



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844  
平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 総説 (特別寄稿)

Guyton の静脈還流は医学部で教えるべきである

## 特集

第37回総会シンポジウム2「神経調節による循環制御」

## 症例

Anesthetic Management of a Patient with Unruptured Sinus of Valsalva Aneurysm with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction

## 関連学会印象記

ANESTHESIOLOGY 2016 annual meeting 報告記

第58回歯科基礎医学会

ESC (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) CONGRESS 2016

留学速報 文献紹介 新著紹介

施設紹介 兵庫県立こども病院の紹介および移転時の麻酔科医の関わり

機器紹介 中心静脈留置型経皮的体温調節装置

薬剤紹介 肺血管拡張剤 (吸入用ガス) 「アイノフロー® 吸入用 800ppm」  
エドキサバン (静脈血栓塞栓症に対する適応拡大)

質疑応答 薬剤で起こるアナフィラキシーとインフュージョンリアクションの  
違いについて教えてください

## 会告

# 循環制御・目次

第 37 巻第 3 号(通巻 129 号)

## 巻頭言

第 37 回学術総会を開催して.....熊谷裕生... 166

## 総説(特別寄稿)

Guyton の静脈還流は医学部で教えるべきである.....砂川賢二... 168

## 特集

### 第 37 回総会シンポジウム 2 「神経調節による循環制御」

1. 高血圧における交感神経活性化と免疫系との関連.....廣岡良隆... 178
2. カリウムチャンネルと循環.....川人伸次... 181
3. 完全埋め込み型高血圧治療装置.....山家智之... 185
4. 交感神経と副交感神経の相互作用と病態.....川田徹... 190
5. 慢性心不全における  $\beta$  遮断薬療法と中枢性交感神経制御.....城宝秀司... 192

## 症例

Anesthetic Management of a Patient with Unruptured Sinus of Valsalva Aneurysm  
with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction.....Naoji Mita ... 195

## 関連学会印象記

- ANESTHESIOLOGY 2016 annual meeting 報告記.....田中克哉... 199
- 第 58 回歯科基礎医学会.....奥村敏... 202
- ESC (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) CONGRESS 2016.....山本裕美... 205

## 留学速報

アメリカ・ニュージャージー留学記.....白壁章宏... 208

## 文献紹介

- I.....木下浩之... 214
- II.....奥村敏... 215
- III.....畠山登... 216

## 新著紹介

メイラー医薬品副作用大事典 第 16 版.....井尻好雄... 218

## 施設紹介

兵庫県立こども病院の紹介および移転時の麻酔科医の関わり.....横田有理... 220

## 機器紹介

中心静脈留置型経皮的体温調節装置.....黒田泰弘... 223

## 薬剤紹介

- 肺血管拡張剤(吸入用ガス)「アイノフロー®吸入用 800ppm」.....公文啓二... 229
- エドキサバン(静脈血栓塞栓症に対する適応拡大).....池田正孝... 236

## 質疑応答

薬剤で起こるアナフィラキシーとインフュージョンリアクション  
の違いについて教えてください.....井尻好雄... 240

## 会告

- 第 38 回日本循環制御医学会総会案内..... 248
- 日本循環制御医学会会則..... 249
- 投稿規定..... 253

## 編集後記

.....木下浩之... 255

## 巻頭言

## 第37回学術総会を開催して

熊谷裕生\*

平成28年7月8、9日の2日間にわたり、第37回日本循環制御医学会・学術総会を、東京駅に隣接するステーションコンファレンス東京にて開催させていただいた。学術総会を皆様のご協力で楽しく開催できたことを心から感謝申し上げます。

今回の学術総会のテーマを「交感神経研究の成果を臨床に生かす」とさせていただいた。慶應義塾大学腎臓内分泌内科において猿田 享男教授、鈴木 洋通教授に指導を受け、1987年からウサギおよびラットの血圧、心拍数、腎血流量、腎交感神経活動の無麻酔状態での記録を始め、1996年からラット延髄の吻側腹外側(RVLM)の交感神経中枢ニューロンのパッチクランプを習得し始めた。これら2つの技法を通して、交感神経による血圧調節の正常と病態を研究してきたので、交感神経研究をこの学術総会の中心とさせていただいた。

学術総会の柱として5つの特別講演を企画した。30年前にわたくしに交感神経研究の面白さを教えて下さった岐阜大学生理学の森田 啓之教授には、「宇宙から帰還後の循環調節とNASAでの実験」と題して、特にめまいについてその機序と治療法について語っていただいた。

慶應義塾大学循環器内科の福田 恵一教授には、「iPS細胞を用いた心筋再生医療実現化の現状」と題して、患者さんが現れたらすぐに使用できるための大量のiPS細胞の産生・貯蔵の実態をお教えいただいた。

数理解析の大家である日本獣医生命科学大学の太田 元久教授には、「不整脈における交感神経系と副交感神経系」、宮崎大学麻酔生体管理学の恒吉 勇男教授には、「循環ホルモンの血管反応

性」、九州大学循環器内科の坂本 隆史先生には、「心不全と圧受容器不全との関係の解析」についてご講演いただいた。これら5題の高度な講演から、皆さんに世界の最先端の情報を楽しんでいただけだと信じている。

シンポジウムとして3つのセッションを設けた。「代謝疾患と循環制御」では山本 靖彦教授、足立 健教授、山田 哲也先生、坂本 昌也先生に、「神経調節による循環制御」では山家 智之教授、廣岡 良隆教授、川人 伸次教授、川田 徹先生、城宝 秀司先生に、「老化と循環制御」では南野 徹教授、黒尾 誠教授、伊東 健教授、脇野 修准教授に、それぞれの先生方が達成した、また現在格闘中の循環制御に関する研究を紹介していただいた。

若い先生方からも素晴らしいオリジナルの演題を多数発表していただき、心から感謝している。その中から特に優秀な演題として、伝統ある「山本道雄賞」は九州大学大学院医科学研究院循環器内科学 篠田 雅子先生に決定し、表彰させていただいた。また「基礎若手賞」として岐阜大学医学部医学科 山口 葵先生を、「臨床若手賞」として国立循環器病研究センター循環動態制御部 清水 秀二先生を表彰させていただいた。

この学術総会を行ってみて、重見 研司理事長(福井大学医学部 器官制御医学講座 麻酔・蘇生学領域教授)が率いる日本循環制御医学会の力強さ、楽しさを認識することができた。それは、

(1) 全身循環や心臓病、高血圧などを、現在流行している分析というよりも、むしろ統合という面から探究する、

(2) 生理学、分子生物学、薬理学、麻酔科、集

中治療、循環器内科、心臓血管外科、腎臓内科など多様な分野の医師、研究者で構成されるので、一様でなくヘテロな見方ができ、力強さが生まれる、

(3) お互いの顔が見える、まとまりある学会なので、新しいテーマについて率直に論じ合える、などが挙げられると思う。

この学術総会を事務・運営の面で支えて下さっ

た、富山市の「株式会社 PCO」の代表 西田 美樹さん、大城 佳奈子さんの精力的な活動に心から御礼申し上げたい。また多くの製薬会社や企業の方々から厚いご援助・ご指導をいただいて学術総会が開催できたことを感謝申し上げたい。次回も、大阪薬科大学 林 哲也教授を中心に、皆で直接顔を合わせて忌憚のない議論を交わすことのできる有意義な学術総会になることを期待している。

## 総説 (特別寄稿)

## Guyton の静脈還流は医学部で教えるべきである

砂川 賢二\*

## 抄録

昨今、ガイTONの循環生理学を医学部で教えるべきかどうかという議論が生理学専門誌においても取り上げられるようになってきた。ガイTONが行った実験結果の解釈が争点になっている。本総説では何が争点になっているかを明らかにし、その上で筆者の教えるべきであるという立場の根拠を説明したい。このような総説が読者の循環生理学の理解を深める一助になることを願っている。

## 1. はじめに

ガイTONが静脈還流と循環平衡の枠組みを提唱して半世紀以上の時がたった。一旦受け入れられたかに見えたガイTONの生理学も2000年前後から批判の意見が相次ぎ、専門誌を賑わせている。本稿では多くの賛否のある中、最も重要と思われる論点の紹介と、筆者の考え方について説明したい。その上で、ガイTONの生理学の最近の展開について解説したい。本文中聞き慣れない言葉が随所に出てくるのではないと思う。読者の理解を容易にするために、一口メモ欄でその意味を説明した。言葉の定義を理解しておられる読者は飛ばして読んでいただいても問題はない。また、ガイTONの生理学で提案された基本概念がどのように拡張され現代の静脈還流平面と循環平衡の新たな概念に発展してきたかの説明のために式を多用した。読み辛ければ飛ばしていただいても構わないが、式を追うことでより本質的な理解に到達できるものと信じる。8章から11章の内容は発展的な内容なので、初学者の学生にはやや高度であるが、ガイTON循環平衡の循環器疾患への応用について指導する循環器内科指導医には有益な情報を与えるものである。

## 2. ガイTONの静脈還流

ガイTONが静脈還流や循環平衡を研究していた1950年代には、既に心拍出量の前負荷依存性はOtto Frank<sup>1)2)</sup>やErnst H. Starling<sup>3)~5)</sup>らにより

確立されていた。しかしながら心臓ポンプ機能の基本的な特徴が理解できても、心拍出量が確定する血行動態の仕組みは未解決のままであった。

そのような時代背景の中で、Guytonは心臓に血液が戻らないと駆出できないと考え、静脈が心臓に血液を戻す性質を明らかにしようとした。Guytonは中心静脈圧(以下、静脈圧)が上がると、心臓に戻ってくる血液は減少するのではないかと考えた<sup>6)~10)</sup>。静脈圧と静脈還流量の関係を明らかにするために、彼はいくつかの重要な実験を行った。最も原理的な実験<sup>6)</sup>は上大静脈と下大静脈から脱血し、スターリング抵抗(一口メモ参照)が入った回路を通し静脈圧を固定するとともに、集めた血液はポンプを使って大動脈、あるいは肺動脈に返血するという実験である(図1左)。この実験ではスターリング抵抗の高さを変えることで静脈圧を変えることができる。そこでガイTONは最初に静脈圧を設定し、その静脈圧で血管内血液量が変化しないようにポンプの流量、すなわち心拍出量を調整した。この実験では心拍出量は当然静脈還流に一致する。ガイTONはこの静脈還流を縦軸、スターリング抵抗で決まる静脈圧を横軸に取り、いわゆる静脈還流曲線を得た。図1右に示すように、静脈還流は静脈圧を増加させると低下する。その勾配の逆数は抵抗の次元をもち静脈還流抵抗と定義した。ガイTONは静脈還流がゼロになる圧に注目し、平均循環充満圧(MCFP)と定義した。平均循環充満圧は静脈還流(心拍出量)がゼロになった際の血圧で血管系のすべてで同一圧<sup>7)8)</sup>になる。平均循環充満圧は有効血液量を全血管のコンプライアンスで除した値と考えた(一口メモ参照)。一方、静脈圧を低下させると静脈還流は増加するが、静脈圧を陰圧にしても静脈還流は増えないことを観察した。

## 一口メモ

スターリング抵抗(図1左参照): 血液回路を構成する堅いチューブの一部を柔らかい素材で構成すると、その部分の管腔内圧は大気圧に近くなる。この性質を利用してスターリング抵抗を任意の高さに設

\*九州大学循環器病未来医療研究センター

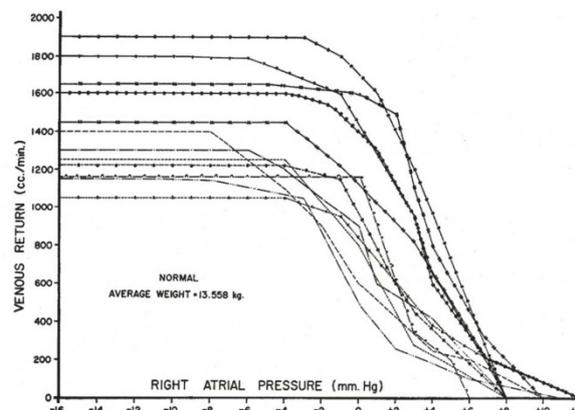
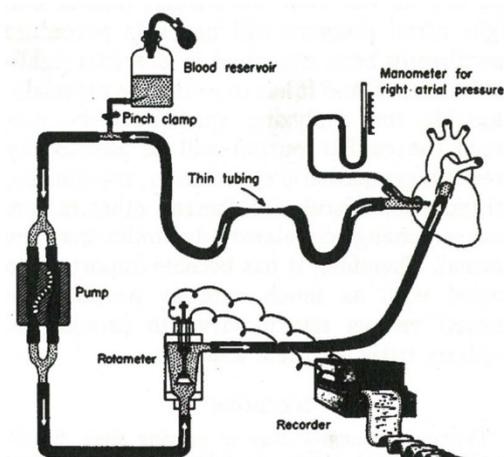


図1 ガイトンの実験モデルと静脈還流  
 (文献6より許可を得て引用)  
 左: ガイトンの用いた実験系、スターリング抵抗が用いられている  
 右: 静脈還流曲線

定することで、静水圧を変え静脈圧を任意に変えることができる。

一口メモ

平均循環充滿圧(mean circulatory filling pressure, MCFP)は、循環を停止したときに血管内圧が均一になった際の圧を意味している。有効血液量を全循環系のコンプライアンスで除した値になる。心臓等のコンプライアンスも含まれる。平均体循環充滿圧(mean systemic filling pressure, MSFP)は体循環を停止し血管系への血液の出入りがない状態で到達する血管内圧を意味する。体循環の有効血液量を体循環の全コンプライアンスで除した値になる。コンプライアンスも血液量も圧倒的に体循環に多いことから、平均体循環充滿圧のみならず平均循環充滿圧も主として体循環の有効血液量と体循環の全血管コンプライアンスの比で決まる。値は何れも7 mmHg 近くになることが知られている。

3. 静脈還流、有効血液量、平均循環充滿圧

ガイトンは輸液がどのように静脈還流を変化させるのか実験を行った。輸液をして有効血液量を増加させると、平均循環充滿圧は増加し、静脈還流曲線は上方にほぼ平行移動することを示した(図2緑)。逆に脱血すると静脈還流は下方に移動する(図2青)。これらの実験から、ガイトンは、静脈還流は平均循環充滿圧と静脈圧の圧勾配で静脈還流抵抗を駆動することで決まっていると考えた。

一口メモ

有効血液量(stressed volume)と無効血液量(unstressed volume): ガイトンは血管内の総血液量と有効血液量を明快に区別している。血流を途絶した状態では血管は単なる閉じた袋になる。その袋に血液を入れると、ある血液量までは血管内の血圧は増加しない。ある閾値を超えると血管内圧の増加が始まる。閾値までの血液量を無効血液量、閾値を超えてからの血液量を有効血液量と呼ぶ。無効血液量と有効血液量の和が血管内の総血液量になる。一般には総血液量の1/4程度が有効血液量とされている。体重1 kgあたりの血管コンプライアンスは2.72 mL/mmHgとされている<sup>11)</sup>。平均循環充滿圧を7 mmHgとすると、有効血液量は $2.72 \times 7 \approx 20$  mL/kg程度になる。無効血液量は60 mL/kg程度とされている。交感神経の緊張は血管平滑筋とくに静脈の平滑筋を緊張させ、無効血液量を著明に減少させ、その分、有効血液量を最大で8.7 mL/kg程度増加させる<sup>11)12)</sup>。体重を60 kgとすると交感神経の緊張で500 mLを超える有効血液量の増加が起きることを意味している。その際に血管のコンプライアンスは余り変化しないことが知られている。その結果、交感神経の緊張によりもたらされた有効血液量の増加により平均循環充滿圧は増加する。平均循環充滿圧の増加は静脈還流曲線を上方に移動させる。

4. 電気回路による静脈還流のモデル化

ガイトンはこの議論をさらに強固にするために、単純な電気回路による理論解析をしている<sup>8)</sup>。図3にガイトンが用いた6要素の電気回路を示す。ガイトンはこの電気回路を使って、静脈還流CO

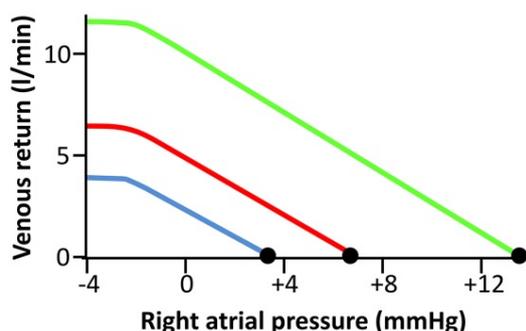


図2 静脈還流と有効血流量  
静脈還流曲線、正常は赤線、  
平均循環充満圧は7 mmHg とされる

と静脈圧  $P_{RA}$  と有効血流量  $V$  の関係を求めた。

$$CO = \frac{V - CP_{RA}}{R_1 C_1 + (R_1 + R_2) C_2 + (R_1 + R_2 + R_3) C_3} \quad (1)$$

ここで  $C = C_1 + C_2 + C_3$  である。また平均循環充満圧  $P_m = V/C$  とすると、これを式(1)に代入して、

$$CO = \frac{P_m - P_{RA}}{\frac{R_1 C_1 + (R_1 + R_2) C_2 + (R_1 + R_2 + R_3) C_3}{C}} = \frac{P_m - P_{RA}}{R_v} \quad (2)$$

となる。これがガイトンの静脈還流の式である。分母は静脈還流抵抗を表す。静脈還流抵抗は物理的に存在する抵抗ではなく、抵抗とコンプライアンスで構成された機能的な抵抗を示している。このことが、その後の様々な混乱を招く原因になった。一方、分子は平均循環充満圧から静脈圧を引いた圧勾配を示している。ガイトンはこの圧勾配で静脈還流抵抗を駆動することで静脈還流が生じているという主張をした。同時に平均循環充満圧は有効血流量を全血管のコンプライアンスで除した値になるという直感的な解釈も合理的であることが明解になった。

ガイトンの静脈還流の概要は上述のようなものである。ガイトンは静脈還流曲線を元に、心臓と血管がどのように相互作用して心拍出量が決定するのかという循環平衡の概念へ発展させていった。

## 5. 循環平衡

静脈圧と心拍出量の関係を記述する心拍出量曲線と、静脈圧と静脈還流の関係を記述する静脈還流曲線は同じ変数(静脈圧と心拍出量)で記述されている。そのため、2つのグラフを重ねて得られる交点は、心拍出量と静脈還流が平衡に達する動作点を示すはずである。図4左に心拍出量曲線と静脈還流曲線の重ね書きを示す。ガイトンはこの交点を循環平衡と呼び、循環平衡が心拍出量を決定する生理学的な機序と考えた<sup>9)10)</sup>。この循環平衡の概念は循環ループを静脈で開くことで心拍出量を決定する仕組みを説明することができ、

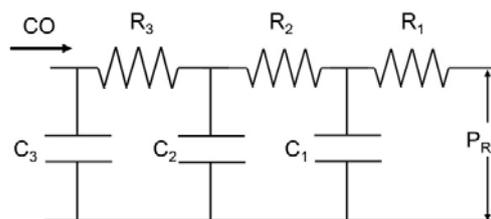


図3 ガイトンが理論解析に用いた単純な血管モデル

循環生理学史上の画期的な成果であった。

図4左に輸液に対する応答を示す。輸液をすると、有効血流量の増加に伴い平均循環充満圧が増加する。そのため、静脈還流はすべての静脈圧において増加し(図4左、静脈還流曲線の緑→青)、心拍出量曲線は変化していても、交点の心拍出量は増加し(青中抜き丸)、静脈圧も増加する。一方、心拍出量曲線が心収縮性や脈拍の増加により急峻になっても(図4左、心拍出量曲線の緑→青)、静脈圧は既に低いので、それ以上静脈圧が下がっても静脈還流は増加せず、心拍出量はあまり増えない(緑中抜き丸)。実際に、実験的に心拍出量曲線だけを修飾しても心拍出量は増えないことが知られており、生理学的な観察を十分に説明している。これらのことより、ガイトンは生理学的には心拍出量は心臓ではなく、血管の特性である静脈還流が決めているとした。スポーツにおいては交感神経の活性化で有効血流量が増加し、平均循環充満圧が著明に増加する。一方、心拍出量曲線も血管抵抗の低下、収縮性の増加、あるいは脈拍の増加で急峻になる。その結果、心拍出量は著明に増加するが、静脈圧の変化は少ない(青丸)としている。

さらに、ガイトンは心不全の血行動態にも言及しており、図4右に示す。心不全では心拍出量曲線の傾きが低下するため、心拍出量は低下する(緑中抜き丸)。多くの心不全で心拍出量が比較的保たれる理由は有効血流量が増えることで、静脈還流量が増え、結果として心拍出量が維持されるとした(赤丸)。その際、静脈圧は増加しており、心不全の血行動態に矛盾しない。

以上のようにガイトンの主張した静脈還流の枠組み、さらに循環平衡の枠組みは循環生理学の理解を飛躍的に進歩させた。その結果、ガイトンの循環生理学書は医学書のベストセラーになり、世界中の医学部で教えられるようになった。このことはガイトンの主張した静脈還流と循環平衡の概念が、血行動態の理解に不可欠という共通認識があったゆえのことと思う。しかしながら、ガイトンの生理学は基本的に難解であり、講師も含め必ずしも医学生が深い理解に到達していたとは考え難い。その中で、ガイトンの静脈還流や循環平衡の提案から半世紀近くたった今日、ガイト

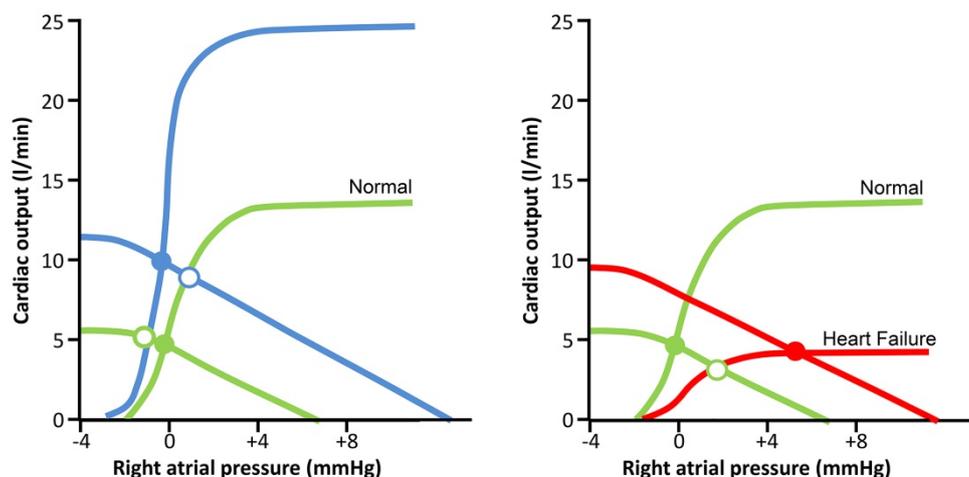


図4 循環平衡

左：静脈還流曲線と心拍出量曲線(詳細は本文参照のこと)

右：心不全における静脈還流曲線と心拍出量曲線(詳細は本文参照のこと)

ンの生理学は学生を混乱させるばかりであるから、医学部では教えるべきでないという議論が公然と権威のある生理系の専門誌でなされるようになってきた。以下、その主張をまとめて見たい。

### 6. ガイトンの静脈還流に対する批判と支援

批判は以下の2点に集約されるものと思う。第1点はガイトンの静脈還流の実験において、静脈圧は独立変数ではないという考え方である。前述の如くこの実験では静脈圧をスターリング抵抗で決めてポンプ流量を調整したとしているが、実際はポンプ流量に対して静脈圧が確定しているという立場である。後に行われスターリング抵抗を用いない単純な右心バイパス実験<sup>13)14)</sup>でも、心拍出量と静脈圧関係はガイトンの静脈還流曲線と類似したものが得られることが知られている。そのため、静脈圧はあくまでも心拍出量が変わったから変わったに過ぎず、静脈圧は従属変数でポンプ流量が独立変数という立場である<sup>13)~16)</sup>。実験内容を考えると、このような解釈も成立する。その結果、この説を唱える研究者らは心拍出量は独立変数なので横軸、静脈圧を従属変数なので縦軸に取るべきであると主張している。この点に関してはガイトンの生理学の理解者からも賛同する意見が出ている<sup>17)</sup>。

第2点は静脈還流が平均循環充満圧と静脈圧の差で駆動されているという考え方である。あくまでも静脈還流を可能にしているのは心臓が駆出するからであり、平均循環充満圧と静脈圧の圧較差が静脈還流を駆動している訳ではないとしている<sup>15)18)19)</sup>。彼らも平均循環充満圧が有効血流量と血管床の全コンプライアンスの比で決まることは受け入れている。しかしながら、ガイトンの主張である平均循環充満圧が静脈還流を駆動す

るという考えに対しては、平均循環充満圧は数学的な世界での抽象的な量に過ぎず、物理的な駆動圧として存在しないというのが論点である。さらに静脈還流抵抗は抵抗の単位を持つが、そのような抵抗が静脈にあるわけではなく、抽象的な量であり、医学生に教えることは混乱を招くばかりだという主張である<sup>16)</sup>。

一方、ガイトンの生理学を医学校で教えるべきであるという支持者の最大の論点は、静脈還流曲線を受け入れることで循環平衡の概念の導入が出来ることである<sup>17)20)</sup>。その結果、臨床で遭遇する様々な病態における心拍出量や静脈圧を単純なグラフで本質的に記述することが可能になる。この点はガイトンの生理学の最大の特徴であり、医学生の教育においてこそ最も重要であると主張している。

### 7. ガイトンの静脈還流に関する筆者の考え方

前述のガイトンの静脈還流に対する批判の1点目としてあげられた、静脈圧は心拍出量の従属関数という考え方に一理はある。しかしながら、ここで最も重要なことは有効血流量が一定という条件で実験がなされたことである。この条件下では、静脈圧と静脈還流は相互に依存し、一方が決まると他方は一義的に確定する。その結果、両者は直線関係になる。従って、一方が独立変数で他方が従属変数という考え方は成立しない。どちらが独立変数かという議論は不毛であり、議論をすることそのものに意味が無いと考えている。

批判の第2点は静脈還流は平均循環充満圧と静脈圧の圧較差で駆動されているという立場である。実際に平均循環充満圧という圧源が物理的に存在しているわけではない。有効血流量が一定という条件のもとでは、既に示したように静脈還流

はあたかも平均循環充満圧と静脈圧の較差で静脈還流抵抗が駆動されるように振る舞う。平均循環充満圧はあくまでも有効血液量と血管床のコンプライアンス比で得られる量であり、物理的にそのような圧源が血管床の中にあるわけではない。静脈還流抵抗は血管抵抗とコンプライアンスの複雑な組み合わせで確定して(詳細は後述)おり、そのような物理的な粘性抵抗があるわけではない。しかしながら、これらの静脈圧と静脈還流の関係はコンプライアンス(蓄える血液量は圧に比例)と抵抗(圧に比例して血流が流れる)の組み合わせで記述された血管系を、有効血液量を一定にして駆動した場合の数学的な必然であり、議論の余地はない。筆者は導入することで理解が深まる概念や、それで導出される生理学的な特徴量は躊躇無く活用すべきと考える。

ガイトンの言う、静脈還流は平均循環充満圧と静脈圧の圧較差で静脈還流抵抗を駆動して決まるという考え方は、有効血液量が一定のもとでは必然的な関係を説明しているに過ぎない。従って、筆者はガイトンのこの考え方に問題はないと考えている。繰り返すが、静脈還流は動脈圧が静脈圧よりも高いから生み出されていることに間違いはない。しかし有効循環血液量を一定に保つと、静脈圧と静脈還流の間に拘束関係が生じ、両者の関係は一義的に決定される。抵抗が決まると、電圧と電流関係が一義的に決まるオームの法則と等価であり、どちらが独立変数でどちらが従属変数かという議論は不毛である。平均循環充満圧で実際に血液が駆動されるわけではないが、機能的(数学的)にはそのような関係が成立する。機能的な抵抗を考慮することで循環平衡などの合理的な説明が出来るのであれば、例え抽象的であっても導入することで普遍性が出てくるので、静脈還流の理解がより深化すると考えている。

## 8. ガイトンの静脈還流の限界とその克服

ガイトンの静脈還流の有用性について既に説明したが、一方で重大な限界があることも指摘しておきたい。筆者が考える最大の限界は、ガイトンの静脈還流曲線と循環平衡だけでは、左心系の前負荷について記述できないことである。そのた

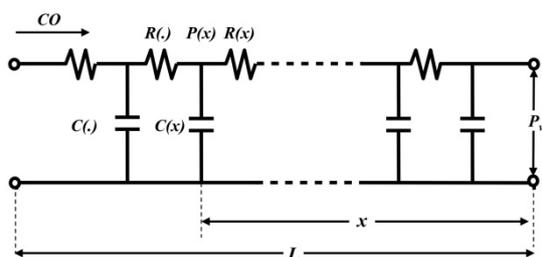


図5 分布定数系の血管モデル

め、臨床で最も問題になる左心不全の循環平衡を議論することができない。そこで我々はガイトンの静脈還流の限界を超えるために、右房レベルだけではなく、左房レベルでも循環ループを開き、静脈圧と静脈還流の関係を理論的に誘導し実験的に確認しているので、静脈還流に対する理解を深めるために紹介する<sup>21)~23)</sup>。

少し、ややこしくなるが、その数学的な課程を紹介したい。ここでは、血管床は図5に示すように動脈から静脈まで抵抗とコンプライアンスが連続的に繋がった分布定数系で構成されていると考える。血圧血流関係はオームの法則に従い、コンプライアンスに蓄えられる血液量は血圧に比例することを仮定する。この仮定は循環生理学や循環力学の世界では一般的なものであり、実験データとも大きな食い違いはない。この血管モデルを用いて、血流量と有効血液量、平均循環充満圧、静脈還流抵抗などを求めていく。その上で、血管系を体循環と肺循環に拡張し、全循環の静脈還流特性を明らかにする。

静脈端から距離  $x$  の血管コンプライアンスを  $C(x)$ 、そこから静脈の末端までの抵抗を  $R(x)$ 、そこでの血圧を  $P(x)$ 、静脈端の血圧を  $P_v$  とする<sup>21)</sup>。流れている心拍出量を  $CO$  とする。血管系全体に蓄えられる有効血液量  $V$  は

$$V = \int_0^L P(x)C(x)dx \quad (3)$$

で与えられる。ここで  $P(x) = R(x)CO + P_v$  であるから、式(3)に代入すると

$$V = \int_0^L \{R(x)CO + P_v\}C(x)dx \quad (4)$$

が得られる。 $x$  に非依存の  $CO$  と  $P_v$  は積分されないので、式(4)より、

$$V = CO \int_0^L R(x)C(x)dx + P_v \int_0^L C(x)dx \quad (5)$$

となる。ここで全血管床のコンプライアンスを  $C$ 、規格化されたコンプライアンスの分布を  $C_d(x)$  (積分すると1になる)とすると、

$$V = CO C \int_0^L R(x)C_d(x)dx + CP_v \quad (6)$$

が得られる。これを  $CO$  について  $V = CP_m$  を考慮しながら整理すると

$$CO = \frac{V - CP_v}{C \int_0^L R(x)C_d(x)dx} = \frac{P_m - P_v}{\int_0^L R(x)C_d(x)dx} = \frac{P_m - P_v}{R_v} \quad (7)$$

となる。式(7)より、静脈還流を駆動する圧は分子に示す平均循環充満圧と静脈圧の差になる。静脈還流抵抗  $R_v$  は分母で定義される。静脈還流抵抗は血管床のあらゆる点における静脈端までの抵抗値に、その場所におけるコンプライアンスで重み付けをした量を全血管床にわたり積分することで得られることを意味している。コンプライ

アンスは圧倒的に静脈に集中していることから、実際の静脈還流抵抗は静脈抵抗に大きな影響は受けるが動脈抵抗の影響は受けにくいことが分かる。式(11)はガイトンが6要素電気回路モデルから求めた式(2)に相当する。この事実は、ガイトンは単純なモデルで式(2)を誘導したが、より一般化した分布定数モデルでも同様の結果になることを示している。ガイトンモデルの汎用性の一面が現れている。

この結果を体循環と肺循環を合わせた静脈還流に拡張する。体循環と肺循環の有効血流量、コンプライアンス、静脈還流抵抗をそれぞれ下付き文字 s と p で表記する。式(6)より

$$V_s = CO C_s R_{vs} + C_s P_{RA} \quad (8)$$

$$V_p = CO C_p R_{vp} + C_p P_{LA} \quad (9)$$

が得られる。体循環と肺循環を合わせた有効血流量  $V = V_s + V_p$  は一定で、かつ心拍出量も同じと考えると、式(8)、式(9)の両辺を足すことにより

$$V = CO(C_s R_{vs} + C_p R_{vp}) + C_s P_{RA} + C_p P_{LA} \quad (10)$$

となる。ここで体循環の血管抵抗、コンプライアンスともに肺循環の7~8倍あることから<sup>11)</sup>、 $C_s R_{vs} + C_p R_{vp} \approx C_s R_{vs}$  で近似しても誤差は2%程度である。さらに  $V = (C_s + C_p) P_m$  として式(10)を心

拍出量について整理すると、

$$CO \approx \frac{V}{C_s R_{vs}} - \left( \frac{1}{R_{vs}} P_{RA} + \frac{1}{\frac{C_s R_{vs}}{C_p}} P_{LA} \right) \quad (11)$$

となる。この関係を図6左に示す。静脈還流は左房圧、右房圧の増加に伴い減少する平面、静脈還流平面を構成する。この面の傾きは右房圧に対しては体循環の静脈還流抵抗  $R_{vs}$  の逆数で決まり、左房圧に対しては体循環の静脈還流抵抗の  $C_s/C_p$  倍の逆数、すなわち傾きは1/7~1/8倍の値になる。右房圧の切片は血流が途絶した際に全血液が体循環に集まった時に発生する平均体循環充満圧になり、 $P_{ms} = V/C_s$  で与えられる。左房圧の切片は全血液が肺循環に集まった時に発生する平均肺循環充満圧を意味しており、 $P_{mp} = V/C_p$  で与えられる。当然肺血管のコンプライアンスのほうが体血管よりも遙かに小さいので  $P_{mp} \gg P_{ms}$  である。また静脈還流軸の切片は体循環平均充満圧を体循環静脈還流抵抗で除した値になり、与えられた有効血流量に対する最大静脈還流を意味する。実際の生理学的な左房圧の増加は限られることから、生理的な静脈還流平面は図6左のように三角錐の一部を切り取った形になる。図6左はガイトンの静脈還流を体循環と肺循環に有効血流量が一定という条件のもとで拡張したものであり、静脈還流と静脈圧関係を普遍的に記述している。

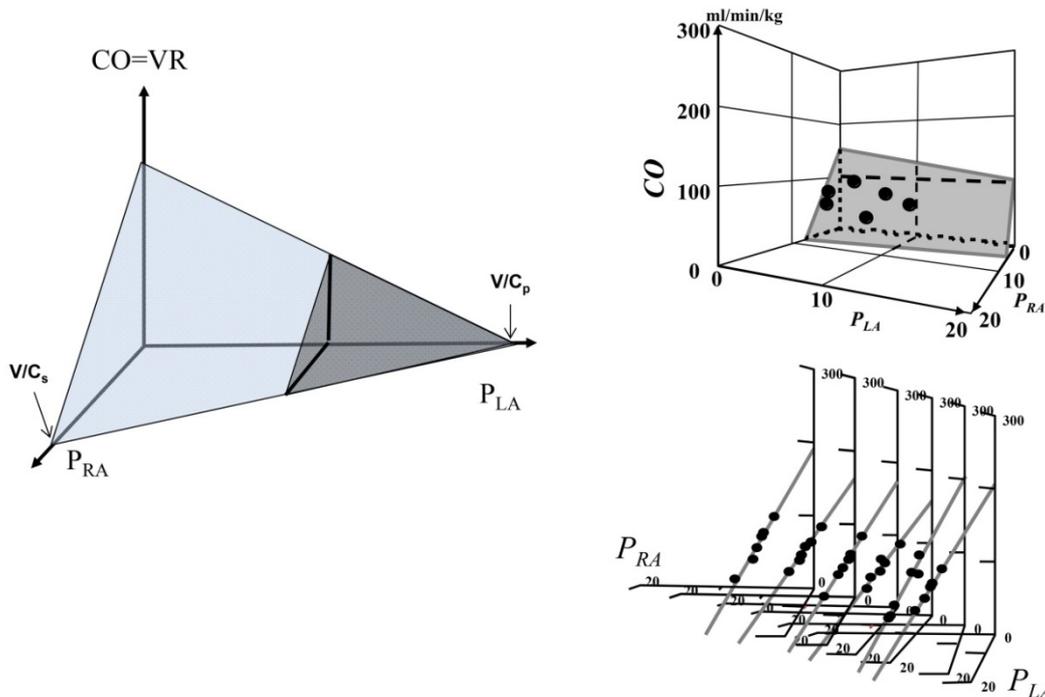


図6 静脈還流平面

左：静脈還流平面、左房圧方向に伸びた三角錐をなす  
 右：静脈還流平面の実験データ

静脈還流平面を誘導するにあたり、血管抵抗とコンプライアンスに対する緩やかな仮定をおいた。誘導された静脈還流平面の正しさを確立するためには当然実験的検証が必要になる。実験は左心室、右心室ともにバイパスしてポンプで体循環、肺循環を灌流して行った。静脈還流平面を確定するために、有効血液量を固定し、体循環と肺循環の血液分布を変え、実際の動作点が平面を構成するかどうかを調べた<sup>22)</sup>。図6右に示すように静脈還流と両心房圧は平面を構成した。どれだけ正確に平面を構成しているかを確認するために、平面に沿って動作点の分布をみた。厳密に平面を構成しているのであれば、動作点は直線上に分布することになる。図6右に示すように何れも正確に直線上に分布しており、静脈還流平面は数学的に正確な平面を構成していることが示された。また、有効血液量を変えると、平面は上下方向に平行移動することも確認され、数学的に導出された静脈還流平面の特徴が実験的に再現された。

