



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第36回総会シンポジウム1「心臓デバイスと周術期管理」

第36回総会シンポジウム2「炎症と周術期循環管理」

総説

経皮的冠動脈インターベンション後の抗血小板療法の最近の動向

関連学会印象記

日本心臓血管麻酔学会 第20回学術大会

14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and
Clinical Toxicology に参加して

第24回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2015)

留学速報 留学記: サリー大学

文献紹介

新著紹介

自律神経とバイオ・バランス反応情報学

—脳の情報も心拍変動 1/f スペクトル解析で—

施設紹介 藤田保健衛生大学病院

薬剤紹介 デベルザ

機器紹介 Rainbow アコースティック呼吸モニタリング

質疑応答 アフェレシス療法について教えてください

会告

循環制御・目次

第 37 巻第 1 号(通巻 127 号)

巻頭言

学術集会の活性化について..... 福 田 和 彦... 1

特集

第 36 回総会シンポジウム 1 「心臓デバイスと周術期管理」

1. IAPB、PCPS の心臓手術術中管理..... 蜷 川 純... 2
2. LVAD 装着後の患者管理..... 藤 野 剛 雄... 5

第 36 回総会シンポジウム 2 「炎症と周術期循環管理」

1. 高血圧(心疾患)と炎症..... 江 口 和 男... 7
2. 心臓手術と炎症—人工心肺が惹起する炎症と肺傷害について—..... 石 井 久 成... 9
3. 周術期における可溶性腫瘍壊死因子レセプター
(Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor : sTNF-R)解析の意義と必要性..... 井 尻 好 雄... 12
4. 急性腎傷害(急性腎不全)の病態、炎症物質と管理..... 熊 谷 裕 生... 18
5. 炎症と不整脈..... 畠 山 登... 27

総説

経皮的冠動脈インターベンション後の抗血小板療法の最近の動向..... 浅 海 泰 栄... 30

関連学会印象記

日本心臓血管麻酔学会 第 20 回学術大会..... 外 須 美 夫... 36
14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology に参加して..... 加 藤 隆 児... 39
第 24 回日本心臓血管インターベンション治療学会学術集会(CVIT2015)..... 川 上 将 司... 43

留学速報

留学記 : サリー大学..... 佐 藤 麻 紀... 46

文献紹介

I..... 木 下 浩 之... 49
II..... 福 満 雅 史... 50
III..... 熊 谷 裕 生、大 島 直 紀... 52

新著紹介

自律神経とバイオ・バランス反応情報学—脳の情報も心拍変動 1 / f スペクトル解析で—..... 山 浦 健... 54

施設紹介

藤田保健衛生大学病院..... 山 下 千 鶴... 56

薬剤紹介

デベルザ..... 加 来 浩 平... 60

機器紹介

Rainbow アコースティック呼吸モニタリング..... 鈴 木 利 保... 66

質疑応答

アフレスシス療法について教えてください..... 峰 島 三 千 男... 72

会 告

第 37 回日本循環制御医学会総会案内..... 82
日本循環制御医学会会則..... 83
投 稿 規 定..... 86

編集後記

..... 荻 尾 七 臣... 88

巻頭言

学術集会の活性化について

福田 和彦*

昨年開催された第 62 回日本麻酔科学会学術集会で会長を務めるにあたり、学術集会のテーマを「麻酔科学を考え、麻酔の将来を拓く」としました。大学における臨床系教員の果たすべき役割は臨床・教育・研究の 3 つと言われますが、これは大学あるいは大学病院に勤務する私たちに限っているわけではなくて、すべての医師あるいは医療関係者に当てはまると思います。しかし、新臨床研修制度導入の影響もあって、私たちの業務の中では臨床と教育の比重が大きくなってきたことは身をもって実感していて、残念ながら日本における麻酔科学研究は臨床研究、基礎研究とも活発であるとは言い難い状況にあります。このような現状も考えて、麻酔科学の現状を認識して、science の一分野としての麻酔科学の発展とともに麻酔臨床の新しい展開を目指したいという希望を「麻酔科学を考え、麻酔の将来を拓く」にこめて、学術集会を活性化しようと考えました。参加者は 9000 名を超え、期待通りの活発な学術集会となりました。学術集会で取り上げられた話題では、循環に関するものに限ると、iPS 細胞をはじめとする再生医学的な心不全治療が現実のものとなつてきつつあること、ステントグラフトや TAVI なども低侵襲治療が普及していることが実感されました。循環を専門とする日本循環制御医学会でもこれらの話題が取り上げられることが多くなると、学術集会はさらに活性化されることが期待されます。

麻酔領域では、日本麻酔科学会以外に日本臨床麻酔学会、日本集中治療医学会、日本ペインクリニック学会、日本心臓血管麻酔学会、日本小児麻酔学会、日本区域麻酔学会などがありますが、多

くの学会では専門医(あるいはそれに類する称号)の認定が行われるようになってきました。専門医に認定されるためには当該学会への参加、発表、学会誌への投稿が求められ、このことが学会員数と学術集会参加者数の増加、学会誌への投稿数増加に結びついていると思われます。また、麻酔科領域では、経食道心エコー法、超音波ガイド下末梢神経ブロックなどの手技が要求されるようになってきており、各学術集会の際に開催されるこれらの手技に関するハンズオンセミナーは若手医師にとっては魅力的で、学術集会参加者数増加に貢献しています。私が事務局長を務めている日本静脈麻酔学会は会員数の横ばいが続いていて、特に若手会員を増やすことが急務になっていますが、静脈麻酔に関する最先端の話題を扱うにもかかわらず、今のところ専門医制度がなく、静脈麻酔に特化した実技セミナーの開催も難しいことが会員数の伸び悩みの原因になっているような気もしています。日本循環制御医学会も同様の条件と思われませんが、学会としての専門医制度がなく、実技セミナーで学術集会参加者を集めるのが困難ということになると、学術集会の活性化には特効薬はなくて、学術集会で魅力的な講演やシンポジウムを企画することと多くの一般演題を集めることしか方法はありません。学術集会の活性化は学会員の増加と学会そのもののアクティビティ向上、さらにはその学問領域のレベル向上につながります。日本循環制御医学会が循環に関する学際的研究を推進し、魅力的な学術集会に広い領域の若手医師や若手研究者が集まってさらに活性化することを切に期待しています。

*京都大学大学院医学研究科・侵襲反応制御医学講座・麻酔科学分野

特集

第36回総会シンポジウム1「心臓デバイスと周術期管理」

1. IABP、PCPSの心臓手術術中管理

蜷川 純*

はじめに

心臓手術におけるIABPやPCPSの適応は、収縮機能不全や難治性不整脈などによる人工心肺離脱困難、重症三枝病変などのハイリスク症例での冠動脈バイパス術(CABG)中のバックアップ、急性冠症候群や拡張型心筋症などによる心原性ショックのために術前から装着されている場合などがある。いずれの場合も、術中の呼吸循環管理を担う麻酔科医にとっては心強い味方であるが、機械的循環補助が正常に機能しなかった場合は循環動態が破綻に向かうような病態を呈している症例が多い。そのため、それぞれのデバイスのシステムや設定を含めた様々なポイントに注意し、デバイスが正常に機能するように管理しなければならない。

IABP

IABPの効果は、下行大動脈に挿入したバルーンを拡張期に膨らませることで冠血流や全身血流を増加させ(diastolic augmentation)、収縮期に脱気することで左室後負荷が低下し、心筋酸素消費量を減少させ左室駆出量を増加させることにある(systolic unloading)。その適応は、重症心不全や心原性ショック、急性冠症候群、CABGやPCI時の循環補助、周術期のlow output syndrome(LOS)などがあり、心臓手術に関わるものとしてはCABG、VAD装着術、術前からのLOS、人工心肺離脱困難が挙げられる。

IABPは拡張期に冠血流を増加させる効果があるが、冠動脈狭窄が重症の場合、病変の末梢側の血流は増加せず、むしろ側副血行路の血流増加や心筋酸素消費量の減少による心筋虚血予防効果の方が大きい。また、流量補助効果は自己心拍出量の最大20~40%と限界があるほか、血管コンプライアンスによって影響を受けることに注意が必要である。従って、低心拍出量においてIABPのみでは有効性が得られない場合、PCPSの併用も考慮しなければならない。

バルーンの至適なサイズと位置も重要である。

バルーンの先端は左鎖骨下動脈分岐部より1~2cm尾側となるよう留置する。バルーン末梢側は腹部分枝より頭側にあるのがよい。心臓手術では経食道心エコー(TEE)を使用することが多いため、術中にIABPを挿入する際はもちろんのこと、術前から挿入されている症例でもバルーン的位置をTEEでチェックする。左鎖骨下動脈から腹部分枝までの下行大動脈の長さには人種差があり、日本人は欧米人に比べて同じ身長でも短い傾向にあるため、バルーンの種類によっては、先端が正しい位置にあってもバルーンが腹部分枝にかかる可能性がある¹⁻³⁾。近年、日本人の体格に合わせて製造されたIABPバルーンも販売されており、普段使用しているバルーンの種類やサイズを知っておくとよい。

IABPバルーンのinflation、deflationのタイミングが重要なのは言うまでもない。移送の際は、トリガーが心電図か動脈圧かを確認し、不用意にモニターを外さないようにする。OPCABの心臓脱転中は心電図の電位が低く、脈圧も小さくなるため、IABPのトリガーが上手く働かないことがある。その場合、術野からの心筋心電図をトリガーにするとよい。

IABPの禁忌には、大動脈弁逆流、大動脈瘤、大動脈解離、下行大動脈の高度石灰化や蛇行、末梢動脈疾患などがある。CABGは術中にIABPを挿入する可能性が比較的高い術式だが、CABG症例では下行大動脈の石灰化や蛇行を伴うことが多いため、あらかじめTEEで下行大動脈の性状を見ておき、いざという時にIABPを挿入できるかどうか、あるいは予防的なIABP挿入は避けた方がよいのかなどを予め確認しておくべきである(図1)。

PCPS

PCPSの適応は、内科的治療で改善しない心不全や呼吸不全の他、気管手術や、全身麻酔導入によりCICV(cannot intubate, cannot ventilate)となる可能性がある縦隔腫瘍の手術などがある。心臓手術に関して言えば、術前からのLOS、VAD装

*東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター

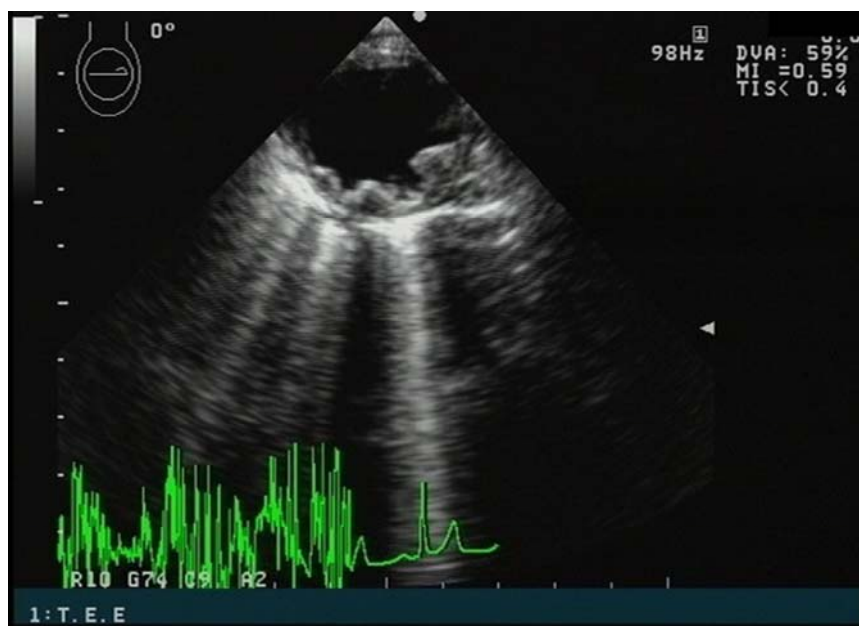


図1

OPCAB 症例での下行大動脈の粥腫性病変。このような場合は極力 IABP を挿入したくない。

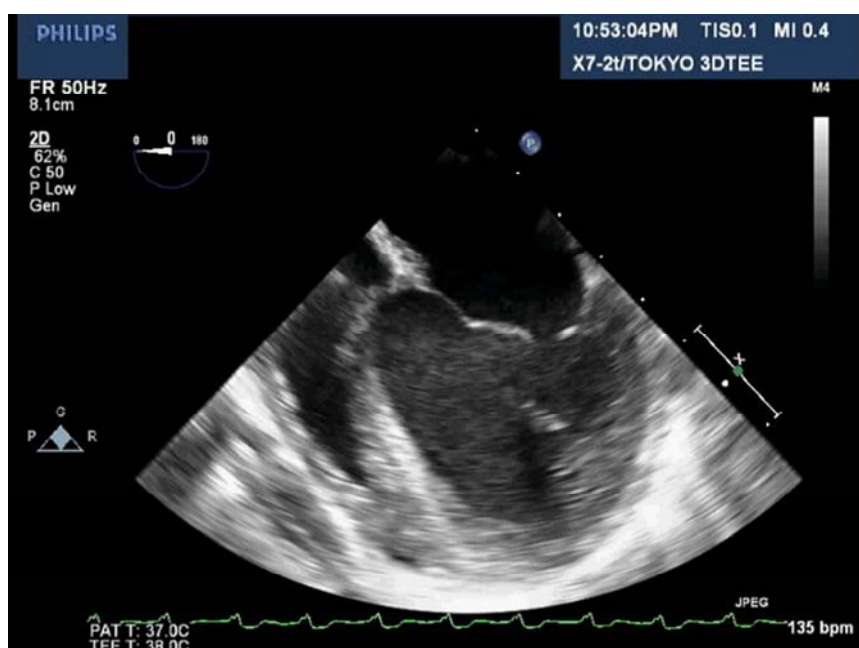


図2

劇症型心筋炎で PCPS 装着 2 日後の TEE。左室が減圧されておらず、肺出血が続くため、手術室で左心ベントを挿入した。挿入後数日で肺出血は止まり、PCPS は装着後 7 日目に離脱した。

着術、人工心肺離脱困難などが挙げられる。その役割は、ガス交換が行われた血液を全身に送ることによって組織の酸素供給を改善すると同時に、lung rest and cardiac offloading、すなわち機能が低下した心臓や肺を休ませることで回復させ、PCPS 離脱に備えることにある⁴⁾。

lung rest, cardiac offloading の観点から、PCPS

装着中は最小限の呼吸条件(下肢送血の場合、右上肢での動脈血ガス分析で酸素化が維持される程度)、最小限の強心薬や血管作動薬の投与とする。また、PCPS による左室後負荷上昇や、生理学的シャントにより、PCPS 装着中にもかかわらず左室が拡大することがある。そのような場合は左心ベントの挿入を考慮する(図2)。



図3

劇症型心筋炎でPCPS装着7日後、LVAD装着術前のTEE。IVC内に血栓が確認できる。大腿静脈から挿入されていたPCPS脱血管に付着していたもので、術前には指摘されていなかった。

PCPSによる循環が成り立つためには、十分な血管内容量が必要不可欠であり、出血による循環血漿量の減少は速やかに是正する。PCPS装着中は抗凝固療法を行うため(当院ではACTが150~200となるようにヘパリンの投与量を調節している)、出血傾向や血栓合併症に注意する。術前から長期にPCPSを装着されている症例では、術前に検出されていない血栓がある可能性があるため、そのことを念頭に置いてTEEを行う(図3)。

PCPSの合併症の一つに、送血側の下肢虚血がある⁵⁾。虚血の早期発見には、近赤外線分光法による下肢の局所酸素飽和度(rSO_2)モニターが有用な場合がある。 rSO_2 が低下する場合には、送血管挿入部位より末梢側へ向けた送血管の追加を考慮する。

文献

- 1) Cho YS, Lim C, Han MJ, et al: Should we consider the ethnic difference in selecting size of intraaortic balloon by commercial guideline? *ASAIO J* 2009; 55: 519-22.
- 2) Igari T: The length of the aorta from the subclavian artery to the renal artery based on computed tomographic measurements in Japanese adults. *J Artif Organs* 2006; 9: 267-70.
- 3) Rastan AJ, Tillmann E, Subramanian S, et al: Visceral arterial compromise during intra-aortic balloon counterpulsation therapy. *Circulation* 2010; 122 [suppl 1]: S92-S99.
- 4) Chauhan S, Subin S: Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: physiology and principles. Part 1. 2011; 14: 218-29.
- 5) Esper SA, Levy JH, Waters JH, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: A review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg* 2014; 118: 731-43.

特集

第36回総会シンポジウム1「心臓デバイスと周術期管理」

2. LVAD 装着後の患者管理

藤野 剛 雄*

はじめに

植込型補助人工心臓(left ventricular assist device, LVAD)は重症心不全における重要な治療選択肢である。2001年に発表されたREMATCH試験¹⁾以降、重症心不全患者に対する植込型LVAD治療は至適薬物療法と比較し、生命予後およびQOL改善に優れている事が数多く報告されている。しかし一方で、植込型LVAD装着に伴って生じる様々な合併症があり、装着後は慎重な管理を必要とする。

当院では、2015年6月現在で26例の植込型LVAD装着手術を施行し(平均年齢47歳)、全例が生存している。うち6例はすでに心臓移植に到達した。しかし術後の脳血管障害の発症は(後遺症の残らない一過性脳虚血発作を含めて)、1年間の発生率が約30%となっている。これらは日本国内のLVADのレジストリーであるJ-MACSのデータと比較して良好な成績と考えられるが、決して看過できる数字ではない。植込み手術自体は心臓外科の分野ではあるが、術前後の管理や長期的な外来管理において循環器内科医の責任は大きく、今後さらなる成績向上のための努力が求められている。

以下、当院における植込型LVAD装着後の患者管理の実際の取り組みについて、循環器内科医の観点から概説し、現在の問題点を明らかにしたい。

LVAD 装着前の内科的管理

植込型LVAD装着後の患者管理を考える上で、装着前の重症心不全管理は極めて重要な意味を持つ。Interagency registry for mechanically assisted circulatory support (INTERMACS)からの報告²⁾では、術前のprofile 1および2(進行性に病状が悪化している状態)の患者はprofile 3(安定した強心薬依存状態)以上と比較して植込型LVAD装着後の予後が悪いことが示されており、少なくとも現状ではprofile 3が植込みに最適のタイミングと考えることが出来る。術後の生存率のみならず合併症についても同様と考えられ、当院の解析でも pro-

file 2で植込型LVAD装着術を施行した患者の術後早期の脳血管合併症の発生率はprofile 3以上の患者と比較し有意に高い事が明らかとなっており、最近では心不全に伴う他臓器の障害が出現する前もしくは軽微な段階で心臓移植登録さらには植込型LVAD装着を考慮するようになった。さらに、術前には静注強心薬を使用して全身状態を改善し、リハビリテーションを行いデコンディショニングを予防することを心がけている。このような術前管理によって、術後の成績もさらに改善することが期待出来る。また米国を中心に現在、どこまで早期の段階で植込みを行うべきかについての検討が進められており³⁾、将来的にはさらに早期の患者に対する植込型LVAD装着が推奨される可能性もある。

LVAD 装着後の管理の実際

当院では、循環器内科で術前管理をした重症心不全患者が、心臓外科で植込型LVAD装着手術を施行していただき、術後約1週間で内科に再転科となる。術後経過が順調であれば、その後退院までにはリハビリテーションと内服調整、本人と家族に対する教育プログラムが施行される。退院直前には外出(1回目は家族および医療者と、2回目は家族と)および外泊試験を行う。外泊試験では、家庭環境が植込型LVAD装着下での生活に問題がないか、医師および臨床工学技士が自宅に訪問して確認を行っている。また患者が職場復帰する場合には、職場にも訪問して緊急時の対応、日常生活の注意点などについて説明を行い、患者が社会復帰に不安を感じないように努力している。

九州地区には当院を含めて植込型補助人工心臓実施施設が5施設あるが、現在のところ南九州には実施施設が存在しないのが現状であり、当院がカバーする医療圏は広大にならざるを得ない。地方によっては交通網の発達が不十分なこともあり、当院外来への通院に3時間以上かかるケースもある。そのような遠隔地在住の患者の場合、緊急時に対応出来る地域の拠点病院や地元の救急隊との連携が不可欠であり、退院時には必ずそ

*九州大学病院循環器内科

これらの施設を訪問し、緊急時の対応について打ち合わせを行っている。

植込型 LVAD の普及と心臓移植待機患者の増加に伴い、日本では心臓移植待機期間が現在の約 3 年から大幅に延長することが確実視されている。当然、長期間の待機期間中の合併症管理がますます重要となる。合併症は大きく ① LVAD の問題 (機械的トラブル、ポンプ内血栓、感染症など)、② 自己心の問題 (心室頻拍、右心不全、大動脈弁逆流など)、③ その他全身の問題 (脳血管障害、消化管出血など) に大別される。個々の詳細については割愛するが、いずれも重篤な場合は予後もしくは QOL に直結する可能性があり、その発症予防のために慎重な管理を要する。

終わりに

植込型 LVAD 装着後の内科的管理について、当院の現状を概説した。現在、術後の在院日数は平均 110 日間となっているが、入院期間延長の主要因は ① 合併症、② 運動耐容能低下、③ 退院後の環境調整の遅延、である。術前からの患者管理を含め (なるべく全身状態を改善して手術に臨む、また術前から LVAD についての患者教育を開始する等)、心臓外科・循環器内科医師のみならず看護師・臨床工学技士・理学療法士・栄養士などコメディカルも含めたチーム医療によって、最近は在院日数の短縮に成功し、術後 2 カ月での退院を

目標としている。退院後に生じる生活上の様々な問題の解決や、社会復帰促進のためにもコメディカルとの連携は欠かせない。今後移植待機期間が更に延長することが見込まれる日本において、コメディカルも含めたチーム医療で植込型 LVAD 患者をサポートしていく体制は極めて重要と思われる。同時に、地域の基幹病院や救急隊への講習会を通じて、植込型 LVAD という新しい医療を普及させるための活動にも引き続き努力していきたい。

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) 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.
- 3) Rogers JG, Boyle AJ, O'Connell JB, et al: Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: design and rationale of the ROADMAP clinical trial. *Am Heart J* 2015; 169: 205-10.

特集

第36回総会シンポジウム2「炎症と周術期循環管理」

1. 高血圧(心疾患)と炎症

江口 和男*

炎症とは、外的、内的ストレスに対する適応反応であるが、慢性炎症は臓器に生じた内的ストレスに対する反応が遷延し、適応反応として破綻した病的炎症である。近年、高血圧や心筋症における心肥大および心不全の病態としてこの慢性炎症が少なからず関与していることが報告されている。

心不全は高齢化社会において増加し続けているが、特に高齢女性に心収縮力の保たれた心不全(HFpEF)が多い¹⁾。HFpEFの危険因子としては、高血圧が最も大きな割合を占めている²⁾。高血圧は、加齢によって増加していく左室心筋重量(LVM)の増加を助長する。高血圧で心肥大があると、MRIで評価したextracellular volume(ECV)が増加する、すなわち心筋のfibrosisがすでに進んでいることが報告されており³⁾、高血圧性心肥大があると、心筋の線維性変化がやがて収縮不全、拡張不全、心筋虚血、心房性・心室性不整脈につながっていくと考えられる。

心筋の肥大様式も重要であり、求心性肥大などの左室リモデリングパターンが高血圧患者の予後を規定する。左室相対壁厚の増加は特にDM患者において心血管予後と関係している⁴⁾。左室相対壁厚は自律神経障害とも強く関連するとされており⁵⁾、自律神経障害は心血管予後の予測因子であることから、心肥大の早期発見、早期治療は予後の改善に有用であると考えられる。

高血圧においては、内臓性肥満を主体とするメタボリックシンドロームにおいてアディポカインによる慢性炎症が惹起され、レニン・アンジオテンシン系の活性化とともに血管の炎症やリモデリングを起こす。高血圧性心疾患は、高血圧によって左室の後負荷が増大し、壁応力が増大し、それに対する代償性変化が生じるが、高血圧に伴う神経体液性変化として炎症性サイトカインもその病態の一部関与している。

炎症は高血圧性心疾患以外にも、様々な心疾患において病態と密接な関係がある。心不全における炎症性サイトカイン増加は心筋リモデリングを

引き起こし、心筋の機能不全を増悪させる。拡張型心筋症は原因不明の収縮障害と心内腔の拡大をきたす疾患であるが、その機序として、古くから炎症の関与が報告されている。心筋生検または剖検例において、心筋炎を示唆する炎症細胞浸潤がみられることがあり、ウイルスの持続感染が原因の一つであると考えられ、いわゆる“潜在性進行性心筋炎”という考え方もある。「慢性心筋炎」の診断には、病理診断が不可欠であるが、実際の臨床できちんと診断されている例は多くない。慢性炎症性疾患と考えられているサルコイドーシスでは日本人では心臓病変が多く見られ、慢性特殊型(肉芽腫性)炎症に分類される。最近、本疾患に対するMRIやPET検査の応用によって、診断、ステロイドの抗炎症作用の評価が容易となった。我々は、38歳男性で、高血圧性心疾患が疑われ、心サルコイドーシスが否定できないため心筋生検を行った症例を経験した。組織では、心筋の一部にリンパ球の浸潤を認め、免疫染色では、CD8、CD68陽性で、特殊染色ではテネイシンC、デスミン、ANPも陽性であった。電顕組織では血管の基底膜の多層化を認め、慢性炎症の存在が示唆された。

高血圧心における反応型線維化は慢性炎症であることが、Angiotensin II投与による高血圧モデルマウスの実験から明らかにされている⁶⁾。また、細胞外コラーゲン、Matrix metalloproteinases(MMPs)の増加が心機能低下や心拡大に関与することも報告されている⁷⁾。末梢血MMP-1濃度は左室のwall stressやNT-ProBNPと正の相関があることや、末梢血MMP-1/TIMP-1比はLVEFと逆相関しLVEDDと正の相関を示すことも示されている⁷⁾。さらに、MMP inhibitorの投与により高血圧ラットの左室リモデリングが抑制されることも報告されている⁸⁾。これらの結果から、高血圧性心疾患が慢性炎症により惹起され、炎症を制御することが治療につながっていく可能性がある。

*自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

結 論

高血圧は心不全の原因として頻度が高く、心不全における炎症は予後予測の独立したマーカーである。高血圧性心疾患でみられる心筋の肥大、間質の線維化は一部炎症性の機序が関連しており、どのような治療が炎症を抑制し、予後の改善をもたらすか検討が必要である。

文 献

- 1) Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al: The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–63.
- 2) Bando YK, Murohara T: Diabetes-Related Heart Failure. *Circulation Journal* 2014; 78: 576–83.
- 3) Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, et al: Increased Extracellular Volume and Altered Mechanics Are Associated With LVH in Hypertensive Heart Disease, Not Hypertension Alone. *JACC Cardiovascular Imaging* 2015; 8: 172–80.
- 4) Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, et al: Association Between Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy in a Multiethnic Population. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1787–91.
- 5) Milan A, Caserta MA, Del Colle S, et al: Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1655–64.
- 6) Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al: Eplerenone Attenuates Myocardial Fibrosis in the Angiotensin II-Induced Hypertensive Mouse: Involvement of Tenascin-C Induced by Aldosterone-Mediated Inflammation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2007; 49: 261–8.
- 7) López B, González A, Querejeta R, et al: Alterations in the Pattern of Collagen Deposition May Contribute to the Deterioration of Systolic Function in Hypertensive Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 89–96.
- 8) Peterson JT, Hallak H, Johnson L, et al: Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in a Rat Model of Progressive Heart Failure. *Circulation* 2001; 103: 2303–9.

特集

第36回総会シンポジウム2「炎症と周術期循環管理」

2. 心臓手術と炎症

—人工心肺が惹起する炎症と肺傷害について—

石井 久成*

心臓外科手術の肺合併症について

心臓外科手術後の呼吸不全は発症すると重篤になることが多い。気管挿管下に人工呼吸の期間が72時間以上必要な病態を呼吸不全と定義すると、心臓外科手術後の呼吸不全の発症率は9.1%で、呼吸不全発症者の死亡率は15.5%である¹⁾。これは、呼吸不全を術後に発症しなかった患者の死亡率2.4%と比べて著しく高い。心臓外科手術の周術期呼吸不全の原因の一つが、手術で用いられる人工心肺が惹起する全身性炎症反応(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)に伴う肺傷害と考えられている²⁾。人工心肺がSIRSを引き起こす要因は、血液の人工心肺回路への接触、術野から吸引された血液がリザーバに回収されて再循環すること、腸管への血液の灌流低下とそれに伴う腸粘膜のバリア機能低下による腸内エンドトキシンの体循環への流入、肺の虚血再灌流などが挙げられる³⁾。

SIRSに伴う肺傷害

人工心肺によるSIRSは、複雑で全てが解明されているわけではない。炎症反応の端緒となるのは、血中の炎症性サイトカインの増加と補体系の活性化である。これによって肺循環における好中球の遊走、集積、活性化が起きる。一方で、刺激された肺動脈の血管内皮細胞では細胞表面に接着分子が発現する。好中球は、これを介して肺動脈の血管内皮細胞の表面に密着し血管外に侵入する。活性化された好中球からは、活性酸素種と多様なタンパク質分解酵素が放出され、基底膜ならびに肺胞上皮細胞が傷害される。上皮細胞間隙が広がることにより透過性が亢進し、そこから血管内のタンパク質など膠質を多く含有した液体が肺胞内に滲出する。このため、ガス交換が障害され呼吸不全に陥る。心臓外科手術に伴うSIRSにおいて、肺が特に脆弱である理由は、1)心臓から拍出された血液の全てを享受する唯一の臓器で

あること、2)肺毛細血管の直径は2-15 μ mなので、好中球は形状を変形させながら緩徐に通過するため血管内皮と好中球が接触する時間が長くなること、3)人工心肺中に心臓ならびに肺は虚血・再灌流に陥る臓器であることが挙げられる。

心臓外科手術におけるSIRSと肺保護戦略

心臓外科手術が引き起こすSIRSによる臓器傷害から臓器を保護するために様々な方法が報告されている。方法は二つに大別され、1)臓器保護ならびに炎症反応に関与する標的分子を決めて、それを増減する物質を用いる方法、2)人工心肺、人工呼吸器などの機械・装置を介する方法がある。これら二つについて考察する。

1)臓器保護に関する標的分子を決め、それを増減する物質を用いる方法

炎症性サイトカインならびに抗炎症性物質はこれまで多くのものが取り上げられてきた。この総括では、その中でも特によく研究されているmatrix metalloproteinases (MMPs)を紹介する。MMPsは細胞外マトリックスの分解・変性ならびにリモデリングに関与するタンパク質分解酵素である。その名の表すように活性中心に金属(亜鉛)イオンが配座されており、正常な生理的状態では、前駆体で存在する。その活性は内因性抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases: TIMPs)が制御されている。虚血や炎症がMMPsを過剰に活性化させる。活性化されたMMPsは、コラーゲン、エラスチン、プロテオグリカンなどの基底膜に含まれるmatrixを分解し、毛細管透過性を亢進させ、好中球の局所浸潤を助長する⁴⁾。人工心肺後の肺におけるMMPsの過剰な発現ならびに活性化は肺における好中球の血管外漏出を誘導し、術後の肺傷害の一因となる。MMPsファミリーの中で、誘導型のMMPであるMMP-9に対するdoxycycline(テトラサイクリン誘導体)の効果がラットの人工心肺モデルを用いて検討されている⁵⁾。doxycyclineは容量依存性に人工心肺後の肺

*天理よろづ相談所病院麻酔科

水分量増加ならびに炎症性サイトカイン増加を抑制した。同時に血中の MMP-9 の増加と肺胞内の MMP-9 の発現と活性化を抑制した。このように動物・細胞レベルで効果が認められた薬物は多いが、臨床応用はいまだなされていない。

2) 人工心肺、人工呼吸器などの機械・装置を介する方法

人工心肺を用いた肺保護戦略として試みられているものとしては、回路の前充填液にステロイドを混和させる、人工心肺回路に血管内皮様のコーティングをする、白血球除去フィルターを回路内に組み込む、人工心肺離脱時に限外濾過を行う、人工心肺中に肺灌流を行う等の方法が多数報告されている^{6,7)}。ここでは、人工心肺中の肺換気による肺保護戦略を紹介する。

人工心肺中は、上下大静脈からの脱血により肺動脈血流が途絶していること、体外のガス交換器で血液の酸素化がなされていることにより、さらに術野における視野確保のために人工呼吸器は止められ、肺の換気は停止している。この間、肺を灌流するのは気管支動脈に限られる。この非生理的な肺の状態により、人工心肺後に特に肺底部に無気肺がおこり、術後の低酸素症ならびに易感染性の原因となる^{8,9)}。この原因として、人工心肺による SIRS が引き起こす肺内血管外水分量の増加が挙げられる。人を対象とした研究で、人工心肺中に人工呼吸器による肺換気を続けることにより、この肺内血管外水分量の増加を抑制し、術後の気管挿管時間を短縮させたという報告がある¹⁰⁾。肺換気を続けることによる SIRS の抑制の機序として、冠動脈バイパス手術 (CABG) 患者におけるストレス反応性タンパク質の増減を検討した報告において、人工心肺を使用した CABG 患者で、人工心肺中に人工呼吸による肺換気を続けた患者群で、肺換気を停止した群に比べて、人工心肺後の MMPs の増加が抑制された¹¹⁾。MMPs は前述したごとく、炎症随伴性に発現・活性化し、肺基底膜を分解し、毛細管透過性を亢進させ、好中球の局所浸潤を助長する。人工心肺中の肺換気継続が MMPs を介して肺傷害を緩解する可能性を示している。同じく CABG 患者を対象として人工心肺中の人工呼吸継続によって、ストレス誘導性ヒートショックタンパク質である HSP70 ならびに免疫抑制タンパク質 sST2 が術後に有意に減少したという報告もなされている^{12,13)}。どちらも術後の免疫応答に関与し、これらの減少は肺傷害の抑制に関係している。

結 語

人工心肺で惹起される炎症と肺傷害について、その機序と肺保護効果の可能性があると考えられている方策について短くまとめて称述した。人

工心肺後の肺合併症は、今般の緻密な周術期管理によって発症率は減っているが一旦発症し ARDS にいたると死亡率がいまだ高い。上述した種々の方法の前向き研究によって予防法ならびに治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG: Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest* 2008; 133: 713-21.
- 2) Boyle EM Jr, Pohlman TH, Cornejo CJ, et al: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-84.
- 3) Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*; 2002; 97: 215-52.
- 4) Briasoulis A, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al: Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2012; 12: 1214-21.
- 5) Wang CT, Zhang L, Wu HW, et al: Doxycycline attenuates acute lung injury following cardiopulmonary bypass: involvement of matrix metalloproteinases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7460-8.
- 6) Slinger P, Kilpatrick B: Lung protective strategies in anaesthesia. *Anesthesiol Clin* 2012; 4: 607-28.
- 7) Kilpatrick B, Slinger P: Lung protective strategies in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105 Suppl 1:i108-16.
- 8) Magnusson L, Wicky S, Tydén H, et al: Repeated vital capacity manoeuvres after cardiopulmonary bypass: effects on lung function in a pig model. *Br J Anaesth* 1998; 80: 682-4.
- 9) Imura H1, Caputo M, Lim K, et al: Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low-frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1530-7.
- 10) John LC, Ervine IM: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 1: 14-7.
- 11) Beer L, Warszawska JM, Schenk P, et al: Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation. *J Surg Res* 2015; 294: 302.
- 12) Beer L, Szerafin T, Mitterbauer A, et al: Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on heat shock protein release. *J Cardiovasc*

-
- Surg(Torino) 2014; 55: 849-56.
- 13) Beer L, Szerafin T, Mitterbauer A, et al:
Continued mechanical ventilation during coronary
artery bypass graft operation attenuates the
systemic immune response. Eur J Cardiothorac
Surg 2013; 44: 282-7.

