



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集 第35回総会シンポジウム3 『重症心不全とデバイス治療』

総説

敗血症性ショックの初期循環管理～どこをどのようにして目指せばよいのか

原著

Changes in cerebral oxygen saturation during pediatric surgery in patients with cyanotic and non-cyanotic congenital heart defects

症例

Hypothermia after accidental intrathecal administration of high-dose morphine

関連学会印象記

2014 Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists(ASA)

American Heart Association Scientific Sessions 2014

欧州心臓病学会 (ESC 2014)

留学速報

アイオワ大学

文献紹介

新著紹介

循環生理

機器紹介

ネーザルハイフロー (NHF™) を供給する F&P850 システムを使用した、
Optiflow™ 鼻カニューレ

質疑応答

C型慢性肝炎の治療の変遷と今後の展望について教えてください

会告

循環制御・目次

第 36 巻第 1 号(通巻 124 号)

巻頭言

循環制御医学会に寄せて.....山田芳嗣... 1

特集

「シンポジウム 3 : 重症心不全とデバイス治療」

1. 適正な患者選択とは?.....絹川弘一郎... 2
2. 重症心不全に対する補助人工心臓治療の現況と展望.....小野稔... 4
3. 九州大学病院ハートセンターにおける補助人工心臓の現状と課題.....田ノ上禎久... 6

総説

敗血症性ショックの初期循環管理～どこをどのようにして目指せばよいのか.....志馬伸朗... 11

原著

Changes in cerebral oxygen saturation during pediatric surgery in patients with cyanotic and non-cyanotic congenital heart defects.....Nobuhiro Tanaka... 18

症例

Hypothermia after accidental intrathecal administration of high-dose morphine.....Shinya Kanazawa... 25

関連学会印象記

- 2014 Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists (ASA)
(10月11～15日 米国ルイジアナ州 ニューオーリンズ).....畠山登... 28
- American Heart Association Scientific Sessions 2014.....大賀泰寛... 31
- 欧州心臓病学会 (ESC 2014) (2014年8/30～9/3 : Barcelona, Spain).....高木洋... 34

留学速報

アイオワ大学.....篠原啓介... 37

文献紹介

- I.....木下浩之... 41
- II.....杉町勝... 42
- II.....伊藤浩司... 43

新著紹介

循環生理.....畠山登... 45

機器紹介

ネーザルハイフロー (NHFTM) を供給する F&P850 システムを使用した、
OptiflowTM 鼻カニューレ.....公文啓二... 46

質疑応答

C型慢性肝炎の治療の変遷と今後の展望について教えてください.....金守良... 53

会告

- 第36回日本循環制御医学会総会案内..... 59
- 日本循環制御医学会会則..... 60
- 投稿規定..... 62

編集後記

.....廣岡良隆... 64

巻頭言

循環制御医学会に寄せて

山田 芳嗣*

昨年5月に行われた第61回日本麻酔科学会学術集会では、会長を務めるにあたって、テーマを「Anesthesiology—Impact at present and potential for the future」と決めさせていただいた。その趣旨は、日本麻酔科学会設立60年という節目の時期にあたり、現在までの道程を振り返り、現在の立ち位置を多面的に確認することで、麻酔科学の未来への可能性を見通すことができるのではないかと期待したからである。時代の経過の中で、医学や医療は格段に進歩し、一方で社会をとりまく状況は大きく変化した。現在までに麻酔科学が成し遂げてきたことや、現在の医療における麻酔科の重要性を学術集会で取り上げて議論することで、将来の医学・医療において麻酔科の発揮しうる潜在的能力、すなわち麻酔科学に「何ができるか、何をやるべきか」ということを予見したいと考えた次第である。

循環制御医学会も設立30数年になると思う。やはり3分の1世紀という長い年月の間に、そのコンテンツも大きな変遷があったものと思われる。複数の診療科や研究科が参集する学会は運営が難しい。循環生理学、循環器内科、心臓外科、集中治療、麻酔科が興味と意義を共有できる研究対象を恒常的に維持していくのは容易いことではないだろうと考える。おそらくその中心をなす部分は臨床循環生理であると思うが、循環生理は日常的に臨床で使う基本的な概念や病態解釈の基盤となる枠組みとして確立して久しいがゆえに、多くの人が新規の課題として研究に取り組むのはかえっ

て困難な状況になってしまった。

私が専門とする呼吸生理学も非常に似通った状況がある。小規模の研究会ではあるが、40年続いた「臨床呼吸生理研究会」を存続させるのに、困難な状況がこの5年間くらい続いている。呼吸生理は日常診療の中に深く入り込んで臨床遂行に不可欠な知識・技能にはなっているものの、新たな研究的な取り組みが不要になったわけではない。例えば急性肺障害患者の機械換気における食道内圧測定は、最近では国際的にも重要な検討課題になっているが、本邦における研究活動の低調さに対しては残念な思いを抱いている。

しかし、現在、医療では診療の連携が高度化し、麻酔科と循環器科、心臓外科との間でも手術患者の手術前の心臓評価、大血管や大動脈弁のハイブリッド手術におけるハートチーム体制、補助人工心臓や心臓移植も含めた集学的心不全治療など、格段に協働して診療にあたる機会が増えている。診療科横断的に医学的な議論や検討ができる学会の場合は、益々貴重であると思われる。

こうした状況をふまえると、循環制御医学会も現在までに成し遂げてきたことを総括し、未来を志向して「何ができるか、何をやるべきか」を明確にすることが重要なのではないかと考える。臨床判断の基盤を形成しているという意味で循環制御学の必要性は揺るぎのないものである。多大な労力を払い、学会を支えてきた先生方に深大な敬意を捧げるとともに、今後の進展に大きな期待を寄せるものである。

*東京大学大学院医学系研究科生体管理医学講座麻酔学

特集

「シンポジウム3：重症心不全とデバイス治療」

1. 適正な患者選択とは？

絹川 弘一郎*

現存する薬物治療・非薬物治療を集学的に行って最適化された治療の下でもなお改善しない心不全をステージ D と呼ぶ^{1,2)}。このステージ D 心不全においては心臓移植が患者の QOL と生命予後を根本的に改善する唯一の方法である。我が国においては 1997 年に臓器移植法が制定され心臓移植への道が開かれたものの年間の心臓移植施行件数は 10 例程度にとどまり、2010 年の改正法施行後もいまだ 40 件に満たない状況が続いている。このようにきわめて少ないドナーの下でわれわれはステージ D 心不全患者の治療にあたる必要があり、次善の策として補助人工心臓治療を積極的に推進している。現在の補助人工心臓は年々デバイスとしての進化が進み、QOL も予後も飛躍的に改善する。特に体内植込型 LVAD はそれまで使用されてきた体外設置型 VAD と異なり、退院可能であり、デバイス故障も少なく、血栓形成や感染症も比較的控制しやすく、長期の待機にふさわしいものと考えられる。この植込型 LVAD は現在我が国において心臓移植へのブリッジ使用としてのみ保険償還されており、ガイドラ

インにその適応基準が定められている(表)³⁾。

ここでまず注目したいのは心臓再同期療法の取り扱いである。ステージ D と呼ぶからには適応に基づいて心臓再同期療法も施行されており、そのうえで反応しなかったという症例がこれまで VAD の適応とされてきたが、そもそも NYHA IV に至った心不全症例では心臓死を予防する効果に乏しいことは COMPANION のサブ解析からも明らかである⁴⁾。最近、静注強心薬に依存している患者では左脚ブロックを比較的多く含む群においても心臓再同期療法によるリバースリモデリングを生じないと報告されており⁵⁾、直接予後を検討したものではないにせよ、静注強心薬依存状態での心臓再同期療法の意義を再考すべきと思われる。東大病院において移植適応検討を行ってきた症例について 2012 年以前の症例では 3 分の 2 が心臓再同期療法導入済みであったが、2013 年以降は導入済みの症例は 3 分の 1 にとどまっている。2013 年の AHA のガイドラインで心臓再同期療法をステージ D 心不全の rescue therapy とし位置づけるべきではないと初めて明記された

表

植込型LVADの適応基準

a. 重症度

心機能・ステージ	NYHAクラス III～IV(IVの既往あり), ステージD
Profile	主として2-3(1については要検討), modifier A

b. 年齢, 体格, 肥満

年齢	65歳未満
BSA・BMI	BSAはシステム個別に設定, BMI<25

c. 薬物治療, 心臓再同期療法

薬物治療	ACE阻害薬/ARB, β遮断薬, アルドステロン拮抗薬, などのGDMTが最大限試みられたが, 現在は静注強心薬(または補助循環)に依存
心臓再同期療法	適応に応じて施行, ただし必須でない

d. 補助循環(IABP, PCPS(ECMO:膜型人工肺), 体外設置型VAD)

補助循環	(静注強心薬または)IABP, 体外設置型VADなどに依存(PCPSについては要検討)
------	---

JCS 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン
GDMT, Guideline determined medical therapy

*東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座

意義は大きく¹⁾、最低限 COMPANION 試験⁴⁾で組み入れられた ambulatory NYHA IV すなわち静注強心薬に依存しない状態でのみ NYHA IV 度の患者では心臓再同期療法を考慮するということが求められる。

静注強心薬依存状態というのを INTERMACS は profile 3 と定義する²⁾。より重症な profile 1-2 の状態は他臓器不全が生じており、VAD 術後の予後も依然として profile 3 には劣ることが示されている。すなわち、VAD の適応を血行動態的にいえば静注強心薬依存ではあるが臓器不全が生じていない profile 3 は最適である。より軽症例については東大病院において移植適応とされた患者の予後を検討することから外来通院可能な profile 4-6 であっても BNP > 740 pg/mL の場合には VAD の適応を考えても良いと思われた⁶⁾。特にこのような症例に致死性の心室性不整脈を生じる事例が多く(突然死として2年で50%程度)、突然死を回避できない。少なくとも植込型 LVAD を装着していれば心室細動に至っても突然死を回避することは十分可能であると考えられ、早目の装着が推奨される。

また移植を目標としない長期在宅治療に対して現在我が国では保険適応はないものの、欧米で destination therapy と呼ばれているものであり、すでに QOL や予後を有意に改善することが確立している³⁾。我が国においても早期の導入が望まれる。65 歳以上で臓器障害のない profile 3、若年で癌の既往があり完全寛解になっているが5年経過していない症例などが destination therapy の対象と考えられている。

文 献

- 1) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239.
- 2) Kinugawa K: How to treat stage D heart failure? –When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps?–. *Circ J* 2011; 75: 2038-45.
- 3) 許 俊鋭. 重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン. <http://wwwj-circorjp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_hpdf. 2013.>
- 4) Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al: Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204-12.
- 5) Adelstein E, Bhattacharya S, Simon MA, et al: Comparison of outcomes for patients with nonischemic cardiomyopathy taking intravenous inotropes versus those weaned from or never taking inotropes at cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 857-61.
- 6) Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al: Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 2014; 78: 1396-404.

特集

「シンポジウム3：重症心不全とデバイス治療」

2. 重症心不全に対する補助人工心臓治療の現況と展望

小野 稔*

重症心不全に対する補助人工心臓(VAD)治療は、1967年に米国における人工心肺離脱困難症例に対する心機能回復へのブリッジ成功以来大きく進歩してきた。わが国においては1980年代に体外設置型VADの治験が行われ、1994年に体外循環離脱困難や心筋梗塞などに伴う急性心原性ショックに対して保険適用されることになった。当時はbridge to recovery(BTR)を目的とした補助であった。1997年に臓器移植法が制定され、わが国でも心臓移植が実施可能となったが、脳死ドナーが極端に少ないために、移植待機期間は程なく2年を越えるようになった。欧米ではすでに、植込み型補助人工心臓が移植への橋渡しbridge to transplant(BTT)として優れた成績を挙げていた。2001年当時はわが国には体外設置型VADしかなく、これを使用して2年以上入院生活を伴うBTTを行わざるを得なかった。脳血管障害やカニューレ出口部感染などの合併症も少なくなかった。

欧米においては、2003年頃から大型の第1世代拍動流VADに代って小型の連続流VADが登場した。米国ではHeartMate IIのBTT治験は2005年に開始されたが、2008年に承認されてから植込み数は爆発的に増加した。わが国においては、国産のEVAHEARTが2005年、DuraHeartが2008年、Jarvik 2000が2008年、HeartMate IIが2010年、HVADが2014年にBTT目的での治験が開始された。EVAHEARTとDuraHeartは2010年4月、HeartMate IIは2013年4月、Jarvik 2000は2014年1月にそれぞれ保険適用を受け、BTTを行う体制は欧米と同等か、4機種をそろえている点では欧米以上のプラットフォームが整った。

重症心不全は年齢とともに増加し、心臓以外の他臓器障害を合併していることも多く、また、脳死臓器提供にも制限があるために、すべての症例が心臓移植の適応にはならない。米国では、移植適応にならない重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療(Destination therapy: DT)の有効性をREMATCH trialで証明した¹⁾。その後、

HeartMate IIがDT治験の飛躍的に優れた成績²⁾をもって米国で承認されると、VAD装着は年間3,000例を越えるに至った。2013年以降は、米国におけるVAD装着の約半数がDT目的での装着である。わが国でも、DT治療の必要が強く認識され、2015年からDT治験が開始される見込みである。

米国では、INTERMACS(Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)と呼ばれるVADの登録システムが2006年から稼働している。ここでは、7段階のVAD装着前の重症度分類が定義されている(表)。Profile 1はcrash and burnと呼ばれるPCPS依存状態のような状態、profile 2は他臓器障害を伴う強心薬依存状態、profile 3は安定した強心薬依存状態、profile 4~5はambulatory class IVである。米国におけるVAD装着後の1、2年生存率はそれぞれ約80%、70%であるが、この成績はINTERMACS重症度に応じていることが明らかとなった³⁾。現在、BTTではprofile 2~3、DTでは3~4が適応となる最適の状態と考えられている。

わが国では、適正な植込み型VAD治療を行うために、施設基準と実施医基準が定められている。2014年現在全国で33施設が施設認定を受けている。米国と同等のJ-MACSと呼ばれるVAD登録システムが稼働しており、装着数や合併症などについて定期的にデータが発表されている。これによると2014年7月3日までに264例の植込み型VAD装着が行われ、最近では年間装着数が120例に迫っている。装着後1、2年生存率はいずれもほぼ90%と欧米を凌ぐ結果である。最近のわが国の心臓移植の平均待機期間が約900日であることを考慮すると、さらに長期の安全な補助が必要となってくる。

植込み型補助人工心臓は小型化が進みつつあり、HeartMate IIでは体表面積1.3m²、Jarvik 2000では1.1~1.2m²まで装着が可能である。現在治験審査中のHVADは欧米で1.0m²までの装着が行わ

*東京大学大学院医学系研究科心臓外科

表

	INTERMACS profile (J-MACS profile)	ニックネーム	VAD装着の猶予
1	Critical cardiogenic shock (重症心原性ショック)	Crash and burn (壊滅的状态)	数時間以内
2	Progressive decline (不安定な強心薬依存)	Sliding fast (崖っぷち)	数日以内
3	Stable but inotrope dependent (安定した強心薬依存)	Dependent stability (退院ができない)	数週間以内
4	Resting symptoms (繰り返す心不全入院)	Frequent flyer (常連心不全患者)	数ヶ月以内
5	Exertion intolerant (外出困難な心不全)	House-bound (自宅安静)	
6	Exertion limited (外出制限の強い心不全)	Walking wounded (著しい外出制限)	
7	Advanced NYHA III		

れている。わが国における早期の承認が待たれる。しかし、これよりも体格が小さな小児への適用は難しい。この目的では小児用 Berlin Heart Excor が欧米を中心に使用されている。米国では 2011 年 12 月に FDA の承認を受けた⁴⁾。わが国では東京大学が主幹施設となり、大阪大学、国立循環器病研究センターを含む 3 施設で治験が行われ、2015 年秋までには承認される見通しである。これは、ニプロ東洋紡型 VAD と同様の駆動原理を有する空気駆動体外設置型 VAD である。体重 3kg の新生児から 50kg 超の青少年までの装着を可能とするために、10cc、25cc、30cc、50cc、60cc(2015 年からは 15cc も追加される)のポンプを取り揃えている。Berlin Heart Excor の導入は、これまで ECMO が唯一の補助循環装置であった小児心不全における治療体系を大きく変えていくものと期待される。

植込み型 VAD の導入は重症心不全患者の安全で QOL の高い外来治療を可能とした。VAD 装着前は 100%が NYHA IV 度であったにも関わらず、6 ヶ月後には装着患者の 90%が NYHA I~II 度になり、職場復帰や復学を果たす患者も少なくない。VAD を携えての出張や小旅行も可能となった。今後、DT の治験が開始され、さらには数年後には

日常診療として行われることになると思われる。また、今後 QALY (Quality adjusted life year) などによる費用対効果の解析が進むにつれて、植込み型 VAD 治療は大きな展開を見せるものと期待される。

文 献

- 1) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
- 2) Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-51.
- 3) Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, et al: Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 555-64.
- 4) Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med* 2012; 367: 532-41.

特集

「シンポジウム3：重症心不全とデバイス治療」

3. 九州大学病院ハートセンターにおける 補助人工心臓の現状と課題

田ノ上 禎 久^{*1}、肥 後 太 基^{*2}、
砂 川 賢 二^{*2}、富 永 隆 治^{*1}

要 旨

本センターにおける VAD 治療の現状と課題を報告する。九州大学病院ハートセンターにおいて、重症心不全 52 症例に対し 56 回の補助人工心臓 (VAD) を装着した。男性 42 例、女性 10 例で、年齢は 9 歳から 67 歳、体重は 24.0~100 kg、BSA は 0.99~2.15m²であった。原心疾患は拡張型心筋症 29 例、虚血性心筋症 8 例、拡張相肥大大型心筋症 3 例、心サルコイドーシス 3 例、その他 9 例。左心補助が 54 例、両心補助が 2 例であった。空気駆動式体外設置型のニプロ (東洋紡) VAD 25 例、旧型植込型の Novacor 2 例、短期補助用体外設置型の BVS5000 8 例、そして、2011 年春より順次保険償還された植込型左心補助人工心臓 (LVAD) は 21 例を経験した。その内訳は DuraHeart 3 例、EVAHEART 10 例、HeartMateII 5 例、Jarvik2000 2 例、HVAD 1 例であった。11 例が心臓移植を終了し (渡航移植 1 例)、4 例が離脱、15 例が移植待機中で (全例、新型植込型 LVAD)、1 例が Destination Therapy、21 例が死亡した。新型植込型 LVAD 装着後、死亡例はないが、6 例に脳合併症を併発した。新型植込型 LVAD は在宅医療を可能にする VAD であるが、介助者の問題からくる職場の受け入れ困難、自動車の運転ができないための行動範囲の制限等の数々の問題が解決しておらず就労率は低い。3~5 年以上の心臓移植待機期間に伴う在宅医療の長期化から、患者、介助者の自己管理が緩慢になる例を認め、再教育、精神的ケアが必要となっている。本センターでの移植を希望し、九州の他施設で植込型 LVAD を装着された患者は 6 症例となった。九州内の植込型補助人工心臓実施施設増加に伴い、地域連携の強化が重要となっている。これらの様々な問題に対応すべく、多職種メンバーからなる VAD チームを設立し、VAD 装着患者、装着予定患者の情報交換と共有とスタ

ッフ間の連携を深めている。また、患者、介助者の情報交換の場として「VAD 患者さんの集い」を企画している。

緒 言

本邦の補助人工心臓 (ventricular assist device: VAD) の現状は海外とは違う特殊な事情にある。世界的には様々な補助人工心臓が臨床使用されているが、つい最近の 2011 年春まで本邦では旧型の空気駆動式体外設置型のニプロ (東洋紡) VAD¹⁾しか使用できない状況であった。現在、4 機種²⁾の植込型左心補助人工心臓 (left ventricular assist device: LVAD)、DuraHeart (テルモ)²⁾、EVAHEART (サンメディカル技術研究所)³⁾、HeartMateII (Thoratec)⁴⁾と Jarvik2000⁵⁾が保険償還され使用可能であり、HVAD⁶⁾が臨床治験中である。最近、短期使用目的の体外設置型 VAD である AB5000 (Abiomed)⁷⁾が使用可能になり、短期使用目的の VAD が 2 機種になった。

九州大学病院は、2003 年 6 月に心臓移植認定施設に承認され、2005 年 2 月に九州で初めての心臓移植を施行した。2006 年 4 月に循環器内科と心臓血管外科の病棟、手術場、ICU、CCU、心臓カテーテル検査室、心臓超音波検査室を集約させたハートセンターが北棟 3 階に設立され、2009 年 9 月に外来棟が同じく 3 階に新しくオープンし、循環器系疾患患者を同一フロアで加療できるようになった。2011 年 3 月、植込型補助人工心臓実施施設となった。本センターでは、重症心不全の患者を初め、成人を含む先天性心疾患、心臓弁膜症、虚血性心疾患、ステント治療を含む大血管疾患まですべての循環器疾患の患者に対し、心臓血管外科、循環器内科と小児循環器グループが共同で治療にあたっている。本センターにおける VAD 治療の現状と課題を報告する。

*1九州大学病院ハートセンター心臓血管外科

*2九州大学病院ハートセンター循環器内科

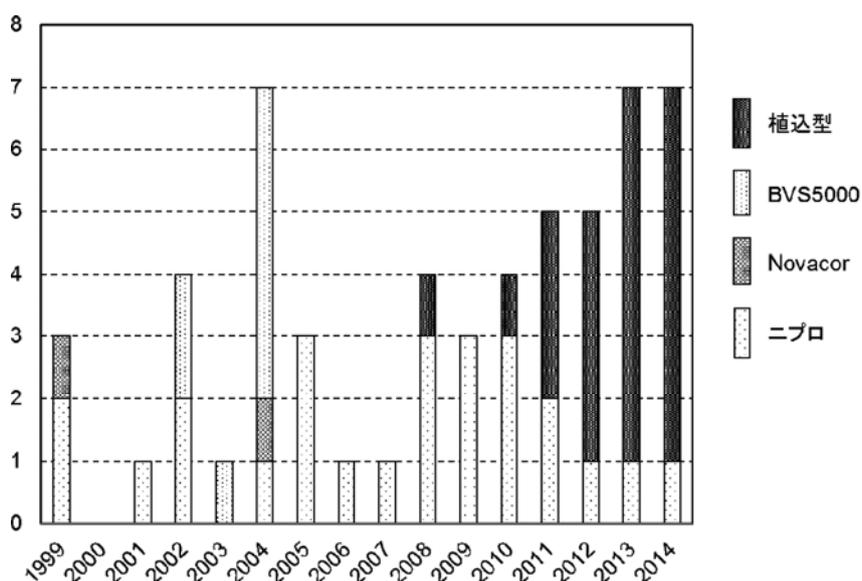


図 1

対 象

本センターにおいて、1999年から2014年10月までに、重症心不全52症例に対し56回の補助人工心臓を装着した。男性42例、女性10例で、年齢は9歳から67歳(平均43歳)、体重は24.0~100kg(平均55.9kg)、BSAは0.99~2.15m²(平均1.61m²)であった。原心疾患は拡張型心筋症29例、虚血性心筋症8例、拡張相肥大型心筋症3例、心サルコイドーシス3例、その他9例。左心補助が54例、両心補助が2例であった。ニプロVAD25例、旧型植込型LVADのNovacor2例、短期補助用体外設置型のBVS50008例、そして、2011年春より順次保険償還された新型植込型LVADは21例を経験した。その内訳はDuraHeart3例、EVAHEART10例、HeartMateII5例、Jarvik20002例、HVAD1例であった。

結 果

52例中、11例が心臓移植を終了し(渡航移植1例)、4例が離脱、15例が移植待機中で(全例、新型植込型LVAD)、1例がDestination Therapy(DT)、21例が死亡した。2011年以降は、新型植込型LVADの装着数が年時増加している(図1)。

新型植込型LVADの臨床成績を、2011年春までは短期使用目的のVADであるのかかわらず心臓移植までの橋渡し(bridge to transplant: BTT)としても使用されていた体外設置型のニプロVADと比較したものを表1に示した。新型植込型LVADを装着した21例中、5例が心臓移植を終了し、16例が稼働中で、離脱例、死亡例はない。比較として、本センターでBTTを目的としてニプロVADを装着した17症例を対象とした。6例が心臓移植

