



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844

平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集 運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

総説 成人先天性心疾患の病態

関連学会印象記

第45回日本集中治療医学会学術集会

IARS2018

American Association for Thoracic Surgery 98th Annual Meeting に参加して

留学速報

Johns Hopkins University 留学記

文献紹介

新著紹介 ガイトン生理学 原著 第13版 翻訳版

施設紹介

関西 BNCT 共同医療センター

薬剤紹介

遺伝子組換えヒトアンチトロンビン製剤「アコアラン」

質疑応答

造影剤使用時の注意点について教えてください。－造影剤の使用法 up to date－

会告

Circ Cont 2018;39:63~149

第39巻 第2号 2018

循環制御・目次

第 39 卷第 2 号(通巻 134 号)

巻頭言

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線.....宮 本 忠 吉... 63

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

1. 脳循環調節と呼吸調節.....小 河 繁 彦... 64
2. 運動と呼吸調節.....宮 本 忠 吉... 72
3. 運動時の体液変化とその循環および体温調節への影響.....岡 崎 和 伸... 82
4. 運動時の循環調節に対する呼吸筋活動の影響.....片 山 敬 章... 91
5. 呼吸循環器系の長期トレーニング適応.....中 原 英 博... 97

総説

成人先天性心疾患の病態.....大 内 秀 雄... 103

関連学会印象記

- 第 45 回日本集中治療医学会学術集会.....畠 山 登... 110
- IARS2018.....坂 口 友 里 江... 112
- American Association for Thoracic Surgery 98th Annual Meeting に参加して.....湊 谷 謙 司... 115

留学速報

Johns Hopkins University 留学記.....坂 口 友 里 江... 118

文献紹介

- I.....川 人 伸 次... 122
- II.....奥 村 敏... 123
- III.....井 尻 好 雄... 124

新著紹介

ガイドン生理学 原著第 13 版翻訳版.....奥 村 敏... 127

施設紹介

関西 BNCT 共同医療センター.....小 野 公 二... 129

薬剤紹介

遺伝子組換えヒトアンチトロンビン製剤「アコアラン」.....和 田 英 夫... 132

質疑応答

造影剤使用時の注意点について教えてください。ー造影剤の使用法 up to dateー.....井 尻 好 雄... 136

会告

- 第 40 回日本循環制御医学会総会案内..... 142
- 日本循環制御医学会会則..... 143
- 投 稿 規 定..... 147

編集後記

.....廣 岡 良 隆... 149

巻頭言

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

宮本 忠吉*

高度高齢化社会を迎える本邦では、種々の成人病や寝たきりの予防、QOL(Quality of Life)の改善を目的とした方策の立案と普及は、国家的プロジェクトとして早急に取り組むべき課題といえます。その対策として運動トレーニングは、cost-benefitに優れた成人病の予防策であるとともに、QOLを改善させる方法としてこれに比肩するものはないように思われます。また、近年、臨床では、心不全患者に対してリスクを最小化し心臓リハビリを実施することで、大きなbenefitを得られるようになるという考えに変化しつつあります。このように、運動トレーニングの重要性と必要性に対する認識は高まっていますが、その効果については未だ生理学的・科学的な検証がなされていない点が多いのが現状といえます。

ヒトをはじめとする高等脊椎動物は、様々な環境への適応と進化を繰り返し、動物に特有の高度な運動生理機能を獲得することで、効果的に生体内の安定性を保つ仕組みを完成させてきたと考えられます。事実、ヒトが長期にわたって運動トレーニングを継続することで、運動に直接関わる

個々の器官(心・血管・肺・骨格筋など)に種々の形態的・機能的変化が生じ、運動時の呼吸循環反応にも顕著な適応変化が現れることが明らかにされています。一方、呼吸循環器疾患患者では、安静時や運動時に自律神経活動や呼吸反応に特徴的な所見が見られ、ごく軽い労作でそれらの症状が悪化することが知られています。したがって、呼吸循環系に見られる運動適応変化のメカニズムの解明に向けた取り組みは、健常人における運動制限因子の特定や効率的な運動プログラムの作成、息ぎれのある呼吸循環器疾患患者の潜在的心肺制限因子の定量的診断にも役立つと考えられます。

本特集では、身体運動を成立させる上で必要不可欠な制御システムである呼吸循環系に焦点を絞り、脳循環調節システムと呼吸調節の連関、呼吸システムと循環調節、体液変化と循環調節、及びそれら調節系の運動適応メカニズムについて、現在、運動生理学分野の第一線で活躍されている先生方にご執筆頂き、最新の知見をお示ししたいと考えております。

*森ノ宮医療大学大学院保健医療学研究科

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

1. 脳循環調節と呼吸調節

小河 繁彦*

はじめに

神経活動に影響を与える多くの酵素およびイオンチャンネルは、水素イオン指数 (pH) の変化によって修飾されるため生体の恒常性維持において pH の調節は非常に重要な生理要因である¹⁾。特に脳では多くの神経活動が行われ、さらに脳代謝により二酸化炭素 (CO₂) が産生されている。例えば、運動など血中 CO₂ をドラスティックに変化させる刺激では、pH の恒常性を保つために、特に血中 CO₂ を一定に保つことが生理的に重要である。この血中 CO₂ を調節する生理メカニズムとしては、主に呼吸および脳循環調節におけるフィードバック制御システムがある。CO₂ をセットポイントとして2つのシステムが働くため、お互いのシステムは連関していると考えられている^{2,3)}。例えば、呼吸性疾患である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、心血管疾患 (CVD) のリスクを増加させる^{4,5)}。一方、脳卒中などの脳疾患との関連性については、一定の見解が得られていなかったが⁶⁾、最近のプール分析により、COPD 患者は非 COPD 被験者と比較して脳卒中発症のリスクが 30%ほど増加することが示された⁷⁾。さらに、COPD 患者では認知機能が低下していることも明らかとなっている^{8,9)}。残念ながら、脳循環調節機能やその脳機能への影響は複雑であり、呼吸器疾患と脳疾患との生理メカニズムは明らかにされているとは言い難い。しかしながら、これら臨床における知見は、呼吸機能の低下など呼吸システムの変容が脳の循環調節機能や脳機能に影響することを示唆しており、上述の生理学的観点からみて、2つの血中 CO₂ コントロールメカニズムの関連性を裏付けるものである。

本総説論文では、脳循環調節システムと呼吸調節システムとの連関において、脳循環調節機能の生理学的特性から直接および間接的な生理要因に分類し、この2つの生理システムの関連性を概説、また運動により変容する呼吸システムに対して脳循環機能がどのような影響を受けるのかを解説する。これらの論議は、臨床においても、COPD

患者など呼吸器疾患患者の脳疾患発症リスク増加のメカニズムを解明する手がかりになり得ると考える。

直接的要因 CO₂ 動脈血のガスを介した呼吸調節と脳血流調節機能

血中 CO₂ は、2つの生理システム (脳循環調節システム、呼吸調節システム) の重要な制御変数、メディエーターとして働く。脳の血管は、血中の酸素および二酸化炭素分圧に対してセンシティブに反応することはよく知られている。脳血流 (CBF) の指標である中大脳動脈の平均血流速度 (MCA V) は、血中 CO₂ の直接的な変化に対してセンシティブに反応し、低炭酸では、脳血管収縮を引き起こし MCA V は低下する。逆に、高炭酸では、脳血管拡張によって MCA V を増加させ、脳組織 PCO₂ の上昇を抑制することが知られている¹⁰⁾ (図1)。この脳血管の特性は、CO₂ に対する脳血管反応性 (cerebral CO₂ reactivity) と定義されており、脳循環調節機能の一つとして関連研究分野において幅広く測定・分析されている。例えば、肺高血圧症の患者に関する先行研究では、この患者の cerebral CO₂ reactivity が健常者と比較して減弱していることが報告されており¹¹⁾、脳循環調節機能においてこの脳血管の CO₂ に対する反応性は、重要な役割を担っていることが容易に理解できる。CO₂ は、血管の内腔から直接血管壁に入り、炭酸脱水素酵素により H⁺ に変換されて結果として pH が増加、pH の増加により血管壁の筋トーンが変わり血管が拡張する。また、高炭酸に反応

