



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集 1

「シンポジウム 1 : 腎神経アブレーション再考 : 新展開はあるか？」

特集 2

「シンポジウム 2 : 臓器連関と循環器疾患」

総説

侵襲時輸液のブレイクスルー

講座

可溶性腫瘍壊死因子レセプター

(Soluble Tumor Necrosis Factor-Receptor : sTNF-R) について

症例

Anesthesia for surgical removal of pheochromocytoma in a child with diabetes insipidus

Successful management of severe penetrating abdominal aortic injury by the Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping

Cephalic vein pseudoaneurysm after blunt trauma in a patient with arteriovenous fistula for hemodialysis

関連学会印象記

留学速報

南軍の古都 バージニア州リッチモンド Virginia Commonwealth University

文献紹介

新著紹介

施設紹介

関西医科大学附属枚方病院

質疑応答

抗不整脈薬の TDM について

会告

循環制御・目次

第 35 巻第 3 号(通巻 123 号)

巻頭言

誉れ高い日本循環制御医学会の発展を願って…………… 廣 岡 良 隆… 189

特集 1

「シンポジウム 1：腎神経アブレーション再考：新展開はあるか？」

1. 交感神経活性化が高血圧の根源である…………… 岸 拓 弥… 190
2. Renal denervation in 2014: “Has a beautiful idea been ruined by cold, hard facts?”…………… Murray Esler … 194
3. 腎動脈内アブレーションは消え去るのか？～HTN3 の限界と今後の方向性についての考察～ …… 奥 山 裕 司… 197

特集 2

「シンポジウム 2：臓器連関と循環器疾患」

1. 心不全における食塩感受性獲得機序～神経性心臓連関の役割…………… 伊 藤 浩 司… 199
2. 心臓交感神経から心臓病を診る…………… 金 澤 英 明… 201
3. 組織リモデリングにおける低酸素シグナル…………… 武 田 憲 彦… 203
4. 骨格筋からみた循環器疾患治療戦略…………… 泉 家 康 宏… 205
5. 腸内フローラへの介入と腸管免疫修飾による…………… 山 下 智 也… 207

総説

侵襲時輸液のブレイクスルー…………… 多田羅 恒 雄… 209

講座

可溶性腫瘍壊死因子レセプター(Soluble Tumor Necrosis Factor-Receptor : sTNF-R)について…………… 井 尻 好 雄… 219

症例

- Anesthesia for surgical removal of pheochromocytoma in a child with diabetes insipidus…………… Yasuko Higuchi … 224
- Successful management of severe penetrating abdominal aortic injury by the Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping…………… Jun-ichi Hirata … 227
- Cephalic vein pseudoaneurysm after blunt trauma in a patient with arteriovenous fistula for hemodialysis…………… Dai Une … 232

関連学会印象記

- 第 36 回 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society…………… 川 田 徹… 235
- 第 37 回日本高血圧学会総会…………… 伊勢川 健 吾… 238

留学速報

南軍の古都 バージニア州リッチモンド Virginia Commonwealth University…………… 橋 本 篤… 241

文献紹介

- I…………… 木 下 浩 之… 246
- II…………… 川 田 徹… 247
- II…………… 川 田 徹… 247

新著紹介

生命のからくり…………… 杉 町 勝… 250

施設紹介

関西医科大学附属枚方病院…………… 広 田 喜 一… 252

質疑応答

抗不整脈薬の TDM について…………… 上 野 和 行… 255

会 告

第36回日本循環制御医学会総会案内 261
日本循環制御医学会会則 262
投 稿 規 定 264

編集後記

..... 山 浦 健 .. 266

巻頭言

誉れ高い日本循環制御医学会の発展を願って

廣岡 良 隆*

皆様のおかげで第 35 回日本循環制御医学会総会を盛況に終えることができました。御礼申し上げます。今回の「循環制御」誌は学会特集号としてシンポジウムなどの寄稿をいただいたので紹介する。一部は次号での紹介となる予定である。すべてのシンポジウムを拝聴し、寄稿総説も拝読させていただいた。学会での発表・質疑応答の質も高きかわめて密度の濃い内容であった。本学会に新たな息吹をもたらすことができたものと確信する。ぜひ読んでいただきたい。今回、学会のテーマは「臓器間情報ネットワークの理解と介入による循環制御」として企画を組んだ。近年の遺伝子・分子生物学の進歩から多くの知見が得られ、あらゆる疾患の克服へ進むことが期待された。しかし、実際はそう簡単ではなかった。つまり、循環器疾患の機序解明と治療法の開発は単に心筋細胞あるいは血管平滑筋細胞だけの研究では困難であり、さまざまな臓器間で情報交換が巧みに行われ制御されていることが明らかになってきたからである。もちろん、一方で、分子・細胞レベルでより詳細な機序を最新の手法を用いて解析していくことも重要である。ただ、そこから得られた情報が循環動態や制御においてどのような役割をどの程度果たしているのかを念頭に置いて研究を進めていく必要がある。循環動態は、生理的に調節機構が正常に生じている状態から、病態で調節機構が何らかの障害を受けたり破綻している状態では大きく変動していることから、それらの理解は容易ではない。だからこそ研究を行うのである。

さて、多くの学会があるが、学会のあり方が問題になってきている。現在、主要な専門医制度の母体になっている学会は専門医単位取得のため参

加者は多い（ただし、専門医制度も変更されることがわかっている）。しかし、その他多くの小規模の学会は、その存続が困難な時代に入っている。既に 35 年を経ている循環制御医学会もその中のひとつであろう。今回の企画や講演者のレベルと内容からするともっと多くの会員の参加が望まれた。あるいは、参加者である会員の一般口演発表者やポスター発表者（新たな企画で公表であった）も、期間中なるべく長い時間参加するに有意義な内容が含まれていたと思っている。そこでこれからである。本学会の使命とビジョンを明確に打ち出し、毎回継続して会員が参加できるように企画して行く必要がある。会員が満足するレベルの学会にし、その意義に賛同する人たちに学会員としての資格を維持してもらい、若手臨床医・研究者につなげることが重要であると考え、それができない学会は淘汰されていくであろう。

そして、臨床医（特に大学勤務している諸氏）は人の痛みを知り、医療に携わると同時に、やはりリサーチマインドを持って早期から若手に学会発表を経験させることなどを通じてリサーチマインドを持たせることが重要な役割であると痛切に感じる。そうすれば自身での問題解決能力を育むと同時に他大学（施設・病院）の人たちとの交流や考え方に触れ広い視野を得ることができる。「循環制御」を内科・麻酔科・外科・基礎医学者が集って発表・議論できるという特権をもった学会である。各科の主要学会に対してもプレゼンスを示すことができる学会であって欲しい。循環制御医学会がそのような学会として発展するよう皆様とともに尽力したい。さあ、本特集号を楽しんでください。

*九州大学大学院医学研究院先端循環制御学

特集

「シンポジウム1：腎神経アブレーション再考：新展開はあるか？」

1. 交感神経活性化が高血圧の根源である

岸 拓 弥*

抄 録

高血圧が「血管」や「腎臓」さらには「レニン・アンジオテンシン系」が原因であり、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を含む種々の血管拡張薬と利尿剤は数値としての「降圧」において極めて有効である。一方、高血圧治療の目的である臓器保護を介した予後改善は十分とは言えず、病態の本質に対する理解と、その理解に基づく治療介入が求められる。高血圧は正常の循環制御から外れた状態、すなわち循環動態に関わる心臓・血管・腎臓を自律神経、特に交感神経系が制御するシステム破綻であり、交感神経を制御しているのは「脳」である。我々は、交感神経活動を規定している頭側延髄腹外側野 (RVLM) において、1) 一酸化窒素が交感神経を抑制する、2) angiotensin II タイプ1受容体により産生される活性酸素種が交感神経活動を活性化する、3) 本態性高血圧・食塩感受性高血圧・メタボリックシンドロームにおいて RVLM 内での一酸化窒素低下・活性酸素種増加により交感神経が活性化して高血圧の重要な原因になっている、ことを明らかにしてきた。さらに、生体においては活性化した交感神経により血圧が変化し、その血圧に応じて交感神経が調節される、極めて「動的」なフィードバックループシステムである圧受容器反射がある。圧受容器反射不全の高血圧における役割については議論がわかれていたが、近年になり高血圧における圧受容器刺激により強力な降圧が得られることが示された。我々も、動物実験において圧受容器反射不全が血圧の変動性を著しく悪化させることや、圧利尿関係において体血圧と圧受容器反射-交感神経がほぼ同等に寄与していることが示された。したがって、圧受容器反射不全は高血圧の極めて重要な原因であると考えることが出来る。これらの結果は、圧受容器反射により動的に調節される交感神経こそが高血圧となる主たる要因であることを示すものである。

交感神経活動が活性化すると、交感神経終末からノルアドレナリンが放出され、血管収縮・心拍数増加・心収縮性増加を惹起する。さらに、副腎からのアドレナリン放出増加や、傍糸球体細胞でのレニン産生促進によるアンジオテンシン II・アルドステロン産生増加も引き起こす。また、交感神経活動の活性化は腎臓からのナトリウム排泄を抑制する。したがって、交感神経活動の過剰な活性化は高血圧の主たる原因であるといえる。その交感神経活動は、動脈圧受容器反射や化学受容器反射により急速に調節される。動脈圧受容器反射は、頸動脈洞および大動脈弓に存在する動脈圧受容器が血圧を血管壁の伸展として感知し、脳幹に存在する血管運動中枢へ情報を伝え、遠心性の交感神経の発火量を変化させ、心臓および末梢血管レベルで血圧を調節する (図 1)。頸動脈洞や大動脈弓にある圧受容器から脳への入力 (求心神経) をもとに交感神経出力を決定する中枢弓においては、体血圧上昇により交感神経活動は低下し、体血圧低下により交感神経出力は上昇する。一方、末梢弓では、交感神経活動増加により体血圧は上昇する関係にある。中枢弓と末梢弓が一点で交わる動作点が、瞬時の血圧と交感神経活動になる。この「体血圧→血管運動中枢→交感神経活動→心血管系→体血圧」は閉じたネガティブフィードバックループで動作し、血圧の恒常性維持に必須である。どの経路で機能不全に陥っても血圧制御が困難となる。そして、中枢弓と末梢弓が一点で交わる動作点の血圧が上昇した状態が高血圧であると解釈できる。しかし、長期血圧調節における動脈圧受容器反射の役割については不明な点もある。圧受容器反射を破壊した場合、血圧の変動性は大きくなるが、平均血圧は上昇しないことが古典的に示されており、圧受容器反射異常の高血圧における重要性や、治療標的になりうるかどうかは疑問視されてきた。一方で近年、圧受容器刺激することにより高血圧が改善することが示され、圧受容器反射異常が高血圧において再注目されている。我々も正常ラットで圧受容器反射の求心路を遮断すると、平均血圧が上昇しないが高血

*九州大学大学院医学研究院先端心血管治療学

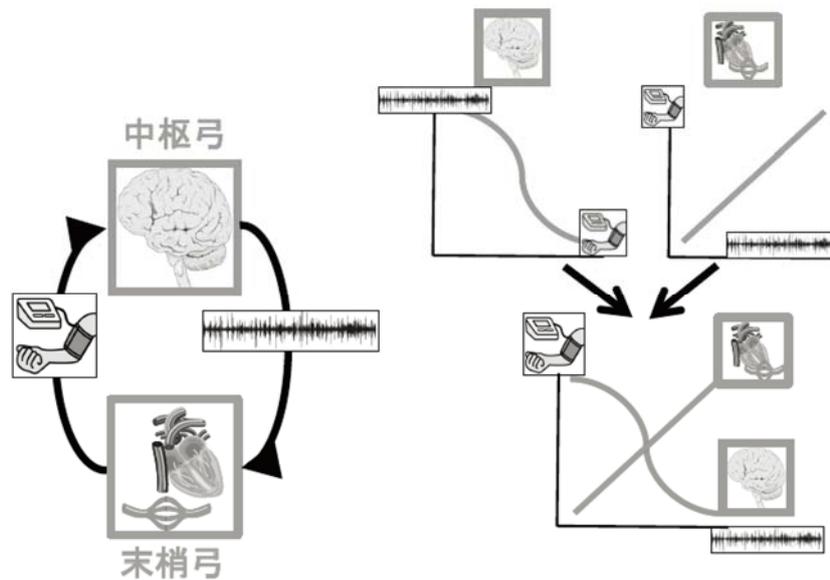


図1 圧受容器反射は中枢弓と末梢弓で構成されるネガティブフィードバックループである

生体における血圧のセンサーは頸動脈洞、大動脈弓にある動脈圧受容器に存在する。認識された血圧に応じて延髄にある血管運動中枢は交感神経を調節し(中枢弓)、心臓および末梢血管レベルで交感神経に応じて血圧が発生し(末梢弓)、ふたたびその血圧が中枢弓に入力される。中枢弓と末梢弓が一点で交わる動作点が、瞬時の血圧と交感神経活動になる。この「体血圧→血管運動中枢→交感神経活動→心血管系→体血圧」は閉じたネガティブフィードバックループで動作し、血圧の恒常性維持に必須である。

圧の時間帯が増えること、それが高血圧ラットに食塩負荷をするとさらに顕在化した⁴⁾。

長期的な血圧調節においては、腎臓による血圧調節と交感神経の関係が重要である。血圧が上昇すると腎臓における圧ナトリウム利尿によって体内のナトリウム量と水分量が減少するので、腎臓の圧ナトリウム利尿曲線が正常であれば長期血圧はほとんど変化しないはずである。交感神経活動の活性化は腎臓からのナトリウム排泄抑制により圧ナトリウム利尿曲線を高血圧側に移動させ、摂取したナトリウムを排泄するために必要な血圧が上昇することにより、高血圧となると考えられる。しかしながら、圧受容器反射機能が正常であれば、血圧上昇により交感神経活動が抑制され、圧ナトリウム利尿曲線が元に戻り長期血圧も戻るはずである。したがって、圧ナトリウム利尿関係においても圧受容器反射による交感神経活動調節異常が高血圧の重要な成因と考えることが出来る。我々は、体血圧と圧受容器反射による交感神経活動の二つの入力について、ナトリウム利尿に対するゲインを開ループで解析を行った。ラットの頸動脈洞圧と体血圧を分離して、頸動脈洞圧を固定して交感神経活動を一定に維持した「圧受容器反射不全」状態で体血圧を変動させた場合の「体血圧-尿量」関係と、体血圧を固定した状態で頸動脈洞圧を変動させ交感神経を変動させた場合の「圧受容器反射による交感神経

活動-尿量」関係を、頸動脈洞圧と体血圧を一致させた「圧受容器反射正常」状態の場合と比較した。その結果、体血圧-尿量関係と圧受容器反射による交感神経活動-尿量関係のゲインはほぼ同等であり、圧受容器反射正常状態のゲインのほぼ半分であった。すなわち、ナトリウム利尿は体血圧のみの1入力1出力ではなく、体血圧と圧受容器反射による交感神経活動が独立かつ同等のゲインを有する2入力1出力関係にあることになる。この結果の意味することは、圧受容器反射により調節される交感神経活動がナトリウム利尿に大きな影響を与えるということであり、圧受容器反射機能不全による過剰な交感神経活動亢進が持続することが高血圧の重要な原因であるということである。すなわち、高血圧の治療標的が単に血管を拡張するということではなく、圧受容器反射に介入することが最も重要であると考えべきである。

さらに我々は、正常左心機能のラットの頸動脈洞を隔離してサーボポンプに接続することで頸動脈洞圧を体血圧と独立して制御し、頸動脈洞圧に体血圧を入力することで正常圧受容器反射状態を、定常圧を入力することで圧受容器反射不全状態を作成した⁵⁾。その上で、デキストランを段階的に静注して左心房圧と体血圧を測定し、容量負荷に対する左心房圧と体血圧の反応性を検討した。その結果、圧受容器反射不全状態では正常

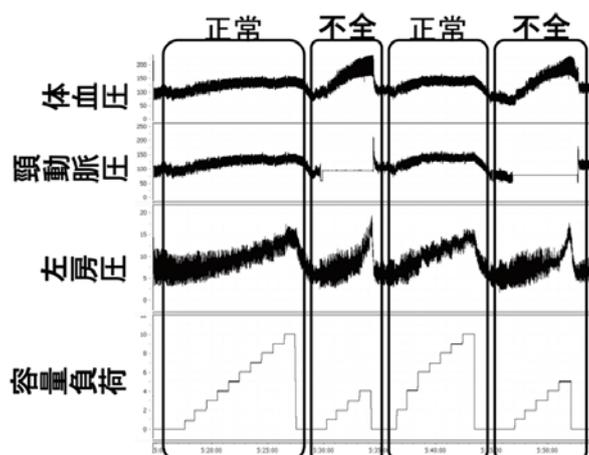


図2 容量負荷に対する血圧変化の圧受容器反射による変化
容量負荷に対する血圧の反応は、正常圧受容器反射ではあまり上昇しないが、不全にすると著明に上昇し、その反応は可逆的である。

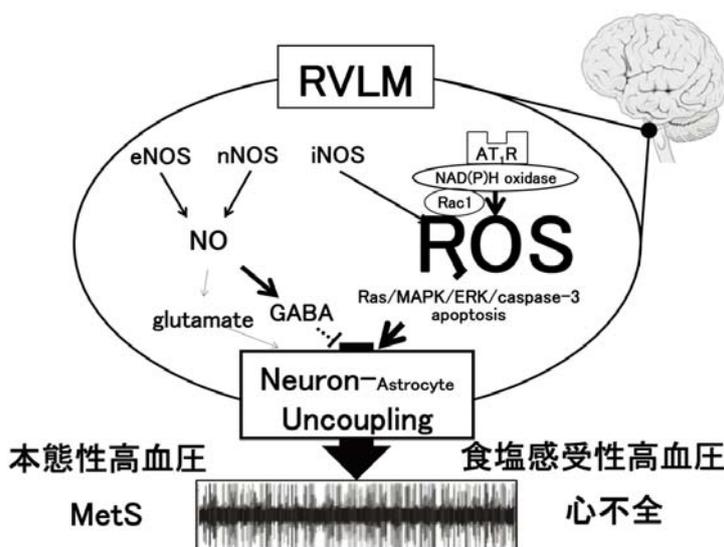


図3 脳延髄交感神経中枢における交感神経活性化機序
交感神経中枢である頭側延髄腹外側野 (RVLM) における交感神経活性化機序。AT1R: アンジオテンシン II タイプ 1 受容体、ROS: 活性酸素種。

圧受容器反射状態に比し、正常心にも関わらず容量負荷に対する左心房圧および体血圧の上昇が急激であり、この「圧受容器反射不全」と「正常圧受容器反射」状態の切り替えによる容量耐性の違いは可逆性であった(図2)⁵⁾。このことから、圧受容器反射不全は体血圧の容量不耐性・不安定化を生じる可能性を考えた。

交感神経活性化の脳内機序

上述のように、交感神経活動を規定するのは脳であり、特に脳延髄にある頭側延髄腹外側野(rostral ventrolateral medulla; RVLM)は圧受容器反射に関

与する複数の神経核からなる脳内ネットワークにおいて最終情報統合部位であり、RVLMからシナプスを介さずに脊髄後核に交感神経出力として投射されることから、交感神経活動中枢として知られている⁶⁾。我々を中心としてRVLM内の交感神経活性化機序に関する研究がこれまでなされており、最も強力に交感神経活動を活性化するのがアンジオテンシン II 受容体により産生される酸化ストレスである(図3)^{7,8,9)}。したがって、RVLMのアンジオテンシン II 受容体を阻害すれば交感神経活動を抑制できる可能性を我々は提唱している⁹⁾。

文 献

- 1) Guyton AC: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W. B. Saunders; 1963.
- 2) Guyton AC, et al: Textbook of medical physiology, 9th edition, W. B. Saunders Company; 1995.
- 3) 岸 拓弥, 他. 血圧とは? -血圧の生理-. 新・心臓病診療プラクティス 11 高血圧を識る・個別診療に活かす, 文光堂; 2008, p8-13.
- 4) 岸拓弥, 砂川賢二: 難治性心不全を克服するバイオニック自律神経制御システム. 臓器円環による生体恒常性のダイナミクス(実験医学増刊 31), 羊土社, 2013, p175-9.
- 5) Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, et al: Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. J Card Fail 2014; 20: 53-9.
- 6) Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 1994; 74: 323-64.
- 7) Kishi T, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Circulation 2004; 109: 2357-62.
- 8) Kishi T, et al: Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase-extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2010; 55: 291-7.
- 9) Kishi T. Regulation of sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. Hypertens Res 2013; 36: 845-51.

特集

「シンポジウム1：腎神経アブレーション再考：新展開はあるか？」

2. Renal denervation in 2014: “Has a beautiful idea been ruined by cold, hard facts?”

Murray Esler, MBBS PhD FRACP*

Renal denervation for hypertension has a long pedigree. In the 1940s widespread surgical sympathectomy was performed, in the era before the advent of antihypertensive drugs, as the first effective treatment for severe hypertension. At this time no theory identified the sympathetic nerves of the kidneys as pivotal in the pathogenesis of hypertension, but the procedures performed no doubt often sectioned postganglionic sympathetic fibres directed to the kidneys. Subsequent surgical sectioning of the renal sympathetic nerves in animals with experimental hypertension demonstrated their prime importance in pathogenesis, and the work of my group showed that there is preferential activation of the renal sympathetic outflow in patients with essential hypertension, this becoming the therapeutic target with selective renal denervation therapy. Importantly, the renal sympathetic outflow is markedly (two to three fold) activated in drug-resistant essential hypertension.

World-wide Experience with Endovascular Renal Denervation for Resistant Hypertension

The renal sympathetic nerves pass to the kidneys in the adventitia of the renal arteries, or beyond in perirenal adipose tissue, within reach of radio-frequency or ultrasound energy released in the renal artery lumen. This new therapy has been applied world-wide in approximately 10,000 patients with severe drug-resistant essential hypertension. Multiple studies indicate the efficacy and safety of catheter-based renal denervation, although there are some discordant findings, and reports that the response rate is less than the 70–85% reported in the Simplicity trials. In my own tertiary care hypertension clinical practice, many of my previously most challenging severely hypertensive

patients now have normal blood pressure subsequent to renal denervation, although usually still also requiring multi-drug antihypertensive therapy.

Simplicity HTN-3

A challenge to the percutaneous renal denervation treatment of resistant hypertension came on 9 January 2014 with a press release concerning the Simplicity HTN-3 trial in drug-resistant hypertension, the pivotal study for US FDA licensure, and in the subsequent *New England Journal of Medicine* publication, indicating that the primary efficacy endpoint had not been reached in the trial. This is a comprehensive, rigorously designed study, but there is an Achilles heel with most clinical trials of renal denervation for hypertension, including this one. Whether renal denervation was actually achieved in individual patients was not evaluated in Simplicity HTN-3. For such an otherwise meticulously designed trial this is a noteworthy deficiency, especially as unlike in Australian and European renal denervation trials, the majority of participating interventionists, although experienced in other procedures, had never before performed a percutaneous renal denervation; their learning curve fell within the trial. When it has been documented (as it was in the Simplicity HTN-1 study with renal noradrenaline spillover measurements), the degree of renal denervation achieved with catheter-based renal sympathetic ablation (mean 40%, range 0–85%) is substantially less than with experimental surgical denervation (90–95%). It is inevitable that this usually less than complete denervation in the hands of experienced proceduralists has been compounded in Simplicity HTN-3 by operator inexperience.

*Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne
Fellow of the Australian Academy of Science

Disclosures of Procedural Failings in Symplicity HTN-3

How is it possible to argue against Symplicity HTN-3, with the powerful FDA “branding”, the generic strength of the blinded sham design, and the authority of the New England Journal of Medicine publication? The perfection of the trial, however, is illusory, and only apparent if no discrimination is attempted between the “form” and “substance” of the trial. The form of the trial is represented by its generic strengths (large patient enrolment, blinding, sham control), applicable to any blood pressure trial. But this is a neuroscience trial in hypertension, based on a neuroscience theory of causation of severe hypertension (there is a key role for activation of the renal sympathetic outflow in pathogenesis), on precise knowledge of neuroanatomy (of the renal efferent and afferent nerves) and on the engineering of nerve ablative devices. This essence of the trial received inadequate attention, and its neuroscience execution ultimately failed. Among editorialists there was lauding of the sham procedure but neglect of trial neuroscience failings.

Much was amiss with Symplicity HTN-3. At eighty-eight too many centers were recruited for the trial, and at 111 too many proceduralists. No hands-on experience in renal denervation prior to the trial was possible in US (unlike in the earlier Symplicity trials, where it was mandatory). Experts in their field of interventional cardiology, all participants were novices in the renal denervation procedure. Proctoring (on-site mentoring) was done primarily by company staffers, rather than experienced physicians or renal denervation engineers, in contrast to the earlier trials. Energy delivery was not preferentially to the distal renal artery, where it should have been, but inexplicably more to the proximal renal artery. It is now a matter of record that the denervation procedure fared badly in Symplicity HTN-3. Retrospective analysis of stored angiographic records of all RF energy applications demonstrated that in 74% of patients not even one fully circumferential renal artery application of energy was achieved, when it was a protocol prerequisite that this be achieved bilaterally, making effective nerve ablation impossible. These disclosures were presented at the Paris May 2014 international cardiology PCR meeting by Dr David Kandzari, a Symplicity HTN-3 trial investigator, and are detailed in a submitted manuscript.

Ways of “Knowing” in Medicine

I would wish to stress the methods of decision-making in medical science and clinical medicine. In the past, medical knowledge derived from many sources. The historical starting point was often astute observation and description by doctors of the illness of their individual patients. This was elaborated on with autopsies (in the regrettable instances of medical failure), observations community-wide to detect patterns of the identified illness and its causes (epidemiology in its various forms), clinical investigation to better understand the biological mechanisms of disease (the “pathophysiology”), animal experimentation to confirm and extend these ideas, prevention and treatment strategies based on a logic deriving from all of the above, and observations in patients of the benefits, or lack of, when the logically-based treatments were applied. Elements of this evidence path are strongly evident in the renal denervation saga.

Some emphases in “evidence-based medicine”, those which are too rigid and codified, have short-changed these ways of knowing, especially in relation to medical therapies. The final, and usually only, arbiter is the randomized double-blinded clinical trial, the other forms of medical knowledge not qualifying as real, or certainly not valuable evidence. Although in therapeutics well designed clinical trials are of critical relevance, there are many ways of “knowing” in medicine. A single well-designed clinical trial can be fallible, remembering that the Symplicity HTN-3 trial is a deeply flawed study, and should not stand alone as an absolute arbiter. The animal experimentation, the neural hypertension pathophysiology, and earlier clinical trials should not be forgotten. It should be noted that the field of renal denervation for experimental hypertension is active, in fact energized by the clinical studies. Experimental surgical denervation for hypertension still works !

A New Start for Renal Denervation, Based on New Knowledge of Renal Sympathetic Nerve Anatomy

It is pertinent to ask whether current catheter designs, sites of delivery of RF and ultrasonic energy in the renal arteries, and the energy level administered are optimal. The safety of the procedure does justify use of higher energy doses. It is certain that we should be aiming for more complete renal denervation than is typically

achieved.

Of particular relevance is knowledge of renal nerve anatomy recently disclosed in three as yet unpublished experimental studies in pigs, where it was established beyond any doubt that the renal sympathetic nerves are more distant from the renal artery lumen in the proximal renal artery near the take-off from the aorta, but converge on the distal renal artery and the renal artery subdivisions. Catheter-based RF energy delivery in the proximal renal artery was not effective in producing renal

denervation, explaining the failure of Symplicity HTN-3, where energy was delivered to the proximal renal arteries. The most complete and consistently effective renal denervation in the pig studies was achieved when RF energy delivery to the distal renal artery was combined with energy delivery to the two primary renal artery subdivisions. In future clinical renal denervation research, my group in Melbourne will use this pattern of RF energy delivery.

特集

「シンポジウム 1：腎神経アブレーション再考：新展開はあるか？」

3. 腎動脈内アブレーションは消え去るのか？ ～HTN3 の限界と今後の方向性についての考察～

奥山裕司*1、坂田泰史*2

アメリカ心臓協会は、3種類の降圧薬(少なくとも1剤は利尿薬)を最大効果が得られる用量で使用しても降圧目標(糖尿病などなければ 140/90 mmHg)に達しない高血圧を治療抵抗性高血圧と定義している。これまで定義の統一が不十分であったため治療抵抗性高血圧の正確な頻度は不明であるが、概ね 10~20%と推測されている。

2009年に腎動脈内に挿入した電極カテーテルを介して高周波通電を行うことで治療抵抗性高血圧症例において大きくかつ持続的な降圧効果が得られることが報告された。その後の対照群を設けた2群間比較試験や欧州での専用デバイス市販後のさまざまな臨床研究でも約 85%の症例で外来収縮期血圧が 10mmHg 以上低下することが確認されている。本治療による降圧は高周波通電によって腎動脈周囲に分布する腎神経(腎覚神経および腎交感神経)が傷害されたためと推定されている。

米国で最も大規模な無作為化試験 HTN3 が実施された。HTN3 は造影検査を行った後に、無作為化して、焼灼群とコントロール群(造影するが焼灼しない)に分けるという可能な範囲で最も厳格な臨床試験である。2014年3月に HTN3 の結果が New England Journal of Medicine 誌に論文が発表された¹⁾。HTN3 試験の主要結果は、焼灼群と対照群で外来診察室血圧および 24 時間行動下平均血圧で有意差がないという、ある意味ショッキングな結果であった。

HTN3 試験は 4つの問題点を改めて指摘したものとと言える。まとめると、①神経が焼けているかどうかわからない、②適応は腎神経活性亢進症例であるべきで、治療抵抗性の中には様々な機序の症例が含まれる、③服薬強化期間が短すぎる、④白衣高血圧の要素が大きいと大きな降圧効果が観察される、の 4点である。以下に詳細に解説する。

① HTN3 試験では、1つの電極が先端に装着された電極カテーテルを操作して、全周性に神経を

焼灼することを念頭に、両腎動脈合計で平均 11.2 点の焼灼が行われた。外膜側に存在する神経を傷害するに足る熱を与えることができたかどうかは不明である上、適切にカテーテル操作が行われて、全周性に神経を焼灼できた症例がどれくらいの割合かも不明である。本手技は腎除神経あるいは腎交感神経アブレーションと呼ばれることが多い。しかし、腎交感神経系(知覚神経と交感神経)の焼灼が降圧機序かどうかは未確定であるし、アブレーションによって神経を焼灼できたかどうかともその場では分からないため、現段階では「腎動脈内アブレーション」と呼ぶのが適切であると我々は主張してきた。本手技を腎交感神経アブレーションと呼んでしまうと、あたかも腎交感神経系の焼灼ができたにも関わらず、有意な降圧が得られなかったかの印象を与えるだろう。

② 交感神経活動の亢進がある場合にも、腎以外の組織からの求心性シグナルによって交感神経中枢の活動亢進が引き起こされている病態、あるいは交感神経中枢での情報処理機構そのものが異常な病態である可能性もある。腎神経焼灼が効果的な症例は、薬剤抵抗性高血圧というのではなく、腎神経活性亢進が高血圧の成因となっている症例と考えられる。

③ HTN3 はエントリー前の降圧薬の服薬強化指導の期間は 2週間と短く、これも対照群での降圧が比較的大きかった理由と推定される。すなわち無作為化後も服薬状況の改善が生じるため、対照群でも薬物治療の効果が徐々に強く出る可能性がある。

④ HTN2 の結果から、外来診察時(緊張状態)の血圧降下度が ABPM での降下度に比べ非常に大きいことが知られていた。すなわち交感神経緊張時の血圧をより大きく下げることであろう。HTN3 は初めて組み入れ基準に ABPM を取り入れたもので、白衣高血圧の要素が大きい症例は除外される仕組みになっていた。このことが大

*1大阪大学大学院循環器内科/先進心血管治療学寄附講座、*2大阪大学大学院循環器内科

幅な降圧が得られる症例が減ることにつながり、焼灼群の降圧度を従来からの報告からの予測よりも小さくした可能性がある。

数十年前に臨床例で行われた腹腔神経叢の切除術や様々な動物実験報告から、広い意味での腎交感神経系への介入が降圧に有効な患者群が存在することはまず間違いないと思われる。今後は、① 腎神経の焼灼の成否をその場で確認できる方法を開発し、確実に腎神経を遮断する方法論を確立すること、② 事前にこの治療介入の有効性が高

いと予測できる方法を開発すること、が目標であろう。

文 献

- 1) Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1393-401.

