



CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

**特集** 第38回総会シンポジウム1「心血管リモデリングと循環制御」  
第38回総会シンポジウム2「周術期循環制御における重要課題」  
第38回総会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」

## 関連学会印象記

NAA2017

American Heart Association Scientific Sessions 2017 in Anaheim, U.S.A  
第38回日本臨床薬理学会学術総会に参加して

## 留学速報

Division of Cardiology, Magna Graecia University, Italy

## 文献紹介

## 新著紹介

心臓の科学史 - 古代の「発見」から現代の最新医療まで -

## 施設紹介

感冒薬で重症薬疹を発症することがあると聞きましたが、本当ですか？

## 質疑応答

抗凝固薬について教えてください

## 会告

# 循環制御・目次

第 39 巻第 1 号(通巻 133 号)

## 巻頭言

チーム医療に見る循環制御医学の未来 ..... 土 田 英 昭・・・ 1

## 特集

### 第 38 回総会シンポジウム 1「心血管リモデリングと循環制御」

- 1. 心臓リバースリモデリングの臨床的意義とは ..... 坂 田 泰 史・・・ 2
- 2. 心血管リモデリングにエキソソームが果たす役割 ..... 山 口 雄 大・・・ 4
- 3. 循環動態制御と迷走神経刺激による心臓リモデリング抑制 ..... 杉 町 勝・・・ 7
- 4. 糖尿病と心血管リモデリング ..... 山 岸 昌 一・・・ 9

### 第 38 回総会シンポジウム 2「周術期循環制御における重要課題」

- 1. 僧帽弁形成術：Early Surgery 時代におけるピットフォール ..... 夜 久 均・・・ 11
- 2. 移植腎永久生着の夢に向けて：免疫寛容誘導の試み ..... 東 治 人・・・ 15
- 3. 周術期の静脈血栓塞栓症予防 ..... 澤 井 俊 幸・・・ 17
- 4. 血漿中可溶性腫瘍壊死因子レセプター測定と capsaicin による重症敗血症の管理 ..... 井 尻 好 雄・・・ 19

### 第 38 回総会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」

医療機関に由来する排水中に存在する医薬品成分と高度処理技術の開発 ..... 東 剛 志・・・ 24

## 関連学会印象記

- NAA2017 ..... 坂 口 友里江・・・ 28
- American Heart Association Scientific Sessions 2017 in Anaheim, U.S.A ..... 砂 川 玄 哉・・・ 30
- 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会に参加して ..... 和 田 拓 樹・・・ 33

## 留学速報

Division of Cardiology, Magna Graecia University, Italy ..... 安 田 昌 和・・・ 35

## 文献紹介

- I ..... 川 人 伸 次・・・ 39
- II ..... 松 浦 託・・・ 40
- III ..... 畠 山 登・・・ 41

## 新著紹介

心臓の科学史—古代の「発見」から現代の最新医療まで— ..... 山 崎 悟・・・ 44

## 施設紹介

大阪国際がんセンター ..... 谷 上 博 信・・・ 45

## 質疑応答

感冒薬で重症薬疹を発症することがあると聞きましたが、本当ですか？ ..... 上 田 真由美・・・ 48

## 会告

- 第 39 回日本循環制御医学会総会案内 ..... 57
- 日本循環制御医学会会則 ..... 58
- 投稿規定 ..... 61

## 編集後記

..... 畠 山 登・・・ 62

## 巻頭言

## チーム医療に見る循環制御医学の未来

土田 英昭\*

日本循環制御医学会は1980年に循環制御研究会として発足、1987年より学会に昇格して今日に至っている。このような学会(研究会)が必要とされるほど、当時は循環、特に急性期の循環不全をコントロールすることが非常に困難な時代であった。今日、疾病のメカニズムが徐々に解明され、多くの良質な薬剤や機器、そして手術法が開発・普及されるに及んで、40年前と比べると循環のコントロールがかなり容易になった。それが本邦において、30年の長きにわたり死因の第1位を独占していた脳血管疾患を第4位へと押し下げた一因だろうし、心疾患による死亡を頭打ちにした理由の一つでもあろう。関連諸科のたゆまぬ努力とともに、単に血圧や心拍数をコントロールするのではなく、長期予後をいかに改善するかを第一義にしてきた成果と推察する。

翻って、本学会の役割である。この学会が患者予後を改善するうえでどのような役割を果たしてきたか、そして今後果たしていくかを考えるとき、この学会の多様性が挙げられる。循環不全になると重要臓器が機能不全に陥るが、これが循環変動を一層悪化させ、予後不良の原因となる。それ故、患者の循環が立ち行かなくなったとき、我々は心臓や血管のことだけでなく、肺や脳、さらに全身のことも考えながら治療をしていく必要に迫られる。本学会は「循環」を専門とする医学者が集う場であるが、「循環」という合い言葉のもとに多

方面の専門家が相まみえ、議論できるところに矜持がある。その一端は本号の特集にも現れているし、それがなければ本学会の魅力はなくなってしまおうだろう。

本邦では今年4月から、緩和ケアチームが慢性心不全患者のケアをすると、診療報酬を請求できるようになった。慢性心不全患者にはがん患者同様、身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな4つの痛みが存在するといわれている。本邦ではがん治療においてさえ、主治医はがんを無くすことだけに専念するあまり、患者の持つ多くの「痛み」に無関心であるかのような時代が長く続いた。最近になって多くの病院で緩和ケアチームが立ち上がり、患者の持つ全人的苦痛に対するサポートを行うようになって、患者のQOLやQOD (Quality of Death)が大幅に改善された。それまでend-of-life careとされた緩和ケアは、がんと診断されたときから開始すべきケアに改められた。心不全患者においても今後は、早期からの多職種チームによる介入によって予後が改善していくに違いない。いや、多職種チームによる介入は心不全患者だけでなく、集中治療室にいるその他の患者にも必要だろう。多職種チームによる介入と患者予後の改善は、本年度から始まる新専門医制度とは距離を置いた、循環制御医学会だからこそ可能な取り組みではないかと考える。

## 特集

第38回総会シンポジウム1「心血管リモデリングと循環制御」

## 1. 心臓リバースリモデリングの臨床的意義とは

坂田 泰史\*

リモデリングという言葉は、1982年 Hochman らがラットに作った心筋梗塞に起きた梗塞部の壁菲薄化と左室拡大に対して使われたのが始まりと考えられている<sup>1)</sup>。その後、ヒトでも同様の現象が認められ、Braunwaldらにより定義づけがなされ、心筋梗塞後のみならず心筋症など他の疾患にも応用されるようになった。リバースリモデリングは、心機能に影響を与えるような心臓の構造、心筋細胞の変形、様々な生化学的や分子的な変化を改善したり進行を抑えたりすることと定義される<sup>2)</sup>。大阪大学病院循環器内科にて心筋症と診断された179例のうち、ガイドラインに則った治療により12ヵ月後に左室駆出率10%以上改善かつ35%以上を認めた症例は72例(40%)であった。高血圧性心筋症、頻脈誘発性心筋症、アルコール性心筋症と診断された症例はリバースリモデリングを呈した症例が多く、逆に拡張相肥大大型心筋症と診断された症例はほとんどリバースリモデリングが認められなかった。特発性拡張型心筋症はリバースリモデリングを認めるもの、認めないものが混在していた。 $\beta$ 遮断薬にて左室駆出率が15%以上改善する症例は予後が良好とい

う報告<sup>3)</sup>に代表されるように、心臓疾患においてリバースリモデリングは重要な治療目標である。

左室駆出率が低下した心不全(HFrEF)におけるリバースリモデリングの問題点は次の2つである。1つ目はリバースリモデリングの目標は左室駆出率のみでいいかどうか、である(図1)。Topkaraらは、doxycyclineのon, offによりリバースリモデリングを呈するTRAF-2のconditional transgenicマウスを用い、リバースリモデリングを呈したモデルに大動脈縮窄負荷をかけると、wild-typeマウスより心機能低下が強く、予後が悪いことを示した。同時に、それらのマウスにてリバースリモデリングを呈しているものでも多くのmRNAが異常を呈していることも示した<sup>4)</sup>。これらは、一見心臓の動き、つまり左室駆出率が改善しているように見えても、心筋細胞や組織レベルでは必ずしも正常化していないことを示す。つまり、左室駆出率の改善は正常化ではないのである。この現象は、 $\beta$ 遮断薬の投与中止群は、最初から投与していない群より予後が悪いとされたFonarowらの観察<sup>5)</sup>に一致するかもしれない。また、我々は、 $\beta$ 遮断薬投与後、左室駆出率の改善以前に拡張能

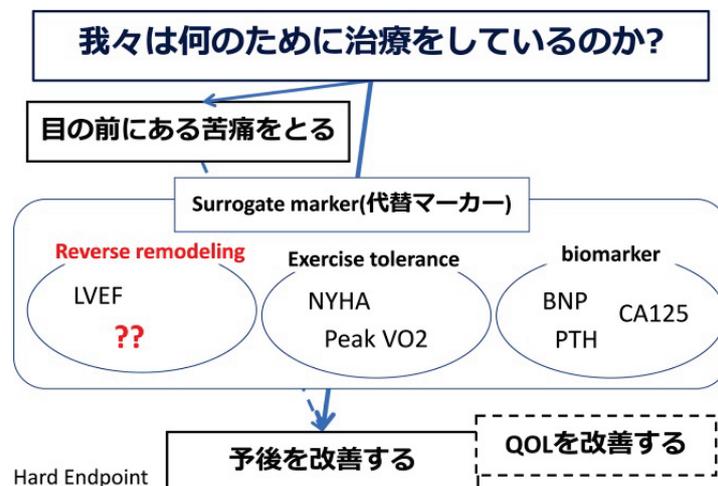


図1 リバースリモデリングの目標は何か

\*大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

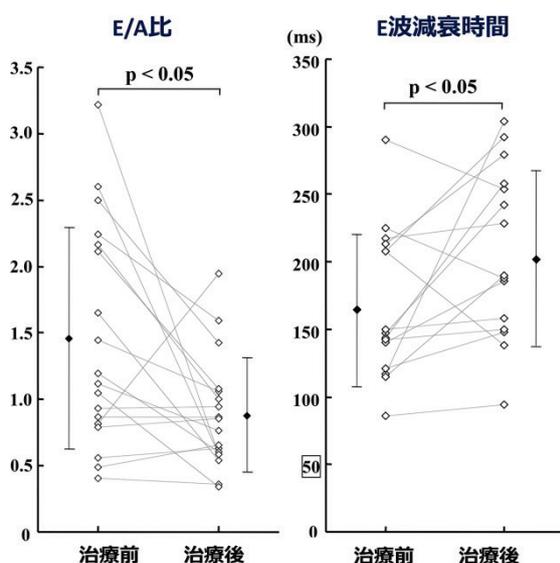


図2 β遮断薬投与後の拡張機能

(文献6より引用改変)

β遮断薬は、LVEFを改善しない状況で、左室拡張機能を改善する

から改善し、運動耐容能の改善も伴っていることを報告した<sup>6)</sup>(図2)。これらは、左室駆出率だけが必ずしもゴールではない可能性を示している。

もう一つの問題点は、リバースリモデリングの予測指標は何か、である。心筋生検は、心臓組織を直接観察できる唯一の方法であるが、その代表的指標である心筋組織中の線維化はリバースリモデリングや予後推定には用いられないとされる<sup>7)</sup>。我々は電子顕微鏡での核クロマチン構造に注目し、特発性拡張型心筋症において、核膜クロマチンの構造が保たれていない症例は、12ヵ月以内に全例心血管死亡または左室補助人工心臓植え込み術がなされていることを報告した<sup>8)</sup>。この指標をリバースリモデリング予測に使えるかどうかの検討を国立循環器病研究センターと多施設共同研究を行っている。左室駆出率が35%以下に低下した心不全症例で、弁膜症・冠動脈疾患が除外された症例225例のうち、予後データ(心血管死亡・補助人工心臓植え込み)、電子顕微鏡観察にて核クロマチン構造評価が可能及び心エコーでリバースリモデリング評価が可能だった症

例190例について現在検討中である。この症例では同時に全エクソーム解析による疾患ゲノム解析も同時に行っており、原因を遺伝子レベルで解明できるように進めている。

## 文献

- 1) Hochman JS, Bulkley BH: Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982; 65: 1446-50.
- 2) Koitabashi N, Kass DA: Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 147-57.
- 3) Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al: Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term β-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003; 145: 292-9.
- 4) Topkara VK, Chambers KT, Yang KC, et al: Functional significance of the discordance between transcriptional profile and left ventricular structure/function during reverse remodeling. *JCI Insight* 2016; 1: e86038.
- 5) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al, OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators: Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-9.
- 6) Tamaki S, Sakata Y, Mano T, et al: Long-term β-blocker therapy improves diastolic function even without the therapeutic effect on systolic function in patients with reduced ejection fraction. *J Cardiol* 2010; 56: 176-82.
- 7) Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al: Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1468-76.
- 8) Kanzaki M, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, et al: A development of nucleic chromatin measurements as a new prognostic marker for severe chronic heart failure. *PLoS One* 2016; 11: e0148209.

## 特集

第38回総会シンポジウム1「心血管リモデリングと循環制御」

## 2. 心血管リモデリングにエクソソームが果たす役割

山口 雄大<sup>\*1</sup>、泉 康雄<sup>\*1,2</sup>、岡 真優子<sup>\*1,3</sup>  
塩田 正之<sup>\*1</sup>、富田 修平<sup>\*1</sup>

## はじめに

エクソソームはファゴソームで形成される直径30~100 nm程度の脂質二重膜に覆われた細胞外小胞で、RNA(mRNAやmicroRNA)、DNAやタンパク質を内包している<sup>1,2)</sup>(図1)。様々な組織・細胞から分泌されたエクソソームは、遠く離れた異種または同種細胞にシグナル伝達や内包分子の伝達を担う新たなコミュニケーション因子として注目されている<sup>3~5)</sup>。

低酸素や酸化ストレス、感染など外的刺激は細胞からのエクソソーム分泌を促進する。このとき、細胞は刺激に応じてエクソソームの分泌量を変化させるだけでなく、エクソソーム中に内包されている分子の構成も変化させるが<sup>3~5)</sup>、それら因子がどのように選ばれているかは不明である(図1)。エクソソームがレシピエントとなる組織・細胞に及ぼす作用はこの構成分子の変化が大いに関与していると考えられている。エクソソームが癌細胞の生存、薬剤耐性、および転移等の形質の

付与に関与するとの報告がある一方<sup>6)</sup>、エクソソームは定常状態の細胞からも分泌され、細胞の安定性に寄与しているとの報告もある<sup>7)</sup>。しかし、心血管病におけるエクソソームの果たす役割については、まだ十分に解明されていない。本稿では、心血管病におけるエクソソームの役割について、我々の得た知見を中心に述べる。

## マクロファージ由来エクソソームによる心血管リモデリング促進

Angiotensin II(AngII)持続投与による高血圧モデルラットでは、高血圧に伴う左心室肥大・リモデリングが生じ、心・血管組織では intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1)や plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)など内皮障害のマーカー分子の発現が上昇するとともに、間質へのマクロファージ(Mφ)の浸潤が増加する。そこで、血管内皮の障害がエクソソームを介した異種細胞間、特にMφと血管内皮との相互作用を通して生じているとの仮説のもと研究を行った。AngII投与群

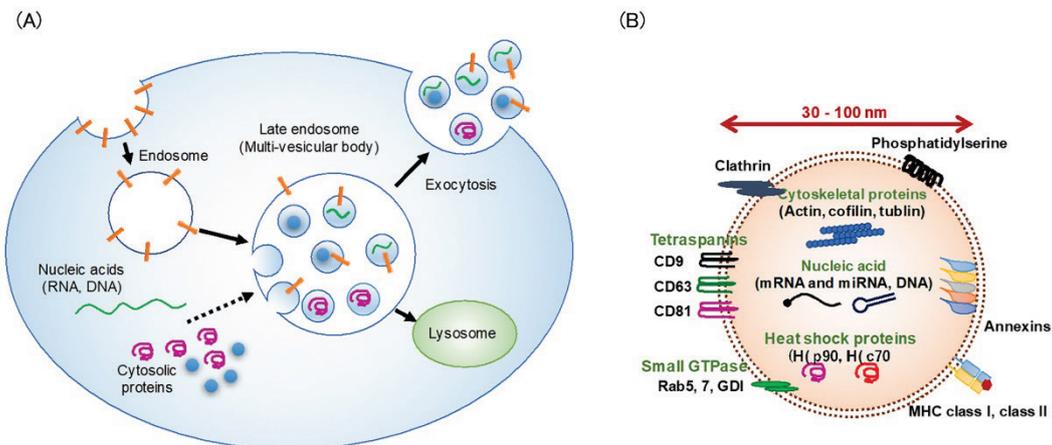


図1 エクソソーム産生機構(A)とエクソソームを構成する分子群(B)

エクソソームは後期エンドソームでエンドソーム内腔側に膜が陥入して形成され、細胞質内のタンパク質や核酸(RNAやDNA)が封入されていく。低酸素や炎症などの刺激によって変化する細胞内の遺伝子発現が、エクソソームの構成分子の変化に反映する。文献1,2より改変引用。

\*1大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学、\*2高石加茂病院

\*3京都府立大学大学院生命環境科学研究科応用生命科学専攻食環境安全性学

(200 ng/kg/min, osmotic mini-pump)および対照群 (PBS 投与)のラット血清から精製した血清エキソソームの解析では、構成分子の変化が認められており、特に内皮機能の維持に関わる分子の発現を調節する microRNA (miR-17-3p)が、AngII 投与3 および7日後に対照群に比べて有意に減少していた<sup>8)</sup>。これらの血清エキソソームを用いてヒト冠動脈由来血管内皮細胞を刺激したところ、興味深いことに、対照群の血清エキソソームは ICAM-1 と PAI-1 の発現を低下させるのに対し、AngII 投与群の血清エキソソーム刺激は両分子の発現を増加させた。これは、定常状態のエキソソームは血管内皮細胞障害に対し抑制的に、一方で AngII 投与下のエキソソームは『細胞障害的』に働いていることを示唆している。さらに、AngII (100 ng/mL) 存在下で24時間培養したヒトマクロファージ様細胞 THP-1 由来のエキソソームでも血清エキソソームと同様の内皮細胞への影響が得られており、AngII 投与により浸潤してきた Mφ はサイトカインの分泌による局所の炎症を齎すだけでなく、エキソソームを介して血管内皮細胞などの障害を惹起・促進することで心リモデリング促進に関与している可能性が明らかになった。

#### 骨格筋由来エキソソームによる 心血管リモデリングの進展抑制

心筋梗塞は心不全・心リモデリングの主要な原因の一つであり、心筋梗塞領域だけでなく、境界領域や遠隔心筋にも炎症とリモデリングが生じ、心不全が進行する。遠隔臓器の一過性虚血処置 (remote ischemic conditioning: RIC) が心筋梗塞急性期の虚血再灌流障害の軽減に有効であることが知られているが、その分子機序や組織リモデリングに与える影響は解明されていなかった<sup>9)</sup>。そこで、我々は冠動脈結紮による心筋梗塞モデルラットを作製し、4週間後の慢性期からラット後肢に対し4週間 RIC を行い、心リモデリングの進展に対する RIC の効果とその分子機序におけるエキソソームの関与について調べた。

RIC は心筋梗塞慢性期において漸減的に増悪する左室収縮能および左室拡張能の増悪を抑制し、また、梗塞境界領域での間質の線維化の進行も抑制し、心リモデリングの進行を抑制した。ラット血清エキソソームの解析では、RIC に伴うエキソソーム量の増加ならびに構成分子の変化が認められた。特に、組織の線維化を負に制御することが知られる、miR-29 の発現が RIC 群で有意に増加していた<sup>10)</sup>。miR-29 は一過性低酸素刺激を加えられたマウス骨格筋細胞 C2C12 由来のエキソソームでも有意に増加しており、RIC によって骨格筋から心筋へ臓器リモデリングに対し抑制的に働く『臓器保護的』エキソソームが輸送される

ことが、RIC による心保護作用の分子機序に関与していることが明らかになった。

#### おわりに

以上のように、高血圧モデルを用いた解析により、疾患特異的に放出されるエキソソームは、エキソソームが本来有する細胞の安定性や機能維持に関わる『細胞保護的』作用の損失による『細胞障害的』な役割を示した。一方で、RIC など治療に伴い放出されるエキソソームは、傷害に対する『細胞保護的』な役割を発揮することが示唆された。エキソソームはドナーとなる細胞の種類やその周囲の環境によって作用を変化させ、時には相反する作用を有するため double-edged sword (諸刃の剣) となりうる。今後さらに、その機能や分泌機序の解明が進めば、『細胞障害的』エキソソームの機能を阻害したり、『細胞保護的』エキソソームの分泌を促進したりすることにより、エキソソームを標的分子とした新規治療法の開拓が期待出来ると考える。

#### 文 献

- 1) Schorey JS, Cheng Y, Singh PP, et al: Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions. *EMBO Rep* 2015; 16: 24-43.
- 2) Schorey JS, Bhatnagar S: Exosome function: From tumor immunology to pathogen biology. *Traffic* 2008; 9: 871-81.
- 3) Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, et al: Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 445: 327-33.
- 4) Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, et al: Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; 178: 239-46.
- 5) Osada-Oka M, Shiota M, Izumi Y, et al: Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions. *Hypertens Res* 2017; 40: 353-60.
- 6) Zhang X, Yuan X, Shi H, et al: Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 83.
- 7) Bellingham SA, Guo BB, Coleman BM, et al: Exosomes: vehicles for the transfer of toxic proteins associated with neurodegenerative diseases? *Front Physiol* 2012; 3: 124.
- 8) Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Suárez Y: MicroRNAs as pharmacological targets in endothelial cell function and dysfunction. *Pharmacol Res*

- 
- 2013; 75: 15-27.
- 9) Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al: Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury - a review. *J Surg Res* 2008; 150: 304-30.
- 10) Dai Y, Khaidakov M, Wang X, et al: MicroRNAs involved in the regulation of postischemic cardiac fibrosis. *Hypertension* 2013; 61: 751-6.

