



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

## 特集

第38回総会会長講演・教育講演1、2・特別講演  
シンポジウム3「交感神経と循環制御」  
シンポジウム4「腎機能低下に伴う病態と循環制御」  
シンポジウム5「循環制御におけるメディカルスタッフの役割」

総説 心臓マイクロダイアリシス法の利点

## 症例

Ventricular fibrillation due to cardiac herniation upon emergence from general anesthesia in a patient with right completion pneumonectomy: A case report

急速増大したと考えられる左房粘液腫に対して緊急に手術を行った一例  
Thoracic endovascular aortic repair under venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with refractory pneumothorax

## 関連学会印象記

留学速報 トロント大学

## 文献紹介

新著紹介 Advances in Hemodynamics Research

施設紹介 東北医科薬科大学医学部の使命と医学教育

## 薬剤広告

## 会告

Circ Cont 2017;38:171~267

第38巻 第3号 2017

# 循環制御・目次

第 38 巻第 3 号(通巻 132 号)

## 巻頭言

心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床

— 第 38 回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して — ..... 林 哲 也・・・171

## 特集

### 第 38 回総会会長講演

心血管リモデリングと循環制御：間歇的低酸素負荷の影響 ..... 林 哲 也・・・172

### 第 38 回総会教育講演 1

重症心不全に対する心筋再生治療法の開発 ..... 澤 芳 樹・・・177

### 第 38 回総会教育講演 2

心不全の研究・臨床における循環制御学のポジショニング ..... 福 田 弘 毅・・・182

### 第 38 回総会特別講演

循環制御の基礎と臨床—LVAD から心リモデリングまで ..... 堀 正 二・・・187

### 第 38 回総会シンポジウム 3「交感神経と循環制御」

1. 脳内レニン・アンジオテンシン系による循環調節—脳内レニンの役割— ..... 篠 原 啓 介・・・191

2. G 蛋白活性調節因子による心血管細胞制御 ..... 佐 藤 元 彦・・・193

3. 動脈圧反射機能障害に着目した収縮保持性心不全における肺うっ血急性増悪機序の解明 ..... 朔 啓 太・・・195

### 第 38 回総会シンポジウム 4「腎機能低下に伴う病態と循環制御」

1. 腎機能低下に伴う薬物動態の変化に応じた薬物投与設定の実際 ..... 柴 田 啓 智・・・198

2. 進行した CKD に対する治療アプローチ：特に心血管疾患の予防・治療を中心に ..... 守 山 敏 樹・・・200

3. 脳心腎・糖代謝連関における腎交感神経の役割 ..... 西 山 成 成・・・203

### 第 38 回総会シンポジウム 5「循環制御におけるメディカルスタッフの役割」

1. 重症呼吸器疾患における院内チーム医療：VV-ECMO(venous-venous extracorporeal membrane oxygenation)から  
離脱し得たインフルエンザ肺炎による重症 ARDS(adult respiratory distress syndrome)の一例 ..... 森 井 功・・・205

## 総説

心臓マイクロダイアリス法の利点 ..... 秋 山 剛・・・208

## 症例

Ventricular fibrillation due to cardiac herniation upon emergence from general anesthesia

in a patient with right completion pneumonectomy: A case report ..... Eriko Chijiwa ..... 218

急速増大したと考えられる左房粘液腫に対して緊急に手術を行った一例 ..... 北 川 彰 信・・・222

Thoracic endovascular aortic repair under venovenous extracorporeal membrane oxygenation support

in a patient with refractory pneumothorax ..... Mikizo Nakai ..... 227

## 関連学会印象記

第 28 回日本臨床モニター学会総会印象記 ..... 中 澤 弘 一・・・231

第 34 回日本 TDM 学会・学術大会および

15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology に参加して ..... 加 藤 隆 児・・・234

第 65 回日本心臓病学会学術集会に参加して ..... 溝 渕 朝 子・・・238

## 留学速報

トロント大学 ..... 加 藤 隆 児・・・241

## 文献紹介

I ..... 川 人 伸 次・・・245

II ..... 熊 谷 裕 生・・・246

III ..... 山 浦 健 健・・・248

## 新著紹介

Advances in Hemodynamics Research ..... 神 田 圭 一・・・250

**施設紹介**

東北医科薬科大学医学部の使命と医学教育 ..... 福 田 寛・・・251

**薬剤広告**

ダビガトラン特異的中和剤イダルシズマブ(遺伝子組換え)プリズバインド®静注液 2.5 g ..... 中 山 大 輔・・・254

**会告**

第39回日本循環制御医学会総会案内 ..... 260

日本循環制御医学会会則 ..... 261

投 稿 規 定 ..... 265

**編集後記**

..... 杉 町 勝・・・267

---

## 巻頭言

## 心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床 —第38回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して—

林 哲 也\*

第38回日本循環制御医学会総会・学術集会は、平成29年(2017年)6月16日(金)、17日(土)の2日間、大阪国際会議場において「心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床」をテーマとして開催しました。「リモデリング」という言葉は古くから使用されており、医学的定義として「生体組織における構造的な再構築、変化あるいは再生における過程」とされ、循環器領域では2003年にThe New England Journal of MedicineにJessup M.が記載した左室のリモデリングがよく知られています。様々な領域の疾病における重要な変化であり、いずれの病態においても循環制御には心血管リモデリングの十二分な理解とコントロールが必要と考えてこのテーマを選びました。

教育講演では、大阪大学心臓血管外科の澤芳樹教授から重症心不全に対する心筋再生治療について、そして国立循環器病研究センター臨床研究部長の北風政史先生から心不全の研究・臨床における循環制御のポジショニングについてご講演頂きました。さらに特別講演では、大阪国際がんセンター名誉総長の堀正二先生からLVADからリモデリングまで、循環制御の基礎と臨床について大変興味深いお話を拝聴することが出来ました。

シンポジウムとして、①「心血管リモデリングと循環制御」、②「周術期循環制御における重要課題」、③「交感神経と循環制御」、④「腎機能低下に伴う病態と循環制御」をテーマとして本誌にも掲載予定の内容で充実した議論がされました。さらに本学会では、⑤「循環制御におけるメディカルスタッフの役割」なるセッションを設けて、大学病院や市中病院に勤務する病院長・医師・看護師・薬剤師・臨床工学士の皆さまと一緒に、チームの循環が制御されるためには何が必要か(大

阪医科大学救急医学教室講師 新田雅彦先生のご提言)を議論していただきました。

また、挑戦的な取り組みとして、パネルディスカッション「病院廃液に関する重要課題と今後の展望」を広い意味での循環制御と考えて実施しました。基調講演として医療機関に由来する排水中の医薬品成分の検出と高度処理技術の開発について最新の研究結果をご発表頂き、コメントーターの先生方を交えて密度の高い議論が展開されました。なお、大阪薬科大学環境分子生理学研究室助教 東剛志先生の発表内容は薬事日報の記事にも取り上げられました。

私の研究生活は、心筋刺激伝導系と冠動脈化学受容体微細構造に関する基礎的研究から始まりました。その後、大阪医科大学附属病院治験センターにて臨床試験に携わり、循環器領域にとどまらず多くの疾患について勉強する機会がありました。このような経験から、臨床マネジメントには基礎的な知識やメカニズムの理解が必須であると感じています。今回の学術集会では、臨床と基礎のバランスを考え、数多くの重要なテーマから喫緊の課題を抽出し、臨床現場に役立つような意見交換が出来ました。個人的にも大変勉強になり、多くの刺激を受けることができました。これは学会開催の機会を与えていただいた重見理事長をはじめ、貴重なご発表をいただいた先生、看護師、薬剤師そして臨床工学士の皆様のおかげと感謝しております。

今後、学会参加者の人数や若い会員がさらに増加することを期待して、宮崎大学医学部麻酔生体管理学の恒吉勇男教授が開催される第39回日本循環制御医学会総会・学術集会を楽しみにしています。

\*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



## 特集

第38回総会会長講演

心血管リモデリングと循環制御：  
間歇的低酸素負荷の影響

林 哲也\*

## はじめに

「リモデリング」という言葉は、心筋梗塞後や心筋症における左室リモデリングからイオンチャンネルにおける電気的リモデリング、はたまた気管支喘息における気道リモデリングまで各種病態に関連する重要な変化として使用されている。循環制御には心血管リモデリングの影響が極めて大きく、リバーシブルリモデリングの概念も含めて基礎的な病態メカニズムの理解と分子レベルでの裏打ちにより、新たな治療法の開発が期待される。第38回日本循環制御医学会総会・学術集会では、「心血管リモデリングと循環制御：基礎と臨床」をテーマとしてシンポジウムやパネルディスカッションを行い、内科、外科、麻酔科領域から重要な課題について最新の情報を共有するとともに看護師、薬剤師、臨床工学技士らも含めた医療チームとして熱心な議論を交わした。本稿は、当学会で発表した会長講演の一部を紹介し、心血管リモデリングにおける間歇的低酸素負荷の影響と新たな治療戦略について概説する。

## 睡眠時無呼吸症候群と間歇的低酸素ストレス

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) は、2003年2月26日、山陽新幹線での運転士居眠り事件を契機として社会的にも大きくクローズアップされた。一般的に、メタボリックシンドロームや肥満患者には閉塞型 SAS (obstructive SAS: OSAS) が多いことが知られている。我々は、間歇的低酸素負荷 (intermittent hypoxia: IH) に着目して研究を開始した当時、OSAS 患者の心臓収縮予備能について、ドプタミン負荷心エコーを用いて評価した<sup>1)</sup>。その結果、重症 OSAS 患者では拡張能のみならずストレス負荷時の収縮予備能が低下しており、心筋間質の線維化などの変性所見が疑われた (図 1)。

OSAS の病態生理は複雑であり、心血管病変との関連性は図 2 のように要約される。すなわち、

OSAS を起因とする様々な病変には、交感神経活性亢進、血管内皮機能障害、酸化ストレス、代謝異常、そして炎症や凝固能亢進などが関与すると考えられる。我々は、低酸素後の酸化による酸化ストレスの増加と心血管リモデリングの関連性とそのメカニズムに注目した。そこで、低酸素状態を自由に制御できる IH 装置を用いた in vivo 実験系を確立し (図 3)、IH が心筋細胞に与える影響について検討した<sup>2)</sup>。本装置内にて飼育したマウスの血圧は、IH 中の血圧変動が激しく、また連続低酸素負荷 10 日目には収縮期血圧ならびに脈圧の増加が確認された。

さらに酸化ストレス応答の役割を明らかにするため、gp91phox-containing NADPH oxidase のノックアウト (gp91<sup>-/-</sup>) マウスを用いた実験を行った。その結果、IH わずか 10 日目の左室心筋において、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 などのサイトカイン mRNA の発現が有意に上昇するとともに、スーパーオキシド産生量、lipid peroxide の増加が確認され、免疫組織化学染色により 4-hydroxy-2-nonenal タンパク量の増加が認められた。野生型マウスでは心筋細胞横径や血管周囲の線維化も増加していたのに対し、gp91<sup>-/-</sup>マウスではこれらの病理変化は認めず、各種サイトカイン mRNA の増加も認めなかった<sup>3)</sup>。

## 間歇的低酸素負荷と心血管リモデリング

動脈硬化病変に対する IH の影響について、アポリポタンパク E ノックアウトマウスを用いて検討した結果、IH により動脈硬化病変は有意に増加し、その機序としては、LDL や VLDL などのコレステロールプロファイルの変化に加え、コレステロールの腸管からの再吸収の増大、およびスーパーオキシド産生量や酸化ストレスの増加が考えられた<sup>4)</sup>。

心臓への影響として、IH により右室肥大が先行して出現し、長期的には拡張不全と左室肥大も確認された。特に、糖尿病や心不全状態では、すで

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

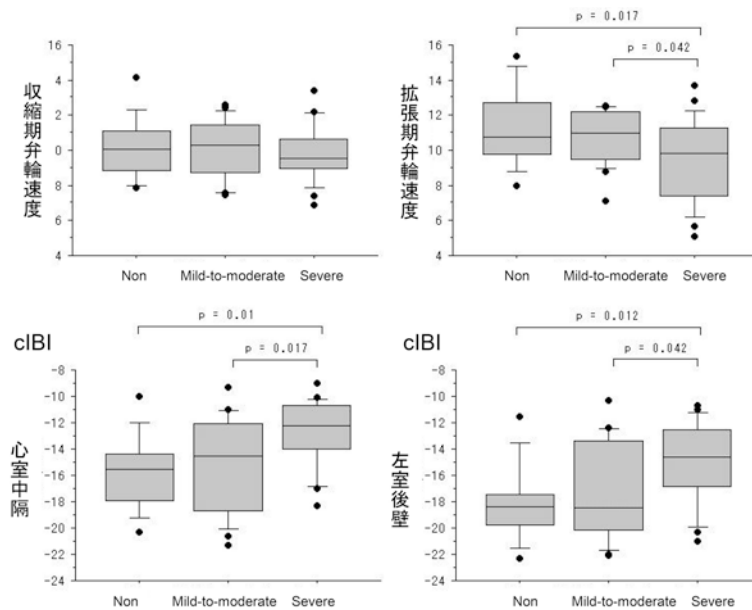


図1 Integrated Backscatter (IB) 解析

関心領域を心室中隔と左室後壁に設定して IB 相対値 (dB) を計測、心膜 IB 値で補正したものを calibrated IB intensity (cIBI) とした (Suwa M, et al: Int J Cardiol 2002; 84: 133-40) より改変。重症 (apnea hypopnea index, AHI  $\geq 30$ ) の患者では僧帽弁輪拡張期速度の有意な低下、cIBI の有意な上昇が認められた。

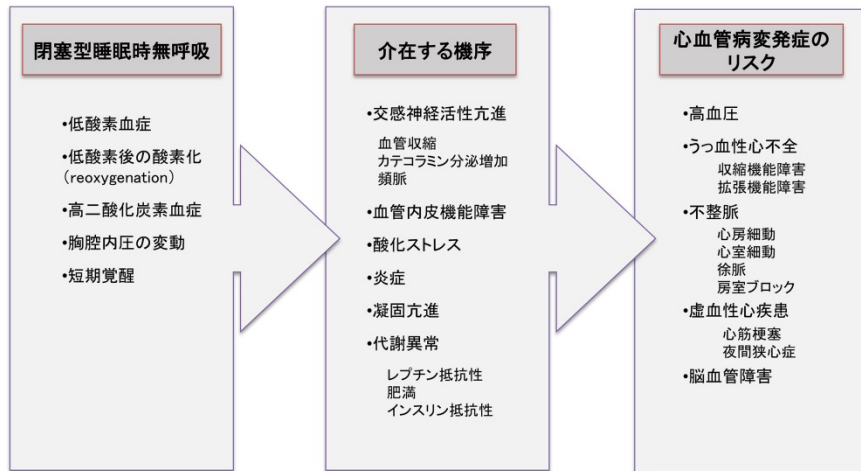


図2 閉塞型睡眠時無呼吸と心血管病変発症の関連性

陳和夫：環境と健康 2008; 21: 394 より改変

に酸化ストレスが増加していることが予測され、IH により重大な影響を受けることが考えられる。我々は、糖尿病ラットに低酸素負荷を与えた際の心臓リモデリングとそれに対するアンジオテンシン II 受容体遮断薬の有効性について報告している<sup>5)</sup>。そこで、食後高血糖のモデルラットを作成して IH 負荷を与え、合わせて  $\alpha$ -glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -GI) の有効性について評価した。食後高血糖は予想以上に酸化ストレスを誘導し、心筋細胞における変性所見が増加した。注目すべき点は、 $\alpha$ -GI による食後高血糖の是正による組織保護効果に加え、抗酸化作用が確認されたことである。これは、 $\alpha$ -GI 投与健常者の呼気中水素ガス

濃度が上昇するという事実より、水素ガスによるラジカルスカベンジ作用と関連する可能性が考えられた。水素ガスの作用機序については多くの報告があり、ヒドロキシルラジカルを選択的に消去することが知られている。我々の動物実験では、1.3%濃度の水素ガス吸入により、IH による心リモデリングを有意に抑制した<sup>6)</sup>。

不全心に対する IH の影響と水素ガスの心保護効果

心筋症ハムスターを用いた研究にて、IH は顕著な心肥大と線維化を伴う心臓リモデリングを惹起することが確認された (図 4)。特に、IH にて心

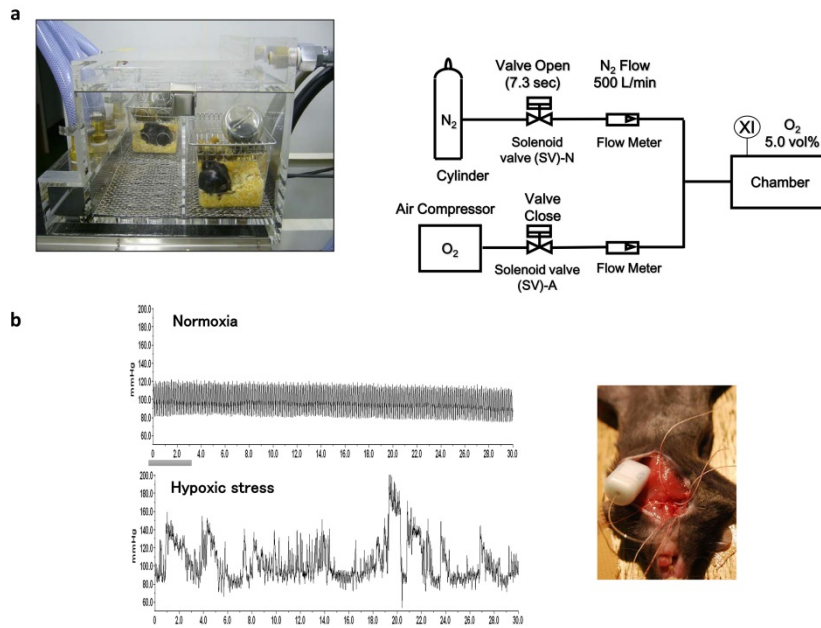


図3 間歇的低酸素負荷装置(a)と通常大気下(Normoxia)ならびに間歇的低酸素負荷時(Hypoxic stress)の血圧変動(b)

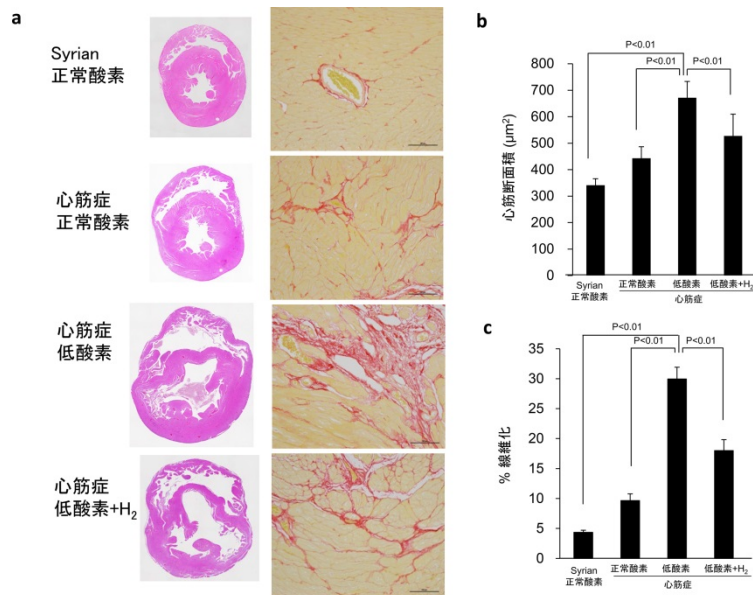


図4 心筋症ハムスターの心病変に対する間歇的低酸素負荷の影響と水素ガス吸入の心保護効果

BIO14.6ならびにSyrianハムスターを用いて心筋症ハムスターを作成し、5%酸素濃度1.5分と21%酸素濃度5分の間歇的低酸素負荷を日中のみ8時間、14日間連続で実施した。水素ガス治療群は、低酸素負荷時に水素ガス(3.05 vol/100 vol濃度)を混合して吸入させた。低酸素負荷は有意な心肥大と間質の線維化を増加させたが、水素ガスはこれらの変化を有意に抑制した(a)。心筋細胞横断面積ならびに線維化率の定量結果をそれぞれ(b)、(c)に示す。文献<sup>7)</sup>より改変

筋症ハムスターにおける収縮機能の低下が助長されることが明らかとなった。さらに電子顕微鏡による微細構造学的検索では、IHにて心筋細胞内オートファゴソームの増加や核の変形が著しく、不全心においてはZ-bandや筋原線維の融解が特徴的であった。さらに不全心においてはIHが脳

利尿ペプチド、β-ミオシン重鎖に加えてc-fos、c-junなどのmRNA発現を増加させた。一方、1.3 vol%の低濃度水素ガスを低酸素負荷中に投与した動物においては、これらのmRNAの発現が抑制されており、心筋細胞肥大や間質の線維化も軽度であった(図4)。以上のことから低濃度の水素

ガス吸入は、心不全患者の予後を改善する可能性が示唆され、無呼吸症候群を合併した心不全患者に対する治療に関して重要な知見を与えるものである<sup>7)</sup>。

ヒトに対する水素ガス使用が検討されていたが、本年、急性心筋梗塞(myocardial infarction: MI)患者に対する水素ガス吸入の効果を評価するために、経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)中に水素ガスを吸入させる臨床研究結果が報告された。本研究は、ST 上昇を認める MI 患者 20 名を対象とし、救急外来受診時に 1.3%水素ガスおよび 26%酸素ガスを吸入する患者(水素投与群)と酸素ガス 26%のみを吸入する患者(対照群)に割り付ける、open-label, rater-blinded pilot study として実施された。本研究中、水素ガス吸入による重大な副作用は認められず、PCI 術後 Day 7 では水素ガス吸入による有効な効果は見られなかったものの、6ヵ月後の水素投与群の左室容量や駆出能は、対照群に比べ改善傾向が認められた<sup>8)</sup>。今後、症例数を増やすとともにさらなる検討が望まれている。

### 低酸素ストレスに関連する重要な病態と新たな治療戦略

IH に関連する心血管リモデリングの中で、肺高血圧症における肺血管病変や右室リモデリングの進行が、臨床的に患者予後を左右する重要な課

題である。近年、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF) 受容体拮抗薬 Sugen5416 の投与と低酸素負荷の組み合わせによる肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)ラットモデルが報告され、PAH 患者肺病理組織像と近似することから、ヒトの病態により近い検討ができると考えられている。

そこで、Sugen5416 (20 mg/kg)あるいは注射溶解液のみを SD ラットに単回皮下投与した後、低酸素状態(10±1% O<sub>2</sub>)にて 2 週間飼育した。その後、通常大気下にてさらに 10 週間飼育し、それぞれ SU-低酸素群、V-低酸素群とした。その結果、SU-低酸素群において Day 3 より右室心筋における毛細血管変性所見が出現し、Day 14 には毛細血管内腔の閉塞や右室内小動脈における内皮細胞の変性と平滑筋細胞の肥大が出現し、アポトーシスおよび酸化ストレスの有意な増加を示した。その病変の進行は Day 84 まで持続した(図 5)。本研究より、低酸素負荷時における早期の VEGF 産生抑制がその後の右室リモデリングの進行に影響すること、同様に早期の毛細血管の変性がその後の形態学的変化を特徴付ける重要な変化であることが明らかとなった<sup>9)</sup>。加えて、Sugen5416 はがん治療で注目されている分子標的薬剤と同じ作用機序を持つことから、心血管合併症を伴う患者への化学療法に対しても重要な知見を与えるものと考えられた。

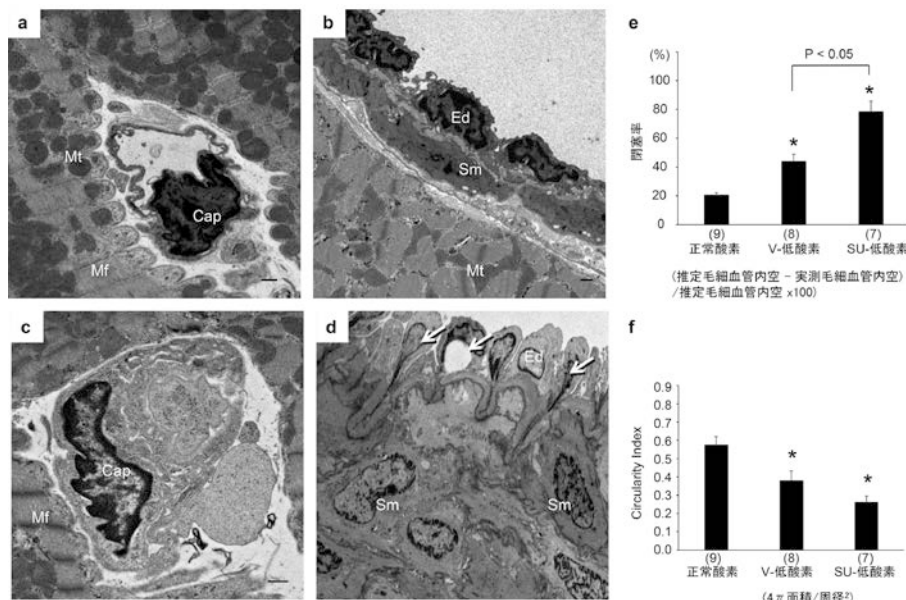


図 5 ラット右室心筋細胞の電顕写真(a-d)および毛細血管定量測定結果(e, f)

10%低酸素負荷 3 日目 (Day 3) では心筋細胞、毛細血管ならびに小動脈の微細構造はほぼ正常である (a, b)。しかしながら、Sugen5416 投与後低酸素負荷 Day 3 において、毛細血管の閉塞(c)や小動脈における内皮細胞の変性、平滑筋細胞の肥大が確認された (d)。Day 14 における毛細血管内腔の閉塞率 (e) と血管変形率 (f) を定量評価した結果、Sugen5416 投与群における毛細血管病変が有意に進行していた。血管変形率は 4π面積/周径<sup>2</sup>にて算出し、正円が 1.0 となる。Mt; ミトコンドリア、Mf; 筋原線維、Cap; 毛細血管、Ed; 内皮細胞、Sm; 平滑筋細胞。文献<sup>9)</sup>より改変

なお、本実験系においては心筋内微小血管ならびに毛細血管の変性、内腔閉塞の所見が特徴的であり、また一方では凝固系の亢進が認められている。本稿では紙面の都合上省略するが、低酸素負荷により惹起される心房筋変性やPAHにおける心血管リモデリングに対して、選択的Xa阻害薬を用いた新たな治療戦略の可能性があり、学会や論文などで報告したいと考えている。

### おわりに

臨床では、多くの疾患における病態把握と循環制御コントロールが何よりも重要であり、患者マネジメントには基礎的な病態メカニズムの理解を深めることが必要である。リバーシブルリモデリングの可能性も考慮した、適切な対処が病態の進行を遅らせることは明白であり、今後さらに詳細な病態解明とそれを証明するための大規模臨床試験が必要である。

今回の循環制御医学会総会は、多くの皆様の協力で成功裏に終了することができました。とりわけ理事、評議員の先生には大変お世話になり誠に有難うございました。最後に、投稿の機会を与えていただきました編集委員、そして多大なる貢献をしていただいた教室員、特別研究生に紙面をお借りして謝辞を申し上げます。

### 文 献

- 1) Okuda N, Ito T, Emura N, et al: Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography. *Chest* 2007; 131: 1082-9.
- 2) Nishioka S, Yoshioka T, Nomura A, et al: Celiprolol reduces oxidative stress and attenuates left ventricular remodeling induced by hypoxic stress in mice. *Hypertens Res* 2013; 36: 934-9.
- 3) Hayashi T, Yamashita C, Matsumoto C, et al: Role of gp91phox-containing NADPH oxidase in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2197-203.
- 4) Kato R, Nishioka S, Nomura A, et al: Cardiovascular protection by ezetimibe and influence on oxidative stress in mice exposed to intermittent hypoxia. *Eur J Pharmacol* 2015; 765: 7-14.
- 5) Inamoto S, Hayashi T, Tazawa N, et al: Angiotensin-II receptor blocker exerts cardioprotection in diabetic rats exposed to hypoxia. *Circ J* 2006; 70: 787-92.
- 6) Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, et al: Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1062-9.
- 7) Kato R, Nomura A, Sakamoto A, et al: Hydrogen gas attenuates embryonic gene expression and prevents left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in cardiomyopathic hamsters. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H1626-33.
- 8) Katsumata Y, Sano F, Abe T, et al: The effects of hydrogen gas inhalation on adverse left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention for ST-elevated myocardial infarction—first pilot study in humans. *Circ J* 2017; 81: 940-7.
- 9) Woo E, Kato R, Imano H, et al: Capillary degeneration and right ventricular remodeling due to hypoxic stress with Sugena5416. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 589-98.



**特 集**

第 38 回総会教育講演 1

# 重症心不全に対する心筋再生治療法の開発

澤 芳 樹\*

**要 約**

細胞シート移植法は ES/iPS 細胞を含む全ての細胞ソースにて治療手段として応用が期待できる再生医療の基盤技術である。2007 年には、心臓移植待機中の拡張型心筋症患者が本治療により人工心臓から離脱し現在も元気にされているという First in Human の臨床試験に成功した。以来、35 例以上の重症心不全患者を治療し、LVAS 離脱自宅復帰の 2 例を含めて、本治療法が重症心不全の心機能や症状を安全に向上し、生命予後を改善しうることを臨床的に証明した。一方、技術移転のもと、虚血性心筋症に対する企業治験が終了し、2015 年 4 月には多施設治験の結果が論文発表され、今夏にも保険承認申請が承認される。また成人及び小児の拡張型心筋症を対象とした 2 つの医師主導治験も開始した。

**はじめに**

わが国の心不全による年間死亡数は約 4 万 3 千人、特に end-stage 心不全にあつては 1 年死亡率が 75%とされる。高齢化、虚血性心疾患の増加に

伴い、今後心不全患者数の増大及びそれに伴う治療費の増加が予想される。重症心不全に対する現在の最終的な治療法は、補助人工心臓や、心臓移植などの置換型治療であるが、現段階では前者はその耐久性や合併症、後者はドナーの確保や免疫抑制剤等に問題があり、普遍的治療とは言い難いのが現状である。

また、小児心不全においては、WHO の勧告により海外渡航移植は禁止されようとしているにもかかわらず、日本の小児心臓移植における法整備は依然整っておらず、成人の移植よりも深刻なドナー不足が予想される。

我々は、60 例に及ぶ心臓移植と 200 例を超える補助人工心臓治療を経験する重症心不全治療の拠点であるが、多数の重症心不全患者を目の前に置換型治療の限界と再生型治療の必要性を痛感し、自己骨格筋由来の筋芽細胞シートによる心筋再生治療法を開発し、補助人工心臓離脱成功例を世界で初めて報告した。さらに 20 例以上の臨床例の経験から細胞シート移植技術を確立し、企業治験が開始され橋渡し研究を成功させるに至った(図 1)。また、本細胞シートによる心不全治療

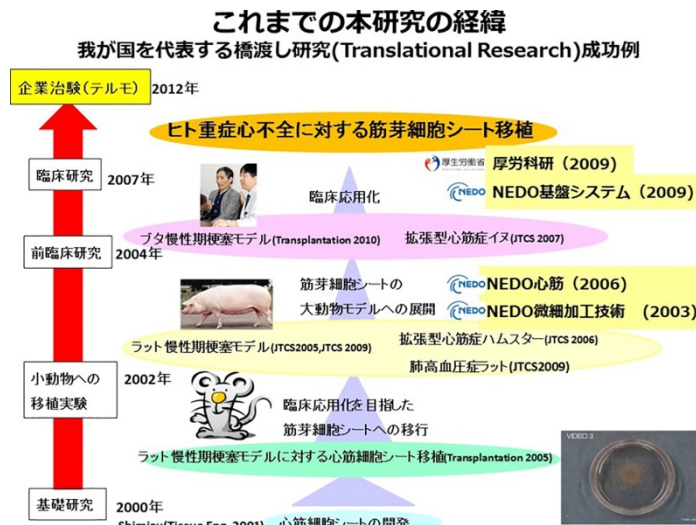


図 1 これまでの本研究の成果

\*大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科



は、シートから分泌される様々なサイトカインによる血管新生、抗線維化作用による作用であることを突き止めた。

本稿では、ヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究および企業治験として実施されるに至るまでの我々の橋渡し研究について紹介し、今後の展望についても述べたい。(本稿は第14回再生医療学会総会(平成27年3月)での学会賞受賞講演を元に記述したものである。)

### 心不全に対する細胞治療の開拓 — injection 法による混合細胞移植

細胞治療に於いては、①自己由来の移植細胞源の獲得、②梗塞領域への効率的な細胞供給、③移植細胞への血液供給不足・アポトーシス・ネクローシスによる脱落の阻止、が重要な課題である。我々は、これらをクリアする細胞源と供給方法を2000年代より模索してきた。

まず細胞源として、自己骨格筋より採取可能な筋芽細胞と、HGF等の心筋再生に関わるサイトカインを分泌する骨髄単核球細胞を混合した細胞集団を用い、不全心への直接的 injection 法により、心機能回復の基礎研究を行った。

イス慢性期梗塞モデルを作成し、自己由来筋芽細胞を培養し、自己骨髄単核球細胞を採取し、両細胞を同時に梗塞心に移植したところ、単独細胞の治療群と比較して、有意な心機能向上効果を示し、血管新生も豊富であった。この機序解明のため、骨髄単核球細胞と筋芽細胞を共培養したところ、単独細胞の培養と比較して、共培養群では、HGF等の心筋再生因子の発現が向上していた<sup>1)</sup>。これら基礎実験に基づき、人工心臓を装着した虚血性心筋症患者4例に対し、自己筋芽細胞と自己の骨髄単核球細胞を開胸下に注射針を用いて移植し、術後その臨床経過を観察した<sup>2,3)</sup>。当時、ヒトに用いることのできる細胞を培養する Cell Processing Center を当院未来医療センターに増設したばかりであり、GMP、GCP基準を満たす細胞を大量に培養できるかが重要な問題であった。臨床研究に踏み切る前に、様々な骨格筋検体を得、CPCにて細胞単離・培養を行い、GMP、GCP基準を満たす、qualityの高い細胞を所定量培養することができた。このプロセスで得た細胞を、患者4例に移植したところ、手術中あるいは術後においても重篤な不整脈を認めず、エンドポイントであった safety、feasibility study を終えることができた。当臨床研究は safety and feasibility study であるため、有効性を解析することはできないが、4例中2例で術前と比較して、心機能の向上、血流の向上を認めることができた。残念ながら、4例とも人工心臓よりの離脱は不可能であり、さらなる基礎技術の発展が期待される結果となった。

### 心不全に対する細胞治療の発展 — 細胞シート技術の開発

これまでの結果を踏まえ、重症心不全の治療という目標を達成するためには、細胞治療の基礎技術をさらに発展する必要があることを痛感した。課題②に挙げた不全心への細胞供給システムの問題を解決すべく、我々は温度応答性培養皿<sup>4)</sup>を用いて、細胞シートを作成し、この組織体を心臓へ移植することにより、細胞を供給するという新しい供給システムを開発した。

これまで、細胞を組織化して移植する方法は主に、人工的な scaffold に細胞を組み込む方法が考案されていたが、温度応答性培養皿による本方法は、人工的 scaffold を用いない唯一の方法であり、組織を構築している細胞・細胞外基質は全て自己生体組織由来であり、細胞と細胞間、移植組織とレシピエント間の接着蛋白の発現は維持されており、生体適合性の高い組織体であることが種々の基礎研究から証明されている。

我々はまず、ラット新生仔より単離した心筋細胞を、温度応答性培養皿を用いて培養し、細胞シートを作成した。シート状になった心筋細胞を20℃にて剥し、これを二枚重ねて重層化し、障害心の心外膜側に移植した。重層化した心筋細胞シートは homogeneous な3次元構造を持ち、connexin 43の発現および心筋細胞シート間の電気的結合を有し、自己拍動能を示した。この心筋細胞シートをラット梗塞心の心臓表面に貼付したところ、心筋細胞シートは心臓表面に接着し、梗塞心の機能改善を認めた<sup>5)</sup>。

我々はさらにヒト臨床に応用可能な細胞源として、新生仔由来ではなく、自己骨格筋由来の筋芽細胞を用いた筋芽細胞シートの作成と評価を行った。ラットを用いて、骨格筋由来筋芽細胞を単離し、筋芽細胞シートを作成し、ラット梗塞心<sup>6)</sup>、拡張型心筋症ハムスター<sup>7)</sup>に移植した。その結果、従来の注射針を用いた細胞移植法と比較して、組織・機能において、有意な改善が起こることを報告した。さらに、大動物心不全モデルとして、イス拡張型心筋症モデル<sup>8)</sup>、およびブタ慢性心筋梗塞モデル<sup>9)</sup>を作成し、筋芽細胞シートを移植し、長期にわたる心機能改善効果を確認するとともに、本治療法の安全性を確認した。本研究にあたっては、死亡率が少なく重症の慢性期ブタ心筋梗塞モデルを開発・作成した<sup>10)</sup>。また、細胞シート移植治療は左心不全のみならず、右心不全にも有効性があることが示唆された<sup>11)</sup>と同時に、心不全治療における既存の外科術式である左室形成術と組み合わせることにより、左室の再拡大が抑制されることを小動物モデルによって証明した<sup>12)</sup>。また筋芽細胞シートで治療した不全心には、弾性

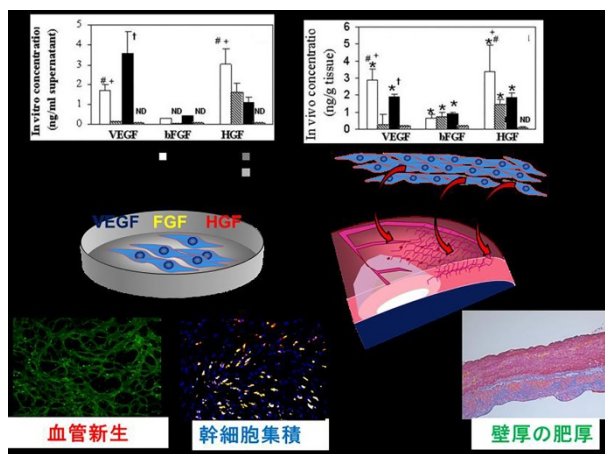


図2 予測される心筋組織修復のメカニズム

の高い elastin が豊富に産生されており、これらの弾性線維が心機能を改善させることが予測されたため、筋芽細胞に elastin を遺伝子導入し、シート化・移植したところ、同遺伝子導入細胞シートはより有効な心機能改善効果があることも示された<sup>13)</sup>。

### 筋芽細胞シートの心不全に対する機能改善のメカニズム

上記の動物実験と並行して、我々は筋芽細胞シートの心不全に対する心機能向上効果に関するメカニズムを解明すべく、基礎的研究を行った。元来筋芽細胞は、骨格筋が損傷した際に、基底膜に存在する筋芽細胞が活性化され、細胞が増殖・分化し、最終的には、欠損した骨格筋を補うことが知られている。筋芽細胞を心臓に移植した際、筋芽細胞は新生仔由来の心筋細胞とは異なり、心筋特有の収縮蛋白を発現することは無く、また connexin 43 も発現しないため、電気的にレシピエント心と隔離されて心臓内に存在し、レシピエント心と同期して拍動することはない。我々は、筋芽細胞シートの効果のメカニズムは、移植した細胞より遊離される様々なサイトカインによる作用であると考え、ラット慢性期心筋梗塞モデルに筋芽細胞シートを移植し、移植された心臓組織の growth factor の発現を網羅的に解析したところ、HGF、vascular endothelial growth factor (VEGF)、stromal derived factor-1 (SDF-1)、insulin growth factor-1 (IGF-1) の発現が特に向上していることを見出した<sup>6)</sup>。この蛋白の発現は、移植される筋芽細胞シートの枚数に比例して、向上することを確認している<sup>14)</sup>。さらに、本蛋白がどこから産生されているか検討したところ、外来より移植された筋芽細胞よりこれらの蛋白が分泌されていることが判明した。また、組織学的検討の結果、シート移植された心臓では、 $\alpha$ -smooth muscle actin

陽性の細胞が多量に移植部位に存在し、同細胞は myosin heavy chain 陰性の細胞で、筋芽細胞の特徴を有していないことが判明している<sup>9)</sup>。また、HGF、VEGF 等の作用だけではなく、シートを移植した部位に、residual stem cell と呼ばれる心筋幹細胞が多数集積していることが観察された<sup>6)</sup>。同細胞は、心筋がダメージを受けた際に、損傷部位に集積し、分化して心筋細胞特有の骨格蛋白を発現し、損失した心筋細胞補填にあたっていることが知られている。細胞シートは、このように内因性の心筋再生メカニズムを惹起していることが、心機能向上効果の一因と考えている(図 2)。