特集

「シンポジウム 2：臓器連関と循環器疾患」

1. 心不全における食塩感受性獲得機序 ～神経性心脳連関の役割

伊藤 浩 司*

心不全患者における減塩の重要性は広く認識され、実際塩分摂取が心不全増悪の誘因となることもまれではない。我々は、慢性圧負荷による心肥大モデルにおいて過剰な食塩摂取によって生じる心不全増悪の機序として、脳内視床下部ミネラルコルチコイド受容体(MR)活性化を介したNaチャンネル(ENaC)増加による脳内Na感受性亢進の関与を明らかにした。一連の研究では駆出率が保たれた状態でも慢性圧負荷により視床下部ENaC発現が増加し(脳内Na感受性亢進)、その状態で過剰な食塩を摂取することで視床下部神経の興奮性が高まり、結果的に交感神経活動亢進による心不全増悪を来すメカニズムを提唱した¹⁻³⁾。このような脳内視床下部におけるENaCを介した食塩感受性メカニズムは、すでにダール食塩感受性高血圧ラットなど遺伝的食塩感受性高血圧モデルでは確認されている脳内メカニズムであるが、我々は慢性圧負荷刺激(心肥大)によって後天的に食塩感受性が獲得されることを世界で初めて報告した。これらの成績は高血圧性心肥大に代表される、所謂駆出率が保たれて心不全(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)における食塩感受性亢進を示唆するものであり、心不全増悪抑制における減塩の重要性を改めて認識させるものである。しかし、この後天的に生じる脳内視床下部のENaC発現の変化のメカニズムについては、この研究開始当初からの最大の疑問であった。このモデルは、駆出率が低下しない軽度の左室壁厚増加を来した時期に、すでに脳内視床下部でのENaC発現変化を介したNa感受性亢進を示しており、さらに一連の視床下部での変化は、血中のレニン活性やアルドステロン濃度に依存せずに生じていた³⁾。そこで、我々は心肥大モデルにおける視床下部変化が生じるメカニズムとして、神経性の心→脳連関に注目した。具体的には、様々なストレスが心臓にかかることで活性

化する求心性心臓交感神経(反射)による神経性の心→脳連関に注目し研究を行った。この求心性心臓交感神経の末端には、カプサイシン受容体として知られるTransient receptor potential vanilloid 1(TRPV1)が存在し、主に左室前壁側の心外膜側(浅い表層部)に分布している。様々なストレス刺激でTRPV1が刺激されると中枢を介して交感神経活動の亢進が生じ、この求心性心臓交感神経反射は所謂ポジティブフィードバック反射機構として知られている。本研究では、まず我々はカプサイシンによる薬理的求心性心臓交感神経刺激を行うことで、視床下部ENaC発現増加を来し食塩感受性が獲得されることを確認した。しかし、予想に反してこのカプサイシン刺激による求心性心臓交感神経活性化で生じた視床下部ENaC発現増加はMR活性化非依存性であった。詳細なメカニズム解明はこれからであるが、我々は炎症性サイトカインがこの視床下部におけるENaC発現増加に重要であることを示唆する実験結果を得ている。また、薬理的求心性交感神経刺激を行ったモデルでは、食塩負荷を行うことで視床下部MR活性化を来した。MR活性化はENaC活性化の重要な上流経路であり、この食塩負荷後のMR活性化は高食塩負荷下のENaC活性化維持に重要であることが考えられる。

以上、一連の研究結果より心臓へのストレスが増加する心肥大の病態においては、① 駆出率にかかわらず慢性的な求心性心臓交感神経刺激が生じることで、自律神経中枢である視床下部においてNaハンドリングに関わる分子機構の変化が生じ食塩感受性が高い状態が生じる。② このように脳内Na感受性が高まっている状態で過剰な食塩を摂取することで自律神経中枢の神経興奮性が高まり、結果的に交感神経活性化を来し心不全増悪に結びつくという一連のサイクルが構築されると考えられる。

*九州大学大学院医学研究院循環器内科学

文 献

- 1) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res* 2009; 104: 1004-11.
- 2) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens* 2010; 28: 1449-58.
- 3) Ito K, Hirooka Y, Nakano M, et al: Role of hypothalamic angiotensin type 1 receptors in pressure overload-induced mineralocorticoid receptor activation and salt-induced sympathoexcitation. *Hypertens Res* 2013; 36: 513-9.

特集

「シンポジウム2：臓器連関と循環器疾患」

2. 心臓交感神経から心臓病を診る

金澤英明*、木村謙介*、荒井隆秀*、福田恵一*

はじめに

心血管病の進展に交感神経が深く関与していることは以前より知られていたが、近年、多臓器連関という概念のもと、自律神経に注目した心血管病に対する研究や治療法が再びクローズアップされている。心臓交感神経は、心臓の生理機能に大きく影響しているだけでなく、心不全においては最も重要な病態修飾因子のひとつであることは周知の事実であるが、その詳細なメカニズムや意義については明確な結論が出ていないのが現状である。

近年、心筋細胞と心臓交感神経の間には、様々な神経体液性因子を介したクロストークが存在することが明らかとなってきた。さらに、心不全の病態生理にかかわる交感神経線維の軸索伸張、除神経、機能変化といった現象も分子生物学的に解明されつつあり、心臓交感神経自体にも解剖学的、機能的変化による適応機構が存在することがわかってきた。

心臓交感神経と液性因子のクロストーク

心不全では、レニン・アンジオテンシン系の賦活化、エンドセリン(ET-1)やサイトカインの活性化などが起こり、神経体液性因子のクロストークという複雑な関連により、心臓交感神経活性化とともに心不全の病態を修飾していると考えられている。

交感神経誘導因子として知られている神経成長因子(NGF: nerve growth factor)は、ニューロトロフィンファミリーに属し、神経の分化、生存、シナプス形成に重要な働きをしている。そして、標的臓器におけるNGFの発現が、交感神経密度を規定していると考えられている。心肥大でET-1の発現が亢進することはよく知られているが、心筋細胞ではこのET-1によってNGFが特異的に誘導されることから、ET-1/NGF pathwayは心臓の発生における心臓交感神経支配に重要であることが示されている。

さらに、ラット右室肥大モデルによる検討では、

右室におけるET-1の発現亢進にともなってNGFの発現も亢進し、右室の交感神経密度も著明に増加していることが報告され、ET-1/NGF pathwayが心臓の発生のみならず、病的状態においても重要であると考えられている。一方、高濃度NEに長期間暴露された重症末期心不全モデルでは、心筋でのNGFの発現は低下し、交感神経密度が減少することが示されている。このメカニズムとしては、心筋細胞に対する機械的伸展刺激および $\alpha 1$ 受容体刺激がCalcineurin-NFAT(nuclear factor of activated t-cells)シグナルを介してNGFの発現を減弱させる可能性が報告されている。

以上より、心臓交感神経密度はET-1の発現、およびNE暴露の影響による心臓NGFの発現によって厳格に規定されており、様々な病態下において解剖学的心臓神経支配が変化(anatomical modulation)することが明らかとなっている。

心不全における心臓交感神経の幼若化

心不全病態下では、心筋細胞において β 型ミオシン重鎖、骨格筋型 α -アクチン、ANP、BNPなどの胎児型遺伝子が発現してくることが広く知られている。この現象は、そのアイソフォームを変化させることにより、何らかの生体防御機構を働かせているものとも考えられている。

心臓交感神経における胎児型遺伝子の発現に関する研究は、ラットにモノクロタリンを投与することにより肺高血圧を惹起した右室肥大・右心不全モデルの検討により報告された。肥大心では心筋由来NGFの発現が亢進し、心臓交感神経が過剰分布(hyperinnervation)したものの、逆にNE合成酵素であるTH活性は低下し、NE再吸収などの交感神経機能は低下の方向を示した。さらに、これらの交感神経はPSA-NCAM(highly polysialylated neural cell adhesion molecule)といった幼若神経のマーカーの発現を確認した。以上の結果から、心不全における心臓交感神経は幼若化(rejuvenation)を惹起し、交感神経機能低下の一因となりうるということが明らかとなった。

心不全における交感神経異常とその原因

心不全病態下では、交感神経終末において様々な異常が生じ、持続的な交感神経活性の亢進に伴って、心筋における NE 含有量は減少し枯渇するとされている。これは、交感神経終末において NE の turnover が亢進し、過剰放出 (spillover の亢進) や再吸収障害 (uptake1 の障害) などにより NE の保持能力が低下するためと説明されてきた。さらに、NE の前駆体であるドーパミン、および NE 律速合成酵素である TH の発現も低下し、解剖学的交感神経の除神経 (denervation) そのものが原因とされ、臨床的には MIBG の欠損像としてとらえられてきた。

以上のように、これまでのさまざまな研究から心不全における交感神経終末の異常が示されてきたが、全身性の交感神経活性が亢進 (脳からのシグナル) しているにもかかわらず、なぜ TH の発現が低下 (末梢心臓交感神経の機能低下) するのかなどの矛盾点も多く、その病態生理は十分には解明されていない。

心不全における心臓交感神経の分化転換

最近、我々は心臓交感神経の可塑性の観点から、心不全における心臓交感神経異常に関する新しいメカニズムを明らかにした。

まず、Dahl 食塩感受性ラットを用いて心不全モデルを作製し、心臓交感神経の特異的マーカーである TH に対する免疫染色を行った。正常ラットでは、左室心外膜側を走行する TH 陽性神経 (交感神経) を確認したが、心不全モデルラットの左室心外膜側では、TH 陽性神経線維は減少し、左室心筋組織中の NE 含有量もコントロール群と比較して有意に低下していた。続いて、副交感神経マーカーである CHT (choline transporter) に対する免疫染色を施行したところ、左室心外膜の交感神経線維内に CHT 陽性神経線維を多数認めた。さらに、その一部は TH と CHT の両方の染色性を有している神経線維の存在を認め、心臓交感神経の分化転換現象 (cholinergic differentiation) が生じていることが明らかとなった。

さらに、交感神経特異的に gp130 受容体をノックアウトしたマウス (gp130-conditional knock out; *gp130^{DBHCre}*) を作製し、LIF (leukemia inhibitory factor) などの IL-6 サイトカインファミリーの共通受容体である gp130 受容体の役割について、低酸素暴露肺高血圧モデルを用いて検討した。対照

マウス (*gp130^{flax/flax}*) 肺高血圧モデルの心臓交感神経系では cholinergic differentiation が確認されたが、*gp130^{DBHCre}* マウスでは、この現象が抑制された。この結果から、cholinergic differentiation は、gp130 受容体を介した現象であることが強く示唆された。また、肺高血圧モデルの生存曲線において、*gp130^{DBHCre}* マウスの予後が対照マウスに比較して悪化する結果であった。

以上より、不全心筋から分泌されるサイトカインの gp130 受容体を介した作用によって生体保護的な心臓交感神経の機能転換 (functional modulation) が起こっていることが明らかとなった。

まとめ

本シンポジウムにて解説した現象は、心臓交感神経のもつ可塑性に基づいた現象と考えられ、心不全における心臓交感神経異常の病態解明に大きく貢献する注目すべき概念でもある。しかしながら、この心不全における心臓交感神経の機能的・解剖学的変化を一元的に説明することは極めて困難である。心不全では多くの因子により複雑な病態生理が形成されており、その成因、病態の経過、実験動物モデルの違いなどによって様々な現象が経時的、空間的に観察されることが想定され、その機序と現象の複雑さを示唆しているものと考えられる。

さらに我々は、たこつぼ型心筋症に代表されるようなストレス心筋症の発症メカニズムについても、脳心連関の観点から分子生物学的な病態解明を試みているが、今後、心臓病と心臓自律神経を標的とした研究の進歩が、さらなる病態解明と新たな治療戦略への道筋となる可能性を期待したい。

文献

- 1) Kimura K, Ieda M, Kanazawa H, et al: Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007; 100: 1755-64.
- 2) Kanazawa H, Ieda M, Kimura K, et al: Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-signaling cytokines in rodents. *J Clin Invest* 2010; 120: 408-21.

特集

「シンポジウム 2：臓器連関と循環器疾患」

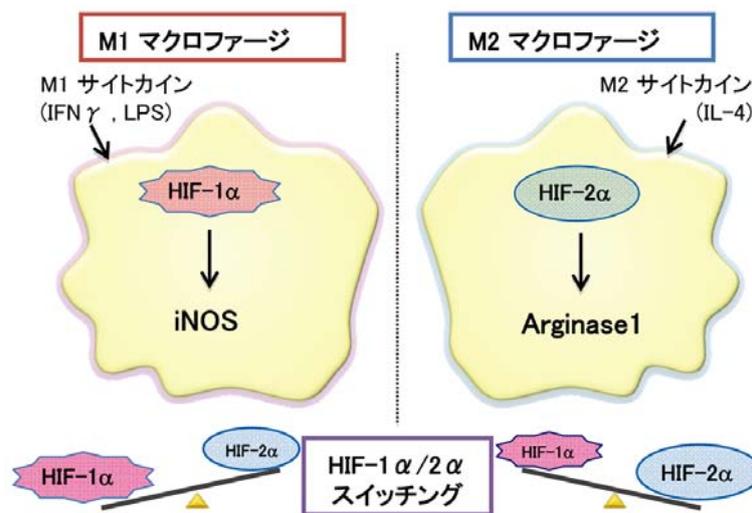
3. 組織リモデリングにおける低酸素シグナル

武田 憲彦*

組織リモデリング過程では、実質細胞の傷害に引き続き炎症細胞浸潤が誘導される。炎症局所では血流の途絶、間質の浮腫などによる絶対的な酸素供給の低下に加え、細胞浸潤の増加による酸素消費の増加が引き起こされ、酸素需要と供給バランスの破綻により低酸素環境が引き起こされる。低酸素条件下において細胞は様々な応答を示すが、特に転写レベルでの応答は低酸素応答型転写因子 Hypoxia inducible factor (HIF)- α により仲介されることが知られている。HIF- α には主要なアイソフォームとして、HIF-1 α および HIF-2 α の2つが存在する。HIF- α タンパクは通常酸素環境下では酸素依存的水酸化を引き金として、ユビキチン・プロテアソーム系を介して分解される。一方、低酸素環境下では HIF- α タンパクが蓄積し、転写活性化因子としてその下流遺伝子発現を誘導する。HIF-1 α の主な標的遺伝子として、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) や、誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) が知られている。

我々はこれまで実質細胞の傷害により引き起こされる組織リモデリング過程において、炎症細胞、特にマクロファージが重要な役割を果たしている事を明らかにしてきた。近年、マクロファージには炎症惹起型 (M1) および炎症抑制型 (M2) の異なる活性様式があることが明らかになっている。M1 マクロファージは iNOS を発現し、NO を合成することで炎症プロセスを活性化させる。一方、M2 マクロファージでは Arginase1 が発現することで、炎症局所における NO 産生を負に制御することが知られていた。我々はこれまで、HIF-1 α および HIF-2 α がそれぞれ M1・M2 マクロファージ特異的に発現すること、HIF-1 α ・HIF-2 α がそれぞれ iNOS・Arginase1 発現を誘導することで、炎症局所における NO 産生の on/off を制御していることを明らかにしてきた (HIF スイッチング) (図)^{1,2)}。

圧負荷、あるいは虚血により心筋細胞に傷害が引き起こされるのに引き続き、心筋組織の再構成が引き起こされるが、我々は現在、心臓リモデリングにおいても低酸素シグナルを介した炎症プロ



図

*東京大学大学院医学系研究科循環器内科

セスの活性化が引き起こされ、心筋組織構造の変容において大きな役割を有しているとの仮説を構築している。これら仮説に基づき、心筋組織内の低酸素領域の可視化の手法を開発すると共に、細胞特異的 HIF- α 欠損マウスを用いた loss-of-function アプローチにより心臓リモデリングにおける低酸素シグナルの関与について解析を進めている。これまでの予備的知見から、心臓に集積するマクロファージにおいて心筋保護作用を有する分子を分泌する亜集団が存在することを見出し、今後、引き続き詳細な解析を行うことで、心筋組織における心筋細胞-間質細胞相互

ネットワーク機構について解明していきたい。

文 献

- 1) Cowburn AS, Takeda N, Boutin AT, et al: HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 17570-5.
- 2) Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, et al: Differential activation and antagonistic function of HIF- α isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. *Genes Dev* 2010; 24: 491-501.

特集

「シンポジウム2：臓器連関と循環器疾患」

4. 骨格筋からみた循環器疾患治療戦略

泉 家 康 宏*、花 谷 信 介*、木 村 優 一*、
荒 木 智*、小 川 久 雄*

近年の薬物療法・非薬物療法の進歩に伴い、慢性心不全患者の予後は著明に改善してきた。しかしながら一旦心不全を発症するとその予後は依然として悪く、より有効な新たな治療法が求められている。新たな治療標的として注目されているのが骨格筋である。なぜなら、慢性心不全患者では心臓カヘキシアと称される進行性の骨格筋萎縮が高頻度に発生し、死亡の独立した危険因子であることが明らかにされているからである。一方、心不全患者の非薬物療法の一つとして心臓リハビリテーションの有用性はすでに確立され、その内容に関する有酸素運動に加えて、骨格筋量の増大を目的としたレジスタンストレーニングが重要な要素の一つとなっている。しかしながらなぜ骨格筋量の維持・増加が心不全患者に有用なのか?という疑問はこれまで明らかにされていない。近年、骨格筋は運動器としての機能のみならず、様々な生理活性物質を分泌する内分泌臓器として働くことが明らかとなってきた。われわれはこれまでレジスタンストレーニングにより骨格筋細胞内で活性化されるAktシグナルを骨格筋特異的に発現するマウス(Akt1 TGマウス)を作成し、骨格筋と他臓器のクロストークの分子機序を明らかにしてきた。

骨格筋とメタボリックシンドローム

Akt1 TGマウスに対し、高蔗糖/高脂肪食を与えメタボリックシンドローム様の病態を惹起し、その後骨格筋肥大を誘導したところ高血糖、高インスリン血症、高レプチン血症などの肥満に伴う代謝異常を著明に改善した。骨格筋細胞の肥大は骨格筋自身での糖の取り込みを上昇させるのみならず、肝臓での脂肪酸 β 酸化を促進し、脂肪組織への脂肪蓄積を抑制した。このマウスモデルではAkt1の過剰発現は骨格筋に特異的なものであるため、脂肪肝の改善や脂肪蓄積の抑制効果は骨格筋由来の分泌因子が遠隔臓器である肝臓・脂肪組織に作用した結果である可能性が示唆された(*Cell Metab* 2008)¹⁾。

骨格筋と心筋梗塞後リモデリング

心筋梗塞モデル作成2日後から骨格筋特異的にAkt1を過剰発現し、心臓リモデリングに対する骨格筋肥大の影響を検討した。心エコーにて心筋梗塞後の左室拡張末期径・左室収縮末期径の拡大がAkt1 TGマウスで有意に抑制されることが明らかとなった。Millarカテーテルで測定した左室収縮能はAkt1 TGマウスで有意に高く、心筋収縮力の保持が血行動態データ上からも示唆された。心筋間質の線維化はAkt1 TGマウスで有意に抑制されており、線維化関連遺伝子の発現もAkt1 TGマウスで有意に抑制された。毛細血管密度を評価したところ、心筋梗塞境界領域・健常領域のいずれにおいてもAkt1 TGマウスで血管新生が有意に増加していた。プロテインアレイにて血管新生因子の血中濃度を網羅的に解析したところVEGF-A、FGF-2、SDF-1などの血中濃度がAkt1 TGマウスで有意に上昇していることが確認された。心筋梗塞後の心臓の細胞内シグナルを解析したところ、Akt1 TGマウスにおいて血管新生シグナルのひとつであるeNOSの活性化が有意に亢進していることが確認された。Akt1による骨格筋肥大の心保護効果はL-NAMEの投与により消失したことから、Akt1過剰発現による骨格筋肥大の心保護作用はeNOS由来のNOを介している可能性が考えられた(*Circ Heart Fail* 2012)²⁾。

骨格筋と腎臓線維化病態

片側尿管結紮(UUO)モデルを作製し、腎臓線維化病態に及ぼす影響について検討した。UUO7日後の組織学的評価にて、野生型マウス閉塞腎では対側腎と比較し著明な尿細管障害、間質線維化の増加、TUNEL陽性細胞の増加を認めたが、これらはAkt1 TGマウスにおいて有意に減弱していた。また、UUOによって野生型マウス閉塞腎で増加した炎症関連、線維化関連因子の遺伝子発現はAkt1 TGマウスで有意に抑制されていた。UUO7日後の腎組織を用いたウエスタンブロットにて、

*熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科

閉塞腎での eNOS リン酸化が野生型マウスと比較し Akt1 TG マウスで有意に増加していることが明らかとなった。NOS 阻害剤である L-NAME の投与により、Akt1 TG マウスで見られた腎保護効果はキャンセルされた。Akt1 過剰発現による骨格筋肥大は、UUO による腎間質の線維化や炎症を減弱させ、この効果は NOS を介していることが示唆された (*J Am Soc Nephrol* 2014)³⁾。

以上の結果からメタボリックシンドローム、慢性心不全、慢性腎臓病患者においてレジスタンストレーニングのような骨格筋量を維持・もしくは増加させる運動療法が、臨床上有用な治療戦略となりうることが示唆された。レジスタンストレーニングを含めた運動療法により分泌される骨格筋由来ホルモンを同定し、骨格筋と他臓器のコミュニケーションの分子機序を明らかにすることは、運動療法を行うことの理論的根拠を与えるものとなりうる。さらに骨格筋由来ホルモンの作用機序を分子レベルで解明することで新たな治療ターゲットの発見へとつながる可能性がある。今

後は骨格筋由来ホルモンの種々の病態生理条件下における発現制御、その臨床的意義に関する更なる検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Izumiya Y, Hopkins T, Morris C, et al: Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab* 2008; 7: 159-72.
- 2) Araki S, Izumiya Y, Hanatani S, et al: Akt1-mediated skeletal muscle growth attenuates cardiac dysfunction and remodeling after experimental myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 116-25.
- 3) Hanatani S, Izumiya Y, Araki S, et al: Akt1-mediated fast/glycolytic skeletal muscle growth attenuates renal damage in experimental kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2800-11.

特集

「シンポジウム 2：臓器連関と循環器疾患」

5. 腸内フローラへの介入と腸管免疫修飾による動脈硬化予防

山下 智也*

腸から動脈硬化を予防する

近年、動脈硬化は血管の慢性炎症性疾患であるとされ、炎症・免疫反応の病態への関与が報告されている。我々は、動脈硬化の抗炎症免疫療法の研究を進めるなかで、「腸管免疫修飾により動脈硬化が予防できる」という仮説をたて実験を進めた。抗体医薬である抗 CD3 抗体や免疫修飾物質としての報告がある活性化ビタミン D3 を動脈硬化モデル(アポリポ蛋白 E 遺伝子欠損; apoE-KO)マウスに経口投与すると、動脈硬化が抑制されることを示した^{1,2)}。腸間膜リンパ節において免疫抑制性の T リンパ球である制御性 T 細胞(Treg; regulatory T cell)が増加し、脾臓や動脈硬化巣内でも Treg が増加しており、それが動脈硬化抑制に関与していることを確認した。腸管での Treg の誘導が、どのように全身の免疫調節に影響を与え、動脈硬化の予防につながるのかという機序はまだ解明できていないが、これらの研究で「腸から動脈硬化が予防できる」という、全く新しい動脈硬化治療の概念が確立できた。

腸内細菌の免疫調節作用

腸内フローラ(細菌叢)が腸管免疫系の発達と応答に重要な役割を果たしていることは様々な報告で明らかとなっている。無菌マウスでは大腸の Treg が劇的に減少しており、そこに特定の病原微生物がない SPF (specific pathogen free) マウスの糞便を投与すると、腸内細菌が繁殖して、Treg の数は SPF マウスと同程度にまで回復した。腸内細菌の中でも、クロストリジウム属クラスター IV と XIVa の株を定着させると Treg が増加することが証明され、このクロストリジウム属の菌種を増減させることで、腸管の Treg 数をコントロールできる可能性がある³⁾。腸内フローラの構成菌属種の違いは、そのまま腸管免疫反応の違いとなりうるので、炎症性腸疾患との関連などがさか

んに研究されている。さらに腸内フローラへの介入が、腸管免疫調節を介した炎症性疾患の治療につながる可能性があり、注目されている。

動脈硬化に腸内細菌が関与するというエビデンス(図)

腸内細菌が産生するホスファチジルコリン(phosphatidylcholine; PC)代謝産物が心血管病を悪化させることが報告された^{4,5)}。臨床研究で、PC 代謝物 TMAO (trimethylamine N-oxide) の血中濃度が高いことと、心血管イベントの発症が関連することがまず示された。卵や牛肉などに含まれる PC は、消化管内で代謝されてコリン(choline)となり、さらにコリンが腸内細菌に代謝されて TMA (trimethyl amine) となる。TMA は腸管から吸収されて、肝臓において酵素的に代謝され、TMAO となる。これらの事実から以下の動物実験を行って TMAO と動脈硬化形成との因果関係を証明している。動脈硬化モデルの apoE-KO マウスに PC 含有食を投与すると、血中脂質には影響を与えずに血中 TMAO の濃度上昇を経て、普通食投与コントロール群に比較して動脈硬化巣面積が増加した。そして、同時に広域スペクトラム抗生物質を投与して腸内細菌を極めて少なくすると、PC 投与による血中 TMAO の増加は抑制されて、動脈硬化の悪化もキャンセルされた。TMAO の増加による“マクロファージの泡沫化の増加”と、“コレステロール逆転送系の抑制”が動脈硬化増悪の機序と想定されている。この結果により、腸内細菌は TMAO の産生という代謝機序を介して、動脈硬化を悪化させることが初めて示された。そしてこれは、「腸内細菌叢への介入が、動脈硬化性疾患の予防戦略になりうる」ことを示したという意味でも、大変意義のある研究成果と思われる。さらにこの代謝に関連する腸内細菌を同定する研究が進んでいることが予想され、その除菌が動脈硬化の予防につながるかもしれない。

*神戸大学大学院医学研究科内科学講座 循環器内科学分野

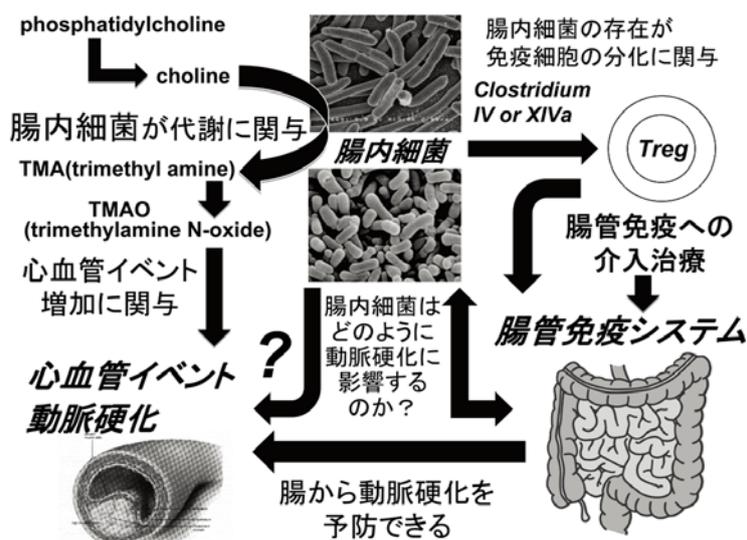


図 腸内細菌は、代謝や腸管免疫制御に関連しており、動脈硬化の発生や進展に関連すると考えられる。腸内細菌に介入する動脈硬化性疾患予防法を開発して、臨床応用したい。

我々も、循環器内科病棟に入院される虚血性心疾患患者にご協力いただき、糞便に含まれる腸内細菌叢の属種、もしくは腸内フローラのタイプを解明する研究を進めている。この研究によって、冠動脈疾患の発症に関連する腸内フローラタイプが判明する可能性がある。さらに発展させて、治療介入ができるように研究を進めたい。

まとめ

世界的に腸内フローラと疾患発症との関連調査が進められている。我々は、「腸内フローラと循環器疾患との関連性」を調査する研究を現在進めており、将来は「腸内フローラを変化させる動脈硬化性疾患の予防法・治療法」を開発し臨床応用したい。この分野の研究が進展し、一日も早く臨床において患者貢献できるよう努力したい。

利益相反状態

本研究ならびに論文の内容に関して、開示すべき利益相反のある企業などはない。

文献

- 1) Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, et al: Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Circulation* 2009; 120: 1996-2005.
- 2) Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, et al: Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2495-503.
- 3) Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011; 331: 337-41.
- 4) Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
- 5) Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al: Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-84.

