いは、BAT による圧受容器刺激は正常な人でも血圧を下げます。一方、RDN はおそらく正常血圧者では降圧は生じません。さらに、例えば ARB を中枢内投与する実験をしても、不思議なことに酸化ストレスを低下させる実験にしても、高血圧モデルでは交感神経抑制と降圧効果が認められますが、正常血圧モデルではそのような反応は認められません。では生理的に存在する酸化ストレスや AT1 受容体は何をしているのかということ

も含めてまだ分かっていないことが多いです。BATは非常に有効である、いろいろな面で有効であるということは示されています。ただ、まだ、特に日本はカテーテルインターベンションが盛んな国ですので、認可されればRDNの普及が早いというところがあるのかなと思います。

**熊谷** ありがとうございました。

**座長** 麻酔科は手術中に血圧を上げたり下げたりといったらば、Caブロッカーとか、 $\alpha$ ブロッカー、 $\beta$ ブロッカー、要は効果器に効く薬を使い慣れているのですが、いまの腎臓のお話を聞いていると、脳の交感神経を上げたり、下げたりで血圧を調節するということも、今後考えていくことも必要になってくるという感じでしょうか。

**廣岡** 交感神経を規定している部位からの過剰な出力を抑制するという意味と、交感神経の末梢、

受容体そのものをブロックするという事は、それこそ佐藤先生がおっしゃったような起立性低血圧、その他、そういう調節機構が効かなくなるような感じになりますので意味が異なります。過剰な交感神経活性が起きている状態を抑えることのほうがBAT作動下でも圧受容器反射機能も含めて正常に働くといわれていますので、そういった面からも中枢性出力の是正を考えることは重要ではないかと私は思っています。

**座長** 分かりました。また麻酔科のほうもその辺を勉強させてもらって新しい薬をまた考えていきたいと思います。どうも先生、ありがとうございました。

## 特集

「第34回総会シンポジウム3：新しい高血圧治療法」

## 3. 運動療法

能勢 博\*

**司会** それでは最後にいざっと誤解を恐れずに言うと手術で高血圧を治す方法と薬で高血圧をという話でしたが、最後に何と書いていいんでしょうか。今日の大トリ、今回の学会の大トリで、福井大学にも大変ゆかりの深い能勢先生ですが、信州大学医学系研究科・スポーツ医科学、それからNPO法人・熟年体育大学リサーチセンターの社長ですか。

**能勢** 理事長です。

**司会** 理事長ですか。であられる能勢博先生、よろしくお願ひいたします。

**能勢** 本当にこのような機会を与えていただきました重見先生に厚く御礼を申し上げます。私のバックグラウンドは運動生理学です。したがっていままでご講演された先生方よりも臨床の立場からこういう高血圧に向かい合っているのではなくて、あくまでも運動生理学の立場から運動処方というものに対して取り組んでまいりました。

熟年体育大学リサーチセンターというのは、中高年者の運動処方（熟年体育学事業と呼びます）10年以上やっているNPO法人で、今日はそのお話をさせていただきたいと思います。

まずこの事業の概略を理解していただくためにちょっと古いんですが、「おはよう日本」で放送されたニュースのビデオを見ていただきたいと思います。

**(ビデオ音声)**

続いて最近健康や美容のために関心が高まっているウォーキングについてです。長野県にある信州大学の医学部が考案したあるウォーキング方法が肥満度や血圧などの改善に効果があるとして注目を集めています。

長野県上田市に住む小山とめさんです。週に3回家の近所を歩いています。ゆっくり歩き始めてから3分後、腰につけた計測器のチャイムが鳴ります。すると小山さん、スピードを上げます。そして一定の速度に達すると、今度は別の音楽が鳴ります。このまま3分間、早歩きを続けます。音の指示に従って3分間ずつゆっくり歩きと早歩き

を繰り返す。信州大学が考案したインターバル速歩です。脂肪が燃焼しやすくなり生活習慣病の予防につながると思います。

40分ほど歩いた後小山さんは近所の薬局に向かいました。「お願いします」「お預かりします」。

計測器をパソコンにつなぐと運動の成果が打ち出されます。ゆっくり歩きと早歩きを規則正しく繰り返しているか、グラフを見れば一目で分かります。データは信州大学に送られ、後日、小山さん個人に向けたアドバイスが届きます。

「向こうからのコメントまで来ておりますのでご覧になってください」「うれしいですね。ハナマルがつかましたよ」「そうですね。初めてです」「はい、初めてです。コメントもついてますし、できていれはうれしいですね。またはりきって続けたいと思いますね」。

信州大学はこれまで3,000人以上の市民に協力してもらい、インターバル速歩の効果を検証してきました。その結果、半年間で肥満度や血圧などの健康数値は最大20%改善。この運動を行った市民の医療費は行わなかった市民よりも半年間で1人当たり2万3,000円低くなることも分かりました。

**(ビデオ終了)**

**能勢** これがすべてなんです。めちゃくちゃ簡単ですよ。これで血圧が下がります。実はここまで来るまでに10年以上かかっておりますので、そのバックグラウンドをお話したいと思いません。

まず、何が社会問題かという、日本の高齢化があります。**図1**は65歳以上の人口が全人口に占める割合を示しています。2010年には全国平均で24%ぐらいだったんですが、あとわずか10年あまりで30%を突破いたします。このような急速な高齢化は人類がかつて経験したことがないといわれています。

そこで、最も問題になるのが**図2**で示すように高齢者の医療費であります。2010年には年間22兆円だったんですが、あとわずか10年あまりしますと、このままの医療体制では年間56兆円

\*信州大学医学系研究科・スポーツ医科学 NPO法人・熟年体育大学リサーチセンター

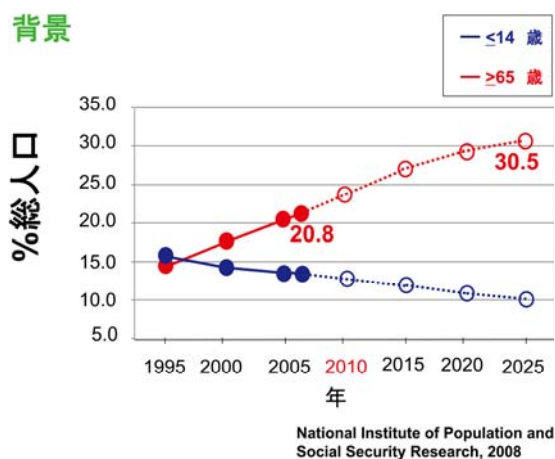


図 1



図 2

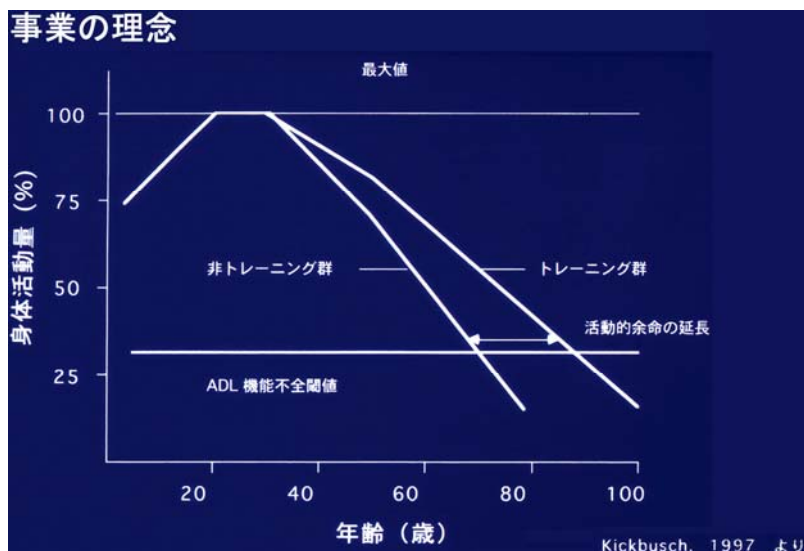


図 3

掛かるということになります。日本の一般の会計予算が90兆円ですから、この56兆円というのがいかに素晴らしい数字であるかということが分かります。国が破産するかもしれないのです。

私たちは運動処方でもどこまで医療費を削減できるのかという命題に対してこの16年間取り組んでまいりました。

運動処方といいますと、実は体力なんです、なぜ体力かというお話をしたいと思います。

図3にこの事業の理念を示します。産官学民の共同プロジェクトとして始めましたので理念というのがすごく大事です。理念を理解していないと異なった組織から参加する人間はあとで仲違いを起こします。だから最初に言質を取っておくわけですね。だから理念はできるだけ簡単でいろいろな分野の人を包括するものが望ましいわけです。図に示しますように、横軸に年齢を取りまして、縦軸に体力を取ります。私たちが最も元気なのは20歳代で30歳を越える辺りから10歳

年を取るごとに5~10%ずつ体力は落ちていきます。これは何も運動不足の生活をしているから落ちていくのではなくて、髪の毛が白くなったり、肌にしわがよると同じメカニズムだといわれています。いわゆる加齢現象で筋肉の萎縮が起こるんですね。いわゆるサルコペニア (sarcopenia) とよばれているものですね。

では、どれぐらいまで落ちてでも大丈夫かということ、20歳代の30%まで落ちてでも何とか大丈夫ですが、それを下回ると要介護状態になります。したがって健康運動、スポーツの究極的な目的は30歳を越える辺りから積極的に運動トレーニングをして、要介護になる年齢をできるだけ高年齢側に持っていかうということです。何もしなければ70歳で要介護、運動をしたら90歳で要介護ということで、この間、20年間の医療費が削減できるのです。

**米国スポーツ医学会(ACSM)の持久性運動処方**

**運動強度:**  
 中強度: 30 - 40%最大持久力  
 高強度: 50 - 80%最大持久力

**頻度・時間:**  
 中強度: >30分/日, >5日/週  
 高強度: >20分/日, >3日/週  
 ミックス: 50-60分/日, 3-5日/週

**期待される効果:**  
 6か月で持久力が>10%向上 → 生活習慣病の改善




図4

一方、大変興味深いことに、この加齢による体力の低下と高血圧をはじめとする生活習慣病のおそらく指標となると思うんですが、医療費が見事に一致します。だから体力の低下というものが高血圧を代表とする生活習慣病の原因ではないかというのが私たちの作業仮説です。

一方、運動トレーニングは各人の体力に合わせて、個別に指導をするのが基本であります。1日1万歩というものがいまだに言われておりますが、私たちはその検証実験を行いました。信州の人はいま非常に真面目ですから、私たちの1年間の事業で当初、1日1万歩、毎日歩く人がだいたい3分の1ぐらいおられました。そういう人のデータを3年間とってみてどんな効果があるかということ調べてみました。その結果、血圧が少し下がる、血液もちょっとサラサラになるということがわかったんですが、実は体力は上がらないんですね。1日1万歩いくら歩いても体力が上がらないということが分かったわけです。ですから努力の割には生活習慣病も改善しないのです。では、欧米では一体どういうことをやっているのでしょうか。

図4はアメリカのスポーツ医学会、ACSMのガイドラインですが、彼らは運動強度という概念を入れています。中強度の運動は個人の最大体力の30~40%。高強度は最大持久力、個人の最大体力の50~80%と定義しています。どれぐらいしたらいいのかというと、頻度にして、中強度だったら週に5日以上、1日に30分以上。高強度だったら週に3日以上、1日20分以上、ミックスしてもいいよという、そういう提言をしています。大事なことは彼らが出口補償をしているということです。すなわち、この運動処方を実施すれば、6か月で持久力が10%向上して、あらゆる生活習慣病が改善しますよということまで言っています。

そこで私たちはこの運動処方の検証実験を行いました。筋力トレーニングはダンベルを持ち上

げること、持久性トレーニングは自転車エルゴメータを用いた運動です。その結果、「This is science!」なのだと実感しました。すなわち、図5で示すように、5か月間で膝の伸展筋力が20%アップします。それ以降は負荷を変えていないのでこの体力を維持しますが、わずか5か月間で20歳ぐらい若返った体力になるということになります。これに参加した人は、いままで日帰りでしたか山へ登ったことがないんだけど、数日かけて縦走するようなことができるようになったりとか、おっしゃいます。

では、なぜこんなに素晴らしい運動処方が普及しないのでしょうか。アメリカでも普及率はだいたい15%といわれています。理由は、お金が掛かるんですね。ざっと計算しても年間一人当たり20万円ぐらい掛かりますね。何でそんなに掛かるか。まず、マシンが要りますね、それに、そのマシンを収容するいわゆるジムが要りますね。そして、何よりもそれを使いこなすトレーナーの人件費が要りますから、それぐらいの年間のお金が掛かるわけです。

そうしたら貧乏人はこういうところの恩恵を被らないじゃないかということになります。そこで出てきたのが私たちのシステムです。特徴は三つあります。携帯型カロリー計、インターバル速歩トレーニング、遠隔型個別運動処方システムです。

順次説明していきます。まず携帯型カロリー計です。外形は図6のような格好をしています。中身は3軸の加速度計と気圧から高度が推定できる高度計が入っています。3軸の加速度計によって運動エネルギーを、高度計によって位置エネルギーの変化を計算して、それらの和から斜面でも、傾斜地でも歩行中のエネルギー消費量がきっちり測れるという優れたものであります。

その性能についてですが、図7は近くの里山に上ったときのエネルギー消費量を示し



**マシントレーニングの効果 (n=273, 平均年齢=64±6)** \*vs.開始前 §vs.5ヵ月後

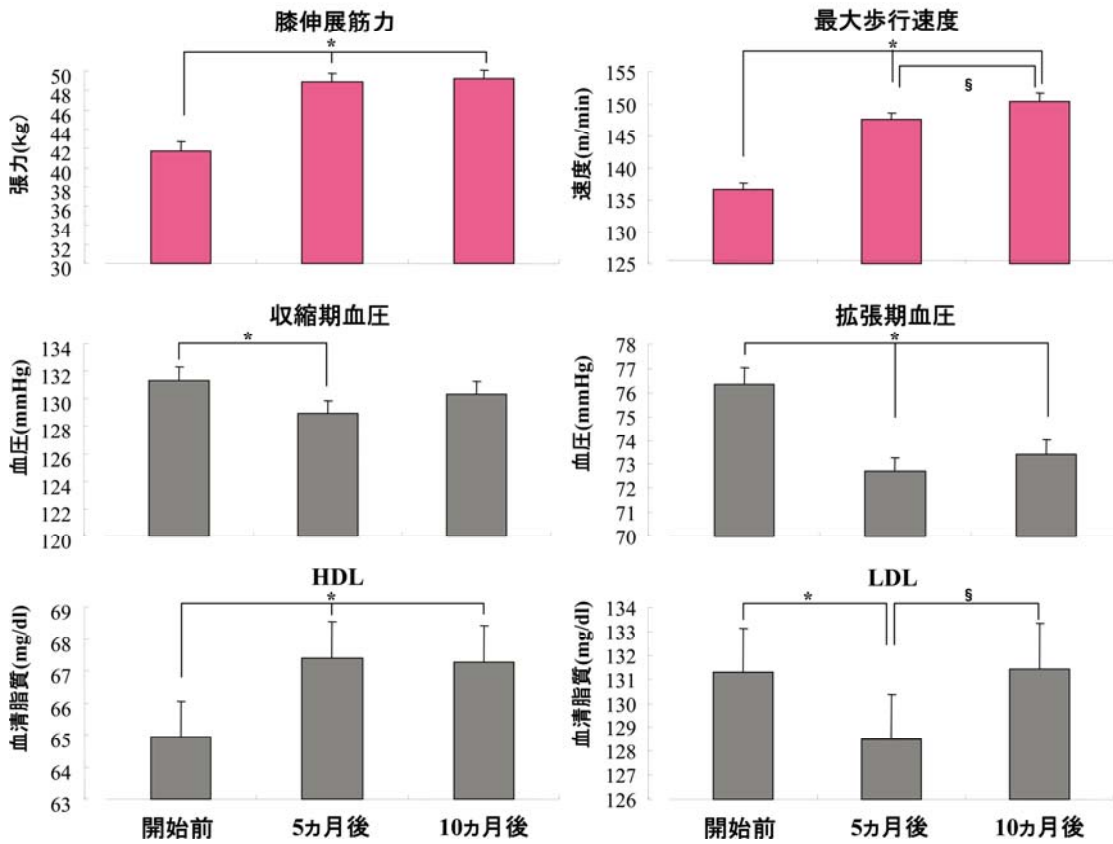


図 5

**1) 熟大メイト**



$$VO_2 = 0.0467 \cdot Itotal + 0.0014 \cdot \Delta PEg + 0.0006 \Delta PEI$$

**Itotal:** 3軸加速度計による力積

**ΔPEg & ΔPEI:** 気圧計による位置エネルギー変化

Yamazaki et al. 2009

図 6

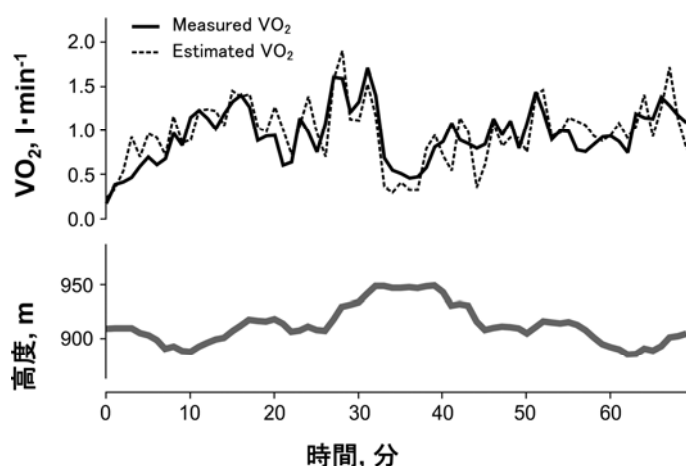


図7

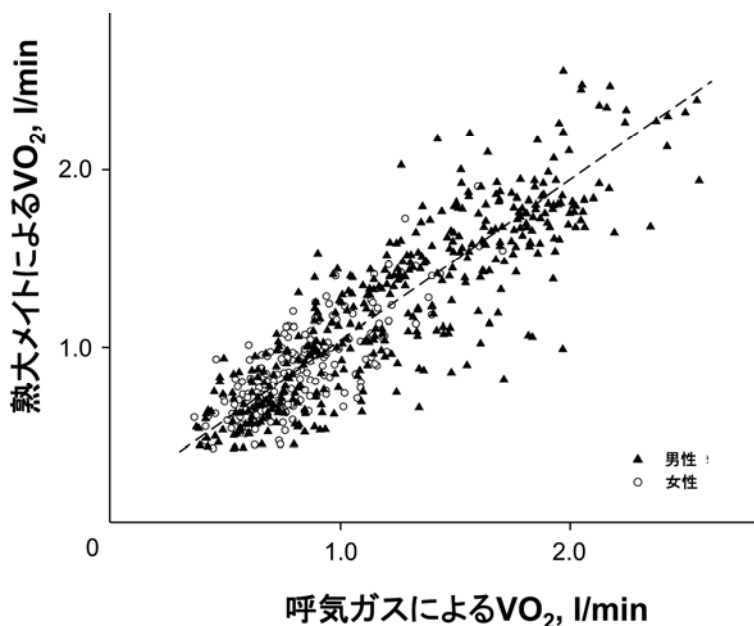


図8

ています。実線が呼気ガス測定による実測値、点線がこのカロリー計による推定値です。このように精度よく測れることになります。

次に、図8の横軸に実測値を取って、縦軸にカロリー計の推定値を取りますと見事に一致してきます。すなわち、傾斜地、家の階段でも上り下りしたときのカロリー消費量が正確に測れるようになったわけです。

次に図9にインターバル速歩トレーニングの方法を示します。ゆっくり歩きを3分間ずつ交互に繰り返します。早歩きはどれぐらいのレベルですかということ、個人の最大体力の70%以上の負荷をかけます。でも、3分間早歩きをしたら休んでいいよというわけです。なぜこんなに七面倒くさいことをするのか。ずっと歩いていればいいではないか。最初1年間はそう思っていたんです。ですから、「皆さん、早歩きをしてください」とい

う、今から思えば、傲慢ともいえることを、勧めたわけです。その結果、誰も歩かなかった。理由は、面白くない、疲れるだけ、というものでした。

それを反省して、2年目は3分間ぐらい早歩きをしたら、休んでいいよと、最初から「許可」を与えておくんです。そうしたら面白いことに、ちゃんと早歩きをするんですね。1日トータルで30分から60分歩いているんですね。私は、これは人間行動学上の大発見だと思っています(笑)。

では、個人の最大体力はどのようにして測るのでしょうか。図10に示すように、3段階ステップ歩行という方法で測ります。体育館に集まっていたら、カロリー計を腰につけて、安静、ゆっくり、中くらい、最速歩きで3分間ずつ歩いてもらって、その最後の1分間の値でもってウォーキングによる個人の最高酸素摂取量だと定義しました。皆さんの中には、こんなことで最高酸素摂

## 2) インターバル速歩トレーニング

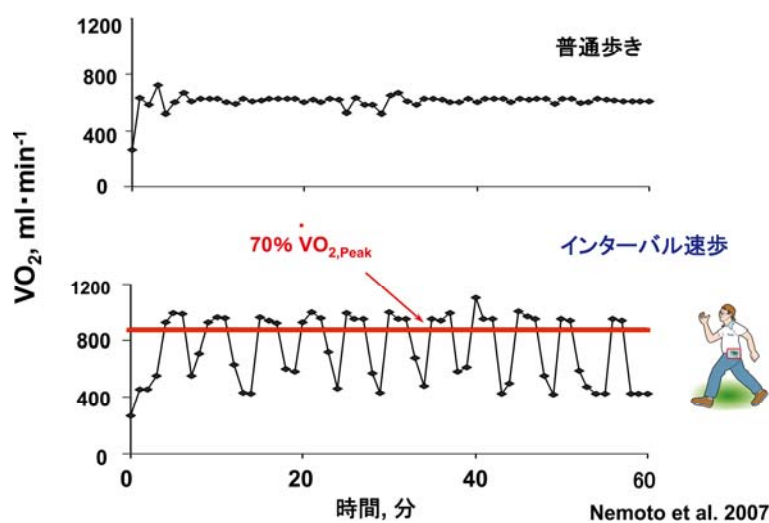


図 9

## 3段階ステップアップ歩行による $VO_{2peak}$ 測定

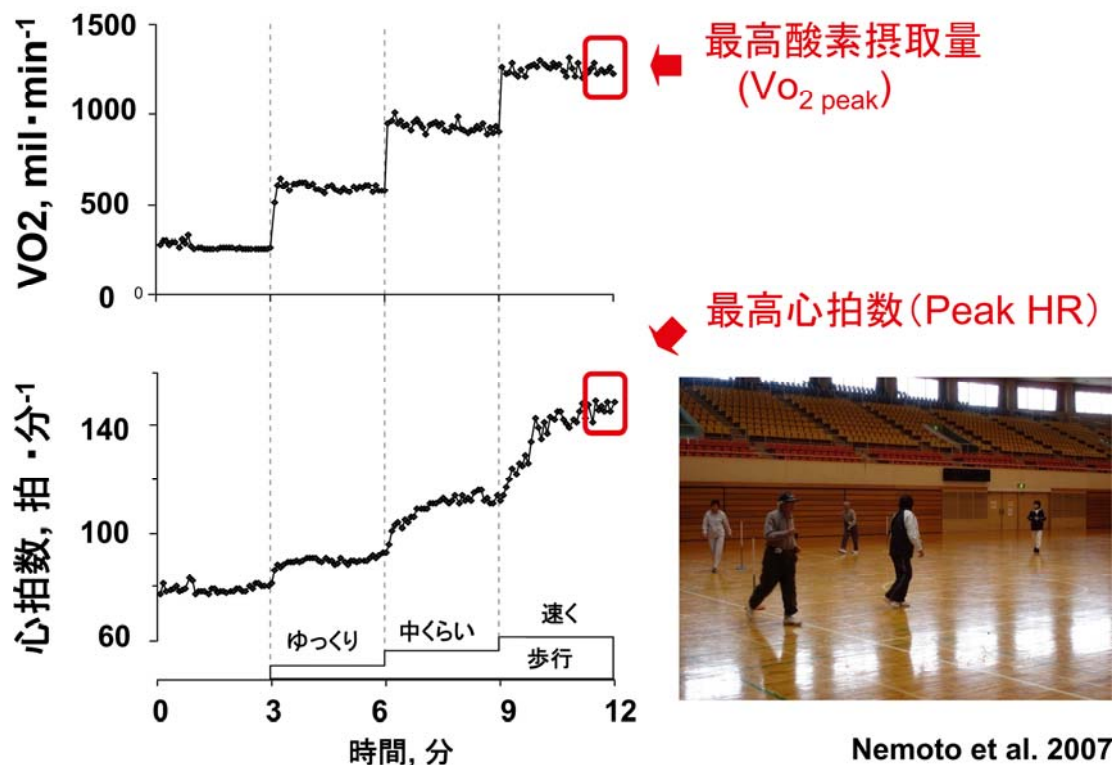


図 10

取量が測られるのかと、疑問に思われる方がおられると思いますが、実は測れるんですね。

図 11 の横軸に自転車エルゴメーターの運動中に吸気ガス分析器を用いて測定した個人の最大体力を示し、縦軸にカロリー計を用いた歩行による推定値を示します。ご覧のように、見事に傾き

1 のラインに乗ってくるわけです。これまで個人の最高酸素摂取量を測定しようとするれば、例えばジムに行くんですが、設備やスタッフの制限があって、1日に5人から10人やったら精いっぱいですね。おまけに5,000円ぐらい手間賃を取られる。ところが、この3段階ステップアップ法なら、体

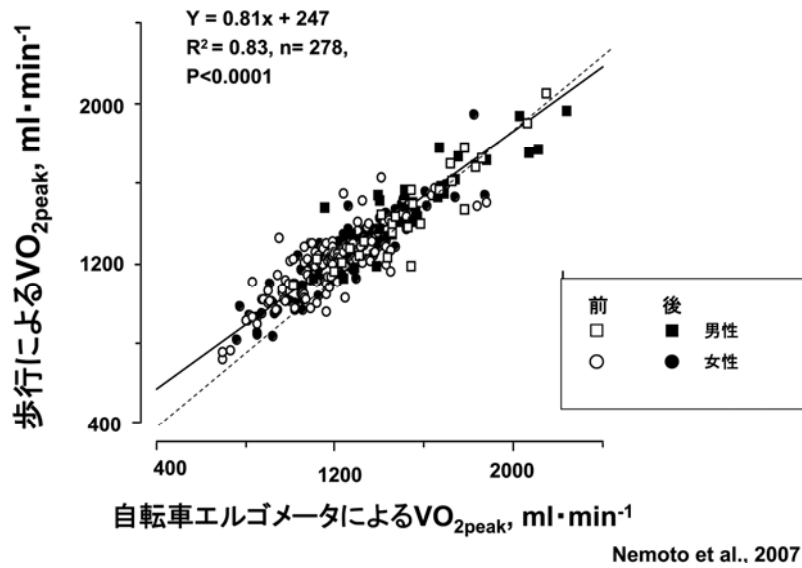


図 11

### 3) e-Health Promotion System

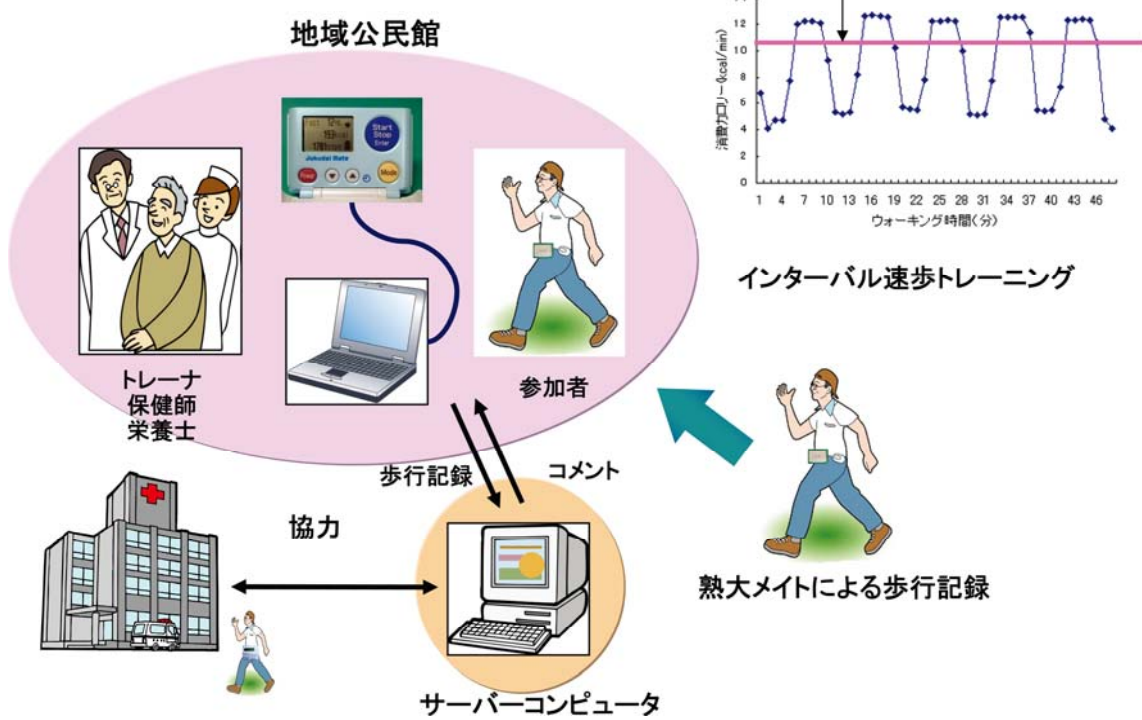


図 12

育館に100人ぐらい集まってもらっても対応できるんですね。カロリー計を腰につけて最大歩行速度を上げてもらったらいいわけですから、一気に測れるわけです。すなわち、歩行運動でほとんどの中高齢者で個人の最高酸素摂取量が測定できることになります。