表 1

	植込型 n=21	ニプロ BTT n=17
心臓移植終了	5	6
離脱	0	1
稼働中	16	0
離脱前死亡	0	10

を終了、1例が離脱、10例が移植待機中に死亡した。新型植込型LVAD症例とニプロVAD症例の生存率(図2)を示す。

新型植込型LVADの合併症に関しても、同様にニプロVADと比較したものを表2に示した。主要感染症は2例とニプロVADの12例に比べて少ない。しかしながら、脳合併症はニプロVADの11例に比べれば少ない傾向にはあるが、脳梗塞2例、脳出血4例の6例に併発した。さらにニプロVADではなかった消化管出血を1例、溶血を1例、右心不全を1例、そして、中等度以上の大動脈閉鎖不全(AI)を植込み後に3例併発した。新型植込型LVAD症例とニプロVAD症例の主要感染症回避率(図3)と脳合併症回避率(図4)を示す。

新型植込型LVADは在宅医療を可能にするVADであるが、総のべ入院日数の総のべ補助日数に対する割合は30.7%であった。NYHAは術前平均3.8度から1年後1.2度に改善し、ほとんどの症例がNYHA1度であった。QOLの指標であるEQ-5Dは術前平均54.6から1年後82.1に改善、神経認知機能の検査であるTMT-Bは術前平均125秒から1年後103秒に改善した。介助者の問題からくる職場の受け入れ困難、自動車の運転ができないための行動範囲の制限等の数々の問題が解決しておらず就労率4例のみと低い。3~5年以上の心

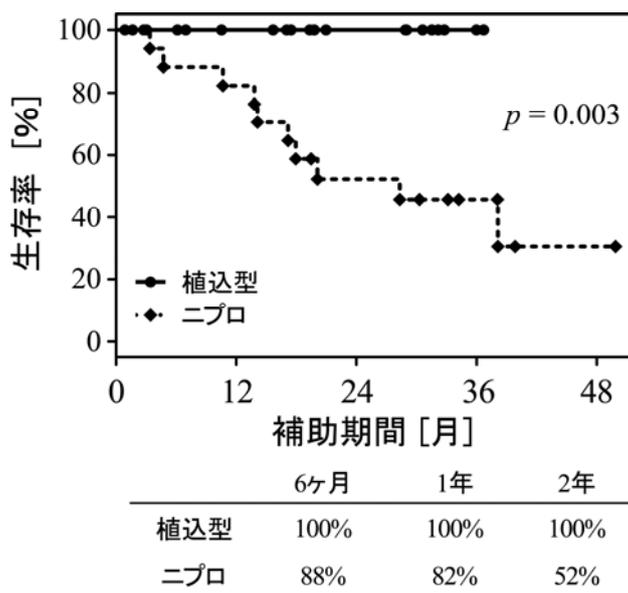


図2

表2

	植込型 n=21	ニプロ BTT n=17
主要感染症	2	12
脳合併症	6	11
梗塞	2	3
出血	4	8
消化管出血	1	0
溶血	1	0
右心不全	1	0
大動脈閉鎖不全	3	0

臓移植待機期間に伴う在宅医療の長期化から、患者、介助者による器機の取り扱いなどの自己管理が緩慢になる例を認め、再教育、精神的ケアが必要となっている。

考 察

植込型 LVAD は長期(数か月以上)の使用を想定して開発が進められたシステムで、ポンプを体内に設置し、ドライラインを体外に導き、コントローラとバッテリーに接続して使用する。左室心尖部に脱血管を縫着挿入し、送血管の人工血管を上行大動脈に端側吻合する。在宅復帰が可能で、体外設置型 VAD と比べて、患者の QOL は極めて高いものとなる。現在、DuraHeart、EVAHEART、HeartMateII、Jarvik2000 の4機種が保険償還されているが、保険適応は BTT に限定されている。急性心筋梗塞や劇症型心筋炎に続発する心原性ショックや心肺蘇生後の症例に対し、初めから植込型 LVAD の装着はできないため、ニプロ VAD もしくは AB5000 の体外設置型の短期使用型 VAD を装着した後、全身状態の回復を見てから植込型

LVAD に移行すべきかどうか判断する(bridge to decision: BTD)。移行すべきと判断された後、短期使用型 VAD から長期使用型としての植込型 LVAD に移行する(bridge to bridge: BTB)。本センターでは、他県から IABP と PCPS が装着された状態でのヘリによる緊急搬送の当日にニプロ VAD を装着し、全身状態が安定した後、EVAHEART を装着した心サルコイドーシスの1例⁸⁾と他院で BTD としてニプロ VAD を装着され、転院後に HeartMateII を装着した拡張型心筋症の1例を経験している。

本センターでは、VAD の駆動状態の確認を、医師、人工心臓管理技術認定士を含む臨床工学技士と看護師が連携して毎日行っている。ニプロ VAD に関しては、血栓の有無、連結部の確認も行っている。VAD 装着患者の管理の特殊性として、人工物が慢性的に皮膚を貫通していることがある。ニプロ VAD の場合は、送血、脱血のための太いカニューラが皮膚を貫通し、体外の血液ポンプに連結される。植込型 LVAD の場合は体内の血液ポンプと体外のコントローラとバッテリーを繋ぐドライラインが皮膚を貫通する。この皮膚貫通部の管理が LVAD 装着患者の予後と QOL を大きく左右する。本センターではニプロ VAD を LVAD として装着する場合、カニューラ皮膚貫通部の皮膚感染が、深部感染、敗血症へ増悪するのを予防する目的で、カニューラは腹腔内を通過するように留置固定している⁹⁾。植込型 LVAD のドライライン皮膚貫通部、ニプロ VAD カニューラ皮膚貫通部の管理は、極力消毒を行わずに洗浄中心とし、WOC(Wound, Ostomy, Continence)スタッフ、看護師の協力下に VAD 装着後早期から積極的に水道水によるシャワー浴を行っている。このことが

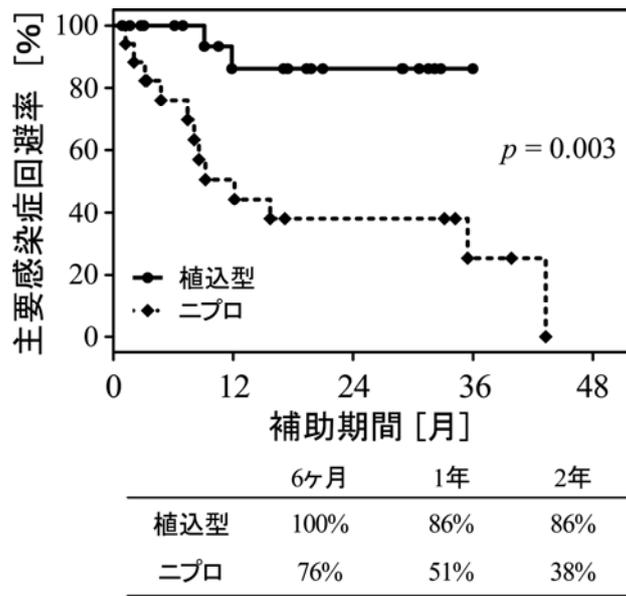


図 3

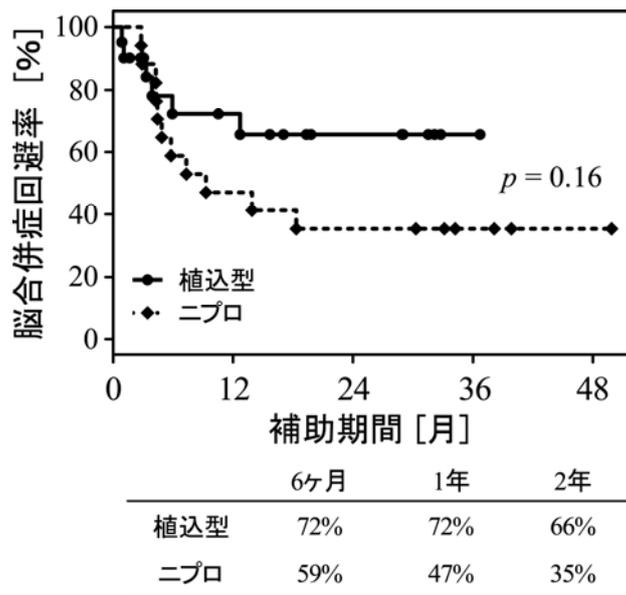


図 4

本センターにおける植込型 LVAD 装着後の主要感染症回避率が高いことの一助と考えている。

VAD は人工物であるので、抗凝固療法が必要である。装着手術が終了し、止血確認後、ヘパリンの持続投与を開始し、経口摂取が可能になってから、ワーファリンと抗血小板剤による抗凝固療法を開始する。ワーファリンのコントロールは PT-INR 値で管理するが、目標値は装着した LVAD によって異なる。本センターでは、ニプロ VAD の PT-INR 目標値を 3.0~4.5 としているが、適正値には症例差があり、4.0 以上に保っても血栓形成を繰り返す症例もあり、時にその管理に難渋する。新型植込型 LVAD の場合は、DuraHeart が 2.0

~2.5、EVAHEART が 3 前後、HeartMateII が 1.8~2.5、Jarvik2000 が 1.8~2.5、HVAD が 2.5 前後で管理している。抗血小板剤の併用はアスピリンを原則とし、必要に応じ、チクロピジンやクロピドグレルに変更している。新型植込型 LVAD の抗凝固コントロールはニプロ VAD より容易であるが、一方で、脳梗塞、脳出血の脳合併症の頻度に大きな差がないことは問題点であり、今後の課題である。

他の新型植込型 LVAD 装着後の合併症に、消化管出血、溶血、右心不全、中等度以上の AI があり、これらの合併症は BTT を目的としたニプロ VAD 装着後では認めていない。特に、植込型 LVAD

装着後の AI の進行は問題である。原因は非拍動流であることと推測されているが、明確なエビデンスはない。また、大動脈弁の開放を維持することが、AI の進行を予防されるとされており、本センターの症例も同様の傾向を認めている。具体的には可能な限り LVAD の流量を減じ、自己心拍出を促すことで大動脈弁を開放させることになるが、最小推奨流量まで減じても大動脈弁が開放しないほど自己の心機能が低下している症例もあり、解決には至っていないのが本センターの現状である。

本邦の心臓移植待機期間は3~5年以上であり、欧米の BTT 期間は3~6ヶ月である。本邦の BTT 期間は、欧米の DT 期間に匹敵する。心臓移植待機期間が長期であることは VAD 補助期間が長期であることになる。VAD 装着に伴う合併症のリスクは時間と共に増大することを考慮すれば大きな問題である。さらに、患者、介助者の LVAD 植込み後の退院当初の緊張感が薄れ、自己管理が緩慢になる例を認めている。再教育、および、精神的ケアが必要となっている。特に緊急時の対処法に関しては、定期的な再確認が重要である。同時に、どこまでやっていいのかという自由度の指標も課題である。現状では植込型 LVAD 患者が自動車を運転することは許可することはできないが、就職や QOL の問題とのからみもあり、検討すべき課題である。

現在、本邦での植込型 LVAD の適応は BTT に限定されており、心臓移植代替治療としての DT は認可されていない。本邦の心臓移植の適応年齢が65歳未満であるため¹⁰⁾、65歳以上の症例は、植込型 LVAD の保険適応がない。植込型 LVAD と心臓移植の適応が同一であることは問題であり、今後、年齢に関する改正、DT 適応の保険償還について、議論されるものと考えられる。長期在宅治療である DT を見越した準備態勢が必要である。

本センターはこれらの様々な問題に対応すべく、医師、看護師、WOC スタッフ、臨床工学技士、理学療法士、管理栄養士、歯科医、歯科衛生士の多職種メンバーからなる VAD チームを設立し、VAD 装着患者、装着予定患者の情報交換と共有とスタッフ間の連携を深めている。また、患者、介助者の情報交換の場として半年おきに、「VAD 患者さんの集い」を企画し、VAD 治療に関する勉強会、患者と介護者間のコミュニケーションの場を設けている。

2011年春、新型植込型 LVAD が保険償還された

当初は九州内の植込型補助人工心臓実施施設は本センターだけであった。その後、九州内の実施施設は増加し、それに伴い地域連携の強化が重要となっている。他施設で本センターでの移植を希望して植込型 LVAD を装着された患者は6症例となり、今後も増える予定である。現在、本センターでは、更なるチーム医療体制の充実に模索し、施設間の相互連携を確立させ、情報の共有に努力している。

文 献

- 1) Takano H, Nakatani T: Ventricular assist systems: experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 317-22.
- 2) 野尻知里: 植込型補助人工心臓 DuraHeart. *Clinical Engineering* 2008; 19: 644-53.
- 3) 山崎健二: 本邦発の次世代型補助人工心臓 EVAHEART. *循環制御* 2008; 29: 50-5.
- 4) Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al: HeartMate II Clinical Investigators: Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885-96.
- 5) Westaby S, Banning AP, Jarvik R, et al: First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet* 2000; 356: 900-3.
- 6) Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, et al: Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system. *ASAIO J* 2010; 56: 285-9.
- 7) Samuels LE, Holmes EC, Garwood P, et al: Initial experience with the Abiomed AB5000 ventricular assist device system. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 309-12.
- 8) Ushijima T, Tanoue Y, Hirayama K, et al: A case of conversion of a NIPRO ventricular assist system to an EVAHEART left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2013; 16: 248-52.
- 9) Ushijima T, Tanoue Y, Onitsuka H, et al: Operative modification for the prevention of device-related infection during NIPRO extracorporeal left ventricular assist device implantation. *J Artif Organs* 2014; 17: 220-7.
- 10) 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植の適応 <<http://plaza.umin.ac.jp/~hearttp/>>

総説

敗血症性ショックの初期循環管理 ～どこをどのようにして目指せばよいのか

志馬 伸朗*

要約

敗血症性ショックの予後を改善する重要な治療介入に、診断早期の循環/酸素代謝蘇生がある。2000年以降、早期目標指向型治療のアルゴリズムに基づく早期の蘇生が重要とされてきた。平均動脈圧と動脈血乳酸値を主な治療目標とし、リンゲル液などの補正品質液を初期1時間で30ml/kgあるいは2,000mlを目処に急速投与すると共に、ノルアドレナリンなどの血管作動薬を使用する。しかし、輸液製剤・循環作動薬の選択、中心静脈圧や中心静脈血酸素飽和度などその他の循環指標の使用、アルゴリズムの使用などが議論され続けている。また、過剰すぎる輸液の弊害も指摘されている。最近のエビデンスを踏まえ概説する。

はじめに

2013年3月に、敗血症診療に関連するふたつの重要なガイドラインが発表された。日本版敗血症診療ガイドライン：The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis (以下日本版ガイドライン)は、日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会より報告された日本独自のガイドラインである¹⁾。一方、Surviving sepsis campaign guidelines 2012 (SSCG2012)は、2004年に初めて報告され、2008年に改訂された国際的ガイドラインの再改訂版である²⁾。これらのガイドラインは、重症敗血症/敗血症性ショックという一般的かつ重篤で死亡率の高い病態を対象としており、これを診療の参考とすることで敗血症患者の予後改善を目指している。なかでも、認識早期の迅速な循環/酸素代謝蘇生は、患者生命予後に影響する重要な介入として、両ガイドラインにおいて強調されている。本稿では、敗血症性ショック患者の初期循環/酸素代謝蘇生に関して、現在もお議論となっている点、1)輸液選択、2)循環作動薬、3)管理目標(ゴール)の設定、4)アルゴリズム、5)過剰輸液、に焦点を置き、クリニカルエビデンスに焦点を置

いて概説する。

Early goal-directed therapy: EGDT とは?

敗血症性ショック患者の初期に、循環/酸素代謝指標目標への早期到達を目指す治療が早期目標指向型治療(Early goal-directed therapy: EGDT)である。敗血症性ショック患者では、高サイトカイン血症に関連した静脈系拡張に伴う前負荷の低下、動脈系拡張による組織灌流に有効に寄与しないシャント血流の増大、毛細血管拡張による間質への水分漏出、および心機能障害(収縮障害あるいは/および拡張障害)により、組織循環不全が生じうる。これに対しては、大量の輸液により循環血液量を維持するとともに、血管収縮薬を中心とした循環作動薬による循環維持が必要である。循環不全を放置すれば、酸素代謝異常から多臓器障害を来し、不良な転帰に関連するため、早期にこれを改善することが重要である。

2001年 Rivers らは、救急外来で発生した敗血症性ショック症例を対象として、EGDTの有用性を評価した。図1に示すようなアルゴリズムで6時間以内の目標達成を目指した場合、そうでない場合に比べて有意の生命予後改善(在院死亡率46.5%→30.5%)を認めた³⁾。アルゴリズムの骨子は、中心静脈圧8~12mmHgを目指した急速大量輸液、MAP>65mmHgを目指した血管収縮薬の投与、そして、ScvO₂≥70%をめざした赤血球輸血の組み合わせである。本研究は、敗血症性ショックを対象として劇的な死亡率改善を示した重要なRCTであり、SSCG2012での3時間及び6時間バンドル(表1)の主要な要素を占めている¹⁾。本研究を含め、13研究を対象としてEGDTの有効性を評価したメタ解析では⁴⁾、6時間以内の早期のEGDTプロトコールを行った7研究で、死亡の相対リスクが有意に低下したことも示されている(0.77[0.67~0.89]、p<0.0001)。従って、6時間をめどに早期の循環蘇生を完遂することには意義があると考えられるが、その手法や目標値につ

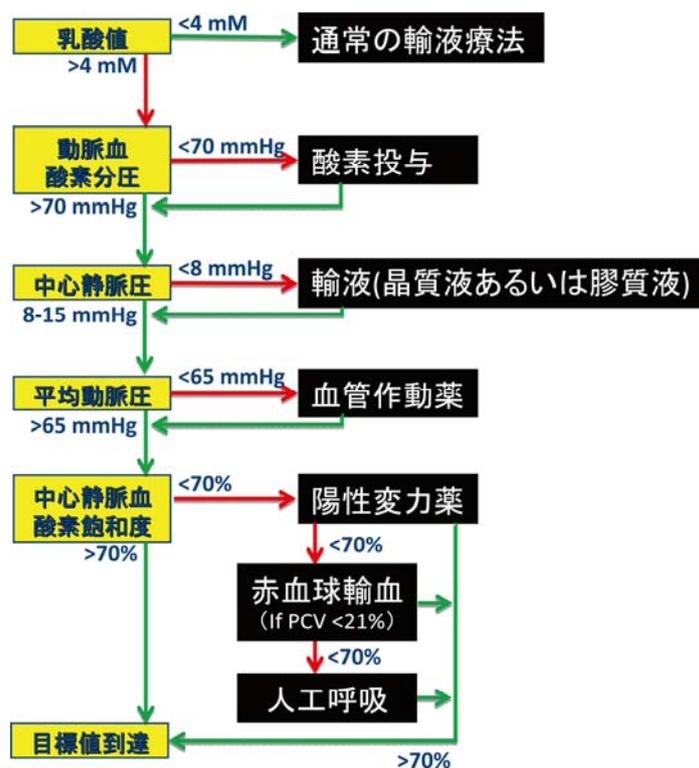


図1 オリジナル early goal-directed therapy アルゴリズム

Rivers らによるオリジナルの早期目標指向型治療 (early goal-directed therapy: EGDT) アルゴリズムを示す。

表1 敗血症バンドル

項目	内容
3 時間バンドル	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血液培養 2. 乳酸値測定 3. 適切な抗菌薬を投与 4. 30ml/kg の急速等張輸液負荷
6 時間バンドル	<ol style="list-style-type: none"> 1. MAP ≥ 65mmHg となるよう血管収縮薬投与 2. CVP あるいは ScvO₂ 測定 3. 乳酸値の再測定

CVP, central venous pressure; MAP, mean arterial pressure; ScvO₂, oxygen saturation in superior vena cava
文献 1 を参考に和訳、一部改変した。

いては、議論が残っている。

輸液は何を使用するか？

輸液の種類は、依然として論争の中である。過去に敗血症性ショックを含むショックに対する急速補液療法で用いられてきた代表的な輸液を表 2 にまとめた。ショック患者全般における晶質液とアルブミン液の効果比較では、両群間で生命予後に差はないものの、敗血症性ショックのサブグループではアルブミンが有利である可能性も示唆されていた^{5,6)}。なお、古典的には晶質液はその 1/4 のみが血管内にとどまるとされ、期待する血管内容量の 3~4 倍程度の投与が必要とされて

きた。しかし、前述の SAFE 研究結果からは、膠質液の 1.5 倍の投与で同等の循環改善効果が得られることも示されている⁵⁾。敗血症時には毛細血管の異常な透過性上昇が生じているため、アルブミンを負荷しても間質へ漏れ、却って浮腫を悪化させる懸念もある。2014 年、1,818 名の重症敗血症/敗血症性ショック患者を対象として、血清アルブミン値 3.0g/dL を目標に 20%アルブミンを投与した群と、晶質液のみを投与した群を比較した多施設 RCT では⁷⁾、28 日死亡率はアルブミン群 31.8%対晶質液群 32.0%で有意差はなかったが、敗血症性ショック患者(1,121 人)におけるサブグループ解析では、アルブミン投与は有意に死亡率

表2 各種輸液の組成

	血漿	5%アルブミン	6%ヒドロキシエチルデンプン	生理食塩水	乳酸リンゲル液
Na ⁺ , mEq/L	135-145	148	154	154	131
K ⁺ , mEq/L	4.0-5.0	0	0	0	4.5
Ca ⁺ , mEq/L	2.2-2.6	0	0	0	2.7
Cl ⁻ , mEq/L	95-110	131	154	154	109
乳酸, mEq/L	0.8-1.8	0	0	0	28
血清浸透圧, mOsm	291	250	308	308	280
コロイド	35-45	5%アルブミン	6%ヒドロキシエチルデンプン (MW=130,000)	0	0

低下に関与した (43.6% vs. 49.9%, $p=0.03$)。一方、2014 年に報告された敗血症患者を対象としたメタ解析で⁸⁾、アルブミン輸液群は、晶質液輸液 (相対リスク 0.93, $p=0.07$) およびアルブミン以外の膠質液 (相対リスク 1.04, $p=0.76$) と比較して、死亡率に影響を与えなかった。

晶質液の選択肢には、生理食塩水とリンゲル液がある。生理食塩水はコストが安い、ナトリウム濃度やクロール濃度が高く緩衝液が入っていないために、“非生理的”であり (表2)、大量使用により希釈性アシドーシスや高クロール血症を来す懸念がある。高クロール性アシドーシスに伴い、腎傷害が発生する危険性が懸念されてきた。集中治療患者を対象としたメタ解析において、生理食塩水など Cl 濃度が高い輸液 (111mmol/L 以上) の使用は、急性腎障害の発生率増加に関連していたが、死亡率には有意差がなかった⁹⁾。

Rochwerg らによる体系的レビュー&ネットワークメタ解析では¹⁰⁾、14 研究 18,916 名の敗血症患者データを解析対象としたが、調整晶質液 (リンゲル液) あるいはアルブミンが、それぞれ生理食塩水あるいはスターチ製剤に比べて生命予後を改善することを示した。

まとめると、リンゲル液あるいはアルブミンを使用するのがよいと考えられるが、その優劣は明確でない。現在、乳酸リンゲル液と 4%アルブミンの効果を直接比較する大規模多施設研究 (RASP 研究, NCT01337934) が進行中であり、結果を待ちたい。現時点では、臨床現場での使用の容易性やコストも踏まえ、リンゲル液を第一選択とすることが理にかなっている。急速加圧も可能な 1L のソフトバッグ製剤を使用し、体温低下を回避するために暖めておくのがよいと思われる。

循環作動薬はどうするか

敗血症性ショックのうち、血管拡張し末梢が暖かい温ショックを呈する場合、血管収縮薬 (ノルアドレナリン、ノルアドレナリンとバゾプレシン

の併用など) をまず投与することは理にかなっている^{11,12)}。ドパミンは、少量では血管拡張作用を有し、また心房細動などの不整脈発生率が高まる危険性があることから、第一選択として使用する根拠に乏しい¹²⁾。一方、心機能が低下し、末梢が冷たい場合 (冷ショック) では、陽性変力作用を有する薬剤の併用も考慮される。この場合、アドレナリン、ドブタミン、ホスホジエステラーゼ III 阻害薬等を併用することになるが¹⁴⁾、各薬剤間の優劣を直接比較した検討はなく、今後の検討課題である。少なくとも、使用前で循環指標と心臓超音波検査による連続的心機能評価を行い効果を再評価することが望ましい。

目標(ゴール)は何か?