## 特集

## 第 38 回総会シンポジウム 1「心血管リモデリングと循環制御」

### 3. 循環動態制御と迷走神経刺激による心臓リモデリング抑制

杉 町 勝\*

交感神経および迷走神経による神経性調節は循環動態を制御するが、心臓リモデリングに与える影響は循環動態制御を介するだけではないと考えられる。急性心筋梗塞の急性期死亡率はカテーテルを用いた再灌流により劇的に減少したが、一方で慢性期に心臓リモデリングが進行し慢性心不全を起こす患者が増加しており、心臓リモデリング抑制は重要な課題である。再灌流後の生存心筋が修復過程でアポトーシスを起こし、梗塞領域の拡大とリモデリングによって心不全へと進行すると考えられるため、抗炎症効果が知られている迷走神経刺激が有用である可能性がある。

私たちは、広範心筋梗塞による慢性心不全ラットに迷走神経の電気刺激を行い、心臓リモデリングの抑制、心機能低下の低減、血行動態の改善、神経体液性因子の賦活化抑制などを認めた。一部の効果は $\beta$ 遮断薬投与下でも認められたため、単に徐脈の影響ではないと考えられた。これらの効果は迷走神経賦活薬(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬)であるドネペジルで再現できた。電気刺激・ドネペジルともに生存率も改善した。薬物の併用療法として、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタン投与下での加算的效果も認められた。電気刺激治療の効果は、複数のイヌ心不全モデルでも再現されたが、迷走神経刺激デバイスによる臨床試験では明確な効果を示す結果には至らなかった。

迷走神経の電気刺激条件が最適化されてい

いことも一因ではあるが、この研究結果の乖離は迷走神経刺激を梗塞後の比較的早期に行うことの重要性を示すと考え、再灌流心筋梗塞の動物モデルに対して直後より迷走神経の電気刺激とドネペジル投与を行ったところ、いずれも梗塞領域の縮小と心臓リモデリングの抑制を明白に認めた。

一方で、迷走神経賦活薬ドネペジルを用いた迷走神経の薬理的刺激により、作用機序を解明できないか検討した。末梢性のコリンエステラーゼ阻害薬では明確な効果はなく、中枢移行の良好なドネペジルが有用であった。電気刺激と薬理的刺激が全く同等とはいえないが、ドネペジルの飲水内投与でも心臓リモデリングの抑制、心機能低下の低減、血行動態の改善、神経体液性因子の賦活化抑制、生存率改善などの効果は再現されたため、作用機序解明には有用と考えられた。

迷走神経の抗炎症作用に着目し、 $\alpha 7$  ニコチン性受容体の遮断薬(メカミラミン)での検討により、上記の効果の多くが末梢の $\alpha 7$  ニコチン性受容体を介する抗炎症作用によるものであることが明らかになった。表 1 で示すとおり、末梢性に $\alpha 7$  ニコチン性受容体(抗炎症効果に関与する受容体)を遮断すると、心臓リモデリング、心機能、血行動態、神経体液性因子に対する改善効果が消失した。一方で表 2 で示すように、中枢性に $\alpha 7$  ニコチン性受容体を遮断しても、改善効果は変わらなかった。さらに表 3 で示すとおり、ドネペジ

表 1

ドネペジル経口投与	遮断なし	末梢 $\alpha 7$ N 遮断
心室重量, g/kg	2.74 $\pm$ 0.07	3.02 $\pm$ 0.07*
心係数, ml/min/kg	128 $\pm$ 10	65 $\pm$ 5*
左室拡張末期圧, mmHg	20 $\pm$ 1	29 $\pm$ 1*
左室+dp/dt <sub>max</sub> , mmHg/sec	3890 $\pm$ 221	2507 $\pm$ 106*
ノルエピネフリン, pg/ml	669 $\pm$ 203	2648 $\pm$ 771*
脳性ナトリウム利尿		
ペプチド(BNP), pg/ml	461 $\pm$ 26	655 $\pm$ 63*

表 2

ドネペジル経口投与	遮断なし	中枢 $\alpha$ 7N 遮断
心室重量, g/kg	2.87 $\pm$ 0.05	2.90 $\pm$ 0.05
心係数, ml/min/kg	111 $\pm$ 10	111 $\pm$ 8
左室拡張末期圧, mmHg	28 $\pm$ 2	25 $\pm$ 4
左室+dp/dt <sub>max</sub> , mmHg/sec	3981 $\pm$ 204	3811 $\pm$ 183
ノルエピネフリン, pg/ml	1477 $\pm$ 486	1517 $\pm$ 730
脳性ナトリウム利尿 ペプチド(BNP), pg/ml	427 $\pm$ 23	440 $\pm$ 29

表 3

遮断なし	ドネペジル 投与なし	ドネペジル 中枢投与
心室重量, g/kg	2.97 $\pm$ 0.05	2.77 $\pm$ 0.07*
心係数, ml/min/kg	145 $\pm$ 11	181 $\pm$ 13*
左室拡張末期圧, mmHg	28 $\pm$ 1	23 $\pm$ 2
左室+dp/dt <sub>max</sub> , mmHg/sec	3183 $\pm$ 177	3695 $\pm$ 94*
ノルエピネフリン, pg/ml	1566 $\pm$ 217	741 $\pm$ 215*
脳性ナトリウム利尿 ペプチド(BNP), pg/ml	429 $\pm$ 27	359 $\pm$ 8*

ル自体は脳室内投与しても効果があることから、以下のような機序が考察された。ドネペジルは脳内移行が良好であるので脳内で迷走神経遠心路の活動を上昇させる。これが遠心性神経を介して末梢に伝達し、節後線維からアセチルコリンが放出される。このアセチルコリンが心筋内での炎症

を抑制し、心臓リモデリングを抑制すると考えられた。

迷走神経の電気刺激・薬理的刺激は、早期に使用することによって、虚血再灌流とその後の心不全への進展に対する今後新しい治療法となる可能性をもっていると考えられた。

## 特集

## 第 38 回総会シンポジウム 1「心血管リモデリングと循環制御」

## 4. 糖尿病と心血管リモデリング

山 岸 昌 一\*

## はじめに

糖尿病患者では、大小さまざまなレベルの血管が障害され、心筋梗塞、脳血管障害、透析、中途失明などのリスクが上昇する。実際、82 万人を対象にしたメタ解析により、糖尿病があると心血管イベント死のリスクが 2.3 倍になることが明らかにされており、糖尿病では、慢性の合併症、とりわけ大血管症を未然に防いでいくことが重要となる。近年、糖尿病の血管合併症に「高血糖の記憶」と言う現象が関わっていることが長期にわたる臨床研究で明らかにされた。高血糖や酸化ストレス、慢性炎症環境下では、還元糖による蛋白や脂質、核酸などのアミノ基の非酵素的糖化反応が進み、循環血液中や組織で終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) が促進的に形成、蓄積されていく。AGEs は、コラーゲンやフィブリノーゲンなどの生体内蛋白を架橋させ、高次構造を変化させてその機能を劣化させるだけでなく、細胞表面に存在する受容体 (receptor for AGE: RAGE) に結合して酸化ストレスや炎症反応を惹起させることで、糖尿病血管合併症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、癌の増殖・転移など様々な老年疾患の発症・進展リスクを上昇させることが報告されている<sup>1)</sup>。本稿では、糖尿病の心腎血管リモデリングにおける AGE-RAGE 系の役割について解説し、AGE-RAGE 系を標的とした新しい治療戦略についても言及する。

## 高血糖の記憶と AGE-RAGE 系

DCCT 試験を follow-up した EDIC-DCCT 研究によれば、1 型糖尿病患者の初期 6.5 年間の血糖コントロールが不良であると、その後血糖コントロールの改善が図られても、血管合併症の進行を十分には抑えられないことが明らかにされている。実際、DCCT 期間中血糖コントロールが不十分であった通常療法群では、初期からの血糖コントロールが図られた強化療法群に比して、DCCT 終了後 14~18 年間にわたり細小血管症の進展リスクが高く、11 年後の心血管イベント、死亡のり

スクも 2 倍以上となることが示された。さらに、その効果は 27 年間にも及ぶことが最近、報告されている<sup>2)</sup>。また、2 型糖尿病患者を対象にした UKPDS80 研究でも、初期からの厳格な血糖管理が長期にわたり血管合併症に対して抑制的に作用し、いわゆる遺産効果 (legacy effect) を及ぼしていることが観察されている<sup>3)</sup>。AGEs は、血糖コントロールの程度とその持続期間により不可逆的に生体内で生成、蓄積され、一度形成されると極めてゆっくりにしかなら代謝されないため、「高血糖の記憶」という現象を最もよく説明できる物質だといえる<sup>4)</sup>。さらに、AGEs 自身により RAGE の発現が亢進すること、局所での AGEs の産生が亢進することも報告されている<sup>4)</sup>。以上、AGE-RAGE 系の持続的な活性化が、長期にわたる高血糖の記憶を形作っていることが推定される。

## 大血管症における AGE-RAGE 系の役割とその阻止

AGE-RAGE 系の活性化は、酸化ストレス、炎症反応、血栓傾向などを惹起し、心腎血管系のリモデリングを惹き起こす。AGE-RAGE 系の活性化により、一酸化窒素 (NO) が不活性化され、内皮 NO 合成酵素の内因性阻害物質である asymmetric dimethylarginine (ADMA) の産生も促されるため、心腎連関が形作られることが推定される<sup>5)</sup>。我々は、最近、AGEs に特異的に結合する DNA アプタマーの開発に成功した。アプタマーが結合した AGEs は、マクロファージによって効率的に分解されるため、生体内に溜まった AGEs をアプタマーの投与で効率的に除去しうる。また、アプタマーにより AGEs と RAGE との結合もブロックされるため、AGEs アプタマーは、AGE-RAGE 系阻害剤としても作用する。実際、AGEs アプタマーを投与することにより、2 型糖尿病モデル動物の腎症の進展が抑制されること、1 型糖尿病モデル動物の初期網膜症の発症が抑えられること、バルーン障害後の血管再狭窄やリモデリングが軽減できること、フルクトース負荷による内臓脂肪の肥大化やアディポサイトカインの異常が是正される

\*久留米大学医学部糖尿病性血管合併症病態・治療学

こと、担癌動物におけるメラノーマの増殖が抑制されることなどが明らかにされてきている<sup>6,7)</sup>。さらに我々は、RAGEに結合し、アンタゴニストとして作用する機能性アプタマーの投与により、1型糖尿病モデル動物腎症の発症と進展が抑えられることを報告してきている<sup>8)</sup>。

#### 終わりに

AGE-RAGE系の阻害が、糖尿病患者における心腎血管リモデリングの治療手段となりえるかどうか、今後のデータの集積に期待を寄せたい。

#### 文 献

- 1) Yamagishi S: Potential clinical utility of advanced glycation end product cross-link breakers in age- and diabetes-associated disorders. *Rejuvenation Res* 2012; 15: 564-72.
- 2) Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al: Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45-53.
- 3) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
- 4) Yamagishi S, Nakamura N, Matsui T: Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes* 2017; 9: 141-8.
- 5) Ueda S, Yamagishi S, Yokoro M, et al: Role of asymmetric dimethylarginine in cardiorenal syndrome. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2448-55.
- 6) Ojima A, Oda E, Higashimoto Y, et al: DNA aptamer raised against advanced glycation end products inhibits neointimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries. *Int J Cardiol* 2014; 171: 443-6.
- 7) Yamagishi S, Taguchi K, Fukami K: DNA-aptamers raised against AGEs as a blocker of various aging-related disorders. *Glycoconj J* 2016; 33: 683-90.
- 8) Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, et al: RAGE-aptamer blocks the development and progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2017; 66: 1683-95.

## 特集

第 38 回総会シンポジウム 2 「周術期循環制御における重要課題」

# 1. 僧帽弁形成術：Early Surgery 時代におけるピットフォール

夜久 均\*

## はじめに

日本における僧帽弁手術数は右肩上がりで増加している。これは僧帽弁置換術の数が一定であるのに対して僧帽弁形成術の数が増加しているからで、最近の 10 年で僧帽弁形成術は倍増となっている(図 1)。この背景には、形成の手術手技が確立されてきたこと、また、手術のタイミングが形成術を前提としてかなり早い時期にされるようになってきたことがある(Early Surgery)。ここでは Early Surgery の優位性のエビデンスと、それに伴い考えなければならないピットフォールについて述べる。

## 僧帽弁形成術 vs 置換術

僧帽弁形成術は置換術に比して長期の予後改善効果が認められ、そのために可能であれば僧帽弁形成術が望ましい。その理由は様々考えられるが、当施設で術中経食道心エコーによる左室内の血流解析を行った結果<sup>1)</sup>、僧帽弁形成症例では、左室内に起こる渦流(Vortex)は反時計回りであり、正常人と同様の Normal Vortex であるのに対して、

生体弁置換症例では Vortex が時計回りの Abnormal Vortex であり(図 2)、僧帽弁形成手術が置換術に比し、左室内エネルギー損失が有意に小さいことがわかった。このことから僧帽弁形成術がより良い長期成績を示す要因の 1 つである可能性がある。

## 僧帽弁逆流に対する治療ガイドラインとエビデンス

高度な僧帽弁逆流を呈する患者で、症状がある、あるいは症状がなくても心機能低下(LVEF<60%、LVESD>40 mm)があれば、Class I の推奨度で弁形成術・置換術に関わらず僧帽弁手術の適応である。しかしながら、最近のガイドラインでは、症状が無く、心機能が正常であり、いわゆる手術適応のトリガーが無い症例に対しても、手術リスクが低く(1%以下)かつ僧帽弁形成術が 95%以上の確率で可能であれば、Class IIa の推奨度で手術適応になっている(Early Surgery)<sup>2)</sup>。Early Surgery を行った症例の予後は、トリガーが出現してからの形成術よりも良好であることがエビデンスとして証明されている<sup>3-5)</sup>。

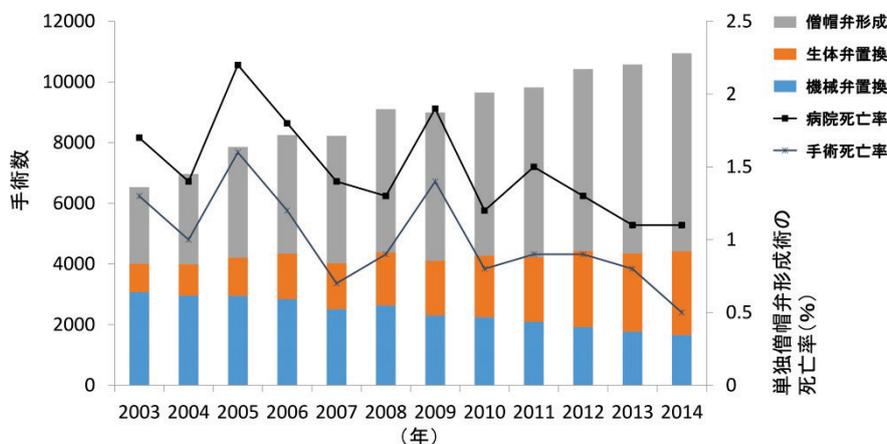


図 1 日本における僧帽弁手術数の推移

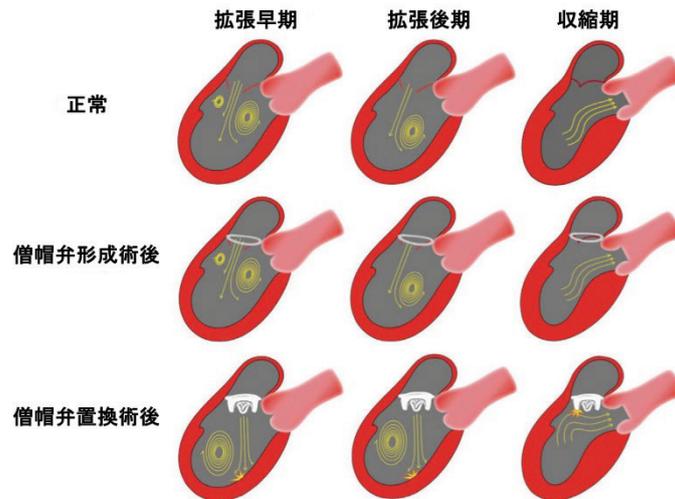


図2 左室内 Vortex (経食道心エコーでの LAX view) (文献1 から改変)

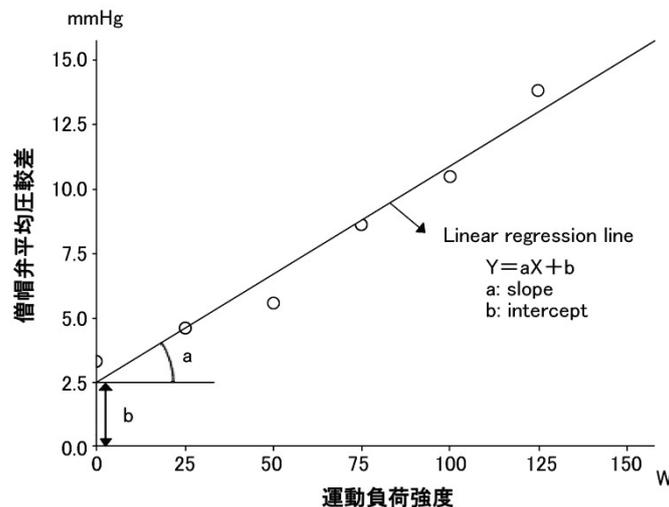


図3 僧帽弁拡張期平均圧較差と運動負荷強度との関係 (文献7 から改変)

### 機能的僧帽弁狭窄症 (Patient-Ring-Mismatch)

僧帽弁形成術の歴史は40年以上になり、20年以上の超長期成績も再手術回避という意味では非常に良好である。しかしながら、完全な僧帽弁形成術が行われたとされる症例の中でも、運動負荷をかけると機能的狭窄を示す例が少なからず散見される<sup>6)</sup>。高度な僧帽弁逆流があればトリガーが存在しなくても Early Surgery として手術適応に入る患者の中には、高い運動能力を持つ患者も含まれ、そのような患者には僧帽弁逆流の制御はもちろんのこと、機能的狭窄を回避できないと、患者の術前の運動能力を損なうことになる。

当施設で Physio II Ring を用いて僧帽弁形成術を行った20例の患者に運動負荷をかけ、機能的僧帽弁狭窄について検討を行った<sup>7)</sup>。図3は僧帽弁拡張期平均圧較差と運動負荷強度の関係を示す。すべての症例で有意な正の直線相関を示した。

機能的僧帽弁狭窄症の定義を最大運動負荷時の平均圧較差15 mmHg以上とすると、20例中7例に狭窄が認められた。図4に安静時平均圧較差(A)、最大運動負荷時平均圧較差(B)、相関直線の傾き(C)と使用したリング面積(ROA)を体表面積(BSA)で補正した値との関係を示した。すべて有意な負の直線相関を示した。Bのグラフから機能的狭窄症を起こさないためには ROA/BSA が  $270 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  以上必要であることがわかる。それを満たすために使用すべきリングの最小サイズを示したのが表1である。BSAに応じて示されたサイズ以上のリングを入れないと機能的狭窄を起こしうる。

僧帽弁形成に使用するリングのサイズは、前尖・後尖の接合を約8 mm取るように、前尖の dimension から術中に計測して決定するが、BSAに比し、前尖の dimension が小さければ true size のリングを選んでも機能的狭窄を起こすことになる。つまり身体の大きさとリングのミスマッチ

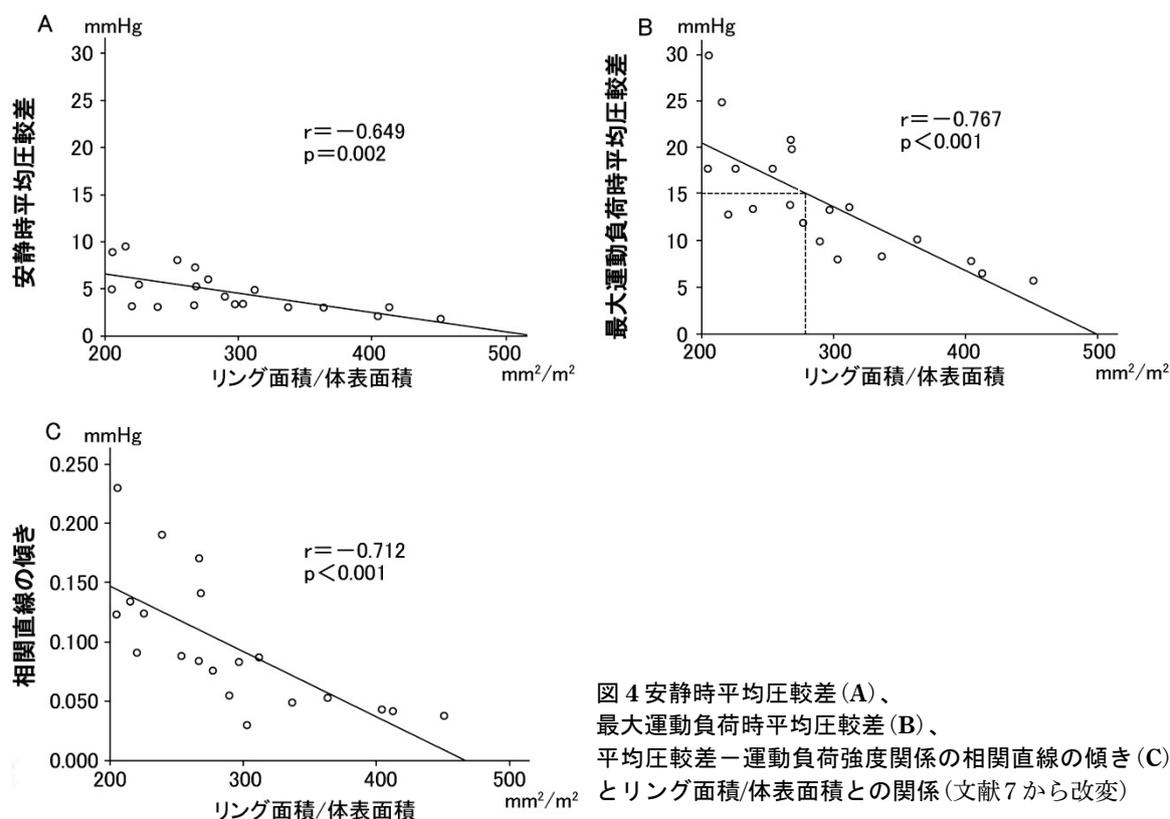


図4 安静時平均圧較差(A)、最大運動負荷時平均圧較差(B)、平均圧較差－運動負荷強度関係の相関直線の傾き(C)とリング面積/体表面積との関係(文献7から改変)

表1 機能的僧帽弁狭窄(Patient-Ring Mismatch)を回避するための最小リングサイズ(Physio II Ringの場合)(文献7から改変)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	リングサイズ (mm)	リング面積 (mm <sup>2</sup> )
1.4	28	383
1.5	30	449
1.6	30	449
1.7	32	521
1.8	32	521
1.9	34	597
2.0	34	597
2.1	34	597
2.2	36	687
2.3	36	687

(Patient-Ring Mismatch)を生じる。

### 僧帽弁逆流制御から機能の温存へ

心不全の発症が僧帽弁手術のトリガーとなっていた時代は、僧帽弁逆流の制御だけを考えていればよかった。それだけで患者の予後は改善する。しかしながら Early Surgery の時代を迎え、毎日 10 km 走っているような人も僧帽弁の高度逆流があるという理由で形成術の対象になる。このような患者は健康な患者(Healthy Patient)と言ってもいいかもしれない。これらの患者が、手術をして僧帽弁逆流は無くなったが 10 km 走れなくなった

のではやはり問題がある。我々心臓外科医は、この Early Surgery の時代には、僧帽弁逆流の完全な制御は当然のことながら、機能も完全に温存する形成術を目指す必要がある。

そのために重要なことは、心エコーによる術前の僧帽弁の dimension の計測である。これである程度入れるべきリングのサイズ(true size)がわかる。そしてそのサイズが患者のBSAにマッチしているかどうかを知ることができる。もしマッチしていなければリングではなくバンドを使用したり、硬い素材のものではなく柔らかいリングを使う必要があるかもしれない。場合によっては発作性心房細動や心拡大等の何らかのトリガーを待つのも選択肢の一つであろう。

また弁尖の動きを十分に保つような手術術式も考慮する必要がある。どのような術式が機能的狭窄を回避するのに適しているのかは今後の検討が待たれる。

### 文献

- 1) Akiyama K, Nakamura N, Itatani K, et al: Flow-dynamics assessment of mitral-valve surgery by intraoperative vector flow mapping. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 869-75.
- 2) Nishimura R, Otto CM, Bonow RO, et al: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159–95.
- 3) Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al: Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009; 119: 797–804.
  - 4) Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al: Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013; 310: 609–16.
  - 5) Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel MA, et al: Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 50–8.
  - 6) Mesana TG, Lam BK, Chan V, et al: Clinical evaluation of functional mitral stenosis after mitral valve repair for degenerative disease: potential affect on surgical strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1418–25.
  - 7) Doi K, Yamano T, Ohira S, et al: Annuloplasty ring size determines exercise-induced mitral stenosis severity after valve repair. *J Heart Valve Dis* 2015; 24: 744–51.