最後に遠隔型個別運動処方システムを説明します。上で説明したカロリー計をつけて自分の好きなところで好きな時間にインターバル速歩を

やってもらわね。そして、2週間に1回、地域の公民館に集まっただいて、カロリー計をPC端末に接続すると自動的に歩行記録がサーバに送ると、折り返しトレンドグラフが送り返されてきます。それを参考にトレーナー、保健師、栄養士、先ほどのビデオでは薬剤師さんでしたが、彼らが「個別」の運動指導を行うんです。何で個別かといいますと、図12の赤のラインで示した個人の最大体力の70%以上のレベル以上を目指





図 13

してあげてくださいと指示するわけです。これを越えると先ほどのビデオにあったように、「♪丘を越えて行こうよ」というメロディーが流れますが、参加者が早歩きの際に、この目標レベルをクリアしているか否かをチェックするわけです。このラインは体力が低い人だったら低くて、体力の高い人だったら高いので、個人の体力に合った「個別」運動指導が可能になります。しかも、1人当たりの運動指導が5分でできることになるわけです。

では、サーバの中には一体何が入っているかというと、図 13 に示すように、6 か月ごとにする血液成分の結果、2 週間ごとに測定する体重、血圧の結果、メンタル状態はどうか、食事状態はどうか、そしてインターバル速歩はちゃんとやっているかどうかということが、ずっとこの事業に参加している限りは記録されているわけです。

図 14 が先ほど申し上げた、2 週間ごとに個人にフィードバックするトレンドグラフです。わか



# e-HPSによる歩行記録

**熟入メイトデータ管理** | トレーニング(要約)を見る | 筋力・持久力を見る

2005年 月21日(金) | 印刷 | 0アカウント

一般社員 | 健康サポート支援センター | 健康本部

トップページへ戻る

熟入メイトデータ管理 | トレーニングデータを見る | 筋力・持久力を見る

◆いままでの活動記録

平均消費カロリー	395.6 kcal/日	平均運動時間	71.3 分/日	平均歩行時間	39 分/日	平均歩行消費カロリー	3 kcal/分	歩行心拍数	13.4 kcal/分
----------	--------------	--------	----------	--------	--------	------------	----------	-------	-------------

◆消費カロリー詳細 (2005年9月22日～2005年10月5日)

消費カロリー	354 kcal/日	歩数	7,247 歩/日	歩行日数	7 日	歩行の割合	48 %
--------	------------	----	-----------	------	-----	-------	------

表示中のデータ、アドバイスは、2週間の歩行データに対してのものです。

非常に素晴らしいです！  
大変頻繁に歩かれています。また、一日の歩行時間は十分です。歩き方については、  
インターバル歩行がしっかり出来ています。これからも、天候、体の調子のいい日は、積  
極的にインターバル歩行を行うよう心がけましょう！

消費カロリー (kcal/分) | 歩行レベル

インターバル歩行のアドバイス

Copyright © 2004-2005 Kissei Comtec Co., Ltd. All Rights Reserved. | トップページへ戻る

**熟入メイトデータ管理** | トレーニングデータを見る | 筋力・持久力を見る

◆月別の消費カロリー (2004年度)

4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
総カロリー	6,220	7,628	8,488	8,828	9,548	9,790	9,360	10,804	4,333		
歩行カロリー	1,599.8	1,787.8	2,223.9	2,049.5	3,139.6	2,564	2,790.8	1,595.7	3,731.7	1,637.1	

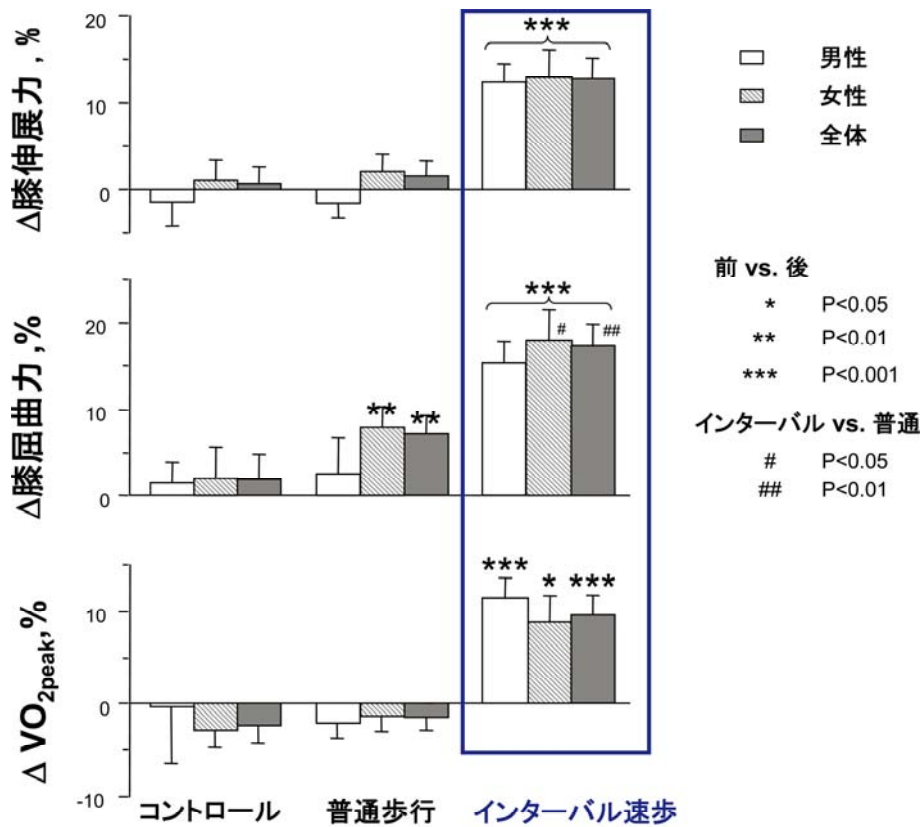
◆日別の消費カロリー (2004年11月23日～2004年12月22日)

Copyright © 2004-2005 Kissei Comtec Co., Ltd. All Rights Reserved.

## 月ごとの記録

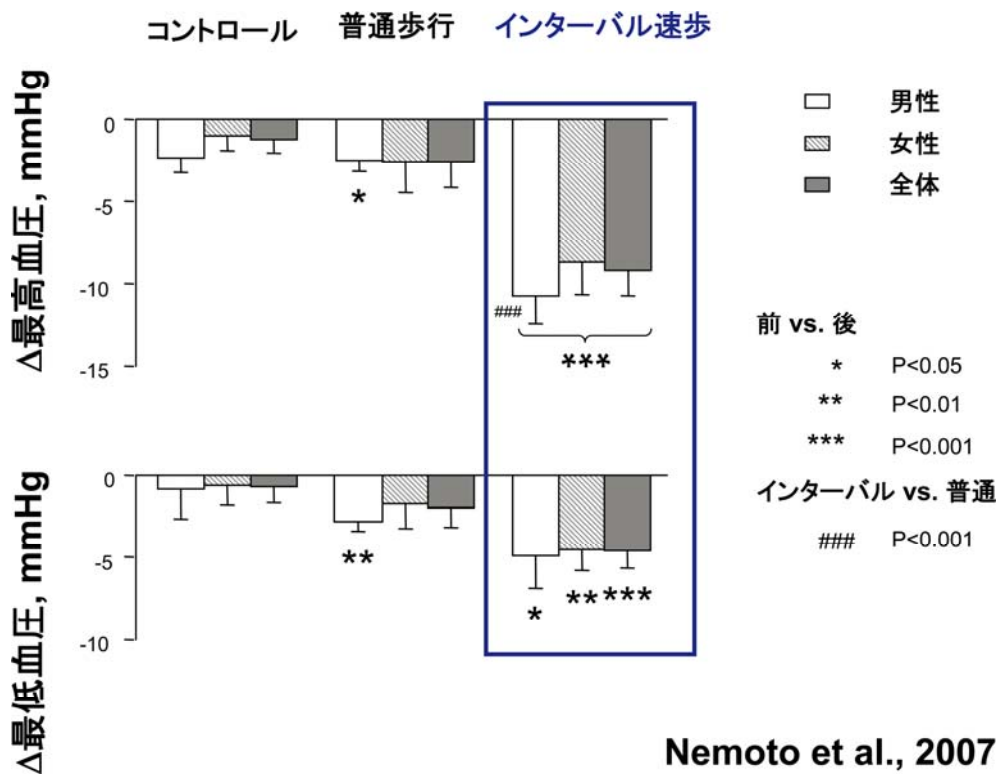
## 2週間ごとの記録

図 14



Nemoto et al., 2007

図 15



Nemoto et al., 2007

図 16

りやすいように1週間分のエネルギー消費量を示していますが、一つ一つのギザギザが3分間の早歩き時のエネルギー消費量を表しています。赤いラインは個人の目標値です。この結果を、コンピュータ、サーバがオートマチックにこれを解析して、もし合格と判定できれば、図中の女の子が笑ってくれます。「非常に素晴らしいです」という文言が入っています。男性の会員さんには女の子ですが、女性の会員さんには男の子です。さらに図中の文言は全部が同じ文言が出ないようにプログラムで組まれています。

さてインターバル速歩の効果ですが、図 15 にその結果を示しますが、これが出たときは担当してきた大学院生は大喜びしました。膝の進展筋力は 13%、膝の屈曲筋力は 17%、最高酸素摂取量 (VO<sub>2peak</sub>) は 10% 上昇しました。すなわち、わずか 5 カ月間のインターバル速歩トレーニングで 10 歳若返ったこととなります。このように、マシントレーニングと全く遜色ない結果が得られました。一方、1日1万歩ひたすら歩いているというのはほとんど変化がなくて、コントロール群の、家でテレビを見ていた群とほとんど一緒だったという、残念な結果です。

その結果、図 16 でわかるように、血圧が劇的に低下しました。10 ぐらい落ちました。それから最低血圧も 5 ぐらい落ちました。一方、1日1万歩歩いた群では多少落ちたんですが、ほとんどコントロール群と変わりませんでした。

そこで、次の段階として、もっと大勢の対象で

かどうかということで研究を進めました。図 17 は横軸に年齢を取って、縦軸に体力を取っています。対象は、大学生、企業従業員、中高年者、要介護者、生活習慣病予備軍で、今から 3 年前で 4,000 人の人を対象にした、5 カ月間のインターバル速歩と前後の効果に関する大規模の介入研究です。ここでは中高年者の結果についてお話ししたいと思います。

効果の評価にあたっては、図 18 の生活習慣病指標を使いました。最高血圧はどうか、最低血圧はどうか、空腹時の血糖値はどうか、肥満かどうか、血液はドロドロかどうか、全部が悪いと 4 点になって立派なメタボということになります。

効果を検証するにあたって、私はスポーツ医学の教授ですから体力が大好きです。だから体力(最高酸素摂取量)別に女性を 156 人ずつ 3 つの群に分けました。そうしたら当然体力は図 19 のようになります。では、この時、生活習慣病指標、

**生活習慣病指標 (エクササイズガイド2006)**

- 1) 最高血圧  $\geq 130$  mmHg または 最低血圧  $\geq 85$  mmHg,
- 2) 空腹時血糖値  $\geq 100$  mg/dl,
- 3) BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
- 4) 中性脂肪  $\geq 150$  mg/dl または HDL コレステロール  $\leq 40$  mg/dl,

満点は 4 点

図 18

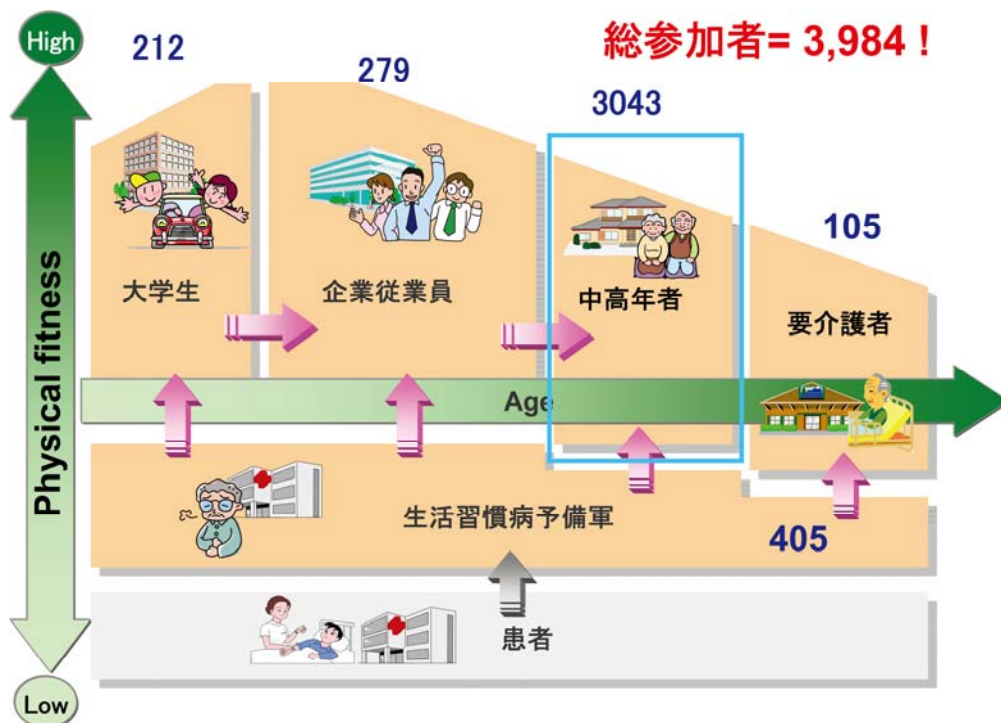


図 17

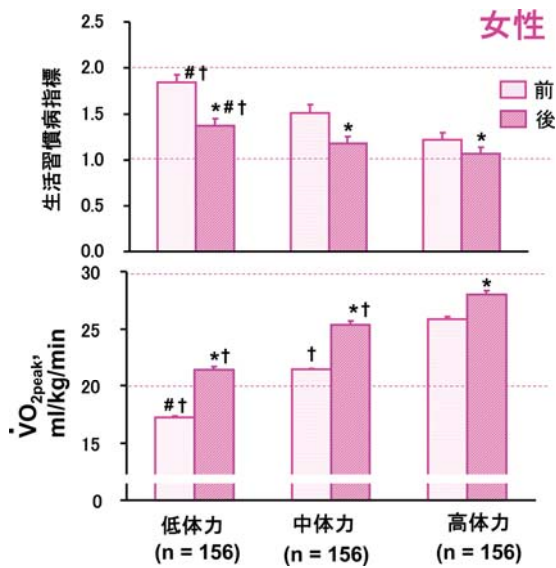


図 19

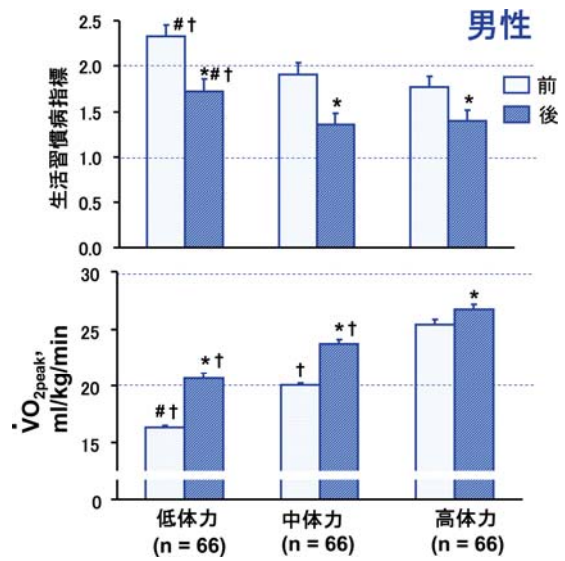


図 20

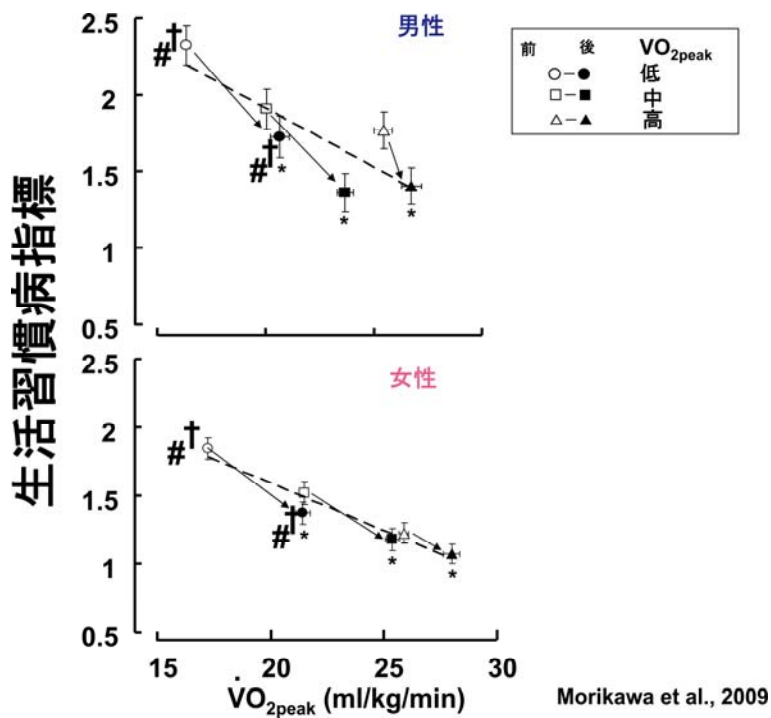


図 21

満点は4点ですが、そのようになるか、とみてみると、低体力の群で生活習慣病指標が最も高いことがわかりました。そして、高体力になるほど生活習慣病指標が低下してくるんですね。では、4カ月間インターバル速歩トレーニングを実施するとどのようになるか見てみますと、図の斜線の棒グラフのように10~20%上昇します。低体力群で最も高い上昇率を示します。すると、興味深いことに、この体力の上昇に比例して生活習慣病指標が落ちるんですね。図20で示すように、男性でも同じことが起こりました。すなわち、体力の

上昇に応じて生活習慣病の指標が低下します。

図21に横軸に体力、縦軸に生活習慣病指標の関係を示します。その結果、2つの測定値が見事に一直線上に並んでくることがわかりました。現在、生活習慣病を予防するためにいろいろなことが推奨されています。食事で脂っこいものは避けようとか、たばこを吸うなどかいろいろなことが言われているのですが、この図は、体力こそがその決定因子として最も大事なんだということを示しております。したがって図2で申し上げましたように、生活習慣病はなぜ起こるかという



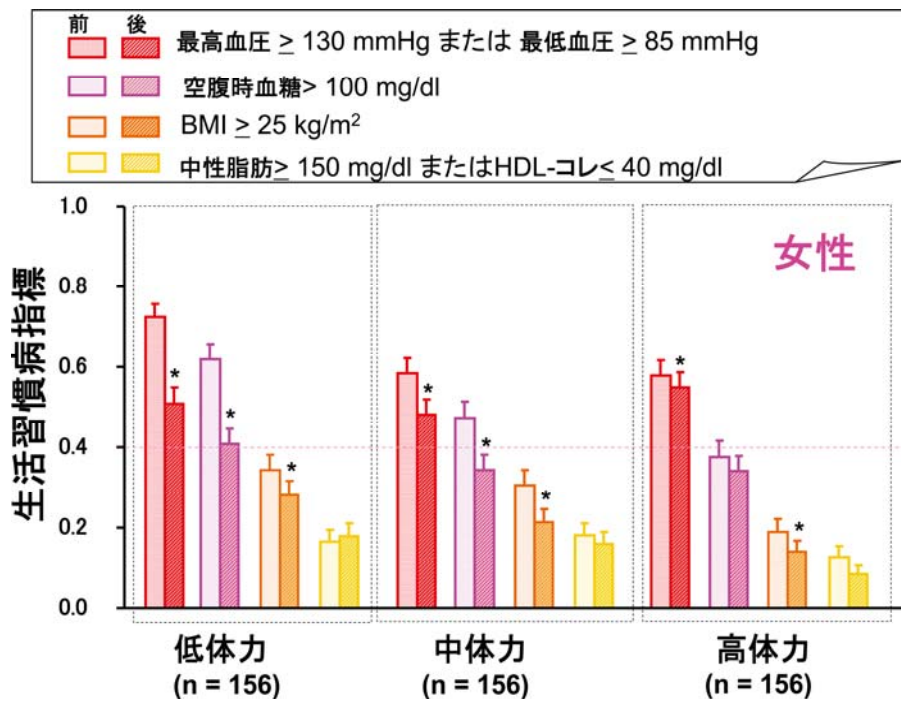


図 22

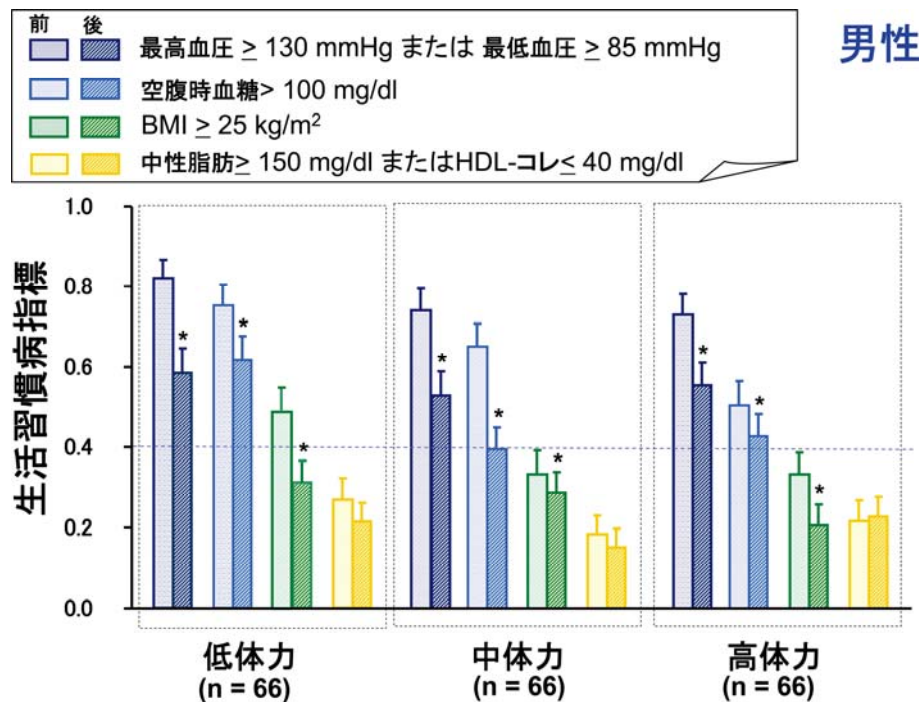


図 23

と、加齢による体力の低下、そのほとんどが老人性筋委縮症 (sarcopenia) によって起こるんですが、それに起因することを示唆するデータであります。この体力の低下は、非常にゆっくりで、いわば筏で川を流されているのに例えられます。だから、加齢による体力の低下を防ぐために、下流に流されている人が上流に向かって努力してこげば、その分、生活習慣病の指標はよくなるんだと

いうことを表しています。

そうしたらどの生活習慣病指標がよくなるのかというと、まず、図 22 の低体力群で見てください。女性 156 名で見えますとだいたい 8 割が高血圧症です。6 割が高血糖、4 割が肥満、そして血液がドロドロ (異常脂質血症) の人はそんなに多くないんですね。これらの疾患に罹患している割合が、中体力、高体力の人になるにつれて減



少していきます。特に、高血圧症、高血糖症の人がどんどん減っていくことが分かります。すなわち、4カ月間インターバル速歩トレーニングをして、平均で10%体力が上がったらどうということが起こるかという2割～3割ぐらい疾患にかかっている人が治ることが分かります。特に、高血圧、高血糖の患者が減っていくということです。この傾向は中体力、高体力でも同じです。図23で示すように男性でも同じです。以上のことから、高血圧症、高血糖症、肥満症が運動に対して感受性が高いということが分かります。

さらにこういうフィジカルな面だけではなく、メンタル面でも非常に明るくなります。これは国際的に用いられているCES-Dというアンケート調査でわかります。20問からなる質問があります。例えば「悲しいと感じるのが1週間のうち何日ありますか」。「全くない」が1日だったら零点。2日だったら、1点。3日～4日だったら、2点。5日以上だったら3点ということで、全部で20問のネガティブな質問がありますから、満点を取れば、60点です。もう死ぬしかないという、そういうレベルです。では、中高年者の人は、うつ自己評価尺度でどれぐらいの点数を取るのかということを図24で見るとどいたい3分の1ぐらいの人が15点以上を取ります。正確には16点以上を取りますと保険適用になります。その

ような人たちは、例えば開業医のお医者さんに行ったら、精神安定剤を処方してくれたり、臨床心理士の人にムンテラをしていただけます。だけれども5カ月間インターバル速歩をしたら劇的によくなる、ほとんどベースラインに近くまで改善する、ということがわかります。さらに、右下の図から、1週間当たりの速歩の時間とうつ指標の低下度とが、比例することがわかります。だからいつも学生に、人生に悩んだら歩けと言っています。それもただならではなくてさっさと歩けと。

以上の結果を厚生労働省のお役人に言ったら、能勢さん、何か都合の悪いデータを隠しているでしょう、と言われました。中高年の人は変形性膝関節症の人が多いので、きっとこういう速歩をさせたら、それらの症状が悪化するはずだというわけですね。

ところが残念でした。図25で示すように、半分ぐらいの人がよくなったのです。悪くなったのは3%ぐらいです。これを最初に発表したとき地元の医師会と多いにもめたんですが、それは5年前の話で、いまは常識になっています。膝痛、腰痛が起こった人に関しては速歩をさせろというのがいまの整形外科の、特に若い先生の方針だと聞いております。

その結果、医療費は削減できたのかということですね。

### うつ指標(CES-D:自己うつ評価尺度)

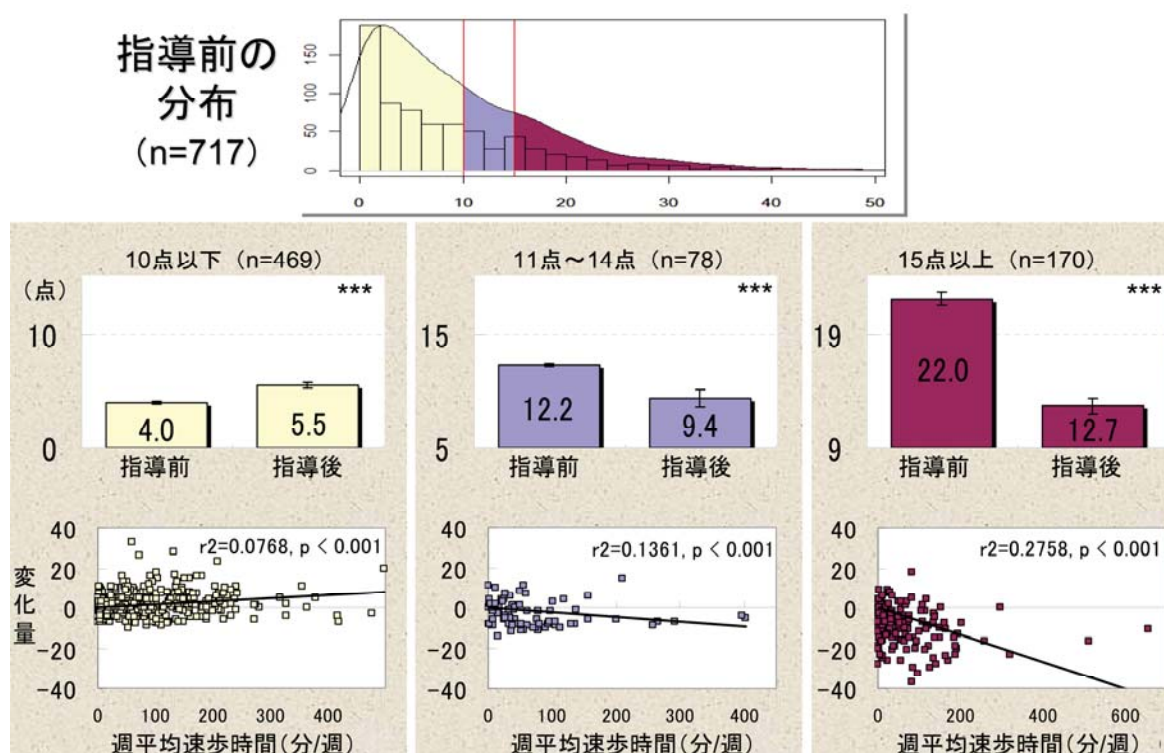


図24

膝関節痛

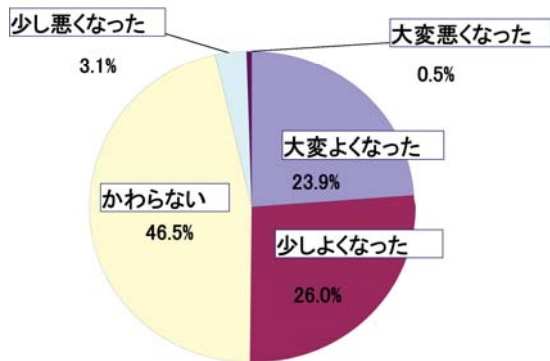


図 25

まとめ：「20%の法則」

インターバル速歩を5ヶ月間すれば、

- 1) 体力が20%向上
- 2) 高血圧、高血糖、肥満が20%改善
- 3) 医療費が20%削減

一方、1日1万歩では、その効果は.....?