Rivers らが用いたオリジナルの目標値 (図1) に加え³⁾、日本版敗血症診療ガイドラインで示されたアルゴリズム (図2) が診療の参考とされてきた²⁾。ただし、これら具体的なパラメータ毎の目標数値は、わかりやすい一方で、臨床的有用性や適応の妥当性について疑問視されているものもある。特に、中心静脈カテーテルの挿入を必要とする中心静脈圧 (central venous pressure: CVP) あるいは中心静脈血酸素飽和度 (central venous oxygen saturation: ScvO₂) は、現実的には 2 割未満しか測定されていないとの報告がある¹⁴⁾。なお、敗血症性ショック時の肺動脈カテーテルの使用意義はないとされ、SSCG でも使用しないことが推奨されている¹⁾。

CVP という圧指標が、適正な循環血液量ひいては心臓前負荷、あるいは輸液反応性の指標になり得るか否かに関しては疑問である¹⁵⁾。また、8~12mmHg の目標値を、絶対的指標とすべきか、また、陽圧換気中にも同様に用いるべきか、不明である。

ScvO₂ の連続測定のためには、専用カテーテル (Presep カテーテルTM) が必要であり、間歇的測定は手技上の煩雑さやあるいは感染リスクを鑑みる

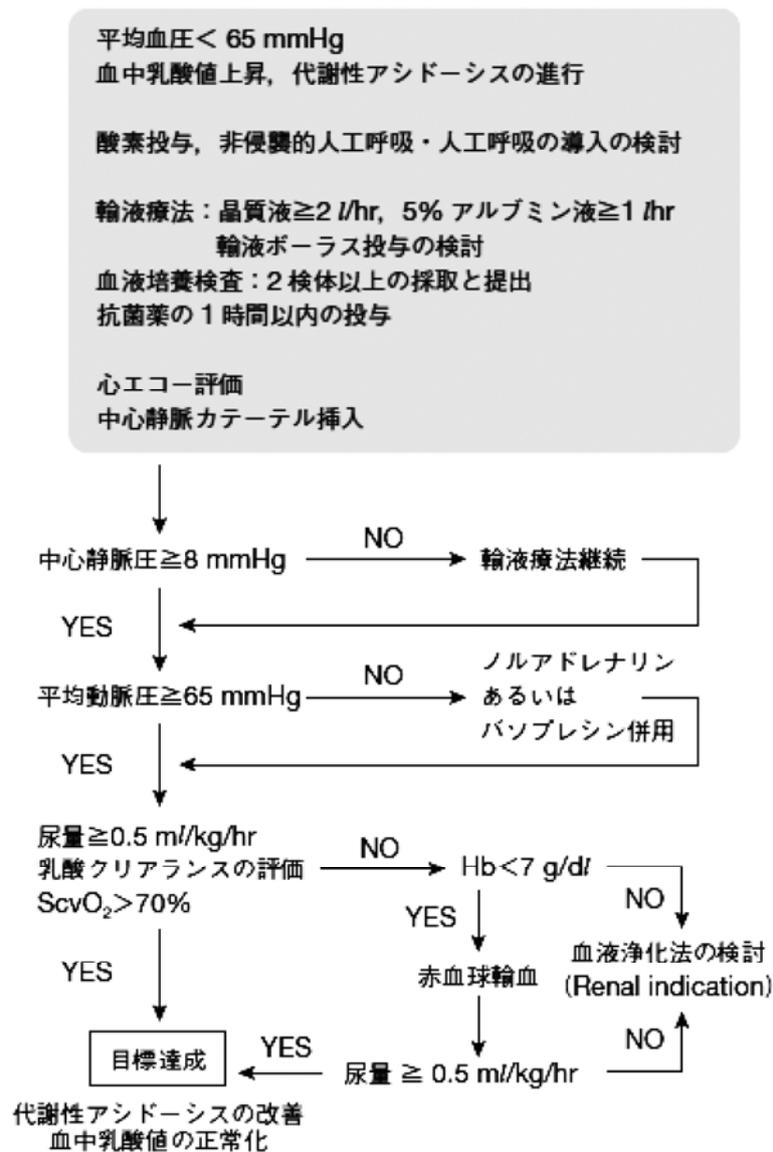


図2 日本版敗血症診療ガイドラインにおけるEGDTアルゴリズム

日本版敗血症診療ガイドラインに記載されたEGDTアルゴリズムを示す。オリジナルEDTに比べ、評価指標としての乳酸クリアランス、治療介入としての血液浄化法が含まれている点などの差異がある。

と勧められない。さらに、敗血症性ショックの多くは、末梢シャント血流の増加に伴う組織酸素摂取異常により、ScvO₂は高値となりうる。ScvO₂は低過ぎる場合も高過ぎる場合も組織酸素代謝は異常であることが示唆され、敗血症患者の循環管理指標として必ずしも適切でないかもしれない。

ICUにおいて高乳酸血症を呈した患者で、乳酸値の連続測定と、低下度合い(最大値の $\leq 20\%$)を上記の治療目標に組み入れた場合(early lactate directed therapy: ELDT)、臓器不全の程度や生命予後(43.5% vs 33.9%)が改善する可能性が示されている¹⁶⁾。一方、300例の重症敗血症/敗血症性ショック患者に対し、初期蘇生の目標に乳酸値変化(2時間以内に10%以上低下)と、ScvO₂($\geq 70\%$)とを目標にする場合と比較したところ、生命予後に

は遜色がなかった(23%対17%)との報告もある¹⁷⁾。最新の報告では、6時間以内の乳酸値の正常化は、生存の最大の予測因子である¹⁸⁾。乳酸値測定は、血液ガス分析と同時に行えるコストの低い簡便な手法であり、連続測定を行ってゴールの一つとすることが可能であろう。

他の循環指標に関して、動脈血圧の呼吸性変動を元にしたstroke volume variation (SVV)は、 $< 10\%$ が正常で、 $> 13\%$ の場合、容量不足を示唆する¹⁹⁾。ただし、不整脈のない調節呼吸下での使用が正確な測定の前提となることに注意が必要である。SVVは輸液負荷による反応性を評価することで、輸液負荷の可否を類推することもできる。一方、静脈系の充満度や心筋のパフォーマンスは超音波検査によっても評価できる。陽圧換気下での下

大静脈径の虚脱は、循環血液量不足の指標となる²⁰⁾。虚脱率 36%を閾値とすることで輸液反応性を評価できるとの報告もある²¹⁾。敗血症性ショックの治療目標として使用しうるか否かに関して、虚脱率 30~50%を用いることが有望とする報告もあるが²²⁾、更なる知見集積が必要であろう。

まとめると、現時点で循環管理の目標とすべき真のゴールは明らかではない。平均血圧と乳酸値といった古典的かつ侵襲度の比較的低い指標を基本としながら、心臓超音波検査を補助的に用いることが現時点では標準的であろう。中心静脈カテーテル(ひいては、ScvO₂、CVP 測定)の適応は、その侵襲性やコスト、さらには非熟練医師に対する教育的効果も踏まえた上で決定するのが妥当であろう。

EGDT アルゴリズムの再検証

2014 年、Rivers らの古典的な EGDT アルゴリズムを再評価する二つの重要な大規模 RCT が報告された。ProCESS 研究は、米国の成人敗血症性ショック患者 1,341 名を対象に、患者を 3 群(EGDT プロトコル群、中心静脈カテーテル留置を必須とせず収縮期血圧(100mmHg)、ショックインデックス(0.8)、尿量を指標とした標準治療プロトコル群、プロトコルも用いない通常治療群)の 3 群に分け、60 日死亡率を最終転帰として評価した²³⁾。その結果、60 日死亡率は EGDT 群 21.0%、プロトコル群 18.2%、通常治療群で 18.9%で有意差を認めず、90 日死亡率や 1 年死亡率も同様であった。プロトコル群では通常治療群と比較して補液の量や血管作動薬の使用が有意に多かった。一方、ARISE 研究は、オーストラリア/ニュージーランドの成人敗血症性ショック患者 1,588 人を対象とし、EGDT 群と通常治療群に群分けした²⁴⁾。90 日死亡率は EGDT 群 18.6%、通常治療群 18.8%で、有意差はなかった。治療開始から 6 時間以内の輸液量、血管収縮薬投与量、赤血球輸血量、ドブタミン使用量は EGDT 群で有意に多かった。

これらの結果からは、必ずしも古典的な EGDT アルゴリズムに沿わなくてもよい可能性が示唆される。しかしながら、この二つの RCT におけるコントロール群の死亡率が極めて低い(18%台)ことには注目すべきである。これは、ガイドラインの普及などに伴い、特に重要な初期大量輸液(30ml/kg あるいは 2,000ml を概ね 1 時間以内に投与する)の概念が常識化したこと、EGDT 以外の敗血症診断治療が改善したこと、また、対照群が経験豊富な救急集中治療医によって管理されていることが原因と思われる。EGDT の概念も未普及でかつ死亡率が依然として高いような臨床現場では、明確なデジタル数値を指針とした古典的

アルゴリズムに従うことが依然として求められる可能性があり、一方、集中治療医の配備された集中治療室に敗血症性ショック患者を集約して治療することが望ましいことも示唆される。

過剰輸液の弊害

EGDT は大量急速輸液を前提としている。Rivers 論文での、初期 6 時間の輸液量は約 5,000ml である³⁾。ProCESS²³⁾あるいは ARISE²⁴⁾研究でも、EGDT 群と非 EGDT 群で、群割り付けまでに概ね 2,300/2,200ml および 2,500/2,600ml の初期輸液、割り付け後 6 時間以内に 2,800/2,300ml および 2,000/1,700ml(合計で約 5,100/4,500ml および 4,500/4,300ml)の大量輸液が行われている。概ね初期の 1 時間以内の急速輸液には異論は少ないと思われるが、その後の輸液管理については、過剰すぎる輸液が、不良な転帰に関連する危険性を含め調整する余地がある。

敗血症性ショックへの過剰輸液が第 1 病日で 67%、第 3 病日で 48%にみられたとの報告がある²⁵⁾。初期 12 時間の輸液量が 10,000ml を超えた群では、より少量であった群に比較して生命予後が有意に不良であったとする報告もある²⁶⁾。過剰すぎる輸液は肺障害や消化管縫合不全の危険因子ともなり得る。動脈圧を過度に高めるまで輸液を継続しないこと、循環が安定したら除水を考慮することも重要である。肺エコーにより肺水腫の程度を連続評価し過剰輸液の指標とする試みもあるが²²⁾、どこまでが過剰輸液であり、さらには“過剰性”をどのように評価するかは今後の検討課題といえる。

おわりに

敗血症性ショック患者の循環管理では、適切な輸液と血管収縮薬の使用により早期の循環安定と酸素代謝の改善を目指すことが患者予後の改善に繋がる。今後、適切な目標指標と閾値、あるいは過剰輸液の評価と撤退目標などに関する知見集積が求められる。とりわけ、より非侵襲的で、かつ簡便な循環指標の確立が、引き続き模索される必要がある。

著者には開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.

- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013; 20: 124-73.
- 3) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- 4) Gu WJ, Wang F, Bakker J, et al: The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis—earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 570. [Epub ahead of print]
- 5) SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper J, Finfer S, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874-84.
- 6) Annane D, Siami S, Jaber S, et al; CRISTAL Investigators: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1809-17.
- 7) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412-21.
- 8) Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
- 9) Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, et al: Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015; 102: 24-36.
- 10) Rochwerg B, Alhazzani W, Jaeschke R, et al: Albumin administration in patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 319-20.
- 11) Vasopressin and Septic Shock Trial Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877-87.
- 12) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
- 13) Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al: Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34: 917-22.
- 14) O'Neill R, Morales J, Jule M: Early goal-directed therapy (EGDT) for severe sepsis/septic shock: which components of treatment are more difficult to implement in a community-based emergency department? *J Emerg Med* 2012; 42: 503-10.
- 15) Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134: 172-8.
- 16) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 752-61.
- 17) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303: 739-46.
- 18) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al: Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2013; 143: 1548-53.
- 19) Marx G, Cope T, McCrossan L, et al: Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 132-8.
- 20) Khwannimit B, Bhurayanontachai R: Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 2: 64-9.
- 21) Feissel M, Michard F, Faller JP, et al: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1834-7.
- 22) Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, et al: Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1734-9.
- 23) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-93.
- 24) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al:

- Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496–506.
- 25) Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al: Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock* 2015; 43: 68–73.
- 26) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259–65.

Initial hemodynamic management of septic shock ~where is and how to get the goal ?

Nobuaki Shime*

*Emergency & Critical Care Medicine, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan

Provision of early hemodynamic and oxygen transport resuscitation is one of the key components to improve outcome of the septic shock patients. Since year 2001, importance of achieving a goal in a context of early, quantitative goal-directed therapy (EGDT) has been implicated. Prompt administration of crystalloids such as Ringer's solutions by 30 ml/kg or 2,000 ml, in combination with vasopressors represented by

noradrenaline, with referring mean arterial blood pressure and arterial lactate level has been accepted as a useful treatment option. Controversy exists, however, regarding the type of fluids, utilization of universal algorithm including other hemodynamic parameters, or vasopressors/inotropes. Avoidance of excess fluid administration is also currently debated. This concise review will discuss current evidence on the aforementioned controversies.

Keywords : septic shock, hemodynamic management, early-goal directed therapy

(CircCont 36: 11~17, 2015)

原著

Changes in cerebral oxygen saturation during pediatric surgery in patients with cyanotic and non-cyanotic congenital heart defects

Nobuhiro Tanaka*¹, Hideo Tokuyama*¹, Yosuke Uchida*¹,
Yuji Morimoto*¹, Tsuyoshi Tachibana*²

Abstract

The clinical significance of cerebral oxygen saturation (rSO₂) measured by near-infrared spectroscopy during pediatric cardiac surgery has not been determined yet. We therefore evaluated the patterns of rSO₂ changes during pediatric cardiac surgery in patients with cyanotic and non-cyanotic heart defects and also evaluated the causes of changes from the physiological data.

One hundred eleven children under 6 years old who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) for congenital heart defects were divided into cyanotic and non-cyanotic groups. rSO₂ was measured every 5s throughout the surgery. The values were averaged before, during and after CPB. Intraoperative physiological data were collected at the start of surgery (T1), 5 min after the start of CPB (T2) and 10 min after the end of CPB (T3).

There were 58 patients in the non-cyanotic group and 53 patients in the cyanotic group. In the non-cyanotic group, the average rSO₂ during CPB was significantly lower than before and after CPB, and the mean arterial pressure and hemoglobin concentration were significantly lower at T2. In the cyanotic group, there were no significant differences of the average rSO₂ among the periods, although the physiological data, including the PaO₂ and hemoglobin levels, dramatically changed.

The patterns of rSO₂ changes during pediatric cardiac surgery with CPB were different between the cyanotic and non-cyanotic groups. Various changes of physiological data might affect the

changes of rSO₂. The diversity of rSO₂ changes may be one of the causes of the non-establishment of rSO₂ monitoring in pediatric cardiac surgery.

Key words: cerebral oxygen saturation, pediatric heart surgery, cyanosis, cardiopulmonary bypass

Introduction

Cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy is widely used in cardiac surgery¹. In adult cardiac surgery, recent reports demonstrated the validity and importance of the monitoring of regional cerebral oxygen saturation (rSO₂)²⁻⁴. In pediatric cardiac surgery, Fenton et al. reported that the values of rSO₂ prior to the induction of anesthesia predicted the mortality in 143 infants and children less than 18 years old⁵. MRI evaluation revealed that postoperative cerebral injury was related to lower rSO₂ during aortic clamping in 62 neonates with surgery for congenital heart diseases (CHD)⁶. On the other hand, another study reported that rSO₂ values during surgery were not related to early outcomes such as prism III scores, days intubated and days in the intensive care unit⁷. In a cohort of young infants with CHD, the neurodevelopmental outcomes measured using the Bayley Scales-III at 2 years of age were largely influenced by patient-related characteristics, but the predictive values of rSO₂ remained unclear⁸. A systemic review of the literature on CHD from 1950 to April 2007 also indicated that the data correlating near-infrared spectroscopy findings with indirect measures of the

*¹Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

*²Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

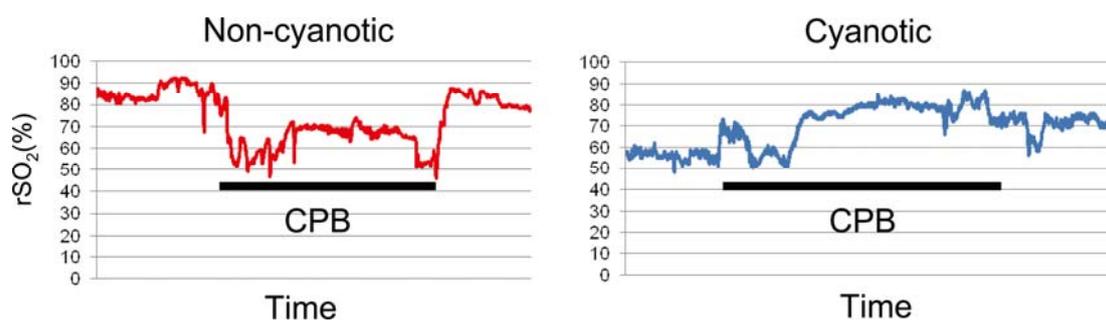


Figure 1 Representative intraoperative changes of rSO_2 values during the congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass.

Left: radical surgery for ventricular septal defect in a 3-year, 5-month-old patient. The rSO_2 values dramatically decreased during CPB.

Right: radical surgery for atrioventricular septal defect in a 6-month-old patient. Distinct changes of rSO_2 values were not observed before, during or after CPB and the pattern of changes was clearly different from the one in the non-cyanotic patient.

neurologic outcome and mortality were limited⁹). Thus the clinical significance of this technique in pediatric cardiac surgery has not been determined yet.

We sometimes observe distinct differences in the patterns of rSO_2 changes before, during and after cardiopulmonary bypass (CPB) in pediatric cardiac surgery according to the type of CHD, as shown in **Fig. 1**. We speculated that the patterns of rSO_2 changes during pediatric cardiac surgery were different between cyanotic and non-cyanotic CHD patients, and that this difference might contribute to the limited usefulness of rSO_2 monitoring. In this study, we therefore evaluated the patterns of rSO_2 changes in the cyanotic and non-cyanotic types of CHD during pediatric cardiac surgery with CPB and also evaluated the causes of changes in the intraoperative physiological data.

Patients and Methods

With approval of the Hokkaido University Hospital IRB for clinical research (011-0199), data from a database in Hokkaido University Hospital with 111 children under 6 years old who underwent cardiac surgery with CPB for CHD were retrospectively evaluated. The patients having extracardiac anomalies with more than minor severity or associated cardiovascular anomalies requiring aortic arch reconstruction such as aortic coarctation were excluded. The patients were divided into 2 groups according to whether CHD was cyanotic or non-cyanotic.

Anesthesia was conducted according to our institutional practice. Fentanyl and remifentanyl were supplemented with midazolam and sevoflurane as tolerated, and neuromuscular

blockade was achieved with rocuronium. Standard monitoring was used, including a femoral artery catheter for measurement of systemic arterial blood pressure and intermittent blood sampling and an internal jugular catheter for measurement of central venous pressure. The bypass circuit was primed with bicarbonate Ringer solution with or without red cell concentrates and/or fresh-frozen plasma. A nonpulsatile roller pump with a membrane oxygenator (Oxia, JMS, Tokyo, Japan) was used at a flow rate of 150 ml/min/kg. An α -stat strategy was used during core cooling. The techniques of deep hypothermic circulatory arrest and regional low-flow cerebral perfusion were not used. Methylprednisolone (25 mg/kg) and mannitol (6 mg/kg) were given to all patients at the initiation of CPB. Conventional ultrafiltration was used during CPB and modified ultrafiltration, after CPB.

The rSO_2 was measured with an INVOS 5100B (Somanetics, Troy, MI). After induction of anesthesia, Pediatric SomaSensors® (Somanetics, Troy, MI) were placed on the forehead according to the manufacturer's guidelines. After an accommodation period, data collection was begun and the data were downloaded to a storage disk every 5s throughout the surgery for further analysis. Average rSO_2 values from the start of surgery to the beginning of CPB (pre-CPB), during CPB (CPB), and from the end of CPB to the end of surgery (post-CPB) were calculated. The minimum rSO_2 value during surgery was recorded and the total duration of rSO_2 below 45% was calculated. The cutoff level of 45% for desaturation was decided based on a previous report⁷. Intraoperative physiological data were collected at the start of surgery (T1), 5 min after the start of CPB (T2) and

10 min after the end of CPB(T3). Measurement of systemic arterial blood pressure and blood sampling for blood gas analysis were performed through the femoral artery catheter. Mortality and neurologic complications one month after surgery were evaluated.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS (ver.17.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and the normality of distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Comparisons of perioperative variables and rSO₂ values between the groups were made using Fisher's exact test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. P < 0.05 was considered significantly different. Comparisons of rSO₂ among the periods and

intraoperative physiological variables at each time point were made using the Friedman test. When significance was seen, post hoc analysis with the Wilcoxon signed-rank test was conducted with a Bonferroni correction applied, resulting in a significance level of P < 0.017.

Results

There were 58 patients in the non-cyanotic group and 53 patients in the cyanotic group. The names of the congenital heart diseases in each group are listed in **Table 1**. The patients in the cyanotic group were significantly smaller and had worse risk adjustment for congenital heart surgery (RACHS-1) scores (**Table 1**). The operation, CPB, and cross-clamp times were significantly longer for the surgery in the cyanotic group (**Table 2**). There

Table 1 Preoperative characteristics

	non-cyanotic	cyanotic	P
Number	58	53	
Age (m)	20 (4-46.5)	7 (2-16.5)	<0.01
Body weight (kg)	9.6 (5.9-13.3)	7.1 (4.5-9.4)	<0.01
Sex (%male)	43.1	52.8	0.34
Name of Congenital heart diseases			
ASD	17		
VSD	34		
PS	4		
AVSD			
Incomplete	3		
Complete		10	
TOF		12	
PA		6	
TGA		8	
TA		1	
DORV		8	
TAPVR		3	
SV		3	
HLHS		2	
RACHS-1			
1	16		
2	41	22	
3	1	16	
4		12	<0.01*
5			
6		3	

Values are expressed as median (interquartile range). P values were determined using the Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. *: RACHS-1 scores were divided into 2 groups depending on whether the score was more than 3 or not.

ASD: atrial septal defect, VSD: ventricular septal defect, PS: pulmonary stenosis, AVSD: atrioventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PA: pulmonary atresia, TGA: transposition of great arteries, TA: tricuspid atresia, DORV: double outlet right ventricle, TAPVR: total anomalous pulmonary venous return, SV: single ventricle, HLHS: hypoplastic left heart syndrome

Table 2 Operative characteristics

	non-cyanotic	cyanotic	P
Operation time (min)	162 (134–221)	338 (265–420)	< 0.01
CPB time (min)	83 (64–112)	220 (155–282)	< 0.01
Cross-clamp time (min)	43 (18–59)	105 (75–131)	< 0.01
Temperature management during CPB			
normothermia	28	5	
mild hypothermia	25	19	
moderate hypothermia	5	11	< 0.01
deep hypothermia		18	
minimum rSO ₂ (%)	44 (38–49)	40 (33–50)	0.16
total duration of rSO ₂			
below 45% (min)	0 (0–3)	1 (0–17)	0.05

Values are expressed as median (interquartile range). P values were determined using the Mann-Whitney U test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. *: Temperature management was divided into 2 groups (normothermia and mild hypothermia vs. moderate and deep hypothermia).

Normothermia: The nadir of rectal temperature during CPB was above 36°C. Mild hypothermia: 32–36°C, moderate hypothermia: 28–32°C, deep hypothermia: below 28°C.

Table 3 Average rSO₂

	Pre-CPB	CPB	post-CPB	P1
Non-cyanotic	78 (69–84)	62 (57–62)*	73 (64–79)#	< 0.01
Cyanotic	63 (54–75)	66 (59–73)	67 (57–77)	0.09
P2	< 0.01	0.17	0.04	

pre-CPB: period from the start of surgery to start of CPB, CPB: period during CPB, post-CPB: period from the end of CPB to the end of surgery

Values are expressed as median (interquartile range).

P1 values were determined using the Friedman test among the periods.

*: significant against pre- and post-CPB by post-hoc analysis

#: significant against pre- CPB by post-hoc analysis

P2 values were determined using the Mann-Whitney U test comparing the non-cyanotic and cyanotic groups.

were significantly more incidences of moderate and deep hypothermia during CPB in the cyanotic group (**Table 2**).

Table 3 shows the changes in average rSO₂ in the non-cyanotic and cyanotic groups. The average rSO₂ during CPB significantly decreased compared to the pre-CPB values in the non-cyanotic group. After CPB, the average rSO₂ increased although it did not return to the pre-CPB values. On the other hand, there were no significant differences in the average rSO₂ among the periods in the cyanotic group. Average rSO₂ values at pre- and post-CPB in the non-cyanotic group were significantly higher than in the cyanotic group. The minimum rSO₂ values were not significantly different between the groups, although the duration of desaturation was significantly longer in the cyanotic group (**Table 2**).