## 特集

## 第 38 回総会シンポジウム 2「周術期循環制御における重要課題」

## 2. 移植腎永久生着の夢に向けて：免疫寛容誘導の試み

東 治 人\*

近年の移植医療において、種々の免疫抑制剤の開発により移植腎の生着率は飛躍的に向上し、1年生着率は90%以上であるのに対して、長期における成績は1980年以降さほどかわらず、移植腎の約半数は術後15年以内に機能不全に陥り人工透析に移行している。そして、その原因の約8割がchronic allograft nephropathy (CAN)によるとされている。CANの診断は、血清クレアチニン値の上昇や浮腫などの臨床所見と腎生検による組織診によって下され、現在国際的な診断基準も提唱されているが、その原因と病態生理については多くの因子が複雑に絡み合い極めて多様である。したがって、折角移植した腎臓を永久に長持ちさせる特効薬といった治療は無いのが現状であり、できる限り長持ちさせる“最も効果的な移植腎生着延長治療”を模索、検討することが現在我々移植医にできる最善の策であるといえる。

図1は移植腎組織である。多くの糸球体は硬化に陥り、間質は広範な線維化を認め、典型的なCAN所見を呈する組織像であるが、これは主要組織適合性抗原が同一である一卵性双生子をドナーとして行った15年後の移植腎における組織像である。免疫学的に相同であるにも関わらず典型的なCAN所見を呈する組織像が認められた。こ

のように主要組織適合性抗原が同一である一卵性双生子においてもアログラフトにくらべて経過は遅いがCANと同様の像を呈してくるということから、CANの発症にはドナーに対する免疫反応以外の要因が重要であることが示唆される。また、小児あるいは老人などをドナーとして行った腎移植や小さい女性から体の大きい男性への腎移植、あるいは解剖学的に糸球体数が白人に比べて少ないとされる黒人から白人への腎移植では、慢性拒絶反応の発症時期が早くなることが以前から知られており、これらの所見から移植腎における機能糸球体数がCANの発症に重大な影響を及ぼす因子であると考えられる。これらの事象を考えあわせ、我々はidentical twinにおいてもCANが発症することを検証するためラットアイソグラフトモデルを作成し72週にわたって長期的に観察した。その結果、ラットにおいてもアイソグラフトモデルでCANを示す所見が得られた。そこで今度はラット腎移植CANモデル(F344-Lew, CsA 5 mg/kg/day×10 days)を基本として、機能糸球体数の異なるラット腎移植モデルを作成し、糸球体数のchronic nephropathyに対する影響を検討した。その結果、3本に分岐したラット腎動脈のうち2本を結紮することによって機能糸球体数

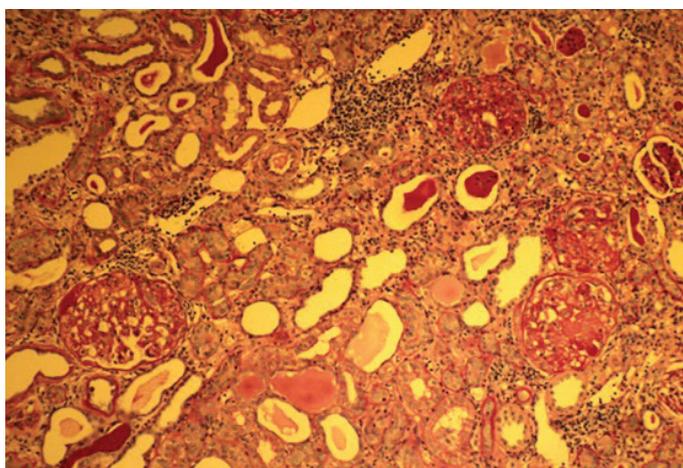


図 1

を 1/3 に減少させた 1/3 機能腎を移植した 1/3 allografts では CAN は有意に加速されたが、2つの F344 腎を 1 匹の Lew ラットに左右両側移植した機能糸球体数増加モデルでは、全観察期間 40 週を通して移植腎機能は正常に保たれた。

これらの結果を総合して CAN の発症メカニズムについて次のような仮説を立て、治療の可能性について検討した。

#### A. 仮説

移植腎では、術後の ischemia、reperfusion、急性拒絶反応、また infection など機能糸球体は徐々に減少し、残存糸球体は overwork となり hyperfiltration を惹き起こす。長期的な hyperfiltration は糸球体を硬化させ、さらなる機能糸球体数の低下に繋がり、残存糸球体の hyperfiltration はより一層拍車がかかり、移植腎は急激に機能廃絶へと進んでいく。

#### B. 治療

阻血時間の短縮、保存液の使用による阻血再灌流障害の軽減、acute rejection を予防すべく免疫抑制剤の強化と、これとは裏腹にウイルス感染の予防など、機能糸球体数の減少を防ぐことすべてが治療となり得る。我々は 20 年前から免疫抑制剤を使用しない移植、すなわち“免疫寛容”の導入に向かって努力を続けている。免疫寛容を導入すれば、移植腎を障害する最も重要な 2 つの因子、拒絶と感染を同時に根絶することが可能となる。

現在、我々は CD28superagonist という抗体をレシピエントに術前投与することによって 60%以上の免疫寛容導入に成功しており、今後の臨床応用に向けて下記の“新規免疫寛容誘導法”<sup>\*</sup>の更なる開発に取り組んでいる。この治療法が確立し臨床での“免疫抑制剤を使用しない腎移植”が実現すれば、移植患者の QOL 改善のみならず、これまで移植の適応にならなかった症例にも移植を受けるチャンスが広がり、また、度重なる拒絶反応や感染症によって 15 年程で廃絶していた移植腎の「永久生着」も夢ではなくなると期待している。

<sup>\*</sup>“新規免疫寛容誘導法”：レシピエントの非特異的な免疫制御細胞 (Treg) を予め術前に抽出して in vitro で増殖させ、必要なときに必要な量の Treg をいつでも供給可能な Treg バンクを作成することによって、高率にかつ安全に免疫寛容を誘導する極めて画期的な治療法である (CTLA-4 投与療法では、米国で重篤な副作用の出現により臨床応用禁止となった)。さらに興味深いことに、この非特異的 Treg は、ラット腎移植急性拒絶反応モデルのレシピエントに術前投与すると、投与直後の腎移植 (一次移植) のみならず、一次移植の半年後に行った同種ドナーからの心移植をも免疫抑制剤を全く使用することなく永久生着、すなわち“ドナー特異的な免疫寛容”を誘導する。

## 特集

## 第 38 回総会シンポジウム 2「周術期循環制御における重要課題」

## 3. 周術期の静脈血栓塞栓症予防

澤 井 俊 幸\*

本邦において 2004 年に肺塞栓症予防ガイドラインが作成され、同年度より肺血栓塞栓症予防管理料 305 点が算定されるようになり 10 年以上が経過した。静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) に対する認識や治療法も確立されつつある。しかし、周術期 VTE 予防の観点からは、予防的抗凝固療法の是非も含めさまざまな議論が多く残るのも現状である。

VTE の要因として古典的には Virchow の 3 徴で、①血液凝固能の亢進、②血流のうっ滞、③血管内皮の損傷、が説明される<sup>1)</sup>。周術期 VTE の特徴として、①深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) が短期間で形成されやすい、②肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) 発症に至る過程で下肢症状がなく、無症状で発症することが多い、③周術期の VTE 危険因子が存在する (血液凝固能の亢進)、以上の 3 点が挙げられる。周術期には長期臥床を強いられることも多いため、下腿の静脈灌流障害を来しやすくなる (血流のうっ滞)。特に、ヒラメ静脈は、ヒラメ筋の筋収縮によって血液を多方向へ駆出するといった複雑な静脈灌流形態をとるため、下腿筋ポンプ機能低下で静脈灌流障害を来しやすくなる<sup>2)</sup>。静脈弁付近に付着した血栓が静脈弁を破壊することで静脈弁機能不全を来しやすくなる (血管内皮の損傷)。特に、近位部の膝窩静脈から大腿静脈にかけての静脈弁の破壊は、静脈逆流による血流のうっ滞をさらに助長してしまう。術前患者の多くは、高齢者、担癌患者、肥満患者などの VTE 危険因子を事前に有する患者が含まれている<sup>3)</sup>。周術期の PE 発症は、術後の初回歩行時や体位変換時などが多いとされている<sup>4)</sup>。以上のような理由より、術前からの VTE 危険因子を把握して、予防・早期治療が重要となる。

術前は、疾患や手術・患者ごとに、PE 危険因子の評価を行い、必要に応じて血清 D ダイマーの測定や下肢静脈エコーによるスクリーニングを行う<sup>5)</sup>。D ダイマーはフィブリン分解産物の細小単位で、2 つの D 分画が結合したものである。血液凝固後のフィブリンが溶解する際の二次線溶

を示すため、血栓検出の感度が高い。人工関節置換術では術後 DVT 発症頻度が他の手術よりも高く、術前の血清 D ダイマー高値は術後 DVT 発症の危険因子となるため、術前スクリーニングがより重要となる<sup>6)</sup>。術前に DVT が確認され、かつ血清 D ダイマーが基準値を超えるような場合は、術前から抗凝固薬を使用する。近年、経口 Xa 阻害薬 (エドキサバン・アピキサバンなど) が DVT 治療として (一部 DVT 予防として) 使用可能となっている。ただし、腎機能低下・担癌患者など、出血リスクと血栓リスクを症例ごとに天秤にかけて投与薬剤を選択する必要がある。術前より繰り返す PE や近位部 DVT を有する PE 既往患者は、周術期 PE 発症の危険性がさらに高まる。術前の PE 予防目的とした下大静脈フィルターの使用は、長期的な DVT 予防効果がないことや下大静脈フィルター自体による血管穿破などの危険性を有するため、抗凝固療法の禁忌がない限り使用を避ける傾向にある<sup>7,8)</sup>。術中は、弾性ストッキングの着用と間欠的空気圧迫法を併用することで DVT 予防効果が増強する<sup>9)</sup>。術後鎮痛のための硬膜外麻酔法は、硬膜外血腫の原因となる危険性が否めないためにできる限り避け、経静脈的自己調節鎮痛法などを選択するほうが安全であろう。術後 VTE 予防は、早期離床を促し、離床可能になるまでは、弾性ストッキングの着用や間欠的空気圧迫法を施行する<sup>3)</sup>。ただし、弾性ストッキング着用のみでの長期臥床は DVT 予防効果が期待されないのみならず、皮膚トラブルの原因を増加させてしまうので、病床においても下肢の自発的積極運動を促すことが重要である<sup>10)</sup>。術後の抗凝固療法には、注射用低分子量ヘパリンや経口 Xa 阻害薬を使用する。抗凝固薬使用の際は、術後出血に注意を払う必要がある。

以上、医療安全の立場から VTE 予防を考えると、周術期においても予防および治療的抗凝固療法が施行でき、かつ想定外の出血に対応できるよう、症例に応じた麻酔法の選択と抗凝固療法の適正使用が必須であろう。

\*大阪医科大学麻酔科学教室

## 文 献

- 1) Bagot CN, Arya R: Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008, 143: 180-90.
- 2) Henry JC, Satiani B: Calf muscle venous thrombosis: a review of the clinical implications and therapy. *Vasc Endovascular Surg* 2014, 48: 396-401.
- 3) Kuroiwa M, Morimatsu H, Tsuzaki K, et al: Changes in the incidence, case fatality rate, and characteristics of symptomatic perioperative pulmonary thromboembolism in Japan: results of the 2002-2011 Japanese Society of Anesthesiologists Perioperative pulmonary thromboembolism (JSA-PTE) study. *J Anesth* 2015, 29: 433-41.
- 4) Caprini JA: Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010, 199: S3-10.
- 5) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001, 24: 132-8.
- 6) Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, et al: Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *J Clin Anesth* 2012, 24: 531-6.
- 7) Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al: Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313: 1627-35.
- 8) Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, et al: Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Günther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012, 35: 299-308.
- 9) O'Connell S, Bashar K, Broderick BJ, et al: The use of intermittent pneumatic compression in orthopedic and neurosurgical postoperative patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2016, 263: 888-9.
- 10) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al, International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009, 10: 223-32.

## 特集

## 第 38 回総会シンポジウム 2 「周術期循環制御における重要課題」

## 4. 血漿中可溶性腫瘍壊死因子レセプター測定と capsaicin による重症敗血症の管理

井 尻 好 雄\*、加 藤 隆 児\*、林 哲 也\*

## はじめに

「周術期における可溶性腫瘍壊死因子レセプター (soluble tumor necrosis factor receptor: sTNF-R) 解析の意義と必要性」で sTNF と sTNF-R1 & -R2 について述べた<sup>1)</sup>。本項では、可溶性腫瘍壊死因子 (soluble tumor necrosis factor: sTNF) と sTNF-R1 & -R2 を早期バイオマーカ (2 次予防)、予後予測 (prognostic) バイオマーカ (3 次予防) として、重症敗血症・敗血症ショックに対する治療戦略に応用すべく説明を加える。さらにアンメットメディカルニーズである重症敗血症・敗血症ショックに対する治療戦略としてサイトカイン・TNF- $\alpha$  除去膜療法 + TNF- $\alpha$  産生制御 (基礎研究段階である capsaicin) 療法について述べる。

### Precision Medicine Initiative と 早期バイオマーカ

2015 年、米国においてオバマ大統領 (当時) は、一般教書演説において「Precision Medicine Initiative」を提唱した (図 1)。“Precision Medicine (精密医療)” の解釈として、1 次予防 (例えば、がんの予防) には喫煙、食事、DNA 検査 (BRCA1, 2) があり、2 次予防 (例えば、がんの早期発見・早期治療) には分子標的薬のコンパニオン診断、早期バイオマーカ (early biomarker) などがあり、3 次予防 (がん再発防止・予後予測) には、予後予測バイオマーカ (prognostic biomarker) 及びその治療戦略を考案する、ということである。

### アンメットメディカルニーズである 「重症敗血症」と「敗血症ショック」

敗血症は世界で年間 2,000 万～3,000 万人が罹患し、重症敗血症や敗血症ショックで約 800 万人 (日本では年間推定 10 万人) が死亡すると言われ、その死亡率は先進国でも 30% 前後であり世界的な問題となっているアンメットメディカルニーズである。この問題に対して、2016 年「第 45 回米国集中治療医学会」にて「敗血症」の新しい診断基準が次のように策定された。「適切な輸液負荷を行ったにもかかわらず平均血圧 65 mmHg 以上を維持するための循環作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値の 2 mmol/L (18 mg/dL) 超過したもの」である。さらに本会は、「敗血症に対する新たなバイオマーカの検討が必要」との指摘を付け加えた。しかし、この「新たなバイオマーカ」は具体的ではない。そこで、前述の「早期バイオマーカ」あるいは「予後予測バイオマーカ」の概念を導入することにより、重症敗血症・敗血症ショックの「新たなバイオマーカ」を探索することにした。

### 敗血症におけるバイオマーカの現況

敗血症は、発熱、CRP 等の各種炎症反応を評価するバイオマーカによりその疾患 (感染症・敗血症) の診断がなされるが、これら従来のバイオマーカは、重症度を診断するものである (evidence-based medicine)。さらに、感染症の場合、感染症対策薬の投与は empirical (symptom-based intuition medicine) 投与である。しかし、敗血症は empirical

	Yesterday	Today	Tomorrow
DATA	Symptom-based	Pattern-based	Algorithm-based
ACTION	Intuition Medicine	Evidence-based Medicine	Precision Medicine

図 1 Precision Medicine-Paradigm Shift

従来の“直観的 (Intuition) 医療”は、現在、“根拠に基づく (Evidenced-based) 医療”へと変化し、“精密 (個別化: Precision) 医療”へと進化していく。

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

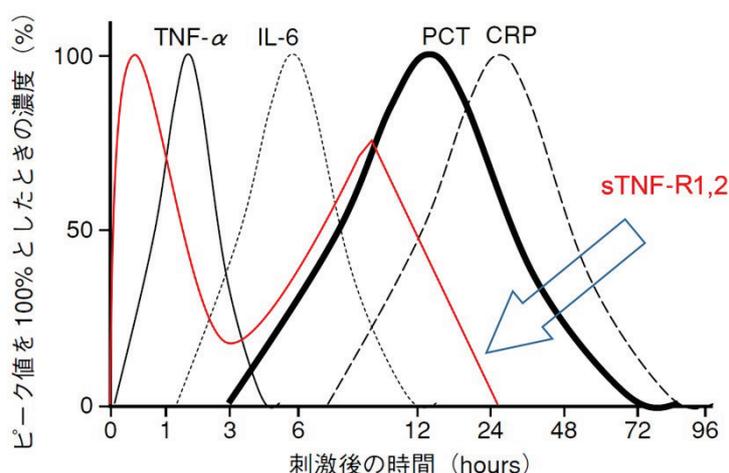


図2 各種敗血症のバイオマーカの血中推移

CRPはIL-6により誘導されるため、発現が遅い。PCT (procalcitonin)は、細菌感染に特異的であるが血中出现するまでに時間がかかる。TNF- $\alpha$ 、IL-6が敗血症マーカーとして有望である。しかし、予後予測マーカーとしては、時間的にも俊敏でなかつ、受容体であるsTNF-Rsが有用である。(モダンメディア 2006; 52: 384-8. を改変: sTNF-R1,2については文献3のデータから作成)

therapyが無効である場合、重症化しアンメットメディカルニーズ(死亡率が30%)である「重症敗血症」や「敗血症ショック」へと進行することがある。よって、重症敗血症・敗血症ショックの生存率を向上させるために、従来のバイオマーカの有用性は低いと言わざるを得ない。

現在、敗血症を早期に診断できる次に示すいくつかの早期バイオマーカが考案されている(図2)。procalcitonin (PCT)は、細菌感染に特異的であるが血中出现するための時間が必要である。IL-6、TNF- $\alpha$ (実はsTNF)は、臨床の場合において重要視されている。

#### sTNF、sTNF-Rsの早期/予後予測バイオマーカとしての評価

我々は、動物実験で敗血症モデルを作成し、sTNF、sTNF-RsとそれらのmRNAの経時的変動を観察した<sup>2,3)</sup>。グラム陰性菌の外膜成分であるリポポリサッカライド(LPS)刺激時、LPSがtoll-like receptor 4 (TLR4)に結合し、エンドサイトシスされ、核内受容体であるNF $\kappa$ Bと結合、I $\kappa$ Bが解離し、NF $\kappa$ Bが核内移行する。そこで、TNF- $\alpha$  mRNAの転写が活性化され、6~9時間でピークとなるため、それに伴うタンパク(TNF- $\alpha$ )は4~6時間で細胞膜にmTNFとして補填される。しかし、circulating sTNFは、LPS投与マウスの血中において投与1時間後を第1ピークとして3時間で低下するが、12時間後まではcontrol群より有意に上昇した(図3)。一方、sTNF-Rsは、処置後30分で1度目のピークとなり、6~9時間後2度目のピークを迎え、12時間後まで維持した(図4、5)。

以上より、LPS投与1時間後までに放出されたsTNF、sTNF-Rsは、LPS刺激によりマクロファージ膜上に蓄えられていたmTNF、TNF-R2および組織に発現するTNF-R1が切断された膜由来のものと同推察される。一方、6~9時間後に2度目の上昇をしたsTNF-Rsは、LPS投与により産生されたmRNA由来と考えられる。実臨床における敗血症において、LPS刺激は数時間持続するため、sTNF-Rsは血液中に持続的に出現し、感染源が消失すると血液中から消失すると考えられる(図4、5)。

前項で述べたIL-6、sTNFとsTNF-Rsとを比較する。IL-6、sTNFのようないわゆるトランスミッターは血中に確認される場合、炎症反応のシグナルはかなり進行している状態で血中出现する。一方、刺激により切り離された可溶性受容体sTNF-Rsは病態の診断というより、むしろ予後を予測するprognostic biomarkerとなりうる(図6)。

#### 重症敗血症・敗血症ショックにおける治療戦略

以下に敗血症における治療戦略の現況を示す。LPS吸着膜(ポリミキシンB(PB)吸着膜: PMX-DHPファイバーカラム)はPBがLPSと結合することを利用し、血液中のLPSを除去する透析膜である。LPSの吸着膜は重症敗血症の死亡率を30%に低下させた。ところが、「腹膜炎による敗血症性ショック患者に対するポリミキシンB吸着膜の早期使用(ABDOMIX study<sup>4)</sup>)」の多施設共同無作為化比較試験において、腹膜炎による敗血症性ショックに対するPMX-DHPは、標準治療と比較して、有意ではない死亡率の増加を示し、臓器不

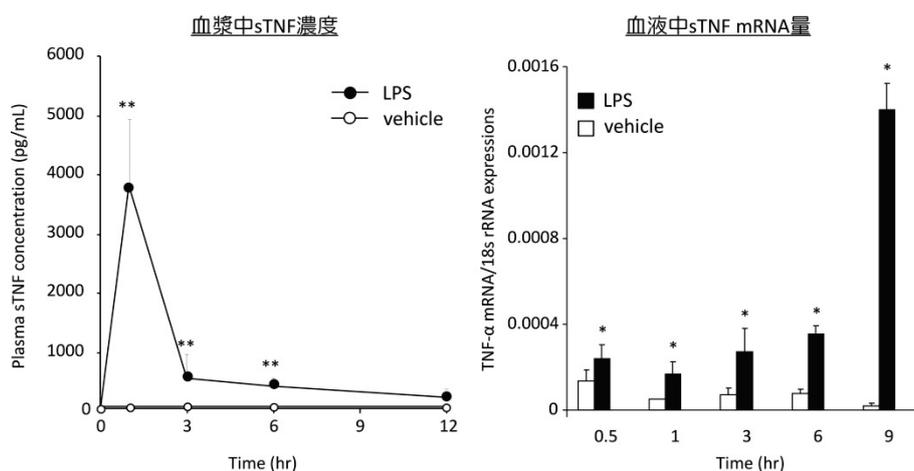


図3 sTNF 血中濃度・mRNA 量

LPS 投与 1 時間でピークに達し、3 時間後には低下したが、6 時間以降まで、通常の sTNF 濃度より、有意に上昇した。sTNF mRNA は、9 時間後に増加した。\*\*P<0.01 vs 0 hr.

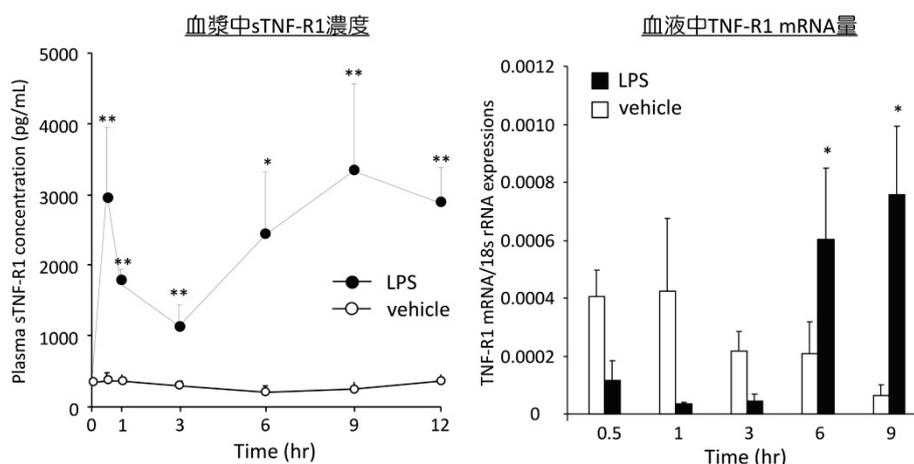


図4 TNF-R1 タンパク・mRNA 量

sTNF-R1 は LPS 投与 30 分後 1st ピーク、9 時間後 2nd ピークの 2 峰性に上昇し、TNF-R1 mRNA は 6、9 時間で上昇した。Mean±SD (n=3-5), \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs 0 hr.

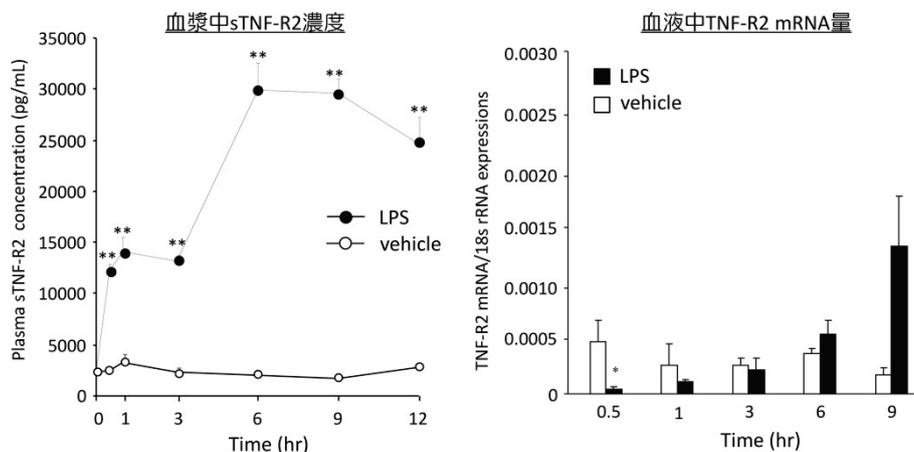


図5 TNF-R2 タンパク・mRNA 量

sTNF-R2 は LPS 投与 30 分後 1st ピーク、9 時間後 2nd ピークの 2 峰性に上昇し、TNF-R2 mRNA は 6、9 時間で上昇した。Mean±SD (n=3-5), \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs 0 hr.