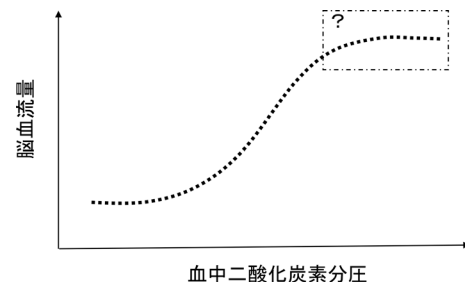


図1 脳血流は血中二酸化炭素分圧により変化する

して血管内皮では、内皮由来過分極因子(EDHF)やプロスタサイクリン(PGI₂)、プロスタグランジン E₂(PGE₂)、一酸化窒素(NO)の分泌が促進され血管の拡張が促される¹²⁾。この脳血管反応の生理的意義は、CO₂の増加により脳血流量が増えるが、これによりCO₂をワッシュアウトし、CO₂の増加を抑制するように働く。つまり、このcerebral CO₂ reactivityによる脳血流量の変化は、CO₂を介して、pHをできるだけ一定に維持するためのフィードバックシステムとして働いている。

一方、血液脳関門は、H⁺およびHCO₃⁻に対して比較的不透過性であるが、CO₂は容易に拡散するため、脳脊髄液中のCO₂の変化は、動脈のCO₂と平行して変化している。つまり、CO₂は脳脊髄液に自由に拡散し、pHに影響を与え、延髄腹野の中枢性化学受容器を介して、呼吸中枢を刺激して換気を促進する^{13,14)}。この血中CO₂の変化に対する換気の変化は、脳循環調節機能であるcerebral CO₂ reactivityと同様、換気の増加・減少により血中CO₂を変化させ、結果として脳脊髄液中のCO₂の大きな変化を抑制する。つまり、呼吸機能もCO₂を介して、pHを一定に維持するフィードバックシステムとして働いている。したがって、この呼吸反射は、中枢性化学受容器呼吸反射として測定され、呼吸機能の指標として関連分野で多く用いられている。呼吸は特に低酸素分圧にも反応し、頸動脈および大動脈小体でモニターされ呼吸中枢を刺激する末梢性化学受容器反射として、中枢性と区別されている。CO₂に対する呼吸反応は、その機能不全により、例えば、換気不全や呼吸困難による呼吸性アシドーシス、また過換気により呼吸性アルカローシスを引き起こし、生体に影響を及ぼす。しかしながら、このシステムは肺でのガス交換を介しているため、cerebral CO₂ reactivityの直接的な血管反応と比較して、CO₂制御の時間フレームは長い。さらに神経性の反応に加え、呼吸器である肺の換気特性、例えば、ガス交換効率などが大きく影響する。つまり、この2つのシステム(神経性および末梢性)が閉ループの中で、CO₂を介して、相互作用によりCO₂の恒常性を保っている(図2)。Miyamotoら¹⁵⁾は、新しい呼吸平衡線図モデルを構築し、呼吸調節システムの閉ループ条件下における換気量を決定している2つのサブシステム特性、すなわち、動脈血中のCO₂を感知して換気をドライブする制御部(I:中央制御装置)と換気量ドライブによって動脈血中のCO₂を排出する肺のガス交換特性(II:周辺装置)を表す制御対象部を同定している。

上述のように、この2つの脳循環調節機能および呼吸調節機能の生理システムは、CO₂をメディエーターとして機能しているため、お互いのシステムは密接に関連することが考えられ、実際、多

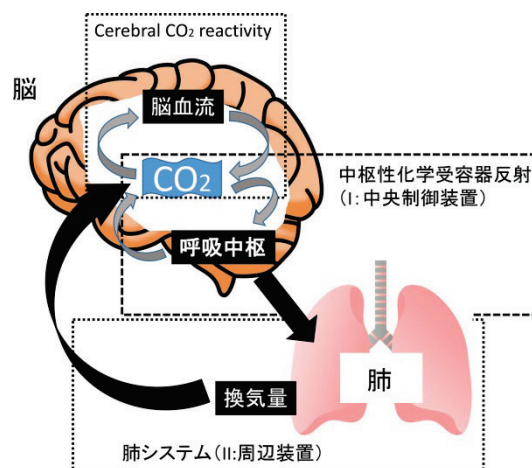


図2 CO₂を介して、
2つの制御システムが連関している

くの先行研究でこのことが示唆されている^{16~22)}。CBFの変化は、中枢性化学受容器呼吸反射における呼吸パターンの安定化において重要な役割を果たす可能性がある²²⁾。実際、CBFの増加は脳脊髄液や脳細胞外液から脳血管へのCO₂の拡散が増加し、結果として中枢性化学受容器での[H⁺]が減少、pHの低下に抑制的に作用する。Severinghausらによる初期の研究¹⁴⁾では、平地から高地に順応する際の脳脊髄液pHの調節を調査した。著者らは、脳脊髄液pHを調節するための3つのメカニズムを提案している。血液脳関門およびケモリフレックスの能動輸送に加えて、高炭酸で拡張し、低炭酸で収縮するCO₂に対する脳血管反応性も脳脊髄液のpH変動を減少させ、また第3の脳脊髄液pHの恒常性調節メカニズムとしてCO₂の変化に対する呼吸反射を挙げている。動物実験¹⁷⁾では、重度の脳虚血がCO₂に対する換気応答を鈍らせることを報告している。またヒトの研究においても、うっ血性心不全および中枢性睡眠時無呼吸を有する患者のデータから、CO₂に対する脳血管反応性の低下は、呼吸パターンの安定性に影響を与えており、高炭酸および低炭酸ガスの吸引により、換気反応のオーバーシュートおよびアンダーシュートをそれぞれ引き起こす²¹⁾。これらの先行研究の結果から、CO₂に対する脳血管反応性の変化は、中枢性化学受容器呼吸反射における換気制御において重要な役割を果たすことは明白である。

間接的要因 呼吸系疾患により影響を受ける自律神経活動、血圧、心拍出量などの脳循環調節への影響

呼吸機能の変容は、様々な生理機能に影響を与え、これらの生理機能が脳循環調節機能を修飾する。例えば、中枢性化学受容器呼吸反射の低下に

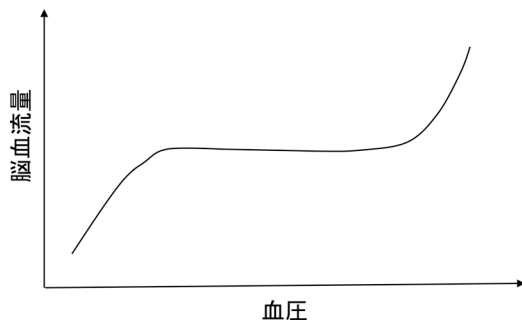


図3 脳血流は、脳自己調節機能により、一定の血圧の範囲で維持されている

より、換気調節による CO_2 の恒常性が維持されない場合、脳血流調節機能の一つである脳自己調節機能を修飾する。脳自己調節機能とは、Lassenら²³⁾にその概念が定義され、血圧が 60~150 mmHg の範囲内において、脳血流量が一定に保たれる重要な脳循環調節機能のメカニズムである。血圧の変動に対して、脳血流の恒常性を保つ機能であり、血圧依存により血管が収縮・弛緩する(図3)。初期の研究²⁴⁾では、低炭酸により脳自己調節機能が亢進し、逆に高炭酸は脳自己調節機能を低下させる。つまり、呼吸による CO_2 の恒常性は、おそらく cerebral CO_2 reactivity (二酸化炭素に対する脳血管反応性)で補償されると考えられるが、さらにこの脳自己調節機能の CO_2 に対する変化は CO_2 の恒常性に寄与するかもしれない。この脳自己調節機能の CO_2 に対する反応はよく知られているが、その生理的意義は明らかでない。この脳自己調節機能が CO_2 の恒常性に寄与するとすれば、呼吸機能の低下に伴うアシドーシス(高炭酸)では、 CO_2 の除去が優先されるため血圧上昇時により脳血流を増加させ(脳自己調節機能低下により脳血流は血圧依存)、 CO_2 を除去させている、つまり血圧依存により CO_2 の恒常性を保っているのかもしれない。一方、この呼吸機能の低下に伴う高炭酸は、cerebral CO_2 reactivity を低下させることが報告されている^{25~27)}。