### 細胞シート治療法の臨床研究および医師主導型治験への発展

#### A. 人工心臓を装着した拡張型心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植治療

これらの基礎実験をもとに、左室人工心臓を装着している拡張型心筋症患者に対する自己筋芽細胞シート移植の臨床研究について、本学倫理委員会・未来医療センターに承認を受け、2007年に臨床研究を開始した(図 3)。第一例目において、人工心臓や筋芽細胞シートによる集学的治療により、心機能の改善を認め、最終的には左室補助人工心臓からの離脱に成功し、元気に退院した<sup>15)</sup>。本症例においては、人工心臓の持つ“Bridge to Recovery”効果と筋芽細胞シートの持つ心筋賦活効果の両者の作用であると考えている。また、人工心臓を装着した3例の患者に筋芽細胞シートを移植したところ、うち2名において、左室収縮能の改善、左室のリバースリモデリングを認め、最終的に内1名が人工心臓から離脱した。本治療法にて人工心臓から離脱した患者は2名であるが、離脱後6年を経過した時点で、心不全兆候を認めず、自宅にて療養しており、仕事に復帰している。離脱できなかった2症例は、最終的に心臓移植を

## 左室補助人工心臓装着患者に対する筋芽細胞シートによる心筋再生治療

目的:

左室補助人工心臓装着した末期的拡張型心筋症に対し、自己筋芽細胞シートを移植することにより、細胞シート移植の安全性を検討するとともに、心機能の改善の可能性を検討することを目的とする。

エンドポイント:

**\* 筋芽細胞シートの単独治療**

本治療による有害事象の種類と発現率を検討し、

本治療法における安全性を評価する。

被験者の心機能の経過を観察する。

予定症例数: 6例

予定研究実施期間 2年間

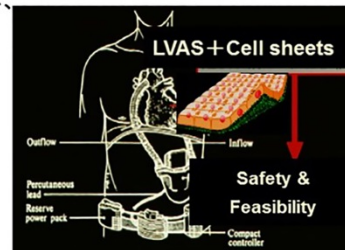


図3 左室補助人工心臓装着患者に対する筋芽細胞シートによる心筋再生治療

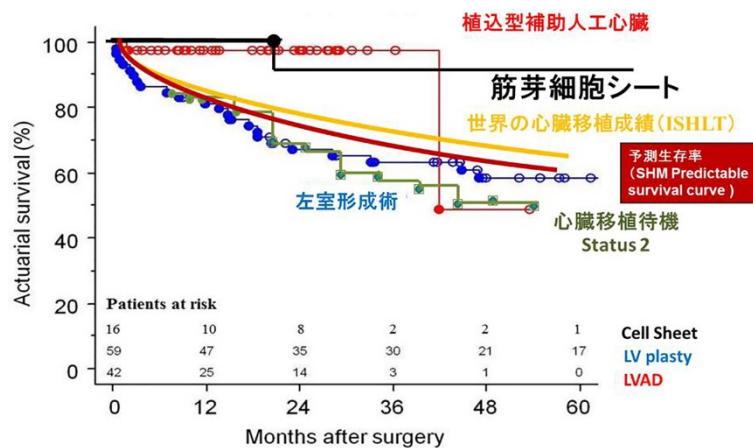


図4 重症心不全に対する各種治療成績

行ったが、本治療を行った4症例の心筋組織を用いて、血管密度を解析したところ、いずれの症例の血管密度も向上しており、非臨床研究で得た結果との相同性が認められた。

### B. 人工心臓を装着していない拡張型心筋症患者、虚血性心筋症患者に対する筋芽細胞シート移植治療

我々は、人工心臓を装着していない拡張型心筋症患者8名、虚血性心筋症患者8名に対して、自己筋芽細胞シートを移植し、本治療法の安全性・認容性を確認した。現在のところ、筋芽細胞シートに関連した重篤な有害事象を認めず、安全性を確認できている。また、一部の患者において、左室収縮能の改善、臨床症状の改善が得られており、シートを移植した患者の予測生命予後は、左室形成を受けた患者と比較して良好であった(図4)。また、本

治療法は、多施設にて企業治験を7例行い、安全性が検証され<sup>16)</sup>、薬事承認の元に、市販化された。

### 文献

- 1) Memon IA, Sawa Y, Miyagawa S, et al: Combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in canine hearts for ischemic cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 646-53.
- 2) Fujita T, Sakaguchi T, Miyagawa S, et al: Clinical impact of combined transplantation of autologous skeletal myoblasts and bone marrow mononuclear cells in patients with severely deteriorated ischemic cardiomyopathy. Surg Today 2011; 41: 1029-36.
- 3) Miyagawa S, Matsumiya G, Funatsu T, et al:

- Combined autologous cellular cardiomyoplasty using skeletal myoblasts and bone marrow cells for human ischemic cardiomyopathy with left ventricular assist system implantation: report of a case. *Surg Today* 2009; 39: 133-6.
- 4) Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, et al: Two-dimensional manipulation of cardiac myocyte sheets utilizing temperature-responsive culture dishes augments the pulsatile amplitude. *Tissue Eng* 2001; 7: 141-51.
  - 5) Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S, et al: Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation* 2005; 80: 1586-95.
  - 6) Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al: Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1333-41.
  - 7) Kondoh H, Sawa Y, Miyagawa S, et al: Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 466-75.
  - 8) Hata H, Matsumiya G, Miyagawa S, et al: Grafted skeletal myoblast sheets attenuate myocardial remodeling in pacing-induced canine heart failure model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 918-24.
  - 9) Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, et al: Impaired myocardium regeneration with skeletal cell sheets -a preclinical trial for tissue-engineered regeneration therapy. *Transplantation* 2010; 90: 364-72.
  - 10) Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, et al: Establishing new porcine ischemic cardiomyopathy model by transcatheter ischemia-reperfusion of the entire left coronary artery system for preclinical experimental studies. *Transplantation* 2011; 92: e34-5.
  - 11) Hoashi T, Matsumiya G, Miyagawa S, et al: Skeletal myoblast sheet transplantation improves the diastolic function of a pressure-overloaded right heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 460-7.
  - 12) Saito S, Miyagawa S, Sakaguchi T, et al: Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy. *Transplantation* 2012; 93: 1108-15.
  - 13) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, et al: Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem* 2012; 368 (1-2): 203-14.
  - 14) Sekiya N, Matsumiya G, Miyagawa S, et al: Layered implantation of myoblast sheets attenuates adverse cardiac remodeling of the infarcted heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 985-93.
  - 15) Sawa Y, Miyagawa S, Sakaguchi T, et al: Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case. *Surg Today* 2012; 42: 181-4.
  - 16) Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, et al: Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 991-9.

## 特集

第38回総会教育講演2

心不全の研究・臨床における  
循環制御学のポジショニング

福田 弘毅<sup>\*1</sup>、鷺尾 隆<sup>\*2</sup>  
伊藤 慎<sup>\*1</sup>、北風 政史<sup>\*1</sup>

## 医科学の科学的構造

医学は、大きくは基礎医学と臨床医学から成り立つが、その関係は、基礎・応用科学の代表である物理学・工学との関係とは異なる。これは、物理学の成果は工学への応用に直結するのに対して、基礎医学の新たな知見が臨床医学になかなか到達しないことから明らかである。

その理由として、基礎医学が「生物学」に、臨床医学が「統計学」に、という異なった学問体系に立脚するためと考えられる。さらに、基礎医学は人間における生物学を具現するために、そのエンサイクロペディアを作成することが主務にあるのに対して、臨床医学は疾病の重要性、その疾病のなかで生命に直結する部分を主体に扱う。そのため、基礎医学で真実であると認定された事が必ずしも臨床的な事実として抽出されないことが起こりうる。つまり臨床の「ゆらぎ」の中に基礎医学の真実が埋没してしまうことがありうるということである。

とすると、医学研究は、基礎研究を原点としてそこからの真実を臨床医学に演繹するだけでなく、実臨床の現場からその事実を抽出して基礎医学を行う必要性も考えられる。つまり臨床医学の発展は、臨床現場を最終ゴールとするだけでなく、医学研究自体の原点と考える必要がある。実際、基礎医学の一つである薬理学の研究は、降圧剤としての $\beta$ 遮断薬や ACE 阻害薬を臨床現場に送り出したが、心不全における $\beta$ 遮断薬・ACE 阻害薬療法の実践は、臨床的観察を通して生み出された。

## 医科学構造の中での循環制御学の位置づけ

さらに、臨床的観察から生み出された事実を基礎研究によりその真実性を確認して再度「実臨床」に応用するためには、基礎医学と臨床医学の境目にある科学のフィルターを通してその妥当性を精査する必要があると考えられる。というのは臨

床の観察は統計学に依存し、統計学は再現性を必ずしも保証しないからである。その時に、優れた精密なフィルターとなるのが、循環制御学である。つまり、よりよい医療を現場で提供するためには、

- ①臨床現場において綿密な医療データベースを構築し、
- ②そこからのヒントを基礎医学に展開し、
- ③その成果を循環制御学で咀嚼して、
- ④再度実臨床に戻す「基礎と臨床の往還」という作業を介して医薬品を開発し、
- ⑤その有用性を大規模臨床研究において臨床的かつ科学的に検証する

という構図の必要性が見えてくる。

循環制御学は、循環器領域に分子生物学が導入される以前は基礎医学の代表であり、その学問的意義の深さは今もかわらない。しかし、分子生物学・ゲノム医学・再生医学など、基礎研究の奥行がどんどん深まるにつれて、循環制御学は、基礎医学的側面に加えて、循環器臨床への架け橋としての意義が高まりつつあるといえよう。実際我々は、新しい心不全治療法を開発するため、臨床の場のヒントから、循環制御学を用いた解析を行っている。

例えば、私たちはヒトの不全心筋を採取して、その遺伝子発現解析を行ってきた(図1)。心不全のマーカーである循環制御パラメータと強い相関のある発現遺伝子をピックアップして解析すると、MLCK3などの予期せぬ遺伝子が候補とし

1. 実験科学(医学)  
患者さんの心筋遺伝子発現データを網羅的解析
2. 理論科学(医学)  
MLCKの意義を見だし基礎研究
3. 創業(実用)  
新しいMLCK関連薬剤の創業
4. 臨床研究(実証)  
薬剤介入大規模臨床研究や治験

図1 医学の進んでいる方向性

\*<sup>1</sup>国立循環器病研究センター臨床研究部、\*<sup>2</sup>大阪大学産業科学研究所



て上がってくる<sup>1)</sup>。これは、「実験医学」に属する。実世界からモデル世界への転換がここでなされる。心不全を MLCK という蛋白でモデル化しようというものである。そこで、MLCK3 が如何なる循環器学的意義があるかを検討する。その際、遺伝子改変動物を作成するが、その際に臨床での有用性を示唆するバイオマーカーは、循環制御パラメータである。この作業は、「理論医学」といえよう。さらに、私どものグループは、心不全治療薬として MLCK3 を賦活化する低分子化合物を探索しているが、候補物質を心筋細胞やマウスに添加・投与した時に起こりうる現象を論理的に解釈できるのは、循環器制御学であり、この循環器制御学的な解釈なしに、基礎研究の成果を臨床に展開することは不可能に近い。

このようにして得られた成果は、図 1 にあるように正式な創薬というステップに入っていく。創薬ができると、第一相・第二相試験をへて第三相試験であるいわゆる薬剤介入大規模介入試験を行うことにより、その薬剤が通常治療の一つとして認められるようになる。しかし、このプロセスに二つの問題が生じる。一つは、日本において、薬剤介入大規模介入試験は治験で行われることはほとんどない。日本の循環器病分野における大規模臨床研究は医者や製薬メーカー主導であり、その研究をいくら重ねても新たな適応をとることができず、大規模臨床研究と PMDA による治験との二元論が問題となっている。これを一元論にするためには、医師主導型治験を行うことが重要となる。もう一つの問題点は、大規模介入試験は、基礎研究の成果を、臨床医学の局面で、統計学的手法に基づいて判定するが、その結果は必ずしも各個人に当てはまらないということである。いわゆるテーラーメイド医療や精密医療 (precision medicine) を行うためのストラテジーを考える必要がある。

### 循環器制御学のターゲットとなる心不全

心血管疾患は、日本人の死因の第 2 位を占め、その共通した終末像は慢性心不全 (CHF) である。この CHF の有病率は、高齢化、食生活の欧米化、生活習慣病罹患率の増加等に伴い近年増加傾向にあり、 $\beta$ 遮断薬や ACE 阻害薬などの内科治療、心臓再同期療法や外科治療などの治療法の進化は目覚ましいものの、個々において基礎疾患、併存疾患や治療法などが異なり、いまだ予後不良な症候群である。

今後の心不全を中心とした循環器学は、①心臓病・心不全の臨床現場を起点として、②循環生理・薬理学や分子生物学などの基礎医学への展開、③その成果を循環制御学をフィルターとした臨床医学へ還元して、④さらに統計学を主体とした

大規模臨床研究において検証するというプロセスを通じて、⑤precision medicine に対応できる新しい循環器病学のパラダイムを創生することが主体となろう。このスキームの中で循環制御学の果たす役割はきわめて大きく、その発展無くして心不全の克服はないと言っても過言ではない。

### 「precision medicine」を目指した心不全治療の私たちの新たな試み

医学以外の自然科学の分野では、例えば天気、気候の予測などでは方程式の使用が確立されており、地表面を多数の規則正しく並んだ格子で分割して表し、地表の条件や気温、気圧、湿度、風速、風向などの観測データを、コンピュータに入力し計算することで予測を行う、モデル化というものが一般化されている。このようなデータからモデル化を行うことが、医療にも応用可能であれば各個人の病態の差異に基づいた精密医療 (precision medicine) の実現が可能になると考え、我々は CHF 患者の予後予測モデルの構築と妥当性の検証を行っている<sup>2)</sup>。

我々は、国立循環器病研究センター心臓血管内科部門心不全科の入院患者データベースより心不全増悪のため入院し 2007 年から 2009 年に退院し、その後、心血管イベントの発症を認めた患者 151 人を抽出しモデルの作成を行った。これらの患者の心血管イベント発症までの期間とそれぞれの臨床因子 (患者背景・身体所見・基礎疾患・併存疾患・血液検査・心臓カテーテル検査・心エコー図・急性期治療・外科治療・補助循環・処方薬など) 402 種類を収集した。これらの臨床因子とイベントまでの期間を数式の関係で表現するために  $Y^i = f(X^i) = f(X^1, X^2, \dots, X^{402})$  [Y: 心血管イベントまでの期間, X: 臨床因子の集合,  $X_n$ : 臨床因子, i: 患者番号] と仮定した。この未知の関数  $f(X)$  を解くために次のように仮定の設定を行った。

まず、イベントが発生するまでの時間は、ポアソン過程に従うとした。ポアソン過程とは、電話が鳴るタイミングなどのランダムに発生するものごとの時間と確率を表す基本的な考え方であり、この過程から、ある患者においてイベントがある時間におこる確率  $P$  をイベントの平均発生回数  $\alpha$  を用いて表した。次に、この  $\alpha$  は、各臨床因子  $X$  とそれぞれに対する係数  $\beta$  の集合の一次式で表し  $\alpha = \beta X + C$  と仮定した。患者集団を  $D$  としそれぞれのイベントが起こることが成り立つ同時確率  $L(D)$  をとり、これが最大になる様な  $\beta$  および  $C$  が、実データを反映する最適値であり、勾配法といわれるアルゴリズムを用いて、異なる初期値を設定して計算を複数回繰り返すことで最適値を推定した (図 2)。この際、402 個の臨床因子から、正則化法を用いることで数式への寄



属性	最大値	係数の値	グラフ	属性	最大値	係数の値	グラフ	属性	最大値	係数の値	グラフ	属性	最大値	係数の値	グラフ	属性	最大値	係数の値	グラフ					
年齢	93.0	-0.578	↓	性別	1.0	-0.196	↓	AS	1.0	0.936	↑	心機能	1.5	-0.951	↓	腎機能	5.0	-2.856	↓	肝機能	2.0	2.478	↑	
基礎心疾患	1.0	-4.455	↓	心機能	1.0	4.241	↑	MS	1.0	5.126	↑	腎機能	1.0	0.868	↑	肝機能	1.0	1.542	↑	肝機能	1.0	5.342	↑	
DCM	1.0	-4.471	↓	心機能	1.0	-3.224	↓	心機能	18.0	-3.104	↓	腎機能	80.0	1.276	↑	肝機能	0.5	5.342	↑	肝機能	1.0	2.224	↑	
dHCM	1.0	2.409	↑	心機能	1.0	-2.286	↓	心機能	20.0	0.646	↑	腎機能	1.5	3.387	↑	肝機能	1.0	4.161	↑	肝機能	1.0	-2.224	↓	
HHD	1.0	-1.044	↓	心機能	1.0	2.521	↑	心機能	4.3	1.574	↑	腎機能	1.5	2.899	↑	肝機能	1.0	-2.632	↓	肝機能	1.0	2.496	↑	
HCM	1.0	-1.493	↓	心機能	1.0	-2.995	↓	心機能	9.7	3.877	↑	腎機能	1.0	-1.546	↓	肝機能	1.0	2.496	↑	肝機能	1.0	-1.886	↓	
弁膜症	1.0	7.361	↑	心機能	1.0	1.881	↑	心機能	6.3	4.170	↑	腎機能	1000.0	0.230	↑	肝機能	0.5	-2.632	↓	肝機能	1.0	-1.149	↓	
その他	1.0	3.789	↑	心機能	1.0	4.092	↑	心機能	136.0	-1.159	↓	腎機能	125.0	3.462	↑	肝機能	1.0	4.996	↑	肝機能	1.0	1.507	↑	
弁膜症+ICM	1.0	0.445	↑	心機能	1.0	0.976	↑	心機能	3.0	0.519	↑	腎機能	0.5	2.399	↑	肝機能	1.0	-1.149	↓	肝機能	1.0	4.996	↑	
心機能	1.0	-1.627	↓	心機能	1.0	-2.455	↓	心機能	477.0	2.252	↑	腎機能	1.5	0.323	↑	肝機能	1.0	1.507	↑	肝機能	1.0	6.146	↑	
腎機能	1.0	1.968	↑	心機能	1.0	-4.455	↓	心機能	432.0	0.772	↑	腎機能	1.5	0.164	↑	肝機能	1.3	1.507	↑	肝機能	1.0	2.557	↑	
肝機能	1.0	-1.886	↓	心機能	1.0	-2.419	↓	心機能	18.0	0.643	↑	腎機能	0.5	0.689	↑	肝機能	4.0	6.146	↑	肝機能	1.0	2.557	↑	
心機能	1.0	3.544	↑	心機能	1.0	-0.825	↓	心機能	18.0	0.643	↑	腎機能	0.5	-1.312	↓	肝機能	2.3	2.557	↑	肝機能	1.0	6.599	↑	
腎機能	1.0	1.172	↑	心機能	1.0	5.661	↑	心機能	75.0	-6.889	↓	腎機能	2.8	-4.238	↓	肝機能	0.3	6.599	↑	肝機能	1.0	4.443	↑	
肝機能	1.0	3.318	↑	心機能	1.0	3.159	↑	心機能	4.0	3.091	↑	腎機能	7.0	-0.233	↓	肝機能	1.0	4.443	↑	肝機能	1.0	6.986	↑	
心機能	1.0	-1.547	↓	心機能	1.0	-3.880	↓	心機能	4.0	-0.457	↓	腎機能	1.0	-0.253	↓	肝機能	3.0	6.986	↑	肝機能	1.0	-0.852	↓	
腎機能	1.0	-4.070	↓	心機能	1.0	-5.514	↓	心機能	66.0	0.456	↑	腎機能	0.3	2.875	↑	肝機能	10.0	-0.852	↓	肝機能	1.0	7.944	↑	
肝機能	1.0	-2.808	↓	心機能	1.0	-2.491	↓	心機能	1.0	-1.421	↓	腎機能	1.0	0.562	↑	肝機能	0.5	7.944	↑	肝機能	1.0	1.792	↑	
心機能	1.0	-0.271	↑	心機能	1.0	2.126	↑	心機能	230.0	0.980	↑	腎機能	24000.0	5.469	↑	肝機能	1.0	1.792	↑	肝機能	1.0	5.476	↑	
腎機能	1.0	-3.122	↓	心機能	1.0	0.228	↑	心機能	85.0	5.962	↑	腎機能	1.0	-2.655	↓	肝機能	1.0	5.476	↑	肝機能	1.0	1.977	↑	
肝機能	1.0	1.114	↑	心機能	1.0	3.310	↑	心機能	0.8	4.992	↑	腎機能	4.5	0.408	↑	肝機能	0.3	1.977	↑	肝機能	1.0	1.493	↑	
心機能	1.0	2.375	↑	心機能	1.0	3.993	↑	心機能	0.5	9.004	↑	腎機能	1.3	7.510	↑	肝機能	1.0	1.493	↑	肝機能	1.0	0.784	↑	
腎機能	1.0	4.390	↑	心機能	1.0	4.390	↑	心機能	0.1	-4.237	↓	腎機能	666.7	6.175	↑	肝機能	1.0	0.784	↑	肝機能	1.0	7.384	↑	
肝機能	1.0	2.713	↑	心機能	1.0	1.599	↑	心機能	1.0	1.981	↑	腎機能	4.0	4.492	↑	肝機能	0.8	7.384	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	2.475	↑	心機能	1.0	-1.137	↓	心機能	1.0	4.657	↑	腎機能	1.0	-0.163	↓	肝機能	0.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-2.750	↓	心機能	1.0	-3.858	↓	心機能	1.0	2.898	↑	腎機能	2.0	1.443	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	1.553	↑	心機能	1.0	772.0	-2.456	↓	心機能	4.0	-0.299	↓	腎機能	0.5	5.866	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑
心機能	1.0	-3.422	↓	心機能	1.0	-1.619	↓	心機能	1.0	-5.054	↓	腎機能	1.0	2.784	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-0.867	↑	心機能	26300.0	-1.619	↓	心機能	1.0	3.524	↑	腎機能	0.5	6.022	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	2.704	↑	心機能	6.7	-1.697	↓	心機能	1.0	1.516	↑	腎機能	1.0	-0.931	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	2.947	↑	心機能	789.0	2.740	↑	心機能	1.3	4.524	↑	腎機能	0.7	6.125	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-3.367	↓	心機能	653.0	1.359	↑	心機能	1.0	4.018	↑	腎機能	1.5	3.392	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	200.0	0.447	↑	心機能	24.5	-2.160	↓	心機能	1.5	2.480	↑	腎機能	1.3	-3.123	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	88.0	-3.346	↓	心機能	421.1	-0.162	↓	心機能	1.0	4.061	↑	腎機能	27.0	-0.730	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	6.263	↑	心機能	477.0	1.729	↑	心機能	1.0	6.966	↑	腎機能	1.5	-0.861	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	5.819	↑	心機能	12.6	-1.623	↓	心機能	1.0	3.344	↑	腎機能	2.0	2.095	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	0.224	↑	心機能	23500.0	5.780	↑	心機能	0.7	3.606	↑	腎機能	1.5	1.723	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-3.961	↓	心機能	58.6	-0.270	↓	心機能	1.0	0.463	↑	腎機能	0.7	-1.878	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	-3.216	↓	心機能	5.3	-1.356	↓	心機能	0.5	-0.330	↓	腎機能	0.3	6.227	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	-0.745	↑	心機能	575.0	6.585	↑	心機能	2.0	3.333	↑	腎機能	2.0	-0.361	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-5.431	↓	心機能	511.0	3.184	↑	心機能	1.0	6.876	↑	腎機能	1.0	0.641	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	2.702	↑	心機能	8.5	0.345	↑	心機能	2.0	0.864	↑	腎機能	4.0	0.652	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	-0.404	↓	心機能	16.4	6.567	↑	心機能	2.0	-1.589	↓	腎機能	1.0	1.717	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	3.116	↑	心機能	17.2	8.108	↑	心機能	1.0	0.161	↑	腎機能	0.3	5.069	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	1.177	↑	心機能	3832.6	4.770	↑	心機能	2.0	-2.554	↓	腎機能	0.5	0.270	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	1.1818	↑	心機能	106.0	-1.205	↓	心機能	1.0	2.551	↑	腎機能	1.0	3.291	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-2.537	↓	心機能	95.0	-3.233	↓	心機能	2.0	3.197	↑	腎機能	0.5	5.224	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	5.039	↑	心機能	81.0	5.205	↑	心機能	0.3	0.267	↑	腎機能	1.0	-0.873	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	-2.537	↓	心機能	21.0	3.576	↑	心機能	0.3	0.267	↑	腎機能	1.0	-1.160	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	1.983	↑	心機能	20.0	2.210	↑	心機能	1.5	-7.143	↓	腎機能	1.3	-0.150	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	-3.031	↓	心機能	21.0	3.576	↑	心機能	1.0	-0.777	↓	腎機能	1.0	4.355	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	3.098	↑	心機能	98.0	-0.747	↓	心機能	1.5	9.352	↑	腎機能	1.0	0.404	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	-2.150	↓	心機能	259.0	-1.760	↓	心機能	0.5	-0.148	↓	腎機能	0.8	-0.276	↓	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
肝機能	1.0	5.156	↑	心機能	152.0	-2.120	↓	心機能	60.0	-2.561	↓	腎機能	0.8	3.085	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
心機能	1.0	8.603	↑	心機能	4.0	-2.910	↓	心機能	1.5	3.408	↑	腎機能	2.0	0.693	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	肝機能	1.0	0.000	↑	
腎機能	1.0	3.804	↑	心機能	0.344																			

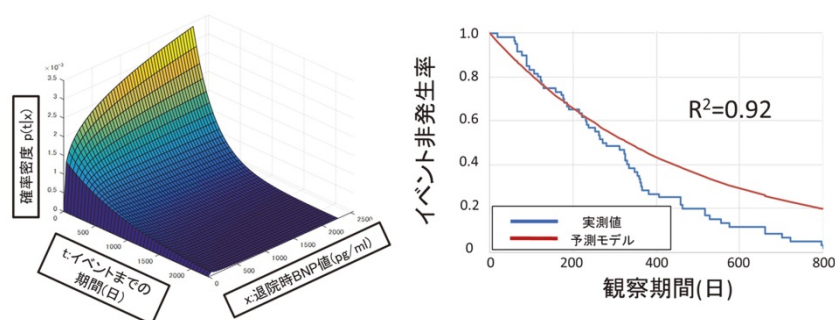


図4 CHF患者における退院時BNPを用いた予後予測モデルの検討(文献<sup>5)</sup>より改変引用)

(左図)CHF患者における退院時血中BNP値と心血管イベント発生確率の関係モデル  
(右図)カプランマイヤー曲線による予測モデルと実測値の心血管イベント発生の比較

悪化することで心不全に起因する死亡や再入院などの転帰が悪化する傾向にあることが知られている。しかしその成果は大規模な集団を観察することで得られた平均の医学・医療からの提案であり、それぞれに異なった基礎疾患、重症度、治療、合併症及び社会背景を有する患者ひとりひとりに対しては必ずしも適用できず、個別医療(tailor-made medicine)やより高度な精密医療(precision medicine)を保証しない。

一方、他の自然科学研究の分野では「第4のパラダイム」という研究手法が提唱されている。これは第1に、研究手法が事象の観察による経験記述にはじまり、第2に微分・積分を用い数学的に解析する理論構築的な研究が進み、これらのデータ解析は仮説主導の統計的手法で行われる。第3には20世紀になりコンピュータによる科学手法、つまりコンピュータによる演算で多次元方程式を解きシミュレーションを行うようになった。近年ではこれに次ぐ第4のパラダイムとして、いわゆるビッグデータ解析があり、膨大なデータを網羅的に収集、データマイニングや機械学習といったデータ主導の手法を使用した解析を行うことでデータ探索から事象を見出す時代となってきている。

医療・医学においてはこのような取り組みはまだ初期段階である<sup>4)</sup>。自然科学の一分野である生物学は、数理的構造をその学問の中に内在しているが、生物学の応用学である臨床医学は、これまで数理的に扱われてこなかった。また、臨床医学・実臨床の場で多くの臨床因子をいかに扱うかは、医師・医療関係者の経験に裏打ちされたある一定の思考・問題解決パターンがあるものの、数理的構造とは無関係な医療関係者の裁量や学会の定めるガイドラインに任されているのが現状である。

一方、医師の経験則や生理学・生化学など基礎医学から生み出されてきた臨床因子は、臨床における患者の状態を記述するものとして洗練されてきたものであり、その意義は極めて深い。その

ような臨床因子で記述される臨床医学には、病態・治療(Xi)と予後(Y)の間に普遍的な数理的構造が存在し $Y=f(Xi)$ を用いて表せられる可能性が考えられる。そこで、我々はCHFによる心血管イベントの発生を数学的に記述・予測する数理モデルの作成を試みたわけである。このような予測モデルが開発できれば事前に臨床因子を用いて結果を予測することができるだけでなく、患者の心血管イベント発症までの日数を延ばすために個別的に様々な治療法を最適化することができると考えられるため、precision medicine(精密医療)を提案する可能性がある。さらに現在、これらの数式の妥当性と有用性を検討するべく多施設共同で前向きに観察試験を行っている。

また、我々は他にも慢性心不全患者における退院時BNP値と退院後心血管イベント発症確率の関係を、BNPの産生・消費過程及び心機能悪化度を加味した数式モデルを作成し、前向き登録した患者群の再入院発生率と、この数式から推定される再入院発生率を比較し相関を示している<sup>5)</sup>(図4)。今後は、より大規模かつ普遍的な応用の可能性を目指して、心不全の一次予防を目的としたような健康人コホートや電子カルテデータ、臨床レジストリなどのビッグデータを用い、データマイニングや機械学習といったデータ主導の手法を使用した解析を行うことで、心不全や虚血性心疾患などの発症を予測するモデルの開発も望まれるであろう。

#### 計算科学と循環制御学

今回我々は、CHFにおいて心血管イベントの発生と個人の臨床因子との関係を予後予測モデルで定式化することに成功した。このような多数のデータ収集とコンピュータによる解析を行うことにより、心血管疾患の管理におけるビッグデータの活用が進み、予後に強く影響を与える因子を特定することにより各個人の病態の違いに応じた精密医療の実施が可能となっていくかもしれない。しかしながらその成果は、基礎研究におい

てその妥当性が精査されなくてはいけない。その精査に用いるときに特に重要な学問は、分子生物学や遺伝子学ではない。というのは、臨床的にフェノタイプはやはり、実臨床で観察可能なパラメータである必要がある。その観点では、今後は、薬理学、生理学などの循環制御学が特に重要になるものと考えられる。大きな新しい医学の芽生えの中で循環制御学は、次のステップを歩むことが期待されている。

## 文 献

- 1) Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, et al: A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest* 2007; 117: 2812-24.
- 2) Yoshida A, Asakura M, Asanuma H, et al: Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study. *Hypertens Res* 2013; 36: 450-6.
- 3) Kitakaze M: Using basic and clinical research in cardiology to achieve personalized medicine: is it a maze or math? *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 946-8.
- 4) Rumsfeld JS, Joynt KE, Maddox TM: Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 350-9.
- 5) Fukuda H, Suwa H, Nakano A, et al: Non-linear equation using plasma brain natriuretic peptide levels to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure. *Sci Rep* 2016; 15: 37073.



**特 集**

第 38 回総会特別講演

## 循環制御の基礎と臨床 —LVAD から心リモデリングまで

堀 正 二\*

### Destination therapy としての左室補助循環 (LVAD)

重症心不全に対する究極の循環制御治療は心臓移植であるが、ドナー不足、レシピエント要件など極めて制約が多い。本邦でも、2010 年に脳死移植法案が改正されて以降、年間約 50 例の心臓移植治療が実施されているが、心臓移植の待機患者は 600 名を超えており、平均待機期間も 3 年以上に及び一般治療として普及は困難な状況にある。一方、植込み型左室補助循環装置 (LVAD) は、ポンプの技術開発、材質改良、電源の小型化などの改良により耐久性・生体適合性が向上し、わが国でも心臓移植への一時的使用 (BTT: bridge to transplantation) から恒久使用 (destination therapy) へのシフトが検討されている。植込み型 LVAD は

体外式 VAD に比し、耐久性にすぐれ、数年の使用にも耐えうる性能をもつものが提供されるようになった。当初、拍動流型 LVAD が開発されたが、ポンプ自体が大きく体格の小さい日本人や女性には植込みが困難なケースも少なからずみられた。近年、第 2 世代の LVAD が開発され、いずれも小型化され、植込みが極めて容易になったが、これはポンプ構造が拍動流型から連続流型に変化したことによる。2011 年から、本邦でも 2 機種 (EVAHEART, DuraHeart) が保険適用され、2013 年には HeartMate II、2014 年には Jarvik 2000 が使用できるようになった (図 1)。

拍動流型 VAD と連続流型 VAD を比較した HeartMate II 試験で、総合的に連続流型ポンプの方が優れていることが示された<sup>1)</sup>。しかし、連続流型ポンプに特有の有害事象が発生しやすいことがわ

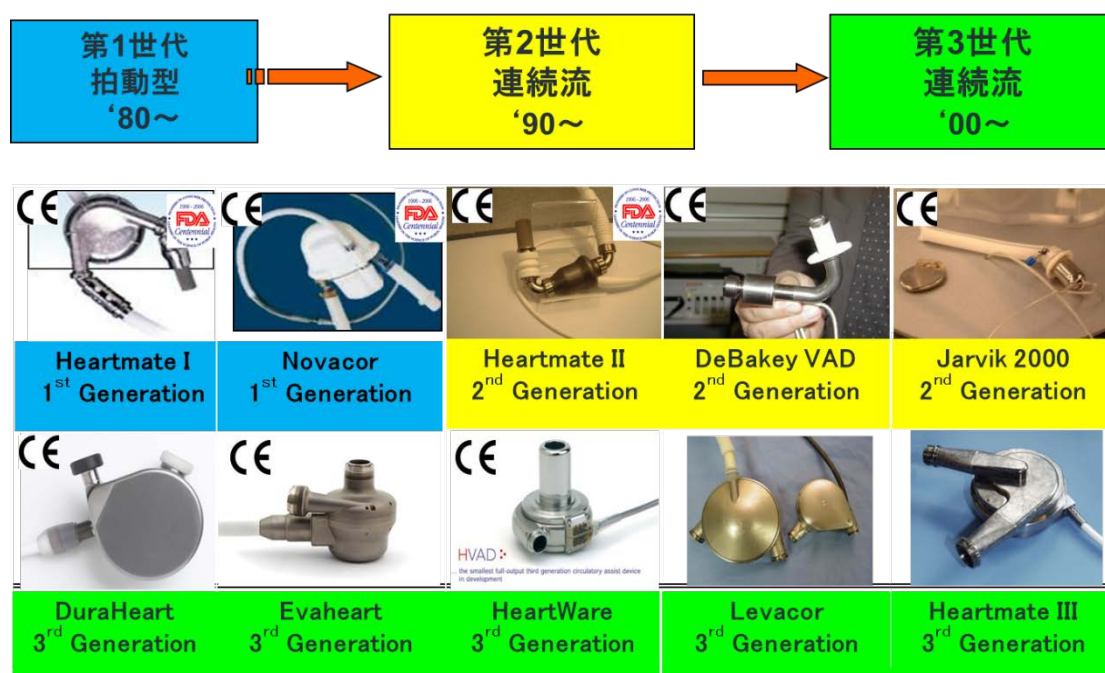


図 1 植込み型左心補助人工心臓開発の流れ

\*大阪国際がんセンター

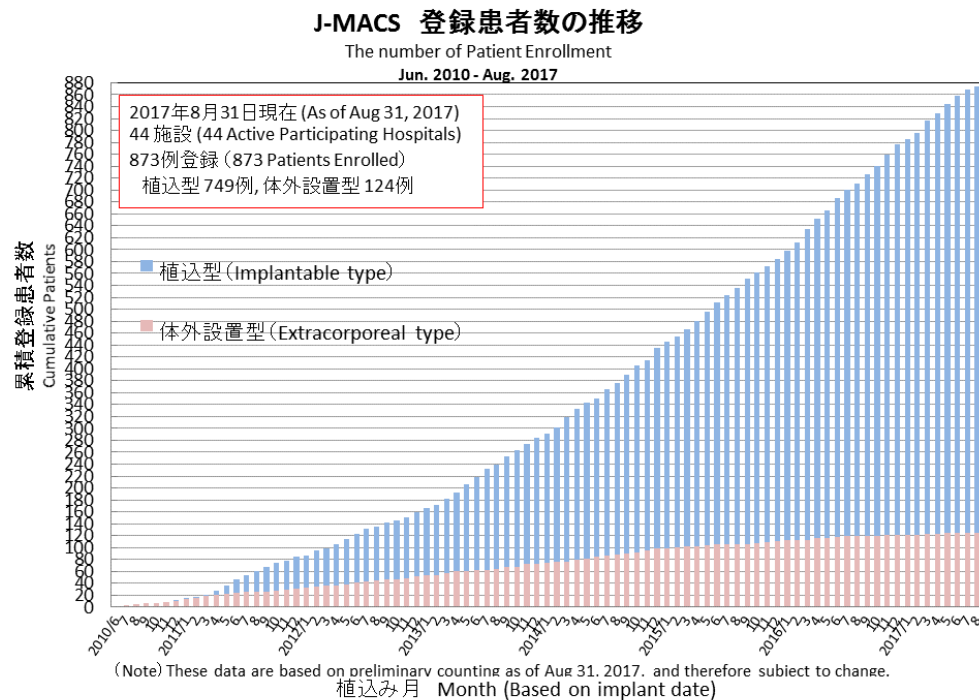


図2 J-MACS 登録患者数の推移

(日本胸部外科学会 web site 「【J-MACS】 J-MACS Statistical Report 最新版」

<http://www.jpats.org/modules/bulletin02/index.php?page=article&storyid=161> より許可を得て引用)

かってきた。これは、①装置内血栓の増加、② angiodysplasia (AV malformation) や von Willebrand syndrome による大出血の増加である。装置内血栓は、連続流型ポンプの普及が始まった 2010 年以降増加が報告されるようになった<sup>2)</sup>。これまで拍動流ポンプには、血栓予防に抗血小板薬のみの投与であったが、連続流型ポンプになり、VKA (ワルファリン) が追加されることになった。連続流は一方で血管内皮に生理的 shear stress が欠如することで、血管の dysplasia が生じ、脆弱な血管形成により大出血の原因となることが知られるようになった。また、von Willebrand 因子の multimerization が阻害され、凝集力の低下が惹起されることもわかってきた。

本邦でも 2010 年から LVAD の登録調査が開始され、海外の InterMACS と同様に、J-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が立ち上がった。現在約 800 例が登録されている (図 2)。J-MACS 運営委員会と独立し、PMDA と共に有害事象判定委員会が設置されている。とくに、装置の不具合の他、神経機能障害、感染、大出血は InterMACS と同様に症例検討が行われ、LVAD 植込みとの関連について判定が行われている。装置の不具合については、VAD の機種ごとに不具合の内容や頻度は異なるが、外部コントロールの不具合、外部バッテリー

はずれ、ポンプ制御部の故障やケーブル断線、装置内血栓によるモータ過負荷など死亡に直接つながる不具合は少ないが、報告される不具合事象は約 600 件にのぼる。また、2015 年までに報告された主な感染は 292 件、神経機能障害は 200 件、大量出血は 126 件である。LVAD 植込み後死亡した症例は 13 件あるが、神経機能障害 (脳梗塞、頭蓋内出血) が死亡につながった症例は 8 例あり、とくに何度も頭蓋内出血を起こし、昏睡から死亡に至るケースが多い。右心不全が死因となった 3 例、感染症 (敗血症) が死因となったケースは 2 例みられた。したがって、感染症や頭蓋内出血以外の大出血が死因となった症例は少なく、脳梗塞と頭蓋内出血が死因につながったケースが多いことが判明した。したがって、血栓のコントロール (抗血小板薬、ワルファリン) が重要であり、LVAD 植込み患者の予後は術後の血栓コントロールが最大の鍵になるものと考えられた。とくにワルファリンによる頭蓋内出血頻度には人種差 (民族差) があることがわかっており、日本人はワルファリンによる頭蓋内出血の頻度が高いことから、海外と同様のコントロールでよいか、検討の余地があるものと考えられる。

しかし、総合的にみれば、本邦の植込み型 LVAD 患者の予後は海外よりも良好であり、全般的な術後管理は決して海外に劣るものではない。今後の

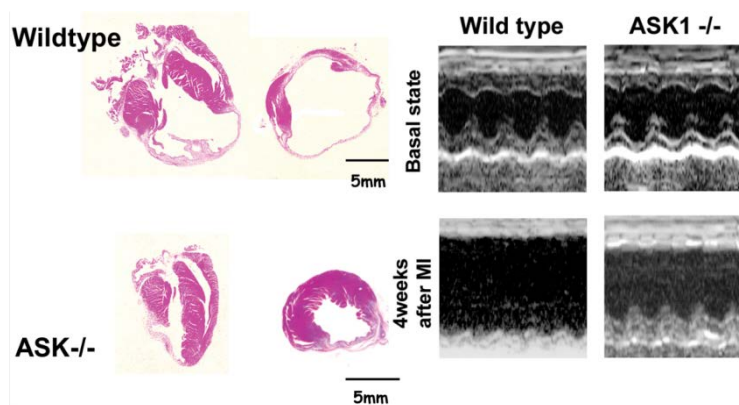


図 3 ASK1<sup>-/-</sup>における心リモデリングの抑制

Yamaguchi O, et al: Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 15883-8. より改変引用

課題は、非生理的な連続流ポンプに基づく頭蓋内出血及び脳血栓塞栓症を如何にコントロールするかが重要であろう。

### 心筋リモデリングと炎症

#### A. RAAS 刺激による心筋障害のメカニズム

心不全になると心臓は拡大することは古くから知られていたが、治療により心臓サイズが収縮（逆リモデリング）し、予後が改善することが明らかになったのは、1980年代後半の CONSENSUS、SOLVD 試験の結果による。ACE 阻害薬、ARB の効果からレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) が注目され、神経体液因子の心筋不全増悪メカニズムの解明が重要な研究対象となった。

我々は、アンジオテンシン II が、心筋において強力な ROS 産生因子であることに注目し、ROS 産生から、組織障害に至る情報伝達系の解明に取り組み、in vitro、in vivo 解析により、以下の事実を明らかにした。

(1) アンジオテンシン II、エンドセリンなど GPCR アゴニスト刺激により心筋細胞で大量の ROS が短時間に用量依存的に産生する。

(2) ROS 産生により、MAPKKK である ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase-1) からチオレドキシンが解離し、dimer が形成され、活性化される。

(3) ASK-1 の活性化により、核内転写因子 NF $\kappa$ B が活性化され、心筋アポトーシスが促進される。

(4) ASK-1 ノックアウトマウスにおいて、圧負荷、虚血負荷による心リモデリング・アポトーシスが抑制される (図 3)。

(5) 心不全マウス (BIO TO-2) における ASK1 変異体 (ASKDN (KR)) 遺伝子導入により心不全進展が抑制される。

(6) 食塩負荷心不全 Dahl ラットにおいて ARB 投与により心筋の炎症、線維化反応が抑制される。

以上の解析結果から、RAAS が ROS-ASK1-NF $\kappa$ B-炎症・アポトーシスの情報伝達経路により、心筋不全が促進されることが明らかになった。

#### B. ミトコンドリア・オートファジーによる慢性炎症とモデリング

ミトコンドリアは真核細胞でエネルギー (ATP) 産生に極めて重要であるが、本来、細胞固有のオルガネラではなく好気性細菌由来の細胞内部共生物であることが知られている。したがってミトコンドリア DNA は細胞核内の DNA とは異なり、その塩基配列は細胞 DNA と近似しており非メチル化 CpG モチーフを含むことが特徴である。ミトコンドリアはミトコンドリア DNA の情報により分裂や癒合を繰り返しており、きわめてダイナミックな動態を呈することがわかっている。ミトコンドリアの分解はオートファジーによりオートファゴソームが形成され、リソソームと結合して DNA 分解酵素 (DNaseII) により DNA が分解され、蛋白質分解酵素や水解酵素によりオートリソソーム内で内容物が分解されることが明らかにされた。一方で、心不全における心筋内で DNaseII 発現量が低下しミトコンドリア DNA が蓄積されることが報告されている。

DNaseII ノックアウトマウスでは、圧負荷により心拡大、心不全が惹起され、心筋炎症反応が著明に認められるが、ODN (oligodinucleotide) により、TLR9 (toll like receptor 9) を阻害すると炎症反応は抑制され、心不全の発症も抑制された。すなわち、ミトコンドリアは変性をうけるとオートファジーにより分解が行われるが、完全に分解されなかったミトコンドリア DNA は、TLR9 を介して転写因子を活性化し、炎症反応を惹起するものと考えられた<sup>3)</sup>。TLR9 を阻害する ODN2088 を投与すると圧負荷により惹起された心不全マウスの生存が改善することから、TLR 阻害薬の抗心不全効果が期待される。

前述の RAAS 刺激による ROS-ASK1-NF $\kappa$ B-炎



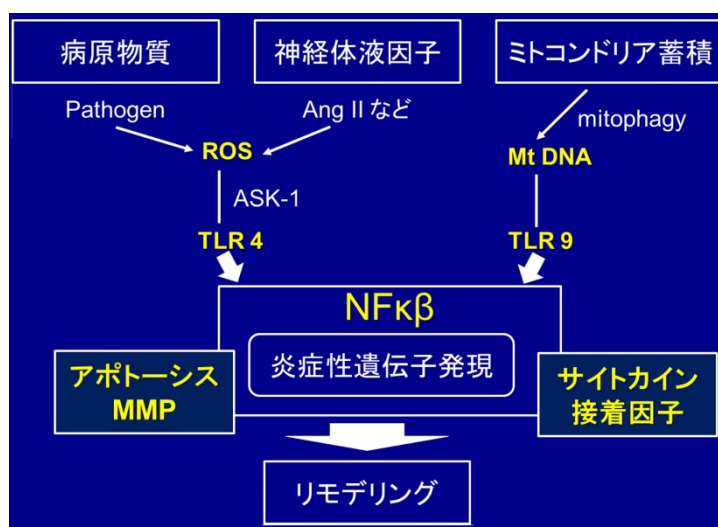


図4 慢性炎症とリモデリング

症の情報伝達経路は、細菌感染によるLPS-TLR4-ROS-NF $\kappa$ B-炎症と共通した経路を有していることから、ミトコンドリア・オートファジー-TLR9-炎症の経路も含めて、心筋障害・リモデリングと慢性炎症のメカニズムには、細菌感染に関する細胞防御機転として備わった遺伝子機構が関与している可能性が示唆された(図4)。

#### 文 献

- 1) Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med 2009; 361: 2241-51.
- 2) Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, et al: Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. N Engl J Med 2014; 370: 33-40.
- 3) Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, et al: Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. Nature 2012; 485: 251-5.