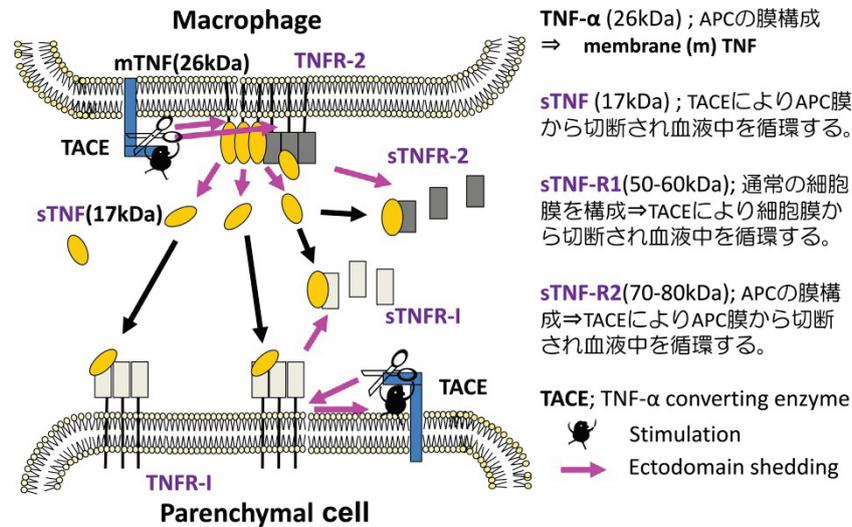


図6 sTNF, sTNF-R1/2 in macrophage and parenchymal cell(文献7より改変引用)

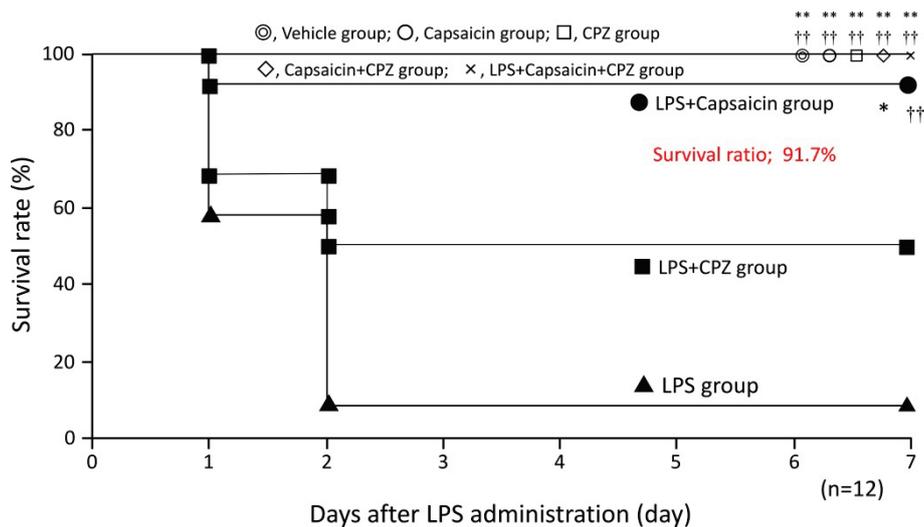


図7 Effect of capsaicin on survival rate in lipopolysaccharide (LPS)-treated mice(文献6より改変引用)

全を改善させなかった。

そのほか LPS 吸着膜と同様の戦略で LPS 除去を目的として、抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル製剤(インフリキシマブなど)による治療法が考案されたが、実際に臨床応用は困難である。

さらに、LPS はマクロファージの TLR4 に結合し、マクロファージの NF $\kappa$ B を活性化することにより TNF- $\alpha$ を産生することから、TLR4 antagonist (Eritoran: E5564)の臨床試験(ACCESS 試験: グローバル、無作為、二重盲検、プラセボ対照試験<sup>5)</sup>)が行われた。本試験の予備的解析結果に基づき、予定していた米国、欧州、日本の各当局に対しての承認申請を 2011 年 3 月末までには行わない、と発表された。本試験において 28 日間の総死亡率の減少が達成できなかったことによるためである。

2013 年、セプザイリス (AN69ST; サイトカイン・TNF- $\alpha$ 吸着膜: バクスター<sup>®</sup>)が開発されたが、死亡率は 20%を下回らない状況である。

その他、研究段階のものとして 2013 年、細胞質内タンパク質 high mobility group box protein1 (HMGB1)が敗血症・感染症を抑制することが発見され、2016 年、血漿タンパク質 histidine-rich glycoprotein (HRG)による LPS 処置マウスの生存率が 60%まで上昇することがわかり薬剤として開発中である。現在、新規敗血症治療薬の基礎研究における LPS 処置マウスの生存率は 60~80%程度である。一方、capsaicin (唐辛子の辛み成分: TNF- $\alpha$ 放出抑制作用)の LPS 処置マウスの生存率は 90%である(図 7<sup>6)</sup>)。

以上より、敗血症初期は細菌・菌体外毒素に対する抗生物質や LPS 除去を治療の戦略とすべき

であるが、重症敗血症・敗血症ショックのような重篤化した状態では、サイトカイン制御を戦略とすることで生存率改善に寄与できる可能性がある。

※PBがグラム陰性菌にのみに作用を示すのは、PBがグラム陰性菌細胞外膜の構成成分であり、かつ敗血症の本質であるendotoxin (LPS：グラム陰性菌の菌体内毒素)に結合するからである。

#### 最後に

セプザイリス(サイトカイン・TNF- $\alpha$ 吸着療法)とcapsaicin(TNF- $\alpha$ 放出抑制療法)のco-therapyが、重症敗血症・敗血症ショックの死亡率低下に寄与できる可能性がある。

#### 文 献

- 1) 井尻好雄：可溶性腫瘍壊死因子レセプター (Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor : sTNF-R) について。循環制御 2014; 3: 219-23.
- 2) Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. Toxicology 2014; 316: 55-60.
- 3) Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, et al: The effect of capsaicin on circulating biomarkers, soluble tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor-receptor-1 and -2 levels in vivo using lipopolysaccharide-treated mice. Toxicol Rep 2014; 1: 1062-7.
- 4) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al, ABDOMIX Group: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. Intensive Care Med 2015; 41: 975-84.
- 5) Kalil AC, LaRosa SP, Gogate J, et al: Influence of severity of illness on the effects of eritoran tetrasodium (E5564) and on other therapies for severe sepsis. Shock 2011; 36: 327-31.
- 6) Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, et al: Mechanisms of increased survival in lipopolysaccharide-treated mice with a single subcutaneous capsaicin challenge. Int J Clin Pharmacol Toxicol 2016; 5: 202-8.
- 7) Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, et al: Contributions of caspase-8 and -9 to liver injury from CYP2E1-produced metabolites of halogenated hydrocarbons. Xenobiotica 2018; 48: 60-72.

## 特集

第38回総会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」

## 医療機関に由来する排水中に存在する 医薬品成分と高度処理技術の開発

東 剛 志\*、石 打 浩 隆\*、井ノ山 智 美\*、寺 西 裕 亮\*  
 山 岡 美 里\*、有 馬 夏 美\*、塚 田 愛\*、平 見 悟\*  
 松 岡 里 枝\*、森 分 亮 伍\*、石 田 真 麻\*、久 松 佳 苗\*  
 柚 木 彩 実\*、大 友 香 奈\*、國 頭 茉 莉\*、清 水 麻 衣\*  
 細 丸 薫\*、三 方 志 織\*、天 満 敬\*、三 野 芳 紀\*  
 林 哲 也\*

近年、医薬品成分による水環境汚染問題が世界的規模で発生していることが明らかになりつつあり、その環境リスク評価と対策を行うことが社会的にも重要な課題となっている<sup>1-3)</sup>。水環境中から医薬品成分が検出される原因については、その使用に関連するところが少なくない<sup>4)</sup>。服薬された医薬品は、体内で吸収され薬効を発揮した後、一部は代謝を受けて薬効を持たなくなった形態で体外排泄される。しかし、未代謝のまま残ったり、体内で吸収されなかった医薬品は、薬効を保った形態のまま体外へと排泄される。これらの医薬品成分を含む排水は、下水道へと流入する。下水道は下水処理場に集結しており、様々の排水が合わさった下水が下水処理場で排水処理されるが、医薬品の様な化学物質については難分解性のものも含まれ十分な除去を行うことが困難である場合が多い。下水処理場で処理を行った放流水は河川に放流される。そのため、水環境中に多種多様な医薬品成分が存在していることが、最近の研究により次第に明らかになってきている<sup>2,3,5)</sup>。

水環境中におけるこれらの医薬品成分の存在濃度は ng/L~ $\mu$ g/L と、ヒトの体内で薬理作用を発揮する濃度レベル(mg/L)よりは低い。しかしながら、医薬品成分は低濃度で体内の目的部位で特異的な生理作用を発現するようデザインされていることから<sup>6,7)</sup>、水環境中に生息する生態系への毒性影響や飲料水を通じたヒトへの健康影響や、薬剤耐性菌発生の助長を懸念する報告も国内外の研究者によりなされている<sup>8-10)</sup>。

我が国の医薬品使用量は世界2位を占めるとされ、医療技術が高度に発達した世界有数の医療先進国であると考えられる。さらに、高齢化社会に

伴い、医薬品の使用は今後増加することが予想される<sup>11)</sup>。ところで、医薬品は病院等の医療機関において恒常的に用いられており、医療機関に由来する環境への負荷影響が考えられる。この様な問題背景を考慮すると、医療機関からの負荷量を把握するとともに、医療排水に水処理技術を適用することによる環境リスク低減対策の効果について検討を試みることは、今後の対策を検討する上で重要な意味を持つと考えられる。実際に、海外の製薬企業では医薬品成分による環境影響評価に関する取り組みが近年行われつつある<sup>12,13)</sup>。しかしながら、医療機関に由来する排水を対象にした研究事例は世界的にみても非常に限られた状態にあり、不明なことが多い状態にある。医療排水に対する取り組みを行うことは、医療の中で広い意味での循環制御としての役割を有していると考えられる。そこで、私達は病院から公共下水道に放流される排水と、対象とする病院を処理区内に有する下水処理場及び処理水が放流される河川を対象にして医薬品成分の存在実態を明らかにするとともに、負荷量に基づいた汚濁負荷影響についての評価を試みた。

その結果、調査を行った病院排水中から、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗がん剤、向精神剤、解熱鎮痛剤といった医薬品成分に加えて、生活関連化学物質を含む様々な種類の成分が数 ng/L~92  $\mu$ g/L と非常に幅広い濃度で検出された<sup>5)</sup>。病院排水に存在する医薬品成分について、下水処理場流入水及び放流水と、河川水の結果を合わせてまとめたものを図1<sup>14)</sup>に示す。各薬効分類毎の存在濃度の傾向については、解熱鎮痛剤の濃度が最も高く平均値で2~26  $\mu$ g/L と、他の薬効成分と比較して10~

\*学校法人大阪医科薬科大学大阪薬科大学

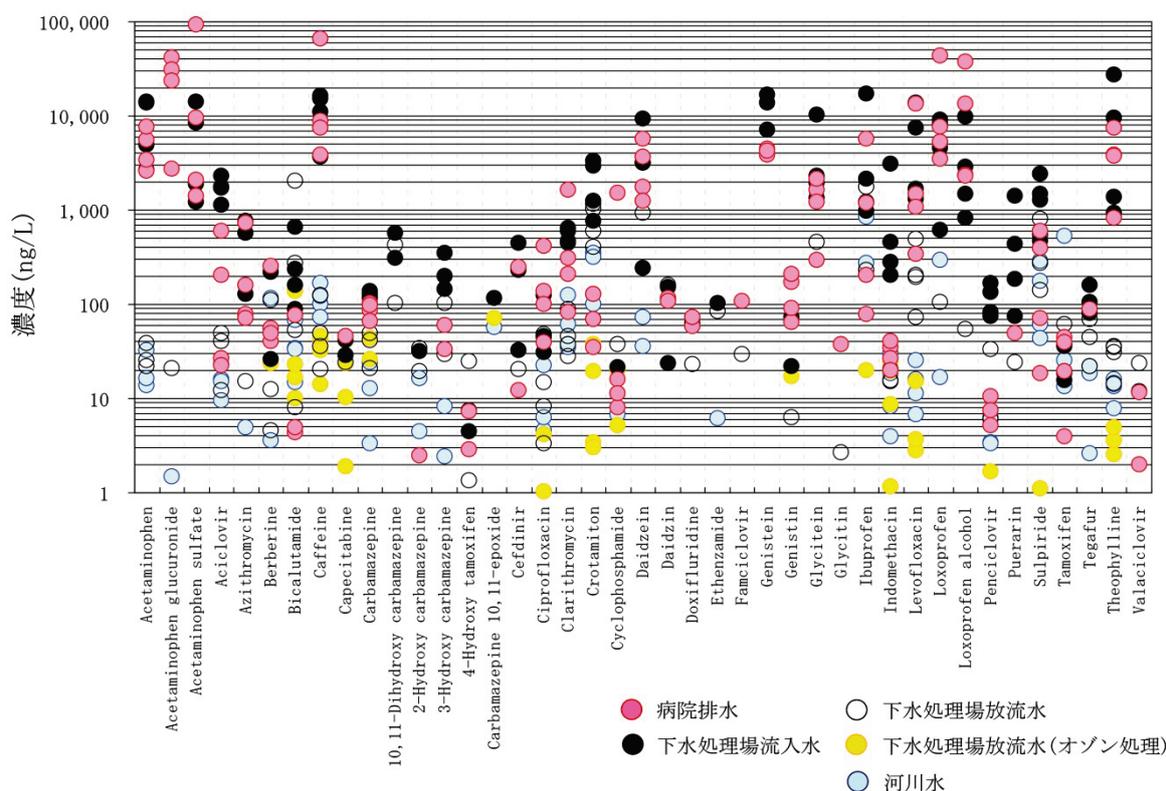


図1 病院排水、下水処理場、河川水中に残留する医薬品成分の存在実態(文献14より改変引用)

100倍程度高濃度で検出される傾向がみられた。抗菌剤及び抗ウイルス剤については対象とした成分全てが検出され、環境中での残留性が高く、検出頻度や濃度が高いことが報告されている Clarithromycin や Levofloxacin が 261~560 ng/L で各々検出された。なお、抗菌剤の濃度は抗ウイルス剤の濃度 (3 ng/L~213 ng/L) と比較して約10倍程度高濃度で検出される傾向がみられた。これは、日本では抗菌剤の流通量が多い傾向にある<sup>15)</sup>ことが関係していると考えられた。一方、抗がん剤や中枢神経作用剤についても対象とした成分全てが検出され、Bicalutamide、Capecitabine、Cyclophosphamide、Tamoxifen とその活性代謝物や、環境中での難分解性が報告されている Carbamazepine、Sulpiride とその活性代謝物<sup>16)</sup>が 11~384 ng/L で各々検出された。

病院排水中から検出された医薬品成分は、下水処理場流入水においても概ね同程度の濃度で検出される傾向がみられた。しかしながら、一部の成分については病院排水からのみ検出される、又は病院排水の方が10倍程度高濃度になる傾向がみられた。なお、下水処理場に流入する医薬品成分は、下水処理場放流水及び放流先の河川からも検出される傾向がみられ、このことは医薬品成分が生物処理を中心とした従来型の水処理工程では除去されにくい傾向にあることに関係していると考えられた。これらの結果を基に、汚濁負荷

量の寄与割合について物質収支を基に詳細な解析を行ったところ、調査を行った病院が下水処理場流入水に占める医薬品成分の負荷量の寄与率は0.1%~15%であった。さらに、調査対象としている下水処理場の処理区域内に存在している全ての医療機関について総負荷量での寄与率の推定を行ったところ数%~80%程度となり、病院に由来する医薬品成分の環境への負荷影響は少ないと考えられた。一方で、オゾン処理を併用している放流水中の医薬品成分濃度は N.D.~数 ng/L 以下と、高度処理を行うことが汚濁負荷の軽減に有効である可能性が示唆された<sup>5)</sup>。

次に、病院排水に適応可能な水処理技術の開発を行う目的で、医薬品成分を対象にして各種水処理技術の有効性の評価を行った。水処理技術の検討では、下水処理場の水処理工程で主たる処理工程となっている生物処理に加えて、高度処理の有効性についても評価を行う目的で、過酸化水素やUVに加え、オゾンを用いた処理技術についてもあわせて検討を行った<sup>14,17)</sup>。各水処理工程での除去の有効性についてまとめたものを表1に示す。

生物処理やUVによる処理では、対象とした成分のうち概ね3~4割の成分については除去効果が認められるものの、十分な除去が見込めない成分も多く存在していた。また、過酸化水素単独による処理では、殆どの成分について除去効果がみられず、難分解性を示す傾向がみられたが、UVと

表1 各種水処理における医薬品成分の除去効率(文献14より改変引用)

薬効分類	処理方式							
	生物処理	UV	過酸化水素	UV/ 過酸化水素	オゾン	オゾン/ UV	オゾン/ 過酸化水素	オゾン/UV/ 過酸化水素
抗ウイルス剤	△～○	×～△	×	△～○	○～◎	○～◎	○～◎	○～◎
抗菌剤	×～△	△～○	×～△	○～◎	○～◎	◎	◎	◎
抗がん剤	△～◎	○～◎	×	△～○	○～◎	◎	◎	○～◎
向精神剤	×～△	×～△	×	△～○	△～◎	○～◎	△～◎	○～◎
解熱鎮痛剤	○～◎	△～○	×	○	○～◎	○～◎	○～◎	○～◎
気管支拡張剤	×～△	×～△	×	○	◎	◎	◎	◎
沈痒剤	×～△	○	×	○	◎	◎	◎	◎
漢方方剤	◎	△	×～△	○	◎	◎	◎	◎
植物エストロゲン	◎	△	×	○～◎	◎	◎	◎	◎

(×: 難分解性、△: 穏やかな分解性、○: 分解性、◎: ≤ 易分解性)

過酸化水素を組み合わせた系では、除去可能な成分が顕著に増加する傾向がみられた。これは、UVを照射することで過酸化水素からOHラジカルをはじめとする酸化力の強い活性酸素類が発生する<sup>18,19)</sup>ことに起因していると考えられた。一方で、オゾンを経た処理では、対象とした医薬品成分の大部分が速やかに除去されており、反応開始後数分～10分以内でほぼ全量が除去された。さらに、オゾンに加えてUVや過酸化水素を併用することで、各々の単体での除去法よりも効果が高まる傾向にあることを明らかにした。

水処理技術の高度化を図ることで、環境汚染物質としての医薬品成分の環境中への流入削減を行うことが可能であることは明らかであると考えられる。一方で、これらの高度処理については、処理技術を高度化するに従い、又は複数の方式を組み合わせるに従い、より処理に要するコストが増加する傾向にあることが、実際面での課題として残っている<sup>19,20)</sup>。今後、実際の導入を考えた実用面やコスト面についても考慮して、さらなる検討を行っていくことが重要であると考えられる。

医薬品成分による環境汚染問題は、医薬品と環境との繋がりについて考えることの重要性を示唆しており、近代的で豊かな生活と持続可能な発展・人類の繁栄についての共存点とバランスというテーマにも関係するものである。本研究で得られた成果が、医薬品と環境との関わりあいについて理解を深め、医療従事者側で対応可能な環境面への配慮のあり方や、環境に優しいこれからの医薬品開発のあり方について検討を行う上で、有益な知見となりうる事が期待される。

**謝辞**：本研究を行うにあたり、採水にご協力下さいました病院、河川及び下水処理場の関係者の方々、標準物質をご提供下さいました製薬会社の関係者の方々に厚く御礼申し上げます。また、大阪薬科大学 学術交流推進

委員会の皆様に「創薬と環境」プロジェクトに関してご支援を頂きました。本研究は、科学研究費助成事業(16K16218)、琵琶湖・淀川水質保全機構、河川環境管理財団(25-1263-024、26-1263-017、27-1263-019)、住友財団(153018)、クリタ水・環境科学振興財団(14E007)、前田記念工学振興財団から一部助成を受けて実施しました。

## 文献

- 1) Evgenidou EN, Konstantinou IK, Lambropoulou DA: Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review. *Sci Total Environ* 2015; 505: 905-26.
- 2) Tiedeken EJ, Tahar A, McHugh B, et al: Monitoring, sources, receptors, and control measures for three European Union watch list substances of emerging concern in receiving waters - A 20year systematic review. *Sci Total Environ* 2017; 574: 1140-63.
- 3) Vasquez MI, Lambrianides A, Schneider M, et al: Environmental side effects of pharmaceutical cocktails: What we know and what we should know. *J Hazard Mater* 2014; 279: 169-89.
- 4) Daughton CG, Ternes TA: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environ Health Perspect* 1999; 107(Suppl 6): 907-38.
- 5) Azuma T, Arima N, Tsukada A, et al: Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. *Sci Total Environ* 2016; 548-9: 189-97.
- 6) Ankley GT, Brooks BW, Huggett DB, et al: Repeating history: pharmaceuticals in the environment. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 8211-7.

- 7) Boxall AB, Rudd MA, Brooks BW, et al: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1221-9.
- 8) Kümmerer K: Antibiotics in the aquatic environment -A review- Part II. *Chemosphere* 2009; 75: 435-41.
- 9) Sharma VK, Johnson N, Cizmas L, et al: A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere* 2016; 150: 702-14.
- 10) Tanaka H, Yamashita N, Katakawa Y: Pharmaceuticals contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environment. *Antibiotics Chemother* 2013; 29: 92-6.
- 11) Ministry of Health Labour and Welfare: Pharmaceutical industry vision. 2013; 1-76.
- 12) European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: Eco-pharmaco-stewardship (EPS), A holistic environmental risk management program, 2016: 1-15.
- 13) Caldwell DJ, Mertens B, Kappler K, et al: A risk-based approach to managing active pharmaceutical ingredients in manufacturing effluent. *Environ Toxicol Chem* 2016; 35: 813-22.
- 14) Azuma T: Newly designed water treatment systems for hospital effluent. *Yakugaku Zasshi* 2018; 138 (3): 289-96.
- 15) Ministry of Health Labour and Welfare: Annual report on statistics of production by pharmaceutical industry in 2014. 2016. Available from: Available from <<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2014/nenpo/index.html>> (accessed June 30, 2017).
- 16) Brezina E, Prasse C, Meyer J, et al: Investigation and risk evaluation of the occurrence of carbamazepine, oxcarbazepine, their human metabolites and transformation products in the urban water cycle. *Environ Pollut* 2017; 225: 261-9.
- 17) Azuma T, Arima N, Tsukada A, et al: Distribution of pharmaceutically active compounds in clinical wastewater from hospital effluent in Japan. IWA World Water Congress & Exhibition, 2016: Brisbane, Australia.
- 18) Keen OS, Baik S, Linden KG, et al: Enhanced biodegradation of carbamazepine after UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> advanced oxidation. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 6222-7.
- 19) Lee Y, Gerrity D, Lee M, et al: Organic contaminant abatement in reclaimed water by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and a combined process consisting of O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> followed by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Prediction of abatement efficiency, energy consumption, and byproduct formation. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 3809-19.
- 20) Kovalova L, Siegrist H, von Gunten U, et al: Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. *Environ Sci Technol* 2013; 47: 7899-908.

## 関連学会印象記

# NAA2017

坂口 友里江\*

North American Artery の第7回学術集会は2017年5月19日と20日の2日間、米国シカゴのイリノイ大学で開催された。私はこのときちょうど米国に留学中で、心血管生理学に関する臨床研究を行っており、指導医から学会のことを教えていただいた。まだ歴史の浅い学会ではあるが、北米やカナダをはじめ、世界各地から心血管系の専門家が集まり、日頃疑問に思っていることを議論したり交流を深めたりするには絶好の機会であるとのこと。さっそく演題を登録し、参加することにした。

米国の、しかも治安に心配のあるボルチモアに単身で留学する女性医師はそれほど多くはない。そのようなことをする者は、きっとどこにでも一人でできる者であろうと思われるかもしれない。確かに私は一人で焼き肉を食べにいけるほど「おひとりさま」に慣れてはいたが、それまで一度も出身県から出たこともなく、まさか自分が海外で生活することになるなど夢にも思っていなかった。そんな私が留学するときには、色々な場面で勇気を振り絞る必要があった。しかし何事も為せば成るもので、周りの方々にも恵まれ、楽しく留学生活を送っていた。それでも尚、知らない都市に一人で行くには勇気がいる。

まずは以前シカゴに留学されていた先生に、公共交通機関事情や行ってはいけない場所、おすすめの場所などについて教えていただいた。そしてイリノイ大学よりも西側には決して行くまいと決めた。

シカゴの電車はわかりやすい。ダウンタウンに Loop と呼ばれる環状線があり、その Loop から放射状にカラフルな線が各地へ伸びている。オヘア空港とダウンタウンはブルーライン、ミッドウェー空港とダウンタウンはオレンジライン、ダウンタウンとイリノイ大学はピンクラインで結ばれる。私がオヘア空港に着いたときにはあまり時間が無かったので、空港から会場までは Uber で直行したが、その後会場からダウンタウンのホテルまでは電車を利用した(写真1)。

こうして参加した NAA2017 はアットホームな

雰囲気のある学会であった。一つの会場に参加者全員が集う。会場の前半分に演台と参加者席があり、後半分は一般演題のポスター掲示と企業展示であった。学会のテーマは「Beyond the Clinic: Blood Pressure and Vascular Function: Mechanisms, Assessment & Management in Health and Disease」。学会初日には血圧や動脈スティフネスの様々な測定方法や原理、それぞれの正確性や有用性、エビデンスなどについての講演が行われた。これまで日常的に行われてきた電子血圧計による血圧測定のあいまいさや単回測定の問題、白衣高血圧の影響など血圧測定に関する問題提起がなされた。また、24時間 ABPM(ambulatory blood pressure monitoring) のデバイスで測定した血圧の脈波解析を行うことで、末梢の血圧だけでなく、中枢の血圧を推定することができ、末梢と中枢の血圧の差も評価することができることが紹介された。こ



写真1 夕暮れ時のダウンタウン

\*福井大学医学部麻酔科蘇生科

れらは適切な高血圧患者の診断と、予後の改善を目的とした高血圧治療を行っていく上で重要であると理解した。

初日の午後は脳血管の機能や脳血流の評価、エクササイズ認知機能への効果などに関する講演であった。その中でも特に私は4D flow magnetic resonance imaging (MRI)の映像が大変印象に残った。血管の形態だけでなく、血流までを視覚化することができるこの技術はすごい。これまでも血流速度は超音波検査などで測定することができたが、これはプローブを当てた部分のみについて測定するものであった。しかし4D flow MRIは比較的広範囲の血管が3D構築され、そこへさらに血流速度の情報が組み込まれる。血流の速度によって色分けされるので、一見アートのようなものであった。

また、白衣高血圧は存在するかというテーマで行われたディベートも印象に残っている。過半数を超える参加者が講演前には白衣高血圧は存在するという意見であったが、ProとConそれぞれの講演の後にはそれが覆され、白衣高血圧は存在しないのではないかと思わされた。白衣高血圧が脳血管疾患のリスク因子なのではなく、加齢こそがリスク因子なのだということを論理的に説明され、ディベートのやり方そのものについても学ばせていただいた気がした。

2日目の講演の中では脳血管疾患リスクや動脈ステイフネスの人種による違いに関するものが印象的であった。日本で診療を行う際、人種を気

にすることはほとんど無い。しかし米国では当然のことながら様々な人種の患者に対して心血管疾患の診断、治療を行わなければならない。人種による心血管疾患のリスクの違いに関する研究は、それぞれの患者を理解し、適切な治療を選択することにつながるのだと感じた。生活環境や教育の格差など、人種による心血管疾患リスクの差の背景にある問題にまで言及されており、考えさせられる講演であった。

一般演題はoral presentation形式の発表が初日と2日目合わせて11演題と、ポスター形式の発表が22演題であった。ポスターは初日から掲示を行い、2日目の昼に約1時間の発表時間が設けられていた。ポスターの前に立って質問されれば答えるというスタイルであるが、会場がひとつなので全ての参加者にポスターを見てもらうことができ、質問も受けることができ、時間がたつのが早く感じられた。自分の行っている研究を発表するときには、その研究に興味を持ってもらえる学会を選ぶということがとても重要なのだと改めて実感した。また、この学会のときの雑談がきっかけで、後日眠っているデータを解析させていただく機会も得ることができ、私にとっては収穫の多い学会となった。

2018年のNAAは6月15、16日に同じ場所で開催される予定である。参加者数が年々増加していると聞いたが、これからまだしばらくは参加者同士の距離が近いアットホームな雰囲気が続いていくだろう。

**関連学会印象記****American Heart Association Scientific Sessions 2017  
in Anaheim, U.S.A**

砂川玄哉\*

2017年11月11日～15日、アメリカ合衆国西海岸に位置するアナハイムの Anaheim convention center にて AHA Scientific sessions 2017 (以後、AHA) が開催されました(写真1)。AHA は93年の歴史を有し、循環器領域で世界的権威のある学会で、例年世界中から集められた基礎研究や臨床研究の成果が発表される場でもあります。今年は2001年以来16年ぶりにアナハイムでの開催となり、100ヶ国以上から18,000人を超える参加者が集いました。私も今年は3題のポスター発表をする機会があり、2年連続で参加させて頂きました。乱筆乱文ではありますが、今回の参加における所感を述べさせて頂きたいと思います。

アナハイムはロサンゼルス空港からシャトルバスで40、50分ほどの場所にあります。滞在時の気候は日本より約1ヶ月遅れている印象で、昼間はスーツの上着も必要ないほどでした。町には、世界で最初のディズニーランドである Disney Land Park と2001年に出来た Disney California Adventure

Park もあり、Disney 好きの方には馴染みのある町かもしれません。また何といても2018年シーズンより地元の MLB 球団である Los Angeles Angels (以前は Anaheim Angels と言っていました) に大谷翔平選手が入団することになりました。4月以降は日本人の観光客が大幅に増えることは間違いないでしょう。ちなみに食事についてですが、これに関しては正直お肉、フライドポテトといったものが多く、選択肢が非常に限られていた印象です。量は確かに多いですが、値段もそれなりにします。大食漢の方にとっては良いのかもしれませんが...