総説

侵襲時輸液のブレイクスルー

多田 羅 恒 雄*

はじめに

輸液療法は、周術期など侵襲時の循環管理における根幹療法である。にもかかわらず、臨床現場において輸液は長い間経験的に行われてきた。しかし、近年輸液療法が術後の回復におよぼす影響が注目されるようになり、周術期の輸液療法は今、大きな変革期を迎えている。

つまり、輸液の重要性を“科学的”に裏付ける試みの中で、侵襲時特有のサードスペースや毛細血管壁を介した水移動を規定するスターリングの式の見直しなど従来の常識をくつがえす新しい輸液療法の根拠が提唱された¹⁾。このように侵襲時輸液の体液動態を科学的に検証し、“なぜそうなるのか？”を解き明かせば、“最適な輸液・循環管理を行うにはどのような輸液を行えばよいのか？”という問いに明確に答えることができる。

“大量晶質液投与”の反省

A. 輸液剤の血漿増量効果は“動的”である

酢酸リンゲル液などの細胞外液組成の晶質液を血管内に投与すると、水は血管壁を介した静水圧および膠質浸透圧勾配にしたがい血管内から細胞間質へすみやかに移動する(図 1A)²⁾。晶質液 10mL/kg を 30 分間で投与すると、晶質液投与終了時、血漿量は輸液量の約 40% だけ増加した後、急激に減少する。投与開始 3 時間後には投与した水は、その約 50% が細胞間質に分布し、約 40% が尿として失われ、血管内にはほとんどとどまらない³⁾(図 1B)。このように輸液時の血漿増量効果は“動的”であり、「投与した晶質液の 20% が血管内にとどまる」という固定観念は誤った輸液療法につながる。

B. 輸液レシピの問題点

これまで手術中の輸液量は、体液喪失量を算定

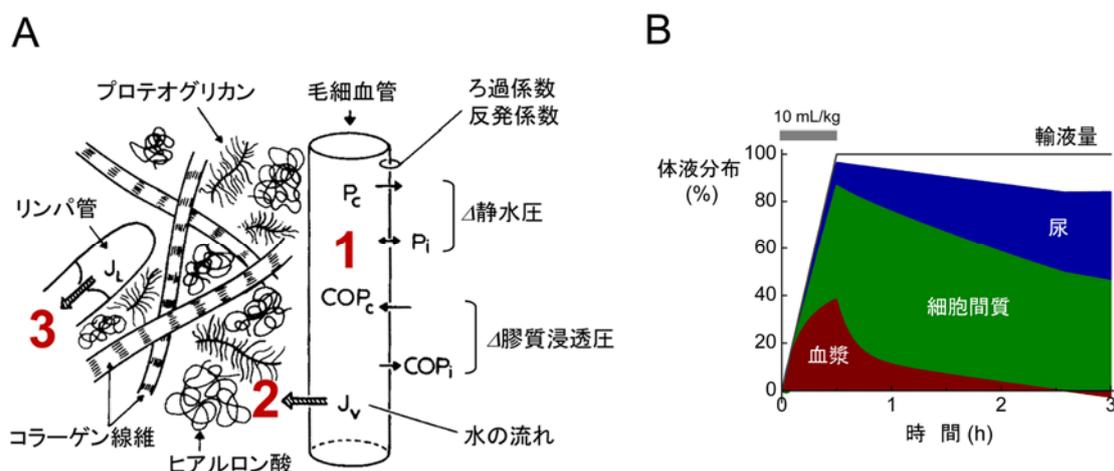


図 1 晶質液投与時の水移動(A)と水分布(B)

(A) 輸液により血管内に投与された水は、毛細血管腔・細胞間質間の静水圧および膠質浸透圧勾配にしたがって毛細血管腔から細胞間質に移動する。細胞間質は高分子からなるゲル構造を取り、フリーの水は細胞間質からリンパ管へ移動する(文献 2, 3 から引用改変)。

(B) 晶質液 10mL/kg を 30 分間で投与した時の血漿量、細胞間質量、尿量の変化を体液動態モデルにより算出した(文献 2, 3 から引用改変)。

*兵庫医科大学麻酔科学・疼痛制御科学講座

し、これらを足し算することにより決定されてきた。体液喪失として術前脱水、不感蒸発・術野からの水分喪失、出血、サードスペースがあげられるが、出血量を除いてそれらの具体的な量に明確な根拠はない^{1,2)}。特にその把握が困難なのは、侵襲部位に大量に生じる炎症性浮腫、いわゆるサードスペースである。現在、古典的なサードスペースの存在は否定されているが¹⁾、侵襲により生じた炎症が侵襲部位組織における毛細血管壁の水・タンパク質の透過性を亢進させる結果、侵襲部位の細胞間質に大量の体液が貯留する。この体液は血管内から動員されるため、その結果血漿量が減少する。従来この血漿量の減少を補うために大量の晶質液を投与することが一般的であった。しかし、大量の晶質液投与は細胞間質の浮腫を助長するため、組織静水圧の上昇により微小循環が障害される。

C. 輸液をすればするほど炎症性浮腫は増加する

4時間の開腹消化管手術時の体液動態シミュレーションにおいて、手術中の晶質液投与速度を変化させた時の体液分画体積の相対変化を分析した(図2A)²⁾。晶質液投与速度を上昇させても血漿量減少が続き、20mL/kg/hの投与速度でようやく血漿量は基準値まで回復した。一方、手術部位における細胞間質の体積変化は、晶質液投与速度の上昇に対しほぼ直線的に増加し、非手術部位における細胞間質の体積変化を大きく上回った。これらの結果は、晶質液投与速度の上昇は血漿量の回復にあまり寄与せず、むしろサードスペースを増

強させる(手術部位における細胞間質液量の増加)、つまり「輸液をすればするほどサードスペースが増強する」ことを示している。この特徴は、「サードスペースへの血漿喪失分を補うためにその分だけ輸液量を増加させる」という従来の輸液療法の発想を逆転し、「輸液量を制限することがサードスペースを軽減させる」可能性を示している。晶質液制限によりサードスペースの量が減少すれば、サードスペース形成のために動員される血漿を補う必要がなくなる。

D. 大量晶質液投与から goal-directed fluid therapy へ

この10年間の臨床研究により、開腹消化管手術において従来行われてきた晶質液の大量投与は術後の回復を遅らせるのに対し^{4,5)}、膠質液を使用した goal-directed fluid therapy (GDFT) は術後の回復を早めることが明らかとなった⁶⁾。

つまり、手術部位における炎症に起因する血漿量減少(hypovolemia)に対し大量の晶質液を投与してもその多くは血漿量の回復に寄与せず、組織の浮腫が進行する。一方、過剰な晶質液投与制限は著明な hypovolemia を引き起こし組織灌流を低下させる。このように、晶質液の投与が多すぎても少なすぎても術後の回復が遅れるため、血漿量の維持・組織浮腫の軽減を両立させる最適な晶質液投与速度を決定する必要がある。

しかし、消化管開腹消化管手術における体液動態シミュレーションでは、手術終了時に血漿量減少を15%以下かつ非手術部位の浮腫を20%以下

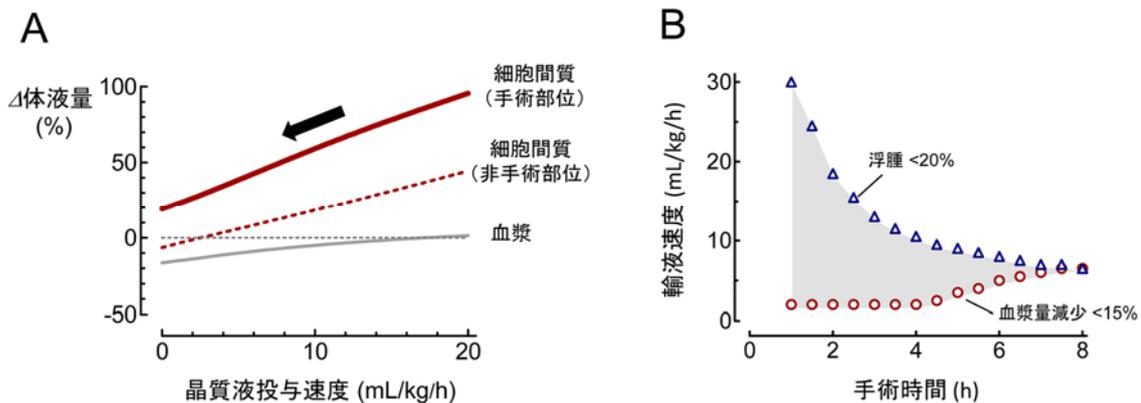


図2 開腹消化管手術における晶質液投与速度と体液量変化(A)および手術時間(B)との関係(シミュレーション)

- (A) 手術時間4時間の開腹消化管手術において、手術中の晶質液投与速度を変化させた時の体液分画面積の相対変化(手術終了時の体液分画面積の変化量/手術開始時の体液分画面積のパーセント)を示す(文献2から引用改変)。晶質液の投与速度を減少させることにより手術部位の細胞間質浮腫(炎症性浮腫)は軽減する(矢印)。
- (B) 開腹消化管手術終了時における非手術部位の細胞間質液増加(浮腫)が基準値の20%、血漿量減少が基準値の15%となる晶質液投与速度を異なる手術時間に対してそれぞれ算出した。図中の灰色領域は、輸液の安全域を示す(文献7から引用改変)。

におさえる晶質液投与速度つまり輸液の安全域は、手術時間が長くなるにつれて狭くなり、8時間手術では6mL/kg/hときわめて狭くなる^{2,7)}(**図2B**)。この結果は、長時間の開腹消化管手術では晶質液のみにより最適な輸液療法を行うことは事実上不可能であることを示している。したがって、長時間の開腹手術では、晶質液投与速度を4~6mL/kg/hに制限し、ヒドロキシアチルデンブ(hydroxyethyl starch solution, HES) 製剤などの膠質液をボラス投与することにより hypovolemia を改善する、GDFTは理論的にも妥当な輸液療法である。

たとえば、8時間の開腹消化管手術において基本となる晶質液投与速度を6mL/kg/hとし、時間尿量が1mL/kgを下回った時に晶質液または6% HES(分子量130,000)250mLを15分間でボラス投与する。この輸液プロトコルにしたがって手術中の輸液を施行した時の体液量変化を体液動態シミュレーションにより分析した(**図3**)。その結果、手術が進行するにしたがい、晶質液を投与しているにもかかわらず手術開始2時間後には血液量は基準値にくらべて減少した。これに起因する尿量減少に対し、晶質液をボラス投与しても血液量の増加はわずかであり、血液量減少がさらに進行した。これに対し、HESのボラス投与は血液量を基準値まで回復させることができた。細胞

間質については、手術部位における体液貯留に両者の違いはないのに対し、HESの投与は晶質液にくらべて四肢のような非手術部位における体液貯留を著明に抑制した。つまり、晶質液とHESの大きな違いは、HESによる血漿量の回復と非手術部位の浮腫抑制にあり、これらによりHESが術後の回復を早めると予想される。

Goal-directed fluid therapy の問題点

これまでGDFTが術後の回復を早めることが報告されているにもかかわらず、GDFTは臨床現場に十分浸透していない。その理由の一つは、研究論文におけるGDFTの輸液プロトコルと日常臨床の輸液療法との間の乖離にある。つまり、最適な指標(goal)やその具体的な設定値は、まだ十分に確立されていない。たとえば、卵巣がん手術において心臓の1回拍出量が最大となるまでHESをボラス投与し続けるプロトコルでは、HESが頻繁にボラス投与されることになり、手術開始4時間後にはHESの総投与量はHESの1日許容量を超過する⁸⁾。実際、結腸切除手術時に出血などの喪失のみを補う輸液療法(zero-balance approach)と心臓の1回拍出量が最大となるようHESをボラス投与することによりGDFTを行った群間において、術後の合併症の発生率に有意

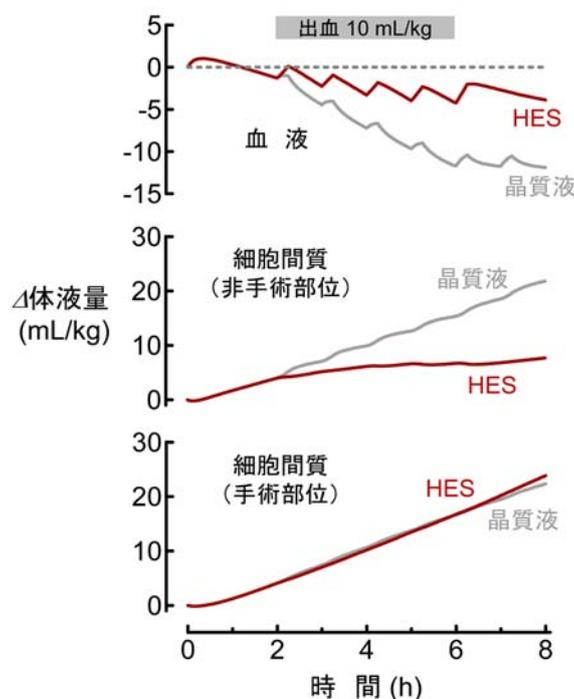


図3 ボラス輸液製剤による開腹消化管手術中の体液量変化の比較(シミュレーション)

手術時間8時間の開腹消化管手術において、ボラス投与を晶質液または6% ヒドロキシアチルデンブ製剤(HES, 分子量130,000)により行った。

差は認められなかった⁹⁾。

A. What fluid? “HESの血漿増量効果は一定ではない”

GDFTにおけるボラス投与に使用されている輸液剤の多くは、晶質液ではなくHESである。これは、輸液剤の血漿増量効果、つまり投与した水の何%が血管内にとどまるかが、晶質液ではわずか20%であるのに対しHESではほぼ100%であるという固定概念に基づいている。

しかし、近年になって“輸液剤の血漿増量効果は投与前の血液量に依存する”という新しい概念(context-sensitive)が提唱された¹⁾。自己血採取のために全身麻酔導入後に脱血しながらHES(平均分子量200,000)を投与(約15分間で20mL/kg)した場合と全身麻酔導入後にHESを投与した場合におけるHESの血漿増量効果を比較した臨床研究では、前者では投与したHESの90%が血管内にとどまるのに対し、後者では投与したHESの40%しか血管内にとどまらなかった^{1,10)}。つまり、hypovolemiaの状態では投与したHESのほとんどが血管内にとどまり大きな血漿増量効果を発揮するのに対し、血液量が正常の状態では投与したHESの多くが血管外に移行する。この血漿増量効果の減少は、血漿量が正常の状態ではHESを投与するとhypervolemiaとなり、このhypervolemiaが血管内皮のglycocalyx層(endothelial glycocalyx layer, EGL, 図4左)の構造を弱めることにより血管透過性を亢進させるためと考えられている¹⁾。

血管内皮細胞表面に存在するEGLは、ゲル状のファイバー構造をとり、水やタンパク質などの高分子が毛細血管壁を透過する際の最初のバリアーであることがわかってきた¹¹⁾。炎症性サイトカイン、虚血再灌流障害、心房性ナトリウム利尿

ペプチド(ANP)などはEGL構造を破壊することにより、血管透過性を高めると考えられている¹²⁾。先述の研究では、HES投与後の血漿増量効果をインドシアニンググリーンを用いた色素希釈法と血液希釈によるヘマトクリット値の低下により算出した方法で比較している¹⁰⁾。低分子量であるインドシアニンググリーンはEGL内にも分布するためEGLを含んだ血漿量を反映するのに対し(図4右：赤実線内領域)、赤血球の分布を反映するヘマトクリット値はEGLを除いた血漿量を反映する(図4右：赤点線内領域)。全身麻酔導入後にHESを投与すると、この比が輸液前の0.84から輸液後は0.95に増加した¹⁰⁾。つまりHES投与によりEGLの厚さは投与前の約30%に減少したことになり、ろ過係数は約40%増加したと予想される¹³⁾。

HypervolemiaがEGL構造を弱める機序としてANPの関与が示唆されている¹²⁾。ANPがレセプターを介し細胞内cGMP濃度を増加させることによりmetalloproteinaseを活性化させ、metalloproteinaseがEGL構造を弱める¹²⁾。ブタ心臓において灌流液にANPを添加した際にEGLの成分であるsyndecan-1の冠循環からの放出を調べた研究では、 10^{-10} M ANPはsyndecan-1の放出を約2倍まで増加させた¹⁴⁾。同ANP濃度(血漿濃度300 pg/mL)は輸液負荷時のヒトANP血漿濃度におおよそ一致する¹⁵⁾。現在のところ、HES投与によるEGLの変化はヒトにおいて直接観察されていないが、EGLの構造変化はHESの血漿増量効果に重要な役割を果していると考えられる。今後、手術などの侵襲時にいかにEGL構造を維持するかが輸液療法においても重要な課題である¹²⁾。

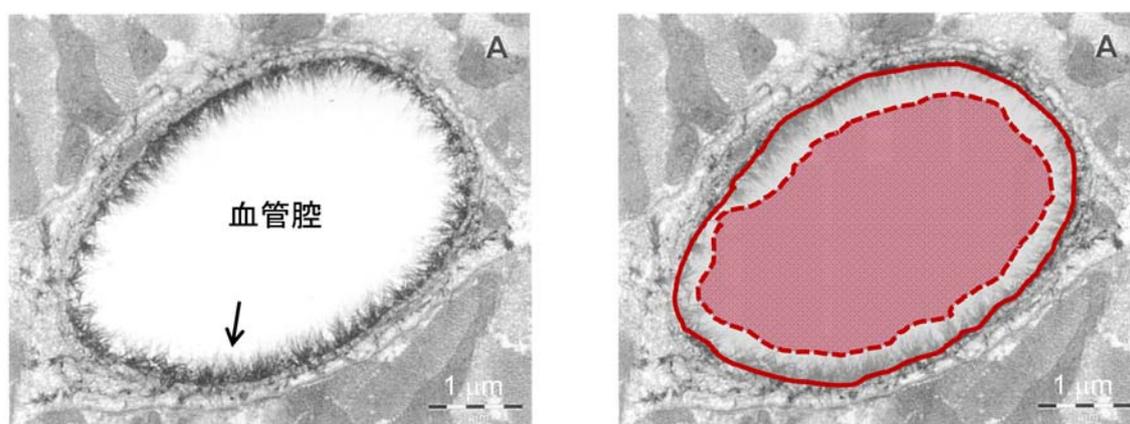


図4 毛細血管内皮のendothelial glycocalyx layer (EGL)

EGL(左図内矢印, ラット心筋毛細血管)の写真は文献11から引用改変した。全身麻酔導入後に6%ヒドロキシエチルデンプン製剤(分子量200,000)を投与した際の色素希釈法(赤実線内)と血液ヘマトクリット値(赤点線内)が反映する血漿を示した¹⁰⁾(右図)。

B. What goal? “輸液反応性”の問題点

GDFT の二つ目の問題は“何を指標にするか”である。多くの臨床研究では、輸液反応性、つまり HES をボラス投与した時の心拍出量や 1 回拍出量の増加を指標としている。これらの増加が大きければ心臓の前負荷が減少していると判断し、輸液負荷を行う。しかし、この概念の前提である Frank-Starling の心機能曲線の形状は、手術侵襲や麻酔深度により変化する。さらに、ボラス投与により心臓の前負荷が一定量増加するという仮定は、HES の context-sensitive な血漿増量効果のため必ずしも成立しない。実際、心機能が正常な患者で輸液反応性がなくなるまで HES のボラス投与を継続すると輸液量が過剰となり、むしろ術後の予後を悪化させる¹⁶⁾。つまり、心機能が良好な患者では Frank-Starling 心機能曲線の平坦な箇所(心臓の前負荷が多い)であっても、輸液負荷により心臓の前負荷が増加するとこれに対応して心拍出量を上昇させることができる。これは、いわば“false fluid responsiveness”であり、輸液反応性があることは必ずしも心臓の前負荷の減少を意味しない。

マクロ循環からミクロ循環へ

輸液を“わかりやすく”するためには、要素を単純化することである。GDFT では晶質液の投与速度を 4~6mL/kg/h 程度に固定するため、あとは“いつ”ボラス投与するかを考えるだけでよい。つまり、「今ボラス投与すべきか」的的確

な判断がカギとなる。輸液反応性は心拍出量というマクロな循環を指標としているが、輸液の究極の目標は組織におけるミクロ循環の維持である。つまり、「心拍出量が低ければ組織循環は維持されない」は正しい。その対偶である「組織循環が維持されていれば心拍出量は維持されている」も正しい。しかし、「心拍出量が高ければ組織循環は維持されている」とは限らない。

A. Revised Starling 式

ミクロ循環における体液動態に近年大きな意識改革があった。それは、毛細血管壁を介した水移動を規定してきた Starling の式の見直し、つまり revised Starling の式である¹⁷⁻¹⁹⁾。従来の式との違いは、EGL の発見にともない細胞間質の膠質浸透圧のかわりに EGL 直下の膠質浸透圧を導入したことである(図 5A)。ラット毛細血管の灌流実験において毛細血管腔と細胞間質の膠質浸透圧を等しくした状態で毛細血管腔の静水圧を増加させた時の毛細血管壁を介したろ過流は、従来の Starling の式にしたがえば毛細血管腔の静水圧に対し直線的に増加するはずであるが、実際には従来の Starling の式による予測値を下回った(図 5B)¹³⁾。この差異は、revised Starling の式において EGL 直下の膠質浸透圧が細胞間質の膠質浸透圧よりも低いことにより説明できる¹³⁾。

B. EGL 直下の膠質浸透圧はろ過流に依存する

EGL 直下の膠質浸透圧は、EGL 直下のアルブミンなどの膠質濃度によって決まる。毛細血管壁を介したアルブミンの移動には、EGL (small pore)

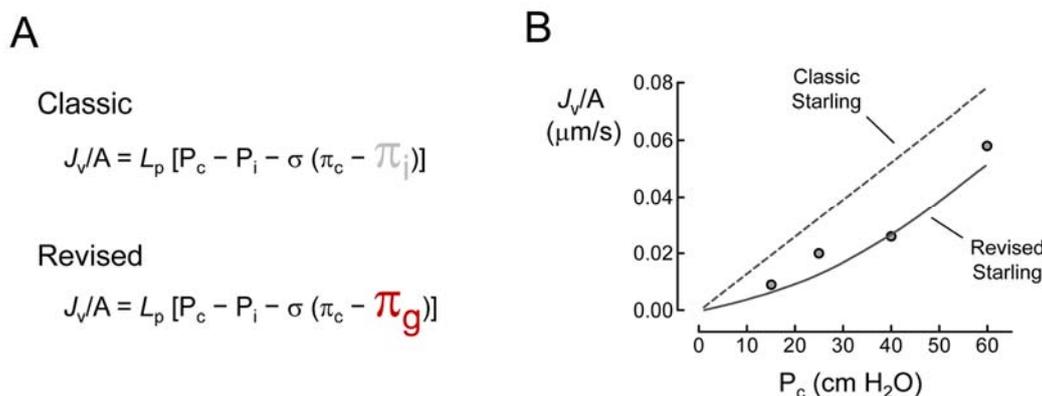


図 5 Revised Starling の式(A)と毛細血管腔の静水圧(P_c)と毛細血管壁を介したろ過流(J_v/A)の関係(B) (A) Revised Starling の式では、細胞間質の膠質浸透圧(π_i)のかわりに endothelial glycocalyx layer (EGL) 直下の膠質浸透圧(π_g)が導入される。
 J_v/A : 毛細血管壁を介した単位面積あたりのろ過流 ; L_p : ろ過係数 ; P_c : 毛細血管腔の静水圧 ; P_i : 細胞間質の静水圧 ; σ : 反射係数 ; π_c : 毛細血管腔の膠質浸透圧
 (B) ラット毛細血管の灌流実験において毛細血管腔と細胞間質の膠質浸透圧を等しくした状態で毛細血管腔の静水圧(P_c)を増加させた時の毛細血管壁を介したろ過流(J_v/A)を示す。測定されたる過流は従来(classic)の Starling の式による予測値よりも低かったのに対し、revised Starling の式による予測値とほぼ一致した¹³⁾。

を介した移動と large pore を介した移動がある¹⁸⁾。Large pore を介して移動したアルブミンは、細胞間質に分布した後濃度勾配にしたがい EGL 直下に拡散する (backward diffusion)。これに対し、EGL を介したろ過流はアルブミンの backward diffusion を抑制する。したがって、EGL 直下の膠質浸透圧は、EGL を介したろ過流とアルブミンの backward

diffusion のバランスによって決まる (図 6 A, B)^{17, 18)}。つまり、毛細血管腔の静水圧が高い時はろ過流が多くなるため、EGL 直下のアルブミンは希釈され、アルブミン濃度は細胞間質よりも低くなる。これに対し、毛細血管腔の静水圧が低い時はろ過流が少なくなるため EGL 直下のアルブミン濃度は細胞間質よりも高くなる (図 7)¹³⁾。EGL を介した

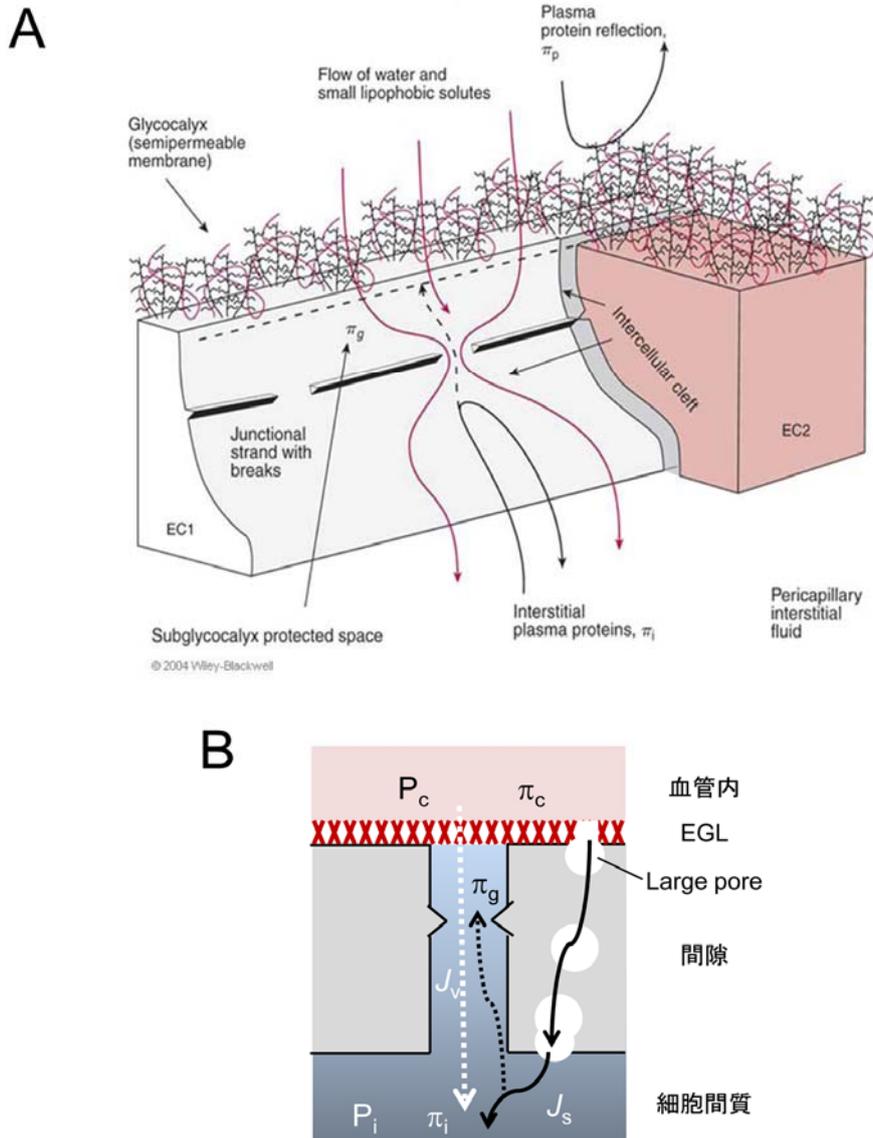


図 6 Endothelial glycocalyx layer (EGL) を介したろ過流 (A) とアルブミンの拡散 (B) の関係
 (A) 水は EGL を介して毛細血管腔から血管内皮細胞間隙をとって細胞間質に移動する (ろ過流) (文献 18 から引用改変)。
 (B) Large pore を介して血管外に移動したアルブミンは、細胞間質に分布した後濃度勾配にしたがい EGL 直下に拡散する (backward diffusion)。EGL 直下の膠質浸透圧は、EGL を介したろ過流 (白点線) とアルブミンの backward diffusion (黒点線) のバランスによって決まる (文献 17 をもとに作成)。
 J_v : 毛細血管壁を介したろ過流 ; J_s : 毛細血管壁を介したアルブミンの拡散 ; P_c : 毛細血管腔の静水圧 ; P_i : 細胞間質の静水圧 ; π_c : 毛細血管腔の膠質浸透圧 ; π_i : 細胞間質の膠質浸透圧 ; π_g : EGL 直下の膠質浸透圧

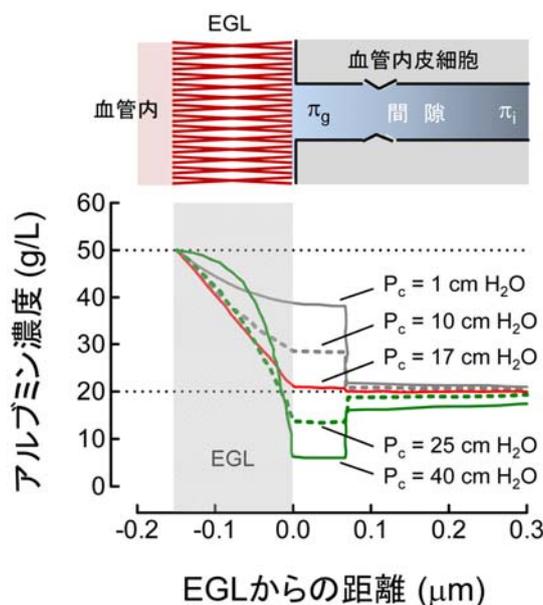


図7 毛細血管腔の静水圧が endothelial glycocalyx layer (EGL) および血管内皮細胞間隙内のアルブミン分布におよぼす影響

毛細血管腔の静水圧が高いほど血管内から血管外へのろ過流が増加するため、EGL直下のアルブミン濃度は低下する(文献13をもとに作成)。

P_c : 毛細血管腔の静水圧 ; π_i : 細胞間質の膠質浸透圧 ; π_g : EGL直下の膠質浸透圧

ろ過流とアルブミンの backward diffusion のバランスがとれ、EGL直下と細胞間質のアルブミン濃度が等しくなる毛細血管腔の静水圧は17cm H₂Oとされている(図7)¹³⁾。正常時の毛細血管腔の静水圧を25cm H₂Oとすると、EGL直下のアルブミン濃度は細胞間質よりも低くなるため、ろ過流は減少する。