図 27

6ヶ月間の医療費

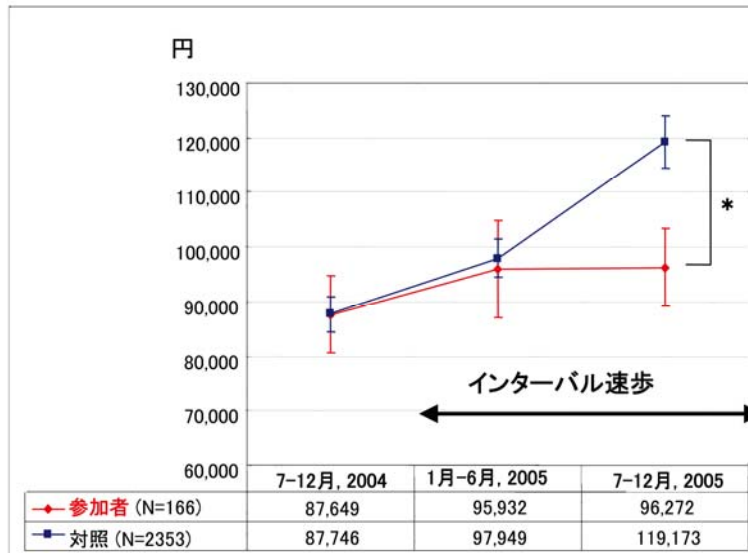


図 26

図 26 はコントロール群。青に比べて、最初の半年間はほとんど変わらなかったんですが、次の半年間で2万3,000円ぐらい、医療費のだいたい2%が削減できたという結果が出ました。

さてここでいったん閉じます。図 27 に纏めを示します。「20%の法則」として覚えて帰ってください。インターバル速歩を5カ月間すれば、体力は最大で20%向上してきます。20歳ぐらい若返った感じになります。それから高血圧、高血糖、肥満が20%改善します。その結果、医療費が20%削減できます。もしも、だらだらと1日1万歩を歩いたらその効果は保証されないということです。

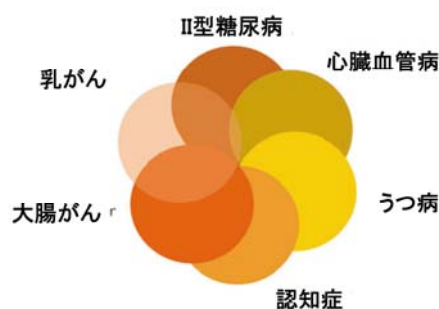
さてメカニズムはどうかという話になります。

図 28 は私たちと共同研究をしているコペンハ

ーゲン大学の Bente Pedersen 教授の概念ですね。彼女が一体何を言っているかということ、不活動症候群、The disease of physical inactivity という概念を提唱しています。何かというと、2型糖尿病、それから心臓血管病、うつ病、認知症、がん、こういうものは集団発生するというわけです。すなわち同じライフスタイルを送っている人たちに、まるで伝染病のように起こるんだということです。

何でそんなことが起こるのかということですが、不活動は体中に非常に弱い慢性炎症が起こします。慢性炎症がもし脂肪細胞に起こったら、それは糖尿病になります。免疫細胞に起こったら、動脈硬化に高血圧になります。脳細胞に起こったら、認知症、うつになります。不幸にして、がん抑制遺伝子に起こったら、がんになりますという

## 不活動症候群 (The disease of physical inactivity)



Pedersen, 2009.

図 28

わけです。いまの医療というものは、糖尿病とか高血圧とか、こういうものの疾患を別々に治療していますが、実はそうではなくて、根本にあるのは慢性炎症なんです。慢性炎症を引き起こしているのは何かというと不活動だというわけです。何故、不活動になると慢性炎症が起こるのかということについて、彼らは次のように言っています。

一言で言ったら、ミトコンドリアが元気がなくなるからです。ミトコンドリアが元気でなくなると、実はまだ詳細は明らかではないんですが、サイトカインの産生遺伝子が活性化されて、それが慢性炎症を起こすのではないかと、といわれています。ところが運動を活発にして、そしてPGC-1 $\alpha$ というのをご存じの方もおられると思うんですが、こういう分子がミトコンドリアの機能を活性化すると慢性炎症が止まる。だからその結果、すべての病気がよくなるというのです。

本当にそうだろうかということで、私たちと共同研究をしている信州大学医学系研究科分子腫瘍学の谷口俊一郎先生の研究グループが5カ月間のインターバル速歩の前後で、炎症関連遺伝子のメチル化を測ってみました。その結果、運動をすると炎症を引き起こす遺伝子群がメチル化によって不活性化し、全身性の炎症が止まるということを確認したのです。

では、メチル化というのは一体何かというと、遺伝子は32億段の塩基の対でできていますが、DNAの一部にメチル基による修飾が起こるんですね。これは遺伝子の「錆」と考えていいと彼らは言います。遺伝子が錆びるとその遺伝子の不活性化が起こるというわけです。

彼らは、インターバル速歩をしてもめっちゃめっちゃ頑張る人7人と、ほとんど頑張らない人6人について、インターバル速歩前後で、ゲノムワイドで炎症関連遺伝子のメチル化比較してみました。頑張る人は5カ月間のトレーニング期間のうち100日歩いているんですが、歩かない人は20日しか歩いていない。頑張らない人のトレーニング中

の総エネルギー消費量も頑張る人の5分の1ぐらいです。その結果を一体何が起こったかということです。炎症促進遺伝子について見てみました。炎症を促進する遺伝子群のほとんどがメチル化されて不活性化がっていますが、頑張らない人ではメチル化が起こらないので、活性化のままという結果です。次に炎症を抑制する遺伝子はどうかということで見ると、その逆です。頑張らない人では遺伝子の不活性化が起こっているのですが、頑張る人では脱メチル化が起こって、活性化が起こっているということです。すなわち、インターバル速歩を5カ月間したら、炎症の抑制方向に遺伝子が向いているということが分かったわけです。

国内外の評価です。まず生理学、われわれの分野のトップジャーナルですが、ここに未来型運動処方だということで表紙に紹介されました。さらにこの評価に相まってエール大学、Mayo Clinic、コペンハーゲン大学で追試実験が行われて、われわれの結果を支持する結果が発表されました。特にコペンハーゲン大学の人たちは糖尿病患者に対してこの介入研究を行って、インターバル速歩が非常に有効だということを2012年10月の欧州糖尿病学会で報告してくれました。これは余談なんですが、日経の記者がこの学会に行っていて、Interval walking trainingをインターバル「歩行」(インターバル速歩が正しい)と訳したんですが、このトレーニング方法が信州大学が発だということを知らなかつたらしいんです。この記事のおかげで国内でもインターバル速歩が注目をされて、糖尿病の治療を専門とする医療機関から導入を打診する知らせが来ています。これを私たちは黒船戦略と言っているんですが、地方大学から声を張り上げても、世の中になかなか振り向いてもらえないんですが、コペンハーゲン大学が言うところこういうふうにして反応があるということです。

さらにうれしかったのは2011年前の『New

York Times Magazine』で紹介されました。これを朝日新聞の「GLOBE」で全翻訳の記事が掲載されました。記者が言いたかったのは、高強度のインターバル運動をしよう。だらだらした運動はやめよう、ということです。例えば若い人だったら、階段を息せき切って駆け上がって踊り場で肩で息をするような運動を1日に15分以上しよう、一方、高齢者だったら速歩をしようということです。さらに、このよう「ややきつい」運動は、一日、30分以上しても無駄だよ、というこも書かれています。それを週に4回以上やろうよ。そうしたらすごくいいことがあるという記事です。そこに私たちのことを引用してくれました。

さて最後に高血圧とは関係ないんですが、食品との併用効果はどうかということでお話したいと思います。実はインターバル速歩の後にこのようなミルクを飲むとすごく暑さに強い体になるというそういうお話であります。結構、あちこちのテレビ番組で放映されていますから、見られた方もおられると思います。では、2012年6月にNHKのクローズアップ現代で放映されたビデオを見ていただきたいと思います。

#### (ビデオ音声)

節電でエアコンの使用を控えても、熱中症になりにくい体をつくる取り組みも始まっています。

さあ、大股でしっかりと1、2、1、2、1、2。体温の調節の仕組みを研究している信州大学の能勢博教授です。涼しい時間帯に軽い運動をし、その直後に牛乳などでたんぱく質を取れば、熱中症を予防できると考えています。血液の量を増やして、汗をかきやすくするのです。

血液は体の中の熱を運んで外に逃がす働きがあります。血液の成分が汗になって体温が下がります。しかし、高齢者は血液の量が少なくなっているため、体に熱がこもり、熱中症になりやすいのです。

能勢教授が注目をしたのは、運動をした後の血液中に増えるアルブミンです。アルブミンはたんぱく質なので、牛乳を飲むと大幅に増えます。血管の中に水分を取り込む性質があるため、血液の量が増加します。その結果、体の熱を効率よく外に出すことができるのです。

はい、それでは皆さん、速歩です。

能勢教授は運動は無理なく汗ばむ程度で十分だと言います。高齢者には早歩きとゆっくりとした歩きを3分ごとに繰り返す運動を勧めています。

たんぱく質の摂取は運動の後30以内。牛乳だけでなくヨーグルトやチーズも有効です。週に4回程度行くと効果があると言います。

節電が求められるこの夏、新たな熱中症対策として期待を集めています。

#### (ビデオ終了)

ということで、運動の後にミルクを飲みますと体温調節機能が上がりますが、実は、それだけではなくて、筋肉も太くなります。したがって、先ほどの理論からいうと、生活習慣病予防にもなることが期待できます。

これに目を付けた(株)明治が最近、「スポーツミルク」を発売しております、その裏に私たちに義理があったのか、「インターバル速歩」の宣伝を出してくれています。あまり体力に自信がない方はインターバル速歩をした後にこのミルクを飲みなさいということです。この商品の特徴は低脂肪、高たんぱくだということです。

一体何が評価されているのかというお話を最後にさせていただきます。いままではACSM(アメリカスポーツ医学会)が中心となって言っていたのはマシンによる運動トレーニングなんですね。マシンによって最大体力を測定して、その70%以上の運動負荷をかけると効果があるということですが、それではお金がかかるので、その代わりにインターネットを使うことによって、安価な普及型の歩行系でも可能であることを大規模データベースで実証したということでもあります。

次に運動の効果、あるいは食品の効果もそうなんですが、日々の効果というのは薬ほど劇的ではないんですね。だから、薬は病院というテストベッドがありますが、運動にしろ、食品にしろ、病院に相当するテストベッドを持っていなかったんですね。すなわち、長期間の追跡システムが存在しなかったのです。ところがこのシステムで、運動、食事の効果を追跡できるようになったことで、注目をされています。

最後に、分子生物学的な裏付けを得たということはこの臨床的な効果が、メカニズム的にも確固たるエビデンスを得ていることが評価されている点であります。

以上のまとめとして、インターバル速歩を5カ月間の後に乳製品を取れば、要介護・生活習慣病、高血圧ももちろん取りますから、これを予防できるということです。さらにこれから熱中症が多くなるとは思いますが、それが予防できるということです。

最近、2013年6月28日に『「歩き方を変える」だけで10歳若返る』(主婦与生活社刊)という本出版しましたので、詳細はこれを見ていただきたいと思います。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。これをやると高血圧は内科医が要らなくなるという解釈でよろしいでしょうか。

**能勢** 実は一番最初に言いましたように、医療費はこれから10年間あまりで56兆円になることが



予想されるんですね。だからいままでどおりの医療体制を抜本的から変えないと、本当に現在の国民皆保険が成り立たなくなることと、一番怖いのは弱者切り捨てにつながっていくんですね。お金持ちはハッピーなんです。ところがお金を持っていない人間は先端医療の恩恵も被ることができないし、そうしたらそういう人たちはどういうふうにして身を守るのかということに対する一つの提案だと思っていただけたらいいと思うんです。

**座長** 日ごろ、手術件数を増やすようにと言われているわれわれにとっては、全く逆な話で考えたい。ありがとうございます。皆さんのほうから何かございますでしょうか。佐藤先生

**佐藤** 高知大の佐藤です。自分自身で運動したときの実感もあったので、個人的には非常に先生のデータは印象的だったんです。ただ、せっかくの研究の中のエビデンスというか、サポート的なデータということで、あえて遺伝子の解析をされたのは、むしろ意外であって、どちらかというよりも生理学指標というか、例えば筋肉の量はどうかであったかとか、やはり運動をして血圧が下がる理由は例えば血管床の筋の、例えば vascular bed の reprovment とか、そういうものは推察というのはいかがでしょうか。

**能勢** それに関しても、実は一部発表しましたが、筋肉の量は5カ月間の運動で10%ぐらい上がります。血圧も最高血圧で 10mmHg ぐらい落ちて、最低血圧が 5mmHg ぐらい落ちています。一方、先生のおっしゃる運動野効果に関する臨床データとしては、アメリカスポーツ医学会がガイドラインで引用している論文が山ほどありますが、ここで重要なのは、彼らがマシンを用いて立証した結果と、私たちが「インターバル速歩」で得た結果が、非常に一致しているということです。

もう一つは先ほど言いましたように、なぜ血圧が下がるのか。一言で言ったら、交感神経のトーンはものすごく落ちるからです。詳細な理由は分かりません。だから血管のコンプライアンスも、おそらく重見先生のご専門の静脈系のコンプライアンスも含めてそれらは、上昇していると思います。だから血液量も上昇する。もちろん、運動直後の糖質・たんぱく摂取が血液量の増加に重要なのですが、血管の容量増加も相まって初めて血液量も増加が可能になると考えています。

**質問者** むしろモデリング、組織学的な変化、薬剤だと所詮、トーン糖度を変えると、血管を拡張するとか、そういうことだと思んですが、運動で筋肉の量が増えるということは、何か血管に機能的、器質学的変化があるということですか。

**能勢** もちろんそうです。それは良く知られた話です。

**質問者** 組織学的に増えるということですか。

**能勢** もちろんそうです。

**質問者** それは薬剤療法と決定的に違うような気がするんですが。

**能勢** そうなんです。だから血管の交感神経に対する感受性だけではなくて、血管に対する器質的な変化が十分起こっています。例えば、運動トレーニング前後で、頸動脈の中膜の幅を超音波エコーで測ると減少すること、また、一定の脈圧に対する容量変化が高くなってコンプライアンスが上昇すること、それに伴って血圧反射の感度が上がって、血圧が低下することが報告されています。

**質問者** ありがとうございます。

**質問者** heart rate はどうなるのでしょうか。

**能勢** heart rate は下がってまいります。

**質問者** 副交感神経の機能が亢進しているのではないかなと私、思ったもので、そういった何か示唆する、迷走神経の機能をよくしたというような何かがございますか。

**能勢** 僕らの分野で主にやられているのは、いわゆる心電図のスペクトル解析なんです。おそらく副交感神経のスペクトルが有意になっていると思います。特に、私たちも睡眠時に注目し、24時間の血圧、心拍数をずっと測っているんですが、一部の被験者さんたちではそれを支持する結果が起こっております。

**質問者** 大変素晴らしい内容に感銘を受けました。年齢的には例えば 80 代の方であっても、やっぱり効果が出てくるものなのでしょうか。

**能勢** 実は今回はお見せしなかったんですが、要介護 1、2 の人でもやっております。そういう人たちも最大体力を測るために、しっかり歩けと言って応援をして、手をたたいて歩かせて最大体力を決めて、その 70%の運動処方をするんです。デイケアセンターに週に2回来てもらって、1日に 10 分間ぐらいの速歩になるように歩いていただきます。そうするとたった2カ月でやはり運動能力は 10%ぐらい上がってきます。

何よりも面白いのは、理学療法士さんが言っておりますが、目の色が変わったよ、と言うんです。認知度がものすごくよくなったと言うんですね。介護施設に行かれたら、運動処方をやっているんですが、マスゲームみたいなのをやらせるんですね。ところがよく見ていると、本人たちはあれは嫌々やっているんですよ。やめると嫌われる雰囲気がありますね。

ところが、我々のやっているように、ちゃんと個人を見て、体力測定をして、グラフを見せながら、ほら、誰それさん、これだけよくなったじゃないとか、今日は頑張ったねと、個人を褒めてあげると、ものすごくヒューマンコンタクトがよくなるんですね。だから今後は要介護の人に対して



も、個別の運動指導、各人の体力に合った運動指導をしていくことが重要だろうと思っておりま

す。余談ですが、実は、大学生にもインターバル速歩を実施しました。だいたい3分の1ぐらいの大学生はいまの60歳代の高齢者ほどしか体力がないことを、ご存知でしょうか。彼らは、ほとんど歩きません。だから、彼らにもインターバル速歩をやらせると、高齢者と同じように体力が上がってくるんです。だから年齢というものではなくて、体力で人間というものをスパッと切ってしまうと、運動指導というものの効果がきっちり説明できると確信を持っています。

**宍戸** 国立循環器センターの宍戸といいます、先生がいま大学生の話がされたので、先生の今回の熟年体育大学は年齢層が上の方の話だったので、質問は差し控えさせていただいたんですが、最近、若者の肥満も大変問題になっておりますので、学校教育にダンスを取り入れたり、実際行われているわけでして、幅広い年齢層で考えたときに、運動の質とかというものをどういうふうに考えたらいいか何かコメントがあったら、ぜひ教えていただきたいんですが。

**能勢** 基本的には年齢にかかわらず、その人の個人の最大体力を測ります。その70%以上の負荷をかけたら、子どもであろうが、80歳のお年寄りであろうが、5カ月間たったら必ず10%の体力は上がります。これは運動生理学のセントラルドグマなんです。ところが子どもの場合は速歩をやらせても面白くないというので絶対についていきません。そこにきつといろいろなスポーツ事業で飯を食っている人たちの介入の方法の独自性、セールスポイントが出てくると思います。インターバル速歩の効果について、ある国際学会で発表したら、フロリダ大学の先生が、例えばインターバル速歩で用いているソフトをスマホに入れて、ゲーム感覚で子どもにできるようにできないだろうかということをご提案されました。その通りです。

あるいは、いまは公民館を拠点に、中高年者を中心に事業を実施していますが、子供、若者を対象に展開しようとする場合は、スマホを用いて、バーチャルな空間の中でコミュニティを形成して、運動処方を普及させていくということもできるだろう、と考えています。それもただ単に「たまごっち」みたいにアミューズメントに撤するのではなくて、やっぱりちゃんとした科学的根拠に基づいて、あなたぐらいの体力の人だったら、どれぐらい運動をしたら、将来どうなりますよという未来予測をしてあげると、結構いろいろな人が参加するのではないかと。例えば糖尿病の人でかなり重症な人がいたら、このままだったら、10年後には透析になる確率が何%ですよ、そういうアドバイスをスマホ上にフィードバックする。そうすると例えばその人は5カ月間頑張るわけですね。だんだんよくなりましたねと、このままだったら、天寿を全うできますよと、励ましてあげる。そうすることによって、結構、運動を実施する人が増えていくのではないかと思います。

**座長** 残念ながらもうお時間となってしましまして、もっとお伺いしたいところがあるんですが、お時間になってしまいました。人間の体というのは、もともと動き回るようにできているのを、じっとしていることでこんなふうになってしまったと思っていんでしょうか。

**能勢** そうですね、いつもよく言うんですが、人類の進化の過程は500万年前に二足歩行で始まって、それから狩りをやって、農業をやってというところで、そこに非常に都合のいい遺伝子を持っていたわけですね。ところがこの100年ぐらいの間でcivilizationが起こって、そういう体のもともとの遺伝子の活躍する場をなくしてしまった。それが基本的に生活習慣病とかいろいろな社会的な問題、そういうものを引き起こしているのではないかと考えております。

**座長** ありがとうございます。この1日半の循環制御学会のシンポジウム、能勢先生のご講演を最後に終わりたいと思います。どうもありがとうございました(拍手)。

## 関連学会印象記

## 第91回日本生理学会

杉 町 勝\*

第91回日本生理学会大会は2014年3月16日から18日まで鹿児島大学郡元キャンパスで開かれた。本大会は基礎医学の学会にふさわしく、質素な雰囲気の中ながら多くの学術的に価値の高い演題が発表された。臨床系の大会では週末を含み臨床医が参加しやすい日程がとられているが、本大会も日曜日を含んでおり近年は基礎系の教員でも平日に大学を長く空けるのが困難であるものと思われた。また会場は医学部のある桜が丘キャンパスではなく、多くの学部のある郡元キャンパスが用いられ、他学部との協調のもと経費節減も図られているように思われた。

さて、本大会のタイムテーブルの2日目、3日目 (<http://seiri91.umin.jp/schedule.pdf>, 図1) をみるとメインのA会場の全時間帯を用いて教育プログラムが開催されている。本稿ではこの教育プログラムとそれに連動されて学会の事業として実施されている生理学エデュケーター制度について報告したい。

教育プログラムは昨年より先行開始されており、このプログラムでは各日の午前・午後それぞれのセッションごとに参加者の出欠を管理している。生理学会会員は教育プログラムに参加するごとにポイントを蓄積できる(図2)。生理学エデュケーターはこのポイントの蓄積が認定のための要件のひとつとなっている。

ホームページ (<http://physiology.jp/data/download/20140123093706.pdf>) によると、日本生理学会は、生理学エデュケーター制度の意義について「生理学教育者として広い知識と優れた教育能力を備えた人材を育成して社会に送り出し、多くの学生がより高い水準の生理学教育を受けられるように教育界に対して貢献」することと述べている。この背景としては、生理学部門内においても専門分野の細分化がすすみ、各教員の専門分野外についての講義や実習を行うことが必ずしも容易ではないこと、生理学全体の幅広い知識と教えるべき内容についての網羅的な情報を得る機会が限られていることが挙げられる。

さらに教えるべき範囲の知識の把握に加えて

教育能力を高めることも要求されている。学生にいかにか効果的に伝え、またいかに合理的な思考過程を学習させるかを習得する必要がある。

大会で行われている教育プログラムはこの目的にそって計画され、生理学全体の幅広い知識を提供する講義と教育能力向上のための模擬講義の組み合わせで構成されている。本大会で行われた模擬講義では、医学部の学生に実際に参加してもらい行われた。

模擬講義では、例として学生と対話的に行われる講義が紹介された。多くの伝えたい知識(生理学的事実)をただ伝えるのではなく、その事実の生体内での意義やその事実がいかにして発見されたかなどを考察できる講義であった。具体的には実習用の実験を記録した動画を学生に示し、その実験結果からの考察をもとに生理学的事実を組み立てていく手順であった。学生には、実験結果を重視する実証主義や合理的な思考過程などを知らず知らず身につける機会となり、また研究への興味を高める効果もあるように思われた。

さて生理学エデュケーター制度は「学生教育において指導的立場にある教員だけでなく、研究を主体として活動している若手研究者」も対象としており、これらの対象者「が多く参加している生理学会」が中心となってこの制度を行う意義が大きいことも生理学会のホームページに記されている。現在は研究活動に主軸を置く若手研究者も、将来は教員として学生教育を担うことが期待されている。さらに優れた教育を受けた学生が研究者や教育者となって、生理学全体が発展を続ける好循環をきたすことが期待されている。

生理学エデュケーター制度の目的については「会員の教育に関する資質や努力を学会として認定するだけではなく、将来教育職を希望する会員のために、正しい努力の方向性を示すことがこの制度の目的です」と示されており、本制度が確立することによって、近い将来に、生理学関係の教育職に応募するためには本制度の認定を受けておくことが望ましい状態になっていくのではないかと想定される。

\*国立循環器病研究センター

大会2日目 3月17日(月)		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		8:40	05	20	25	05	05	15	05	15	05
A	稲盛		教育プログラム1					教育プログラム2			
B	教101	シンポジウム23 食事と全身代謝による脳機能の制御	シンポジウム24 認知機能(88回) 大森 治紀	有村章記念講演 栗川 賢治	ランチョン3 松原 凡			シンポジウム35 若手研究者が切り開く 食飲行動研究のフロンティア			
C	教103	シンポジウム25 分子生理研究の最前線	シンポジウム26 熱による細胞機能の調節	シンポジウム27 数値生理学の新たな展開				シンポジウム36 感覚と自律機能の調節機構: 機統合型傍体の機能と役割			
D1	共211	招待講演1 老木 成彦	シンポジウム28 認知機能を支える 神経回路研究の最前線	シンポジウム29 心臓生理学と リハビリテーションの接点	ランチョン4 丸山征郎			シンポジウム37 TRPチャネル研究の最前線			
D2	共213										
E	理220	招待講演2 永雄	シンポジウム30 熱による細胞機能の調節	シンポジウム31 消化管免疫- 機能連関の病態生理							
F	共311	教育 野間	シンポジウム32 数値生理学の新たな展開	シンポジウム33 新たのフロンティアによる細胞評価・ 体活動調節の解明を目指して							
G	共313	一般口演	シンポジウム34 神経回路研究の最前線	シンポジウム35 消化管免疫- 機能連関の病態生理							
H1	共321		招待講演3 丸山 謙	招待講演4 丸山 謙							
H2	共322		招待講演4 丸山 謙	招待講演5 丸山 謙							
J	共324		招待講演5 丸山 謙	招待講演6 丸山 謙							
K	共331		招待講演6 丸山 謙	招待講演7 丸山 謙							
ポスター 会場 体育館											