**特集**

第 38 回総会シンポジウム 3「交感神経と循環制御」

# 1. 脳内レニン・アンジオテンシン系による循環調節 —脳内レニンの役割—

篠原 啓 介\*

高血圧、心不全の主たる病態として交感神経活性化があらためて重要視されている。脳は末梢からの神経体液因子の入力を受け、その情報を脳内で統合・調節し交感神経活動を規定することにより、末梢臓器に作用し循環調節を行っている。レニン・アンジオテンシン系 (RAS) は脳内にも存在し、末梢の RAS 同様にアンジオテンシン II とその受容体である AT1 受容体が大きな役割を担っている。RAS の下流として起こる脳内 AT1 受容体活性化による活性酸素種の増加、また脳における活性酸素種の増加と一酸化窒素の活性低下が交感神経活性化の機序に重要であることが示されてきた<sup>1-3)</sup>。一方で、RAS の最上流、律速酵素であるレニンの脳内における役割は未だ不明な点が多く、脳内レニンによる脳内 RAS 制御を介した循環調節については明らかになっていない。

レニンには細胞外に分泌される分泌型レニンと、新規に発見された細胞内に留まる細胞内レニンの 2 種のアイソフォームがある<sup>4,5)</sup> (図 1)。レニン遺伝子は 9 つのエクソンから成り、エクソン 1a もしくは 1b から転写が始まる。エクソン 1a から転写されてできた mRNA において、開始コドン ATG はエクソン 1a 内にあり、翻訳により生成されたプロテインはプロセッシングによりシグナルペプチドが除去された後、プロレニンあるいはレニンとして細胞外に分泌される。腎臓の傍糸球体細胞で産生されるレニンは 99%以上が分泌型レニンであり、細胞外(血中)へと分泌される。一方、脳内では主にエクソン 1b から転写が始まり、mRNA 内の開始コドンはエクソン 2 に位置するため、翻訳後のプロテインはシグナルペプチドとプロセグメントの 3 分の 1 を欠く。よって、シグナルペプチドを持たないためプロセッシングを受けず、細胞内レニンとして細胞内に留まる。脳内レニンは 90%以上がこの細胞内レニンである。細胞内レニンによる脳内 RAS 調節の役割を調べるため、我々はエクソン 1b を選択的に欠損させることで脳内細胞内レニンノックアウトマウスを

作成し、その表現型を明らかにした<sup>6,7)</sup>。

脳内で優位に発現する細胞内レニンを特異的にノックアウトすることで、脳内 RAS の律速酵素レニンの消失により脳内 RAS 活性が低下し、交感神経活動抑制を介して血圧は低下すると予想した。しかしながら、興味深いことに細胞内レニンノックアウトにより血圧上昇および交感神経活動亢進を認めた(図 2)。本来、脳内で発現の少ない分泌型レニンが、細胞内レニンノックアウト

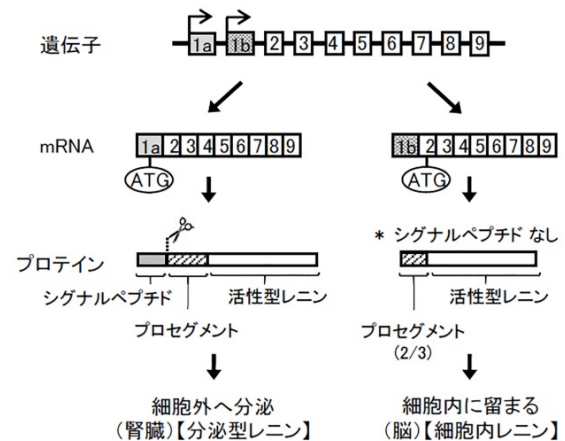


図 1 分泌型レニンと細胞内レニン (文献<sup>4)</sup>より改変引用)

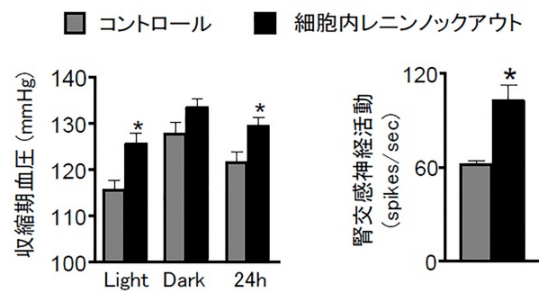


図 2 細胞内レニンノックアウトマウスは血圧上昇および交感神経活動亢進を示した (文献<sup>6)</sup>より改変引用)

\*九州大学病院循環器内科

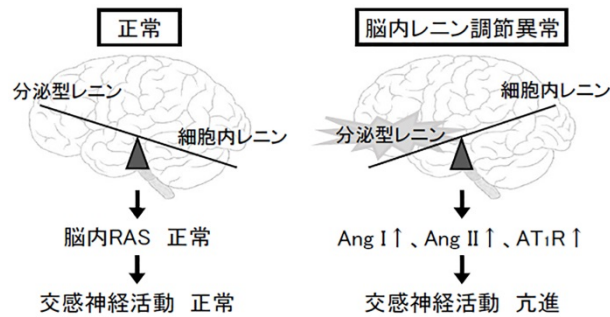


図3 脳内レニン発現調節異常(分泌型レニン増加、細胞内レニン減少)による交感神経活動亢進

トマウスにおいて循環調節をつかさどる神経核(視床下部室傍核および頭側延髄腹外側野)で増加しており、その結果レニン依存性のアンジオテンシンIおよびアンジオテンシンIIの産生増加から脳内AT1受容体活性化が起こり、交感神経活動亢進や血圧上昇に至ったことが示された(図3)。これまでの報告において、分泌型レニンの脳内過剰発現マウスが脳内RAS活性化を伴う高血圧を呈すること<sup>8~10)</sup>、DOCA-Salt負荷が脳内の分泌型レニン増加と細胞内レニン減少を引き起こし、脳内RAS活性化を伴う血圧上昇をもたらすこと<sup>11,12)</sup>が示されている。これらの報告と合わせて、新規レニンアイソフォームである細胞内レニンは、脳内において分泌型レニン発現に対して抑制的に働きアンジオテンシンIおよびIIの産生抑制をすることで、脳内RASという極めて重要な中枢性循環調節機構を制御している可能性が示唆された。

今後の課題として、高血圧や心不全などの病態モデル動物において、脳内レニンアイソフォームの発現調節異常(分泌型レニン増加および細胞内レニン減少)による脳内RAS制御機構を介した交感神経活性化が実際に生じているか、またどのようにして脳内レニンアイソフォームの発現が調節されているかを明らかにしていきたい。

## 文 献

- 1) Hirooka Y, Kishi T, Ito K, et al: Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 995-1002.
- 2) Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, et al: Reduction of nitric oxide-mediated gamma-amino butyric acid release in rostral ventrolateral medulla is involved in superoxide-induced sympathoexcitation of hypertensive rats. *Circ J* 2012; 76: 2814-21.
- 3) Shinohara K, Kishi T, Hirooka Y, et al: Circulating angiotensin II deteriorates left ventricular function

with sympathoexcitation via brain angiotensin II receptor. *Physiol Rep* 2015; 3: e12514.

- 4) Grobe JL, Xu D, Sigmund CD: An intracellular renin-angiotensin system in neurons: fact, hypothesis, or fantasy. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 187-93.
- 5) Sinn PL, Sigmund CD: Identification of three human renin mRNA isoforms from alternative tissue-specific transcriptional initiation. *Physiol Genomics* 2000; 3: 25-31.
- 6) Shinohara K, Liu X, Morgan DA, et al: Selective deletion of the brain-specific isoform of renin causes neurogenic hypertension. *Hypertension* 2016; 68: 1385-92.
- 7) Shinohara K, Nakagawa P, Gomez J, et al: Selective deletion of renin-b in the brain alters drinking and metabolism. *Hypertension* 2017; 70: 990-7.
- 8) Sakai K, Agassandian K, Morimoto S, et al: Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking. *J Clin Invest* 2007; 117(4): 1088-95.
- 9) Grobe JL, Grobe CL, Beltz TG, et al: The brain renin-angiotensin system controls divergent efferent mechanisms to regulate fluid and energy balance. *Cell Metab* 2010; 12: 431-42.
- 10) Littlejohn NK, Siel RB, Jr., Ketsawatsomkron P, et al: Hypertension in mice with transgenic activation of the brain renin-angiotensin system is vasopressin dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R818-28.
- 11) Grobe JL, Rahmouni K, Liu X, et al: Metabolic rate regulation by the renin-angiotensin system: brain vs. body. *Pflugers Arch* 2013; 465: 167-75.
- 12) Hilzendeger AM, Cassell MD, Davis DR, et al: Angiotensin type 1a receptors in the subfornical organ are required for deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 716-22.

**特集**

第 38 回総会シンポジウム 3 「交感神経と循環制御」

## 2. G 蛋白活性調節因子による心血管細胞制御

佐藤元彦\*、Abdullah Al Mamun\*、林 寿来\*

### 三量体 G 蛋白の活性調節を行う G 蛋白活性調節因子

交感神経刺激により分泌されるカテコールアミンは、アドレナリン受容体を始めとする G 蛋白共役受容体を刺激する。G 蛋白共役受容体は、三量体 G 蛋白質(以下、G 蛋白)を活性化することにより細胞内へ刺激情報を伝える<sup>1)</sup>(図 1)。すなわち、活性化した受容体は  $G\alpha$  サブユニット上の GDP を GTP へと置換することを促進し、同時に  $G\beta\gamma$  サブユニットの解離を誘発する。G 蛋白は“活性化”した状態となり、 $G\alpha$  と  $G\beta\gamma$  サブユニットはそれぞれの効果器を刺激する。G 蛋白は受容体により調節される分子スイッチと考えられてきたが、受容体以外に直接 G 蛋白活性を制御する蛋白(G 蛋白活性調節因子)が存在することが示されてきた<sup>2)</sup>(図 1)。近年、これら G 蛋白活性調節因子が病態制御に関与することが明らかになってきている<sup>3)</sup>。

### 反復性心筋虚血モデルに発現する G 蛋白活性調節因子の同定

我々は、虚血下で病態調節を行う G 蛋白活性調節因子を同定するため、ラット狭心症モデルの cDNA ライブラリーを特殊な酵母系を用いてスク

リーニングし、新規 G 蛋白活性調節因子(Activator of G protein Signaling 8: AGS8)を見いだした<sup>4)</sup>。AGS8 は虚血心筋組織で発現が上昇しており、G 蛋白( $G\beta\gamma$ )を直接結合し細胞内シグナルを制御した。

### AGS8 は低酸素誘導心筋アポトーシスに関与する

心筋細胞において、AGS8 はアポトーシスに関与することが明らかになった<sup>5)</sup>。すなわち、培養心筋細胞の AGS8 を siRNA によりノックダウンすると、低酸素により誘導される心筋アポトーシスが抑制された。また、AGS8 はチャンネル蛋白コネクシン 43(CX43)と複合体を形成し、低酸素下でその透過性を制御していた。この際、AGS8 と CX43 の複合体形成には AGS8 と G 蛋白( $G\beta\gamma$ )が結合していることが重要であった<sup>6)</sup>。AGS8 は低酸素下で CX43 を介する小分子の流出入を制御し心筋細胞死に関与していると考えられた。

### AGS8 は血管新生に関与する

AGS8 を同定した狭心症モデルの心筋組織では、側副血行路の発達が著明であった。AGS8 の血管新生における役割を検討するため、ヒト臍帯静脈内皮細胞の AGS8 を siRNA によりノックダウンし血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth

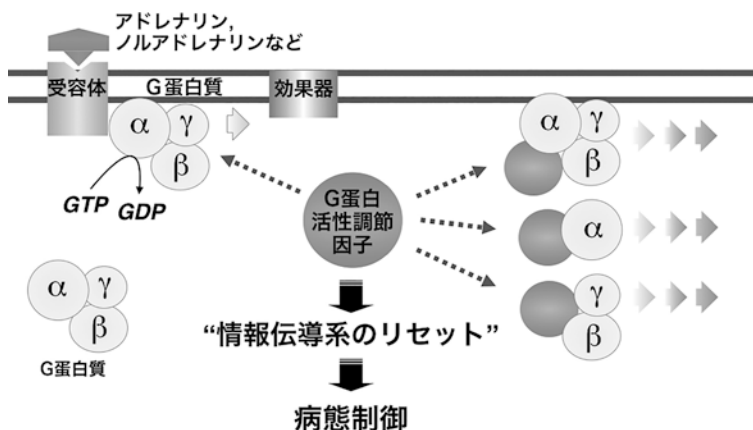


図 1 G 蛋白活性調節因子によるシグナル制御

\*愛知医科大学医学部生理学講座

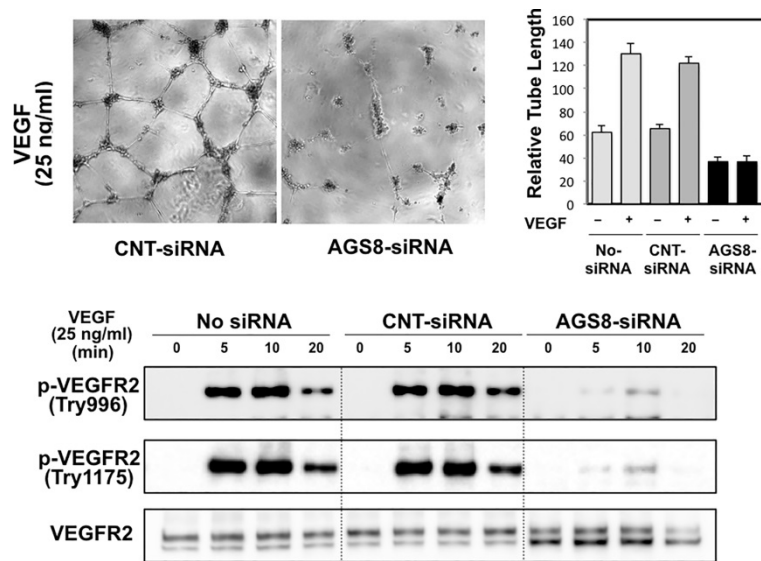


図2 AGS8はVEGFによる管腔形成、受容体自己リン酸化を制御する

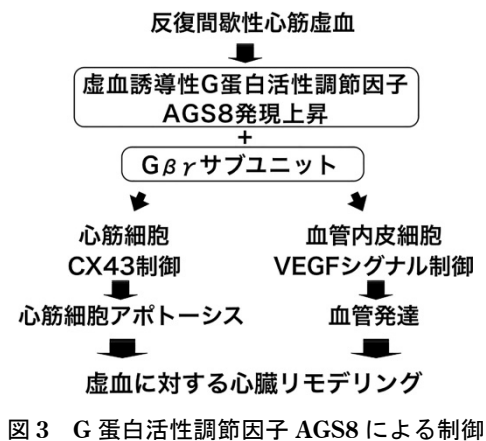


図3 G蛋白活性調節因子 AGS8による制御

factor: VEGF) に対する反応を検討した。AGS8 ノックダウンは VEGF による管腔形成、増殖、遊走を著しく抑制した<sup>7)</sup>(図2)。AGS8 は VEGF 受容体の輸送に関与し、受容体リン酸化を制御していると考えられた(図2)。AGS8 は VEGFR2 受容体と複合体を形成し、複合体形成には AGS8 が G 蛋白( $G\beta\gamma$ )を結合していることが重要であった<sup>7)</sup>。AGS8 は VEGF 受容体の活性化を制御し、血管新生に関与していると考えられた。

### G 蛋白活性調節因子が組織リモデリングに関与する可能性

以上の結果は、虚血により誘導される G 蛋白活性調節因子 AGS8 と G 蛋白( $G\beta\gamma$ )の複合体が心筋アポトーシスおよび新生血管制御に重要であること、さらに心筋組織リモデリングに関与する可能性を示した(図3)。

G 蛋白活性調節因子は、情報伝達の調節起点として機能し、従来の受容体シグナルとは異なる経

路で生体の環境適応、疾病の発症・進展に関与している可能性が考えられた。

### 文献

- 1) Birnbaumer L: Expansion of signal transduction by G proteins: The second 15 years or so: from 3 to 16  $\alpha$  subunits plus  $\beta\gamma$  dimers. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768: 772-93.
- 2) Sato M, Blumer JB, Simon V, et al: ACCESSORY PROTEINS FOR G PROTEINS: Partners in Signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46: 151-87.
- 3) Sato M: Roles of accessory proteins for heterotrimeric g-protein in the development of cardiovascular diseases. *Circ J* 2013; 77: 2455-61.
- 4) Sato M, Cismowski MJ, Toyota E, et al: Identification of a receptor-independent activator of G protein signaling (AGS8) in ischemic heart and its interaction with Gbetagamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 797-802.
- 5) Sato M, Jiao Q, Honda T, et al: Activator of G protein signaling 8 (AGS8) is required for hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes: role of  $G\beta\gamma$  and connexin 43 (CX43). *J Biol Chem* 2009; 284: 31431-40.
- 6) Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, et al: Protection of cardiomyocytes from the hypoxia-mediated injury by a peptide targeting the activator of G-protein signaling 8. *PLoS One* 2014; 9: e91980.
- 7) Hayashi H, Al Mamun A, Sakima M, et al: Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-mediated signal processing in angiogenesis. *J Cell Sci* 2016; 129: 1210-22.

**特集**

第 38 回総会シンポジウム 3「交感神経と循環制御」

### 3. 動脈圧反射機能障害に着目した収縮保持性心不全における肺うっ血急性増悪機序の解明

朔 啓 太\*<sup>1</sup>、遠 山 岳 詩\*<sup>2</sup>

#### 収縮保持性心不全における特徴的な心不全発症様式

収縮保持性心不全 (HFpEF) は心不全患者の約半数を占め<sup>1)</sup>、収縮低下型心不全 (HFrEF) と同様に予後不良であることが知られている<sup>2)</sup>。HFrEF においては、一定の有効性を示唆する薬物、非薬物治療が確立しているものの、HFpEF は、未だ有効な治療法が確立していない<sup>3)</sup>。高齢化とともに増加を続ける心不全の現状を鑑みると HFpEF の病態生理に立ち返った治療戦略の構築は急務である。

HFpEF の特徴的な心不全発症様式として、急激な血圧および左房圧の上昇から急性肺水腫に進展する (flash pulmonary edema) ことが挙げられる<sup>4)</sup>。このような短時間での心不全増悪の様式は、これまでに病態生理として知られている心室の拡張機能障害<sup>5)</sup>を中心とした左心室の構造的な問題

だけでなく、循環調節系の破綻が関与していることが示唆される。

#### 動脈圧反射の生理的役割

動脈圧反射は通常生理では血圧安定化機構であり、循環調節の根幹である。その仕組みは、頸動脈洞および大動脈弓部に存在する動脈圧受容器により血圧が感知され、中枢を介して出力された交感神経活動が心臓 (心室収縮性、心拍数) や血管 (血管抵抗、有効循環血液量) の特性を変化させることにより血圧を調節する (図 1A)。最近の我々の研究で、動脈圧反射は主に有効血管内容量を変化させることで静脈還流量の変化により血圧を制御していることが明らかとなり<sup>6)</sup> (図 1B)、急性実験による動脈圧反射機能完全欠損ラットにおいては、容量負荷に対する適切な静脈還流量

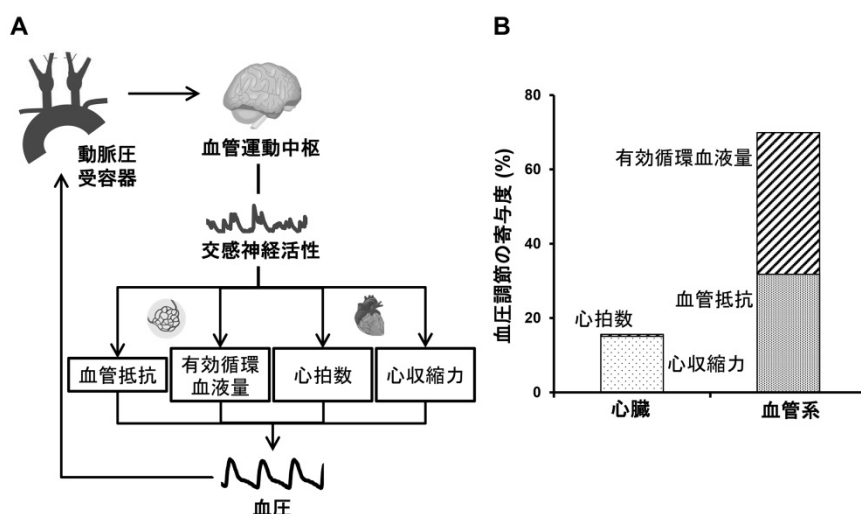


図 1

A: 動脈圧反射による血圧の負帰還制御

B: 動脈圧反射 (交感神経) を介した血圧変化におけるそれぞれの循環パラメータの寄与度。動脈圧反射 (交感神経) を介した血圧調節において有効循環血液量の調節は大きな寄与度を占める。文献<sup>5)</sup>より改変引用。

\*<sup>1</sup>九州大学循環器病未来医療研究センター循環器疾患リスク予測共同研究部門

\*<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院循環器内科学



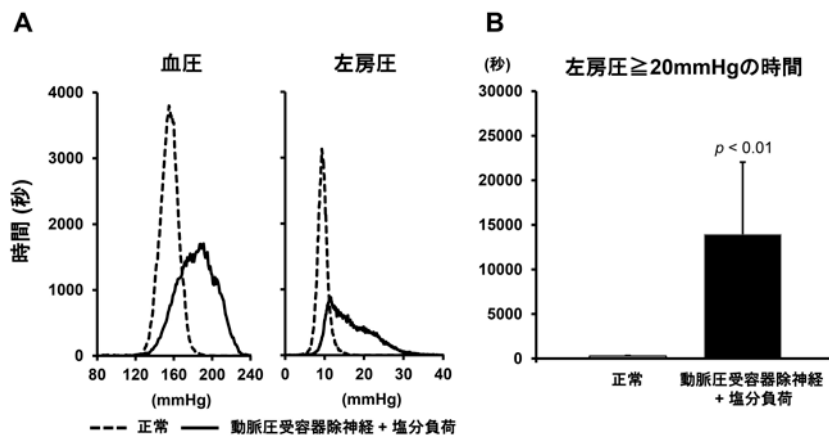


図2

- A: 動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットにおける血圧および左心房圧のヒストグラム(代表例データ)。動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットに塩分負荷を行うことで血圧のみならず、左心房圧は著明に変動する。
- B: 動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットに塩分負荷を行うことで肺水腫レベル(20 mmHg以上)の左心房圧が長時間維持される。正常、動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットともにN=5。

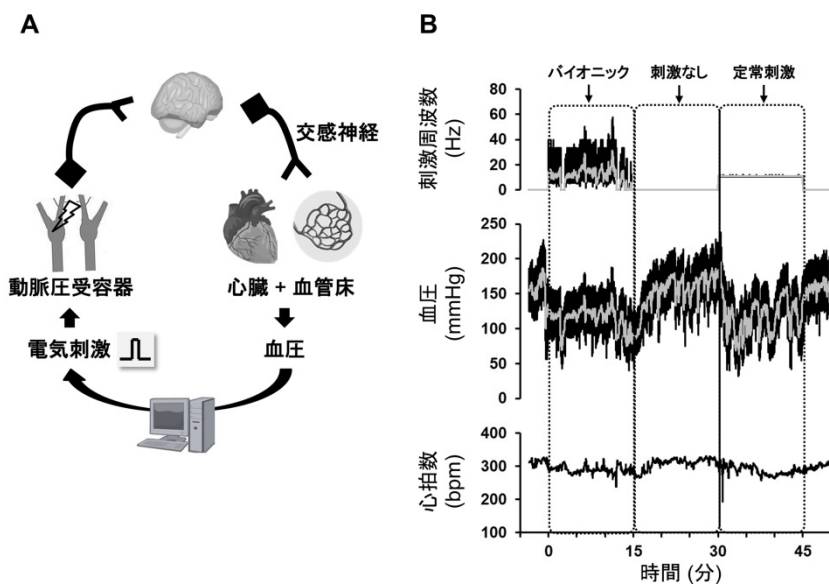


図3

- A: バイオニック動脈圧反射制御システムによる血圧制御
- B: バイオニック動脈圧反射制御システムによる動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットの血圧調整(テレメトリーにより取得)。両側動脈圧反射受容器を除神経した高血圧モデルラットに同システムを用いることで、瞬時に降圧と血圧変動の抑制が可能となる(代表例データ)。

の調節ができず、左心房圧の制御不全から肺水腫となる事が実験的に観察された<sup>7)</sup>。

### 動脈圧反射機能と左心房圧の関係

動脈圧反射が障害されると、覚醒下動物の血圧が大きく変動することはよく知られていたが<sup>8)</sup>、肺水腫の原因である左心房圧がどのように変化するかは検証されてこなかった。我々は、テレメトリーシステムを用いた持続的な血圧および左心房圧を動脈圧反射不全ラット(両側動脈圧反射

受容器除神経)において24時間測定した。その結果、動脈圧反射不全を合併した塩分負荷高血圧モデルラットにおいては、血圧のみならず、左心房圧の著明な変動を引き起こし、肺水腫閾値と考えられる高い左心房圧の時間帯が劇的に増加することが明らかとなった(図2Aおよび2B)。

動脈硬化や加齢はHFpEF患者に共通する背景であり、これらの要素は動脈圧反射受容器の感受性を低下させることも知られている。さらに、我々の検討から、左心房圧の調節には動脈圧反射が

非常に重要な役割を担っており、その不全は、日常生活範囲内の外乱による急な左房圧上昇や塩分負荷による血管内容量増加に対する耐性の低下を引き起こすことが明らかとなった。つまり、動脈圧反射不全はHFpEFにおける病態生理の一端を説明できると考えられた。

#### 動脈圧反射機能を再建する治療システムの開発

病態生理の解明は、治療につながることでその意義が高まる。近年、我々は、電子的に動脈圧反射に介入し、生理的な動脈圧反射機能を再建する「バイオニック動脈圧反射制御システム」の開発を行っている<sup>9)</sup>。本システムは動脈圧センサー、頸動脈洞刺激電極、および瞬時血圧を至適刺激周波数に変換するプログラムから構成されており、減圧神経もしくは頸動脈洞への電気刺激を調整することによって、交感神経を介して任意の血圧制御を可能にした(図3A)。動脈圧反射不全を合併した高血圧モデルラットを用いた実験では、同システムを用いることによって、有意な降圧効果とともに血圧変動が抑制され(図3B)、さらに心機能の保たれた動脈圧反射不全モデルラットの容量不耐性を改善することも可能となる<sup>7)</sup>。これらの結果から、バイオニック動脈圧反射制御システムは、生体の循環調節機構に直接介入することによって、これまでに不可能であった、HFpEFにおける心不全発症を予防できる可能性が示唆された。

#### 結 語

一過性の左房圧上昇は、心機能が低下していなくとも、動脈圧反射不全の存在により誘発することができる。動脈圧反射不全はHFpEFの病態生理に重要な役割を担っている可能性が示唆され、動脈圧反射機能を再建するバイオニック動脈圧反射制御システムは、HFpEFにおける新たな治療戦略になり得る。

**謝 辞**：本研究の遂行にあたり多大なる御支援、御指導を賜りました、砂川賢二先生、岸拓弥先生に心より感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al: Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893-900.
- 2) Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al: Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol* 2014; 113: 691-6.
- 3) Borlaug BA, Paulus WJ: Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670-9.
- 4) Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S: The transition from hypertension to heart failure. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 543-51.
- 5) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-9.
- 6) Sakamoto T, Kakino T, Sakamoto K, et al: Changes in vascular properties, not ventricular properties, predominantly contribute to baroreflex regulation of arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H49-58.
- 7) Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, et al: Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail* 2014; 20: 53-9.
- 8) Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 1973; 32: 564-76.
- 9) Hosokawa K, Ide T, Tobushi T, et al: Bionic baroreceptor corrects postural hypotension in rats with impaired baroreceptor. *Circulation* 2012; 126: 1278-85.

## 特集

第38回総会シンポジウム4「腎機能低下に伴う病態と循環制御」

# 1. 腎機能低下に伴う薬物動態の変化に応じた薬物投与設定の実際

柴田 啓 智\*<sup>1</sup>、田 上 治 美\*<sup>1</sup>、平 田 純 生\*<sup>2</sup>

薬物が患者へ投与された場合、その多くは肝臓で代謝を受けるか、腎臓により排泄されることで体内から消失する。このように、生体が薬物を消失させる過程はクリアランスとよばれている。

腎臓には、左右あわせて約200万のネフロンが存在する。そのひとつひとつで、糸球体ろ過・尿細管分泌・尿細管再吸収の過程を経て、腎クリアランスが形成されている。なかでも、糸球体ろ過の腎クリアランスに占める割合は大きい。腎機能の低下は、ネフロンの減少を伴う腎クリアランスの低下を引き起こす。このクリアランスの変化に応じて、薬物は投与量の減量が必要となる。

薬剤が腎機能の影響を受けるか否か判断するためには、3つの薬物動態パラメータが指標となる。タンパク非結合型分率・分布容積・尿中未変化体排泄率である。薬物は血中においてアルブミンに代表されるようなタンパクと可逆的に結合している。腎臓からの排泄は、タンパクと結合していない薬物が対象となるため、タンパク非結合型分率が大きいほど腎機能低下の影響を受けやすい。分布容積は薬物の体内分布の指標となる。ネフロンは血液を介して腎クリアランスを形成しているため、血液以外の臓器や脂肪組織などに分布した薬物は腎クリアランスの対象とならない。そのため、分布容積が小さい薬物は腎機能の影響を受けやすいことが知られている。尿中未変化体排泄率は全身クリアランスにおける腎クリアランスの割合と捉えることができ、尿中未変化体排泄率が大きい薬物ほど腎機能の影響を受けやすい。

薬剤が上述した条件に合致した場合、過量投与を防ぐために腎機能低下に応じた投与量の減量を考慮する必要がある。その際、患者の腎機能をより正確に評価することが求められる。患者の糸球体ろ過を最も正確に評価できる方法はイヌリンクリアランスであり、次いで蓄尿による実測クレアチニンクリアランスがあげられる。しかし、これらの検査方法は非常に煩雑でマンパワーを

要するため、Cockcroft-Gaultの式<sup>1)</sup>、もしくは日本腎臓学会より提唱された血清クレアチニン値あるいはシスタチンCよりGFRを推定するための推算式<sup>2)</sup>で代替されるのが一般的である。添付文書などでは腎機能に応じた減量基準がクレアチニンクリアランスで記載されていることが多いが、ここ数年で市場に出回った薬剤を除き、推算GFRに置き換えて投与設計することができる。また、推算式には推算誤差を起こしやすい患者群が存在することが知られている。Cockcroft-Gaultの式は、体重の増加に伴い直線的にクリアランスが増加する推算であるため、肥満患者で高めに推算されるリスクがある。日本腎臓学会より提唱された血清クレアチニン値を用いた推算式は、筋肉量が少ない高齢者では高めに推算される可能性があることに注意する必要がある。

実際に薬剤を減量する方法は、1回投与量を減量する方法と、投与間隔を延長する方法がある<sup>3)</sup>。このどちらを選択するかについては、薬物投与と薬効が最高血中濃度やトラフ値、あるいは一日総投与量のいずれと相関があるのかを考える必要がある。

以上のプロセスを経て、患者の腎機能低下に応じた薬物投与設定を行うことが薬物動態学的な観点から理想的である。しかし、このプロセスを全て理想的にたどることは決して容易ではない。薬物動態パラメータは、主に添付文書やインタビューフォームなどが入手しやすい資料となるところだが、現時点で記載方法の統一がなされておらず、必ずしも必要な情報にたどり着かない場合がある。例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるペリンドプリルエルブミン(コバシル<sup>®</sup>)の添付文書では、「健康成人にペリンドプリルエルブミン2mg、4mg、8mg、12mgを単回経口投与した場合、投与後24時間までに投与量の21~26%が未変化体、3~10%がペリンドプリラート(活性体)、12~14%がペリンドプリラートのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された」と記載

\*<sup>1</sup>済生会熊本病院薬剤部、\*<sup>2</sup>熊本大学薬学部育薬フロンティアセンター臨床薬理学分野

されている。一見、腎クリアランスの寄与は小さいように見受けられるが、活性体であるペリンドプリラートの消失半減期は57~105時間以上とされており、投与後24時間までのデータでは不十分であることを見抜く知識が必要である。事実、ペリンドプリラートは腎クリアランスの寄与が大きく、腎機能低下に応じて減量すべき薬剤である。

このように、患者の腎機能进行评估すること、あるいは腎機能に応じた投与設計を行うための薬物動態パラメータを正確に入手することには、様々な注意すべき要点が存在する。更に詳しい腎機能評価については我々の報告を参照していただきたい<sup>4)</sup>。チーム医療において、薬物動態に優れた職種は薬剤師であるため、腎機能低下に応じた有効かつ安全な薬物療法を患者に提供するた

めに、薬剤師の薬物動態に関する知識が有効活用されることに期待したい。

## 文 献

- 1) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-92.
- 3) Giusti DL, Hayton WL: Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intell Clin Pharm* 1973; 7: 382-7.
- 4) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸ら: 患者腎機能の正確な評価の理論と実践. *日本腎臓病薬物療法学会誌* 2016; 5: 3-18.