Table 4 shows the changes in intraoperative physiological data in the non-cyanotic and cyanotic

groups. The mean arterial pressure and hemoglobin concentration at T2 were significantly lower than at T1 and T3 in the non-cyanotic group. In the cyanotic group, the median PaO₂ value at T1 was 55 Torr, which corresponded to 86% of SaO₂. The values of PaO₂ increased to the level of around 100% of SaO₂ during and after CPB. The hemoglobin concentration at T2 was also significantly lower than at T1 and T3 in the cyanotic group. No patient died or had neurological complications one month after surgery, although one patient in the cyanotic group had seizures 1 and 2 days after surgery.

Discussion

This study demonstrated that changes in average rSO₂ values before, during and after CPB in pediatric cardiac surgery for CHD were different between cyanotic and non-cyanotic patients. For

Table 4 Intraoperative physiological data

	T1	T2	T3	P1
Mean arterial pressure (mmHg)				
Non-cyanotic	51 (46–59)	39 (30–48) *	47 (43–50) *.#	< 0.01
Cyanotic	47 (43–51)	42 (36–53)	45 (41–52)	0.21
PaO ₂ (Torr)				
Non-cyanotic	167 (119–224)	384 (341–446) *	368 (244–434) *.#	< 0.01
Cyanotic	55 (47–73)	384 (359–434) *	224 (80–395) *.#	< 0.01
PaCO ₂ (Torr)				
Non-cyanotic	41 (37–44)	37 (35–41) *	46 (40–51) *.#	< 0.01
Cyanotic	42 (38–49)	36 (32–39) *	43 (37–48) #	< 0.01
Hemoglobin (g/dl)				
Non-cyanotic	10.2 (9.4–10.9)	7.4 (6.5–8.1) *	8.6 (7.2–12.9) #	< 0.01
Cyanotic	12.8 (11.4–14.4)	8.5 (8–9.6) *	12.7 (10.4–14.3) #	< 0.01

T1: at the start of surgery, T2: 5 min after the start of CPB, T3: 10 min after end of CPB
Values are expressed as median (interquartile range).

P1 values were determined using the Friedman test for comparison of T1, T2, and T3.

*: significant against T1 by post-hoc analysis

#: significant against T2 by post-hoc analysis

the non-cyanotic group, the average rSO₂ significantly decreased during CPB, whereas no significant changes were observed for the cyanotic group. Average rSO₂ values at pre- and post-CPB in the non-cyanotic group were significantly higher than in the cyanotic group. In addition, the total desaturation time of rSO₂ was longer in the cyanotic group. However, no patient died or had neurological complications one month after surgery in either group.

The cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) is calculated as

$CMRO_2 = CBF * (CaO_2 - CvO_2)$, where CBF is cerebral blood flow, and CaO₂ and CvO₂ are the oxygen contents of arterial blood and cerebral venous blood, respectively.

Because oxygen content ($= 1.34 * Hb * SO_2 + 0.0003 * PO_2$) can be approximated as $1.34 * Hb * SO_2$, $CMRO_2 = 1.34 * Hb * CBF * (SaO_2 - SvO_2)$ where Hb is hemoglobin concentration.

$$SvO_2 = SaO_2 - CMRO_2 / (1.34 * Hb * CBF).$$

Assuming that 25% and 75% of blood components in the brain exist in the cerebral arterial and cerebral venous vascular beds, respectively¹⁰⁾, $rSO_2 = 0.25 * SaO_2 + 0.75 * SvO_2 = SaO_2 - 0.56 * CMRO_2 / (Hb * CBF)$. Therefore, rSO₂ can be expressed as a function of SaO₂, CMRO₂, Hb, and CBF.

In the non-cyanotic group, the average rSO₂ significantly decreased during CPB. Similarly, the mean arterial pressure and hemoglobin concentration during CPB were significantly lower. Although the development of cerebral vascular

autoregulation is still controversial, it has been reported that rSO₂ can decrease in parallel with decreasing mean arterial pressure throughout cardiac surgery in infants and small children under 4 years old¹¹⁾. Accordingly, the decreases in the mean arterial pressure and hemoglobin concentration during CPB might contribute to the decrease in cerebral oxygenation. Moreover, the changes in the average rSO₂ in the patients with non-cyanotic CHD were compatible with those we previously reported¹²⁾. In that study, changes in cerebral oxygenation were continuously measured in 16 VSD patients by using another type of near-infrared spectroscope (NIRO 500: Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan). In 15 patients without complications, similar patterns of changes were observed. That is, brain tissue concentrations of oxyhemoglobin decreased during CPB, whereas there were no significant changes in brain tissue concentrations of deoxyhemoglobin.

Although there were no significant differences in the average rSO₂ among the three periods in the cyanotic group, general physiological data, including PaO₂ and hemoglobin, dramatically changed. Moreover, more than half of the patients were managed under moderate or deep hypothermia during CPB. Some changes might contribute to increased rSO₂, whereas others might decrease rSO₂. Accordingly, these mixed physiological changes might offset the changes in the average rSO₂.

Average rSO₂ values at pre-CPB in the

non-cyanotic group were significantly higher than in the cyanotic group. Fenton et al. reported that baseline rSO_2 recorded prior to the induction of anesthesia was lower in the L→R shunt without cyanosis than in other types of cardiac physiology⁵⁾. On the other hand, another study reported that rSO_2 before surgery in VSD patients was similar to that in healthy children and that it was significantly higher than in other types of congenital heart disease¹³⁾. Our results largely supported the latter findings.

In a study examining the changes in rSO_2 during infant heart surgery for TGA, TOF and VSD, the average rSO_2 during CPB was higher than that at pre- or post-CPB even in VSD patients, as for patients with TGA or TOF⁷⁾. That result was inconsistent with ours. One reason for the discrepancy may be the difference of temperature management. In that study, even VSD patients were managed under deep hypothermia, whereas mild hypothermia or normothermia was used for more than 90% of the non-cyanotic group in our study. These findings suggest that differences of the CPB management strategy affect the physiological changes, which influence the patterns of rSO_2 changes even if the type of CHD is the same.

One limitation of this study is that many kinds of CHD were included in each group. A prospective study will be necessary to evaluate the changes and their causes by focusing on targeted CHDs. Another one is that the time interval between the average rSO_2 and physiological data was different. Accordingly, there is a possibility that the physiological data did not reflect the changes in average rSO_2 values. However, what we wanted to know most in this study was the patterns of rSO_2 changes before, during and after CPB. The limited rSO_2 values just around the time of physiological examination may not represent the values during the entire phase. To further evaluate the relationship between the rSO_2 changes and physiological data prospectively, the establishment of more time points will be necessary. Third, we evaluated only mortality and neurological complications one month after surgery as outcomes. Thus, further prospective examination of outcomes, including long-term ones, will be necessary to evaluate the efficacy of rSO_2 monitoring.

In conclusion, our study demonstrated that the patterns of rSO_2 changes during pediatric cardiac surgery with CPB were different between cyanotic

and non-cyanotic CHD. It is suggested that various changes of physiological data affect the changes of rSO_2 . The diversity of rSO_2 changes may be one of the causes of the non-establishment of rSO_2 monitoring in pediatric cardiac surgery for CHD.

Conflict of interests: No

References

- 1) Kimatian SJ, Saliba KJ, Soler X, et al: The influence of neurophysiologic monitoring on the management of pediatric cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2008; 54: 467–9.
- 2) Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al: Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104: 51–8.
- 3) Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, et al: Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 58–69.
- 4) Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al: Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106: 840–50.
- 5) Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, et al: The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg* 2005; 190: 260–3.
- 6) McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al: Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 2007; 38 (2 Suppl): 736–41.
- 7) Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, et al: Cerebral oximetry during infant cardiac surgery: evaluation and relationship to early postoperative outcome. *Anesth Analg* 2009; 108: 1122–31.
- 8) Simons J, Sood ED, Derby CD, et al: Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 118–25.
- 9) Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, et al: Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know—a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 154–9, 9e1–12.
- 10) Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, et al: The influence of carbon dioxide and body position on near-infrared spectroscopic assessment of

-
- cerebral hemoglobin oxygen saturation. *Anesth Analg* 1996; 82: 278-87.
- 11) Hayashida M, Kin N, Tomioka T, et al: Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2004; 92: 662-9.
- 12) Morimoto Y, Niida Y, Hisano K, et al: Changes in cerebral oxygenation in children undergoing surgical repair of ventricular septal defects. *Anaesthesia* 2003; 58: 77-83.
- 13) Kurth CD, Steven JL, Montenegro, et al: Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 187-92.

症 例

Hypothermia after accidental intrathecal administration of high-dose morphine

Shinya Kanazawa*, Ryu Okutani*

Abstract

Although it is common to administer intrathecal morphine for relief of pain associated with cesarean section, persistent hypothermia is a little-known adverse effect of subarachnoid morphine administration. We report a case of persistent hypothermia after subarachnoid anesthesia during an elective cesarean delivery. The mother received subarachnoid anesthesia with 11 mg of hyperbaric bupivacaine along with an accidentally high dose of 1 mg of morphine. Shortly after delivery, her temperature was 36.1°C, decreasing at 2 hours after anesthesia induction to 34.0°C, in spite of active warming. At the time, the patient was heavily perspiring, and reported feeling hot and nauseous. Since the symptoms were suspected to be due to subarachnoid morphine, 0.2 mg naloxone was administered intravenously over a 10-minute period. Immediately after commencing naloxone administration, the patient felt cold and began shivering, her body temperature returned to 35.5°C after about 1 hour and did not decrease again, following which a stable course was observed. Delayed and persistent hypothermia attributed to accidental high-dose intrathecal morphine administration was reversed with naloxone administration.

Key words: hypothermia, intrathecal administration, high-dose morphine

Introduction

Intrathecal morphine is commonly used for acute postoperative pain management, because it provides effective and long-lasting pain relief. Especially in parturient women undergoing cesarean section, a small dose of morphine is often given as

subarachnoid analgesic. While the well known side effects of intrathecal morphine include pruritus, nausea, vomiting and respiratory depression, there is scant information available regarding persistent hypothermia. We report persistent hypothermia after subarachnoid anesthesia for elective cesarean delivery in a patient who accidentally received a high-dose of intrathecal morphine, which was soon reversed by intravenous administration of naloxone.

Case presentation

A 32-year-old woman (height 154 cm, weight 56 kg) carrying a single fetus was scheduled for elective cesarean section at 38 weeks of gestation. The pregnancy was uncomplicated and there were no particular health issues. Previously, the patient had uneventfully undergone cesarean delivery twice because of cephalopelvic disproportion.

Upon her arrival in the operating room, subarachnoid anesthesia was induced through the L3/L4 interspace with administration of 11 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine (2.2 ml) mixed with morphine (1 mg). The surgical procedure was completed uneventfully under subarachnoid anesthesia. A healthy 2,828 g girl with Apgar scores of 8 at 1 minute and 9 at 5 minutes was delivered. At the time of completion of the surgical procedure, the general condition of the mother was stable, including vital signs and an axillary temperature of 36.1°C. However, within 2 hours after completion of surgery, her axillary temperature decreased to 35.0°C despite an ambient temperature of 25°C. In spite of active warming with a forced-air warming device, her temperature continued to drop to 34.0°C over the next 3 hours. Interestingly, the patient was not aware of hypothermia and instead noted that she felt hot and was perspiring profusely, which required

*^{1,2}Department of Anesthesiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

frequent changes of clothing. The other measured parameters at this time were blood pressure of 89/46 mmHg, heart rate of 57 bpm, respiratory rate of 9 to 13/minute, and oxygen saturation of 93% while breathing ambient air. Hypesthesia in the lower extremities nearly disappeared. She also complained of nausea without vomiting. We soon performed an investigation of the anesthetic record and ampoules used during the procedure. However, 1 mg of morphine along with 11 mg of hyperbaric bupivacaine was noted to have been injected intrathecally through the spinal needle. Suspecting intrathecal morphine overdose due to the hypothermia in association with other symptoms, 0.2 mg of naloxone was administered intravenously over a 10-minute period. Soon after starting the naloxone injection, the patient felt cold and demonstrated extensive shivering, while her axillary temperature rapidly rose to 35.5°C over the next hour. Nausea and respiratory depression subsided thereafter (Figure).

The patient was monitored carefully after rewarming. No severe pain was noted and the rest of her postoperative course was stable.

Discussion

The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief related to cesarean section is becoming increasingly common. Although the number of reported cases of hypothermia due to intrathecal morphine injection have been increasing¹⁻⁵⁾, it seems that hypothermia associated with intrathecal

morphine is less recognized. Ryan et al. described a case of persistent hypothermia after subarachnoid anesthesia using intrathecal morphine, and reviewed another 6 case reports⁵⁾. They observed that all the patients had symptoms of nausea and diaphoresis, and none shivered or felt cold. The dose of intrathecal morphine in those cases ranged from 0.1 to 0.25 mg. In contrast, the present patient was accidentally administered 1 mg of morphine via the subarachnoid route. In current obstetric anesthetic practice, such a large dose of morphine is rarely used because of the possibility of severe side effects, such as respiratory depression, nausea, vomiting and pruritus. Therefore, much smaller doses are generally given for such a procedure, with 0.1 mg being the standard dose given for postoperative analgesia at our hospital in these cases. Different from local anesthetic administration, the use of epidural or intrathecal morphine, even at a large dose, has an extremely limited effect on the cardiovascular system, and rarely causes hypotension or bradycardia.

Subarachnoid anesthesia itself can induce a decrease in core temperature. However, a recent report by Hui et al. of a randomized controlled trial of 60 patients undergoing cesarean section suggested that even a small dose of intrathecal morphine (150 μ g) may intensify hypothermia⁶⁾. However, they only assessed intra-operative hypothermia, while several other case reports have noted hypothermia following administration of intrathecal morphine that occurred more than 1 hour after the operation,

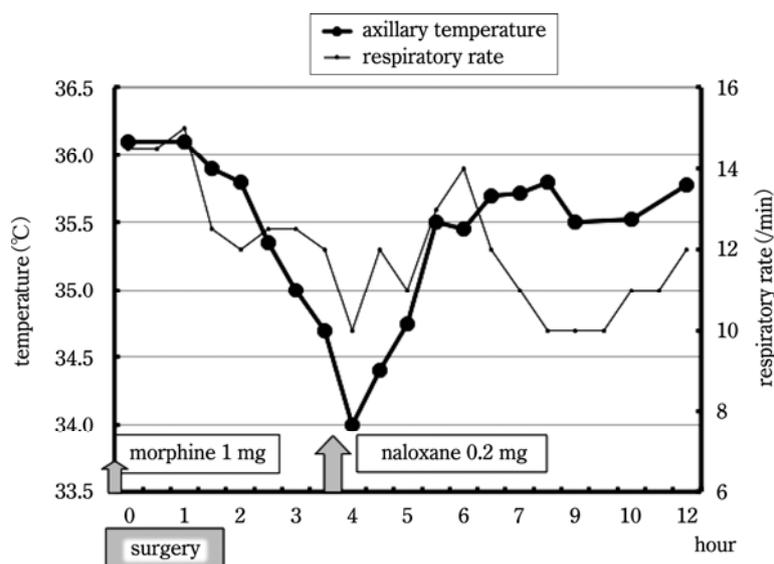


Figure Changes in temperature and respiratory rate during and after surgery.

Body temperature began to decrease after surgery and returned to a normal range soon after intravenous administration of naloxone.

most of which were resistant to the standard treatment for hypothermia^{1-3,5}). Several mechanisms may have been related to the hypothermia in our case. One possibility is a lowering of the temperature set point of the hypothalamic thermoregulator, as indicated by the absence of cold sensation and shivering at a axillary temperature of 34°C. The appearance of a cold sensation and shivering immediately after naloxone administration supports this notion. Nevertheless, the effects of morphine on the thermoregulator in the hypothalamus have not been clearly defined.

Hess et al. suggested a possible beneficial effect of lorazepam on hypothermia secondary to intrathecal morphine⁴), while Ryan et al. noted the possibility of using lorazepam as treatment for the hypothermia and also described the role of GABAergic substances in thermoregulation⁵). However, the mechanisms of these effects, especially in humans, remain unclear. Wishaw reported a case in which the patient was intravenously given two doses of 0.1 mg naloxone for hypothermia associated with subarachnoid morphine administration. Within a few minutes, their patient began to feel a severe chill and shiver, following which her body temperature returned to normal within an hour²). Furthermore, Sayyid et al.³) reported a case in which 200 µg naloxone was intravenously given, and a separate dose of 200 µg was given intramuscularly, as a result of which the patient's temperature began to increase over the next hour. Furthermore, the patient remained pain-free following naloxone injection, without any complications³).

In the present case, we were also able to use naloxone to treat the persistent hypothermia induced by subarachnoid morphine without serious side-effects. Our patient felt cold and shivered temporarily following naloxone administration, but did not complain of pain and felt better soon thereafter. Rebel et al. found that high-dose intrathecal opioids combined with a postoperative intravenous naloxone infusion provide excellent

analgesia and control the opioid side effects. They utilized an intrathecal administration of about 1 mg of morphine combined with approximately 50 µg of fentanyl, then started an intravenous naloxone infusion postoperatively at 5 µg/kg/hour, the infusion being continued for 22 hours, and noted no serious side-effects of the drugs, although this analgesic technique remains to be established⁷).

In conclusion, it is important to recognize that intrathecal injection of morphine can cause hypothermia. Appropriate monitoring is recommended, and timely re-warming and use of naloxone should be considered when hypothermia occurs in such cases.

References

- 1) Kosai K, Takasaki M, Kawasaki H, et al: Hypothermia associated with intrathecal morphine. *J Anesth* 1992; 6: 349-52.
- 2) Wishaw K: Hypothermia associated with subarachnoid morphine. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 586.
- 3) Sayyid SS, Jabbour DG, Baraka AS: Hypothermia and excessive sweating following intrathecal morphine in a parturient undergoing cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 140-3.
- 4) Hess PE, Snowman CE, Wang J: Hypothermia after cesarean delivery and its reversal with lorazepam. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 279-83.
- 5) Ryan KF, Price JW, Warriner CB, et al: Persistent hypothermia after intrathecal morphine: case report and literature review. *Can J Anaesth* 2012; 59: 384-8.
- 6) Hui CK, Huang CH, Lin CJ, et al: A randomised double-blind controlled study evaluating the hypothermic effect of 150 microg morphine during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia* 2006; 61: 29-31.
- 7) Rebel A, Sloan P, Andrykowski M: Retrospective analysis of high-dose intrathecal morphine for analgesia after pelvic surgery. *Pain Res Manag* 2011; 16: 19-26.

関連学会印象記**2014 Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists (ASA)****(10月11~15日 米国ルイジアナ州 ニューオーリンズ)**

島 山 登*

ニューオーリンズはメキシコ湾岸、ミシシッピ川の河口に位置する港湾都市である。かつてはフランス領であったことより、フレンチ・クォーター地区に代表されるようにフランス植民地帝国時代の面影を残している都市である。米国の中でも日本からは遠い位置にあり、このような学会がないとなかなか足を運ぶこともないのではなかろうか。私自身、ニューオーリンズを訪れるのは今回が3回目、いずれもこの Annual Meeting のときであった。初めて訪れたのは2001年の同時多発テロの直後、2回目は2005年のハリケーン・カトリナによる深刻な被害から回復した後と、何らかの事故・災害に関係していたが、今回は幸いにも何事も起こらず、素直によかったと思えた。参加者が1万5千人ほどの規模になるので、空港

に到着してから、非常に蒸し暑い中でのタクシー待ちの長蛇の列には閉口したが、街中に見慣れた風景(写真1)でその鬱陶しさも吹き飛んだ。

学会は Ernest N. Morial Convention Center(写真2)で行われ、大変多数のセッションが同時進行する形式で行われた。日本から参加された方の多くはポスタープレゼンテーションで発表された(写真3)と思うが、今年は大画面の液晶モニターに映す形式であったため、ポスターの表示から20分が経過すると、自動的に次セッションのポスターに換わるようになってしまっていた。従って、セッションの進行が遅れると、自分のプレゼンテーションの時にポスターの表示がないという事態が見られ、ポスター会場がコンパクトにできるとは言え、これは是非改善して頂きたいと感じた。



写真1 ニューオーリンズの路面電車



写真2 Ernest N. Morial Convention Center



写真3 ポスター発表風景



写真4 ガンボスープ

また、今回は座長 (moderator) の手配がうまくいっていなかったのか、予定と違う人が現れたり、また誰も来なかったりということもあった。これらは次回に向けての検討課題として頂きたい。

ニューオーリンズは、また食事の美味しい街で

もある。1日のプログラムが終了した後は、地元のビールとクレオール料理を楽しんだ(写真4)。あっという間の5日間であった。

関連学会印象記

American Heart Association
Scientific Sessions 2014

大賀 泰 寛*

2014年11月15日から19日までアメリカ シカゴの McCormick Place で American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014 が開催されました。今回、ポスタープレゼンテーションながら発表する機会を頂いたので参加させて頂きました。AHA は循環器内科医である以上一度は参加してみたいと思っていた学会であり、今回その願いが叶い非常にうれしい思いでした。

シカゴの街並は有名な建築群が立ち並び、非常に美しかったです。しかし、11月のシカゴは記録的寒波の真ただ中で最高気温が氷点下という日が続き、ミシガン湖からの強烈な風が街中に吹き荒れていました。九州では殆ど体験できない気候でした。学会会場まではタクシーで15分、学会のシャトルバスで30分ほどでしたが、車内に乗り込むまでも身が凍える思いでした。

学会会場は非常に広く、初めて参加するAHAは圧巻でした。発表が初日だったため、registrationを行い他の発表を少し見て回ると、すぐに私の発表の時間となりました。私の会場は自律神経の分野においても著名なカナダ トロント大学の Floras 先生が座長をされていました。少しはお話できるかと思って、ポスターの前で待っていると順番に発表者を回り、それぞれ10分以上かけて質問やディスカッションをして下さいました。詳細な実験方法や解析にまで質問があり緊張しましたが、こういった場でなければ得られない貴重な機会であり、大変有意義な時間でした(写真1)。

AHA で一番盛況だったのは、Late-Breaking Clinical Trial が発表されている会場でした。今年のAHAで発表された中からいくつか御紹介させて頂きたいと思います。

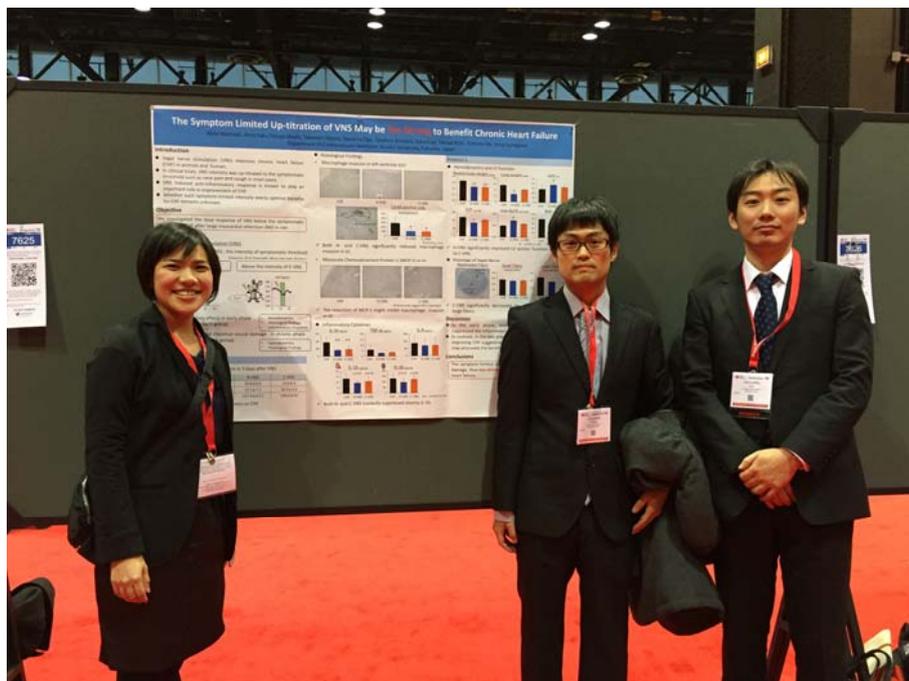


写真1 ポスター発表会場にて

*九州大学大学院循環器内科

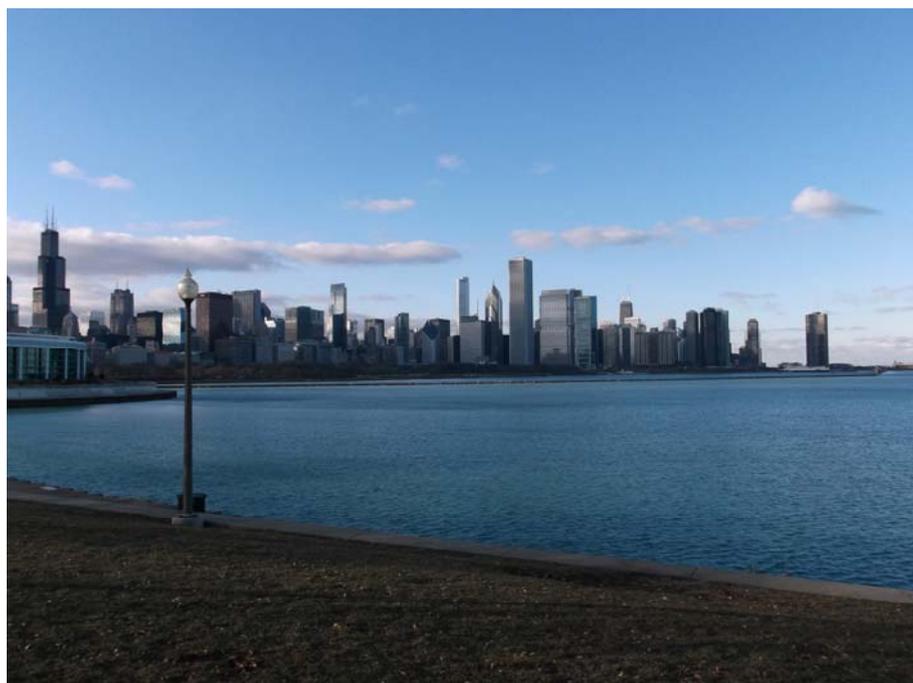


写真2 ミシガン湖湖畔から見たシカゴの街並

まずは、日本からの発表としては、JPPP (Japanese Primary Prevention Project)です。今までの報告で低リスク患者においてアスピリンの心血管イベント1次予防効果は認められていませんが、高リスク患者については不明でした。JPPPでは危険因子をもつ高齢者におけるアスピリンの1次予防投与の効果を検討していますが、予防投与によるイベント抑制効果は認められませんでした。その一因として5年間の観察期間で、アスピリン服用の有無にかかわらず心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症率は3%に満たないことに言及されていました。適切な医療を受ける機会が保証されている日本における心血管イベント発生率が予想以上に低く、アスピリン内服のベネフィットが得られなかったことも、今回の結果に繋がった可能性が示唆されていました。

次にIMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)です。ACS発症後5日で脂質低下治療歴のないLDL-C 50~125 mg/dL (治療歴のある場合はLDL-C 50~100 mg/dL)の患者においてsimvastatin+ezetimibe併用群がsimvastatin単剤群と比較して心血管イベント(心筋梗塞、虚血性脳卒中、心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合)を有意に抑制したという結果が発表されました。スタチン以外の脂質低下薬で初めてポジティブな結果がでた大規模臨床試験となりました。1年後の脂質値を併用群/単剤で比較してみると、LDL-C 53.2/69.9 mg/dL、HDL-C 48.7/48.1 mg/dL、TG 120.4/137.1 mg/dLとezetimibeによる改善効果がみられており、LDL-C

が70 mg/dL以下の範囲でもLDL-Cは“the lower, the better”であることが示されました。

そしてもう一つ印象深かったのはAVOID (Air Versus Oxygen In ST-elevation myocardial infarction)です。発症後12時間未満で酸素飽和度 $\geq 94\%$ のSTEMI症例において酸素投与群は非酸素投与群と比較して72時間後の心筋障害、MI再発、不整脈イベントが多く、6ヶ月後のMRI評価での梗塞サイズが有意に大きかったとの結果が発表されました。循環器医にかかわらず多くの医師が、心筋梗塞の時の初期対応として指導されてきたMONA (Morphine, Oxygen, Nitrate, Aspirin)が全ての症例において推奨される訳ではないという可能性を示しました。高酸素が冠動脈を含む血管抵抗の増加、free radicalの産生など再灌流障害、微小血管障害を助長するのではないかという指摘がなされていました。もちろん全て病態に対して酸素投与が不要という事にはなりません。心虚血には酸素投与という常識に一石を投じる興味深い試験であり、追加試験の結果が出ることを期待したいと思います。

AHAに初めて参加しての印象は臨床だけでなく基礎の発表も多く、見応えのあるものでした。しかし、薬物療法、カテーテル治療に関する発表は多々あったものの、循環制御分野といえる発表はoral, posterともに少なく感じました。“循環制御”は循環器の基礎であるとともに、今後のデバイス治療などの先進医療において重要な概念であるだけに非常に残念でした。この分野のますますの発展のために貢献できるような研究を行い、



写真3 研究室メンバーとの夕食

世界に発信していければと思いました。

シカゴでは毎日が寒い日々でしたが、研究室の同僚たちと街の散策も楽しむことができました。有名なシカゴ美術館では、モネやピカソ、ゴッホなどの巨匠の絵画を鑑賞し、アメリカに渡った日本の浮世絵なども異国の地にて堪能することができました。その他にも Adler 天文台、フィールド自然史博物館(恐竜好きの方は感動すると思います)を訪れましたが、どこも短時間では見きれないほどの充実した展示内容であり、ぜひ再訪したいと思いました。もちろん食欲はアメリカンス

テーキとお酒で満ちし、充実した学会訪問でした(写真2、3)。

簡単にではありますが、AHA に参加しての印象を御報告させて頂きました。国際学会は幅広い知識を得ることが出来るだけでなく、研究のモチベーションも上げることが出来るので、ぜひ今後も積極的に参加したいと思っています。

最後になりましたが、学会参加にあたりご支援、ご協力頂きました関係者の皆様および、シカゴでお世話になりました先生方に、この紙面を借りて心から御礼を申し上げます。

関連学会印象記

欧州心臓病学会 (ESC 2014) (2014年8/30~9/3 : Barcelona, Spain)

高木 洋*

2014年の欧州心臓病学会(ESC 2014)は、例年の如く8月の最終週の週末から翌週にかけての5日間(8月30日~9月3日)の日程で、スペインのバルセロナで開催された(グランビアバルセロナ見本市会場、写真1)。毎年のように増加していた参加者数は、ここ数年は約3万人とほぼ横ばいとなっているが、今回 Submit された Abstract 総数は11,444演題と過去最高であったという。ホームページには堂々と“The world’s greatest event in cardiology”と記され、比較的短い期間で循環器領域における世界最大級の学会に成長したと言えるであろう。実のところ、本誌「循環制御」に、ESCの学会印象記を寄稿するのは2度目である。前回は、2003年ウィーン開催時で、その時の参加者総数25,610人、Abstract総数8,753と比べると、前者が20%弱、後者が30%強増加している。最近、米国心臓学会(AHA)の規模がやや縮小(特にExhibition)しているような印象を受けるのとは対照的で、経済だけでなく医学会でもEU連合の勢力増大が垣間見える。また、本学会の学会誌

European Heart Journal のインパクトファクターが1990年代の2~3点台から着実に増大し続け、現在では14.723(2013年)にまでなったという事実が示すように、本学会は研究の質の面でも大きく向上したようである。

今回の寄稿に際して、ESCのホームページを閲覧していて非常に驚いたことがあった。日本からの国別 Submit 数がダントツの1位(1,806演題)で、実に全体の6分の1弱を占めていたことである。2位ドイツ(802)と3位イタリア(798)を併せてもこれには及ばないし、4位の開催国スペインは716でしかない。前回の印象記(2003年)でも、日本からの Submit 数は430題(4.9%)で、フランスに次いで7位と目立っていると記載したが、それに比べて4倍以上も増えているのである。

この約10年における日本からの Submit 数の著増の原因は何であろうか? まず、第一には、学会の権威の増大、発表内容の質の向上によって、多くの日本の循環器医がESCに注目するようになったためであろう。私が初めてESCに参加し



写真1 ESC2014の会場

*国立循環器病研究センター 循環動態制御部



写真2 サグラダファミリア



写真3 会場

た1996年当時(英国 Birmingham 開催)は、私の周りには ESC 自体を知らない医師も多く、会場で日本人を見かけることも稀であった。2003年頃は、自分より年長の先生方には、海外で研究発表する

なら AHA を目指すべきだと言われる方も何人もおられた。しかしながら、当時でも日本からの採択率は 26%(110/430 演題)で 4 演題に 1 つしか Accept されておらず、決してレベルの低い学会で

はなかった(全体採択率も30%)。循環器領域における最重要学会のひとつとなった最近のESCでは、以前AHAを目指すべきだと言われていた先生方をしばしばお見かけするようになってきている。

第二の理由として特に強調したいのは、ESCは教育を重視した企画が他の学会より多いことで、そのために若い向学心に富む臨床家・研究者が数多く参集しているのではないかとと思われる。私が特に印象深かったのは、前回のESCで聴講した、急性心筋梗塞時の心電図から責任病変枝を推測するというセッションであった。この講演は、単なる一方通行のレクチャーでなく、聴衆各人がスクリーンに提示された心電図の責任冠動脈枝を予測してボタンで回答するという形式をとっていた。講演の始めの頃には、50~60%しかなかった正答率が、講演の最後には80%を越えた。聴衆各人が楽しみながら理解を深めるよううまく構成された教育的なセッションと感じられた。この他にも、ESCでは、心臓の解剖に特化したブース、各種のライブデモなど、特に若い人にとって勉強になるセッションが、毎年数多く設けられている。

ESCの時期のヨーロッパは、同じ時期の蒸し暑い日本の気候と比べると格段に過ごしやすいことも理由のひとつかもしれない。名も無い路地であっても歴史を感じさせる石畳の道を散策できるのはヨーロッパならではのことであり、街中のオープンエアのカフェでお茶や食事をする時間も格別である。特に、バルセロナには、サグラダファミリア(写真2)、グエル公園など一度は訪れたい名所が無数にあるだけでなく、夜はフラメンコ鑑賞、バル巡りなども一度は経験したい。絶好なロケーションの中で世界最高レベルの学会に参加できる、そんな理由により、私のようなリピーターが(特に日本から)増えてきたのではないだろうか。

なお、2017年のESCはまたもバルセロナでの開催が予定されているので、今後ESCに参加予定の方のための情報をいくつか提供したい。ESCは大規模なコンベンションセンターを必要とするため、バルセロナに限らず、ストックホルム、ウィーンなどを含め全ての会場は郊外にあり、会場周囲に徒歩で通えるホテルはほとんどない。AHAのようなホテルを巡回する送迎バスは提供されないため、ほとんどの人が鉄道を使用する。バルセロナではホテルが密集した地区からタクシーを利用すると、30ユーロくらいはかかる。また、どの都市の開催でも、ホテルはすぐに満室になるので、AbstractがAcceptされたらできるだけ早めに予約をしないと、エアコンが無かったり、会場からとてつもなく遠いホテルしか取れな

ったりするので留意いただきたい。食事に関してはご存知と思うが、スペイン料理、特に魚介類が豊富なパエリア、イベリコ豚料理などは日本人の味覚によく合い、ついつい食べ過ぎてしまう。

誌面の関係上、学会での発表内容や雰囲気は簡単にお伝えしたい。私は10回以上ESCに参加したため、もはや会場の広さや参加者の膨大さには驚かなくなっているが、同行した若い医師らはかなり驚きと新鮮さを感じ、Hot LineやLiveなどのメインセッション(写真3)での会場の熱気に圧倒されるようである。20個以上のセッションが同時進行するため、どのセッションを聴講するかの決定は必ずしも容易ではない。ESCが他の学会に先駆けて提供してきたモバイルアプリは、効率的に会場を回るための必須アイテムである。また、AHAと同様、会期中、毎日発行される新聞(ESC Congress News)は聞き逃した演題のFollowにも役立つ。3日目のNewsの一面には、本学会で最も注目を集めた新薬(LCZ696)の治験(PARADIGM-HF)結果が大々的に掲載されていた。LCZ696は、ARB(バルサルタン、例のディオバン)とネプリライシン阻害薬(BNPを増大)の新規混合化合物であるが、本剤が、長く標準薬とされてきたACE阻害薬の単独投与に比べて心不全予後を20%以上改善させたという驚くべき結果が報告された。最近、行き詰まり感の強かった心不全薬物治療が一変する可能性も考えられ、市場への登場が待たれる報告であった。残念であったのは、同日の紙面にひっそりと小さ目に記載されていた記事であった。心不全治療としての迷走神経刺激は、当部の主要研究テーマのひとつであるが、その効果を検証した臨床試験(NECTAR-HF)では、迷走神経刺激は左室機能、運動耐容能、NT-proBNPなどに有意な改善は認められなかった。治験責任者がコメントしていたように、より適切な刺激法、より重症な患者、より長期の試験期間で結果は変わり得るという可能性に期待したい。その他にも、ある程度予測されていたことであるが、心拍数低下作用をもつIvabradineが安定冠動脈疾患例の予後を改善させなかった試験報告など、いくつかのNegative Resultsも目に付いた。

2011年のESCは31年ぶりにパリでの開催となったが、この時の参加者数は歴代最高となっている。今年および来年のESCは、50年以上開催がなかったロンドン(2015)とローマ(2016)での開催となっており、さらに参加者は増えてくることが予想される。今後も、日本の特に若い先生方から、ヨーロッパの地で益々多くの情報発信がなされることを期待したい。

留学速報

アイオワ大学

篠原 啓介*

はじめに

私は2013年6月よりアメリカのアイオワ大学に研究留学をしています。大学院では九州大学循環器内科学の廣岡良隆先生の研究室において、高血圧ならびに心不全における脳内のレニン-アンジオテンシ系および酸化ストレスの役割についての研究に従事していました。現在留学している研究室のボスである Dr. Curt Sigmund は、脳内レニン-アンジオテンシ系の研究を牽引する研究者の一人であり、私は大学院生の時から彼の研究室へポスドク留学したいという思いを持っていました。Dr. Sigmund との初顔合わせは2012年4月、大学院生時にサンディエゴで行われた国際学会の際に、廣岡先生にお願いし、ご紹介いただいた時でした。同年11月にロサンゼルスでのAHA Scientific Sessions 参加のためアメリカ出張を行った際に、その足でポスドク採用面接のためにアイオワへと初めて足を踏み入れました。日中の気温が20度を超えるロサンゼルスから、気温0度前後のアイオワへの移動はとても寒かったですが、Sigmund 研究室のメンバーはとても暖かく私を受け入れてくれました。私はラボミーティングで大学院での研究成果を発表し、その後に Dr. Sigmund は彼の研究プロジェクトについて個別に丁寧に説明をしてくれました。そして、研究室のメンバーからも同様に各自の研究テーマやデータ

を個別に聞く機会がありました。どのプロジェクトもとても新鮮かつ刺激的であり、あっという間に一日が過ぎました。それから数か月が経ち、幸いにして採用の通知を受け取ることになりました。

アイオワ大学医学部について

アイオワ大学はアイオワ州で最初に設立された大学で、医学部を含む11の学部から構成されています。医学研究は中でも特筆されるべきもので、医学部は公共研究施設のうち全米10位の研究資金を得ています(2013 U.S. News & World Report)。医学部の研究施設は年々拡張しており、様々な年代の建物が複合体として存在しています(写真1)。冬の厳しい寒さを回避するためか、またアメリカ特有の竜巻への対策のためか、これら全ての研究施設が地下通路で繋がっています。動物飼育施設に行くときなど、施設間の移動は少ないのですが、こちらに来た当初はこの通路が地下迷路のように複雑に思えました。付属の大学病院はアイオワ州で最も優れた病院として知られており、循環器センターを含む多くの診療科が全米50位以内にランクインしています。

循環器領域の研究においては、AHAのPresidentも務めた Dr. Francois Abboud をはじめ数多くの研究者が活躍しており、特に中枢性の循環・代謝制御の研究分野はアイオワ大学の研究者



写真1 アイオワ大学医学部研究施設

(アイオワ大学 Website より引用、<https://www.medicine.uiowa.edu/about.aspx?id=32>)

*Department of Pharmacology, Roy J. & Lucille A. Carver College of Medicine, The University of Iowa, Iowa, USA



写真2 研究室メンバー(左から6番目が著者、右から5番目がDr. Sigmund)

あるいはアイオワ大学で研鑽を積んだ研究者がその分野の牽引に大きく関わっています。大学院で中枢性循環制御の研究を始めた私にとっては、ここはまさに同分野の“スーパースター”たちを輩出している大学だったのです。そして、現在のアイオワ大学における高血圧研究のトップを務めているのがDr. Sigmundです。

研究について

Sigmund 研究室のメンバーは15人程度で、うちポスドク6人、学生4人、その他は研究室所属の研究員やテクニシャンなどのスタッフです(写真2)。研究室のメンバーは、アメリカ人はもとより、ブラジル、ベリーズなど中南米出身者や、アジア(日本、中国、タイ)、アフリカ(カメルーン、ナイジェリア)出身者まで様々です。珍しいことに、ポスドク6人のうち3人は日本人ということもあり、違和感なく研究室になじむことができました。みな親切かつ友好的で、時に聞く“殺伐とした研究室”とは大きく異なる雰囲気です。週に1度のラボミーティングでは、発表者1人が自分のデータを発表し、毎回約2時間かけてそれについて議論しています。とても内容の濃い、厳しいミーティングですが、得るものの多い充実した時間です。また、研究室の中だけでなく他の研究室との交流も活発です。研究室間の垣根はないので、他の研究室に技術を学びに行ったり、よりよいアイデアを得るためにディスカッションに向いたりすることも日常的なことです。

Sigmund 研究室の特徴として、トランスジェニックマウスの作製を得意としています。従来はCre/loxPシステムを用いてきましたが、最近ではCRISPR/Cas9システムを用いたマウス作製にも取り組んでいます。また、実験プロジェクトは大きく分けて2グループあり、1つは中枢性の血圧・代謝調節に関わる研究で、もう1つは抗糖尿病作用および抗動脈硬化作用を有するPPAR δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ)の研究です。私の研究プロジェクトは、血圧・代謝調節における脳内レニン-アンジオテンシン系、特

に細胞内レニンの役割についてフォーカスを当てており、大学院での研究と関連したテーマです。具体的には細胞内レニンノックアウトマウスを用いて、血圧や飲水量・尿量、代謝率などを測定し、さらにはこれらの表現型の変化の機序解明を行っています。このプロジェクトの中で、大学院での実験で習得したラットの脳内への微量注入実験(microinjection)の技術など、特殊な実験ノウハウがこちらでも役立っています。

さて、多くの日本人留学者が感じることと思いますが、英語の発音は難しいものです。reninの発音はアメリカでは「レニン」とは発音せず、あえて表記するなら「リネン(ウィネン)」と発音しています。先述のように私の研究プロジェクトのキーワードは細胞内レニン(intracellular renin)ですが、これを述べる際には、「レニン」を「リネン」と発音しなくてははいけないうえに、「L」と「R」の発音が織り交ざってさらに難しいものになります。少し笑い話のような内容になり申し訳ありませんが、自分の研究キーワードが発音しにくいというのは辛いものでした。研究室でのコミュニケーションは、メンバーも一生懸命に聞いてくれるので特に問題にはなっていませんが、私たち同様ネイティブスピーカーではない人たちの英語を聞き取るのは、慣れるのに苦労がありました。今なお、英語能力の向上は課題の一つです。

ご存知のように、アメリカの基礎医学研究においては、医師免許を持つM.D.またはM.D., Ph.D.、あるいは医師免許を持たないPh.D.が主任研究者となっていますが、私の研究室のボスであるDr. Sigmundは後者です。そのため、私の研究室において臨床の話題が出ることはありません。循環器内科医として臨床の知識を少しでも維持したいと考え、アイオワ大学の循環器内科教授にお願いし、週に1度は循環器内科の臨床のセミナーに参加する機会をいただいています。この時間もまた、基礎研究生活の中での楽しみな時間として位置付けています。

研究室からの学会参加も積極的です。Sigmund研究室では、主に2つの学会に演題提出をしてい



写真3 HBPR 2014にて(左から著者、Dr. Sigmund、廣岡先生、廣岡研究室の甲木先生)



図1 「Iowa. Not Ohio. Not Idaho.」

ます。高血圧研究における最も重要な学会の一つである High Blood Pressure Research Scientific Sessions (HBPR) と、生物学関連の各学会が集結して行う大規模学会 Experimental biology (EB) です。昨年 9 月にサンフランシスコで開催された HBPR では、私も演題発表する機会をいただき、有難いことに New Investigator Award をいただくことができました。今年の 3 月末には EB でも演題発表の予定です。学会参加は世界中の研究者から貴重な意見をいただく良い機会であると同時に、留学している私にとっては、日本からお越しの先生方に再会できる機会となるため、いいモチベーションになっています(写真3)。

アイオワでの生活について

「Iowa. Not Ohio. Not Idaho.」この“アメリカンジョーク”が示すように、アイオワ州はアメリカ人にとってさえ馴染みの薄い(オハイオ州やアイダホ州と間違えられうる)土地のようですので、

アイオワ州や私の住むアイオワシティでの生活についても紹介します(図1)。

アイオワ州は、太平洋および大西洋のどちらの海にも面していない“American Heartland”と呼ばれるアメリカ中西部に位置し、トウモロコシ生産や養豚などの分野でアメリカの農業を支えています。実際に、私の自宅から 15 分ほど車で走れば、見渡す限りのトウモロコシ畑と、どこまでも広がる大きな空を見ることができます。1989 年のケビン・コスナー主演映画「Field of Dreams」の中で、トウモロコシ畑を切り開き野球場を作るストーリーがありますが、これはアイオワ州が撮影現場に使われています。夏には近くのスーパーマーケットで、美味しいトウモロコシ 5~6 本を 1 ドル程度で購入することができます。日本に比べてガソリン価格が低いアメリカですが、アイオワ州ではトウモロコシからバイオエタノールを作っているため、エタノールの混じったガソリンがさらに安価で供給されています。トウモロコシだ

けでなく、家賃も含めて全般的に物価は安い州だと言えます。

アイオワ大学のあるアイオワシティはアイオワ州の元州都で、人口は約7万人(80%以上が白人)、近隣の市を含めた生活圏人口は約15万人です。そのうちの大部分がアイオワ大学や大学関連施設の学生ならびにスタッフであり、アイオワシティは学園都市として知られています。治安は非常によく、凶悪事件の発生は一度も耳にしていません。気候については、夏は日本よりも涼しく気温30度を下回り、冬はずっと氷点下です。特に、留学して最初の冬にあたる昨シーズンの冬は例年以上に寒く、気温マイナス10~30度の日々でした。私を含めて留学中の多くの日本人にとっては、冬の寒さや雪も新鮮で貴重な経験ですので、氷点下の中、防寒着に身を包んで集まり、雪でかまくら作りをして楽しんだりもしました。現地の人にとって雪は珍しくなく、外で雪遊びをすることはあまりないようです。しかし、冬の温かい日(とはいっても気温0度前後)には、驚くことに半袖・短パンでランニングしている現地の人姿を目にします。夏はサマータイムの採用により、とても日が長く、夜は9時でも十分に明るい時期もあります。7月4日の独立記念日に上がる花火は、

暗くなるのを待って9時半頃からスタートしてしました。特に目立った娯楽施設はありませんが、アメリカンフットボールをはじめとするアイオワ大学のスポーツチームは人気があり応援も大変盛り上がります。

このようにアイオワは、物価が安いこと、治安がよいこと、そして特に目立った娯楽もないことなどから、安心して研究に没頭できる、留学のための最適な生活環境を有する場所の一つだと思います。

おわりに

研究留学生活を通して得る知識・技術が、今後の基礎研究、臨床への応用、考え方の発展につながることは間違いありません。さらには、この生活で体験した外国の風土や文化が、人生観の構築に寄与するであろうと実感しています。

最後になりますが、有意義な留学研究生活を送れているのは、九州大学医学部循環器内科学教授の砂川賢二先生、廣岡良隆先生をはじめ講座の諸先生方のご支援のおかげです。また、このような執筆の機会を与えてくださった、「循環制御」編集主幹の杉町勝先生、ならびに編集委員の先生方に感謝申し上げます。

一文献紹介

I

血管平滑筋のATP感受性カリウムチャンネルサブユニット Kir6.1 は血圧制御に重要な役割を果たす

Aziz Q, Thomas AM, Gomes J, et al: The ATP-sensitive potassium channel subunit, Kir6.1, in vascular smooth muscle plays a major role in blood pressure control. *Hypertension* 2014; 64: 523-9.