大会3日目 3月18日(火)		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		8:40	05	20	25	05	05	15	05	15	05
A	稲盛		教育プログラム3					教育プログラム4			
B	教101	入京記念IPS優秀論文シンポジウム ゼロ・二・三神経系の多面的機能と役割	シンポジウム44 入京記念IPS優秀論文シンポジウム ゼロ・二・三神経系の多面的機能と役割	シンポジウム45 更年期の自律神経障害とメカニズム	招待講演3 篠田 優一			シンポジウム53 脳はどのように内臓の状態を 知るのか-T1心身相関門研究最前線			
C	教103	田原記念 本間 生夫	シンポジウム46 田原記念レクチャー (88回)に因んで 櫻谷 文彦	シンポジウム47 分子レベルで探る運動生理学の魅力				シンポジウム54 TRPチャネルの関与			
D1	共211	慢性不整脈のリスク層別化を目指し た分子から臨床へのトランスレーショ ン	シンポジウム48 慢性不整脈のリスク層別化を目指し た分子から臨床へのトランスレーショ ン	シンポジウム49 血流分布不均衡性ショックと血圧 調節破綻のメカニズム	ランチョン6 菱川良夫			シンポジウム55 病態と正常の間にあるもの			
D2	共213										
E	理220		シンポジウム49 血流分布不均衡性ショックと血圧 調節破綻のメカニズム	シンポジウム50 神経活動がイメーシングの将来展望				シンポジウム56 骨格筋障害への 鍼灸的作用メカニズム			
F	共311	招待講演4 GW Zamponi	招待講演5 丸山 謙	招待講演6 丸山 謙				シンポジウム57 KoJaChシホ2 (FAOPS記念日種シンポジウム) Mechanosensitive regulation 光イメーシングによる生体機能への 調節的アプローチ			
G	共313	招待講演5 LB Cohen	招待講演6 丸山 謙	招待講演7 丸山 謙							
H1	共321		招待講演7 丸山 謙	招待講演8 丸山 謙							
H2	共322		招待講演8 丸山 謙	招待講演9 丸山 謙							
J	共324		招待講演9 丸山 謙	招待講演10 丸山 謙							
K	共331		招待講演10 丸山 謙	招待講演11 丸山 謙							
ポスター 会場 体育館											

図1

一般社団法人日本生理学会 会員ページ

生理学エデュケーター認定

未申請のポイントのみを表示しています。申請後、データ更新処理が完了するまでの期間は古い情報が表示されます。  
このページを印刷し、申請書類に添付してください。

氏名	杉町 勝				
会員番号	[REDACTED]				

受講日	開始時間	終了時間	ポイント	有効期限	登録・変更日
第91回大会(2014年) 3月17日午前	09:00	12:00	3	2019-03-17	2014-04-01
			計 3		

第91回大会(2014年)プログラム  
第90回大会(2013年)プログラム

↑トップページへ

©一般社団法人日本生理学会

図 2

さて日本循環制御医学会は学際的な学会であり、日本生理学会以上に幅広い知識が提供される学会である。またこれらの知識の統合の先に、新しい研究分野が創生されることも目指している。この意味から本学会会員が学際的な知識を体系

的に取得できる機会を提供することは本学会にとっても重要な意義があるように思われる。本学会ならでの視点をさらに加えて類似の制度を今後検討することも必要だと思う。



## 関連学会印象記

## 第78回日本循環器学会総会

清水 秀 二\*

2014年3月21日～3月23日の3日間、自治医科大学学長・東京大学名誉教授の永井良三先生の主催で、東京丸の内の東京国際フォーラムにて第78回日本循環器学会学術集会被開催されました。まだ少し肌寒い時期でしたが、天候にも恵まれ、晴天の中の開催ということもあり、過去最高の15,175名の先生方が参加されました(写真1)。私自身も、毎年参加している学会のひとつであり、今年も前日から東京入りし、学会(飲み会?)に備えました。今回、会場に歩いて行ける範囲でホテルを探していたところ、運良く銀座6丁目にホテルを確保することができました。また、ホテルの1階が、テレビで紹介されたこともある1g5円の立ち食いステーキ店で、初日の夕食は300gのステーキ(約1,500円)となりました(写真2)。

学会1日目は、朝9時前に会場入りし、私の専門分野である心臓血管外科関連のセッションを回りました。近年、大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(TEVAR)や大動脈弁狭窄症に対す

るTranscatheter Aortic Valve Implantation(TAVI)が注目されており、内科系の学会にもかかわらず、いずれのセッションも大変盛況でした。トピック3の「内科と外科のハイブリッド治療」のセッションでは、東京慈恵会医科大学の大木隆生先生・帝京大学の一色高明先生の座長のもと、TAVI、TEVAR、carotid artery stenosis、coronary artery bypass grafting、peripheral artery diseasesなどの領域における内科・外科の役割について議論が交わされました。とりわけ、TAVIは今、最も注目されている治療法の一つであり、内科・外科どちらが行うべきかについては未だ議論が分かれています。榊原記念病院の高梨先生はアプローチの方法(経大腿動脈・経心尖)により直接的な施行者(内科 or 外科)を決定していると報告されておられました。また本セッションの最後は、高齢化に伴い内科単独・外科単独での治療は難しく、患者のニーズに合わせてハイブリッド治療を選択せねばならない場面が多くなることが予想され、そ



写真1

\*国立循環器病研究センター・循環動態制御部





写真2

のためにはいっそうの内科と外科の協力 (Heart Team) が不可欠であると結んでいました。一方、我々が日本循環制御医学会総会においては、循環器内科と心臓血管外科のみならず麻酔科、果ては生理学の先生方が議論を交わし、懇親会でお酒を酌み交わしているのを見るにつけ、日本循環制御医学会はこうした Heart Team の発展にも貢献しているのではと思えてなりません。

さて、話を日本循環器学会に戻しますが、1日目のランチョンセミナーでは、私の研究分野でもある心臓自律神経に関する「さらなる進化をみせる心臓交感神経イメージング MIBG」というセッションに参加いたしました。MIBG で心不全の長期生命予後がわかるという非常に興味深い内容でしたが、肝心の弁当が減塩弁当で味気なかったことが残念でなりません。午後からは、私の岡山大学心臓血管外科時代の恩師である佐野俊二教授と群馬県立小児医療センターの村上新先生が座長を務める「先天性心疾患の外科治療の進歩」のセッションに参加いたしました。この分野での治療技術の進歩は凄まじく、この 10~20 年で先天性心疾患児の手術成績は大きく向上しました。先天性心疾患の中でも最重症と言われている左心低形成症候群に対する Norwood 手術の術後早期生存率も、右室-肺動脈シャントの登場・術後血行動態管理の改善により 90% 近くまで向上し、最終目標である Fontan 手術への到達率も 60% を超えるものとなってきています。一方で、adult congenital と呼ばれる先天性心疾患術後の成人症例を増やしてきており、これからはこれらの症例に対する受け皿が必要になってくると考えられています。ここでもやはり循環器内科・小児 (循環器) 科・心臓血管外科等の関連各所の連携が不可欠であるということが言及されていました。1 日目は一通り学会を満喫したあと、夜は、東京で働いている同級生・後輩の 3 人で焼き鳥に舌包みを打ちながら、思い出話に花を咲かせました。

学会 2 日目は、自身のポスター発表があり、朝 9 時前に会場入りし、ポスターの掲示場所に向かいましたが、場所がなかなか分からず 20 分ほど広い会場内を彷徨いました。私の発表は、「Autonomic Nervous System 2」のセッションで、「腎臓における内因性アセチルコリン分泌メカニズムにナトリウムが関与する」というものでしたが、他の演者の先生方は臨床の話題が多く、私の発表はお世辞にも盛況だったとは言えませんでした。(ちょっと残念です。) 午後からは、最近の話題の NOAC (New または Novel Oral Anti-Coagulants) について勉強するためにいくつかのセッションを回りました。私自身にとって、NOAC はまだ使用経験が少ない新しいお薬なのですが、なんとこの日本循環器学会の会期中に、欧州心臓病学会 (ESC) の方から、「もう発売されて数年が経っているのに、いつまでも New とか Novel とか言うのはカッコ悪いから、Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants と呼ぼうぜ!」との提言がありました。私にとってはまだ New なのですが、今後は、Non-vitamin K と呼ぶように気を付けます。その後、循環器内科の友人が学会に出てきたので、2 人で少し会場をぶらついた後、早めに会場を後にし、本格的な飲み会に突入しました。この日は結局、寿司屋や居酒屋などを 4 軒ほど梯子して、ホテルの部屋に帰ったのは、0 時を回った頃でした。

学会 3 日目は、朝 9 時過ぎに会場入りしたものの、前日の (飲み会の) 疲れもあり、早々に会場を後にし、友人とともに秋葉原へ向かいました。秋葉原では最近話題の 3D プリンタをいろいろと物色しました。やはり国産のものが、精度・価格の両面で優れており、購入するべきかどうか友人とともに大いに頭を悩ませました。この日の昼食は、神田でそばと決めていたのですが、日曜日ということもあり、ほとんどのそば屋が暖簾を下ろしておりました。どうしてもそばが食べたかった私と



写真3

友人は、結局、浅草のそば屋まで足を延ばすことにしました。休日と言うこともあり、浅草は物凄い人ごみで、そばを食べるまでに30分以上並んで待つはめになりましたが、出てきたそばは大変美味しく、待ったかいがありました。せっかく浅草まで出てきたので、最後に浅草寺にお参りをして(写真3)、学会会場に引き返しました。最終日の午後ということもあり、さすがに初日、2日目とまでは行きませんが、まだ多くの先生方が会場に残られており、熱心に演題に耳を傾けておられました。この日は、九州大学循環器内科の砂川賢二教授と大阪大学心臓血管外科の澤芳樹教授が座長の「循環器病学のトランスレーショナルリサーチ」というセッションで、私共の研究室の部長である杉町の心不全に対する迷走神経刺激療法に関する発表があったのですが、そば屋での待ち時間が災いし、間に合いませんでした。(部長、

すみません。)学会の最後に書店を物色して目ぼしい本をリストアップした後、東京駅へと向かいました。(帰阪後、「心臓外科医が描いた正しい心臓解剖図」という本を購入しました。)東京駅では、駅ナカでお土産のかりんとうを購入し、駅弁を片手に新幹線に乗り込み、帰阪の途につきました。

今回、日本循環器学会の会期中に、この学会記の執筆を仰せつかりました。どのような文章に仕上げるかは大いに頭を悩ませましたが、学会中の私の行動をそのまま文章にさせていただきましたので、会期中の実際の雰囲気伝われば幸いです。さて来年は、熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科教授/国立循環器病研究センター副院長の小川久雄先生の主催で、第79回日本循環器学会学術集会が大阪で開催されます。ぜひ、皆様方の御来阪を心からお待ちいたしております。

**関連学会印象記****第61回日本麻酔科学会学術集会**

下 弘 一\*

もう10年近く使っている携帯電話は、電池の持ちがひどく悪くなっていた。特に思い入れもないのだけれども、買い替えようという強い欲求もなく、そのまま使い続けていたのです。妻が必要に迫られて、機種変更をするというので、ついでに私も一緒に新しいものに替えることにした。私としては充電の心配をせずに使用できることを優先し、契約料金の安い携帯電話をチョイス。妻は子供たちの習い事の連絡が「ライン」で届くことになってしまい、スマートフォンでなければ困るのだという。今どきは「ライン」や「フェイスブック」などのSNSでつながっていないと必要な情報が得られないらしい。というわけで、私はガラケーで妻はスマホ。私は充電器を持ち歩く煩わしさから解放されたという小さな満足を胸に今回の学会に参加しました。

会場はパシフィコ横浜(写真1)。ここは日本最大の複合コンベンションセンターで、国立大ホー

ル、会議センター、展示ホール、アネックスホールに加え、ホテルと野外エリアを合わせた総称のようです。東京湾に面した広々とした敷地のすぐ横には遊園地、ミュージアム、ショッピングモールなどの観光スポットが多くあります(写真2)。家族連れの会員や子供を連れて参加されていた女性会員なども見受けられます。会期は5月15日から17日の3日間。寒くもなく暑すぎもせず、2日目からは五月晴れの爽やかな陽気となりました。私は今まで主に電車を利用していたのですが、今回は羽田空港からパシフィコ横浜まで直通バスを利用してみました。会場までの所要時間は30分程度。電車やモノレールを使うよりも断然便利な気がします。

会場到着後、クローク(国立大ホール1F)に荷物を預け、同僚の一般演題の発表会場(会議センター3F)へ急ぎます。スマホやiPad片手にクールに行き交う麻酔科医たちを横目に見ながら、広い



写真1 パシフィコ横浜

\*福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科





写真2 日本丸

会場をプログラム片手に走っていたのは私ぐらいだったのではないのでしょうか。

後になって気付いたのですが、プログラムの学術集会参加者へのご案内の4番目に、「全ての会場において無線 LAN 環境が整っている」と記載されています。これはとても親切なサービスだと思います。さらに、プログラムと抄録もスマホやiPadで閲覧可能となっています。早速、自前のノートPCを取り出しアクセスしてみます。確かにつながります。しかし、タッチパネルでもないノートPCの使い勝手の悪さが際立ちます。事前の下調べをしていなかったとはいえ、スマホにしておけばよかったと後悔した瞬間です。

同僚の発表は優秀演題でした。発表10分、討論5分。各セッションにより最優秀演題が選ばれとあって、するどい質問も飛び交っておりました。

優秀演題とポスターディスカッション以外のポスター発表は展示ホールが会場です。機器展示のブースが立ち並ぶ奥のスペースがポスター掲示場所でした。本大会では麻酔科の領域を9つに分類しています。「循環」「呼吸」「神経」「小児」「産科」「ペイン緩和・局所麻酔」「救急・ICU」「麻酔科関連」「麻酔全般」の9つです。

今回は私もポスター発表の機会を得ることが出来ました。「循環」領域で演題が採用されました。

「循環」領域はポスター掲示場所の中央でしたので、幸運にもセンターゲットです。発表時間が他の領域と重なっていても、パネルで仕切られていたせいか、視覚的にも音響的にも自分のセッションに集中できました。

ポスター掲示スペースと機器展示ブースの間には麻酔博物館がありました。神戸にある麻酔博物館から出張してきたようです。自分でも見たことがない物や、最近使わなくなったと思うものなど、いくつか展示品がありました。展示品を見ながら同僚との昔話にも花が咲きそうです。

今回のプログラム全体を眺めてみると、招待講演の18演題中9演題が海外からの講師を招いています。アメリカだけでなく、イギリスや香港から来られた講師もいたようです。臨床、教育、歴史、将来の展望と内容も多岐にわたっています。招請講演は14演題あり、主に臨床系の内容が多くみられます。シンポジウムは21演題。どれも魅力的な演題名が並んでいます。「あなたの疑問にお答えします」「最新のトレンド」「最新テクノロジー」「…の最前線」「脱・硬膜外時代の到来」など、気になる言葉のオンパレードです。

以下、若干ながら私が参加できたセッションについて報告いたします。

シンポジウム S07「効率的な術前外来システム構築」。5名の演者が各施設での術前外来の現状を紹介してくださいました。地域の基幹病院と大学病院(日本と米国)、日帰り手術専用施設と様々な病院の現状を知ることができました。私の所属する福井大学附属病院でも今年の4月から、これまで週2日だった術前外来を毎日開設したところです。タイムリーな話題として、興味深く聞くことができました。

シンポジウム S11「麻酔科医と手術安全」。WHOのガイドラインを中心に話が進んでいました。すでに世界標準となった感のある手術安全チェックリストが、死亡率や合併症発生率を下げるといった具体的な数字には説得力があります。私どもの大学病院でもいつの間にか定着してしまいました。チェックリストの導入はスムーズにいくが、形骸化してしまうのが問題であり、安全管理部門の継続的な監視と介入が欠かせないという話は印象的でした。

PBLD D04「手術室での危機管理－突然の危機に際しても麻酔科医がコマンダーとなって冷静に対応する」。内容は今までの自分の経験と照らし合わせて、知識の整理ができ、最新の知見を得ることができました。ところで、実は今まで Problem-Based Learning Discussion というものに参加したことがなく、どのようなものなのか知りませんでした。PBLD 形式とは、症例提示後に設

問と回答肢が提示され、参加者はリモコンを用いて回答します。即座に回答を集計した後、コメンテーターが解説を行うというのだそうです。これは面白いですね。どうりで会場は立ち見が出るほどの大盛況です。抄録には学習目標が記載されています。プレゼンターのクリアカットな解説が期待でき、オーディエンスは自分の達成度も即座に理解できる目的意識の高いセッションです。私は遅れて入場したせいかりモコンをもらえませんでした。会場全体の一体感を感じました。

時間の都合で参加できなかったセッションも多くありました。リフレッシュコースも今回は参加を見送りましたが、「Basic」と「Advanced」に分けて設定しており、合わせて42講演もありました。「Basic」は主に専門医を目指す若手の麻酔科医向けで、「Advanced」は専門医取得者がリフレッシュする目的の講演だそうです。一日目は夕方に7講演、二日目は早朝に10講演、三日目は早朝と午後に25講演が振り分けてありました。土曜日の午後に多くの講演を集めており、ウィークデイに参加が難しい学会員への配慮が感じられます。

今回のテーマは「Anesthesiology – Impact at Present and Potential for the Future」でした。現在と未来の橋渡しという意味でも、「つながり」を強く意識させられた3日間でした。最後に、私の携帯電話は自宅まで充電せずに使い続けられたことを申し添えておきます。



## 関連学会印象記

## International Anesthesia Research Society 2014 Annual Meeting

木下浩之\*

International Anesthesia Research Society (IARS) 2014 Annual Meeting は、2014年5月17～20日の日程で、カナダ モントリオールの Fairmont The Queen Elizabeth ホテルで開催された。私は、2006年より同学会の抄録査読委員を仰せつかり、同時にここ数年ポスターセッションの座長を拝命している関係で、今年も例年通り参加させていただいた。

初日8時からのオープニングセレモニーに引き続き、IARS 評議員で学会の主要牽引者のひとり Dr. Davy Cheng による T. H. Seldon Memorial Lecture “Global challenges in anesthesia: Are we doing enough?” が執り行われた。氏は、貧しい発展途上国と先進諸国の医療事情を比較しながら、本来ならば助かるはずの人々が途上諸国で交通外傷などにより命を落としている現状について熱弁した。講演では、収入差が死亡率に影響しているという過去の論文が紹介された。これに関連して、収入差と死亡率についての世界保健機構 (WHO) の十分なデータが無いというのは意外であった。データ集積を含めてのインフラの整備が今後重要になってくると思われる。近年、日本麻酔科学会でも主としてアジアエリアでの麻酔学教育支援が盛んになりつつある。愛知医科大学麻酔科学講座は、藤原主任教授の尽力によるネパールやタイの麻酔科医の神経ブロック研修を受け入れておりその実績もあるのだが、今回の講演を拝聴して支援に本腰を入れなければという感を強くした次第である。国際交流は、教える側から教えられる側へのインプットは元より、逆に、異国の文化に触れることによる国際人としての自覚を医局員に芽生えさせるというメリットもある。今後も、人口比を考慮した場合その波及効果が大きいと考えられる、アジア周辺地域の医療発展途上国支援に力を入れるという意識を持つことが重要であると強く感じた。

本学会期間中、18の Problem Based Learning Discussion (PBLD) セッションが開催された。残念

ながら著者は参加していないが、麻酔手技に伴う神経損傷の対応、アナフィラキシーショック、新生児の気道確保困難症例への対応など、若手麻酔科医の実践に即役立つ内容となっていた。勢い、PBLD といえば、アメリカ麻酔学会 (ASA) を想像するが、IARS もなかなかのもので、若手が参加してじっくり勉強するにはむしろこのぐらいの規模の学会の方がいいかもしれない。

その他、International Science Symposium では、“Inflammation and Its Perioperative Implications” と銘打って議論が戦わされたが、さすがに基礎的な内容の部分ではあまり踏み込んだ内容とは感じられなかった。どちらかというと臨床重視な学会という印象そのままである。同じ点で、基礎的な演題は極めて少ない。私が座長を担当したセッションは “Anesthetic Pharmacology” とくられており、基礎研究も散見するが、臨床的な Pharmacokinetics を研究したものもあり、まとまりに欠ける感は否めない。そのなかでも、FASEB J に publication のあるハーバード大学所属の演者が演題を出してきたりするのだから、面白い学会である。講演内容から離れるが、本学会は未だにポスターセッションは電子化されていない。これは、座長にとっては大変ありがたい。あらかじめポスターをじっくり見て準備を十分しておいてから、実際の発表の際に演者および聴衆を巻き込んで議論を展開するという流れを作ることが出来るからである。若手の研究者にとっても、あとでゆっくり演者と議論できるというメリットもある。苦手な英語で議論に挑戦するいい機会となるに違いない。ASA はすでに昨年より電子化されており、それは大きな学会では致し方ないと思うが、中規模以下の学会ではできれば紙媒体を維持していただきたいものと個人的には思う。しかしながら、ポスターが電子化される流れには逆らえないと考えられ、紙媒体の利点を維持しながらの電子化はどの領域のどの学会でも今後考慮すべき点であろう。一方、IARS では伝統的にポスター

\*愛知医科大学医学部麻酔科学講座



写真1 International Anesthesia Research Society 2014 Annual Meeting の狭いポスター会場  
(於: Fairmont The Queen Elizabeth ホテル)



写真2 ノートルダム大聖堂の外観



写真3 旧市街の石畳の町並み

会場が極めて狭いという特徴がある(写真1)。その理由は著者には知る由も無いが、今時の言葉で『超狭い』会場では演者と聴衆が近いので議論の盛り上がり効果が大きいようだ。

IARSはASAと異なり小規模な学会なので、開催地も多種多様でありうる(2015年はハワイでの開催予定)。カナダでの開催参加も私自身、数年前のバンクーバーに次いで2度目であった。モンリオールはカナダ第二の規模を持つ大都市にもかかわらず、北米のパリとも呼ばれて歴史的建造物が多く、ヨーロッパの歴史ある都市のイメージがあるという。残念ながら私はヨーロッパ大陸を旅したことが無くガイドブックの受け売りではあるが、そのイメージはあった。とりわけ、す

べての表記がフランス語(時に英語の併記)で、レストランのメニューも基本はフランス語である。店に入って、“Bonjour”でなく最初から“Hello”と話しかければ英語のメニューが出てくるから面白い。滞在中、レストランやショップで“Merci”を言われまくり、ついフランス語を勉強しなければならないと思ってしまう。バイリンガルのカナダの人々には本当に舌を巻いた。モンリオールでは、博物館、寺院(写真2)、古い港、町並み(写真3)、歴史ある大学、巨大な地下都市と観光には困らない。次にモンリオールで学会が開かれるのがいつかはわからないが、その時も今と同じようなたたずまいを見せてくれるように思わせる歴史と今が共存している街であった。

## 留学速報

## 霧の街サンフランシスコへ

牧 盾\*

## 序 文

留学生活への希望や不安、そして積もり積もった疲労と睡眠不足を抱えてサンフランシスコに降りた日からは、まもなく2年になります。生活のセットアップを始めいろいろな困難を経験し、たくさんの楽しい思い出もできましたが、帰国を目前に控えた今、留学の思い出として一番に頭に思い浮かぶのは、日本を立ちサンフランシスコに到着した2012年7月26日の40時間です。

当時私は、福岡県久留米市にある雪の聖母会聖マリア病院の麻酔科に勤務していました。連夜の送別会、その合間の休肝日代わりの眠れない当直、そして出発前日までかかった部長業務の引き継ぎのため、荷造りもままならない状態で出発前夜を迎えました。日本での最後の晩餐に豚骨ラーメンを食べて準備に取りかかったのは、ちょうど日付が変わって26日になった時でした。東の空がうっすらと明るくなり始めた頃、ようやく荷造りが終わり、わずかな仮眠の後に感傷に浸る余裕もなくバタバタの出発となりました。

サンフランシスコ到着後は、慣れない大きなアメリカ車で右側通行と、日本語に設定したのに聞き取れない言葉を話すナビに翻弄されながら、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の Mission Bay キャンパスでのチェックイン、それから勤務先である Parnassus キャンパス近くのアパートへの入居とタイトなスケジュールをこなしました。

霧の町サンフランシスコ、夏は特に霧と風のため寒いと聞いていても、心のどこかで西海岸の照りつける太陽をイメージしていました。サンフランシスコ湾に近い Mission Bay キャンパスは、風が冷たいながらも青空でしたが、アパートに行くために太平洋に向かって車を走らせると、目の前にあったのは真っ白な霧と灰色の空でした。アパートに着くと、7月末にも関わらず常時暖房はON、家の近くから見えた太平洋はさしずめ真冬の玄界灘でした。連日35度の福岡から来た私たちには、その寒さが本当に堪えました。やっとの思い

で夕食の買い物をして食事を済ませ、ようやくベッドに入った頃、長い7月26日が終わろうとしていました。

## 留学先が決まるまで

学生時代から、海外での臨床や研究に漠然とした憧れはありましたが、研究留学を意識し始めたのは大学院生の時でした。大学院では、金出英夫先生に師事し九州大学心臓血管施設・分子細胞情報学で肺動脈収縮について研究しました。九州大学麻酔・蘇生学教室からは、それまでに多くの先輩が同研究室で研究してきており、肺動脈収縮に興味を持った私は迷わずこの研究室の門を叩きました。そこで先輩方の体験談を聞くにつれて、研究留学に興味を持つようになりました。さらに、米国麻酔学会 (ASA) や米国心臓病学会 (AHA) に参加し、海外の研究者や海外で活躍する日本人研究者と話をする機会に恵まれ、研究留学への強い希望を持つようになりました。

臨床に復帰後すぐに、大学院での研究を発展させられる留学先探しを始めました。両手に余る数の研究室にアプライメールを送りましたが、有給のポストクポジションは得られませんでした。現在所属している、UCSF 小児集中治療科の Fineman Lab もその一つでした。Fineman Lab の研究に興味があった私は、米国集中治療医学会での Jeffery Fineman 教授の教育講演後にフロアで話かけ、その後アプライメールを含めたやりとりを続けましたが、新しい大口のグラントがとれるまで待つようにというのが結論でした。

そんな折、九州大学麻酔・蘇生学の外須美夫教授からドイツ留学を勧められました。2011年秋、家族を伴ってマインツにインタビューに赴きました。その会食の席で、Christian Werner ヨハネス・グーテンベルク大学麻酔科主任教授から、「キャリアにおけるマインツでの研究の意義は何か」と尋ねられました。悩みに悩んで決めたドイツ留学でしたが、改めて問われると迷いが生じ、自分の将来を見つめ直すため一旦白紙に戻しました。

私は、救急・集中治療医になるために麻酔科で

\*カリフォルニア大学サンフランシスコ校小児科

のトレーニングが必須だと考え、卒業すぐに九州大学麻酔・蘇生学教室に入局しました。4年間の研修中にもっとも興味を惹かれたのは、先天性心疾患(CHD)患児、とりわけ肺高血圧症(PH)を合併した子供たちの麻酔管理でした。きっかけは、2年目の終わりに福岡市立こども病院で経験した1症例です。順調に終わった房室中隔欠損症の根治術後の翌朝、抜管するためにICUに行くときまさに心停止する瞬間でした。幸い、元気に退院しましたが、PHクライシスを目の当たりにし、肺血管抵抗の制御を臨床の課題にしよう決めました。5年目に救命センターで救急・集中治療の研修をしましたが、そこで興味を惹かれたのは、敗血症・急性肺傷害(ALI)に伴う体血管抵抗と肺血管抵抗の不均衡でした。肺血管抵抗の上昇や右心不全を合併したALI治療の難しさ、vv-ECMO中の循環管理の難しさを知ったのが理由です。