### 9. ガイトンの心拍出量曲線と循環平衡の限界とその克服

ガイトンの循環平衡は前述のように様々な病態を巧みに説明した。しかしながら、2つの大きな限界を有している。第1点は右心と左心の心拍出量曲線が独立して描かれていない。この区別なくして、左心不全や右心不全にともなう血行動態の変化を理解することは困難である。この問題に関しては、右心と左心の心拍出量曲線を個別に求め、その両者を合わせた統合心拍出量曲線を右心房圧と左心房圧の関数として描けば解決する。図7左にガイトンの静脈還流と心拍出量曲線、図7右にこのようにして描かれた統合心拍出量曲線と静脈還流平面による循環平衡を示す。この枠組みを用いると、平衡点から心拍出量のみなら

ず、両心房圧を確定することができる。左心不全になると、左心の心拍出量曲線が平低化するため、平衡点の心拍出量は低下するが、左心房圧は顕著に増加する。右心不全では逆に心拍出量の低下に伴い右心房圧が上昇することが分かる。従って、統合心拍出量曲線と静脈還流平面を用いることで、ガイトンが行っていた各種の病態における循環平衡をグラフで単純に表記することが可能になる。第2点目の限界は Frank-Starling 以来求められてきた心拍出量曲線はどのような心臓や血管の特性で影響を受けるのか定量的な説明がなされていない点である。病態を理解するためには心臓や血管の力学的特性がどのように心拍出量曲線に影響を与えるか定量的に知る必要がある。そこで我々はその入り口となる心臓動脈結合の枠組みを確立した。

### 10. 心臓動脈結合の拡張による心拍出量曲線の定量的な表記

1980年代に Suga らにより、心室の力学特性は時変エラストランスで正確に表記できることが示された<sup>24)~26)</sup>。特に収縮末期エラストランス ( $E_{es}$ ) は心収縮特性を負荷非依存に表すことが示された。この考えを用いると、収縮末期圧  $P_{es}$  と拡張末期容積  $V_{ed}$ 、一回拍出量  $SV$ 、無効容積  $V_0$  は以下の関係で記述できる。

$$P_{es} = E_{es}(V_{ed} - SV - V_0) \quad (12)$$

一方、Sunagawa らは平均動脈圧と収縮末期圧が近いことに着目し、動脈系が構成する後負荷は血管抵抗  $R$  を心周期  $T$  で除した実効動脈エラストランス  $E_a \approx R/T$  で近似出来ることを示した<sup>27)~29)</sup> (図7左)。これを用いると動脈系は

$$P_{es} = E_a SV = \frac{R}{T} SV \quad (13)$$

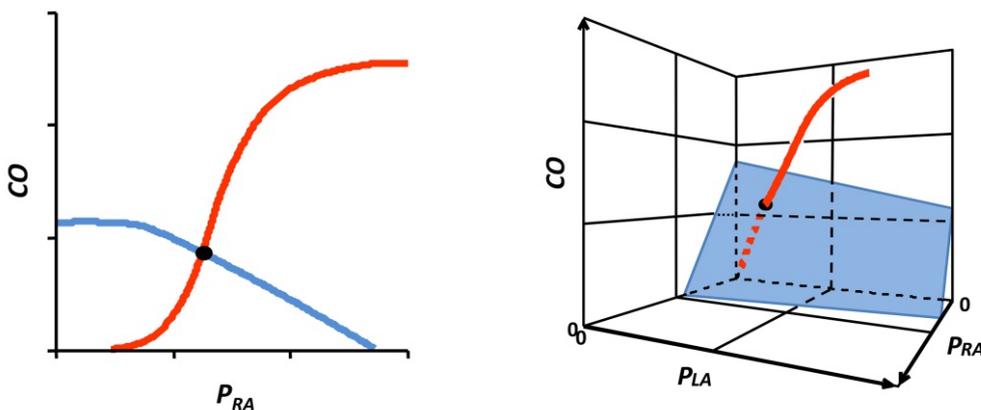


図7 静脈還流曲線と静脈還流平面

左：ガイトンの静脈還流曲線と心拍出量曲線

右：静脈還流平面と統合心拍出量曲線

と記述され、エラスタンスで表記される。式(12)、式(13)をSVについて解くと

$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + E_a} (V_{ed} - V_0) \quad (14)$$

が得られる。式(14)を用いることで心室と動脈の特性から求められたSVは極めて正確に実測値に一致することが確認され、動脈血管結合の枠組みが確立した。式(14)に脈拍をかけて心拍出量に拡張すると、

$$CO = \frac{60}{HR + \frac{R}{E_{es}}} (V_{ed} - V_0) \quad (15)$$

となる。実際の心臓では拡張末期容積は静脈圧で決まること、また拡張末期圧容積関係は単純な指数関数に従うこと(特に心室容積が大きい場合)が知られている。そこで、拡張末期圧  $P_{ed}$ 、拡張期の心臓の硬さを  $E_{ed}$  とすると、

$$P_{ed} = e^{E_{ed}(V_{ed} - V_u)} + P_0 \quad (16)$$

となる。式(16)より左室容積が生理的な範囲では、

$$V_{ed} \approx \frac{1}{E_{ed}} \ln(P_{ed}) \quad (17)$$

で近似される。式(15)に式(17)を代入することにより、COは

$$CO \approx \frac{60}{\left(\frac{60}{HR} + \frac{R}{E_{es}}\right) E_{ed}} \ln(P_{ed}) \quad (18)$$

で近似できる。式(18)は心拍出量は前負荷の増加に対して対数関数の関係で増加し、その曲がり方は拡張特性の指数関数特性(の逆関数)に由来することが分かる。また分母分子にある心臓、血管パラメータをみることにより、心拍出量曲線がこれらの要因によりどのような定量的な修飾を受けるかが分かる。図7右に心室、血管のどのよう

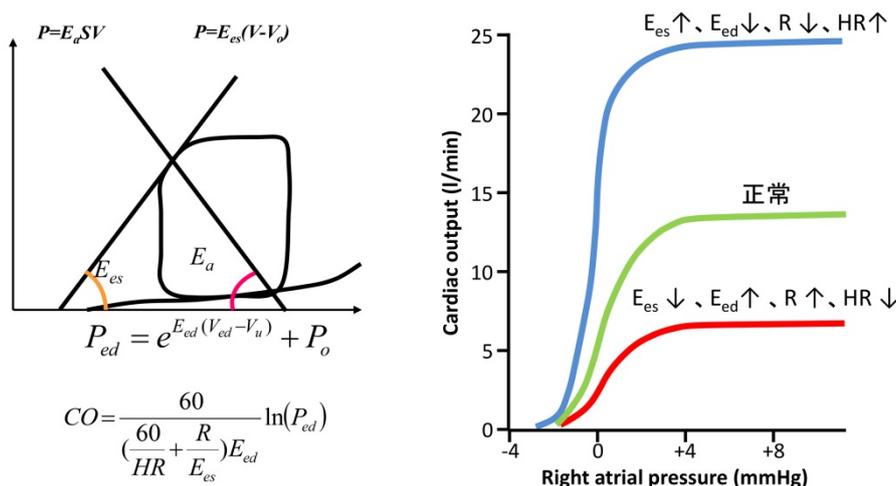


図8 心拍出量曲線の解析

左：心血管結合とその拡張(詳細は本文参照のこと)  
右：心拍出量曲線の決定要因

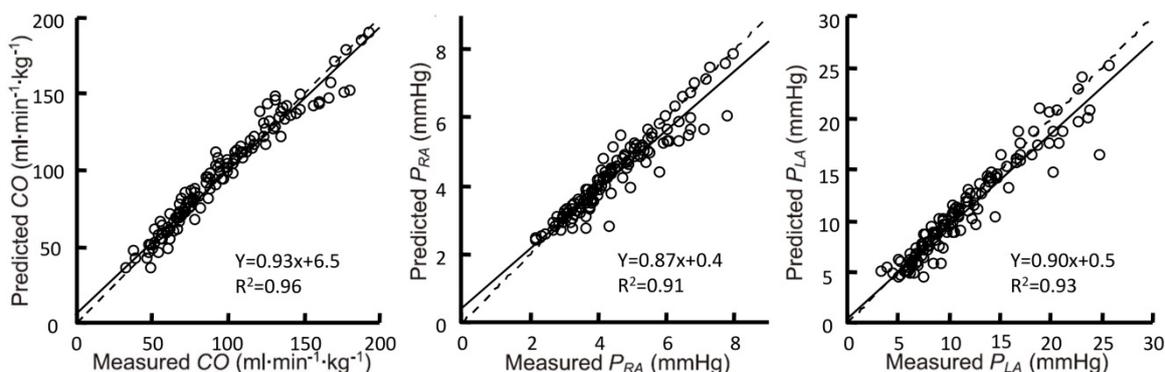


図9 循環平衡の予測

左：心拍出量の予測、中：右房圧の予測、右：左房圧の予測

な性質が心拍出量曲線を修飾するのか定性的に示す。Uemura らは実験的にこの式で心拍出量曲線が近似出来ることを示している<sup>23)</sup>。左右心の何れについても式(18)による心拍出量曲線を定義することができ、両者を同時に記述した心拍出量曲線を統合心拍出量曲線と定義した(図8)。

### 11. 統合心拍出量曲線と静脈還流平面による循環平衡

図9に拡張された循環平衡の概念を用いて、統合心拍出量曲線、静脈還流平面が既知の場合に有効血液量の変動に対する循環平衡の予測値と実測値の関係を示す。有効血液量の広い範囲において、心拍出量、右房圧、左房圧が精度良く推定されているのが分かる<sup>23)</sup>。

これらのことより、現代においては統合心拍出量曲線と静脈還流平面による循環平衡の枠組みは、古典的なガイトンの循環平衡の優れた特徴を生かしつつ、より一般化し体循環、肺循環、右心不全、左心不全を系統的に考えることのできる極めてパワフルな解析の枠組みになっている。このような概念の拡張が可能であったのも、ガイトンが循環ループを静脈で開け、心拍出量曲線と静脈還流で循環平衡を定義するという先行研究があったからに他ならない。

### 12. まとめ

近年、ガイトンの生理学の功罪が色々と議論されている。しかしながら、その論点を整理してみると、実験事実について疑義を呈した論文は見当たらなかった。その結果、グラフ的に循環平衡が求まり臨床に応用できるというガイトン生理学の最も美しい成果に関しての疑問は少なかった。一方、多くの疑問は実験結果の解釈に向けられた。平均循環充満圧で静脈還流は駆動されるのか、静脈還流抵抗とは何なのかなどである。何れも、ある種、抽象的な量であるが、有効血液量が不変だと静脈圧と静脈還流の関係は一義的に確定するという数学的な拘束関係を示す。筆者はたとえ抽象的であっても理解が深まるものであれば、その考え方や、そこから導出される機能的な量(静脈還流抵抗や平均循環充満圧など)は積極的に受け入れるべきではないかと考える。筆者の世代がガイトンと直接会話したことがある最後の世代ではないかと思う。直接討論した筆者の経験からは、ガイトンは異様に研ぎ澄まされた感性をもとに数学的合理性を武器に、循環生理学に切り込んだ稀有な学者だと感じた。その成果はあまりにも大きく紛れもなく人類史上最大の生理学者である。私の立ち位置は、ガイトンの生理学は循環生理学の根源であり、拡張性を有している。医学部で教えるべきであり、その教えを受けた世代から、さ

らに優れた循環生理学が誕生することを信じて疑わない。

利益相反状態：特にない。

### 文 献

- 1) Frank O: Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895; 32: 370-437.
- 2) Frank O: Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse. Z Biol* 1898; 37: 483-526.
- 3) Patterson SW, Piper H, Starling EH: The regulation of the heart beat. *J Physiol* 1914; 48: 465-513.
- 4) Patterson SW, Starling EH: On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 1914; 48: 357-79.
- 5) Starling EH, Visscher MB: The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol* 1926; 62: 243-61.
- 6) Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Venous return at various right atrial pressure and normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189: 609-15.
- 7) Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG: Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol* 1954; 179: 261-7.
- 8) Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 1955; 180: 463-8.
- 9) Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35: 123-9.
- 10) Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Mechanism of the increased venous return and cardiac output caused by epinephrine. *Am J Physiol* 1958; 192: 126-30.
- 11) Shoukas A: Carotid sinus baroreceptor reflex control and epinephrine. Influence on capacitive and resistive properties of the total pulmonary vascular bed of the dog. *Circ Res* 1982; 51: 95-101.
- 12) Shoukas A, Connolly Brunner M: Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex. Influence of capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog. *Circ Res* 1980; 47: 249-57.
- 13) Grodins FS, Stuart WH, Veenstra RL: Performance characteristics of the right heart bypass preparation. *Am J Physiol* 1960; 198: 552-60.

- 14) Levy MN: The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res* 1979; 44: 739-47.
- 15) Beard DA, Feigl EO: Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H629-33.
- 16) Beard DA, Feigl EO: Guyton's venous return curves should not be taught. *J Physiol* 2013; 591.23: 5795-7.
- 17) Andrew P: Guyton's venous return curves should be taught. *J Physiol* 2013; 591.23: 5791-3.
- 18) Brengelmann GL: Critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol* 2003; 94: 849-59.
- 19) Brengelmann GL: Counterpoint: The classical Guyton view that mean systemic pressure, right arterial pressure and venous resistance govern venous return is not correct. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1525-6.
- 20) Magder S: The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is correct. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1523-5.
- 21) Sagawa K, Maughan WL, Suga H, et al: Cardiac contraction and pressure-volume relationship. Oxford, UK: Oxford Univ Press, 1988, p232-98.
- 22) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286 (6) : H2376-85.
- 23) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, et al: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 (1) : H301-7.
- 24) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32(3): 314-22.
- 25) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974; 35: 1171-26.
- 26) Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, et al: End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* 1977; 40: 748-53.
- 27) Sunagawa K, Burkhoff D, Lim KO, et al: Impedance loading servo pump system for excised canine ventricle. *Am J Physiol* 1982; 243: H346-50.
- 28) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983; 245: H773-80.
- 29) Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K: Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res* 1985; 56: 586-95.

### Guyton's venous return curves should be taught at medical schools

*Kenji SUNAGAWA, MD, PhD\**

\*Center for Disruptive Cardiovascular Medicine, Kyushu University

Guyton's most significant contributions are the exploration into the development of venous return and circulatory equilibrium. Recently, several physiologists challenged the validity of venous return as a function of venous pressure. The Guyton's experiment in effect controlled venous pressure by changing cardiac output. Thus they claimed that cardiac output is the determinant of

venous pressure. This claim is true, however, in the presence of constant stressed volume, venous return and venous pressure have a fixed reciprocal relationship. Thus, it is meaningless to argue which one is independent variable. I fully support Guyton's venous return and in particular circulatory equilibrium. The Guyton's framework should be taught at medical school worldwide.

**Keywords :** venous return curve, venous return surface, circulatory equilibrium, stressed volume, cardiac output curve

(CircCont 37: 168~177, 2016)

## 特集

## 第37回総会シンポジウム2「神経調節による循環制御」

## 1. 高血圧における交感神経活性化と免疫系との関連

廣岡 良 隆\*

高血圧の病態において慢性炎症・免疫系の関与が注目されている。この慢性炎症・免疫系異常が交感神経活性化とリンクしていることが報告されてきて研究のトピックとなっている<sup>1)2)</sup>。我々は継続して高血圧における交感神経活性化の重要性を示してきた<sup>3)</sup>。最近10年間の研究成果によって基礎研究のみならず臨床研究においても交感神経系の活性化がその発症・進展から合併症のない高血圧の持続・進展、高血圧性臓器障害、さらには心血管病発症およびそのための死亡に至るまで深く関わっていることが認められている<sup>1)</sup>。今回、高血圧における交感神経活性化と慢性炎症性変化・免疫系の関与を臓器連関と合わせて我々の研究成果を含め世界の研究の現状について概説し、今後の展開に触れたいと思う。

実は高血圧の発症・進展に免疫系の変化が関与していることは1960年～1970年代に研究され、胸腺の機能の重要性が示され報告されている。2015年のHigh Blood Pressure Research CouncilでLewis K. Dahl Awardを受賞したRodriguez-Iturbeは腎臓の軽微な変化が自然免疫系を介して高血圧の発症に関与していることを継続した研究成果によって提唱してきた<sup>2)</sup>。彼はその内在性因子としてheat shock protein 70をあげている。また免疫抑制薬であるmycophenolate mofetilを用いた研究によってこの概念の正当性を主張している。この分野の急速な進展はGuzikやHarrisonによるT細胞もB細胞ももたないRag1遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究でangiotensin II負荷による血圧上昇が大部分抑制されること、T細胞を移入するとangiotensin IIによる昇圧反応は再度認められるようになるがB細胞を移入してもその反応は認められないという観察結果からT細胞の重要性に関する研究が彼らを中心に急速に進展している<sup>4)</sup>。このRag1遺伝子ノックアウトマウスを用いた実験では食塩負荷による昇圧反応も抑制されていることは興味深い<sup>4)</sup>。彼らは高血圧における酸化ストレスの関与をangiotensin IIとの関係で研究してきた経緯があり、酸化物質であるisoketalsを内在性因子の候補としてあげ

ている<sup>5)</sup>。つまり、この物質が樹状細胞を介してT細胞活性化を介した免疫系の変化を生じ、腎臓・血管・中枢神経系の炎症性変化を惹起するという概念である。これらの研究でもangiotensin II刺激による脳内酸化ストレスを介した交感神経活性化の重要性を示している。このことは筆者らの一連の研究と通じるところがある。また、最近、脳内のマクロファージであるミクログリアが神経性血圧上昇に関与していることも報告された<sup>6)7)</sup>。angiotensin IIによる血圧上昇はミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンの投与によって抑制される。筆者らも高血圧モデルラットを用いてミノサイクリンがミクログリアの活性化を抑制することを観察している<sup>8)</sup>。

ここであらためて脳内独自にレニン・アンジオテンシン系が循環血液中とは別に独立して存在し交感神経系やバゾプレッシンを介して飲水行動や血圧調節に関わっていることを認識していただきたい。脳内独自のangiotensin 1型受容体(AT1R)を末梢投与では全く作用しない量のAT1Rブロッカーで抑制すると高血圧モデルラットでは中枢性交感神経出力抑制を介して顕著な降圧反応が生じる<sup>9)</sup>。AT1R刺激の下流にはNADPH oxidaseを介した活性酸素産生が主役を果たしている<sup>3)9)10)</sup>。我々は心筋梗塞後心不全マウスを用いて、脳内AT1R刺激が自然免疫の重要な役者であるToll-like receptor 4(TLR4)の活性化を介して中枢性交感神経出力を増強していることを実験で示した<sup>11)12)</sup>。さらにTLR4をブロックすると高血圧モデルラットでも降圧反応が生じることを観察している。

近年、高血圧を克服することの重要性が再認識され治療抵抗性高血圧が注目されている。その新規治療法としてカテーテルを用いた腎神経除神経術(renal denervation; RDN)が臨床現場で応用されている。いまだその有効性は確立されておらず議論が多いところであるが、この話題は基礎研究へ再びフィードバックされ、さまざまな機序が示唆されている。そのひとつとして免疫細胞活性化を抑制することによって炎症を減らし降圧を生

\*九州大学循環器病未来医療研究センター先端循環制御学部門

じる可能性があげられている<sup>13)</sup>。

近年、我々は交感神経系と免疫系の関係における制御性T細胞(Treg)の役割に注目し、脾臓や血中のTregが高血圧の進展期に重要な役割を果たしている可能性を示唆することを報告した<sup>14)</sup>。免疫学の進歩によりT細胞のサブタイプをきちんと同定することが可能となった。フローサイトメトリーによるT細胞のサブセットの同定やマスター転写因子の発現を調べることができるようになったことが大きい。Tregの場合はCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>に加えマスター転写因子であるforkhead box protein P3(Foxp3)の発現を調べることによって同定する。Tregは過剰な免疫反応を抑制し自身の免疫力を正常に保つ重要な役割を果たしており、免疫学で注目されている。我が国の坂口教授らが推進してきた成果であり、ノーベル賞候補としても期待されている。我々はまずTregがどの臓器に多いか、高血圧モデルラットと正常血圧ラットで違いがあるかを調べた。その結果、脾臓に顕著に多いこと、高血圧モデルラットの脾臓および血中で対照の正常血圧ラットより減少していることを見いだした。また、先の研究とも関係するが脳内AT1Rをブロックして交感神経出力を抑制すると減少しているTregがある程度回復することがわかった。さらに、脾臓に分布する交感神経を除神経すると遺伝的高血圧発症ラットにおける高血圧の進展が抑制されること、Tregの減少がある程度回復することも見いだした。Tregを増やす手段をとっても高血圧の進展および心肥大の進展も抑制された。これらの成績はTregが過剰なT細胞活性化を制御し高血圧進展につながる腎臓、血管、中枢神経系の炎症や交感神経活性化とリンクしている可能性を示唆する。

高血圧の病態における免疫系の変化に関する研究は急速に増えているがまだ序章に過ぎない。交感神経系とのリンクについても同様である。高血圧の病態における交感神経系、慢性炎症・免疫系の変化についても高血圧のどの時期でみているのか、臓器連関の詳細はどうなっているのか、明らかにしていかなければならないことは多く興味は尽きない。ごく最近、高血圧患者におけるT細胞活性化についても報告された<sup>15)</sup>。免疫系をターゲットとした治療では交感神経がT細胞を活性化する場合と抑制する場合があるので臨床応用するには注意が必要である<sup>16)</sup>。高血圧患者では免疫力が低下しているという報告もある<sup>16)</sup>。慢性炎症を治療標的として一般的な免疫抑制薬による臨床試験も欧米では一部行われているが免疫系の細胞や経路の種類などある程度絞った治療が必要になってくるであろう。個人個人における活性化細胞・経路も異なっているかもしれない。基礎的な研究と同時に臨床研究では注意深い

観察研究から始めていく必要があると考える。今後の研究の進展が期待される。

## 文 献

- 1) Grassi G: Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1052-60.
- 2) Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al: The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1327-37.
- 3) Hirooka Y, Kishi T, Ito K, et al: Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 995-1002.
- 4) Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al: Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular function. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-60.
- 5) Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al: DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest* 2014; 124: 4642-56.
- 6) Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al: Brain microglia cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 297-303.
- 7) Shen XZ, Li Y, Li L, et al: Microglia participate in neurogenic regulation of hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 309-16.
- 8) Takesue K, Kishi T, Hirooka Y, et al: Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension. *J Cardiol* 2016 (in press).
- 9) Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al: Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010; 55: 291-7.
- 10) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2004; 109: 2357-62.
- 11) Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, et al: Brain AT1 receptor activates the sympathetic nervous system through toll-like receptor 4 in mice with heart failure. *J Cardiovascular Pharmacol* 2011; 58: 543-9.
- 12) Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, et al: Partially silencing brain toll-like receptor 4 prevents in

- part left ventricular remodeling with sympathoinhibition in rats with myocardial infarction-induced heart failure. *PLoS One* 2013; 8: e69053.
- 13) Xiao L, Kirabo A, Wu J, et al: Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res* 2015; 117: 547-57.
- 14) Katsuki M, Hirooka Y, Kishi T, et al: Decreased proportion of Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells contributes to the development of hypertension in genetically hypertensive rats. *J Hypertens* 2015; 33: 773-83.
- 15) Itani HA: Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension* 2016; 68: 123-32.
- 16) Case AJ, Zimmerman MC: Sympathetic-mediated activation versus suppression of the immune system: consequences for hypertension. *J Physiol* 2016; 594: 527-36.

## 特集

## 第 37 回総会シンポジウム 2 「神経調節による循環制御」

## 2. カリウムチャンネルと循環

川人伸次<sup>\*1</sup>、曾我朋宏<sup>\*1</sup>、箕田直治<sup>\*2</sup>、堤保夫<sup>\*2</sup>  
田中克哉<sup>\*2</sup>、高石和美<sup>\*3</sup>、北畑洋<sup>\*3</sup>、木下浩之<sup>\*4</sup>

## はじめに

カリウムチャンネルの重要性が再認識され、詳細な研究が始まったのは比較的最近である。特に、カリウムチャンネルの一つである ATP 感受性カリウム ( $K_{ATP}$ ) チャンネルは心筋のみならず血管平滑筋細胞や膵臓  $\beta$  細胞にも存在し、血管の緊張やインスリン分泌に関与する。血管平滑筋細胞の  $K_{ATP}$  チャンネルは、細胞膜電位に影響を与えるため血管の緊張制御因子の一つと考えられており、冠動脈攣縮予防作用や麻酔薬の影響という観点から麻酔管理における重要性が注目されてきた<sup>1)</sup>。われわれは、静脈麻酔薬<sup>2)~4)</sup>や吸入麻酔薬<sup>5)</sup>が血管平滑筋細胞の  $K_{ATP}$  チャンネルに及ぼす影響とその意義について研究してきた。また、糖尿病や高血糖は周術期の心血管系合併症の重要な予測因子であり<sup>6)</sup>、麻酔薬の  $K_{ATP}$  チャンネル活性に及ぼす影響は糖尿病や高血糖<sup>7)8)</sup>、加齢により変化することもわかってきた。本稿では、血管平滑筋細胞の  $K_{ATP}$  チャンネルを中心に  $K_{ATP}$  チャンネルの生理学的特性と役割、麻酔薬の影響を踏まえ、周術期の血管機能保護戦略を概説する。

 $K_{ATP}$  チャンネルの生理学的特性と役割

カリウムチャンネルは、血管平滑筋の膜電位と収縮性の制御に必要な不可欠な役割を演じている。血管平滑筋には以下の 4 種類のカリウムチャンネルが存在することが知られている：Kv 遺伝子ファミリーによってコード化される voltage-activated カリウムチャンネル ( $K_v$ )、slo 遺伝子による  $Ca^{2+}$ -activated カリウムチャンネル ( $K_{Ca}$ )、 $K_{ir2.0}$  による内向き整流カリウムチャンネル ( $K_{ir}$ )、 $K_{ir6.0}$  とスルフォニル尿素受容体遺伝子による  $K_{ATP}$  チャンネルである。血管平滑筋においては、カリウムチャンネル活性は血管トーン変化に関与し、カリウム

チャンネル活性を制御する因子は血管トーンと血管径、すなわち血管抵抗、血流量、血圧に大きな影響を及ぼす<sup>9)</sup>。

$K_{ATP}$  チャンネルは最初心臓で発見されたが、その後、膵臓  $\beta$  細胞、脳、骨格筋、平滑筋、腎を含む多くの組織と細胞に広く分布することがわかった<sup>10)</sup>。 $K_{ATP}$  チャンネルは細胞内 ATP により阻害され、MgADP により活性化される。 $K_{ATP}$  チャンネルは、細胞内アデニンヌクレオチド濃度の変化をもとに膜電位を変化させることにより、細胞の代謝状態に関連する。 $K_{ATP}$  チャンネルは、高血糖、低血糖、虚血、低酸素などの特殊な代謝状態で様々な組織の細胞反応性において重要な役割を演じると考えられている(図 1)<sup>11)</sup>。

血管平滑筋  $K_{ATP}$  チャンネルに及ぼす麻酔薬の影響

摘出ラット大動脈では、臨床使用濃度の静脈麻酔薬エトミデートは  $K_{ATP}$  チャンネル開口薬で誘導される血管弛緩反応を抑制したが、ミダゾラムは抑制しなかった(図 2)<sup>2)</sup>。パッチクランプ法により、これらの 2 つの麻酔薬の異なる作用は血管平滑筋  $K_{ATP}$  チャンネル活性に及ぼす直接的な作用に基づくことがわかった。エトミデートは  $K_{ir6.0}$  サブユニットで  $K_{ATP}$  チャンネル活性を直接阻害したが、臨床的に関連した濃度のミダゾラムは  $K_{ATP}$  チャンネル活性に影響を及ぼさなかった<sup>2)</sup>。また、鎮静、健忘、鎮痛、麻酔作用を期待して麻酔・集中治療領域で使用されている  $\alpha_2$  アドレナリン受容体アゴニストのクロニジンがパッチクランプ実験で血管  $K_{ATP}$  チャンネル活動を抑制することを報告した<sup>3)</sup>。クロニジンは cell-attached 法と inside-out 法の両方で濃度依存性に野生型血管平滑筋  $K_{ATP}$  チャンネル活性を抑制し、様々な再構成  $K_{ATP}$  チャンネルも同程度に抑制した。同様の結果はデクスメドミジンでも得られた<sup>4)</sup>。以上のように

\*1徳島大学大学院医歯薬学研究部地域医療人材育成分野

\*2同研究部麻酔・疼痛治療医学分野

\*3同研究部歯科麻酔科学分野

\*4愛知医科大学医学部麻酔科学講座

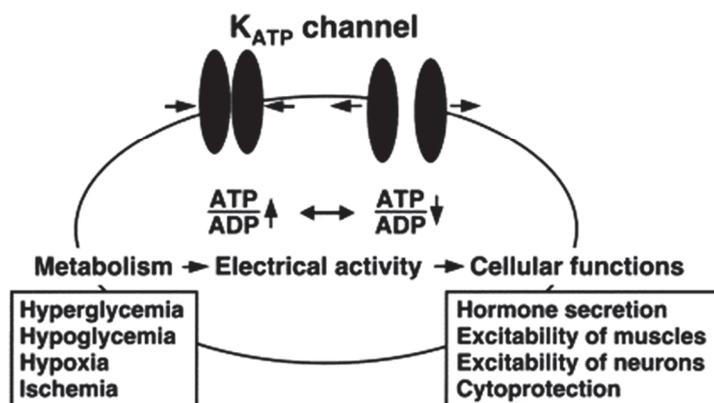


図1 K<sub>ATP</sub>チャネル活性化と細胞機能  
(文献<sup>11</sup>より引用)

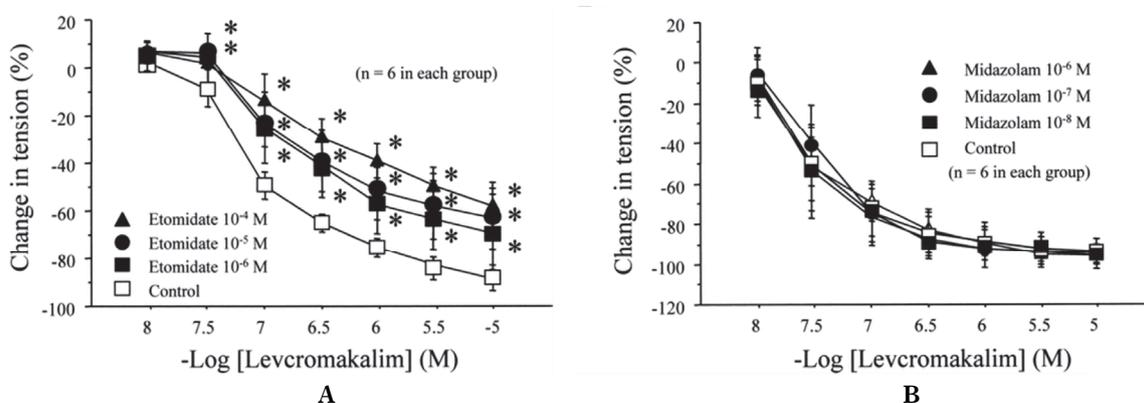


図2 静脈麻酔薬(エトミデート、ミダゾラム)が血管平滑筋細胞の K<sub>ATP</sub>チャネルに及ぼす影響  
(文献<sup>2</sup>より引用)

に、多くの静脈麻酔薬は血管平滑筋 K<sub>ATP</sub>チャネル活性を抑制する傾向がある。局所麻酔薬やオピオイドも同様に、血管平滑筋 K<sub>ATP</sub>チャネル活性を抑制する傾向があるものが多い。

一方、吸入麻酔薬は K<sub>ATP</sub>チャネルを活性化して冠動脈を弛緩させると考えられている。cell-attached 法によるパッチクランプでイソフルランを血管平滑筋細胞に暴露すると、約6分後から K<sub>ATP</sub>チャネルが開いたが、inside-out 法ではチャネル開口は見られなかった。これは、イソフルランは K<sub>ATP</sub>チャネルを直接開口するのではなく、細胞内シグナル伝達を介して開口することを示唆する。次に cell-attached 法によるパッチクランプで、protein kinase C (PKC) 拮抗薬カルホスチン C および protein kinase A (PKA) 拮抗薬 Rp-cAMPS を前投与してイソフルランに暴露すると、カルホスチン C を前投与した時はイソフルランによるチャネル開口が見られたが、Rp-cAMPS を前投与した時はチャネル開口が消失した。これは、イソフルランによる K<sub>ATP</sub>チャネル開口は PKA が関与することを示している<sup>5)</sup>。ラット大動脈リング標本を

用いた張力測定の実験でも、イソフルランは濃度依存性に血管を弛緩し、その弛緩は PKA 拮抗薬や K<sub>ATP</sub>チャネル拮抗薬の前処置で部分的に抑制されることがわかった<sup>5)</sup>。これらの結果は、吸入麻酔薬による血管弛緩の作用機序は PKA および K<sub>ATP</sub>チャネルを介していることを示している。その他、セボフルラン、デスフルランの直接的な冠動脈拡張作用も冠動脈 K<sub>ATP</sub>チャネルの活性化を介することが報告されている<sup>12)</sup>。

#### 周術期の血管機能保護戦略(強化インスリン療法)

吸入麻酔薬による心筋保護効果は、糖尿病や高血糖、加齢で抑制されることが知られている。Kawano らは、イソフルラン暴露後、正常血糖値群では K<sub>ATP</sub>チャネルは開口したが、高血糖群ではチャネル開口が抑制されることを示した<sup>7)</sup>。また、高血糖負荷により酸化ストレスが増大したヒト大動脈においても、イソフルランは K<sub>ATP</sub>チャネル機能を維持することもわかった<sup>8)</sup>。吸入麻酔薬による K<sub>ATP</sub>チャネルを介した血管機能保護作用を最大限発揮させるには、周術期の厳格な血管管

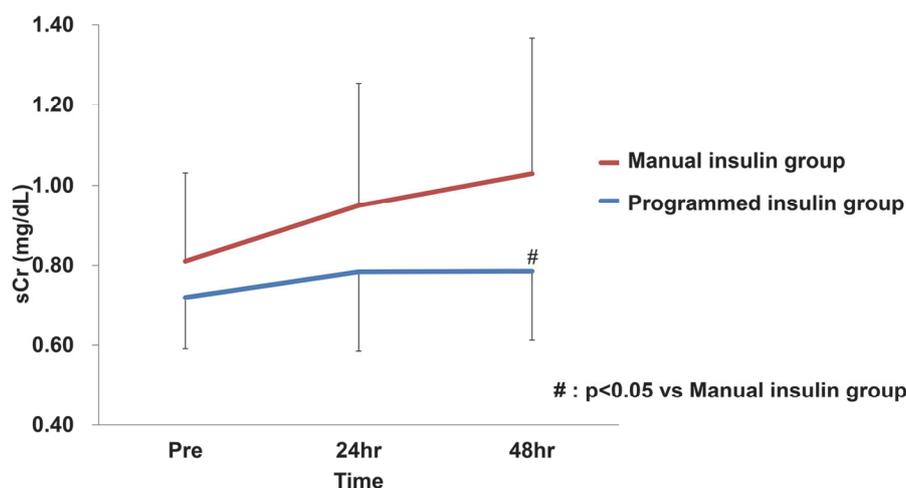


図3 周術期血清クレアチニン濃度の推移  
(文献<sup>14)</sup>より引用)

理が不可欠であることが示唆された。

手術・外傷などの生体侵襲は全身性炎症反応を惹起し、急性反応として高血糖をもたらす。高血糖は急性・慢性ともに周術期各種合併症の大きなリスク因子となる<sup>6)</sup>。2001年に van den Berghe らが *New English Journal of Medicine* に発表した集中治療室での厳格な血糖コントロールが長期予後大きく左右するという報告<sup>13)</sup>は、周術期の血糖管理方針に関して大きな転換をもたらした。周術期血糖管理を厳密に行うためには、頻回の血糖測定ときめ細かなインスリン投与量の微調整が必要となり、労働負担が増加する。また、目標血糖値を低く設定すれば低血糖のリスクが増加する。

われわれは2007年12月に手術室に closed-loop 型人工膵臓システム (STG-22<sup>TM</sup>、日機装社) を導入し、侵襲の大きい手術を対象に術中強化インスリン療法を開始した。さらに2012年1月からは次世代型人工膵臓システム (STG-55<sup>TM</sup>、日機装社) を導入した。肝切除術を予定された患者38例を対象に人工膵臓を使用して術中の血糖値を100-150mg/dLで管理した群 (Programmed insulin group: n=19) と従来のスライディングスケール法で血糖管理した群 (Manual insulin group: n=19) に分けて血清クレアチニン濃度を比較した。Programmed insulin group は Manual insulin group と比較して術後48時間後の血清クレアチニン濃度の上昇が有意に抑制され、術後急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の予防につながる可能性が示唆された<sup>14)</sup> (図3)。