特集

第36回総会シンポジウム2「炎症と周術期循環管理」

3. 周術期における可溶性腫瘍壊死因子レセプター (Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor: sTNF-R) 解析の意義と必要性

井尻好雄*、加藤隆児*、林哲也*

Circulating Soluble Tumor Necrosis Factor-alpha と Circulating Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 について

Circulating Soluble Tumor Necrosis Factor-alpha (sTNF) と Circulating Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 (sTNF-R1, sTNF-R2) は、血液中を循環している可溶化 (soluble) された TNF- α 、TNF- α 受容体 (1 と 2 がある) のことであり、一般炎症¹⁾、敗血症²⁾、C型肝炎³⁾、がん⁴⁾、白血病⁵⁾、Bリンパ腫⁶⁾、心房細動⁷⁾、心不全⁸⁾、悪液質⁹⁾、自己免疫疾患¹⁰⁾などの病態で血中に出現する血漿中バイオマーカーである。

一方、TNF (腫瘍壊死因子) はサイトカインの一種であり、狭義には TNF- α 、TNF- β (リンホトキシン (LT)- α) および LT- β の 3 種類が知られている。TNF- α は主にマクロファージや樹状細胞といわれる抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) により産生される炎症性サイトカインである (図 1)。TNF- α は APC の膜の構成成分であり membrane (m) TNF; 26kDa と言われる (図 2)。ある種の刺激や抗原 (例えば lipopolysaccharide, LPS) が APC の toll-like receptor 4 (TLR 4) に結合すると、切断酵素 (sheddase) である Zn-metalloproteinase (MMP) の一種、A Disintegrin And Metalloproteinase Domain 17; ADAM17 により

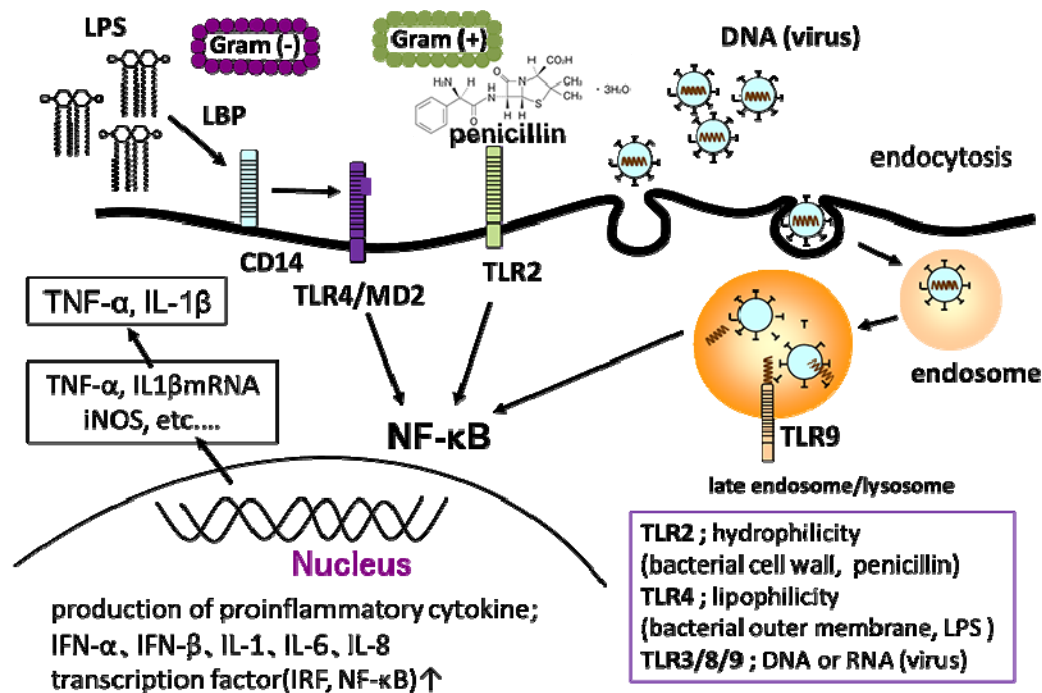


図 1 Specific recognition mechanism of TLR in macrophage

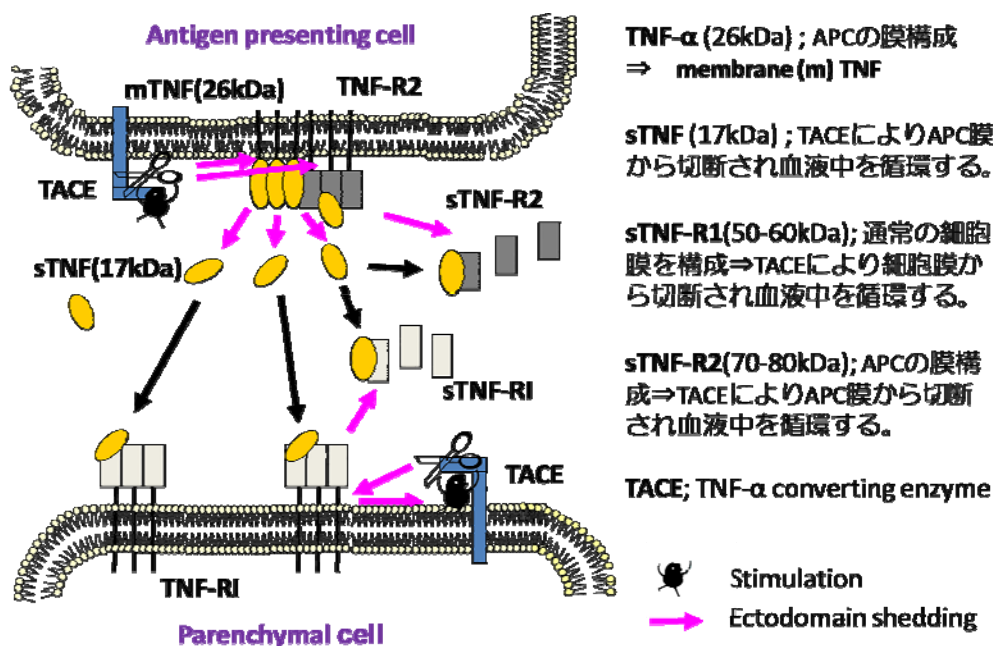
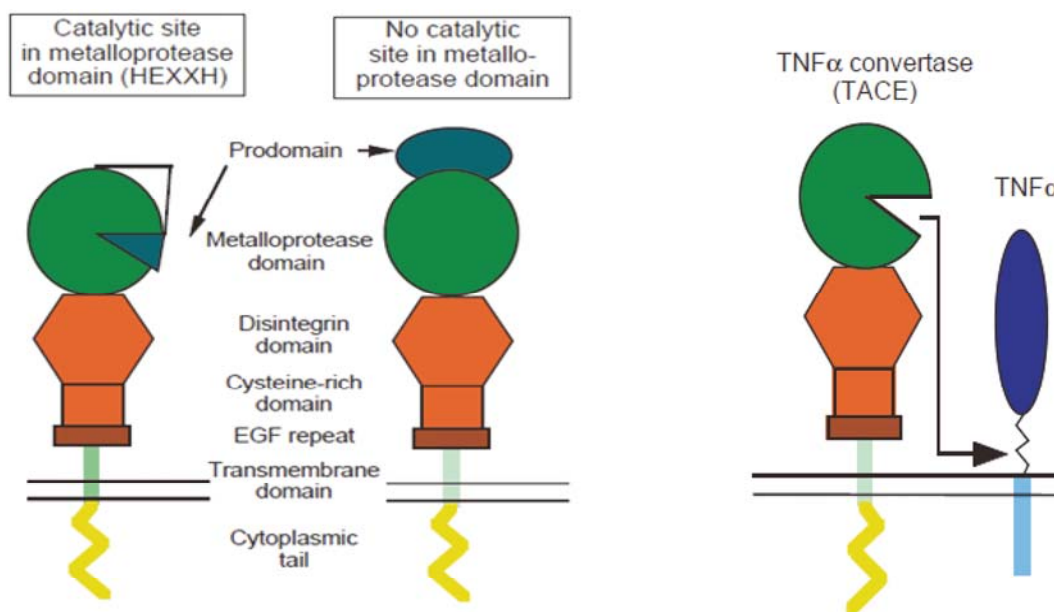


図2 sTNF, sTNF-R1/2 in antigen presenting cell and parenchymal cell



文献11) J.Schlondorff and C.P. Blobelの図を一部改編

図3 TNF- α converting enzyme; TACE
= ADAM17; A Disintegrin And Metalloproteinase Domain 17

mTNF が切断され、細胞膜から TNF- α がリリースされる (図3¹¹⁾)。ADAM17 は、TNF- α converting enzyme (TACE) と呼ばれる。この切断・可溶化された TNF- α を sTNF (分子量: 17kDa) と言い、循環血液中 (血漿) において測定されたものが circulating sTNF である (膜型: mTNF、可溶化: sTNF)¹²⁾。さらに、APC の細胞膜には、TNF- α の受容体である TNF-R2 (分子量: 70-80kDa) も膜

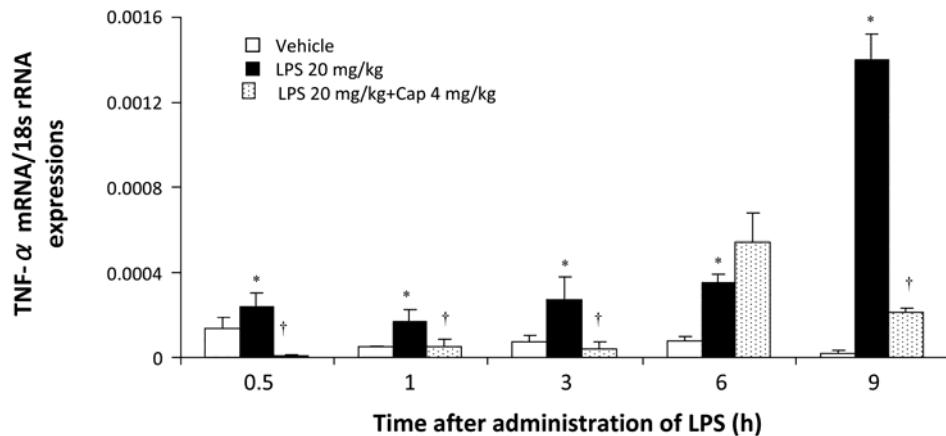
構成成分として存在し、APC 以外の細胞膜には TNF-R1 (分子量: 50-60kDa) が存在する¹²⁾。様々な刺激に TACE が反応すると、TNF- α 、TNF-R1 や TNF-R2 は細胞膜から切断・可溶化され、血中を循環する¹³⁾。血液中を循環する TNF- α 、TNF-R1 や TNF-R2 はそれぞれ sTNF、sTNF-R1、sTNF-R2 と呼ぶ (図2)。

sTNF、sTNF-Rs の早期バイオマーカーとしての評価

我々は、動物実験で敗血症モデル¹⁴⁾、薬剤性肝障害モデルを作成し¹⁵⁾、sTNF、sTNF-Rsの早期バイオマーカーとしての評価を行った(図2)。

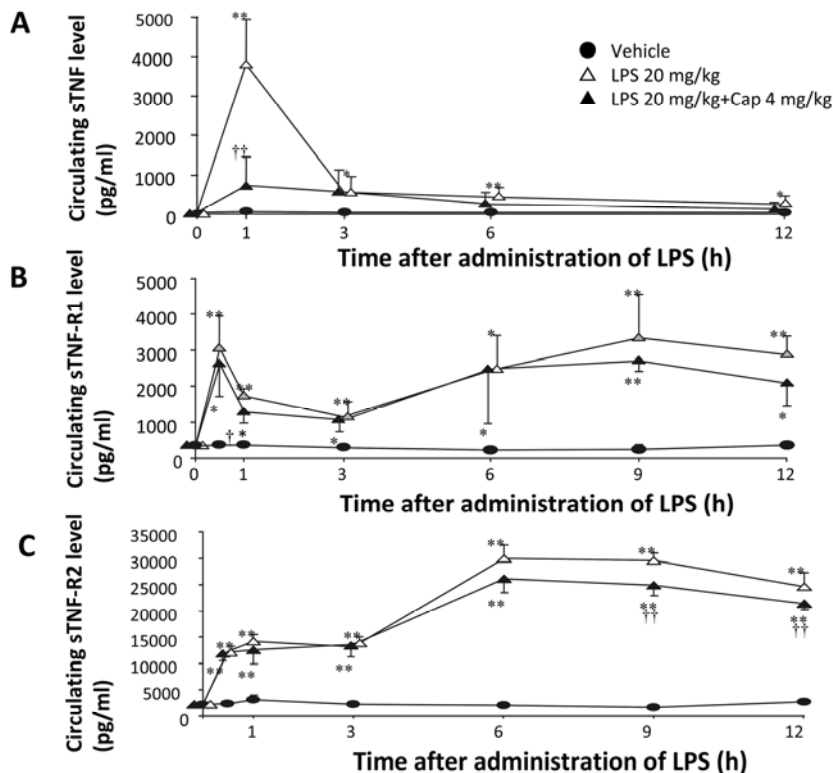
TACEはLPSなどの炎症のリガンドにも反応し、TNF- α をマクロファージから放出する。LPS刺激時にはLPSがTLR4に結合し、CD14と2量体を形成後、エンドサイトシスされ、核内受容体で

あるNF κ Bと結合、I κ Bが解離し、NF κ Bが核内移行する(図1)。そこで、TNF- α mRNAの転写活性が動き出し、6-9時間でpeakとなるため、それに伴うタンパク(TNF- α)は4-6時間で細胞膜にmTNFとして補填される(図4)¹⁴⁾。しかし、circulating sTNFは、LPS投与マウスの血中において投与1時間後をpeakとして3時間以降低下するが、12時間後まではcontrol群より有意に上昇した(図5)。sTNF-Rsは、処置後30分で上昇し、6時間後再度上昇、12時間後まで維持した。以上、



Ijiri et al. Toxicology Reports 2014

図4 Circulating levels of TNF- α mRNA in mice



Ijiri et al. Toxicology Reports 2014

図5 Circulating levels of sTNF, sTNF-Rs in mice

LPS 刺激により、早期に血液中 sTNF が出現し、sTNF-R1、sTNF-R2 も出現 (sTNF-R1 < sTNF-R2) することが確認された。通常、敗血症の場合、LPS 刺激は数時間以上持続するため、sTNF は血液中に持続的に出現し、感染源が消失すると血液中から消失すると考えられる (図 5)¹⁴。

次に、実験的 CCl₄ 1 回刺激 (薬剤性肝障害モデル) において、AST および ALT は処置後およそ 6 時間後から上昇し、48 時間後に最上昇した (図 6)。一方、sTNF は circulating level としては検出

しなかった¹⁵。これは、クッパー細胞から放出された sTNF が肝臓内で TNF-Rs または sTNF-Rs にインタセプトされ、血中に出現しなかったと考えられた (図 7A)¹⁵。一方、肝臓内の sTNF は、処置 1 時間後から 24-48 時間まで上昇した (図 7B)。血中 sTNF-Rs は処置 1 時間後から上昇、48 時間後再度上昇、72 時間後に低下した (図 8)。この様に血中 sTNF、sTNF-R1 & -R2 は、病態毎に固有の血中出現パターンをもっているものと考えられる。

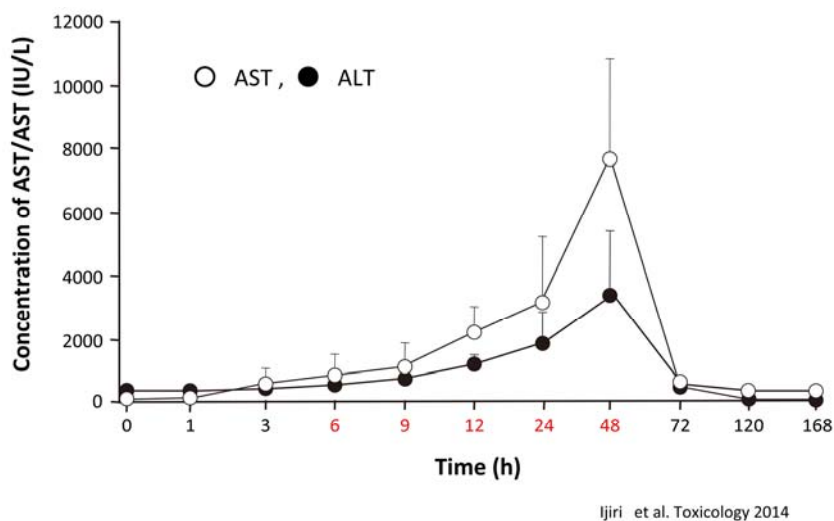


図 6 Circulating levels of AST / ALT in CCl₄ treated rats

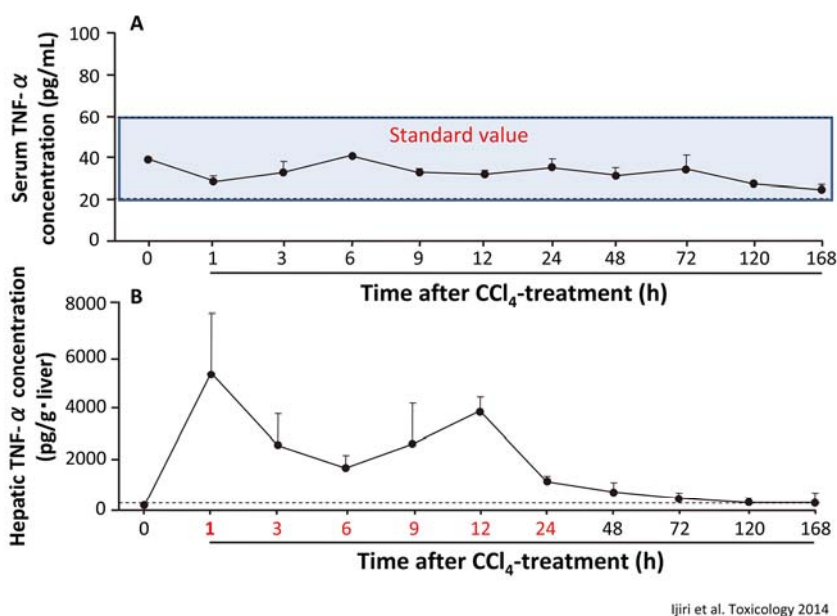


図 7 Serum and intrahepatocyte levels of sTNF in rats

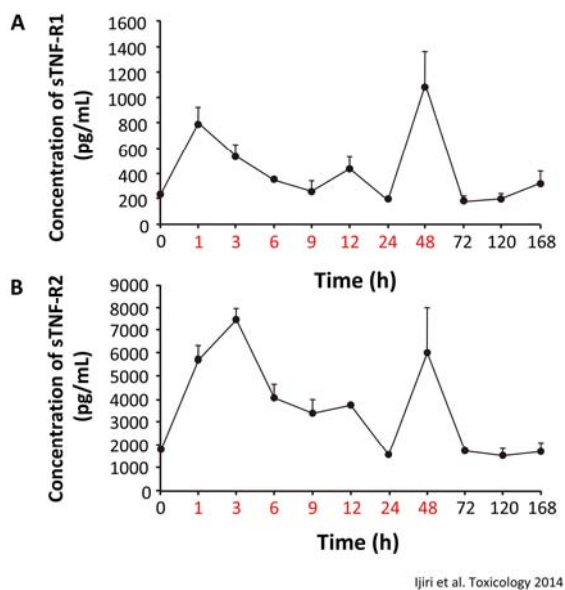


図8 Circulating levels of sTNF-R1 / -R2 in CCl₄ treated rats

可溶性腫瘍壊死因子レセプターの臨床的意義と現況

我々は、sTNF、sTNF-R1 & -R2 が細胞崩壊後に出現する逸脱酵素ではなく、炎症のスターティングシグナルであるため、炎症早期(感作後1時間以内)に血中に出現することを見出した^{14,15)}。その反応形式は酵素反応的で組織変性や崩壊を伴わないため、早期バイオマーカーとして予後予測を行った論文が散見される^{2,6)}。一方、臨床研究論文として、2000年にBraunerらは、敗血症患者の入院時、sTNF、sTNF-R1、sTNF-R2、endothelin-1 (ET-1)の血中濃度を測定し、ET-1高値は死亡率が高いと、報告している²⁾。さらに2013年、中村らはR-CHOP療法を受けた非ホジキンリンパ腫患者のsTNF-R2高値は、5年生存率が低下することを報告している⁶⁾。これらのことから現在では、sTNF、sTNF-R1、sTNF-R2は、敗血症、リンパ腫などの予後因子(到達できるゴールを予測すること)と考えられている^{2,6)}。

また、これらのマーカーのうち、sTNF-R2は慢性関節リウマチの痛みに対する特効薬として用いられている。sTNF-R2は、sTNFに特異的に結合するモノクローナル抗体でもあることから、抗sTNFモノクローナル抗体(インフリキシマブ;レミケード(田辺三菱)、エタネルセプト;エンブレル(ファイザー/武田)、アダリムマブ;ヒュミラ(エーザイ))が分子標的薬として開発されて、臨床応用されている。さらにアダリムマブは関節リウマチ以外に、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、クローン病などの効能効果を取得している。

周術期における sTNF、sTNF-Rs 解析の意義と今後の期待

現在、臨床においてsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2は、炎症性疾患のバイオマーカー、炎症性疾患の予後因子として臨床応用され、さらに治療薬として一部臨床に供されている。以下に、sTNF、sTNF-R1、sTNF-R2の今後期待される事柄を記載した。

- ・感染症²⁾、C型肝炎⁴⁾、自己免疫疾患¹⁰⁾の治療前後でsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2測定
- ・がん、白血病⁵⁾、リンパ腫⁶⁾や骨髄移植時の化学療法前後でsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2測定
- ・がん摘出術前後、臓器移植手術前後(周術期)でsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2を測定

以上の病態においてsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2測定は治療効果を確認し、それに基づく、その後の治療戦略を早期に企てることができる。(例えば、がん摘出術後のsTNF、sTNF-R1、sTNF-R2の低下率と絶対濃度で術後化学療法施行の有無を決定する。)

さらに、関節リウマチなどにはすでに治療薬として、抗sTNF抗体(sTNF-R2)抗体製剤が臨床応用されているが、TNF- α が病勢に強く関与するSLEや悪液質に対する臨床試験に期待する。

文献

- 1) Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al: Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2 (5): 323-5.
- 2) Brauner JS, Rohde LE, Clausell N: Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor- α : early

- predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 305-13.
- 3) Kaplanski G, Marin G, Maisonneuve T, et al: Increased soluble p55 and p75 tumour necrosis factor- α receptors in patients with hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 123-30.
 - 4) Miles DW, Aderka D, Engelmann H, et al: Induction of soluble tumour necrosis factor receptors during treatment with interleukin-2. *Br J Cancer* 1992; 66: 1195-9.
 - 5) Trentin L, Pizzolo G, Zambello R, et al: Leukemic cells in hairy cell leukemia and B cell chronic lymphocytic leukemia release soluble TNF receptors. *Leukemia* 1995; 9(6): 1051-5.
 - 6) Nakamura N, Goto N, Tsurumi H, et al: Serum level of soluble tumor necrosis factor receptor 2 is associated with the outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with the R-CHOP regimen. *European Journal of Haematology* 2013; 91: 322-31.
 - 7) Cao H, Wang J, Xi L, et al: Dysregulated atrial gene expression of osteoprotegerin/receptor activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK ligand axis in the development and progression of atrial fibrillation. *Circ J* 2011; 75: 2781-8.
 - 8) Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
 - 9) Dejong CH, Busquets S, Moses AG, et al: Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep* 2005; 14(1): 257-63.
 - 10) Gattorno M, Picco P, Barbano G, et al: Differences in tumor necrosis factor- α soluble receptor serum concentrations between patients with Henoch-Schönlein purpura and pediatric systemic lupus erythematosus: pathogenetic implications. *J Rheumatol* 1998; 25(2): 361-5.
 - 11) Schlöndorff J, Blobel CP: Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. *J Cell Sci* 1999; 112: 3603-17.
 - 12) Yoshida A, Kohchi C, Inagawa H, et al: A soluble 17 kDa tumour necrosis factor (TNF) mutein, TNF-SAM2, with membrane-bound TNF-like biological characteristics. *Anticancer Res* 2006; 26: 4003-7.
 - 13) Levine SJ, Adamik B, Hawari FI, et al: Proteasome inhibition induces TNFR1 shedding from human airway epithelial (NCI-H292) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 233-43.
 - 14) Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, et al: The effect of capsaicin on circulating biomarkers, soluble tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor-receptor-1 and -2 levels in vivo using lipopolysaccharide-treated mice. *Toxicology Reports* 2014; 1: 1062-7.
 - 15) Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicology* 2014; 316: 55-60.

特集

第36回総会シンポジウム2「炎症と周術期循環管理」

4. 急性腎傷害(急性腎不全)の病態、炎症物質と管理

熊谷裕生*、大島直紀*、今給黎敏彦*
内田貴大*、渡邊篤史*、松原秀史*

疾患の定義

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K-DIGO)という国際組織が2012年に出版した急性腎傷害(acute kidney injury, AKI)のガイドライン¹⁾における診断基準は、

- ① 0.5ml/kg/時間(30ml/時間)以下が6時間以上続く。または
- ② 48時間以内に血清クレアチニン(Cr)が0.3以上増加。または
- ③ 血清Crが基準値の1.5倍以上に上昇。

これら3つのうち1つでもあれば、急性腎傷害と診断し、すぐに対策に乗り出すべきである。それまではRIFLE分類やAKIN分類など複数の診断基準が存在して混乱していたが、それらを統一した診断基準である。かつては急性腎不全と呼んでいたが、腎不全だと不可逆的な印象があり、可逆性の症例も多いことから腎傷害と呼ぶことになっ

た。急性腎傷害は重症の多臓器不全の一部であることが多いので、迅速かつ計画的な全身管理をしっかり行い、まずは救命を目指す²⁾。

予後

著者が慶應義塾大学病院中央透析室に在籍したときにまとめた統計であるが、透析(血液浄化)に至った患者さんの予後の概要は、死亡した者50%、退院できたが維持透析となった者30%、退院できて透析も不要となった者20%であり、依然として予後は悪い。従って急性腎傷害の患者の治療においてはまずは救命を目指す、救命できたらなんとか透析から離脱できるように治療すると考えるべきである。

急性腎傷害の原因(表1)

急性腎傷害の伝統的な分類を表1にまとめた。尿が産生されるためには、糸球体血管に十分な血

表1 急性腎傷害の原因分類

腎前性腎傷害	腎実質性腎傷害	腎後性腎傷害
<p>A. 循環血漿量減少 ショック、脱水、 出血、利尿薬乱用、 下痢、火傷</p> <p>B. 心機能低下 心筋梗塞 うっ血性心不全 心タンポナーデ 不整脈</p> <p>C. 末梢血管拡張 敗血症 降圧薬</p> <p>D. 腎血管の閉塞 解離性大動脈瘤 動脈塞栓症 腎動脈血栓症 腫瘍</p>	<p>A. 急性尿細管壊死</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 虚血性 2. 腎毒性物質 抗生物質(アミノグリコシド セフェム系など) 造影剤 有機溶媒 抗癌薬(CDDP) 麻酔薬(メトキシフルレン) 3. 色素の放出 ヘモグロビン、ミオグロビン <p>B. 間質性病変 腎盂腎炎 薬剤(ペニシリン、NSAID、 シメチジンなど)</p> <p>C. 血管炎または糸球体病変 ANCA関連血管炎 結節性多発動脈炎 SLE 血栓性血小板減少性紫斑病 悪性腎硬化症 強皮症</p>	<p>A. 膀胱閉塞 抗コリン性薬剤 自律神経機能障害 感染 腫瘍</p> <p>B. 尿管閉塞 結石 凝血塊 後腹膜線維症 腫瘍 手術時結紮</p> <p>C. 尿道閉塞 前立腺肥大症 前立腺癌 尿道狭窄</p>

*防衛医科大学校腎臓内分泌内科

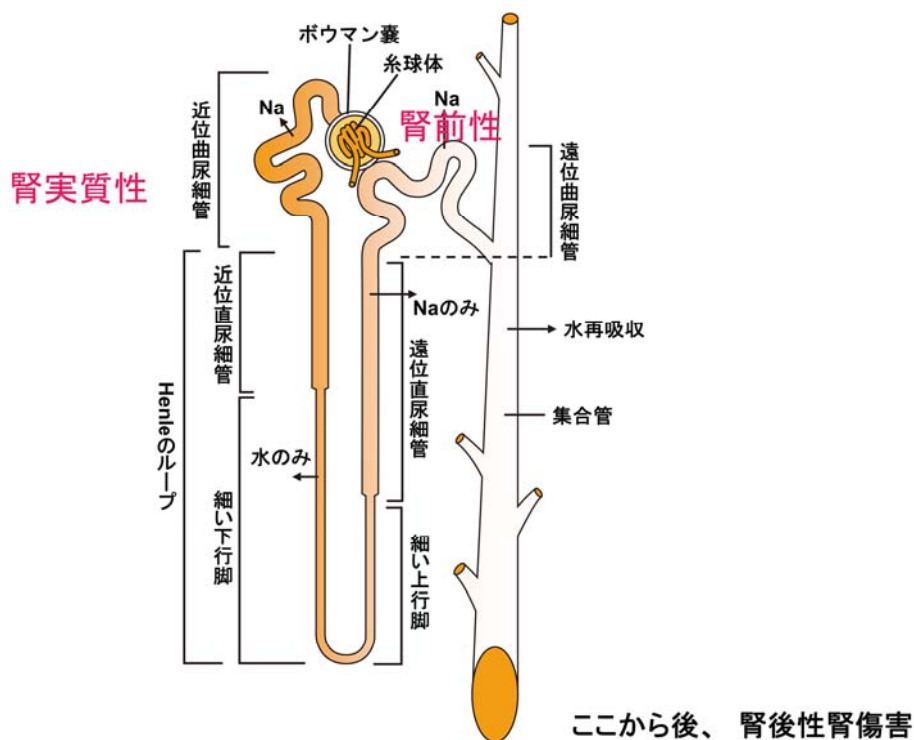


図1 急性腎傷害の部位。大動脈から輸入細動脈までの血管および糸球体血管の血流量および血圧の低下によるものは腎前性急性腎傷害と呼び、近位尿細管上皮細胞から集合尿細管上皮細胞までにおこる傷害を腎実質性急性腎傷害と呼ぶ。

漿量が行くことと、十分な血圧がかかることの2つが必要である。従って急に尿が出なくなる場合には、これらのどちらかまたは両方が傷害されていると考えるべきである。これが腎前性の急性腎傷害である(図1)。術後は有効循環血漿量、血管内脱水が起きやすいので、尿量が減ったらエコーで下大静脈の径を測定する。正常値の12mm以下なら脱水が急性腎傷害の原因と考え、水分、Naを補液する。下大静脈の径が20mm以上ならいっ水なので、利尿薬の持続点滴を開始し、尿量が増加しないなら血液透析を検討する。

近位尿細管の上皮細胞が傷害される腎実質性急性腎傷害の原因は、表1のように抗生物質(アミノグリコシド、セフェム系など)、ヨード造影剤、白金を含むシスプラチンなど抗癌薬である。術後はとくにアミノグリコシド、セフェム系などの抗生物質を使用することが多いので注意を要する。

正常血圧の虚血性急性腎傷害という新しい概念

これに対して、正常血圧の急性腎虚血、すなわち腎前性腎傷害と腎実質性腎傷害は連続する病態であるという新しい考え方が出てきた³⁾。

図2および図3右上のように、正常人の腎臓では、全身血圧および腎灌流圧が低下すると輸入細動脈が拡張することにより、糸球体への血流が増

加し、腎血流量や糸球体ろ過量を一定に保てるようになっている(自動調節能)。逆に、全身血圧が上昇すると輸入細動脈が収縮するはずである。

しかし、図3左下のように術後や全身状態悪化により血管拡張性プロスタグランジンや nitric oxide(NO)が産生できないと、低血圧の時および正常血圧であっても、輸入細動脈が適正に開けない。その結果、腎血流量や糸球体ろ過量が保てなくなって、糸球体虚血および急性腎傷害になる。

糸球体虚血から尿細管傷害への進展のメカニズム(図4)

上記のように血圧が正常であっても輸入細動脈が開かなくて糸球体血管が虚血になると、糸球体の内皮細胞(腎前性)や、その下流にある尿細管周囲の直細血管の内皮細胞が傷害される。直細血管と隣接しているため、近位尿細管の上皮細胞は傷害され、サイトカインである monocyte chemoattractant protein(MCP-1)、tumor necrotizing factor- α (TNF- α)、interleukin-6(IL-6)や接着分子等が放出される⁴⁾。すなわち腎実質性の急性腎傷害となる。

直血管から腎間質へ放出された樹状細胞やマクロファージなど自然免疫を担当する細胞も活性化される。尿細管上皮細胞から周囲の直細血管に再吸収された、あるいは腎間質に広がった

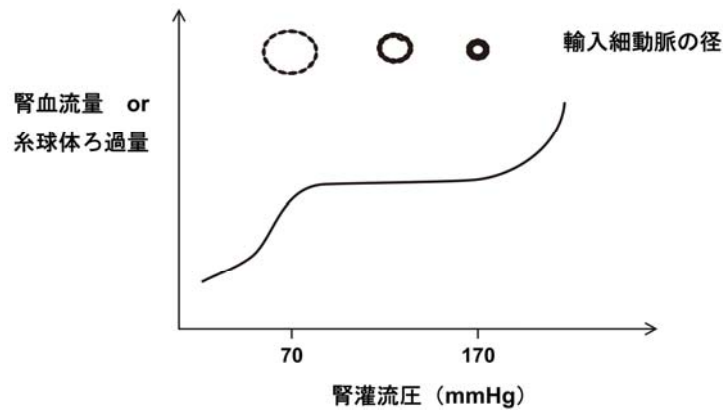


図2 腎臓の自動調節能 (autoregulation)。正常人の腎臓では、全身血圧および腎灌流圧が低下すると輸入細動脈が拡張することにより、糸球体への血流が増加し、腎血流量や糸球体ろ過量を一定に保てるようになっている。逆に、全身血圧が上昇すると輸入細動脈が収縮するはずである。

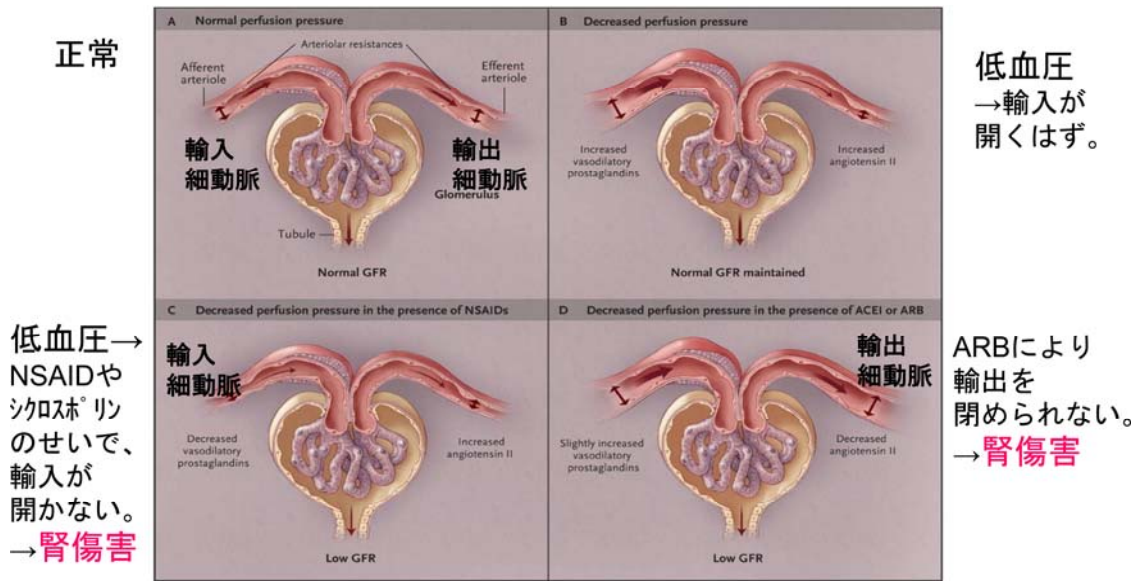


図3 正常血圧にもかかわらず腎虚血、腎機能傷害がおこる機序。

右上の図：低血圧になると輸入細動脈が開くはずである。

左下の図：低血圧になっても術後の状態、NSAID やシクロスポリンのせいで nitric oxide やプロスタグランジンが産生されないので輸入細動脈が開かず、急性腎傷害が生じる。

右下の図：アンジオテンシン II 受容体ブロッカー (ARB) を内服すると輸出細動脈を閉めることができず、すると糸球体血管の血圧が低下してろ過ができなくなり、腎機能傷害が生じる。文献3を改変。

低血圧
→ 輸入が開かず。

低血圧 → NSAID やシクロスポリンのせいで、輸入が開かない。
→ 腎傷害

ARBにより輸出を閉められない。
→ 腎傷害

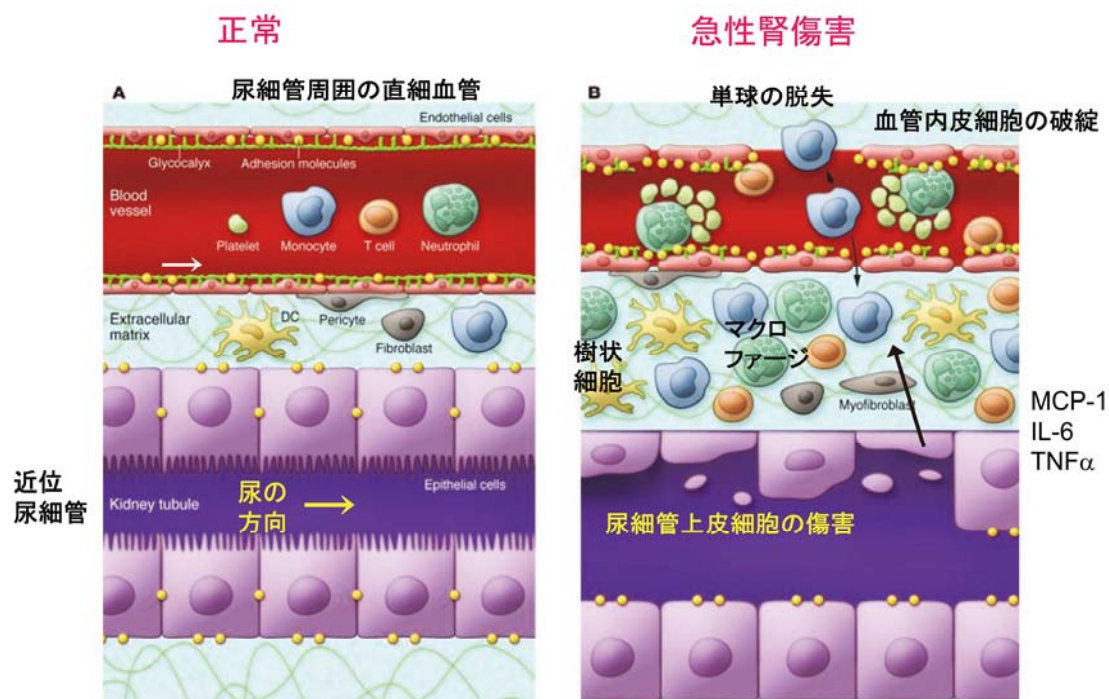


図4 正常と急性腎傷害の、尿細管周囲の直血管と近位尿細管との関係。直血管に虚血が生じると近位尿細管は傷害される。血管虚血と尿細管傷害は互いに悪化させ合う。血管から単球が脱失し、傷害された近位尿細管上皮細胞や間質の免疫細胞(マクロファージや樹状細胞)から interleukin-6(IL-6)や monocyte chemoattractant peptide-1(MCP-1)などサイトカインが放出される。文献4を改変。