これらの臨床における課題について基礎研究を行うために、大学院では肺動脈収縮の研究をし、留学先としてCHDまたはALIに関連するモデルを用いて肺循環について研究しているラボを探しました。マインツではALIモデルを用いて、ALIと肺循環の関係について研究するつもりでした。将来的には、集中治療医として呼吸管理を専門にすることになるだろうと考えていました。しかし、改めて考えイメージできた将来像は、麻酔科入局のきっかけとなった救急・集中治療医より寧ろ、小児心臓手術の麻酔や術後管理ができる麻酔・集中治療医でした。そのため、CHDに起因するPHが研究できる留学先を探すことにしました。

まさにその折、日本心臓財団・バイエル薬品、海外留学助成の応募資格年齢の引き上げを知りました。当時38歳の私は留学助成を諦めていましたが、急に道が開けた気がしました。すぐにFineman教授に受け入れ承諾書を、外教授に推薦文を作成していただき、締切前日に滑り込みで応募しました。留学助成での不足分を自費で補うと腹を括り、2012年2月に学会会場のポスター前でFineman教授と面談し、2日後には研究室見学のためにサンフランシスコを訪れました。サンフランシスコに着いた夜、留学助成内定の連絡を受け取り、研究室見学は書類作成やセットアップのガイダンスになりました。最終的には、聖マリア病院に不足分を貸与していただき、無事にUCSFにポスドクとして採用されることになりました。

## 研究について

Fineman Labは別名Sheep Labと呼ばれていますが、その由来は20年以上にわたりヒツジを用いてCHDに関連するPHや乳児遷延性肺高血圧症(PPHN)の研究を続けていることにあります。PHの研究では、ラットにモノクロタリンを投与

して炎症によるPHを作るモデル、マウスや仔ウシを低酸素・低気圧ケージや高地で飼育しPHを作るモデルがしばしば用いられ、前者は原発性肺高血圧症や膠原病によるPHを、後者はCOPDや睡眠時無呼吸によるPHを模した確立されたモデルです。しかしCHDに起因するPHは、左-右シャントによる肺血流増加が主な成因而であるため、これらのモデルではその病態を再現することができません。Fineman教授は、約25年前に新生児ヒツジを用いたPPHNに関する基礎研究を始めました。その後、酸素投与による急性肺血流増加の研究を経て、左・右シャントによるPHモデルの作成へと発展してきました。左・右シャントモデルには、大動脈・肺動脈シャント(AP-shunt)<sup>1)</sup>とDamus-Kaye-Stansel吻合<sup>2)</sup>がありますが、近年は主にAP-shuntモデルを用いています。

このモデルの作成は以下の手順で行います。全身麻酔下に妊娠ヒツジの子宮を切開して胎児ヒツジの左前足を引き出し、左側開胸下に8mmのゴアテックスグラフトでシャントを作成(図1)<sup>1)</sup>、再び子宮内に戻します。約2週間後仔ヒツジは自然分娩され、肺血管抵抗が下がった瞬間から肺血流は増加した状態になります。2週間後には、PHモデルとして実験に使うことができます。UCSFでは長期間ヒツジを飼育できないため、150kmほど離れたカリフォルニア大学デービス校(UCD)の獣医学部のキャンパスでUCDの心臓外科医とコラボレーションして手術をします。PHが完成してからUCSFに移送し、実験に使用しています。

実験は全身麻酔下に開胸し、動脈圧、左右心房圧、肺動脈圧、肺血流量などを測定し、薬物の効果などを見るin vivo実験から、摘出血管の等長張力測定などのextra vivo実験、受容体や遺伝子の発現を見る分子生物学的な実験まで多岐にわたっています。私は全身管理と手術の手伝いをしながら(写真1)、2つの研究を並行して行ってきました。第一の研究は、大学院での研究テーマであったトロンビンによる肺動脈収縮<sup>3)</sup>が、病態モデルではどう変化するか、その上でトロンビン受容体が治療のターゲットになり得るかどうかを検討することです。2つめは、心臓手術後のPHクライシス予防に鎮痛が重要であることがよく知られていますが、比較的 안전한鎮痛法として期待される末梢神経ブロックの肺循環への影響を検討することです。前者はextra vivoおよびin vitroの実験を中心に、後者はin vivoの実験を行ってきました。いずれもある程度のデータは得られ、残された時間で結果をまとめるべく、追い込みに入っています。



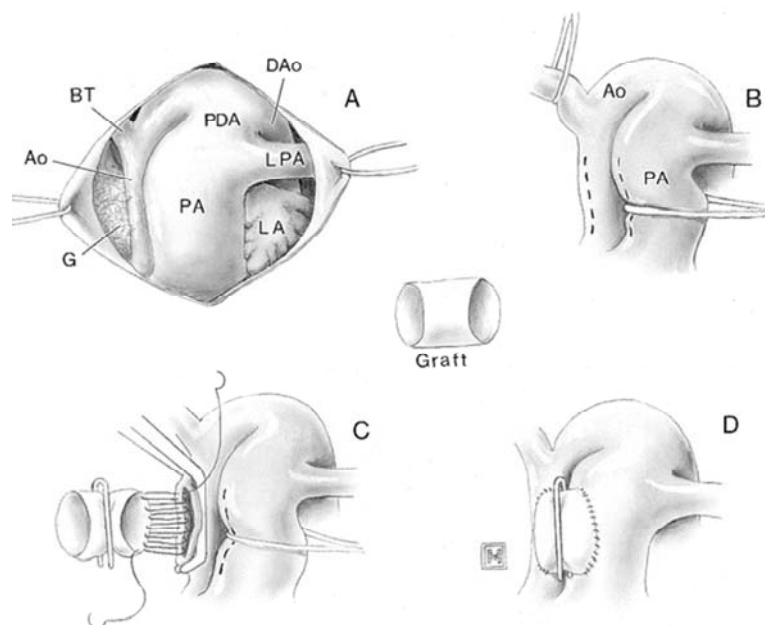


図1 Reference 1 と同じ



写真1 UCSF 動物実験施設内手術室でテクニシャンたちとともに。写真中央が筆者

### UCSF とサンフランシスコ

UCSF は9つあるカリフォルニア大学のひとつで、今年で創立150年を迎える医療系の大学です。サンフランシスコ市内にキャンパスが点在してい

ますが、私のいる Parnassus キャンパスはもっとも古い建物です。昨年ノーベル賞を受賞した山中伸弥教授がポスドクとして研究をしていた Gladstone 研究所は、UCSF の研究所の一つです。Parnassus キャンパスのロビーには歴代の4人の



写真2 UCSF Parnassus キャンパスのロビー

ノーベル賞受賞者の写真が掲げられていますが、右端に山中教授の写真が加えられるのかもしれませんが(写真2)。

Parnassus キャンパスは丘の中腹に建っており、大学の職員住宅はそこからさらに急な坂を上った山の中です。坂の街だとは思っていましたが、ダウンタウンにさえ平らな土地はわずかで、少し中心を離れると、オートマ車ですら坂道発進に気を遣うような坂が至る所にあります。また、夜遅くに家に向かって坂道を登っていると、人よりもスカンクやアライグマに会う確率の方がはるかに高いようなところで、少し郊外に行くとコヨーテやマウンテンライオンに注意の看板を目にすることもあります。大都会のイメージですが、緑の多い自然と共存した街ですし、気冬は比較的温暖で夏は涼しく、一年を通じて気温の差が少ない過ごしやすい気候です。日本人を含めてアジア系の移民が多いため、日本の食材は何でも手に入りますし、多国籍の料理を楽しむこともできます。近年家賃が高騰しており、大学の職員住宅ですら福岡から来た私たちには信じられない家賃ですし、物価も高水準ですので、経済的には厳しい環境ですが、日本人にはたいへん住みやすい環境だと思います。

### 最後に

このような恵まれた環境で研究留学を実現させることができ、また家族とともに充実した時間を過ごすことができ本当に幸せな2年間でした。

ここに到るまで紆余曲折がありましたが、諦めないで希望を持ち続けてよかったと思っています。この拙文が、留学を希望している若い医師にとって少しでも参考になるものになれば幸いです。

この留学に経済的援助を賜った日本心臓財団、バイエル薬品、雪の聖母会聖マリア病院、様々な形でご助力を賜った九州大学麻酔・蘇生学教室、外教授に感謝申し上げます。最後になりましたが、留学速報執筆の機会を下さった重見先生をはじめ循環制御編集室の皆様にご礼を申し上げます。

### 文献

- 1) Reddy VM, Meyrick B, Wong J, et al: In utero placement of aortopulmonary shunts. A model of postnatal pulmonary hypertension with increased pulmonary blood flow in lambs. *Circulation* 1995; 92: 606-13.
- 2) Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR, et al: Fetal model of single ventricle physiology: hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide, and hypoxia in the early postnatal period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 437-49.
- 3) Maki J, Hirano M, Hoka S, et al: Involvement of reactive oxygen species in thrombin-induced pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1435-44.

## 一文獻紹介

### I

TLR9 は SERCA2 の阻害を介したミトコンドリア ATP 合成の調節により非免疫細胞に保護的に働く

Shintani Y, Drexler HC, Kioka H, et al: Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Rep* 2014; 15: 438-45.

要約 : TLR9 刺激は SERCA2 阻害を介したミトコンドリア内 Ca 濃度および ATP 合成の減少、AMPK の活性化、ストレス耐性の増加により心筋保護効果を示す。

TLR9 は自己と非自己を認識する自然免疫系分子の1つで、マクロファージなどの免疫細胞のエンドソームで、細菌やウイルス由来の DNA を認識し炎症性反応を示す。

近年、心筋などの非免疫細胞における小胞体内において、ミトコンドリアの ATP 合成減少を介した心筋保護作用が検討されている。しかし、小胞体内 TLR9 による細胞内 ATP レベル減少の詳細な機序はまだ明らかになっていない。

そこで、TLR9 のミトコンドリア ATP 合成阻害を介した心筋保護効果の検討を行った。

測定対象に C57BL6 マウスを使用し、タンデムアフィニティ精製法 (TAP 法)、蛍光共鳴エネルギー移動法 (FRET 法)、免疫沈降法、免疫蛍光法を用いて、SERCA2 の活性と小胞体ストレスマーカーである GRP78、GRP94 そして AMPK 活性、ミトコンドリア内 Ca 濃度、ATP レベル、細胞内の Ca transient (F/F<sub>0</sub>, Time to peak, 50% decay) を測定した。

その結果、心筋細胞筋小胞体において、TLR9 と SERCA2 は相互作用していることが考えられ、また、心筋細胞において TLR9 は小胞体ストレスを起こさずに筋小胞体 SERCA2 活性と Ca 含有量を減少させていることが確認された。さらに、TLR9 は SERCA2 を介したミトコンドリア内 Ca 濃度の減少により ATP 合成を抑制していることが確認された。

このことから TLR9 刺激により心筋保護的に働くことが考えられる。また、Unc93B1 や MyD88 を阻害して、この TLR9 の心筋保護的経路を模倣することで、心筋梗塞や無菌性炎症などに対する治療の可能性が考えられる。

薬物性肝障害のリスク評価のための薬剤の代謝と免疫と炎症の関連因子を考慮した細胞由来アッセイシステムの開発

Yano A, Oda S, Fukami T, et al. Development of a cell-based assay system considering drug metabolism and immune- and inflammatory-related factors for the risk assessment of drug-induced liver injury. *Toxicol Lett* 2014; 228: 13-24.

要約 : 我々は前臨床の薬剤開発における DILI のリスクの評価のために薬剤代謝酵素・免疫と炎症関連因子によって代謝活性を評価するための遺伝子発現量レベルのトータルスコアの使用を提案した。

薬物性肝障害 (DILI) は薬剤の開発や臨床における薬物療法の安全性において重要である。しかし、DILI の予測は困難である、その理由として根底にあるメカニズムが完全に理解されていないためである。前臨床の薬剤開発において、潜在的に肝毒性のある薬剤を検知するための新規の細胞由来遺伝子発現量分析によるスクリーニングシステムを確立する必要がある。In vivo において DILI モデルのマウスと 4 セットの肝毒性ポジティブと肝毒性がない薬剤を使用して、我々は肝の mRNA レベルの S100A8; S100A9; NALP3 (NATCH, LRR, and pyrin domain-containing protein 3); IL (interleukin)-1 $\beta$ ; と RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) が通常肝毒性がない薬剤を投与したマウスと比較して肝毒性のある薬剤が投与されたマウスにおいて増加していることを発見した。上記 5 つ mRNA による in vivo におけるバイオマーカーをスクリーニングシステムに適応できるかどうか明らかにするために、我々は NADPH 存在下でヒトの肝ミクロソーム (HLM) により代謝活性反応を評価した。また、ヒトの単球性白血病細胞である HL-60, K562, KG-1, THP-1 を用い、免疫・炎症関連因子の mRNA の発現量における影響の評価を行った。

我々は DILI に関して、上記各白血病細胞を用いて 30 種類の臨床で使用されている薬物の上記各種 mRNA 量を測定した。HLM とインキュベートした HL-60 または K562 細胞における S100A8, S100A9, RAGE, NALP3, IL-1 $\beta$  の mRNA の遺伝子発現レベルのトータルスコアと薬剤性肝障害の肝毒性の強さに相関性が見出された。

高反応性代謝産物を生成する薬物の薬物性肝障害の予測方法としての GSH トラッピングと時間依存性阻害アッセイの併用

Nakayama S, Takakusa H, Watanabe A, et al:

**Combination of GSH trapping and time-dependent inhibition assays as a predictive method of drugs generating highly reactive metabolites. Drug Metab Dispos 2011; 39: 1247-54.**

要約 : [35S]GSHトラッピングアッセイおよび時間依存的抑制(TDI)分析の2種類の手法が創薬の初期段階で潜在的に生成される反応性代謝物を検知する有効な方法であることを実証した。

反応性代謝物質(RM)の共有結合(CB)は深刻な薬物有害反応に関係すると考えられている。共有結合分析は時間がかかり高価であるため、[35S]GSH(グルタチオン)を用いるトラッピングアッセイが創薬の初期段階でしばしば行なわれる。しかしながら、トラッピングアッセイだけでは共有結合分析との反応代謝物との data に互換性がない場合があることが知られている。

そこで我々は、TDIにおいて反応性代謝物を検知する際に[35S]GSHがトラッピングアッセイを補助すると仮説を立てた。我々は42種の多様な構造の合成物に対し共有結合分析、[35S]GSHトラッピングアッセイ、およびTDI分析を行なった。

我々は、まず[35S]GSHトラッピングアッセイのみの data だけでは、共有結合と単独では関連しないことを確認した。薬物代謝酵素(CYP)との共有結合実験で高い結合性を示した4つの化合物(ピオグリタゾン、リトナビル、エリスロマイシン、テトラサイクリンCYP阻害作用を有する)は、[35S]GSHトラッピングアッセイでは用量依存性を示さなかった。TDI分析において酵素量に用量依存的であった。TDI分析において肯定的なものとして判断された反応物は[35S]GSHトラッピングアッセイに反応するのではなく、CYPと共有結合を示す傾向があった。

最後に、2つのパラメーターを組み合わせた分析を行った。反応性代謝物の共有結合量とその固有クリアランス(CLint, RM)とのスピアマンの順位相関係数は $r=0.77$ ( $p<0.001$ )であった。

**四塩化炭素誘発肝障害ラットにおける血中 sTNF-R1 および-R2 レベルの経時的変化  
Yoshio Ijiri, Ryuji Kato, Maiko Sadamatsu, et al. Toxicology 2014; 316: 55-60.**

要約 : 結論として、血中可溶性腫瘍壊死因子受容体(sTNF)-R1 および-R2 レベル(の増加)は、潜在的に薬剤性肝障害へ AST/ALT とともにバイオマーカーとなりうる。

四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)は形態学的な異常を引きお

こす肝毒素(CCl<sub>3</sub>-radical)を産生し、これらの異常はヒトでの薬剤性肝障害の小葉中心域の肝細胞壊死(Zone3型)と酷似し、再現性もある。また、TNF- $\alpha$  は CCl<sub>4</sub> 誘発性肝障害(CILI)に関与することが知られている。この研究では、CILIを伴うラットにおける血中 sTNF-R1 及び-R2 の経時的変化を観察した。一般血液検査値 ; 血中 TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、sTNF-R2 レベル、肝臓組織における TNF- $\alpha$  は各時間において測定された。

CCl<sub>4</sub>群では、CCl<sub>4</sub>投与48時間後、血清AST、7694 $\pm$ 3041IU/L レベルはピークとなり有意に上昇したが、他の検査値は、コントロール群と有意な差はなかった。HE染色による小葉中心性肝細胞壊死、中心静脈領域付近のTUNEL染色による陽性細胞は、それぞれCCl<sub>4</sub>投与24時間後、48時間後において観察された。コントロール群と比較し、CCl<sub>4</sub>群は血中 sTNF-R1(797 $\pm$ 121pg/mL)およびsTNF-R2 レベル(5,696 $\pm$ 626pg/mL)はCCl<sub>4</sub>投与1時間後に有意に上昇した。コントロール群と比較し、CCl<sub>4</sub>群では血中TNF- $\alpha$  レベルの有意な増加は示さなかった。しかし肝臓組織におけるTNF- $\alpha$  レベルの最初のピークはCCl<sub>4</sub>投与1時間後5,261 $\pm$ 2,253pg/肝1gで、2番目のピークは12時間後3,806 $\pm$ 533pg/肝1gで二峰性の増加を示した。血中TNF- $\alpha$  が出現せずに、肝内でのみ測定されたのは、炎症のスイッチングによりCILIラットにおいてTNF-Rsと結合し不活化されたため、TNF- $\alpha$  は血液中出现しなかったと考えられた。このことは、24時間後、48時間後にHE、TUNEL染色で変化があったことを支持している。肝細胞アポトーシスは投与24時間後におけるTNF-R1へのTNF- $\alpha$  の結合によって引き起こされるので、結果的にTNF-R2レベルは血中可溶性TNF-R1レベルのおよそ10倍高いと考えられた。

(大阪薬科大学循環病態治療学研究室  
井尻 好雄)

## II

**モルヒネはクロピドグレル血漿中濃度とその効果を低下させる : 無作為抽出、二重盲検、プラセボ対照試験**

**Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al: Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 630-5.**

心筋梗塞時胸痛の推奨治療薬であるモルヒネは、ST非上昇型急性冠症候群の予後を悪化させることが示唆されている<sup>a)</sup>。本研究では、クロピドグレル<sup>b)</sup>活性代謝産物の血漿中濃度およびその

血小板への作用をモルヒネが低下させると仮説をたて、クロピドグレルとモルヒネの薬物相互作用を検討することを目的とした。

クロピドグレルの導入投与量(600mg)あるいは偽薬とモルヒネ 5mg 静脈内投与を受けた 24 名の健康人で、ランダム化された二重盲式偽薬対照交差試験を施行した。薬物動態は液体クロマトグラフィータンデム質量分析で、クロピドグレルの効果は血小板機能で評価した。

モルヒネはクロピドグレルの吸収を遅らせ(P=0.025)、その活性代謝産物の有効曲線下面積を狭小化させた(P=0.001)。モルヒネはクロピドグレルによる血小板機能の最大抑制を平均2時間遅延させた(P<0.001)。また、モルヒネ静注 1~4 時間後に血小板凝集反応の残存が認められた(P<0.005)。さらにモルヒネは、高ずり応力下での血小板プラグ形成を抑制し(P<0.004)、コラーゲン ADP 誘発閉鎖時間を 3 倍遅延させた(P=0.001)。

モルヒネはクロピドグレル吸収を抑制し、その活性代謝産物血漿中濃度を低下させて血小板機能抑制作用を遅延させるとともに減弱させる。このことは、クロピドグレル投与患者でのモルヒネ併用が、クロピドグレルの抗血小板作用を不十分にする可能性を示唆する。

a) Meine TJ et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2005; 149: 1043-9.

b) クロピドグレル：アデノシン P2Y<sub>12</sub> 受容体阻害薬。ADP 誘発性血小板機能を抑制する

#### 低血清カルシウム値は急性頭蓋内出血での血腫量増大の一因となる

Inoue Y, Miyashita F, Toyoda K, et al: Low serum calcium levels contribute to larger hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013; 44: 2004-6.

本研究は、入院時の血清カルシウム値が急性頭蓋内出血での血腫の大きさ、脳障害の重症度、予後に影響するか否かを明らかにすることを目的とした。

急性頭蓋内出血発症 24 時間以内に入院した 273 人の患者を来院時の血清カルシウム値で、Q1(9.0mg/dl 以下)、Q2(9.1~9.3mg/dl)、Q3(9.4~9.7mg/dl)、Q4(9.8mg/dl 以上)の 4 群に分け、これらの違いが血腫の大きさ、脳障害の重症度、予後に影響するかを検討した。

Q1 から Q4 群でそれぞれ、血腫量の中央値は

18、9、10、9ml(P=0.005)で NIH ストロークスケールスコア<sup>a)</sup>の中央値は 16、11、11、9(P=0.001)であった。多変量解析では、Q1 群は Q4 群に比し有意に血腫量が多く(P=0.025)、NIH ストロークスケールスコアが高値(P=0.02)であった。Q1 グループでは、危険因子と合併症で補正した場合、Q4 グループに比し Modified Rankin Scale<sup>b)</sup>が 0~2 の症状の軽い患者が有意に少なかったが、血腫の大きさと NIH ストロークスケールスコアで補正した場合に差はなかった。補正前のデータでは、Q1 グループでは、Q4 グループに比し Modified Rankin Scale が 5 および 6 の重症患者が有意に多かったが、これも補正後は有意差がみられなかった。

急性頭蓋内出血患者では、入院時の低い血清カルシウム値が、血腫の大きさと NIH ストロークスケールスコアに相関することが明らかになった。

a) NIH ストロークスケールスコア(メルクママニュアル 18 版 日本語版より、

<http://merckmanual.jp/mmpej/sec16/ch211/ch211b.html#BDEGJFAJ>): 意識レベル、意識レベルの質問(患者に年齢と現在の月を尋ねる)、意識レベルの指示(患者に目を開けたり閉じたり、こぶしを握るように指示する)、注視、視野、顔面神経麻痺、運動性上肢機能(左右両側の点数)、運動性下肢機能(左右両側の点数)、四肢運動失調、感覚性、最高言語機能、構音障害、無視の各項目について評価し、点数の合計が大きいほど重症度が高い

b) Modified Rankin Scale

(日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン 2009 より、[www.jsts.gr.jp/guideline/350\\_351.pdf](http://www.jsts.gr.jp/guideline/350_351.pdf) より): まったく症候がない(0)から死亡(6)まで、脳卒中の重症度を 7 段階にスケール化したもの

#### 非心臓手術後の心筋障害：診断基準、患者属性、予測因子および術後 30 日予後に関する大規模国際前向きコホート研究

The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation(VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation (VISION) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120: 564-78.

非心臓手術後の心筋障害(Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: MINS)は、非心臓手術中



を含めた術後 30 日以内に発生した患者予後に影響する心筋障害と定義される。本研究は、MINS の診断基準、患者属性、予測因子および術後 30 日予後についてその関連を明らかにすることを目的とした。

本大規模国際前向きコホート研究では、45 歳以上の非心臓手術を受ける入院患者で、術後 3 日目までの血中トロポニン T レベルを測定した。トロポニン T レベルが異常値である 0.04ng/ml 以上に至った症例について、心筋虚血の症状、心電図変化などの虚血徴候を調べた。対象患者のうち、心筋虚血の関与なしに血中トロポニン T レベルの上昇する敗血症患者は除外した。MINS の診断基準を決定するため、Cox 回帰分析で術後 30 日以内死亡と術前合併症などの各種パラメータ、周術期合併症、今回想定した MINS の診断基準との相関を解析した。

非心臓手術後のトロポニン T レベル上昇は、心筋虚血の有無に関わらず、単独で術後 30 日以内死亡を予測した。このことから、本研究での MINS の診断基準は、心筋虚血の存在が判断できる場合、トロポニン T レベルのピークが 0.03ng/ml かそれ以上とした。MINS は、術後 30 日以内死亡を単独で予測し、34%の患者で周術期合併症と関連していた。本研究では、1,200 人(8%)が MINS を発症したが、このうち 58.2%の患者は心筋梗塞の診断基準を完全に満たしていなかった。また、MINS 発症患者のわずか 15.8%が、心筋虚血の症状を示したにとどまった。

非心臓手術を受ける成人患者では、MINS はまれではなく周術期死亡と関連することが明らかとなった(多くの患者は周術期に心筋梗塞の診断基準を満たしていない心筋障害を発症しており、その存在が術後 30 日以内死亡と相関があることを明らかにした本研究は意義があると考えられる。周術期のトロポニン T レベルの評価をルーチン化するか否かについては、今後の研究が必要になると考えられる)。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座  
木下 浩之)

### III

#### J-HOP 研究<sup>a</sup>における早朝・夜間の家庭血圧と無症候性臓器障害との関連

Hoshide S, Kario K, Yano Y, et al: Association of morning and evening blood pressure at home with asymptomatic organ damage in the J-HOP study. *Am J Hypertens* 2014; 27: 939-47.

様々なガイドラインで家庭血圧は早朝と就寝前に測定したほうが良いと言われている。しかし

ながら、早朝家庭血圧の臨床的な重要性についての論文が就寝前血圧と比較して少ない。本研究は、J-HOP 研究<sup>a)</sup>に登録されている心血管リスク因子を 1 つ以上有する 4,310 人の外来患者を対象に、早朝家庭血圧と臓器障害の関係を調べた。これほど多くの人数に対してそれらの関係を評価した研究は他にない。早朝と就寝前の自宅血圧、尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)、左室心筋重量係数(LVMI)、脈波伝播速度(baPWV)、内膜中膜複合体厚(IMT)、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント(NT-proBNP)、高感度トロポニン T(Hs-TnT)をそれぞれ測定した。

早朝収縮期血圧はすべての臓器障害と関連しており、就寝前収縮期血圧は IMT 以外と関連していた。特に早朝血圧と baPWV, NT-proBNP, Hs-TnT との相関係数は就寝前血圧よりも有意に大きかった。拡張期血圧では両血圧とも UACR のみと相関が認められた。UACR・baPWV と早朝収縮期血圧との関係の適合度は、血圧測定の方法に就寝前血圧が入ることで改善する。また、UACR, LVMI, baPWV, NT-proBNP, Hs-TnT と就寝前収縮期血圧との関係の適合度は、血圧測定方法に早朝血圧を入れることで改善した。しかしながら、早朝、就寝前収縮期血圧の臓器障害との関係のモデルの改善度はわずかであった。結論として、早朝血圧と夜間血圧はともに無症候性臓器障害の有益な指標となるが、早朝血圧のみでも、臓器障害予測能の精度は向上すると思われる。

#### 【用語の解説】

a) J-HOP 研究: 日本人における早朝や夜間の高血圧の意義を明らかにするため、自治医科大学を中心に行った観察研究 Japan Morning Surge- Home Blood Pressure (J-HOP) のこと。

Satoshi Nijijima<sup>1)</sup>, Satoshi Hoshide<sup>1)</sup>, Kazuomi Kario<sup>1)</sup>

1) Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi

#### 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドと左室構造との関連

Hoshide S, Nagai M, Yano Y, et al; the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study Investigators Group: Association of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with left ventricular structure: J-HOP study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 354-61.