#### まとめ

効果的な吸入麻酔薬の使用と厳格な血糖管理は周術期の血管機能保護に貢献する可能性を示唆している。しかし、その具体的な方法や臨床的

意義については不明な点が多く、今後の研究が待たれる。

#### 文 献

- 1) Kawahito S, Nakahata K, Azuma T, et al: Protective effects of anesthetics on vascular function related to K<sup>+</sup> channels. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5727-37.
- 2) Nakamura A, Kawahito S, Kawano T, et al: Differential effects of etomidate and midazolam on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: isometric tension and patch clamp studies. *Anesthesiology* 2007; 106: 515-22.
- 3) Kawahito S, Kawano T, Kitahata H, et al: Molecular mechanisms of the inhibitory effects of clonidine on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2011; 113: 1374-80.
- 4) Kawano T, Yamazaki F, Chi H, et al: Dexmedetomidine directly inhibits vascular ATP-sensitive potassium channels. *Life Sci* 2012; 90: 272-7.
- 5) Tanaka K, Kawano T, Nakamura A, et al: Isoflurane activates sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase A. *Anesthesiology* 2007; 106: 984-91.
- 6) Kawahito S, Kitahata H, Oshita S: Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4137-42.
- 7) Kawano T, Tanaka K, Mawatari K, et al: Hyperglycemia impairs isoflurane-induced adenosine triphosphate-sensitive potassium

- channel activation in vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg* 2008; 106: 858-64.
- 8) Kinoshita H, Matsuda N, Iranami H, et al: Isoflurane pretreatment preserves adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channel function in the human artery exposed to oxidative stress caused by high glucose levels. *Anesth Analg* 2012; 115: 54-61.
- 9) Standen NB, Quayle JM: K<sup>+</sup> channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 549-57.
- 10) Noma A: ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-8.
- 11) Seino S, Miki T: Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 133-76.
- 12) Crystal GJ, Zhou X, Gurevicius J, et al: Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in *in situ* canine hearts. *Anesthesiology* 2000; 92: 1103-13.
- 13) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Eng J Med*. 2001; 345: 1359-67.
- 14) Mita N, Kawahito S, Soga T, et al: Strict blood glucose control by an artificial endocrine pancreas during hepatectomy may prevent postoperative acute kidney injury. *J Artif Organs* 2016 Aug 24. [Epub ahead of print]

## 特集

## 第 37 回総会シンポジウム 2「神経調節による循環制御」

## 3. 完全埋め込み型高血圧治療装置

山家 智之\*、白石 泰之\*、鈴木 拓志\*、井上 雄介\*  
山田 昭博\*、坪子 侑佑\*

## 緒言

高血圧と診断される高血圧有病者数は、およそ 4,300 万人と推定され、世界全体で見ても 25 歳以上の 3 人に 1 人にあたる 10 億人を越えたと報告されている<sup>1)</sup>。高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014: Japanese Society of Hypertension)によると、高血圧に起因する死亡者数は年間約 10 万人と推定され、喫煙に次いで多い<sup>2)</sup>。さらに、心臓病死亡の約 50%、脳卒中罹患の 50%以上が、至適血圧を超えた血圧高値に起因するものと推定されている<sup>2)</sup>。高血圧治療に関する研究の進歩には目覚ましいものがあり、新薬の降圧薬が次々と開発され、最近、重症例に対する次世代の降圧治療法としてカテーテルアブレーションを用いた腎神経焼灼術が世界的に注目され日本国内でも治療が行われている<sup>3)</sup>。

カテーテルによる腎神経焼灼術とは、大腿動脈から挿入したカテーテルを腎動脈に誘導し、血管内膜側から高周波を発生させ外膜に局在する腎神経を焼灼する最新の医療技術であり、2009 年に初めて治療抵抗性高血圧に臨床応用された<sup>3)</sup>。腎神経のみを選択的に切断できる利点があるため、本質的に副作用が認められないが、「診察室血圧に対する効果に対し家庭血圧や 24 時間血圧測定値に対する効果は小さい」、「降圧薬の種類や量を必ずしも減らせない」などの問題点も指摘されている。

また、腎神経を完全に焼灼すれば、神経は再生されることはない。

新しい方法論でもあるので、腎神経を焼灼して完全に切断してしまった後の、長期的予後は明らかではなく、より侵襲の少ない方が、より予後を改善する可能性は否定できない。

そこで、カテーテルアブレーションを用いた腎神経焼灼術の治療戦略を応用した、より低侵襲で患者の Quality of Life (QOL) 向上を実現し得る高血圧治療法に関して研究開発を進め、東北大学か

ら特許を出願している。

この新しい治療装置により、原因が明らかではなく有効な治療戦略のない本態性高血圧と、二次性高血圧の大半を占める治療抵抗性高血圧の治療が可能となる。腎神経焼灼術における電気焼灼ではなく、生体組織冷却を血圧制御手法に用いることにより、腎神経焼灼術の長所を残したまま、腎交感神経活動消失という短所を解決できると期待される。

## 腎神経制御装置コンセプト

自律神経系は平滑筋(内臓や血管壁)、心筋、内分泌腺などを支配する神経細胞を主な構成要素とし、ホメオスタシスの維持では、大きな部分を自律神経系の働きに依存している。内臓からの情報は絶え間なく中枢神経系に伝えられ、生体にとって最適な状態を維持するため必要な調整を行う。例えば、必要に応じて各臓器や器官への血流分布の変化や、呼吸や循環を調節する役割を果たしている。

自律神経系は交感神経系と副交感神経系に分類される。同じ臓器を支配していてもその作用は異なり、臓器や器官の反応は交感神経系と副交感神経系とのバランスで調整されている。自律神経系のうち、交感神経系は生体における血圧の調節に非常に重要な役割を担い、交感神経の主な作用の一つが血管収縮で、循環血液量の低下や、運動、姿勢の変化などで賦活化され、血管壁の収縮を引き起こす。

本態性高血圧時の交感神経活動は、筋交感神経活動を直接測定した過去の研究の結果などから健常人と比較すると亢進していると考えられている。交感神経活動が亢進すると、末梢血管抵抗が増加するために高血圧になるが、特に問題とされているのは、中枢系における交感神経活動の亢進であり、交感神経系の中核である吻側延髄腹外側野(Rostral Ventrolateral Medulla: RVLN)のニューロンが興奮すると、末梢交感神経活動が亢進し、心

\*東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学

臓に対しては心拍出量の増加、血管に対しては血管収縮が起こり血圧を上昇させる。腎への交感神経活動が亢進すると、レニン-アンジオテンシン系の働きにより血圧は上昇する。即ち、交感神経系の中樞を介した腎交感神経活動の亢進とレニン-アンジオテンシン系は互いを亢進させ合い、悪循環を形成している。

そこで、腎神経焼灼術は腎神経をカテーテルアブレーションにより除神経することで、交感神経活動が抑制され、血圧制御系における腎交感神経によるフィードバックのゲインを低下させることで降圧させることができる。

このように、高血圧患者の交感神経活動は健康人と比較して亢進しており、交感神経系レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が悪循環を形成することにより、高血圧の発症・維持に陥る。近年、注目されている腎神経焼灼術は、腎神経末を焼灼することで中枢神経系において重要な役割を果たす腎神経の活動を抑制し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系のフィードバックゲインを低下させることができるが、治療の適応性や安全性、定量化、術後の腎機能制御における問題が指摘されている。

そこで本研究では、高血圧の新しい治療法として、腎神経を冷却することで必要な時に必要なだけ交感神経系を介して血圧制御系に介入し、血圧制御を可能とする小型腎神経冷却デバイスの開発を行い、特許を出願した(特開 2014-018508 自律神経制御装置および腎交感神経制御装置 国立大学法人東北大学)(図1)

システムの完全埋め込み型への展開を目指して、人工心臓の開発技術を応用したシステムであり<sup>4)~10)</sup>、腎神経焼灼術における電気焼灼ではなく、生体組織冷却を血圧制御手法に用いることによ

り、腎神経焼灼術の長所を残したまま、腎交感神経の完全な摘除による活動消失を、可逆性にすることを目指している。

人体に対する治療行為としては、不可逆性のシステムよりは、可逆性のシステムの方が望ましい可能性がある。そこで、腎神経活動を、冷却により抑制・制御することが可能な小型腎神経冷却デバイスを目標に置く。この冷却デバイスは、ペースメーカーのような埋め込みを想定した、低侵襲で高効率な治療装置である。腎神経冷却デバイスを設計する上で特に重要と考えられる要求性能として、小面積で、高効率な局所冷却が可能であり、腎神経を適切温度に冷却可能であることが求められる。冷却対象以外の生体組織の冷却は予期し得ない副作用をもたらす可能性があり、特に腎神経に並走している腎動脈の冷却は、腎動脈の収縮をもたらし、結果として腎血流量が減少し、排尿量が減少し、高血圧症状をさらに悪化させ得る。また、生体には血流を始めとする発熱源が存在し、それ自体が発熱体であるために、腎神経活動電位を冷却により制御するためには、腎神経そのものを適切温度まで冷却する必要がある。そのために、冷却面の面積が腎神経のサイズであり、腎神経で発生した発熱量を効率よく外部に輸送・運搬して冷却するために十分な熱輸送能力を持つことが、要求される。

ペルチェモジュールは微小な冷却面積を持ち、冷却面温度を精密に電流制御することができる。また、放熱面に熱輸送機構としてヒートパイプを用いた。ヒートパイプは、小型で変形させることもでき、等価熱伝達率は銅の数十倍であるため、小型で高い熱輸送能力を持つ小型腎神経冷却デバイスの開発に最適である。

ペルチェモジュール(Thermoelectric Cooler:

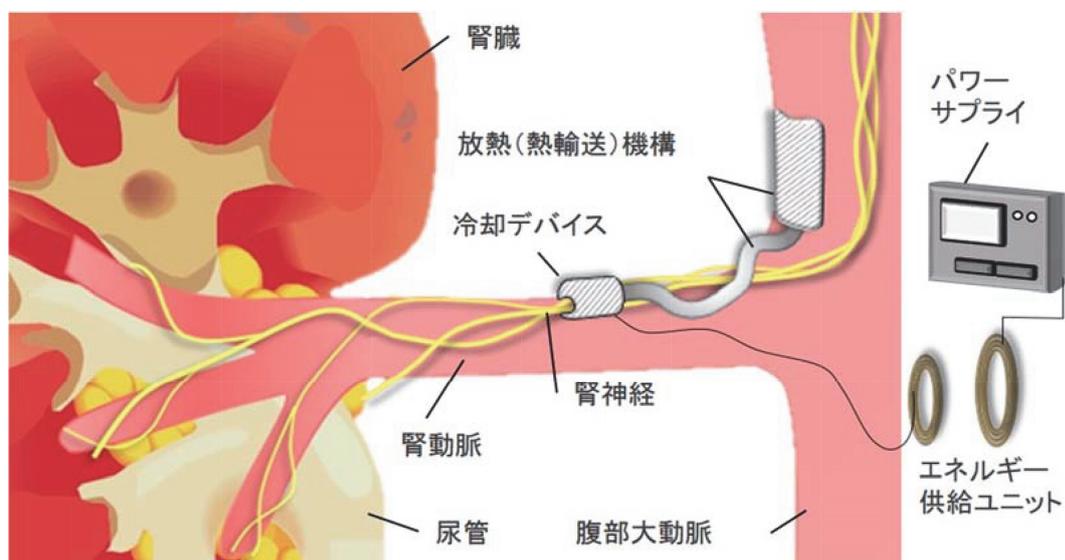


図1 完全埋め込み型高血圧治療装置

TEC)は、熱電半導体の「ペルチェ効果」を利用したヒートポンプの一種で、対象を冷却・加熱可能である。ペルチェ効果とは、金属電極で接合されたN型素子からP型素子に電流を流すと熱移動が生じる現象のことで、電子が半導体から出る際にエネルギーを吸収することにより発生する。ファンやヒートシンクでは対象を周囲温度以下にすることはできないが、ペルチェモジュールを使うことにより、対象を周囲温度以下にすることもでき、温度制御が可能となる(図2)。

ヒートパイプは、液体の相変化(蒸発と凝縮)を利用することで大きな熱輸送を行い、銅の数倍に匹敵する等価熱伝導率を持つ。減圧された密閉金属容器に少量の作動流体が封入され、ヒートパイプ

の一端が加熱されると、その近傍の作動流体が蒸発する。この蒸発によって大きな気化熱を奪う。気化した流体により、加熱部近傍の圧力が高くなるため、内部に圧力差を生じる。この圧力差で蒸気が反対側の端部へ瞬間的に移動する。移動した蒸気は冷却されて凝縮し、元の液体に戻る。ここで、蒸気となって運んできた熱エネルギー(気化熱)を凝縮時に潜熱として放熱する。このような原理で大量の熱輸送がなされる。(図3)

これらのシステムを応用し、図1に提示する原理を具現化するプロトタイプシステムの開発を目指した。冷却機構としてペルチェモジュール(THR-DS-MS2, Nextreme, Japan)、熱輸送機構としてヒートパイプ(D3 x 250, Kataoka Senzai Corp.,

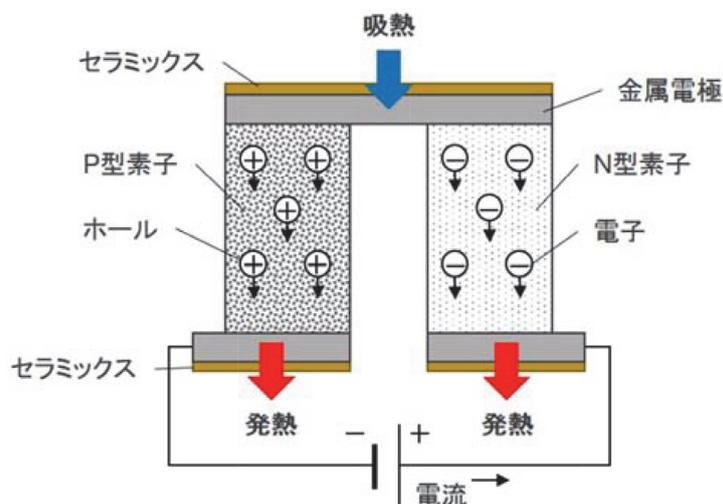


図2 ペルチェ素子の原理と構造

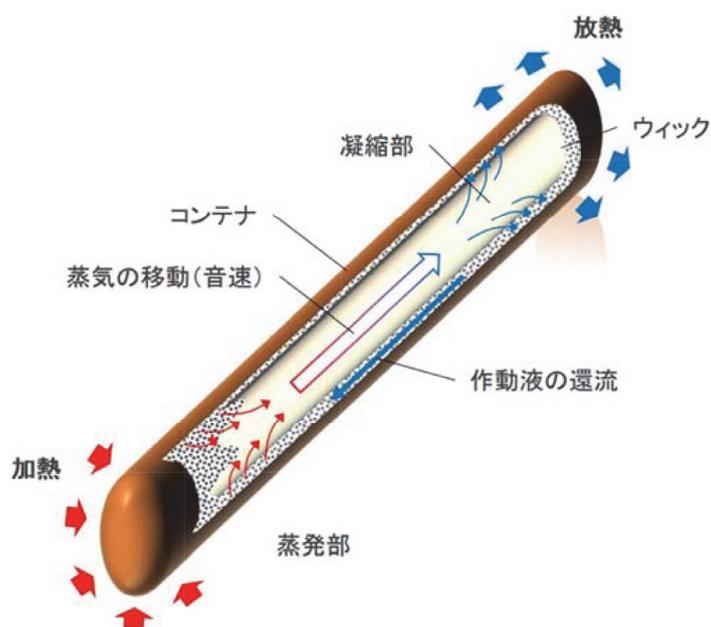


図3 ヒートパイプの構造と熱輸送原理

Japan)を用い、ヒートパイプの一端を変形させ、ペルチェモジュールの放熱面との接触面を作製し、冷却デバイスは高周波ワニス (VA-30, Sunhayato Corp., Japan) によって絶縁した。

## 結果

冷却機構にペルチェモジュール、熱輸送機構に新たにヒートパイプを用いたプロトタイプ腎神経冷却デバイスの設計・開発を行った。試作した冷却デバイスの冷却能を評価するために、冷却デバイスの冷却面温度を測定した。図4に、冷却デバイスへの各供給電力条件下で、冷却面温度を120秒にわたって測定した結果を示す。いずれの供給電力値においても、デバイスON時からおよそ15秒後に最大冷却温度に達した。その後デバイスOFF時まで最大冷却温度を維持し、デバイスOFF後はいずれも約20秒後には室温に達した。

健康成山羊を用いた動物実験において、冷却デバイスを用いた冷却による腎神経活動電位に対する制御能評価実験を行った。実験は、すべて東北大学動物実験委員会の審査・承認のもと実施された。麻酔導入を行ったのち、手術中はレミフレンタニル 0.01 mg/h/kg の注入と1-2%イソフルランを用いた通常麻酔において維持し、左後腹膜開腹で左腎動脈の腎神経を剥離露出し、ステンレス電極 (Acupuncture needle, SEIRIN, Japan) による腎神経活動電位の計測系を構築し、腎神経冷却中の腎神経活動電位を記録した。

図5に冷却デバイスを用いた冷却に伴う腎神経活動電位の変化を示し、冷却デバイスの冷却面温度の変化を示した。

動物実験において冷却部位の実際の生体組織温度を計測することはできなかったが、冷却デバイスの冷却面温度を参考にして、時間経過にともなう生体組織表面の温度変化を推測したものである。

冷却デバイスの冷却面温度はデバイスON後およそ20秒に0°Cに達する。それに伴い動物実験において、腎神経活動電位の積分値は冷却開始からおよそ15秒で約60%減少した。またデバイスの冷却デバイスの冷却面温度はデバイスOFF後およそ25秒で室温に達した。それに伴い、動物実験において、腎神経活動電位の積分値は冷却終了時からおよそ20秒で冷却前の活動電位に回復した。

## 考察

試作したプロトタイプの腎神経冷却デバイスの冷却能を評価するために、冷却デバイスの冷却面温度測定試験と、動物実験における腎神経冷却に伴う腎神経活動電位の測定試験を行った。冷却デバイスの冷却面温度はいずれの供給電力値においても冷却開始からおよそ15秒で各最大冷却温度を達成し、冷却中は最大冷却面温度を維持した後、冷却終了後およそ20秒で室温に回復した。

動物実験では、冷却デバイスを用いた腎神経冷却による腎神経活動電位の制御能の評価を行った。健康成山羊を用いて、腎神経活動電位の計測系を構築した。大型動物の山羊を用いることにより、冷却対象である腎神経のサイズや生体内の空間的な制約を考慮し、生体内埋め込み型腎神経冷却デバイスの開発を行うことができる。

腎神経活動電位の積分値は冷却により減少し、冷却後には腎神経活動電位は冷却前の活動電位に回復した。したがって、本研究で目指す、腎神経活動を損失することなく、On demandに腎神経活動電位を温度制御し得る冷却能を持つ冷却デバイスを開発することができたものと考えられた。

## まとめ

冷却機構にペルチェモジュールを、熱輸送機構にヒートパイプを用いて試作した、小型腎神経冷

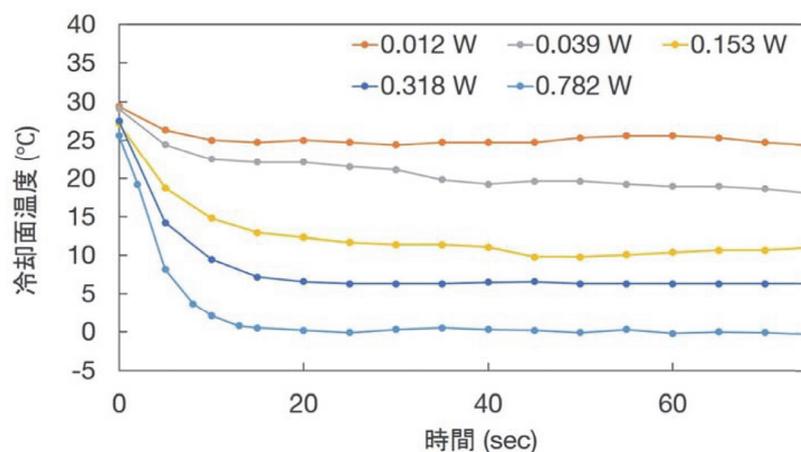


図4 冷却デバイスの冷却面温度

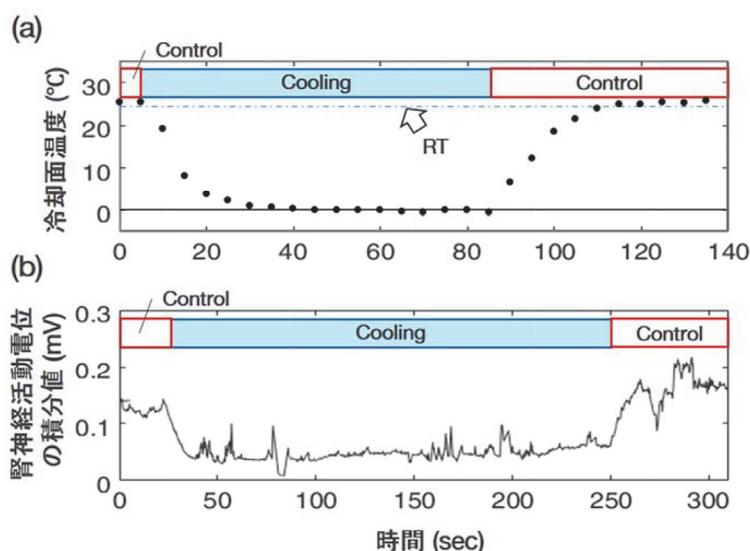


図5 冷却デバイスの冷却面温度の変化および動物実験における冷却デバイスを用いた冷却に伴う腎神経活動電位の変化  
RT、室温

却デバイスの冷却能を冷却面温度測定試験と、動物実験による腎神経活動電位測定試験により評価した。

本システムを応用することで、低侵襲で必要ときに必要なだけ神経活動電位を制御し、血压制御系に介入することのできる小型腎神経冷却デバイスシステムが可能になり得ると考えている。

文 献

- 1) A global brief on Hypertension World Health Day 2013.
- 2) Guidelines for the management of hypertension 2014.
- 3) Krum H, Schlaich M: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 2009; 373 (9671): 1275-81.
- 4) 特開 2014-18508 (P2014-18508A) 【発明の名称】自律神経制御装置および腎交感神経制御装置 【出願人】 国立大学法人東北大学 【発明者】 山家智之, 他.
- 5) Hirohashi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, et al: Sensorless cardiac phase detection for synchronized control of ventricular assist devices using nonlinear kernel regression model. *J Artif Organs* 2016; 19(2): 114-20. doi: 10.1007/s10047-015-0880-7.

- 6) Miura H, Yamada A, Shiraishi Y, et al: Fundamental analysis and development of the current and voltage control method by changing the driving frequency for the transcutaneous energy transmission system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; 2015: 1319-22. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318611.
- 7) Tsuboko Y, Shiraishi Y, Yamada A, et al: Effect of valsalva in the pulmonary prosthetic conduit valve on hemodynamic function in a mock circulatory system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; 2015: 278-81. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318354.
- 8) Okamoto E, Yano T, Shiraishi Y, et al: Initial Acute Animal Experiment Using a New Miniature Axial Flow Pump in Series With the Natural Heart. *Artif Organs* 2015; 39(8): 701-4.
- 9) Kano Y, Yoshizawa M, Sugita N, et al: Discrimination ability and reproducibility of a new index reflecting autonomic nervous function based on pulsatile amplitude of photoplethysmography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 1794-800. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943957.
- 10) Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, et al: Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. *J Biomech* 2015; 48(3): 472-8.

## 特集

## 第37回総会シンポジウム2「神経調節による循環制御」

## 4. 交感神経と副交感神経の相互作用と病態

川田 徹\*、杉町 勝\*

自律神経には交感神経と副交感神経(心臓においては迷走神経)があり、前者は循環に対して促進的、後者は循環に対して抑制的な作用を示す。私たちは麻酔下のウサギを用いて自律神経による心拍数調節の動特性について研究を行ってきた。右心臓交感神経と右頸部迷走神経を白色雑音で周波数変調したパルスで電気刺激することにより、交感神経刺激から心拍数応答までの伝達関数( $H_s$ )と迷走神経刺激から心拍数応答までの伝達関数( $H_v$ )を推定した<sup>1)</sup>。伝達関数の比較から、迷走神経による心拍数調節は交感神経による心拍数調節よりも速いことが確認できた。

交感神経終末から放出されるノルエピネフリンは洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体を刺激し、促進性G蛋白を介して細胞内cyclic AMP濃度を上昇させる。迷走神経終末から放出されるアセチルコリンはムスカリン受容体を刺激し、抑制性G蛋白を介して細胞内cyclic AMP濃度を低下させる。これが交感神経刺激と迷走神経刺激に対して心拍数が逆向きに応答する一つの機序であるが、迷走神経はcyclic AMPの経路以外に抑制性G蛋白によって直接活性化されるムスカリン性カリウム( $K_{ACh}$ )チャネルの経路を持つ。 $K_{ACh}$ チャネルを阻害すると、迷走神経による心拍数調節が遅くなることから、このチャネルの存在が迷走神経による心拍数調節の速さに大きく貢献していることが判明した<sup>2)</sup>。

さて、交感神経と迷走神経による心拍数調節は決して単純な加算ではなく、様々な相互作用を示すことが知られている。その代表として、交感神経の刺激下に迷走神経による徐脈作用が強くなるaccentuated antagonismという現象がある<sup>3)</sup>。交感神経を定常刺激した状態では $H_v$ のゲインが増大したことから、accentuated antagonismは動的な心拍数応答についても確認できた<sup>1)</sup>。また、イソプロテレノールによる $\beta$ 受容体刺激、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼ(adenylyl cyclase)活性化、テオフィリンによるホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase)阻害といった細胞内cyclic AMP濃度を上昇させる薬理的刺激は、す

べて $H_v$ のゲインを増大させた<sup>4)</sup>。その一方で、迷走神経を定常刺激した状態では $H_s$ のゲインが増大した。したがって、交感神経と迷走神経は平均心拍数の調節においては拮抗するが、動的調節においては互いに他の作用を増強すると言える(bidirectional augmentation)。このような現象は、自律神経に対する心拍数応答がシグモイド状の非線形特性を示すことを考えると説明しやすい。交感神経または迷走神経だけを刺激すると心拍数が上がりすぎたり下がりすぎたりして、動作点がシグモイド曲線の上端または下端に入り、動的応答が小さくなる。両者を同時に刺激すると心拍数がシグモイド曲線の中央付近で制御されるので、動的応答が回復すると考えられる<sup>1)</sup>。

これら以外の相互作用として、 $\alpha$ アドレナリン受容体を介する節前抑制がある。ノルエピネフリンの静脈投与は $H_v$ のゲインを低下させたが、 $\alpha$ 受容体遮断薬の前投与でこの現象が見られなくなった。つまり、ノルエピネフリンの静脈投与は迷走神経の神経節あるいは神経終末のシナプス前膜に存在する $\alpha$ 受容体を介して、迷走神経性の心拍数調節を抑制すると考えられた<sup>5)</sup>。さらに、 $\beta$ 受容体遮断薬の投与下に交感神経を電気刺激しても $H_v$ のゲインの低下は見られなかった<sup>6)</sup>。したがって、交感神経終末から分泌されるノルエピネフリンと経静脈的に投与されたノルエピネフリンとでは、迷走神経のシナプス前膜に存在する $\alpha$ 受容体への到達のしやすさに大きな差があると考えられる(図)。

上述のように交感神経と迷走神経は末梢において種々の相互作用を示すが、ノルエピネフリンやアセチルコリンは中枢においても神経伝達物質として働いており、相互作用を示すことが想定される。たとえば、 $\alpha_2$ アドレナリン受容体刺激薬であるメドトミジンやグアンファシンを静脈投与すると、交感神経活動の抑制と同時に迷走神経活動の上昇が観察された<sup>7)8)</sup>。種々の循環器疾患において交感神経活動の過剰と迷走神経活動の低下が病態増悪の一因とされている。中枢に適切に介入することにより、交感神経活動の抑制と迷走神経活動の活性化を同時に達成できる可能性がある。

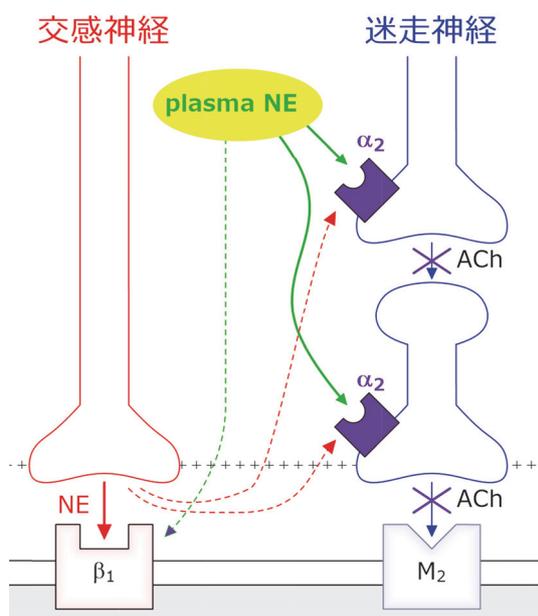


図 交感神経終末から放出されるノルエピネフリン (NE) と血中 NE との作用の違い

神経性 NE は迷走神経による心拍数調節に対して抑制的な作用を示さないが(赤点線)、静脈投与した NE はシナプス前  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を介してアセチルコリン (ACh) の放出を抑制し、迷走神経による心拍数調節を抑制する(緑実線)。静脈投与した NE の  $\beta_1$  アドレナリン受容体を介する心拍数上昇作用(緑点線)は神経性 NE による心拍数上昇作用(赤実線)に比べてはるかに弱い。

## 文 献

- 1) Kawada T, Ikeda Y, Sugimachi M, et al: Bidirectional augmentation of heart rate regulation by autonomic nervous system in rabbits. *Am J Physiol* 1996; 271: H288-95.
- 2) Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, et al: Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1564-70.
- 3) Levy MN: Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29: 437-45.
- 4) Nakahara T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Accumulation of cAMP augments dynamic vagal control of heart rate. *Am J Physiol* 1998; 275: H562-7.
- 5) Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, et al: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H2412-8.
- 6) Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, et al: Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H860-5.
- 7) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al: Medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circ J* 2012; 76: 152-9.
- 8) Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, et al: Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci* 2015; 187: 84-7.

## 特集

## 第37回総会シンポジウム2「神経調節による循環制御」

5. 慢性心不全における $\beta$ 遮断薬療法と中枢性交感神経制御

城宝秀司\*<sup>1</sup>、赤羽 崇\*<sup>1</sup>、牛島龍一\*<sup>1</sup>  
麻野井英次\*<sup>2</sup>、絹川 弘一郎\*<sup>1</sup>

慢性心不全患者では交感神経活動が亢進しており、その指標である血漿ノルエピネフリンレベルや筋交感神経活動 (MSNA) のレベルがいずれも独立した予後予測因子である<sup>1)2)</sup>。一方、左室駆出率 (LVEF) の低下した慢性心不全患者を対象とした臨床試験において $\beta$ 遮断薬は LVEF を改善するとともに心不全再入院と死亡率を減少させ<sup>3)~5)</sup>、さらにその効果は用量依存性を示した<sup>6)7)</sup>。しかし心筋への交感神経活動の影響は、中枢からの交感神経のドライブの強さあるいは $\beta$ 遮断薬の用量それぞれ単独で決まるものではなく、両方の影響をうけるはずである。これまでに中枢からの交感神経活動のドライブと $\beta$ 遮断薬の用量の両者を同時に考慮した検討はない。

そこで我々は筋交感神経活動 (MSNA) から節後線維の交感神経活動を直接評価し、MSNA と $\beta$ 遮断薬の用量が、①LVEF の変化量、②心不全入院と心血管死亡の複合エンドポイントからみた予後、それぞれに対する影響を 133 名の慢性心不全患者 (LVEF < 0.45) において検討した<sup>8)</sup>。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、MSNA と $\beta$ 遮断薬用量 (カルベジロール換算量) はいずれも独立した予測因子であった。MSNA、 $\beta$ 遮断薬用量の中央値によりそれぞれ 2 群に分けたとき、高 MSNA 群では $\beta$ 遮断薬用量が独立した予後予測因子であったのに対し、低 MSNA 群では $\beta$ 遮断薬の用量は単変量解析でも有意とはならなかった。さらに低 MSNA 群では $\beta$ 遮断薬の用量の高低に関わらず予後に差はなかったが、高 MSNA 群では低用量の $\beta$ 遮断薬のイベント発生率が有意に高かった (図 1)。また 6~12 カ月後に心エコーを再度評価できた 104 名において、高 MSNA 群で $\beta$ 遮断薬の用量の低い患者のみ LVEF の改善が不良であった (図 2)。以上より、高用量 $\beta$ 遮断薬投与の予後へのインパクトは MSNA のレベルで異なり、MSNA 亢進例で明確であることが示唆された。しかし実臨床では、たとえ MSNA が著しく亢進

していても $\beta$ 遮断薬を高用量まで増量することが難しい場合 (例えば重症心不全) がある。このような場合は中枢からの交感神経のドライブに介入できる治療が有効かもしれない。これまで我々は交感神経活動と呼吸異常との相互作用として、1) 交感神経活動の亢進は CO<sub>2</sub> 化学感受性を亢進させること、2) CO<sub>2</sub> 化学感受性の亢進は呼吸不安定化、睡眠時無呼吸の悪化をきたすこと、3) 呼吸異常は交感神経活動の亢進を惹起することを示した。

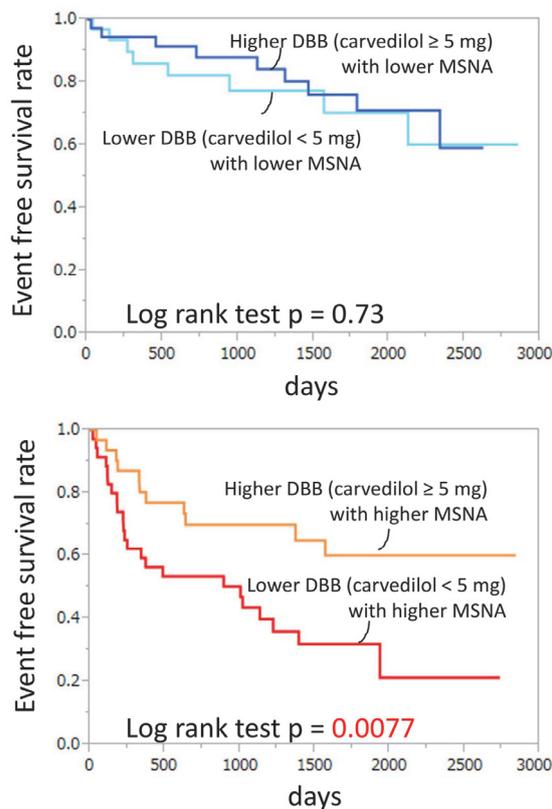


図1 低 MSNA 群(上段)と高 MSNA 群(下段)における $\beta$ 遮断薬高用量と低用量の予後の比較  
MSNA、筋交感神経活動；DBB、 $\beta$ 遮断薬用量

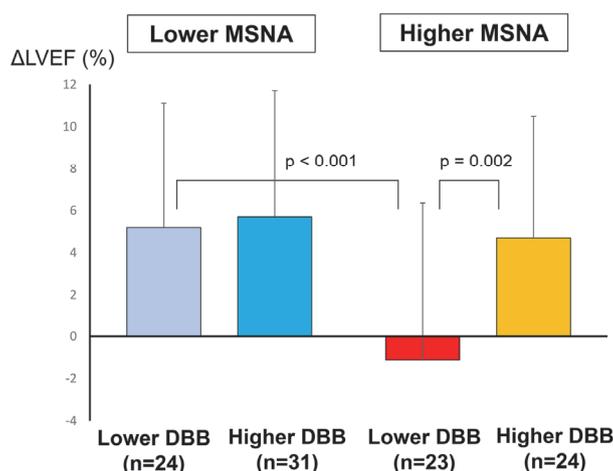


図2 低 MSNA 群(上段)と高 MSNA 群(下段)におけるβ遮断薬高用量と低用量の左室駆出率の比較  
MSNA、筋交感神経活動；DBB、β遮断薬用量

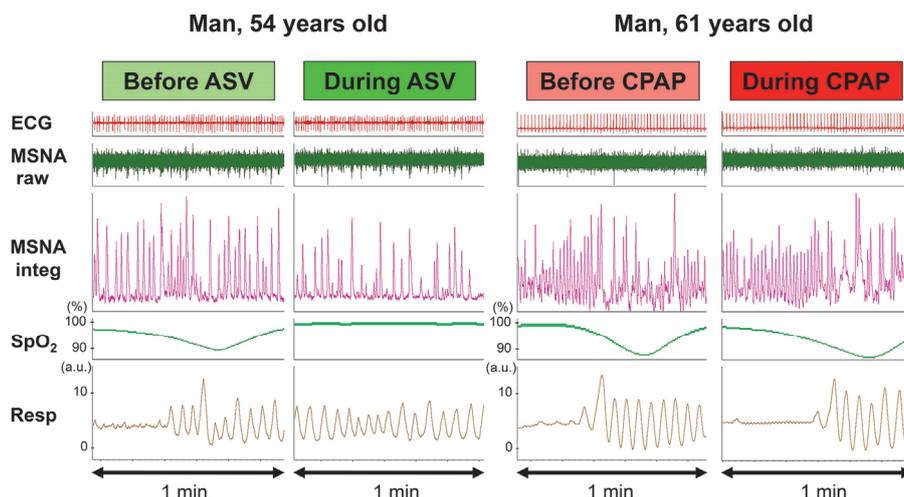


図3 MSNAと呼吸様式に対するASVとCPAPの比較  
MSNA、筋交感神経活動；ASV、adaptive servo-ventilation；CPAP、持続性陽圧呼吸；SpO<sub>2</sub>、酸素飽和度；Resp、呼吸様式

近年、非侵襲的陽圧呼吸療法の一つである adaptive servo-ventilation (ASV) 療法は慢性心不全患者に使用され一定の効果を発揮している<sup>9)10)</sup>。しかし ASV が効果的に働く機序は明らかではない。我々は呼吸様式の異常と交感神経活動亢進との関係に注目し、ASV 療法による呼吸様式の正常化が交感神経活動の抑制に関与するか否か MSNA を用いて検討した<sup>11)</sup>。ASV は周期性呼吸のある患者において MSNA を低下させた。さらに ASV とほぼ同じ圧力の持続性陽圧呼吸 (CPAP) と対比したところ、CPAP 群は MSNA、呼吸様式に変化を認めなかったが、ASV 群は MSNA が低下し、呼吸様式が正常化した (図3)<sup>12)</sup>。以上の結果は ASV による交感神経活動の減弱は陽圧の作用を介するのではなく、呼吸様式の正常化を介することを示唆する。さらに我々は、中等度以上の中

枢性無呼吸を合併した慢性心不全患者 (LVEF < 0.45) において長期 ASV 療法 (平均約 4 ヶ月実施) の交感神経活動に対する効果を検討した<sup>13)</sup>。対照群では LVEF、MSNA とともに変化を認めなかったが、ASV 群では LVEF が増加し MSNA が低下した。ASV の無呼吸改善の程度は MSNA 低下の程度と関連したことから、ASV による交感神経活動抑制効果は間歇的低酸素をはじめとした呼吸正常化を介する可能性が示された。最後に我々は、ASV 療法の長期使用による運動時換気異常に対する有効性を検討した。ASV 療法は運動時周期性呼吸の頻度を減少させ、運動中の過剰換気応答を是正することがわかった<sup>14)</sup>。過去の報告において ASV 療法による CO<sub>2</sub> 化学感受性の抑制効果が示されていることから、交感神経活動と CO<sub>2</sub> 化学感受性をともに抑制する効果を介して有効性を発

揮したと推測する。

以上、 $\beta$ 遮断薬とASV療法は交感神経系に異なるレベルで作用し、心不全病態の改善に効果的に働く可能性がある。上流からの交感神経のドライブの強さを念頭に置きそれに見合う $\beta$ 遮断薬の用量設定と、上流への介入を行うことにより、重症心不全を改善させる糸口になると考える。

## 文 献

- 1) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- 2) Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al: Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009; 135: 302-7.
- 3) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 4) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- 5) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- 6) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
- 7) Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al: Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24: 552-9.
- 8) Joho S, Akabane T, Ushijima R, et al: Sympathetic nerve activity efferent drive and beta-blocker treatment: Effect of interaction in systolic heart failure. *Circ J* 2016; 80: 2149-54.
- 9) Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al: Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211-21.
- 10) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al: Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-90.
- 11) Harada D, Joho S, Oda Y, et al: Short term effect of adaptive servo-ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Auton Neurosci* 2011; 161: 95-102.
- 12) Ushijima R, Joho S, Akabane T, et al: Differing effects of adaptive servoventilation and continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Circ J* 2014; 78: 1387-95.
- 13) Joho S, Oda Y, Ushijima R, et al: Effects of adaptive servoventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *J Card Fail* 2012; 18: 769-75.
- 14) Joho S, Ushijima R, Akabane T, et al: Adaptive servo-ventilation improves exercise oscillatory ventilation and ventilatory inefficiency in patients with heart failure and central sleep apnea. *IJC Metab Endocr* 2013; 1: 20-6.