## 特集

第38回総会シンポジウム4「腎機能低下に伴う病態と循環制御」

## 2. 進行したCKDに対する治療アプローチ： 特に心血管疾患の予防・治療を中心に

守山敏樹\*

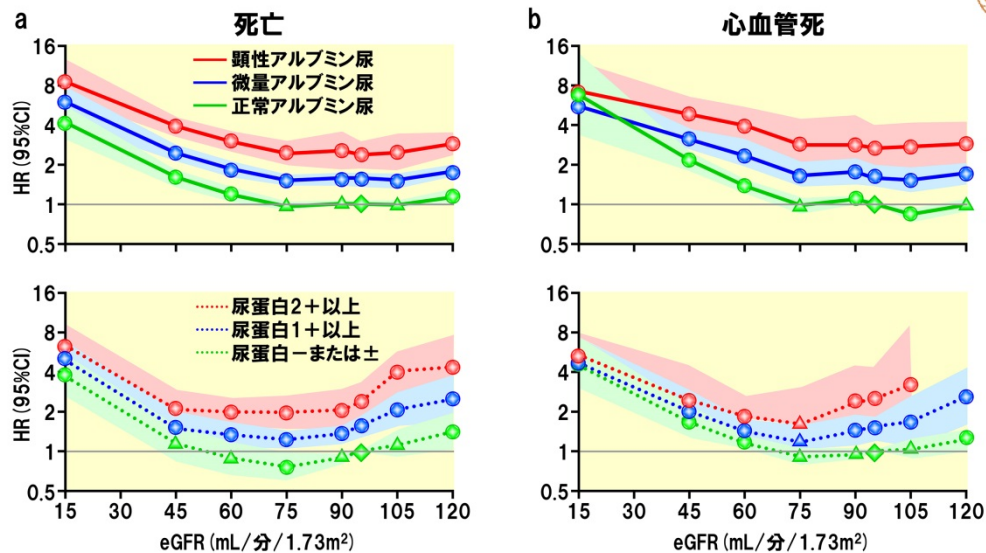
### CKDとは

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)という考え方は、これまでの狭い捉え方の腎臓病の枠を超えて、①蛋白尿の存在、②腎機能低下(GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)のいずれか一方または両者が3ヵ月以上持続することをもって定義・診断される病態の理解である。日本腎臓学会の調査によれば、我が国の成人の8人に1人となるおよそ1300万人がCKDの診断基準に該当し、CKDを有する頻度は年齢と共に上昇する。多くのCKDの背景因子として高血圧、肥満、糖尿病、脂質異常症、喫煙といった生活習慣(病)が関与する。これらの因子は心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患の危険

因子としても重要であり、またCKDという病態はそれ自身が心血管疾患の強力な危険因子であることが知られている。図1にメタアナリシスの結果を示すが、腎機能低下および、尿蛋白の存在によって全死亡及び、心血管死いずれの頻度も上昇する。このことからCKDの発症、進展、重症化予防を目指すことは、末期腎不全発症予防のみならず、心血管疾患予防にも直結し、とりもなおさず健康寿命延伸につながる事が期待される。

### 末期腎不全の現況

慢性維持透析患者は増加傾向を示し、2015年末には324,986名、平均年齢は男性67.07歳、女性69.28歳、年齢性別判別患者中65歳以上が65.1%、



a: 死亡の相対リスク b: 心血管死の相対リスク

死亡および心血管死亡の相対リスクは、腎機能の低下、または尿蛋白の増加の独立した危険因子である。また、その相対リスクは、尿蛋白が、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿(macroalbuminuria)と増加するに従って上昇する。尿蛋白は尿アルブミン/クレアチニン比で評価するが、検尿試験紙によっても同等のリスクを推定できる。さらに、その相対リスクは、GFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満より上昇し、腎機能が低下するに従って増加する。

(Matsushita, et al. Lancet 2010;375:2073-2081より引用,改変)

図1 死亡および心血管死の相対リスク(文献<sup>1)</sup>p.6 図2より許可を得て引用)



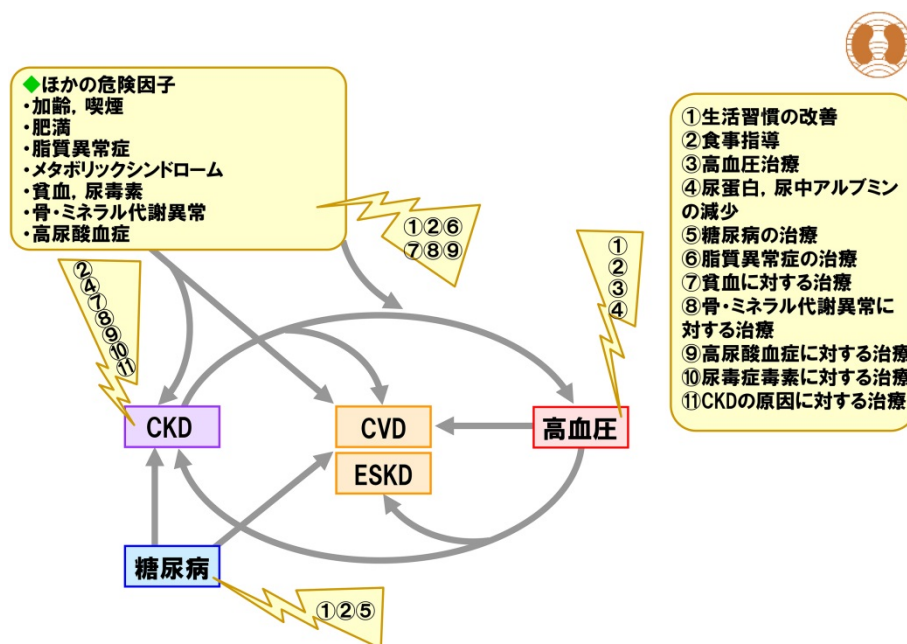


図2 CKDの2つのエンドポイント(ESKDとCVD)をめぐる病態の連鎖と治療的介入  
(文献<sup>1)</sup>p.50 図27より許可を得て引用)

75歳以上で32.02%と、高齢化が明白である。また新規導入患者では2015年中の新規導入患者36,792名(平均年齢;男性68.4歳、女性71.0歳)では65歳以上で70.0%、75歳以上36.6%、80歳以上24.4%、85歳以上10.3%と、維持透析患者との比較においても、導入患者の高齢化が顕著である。ちなみに同年の平均寿命は男性80.5歳、女性86.8歳である。また2025年には最も人口の多い団塊の世代が後期高齢者となるため、透析導入患者数抑制という観点からも、ハイリスクCKD患者への積極的な介入はきわめて重要である。

慢性維持透析導入疾患の第一位は糖尿病性腎症で43.7%(平均年齢67.3歳)、第二位は慢性糸球体腎炎で16.9%(平均年齢68.8歳)、第三位は腎硬化症で14.2%(平均年齢75.3歳)となっており、これらで全体の74.8%を占めている。

### CKD治療の考え方

#### A. 早期CKDの治療方針

言うまでもなく、糖尿病性腎症と腎硬化症による末期腎不全は生活習慣病にともなう臓器障害の帰結としての腎不全であり、その発症・進展抑制にあたっては、厳格な血糖コントロールおよび適切な降圧治療とともに併存する脂質異常症、高尿酸血症等の適切な是正が最も重要である。一方、慢性糸球体腎炎は、その発症自体は生活習慣病との関連は指摘されておらず、腎機能が保たれている段階においては、腎生検に基づく原疾患診断とそれに対する治療(副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の使用が多い)が第一義的に必要であり、進行

抑制の観点からは併存する高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症等に対する適切な治療介入も重要となる。

#### B. 進行したCKD治療の治療方針

腎障害がある程度進行すると、原疾患を問わず、腎機能低下はfinal common pathwayと呼ばれる共通の経路を介して進行すると考えられており、Aで示した原疾患に対応した治療に加えて、この共通する進行因子への治療介入が重要となる(図2)。具体的には、腎機能低下に伴う①電解質、②代謝性アシドーシス、そして、腎臓でのエリスロポエチン産生低下による③腎性貧血の治療が重要である。電解質異常においては、高K血症の積極的是正は生命予後改善に有用であることが確立している。また、カルシウム、リン代謝異常において、特に高リン血症是正も血管石灰化抑制による心血管リスク軽減、腎保護効果が明らかとなっている。代謝性アシドーシスの重曹等による積極的是正は、透析導入までの期間を延長することが示されている。ESA製剤による腎性貧血改善も、生命予後改善、心血管リスク軽減、腎保護作用が期待されている。上述した病態のうち①、②はいずれも、食事における蛋白質により改善が望めるものであり、高血圧に対する減塩等とあわせて、食事指導の重要性はここにある。すなわち、進行したCKD(ステージG3b~5)をターゲットとした治療では、有効とされる種々の薬物療法を組み合わせつつ、食事・生活指導を含めた、多職種による連携治療が重要である。その実施にあたっての指針として、「CKDステージG3b~5患者のための

腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン 2015」が刊行されておりご参照いただきたい。

## 文 献

- 1) CKD 診療ガイド 2012. 日本腎臓学会編: 東京医学社.  
<https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf>
- 2) CKD ステージ 3b-5 患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン 2015: 平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究班).  
<https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/CKDG3b-5guideline2015.pdf>

**特集**

第 38 回総会シンポジウム 4 「腎機能低下に伴う病態と循環制御」

### 3. 脳心腎・糖代謝連関における腎交感神経の役割

西 山 成\*

脳・心血管疾患と腎臓病は密接に関連し、「脳心腎連関」と呼ばれる概念が提唱されている。しかし、そのような臓器連関の臨床症状に頻繁に遭遇するものの、詳細な発症・進展メカニズムについてはほとんど明らかとなっていない。これに対し、交感神経と腎臓内レニン・アンジオテンシン系の活性化が、脳心腎連関の病態に深く関わっていることが、最近明らかとなってきている。例えば、心不全では心拍出量の低下による腎虚血のみならず、遠心性に腎交感神経が活性化されて糸球体輸入細動脈と輸出細動脈に分布する交感神経終末からカテコラミンが分泌され、腎血流の低下を招く。また、腎神経の活性化は、尿細管の $\alpha_1$ 受容体、 $\beta_2$ 受容体の活性化を介し、ナトリウム再吸収を増加させて体内へのナトリウム貯留を生じ、さらに心不全を悪化させる。

一方で、心不全ではない左室機能の低下も腎臓病の病態に関与することも分かってきた。例えば、心拍出量がまだ正常域の軽度大動脈弁閉鎖不全

モデルラットでは明らかな平均血圧の変化は認められないものの、血中ノルエピネフリンの増加によって全身性に交感神経活性が亢進していることが明らかとなった。また、腎血流は正常であったが、腎組織ノルエピネフリンや腎組織アンジオテンシン II が増加していた。この時、尿中アルブミン排泄の発症が観察され、糸球体上皮細胞であるポドサイトの障害が生じていた。糸球体上皮細胞は血中蛋白質の最終的な濾過障壁であり、ポドサイト障害は著明な蛋白尿を引き起こすことが知られている。上記ポドサイト障害に関連の深いネフリン mRNA やポドシン mRNA の発現量の減少も示されていた。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与、ならびに腎交感神経はポドサイト障害を軽減し、同時に腎臓での酸化ストレス産生を有意に抑制して、アルブミン尿の発症を抑制した。以上の結果より、慢性的な心負荷による心臓からの求心性信号を介した交感神経活性の亢進が、全身性の交感神経活性を活性化し、増大した

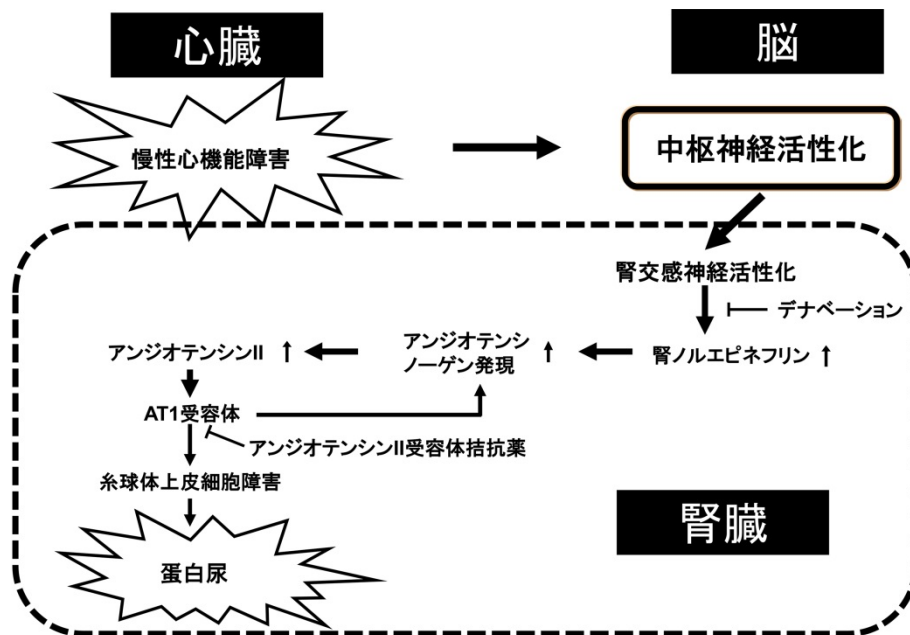


図 1 大動脈弁閉鎖不全における脳心腎連関

\*香川大学医学部薬理学

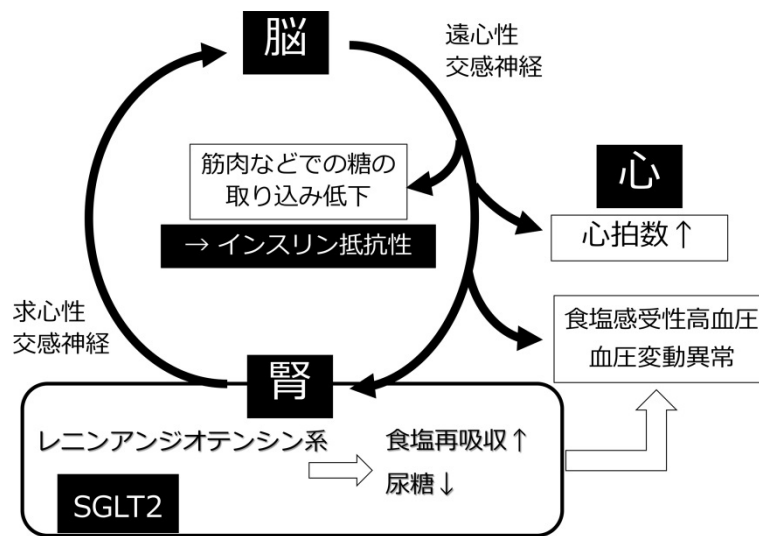


図2 脳心腎・糖代謝障害連関の概念

腎交感神経活性による腎内のノルエピネフリンの上昇、腎内レニン・アンジオテンシン系の活性化、酸化ストレスの産生を介してポドサイトの障害を生じ、それによってアルブミン尿が発症するものと考えられた。この時、腎交感神経の活性化による腎内アンジオテンシンIIの産生亢進は、腎内局所アンジオテンシノーゲンの発現上昇を伴っていた。そこで、培養ヒト近位尿細管細胞に対してノルエピネフリンを投与したところ、アンジオテンシノーゲン mRNA 発現が亢進したことから、交感神経活性化による腎内アンジオテンシンIIの増加は、アンジオテンシノーゲンの発現亢進によって生じているものと考えられた<sup>1)</sup>(図1)。

一方で我々は、交感神経の慢性的な活性化が各臓器のインスリン抵抗性を生じ、糖の取り込みを障害するのみならず、腎臓でグルコースを再吸収するトランスポーターである SGLT2 の発現亢進をもたらし、腎臓での糖の再吸収を増加させることによって糖代謝を悪化させている可能性を見出した。逆に腎交感神経を切除すると全身の交感神経活動が低下するが、筋肉などの臓器でのインスリン抵抗性が改善されて糖の取り込みが増加するのみならず、腎臓での SGLT2 の発現が減少

し、尿糖が増加して糖代謝が改善することも確認した。さらに興味深いことに、逆に SGLT2 阻害薬で SGLT2 をブロックすると、睡眠時の交感神経活動が低下することも明らかとなった。これらの知見を総合的に考えると、臓器障害と耐糖能異常が連関して糖尿病の病態に重要な役割を果たしていると考えられることから、新たな「脳心腎・糖代謝連関」という概念を提唱している<sup>2)</sup>(図2)。

以上、これらの「脳心腎・糖代謝連関」に関する研究は、糖尿病に合併する重篤な障害に対する根本的な治療法の開発につながる基盤研究であると考えている。

## 文献

- 1) Rafiq K, Noma T, Fujisawa Y, et al: Renal sympathetic denervation suppresses de novo podocyte injury and albuminuria in rats with aortic regurgitation. *Circulation* 2012; 125: 1402-13.
- 2) Rafiq K, Fujisawa Y, Sherajee SJ, et al: Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats. *Diabetologia* 2015; 58: 2885-98.

## 特集

第 38 回総会シンポジウム 5「循環制御におけるメディカルスタッフの役割」

# 1. 重症呼吸器疾患における院内チーム医療： VV-ECMO (venous-venous extracorporeal membrane oxygenation) から離脱し得たインフルエンザ肺炎による 重症 ARDS (adult respiratory distress syndrome) の一例

森井 功<sup>\*1</sup>、平田 碧子<sup>\*2</sup>、相川 幸生<sup>\*1</sup>、貴島 源一<sup>\*3</sup>  
竹内 徹<sup>\*4</sup>、由上 博喜<sup>\*5</sup>、西原 功<sup>\*6</sup>、但吉 民江<sup>\*7</sup>  
小西 ゆかり<sup>\*8</sup>、垣崎 英紀子<sup>\*8</sup>、園山 真由美<sup>\*8</sup>、斎藤 潤<sup>\*9</sup>  
坂 教加<sup>\*10</sup>、西村 岳洋<sup>\*11</sup>、林 正吾<sup>\*12</sup>、良田 都貴子<sup>\*13</sup>  
木野 昌也<sup>\*14</sup>

## はじめに

重篤な急性期疾患を管理する集中治療領域におけるチーム医療の重要性は高く、早期から生存、良好な生活機能維持、合併症回避に必要となる多岐にわたる問題点を、主たる診療科のみならず、関連する診療科、看護師、臨床検査技師、薬剤師、臨床工学士、栄養士、理学療法士などのメディカルスタッフがそれぞれの視点から患者を評価し、各職種相互がその評価を共有し診療にあたることで、病状のさらなる重症化や合併症発生を防ぎ、これにより生じる様々な危険を回避することが期待される。本院でこれを実践しえた 1 例を経験し、ここに報告する。

## 症例

30 歳代の女性で安静時呼吸困難を主訴に本院救急搬送となった。10 年の糖尿病歴があり現在インスリン治療中で、2017 年 1 月初めより悪寒を伴う発熱を認め、その数日後から安静時呼吸困難を伴うようになり近医を受診した。インフルエンザ迅速検査陽性でインフルエンザ A 型と診断され、胸部 X 線で肺炎像を認めたため本院へ救急搬送となり呼吸器内科での入院診療となった。

身長 156 cm、体重 98 kg で BMI は 40 と著明な肥満を認めた。意識は清明で、体温は 39.6 °C と上昇しており、血圧は 120/90 mmHg で、脈拍は 120/分と頻脈を認めた。呼吸数は 25/分で、酸素飽和度は 5 L/分の酸素投与下で 96% と低下していた。

肺野では両側に湿性ラ音を聴取したが、頸静脈怒張や下肢浮腫などの心不全合併を示唆する所見は認めなかった。入院時血液検査で、白血球数は 9500/ $\mu$ l、CRP は 14 mg/dl と上昇していたが、肝腎機能には異常を認めなかった。HbA1c は 7.5% で糖尿病の管理はやや不良であった。

入院後、前医でのラニナミビルに加えペラミビルを連日投与したが呼吸不全の進行を認めたため、ステロイド療法を併用しながら細菌感染併発を疑ってスルバクタム/アンピシリン、その後アジスロマイシンを追加したが、第 5 病日には PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比 (P/F 比) が 66/0.8=83 と大きく低下し ARDS (adult respiratory distress syndrome) 合併と診断した。第 6 病日には胸部 X 線はさらに悪化し (図 1)、P/F 比も 52 に低下したため、気管内挿管による人工呼吸管理を開始したが改善なく、肺損傷スコアである Murray スコアは 16 点と満点で、これより予測される死亡率は 80% 以上となるため、酸素化改善と肺庇護を目的とした VV-ECMO (venous-venous extracorporeal membrane oxygenation) 導入について循環器科並びに臨床工学科に相談があり、本院初の VV-ECMO を導入し、以後呼吸器内科と協力しながら、鎮静維持における薬物選択については麻酔科に、血糖管理については糖尿病内科に助言を求め患者管理を行った。

カニューレーションはカテーテル検査室でエコーガイドを併用して行い、大腿静脈穿刺で下大静脈から脱血、右頸静脈穿刺で右房に送血とし、開始初期は送血された血液が直接脱血される再循環

社会医療法人仙養会北摂総合病院 \*1循環器科、\*2臨床研修医、\*3呼吸器内科、\*4糖尿病内科、\*5消化器内科、\*6麻酔科  
\*7耳鼻咽喉科、\*8看護部、\*9臨床検査科、\*10薬剤科、\*11臨床工学科、\*12栄養科、\*13リハビリテーション科、\*14院長



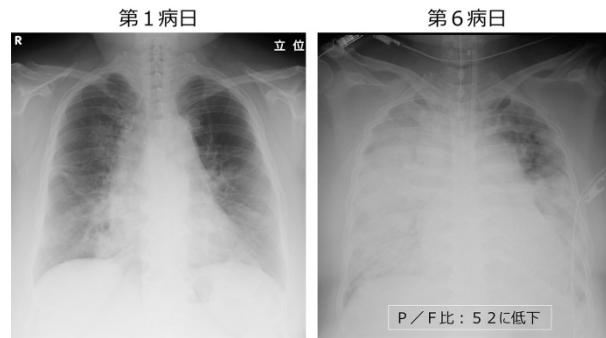


図1 胸部X線の推移：第1病日(左)および第6病日(右)

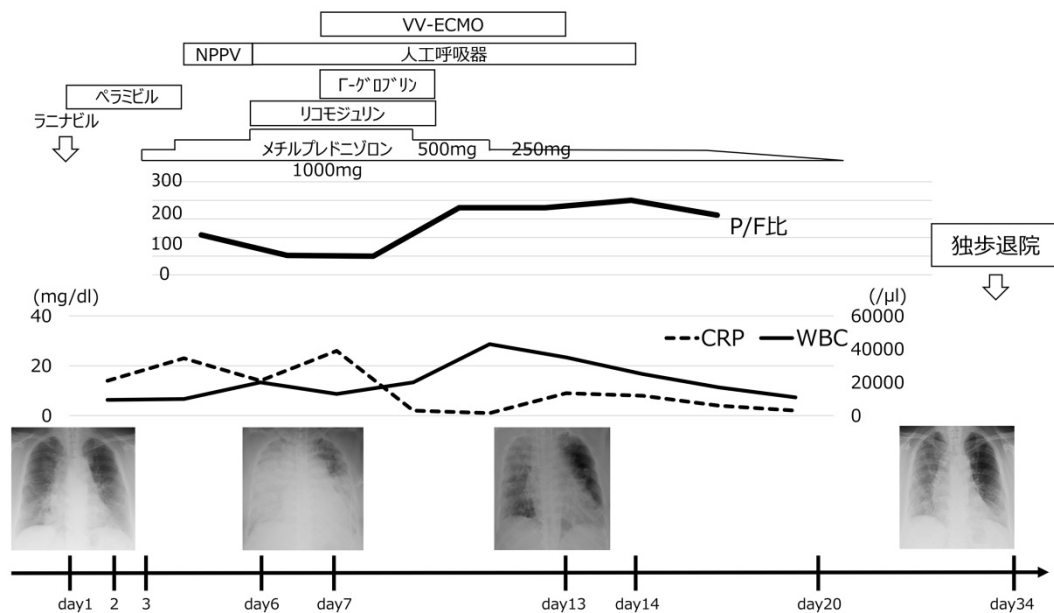


図2 治療とデータ推移の概要

や頸静脈穿刺部からの出血が問題となったが、カニューレ位置や流量の調整、刺入部縫合などで対応し、VV-ECMOは臨床工学科の監視のもとに維持した。胸部X線所見の改善とともに第9病日にP/F比は183に回復し、第13病日にVV-ECMO離脱、第14病日に抜管して人工呼吸器から離脱し、同時に理学療法士によるベッドサイドでのリハビリテーションを開始した。その後、人工呼吸器関連肺炎(ventilator associated pneumonia)を認め、喀痰培養より緑膿菌が起炎菌と考え、タゾバクタム/ピペラシリンで治療を行い軽快、続いて発生した急性膵炎については消化器内科と相談してガベキサートメシル酸で治療を行いこちらも軽快して第34病日に退院となった(図2)。

全経過において栄養科が栄養管理に関与し、病状に応じ経口、経腸、経静脈など至適栄養方法やその内容について提案を受け、臨床検査科には、随時細菌培養検査やVV-ECMO中の超音波検査による心機能・深部静脈血栓等の評価を依頼した。薬剤科は、鎮静に使用されたフェンタニルなどの

ハイリスク薬の投与量管理や、多種投与された抗菌薬の腎機能等に合わせた投与量管理に関わった。

### まとめ

ARDSにおけるECMOの有効性は2009年に英国から報告された多施設共同ランダム化試験であるCESAR trial<sup>1)</sup>により再び脚光をあび、同時期のインフルエンザパンデミック時に多発した重症呼吸不全においてECMO導入により生存率が向上した(50~75%程度)との報告が多数なされ、更に注目されることとなった。しかしながら、その際の本邦からの報告<sup>2)</sup>では生存率は36%とこれらに比べ低く、患者背景や使用する機器類の違いはあるものの、センター化により症例の集約が進められている海外との診療体制の違いもこの結果に影響を与えていると考えられている。

本院初のVV-ECMO導入例となった本例では良好な治療効果が得られた。その背景には、本院の各診療科がそれぞれの専門領域において一定

の診療レベルを有すること、病院規模的に診療科間や診療を援助するメディカルスタッフとの連携がしやすい環境にあること、各メディカルスタッフの基本レベルが高く、加えて各分野における新しい考え方を速やかに取り入れていることなどがあり、これにより質の高いチーム医療を速やかに実践しえたと考えられ、今後もさらに多職種連携を深めていきたい。

## 文 献

- 1) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-63.
- 2) Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012; 26: 650-7.

## 総説

# 心臓マイクロダイアリス法の特長

秋山 剛<sup>\*1</sup>、清水 秀二<sup>\*2</sup>、杜 成坤<sup>\*1</sup>  
 戦 冬雲<sup>\*1</sup>、稲垣 董克<sup>\*1</sup>、吉本 光佐<sup>\*1</sup>  
 曾野部 崇<sup>\*1</sup>、川田 徹<sup>\*2</sup>、ピアソン ジェームズ<sup>\*1</sup>

## 要旨

我々は脳神経科学で使用されていたマイクロダイアリス法を心臓に応用してきた。心臓マイクロダイアリス法では、心臓交感神経終末から分泌されるノルエピネフリン、および心臓迷走神経終末から分泌されるアセチルコリンを直接モニターすることが可能であり、心臓自律神経活動、および再取り込み等の神経終末機能の評価において様々な利点を有する。また、心臓マイクロダイアリス法では、心虚血・再灌流実験において、虚血前、虚血中、再灌流後を通して連続的に虚血部心筋間質における生体内物質濃度をモニターしたり、ダイアリスプローブを介して虚血部に連続的に薬剤を投与したりすることが可能であり、心虚血・再灌流時における病態解明に有用である。

## はじめに

マイクロダイアリス法は、当初脳内神経伝達物質分泌をモニターする手法として開発され、

様々な脳神経科学研究に使用され、多くの成果を上げてきた。我々は、このマイクロダイアリス法を心臓に応用し、新しい心臓自律神経活動の評価法として有用であること、また心虚血・再灌流時の病態解明や薬理学的評価に有用であることを報告してきた。本総説では、我々が心臓マイクロダイアリス法を用いて行った研究結果を具体的に提示しながら、心臓マイクロダイアリス法の心臓研究における利点について述べていきたい。

## 心臓マイクロダイアリス法とは

心臓マイクロダイアリス法とは、ダイアリスプローブの半透膜部分の特性を利用して、心筋間質に存在する生体内物質を灌流液中に分離採取する方法である。図1は心臓マイクロダイアリス法の模式図である。様々な形状のダイアリスプローブが市販されているが、我々は、貫通型のダイアリスプローブを心臓用に作製し、回収率の低下を避けるため、使用は一回限りとしている。貫通型ダイアリスプローブの一端にガイド

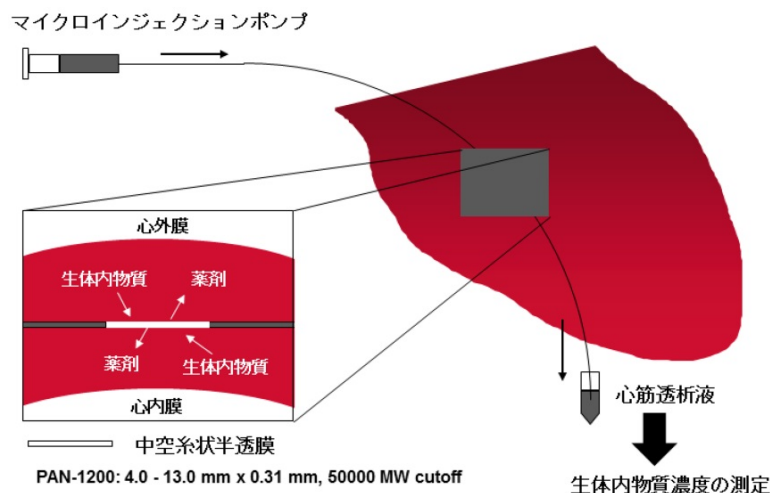


図1 心臓マイクロダイアリス法の模式図

<sup>\*1</sup>国立循環器病研究センター心臓生理機能部、<sup>\*2</sup>同 循環動態制御部

針を装着して、中空糸状半透膜部分が完全に心筋内に入るように植え込む。植え込んだ後、貫通型ダイアリスプローブの一方からマイクロインジェクションポンプにて灌流液を流し、他方で心筋透析液を採取して、透析液中の生体内物質濃度を測定する。半透膜の分画分子量より小さい物質は、心筋間質あるいは灌流液からそれぞれ濃度勾配にそって、半透膜を通過して拡散していく。したがって、心筋間質に存在する様々な生体内物質は灌流液に分離採取され、透析液中の生体内物質濃度は心筋間質濃度を反映する。逆に、溶解された低分子薬剤は灌流液から心筋間質に拡散するので、生体全体に影響を与えることなく、局所的に薬剤を投与することが可能である。

### 心臓自律神経活動評価における利点

心臓は交感神経、迷走神経の両神経を介して中枢からの制御を受けており、心疾患の病態を理解する上で、中枢からの心臓制御を評価することは重要である。我々の最初の試みは、マイクロダイアリス法を用いることによって、心臓交感、迷走神経終末からの神経伝達物質、すなわちノルエピネフリン (norepinephrine: NE) とアセチルコリン (acetylcholine: ACh) を直接測定することが可能ではないか、また、神経伝達物質分泌をモニターすることによって、心臓交感、迷走神経活動をモニターすることが可能ではないかという発想から始まった。まず、心臓自律神経活動評価における心臓マイクロダイアリス法の利点について述べていきたい。

#### A. 心臓自律神経終末機能の解析が可能

図 2 は、麻酔下ネコにおいて左室心筋間質 NE

濃度をモニターした実験である<sup>1,2)</sup>。左のグラフ(A)の灰色の棒グラフでは、心筋間質 NE 濃度は、星状神経節切除で低下し、星状神経節の電気刺激で刺激周波数に応じて上昇している。グラフ(A)の水色の棒グラフは、ダイアリスプローブを介して desipramine を局所投与し、交感神経終末における uptake<sub>1</sub> キャリヤーを介した NE の再取り込みをブロックした状態で同様の応答を見ている。desipramine により心筋間質 NE 濃度が著明に上昇していることから、心臓交感神経終末から分泌された NE の多くは、その分泌量に応じて神経終末に再取り込みされていることがわかる。また、右のグラフ(B)は tyramine を、ダイアリスプローブを介して局所投与した応答で、ダイアリスプローブ付近の心臓交感神経終末から NE を強制的に放出させている。これによって、心臓交感神経終末の NE の含量を推定することが可能である。このように、心臓マイクロダイアリス法では、循環動態に影響を及ぼすことなく、ダイアリスプローブ近辺にのみ薬剤を投与することが可能で、薬剤を局所投与することで、神経伝達物質の分泌機能、再取り込み機能等の神経終末機能、および神経伝達物質含量を評価可能である<sup>3)</sup>。

#### B. 心臓迷走神経活動評価が可能

図 3 は、麻酔下ネコにおいて左室心筋間質 ACh 濃度をモニターした実験である<sup>4)</sup>。生体内では神経終末から分泌された ACh は、直ちにコリンエステラーゼにより分解されてしまうので、ACh のモニターでは、灌流液にコリンエステラーゼ阻害薬を含ませている。左のグラフ(A)では、心筋間質 ACh 濃度は、頸部迷走神経の電気刺激により周波数に応じて上昇している。また、右のグラフ

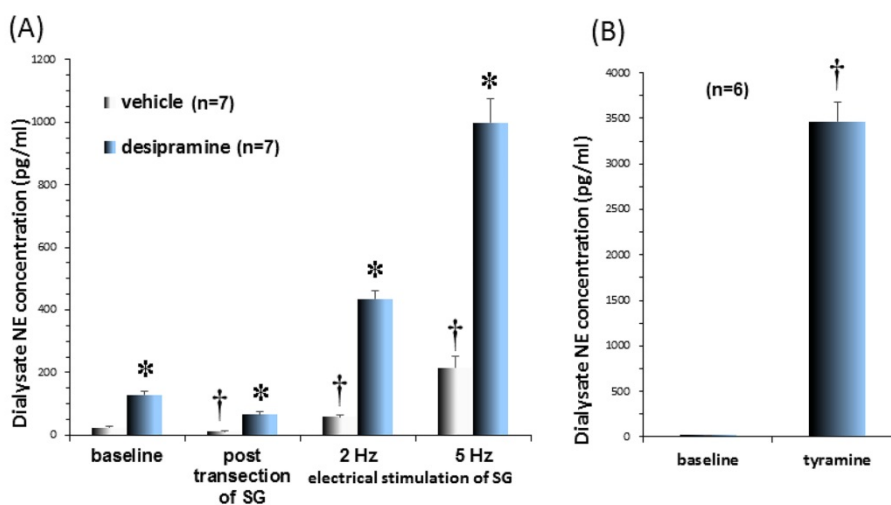


図 2 心筋間質 NE 濃度の星状神経節刺激(A)と tyramine (B)に対する応答

NE: norepinephrine、SG: 星状神経節

Data are presented as means ± SE. n: number of cats.

\*: p < 0.05 vs. value of vehicle group, †: p < 0.05 vs. baseline. 文献<sup>1,2)</sup>より改変

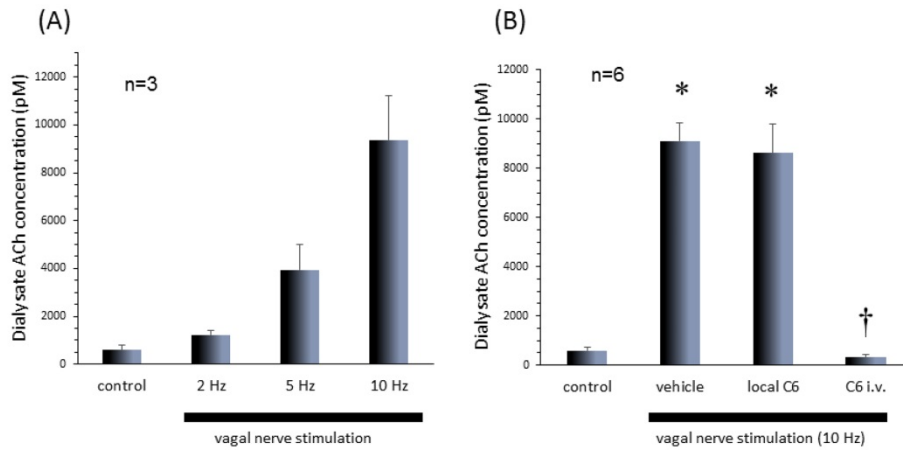


図3 心筋間質 ACh 濃度の迷走神経刺激に対する応答 (A) と節遮断薬の影響 (B)  
 ACh: acetylcholine、C6: hexamethonium、i.v.: 静脈内投与  
 Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of cats. \*:  $p < 0.05$  vs. control value,  
 †:  $p < 0.05$  vs. value at local C6. 文献<sup>4)</sup>より改変

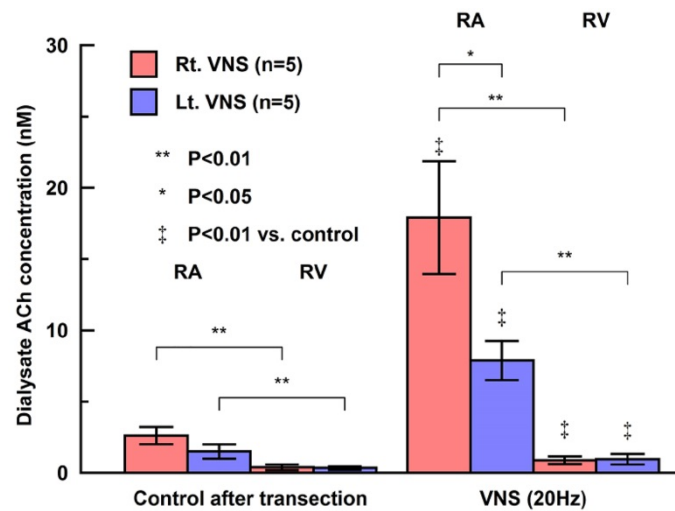


図4 右房と右室における心筋間質 ACh 濃度応答

ACh: acetylcholine, RA: right atrium, RV: right ventricle, VNS: vagal nerve stimulation.  
 Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of rabbits. 文献<sup>5)</sup>より改変

(B)では、心筋間質 ACh 濃度の神経刺激応答が、節遮断薬である hexamethonium の局所投与では変化せず、静脈内投与で消失している。これらのことから心筋透析液中の ACh は、節前迷走神経由来の ACh は少なく、節後迷走神経終末由来のものがほとんどであり、心筋間質 ACh 濃度は、節後迷走神経活動を反映していると考えられる。電気的な迷走神経活動の測定は除脳などの特殊な条件下に限られており、それも節前神経活動であることが多く、心臓マイクロダイアリス法は in vivo において心臓迷走神経活動のモニターを可能にした有力な方法である。

### C. 心臓局所の自律神経活動評価が可能

図4は、麻酔下ウサギにおいて右心房と右心室

における心筋間質 ACh 濃度をモニターした実験である<sup>5)</sup>。頸部迷走神経の切除前、切除後ともに、右心房の心筋間質 ACh 濃度は、右心室のそれより高い。また、右心房の心筋間質 ACh 濃度は、右心室のそれと比べて迷走神経刺激により大きく上昇し、その応答は左迷走神経より右迷走神経の方が大きい。このように、心臓局所における心筋間質の神経伝達物質をモニターすることが可能で、心臓局所の自律神経活動評価が可能である。

### D. 心臓交感・迷走神経活動の同時評価が可能

図5は、麻酔下ウサギにおいて ghrelin を脳室内投与した際の心拍数 (A)、平均血圧 (B) の応答を示す。図6は、心臓マイクロダイアリス法を用いて、同時に右心房においてモニターした心筋間



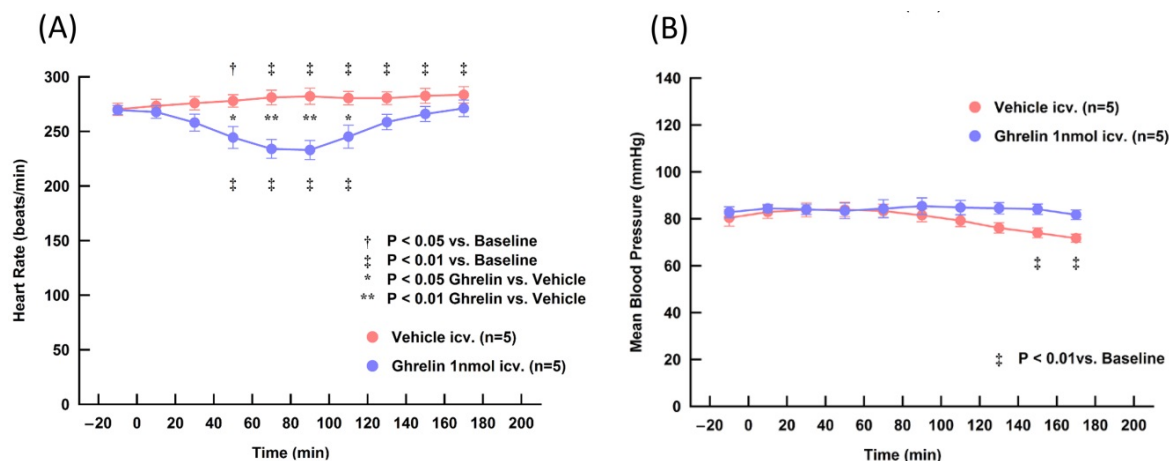


図5 ghrelin 脳室内投与に対する心拍数(A)と平均血圧(B)の応答  
i.c.v.: 脳室内投与  
Data are presented as means ± SE. n: number of rabbits. 文献<sup>6)</sup>より改変