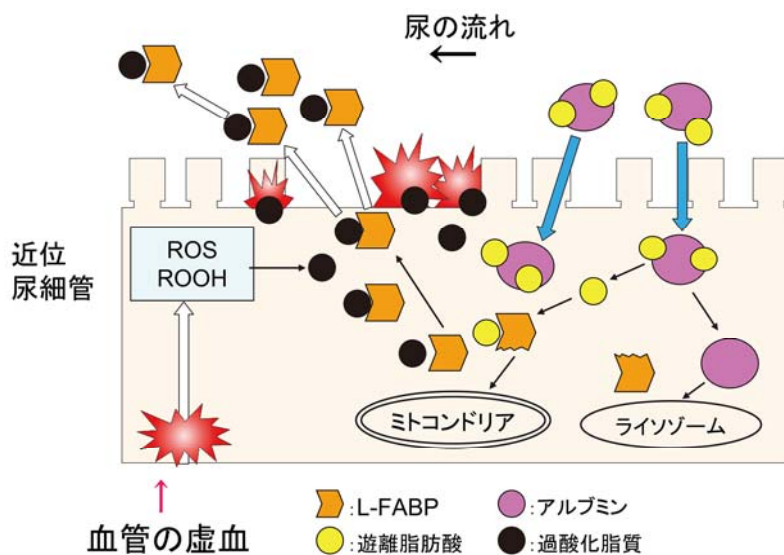


図5 Liver-type fatty acid-binding protein(L-FABP)は、過酸化脂質を尿細管上皮から尿中へ排出する作用をもつ。文献5を改変。

MCP-1、TNF- α 、IL-6 は間質の炎症や糸球体傷害を起こして、さらに病態は悪化する。

早期診断のマーカー

血清クレアチニンが上昇するのには 24 時間以上かかるので、急性腎傷害の早期診断に役立つマ

ーカーが現在、世界中で探索されている。図5のように liver-type fatty acid-binding protein(L-FABP)は、過酸化脂質を尿細管上皮細胞から尿細管腔へ排出する作用を持つ、虚血ストレスに対する防御因子である(図5)⁵⁾。尿中 L-FABP は心臓血管手術の直後から上昇し始め、neutrophil

gelatinase-associated lipocalin (NGAL) などよりも急性腎傷害を早く捉えることができる(図6)⁶⁾。尿中 L-FABP は感度、特異度ともに高いマーカーである。

急性腎傷害の管理と治療

2012年に発表されたK-DIGOのガイドライン¹⁾の管理と治療のポイントを表2にまとめた。これまでエビデンスがなく先輩から後輩へと口伝え

で教えられてきた方法や迷信の多くが否定されることになった。フロセミドやヒト心房性Na利尿ペプチド(hANP、カルペリチド)など利尿薬は、利尿効果はそれなりにあるが、急性腎傷害の予防にも治療にもならないことを認識すべきである。低用量のドパミンが腎血管を拡張して急性腎傷害の発症を予防するという迷信も、明確に否定された。

K-DIGOのガイドラインは十分なエネルギー

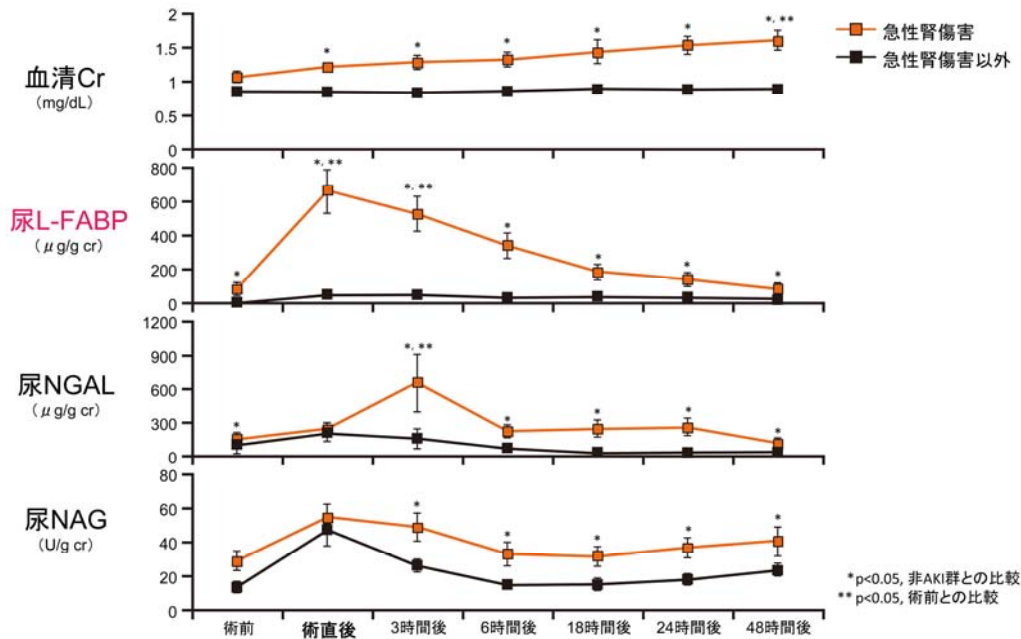


図6 心血管手術後の、急性腎傷害患者群およびそれ以外の患者群の、血清Crと尿中バイオマーカーの時間的推移。L-FABP: Liver-type fatty acid-binding protein. NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. NAG: α -N-acetylglucosaminidase。尿中L-FABPは、尿中NGAL、尿中NAGよりも早期に増加した。血清Crは術後48時間たってようやく有意に上昇した。文献6を改変。

表2 K-DIGOガイドライン2012年が勧める管理と治療

- 輸液は、膠質(colloid)でなく晶質(crystalloid)でよい。
アルブミンや新鮮凍結血漿を使用する必要はない。
- 利尿薬は、急性腎傷害の予防効果はない。
- 利尿薬は治療としても行わないことが望ましい。
尿量増加のためにフロセミドは高用量を、持続点滴で使う。
- 低用量ドパミンは、急性腎傷害の予防効果がない。
- hANP 予防および治療に使用しないことが望ましい。
- Nアセチルシステインを予防として投与しないことが望ましい。
- 昇圧はノルアドレナリンを用いる。
- 投与エネルギーは 20-30kcal/kg/日と十分に。
血糖が上昇すれば、インスリンを躊躇なく用いる。
血糖値の目標は110-149 mg/dl。
投与するたんぱく質の制限をしないこと。
たんぱく質 0.8-1.2g/kg/日 透析していない急性腎傷害患者
1.0-1.5g/kg/日 透析している患者
- 持続的または間欠的な透析を、相互補完的に使い分ける。
- 持続血液透析ろ過なら、ろ液流量 20-25ml/kg/hrが必要。
しかし、日本はその半分のろ液流量で施行している。

(20-30kcal/kg/日)とたんぱく質を投与することを勧めている。血糖が上昇すれば、インスリンを躊躇なく用いる。血糖値の目標は 110-149mg/dl である。

透析を防ぐ、遅らせる目的のたんぱく質制限を行うことは避ける。血液浄化(血液透析、血液ろ過、血液透析ろ過)を施行されていない急性腎傷害患者に対しては、食事たんぱく質は 0.8-1.2g/kg/日、血液浄化を施行されている患者に対しては 1.0-1.5g/kg/日と、十分なたんぱく質を与えるべきである。

K-DIGOガイドライン以外の保存的管理として、予後を改善するというデータはないが、利尿薬とhANPの水・Na排泄効果、およびバゾプレッシン受容体拮抗薬のトルバプタンの水利尿作用は肺うっ血の改善に効果的である。上述したような炎症性サイトカインへの対策として、蛋白分解酵素阻害薬であるウリナスタチン、ナファモスタット、トロンボモジュリンなどが用いられるが、有意な効果は示されていない。

有効循環血漿量はわずかに少なく保つ方が、生存率が高かった。

敗血症性ショックの入院患者778名を対象とし、入院12時間目の中心静脈圧(CVP)と「入院から28日目の生存率」との関係を検討したランダム化コントロール試験(RCT)であるVASST試験では、CVP 8mmHg未満の患者群が、CVP 8-12mmHgの患者群やCVP 12mmHg以上の患者群よりも、28日目の生存率が高いことが示された⁷⁾(図7)。これまでは「腎機能の回復を意図し腎血流を保つために、軽度のいっ水傾向に管理する方が予後を良くする」との言い伝えがあったが、肺胞を過剰な水分にさらすことは生命予後を非常に悪くすることが確認された。

血液浄化(血液透析、血液ろ過、血液透析ろ過)の適応と方法

A. いつ始めるか

急性腎傷害は肺のいっ水や高カリウム血症で死亡するのでこれらのどちらか両方があるときには、内頸静脈にダブルルーメン・カテーテルを留置して、夜間でも直ちに急性血液浄化を開始すべきである。一般的な急性血液浄化の開始基準を表3に示す。

また血液透析ろ過(HDF)の原理を図8と図9に示す。図8のように無菌の透析液を、ダイアライザー(ヘモフィルター)の前から血液回路内に補充する。液の流路は密閉回路になり制御されているので、血液回路内に補充すれば同時に同じ量のろ過液が、ダイアライザーからろ過される。図9のように、ろ過により、血液透析では除去できない中分子量のサイトカイン(水色の分子)を除去することができる。

Suzukiらは心臓外科手術後の急性腎傷害は、表3よりも早期に、すなわち30ml/時間未満が3時間つづいたら血液浄化を開始すべきと主張している⁸⁾。

243人の急性腎傷害患者を2群に分け、BUN 76mg/dl以下で血液浄化を開始した群と、BUN 76mg/dl以上で血液浄化を開始した群とを前向きに比較した。その結果、高いBUNで開始した群の診断から60日以内の死亡の危険度は、早期開始群よりも有意に高かった⁹⁾。

5本のRCTのメタ解析の結果、急性腎傷害の早期に血液浄化を開始した群(BUN 48-63mg/dl)は、遅く開始した群(BUN 80-120mg/dl)と比較して死亡率が36%低下したが有意でなかった。(リスク比0.64 [0.40-1.05])¹⁰⁾。他方、16本のコホート研究では早期に血液浄化を開始すると死亡率が28%有意に低下した。(リスク比0.72 [0.64-0.82])。

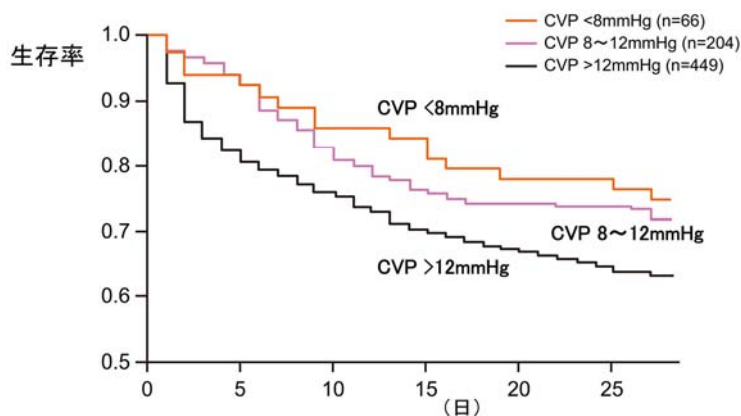


図7 急性腎傷害による入院12時間目の中心静脈圧(CVP)と、28日目の生存率との関係。VASST研究。中心静脈圧が8mmHg未満と低い、すなわち有効循環血漿量が少し不足気味の患者群が生存率が高かった。文献7を引用。

表3 急性腎傷害に対する透析療法の開始基準

- 1) 頭痛、意識障害、嘔吐、出血傾向、呼吸困難
- 2) 溢水、肺水腫、うっ血性心不全、浮腫が保存療法で改善しない。
1日2kg以上の体重増加、乏尿・無尿が1日以上続く。
- 3) 血清K値 6.0 mEq/l 以上で保存的治療で改善しない。
- 4) BUNが1日20以上、または血清クレアチニンが1日2以上の速さで増加する。
- 5) 保存療法で改善しない高度の代謝性アシドーシス (pH 7.2以下)
- 6) 心外膜炎 (心とう炎)

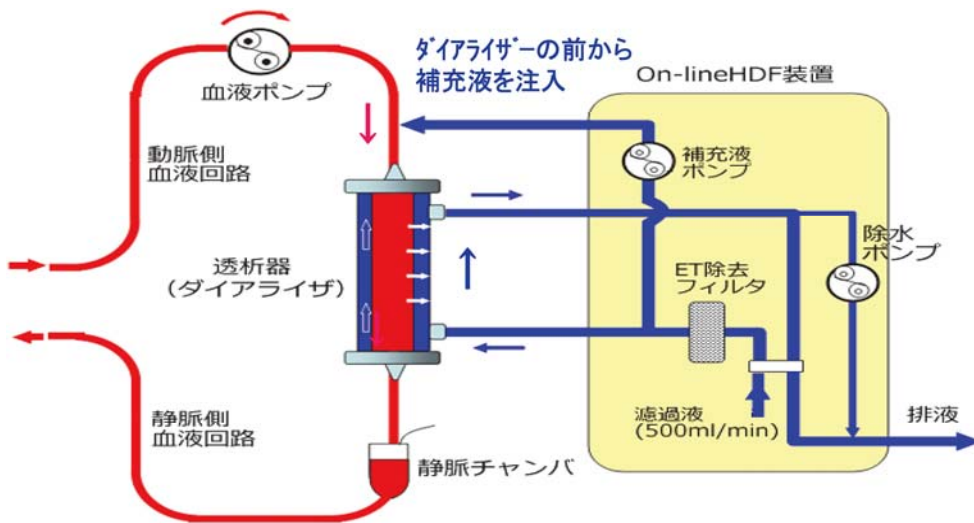


図8 血液透析ろ過(HDF、前希釈方式)のしくみ。鹿児島市 白石病院資料(文献 18)を改変。無菌の透析液を、ダイアライザー(ヘモフィルタ)の前から血液回路内に補充する。液の流れは密閉回路になっているので、血液回路内に補充すれば同時に同じ量のろ過液が、ダイアライザーからろ過される。

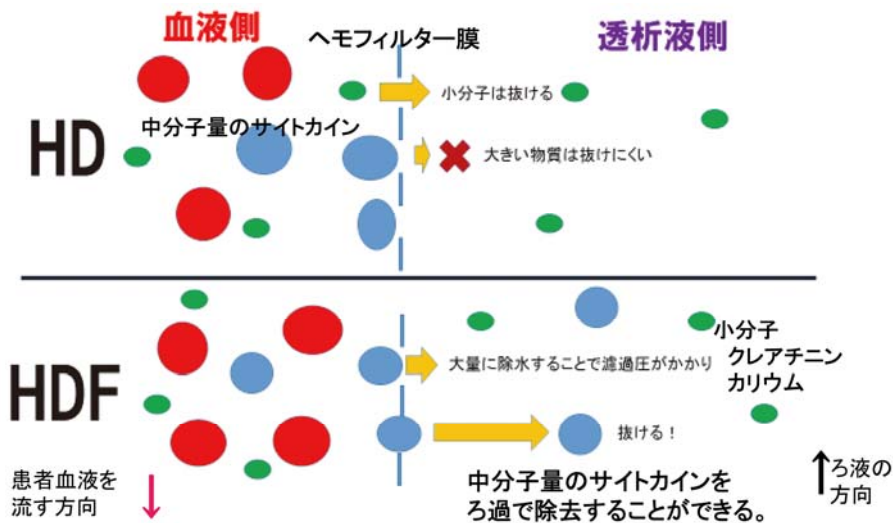


図9 血液透析ろ過(HDF、下段)の機序と利点。西宮市 宮本クリニック資料(文献 19)を改変。ろ過により、血液透析では除去できない中分子量のサイトカイン(水色の分子)を除去することができる。

B. 血液透析か、血液ろ過か、血液透析ろ過か？

前向き比較試験を行った論文を検索した。まず、敗血症性ショック、肝移植術後などで腎機能が正常の症例で、透析ろ過が予後を改善したというエビデンスはないことが示された¹¹⁾。かつて「サイトカインが大量に放出されている病態では、腎機能が正常であっても持続的な血液透析ろ過(CHDF)を行うべきだ」と声高に主張する外科医、集中治療医が多かったが、正常腎機能ならインターロイキンなどサイトカインは尿から排泄されるのだから、危険をとまなう血液浄化は必要がないという当然の結論である。

また、敗血症性ショックによる急性腎傷害患者における血液透析と血液ろ過とで、28日死亡を比較したメタ解析でも、血液ろ過が勝るというエビデンスはなかった¹²⁾。

さらに急性腎傷害患者の死亡を指標とした19本のランダム化コントロール試験(RCT)のメタ解析でも、血液透析と血液ろ過と血液透析ろ過の間で、生命予後のリスク比に差はなかった¹³⁾。退院後に維持透析になった率、昇圧薬の使用量、腎臓以外の臓器傷害についても血液透析と血液ろ過の間に差はなかった。

分子量11800の β 2-ミクログロブリンと分子量16000のIL-1受容体アゴニストの除去能は血液ろ過の方がすぐれていた。しかし、急性腎傷害の発症機序に深くかかわる分子量26000のIL-6の除去能は血液透析と血液ろ過との間で差がなかった¹³⁾。血液ろ過のほうが血液透析よりも早期に透析膜(ヘモフィルター)が目詰まりするので、経済的に血液透析のほうが優れている。

C. 血液浄化は、間欠的でよいか、持続が必要か？ 毎日か一日おきか？

間欠的血液浄化よりも持続的血液浄化の方が

無理なく除水ができて、循環動態から見てすぐれているであろう。しかし間欠的浄化と持続的浄化に関する15本(1550例)のRCTをメタ解析すると、死亡率や「生存して透析から離脱できた患者数」などのエンドポイントについて間欠的浄化と持続的浄化の間に差がなかった¹⁴⁾。

Pannuらは30本のRCTと8本の前向きコホート研究をメタ解析し、急性腎傷害患者のすべての原因の死亡率と「維持透析が必要になった患者数」に関して、間欠的浄化と持続的浄化の間に差がないことを明らかにした¹⁵⁾。さらに間欠的に施行する時、血液透析と血液ろ過との間に差はなかった。すなわちこれまでの迷信と異なり、「持続的血液透析ろ過と間欠的血液透析との間に有意な差がない」ことが明らかになった。

間欠的血液浄化について、連日施行する方が1日おきの施行よりも予後が良かった¹⁵⁾。この結果は、160人の患者を連日血液透析と一日おき血液透析にランダムに配して前向きに追跡し、死亡率を比較した2002年のSchiffら¹⁶⁾の結果と同様だった(連日透析対1日おき透析の死亡率は28%対46%)¹⁶⁾。

持続的血液ろ過について、35ml/kg/時間のろ液流量は20ml/kg/時間のろ液流量より有意に生命予後が良かった¹⁵⁾。以上のようにPannuの論文は急性腎傷害に施行される血液浄化の方法について多くのエビデンスを提示しているため、血液浄化に関わる医師には必読の論文である。

この結果はのちのProwleら¹⁷⁾の臨床試験の結果とほぼ同様であった。持続的血液ろ過のろ液流量を25-40ml/kg/時間前後にすると生存率が最も高いが、40ml/kg/時間以上に増やしても生存率は向上しなかったことが示された(図10)。しかし日本でのろ液流量は平均15ml/kg/時間であって、

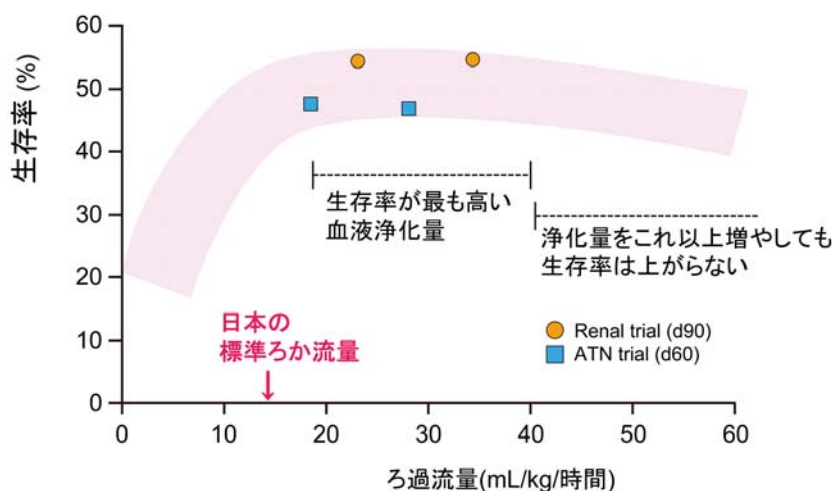


図10 持続的血液透析ろ過のろ過流量と生存率との関係。ろ液流量を25-40 ml/kg/時間前後にすると生存率が最も高いが、40 ml/kg/時間以上に増やしても生存率は向上しなかった。文献17を改変。

Prowle らの結果からみると生存率が低い治療を行っていることになる。

持続的血液浄化が適応となる症例は限られる。循環動態が不安定な患者や、脳浮腫がある患者などである。持続的血液浄化の欠点として、除水しすぎ、出血の危険、薬剤の血中濃度低下などがあるので注意を要する。

ダイアライザーの膜素材としてサイトカインなど中分子物質を吸着できるというポリメチル・メタクリレート (PMMA) が期待される。敗血症性ショックにポリミキシン (エンドトキシン吸着) は有効性が示されている。グラム陰性桿菌による場合だけでなく、グラム陽性球菌によるショックにおいても血圧上昇効果がある。

結 語

2012 年に K-DIGO のガイドラインで急性腎傷害 (腎不全) の診断基準が決まった。正常血圧でも糸球体血管や尿管上皮細胞が虚血傷害を受けうることを認識していただきたい。それゆえ、腎前性と腎実質性の鑑別は難しくなり、あえて区別をする必要はない。

血管内有効循環血漿量は中心静脈圧 8mmHg 未満にすると、すなわち血管内を軽度脱水傾向にする方が、予後が良いことがわかった。

治療についても K-DIGO のガイドライン 2012 に従うべきであり、フロセミド、ドパミン、hANP は急性腎傷害の予防、治療効果がないことが示された。ただし、中心静脈圧やエコーによる下大静脈の径を測定しながら水・Na 利尿を図ることは重要である。

血液浄化法の適応と選択についてこれまでエビデンスなく漫然と施行されてきた。最近のエビデンスは血液透析と血液ろ過、血液透析ろ過の 3 者に生命予後の差はない。間欠的な浄化と持続的な浄化の間にも予後の差はないので、持続的な血液透析ろ過を施行しなくても、間欠的血液透析を連日施行すれば良いことが明らかになった。

文 献

- 1) K-DIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1): 1-138.
- 2) 柴垣有吾: AKI, Acute kidney injury. *日本腎臓学会雑誌* 2013; 55: 56-62.
- 3) Abuelo JG: Normotensive ischemic acute kidney failure. *New Engl J Med* 2007; 357: 797-805.
- 4) Bonventre J, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011; 121: 4210-21.
- 5) 菅谷 健: サイトカイン・成長因子. *腎と透析* 2014; 76: 489-92.
- 6) Matsui K, Yasuda T, Kimura K, et al: Usefulness of Urinary Biomarkers in Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Adults. *Circ Journal* 2012; 76: 213-20.
- 7) Boyd JH, Forbes J, Russell JA, 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.
- 8) Sugahara S, Suzuki H: Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004; 8: 320-5.
- 9) Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al: Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 915-9.
- 10) Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al: Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 272-84.
- 11) 山下徹志, 野入英世: 血液浄化療法. *腎と透析* 2014; 76: 528-32.
- 12) Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al: High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1: CD008075
- 13) Friedrich JO, Wald J, Bagshaw SM, et al: Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: R146(1-16).
- 14) Rabindranath KS, Adams J, Macleod AM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 3: CD003773
- 15) Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. A systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793-805.
- 16) Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
- 17) Prowle JR, Schneider A, Bellomo R, et al: Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15: 207-14.
- 18) <http://byakkokai.jp/dialysis/hdf.html> (アクセス日 2015 年 12 月 23 日)
- 19) <http://www.jinkoutouseki.jp/onlineHDF.html> (アクセス日 2015 年 12 月 23 日)

特集

第 36 回総会シンポジウム 2 「炎症と周術期循環管理」

5. 炎症と不整脈

畠山 登*

周術期に発生する不整脈

周術期に不整脈が発生する原因として、出血や不適切な輸液による電解質異常、酸塩基平衡の異常などとともに、手術侵襲や虚血に伴う炎症の発生があげられる。全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS) は、手術、虚血、外傷、熱傷、膵炎などにより全身性に発生する炎症であり¹⁾、感染を伴うことでより重篤な敗血症となる (図 1)。術後不整脈の発生頻度は心臓手術で 16~85%、非心臓手術では開胸手術で高頻度に発生し、本邦においては 14% 程度の症例において発生するとされている。これら術後に発生する不整脈には早期の場合、低酸素、低体温、電解質異常などとならび手術侵襲による SIRS の発生に伴う炎症反応の関与が考えられる。さらに、術後ある程度の時間が経過してからの不整脈には合併症、とくに敗血症により引き起こされる炎症反応を念頭に置く必要がある。炎症により発生する可能性の高い不整脈は心房細動であるとされる。

心房における炎症性変化

心房は肺に次いで炎症反応が起こりやすい組織

とされ、敗血症病態において炎症反応の引き金となる Toll-like 受容体の発現も多い²⁾。心房における炎症性変化が心房細動などの頻脈性不整脈を引き起こすためには次の 2 つの変化が必要と考えられる。1 つは活動電位持続時間短縮による不応期の短縮であり、もう 1 つはリエントリー回路の形成である。われわれは、モルモット敗血症モデルを用い、敗血症病態において L 型 Ca^{2+} チャネル発現抑制と遅延整流型 K^{+} チャネルの発現増大が起きることを発見し (図 2)、活動電位持続時間の短縮と不応期の短縮が頻脈性不整脈発生機序の 1 つであると報告している³⁾。またリエントリー回路は心房組織への炎症細胞の浸潤、線維化により引き起こされるとされるが、そのためには炎症の関与によるミエロペロキシダーゼの活性が大きな役割を果たすとされている⁴⁾。これら 2 つの変化、イオンチャネルと構造的リモデリングにより、頻脈性不整脈が発生する環境が形成されることが考えられる。周術期においてはまず、炎症性サイトカインによるイオンチャネルのリモデリングが発生し、その後、組織構造的な変化が続くと考えられており、いかに術後早期における炎症制御が重要かということが理解できる。

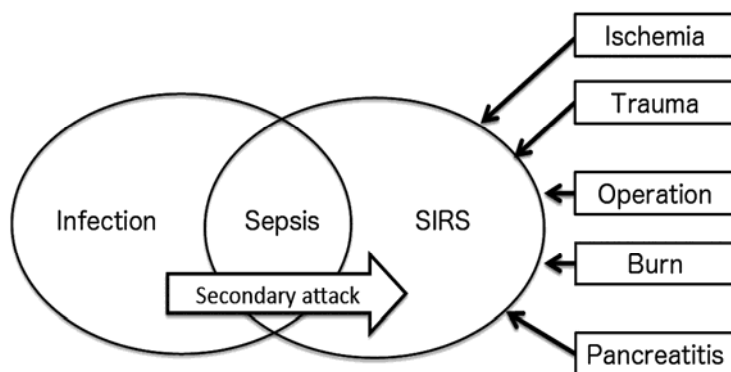


図 1

SIRS と敗血症の概念。SIRS 発生後の感染 (Secondary attack) により、病態は重篤化する。

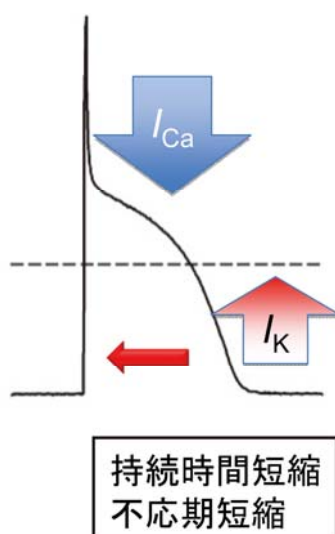


図2

カルシウム電流の抑制と再分極相のカリウム電流の増大により、活動電位持続時間は短縮し、不応期も短縮する。

炎症による不整脈発生に影響を及ぼす因子

炎症による不整脈発生には、病態に伴う多くの変化が影響を及ぼす。手術侵襲や炎症によりニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) オキシダーゼ活性は上昇するが、これが手術後心房細動発症に影響を及ぼすとされる⁵⁾。また、炎症による酸化ストレスが、イオンチャネル、受容体、多くのキナーゼ、フォスファターゼに影響を及ぼし、不整脈発生に関与するとされている。さらに、炎症に伴い交感神経が活性化すること、血液中のカテコラミン濃度が上昇し、心筋のカテコラミン β 受容体を刺激することでペースメーカー細胞を興奮させ、心拍数を増大させることも頻脈性不整脈発生に促進的に働くものと考えられる。

炎症性不整脈に対する予防・治療

これまでのことを踏まえ、予防という観点からは全身性の炎症反応を抑えることが新たに発生する心房細動や頻脈性不整脈のリスクを低下させることがまず考えられる。そのためには、手術手技として内視鏡手術や小切開手術など、より低侵襲な術式の選択が好ましいのではないと思われる。一方、周術期においては侵襲や痛みによるストレスを最小限にするような管理、マルチモーダルなアプローチが求められるものと考えられる。実際、人工心肺を使用しないオフポンプでの冠動脈バイパス術においては、術後心房細動の発生が低いとの報告もあり⁶⁾、今後さらに検討すべき課題であると思われる。

薬剤による予防では、炎症制御という観点からはステロイドの投与が考えられるが、その種類、投与量、投与のタイミングについては未だ決まった見解はない。むしろ、副作用の発現といったリスクの増大を考慮すべきとの考えもある。また、スタチンについては不整脈発生に関して予防効果があるとの報告も見られ、内皮保護作用や酸化ストレスに対する保護効果などにより頻脈性不整脈の発生リスクを低下させていると考えられるが、詳細な機序については不明であり、今後検討を要する。また、アンジオテンシンIIが心房組織の線維化に役割を果たすことから、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) についても頻脈性不整脈の予防・治療効果が期待される。

炎症による不整脈の発生には、可逆的なイオンチャネルのリモデリングが先行し、非可逆的な構造的リモデリングが続くことより、術後早期のレートコントロールが重要であると思われる。 β 遮断薬や、I群、III群抗不整脈薬が予防や治療に効果を発揮するものと期待される。

まとめ

炎症病態によって、不整脈、とくに心房細動をはじめとする頻脈性不整脈が周術期において発生する機序について概説した(図3)。周術期における炎症の制御、低侵襲な術式、ストレスの少ない麻酔管理が予防・治療に重要な役割を果たすものと考えられる。

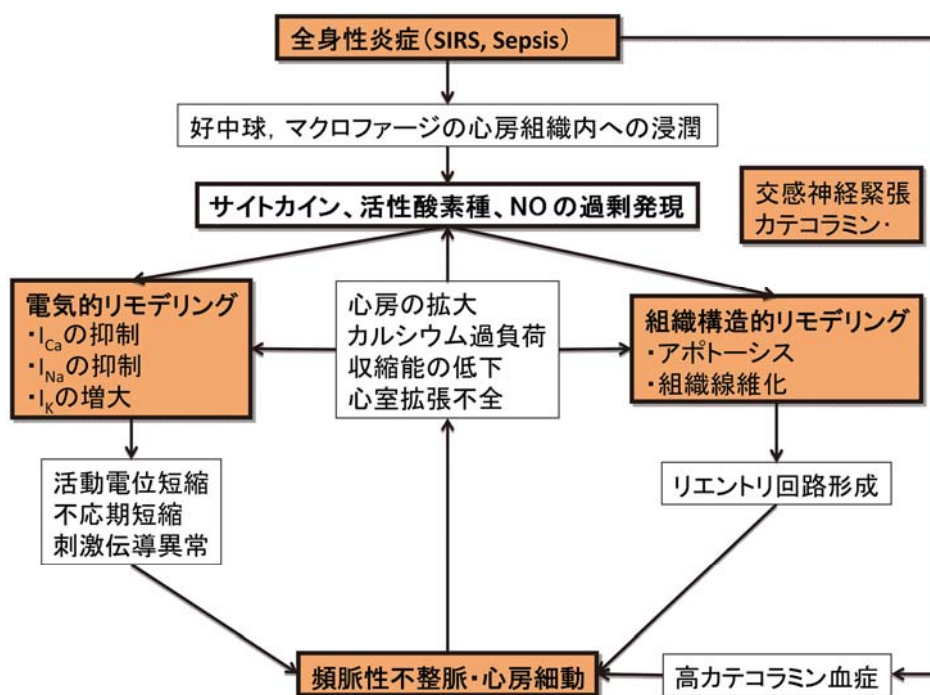


図3 炎症性不整脈発生機序のまとめ。

文 献

- 1) Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. Crit Care Med 1997; 25: 1789-95.
- 2) Hatakeyama N, Matsuda N: Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. Curr Pharm Des 2014; 20: 5766-78.
- 3) Aoki Y, Hatakeyama N, Yamamoto S, et al: Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs. Br J Pharmacol 2012; 166: 390-400.
- 4) Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al: Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation 2005; 111: 2881-8.
- 5) Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al: Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 68-74.
- 6) Anselmi A, Possati G, Gaudino M: Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? Ann Thorac Surg 2009; 88: 326-33.

総説

経皮的冠動脈インターベンション後の
抗血小板療法の最近の動向

浅海 泰栄*

要旨

虚血性心疾患における経皮的冠動脈インターベンション術時のステント留置はほぼ必須の処置である。その中で2剤の抗血小板療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) は、急性期のステント血栓症防止のみならず慢性期の心血管事故再発に重要であることから必須の薬物療法である一方で、出血の危険性を含有することから適切な管理が重要である。本稿では抗血小板療法の発達の歴史を述べるとともに、現状での問題点、今後の進む方向性について述べる。

はじめに

虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション治療 (percutaneous coronary intervention: PCI) は、外科的冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass graft: CABG) と並び冠血行再建術の一つとして重要な役割を果たしている。PCI は ST 上昇型心筋梗塞における再灌流療法および、冠動脈解剖の複雑性の低い症例に対する冠血行再建術にて優先される。冠動脈疾患において薬物療法 (スタチン・抗血小板療法・冠拡張剤・ β 遮断薬) が必須であることは COURAGE trial で示されている¹⁾。

PCI の普及に際し、冠動脈ステント留置術はバルーン形成術時の解離による突然の血管閉塞を防ぐことを可能とし、血管内腔の保持のためほぼ必須な手技である。従って冠動脈ステント留置が必須となった現在では抗血小板療法はステント血栓症を防ぐ意味で重要な薬物療法である。冠動脈ステントが上市された当初アスピリンと抗凝固療法による加療がなされていたが、1998年に第一世代チエノピリジン系抗血小板剤であるチクロピジンとアスピリンの併用が、アスピリン単剤またはアスピリン+ワーファリン併用と比較して、留置後30日における冠動脈ステント血栓症を減少させることを示した研究結果から dual anti-

platelet therapy (DAPT) が確立したと言ってよい²⁾。一方で冠動脈疾患症例を管理していくと出血の問題を考慮する局面に出会う。本稿では抗血小板療法の現状、問題点について概説する。

冠動脈ステント時の抗血小板療法の構成、各チエノピリジン系抗血小板剤の特徴

冠動脈疾患における PCI に対する抗血小板療法は、低容量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板剤の2種類 (dual antiplatelet therapy: DAPT) により構成されている。アスピリンはトロンボキサン A₂ 合成を阻害することで作用し、チエノピリジン系抗血小板剤はアデノシン 2 リン酸が P₂Y₁₂ 受容体に接着することで血小板凝集を安定化させる作用を阻害する。チエノピリジン系抗血小板剤の特徴を図1に示す。本邦における使用可能なチエノピリジン系抗血小板剤は第一世代のチクロピジン、第二世代のクロピドグレルに引き続き、第三世代であるプラスグレルが本邦で上市されており、近い将来にチカグレロルが本邦において上市される予定である。現時点でのチエノピリジン系抗血小板剤の欧米ガイドライン上での使い分けとして、チクロピジンおよびクロピドグレルは安定冠動脈疾患および急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の両者に対して、第三世代のプラスグレル・チカグレロルは ACS に対して優先されることが示されている (図2)。第一世代のチクロピジンは、顆粒球減少、肝機能障害、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) といった副作用が多いことから、その後のクロピドグレルの開発につながった。クロピドグレルは現在世界中で広く用いられているチエノピリジン系抗血小板剤であり、チクロピジンと比較して骨髄毒性が少ないとされる (0.8%)。また消化管出血もアスピリンと比較して発生率が低い。また脳血管障害・閉塞性動脈硬化症の二次予防にも用いられ、全身動脈硬化疾患における同薬の汎用性は大きい³⁾。プロ

*国立循環器病研究センター心臓血管内科心臓血管系集中治療科

	クロピドグレル	プラスグレル	チカグレロル
受容体	非可逆性	非可逆性	可逆性
受容体への作用	競合的	競合的	非競合的
プロドラッグ	Yes	Yes	No
投与方法	1日1回	1日1回	1日2回
作用時間	2-8時間	0.5-4時間	0.5-4時間
半減期	～7時間	～7時間	8～12時間

図1 チアノピリジン系抗血小板剤の特徴

	急性冠症候群		安定冠動脈疾患
	ST上昇型心筋梗塞	非ST上昇型 急性心筋梗塞	
クロピドグレル	○ 低体重症例 脳血管障害の既往	○	◎ 通常のPCI
プラスグレル	◎ 75歳以下の併存疾患のない症例	○ 冠動脈の解剖が分かっている症例	○ 高リスクPCI?
チカグレロル	○	◎ 病変の解剖が分かっていない症例	○ 高リスクPCI?