呼吸機能の低下は、 CO_2 (高炭酸)²⁸⁾以外にも様々な生理要因を変容させる。例えば、呼吸機能の低下に伴い、低酸素²⁸⁾、酸化ストレス^{29,30)}、交感神経活動の亢進^{31,32)}、圧受容器反射³³⁾、内皮機能^{34,35)}および心拍出量の低下(胸腔内圧の増加に伴う静脈還流量の低下)などを引き起こす。これら、呼吸機能により影響を受ける生理要因により、また脳血管も影響を受けることが知られている。呼吸機能低下に伴う低炭酸環境では、脳への酸素供給の恒常性を保つため、脳血管は拡張することが知られている(図4)。実際、呼吸患者の安静時の CBF は増加することが報告されている^{36,37)}。先行研究では、低酸素環境が脳自己調節機能に与える影響が報告されているが、一定の見解は得ら

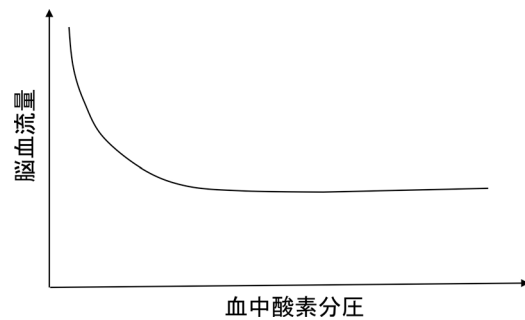


図4 脳血流は、低酸素に対して反応する

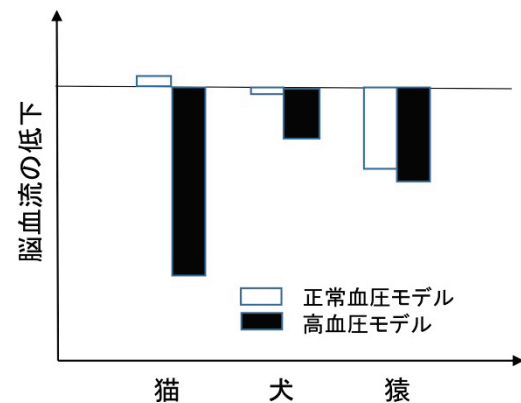


図5 高血圧モデルでは、神経刺激による脳血流の低下が顕著である(作者作図27)

れていない^{38~42)}。しかしながら、低酸素による末梢性化学受容器反射による呼吸亢進が低炭酸を引き起こし、低酸素による脳自己調節機能の低下をマスクしている可能性が報告されている⁴³⁾。したがって、低酸素環境による直接的な影響は、呼吸反射との連関が影響し、疾患期間による低酸素への呼吸反射などの適応が、脳自己調節機能への変化を決定しているかもしれない。また、低酸素環境により、cerebral CO_2 reactivity が低下することも報告されている⁴⁴⁾。もちろん、低酸素により末梢性化学受容器反射を介して、自律神経活動にも影響を与えており、脳血管への神経活動の変容も無視できない。

この交感神経活動の脳血管への影響に関しては議論の余地がある。大脳循環には交感神経線維が豊富に存在するが、交感神経活動の増加がヒトの脳血管系に及ぼす影響は末梢血管でのそれとは大きく異なる^{45~47)}。一方、高血圧において、交感神経活動の亢進が直接的に脳血管収縮を引き起こすことが確かめられた^{48,49)}。また Heistadら⁴⁸⁾は、交感神経刺激が安静時の反応が最小限であるにもかかわらず、動物高血圧モデルにおいて、CBF を減少させることを示した(図5)。

またヒトの研究では、プラazosin (α -1 アドレナリン受容体遮断薬)は正常血圧のヒトでは、CBF に影響しないが⁴⁹⁾、高血圧患者では CBF の

有意な増加が観察されており⁴⁸⁾、交感神経活動が脳血管に影響することが示唆されている。

例えば、高強度レジスタンス運動における高血圧は脳自己調節機能の範囲を優に超えてしまうが、脳血流は増加するよりむしろ低下しており、交感神経活動の大きな亢進による脳血管収縮が、脳の過灌流を防いでいると推察される。以上のことから、交感神経活動の直接的な脳血管への影響の生理学的意義は、高血圧による脳への過灌流、また血液脳関門の破壊を防ぐ重要な生理メカニズムかもしれないが、証明されたわけではなく未だ議論の余地がある⁴⁷⁾。先行研究では、交感神経活動が cerebral CO₂ reactivity^{50,51)} および脳自己調節機能^{52,53)} に影響を与えることが報告されており、交感神経活動が CBF の反応性に間接的に影響を及ぼす。Ogoh ら⁵²⁾ は、経口用量の α -1 アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、プラゾシンを用いて、交感神経活動遮断が脳自己調節機能の低下を引き起こすことを明らかにした。酸化ストレスについても脳自己調節機能に影響する可能性について報告されている⁵⁴⁾。高強度運動では、脳自己調節機能が低下するが⁵⁵⁾、Woodside ら⁵⁴⁾ は、運動前後の活性酸素を測定し、その増加と脳自己調節機能の低下とを関連づけた。しかしながら、安静時における、酸化ストレスの差異の影響については明らかでない。

脳循環における、圧受容器反射の影響もまた十分明らかにされているとは言えないが、関連するいくつかの我々の先行研究を紹介する。脳血流は、脳自己調節機能により血圧依存ではない為、圧受容器反射の役割は十分考慮されてきたとは言えない。しかしながら、実際脳血流は、急性の血圧変化に対してセンシティブに影響を受けている。したがって、いかにその変動、つまり変化した脳血流をセットポイントに戻すかが、その恒常性維持において重要である。実際、経口用量のプラゾシン投与により、急性低血圧による圧受容器反射の低下(圧受容器反射を介した末梢血管の収縮機能の低下)により血圧値の回復が遅れるが、この血圧調節機能の低下に伴い脳血流の回復も遅れる⁵²⁾。この結果から、脳循環調節において、圧受容器反射が重要な役割を担っていることが明らかである。

さらに我々は、心臓-圧受容器反射の影響を明らかにするために、glycopyrrolate 投与により迷走神経活動を遮断して、急性低血圧の影響を分析した⁵⁶⁾。心臓-圧受容器反射は迷走神経活動に依存している⁵⁷⁾。この迷走神経遮断により、急性低血圧においても、心拍数の増加は見られず、圧受容器反射を介した心拍出量増加による血圧の補正は起こらない。一方、心拍出量は CBF の調節において重要な生理要因⁵⁸⁾であり、結果として、迷

走神経遮断による圧受容器反射の低下により、CBF の調節機能が減弱することが明らかとなった。これらの結果から、圧受容器反射は直接的ではないが、体循環調節を介して、脳循環調節機能において生理学的に寄与することが示唆された。

以上、高炭酸は、脳循環調節機能により直接的な影響を与えると考えられるが、呼吸機能の低下による他の生理学的変化においても脳循環に影響を与えることが先行研究のデータからその可能性が示唆されている。しかしながら、これらの要因がどの様に相互に影響し、脳循環を決定しているのか明らかではない。脳疾患の発症は密接に呼吸機能と係わっていると考えられるが、臨床現場においてもこれら2つの生理機能の連関に関するさらなる研究が必要であろう。