C. Revised Starling 式の臨床的意義

1. Hypovolemia

Hypovolemiaには、出血などにより血液量が減少した absolute hypovolemia と麻酔薬などにより血管が拡張したことにより相対的に血液量が不足する relative hypovolemia がある。ミクロ循環における両者の決定的な違いは、毛細血管腔の静水圧である。Absolute hypovolemia では毛細血管腔の静水圧が低下するのに対し、relative hypovolemia では血管拡張により血流が増加するため毛細血管腔の静水圧は逆に上昇する¹⁸⁾。したがって、出血などにより毛細血管腔の静水圧が低い時に輸液を行うと、ろ過流が減少しているため輸液剤の血漿増量効果は高まる。実際、ヒトにおける volume kinetics study によると出血による hypovolemia 時には晶質液がより多く血管内にとどまる²⁰⁾。また、毛細血管腔の静水圧が低い時は、毛細血管壁を介した静水圧差と膠質浸透圧差はいずれも小さいため、HESはその膠質浸透圧により大きな血漿増量効果を発揮すると予想される。ブタ出血性ショックモデルからの初期蘇生において、HES(分子

量130,000)は乳酸リンゲル液にくらべて4倍速く平均血圧を回復させた²¹⁾。

これに対し、relative hypovolemia では毛細血管腔の静水圧が高いため、血管内から血管外へのろ過流が多い。このような状態で晶質液を投与するとその多くは血管外に移動する。HESであっても、毛細血管壁を介した静水圧差が大きいHESの膠質浸透圧は血漿増量効果にあまり寄与しない。さらに先述の hypervolemia による EGL の崩壊は輸液剤の血漿増量効果を減少させる。したがって、麻酔薬による血管拡張に起因する血圧低下、つまり相対的 hypovolemia に対しては、適量の血管収縮薬を投与し拡張した血管をもとに戻し、上昇した毛細血管腔の静水圧を正常化することにより輸液剤の血漿増量効果を高めることが合理的である。膀胱切除術において晶質液を1-3mL/kg/hに制限しノルエピネフリンの持続投与により平均血圧を維持した群は、晶質液(6mL/kg/h)と輸液負荷により平均血圧を維持した群にくらべて、消化管・心合併症の発生率を減少させた²²⁾。

2. Capillary leakage

炎症時には毛細血管壁の透過性が亢進するため、水やアルブミンなどのタンパク質は血管内から血管外に漏出しやすくなる(capillary leakage)。これには炎症により放出されたサイトカインがEGLを破壊することが大きく関与している²³⁾。腹部手術後にEGLの構成成分の一つである syndecan-1の血漿濃度は増加しており²⁴⁾、これは

手術侵襲による炎症が EGL を破壊することを示している。また、炎症による細胞間質の膨潤は細胞間質の静水圧を低下させるため¹⁹⁾、血管内から血管外へのろ過流がさらに増加する。

Revised Starling の式にしたがうと、capillary leakage の状態での輸液剤の血漿増量効果は、hypovolemia と capillary leakage のバランスによって決まる。たとえば、敗血症初期のように hypovolemia が顕著である時期は、毛細血管腔の静水圧は低下しているため、晶質液、HES のいずれも急速投与により血漿増量効果を発揮する。これに対し、輸液による蘇生後の敗血症では、毛細血管が拡張しているため毛細血管腔の静水圧が上昇しており、輸液により毛細血管腔の静水圧が上昇するとその分だけ血管内から血管外へのろ過流が増加する。この時期には capillary leakage 進行のため HES は血管外に漏出するので、HES の血漿増量効果は減少し、晶質液と HES の血漿増量効果の差は小さくなる。

輸液の歴史の中で、重症患者における“晶質液 vs. 膠質液”の議論はたびたび繰り返されてきた。近年も敗血症患者における HES 投与が腎機能や予後を悪化させることが報告されており、手術患者を含めた重症患者における HES の有用性が疑問視されている²⁵⁻³⁰⁾。HES の副作用の機序は明らかではないが、HES の過剰投与により組織に蓄積した HES が原因と考えられている。長時間の開腹消化管手術を施行される患者は、術後の吻合不全などにより敗血症に移行する可能性が高い“敗血症予備患者”である。したがって、術中の HES の過剰投与が術後の回復を遅らせる可能性を念頭に置き、HES を効果的に投与することにより

HES の総使用量を必要最小限にとどめるべきである。

3. 細胞間質浮腫

重要なことは、輸液剤の種類よりもむしろ輸液の“タイミング”である。長時間の開腹消化管手術時では、晶質液投与により非手術部位においても経時的に細胞間質液量が増加する。臍頭十二指腸切除患者 20 例を対象として晶質液投与を 4 mL/kg/h とし、時間尿量が 1 mL/kg を下回った時に晶質液または 6% HES (分子量 70,000) を 15 分かけて 250 mL ポーラス投与した。ポーラス投与開始 15 分後(ポーラス投与終了時)・60 分後の 1 回拍出量変化量(stroke volume variation, SVV)のポーラス投与前に対する変化(Δ SVV)と生体電気インピーダンスにより測定したポーラス投与前の上肢の細胞外液量変化の関係を検討した³¹⁾。SVV は心臓前負荷の指標であり、心臓の前負荷が増加すると減少する。

その結果、 Δ SVV は HES ポーラス投与前の上肢の細胞外液量変化と負の直線関係にあったが(15 分後 : $r^2=0.19$, $P=0.0009$; 60 分後 : $r^2=0.22$, $P=0.0003$)、その回帰直線は 15 分後にくらべて 60 分後において有意に急峻であった(図 8)。つまり、HES ポーラス投与による心臓前負荷の増加は、ポーラス投与終了時よりも 60 分後において大きくなることもあり、その傾向はポーラス投与前の非手術部位の組織浮腫が著明なほど大きくなる。この現象は、HES が膠質浸透圧により非手術部位に貯留した水を血管内に引き込むことにより、血管内容量を増加させ SVV を減少させたと説明できる。

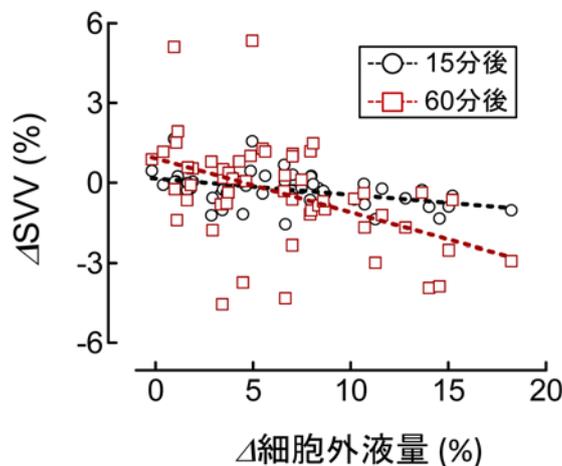


図 8 開腹消化管手術時における 6% ヒドロキシエチルデンプン製剤(分子量 70,000) ポーラス投与前の細胞外液量変化(上肢)と投与後の 1 回拍出量変化量の変化(Δ SVV)との関係。ポーラス投与開始 60 分後の回帰直線は、15 分後にくらべて急峻であった($n=55$, $P=0.01$)。

まとめ “Evidence” と “Science” の融合

大規模な無作為臨床試験を行うことの困難さから、輸液研究も今はメタ分析を中心とした evidence-based medicine の時代である。しかし、これらの手法により得られた結果を科学的に説明し理解する姿勢、つまり science-based medicine も重要である。長時間の開腹消化管手術において、HES は“血漿量維持”と“組織浮腫軽減”のゴールを両立させるために必須である。しかし、その血漿増量効果は“context-sensitive”であり、不適切なタイミングでの HES 投与は HES の過剰投与につながり、術後の回復を遅らせる可能性がある。このように従来常識にとらわれず科学的根拠をもった輸液療法にチャレンジすることが、侵襲時輸液のブレイクスルーにつながる。

文 献

- 1) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al: A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723-40.
- 2) 多田羅恒雄. 輸液ルネサンス. 臨麻 2011; 35: 161-9.
- 3) 多田羅恒雄. 周術期の水動態 —シミュレーションによる分析—. 飯島毅彦編. 周術期の輸液. 克誠堂出版, 東京, 2008: p.20-40.
- 4) Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25-32.
- 5) Joshi GP: Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005; 101: 601-5.
- 6) Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820-6.
- 7) Tatara T, Nagao Y, Tashiro C: Effect of duration of surgery on fluid balance during abdominal surgery: a mathematical model. *Anesth Analg* 2009; 109: 211-6.
- 8) Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 2013; 110: 231-40.
- 9) Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al: Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth* 2012; 109: 191-9.
- 10) Rehm M, Haller M, Orth V, et al: Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2001; 95: 849-56.
- 11) van den Berg BM, Vink H, Spaan JA: The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003; 92: 592-4.
- 12) Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al: Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 300-10.
- 13) Zhang X, Adamson RH, Curry F-RE, et al: A 1-D model to explore the effects of tissue loading and tissue concentration gradients in the revised Starling principle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2950-H2964.
- 14) Jacob M, Saller T, Chappell D, et al: Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 347-55.
- 15) Frölich MA: Role of the atrial natriuretic factor in obstetric spinal hypotension. *Anesthesiology* 2001; 95: 371-6.
- 16) Challand C, Struthers R, Sneyd JR, et al: Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108: 53-62.
- 17) Levick JR, Michel CC: Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210.
- 18) Levick JR. An introduction to cardiovascular physiology. 5th edition. London, Hodder Arnold, an Hachette UK company, 2010
- 19) Woodcock TE, Woodcock TM: Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108: 384-94.
- 20) Drobin D, Hahn RG: Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 81-91.
- 21) Roger C, Muller L, Deras P, et al: Does the type of fluid affect rapidity of shock reversal in an anaesthetized-piglet model of near-fatal controlled haemorrhage? A randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112: 1015-23.
- 22) Wuethrich, PY, Burkhard FC, Thalmann GN, et al: Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications

- and hospitalization time. *Anesthesiology* 2014; 120: 365-77.
- 23) Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369: 1243-51.
- 24) Stepan J, Hofer S, Funke B, et al: Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 165: 136-41.
- 25) Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al: Incidence of postoperative and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 25-34.
- 26) Nolan JP, Mythen MG: Hydroxyethyl starch: here today, gone tomorrow. *Br J Anaesth* 2013; 111: 321-4.
- 27) Hall R: Artificial colloids: whither go we now? *Crit Care Med* 2013; 41: 2651-3.
- 28) Raghunathan K, Miller TE, Shaw AD: Intravenous starches: Is suspension the best solution? *Anesth Analg* 2014; 119: 731-6.
- 29) Irwin MG, Fanzca F, Gan TJ: Volume therapy with hydroxyethyl starches: Are we throwing the anesthesia baby out with the intensive care unit bathwater? *Anesth Analg* 2014; 119: 737-9.
- 30) Kelleher MC, Buggy DJ: Pendulum swings again: crystalloid or colloid fluid therapy? *Br J Anaesth* 2014; 113: 335-7.
- 31) Ide T, Tatara T, Kaneko T, et al: Extracellular fluid accumulation predicts fluid responsiveness after hydroxyethyl starch 70/0.5 bolus infusion during major abdominal surgery. *Open Journal of Anesthesiology* 2013; 3: 413-20.

講座

可溶性腫瘍壊死因子レセプター (Soluble Tumor
Necrosis Factor-Receptor : sTNF-R) について

井 尻 好 雄*

概 要

Circulating Soluble Tumor Necrosis Factor-alpha と-Receptor 1 and 2 (sTNF, sTNF-R1 & -R2) とは、血液中を循環している可溶化 (soluble) された TNF- α 、TNF- α 受容体 (1 と 2 がある) であり、一般炎症¹⁾、敗血症^{2,3)}、C型肝炎⁴⁾、がん⁵⁾、白血病⁶⁾、心房細動⁷⁾・心不全⁸⁾、悪液質⁸⁾、自己免疫疾患⁹⁾、薬剤性肝障害¹⁰⁾などの病態で血中に出現する指標として知られている、いわゆる血漿中バイオマーカーである。sTNF-R2 のモノクローナル抗体製剤としてインフリキシマブ (レミケード ; 田辺三菱)、エタネルセプト (エンブレル ; ファイザー/武田)、アダリムマブ (ヒュミラ ; エーザイ) がある。

TNF (腫瘍壊死因子) はサイトカインの一種であり、狭義には TNF- α 、TNF- β (リンホトキシン (LT)- α) および LT- β の 3 種類がある。TNF- α は主にマクロファージや樹状細胞といわれる抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) により産生される炎症性サイトカインである。TNF- α は APC の膜の構成成分であり membrane (m) TNF; 26kDa と称される (Fig. 1)¹¹⁾。ある種の刺激や抗原 (例えば lipopolysaccharide, LPS) が APC の toll-like receptor 4 (TLR 4) に結合すると、切断酵素 (sheddase) である Zn-metalloproteinase (MMP) の一種、A DISINTEGRIN AND METALLO-PROTEINASE DOMAIN 17; ADAM-17 により membrane (m) TNF が切断され、細胞膜から TNF- α がリリースされる。ADAM-17 は、TNF- α

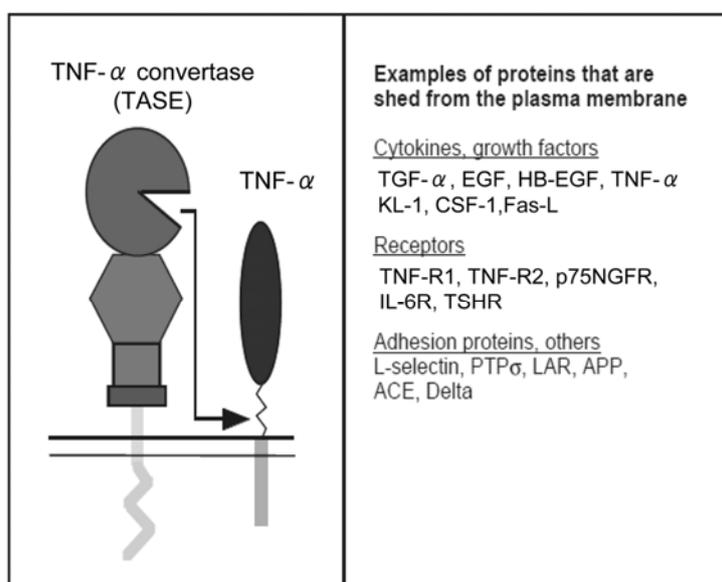


Figure 1 Cleavage of tumor necrosis factor- α (TNF- α) by TNF- α convertase (TACE).

The membrane anchored pro-inflammatory cytokine TNF- α is cleaved by TACE in a membrane-proximal position to release the soluble cytokine. (文献¹¹⁾を一部改編)

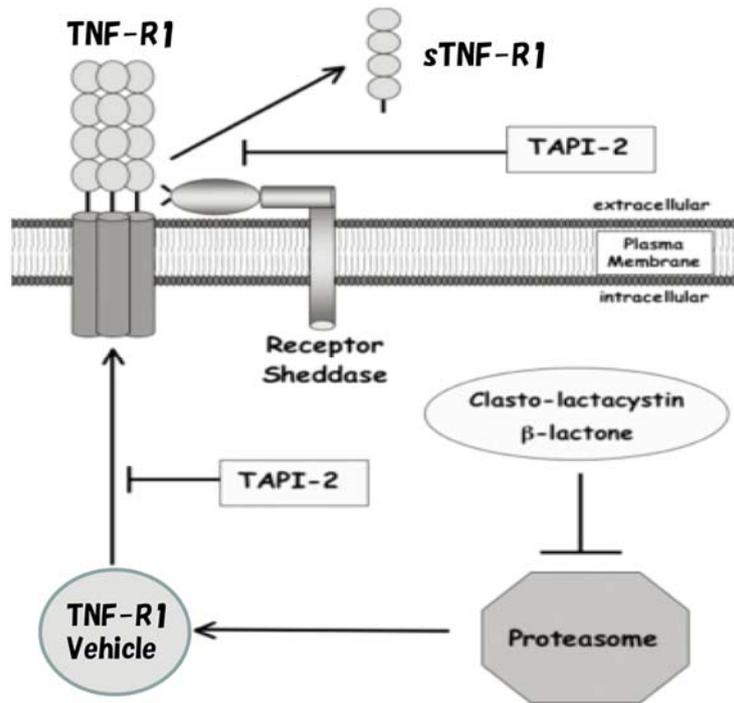


Figure 2 Proposed mechanism by which inhibition of proteasomal and zinc metalloprotease enzymatic activity regulates sTNF-R1 release.

Treatment of human airway epithelial cells with the specific proteasome inhibitor clasto-lactacystin-lactone induces the proteolytic cleavage and shedding of soluble TNF-R1 ectodomains, via a mechanism that may involve the trafficking of intracytoplasmic TNF-R1 vesicles to the plasma membrane. Inhibition of zinc metalloproteases with TAPI-2 prevents both the proteolytic cleavage of TNF-R1 ectodomains and the trafficking of intracytoplasmic TNF-R1 vesicles to the plasma membrane. (文献¹³⁾を一部改編)

converting enzyme (TACE)とも呼ばれる。この切断・可溶化された TNF- α を sTNF (分子量: 17kDa) と言い、循環血液中(血漿)において測定されたものが circulating sTNF である。さらに、APC の細胞膜には、TNF- α の受容体である TNF-R2 (分子量: 70-80kDa) も膜構成成分として存在し、APC 以外の細胞膜には TNF-R1 (分子量: 50-60kDa) が存在する¹²⁾。

TNF- α の受容体である TNF-R1 や TNF-R2 も抗原刺激により、TACE が活性化され、膜から酵素反応的に TNF-R1, 2 が切断・可溶化される (Fig. 2)¹³⁾。また、TNF-R1, 2 も sTNF-R1, 2 として血中を循環する。すなわち circulating sTNF-R1, -R2 である。

MMP

MMP はメタロプロテアーゼ (活性中心に金属イオンが配座しているタンパク質分解酵素の総称) の一群であり MMP の活性中心には亜鉛イオン (Zn^{2+}) が含まれる。コラーゲンやプロテオグリカン、エラスチンなどから成る細胞外マトリックスの分解をはじめとし、細胞表面に発現するタンパク質の分解、生理活性物質のプロセッシングなど、

その作用は多岐にわたる。1962 年にジェロム・グロスとチャールズ・ラピエールによりオタマジャクシの変態において尾が吸収される過程に關与する酵素として発見され、1968 年にはヒトの皮膚に存在することが示された。MMP ファミリーに属する酵素は分泌型と膜結合型の二種類に分類される。分泌型 MMP は産生後、分泌細胞から離れたところにおいても働くが、膜結合型は細胞表面に発現しているので活動範囲は狭いと言われる。後に述べる TACE は、膜結合型と考えられる。MMP は酵素前駆体 (チモーゲン) として産生され、プロペプチド部分の酵素的な切断を受けることにより活性化される。また、RXKR もしくは RRKR 配列を持つ MMP (膜結合型 MMP は全てこの中に含まれる) はゴルジ体に存在するフューリン (furin) と呼ばれる酵素による切断を受け、活性化される。MMP-1, 3, 7, 9, 11, 12 及び 13 は誘導型の酵素であり、炎症性刺激により活性化される¹⁴⁾。MMP-3 は、関節リウマチで滑膜の増殖に伴い、滑膜表層細胞で発現・生産される酵素で、そのマトリックス分解作用の結果、関節破壊をきたすと言われている。また、産生された MMP-3 が関節液中に貯留し、それが血管やリンパ管を経

由して血中に移行し血清中 MMP-3 値が上昇すると考えられている。そのため、血清中 MMP-3 値は関節リウマチにおける滑膜増殖の程度を反映すると言われている¹⁵⁾。また、早期関節リウマチの経過観察において、血清中 MMP-3 値が上昇または高値を維持した症例は進行性で、低下または低値を維持した症例は非進行性である傾向から、早期関節リウマチにおける滑膜増殖と関節破壊の予後予測のマーカとして有用であると言われている。血清中 MMP-3 値が上昇する疾患として関節リウマチ、SLE、腎疾患、がん等がある。ADAM-17 は MMP の一種である。

ADAM-17

ADAM は、disintegrin ドメインと metalloprotease ドメインを併せ持つ細胞膜上の多機能タンパクである¹¹⁾。Metalloprotease (活性中心)、prodomain (抑制部分)、その下に-disintegrin と続く。さらにその下、transmembrane domain、cytoplasmic tail となっている (Fig. 3)¹¹⁾。1997 年に 2 つのグループにより腫瘍壊死因子の TNF- α を切断する酵素としてクローニングされた。ADAM ファミリーに属するが、TACE がファミリーのなかで初めて酵素活性を証明された分子である。824 アミノ酸か

らなる I 型膜タンパク質で、N 末端側のプロドメインが furin によって切断されることにより活性化する。触媒ドメインには亜鉛イオン (Zn^{2+}) 結合配列が存在する。様々な臓器に遍在するが、成人では心臓や骨格筋で多く発現している。他の ADAM ファミリー分子とは比較的ホモロジーが低い。ドメイン構造は共通している。様々な膜タンパク質を膜近傍で切断し、膜から切り離す。TGF- α 、Notch、TNF- α 、APP など基質の種類が多いため、炎症や、アルツハイマー病、心臓疾患、糖尿病、腎臓疾患など様々な疾患と関連すると言われる。腫瘍壊死因子レセプター (TNF-R) には分子量 55kDa および 75kDa の異なる 2 種類の分子種の存在が知られ、それぞれ TNF-R1 および TNF-R2 と呼ばれている¹⁶⁾。両者のアミノ酸配列を比較すると、特に細胞内ドメインで全く異なっており、また TNF-R1 がシグナル伝達を担う機能的レセプターであることが証明されているのに対して、TNF-R2 の機能は現在も研究が続いている¹⁷⁾。癌患者血清中に TNF- α の作用を阻害する特異的蛋白が存在することは以前から報告されてきたが、近年のいくつかの研究によれば、それらは上述のレセプターの細胞外ドメインがプロテアーゼにより切断され可溶化したものである

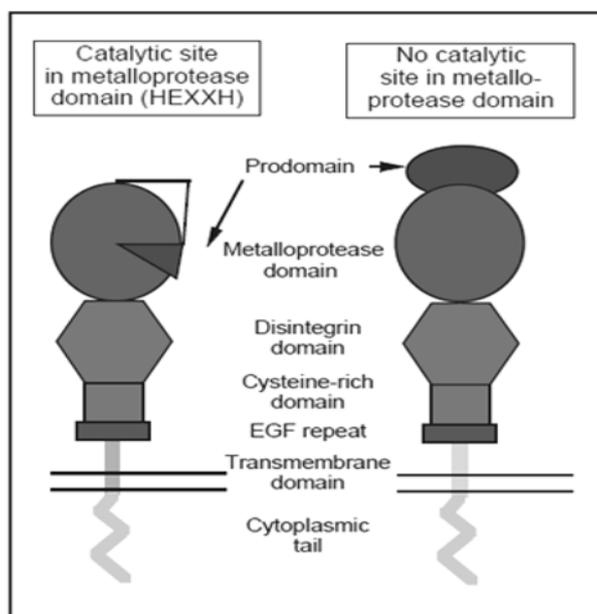


Figure 3 Metalloprotease-disintegrin domain organization.

Two models of the domain organization of membrane anchored ADAMs (a disintegrin and metalloprotease) are shown. On the left is ADAM with a catalytic site consensus sequence (HEXXH) in its metalloprotease domain; the prodomain is depicted as an inhibitor. The model on the right is of ADAM that does not have a catalytic site in its metalloprotease domain, although the protein sequence of this domain as a whole is conserved compared with ADAMs that have a catalytic site consensus. (文献¹¹⁾を一部改編)

という。こうした可溶性レセプターは、生体内において TNF- α に拮抗する制御因子として機能すると考えられており、sTNF-R の測定はがんや白血病を始めとする各種疾患患者の病態把握に新たな情報を提供する可能性がある。さらに、sTNF-R 製剤としては、sTNF を迎撃するパトリオットミサイル療法として、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病に対して効能効果をもつ抗 TNF-モノクローナル抗体 (sTNF-R2 製剤；インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ) が開発された。アダリムマブは関節リウマチ以外に、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、クローン病などの効能効果を取得している。

sTNF、sTNF-Rs の早期バイオマーカーとしての評価

TNF-R1 (分子量: 50-60kDa) は、通常の細胞膜に存在するといわれており、TACE により sTNF-R1 として血中を循環する¹³⁾。TACE は LPS などの炎症のリガンドにより活性化し、TNF- α をマクロファージから放出する¹⁶⁾。放出された sTNF は膜由来のもので、あらかじめ用意されていた膜構成成分である¹⁰⁾。膜型を mTNF、可溶化したものを sTNF と呼ぶ¹¹⁾。LPS 刺激時には LPS が TLR4 に結合し、CD14 と 2 量体を形成後、エンドサイトシスされ、核内受容体である NF κ B と結合、I κ B が解離し、NF κ B が核内移行する。そこで、TNF- α mRNA の転写活性が動き出す。6-9 時間で peak となるため、それに伴うタンパク (TNF- α) は 4-6 時間で細胞膜に mTNF として補填されるにちがいない。ところが、circulating sTNF は、LPS 投与マウスの血中において投与 1 時間後を peak として 3 時間以降は、control 群と有意差がなくなるくらい低下する³⁾。これは、実験的に作成された 1 回刺激であるため、膜から放出された sTNF が TNF-Rs や sTNF-Rs、にインタセプトされたと考える。LPS 刺激により、早期に血液中 sTNF、sTNF-R1 < sTNF-R2 に出現する。臨床において敗血症の場合、LPS の刺激は、数時間以上持続するため、circulating sTNF は出現しうる^{3,9)}。一方、実験的 CCl₄ 1 回刺激において、sTNF は circulating level としては検出しなかった。これは、クッパ細胞から放出された sTNF が肝臓内で TNF-Rs または sTNF-Rs にインタセプトされ、血中に出現しなかったと考えられた⁹⁾。従って、sTNF、sTNF-R1 & -R2 は、病態固有の出現パターンをもち、何より細胞崩壊後に出現する逸脱酵素ではなく、炎症のスターティングシグナルであるため、炎症早期より血中に出現する。その反応形式は酵素反応的であり、組織変性や崩壊を伴わないため、早期バイオマーカーとして予後の予測を行った論文が発表されている¹⁻¹⁰⁾。

さいごに

sTNF、sTNF-R1 & -R2 は細胞崩壊後に出現する逸脱酵素ではなく、炎症のスターティングシグナルであるため、炎症早期より血中に出現する。さらに、その反応形式は proteolytically であるため、組織変性や崩壊が起こる前に出現する早期のバイオマーカーと考えられる。従って、一般炎症¹⁾、敗血症^{2,3)}、C 型肝炎⁴⁾、がん⁵⁾、白血病⁶⁾、心房細動⁷⁾・心不全⁸⁾、悪液質⁸⁾、自己免疫疾患⁹⁾、薬剤性肝障害¹⁰⁾などの病態において、sTNF、sTNF-R1 & -R2 は、これらの疾患の予後予測・治療効果の確認に有用である。

バイオマーカーである sTNF-R2 は、関節リウマチの痛みに対する責任タンパクであったため、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブが分子標的治療薬として開発された。さらにアダリムマブは、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎などの疾患に対する効能拡大をしている。従って、各種病態のバイオマーカーとして sTNF、sTNF-R1,2 の探索は、分子標的薬の開発に対する期待ももたれる。

文 献

- 1) Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al: Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2 (5): 323-5.
- 2) Brauner JS, Rohde LE, Clausell N: Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor- α : early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 305-13.
- 3) Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, et al: The effect of capsaicin on circulating biomarkers, soluble tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor-receptor-1 and -2 levels in vivo using lipopolysaccharide-treated mice. *Toxicology Reports* 2014; in press.
- 4) Kaplanski G, Marin G, Maisonobe T, et al: Increased soluble p55 and p75 tumour necrosis factor- α receptors in patients with hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 123-30.
- 5) Miles DW, Aderka D, Engelmann H, et al: Induction of soluble tumour necrosis factor receptors during treatment with interleukin-2. *Br J Cancer* 1992; 66: 1195-9.
- 6) Trentin L, Pizzolo G, Zambello R, et al: Leukemic cells in hairy cell leukemia and B cell chronic lymphocytic leukemia release soluble TNF receptors. *Leukemia* 1995; 9 (6): 1051-5.
- 7) Cao H, Wang J, Xi L, et al: Dysregulated atrial

- gene expression of osteoprotegerin/receptor activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK ligand axis in the development and progression of atrial fibrillation. *Circ J* 2011; 75: 2781-8.
- 8) Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
 - 9) McKenna SD, Feger G, Kelton C, et al: Tumor Necrosis Factor (TNF)-soluble high-affinity receptor complex as a TNF antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 822-8.
 - 10) Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicology* 2014; 316: 55-60.
 - 11) Schlöndorff J, Blobel CP: Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. *J Cell Sci* 1999; 112: 3603-17.
 - 12) Yoshida A, Kohchi C, Inagawa H, et al: A soluble 17 kDa tumour necrosis factor (TNF) mutein, TNF-SAM2, with membrane-bound TNF-like biological characteristics. *Anticancer Res* 2006; 26: 4003-7.
 - 13) Levine SJ, Adamik B, Hawari FI, et al: Proteasome inhibition induces TNFR1 shedding from human airway epithelial (NCI-H292) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 233-43.
 - 14) Woessner JF Jr: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *J FASEB* 1991; 5: 2145-54.
 - 15) Gabay C, Cakir N, Moral F, et al: Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24: 303-8.
 - 16) Reddy P, Slack JL, Davis R, et al: Functional analysis of the domain structure of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme. *J Biol Chem* 2000; 275: 14608-14.
 - 17) Grell M, Douni E, Wajant H, et al: The trans-membrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1995; 83: 793-802.