図2 PCI時のチアノピリジン系抗血小板剤の使い分け

ドラッグであるクロピドグレルの問題点として、最終活性代謝物を生み出す代謝経路がシトクロム P450 およびエラスターゼの2段階に渡ることから、15%程度の最終活性代謝物しか残らない。

第三世代のプラスグレルは肝臓を中心とする1段階の代謝により最終活性物が生成されることから、クロピドグレルと比較して迅速かつ強力な血小板抑制作用を生み出すことが可能となっている。非ST上昇型心筋梗塞を対象とした TRITON-TIMI38 研究にて、プラスグレル開始時投与 60mg + 維持量 10mg/日とクロピドグレル開始時投与 300mg + 維持量 75mg/日で比較したところ、プラスグレル群において心血管死、再発性心筋梗塞、脳梗塞発症を有意に低下させ(12% vs 9.9%)かつステント血栓症も有意に低下させた(1.1 vs 2.4%)ものの、出血の発生が高く、特に(1)かつての脳血管障害・一過性脳虚血発作症例、(2)75歳以上、(3)女性、(4)60kg未満の低体重の症例において高いことが示された⁴⁾。本邦で上市される際行われた PRASFIT-ACS 研究では、プラスグレル初期

投与 20mg + 維持量 3.75mg/日による研究デザインで、クロピドグレル開始時投与 300mg + 維持量 75mg/日との比較でプラスグレルの有効性が示された⁵⁾。また安定冠動脈疾患のPCI症例においてもプラスグレルの有効性が示され⁶⁾、本邦でのプラスグレルの保険適応は経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用されるすべての冠動脈疾患(急性冠症候群、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞)である。

同じ第三世代であるチカグレロルは代謝を受けず直接ADP-P2Y12受容体に作用する特徴を持ち、迅速でかつ強力な抗血小板活性を持ち、半減期も短く、中止時に速やかにその作用が減弱することが可能な薬剤である。ただ副作用として呼吸不全(15-18%)、徐脈、痛風が指摘されている。非ST上昇型急性心筋梗塞症例を対象とした PLATO 試験では、チカグレロル投与群(初期量 180mg + 維持量 90mg × 2回/日)がクロピドグレル投与群(初期量 300mg + 維持量 75mg/日)と比較して有意な心血管死、心筋梗塞、脳血管障害発生の複合エンドポイント発生を抑制したことが示された

(9.8% vs 11.7%)。出血については CABG と関連しない major bleeding はチカグレロル群に多かった (4.5% vs. 3.8%)。これら結果をまとめると、第三世代チエノピリジン系抗血小板剤は心血管イベントを減らすものの出血合併症が多いことが示されている。

日常臨床におけるチエノピリジン系抗血小板剤の使い分け

第三世代チエノピリジン系抗血小板剤が本邦において複数上市される現状の中で、どのように使い分けていくかのポイントは、(1)冠動脈疾患の病態、(2)患者が保有する背景疾患と考えている。図2に各種ガイドラインを参照としたサマリーを提示する。

クロピドグレルは多くのエビデンスを持つ安価なチエノピリジン系抗血小板剤であることから安定冠動脈疾患の PCI における第一選択薬となる。一方で ACS においては、迅速かつ強力な抗血小板抑制作用が可能な第三世代の抗血小板療法が優先される。プラスグレルは ST 上昇型心筋梗塞に対する PCI 時のエビデンスもあることから優先して使用することが考慮されるものの⁷⁾、出血合併症が多いことから ACS においても高齢症例、低体重症例(欧米のガイドライン・使用用量では 60kg 未満、日本の使用用量では 50kg 未満)、過去の脳血管障害の既往症例では避けるべきである。また非 ST 上昇型心筋梗塞症例においては多枝病変を合併することも多く、冠動脈バイパス術を冠血行再建術として選択するケースも多くある。2014 年欧州心臓病学会の冠動脈血行再建術のガイドラインではプラスグレルは冠動脈の解剖の分かっている非 ST 上昇型 ACS に対して投与し、冠動脈解剖が不明な症例ではチカグレロル使用を推奨している⁸⁾。こうした背景より、当院では非 ST 上昇型急性心筋梗塞症例においてプラスグレルの適応が考慮される症例では、その迅速かつ強力な抗血小板抑制作用を考慮して、冠動脈造影にて解剖学的に PCI が可能と判断したのちに同薬の初期量を投与して PCI に臨んでいる。安定冠動脈疾患における第三世代チエノピリジン系抗血小板剤の適応については現在確立していないことから、今後の検討課題である。

DAPT の期間は 長い方が良いのか短い方が良いのか

前述の通り 2 剤の抗血小板療法 (DAPT) は冠動脈ステント留置後致命的となるステント血栓症予防の為に実行されている。現在一般的である冠動脈薬物溶出性ステントは再狭窄予防効果がある一方で、特に第一世代の薬物溶出性ステントでは遅発性ステント血栓症の問題も指摘されている

(J-cypher registry にて年率 0.26%)⁹⁾。一方で近年の第二世代薬物溶出性ステントではステント留置後の創傷治癒および再内皮化が改善していることから急性期遅発性ステント血栓症のリスクも改善している¹⁰⁾。また冠動脈疾患症例では PCI 後慢性期に動脈硬化疾患の再燃も多いこと、DAPT には出血のリスクも伴うことから DAPT の種類および期間の選択が重要である。

DAPT の期間は (A) DAPT の適応となった病態 (ACS ないしは安定冠動脈疾患例)、(B) 留置されたステント種 (薬物溶出性ステントまたは金属ステント)、(C) 一時中止リスクないしは長期的リスクの 3 者に分けて考慮が必要である (図 3, 4)。図 3, 4 に米国および欧州における冠動脈インターベンション術後の症例における DAPT 期間の最新ガイドラインを示す。両者に共通する点として、金属ステントの場合最低限 1 ヶ月の DAPT が必要なこと、急性冠症候群においては出血リスクの低い症例では 12 ヶ月以上の DAPT が必要とされている。

冠動脈インターベンション後慢性期における長期 DAPT 継続が良いとされる抗血小板療法の最近のエビデンスを紹介する。その一つが DAPT 研究である¹¹⁾。DAPT 研究は ACS のみならず安定冠動脈疾患で PCI を施行された 9961 名を対象にした研究で、12 ヶ月まで DAPT を継続したのち中止群および更に 18 ヶ月間 DAPT (チエノピリジン系抗血小板剤はクロピドグレル (65%) ないしはプラスグレル (35%)) を継続した群で、複合エンドポイント (総死亡+心筋梗塞+脳梗塞) の発生を比較した。結果 30 ヶ月目複合エンドポイント発生率は DAPT 群ではプラセボ群と比較して低かったことが示された (4.3% vs 5.9%)。しかし死亡率は DAPT 群で多く (2.0% vs. 1.5%; p=0.05)、中等度から重度の出血が DAPT 群で多かった (2.5% vs. 1.6%)。また発症 1 年を経た約 21000 名の陳旧性心筋梗塞症例を対象としたチカグレロルを用いた PEGASUS-TIMI54 試験では、チカグレロル投与群 (90mg×2 回/日および 60mg×2 回/日) ではプラセボ群と比較して 33 ヶ月後の複合エンドポイント (心血管死+心筋梗塞+脳血管障害) を減少させることを示した¹²⁾。しかし出血については前述の DAPT 研究と同様 TIMI 基準における大出血がプラセボ群と比較して有意に多かった。脳出血や致死性出血および総死亡については 3 群とも同様であった¹²⁾。

これらの結果から長期間の DAPT は心血管事故は減少させる一方で出血イベントを増やす事実がある。従ってどういった症例において DAPT の恩恵にあずかれるか層別化する指標の確立が望まれていたが、2015 年 11 月の American Heart Association 年次総会にて DAPT 研究グループによ

	急性冠症候群例	非急性冠症候群例
薬物溶出性ステント	12か月	出血リスクの低い例では最低12ヶ月まで
金属ステント	12か月	最低1ヶ月 理想的には12ヶ月 出血リスクが高い症例: 2週間

図3 AHA/ACC guideline 2011 での DAPT の原則

	急性冠症候群例	非急性冠症候群例
薬物溶出性ステント	出血禁忌なければ12か月以上	<ul style="list-style-type: none"> ● 原則6ヶ月 ● 出血高リスク症例: 6ヶ月未満 (IIb) ● 虚血リスク高/出血リスク低: 6か月以上(IIb)
金属ステント	出血禁忌なければ12か月以上	<ul style="list-style-type: none"> ● 最低1ヶ月 ● 理想的には12ヶ月 ● 出血リスクが高い症例: 2週間

図4 ESC guideline 2014 での DAPT の原則

変数	点
年齢	
年齢 ≥ 75歳	-2
年齢 65-74歳	-1
年齢 ≤ 64歳	0
糖尿病	1
喫煙歴(過去2年以内)	1
心筋梗塞ないしはPCI歴	1
来院時の心筋梗塞	1
冠動脈ステント径<3.0mm	1
静脈グラフトに対するPCI	2
心不全ないしは左室駆出率<30%	2

図5 DAPT score

り DAPT Score が提唱された (図 5)。同スコアで 2 点以上の症例において長期間の DAPT 投与の有効性をあらためて報告している。

冠動脈疾患症例を長期管理していく際に抗血小板療法単剤 (single antiplatelet therapy) の安全性を担保する研究も一方では求められている。本邦で行われた STOPDAPT 試験では PCI を必要とした冠動脈疾患 (安定冠動脈疾患 68%) に第二世代薬物溶出性 (エベロリムス溶出性コバルトクロム) ステントを留置のち 3 ヶ月にてチエノピリジン系抗血小板剤であるクロピドグレルを中止しアスピリン単剤で経過を追った。1 年間の経過観察の結果、心事故は低率であることが示され、ステント血栓症は発生しなかった¹³⁾。したがって本研究にて第二世代の薬物溶出性ステントにおいて短期間の DAPT の後 (3 ヶ月) アスピリン単剤による安全性が示されたものと考えられる。

抗血栓療法が加わった場合での抗血小板療法の取り扱い

心房細動が背景にあり PCI を検討している症例では、一時的にワーファリンに DAPT を含めた 3 剤の抗血小板および抗血栓療法が必要となってくる (triple therapy)。一方で 3 剤の投与は出血のリスクを増加させることから、あらかじめの出血リスクを見積もった上での投与方法・期間を限定させる必要がある。2014 年欧州心臓病学会からのステイトメントでは、(1) CHA₂DS₂-VASc スコアにて見積もられた塞栓リスク、(2) HAS-BLED スコアにより見積もられた出血リスク、(3) 安定冠動脈疾患ないしは急性冠症候群の病態の 3 点を勘案した抗血小板療法・抗血栓療法の使用を行うべきであると述べられている¹⁴⁾。詳細は割愛するが、特に高い出血リスクを持つ症例では 1 ヶ月以内の 3 剤併用療法とし、その後はクロピドグレル+抗血栓薬が推奨されると述べられている。Triple therapy の中での第三世代のチエノピリジン系抗血小板剤 (プラスグレル・チカグレロル) 使用は出血のリスクを増長されることから¹⁵⁾、原則的には推奨されていない。

心房細動症例などで元々抗血栓療法が必要で、PCI のため抗血小板療法追加が必要である。しかしアスピリン+クロピドグレル+ワーファリン療法の triple therapy は出血のリスクが多い。WOEST 試験では出血リスクを減らす方法としてこれまでのアスピリン+クロピドグレル+ワーファリン療法に代わりクロピドグレル単剤+ワーファリン療法の出血リスクを抑えた上での心血管事故に対する有効性を提唱している¹⁶⁾。現在新規抗凝固療法も急速に普及していることから、同分野についてより新しい知見が得られることが予想される。

結語

冠動脈インターベンションにおける抗血小板療法は第二世代のクロピドグレルからより心血管事故抑制可能な第三世代のプラスグレル・チカグレロルへ進化していく中で、出血の危険性にも焦点を当てられている。各種研究に基づいた出血リスク評価の確立により個々の症例における抗血小板療法の最適化が可能となりつつある。また心房細動を併発しかつ冠動脈疾患・PCI を必要としている症例においては新規凝固療法を含めた抗血小板療法について、出血傾向を勘案した内服法の確立が新たな課題である。

利益相反状態：第一三共製薬・MSD 株式会社：研究寄付金

文献

- 1) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
- 2) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- 3) Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- 4) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
- 5) Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al: Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78: 1684-92.
- 6) Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, et al: Prasugrel, a third-generation P2Y₁₂ receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014; 78: 2926-34.
- 7) Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.

- 8) Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
- 9) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al: Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012; 125: 584-91.
- 10) Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al: Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation* 2014; 129: 211-23.
- 11) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
- 12) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-800.
- 13) Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al: One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2015 (Epub ahead of print).
- 14) Lip GY, Windecker S, Huber K, et al: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155-79.
- 15) Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al: Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2060-6.
- 16) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.

Current trends in antiplatelet therapies with percutaneous coronary intervention

Yasuhide Asaumi*

*Department of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

Percutaneous coronary intervention (PCI) plays an important role for coronary revascularization in patients with coronary artery disease (CAD). Coronary stents is indispensable to prevent acute closure of coronary artery treated by PCI. Among PCI patients, dual antiplatelet therapy is an essential treatment for these patients to prevent both acute and late stent thrombosis, as well as cardiovascular events in chronic phase. The development of new generation thienopyridine derivatives also provides to decrease thrombotic

events, but increase bleeding events. Moreover, patients combining both oral anticoagulant or no-vitamin K agonist oral anticoagulant, and antiplatelet therapy, are more susceptible to bleeding. Recent studies have shown the importance of following issues to manage CAD patients undergoing PCI: ischemic risk, bleeding risk and their clinical presentation (stable coronary artery disease or acute coronary syndrome). This review focuses on dual antiplatelet therapy in CAD patients undergoing PCI and its future perspectives.

Keywords : percutaneous coronary intervention, thienopyridine, ischemic events, bleeding

(*CircCont* 37: 30~35, 2016)

関連学会印象記**日本心臓血管麻酔学会 第20回学術大会**

外 須 美 夫*

学会の印象記を主催した側が書くのは手前味噌ですが、ご下命ですので平成27年10月9日から11日まで福岡市のアクロスで行われた日本心臓血管麻酔学会第20回学術集会について報告させていただきます。

本学会は1996年に設立され、今回でちょうど節目の20周年を迎えました。そこで20周年の誓いとして、「心臓麻酔に心を込める」を学会のテーマにしました。二十歳に必要なのは希望に燃えること、そしてその情熱を持ち続けることです。それを第20回目の学術大会の機会に誓うべく、「心臓麻酔に心を込める」を学会のテーマにしました。

この20年、テクノロジーの進歩は目覚ましいものがありますが、麻酔の目指すところ、麻酔の真髄は変わりません。バイタルサインである生命徴候の調和、生命の調和こそが麻酔の真髄といえるものです。生命を動かす循環、その中心にある心臓と全身をしっかりと調和させることが私たち麻酔科医の役割です。本学会では、心臓麻酔の原点に立ち返って、心臓麻酔に心を込め、心臓麻酔に取り組む人たちの心が一つになるような、学

会にしたいという思いで準備しました。

幸い一般演題数は324題にのぼり過去最大となりました。また、事前登録数は841人、実際の参加者も1400人を上回り、これまで以上に盛況な学会になったのではないかと思います。しかし、参加者が増えたのは多くの方が博多の食とネオンに誘われたからかもしれません。

学会の目玉は2014年に改訂された「ACC/AHA非心臓手術患者の周術期心血管評価ガイドライン」作成の中心人物であるペンシルベニア大学のFleisher先生による招請講演でした(写真1)。本ガイドラインに20年間に渡って関わってこられたFleisher先生の講演は、ガイドラインが改訂されてきた歴史を振り返り、EBMについての深い考察の上で、ガイドラインを実臨床にどのように活かすべきかという内容で、魅力あるものでした。講演のやり方も学ぶべきことが多く、超一流の講演とはこういうものなのだということをあらためて実感させられました。Fleisher先生の講演に引き続いて本ガイドラインに関連してPriebe先生による基調講演とシンポジウムが行われ、議論を深めることができました。



写真1 Fleisher先生による招請講演

*九州大学医学研究院麻酔・蘇生学教授

海外からは他に、Kirsch 先生による術後認知障害、Reeves 先生による周術期 TEE の招請講演が行われました。また、著名な中国の麻酔科医 2 名が招待され、成人心臓手術と小児心臓手術に分けて中国の心臓麻酔事情の講演がありました。10 倍の人口を抱える中国の、なにもかも 10 倍規模の心臓麻酔の話は興味深いものでした。

本学会での大切なメッセージはチームで取り組む心臓麻酔でした。心臓麻酔に心を込めるのは、麻酔科医だとしても、心臓麻酔は麻酔科医だけではできません。心臓血管外科医と循環器内科医と麻酔科医が一緒になって取り組まなければなりません。医師だけでなく、看護師、臨床工学技士を含めた多職種チーム医療の実践が欠かせません。今回は心臓血管外科医の側から、特別講演として澤芳樹先生の「重症心不全における補助人工心臓の現状と今後の役割」を、招待講演として角秀秋先生の「新生児心疾患に対する外科治療成績の現況」、上田裕一先生の「心臓大血管手術中の輸血と凝固障害」が行われました。また、チームで取り組む心臓麻酔の視点から二つのシンポジウム「TEE とハートチーム」と「心臓血管外科手術におけるチーム医療」が行われました。これらのシンポジウムでは各領域の方々に本音で語り合ってもらい、チーム医療推進に向けての活発な討論ができたものと思います。

その他のプログラムとしては例年通り、Pro-Con、文献レビューに加え、エコーハンズオ

ン、神経ブロックハンズオン、CPB ハンズオン、Wet Lab が行われました。また、今年は新しく USABCD ハンズオンを取り入れました。

20 年前に設立された本学会は、2004 年から始められた経食道心エコーの認定試験制度 (JB-POT) により実質的な発展を果たしてきました。その制度の立ち上げを支えていただき、本学会の成長にもご尽力いただいた尾本良三先生が最近亡くなられたことを受けて、急遽 1 日目の夕方に追悼講演を行いました。

2 日目の夕方には 20 周年の記念式典を開催しました。これまでの 20 回の学会を振り返り、短いビデオにまとめて紹介しました。さらに、2 日目の朝には、大濠公園をジョギングする「Run for the Heart」が企画され、全国から 40 名ほどが参加して 4 キロを走りました(写真 2)。福岡での早朝ジョギングを堪能し、心臓に快適な走りを味わっていただいたのではないかと思います。

懇親会では日本一になった福岡ソフトバンクホークスの応援団に登場してもらいました。そして学会終了後に当教室のみんなで記念撮影をしました(写真 3)。今回、学会を開催して最大の収穫は、学会準備から当日にかけて、教室員の心が一つになって結束して盛り上げてくれたことでした。九大麻酔科パワーを実感して、みんなに感謝の心で終えることができたことをありがたく思っています。



写真 2 大濠公園での Run for the Heart



写真3 九大麻酔科のみんなで記念撮影

関連学会印象記

14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology に参加して

加藤 隆 児*

2015年10月12日から14日までの3日間、Eric Franssen会頭のもとオランダのRotterdamで14th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicologyが開催された。参加者は800名を超え、演題は口頭発表が150題、ポスター発表が170題のエントリーがあった。今回私は、所属研究室の学生である島崎頼子(薬学部6年生)、田中郁壮(薬学部6年生)、白鷺病院の田中一彦先生(大阪薬科大学名誉教授)、大阪大谷大学薬学部の廣谷芳彦教授、池田賢二准教授および大阪医科大学附属病院薬剤部の山田智之先生とともに本学会に参加した(写真1)。

本学会は1988年に田中一彦先生らにより創設され、臨床における薬物血中濃度モニタリングの草分け的存在になる学会であり、一昨年はアメリカのSalt Lake Cityで年会が開催された。学会誌はTherapeutic Drug Monitoring (TDM)である。学会の正式名称は、「International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology」であり、TDMは効果を追求するためだけに使うツールではなく、副作用をもモニターすべきであることを訴えている。また近年、治療的薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring; TDM)は、治療的薬物マネジメント(Therapeutic Drug Man-

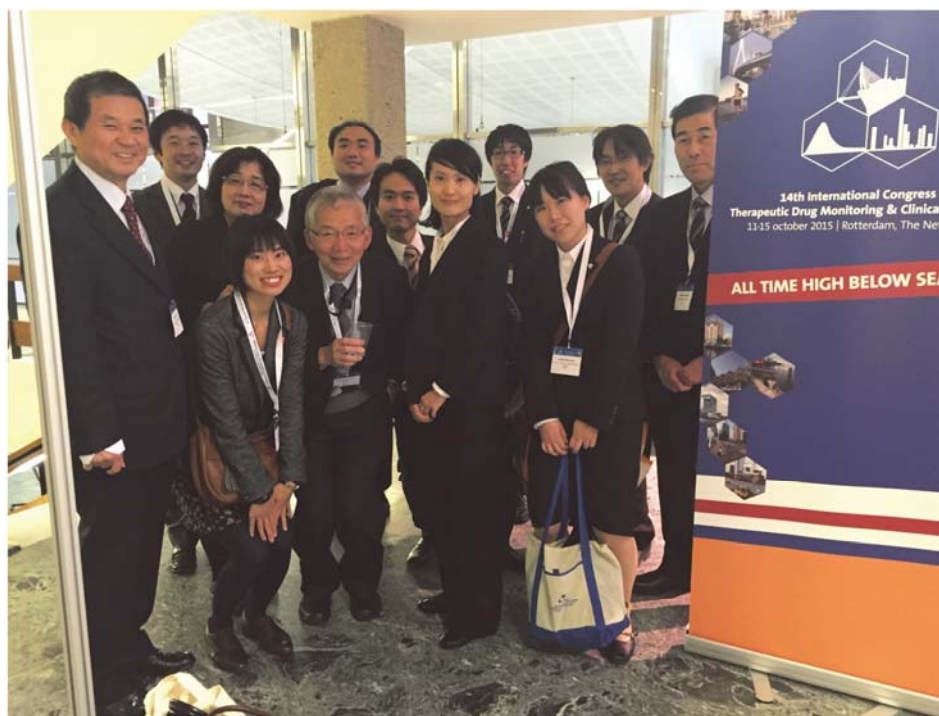


写真1 学会会場「De Doelen」にて
(左から2番目; 著者、前列中央; 田中一彦先生、右から3番目; 島崎頼子、右から4番目; 田中郁壮)

*大阪薬科大学循環病態治療学研究室



写真2 ロッテルダム中央駅

agement)へと変貌しつつある。

今回学会が主催された Rotterdam は首都 Amsterdam に次いでオランダ第2の規模を誇り、世界でも有数の国際港としても有名である。Rotterdam はオランダの他の都市と比べてかなり近代的であり、かなりユニークな建築物が豊富に建ち並ぶ町には見どころが盛りだくさんである。ユニークな建築物のひとつに、2014年に新しいデザインにて改築されたロッテルダム中央駅がある(写真2)。アルミのようなシルバー色で、先の尖がっているその特徴的な色や形から、オランダでは“Kapsalon”(カプサロン)というニックネームで呼ばれている。カプサロンとは、オランダ名物のケバブ料理のことで、その料理を提供する際のアルミ皿の形に似ていることからそのあだ名が付けられたとのことである。

学会であるが、はじめに我々の発表について述べる。今回は以下の2演題についてポスター発表を行った。ポスターNo.221; 島崎頼子、演題; Therapeutic drug monitoring of acetaminophen and its glucuronide in acetaminophen induced liver injury, No.224; 田中郁壮、演題; Caspase-3, -8, and -9 activities in carbon tetrachloride, halothane, and sevoflurane-induced liver injury。

島崎は acetaminophen グルクロン酸抱合体/acetaminophen 濃度比のモニタリングによる、acetaminophen 誘発肝障害の予測・予防の可能性について発表を行った。学会ではシンポジウムなどで acetaminophen 誘発肝障害についての発表もいくつかあったが、発症してからのものばかりであった。今回の発表は、血中濃度比をモニタリングすることで、その発症を未然に予測できるのではないかという発表であり、学会からポスター賞

を頂いた。田中の発表は、carbon tetrachloride および halothane 誘発肝障害の発症機序を、システインプロテアーゼである caspase 活性を測定することで解明できる可能性について発表を行った。Caspase-8 が活性化されれば、デスレセプターを介した機序が考えられることから、特異体質性肝障害、また Caspase-9 が活性化されれば、ミトコンドリア障害が起こっていることが考えられ、代謝物が関与する中毒性肝障害の機序が考えられる。今回の結果からは、中毒性の機序が報告されている carbon tetrachloride では caspase-9 の活性化が、また特異体質性の機序が報告されている halothane では、caspase-8 の活性化が認められた。Caspase 活性を用いた検討により特異体質性肝障害の新しい発症機序の解明に繋がる可能性が示唆される。今後さらに検討を行い、薬物性肝障害の予測・予防への応用が期待される。今回の発表では、発表3分、質疑2分でプレゼンテーションを行った。学会の参加者の多くがポスターセッションにも参加し、身振り手振りを交えての必死のコミュニケーションではあったが、多くの示唆に富むご意見を頂き、貴重な経験をすることが出来た。

次に学会全体の演題であるが、TDM 関連の学会であることから、測定法に関する演題が多く発表されていた。また、ベンゾジアゼピン系の薬物の測定法など薬物乱用に関する薬物の測定法の発表が多く見受けられた。その背景には、ヨーロッパ各国で、薬物の乱用が社会問題となっていることがある(写真3)。

また、今回の学会では、日本 TDM 学会の若手の会と IATDMCT の Young Science Committee (YSC) が共同で企画した第2回 IATDMCT・JSTDM

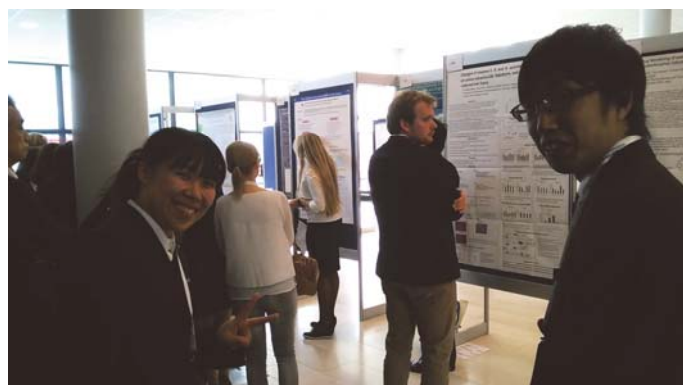


写真 3 学会会場の様子
(左；島崎頼子、右；田中郁壯)

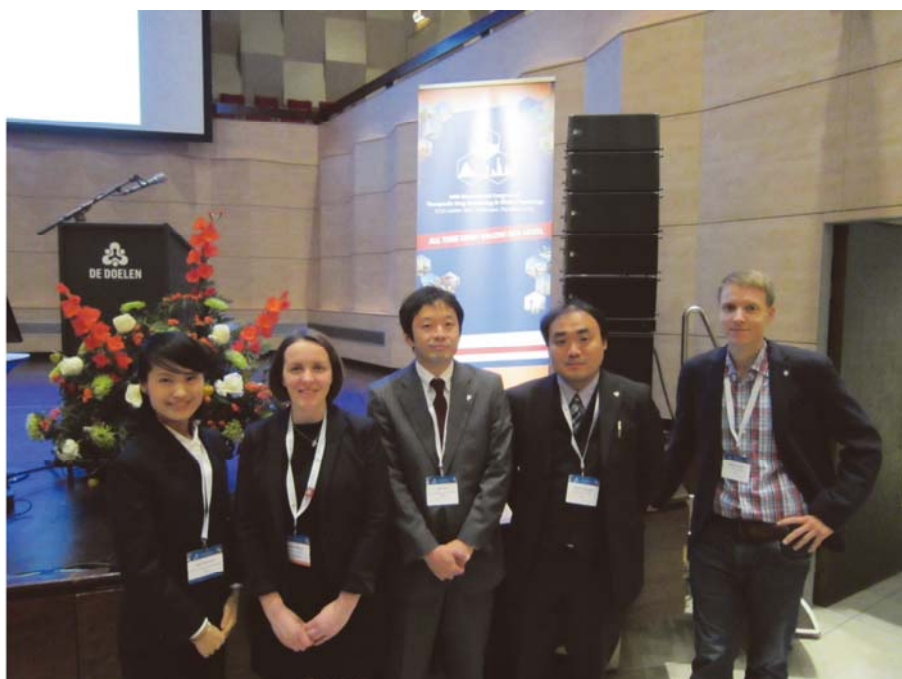


写真 4 2nd Joint IATDMCT and JSTDM Young Scientist Symposium の演者の先生方
(中央；著者)

若手の会合同シンポジウムを開催した(写真 4)。日本 TDM 学会の若手の会からは島本裕子先生(国立循環器病研究センター)、山本武人先生(東京大学薬学部)、そして私の 3 名がシンポジストとして参加し、講演を行った。その他には、オランダの Reinier van Hest 先生(Academic Medical Center Amsterdam)、フランスの Nicolas Picard 先生(French National Institute for Health and Medical Research)、ドイツの Julian Michely 先生(Department of Experimental and Clinical Toxicology, Saarland University)の 3 名が講演を行った。座長は、IATDMCT の YSC の Chair である Denise A McKeown 先生(University of Glasgow)と Vice

Chair である Markus R Meyer 先生(Karolinska Institutet)が行った。シンポジウムの演題と演者を表 1 に示した。van Hest 先生はアミノグリコシド系抗生物質を中心に、実際の患者に対してどのように使用すべきかを PK/PD を交えてわかり易く講演した。島本先生は、乳幼児の先天性心疾患患者におけるバンコマイシンの体内動態がどのように変動するかについて、また、山本先生は日本の TDM の現状について、ガイドラインの紹介と共に講演した。Picard 先生は、薬理および毒性遺伝学について、現在治験で行われている内容を含めて、最近の知見を紹介し、私は日本の Clinical Toxicology の現状を、Michely 先生は急性毒性患

表1 2nd Joint IATDMCT and JSTDM Young Scientist Symposium の演者と演題名

Speaker	Title
Reinier van Hest Academic Medical Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands	Therapeutic Drug Monitoring Principles and Challenges – Focus on Antibiotic use in Critically Ill Patients
Yuko Shimamoto Department of Pharmacy, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan	Therapeutic Drug Monitoring in Neonates/Infants with Congenital Heart Disease
Takehito Yamamoto The Education Center for Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan	Therapeutic Drug Monitoring Guidelines of JSTDM
Nicolas Picard INSERM (French National Institute for Health and Medical Research) unit 850, Faculty of Pharmacy, Teaching Department of Pharmacology and University Hospital, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, Limoges, France	The Basics of Pharmacogenetics and Toxicogenetics
Ryuji Kato Laboratory of Cardiovascular Pharmacotherapy and Toxicology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Osaka, Japan	Current Status of Clinical Toxicology in Japan
Julian Michely Department of Experimental and Clinical Toxicology, Saarland University, Homburg (Saar), Germany	Are multi-analyte GC-MS and LC-MS/MS approaches with one-point calibration accurate enough for assessing the severity of acute poisonings?