圧負荷による求心性心肥大や、容量不可による心拡大は、心血管疾患の独立した危険因子である。これらの心構造異常患者は、無症候性であっても、健常者よりも高感度心筋トロポニン T (Hs-cTnT)<sup>a)</sup> や N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)<sup>b)</sup> が高いことが知られているが、健常者とのオーバーラップが大きいことが問題である。本研究は Hs-cTnT と NT-proBNP の値と、左室構造異常との関連について検討した。

本研究は横断研究である。一つ以上の心血管リスクファクターを有し、Hs-cTnT と NT-proBNP を測定され、心エコーで収縮障害を除外された患者 1,336 人について、左室構造異常と Hs-cTnT と NT-proBNP の関連を検討した。求心性心肥大の指標として相対的左室壁厚 (RWT) ( $RWT = 2 \times \text{拡張期左室後壁厚} \div \text{左室拡張末期径}$ ) を、心拡大の指標として左室拡張期径  $\div$  体表面積 (LVIDd/BSA) を用いた。

年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患の既往、心房細動、睡眠時無呼吸症候群、降圧薬の使用、eGFR、外来血圧、家庭血圧で補正した、Hs-cTnT の上位 20% は、検出限界以下であった下位 40% に比べて、RWT が有意に大きかった (オッズ比 1.66、95%信頼区間 1.17~2.36,  $P < 0.01$ )。しかし NT-proBNP ではこのような関連は見られなかった。一方、NT-proBNP の上位 20% は、下位 40% に比べて、LVIDd/BSA が有意に大きかった (オッズ比 2.11、95%信頼区間 1.17~3.79,  $P < 0.05$ )。しかしこの関係は Hs-cTnT では見られなかった。

本研究から、心機能障害がない患者においても、Hs-cTnT は求心性心肥大の、NT-proBNP は心拡大の指標になることが示された。

#### 【用語解説】

a) 高感度心筋トロポニン T (Hs-cTnT) : 心筋トロポニン T は虚血性心疾患の心筋障害マーカーとして広く用いられている。求心性心肥大患者では、冠動脈に狭窄がなくても Hs-cTnT が上昇することが報告されており、左室壁肥厚による心筋の微小循環障害が原因と考えられている。

b) N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) : NT-proBNP は容量負荷に反応して心室から分泌され、体液量調節の中心的役割を担う。

水野裕之<sup>1)2)</sup>, 星出 聡<sup>3)</sup>, 苅尾七臣<sup>4)</sup>

1) 福島県立南会津病院内科

2) 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

3) 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門准教授

4) 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門主

任教授

(自治医科大学内科学講座循環器内科学部門  
苅尾 七臣)

## IV

### アンジオテンシン-(1-7)

Santos RA: Angiotensin-(1-7). Hypertension 2014; 63: 1138-47.

#### 背景

アンジオテンシン-(1-7) (ワンツーセブンは、アンジオテンシン I の分解産物のひとつで、血管拡張、血圧低下、血管平滑筋の増殖抑制などアンジオテンシン II と反対の作用をもつことを、クリーブランド・クリニックおよびボウマン・グレイ医科大学のフェラリオ教授、サントス教授たちは 1987 年ころから示してきた。しかし、アンジオテンシン-(1-7) の生理的な、病態生理学的な重要性は、世界の人に理解してもらえなかった。

2000 年に古典的なアンジオテンシン変換酵素 (ACE) のホモログである ACE2 (エース・ツー) という新しい酵素が、心不全患者の心室筋 cDNA ライブラリーからクローニングされた。ACE と比べて、ACE2 は比較的限局して心筋細胞、腎臓 (特に尿細管上皮細胞、血管内皮細胞)、精巣、脳などにある。ACE2 は、ACE の N 末端の加水分解部位と 42% の相同性しかない。ACE2 は、Ang II を加水分解して Ang-(1-7) を産生する酵素である。培養した中枢神経の astrocyte において、Ang II は ACE2 の mRNA 発現を抑制する。

#### Ang-(1-7) の多様な作用と Mas 受容体

サントスの論文に示されているアンジオテンシン-(1-7) [Ang-(1-7)] の作用を図 1 に示した。血管拡張、血圧低下、血管平滑筋の増殖抑制、心肥大退縮、不整脈の防止、内皮機能改善、nitric oxide 放出の増加、交感神経抑制、圧受容器反射の改善など、アンジオテンシン II と正反対の作用をもつ。

Ang-(1-7) の作用は ARB (AT<sub>1</sub> 受容体遮断薬) でも AT<sub>2</sub> 受容体遮断薬でもブロックされない。そこで Ang-(1-7) 独自の受容体があるはずだと考えられ、探索されてきた。サントスらは 2003 年にプロト・オンコジーンのマス受容体遺伝子が Ang-(1-7) 結合部位をコードしていることを発見した。マス受容体は G 蛋白と結合して機能する G protein-coupled receptor である。マス受容体欠損マウスでは、腎皮質への Ang-(1-7) 結合が失われ、Ang-(1-7) の降圧作用も認められなかった。ただし Ang-(1-7) の効果の一部は AT<sub>2</sub> 受容体を介している可能性もあるという。

さらに、ACE2 という新しい変換酵素がアンジオテンシン II をすみやかに Ang-(1-7) に変換する



図1 アンジオテンシン-(1-7)の作用。

丸の中の上向き矢印は増加、改善を、下向き矢印は減少、退縮を示す。Santos RA. Hypertension 2014; 63: 1138-47.より引用。

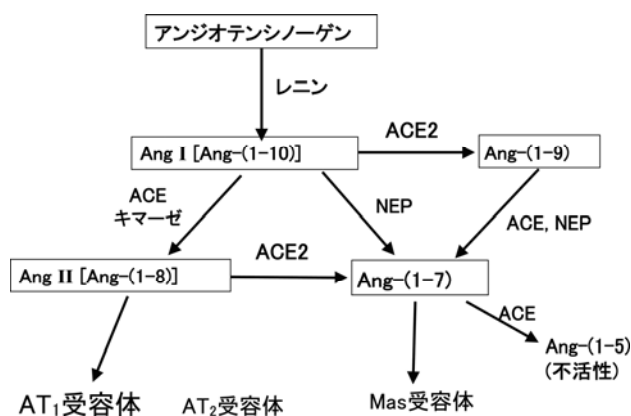


図2 ACE-Ang II-AT<sub>1</sub>受容体軸(昇圧系)とACE2-Ang-(1-7)-Mas受容体軸(降圧系)の新しいマップ。NEPはさまざまな neutral endopeptidase の総称を表す。ACE2は、AT<sub>1</sub>受容体発現を抑制し、AT<sub>2</sub>受容体とMas受容体の発現を促進する。Ang IIはACE2酵素の遺伝子発現を抑制する。Ang-(1-7)は、その抑制を阻害してACE2酵素を活性化する。Santos RA. Hypertension 2014; 63: 1138-47.を熊谷が改変。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A I	Asp	- Arg	- Val	- Tyr	- Ile	- His	- Pro	- Phe	- His	- Leu
A II	Asp	- Arg	- Val	- Tyr	- Ile	- His	- Pro	- Phe		
Ang-(1-7)	Asp	- Arg	- Val	- Tyr	- Ile	- His	- Pro			

ACE ↓ (at position 9)  
ACE2 ↑ (at position 8)

図3 A I、A II、Ang-(1-7)のアミノ酸配列。

A IIがACE2により加水分解され、ただ1つのアミノ酸(Phe)が除かれるだけで、まったく反対の生理作用をもつAng-(1-7)となる。(熊谷作成)

ことが示され、「ACE2-Ang-(1-7)-Mas受容体軸(axis)は降圧システムであって、従来のACE-Ang II-AT<sub>1</sub>受容体軸という昇圧系に拮抗する」

という新しいパラダイムシフトが起こった(図2)。Ang-(1-7)は、Ang IIのC末端のフェニルアラニンがひとつはずれただけなのに、Ang IIの作用

と全く対照的である(図3)。クリーブランド・クリニクのグループは、世界で初めて本態性高血圧患者の尿中 Ang-(1-7) 排泄量は正常血圧者よりも有意に少ないこと、尿中 Ang-(1-7) 排泄量と収縮期血圧とが負に相関することを報告した。

#### 降圧系としての ACE2-Ang-(1-7)-Mas 受容体軸

図2に、サントスの主張するレニン-アンジオテンシン系のマップをまとめた。NEPs は neutral endopeptidase の略で、neprilysin, prolyl endopeptidase, thimet oligopeptidase などの酵素の総称である。2000年にクローニングされた新しい変換酵素 ACE2 は、Ang II[すなわち Ang-(1-8)]を加水分解して Ang-(1-7)に変換させる。ACE2 は Ang-(1-7)を産生する酵素の中で最も効率的であり、基質として Ang I よりも Ang II を500倍の高率で選択する。したがって ACE2 は、血管収縮性の Ang II を減少させ、血管拡張性の Ang-(1-7)を増加させる酵素である。すなわち、ACE2-Ang-(1-7)-Mas 受容体軸は降圧系のシステムであり、従来の ACE-Ang II-AT<sub>1</sub> 受容体軸という昇圧系に拮抗する。

Ang-(1-7)産生は血管、心臓、腎臓、脳、卵巣、子宮などで存在が確認されている。ACE 阻害薬は、ACE を阻害するが ACE2 を阻害しないので血漿中の Ang-(1-7)濃度が高くなる。それゆえ ACE 阻害薬の降圧作用の約30%は Ang-(1-7)の血管拡張作用による。

#### Ang-(1-7)の心臓保護作用

Ang-(1-7)によるさまざまな心臓保護作用が報告されている。単離したラットの心臓に虚血一再灌流を行うと不整脈が誘発されるが、低濃度の Ang-(1-7)はこの不整脈を減少させた。Ang-(1-7)が高濃度となるトランスジェニック・ラットでは、イソプロテレノールによる心筋線維化が軽度であった。Ang-(1-7)以外の Mas 受容体アゴニストも、心不全改善作用があった。Ang-(1-7)や Mas 受容体は心肥大を退縮させるという報告もあるが、反対の論文もある。トランスジェニックおよ

びノックアウトの技術を用いたり、ACE2 という酵素およびその活性化薬、Ang-(1-7)というペプチド、Mas 受容体のアゴニストなどが開発され、臓器保護薬としての利用が模索されている。

Ang-(1-7)による心臓保護の論文は多いが、Sprague-Dawley ラットに Ang-(1-7)を持続静注するとむしろ心機能は悪化するという報告もあり、患者さんに投与するまでにはまだまだ検討の余地がある。

#### Ang-(1-7)の血管保護作用

Ang-(1-7)はヒト血管内皮細胞で産生され、内皮細胞には Mas 受容体があって効果を発揮するためにシグナル伝達を行う。Ang-(1-7)は産生された内皮細胞を拡張させるので、autocrine、paracrine の作用を行っている。Mas 受容体は血管平滑筋にも存在する。Mas 受容体欠損マウスは Ang-(1-7)が作用できないので、血管抵抗が上昇する。

Ang-(1-7)をヒトに直接静注しても、なかなか血管拡張作用、血圧低下は見られない。しかし ACE 阻害薬を飲んでいる患者に Ang-(1-7)アンタゴニストを投与しておく、ACE 阻害薬の前腕血管拡張効果が減少することから、内因性の Ang-(1-7)が血管拡張に寄与していることが示唆される。

#### Ang-(1-7)の交感神経活動に対する作用

動物モデルにおいて交感神経中枢である吻側延髄腹外側領域(RVLM)に Ang II を微量注入すると末梢の交感神経活動が亢進し、血圧は上昇する。しかし、RVLM 領域に Ang-(1-7)を微量注入した結果は、動物や投与量などによりさまざまに異なり、交感神経活動を低下させるという成績が多い。Ang-(1-7)は動脈圧受容器反射の機能を改善し、この機序によっても末梢の交感神経活動を抑制する。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科 熊谷 裕生)

**施設紹介****愛知医科大学医学部麻酔科学講座**

藤原 祥裕\*

**沿革**

愛知医科大学医学部麻酔科学講座は 1973 年に開講し、初代主任教授として稲本晃先生が当講座の礎を築きました。1976 年には第 2 代主任教授として佐美好昭先生が就任し、平成 13 年までの 24 年間にわたり当講座の陣頭指揮に当たりました。佐美先生は、麻酔科学のほかに愛知医科大学における集中治療医学、救急医学の発展に多大な貢献をされました。1979 年には救命救急センターが開設され、現在の救急医学講座の基礎となりました。2000 年には第 3 代主任教授として小松徹先生が就任、当講座の研究分野を大きく発展させるとともに、愛知医科大学病院手術室の手術件数拡大にも大きく寄与しました。2010 年には第 4 代主任教授として藤原祥裕が就任し現在に至っています。

**周辺の環境**

愛知医科大学は 1971 年名古屋市東隣りの愛知郡長久手町（現長久手市）に開設されました。この地は羽柴秀吉と織田信雄・徳川家康が戦った小牧

長久手の合戦の場となったところです。いにしへの激しい戦いとはうらはらに現在は緑豊かな丘陵地が広がる名古屋市のベッドタウンです。住みやすい街ランキングでは全国でもいつも上位にランクインする他、理由はよくわかりませんが、一説によると日本で最も多く芸術家が住む町としても知られています。2005 年には愛知万博の会場ともなり世界中から多くの入場者を集めました。

**愛知医科大学病院**

愛知医科大学開設 40 周年を記念して、新・愛知医科大学病院が 2013 年 11 月竣工、2014 年 5 月開院のはこびとなりました（図 1）。われわれ麻酔科学講座医局員が勤務する手術部、総合集中治療部（General Intensive Care Unit、以下 GICU）、麻酔外来、麻酔科医局はすべて新病院の 5 階に集約され、麻酔科医にとって最も効率の良い動線を確保しています。手術部は 19 の手術室を有し、将来大幅な手術件数増加に対応可能です。そのうち 1 部屋は血管撮影装置を備えたハイブリッド手術室であり、大動脈ステントグラフトなどの血管内



写真 1





写真2



写真3

手術、脊椎手術などに広く活用されています(図2)。すべての部屋で術野カメラだけでなく顕微鏡、内視鏡、超音波診断装置など、手術室で発生するほぼすべての動画を閲覧・保存・管理する映像システムが導入されています。また、各種生命維持装置を装着した患者の移送に備えるため、大型のエレベータが手術部と救急外来・救急集中治療部を直結しています。手術室の他に12ベッドの麻酔導入・リカバリー室を備え麻酔導入前の各種ルート確保、区域麻酔の実施、麻酔覚醒後の患者が病棟に帰るまでの経過観察のために使用され、当院における周術期医療の効率性と安全性の両立に寄与しています。

GICUは手術部の隣に設置され、手術後の患者

が最短の移動距離で入室できるように配慮されています。28床のベッドを収容可能で、すべて個室管理の設計となり入室患者の快適性とプライバシーを確保しています(図3)。GICUは術後患者のみならず、循環器内科のインターベンション後の患者、病棟発生の重症患者の収容も想定されているため、各病棟との動線も最適になるように配慮されています。

麻酔科外来では慢性疼痛治療と麻酔前の患者評価と患者への説明を行っています(図4)。慢性疼痛治療に関しては、愛知医科大学病院には学際的痛みセンターという全国的にも大きな注目を集めている部門があり、麻酔科からも出向して診療にあたっています。麻酔科外来ではおもに神経



写真 4

障害性疼痛を中心に治療を行っています。当院では特別の事情がない限り、麻酔に関する説明はすべて麻酔科外来で行っています。麻酔科外来は短期入院手術の周術期センターとしての役割も担っています。外来の隣に6ベッドの短期入院手術患者専用のリカバリー室を備え、当日入院手術患者の受付、術前の最終チェック、説明、日帰り手術患者の麻酔・手術後リカバリー室として活用されています。

#### 研究活動

麻酔科学講座研究室は100m<sup>2</sup>を超える面積を有し、細胞培養施設、パッチクランプ装置、摘出血管の張力測定装置、クライオスタット、リアルタイムPCRシステム、ウエスタンブロット装置など豊富な実験装置を備え幅広い分野の実験を可能にしています。また、愛知医科大学薬理学講座との共同研究によるマイクロダイアリシスを用いた脳内カテコラミン、プロスタグランジン濃度の測定も行っています。現在当講座で進行中の研究は以下の通りです。

- 酸化ストレスと血管薬理
- 幼若脳に対する全身麻酔薬の影響
- 局所麻酔薬による神経細胞のアポトーシス誘導とその機序の解明
- LPS による各臓器アポトーシス誘導と麻酔薬の影響
- 脳内カテコラミン受容体とプロスタグランジンとの関連

先般開催された第61回日本麻酔科学会学術集会では当医局からの3演題が優秀演題に選ばれ、そのうち1題が循環・基礎領域の最優秀演題に選ばれました。

#### 超音波ガイド下神経ブロック

2005年頃より世界中で急速に普及した超音波ガ

イド下神経ブロックはいまや麻酔科医にとって必須の技術となっています。当講座は本技術の日本における黎明期よりその普及・開発に関与してきました。過去に本技術に関する講演、シンポジウム、ハンズオンワークショップを数多く企画・主催してきました。現在でも年間10名以上の他施設からの本技術に関する実地研修を受け入れています。また、ネパール、タイ、中国、モンゴルなどアジア諸国からの研修、留学も受け入れています。

#### さいごに

さまざまな社会情勢を反映して、全国どこでも女性麻酔科医の数が増えつつあります。当医局も例外ではなく、現在男性医局員と女性医局員の比率はほぼ1:1です。今後、女性医師の出産・育児を応援し、彼女たちをいかに有効に活用していくかという問題は愛知医科大学麻酔科学講座のみならず、日本の社会全体にとっても大変重要です。当医局では法令に基づく産休、育児休暇、時短勤務は当然のこととして、大学も主任教授の藤原も積極的に子育て支援の方針を打ち出しているので安心して育児に取り組めます。現在、医局員のうち1名が育児休暇中、2名が時短勤務中です。さらに、育児においては今後父親の積極的な関与が求められています。当医局では今年始めて男性医局員にも育児休暇をとってもらいました。育児に限らず、当講座は一貫して医局員の皆さんの公私両面における夢や希望の実現を最大限支援する方針をとっています。業務上のあらゆるムダを排除することによって欧米の麻酔科学講座並に医局員の生活の質と講座の業績の向上を両立することを目指しています。

## 機器紹介

# 低侵襲連続的心拍出量モニタシステム「LiDCOrapid」

佐藤 慎\*、国沢 卓之\*

### はじめに

近年、周術期輸液管理においては過剰輸液の弊害が認識され、従来の画一的な管理から、制限輸液管理 restricted fluid therapy、輸液最適化 fluid optimization といった新しい輸液管理の概念が注目されている。これを実現するには、血圧や心拍数などだけではなく、心拍出量などを測定し、より正確に血行動態を反映する低侵襲モニターが存在が重要となる。

本邦でも2012年8月、末梢動脈圧解析による心拍出量モニタシステム「LiDCOrapid」(英 LiDCO 社製、製造販売元：アルゴンメディカルデバイス ジャパン、販売元：日本光電)(**図1**)が導入された。同様の装置も既に普及しているが、本装置はいわゆる LiDCO 社の第4世代の心拍出量モニタシステムとして、ノン・キャリブレーションシステムを搭載しバージョンアップを遂げた。本稿では LiDCOrapid の算出アルゴリズムを中心とした本装置の詳細と臨床使用における特徴を概説する。



図1 LiDCOrapid

### 心拍出量モニタリングにおける歴史

心拍出量は、心ポンプ機能や酸素需給バランスの評価、或いは体血管抵抗の算出に必要であり、循環制御に有用なパラメーターの一つであることは論を待たない。心拍出量測定のための臨床的標準法である肺動脈カテーテル (pulmonary artery catheter; PAC) は、1970年代初頭に開発<sup>1)</sup>されて以降、その40年の歴史の中で、急性冠症候群などの重症循環器疾患から心臓外科手術、非心臓大侵襲手術、呼吸不全症例などで広汎に使用されてきた。また、連続的に心拍出量を取得可能な PAC (continuous cardiac output; CCO カテーテル) も実用化され、周術期においては冷水の熱希釈を用いる PAC よりも一般的に使用されるようになった。しかし一方ではカテーテル留置による侵襲性の高さから、慎重に適応を検討する必要性が生じている<sup>2)</sup>。

PAC 留置に伴う合併症を避ける為に、熱希釈以外の指示薬希釈法としてリチウム希釈法(後述：本邦未認可)やインドシアニングリーン (ICG) を用いた pulse dye densitography (P-DDG)、或いは肺動脈へのカテーテル留置を必要としない経肺熱希釈法が開発されてきた。

また胸郭インピーダンス法 (BioZ: 米 Cardio Dynamics 社など) や間接 Fick 法を利用した NICO (米 Novamatrix 社) なども開発されてきたが、術中にはあまり用いられていない。経食道心エコー (transesophageal echocardiography; TEE) の心拍出量測定機能は十分な精度を持っている<sup>3)</sup>が、連続的測定が不可能であること、精度が施行者の技量に依存することなどから、心拍出量モニタリングを目的として使用されることは少ない。

上記に挙げた PAC 挿入による侵襲性、或いは測定連続性・持続性に加え、簡便性も備えた測定手法として、動脈圧情報を元にノン・キャリブレーションで心拍出量を算出するシステムが近年普及してきている。LiDCOrapid もその一つである。

\*旭川医科大学麻酔・蘇生学講座



### LiDCO 社の心拍出量測定機器の変遷

#### ・LiDCO システム

LiDCO とは、「Lithium dilution cardiac output measurement」の略であり、すなわちリチウム希釈法のことを指す。PAC の合併症やコスト、予後に対する影響の検討が盛んとなっていた 1990 年代初頭、Linton RA らにより紹介された心拍出量測定である<sup>4)</sup>。この技術を元にした“LiDCO システム”が 1999 年 1 月には欧州及び米国で認

可され、リチウム希釈法による心拍出量測定が臨床で使用できるようになった。しかしながら、本邦では指示薬である塩化リチウムの心拍出量測定を適用とした投与が認められず、導入に至っていない。

この LiDCO システムでは、中心静脈、或いは末梢静脈から塩化リチウム溶液 0.15mol/L をボラス投与(図2)後、橈骨動脈カテーテルに接続されたリチウムセンサーに血液が誘導(図3)され、塩化リチウムの希釈曲線が描出される(図4)。



図2

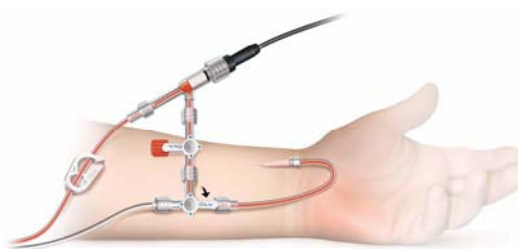


図3

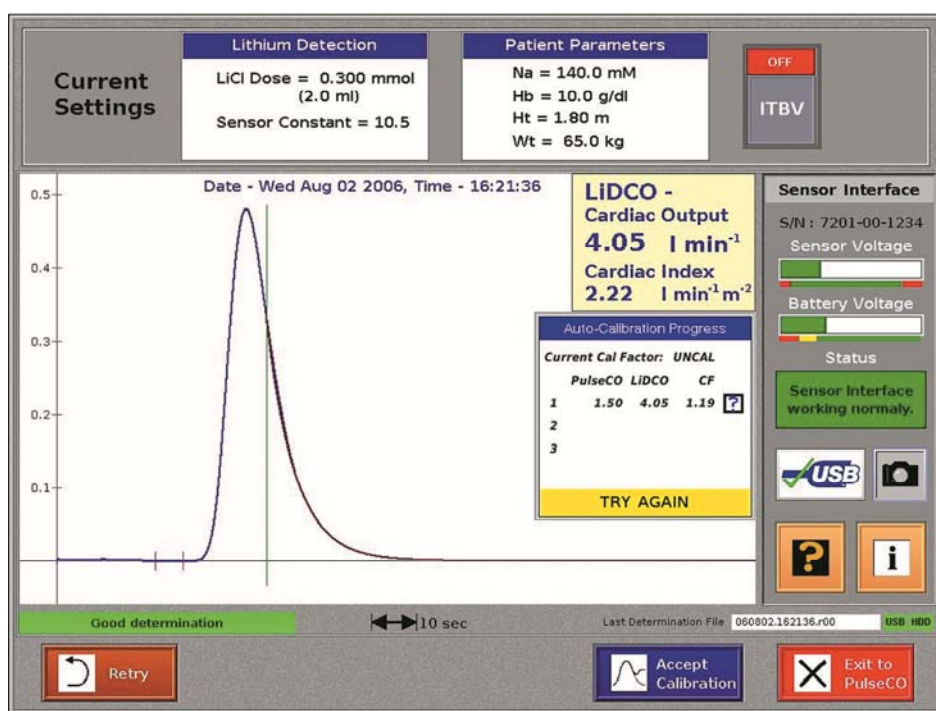


図4 LiDCOplus システム (後述) における塩化リチウム希釈曲線の描出例

表1 リチウム希釈法によるCO測定のパリデーション研究(文献6)

Author	Species	Validation	Mean CO	Range of CO	Bias	2xSD of bias	%Error
Kurita <sup>7)</sup>	Swine	PAC, EMF	1.5	0.2-2.8	0.1	0.36	24
Mason <sup>8)</sup>	Dogs	PAC	3	1-13	0.1	0.9	30
Linton <sup>9)</sup>	Horse	PAC	20*	12-42	-0.9	2.8	14
Corley <sup>10)</sup>	Foals	PAC	13*	4-22	0.05	3	13
Garcia-Rodriguez <sup>11)</sup>	Human	PAC	6*	3.5-9.5	-0.5	1.2	20
Linton <sup>12)</sup>	Human	TPTD	2	0.4-6	-0.1	0.6	30
Linton <sup>13)</sup>	Human	PAC	5*	2.4-10.2	-0.2	0.9	18

PAC: pulmonary artery catheter; EMF: electromagnetic flow probes; TPTD: transpulmonary thermodilution; \* is where the data for mean cardiac output are not readily available from the papers and have had to be estimated from the original data.