学会について話を戻します。何といても一番のハイライトは、late breaking で発表された AHA/ACC 高血圧ガイドラインの改訂ではないでしょうか。14年ぶりの改訂で、高血圧の基準がこれまでの収縮期/拡張期 140/90 mmHg から 130/80 mmHg へと変更され、130/80 mmHg の人に対しては最初に生活習慣の改善を促し、必要に応じて薬



写真1 AHA 会場周辺

\*九州大学循環器内科

物療法を開始することが推奨されることとなりました。ガイドラインの統括責任者である Paul K. Whelton 氏は、血圧 130-139/80-89 mmHg の危険性を指摘し、この血圧帯は心血管合併症リスクを正常範囲の 2 倍にするため、早期介入の必要性を説いています。また「正常」と診断される血圧値は 120/80 mmHg 未満に同時に変更となりました。これらの変更により、高血圧の有病率は 45 歳以下の男性で 3 倍、女性で 2 倍になるとみられ、今後、循環器外来に来る患者さんの平均年齢が下がることが予想されます。

日本からの発表では ABRIDGE-J 試験もありました。これは非弁膜症性心房細動に対してアブレーション治療を受ける患者さんにおいて、ダビガトランの中断を最小限にした抗凝固療法はワルファリンの継続と比較し、出血合併症の割合が有意に低いことが発表されました。同研究ではダビ

ガトラン中断群の血栓性イベントが増加したということもありませんでした。心房細動患者さんに対して DOAC (直接経口抗凝固薬) の使用が増えている中、この結果はさらにその流れを加速させるかもしれません。

PRESERVE 試験という血管造影検査に関する研究報告もありました。これは、血管造影を受ける腎障害リスクの高い患者において N-アセチルシステイン (NAC) の経口投与が、プラセボと比べて腎障害および重篤な腎有害事象のリスクの低下に関連しなかったという内容でありました。私の研修医時代でも使っている先生は少数でしたが、この発表により NAC の造影前使用は皆無になるかもしれないと感じました。

私個人に関しては、前述の通りポスター発表を 3 題させていただきました (写真 2、3)。内容は「経皮的 LVAD (left ventricular assist device; 左室補助

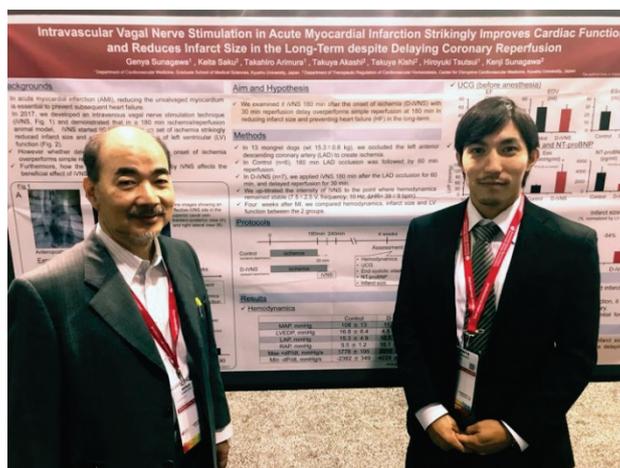


写真 2 ポスター発表風景  
指導教官の砂川賢二先生と筆者



写真 3 研究室メンバーとの集合写真  
吉田賢明先生、朔啓太先生、砂川賢二先生、岸拓弥先生、著者



写真4 アイスホッケー試合風景

装置)と徐脈薬併用による心筋梗塞への治療効果」  
「経皮的LVADと $\beta$ -blocker併用による虚血時の心筋酸素消費への低減効果」そして「経静脈的迷走神経刺激(i-VNS; intravenous vagal nerve stimulation)治療の持つ、再灌流を遅らせたときの治療効果」でありました。最初の2つは、2017年10月より日本においても臨床使用が開始された経皮的LVADに関連した内容であります。いずれの発表においても、熱心な研究者の方々から質問を受けました。特に迷走神経刺激(VNS)に関する発表については、質問待ちの方が出るほどでした。彼らの目はとても澄んでいて、こちらが圧倒される程でした。研究に携わる者の一人として、刺激と感銘を受けるとともに、自分たちしかやっていないことを発表することの責任の大きさを痛感する場にもなりました。研究者は目の前で起こっていることに対して誠実かつ正直でならないといけないと強く再認識しました。

空いた時間を活用してアナハイム観光も行いました。アメリカといえばプロスポーツ、ということでまずナイトゲームでアイスホッケー(NHL)の試合を観戦しました(写真4)。地元チームAnaheim Ducksの本拠地はHonda center(2006年にHONDAがnaming rightsを取得したそうです)という名前のstadiumで、試合前から会場外には長蛇の列ができていました。当然といえば当然でしょうが、想像以上に会場内は寒かったです(完全に油断していましたが、半袖の現地の人もいましたが)。しかしながら観客の歓声は想像通りに熱く、アメリカにおけるスポーツの存在の大きさを再認識しました。また、日本人女性の大好きなDisney Land(California Adventure Park)を訪れることも出来ました。混んでいることは変わりあり



写真5 夢の国の入り口

ませんが、耳を付けている人は日本のほうが多いように見えました。我々は30代男子だけのごくごく短期間の滞在でしたが、ここでも異国での非日常を味わうことが出来ました(写真5)。

ここ最近では循環器領域においては、ESC(ヨーロッパ心臓病学会)のほうがAHAよりも参加者が多くなってきていると言われていています。私は2017年夏にバルセロナで開催されたESCにも参加しましたが、確かに華やかで会自体の勢いを感じました。しかしながら、あくまでも個人的な印象ではありますが、AHAの方が地に足が付いており、特に基礎領域では、今後も世界最大の学会であり続ける(あってほしい)と思いました。学会で発信された情報は、その日のうちに世界中に回る時代になっています。情報を得るという点だけを考えたとき、学会に参加する意義はほぼ失われているようにも思います。重要なことは、自分たちの研究内容をまとめて世界に提示すること、学会を動機づけにしてそれに向けて準備すること、研究内容を他国の研究者達と向き合って議論すること、何よりそれらの経験から世界との距離感が意外と近いことを感じ以降の研究へのモチベーションにすること、そういったことではないでしょうか。その意味では、今回のAHA参加は言うことなしの学会だったと感じています。

以上が簡単ではありますが、私のAHA参加を通じて得た所感であります。最後になりますが、学会参加に際して丁寧にご指導いただいた砂川賢二先生、朔啓太先生、またこのような機会を頂いた編集主幹の川田徹先生にはこの場を借りてお礼を申し上げます。本当にありがとうございます。

## 関連学会印象記

## 第38回日本臨床薬理学会学術総会に参加して

和田拓樹\*、加藤隆児\*

2017年12月7日から9日までの3日間、第38回日本臨床薬理学会学術総会がパシフィコ横浜で開催された(図1)。本学術総会では北里大学病院の熊谷雄治先生が会長をされ、海外招請講演やAsian Clinical Trial Updateなどアジアから様々な先生を招いたプログラムが組まれていた。また、口頭発表が54演題、ポスター発表が166演題あり、その他に14の教育講演や36ものシンポジウムが企画され、非常に幅広い内容の学術総会であった。

日本臨床薬理学会について<sup>1)</sup>

本学術総会を主催する日本臨床薬理学会は、1969年にその前身となる臨床薬理学研究会が設立され、1980年に正式に学会として発足し、さらに一般社団法人化を経て現在では会員数が三千名を超える組織となっている。学会の活動内容は、設立当時から科学的基盤に立脚した薬物治療学を目指し、また新薬の臨床評価の重要性を認識して我が国の医薬品開発を促進するための活動を行っている。

## 学会発表

本学会では、循環病態治療学研究室に所属している大阪薬科大学5年生の和田拓樹がポスター発

表を行った(演題名:「低酸素負荷誘導性心筋リモデリングにおける微小血管病変と選択的Xa阻害薬 rivaroxaban の組織保護効果」)(図2)。所属研究室では、肺動脈性肺高血圧症(PAH)モデルラットにおける心筋リモデリングの発症・進展に関して研究を行っている。また、選択的Xa阻害薬である rivaroxaban に抗凝固作用のほかに抗炎症作用を含む多面的効果があることを確認している。本学術総会では、PAHモデルラットでの心筋リモデリングに対する選択的Xa阻害薬 rivaroxaban の有効性についての研究結果の報告を行った。発表当日は、医師、薬剤師、研究者、大学院生など様々な職種の方々とディスカッションすることが出来た。ディスカッションを通して新たな知見が得られ、非常に有意義な経験であった。本学会を通して学んだことや頂いた意見は研究室内で共有し、これからの研究に繋げていきたい。

## 海外研修制度

日本臨床薬理学会には海外研修制度が設けられている。この制度は、日本の薬物治療における臨床研究の振興と推進のために設けられており、日本製薬工業協会の支援により1975年に開始された。2017年度までに84名の研修員が選出され、各分野で活躍されている。また、海外研修員と



図1 学会会場となったパシフィコ横浜

\*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

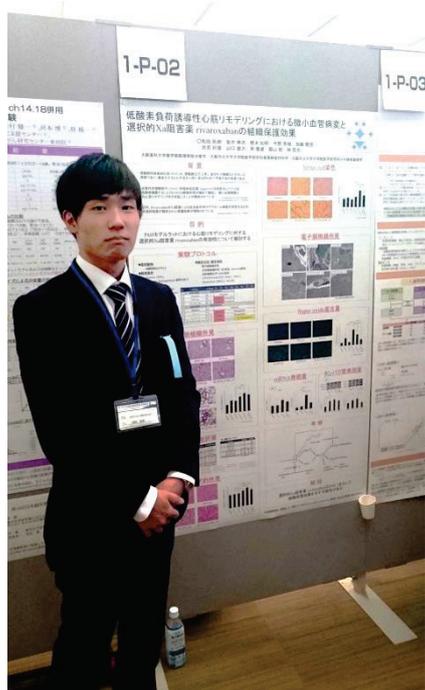


図2 ポスター発表を行った著者(和田拓樹)

は別に臨床試験協力者(CRC; clinical research coordinator)の育成にも力を入れており、2004年度から毎年2~3名のCRCを選出し短期の海外研修を実施している。このように、海外研修制度を通して人材育成を図ることで、日本臨床薬理学会の発展にも寄与されており、非常に貴重な制度である。著者(加藤隆児)は2015年度の海外研修員に選ばれ、2016年2月から2017年3月、カナダのトロント大学薬学部にて研究を行った。研究室を主宰されているJack Uetrecht教授は、特異体質性薬物反応について研究を続けており、薬疹や肝障害などを中心にその発症機序の解明を行っており、研究室では動物や細胞実験を中心に研究が行われていた。特異体質性薬物副反応の発症機序の一つとして、haptens and danger hypothesesが提唱されている。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 haptens となるだけでなく(hapten hypothesis)、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(APC; antigen presenting cell)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ある(danger hypothesis)<sup>2)</sup>。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るが、特異体質性薬物副反応にdanger hypothesisが関与するかは未だ解明されていない。私は留学中にCOMT阻害剤であ

るトルカポン、エンタカポン、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ビラピンを用いて、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った。その結果、トルカポン、エンタカポン、トログリタゾンおよびネビラピンについては、その代謝物が原因となりインフラマソーム反応の活性化が起こることが明らかとなった<sup>3,4)</sup>。アモジアキンについては、薬物自身あるいはその代謝物の両者が免疫細胞を活性化させることが明らかとなった<sup>4)</sup>。なお、トログリタゾンは2000年に重篤な肝障害にて死亡例が出たため市場撤退した薬剤であり、その発症メカニズムの解明に繋がるものと考えられる(本詳細は循環制御第38巻第3号の留学速報にて報告している)。

本学会ではその帰朝報告があり、今年度同じく海外研修を終え帰国された日野ひとみ先生(四国中央病院)、またCRCとして海外研修に行かれていた小嶋亜純先生(自治医科大学附属病院)、田所知美先生(国立病院機構大阪医療センター)と共に研修成果の報告を行った。非常に残念なことに、2017年度を最後に日本製薬工業協会からの支援が打ち切られたとのことである。今後、この海外研修制度が継続されるか不透明であるが、海外での貴重な経験を支援する本制度が今後も存続することを希望する。

以上、本学術総会に参加して、多くの研究者と知り合い、またディスカッションすることにより、自分の研究分野の今後の方向性を確認することが出来た。この経験をこれからの研究に生かしていきたいと思っている。

## 文 献

- 1) 日本臨床薬理学会ホームページ (<https://www.jsct.jp/>)
- 2) Uetrecht J: Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 84-92.
- 3) 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.
- 4) Mak A, Kato R, Weston K, et al: An impaired immune tolerance animal model distinguishes the potential of troglitazone/pioglitazone and tolcapone/entacapone to cause IDILI. *Toxicol Sci* 2018; 161: 412-20.

## 留学速報

Division of Cardiology,  
Magna Graecia University, Italy

安田 昌和\*

## 留学に至るまで

私は循環器内科入局後 9 年目にあたりますが、入局当時は留学なんて考えてもいませんでした。入局後は急性期循環器疾患やカテーテル治療を中心に携わってきましたが、いつも論理や根拠に基づいた診療をするよう指導を受けてきました。漠然と物事を進めてきた私にとっては、論理的な考え方は新しい世界で、仕事以外の点に於いても大きな変化でした。新しい世界を知るという経験は、それまで受け身の傾向にあった性格に対して、他にもいろいろな経験や他の世界を知りたいという積極的な感情の変化をもたらしてくれました。そのような心の推移があり、入局から 7 年経過した頃に宮崎俊一教授に留学希望を伝え、イタリアへ送り出して頂きました。留学の目的は経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) や経カテーテル僧帽弁形成術 (MitraClip) の手技の習得、等の様々な理由がありますが、動機は上記の理由も大きかったように思います。

2015 年初夏に留学が決定し、2016 年 4 月からの留学予定であったのですが、書類手続き (主に研究 VISA 取得とイタリア医師免許取得準備) の為、実際は 3 ヶ月遅れの 2016 年 7 月からの渡航となりました。詳細は割愛しますが留学開始前から、イタリアの書類手続きの煩雑さに加え、人によって言う事が変わる、書類が出来上がるのに時間がかかりすぎる、大使館の対応、などなどで時間を費やしてしまいました。この時点で日本とかけ離れた対応に驚くわけですが、こういった留学手続きの問題は普通によくある様で、それを踏まえて準備期間を長くとる必要があったのだと思います。実際に書類の問題は現地イタリアでも沢山起こる訳で、様々な問題が生じるものの何とかなる (何とかしないとイケない) ものだと思います。

## 留学施設と住む町

留学先施設はイタリア南部に位置するカタンザーロ州 (イタリアは 20 の州で構成されています)、その州都の研究施設を備えた中核病院の 1 つです。大学は医学部の他に薬学部と法学部が併設されており、20 年程前に設立された比較的新しい大学です。しかし、地域が田舎である為か大学病院とは言え診療科は限られており、産婦人科、耳鼻科、救命救急等はありません。採血等の検査も特殊な検査になれば他の施設で施行してこなければなりませんし、リウマチ専門の先生は地域に一人もいないとの事です。そんな中でも循環器内科は TAVI, MitraClip, AMPLATZER による心房中隔閉鎖などの専門的医療の提供と、研究分野に力を入れる事で大学の看板を担っているようです。

当施設では日本人のみならずアジア系の人種は私一人であり、また正式な留学生の受け入れが初めてという事もあって、留学開始当初は非常に珍しがられました。そして多くの南イタリア人は物怖じせず話しかけてきます。言葉が話せなくてもバルでエスプレッソを奢りあったりして、いつの間にか友達になっています。今や施設の皆さんがおそらく私の事をご存知だと思われます。職員だけでなく、患者さんも〇〇は何処にあるの? ××先生は居るか? と話しかけて来られます。こういった時、イタリア語でうまく説明できない事も多いですが、人種は関係無く純粋に医療者として扱われている事を非常にうれしく感じます。また担当した患者さんが退院後に、わざわざありがとうございましたと自家製ワインを持ってきてくれたりもしました。この人懐っこさは町中でも同様で、顔見知りの人達は道で見かけるとドットーレ (医者)!! と大声を出して話しかけてくるのです。またカラブリア州は田舎という事もあり比較的安全らしく、実際に今まで危険を感じた事は一度もありません。気候は日本と同じように四季があり

\*近畿大学医学部附属病院循環器内科

ますが、圧倒的に雨と湿度が少なく非常に過ごしやすい気候です。店は20時に閉まる、役所が働かない、などの多少の問題もありますが、すぐに慣れるものです。

## 留学先での業務

### A. カテーテル検査・治療

イタリアではカテーテル専門医(カテ医)は専門職となっており、基本的に1日中カテ室に居て心臓カテーテル検査、治療のみをして過ごします。カテ治療が終了した患者はCCU専属医や病棟医が引き続いて治療を行い、また挿管管理が必要な患者はICU専属医が治療を行います。各病棟医とは毎日行われる回診でコミュニケーションをとり治療方針を決定するという流れです。一日は朝7時30分から始まり、10~15件/日の心カテを2つのAngio室で施行し、15時から18時頃に終了、その後は帰宅するなり各自の研究や論文執筆等の仕事を行うといった毎日です。当施設のカテ医は心臓カテーテル検査/治療に加えてTAVIやMitraClipなどの専門を持つか、研究や執筆を行うかです。ちなみにTAVIやMitraClipを担当している医師は共に女医さんであり、幼いお子さんもいらっしゃいますがカテ室でバリバリ働いています。そしてカテが終了すれば早々に帰宅して家族と過ごしたりと、仕事と家事の両立をされているのです。MitraClipは経食道エコー下で手技を行うのですが、エコー専門の先生はみな女性なのでカテ室は女性ばかりとなります。日本ではあまり見かけない光景ではないでしょうか。留学目的の一つであるTAVI、MitraClipは共に月に3~5件程度の頻度で行われるので、私もそれ以外の日は冠動脈疾患のカテに参加するか、研究や執筆を行っています。多くの日は心カテに参加する訳ですが、

主に他のフェローと診断カテを行ったり、治療の助手についたり、Ciro教授のもと治療をさせて頂いたりもしています。多少のしきたりの違いはあるものの、日本でカテーテル治療に携わっていた事もあり、すぐに馴染めた様に思われます(写真1)。

日本との冠動脈カテーテル治療上の大きく異なる点は、IVUSを中心としたimagingデバイスをほぼ使用しないことではないでしょうか。Imagingデバイス使用を制限すればコスト削減や時間短縮となるので、imaging使用についても教えられる所もありました。ただ、小血管、びまん性病変、Left Mainや入口部病変であっても使用しない事がほとんどで、冠動脈解離やステント滑落等の合併症の発生頻度が高いように思われます。やはり病変によって適応を判断する必要があると思います。一方でイタリアの先生達よりimagingデバイスは使い慣れているので、読影を依頼されたりすることも多く、日本式のPCI経験で少しは貢献できているのではないのでしょうか。

TAVIは全体としてデバイスの改良と共に低侵襲化の方向に向かっていると思われるのですが、当施設では全例経大腿動脈アプローチ+局所麻酔+止血デバイスでの止血で行っています。その為か経食道エコーは使用せず、術中の評価はAngioのみで行われています。経食道エコーのメリットはpara-valvular leak (PVL)の評価と合併症の迅速な把握だと思われそうですが、Valveの改良に伴いPVLが抑えられる傾向にある事と、特に高齢者では安全性を重視して後拡張は行わずある程度のPVLは妥協する事が多いので(PVLの程度と弁の性状にもよりますが)、挿管+経食道エコーのリスクベネフィットを考え使用していないのだと思われます。とは言え、中等度以上のPVLは予後に関連するので、手技終了前にエコーでの



写真1 カテ室にて

Ciro Indolfi 教授(中央)と fellow の Sabation(右端)、放射線技師の Franco(左端)と筆者(右)

評価を加えたくなくなるのが正直な印象です。またこの留学期間中に Intermediate Risk 群に対する適応、二尖弁、大動脈弁逆流に対する off-label での自己拡張型弁の植え込み、嚢状腹部大動脈瘤合併に対する EVAR、TAVI 同時施行などの症例もあり、TAVI は適応拡大に向かっていく事を肌で感じます。

ヨーロッパでの MitraClip の適応は 2 次性である機能性僧帽弁逆流 (FMR) と器質性僧帽弁逆流 (DMR) 共に認められており、FMR が 6~7 割、DMR は 3 割程度となっています。当施設でも同様の割合であり、多くが虚血性心疾患に伴う FMR に対して施行されています。実手技では複雑なデバイス操作、経食道エコー下での操作という事もあり、操作と解剖学的位置関係の理解を含む術者の習熟度、エコー医とのコミュニケーションが非常に重要だと思われまます。実際、医師、看護師、技師、企業プロクター達のチームワークも形成されており手技時間も約 90 分程度で終了します。また、MitraClip も適応は拡大傾向にあり Flail Gap が 10 mm 以上の症例や、中心性の僧帽弁逆流だけでなく lateral や medial よりの逆流等に対しても施行されています。MitraClip は TAVI 程の治療効果は得られないが、致死的合併症の発生頻度が少ないという印象です。理由は、FMR では根本治療ではない事、DMR では手術可能でさえあれば優れた外科的僧帽弁形成術には及ばないからだと思われまます。しかし手術の出来ない重症 MR 患者さん達に対しては有効な治療法の 1 つであり、臨床使用頻度も増加しています。さらに経カテーテル弁輪形成デバイスや経カテーテル僧帽弁置換デバイスの開発と共に、経カテーテル僧帽弁治療がここ数年で大きく注目されています。