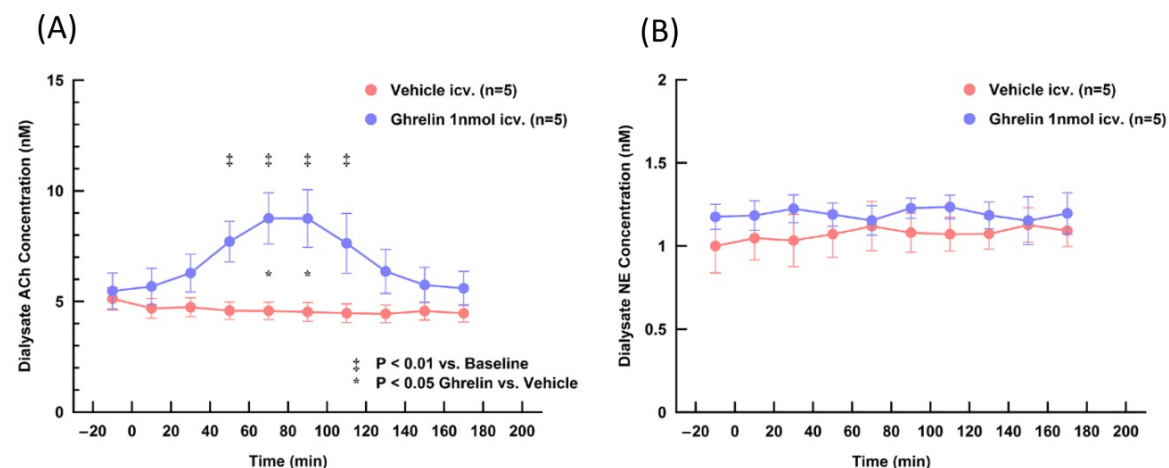


図6 ghrelin 脳室内投与に対する心筋間質 ACh 濃度(A)と NE 濃度(B) 応答  
ACh: acetylcholine、NE: norepinephrine、i.c.v.: 脳室内投与  
Data are presented as means ± SE. n: number of rabbits. 文献<sup>6)</sup>より改変

質 ACh 濃度(A)と NE 濃度(B)の応答である<sup>6)</sup>。心筋間質 NE 濃度は変化していないが、心拍数の変化に一致して、心筋間質 ACh 濃度が変化している。このことから、脳室内投与した ghrelin は、心臓迷走神経活動を介して心拍数を変化させたと考えられる。このように、心臓マイクロダイアリシス法では、心臓交感・迷走神経活動を同時モニターすることによって、両心臓自律神経の心臓制御への関与を評価することが可能である。

**E. モデル間での自律神経活動の比較評価が可能**

図7は、拡張型心筋症モデルのノックインマウスと野生型マウスにおいて左室心筋間質 ACh 濃度応答を調べた実験である<sup>7)</sup>。グラフ(A)は、迷走神経切除と神経刺激に対する両群の応答を調べたもので、拡張型心筋症モデルマウスの心筋間質

ACh 濃度は、ベースラインで野生型よりも低いが、迷走神経切除後の値、および迷走神経電気刺激に対する応答は、野生型と差はない。グラフ(B)は、中枢の  $\alpha$ -adrenergic agonist である medetomidine の静脈内投与に対する両群の左室心筋間質 ACh 濃度応答を調べたものであるが、medetomidine の静脈内投与に対する応答は、拡張型心筋症モデルマウスで減弱している。拡張型心筋症モデルマウスでは、心臓迷走神経活動が低下しており、その原因として末梢の心臓迷走神経の傷害ではなく、中枢の迷走神経応答の傷害が考えられる<sup>8)</sup>。このように心臓マイクロダイアリシス法では、電気的な神経活動直接測定による評価法に比べて、モデル間での心臓自律神経活動の比較評価が容易である。

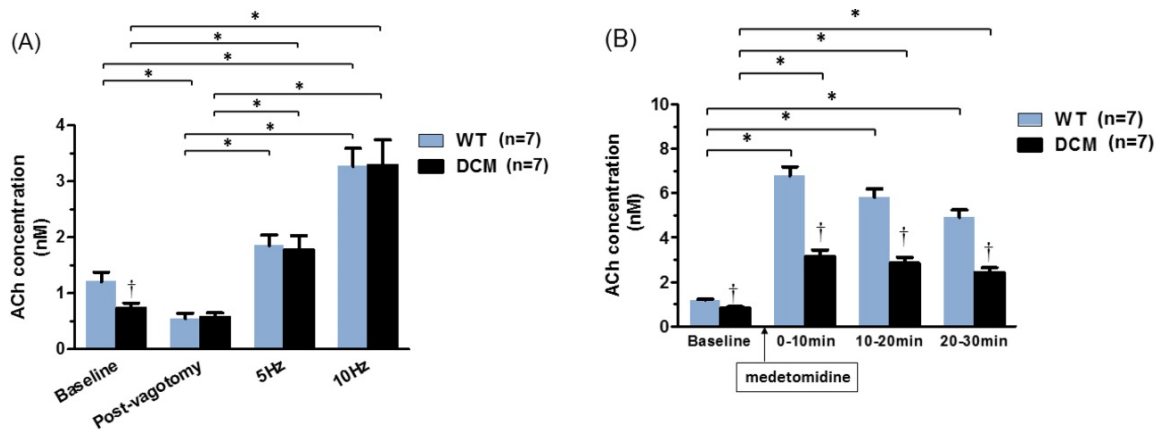


図7 野生型マウスと拡張型心筋症モデルマウスにおける心筋間質 ACh 濃度の神経刺激 (A) と medetomidine 静脈内投与 (B) に対する応答

ACh: acetylcholine, WT: 野生型マウス, DCM: 拡張型心筋症モデルマウス, vagotomy: 迷走神経切除  
Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of mice. \*:  $p < 0.05$ , †:  $p < 0.05$  WT vs. DCM 文献<sup>7)</sup>より改変

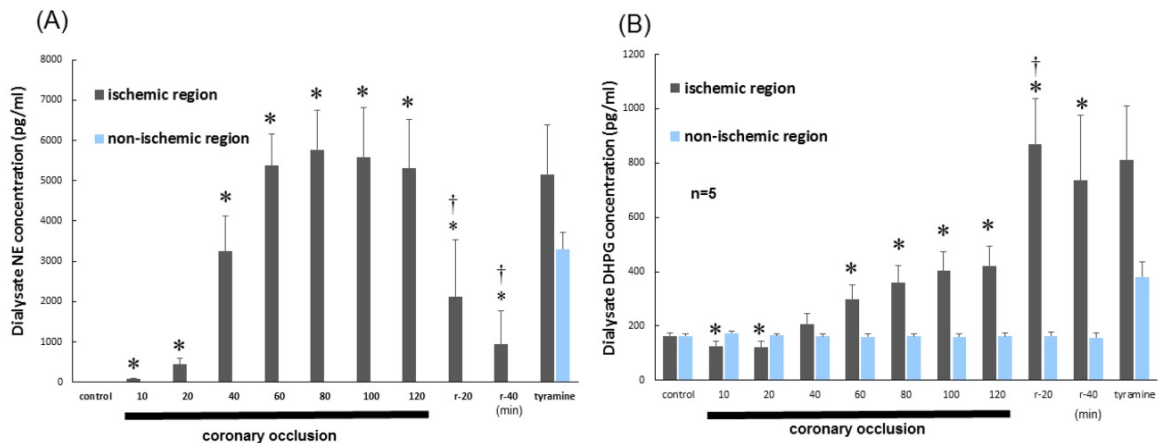


図8 虚血部、非虚血部における心筋間質 NE (A) および DHPG 濃度 (B) の推移

NE: norepinephrine, DHPG: dihydroxyphenylglycol, r: 再灌流

Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of cats. \*:  $p < 0.05$  vs. control value in the ischemic region and concurrent value in the non-ischemic region, †:  $p < 0.05$  vs. value at 120 min of occlusion.

文献<sup>9, 10)</sup>より改変、一部未発表データを含む

### 心虚血・再灌流実験における利点

心臓マイクロダイアリス法では、心虚血・再灌流実験において、虚血部と非虚血部で同時に、さらに虚血前、虚血中、再灌流後を通して連続的に生体内物質をモニターすることが可能である。また、薬剤投与が難しい虚血部に、ダイアリスプローブを介して、虚血・再灌流を通して連続的に薬剤を投与することが可能である。さらに、生体内物質とその代謝物を同時測定することにより、虚血部心筋間質における生体内物質の動態をより詳しく解明することも可能である。心臓マイクロダイアリス法を用いた我々の心虚血・再灌流実験の具体例を提示していきたい。

### A. 心虚血・再灌流時における心筋間質 NE 動態

図8は、麻酔下ネコの左室虚血部と非虚血部において、心筋間質 NE 濃度 (A) とモノアミンオキシダーゼ (MAO) による NE の代謝物であるジハイドロキシフェニルグリコール (dihydroxyphenylglycol: DHPG) 濃度 (B) を、虚血・再灌流を通じて連続的にモニターした実験である<sup>9, 10)</sup>。心筋間質 NE 濃度は、非虚血部では虚血・再灌流を通じて変化しないのに対し、虚血部では、虚血直後より徐々に上昇し、虚血 40 分で著明に上昇し、虚血 120 分まで高値を維持し、再灌流後に低下している。虚血部心筋間質 NE 濃度のピーク値は、星状神経刺激時 (5 Hz、図 2A 参照) の約 30 倍にも相当する。また、再灌流後のチラミンに対する応答は、虚血部と非虚血部で差がなく、虚血部では、大量の NE

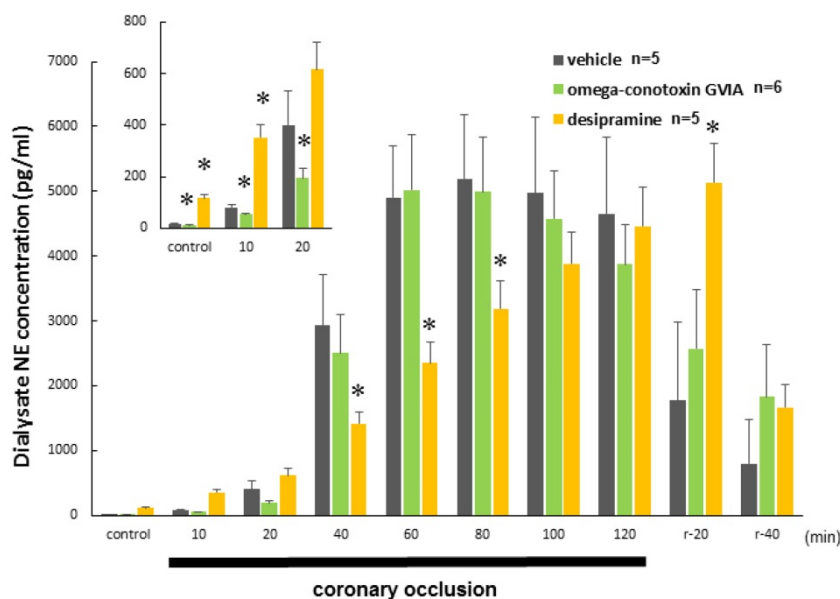


図9 虚血部における心筋間質 NE 濃度上昇機序

NE: norepinephrine, r: 再灌流

Data are presented as means ± SE. n: number of cats.

\*: p < 0.05 vs. concurrent value in the vehicle group. 文献<sup>9,10</sup>より改変

放出にもかかわらず、心臓交感神経終末の NE は枯渇していないと考えられる。

一方、心筋間質 DHPG 濃度は、非虚血部では虚血・再灌流を通じて変化しないのに対し、虚血部では、虚血 10～20 分でいったん低下し、虚血 60 分以降緩やかに上昇し、再灌流後著明に上昇している。DHPG は細胞膜を拡散により容易に通過するので、心筋間質 DHPG 濃度は、神経終末内の DHPG 濃度を反映し、神経終末細胞質内の NE 濃度と MAO 活性に依存する<sup>11)</sup>。虚血 10～20 分では、虚血によって MAO 活性が低下したために心筋間質 DHPG 濃度が低下し、虚血 60 分以降は、基質である細胞質内 NE 濃度が MAO 活性低下を凌駕して上昇したために心筋間質 DHPG 濃度が上昇したと考えられる。また、再灌流後は MAO 活性が回復して、さらに心筋間質 DHPG 濃度が上昇したと考えられる。このように、DHPG をモニターすることにより、NE の代謝機能を含めた NE 動態の解析が可能となる。

図9は、麻酔下ネコにおいて、ダイアリスプローブを介して薬剤を虚血部に局所投与することにより、虚血部心筋間質 NE 濃度上昇機構を調べたものである<sup>9,10)</sup>。N-type カルシウムチャンネル阻害剤である omega-conotoxin G VIA は、虚血前の心筋間質 NE 濃度を低下させ、虚血 20 分までの心筋間質 NE 濃度上昇を抑制したが、40 分以降の著明な心筋間質 NE 上昇には影響を与えなかった。一方、NE 再取り込み阻害剤である desipramine は、虚血前、虚血 10 分の心筋間質 NE 濃度を上昇させたが、虚血 40～80 分までの心筋間質 NE

濃度上昇を抑制し、再灌流後の心筋間質 NE 濃度を上昇させた。虚血前、および虚血 20 分までの NE 分泌は、心臓交感神経終末からの生理的な開口分泌であり、虚血 40～80 分の著明な NE 分泌は、再取り込みキャリアーの逆輸送による NE の非開口分泌であると考えられる。また、再灌流後 20 分の心筋間質 NE 濃度の低下に再取り込み機構が貢献していると考えられる。

**B. 心虚血・再灌流時における心筋間質セロトニン (5-hydroxytryptophan: 5-HT) 動態**

図10は、麻酔下ラットの左室虚血部において、心筋間質 5-HT 濃度と MAO による 5-HT の代謝物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid: 5-HIAA) 濃度を同時モニターした実験である<sup>12)</sup>。虚血中、血小板から放出された 5-HT により心筋間質 5-HT 濃度は上昇し、再灌流後、大量に放出された 5-HT が再取り込み・代謝されて、心筋間質 5-HIAA 濃度は上昇したと考えられる。

図11のグラフ(A)は、麻酔下ラットの左室虚血部において、MAO 阻害剤である pargyline を局所投与した際の心筋間質 5-HT と 5-HIAA 濃度の推移である<sup>12)</sup>。図10の vehicle 群と比べると、再灌流後の心筋間質 5-HT 濃度の低下が抑制され、心筋間質 5-HIAA 濃度の上昇が強く抑制されている。再灌流後の心筋間質 5-HT 濃度の低下に MAO による代謝が貢献していると考えられる。

図11のグラフ(B)は、同じく麻酔下ラットの左室虚血部において、5-HT の再取り込み阻害剤である fluoxetine を局所投与した際の心筋間質 5-HT

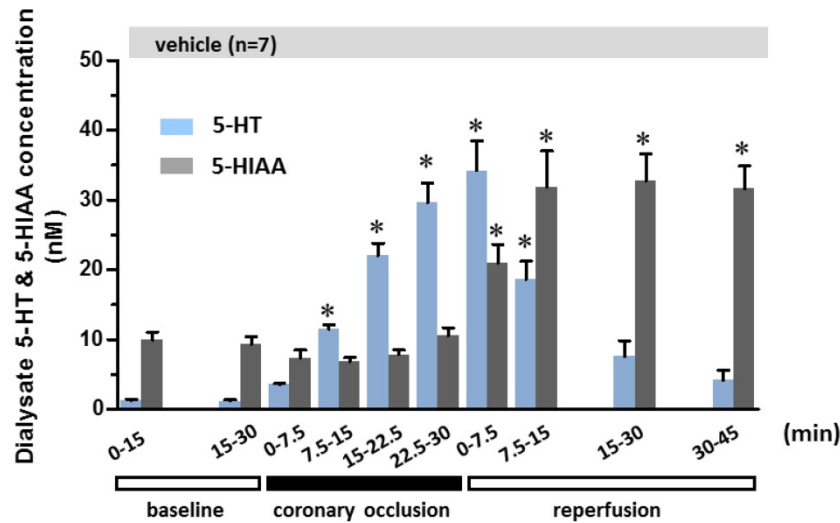


図10 虚血部における心筋間質 5-HT と 5-HIAA 濃度の推移

5-HT: serotonin, 5-HIAA: 5-hydroxyindole acetic acid

Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of rats. \*:  $p < 0.05$  vs. first baseline value.

文献<sup>12)</sup>より改変

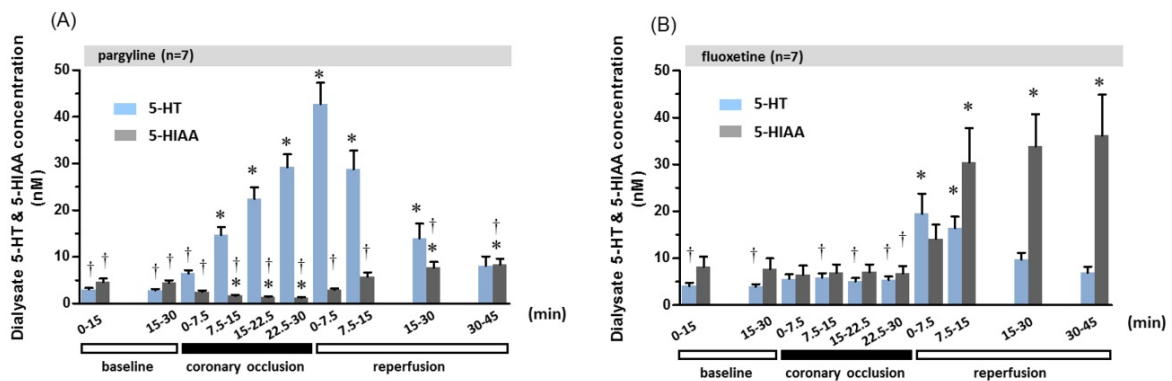


図11 pargyline (A) と fluoxetine (B) の虚血部心筋間質 5-HT と 5-HIAA 濃度への影響

5-HT: serotonin, 5-HIAA: 5-hydroxyindole acetic acid

Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of rats. \*:  $p < 0.05$  vs. first baseline value,

†:  $p < 0.05$  vs. the corresponding value in the vehicle group. 文献<sup>12)</sup>より改変

と 5-HIAA 濃度の推移である<sup>12)</sup>。図10の vehicle 群と比べると、虚血中の心筋間質 5-HT 濃度の上昇が抑制されているが、再灌流後の心筋間質 5-HIAA 濃度の上昇は抑制されていない。血小板からの 5-HT 放出に 5-HT キャリヤーが関与していること、また再灌流後の 5-HT 再取り込み・代謝に fluoxetine に影響されない他のキャリヤーが関与している可能性が示唆される。

### C. トラッピング法による心虚血・再灌流時

#### ヒドロキシラジカル産生のモニタリング

マイクロダイアリシス法におけるトラッピング法とは、目的の内因性物質と反応する薬剤を、ダイアリシスプローブを介して組織に局所投与し、その薬剤の反応物を回収して測定することに

より、間接的に内因性物質産生をモニターする方法である。組織のヒドロキシラジカルのような非常に不安定な内因性物質産生をモニタリングするのに適した方法である。ヒドロキシラジカル産生をモニターする場合、4-ヒドロキシ安息香酸 (4-hydroxybenzoic acid: 4-HBA) を局所投与し、ヒドロキシラジカルと反応して生成される 3,4-ジヒドロキシ安息香酸 (3,4-dihydroxybenzoic acid: 3,4-DHBA) を回収して測定することで、間接的にヒドロキシラジカル産生をモニターすることが可能である。

先に示したように、虚血部では NE や 5-HT など大量のモノアミンが放出される。これらモノアミンは、キャリヤーを介して細胞内に取り込まれ



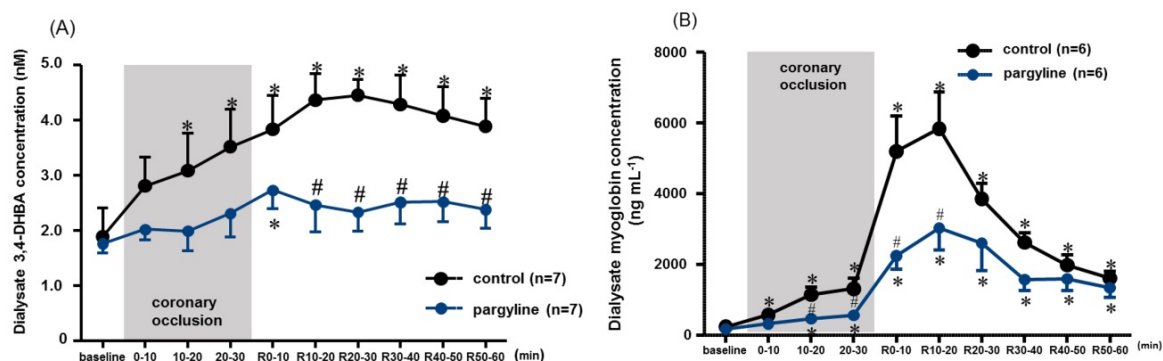


図 12 pargyline の虚血部ヒドロキシラジカル産生 (A) と虚血部心筋細胞傷害 (B) への影響  
 3,4-DHBA: 3,4-dihydroxybenzoic acid、R: 再灌流

Data are presented as means  $\pm$  SE. n: number of rats. \*:  $p < 0.05$  vs. baseline of each group, #:  $p < 0.05$  vs. the corresponding value in control group. 文献<sup>13)</sup>より改変

た後、MAO によって代謝される。その際に発生する過酸化水素は、細胞傷害作用の強いヒドロキシラジカルを産生し、心筋細胞傷害を引き起こすことが示唆されている。図 12 のグラフ (A) は、麻酔下ラットの左室虚血部において、MAO 阻害薬である pargyline の局所投与のあるなしで、ヒドロキシラジカル産生を調べた実験である<sup>13)</sup>。再灌流後のヒドロキシラジカル産生が、MAO 阻害剤によって抑制されていることから、再灌流後のヒドロキシラジカル産生に、モノアミンの代謝で生じる過酸化水素が関与していると考えられる。

#### D. ミオグロビン測定による心虚血・再灌流時心筋細胞傷害のモニタリング

我々は、分子量の大きい内因性物質をモニターする必要がある時、血漿交換膜に使われている、より大きな分子量の物質が通過可能なファイバーを使用して、プローブを作成している。我々はこのプローブを用いることにより、心虚血・再灌流時の心筋細胞傷害の指標として、心筋細胞から放出される細胞内タンパク、ミオグロビンをモニターしてきた<sup>14)</sup>。図 12 のグラフ (B) は、麻酔下ラットの左室虚血部において、MAO 阻害薬である pargyline の局所投与のあるなしで、心筋間質ミオグロビン濃度をモニターした実験である<sup>13)</sup>。再灌流早期のミオグロビン放出、すなわち心筋細胞傷害が、MAO 阻害剤によって強く抑制されていることから、モノアミン代謝の際に発生する過酸化水素は、再灌流後の心筋細胞傷害に関与していることが示唆される。

#### 心臓マイクロダイアリス法の欠点

以上述べたように、心臓マイクロダイアリス法は心臓研究において様々な利点があり、極めて有力な方法と考えられる。しかし、欠点もあり、その欠点を把握して、解明しようとする問題にふさわしい方法かどうかを吟味して使用する必要がある。

#### A. ダイアリスプローブ植え込みによる組織侵襲

当然のことながら、ダイアリスプローブを拍動している心筋に植え込むので、植え込みによる組織侵襲による影響は避けられない。たとえば、心筋透析液 NE 濃度は、プローブ植え込み直後は高値であり、徐々に低下して平衡に達する<sup>15)</sup>。したがって、サンプリング開始時に平衡に達していることが必要であり、我々は、心筋間質 NE 濃度測定の実験では植え込み 2 時間後からサンプリングを開始している。

#### B. 時間分解能

心臓マイクロダイアリス法の時間分解能は、心筋透析液のサンプリング時間で決定され、心筋透析液のサンプリング時間は、内因性物質に対するダイアリスプローブの回収率、および測定系の感度に依存している。現在、心臓マイクロダイアリス法による自律神経活動解析の時間分解能は分単位であり、早い時間分解能が必要な自律神経反射等の応答を解析するには不向きである。

#### C. 組織間質からの washout の影響

心筋間質の生体内物質濃度は血流による washout の影響を受ける可能性があるため、心筋血流量が大きく変化するような時は、その影響を考慮して心筋透析液中濃度の変化を解析する必要がある<sup>16)</sup>。

#### D. 透析液濃度は組織間質の絶対濃度ではない

心筋透析液中の生体内物質の濃度は、使用したダイアリスプローブの生体内物質に対する in vivo 回収率と灌流速度に依存している。したがって、心筋透析液濃度は、組織間質の絶対濃度ではないので、異なる回収率のダイアリスプローブや異なる灌流速度を使用した実験では、心筋透析液濃度を比較することは困難である。



## おわりに

心臓自律神経活動評価、および心虚血・再灌流実験における心臓マイクロダイアリシス法の利点、さらに欠点について述べてきた。より多くの循環器病研究者に、心臓マイクロダイアリシス法を用いて、心臓研究に役立ててもらえれば幸いである。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) Yamazaki T, Akiyama T: Effects of locally administered desipramine on myocardial interstitial norepinephrine levels. *J Auton Nerv Syst* 1996; 61: 264-8.
- 2) Takauchi Y, Yamazaki T, Akiyama T: Tyramine-induced endogenous noradrenaline efflux from in situ cardiac sympathetic nerve ending in cats. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 287-93.
- 3) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, et al: A new, concise dialysis approach to assessment of cardiac sympathetic nerve terminal abnormalities. *Am J Physiol* 1997; 272: H1182-7.
- 4) Akiyama T, Yamazaki T, Ninomiya I: In vivo detection of endogenous acetylcholine release in cat ventricles. *Am J Physiol* 1994; 266: H854-60.
- 5) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al: In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci* 2009; 148: 44-9.
- 6) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci* 2011; 162: 60-5.
- 7) Zhan DY, Du CK, Akiyama T, et al: Cardiac vagal control in a knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with a troponin mutation. *Auto Neurosci* 2017; 205: 33-40.
- 8) Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al: Medetomidine, an  $\alpha$ -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circ J* 2012; 76: 152-9.
- 9) Akiyama T, Yamazaki T: Myocardial interstitial norepinephrine and dihydroxyphenylglycol levels during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 78-85.
- 10) Akiyama T, Yamazaki T: Norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in in vivo ischemic region. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34 (Suppl 4): S11-4.
- 11) Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, et al: Dialysate dihydroxyphenylglycol as a window for in situ axoplasmic norepinephrine disposition. *Neurochem Int* 2001; 38: 287-92.
- 12) Du CK, Zhan DY, Akiyama T, et al: Myocardial interstitial levels of serotonin and its major metabolite 5-hydroxyindole acetic acid during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 2017; 312: H60-7.
- 13) Inagaki T, Akiyama T, Du CK, et al: Monoamine oxidase-induced hydroxyl radical production and cardiomyocyte injury during myocardial ischemia-reperfusion in rats. *Free Radic Res* 2016; 50: 645-53.
- 14) Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, et al: Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 2005; 289: H924-30.
- 15) Akiyama T, Yamazaki T, Ninomiya I: In vivo monitoring of myocardial interstitial norepinephrine by dialysis technique. *Am J Physiol* 1991, 261: H1643-7.
- 16) Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, et al: In vivo assessment of acetylcholine-releasing function at cardiac vagal nerve terminals. *Am J Physiol* 2001; 281: H139-45.

### Benefits of cardiac microdialysis technique in the cardiovascular research

Tsuyoshi Akiyama<sup>\*1</sup>, Shuji Shimizu<sup>\*2</sup>, Cheng-Kun Du<sup>\*1</sup>,  
Dong-Yun Zhan<sup>\*1</sup>, Tadakatsu Inagaki<sup>\*1</sup>, Misa Yoshimoto<sup>\*1</sup>  
Takashi Sonobe<sup>\*1</sup>, Toru Kawada<sup>\*2</sup>, James T. Pearson<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Cardiac Physiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>\*2</sup>Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center

We have applied the microdialysis technique used in neurochemical studies of the brain to the heart. Cardiac microdialysis technique enables us to directly monitor norepinephrine released from

cardiac sympathetic nerve endings as well as acetylcholine released from cardiac vagal nerve endings and provides many advantages in the assessment of cardiac autonomic nerve activities

and nerve ending functions including reuptake. Moreover, the cardiac microdialysis technique makes it possible to monitor myocardial interstitial concentrations of endogenous substances in the ischemic region continuously during ischemia as well as after reperfusion and locally administer

pharmacological agents to the ischemic region through dialysis probes. The cardiac microdialysis technique is a powerful method for the study of pathophysiology during myocardial ischemia-reperfusion.

**Keywords :** microdialysis, cardiac autonomic nerve activity, myocardial ischemia-reperfusion

(Circ Cont 38: 208~217, 2017)

## 症 例

## Ventricular fibrillation due to cardiac herniation upon emergence from general anesthesia in a patient with right completion pneumonectomy: A case report

Eriko Chijiwa\*, Kenji Shigematsu\*,  
Kouhei Iwashita\*, Ken Yamaura\*

### Abstract

A 66-year-old man with recurrence after right middle and lower lobectomy for lung cancer underwent completion pneumonectomy with pericardiotomy. He had a medical history of angina and had undergone percutaneous coronary intervention one year earlier. At the time of emergence from general anesthesia, he suffered ventricular fibrillation, which led to cardiac arrest following a coughing fit. After the return of spontaneous circulation following cardiopulmonary resuscitation, chest X-ray showed findings of cardiac herniation even though the pericardium had been closed with an artificial pericardium. Circulatory dynamics improved after the replacement of the heart and repair of the pericardium with re-thoracotomy. When circulatory disturbance occurs in a patient after complete pericardium closure with artificial pericardium after completion pneumonectomy with pericardiotomy, it is necessary to keep in mind the possibility of cardiac herniation and confirm the diagnosis promptly using imaging.

**Keywords:** cardiac herniation, pneumonectomy, anesthesia

### Introduction

Cardiac herniation after pneumonectomy is a rare but serious complication and several cases have been reported since 1948<sup>1)</sup>. Circulatory disturbance due to cardiac herniation resembles the symptoms of coronary heart disease, heart failure, cardiac tamponade, and pulmonary thromboembolism frequently observed in the perioperative period.

We present the case of a patient who suffered cardiac herniation that led to ventricular fibrillation and cardiac arrest following a coughing fit during emergence from anesthesia after completion pneumonectomy with pericardiotomy.

### Case Report

The patient was a 66-year-old man (weight 77 kg, height 176 cm) who had undergone right middle and lower lobectomy for squamous cell lung carcinoma 2 years earlier and had received continuous chemotherapy since then. Chest computed tomography showed a 4.5-cm mass at the right pulmonary hilar lesion suspiciously invading into the left atrium. Biopsy under a bronchoscope showed squamous cell carcinoma and we made a diagnosis of bronchial stump recurrence of lung carcinoma. Completion pneumonectomy to the residual lung was planned.

In the respiratory function test, forced vital capacity was 3.75 L and forced expiratory volume in 1 second was 1.51 L (FEV<sub>1.0%</sub> 42.3%). He had a medical history of angina and had undergone percutaneous coronary intervention to Segment 3 (100% stenosis), Segment 6-7-9 (90% stenosis), and Segment 14 (99% stenosis) one year earlier. There were no symptoms of angina before the surgery. Echocardiography showed 63% left ventricular ejection fraction with no regional wall motion abnormalities, and coronary angiography showed no significant stenosis. He had continued taking aspirin, clopidogrel, and nicorandil since the initial surgery.

Upon arrival at the operating room, blood pressure (BP) was 140/85 mmHg, heart rate (HR) 65 beats/min with normal sinus rhythm, oxygen saturation

\*Department of Anesthesiology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

95% under room air, and ST change was not observed. Anesthesia was induced with propofol (2 mg/kg) and remifentanyl (0.2  $\mu\text{g/kg/min}$ ), and a 37Fr double lumen tube was inserted with rocuronium (0.9 mg/kg) under a bronchoscope. Anesthesia was maintained with desflurane (2–4%) and remifentanyl (0.1–0.3  $\mu\text{g/kg/min}$ ), and fentanyl (total 700  $\mu\text{g}$ ) was injected as necessary.

Intraoperative HR, systolic BP, SpO<sub>2</sub>, and ETCO<sub>2</sub> ranged from 80 to 90 beats/min, 90 to 120 mmHg, 97 to 99%, and 35 to 40 mmHg, respectively.

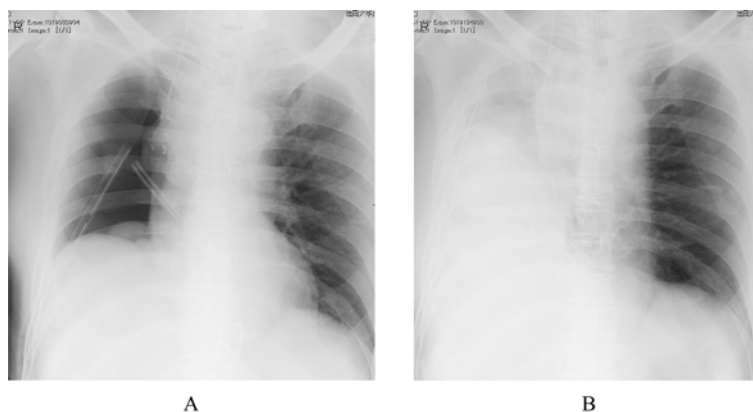
After right completion pneumonectomy, pericardiotomy of the right thoracic cavity was performed and no findings of tumor invasion to the atrium were confirmed. A pericardial bovine-tissue patch was roughly stitched to close the pericardial defect (5×5 cm). Hemorrhage volume, infusion volume, and operative time were 300 ml, 1800 ml, and 320 min, respectively. The patient was placed in a supine position after surgery. Postoperative arterial blood gas analysis under artificial ventilation (FiO<sub>2</sub> 0.5) showed pH 7.48, PaO<sub>2</sub> 152 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 35.9 mmHg, and BE 3.1 mmol/L. A chest X-ray showed no abnormalities (Fig. 1A).

After the patient resumed spontaneous breathing and his reaction to our instructions was confirmed, he was extubated. At the time of extubation, a terrible coughing fit occurred. After the coughs, spontaneous breathing vanished and the electrocardiogram showed ventricular fibrillation leading to cardiac arrest. As soon as reintubation and sternal compression were performed, spontaneous circulation returned with a systolic BP of 60 mmHg and HR of 120 beats/min. The time under cardiac arrest was approximately 30 seconds. BP increased to 90/50 mmHg after continuous injection of nor-

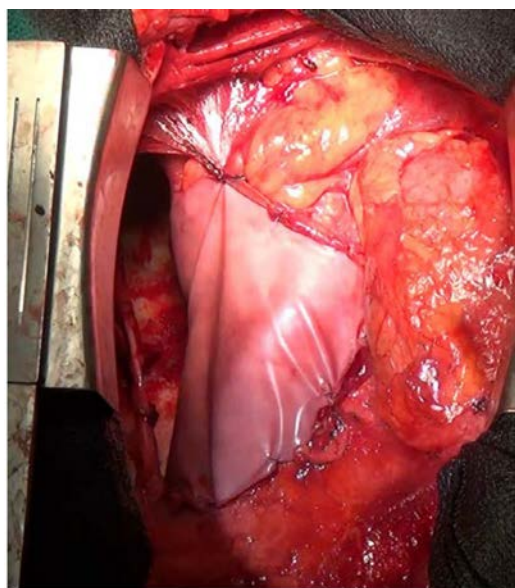
adrenaline (0.05  $\mu\text{g/kg/min}$ ) and dopamine (7  $\mu\text{g/kg/min}$ ). Blood gas analysis under artificial ventilation (FiO<sub>2</sub> 1.0) showed pH 7.29, PaO<sub>2</sub> 344 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 51.7 mmHg and BE -1.6 mmol/L. Electrocardiogram after the return of spontaneous circulation showed first-degree atrioventricular block, deep S wave in V1, and high R wave in V5 and V6. We suspected angina and began to administer nitroglycerin (0.5  $\mu\text{g/kg/min}$ ).

However, the heartbeat was heard not at the second or fourth left sternal border but at the second right sternal border. Transthoracic echocardiography did not indicate the heart should be located at the left thorax. We made a diagnosis of cardiac herniation because chest X-ray showed the heart was translocated to the right thorax (Fig. 1B). Forty-five minutes after the return of spontaneous circulation, emergent re-thoracotomy was performed.

The stitches for the artificial pericardium had been torn and the heart had been translocated to the right thorax. As soon as the heart was returned into the pericardium, BP and HR became 110/50 mmHg, 100 beats/min, respectively. Electrocardiogram was returned to sinus rhythm. The defect was tightly covered with an artificial pericardial patch made of Gore-Tex (Fig. 2). The BP and HR remained stable during the operation. When reoperation finished, the patient's BP and HR were 110/55 mmHg and 95 beats/min, respectively, with continuous administration of noradrenaline (0.05  $\mu\text{g/kg/min}$ ), dopamine (4  $\mu\text{g/kg/min}$ ), and nitroglycerin (0.5  $\mu\text{g/kg/min}$ ). He was transferred to the intensive care unit under artificial ventilation. The tracheal tube was removed after confirmation that the chest X-ray showed no abnormalities and transthoracic echocardiography showed preserved cardiac function on the first post-



**Figure 1** Sequential chest X-rays of a patient with cardiac herniation (A) Chest X-ray after operation (before emergence from general anesthesia). (B) Chest X-ray after re-intubation.



**Figure 2** Image of surgical field covered with a large artificial pericardium

operative day. The postoperative course was uneventful and he was transferred to another hospital on the 13th postoperative day.

### Discussion

Cardiac herniation is a rare but lethal complication after completion pneumonectomy with pericardiotomy<sup>2, 3)</sup>. It is largely dependent on the size of pericardial defects and can be caused by the elevation of intrathoracic pressure after position change, positive pressure ventilation, sputum suction, coughing or vomiting, and aspiration with a thoracostomy tube<sup>4, 5)</sup>. In most of the early reports, cardiac herniation occurred after residual pericardial defects, wide excision of the pericardium, as well as partial and direct closure, but reports of cases in which the pericardium was closed with an artificial pericardium, as in this case, are rare<sup>6)</sup>. In this case, the large pericardial defect was closed with a pericardial bovine-tissue patch. The coughing fit at the time of emergence from general anesthesia may have increased intrathoracic pressure and the heart was translocated to the vacant right chest cavity after the pericardial patch tore. In addition, in this case, the patient had received chemotherapy previously, which could have made the pericardium vulnerable by reducing the elasticity and making it fibrous, a condition associated with the occurrence of cardiac herniation<sup>7, 8)</sup>. Surgical team should be aware of the possibility of cardiac herniation even after closure with an artificial pericardial patch.

The mortality for cardiac herniation is high,

therefore, prompt diagnosis and thoracotomy is important. The symptoms of cardiac herniation are drastic and especially, right-sided cardiac herniation leads to a decrease in blood pressure, elevation of central venous pressure, and tachycardia because the heart cannot maintain sufficient output due to the compression of the superior and inferior vena cava<sup>9, 10)</sup>. Ventricular fibrillation and cardiac arrest can be caused by a drastic decrease of coronary flow due to decreased blood pressure resulting from a kink of the superior and inferior vena cava, or a kink of the aorta with right-sided cardiac herniation<sup>9, 11)</sup>. Lethal myocardial ischemia has also been reported in left-sided cardiac herniation, which leads to the strangulation of ventricular muscles and coronary arteries impingement from the edges of the pericardial defects resulting from extrapericardial myocardium in ischemia<sup>12, 13)</sup>. It is also important to distinguish cardiac herniation from other complications observed in the perioperative period, such as, coronary heart disease<sup>9)</sup>, heart failure, cardiac tamponade, and pulmonary thromboembolism. However, in this case, the pericardium was closed with an artificial pericardium and the patient had a history of percutaneous coronary intervention to the right coronary artery, which made the diagnosis difficult.

For the diagnosis of cardiac herniation, imaging methods such as chest X-ray, computed tomography, magnetic resonance imaging, and echocardiography are useful<sup>14, 15)</sup>. Especially, chest X-ray is useful to visualize the deviation of the heart in right-sided cardiac herniation. In left-sided cardiac herniation or hemothorax, the lateral view is more useful than the anteroposterior view. In our case, the chest X-ray was used for the definite diagnosis. In addition, the absence of the heartbeat at the left chest wall, and the fact that transthoracic echocardiography did not indicate the heart was at the left thorax were also helpful for suspicion of the right-sided cardiac herniation.

We present a patient who suffered right-sided cardiac herniation, which led to ventricular fibrillation and cardiac arrest following a coughing fit after completion pneumonectomy with pericardiotomy. Surgeons should be careful during sputum suction, coughing, and positive pressure ventilation even if the pericardium was closed with artificial pericardium after completion pneumonectomy with pericardiotomy. When circulatory failure occurs, we should keep in mind the possibility of cardiac herniation and make a diagnosis promptly using imaging.



### Acknowledgement

The authors would like to thank Enago (www.enago.jp) for the English language review.

### Disclosure

The authors have no financial relationships to disclose.