## 症 例

## Anesthetic Management of a Patient with Unruptured Sinus of Valsalva Aneurysm with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction

Naoji Mita\*<sup>1</sup>, Shinji Kawahito\*<sup>1</sup>, Tomohiro Soga\*<sup>1</sup>  
Toshiko Katayama\*<sup>1</sup>, Narutomo Wakamatsu\*<sup>1</sup>, Tomiya Kawahara\*<sup>1</sup>  
Nami Kakuta\*<sup>1</sup>, Eisuke Hamaguchi\*<sup>1</sup>, Yasuo M Tsutsumi\*<sup>1</sup>  
Katsuya Tanaka\*<sup>1</sup>, Kazumi Takaishi\*<sup>2</sup>, Hiroshi Kitahata\*<sup>2</sup>

### Abstract

Sinus of Valsalva aneurysm (SVA) is a rare cardiac defect that can be congenital or acquired through infection, trauma, or degenerative diseases. A 79-year-old man was diagnosed with upper jaw cancer and in preoperative transthoracic echocardiography and computed tomography was found to have an unruptured right SVA causing right ventricular outflow obstruction. Under general anesthesia, surgical repair was performed after instituting cardiopulmonary bypass. We successfully performed the anesthetic management of the SVA surgical repair using transesophageal echocardiography.

**Key words;** sinus of Valsalva aneurysm, right ventricular outflow obstruction, transesophageal echocardiography, anesthetic management

### Introduction

Sinus of Valsalva aneurysms (SVAs) are rare, occurring in 0.14 to 0.96% of patients who undergo an open heart surgical procedure<sup>1</sup>, and may be congenital or acquired. An unruptured SVA is often clinically silent, unless it compresses adjacent cardiac tissue or ruptures. Rupture of a right SVA occurs into the right ventricle and, in most cases, results in heart failure and death. The most common congenital anomalies accompanying SVA are ventricular septal defect, bicuspid aortic valve, atrial septal defect, and coarctation of the aorta<sup>2</sup>.

The first successful surgical repair of an SVA was reported in 1957 by Lillehei et al<sup>3</sup>.

We report the anesthetic management using transesophageal echocardiography (TEE) of a patient who was found to have an unruptured SVA causing significant right ventricular outflow tract (RVOT) obstruction.

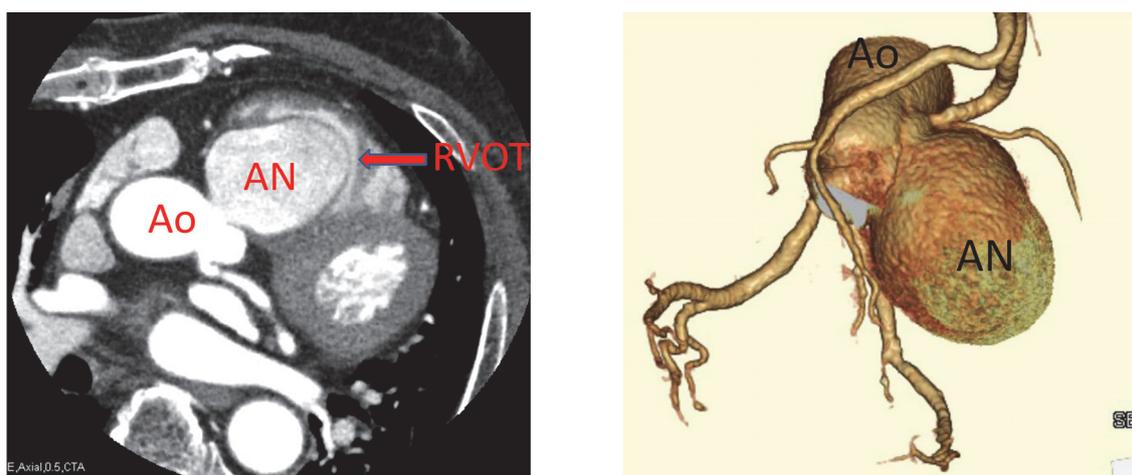
### Case Report

A 79-year-old man with a medical history of hypertension, cerebral infarction, and type 2 diabetes was diagnosed with upper jaw cancer and was found to have an unruptured right SVA causing RVOT obstruction by transthoracic echocardiography (TTE). On admission, his height was 165.8 cm, body weight 87.1 kg, blood pressure 118/55 mmHg, and pulse rate 58 /min. The electrocardiography showed normal sinus rhythm at 64 bpm, and negative T waves were observed in V1-4. Other laboratory results were unremarkable. Plain chest X-ray imaging revealed normal chest findings. On TTE, the left ventricular ejection fraction was 60% with normal wall motion, and an unruptured right SVA (56×48 mm) at the level of the RVOT with mild aortic regurgitation was observed. Rupture or fistulization of the SVA was not observed with color and pulse wave Doppler examination. Computed tomography (CT) showed the right SVA protruding into and obstructing the RVOT (**Fig. 1**).

Before the induction of anesthesia, peripheral venous access was established, and initial vital monitoring was started using electrocardiography,

\*<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

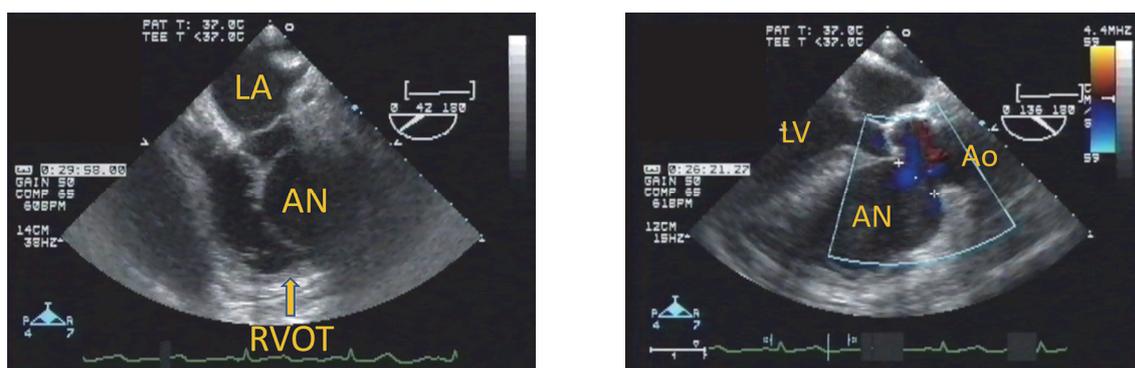
\*<sup>2</sup>Department of Dental Anesthesiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan



**Figure 1 Preoperative computed tomography (CT)**

Left: Enhanced CT, Right: Three-dimensional (3D) CT

Ao=aorta; AN=aneurysm; RVOT=right ventricular outflow tract



**Figure 2 Intraoperative transesophageal echocardiography (TEE)**

Left: TEE view of the large right SVA obstructing the RVOT.

Right: TEE showing the unruptured aneurysm of the right coronary sinus of Valsalva.

LA=left atrium; LV=left ventricle; AN=aneurysm; RVOT=right ventricular outflow tract

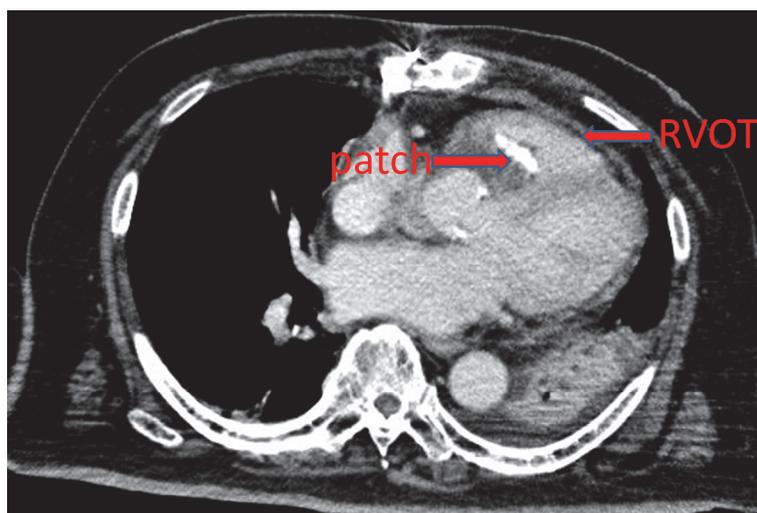
pulse oximetry, and non-invasive blood pressure. Anesthesia was induced with midazolam, remifentanyl, and rocuronium bromide and was maintained with air, oxygen, sevoflurane (1.0-2.0%), remifentanyl (0.1-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), fentanyl, and rocuronium bromide. After general anesthesia induction, the radial artery was catheterized to monitor arterial blood pressure. We tried to insert a pulmonary arterial catheter from the right internal jugular vein, but the catheter could not reach the pulmonary artery. We observed that the right SVA was protruding almost entirely into the RVOT with TEE. Therefore, we gave up inserting the catheter into the pulmonary artery and left it indwelled in the SVC. We were able to avoid a risk of rupture by the assessment with TEE. In intraoperative TEE, we could observe the SVA origin from the right coronary sinus causing RVOT obstruction and blood flow into

the aneurysm (**Fig. 2**). Rupture or fistulization of the SVA was not observed with color Doppler examination. The patient underwent patch closure of the SVA inflow area, wall plication of the SVA, and aortic valve replacement. Successful surgical repair was confirmed using TEE.

Postoperatively, the patient had an uneventful recovery. In postoperative CT (**Fig. 3**), the RVOT obstruction was improved, and TTE showed a normal aortic root with no aortic regurgitation. Two months later, the patient underwent resection of his upper jaw cancer.

## Discussion

SVA is very rare and can be either congenital or acquired. Congenital aneurysms are thought to result from localized weakness of the elastic lamina at the junction of the aortic media and the annulus



**Figure 3 Postoperative computed tomography (CT)**  
RVOT = right ventricular outflow tract

fibrosus<sup>4</sup>). Disease processes that involve the aortic root, such as syphilis, infective endocarditis, cystic medial necrosis, atherosclerotic aneurysms, aortic dissection, and chest trauma, may also cause SVA<sup>5,6</sup>. Approximately 65–85% of SVAs arise from the right sinus of Valsalva<sup>7</sup>.

In most cases, an unruptured SVA generally remains asymptomatic. However, it may continue to enlarge and lead to complications, such as compression of the adjacent chamber, coronary artery compression, complete heart block, or sudden cardiac death. Clinically significant RVOT obstruction from the right SVA is extremely rare, presenting with dyspnea, angina, and symptoms and signs of right-sided heart failure<sup>1,5</sup>). Rupture of the SVA may occur spontaneously or may be precipitated by exertion, chest trauma, or cardiac catheterization. Patients usually present with chest pain, dyspnea, and a continuous “machinery-like” murmur<sup>2,4</sup>). Rupture into the right ventricle is the most common, followed by the right atrium and the left atrium. Without urgent surgical intervention, patients have poor prognosis due to progressive heart failure and left-to-right shunt. Our patient was an asymptomatic SVA case with significant RVOT obstruction discovered incidentally during preoperative examination prior to non-cardiac surgery.

TTE should be used as a first diagnostic test. Generally, TEE is also required to confirm the diagnosis and for precise identification of the structural anomalies and shunt locations for preoperative assessment. In particular, TEE is an essential tool for intraoperative anesthetic

management. In the present case, we observed that the right SVA was protruding almost entirely into the RVOT when we tried to insert a pulmonary arterial catheter. Therefore, we gave up inserting the catheter into the pulmonary artery and left it indwelled in the SVC. We were able to avoid a risk of rupture by the assessment with TEE. A pulmonary arterial catheter was safely inserted into the pulmonary artery after confirming surgical repair with TEE. In our institution, we insert a pulmonary arterial catheter into all adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. However, we were able to safely manage with TEE when we could not use a pulmonary arterial catheter in this case. In cases like this, we should assess the RVOT obstruction with TEE before trying to insert a pulmonary arterial catheter to avoid a risk of rupture.

Three-dimensional (3D) echocardiography may also reveal the comprehensive anatomy of the SVA<sup>8</sup>). Electrocardiogram-gated contrast-enhanced multi-section computed tomography and multiplanar magnetic resonance imaging have been used to detect SVAs, with the ability of the latter technique to evaluate the left ventricular hemodynamics and to quantify any aortocardiac shunt<sup>9</sup>). Cardiac catheterization can be used for definitive diagnosis and for measurement of oxygen saturation in different cardiac chambers and great vessels.

Performing surgery remains controversial in asymptomatic patients with an unruptured SVA<sup>6</sup>). Complications such as malignant arrhythmias, infection, acute ostial coronary artery obstruction, and RVOT obstruction are accepted indications for

surgery<sup>2)</sup>. Rupture of an SVA requires immediate surgical attention. The average life expectancy is approximately 1 year after diagnosis without surgical treatment.

Percutaneous transcatheter closure of a ruptured SVA has also been reported to have good results and may be a less invasive alternative to open surgery<sup>10)</sup>. Recent advances in 3D TEE technology allow real-time imaging at the high temporal and spatial resolution required for accurate tracking of catheters and devices, as well as delineating precise cardiac anatomy during interventional procedures. Indeed, several previous cases have described the utility of real-time 3D TEE in the percutaneous closure of SVAs<sup>11)</sup>. However, traditional open-heart surgery for the correction of aneurysms and fistulas, with or without aortic valve replacement, still remains the treatment of choice<sup>12)</sup>.

In conclusion, SVA is often asymptomatic and undetected unless ruptured or large enough to cause RVOT obstruction. The asymptomatic, unruptured SVA of this patient was discovered incidentally during preoperative examination prior to non-cardiac surgery. We report the successful intraoperative management of surgical repair in a patient with an unruptured SVA with RVOT obstruction. Despite advancements in percutaneous techniques to treat this condition, surgery remains the first-line treatment. Furthermore, in the present case, TEE was found to be beneficial for intraoperative management.

#### Acknowledgement

No conflicts of interest are declared.

#### References

- 1) Avci A, Akcakoyun M, Alizada E, et al: Severe right ventricular outflow obstruction by right sinus of Valsalva aneurysm. *Echocardiography* 2010; 27: 341-3.
- 2) Moustafa S, Mookadam F, Cooper L, et al: Sinus of Valsalva aneurysms—47 years of a single center experience and systematic overview of published reports. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1159-64.
- 3) Lillehei CW, Stanley P, Varco RL: Surgical treatment of ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva. *Ann Surg* 1957; 146: 459-72.
- 4) Ott DA: Aneurysm of the sinus of Valsalva. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2006; 9: 165-76.
- 5) Thankachen R, Gnanamuthu R, Doshi H, et al: Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva presenting with right ventricular outflow obstruction. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 152-4.
- 6) Yang Y, Zhou Y, Ma L, et al: Unruptured aneurysm of the sinus of Valsalva presenting with thrombosis and right ventricular outflow obstruction. *J Card Surg* 2008; 23: 782-4.
- 7) Meier JH, Seward JB, Miller FA Jr, et al: Aneurysms in the left ventricular outflow tract: Clinical presentation, cause, and echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 729-45.
- 8) Medina HM, Vazquez J, Pritchett A, et al: Comprehensive imaging including three-dimensional echocardiography of an infected, ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Echocardiography* 2007; 24: 1096-8.
- 9) Bricker AO, Avutu B, Mohammed TL, et al: Valsalva sinus aneurysms: findings at CT and MR imaging. *Radiographics* 2010; 30: 99-110.
- 10) Kerkar PG, Lanjewar CP, Mishra N, et al: Transcatheter closure of ruptured aortic sinus of Valsalva aneurysm using the Amplatzer duct occluder: immediate results and mid-term follow-up. *Eur Heart J* 2010; 31: 2881-7.
- 11) Mohan Maddali M, Nasser Al-Maskari S, Al-Fargani A, et al: Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in multiple-device closure of a ruptured sinus of Valsalva aneurysm. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: e45-6.
- 12) Takach TJ, Reul GJ, Duncan JM, et al: Sinus of Valsalva aneurysm or fistula: Management and outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1573-7.

## 関連学会印象記

## ANESTHESIOLOGY 2016 annual meeting 報告記

田 中 克 哉\*

2016年10月22日から26日まで米国麻酔学会(ASA)年次集会在シカゴで開催された。今年も、米国のみならず世界中から15,000人以上の麻酔科医が集い活発な討論がなされた。日本からの参加者もたくさん見かけた。今回のASAに参加して体験したこと、感じたことについて報告する。

## 会 場

今年のASAの会場はシカゴのダウンタウンの南部のMcCormic Place Convention Centerで行われた(写真1)。この会場はダウンタウンのホテルが集結しているところから少し距離があるが、シャトルバスは途中シャトルバス専用の道路を通るので渋滞に巻き込まれることなく会場に到着できる。シカゴでの学会はシャトルバスで移動するに限る。McCormic Westという建物でASAが開催されたが、別の建物もあり、アメリカのコンベンション会場の大きさに改めて驚かされた。例年、会場内であっちこっちと目的地にたどり着くまで迷うが、シカゴの会場はわかりやすく迷うことはなかった。例年のように機器展示場は広大で見慣れた機器や“なんだこれは?”みたいなものなど様々な刺激を受けた(写真2)。



写真1

## ポスターセッション

ポスターセッションは、e-posterがすっかり定着した。ポスターセッション会場に来ると絶えずどこかで日本人が発表する姿を目にする。今年、私が最も気になっていたことは、医学部生にポスター発表をさせることにしていたので、彼が上手に発表できるかであった。徳島大学では3年次に研究室配属という実習があり、これは、概ね1年間午後特定の研究室に入って自ら研究を行い、最後に成果を発表するというものである。私たち徳島大学麻酔科では毎年1人から2人の学生を受け入れて、成果は日本麻酔科学会地方会で必ず発表させるようにしている。今年は、昨年頑張った学生にASAも出してみるかということで連れていくことになった。発表直前は相当緊張している様子であったが、練習通りに発表でき、伝えたいことは伝えることができた。また、質疑応答も自力でこなすことができ、彼も私もほっとすることができた(写真3)。

## PAIN BIOSKILLS LAB

昨年、エコーガイド下神経ブロックの基本的なハンズオンセミナーに参加して、非常にわかりやすかったので、今年はPAIN BIOSKILLS LAB-



写真2

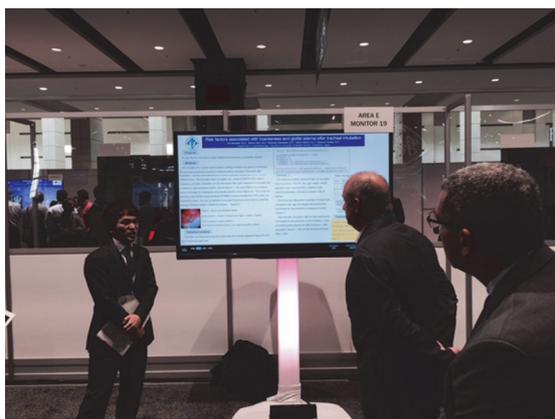


写真3



写真4

Ultrasound Guidance for Spinal Access and Paraspinal Blocks (Live models) という3時間のセミナーに参加した。近年、心臓麻酔でも傍脊椎ブロックが要求されることがあるので米国でどのように教えているのかが興味があった。4ブースからなるセミナーで、最初の1時間でそれぞれのブースの責任者がミニ講義をしてくれ、その後、1班5~6人くらいで4つのブースを回っていく。それぞれのブースにモデルさんがいてエコーの描出の説明、実践を行う(写真4)。タイトルにPAINとあるように、内容はペインクリニックに必要な手技が中心で、私にはよくわからないことが多く、申し込む前によく調べたらよかったと少し後悔した。しかし、脊椎の見方等理解でき、米国のエコーの教え方を知ることができ、いい体験ができた。

また、今回 Anesthesia-Centric ACLS Simulation Workshop も申し込んだ。これは、昨年も参加しようと思っていたが、相当英語でしゃべらないといけないのかなと思い昨年は申し込みはしなかった。しかし、AHAのACLSのガイドラインも変わったし、何より Anesthesia-Centric って何するのだろうという興味があり、今年は思いきって申し込んだ。しかし、なぜか私が申し込んだ時間帯のWorkshopは事前にキャンセルとなりお金も返金され、来年までお預けとなった。

### PBLD

最近、日本麻酔科学会等でもPBLDのセッションがあるが、ASAのPBLDは少人数で1人の担当者に対し、8~9人程度を受講者で行われる。今年、18-Year-Old With an Anterior Mediastinal Mass and Pericardial Tamponade for Mediastinoscopyを受講した。事前にメールで資料を送ってくる。患者の提示、質問とその対応についてエビデンスも示してくれているのだ。今年の出発前に忙しくて資料があることも忘れていて、ぶっつけ本番のような状態で参加したが、私の様な人も半分くらい

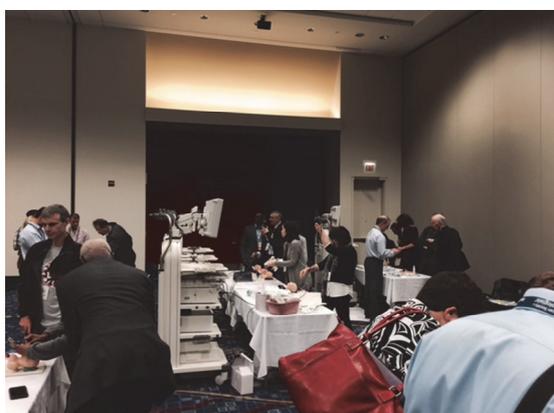


写真5

いた。様々な問題点について、みんなが意見や自分たちはこうやっているということを議論していて、大変勉強になった。一つの会場で同時に10くらいの異なるコースが展開されているので、少しうるさいのが難点であった。

### Difficult Pediatric Airway Workshop

小児の気道困難に対するワークショップにも参加した。これは、実は昨年も参加したが、非常にわかりやすく、日本の学会でこのようなワークショップを見たことがなく、勉強になるので大学院生を誘って一緒に受講した。このワークショップも3時間コースで最初簡単な説明とグループ分けがあり、9つのブースを3人程度の少人数グループで1つのブースを15分でローテーションしていく。内容は挿管人形にビデオ喉頭鏡(チャンネル付き)で挿管、ビデオ喉頭鏡(チャンネルなし)で挿管、喉頭上デバイスの挿入、喉頭上デバイスを介した挿管、外科的気道確保、小児の分離肺換気のやり方、経鼻または経口ファイバー挿管、ファイバーの操作の仕方、モデルにエコーをあてて、気管の見方、輪状甲状間膜の確認の仕方、食道の確認の仕方、声帯の動きの確認、肺エコーの見方を実践する(写真5)。非常に盛りだくさんで多くの

ことが学べる。それぞれのブースで私のやり方はこうです、みたいな説明が多く、実践主義のアメリカらしいなと感じた。また、PAINのセッションでもそうであったが、モデルに女性の方もいるのが日本とちがうなという印象である。特にこのエコーのモデルさんは美しい白人の女性で胸元にエコーをあてて肺エコーを行うのはこちらが少し遠慮してしまった。最後にインストラクター(総勢30人くらい)と受講生で、例えば「小児の意識下挿管中に経鼻から酸素投与をしているか?」など興味深い手技等で各施設がどう対応しているか挙手で調べるなど、全体を通してのディスカッションがあって終了であった。

### 最後に

シカゴはミシガン湖に面した美しい街である(写真6)。たくさんのことを学び、美しい街や夜景を見て、臨床、研究、教育に頑張ろうと思いを新たにしたい。ポスター会場ではたくさんの日本人を見かけるが、セミナー等で日本人を見かけることはあまりなかった。受講料も3時間コースのセミナーでは200ドル以上するなど高額なこともあるが、1つでも受講してアメリカの人たちがどのような教育を受けているのか体験するのも海外学会の貴重な経験である。ワークショップ系だとあまりしゃべれなくても大丈夫なのでぜひ多くの日本からの先生方も受講してみてもと思う。

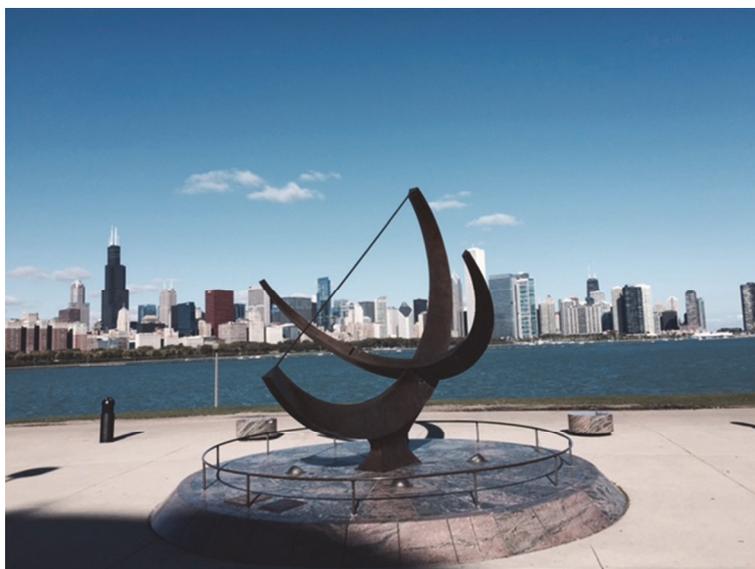


写真6

## 関連学会印象記

# 第58回歯科基礎医学会

奥村 敏\*

第58回歯科基礎医学会が2016年8月24日～26日の3日間、北海道医療大学歯学部生化学分野教授の田隈泰信先生の主催で札幌コンベンションセンターにて開催された。第58回のメインテーマは「世界に飛躍するオーラルヘルスサイエンスの最前線 A New Horizon for Oral Health Science」である(写真1、2)。

歯科基礎医学会は、全国の歯科系大学の基礎医学講座が持ち回りで主管校となり、毎年夏に開催される。参加者は歯学部基礎系講座の教員ならびに研究所に所属する基礎研究者が中心である。参加者の所属講座は細菌学、病理学、生理学、薬理学、解剖学、衛生学など多岐にわたるのが本学会の特徴であり、本学会のように様々な領域に属する研究者が同じ学会で一同に集う学会は珍しい。基礎歯学研究者以外に臨床系講座に属しながら基礎研究を行っている歯学部教員や医学部の基礎系講座からの参加者も少なからず見られる。種々の講座からの合同学会ではあるが、大会期間中には解剖・組織発生学、薬理学、生化学、微生物学、生理学の5つの部門別談話会が開催され各分野に所属する教員相互の連携と親睦が図られるようになっているのも基礎歯科医学会の特徴である。

特別講演(ロッテ基金)には、慶応義塾大学医学

部長の岡野栄之先生が迎えられ、岡野先生の研究室で行われているiPS細胞を用いた最新の研究内容についての講演が、“市民公開講座”として開催された。京都大学iPS細胞研究所所長の山中伸也教授がiPS細胞の研究で2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞されたのは記憶に新しく、会場には学会参加者以外に多数の市民が来場されiPS細胞への関心の高さが感じられた(写真3)。

このほか、企画シンポジウムとして日本学術会議シンポジウム「歯学研究における基礎と臨床のシグナル伝達」、歯科基礎医学会学術シンポジウム「組織再生に関わる基礎研究基盤の現状」に加え、ロッテ基金特別シンポジウム「遺伝子を標的とした未来の医療」とメインシンポジウムとして4題「アプライド・イメージングー先進イメージングによる生命医学のブレークスルー」、「Forefront of research to understand the oral microecosystems」、「エナメル質の高度石灰化の謎：成熟期エナメル芽細胞の理解への挑戦」、「口腔環境の中枢神経への応用」の企画が行われた。メインシンポジウム以外にサテライトシンポジウムとして16テーマが企画され、会員からの一般演題として口演(104題)、ポスター(321題)が発表された(写真4、5)。

本稿の読者は麻酔科領域ならびに循環器領域の

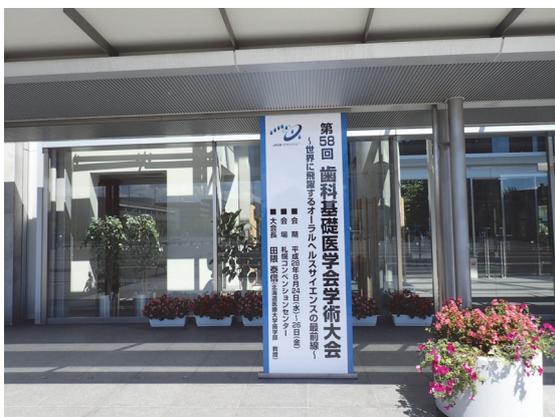


写真1 学会会場入口



写真2 学会会場となった札幌  
コンベンションセンター



写真3

特別講演(ロッテ基金)をされた慶応義塾大学医学部長の岡野栄之先生(左)と北海道医療大学歯学部生化学分野教授の田隈泰信大会長(右)



写真4 シンポジウム会場となった1階の大ホール

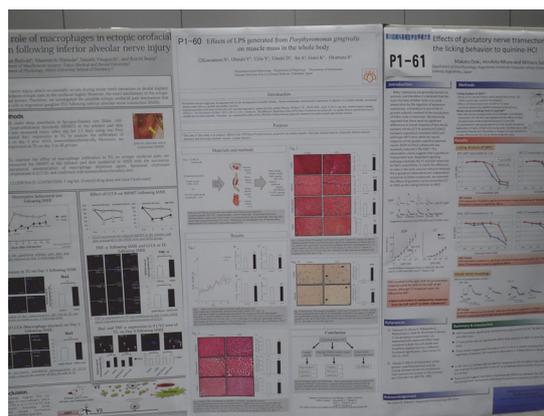


写真5 ポスター会場

基礎研究者ならびに臨床医の方が大部分であることを考慮して、これらの領域に関連した発表についていくつかを紹介したい。

慶応大学の岡野栄之先生は、「iPS細胞と遺伝子改変霊長類技術を用いた未来の医療の開発」と題する講演で、近年発症メカニズムとして口腔環境の悪化との深い関連性が指摘されている精神神経疾患モデルのうち、岡野先生の研究グループが開発されたALS、アルツハイマー病、パーキンソン病の疾患モデルによる前臨床研究とiPS細胞を用いた治療方法の開発について講演された。

愛知学院大学の三谷章雄先生は、「歯周病治療の重要性と困難性」と題する講演にて、歯周病は全身の健康、特に糖尿病、心血管系疾患、肺炎、関節リウマチの発症との因果関係がある。厚生省は歯周病罹患率を減少させることで健康寿命を1.6年以上伸ばすことを提案しているが、現行の歯周組織再生療法を駆使しても歯周病治療には

限界があるため、新しい歯周病治療、特に重篤な歯周病への再生療法の開発が強く求められていることを述べられていた。

九州大学の吉田竜介先生は、「味覚調節系と肥満によるその変化」と題する講演にて、味覚は動物の摂食行動に大きな影響を持つ、中でも甘味は糖により引き起こされる感覚で、飲食物に含まれるエネルギー源を検知する役割を持つ。この甘味感受系は正常ではレプチンが主要な調節因子であるが、肥満の進行によりカンナビノイドが主要な調節因子になる動物実験データを紹介されていた。

鶴見大学の梅木大輔先生は、「咬筋および心筋における咬合拳上の筋肥大効果とデキサメサゾンの拮抗作用」と題する講演にて、マウス前歯に1mmの歯科用レジンを装着することで作成した不正咬合マウスモデルでは、咬筋の肥大だけでなく遠隔臓器である心筋の肥大も有意に誘導する

という興味深い実験データを紹介していた。このメカニズムとして不正咬合(咬合拳上)モデルでは、咬みあわせの異常がストレスになり全身の交感神経が亢進するという仮説を立て、現在テレメトリー心電図を用いたフーリエ解析で検討中とのことである。さらに咬合拳上による咬筋ならびに心筋の肥大はデキサメサゾンにより抑制されることから、同薬剤は不正咬合による筋肥大の有効な治療薬になる基礎薬理データも紹介していた。

名古屋市立大学の道川誠先生は、「歯周病、歯芽欠損がアルツハイマー病分子病態ならびに認知機能に及ぼす影響に関する研究」と題する講演にて、歯周病ならびに口腔環境悪化とアルツハイマー病および認知症との関連についてのこれまで行われてきた国内外の疫学研究のデータを紹介されていた。以上の疫学研究の結果から、アルツハイマー病の発症予防や進行抑制、症状緩和には、成人の70%が罹患しているといわれている歯周病の治療や予防、口腔ケアの果たす社会的役割が重要であるということを示唆されていた。

鶴見大学の川村直矢先生は、「*Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS が心筋、骨格筋に及ぼす影響」と題する講演にて、歯周病の主要な原因菌である *Porphyromonas gingivalis* 由来の lipopolysaccharide を慢性投与したマウスでは、心筋の肥大、線維化、心筋細胞のアポトーシスが誘導される。一方咬筋ならびに下肢骨格筋では逆に筋萎縮が誘導されるという興味深いデータを発表されていた。以上の結果は歯周病治療が心疾患、咀嚼機能障害、下肢筋力低下を予防して高齢者の健康寿命の延伸に有効であるという可能性を示唆している。

東京医科歯科大学の小野卓史先生は、「幼若期における食物性状と高次脳機能の変調」と題する講演で、咀嚼機能が学習記憶障害に与える影響についての動物実験データを紹介された。3週令マウスを用いて食物性状が成長期における高次脳

機能に与える影響を調べるため、離乳期以降軟食飼料で飼育することで観察される咀嚼機能低下と記憶学習障害には脳由来神経栄養因子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) およびその受容体である tyrosine kinase receptor B (TrkB receptor) の連関異常が重要である実験データを紹介されていた。

広島大学の古庄寿子先生は、「*P. gingivalis* 菌性感染による NASH (非アルコール性脂肪性肝) 病態進行における TLR2 の役割」と題する講演で、*Porphyromonas gingivalis* (PG) 感染が NASH の病態を悪化させるメカニズムとして、肝細胞の脂肪化とマクロファージの増加が、PG 菌由来の lipopolysaccharide の受容体である TLR2 の肝細胞表面での発現を増加させ、PG 菌による反応性が高められるため、軽度の歯周病感染でも過剰な炎症反応が起こり NASH の病態が増悪すると結論されていた。