ところで、カテ室での同僚たちとのやり取りはどうやっているのか気になる方もいるのではないのでしょうか。私は留学するまでイタリア語はおろか、英語も十分に話せませんでした(未だに十分ではありませんが)。医師達の多くは留学経験があり英語を流暢に話せる先生が多く、やはり非英語圏であっても留学をするなら英語が大切だと思います。一方、技師、看護師、患者さん達はイタリア語しか話せませんが、医師以外の方々ともコミュニケーションが必要な機会は頻繁にあります。しかし親切な人が多く、思いを伝えようとすれば不十分なイタリア語でも理解しようと努力をしてくれるので、不十分なイタリア語と英語で何とかやっていけています。一番大切なのは、英語、イタリア語を問わず、伝えようとする姿勢なのだと思います。

## B. もう一つの業務

留学先施設では循環器内科の管轄で Stem Cell や non-coding RNA を中心とした基礎研究も行わ

れています。幸いにも基礎研究をさせてもらうチャンスを頂いたのですが、日本では臨床中心の生活を送ってきた為、カテではお手伝いができても、基礎研究では何の役に立つこともできない、取っ掛かりすら無いスタートでした。たださえ上司は非常にスピードを重視するので、無理...なのか...? と思った事は 1 度や 2 度ではありません。この業務には現在も悪戦苦闘中ですが、徐々に知識やエコー、薬物投与、動物実験モデルの作成など出来る事が増えてくると共に研究室の biologist 達とも人間関係ができてきているので、ゆっくりではありますが前進しているのではなかと思えます。留学中に結果を出せるだろうか? これは正直わかりませんし、不安に感じる事もよくあります。しかし留学する前の時点で困難に直面する事はある程度覚悟はしていましたし、新たなチャレンジには付き物だと思います。これもまたとない経験を得るチャンスであり、出来る限りの事を行うよう努めています。

## 留学中の私生活

平日は 1 日を職場で過ごしますが、土日は病院が休みで、持ち帰った仕事が無ければ家族や友人と過ごす時間を取れます。この地域には日本人、日本語を喋る方は住んでいません。しかし、前述にもありましたが南イタリアの多くの人たちはとても気さくで、様々な友人を持つことができます。職場の友人は勿論、弁護士、エンジニア、ナイジェリア出身の移民の方(南イタリアの人ではないですが)、など多職種の友人がいます。私は小学生の娘を含めた家族で留学しているのですが、娘は現地の小学校に通っており、幸いにも娘の友達の両親たちと仲良くして頂いています。月に一度は家族ぐるみで農場やレストラン、地元のサッカー観戦、プールに行ったり、また父親達だけで集まって食事をしたりもします。個人的な経験にはなりますが、日本で医師として働いていた際は職場外の友達を持ったことはほぼありませんでした。イタリアでは当然の様に父親も学校行事に参加しており、イタリア語の喋れない私もそれにならってイヤイヤながら参加していたわけですが、イタリア語が喋れなくてもいつでも“調子どうだい”とハグをしながら皆さん話しかけてくれます。シャイな性格の私が日本で同じように友人を持てたとは思えませんが、第一子供の行事に積極的に参加したとも思えません。今では職場外の友人と会うのは、私自身にとって大切な息抜きの時間となっています。食事に関しては日本食がほぼ手に入らないので恋しくなることが多々あるのですが、この際なので友人や友人のお母さん達に地元のイタリア料理を教えてもらうようにしています。イタリア料理はそれ程好



写真2 娘の友人の父親たちと

きでもなかったのですが、ただのトマトソース料理もイタリアのお母さんが作れば日本で食べる物とは別物の様に感じるもので、帰国するまでには最低限ラザニアを美味しく作れるようになろうと思っています。こういった友人を持つことや、文化を体験する事も留学のいい点の1つではないでしょうか(写真2)。

### 最後に

留学は研究や論文執筆の重要性、仕事も生活も自身で物事を解決する事の重要性などを痛いほど知らしめてくれています。これら多くの事は留学して初めて知り得た事であり、人生を通して貴重な経験となっている事は間違いありません。留学の機会を与えてくださった宮崎俊一教授、受け入れて下さっている留学先のCiro Indolfi教授、各医局の皆様はこの場を借りてお礼申し上げます。

## 一 文 献 紹 介

### I

#### 肺切除術を受けた患者における周術期レドックスバランスと長期予後との関連

Araki O, Matsumura Y, Inoue T, et al: Association of perioperative redox balance on long-term outcome in patients undergoing lung resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 24: 13-8.

著者らは、肺切除術を受けた患者の周術期レドックスバランス (Redox: Reduction/Oxidation: 酸化還元反応) が長期生存と関連するかどうかを調査した。2013年1月から6月に著者らの施設で区域切除以上の肺癌手術を受けた患者を対象とした。術中と術後3日目、7日目に採血し、フリーラジカル解析装置 (FREE Carpe Diem, Wismerll Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて、血清中の活性酸素代謝産物 (d-ROMs: derivatives of reactive oxygen metabolites) と抗酸化能 (BAP: biologic antioxidant potential) レベルを測定した。d-ROM は血清・ヘパリン血漿中のトータル酸化度を呈色反応で測定するテストであり、BAP は血清・ヘパリン血漿や唾液中などのトータル抗酸化力を三価鉄イオンの還元反応で測定するテストである。

対象患者 21 例 (年齢 69±7 歳) のうち、9 例が胸腔鏡補助下肺切除術を受けた。合併症として、慢性閉塞性肺疾患 8 例、特発性肺線維症 5 例が含まれていた。術後 3 日目および 7 日目の d-ROM 値は、手術中の値に比べて有意に高かったが ( $p < 0.001$ )、BAP 値の変化はなかった。術後の d-ROM カットオフ値 327 を下回る患者では、カットオフ値を上回る患者に比べて、3 年後の生存率は有意に高かった (87.5% vs. 20.0%,  $p < 0.001$ )。

著者らは、外科手術ストレスが d-ROM 値の上昇をもたらしたと考え、術後に測定した肺癌患者での d-ROM 値は長期生存率と関連する可能性があるとして結論付けた。

#### 歯周病・定期歯科受診と虚血性脳卒中発症率との関連

Sen S, Giamberardino LD, Moss K, et al: Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49: 355-62.

著者らは、米国 4 地域で 1987~9 年に 45~64 歳の 15,792 例を登録し動脈硬化の原因と臨床的続発症の解明を検討した ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) 研究のデータから、脳卒中の

既往がない 10,362 例のうち有歯登録者 6,736 例を抽出し調査した。1996~8 年に歯周ポケット検査 (PPC: Periodontal Profile Classes) を用いて歯周病と虚血性脳卒中との関連を検討した。PPC では歯肉炎指数、プラーク指数などの 7 指標に基づき、対象患者の歯周状態を PPC-A (健康)~G (重症歯周病) の 7 段階に分類した。

歯周病を評価できた 6,736 例のうち、中央値 15 年の追跡期間中に 299 例が脳卒中を発症した。年齢、性などで調整後の虚血性脳卒中の発症リスクは、健康 (PPC-A) 群に比べて歯周病 (PPC-B~G) 群で有意に上昇した。PPC の重症度が上昇するに伴い、虚血性脳卒中リスクの増加傾向が認められた ( $p < 0.0001$ )。1,000 人・年当たりの虚血性脳卒中発症率は、健康 (PPC-A) 群: 1.29、軽度歯周病 (PPC-B) 群: 2.82、歯肉炎指数スコア高値 (PPC-C) 群: 4.80、喪失歯 (PPC-D) 群: 3.81、進行歯周病 (PPC-E) 群: 3.50、重症歯欠損 (PPC-F) 群: 4.78、重症歯周病 (PPC-G) 群: 5.03 だった。虚血性脳卒中の内訳は、血栓性脳梗塞 140 例、心原性脳塞栓 79 例、ラクナ梗塞 61 例、その他 19 例であった。歯周病群 (PPC-B~G) では、健康群 (PPC-A) に比べ心原性脳塞栓 (ハザード比 2.6, 95%CI 1.2-5.6) と血栓性脳梗塞 (同 2.2, 1.3-3.8) のリスクが有意に上昇した。定期歯科受診群 (6,670 例) では、不定期群 (3,692 例) に比べて、虚血性脳卒中リスクが 23% (同 0.77, 0.63-0.94) 低下した。

著者らは、歯周病は虚血性脳卒中の独立したリスク因子であると結論付け、定期歯科受診がリスクを軽減する可能性があることを示唆した。

#### Cyclophilin D はイソフルラン、セボフルラン、デスフルランの心筋ミトコンドリアのターゲットを変化させる

Harrisseh R, Chiari P, Villedieu C, et al: Cyclophilin D modulates the cardiac mitochondrial target of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 69: 326-34.

ミトコンドリアは心筋保護効果の主要効果器であり、Cyclophilin D (CypD) はミトコンドリア誘発性細胞死の主要調節因子の一つである。3 種類の吸入麻酔薬 (イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン) の心筋保護効果のメカニズムにおける CypD の役割を調べた。野生型 (WT) マウスと CypD ノックアウト (CypD-KO) マウスを使用して、それぞれ 4 群 (コントロールと各吸入麻酔薬) に分けて、ミトコンドリア活性を調べた。単離心筋細胞ミトコンドリアを *in vitro* で通常状態と虚血再灌流後状態において各吸入麻酔薬 (0.5 mM) を暴露し、酸化リン酸化、ミトコンドリア膜電位、

過酸化水素 (hydrogen peroxide:  $H_2O_2$ ) 産生を調べた。 $H_2O_2$  はミトコンドリアで産生された活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) の指標とした。

全ての吸入麻酔薬は、WT と CypD-KO 両方のミトコンドリア呼吸鎖の complex I, state 3 を抑制し、膜電位を低下させ、アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate) 消費時間を増加させた。しかしながら、各吸入麻酔薬のコハク酸塩による刺激後の  $H_2O_2$  産生に及ぼす作用は異なっていた。CypD 非存在下では、 $H_2O_2$  産生量は減少した。イソフルランは WT マウスでは  $H_2O_2$  レベルを低下させたが、CypD-KO マウスでは低下させなかった。セボフルランは WT マウス、CypD-KO マウスともに低下させた。デスフルランは CypD-KO マウスにおいて  $H_2O_2$  産生を増加させたが WT マウスには影響を及ぼさなかった。

著者らは、3 種類の吸入麻酔薬 (イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン) のミトコンドリア機能に及ぼす影響は異なると結論付け、アデノシン二リン酸消費と complex I 誘導 ROS 産生の制御に CypD の役割が大きいことを示唆した。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野  
川人伸次)

## II

**長期間の高食塩食は SK 電流の減少を介して PVN-RVLM ニューロンを活性化する**

Chapp AD, Wang R, Cheng ZJ, et al. Long-term high salt intake involves reduced SK currents and increased excitability of PVN neurons with projections to the rostral ventrolateral medulla in rats. *Neural Plast.* 2017; 2017: 7282834. DOI: 10.1155/2017/7282834.

高食塩食は交感神経活動を亢進させることが知られている。交感神経活動を規定する吻側延髄腹外側野 (RVLM) の神経興奮において、視床下部室傍核 (PVN) から RVLM に投射されるニューロン (PVN-RVLM ニューロン) の興奮性が重要な役割を果たしている。本論文では SD ラットへの 5 週間の高食塩食 (2% NaCl) が PVN-RVLM ニューロンにおけるスモールコンダクタンス Ca 活性化カリウムチャネル (SK) 電流を変化させるかどうか、およびこの変化が PVN-RVLM ニューロンの興奮性に影響を及ぼすかどうかを検証した。

whole-cell パッチクランプ法では、高食塩群は通常食塩群に対して、有意に PVN-RVLM ニューロンの SK 電流が減少していた。電流刺激に対する PVN-RVLM ニューロンの発火頻度は、通常食塩群と比較して高食塩群でより高かった。SK チャネル遮断薬であるアパミンの投与にて両群の

ニューロン発火頻度を増大させたが、その発火頻度増大作用は通常食塩群と比較して高食塩群において小さかった。PVN-RVLM ニューロンの interspike interval (ISI; 発火時間間隔) は高食塩群で有意に短く、アパミンは通常食塩群において有意に ISI を短縮したが高食塩群では効果が少なかった。

これらの結果より、高食塩食摂取が PVN-RVLM ニューロンの SK 電流減少を介した spike frequency adaptation の低下を惹き起こし、結果として同ニューロンの興奮性を増加させることが示唆された。これは食塩感受性高血圧症の発症機序となり得る。

**心理社会的ストレスに対する急性昇圧反応は内皮由来エンドセリン 1 に依存している**

Fox BM, Becker BK, Loria AS, et al: Acute pressor response to psychosocial stress is dependent on endothelium-derived endothelin-1. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e007863. DOI: 10.1161/JAHA.117.007863.

急性心理社会的ストレスは、ヒトおよび動物モデルにおける循環エンドセリン-1 (ET-1) レベルの上昇を惹き起こす。しかし、ストレス誘発性 ET-1 の詳細な細胞供給源および生理学的機能については不明である。本論文は、内皮由来 ET-1 がエンドセリン A 受容体を活性化することで、ストレスに対する急性昇圧反応を惹き起こすかどうかを検証した。

雄の血管内皮特異的 ET-1 ノックアウト (KO) マウスを用いて、他の雄マウスを 3 日間収容したケージに 30 分間曝露するという急性心理社会的ストレス (ケージスイッチストレス: CSS) に対する血圧応答を評価した。KO 群、対照群 (flox マウス) とともに CSS によって急性昇圧反応が誘発されたが、この昇圧反応は KO 群で有意に小さかった。エンドセリン A 受容体拮抗薬またはエンドセリン A/B 共受容体拮抗薬の前投与により、CSS に対する昇圧反応は両群で同等となった。対照群では CSS により血漿 ET-1 レベルが上昇したが、KO 群では上昇しなかった。

これらの結果は、急性ストレス誘発性の内皮由来 ET-1 活性化およびその後のエンドセリン A 受容体活性化が、急性心理社会的ストレスに対する血圧応答の新規メディエーターであることを示している。

**SPRINTにおける介入前拡張期血圧の主要アウトカムに与える影響**

Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK, et al: Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. *Circulation*. 2018; 137: 134-43.

SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) では、目標収縮期血圧 (SBP) 140 mmHg 未満の標準降圧群と比較し 120 mmHg 未満の厳格降圧群において CVD および全死亡率が改善した。しかし拡張期血圧 (DBP) については、約 30 年前の観察研究にて DBP と心筋梗塞に起因する死亡との間に J 字型の関係が観察され、DBP が 85~90 mmHg の範囲の群がもっともリスクが低いことが示されている。本論文では SPRINT にて、低い DBP と CVD による死亡 (主要アウトカム)、および全死亡、腎障害との関係について検証した。

全対象者における介入前の平均 SBP および DBP は、それぞれ 139.7±15.6 mmHg および 78.1±11.9 mmHg であった。標準・厳格治療とは無関係に、介入前 DBP は CVD 死亡と U 字型の関連を有していた。特に、介入前 DBP 低値群 (DBP 68 mmHg 未満) では、DBP 低値でない群と比較して有意に CVD 死亡が多かった。また、介入前 DBP に関わらず、厳格治療群では標準治療群と比較し CVD による死亡や全死亡を低下させ腎障害を増加させた。

介入前の低い DBP は CVD イベントリスクの増加と関連していたが、介入前の DBP によって積極的な SBP 低下の利益が異なるというエビデンスは得られなかった。

**難治性高血圧症に対する腸骨動静脈シャント作成の有用性 ROX CONTROL HTN Trial の 1 年間追跡結果**

Lobo MD, Ott C, Sobotka PA, et al: Central iliac arteriovenous anastomosis for uncontrolled hypertension one-year results from the ROX CONTROL HTN trial. *Hypertension*. 2017; 70: 1099-105.

近年、難治性高血圧症に対して、ROX Anastomotic Coupler という新しい埋込み型デバイス治療の 6 ヶ月後の有用性が報告された (*Lancet*. 2015)。総腸骨動脈-静脈間にカテーテルを用いて人工的にシャントを作成し、硬化した動脈に代って静脈に拍動性エネルギーを緩衝させるというものである。本論文はこの ROX CONTROL HTN study (多施設前向き無作為化試験) の 12 ヶ月間の追跡調査報告である。3 剤以上の降圧薬内

服下で降圧が得られていない 18~80 歳の患者 83 人が治療群と対照群に無作為に割り付けられ、42 人の治療群のうち 39 人を追跡できた。診察室血圧は SBP 25.1±23.3 mmHg/DBP 20.8±13.3 mmHg 低下した ( $p<0.0001$ , 治療前 SBP 174±18 mmHg, 治療前 DBP 100±13 mmHg)。24 時間血圧測定法にても SBP 12.6±17.4 mmHg/DBP 15.3±9.7 mmHg 低下した ( $p<0.0001$ )。eGFR は 6.8±12.9 低下したが ( $p=0.0026$ )、治療前 eGFR ≤60 の症例では有意な変化を認めなかった。治療後、14 人 (33.3%) の患者で治療側の静脈狭窄による下肢浮腫を認めた。全例静脈ステント留置にて治療をされ、4 人の患者は治療後も浮腫が残存したため加圧ストッキングの使用を継続した。心不全などの有害事象のためにシャントを閉じる必要がある患者はいなかった。

これらの結果から本デバイスによる降圧治療は有効と結論づけている。しかし、高心拍出量性心不全や下肢静脈血栓などのリスクは懸念される。心エコーや血漿 BNP、下肢血管エコー等のデータが示されていないが、検討すべき点と考える。

(九州大学大学院医学研究院循環器内科学  
松浦 託)

### III

**死亡 20 年前からの血圧の軌跡**

Delgado J, Bowman K, Ble A, et al: Blood pressure trajectories in the 20 years before death. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 93-9.  
DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7023

後の人生に向けて血圧が低下するか維持されるかについてはそれぞれ混合した報告がされており、不明確である。著者らは死亡する 20 年前からの血圧変化の軌跡を調査し、その理由も含めて検討した。

著者らは英国におけるプライマリケアのデータおよび病院のカルテ録から血圧データを抽出することによりその軌跡を解析した。対象は 2010 年~2014 年の間で死亡時に少なくとも 60 歳で、20 年間の血圧データが得られた 46,634 人とした。さらに亡くなる 10 年から 3 年前までの血圧変化について 20,207 人について調査し、生年と性別をマッチングさせた生存者 20,207 人と比較した。

46,634 人の調査においていずれの年代においても死亡の 18 年から 14 年前をピークに血圧は次第に低下していった。死亡の 10 年から 3 年前までの血圧低下は直線状であったが、2 年前からは低下の度合いがより大きくなった。また、心血管系合併症や脳血管障害を合併している群におい

てはそうでない群に比較して血圧低下が大きくなった。

死亡前十数年にわたる血圧の低下はこれらの年代を対象とする研究におけるリスク評価、治療効果の評価、研究デザインに影響を及ぼす可能性がある。

#### 長時間にわたる全身麻酔が学童期児童の知能に影響を及ぼす

Zhang Q, Peng Y, Wang Y: Long-duration general anesthesia influences the intelligence of school age children. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 170.

幼若動物実験や乳児における研究で全身麻酔が脳の発達に影響を及ぼす可能性があることはこれまで指摘されている。本研究は学童期の子供の知能に及ぼす整形外科手術時の全身麻酔の影響について検討した。

6歳から12歳までの整形外科手術を受ける209人を対象とした。対照群を設定し、さらに全身麻酔の長さ(1時間未満、1~3時間、3時間超)により4群に分けた。知能指数評価はRaven's Standard Progressive Matricesにより、手術前日、術後1ヵ月、3ヵ月、1年の計4回に渡って行われた。

全身麻酔時間が3時間を超える群において術後1ヵ月の知能指数が有意に低下していることがわかり、この結果は術後3ヵ月まで持続することもわかった(1年後には回復していた)。他にも、全身麻酔を受けた年齢が若いほど、母親の教育レベルが低いほど、また未熟児出産であることが全身麻酔による知能指数低下に影響を及ぼす因子であると認められた。

3時間を超える全身麻酔は学童期の子供の知能指数に影響を及ぼすことがわかった。その他にも

上記のような因子が影響を及ぼすことも明らかになった。

#### 敗血症性ショック患者における補助的ステロイド治療

Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 797-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.

敗血症性ショックにおけるステロイド治療による効果についてはさまざまな意見があり不透明である。著者らは人工呼吸を必要とする敗血症性ショック患者を対象にヒドロコルチゾン 200 mg/日投与群とプラセボ群に分け、7日間投与(死亡した場合はその時点まで)し、90日後までの死亡率をエンドポイントとして検討を行った。

2013年3月から2017年4月まで3,800名の患者が対象となった。ステロイド投与を受けた患者の方がショックからの離脱が早い傾向が見られたが、90日までの死亡については有意差は認められなかった( $P=0.50$ )。ステロイド投与群の方が人工呼吸器からの離脱も早い傾向が認められたが、再挿管などを考慮すると両群間に差は認められなかった。ステロイド投与群で輸血施行例が少なかったが、28日死亡率、ショック再発、ICU退出後生存日数、退院後生存日数、再人工呼吸施行、腎代替療法施行、感染などの発生には差を認めなかった。

90日死亡率を指標とした場合、ステロイドの持続注入療法は影響を及ぼさなかった。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 島山 登)

## 新著紹介

## 心臓の科学史 —古代の「発見」から現代の最新医療まで—

ロブ・ダン 著、高橋 洋 訳

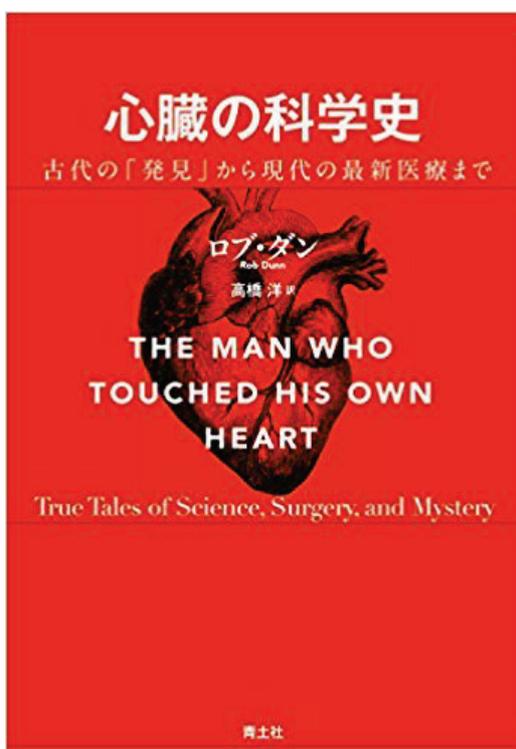
青土社; 20 cm/446 頁/2016 年(本体 2,800 円+税)

原題は、「自分自身の心臓に触った男。すなわち心臓の基礎医学、外科学そして神秘的な臓器における真実の物語」である。この原題のタイトルにある「自分の心臓に触った男」というのは、カテーテルの開発でノーベル賞を受賞した、ウェルナー・フォルスマンのことを指すが、個人的には邦題である「心臓の科学史」は、なかなか本書の内容をうまく表現していると思った。本書の内容は多岐にわたるが、以下紹介者の関心のある部分を中心に、紹介する。

本書からまず伝わってくるのは、循環器の科学史を振り返ってみると、実は極々最近まで、心臓は「神秘的臓器」であったということである。ウィリアム・ハーベイが心臓の循環を発見し、さらにマルチェロ・マルピーギが動脈と静脈をつなげる毛細血管を実際に観察するまで心臓は神秘に包まれた臓器だったというのは、驚きである。ハ

ーベイおよびマルピーギは、現在でいうモデル動物を用いたアプローチにより上記のことを証明していったことは、循環生理学的には非常に先見の名のある洞察であったが、その後このような知見から循環器病の医学が発展するということは、近年までほとんどなかったようである。そのこともあるのだろうが、本書ではプロローグとして19世紀末に行われた史上初の心臓手術(心臓の切開術)に触れ、前半は心臓病の治療の歴史が紹介されている。すなわち、先ほど触れた、カテーテルの開発(フォルスマン)、人工心臓の開発(ギボン)、ペースメーカーの開発(グレートバッチ)、心臓移植技術の進歩(シャムウェイおよびロウワー)、冠動脈移植術(ファバローロ)およびステント術(グルンツイッヒ)などである。これらを俯瞰すると、治療の技術的な進歩としては目覚ましいものではあるが、なぜ人間には心臓病が発症するのか? どのようなメカニズムが障害されて心臓病が発症するのか? という問題は、脇に置かれていた。著者の言葉を借りると「循環器医は、心臓というポンプの悪い部分を交換・修理し、血管というトンネルにつまったゴミを掃除する、配管工のような存在」ということになる(しかし、著者はこのことを決して否定的に語っているわけではなく、循環器病への対処という意味では、上記のアプローチで多くの患者が救われたことも併記されている)。