ATP感受性カリウムチャンネル(KATP)は、細胞膜興奮と細胞内代謝をつなぐことで様々な生物学的活動を制御している。その中でも特に、KATPサブユニット Kir6.1 と SUR2B は、血管トーンの制御に重要な役割を果たすことが示唆されている。しかし、近年の報告によると、血管平滑筋外KATPの方がむしろ血圧制御に関わるとも言われている。そこで、本研究では、血管平滑筋 Kir6.1 サブユニットのみノックダウンしたマウスモデルで、血管平滑筋 KATP が血圧制御に及ぼす役割を明らかにすることを目的とした。

分子生物学的、電気生理的手法などの方法論により、本モデルマウスで Kir6.1 サブユニットが血管平滑筋で欠落しており血管平滑筋での KATP 電流が認められないことをわれわれは確かめた。またこれらのマウスで、血管平滑筋の Kir6.1 サブユニットの欠落が、エルゴノピンによる誘発を行っても不整脈を惹起しないことを証明した(これは、全身の Kir6.1 サブユニットの欠落が冠血管攣縮性狭心症を誘発し心室細動を発症してその個体を突然死させる、とする過去の報告を踏まえてのものである[Nature Med 2002; 8: 466-72])。しかしながら、これらのマウスは高血圧を呈しており、その血管平滑筋では、細胞膜カルシウム伝子関連ペプチドのような KATP 活性化を介する血管拡張物質による過分極反応も欠落していた。

本研究結果から、血管平滑筋 Kir6.1 サブユニットは、血管反応性および血圧制御に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

子癇前症におけるバソプレッシン：ヒト妊娠超初期の新しいバイオマーカーと臨床的意義のあるマウスモデル

Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, et al: Vasopressin in preeclampsia: A novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension* 2014; 64: 852-9.

妊娠末期の心血管疾患である子癇前症では、正

常妊娠と比べ低レニンの高血圧を呈する。妊娠に関連しない低レニン高血圧は、時にアルギニンバソプレッシン(以下 AVP)分泌亢進に依存することが知られていることから、本研究では、血漿 AVP 濃度測定で子癇前症を予測できるのではないかと仮説を立てた。コペプチンは内在する AVP のプロセグメントであり、AVP と 1:1 の比率で分泌され、AVP よりも長い活性半減期を持つことが知られている。本研究では、コペプチンを AVP 測定に代用することで以下の検討を行った。

妊娠経過中に測定されたコペプチンのヒト母体血漿中濃度は、子癇前症妊婦で正常妊婦より有意に高値であった。臨床的意義のある各種因子(年齢、肥満度指数、慢性本態性高血圧、双胎、糖尿病、子癇前症の既往)を加味して修正し検討した多変量解析でも、血漿コペプチン高値は子癇前症発症と有意に相関していた。受信者操作特性解析では、妊娠6週での母体血漿コペプチン濃度上昇は、妊娠経過全体を通じた子癇前症発症を有意に予測した。さらに、妊娠中の AVP 慢性的投与(24 ng/h, 15~16 日間)は、C57BL/6J 妊娠マウスで子癇前症を発症し、妊娠に伴う高血圧(正常雌個体では発症なし)、腎糸球体内皮症、蛋白尿、子宮内胎児成長遅延などの子癇前症に伴う各症状を発症した。

以上の研究結果は、AVP 遊離は妊娠超初期に子癇前症発症を予測する新しいバイオマーカーであり、慢性的な AVP 投与は臨床的意義を持つ新しい子癇前症マウスモデル作成を可能にし、また、ヒトでの子癇前症における AVP の病因的役割を示唆するものである。

(補足)

※アルギニンバソプレッシンの血中半減期は 5~20 分と短く、血中バソプレッシン濃度を測定してもバソプレッシンの産生亢進を証明することは通常困難である。アルギニンバソプレッシンは、1:1 の比率でコペプチンと呼ばれる小さな非活性プロセグメント(アミノ酸の集合)とともに産生されることが知られている。コペプチンは、腎臓から排泄されるが、血漿中では極めて安定である。したがって、近年、コペプチンがアルギニンバソプレッシン産生のバイオマーカーとして使用されるようになった(本文 Introduction から要約)
※受信者操作特性([<http://ja.wikipedia.org/wiki/受信者操作特性>]から要約引用)：もとは、レーダー技術で、雑音の中から敵機の存在を検出するための方法として開発された。特定の検査結果の分布を、陰性者、陽性者別に表示する。そこにカットオフポイントを導入し、その値以上の場合陽性、そうでなければ陰性だとする。それにより、真陰性、偽陽性、偽陰性、真陽性の 4 つに分類できる。

ここで、陽性者を正しく陽性として捕捉する率を感度、陰性者を正しく陰性と判断する率を特異度と呼ぶ。横軸に偽陽性率、縦軸に感度をプロットし、カットオフポイントを媒介変数として大から小へと変化させると、ROC 曲線が描かれる。はじめは陽性者も陰性者も捕捉しにくいのでどちらも小さな値をとり、次第に感度が上がり、遅れて偽陽性度が上がる。最終的には感度も偽陽性度も 100%になる。検査が有効であれば、この曲線は 45 度の線から左上に離れる。離れれば離れる程、検査として有効である。

股関節形成術中の 6%ヒドロエチルデンプン 130/0.4 使用は腎障害を引き起こさない

Kancir AS, Pleckaitiene L, Hansen TB, et al: Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2014; 121: 948-58.

ヒドロキシエチルデンプン(以下 HES)は手術中の血漿増量剤として広く用いられているが、ヒト敗血症での研究で指摘されているように腎障害を惹起するかもしれない。6% HES 130/0.4(本邦でも臨床使用されている製剤であり、50 ml/kg/日まで投与可能)惹起性腎障害が、股関節形成術を受ける術前に腎障害のない患者の尿中 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)測定で検出できると著者らは仮説を立て、以下の検討を行った。

本ランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、股関節形成術を予定された患者を 6% HES 130/0.4(HES 群)あるいは 0.9% 生理食塩液(コントロール群)の 2 群に分け、これらの製剤を手術開始後 1 時間までは 7.5 ml/kg/時で、その後 5 ml/kg/時で投与した。計 38 人の患者が本研究を終了した。尿中 NGAL およびアルブミン、血圧、血漿中クレアチニン、レニン、NGAL、アンギオテンシン II およびアルドステロン濃度を手術前、手術中および術後に測定した。本研究では、尿中 NGAL 値の上昇を主要評価項目とした。

尿中 NGAL、血漿クレアチニン、尿中アルブミンに群間の差はなかった。尿中 NGAL およびアルブミンは、術翌朝、術前値に比し有意に高値を示したが、10~12 日でいずれも正常範囲へ回復した。平均動脈圧は、回復期に HES 群がコントロール群より有意に高値を示した(91±13 に対し 83±6 mmHg、平均±標準偏差)。血漿レニンとアンギオテンシン II に群間の差はなかったが、血漿アルドステロンは HES 群で有意に低値であった。血漿アルブミンは両群とも低下したが、HES 群の方がより低値を示した。

本研究結果より、股関節形成術を受ける術前に腎障害のない患者では、6% HES 130/0.4 の術中投与は腎機能に悪影響を与えないことが明らかとなった。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下浩之)

II

低血圧や強心剤投与を伴う急性心不全患者における肺動脈カテーテルの影響：ATTEND レジストリより

Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, et al; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry: Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol* 2014; 172: 165-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.174

穿刺・留置時の侵襲性や感染などの有害事象を考慮すると肺動脈カテーテルは患者の転帰を改善しないことは ESCAPE スタディなどの RCT ですでに示され、肺動脈カテのルーチン使用は否定されている。しかし患者適応を限れば転帰改善に資する可能性を検討するために、非代償性急性心不全のレジストリ(4,842 例、うち肺動脈カテ使用 813 例)を用いた後向き研究が行われた。実診療のレジストリなので肺動脈カテの使用群(使用の判断は Class I, Level C [=見解は一致するが RCT のエビデンスはない]の日本循環器学会のガイドラインによる)と非使用群間には多くの背景因子で差があり(選択バイアス)、このままの解析は無意味である。両群で背景因子が類似する症例を選択してマッチングを行う必要があるが、調整因子の数が多すぎて実際的にはなかった。そのため、この研究では肺動脈カテ使用と相関の強い 19 の因子をもとにプロペンシティスコアを計算し、このスコアが類似する各群 502 例の症例を選択して検討した。その結果、入院中の全死亡(ハザード比 0.3、95%信頼区間 0.13~0.7)、心臓死の率は肺動脈カテ使用群で低く、また交互作用の有意性($p < 0.2$)を用いたサブグループ解析で低血圧(収縮期血圧 < 100 mmHg)や強心薬使用症例においてこの傾向が強いことを示した。選択バイアスの強い症例の後向き解析、プロペンシティスコアを用いた症例のマッチング、プロペンシティスコア計算に用いる因子の任意性、交互作用の有意性水準などを考慮すると、この研究のエビデンスレベルは高くないが、臨床的な経験やガイドラインと一致し、今後 RCT などを実証する意義はあると考えられた。

III

まとめ：選択バイアスの強いレジストリから後向き解析ながら、低血圧や強心剤使用症例における肺動脈カテ使用の有用性が示唆された。

孤束核神経細胞の急性間欠的な光遺伝学的刺激により交感神経活動の長期増強が誘導される

Yamamoto K, Lalley P, Mifflin S: Acute intermittent optogenetic stimulation of nucleus tractus solitarius neurons induces sympathetic long-term facilitation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015; 308: R266-75. doi: 10.1152/ajpregu.00381.2014.

睡眠時無呼吸など間欠的な低酸素刺激でも長期に交感神経および横隔神経の活動が賦活化されて高血圧を惹起する。尾側孤束核には頸動脈体の化学受容器からの低酸素への応答刺激が伝達されることが知られており、交感神経活動の長期賦活化現象への孤束核神経細胞の関与を検討するため、同部位のCaMKIIa発現ニューロンにチャンネルロドプシン2を発現させ、脳内光刺激によって特定のニューロンの興奮を惹起できるラットを作成した。麻酔・人工呼吸下、迷走神経切断後に腎交感神経および横隔神経活動を記録して検討した。

低酸素刺激(酸素 10%)と脳内光刺激を比較したところ、1回ごとの刺激に対する応答は両者で必ずしも同等ではなかったが、両者ともに交感神経、横隔神経活動の長期増強を引き起こした。増強の程度は低酸素刺激が強く、光刺激による横隔神経活動増強は限定的であった。中枢で規定される呼吸頻度に同期する交感神経、横隔神経の活動の変調は低酸素、光刺激の両者で増加したものの、交感神経と横隔神経の同期がこれらの刺激で促進される結果ではなかった。これらの結果から、低酸素刺激時の交感神経活動の長期賦活化現象への孤束核神経細胞の関与が示唆されるが、光遺伝学的な孤束核神経細胞の活動抑制などにより今後の検討がさらに必要であると考えられた。

まとめ：睡眠時無呼吸時の交感神経活動の長期間の亢進に頸動脈体の化学受容器からの信号を受ける孤束核神経細胞の関与が示唆された。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
杉町 勝)

求心性心臓交感神経の除神経はラット心不全モデルにおいて心筋リモデリングを抑制し心血管機能を改善する

Wang HJ, Wang W, Cornish KG, et al: Cardiac sympathetic afferent denervation attenuates cardiac remodeling and improves cardiovascular dysfunction in rats with heart failure. Hypertension 2014; 64: 745-55.

心不全における交感神経活性化は多臓器に影響を及ぼし心不全重症化に関わる。そのため、実際交感神経活性化をターゲットにした治療も行われている。心不全における交感神経活性化機序の一つとして求心性心臓交感神経反射亢進(CSAR)が知られている。本研究では求心性心臓交感神経除神経処置を行った心筋梗塞モデルを用いて、CSARが慢性期の心機能に与える影響を検討している。

ラットを用いて左冠動脈結紮心筋梗塞心不全モデルを作成し(対照はsham手術)、求心性心臓交感神経の除神経は左室前面へのレシニキラトキシン(カプサイシン受容体 ultra-agonist)を塗布することで行った(対照群にはvehicle塗布)。9~11週後の慢性期評価で、心不全群ではsham群に比べて腎交感神経活動、心臓交感神経活動ともに増加を認めたが、それらの増加は求心性心臓交感神経除神経で抑制された。また、心不全群で低下していた圧反射機能も求心性心臓交感神経除神経で改善を認めた。心筋組織の評価では、心筋線維化、アポトーシスが、求心性心臓交感神経除神経で抑制され、圧容積ループの解析でも拡張末期圧の低下、圧容積関係の改善を認めた。

まとめ：心筋梗塞モデルにおいては、CSAR亢進が慢性期における交感神経亢進状態と心機能低下に関わっていることが示唆された。

求心性心臓交感神経刺激は視床下部Na⁺チャンネル活性化を介して食塩感受性交感神経活性化を来す
Ito K, Horooka Y, Sunagawa K: Cardiac sympathetic afferent stimulation induces salt-sensitive sympathoexcitation through hypothalamic epithelial Na⁺ channel activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015; 308: H530-9. doi: 10.1152/ajpheart.00586.2014.

求心性心臓交感神経(CSA)は、心不全における交感神経活性化を来す心脳連関として重要である。この心不全における交感神経活性化については、食塩負荷がその増悪因子として働くことは、動物実験での報告のみならず実臨床の場でも実

感される。心不全において、脳内 Na チャネル (ENaC) 発現亢進を介して食塩感受性亢進を来すことも最近明らかとなってきたが、本研究ではその機序として CSA を介した心脳連関の役割を検討している。CSA 刺激自体の影響を検討するため、正常モデルマウスを用いて実験を行った。まず、左室表面カプサイシン貼付による CSA 刺激で、3 日後に脳内視床下部の ENaC 発現が増加することを確認した。この CSA 刺激で視床下部 TNF- α も増加し、抗 TNF- α 薬により ENaC 増加は抑制された (TNF- α 依存性 ENaC 増加)。この視床下部 ENaC が増加する CSA 刺激群では、脳室内 Na 負荷に対する昇圧反応も増強を認めた (脳内 Na 感受性亢進)。また、CSA 刺激 3 日から 7 日までの 5 日間、高食塩食を与えると、対照群では変化を認めなかったが CSA 刺激群では交感神経活性化を伴う血圧上昇を認めた。食塩負荷後は、視床下部におけるミネラルコルチコイド受容体活性化も加わり ENaC 発現増強亢進も認めた。

まとめ：CSA 刺激亢進が生じる心臓へストレスがかかる病態 (慢性圧負荷、虚血など) では、神経性心脳連関により脳内 Na チャネル活性化を来し食塩感受性亢進が生じることが示唆された。

ダール食塩感受性ラットにおける味噌による降圧効果はドーパミンシステムを介した Na・水利尿増加が関与する

Du DD, Yoshinaga M, Sonoda M, et al: Blood pressure reduction by Japanese traditional Miso is associated with increased diuresis and natriuresis through dopamine system in Dahl salt-sensitive rats. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36: 359–66.

日本の伝統調味料である味噌に降圧効果があることが、これまでいくつかの基礎的実験で報告されているがその機序については十分には解明されていない。そこで本研究では、ダール食塩感受性高血圧ラットにおける習慣的味噌摂取による食塩感受性血圧上昇抑制機序を検討している。ダール食塩感受性高血圧ラットを用いて、低食塩摂取群、高食塩摂取群、味噌摂取群に分け、血圧測定を行った。これまでのダール食塩感受性ラットでの報告通り、低食塩摂取ラットに比べて高食塩摂取ラットでは血圧上昇を認めた。しかし、高食塩摂取群と同等以上の塩分摂取量でありながら味噌摂取ラットでは血圧上昇が有意に抑制された。味噌摂取群では腎からの Na・水の排泄増加を認め、また尿中ドーパミン排泄量も増加していた。更にこの尿中ドーパミン排泄量増加は、脳内酸化ストレス減少とも関連を認めた。

まとめ：食塩感受性高血圧モデルにおける習慣的味噌摂取は、塩分摂取量増加にかかわらず、神経性 (ドーパミンシステム) 機序を介して腎臓での Na (水) 排泄を増加させることで食塩感受性高血圧を抑制した。また、その機序に脳内酸化ストレス減少が関与する可能性が示唆された。

圧負荷心肥大モデルにおける習慣的味噌摂取は食塩感受性交感神経活性化を抑制し、左心機能低下を軽減する

Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Miso (Japanese soybean paste) soup attenuates salt-induced sympathoexcitation and left ventricular dysfunction in mice with chronic pressure overload. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2014; 105: 48–56.

圧負荷心肥大モデルでは、脳内ミネラルコルチコイド受容体 (MR)-アンジオテンシン系の活性化により (交感神経の) 食塩感受性が亢進し、食塩負荷により心不全に至る。これは塩分摂取が高血圧性心臓病の心不全進展を促進することを示唆するものである。近年、含塩発酵性調味料である味噌が食塩感受性高血圧モデルの血圧上昇を軽減することが報告され味噌の降圧作用が注目されている。そこで本研究は高血圧性心臓病モデルとしての圧負荷心肥大モデルを用い、習慣的味噌摂取による心不全進展抑制効果を確認している。腹部大動脈 Banding により圧負荷心肥大モデルを作成した (対照群には Sham 手術)。その後 4 週間の食塩水 (0.5、1.0、1.5%) 投与を行ったところ、心肥大モデルでのみ食塩摂取量に応じた交感神経活性化 (尿中カテコラミン排泄量増加) を認めた。次に、心肥大モデルに、1.0% 食塩水摂取群を対照群として塩分濃度を 1.0% に調整した味噌水溶液を 4 週間投与すると、味噌摂取群では食塩水群以上の食塩負荷 (味噌水摂取量 > 食塩水摂取量) にもかかわらず尿中カテコラミン排泄量で評価した交感神経活動は 1.0% 食塩水摂取群に比べて有意に抑制された。また、1.0% 食塩水摂取群で認める心機能低下も味噌摂取群では軽減され、さらに 1.0% 食塩水摂取群で認める脳内 MR-アンジオテンシン系活性化も、味噌摂取群では有意に抑制された。

まとめ：心肥大モデルにおける習慣的味噌摂取は、脳内 MR-アンジオテンシン系活性化の抑制により食塩感受性交感神経活性化を抑制し、塩分摂取による心不全進展を抑制する可能性が示唆された。

(九州大学大学院医学研究院 伊藤浩司)

新著紹介

循環生理

Richard E. Klabunde (著)

百村伸一(監修)、石黒芳紀(監訳)、讃井将満(監訳)

羊土社 2014年12月発行、270頁、¥5,200

ISBN978-4-7581-1761-6

この本は、英語で2011年に発行された Cardiovascular Physiology Concepts 2nd edition の訳書である。私自身、医学部の学生時代には生理学の勉強に苦労したが、その時にこのような本があったらどんなに助かっただろうかと思わせる好著である。循環に関係するほぼすべてにおいて、全く省略なくかつ余計な記載もなく、非常に良くまとめられていることで大変読みやすい内容に仕上がっている。各章ごとにねらいが記載されていて、何を理解すべきなのかが非常に明確になっていて、文中には練習問題、章末にはまとめと復習問題が載っていることで、循環生理の学習が大変効率よく行えるように構成されている。また、比較的新しい推奨文献もリストされていることで、さらに発展的な学習も可能になってい

る。和訳された文章も大変読みやすく、監訳者の苦労が垣間見える一冊でもある。これはもともと医学部の学生用に書かれた本であるとのことだが、学生だけでは非常にもったいないと思う。研修医はもちろん、麻酔科医や循環器科医、心臓外科医にもお勧めできる内容であると思う。私もこの本の発売直後に書店で入手し、一通り読んでみることによって随分頭の中がスッキリした。表紙に書いてある“臨床にダイレクトにつながる”はまさにその通りだと思った。余談だが、価格も英語版とほとんど変わらないことも申し添えておく。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座
周術期集中治療部 畠山 登)



機器紹介

ネーザルハイフロー (NHF™) を供給する F&P850 システムを使用した、Optiflow™ 鼻カニューレ

公文啓 二*

はじめに

加温・加湿高流量経鼻カヌラ酸素療法 the heated, humidified high flow oxygen therapy (high-flow nasal cannula: HFNC) は加温・加湿した 30~60L/分の高流量を鼻カニューレを介して投与することで、正確な酸素濃度を供給する方法で軽度~中等度の低酸素性呼吸不全に対して有効かつ患者の不快感が少なく受容しやすい新しい画期的な治療法として広く臨床応用されるようになってきている¹⁻¹⁰。本稿ではネーザルハイフロー (NHF™) を供給する F&P850 システムを使用した、Optiflow™ 鼻カニューレ (Fisher & Paykel Healthcare) を紹介す

るとともに HFNC の効用・機序について概説する。

F&P850 システムを使用した、Optiflow™ 鼻カニューレの構成

HFNC は最適湿度で高流量を流すことで、正確な酸素濃度供給を実現している。その目的を達するため最大 60L/分の吸気流量が供給できるフロージェネレーター (酸素ブレンダーと流量計)、高流量ガスを加温加湿するための加温加湿器 (MR850)、自動給水加湿チャンバー (MR290)、熱線入り呼吸回路およびインターフェースである Optiflow™ 鼻カニューレで構成されている (写真 1)。

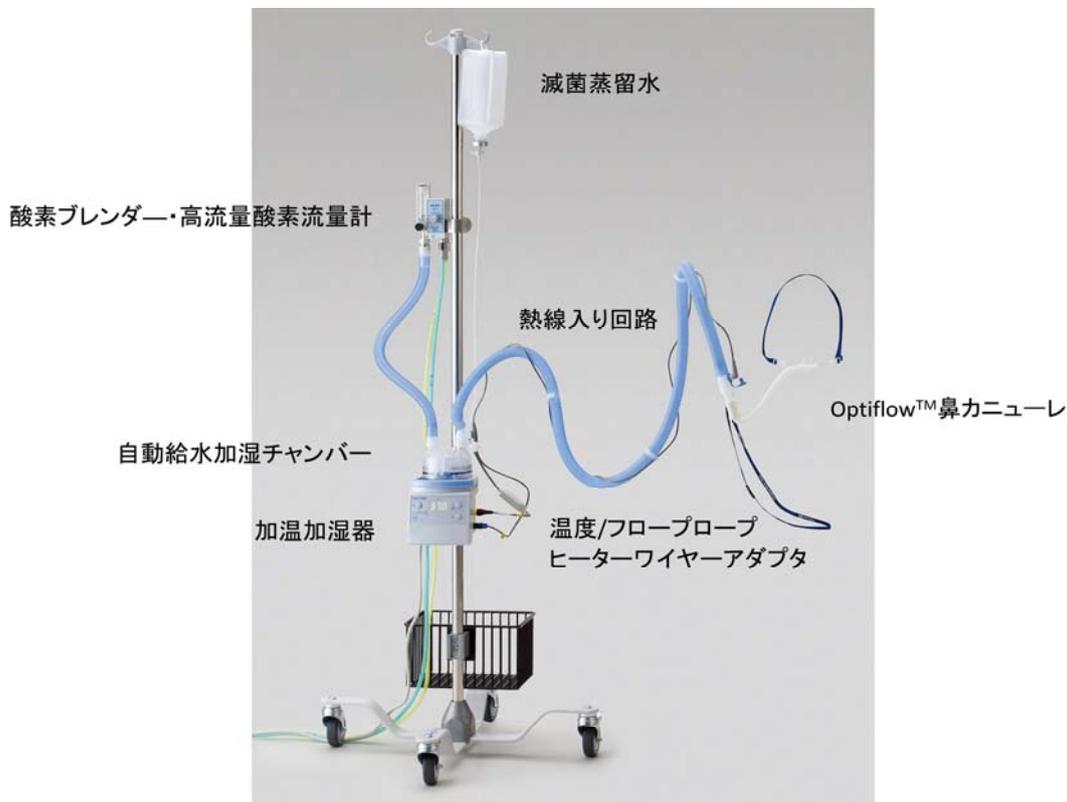


写真 1 Optiflow™ 鼻カニューレ付 F&P850 システムの全体像 (Fisher & Paykel Healthcare 社提供)

*近畿大学医学部奈良病院救命救急科



写真2 酸素ブレンダー—および高流量酸素流量計(Fisher & Paykel Healthcare 社提供)



写真3 加温加湿器および自動給水加湿チャンバー (Fisher & Paykel Healthcare 社提供)

酸素ブレンダー—および流量計(写真2)は酸素濃度 21~100%まで流量は 6~60L/分の範囲で調節可能な装置で設定が容易で騒音性の少ない装置である。

加温加湿器には on-off ボタン、モードボタンおよび消音の3つのボタンがある(写真3)。モードボタンには侵襲モードと非侵襲モードを選択するボタンで HFNC を行う場合は侵襲モードで行う。



写真4 一体となった加温加湿器搭載型フロージェネレーター(AIRVO™2)
AIRVO2 流量 10~60 L/分、酸素濃度 21~95%、配管：酸素のみ(流量計使用)