最近の本学会のシンポジウムならびに一般演題で取り上げられるテーマの傾向として、口腔領域の疾患と全身性疾患の関連性についての研究が数多く取り上げられるようになってきた。これまでは歯科を受診する患者は、齲蝕(虫歯)患者が大部分を占め、これらの患者は口腔領域以外の他臓器には合併症を持たない健常者が中心であった。しかしながら歯磨きの習慣やフッ素入りの歯磨き粉の普及などで齲蝕は激減し、代わって歯周病や不正咬合の患者の割合が増加してきた。現在歯科医院を受診する患者のうち高齢者が占める割合が高く口腔領域以外に全身の様々な臓器に合併症を持っている。また診療形態も、対象患者が歯科医院を受診する患者だけでなく、在宅訪問歯科医療の需要が高まってきている。以上の理由から今後は口腔疾患だけでなく全身疾患を診られる歯科医師の必要性が高まってきていることが要因の一つと思われる。

## 関連学会印象記

ESC (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY)  
CONGRESS 2016

山本 裕美\*

2016年8月27日から31日までの5日間、イタリアのローマにてESC Congress 2016が開催されました。学会開催直前の8月24日にイタリア中部で大地震が発生したこともあり、学会が予定通り開催されるのか懸念しましたが、震源地からローマは100 km程離れており大きな被害はなかった様で、予定通り開催するとのメールが学会から届いたことから、ローマに向けて出発することになりました。

しかしながら、出発から波乱の幕開けとなりました。今回は当科から私を含め4人での参加予定で、全員同日に関西空港からルフトハンザ航空で出発予定でありました。ところが、搭乗手続きのためカウンターに行くと、ルフトハンザ機の到着が遅れており、フランクフルトでのローマ便への乗り継ぎが出来なくなるため、他社便へ振り替えになるとのこと。結局、私を含む3人がエールフランス便へ、1人だけKLM便へ振り替えられることになりました。何とかヨーロッパへ向かって出発したのもつかの間、機内アナウンスがあり、北朝鮮の影響により航路を変更せざるを得ないためドゴール空港への到着時間が30分程度遅れるとのことでした。ドゴール空港でのローマ行きイタリア航空便への乗り継ぎ時間は予定では30分強しかなかったはず…。入国審査もあるため恐らく予定便への乗り継ぎは無理だろうと諦め半分ではありましたが、ドゴール空港に到着後、入国審査場へ向かって取りあえず全員でダッシュ。事情を知ってか入国審査はno checkで通過し、すでに出発予定時間を過ぎているはずのイタリア航空便の搭乗口へ到着すると、予定便の搭乗が始まったところでした。あれっ？と思いながらも翌日発表予定であったため、搭乗を済ませ、これで何とか発表前日にはローマに到着できそうとホッと一息。汗だくで出発を待っていたのですが、結局搭乗して30分以上経過してからの出発でした。そう言えば、乗り換えで走っていたのは日本人だけだった様な気がします…。日本時間朝

10時に出発し、ローマのフィウミチーノ(レオナルド・ダ・ヴィンチ)空港に到着したのは現地時間21時前でした。ドゴール空港乗り継ぎ、イタリア航空乗り換え、乗り継ぎ時間の短さという3つの条件がそろっていた事から予想はしていましたが、案の定、預けたトランクは全員出てきませんでした。カウンターで問い合わせると、3人中私と他1人の荷物は次の便に乗っている事が判明し、もう1人の荷物は明日の午前便に乗るとのこと。結局荷物を受け取ったのは23時前で、ローマ市街地のホテルに到着したのは日付が変わった0時過ぎでした。入浴や翌日の準備などを済ませ横になったのは2時で、翌日の発表時間から朝6時30分の起床予定であったため、寝過ぎない事を祈りつつ眠りにつきました。

今回、私は moderate poster という口述発表ありの poster で発表させていただくことになっていました。会場は空港近くにある Fiera di Rome で、ローマ市街からは電車やバスを乗り継ぎ約1時間の場所でした。交通渋滞に巻き込まれるとさらに時間を要する状況で、アクセスは決して良いとは言えません。発表当日、一応寝過ぎず事なく起床し、発表1時間前には無事会場に到着。シャトルバスを降りると、まず目に飛びこんで来たのがマシンガンを持った軍の兵士達でした。それ以外にも消防車や警察官などの姿があり、本当にここは学会会場なのか？と思う状況でした。4年前のミュンヘンで行われた ESC Congress 以来の参加だったのですが、4年前はミュンヘン市街地にも学会の広告や歓迎の旗などが掲げてあり、お祭りムードもありましたが、今回はそのような広告は全くなく、今や3万人が集まる世界最大規模の心臓病学会となっている事を考慮すると、テロのターゲットに十分なり得るのかと、この4年でヨーロッパの状況が大きく変わってしまった事を痛感させられました。また、市街地の主要施設に掲げられているイタリア国旗は、中部大地震に対する弔意と思われそうですが、ほぼ全て半旗となっ

\*近畿大学医学部循環器内科学

ていました。学会場のレジストレーションブースにも被災地への募金箱が設置してありました。そんないつもと違った雰囲気の中、自分の発表ブースへ向かうと、小さめの電子ポスターが展示され(写真1)、発表用の巨大なディスプレイが別に設置されていました。発表用ディスプレイでは、舞台上にあるレバーをマウスの様に扱いポスターを拡大したり移動したり出来る仕組みでしたが、これが私にとっては操作が難しく、かなり不安な状態で本番に臨みました。私の発表内容は、ラットの頸動脈洞圧受容体分離モデルにおける、2種類の $\beta$ 遮断薬(カルベジロールとメトプロロール)の中枢性交感神経活動および末梢血管抵抗等に対する作用の違いを調べたところ、両薬剤ともに中枢性交感神経活動には影響を与えず、カルベジロールのみ末梢血管抵抗を予想以上に低下させていたというものです。Autonomic nervous systemのカテゴリーで演題登録したのですが、結果はHypertensionのカテゴリーで採択され、私以外の6演題は全て臨床研究のデータでした。発表時座長からディスプレイ上の拡大機能を使うよ

う指示されたものの予想通り上手くいかずタイムロスしましたが、何とか発表を終えました(写真2)。基礎的な内容である私の演題に対する質問は残念ながらフロアからは無く、座長からフロアに対してどちらの $\beta$ 遮断薬の使用頻度が多いかとの質問があり、カルベジロールの使用率が高いという結果であった事を受け、今回の研究結果はこの使用率の違いを裏付けるデータの一つである可能性があるとの評価を頂きました。フロアからの質問がなかった事に対しては、自分のpresentationに問題があったかと反省し、次回への課題となりました。今回の学術集会では心不全、心房細動、脂質異常症について、それぞれのガイドラインが発表され、また、いつもながら教育的な講演や演題も多く、腫瘍循環器領域等の日本では未だ認識の薄い分野の演題も聴講出来ることは貴重な経験でした。ESC Congressがイタリアで開催されるのは今回が初めてと聞いていましたが、野外での口述発表という会場のセッティングの斬新さには驚かされるものがありました(写真3)。イタリア人の発想、凄いです。

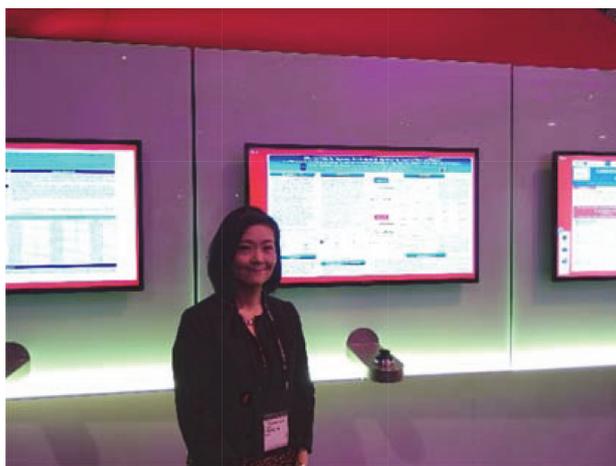


写真1

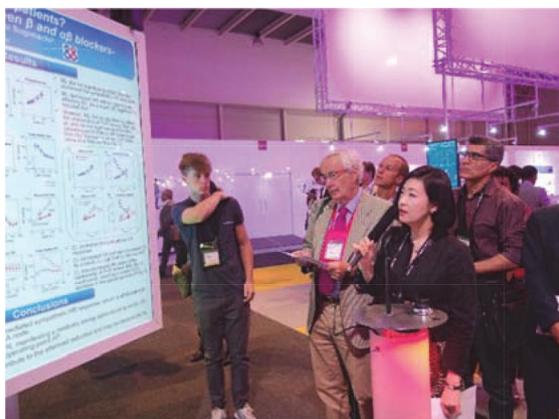


写真2



写真3



写真4

学会期間中の夜は、当科教授と親交の深いイタリアの University “Magna Gracia” of Catanzaro のCiro 教授とその医局員の皆さんとのローマ料理店での会食や、日本人シェフの作るモダンイタリアンを食べたり、至る所に立っているマシンガンを持った兵士を横目で見つつ、観光地散策に疲れるとカフェでビールやワインを頂いたり(写真4)と楽しませていただきました。帰国前日にはカプリ島の青の洞窟へ行き、幸運にも洞窟内に入ることが出来、絶景を目の当たりにしとても感動しました。今まで映像で見ていたのはチャンピオン映像で実際には大したことはないのでは？と思っていたのですが、本当に神秘的で美しかったです(写真5)。

帰りについては、テルミニ駅(ローマ中央駅)から空港行きの特急に乗りましたが、意外に時間通りに運行されていることに少々驚きました。さすがに punctual であるべきところはわかまえているという事なのでしょう。その後も予定通りルフトハンザ機でフランクフルト経由にて帰国することが出来ました。前日のフランクフルト空港はテロ情報が流れ大変だったとのこと。往路はどのような事かと思いましたが、その後は平穩に過ごせた事に感謝です。ちなみに、我々がローマ到着の翌日午前便で届いた同僚の荷物は、結局さらに日



写真5

付の変わった午前3時にホテルに到着しました。恐るべしイタリア人。

今回は学術的な事以上にヨーロッパ及びアジアの置かれている現状、また愛すべき？イタリア人気質が強く印象に残った学会でした。兵士などいない ESC Congress に参加出来る時が再び来ることを祈るばかりです。

## 留学速報

## アメリカ・ニュージャージー留学記

白 壁 章 宏\*

## アメリカ合衆国・ニュージャージー州

2014年2月から2016年1月までアメリカ合衆国・ニュージャージー州にあります Rutgers University New Jersey Medical School (旧 University of Medicine and Dentistry of New Jersey) の佐渡島純一教授研究室に留学させていただきました。ニュージャージー州は、アメリカ東海岸に位置する非常に小さい州で、全米50州の中では47番目の大きさです。一方で、大都市ニューヨークの中心部マンハッタンに隣接していることもあり、面積の割に人口が多いことも特徴です。人口数は、全米の11番目、人口密度に換算すると全米1位となります。小さくて人口密度が多いというと、日本のようなイメージですが、アメリカで小さい州といっても日本で面積が2番目に大きい岩手県とほぼ同じ面積ですので、実際に生活してみると、小さく人口密度が多い州という感覚は全くありません。留学していた2年間は広大なアメリカを実感する日々でした。

気候は、日本の東北地方と同じ緯度に位置していることもあり、冬が大変寒く、夏が短いのが特

徴です。特に、冬の寒さは大変厳しく、氷点下の日々が続き、積雪量がとても多いのが印象的でした。激しい Storm も何度か経験し、Storm のため大学が閉鎖になることも度々ありました。とても寒い冬が終わるとやってくる夏は短く、短い夏を惜しむように週末を利用して様々なところを訪れました。

## 佐渡島ラボでの研究内容

## 一心筋細胞でのミトコンドリアオートファジー

私が佐渡島純一先生の研究室に留学することになったのは、日本医科大学循環器内科学講座の浅井邦也准教授が留学中に佐渡島先生とともに働かれていたことがきっかけです。佐渡島先生は、循環器・細胞生化学の分野では世界的に権威のある方で、研究室には世界中から研究者が集まっていました。私自身が、留学前まで循環器内科医として集中治療室での勤務に長期間従事して基礎医学に関する技術・知識に乏しかったこともあり、当初は仕事に慣れるのが大変でしたが、できるだけ多くの時間をラボ内で過ごすことで、早く順応することができました(写真1)。



写真1

ボスの佐渡島先生と。佐渡島先生は循環器・細胞生化学の分野では世界的に権威のある方です。

\*日本医科大学千葉北総病院集中治療室

留学中の研究テーマは、心不全時の心筋細胞でのオートファジーでした。オートファジーは2016年度にノーベル医学賞を受賞し話題になりましたが、大隅先生が発見された不要になったタンパク質を分解・再利用する細胞自身の自浄作用の仕組みです。具体的には、心肥大及び心不全時のミトコンドリア動態(ミトコンドリアの融合(Fusion)及び縮小(Fission))そしてミトコンドリアのオートファジーを中心に研究を行いました。常に拍動し続ける臓器である心臓の主なエネルギー源は、ミトコンドリアから産生される ATP です。また、ミトコンドリアは細胞へのストレスにより融合して大きくなったり(Fusion)、分離して小さくなったり(Fission)することが知られています。これまでの研究では、心臓ではミトコンドリアは融合してそのサイズを大きくした方が ATP 産生の増大が期待されるため心機能には良いとされてきました。しかし、ミトコンドリアが Fusion し続けると、オートファジーによるミトコンドリア排除ができなくなり、異常なミトコンドリアが蓄積し、心臓にはよくないことが分かりました。また、そのメカニズムとして small GTPase である Drp1 が Fission を誘発することでミトコンドリアオートファジーを促進させ、心筋細胞に保護的に働くことが分かりました。留学当初は、共著者としてこの研究内容に携わり、この内容は *Circulation Research* 誌に2015年に発表されました(*Circ Res* 2015; 116: 264-78)。

さらにこの研究を基盤として心肥大及び心不全時のミトコンドリア動態及びミトコンドリアオートファジーに関して主導的に研究を行いました。2年間従事して行った以下の研究内容は、2015年度 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions において Marcus Award の Finalist に選ばれ発表する機会をいただきました。また、最終的な研究成果は2016年の *Circulation* 誌に掲載されました(*Circulation* 2016; 133: 1249-63)。Transverse aortic constriction (TAC)による圧負荷心不全モデルを用いて研究を行いました。圧負荷における心肥大の過程で、Drp1 が細胞質からミトコンドリアに移動し、それに伴い Fission が誘発され、ミトコンドリアオートファジーが活性化するといった時間軸を証明しました。ミトコンドリアオートファジーに関しては、電子顕微鏡・ミトコンドリア DNA の数の減少・電気泳動でのミトコンドリア膜蛋白の減少で示しましたが、さらに AAV-Keima ウイルス及び AAV-Lamp1-YFP ウイルスを作成後、マウスに静脈投与し顕微鏡で両者の融合を確認する方法を新たに開発し(*J Mol Cell Cardiol* 2016; 92: 134-9)、その方法も用いてミトコンドリアオートファジーを証明しました。また、ミトコンドリアオートファジーは通常のオー

トファジーとは違う時間軸で生じていることも証明され、今後ミトコンドリアオートファジーのさらなる詳細なメカニズム解明が待たれるところです。さらに興味深いのは、圧負荷により心肥大から心不全に移行していく際に、オートファジー・ミトコンドリアオートファジーはともに衰退しており、それに伴いミトコンドリアの機能不全が起こり、著明な心機能の低下も呈していました。TAT-Beclin1 というオートファジー及びミトコンドリアオートファジーを誘導する Molecule である Beclin1 をゴルジ体から細胞質に移動させるペプチドを投与すると、ミトコンドリアオートファジーが活性化され、ミトコンドリア機能及び心機能が回復し、心不全から回避できることが証明されました。

留学後2年間という短期間で、基礎研究経験が全くない私がこのような成果を残せたのは佐渡島先生の熱心なご指導、そして佐渡島ラボの素晴らしい環境があったからこそだと思います。佐渡島先生は Rutgers 大学細胞生化学部門の Chair を務められており、佐渡島ラボは Rutgers 大学内でも随一を誇る巨大ラボです。遺伝子改変マウスの数、設備、環境、人材、どこをとっても驚くほど素晴らしい環境でした(写真2、3、4)。

## Rutgers 大学

私が留学していた Rutgers 大学はニュージャージー州内では最も大きな州立総合大学です。佐渡島ラボはもともと University of Medicine and Dentistry of New Jersey に属していましたが、私が留学する直前2013年に Rutgers 大学と吸収合併しました。Rutgers 大学は日本ではあまりなじみのない大学ですが、アメリカンフットボールで有名な大学で、主要世界大学ランキングでも常に世界100位に入るほどの大学です。また、全米で8番目に古い歴史を持つ名門大学です。キャンパスはニュージャージー州内の多くの地域にわたり、キャンパスの近くには大学のゴルフ場があったりと、日本の大学とは比べ物にならないくらいスケールを感じました。

佐渡島ラボがあったのは、ニューアークキャンパスでした。ニューアークはニュージャージー州で最も大きな都市ですが、治安の悪い都市としても有名です。数年前には全米トップ10に入るほどの治安の悪い都市だったと聞いています。生活してみると、その少し「怖い」雰囲気を感じることは多く、生活しているほとんどの人々が黒人です。日本にいと単一民族国家であるが故、人種に関して考えをめぐらせたこともなかった私ですが、多民族国家アメリカに行くと地域ごとで住んでいる人種によってその街の雰囲気を作り出していると感じることが多くありました。



写真 2

ラボメンバーの食事会。学生なども合わせると10人を超える巨大ラボです。

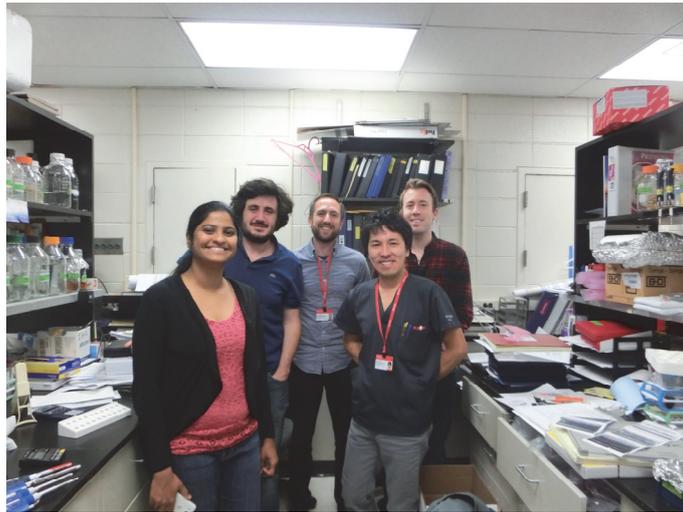


写真 3

ラボ内での写真。世界各国からフェローが集まっています。



写真 4

Marcus Award 表彰式。英語のプレゼンテーションの貴重な経験でした。

学内一斉メールで、銃事件・強盗事件の情報が入ってくることも多々あり、ラボのイタリア人の同僚が駐車場で強盗にあったり、韓国人の同僚がバス停で携帯をすられたりと怖い事件を度々聞きました。ラボでの実験は深夜遅くまで及ぶことが多かったため、帰宅時には外に出ないように、急いで車で自宅まで帰りました。

そういった経緯もあり、日本人留学生の多くは、マンハッタンの向かい側、ハドソン川沿いの治安の非常にいい地域に住んでおりました。ニューアークからは車で20～30分です。私たち家族(妻・長女・長男)もハドソン川沿いの街・ウエストニューヨークという地域に住んでおりました。ハドソン川沿いのこの地域は、ニューヨークマンハッタンへ通勤している方の自宅が多く、ニュー

ヨークのベッドタウンとしても有名です。東海岸最大の日本食スーパー・Mitsuwa や韓国スーパー・H Mart があることもあり、日本人・韓国人が大変多く住んでいました。環境・治安は非常に良く生活するには十分な環境で、家のマンションの窓からマンハッタンのエンパイアステートビルをみながらの毎日の夕食は本当に贅沢でした(写真5、6)。

#### ニュージャージー・ウエストニューヨークでの生活

留学してアメリカでしか行くことができない研究は留学の醍醐味の一つですが、私にとってはアメリカで生活することがもう一つの大きな夢でした。学生時代カナダ・バンクーバーに何度か短期留学したり、カナダ・アメリカの各都市を一

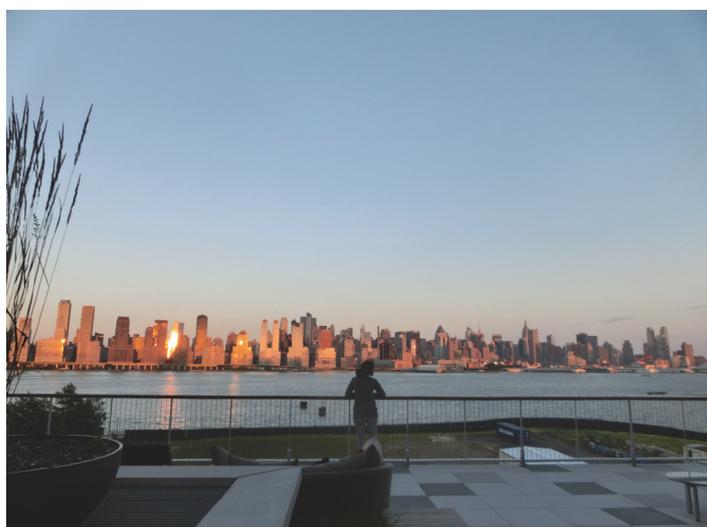


写真5

自宅から。マンハッタンを望む自宅からの風景は絶景でした。



写真6

同じく自宅から。冬の猛吹雪は大変でした。

人で旅したことで、多くの出会いがあり、その後の人生経験につながりました。留学が実現したのは38歳でしたが、2人の子供は4歳と1歳であり、子供たちを通じていくつもの貴重なアメリカの生活体験をすることができました。

4歳の長女は、日本にいるときは幼稚園などの集団生活の経験がなく、アメリカで初めての幼稚園通園となりました。アメリカでは、2年間のPre-school、その後1年間のKindergartenの後、小学校に入学します。長女は、まずPre-schoolに入学しました。日本人1人のみ、もちろん通訳は存在しません。親としては当初、ものすごく不安なものでしたが、子供の順応力には驚かされるばかりでした。数週間後にはすでに英語で友達とコミュニケーションをとるようになっており、毎日幼稚園に行くのがとても楽しいようでした。何より、発音はネイティブと全く変わらず、聞き取りも周りの児童と比べてまったく遜色がないようでした。子供がPre-schoolに通っていたことで、遠足への参加、先生との個人面談、児童たちへの絵本の読み聞かせなど、ラボとは違った英語を使う機会も増え、私自身の経験にもなりました。その後、Pre-schoolを卒業しKindergartenに入園しましたが、Kindergarten通園後半年での帰国となってしまい、ちょうど読み書き・宿題などが始まったタイミングでの帰国となってしまったことがとても残念でした(写真7)。

1歳の長男は、残念ながら学校へ通う年齢ではありませんでしたが、公園などに行き物怖じなく他国の友達と遊んだり、スーパーに行きThank you, Sorryなど片言の英語を話すのを見ると、幼いながらも違った環境に身を置けた素晴らしさを感じます。また、渡米当時は1歳でしたので、トイレにトイレトペーパーを詰まらせたり、車のバッテリーをつけっぱなしにしたりと、いたず

らの盛りでした。日本でしたら、なんでもないこのような出来事も、いざ異国となると大変です。私にとっては、最もハードルの高い電話での英語練習の機会になりました。電話で修理の人を呼んだり、AAAの人に来てもらったりと、些細な出来事が私の英語の経験になりました。

### アメリカ国内/国外旅行

東海岸は、建国当初の13州にイメージされるようにひとつひとつの州がとても小さく、また歴史があるのが特徴です。アメリカ生活が夢であった私は、時間の合間をみては多方面に旅行をしました。家族4人での車旅行は我が家の日常となり、留学終盤は子供たちは車で移動にすっかり慣れてしまったようでした。2年間で計3か国・18州に旅をしました。

夏休みを利用してカナダ～メイン州アメリカ最東端を目指した約3,500 kmの車の旅、ライト兄弟初飛行の地ノースカロライナ州・キティホークを目指した3泊4日の旅、フィラデルフィア、ボルチモア、ワシントンDC、アナポリスへの3泊旅行、週末を利用して紅葉を見に行ったニューハンプシャーへの2泊旅行、ボストンへの1泊旅行、などなどすべてを書くことはできませんが、自家用車のみで本当に多くの地域に出かけました。日本から家族が訪れた際には、カナダ・ナイアガラの滝まで車で何度か足を延ばしました。

また、アメリカにいるとバハマ・ナッソー、メキシコ・カンクンなど日本からはお金も時間もかかる中南米のリゾート地に気軽に行けます。日本人があまりいないリゾート地に行けるのもアメリカの醍醐味の一つです。バハマの帰りにはフロリダ州・マイアミを経由して、アメリカ大陸最南端のキーウエストを目指しましたが、この車の旅も景色が圧巻でした。



写真7

幼稚園で子供に絵本の読み聞かせ。子供を通じて貴重な英語体験でした。



写真 8

休日を利用して近くの農場に果物/野菜狩り。広大なアメリカを実感しました。

アメリカでの2年間の生活は私たち家族にとってかけがえのない時間になりました。アメリカで実際に生活し、日本とは違った文化や習慣を感じることで、人生観が変わりました。アメリカで生活している時は、日本ではごく当たり前で些細な出来事がいかに素晴らしいことかを感じる日々でした。このような生活経験は日本での生活では決して得られるものではなく、実際にアメリカで

生活をし、仕事をできたからこそだと思っています(写真8)。アメリカでの研究および生活経験が、日本に帰国してからの患者さんの医療に少しでも役立てればと思っています。最後になりましたが、このような素晴らしい留学の機会を与えてくださった日本医科大学循環器内科学の先生方、浅井邦也先生、畑典武先生、水野杏一先生、清水渉先生に深く感謝いたします。

## 一文献紹介

### I

術前血清アルブミン値が4.0 g/dL未満のオフポンプ冠動脈バイパス術を受ける患者に対するアルブミンの投与が術後急性腎障害発症に及ぼす効果

Lee EH, Kim WJ, Kim JY, et al: Effect of exogenous albumin on the incidence of postoperative acute kidney injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with a preoperative albumin level of less than 4.0 g/dl. *Anesthesiology* 2016; 124: 1001-11.

低アルブミン血症は、急性腎障害発症の危険を増大させるかもしれない。本研究は、術直前の20%アルブミン製剤の投与がオフポンプ冠動脈バイパス術後の急性腎障害発症の頻度に影響するか否かを明らかにすることを目的とした。

本前向き、単一施設ランダム化並行型二重盲検研究では、術前アルブミンレベルに呼応した100、200あるいは300 mLの20%ヒトアルブミン(それぞれ術前アルブミン値3.5-3.9、3.0-3.4および3.0 g/dL未満に対応)、あるいは同量の生理食塩液が、術前血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の220人の患者に対し術前に投与された。血清クレアチニン値変化を元に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)分類にしたがって術後急性腎障害を定義して(術後48時間以内でのクレアチニン値0.3 mg/dL以上の上昇、あるいは術後7日以内のクレアチニン術前値から1.5倍以上の上昇)、術後の急性腎障害の頻度を評価した。

患者背景および術中の尿量以外の周術期データは、アルブミン投与、対照群の間で差はなかった。術中尿量はアルブミン投与群で有意に高値であった(アルブミン群: 550 mL [315-980] および対照群: 370 mL [230-670];  $P=0.006$ 、それぞれ中間値 [信頼区間])。また、術後の急性腎障害発症頻度は、アルブミン群で有意に低値であった(対照群 26例 [25.7%] に対し 14例 [13.7%];  $P=0.048$ )。重症筋性腎障害、すなわち、透析などの腎代替療法、術後30日死亡率など臨床的予後については、両群間に差はなかった。アルブミン投与自体による合併症はなかった。

術前血清アルブミン値が4.0 g/dL未満のオフポンプ冠動脈バイパス術を受ける患者では、20%アルブミンの術前投与は、術中尿量を増加し術後急性腎障害発症の危険を軽減する。

揮発性麻酔薬によるカリウムイオン輸送とプレコンディショニング効果には心筋 slo2.1 の存在が必要である

Wojtovich AP, Smith CO, Urciuoli WR, et al: Cardiac slo2.1 is required for volatile anesthetic stimulation of  $K^+$  transport and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2016; 124: 1065-76.

麻酔薬のプレコンディショニング効果(APC)は、虚血障害から心臓など重要臓器を保護することから、臨床的に重要な現象である。Slo 遺伝子ファミリーでコード化されたカリウムチャンネル(カルシウム感受性カリウムチャンネルの一種)がAPCの機序の一つとされ、われわれも以前、カエノラブディティス・エレガンス(線虫の一種)でのAPCにslo-2が必要であることを明らかにした。本研究は、slo-2相同遺伝子がほ乳類でのAPC心筋保護作用に関与するかを明らかにすることを目的とした。

虚血再灌流障害心臓灌流モデル、カリウムイオン蛍光アッセイ、Slo2.1(Slick)あるいはSlo2.2(Slack)の単独、両方(Slo2.x dKO)のノックアウトマウスを用い、これらのチャンネルあるいは心筋細胞ないしはミトコンドリアのカリウムチャンネルトランスポート(タリウムイオンの移動で評価、カリウムイオンの流出=カリウムチャンネルの活性化を示唆する)がAPCに必要な検討した。

野生種マウス(WT)の心臓では、APCは虚血再灌流後の機能回復を増強すると同時に(虚血灌流後の機能回復率 [% recovery]: APC群の虚血前心筋仕事量 [RPP: rate pressure product]の39.5±3.7%に対し対照群: 20.3±2.3%、 $P=0.00051$ 、unpaired two-tailed t test、平均値±標準誤差、各群n=8)、梗塞巣のサイズを減少させた(APC群: 左室領域の29.0±4.8%に対し、対照群: 51.4±4.5%、 $P=0.0043$ 、各群n=8)。Slo2.1ノックアウトマウス(Slo2.1<sup>-/-</sup>)でも(% recovery: APC群の14.6±2.6%に対して対照群16.5±2.1%、 $P=0.569$ 、n=8-9、梗塞巣サイズ: APC群52.2±5.4%に対し対照群53.5±4.7%、 $P=0.865$ 、n=8-9)、Slo2.1およびSlo2.2の同時ノックアウトマウス(Slo2.x dKO)でも(% recovery: APC群の11.0±1.7%に対して対照群11.9±2.2%、 $P=0.725$ 、n=8、梗塞巣サイズ: APC群51.6±4.4%に対し対照群50.5±3.9%、 $P=0.855$ 、n=8)、APCによる心保護を認めなかった。一方、Slo2.2ノックアウトマウス(Slo2.2<sup>-/-</sup>)では、これらのパラメータは野生種と同様の変化を示した(% recovery: APC群の41.9±4.0%に対して対照群18.0±2.5%、 $P=0.00016$ 、n=8、梗塞巣サイズ: APC群25.2±1.3%に対し対照群50.8±3.3%、 $P<0.000005$ 、n=8)。さらに、野生種やSlo2.2<sup>-/-</sup>マウスの心筋細胞やミトコンドリアでみられた揮発性麻酔薬誘発性のカリウムイオン流出は、Slo2.1<sup>-/-</sup>およびSlo2.x dKOでは認めなかった。

以上より、Slick すなわち、Slo2.1 チャネルが、揮発性麻酔薬によるカリウムイオン流出および心筋保護(プレコンディショニング)作用に不可欠であることが明らかになった。

### 非心臓手術を受ける患者での冠動脈ステント留置前の周術期心血管リスク

**Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al: Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1038-49.**

過去の研究では、冠動脈ステントを留置している患者が非心臓手術を受ける際に、周術期心血管イベントが高頻度に発生するとされている。しかし、このそれぞれ、すなわち、冠動脈ステントを持つことと非心臓手術を受けることが、独立して周術期心血管イベントに関与するかどうかは明らかでない。そこで、本研究では、術前の冠動脈ステント留置と周術期の心臓、脳および血管での重大合併症(MACCE: major cardiac and cerebrovascular events)、出血イベントの頻度に相関があるか、また、ステント留置から非心臓手術を受けるまでの期間がこれらに影響するか、を明らかにすることを目的とした。

2006年から2011年までにメイヨークリニック(ミネソタ州ロチェスター)で非心臓手術を受けた24,313人を対象とした。このうち、1,120人(4.6%)が冠動脈ステントを留置していた。周術期MACCEは、死亡、心筋梗塞、心停止あるいは脳梗塞の発症と定義した。Revised Cardiac Risk Index factors(注1)とその他の一般的な周術期リスク因子に対して傾向補正を行なった後、年齢補正オッズ比(aORs)を計算した。

術後30日MACCE率は、ステント群で3.7%、非ステント群で1.5%とステント群が有意に高値を示した( $P < 0.001$ )。MACCE危険性は、ステント留置から非心臓手術までの期間に大きく関係しており、ステント留置後最初の1年以内が高く(aOR: 2.59; 95%信頼区間: 1.36-4.94)、その後は非ステント群との差はなくなることが判った(aOR: 0.89; 95% CI: 0.59-1.36)。周術期の出血イベントについても、ステント群で留置後1年以内に危険が増大するというMACCEと同様の傾向を示した(留置1年以内 [aOR: 2.23; 95% CI: 1.55-3.21]、1年以後 [aOR: 1.07; 95% CI: 0.89-1.28])。さらに、留置ステントの種類、すなわち、ベアメタルか薬剤流出性かが明らかな患者のみを抽出して行ったサブグループ解析で、どちらの種類ステントでも周術期MACCEや出血イベントの危険性は同様であった。

本研究結果から、冠動脈ステント留置から1年

以内であることは、ステントを留置していない場合に比べ周術期MACCEや出血イベントリスクの独立した危険因子であり、この高リスクは、ベアメタルステントでも薬剤流出性ステントでも同様であることが明らかになった。

注1. Revised Cardiac Risk Index factors (Circulation 1999; 100: 1043-9): インスリン治療が必要な糖尿病、30日以上継続する心不全、術前1ヶ月未満の狭心症の存在、術前6ヶ月未満の心筋梗塞発症、脳血管疾患の既往(脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作)、腎機能障害(術前血清クレアチニン値 $> 2$  mg/dL)、術前からの透析依存および血管手術の成績でコーディングされたスコアを指す。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下浩之)

## II

### (解説) 臓器リモデリング発症過程における新規サイクリックAMP活性化因子 Epac1 の役割

1998年にNature誌(de Rooji et al. Nature 1998; 396: 474-7)とScience誌(Kawasaki et al. Science 1998; 282: 2275-9)に同時に報告されたEpac(exchange protein directly activated by cAMP)は、Guanine nucleotide exchange factor (GEF)であり、サイクリックAMP (cAMP)の濃度上昇を感知し、下流シグナルであるRap1を不活性型GDPフォームから活性型GTPフォームに変換して、種々の臓器で多様な生理学的役割を果たしている。

Epacには2種類のサブタイプ(Epac1, Epac2)が報告され、Epac1は全身臓器に広く発現している。Epac2は心筋にも発現しているが、特に中枢神経系と副腎に高発現をしている。

心臓におけるEpacの役割についてのin vivoの代表的な報告としては、Epac1欠損マウス(Epac1KO)ならびにEpac2欠損マウス(Epac2KO)を用いてEpac1KOは心不全や不整脈を誘発するストレスに対して心臓保護効果を示すが、Epac2KOでは示さなかったという報告がある(Okumura et al. J Clin Invest 2014; 124: 2785-801)。

骨格筋におけるEpacの役割についての代表的な報告としては、骨格筋の主要なサブタイプである $\beta_2$ 受容体のアゴニスト(クレンブテロール)の慢性投与による筋肥大がEpac1KOでは消失していたという報告がある(Ohnuki et al. J Physiol 2014; 592: 5461-75)。

本稿では血管、心臓、骨格筋におけるEpac1の役割を調べた新しい論文が発表されたので紹介する。

### Epac1欠損により血管平滑筋の遊走能は低下し新生内膜の形成は抑制される

**Kato Y, Yokoyama U, Yanai C, et al: Epac1 deficiency attenuated vascular smooth muscle cell migration and neointimal formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 2617-25.**

冠動脈形成術や冠動脈内ステント留置後の血管内膜肥厚は、冠動脈疾患の再発の主要な要因になっている。その対応策として薬剤溶出性ステントの開発や薬理学的手法の進歩は目覚ましいものがある。しかしながら、それらの治療効果は不十分であり、分子レベルでのメカニズムの解明と新規治療方法の開発は喫緊の課題である。

本論文は野生型マウスでみられる大腿動脈傷害 4 週後の内膜肥厚の形成が Epac1KO では有意に抑制されるメカニズムを解明した研究論文である。血管障害部位で溶出される Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB 刺激による血管平滑筋細胞の遊走能増加ならびに細胞内カルシウム増加が、Epac1KO の血管平滑筋細胞では有意に抑制され、その要因としてコフィリン (cofilin) の脱リン酸化による細胞内のラメリポディア (lamellipodia; 葉状仮足) 形成が抑制されることが主要であることを明らかにしている。

**心臓型アデニル酸シクラーゼによる心機能障害は Epac1 遺伝子の欠損により消失する  
Cai W, Fujita T, Hidaka Y, et al: Disruption of Epac1 protects the heart from adenylyl cyclase type 5-mediated cardiac dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 475: 1-7.**