者に対して、GC-MS や LC-MS/MS を用いて迅速に対応する方法について講演した。会場は比較的大きなホールで、100名を超える多くの聴衆が集まった。私達日本人は少し緊張していたが、海外の先生は緊張しているのかしていないのかさえわからなかった。しかし、演台に立つとすべての演者が個性を持ったプレゼンテーションを行っていた。講演の後には、会場から積極的に質問があり、非常に活気のあるシンポジウムであった。質問された英語がうまく聞き取れないなど、苦労した点もあったが、様々な国のメンバーで一つのシンポジウムを行うことは、同じ年代のメンバーと学術的な面だけではなく、普段の考えや文化の違

いを知ることが出来るなど、様々な面でコミュニケーションが出来るため、非常に有意義なものであった。

最後に、本学会では、測定、分析、薬物動態、臨床研究、トキシコロジーなど多彩な分野の報告があったため、今回参加させていただき、今後のTDMのあるべき方向性を含め、本分野での研究の進歩について非常に多くのことを勉強させていただいたことに感謝する次第である。なお、次回の15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicologyは京都で開催される。

関連学会印象記

第24回日本心血管インターベンション治療学会
学術集会 (CVIT2015)

川上 将 司*

2015年の日本心血管インターベンション治療学会 (CVIT2015)は7月30日～8月1日の3日間の日程で開催された。例年より少し遅い開催となった今回は、これまでのCVIT学術集会や他の国内の学会とは一線を画す、まさに「インプレッシブ」な学会であった。

今回の会長は上野高史教授(久留米大学)で、会場は福岡市の福岡ヤフオク!ドームとヒルトン福岡シーホークであった。巷の出張先の人気ランキングでは札幌と並ぶ人気である福岡での開催であること、さらに循環器系分野の学術集会がドーム球場で開催されるという珍しさもあって、開催前から同僚間でも大変な話題になっていた。

同年2月に英文抄録による演題登録が行われ、筆者の演題は一般演題・英語口演で採択された。採択通知は事務局から筆頭演者にメールにて連絡されるが、会場は福岡ヤフオクドームと期待通りであったが、その次に「スタンドオーラル」という不可解な単語もあった。

福岡県は筆者の出身地であり、高校時代までを北九州市で過ごした。福岡市から車で約1時間の距離にある筑豊地方には研修医時代を含めて3年間、筆者が働いていた病院がある。今回は勤務の都合もあり、学会1日目昼過ぎに現在の勤務地のある大阪を立ち、博多を通り過ぎ、18時には筑豊地方へ入った。同院への訪問は後輩レジデントに自身のキャリアプランを講演させていただく機会を得たため、筆者が同院ではcardiologistではなくgeneralistとして働いていた経緯もあり、聴衆は総合診療科のレジデントの先生が多かった。夜はそのまま病院職員御用達の割烹居酒屋へ移動し、福岡・九州の食と焼酎に舌鼓を打った。研修医時代からよく利用したこの店は、どうやら2014年のミシュランガイドのビブグルマン(星はつかないがコストパフォーマンスが良いレストラン)に選出されたく、研修医時代から疲れた体を引き摺ってよく利用した筆者もなるほど納得の結果であった。筑豊地方は戦前に炭鉱産業

で栄えた歴史があり、もちろん当時の賑わいはないものの、現在でも食の流通は政令指定都市である福岡市や北九州市にも劣らず、「安くてうまい」店が多い。卒後10年目となった筆者にとっては、熱意溢れる初期研修医・後期研修医の先生達と語りあい、酒を酌み交わすことができたことで、自分自身を再度奮い立たせることができた。後ろ髪を引かれる思いで宿泊先である博多駅近辺のホテルへ移動し、翌日の発表に備えた。

学会2日目。筆者もようやく主戦場へ参上した。学会からはCOOL BIZでの参加が推奨されており、ジャケットやネクタイをしている参加者は少なかった。参加登録を済ませ、発表会場へ向かった。エレベーターやエスカレーターの移動はない。ゲートをくぐるとそこは球場の中であり、スタンドやダグアウトが見渡せる。試合中はスコアが表示されるはずの電光掲示板には「CVIT2015」、球場の屋根近くを飛行機型のアドバルーンが旋回していた(写真1,2)。普段はソフトバンクホークスの選手達が躍動しているこの球場が、今回の会場であることを改めて実感した。筆者の発表会場は、外野スタンドだった。外野スタンドの前の方にスライドを映し出すスクリーンが設置され、聴衆は野球の試合を観る観客のように、スタンドの席に座った。つまり、この会場で口演するから「スタンドオーラル」なのだ、とようやく疑問が解けた。発表は順調に終わった。筆者の所属する Cardiovascular Care Unit におけるミッションの一つである、「ST上昇型心筋梗塞の再灌流療法をいかに早く達成するか」というテーマに対して、プレホスピタルの現場で救急隊が12誘導心電図を施行し、3G回線を用いて心電図を伝送するモバイルテレメディシンシステムを用いることで、再灌流療法までの時間を短縮できる可能性があるという研究を発表した。我が国固有のプレホスピタル心電図のデータは乏しく、今後も質の高い臨床研究の実施によるエビデンスの蓄積が急務な領域である。座長や聴衆の方々からも貴重なアドバ

*国立循環器病研究センター心臓血管内科



写真 1



写真 2

イスをいただき、有意義な時間となった。

視点を学術集会全体へ戻したい。CVIT2015のテーマは「What's next?」。我が国で冠動脈インターベンションが導入され35年以上が経過し、薬剤溶出性ステントの導入から10年が過ぎた現在

も、冠血行再建術の選択・適応、適切な抗血小板薬の投与期間など未解決の問題も多く、カテーテルインターベンションはstructure heart diseaseの領域への拡大も著しい。今回のプログラムもそうしたインターベンションの領域を網羅した幅

広い内容になっており、20以上の会場で、様々な発表や討論が行われた。

BRS (bioresorbable scaffold) は冠動脈内に留置後数年の経過で体内に吸収される特徴があり、血管内に永久留置されたままの従来のステントとは大きくコンセプトが異なる。この新しいステントについて、スペシャルシンポジウム「BRS Summit」が開催された。海外の研究報告も含めて30、31日の2日間にわたって議論され、多くの注目を集めた。シンポジウム「Next Generation Metal-based DES」では第二世代薬剤溶出性ステントにおけるDAPT (Dual antiplatelet therapy: 抗血小板二剤併用療法) 期間を検討したSTOPDAPT studyの結果が発表された。第一世代薬剤溶出性ステントやベアメタルステントに比べてステント血栓症リスクが低いとされる、エベロリムス溶出性コバルトクロムステント留置後3か月後のDAPT中止の安全性を示したこの報告は、わが国の多施設共同研究でもあり多くの聴衆が詰めかけた。またインターベンション術者が多く参加するこの学会では、技術面に注目が集まりがちであるが、「CVIT peer review for appropriate PCI」では我が国における冠動脈インターベンションの質の評価、その統計方法、また地方でのPCIの現状と問題が提議された。我が国ではPCIが全国で広く実施されている一方で、メディアによる病院評価やCVIT教育施設の評価においてPCI実施件数が大きな要素を占めている現状があるが、本来は人口分布や施設分布による地域性やPCIの質を加味した評価の確立が望ましい。現在CVIT会員はPCIの全例登録が義務付けられているが、このシステムをさらに充実させることで適性評価ができるようになる可能性があることなどが議論された。専門医制度のありかたも含めて、治療適応や質の評価は今後解決すべき重要課題として、引き続き議論されるであろう。

福岡ドームという広い会場を利用し、カブトムシコーナー、ストラックアウト、セグウェイ試乗体験、ストローアート教室、盲導犬訓練の実演など、通常の学術集会では見られないイベントも多数開催された(写真3)。当初から学術集会のホームページでも「ご家族も一緒にご参加ください」と案内されており、まさに夏休み真っ最中の子どもたちは大いに楽しめたのではないだろうか。

夕方、共同研究者として指導していたレジデントの先生と合流し、お互いの発表を労い、熱気あふれる会場を後にした。行き先は九州一の歓楽街・中洲。福岡藩初代藩主の黒田長政が城下町の福岡と町人町の博多を結ぶ中の島を整備したのが



写真3

中洲の始まりという説があるが、繁華街として発展したのは明治以降である。今回訪れた店は、料亭などが集まり少し落ち着いた雰囲気のある西中洲の隠れ家的日本料理店で、九州各地から取り寄せた旬の素材を用いた創作料理を堪能できる。気心の知れた同僚と美味しい焼酎に酔い、自分たちが今取り組んでいる研究やこれからの臨床医のあり方など、多くを語り合った。千鳥足で博多の街を闊歩しながらホテルへ戻ったことは覚えているが、気づいたら朝のアラームで目が覚めた。

学会3日目。川崎病学会共催セッション「川崎病既往成人の冠後遺症の評価、管理、治療の新展開」に参加し、循環器内科医と小児科医が共に取り組むべきこの領域の知識の整理や見解を得ることができた。最終日のこの日も会場は参加者で溢れていたが、後の発表で、本学術集会は歴代最多となる5700名を超える参加者であったと報告された。学術集会としてのアカデミックな要素と、工夫を凝らした様々な催しが充実したエンターテインメントを両立させた、記録にも記憶にも残る素晴らしい学術集会であった。2016年は中村正人教授が会長を務められ、「The road to professional」をテーマに東京で開催される。今後も多くの研究成果の報告が成されることに期待したい。

留学速報**留学記：サリー大学**

佐藤 麻紀*

はじめに

2015年7月から12月にかけて英国サリー州ギルフォードにあるサリー大学に Visiting Scientist として短期留学しました。ギルフォードはロンドン南西部に位置するサリー州にあります。ロンドン中心部から電車で約40分と交通の便利な閑静な街で古城もあります。石畳の道の両側にはお店が立ち並んでおり歴史的建造物もあちらこちらにあります。『不思議の国のアリス』の著者であるルイス・キャロルが週末を過ごした街であり、『わたしを離さないで』の著者カズオ・イシグロや数学者アラン・チューリングが幼少期を過ごした街でもあります。家のすぐ近くには広大な公園があり、週末になるとラグビーやサッカーをする子供たちをよく見かけました。また、コンサートホールや教会では時々クラシックコンサートが催されていました。

サリー大学

サリー大学は、1891年ロンドンに設立された Battersea Polytechnic Institute を前身とし、1968年にサリー州ギルフォードへ移転しました。キャンパスは広大で、池が2つあり自然豊かでした。大学キャンパスのすぐそばにはサリーリサーチセンターがあり、12名の被験者を同時に測定できる実験室(写真1)があり、その他隔離実験室もあります。

学部は、医学系、理工学系、人文・社会科学系、経済・法学系があり、約15,000人(学部：11,000人、大学院：4,000人)の学生が学んでいます。留学生が学部で32%、大学院で55%を占め、ヨーロッパ、中東、アフリカ、アジアからの留学生がいました。聞こえてくる言語は英語だけではなく、大学内でそれぞれのコミュニティを持ち共存している印象でした。これは、大学内だけではなく



写真1 サリー臨床リサーチセンター内実験室

*愛知医科大学生理学講座

街の中でも感じることでした。英国を含む EU 以外からの留学生の授業料は EU 出身者に比べ 2~3 倍高く、諸外国から留学生を集めることで、大学収入を増やしているとのことでした。

英国生活スタート

英国に到着した翌日から物件探しをしました。渡英前に不動産会社に賃貸物件の予約をしていましたが、直前に他の人が借りたことがわかり、結局現地で探すことになりました。英国では、物価が高く、家賃も日本の 2 倍(2015 年 7 月現在、1 ポンド=約 200 円で換算)します。そのため、学生も社会人も複数でルームシェアしながら生活しています。賃貸物件の数は少なく結局 7 軒の不動産会社を回りました。ルームシェアサイトを教えてもらい 10 名ほど電話をかけましたが、最終的にアパートを借りることにしました。内覧から契約、入居までの不動産会社の手続きは早く、4 日後には入居することができました。

研究生生活

サリー大学では、健康医科学部生化学・生理学講座(University of Surrey, Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Biochemistry and Physiology)の Dr. Jonathan Johnston のもと、ウルトラディアンリズム(24 時間より短い周期のリズム)環境下における体温変動に関する研究に従事しました。講座編成の端境期で講座の名称も Department of Biochemistry and Physiology から Department of Biochemical Sciences へと変わり、異動する教員や大学院生もおり周囲にとってストレスの多い時期だったと思います。獣医学部が開校し、そちらへ異動する教員や大学院生もありました。大学が生き残るための改革はどこの国でも同じであると感じました。Professor の数が非常に少なく、Associate Professor や Assistant Professor のポジションはありませんでした。ポジションの名称は、Reader, Senior Lecturer, Lecturer, Research Fellow であり、Professor でなくても Supervisor として大学院生の指導に当たっていました。講座の長であっても Professor とは限らず、上下関係がわかりにくい印象を受けました。全般的に上下関係を感じるものがなく、敬称をつけずに first name で呼んでいました。ポスドクと大学院生もほぼ対等であるように感じました。このような環境は、研究を議論する上ではよいかもしれませんが、グループ統制の面では日本の方が優れていると感じました。

さて、私はウルトラディアン環境下におけるヒトの体温変動の解析に携わりました。我々は 24 時間周期の内因性のサーカディアンリズムをもちますが、ウルトラディアン周期(今回の実験で

は、1.5 時間の睡眠と 2.5 時間の覚醒の繰り返し)下で生活すると、体温のサーカディアンリズムがどのように変化するかを検討しました。被験者は、合計 5 日間実験室に滞在し、3 日間のウルトラディアン周期の前後で、体温の変動を比較検討しました。この研究の当初の目的は、食事量と食事タイミングが体温のサーカディアンリズムに及ぼす影響を検討することでした。ヒトがウルトラディアン周期で 3 日間ほど生活しても、体温のサーカディアンリズムの振幅や位相は変わらないという結果が得られました。

同じオフィスには、英国、ギリシャ、スペイン、アラブ首長国連邦、インド、南アフリカなどの出身者がおり、英語のイントネーションもさまざまでした。バックグラウンドが多様であるため、お互いコミュニケーションは、積極的にとっているように感じました。多民族国家で生活するには、自ら情報発信しないと、誤解を招く恐れがあるため、自己アピール能力が必要であることを実感しました。

その他

大学内にはパブがあり、金曜日の 16 時ごろからパブで飲み会をすることもありました(写真 2)。パブはもともと Public House(公共の家)の略であり、情報交換の場としての役割があったそうです。私のアパートの近くのパブも金曜日には多くの人で賑わっており、ラグビー W 杯のときは、パブの中は、観戦の人で身動きができないほどでした。

2015 年ラグビー W 杯はイングランド開催であり、次回 2019 年は日本開催となります。日本と南アフリカ戦は世界中で印象に残った試合だと思います。大会中パブにいと、知らない人から声をかけられることが多く、日本代表のことを称賛されました。また、サリースポーツパークは、各国代表の練習場にもなっており、イタリア代表や南アフリカ代表のバスや選手を見かけました。イングランドはラグビー発祥の地であり、ラグビーは国民的スポーツであります。私も W 杯の試合はパブでよく観戦し、イングランド大会を機にラグビーファンになりました。

外国で生活すると、思いもよらないハプニングの連続です。アパートの鍵がロックされ閉じ込められたこともありますし、また鍵を持たずに外出し、オートロックのため入れず、ゲストハウスに泊まったこともありました。電球の替え方が誰に聞いてもわからず、薄暗い部屋でしばらく過ごすこともありました。慣れない環境に身をおくと、人のありがたさが身に染みてわかります。帰国前に異動した大学院生がケーキを作って会いにきてくれました(写真 3)。同じオフィスのメンバーが日本食レストランとパブでお別れ会を企画して



写真2 オフィスのメンバーと大学のパブにて(著者：右端)



写真3 大学院生とオフィスにて(著者：中央)

くれ、寄せ書きなど心に残るプレゼントをもらいました。

最後に

日本に帰国し3ヶ月が経過しました。英国在住時には、日本が懐かしく日本食・日本語が恋しくなりました。今では、英国生活が懐かしく思い出されます。困難なことにも遭遇しましたが、周囲からの手助けや心配りに支えられました。留学の

機会を与えてくださった愛知医科大学生理学講座 佐藤元彦教授をはじめ、生理学講座の先生方にはご支援いただき、感謝申し上げます。サリー大学健康医科学部 Dr. Jonathan Johnston には受入れ手続きから研究指導に至るまで、同工学部 Dr. Daniel Abasol には解析方法に関してご指導いただきました。留学にあたり公益財団法人 中山人間科学振興財団から海外渡航助成をいただきました。この場をおかりして御礼申し上げます。

一文 献 紹 介

I

駆出率が維持された心不全での運動能力に無機硝酸塩が及ぼす作用

Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al: Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015; 131: 371-80.

ある種の野菜に豊富に含まれる無機硝酸塩は口腔内細菌により亜硝酸に、さらに亜硝酸は低酸素状態で一酸化窒素に変換される。本研究は、無機硝酸塩投与が運動に特異的な各種制御を介し、左室駆出率が維持された心不全症例の運動能力を回復させるという仮説を明らかにすることを目的とした。

無機硝酸塩が豊富なビーツジュース(無機硝酸塩 12.9mmol)と無機硝酸塩を含まないプラセボジュースを単回摂取させて、その及ぼす作用を検討する本ランダム化二重盲検交差試験に、17人の被験者が参加した。被験者に仰臥位で行う自転車エルゴメーターを用いた最大努力心肺運動試験(仕事率すなわちワットは、12.5ワット3分間から始まり、次の3分間は25ワット、以後3分ごとに25ワットずつ増加)を受けさせ、心拍出量、骨格筋の酸素化および骨格筋ミトコンドリア機能を評価した。運動効率(全仕事量/全酸素消費量)、最大分時酸素消費量、全仕事量、上腕動脈の反応性充血、上腕筋ミトコンドリア有酸素エネルギー発生、トノメトリー測定でえた橈骨動脈脈波を元に計算した大動脈オーグメンテーション指数(動脈波リフレクションの指標)等の検討を行った。

無機硝酸塩摂取は、血漿中一酸化窒素代謝物(中間値、コントロール 10 に対し 326 μ mol/L; $P<0.0003$)、最大分時酸素消費量(平均 \pm 標準偏差、コントロール 11.6 \pm 3.1 に対し 12.6 \pm 3.7ml O₂/min/kg; $P=0.005$)および全仕事量(平均 \pm 標準偏差、コントロール 49.2 \pm 28.9 に対し 55.6 \pm 35.3 kJ; $P=0.04$)を有意に増加させたが、運動効率は変化させなかった。また、その摂取は、運動負荷時体血管抵抗(平均 \pm 標準偏差、コントロール -31.8 \pm 20.3 に対し -42.4 \pm 16.6%; $P=0.03$)を著明に低下させ、心拍出量(平均 \pm 標準偏差、コントロール 88.7 \pm 53.3% に対し 121.2 \pm 59.9%; $P=0.006$)を増大させた。さらに、大動脈オーグメンテーション指数を有意に低下させ(平均 \pm 標準偏差、コントロール 141.4 \pm 21.9 に対し 132.2 \pm 16.7%; $P=0.03$)、ミトコンドリアの有酸素エネルギー発生は増強傾向を示した。

経口摂取した無機硝酸塩は、末梢血管に作用し

左室駆出率が維持された心不全症例での運動能力を増強させることが明らかとなった。本研究では、全仕事量と酸素消費量を並行して増加させたために運動効率には差はなかったが、運動に伴う筋肉での反応性充血および心拍出量を増大させて心予備能を改善したものと考えられる。また、無機硝酸塩摂取は、左室拡張障害やリモデリングに強く関与する動脈波リフレクションや体血管抵抗を軽減させたことから、本物質の摂取による血管拡張が左室駆出率が維持された心不全症例治療に有用である可能性を示唆している。

アンジオテンシン(1-7)作用の男女間での違い

Sullivan JC, Rodriguez-Miguel P, Zimmerman MA, et al: Differences in angiotensin(1-7) between men and women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H1171-76.

高血圧動物モデルでは、雌は雄より血中アンジオテンシン(1-7)レベル高値を示すことが知られている。しかし、同様の現象がヒトでも認められるかは不明である。本研究は、生理的条件下にある健常男女での血中アンジオテンシン(1-7)レベルを比較検討することを目的とした。

ボランティア42名(男性21名、女性21名、19-48歳)を対象とし、血漿中アンジオテンシン(1-7)およびアンジオテンシンIIレベルを測定した。このうち25名に対して、血圧測定を行い、上腕動脈でflow-mediated dilation(FMD、主に血管内皮機能の指標とされている)を評価した。

アンジオテンシンIIレベルには男女差はなかった(およそ80pg/ml)が、血漿中アンジオテンシン(1-7)レベルは女性で有意に高値を示した($P=0.004$ 、およそ男性30pg/ml、女性40pg/ml)。安静時上腕動脈径および最大径、shear rate(= $8 \times$ 血液流速/血管内径)は女性より男性の方が有意に高値であった($P<0.02$)。FMDには男女差はなかった。男性では、アンジオテンシン(1-7)レベルとFMDに正の($P=0.04$)、アンジオテンシン(1-7)レベルとアンジオテンシンIIレベルに負の($P=0.01$)相関を、女性では、アンジオテンシン(1-7)レベルと拡張期血圧に正の($P=0.03$)相関を認めた。

女性は男性に比較し、有意に血漿中アンジオテンシン(1-7)レベル高値を示すことが明らかとなった。さらに、本研究では、アンジオテンシン(1-7)レベル、血管機能および拡張期血圧の相関関係に性差があることも示された。

(参考)アンジオテンシン(1-7)は、アンジオテンシン変換酵素2、アンジオテンシンII2型受容体やMas受容体などのように、古典的アンジオテンシン受容体活性経路と異なる作用を持つことが

指摘されてきた。また、アンジオテンシン(1-7)は、アンジオテンシン II で惹起される心血管及び腎臓への作用と相反する作用を持つことが知られている。本研究結果は、アンジオテンシン II で引き起こされる病態の治療に有用である可能性を持つアンジオテンシン(1-7)の作用に、ヒトで性差が存在する可能性を示唆するものである。

マウスで心エコー検査を用いて左心室収縮能を評価する際に最も適した麻酔薬

Pachon RE, Scharf BA, Vatner DE, et al: Best anesthetics for assessing left ventricular systolic function by echocardiography in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015; 308: H1525-9.

過去3年分の心血管研究に関する主要雑誌をわれわれが調査したところ、マウスの心エコー検査に用いられた麻酔薬では、吸入麻酔薬であるイソフルランの使用頻度が76%と最も多かった。本研究は、イソフルランが、マウスの心エコー検査に最も適した薬剤かどうかを明らかにすることを目的とした。

14週齢のマウスで、イソフルランとアベルチン(2,2,2-トリブromoエチルアルコール)、ケタミンとキシラジン併用、ケタミン単独あるいは無麻酔状態で左心機能に及ぼす作用を調べた。ランダム化交差試験法で、一対体に対してすべての麻酔薬および無麻酔状態が、胸壁心エコーでの左心室機能評価および心拍数へ及ぼす影響を比較検討した。

無麻酔状態に比較すると、いずれの麻酔法でも左室駆出率および心拍数を有意に低下させた。今回検討した麻酔法の中で、心拍数および左室機能に及ぼす影響は、ケタミン 150mg/kg 腹腔内投与が最も軽度(それぞれ-10、-5%程度)で、以下、アベルチン 290mg/kg 腹腔内投与(それぞれ-23、-15%程度)、イソフルラン 3%吸入による麻酔導入後の1-2%での麻酔維持(それぞれ-30、-22%程度)、ケタミン 150mg/kg 腹腔内投与とキシラジン 100あるいは10mg/kg 腹腔内投与の併用(それぞれ-50、-27%程度)と続いた。

本研究結果から、ケタミン腹腔内投与がマウス心エコー検査の際には最も適した麻酔法であることが明らかになった(しかし、本邦ではケタミンは麻酔の取り扱いとなり、その使用には施用免許の取得など煩雑な手続きが必要となる)。これまで用いられてきたイソフルラン吸入は、心機能や心拍数に大きな影響を及ぼすため、これらの検査時にはむしろ好ましくないと考えられる。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下浩之)

II

Euro-ASA レジストリーからみた閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的な中隔心筋焼灼術の長期予後について

Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, et al: Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. Eur Heart J 2016 (Epub ahead of print).

閉塞性肥大型心筋症(HOCM)に対する経皮的な中隔心筋焼灼術(ASA)が報告されて20年が経過したが、ASA後の長期生存率と予後の改善については多くの議論がある。ASA治療後の生存率・予後、全死亡と予後改善の予測因子を明らかにするため、Euro-ASAレジストリーに登録された、ASAを受けた1275人のHOCM患者(58±14歳、49%女性、追跡期間中央値5.7年)を解析した。術中2.2±0.9mlのエタノール注入を行い、術後CK-MB値は141±211 IU/Lまで上昇した。術後30日の死亡率は1%(13人)であり、追跡期間中に13%(171人)の患者が死亡した。術後1、5、10年後の生存率はそれぞれ、98%、89%、77%であった。多変量解析の結果、ASA時年齢、術前の中隔肥厚の程度、術前のNYHA心不全症状、術後最終評価(中央値:術後3.9年)の左室流出路圧較差が、それぞれ独立した全死亡の予測因子であった。ASAにより左室流出路圧較差は67±36から16±21 mmHgへと低下し、NYHA心不全症状は2.9±0.5から1.6±0.7へと改善した。術中のエタノール注入量は術後の左室流出路圧較差の低下を予測していたが、その一方で有害事象である周術期の完全房室ブロックの発生とも関連していた。本試験によりASAはNYHA心不全症状と左室流出路圧較差に対して長期の治療効果を持つことが示され、特に術後の左室流出路圧較差が予後と独立して関連していることが明らかとなった。今後は左室流出路圧較差の改善に重点を置いた治療選択の必要性が示唆された。

心不全リスクは身体活動を行うことで用量依存的に低下する

Pandey A, Garg S, Khunger M, et al: Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: A meta-analysis. Circulation 2015; 132: 1786-94.

心不全患者における身体活動の意義については十分に評価されていない。18歳以上の身体活動と心不全発症について検討した前向きコホート研究についてメタ解析を行った。身体活動は余暇

時間、歩行時間、仕事時間、総身体活動時間について調査した。12 のコホート研究(登録者 370460 人、心不全発症 20203 例、追跡期間中央値 13 年)について解析を行った。身体活動を最大群、中等度群、軽度群、最低群の 4 群に分類したところ、身体活動の最大群(12 研究、登録者 117733 人)は最低群と比較して心不全発症は 30%減少しており、中等度群(10 研究、登録者 131014 人)ならびに軽度群(4 研究、登録者 20564 人)においても最低群と比較してそれぞれ 22%、15%の減少を認めていた。最大群における心不全リスクは、年齢(55 歳以上)・性別・地理的要因(欧州、米国)のサブグループ解析でも変わらなかった。身体活動を MET-分/週で定量評価すると、心不全発症に対して負の相関を示した。ガイドラインで推奨されている最低身体活動(500MET-分/週)は心不全発症を 10%減少させたが、さらに推奨値の 2 倍(1000 MET-分/週)、4 倍(2000 MET-分/週)の身体活動を行うことで、心不全発症リスクはそれぞれ 19%、35%減少した。本研究により身体活動と心不全のリスクは用量依存的であることが示された。心不全リスクを低下させるためにはガイドライン推奨の身体活動を超える運動量が必要となる可能性が示唆された。

肺動脈性肺高血圧症ならびに非手術適応の慢性血栓塞栓性肺高血圧症において運動療法が最大酸素摂取量と血行動態を改善させる効果についての前向き研究

Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al: Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 35-44.

肺高血圧症の患者において運動療法が最大酸素摂取量(peak VO₂/kg)と血行動態指標に与える影響について前向き研究を行った。87 人の肺高血圧症の患者(肺動脈性肺高血圧症 71%・非手術適応の慢性血栓塞栓性肺高血圧症 29%、女性 54%、年齢 56±15 歳、WHO 機能分類 III/IV 84%、薬物治療 53%)を対象に無作為にコントロール群と運動療法群に割り付けた。試験期間中に薬物療法は変更しなかった。運動療法群は入院リハビリテーションプログラムに 3 週間参加し、その後は自宅で最低 15 分/日の運動療法を 5 日間/週の頻度で 12 週間行った。一次エンドポイントは仰臥位運動負荷で測定した peak VO₂/kg の変化とし、二次エンドポイントは運動負荷時の血行動態指標、6 分間歩行距離の変化とした。いずれの指標も割り付

け時と割り付け後 15 週時点での変化を評価した。割り付け後 15 週後の評価で、運動療法群ではコントロール群と比較して有意に peak VO₂/kg の改善を認めていた(割り付け時と 15 週後の peak VO₂/kg の差: 運動療法群 +3.1±2.7ml/min/kg vs コントロール群 -0.2±2.3ml/min/kg, P<0.001)。運動療法群ではコントロール群と比較して、安静ならびに運動時の心係数、安静時平均肺動脈圧、安静時肺血管抵抗、6 分間歩行距離は有意に改善を認めた。安静時ならびに運動時の心係数上昇より、運動療法による右室機能の改善が示唆された。本試験により、適正な薬物療法と併せた低強度の運動療法が肺高血圧症の治療に有用である可能性が示された。

定常流型左室補助装置を装着した患者では拍動流を回復することで交感神経活動が低下する Cornwell WK 3rd, Tarumi T, Stickford A, et al: Restoration of pulsatile flow reduces sympathetic nerve activity among individuals with continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation* 2015; 132: 2316-22.

現在左室補助装置(LVAD)による補助循環は非拍動性のものが主流であるが、非生理的な非拍動流は圧受容体を介して筋交感神経活動(MSNA)を上昇させることが示唆されている。本試験では、定常流型 LVAD 装着患者において、ポンプ速度を低下させ拍動流を回復させたときの MSNA の変化を評価した。対象は定常流型 LVAD(Heartmate II)を装着した 13 人の患者(男性 10 人、女性 3 人; 平均年齢 54±14 歳; 虚血性心疾患 54%)とした。拍動ごとの血圧と微小神経電図を連続的に記録し、動脈圧受容体レベルでの頸動脈超音波検査により収縮期と拡張期間での頸動脈径の変化率や頸動脈壁張力の差分を計算した。LVAD ポンプ速度を 10480±315 回転/分から 8500±380 回転/分まで段階的に低下させたとき、収縮期血圧は有意な変化を認めなかったが、平均動脈圧は低下し、脈圧は上昇した(平均動脈圧: 高回転 86±12 mmHg vs 低回転 73±13mmHg; P<0.01、脈圧: 高回転 17±7 mmHg vs 低回転 26±12 mmHg; P<0.01)。ポンプ速度を低下させることで、超音波指標をもとに計測した頸動脈径の変化率や頸動脈壁張力は有意に増大した。一方、平均動脈圧が低下したにも関わらず、MSNA は低下し(高回転 41±15 バースト/分 vs 低回転 33±16 バースト/分; P<0.01)、脈圧と有意な逆相関を示した。定常流 LVAD 装着患者において、ポンプ速度の低下による拍動流の回復は筋交感神経活動を低下させることが示された。これらの知見が予後にどのように影響するかどうかが今後明らかにする必要

がある。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
福満雅史)

III

駆出率が低下した心不全に対する圧受容器反射刺激治療

Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al: Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 487-96.

血圧が急に上昇すると頸動脈洞が伸展し、求心性迷走神経の電気活動が亢進して、延髄背側の孤束核を興奮させ、延髄尾側の腹外側野 (CVLM) を興奮させる。CVLM ニューロンの軸索は上行し、延髄吻側の腹外側野 (RVLM) のニューロンにシナプス伝達するが、神経伝達物質が抑制性アミノ酸の GABA なので、RVLM ニューロンの電気活動は抑制される。それゆえ、RVLM から下行する心臓、細動脈、腎臓などへの遠心性交感神経活動が抑制されて、血圧はもとの値まで下がる。これが血圧を安定させるための、動脈圧受容器反射というネガティブ・フィードバックシステムである。

これを人為的に適用して、血圧を下げたり、全身への交感神経活動を抑制させようとするのが圧受容器反射刺激治療 (baroreflex activation therapy, BAT) である。「Barostim Neo」という直径 8 ミリくらいの円形電極を、両側ではなく右頸動脈のみに植え付け、右鎖骨下の皮下にジェネレータを埋め込む。ジェネレータで電流、周波数、刺激時間、刺激頻度などを体外から制御できるので、「血圧を十分下げることができて、かつ心拍数をへらし過ぎず、あごの痛みや咳、声の変化などが起きない程度の電気刺激」を患者ごとに設定する。BAT により、治療抵抗性の本態性高血圧患者の血圧を 6 ヶ月低下させることができた、すでに報告されている (Hoppe UC, et al: *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 270-76)。

心不全患者では心臓や他の臓器への交感神経活動が亢進している。本論文は心収縮能が低下した慢性心不全患者を対象として、前向きに BAT の改善効果を調べた RCT である。左室駆出率 35% 未満で NYHA III 度の患者 146 例をランダムに BAT 群とコントロール群に割り付けした。いずれの群も β 遮断薬や ARB など心不全の標準治療は継続した。6 ヶ月継続後の BAT 群はコントロール群と比較して、心機能改善により血圧は高く、quality of life の項目は良く、6 分間歩行の距離は

著明に長かった。BAT 群において、NYHA のクラスが III から II や I へと改善した患者が 55%、III のままだった者が 42% であった。コントロール群ではクラスが改善した患者は 24%、III のままであった者が 67% であった。BAT 群は心不全による入院も少なかった。N-terminal pro-brain natriuretic peptide も有意に低かった。BAT を 6 ヶ月続けることにより心臓および全身の交感神経活動が低下し、心臓の酸素消費量が低下し、心機能を改善したと解釈される。また血管への交感神経活動が低下して後負荷が軽減されたことも心不全改善の機序である。BAT は降圧治療のみならず、心不全治療の新しい方法としても期待される。

レプチンは肥満に関連した血圧上昇を媒介する Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, et al: Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell* 2014; 159: 1404-16.

肥満患者の脂肪組織で産生されるレプチンが昇圧をもたらす、レプチンあるいはその受容体を欠落させると高血圧を呈さないことを、マウスを使って証明した論文である。ヒトでも、レプチンあるいはレプチン受容体が欠落している場合は高血圧にならないことが証明されている。

本研究では、レプチンの血圧や心拍数への作用を解明するために、視床下部背内側核 (DMH, 摂食中枢) のニューロンにパッチクランプ法を施行し、レプチンがその膜電位を上昇させることから、血圧上昇の機序に視床下部背内側核を介することを示した。また、背内側核ニューロンのレプチン受容体への作用を、レプチン受容体拮抗薬やレプチン抗体で阻害することにより血圧が低下し心拍数が減少することも明らかにした。

レプチンが血圧を上昇させること、またその機序として、視床下部ニューロン (摂食中枢ニューロン) を興奮させることによることを証明できた点で、肥満患者の高血圧を説明する病態として意義があると考えられる。

脳室内 (プロ) レニン受容体阻害薬 PRO20 の投与は DOCA 食塩誘発性高血圧を抑制する

Li W, Sullivan MN, Zhang S, et al: Intracerebroventricular infusion of the (Pro)renin receptor antagonist PRO20 attenuates deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 352-61.

脳室内投与した (プロ) レニン受容体阻害薬 PRO20 が、Na 感受性高血圧マウス (deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertension) の血圧を低下させることを証明した論文である。(プロ)

レニン受容体阻害薬が、「アストロサイトから放出されるアンジオテンシノーゲンから、視床下部の室傍核 (PVN) のニューロン表面およびニューロン内部での Ang I (ついで Ang II) へのプロレニンによる変換」を抑えることが降圧の機序であるとしている。この阻害薬が PVN ニューロンの電気活動を抑え、最終的には RVLM ニューロンの電気活動を抑えることが降圧につながった。また培養したヒトの神経芽細胞において、Ca 流入を PRO20 は遮断した。この論文の著者はわたくしどもと同様に PVN ニューロンが RVLM ニューロンの soma に直接シナプス伝達していると考えている。すなわち、PVN ニューロンの soma 内で産生された Ang II が軸索を下行し、シナプス末端で神経伝達物質として放出され、RVLM ニューロンの soma の AT1 受容体に結合し RVLM ニューロンを興奮させると考えている。

脳室内に長期投与した PRO20 は、DOCA-食塩高血圧マウスの視床下部の Ang II 産生を抑制して血圧上昇を抑制した。さらに圧受容器反射の感受性も改善した。

(プロ)レニン受容体阻害薬がマウスだけでなく、ヒトの PVN にも結合することを蛍光染色で証明しており、(プロ)レニン受容体阻害薬が PVN を介して降圧効果をもたらすことを証明した点で興味深い。

尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンはそれぞれに特異的な輸送体を介して酸化ストレスを生成し、RVLM の橋脊髄ニューロンを活性化する
Li W, Sullivan MN, Zhang S, et al: Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience* 2015; 304: 133-45.