指示薬希釈法において希釈曲線から流量を算出する際、一般的に初回循環後の再循環分が含まれているため、再循環分を除かねばならない。再循環分の計算にはスチュアート・ハミルトン法を用いるのが一般的だが、Lintonら<sup>5)</sup>は独自に、対数正規分布が初回循環分の曲線に近似できることを見出し、より正確に心拍出量の算出を行っている。

このリチウム希釈法の精度は複数の研究でバリデーションされている(表1)<sup>6)</sup>が、多くのスタディでBland-Altman解析における%Errorが30%を下回っており、その信頼性は高い。

特に栗田らの検証<sup>7)</sup>では、ブタを用いて開胸下に電磁血流計(EMCO; electro magnetic flowmetry cardiac output)を用いた心拍出量をコントロール値として、正常肺モデル及び肺水腫モデルを用いてその精度を検討している。著者らはその測定方式から、EMCOによるCO測定はゴールドスタンダードと言え、この検討ではLiDCOがPACよりEMCOに強く相関した点、また精度が問題となる可能性がある肺水腫モデルでも一定の精度を得られたことから、PACより信頼性が高いと述べられている。

現在でも英国では、GDT(goal directed therapy; 目標指向型療法)目的の心拍出量測定法としては、リチウム希釈法がPACより一般的であり(20% vs 7%)<sup>8)</sup>、その低侵襲性と正確性が臨床医に評価されていることが分かる。

### ・PulseCOシステム/LiDCOplusシステム/LiDCOrapid心拍出量モニタシステム

前負荷(輸液)チャレンジ時など、臨床使用においては連続的・持続的に心拍出量測定し、その変化を把握することで得られる臨床的情報は増える。単回測定システムであるリチウム希釈法に加え、LiDCO社は連続測定アルゴリズムである“PulseCOアルゴリズム”を開発した。キャリブレーション値の入力が必要であるものの、動脈圧信号から心拍出量の連続算出を可能にした“PulseCOシステム”(2002: アルゴリズム名称が製品名となっている)、及びリチウム希釈法システムをPulseCOに搭載した“LiDCOplusシステム”(2005)がリリースされている(LiDCOplusシステムは、本邦ではリチウム希釈法が未認可のため発売されていない)。

今回の主題であるLiDCOrapid心拍出量モニタシステムは、PulseCOシステムやLiDCOplusシステムで蓄積した臨床データを元にキャリブレーションに必要な情報をノモグラムとしてデータベース化し(ノモグラムの詳細は非公開)、実測値の入力を不要としたノン・キャリブレーションシステムである(表2)。PulseCOシステムからLiDCOrapid心拍出量モニタシステムまで、連続算出の為のPulseCOアルゴリズムは変更されていない。

表2 LiDCO社の心拍出量測定装置の変遷

装置名称	Global リリース年	日本 導入年	リチウム 希釈法	PulseCOアルゴリズム による連続算出	キャリブレーション
LiDCO	1999	未認可	○	×	— (ボラス測定機器)
PulseCO	2002	2003 販売終了	×	○	他法による測定値入力
LiDCOplus	2005	未認可	○	○	搭載されているリチウム希釈システムを用いる
LiDCOrapid	2008	2012	×	○	ノモグラムによるオートキャリブレーション(マニュアルキャリブレーションも可能)



**PulseCO アルゴリズム**

このアルゴリズムは 1 拍動(Pulse)毎に心拍出量(CO)を算出し、Beat to Beat での血行動態関連パラメーターを連続表示する応答性に優れたアルゴリズムである。

具体的な CO 算出は以下の各 3 ステップで構成されている<sup>6)9)</sup>。

**1. 動脈容量 V を動脈圧 BP の関数として定義(以下式)し、動脈容量波形を取得**

$$V = CF \times 250\text{mL} \times (1 - e^{(-0.0092BP)}) \dots \textcircled{1}$$

(CF: 患者個体差を反映する calibration factor)

100Hz(1/100 秒)で取得された動脈圧 BP は上記の関数に入力され、動脈容量の増減分を反映した波形を描出する。ここでの動脈とは、Windkessel モデルにおける弾性動脈部分を示している。すなわち大動脈を中心とした弾性動脈中の血液容量変化を連続的に求めることにより、末梢への流出量である心拍出量を求めている(図 5)。

①中の 250mL という値は、CF=1 と仮定した際の最大充満動脈容量であり、これは 1948 年の Remington らの研究<sup>10)</sup>から導き出している。この研究では脈圧から一回拍出量を予測する事が可能であるかを検証する為、8~89 歳までの 48 解剖献体から採取した下大動脈を大動脈弓、胸部大動脈、腹部大動脈の 3 つに切り分けそれぞれの長さや断面積、及び圧を加えた際の動脈容積の変化を記録している。大動脈容積は年齢や高血圧に応じて増加するが、個体差が非常に大きく、大動脈のサイズをそれらで予測する事は難しいと結論付けている。しかしながら、LiDCO 社はこの研究中の患者別の血管サイズデータの詳細を元に、CF=1 の際の最大充満動脈容量を 250mL と定義した。

また同様に①式の後半部分(1 - e<sup>(-0.0092BP)</sup>)は、1984 年の Langewouters らの研究<sup>11)</sup>から導いている。この研究では献体から採取した胸部大動脈 45 本、腹部大動脈 20 本を用い、圧による血管コンプライアンスの変化について検証されており、その中では圧とコンプライアンスの関係を次の式で示している。

$$C(p) = \frac{C_m}{1 + \left(\frac{p - p_0}{p_1}\right)^2}; C_m = \frac{A_m}{\pi p_1}$$

- A<sub>m</sub>: 最大血管断面積
- C<sub>m</sub>: 最大血管コンプライアンス
- p: 経壁圧
- p<sub>0</sub>: C<sub>m</sub>時の経壁圧
- p<sub>1</sub>: C<sub>m</sub>と C<sub>m</sub>/2の経壁圧の差

この C(コンプライアンス)と p(圧)の反比例の関数は、経壁圧 p が高い程、血管コンプライアンスは極小化していくという、実際の弾性動脈血管の圧-容積特性でよく知られている現象を、血管コンプライアンス極大時の経壁圧など、種々の条件化での圧や血管断面積などで定義しており、LiDCO 社はこの式などを元に、大動脈コンプライアンスを反映する圧の指数関数(1 - e<sup>(-0.0092BP)</sup>)として算出、先に定義された最大充満動脈容量との積をとることで、血管コンプライアンスを考慮した圧と動脈容量に関する非線形関係の式①を導いた。この式上での動脈圧 BP と動脈容量 V をグラフ化したものが図 6 である。さらにキャリブレーションを実施することにより、250mL の最大充満動脈容量が変更される。

**2. 動脈容量波形からの 1 回拍出量(SV)の算出**

その後の詳細な計算過程は公開されていないが、1. で得られた動脈容量波形に自己相関という信号処理を施し、心周期ごとの波形を求め、得られた血管容量波形から二乗平均平方根(root mean square; RMS: 時間周期波形の実効値を求める手法)により補正前の SV を算出する。その後、ノモグラム或いは実測値を用いたキャリブレーションを行い補正後の SV を算出する。

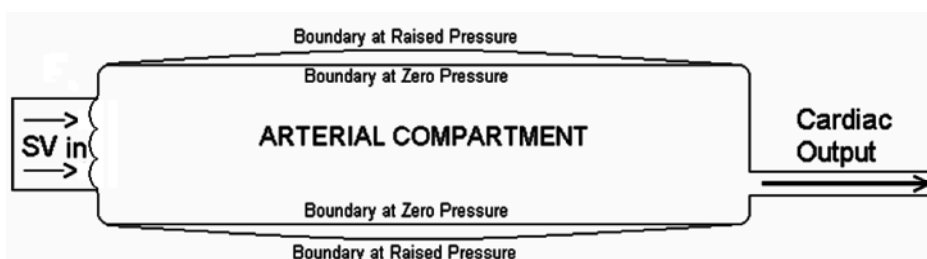


図5 ①式により動脈圧変動による動脈容量の増減を求める(文献 9)。

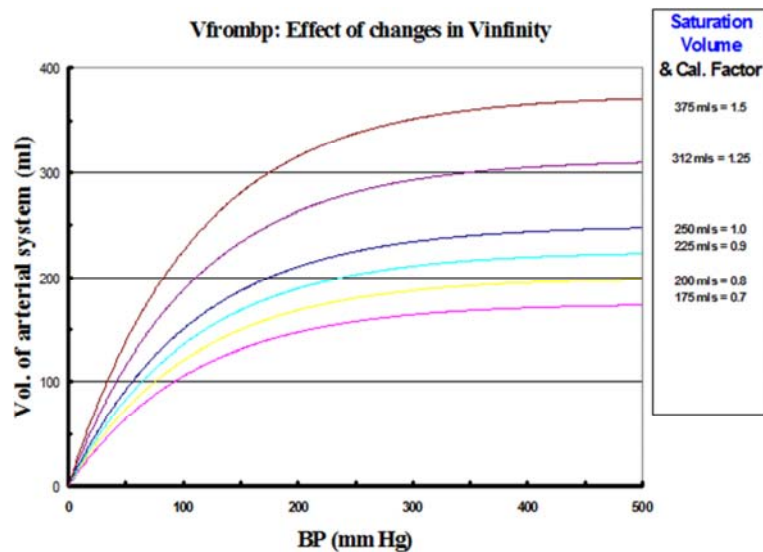


図6 式①から導かれる各CF値毎の動脈圧-動脈容量グラフ

### 3. PulseCO アルゴリズムのバリデーション

この PulseCO アルゴリズムが採用されている“PulseCO システム”から“LiDCOplus システム”まで多くの精度に関するバリデーションが行われて来た(表3)。

また我々の施設でも PulseCO システムの校正を、日本で用いることが出来ないリチウム希釈法に変えて TEE を用いて行い、心臓手術患者 20 例を対象に CCO カテーテルによる CO 値を比較対象にその有用性を検討した<sup>12)</sup>。当検討では Pulse

CO-CO と CCO に有意な相関が認められ、ばらつきも小さく、術中の心拍出量モニターとして有用であることが確認されている。

### LiDCOrapid システム構成と算出されるパラメーター

LiDCOrapid では、装置本体の他に「LiDCOrapid 心拍出量センサキット」が必要である(図7)。このキットは ID や身長・体重情報などを保持する「LiDCO スマートカード」と、ディスプレイ

表3 PulseCO アルゴリズムのバリデーション研究(文献6)

Author	Species	Validation	Mean CO	Range of CO	Bias	2xSD of bias	%Error
Hamilton <sup>18)</sup>	Post cardiac surgery (8hrs)	リチウム希釈法	5.5*	3.3-8.5	0.1	1.2	22
Jonas <sup>19)</sup>	ICU	リチウム希釈法	8.2	5.3-17.1	0.3	1.7	21
Pittman <sup>20)</sup>	ICU for 24hours	PAC/ リチウム希釈法	6	3.5-10.5	0.15	1.3	22
Heller <sup>21)</sup>	Intra op. 2.5-8.5hours	リチウム希釈法	5*	2.7-21.3	0	1	20

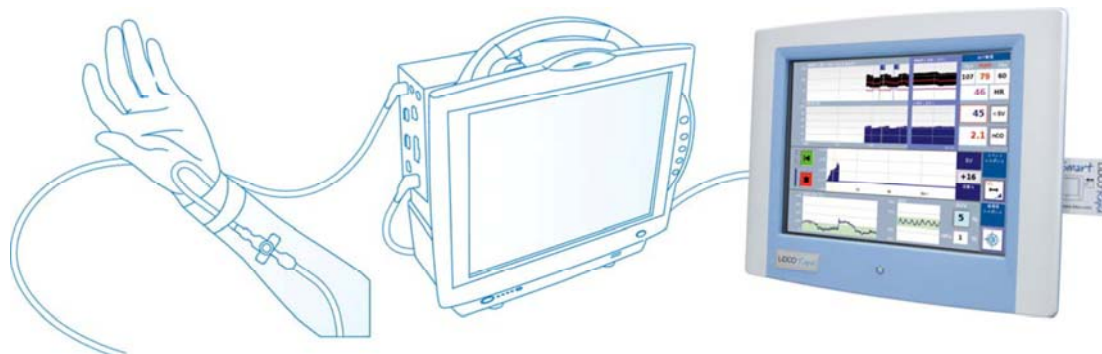


図7 LiDCOrapid システム構成

血圧トランスデューサーで構成されている。この、キット中の血圧トランスデューサーを用いて生体情報モニターに表示された動脈圧信号をLiDCOrapid本体にアナログ出力し、その信号を元に以下のパラメーターが算出される。

- 一回拍出量(SV)・一回拍出量係数(SI)
- 心拍出量(CO)・心係数(CI)
- 体血管抵抗(SVR)・体血管抵抗係数(SVRI)
- 一回拍出量変動(SVV)・脈圧変動(PPV)
- 心拍数変動量(HRV)

LiDCOrapidでは、動脈圧のゼロバランス設定も生体情報モニターで一度行うのみで完了する。また幅広い構成の動脈圧ラインキットに対応しており、更に動脈圧ラインキットを交換することになった際にもそのまま継続することができるなど利点が多い簡便なシステムである。測定後の臨床データは本体に6ヶ月間保存されUSBメモリにダウンロード可能であり、LiDCO社のWebサイトより入手できる「LiDCO View ソフトウェア」を用いれば簡単にレポート作成もできる。

算出パラメーターのうち、SVR(SVRI)に関して

は、その算出式(SVR(SVRI)=[(平均動脈圧 MAP - 中心静脈圧 CVP)/CO(CI)]×80)中で用いられるCVPが、実測値が取り込まれず初期設定値(7mmHg)で計算され、変更時は設定画面からマニュアルで入力する。この、初期設定では値が固定されている点に関して、CVPが実測されている場合は、その実測値がリアルタイムで取り込まれる方が良いことは当然であり、改善が望まれる。一方ではCVラインが挿入されていない患者でも参考SVR値が常に算出されるというメリットがある。

またSVVに加え、動的パラメーターとして同じく一般的であるPPVも算出される。さらに不整脈の指標としてHRVも表示され、HRVが10%を超えるとトレンド表示に黄色い帯(図8)が入り、該当時間帯にSVV/PPVの両パラメーターの信頼性が低下していた事が示される。算出は、典型的な人工換気回数(例えば10~15回/分)の場合に最低1~2回の呼吸が含まれる時間として10秒が設定され、この10秒間中の変動率としてSVV/PPV/HRVが計算される。



図8 前負荷レスポンスウインドウ -HRVが上昇した時間にはトレンドに黄帯で示される。

**PulseCO アルゴリズム、LiDCOrapid の特徴**

・ハイパーダイナミック状態など、血管抵抗変化を反映しながらのトレンド追従性が高い

動脈循環コンパートメントモデルを用いPulseCO アルゴリズムを検証した Wolff ら<sup>9)</sup>は、様々なSVを動脈抵抗が同じ値のモデルに入力(表4A)、及びAと同じSVを、平均動脈圧が一定になる様に、動脈抵抗が反比例するモデルに入力(表4B)し、これらから得られた血圧記録を

PulseCO アルゴリズムで解析・SV導出し、結果をモデルに入力したSV値と比較している。この結果として、広範囲のSVからモデルに発生させた血圧をPulseCOアルゴリズムに適用しSVを算出すると、モデルに入力した値に近いSVが得られることが示されており、単に血圧値の変動に追従するだけでなく、血管抵抗の変化を反映しながらSVの算出を行う事ができるアルゴリズムであることがわかる。

表4 一定の動脈抵抗(A)、および入力SVに反比例する動脈抵抗(B)それぞれのモデルの血圧記録からPulseCOアルゴリズムで導いたSV(文献9)

モデルに与えたSV(ml)	A		B	
	一定の抵抗(mmHg/mL/.01sec)	PulseCOアルゴリズムから導出したSV(mL)	(SVに)反比例する抵抗(mmHg/mL/.01sec)	PulseCOアルゴリズムから導出したSV(mL)
50	100	53.0	200	53.3
80	100	84.5	120	84.4
100	100	105.1	100	104.6
125	100	129.3	80	129.1
150	100	151.4	66.7	152.7

理論上、及びモデルでの検証は上記の通りであるが、臨床での検証においては、良好なコントロールとの相関を示す結果と、限界を指摘する結果が共に見受けられる。Costa ら<sup>13)</sup>は肝移植後ハイパーダイナミック状態の ICU 入室患者 23 例において、PulseCO システムによる CO の正確性をそれぞれ PAC と比較・評価し、PAC との良好な相関が示されている。

一方、Krejci ら<sup>14)</sup>は同じく肝移植症例の術中 6 ポイント(麻酔導入後・門脈クランプ後・門脈大静脈シャント開通後・再還流前・再還流後・閉腹時)において PAC をコントロールに FroTrac(エドワーズライフサイエンス)と LiDCOplus を比較している。それぞれのポイントでの Bland-Altman 解析では、FloTrac/LiDCOplus 共に、Limit of agreement の %Error が互換性の基準とされる 30%以内<sup>15)</sup>を上回っており、肝移植症例に関しては PAC の代わりに用いることを否定している。一方この研究では、PAC における  $CI \geq 20\%$ の上昇或いは減少を FloTrac/LiDCOplus がそれぞれ追跡できるかも解析しており、ROC 曲線において、 $CI \geq 20\%$ 上昇の AUC は FloTrac=0.61/LiDCO=0.66、 $CI \geq 20\%$ 減少の AUC は FloTrac=0.73/LiDCO=0.79 となっている。

#### ・1 拍動毎に解析を行うので、麻酔導入や投薬など、イベント後のパラメーター変化をリアルタイムでモニタリング可能

前述の通り、LiDCOrapid では Beat to Beat で各パラメーターが算出・表示更新され、よりリアルタイムでの CO を表示するため、麻酔導入時などの血行動態変化にも即応し、循環作動薬投与時やペーシング時などの治療介入後のレスポンスが早く正確であるといわれている。圧波形そのものの解析に基づき CO を算出するアルゴリズムの場合、血管収縮薬投与時などの急激な血圧の上昇を CO の増加として表示する可能性がある。LiDCOrapid は、CO 算出に際し上記の通り一度動脈用量波形に変換するため、この影響を受けにくい。

フェニレフリンなどの  $\alpha$  受容体作動薬投与時の反応性などに関して、数件の研究で言及されている。Dyer ら<sup>16)</sup>は緊急帝王切開術における脊椎麻酔中 20 名ずつに、エフェドリン(10mg)とフェニレフリン(80  $\mu$ g)それぞれの昇圧剤ボース投与が血行動態に与える影響を投与前後で検証している。この際に LiDCOplus とインピーダンス法の BioZ を用いて SV/CO/SVR の変化率を求めているが、それぞれの薬効より予測されるエフェドリン投与後の CO 上昇、フェニレフリン投与後の CO 低下(この CO 低下の主因は HR 低下で SV 変化は少ない)・SVR 急上昇を LiDCOplus は明快にトレンドしている。

Green らは周術期ハイリスク症例におけるモニタリング法のレビュー記事<sup>17)</sup>の中で、LiDCOrapid を用いてモニタリングしたいくつかの症例を紹介、エフェドリンとメタラミノール( $\alpha 1$  受容体作動薬)の反応性の違いや、麻酔導入後の血圧低下が SVR 低下(血管拡張)による事が分かる例を示している(図 9)(症例提示であり他法比較を行ってはいない)。

なお、算出に用いる血圧信号の取得時間は「平均なし(一拍で算出された SV をそのまま使用)/10 秒/20 秒/30 秒」から選択できる(初期設定値は 20 秒)。この選択機能により、例えば「平均なし」では SV 表示が安定しない心房細動患者などで、血圧取得時間を 30 秒などの長い時間にする事により、安定化させることができる。もちろんこの時でも、SV/CO/SVR 以外の SVV/PPV の動的パラメーターはその特性上臨床判断に用いることはできない(HRV も著しく上昇しているはずである)。この場合の前負荷反応性は「輸液チャレンジ後の SV 変化率(次項)」などで検討できる可能性がある。

#### ・輸液チャレンジなどのイベント後の血行動態パラメーター変化が、視覚的にわかりやすい

LiDCOrapid には、イベントレスポンスを視覚的にわかりやすく表示する Window (図 10)が搭載されている。SV などの各血行動態パラメーターのベースラインからの変化率(%)を「10 秒/20 秒/30 秒(選択)」毎に表示可能であり、Frank-Starling の法則における前負荷反応性の指標としての「輸液チャレンジ後の SV 変化率」など、イベント入力後の血行動態の反応が一目で確認できる。これはモニタリングとしてのみならず、教育としても有用である可能性がある。

#### ・動脈圧測定ラインの周波数特性の影響を受けにくい

動脈圧ラインは、採血ポート部材の変更や予備吸引用シリンジ、またライン長などで圧を伝達する際の周波数特性が変わり、血圧信号に影響を与えることもある。

この動脈圧ラインにおける個々の周波数特性の違いが PulseCO アルゴリズムにどのような影響を与えるか検証されている研究<sup>18)</sup>がある。この中では、心臓手術患者を含む 22 例の ICU 入室患者を対象に、リチウム希釈法による実測 CO 値(LiCO)と PulseCO アルゴリズムによる算出 CO 値(PCO)を比較解析し、良好な相関を得ているが、さらに使用された動脈圧ラインの周波数特性も検討している。結果としては使用される動脈圧ラインの周波数特性が理想的なそれから外れていても、十分な精度を得られたと報告されている。よって動脈圧ラインにおけるダンピングの影響が少なく、圧測定回路構成の選択自由度が高い

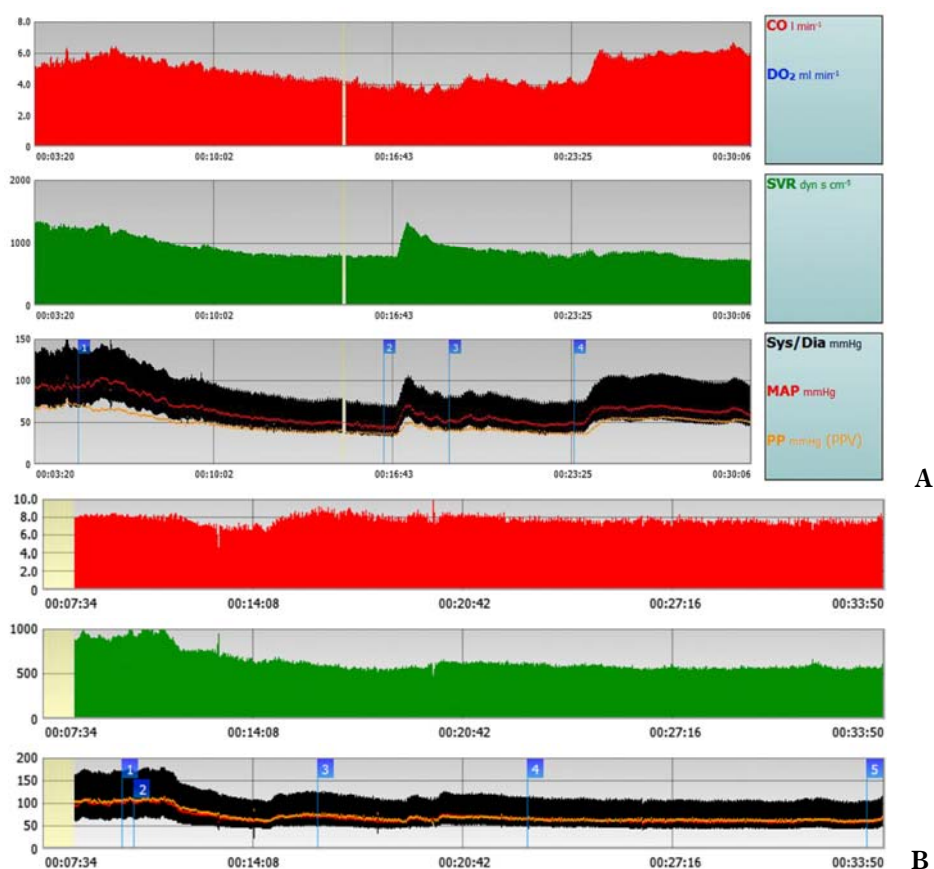


図9 (文献17)

A : 2種の心血管作動薬、メタラミノール(青いフラグ2)とエフェドリン(同4)が循環動態に与える影響をLiDCOrapidでモニタリングした例。メタラミノールがSVR上昇の影響で比較的短時間の昇圧を起しており、一方ではエフェドリンがCO上昇を伴う昇圧を誘起している事がわかる。  
 B : 麻酔導入(青いフラグ2)後にMAP(下段グラフ赤線)が100から60mmHgに低下し、これが(CO低下に比べ)SVR低下がより強く影響を与えている事が分かる。

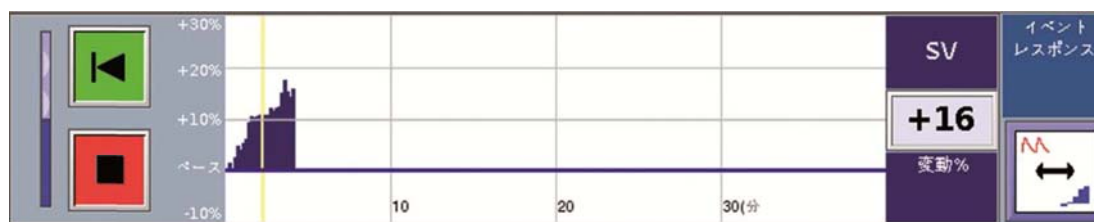


図10 イベントレスポンス Window

ことが利点であると言える。この特性を踏まえ、LiDCOrapid 心拍量センサキットには例えば閉鎖採血システム付きのラインも採用されておりICUなどでの使用にも配慮されている。

**LiDCOrapid におけるキャリブレーション(ノモグラムによる校正の精度)**

日本などのリチウム希釈法が認可されていない国々向けとして、或いは装置の簡便性を高めるため、前述の通り LiDCOrapid では、ノンキャリ

ブレーションで実施可能な“ノモグラム”による校正を行い CO などの値を決定している。

このノモグラムの信頼性が検証されている研究はまだ少なく、評価は一定していない。

Costa らの報告<sup>19)</sup>では、14名の肝移植患者において LiDCOrapid による CO 測定値を ICO/CCO それぞれの PAC による CO 測定値と比較し、Bland-Altman 解析の %Error でそれぞれ 31.8%/27.5% と報告し、さらなる母数が必要であるものの、許容できる精度だとしている。



朝元ら<sup>20)</sup>はハイパーダイナミック状態にあると推測される肝移植患者と、血管抵抗が高いと推測されるオフポンプ CABG 患者に対し、PAC をコントロールとして FloTrac、LiDCOrapid の2機種を比較している。Bland-Altman 解析において LiDCOrapid の FloTrac の %Error 77.82% に対して、LiDCOrapid は 44.03% と FloTrac との比較では相関は高いものの、この2種の症例の様な極端な状態ではやや精度が下回る可能性が示唆されている。

また日本において、ノモグラムに日本人のデータが採用されておらず、本邦導入後に使用施設からやや bias が大きいデータが得られたとの事から、2014年5月には日本人のデータを含む新しいノモグラムが採用されたバージョンをリリース済とのことである。この新しいノモグラムに関する臨床での検証データが待たれる。

手動でキャリブレーションを行う際は、TEE が特に有用である<sup>12)</sup>。肺動脈カテーテルは CCO 測定も可能である一方で侵襲度が高い。またその CCO であるが、循環動態の安定しているとき、不安定なときを問わず、正確性は高いと報告<sup>21)22)</sup>されているが、人工心肺使用時のような体温低下時や急激な心拍出量低下の際には CO 低下に追従できないといわれている<sup>23)24)</sup>。CCO の測定原理は、input signal としてのサーマルフィラメントからオン・オフの疑似ランダムエネルギーパターンを 30~60 秒ごとに発信し、output signal としての温度変化をサーミスタで測定する。その後 input と output (温度変化) の一致を検出して熱希釈曲線を生成する。この結果は連続する 3 分間の温度変化の平均値であり、そのため表示までは 5~15 分の時間的遅れも生じる。TEE であれば多少の技術が必要となるものの、比較的簡便に CO 測定が施行可能であり、熱希釈法による CO と比較しても高い相関を示し、精度よく行えるとされている<sup>25)26)</sup>。ただし TEE では連続的な CO 測定ができないため、TEE により測定された CO を LiDCOrapid のキャリブレーションとして用い、以後 LiDCOrapid でリアルタイムに CO を表示し続けるといった使い方は特に有用であると考えられる。

### 測定限界

LiDCO 社からのガイドでは、動脈圧信号自体に大きく影響を与える以下のような症例では精度に影響が出るとされている。

- ・大動脈弁閉鎖不全のある患者
- ・大動脈内バルーンパンピング施術中の患者
- ・末梢動脈に血管収縮/攣縮がある患者

(血流量が少なくなり正確な動脈圧が測定できない。上腕 NIBP と橈骨 ABP を比較して判断する。)

その他にも心室性期外収縮が 1 分以上継続する場合や、末梢動脈に高度な疾患がある場合、大動

脈弁狭窄症なども程度により影響があるとの事だが、具体的に、例えば高度な動脈硬化患者などでどの様な影響があるかは検討された研究は見受けられない。

### LiDCOrapid を用いた大規模アウトカム研究

イギリスのグループにより実施された、LiDCOrapid により測定された SV を用い循環管理を行った群の転帰を検討した大規模研究が 2014 年 6 月に JAMA に掲載された<sup>27)</sup>。以下に当研究の概要を示す。

・Effect of a Perioperative, Cardiac Output-Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. (心拍出量を指標とした消化管手術における血行動態治療アルゴリズムの有用性)

・周術期の心拍出量モニタリングにおける臨床的効果を検証する為、イギリスの急性期病院 17 施設から 734 名の 50 歳以上の消化器外科手術患者を対象として行われた多施設無作為化試験で、LiDCOrapid を用いて SV 増加率を指標として治療介入(膠質液投与、ドベキサミン投与)を行った群(368 名; 以下 LiDCO 群)と、従来通り CVP を指標とした群(366 名; 以下従来管理群)の 2 群に分けて両者を比較した。両群はデキストロース 1ml/kg/hr、ヘモグロビン値 >8g/dl、平均血圧 60~100mmHg、SpO<sub>2</sub> ≥ 94%、中枢温 37°C に術中管理された。