症 例

Anesthesia for surgical removal of pheochromocytoma in a child with diabetes insipidus

Yasuko Higuchi*, Ryu Okutani*, Yutaka Oda*

Abstract

We report anesthesia for pheochromocytoma resection in a 15-year-old boy. He had panhypopituitarism due to surgical removal of primitive neuroectodermal tumor in the brain and postoperative chemotherapy at 9 months of age, and has been receiving desmopressin for diabetes insipidus. A diagnosis of pheochromocytoma was made based on an elevated urinary excretion of catecholamines and their metabolites as well as a mass lesion in the adrenal gland detected by computed tomography, and surgical removal was scheduled. Preoperatively blood pressure was controlled by doxazocine, an α_1 -adrenoreceptor antagonist and desmopressin was replaced with continuous infusion of vasopressin, which was continued during anesthesia. Total intravenous anesthesia with propofol, fentanyl and remifentanyl was performed. Besides increasing the dose of remifentanyl, phentolamine, nicardipine and landiolol were administered for controlling hypertension and tachycardia in response to surgical stimuli. Hypotension after adrenalectomy was restored by noradrenaline and by increasing the infusion rate of vasopressin. Surgery completed uneventfully, urine output was remained constant during anesthesia.

Key words: Anesthesia, Pediatric, Diabetes insipidus, Pheochromocytoma, Vasopressin

Introduction

Pheochromocytoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor (PNET) are both derived from the neural crest. The former usually develops in adulthood, while the latter is a rare brain tumor usually arises during the first decade of

life. We performed anesthesia for adrenalectomy for pheochromocytoma in a boy who underwent removal of PNET and postoperative chemotherapy as an infant and developed diabetes insipidus. As the prevalence of PNET is very low and its prognosis is poor, the occurrence of pheochromocytoma and PNET in the same patient is exceedingly rare. To the best of our knowledge, this is the first report of anesthetic management for surgical treatment of pheochromocytoma in a child with diabetes insipidus secondary to PNET.

Case report

A 15-year-old boy (height 145 cm, weight 35 kg) was admitted to our hospital for diarrhea and vomiting. His family history was unremarkable. He underwent resection of PNET and postoperative chemotherapy with autologous stem cell rescue at 9 months of age, and has been treated with hydrocortisone 10 mg, levothyroxine 100 μ g and desmopressin 40 μ g daily for resultant panhypopituitarism and diabetes insipidus, with no symptoms of PNET recurrence. He developed cardiopulmonary arrest accompanied with severe adrenal crisis caused by viral enterocolitis at the age of 13, and has been bedridden for resultant hypoxic brain damage. He has been taking enalapril and amlodipine for controlling hypertension. On admission, his vital signs included blood pressure of 136/74 mmHg, heart rate of 80 beats/min. Laboratory findings were unremarkable except for white blood cell count of 12,300/mm³, levels of glucose of 158 mg/dL, hemoglobin A1c of 6.6% in the blood, serum C-reactive protein of 19.8 mg/dL. Urinary excretion of fractionated metanephrines, catecholamines and vanillylmandelic acid during 24 hours were 19.08 mg (range, 0.15–0.41 mg), 11,900 μ g (range, 37–150 μ g) and 103.7 μ g/mg creatinine

*Department of Anesthesiology, Osaka City General Hospital and Children's Hospital, Osaka, Japan

(range, 1.2–4.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine), respectively. I^{123} -metaiodobenzylguanidine scintigraphy showed increased uptake in the right adrenal tumor while gallium scintigraphy and MRI revealed no metastasis. Enhanced computed tomography revealed a right adrenal mass of 6 cm in diameter, indicating pheochromocytoma.

Blood pressure was controlled around 110/80 mmHg after replacing enalapril and amlodipine with doxazosin, a specific α_1 -adrenoceptor antagonist recommended for perioperative management of pheochromocytoma¹⁾. Hyperglycemia was treated with insulin. Continuous intravenous vasopressin 0.2–0.5 mU/kg/hour was started in place of intranasal desmopressin for perioperative management of diabetes insipidus. After intensive control of hypertension and diabetes insipidus for 3 months, he was scheduled for laparoscopic adrenalectomy under general anesthesia.

No premedication was provided. After induction of general anesthesia with propofol 10 mg/kg/h and bolus fentanyl 100 μg , endotracheal intubation was facilitated by rocuronium 40 mg, and anesthesia was maintained with propofol 5–8 mg/kg/h, remifentanyl 0.1–0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ and intermittent fentanyl 50–100 μg , under monitoring of invasive blood pressure, central venous pressure and bispectral index in addition to standard monitors. Bispectral index was maintained between 40 and 60. Hydrocortisone 150 mg bolus and vasopressin 0.5 mU/kg/hour was continuously infused during anesthesia.

At the beginning of surgery, blood pressure was 140/88 mmHg, heart rate was 90/min and central venous pressure was 6 mmHg. Tight adhesion of the tumor with adjacent tissues, including the liver and inferior vena cava prevented laparoscopic surgery and the tumor was removed under laparotomy. Besides increasing the remifentanyl infusion rate to 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, phentolamine, nicardipine and landiolol were administered in small increments for controlling hypertension and tachycardia in response to surgical stimuli. Infusion and blood transfusion were performed in order to maintain central venous pressure above 5 mmHg. After ligation of the right suprarenal vein, systolic arterial blood pressure abruptly decreased to 50 mmHg despite central venous pressure of 9 mmHg. We increased the infusion rate of vasopressin to 1.5 mU/kg/h and started a noradrenaline infusion of 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Surgery completed uneventfully. Blood pressure was 110/60 mmHg and heart rate was 100/minute with an infusion of noradrenaline

0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and vasopressin 1 mU/kg/h at the end of surgery. Urine output was almost constant, approximately 4 ml/kg/h. Duration of anesthesia and surgery was 9 h 39 min and 8 h 8 min, respectively. Blood loss was 2,520 ml, volume of fluid infusion and blood transfusion was 4,500 ml and 3,080 ml, respectively. Urine output was 1,190 ml.

He was transferred to the intensive care unit under orotracheal intubation and received continuous intravenous fentanyl for postoperative analgesia. The tracheal tube was removed, noradrenaline and vasopressin were discontinued and desmopressin 40 $\mu\text{g}/\text{day}$ was restarted on the second postoperative day. The postoperative course was uneventful. Blood pressure and glucose level returned to the normal ranges, and urine metanephrine concentration fell to a normal range within 1 month. The rest of hospital stay was uneventful.

Discussion

Annual incidence of pheochromocytoma is 2–8 cases per 1 million individuals, of which 10% occur in children²⁾. Nonspecific symptoms such as general fatigue, nausea, and abdominal pain are commonly reported in affected children³⁾, and 29–57% of pheochromocytoma is found incidentally⁴⁾. In the present case, chief complaint on admission was diarrhea and vomiting, and hypertension was attributed to hypoxic brain damage without further examination. An α_1 -adrenoceptor antagonist was administered before surgery for controlling hypertension as recommended previously⁵⁾.

Besides controlling extreme and unexpected blood pressure surges in response to creation of pneumoperitoneum and direct manipulation of the tumor by fast onset and short-acting hypotension agents, treating hypotension after tumor isolation by maintaining adequate intravascular volume and by using vasopressors is required during anesthesia^{3,6)}. In addition to increase the infusion rate of remifentanyl, phentolamine, nicardipine, and landiolol were used for controlling hypertension and tachycardia during manipulation of the tumor. Besides starting continuous administration of noradrenaline, an infusion rate of vasopressin was increased after vascular ligation. Although the dose of vasopressin was smaller than that reported previously^{7,8)}, it was effective for restoring blood pressure.

The patient was receiving desmopressin, with less potent V1 effect and vasoconstrictive effect than vasopressin⁹⁾. Although desmopressin might

be preferable for controlling diabetes insipidus in patients with increased plasma catecholamine levels, it should be administered intranasally, which might prevent adequate control of urine volume and blood electrolytes during the perioperative period. Continuous infusion of vasopressin 0.5 mU/kg/h was effective for controlling urine volume during the perioperative period without affecting blood pressure or heart rate in the present case.

Mainly noradrenaline and seldom adrenaline have been used for controlling hypotension following removal of pheochromocytoma⁶⁾. Recently effectiveness of vasopressin for restoring blood pressure, especially in cases with catecholamine-resistant hypotension has been shown^{7,8)}. Down-regulation of the catecholamine receptors and exertion of the effects of vasopressin via the vasopressin receptor rather than the catecholamine receptor may be one of the reasons for this^{7,8)}. Inhibition of vasopressin release by excessive circulating noradrenaline levels in animals has also been shown¹⁰⁾.

In the present case, pheochromocytoma was not revealed until it developed to a large size, suggesting a possibility that down-regulation of the catecholamine receptor occurred as a result of long-term exposure to catecholamine. Hypothyroidism secondary to hypopituitarism would also be one of the reasons for refractory hypotension after adrenalectomy. When vasopressin has been administered preoperatively and down-regulation of the catecholamine receptor is expected due to long-term exposure to catecholamine, increasing the dose of vasopressin would be the first choice for restoring blood pressure.

In conclusion, both blood pressure and urine output was successfully controlled during pheochromocytoma removal in a boy with diabetes insipidus developed after removal of PNET. Vasopressin was effective for restoring blood pressure after adrenalectomy.

References

- 1) Prys-Roberts C, Farndon JR: Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002; 26: 1037-42.
- 2) Young WF, Jr.: Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 801-27.
- 3) Hack HA: The perioperative management of children with phaeochromocytoma. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 463-76.
- 4) Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al: Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 355-61.
- 5) Kercher KW, Novitsky YW, Park A, et al: Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg* 2005; 241: 919-26.
- 6) Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, et al: Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 365-73.
- 7) Augoustides JG, Abrams M, Berkowitz D, et al: Vasopressin for hemodynamic rescue in catecholamine-resistant vasoplegic shock after resection of massive pheochromocytoma. *Anesthesiology* 2004; 01: 1022-4.
- 8) Roth JV: Use of vasopressin bolus and infusion to treat catecholamine-resistant hypotension during pheochromocytoma resection. *Anesthesiology* 2007; 106: 883-4.
- 9) Martinez MC, Vila JM, Aldasoro M, et al: Relaxation of human isolated mesenteric arteries by vasopressin and desmopressin. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 419-24.
- 10) Day TA, Randle JC, Renaud LP: Opposing alpha- and beta-adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of noradrenaline on supraoptic vasopressin neurones in vivo. *Brain Res* 1985; 358: 171-9.

症 例

Successful management of severe penetrating abdominal aortic injury by the Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping

Jun-ichi Hirata*, Munehiko Ohya*, Keiji Kumon*

Abstract

Background: Hemorrhage shock following penetrating abdominal aortic injury leads to high mortality during the perioperative period.

Case: A 32-year old woman was admitted for severe hemorrhagic shock due to a self-inflicted knife wound that penetrated her right upper abdominal quadrant and was visible on ultrasound examination as a massive zone 1 hematoma. Her vitals upon admission were as follows: an unreadable systolic blood pressure (extremely low), a pulse rate of 139 beats per minute, respiratory rate of 40 breaths per minute, and peripheral oxygen saturation of 81% of room air. An emergency trans-peritoneal operation was performed. Massive bleeding occurred from a retroperitoneal hematoma, followed by bradycardia. Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping procedures were performed simultaneously, followed by diaphragmatic aortic compression. Total estimated blood loss amounted to 10,000 mL, which warranted an infusion of 30,000 mL of fluids. The patient was diagnosed with duodenal, liver, superior mesenteric vein, and abdominal aortic penetrating injuries, which were repaired under direct vision. The patient's postoperative recovery was successful and uneventful.

Conclusion: The Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping procedures followed by diaphragmatic aortic compression were effective on active hemorrhage and ruptured the hematoma.

Key words: penetrating abdominal aortic trauma, hemorrhagic shock, thoracic aortic cross-clamping, diaphragmatic aortic compression, Pringle maneuver

Introduction

Traumatic hemorrhagic shock due to stab-induced, penetrating, abdominal aortic injuries leads to high mortality (90–95%), and effective treatments are rare¹⁾. Abdominal tamponade procedures can result in the formation of a large retroperitoneal hematoma that effectively halts a hemorrhage; however, the co-existence of active hemorrhage and hematoma in the intra-abdominal area can present significant challenges. A laparotomy could cause additional uncontrolled hemorrhage because of eventual rupture of the hematoma²⁾. Additionally, it is usually challenging to expose abdominal vascular injuries surgically. Typical abdominal aortic injury is characterized by active hemorrhage and contained hematoma, and the co-existence of both impedes repair maneuvers.

In this report, we present a novel case of successful stabilization of hemorrhagic shock by simultaneous application of the Pringle maneuver and aortic cross-clamping.

Case report

A 32-year-old woman presented to the emergency department 30 min after a self-inflicted knife wound. Her Glasgow Coma Scale (GCS) score was 10 (eye, motor, and verbal [EMV] response scores were 2, 5, and 3, respectively [E2M5V3]). The injury penetrated the right upper quadrant of her abdomen; depth of the stab wound was approximately 4 cm, and the knife had been withdrawn. No bleeding from or prolapse of abdominal organs was noted. The patient's vital signs included an unreadable systolic blood pressure (SBP), pulse of 139 beats/minute, respiratory rate of 40 breaths/minute,

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kinki University Faculty of Medicine, Nara Hospital, Nara, Japan

and peripheral oxygen saturation of 81% in room air. Palpation of the upper abdomen indicated tenderness and Blumberg's signs. Laboratory data were significant with a white blood cell count of $6.07 \times 10^3/\mu\text{L}$, red blood cell count of $3.32 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobin concentration of 10.8 g/dL, platelet count of $17.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, aspartate aminotransferase level of 131 IU/L, alanine aminotransferase level of 11 IU/L, prothrombin time (PT) of 77%, and PT international normalized ratio (PT/INR) of 1.20. Lactated Ringer's (LR) solution rapidly transfused at a rate of 2,000 mL/h and the patient's BP increased to 70/50 mmHg. Computerized tomography (CT) was conducted based on the principles of advanced trauma life support (ATLS); however, the CT scan could not show the source of bleeding. Thus, we attempted to determine it by conducting a focused assessment with sonography in trauma (FAST). The FAST procedure did not facilitate the isolation of the involved vessels and organs, but revealed both a giant massive hematoma in the portal and retrohepatic regions and a small amount of free fluid in the pelvis (**Fig. 1**).

Following general surgical review, the team decided to precede laparotomy because of the notion that a patient experiencing shock due to hemodynamic instability is likely to sustain a penetrating injury to the liver, mesenteric membrane, or abdominal vessel. The application of an aortic occlusion balloon catheter to the abdominal

aorta for a penetration injury was not selected because of a risk of developing embolism and thrombosis complications. The team adopted a trans-peritoneal approach and performed an emergency operation over the course of 25 min. The laparotomy resulted in a gush of sudden bleeding from intra-abdominal vessels near a ruptured retroperitoneal hematoma between the liver and kidney. The patient's SBP rapidly dropped to 40 mmHg and bradycardia occurred. The surgeon immediately applied direct pressure to the diaphragmatic aorta and simultaneously performed left thoracotomy aortic cross-clamping. This process was performed 3 times, once every 10 min. By operating for 10 min and resting for 5 min while an assistant took over, the surgeon successfully controlled a major hemorrhage. In addition, a potential episode of massive bleeding was controlled fully by the Pringle maneuver; thus, phleborrhagia was controlled by clamp release every 10 min. Because of these procedures, the patient's BP increased to 80 mmHg. These maneuvers enabled us to view all of the abdominal organ injuries, including those to half-circle of the duodenal bulb (**Fig. 2**; organ injury scaling [OIS] grade 5), liver stump (**Fig. 3**; OIS grade 4), and superior mesenteric vein (OIS grade 4) and longitudinal knife wound approximately 2.5 cm in length on the upper level of the renal artery branch of the abdominal aorta (**Fig. 4**; OIS grade 5).



Figure 1 Focused assessment with sonography in trauma (FAST)

The FAST procedure did not facilitate the isolation of the involved vessels and organs but revealed both a giant massive hematoma in the portal region and a small amount of free fluid in the pelvis

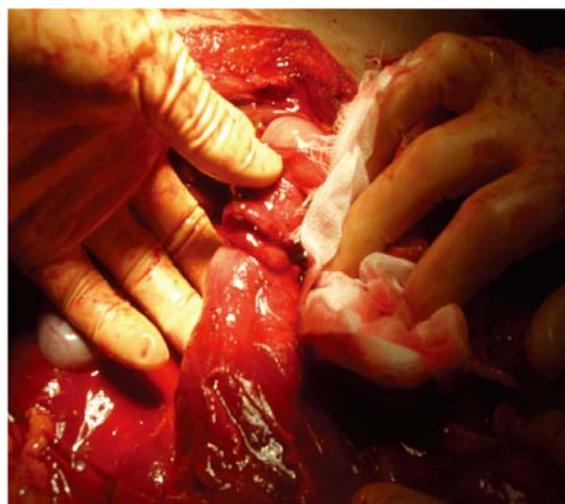


Figure 2 Half-circle of the duodenal bulb

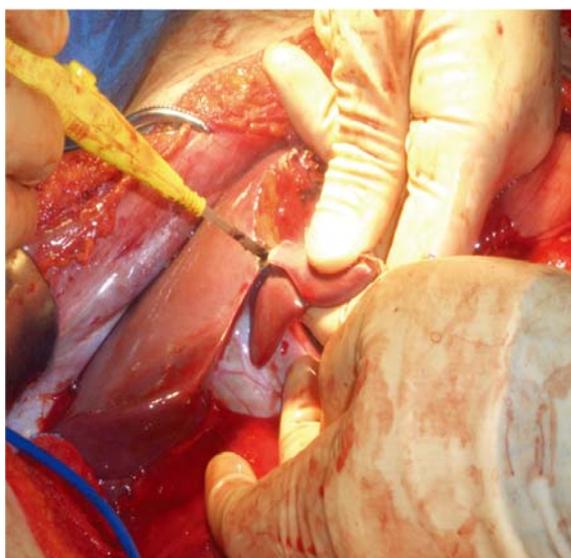


Figure 3
Liver stump (S3)

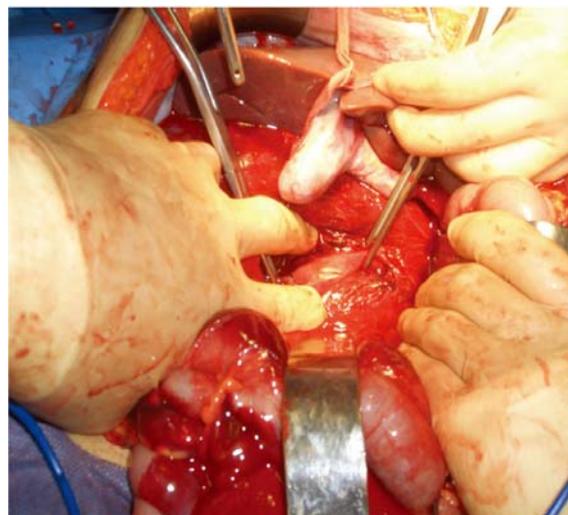


Figure 4
Superior mesenteric vein and longitudinal knife wound approximately 2.5 cm in length on the upper level of the renal artery branch of the abdominal aorta

Initial repairs of the abdominal aorta wound included the conventional method of interrupted running Dexon™ S suturing by end-to-end anastomosis. The next set of repairs included ligation of the injured superior mesenteric vein and cauterization of liver resection margins. Here, hemostasis was nearly achievable within 90 min after laparotomy by various maneuver combinations. Total blood loss was estimated as 10,000 mL; consecutively, the patient was infused with 30,000 mL LR solution and 12 units of blood. On the third day after the operation, the patient's disseminated intravascular coagulation (DIC) and hemorrhagic shock improved. By the ninth day after the operation, she manifested with acute neurological symptoms and was transferred to the psychiatry ward. On the 23rd day after the operation, the patient was discharged with orders for psychiatric and cardiovascular surgical follow-up.

Discussion

In this case report, a patient presented with zone 1 intra-abdominal hematoma (supramesocolic or inframesocolic), underwent laparotomy of the portal and retrohepatic areas, and was categorized with grade 5 injury according to the OIS created by the American Association for the Surgery of Trauma^{3,4}. Asensio et al. reported that survival after an injury of the abdominal aorta (17.6%) is significantly lower than that following other arterial injuries, and survival following isolated abdominal aortic injury ranges from 21.1% to 39.1%⁵. This difference in

survival between isolated injury and other types of arterial injury may be explained in the context of hematoma management following penetrating trauma. These procedures, including thoracic aortic cross-clamping and the Pringle maneuver, require a high level of skill, especially for cases of traumatic penetration injuries in multiple zones. Pringle maneuver is frequently used in liver surgery to stop blood flow into the liver by occluding the portal vein and hepatic artery and arteries at the foramen of Winslow⁶. Typically, the extent of abdominal organ injury is not clear until laparotomy. In our patient, the Pringle maneuver and aortic cross-clamping procedures were performed simultaneously and were followed by diaphragmatic aortic compression⁷.

Balloon occlusion of the aorta is considered one of the least invasive surgical techniques; however, previous studies have reported complications such as lower extremity ischemia and femoral artery thrombosis, as well as decreased success rates of percutaneous insertion^{7,8}. Additionally, the tip of catheter may stray into retroperitoneal space from aorta wound^{7,8}. Therefore, endovascular therapy was not indicated in these studies for penetrating ventral aortic injuries^{7,8}. In our case, firstly, the bleeding source was unclear; second, there was extensive damage to other organs except the aorta. Third, an expert doctor for catheter treatment was unavailable. We had to choose laparotomy for these reasons. However, survival after penetrating abdominal vascular injury may be influenced by multiple predictors, including pre-hospital care and

emergency department evaluation⁹⁾.

Alfredo et al. reported that SBP (<50 mmHg) and consciousness upon hospital arrival are predictors of outcome in victims of penetrating cardiac injuries⁹⁾. Our patient exhibited an SBP that was too low to read and a GCS score of 10 points (E2M5V3) and was thus considered to have a high likelihood for mortality⁹⁾. The patient was transported rapidly without ATLS intervention, but pre-hospital care based on ATLS principles is pivotal to hemorrhagic shock patients¹⁰⁾. The use of empiric operations in patients at high risk depends largely on the severity of the injury; this decision varies from case to case.

The role of pre-hospital care in patient survival after sustaining these types of injuries has undergone recent scrutiny and has generated controversy. Seamon et al. reported that thoracotomy bears no effect on mortality prediction; 180 penetration trauma victims underwent a pre-hospital emergency department procedures¹¹⁾. Furthermore, these findings support the claim that ATLS management in the field is associated with greater mortality compared to the "scoop and run" approach that was applied in a prospective multicenter Canadian study on 9,450 patients¹²⁾. These pre-hospital care challenges may explain the discrepancy in this report because the large amount of time required in the field to gain vascular access may delay patient arrival to the emergency department. Pre-hospital care of our case might also be an important factor.

Fluid resuscitation in response to traumatic hemorrhagic shock is recognized as a central component of emergency department evaluation. The major objective of this treatment is to minimize crystalloid resuscitation and permissive hypotension as defined by ATLS¹⁰⁾. Sauaia et al. reported that traumatic death due to multiple organ failure (MOF) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) was 7%¹³⁾. Thus, inflammatory and immunologic processes may contribute to the occurrence of hemorrhage mortality¹⁴⁾. In our case report, the patient received more than 2,000 mL of LR solution in the emergency department and recovered successfully from the operation. These results might be supported by findings that LR administration increases expression of E- and P-selectin and ICAM-1, which causes neutrophil activation¹⁵⁾. Furthermore, the patient's BP rapidly improved to a steady 70/50 mmHg; thus, higher BP may have induced re-bleeding, resuscitation for neutrophil activation and permissive hypotension for re-bleeding should be considered with traumatic

hemorrhage shock in perioperative period.

Conclusion

This patient represents one of very few individuals who have survived a penetrating abdominal aortic injury. This type of traumatic damage is characteristic of vessel injury and the involved multiple intra-abdominal organ injuries. Therefore, treatment maneuvers are complicated further by the co-existence of active hemorrhage and ruptured hematoma. In this case of penetrated trauma, the simultaneous application of the Pringle maneuver and thoracic aortic cross-clamping followed by diaphragmatic aortic compression proved to be effective for the active hemorrhage and ruptured hematoma.

This manuscript has not been published or presented elsewhere in part or in entirety, and is not under consideration by another journal. All study participants provided informed consent, and the study design was approved by the appropriate ethics review boards. All the authors have approved the manuscript and agree with submission to your esteemed journal. There are no conflicts of interest to declare.

References

- 1) Asensio JA, Forno W, Roldán G, et al: Abdominal vascular injuries: injuries to the aorta. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1395-416.
- 2) Dente CJ, Feliciano DV: Abdominal vascular injury. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, editors. *Trauma*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 737-57.
- 3) Moore EE, Coqbill TH, Jurkovich GJ, et al: Organ injury scaling. III: chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. *J Trauma* 1992; 33: 337-9.
- 4) Asensio JA, Chahwan S, Hanpeter D, et al: Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. Discussion. *Am J Surg* 2000; 180: 533-4.
- 5) Asensio JA, Chahwan S, Hanpeter D, et al: Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. *Am J Surg* 2000; 180: 528-33.
- 6) Dello SA, Reisinger KW, van Dam RM, et al: Total intermittent Pringle maneuver during liver resection can induce intestinal epithelial cell damage and endotoxemia. *PLoS One* 2012; 7(1): e30539. Doi: 10.1371

- 7) Mahoney BD, Gerdes D, Roller B, et al: Aortic compressor for aortic occlusion in hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 11-6.
- 8) Avaro JP, Mardelle V, Roch A, et al: Forty-minute endovascular aortic occlusion increases survival in an experimental model of uncontrolled hemorrhagic shock caused by abdominal trauma. *J Trauma* 2011; 71: 720-5.
- 9) Rodrigues AJ, Furlanetti LL, Faidiga GB, et al: Penetrating cardiac injuries: a 13-year retrospective evaluation from a Brazilian trauma center. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 212-5.
- 10) Advanced Trauma Life Support (ATLS) for Doctors: Student Course Manual. American College of Surgeons, Committee on Trauma, 9th ed: Chicago: American College of Surgeons; 2012.
- 11) Davies GE, Lockey DJ: Thirteen survivors of prehospital thoracotomy for penetrating trauma: a prehospital physician-performed resuscitation procedure that can yield good results. *J Trauma* 2011; 70: E75-8.
- 12) Liberman M, Mulder D, Lavoie A, et al: Multicenter Canadian study of prehospital trauma care. *Ann Surg* 2003; 237: 153-60.
- 13) Brown LC, Powell JT: Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999; 230: 289-96.
- 14) Sailors DM, Eidt JF, Gagne PJ, et al: Primary Clostridium septicum aortitis: a rare cause of necrotizing suprarenal aortic infection. A case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 1996; 23: 714-8.
- 15) Rasmussen TE, Hallett JW, Jr: Inflammatory aortic aneurysms: a clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 1997; 225: 155-64.

症 例

Cephalic vein pseudoaneurysm after blunt trauma in a patient with arteriovenous fistula for hemodialysis

Dai Une, MD*¹, Koji Nakanishi, MD, PhD*^{1,2}, Shuji Shimizu, MD, PhD*^{1,3}
Mikizo Nakai, MD, PhD*¹, Gentaro Kato, MD, PhD*¹

Abstract

Blunt trauma to the upper extremity sometimes causes a brachial artery pseudoaneurysm. However, venous injuries from blunt trauma may also result in a pseudoaneurysm in patients with an arteriovenous (AV) fistula for hemodialysis. A 62-year-old man presented because of aggravating swelling and resting pain in his upper extremity 3 weeks after a traffic accident. Computed tomographic angiography demonstrated a pseudoaneurysm of the cephalic vein close to the anastomosis of the brachiocephalic AV fistula. An aneurysmectomy was successfully performed. Attention has to be given to the risk of venous pseudoaneurysm caused by venous injuries from blunt trauma in patients with an AV fistula.

Key words: Venous pseudoaneurysm, blunt trauma, arteriovenous fistula

Introduction

Brachial artery pseudoaneurysm is rare and may occur as a consequence of blunt trauma¹⁾. In patients with a brachiocephalic arteriovenous (AV) fistula for hemodialysis, the cephalic vein downstream of the AV fistula is constantly exposed to arterial pressure, in the same manner as the brachial artery. Therefore, traumatic injury of the cephalic vein may also cause a pseudoaneurysm. We report a case of cephalic vein pseudoaneurysm following blunt trauma to the upper extremity in a patient with an AV fistula for hemodialysis, which required surgical intervention.