### References

- 1) Bettman RB, Tannebaum WJ: Herniation of the heart: Through a pericardial incision. *Ann Surg* 1948; 128: 1012-4.
- 2) Ponten JE, Elenbaas TW, ter Woorst JF, et al: Cardiac herniation after operative management of lung cancer: a rare and dangerous complication. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 668-72.
- 3) Mehanna MJ, Israel GM, Katibgak M, et al: Cardiac herniation after right pneumonectomy: Case report and review of the literature. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 280-2.
- 4) Zhao Y, Liu S: Acute cardiac herniation after left intrapericardial pneumonectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 270-3.
- 5) Nerville WE, Judd ED: Successful treatment of cardiac herniation through a surgical rent in the pericardium. *Am J Surg* 1957; 93: 1038-9.
- 6) Kawamukai K, Antonacci F, Di Saverio S, et al: Acute postoperative cardiac herniation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 73-4.
- 7) Nishiuchi S, Okazaki T, Shinkai M, et al: A case of cardiac herniation following intrapericardial pneumonectomy after induction chemoradiotherapy. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1996; 44: 63-8.
- 8) Baisi A, Cioffi U, Nosotti M, et al: Intrapericardial left pneumonectomy after induction chemotherapy: The risk of cardiac herniation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1206-7.
- 9) Errando CL, Rico GR, Rodríguez G, et al: Case 5-1994. Cardiac herniation: A severe postoperative complication of intrapericardial pneumonectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 584-8.
- 10) Chambers N, Walton S, Pearce A: Cardiac herniation following pneumonectomy—An old complication revisited. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 403-9.
- 11) Terauchi Y, Kitaoka H, Tanioka K, et al: Inferior acute myocardial infarction due to acute cardiac herniation after right pneumonectomy. *Cardiovasc Interv Ther* 2012; 27: 110-3.
- 12) Gadhinglajkar S, Siddappa S, Sreedhar R, et al: Cardiac herniation following completion pneumonectomy for bronchiectasis. *Ann Cardiac Anaesth* 2010; 13: 249-52.
- 13) Fenstad ER, Anavekar NS, Williamson E, et al: Twist and shout: Acute right ventricular failure secondary to cardiac herniation and pulmonary artery compression. *Circulation* 2014; 129: e409-12.
- 14) Tomich J, Bhasin M, Philpott J: The role of cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of congenital pericardial defects. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 2178-80.
- 15) Yacoub MH, Williams WG, Ahmad A: Strangulation of the heart following intrapericardial pneumonectomy. *Thorax* 1968; 23: 261-5.

## 症 例

急速増大したと考えられる左房粘液腫に対して  
緊急に手術を行った一例北川 彰 信\*<sup>1</sup>、入江 嘉 仁\*<sup>1</sup>、李 武 志\*<sup>2</sup>

## 緒 言

左房粘液腫は心臓に発生する原発性腫瘍としては最も一般的である。左房粘液腫は良性の腫瘍でその成長は非常に緩徐であるとされる。左房粘液腫の症状として、心不全症状、血栓症、全身の炎症が三徴<sup>1)</sup>として特徴的である。心不全症状は、拡大した粘液腫が左室腔に嵌頓することによって起きるとされる。生来健康だった患者が突然発症の重症心不全にて来院された。心臓超音波検査にて巨大な左房粘液腫と診断され直ちに手術となった症例を経験したので報告する。

## 症例提示

患 者：68歳男性。

主 訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項無し。

家族歴：特記事項無し。

生活歴：喫煙：20本×40年。60歳頃から禁煙中。飲酒：機会飲酒。

現病歴：突然の呼吸困難にて当院へ救急搬送された。1ヵ月前にも一度呼吸困難を自覚したが、直ちに改善しその後は症状を認めていなかった。

入院時現症：意識清明。体温 36.6 度。呼吸 30/分・整・起座呼吸。血圧 174/102 mmHg、心拍数 110/分。頸静脈怒張を認めた。呼吸音は両肺野で捻髪音を聴取した。腹部異常所見無し。下肢浮腫無し。皮膚は発汗著明であった。

血液検査所見：WBC 11800/ $\mu$ L、RBC  $480 \times 10^4$ / $\mu$ L、Hb 14.0 g/dL、Ht 45.3%、Plt  $24.5 \times 10^4$ / $\mu$ L、TP 7.1 g/dL、Alb 4.4 g/dL、BUN 23.1 mg/dL、Cr 0.73 mg/dL、UA 6.5 mg/dL、TBil 0.86 mg/dL、AST 40 U/L、ALT 25 U/L、LDH 210 U/L、 $\gamma$ GTP 31 U/L、CPK 71 U/L、Na 139 mEq/L、K 3.6 mEq/L、Cl 102 mEq/L、BS 258 mg/dL

心電図：洞調律。V<sub>1</sub>誘導で左房負荷を認めた(図1)。

胸部 X 線写真：CTR 50%心拡大無し。両側肺うっ血が著明であった(図2)。

経胸壁心臓超音波検査：左房径 45.9 mm、左室拡張末期径 33.9 mm、左室収縮末期径 17.6 mm、左室駆出率 80.6%。心房中隔に付着する 39.5 mm×31.5 mm の巨大腫瘤を左房内に認めた。茎の有無は確認できなかった。

経食道心臓超音波検査：巨大腫瘍は拡張期に僧帽弁口を経て左心室側へ移動し嵌頓していた。左心房と左心室の圧較差は最大 37.8 mmHg であった(図3)。

## 経 過

巨大左房腫瘤の拡張期嵌頓による急性うっ血性心不全と診断し、緊急に外科的摘出術の方針となった。全身麻酔下に胸骨正中切開し、上行大動脈送血、上大静脈下大静脈脱血にて完全体外循環を確立した。大動脈を遮断し大動脈に挿入したカニューレから順行性に心筋保護液を注入し心停止を得た。右心房を切開し心房中隔を展開し、これを切開すると左心房側に心房中隔から左房天井に大きな茎を持つ巨大粘液腫を認めた(図4)。心房中隔と左房の天井を切除し粘液腫を切除した。腫瘍摘出後の僧帽弁に異常所見は認めなかった。欠損部をゴアテックス心修復用パッチ(0.6 mm 厚)にてパッチ閉鎖した(図5)。

左房内腫瘍は 45×35×30 mm であり、脆いゼリー状腫瘍は僧帽弁に嵌り込むように存在していた。腫瘍の茎は 10 mm であった(図6)。手術時間 3 時間 35 分、体外循環時間 143 分、大動脈遮断時間 110 分であった。

病理組織所見では、心房内膜から連続する、内腔に増殖・突出した粘液性腫瘤であり、結節内への著明な粘液変性と出血性嚢胞化が見られた。器質には毛細血管増生、出血、ヘモジデリン沈着、小円形細胞浸潤などが見られた。横紋筋や細胞異型は認めず、粘液腫と診断された(図7)。

術後経過は良好であり、心不全症状は消失した。

\*<sup>1</sup>いわき共立病院心臓血管外科、\*<sup>2</sup>埼玉東部循環器病院



図1 来院時の心電図

V<sub>1</sub>に陰性P波を認めた。左房負荷を呈していた。



図2 来院時胸部レントゲン写真(臥位)

肺うっ血は著明だが心拡大は認めておらず、急性発症のうっ血性心不全と考えられた。

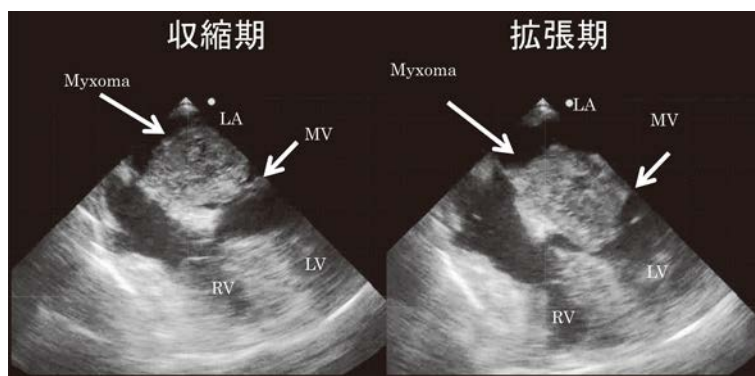


図3 経食道心臓超音波検査(四腔像)

拡張期(右図)に認める左房(LA)内に巨大な腫瘍(Myxoma)は、収縮期(左図)にその一部が左室(LV)内へ嵌頓している。左房から左室への血流を障害していた。

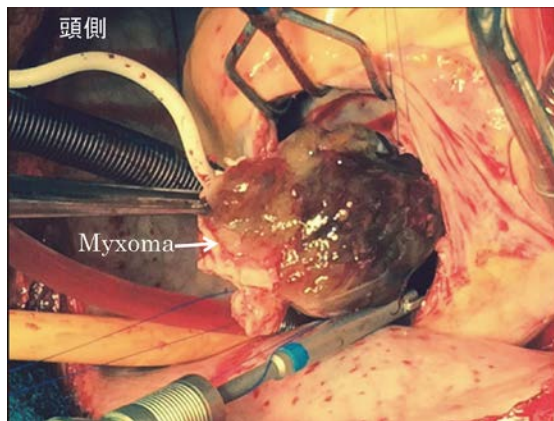


図4 術中写真1

経心房中隔に左房を切開し、左房内から粘液腫を挙上した。



図5 術中写真2

欠損した心房中隔と左心房壁をゴアテックス心修復用パッチにて閉鎖した。

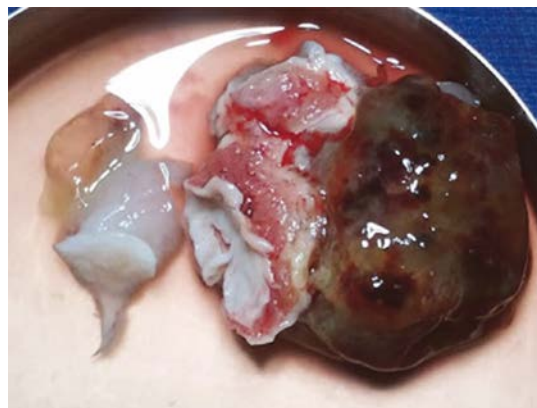


図6

摘出された左房内腫瘍は  $45 \times 35 \times 30$  mm であり、脆いゼリー状腫瘍は僧帽弁に嵌り込むように存在していた。

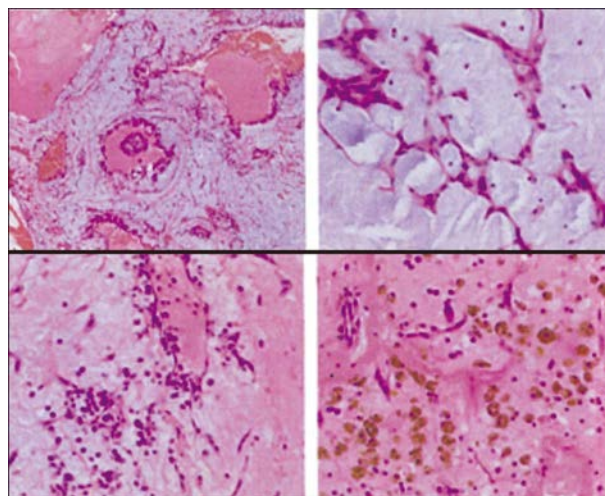


図7 病理標本

著明な粘液変性と出血性嚢胞化が全体に分布している(左上: HE 染色( $\times 10$ ))、右上: HE 染色( $\times 40$ )。細胞密度は低く異型細胞は認められなかった(左下: HE 染色( $\times 40$ ))。ヘモジデリンの沈着を認めた(右下: HE 染色( $\times 40$ ))。



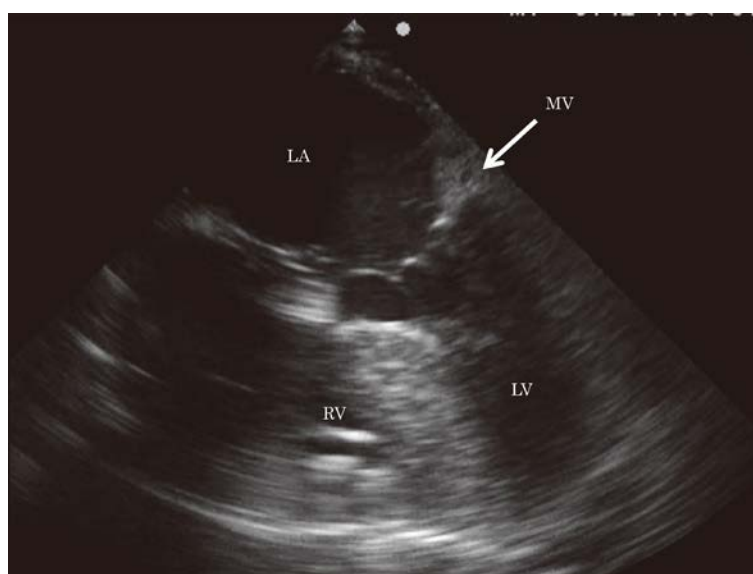


図8 腫瘍摘出後の経食道心臓超音波検査(四腔像)  
腫瘍が十分除去され、左房から左室への血流は良好となった。

術後の心臓超音波検査において僧帽弁には異常は認めず、心房中隔パッチ閉鎖部のリーク所見も認めなかった(図8)。心臓リハビリテーションを経て独歩退院し、3年経過した現在も心エコー上再発は認めておらず、近医外来通院中である。

#### 考 察

原発性の心臓腫瘍は非常にまれな疾患であり、このうち75%が良性腫瘍であり、さらにその50%が左房粘液腫である<sup>2)</sup>。左房粘液腫の臨床症状は、腫瘍による心腔の狭窄による心不全症状や、腫瘍自体あるいは腫瘍に付着する血栓の遊離による末梢血管系の塞栓症症状と炎症による全身症状が挙げられる<sup>1)</sup>。今回我々は急性心不全から左房粘液腫と診断されたケースを経験した。既往として、生来健康であったが、1カ月前に一過性の呼吸困難があり、この時点ですでに腫瘍は存在していた可能性がある。一般に緩徐な成長をするといわれる左房粘液腫であるが<sup>2)</sup>、急性増悪を認めることもある。一般に腫瘍の成長は0.1 mm/月から2.2 mm/月と比較的緩徐という報告がある<sup>3-5)</sup>。粘液腫は腫瘍血管分布が多く認められ、これらは冠動脈から起始することが多い<sup>6,7)</sup>。半数以上の症例で粘液腫内に癭痕化や石灰化が認められる。出血と血栓の沈着はヘモジデリンの豊富な組織を形成する<sup>8)</sup>。粘液腫が急速に成長するメカニズムはGeoffreyら<sup>9)</sup>やSonkerら<sup>10)</sup>も述べているように、粘液腫内の毛細血管が出血することにより、粘液腫を急速に拡大させることである。今回我々が経験した症例では短径30 mmと比較的巨大的な粘液腫であり、ヘモジデリン沈着が著明であった。このことから本症例では、左房粘液腫内の多発的な出血の発症による腫瘍の急速拡大に伴い、腫瘍が

僧帽弁口に嵌頓し流出路狭窄を引き起こしたことで、急性心不全を発症したと考えられた。

利益相反：なし

#### 文 献

- 1) Silverman NA: Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191: 127-38.
- 2) 石川恭三: 新心臓病学. 石川恭三編, 医学書院, 東京, 1986, pp. 482-8.
- 3) 篠 厚, 中井康成, 大下 晃, 川上秀夫, 松岡 宏: 短期間で成長したと推定される左房粘液腫の1症例. *心臓* 2015; 47: 1330-6.
- 4) Vazir A, Douthwaite H. Rapidly growing left atrial myxoma: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 417.
- 5) Karlof E, Salzberg SP, Anyanwu AC, et al: How fast does an atrial myxoma grow? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1510-2.
- 6) Chow WH, Chow TC, Tai YT, et al: Angiographic visualization of 'tumour vascularity' in atrial myxoma. *Eur Heart J* 1991; 12: 79-82.
- 7) Van Cleemput J, Daenen W, De Geest H: Coronary angiography in cardiac myxomas: findings in 19 consecutive cases and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 29: 217-20.
- 8) Revankar SG, Clark RA: Infected cardiac myxoma: case report and literature review. *Medicine* 1998; 77: 337-44.
- 9) Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FR: *Cardiovascular Pathology*, 3rd edn., Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2001, pp. 591-5.



- 10) Sonker U, Kloppenburg GT, Knoop EA: Emergency surgery for acute mitral valve obstruction resulting from hemorrhage within a left atrial myxoma. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 636-8.

### Surgical treatment for fast-growing myxoma

Akinobu Kitagawa<sup>\*1</sup>, Yoshihito Irie<sup>\*1</sup>, Takeshi Lee<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>Iwaki Kyouritsu General Hospital, <sup>\*2</sup>Saitama Eastern Cardiovascular Hospital

Atrial myxoma is the most common, primary cardiac tumor. Cardiac myxoma represents 75% of all benign tumor. About 50% originating from the left atrium, near the interatrial septum at fossa ovalis. Myxoma can cause a systematic embolism, obstruction in the blood flow, mimicking mitral stenosis. Some patients have non-specific symptoms like fever, weight loss, or fatigue. The only treatment is surgical resection with high success rates, and the recurrences are rare. We report a

case of heart failure with an acute onset and rapid progression. A 68-year-old male was found to have a left atrial myxoma with obstruction of mitral inflow on echocardiogram. The patient underwent successful excision of the myxoma using cardiopulmonary bypass support with an uneventful recovery. The histopathological findings confirmed recent hemorrhage into the myxoma. The patient discharged and he is in an excellent clinical status at 3-year follow-up.

**Keywords :** myxoma, hemorrhage, rapid growth

(Circ Cont 38: 222~226, 2017)

## 症 例

## Thoracic endovascular aortic repair under venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in a patient with refractory pneumothorax

Mikizo Nakai<sup>\*1</sup>, Noriyuki Tokunaga<sup>\*1</sup>, Yutaka Yokota<sup>\*1</sup>,  
Tomohiro Hayashida<sup>\*1</sup>, Shuji Shimizu<sup>\*2</sup>, Masahiro Okada<sup>\*1</sup>

### Abstract

Intraoperative positive pressure ventilation may cause a pneumothorax in patients with pulmonary emphysema, resulting in intraoperative hypoxic events. Here we report a case of thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) under venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vvECMO) support. A 76-year-old man was diagnosed with a distal aortic arch aneurysm. He also had a pulmonary emphysema complicated with refractory pneumothorax. After endotracheal bronchial embolization, TEVAR was performed under general anesthesia with endotracheal intubation. To prevent intraoperative hypoxic events, vvECMO was employed during the stent-graft implantation. This technique may be useful for safely performing TEVAR in patients with pulmonary emphysema.

**Keywords:** thoracic endovascular aortic repair, extracorporeal membrane oxygenation, pulmonary emphysema, pneumothorax, endotracheal bronchial embolization

### Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may often become an impediment for performing open thoracic aortic surgery. Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) has recently become an alternative for the treatment of thoracic aortic aneurysm even in high-risk patients with COPD<sup>1)</sup>. Intraoperative positive pressure ventilation may cause an intraoperative pneumothorax in patients

with pulmonary emphysema. However, general anesthesia combined with mechanical ventilation may be unavoidable in some cases, such as TEVAR via a transabdominal approach. Here we report the case of TEVAR for a distal aortic arch aneurysm in a patient with pulmonary emphysema complicated with refractory pneumothorax, which was performed under venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vvECMO) support.

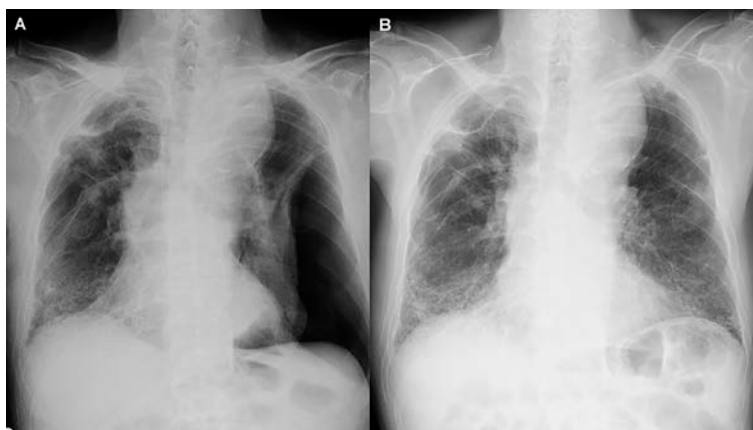
### Case

A 76-year-old man was referred to our hospital for the treatment of a distal aortic arch aneurysm. He had been diagnosed with pulmonary emphysema and received home oxygen therapy (2 l/min). Chest radiography (**Fig. 1a**) and computed tomography (CT) (**Fig. 2a, b**) revealed that the patient had a left pneumothorax. Three-dimensional CT also demonstrated a 66-mm distal aortic arch aneurysm (**Fig. 3a**). Because TEVAR under general anesthesia with endotracheal intubation was planned, a bronchial embolization using endobronchial Watanabe spigots (EWS, Novatech SA, La Ciotat, France) was performed before aortic surgery<sup>2)</sup>. Chest radiography (**Fig. 1b**) and CT (**Fig. 2c, d**) after the EWS embolization demonstrated that there were no air leakages. Echocardiography demonstrated left ventricular ejection fraction of 69% and there were no valvular heart diseases.

After EWS embolization, TEVAR was performed under general anesthesia. Endotracheal mechanical ventilation was started with a pressure control (PC) of 10 cmH<sub>2</sub>O, positive end-expiratory pressure of 4 cmH<sub>2</sub>O, and respiratory rate (RR) of 10 breaths/min.

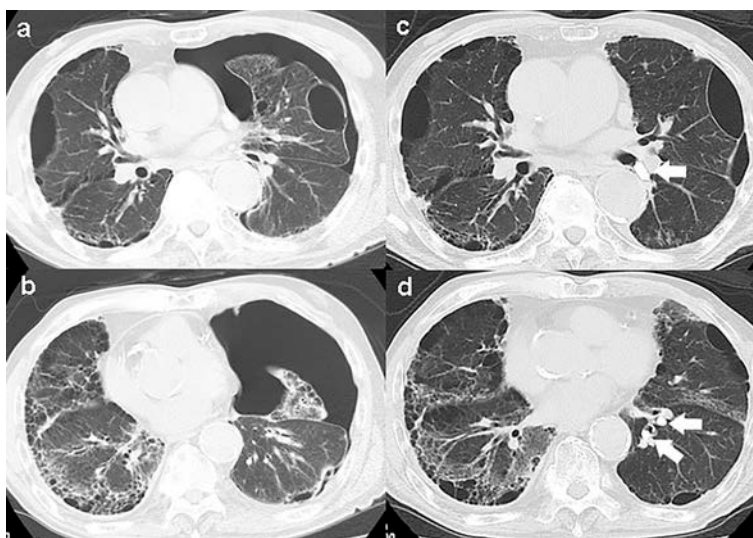
<sup>\*1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

<sup>\*2</sup>Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan



**Figure 1**

- a:** Chest radiography revealed a left pneumothorax.  
**b:** Chest radiography after bronchial embolization using endobronchial Watanabe spigots revealed no residual pneumothorax.

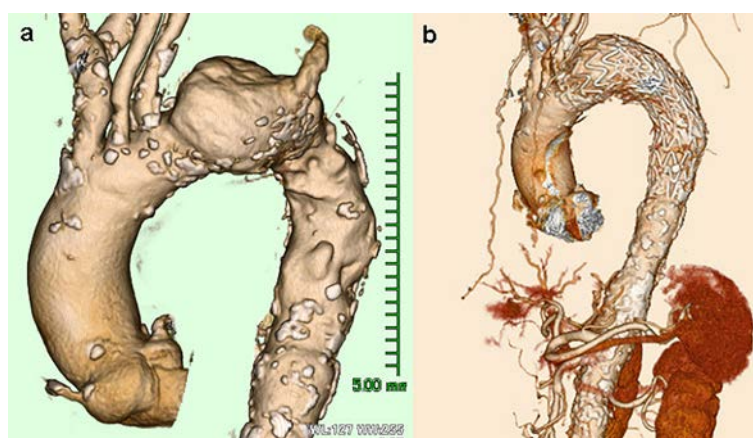


**Figure 2**

- a, b:** Computed tomography revealed a left pneumothorax.  
**c, d:** Computed tomography after bronchial embolization using endobronchial Watanabe spigots (arrow heads) revealed no residual pneumothorax.

To reduce the risk of hypoxic events due to possible intraoperative pneumothorax, vvECMO was established between the right subclavian and femoral veins. Heparin sodium (7000 U) was intravenously given as a bolus injection before vvECMO and activated clotting time was maintained at approximately 300 s. After the establishment of vvECMO, PC and RR were set at 8 cmH<sub>2</sub>O and 4 breaths/min, respectively. The abdominal aorta as an access for TEVAR was exposed under a midline laparotomy incision because bilateral iliac arteries were severely calcified and accesses from these arteries would lead to vascular access-related complications. A sheath (24 Fr GORE DrySeal Sheath, W. L. Gore

& Associates, Inc., AZ, USA) was inserted from the abdominal aorta. The first stent graft (GORE TAG Thoracic Endoprosthesis, 37 mm × 15 cm, W. L. Gore & Associates, Inc.) was deployed from the intra-aneurysmal distal arch to the descending thoracic aorta. The second stent graft (GORE TAG Thoracic Endoprosthesis, 40 mm × 15 cm) was deployed at just distal to the orifice of the left common carotid artery. After the closure of the laparotomy incision, the weaning of vvECMO and mechanical ventilation was uneventful. Heparin was neutralized by intravenous injection of protamine chloride after the operation. Postoperative CT revealed no endoleaks (**Fig. 3b**) and no recurrent pneumothorax.



**Figure 3**

- a:** Computed tomography demonstrated a distal aortic arch aneurysm (66 mm in diameter).  
**b:** Three-dimensional computed tomography revealed that the aneurysm was completely excluded without endoleaks.

## Discussion

Aortic aneurysm is a frequent complication in patients with COPD<sup>3)</sup>. Lower respiratory functions in these patients sometimes make it difficult to perform open surgery under general anesthesia with mechanical ventilation and may cause a ventilator discontinuation failure. On the other hand, TEVAR can be performed under regional (epidural and spinal) or local anesthesia even in such patients<sup>4, 5)</sup>. However, general anesthesia with endotracheal intubation may be required in some cases of TEVAR. In patients with pulmonary emphysema, a tension pneumothorax is one of the most critical complications during positive pressure ventilation<sup>6)</sup>, which sometimes results in cardiac arrest. In addition, intraoperative pneumothorax is often overlooked until the incidence of hypoxic events. In the present case, because the patient had already been diagnosed with a left pneumothorax before the surgery, the risk of intraoperative pneumothorax appeared to be high. Therefore, EWS embolization was employed before the surgery under positive pressure ventilation.

Although TEVAR is performed in a catheterization laboratory or hybrid operating room, the treatment for a sudden pneumothorax may be difficult during the positioning and deployment of stent grafts. In the present case, vvECMO was employed to avoid intraoperative hypoxic events during stent-graft implantation. After the initiation of vvECMO, PC was successfully reduced from 10 to 8 cmH<sub>2</sub>O and RR from 10 to 4 breaths/min. The partial pressure of oxygen was maintained at approximately 200 mmHg during stent-graft

implantation. Because Yanada and Toda reported the effectiveness of vvECMO support during surgical repair of bilateral spontaneous pneumothorax<sup>7)</sup>, vvECMO may allow surgeons sufficient time for the treatment of intraoperative pneumothorax. Although we need further experience of TEVAR under vvECMO support, we insist that vvECMO may prevent possible intraoperative hypoxic events in patients with pulmonary emphysema.

In conclusion, a combination of vvECMO and low pressure ventilation could be one of the useful respiratory support options to prevent possible intraoperative hypoxic events in patients with pulmonary emphysema. Although further experiences are needed, this technique may improve the safety of performing TEVAR in patients with severe pulmonary emphysema.

## Disclosure

All authors have no conflict of interest to declare.

## References

- 1) Qureshi MA, Greenberg RK, Mastracci TM, et al: Patients with chronic obstructive pulmonary disease have shorter survival but superior endovascular outcomes after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012; 56: 911–9. e2.
- 2) Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al: Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigot. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2003; 10: 264–7.
- 3) Sakamaki F, Oya H, Nagaya N, et al: Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002; 36: 35–40.

- 
- 4) Lippmann M, Lingam K, Rubin S, et al: Anesthesia for endovascular repair of abdominal and thoracic aortic aneurysms: a review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44: 443-51.
  - 5) Siniscalchi G, Tozzi P, Ferrari E, et al: Endovascular repair of aortic arch aneurysm after achievement of local anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 262-3.
  - 6) Bacon AK, Paix AD, Williamson JA, et al: Crisis management during anaesthesia: pneumothorax. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: e18.
  - 7) Yanada M, Toda S: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support for treatment of bilateral spontaneous pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 1178-9.



関連学会印象記

## 第 28 回日本臨床モニター学会総会印象記

中 澤 弘 一\*

2017年6月24日から25日の2日間にわたり、第28回日本臨床モニター学会総会が東京医科大学病院において開催された。本学術集会は、東京医科大学麻酔科学分野主任教授内野博之先生が会長を務めた。筆者が主催校のスタッフでありながら同学術集会で一般演題を発表する機会を頂くとともに、最新のモニターについての動向や知見について聴講することもでき、学会参加としては最近にない有意義な時を過ごし、堪能させていただいてしまった。本学会のテーマは「モニタリングを究める」である。しかし学術集会ではモニタリングの未来を見据え、まだ現実的ではないものの、いずれは身近で実用的になりうる可能性を秘めた技術やプロジェクトがプログラムの随所で紹介されていたのが特徴であり、「モニタリングの近未来」といった印象が強く残った学会であった(写真1)。

本学会は医師のみならず、臨床工学技士や看護師といったモニターに密接に関わるコメディカルや機器の開発や販売に関わる医療機器メーカーもプログラムに参加し、ユーザーの視点からはわかりにくいことや最新の情報をダイレクトに教示してもらえ点がユニークである。

プログラムの構成はシンポジウム2題、教育講演2題、招請講演1題、特別講演2題、教育セミナー6題、ランチョンやモーニング、イブニングセミナーが合わせて8題といった構成で、一般演題は37題であった。また東京医科大学シミュレーションラボを借りて「看護師の観察とアセスメントの力を伸ばすシミュレーショントレーニング」や「歯科医のための第70回鎮静実践セミナー」も併設されて行われていた。参加者数は322名であったが、学術集会の規模の割には盛況に感じられた。

内野会長の開会あいさつに引き続いて、東京大学名誉教授で現在特定非営利活動法人ウェアラブル環境情報ネット推進機構理事長の板生清先生により「ウェアラブルデバイスの医療・健康管理への応用と近未来の展開」といったテーマで特別講演を拝聴した。この講演は今回の学会のテ



2017年6月24日(土)～25日(日)

会場 東京医科大学病院6階 臨床講堂 〒140-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1  
ハイアットリージェンシー 東京 〒140-0023 東京都新宿区西新宿2-7-2

会長 内野 博之 東京医科大学 麻酔科学分野 主任教授

運営事務局 株式会社DEPOC 医療支援事業部(株)安岡 俊輔  
〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜2-7-4 2F(4F:5階)  
TEL 045-471-0560 FAX 045-471-0561 E-mail: monitor28@depoc.jp

一般演題  
募集期間  
2016年  
12月1日(火)  
2017年  
1月31日(火)



写真1 第28回臨床モニター学会ポスター

マを集大成し、まさに学術集会のための基調講演ともいえるものであった。小型で軽量化したウェアラブルモニターを生体に装着することでバイタル情報を記録し、さらにその情報を院内のみならず在宅医療や介護や福祉、快適性の追求にまで応用し、ハードからソフト、システムまでの構築を実現しようということである。小型で軽量化したウェアラブルモニターといっても小さなチップを体に張り付けたりするだけではなく、特殊な繊維で作られたシャツに組み込んで違和感なく一体化させようという技術も開発されていて、すでに一部は実用化されている。その情報として心電図や加速度計による体の転倒、熱の情報などもとらえることができ、今後はさらなる様々な生体情報の計測因子にも応用拡張できるのではないかと想像された。現在の手術室やICUでは治療に

\*東京医科大学麻酔科学分野

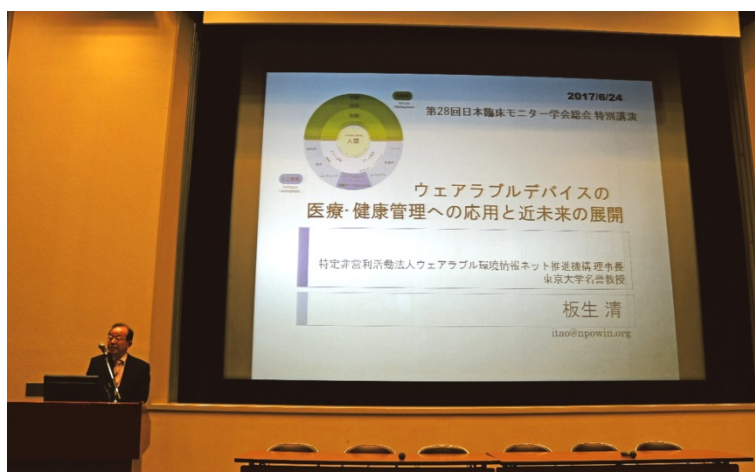


写真2 特別講演

要するカテーテルに加えて生体情報を得るための電極やチューブなどが混線し、必要な情報を得ようとするごとに仕事環境は悪化してしまっている。今はまだまだ実用化には程遠いとしてもいづれはワイヤレスで快適な環境に改善され、患者情報を必要な個所で様々な端末を介して確認できるようになれば、安全管理の上でもいろいろとメリットは増えると期待が膨らんだ(写真2)。

続いて数社のメーカーからのシンポジストが具体的なウェアラブルモニターの開発状況と医療や福祉の現場における可能性についてプレゼンテーションした。ウェアラブルモニターとして開発されているのがシャツや眼鏡、腕時計などの日常的な装着品であり、このような身近なものを媒介として、心拍数やエネルギー消費などの情報をスマートフォンなどで確認したり、特定の部署で集中管理したりすることも可能になるようである。

一般演題やセミナーでは個人的には Masimo 社で最近開発された oxygen reserve index (ORI) の演題に関心があり、このパラメータが臨床麻酔のどのような場面で有用なのか興味があった。非侵襲的で簡便に扱えるパルスオキシメータから得られる情報は  $SpO_2$  や心拍数にとどまらない。1970年代に日本で開発されたパルスオキシメトリーであるが、現在は一部の機種で異常ヘモグロビンや血中ヘモグロビン濃度、呼吸数、輸液指標や組織灌流状態といったパラメータが情報提供されるようになった。ORI はパルスオキシメトリー測定のみでの副産物として計測できるパラメータであるが、どのような測定原理から生み出されたのかは明らかにされていない。パルスオキシメータが  $PaO_2$  で 100mmHg 以下のレベルでの酸素化を評価できるのに対して、ORI はそれより高いレベルの酸素化を 0-1.0 の範囲で数値化してくれ、まさに酸素化の予備能(余裕)を定量化したもの

といえる。可能性としては術中低酸素が問題になる一側肺換気や迅速導入、頭低位で行われるダビンチ手術などでの低酸素移行への早期発見とその対処のために応用できそうではあるが、まだどのように数値を評価すれば有用性が発揮できるのかまでは結論が得られないのが現状と理解した。

筆者はこれまで 33 年にわたり手術室や ICU で勤務してきたが、麻酔深度モニター、呼吸モニター、循環モニター、ガスモニターなどのモニターが簡便かつ低侵襲となり、かつ今までは考えも及ばない奥深い情報までを提供できるようになっていることに驚嘆を覚えている。例えば麻酔深度と脳波の関係は古くから知られてはいたが、一枚のプロベでリアルタイムに数値で麻酔深度を表現できるようになるなどということは 30 年前には誰も想像していなかった。技術は少しずつ進歩しており、その蓄積が医療の様々な分野で着々と成果をもたらしているのは臨床に携わっていて実感できるし、今回ご講演をいただいた企業のアイデアも、現時点では直接手術室や ICU、病室で直ちに結実するとは思えないが、たゆまぬ努力によっていずれは便利で驚くほど実用的なモニタリングの開発につながるものと確信された。

懇親会は東京医大病院に近接した東京都庁 45 階にある Tokyo Café 202 にて行われた。曇り空のあいにくの天気ではあったが、夜になれば周辺の新宿副都心や都心のビル群の照明が照らす都心の夜景が非常に美しく、このような素晴らしいところがあることを直近に勤務している筆者も知らなかった。またバンドや伝統太鼓の余興に続いて単科の医科大学には希少な東京医科大学学生応援団による学会、会長、次期会長、事務局、麻酔科学会理事長へのエールには粋を感じた。

学会 2 日目は主に看護師や臨床工学士、歯科医

師を対象にしたプログラムが多く、そのような職種に参加者が増えた。そのような中で、モニタリングから少し外れて医療ガスの事故や手術室空調、体温管理など医療機関における安全管理や快適性などに目を向けた話題にも耳を傾けた。

本学会は会長自らが準備期間中に奔走しながらいろいろなアイデアを練っていたのを垣間見

てきたが、それらがうまく集大成された学会であったと思う。筆者はこれまでにかつての勤務先で数多くの学会主催でお手伝いをしてきた。東京医科大学にはごく最近教室員として加えていただいたばかりであったが、この学会では教室員の結束力も生かされ、いい意味で手作り感のする温かみのある学会であった。

## 関連学会印象記

## 第34回 日本TDM学会・学術大会および 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicologyに参加して

加藤 隆 児\*

2017年9月23日から27日までの5日間、第34回日本TDM学会・学術大会および15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (15th ICTDMCT)が国立京都国際会館にて開催された(写真1)。今回は隔年で開催されているICTDMCTが日本での開催となったため、毎年5~6月に開催されている日本TDM学会・学術大会と連続開催となった。第34回日本TDM学会・学術大会は三重大学医学部附属病院薬剤部の奥田真弘先生が会長をされ、参加者は773名で一般口頭発表21演題、ポスター発表は34演題のエントリーがあった。一方、15th ICTDMCTは慶応大学医学部の谷川原祐介先生が会長をされ、参加者は36カ国から594名で一般口頭発表58演題、ポスター発表は281演題のエントリーがあった。

### 日本TDM学会と国際TDM学会(IATDMCT)

TDM研究会が1984年1月に当時国立循環器病センターICUの田中一彦先生、当時国立循環器病センター検査科の扇谷茂樹先生、当時大阪大学医学部小児科の三牧孝至先生らが中心となって設立され、1984年5月に田中先生が会長のもと、第

1回TDM研究会総会が当時の国立循環器病センター(現国立循環器病研究センター)にて開催された。その後1987年8月1日付でTDM研究会から日本TDM学会へと名称が変更された。そして、学会の名称変更後初めてとなる第5回TDM学会・学術大会は1st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring(1st ICTDM)として開催されることとなった。1st ICTDMは田中先生が会長をされ、1988年10月20日から22日に大阪にて開催された。その後International Association of Therapeutic Drug Monitoring(IATDM)が設立され、clinical toxicologyの分野も取り入れられ、現在のInternational Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology(IATDMCT)となっている。今回15th ICTDMCTは29年ぶりの日本での開催となり、日本のTDM関係者にとっては感慨深いものとなった(写真2)。なお、TDMは効果を追求するためだけに使うツールではなく、副作用をもモニターすべきであることを訴えている。また近年、治療的薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)は、治療的薬物マネジメント(therapeutic drug management)へと変貌しつつある。



写真1 学会会場となった国立京都国際会館

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室





写真2 学会場に展示されていた歴代 IATDMCT 会長の写真(左)と 1st ICTDM の会長である田中一彦先生(右)



写真3 日本 TDM 学会 YSC 企画シンポジウムの座長および演者の先生方

**若手会員の活動**

日本 TDM 学会では、40 歳以下の若手会員の TDM に関する学術活動のさらなる推進および若手会員間での交流を促進するための活動を企画および管理するために委員会 (Young Scientist Committee: YSC) が設けられている。日本 TDM 学会 YSC は 2014 年から活動しており、日本 TDM 学会・学術大会において「明日から実践！TDM—経験から学ぶ TDM の拡げ方—」と題してシンポジウムを行った。座長は国立循環器病研究センターの島本裕子先生と舞鶴共済病院薬剤科の土下喜正先生がされ、金沢市立病院薬剤室の鳥羽英理子先生から「中小病院における TDM 業務開始」、大分大学医学部附属病院薬剤部の鈴木陽介先生からは「院内での TDM を拡充させるためにできること」、九州大学病院薬剤部の山田孝明先生からは「TDM 業務の実践 ～よくある質問 (FAQ)～」、富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)の福森史郎先生からは「TDM の浸透のさせ方 ～学生・新人教育のコツ～」についてご講演頂いた。約 200 名の参加者があり、その関心の高さがうかがえるシンポジウムであった(写真3)。

また、IATDMCT にも YSC が組織されており、活発な活動を行っている。日本からも東京大学薬学部の山本武人先生が委員として活動されている。今回の学会でも、若手会員を対象に Young Scientist (YS) Lunch や YS Symposium (表 1)、また会期中の夜に飲み会である YS Night out! が開催された。さらに日本 TDM 学会の YSC と合同で「IATDMCT-JSTDM YS Joint Symposium 2017」が開催された(表 2)。IATDMCT とのジョイントシンポジウムは今回で 3 回目の開催となった。会場からは多くの質疑があり、両シンポジウム共に非常に有意義であった(写真4)。

YS Night out! については、日本ならではの NINJA の格好をした店員のいるお店で行ったこともあり、海外からの参加者は非常に興味深く参加していただき、91 名も参加する大盛り上がりの会となった(写真5)。

**学会発表**

私は今回、15th ICTDMCT において演題「An oxidative reactive metabolite of nevirapine activates inflammasomes leading to nevirapine-induced liver injury」の口頭発表を行った。今回研究対象とし



表1 YS Symposium

演者	演題
Tomoyuki Mizuno (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA)	Model based dosage optimization for pediatric patients.
Wangjun Qin (China-Japan Friendship Hospital, China)	TDM improves the efficacy of cyclosporine A in aplastic anemia patients.
Daiki Hira (Ritsumeikan University, Japan)	Pharmacogenomics in Clinical Practice.
Brenda de Winter (Erasmus Medical Center, the Netherlands)	Re-establishment of target concentrations of immunosuppressive drugs using PKPD modeling.