運動による脳循環調節機能と呼吸調節機能の相互作用への影響

脳循環および呼吸調節機能のこの2つの生理機能の相互作用について、特に運動による影響に関して検証した研究はあまり見られない。我々は、運動中の脳循環調節機能の観点から2つのシステムの関連性について調査した。

我々は、呼吸調節システムを Miyamoto ら¹⁵⁾の呼吸平衡線図モデルを用いて、呼吸調節システムの閉ループ条件下における換気量を決定している2つのサブシステムの特長、すなわち、動脈血中の CO₂ を感知して換気をドライブする制御部(I: 中央制御装置)と肺のガス交換特性(II: 周辺装置)を表す制御対象部が運動によりどの様に变化し、脳循環調節機能に影響するのかを調査した³⁾(図6)。運動条件下では、中央コントローラ(I)のゲインは影響を受けないが、特に高炭酸条件での肺換気のサブシステム(II)のゲインが減少した。一方、脳血管の CO₂ に対する反応性が高炭酸条件でそのゲインが増加していた。つまり、これらの知見は、換気を抑制する中枢性化学受容器呼吸反射システムが減弱しているにもかかわらず、脳血管反応性の上昇が、運動中の脳内の CO₂ ホームオスタシスを維持するのに役立つ可能性があることを示唆している³⁾。運動中の全身と大脳の CO₂ 制御機構との相互作用は未知のままであるが、Peebles ら²⁰⁾は、高炭酸ガスに対する脳の CO₂ 反応性が換気変化の増加と反比例することを明らかにした。つまり、この結果から脳血管の CO₂ 反応性の低下が中枢への CO₂ 流出を減らし、換気刺激をより大きくすることを示唆した。一方、我々の先行研究においては、運動中に中央コントローラ(I)のゲインは変化していないことから、この研究の結果は、Peebles らの知見をサポートするものとは言えない。

さらに我々は、安静時と運動時の CO₂ 負荷に対

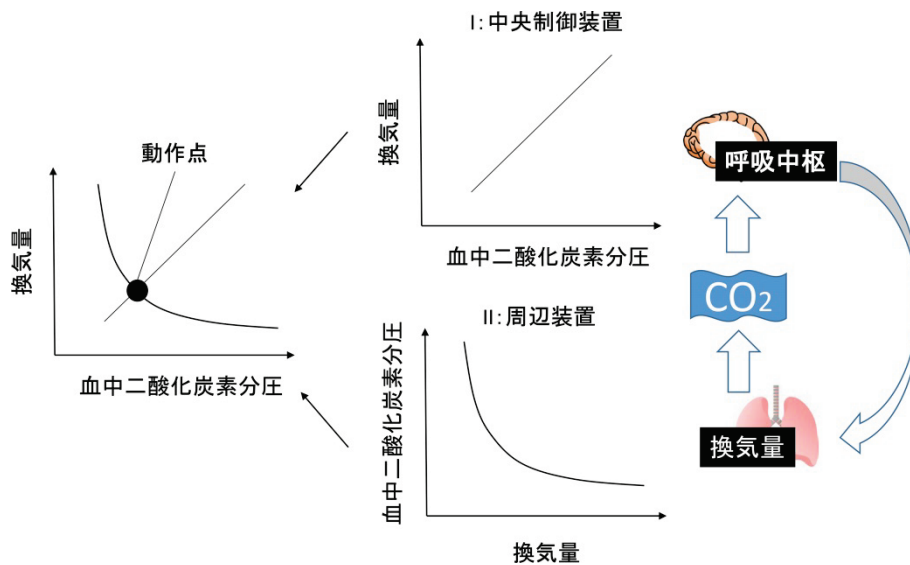


図6 呼吸調節システムの平衡線図モデル³³⁾

する呼吸応答と脳循環動態の変化の関係性についても調査した²⁾。安静時、高炭酸に対する脳血流の増加は、換気応答よりも速く反応する。一方、運動により換気応答は減弱したが、脳血流のCO₂に対する反応は増強していた。これらの知見は、動的脳血流調節が、中枢性化学受容器を介した呼吸制御と密接に関連していることを示唆している²⁾。これらの知見は、運動を含め環境刺激による呼吸機能の変容に対して、脳循環調節機能が補償的に働き、CO₂のホメオスタシスを維持していることのエビデンスを提示している。しかしながら、この相互作用の生理メカニズムは明らかではなく、さらに他の生理的变化も間接的に複雑に関連してこの相互作用に影響すると考えられ、この現象のメカニズム解明には新たに多くの研究結果が待たれる。

医学的観点

慢性閉塞性肺疾患(COPD)など呼吸系疾患は、脳血管疾患および虚血性脳卒中および認知症などの脳機能障害の重症度に比例して、それらのリスクを増加させる。脳血流(CBF)の調節はこの現象の鍵となる因子であるが、脳血管疾患に関するCOPD病因の生理学的機序は未だ確立されていない。COPDを含め慢性肺疾患、心不全、および睡眠時無呼吸などに伴う呼吸反射の低下では、実際に脳血流調節機能が減弱しており、脳疾患のリスクの増加は明らかである。

例えば、COPDの発症率および罹患率は上昇しており、また疫学調査からCOPDは心血管疾患と関連していることが示唆されている。COPDが複数の合併疾患を有することを考慮すると、COPDが脳卒中の独立した危険因子であるのか、それとも相互作用によるものなのかを同定するのは困

難である。現在のデータは、COPDが出血性脳卒中中のリスクを増加させる可能性があることを示している。一方、脳卒中を合併するCOPD患者は、肺および肺外合併症のリスクを有する。COPDとの合併症は、その重篤度および予後に実質的に影響する可能性があるため、特定の合併疾患とCOPDとの間の関連性を検討する研究が急務である。脳卒中は、罹患率および死亡率の有意なリスクを有し、死亡および重度の障害の最も一般的な原因の1つである。脳卒中はまた、咳および/または呼吸筋の衰弱に起因する肺機能障害に寄与し、肺炎の傾向を増加させる。したがって、COPDにおける脳卒中は加速し、死亡リスクをさらに増加させる可能性がある。先行研究のプール分析により、COPD患者は非COPD被験者と比較して、脳卒中発症のリスクが30%も増加することが明らかとなった。COPDと脳卒中との関連性をさらに明確にするために、より多くの研究が必要であり、COPDの管理と予防療法の使用は、脳卒中リスクを低下させるために不可欠である。さらに、これらの効果の根底にあるメカニズムを同定するために、我々は様々な自律機能に関連する生理学的調節機構のさらなる詳細な調査を行うべきである。

文献

- 1) Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev* 2003; 83: 1183-221.
- 2) Ogoh S, Ainslie PN, Miyamoto T: Onset responses of ventilation and cerebral blood flow to hypercapnia in humans: rest and exercise. *J Appl Physiol* 2009; 106: 880-6.
- 3) Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, et al: Interaction between the ventilatory and cerebrovascular

- responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol* 2008; 586: 4327–38.
- 4) Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al: Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631–9.
 - 5) Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, et al: Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig* 2016; 54: 387–96.
 - 6) Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, et al: Chronic obstructive pulmonary disease and stroke. *COPD* 2018; 1–9.
 - 7) Kim YR, Hwang IC, Lee YJ, et al: Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73: e177.
 - 8) Dodd JW, Getov SV, Jones PW: Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 913–22.
 - 9) Schou L, Østergaard B, Rasmussen LS, et al: Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Respir Med* 2012; 106: 1071–81.
 - 10) Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, et al: Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure—a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 368–72.
 - 11) Treptow E, Oliveira MF, Soares A, et al: Cerebral microvascular blood flow and CO₂ reactivity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Physiol Neurobiol* 2016; 233: 60–5.
 - 12) Andresen J, Shafi NI, Bryan RM Jr: Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 318–27.
 - 13) Severinghaus JW, Carcelen A: Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. *J Appl Physiol* 1964; 19: 319–21.
 - 14) Severinghaus JW, Mitchell RA, Richardson BW, et al: Respiratory control at high altitude suggesting active transport regulation of CSF pH. *J Appl Physiol* 1963; 18: 1155–66.
 - 15) Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, et al: Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol* 2004; 93: 340–6.
 - 16) Ainslie PN, Murrell C, Peebles K, et al: Early morning impairment in cerebral autoregulation and cerebrovascular CO₂ reactivity in healthy humans: relation to endothelial function. *Exp Physiol* 2007; 92: 769–77.
 - 17) Chapman RW, Santiago TV, Edelman NH: Effects of graded reduction of brain blood flow on chemical control of breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 47: 1289–94.
 - 18) Chapman RW, Santiago TV, Edelman NH: Effects of graded reduction of brain blood flow on ventilation in unanesthetized goats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 47: 104–11.
 - 19) Dempsey JA: Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* 2005; 90: 13–24.
 - 20) Peebles K, Celi L, McGrattan K, et al: Human cerebrovascular and ventilatory CO₂ reactivity to end-tidal, arterial and internal jugular vein PCO₂. *J Physiol* 2007; 584: 347–57.
 - 21) Xie A, Skatrud JB, Khayat R, et al: Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 371–8.
 - 22) Xie A, Skatrud JB, Morgan B, et al: Influence of cerebrovascular function on the hypercapnic ventilatory response in healthy humans. *J Physiol* 2006; 577: 319–29.
 - 23) Lassen NA: Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 1964; 15 (suppl): 201–4.
 - 24) Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al: Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45–52.
 - 25) Bernardi L, Casucci G, Haider T, et al: Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking. *Eur Respir J* 2008; 32: 1458–65.
 - 26) Clivati A, Ciofetti M, Cavestri R, et al: Cerebral vascular responsiveness in chronic hypercapnia. *Chest* 1992; 102: 135–8.
 - 27) Hartmann SE, Pialoux V, Leigh R, et al: Decreased cerebrovascular response to CO₂ in postmenopausal females with COPD: role of oxidative stress. *Eur Respir J* 2012; 40: 1354–61.
 - 28) Beaudin AE, Hartmann SE, Pun M, et al: Human cerebral blood flow control during hypoxia: focus on chronic pulmonary obstructive disease and obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2017; 123: 1350–61.
 - 29) Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, et al: COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1039–50.
 - 30) Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al: Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055–60.

- 31) Andreas S, Haarmann H, Klarner S, et al: Increased sympathetic nerve activity in COPD is associated with morbidity and mortality. *Lung* 2014; 192: 235-41.
- 32) Heindl S, Lehnert M, Criée CP, et al: Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 597-601.
- 33) Patakas D, Louridas G, Kakavelas E, et al: Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1982; 37: 292-5.
- 34) Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al: Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1200-7.
- 35) Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al: Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306-11.
- 36) Albayrak R, Fidan F, Unlu M, et al: Extracranial carotid Doppler ultrasound evaluation of cerebral blood flow volume in COPD patients. *Respir Med* 2006; 100: 1826-33.
- 37) Patterson JL Jr, Heyman A, Duke TW: Cerebral circulation and metabolism in chronic pulmonary emphysema, with observations on the effects of inhalation of oxygen. *Am J Med* 1952; 12: 382-7.
- 38) Ainslie PN, Barach A, Murrell C, et al: Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H976-83.
- 39) Ainslie PN, Hamlin M, Hellemans J, et al: Cerebral hypoperfusion during hypoxic exercise following two different hypoxic exposures: independence from changes in dynamic autoregulation and reactivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R1613-22.
- 40) Ainslie PN, Ogoh S, Burgess K, et al: Differential effects of acute hypoxia and high altitude on cerebral blood flow velocity and dynamic cerebral autoregulation: alterations with hyperoxia. *J Appl Physiol* 2008; 104: 490-8.
- 41) Ogoh S: Cerebral blood flow regulation during hypoxia. *Exp Physiol* 2015; 100: 109-10.
- 42) Ogoh S, Nakata H, Miyamoto T, et al: Dynamic cerebral autoregulation during cognitive task: effect of hypoxia. *J Appl Physiol* 2018; 124: 1413-9.
- 43) Ogoh S, Nakahara H, Ainslie PN, et al: The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia. *J Appl Physiol* 2010; 108: 538-43.
- 44) Ogoh S, Nakahara H, Ueda S, et al: Effects of acute hypoxia on cerebrovascular responses to carbon dioxide. *Exp Physiol* 2014; 99: 849-58.
- 45) Alm A, Bill A: The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on retinal oxygen tension and on uveal, retinal and cerebral blood flow in cats. *Acta Physiol Scand* 1973; 88: 84-94.
- 46) Harper AM, Deshmukh VD, Rowan JO, et al: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch Neurol* 1972; 27: 1-6.
- 47) Ogoh S: Comments on Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. *Autonomic nervous system influences dynamic cerebral blood flow. J Appl Physiol* 2008; 105: 1370.
- 48) Heistad DD, Marcus ML, Gross PM: Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol* 1978; 235: H544-52.
- 49) Patel S, Huang DL, Sagher O: Sympathetic mechanisms in cerebral blood flow alterations induced by spinal cord stimulation. *J Neurosurg* 2003; 99: 754-61.
- 50) D'Alecy LG, Rose CJ, Sellers SA: Sympathetic modulation of hypercapnic cerebral vasodilation in dogs. *Circ Res* 1979; 45: 771-85.
- 51) Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, et al: Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36: 383-8.
- 52) Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, et al: Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke* 2008; 39: 1979-87.
- 53) Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, et al: Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1814-20.
- 54) Woodside JD, Gutowski M, Fall L, et al: Systemic oxidative-nitrosative-inflammatory stress during acute exercise in hypoxia; implications for microvascular oxygenation and aerobic capacity. *Exp Physiol* 2014; 99: 1648-62.
- 55) Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, et al: Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1461-7.
- 56) Ogoh S, Tzeng YC, Lucas SJ, et al: Influence of baroreflex-mediated tachycardia on the regulation

-
- of dynamic cerebral perfusion during acute hypotension in humans. *J Physiol* 2010; 588: 365-71.
- 57) Ogoh S, Fisher JP, Dawson EA, et al: Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *J Physiol* 2005; 566: 599-611.
- 58) Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, et al: The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol* 2005; 569: 697-704.

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

2. 運動と呼吸調節

宮本 忠吉*

はじめに

生体には低酸素、高炭酸、pHの低下を感知する化学受容器(センサー)が用意されている。呼吸中枢は生体内のこれらのセンサーから得られる信号を検知することによって中枢から呼吸のドライブ(神経ドライブ→呼吸筋活動→換気量)を変えて血液ガスの恒常性を保つよう作動する。この働きを負帰還(ネガティブフィードバック)による呼吸の化学調節と呼ぶ。運動時の換気亢進反応の機序には化学受容器反射だけでなく、中枢からの直接の神経ドライブや、複数の末梢にある受容器からのシグナル情報など多入力系の関与していることがこれまで数多くの研究者によって明らかにされてきたが、その主たるメカニズムを同定するまでには至っていない。また、運動開始直後には、運動の代謝レベルに見合う換気量の増大が、時間遅れなく、ほぼ同時に生じるため、動脈血二酸化炭素分圧は安静値からほとんど変化しないことも知られている。この運動時の代謝変化と換気増大の正確なマッチングがいかんして達成されているか、その呼吸調節機序の解明は、ここ100年来の運動生理学の一大トピックスでもある。

本稿では、運動時の呼吸調節を統合的に理解するための実験モデルおよび解析手法を紹介し、化学反射系による換気決定機構を解析的に求める研究手法(平衡線図解析法)を用いて、運動時の換気亢進やトレーニングによる呼吸抑制および心不全患者の呼吸異常を読み解く方法について概説する。