Case report

A 62-year-old man who had been on hemodialysis for 4 years presented with aggravating swelling and resting pain in the upper extremity 3 weeks after a traffic accident. Three weeks before presentation, he was transferred to the orthopedic department of our hospital immediately after a traffic accident, for treatment of bruises on the left side of his body including the left upper extremity. He was diagnosed with hypertension and taking oral medication. Since radiography showed no fractures and there was no subcutaneous hemorrhage at the sites of bruises, simple bruises on the left trunk and upper extremity was diagnosed. He returned home after receiving conservative treatment for the bruises. Thereafter, he underwent hemodialysis 3 times a week as usual. Three weeks after the traffic accident, he visited our cardiovascular surgery department because of increasing swelling and resting pain in his left upper extremity. Three-dimensional computed tomographic (CT) angiography (**Fig. 1**) revealed a cephalic vein pseudoaneurysm close to the side-to-end anastomosis of the brachiocephalic AV fistula. Open surgery was chosen instead of endovascular treatment, because of diffuse dilatation of the cephalic vein downstream of the AV fistula. Under general anesthesia, aneurysmectomy was performed (**Fig. 2**). A 1-cm long defect of the venous wall was found 3 cm downstream from the anastomosis of the AV fistula. The cephalic vein was sectioned for a length of 3 cm including the defect. The cut end of the proximal vein was closed directly using a 5-0 polypropylene running suture. Swelling and pain in his left upper extremity resolved after

*¹ Department of Cardiovascular Surgery, Saiseikai Imabari Hospital, Ehime, Japan

*² Department of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Okayama, Japan

*³ Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

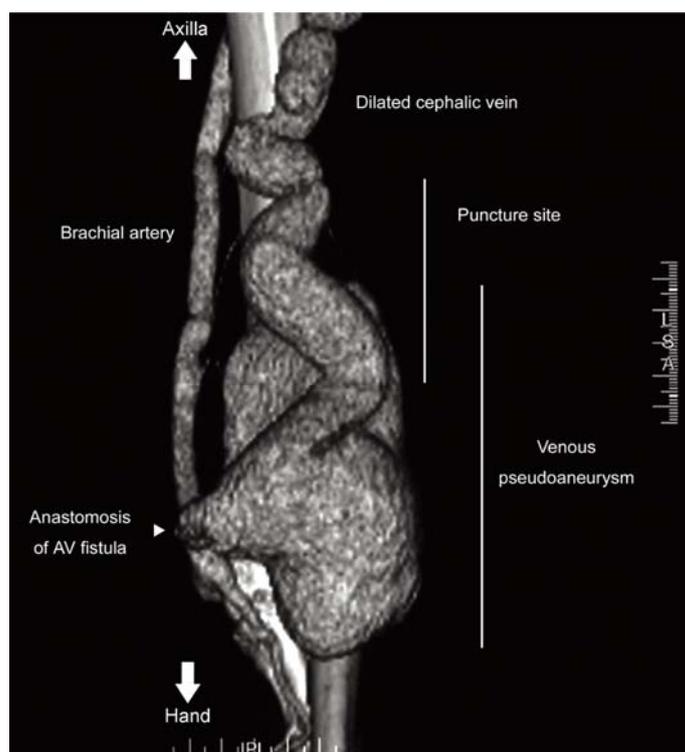


Figure 1

Three-dimensional computed tomographic angiography revealed a cephalic vein pseudoaneurysm, 52 mm in diameter, downstream to the anastomosis of the brachiocephalic arteriovenous (AV) fistula. The pseudoaneurysm had extended 10 cm toward the left axillary area through the venous wall defect.

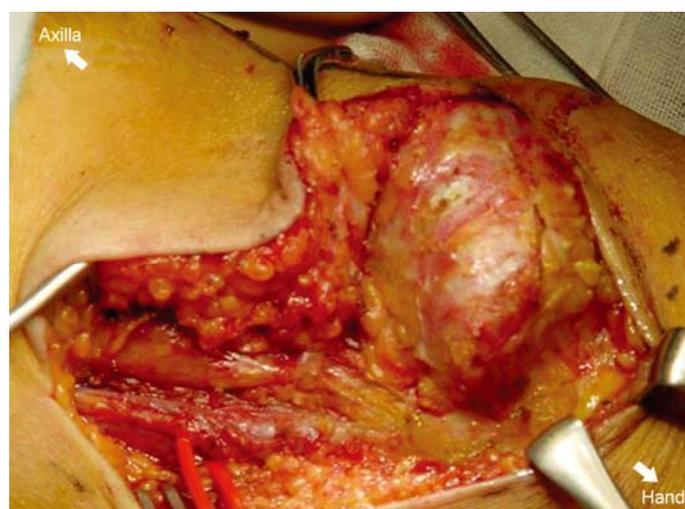


Figure 2 Intraoperative photograph of the venous pseudoaneurysm. The brachial artery proximal to the anastomosis of arteriovenous fistula was taped.

aneurysmectomy. A right radial-cephalic AV fistula was subsequently constructed as a new blood access. Histological examination revealed a 1.0 cm long defect in the cephalic venous wall, but no pathological changes.

Discussion

Venous pseudoaneurysm is a common puncture site complication in patients with an AV fistula for hemodialysis, which is often caused by inadequate hemostasis. However, venous pseudoaneurysm is rare in healthy persons²⁾. In the present case,

because the venous wall defect was at a distance from the puncture site, diagnosis of the pseudoaneurysm was delayed.

Arterial injuries following trauma to the upper extremity are potentially life-threatening complications³⁾. In contrast, superficial venous injuries from blunt trauma in the upper extremity may cause subcutaneous hemorrhage but is less likely to become critical. However, in patients with an AV fistula, superficial venous injuries may also become a life-threatening complication because superficial veins downstream of the AV fistula are constantly exposed to arterial pressure.

Brachial artery pseudoaneurysm is a rare complication, especially following blunt trauma, and is often overlooked at initial presentation. Kakar et al.⁴⁾ reported that the mean duration from injury to hospital admission was 26.7 months. Pain is one of the most common symptoms of brachial artery pseudoaneurysm. Yetkin and Gurbuz⁵⁾ reported that 77% of patients with a post-traumatic pseudoaneurysm of the brachial artery experienced swelling and pain in the forearm, hand and fingers, especially in winter. In contrast to the brachial artery, the cephalic vein runs just beneath the skin. Therefore, cephalic venous injuries are more readily detected. In our case, symptoms did not appear immediately after the traffic accident because the venous wall defect was located near the anastomosis to the brachial artery. Furthermore, the patient believed that the pain in his upper extremity originated from the bruise sustained in the traffic accident, while the pseudoaneurysm expanded under the hemodialysis puncture site. A mis-puncture could have caused a life-threatening rupture.

Although Doppler ultrasonography is a useful tool for the diagnosis of pseudoaneurysm, detection of vascular injuries immediately after blunt trauma may be difficult. Peng et al.⁶⁾ recommended CT angiography as an effective alternative to conventional arteriography for assessing extremity vascular trauma. CT angiography should play an

important role in early diagnosis of peripheral vascular injuries after blunt trauma, irrespective of the presence or absence of clinical signs of vascular injuries, such as pulsatile mass and limb ischemia. In the present case, CT angiography was not conducted immediately after the trauma. This might have delayed the diagnosis of vascular injury. Therefore, we recommend CT angiography when patients with an AV fistula had blunt trauma to the arm with the fistula.

Conclusion

We report a case of cephalic vein pseudoaneurysm caused by blunt trauma in a patient with an AV fistula for hemodialysis. In such patients, the risk of venous injuries from blunt trauma causing a venous pseudoaneurysm has to be considered.

Disclosure Statement

All authors have no conflict of interest.

References

- 1) Crawford DL, Yuschak JV, McCombs PR: Pseudoaneurysm of the brachial artery from blunt trauma. *J Trauma* 1997; 42: 327-9.
- 2) Lotfi M, Nabavizadeh SA, Abbasi HR, et al: Iatrogenic venous pseudoaneurysm following venipuncture: case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 521-3.
- 3) Stone WM, Fowl RJ, Money SR: Upper extremity trauma: current trends in management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48: 551-5.
- 4) Kakar BK, Babar KM, Khan A, et al: Surgical experience of post-traumatic pseudoaneurysm of the brachial artery at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 409-12.
- 5) Yetkin U, Gurbuz A: Post-traumatic pseudoaneurysm of the brachial artery and its surgical treatment. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 293-7.
- 6) Peng PD, Spain DA, Tataria M, et al: CT angiography effectively evaluates extremity vascular trauma. *Am Surg* 2008; 74: 103-7.

関連学会印象記

第36回 Annual International Conference of the IEEE
Engineering in Medicine and Biology Society

川 田 徹*

第36回 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2014) が University of Illinois at Urbana-Champaign の Zhi-Pei Lian 先生と University of Chicago の Xiaochuan Pan 先生を大会長として、2014年8月26日から30日までアメリカのシカゴで開催された。大会のテーマは「Discovering, Innovating, and Engineering Future Biomedicine」である。会場はシカゴ川に面した Sheraton Chicago Hotel and Towers で、4階のメインホールを使って基調講演などが行われ、3階(ロビー階)と2階の会議室で招待セッション、ミニシンポジウム、一般口演が行われた。1階はポスター会場と企業展示のブースで、ドアを開ければシカゴ川のリバーウォークになっていた(写真1)。なぜ、3階がロビー階なのかというと、シカゴの道路が2層(あるいは3層?)構造なので、道路側から入ると3

階になっているということらしい。最初はロビーが1階、ポスター会場が地下2階と思い込み、会場の案内図との対応がつかなかった。ちなみに国立循環器病研究センターの研究所は、正面から入ると2階につながっている。

オープニングの基調講演はシアトルにある Institute for Systems Biology の Leroy Hood 先生による「Systems Medicine and Transformational Technologies and Strategies: A Revolution in Healthcare」であった。私の思うところの「入出力関係からシステムを理解する」というシステム解析やシステム生理学とは少し言葉の定義が違うようであったが、Systems Biology だけで一つの研究機関になっていることに驚いた。講演内容はビッグデータの中から病態に応じて変化する複数の項目を抽出し、それを組み合わせることで、病気の予測、診断、治療効果の追跡などに利用す



写真1 会場すぐ横のリバーウォーク

*国立循環器病研究センター循環動態制御部

るという話であった。たとえば、一滴の血液で特定の蛋白やペプチドなどの変化から腫瘍の良性、悪性を高い精度で判定できれば、生検をするよりも人的、時間的に大きな節約になる。コストについても新たな技術開発でより安く抑えることが可能になる。これによって、predictive, personalized, preventive, and participatory medicine (P4 medicine) を推進するのを目標としている。ただ、ビッグデータ解析の方法論としては、どちらかと言えば力技みたいなどころがあり、正確なメカニズムが分からずとも役立てば良いという側面が感じられ、純粋な学問として面白いかどうかは微妙であった。

学会の演題数は口演とポスターを合わせて2800題余りであり、20弱の会議室で口演セッションが同時進行的に行われた。近年、難治性高血圧に対する頸動脈洞圧反射の電気的活性化治療が検討されているが、高血圧自然発症ラットにおいて頸動脈洞をフィールド刺激する演題があった。私たちの研究室でも同じことを考えていたので参考になったが、第一演者の都合で本人の発表ではなかったのが残念である。ポスターセッションは午前と午後で入れ替えであり、盛況であった(写真2)。臨床系の学会に比べて、企業展示のブースは小規模であり、服装はかなり自由であった。脳波などの生体信号の非線形処理とそれを利用した機能的電気刺激、MRIなどイメージングに関する研究、生体信号の非侵襲連続記録のためのウェアラブル・デバイスの開発とそのヘルスケアへの応用などの演題が多かった。

昨年まで抄録集としてUSBメモリが配布されていたが、今年はすべてオンラインで見えるようになっていた。学会会場でフリーのWi-Fi接続が提供されていたのと、ホテルの客室でWi-Fi接続が可能であったので、抄録の検索は可能であったが、通信が混雑しているのか、だいぶもたつく感じがあった。電話帳のような抄録集を持って帰る必要がないのは楽だったが、逆に物足りない気もした(ちなみにサンディエゴで開催されたEMBC2012の抄録集は700ページあまり、重量1.8kgであった)。また、オンラインによる抄録の検索とは別にモバイル・アプリがあって、進行中のセッションを調べたりできたのだが、演者と演題名しか表示されないのでは内容を把握するには役に立たず、印刷物として配布されたプログラム集をめくるとのほうが便利であった。

手前味噌になるが、私たちは「Treatment of Cardiovascular Diseases by Autonomic Interventions: Stimulation or Denervation」というミニシンポジウムを企画した。午後5時~6時30分という時間帯であったので、聴衆が集まるかどうか少し心配したが、会場がこじんまりしていたこともあり、それなりの入りであった。議論も盛り上がったが、残念ながら工学系の視点からの示唆というものはなかったように思う。運動筋の機能的電気刺激に関しては数多くの発表があったのだが、同じ電気刺激ではあっても自律神経刺激による循環器疾患の治療というテーマは、工学系の人から見るとつきにくいかもしれない。シンポジウムの中でも取り上げたが、頸部迷走神経の刺激は、心臓だけでなく消化器系を刺激するので、胃潰瘍な

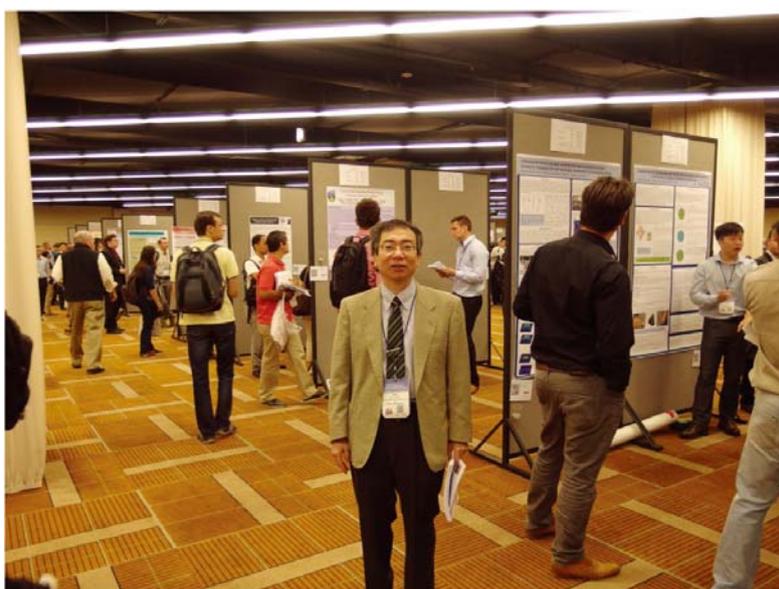


写真2 ポスター会場



写真3 シカゴピザ

どの副作用を引き起こす危惧がある。これに対して、私たちは薬物による心臓選択的な迷走神経刺激について提案したが、工学的手段で頸部迷走神経に含まれる心臓枝を選択的に刺激できるような方法が開発できれば、面白いのではないと思う。

最終日は「Writing for Publication in Biomedical Engineering」という1時間のミニシンポジウムが企画されていて、個人的にはちょっと楽しみにしていたのだが、開始時間になってもセッションが始まらない。10分ぐらいたって、「座長も演者もないのでセッションをキャンセルする」とアナウンスがあった！？ところが、ホールにいた100人以上と思われる聴衆は特に文句を言う訳でもなく、笑いながら会場の外に。外国の人はこのような事態の変化に耐性が高いのかもしれない。本件については、後日、大会本部からメールがあり、セッションが前日に繰り上げられたのが通知が不十分であったという陳謝のメールが来た。

シカゴの食べ物で印象的だったのは分厚いシカゴピザである。焼きあがるのに40~50分待たないといけないので、時間の余裕をもって食べに行く必要がある(写真3)。シカゴの町は1871年のシカゴ大火で多くの建物が焼け落ちてしまった

ために、世界中から有数の建築家が集まって、高層建築群を作ったそうである。ベランダがうねっているアクアタワーなどがあり、建物を観賞すると面白いかもしれない。また、会場から徒歩圏内に三大美術館の1つに数えられるシカゴ美術館(The Art Institute of Chicago)があった。その昔、私はシカゴ美術館に行こうと思って行き先を「Chicago Museum」と伝えたところ、タクシーの運転手さんにそんな場所はないと言われて、自然史博物館(Field Museum of Natural History)に連れて行かれたことがある。やはり正確にしておくことが重要である。

全体を通しては Engineering in Medicine and Biology Society というものの医学系の参加者が少ない印象を受けた。言葉としては比較的なじみのある心拍変動解析(Heart Rate Variability)のセッションであっても、ともすると非線形信号処理の演題が多く、得られた結果がどこまで生理学的に意義があるのかとか、どのように臨床医学に役立つかについての踏み込みがどうしても足りないようであった。次回の EMBC2015 はイタリアのミラノで開催される予定である。医学系からのインプットは大歓迎だと思われるので、参加されてはどうだろうか。

関連学会印象記

第37回日本高血圧学会総会

伊勢川 健 吾*

2014年10月17日から10月19日の3日間、横浜市立大学病態制御内科学教授の梅村 敏先生の主催で、パシフィコ横浜にて第37回日本高血圧学会総会が開催された(写真1)。本学会は、高血圧という多くの診療科が携わる分野の学会であるため、循環器内科や腎臓内科はもちろん内科全般の研究者や臨床医によって毎年多くの活発な議論が行われている。今回の総演題数は707題で、招待講演、シンポジウム、パネルディスカッションなどの指定演題が164題、一般演題は口演256題とポスター224題、他に共催セミナーや市民公開講座などが63題で行われた。

本年度の総会のテーマは「高血圧診療・研究の原点と将来—心血管病の抑制を目指して—」であった。この「原点」という言葉が使用されたのは、第1回の日本高血圧学会がこの横浜で開催されたことに加え、以下の三つの点を特徴とした会だからという意味が込められているようである。第一

に、高血圧診療面での「原点」ともいえる高血圧治療ガイドラインの最新版が2014年に日・米・欧・英と揃い、これを学ぶ絶好の機会という意味である。第二に、高血圧の成因面での「原点」ともいえる高血圧関連遺伝子や、腎交感神経研究により交感神経系の役割が改めて注目され明らかになってきているということである。第三に、高血圧治療の目的すなわち「原点」は「心血管病の抑制」であり、そのための臨床研究に関する討論にも重点が置かれた。

自分の研修医時代は、勉強不足のせいでもあるが、降圧薬はとりあえずガイドラインで勧められている順番で選択して使って降圧コントロールしていけば良いと思っていた。しかし、実際に高血圧で治療を受けている患者で、ガイドラインで推奨されている降圧を達成できている患者割合は半数に達していないのが現状である。2014年のLanset誌においても、「Hypertension : an urgent



写真1

*九州大学大学院医学研究院循環器内科学

need for global control and prevention」と述べられている。そのため、新たな降圧薬の開発も重要ではあるが、それ以上に高血圧という病態に立ち向かうために、高血圧がなぜ起こるのかという原点に常に立ち戻ることが必要と考えられる。この学会では基礎研究と臨床研究の両方のセッションが充実しており、特に今年はそのことを念頭に置いたセッションが多かったように感じた。例年、常時8会場程度でセッションが行われているため聞きたいセッション全てに参加するというのはなかなか難しいのが現状であるが、今年も充実した3日間を過ごすことができた。今回の学会で私が特に興味を持ったセッションを三つ紹介させて頂く。

まず一つ目に、宇都宮中央病院の松岡博昭先生と旭労災病院の木村玄次郎先生の座長で行われた「本態性高血圧の成因を考える」というセッションである。「圧利尿曲線」、「遺伝子変異」、「交感神経系」、「組織レニン・アンジオテンシン系」、「腸脳腎円環とメモリー」という5つの立場から、それぞれの分野の著明な先生のご講演があり、その後に全員でディスカッションが行われた。その中でも特に熱い議論になったのが、高血圧という病態において脳が重要なのか腎臓が重要なのかという点である。もちろん脳も腎臓も両方とも重要であることには当然である。ただ、腎ダイナベーション治療が注目されたことにより、高血圧という病態における交感神経系の役割の重要性が改めて認識されたことは言うまでもない。交感神経系を規定しているのは脳であり、我々の研究室の研究成果から、動物実験においても脳への治療介入で過剰な交感神経活性化を抑えることで高血圧に著明な効果があることも分かっている。確かに、現時点では臨床において、脳をターゲットとして高血圧を治療すると言っても受け入れる人は少ないかもしれない。ところが、今までの研究で脳をターゲットとした高血圧治療が有効であることは事実であり、中枢性交感神経抑制薬やデバイス治療などで実際に脳への治療介入も可能になってきている。今後は脳をターゲットとした高血圧治療が臨床において現実的になっていくことが期待できる。このセッションは、まさにこの学会のキーワードでもある「高血圧の原点と将来」という内容が集約されたものだった。

二つ目は、腎ダイナベーション治療の第一人者である Murray Esler 先生の招待講演である。腎ダイナベーション治療は、HTN-1 や HTN-2 では治療抵抗性高血圧に有効性が示されていたものの、米国で行われた HTN-3 で有効性が認められなかったとされている。ところが、HTN-3 では試験自体の様々な問題点が指摘されており、現在欧州を含め再検証されている段階である。私の主観と

しては、腎ダイナベーション治療は治療抵抗性高血圧に対して効果があると信じているが、仮にこの治療法自体の有効性が示されなかったとしても、腎ダイナベーション治療により改めて交感神経系が再認識され、将来的な高血圧の根本的治療に大きな貢献をもたらすことになることを確信している。

三つ目は、梅村 敏先生の会長講演である。「A Great Journey to the Hypertension」というタイトルであり、梅村先生の研究の歴史についての話を聞くことができた。「血圧変動値と交感神経系の相関」、「高血圧感受性遺伝子 ATP2B1」、「AT1 受容体結合蛋白」など数々の素晴らしい研究実績を持たれていることは周知のことだが、Negative な結果に終わった研究を契機に進んだ重要な研究についての話もあり興味深いものであった。当然のことながら、高血圧の治療には高血圧の病態や成因を明らかにする必要がある。これらの研究のように、高血圧の病態や成因を明らかにするための「本物」の研究が重要であることを再認識することができた。

また、今回の学会では私の研究室の先輩である伊藤浩司先生が栄誉ある日本高血圧学会学術賞を受賞し、さらには同じく私の研究室の同胞である甲木雅人先生が Young Investigator Award 優秀賞を受賞した(写真 2)。我々の研究室での最近の主な研究成果としては、1) 高血圧や心不全における交感神経活動活性化機序としての脳内アポトーシスや炎症、グリア細胞の異常・細胞老化に関する研究、2) メタボリックシンドロームでの交感神経活動亢進や循環調節機能・摂食行動におけるサーカディアンリズム・認知機能の異常における脳内機序に関する研究、3) 食塩摂取による心不全増悪機序として、脳内 Na ハンドリング異常に注目した研究、4) 心不全におけるうつ罹患・認知障害の脳内機序解明を目指した研究などが挙げられる。今回の学会では、伊藤浩司先生は「高血圧における交感神経活性化：脳内低分子量 G 蛋白活性化の役割および圧負荷心における食塩感受性獲得脳内機構の解明」、甲木雅人先生は「Decreased Foxp3+CD4+ Regulatory T Cells Contribute to the Development of Hypertension in Genetically Hypertensive Rats」というタイトルで発表を行った。これらの研究は、この学会でも一層重要性が唱えられている「交感神経」というキーワードをもとに一貫して行っている研究であり、いずれも世界の高血圧研究の最先端をゆく研究である。今後も、研究室として高血圧研究および治療に貢献できるように積極的に参加していきたい。

今年の学会会場は、横浜みなとみらいに建つ日本最大のコンベンションセンターであるパシフィ



写真2



写真3

コ横浜で行われたが、ここは東京湾に面していて景色も良く、近くには中華街(写真3)や赤レンガ館などの有名な観光名所も数多くあり、日中の学会中だけでなく夜まで素敵な時間を過ごすことができた。来年度は、愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学教授の堀内正嗣先生の主催で、第38回日本高血圧学会総会が10月9日

から10月11日の期間で愛媛のひめぎんホールで開催される。愛媛は大学生時代に何度も行ったことがあり、個人的にはもう既に来年の学会に参加することが楽しみである。近くには日本三古湯である道後温泉もあり、ちょうど肌寒くなる季節であり昼間は熱い議論を交わし、夜は温まる温泉にも入りながら、充実した3日間を過ごしたい。

留学速報

南軍の古都 バージニア州リッチモンド
Virginia Commonwealth University

橋本 篤*

バージニア州リッチモンド

バージニア州はアメリカ東海岸、ワシントンDCの南にあります。州都リッチモンドはワシントンDCから車で2時間の距離ですが、南北戦争が終結した南軍の首都として知られています。その歴史を裏付けるように、私達のラボの斜め前には南軍の大統領官邸(ホワイトハウス)が博物館として残っていました。敗軍の首都は一時期荒れてしまったようで、10年前は全米でも5番目に危険な街になってしまいましたが、現在は金融業などが好調で治安も改善し人口も増えるなど、活気が戻ってきています。

バージニア州は、17世紀初頭にイギリスからの入植者が初めてアメリカ大陸に植民地を築いた地としても知られています。リッチモンドの東にある Williamsburg という街は植民地時代の町並みが残されたテーマパークになっており、アメリカ人も多く訪れる観光名所です。また、独立戦争においてはジョージ・ワシントンらのバージニア出身の偉人が多く活躍し、その後彼らが歴代の大統領となったため、バージニア州は“Mother of Presidents”とも呼ばれています。

バージニアはニューヨークやボストンといったアメリカ北東部の都市よりも南にあり、気候は穏やかで住みやすい土地でした。緯度で言えば北関東くらいですので、私の住んでいる名古屋と同じような気候です。ただ、大陸性の気候は日本の気候とは大きく異なり、特に気温の変動が大きいのは驚かされました。朝夕の気温差だけでなく、前日から気温が10℃以上変動することも珍しくありません。逆に言えば、35度を超える暑い日も0度を下回る寒い雪の日も、何日も続くことが少ないのは良い点です。また、梅雨もありませんから、サマータイムのおかげで夕暮れが9時近くなる6月、7月は、アウトドアでバーベキューやスポーツを楽しむには最高の季節です。

電気生理学実験

留学先を決めるにあたって、愛知医科大学麻酔科学講座の畠山 登教授に Virginia Commonwealth University (VCU)・薬理学講座の Dr. Akbarali を紹介していただきました。畠山教授は10数年前に Dr. Akbarali のラボへ留学されていました。当時から、Dr. Akbarali の専門は電気生理学、特にパッチクランプ法でした。私もパッチクランプ法をマスターすることを今回の留学の目標に掲げて、日本を出発しました。

パッチクランプは1970年代後半に考案された電気生理学的手法の一種です。パッチ電極と生体膜の間で、1ギガオーム以上の極めて強固なシールを達成することによって、細胞全体のイオンチャンネル電流を記録することができます。電位固定による電流記録(Voltage clamp)と、電流固定による電位記録(Current clamp)が代表的な記録法です。私が主に実験に使っていた神経細胞の場合、脱分極刺激により電流記録では急速なナトリウム電流が、電位記録では活動電位を観察できます。そこで、パッチクランプを行い、活動電位を記録しながら薬剤を投与することにより、神経細胞の活動性やナトリウムチャンネルの開閉がどのように変化するかを実験していました。

Dr. Akbarali のラボは消化管が専門ですので、パッチクランプも小腸や大腸の神経細胞を使用していました。以前からモルモットの小腸から小腸壁内の筋間神経叢を取り出し、培養する方法は確立されていました。Dr. Akbarali のラボでは、マウスから同様の方法で神経細胞を単離培養する方法を編み出しました。マウスを使用することにより、ラットやモルモットよりも管理費用が抑えられるだけでなく、ノックアウトモデルを使用した実験も可能になりました。私達はモルヒネの消化管機能抑制作用とその耐性について調べていましたが、耐性発現に重要な役割を持つ β -arrestine2 という分子をノックアウトすると耐性が生じない

*愛知医科大学麻酔科学講座



写真1 VCUのラボの建物
100年以上の歴史がある建物です。

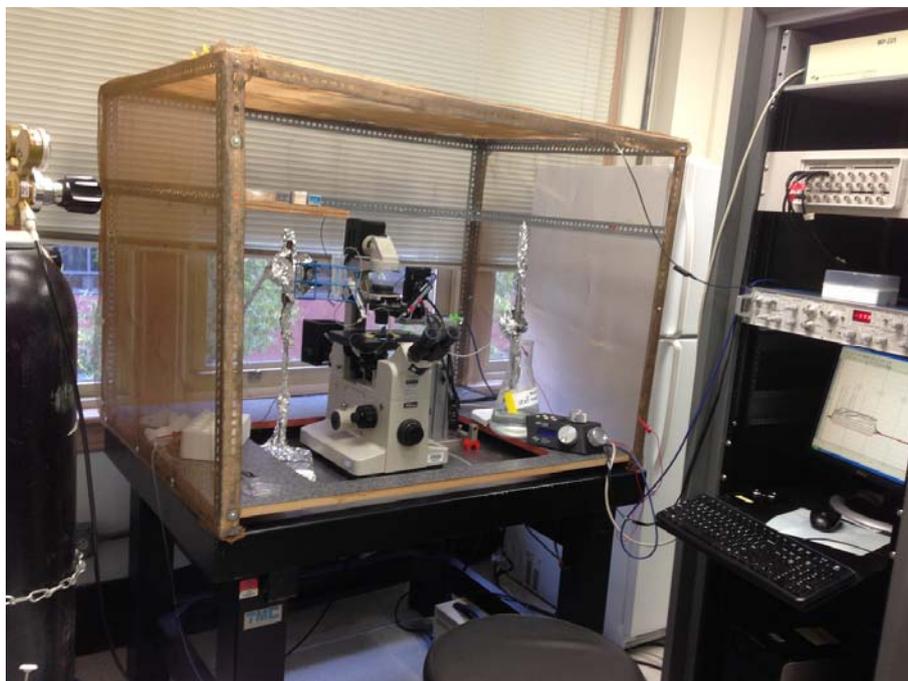


写真2 パッチクランプ装置
電磁波を遮断する金網で囲われています。

ことを、パッチクランプを利用して証明しました。

私は渡米前にはほとんどパッチクランプの経験がなかったので、Dr. Akbaraliのラボで周りのポスドクや大学院生にやり方を教えてもらいながら実験を進めました。最初はパッチクランプのセットアップからはじめました。顕微鏡、アンプ、

コンピューターや細胞外液還流回路などをファラデーケージと呼ばれる金網(電磁波を遮断する)の中で組み立てます。2年間の留学期間のあいだには実験室の引っ越しもあり、セットアップにはすっかり慣れ、最後には新しく来た大学院生に説明をするほどになっていました。その後、培養