アデニル酸シクラーゼには 9 種類のサブタイプが存在する。心臓型サブタイプ (5 型; AC5) は 1991 年に犬の cDNA ライブラリーよりクローニングされた (Ishikawa Y et al. *J Biol Chem* 1992; 267: 13553-7)。その後 AC5 の遺伝子操作動物が作成され、心臓特異的 AC5 過剰発現マウス (AC5TG) ではストレスに対して心臓リモデリングが促進されるが、AC5 欠損マウス (AC5KO) では心臓リモデリングが抑制されることが報告された (Okumura S et al. *Circulation* 2007; 116: 1776-83)。

以上の報告から本論文では、「AC5-Epac1 経路の活性化は心臓リモデリング形成に重要である」という仮説をたて、本仮説を AC5TG と Epac1KO を交配させて作成した AC5TG-Epac1KO マウスを用いて検証している。

慢性カテコラミン刺激後の心機能障害、心筋細胞アポトーシス、心臓線維化ならびに経食道頻回刺激により誘導される心房細動持続時間を調べたところ、AC5TG に比較して AC5TG-Epac1KO では有意に抑制されていた。以上の実験結果は心筋細胞内で AC5 と Epac1 は密接にカップリング

しており、ストレスによる同経路の活性化は心臓リモデリングや不整脈発症に重要であることを示唆している。

**$\beta_2$  受容体のアゴニスト (クレンプテロール) により誘発される Epac1 依存性の骨格筋肥大過程におけるホスホジエステラーゼ 4 の役割  
Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, et al: Role of phosphodiesterase 4 expression in the Epac1 signaling-dependent skeletal muscle hypertrophic action of clenbuterol. *Physiol Rep* 2016; 4: e12791**

クレンプテロールの慢性投与により、野生型 (WT) で観察される心筋ならびに前脛骨筋 (TA) の筋肥大は Epac1KO で有意に抑制されていたのに対して、下肢骨格筋のヒラメ筋 (SOL) に関しては WT と Epac1KO のいずれも筋肥大がほとんど誘導されなかった。

本論文では TA と SOL を用いて、TA と SOL のクレンプテロールによる筋肥大効果の感受性の違いを分子レベルで解明した論文である。

$\beta$  アドレナリン受容体シグナルの構成因子を調べたところ、 $\beta_1$  受容体、 $\beta_2$  受容体、Epac1、Epac2、Protein kinase A (PKA) の発現量は、予想に反してクレンプテロールの感受性が低い SOL のほうが TA に比較して有意に高値であった。次に、cAMP の分解作用を示す Phosphodiesterase 4 (PDE4) の発現量を調べたところ、SOL では TA に比較して顕著 (約 12 倍) に高値であった。この実験結果より「SOL ではクレンプテロール刺激により産生された cAMP が PDE により速やかに分解されてしまうため、Epac1 の活性化がおこらず、筋肥大が誘導されない」という仮説をたてた。cAMP アッセイ、PKA ならびに CREB (cyclic AMP-responsive element-binding protein) のリン酸化状態を調べて同仮説の検証を行っている。

(鶴見大学歯学部生理学講座 奥村 敏)

### III

**貯蔵された赤血球液への一酸化窒素 (NO) の適用により、輸血に関連する肺高血圧症を防ぐことができる**

**Muenster S, Beloiartsev A, Yu B, et al: Exposure of stored packed erythrocytes to nitric oxide prevents transfusion-associated pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2016; 125: 952-63.**

赤血球輸血は、外傷や手術時の救命治療として行われている。米国では採血後 42 日までの保存

が認められており(日本は21日)、年間およそ326,000人の患者が30日以上保存された赤血球液の輸血を受けているとされる。長期間の赤血球保存は赤血球変形能の喪失や、輸血後の赤血球寿命の短縮などの悪影響が危惧される。著者らはヒツジを用いて、貯蔵された赤血球に対して輸血前にNOを曝露し、肺動脈の血管収縮、赤血球変形能の増大、輸血後の赤血球寿命の延長効果について検討した。

ヒツジの白血球除去赤血球液を作成し、NOガス、あるいは短時間作用型のNOドナーで処理し輸血を行った。4°Cで2日間貯蔵した群(新鮮血)と40日間貯蔵した群(保存血)群で比較した。赤血球寿命は、赤血球をビオチンでラベルし、NO処理の前後で微小流体装置により測定した。

NO処理は保存血の赤血球変形能の改善をもたらし、さらに輸血後1時間と24時間において生存赤血球数の増加を認めた。また、保存血のNO処理により肺血圧の低下を認めた(輸血後30分、非処理群: 21±1, 処理群: 15±1 mmHg,  $p < 0.0001$ )。保存血の洗浄では肺血圧の低下は起きなかった。

保存血のNO処理により無細胞のオキシヘモグロビン(2価)がメトヘモグロビン(3価)へと酸化され、肺血管内でのNOの除去が抑制される結果、肺高血圧が起りにくくなるものと考えられた。赤血球のNO処理は、肺高血圧の治療と赤血球寿命の延長に大きな役割を果たす可能性がある。

**オフポンプ(拍動下)とオンポンプ(人工心肺)による冠動脈バイパス術における5年後の予後比較**  
Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al: Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1601564

著者らは以前、オフポンプによるものとオンポンプによる冠動脈バイパス術の30日後と1年後の予後について比較し、全体として合併症とされる死亡、脳梗塞、心筋梗塞の発生に差がなかったことを報告した。今回は、その5年後の結果を最終的に報告した。

冠動脈疾患を有する合計4,752人の患者(19カ国からの)をランダムにオフポンプ群とオンポンプ群に分けて、冠動脈バイパス術を施行した。今回の報告においては死亡、脳梗塞、腎不全、再度の冠動脈血行再建(冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション)について複合的な予後について比較検討した。平均追跡期間は4.8年であった。

オフポンプ群とオンポンプ群間においてこれら合併症の複合的な発生には有意な差を認めなかった(オフポンプ群: 23.1%、オンポンプ群:

23.6%、オフポンプ群のハザード比: 0.98、95%信頼区間: 0.87-1.10,  $P=0.72$ )。冠動脈血行再建はオフポンプ群の2.8%で、またオンポンプ群の2.3%で行われた(ハザード比: 1.21、95%信頼区間: 0.85-1.73,  $P=0.29$ )。さらに第2のアウトカムである患者あたりの平均医療費についても、両術式で有意な差は認められなかった(オフポンプ群: \$15,107、オンポンプ群: \$14,992、群間差: \$115、95%信頼区間: (-\$697)-\$927)。生活の質の比較においても群間差は認められなかった。

**敗血症患者における急性腎不全発症リスク階層化に尿中 Tissue Inhibitor of Metalloprotease-2 (TIMP-2) と Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) は有用か?**

Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al: Urinary tissue inhibitor of metalloprotease-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2016; 44: 1851-60.

尿中TIMP-2とIGFBP7は2012年のKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) 分類で2~3に分類される、中等度から重症の急性腎不全の予測因子として有用であるとされている。今回、著者らは敗血症患者におけるこれら予測因子の有用性と非腎不全患者におけるこれら因子への影響について検討した。

欧州と北米の39のICUが今回の研究に参加した。プライマリエンドポイントは登録から12時間以内の中等度~重症の急性腎不全の発症であり、著者らはTIMP-2とIGFBP7のバイオマーカーとしての有用性を受信者操作特性(ROC)曲線、感度、特異性、陽性・陰性的中率を計算することで3点のカットオフ値を設定し評価した。また腎臓以外のSOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアにより他臓器の障害を評価し、TIMP-2とIGFBP7の分布について観察、検討した。

232人の敗血症患者が登録され、そのうち40人(17%)が急性腎不全を発症した。これらの患者において、TIMP-2とIGFBP7の値は急性腎不全非発症患者との比較において腎臓以外のSOFAスコアの高低にかかわらず有意に高かった( $p < 0.001$ )。また、その他の解析においてもTIMP-2とIGFBP7の値は腎臓以外のSOFAスコアの値による影響は受けなかった。多変量解析においてTIMP-2とIGFBP7を加えることで敗血症患者における急性腎不全発症の予測精度が向上した。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 畠山 登)

## 新著紹介

# Meyler's Side Effects of Drugs

## The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 16<sup>th</sup> ed.

### (メイラー医薬品副作用大事典 第16版)

Edited by Jeffrey K. Aronson

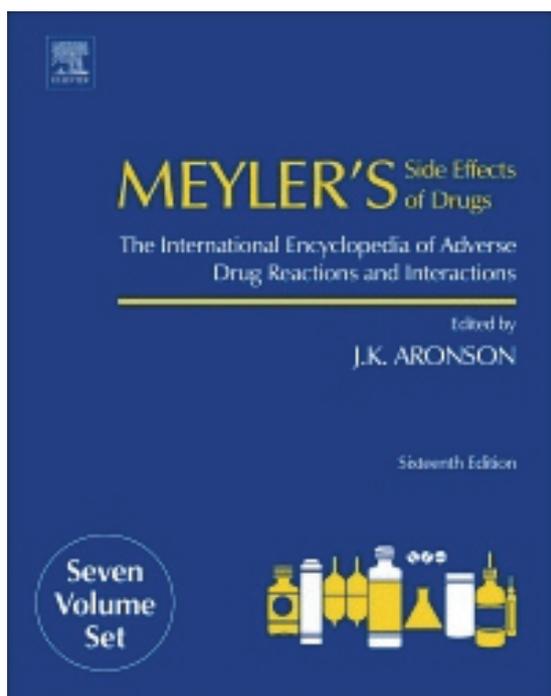
Elsevier; 全6巻/7,674頁/2015年(USD 2,500.00)

eBook ISBN: 9780444537164/冊子体 ISBN: 9780444537171

医薬品の副作用と相互作用に関する最大の参考書である『メイラー・医薬品の副作用大事典 第16版 全6巻』が、2015年アップデート・拡充され9年ぶりに改版された。1,500余の医薬品を収載し、その副作用と相互作用情報を提供する。医薬品ごとにプライマリな参考文献を付した副作用・相互作用情報がアルファベット順・百科事典的な定型フォーマットで示されている。第16版では、15版における参考資料の多くが復元されており、主要な雑誌によって裏付けられていない陳述はほとんど存在しない。この版に約65,000の参考資料が含まれる。医療機関や薬局、医学部・薬学部・製薬企業の図書館必備の百科事典である。

本書は医薬品の副作用と相互作用に関する標準的な参考書であり、Leopold Meylerが65年前に作成した『メイラー・医薬品の副作用大事典初版』の改訂版である。『Meyler's Side Effects of Drugs』という過去のタイトルを引き続き使用し、サブタイトル『The International Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions』は、近年の専門用語やレビューの範囲の両方を反映している。本改訂版の構成は変化しているかもしれないが、副作用・薬物有害反応・薬物相互作用について最も包括的な参考書であり、情報を得た上でのディスカッションを行うための最大の情報源である。

本書は医薬品だけでなく、薬物乱用、漢方薬、血糖測定器、そして代替・補完医療まで幅広く、新旧問わず情報をカバーしている。本書には例えば天然痘ワクチンや使用頻度が少なくなったジエチルステロイドやトロトラスト(造影剤)等も含まれる。トロトラストは1929年にドイツのハイデン社が開発した造影剤であり、肝臓、心臓、骨髄に蓄積される。トロトラストは殆ど排泄されないため長期間トリウムからの $\alpha$ 線や娘核種からの $\gamma$ 線を照射し、肝がんや白血病を誘発した。このように古く市場撤退した薬物であったとしても、その物質が新規の物質と関連性をもつ可能性があるからである。例えば、サリドマイドは抗がん薬として臨床にリエントリー後、第15版において再度収載された。また、リモナバン(Rimonabant, SR141716)は大麻の成分カンビナノイド受容体の拮抗薬であり、「肥満の原因となる食行動異常や喫煙に關与するニコチンへの依存などを修正する」ことに期待が持たれた。まず、メキシコで2型糖尿病を伴う肥満症に対して認可された後、欧州でも市販された。冠動脈疾患のある患者に対する投与においてHMG-CoA還元酵素阻害薬などでも達成が難しかった動脈硬化薬



の体積の減少を勝ち得た。しかし、情動や精神疾患の副作用はリモナバンで目立って多かった(43.4% vs 28.4%,  $P < 0.001$ ) [STRADIVARIUS JAMA 2008]。CRESCENDO 研究 ( $n=17,000$ )において実薬5名、偽薬1名と自殺者の偏りがみられた。自殺などの副作用の重大性を重くみた欧州医薬品庁は欧州での販売の一時停止を指示し、日本を含めた世界での治験の進行を停止した。これらの物質は、市場から撤退しているにもかかわらず我々に教訓を教えてくれ、これらと同種の化合物と他の化合物との相互作用や副作用の関連性を考慮できるように、これらの物質もモノグラフにまとめられている。これら化合物が別の形で、新たな指標として再び登場するか否かを予測する事はできないのであるが・・・前版よりモノグラフ構造に移行し、以前、シクロスポリンは第37章、そして第45章の各セクションでそれぞれカバーされていたが、アルファベット順で並べられており、必要に応じて相互参照も可能である。セチリジンに関する研究論文も、抗ヒスタミン剤に関する補完的な一般研究論文を参照し、セチリジンに関連する多くの情報が得られる。

この25年間で大規模無作為臨床試験とこれら多くの試験結果のシステムティックレビューから、治療における高品質な evidence が構築されてきた。治験や臨床研究による介入研究から有効性に関する情報を得ることが可能となる一方で、副作用を含む有害性についての証拠を得るのは難しい。効果の優越性を見出すことができるすばらしい臨床研究であったとしても、有害性に関する evidence を提供する能力が乏しいのである。効能・効果は通常単独であるが、有害性は複数で何が起こるのか、どのようなものが出現するのか不明な事が多い。また、有害性が一形態で存在する確率は、数%にも満たない場合がほとんどであるため、有害性の発見は困難である。しかし、ある種の有害性は、有用性と有害性のバランスにまで影響を及ぼすことすらあり、例えばゲフィチニブは非小細胞肺癌の薬物であるにもかかわらず、間質性肺炎で1,000人以上の患者が死亡しているが、この evidence はゲフィチニブの効能効果を変更させるだけのパワーをもっていたのである。また、インフュージョンリアクションなど、ある種の有害性は薬の前処置で未然に防ぐことができる。

これらの理由から有害性を発見するためには、より大規模で長期間を要する臨床研究が必要である。近年、有害性のシステムティックレビューの実施が試みられている(システムティックレビューとは、文献をくまなく調査し、ランダム化比較試験(RCT)のような質の高い研究のデータを分析すること)。しかし、有害性はランダム化試験では十分に収集できず、その有害性のために試験が十分に続かない。十分に有害性が収集された場合でも、タイトルと要約に十分レポートされていない事が有り、大きなデータベースの索引に載せられない事が有る。よって、システムティックレビューによる無作為対照試験から得られる副作用に関する情報を集めることは難しく、有害事象・副作用・薬物相互作用に関する報告の多くは、症例報告(ケースレポート)のみに含まれる。近年、症例報告は副作用に更なる緊急性をもたせ、読者が報告内容をより正確に評価するようになった。さらに、薬が有害事象または有害反応のため市場から回収されるとき、回収決定の約75%は、症例報告の有害事象に基づき行われた。この症例報告による情報をよりよく活用する必要がある。

Meyler's Side Effects of Drugs の歴史は、60年前にさかのぼる。Leopold Meyler (医師)が、自分の結核を治療するのに用いた薬で好ましくない作用を経験したとき、医師が薬物治療の副作用に関する情報について、参考に出来るテキストが一つもないという事に彼は気付いた。そこでMeylerは、当時流通していたオランダ語の書物の *Schadelijke Nebenwirkungen van Geneesmiddelen* (Van Gorcum, 1951)を調べ、さらに *Side Effects of Drugs* (薬の副作用; エルゼビア, 1952)を調査した。Meyler が1973年に亡くなった後、Graham Dukes (SEDA-23, pp. xxiii-xxvi)によって編集された第8巻(1976)で現在の本著の原形が形成され、最初の *Side Effects of Drugs Annual* (SEDA-1)が1977年に出版された。1980年に最初の百科事典版的版の *Meyler's Side Effects of Drugs* が、第9版として登場した。その後、Meylerの薬の副作用は4年毎に出版され、2006年には第15版が出版された。そして、2015年、本著(16版)である。ご活用あれ!!

(大阪薬科大学循環病態治療学 井尻好雄)

## 施設紹介

# 兵庫県立こども病院の紹介および 移転時の麻酔科医の関わり

横田 有理\*、香川 哲郎\*

### 兵庫県立こども病院の歴史

兵庫県立こども病院(以下、当院)は昭和45年(1970年)に全国で2番目に建設された小児専門病院である。当時、小児医療、特に外科的治療の多くは成人と同じ環境で診療が行われていたが、小児に特化した診療を行いうる専門病院の設置を望む社会的要請に応じて、兵庫県政100年の記念事業の一環として開設された。港町である神戸市の須磨区、船の形をモチーフにした瀟洒な造りの、小児病棟260床を擁する病院であった。当初より外科系のアクティビティが高く、多くの著名な外科系医師を輩出しており、木村 健(小児外科、現アイオワ大学名誉教授、以下敬称略)、山口 眞弘(小児心臓外科、現明石医療センター)、西島 栄治(小児外科、現高槻病院)などの先生方はそのごく一部ではあるがご存じの方も多と思われる。一方それを支える麻酔科は、昭和50年~平成22年の35年にわたり勤務し長く部長を務めた村田 洋(現兵庫県立尼崎総合医療センター)が、当院の黎明期からの発展に多大な貢献を残した。特に、昭和60年から始まった日帰り手術は、同年から専用棟を設け、麻酔科医が中心となって日帰り手術をマネジメントしていくスタイルを確立した。鼠径ヘルニアや停留精巣など小児に多い小手術を対象に、前日に来院し診察を受けて帰宅、当日は麻酔、手術、術後リカバリーを合わせても数時間で帰宅できることから患児や親の負担が軽く、また経済的なメリットもあり、症例数は徐々に増加した。現在も年間1,000件ペースで施行されている。平成6年には周産期医療センターが設立され帝王切開が行われるようになり、当時の部長であり産科麻酔の専門家である照井 克生(現埼玉大総合医療センター教授)は当院の周産期の麻酔や周術期管理の確立に貢献した。平成19年には救急医療センターが開設され、3次救急の受け入れが活発化した。

平成7年の阪神大震災では建物の倒壊を免れ、

直後から4年間にわたる改修工事も行われたが、震災復興事業の一つとして当院の移転・新築が検討され、平成28年(2016年)5月1日をもって神戸市中央区のポートアイランドに移転した。

症例としては、小児手術として一般小児外科、心臓外科手術、気管形成術など各科の手術に幅広く対応し、加えて日帰り手術、手術室外の処置や検査の麻酔があり、それに産科麻酔を加えて、平成15年には年間麻酔件数が4,000件を超えるようになった。平成27年の麻酔件数は4,735件であり、うち5%弱は産科の脊椎麻酔・硬膜外麻酔である。日帰り手術988件、病棟での麻酔618件、新生児と乳児(生後1才未満)が917件といった内訳になっている。

### 病院移転時の麻酔科医の関わり

前述のように、当院は開院以来45年間を過ごした兵庫県神戸市須磨区から、同市中央区ポートアイランドに移転した(写真1)。移転先には多くの医療施設が集積しており、周囲の施設との連携により診療レベルの向上や人的交流が期待されている。病院の移転や統合は近年珍しいことではないが、様々な小児患者が集まる専門性の高い病院が14km離れた場所に移転するといった事例は少ないため、移転に際して麻酔科が主に関わった手術受け入れと患者搬送、緊急対応を中心に以下に報告する。

手術受け入れについては、移転前後1週間ずつ、合計2週間は予定手術を施行しないこととし、あらかじめ入院患者の制限が行われた。しかし退院できない患者や、どうしても当院で受け入れる必要のある患者に手術が必要となった時のために備えて、5月1日の移転当日を含めて緊急手術には対応する必要があった。このため旧病院では患者搬送が終了する5月1日正午まで、新病院では5月1日患者搬送直後(午前5時半頃)から手術可能な状態となるよう、医療資源を旧・新病院に分配し、いずれの科の緊急手術にも対応できるよう

\*兵庫県立こども病院麻酔科



写真1 新病院全景



写真2 患者搬送の様子

に両病院の手術室を整備することとし、旧病院から3部屋分の麻酔関連器材を先に新病院へ搬送し麻酔科医は手術受け入れのために点検・整備を含めた準備を行った。加えて新病院では新たに電子カルテの導入も行ったため、手術前後の手順を確かめるために看護師、外科医師と共に一般外科手術、緊急産科手術、日帰り手術のシミュレーションを行った。実際には、4月27日に1件、5月2日に1件の緊急手術に問題なく対応できた。

患者搬送については、外泊や転院が困難な患者が対象となり、医師、看護師、臨床工学技士、救急隊員、警察、運搬業者等多くの関係者により行われた。麻酔科医は特に重症患者の搬送に関与した。移転当日はゴールデンウィークであり、混雑回避の目的で搬送開始時刻は早朝となった。対象患者は39名、うち21名は人工呼吸管理を要する

など重症例であり高規格救急車10台により搬送を行った。この重症例の搬送終了後に民間救急車12台を用いてその他の患者を搬送した。搬送開始は午前5時15分、搬送終了は正午頃であり、予定に違わず円滑に大きな問題なく全患者を搬送できた。具体的には搬送に際して医師約1~2名、看護師1名が旧病院の病室から新病院の病室まで付き添った。特に救急車内での不測の事態に備えて搬送前の状態を把握しておく必要があった。重症患者を含めて、搬送に際して可能な限り点滴持続投与している薬剤、特にカテコラミン類の整理を行った。幸いにも移転期間にECMOを使用している患者はいなかった。最重症の患者には麻酔科を含め医師3名が同行、特に搬送車内での気道トラブルに注意を要した(写真2)。

また搬送とは別に、当日の緊急事態に対応する

ための緊急対応チームにも麻酔科として加わった。実際搬送直前に呼吸状態が一時的に増悪した患者の対応に当たった。上記すべてを合わせた移転当日の麻酔科医の配置として、緊急手術・緊急対応のためにそれぞれ旧病院に1名、新病院に5名が待機し、重症患者の搬送に3名が携わった。

今回移転に際して1年以上前から各種会議が頻回に行われ、準備、計画、役割分担、シミュレーションなどのために相当なエネルギーを要したが、結果的に大きな問題なく移転を終えることができた。

### 新しい兵庫県立こども病院の現況

新病院となった現在は26診療科、病床数290床である。手術室は10室あり、うち1室は産科専用、1室は血管造影室、2室は日帰り手術用としている。血管造影室が手術室と同じエリアに入ったことで、麻酔科医にとっての動線は改善し、心臓手術との連携、緊急時の対応がスムーズになった。また旧病院の時代から、血液腫瘍疾患などに対する骨髄採取、髄液採取など痛みを伴う処置のための全身麻酔を病棟で行っていたが、より安全で快適な麻酔環境を整えるべく、新病院の血液内科病棟の処置室に麻酔器、昇降式処置台に加え

て无影灯、余剰ガス排出、ヘパフィルター付き空調などを新たに整備した。MRIでの鎮静、全身麻酔にも要望に応じて対応している。

こうした麻酔を支えるためのマンパワーは、神戸大学および近隣の大学による多大なる援助、および兵庫県の麻酔科医養成システム、さらには公募医師によって、近年はおおむね維持できている状態である。平成28年11月の時点では、麻酔科医15人(うち専攻医6名)でこの診療に当たっている。入院手術、日帰り手術、病棟での麻酔を始めとする手術室外での麻酔、外来診療、産科麻酔、統括と役割分担しながら麻酔を行っている。

少子化の時代ではあるが、小児の手術件数は必ずしも減少していない。また小児を対象とする手術のかなりの部分は、大学病院や一般病院で行われていることも事実である。このことは、麻酔科医にとって、小児麻酔は避けて通れないものであることを意味し、小児麻酔の研修は必須であると言える。小児専門病院として患者に安全・快適な麻酔を提供するとともに、研修に来る麻酔科医には自信をもって小児を扱えるようになっていただくことにより、広く小児医療の維持・向上に貢献したいと考えている。

機器紹介

## 中心静脈留置型経皮的体温調節装置

黒田 泰弘\*

### はじめに

中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム(サーモガードシステム®)は、専用の中心静脈留置型熱交換用灌流式バルーン付カテーテル(以下、カテーテル)を用い血管内で血液との熱交換を行うシステムで、急性重症脳障害に伴う発熱患者に対する発熱負荷の軽減および心停止・心拍再開後の患者に対する体温管理に使用する。

言葉の定義として、体温管理療法(targeted temperature management: TTM)は急性重症脳障害に対して神経学的転帰の改善を目的としてある一定の体温に一定期間維持する神経集中治療のツールである。したがって TTM は 32~34°C程度を目標とする低体温療法(therapeutic hypothermia: TH)および 36°C程度を目標体温とする常温療法(fever control, induced normothermia)を包括する概念である。ただ TTM が常温療法の意味で使用されて

いることがあり、また目標体温も報告により異なっていることには注意が必要である。

### 概要

サーモガードシステム®は、ゾールサーキュレーション(米国カリフォルニア州)が製造・開発し、2012年6月に日本で薬事承認され、2013年2月から旭化成ゾールメディカル(東京)で販売開始された。適応は、集中治療室等において、急性重症脳障害に伴う発熱調節である。2016年2月からは、心停止・心拍再開後の体温管理(TTM)並びに正常体温維持に関して新規適応拡大の承認が下りている。

### システム(図1)

本システムは、コンソール/装置本体、スタートアップキット(使い捨て)、カテーテル(使い捨て)、その他の付属品から構成される。

血管内冷却装置  
構成品(米国ZOLL社製)

使い捨て

#### 装置本体

温度の設定、生理食塩水の冷却・加温を制御します。



#### スタートアップキット

装置本体とカテーテルをつなぐチューブ、熱交換コイル、エアトラップで構成されます。



#### カテーテル

中心静脈に留置し、血液と熱交換を行います。薬液用にトリプルルーメンを備えています。



図1 サーモガードシステム®

\*香川大学医学部救急災害医学

## コンソール/装置本体

コンソール/装置本体はメイン CPU を有し、ディスプレイヘッド、コンソール部から成る。スタートアップキットをコンソール部内にセットし、生理食塩液バッグ及びカテーテルを接続して使用する。

コンソール/装置本体では、スタートアップキット内を灌流する生理食塩液の温度を電気機械的に調節する。

温度調節された生理食塩液は輸液ルートとは別にカテーテル内で閉鎖回路を循環し、再びスタートアップキット内に戻る。本体の温度コントロール槽に設置された熱交換コイル内で冷却あるいは加温された生理食塩液が、中心静脈に留置されたカテーテル内を灌流することにより血管内で熱交換を行う(図2)。カテーテルの表面と接触した血液は全身へと送られる。

温度のフィードバックは患者の深部体温を連続的にモニタすることにより行われる。装置本体に目標体温を入力することにより、自動で体温コントロールを行うことができる。31°Cから38°Cまでの体温コントロールが可能であり、膀胱温あるいは食道温などの深部体温がコントロール対象となる。装置本体は体温が設定した目標温度となるようコンソール部内の温度コントロール槽の冷却液温度を調節し、生理食塩液を灌流させるローラポンプの回転と停止を制御する。

目標体温までの設定方法については3つのmodeがある。

Fever mode: 設定温度を超えると冷却を行う。

Max mode: 水温を調節し、設定温度に体温調節を行う。

Control mode: 体温変化速度、目標温度を設定する。復温時には、最少0.1°C/時間での復温速度設定を行うことが可能である。

## カテーテルと使用方法(表1)

本邦で使用可能なカテーテルは、バルーンの個数がそれぞれ2個、3個、4個の3種類がある(図2、図3)。

Cool Line®カテーテルはバルーン2個付で、長さが220 mm、直径が3.1 mm (9.3 Fr)で、通常の中静脈カテーテルよりも直径は大きい、セルジンガー法で挿入するため、特別な技術は要しない。カテーテル挿入時に抵抗があるが、通常よりも皮膚切開を少し大きくすることにより抵抗は軽減される。内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈いずれかから留置可能である。カテーテルの遠位端は、内頸静脈または鎖骨下静脈から留置した場合は上大静脈の右心房との接合部の上、大腿静脈から留置した場合は下大静脈内の右心房との接合部の下にそれぞれ留置する。ただし、バルーンすべてを中心静脈内に留置するためには、カテーテル自体を20 cm近く挿入しなければならず、小柄な患者の場合、事前に挿入部位を検討する必要がある。小児、新生児への使用は禁忌である。Cool Line®カテーテルの最大留置期間は7日間であり、それ以上の使用は、安全性の確認ができていないため慎むべきである。

Icy®カテーテルはバルーン3個付、Quattro®カテーテルはバルーン4個付であり、ともに大腿静

表1 カテーテルの種類

カテーテル名称	Cool Line®	Icy®	Quattro®
長さ	220 mm	380 mm	450 mm
直径(カテーテルのみ バルーン含まず)	3.1 mm (9.3 Fr)	3.1 mm (9.3 Fr)	3.1 mm (9.3 Fr)
バルーン個数	2 個	3 個	4 個
バルーン拡張時直径	遠位バルーン: 5 mm 近位バルーン: 4 mm	遠位バルーン: 8 mm 中間バルーン: 8 mm 近位バルーン: 5 mm	遠位バルーン: 8 mm 中間バルーン: 8 mm 中間バルーン: 8 mm 近位バルーン: 5 mm
薬剤ルーメン数	3	3	3
挿入部位	内頸静脈 鎖骨下静脈 大腿静脈	大腿静脈	大腿静脈
留置先端部位	上大静脈 下大静脈	下大静脈	下大静脈
使用期間	7 日間	4 日間	4 日間

注意: 身長 152 cm 以上かつ体重 74.8 kg 以上は Icy®を使用

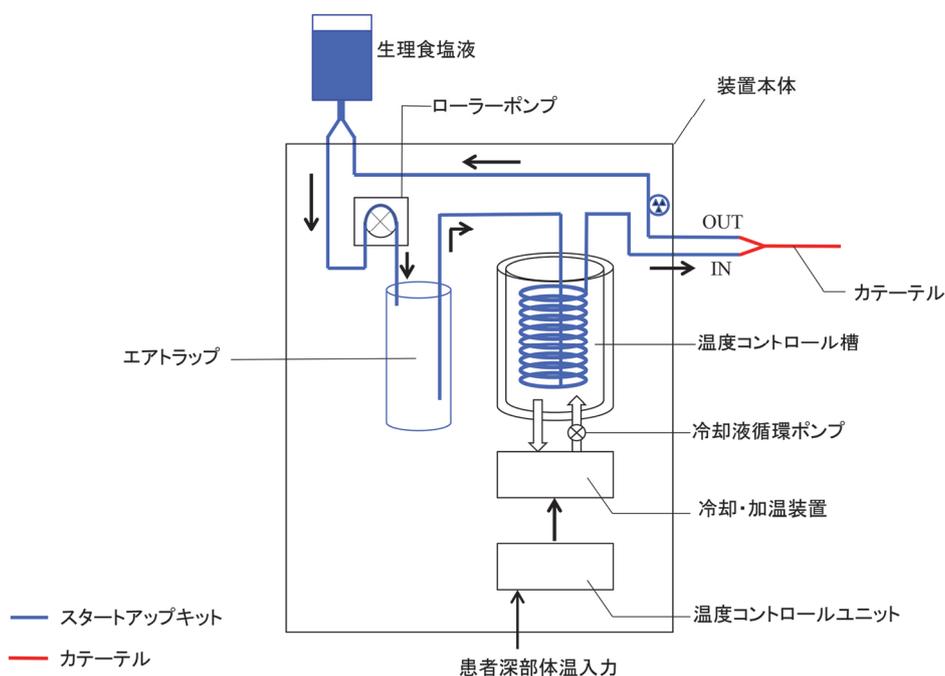
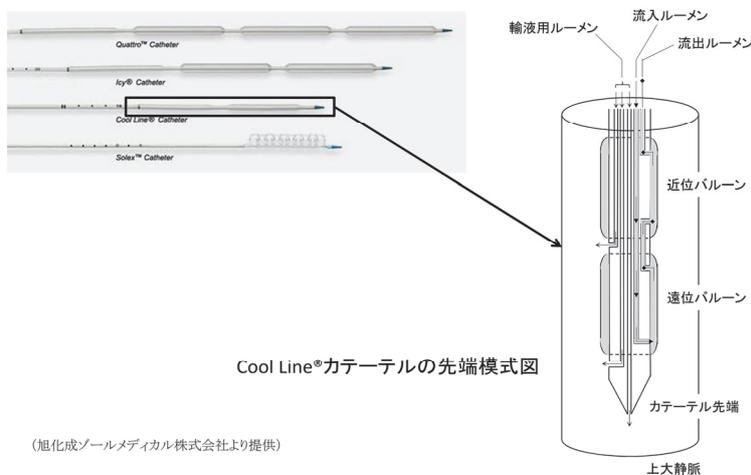


図2 サーマガードシステム®の概要



Cool Line®カテーテルの先端模式図

(旭化成ゾールメディカル株式会社より提供)

図3 カテーテルの模式図

脈から挿入し下大静脈内に留置する(カテーテルの遠位端が下大静脈の右心房との接合部の上に位置するように留置する)。留置期限は4日間である。

カテーテルは、輸液用のトリプルルーメンを備えているため、中心静脈カテーテルの機能も有している。ただし、濃度20%を超えるマンニトールは冷却の影響で結晶析出のおそれがあり、使用禁忌である。

使用方法としては、熱交換コイルを含むスタートアップキットのプライミングを行い、バルーンルーメンに接続し、装置本体に設置、準備完了となる。プライミングには生理食塩液500mLが必

要であり、プライミングに要する時間は5分程度である。カテーテルはX線撮影により目的部位に正しく留置されていることを確認する。

以下の患者での使用は禁忌である：中止静脈カテーテルを使用できない患者、深部体温モニタリングのできない患者、ヘパリン過敏症の患者、新生児。

**対象患者と保険適用**

**A. 急性重症脳障害(頭部外傷、熱中症、くも膜下出血)に伴う発熱患者に対する発熱負荷の軽減(2013年2月新規適応)**

集中治療室等において、中心静脈用カテーテル

を必要とする急性重症脳障害(頭部外傷、熱中症、くも膜下出血)に伴う発熱患者に対し、発熱負荷を軽減するための解熱剤、冷却用ブランケット等の補助として、専用のカテーテルを介して血管内で血液との熱交換を行い、発熱をコントロールする。この目的にはCool Line(クールライン)<sup>®</sup>カテーテルのみが使用できる。

L008-3 経皮的体温調節療法(一連につき)5,000点

一連につき1回に限り算定する(ただし低体温療法を除く)。

### B. 心停止・心拍再開後の患者に対する体温管理(体温管理療法)および正常体温維持(2016年2月新規適応拡大)

集中治療室で心停止症候群に対するTHを行う場合である。この目的にはQuattro(クアトロ)<sup>®</sup>カテーテル、Icy(アイシー)<sup>®</sup>カテーテルを使用する：新規保険適用(2016年9月1日以降)

・使用目的：心停止・心拍再開後の患者に対して、体温管理(体温管理療法)に用いる。中心静脈カテーテルを必要とする患者に対して、正常体温維持に用いる。(ただし、正常体温維持が必要な患者に限る)。

・技術料：L008-2 低体温療法(1日につき)12,200点

※心肺蘇生後の患者に対し、直腸温35℃以下で12時間以上維持した場合に、開始日から3日間に限り算定する。

※本品を用い当該点数を算定した場合は、G005-2に掲げる中心静脈注射用カテーテル挿入は所定点数に含まれ算定できない。

・償還価格：89,100円(Quattro<sup>®</sup>カテーテル、Icy<sup>®</sup>カテーテルとも)。装置本体は特定保険医療材料ではなく技術料で評価する。

※投薬のみを目的とした場合は算定できない。

### 冷却能力と維持期の体温安定性：自施設での経験

香川大学医学部附属病院救命救急センターICUでは保険適応となる前から病院倫理委員会の承認のもと、重症頭部外傷、心停止後症候群、重症脳卒中、重症熱中症<sup>1)</sup>、多発外傷ショック低体温

例<sup>2)</sup>などに対してサーモガードシステム<sup>®</sup>を使用して体温調節を行ってきた。

サーモガードシステム<sup>®</sup>を用いてTHを行った自施設23例の検討では、目標体温までの冷却速度は、平均1.29±0.81℃/時間であり、自験例の体表冷却装置(アークティックサン<sup>®</sup>)17例の平均(1.01±0.35℃/時間)よりも冷却速度は大きかったが、有意差は認めなかった(表2)<sup>3)</sup>。心停止後症候群に対するTHにおいて、血管内冷却と体表冷却法の冷却能力は同等であることは別の研究<sup>4)</sup>でも報告されている。

目標体温到達後から24時間の体温安定性は、目標体温と実測体温との誤差の絶対値をアークティックサン<sup>®</sup>と比較した場合(0.10±0.08℃ vs 0.14±0.13℃、p<0.001)、目標体温±0.2℃を逸脱した時間比率(% time of out range)で比較した場合(2.63% vs 12.53%、p<0.001)いずれもサーモガードシステム<sup>®</sup>が体温安定性において有用性を示した(表2)<sup>3)</sup>。とくにサーモガードシステム<sup>®</sup>において過冷却が少なかった。意図しない過冷却はTHに伴う合併症につながるため<sup>5)</sup>、サーモガードシステム<sup>®</sup>は、TH維持における安全性において有用であると考えられる。体温安定性においてサーモガードシステム<sup>®</sup>が有用であることは別の研究<sup>6)</sup>でも報告されている。