・従来管理群は脈拍数、動脈圧、尿量、中枢温などを指標に臨床医の判断で膠質液 250ml の輸液チャレンジを行った。

・これに対して LiDCO 群は膠質液 250ml の輸液チャレンジによって「SV の増加率 ≥ 10%」の場合を輸液反応性有りとして輸液投与の指標とした。さらに LiDCO 群は初回輸液チャレンジの後にドベキサミン 0.5 μg/kg/min を投与した。心拍数が基準値の 120% 以上または 100 回/分が 30 分以上持続した場合、投与量を 0.25 μg/kg/min へ減量し、心拍数減少が確認されない場合は投与を中止した。

・治療内容としては主に術中輸液の内容に違いが表れており、晶質液は 1,000ml vs. 2,000ml (LiDCO 群 vs. 従来管理群)、膠質液は 1,250ml vs. 500ml とトータル輸液量は近いが、LiDCO 群で膠質液中心となっている。術後 6 時間の輸液内容も、LiDCO 群では膠質液が多く、従来管理群では(膠質液は)ほとんど投与されていない。一方、強心薬や昇圧薬の投与割合はボラス 82.2% vs. 74.8%、点滴 28.1% vs. 30.0% と共に差が表れていない。

・プライマリアウトカムである 30 日術後合併症及び死亡率の合計は従来管理群が 158/364 例

(43.4%)に対し、LiDCO 群は 134/366 例 (36.6%) と減少 ( $p=0.07$ )、セカンダリアウトカムである術後 180 日死亡率も LiDCO 群に減少 (7.7% vs. 11.6%:  $p=0.08$ )が見られたが両者に有意差は認められなかったが、LiDCO 群は術後入院期間の短縮に有意差 (7~14 日 vs. 7~17 日  $p=0.05$ )が確認できた。

有意差としては術後入院期間短縮にのみ現れた形だが、この研究では、同時に同種の消化管手術の GDT に関するメタアナリシスのアップデートも行われ、こちらでは合併症発生率の低下が認められており、やはり循環モニタリングの有用性が改めて示されている。

### LiDCOrapid version2 with unity software ～非観血で ABP/CO を連続測定可能に～

英国と米国では、新しいバージョンである「LiDCOrapid v2 with unity software (以下 LiDCOunity)」という製品が既に認可を受けて 2013 年からリリースされている。この装置には、非観血的に連続血圧を測定できる CNAP (continuous noninvasive arterial pressure) と呼ばれるモジュールが搭載されており、このユニットから得られた連続血圧信号から、同様に CO など算出する装置となっている。すなわち、一般的に観血的動脈ラインを確保されることが少ない産科症例などで、連続血圧及び CO/SV/SVR などの管理を行える様になる (この CNAP システムは、2002 年には Task Force Monitor という、ヘッドアップチルト検査などの循環検査機器のユニットとして既に臨床実用化されており、本邦でも 2005 年から輸入販売されている (製造販売元: 日本光電)。)。システム形態としては、示指・中指の 2 本にフィンガーカフを装着、及び一定時間ごとのキャリブレーション用に上腕部カフを備えている (Unity 写真 1, 2)。



Unity 1



Unity 2

またこの LiDCOunity システムには BIS モジュールも接続可能となっている。近年、一部メーカーの生体情報モニターには、BIS をモジュールとしてオプション搭載可能になっているが、依然搭載されていないメーカーもあり、その場合、別途 BIS モニターが必要となるが、この LiDCOunity が将来的に本邦でも認可されれば、BIS モニターと LiDCOrapid システムを別々に導入せずとも、関連性の深い鎮静レベルと循環動態を統合して一画面でモニタリング可能になる。

### おわりに

PulseCO アルゴリズム、及び LiDCOrapid の詳細とその特徴について概説した。観血的動脈圧測定以外に追加侵襲が無い CO 測定は、周術期の循環管理において有用であり、今後製品の更なる研究や精度の改善・バージョンアップが期待される。

### 文 献

- 1) Ganz W, Donoso R, Marcus HS, et al: A new technique for measurements of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971; 27: 392-6.
- 2) Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664-70.
- 3) Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, et al: Cardiac Output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. 1994; 80: 796-805.
- 4) Linton RA, Band DM, Haire KM: A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth* 1993; 71: 262-6.
- 5) Linton RA, Linton NW, Band DM: A new method of analysing indicator dilution curves. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 930-8.
- 6) Rhodes A, Sunderland R: Arterial pulse power analysis: The LiDCOplus System. *Intensive Care and Emergency Medicine* 2005; 42: 183-92.

- 7) 栗田忠代士: LiDCO (Lithium Dilution Cardiac Output) による CO 測定. 救急・集中治療 2003; 15: 393-400.
- 8) Srinivasa S, Kahokehr A, Soop M, et al: Goal-directed fluid therapy — a survey of anaesthetists in the UK, USA, Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiol* 2013; 13: 5.
- 9) Wolff CB, Gooch BS, Douglas JS: A simple volume related model of arterial blood pressure generation. *Adv Exp Med Biol* 2008; 614: 109-17.
- 10) Remington JW, Noback CR, Hamilton WF, et al: Volume elasticity characteristics of the human aorta and prediction of the stroke volume from the pressure pulse. *Am J Physiol* 1948; 153: 298-308.
- 11) Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ: The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984; 17: 425-35.
- 12) 山岸昭夫, 国沢卓之, 長島道生ら: 連続的心拍出量モニターPulseCO™の有用性—経食道エコー(TEE)による校正—. 麻酔 2009; 58: 422-5.
- 13) Costa MG, Della Rocca G, Chiarandini P, et al: Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med* 2008; 34: 257-63.
- 14) Krejci V, Vannucci A, Abbas A, et al: Comparison of calibrated and uncalibrated arterial pressure-based cardiac output monitors during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 773-82.
- 15) Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 85-91.
- 16) Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al: Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; 111: 753-65.
- 17) Green D, Paklet L: Latest developments in peri-operative monitoring of the high-risk major surgery patient. *Int J Surg* 2010; 8: 90-9.
- 18) Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, et al: Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med* 2005; 33: 2015-21.
- 19) Costa MG, Cecconi A, Shehu I, et al: Uncalibrated arterial pulse analysis cardiac output obtained with lidcorapid vs pac thermodilution technique. *Intensive Care Medicine* 2009; 35(Suppl1): S15(0040).
- 20) M Asamoto, R Orii, M Bougaki, et al: Reliability of LiDCOrapid™ and FloTrac/Vigileo™ Cardiac Output measurements. *Anesthesiology* 2013; A4690.
- 21) Yelderman ML, Ramsay MA, Quinn MD, et al: Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 270-4.
- 22) Lefrant JY, Bruelle P, Ripart J, et al: Cardiac output measurement in critically ill patients: comparison of continuous and conventional thermodilution techniques. *Can J Anaesth* 1995; 42: 972-6.
- 23) 小倉敬浩, 福田 功, 辻本芳孝ら: 下大静脈遮断前後におけるPulseCO™とVigilance™で測定した心拍出量変化の比較. 麻酔 2005; 54: 1138-42.
- 24) 相良光正, 濱崎順一郎, 原口正光ら: 連続的心拍出量測定法と冷却水注入法との比較. 臨床麻酔 1995; 19: 1119-22.
- 25) Savino JS, Troianos CA, Aukburg S, et al: Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 1991; 75: 445-51.
- 26) Muhiudeen IA, Kuecherer HE, Lee E, et al: Intraoperative estimation of cardiac output by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 1991; 74: 9-14.
- 27) Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al: Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; 311: 2181-90.

質疑応答

## β遮断薬の慢性心不全に対する作用機序と治療戦略、今後の展望についてご教授ください

(大阪府 Y.I.)

(回答) 戸 高 浩 司\*

心不全の疾患概念はこれまで大きく変遷して来た。1960年代までは浮腫性疾患とみなされ、浮腫を取る事が心不全の治療であった。ジギタリスを急速飽和し利尿を付けることを目指していた。1980年代までは血行動態の異常が本体であると再認識され、低下した心機能を上げることが治療の目標となった。各種強心薬が試されたが長期的

には生命予後を悪化させる事が明らかとなった。1990年代に入って低下した心機能により惹起された神経体液性異常が予後を悪化させていると明らかになり主な治療対象となった(図1)<sup>1)</sup>。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制するACE阻害剤が先に試され、その効果が確立した。

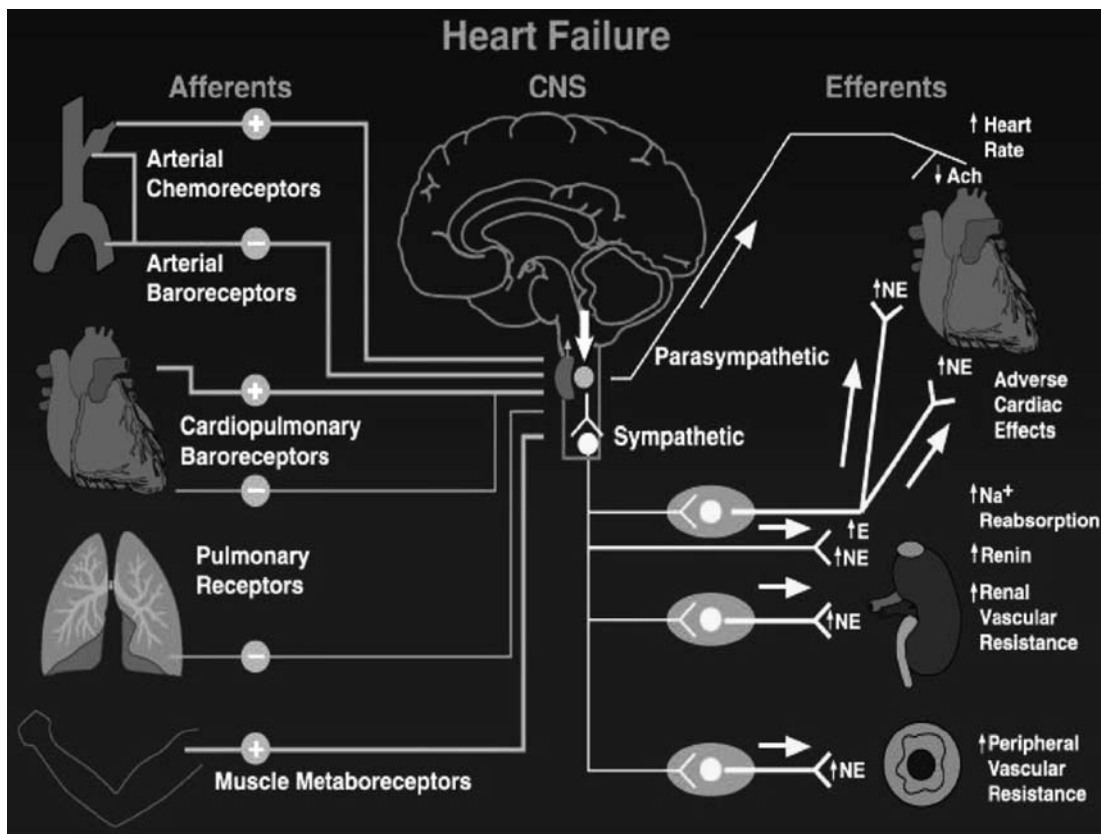


図1

心機能の低下が自律神経求心路の促進性、抑制性インプットのバランスを崩し、結果として交感神経の異常興奮、副交感神経の寄与低下を来すことによって、末梢血管抵抗増大、レニン分泌などを惹起して慢性心不全の病態は全身性に悪化する。

(John S. Flora J Am Coll Cardiol 2009; 54: 375-85 より引用)

\*九州大学病院 ARO 次世代医療センター

## β遮断薬の心不全に対する作用機序についてご教授ください

β遮断薬については既に1975年にWaagstein<sup>2)</sup>らが有効性を報告していたが、当時は陰性変力作用、変時作用から心不全には禁忌とされていた時代で中々受け入れられなかった。しかし小規模な追試を経てメトプロロール、カルベジロール、ビソプロロールなどで大規模試験が行われ、次第にその効果が証明されていった。これにはうっ血や浮腫がコントロールされてから開始する、少量から開始し時間をかけて漸増する、といったノウハウが蓄積されたことも寄与している。

作用機序は多岐に渡るが図1で圧反射などを介して異常亢進した交感神経系、内因性カテコラミンの悪影響をブロックする事が主であろうと考えられている。カテコラミンの長期暴露が心筋を障害する事<sup>3)</sup>、β受容体のダウンレギュレーションを起こす事<sup>4)</sup>が古くから指摘されている。又β遮断薬投与によりノルエピネフリン、レニンと言った血管収縮物質が減少する事が図1の機序から期待され実際に示されている。虚血が原因となった心不全においては心拍数を減らして心筋酸素消費量を下げる事が有用な可能性がある。それらの結果と思われるが心室のリモデリング(異常拡張)を改善し<sup>5)</sup>正常な大きさに近づけることによって効率の良い心臓に戻す。加えて心不全の死因の3分の1程度を占めると言われる突然死(不整脈死)を直接・間接的に予防すると考えられる<sup>6)</sup>。

以上は全て収縮力(左室駆出率 LVEF)の低下した慢性心不全に対する効果であり、左室駆出率が保持された心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)に対するβ遮断薬の有効性は証明されていない<sup>7)</sup>。

## 投与方法についてご教授ください

投与方法はstart low and go slowと言われる。最終的に十分なブロックにより長期予後を改善することが目標である。この際ACE阻害剤やアルドステロン拮抗薬などエビデンスのある他クラスの薬剤が禁忌でない限り投与されている、併用投与を計画されている事が大前提である。

教科書的にはうっ血が取れて、重症例では静注強心剤が不要になって安定した時期に開始すべきであるとされている<sup>8,9)</sup>。またIMPACT-HF<sup>10)</sup>で示されているように退院前開始が予後改善のためには望ましい。なお外来でコントロールできている軽症例では開始に際し入院が必須ではない。

日本で心不全に適応を持っているβ遮断薬はカルベジロールとビソプロロールのみである。カルベジロールであれば1.25mg×2から開始し1週間以上の間隔で忍容性があれば2.5, 5, 10mg×2へ

と増量して行く。重症例ではもっと少量から開始し、2週間以上の間隔をあけることもある。目標用量は20mg/日とされているが、本邦においてはMucha試験<sup>11)</sup>で5mg群と20mg群に大差がなかったため明確ではない。一方、民族差がないという前提で欧米の試験で示されたもっと高用量までを目指すべきという意見もある。ビソプロロール投与方法も同様に原則として0.625mg×1から開始し忍容性を見ながら漸増、5mgを目指す。

増量時には一時的悪化を見る事が多いので利尿剤増量等で対処する。それで対応できなければ元の用量に戻して間隔をのばしたり、増量の刻みを小さくするのが原則である。繰り返し増量に失敗するような例でも諦めるのではなくピモベンダン経口或いはホスホジエステラーゼ阻害剤などの静注強心剤を一時的に投与・再開してまでもβ遮断薬のup-titrationを行うと成功率が高まる。

入院中に目標用量に達する必要はなく我々はカルベジロールであれば5mgの達成を一応の目安としている。入院中に5mgより低い用量で足踏みする症例については、BNPが少なくとも250~350pg/mL<sup>12)</sup>を切っていることなどの条件を満たせば、患者さんに退院後悪化の可能性と対処法を十分に説明して退院して頂き、外来で時間をかけて増量している。徐脈などにより増量が制限されることがあるが十分なβ遮断を行うのが目的であり、闇雲に目標用量を目指すのではなく個別の反応を考慮すべきである<sup>13)</sup>。β遮断薬の用量ではなく結果としての心拍数低下と予後が関連するというデータもある。

## 公知申請とはどのようなものなのですか？

上記の2つのβ遮断薬はいずれも公知申請により承認された。公知申請とは後述する1999年の通称「二課長通知」に基づく適応拡大の申請方法である。単純に言うと国内で既に承認されている薬が欧米などで他の適応疾患に広く使われ、エビデンスがあれば(=医学薬学上の公知)、国内治験の一部か全部を省略して適応拡大を認めても良いという趣旨である。どのレベルのエビデンスがあれば公知と認められるかは通知中2. (1)-(3)にある程度示されているが、明確な基準は定まっておらず個別に判断されている。又公知とされても民族差などの観点から国内治験を要求される場合もある。

カルベジロールは174例の国内後期第II相試験(MUCHA試験<sup>11)</sup>に相当)にて有効性(旧式の「全般改善度」という指標)を示したものの証明が不十分とされ、海外のエビデンス、大規模試験の結果をもって「医学薬学上の公知」の情報で補完することにより漸く2002年に承認された。米国FDA承認に遅れる事5年である。



## 未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで、第Ⅲ回の第一期募集は2013年8月1日から12月27日まで一旦締め切った。第二期募集は2014年6月末を目途に一旦締め切り整理する予定。

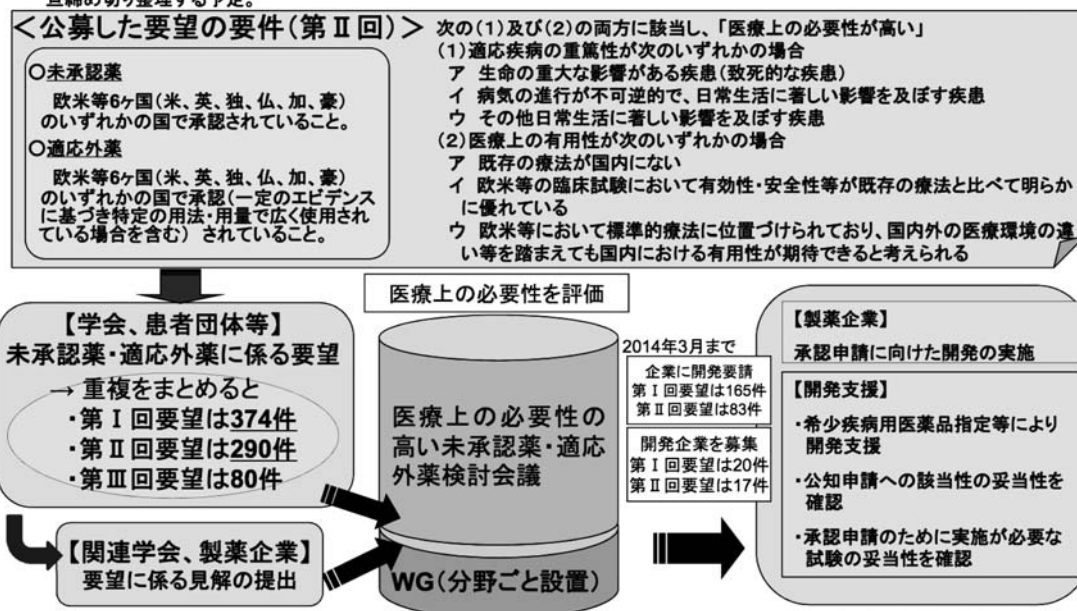


図2

第Ⅰ回要望 374 件のうち、(1)重篤性、(2)有用性などから 185 件が「医療上の必要性が高い」と選定され企業に開発を要請・募集、更にうち 60 件は公知申請が妥当であると判断され、新たな国内治験をすることなく薬事申請、適応拡大の承認がされた。単純計算で医療上の必要性が高いと認められた薬剤の 1/3 が公知申請された事になる。(「第 19 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」資料より)

ビソプロロールについては 2002～2005 年に 200 例の国内第Ⅲ相試験(未公表データ)をしたもののプラセボに比し主要評価項目(心血管死又は心不全による入院)の低下を証明できなかったため<sup>14)</sup>承認に至らなかった。用量調節期間中の「心不全悪化による入院」はプラセボよりやや多くみられた。海外でのエビデンスはあったが国内試験の結果が尾を引いて、本邦では心不全適応を持たないままガイドラインや教科書には標準的治療として掲載されるという状態が長らく続いていた。2010年に「ドラッグラグ」の解消を目指した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(図2)が設置されて直ぐに日本循環器学会などから適応拡大の要望が出された。数々のエビデンスから新たな国内治験をすることなく公知申請が妥当であると判断され<sup>14)</sup>、2011年に承認された。欧州での承認から10年遅れている。この例のように「未承認薬検討会議」に要望され公知であると認められると、疾患の重篤性など社会的配慮から新たな治験が免除される事が多い。

海外で大規模試験が行われその結果が周知されて既に適応外使用が横行している場合、改めて

国内での証明を求められてもプラセボ対照の治験では症例をエントリーするのが困難になる。又心不全のように有効な代理エンドポイントがない領域では生命予後といったアウトカムを証明する必要があり国内試験では通常検出力不足となる。こういった状況を打開するのが二課長通知による公知申請であり、更に踏み込んだ「未承認薬検討会議」を通じた公知申請である。

Cf. 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(通称「二課長通知」)の内容抜粋  
 国内で既に承認を受けている医薬品であって、  
 ・承認を受けている効能・効果以外の効能・効果を目的とした医療、または  
 ・承認を受けている用法・用量以外の用法・用量を用いた医療における使用(=「適応外使用」)が行なわれているものについて

1. 適応外の効能・効果による使用について、関係学会等から要望があり、使用が必要とされ、健康政策局研究開発振興課から要請があった場合には臨床試験実施及びその成績等に基づく、一

部変更承認申請を考慮する。

2. 次の場合に、適応外の効能・効果等が、資料に基づいて医学薬学上公知と認められる場合には、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、資料に基づく承認の可否の判断が可能なので、医薬安全局審査管理課に相談されたい。

(1) 外国(本邦と同等水準の医薬品承認制度を有する国)で当該効能・効果が承認され、相当の使用実績があり、その審査当局への承認申請資料が入手できる場合

(2) 外国で当該効能・効果が承認され、使用実績、信頼できる論文がある場合

(3) 公的研究等による信頼できる臨床試験の成績がある場合

### ジェネリックがある場合は？

後発薬は先発薬と生物学的に同等であることは示されているが、あくまで異なる薬剤であり個別に承認申請して適応拡大をする必要がある。前述の「未承認薬検討会議」で事前評価されたものであれば作成された報告書を利用して先発薬と同時に承認申請するなど後発薬メーカーの負担を軽減する措置もとられている。

又、先発薬と効能効果に違いがある後発薬が処方された場合であっても後発薬使用促進の立場から一律に保険査定を行わないよう2012年に厚労省から支払い基金に通知が出された。例えばカルベジロール後発薬のうち高血圧などの適応しかなないものが心不全に対して処方・調剤されても(勿論用法用量を間違っはいけないが)保険上は原則査定されない。処方した医師が後発薬を不可としない限り、調剤薬局にどの後発薬を使うかも任されており妥当な措置と思われる。ただし適応を持たない後発薬はうっ血性心不全が禁忌のままであるのでもし訴訟になると医療側は責任を問われる可能性がありやや複雑である。

### 今後他のβ遮断薬も次々に申請されるのでしょうか？

他のβ遮断薬については心不全のエビデンスが無い(公知ではない)ため申請されないと思われる。科学的にも心不全に有効性が示されたのはカルベジロール、ビスプロロール、メトプロロールコハク酸塩徐放錠及びneбивolol<sup>15)</sup>のみである。メトプロロールについて本邦で上市されている酒石酸塩徐放錠は薬物動態などに大きな差異があり、海外で心不全にエビデンスのあるコハク酸塩徐放錠と同じものではない。Nebivololについては国内上市されていない。β遮断薬は個々に選択性、内因性交感神経刺激作用、inverse agonism、脂溶性などの特性に差異があるが、たとえば

bucindololで有用性が証明されなかったように<sup>16)</sup>、心不全に対する効果はβ遮断薬全体のクラスエフェクトとは考えられていない。

### 今後の展望についてご教授ください

静脈投与可能な超短時間作用型β遮断薬エスモロール、ランジオロールが主に麻酔中の頻脈性不整脈に対して承認されている。後者は心機能低下例における心房細動頻脈に対してジゴキシンより有効であることが治験<sup>17)</sup>で示され2013年に適応が追加された。数分という短い半減期でなければ使い得ない用法である。また調節性の良い非経口β遮断薬として、心不全症例再入院後にβ遮断を長期間中断しない方法としての利用も想定される<sup>18)</sup>。

重症心不全の5年生存率はβ遮断薬の導入等によって1990年代の10年で5%改善したものの未だに40%程度と悪く十分な予後改善とは言えない<sup>19)</sup>。目標用量まで増量する事やアドヒアランスを上げる事の重要性が言われているが、β遮断薬治療のノウハウが蓄積した現状では多少新しい特性を持ったβ遮断薬が開発されたとしても大きな改善は望みにくい。

類縁の心不全治療として、Ifチャンネル阻害剤ivabradineによる徐脈<sup>20)</sup>、コリン作動性薬ピリドスチグミン、ドネペジルや医療機器による迷走神経刺激<sup>21)</sup>、頸動脈洞刺激<sup>22)</sup>、腎動脈交感神経アブレーション<sup>23)</sup>等のneuromodulationが期待されており、多くは臨床試験の段階に入っている。

### 文献

- 1) Packer M: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
- 2) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
- 3) Hunter JJ, Chien KR: Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-83.
- 4) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
- 5) Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al: Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
- 6) Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe

- chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
- 7) Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al: Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 184-92.
  - 8) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
  - 9) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation *Circulation* 2009; 119: e391-479.
  - 10) Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al: Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-41.
  - 11) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-30.
  - 12) Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al: Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-41.
  - 13) Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al: Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491-8.
  - 14) 第5回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料「公知申請への該当性に係る報告書(案)ピソプロロールフマル酸塩慢性心不全の追加」  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ti7f-att/2r9852000000tj61.pdf>
  - 15) Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
  - 16) Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
  - 17) Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al: Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting  $\beta$ 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908-16.
  - 18) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al: Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-9.
  - 19) Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
  - 20) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875-85.
  - 21) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
  - 22) Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, et al: Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 65-70.
  - 23) Sobotka PA, Krum H, Böhm M, et al: The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 285-92.

## 第36回日本循環制御医学会総会案内

# AICHI

JSCCM 2015



## 第36回 日本循環制御医学会総会

循環制御の新たな潮流を模索する

2015年  
6月5日(金)～6日(土) 会場:ウインクあいち(名古屋市中村区名駅4-4-38)  
会長:木下 浩之(愛知医科大学医学部麻酔科学講座)

第36回日本循環制御医学会総会事務局  
愛知医科大学医学部麻酔科学講座内  
〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1

第36回日本循環制御医学会総会運営事務局  
〒939-8063 富山県富山市小杉120番地 県PCO内  
TEL:076-429-5708 FAX:076-428-9156 E-Mail:jsccm2015@pcojapan.jp



Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 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 役員の選出法と任期

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 役員の職務

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*, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.

#### 9. 投稿に際しての注意事項

##### 1) 倫理面および倫理審査結果の記載

ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。

##### 2) 利益相反状態の記載

本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。

##### 3) 二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。

4) その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。

なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE(科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。

#### 10. 原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

**送信先** submit@jsccm.jp

(2013年7月1日改定)

## 編集後記

数年前、子供の夏休みの宿題で万華鏡を一緒に作った。鏡を3枚正三角形に組み合わせた単純なものであったが、この3枚の鏡が2次元の無限の繰り返しを引き起こすことでさまざまな美しいパターンを形成し、数学ではこのような図形のことを平面充填図形という。2枚の鏡では単純な1次元の繰り返しにしかない。

本学会は『循環』をキーワードに、循環器内科医、麻酔科医、心臓外科医、そして基礎医学研究者が集まる大変特徴のある学会である。まさに、これら各分野が1枚の鏡として、他分野との相互作用により学術・臨床活動が拡がりを持ち、活発になっていくことを期待したい。

本誌は、電子媒体での提供を開始して3号目となる。読者諸氏も、これまでとは勝手が違い、いろいろと戸惑うこともあるのではないかと思います。装丁、操作感、内容など、お気づきの点があれば是非ご意見をお寄せいただきたい。

(畠山 登)

- ・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2号 (2014)

- 公開日／ 平成26年8月25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@jsscm.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