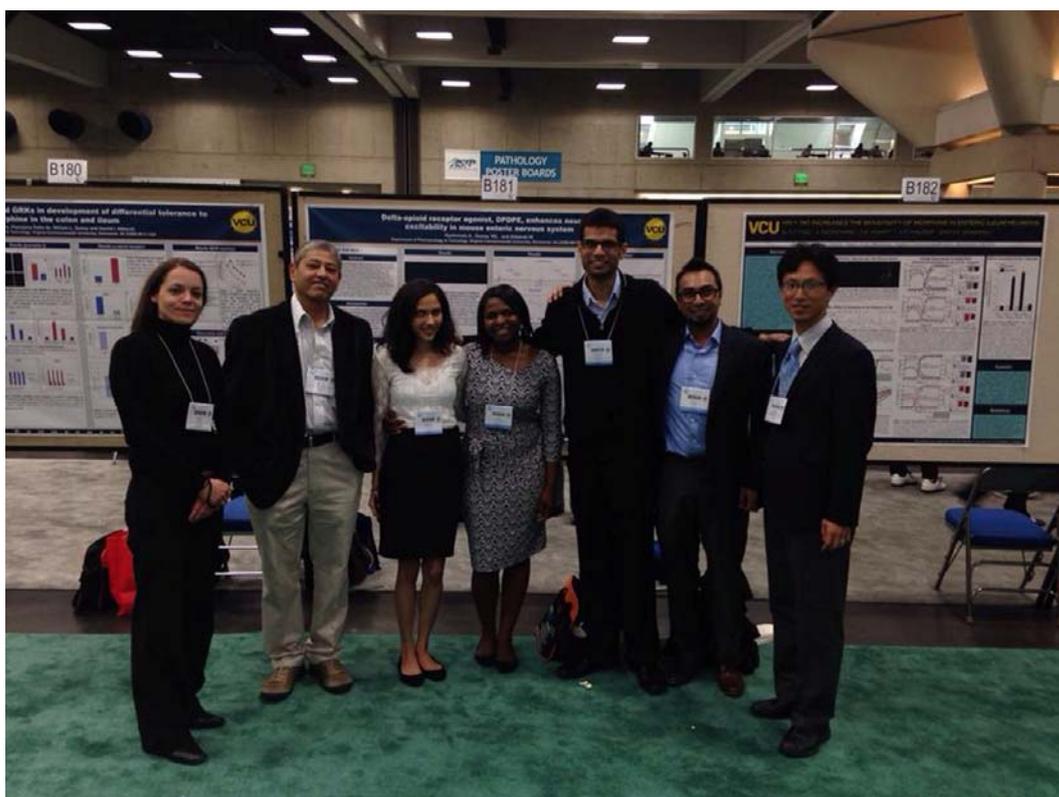


写真3 ラボメンバー

左から2番目がボスのDr. Akbarali。国際色豊かなラボでした。

細胞にパッチクランプ電極を刺すことから始め、基本的な電流記録、電位記録のやり方を覚えしました。私専用のパッチクランプセットを与えていただいたので、細胞の準備さえできればやりたいときにできるというのは有りがたかったです。次にはマウスの消化管から神経細胞を取り出し、培養する方法を習いました。それまでは培養細胞を使ったパッチクランプをひとり黙々と行っていました。マウスから小腸を切り出し、神経細胞を取り出す作業は、ラボメンバーとの共同作業となり、他のメンバーとも仲良くなることができました。その神経細胞を使い、モルヒネだけでなく、デルタオピオイド受容体の作用を調べるのが私の仕事でした。

ラボには共焦点レーザー顕微鏡もあったので、小腸、大腸の組織標本や培養した神経細胞を免疫染色し、顕微鏡写真を撮ることも習得しました。私の撮った写真がメンバーの論文投稿に使用された時は嬉しかったです。

基礎から覚え始めたので、2年間という期間は決して十分な期間ではありませんでしたが、ラボの人たちの助けもあり、楽しく有意義な時間を過ごすことができました。

J-RAV (Japanese Research Association at VCU)

VCUにはあまり日本人がいません。最初の2ヶ月は全く日本人に会う機会がありませんでした。しかし、実は20人位の日本人研究者がVCUで働いていました。最近、全米各地で日本人研究者が集まって交流する日本人研究者ネットワークが、日本学術振興会ワシントンオフィスのサポートのもと立ち上げられています。リッチモンドでもVCU内の日本人同士のつながりを持つということで、J-RAVという会が持たれました。私が渡米して3ヶ月後の2012年12月に最初の会が開かれ、お互いの研究内容を発表しあうという形で、1ヶ月に1回、ビールを飲みながらの気さくな集まりに私も参加させていただきました。

リッチモンドでの生活

留学は研究室で実験をすることが目的です。しかし、私にとってはアメリカという異国の地で2年間生活するという事自体がもう一つの大きな目的でした。決して英語が得意なわけでもなく、海外旅行が趣味なわけでもなかったのに、留学自体が数年前まで想像すらしていなかったことでした。しかし、愛知医科大学麻酔科学講座の小松



写真4 スクールバスに乗る息子たち
毎日、家のすぐ前まで送り迎えしてくれます。

前教授、藤原教授に勧めていただき、留学させて頂くことになりました。39歳での留学は歳を取り過ぎの感もありますが、息子たちにとっては非常にタイミングの良い時期だったと思います。渡米時、息子は6歳と3歳でした。6歳はちょうど小学校へ入学する歳ですので、現地校の Kindergarten に入学しました。アメリカの小学校では、1年生の前に1年間の Kindergarten という学年があります。また、英語以外を母国語とする生徒のための ESL (English as Second Language) という補習クラスがどこの小学校にも設置されています。そのため、長男は小学校でアルファベットから習い始め、本を読み、英作文をできるレベルまで教育を受けることができました。国民でもないのにありがたいことです。話す、聞くだけでなく読み書きもできるようになったので、彼は英語を忘れないのではないかと期待しています。それに比べ、次男はまだ3歳だったため、2年間ほぼ毎日保育園 (Pre-school) に通いましたが、読み書きまでは到達できませんでした。しかし、彼の発音はまったくネイティブの人と変わらないものですし、聞き取りも同年代のアメリカ人の子どもと遜色ありません。どちらにしても、子供の適応力の高さには本当に驚かされました。

留学中はリッチモンド郊外に一軒家を借りました。子どもたちが騒がしいため、とてもアパートで生活できると思えなかったのと、家賃がそれほど高くなかったためです。広大な土地のアメリカでは、ダウントウンを除けば一軒家には広い芝生の庭が付きものです。裏庭で子どもとサッカーができることを条件に家を選んだので、その庭の



写真5 リッチモンドの我が家

手入れが意外と大変な日課になりました。春から秋は毎週1回芝刈りに1時間を費やし、秋には大きなゴミ袋10袋以上の落ち葉を拾い集めなければなりません。2年間限定の生活だったので、楽しんで庭仕事をしていましたが、一生続けるとなると大変だなあと感じました。

趣味がゴルフの私には、アメリカのゴルフ事情

は衝撃的でした。リッチモンド周辺は山がなく、森を切り開けばどこでもゴルフ場になります。そのためゴルフ場の数も多く、プレー代も非常に安価でした。プレーヤーも老若男女問わず、日常的なスポーツとして楽しまれています。近場のパブリックコースなら、予約なしでゴルフ場に行ってもプレーできました。

アメリカ国内旅行

せっかく米国に来たのだからという妻に連れられて、東海岸を中心に色々旅行を楽しみました。北はメイン州、南はフロリダ、カリブ海、西はイエローストーン国立公園まで行きました。特に、キャンピングカーをレンタルして行ったメイン州は、南部バージニアとは異なる雰囲気の中でのんびり過ごすことができ、良い思い出となりました。我が家の子供達にもキャンピングカーは好評でした。乗用車に比べ移動中も動ける自由があることが良かったようです。妻にとっては、旅行中も料理をする必要があり手間もかかるのです

が、レストランに行くよりも割安ですし、毎日ホテルにチェックイン、チェックアウトする必要がないのは楽でした。最初は大きなキャンピングカーの運転に戸惑いましたが、アメリカは道も広いのですぐに慣れ、トラック運転手になった気分です。フリーウェイをのんびりとドライブできました。

アメリカという異国の地での2年間は、日本では体験できない貴重な経験の連続でした。これまでお伝えした楽しい思い出だけでなく、辛かったことや戸惑ったことも多くありました。しかし、それらすべてが私達家族の良い思い出です。百聞は一見にしかずというのは、まさにこの事なのだと感じています。

最後に、このような留学の機会を与えてくださった、愛知医科大学麻醉科学教室の藤原教授を始めとする教室の皆様へ感謝申し上げますとともに、留学速報投稿をお許し下さった循環制御編集委員の皆様へお礼申し上げます。

一文献紹介

I

大量出血：麻酔領域での閉鎖クレームプロジェクトからの報告

Dutton RP, Lee LA, Stephens LS, et al: Massive hemorrhage: A report from the anesthesia closed claims project. *Anesthesiology* 2014; 121: 450-8.

外科、産婦人科手術患者で、出血は、防ぐことは可能ではあるが予後不良な病態の一つである。血液凝固障害の進展を含めた出血性ショック病態生理の理解が、出血に対する周術期管理の革新的な推奨される方法論をこれまで導いてきた。しかし、これらの問題について法的な観点からの研究は、最近行われていない。著者らは、出血に対応するための将来の周術期管理を提案するために、閉鎖クレーム麻酔過誤案件をまとめてこれらの過誤に関連する共通因子を求めた。

1995年から2011年間の閉鎖クレーム麻酔過誤案件から、外科あるいは産婦人科麻酔過誤案件3211例を著者らは解析した。この中で、出血に起因すると考えられる患者に対する傷害を、それ以外の原因で発生したものと比較検討した。案件の報告書から、出血、血液凝固障害、臨床的因子、周術期管理、患者や家族とのコミュニケーションに関する危険因子について調べ、繰り返し発生している状況を同定した。

出血は、141(4%)例の案件で発生していた。産婦人科領域では、出血に関連した案件のうち30%を占め、出血に関連しない案件に占める割合(13%)より有意に高率を示した($P<0.001$)。胸椎および腰椎外科領域でも、同様な傾向を示した(24% vs. 6%, $P<0.001$)。出血関連案件の方が、非出血案件よりも有意に死亡率が高く(72 vs. 27%, $P<0.001$)、死亡例の場合、その麻酔管理は有意に不適切と判断されていた(55 vs. 38%, $P<0.001$)。保険金支払い額の間接値も出血関連案件の方が、非出血案件よりも有意に高かった(\$607,750 vs. \$276,000, $P<0.001$)。出血と血液凝固障害に関する危険因子の合併はまれでなく、輸血量法開始のタイミングも遅れていた。

出血は、まれではあるが重大な麻酔過誤案件の原因である。これらの患者に対する適切な判断、出血に対する部門システムの構築、外科医、産婦人科医および麻酔科医に対する教育を進めるにあたり、どのような患者が出血の危険にさらされているかを理解することがこれらの一助となるものと考えられる。

Closed claims study：保険会社に残されたファイルの検索により、終了した事件の事故原因を探索する研究

術中心停止後の機能的回復の予測因子

Constant AL, Montlahuc C, Grimaldi D, et al: Predictors of functional outcome after intra-operative cardiac arrest. *Anesthesiology* 2014; 121: 482-91.

術中心停止後の予後に関するデータは限られている。著者らは、術中心停止後に集中治療室に入室した患者で、心停止90日後の機能的回復とその予測因子を検討した。

2000年から2013年まで術中心停止発症後に蘇生に成功したのち集中治療室に入室した患者について、11施設で遡及的に調べた。術中心停止は前胸部圧迫あるいは除細動を必要とした手術中の脈拍欠損と定義した。本研究では、術中とは、患者が手術室内で過ごした期間と定義し、術後ケア部門での滞在時や集中治療室への搬送中の心停止は除外した。主たる評価項目は、心停止90日後の脳機能カテゴリースコア(CPC)^{a)}が1または2(予後良好群)とした。

140名の患者(女性61名、男性79名；中間値60歳[四分位範囲、46-70歳])を対象とした。131名(93.6%)が全身麻酔を受けた。そのうち、80名(57.1%)が緊急手術で、73名(52.1%)が手術施行中に心停止を発症した。最初に記録された心電図異常は、心静止が73名(52.1%)、無脈性電気活動が44名、心室細動あるいは心室頻拍が23名(16.4%)であった。本研究で定義された心停止から蘇生開始まで、あるいは、心拍再会までの時間の中間値は、それぞれ、0分(0-0分)、10分(5-20分)であった。心停止後のショック状態は114名(81.4%)に認められた。心停止の主な原因は、術前合併症(46名、32.9%)、麻酔の合併症(39名、27.9%)および手術操作による合併症(36名、25.7%)であった。心停止90日後、63名の患者はCPCが1または2で生存していた。心停止90日後のCPCが1または2の予後良好群の独立予測因子は、心停止後1日目のLogistic Organ Dysfunction Score^{b)}が低かったこと、最初に記録された心電図波形が心室細動か心室頻拍(つまり心静止でない)、心停止後の治療にエピネフリンが不要であったことの3点であった。

術中心停止後90日までに、45%の生存者は良好な神経学的予後をえていた。主な予後予測因子は、術中心停止の発生原因とその発生後の治療の内容に直接関係しており、心停止後の集中治療管理の質の向上が予後の更なる改善をもたらす可能性を示唆している。

a) 脳機能カテゴリースコア (CPC) (総務省消防庁 救急蘇生統計 2008 年 [平成 21 年 12 月 15 日]より改変引用)

- 1) CPC1: 機能良好。意識は清明で、普通の生活ができ、労働が可能である。障害があるが、軽度の構音障害、脳神経障害、不完全麻痺などの軽い神経あるいは精神障害までのレベルである。
- 2) CPC2: 中等度障害を認める。保護された状況でパートタイムの仕事ができ、介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。片麻痺、痙攣失調、構音障害、嚥下障害、記銘力障害、精神障害などを認める。
- 3) CPC3: 高度障害を認める。脳障害により、日常生活に介助を要し、少なくとも認識力は低下している。高度な記銘力障害や痴呆、Looked 症候群のように目でのみ意思表示ができるなどの状態である。
- 4) CPC4: 昏睡、植物状態である。意識レベルは低下している。認識力欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如している。
- 5) CPC5: 死亡、若しくは脳死状態である。

b) Logistic Organ Dysfunction Score (JAMA 1996; 276: 802-)

神経系、心血管系、腎機能系、肺機能系、出血凝固系、肝機能系の各パラメータから重症度をスコア化し、死亡予測をする。

(詳細は、<http://statpages.org/lods.html> 参照)

交感神経活動に関連した周期的再分極活動が心筋梗塞後の予後を予測する

Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al: Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest* 2014; 124: 1770-80.

心室筋での交感神経活動の亢進は心筋の再分極反応を不安定化させ、心臓死の危険性を高めるとされている。交感神経活動が活発化した場合、低周波バーストが集中的に発生することが知られており、著者らは、交感神経活動が再分極反応の低周波変化を周期的に発生させるという仮説を立てた。そのために、著者らは、ベクトル心電図^{a)}を用いて、心筋の再分極反応を評価し低周波スペクトラル (0.1 ヘルツ以下) の周期的コンポーネントすなわち、周期的再分極活動 (PRD)^{b)}を同定する方法を開発した。

まず、安定した人工呼吸中のブタ (n=7) をはじめ、固定レートでの心房ペーシング (n=10)、受動的頭部挙上テスト (n=11)、軽負荷の運動テスト (n=11) あるいは β 遮断薬投与 (n=10) を行っ

ているヒトなど、様々な実験モデルで PRD の生理的性質の解析を試みた。その後、PRD が急性心筋梗塞後の予後予測因子となりうるかどうかを、心筋梗塞後の生存者 908 名で検討した。さらに、PRD の予測値と T 波オルタナンス^{c)} の関連を診療上運動負荷心電図検査が適応となる患者 2965 名で検討した。

PRD は呼吸や心拍変動による影響を受けなかった。PRD は、交感神経系活性化で増強し、薬剤による交感神経制御で抑制された。増強した PRD は、急性心筋梗塞 5 年後の死亡を有意に予測した ($P < 0.001$)。運動負荷心電図検査を受けた患者では、PRD は強く T 波オルタナンスと相関した。

本研究では、心筋再分極反応に伴う低周波リズムの制御が、交感神経活動に伴って発生することが明らかになった。増強した PRD は、急性心筋梗塞後生存している患者や運動負荷試験を受ける虚血性心疾患疑い患者の (致死性不整脈による) 死亡を予測する因子となりうる。

a) ベクトル心電図: 心臓の電気現象を複数箇所

で計測して立体的に表現する方法

b) PRD: ベクトル心電図からえられた 1 心拍ご

との T 波に対する加重平均された再分極ベクトル

c) T 波オルタナンス: 心電図の T 波の電位や形状が 1 拍ごとに交互に変化する現象を指す。その現象後には心室細動など致死性心室不整脈が発生することから、現在では心臓突然死の予知指標となっている。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座
木下 浩之)

II

長期圧反射活性化におけるレニン分泌と動脈圧の調節。食塩摂取の関与。

Hildebrandt DA, Irwin ED, Cates AW, et al: Regulation of renin secretion and arterial pressure during prolonged baroreflex activation. Influence of salt intake. *Hypertension* 2014; 64: 604-9.

要約: 頸動脈圧反射を電氣的に刺激する非薬物治療が、薬物抵抗性高血圧に対する治療法として検討されているが、この治療を行っても食塩摂取に対する血漿レニン分泌の抑制応答が障害され、動脈圧が食塩摂取依存性になることはなかった。

頸動脈圧反射を電氣的に刺激する非薬物治療が、薬物抵抗性高血圧に対する治療法として検討されているが、圧反射活性化 (BA) 治療によって食

塩排泄機構がどのように変化するかは分かっていない。通常、長期的に食塩を摂取してもレニン-アンジオテンシン系が抑制されて食塩が排泄されるので、血圧はほとんど変化しない。しかし、血中アンジオテンシン濃度が非常に高いレベルあるいは低いレベルに維持された状態では、血圧は食塩摂取依存性に変化する。したがって、もしBAによる交感神経活動の抑制によって、レニン-アンジオテンシン系が食塩摂取に対して正常に反応しなくなるなら、BAの最中は血圧が食塩摂取依存性になると予測される。

頸動脈洞に電気刺激装置を植え込んだ6匹の雑種犬を用いて実験を行った。食餌と輸液を通して、食塩摂取を5 (low salt, LS)、45 (normal salt, NS)、450 (high salt, HS) mmol/日に設定し、各3週間行った。各食塩摂取レベルにおいて、3週間のうち2週目より1週間だけBAを実施した。BAの強度は平均血圧が約20 mmHgだけ低下するように調節した。実験の結果、BAを行わない条件では、血中ノルエピネフリン濃度に変化はなかったが、血中レニン濃度はLSでNSよりも高く、HSでNSよりも低かった。BAを行うと、血圧、心拍数、血中ノルエピネフリン濃度が低下したが、食塩摂取の違いによる血中ノルエピネフリン濃度の差はなかった。また、BAを行っても血中レニン濃度はLSでNSよりも高く、HSでNSよりも低かった。

以上のことからBAによる交感神経活動の抑制は、食塩摂取に対するレニン分泌の抑制応答を障害しないことが示唆された。また、食塩摂取による生理的なレニン分泌の抑制は、交感神経活動の変化を介するものではないと考えられる。

コリン性抗炎症経路: 批評的総説

Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM: The cholinergic anti-inflammatory pathway: A critical review. *Auton Neurosci* 2014; 182: 66-9.

要約: コリン性抗炎症経路について、迷走神経遠心路が関与すること、脾臓におけるノルアドレナリン神経終末が重要であること、迷走神経と脾臓交感神経に直接の接続がないことから、アセチルコリン生成性のTリンパ球が迷走神経と脾臓をつなぐ非神経性の経路である可能性が示唆される。

歴史的にはCNI-1493という薬の脳室内投与で抗炎症作用が認められ、迷走神経切除で失われたことから、迷走神経刺激による抗炎症作用の研究が始まった。迷走神経刺激はリポ多糖(LPS)投与による炎症作用を抑制し、この作用はムスカリン拮抗薬では阻害できなかった。この迷走神経刺激による抗炎症作用は $\alpha 7$ ニコチン性受容体サブユ

ニット欠如マウスでは観察されないことから、ニコチン性抗炎症経路と呼ばれるようになった。

2006年になって、脾臓がLPS投与に対する炎症性サイトカインの産生に必須であること、迷走神経刺激によってこの炎症性サイトカインの産生が抑制されることが示された。しかし、げっ歯類の脾臓に対する迷走神経支配はほとんど皆無であることから、迷走神経が腹腔神経節において交感神経節後線維に接続するという説明(disynaptic vagal connection to the spleen)がなされた。なお、レゼルピンで交感神経終末のノルアドレナリンを枯渇させると、迷走神経性の抗炎症作用がみられなくなるという事実がある。2012年になって、迷走神経遠心路をいくら刺激しても脾臓交感神経で活動電位は生じないことが示され、迷走神経が交感神経節後線維に接続するという説は疑わしくなった。

以上の研究結果をうまく説明するには、交感神経終末は必要であるが、交感神経の活動電位は必要でないようなメカニズムが必要になる。どのようにして迷走神経刺激が脾臓に届くのだろうか。その一つの答えとして、アセチルコリン生成性Tリンパ球の役割が考えられる。迷走神経は腸管系を支配しており、そこには多くの二次リンパ節がある。迷走神経刺激はこれらのリンパ節内のリンパ球を動員し、その一部が脾臓によって捕獲され、脾臓の交感神経終末に作用して、抗炎症作用を及ぼすのではないだろうか(仮説)。

ラット大動脈圧反射における性差(二形性)の求心路による説明

Santa Cruz Chavez GC, Li BY, Glazebrook PA, et al: An afferent explanation for sexual dimorphism in the aortic baroreflex of rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H910-H921.

要約: 動脈圧反射における性差はよく知られており、主に性ホルモンの影響と考えられている。しかし、ラットの大動脈減圧神経を調べたところ、雄ラットでは有髄A線維と無髄C線維に分けられるのに対して、雌ラットでは両者の中間の性質を示すAh線維が存在し、これが動脈圧反射の性差の一因と考えられる。

動脈圧反射は循環制御に極めて重要である。動脈圧反射の性差は性ホルモンによる自律神経調節の違いによると考えられているが、その詳細なメカニズムについては一致した見解がない。著者らの研究室では、ラットの大動脈減圧神経(ADN)を調べたところ、雄ラットでは閾値が低く発火周波数の高い有髄A線維と、閾値が高く発火周波数

の低い無髄C線維に分けられるが、雌ラットではA線維とC線維の中間の性質を示すAh線維がA線維と同程度の割合で存在するということを明らかにしてきた。しかしながら、Ah線維の存在が動脈圧反射の機能に及ぼす影響については、確実な実験結果はなかった。

そこで、ADNの形態学的、機能的違いを雌雄のラットで比較した。有髄線維の割合は雌ラットのほうが少なかった。雄ラットの複合活動電位は10 m/s から 2 m/s の伝導速度の範囲に明らかな活動電位を認めなかったが、雌ラットではこの範囲に明らかな活動電位を認めた。C線維を刺激しない刺激電圧(1.5 V)を使い、刺激周波数を変化させたところ、雄ラットでは50 Hz以上で大きな降圧応答を示したが、雌ラットでは同等の降圧応答が10 Hz程度から観察された。以上のことから、雌

ラットでは閾値が無髄C線維よりも低い、髄鞘化がA線維よりも少なく伝導速度が遅い線維群(Ah線維)が存在し、これによって、同じ刺激頻度であっても雄ラットよりも大きな降圧効果が得られることが明らかとなった。

Ah線維の発火特性は明らかにされていないが、Ah線維がA線維と同じように閾値の低い発火特性を示すなら、同じ圧入力に対して女性のほうがより大きな求心性入力を受けることになる。女性のほうが血圧が低いこと、起立性低血圧が多いこと、副交感神経性の制御が強いことなどの性差を説明する一因として、圧反射求心路の特性の違いが考えられる。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
川田 徹)

新著紹介

生命のからくり

中屋敷 均 著

講談社現代新書; /208 頁/2014 年(本体 740 円+税)

私たち医学研究者や生命科学の研究者にとって、究極の疑問は何かと聞かれれば「生物と無生物のちがいは何か」という疑問に行き当たるであろう。医師は臨終の場に立ち会うことも多いが、臨終の前までは「生物」であったものが、「無生物」になっていくことはある意味でとても不思議である。数分間の間に何が決定的に変わっているのか、うまく説明できないといってもいい。一方で出産はすでに生物であるものの一部が切り離されたにすぎないが、地球上で初めての生物が生じた過程はさらに不思議なものである。

私たちは現在のところ、これらの疑問に完璧に答える術をもたず、大多数の研究者はこの疑問に答えることから目を背けているといっても間違いではない。だがその中でも、少しでもこの疑問に答えようとするのは重要なことである。

古くから生物の特徴として、恒常性の維持、再生産(子孫を残す)、進化(多様性を維持して環境に適応する)などが挙げられている。恒常性の維持は「動的平衡」と言い換えた方がより適切に生物の特徴を表していると思われる。すなわち、みかけの上では定常に維持されているようでも、物質の取り込みと排泄がバランスして定常を維持しているといえる。これは本著とは別のサイエンスライターである福岡 伸一氏の唱える「生物の本質」である。私たち、循環制御にかかわる研究者の立場がこの動的平衡を言い換えるとすればどうなるであろうか。動的平衡を成立させているのは、生体自身の複雑な調節や制御であることから、生体が生きているということは「多くの生体制御が調和して機能している状態」と言い換えることもできるであろう。

さて、中屋敷 均氏の著書「生命のからくり」では生物を終始、再生産と進化が両立している状態であるとの観点から論じている。本著はまえがきの「葛藤」の説明から始まる。葛藤とは蔓性植物のひとつであり、他の植物に絡まって成長することから、他の植物と競い合うその姿から葛藤という意味の熟語が生じたということである。生物が自己複製を行い自らと同じものを再生産しようということと、自分を少しずつ変えて多様に進



表紙 1

化し種々の環境に適応できるようにすることの2つは、ある意味で矛盾であり葛藤である。

しかし生物はこの矛盾を両立し、両立できたからこそ何億年にもわたって地球型生物が存続できたのだと考えられる。著者はこの矛盾を両立できた背景には、遺伝情報を二本鎖 DNA の形で保存したことが大きいと考えている。二本鎖 DNA はその化学構造自体が複製を容易にしている。塩基対の相補性や二本鎖の両方の鎖に情報を保存することで、複製の精度を上げている。遺伝情報はある意味デジタルデータであるが、(多数の個体や多数の細胞に)数多く複製しておくことで情報消滅や情報劣化に対する耐性を高めている。

一方で二本鎖 DNA による情報複製の枠組みは生物の進化においても重要な役割を果たしている。進化は DNA における塩基の変化による体細胞突然変異が原動力になっている。この変異はランダムに起こると考えられるが、複製の正確さを基盤としてごく限定的に変異が起こることで、致死的

な変異の可能性を低減していると考えられる。一方で、3塩基の組み合わせで1つのアミノ酸が決定される仕組みにより、1塩基の変化でもアミノ酸の変化を通じてタンパク機能の大幅な変更が可能となっている。

さらに、生物は無性生殖から有性生殖へと再生産の枠組みを変化させ、新しい進化の方法を獲得した。すなわちランダムな塩基対変化に依存する手法を減らし(DNAの修復を進め)、一方で染色体の組み合わせの変化や、相同染色体間でのDNA鎖の組み換えによって機能単位を保持しながら機能単位間の組み合わせを変えて生物の多様性を維持する戦略への依存を増やしたのである。

いずれにしても地球型の生物が、その種や形、

遺伝情報の中身は変わっても、二本鎖DNAを利用することで再生産と進化を両立させてきたことは、何億年にもわたって脈々と続けてきたことである。その根底には生物の多様性を維持することがあり、そのために地球規模の環境の大変動にも耐えて、生物が維持されてきたと思われる。人類は環境を多少、変えることがあっても生物の多様性を失わせることだけは避けなければならないと考えるのである。

(国立循環器病研究センター 杉町 勝)

施設紹介

関西医科大学附属枚方病院

広 田 喜 一*

枚方市一天の川伝説の街

枚方(ひらかた)市は大阪府北河内地域(淀川左岸で大阪府北東部を指す呼び名)に位置する中核市である。東の生駒山地と西に流れる淀川に囲まれており、市の東側は生駒山地に至る山地、市の中心部から西は大阪平野の北東端となっている。

京街道のかつての宿場町である伏見宿、淀宿、枚方宿、守口宿の4宿場の一つであって、現在も北河内地区の中心地として栄えている。

六つの大学が開設されている学園都市でもあり京阪枚方市駅周辺は学生街の風情もただよう。市内また近郊には、淀川に合流する天野川などのように交野、星田、星ヶ丘など七夕伝説や星にまつわる地名が多い。

市内の樟葉地区の交野天神社の後方北東境内地に26代継体天皇が507年に即位した楠葉宮跡と伝わる小高い丘があり古代には日本の中心地だった。

関西医科大学—慈仁心鏡

慈仁心鏡は慈しみ・めぐみ・愛を心の規範として生きる医人を育成するという建学の精神をあらわしたものである(写真1)。

1928年6月30日に大阪府枚方市牧野地区に開設された当時西日本で唯一の女子医育機関であった大阪女子高等医学専門学校(大阪女子医専)は大阪女子医科大学を経て多くの女性医師を輩出してきた。1954年12月1日には大阪女子医科大学から関西医科大学と改称し男女共学制となった。その後、1960年大阪府守口市に滝井病院(現在の附属滝井病院)が竣工し、専門課程と大学本部が守口市に移転された。その後2013年には、枚方市ですでに開設されていた附属枚方病院の隣接地に新学舎がオープンし、これにより滝井と枚方の二箇所に分断されていたキャンパスは枚方に集約されることとなり、枚方キャンパスに若い息吹が感じられるようになった。

現在は、定員112名の医学部に定員50名の大学院医学研究科を併設する医学教育・研究施設となっている。

関西医科大学附属枚方病院の来歴

関西医科大学附属枚方病院は、関西医科大学附属滝井病院、関西医科大学香里病院、天満橋総合クリニックを擁する関西医科大学病院グループの旗艦病院である。



写真1 「慈仁心鏡」は関西医科大学建学の精神をあらわした言葉である

*関西医科大学附属病院麻酔科

建学の精神「慈仁心鏡」に基づき

1. 患者の意思を尊重し、安全な医療に最善をつくします。
2. 医療人の責任と自覚を持って、チーム医療を行います。
3. 人間性ゆたかな優れた医療人を育成します。
4. 地域の医療機関との連携を深め、地域社会に貢献します。
5. 先進的な研究にとりくみ、質の高い医療を行います。

の5点を病院運営の基本方針としている。

枚方病院は、医学部・大学院キャンパスをクラボウ枚方工場跡地に移転させる計画と連動して建設され、2006年1月に開院した。なお、当院の開院に伴い、本院として機能してきた旧関西医科大学附属病院は関西医科大学附属滝井病院と改称された。

京阪電鉄本線枚方市駅から徒歩5分という交通の利便性と、背後には淀川河川公園の水辺環境を生かした緑豊かな療養環境を備え、58,452m²の敷地に、延床面積71,698m²というゆとりある環境に地下1階、地上13階、塔屋2階の病院施設を確保している(写真2、3)。