表2 IATDMCT-JSTDM YS Joint Symposium 2017

演者	演題
Sophie Berends (Academic Medical Center Amsterdam, the Netherlands)	PK and TDM of monoclonal antibodies for inflammatory bowel diseases.
Yosuke Suzuki (Oita University Hospital, Japan)	Ultra-sensitive quantification of drugs and endogenous substances in human plasma using UPLC-MS/MS.
Kazuhiro Yamamoto (Kobe University Hospital, Japan)	Mechanism-based analysis of toxicity of tyrosine kinase inhibitors.
Mark Marzinko (Johns Hopkins University School of Medicine, USA)	Therapeutic Drug Monitoring of Antiretrovirals: Applications in Management and Prevention.



写真4 IATDMCT-JSTDM YS Joint Symposium 2017(左)およびYS Symposium(右)の座長および演者の先生方



写真5 YS Night out !の会場の様子

たネビラピンは HIV の治療薬として用いられているが、重篤副作用に肝障害が報告されており、免疫を介した機序で起こると考えられているものの、その発症機序は未解明である。今回の研究結果から、ネビラピンが薬物代謝酵素 CYP により代謝され、産生された反応性代謝物が原因となり、抗原提示細胞のインフラマソーム反応を活性化させることが明らかとなり、それがネビラピン誘発肝障害の発症機序に関与していると考えられた。発表後は座長から、本研究で使用した肝細胞に CYP が発現していることはあらかじめ確認してあるのか、また今回 3 次元培養法を用いているがその理由は何かなど質問を頂き、非常に有意義な発表となった。

学会全体の演題であるが、TDM 関連の学会であることから、測定法に関する演題が多く発表されていた。近年話題となっている、少量のサンプルで血液中濃度を測定する技術である dried blood spot analysis についてもシンポジウムをはじめ、一般演題にも多くの発表があった。また、designer

drug の測定法など薬物乱用に関する薬物の測定法の発表が多く、代謝物に関する検討も行われていた。その背景には、国際的に薬物の乱用が社会問題となっていることがある。

学会最終日の前夜には、Grand Prince Hotel Kyoto で Congress Dinner が開催された。Dinner には多くの国の方が参加されていたこともあり、日本人のみならず多くの国々からの参加者の方と交流を持つことが出来た。途中、舞妓および芸子による日本舞踊が披露され、海外からの参加者は日本文化を興味深く楽しんでおられた。

最後に、本学会では、測定、分析、薬物動態、臨床研究、トキシコロジーなど多彩な分野の報告があったため、今回学会に参加させていただき、今後の TDM のあるべき方向性を含め、本分野での研究の進歩について非常に多くのことを勉強させていただいた。なお、次回の 16th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology は 2018 年 9 月 16~19 日の日程で Brisbane (Australia) にて開催される。

## 関連学会印象記

## 第65回日本心臓病学会学術集会に参加して

溝 渕 朝 子\*

2017年9月29日から10月1日までの3日間にわたり、第65回日本心臓病学会学術集会(JCC)が大阪で開催されました。同学会で演題を発表する機会を頂き、また、循環器領域の多岐に渡る分野での最新の知見に触れさせて頂く貴重な体験をしました。今回、本学会記を執筆する機会を頂きましたので、筆者がJCCに参加して体験したこと、感じたことを僭越ながら報告させていただきます。

本学術集会は、近畿大学医学部循環器内科学教授・大阪府済生会富田林病院長の宮崎俊一先生を会長に、大阪国際会議場にて開催され、学会2日目の夜にはユニバーサル・スタジオ・ジャパンにおいて会長懇親会が開催されるといった、国内最大規模の学会の一つであることを象徴した豪華なイベントが企画されていました。

第65回に当たる本学会のメインテーマは、「臨床心臓病のジェネラリティとスペシャリティ」と掲げられていました。本テーマには、“ベッドサイドの診療技術を含めた診断法の全般的教育から高度に専門性が必要な領域にいたるまでの連続的な診療レベルにおいて、ジェネラリティが必要な領域とレベルを見直して、併せてスペシャリティが必要な領域の基盤部分を明らかにする”という意図を持って策定されており、循環器内科を

専攻して間もなく半年となる筆者にとって、cardiologist への道を目指す一方、generalist としての基盤作りをしていくという、日々の診療内容を見直すこととなる非常にインプレッシブな内容でした(写真1)。

会場は国内外から多数の参加者で埋め尽くされ、多彩な参加者のニーズに応じ、海外からの招待講演、シンポジウム、ジョイントシンポジウム、教育講演、チーム医療セッション、モーニングセッションなど充実したセッションが設けられていました。全12会場で並行してプログラムが組み立てられており、各々の必要とする、また、興味のある分野に分かれ、いずれの会場も常に優れた発表や討論で盛り上がっていました。

筆者は、学会前日の28日に勤務地である岡山県を出発し、大阪入りをしました。学会参加の際には、当地の名物や観光も大きな楽しみの一つであります。学会前夜のディナーは、本演題発表に際して共同研究者としてご指導頂いた、当科の福家聡一郎氏と国立循環器病研究センター循環動態制御部の清水秀二先生とご一緒させて頂き、本場大阪のお好み焼きに舌鼓を打ち、ビールやワインを頂き、学会前の緊張を解くと同時に大きなエールを頂きました。大阪の繁華街は、もちろん



写真1

\*岡山赤十字病院循環器内科



写真2

筆者の地元である岡山とはがらりと違った賑わいがあり、発表前日にも関わらず、その雰囲気から飲まれてほろ酔い気分となり、後ろ髪を引かれる思いで宿泊先へ戻り翌日の発表に備えました(写真2)。

学会初日、大阪国際会議場へ到着すると、まず参加登録を済ませ、早々に自身のセッション会場へと移動しました。筆者は、初日の優秀演題セッションにおいて口述発表させて頂くことになっていました。発表の内容は、紡錘状腹部大動脈瘤が心臓自律神経へ与える影響を、心拍変動を用いて解析したところ、紡錘状腹部大動脈瘤患者では、自律神経活動の日内変動が消失し、夜間に心臓交感神経活動の亢進が認められたというものです。もともとは autonomic nervous system のカテゴリーで演題登録をしたものの、優秀演題セッションへ採択され、発表させて頂けることとなり、全国学会での発表経験自体が初めてとなる筆者にとっては非常に嬉しいことでありました。

本研究を機に、一から“心拍変動”について学び、そのデータの算出から解釈、臨床応用へ至るまで少しずつ紐を解いていきました。まさにこの体験は筆者にとっては、循環器領域のスペシャリティの部分へ一歩足を踏み入れたような体験でもありました。座長の先生からは、心拍変動を応用して、さらに、睡眠時無呼吸症候群の合併の有無による自律神経障害様式、障害程度の違いについて検討してみても、とのお言葉を頂き、今後の課題となりました。

優秀演題セッションということもあり、本セッションでは他にも興味深い演題がいくつも続き、とても有意義な時間でした。中でも、三井記念病院循環器内科医長 小宮山浩大先生が発表されたのは、ACS 患者の入院時の 8 つの因子(①年齢、②心拍数、③収縮期血圧値、④初期血清クレアチニン値、⑤Killip 分類、⑥心停止による入院の有無、⑦心筋マーカーの上昇、⑧ST 部分の偏位の

有無)から院内死亡率を算出する予後予測方法である GRACE リスクスコアの日本人での有用性を検討したというものでした。このスコアは欧州心臓病学会のガイドラインでは使用されるものの、欧米の大規模レジストリー研究から導かれており、日本人での有用性はこれまで不明とされてきました。今回、小宮山先生らの結果では STEMI と NSTEMI では日本人でも GRACE リスクスコアと強い相関関係が見られることが明らかにされていきました。この結果は本邦においても GRACE リスクスコア >140 点をハイリスクな ACS 患者と定義し、適切なトリアージとマネジメントへ繋げることができるという結論でした。

学会2日目には一足遅れて同領域を専攻する夫も学会会場へ参上しました。共にモーニングセミナーを聴講したのちに、ユニバーサル・スタジオ・ジャパンへと足を運びました。もちろん！事前にアトラクションのチケットはインターネットを介して購入済みであり、この季節ならではのハロウィン仕様に装飾されたユニバーサル・スタジオ・ジャパンで半日めいっぱいアトラクションを満喫しました。

そして学会最終日3日目は、“運動負荷心エコーの役割の再評価”をテーマとしたパネルディスカッションを聴講しました。安静時心エコーでは明らかにはできない、運動により顕在化する血行動態の反応や運動耐容能の客観的な評価が可能となる運動負荷心エコーではありますが、筆者としてはまだまだそのプロトコルや結果の解釈までは理解が及ばない領域でした。そのディスカッションの中でも、当科福家聡一郎氏の“マスターダブル負荷心エコーでの肺動脈-血圧格差の情報付加により、運動誘発性肺高血圧(EIPH)の診断感度が上昇する”という演題は非常に興味深い内容でした。それは、EIPH の診断基準である運動時平均肺動脈圧が 30 mmHg 超であることに、運動負荷心エコーで算出した肺動脈圧-血流関係

(PQ slope)の情報を付加することによって診断感度が上昇し、簡便なスクリーニングとして有用であるというものでした。このように、運動負荷心エコーは時に前駆病態の検出に有用である可能性を秘めており、適切な負荷をかけ、評価を行うことにより、将来のハイリスク群の鑑別や患者の予後、QOLの改善につながることを実感しました。

その後、ポスター発表の会場へ行くと、会場いっぱいには多彩な分野、職種ごとに区切られてポスターが貼られており、ポスターの前には演者とそれぞれ多くの聴衆で賑わっていました。いくつか予定していた発表を聴講したのちに会場をあとにしました。

新内科専門医制度や総合診療専門医研修などが新たに走り出している現在の医療情勢の中で、とりわけ循環器領域は多彩な診療の形態をとっ

ており、急性期救急医療現場でのカテーテルインターベンションや不整脈など非薬物治療が発展する一方で、進み行く高齢社会の中で、様々な併存症・合併症も含めた慢性心不全の治療を担っていく必要があるという、まさにスペシャリストとジェネラリストという、連続し重なる部分はあれども、全く異なる医師像について改めて考え直す機会となりました。

このような素晴らしい機会をくださった宮崎俊一先生をはじめ近畿大学の先生方と日本心臓病学会の先生方に厚く御礼申し上げます。

次回、2018年の第66回日本心臓病学会学術集会は再び大阪国際会議場で開催される予定とのことであり、是非ともまたこの地を訪れたいと思っております。



## 留学速報

## トロント大学

加藤 隆 児\*

## はじめに

私は2016年2月から2017年3月までの1年2ヵ月の間、カナダのトロント大学薬学部 Jack Utrecht 教授の研究室に留学しました(写真1)。留学先であるトロント大学、そこで行った研究、大学院制度、またカナダでの自然と生活について報告します。



写真1 トロント大学薬学部

## トロント大学について

トロント大学は、オンタリオ州にある州立大学で、創立は1827年と古く、構内には非常に古い建物が多く残っています。研究も非常に盛んであり、インスリンの発見などノーベル賞受賞者も多数輩出しています。また、幹細胞研究発祥の地としても知られ、国および州からの援助を受け、盛んに研究が行われています。留学生は世界165カ国から集まってきており、最も留学生が多い国は中国でおよそ9,000人ものが在籍しています。大学院生の活動も非常に活発であり、学部ごとに学生団体が組織されており、学生主体で様々なイベントを行っています。また、薬学部では毎年6月に大学院生の研究成果を発表する Graduate Research in Progress Symposium (GRIP) が開催され、学部内での研究交流が行われています(写真2)。トロント大学のキャンパスはトロント市のダウンタウンにあるセントジョージキャンパス、隣のミシサガ市にあるミシサガキャンパス、トロント市の東部にあるスカボロキャンパスの3つがあり、学生数はおおよそ86,000人とカナダでは最大規模の大学です。私は最も大きいセントジョージキャンパスにある薬学部に所属していました。



写真2 GRIPの会場であるHart houseと会場内の様子

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

## 研究について

研究室を主宰されている Jack Utrecht 教授は、薬疹や肝障害など特異体質性薬物反応についてその発症機序の解明を行っており、この分野では世界的に有名な先生です。研究室のメンバーは博士課程の学生が中心であり、私が在籍していた時期は6名の学生が動物や細胞実験を中心に各自のテーマを研究していました(写真3)。特異体質性薬物副反応の発症機序の一つとして、hapten and danger hypotheses が提唱されています。この仮説は、薬物あるいはその反応性代謝物がタンパク質などに結合し hapten となるだけでなく、反応性

代謝物が細胞ストレスとなることで danger signal が放出され、抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) においてインフラマソーム活性化などが起こり、その結果免疫反応が活性化され副反応が起こるといふものです<sup>1)</sup>(図)。hapten hypothesis については多くの報告があり、ある程度解明されていますが、特異体質性薬物副反応に danger hypothesis が関与するかは未だわかっていません。私は留学中に、薬物副反応の中でも特に肝障害に焦点を当て、COMT 阻害剤であるトルカボン、エンタカボン、チアゾリジン系糖尿病薬であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、マラリア治療薬であるアモジアキン、HIV-1 感染症治療薬であるネ



写真3 Jack 研究室のメンバー  
前列一番左が Jack Utrecht 教授、左から3番目が著者

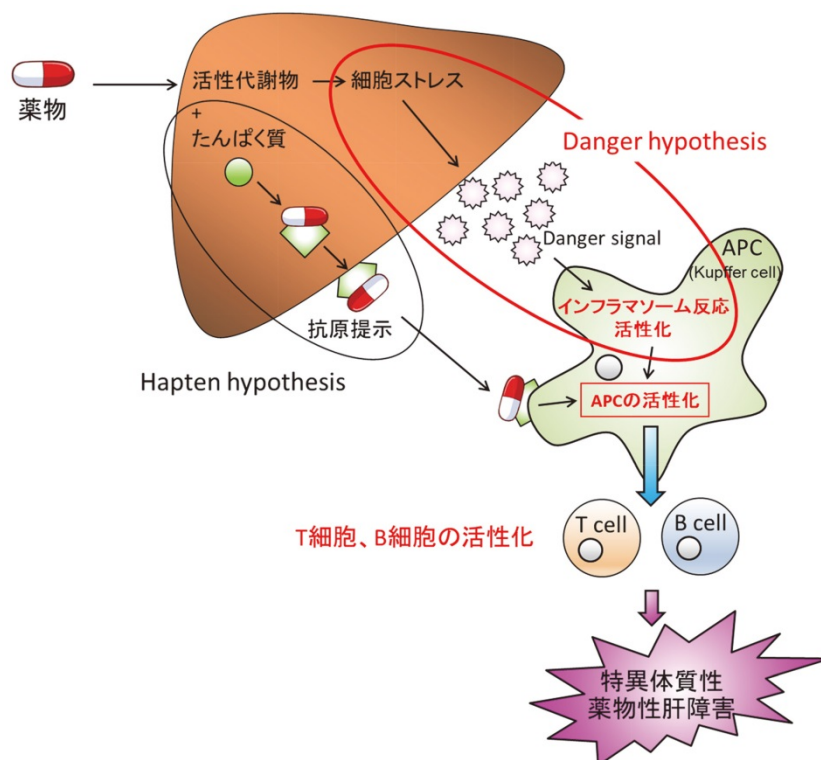


図 特異体質性薬物反応において提唱されている hapten and danger hypotheses

ピラピンを用いて、それら代謝物が原因となってインフラマソーム反応の活性化が起こるか検討を行いました。

#### A. トルカボン、エンタカボン

トルカボンは重篤な肝障害のため日本では1998年に市場から撤退した薬剤です。エンタカボンは現在も市販されていますが、トルカボンと類似構造を持つ化合物です。検討の結果、トルカボン、エンタカボン自体ではなく、トルカボン、エンタカボンの反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することが確認されました。研究を行う前には、トルカボンの反応性代謝物のみインフラマソーム反応を活性化するのではないかと予想していましたが、エンタカボンの反応性代謝物も同様に活性化する結果となりました。トルカボンよりもエンタカボンのほうが肝障害の起こりにくい理由としては、両薬物の血液中濃度を比較した場合、エンタカボンはトルカボンの1/3程度であり、エンタカボンの血中濃度が低いためではないかと考えられました。

#### B. トログリタゾン、ピオグリタゾン

トログリタゾンは重篤な肝障害のため日本では2000年に市場から撤退した薬剤です。ピオグリタゾンは現在も市販されていますが、トログリタゾンと類似構造を持つ化合物です。検討の結果、トログリタゾンの反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することがわかりました。ピオグリタゾンについてはインフラマソーム反応の活性化が認められなかったことから、トログリタゾン誘発肝障害の発症機序に反応性代謝物のインフラマソーム反応活性化が関与していることが考えられました。

#### C. アモジアキン、ネビラピン<sup>2)</sup>

アモジアキン、ネビラピンともに現在も市販されている薬剤ですが、重篤副作用に肝障害があります。アモジアキンは薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) のほか、好中球やマクロファージに存在する myeloperoxidase で代謝され、反応性代謝物が産生されることが知られています。検討の結果、アモジアキン自身およびアモジアキンの反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することがわかりました。

ネビラピンについては、その反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することがわかりました。さらに、CYP の非特異的阻害薬である 1-aminobenzotriazole を添加して CYP の酵素反応を阻害したところ、インフラマソームの活性化は抑制され、肝細胞への共有結合も認められませんでした。このことから、ネビラピンは CYP により産生された反応性代謝物が原因となり、インフラマソーム反応が起こったと考えられ、ネビラピン誘発肝障害の発症機序に関与していると考え

られました。

以上の結果から、トルカボン、エンタカボン、トログリタゾンおよびネビラピンについては、反応性代謝物が原因となりインフラマソーム反応が起こることが認められました。アモジアキンについては、薬物自身および反応性代謝物の両者がインフラマソーム反応を活性化することが確認されました。本研究から上記薬に起因する肝障害発症機序として、反応性代謝物のインフラマソーム反応活性化が関与することが考えられ、今後新規薬剤開発時の安全性試験において、反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化するか否かを評価することにより、重篤副作用としての肝障害発症のスクリーニング法につながると期待されます。さらに、インフラマソーム反応の抑制が重篤副作用発症時の治療法に応用できる可能性が考えられました。

#### 大学院制度について

自分が所属していた研究室には博士後期課程の学生が5名在籍していました。大学院には入学試験はなく、各研究室の教授との面談で在籍できるかが決まります。面談時には今までの経歴や現在持っている実験テクニック、また専門が何であるかなど様々な面から人物評価が行われます。トロント大学では、大学院生に Graduate Student Funding が支給される規約があります。博士後期課程の学生では年間約 24,000 カナダドルが支給され(2017年度現在の支給額、日本円で約 240万円)、教授と大学が半々で負担します。そのため、所属研究室の教授としては大学院生を雇っている形にもなり、大学院生を採用する際の面接は必然的に厳しいものとなります。そのため、大学院を志望する学生側も様々な方法で自分をアピールします。カナダでは大学生の夏休みは5月から8月までと長く、その期間研究室に所属して研究を行うサマープログラムが開催されています。有名な研究室にサマープログラムを利用して所属し、その研究室の教授に推薦書を書いてもらうことで、大学院や他学部入試などに非常に有利となります。大学院生は、その他にティーチングアシスタントも行っており、そちらからも給与をもらいながら研究生活を送っていました。トロント大学薬学部では博士後期課程卒業までには、平均在籍年数は5年で、実際の卒業時期は所属研究室の教授との話し合いで決まります。そのせいもあってか、学生はみな卒業に対して焦る感じはなく、じっくりと研究を行っていました。

#### カナダの自然、生活について

カナダの国土面積は日本の約 27 倍と非常に大きいですが、人口は日本の約 4 分の 1 (およそ 3,500



写真4 ナイアガラの滝  
中央に見える船は霧の乙女号

万人)と少なく、さらに人口の約3分の1がトロント市のあるオンタリオ州に集中しています。トロントから少し離れると広大な大自然が広がっており、四季折々の自然を感じることが出来ました。ナイアガラの滝も車で1時間半ほどの距離にあり、何度か訪れたのですが、毎回その水量の多さに圧倒されていました(写真4)。また、地図を見るとわかりますが、カナダには湖が非常に多く存在しています。小さいものを含めると、カナダにはおおよそ300万ほどの湖があり、世界中の湖の実に60パーセントを占めていると言われています。そのため、カナダではカヌーが自転車と同じくらい一般的でした。私もJack教授のコテージに遊びに行った際に教授所有のカヌーでコテージの前にある湖を案内して頂き、大自然を存分に感じる事が出来ました。冬は氷点下20~30度と寒さが非常に厳しくなるため、ダウンタウンの地下通路も発達していました。総延長は30キロメートルもあり、地下鉄の駅と連結され様々なお店がありました。大学内の建物同士も地下で繋がっており、気候を気にすることなく移動することが出来るようになっていきます。夏は気温が30度を超える日もありますが、湿度が低いので日陰に入ると涼しく、とても過ごしやすい気候です。カナダは人種のモザイクといわれる通り、街で見か

ける人々は様々な人種が入り混じっています。そのため、自分が外国人として見られることもほとんどなく、逆に同じ日本人と思って話しかけると現地人であるということがよくありました。

#### 終わりに

今回留学の機会をいただき、大変貴重で有意義な経験をする事が出来ました。今後は留学で得たことを生かし、自分の研究に生かしていきたいと思っています。最後になりましたが、今回貴重な機会を与えて頂きました大阪薬科大学循環病態治療学研究室 林哲也教授、井尻好雄准教授をはじめ、研究室の皆様、また海外研修員としてご支援頂きました日本臨床薬理学会に心より御礼申し上げます。

#### 文献

- 1) Uetrecht J: Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 84-92.
- 2) Kato R, Uetrecht J: Supernatant from hepatocyte cultures with drugs that cause idiosyncratic liver injury activates macrophage inflammasomes. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 1327-32.



## 一 文 献 紹 介

### I

#### 低用量デクスメドミジンはICUにおける非心臓手術後高齢患者の睡眠の質を改善する

Wu XH, Cui F, Zhang C, et al: Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 125: 979-91.

集中治療室(ICU)に入室した術後患者は、睡眠障害の頻度が高い。著者らは、鎮静用量より少ない低用量デクスメドミジン(選択的 $\alpha_2$ 受容体作動薬)が非心臓手術後にICUで人工呼吸管理を要しない高齢患者(65歳以上)の睡眠構築に与える影響を検討した。2012年11月~2013年6月に193例の患者を調査し、同意を得た76例を38例ずつ2群(デクスメドミジン群: 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 、プラセボ群)に割り当てた。手術当日17時から翌朝8時まで持続投与した。睡眠ポリグラフ検査を施行し、睡眠構築は、ノンレム睡眠ステージ1(N1)、ステージ2(N2)、深睡眠であるステージ3(N3)およびレム睡眠の割合等で評価し、鎮静深度、熟睡度、有害事象等も調査した。

睡眠ポリグラフ検査の測定不能・解析不能例を除外し、計61例(デクスメドミジン群31例、プラセボ群30例)を対象とした。デクスメドミジン群でN2比率が増加した(プラセボ群: 中央値15.8%、四分位範囲1.3-62.8、デクスメドミジン群: 中央値43.5%、四分位範囲16.6-80.2、差異の中央値: 14.7%、95%CI: 0.0-31.9、 $P=0.048$ )。デクスメドミジン群では、総睡眠時間が延長し、睡眠効率も高かった。N1比率はデクスメドミジン群で有意に低かった。低血圧の頻度はデクスメドミジン群で有意に高かったが、治療を要する有害事象や薬物治療停止を要する症例に有意差はなかった。

著者らは、低用量デクスメドミジン予防投与は、非心臓手術後で人工呼吸管理を要しないICU高齢患者の睡眠の質を改善すると結論付けた。

#### 冠動脈バイパス手術後の長期グラフト開存に及ぼす糖尿病の影響

Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al: Influence of diabetes on long-term coronary artery bypass graft patency. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 515-24.

冠動脈バイパス術(CABG)を受ける患者の50%近くは糖尿病を有するが、CABG後の長期グラフト開存に対する糖尿病の影響は明らかにされていない。著者らは、糖尿病患者では冠動脈狭窄がより高度なため、グラフト開存率も非糖尿病患者より不良であるとの仮説を立てた。1972年1月~2011年1月に初回単独CABGを施行した57,961例のうち、薬物療法を受けていた糖尿病患者1,372例と非糖尿病患者10,147例を対象とした。CABG後、冠動脈造影が計15,887回行われ、内胸動脈(ITA)グラフト7,903本と伏在静脈(SV)グラフト20,066本で狭窄が確認された。

ITAグラフトの開存率は安定しており、糖尿病群と非糖尿病群で同程度だった。ITAグラフトの1年、5年、10年、20年開存率は糖尿病群が97%、97%、96%、96%、非糖尿病群が96%、96%、95%、93%であった。SVグラフトの対応する開存率は、糖尿病群が78%、70%、57%、42%、非糖尿病群が82%、72%、58%、41%であった。患者特性を補正後、糖尿病群ではITAグラフトの早期(1年、5年)開存率がむしろ良好であった(オッズ比: 0.63、95%CI: 0.43-0.91、 $P=0.013$ )が、晩期(10年、20年)開存率は同程度であった。SVグラフト開存率は、早期・晩期とも両群に有意差はなかった。

著者らは糖尿病患者と非糖尿病患者でCABG後の長期グラフト開存率に差は認めないと結論付けた。

#### 急性心不全患者における救急部でのモルヒネ使用と予後の関連

Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, et al: Morphine use in the ED, and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest* 2017; 152: 821-32.

急性心不全患者には、鎮静作用による呼吸困難の軽減を主な目的としてモルヒネが使用される。著者らは2011年~2014年にスペインの救急部34施設を受診した急性心不全患者を対象に、モルヒネ静注と短期死亡率との関係を検討した。主要評価項目は30日後の全死亡率、副次評価項目は30日後までの異なる時点での死亡率、院内死亡率、入院期間である。46因子の傾向スコアにより、モルヒネ投与群と非投与群を1:1でマッチングさせた。

登録患者は6,516例(平均81歳)で、モルヒネ投与群416例、非投与群6,100例であった。全体で635例(モルヒネ投与群111例、非投与群524例)



が30日後までに死亡した。傾向スコアによりマッチングされた患者は275組だった。モルヒネ投与群は対照群に比べ30日後の全死亡率が有意に高かった。{55例(20.0%) vs 35例(12.7%)、ハザード比: 1.66、95%CI: 1.09-2.54、 $P=0.017$ }。モルヒネ投与群の死亡は高血糖と正相関、Barthel Index および受診時の収縮期血圧と逆相関を示した。モルヒネ投与群は非投与群に比べて30日後までのいずれの時点においても死亡率が高く、最も死亡リスクが高かったのは3日目{22例(8.0%) vs 7例(2.5%)、オッズ比: 3.33、95%CI: 1.40-7.93、 $P=0.014$ }であった。院内死亡率と入院期間に有意差はなかった。

著者らは、急性心不全に対してモルヒネの静注を受けた患者は非投与患者に比べ30日死亡率が高いと結論付けた。

#### 院外心停止後の目標体温管理を48時間行うか24時間行うかと神経学的予後

**Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al: Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 341-50.**

国際蘇生ガイドラインでは、院外心停止患者には33~36°Cの目標体温管理(TTM)を少なくとも24時間行うことが推奨されている。著者らは、より長い48時間のTTMを行うことで、推奨されている24時間TTMに比べ神経学的予後が改善するという仮説を立てた。2013年2月~2016年1月に欧州6カ国10施設の集中治療室(ICU)で、成人の院外心停止患者355例が登録された。33±1°CのTTMを48時間行う群に176例、24時間行う群に179例を割り当てた。TTM施行後は1時間に0.5°Cずつ37°Cまで復温した。主要評価項目は、6ヵ月後の神経学的予後(Cerebral Performance Categories スコア1または2)、副次評価項目は6ヵ月死亡率、死亡までの時間、有害事象、ICU在室期間とした。

351例が解析された。6ヵ月後に神経学的予後良好であった患者の割合は、48時間群が69%(120/175例)、24時間群が64%(112/176例)で有意差はなかった。6ヵ月死亡率は48時間群が27%(48/175例)、24時間群が34%(60/177群)で有意差はなく、死亡までの時間にも有意差はなかった。一方、有害事象の発生率は48時間群で有意に高かった(97% vs 91%、 $P=0.04$ )。また、ICU在室期間の中央値は48時間群で有意に長かった

(151時間 vs 117時間、 $P<0.001$ )。

著者らは、院外心停止患者に対する48時間TTMと標準的な24時間TTMで、6ヵ月後の神経学的予後は変わらないと結論付けた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野  
川人 伸次)

## II

#### 非コントロール高血圧患者での降圧薬なしでのカテーテル腎デナベーション

**Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al: Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): A randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet 2017; 390: 2160-70.**

本態性高血圧患者の腎動脈にカテーテルを挿入し、内膜側からラジオ波で高熱を出して、外膜に侵入する腎神経を焼灼することにより全身血圧を低下させようとする手技を腎デナベーションと呼ぶ。ヨーロッパの好ましい結果と対照的に、アメリカで行われたSYMPPLICITY-HTN3という臨床試験は腎動脈造影のみを行い焼灼を行わないシャム群を置いて、真の焼灼群と厳密に比較した。その結果、降圧度は真の焼灼群とシャム群とで違いがなかった。

正確に焼灼をして腎神経をしっかりと傷害すれば有意に大きい降圧が得られるはずだと考えて、このSPYRAL HTN-OFF MEDという臨床試験が施行された。

本態性高血圧患者のうち24時間血圧(ABPM)の収縮期血圧が140-170 mmHg、拡張期血圧が90 mmHg以上の者を選んだ。SYMPPLICITY-HTN3試験において、シャム群で降圧薬を増加させたために有意な差が出なかったという苦い経験があったので、試験期間中は降圧薬を一切中止した。カテーテルには断面でみると0時、3時、6時、9時の位置に数センチ間隔でスパイラルに電極が配置され、カテーテルを内膜に接触させたときに有効に焼灼できるような新しいものを用いた。腎動脈の深部および分岐部の方が腎血管に腎神経がより強く接触していることがわかったため、カテーテルの位置もできるだけ深く、腎動脈分岐部まで挿入させ、両側腎動脈で40回焼灼するよう手技の仕方を統一した。1つの病院では1人の医師が焼灼することにした。結果として腎動脈本幹末梢部分で平均18回、分岐部で平均26回も焼灼した。

353 人の患者の中から交感神経活動が亢進しているような患者 80 人を選択し、焼灼群とシャム群とに分けて 3 ヶ月追跡した。その結果、3 ヶ月後の 24 時間血圧の収縮期血圧の降圧は焼灼群で 5.5 mmHg、シャム群で 0.5 mmHg と、有意に焼灼群で大きかった。24 時間血圧の拡張期血圧の降圧もそれぞれ 4.8 mmHg と 0.4 mmHg であり焼灼群で大きかった。興味深いことに、真の焼灼群では 35 人中 25 人で有意に降圧が認められたが、残りの 10 人は血圧が上昇した。

ようやく腎デナベーションによって有意な降圧を得ることができた。しかし私見として、デナベーションの効果がありそうな適応症例をきわめてきびしく選択し、危険を伴う腎動脈末梢までカテーテルを挿入して 44 回も焼灼しなければならぬという結果であり、日本のどこの病院でも簡単に行える手技とは言えなくなってしまったことから、試験が成功したと安易に喜んでよいとは言えないと思われる。

#### 高血圧による腎傷害と慢性腎臓病の進行

**Griffin KA: Hypertensive kidney injury and the progression of chronic kidney disease. Arthur C. Corcoran Memorial Lecture. Hypertension 2017; 70: 687-94.**

高血圧が糸球体傷害と蛋白尿発現に与える影響について、本態性高血圧と慢性糸球体腎炎・糖尿病性腎症との違いを比較した。糸球体における自動調節能 (autoregulation) とは、全身血圧が高くなると輸入細動脈が収縮して糸球体に血液が多く流入しないようにしており、一方全身血圧が低くなると輸入細動脈が拡張して多量の血液が流入して糸球体灌流を保てるようにしている機序である。

本態性高血圧患者や高血圧自然発症ラット (SHR) では、全身血圧が高くなっても、自動調節能によって輸入細動脈が収縮して、高い血圧が糸球体の細い血管に伝達されないため、糸球体血管の傷害は軽度であり、蛋白尿は少ない。また輸出細動脈が過剰に収縮していないことも糸球体血管が高血圧にならないことに寄与している。

一方、慢性腎炎・糖尿病の患者および 6 分の 5 腎摘ラットやストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいては、自動調節能が障害されているので、全身血圧が高くなっても輸入細動脈が適正に収縮せず拡張したままのため、高い血圧が糸球体血管に伝達されてしまう (糸球体高血圧)。それで糸球体血管が傷害され、多量のアルブミン尿と蛋白尿が出現する。したがって本態性高血圧よりも低い全身血圧でも糸球体傷害が認められる。以上の機序から、慢性腎炎や糖尿病患者に対してアンジ

オテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を投与すると、輸出細動脈を拡張させるため糸球体血圧を低下させ、糸球体血管傷害を防止することによりアルブミン尿・蛋白尿を減少させる。

しかし糸球体血圧が高くない高齢者や本態性高血圧患者に安易に ARB を投与すると、輸出細動脈を拡張させて糸球体血圧を低下させてしまい、腎機能が悪化することがあるので注意が必要である。

#### 食塩感受性の機序に関する数学的モデルによる検討

**Clemmer JS, Coleman TG, Hall JE, et al: Mechanisms of blood pressure salt sensitivity: new insights from mathematical modeling. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2017; 312: R451-66.**

食塩感受性高血圧とは、通常よりも多量の食塩を負荷すると血圧が上昇する現象を言う。ガイトナー派の著者は得意の数学的モデルを用いた 4 週間にわたるシミュレーションを行うことにより、食塩感受性亢進という現象の本態を探ろうとした。ガイトナー派が開発した HumMod という数学モデルは、循環系、腎臓、内分泌、交感神経系などに関する 8,000 個の独立したパラメータからなり、人体のあらゆる正常生理およびその失調の機序を統合的に解析できる。

正常の生体では、食塩を負荷すると心拍出量が増加するので、末梢血管抵抗を下げる (細動脈を拡張させる) という対応によって、血圧上昇と食塩感受性亢進を防いでいる。そこで著者は「食塩負荷に対して末梢血管抵抗を下げることはできず、食塩感受性高血圧になるだろう」との仮説を立ててシミュレーションを行った。1 日の食塩摂取量を 0~1,000 mmol まで 200 mmol ずつ増加させ、心拍出量、末梢血管抵抗、近位尿細管での Na 再吸収量、輸入細動脈および輸出細動脈の血管抵抗などの因子の変化を計算した。また正常状態の他、腎交感神経活動が亢進している状態、低濃度および高濃度のアンジオテンシン II (AngII) を負荷した状態などを仮想して、上記の各因子の変化を統合的に解析した。

解析の結果、著者の仮説に反して、「食塩負荷に対して末梢血管抵抗を下げることはできないという調節障害」は食塩感受性を上げることにつながらなかった。末梢血管抵抗の高い状態をシミュレートしても、心拍出量増加と血圧上昇は正常の生体とほとんど違いがなかった。むしろ末梢血管抵抗が高いと、心拍出量を減らして対応するという意外な結果が認められた。しかし腎交感神経亢進状態や AngII 負荷状態では、食塩負荷に対し

て末梢血管抵抗が低下しなかったので著者の仮説もこの点では正しいといえる。

「食塩負荷に対して輸入細動脈の血管抵抗を下げて、腎血流量が増えるようにふるまう」とわたくしは想像したが、輸入細動脈の抵抗はほとんど変化しなかった。この結果から、輸入細動脈のシミュレーションは少し現実と乖離しているように思えた。実際にシミュレーションでも腎血流量は増加した。ただし高濃度 Ang II 投与状態では、食塩負荷に対して輸入細動脈抵抗が上昇したという結果は納得がいくものであった。

結論として、食塩感受性は近位尿管での Na 再吸収の亢進、機能しているネフロン数の減少、食塩負荷に対してレニン-アンジオテンシン-アルドステロンが適正に抑制されないという機序で高くなることが判明した。

**妊娠高血圧腎症の高血圧をもたらす免疫学的機序**  
LaMarca B, Cornelius DC, Harmon AC, et al: Identifying immune mechanisms mediating the hypertension during preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 311: R1-9.

「妊娠前は正常血圧で、妊娠 20 週以降に発症した高血圧(蛋白尿を伴うものと伴わないものがある)」は妊娠高血圧症候群と定義され、妊娠女性の 5~8% に出現する。管理、治療を誤ると母体、胎児ともに生命の危険にさらされる。妊娠高血圧の機序は多様でさまざまに論じられてきたが、その一つが T リンパ球のアンバランスに基づく免疫活性化である。免疫を亢進させるヘルパー T リンパ球である Th17 の機能が亢進し、一方免疫を抑制する制御性 T リンパ球 (Treg) の活性が低下する。

この T リンパ球のアンバランスによって B リンパ球系が刺激され、アンジオテンシン II (AT1) 受容体に対する自己抗体ができてしまう。この自己抗体(刺激抗体)が結合すると AT1 受容体は二量体となる。これにより AT1 受容体はむしろ機能が亢進し、胎盤を栄養するらせん動脈をはじめとする全身の細動脈が収縮し、エンドセリンと reactive oxygen species (ROS) が産生される。これらによって糸球体の輸入細動脈が収縮して腎血流量、糸球体ろ過量が低下して高血圧が発症する。

Th17 はインターロイキン 17 (IL-17) を産生し、炎症のシグナルである NF $\kappa$ B 経路を活性化する。正常血圧妊娠ラットに IL-17 を静注すると、ROS、エンドセリン、酸化ストレスのマーカーである尿中イソプロスタニンなどが増加して血圧が上昇した。ARB を投与しておく、IL-17 静注に対して胎盤で産生される ROS が減少し血圧が低下した。

また B リンパ球に発現する CD20 への抗体であるリツキシマブを投与して B リンパ球系を抑制しておく、IL-17 静注ラットで増加した血中 Th17 が減少し血圧が低下した。

他方、妊娠高血圧で活性が低下し数も減少する Treg や抗炎症サイトカインである IL-10 や IL-4 は血圧にどう影響するか。Treg や IL-10 は正常妊娠では増加する。胎盤を虚血にして妊娠高血圧にしたラットに対して、正常妊娠ラットから得られた Treg で養子免疫して、亢進した免疫状態を抑制すると、胎盤の ROS および血中のエンドセリンが減少し、血圧が低下した。しかしながら Treg や IL-10 そのものを妊婦に投与することは胎児奇形や免疫抑制による感染症など危険が否定されておらず、すぐれた実験結果を臨床の治療に生かすにはまだハードルが高いのが現状である。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科 熊谷 裕生)

### III

**心不全および非心不全患者における赤血球容積粒度分布幅と左室拡張末期圧および死亡率との関係**

Senthong V, Hudec T, Neale S, et al: Relation of red cell distribution width to left ventricular end-diastolic pressure and mortality in patients with and without heart failure. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1421-7.