呼吸化学調節負帰還システムの開ループ特性

A. 呼吸化学調節系のブロック線図

呼吸のもっとも重要な働きは、細胞の代謝に必要な酸素を体内に取り込むことに加え、その終末産物である炭酸ガスを排泄することによって体液の酸性度を保つことにある。その機能を担っている負帰還制御のシステムである呼吸化学調節系は、動脈血中の O_2 、 CO_2 、pHを化学受容器セ

ンサーで感知して換気を増減させる Controller(制御部)と換気により O_2 および CO_2 を変化させる Plant(制御対象部)から構成される^{1~4)}。この制御系におけるサブシステムの入出力関係は図1に示す閉ループで表すことができる。制御部である Controller システムは、①呼吸中枢、②中枢および末梢化学受容器(CO_2 、pH、 O_2 センサー)、③神経系、呼吸筋(横隔膜筋、肋間筋等)などから構成される。制御対象部である Plant システムは、肺胞や死腔、気道を含む肺胸部系、肺毛細管血流からなるガス交換器である。

B. 閉ループと開ループ

負帰還制御のシステムである呼吸化学調節系においては、動脈血二酸化炭素分圧(P_{aCO_2})の上昇や、動脈血酸素分圧(P_{aO_2})の低下が生じると反射的に換気量(\dot{V}_E)が増加し、 P_{aCO_2} や P_{aO_2} が正常に戻る。逆に、 P_{aCO_2} が低下すると反射的に \dot{V}_E が抑制され、血液ガスレベルが一定に保たれるなどの変化が直ちに生じる。このような状態(閉ループ状態)では入力と出力を分離することはできない。動物実験では閉じたループを物理的に開いて負帰還制御機構の詳細を明らかにすることが可能であるが、ヒトではそのループを物理的に開くことはできない。しかし、吸気ガスや換気量を人為的に変えることにより実質的にループを開き、呼吸化学調節系の換気決定機構の探究は可能である^{5,6)}。そこで、負帰還制御系(閉ループ: closed loop)である呼吸調節系を開ループ(open loop)の状態にし、制御部と制御対象部の二つの要素に単純化した後、入出力関係を同定する方法論を次に示す。

C. 呼吸化学調節負帰還システムにおけるサブシステムの定量解析法

1. Controller システム特性の定量化

呼吸化学調節系の Controller 特性は、 P_{aCO_2} を入力として \dot{V}_E を出力とする P_{aCO_2} - \dot{V}_E 関係で表され、直線関係($\dot{V}_E = S \times (P_{aCO_2} - B)$)で近似できる(図2A: Controller)。その傾き(S)は中枢化学感受性の指標としてよく知られている。実験的には、バッグ内の CO_2 ガスを再呼吸させて換気反応を測定

*森ノ宮医療大学大学院 保健医療学研究科

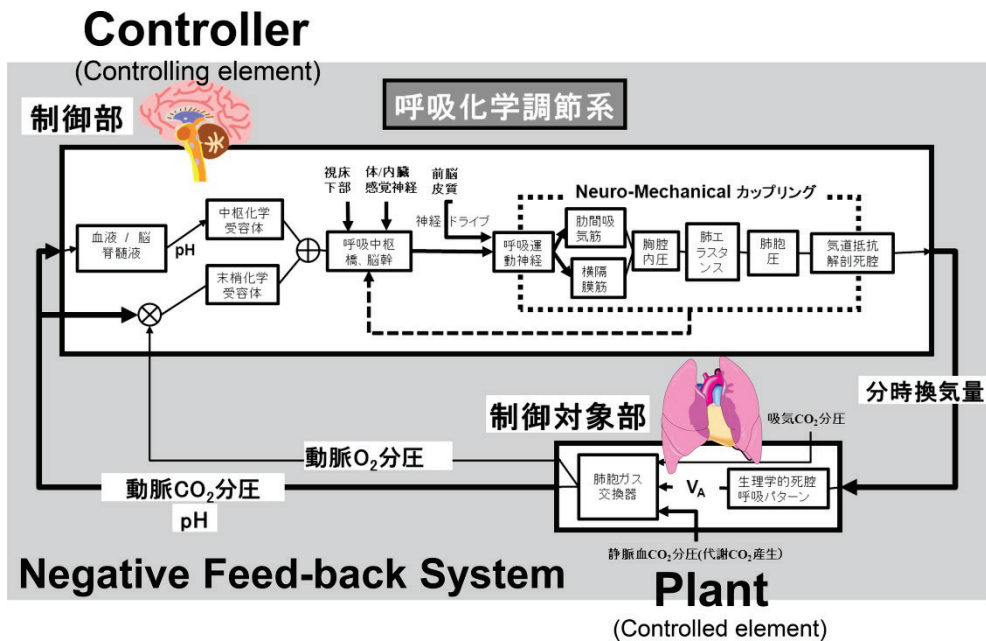


図1 呼吸化学調節系および動脈圧受容器反射系のブロックダイアグラム

負帰還システムから成る呼吸化学調節系や動脈圧受容器反射系は Controller と Plant の直列接続で表される。呼吸化学調節系の制御部である Controller システムは、①呼吸中枢、②中枢および末梢化学受容器 (CO₂, pH、O₂ センサー)、③関係する神経系、呼吸筋 (横膈膜筋、肋間筋等) などから構成される。制御対象部である Plant システムは、肺胞や死腔、気道を含む肺胸郭系、肺毛細管血流からなるガス交換器である。①呼吸中枢は換気運動を制御する神経系として機能的に定義されたものであり、解剖学的には延髄内の広い領域をしめる。呼吸運動の周期性は脳幹 (橋と延髄) にある呼吸中枢によって維持されている。②中枢化学受容器は CO₂ と pH の受容器であり、一部は頸動脈小体にもあるが、椎骨動脈の合流する脳底動脈 (延髄の栄養を賄う) の入り口のところ (延髄の延髄腹外側野) に散在している。末梢化学受容器は O₂ の受容器として、内頸動脈と外頸動脈の分岐部に頸動脈小体があり、舌咽神経 (洞神経側枝) を介して呼吸中枢のある延髄の孤束核に求心性情報を送る。③呼吸筋 (横膈膜、肋間筋) を支配する神経として、横膈膜は頸髄 (C3 ~ C5) から出た横膈神経により支配され、肋間筋は胸髄 (Th1 ~ Th11) から出た肋間神経に支配される。換気運動は主に、横膈膜の収縮・弛緩によって営まれる。横膈膜は胸髄の下方に位置するが、横膈膜を司る神経 (横膈神経) の細胞体は頸髄 (C3 ~ C5) にある。横膈膜のリズム性活動は、延髄の疑核にある吸気性ニューロンによって制御される (文献 4 より引用改変)。

する CO₂ rebreathing 法や、一方向弁を用いた開ループ状態において、吸入気ガス濃度を段階的に変え、入力 PaCO₂ を段階的に変化させる CO₂ 定常負荷法などが知られている^{7,8)}。図 2A は CO₂ 定常負荷法を用いた、CO₂ 吸入時の換気諸量の時系列データの定常値を用いて直線近似した Controller のシステム特性曲線を示している。

2. Plant システム特性の定量化

呼吸化学調節系の Plant 特性 (制御対象部) は、 \dot{V}_E を入力として PaCO₂ を出力とする \dot{V}_E -PaCO₂ 関係で表され、双曲線関係 ($PaCO_2 = A/\dot{V}_E + C$) で近似できる (図 2B: Plant)。実測にあたっては、コンピュータ画面上に予め表示された呼吸パターン曲線に自らの呼吸曲線を合わせて、意識的に低換気または過換気を行う方法論を用いる (ビジュアルフィードバック法)^{6,9-12)}。