写真2 淀川対岸の高槻市より枚方病院(右側)と学舎(左側)を望む



写真3 枚方キャンパスは夕日の名所である。学舎13階から淀川越しに北摂の山並みに沈む夕日を望む

枚方病院は、特定機能病院としてスタートし、2006年10月には災害拠点病院に、また2008年2月には第三次救命救急センターとして、さらに2010年4月にはがん診療連携拠点病院として認可された。さらに、2012年5月には高度救命救急センターとして認可された。

現在病床数750床で北河内地区の中核病院として確固たる地位を築いている。

臓器別診療体制を採用し43の標榜診療科と総合周産期母子医療センター、化学療法センター、内視鏡センター、がん治療・緩和センター、心臓血管病センター(胸痛センター)、救命救急センター、総合周産期母子医療センター、脳卒中センター、血液浄化センター医工学(ME)センター、生殖医療センター、健康科学センター、総合リハビリテーションセンター、治験管理センターなどセンター化運用による高度先進医療を行っている。

特に、心臓血管病センター(胸痛センター)は、外来診察室、生理検査室、CCU、心血管造影室が病院2階の循環器部門にパッケージ化され、医師・コメディカルによるチーム医療が効率的かつ迅速に実践できるコンパクトな業務環境を構築し、大阪府下では最大の12床からなるCCUと2室ある血管造影室では、常時、急性心筋梗塞、不安定狭心症、大動脈解離、肺塞栓など一刻を争う救急患者さんに対応している。

心臓血管外科との連携はもとより、健康科学センターや代謝・内分泌内科、腎臓内科と密接に連携し、喫煙、肥満、運動不足の是正、高血圧、糖尿病、高脂血症、慢性腎疾患など循環器疾患の基盤となる生活習慣病に対して個々の患者さんに応じた治療を行っている。

循環器外科では毎年150例を越える心臓・胸部大血管手術に加えて40例程度の腹部大血管手術に取り組んでいる。

今年度から小児心臓外科、末梢血管治療科を開設してさらなる高度医療に向けた体制を整えつつある。

麻酔科学講座・枚方病院麻酔科

新宮 興主任教授のもと准教授、講師、助教20名、病院助教6名に加え専攻医4名の体制で関西医科大学附属枚方病院(750床)、関西医科大学附属滝井病院(494床)、関西医科大学香里病院(200床)の手術麻酔、重症患者の診療を行う総合集中治療、疼痛診療のペインクリニック、さらに癌患者に対する緩和ケアまで射程にのびた臨床活動に加えて、医学部学生の教育に基礎・臨床研究を行っている。

総勢17名の麻酔科医員で手術室における麻酔管理と総合集中治療部における集中治療が枚方病院麻酔科の2本柱を運営している。さらに産科と共同して無(除)痛分娩や小児外科、形成外科、乳腺外科と協力して日帰り麻酔を実施している。術前クリニックを開設し、外来段階で手術・麻酔に関する患者さんへの説明を行い、患者さんがより安心・安全な手術・麻酔が受けられるシステムを構築している。麻酔管理においてはフィリップスの手術部門システム(ORSYS)を導入し、患者さんに関するバイタルサインをはじめとする情報が自動的に記録されるシステムを採用し、記録を臨床研究に役立てている。機能的かつ医療安全を考慮した手術部・麻酔の運営ができるよう薬品・物品のセット化、標準化を実施している。

総合集中治療部ではクローズドシステムを採用しておりその上で本院の高度医療レベルが発揮できるよう、主治医の属する診療科に限らず多くの診療科の専門医と協力した診療を行っている。

2013年の麻酔科管理数は5193件、総合集中治療部の入室患者数は延べ1577人であった。

中央手術部運営

中央手術室は4階に存在し24時間体制で運営して緊急手術に対応している。

手術室と隣接して集中治療室20床を確保して、手術前後の患者管理の一貫性を担保している。救命救急センター、新生児集中治療室、産科分娩室とは大型の専用エレベータで結ばれ、緊急時の患者搬送がスムーズに行われるインフラを整えている。2014年からは泌尿器科ロボット手術や大血管ステントグラフト挿入術に対応した手術室の体制作りの一環として、手術室の増設(18室となった)と簡易バイブリッド手術室の運用をはじめた。

脳外科の頭蓋内血管手術は麻酔科医が一回の血管造影室に出張する体制であり、今後の検討課題である。

終わりに

週刊ダイヤモンドの病院ランキングの調査で、附属枚方病院は3年連続で大阪府1位に選出されている。

建学の精神「慈仁心鏡」を日々の診療に生かして安心・安全で高質の医療を提供し続け、大学附属病院としてより質の高い教育・研修環境と臨床研究の提供に努めていきたい。

質疑応答

抗不整脈薬の TDM について

上野 和行*

はじめに

高齢化社会を迎え、循環器疾患の中でも不整脈の管理が問題となってきている。不整脈の薬物治療においては、抗不整脈薬は特有の薬理作用や薬物動態を有し、かつ個体間変動が大きいこと、また重篤な副作用もあり、抗不整脈薬の適正使用が求められている。抗不整脈薬の使用に際しては、心電図などによるモニターや不整脈薬物治療に関するガイドラインも報告されているが、診療報酬上特定薬剤治療管理料として、抗不整脈薬の血中濃度の測定に基づく投与量の設定などの環境も整備されている。そこで、抗不整脈薬の TDM について紹介する。

抗不整脈薬の薬物動態の特徴

血中濃度モニタリングの考え方の基本は、一般的な治療濃度域を維持あるいは副作用を回避するための投与量を科学的根拠に基づいて設定することである。そのためには薬物の体内動態の特徴を把握することが重要となる。薬物の体内からの消失は肝などで代謝を受け腎などから排出されるか、腎などから未変化体で排出されるかのどち

らかである。前者を肝代謝型、後者を腎排泄型という。そこで、現在臨床にて使用されている主な抗不整脈薬の体内動態の特徴を肝代謝型、腎排泄型およびその中間型に分類して表 1 に記載した。

一方、抗不整脈薬による治療では効果や催不整脈作用などの副作用に対して心電図によるモニターが広く使用されている。また抗不整脈薬の治療濃度域は、臨床現場のエビデンスにより決められた濃度域でない場合が多く、また不整脈の原因や電解質などの影響により異なる。従って治療濃度は一般的な治療濃度域であり、全ての場合に適応できるわけではない。その濃度域を維持することが全てではない。しかし心外性の副作用などのモニターには比較的有用な場合も多い。そこで、主な抗不整脈薬の体内動態の特徴と TDM 時の投与量管理のポイントを記載する。

A. 肝代謝型抗不整脈薬

表 1 ではメキシレチン以上の薬物に相当する。薬物の代謝に関しては一般に、薬物代謝酵素 CYP が担うフェーズ I 反応と抱合反応などのフェーズ II 反応に大別され、基本的にはフェーズ I 反応後、フェーズ II 反応を受け体内から消失する。薬物によりフェーズ I 反応のみ、あるいはフェーズ II 反

表 1 抗不整脈薬の物性、主な消失経路、体内動態パラメータ

一般名	分配係数*1	分布容積 (L/kg)	蛋白結合率 (%)	主排泄経路	代謝の比率 (%)	主代謝酵素 CYP	消失半減期 h	透析性	一般的治疗濃度域 (μg/mL)
アミオダロン ^{*2*}	1000以上	100以上	96	肝	100	3A4, 2C8	1 M ^{*5}	—	0.5-2.5(?)
ニフェラント	85.7 (pH7)	0.2(?)	90	肝	90-	抱合	1-2	—	
リドカイン ^{*2*}	65	1-2	60-70	肝	95-	3A4	1-3	—	2-5
キニジン	36	3	80-90	肝	70-90	3A4	6-8	—	2-5
アブリンジン ^{*3}	17	3	95-98	肝	100	2D6	1-2 D	—	0.25-1.0
プロパフェノン ^{*2*}	13 (pH7)	3.7	75-88	肝	90-	2D6	3-5	—	0.05-1(?)
ベプリジル ^{*3}	4 (pH6.8)	8	98.7	肝	95-	2D6	80	—	0.2-0.8
メキシレチン	1.5 (pH7)	5-12	70	肝	90-	2D6, 1A2	10	—	0.5-2.0
ジソピラミド ^{*4}	0.66	0.8-1.9	10-65	肝/腎	40-50	3A4	5-9	± ^{*6}	2-5
フレカイニド	0.34	10	60	肝/腎	40-50	2D6	10	—	0.2-1
プロカインアミド ^{*2}	0.08	0.7	15	肝/腎	40-50	NAT ^{*4}	3-5	+	4-10
ビルメノール	1.25 (pH7)	1-1.5	80	腎	30-40	3A4(?)	7-10	—	0.4(?)
シベンゾリン	0.13	7	70	腎	20-30	2D6, 3A4	5-6	—	0.2-0.8
ビルジカイニド	0.26 (?)	1.3	30	腎	5	-	5	— ^{*7}	0.2-0.9
ソタロール	0.02 (pH6.8)	1.2-2.4	10	腎	0	-	7-10	+	

*1, n-オクタノール/水系分配係数 (pH7.4); *2, 活性代謝物あり; *3, 非線形; *4, N-アセチルトランスフェラーゼ;

*5, 単回投与時は約13時間; *6, 蛋白結合率により変動する; *7, 最大20%程度
ニフェラント以外の上記薬物はすべて特定薬剤治療管理料が算定できる。

応のみで体内から消失する薬物もある。したがって肝代謝型薬物では代謝を担う酵素の特徴を把握することが重要である。またこれらの代謝酵素においては遺伝的多型性が報告され、フェーズ I 反応では分子種により大きな特徴がある。CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 などは PM (poor metabolizer) が臨床上問題とされている。特に CYP2D6 に関しては PM の出現頻度は欧米人では 5-10% 程度と高いが、日本人では約 0.5% と非常に低い。しかし代謝活性の低下を引き起こす SNP (一塩基置換) が報告 (CYP2D6*10) され、その頻度も日本人では非常に高くアレル頻度で 40% に達する。したがって CYP2D6 で代謝される薬物は日本人においては個体間変動が非常に大きくなる。以下個々の特徴と TDM における注意点を記載する。

1. アミオダロン

物性として脂溶性が極端に高く、蛋白結合率も非常に高く、また分布容積も極端に大きい。とくに脂肪組織への移行が大きく、ついで、肺>肝>甲状腺>脾臓、副腎、心臓、腎>骨格筋、脳に分布する。肺あるいは甲状腺への特異的な分布は副作用とも関連する。また分布容積が極端に大きいため、投与中止後においても体内からの消失にはかなり長期間を必要とする。定常状態に達している場合では、体内からの消失には数ヶ月は必要である。アミオダロンの代謝を担う分子種は主に CYP3A4 と CYP2C8 であり、また ABC トランスポーターのひとつである P 糖蛋白質の基質でもある。代謝物デスエチルアミオダロン (DEA) は同等の薬理作用を有する。また DEA は種々の代謝酵素、P 糖蛋白質活性を阻害するため、種々の薬物と相互作用がある。排泄は主に胆汁中であり、一部アミオダロンは腸肝循環すると考えられる。近年アミオダロン療法においては低用量療法が広く実施されているが、治療濃度域は必ずしも明らかではない。

2. リドカイン

一般的に静注時の投与量は 1mg/kg、点滴静注時は 1~2mg/min であるが、点滴時の投与量は個人差が大きい。全身クリアランスは非常に大きく、消失半減期が短く、肝血流量にも影響を受ける。また相互作用が非常に多い。循環不全、肝障害、心筋梗塞の患者や β 遮断薬併用時には肝血流量減少により血中濃度が上昇する。また定常に達する時間が延長する。点滴静注時、循環不全、肝障害などがある場合、また相互作用が疑われる場合には血中濃度のモニタリングが必要である。

3. アプリンジン

主に CYP2D6 で代謝されるが、通常投与量の範囲内で非線形な体内動態を示す。また個体間・個体内変動が大きい。従って投与量変更時あるいは

肝機能変動時には特に十分なモニタリングが必要である。また通常定常状態に達するのに約 2~3 週間必要であるが、定常状態に達するまでに血中濃度モニタリングの重要性が高い。血中濃度上昇に伴う精神神経系の副作用として振せん、幻覚などが現れる場合がある。血中濃度が 1 μ g/mL 以上では精神神経系の副作用頻度が高くなるため¹⁾、それ以下で投与量を維持することが肝要である。

4. プロパフェノン

主に CYP2D6 で代謝され、その代謝物 (5-ハイドロキシプロパフェノン: 5HOPPF) も同程度の薬理作用がある。かつ体内動態が非線形性である。プロパフェノンは β 遮断作用もあり、抗不整脈薬としての大きな特徴であるが、CYP2D6 の PM 患者ではプロパフェノンの血中濃度上昇に伴う β 遮断効果が増大するので特に注意が必要である。PM 患者あるいは代謝の非常に小さい患者では通常投与量を投与した場合顕著な血圧低下、心拍数減少などの症状があらわれる場合がある。投与後少なくとも 1 回は血中濃度のモニタリングが必要であるが、血中濃度のモニタリングができない場合は、初回投与から 1 週間程度は特に副作用の出現に注意する必要がある。

5. ベプリジル

マルチチャネル遮断作用を有することから、心房細動治療において非常に有効な抗不整脈薬の一つであるが、過度の QT 延長や Torsades de points (TdP) などの副作用もあり、適正使用には心電図とともに TDM の活用が求められている。主に CYP2D6 で代謝されること、体内動態が非線形性を示し、かつ消失半減期が非常に長いことから血中濃度が定常状態に達するためには 20 日以上を要する。TDM 時には定常状態に達した場合の採血が望ましいが、定常状態に達するまでに有害事象などがあれば、その時点での採血が必要である。また相互作用も非常に多い。治療濃度域は 250~800ng/mL であるが^{2,3)}、濃度が高い場合には副作用の頻度が高くなるため、適正投与量の設定には TDM が非常に有用になる。

6. メキシレチン

CYP2D6 および CYP1A2 で代謝され、その後抱合反応を受けた後、主として腎から排泄される。CYP2D6 で代謝されるため PM 患者の存在が予測できるが、CYP1A2 も関与しているため表現型として PM は存在しないと考えられる⁴⁾。目標とする十分な有効血中濃度を得るためには比較的高用量が必要であるが、胃腸障害などにより増量できない場合がある。投与量は 7-10mg/day 程度が必要である。血中濃度上昇に伴い振せんなどの中枢系の副作用があらわれる。一方心メキシレチンは心機能に影響を与えないため、心不全患者にも用いられているが、心不全患者ではクリアランス

が小さくなるので、投与量に注意しなければならない⁴⁾。

B. 中間型抗不整脈薬

ジソピラミド、フレカイニド、プロカインアミドは中間型であり、特徴としては腎機能が正常な患者であれば代謝能力の変動による影響は比較的小さく、また個体間変動も大きくないと考えられる。しかし腎機能低下患者においては代謝の寄与率が大きくなるので、代謝酵素の特徴に注意しなければならないと同時に、代謝物の薬理活性が問題となる。

1. ジソピラミド

主に CYP3A4 により代謝される。代謝物モノ N-デアアルキルジソピラミド(NMD)は腎から排泄され、抗コリン作用が非常に強いので、腎機能低下患者あるいは高齢者では抗コリン作用に基づく副作用が現れやすいので特に注意が必要である(血液透析患者などではジソピラミドよりも血中濃度が上昇する場合もある)。NMD 濃度が 1 μ g/mL 以上の場合では抗コリン作用に起因する排尿困難などの頻度が高くなる⁵⁾。一般的に多くの薬物はアルブミンと結合するが、ジソピラミドは α 1酸性糖蛋白質(AAG)と結合し、その蛋白結合率はジソピラミドの濃度依存的で 20~75%と大きく変動する。また AAG の変動の幅はアルブミンと異なりかなり大きく、かつ炎症性の蛋白質であるため蛋白結合率が疾患時に変動する。感染時、血液透析施行時、心筋梗塞患者などでは高くなり、血中ジソピラミド総濃度が有効域内であっても、遊離型濃度が低く効果が期待できない場合もある。またその場合投与量の増量で効果があらわれても、AAG の減少により蛋白結合率が低下した場合、予期せぬ副作用が出現する場合も考えられ、投与量設定が難しいとされている。血中蛋白非結合型(遊離型)濃度をモニタリングすれば安全である。腎機能低下患者では代謝物をも含めた血中

濃度測定が有用である。

2. フレカイニド

主代謝酵素は CYP2D6 である。代謝における PM 患者の問題、また個体間変動の大きさの問題もあるが、腎からの排泄がかなり寄与するため、PM 患者であっても腎機能障害患者でない限り、プロパフェノンのように血中濃度が異常に上昇する可能性は小さい。しかし腎機能障害患者では代謝の寄与率が大きくなるので、個体間変動がより大きくなり、血中濃度モニタリングによる投与量設定がより有用である。

3. プロカインアミド

代謝酵素は CYP ではなく、N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT)である。NAT も遺伝的多型性が知られており、欧米人では PM 患者は約 50%存在するが、日本人では約 10%存在する。腎機能低下患者でない限り、PM は大きな問題とはならない。しかし、腎機能低下患者では PM 患者が問題となると同時に、活性代謝物(NAPA ; N-アセチルプロカインアミド)が問題となる。NAPA はほとんど腎排泄型であると同時にプロカインアミドと同程度の薬理効果があるため、腎機能低下患者ではプロカインアミドだけでなく NAPA の体内動態に注意しなければならない。NAPA を含めた血中濃度モニタリングが不可欠である。

C. 腎排泄型抗不整脈薬

ピルメノール以下の薬物は基本的には腎排泄型である。しかし中間型と同様の考え方が必要で、腎機能低下患者では代謝の寄与率が問題となる。

1. シベンゾリン

腎機能正常患者であれば 20~30%程度 CYP2D6 および CYP3A4 で代謝を受ける。基本的には腎機能を指標として投与できるが、腎機能低下患者では個体間変動が大きい。腎機能を指標とした初期投与ノモグラムを図 1 に示した⁶⁾。腎機能低下患者あるいは高齢者では慎重な投与量の設定が望

腎機能		Body weight (kg)		
		~50	50~70	70~
Ccr (mL/min)	0~10	投与量 25 mg/day		
	10~20	50		
	20~30	50	100	
	30~40	100	100	150
	40~50	150	150	200
	50~60	200	200	300
	60~70	200	200	300
	70~80	200	200	300
	80~	200	200	300

図 1 腎機能を指標としたシベンゾリン新投与ノモグラム

クレアチニンクリアランス Ccr(男性) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × Scr)、女性 = 男性値 × 0.85

Ccr (mL/min)	Body weight (kg)		
	-50	50-70	70-
0-19	25 mg / 2 days		
20-29	25		50
30-39	50	50	75
40-59		75	100
60-79			
80-99	75	100	150
100-			

図2 腎機能を指標としたピルジカイニド初期投与ノモグラム

クレアチニンクリアランス Ccr(男性) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × Scr)、女性 = 男性値 × 0.85

まれるが、本ノモグラムの活用も望まれる。一方シベンゾリンやジソピラミドは膵臓のKチャネル抑制に基づくインスリンの分泌作用があり、低血糖を引き起こす。特にシベンゾリンの作用は強く、血中濃度依存性であるため血中濃度の高い患者では低血糖に基づくめまい、ふらつきなどの副作用に注意しなければならない。低血糖に基づく副作用の回避にはトラフ濃度としては150~350 ng/mL以下に維持することが目安であるが、この程度であれば低血糖を引き起こさない⁷⁾。血中濃度上昇時における不整脈の出現が臨床で大きな問題であるが、血中濃度のモニタリングにより回避が可能である。しかし多くの場合、低血糖に基づく副作用の発現頻度が高いため、血中濃度をモニタリングできない場合では低血糖によるふらつきなどを指標とするのもひとつの方法でもある。

2. ピルジカイニド

代謝の寄与率が非常に小さいため、腎機能低下、あるいは高齢者に投与時では特に注意しなければならない。高齢者では多くても75mg/dayから開始するべきである。また投与開始後少なくとも1回は血中濃度モニタリングが必要である。初回投与時の指針のひとつとして初期投与ノモグラムを図2に示した⁸⁾。初回投与時の指標として有用であるが、C反応性蛋白質(CRP)が高い場合は本投与量をより低く設定する必要がある。すなわち通常ピルジカイニドの蛋白結合率は約30%程度であり、主としてAAGに結合するが、AAG濃度上昇時蛋白結合率が上昇する。蛋白結合率が上昇すれば遊離型濃度が低くなり、その結果薬物クリアランスが小さくなるためである⁹⁾。CRP、AAGはともに炎症性の蛋白質であり、一般的に相関する。一方I群薬の多くはNaチャネル以外の阻害作用も有するため、血中濃度上昇時には心外性の副作用が問題となる場合が多いが、ピルジカイニドはNaチャネル以外の阻害作用はほとんど持たないため血中濃度上昇に伴う患者の心外性の副

作用に基づく訴えが少なく、いきなり伝導障害、循環器障害などに陥る場合もある。したがって腎機能低下患者あるいは高齢者の場合は、より慎重な投与が必要となり、TDMによる血中濃度のチェックが重要となる。

相互作用

相互作用としては薬物動態的相互作用と薬力学的相互作用があり、本稿では前者について記載する。薬物動態的相互作用の機序としては代謝酵素を介する相互作用とトランスポーターを介する相互作用が重要である。また相互作用としては併用薬に影響を与える場合と併用薬により影響を受ける場合がある。前者としては抗不整脈薬ではアミオダロン、キニジン、プロパフェノン、メキシレチン(メキシレチンはテオフィリンの血中濃度を約2倍程度上昇させる。この機序はCYP1A2を介した競合阻害である)がある。他の抗不整脈薬では併用薬に影響を与えることはない。表2に抗不整脈薬の相互作用の機序とその影響度を示した。抗不整脈薬はCYP2D6あるいはCYP3A4により代謝を受ける場合が多く、これらの分子種に阻害作用のある薬物併用時には注意しなければならない。CYP2D6の阻害薬としては選択的セロトニン取り込み阻害薬(SSRI)のパロキセチンが知られている。キニジンあるいはパロキセチン併用によりCYP2D6を基質とする薬物の血中濃度が倍増する場合があるが、プロパフェノンでは顕著な影響はないと考えられる。CYP3A4ではイトラコナゾールなどの抗真菌薬、エリスロマイシン、マクロライド系抗生物質などがある。またCYP1A2ではシプロフロキサシン、SSRIのプロボキサミンなどがある。一方不整脈治療において抗凝固薬であるワルファリンを併用される場合が多い。ワルファリンも相互作用が多い薬物であるが、代謝を介する相互作用が問題である。S-ワルファリンは主としてCYP2C9、R-ワルファリンはCYP1A2およびCYP3A4で代謝されるが、薬理作

表2 抗不整脈薬の薬物動態学的相互作用

薬物	P糖蛋白質阻害	CYP阻害
アミオダロン	++	+++;2C9,2D6, ++;3A4 +;2C19, 1A2
キニジン	++	+++;2D6
プロパフェノン	+	+;2D6
メキシレチン	-	++1A2(競合)

CYP分子種	阻害作用を有する主な薬物
1A2	フルボキサミン、シプロフロキサシン
2C9	ベンズブロマロン、NSADs、フルコナゾール
2D6	パロキセチン
3A4	イトラコナゾール、エリスロマイシン、マクロライド

表3 P糖蛋白質を介するジゴキシンの相互作用
～阻害薬の通常投与量と血中濃度の上昇度～

併用薬	上昇率 (倍)
キニジン	2～3
クラリスロマイシン	2～2.5
アミオダロン	1.7～2
イトラコナゾール	1.4～1.8
プロパフェノン	1.4～1.6
ベラパミル	0.2～1.8
シクロホリン	1.1～1.6
スピロノラクトン	1～1.2

用としてはS体のほうが5倍以上強いいため、CYP2C9活性に影響を与える薬物(アミオダロン以外ではベンズブロマロン、NSADs、例えばブコロームなど)を併用時には特に注意しなければならない。

P糖蛋白質の阻害薬としてキニジン、アミオダロン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、プロパフェノン、ベラパミルなどがある。P糖蛋白質を介する相互作用としてジゴキシンの相互作用の機序で知られているが、キニジン併用によりジゴキシンの血中濃度が2～3倍になる。アミオダロンでは約2倍、プロパフェノンでは30-50%程度上昇する。この違いとしてキニジンは通常投与量で、血中濃度は2-4μg/mL程度上昇するが、プロパフェノンでは100-500ng/mL程度であるためである(表3)¹⁰⁾。

おわりに

抗不整脈薬を物性から分類し、体内動態に基づく適正使用法を解説した。抗不整脈薬投与患者は基本的に何らかの基礎疾患を有している場合が多く、病態時の薬物体内動態の変動あるいは相互作用が問題となる場合が非常に多い。従って、抗

不整脈薬を用いる時にはこれらの問題点をも加味した体内動態の把握およびその特徴を利用した血中濃度モニタリングが必要である。本稿では一部を紹介したに過ぎないが、薬物適正使用には薬物体内動態の基本的考え方を理解し、それを臨床に展開することが肝要である。そのためには医療チームの中における薬物動態の理論とそれをリアルタイムに臨床に展開できる人材の育成も重要である。いわば薬物適正使用のためのコーディネータ役の必要性が増すと考えられる。それに対する各スタッフの理解が必要である。今まさに社会から薬物の適正使用が望まれているところであり、真の意味での臨床における薬物動態学の実践とそのための教育がより重要となってきている。

文 献

- 1) Tsuchishita Y, Fukumoto K, Kusumoto M, et al: Relationship between serum aprindine concentration and neurologic side effects in Japanese. Biol Pharm Bull 2009; 32: 637-9.
- 2) Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, et al: Clinical outcome in patients with paroxymal or persistent atrial fibrillation receiving bepridil. Cir J 2011; 75: 1334-42.
- 3) 鎌倉 令, 山田優子, 岡村英夫ら: 不整脈例におけるペプリジルの至適投与量と血中濃度域. 心電図 2011; 31: 150-7.
- 4) Ueno K, Tamamura A, Matsumoto K, et al: Evaluation of mexiletine in a Japanese population. Ann Pharmacother 2002; 36: 241-5.
- 5) Tsuchishita Y, Fukumoto K, Kusumoto M, et al: Effects of serum concentrations of disopyramide and its metabolite mono-N-dealkyldisopyramide on the anticholinergic side effects associated with

- disopyramide. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1368-70.
- 6) 上野和行, 福本恭子, 土下喜正ら: 多数(732例)の日本人を対象としたシベンゾリン適正投与量の設定. *診療と新薬* 2010; 47: 559-63.
 - 7) Tsuchishita Y, Itho K, Mizokawa N, et al: Relationship between serum cibenzoline concentrations and hypoblycemia. *Jpn J Ther Drug Monitor* 2003; 20: 331-7.
 - 8) 上野和行, 川井仁之, 田中一彦ら: ピルジカイニドの体内動態の特徴と初期投与ノモグラムの検討. *Pharma Medica* 2003; 21: 165-71.
 - 9) Fukumoto K, Tanemura M, Tsuchishita Y, et al: Effect of protein binding of pilsicainide on the pharmacokinetics. *Drug Metabol. Pharmacokin* 2005; 20: 183-6.
 - 10) Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, et al: Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 178-81.

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:jscm2015@pcojapan.jp



日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

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

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

第2章 目的および事業

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

第4条 本会は第3条の目的を遂行するために次の事業を行う。

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

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

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

第4章 役 員

第6条 本会に次の役員をおく。

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

第7条 役員を選出法と任期

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

第8条 役員の職務

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

1. 投稿の種類

- 1) 総説 (Review) 原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。
- 2) 原著論文 (Original article) 基礎および臨床研究に関する論文。
- 3) 症例報告 (Case report) 症例提示を目的とした論文。
- 4) 短報 (Short communication) 基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたすもの。
- 5) 書簡 (Letter to editor)

2. 原稿の体裁

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

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

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

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

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

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

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

6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3-4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

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

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

7. 本文の体裁

原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献

(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。

8. 文献

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

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

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

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

(例) Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Phyladelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.

9. 投稿に際しての注意事項

1) 倫理面および倫理審査結果の記載

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

2) 利益相反状態の記載

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

3) 二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

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

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

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

10. 原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

送信先 submit@jsccm.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

2014年のノーベル物理学賞は赤崎 勇教授、天野 浩教授、中村修二教授の日本人3人に贈られた。受賞理由の青色発光ダイオードの発明により、産業界や我々の身近な生活でも多くの革命を引き起こした。日本ではこの3人が活動の場としてきた応用物理学の分野の研究活動は盛んで、世界をリードしている。中村教授が問題を提起してきた研究環境の違いや問題点は医学分野でもあるものの、日本からの医学論文の減少は他の原因も含めて憂慮すべき問題であろう。

今回発刊する12月号は九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座 廣岡良隆教授の主催により福岡で開催された第35回学術集会の特集号でもある。廣岡会長の「臓器間情報ネットワークの理解と介入による循環制御」のテーマに循環器内科、心臓血管外科、薬理学、生理学、麻酔科と幅広い分野からこれまでの研究成果を含めて発表があった中から一部を原稿にいただいた。参加出来なかった方々にも、この分野での最近のトピックがわかりやすく紹介されており、今後の臨床、研究に役立つものと期待する。

情報があふれる現在、消化しきれないほどの情報を取捨選択する能力も必要となる。特に他分野の状況については専門領域の雑誌では少し難解な部分もある一方で、ネットから得られる情報はその根拠が不確かなものも多く、科学的な根拠を確かめるのが難しい。その点においてはこの雑誌ではそれぞれの分野で進んでいる研究内容も含めて幅広く知識をupdateすることが可能である。生命科学の分野では専門分化していく中で、個々の分野を極めるのも重要であるが「臓器間情報ネットワーク」いう第35回大会のテーマのように、ヒトの成り立ちは細胞間、臓器間のネットワークを基本としている。同じように医療分野でも他分野とのネットワークの中で成立していることを実感出来るのがこの雑誌の醍醐味だと思う。

(山浦 健)

- ・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3号 (2014)

公開日／ 平成26年12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／ (株)宇宙堂八木書店
 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
 電話 03-3552-0931
 ファクシミリ 03-3552-0770
 原稿投稿先／ submit@jsccm.jp