自動給水加湿チャンバーは感染および事故防止のためクローズドシステムで加温加湿の効率が良く、圧縮量変動を抑え、水溢れのリスクが回避、簡便性が良い構造になっている。

最近、酸素ブレンダー— 流量計、加温加湿器、自動給水加湿チャンバーが一体となった加温加湿器搭載型フロージェネレーター(AIRVO™2)(写真4)も登場している。本装置は圧縮空気の供

給は必要なく酸素を供給することができればその機能は果たせ圧縮空気の配管のない病棟や搬送時においても使用可能である。

吸入気は加温加湿器・自動給水加湿チャンバーで37°C、44mg/Lまで加温加湿され、さらに熱線入り回路で約3度加温されOptiflow™鼻カニューレに至る。

Optiflow™鼻カニューレ(写真5)はEvaquaチューブと鼻腔に入る部分である鼻プロングで構成され、このチューブを通過する際に約3度冷却され患者には37°C、44mg/Lの吸気ガスが供給される。

Evaquaチューブ(写真6)は水蒸気浸透膜を介

して、水蒸気が凝結する前に、水蒸気を外気へ拡散させ、結露を最小限にする構造になっている。さらに病原菌はEvaquaメンブレンを通過することができないため患者にとっても医療者側にとっても感染対策ともなる。

鼻プロング(写真5)は極めてやわらかい素材できており鼻腔内の形状に合わせてカーブしており使用感は良好で患者の苦痛は少ない。成人用にはS、M、Lのサイズがある。また気管切開患者でハイフロー酸素療法を行うためのOptiflow気切用ダイレクトコネクタ(OPT570)(写真7)もある。



写真5 Optiflow™鼻カニューレ

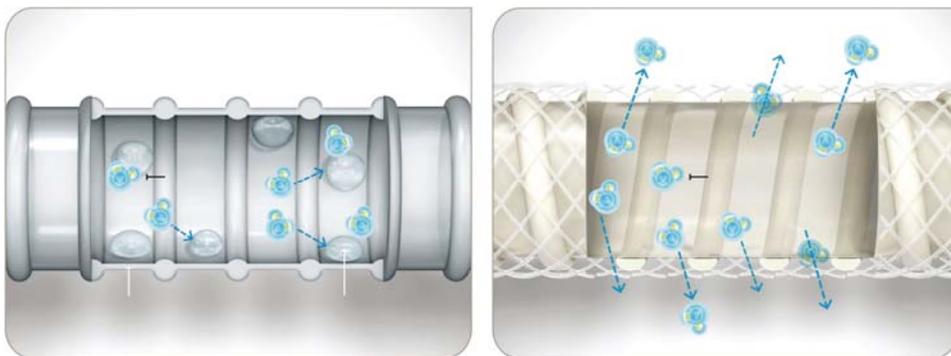


写真6 Evaquaチューブの構造と従来品との比較

左：従来品(結露ができる)、右：Evaqua 水蒸気を逃がし結露は生じない



写真7 Optiflow気切用ダイレクトコネクタ(OPT570)

表 1 Expiratory pharyngeal pressure¹³⁾

	Nasal flow(L/min)				
	0	10	20	40	60
Mouth open(cmH ₂ O)					
Group	0.3(0.3-0.5)	0.7(0.6-0.9)	1.4(1.3-1.8) ^a	2.2(2.0-2.5) ^{a,b}	2.7(2.4-3.1) ^a
Male	0.4(0.2-0.6)	0.7(0.6-0.9)	1.4(1.0-1.8) ^a	2.0(1.9-2.3) ^a	2.6(2.3-2.7) ^a
Female	0.3(0.3-0.4)	0.7(0.6-1.0)	1.4(1.3-1.8) ^a	2.3(2.1-2.7) ^a	3.1(2.6-3.9) ^a
Mouth closed(cmH ₂ O)					
Group	0.8(0.5-1.3)	1.7(1.2-2.3)	2.9(2.2-3.7) ^{a,b}	5.5(4.1-7.2) ^{a,b}	7.4(5.4-8.8) ^a
Male	0.7(0.2-1.0)	1.2(1.0-1.6)	2.2(2.0-2.9) ^a	4.1(3.2-5.2) ^a	5.4(5.0-6.0) ^a
Female	1.2(0.5-1.7)	2.3(1.9-2.6)	3.7(2.9-4.0) ^a	7.2(5.9-7.7) ^a	8.7(7.7-9.7) ^a

a: Significant adjusted p-value for comparison with zero flow.

b: Significant adjusted p-value for comparison with previous flow rate.

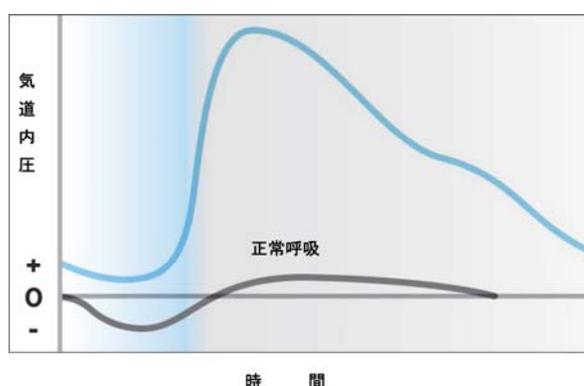


図 1 ネーザルハイフローによる呼吸補助¹⁴⁾

HFNC の効用と機序

HFNC は FiO_2 1.0 まで正確に吸入酸素濃度を制御できること、上気道の解剖学的死腔を washout すること、鼻咽頭の気道抵抗を減弱すること、呼吸サイクルで気道内圧を陽圧 (PEEP 効果) にすること、機能的残気量が増加することおよび十分な加湿によって気道粘膜線毛クリアランスを維持することによって患者にとって効果的で快適な酸素供給を行うことができる¹¹⁾。

A. 吸入酸素濃度

正常人の通常の吸気デマンドは約 30L/分であり、それ以下の供給流量では空気希釈がおり投与酸素濃度は低下する。HFNC では酸素ブレンダーで調節した 21~100%の酸素濃度のガスを拡散しやすい構造になっている鼻プロングから高流量で投与するため空気希釈がほとんどなく正確な酸素濃度のガス供給ができる。Simら¹¹⁾の呼吸不全の呼吸パターンを模した検討では鼻プロングを介しての 40L/分の投与で吸入酸素濃度は影響を受けなかったという結果であった。

B. 解剖学的死腔の washout 効果

HFNC の主要な作用として高流量ガスで鼻・咽頭腔の死腔を洗い流すことによって死腔換気が減少し分時換気量のなかで肺胞換気量の分画が増加することおよび呼気の二酸化炭素 (CO_2) の再

吸入を防ぎ、呼吸努力を軽減するとともに CO_2 の排出を促進する¹²⁾。

C. 呼気終末気道陽圧 (PEEP) と機能的残気量 (FRC) 増加効果

Grovesら¹³⁾は成人のボランティアを対象に開口した状態および閉口した状態でのガス流量と咽頭圧の変化を検討し流量増加に伴い開口時および閉口時ともに呼気の咽頭圧は上昇し特に閉口時の上昇が著明で、HFNC には流量依存の continuous positive airway pressure (CPAP) 効果があると結論している (表 1)¹³⁾。Parkeら¹⁴⁾は HFNC 中の平均鼻咽頭圧は流量と直線的な相関があり流量が増えると圧が上昇することを示し、さらに図 1 に示すように吸気時に圧は上昇し肺への吸気流量が容易となり呼吸仕事量は軽減し呼気には PEEP が生じる。また、HFNC 30~50L/分で 3~5cm H_2O の PEEP が生じ肺胞換気量が増加することを報告している¹⁵⁾。

電気インピーダンストモグラフィ (electrical impedance tomography: EIT) の手法を用いて Corleyら⁴⁾は気道内圧 (Paw) と呼気終末肺インピーダンス (end-expiratory lung impedance: EELI) に有意相関 ($r=0.7$, $p<0.001$) があり HFNC によって Paw の 3.0cm H_2O の上昇とともに EELI は 25.6% 増加し呼吸数の減少および P/F ratio ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 比) の上昇がえられたこと報告している。

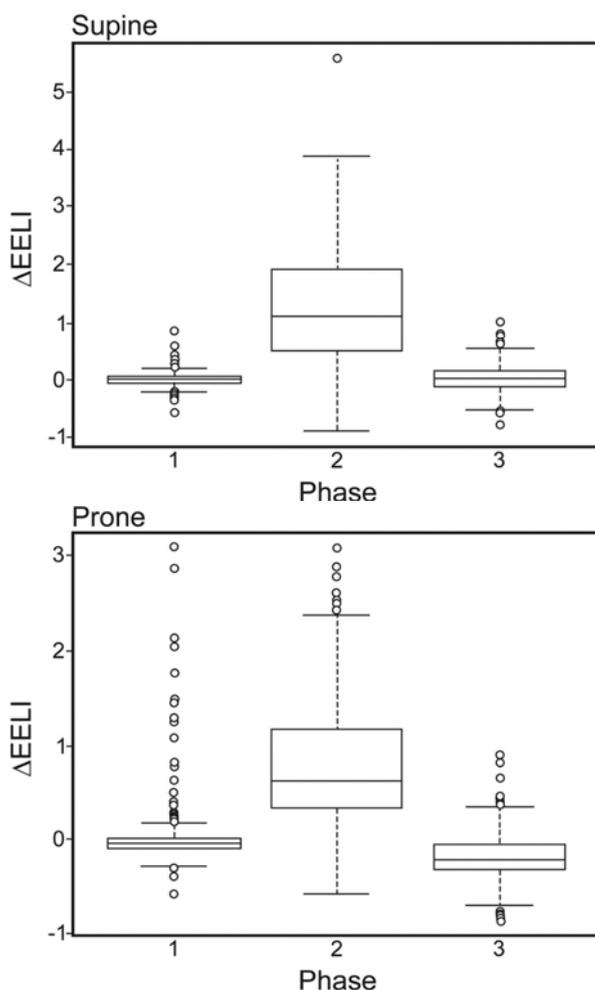


図2 Global end-expiratory lung impedance variation(Δ EELI) in the supine and prone positions while breathing ambient air(phases 1 and 3) versus on high-flow nasal cannula(phase 2). Δ EELI is higher than during the ambient air phases¹⁶⁾.

Rieraら¹⁶⁾によっても同じくEITを用いて仰臥位でも腹臥位でもHFNCによって肺容量を反映するEELIが増加すなわちFRCが増加することが示されている(図2)。

HFNCの一回換気量を増す効果¹⁷⁾と呼吸数を減じる効果によっても呼吸仕事量は減少する。

D. 加温・加湿の効果

吸入気の最適な温度・湿度に関しての統一した見解がないのが現状だが、William RBら¹⁸⁾は37°C・絶対湿度44mg/L(相対湿度100%)を推奨している。湿度が低下すればするほど、気道粘膜の機能障害・粘膜線毛運動の機能不全は急速に進行し細胞損傷に至る(図3)。加湿が不十分であれば気道分泌物の粘稠度の増加にクリアランスの低下が加わり感染の危険性は増すとともに気道内腔が減少し呼吸気流に対する抵抗が高まり呼吸仕事量は増大する。さらに気道閉塞の危険性も伴う。Hasaniら¹⁹⁾は気管支拡張症患者において在宅における暖かい加湿された在宅吸入療法で肺粘膜クリアランスが改善することを示しており、ま

たChikataら²⁰⁾はF&P850システムおよびAIRVOTM2の加湿能を検討し40L/分・50L/分の流量では加湿は十分であることを示している。したがって、本システム用いてのHFNCでは適度な温度・湿度の吸入気が供給されるため気道粘膜線毛クリアランス機能は保たれ感染リスクが減るとともに呼吸仕事量は軽減される。

E. 患者の快適性と受容

HFNCでは治療中でも飲食、会話ができ、また眼鏡をかけて新聞等を読むことも可能で鎮静も必要ない。さらに、Otoら²¹⁾適切な加温加湿によりnon-invasive ventilation(NIV)に比べ口腔内の乾燥感は有意に少なく、より快適であったことを報告している。また軽度呼吸不全患者で酸素マスク療法と比較して胸郭と腹部の同調性が改善することも観察されている²²⁾²³⁾。Schwabbauerら²⁴⁾は急性呼吸不全患者を対象に呼吸困難感と不快感をポイントスケールで測るBrog category ratio 10(CR10)を用いて最終評価は6ポイントスケール(1=非常によい、6=失敗)で評価しHFNCは平

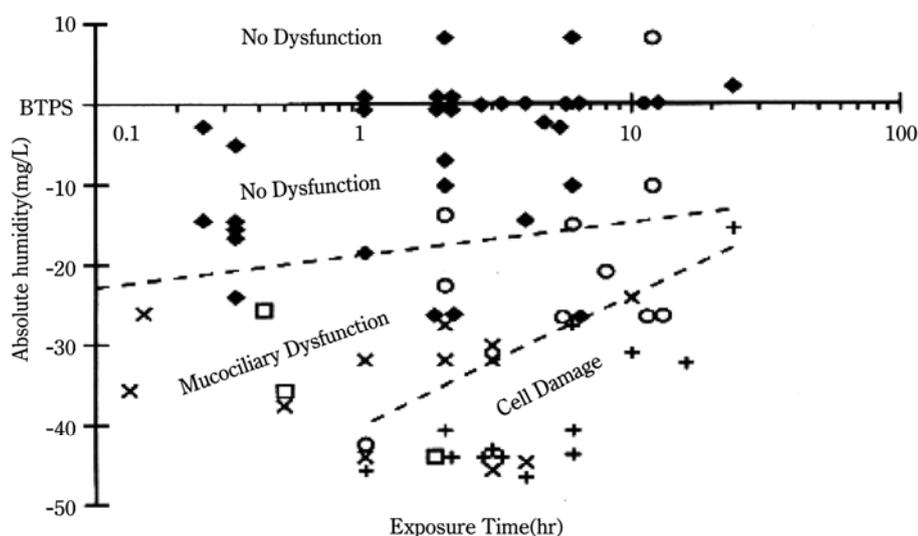


図3 吸入気湿度と気道粘膜障害の関係¹⁸⁾

◆ : no dysfunction、○ : mucus thick or thin、□ : mucociliary transport stopped、X : cilia stopped、+ : cell damage

湿度が低下すればするほど短時間で気道粘膜機能障害は進行するが、最適湿度(37°C、44mg/L)では長時間粘膜機能は保たれる。

均 2.3(ベンチュリーマスク 3.2、NIV4.5)と最も低く快適であったことを示した。

拡大している適応

急性呼吸不全に対する適応・有効性に関する報告はこれまで示してきたように数多くあり最近では ARDS を含めて急性呼吸不全の第一選択にすべしという報告もある²⁵⁾。

循環器領域では心臓血管外科領域の使用に関しては以前から報告⁴⁾があるが、最近 Rocca ら⁸⁾は New York Heart Association (NYHA) class III の心不全患者に対して 40L/分の流量で HFNC を用いることによって吸気時の下大静脈の減少が軽減される(37%から21%へ)とともに呼吸数も減少(23回から13回へ)することから NYHA class III 患者に有利な治療になる可能性がある結論している。簡便で患者の苦痛少なく快適かつ効果的であるため最近心不全患者に広く用いられてきているマスク式人工呼吸器を用いた adaptive servo ventilation (ASV) の一部をカバーする治療手段となる可能性は高い。

Peters ら²⁶⁾は低酸素性呼吸不全で do-not-intubate 患者において SaO₂ は増加し呼吸数も減弱し 82% の患者が NIV への移行は必要なかったことから NIV に代わり適切な酸素化を供給できる有用な手段であるとしている。したがって緩和医療において呼吸苦しさを訴える患者の緩和的措置となりうる可能性もある。

筆者らも低酸素性呼吸不全の最初の治療手段として用いており挿管・人工呼吸を回避できる場合もある。また、長期人工呼吸患者の離脱に際し

て T ピーストライでは不成功であった患者に対して Optiflow 気切用ダイレクトコネクターを介してハイフロー療法を行い問題なく経過し、抜管・HFNC へ移行する方法で人工呼吸からの離脱を達成できた症例の経験から、人工呼吸からの早期離脱に活用している。また最近、インフルエンザ肺炎によって呼吸困難を生じた do-not-intubate に該当する末期肺癌患者においてインフルエンザ肺炎が軽快するまでの治療手段として有用であった症例も経験した。

おわりに

HFNC は極めて簡便でかつ有効な画期的な治療法で単に低酸素性呼吸不全の治療に留まらず循環制御領域においても応用価値のある治療手段である。本稿が HFNC の効用の理解および普及の一助となり、適切な使用によってその恩恵を受ける患者さんの増加と治療成績の向上に寄与することができれば幸甚である。

文 献

- 1) Roca O, Riera J, Torres F, et al: High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010; 55: 408-13.
- 2) Anderson JM: Improved oxygenation and increased comfort: a great combination. *Respir Care* 2010; 55: 485.
- 3) Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML: A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care* 2011; 56:

- 265-70.
- 4) Corley A, Caruana LR, Barnett AG, et al: Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011; 107: 998-1004.
 - 5) Sztrymf B, Messika J, Mayot T, et al: Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care* 2012; 27: 324.e9-13.
 - 6) Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, et al: Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care* 2012; 57:1873-8.
 - 7) Ward JJ: High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2013; 58: 98-122.
 - 8) Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR, et al: Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. *J Crit Care* 2013; 28: 741-6.
 - 9) Peters SG, Holets SR, Gray PC: High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care* 2013; 58: 597-600.
 - 10) Ricard JD: High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 836-41.
 - 11) Sim MA, Dean P, Kinsella J, et al: Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 2008; 63: 938-40.
 - 12) Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al: Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009; 103: 1400-5.
 - 13) Groves N, Tobin A: High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 2007; 20: 126-31.
 - 14) Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP: The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56: 1151-5.
 - 15) Parke RL, McGuinness SP: Pressure delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013; 58: 1621-4.
 - 16) Riera J, Pérez P, Cortés J, et al: Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care* 2013; 58: 589-96.
 - 17) Mündel T, Feng S, Tatkov S, et al: Mechanisms of nasal high flow on ventilation during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 2013; 114: 1058-65.
 - 18) Williams R, Rankin N, Smith T, et al: Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med* 1996; 24: 1920-9.
 - 19) Hasani A, Chapman TH, McCool D, et al: Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 81-6.
 - 20) Chikata Y, Izawa M, Okuda N, et al: Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices: a bench study. *Respir Care* 2014; 59: 1186-90.
 - 21) Oto J, Imanaka H, Nishimura M: Clinical factors affecting inspired gas humidification and oral dryness during noninvasive ventilation. *J Crit Care* 2011; 26: 535. e9-15
 - 22) 今中秀光: 高流量(経鼻)酸素療法. *人工呼吸* 2014; 31:177-9.
 - 23) Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al: Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respir Care* 2014; 59: 70-4.
 - 24) Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, et al: Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 66.
 - 25) Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, et al: Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 2015; 60:162-9.
 - 26) Peters SG, Holets SR, Gay PC: High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care* 2013; 58: 597-600.

質疑応答

C型慢性肝炎の治療の変遷と今後の展望 について教えてください

(大阪府：M.S.)

(回答) 金 守 良*

はじめに

現在、日本の死亡統計をみると、癌による死亡が30万人を超え、癌死亡のうち、肝癌は肺癌、胃癌、大腸癌に次いで4番目にランクされており、年間3万人以上を占めている。

その原因としては、B型肝炎ウイルス(HBV)が15%、アルコール性が5%であるが、とりわけC型肝炎ウイルス(HCV)が70%以上を占めている。HCVウイルス(HCV)をクリアした場合、発癌リスクは1/5~1/10に低下する。

HCVは1989年にウイルスが同定され、日本人の人口の1.5%である180万人の感染者があると報告されてきた。その多くが、治療なしでは慢性肝炎→肝硬変→肝癌に進展するが、治療介入によりHCVをクリアすれば、その進展を止めることができる。治療のうち、ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])、小柴胡湯などの内服薬やグリチルリチン製剤(強力ミノファーゲンシー[®])などの静注療法など、いわゆる肝庇護療法があるが、これらはAST、ALTなどの肝機能改善効果はあるものの、HCVウイルスをクリアすることはできない。1990年代において、唯一HCVをクリアする効果がある薬剤はインターフェロン(IFN)のみであった。IFNの作用機序としては、肝細胞のJAK/STAT情報伝達系を活性化し、その下流に存在するIFN遺伝子誘導遺伝子群(ICGs)を誘導しての抗ウイルス効果と、細胞性免疫及び液性免疫を介する免疫賦活作用効果がある。IFNには、IFN α とIFN β とがある。投与方法(IFN α は皮下注射、IFN β は静脈注射)と投与期間(IFN α は3回/週24週、IFN β は連日または3回/週8週)などの違いはあるが、治療効果についてはほぼ変わりはない。IFN α にはIFN α -2aとIFN α -2bの2種類があるが、治療効果はほぼ同じである。後に述べるペグインターフェロン(PEG-IFN)においてもPEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bがある

が、治療効果はほぼ同様である。

1992年からC型肝炎に対して治療薬であるIFN α 治療は週3回24週投与が、次いでIFN β 8週投与が保険適応となったが、日本で多くを占めるgenotype 1型(日本のC型肝炎の70%を占める。Genotype 1型のうち、日本人の殆どはgenotype 1b型、欧米ではgenotype 1a型が多い。)高ウイルス量患者に対しては著効率(治療終了6ヶ月後HCVウイルスがクリアされ消失している状態)は90年代で10%以下で終始し、genotype 2型に比較して、難治性とされた。

21世紀に入り、C型肝炎に対する治療は急速な進歩を遂げ、2015年2月現在、難治性であったgenotype 1b型高ウイルス量患者の著効率は85~90%に上昇した。この稿では、genotype 1型及びgenotype 2型に対してのこの間のC型肝炎の治療の変遷と今後の展望について述べる。

治療の変遷

C型肝炎治療においては、ウイルスの遺伝子型genotype 1型とgenotype 2型に分けて考える必要がある。《はじめに》でも述べた如く、日本においても1990年代すなわち20世紀中、C型肝炎治療の重点は、日本人に多く、著効率が10%以下であったgenotype 1型にあった。何故なら、genotype 2型(日本人のHCV感染者の30%を占める)では、20世紀中においても3回/週24週の従来型IFN単独治療でも50%以上の著効率、2004年以降は、後に述べる1回/週のPEG-IFN治療と経口剤であるRibavirin連日24週投与で80%以上の著効率を示しているからである。

21世紀に入って第一の進歩はRibavirinの導入である。Ribavirinの作用機序についてはいろいろな機序がいわれているが、一言でいうと、IFNと同じく、免疫賦活作用である。ただ、RibavirinそのものにはHCV RNAを減少させたり、クリアする力はない。不思議なことにIFNと併用すること