D. 呼吸化学調節負帰還システムの換気決定機構の定量評価 (平衡線図解析法)

各々の負帰還制御システムにおけるサブシステムの定量特性は、軸が共通であるため、一つのグラフ上に表すことができる (図 2C: 平衡線図)。グラフ上の両サブシステムの交点、すなわち Controller と Plant の両特性曲線の交点は負帰還システムの動作点 (平衡点) を示し、理論上、その点は生理的定常状態で観測される PaCO₂ や \dot{V}_E (図 2C の破線矢印) と一致する^{3,5,6)}。このように解析的に制御部と制御対象部の特性曲線の交点を求め、負帰還制御系の動作点を同定する方法は、制御工学の分野では平衡線図解析法と呼ばれる。この解析的アプローチを用いれば、様々な生理的、病理的状态において現れる呼吸反応が、制御部、制御対象部のいずれのシステムのいかなる変化 (異常) によるものであるかを定量性をもって解析的に精度よく推定することが可能となり、安静

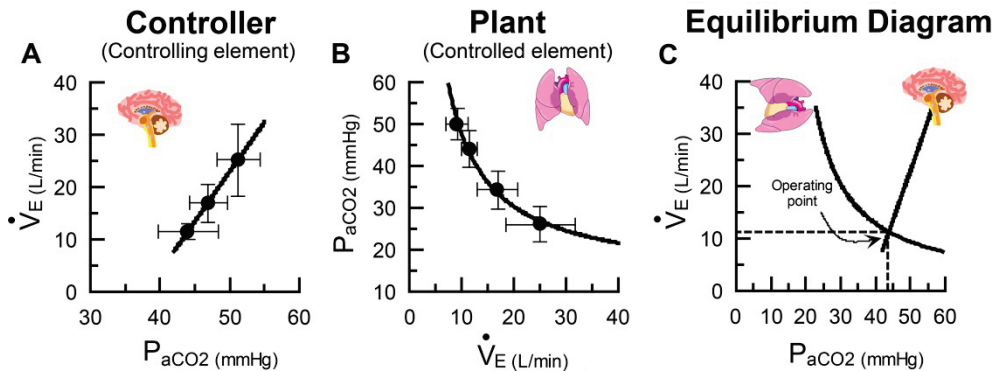


図2 呼吸化学調節系の Controller および Plant サブシステムの入出力関係、および平衡線図解析を用いた負帰還システムの動作点決定機構の定量評価法

A: 呼吸化学調節系の Controller 特性は、動脈 CO₂ 分圧 (PaCO₂) を入力として分時換気量 (\dot{V}_E) を出力とする PaCO₂- \dot{V}_E 関係で表され、その入出力関係は直線近似できる ($\dot{V}_E = S \cdot (PaCO_2 - B)$)。 **B:** Plant のシステム特性は、 \dot{V}_E を入力として PaCO₂ を出力とする \dot{V}_E -PaCO₂ 関係で表され、その入出力関係は双曲線近似できる ($PaCO_2 = A/\dot{V}_E + C$)。 **C:** 各々のサブシステムの定量特性は、軸 (PaCO₂ および \dot{V}_E) が共通であるため、平衡線図とよばれる一つのグラフ上に表すことができる。グラフ上の両サブシステムの交点、すなわち Controller と Plant の交点は負帰還システムの平衡点 (動作点) を示し、理論上、その点は生理的定常状態で観測される PaCO₂ や \dot{V}_E 値 (破線矢印) と一致する (文献 6 より引用改変)。

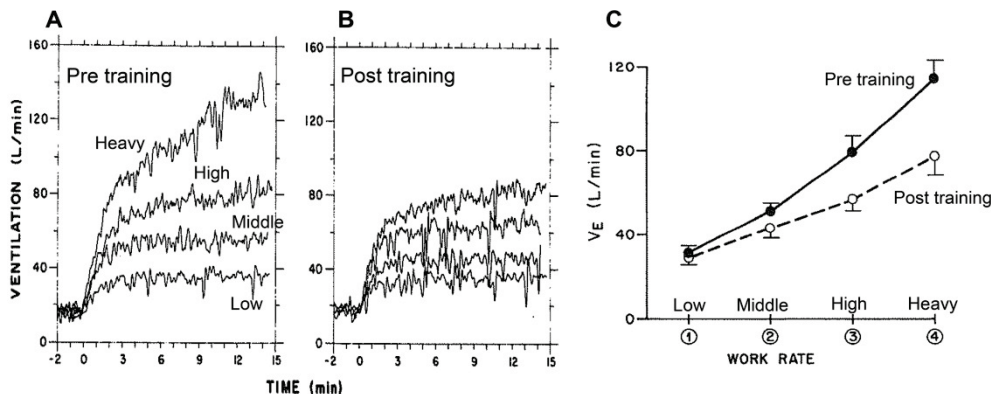


図3 4段階強度レベル運動時の換気反応のタイムコースに及ぼす8週間持久的トレーニングの効果

A: 1例のトレーニング前の breath by breath 換気反応。 **B:** 同一対象者のトレーニング後のデータ。高強度運動時において、特に顕著な呼吸抑制反応が認められた。 **C:** 運動後の同一仕事量に対する10名の対象者の各強度運動時の換気反応におけるトレーニング前後の比較 (文献 14 より引用改変)。

時や運動時の呼吸調節の機構だけでなく、呼吸異常を呈する疾患の病態生理機構の理解にも役立つ¹⁰⁻¹²⁾。

運動時の呼吸調節に関するシステムの理解

ステップ負荷運動時の換気反応は運動強度に依存して亢進すること、また定常に至る時間も強度に依存して延長することが知られている¹³⁾。図3Aのように、非常に強い強度の運動を実施すると、換気亢進反応は定常には至らず、運動をやめるまで増加し続ける現象が認められる。しかし、持久性トレーニングを継続すると、トレーニング前と比較して換気亢進反応の抑制効果が認められ、高強度運動時ほどその効果は強く認められることが先行研究で明らかにされている¹⁴⁾ (図3B、

C)。このトレーニングによって生じる運動時換気亢進反応抑制の機序には、これまで、神経・体液性因子、代謝性因子等から説明が加えられてきたが、その主たる因子や、各因子の換気抑制に関わる寄与度等は未だ明らかにされていない。そこで、我々は、横断的および縦断的研究を実施し、上述のシステム解析法を用いて、トレーニングによる換気抑制の呼吸調節機序について検討した。

図4は、非鍛錬者と鍛錬者(サイクリスト)の Controller (上段)、Plant (中段) および平衡線図 (下段) を、安静 (○) および低中強度の運動時 (●) で比較した結果である。矢印は安静時と運動時の呼吸動作点 (通常の観測値) の値を示している。安静時の換気量には両群間で差が認められないが、鍛錬者の運動時には非鍛錬者よりも明らかに換気亢