一方、この本の後半(第9章以降)では、心臓病の解明に進化学、すなわち比較進化学的なアプローチが有効であることを示唆する。ヘレン・タウシグはファロー四徴症のような先天性心疾患を研究していくうちに、実はこの病気が起こるのは鳥類以降、すなわち心臓が二心房二心室に進化する過程で獲得してしまった負の遺産であることを洞察する。これと別に疫学研究においても、近年、世界中のミイラや古代人の動脈をMRIでスキャンすることにより、動脈硬化の原因となるプラークは必ずしも現代の生活習慣が原因ということではなく、近代以前の古代人にもそれが起こっていた可能性があるというのは、なかなか興味



深いところである(これに絡めて著者は、心臓を天秤に載せ、心臓が羽より軽ければ健常で、重ければ心臓の病(現代でいう心不全)を表現するエジプトの壁画を紹介しているが、これは古代人の見事な観察である)。さらに、動脈硬化の治療薬であるスタチンの開発についても触れられており、遠藤章先生は、進化的なアプローチ、すなわち菌類の細胞膜の主成分がコレステロールであるという特性を利用することにより、何千種類もの菌類の抽出物をバイオアッセイした結果、コンパクチン(スタチン製剤の原型となる物質)の発見につながった。それに加えて、ゴリラやチンパンジーなどの霊長類は心肥大で死亡するケースが多いようだが、ヒトとは異なり冠動脈閉塞による心筋梗塞の例はほとんどないという統計もあり、比較進化学を利用した今後の解明が待たれるところである。なお、本書ではわずかに触れられているのみであるが、冠血管には側副血行路

が生じる場合があり、例えばイヌではこれが高度に発達し、逆にブタではほとんど生じない。この適応メカニズムは不明であるが、この種差のメカニズムを研究することにより、冠動脈閉塞による心筋梗塞の治療につながる可能性がある。

最後に、本書では現在はやりのゲノムやiPS細胞を使った再生医療などにはほとんど触れられていないが、循環器病学は循環生理学とともに発展してきたのだということが、著書の記述から伝わってきた。また、著者は循環器医ではなく進化生物学者であるが、そうであるが故に、心臓の科学史というストーリーを伝えることを重視し、この本のあとがきで特に強調しているように、モデル動物を使った比較進化学的なアプローチこそ今後の心臓病の解明・治療に重要なヒントが隠されているだろう、という視点が斬新であった。

(国立循環器病研究センター 山崎 悟)

## 施設紹介

## 大阪国際がんセンター

谷上博信\*

筆者が麻酔科部長として勤務する「大阪国際がんセンター」について施設紹介させていただく。

この施設名は多くの読者にとって馴染みがないと思われるが、「大阪府立成人病センター」が、施設の老朽化に伴い、2017年3月に中央区大手前地区の大阪府庁・大阪府警本部に挟まれた場所に移転し「大阪国際がんセンター」と名称変更したものである(図1、2)。

病院の概要であるが、前身の大阪府立成人病センターは1959年(筆者の生年!)に成人病(死語!)すなわち、がんと循環器疾患の制圧を目的にJR森ノ宮駅そばに設立された。2006年に大学病院と2つのナショナルセンター(国立がんセンター、循環器病研究センター)以外で初めて特定機能病院に指定された施設である。さらには各県一施設が指定されている都道府県がん診療拠点病院として、大阪府のがん診療の基幹施設としての役割を果たしている。がん患者の年間入院患者数は旧病院時代に年間10,000人弱と西日本一であり、新病院効果からか、この1年間で患者数は大幅に増加している。手術室の責任者としては、あまりの忙しさに悲鳴を上げている現状がある。新病院ではベッド数は500床と変わらないものの、

個室率が40%を超え、また大部屋の専有面積も拡大したため、1床あたりの面積は1.5倍となっている。関西人気質からか、個室料の負担が大きいとの苦情が多い由である。大阪城に近接しているので、窓からの景色は絶景で、高層階の病室からは天守閣を眼下に望むこともできる。

## 新しい病院としての試み

病院に隣接して大阪重量子線センターが設置され、2018年秋から稼働予定となっている。

また、「患者にやさしい病院」を目指しており、内外の著名画家による絵画をロビー他に展示したり、展覧会を開催したりしている(図3)。大阪フィルハーモニー管弦楽団他の協力を得て、院内で定期的にコンサートを開催し、患者の慰安も図っている(図4)。

さらには、大阪らしい試みとして、「笑い」は免疫を高めてがん診療に好影響を及ぼすという仮説の下、「わろてまえ劇場」と題してオール阪神巨人さん、桂文枝さんといった大御所の笑いの芸も病院内で提供している(図5)。これらの取り組みが功を奏しているのかどうか、患者数は順調に増加しており、手術件数も前年度比で25%増加



図1 外観1



図2 外観2



図3 絵画



図4 コンサート



図5 笑い



図6 手術室

の約4,000件/年となっている。

以下は小生が主に関わった手術室等の紹介となる。

#### 中央手術室

手術室は旧病院の10室から12室となった。新病院では「どの部屋でどの手術でも施行可能」の

ユニバーサルデザインをコンセプトに、全室50平米以上の大きな手術室とした(図6)。移転前の下見では多くの関係者が「手術室が無駄に大きすぎるのでは」という感想を抱いたものの、実際に稼働してみると、鏡視下手術の多数のモニターが手術室内を占拠する有様に、関係者一同が「部屋を大きくしてよかった」と胸をなでおろしている。

なお、12室のうち1室がハイブリッド仕様、2室がバイオクリーンルームとなっている。

病院移転に際して行った麻酔科医周りの環境整備としては、①麻酔記録等の電子カルテ化、②麻酔器具・麻酔薬剤のカート化、③麻酔器等の最新鋭化、④動画記録システムの積極的な活用があげられる。①については、従来の紙運用の記録から重症系電子カルテシステムであるフィリップス社の ORSYS に変更したわけであるが、この変更を移転と同時に行うのは「慣れ」の点で危険だという判断で、移転2年前にICUの ACSYS を含めて、重症系カルテを紙運用から電子カルテシステムに改めた。重症系電子カルテは、システムとしていまだ発展途上の感があり、導入直後の混乱を病院移転の時期とずらしたことは大正解であった。②については、手術室の拡充に伴い動線が長くなったこと、麻酔科医不足のため外部から麻酔科医の応援を得ている現状から、麻酔関係の物品と薬剤を麻酔カートと薬品カートにまとめて、1症例1カートにして麻酔器横に配備するようにした。これで効率的・安全に麻酔準備、薬剤管理が可能となった。③手術室の麻酔器は全てGE社のエイシスに統一し、セボフルランとデスフルランのデジタル気化器を常備している。さらに、全室にエコー装置・マックグラスを常備した。また当センターは気道確保に難渋する頭頸部外科症例が多いことから、従来よりDAMカートを1台設置していたが、これを2台に増設した。④医療安全の観点から手術室の映像システムの構築には十分に留意し、2つの映像システムを用いて手術室内の様子を自動録画・記録するようにしている。まず、術野モニターとしてOPERIO(手術映像システム)を導入し、全手術症例を記録することとした。これは単に手術中の映像だけではなく、患者入室から退室までの全映像であり、麻酔の導入や術後の覚醒時の様子までも記録され、手術操作のみならず、手術室内の医療行為の全てが詳細に動画記録される。さらにその記録は約1年分が自動保存され、指定した症例については適宜ダウンロードして永年保存することも可能となっている。もう一つの映像システムである術場モニターは、広く手術室全体をモニターするもので24時間稼働し、1ヵ月間データは自動保存される。術場モニターは、手術室への人の出入りを確実に記録できるようにするため、画面正面で出入り口を確認できるように、カメラが手術室の奥に設置されている。余談ながらこの配置の問題点として、麻酔科医の姿は麻酔器や手術覆布に隠れがちと

なり、その詳細な行動がわかりにくいことがあげられている。麻酔科医が「意識消失発作」に襲われても記録に残らないという点(麻酔科医から見れば「効用」?)が指摘されている。

## ICU

旧病院の8床から10床となり、集中治療加算3から集中治療加算1へと変更となり、1床あたりの保険診療報酬は約1.5倍となった。新しい加算の要件を満たすため1床あたりの面積は大幅に拡充されており、人工呼吸器他もPB980等、最新ものを整備している。現時点の問題点としては、心臓外科が撤退したため、多くの施設でICU患者の過半を占める心臓外科術後患者がいないことである。必然的に、入室患者の大半は、食道がんや頭頸部がん等の長時間手術の術後患者であり、他には多臓器不全に陥った血液内科の患者等の入室が多い。最近では、治療適応の拡大や外来での化学療法等に伴う「がん救急」の患者が増加傾向にあるため、これらの患者に対する最重症病棟としての機能も積極的に図っていく必要があると思われる。

## 中央滅菌室

手術室・ICUと同じ階に中央滅菌室があり、設計に際しては、滅菌物のトレーサビリティシステムの構築に留意した。このため、手術に用いる鋼製小物等(当センターで2万本以上)は、すべて2次元バーコードでレーザー刻印し、術式毎にキット化し、コンテナ収納とした。これにより、全ての手術器具のトレーサビリティが可能となり、滅菌不良などのインシデントに対しても、ピンセット1本に至るまで、いつ、どの患者に使用されたかを、刻印時にまでさかのぼって追跡可能となっている。また、手術器具のコンテナ化は、マンパワーの節減にもつながっている。手術オーダーを入力するだけで、必要な数の個別手術用コンテナが、上下階もぶち抜いた巨大なコンテナ収納庫から吐き出されてくる(デパート等の立体駐車場のイメージ)。緊急手術に際しても定型的な手術のコンテナが複数種類用意されており、手術申し込みとほぼ同時に手術道具を手術室内に用意することが可能となっている。

以上、駆け足で移転を含めた病院紹介を行ったが「意余って言葉足らず」の感が強い。百聞は一見に如かずともいい、積極的な施設見学を歓迎する次第である。

## 質疑応答

# 感冒薬で重症薬疹を発症することがあると聞きましたが、本当ですか？

(大阪府：K.S.)

(回答)上 田 真由美\*

### 回答(要約)

解熱鎮痛薬を主体とする感冒薬、その中でも安心とされているアセトアミノフェンでも、重症薬疹を発症することはあります。重症薬疹とは、生命に危険を及ぼすような重症な薬疹の事で、代表的なものに、スチーブンス・ジョンソン症候群(SJS: Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壊死症(TEN: toxic epidermal necrolysis)があります。SJS/TEN は同一カテゴリーの疾患と考えられており、発症頻度は、年間100万人に数人と報告されています<sup>1)</sup>。このように、大変稀な発症ではありますが、感冒薬は誰もが内服するものであり、皆さんに発症の危険があるので、そのことを知っておいてほしいと思います。厚労省の研究班の報告<sup>1)</sup>では、解熱鎮痛消炎薬がSJS 14.6%、TEN 16.8%と抗菌薬に続いて二番目に多い被疑薬であり、総合感冒薬(SJS 5.5%、TEN 7.2%)と統合すると、感冒時に処方される感冒薬が最も多い被疑薬となります。実際に、我々が京都府立医科大学の眼科で診療している重篤な眼合併症を伴うSJS/TEN患者の約80%が、感冒様症状に対して病院で処方、あるいは、市販の感冒薬を内服後に発症しています。ただし、同じ解熱鎮痛消炎薬でも感冒様症状以外(例えば、腰痛、慢性関節リウマチ等)に対する処方をきっかけに発症している患者は、ほとんどおられないので、感冒薬に加えて感冒様症状のきっかけとなった何らかの微生物感染も誘因になっている可能性があると考えています。

### 説明の詳細

#### A. スチーブンス・ジョンソン症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)

SJS/TENは、突然の高熱、結膜炎、皮膚の発疹につづいて、皮膚・粘膜にびらんと水疱を生じる全身性の皮膚粘膜疾患です。発疹は、最初小さな数個の発疹で始まりますが、急速に全身に拡大し

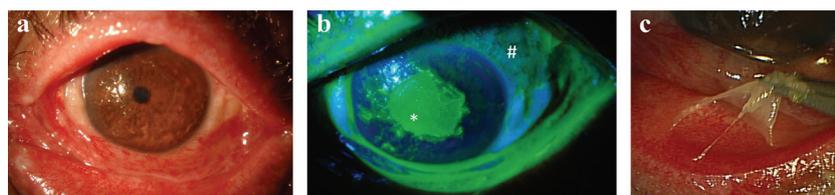
ます。皮膚科では急性期の皮膚の発疹の程度で、SJS(発疹が10%未満)とTEN(発疹が10%以上)に分類しますが、眼合併症を生じているSJSとTENの眼所見は類似し、急性期(図1)ならびに慢性期(図2)を通して、眼所見より両者を鑑別することは困難であることより、眼科ではSJS/TENを合わせて広義のスチーブンス・ジョンソン症候群と呼びます<sup>2)</sup>。SJS/TEN全体における急性期の重篤な眼合併症の発生率は約40%で、薬剤の投与が誘因となって発症することがほとんどです。

#### B. 重篤な眼合併症を伴うSJS/TENの急性期ならびに慢性期の臨床所見

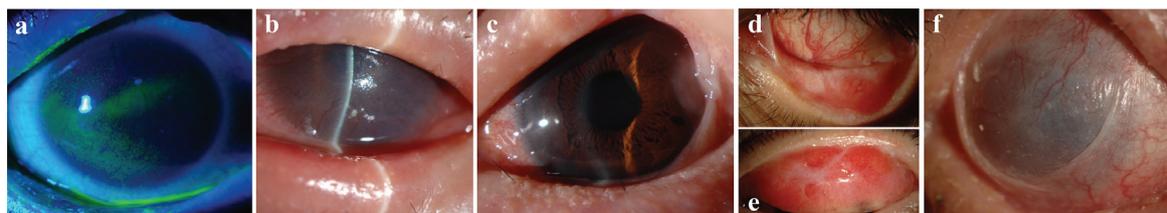
眼後遺症を残す重篤な眼合併症を伴うSJS/TENの急性期の眼所見の特徴は、皮疹、粘膜疹とほぼ同時に両眼性の重度の結膜充血、角結膜上皮欠損、偽膜形成を生じることです(図1)。皮疹に気づく前に眼科を受診して、ウイルス性結膜炎と診断される患者も少なくありません。重篤な眼合併症を伴う患者の急性期の治療は、患者の視力予後を決定すると考えられています<sup>2)</sup>。急性期に十分に眼表面の消炎がされないと角膜上皮幹細胞(輪部上皮の基底部に存在)が消失し、慢性期に角膜は結膜組織で被覆され混濁し、著明な視力障害が残ります。一方、急性期に十分に消炎ができて角膜上皮幹細胞が残存した場合には、角膜はほぼ透明化し良好な視力が維持できます。このように急性期の治療により、角膜周辺部に存在する角膜上皮幹細胞が消失するか否かが、その後の角膜の透明性ならびに視力予後に大きく影響します(図3)。急性期の角膜上皮幹細胞の維持には、全身的なステロイドパルス療法に加えて、眼局所のステロイド点眼薬の頻回投与が必要です。また、同時に抗菌薬の点眼を行い感染予防に努める必要があります。このことから、急性期の眼科専門医の受診は必須です。

慢性期の後遺症としては、重篤な眼合併症を生じたSJS/TEN患者のほぼ全例に重篤なドライアイ

\*京都府立医科大学特任講座感覚器未来医療学

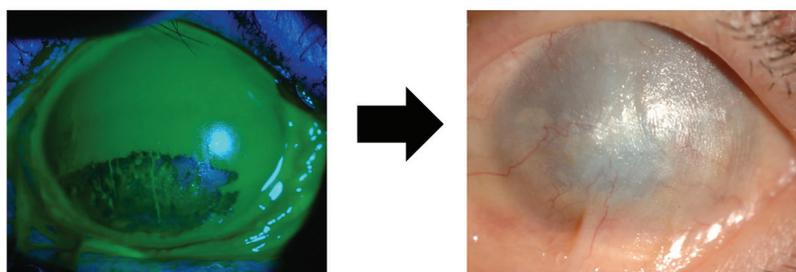


**図1 眼合併症を伴う SJS/TEN の急性期の眼所見**  
 皮疹、粘膜疹とほぼ同時に両眼性の重度の結膜充血 (a)、角結膜上皮欠損 (b)、偽膜形成 (c) を生じる。  
 (文献 2 より許可を得て転載)

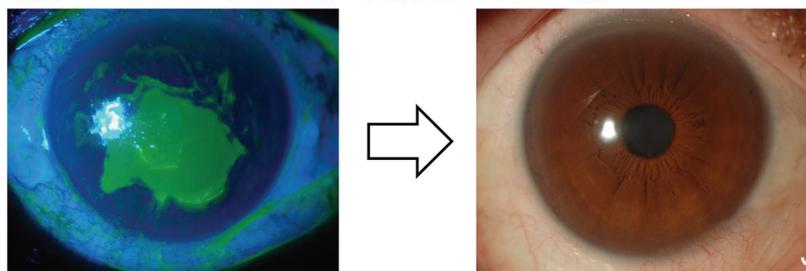


**図2 SJS/TEN の慢性期眼後遺症**  
 重篤な眼合併症(重度の結膜炎、角結膜上皮欠損、偽膜)を生じた SJS/TEN 患者ほぼ全例に重篤なドライアイ (a)ならびに睫毛乱生 (b)が生じる。瞼球癒着 (cd)や眼瞼の癒痕化 (e)を認めることも多い。重症例では、眼表面が皮膚のように角化する (f) (文献 2 より許可を得て転載)

a. 眼表面に広範囲の上皮欠損が生じ角膜上皮幹細胞が消失した場合



b. 眼表面の上皮欠損が少なく角膜上皮幹細胞が残存した場合



**図3 急性期の角結膜上皮欠損と視力予後**

- a. 十分に眼表面の消炎がされないと急性期に角膜上皮幹細胞(輪部上皮の基底部に存在)が消失し、慢性期に角膜は結膜組織で被覆され混濁する。
  - b. 十分に消炎ができて角膜上皮幹細胞が残存した場合には、角膜はほぼ透明化する。
- (文献 2 より許可を得て転載)

イならびに睫毛乱生が生じます。瞼球癒着や眼瞼の癒痕化を認めることも多く、急性期に角膜上皮幹細胞が消失した症例では、慢性期に結膜組織が角膜表面を覆い、著しい視力障害をきたします。重症例では、眼表面が皮膚のように角化することも珍しくありません(図 2)。このような慢性期の眼後遺症に対しては、眼科専門医による眼表面の

管理が必要です。

**C. 皮膚科で診断される SJS/TEN における重篤な眼合併症を伴う症例の位置づけ**

前述したように SJS/TEN 全体における急性期の重篤な眼合併症の発生率は約 40%であり、眼科で診療する SJS/TEN は、皮膚科で診断される SJS/TEN の一部であることに注意が必要です。SJS の

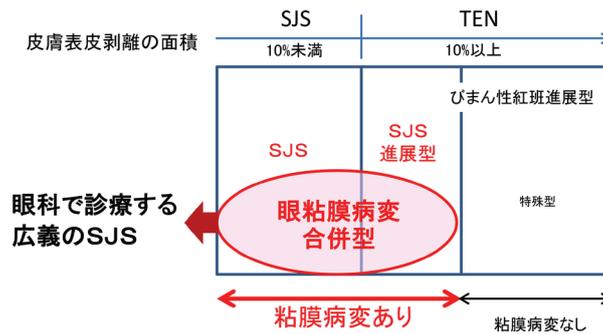


図4 皮膚科で診断される Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)における重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN の位置づけ(文献2より許可を得て転載)

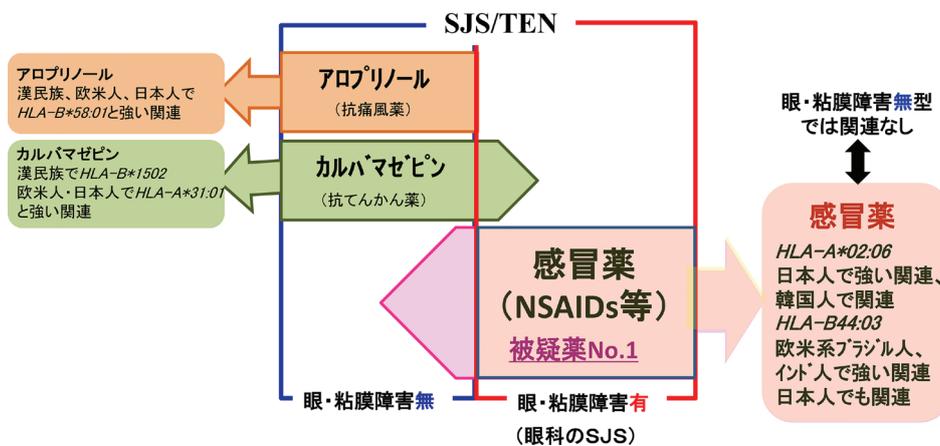


図5 原因薬剤により SJS/TEN の遺伝素因が異なる(文献2より許可を得て転載)

診断には粘膜病変は必須ですが、TEN の診断には粘膜病変は必須ではありません。さらに、粘膜病変を生じる症例のすべてが、重篤な結膜炎を発症するわけではありません。このように、眼科で診療される慢性期 SJS/TEN 患者には、皮膚科で診断される SJS/TEN の一部であり、重篤な眼粘膜障害を伴った症例だけが含まれ、その病態も他の SJS/TEN 患者とは異なっている可能性があると考えています<sup>2)</sup>(図4)。

#### D. 遺伝素因について

##### 1. HLA 型：原因薬剤毎に異なる(図5)

SJS/TEN の原因薬としては多くの薬剤が報告されていますが、諸外国の SJS/TEN の HLA 解析の結果から、原因薬剤によりその遺伝素因が異なることも明らかとなってきました。例えば、抗てんかん薬であるカルバマゼピンによる SJS/TEN 発症には、漢民族では HLA-B\*15:02 との関連<sup>4)</sup>が、日本人<sup>5)</sup>、欧米人<sup>6)</sup>では HLA-A\*31:01 との関連が報告されています。また、抗痛風薬であるアロプリノールによる SJS/TEN 発症には、漢民族<sup>7)</sup>、欧米人<sup>8)</sup>、日本人<sup>9)</sup>で HLA-B\*58:01 と強い関連があることが報告されています。しかし、アロプリノールによる SJS/TEN では、重篤な眼後遺症を認めることは大変珍しく<sup>10)</sup>、また京都府立医科大学で診療する SJS 患者のうち抗てんかん薬による発症

は、わずか5%でした。一方、慢性期に重篤な眼後遺症のために京都府立医科大学で診療している SJS/TEN 患者の約8割は、感冒様症状に対する投薬を契機に発症しています。そのため、我々は、感冒薬が重篤な眼後遺症を伴う SJS/TEN 発症の誘因になると考えています<sup>11)</sup>。

また、我々は、重篤な眼後遺症を伴う感冒薬に関連して発症した日本人 SJS/TEN 患者を対象に HLA 解析を行い、HLA-A\*02:06 と HLA-B\*44:03 が有意に関連することを明らかとしました<sup>11)</sup>。特に、HLA-A\*02:06 では、p 値  $2.7 \times 10^{-20}$ 、オッズ比 5.6 (case n=151, control n=639) と強い関連が確認されました。また、HLA-A\*02:06 と HLA-B\*44:03 の SJS/TEN 患者との有意な関連は、重篤な眼合併症を伴わない症例では関連を認めないことも判明し、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者と伴わない SJS/TEN 患者では遺伝素因が異なることが示唆されました<sup>11)</sup>。さらに、国際サンプルを用いた解析でも、インド人ならびにブラジル人(特に欧米系ブラジル人)において感冒薬が誘因となって重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN を発症した患者において、HLA-B\*44:03 と強い関連が確認されました<sup>12)</sup>。インド人は、民族的には欧米人と同じ Caucasian に属することより、HLA-B\*44:03 との関連は欧米人をはじめとする Caucasian 共通の遺

伝素因である可能性が高いと考えられます。我々が行った感冒薬関連 SJS/TEN の HLA 解析の結果からも、原因薬剤により SJS/TEN の遺伝素因が異なることは明らかです。

**2. 重篤な眼後遺症を伴う感冒薬関連 SJS/TEN の疾患関連遺伝子**

重篤な眼後遺症を伴う感冒薬関連 SJS/TEN 患者では、薬剤投与の前にウイルスやマイコプラズマ等の微生物感染症を思わせる感冒様症状を呈する事が多く、また、急性期・慢性期ともに MRSA・MRSE を高率に保菌し、眼表面炎症ならびに感染症を生じやすいです。そのため、我々は、その発症に自然免疫応答異常が関与している可能性を考えています。そこで、HLA に加えて、重篤な眼後遺症を伴う感冒薬関連 SJS/TEN 患者を対象に遺伝子多型解析を行いました。自然免疫関連遺伝子を候補遺伝子とした遺伝子多型解析では、ウイルス感染に対する生体防御に重要な Toll like receptor 3(ウイルス由来の二本鎖 RNA の受容体)の遺伝子多型と有意な関連が確認できました<sup>13)</sup>。また、全ゲノム関連解析では、プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>の受容体の一つである EP3 の遺伝子 PTGER3 の遺伝子多型との関連が確認できました<sup>14)</sup>。この EP3 については、マウスモデルを用いた解析により、眼表面上皮細胞や気道上皮、表皮細胞に強く発現しており、眼表面炎症や気道炎症、皮膚炎症を抑制していることが明らかとなっています<sup>15~17)</sup>。さらに、ヒト結膜組織の EP3 の免疫