慢性腎不全患者は高血圧を合併する頻度が高い。しかし、透析や利尿薬によって細胞外液を除去しても血圧が下がらないことが多い。体液過剰以外の高血圧を生じる明確なメカニズムは不明である。交感神経中枢である延髄吻側腹外側野 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) ニューロンへの尿毒症物質 (尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジン) の作用は、調べられていない。

RVLM ニューロンの膜電位をホールセル・パッチクランプ法にて記録し、尿毒症物質である尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンで灌流して、RVLM ニューロンの膜電位変化を調べた。また免疫抗体法を用いて、RVLM ニューロンにおける、それぞれの尿毒素の輸送体 (URAT1, OAT1, OCT3) の役割を組織学的に探求した。尿毒素による RVLM ニューロンへの影響が、酸化ストレスを介しているかどうかを電気生理学的、組織学的に調べた。

結果として、尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンは、RVLM ニューロンに存在するそれぞれの特異的な輸送体を通じて、RVLM ニューロンを脱分極させた。NADPH oxidase (Nox) 阻害薬 (VAS2870) は尿毒症で亢進した RVLM ニューロンの電気活動を減少させた。RVLM 領域には Nox2、Nox4 が存在し、時には共存することを免疫染色にて示した。結論として、尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンは NADPH オキシダーゼを介して酸化ストレスを生じることにより、RVLM ニューロンの電気活動を亢進させ、腎不全患者の高血圧をもたらしていることを示すことができた。

(防衛医科大学校 腎臓内分泌内科
熊谷裕生、大島直紀)

新著紹介

自律神経とバイオ・バランス反応情報学 —脳の情報も心拍変動 1/f スペクトル解析で—

後藤幸生(福井大学医学部名誉教授)著
真興交易(株) 医書出版部; B5 版 / 168 頁 /
2015 年 3 月発行(本体 5,200 円+税)

著者が長年の臨床と研究において「心拍変動」を解析してきた中で「からだ」は1つの小地球である」という概念にたどりついた1つの哲学的な内容である。

自然界だけでなく体内でも存在する 1/f ゆらぎ現象は、自然界の現象だけでなく病気にも関係しているとされているが、その概念をつかむことは難しい。病気も自然界の現象の一つとして捉え、その測定法を示すとともに、病気への対応の仕方に多くのヒントを与えてくれる一冊である。著者は序文でも述べているように、ヒトの“こころ”を癒やしてくれる最もバランスのとれた周波数構成の音波である 1/f ゆらぎからヒントを得て、体内の特に自律神経系のバランスや生命科学分野でのバランス調整機構を解明するきっかけとしている。

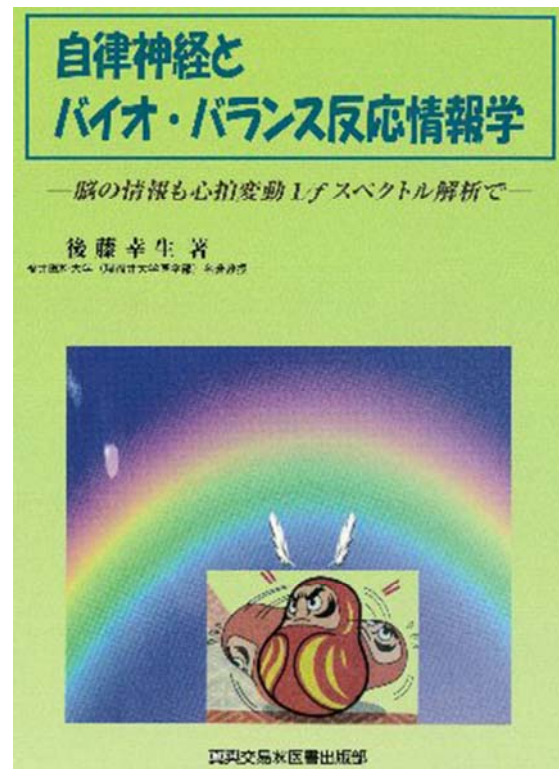
自然界の 1/f ゆらぎ現象がこころ癒やすだけでなく、心臓リズムもこれに同期して心地よいリズムになるようである。例えば森林内や小川のせせらぎなどで聞こえてくる音波は自然界に広く存在する“1/f ゆらぎ音波”として知られており、そこにたたくだけで「こころ」が癒やされ、心臓リズムも同期するというように、体内でも同じく“1/f ゆらぎ現象”として存在するとしている。このことを突き詰めていくと“からだ”は1つの小地球である」との境地に達し、この観点から自然界を見つめ直し、これを診断と治療に生かす1つのヒントとして取り上げた内容であり、これまでの診断学や治療医学とは異なった視点で自然界のなかのヒトを見つめ直すことができる。

これまで、心拍変動(R-R 間隔時間変動)を心拍変動スペクトル解析による低周波成分(LF)と高周波成分(HF)に分けることにより、交感神経や副交感神経活動を読みとろうとしてきた。この心電情報として心拍変動は脳により調節されており、同じく心電情報として得られる脳波の周波数解析にも著者は注目している。

1/f ゆらぎ音波の周波数帯域と心拍変動の周波

数帯域は全く異なることから、1/f スペクトル解析法で算出された“Balance Index”という指標を用いることで、外界の 1/f ゆらぎに共鳴した体内のゆらぎ、すなわち脳及びその脳から信号を受け取っている心拍変動リズムから、気持ち、やすらぎ、感情、リラクセス度、集中度といった“こころ”の動きを読み取ることが出来ることを紹介している。

“1/f ゆらぎリズム”と“バランス”、そして“生体電気”の動きを心臓リズムの解析を通じて読み取る新しい測定手法、すなわち内外のストレスに抗して常にバランスを修正調節している自然治癒力(生命を維持するための生命力)、すなわち Bio-Balance Reaction (BBR) の強弱を心電情報から



分析する手法を解説したものである。

著者は人のからだを“こころ”を有する小地球と表現している。

生命力も含めて、地球上のあらゆるもの、すなわち自然界に生きる動物と植物と繋がっておりバランスの中で成立している。このバランスはヒトの体内のすべての調節系に存在し、特に交感神経を動物性要素、副交感神経を植物性要素として自然界と同じくこの2つがバランスを取っているとしている。

バランスという点では恒常性を保つための生体バランス調節反応 Bio-Balance Reaction (BBR)

についても心拍変動 1/f スペクトル周波数解析法により分析可能としている。

われわれを含めた自然界の全てがバランスの上に成り立っており、病気も含めた生体反応もその一つである。その他生体の様々なストレスに対する反応をバイオバランス反応でみていくことで小地球の不思議に迫っている。

長年、生体防御と生体反応を循環制御の面から捉えてきた著者からのメッセージである。

(福岡大学医学部麻酔科学 山浦 健)

施設紹介

藤田保健衛生大学病院

山下千鶴*、西田修*

はじめに

名古屋駅から名古屋鉄道名古屋本線に乗り、約20分。名古屋市の南東に隣接する豊明市との境に藤田保健衛生大学は位置しています。駅から車で約5分、長閑な田園風景の中に突如現れる緑の要塞が我々の城です(写真1)。1964年、当時極端に不足していた看護師・臨床検査技師を養成する目的で設立され、1984年、名古屋保健衛生大学から藤田保健衛生大学へと名称を変更し、現在では医学部以外にも医療科学部6学科、看護専門学校を併設する医療系総合大学となっています。建学の理念「獨創一理」のもと、「良き医療人」の育成、「独創的な医科学・臨床研究」の発展、「患者さんへの高度先進から終末期までの優しい医療」を目指して歩んできました。大学として社会から求

められている先進的な医療の提供のみならず、地域社会や国内外機関との連携を進めています。大学病院は1435床と日本最大の病床数を誇っています。2015年には50周年を記念し、約750床が入る新病棟および低侵襲画像診断・治療センターが完成しました。我々の活動場所であるICU・HCUは新病棟に場所を移し、手術室は新病棟に10室が増設されました。

麻酔科・集中治療部

藤田保健衛生大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座は2008年3月1日に新規講座として開設しました。初代講座教授として現主任教授の西田修が着任した際には3名での出発でしたが、その後、情熱に満ちた若いスタッフを中心に年々教職員が増加し、開設8年目の現在、30名で精力的に



写真1

*藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座

活動を行っています。

「予定された外傷」である手術から生体を防御するために行う麻酔は、感染、外傷、熱傷など各種侵襲による生体反応から患者を防御する重症患者管理と共通する点が多く、どちらも「侵襲制御医学」といえます。単に手術麻酔にとどまらず、麻酔を核とした全身管理をシームレスに行うことから、教室名を「麻酔・侵襲制御医学講座」とし、付加価値の高いプロ集団としての麻酔科医の育成に努め、集中治療を含めた領域で幅広く診療・教育・研究を行う事を目標としています。

「教育こそすべて ~Education is everything~」を教室理念に掲げ、教育を最も重要視しています。麻酔や集中治療はライフサポートのエッセンスが凝縮されている学問であり、多くの学生、研修医、若手医師をはじめ、種々のメディカルスタッフへの教育が重要な分野といえます。カンファレンス後、麻酔の後など、何時でも何処でも少しの時間を見つけ、上級医が研修医や若手医師に対してミニレクチャーを行い、個々の病態の理解を深めます。上級医も人に教える事を通じて、自分の知識の整理や定着を図ります。一方では、学生や研修医は若手医師に、若手医師は上級医に疑問点を積極的に質問し、それらに根拠をもって答えるために上級医は更なる知識を得る、「逆屋根瓦方式」の教育にも力を入れています。「教えられて育った者は、教えるのが好きになる」との言葉どおり、若手医師も皆教育熱心で、頼もしく育っています。一人の医師が、臨床医として医師人生の中で助ける事のできる患者の数は限りがありますが、教育により我々の考え方が次々と広がっていけば、無限大の患者の救命に関与し得る可能性があることが教育の醍醐味だと考えています。

教室の診療活動としては、23室の手術室における手術麻酔、18床のICUおよびHCU(16床)、周

術期管理センターにおける術前外来、ペインクリニック外来、MET(Medical Emergency Team)活動を中心に行っています。さらに、院内横断的チームであるNST(Nutrition Support Team)やICT(Infection Control Team)においても中心的存在として教室員が活躍しています。

病床数1435床と日本最大の病院である当大学は、23部屋の中央手術室をもち、年間約12000件の手術を行っています。そのうち麻酔科管理症例は約6500件と非常に豊富な症例を誇っています。特にロボット支援下手術は2009年より全国に先駆けて数多く行われ、2015年には3台目のda Vinci Xiも仲間入りしました。その他、脳死腎同時移植や肝移植、心臓血管麻酔、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)をはじめとする各種血管内手術、大学ならではの稀な疾患や高リスク症例など、幅広い症例の管理を行っています。

また、2015年9月には周術期管理センターを開設し、麻酔科医、手術室看護師、歯科、薬剤師、入退院センター、事務職員からなるチームで、術前外来の運用を開始しました。手術前2~4週間程度の時期に外来でリスク評価や他科への相談、追加検査などを行う事により、更に安全な周術期管理が可能となっています。

集中治療部門は、2009年6月、内科系外科系を問わず、年齢を問わず院内の最重症患者を収容するgeneral ICUとして10床で開設され、2015年の新棟への引っ越しによりICU18床、HCU16床に増床されました。新ICUは全て個室で、1部屋20m²と各種機器使用時にもゆったり使える広さを確保し、集中治療加算1を取得しています。また、ICUがhospital in hospitalとして機能するために、ICU内に透視室を作り、膜型人工肺(ECMO)のカテーテル挿入、各種造影検査、経腸チューブ挿入時などに幅広く利用しています(写真2)。

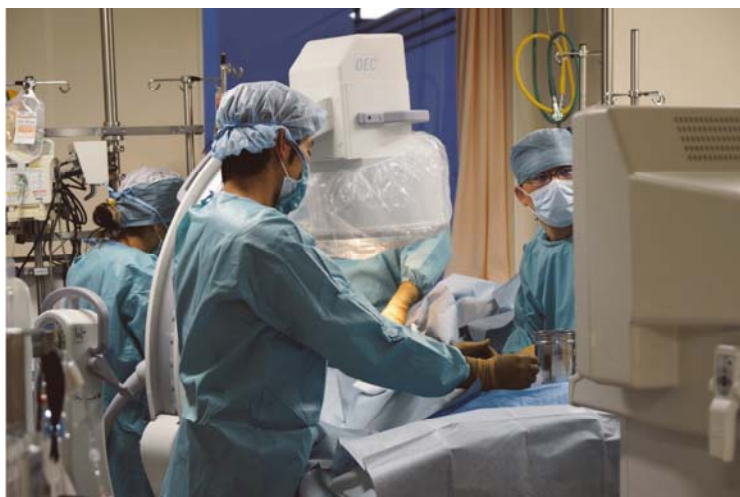


写真2

ICUは麻酔科医によるclosed systemで運用しています。刻々と変化する重症患者の病態に迅速に対応し、治療効果を上げていくには、専門家集団による集学的な適定治療が必須と考えています。そこで、ICU専従医、各科主治医、ICU看護師のみでなく、院内感染対策(ICT)専従医師、薬剤師、栄養サポートチーム(NST)、理学療法士、臨床工学技士、循環器・呼吸器・血液内科専門医などの多部門・多職種が参加し、毎朝のカンファレンスで議論を戦わせます。各専門分野からの意見を加味しながら、ICU専従医がコーディネータとしてチーム医療を集約しclosed systemで継続して治療を行うことで、質の高い医療が可能になると考えています。

われわれのICUでは、急性血液浄化法、経空腸栄養、急性期呼吸リハビリを治療の3本柱としています。これらは互いに有機的に繋がり、相乗的に治療成績の向上に貢献してくれます。さらに、血液浄化施行中の栄養や抗菌薬の投与量設計、ICU医師による喀痰グラム染色による抗菌薬の選択、強力なメドエータ制御としての間欠の高効率血液浄化や、間接熱量計を用いた栄養投与設計、pulmonary ECMOの積極的な施行、FACSによる免疫状態評価など、エビデンスに基づく治療に加えて最先端の治療も積極的に取り入れ、より質の高い診療を実践しています。また、西田は厚生労

働省のECMO研究班の班員として、日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会のECMOプロジェクトに参加しています。地域基幹病院として重症呼吸不全患者の積極的な受け入れとECMOによる治療、さらにはECMOプロジェクトのシミュレーションコースも定期的に開催しています。

また、新ICU内には約100名を収容可能なカンファレンスルームを完備しました(写真3)。災害時にはエキストラベッドとしても機能するように配慮しています。このような充実したカンファレンスルームを持っているICUは他には例を見ないと自負しております。定期的にエキスパートの先生にお越しいただいて開催している「侵襲制御医学セミナー」は毎回大好評で、時には立ち見が出る事もあります(写真4)。さらに、「教育こそすべて」の教室理念が示す通り、抄読会、輸液・電解質・酸塩基平衡の基礎、敗血症診療、グラフィックを用いた人工呼吸管理、急性腎障害と血液浄化の理論と実践、Critical care nutritionなどの基本セミナーや、院内ECMOシミュレーション研修などの多職種チーム医療教育など多くの勉強会も開催しています。各種勉強会は可能な限り若手医師が担当し、知識の習得や固定化に努めています。

これらの臨床経験や研究は、国内外で積極的に情報発信することを推進・支援しています。特に

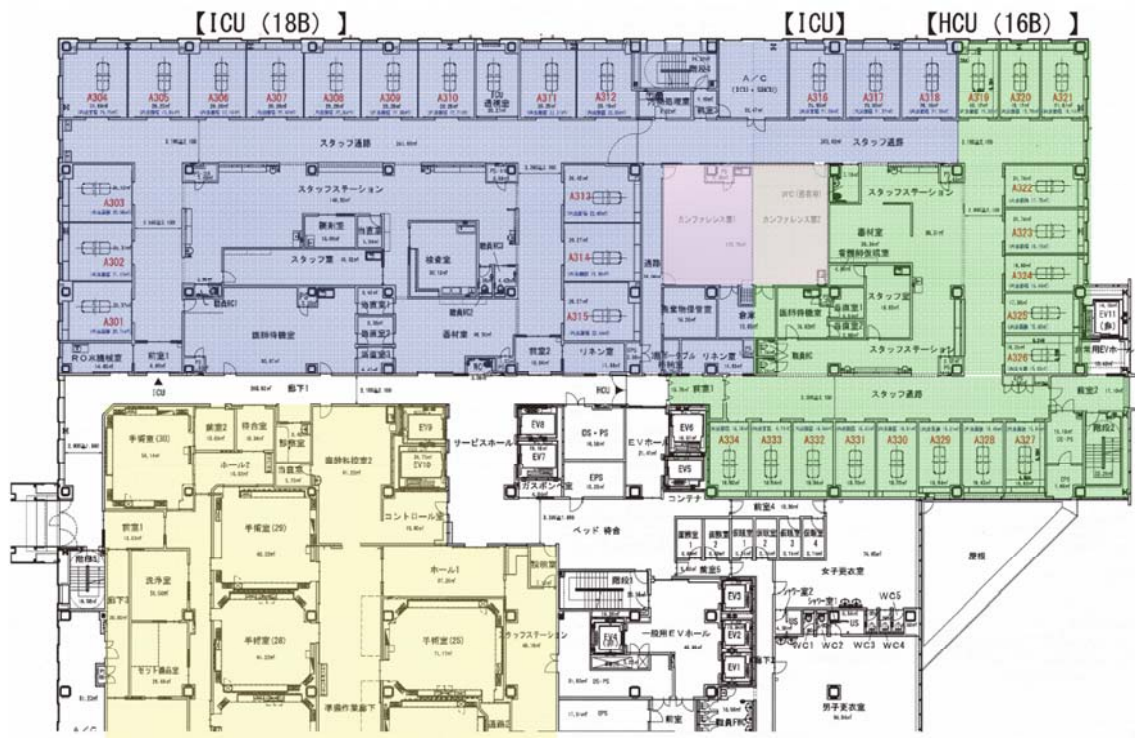


写真3 新病棟3階フロアの平面図

青：ICU(18床)、緑：HCU(16床)、桃：ICUカンファレンスルーム、黄：手術室(23室)



写真 4

近年では国際学会への発表に重点をおいています。米国集中治療学会においては、2015年、2016年と2年連続でAwardを受賞することができました。

長時間手術や過大侵襲手術、各種重症患者における侵襲時には、過剰な免疫応答を制御する必要があります。そこで研究分野としては、侵襲と免疫を調整・制御することを目指し、臨床と基礎をつなぐ「橋渡し研究」を主体に取り組んでいます。血液浄化療法における膜の基礎的検討、新規免疫制御システム作り、免疫と凝固などの主題を中心に、基礎実験および豚を用いた実験を行っています。また、国内外の多施設共同研究や治験にも多

く参加し、集中治療領域の発展へ貢献すべく邁進しています。

今後の展望

2年後には新新棟が竣工予定であり、1435床すべてが新しい病院に生まれ変わります。麻酔科医の役割は、手術室やICU、ペインクリニックのみでなく、MET、NST、医療安全対策、感染制御など、院内の重要な部門において益々広がってくると思われま。今後も付加価値の高いプロ集団としての麻酔科医の育成に努め、世界に通用する集中治療、周術期管理、基礎研究ができる環境を作り上げていきたいと考えています。

薬剤紹介

デベルザ

加 来 浩 平*

はじめに

糖尿病治療目標達成に、安全性と有効性を兼ね備えた薬剤による薬物治療は欠かせない。近年、内臓脂肪型の肥満を基盤としたメタボリックシンドロームを背景に、2型糖尿病発症例が増加している。肥満2型糖尿病患者の増加は、我が国の糖尿病治療のあり方に大きな変革を求めている。昨年来、新規経口血糖降下薬としてSGLT2 (Sodium/glucose co-transporter 2: ナトリウム/グルコース共役輸送担体) 阻害薬が臨床に登場し、2型糖尿病薬物治療に新たな手段が加わった。インスリン作用に依存しない新規作用機序を有する本薬は、選択的に SGLT2 活性を阻害し尿糖排泄を促進することで血糖を低下させる。またエネルギーロスに伴い体重減少効果も大きな特徴といえるが、安全性について留意すべき点も多々ある。しかし血糖低下作用のみならず、体重や種々の代謝異常は正に効力を発揮する本薬に寄せる期待は大きい。我が国では、既に6製剤が上市されているが、ここでは我が国で創薬・開発され、発売からほぼ2年が経過したトログリフロジン(デベルザ)について概説する。

選択的 SGLT2 阻害薬デベルザの作用機序と代謝への影響

選択的 SGLT2 阻害薬は腎尿細管起始部に存在する SGLT2 を選択的に阻害し尿糖排泄を促進させて、血糖低下効果を発揮する新規経口血糖降下薬であり、その作用はインスリン作用に依存しない。この作用メカニズムはすべての SGLT2 阻害薬に共通したものであり、基本的に作用機序についての製剤間での差別化はできない。一方で薬物動態や SGLT2 への選択性については、若干ながらそれぞれの製剤で異なる。デベルザは同クラスの他の製剤と比較して、半減期が短く SGLT2 選択性が比較的高いとされている(表1)。しかし、この差異が臨床効果にどの程度反映するかについては定かではない。したがって、至適1日投与量は異なっても薬効薬理上の特性は全 SGLT2 阻

害薬に大差はないと考えるべきであろう。

A. 血糖降下の作用機序

腎糸球体から濾過されたグルコースは、近位尿細管において99%以上が再吸収され、主にその役割を担うのが SGLT2 であり健常人では約90%の糖を再吸収し、残る10%が SGLT1 で再吸収される。2型糖尿病患者では SGLT2 および SGLT1 の発現及び活性が増加している¹⁾。選択的 SGLT2 活性阻害により SGLT1 活性亢進がみられ糖再吸収能は高まるが、糖尿病状態では70~100g/日の尿糖排泄がある。本薬の血糖降下作用は短期的には尿糖排泄によってもたらされるが、同時に見られるエネルギーロス(300kcal/日程度)による体重減少は、主に内臓脂肪の減少を伴い、長期の血糖コントロールに寄与するものと考えられる。

B. 代謝改善効果

SGLT2 阻害によって速やかな肝での糖新生作用の亢進がみられる^{2,3)}。尿糖排泄亢進が生体に与える影響については、SGLT2 阻害薬が筋インスリン感受性亢進と同時に内因性グルコース産生(EGP)を亢進させ、グルカゴンレベル上昇を惹起することを明らかにされている²⁾。また SGLT2 阻害薬の糖代謝に及ぼす急性、慢性効果を検討した結果、EGP 亢進と食後にも関わらずグルカゴンレベルの上昇を認めている³⁾。グルカゴン上昇と EGP 亢進は、SGLT2 阻害薬の血糖降下作用に対する代償的な作用とも考えられるが、SGLT2 阻害による SGLT1 活性増加も合わせて考えると、尿中への過剰なエネルギーロスを防ぎ低血糖を防止する役割を果たすともいえる。これらの代謝への影響は、本製剤の血糖低下効果のメカニズムを理解する上で重要である。

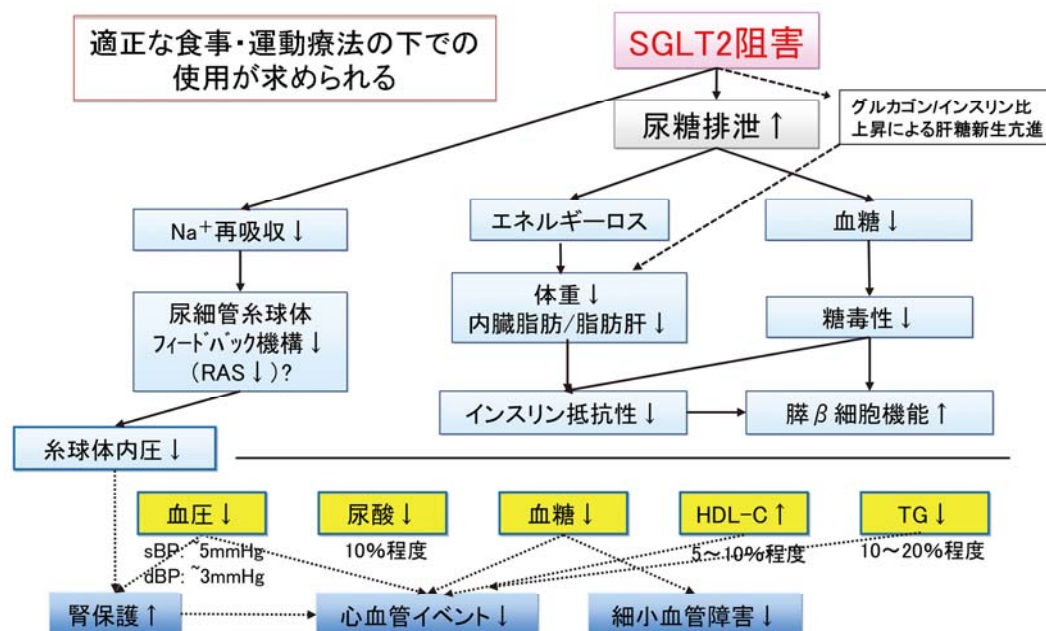
血糖改善作用以外の代謝改善効果として、肝糖新生作用亢進に伴う中性脂肪低下、HDL-コレステロール増加といった脂質プロファイル改善効果、内臓脂肪減少等によると思われる血圧低下作用、さらに機序は不明であるが血清尿酸値の低下もみられる。糖毒性改善と内臓脂肪減少によるインスリン抵抗性改善に加えて膵β細胞機能保護効果が期待できる(図1)。特に膵β細胞機能保護

*川崎医科大学総合内科学1

表1 各種 SGLT2 阻害薬の比較：薬物動態及び選択性

	カナ グリフロジン	ダパ グリフロジン	エンパ グリフロジン	イブラ グリフロジン	トホ グリフロジン	ルセオ グリフロジン
用量 (全て1日1回)	100mg	5mg, 10mg	10mg, 25mg	50mg, 100mg	20mg	2.5mg, 5mg
生物学的 利用能	65%	78%	—	90%	98%	>90%
最高血中濃度 到達時間	1.0時間	1.0時間	1.25-2.5時間	1.4時間	0.75時間	1.1時間
半減期	10.2時間	12.9時間	8-12時間	11-15時間	5-6時間	9-10.5時間
蛋白結合率	98%	91%	—	95%	83%	96%
代謝経路	グルクロン酸 抱合体	グルクロン 酸抱合体	—	グルクロン 酸抱合体	カルボン酸体 >>ケトン体, M1-AG体	グルクロン 酸抱合体
未変化体尿中 排泄率	<1%	1.6%	23%	0.9%	16%	4%
代謝酵素	UGT1A9 UGT2B4他	UGT1A9他	-	UGT2B7> 2B4>1A9	CYP2C CYP4A他	CYP3A4/5 UGT1A9他
排泄経路 (尿、糞便)	52:33	75:21	-	66:33	76:21	50:50
SGLT2/SGLT1 選択性	290	610	1100	860	2900	1600

各製剤の添付文書等から著者作成



加来浩平: 診療と新薬 50 (7): 607-614, 2013より一部改変

図1 SGLT2 阻害薬による代謝改善作用(概念図)

に優れた効果を発揮するが、比較的短期間投与でも見られることは糖尿病モデル動物を用いた我々の検討で明らかである⁴⁾。

C. 作用機構に基づく問題点

一方で、尿糖増加は安全性の面での潜在的リスク増加にもつながる。低血糖や尿路感染症等に加えて、利尿亢進による体液量減少に伴うリスク、肝糖新生作用亢進によるケトン体産生増加などは、場合によっては脳梗塞発症や糖尿病性ケトアシドーシスといったリスクにもなりかねない。また痩せの患者における体重減少は筋肉量減少をきたし、特に高齢者等ではフレイルを助長しかねない。本製剤服用開始時には一日に約300ml程度の尿量増加があるといわれており飲水指導が欠かせないが、特に利尿薬使用時には注意を要する。さらにビグアナイド薬による乳酸アシドーシスの発症には脱水が引き金となるケースが多く、本製剤の併用時に摂食不良や代謝状態が悪化した場合には直ちに服薬中止すべきである。以上の安全性の問題は作用機構に基づくものであり、ハイリスク者を予め予測することは十分に可能である。

デベルザの臨床効果

A. 血糖改善効果

海外で使用可能なSGLT2阻害薬3製剤による2型糖尿病患者対象臨床試験のメタ解析では、HbA1c値の変化量はプラセボと比較して単独療法で平均-0.79%、他の血糖降下薬との併用で平均-0.61%、全体で平均-0.66%と優れた血糖改善効果が認められている⁵⁾。

一方、国内実施トホグリフロジン(デベルザ)のプラセボ対象2重盲検第3相試験結果では、承認1日用量20mgの24週間投与でHbA1c変化量は-0.99%(ベースライン8.35%)、空腹時血糖変化量は-36mg/dl、食後2時間血糖変化量は-71mg/dlであった⁶⁾。血糖レベルが高いほど尿糖排泄量は増加し、血糖改善の程度は大きくなる。また血糖改善効果は腎機能障害の程度が強いほど減弱する。海外ではeGFRが45未満の症例では適応になっていない。日本人におけるSGLT2阻害薬の血糖低下効果はベースラインの数値にもよるが、HbA1c8%の場合でHbA1c値を0.7~0.8%程度、空腹時血糖値を25~30mg/dl程度、食後2時間血糖を50~60mg/dl程度低下させると考えられる。既存の血糖降下薬のいずれとの併用においても、単独療法と同程度の有効性が示されている⁷⁾。

ちなみに実臨床下での有効性の目安として、トホグリフロジンによる高齢者特定使用成績調査中間解析結果をみると、対象患者1,535例のうち有効性解析対象者1,395症例の投与3ヶ月後の

HbA1cの低下量は-0.44%(ベースライン値7.65%)であり、高齢患者においても十分な有効性が確認された⁸⁾。

有効性は比較的長期間持続する。海外でのメトホルミンとダパグリフロジン10mg/日の併用試験では、102週後のHbA1c低下はプラセボ群で+0.12%に対し、実薬群で-0.30%と有意な改善をみた⁹⁾。本邦では1年間の成績であるが、有効性はいずれの製剤でも持続していた。

B. 体重減少効果

尿糖排泄促進効果により、余剰エネルギーを喪失させ体重減少をもたらす。我が国で実施されたトホグリフロジン第3相臨床試験では、24週間投与後で68kgから平均-2.85kgの減少をみている⁶⁾。投与開始時は主に体液量減少が、その後はエネルギーロスが寄与すると思われる。体組成の変化については、海外の成績では主に脂肪の減量であり、内臓脂肪量と皮下脂肪量ともに減少する一方、除脂肪体重も減少する¹⁰⁾。体重減少に伴い過食傾向は見られる場合があり、適正な食事療法の指導が重要である。また食事指導にあたっては、極端な糖質制限を避けるように指導することも大事である。

C. 降圧効果

インスリン抵抗性および高インスリン血症の改善による尿細管からのナトリウム再吸収増加の抑制と少なくとも一部は浸透圧利尿による尿量増加に伴い降圧をもたらすと考えられる。メタ解析の報告では、プラセボと比較してSGLT2阻害薬単独療法で収縮期血圧は-3.77mmHg、拡張期血圧は-1.75mmHgと血圧降下を認めた⁵⁾。国内のトホグリフロジン臨床試験ではプラセボとの差は収縮期で-4.4mmHg、拡張期で-2.7mmHgであった⁶⁾。

D. 脂質代謝への影響

概してSGLT2阻害薬投与によってHDL-コレステロールの上昇、空腹時TG値の有意な低下が我が国の臨床試験において認められた¹¹⁾。我が国の臨床試験ではLDL-コレステロール値の有意な変化は認めないが、海外の試験では上昇をみるものが多い。SGLT2阻害薬による脂質代謝への影響は、肝糖新生作用亢進、内臓脂肪減少を介したものと考えられる。

E. 尿酸代謝への影響

ダパグリフロジンの海外での多施設共同試験の結果では、用量依存的な血清尿酸値低下効果が示されている¹²⁾。本邦におけるトホグリフロジンの臨床試験では、尿酸値は-0.4~0.5mg/dlの減少をみている⁶⁾。高インスリン血症の改善と浸透圧利尿の促進に伴う尿酸排泄増加が寄与する可能性があるが、正確な機序は不明である。

SGLT2 阻害薬の安全性

既述のように安全性の問題は作用機構に基づくものであり、ハイリスク者を予めトリアージすることは十分に可能であり、これが副作用の回避につながることを銘記すべきである(表2)。

A. 低血糖

海外のメタ解析で、低血糖のリスクはプラセボとのオッズ比で 1.28 (95%CI: 0.99~1.56)、スルホニル尿素(SU)薬を除いた他の糖尿病治療薬との併用で 1.01 (95%CI: 0.71~1.26) といずれも有意差はなかった⁵⁾。しかし SU 薬やインスリンなど低血糖リスクのある薬剤との併用投与時には低血糖の報告が増加しており、注意が必要である。

B. 体液量減少

尿糖排泄に伴う高浸透圧利尿で尿量は増加する。その量は 300ml~500ml/日程度と考えられ、特に服用開始後の数日間は顕著になり易いと言われている。その後の尿量は飲水量によって規定されるいわゆる水利尿と考えてよい。しかし高齢者糖尿病などの脱水に陥りやすい患者あるいは利尿薬使用患者では、投与に際して注意が必要と考えられる。Ht 値や BUN/Cr 比は、開始後から投与中は若干の上昇は認めるものの安全性に関わるほどのものではない。

C. 尿路・性器感染症

尿中グルコース濃度が高くなる事に起因する尿路感染症や膣カンジダ症などの性器感染症のリスク増加が懸念されている。海外での臨床試験では頻度の高い副作用として報告されており、特

に女性に比較的多くみられている⁵⁾。我が国の臨床試験では海外ほどの有意な結果は得ていない^{6,7,11)}。

D. ケトン体上昇

肝糖産生が亢進し脂肪酸利用が進むためケトン体産生が促され、血中の総ケトン体が平均 0.1~0.2mmol/L 程度増加する。そのため内因性インスリン分泌不全の糖尿病患者に不用意に用いられると、容易にケトアシドーシスを引き起こす可能性があり注意が必要である。

E. 痩せの患者における体重減少

やせ型高齢患者では筋肉量の減少、さらにはサルコペニアも懸念されるため投与には慎重を期すべきである。

F. その他

全死亡については、海外のメタ解析で SGLT2 阻害薬とプラセボおよび他の糖尿病治療薬との間で有意差はなく、SGLT2 阻害薬による重篤な有害事象のオッズ比は 0.90 (95%CI: 0.72~1.13)、心血管イベントのオッズ比も 0.89 (95%CI: 0.70~1.14) と有意差は認めなかった⁵⁾。循環器系への影響の明確なエビデンスはないが、健常者を対象としたダパグリフロジンおよびエンパグリフロジンの QT/QTc 試験が実施されており、SGLT2 阻害薬は QT を延長しない事は確認されている。

G. 我が国におけるトホグリフロジン高齢者特定使用成績調査の結果

高齢者を対象としたトホグリフロジン前向き観察研究では、概して臨床試験で見られた安全性プロファイルと大きく異なる事象は認めていな

表2 SGLT2 阻害薬(デベルザ)の適応

1) 推奨できないケース
・明らかな腎機能低下者
・尿路性器感染症を繰り返す者
・インスリン依存期である(インスリンとの併用が必要)
・痩せが顕著、栄養状態不良
・肝機能障害進行例(肝硬変非代償期など)
2) 注意を要するケース
・利尿薬服用中
・高齢で罹病期間が長い
・SU薬の無効例
3) 対象になりうるケース
・内因性インスリン分泌能が保たれている(インスリン非依存期)
・栄養状態が良好又は普通
・既存薬で効果不十分
4) 特に適するケース
・非高齢者の肥満患者(メタボリックシンドローム合併例)

適応症は2型糖尿病

(著者作成)

い⁸⁾。特に高齢者で問題になる脳・心血管疾患の発現は、3ヶ月間の観察で5例の報告が見られた。一般の糖尿病患者における発症頻度と比較しても、また対象患者の30%以上が75歳であったことを考慮すると決して多い数字ではなかった。

低血糖は11例(0.73%)で報告があったが、多くはインスリン、SU薬との併用例であった(11例中9例)。体重減少は平均67.5kgから65.6kgと-1.9kgの変化であったが、BMIが大きいくほど減少量も大きいことが明らかであり、臨床試験で見られた傾向と変わりはない。しかしBMI 22未満の症例でも-1.21kgの減少を見ており、痩せが顕著な症例への投薬は筋肉量の減少によるフレイルの助長をさけるためにも慎重さが求められる。

デベルザの適応症例と臨床上のポジショニング

SGLT2阻害薬デベルザはインスリン分泌やインスリン作用に依存しない経口血糖降下薬であり、理論的には2型糖尿病の発症早期から進行期に至るまで単独でも併用でも血糖改善が期待できる薬剤である。しかし同時に安全性の面から、特に非肥満の高齢者あるいはインスリン依存期の症例での使用は慎重を期すべきであろう。一方、同効薬のエンパグリフロジンによる心血管アウトカムトリアルであるEMPA-REG試験の結果は、1次エンドポイントである3P-MACE(心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中)をプラセボと比較して有意に抑制し特に心血管死のリスクを顕著に減少させるというものであった¹³⁾。2.6年の投薬期間であったことから、その主なメカニズムとしては、血糖低下や脂質改善による抗動脈硬化作用によるものではなく、体液量減少、

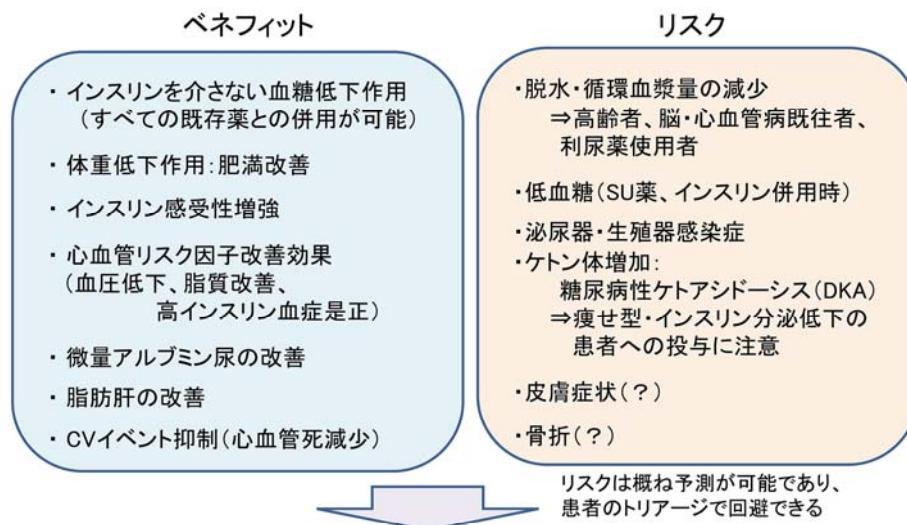
体重減少、脈拍増加を伴わない血圧低下、尿酸減少などが心保護に働いたものと思われる。心不全による入院リスクも顕著に低下したこともそれを裏付けるものである。

EMPA-REGの対象が全て心血管疾患既往例であったことから、2次予防対策としてSGLT2阻害薬の早期使用は当然議論されるべきであろう。しかし1次予防薬としてあるいは血糖降下療法の第一選択薬としての有用性については、今後のさらなる検討が必要と思われる。

トログリフロジンの臨床試験のサブ解析は、脂肪肝(NAFLD、NASHを含む)の改善効果あるいは腎機能の改善効果を示唆するものであった。特に尿蛋白の減少は、早期腎症における微量アルブミン排泄抑制だけでなく顕性腎症期におけるアルブミン尿も半減させることが明らかになった(2015年欧州糖尿病学会にて発表)。今後は、糖尿病性腎症治療薬としての可能性も期待されることである。ベネフィット、リスクの観点からSGLT2阻害薬の一般的な特徴を図2にまとめた。

おわりに

SGLT2阻害薬デベルザが持つ多彩な代謝改善プロファイルから、血管イベント抑制といった臨床エンドポイントの達成に利する可能性は大いに期待される。加えて腎機能保護、脂肪肝是正、 β 細胞保護効果など多面的な効果は、既存糖尿病治療薬にはない大きな魅力である。安全性については医薬品医療機器総合機構(PMDA)の要請に基づく、高齢患者での特定使用成績調査の中間解析結果は何れの製剤においても臨床試験で得られたデータとの齟齬は認めていない。しかし、本



腎不全のない自己管理が可能な2型糖尿病患者

(著者作成)

図2 ベネフィット・リスクでみたSGLT2阻害薬の特徴

薬の安全性プロファイルは既存薬とはかなり異なるものである。ここで重要なことは、SGLT2阻害薬による副作用は大部分が予見可能であるという点である。すなわち使用にあたって患者のトリアージを行うことで、副作用の回避は十分に可能であり、むしろ使いやすい薬剤とも言える。

わが国の SGLT2 阻害薬の使用頻度は諸外国に比し、かなり低いと言われている。患者にとって真の有用性を発揮する可能性が高い本薬の今後に大いに期待したい。

文 献

- 1) Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al: Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-34.
- 2) Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al: Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-14.
- 3) Ferranini E, Muscelli E, Frascerra S, et al: Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508.
- 4) Okauchi S, Shimoda M, Obata A, et al: Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic β -cells in obese type 2 diabetic db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470 (3): 772-82.
- 5) Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
- 6) Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al: Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13(1): 65.
- 7) Tanizawa Y, Kaku K, Araki E, et al: Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(6): 749-66.
- 8) Utsunomiya K, Shimmoto N, Senda M, et al: Japanese Study of Tofogliflozin with type 2 diabetes mellitus Patient in observational study of ELderly (J-STEP/EL): a 12-week interim analysis. *J Diabet Invest* 2016.
- 9) Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al: Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 159-69.
- 10) Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020-31.
- 11) Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycemic control: a phase a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 432-40.
- 12) Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-33.
- 13) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-28.