*神戸朝日病院消化器内科

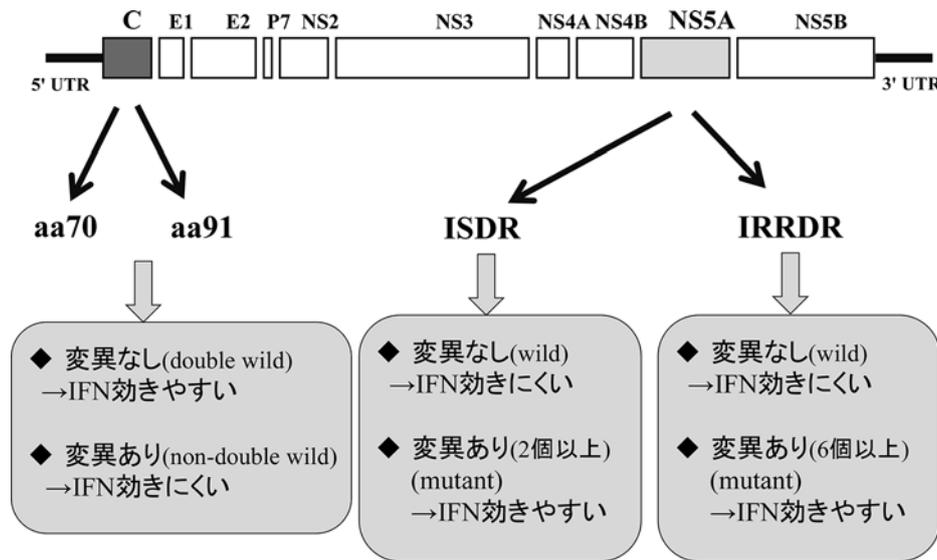


図1 著効に關与するウイルス因子

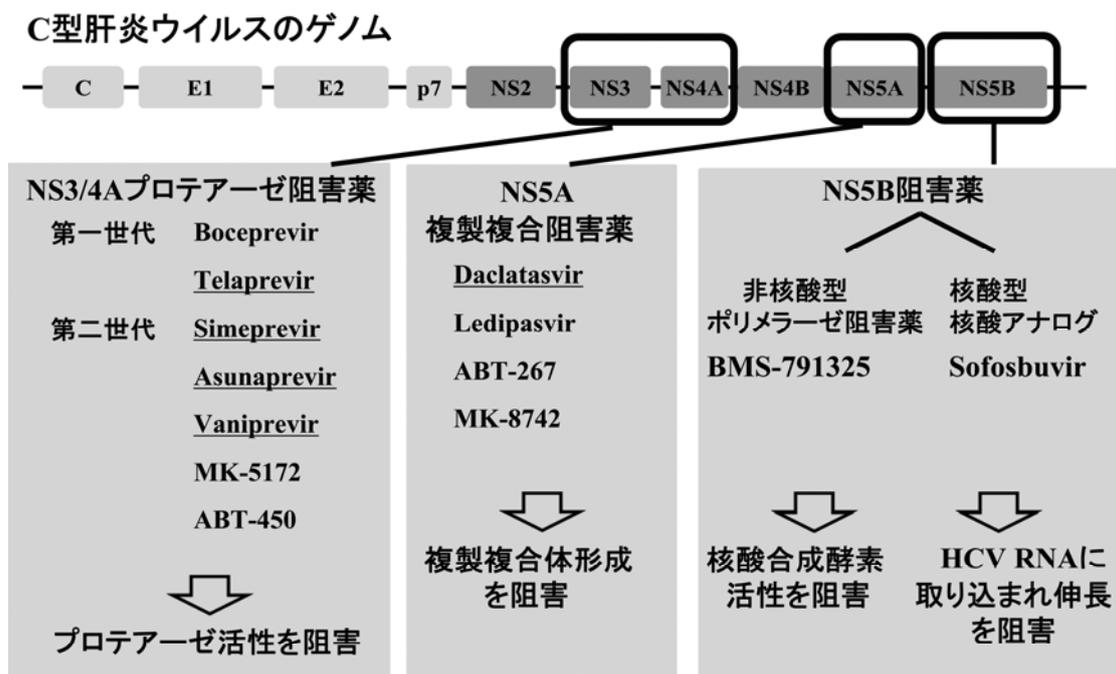
によりウイルスの減少が加速され、IFN 治療による HCV RNA ウイルス消失後のウイルス陰性を維持する効果がある。IFN との併用により著効率を押し上げた。ただ、副作用として、貧血(溶血性貧血によるヘモグロビン(Hb)の低下が著しい)と催奇形性(妊婦には使えない)がある。また、腎機能悪化例には使えない。21 世紀に入り、従来スタンダード IFN と Ribavirin の併用療法が 2001 年に保険適応となり、難治性である genotype 1 型高ウイルス量患者で 24 週投与で著効率は 20%以上となった。

第 2 の進歩は PEG-IFN の開発である。20 世紀における IFN はスタンダード IFN ともいわれ、半減期はおよそ 2 日間である。そのため IFN α 300 万~600 万単位は 3 回/週皮下注射、IFN β は 300 万~600 万単位皮下注射を連日または 3 回/週の静脈注射を行っていた。発熱、全身倦怠、食欲不振などの副作用は著明であった。PEG-IFN とは IFN の表面にポリエチレングリコール(PEG:エチレングリコールの縮合した形の重合体)を被った IFN である。そのことにより IFN 効果の半減期が延長(1 週~10 日)した。従来型スタンダード IFN 3 回/週から PEG-IFN 1 回/週の皮下注射で IFN の治療効果を保つことができるようになった。また、上記の IFN による副作用も減弱することになった。勿論、PEG-IFN においてもスタンダード IFN と同様、白血球・血小板などの血球減少、うつ、間質性肺炎などの副作用に対する注意は必要である。genotype 1 型高ウイルス量患者に対する PEG-IFN α -2a 単独 1 回/週 48 週は、2003 年に保険認可され、著効率は 16%であった。次いで、2004 年に PEG-IFN(1 回/週)と Ribavirin の併用療法(48 週)が保険認可され、genotype 1 型高ウイルス量患者の著効率は 50%に上昇した。その後、genotype

1 型高ウイルス量患者においては、ウイルスの消失速度が遅い患者を中心に 48 週投与から 72 週まで延長することも保険認可されたが、それでも著効率は全体として 60%に留まった。一方、genotype 2 型においては 2004 年から PEG-IFN+Ribavirin の 24 週併用で 80%の著効率が得られていたのはすでに述べた通りである。

著効に關与する因子として様々な因子が解析されてきた。年齢(高齢者<若年に効果が高い)、性(女性<男性に効果が高い)、人種(黒人<白人<アジア人に効果が高い)、薬剤服薬アドヒアランス(PEG-IFN と Ribavirin の服用 80%以下<80%以上が効果が高い)ことが挙げられている。一方、ウイルス因子として約 9,000 の核酸塩基、3,000 のアミノ酸からなる HCV 遺伝子の Core 70 番、91 番の変異(変異がない方が著効が高い)¹⁾、HCV の非構造領域である 5A 部分(NS5A 領域)の ISDR (Interferon sensitivity determining region) (39 のアミノ酸のうち変異が 2 以上が著効率が高い)²⁾、IRRDR (Interferon/Ribavirin resistance-determining region) (46 のアミノ酸のうち変異が 6 以上が著効率が高い)^{3,4)}が日本から世界に先駆けて発見された(図 1)。また、宿主因子として、SNPs 解析により第 19 遺伝子のうちの IL28B (Interleukin 28B) が日本、米国、オーストラリアから発表された。日本からの報告では、IL28B のメジャーアレル(TT)がマイナーアレル(TG, GG)よりも著効率が高い。いずれも治療効果予測因子として genotype 1 型においても genotype 2 型においても有意な因子として臨床重要であった。

第 3 の進歩は C 型慢性肝炎の治療の主力を占めていた前述の免疫賦活作用を主たる薬理作用とする IFN(PEG-IFN を含む)と Ribavirin とは違った薬理作用、すなわち直接 C 型肝炎ウイルスに作



下線=国内承認薬剤(2015年2月現在)

図2 DAA の分類と作用機序

用する経口型抗ウイルス薬(DAA: direct acting antivirals)の開発である。前述した如く、C型肝炎ウイルスは、約9,000の塩基、3,000のアミノ酸から成る一本鎖RNAウイルスであるが、5'末端がcore、envelope、NS(非構造領域)1、NS2、NS3、NS4、NS5A、NS5B-3'末端に至るアミノ酸構造をとっている。1989年のHCVウイルス発見以来、20世紀の間は培養系の確立には困難を極めたが、21世紀に入りレプリコンシステムによる培養系が確立された。その培養系を利用してMSD社、Bristol-Myers Squibb(BMS)社、Abbvie社、GILEAD社など巨大製薬会社はC型肝炎ウイルスに有効な新薬すなわちDAAを開発してきた。DAAの具体的薬剤としてNS3-4セリンプロテアーゼの複製複合体阻害薬の第一世代薬(直線型)としてTelaprevir(田辺三菱社)、Boceprevir(Merck社)、第二世代(大環状型)として、Simeprevir(ヤンセンファーマ社)、Vaniprevir(MSD社)、Asunaprevir(BMS社)、ABT-450(Abbvie社)、MK-5172(MSD社)などである。NS5A領域複製複合体阻害薬として、Daclatasvir(BMS社)、Ledipasvir(GILEAD社)、ABT-267(Abbvie社)、MK8742(MSD社)、NS5Bポリメラーゼ阻害薬として核酸アナログ型ではSofosbuvir、非核酸アナログ型ではBMS791325(BMS社)などがある(図2)。

実験系でのデータを踏まえ、臨床応用、すなわち治験が欧米を中心に次々と展開されてきた。

DAA製剤を用いた治療はPEG-IFN+Ribavirin 2剤併用をはるかに上回る著効率を示したが、PEG-IFN+Ribavirinにはなかった副作用も報告

されているし、直接ウイルスを攻撃するという薬理作用から必然的に耐性という問題も新たに生じた。

治験における有効性と安全性にふまえて、2011年以降日本でもDAA製剤がPEG-IFNとRibavirinと併用する形で次々と保険認可された。まず、第一世代型のNS3-4セリンプロテアーゼ阻害薬であるTelaprevir(商品名テラピック®)12週投与と2剤(Ribavirin+PEG-IFN)24週投与の3剤併用療法が2011年11月に保険認可となった。Telaprevirの薬理としては、非構造蛋白領域(NS3-4領域)に存在し、ウイルス増殖に必要なプロテアーゼという酵素を阻害することにある。治験成績によると、著効率は初回例では73%、前回2剤併用無効のうち、再燃例(2剤併用を含むIFN治療で一度はウイルスが消失したが再出現した症例)で88%、無効例(2剤併用を含むIFN治療でも一度もウイルスが消えなかった症例)33%の治療成績と、大いなる前進が見られた⁵⁾。ただ、問題は貧血、発疹などの重篤な副作用が少なからず見られたことである。1万例に近い市販後調査において適応外である肝硬変症例に投与された症例で、Stevens-Johnson Syndromeなどにより10例の死亡が報告されている。耐性については、NS3領域のV36、T54、R155、A156アミノ酸領域の変異が投与前から存在する症例があり、それによる治療失敗例(非著効例)が報告されている。また、Telaprevirには、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、アミオダロン塩酸塩をはじめとして多くの薬剤との相互作用があり、それらに

についても注意する必要がある。

Telaprevir に次いで、2013 年 12 月から第 2 世代型のセリンプロテアーゼ阻害薬である Simeprevir (商品名: ソプリヤード[®]) が保険認可となった。Simeprevir (100mg, 1 日 1 回) 12 週投与と 2 剤 (PEG-IFN+Ribavirin) 併用療法 (24 週投与) の 3 剤併用の治験成績を見ると、初回例で 90%、前回治療再燃例で 90%、前回治療無効例 50% などの著効率が示されている⁶⁾。特筆すべきことは、Telaprevir に見られた皮疹などの副作用がなく、貧血も 2 剤 (PEG-IFN+Ribavirin) 併用と同程度で極めて軽度なことがあげられる。低頻度ながら黄疸の報告があるが、肝機能には影響はないと報告されている。ただ、2 万例近い市販後調査によれば、肝硬変患者に使用されたときに、黄疸、肝不全による 3 例の死亡例が報告されている。肝硬変は適応外であり、適応基準を厳格に守る必要がある。また、耐性については、D168 領域のアミノ酸変異が重要であり、治療失敗例で D168 領域耐性ウイルスが報告されている。次いで、同じく第 2 世代プロテアーゼ阻害薬である Vaniprevir (商品名バニヘップ[®]) が 2014 年 11 月保険認可となり、Vaniprevir 12 週と PEG-IFN+Ribavirin 24 週 3 剤の著効率は初回治療例 83.7%、再燃例 92% 前治療無効例 61.9% であった。副作用として下痢、嘔気などの消化器症状は報告されているが、重篤なものではないとされている。

2014 年 12 月に出された日本肝臓学会の治療ガイドラインでは、第 2 世代型 NS3-4 領域のプロテアーゼ阻害剤である Simeprevir と Vaniprevir と PEG-IFN+Ribavirin 3 剤併用療法が genotype 1 型高ウイルス量患者については第一選択にあげられている。

2014 年 9 月からは、IFN を用いない (いわゆる IFN free) 経口 2 剤が世界に先駆けて保険認可となった。NS3-4 領域の第 2 世代型のプロテアーゼ阻害薬である Asunaprevir と NS5 領域に対する複製複合体阻害薬 Daclatasvir の 2 剤併用 24 週投与である。治験成績によると経口 2 剤併用による著効率は IFN+Ribavirin 2 剤に対する前治療無効例 80%、IFN 不適格例・不耐応例 87% である⁷⁾。IFN 不耐応例とは、前回の IFN 治療で副作用により治療が継続できなかった症例であり、不適格例とは高齢者、うつ病、血球減少、糖尿病などにより IFN 治療が困難な症例である。また、この経口 2 剤の場合、genotype 1 型高ウイルス量患者症例のみならず genotype 1 型低ウイルス量症例、また、肝硬変でも比較的肝機能のよい Child A (血清アルブミン 3.5g/dl 以上、血清ビリルビン 2.0mg/dl 未満、プロトロンビン時間 70% 以上、黄疸 (-)、腹水 (-) のうち 4 つを満たす) 症例にも適応が拡大された。ただ、副作用として高度の肝機能異常があ

る頻度 (数%) で報告され、高度の肝機能異常 (AST、ALT 300 IU/mL 以上 Bil 3mg/dl 以上) がある場合、ただちに投与を中止するべきとされている。耐性については、NS5 領域のアミノ酸変異である Y93 と L31、とりわけ Y93 変異が重要である。Y93 に変異がある場合には著効率は 40% であり、ない場合の 90% に比較して 1/2 以下の著効率となる。また、治療不成功の場合、NS5 領域のアミノ酸 Y93 と L31 の変異と同時に NS3 領域のアミノ酸 D168 に変異が獲得され、いわゆる多剤耐性ウイルスをもつ症例が報告されている。治療後 1、2 年の経過でこれらの変異が治療後に自然に消失することもあるとされているが、詳細は不明である。また、これらの多剤耐性をもつ患者に次に 2015 年中に保険認可されると予測される NS5B ポリメラーゼ阻害薬+NS5A 領域複製複合体阻害薬の合剤がどの程度効果があるかは不明である。NS5A 領域複製複合体阻害薬は NS5A 領域の変異 (Y93、L31) をもつウイルスには無効であるからである。

genotype 1 型高ウイルス量患者に対する DAA 製剤を用いた治療成績 (PEG-IFN+Ribavirin と併用する 3 剤併用療法においても、IFN free 経口 2 剤においても) は、PEG IFN+Ribavirin 投与時の治療効果予測因子であった IL28B とはほぼ相関関係はなく、core 70、91、ISDR、IRRDR などのウイルス因子は殆ど検討されていない。genotype 2 型の再燃例については、2014 年 9 月から Telaprevir 12 週+PEG-IFN+Ribavirin 24 週投与が保険認可され、90% 以上の著効率である。2008 年から始まった医療費助成制度は、当初、主として genotype 1 型及び genotype 2 型において PEG-IFN+Ribavirin や IFN 単独療法に適應されていたが、genotype 1 型においては上記の PEG-IFN+Ribavirin と内服 3 剤併用治療、IFN free 経口 2 剤にも適應されている。検査を含む全治療が 1 ヶ月 1~2 万円の自己負担で受けられる。1992 年から始まり今に至る治療の変遷は図 3 に示されている通りである。

今後の展望

Genotype 1 型に対する治療としては、① Ledipasvir (NS5A 複製複合体阻害薬) + Sofosbuvir (核酸型ポリメラーゼ NS5B 阻害薬) [GILEAD 社]、② ABT-267 (NS5A 領域複製複合体阻害薬) + ABT-450 (NS3-4 プロテアーゼ阻害薬) [Abbvie 社] + Ritonavir + Ribavirin、③ Asunaprevir (NS3-4 プロテアーゼ阻害薬) + Daclatasvir (NS5A 複製複合体阻害薬) + BMS791325 (NS5B 非核酸型ポリメラーゼ阻害薬) [Bristol-Myers 社]、④ MK5172 (NS3-4 プロテアーゼ阻害薬) + MK8742 (NS5A 複製複合体阻害薬) [MSD 社] が進行または終了しており、いずれも 90 数% の著効率が報告されている。頭痛、

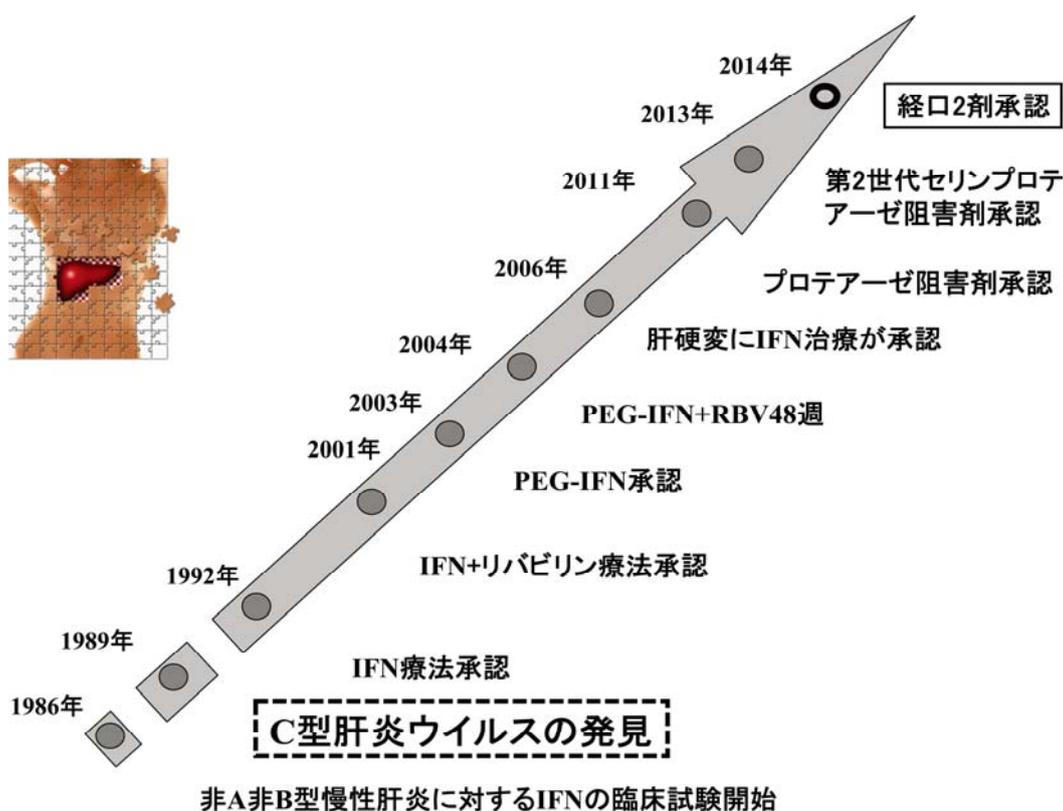


図3 C型肝炎治療の変遷

表1 国内におけるDAA併用経口薬臨床試験の実施状況

	薬 剤	対象 genotype	開発段階	製造元
①	Daclatasvir (NS5A複製複合体阻害薬) + Asunaprevir (NS3-4プロテアーゼ阻害薬)	genotype 1	承認	BMS
②	Ledipasvir (NS5A複製複合体阻害薬) + Sofosbuvir (NS5B核酸型ポリメラーゼ阻害薬)	genotype 1	承認申請中	GILEAD
③	Sofosbuvir (NS5B核酸型ポリメラーゼ阻害薬) + Ribavirin	genotype 2	承認申請中	GILEAD
④	ABT267 (NS5A領域複製複合体阻害薬) + ABT450 (NS3-4プロテアーゼ阻害薬) + Ritonavir + Ribavirin	genotype 1	Phase 3	Abbvie
⑤	Asunaprevir (NS3-4プロテアーゼ阻害薬) + Daclatasvir (NS5A複製複合体阻害薬) + BMS791325 (NS5B非核酸型ポリメラーゼ阻害薬)	genotype 1	Phase 3	BMS
⑥	MK5172 (NS3-4プロテアーゼ阻害薬) + MK8742 (NS5A複製複合体阻害薬)	genotype 1	Phase 2	MSD

倦怠感などの副作用が報告されているが、重篤なものではない。また、genotype 2型についてはSofosbuvir (NS5B 核酸型ポリメラーゼ阻害薬) [GILEAD 社] + Ribavirin により著効率は95%以上である。

いずれも、安全性が確認されれば、2015年から

2016年にかけて保険認可されるものと考えられる。C型肝炎(一部代償性肝硬変)において、初回例も再燃例も、またgenotype 1型でもgenotype 2型においても著効率が90%を超える時代に突入しつつある。国内におけるDAA併用経口薬臨床試験の実施状況は表1の通りである。

おわりに

C型慢性肝炎に対する治療の進歩は日進月歩という言葉がふさわしい。この稿で述べた如く、C型慢性肝炎の治療は、21世紀に入ってからPEG-IFNとRibavirin併用治療からIFN freeのDAA製剤の治療に移行していくと考えられる。ただ、IFN freeのDAA治療においては、肝移植、非代償性肝硬変、超高齢者、他疾患合併例への適応拡大、DAA治療の最適化(薬剤耐性変異の影響、最適なDAAの組み合わせ、治療不成功症例に対する2次、3次治療のプロトコル)、著効後の生命予後改善効果、肝発癌抑制効果がIFN治療と同等かどうかの問題が残っている。また、治験中には重篤な副作用は報告されていなかったにもかかわらず、市販後に治験時にはみられなかった新たな重篤な副作用の発生についても注意を要する。今後も、C型肝炎撲滅に向けて、未治療感染者の拾い上げ(肝臓専門施設の整備、肝炎検診、肝炎啓発活動)などの課題は山積みしている。

文献

- 1) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403-10.
- 2) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81.
- 3) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology*. 2008; 48: 38-47.
- 4) Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, et al: Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1143-51.
- 5) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78-84.
- 6) Hayashi N, Seto C, Kato M, et al: Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 138-47.
- 7) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-91.

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は、前任者または現任者の残任期間とする。

第8条 役員の仕事

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

第9条 学会長の選出と職務

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

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

第5章 総会および評議員会

第11条 総会は正会員および名誉会員をもって構成される。

第12条 定期総会および定期評議員会は、年1回開催される。

第13条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

第14条 議決は出席者の過半数の賛成による。

第6章 会 計

第15条 本会の会計年度は4月1日から翌年3月31日までとする。

第16条 本会の経費には、会費、寄付金およびその他の収入をもってあてる。

第7章 補 則

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

第18条 この会則は1999年5月16日から施行する。

細 則

第1条 年額会費は次の通りで、前納するものとする。

理事 15,000円。

・正会員 10,000円。

・賛助会員 1口50,000円。

・名誉会員 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 1日改正>

<2012年 6月 3日改正>

<2014年12月12日改正>

「循環制御」(電子版) 投稿規定

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

1. 投稿の種類

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

2. 原稿の体裁

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

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

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

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

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

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

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

6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3-4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

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

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

7. 本文の体裁

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

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

8. 文献

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

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

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

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

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

9. 投稿に際しての注意事項

1) 倫理面および倫理審査結果の記載

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

2) 利益相反状態の記載

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

3) 二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

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

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

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

10. 原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

送信先 submit@jsccm.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

早いもので今年も4月を迎えようとしている。各大学・施設・病院でも新たなメンバーが加わり、皆、意気揚々とこれからの活躍を思い新たなスタートをする時期である。循環制御医学会も重見研司 理事長になり、学会誌も杉町 勝 編集委員長の元で始動している。今回の特集は昨年の学術集会で取り上げた「重症心不全とデバイス治療」である。たいへん優れたシンポジウムで聴講されていない会員の皆様には有意義な情報となると確信している。補助人工心臓治療は移植が前提であったが適応を広げる動きにある。重症心不全に苛まれる患者を救うことができれば素晴らしいことである。確かに補助人工心臓治療により生命予後は改善した。しかし、その長期管理はまだまだ容易でないことを忘れてはならない。そのため、特定の医師へ負担がかかっている。様々な複合的要因が絡み合っており、これから解決していかなければならない問題は多い。また、どこまで進んでも補助人工心臓治療だけで重症心不全治療をすべてカバーできるわけではない。超高齢化社会が進んだ現代、適応にならない患者の方が圧倒的に多いのである。緩和ケア・ホスピスなどの分野も重要性が増してきている。制度の整備が必要なことは言を俟たないが、医療人としてやはり人の痛みを感じる人間性がその根底になければならない。このように医学の進歩は目覚ましい。そのためにはやはり研究的視野が必要である。そこから新しい情報を自分で理解し、学習する姿勢を身につけることができるようになる。内科・外科・麻酔科医が集う研究的視野を持った本学会の意義をあらためて示し、そこへ集う会員を増やすべく皆で考え傍観者にならず皆で学会を成長させて行きたい。学会誌は症例報告も含めどんどん投稿して欲しい。さらに、ぜひ、会員の忌憚ない意見を掲載する場を学会ホームページ上にもアップしていければ学会への興味を持つひとつのきっかけになるのではないかと思う。

(廣岡 良隆)

- ・編集主幹 杉町 勝
- ・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 重見 研司 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36巻 第1号 (2015)

公開日／ 平成 27 年 4 月 30 日
 編集／ 「循環制御」編集委員会
 発行所／ 日本循環制御医学会
 発行人／ 杉町 勝
 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3
 福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域内
 電話 0776-61-8391
 ファクシミリ 0776-61-8116
 電子メール echizen@ml.cii.u-fukui.ac.jp
 印刷／ 榊宇宙堂八木書店
 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
 電話 03-3552-0931
 ファクシミリ 03-3552-0770
 原稿投稿先／ submit@jsscm.jp