要約: Red cell distribution width (RDW、赤血球容積粒度分布幅)の増大は心不全の有無に関わらず左室拡張末期圧の上昇のリスク因子である。

RDW の増大は鉄欠乏性貧血と関係しているが、一方で RDW の増大は心不全の予後と関係があることが知られているが、これは貧血とは関係なく、機序は明らかではない。鉄欠乏と左室拡張能障害と臨床的予後については RDW が関係している可能性がある。しかし、左室拡張能と関係がある左室拡張末期圧 (LVEDP) と RDW との関係については、特に心不全がない患者においては明らかではない。

単施設において冠動脈造影検査を受ける予定の病態の安定している 1,084 人の連続患者において、左室拡張末期圧と RDW との関係を調べた。このうち 38% に LVEDP の上昇、29% に心不全の病歴があった。全体の 37.6% で LVEDP が上昇し、心不全なしの場合でも 34.8% に上昇を認めた。RDW の中央値は 13.4% で、心不全ありが 13.9% と心不全なしの 13.4% に比べて有意に高かった。多変量解析では RDW の上昇と LVEDP の上昇とは

関係があるが、ヘモグロビン値などとは関係が認められなかった。心不全なしでは、RDWはLVEDPとは関係があるがLVEFとは関係がなかった。

RDWの上昇は心不全の有無に関わらず、LVEDP上昇の独立した因子であり、5年死亡リスクも4.8倍高かった。この論文は心不全のない場合でもRDWの上昇は注意が必要なことを示している。

#### 肺手術を受ける患者における術前右室および左室拡張能障害と術後心房細動との関係：前向き観察研究

Mita N, Kuroda M, Miyoshi S, et al: Association of preoperative right and left ventricular diastolic dysfunction with postoperative atrial fibrillation in patients undergoing lung surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 464-73.

要約：肺切除術後の心房細動の発症には術前の拡張能障害が関与する。

肺外科術後の心房細動は12.3~28.3%に発症するとされており、高齢者、男性、心不全の病歴、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺全摘などがリスクとされている。左室拡張能障害も高齢の非手術患者では心房細動のリスクとされている。前向き観察研究により171人の肺がんに対するリンパ節郭清を伴う肺切除予定患者において研究を行った。麻酔導入後に経食道心エコーを用いて手術前後に左室および右室収縮能・拡張能を評価した。拡張能障害はE/E'により評価した。

除外の上、最終的に116名で解析を行い、そのうち24名(20.7%)で術後の心房細動(POAF)を発症した。POAFの有無で比較すると術前の左室および右室拡張能障害の割合はPOAF患者で高かった(右室拡張能障害58.3% vs 28.3%, 左室拡張能障害54.2% vs 19.6%)。術前の拡張能障害がなかったものの、術直後に拡張能障害になった患者は少数であった(9.2%, 16.5%)。術直後に6.5%の患者で右室収縮障害が発症したがPOAFとの間には関係は認められず、肺手術が心機能に与える影響は少なかった。多変量解析では高齢、COPD、

術前の左室および右室拡張能障害がPOAFのリスクであった。

#### 左室拡張能障害—機械的人工呼吸からの離脱困難の独立リスク因子

Konomi I, Tasoulis A, Kaltsi I, et al: Left ventricular diastolic dysfunction—an independent risk factor for weaning failure from mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care* 2016; 44: 466-73.

要約：人工呼吸器からの離脱の成否には離脱前の左室拡張能障害が関与している。

機械的人工呼吸からの離脱の際の心機能障害は離脱困難のリスク因子として知られているが、その中で心不全患者であるかどうかや収縮障害は検討されてきたが、拡張能障害についてはその診断法の難しさから十分検討されていなかった。さらに心機能を反映するといわれるBNPなどのバイオマーカーも人工呼吸からの離脱の失敗と関係していることが知られている。しかし、その関係についても詳細には分っていない。この研究の目的は左室拡張能障害と人工呼吸からの離脱困難、左室拡張能障害と心機能バイオマーカーとの関係について検討している。

人工呼吸患者において離脱基準を満たした42人において、自発呼吸テスト(SBT)を行った前後で測定を行った。左室拡張能はパルスドプラと組織ドプラにより(E/E')、バイオマーカーとしてBNP、troponin I、CK-MBを測定した。

左室拡張能障害の程度は、人工呼吸中と自発呼吸テストのBNP値との間に有意に関係があった。人工呼吸からの離脱可能患者のBNP値は、離脱困難患者に比べて有意に低値であった(361 vs 643 ng/L)。左室拡張能障害の存在は、離脱困難の独立したリスク因子であった。人工呼吸離脱前に左室拡張能の評価をすることは、離脱困難のリスク患者を同定するのに有用であり、この研究の臨床的な意義は大きい。

(福岡大学医学部麻酔科学 山浦 健)

## 新著紹介

## Advances in Hemodynamics Research

Keiichi Itatani 著

Nova Science Publisher; 18.0 cm×26.0 cm/302 頁/2015 年

ISBN: 978-1-63483-187-1

近年、循環器内科外科領域で急速に注目を集めつつある血流評価や血行動態解析の分野はまさに日進月歩であり、また必要とされる知識が解剖学や生理学はもちろんのこと、画像工学や流体力学、循環生理学や計算機力学など非常に幅広い理工学分野と臨床医学との双方にわたる知識を要求されるため、教科書が出版されにくい状況にあった。そんな中で発刊された本書は「血流解析」や「血流イメージング」から血行動態解析に及ぶ基礎から臨床応用まで幅広くカバーした初めての教科書であると言っても過言でない。

近年では特に画像診断領域で心臓超音波に基づく血流可視化や心臓 MRI での PC (phase contrast) MRI などカラー動画できれいに色づけされた血流パターンが表示されているが、その画像の技法について基礎的な技術を丹念に説明している。また、本著では画像計測に基づく新規ソフトウェアだけでなく、先進的な技術である血流シミュレーションを流体解析の基礎から実用例を記載している一方で、カテーテルによる古典的な心力学の評価に関しても造詣の深い記述があり、血行動態の総合的な教科書として他著にない特色を有する。

本書は Part I, Part II の二部構成になっている。

Part I は Basic Science of Hemodynamic Research として、諸解析技術に関する基礎的な内容が説かれている。第一章は編者 Itatani らによる『血流動態解析の歴史とその意義』に始まり、基礎技術の overview がなされている。続く 4 章は『心臓血管超音波』・『心臓血管 MRI』・『数値計算シミュレーション』・『カテーテル計測に基づく心力学』についての基礎が各々記載されている。

Part II は Clinical Application of Hemodynamic Research として 5 章が割かれ、『心疾患』・『拡張型心不全と拡張能評価』・『冠動脈血流評価と心筋灌流の問題』・『心臓移植でのドナー心筋評価と再灌流障害の問題』・『心臓血管外科手術における術式評価とシミュレーションでのプランニングに関する問題』と内科・外科領域を超えて、実際の臨床現場において血行動態の把握が治療方針決定に極めて重要視される問題を取り上げている。

第一章から第十章まで順番に読めるような構造にはなっているが、各章を独立して読めるように記載されているのも特色である。本書は幅広い分野の 30 名以上の専門家により記載されており、想定される読者層として若手研究者や大学院生などの血流イメージングや血行動態の研究に着手し始める研究者の参考書として位置づけされる。

また本書は New York の自然科学系の教科書を多く出版する Nova Science Publisher より出版されているが、著者の大半が日本人であることも特筆すべきことである。“hemodynamics” というキーワードをもとに学際的なメンバーが専門の壁を越えて専門書をカバーするコミュニティにおいて意外にも日本がリードしており、欧米の中でも注目されている。

本書が出版されたのは 2015 年であり、その後の 2 年間で血流イメージングは更なる進化を遂げた。論文数は指数関数的に増大し、また産業化も進展をみた。日本でも東芝が CT FFR (fractional flow reserve) を自社ワークステーションに搭載し、Cardio Flow Design 社がクラウドを用いた受託解析サービスを展開した。また 4D flow MRI は R'Tech 社の解析ソフトウェア Flova をはじめとして産業化が行われ、Cardio Flow Design 社が非造影拍動追跡型の解析ソフトウェア iTFlow をリリースし日本の市場を席捲している。そして心力学においても心拡張能の非侵襲の評価がどこまで可能なのかという課題と physiology を理解する上での wave intensity に関する関心は高まりつつある。

本書は血行動態に関する研究に興味を持つすべての人に新しい視点を提供し、特に若手医師が血流イメージングや血行動態の研究に着手するきっかけを提供すると思われる。是非この本を活用して日本がリードする本領域の研究を多くの医学研究者の手で推進していただきたい。

(京都府立医科大学心臓血管外科学 神田圭一)



## 施設紹介

## 東北医科薬科大学医学部の使命と医学教育

福 田 寛\*

「東北地方の地域医療を恒久的に支える」という明確な使命を持った医学部として 37 年ぶりに設置が認められたのが本学医学部です(宮城県仙台市一写真)。この使命を果たすために、本学では、「地域医療を支える幅広い診療能力を持った医師」を養成することをめざしています。また、卒業生を東北地方に定着させ地域医療に従事させる方策をいくつか用意しました。まずは、入学試験の選抜方針として「本学医学部の使命に共感し、将来、東北地方の地域医療・災害医療に従事して、地域住民の健康を支える使命感に燃えた学生」を掲げました。小論文や面接を行って学生の熱意と意思・覚悟を確認いたします。

卒後の東北地方への定着を担保する最も大きな柱は修学資金制度です(表)。定員 100 名のうち、55 名分を用意しました。A 方式は合計 35 名で、6 年間の学費総額 3400 万円のうち 3000 万円を貸与します。宮城県定員 30 名の原資は、大震災時にクウェート国からいただいた宮城県への寄付金の一部、90 億円が充てられています。宮城県以外の東北各県 1 名の合計 5 名の原資 15 億円は本学が提供しています。また、宮城県以外の東北 5 県

で合計 20 名を対象とする B 方式を設けました。まず本学が 1500 万円を貸与し、これに各県の既存の医学生修学資金を組み合わせることにより、2600 万円以上を確保するものです。この修学資金を受ければ、私立大学でありながら、国立大学医学部と同程度の学費で卒業できることとなります。この制度により、本来ならば私立大学医学部入学が困難な経済状態の学生が実際に入学してきており、その意義は大きいと考えています。

もう一つの柱は地域医療教育です。卒後に東北地方に定着させるための特徴ある地域医療教育プログラムを構築しました。まず 1 年次初めの「大学基礎論」では、東北 6 県の担当者が、それぞれ自県の歴史・文化および医療環境について紹介を行います。授業終了後、修学資金枠学生は、卒後に勤務する県に自動的に配置します。一般枠学生(修学資金無)はそれぞれの希望により訪問する県を選択します。日帰りですが、学生達は選択した県を訪問してそれぞれの地域の文化や風土に触れてきます。2 年次からは東北 6 県の学生の教育をお願いした地域医療ネットワーク病院(以下「ネットワーク病院」)での体験学習が始まりま



写真 仙台市内にある東北医科薬科大学校舎(小松島キャンパス)

\*東北医科薬科大学医学部

表 本学医学部の修学資金制度

	A方式宮城	A方式東北5県(宮城除)	B方式
定員	30名	5名(各県1名)	20名(東北5県合計)
貸与金額	3,000万円	3,000万円	1,500万円+各県の医師修学資金(2,600万円~)
義務年限	10年 (勤務病院が年額300万円を10年間償還)	10年 (勤務病院が年額300万円を10年間償還)	各県の規定に従う(7~9年)
返還免除	義務年限10年終了時	義務年限10年終了時	各県の義務年限終了時

\*いずれも出身県は問わない(受験時の地域枠はない)

\*A方式では、初期研修期間は義務年限に算定しない。B方式の場合は県により異なる。



図 地域医療教育ネットワーク病院

す。各県ごとに(宮城県9病院、他5県はそれぞれ2病院)、ネットワーク病院を指定しました(図)。大部分はその地域の中核的病院です。学生は2年次前期に一泊二日でネットワーク病院を訪問し、その病院が地域において果たす中核的機能や周辺病院とのネットワークを理解します。2年次後期にはネットワーク病院周辺の関連する介護施設等を一泊二日で訪れ、地域医療の実情を学びます。3年次前期には、ネットワーク病院に関連した診療所等を訪問します。このようにまだ臨床医学を学んでいない2年次から、臨床医学を学んだ後に実施する4年次後半からの臨床実習(二週間滞在)まで一貫して、同一メンバーが同一地域の

ネットワーク病院を訪問して教育を受けることとなります。修学資金を受けている学生は、卒業後に勤務する県のネットワーク病院に配置しますが、修学資金を受けない一般枠45名の学生についても希望する県のネットワーク病院に配置して、全く同じ教育を行います。これらの地域医療教育を通じて、地域に対する理解と愛着を深め、卒後の地域定着率を高めようとするものです。さらに、臨床実習の仕上げとして、6年次には地域医療サテライトセンター(石巻市民病院内、登米市民病院内に設置)に4週間滞在して、診療のみならず、保健、介護、医療行政など、いわゆる地域包括医療について学びます。

一方、最近の医学教育は医学教育の国際化やモデル・コア・カリキュラムの改訂など、大きな変換点にさしかかっています。例えば、見学ではなく「参加型の臨床実習」や約2年間の臨床実習確保という質と量が求められています。また、卒業時に何ができるかという「成果基盤型」の教育が求められています。そのためには低学年から高学年まで配置されている科目が有機的に積み上げられ、最終成果が得られるように構成されていなければなりません。このカリキュラムを通じて、モデル・コア・カリキュラムで求められている「医師として求められる基本的資質」を涵養し、「医師として求められる技能の基礎」を磨くこととなります。しかし、このようなカリキュラムを構築し、実施することは必ずしも容易ではありません。本学のみならず、全ての医学部にとって、大きな課題と言えます。

本学のもう一つの使命である「原子力事故からの再生」に資する教育について述べます。先の原子力事故による原子力災害の際に痛感したことは、一般の方はもとより、医師といえども放射線の生物に対する影響、放射線防護のための安全管理、および医療被曝に関する知識が著しく不足していることです。そこで、放射線に関する正確な知識を修得し、原子力災害時に適切な行動をし、住民の不安や健康相談に対応できる医師を養成することにしました。具体的方策としてまず放射線医学教室(講座)を設置して教育体制を整えました。放射線基礎医学教室を有する医学部は、これまで廃止や講座の方向転換により減少の一途をたどっていました。東日本大震災の際の原子力災害を契機として敢えて設置した本学の放射線基礎医学教室は、この分野の学生教育のみならず、将来のこの分野の人材育成のために貴重な存在となることを期待しています。

カリキュラムとして1年次後期に放射線基礎医学講義1単位15コマを設け、この中に一般的な放射線生物学の講義に加えて、今回の原子力発電所事故の概要や緊急被ばく医療などのテーマを

盛り込みました。また、講義・試験終了後に実施される放射線基礎医学体験学習では、東北電力女川原子力発電所の見学と福島県の原子力災害被災地の訪問・住民との交流を盛り込みました。女川原子力発電所は、東日本大震災の震源地に最も近い位置にありながら、防潮堤の高さが到達した津波高よりも高かったこと、非常用電源装置も高台にあったことなどにより、高さ14mの大津波の被害を受けずに安定的に冷温停止しました。今回の見学は、これまでのリスク対策に加えて、現在追加して行われているリスク対策工事を見学することを目的としています。この学習の過程で、リスク管理に絶対(=ゼロ・リスク)はありえず、いかにリスクを減らすかがリスク管理であることを学びます。

後者の被災地体験学習は、ひとたび原子力事故が起こればどのようなことになるか、自身の目や耳で体験することを目的としています。福島県内の富岡町、南相馬市、川内町村、広野町など原子力事故の被災地で、現在、住民の帰還が許可されている地区を訪れ、除染の状況、住民の帰還状況、町の復興状況などを見聞きするとともに、学生と、仮設住宅等に避難している住民との交流を行います。この交流は、避難した住民が事故当初から現在に至るまで、どれだけの苦難を強いられたか、それを克服しながら現在どのように生活しているか、住民の思いを受け止めることを目的としています。「患者の訴えや思いを受け止める」ことは医師として求められる基本的な資質・能力の一つであり、医師としての第一歩です。

このように本学医学部は、設立にあたって求められている使命に加えて、使命を果たすための修学資金制度、原子力災害からの復興、さらには最近の医学教育の大きな流れに対応した教育など、大きな課題を背負った医学部と言えます。しかし、新たなことを創造する喜びも大きく、これらを果たすべく教員と学生が一丸となって前に進みたいと思います。

## 薬剤広告

提供 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

## ダビガトラン特異的中和剤 イダルシズマブ(遺伝子組換え) プリズバインド® 静注液 2.5g

中山大輔\*、裏野泰央\*

## はじめに

プラザキサ®カプセル(一般名:ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、以下、ダビガトラン)が2011年に上市されて以降、本邦でも非弁膜症性心房細動(NVAF)患者の脳卒中予防を適応として直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)が使用可能となった。本邦のガイドラインにおいてNVAF患者の脳卒中予防にワルファリンに加え、DOACも推奨され<sup>1, 2)</sup>、DOACによる抗凝固療法が日常臨床でも急速に普及してきている。

DOACの出血発現率は、ワルファリンと同等以下であることが臨床試験で示されたが、いずれのDOACでも一定数の重篤な出血が認められている<sup>3)</sup>。抗凝固療法中の患者は血液凝固能が抑制されており、重篤な出血を発現した場合は転帰不良となる可能性が危惧される。さらに、抗凝固療法中の患者は高齢者も多いため、転倒リスクが高く、偶発的に外的要因に伴う出血を発現する場合があります。その中和剤が有用である可能性がある。また、抗凝固療法中の患者は合併症を有している場合もあり、緊急手術が必要となる場合がある。抗凝固療法中に開腹、開胸、開頭などを含む重大な出血リスクが予想される侵襲度の高い緊急手術を行う場合に抗凝固作用の迅速な中和ができれば、出血のリスクが低減され、予後の改善が期待される。

ベーリンガーインゲルハイム社では、ダビガトラン服用中の患者において、緊急を要する手術や重篤な出血時にダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する薬剤が必要であると考え、本邦でのダビガトラン発売開始前の2009年より本剤の研究プログラムを開始した。本剤は2012年に第I相試験が開始され、海外では2015年10月に米国、2015年11月に欧州で承認された。本邦では国内

外の試験成績に基づき、「生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時、もしくは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時におけるダビガトランの抗凝固作用の中和」を効能・効果として2016年9月に製造販売承認を取得し、同年11月に販売を開始した。本稿では、本剤の特性及び臨床試験成績などを紹介する。

## 本剤の特徴

1. ダビガトランに対して特異的に結合し、ダビガトランの抗凝固作用を本剤の投与完了直後に中和した。
2. ダビガトランの抗凝固作用の中和以外に、凝固促進作用や抗凝固活性を示さず、血液凝固・線溶系に影響を与えない。
3. 緊急処置を必要とする患者、もしくは生命を脅かす出血を発現している患者を対象とした国際共同第III相症例集積試験(RE-VERSE AD試験)において、中和効果が認められた。

## 4. 安全性

ダビガトラン投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた患者、あるいは緊急手術又は処置を要する患者を対象としたRE-VERSE AD試験(中間集計)において、日本人4例を含む243例に本剤が投与され、13例(5.3%)に副作用が報告された(承認時)。重大な副作用としてショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがある(頻度不明<sup>注)</sup>)。

注)RE-VERSE AD試験の中間集計以降に海外において認められている副作用のため頻度不明

5. 本剤は調製済み静注液であるため、溶解することなくそのまま使用可能である。

\*日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部

## 作用機序

本剤はダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合代謝物と高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメント (Fab) であり<sup>4)</sup>、その抗凝固作用を中和する。in vitro 試験により、イダルシズマブとダビガトランが複合体を形成する際の会合速度は速く、解離速度は遅いため、複合体は安定であることが示されている<sup>4)</sup>。また、本剤はダビガトラン以外に結合せず、トロンビン様酵素活性、トロンビン産生能、血小板凝集能は認められていないことからイダルシズマブは血栓形成促進作用がないことが示唆される<sup>4)</sup>。

## 薬理作用

### (イダルシズマブによるダビガトランの中和効果)

1. ダビガトランを過量投与したブタに鈍的肝外傷を誘起し、外傷性出血に及ぼすダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果について検討したところ、本剤投与後5分以内にdTT(希釈トロンビン時間)、ECT(エカリン凝固時間)及びaPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)はベースライン値に戻り、15分以内に止血が誘起された<sup>5,6)</sup>。
2. ダビガトランの定常状態にある日本人健康成人男性9例に本剤5gを15分間隔で2回に分けて5分間静脈内投与し、中和効果を検討した<sup>6,7)</sup>。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は本剤投与完了直後に定量下限(1 ng/mL)未満に低下した(図1a)。ダビガトラン定常状態下において延長が認められた血液凝固マーカー(dTT)は本剤投与完了直後に基準値上限未満に回復し、投与24時間後まで基準値上限内に維持された(図1b)。

## 薬物動態

本剤は主に腎臓を介して排泄される。日本人健康成人男性9名に本剤5gを15分間隔で2回に分けて静脈内投与したときに、投与後4時間までに49.2%(gCV 18.1%)が尿中に排泄され、4~24時間に排泄されたものは0.1%以下であった<sup>6,7)</sup>。尿中排泄されなかったイダルシズマブの代謝・排泄機序は評価されていないが、本剤はFabであることから、尿中排泄の残りは主に腎でペプチド及びアミノ酸に異化代謝され、蛋白の生合成経路に組み込まれると考えられる。

## 臨床用量の設定根拠<sup>6,8,9)</sup>

イダルシズマブはダビガトランと1:1で結合し、他の組織に結合しないことから、体内総量のダビガトランと等モル量のイダルシズマブで完全な中和が達成される。ダビガトランの体内総量

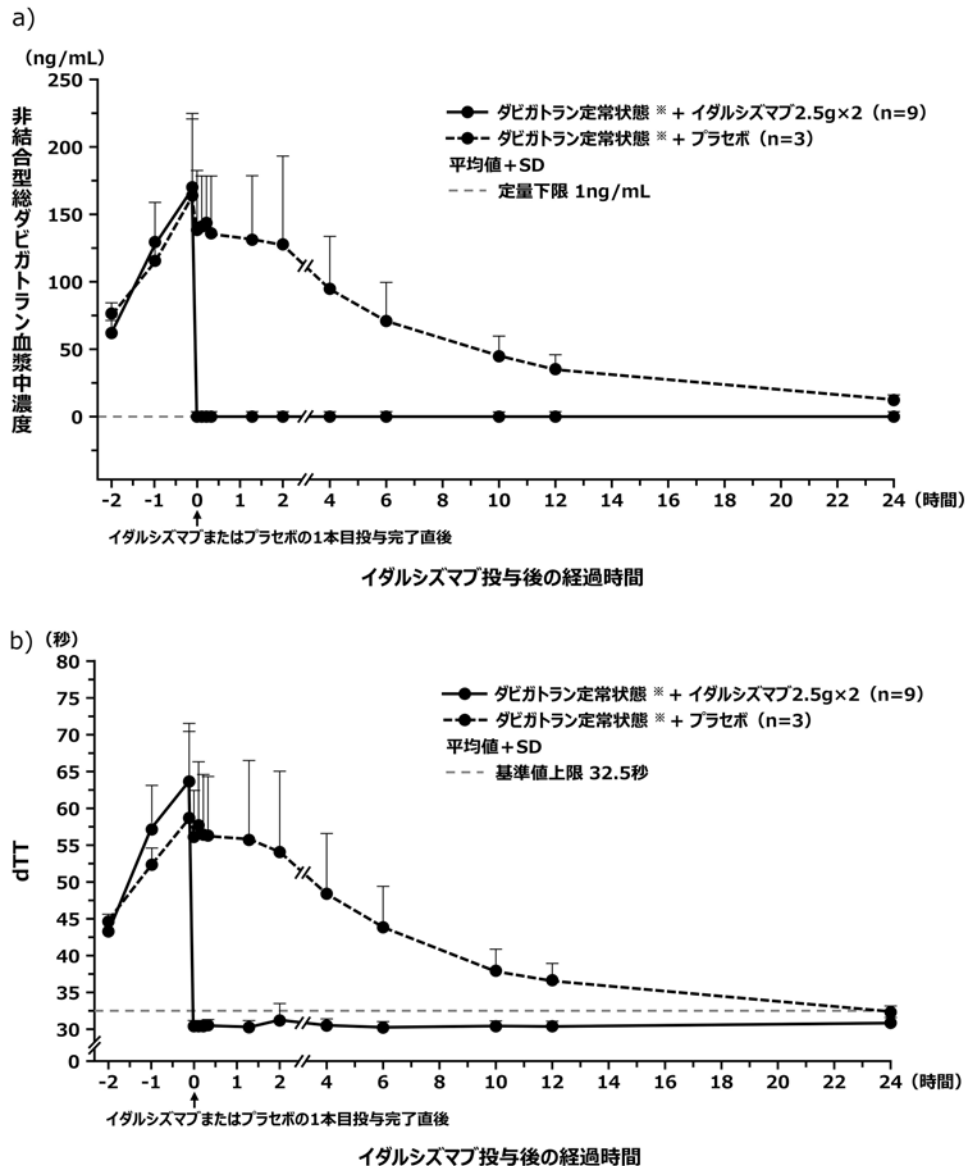
はダビガトラン最高血漿中濃度の平均及び分布容積から算出できる。NVAF患者を対象としたダビガトランの第III相試験(RE-LY試験)の150 mg 1日2回投与群の患者のダビガトラン最高血漿中濃度の平均から算出されるダビガトラン体内総量に基づくと、RE-LY試験に登録された70%の患者でダビガトランの抗凝固作用を完全に中和可能なイダルシズマブ用量は2gと算出された。しかしながら、RE-LY試験の患者におけるダビガトランの血漿中濃度には約5倍の変動バラつきがあり、体内総量の多い患者では、完全な中和を達成するのにより多くのイダルシズマブが必要となると考えられた。また、イダルシズマブを投与する患者は、腎機能が低下し、ダビガトラン血漿中濃度が高い可能性がある。さらに、本剤は緊急時に使用される薬剤であるため、用量調節せずに確実に中和が可能な十分量の固定用量を投与したほうが有益であると考えられた。そのため、RE-LY試験で観察された特に血漿中濃度が高い集団であった中等度腎機能障害患者の99%で中和効果が得られると推定される完全中和用量としてイダルシズマブ5gが選択された。なお、本剤の第I相試験では最大8gまでイダルシズマブの安全性が評価されたが安全性の問題はなかった。

## 臨床成績

### A. 国際共同第III相症例集積試験 (RE-VERSE AD試験)<sup>6,8)</sup>

ダビガトランで治療中の患者で生命を脅かす又は止血困難な出血を発現した患者(グループA)若しくは緊急手術又は処置を要する患者(グループB)を対象として、本剤1バイアルを15分以内の間隔で2回計5gを静脈内投与した。本試験に登録された出血患者は消化管出血例が最も多く、次いで頭蓋内出血例であった。また、出血例のうち25.9%は外傷に関連した出血であった。緊急手術を要する患者では急性腹症(腹膜炎、ヘルニアなど)に対する緊急手術が最も多く、次いで骨折/化膿性関節炎(大腿骨折など)の緊急手術が多かったが、これらに加え、動脈瘤、開頭術、胆嚢炎、胸部外傷、急性腎不全、腫瘍など多岐の領域に渡る緊急手術を理由に本試験に登録された。主要評価項目は本剤投与完了後4時間以内のダビガトランの抗凝固作用に対する本剤の最大の中和効果を dTT 及び ECT の値を用いて評価した。その結果、本剤は出血を発現した患者及び緊急手術を要する患者においてダビガトランの抗凝固作用を迅速に中和可能であることが示された(表1)。本剤投与後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は、抗凝固活性がないあるいはほとんどないと考えられる濃度(20 ng/mL 未満)まで低下した





※: 1~3, 8~10日目にダビガトランエテキシラートとして220mg×2回/日投与、4, 11日目に220mg×1回/日投与。

図1 イダルシズマブによるダビガトランの中和効果

- a) 非結合型総ダビガトランの血漿中濃度時間推移  
 (総ダビガトランはダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和を表す)
- b) dTTの平均作用-時間推移

が、一部の患者では主に本剤投与 12 時間以上経過後に末梢からのダビガトランの再分布によると考えられる非結合型総ダビガトラン濃度、血液凝固マーカー値の上昇が認められた。なお、本邦での承認申請時には日本人 4 例を含む 243 例を対象に中間集計の評価がされた<sup>6)</sup>。最終報告では本剤が投与された 503 例が評価されたが、中間集計時と一貫した有効性が示された<sup>8)</sup>。

## B. 安全性

本邦での承認時評価資料では、RE-VERSE AD 試験での有害事象は 90 日間で 243 例中 212 例 (87.2%) にみられ、その内訳は、グループ A が 125

例 (91.2%、125/137 例)、グループ B が 87 例 (82.1%、87/106 例) であった。副作用は 13 例 (5.3%) であり、グループ A では血小板減少症、頭痛、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈、深部静脈血栓症、低血圧、肺塞栓症、びらん性胃炎、発疹、四肢痛及び注入部位疼痛が各 1 例にみられ(このうち、徐脈及び上室性頻脈の 2 事象、並びに心房血栓症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の 3 事象はそれぞれ同一患者に発現)、グループ B では脳血管発作、心停止、下痢及び溢出が各 1 例にみられた。また、アナフィラキシーショックの疑いのある有害事象が 1 例で発現した。最終報告では 503 例の患者が評価さ

表 1 中央検査機関で測定した dTT 及び ECT を用いて評価した中和効果の要約 (承認申請時)

		グループ A	グループ B	合計
dTT	評価対象となった患者数	96	60	156
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%であった患者の割合 [N(%)]	94 (97.9)	58 (96.7)	152 (97.4)
ECT	評価対象となった患者数	125	91	216
	本剤投与完了後 4 時間以内の最大の中和効果の中央値 (95%信頼区間)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)
	最大の中和効果が 100%であった患者の割合 [N(%)]	120 (96.0)	85 (93.4)	205 (94.9)

中和効果の評価は、イダルシズマブ投与後に 1 回以上血液凝固検査値が得られ、かつ、投与前の値が 110% ULN を超える患者を対象とした。

中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合、100%と示した。

中和効果の計算式： $\{(投与前の血液凝固検査値 - 投与後の血液凝固検査値) / (投与前の血液凝固検査値 - 110\% \text{ ULN})\} \times 100\%$

ULN：基準値上限、dTT：希釈トロンビン時間、ECT：エカリン凝固時間

文献<sup>10)</sup>プリズバインド®静注液 2.5 g 添付文書 第 1 版

れ、新たな安全性の懸念は認められなかった<sup>8)</sup>。

### 適正使用

最新の添付文書<sup>10)</sup>および「プリズバインド®適正使用のポイント」<sup>11)</sup>を留意したうえで、適切な患者への使用をお願いしたい。使用上の主な注意点を以下に抜粋した。

1. 本剤は、ダビガトラン最終投与からの経過時間、患者背景(ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及び P-糖タンパク阻害剤の併用等)等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。
2. 手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。
3. 本剤はダビガトラン以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。
4. 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。
5. ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。なお、ダビガトランの投与は本剤の投与から 24 時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつでも再開可能である。
6. ショック、アナフィラキシーを含む過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に

行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### おわりに

イダルシズマブはダビガトラン特異的中和剤であり、国内外の臨床試験により、有効性及び安全性が確認された。したがって、ダビガトラン服用患者の出血時の治療や重大な出血が予想される緊急手術時に新しい管理手段が可能になった。本剤の臨床試験では日本人での投与経験が少数例であったことから、現在、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施中である。本剤の市販直後調査(調査実施期間：2016 年 11 月 18 日～2017 年 5 月 17 日)では 6 ヶ月間で 130 名の患者に本剤が投与され、調査期間中に報告された副作用は 2 症例 2 件(悪心、心筋梗塞各 1 件)であったが、安全確保措置の実施が必要な安全性情報の収集はなく、現時点で新たな安全性の懸念は特定されていない<sup>12)</sup>。今後は、実臨床でのイダルシズマブの経験を蓄積し、より適切な使用法が確立されることが望まれる。

謝 辞：本原稿の作成費用は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が負担している。

### 文献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協企画; 2015\*
- 2) 日本循環器学会/日本心臓病学会/日本心電学会/日本不整脈学会編. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013 年改訂版); 2013\*
- 3) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anti-

- coagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.\*
- 4) Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al: A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.\*\*
  - 5) Grottke O, Honickel M, van Ryn J, et al: Idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with dabigatran anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1518-9.\*
  - 6) プリズバインド静注液 2.5 g 医薬品インタビューフォーム. 2016年11月改訂版
  - 7) Yasaka M, Ikushima I, Harada A, et al: Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent in healthy Japanese volunteers: a randomized study. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1: 202-15.\*
  - 8) Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al: Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.\*
  - 9) Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, et al: Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Med* 2016; 129: S64-72.\*
  - 10) プリズバインド®静注液 2.5 g 添付文書 第1版
  - 11) プリズバインド®適正使用のポイント 第1版
  - 12) プリズバインド®静注液 2.5 g 市販直後調査最終報告
- \*: 著者にベーリンガーインゲルハイムより講演料、コンサルタント料などを受領しているものが含まれる。  
\*\* : 本論文の著者は全員ベーリンガーインゲルハイムの社員である。

プリズバインド DI 表



ダビガトラン特異的中和剤  
生物由来製品、処方箋医薬品<sup>1)</sup>

**プリズバインド®** 静注液2.5g  
Prizbind® Intravenous Solution 2.5g

イダルシズマブ(遺伝子組換え)製剤

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
組 成 ・ 性 状	
販 売 名	プリズバインド静注液2.5g
成分・含量(1バイアル50mL中)	
有効成分	イダルシズマブ(遺伝子組換え) 2.5g
添 加 物	氷酢酸 10.05mg ポリソルベート20 10.00mg 酢酸ナトリウム水和物 147.35mg D-ソルビトール 2004.20mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)
pH	5.3～5.7
浸透圧	270～330mOsm/kg
本剤は、チャイニースハムスター卵巣細胞を用いて製造される。	
効 能 ・ 効 果	
以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ・ 生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 ・ 重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時	
<p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1)本剤は、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からの経過時間、患者背景(ダビガトランの薬物動態に影響する可能性がある腎機能及びP-糖タンパク阻害剤の併用等)等から、ダビガトランによる抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。</p> <p>(2)手術又は処置に対して本剤を使用する場合、ダビガトランによる抗凝固作用の消失を待たずに緊急で行う必要があり、かつ、手技に伴う出血のリスクが高く、止血困難な場合に致死性あるいは重篤な経過になるおそれがある手術又は処置に対してのみ使用すること。</p> <p>(3)本剤はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。</p>	
用 法 ・ 用 量	
通常、成人にはイダルシズマブ(遺伝子組換え)として1回5g(1バイアル2.5g/50mLを2バイアル)を点滴静注又は急速静注する。ただし、点滴静注の場合は1バイアルにつき5～10分かけて投与すること。	
使 用 上 の 注 意	
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>遺伝性フルクトース不耐症の患者 [本剤は添加物としてソルビトールを含有する。本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。[その他の注意]の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。</p> <p>(2)ダビガトランの抗凝固作用を中和することにより血栓症のリスクが増加するため、止血後は、速やかに適切な抗凝固療法を再開を考慮すること。なお、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与は本剤の投与から24時間後に再開可能であり、他の抗凝固剤の投与は本剤投与後いつても再開可能である。</p> <p>3. 副作用</p> <p>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与中に生命を脅かす又は止血困難な出血が認められた患者、あるいは緊急を要する手術又は処置が必要となった患者を対象とした国際共同第Ⅲ相症例集積試験(中間集計)において、日本人4例を含む243例に本剤が投与された。243例中、副作用が報告された症例は13例(5.3%)であった。(承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>2)</sup>): ショック、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	

●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。  
●その他の詳細は製品添付文書をご参照ください。

貯 法	遮光し、凍結を避けて2～8℃で保存
使 用 期 限	外箱、容器に使用期限を表示
日本標準商品分類番号	873399
承 認 番 号	22800AMX00709000
薬 価 収 載	2016年11月
販 売 開 始	2016年11月
国 際 誕 生	2015年10月

(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	
	1%未満
血液及びリンパ系障害	血小板減少症
神経系障害	脳血管発作、頭痛
心臓障害	心停止、心房血栓症、徐脈、上室性頻脈
血管障害	深部静脈血栓症、低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害	肺塞栓症
胃腸障害	下痢、びらん性胃炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	溢出、注入部位疼痛

注)国際共同第Ⅲ相症例集積試験の中間集計以降に海外において認められている副作用のため頻度不明

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。]  
(2)授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させること。  
[イダルシズマブがヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。]
5. 小児等への投与  
小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。  
[使用経験がない。]
6. 適用上の注意
- (1)投与前
- 1) 目視による確認を行い、注射液に微粒子又は変色が認められる場合には使用しないこと。
  - 2) 本剤は防腐剤を含有していないため、バイアルは1回限りの使用とし、開封後は速やかに使用すること。
- (2)投与時
- 1) 本剤を他の薬剤と混合しないこと。
  - 2) 本剤投与時に既存の静脈ラインを使用する場合は、他の薬剤との混合を避けるため、本剤の注入前後にラインを日局生理食塩液でフラッシュすること。
  - 3) 同じ点滴ルートを通じて、同時に他の薬剤の投与を行わないこと。
- (3)保存時  
凍結を避け、2～8℃で、遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。
7. その他の注意
- (1)第1相試験でイダルシズマブが投与された被験者の8.5%(224例中19例)で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。
  - (2)遺伝性フルクトース不耐症の患者に対する本剤の投与経験はないが、当該患者へのソルビトール非経口投与に関連して、低血糖、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、尿酸増加、排泄及び合成能の低下に伴う急性肝不全及び死亡が報告されている。

承 認 条 件
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。</li> </ol>
包 装
プリズバインド®静注液2.5g(50mL)：2バイアル
資 料 請 求 先
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower 0120-189-779(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

\*2016年9月作成(第1版)



製造販売  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎2丁目1番1号



The 39th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

# 第39回 日本循環制御医学会総会

in MOYAZAKI

会長 宮崎大学医学部麻酔生体管理学 恒吉 勇男

## 循環ネットワークと メデイエーター

情報サーフィン!  
次に来る大波を逃すな!

### 2018 6/1(金) 2(土)

会場 MRTmicc  
〒880-0001 宮崎市橘通西4丁目6番3号 TEL.0985-22-1111

**特別講演** 宮崎大学循環器内科 北村 和雄

シンポジウム4セッション

1. 心血管のトランスレーショナルリサーチ
2. 神経体液性因子の新展開
3. 血圧循環変動 — 次に来る大波
4. 病態と制御のトピックス

**一般演題募集** 期間 2018 1/22(月) ▶ 3/6(火)

事務局 〒889-1692 宮崎市清武町木原5200 宮崎大学医学部麻酔生体管理学  
丸田豊明、白阪哲朗 TEL.0985-85-9357 FAX.0985-85-7179



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

### 第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功勞のあった個人で、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	150
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

(2017年11月10日改定)

## 編 集 後 記

本誌では、最新の2号を除いて全文を一般公開しており非会員でも内容を読んでもらうようにしている。近年、公的研究費による成果を一般に公開する必要があることや、著者が研究成果を広く周知することを希望するために、記事ごとのオープンアクセス化や全記事がオープンアクセスである雑誌が広まっている。この動きは世界的に止めることのできないものとなっており、早晩日本の公的研究費もそのような対応を求めてくる可能性があると思われる。

一方でオープンアクセス化に伴って、商業雑誌では高額な投稿料が必要となっており、研究成果を自由に発信するというアカデミアの役割と何か相容れないものがあるように感じる。学会主導で発行された雑誌では、高額な費用を抑制できる可能性があるが、一方で学会員のボランティアによる作業が発生する。この作業を放棄して雑誌社に編集全体を丸投げした学会では、オープンアクセス化による投稿料負担を投稿者にすべて負わせていいものか、難しい判断を迫られている学会もあると聞いている。

オンラインの仕組みを用いれば、自由な発信を安価に行うことができる時代にはなっているが、やはり研究成果の真贋については学会が検証したものである必要があると思う。学会の役割として真正な研究成果を安価に広く周知する手段を提供することが今後も重要であることは明らかであり、多くの学会員が分担してこの任に当たらなければならないのではないかと思う。

(杉町 勝)

- ・編集主幹 川田 徹
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 苅尾 七臣 川人 伸次  
神田 圭一 熊谷 裕生 重見 研司 杉町 勝  
畠山 登 廣岡 良隆 山浦 健
- ・編集顧問 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 外 須美夫 夜久 均

ISSN 0389-1844

## 循環制御

第38巻 第3号 (2017)

- 公開日／ 平成29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／ 川田 徹  
〒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.jscem@ncvc.go.jp
- 印刷／ ㈱宇宙堂八木書店  
〒104-0042 東京都中央区入船3-3-3  
電話 03-3552-0931  
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先／ submit.jscem@ncvc.go.jp