機器紹介

Rainbow アコースティック呼吸モニタリング

鈴木 利 保*

はじめに

病院内の心肺停止の多くは呼吸器が原因であることは良く知られており¹⁾、急性期病院で14,000名以上の心肺停止の患者を対象に行った後ろ向き研究では、実に44%が呼吸に起因した心肺停止であったとされる²⁾。周術期医療においては、筋弛緩薬拮抗後の残存筋弛緩(Train Of Four比0.9未満)の発生率は、約3-50%で認められると報告されている³⁾。機械式IV-PCA(IV Patient-Controlled Analgesia)使用時のオピオイドの有害インシデントは0.25%であり、インシデントの34%が過鎮静や呼吸抑制などの患者に悪影響を与えており、呼吸停止症例も見られたといわれている⁴⁾。そのために、APSF(Anesthesia Patient Safety Foundation)は、オピオイドを受ける全ての患者においてSpO₂と換気の連続監視の実施を勧告している⁵⁾。本邦においては手術室以外の非挿管患者に対する鎮静症例が増加し、鎮静薬の過量投与による呼吸抑制や呼吸停止、中には心停止に至る例も報告されている^{6,7)}。このような有害事象の多くは、呼吸抑制の可能性のある薬剤を投与された非挿管患者の管理を麻酔科医以外が管理している側面もあるが、信頼に足る呼吸モニターがないことが原因の一つと考えられる⁸⁾。呼吸数は、重要なバイタルサインの一つであるにもかかわらず、人的な呼吸数測定は断続的で、信頼性に欠けるとされている。連続的な測定方法もあるが、その正確性に疑問があるか、患者への負担が大きいなどの限界がある。新しい呼吸数モニターであるMasimo Rainbow アコースティック呼吸モニタリングは、集積化音響トランスデューサを内蔵する革新的な粘着式センサを患者の頸部に装着し、SpO₂と同時に測定することで、呼吸のパターン(呼気・吸気)を識別、非侵襲的・連続的に呼吸数(RRa)を測定することが可能である。本稿では、従来の呼吸モニターの問題点とMasimo Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの原理、有用性について解説する。

酸素化のモニター SpO₂

現在、鎮静時のパルスオキシメータは欠くことのできないモニターである。しかしパルスオキシメータから得られるSpO₂は換気のモニターではなく酸素化のモニターである。特に酸素を投与されている患者ではSpO₂は換気の遅延指標となるとされている^{9,10)}。SpO₂が低下するのは呼吸停止から1-2分もの時間を要する事が報告されている^{9,10)}。一般的に呼吸停止から4-5分後には心停止に至るとされているので、SpO₂の低下から心停止に至るまでの時間はわずか1-2分である。図1は、換気量の低下とPaCO₂、SpO₂の関係を示す。ルームエアの状況下では、換気量の低下(無呼吸)によってPaCO₂は上昇しSpO₂は鋭敏に反応し、数値は低下している。しかしながら、酸素投与下では、SpO₂の反応は緩慢であり、低換気による高二酸化炭素血症の状態においても、SpO₂は90%台を表示し、SpO₂が下降する時にはすでに呼吸停止、もしくは呼吸状態悪化となって発見される可能性もある^{9,10)}。そのため術後鎮静時の安全対策としては、SpO₂に加えて無呼吸や呼吸数の変化を検出し、早期対応を行うことが不可欠である。

呼吸モニター

自発呼吸を有する患者の呼吸数を計測するモニターは人的測定法を含めて現在4種類存在する。

A. 人的測定法 Manual Method

呼吸数の測定は、フィジカルアセスメントの一つとして、胸壁の動きを数える方法が最も一般的である。視診としては胸郭運動の速さ、吸気呼気の時間比、胸郭と腹部運動、左右胸郭運動の優位差、位相差などがある。一方胸郭運動があっても呼吸しているとは限らない。患者の口元に検者の手をかざし呼気ガスを認知することも重要である。しかしこれらの観察には技術が必要であり、標準化することは極めて難しい。この人的測定法は急性期医療の現場や人員の少ない一般病棟で行われているが、持続性に欠けることに加えて信頼性に欠けることが報告されている^{11,12)}。急性期

*東海大学医学部医学科外科学系麻酔科

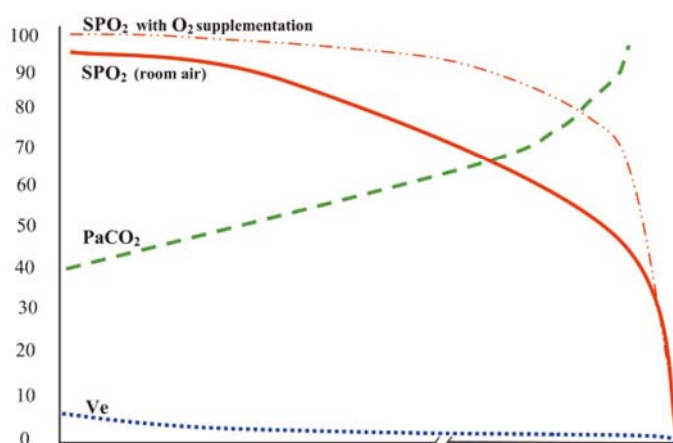


図1 換気量の低下と PaCO₂、SpO₂の関係(文献9より引用)

医療の一般病棟看護師を対象とした呼吸に関するアンケート調査では、86%の看護師が術後の患者が正常に呼吸しているか不安と回答しており、93%が換気のモニターが必要と考えている¹³⁾。

B. インピーダンスニューモグラフィ Thoracic Impedance Pneumography

インピーダンス法では胸部に貼った心電図電極に高周波の電流を流し、電極間のインピーダンス(交流電気回路における電気抵抗)の変化を検出して、呼吸状態や呼吸数を観察可能とする方法である。吸気時には肺胞内に空気を取り込まれてインピーダンスが高くなり、呼気時には空気が排出されてインピーダンスが低くなるため、変化を計算することにより呼吸数の計測が可能である。この方法の利点は、専用のセンサを必要とせず、心電図の電極を共用するため手軽である。しかしながら呼吸そのものを直接測定しているわけではなく、心電図電極の位置、体動やアーチファクトなど呼吸以外の胸壁の動きなどにより測定値が不正確になる傾向がある^{14,15)}。もう一つの限界は胸壁の動きはあるが、実際には換気されていない閉塞性無呼吸に反応しにくいことにある。

C. カプノグラフィ Capnography

カプノグラフィは、中枢性無呼吸、閉塞性無呼吸、混合性無呼吸に感度が高く、優れたモニターである¹⁶⁾。気管挿管中の患者の呼吸パターンは明瞭で空気の混入がないため、カプノメータによる呼吸数の測定は容易である。しかし、非挿管患者の換気を監視する場合には鼻腔カニューレが必要となる。鼻腔カニューレは患者への負担が大きく、鼻腔カニューレの閉塞や固定のずれなどに常時対応しなければならないなど、看護スタッフの仕事量も増加し、カプノグラフィによる連続的な呼吸数測定には限界がある。また、サンプリングカニューレに空気の混入があれば、呼気終末の測定値には大きな誤差が生じる。小児患者を対象に PACU(Postanesthetic Care Unit)で行われた研究

では、被験者16名のうち14名に、早期のカニューレ固定のずれが見られたことが報告されている¹⁷⁾。手術室における自発呼吸下鎮静では、口腔内手術を除けば、酸素マスク下の患者の口元に EtCO₂のサンプリングチューブを挿入する、あるいはサンプリングポート付き経鼻カニューレを用いて、呼気ガス波形から呼吸の有無の確認が可能である。一方口腔内手術や消化器内視鏡検査、内視鏡手術における鎮静では口腔内が術野になるため使用することは難しい。加えて消化器内視鏡鎮静では二酸化炭素を使用するので呼吸数とはもかく EtCO₂値は参考にならない。

D. Rainbow アコースティック呼吸モニタリングによる測定法

1. Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの原理

Masimo Rainbow アコースティック呼吸モニタリングは、集積化音響トランスデューサを内蔵する粘着式センサを患者の頸部に装着し、SpO₂と同時に測定することで、呼吸のパターン(呼気・吸気)を識別、非侵襲的・連続的に呼吸数(RRa)を測定することが可能である(図2)。アコースティック呼吸センサは、吸気中と呼気中に発生する乱流が生み出す上気道の音響信号を検出する。図3は、音響信号のサンプルで、連続した呼吸サイクルを示す。呼吸サイクルは、1対のエンベロープによって構成され、最初のエンベロープは吸気、次のエンベロープは呼気を示している。

音響信号の振幅は、呼吸の強さ、センサの位置、気管から頸部の皮膚・筋肉を通してセンサへ到達する音の伝導状況に関係している。体表面とセンサの機械的結合は、周辺ノイズから呼吸音信号を分離する役割を担っている。信号処理アルゴリズムは音響パターンを呼吸サイクルに変換し、呼吸数を算出する。Rainbow アコースティック呼吸モニタリングのアルゴリズムは、頸動脈の拍動や発声、咳漱、周辺ノイズなどの生体信号、さらにい



図2 Masimo Rainbow アコースティック呼吸モニタリング

患者の頸部に小型音響センサを装着することにより、吸気・呼気時の上気道の音響信号を検出し、リアルタイムに呼吸の有無、呼吸数(RRa)の連続的モニターが可能である。このモニターの利点は呼吸数と SpO₂ を同時に測定することにより、換気と酸素化を同時にモニターできることにある。両者のアラームの上限、下限を設定することで、速やかに呼吸抑制対策が可能となる。



図3 呼吸周期とアコースティック呼吸波形

音響信号が示す呼吸サイクル。基線の周辺ノイズ信号に比べ、呼吸時のエンベロープの強さが分かる。

びきや喘鳴などの呼吸と同調する信号を呼吸パターンと識別し、信頼性の高い測定値を生み出す。アルゴリズムは、周辺ノイズと比較した呼吸信号の強さを絶えず測定している。浅呼吸(hypopnea)で信号の強さが最小閾値を下回るような場合、アルゴリズムは自動的に呼吸数をゼロと認識し、アラームを作動させる。音響波形振幅は、他の生理的測定値に関して患者間の比較を妨げる様々な因子の影響を受けているが、同一患者における変化は一回換気量の変化のような相対的な生理的变化を示す。センサの装着は簡単で患者の負担も軽く、従来のカプノグラフィよりも装着しやすく、患者の QOL を維持したまま高い精度の計測が可能である。

2. Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの実際

図4左に Masimo 社製 Radical-7®を示す。測定できるモニターは SpO₂、RRa のみならず、灌流指標(PI)、脈波変動指標(PVI)、メトヘモグロビ

ン濃度(SpMet)、カルボキシルヘモグロビン濃度(SpCO)、トータルヘモグロビン濃度(SpHb)等の測定が可能である。下段にアコースティック呼吸波形が表示されており、呼吸数や呼吸パターンなどが容易に観察できる。右は最新の脳機能モニター Root® with SedLine®を示す。Root は上記の指標に加えて、患者状態指標(PSI)、左右のスペクトルエッジ周波数(SEF)やサプレッション比(SR)、筋電図(EMG)やアーチファクト(ARTF)に加え、EEG 波形、DSA (Density Modulated Spectral Array) 表示で左右の脳の活動をカラー表示している。これらが全て同じ画面で表示されており、患者状態を多角的に確認できるように設計されている。図5はセンサ装着方法および装着上の注意点を示す。SpO₂ のセンサはディスプレイとなり、アコースティック呼吸センサの装着部位は甲状軟骨側面付近、もしくは正中から左右 1-2cm 付近が推奨されている。



図4 左：Radical-7®、右：Root® with SedLine®

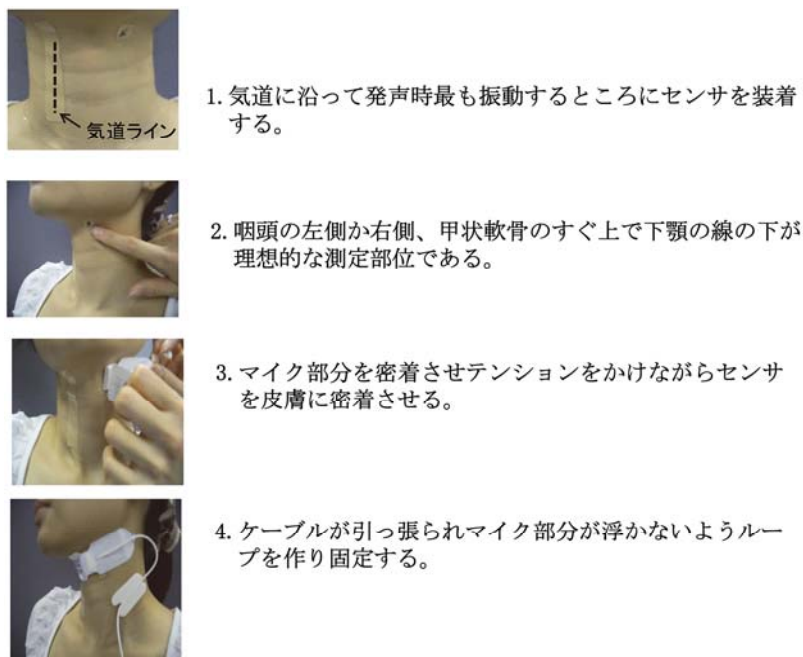


図5 センサ装着方法および装着上の注意点

3. Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの有用性

PACUでの患者管理においてアコースティック呼吸モニタリングとカプノグラフィの精度はほぼ同等である^{18,19)}が、呼吸数の検出はアコースティック呼吸モニタリングの方が優れるとされている。消化器内視鏡検査における呼吸モニターとしてアコースティック呼吸モニタリングは無呼吸の検出に関して優れた特性を持つことが報告されている^{20,21)}。われわれが行った鼓膜形成術患者20人の呼吸数をアコースティック呼吸モニタリングで測定した場合とEtCO₂から算出した場

合の相関関係を示す(図6)。ラリゲルマスク自発呼吸下で酸素・亜酸化窒素・セボフルラン2-5%で維持し、鎮痛薬としてペンタゾシン7.5-15mgを使用した。アコースティック呼吸モニタリングは術中の吸引手技が発する外部音により一時的に呼吸数の表示が不安定になることがあったが、アコースティック呼吸モニタリングとEtCO₂から得られる呼吸数の相関係数は $r^2=0.91$ であり、呼吸数測定モニターとしての有用性は十分確認できた²²⁾。このモニターの利点は、呼吸数とSpO₂を同時に測定することにより換気と酸素化を同時にモニターできることにある。両者のアラーム

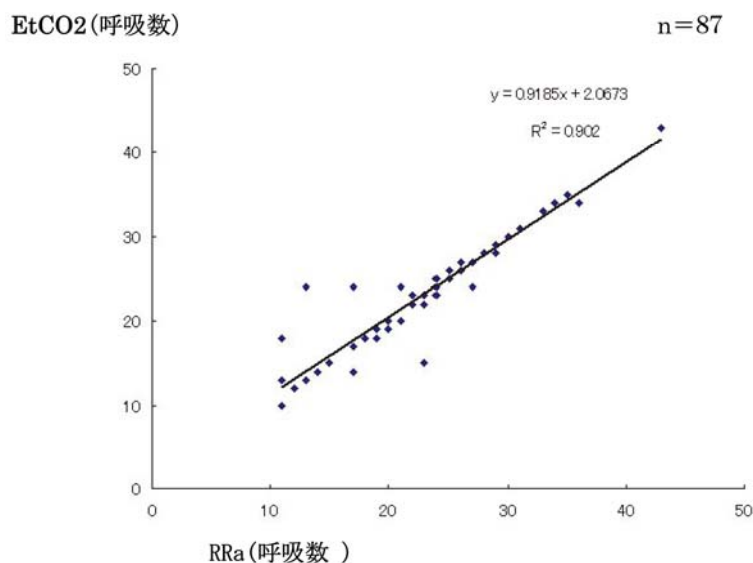


図6 RRa と EtCO₂ の相関

アコースティック呼吸モニタリングと EtCO₂ から得られる呼吸数の相関係数は $r^2 = 0.91$ であり、呼吸数測定モニターとして、有用である。(文献 22 より引用)

表1 Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの適応

術後患者	一般病棟、PACU
IV-PCA管理患者	一般病棟、ICU
気管チューブ抜管後	ICU
内視鏡手術	内視鏡センター
心臓カテーテル検査、治療	放射線造影室
歯科インプラント手術	手術室、歯科外来手術室

の上限、下限を設定することで、速やかに呼吸抑制対策が可能となる。口腔内が術野になる消化器内視鏡鎮静、歯科口腔外科手術の鎮静にも有用である。

まとめ

現在多くの病院では、手術室外で非挿管患者の鎮静が行われている。このような症例については、酸素化のモニターのみならず呼吸モニターの装着は安全対策上不可欠である。Rainbow アコースティック呼吸モニタリングは、正確で信頼性の高い呼吸数モニタリングとして極めて有用である。臨床上の正確度は、測定した呼吸数と同等である。患者にとっては、鼻腔カニューレの装着が必要なカプノグラフィより、アコースティック呼吸センサの方が装着感は快適で負担も少ない。表1に Rainbow アコースティック呼吸モニタリングの適

応を示した。このモニターの有効利用は、鎮静患者のみならず、半覚醒で病棟に帰室する可能性のある術後患者や呼吸抑制が懸念される IV-PCA 使用中の患者、ICU における抜管後の患者の自発呼吸の観察モニターとして最適である。全身麻酔後の患者の呼吸モニターとしてこの呼吸モニターを利用し、病棟スタッフが iPod touch を携帯し、このモニターからのアラームを遠隔地で察知できるシステムを利用し良好な結果を得ている報告も見られる²³⁾。また前述したように ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) や歯科インプラントのような口腔内操作が必要な手術では、このモニターはカプノグラフィよりはるかに有用である。この新しいモニタリングの利用が進めば、より多くの患者に対して、いち早く患者の呼吸数の異常を検知して信頼性の高い呼吸数モニタリングを提供することが可能となる。

文 献

- 1) Ford GT, Rosenal TW, Clergue F, et al: Respiratory physiology in upper abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993; 237-52.
- 2) Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al: Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58: 297-308.
- 3) 鈴木孝浩: 術後残存筋弛緩. *臨床麻酔* 2008; 33(11): 1711-9.
- 4) Paul JE, Bertram B, Antoni K, et al: Impact of a comprehensive safety initiative on patient-controlled analgesia errors. *Anesthesiology* 2011; 113: 1427-32.
- 5) Calkins, MP, McMurray S, McDowell D, et al: Hospital Coalition Group Endorses APSF Recommendations for PCA monitoring. *APSF Newsletter* 2010
- 6) 鈴木利保: 内視鏡鎮静下における Monitored Anesthesia Care の問題点—今内視鏡室が危ない—. *日臨麻会誌* 2014; 34: 151-60.
- 7) 芳野純治, 五十嵐良典, 大原弘隆, ほか: 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第5回全国調査報告—2003年より2007年までの5年間—. *Gastroenterol Endosc* 2012; 52: 95-103.
- 8) Cretikos MA, Bellomo R, Hillman K, et al. Respiration rate : the neglected vital sign. *Med J Aust* 2008; 188: 657-9.
- 9) Keidan I, Granenstein D, Berkenstadt H, et al: Supplemental oxygen compromises the use of pulse oximetry for detection of apnea and hypoventilation during sedation in simulated pediatric patients. *Pediatrics* 2008; 122: 293-8.
- 10) Lynn LA, Curry JP: Patterns of unexpected in-hospital deaths: a root cause analysis. *Patient Safety in Surgery* 2011; 5: 3.
<http://www.pssjournal.com/content/5/1/3>
- 11) Hillman K, Chen J, Cretikos M, et al: MERIT study investigators.: Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2091-7.
- 12) Vargo JJ, Zuccaro G Jr, Dumot JA, et al: Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 826-31.
- 13) 鈴木利保: 一般病棟看護師アンケートから見た術後呼吸管理体制の問題点と麻酔科医の役割. *臨床麻酔* 2012; 36: 459-66.
- 14) Brouillette RT, Morrow AS, Weese-Mayer DE, et al: Comparison of respiratory inductive plethysmography and thoracic impedance for apnea monitoring. *J Pediatr* 1987; 111: 377-83.
- 15) Warburton D, Stark AR, Taeusch HW: Apnea monitor failure in infants with upper airway obstruction. *Pediatrics* 1977; 60: 742-4.
- 16) Soto RG, Fu ES, Vila H Jr, et al: Capnography accuracy detects apnea during monitored anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 379-82.
- 17) Macknet MR: Accuracy and tolerance of a novel bioacoustic respiratory sensor in pediatric patients. *Anesthesiology* 2007; A84.
- 18) Mimos O, Benard T, Gaucher A, et al: Accuracy of respiratory rate monitoring using a non-invasive acoustic method after general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012; 108: 872-5.
- 19) Ramsay MA, Usman M, Lagow E, et al: The accuracy, precision and reliability of measuring ventilatory rate and detecting ventilatory pause by rainbow acoustic monitoring and capnometry. *Anesth Analg* 2013; 117: 69-75.
- 20) Goudra BG, Penugonda LC, Spec RM, et al: Comparison of Acoustic Respiration Rate, Impedance Pneumography and Capnometry Monitors for Respiration Rate Accuracy and Apnea Detection during GI Endoscopy Anesthesia. *Open Journal of Anesthesiology* 2013; 3: 74-9.
- 21) Suzuki T, Tsuda S, Nakae H, et al: Usefulness of Acoustic Monitoring of Respiratory Rate in Patients Undergoing Endoscopic Submucosal Dissection. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2964581.
- 22) 鈴木利保: 手術室効率化の光と影—今, 病棟が危ない—PSN.RRa を用いた安全な病棟管理. *Cardiovascular Anesthesia* 2012; 16: 15-21.
- 23) 松成泰典, 川西秀明, 塩田 隆, ほか: Rainbow Acoustic Monitoring を用いた呼吸崇測定. *臨床麻酔* 2014; 38: 1292-9.

質疑応答

アフエレシス療法について教えてください

(大阪府：T.K.)

(回答) 峰 島 三千男*

アフエレシスの歴史

アフエレシス(apheresis)とはギリシャ語で分離を意味する。その原点は紀元前に行われていた瀉血にあると言われている¹⁾。血漿分離(plasmapheresis)は文字通り血液から血漿成分を分離することを指し、1914年 Abel²⁾らのイヌを用いた実験に始まる。

臨床における血漿分離は Skoog³⁾が最初で、1962年マクログロブリン血症の患者に施行し症状が改善したと報告した。1978年には井上、山崎⁴⁾によって酢酸セルロース膜中空糸を用いた血漿分離法が開発された。

この膜分離法や後述の遠心分離法を利用して病因タンパクを含む患者血漿を有形成分から分離してこれを廃棄し、新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP)やアルブミン水溶液などの置換液と交換する治療が単純血漿交換療法である。コストのかかる置換補充液を少しでも節減する目的で、1980年 Agishi⁵⁾は二重濾過血漿分離交換法(double filtration plasmapheresis, DFPP)という選択的除去法を考案した。すなわち、膜孔径の異なる二つの濾過器を用い、1段目の血漿分離器で分離された血漿を2段目の血漿成分分画器で、病因タンパクを含む血漿を濃縮廃棄し、アルブミン分画をより含む血漿を患者へ還流することを可能とした。DFPP専用装置も開発されこれを契機に血漿交換療法は飛躍的に進展した。

しかし、血漿交換療法では正常なタンパクも同時に相当量廃棄され、必ずしも選択性の高い治療とは言えない。これに対し、種々のリガンドを用いて病因タンパクをより選択的・特異的に除去する血液吸着器や血漿吸着器が開発された。

一方、遠心分離法は血漿分画製剤材料を採取するために行うドナー・アフエレシスとして進展したが、治療用としては1989年、炎症性腸疾患であるクローン病に対して初めて応用された⁶⁾。またわが国ではリンパ球、顆粒球、単球などの有形成分に対する吸着材も開発され、潰瘍性大腸炎、

クローン病、リウマチなどに応用されている。

アフエレシスの適応疾患

アフエレシス療法の適応疾患を表1に示す。このうち保険収載されている疾患に*を付した。このほか、拡張型心筋症に対する血漿交換療法や四肢の血行障害に対する末梢血幹細胞を用いた細胞療法などの治験が行われている。また、悪性腫瘍に対する樹状細胞を用いた治療は先進医療として扱われている。今後適応となる疾患はますます増えると予想される。

アフエレシスの基礎：膜分離と吸着

アフエレシスは、患者血液を体外に取り出し膜分離や吸着、遠心分離といった分離技術を利用して病因タンパクや血球成分の除去を図る治療の総称である。表2に各種アフエレシス療法とそれに利用されている分離法を示す⁷⁾。ここでは膜分離と吸着の基礎について述べる。

A. 膜分離

1. 膜濾過

膜の両側に圧力差を与えると濾過が生じる。この時、膜の細孔によるふるい分けによって粒子や溶質が分離される。一般にタンパクの透過を阻止し、それより小さな成分を透過させて溶液から分離する操作を限外濾過(ultrafiltration, UF)という。CHDFなどの急性血液浄化における濾過は限外濾過に分類され、サイトカインの除去や除水を主たる目的として施行される。

図1のように、純水に膜間圧力差(transmembrane pressure, TMP)をかけて限外濾過すると濾過量 V_f はTMPに比例して増大する⁸⁾。一方、血液や血漿を限外濾過した場合、あるTMP(横軸切片値)以上で濾過が生じはじめ、TMP低圧領域では直線的に増大するもののやがて頭打ち傾向となり、TMP高圧領域で最大濾過量 V_{f-max} に達する。この V_{f-max} は患者総タンパク濃度 C_p が低いほど、後述の膜面すり速度 γ_w (shear rate)が大きいほど高値を示すことが知られている。TMP横軸切片値は

*東京女子医科大学臨床工学科

表1 アフェレシスが適応となる疾患

肝疾患	*劇症肝炎 (PE,PA)
	*急性肝不全 (DFPP,PE)
	*術後肝不全 (PA,DFPP,PE)
	*肝性昏睡 (HA)
	慢性肝不全
	*同種肝移植(DFPP)
	*慢性C型ウイルス肝炎 (DFPP,PE)
腸疾患	*潰瘍性大腸炎 (LCAP,GCAP)
	*クローン病 (GCAP)
腎疾患	急性進行性糸球体腎炎
	一次性ネフローゼ症候群
	*巣状糸球体硬化症 (DFPP,PE)
	微小変化型
	二次性ネフローゼ症候群
	IgA腎症
	紫斑病性腎炎
	クリオグロブリン血症
	腎アミロイド
	骨髄腫腎
	ループス腎炎
	移植腎に再発した巣状糸球体硬化症
	膜性腎症
	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) / 溶血性尿毒症症候群 (HUS)
	糖尿病性腎炎
	*同種腎移植 (DFPP)
腎移植後慢性拒絶	
膵疾患	重症急性膵炎
循環器疾患	心疾患 (家族性高コレステロール血症による冠動脈硬化症)
	*閉塞性動脈硬化症 (DFPP,PE,PA)
	バージャー病 (閉塞性血栓性血管炎)
	*家族性高コレステロール血症 (DFPP,PE,PA)
呼吸器疾患	Goodpasture症候群
	特発性間質性肺炎 (肺線維症)
内分泌疾患	バセドウ病
	橋本病
リウマチ・膠原病	*全身性エリテマトーデス (DFPP,PE,PA)
	抗リン脂質抗体症候群
	ANCA関連血管炎
	顕微鏡的多発血管炎
	Wegener肉芽腫症
	アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群)
	*関節リウマチ (LCAP)
	*悪性関節リウマチ (DFPP,PE,PA)
	多発筋炎 / 皮膚筋炎
	全身性硬化症 (強皮症)
	ベーチェット病
混合性結合組織病	
*川崎病 (DFPP,PE)	
皮膚疾患	自己免疫性水疱症
	*天疱瘡、類天疱瘡 (DFPP,PE)
	後天性表皮水疱症
	*中毒性表皮壊死症 / Stevens-Johnson症候群 (DFPP,PE)
	自己免疫性蕁麻疹
	掌蹠膿疱症
乾癬	

血液疾患	*多発性骨髄腫/マクログロブリン血症 (DFPP,PE)
	*血栓性血小板減少性紫斑病 (PE,DFPP)
	*溶血性尿毒症症候群(PE,DFPP)
	*重度血液型不適合妊娠 (DFPP,PE)
	*血友病 (PE,DFPP)
	過粘稠度症候群
神経疾患	中枢神経系脱髄性疾患
	*多発性硬化症 (PA,DFPP,PE)
	Balo同心円硬化症
	Bickerstaff型脳幹脳炎
	Rasmussen脳症
	急性散在性脳脊髄炎
	HTLV-I関連脊髄症 (HAM)
	末梢神経系脱髄疾患
	*Guillain-Barre症候群 (PA,DFPP,PE)
	Miller-Fisher症候群
	*慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (PA,DFPP,PE)
	多発神経炎
	Crow-Fukase症候群
	異常タンパク血症による多発神経炎
	クリオグロブリン血症性多発神経炎
	神経筋接合部疾患
	*重症筋無力症 (PA,DFPP,PE)
	Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS)
	傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome)
辺縁系脳炎	
傍腫瘍性小脳変性症	
傍腫瘍性感覚性ニューロパチー	
代謝性疾患	Refsum病
	Isaacs症候群
	Stiff-man症候群
感染症	*エンドトキシン血症/グラム陰性菌感染症 (HA)
	敗血症
	多臓器不全
その他	*薬物中毒(HA,PE)
	造血幹細胞移植
	血液型不適合移植

ここで、*保険収載されている適応疾患、PE:単純血漿交換、DFPP:二重濾過血漿分離交換、PA:血漿吸着、HA:血液吸着、LCAP:白血球除去、GCAP:顆粒球除去

表2 各種アフレシス療法とその分離法(文献7を一部改変)

血液浄化療法	分離法
持続的血液浄化	
緩徐持続的限外濾過(Slow Continuous Ultrafiltration, SCUF)	限外濾過
持続的血液濾過(Continuous Hemofiltration, CHF)	限外濾過
持続的血液透析(Continuous Hemodialysis, CHD)	透析、限外濾過
持続的血液透析濾過(Continuous Hemodiafiltration, CHDF)	透析、限外濾過
持続的血漿交換(Continuous Plasma Exchange, CPE)	精密濾過
血液吸着(Hemoadsorption, HA)	吸着
血漿吸着(Plasma adsorption, PA)	吸着
血漿交換療法(Plasmapheresis)	
単純血漿交換(Plasma Exchange, PE)	遠心分離または精密濾過
二重膜濾過血漿交換(Double Filtration Plasmapheresis, DFPP)	精密濾過、限外濾過
冷却血漿交換(Cryofiltration Plasmapheresis)	精密濾過
白血球除去療法(Leukocytapheresis, LCAP)	
顆粒球吸着療法(Granulocytapheresis, GCAP)	吸着
リンパ球除去療法(Lymphocytapheresis)	吸着

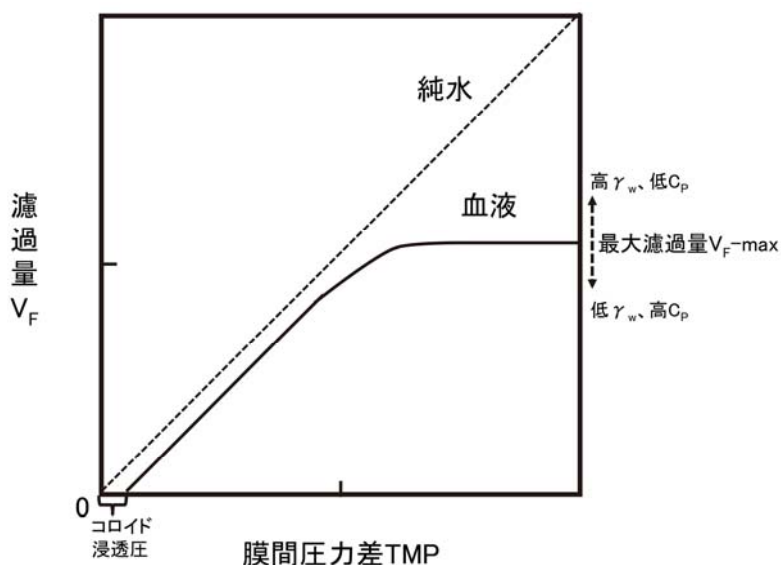


図1 限外濾過における膜間圧力差と濾過量の関係(文献8より引用)

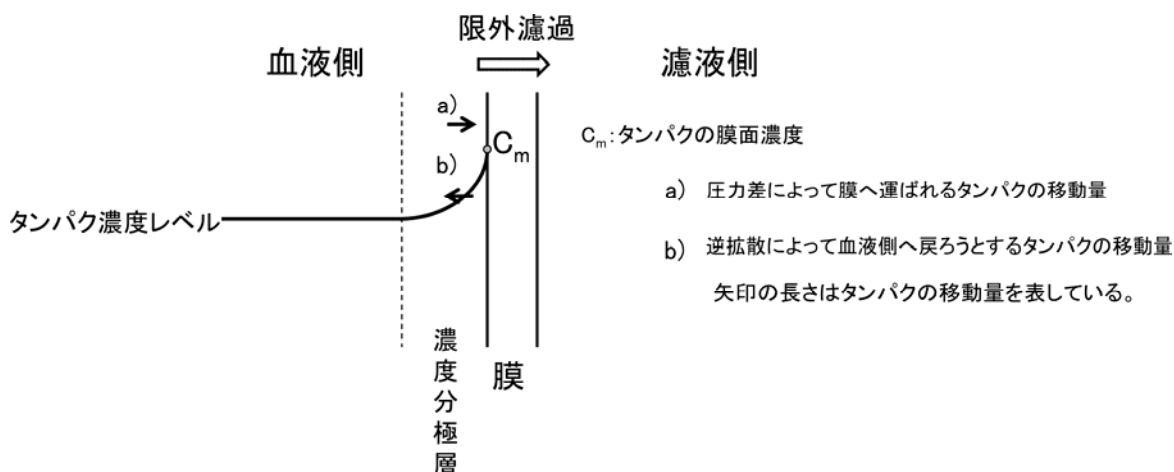


図2 限外濾過における濃度分極(文献8を一部引用)

タンパクによるコロイド浸透圧を意味する。これは膜を透過できない大半のタンパクに対する浸透圧で、総タンパク濃度 T.P.=6.5g/dL で 25mmHg 程度であり、この浸透圧を上回る TMP を血液にかけたときにはじめて濾過が生じることになる。

血液に限外濾過をかけると膜を透過できないタンパクが膜面に近いほど濃縮される。この現象を濃度分極という。図2はこれを概念的に示したもので⁸⁾、実線はタンパク濃度レベルを示し、膜面に近いほど高濃度に分布していることを表している。このタンパク濃度変化している領域を濃度分極層 (concentration polarization layer) という。この時、濃度分極層では圧力差によって膜面へ運ばれるタンパクの移動量 a) と濃度分極層で発生した逆拡散(高濃度側の膜面近くから低濃度側の血液側へタンパクが拡散によって戻る現象)に伴うタンパクの移動量 b) とが釣り合っている

と考えられる。図1の TMP 低圧領域では TMP を増大させると V_F は増大しているが、この時、膜面近くでのタンパクの濃縮度も増し、膜面タンパク濃度 C_m は TMP が高いほど上昇する。この領域では TMP の増加とともに a) と b) のタンパクの移動量も両者は釣り合いながら増大すると考えられている。

TMP 高圧領域になると、図3のごとく膜面近くでの濃縮が限界に達しタンパクがゲル化し始める⁸⁾。このゲルでできた層をタンパクのゲル層 (gel layer) と呼び、膜面タンパク濃度 C_m はゲル濃度 C_g に等しくなる。この状態で TMP を増大させてももはやゲル層の厚みを増すだけで濃度分極層の形状は変わらなくなる。この領域では、a) と b) のタンパクの移動量は最大となって釣り合う。これをゲル分極 (gel polarization) という。図1の TMP 高圧領域で V_{F-max} に到達したのはこの理由に