### 復温について

心停止後症候群に対し、THを行う際の至適復温速度は示されていない<sup>7)</sup>が、本邦は欧米<sup>8)9)</sup>と比較し、時間をかけて復温を行っている施設が多いと思われる。J-PULSE-HYPO study<sup>10)</sup>では48時間以上かけて復温がなされていた。サーモガードシステム<sup>®</sup>では0.1℃/時間、アークティックサン<sup>®</sup>では0.05℃/時間の速度で復温が自動で可能である。両者とも手動で目標体温設定を段階的に行えば、さらにきめ細やかな復温が可能である。サーモガードシステム<sup>®</sup>は復温時においても、大幅に目標温度から実測温が逸脱することなく体温調節は可能であった。

### 鎮静鎮痛とシバリング対策

サーモガードシステム<sup>®</sup>は、TH時の体温コント

表2 冷却速度と体温安定性の比較<sup>3)</sup>

	サーモガードシステム <sup>®</sup> (n=23)	アークティックサン <sup>®</sup> (n=17)	
平均冷却速度*：℃/時間	1.29±0.81 (n=18)	1.01±0.35 (n=13)	p=0.645
体温誤差平均：℃	-0.03±0.13	-0.12±0.16	p<0.001
体温誤差平均(絶対値)：℃	0.10±0.08	0.14±0.13	p<0.001
% time of out range：%	2.63	12.53	p<0.001

\* 装置装着時、すでに目標体温に到達していた症例は除く。

表3 中心静脈に留置するカテーテルに関連した合併症<sup>3)</sup>

	Our cases	Sahuquillo J <sup>13)</sup> (2009)	Simosa HF <sup>12)</sup> (2007)	Diringer MN <sup>14)</sup> (2004)	Schmutzhard <sup>9)</sup> (2002)
Pneumothorax / hemothorax	0/23 (0%)	—	—	4/154 (0.9%)	2/51 (3.9%)
Bacteremia	0/23 (0%)	1/24 (4.2%)	0/10 (0%)	2/154 (1.3%)	19/51 (37.3%)
Pulmonary embolism	0/23 (0%)	—	0/10 (0%)	—	2/51 (3.9%)
DVT	2/23 (8.7%)	1/24 (4.2%)	5/10 (50%)	5/154 (3.3%)	—

ロールにおいて優れた能力を発揮できるが、それだけでは正確な体温コントロールが可能となるわけではない。正確な体温コントロールのために最も重要なことは、シバリングの抑制である。シバリングはTH導入期に起こり、代謝および酸素必要量が増加<sup>11)</sup>し、速やかな体温低下が得られないことがある。サーモガードシステム<sup>®</sup>は、温度知覚の入力部位である体表を冷却しないため、シバリングは起こりにくいと考えられている<sup>12)</sup>が、シバリング抑制のためには、麻薬、鎮静薬による十分な鎮静、筋弛緩薬による十分な無動化、適切な水分管理による適切な循環管理が必要となる。また、シバリングが発生する深部体温の閾値を下げるために、体表を加温することもある (skin counterwarming)<sup>13)</sup>。

#### 合併症：自施設での経験

カテーテル挿入に伴う合併症と留置に伴う合併症があり、挿入に伴う合併症は、血気胸、動脈誤穿刺などが考えられる。これらは通常の中静脈カテーテル挿入に伴う合併症<sup>14)</sup>と同様である。自験例では1例も認めていない<sup>3)</sup>。留置に伴う合併症は、カテーテル関連感染症、静脈血栓塞栓症 (VTE) などが考えられる。表3に過去のカテーテル関連の合併症報告例<sup>12)15)~17)</sup>と自験例をまとめた<sup>3)</sup>。自験例ではカテーテル関連感染症は認めなかったが、23例中2例(8.7%)にVTEを認めた。2例ともに重症頭部外傷症例であった。重症頭部外傷に対し、血管内体温調節装置でTHを行い、10例中5例(50%)にVTEを認めたとの報告<sup>15)</sup>がある。この報告ではIcy<sup>®</sup>カテーテル(バルーン3個、長さ38cm、使用日数4日以内)を大腿静脈から挿入し使用していたが、4日を越えての留置は、VTE発生率が2.25倍に増加するとされている。カテーテル毎に決められた使用日数を厳守し、体温管理が終了した時点での速やかなカテーテルの抜去が、血栓性合併症予防のために大切であると考えられる。カテーテル使用期間中の抗凝固薬使用を考慮してもよいと思われるが、これについて検討された報告はみられない。

#### おわりに

サーモガードシステム<sup>®</sup>は、体温コントロール

性に優れており、神経集中治療に大きな役割を担っている。ただし、体表冷却装置と比較し、神経学的転帰をより改善したというデータは示されていないことを考慮し、各施設で十分に使用適応を決定する必要がある。

#### まとめ

1. サーモガードシステム<sup>®</sup>は、中心静脈に留置された熱交換用灌流式バルーン付カテーテルによって血管内で熱交換を行う装置である。
2. サーモガードシステム<sup>®</sup>は、TTM時の体温コントロール能力、特に低体温維持期の体温安定性に優れている。
3. サーモガードシステム<sup>®</sup>は、体表冷却装置システムに比べシバリングは起こりにくいと考えられるが、シバリングの予防と対策は必須である。
4. サーモガードシステム<sup>®</sup>の合併症で最も注意すべきものは、静脈血栓塞栓症であり、カテーテルの留置期間を厳格に守る必要がある。

#### 文献

- 1) Hamaya H, Hifumi T, Kawakita K, et al: Successful management of heat stroke associated with multiple-organ dysfunction by active intravascular cooling. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 124. e5-7.
- 2) Kiridume K HT, Kawakita K, Okazaki T, et al: Clinical experience with an active intravascular rewarming technique for near-severe hypothermia associated with traumatic injury. *J Intensive Care* 2014; 2: 11.
- 3) 河北賢哉, 黒田泰弘. 低体温療法の方法(特殊な方法)血管内体温調節装置(導入、維持、復温). 黒田泰弘 編著PCAS心停止後症候群に対する神経集中治療—適応、方法、効果—. 総合医学社, 東京, 2014, pp.182-7.
- 4) Tomte O, Draegni T, Mangschau A, et al: A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011; 39: 443-9.
- 5) Polderman KH: Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: Practical aspects and side effects.

- Intensive Care Med 2004; 30: 757-69.
- 6) Hoedemaekers CW, Ezzahiti M, Gerritsen A, et al: Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007; 11: R91.
  - 7) Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, et al: The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83: 996-1000.
  - 8) Holzer M, Sterz F: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56.
  - 9) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-63.
  - 10) Yokoyama H, Nagao K, Hase M, et al: Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circ J* 2011; 75: 1063-70.
  - 11) Walters JH, Morley PT, Nolan JP: The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 2011; 82: 508-16.
  - 12) Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, et al: Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 2481-8.
  - 13) Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, et al: Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 1160-8.
  - 14) McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-33.
  - 15) Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK, et al: Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007; 73: 461-4.
  - 16) Sahuquillo J P-BJ, Biestro A, Zavala E, et al: Intravascular cooling for rapid induction of moderate hypothermia in severely head-injured patients: results of a multicenter study (IntraCool). *Intensive Care Med* 2009; 35: 890-8.
  - 17) Diringier MN: Neurocritical Care Fever Reduction Trial G. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004; 32: 559-64.

## 薬剤紹介

肺血管拡張剤(吸入用ガス)  
「アイノフロー®吸入用 800ppm」

公文啓二\*

## はじめに

肺血管拡張剤(吸入用ガス)一酸化窒素(NO)アイノフロー®吸入用 800ppm が「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」に加え、2015年8月ようやく「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効能効果が追加承認された。本稿ではまずNO吸入療法の歴史・経緯について概説するとともに一酸化窒素(NO)アイノフロー®吸入用 800ppm(写真1)の心臓手術の周術期における肺高血圧の改善の効能効果を中心に紹介する。



写真1 アイノフロー吸入用 800ppm

## NO吸入療法の歴史・経緯

NOに関しては1977年Muradら<sup>1)</sup>がNOガスそのものがグアニル酸シクラーゼを活性化することを報告し、1980年にFurchgottら<sup>2)</sup>は血管の内皮由来弛緩因子(EDRF: endothelium-derived relaxing factor)を発見し、1987年にEDRFはNOそのものである可能性を発表した。同年、Ignarroら<sup>3)</sup>はEDRF=NOの結論を得て、Moncadaら<sup>4)</sup>がEDRFはNOそのものであることを証明した。

一酸化窒素の生物機能は1980年代において驚くべき発見として迎えられ、一酸化窒素は1992年の「サイエンス」誌で「今年の分子」として取り上げられた。1998年のノーベル生理学・医学賞は一酸化窒素のシグナル機能の発見によりフェリド・ムラド、ロバート・ファーチゴットとルイ・イグナロに授与された。

NO吸入療法はFrostellら<sup>5)</sup>が1991年に子羊のhypoxic pulmonary vasoconstrictionにNO吸入が選択的肺血管拡張効果を有することを示して以来、広く臨床的に用いられるようになった。1992年には新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)患者においてNO吸入療法が良好な成績を得られた<sup>6)7)</sup>ことから本療法が世界的に知られるようになった。わが国でも1992年頃より施設の倫理委員会の承認を得て工業用NOガスを用いて臨床応用されるようになった。筆者らも1993年から各種心臓血管手術患者を対象に臨床応用を行い<sup>8)9)</sup>、また1996年から99年まで厚労省循環器病委託研究「一酸化窒素吸入治療法の確立に関する研究」が行われた<sup>10)</sup>。

新生児および早産期領域におけるNO吸入に関しては宮坂らによって早期から行われた。新生児NO研究会による多施設共同NO吸入プロジェクトが実施され、従来の治療方法に反応しない重篤な低酸素血症の2,500g未満の早産児を含む新生児に対しての有効性が報告され<sup>11)</sup>、2002年10月に希少疾病用医薬品指定を受けた。アイノフロー®吸入用 800ppmは新生児の肺高血圧を伴う低酸素

\*吹田徳洲会病院集中治療センター

性呼吸不全患者を対象とした多施設オープン臨床試験が行われ、2008年7月に製造販売承認を取得し2010年1月に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能効果で保険適用された。

本剤の心臓手術に伴う肺高血圧治療の効能については2011年9月に3学会(日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本小児循環器学会)から本効能の開発について要望が提出され国内、第III相臨床試験(試験番号: IK-3001-CVS-301)が実施された。治験薬は18例[小児患者12例(グレン手術2例、フォンタン手術5例、その他先天性心疾患手術3例、術前投与2例)、成人患者6例(いずれもLVAD装着患者)]に投与された。全例が安全性解析集団及びfull analysis set(FAS)とされ、

FASが有効性の主要な対象とされた。

表1に小児患者の、表2には成人患者の主要評価項目の変化量を示す<sup>12)</sup>。小児患者においては補正CVPの低下および多くの手術例でPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比の上昇が認められていた。成人患者では平均肺動脈圧の低下効果が認められた。安全性についても国内臨床試験の有害事象発現状況から新たな注意喚起の追加を必要とする有害事象は認められていないとする医薬品医療機器総合機構の審査報告<sup>12)</sup>を受けて、2015年8月心臓手術の周術期における肺高血圧の改善の効能効果が追加承認された。

#### アイノフロー<sup>®</sup>吸入用800ppmの組成・性状

有効成分：一酸化窒素 800ppm、添加物：窒素

表1 小児患者におけるベースラインから投与開始24時間後までの補正CVP及びPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比の変化量(FAS)

	ベースライン 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	最終評価時* 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	変化量 平均値±標準偏差 中央値(範囲)
<b>補正CVP (mmHg)</b>			
先天性心疾患患者(3例)	12.3±1.15	10.0±1.00	-2.3±0.58
	13.0(11~13)	10.0(9~11)	-2.0(-3~-2)
グレン手術患者(2例)	19.5±0.71	13.0±1.41	-6.5±2.12
	19.5(19~20)	13.0(12~14)	-6.5(-8~-5)
フォンタン手術患者(5例)	17.4±1.14	14.2±1.64	-3.2±1.30
	17.0(16~19)	15.0(12~16)	-4.0(-4~-1)
術前投与患者(2例)	9.5±2.12	9.0±1.41	-0.5±0.71
	9.5(8~11)	9.0(8~10)	-0.5(-1~0)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比</b>			
先天性心疾患患者(3例)	171.33±85.822	340.00±10.897	168.67±83.091
	130.00(114.0~270.0)	345.00(327.5~347.5)	197.50(75.0~233.5)
グレン手術患者(2例)	61.00±0.566	67.05±18.880	6.05±18.314
	61.0(60.6~61.4)	67.05(53.7~80.4)	6.05(-6.9~19.0)
フォンタン手術患者(5例)	258.32±122.377	232.56±106.739	-25.76±68.015
	274.60(109.0~380.0)	246.7(63.8~353.3)	-26.7(-123.3~62.0)
術前投与患者(2例)	252.65±2.333	270.95±34.295	18.30±36.628
	252.65(251.0~254.3)	270.95(246.7~295.2)	18.30(-7.6~44.2)

FAS: full analysis set,\*: 投与開始24時間後又は24時間後より前に投与中止した場合は最終評価時

表2 成人患者におけるベースラインから投与開始24時間後までのmPAP及びPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比の変化量(FAS)

	ベースライン(6例) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	最終評価時*(6例) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)	変化量(6例) 平均値±標準偏差 中央値(範囲)
<b>mPAP(mmHg)</b>	23.78±4.656	17.78±2.905	-6.00±6.686
	25.50(15.3~27.7)	17.85(13.3~21.0)	-7.0(-14.4~5.4)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比</b>	323.17±115.590	315.63±124.644	-7.53±95.856
	279.00(214.0~473.0)	335.00(97.0~431.0)	2.65(-138.0~104.5)

FAS: full analysis set,\*: 投与開始24時間後又は24時間後より前に投与中止した場合は最終評価時

999,200ppm、包装：アルミニウムボンベ(内容積15.7L)で、用いる場合は専用の一酸化窒素ガス管理システム(アイノベント、アイノフローDS又はアイノベント/アイノフローDSと同等以上の性能を有する装置)を用いることとされている。写真2はアイノフローDSの前面写真で、本装置によって投与NO濃度の調節および吸気ガスのNO濃度、NO<sub>2</sub>濃度、酸素濃度がモニターされる。写真3はアイノフロー<sup>®</sup>吸入用800ppmとアイノフローDSの全体写真である。

### アイノフロー<sup>®</sup>吸入用800ppmの効能・効果

- ①新生児期の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
- ②心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

### アイノフロー<sup>®</sup>吸入用800ppmの禁忌

生命維持のため右-左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者[右-左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になる恐れがある]。

### アイノフロー<sup>®</sup>吸入用800ppmの作用機序および特性

#### 作用機序

NOの薬理活性はcyclic guanosine monophosphate (cGMP)産生を介した血管平滑筋の弛緩による血管拡張で、肺胞から吸入されたNOは血管平滑筋細胞に拡散し、血管平滑筋細胞内にある soluble guanylate cyclase (sGC)のヘム成分と結合してsGCが活性化される。活性化したsGCはguanosine triphosphate (GTP)からcGMPへの産生を促進してその細胞内濃度の増加を引き起こし、cGMPは細胞内Ca<sup>2+</sup>を流出させてCa<sup>2+</sup>濃度を低下させ、その結果血管平滑筋は弛緩し血管拡張作用が発現する(図1)。肺血管拡張によって右心後



写真2 アイノフローDS



写真3 アイノフロー吸入用800ppmとアイノフローDSの全体写真

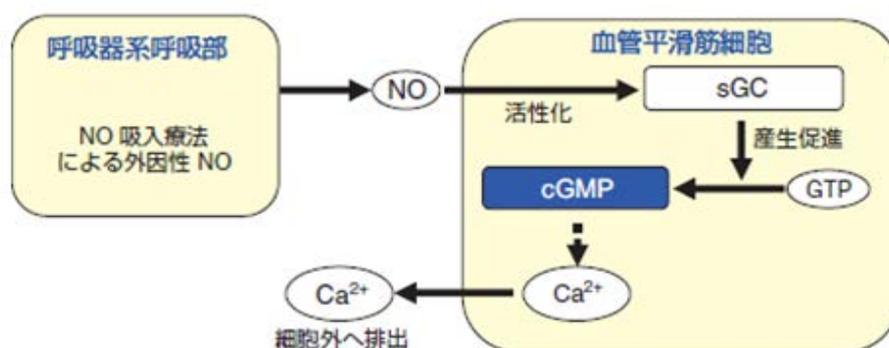


図1 NO吸入療法の作用機序

負荷は軽減し肺血流量増加・左心前負荷の増加によって心拍出量増加効果が得られる。また、吸入 NO は開存している肺胞に接している血管を拡張するため肺内シャントを増やすことはなく換気血流比を改善し血液酸素化能が上昇する。

血管平滑筋から血管内に入った NO はヘモグロビンと結合して NOHb を形成し、NOHb は 2 つの経路で代謝される。ひとつは速やかに MetHb に酸化され、MetHb は MetHb 還元酵素により Hb に還元される経路と NOHb は酸化により亜硝酸塩及び硝酸塩に代謝不活化される経路である<sup>13)</sup>。吸入量の 73±5% が硝酸塩として尿中に排泄される<sup>14)</sup>。従って、NO の全身的な暴露は効果的に制限され体血圧を低下することなく肺動脈圧を選択的に低下させる効果が得られる。

#### 用法・用量と関連する使用・適用上の注意

小児では吸入濃度 10ppm で吸入を開始し、十分な効果が得られない場合には 20ppm まで増量できる。成人では吸入濃度 20ppm で吸入を開始し、十分な効果が得られない場合には 40ppm まで増量できる。

症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとされている。

離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。離脱の際は 1ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みるとされている。急な投与中止は肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化をきたす危険性がある。

#### 使用・適用上の注意(抜粋)

吸気中 NO 濃度、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度、PaO<sub>2</sub>、血中

MetHb 濃度をモニターしながら投与すること、血中 MetHb 濃度は吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること、また 24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定することなどである。

血中 MetHb 濃度の増加は血液の酸素運搬能が低下するため、吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度の増加は急性の肺障害をきたす危険性があるためである。

血中 MetHb 濃度が 2.5% を超える場合は吸入濃度の減量または投与を中止する。その後も改善しない場合には必要に応じてビタミン C、メチレンブルー又は輸血で対処する。

NO を供給するニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、スルフォンアミドとの併用は、相加作用により血中 MetHb 濃度を増加させる危険性があり注意を要する。

吸気中 NO<sub>2</sub> 濃度は 0.5ppm 未満を維持し、濃度が 0.5ppm を超えた場合は一酸化窒素ガス管理システムを点検し、可能であれば NO 吸入濃度又は FiO<sub>2</sub> を下げる。

#### 参 考

筆者らが国立循環器病外科系集中治療科において前述の厚労省循環器病委託研究「一酸化窒素吸入治療法の確立に関する研究」およびその前後で行った NO 吸入療法に関する検討結果を示す。表 3 は心臓血管手術後の低酸素運搬量患者において NO 吸入療法が酸素運搬量を増す効果を示したものである<sup>15)16)</sup>。NO 吸入に伴う選択的肺血管拡張によって図 2 に示す肺血管抵抗の低下に伴う心拍出量の増加および血液酸素化能の改善に伴う動脈血酸素含有量増加の相乗効果によって酸素運搬量の著しい増加が得られていた。NO 吸入による肺血管拡張は NO が到達した肺胞に接する肺血管に生じるものであり、効果が不十分な場合に

表 3 心臓血管手術後低酸素運搬量症例に対する NO 吸入療法の効果

	before	after	P value
FiO <sub>2</sub>	0.70±0.22	0.69±0.20	0.324
pH	7.440±0.069	7.431±0.068	0.227
PaCO <sub>2</sub> (torr)	39.7±3.9	39.7±4.6	0.478
PaO <sub>2</sub> (torr)	95.8±54.1	152.6±73.6	0.004
BE	2.3±4.7	2.2±5.5	0.032
P/F ratio	162±127	251±145	0.001
Hb (g/dL)	11.0±1.3	11.4±1.0	0.015
CaO <sub>2</sub> (vol%)	14.1±1.3	15.4±2.0	2.3×10 <sup>-5</sup>
DO <sub>2</sub> I (mL/min/m <sup>2</sup> )	326±58	417±70	6.7×10 <sup>-5</sup>
SvO <sub>2</sub> (mmHg)	55.2±11.3	62.6±11.0	7.9×10 <sup>-5</sup>
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2.31±0.33	2.71±0.74	0.002
SPAP (mmHg)	40.3±14.5	32.2±7.4	0.011
RAP (mmHg)	11.9±4.4	10.5±3.2	0.051
TPRI (dynes. sec. cm <sup>5</sup> . m <sup>2</sup> )	933±133	671±128	1.9×10 <sup>-5</sup>

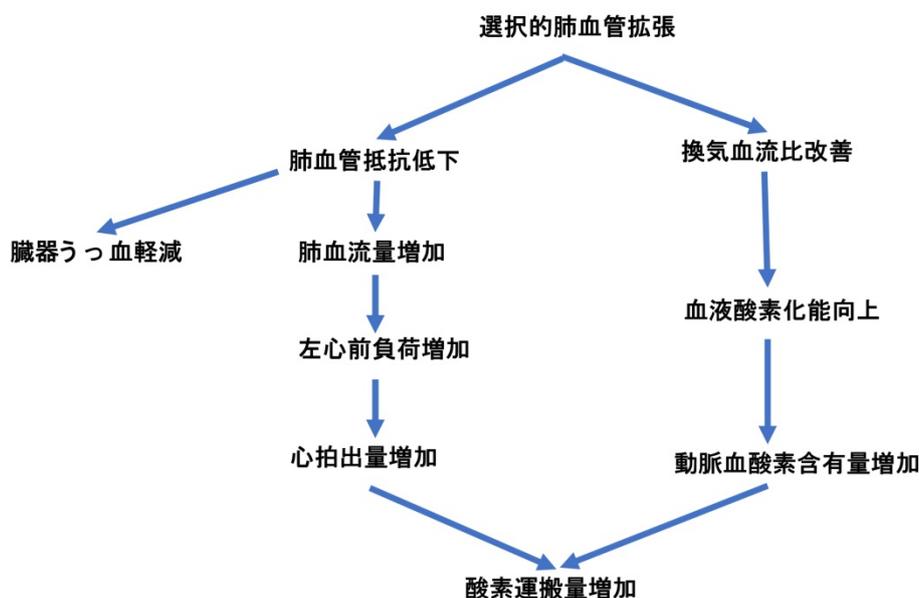


図2 NO吸入療法による酸素運搬量増加効果

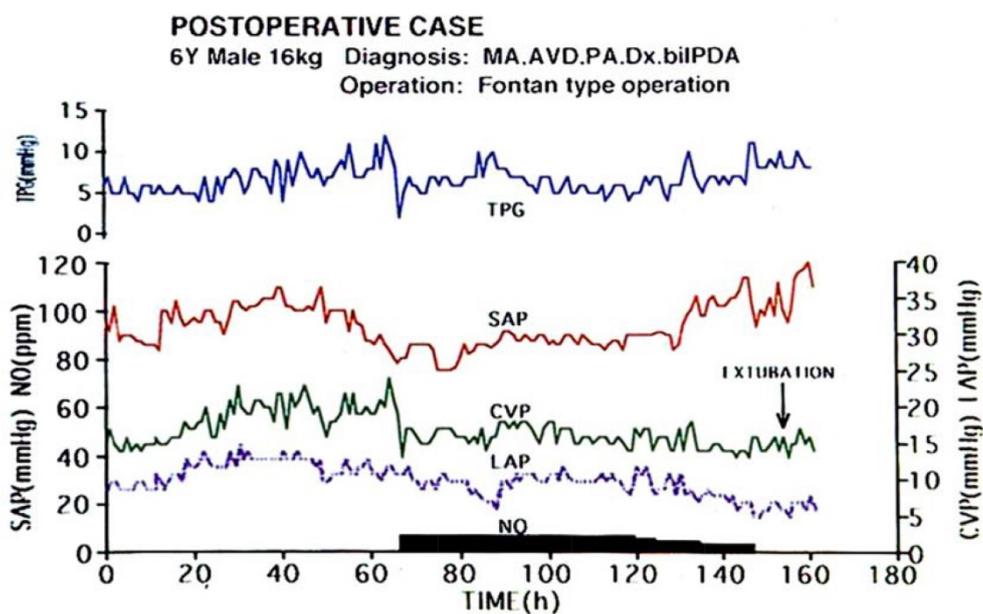


図3 Fontan型手術例術後におけるNO吸入療法の効果  
TPG: transpulmonary gradient

はPEEPを上げるなどの手段で肺胞を拡張して接する肺血管床を増すことによって、よりよい効果が得られる可能性もある。

図3はFontan型手術例に初めてNO吸入療法を行った症例の経過を示したものである。NO吸入開始によって直ちにCVP低下効果が得られていた<sup>17)</sup>。さらに表4、5はNO吸入療法導入前後のFontan手術症例の背景および治療成績を示したものである。NO導入によって人工呼吸期間、

ICU滞在日数の有意な短縮および死亡率の改善などの著しい治療成績の向上が得られていた<sup>18)</sup>。

おわりに

アイノフロー®吸入用 800ppm が心臓手術の周術期における肺高血圧の改善に適応拡大されたことによって、先天性心疾患の周術期における肺高血圧治療、グレン・フォンタン手術治療の手術適応の拡大・治療成績の向上など、成人では肺高

表4 Fontan型手術に対するNO吸入療法の患者背景(NCVC 1989-98)

	before NO	After NO	p value
patients	73	79	
male/female	42/31	55/22	NS
age (yr)	5.4±3.6(4)	3.8±5.9(2)	0.02
height (cm)	105±20(100)	94±24(89)	0.01
body weight	16.7±8.2(14.4)	14.4±10.3(11.7)	NS

mean±SD (median)

表5 Fontan型手術に対するNO吸入療法の治療成績(NCVC 1989-98)

	before NO	After NO	p value
NO inhalation	0/73 (0)	60/79 (75.9)	-
take down	5/73 (6.8)	0/79 (0)	0.018
peritoneal dialysis	27/73 (37.0)	16/79 (20.2)	0.022
respirator (days)	13.4±19.1(5)	8.4±14.6(2)	0.004
ICU(days)	18.7±20.8(11)	14.6±14.9(9)	0.002
mortality	12/73 (16.4)	5/79 (6.3)	0.038

cases/patients (ratio) or mean±SD (median)

血圧症のある弁膜症患者、人工心肺体外循環後の肺動脈圧の上昇、LVAD 装着患者などの重症心不全患者等々において極めて重要な役割を果たすことが期待される。また、経鼻投与も可能であり心臓手術の周術期において早期抜管・術後肺合併症の回避効果も期待される。

## 文 献

- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al: Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74(8): 3203-7.
- Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373-6.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84(24): 9265-9.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-47.
- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the new born. *Lancet* 1992; 340(8823): 818-9.
- Kinsella JP, Neith SR, Shaffer E, et al: Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension in the new born. *Lancet* 1992; 340(8823): 819-20.
- Yahagi N, Kumon K, Nakatani T, et al: Inhaled nitric oxide for the management of acute right ventricular failure in patients with a left ventricular assist system. *Artificial Organs* 1995; 19: 557-8.
- Matsui J, Yahagi N, Kumon K, et al: Effect of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary circulation in patients with congenital heart disease. *Artificial Organs* 1997; 21: 17-20.
- 公文啓二 編著: 一酸化窒素吸入療法. 大阪: メディカルレビュー社 1999年10月.
- Yamaguchi N, Togari H, Takase M, et al: A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan. *Pediatr Int* 2001; 43: 20-5.
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査報告書 [販売名] アイノフロー吸入用 800ppm 平成 27 年 7 月 21 日
- Wennmalm A, Benthin G, Petersson AS: Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. *Brit J Pharmacol* 1992; 106: 507-8.
- Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, et al: Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Brit J Pharmacol* 1995; 114: 1621-4.
- Kumon K, Yahagi N: Nitric oxide inhalation increases oxygen delivery after cardiovascular surgery in adult patients whether or not they have pulmonary hypertension. *Artif Organs* 1998; 12:

- 
- 180-4.
- 16) Kumon K, Yahagi N, Imanaka H, et al: Nitric oxide inhalation as a chemical assist for circulation in patients after cardiovascular surgery. *Artif Organs* 1999; 23: 169-74.
- 17) Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, et al: Inhaled nitric oxide the postoperative management of Fontan-type operation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1369-74.
- 18) 公文啓二: 総会長講演 吸入ガスを振り返る. *Medical Gases* 2016; 18: 7-11.

## 薬剤紹介

# エドキサバン (静脈血栓塞栓症に対する適応拡大)

池田 正 孝\*

### はじめに

ワルファリンに代わる新規抗凝固薬としてエドキサバンが本邦で開発された。エドキサバンは現在、整形外科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) 予防、VTE 治療、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症に対して保険承認がなされているが、高齢者、低体重例、悪性腫瘍合併症例におけるエドキサバンの有効性ならびに安全性はまだ十分に確立しているとはいえず、これからもその検証が必要である。本項では、エドキサバンの開発と、整形外科領域における VTE 予防薬として承認を取得してからの VTE 治療に関する臨床試験結果、ならびにサブ解析を紹介する。

### エドキサバンの開発の経緯

ワルファリンは 1950 年代より使用されている抗凝固薬であり、かつ新規の経口抗凝固薬が出るまでは唯一の経口抗凝固薬であった。ワルファリンの投与量は、疾患ごとに定められた目標の PT-INR を基準としている。INR の基準値内にコントロール出来ている限りは、効果と副作用のバランスがとれる。しかし、その作用機序が肝臓でのビタミン K (VitK) 依存性凝固因子の産生抑制のため、投与してから効果が出るまでの期間と、投与を中止してから効果が消失するまでの期間が長い。また、作用機序より VitK 含有食物との相互作用があり、またその代謝酵素である CYP2C9 による薬剤相互作用もある。CYP2C9, VKORC1 の遺伝子多型による個人差が大きいこともあり、より簡便で安全な抗凝固薬が望まれていた<sup>1)</sup>。

新規抗凝固薬として、ワルファリンの欠点を克服するために、経口投与であること、血液凝固カスケードの Xa を選択的に阻害する低分子であること、単一の用量で個人差が少なく、モニタリングの必要のない、高い安全性を有する薬物を創薬の目標として開発された。その結果生まれたのがエドキサバンである<sup>2)~4)</sup>。

開発段階においてエドキサバンは3種の静脈血栓症を対象に定めた。1つは心原性脳塞栓症 (心房細動による脳塞栓症)、2つめは整形外科術後の VTE の予防、3つめは VTE の再発予防である。本邦で最も早くに適応症がとれたものが2番目の整形外科術後の VTE 予防である。

整形外科領域においては、全膝関節置換術の患者を対象に本邦においてエドキサバンの用量設定試験が行われた<sup>5)</sup>。その結果、1日1回投与のエドキサバンは用量依存性に VTE の発症を抑制し、出血の頻度もプラセボと同等で安全に投与出来ることが判明した。その後、股関節骨折手術 (HFS)、股関節全置換手術 (THA)、膝関節全置換手術 (TKA) においてエノキサパリンを対照にエドキサバンの VTE 予防効果を検証する臨床試験が実施された<sup>6)</sup>。1日1回 30 mg の経口投与はエノキサパリン 2,000 IU 1日2回皮下注射にくらべ、出血事象を増加させることなく、同等の予防効果を持っていることが示され、2011年4月に下肢整形外科手術 (HFS, THA, TKA) における VTE 予防の承認を得た。現在、静脈血栓塞栓症予防ガイドラインとしては 2004 年に発行された肺塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) ガイドライン<sup>7)</sup>、日本循環器病学会のガイドライン<sup>8)</sup>、日本整形外科学会の VTE 予防ガイドライン<sup>9)</sup> にはまだ掲載されておらず、今後の改訂が待たれる。

### エドキサバンの静脈血栓塞栓症の治療および再発抑制に対する適応拡大

VTE の抗凝固療法は初期治療としてヘパリンを 5~12 日間投与し、その後にワルファリンを目標 INR になるように投与することがすすめられている<sup>9)</sup>。ワルファリンの効果は食事内容、投薬内容に影響を受けるため頻回の INR 測定が必要である。そのため、患者の来院頻度を減らし、検査コストを低減させる必要がある。この要求に対してエドキサバンは応えられる可能性があり、Hokusai-VTE Study が企画された<sup>10)</sup>。

Hokusai-VTE Study は国際共同第 III 相試験で、日本人を含む VTE 患者を対象として実施された。

\*国立病院機構大阪医療センター外科

エドキサバンの1日1回経口投与でVTEの再発抑制効果について対照薬であるワルファリンに対する非劣性を検証する試験である<sup>10)11)</sup>。有効性の主要評価項目は治療法の無作為化後12ヶ月間の症候性VTEの再発で、副次的評価項目は無作為化後12ヶ月間の症候性深部静脈血栓症の再発、症候性非致死性肺塞栓症の再発、およびすべての死亡の複合エンドポイントである。安全性の主要評価項目は大出血又は臨床的に重要な出血の発現率で副次的評価項目はすべての死亡、重大な心血管系イベントである。8,240例について有効性ならびに安全性が評価された。両群ともヘパリンベースの初期治療を5~12日間行った後、ワルファリン群はPT-INR 2.0~3.0を目標に投与、エドキサバン群は1日1回60 mgを経口投与した。クレアチニンクリアランス(CLcr)30 mL/min以上50 mL/min以下の症例、体重60 kg以下の症例、P糖蛋白阻害剤であるベラパミル又はキニジンの併用症例は1回投与量を30 mgに減量した。有効性の主要評価項目である症候性VTEの再発率はエドキサバン群3.2%、ワルファリン群3.5%(ハザード比0.89 [0.70-1.13])でエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。有効性の副次的評価項目においてもエドキサバン群5.5%、ワルファリン群5.5%(ハザード比1.00 [0.83-1.20])と同等であった。安全性の主要評価項目である大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はエドキサバン群8.5%、ワルファリン群10.3%(ハザード比0.81 [0.71-0.94])と有意にエドキサバン群における発現頻度が少なかった。安全性の副次的評価項目である副作用発現率はエドキサバン群25.0%、ワルファリン群32.9%であった。これを受け、エドキサバンはVTEの治療および再発抑制に対して2014年9月に保険承認された。

薬剤代謝における欧米人とアジア人の違いはよくいわれるところであり、Hokusai-VTE Studyにおいても東アジア人のサブ解析の結果が出ている<sup>12)</sup>。アジア人は欧米人に比べワルファリンによる出血事象が多いともいわれており、エドキサバンが東アジア人において有効で安全な薬剤であるかどうかは今後の適応拡大において非常に重要である。Hokusai-VTE Studyに登録された症例のうち1,109例が東アジア人であった。国別では日本209例、中国486例、韓国272例、台湾142例であった。565例がエドキサバン群、544例がワルファリン群に割り付けられ、有効性と安全性をそれぞれ563例、538例の症例で検証した。有効性の主要評価項目である症候性のVTEの発症頻度はエドキサバン群2.8%、ワルファリン群4.5%(ハザード比0.64 [0.34-1.19])であった。国別でみると、日本(エドキサバン群、ワルファリン

群の順に)4.7% vs 4.9%、中国3.3% vs 4.6%、韓国2.1% vs 2.3%、台湾0% vs 7.8%であり、エドキサバンとワルファリンのVTE発症抑制効果は同等であった。安全性に関しては大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はエドキサバン群9.9%、ワルファリン群17.3%(ハザード比0.56 [0.40-0.78])と有意にワルファリン群の出血リスクが高かった。国別でも、日本(エドキサバン群、ワルファリン群の順に)10.4% vs 15.5%、中国8.2% vs 12.9%、韓国9.3% vs 20.8%、台湾16.2% vs 29.7%であり、やはりワルファリン群において出血のリスクが高い傾向がみられた。

アジア人は欧米人とは異なり小柄であるため、体重60 kg以下の症例が多く、東アジア人以外で30 mgに投与量を減量した症例は症例全体の14%程であるのに対して、東アジア人では約42%の症例で30 mg投与となっていた。減量投与症例においても、症候性VTE発症頻度はエドキサバン群2.1%、ワルファリン群5.3%、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はエドキサバン群11.2%、ワルファリン群19.3%とエドキサバンの有効性と安全性が示唆された。

Hokusai-VTE Study全体でも30 mg投与症例の有効性ならびに安全性を検討している<sup>13)</sup>。エドキサバン群で30 mg投与となった症例は733例(17.8%)でワルファリン群は719例(17.4%)であった。30 mg投与症例は60 mg投与症例に比べ、高齢で女性、アジア人が多く、VTEの程度も進行している症例が多かった。症候性VTE発症頻度はエドキサバン群3.0%、ワルファリン群4.2%(ハザード比0.73 [0.42-1.26])、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はエドキサバン群7.9%、ワルファリン群12.8%(ハザード比0.62 [0.44-0.86])と有効性に関しては差を認めず、安全性に関してはエドキサバンの優越性が示唆された。

最後に、がん症例におけるエドキサバンのデータを紹介する。悪性腫瘍・がん症例はVTE発症高リスク群であり、周術期にはVTEの積極的予防が必要なことは周知の事実であるが、がん再発時、化学療法施行時等にもVTE発症のリスクが高くなる。がん症例にVTEが発症した場合、抗凝固療法を行ってもVTEの再発率、出血性有害事象の発症頻度はがんを合併していない症例に比べ、いずれも高いことが示されている<sup>14)</sup>。Hokusai-VTE Studyでは、がんの既往または活動性がんのある患者を解析することを登録時に決めており、その解析結果を示す<sup>15)</sup>。活動性がんは試験登録時に担当医が臨床的評価に基づいて決定し、特にプロトコールでは定義していない(prespecified症例)。さらに、登録後の分類としてがんの既往のある患者は、患者の割り付け群を知らない独立した医師が、がんの既往ありとするか

活動性がん患者とするか判断した (post-hoc 分類症例)。771 例ががんの既往があり、378 例がエドキサバン群、393 例がワルファリン群に割り付けられていた。経過観察期間中エドキサバン群では 4%、ワルファリン群では 7%に症候性 VTE 再発を認め (ハザード比 0.53 [0.28-1.00]) エドキサバンの有効性が認められた。大出血または臨床的に重要な出血の頻度はエドキサバン群 12%、ワルファリン群 19% (ハザード比 0.64 [0.45-0.92]) であり、有意にエドキサバン群の頻度が少なかった。登録時に活動性がんとされた、prespecified 症例では 109 例がエドキサバン群、99 例がワルファリン群で、登録後に活動性がんと判断された post-hoc 分類症例はエドキサバン群 85 例、ワルファリン群 77 例であった。prespecified 症例の VTE 再発率はエドキサバン群 4%、ワルファリン群 7% (ハザード比 0.55 [0.16-1.85])、post-hoc 分類症例はそれぞれ 2%、9% であり (ハザード比 0.30 [0.06-1.51]) と、統計上の有意差はないが、エドキサバンの VTE 抑制効果が良いことが示唆された。同様に、出血頻度も prespecified 症例でエドキサバン群 18%、ワルファリン群 25% (ハザード比 0.72 [0.40-1.30])、post-hoc 分類症例でエドキサバン群 19%、ワルファリン群 26% (ハザード比 0.66 [0.34-1.27]) と非がん患者やがん既往患者に比し、圧倒的に出血リスクが両群とも高くなることが示された。

今後、本邦でもますます高齢化が進み、がん患者の増加が予想され、それに伴いがん症例における VTE の併発も増えるであろう。欧米ではがん患者の VTE の標準治療は低分子量ヘパリンである。従って本当のがん患者におけるエドキサバンの有効性を示すには低分子量ヘパリンを対照とした検証試験が必要である。しかし、本邦では低分子量ヘパリンが VTE 治療に使用できないため、がん化学療法を行いながらワルファリン治療を行わなくては行けない。ワルファリンは下痢や食欲低下、5FU 等との薬物相互作用による作用増強や薬理効果の on/off に時間がかかるため、侵襲的処置をするときに非常にやっかいである<sup>16)</sup>。エドキサバンは食事の影響や薬物相互作用が比較的少なく、がん化学療法時により安全に使用できることが確認されれば今後の VTE 治療も大きく変わっていくであろう。そのためには本邦でもがん患者を対象とした VTE 治療の臨床試験が必要である。

## おわりに

エドキサバンの VTE 治療における臨床試験の成績を紹介するとともに、アジア人、減量投与時、がん症例における有効性と安全性の成績も紹介した。今後は、がん症例におけるエドキサバンの有効性と安全性を確立することが最も大切と考

える。

## 文 献

- 1) 森田隆司: 抗凝固薬解説 ワルファリン VTE ジャーナル 2011; 1: 38-44.
- 2) エドキサバンを日本から世界へ 第一三共グループ バリュールレポート 2014.
- 3) 森島義行, 芝野俊郎: 抗血栓薬の研究戦略と経口 FXa 阻害薬エドキサバンの薬効薬理 日薬理誌 2010; 136: 83-7.
- 4) Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al: Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010; 50: 743-53.
- 5) Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al: A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. J Thromb Haemost 2010; 8: 2458-68.
- 6) Fuji T, Fujita S, Kawai Y, et al: Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. Thromb J 2015; 12: 13-27.
- 7) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. 東京都: メディカルフロントインターナショナルリミテッド 2004.
- 8) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)
- 9) 日本整形外科学会肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン改訂委員会: 日本整形外科学会 静脈血栓塞栓症予防ガイドライン 南江堂 2008.
- 10) Raskob G, Büller H, Prins M, et al: Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study—methodological implications for clinical trials. J Thromb Haemost 2013; 11: 1287-94.
- 11) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 1406-15.
- 12) Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al: Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous

- thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1606-14.
- 13) Verhamme P, Wells PS, Segers A, et al: Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016; 116: 747-53.
- 14) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
- 15) Raskob GE, van Es N, Segers A, et al: Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: 379-87.
- 16) 池田正孝, 左近賢人, 原口直紹, その他: がん患者における DVT/PE とその対策—相互作用の観点から(外来化学療法を含め)—. *Life Style Medicine* 2015; 9: 103-8.