染色を行ったところ、正常結膜ならびに結膜弛緩症、翼状片、化学外傷患者の結膜組織において、この EP3 は結膜上皮にタンパク発現が強く認められるのとは対照的に、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者の結膜では著しくそのタンパク発現は減弱していました<sup>18)</sup>(図 6)。これらのことから、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者眼表面における EP3 の発現の減弱が慢性期にも継続する SJS/TEN の眼表面炎症に関与していることが推測されます。

続いて我々は、アジア人向けに開発された Chip を用いて、感冒薬関連重症眼合併型 SJS 日本人患者 117 名ならびに健康コントロール 691 名を対象に再度全ゲノム関連解析を行い、その結果、IKZF1 遺伝子が強く関与していることを明らかにしました<sup>19)</sup>(図 7A)。韓国人、インド人感冒薬関連重症眼合併型 SJS/TEN でもその有意な関連は確認されており、国際的に共通の疾患関連遺伝子であることが示唆されています<sup>19)</sup>(図 7B)。IKZF1 遺伝子の遺伝子多型の機能解析を行ったところ、感冒薬関連重症眼合併型 SJS/TEN 患者に多い遺伝子型では、ドミナントネガティブ型のスプライシングバリエーションの発現比率が低下することが示唆されており<sup>19)</sup>(図 8)、感冒薬関連重症眼合併型 SJS/TEN の病態に IKZF1 の機能亢進が関与している可能性が示唆されました。そこで、皮膚粘膜炎症における IKZF1 の機能を解析する目的で、皮膚粘膜に IKZF1 のタンパクである IKAROS を過剰

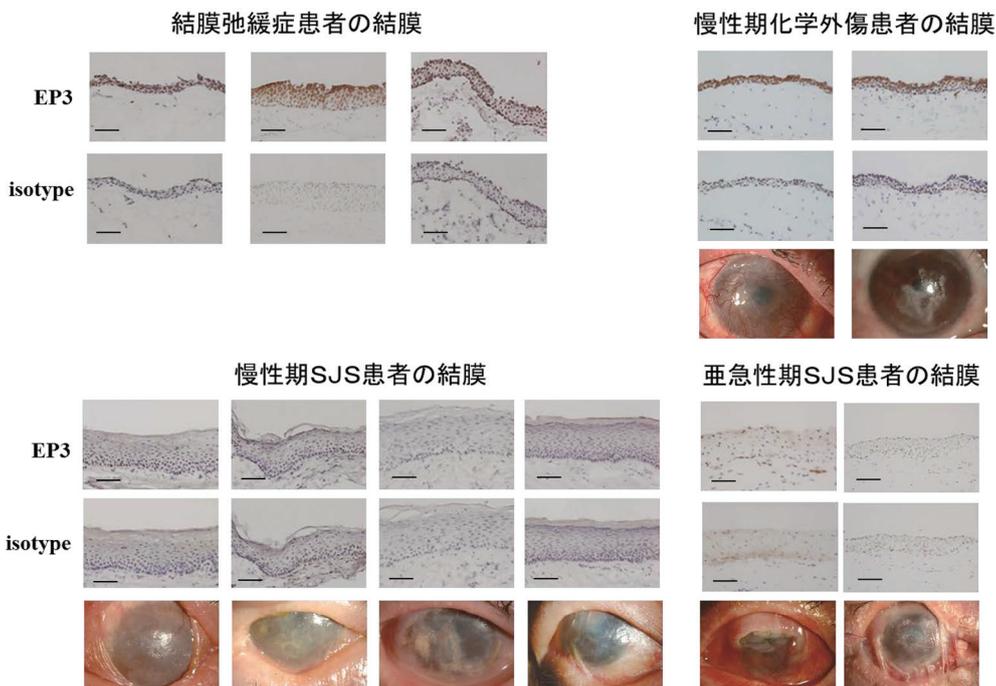


図 6 SJS/TEN 患者の眼表面組織における EP3 タンパク発現の減弱

結膜弛緩症、化学外傷患者の結膜組織において EP3 タンパクは結膜上皮に強く認められるのとは対照的に、SJS/TEN 患者の結膜では著しくそのタンパク発現は減弱している(文献 18 より改変)

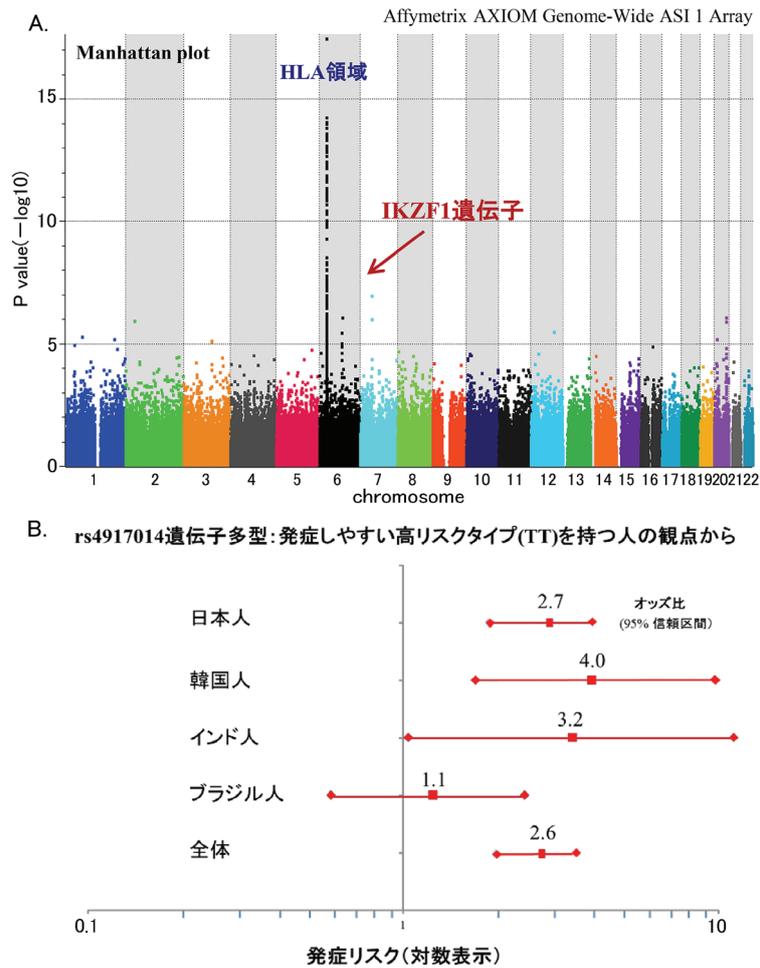


図7 IKZF1 遺伝子多型の機能解析 (文献 19 より改変)

- A. 感冒薬関連眼合併型 SJS 日本人患者 117 名ならびに健康コントロール 691 名を対象にした全ゲノム関連解析の結果 (マンハッタンプロット)。既報の HLA 領域に加えて、IKZF1 遺伝子に強い関連を認めた。
- B. 韓国人、インド人感冒薬関連眼合併型 SJS でもその有意な関連が確認された。

IKZF1は、遺伝子発現の時に複数のスプライシングバリエーションが存在する

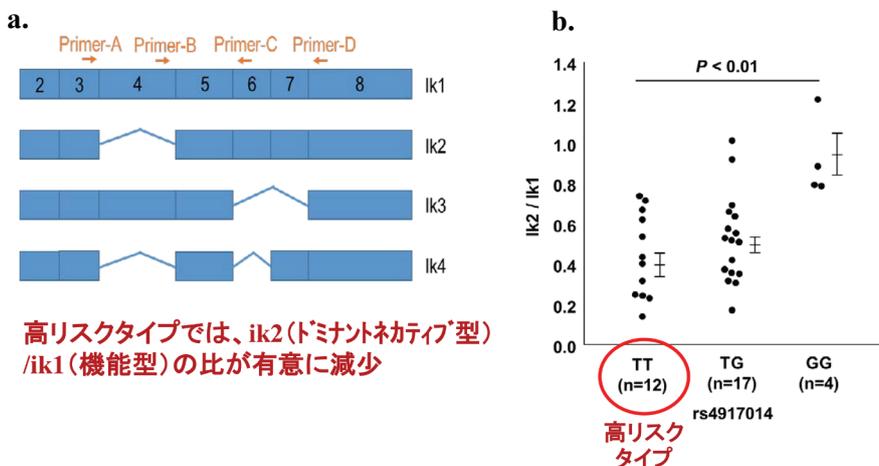


図8 感冒薬関連眼合併型 SJS/TEN 発症関連遺伝子 IKZF1 (文献 19 より改変)

- A. IKZF1 遺伝子の代表的なスプライシングバリエーション (Ik1~Ik4)
- B. 感冒薬関連眼合併型 SJS 患者に多い遺伝子型では、ドミナントネガティブ型のスプライシングバリエーションの発現比率が低下している

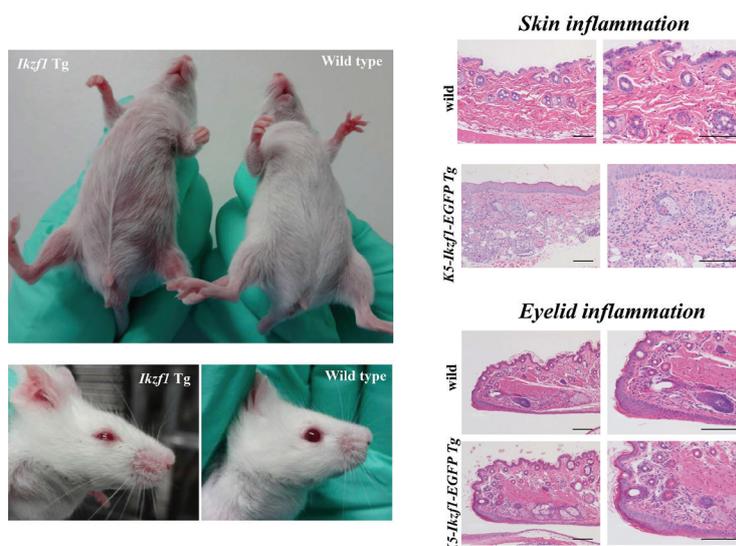


図9 IKAROS 過剰発現マウスの皮膚粘膜炎症(文献20より改変)  
皮膚粘膜に疾患関連遺伝子IKZF1のタンパクであるIKAROSを過剰発現させたマウスを作成したところ、皮膚や粘膜に炎症を自然発症した。

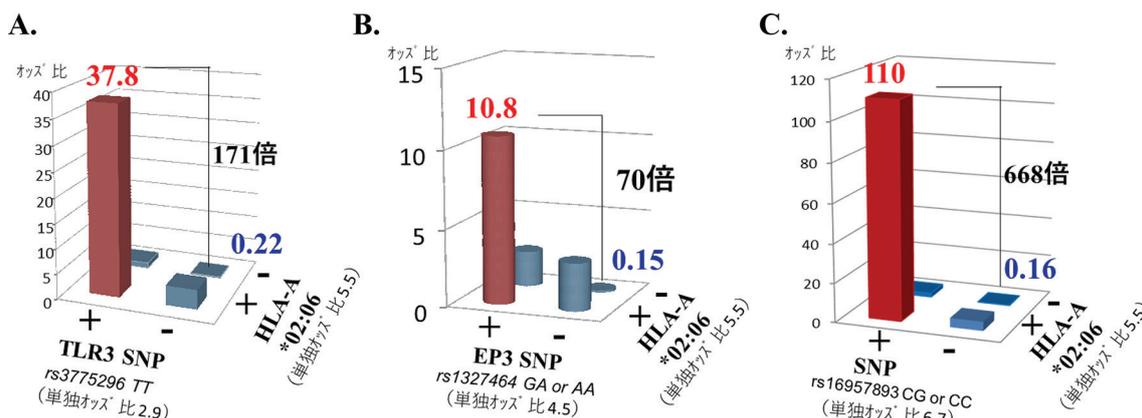


図10 オッズ比が著明に上昇する遺伝子多型間相互作用(文献24より許可を得て転載)

発現させたマウスを作成したところ、皮膚粘膜炎症が自然発症することが明らかとなりました<sup>20)</sup>(図9)。このように、感冒薬関連重症眼合併型SJS/TEN発症関連遺伝子であるIKZF1が、皮膚粘膜炎症の制御に大きく関与していることを世界で初めて明らかとすることになりました。

3. 遺伝子多型間相互作用のハイリスク判定への応用

大変興味深いことに、HLA-A\*02:06(単独オッズ比5.5)とTLR3 rs3775296T/T(単独オッズ比2.9)の両方を持つとオッズ比は約40にまで上昇します<sup>21)</sup>(図10A)、HLA-A\*02:06とPTGER3 rs1327464 GA or AA(単独オッズ比4.5)の両方を持つとオッズ比は10以上に上昇することがわかりました<sup>22)</sup>(図10B)。さらに、最近では、HLA-A\*02:06との組み合わせでオッズ比が110倍にも上昇する遺伝子多型も見つかっています<sup>23)</sup>(図10C)。

このように、複数の遺伝子多型の組み合わせがこの疾患の発症に大きく関与している可能性が

考えられます。また、今後、さらにSJS/TENの遺伝素因が明らかになることが予想され、それに伴いオッズ比が高い遺伝子多型の組み合わせがさらに見つかることが予想されます。これらを用いることにより、感冒薬が誘因となって発症する重篤な眼合併症を伴うSJS/TEN発症についてのハイリスク判定に大いに役立つと期待しています<sup>24)</sup>。発症のハイリスク判定は、個人々人にとって安全安心な薬剤の選択につながり、個人の遺伝情報に応じた最適な医療(オーダーメイド医療)の実現に大いに役立つことが期待できます。

E. 病態について

前述のように、PGE<sub>2</sub>は眼表面上皮細胞や表皮細胞に発現しているEP3に作用して皮膚粘膜炎症を抑制していることが明らかとなっています。重篤な眼合併症を伴うSJS/TENが様々な感冒薬で発症していることより、感冒薬(非ステロイド抗炎症薬やアセトアミノフェン等)共通の作用機序であるPGE<sub>2</sub>を含んだプロスタノイド産生抑制

## SJSの発症機序についての仮説

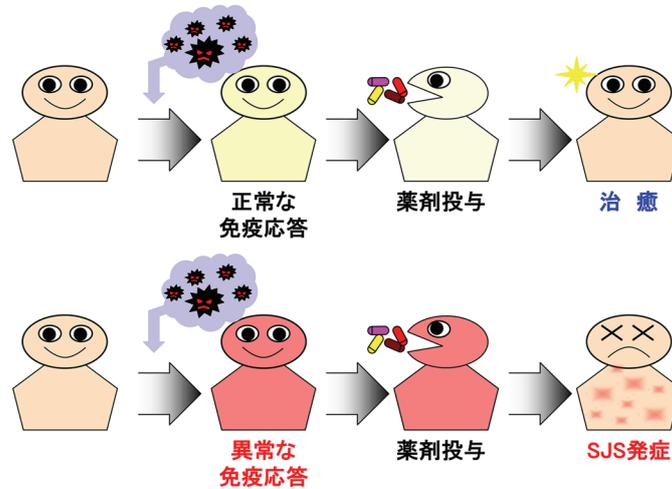


図 11 重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連 SJS/TEN 発症メカニズムに関する仮説  
発症の遺伝子素因がない人では、何らかの微生物感染が生じて、正常の自然免疫応答が生じ、薬剤服用後に解熱・消炎が促進され、感冒は治癒する。しかし、発症の遺伝子素因がある人に、何らかの微生物感染が生じると異常な自然免疫応答が生じ、さらに薬剤服用が加わって、異常な免疫応答が助長され、SJS/TEN を発症すると考えられる。

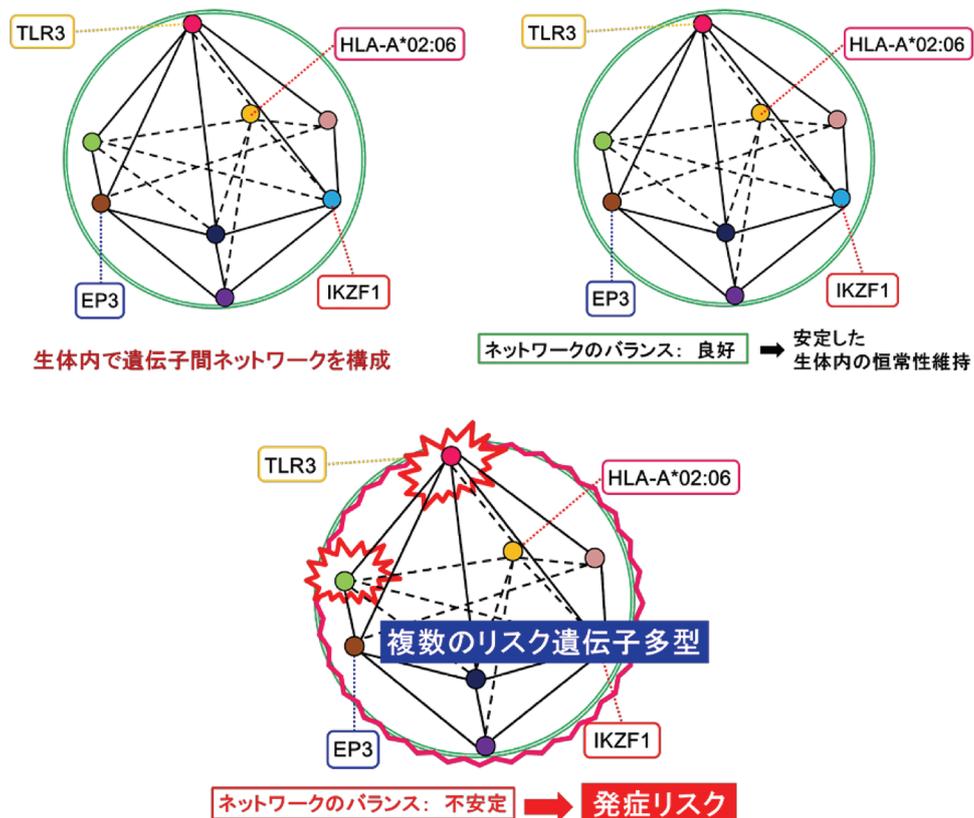


図 12 重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連 SJS 発症メカニズムに関する仮説 (文献 26 より許可を得て転載)

作用がその発症に大きく関与している可能性を考えています。

発症の素因がない人では、何らかの微生物感染が生じて、正常の自然免疫応答が生じ、薬剤服用後に解熱・消炎が促進され、感冒は治癒します

が、発症素因がある人に、何らかの微生物感染が生じると異常な自然免疫応答が生じ、さらに薬剤服用が加わって炎症抑制作用のある  $\text{PGE}_2$  の産生が抑制されることにより、異常な免疫応答が助長され、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN を発症する

のではないかと筆者は考えています(図11)。

日本人向けに開発された Japonica array を用いた解析によって、上記に示した TLR3、PTGER3 や IKZF1 遺伝子以外にも複数の疾患関連遺伝子多型が見つかっています。これらの複数の疾患関連遺伝子の機能解析を行ったところ、疾患関連遺伝子は単独で機能しているのではなく、生体内で遺伝子間ネットワークを構成していることがわかってきています。例えば、TLR3 によって促進される皮膚粘膜炎症は、EP3 によって抑制されることを、遺伝子改変マウスを用いた解析で明らかとしました<sup>25)</sup>。また、新規に見つかった疾患関連遺伝子 IKZF1 も TLR3 により誘導されることがわかっています<sup>19)</sup>。このように、複数の疾患関連遺伝子は生体内で遺伝子間ネットワークを構成し、ネットワークのバランスが良好だと安定して生体内の恒常性が維持されるのに対して、複数のリスク遺伝子多型を持つことにより、ネットワークのバランスが不安定になり、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN が発症しやすくなるのではないかと、筆者は考えています<sup>26)</sup>(図12)。このように、重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 発症機序が明らかとなれば、発症予防法ならびに新しい治療法の開発に大きく貢献できると考えられます。

## 文献

- 1) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦, et al: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査—平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—. 日皮会誌 2011; 121: 2467-82.
- 2) 上田真由美: 眼科における Stevens-Johnson 症候群の病型ならびに遺伝素因. あたらしい眼科 2015; 32: 59-67.
- 3) 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009. 中山書店, 東京, 2008; 182-8.
- 4) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 2004; 428: 486.
- 5) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 2011; 20: 1034-41.
- 6) McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al: HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med 2011; 364: 1134-43.
- 7) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 4134-9.
- 8) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 99-107.
- 9) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J 2013; 13: 60-9.
- 10) Lee HS, Ueta M, Kim MK, et al: Analysis of ocular manifestation and genetic association of allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in South Korea. Cornea 2016; 35: 199-204.
- 11) Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, et al: Independent strong association of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep 2014; 4: 4862.
- 12) Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, et al: Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A\*02:06 and HLA-B\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. Sci Rep 2014; 4: 5981.
- 13) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol 2007; 91: 962-5.
- 14) Ueta M, Sotozono C, Nakano M, et al: Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1218-25.
- 15) Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, et al: Prostaglandin E receptor subtype EP3 in conjunctival epithelium regulates late-phase reaction of experimental allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 466-71.
- 16) Kunikata T, Yamane H, Segi E, et al: Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. Nat Immunol 2005; 6: 524-31
- 17) Honda T, Matsuoka T, Ueta M, et al: Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 809-18.
- 18) Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, et al: Prostaglandin E receptor subtype EP3 expression in human

- conjunctival epithelium and its changes in various ocular surface disorders. *PLoS One* 2011; 6: e25209.
- 19) Ueta M, Sawai H, Sotozono C, et al: IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvements. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1538-45. e17.
- 20) Ueta M, Hamuro J, Nishigaki H, et al: Mucocutaneous inflammation in the Ikaros Family Zinc Finger 1-keratin 5-specific transgenic mice. *Allergy* 2018; 73: 395-404.
- 21) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al: HLA-A\*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLoS One* 2012; 7: e43650.
- 22) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al: HLA-A\*02:06 and *PTGER3* polymorphism exert additive effects in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Hum Genome Var* 2015; 2: 15023.
- 23) Ueta M, Sawai H, Shingaki R, et al: Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: Identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *J Hum Genet* 2017; 62: 485-9.
- 24) 上田真由美, 木下 茂: 角膜疾患. 特集 あなたはゲノムをみて診療をしますか? あたらしい眼科 2017; 34: 929-37.
- 25) Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, et al: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1413-6.e11.
- 26) 上田真由美: 重篤な眼合併症と伴う Stevens-Johnson 症候群の発症予測. 特集 眼の先制医療. あたらしい眼科 2016; 33: 501-10.

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することができる。評議員会は評議員の過半数の出席をもって成立する。

第14条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

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

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

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

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

### 第6章 会 計

第19条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

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

第20条 本会の経費には、年会費、寄付金およびその他の収入をもって充てる。

第21条 本会会員の年会費は別に定める。

## 第7章 補 則

第22条 本会則は、理事会および評議員会の議決ならびに総会の承認を経て改正することができる。

第23条 この会則は、1999年5月16日から施行する。

### 細 則 会費規程

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

第2条 年額会費は次の各号に定める通りとする。

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

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

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

第5条 この細則は、理事会および評議員会の議決によって改正することができる。

<1990年 7月14日改正>

<1993年 5月28日改正>

<1999年 5月14日改正>

<2003年 9月30日改正>

<2008年 7月 1日改正>

<2012年 6月 3日改正>

<2015年 6月 5日改正>

### 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

## 編集後記

今年は桜の開花が平年より早いようで、本号が公開される頃にはすでに葉桜となってしまっている地域も多いのではないかと思います。新年度となり、異動に伴い新しい施設での勤務を始められる先生方も多いことかと存じます。本号では、第38回総会・学術総会の特集号としてシンポジウム、パネルディスカッションなどを取り上げさせていただきました。総会にご参加いただきました皆様には記憶の整理に、またご参加いただけなかった皆様にはこのような発表があったという報告として、今後の研究に活用いただければ幸いに存じます。本号では原著論文、症例報告の掲載はございませんが、本誌は年3回(4、8、12月)発行していることもあり、会員の皆様から多くの投稿をお願いしたく存じます。

(畠山 登)

- ・編集主幹 川田 徹
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 亀井 政孝 荻尾 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39巻 第1号 (2018)

- 公開日／ 平成30年5月1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