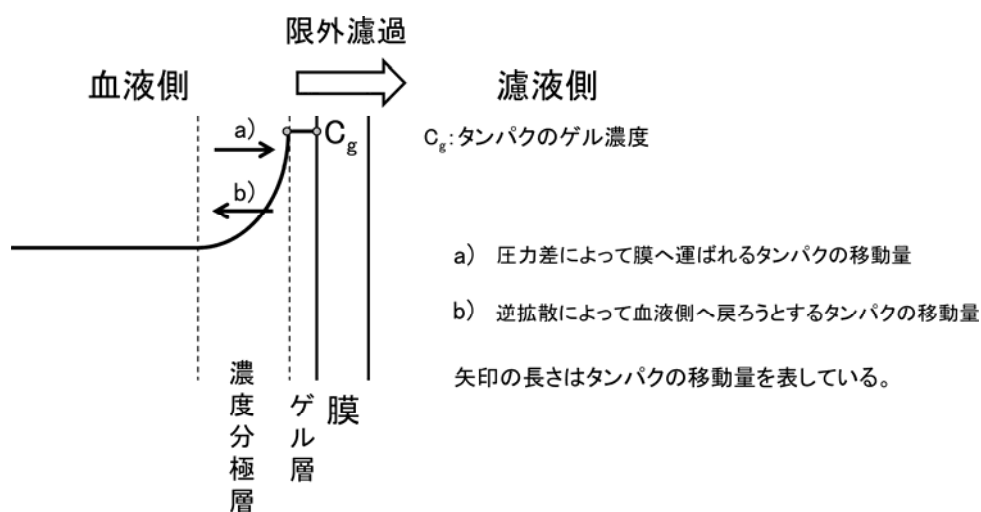


図3 限外濾過におけるゲル分極(文献8を一部引用)

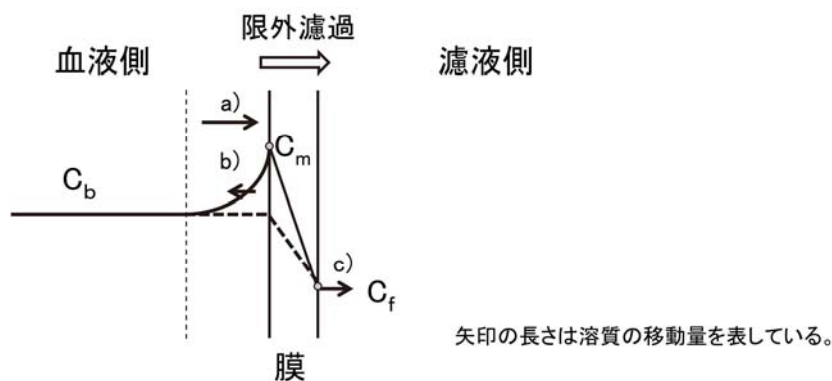


図4 限外濾過における溶質の透過(ふるい係数)(文献8より引用)

よる。

図1で V_{F-max} が高 γ_w 、低 C_p ほど高値となる理由は以下の通りである。 γ_w とは膜面にそった血液の流れによって生じるずり速度 (shear rate) のことで、その値は血流量ではなく、膜に沿った血流の速さに依存する。高 γ_w ほど濃度分極層は発達しにくい。また低 C_p ほど C_g への濃縮も生じにくい。結果として V_{F-max} は高値となる。

2. 膜分離特性(タンパク成分のふるい分け)

限外濾過では水だけでなく、細孔より小さな溶質も膜を透過する。この場合、次の3つのパターンが考えられる。

- 1) 濾過とともに溶質が運ばれる
- 2) 濾過に伴い溶質の一部は膜を透過するが、残りは膜で阻止される
- 3) 濾過に伴い溶質は膜に向かって運ばれるが、膜で完全に阻止される

溶質の大きさが細孔のそれに比べ十分小さい場合、水分の透過に伴って溶質も同時に移動するが、細孔の大きさに溶質径が近づいてくると膜透過に制限を受けるようになり、結果として濾液側

の溶質濃度が血液側より低くなる。この透過の割合を示す指標がふるい係数 (sieving coefficient, SC) である。

図4は限外濾過時の溶質の透過を模式的に表している⁸⁾。上述2)のケースでは、膜面溶質濃度 C_m は濃縮により血中濃度 C_b より高値となり、濾液中の溶質濃度 C_f は C_b よりも低値を示す。この時の溶質の移動量は図中の $a) - b) = c)$ の関係にある。

SCには以下で定義される真のふるい係数 SC_{real} とみかけのふるい係数 SC_{obs} がある。

$$SC_{real} = C_f / C_m \quad (1)$$

$$SC_{obs} = C_f / C_b \quad (2)$$

膜の両端濃度比で定義される SC_{real} が膜本来の分離能を表していると考えられるが、 C_m は実測不可能なため、通常 SC_{obs} で評価される。 SC_{obs} と溶質の分子量 MW との関係を分画曲線という。透析濾過膜の一例を図5⁹⁾に示す。この場合の分離目標は、患者に有用なアルブミン (MW 66,000) のSCを低く抑え、アルブミンより小さなサイトカイン等のSCを大きくする(点線)ことになるが、現実

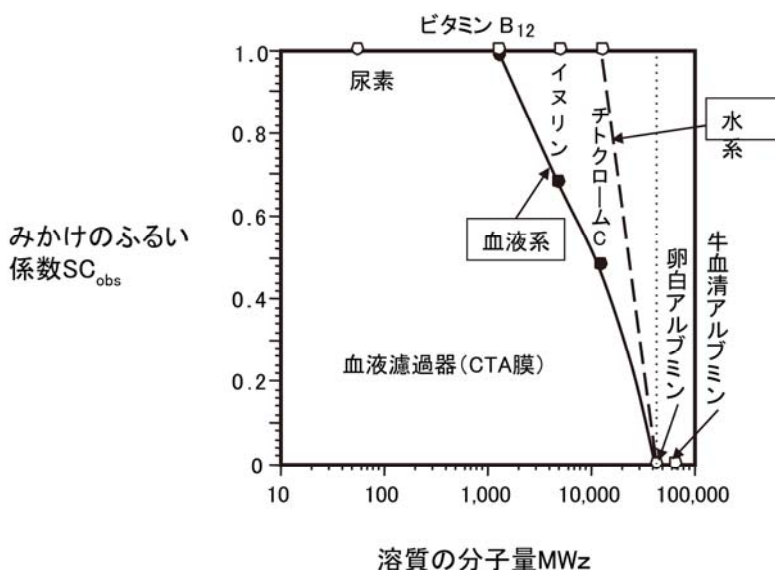


図5 分画曲線(文献9より引用)

には細孔径分布の存在やファウリング(タンパクの膜付着)により分画能は必ずしも高くない。また、このファウリングにより SC の値はしばしば経時的に減少し、その傾向は濾過分率(濾液流量 Q_F /血流量 Q_B)の高い治療ほど顕著であることが知られている。

3. アフェレシスで利用される膜分離

血漿分離器(plasma separator, PS)で利用される血漿分離膜では、血液中の有形成分(赤血球など)の透過を阻止し、すべてのタンパク成分を含む血漿成分を透過させて分離することが治療の目的となる。このような膜分離は精密濾過(microfiltration, MF)と呼ばれ、膜の平均細孔径は100nm のオーダーで限外濾過のそれよりはるかに大きい。また、DFPP の2次フィルタである血漿成分分画器(plasma fractionator, PF)では患者血漿中のアルブミンと病因タンパクを含むグロブリン分画との分離が行われる。これに使用される血漿成分分画膜の平均細孔径は10nm のオーダーで、前述の透析膜、濾過膜と血漿分離膜の中間に位置する。なお、血漿分離膜の濾過特性には前述の濃度分極層モデルを拡張した「赤血球分極層モデル」が、血漿成分分画膜における濾過ならびにタンパク分離にはゲル分極層モデルが適用できると考えられている。詳細は文献¹⁰⁾を参照されたい。

市販されている血漿分離器、血漿成分分画器の一部を表3に示す¹¹⁾。すべて中空糸型である。EvafluxTMのSCを図6に示す¹²⁾。アルブミン、IgG およびフィブリノーゲンのSCは、2Aで0.61, 0.20, 0、5Aで0.90, 0.81, 0.30である。前者ではアルブミンとIgG、後者ではIgGとフィブリノーゲンの分離に主として用いられているが、その分離能

は必ずしも理想的ではないことがわかる。

B. 吸着

活性炭が気体や溶液中から種々の物質を捕捉して除去することはよく知られている。この現象を吸着といい、一般に吸着される物質を被吸着物質、吸着する物質を吸着材という。吸着は被吸着物質と吸着材との相互作用により生じる。また吸着と逆の現象を脱着といい、吸着材の再生などに利用される。この相互作用としては、分子間引力(ファンデルワールス力)、静電結合、疎水結合などの比較的弱い結合(物理化学的相互作用)と抗原抗体結合、補体結合、Fc結合などの比較的強い結合(生物学的相互作用)に大別される。一般に前者の方が吸着速度、吸着量とも大きい、後者の方が選択性・特異性は高い。

吸着過程は以下の3つに分かれる(図7)¹³⁾。

- a. 吸着材粒子外部での境膜拡散速度
- b. 吸着材粒子(細孔)内の拡散速度
- c. 吸着材表面の吸着反応速度

境膜とは吸着材近傍で溶液の流れが遅くなり、溶質の拡散移動に制限を受ける領域をさす。通常cの過程は他の過程に比べて速い。活性炭のような多孔性吸着材の場合、吸着材粒子が大きいとbの過程が律速となりやすく、一方粒子が小さくaの過程が律速となる場合には、吸着量は供給液流量に依存した傾向を示す。

吸着カラムへの流し方には患者血液をそのまま流す全血直接灌流法と血漿分離器で分離された血漿のみを流す血漿灌流法がある。前者は臨床使用上簡便であるが、血液適合性が不可欠である。吸着材表面を血液適合性材料で被覆することも少なくない。吸着カラムに吸着材を詰め込む方式としてはオンライン吸着操作法である固定層吸

着が用いられる。すなわち十分な吸着容量をもつ

表3 各種血漿分離器、血漿成分分離器の仕様(文献10を改変)

販売業者	製造販売業者	商品名	型式	膜素材	膜面積(m ²)	内径(μm)	有効径(mm)	膜厚(μm)	孔径(nm)	供給液充填量(ml)	濾液側充填量(ml)	本数	滅菌法
血漿分離器													
旭化成メディカル	旭化成	クラレメラPlasmaflow	OP OP-02W	polyethylene*	0.2	350	150	50	300	25	35	1620	γ線
			OP-05W	polyethylene*	0.5	350	220	50	300	55	75	2130	γ線
			OP-08W	polyethylene*	0.8	350	220	50	300	80	105	3440	γ線
カナメメディック	旭化成	クラレメラSuflex	FP	polyethylene*	0.2	350	150	50	300	25	35	1620	γ線
			FP-05	polyethylene*	0.5	350	220	50	300	55	75	2130	γ線
			FP-08	polyethylene*	0.8	350	220	50	300	80	105	3440	γ線
川澄化学工業	旭化成	クラレメラPlasmacure	PE	polyethylene*	0.2	350	150	50	300	25	35	1620	γ線
			PE-05	polyethylene*	0.5	350	220	50	300	55	75	2130	γ線
			PE-08	polyethylene*	0.8	350	220	50	300	80	105	3440	γ線
川澄化学工業	旭化成	クラレメラEvacure	EC-1A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	8	140		14200	γ線
			EC-2A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	10	140		14200	γ線
			EC-3A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	20	140		14200	γ線
			EC-4A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	30	140		14200	γ線
			EC-1A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	8	80		8600	γ線
			EC-2A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	10	80		8600	γ線
			EC-3A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	20	80		8600	γ線
			EC-4A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	30	80		8600	γ線
ニプロ	ニプロ	Plasmaster	PF-50N	cellulose triace	0.5	285	160	50	400	55	80	3500	E0G
			PF-75N	cellulose triace	0.75	285	160	50	400	85	120	5300	E0G
血漿成分分離器													
旭化成メディカル	旭化成	クラレメラCascadeflow	E	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	10	140		14200	γ線
			EC-30W	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	20	140		14200	γ線
			EC-40W	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	30	140		14200	γ線
			EC-50W	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	30	140		14200	γ線
川澄化学工業	旭化成	クラレメラEvaflex	2A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	10	80		8600	γ線
			4A10	ethylene vinylal	1.0	175	260	40	30	80		8600	γ線
			2A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	10	140		14200	γ線
			3A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	20	140		14200	γ線
			4A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	30	140		14200	γ線
			5A20	ethylene vinylal	2.0	175	260	40	30	140		14200	γ線

*なおpolyethyleneには親水化材としてethylene vinylalcoholが利用されている。

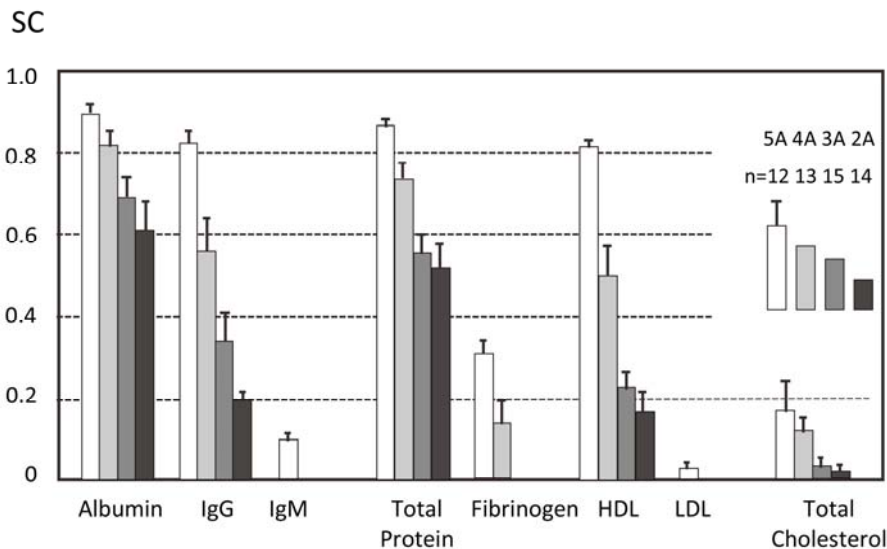


図6 膜型血漿成分分離器 Evaflex™のふるい係数(文献12より引用)

吸着材をカラムにつめ、被吸着物質を含む溶液(血液や血漿)をオンラインで灌流させるもので、どのくらいの量の吸着材をどのような形状・大きさのカラムに詰めるかが設計上の重要な問題となる。

固定層吸着では図8のごとく、ある時間帯における吸着はカラム内吸着帯のみで行われ、それよ

り入口側ではすでに飽和吸着、出口側では未吸着であり、治療の経過とともに吸着帯が入口側から出口側へ移動すると考えられている¹³⁾。最終的に吸着帯が出口に到達すると流出液側の被吸着物質濃度が急上昇し飽和に近づく。この現象を破過といい、飽和吸着を意味する。

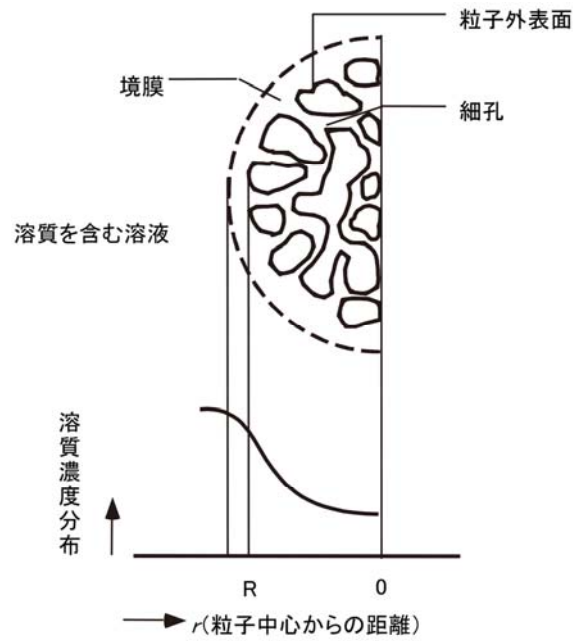


図7 吸着過程(文献13より一部改変して引用)

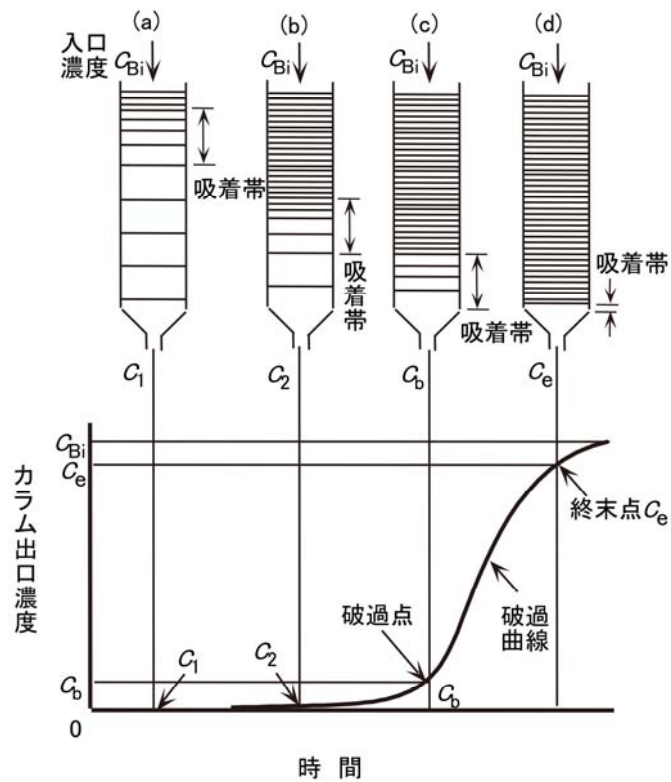


図8 吸着帯の移動(文献13より引用)

アフエリシス治療技術：近年の進歩と今後の可能性

現在わが国で使用されているアフエリシス関連機器は従来から臨床使用されているものやその改良品であり、近年新しい製品はほとんど開発されていない。一方、アフエリシスの治療効果は膜や吸着などの分離器の性能のみならず、それを用いる時の操作条件やシステムによっても異なる。すなわち既存の分離器の使い方を工夫することによって、新しい治療効果を生み出すことが可能である。ここでは、そのような観点に立った比較的新しい、今後期待される技術について言及する。

A. 選択的血漿分離 (Selective Plasma Exchange, SPE)

表3に示された血漿分離器 Evacure™ は、血漿成分分画器である Evaflux™ と実質的に同じ分離膜を用いている。すなわち、血漿成分分画器を血漿分離器として使用することにより選択的な血漿分離を可能とする。Evacure™ の SC は、図6に示した Eveflux™ の SC と同様と考えることができる。従って EC-2A はフィブリノーゲンを保持したまま肝性昏睡物質や炎症性サイトカインの除去が可能と考えられる。一方 EC-4A は IgG などの除去がある程度可能であり、繰り返し治療により自己免疫疾患に対する治療効果が期待される。どちらも相応のアルブミン喪失に伴う補充が不可欠となるが、DFPP のような濃縮過程がないため低濃度アルブミン水溶液や低容量 FFP による補充が保険適用内で可能である。

B. PDF (Plasma Diafiltration)

急性肝不全では遊離したビリルビン、胆汁酸のみならずアルブミン結合物質も積極的に除去する必要がある。しかし CHDF ではアルブミン結合毒素 (Albumin Binding Toxins, ABT) の除去はきわめて限定的であり、また PE では遊離型物質の除去が不十分となる。このような背景から開発された治療が PDF である。患者から体外循環された血液を血流量 $Q_B=80-100\text{mL}/\text{min}$ 程度で前述の Evacure 2A に供給し、透析液流量 $Q_D=10\text{mL}/\text{min}(=600\text{mL}/\text{hr})$ の透析と濾液流量 $Q_F=10\text{mL}/\text{min}(=600\text{mL}/\text{hr})$ の濾過を同時に施行する HDF である。すなわち、実質的には血漿成分分画器を用いた血液透析濾過 (Hemodiafiltration, HDF) とみなすことができる。透析液、置換液には血液濾過 (Hemofiltration, HF) 用の補充液が用いられ流量は $Q_S=7.5\text{mL}/\text{min}(=450\text{mL}/\text{hr})$ 程度である。また、タンパク喪失分の補充液として FFP15 単位 + 25%アルブミン 50mL を $2.5\text{mL}/\text{min}(=150\text{mL}/\text{hr})$ で補給する。保険上急性肝不全で PE を適用とした場合、HF 用補充液が持ち出しとなる。

PDF の臨床評価によると、従来の PE+CHDF に比べたビリルビン除去率に遜色はなく、FFP の使用量を半分以下に削減できることによりコスト削減ならびにクエン酸中毒を抑えた安全な治療が可能とのことである^{14,15)}。

C. 新しい発想による二重濾過血漿分離交換 (modified DFPP)

図6に示した Evaflux™ で、花房らは、5A を一次フィルタ、2A を二次フィルタとする DFPP を施行すれば、凝固因子であるフィブリノーゲンを保持しながら、IgG の除去が可能との発想を提案している¹⁶⁾。現状では保険適用外であるが、いまある分離器を巧みに使いこなすことによって有効な治療効果を得ようとする興味深い治療技術である。

D. アルブミンに対するアフエリシス

前述の ABT の効率的な除去を目的にアルブミン透析 (Extra-Corporeal Albumin Dialysis, ECAD) が考案された。元来ヒト血清アルブミン (Human Serum Albumin, HSA) は非特異的に種々の溶質と結合する能力を有している。ECAD は通常の血液透析 (Hemodialysis, HD) で HSA を透析液中に添加し、高性能ダイアライザによる遊離型 ABT の効率的な除去により、患者血清アルブミンからの ABT の解離を促進するものである。すなわち、透析液中に添加した HSA を吸着材として利用し、透析膜を介し遊離型 ABT の濃度差を常に高めに保持することにより、ABT の効率的な除去を狙った治療法である。

ECAD としては MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)^{®17)}、prometheus^{®18)}、CAPS (Continuous Albumin Purification System)^{®19)} などが開発されたがいずれも保険適用はなく、前2者は残念ながら日本に導入されていない。児玉ら¹⁹⁾の提唱した CAPS は、通常の高性能ダイアライザを用いた HD の透析液側に 5%アルブミン添加透析液を用いた従来の ECAD にさらに活性炭吸着筒ともう1つの高性能ダイアライザを追加し、ビリルビンならびに ABT の積極的な除去、アルブミンの再生を図るシステムである。すなわち透析膜を透過した患者由来のビリルビンはビリルビン吸着筒ならびに外部ダイアライザによって除去され、ABT も遊離型が透析液中のアルブミン (吸着材) ならびに外部ダイアライザによって除去されることにより血中からの ABT の解離が促進されて効率のよい除去が可能となる。透析液中の添加アルブミンも ABT 吸着材として利用されるが、自らも外部ダイアライザにより純化、再生されることになる。コスト、保険適用等の問題はあがあるが、アルブミンを吸着材として利用するシステムとして今後臨床応用がおおいに期待される治療技術である。1つ難を言えば、1段目の浄化

器がダイアライザである点である。最近の高性能ダイアライザでもアルブミン漏出量は1回のHDで数g程度であり、結合型のABTの解離・除去は本システムでも限定的と考えるべきである。上述した選択的血漿分離器を用いたPDFを1段目の浄化器として用い、外部回路のダイアライザで透析液中アルブミン濃度を適正に調整するシステムの開発が今後期待される。

種々の新しい治療法への試みを紹介したが、将来的には新規治療技術にもとづく新しいアフェレシス治療の創出が望まれる。そのためには医療側からの強いメッセージ(ニーズ)が不可欠である。

文献

- 1) 澁谷統壽: アフェレシス治療の現状と大要. Clinical Engineering 別冊 アフェレシスマニュアル第3版, 東京: 秀潤社; 2010. p.19-28.
- 2) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: Plasma removal with return of corpuscles (Plasmapheresis). J Pharmacol Exp Ther 1914; 5: 625-41.
- 3) Skoog WA, Adams WS, Coburn JW: Metabolic balance study of plasmapheresis in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 1962; 19: 425-38.
- 4) 井上 昇, 山崎善弥, 藤森 蔵, ほか: セルロースアセテート中空糸を血漿分離器として利用した血漿交換法の臨床応用. 人工臓器 1978; 7: 1095-8.
- 5) Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1980; 26: 406-11.
- 6) Bicks RO, Groshart KD: The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1989; 11 (2): 136-8.
- 7) 峰島三千男: 第3章 血液浄化療法の工学的基礎知識. 血液浄化療法ハンドブック[2016](透析療法合同専門委員会企画・編集), 東京: 協同医書出版; 2016. p.17-40.
- 8) 峰島三千男: 血液浄化療法に用いられる分離技術: 透析, 限外濾過, 吸着. クリニカルエンジニアリング 2015; 26(4): 329-34.
- 9) 岸本武利: Hemofiltration. 日本臨牀 特別号(新訂 維持透析)1985; 45: 392-403.
- 10) 峰島三千男: 実践 アフェレシス技術マニュアル, 血漿分離の原理. 日本アフェレシス学会雑誌 2011; 30: 189-93.
- 11) 峰島三千男: 二重膜濾過血漿交換について. 日本アフェレシス学会雑誌 1994; 13: 22-4.
- 12) Suehiro T, Sueoka A, Horiguchi J, et al: Clinical evaluation of newly improved EVAL second filters. Therapeutic Plasmapheresis (Eds. Agishi T, et al.) 1993. p.771-4.
- 13) 柳井 弘: 固定層(移動層)吸着操作の設計と経済的評価. 吸着材・吸着操作の設計-その具体的プロセスと経済性-. 東京: 技報堂出版; 1982. p.140-258.
- 14) 中永土師明: 急性肝不全に対する Plasma Dia-Filtration (PDF)[Plasma Filtration with Dialysis]療法. 日本アフェレシス学会雑誌 2009; 28: 197-202.
- 15) 江口 豊: 集中治療室における急性血液浄化の進歩-血漿分離膜の応用-. 人工臓器 2013; 42: 209-12.
- 16) 花房規男, 吉元裕介, 玉地正樹, ほか: 新しい発想に基づく二重濾過血漿交換法の提案. 日本アフェレシス学会雑誌 2014; 33: 19-35.
- 17) Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al: A new procedure for the removal of protein bound toxins. ASAIO Journal 1993; 39: M621-5.
- 18) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al: Prometheus - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. J Hepatol 2003; 39: 984-90.
- 19) 児玉敏宏, 北 裕次, 上田俊郎, ほか: 持続的アルブミン純化システムの実験的検討. 透析会誌 1999; 32: 1127-33.

第37回 日本循環制御医学会総会

会期 2016年 7/8(金)～9(土) 会場 ステーションコンファレンス東京

(東京駅八重洲北口隣接)

会長:熊谷 裕生 (防衛医科大学校 腎臓内分泌内科)

◎特別講演

「宇宙生理学とNASA」

森田 啓之 教授 (岐阜大学生理学)

「心筋細胞の再生」

福田 恵一 教授 (慶應大学循環器内科)

「不整脈と交感神経」

大坂 元久 教授 (日本獣医生命科学大学)

「循環ホルモンの血管反応性」

恒吉 勇男 教授 (宮崎大学麻酔生体管理学)

「心不全と圧受容器」

坂本 隆史 先生 (九州大学循環器内科)



TOKYO
N I H O M B A S H I
The 37th Annual Meeting
Japan Society of Circulation Control in Medicine



テーマ 「交感神経研究の成果を臨床に生かす」

事務局/防衛医科大学校 腎臓内分泌内科 〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

運営事務局/株式会社 PCO 内 〒939-8063 富山市小杉 120 TEL 076-429-5708 FAX 076-428-9156

E-mail : jscm37@pcojapan.jp

<http://pcojapan.jp/jscm37/>

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と称し、英文では Japan Society of Circulation Control in Medicine (JSCCM) と表記する。

第2条 本会は、主たる事務局を東京都新宿区におく。

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. 第〇〇回日本循環制御医学会・学術集会と称する学術研究集会等を年1回以上開催する。
2. 学会誌その他の刊行物の発行
3. 内外の関係諸団体との交流・協力活動
4. その他、第3条の目的を遂行するために必要な事業

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研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功労のあった個人で、総会会長経験者や評議員2名による推薦を受け、理事会、評議員会の議を経て、総会で承認された者。理事長が囑託する。
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、本会の維持発展に協力を希望する正会員以外の個人または団体で、所定の会費を納入する者
4. 協賛会員 本会の目的に賛同する正会員以外の個人または団体で、期限付きで寄付を行う者

第6条 正会員または賛助会員は、会費細則に定めるところにより、会費を納入しなければならない。名誉会員及び協賛会員は、会費を納めることを要しない。既納の会費はいかなる事由があっても返還しない。

第7条 会員は次の場合にその資格を失う。なお、代議員である正会員は会員資格を喪失した際に代議員の資格を喪失する。

1. 退会の希望を本会事務局に届け出たとき。
2. 会費の納入が継続して3年以上なされなかったとき。
3. 当該会員が死亡または会員である団体が解散したとき。
4. 本会の名誉を傷つけ、また本会の目的に反する行為があった、その他正当な事由があると理事会が判定したとき。

第4章 役 員

第8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9条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事会の決議によって理事の中から選任する。
2. 新理事は、理事2名による推薦を受け、理事長が任命する。

3. 新監事は、理事会の決議を経て、理事長が委嘱する。なお、監事は学会長を兼ねることができない。
4. 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。
5. 新評議員は、評議員2名による推薦を受け、理事会で決定する。
6. 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。
7. 理事、監事および評議員の任期は定期総会の翌日から3年後の定期総会終了日までとする。補充または増員によって選出された役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

第10条 役員の職務

1. 理事長は、本会を代表し、理事会を組織して会務を執行する。
2. 理事は、理事会を構成し、重要事項を決定、会務を執行する。
3. 監事は、会の運営並びに経理を監査する。また理事の職務の執行を監査し、監査報告を作成する。いつでも、理事に対して事業の報告を求め、本会の業務及び財産の状況の調査をすることができる。
4. 評議員は、評議委員会を構成し、会の重要事項を審議する。
5. 事務局長は、本会の事務を担当する。
6. 役員は無報酬とする。ただし、その職務を行うために要する費用の支払いをすることができる。

第11条 学会長の選出と職務、および任期

1. 学会長は、立候補者を募り、理事会で選考し、評議員会で承認し、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5章 総会・理事会および評議員会

第12条 総会は年1回開催し、正会員および名誉会員をもって構成され、理事長が招集し、学会長が議長となる。議決は出席者の過半数をもって行う。

第13条 評議員会は年1回開催し、理事長が招集し、学会長が議長となる。名誉会員は、評議員会に出席し、理事長の要請により意見を述べるすることができる。評議員会は評議員の過半数の出席をもって成立する。

第14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15条 理事会は、理事、監事および事務局長をもって構成する。理事長が必要と認めた場合に招集し、理事長が議長となる。理事会は理事の3分の2の出席をもって成立し、議決は出席者の過半数をもって行う。理事会の議事については、議事録を作成し、出席した理事長及び幹事は議事録に記名押印する。

第16条 理事長が事故または欠員のときは、総会、評議員会、臨時総会ならびに臨時評議員会は、当該年度の学会長が招集する。

第17条 理事会は、会務執行の必要に応じ、常設または臨時の委員会を設置することができる。委員長は理事会の議を経て、理事長が任命する。

第18条 監事は、本学会に関する全ての会議、委員会に出席し、会務に関して意見を述べるすることができる。

第6章 会計

第19条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

事務局長は毎会計年度終了後に年1回、会計報告を作成し、監事の監査を経て、理事会、評議員会および総会の承認を得る。

第20条 本会の経費には、年会費、寄付金およびその他の収入をもって充てる。

第21条 本会会員の年会費は別に定める。

第7章 補 則

第22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23条 この会則は、1999年5月16日から施行する。

細 則 会費規程

第1条 この規定は、日本循環制御医学会の定款第6条に基づき、この会の会員の会費に関し必要な事項を定める。

第2条 年額会費は次の各号に定める通りとする。

1. 理事 年額 15,000 円
2. 正会員 年額 10,000 円
3. 賛助会員 一口 50,000 円
4. 名誉会員 会費の納入を必要としない。

第3条 会員が、年度の途中に入会または退会した場合であっても、入会または退会年度の会費は全額を支払うものとする。

第4条 第2条で規定する会費は、4月1日から翌年3月31日までを1年度分とし、この会が指定する方法で前納するものとする。

第5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>

<2015年 6月 5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まもの。

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.

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.

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

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

9. 投稿に際しての注意事項

1)倫理面および倫理審査結果の記載

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

2)利益相反状態の記載

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

3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

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

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

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

10.原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

送信先 submit.jscem@ncvc.go.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

「血行動態—再考」

高齢化が急速に進行する日本において、脳・心血管病に加えて、認知症、心不全さらに慢性腎臓病や高齢者フレイルが、健康寿命を短縮させ、社会的にも大きな負荷となってきた。その背景には、加齢に加えて、高血圧や糖尿病などのリスク因子による大血管から小血管、さらには微小循環に及ぶ様々なレベルの血管障害がある。血圧は絶えず変動しているが、高血圧診療においては、数多く測定した血圧の平均値が重要視され、高血圧の診断と治療目標に用いられてきた。一方、近年、血圧変動の増大が、平均値とは独立して心血管リスクとなることが指摘されている。血圧変動性には、一心拍内の圧波形や一心拍ごとの beat-by-beat の短い変動から、日内変動、日間変動、診察間変動、季節変動、さらに年単位の長期変動など、様々な時相の異なる変動がある。最近、我々は、血圧変動のリスクに関する2つの新規概念を発表した。1つは、血圧モーニングサージをはじめとする時相の異なる血圧変動が共振してダイナミックサージを引き起こしたタイミングでイベント発生が起こるとする血圧変動の共振仮説 (resonance hypothesis) (Kario, Am J Hypertens 2016)。もう一つは、血圧変動の増大が血管障害と悪循環をきたして、相乗的に臓器障害を進行させ、心血管イベントを引き起こす病態とする全身血行動態アテローム血栓症候群 (SHATS: systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome) である (Kario, Hypertension 2015)。よりよい血圧管理を行うには、厳格な診察室血圧管理のみならず、白衣効果、血圧変動性、夜間血圧を考慮した個別血圧管理が重要である。現在の降圧目標値である 140/90 mmHg を、130/85 mmHg にし、低血圧や腎不全などの有害事象を注意深くモニターし、一人ひとりに合わせた個別の「パーフェクト 24 時間降圧治療」を行うことで、より良い心血管リスク管理につながるであろう。イベントゼロを目指した近未来の地域医療には、家庭での血圧変動を常時モニターし、ICT を駆使した循環器診断支援システムでリアルタイム解析・フィードバックすることにより、循環器疾患の発症を予測し、未然に回避する“予見医療 (anticipation medicine)”を導入したい (Kario, Progress in Cardiovascular Diseases 2016)。

このたび、私が会長となり、5月14日と15日に、東京ステーションカンファレンスで、第5回臨床高血圧フォーラムを行う。開催テーマを「イベントゼロを目指した高血圧個別診療へ」とし、上記トピックに関して最先端の情報発信ができればと思う。是非、ご参集いただければ幸いである。(サイト <http://convention.jtbcom.co.jp/jshforum2016/>)

(荻尾 七臣)

- ・編集主幹 杉町 勝
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 荻尾 七臣 川田 徹 木下 浩之
熊谷 裕生 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37巻 第1号 (2016)

- 公開日/ 平成 28 年 4 月 25 日
- 編集/ 「循環制御」編集委員会
- 発行所/ 日本循環制御医学会
- 発行人/ 杉町 勝
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病研究センター循環動態制御部内
電話 06-6833-5012 内線2509
ファクシミリ 06-6835-5403
電子メール submit.jsccm@ncvc.go.jp
- 印刷/ ㈱宇宙堂八木書店
〒104-0042 東京都中央区入船3-3-3
電話 03-3552-0931
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先/ submit.jsccm@ncvc.go.jp



Accurate > Easy-to-Use > Patient-Tolerant

RRa[®]

(呼吸数)

Masimo Rainbow[®] アコースティック モニタリング RRa[®]

呼吸数は最も重要なバイタルサインのひとつです。

現在の術後の呼吸状態の把握は、胸部を目視でカウントする方法を用いることが多く、

「術後の患者急変を知るきっかけはなんですか?」との問いに、90%以上の医師が「SpO₂の急激な低下」と回答しています。

Masimo Rainbow[®] アコースティック モニタリング RRa[®] は、音響トランスデュサ内蔵の粘着式センサを気道上に装着し、SpO₂測定と同時にモニタリングすることで、気道の空気の流れ(呼気・吸気)を識別し、非侵襲的連続的に呼吸数を測定します。

RRa[®] を用いたアコースティック信号



同一画面で、SpO₂とRRa[®] を観察することで、
周術期やセデーション等でおこりうる、呼吸状態の異常の早期発見、
治療のサポートツールとしてお使いいただけます。

Radical-7[®]



販売名: Masimo Rainbow SET パルスCOオキシメータ ラディカル7
医療機器承認番号: 22200BZX00799000

*SpO₂を同時に測定してください。



販売名: アコースティック呼吸ソフトセンサ
薬事承認番号: 22200BZX00799000

お問い合わせ先



製造販売業者 **マシモジャパン株式会社**
<http://www.masimo.co.jp>

本社 〒169-0074 東京都新宿区北新宿 2-21-1 新宿フロントタワー 24 階 TEL:03-3868-5201 FAX:03-3868-5202