## 質疑応答

## 薬剤で起こるアナフィラキシーと インフュージョンリアクションの違いについて 教えてください

(大阪府：T.K.)

(回答)井 尻 好 雄\*

## 回答(要約)

「アナフィラキシー」は急性の過敏反応であり、医薬品によって引き起こされる場合がある。造影剤、抗がん剤、解熱消炎鎮痛薬、抗菌薬、血液製剤、生物由来製品、卵や牛乳を含む医薬品(塩化リゾチーム、タンニン酸アルブミンなど)で見られる場合があるので、これらのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診するよう指導する。

「皮膚のかゆみ/じんま疹(皮膚症状)」、「声のかすれ/くしゃみ/鼻水/のどのかゆみ/息苦しさ(呼吸器症状)」、「動悸/頻脈/血圧低下/意識の混濁(循環器症状)」などの初期症状がある。

一方、「インフュージョンリアクション: IR」は、全身がん化学療法(特にモノクローナル抗体製剤)に伴う有害事象として知られており、薬剤投与中または投与開始後24時間以内に多く発現する有害反応の総称である。まれにIRは24時間以降、また2回目投与以降に発現することもある。症状は薬剤により、また症例により大きく異なり、軽度の発熱・悪寒、搔痒感から呼吸・循環器障害をきたす重症例まである(まれに死の転帰をとることもある)。また、抗がん薬の多くは過敏反応(hypersensitivity reaction: HSR)を引き起こす可能性がある。

IRとHSR(アナフィラキシー)は厳密には異なるが、臨床においてIRを放置した場合、アナフィラキシー様の進展をすともいわれている。なお、「息苦しい」場合は、**気管支攣縮による窒息の初期症状の可能性が否定できないため、救急車などを利用して直ちに受診することを患者に説明する。**

## 説明の詳細

## A. アナフィラキシー(Anaphylaxis)

## 1. アナフィラキシー症状

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品(治療用アレルゲンなども含む)などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常5~30分以内で、死に至りうる全身の過敏反応で、特徴的の症状として、急速に悪化する**致命的な気道閉塞**または**呼吸困難**、さらには**循環の異常(ショック)**があり、通常は**皮膚と粘膜変化**を伴うものとされている。じん麻疹などの**皮膚症状**、**消化器症状**、呼吸困難などの**呼吸器症状**が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。さらに、**循環器症状**として血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である(図1)。医薬品によるものは年間で数百例が発生していると推測される。

なお、気管支閉塞(喘息)の場合、連続性ラ音(乾性ラ音)が、気管支の狭窄により生じる音で主に呼気に聴取される。比較的太い気管支が狭窄した場合、いびき音(ぐうぐう)が聴かれ、細い気管支が狭窄した場合、笛声音(ヒューヒュー)が聴取される。

## 2. 発症機序

アナフィラキシーは、主として即時型(I型)アレルギー反応と認識されている。アレルギーの原因となるいわゆるアレルゲン(抗原)が体内に侵入すると、特定の個体ではアレルゲンに対するIgE抗体が作られ、これが主として、臓器のマスト細胞あるいは血液中にも存在する好塩基球の表面上の高親和性IgE受容体(Fc受容体)に固着する。その後、同一アレルゲンに**再度曝露(再度投与時)**すると、そのアレルゲンがマスト細胞あ

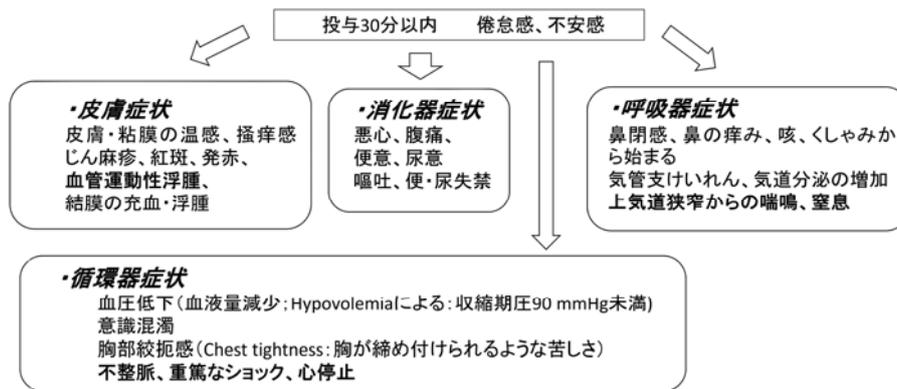


図1 アナフィラキシー反応の時間的推移

アナフィラキシー反応は、抗原摂取数分から5時間まで各枠内の症状が順に出現する。黒太文字は、致命的であり、緊急処置が必要である。

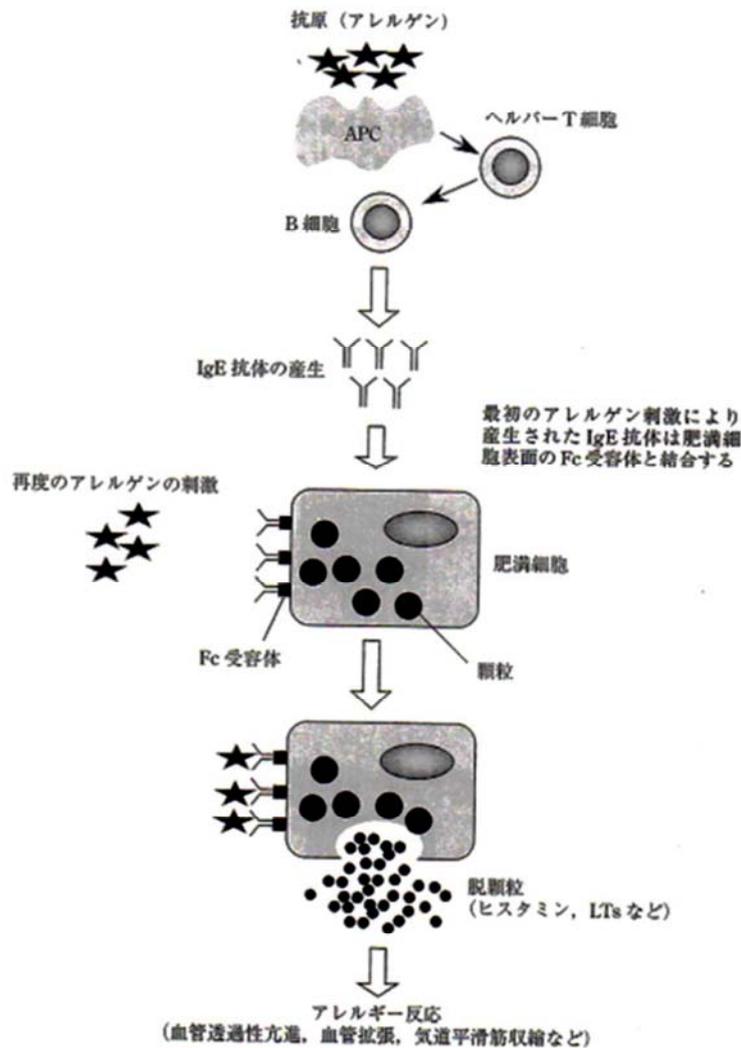


図2 I型アレルギーの発症機序

(最新 薬物治療学を一部改変) LT, ロイコトリエン

るいは好塩基球上のIgE抗体と抗原抗体反応を起こすことにより、これらの細胞からヒスタミン、トリプターゼ(プロテアーゼの一種)、ブラジキニ

ン、あるいはロイコトリエン等のケミカル・メディエーターが放出される(図2)。これらのエフェクター分子が、体内の様々な臓器に作用するこ

とで、種々の症状が惹起される。

一方、一部の薬物では、薬剤性のアナフィラキシー反応は、**初回投与時**にも見られることがある。この場合、IgE抗体を介さず、免疫複合体あるいはその他の刺激により補体系が活性化し、アナフィラトキシン(C3a, C5a など)が形成される。これらはマスト細胞表面に固着でき、高親和性 IgE受容体を介することなく、マスト細胞由来のケミカル・メディエーターの遊離を誘導することがある(図3)。

**3. 原因薬剤**

アナフィラキシー反応・ショックが厚生労働省

に報告された医薬品を表1(平成20~21年)に示す。また、表2に医薬品・添加物でアレルギー反応やショックを起こす可能性のあるものを示す。

**4. 対処法**

- ・薬物投与前の問診が重要。
- ・緊急時にアドレナリン自己注射製品をズボンの上から打つ(図4)。
- ・「息苦しい」場合には、急激に呼吸困難に陥る恐れがあるので、救急車を利用して直ちに受診させる。
- ・アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行う(図5)。

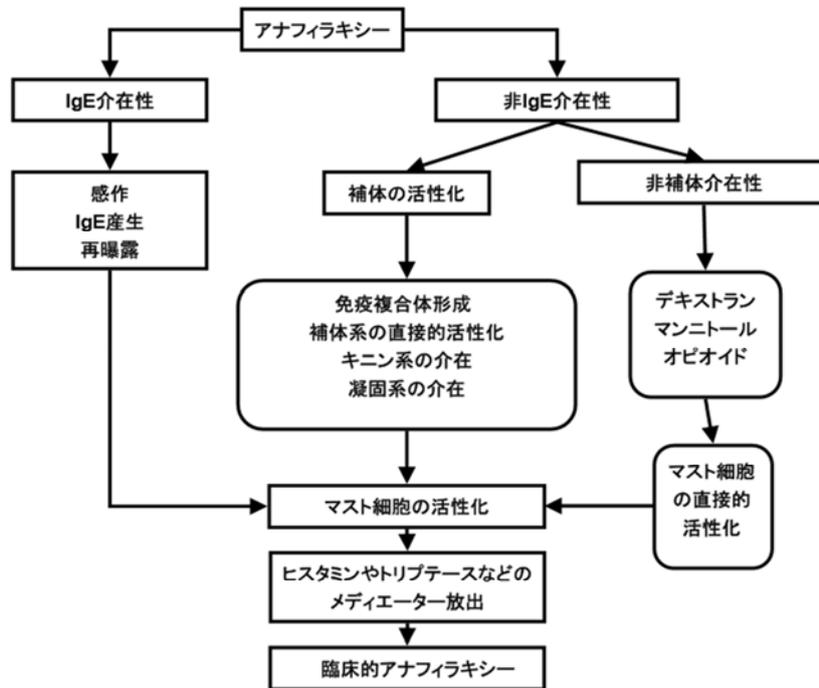


図3 アナフィラキシーのメカニズムによる分類

表1 厚生労働省にアナフィラキシー反応・ショックが報告された医薬品の抜粋(平成20-21年)

ヨード造影剤	イオパミドール、イオヘキソール、イオメプロール(非イオン性)
MRA用造影剤	ガドテリドール
抗がん剤	オキサリプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、シスプラチン
静脈麻酔薬	プロポフォール
蛋白分解酵素阻害剤	ナファモスタットメシル酸塩
NSAIDs(ハブテンとして)	ジクロフェナクナトリウム
抗菌薬(ハブテンとして)	
ペニシリン・セフェム系	
ニューキノロン系	メシル酸ガレノキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン
血液製剤	人血小板濃厚液、新鮮凍結人血漿、人赤血球濃厚液
ワクチン	A型インフルエンザHAワクチン
筋弛緩薬	ロクロニウム臭化物
その他	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

表2 医薬品・添加物でアナフィラキシー反応・ショックを起こす可能性があるもの

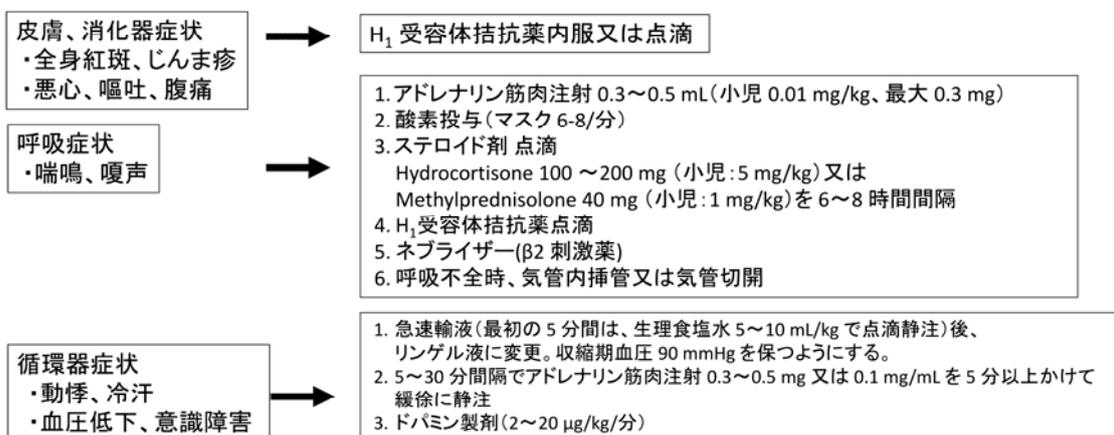
異種血清製剤	破傷風抗毒素、ジフテリア抗毒素、毒蛇抗毒素 抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ゼットブリン®) 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(リンフォグロブリン®) 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ATG:サイモグロブリン®)
たんぱく質製剤	乾燥抗破傷風ヒト免疫グロブリン(ヒト血清より抽出)
添加薬物(卵黄レシチン)	脂肪乳剤(乳化剤として卵黄レシチン含有) ロピオン(NSAID注射薬)、プロボフォール(静脈麻酔薬) などの乳化製剤
塩化リゾチーム製剤	点眼薬・外用薬(ムコゾーム®点眼、リゾティア®点眼)



図4 緊急時にアドレナリン自己注射製品をズボンの上から打っているところ  
(厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルより)

○アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行い以下の様な手順で治療する。

A: 気道、B: 呼吸、C: 循環、D: 意識、E: 脱衣



注意: β 遮断薬内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン 1~5 mg (20~30µg/kg 5 分以上) 静注。以後、5~15µg/分で持続点滴する。

図5 アナフィラキシーの治療手順

## A-I. 血管浮腫・咽頭浮腫

## (Angioedema/Laryngeal edema)

## 1. 症状

血管性浮腫は、アナフィラキシー症状の一部であるが、皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫であり、通常、1~3日後に跡形なく消退する。顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。組織学的には、じん麻疹による浮腫がみられる真皮上層よりも深く、真皮深層から皮下組織、粘膜下組織に浮腫が出現することなどが異なる。特に、口腔粘膜や舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、浮腫が広がり**喉頭浮腫**を来し、まれに**気道狭窄**や閉塞を来すことがあるため極めて危険である。

## 2. 初期症状

口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嘔声、構音障害などの初期症状に注意する。組織により、皮膚、粘膜下腫脹のように浮腫の領域が限局するものから、全身の広範囲に及ぶものまで存在する。

## 3. 好発時期

好発時期は、急速に発症し数時間で消失してしまうものから、2~3日持続するものもある。この中に喉頭浮腫により呼吸困難が出現するもの、さらに進行して気道確保が必要となるものがある。

本副作用の好発時期は医薬品によって異なる。線溶系酵素製剤では、静脈注射開始後1時間以内に発症した例が報告されている。アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)阻害薬の場合、投与開始後1週間以内に発症することが多い。ただし、症例によって発現時期に差があり、最短では服用1時間後、最長では6年以上のこともある。特に、降圧薬である**ACE阻害薬による血管性浮腫**では、**喉頭浮腫による死亡例が報告されている**ため、本薬剤による血管性浮腫の特徴を理解することが重要である。

## 4. 対処法

「息苦しい」場合には、急激に呼吸困難に陥る恐れがあるので、救急車を利用して直ちに受診する。

## 5. 発症機序

・IgE抗体の関与が考えられるもの

アレルギーエキスなど高分子薬剤は、そのものがアレルギーとなる。また抗菌薬(ペニシリン)など低分子薬剤はハプテンとして作用して、I型アレルギー反応を引き起こされ、ヒスタミンやロイコトリエンなどのメディエーターが遊離される(図2)。

・IgG抗体の関与が考えられるもの

輸血用血液、凍結血漿など

・アナフィラキシー様反応

IgE抗体の関与は明らかではないが、同様の反応が想定されている。

X線造影剤、モルヒネ、デキストランなど

・解熱消炎鎮痛薬(NSAIDs)

シクロオキシゲナーゼ阻害によるが、その背景にPGE<sub>2</sub>の減少、産生異常、ならびにシステニルロイコトリエン(LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>)の過剰産生があると考えられている(図6)。

・タートラジン、安息香酸塩などの医薬品添加物は、NSAIDs不耐症を増悪する可能性がある。

・アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換酵素(ACE=キナーゼII:ブラジキニンの分解酵素)の阻害により、ブラジキニンが皮下組織中に蓄積して血管性浮腫を発現する(図3)。特に、遺伝性血管性浮腫または後天性によるC1インヒビター(C1INH)欠損症の患者では、ACE阻害薬とエストロゲンの服用によって発作が誘発されることがある。また、ACE阻害薬では、原因が判明しない特発性血管性浮腫の既往もリスク因子となる可能性がある。

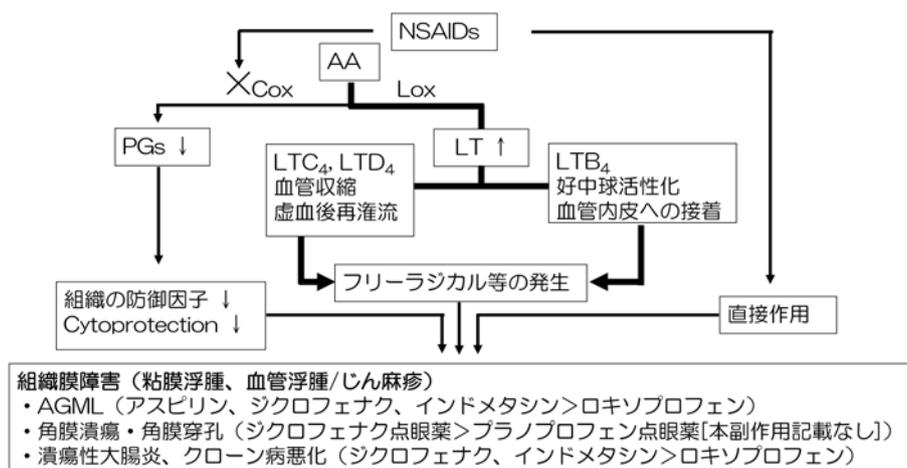


図6 NSAIDsによる組織障害(粘膜浮腫、血管浮腫/じん麻疹)の発症機序  
AGML, acute gastric mucosal lesion

- ・線溶系薬剤：ブラジキニン産生亢進による。
- 6. 原因薬剤**
- ・高分子薬剤：アレルゲンエキス、ワクチン、パイン、塩化リゾチーム、異種血清など
  - ・低分子薬剤：抗菌薬(βラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系、サルファ系など)、筋弛緩薬、麻酔薬、抗コリン薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)など
  - ・タートラジン、安息香酸塩などの医薬品添加物
  - ・アンジオテンシン変換酵素阻害剤
  - ・経口避妊薬(ピル、エストロゲン)
  - ・線溶系薬剤

**A-II. じん麻疹(Urticaria)**

**1. 症 状**

じん麻疹は急性皮膚病の一つで、皮膚の真皮に存在するマスト細胞が何らかの機序で脱顆粒し、ヒスタミンなどの化学伝達物質が皮膚微小血管及び神経に作用し、血管拡張(紅斑)、血漿成分の漏出(膨疹)及び掻痒感(痒み)を生じる。従って、**薬物誘発性の副作用としてのじん麻疹は、「アナフィラキシー・ショック」の「初期症状」として出現することがある。**日本皮膚科学会の「蕁麻疹診療ガイドライン」(2011年)では、じん麻疹を4グループ16病型に分類しているが、I型アレルギーの関与が考えられるのは、全体の数%であり、大半は特発性(原因不明)である。

元来、じん麻疹は全てアレルギーが関与していると考えられていたが、必ずしもそうではないものも含まれる。じん麻疹の一種に血管浮腫(クインケ浮腫ともいう)と呼ばれる病態がある。つまり、じん麻疹は皮膚の真皮に存在するマスト細胞が何らかの機序で脱顆粒し、放出された化学伝達物質により皮膚微小血管浮腫が生じるため「じん麻疹と血管性浮腫」と病名表記されることがある。ただし、舌、咽頭等の血管性浮腫(前項；血管浮腫・咽頭浮腫)は、気道閉塞の恐れがあるため、注意が必要である。

さらに、非ステロイド性抗炎症薬: NSAIDs 不耐症がある。NSAIDs は、喘息発作(いわゆるアスピリン喘息)または鼻炎を呈する気道型と、じん麻疹ときに血管浮腫を生じる皮膚型に大別される。気道型では慢性副鼻腔炎や鼻茸の合併、嗅覚低下を示す例が多く、皮膚型は慢性じん麻疹患者でよく見られる。

**2. 作用機序**

- ・I型アレルギー反応

**じん麻疹**は、皮膚の真皮に存在するマスト細胞活性化の機序として、アナフィラキシー反応で前述したIgE抗体とその特異的抗原が関与するI型アレルギー反応としてよく知られているが、実際には原因抗原を同定できることは多くない。I型

アレルギーの関与が考えられる**じん麻疹**は、アナフィラキシー・ショックに進展することを考慮に入れなければならない(図1)。

- ・NSAIDs 不耐症(アスピリン喘息)

アスピリンなどのNSAIDs 服薬後数十分～3時間以内に現れる過敏症状のことである。発症機序は、NSAIDs のシクロオキシゲナーゼ(COX)-1 阻害作用により、アラキドン酸カスケードがリポキシゲナーゼ系にシフトし、強力な気管支平滑筋収縮作用や血管透過性亢進作用、鼻汁分泌作用を持つシステニルロイコトリエン(LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>)、さらに強い白血球遊走作用を有するLTB<sub>4</sub>が増加することで症状が発現するとされている(図6)。本症はCOX-1 阻害作用を持つNSAIDs 全般に対する薬理作用の延長線上にある副作用である。したがって、COX-1 阻害作用の強いNSAIDs、具体的にはアスピリン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウムなどに対しアスピリン喘息が強く現れ、アセトアミノフェンやセレコキシブ(選択的COX-2 阻害剤)では、本副作用は生じにくいと考えられる。

**3. 原因薬剤**

「血管・咽頭浮腫」の項に準ずる。

- ・アスピリンをはじめとするNSAIDs
- ジクロフェナクナトリウム点眼液 [アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難)、角膜潰瘍、角膜穿孔等]、インドメタシン(潰瘍性大腸炎やクローン病の症状悪化)(図6)
- ・ACE 阻害薬

**B. 過敏反応・インフュージョンリアクション(Hypersensitivity/Infusion reaction)**

**1. 症 状**

インフュージョンリアクション(IR)は、全身がん化学療法(特にモノクローナル抗体製剤)に伴う有害事象としてよく知られており、薬剤投与中または投与開始後24時間以内に多く発現する有害反応の総称である。しかし、IRは24時間以降、また2回目投与以降に発現することもある。症状は薬剤により、また症例により大きく異なり、軽度の発熱・悪寒・掻痒感から呼吸・循環器障害をきたす重症例まである(まれに死の転帰をとることもある)。また、抗がん薬の多くは過敏反応(hypersensitivity reaction: HSR)を引き起こす可能性がある。IRとHSRは厳密には異なるが、臨床においてIRを放置した場合、アナフィラキシーに進展するともいわれている。

2009年、米国National Cancer InstituteのCancer therapy evaluation program が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0」と、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)による日本語訳「CTCAE v4.0 JCOG」では、イン

フュージョンリアクションを「薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応」と定義して、5段階分類している(表3)。CTCAEのGrade 1(軽症)は「軽度で一過性の反応：点滴の中断及び、治療を要さない」で、軽度の発熱、悪寒、頭痛、部分的な発疹である。Grade 2(中等症)は「治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する：24時間以内の予防的投与を有する」であり、全身性の発疹、蕁麻疹、軽度の呼吸困難や低血圧などである。実際に、IRはGrade 2までであるが、まれにGrade 3以上の重症例が散見される。Grade 3は「遷延：一度改善しても再発する：続発症により入院を要する」レベルであり、呼吸困難を伴う気管支けいれんや遷延する低血圧など、ただちに生命を脅かすものではないが、通常入院加療を要する。Grade 4は「生命を脅かす：緊急の処置を要する」状態であり、アナフィラキシー様症状、重度の気管支けいれん、血管浮腫、急性呼吸促進症候群、不整脈、意識消失などである。まれに、Grade 5「死亡」の報告もある。

モノクローナル抗体製剤は、異種たんぱく質製剤であるためIRを誘発するリスクが高い。本群薬剤においてIRは、薬剤投与開始後30分から2時間の間に出現し、24時間以内に症状が消失する。多くは、初回あるいは2回目の投与時に出現する

が、10~30%は3回目以降の治療においても見られる。

## 2. 発症機序

HSRおよびIRは、免疫学的機序によるアレルギー反応と非免疫学的機序による急速輸注反応に大別される。IRの正確な作用機序はいまだ不明であり、薬剤による違いも大きい。標準的な抗がん薬によるIRは、I型アレルギー反応として捉えることが可能である。シスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ製剤によるIRはIgEが関与するI型アレルギー反応と考えられている(図2)。しかし、タキサン系薬剤であるパクリタキセルやドセタキセル、さらにはモノクローナル抗体製剤によるそれには、IgEの関与は否定的である(図3)。

## 3. 原因薬剤

ほとんどの全身投与される抗がん薬は、IRを誘発する可能性がある。殺細胞性抗がん薬では、タキサン系薬剤(パクリタキセルやドセタキセルなど)、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチンやオキサリプラチンなど)、ペグ化リポソーマルドキソルビシン、L-アスパルギナーゼ、プロカルバジン、エトポシド、ブレオマイシン、シタラビンなどの投与時にしばしば見られる。表4に発症頻度を示す。

表3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Grades  
(日本語表記：MedDRA/J ver.13.1)

• Grade 1 軽症：	症状がない、または軽度の症状がある； 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
• Grade 2 中等症：	最小限/局所的/非侵襲的治療を要する； 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
• Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない：	入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能； 身の回りの日常生活動作の制限
• Grade 4 生命を脅かす：	緊急処置を要する
• Grade 5 有害事象による死亡：	

表4 インフュージョンリアクションの発症頻度

	All grades (%)	Grade 3-4 (%)
アレムツマブ(抗CD52抗体)	97	20
リツキシマブ(抗CD20抗体)	77	<10
モガリズマブ(抗CCR4抗体)	86	2.3
トラスツマブ(抗HER2抗体)	40	0.3
セツキシマブ(抗EGFR抗体)	8-13	<5
ベバシズマブ(抗VEGF抗体)	<3	—

#### 4. 予防と治療

IRの重症度を軽減するために、点滴速度を遅くする。さらに、被疑薬投与前に抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、副腎皮質ステロイドなどが予防的に投与されることがある。

##### ・タキサン系薬剤

タキサン系のIRの95%は、最初の1~2コース目に発症する。点滴開始6~12時間前に、デキサメサゾン20mgを投与する。

##### ・プラチナ系薬剤

デキサメサゾン20mgを投与前夜と投与日の朝に投与し、プラチナ投与直前に、ジフェンヒドラミンとラニチジンを内服する。

##### ・アレムツズマブ

アレムツズマブ開始30分前に、ジフェンヒドラミン50mgとアセトアミノフェン500~1,000mgを投与する。Grade3やGrade4の状態の場合、投与1時間前にヒドロコルチゾン200mgを静注する。

##### ・リツキシマブ

開始30分前に、d-クロルフェニラミン(抗ヒスタミン薬)とイブプロフェンを投与する。

##### ・オハツムマブ

投与30分前から2時間前に、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、副腎皮質ステロイドを投与する。

##### ・セツキシマブ

投与30~60分前に抗ヒスタミン薬を投与する。さらに、副腎皮質ステロイド薬の投与も考慮する。(詳細は添付文書を参照すること)

#### 参考文献

- 1) アナフィラキシー. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 厚生労働省 2008.
- 2) 血管浮腫. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 厚生労働省 2008.
- 3) 咽頭浮腫. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 厚生労働省 2008.
- 4) 白橋顕彦, 田村和夫: 過敏反応・infusion reaction. 日本臨牀(増刊号2) 2014; 72: 527-30.
- 5) 川本泰之: インフュージョン・リアクションに対して. 臨床腫瘍プラクティス 2011; 7: 314-8.
- 6) 白杉由香理: インフュージョンリアクション. 薬局 2015; 66: 102-9.

# 第38回 日本循環制御医学会 総会・学術集会

## 心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床

2017年6月16日(金)・17日(土)  
大阪国際会議場

〒530-0005  
大阪府大阪市北区中之島5丁目3番51号



 JSCCM2017

会長：林 哲也 学校法人大阪医科薬科大学 大阪薬科大学大学院 教授

事務局：学校法人大阪医科薬科大学 大阪薬科大学 循環病態治療学研究室  
〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4丁目20番1号

事務局長：井尻 好雄 大阪薬科大学 循環病態治療学研究室 准教授  
TEL:072-690-1000 (代表) FAX:072-690-1045

準備事務局

株式会社プロアクティブ 〒650-0033 神戸市中央区江戸町85-1 ベイウイング神戸ビル 10F  
TEL: 078-332-2505 FAX: 078-332-2506 E-mail: jscm2017@pac.ne.jp

<http://www.jscm2017.org/>

## 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総会・学術集会和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勞のあった個人で、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事ができる。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事ができる。

### 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>

## 個人情報の保護に関する細則

「日本循環制御医学会個人情報保護方針」に基づき、実施の実際について下記の通り定める。

## 1. 会員の個人情報に関して

## 1) 個人情報を収集する時期

本会は、会員の入会時および情報が変更になったときに、会員本人の個人情報について、会員の同意の下に収集し、これを事務局にて保管する。

## 2) 収集する個人情報の範囲

本会は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報を、会員の同意の下に収集する。

## 3) 第三者への提供

本会は、第三者に対する会員の個人情報はいかなる形でも提供しない。

## 4) 年度大会事務局への提供

日本循環制御医学会の年度大会事務局に対しては、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを提供する。大会業務が終了次第、当該個人情報を安全に破棄する。

## 5) 年度大会事務局が保有する個人情報の「循環制御」誌編集委員会への提供

年度大会事務局が演題登録時に得た個人情報のうち、論文投稿依頼の連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを日本循環制御医学会の機関誌「循環制御」の編集委員会に提供する。このことは年次学術集会の演題募集要項に「個人情報保護について」として個人情報の保有期間を含めて明記する。

## 6) 電子媒体での提供

本会からは個人情報を電子媒体で提供しない。やむを得ず提供する場合は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを、安全な形で送付する。この場合、本会は相手方に情報の取り扱いに関する誓約書の提出を求める。

## 7) 個人情報の訂正に関して

個人情報の内容について、全部または一部の訂正を希望する場合には、会員本人より FAX、郵便、電

子メールなど記録に残る方法により事務局まで通知するものとする。

8) 個人情報の削除に関して

個人情報の内容について、内容の変更がないにもかかわらず全部または一部の削除を希望する場合には、会員本人より書面にて事務局まで通知するものとする。この場合、削除によって会員が被る不利益がある場合、当該会員はその不利益について同意したものとする。

2. 業務に付随して発生する個人情報について

1) 会員以外の個人情報について

本会は、その業務において会員以外の個人情報を取得した場合、上記1.4)および1.5)を準用する。かかる業務が終了した時点で当該個人情報を安全に破棄する。

2) 患者の個人情報について

本会は、その業務において患者の個人情報を取り扱う場合には厳重に管理し、第三者への提供等を行わない。

3) 発表者における患者情報の取り扱いについて

本会は、学会集会および講習会等で使用される発表データから、あらゆる患者情報を削除または識別不可能とする。

2016年7月9日より施行

## 「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

今回、編集後記執筆にあたり数年前のものを拝見していたところ、本誌第33巻第3号(2012年)で、現在は『循環制御』誌編集顧問をお務めの岡田和夫編集委員(当時)が、新約聖書『マタイによる福音書』第9章の記述『新しい酒を古い革袋に入れる』を編集後記に引用されているのに気付いた。実はこの時は、ちょうど外前理事長が退任され循環制御医学会が新体制になった時期である。このたとえの真意『新しい内容を古い形式で表現すると、これらの内容や形式をともに殺してしまう』を鑑みると、学会および機関誌の内容や方向性について刷新を図り、循環制御医学会が『循環制御』と名乗る意味を再構築するために努力せよと、岡田氏がわれわれ後進に叱咤激励されているのではないかと勝手に想像した次第である。このように激励いただいたおかげで、『循環制御』誌の内容は確実に変革を遂げつつあると感じるが、まだ『古い形式』であることは否めないであろう。もちろん、全部を刷新する必要はないが、投稿できる内容などについても徐々にでも変貌を遂げるべきではないかと、個人的には思う。2016年は日本人生理学者 大隅良典氏がオートファジー分野研究成果に対してノーベル医学生理学賞を単独受賞した。雑誌内容や形式のオートファジーもその質の維持のために必須ではないかと感じる今日この頃である。

(木下 浩之)

- ・編集主幹 杉町 勝
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 苅尾 七臣 川田 徹  
神田 圭一 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3号 (2016)

- 公開日／ 平成28年12月26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.jscm@ncvc.go.jp
- 印刷／ 榊宇宙堂八木書店  
〒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.jscm@ncvc.go.jp