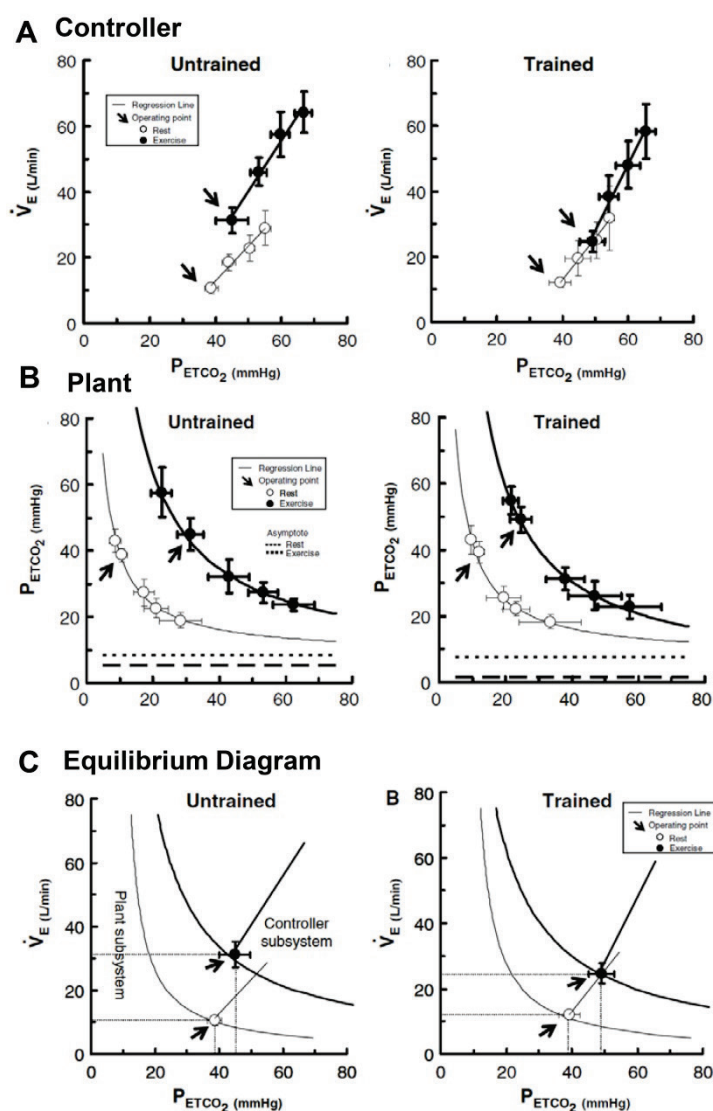


図4 アスリートの運動時換気抑制メカニズムの定量評価(横断的研究)

A: Controller システム (直線近似: $\dot{V}_E = S \cdot (P_{ETCO_2} - B)$) は、運動強度に依存して上方へとシフト (リセット) する。**B:** 運動によって Plant システム特性 (双曲線近似: $P_{ETCO_2} = A/\dot{V}_E + C$) は右上方へとシフトする。実験では動脈 CO_2 分圧 (P_{aCO_2}) の代わりに呼気終末 CO_2 分圧 (P_{ETCO_2}) を用いた。**C:** 平衡線図上に示された両サブシステムの交点 (動作点) は運動に伴って上方へとシフトする。運動時の換気量増加 (矢印: 動作点のシフト) は、呼吸化学調節系の中核 Controller および末梢 Plant システム特性の傾き (ゲイン) の大きさやシフトの仕方によって相互作用的に決定される。アスリートの換気抑制は、主に制御部 (Controller) の開ループ特性が長期トレーニングによって適応変化する結果、生じる反応であることが判明した (文献 10 より引用改変)。

進反応の抑制が生じていることがわかる。Controller 特性曲線 (制御部) について両群間比較を行ったところ (図 4A 左図上段)、非鍛錬者は安静から運動にかけて、システム特性が上方へとリセットされるのに対して、鍛錬者ではそのような変化が認められない。一方、Plant 特性曲線 (制御対象部) の変化については、両群ともに運動時の代謝量増大 (二酸化炭素産生量の増加) に伴い右上方へのシフトが生じるが、その変化の仕方については、両群間で差が認められないことがわかつ

た (図 4B)。平衡線図解析の結果 (図 4C)、鍛錬者における運動時の換気抑制 (図 4 平衡線図の矢印で示す動作点の差異) をもたらす主たる機構は制御部に内在していることが判明した¹⁰⁾。

我々はさらに、縦断的研究を実施し、同一被験者を対象に、3 ヶ月間のインターバルトレーニング前後での Controller 特性および Plant 特性の変化を調べ、平衡線図解析を用いて、各運動強度における呼吸動作点決定機構の比較検討を行った (図 5)。図 5A は Controller システム特性について、

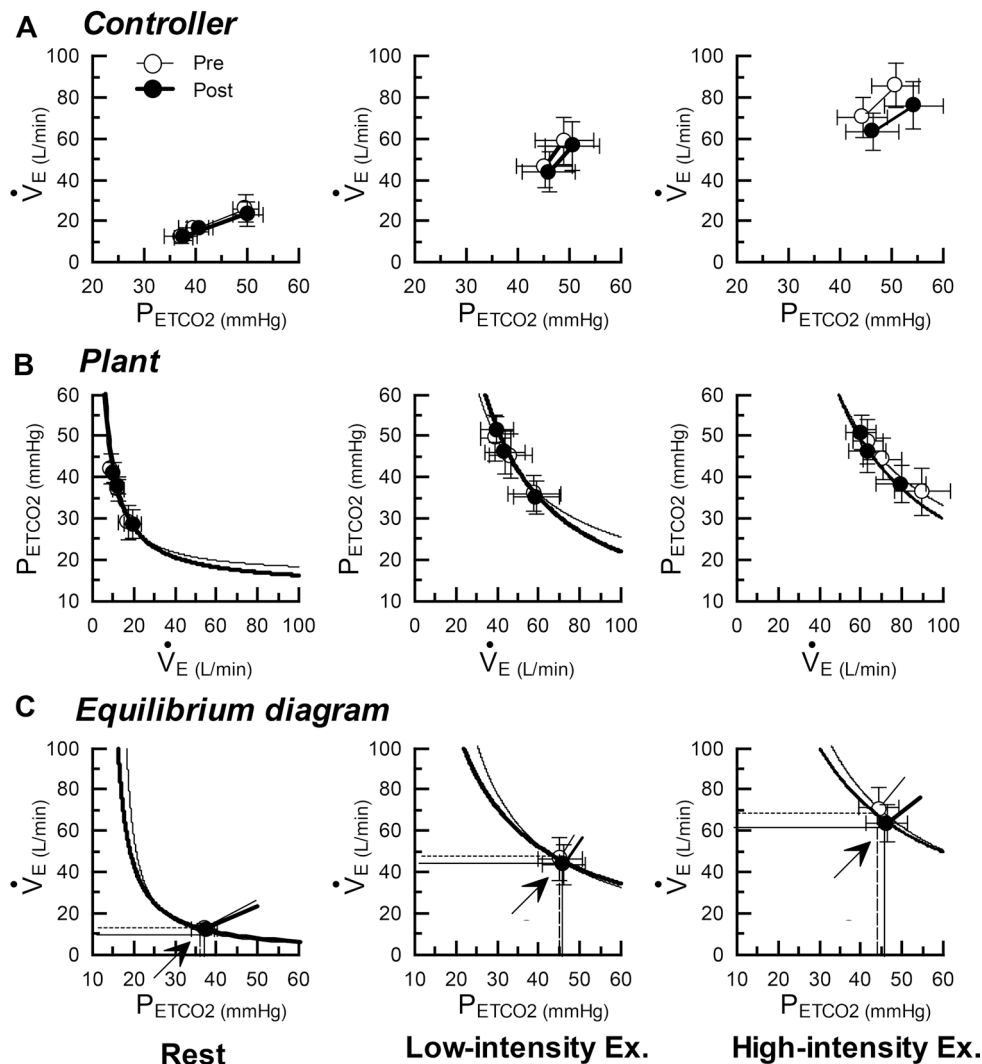


図5 長期トレーニングによる運動時換気抑制メカニズムの定量評価(縦断的研究)

A: 安静時及び運動時(低強度、高強度)の Controller 特性の変化。B: 安静時及び運動時(低強度、高強度)の Plant 特性の変化。C: 平衡線図解析。トレーニングによる高強度運動時の換気抑制は、主に制御部(Controller)の開ループ特性が長期トレーニングによって適応変化する結果、生じる反応であることが判明した(未発表データ)。

安静時(左図)、低中強度(中央図)および高強度運動時(右図)で、トレーニング前後の比較検討を行ったものである。先行研究と同じく、トレーニング後には、高強度運動時の換気抑制が生じていることがわかる。トレーニングの有無にかかわらず運動時には強度に依存して Controller 特性曲線(制御部)が上方へとリセットされるが、トレーニング後では、その上方へのリセットが抑制され換気ドライブの抑制に関わっていることが判明した(図5A)。一方、Plant 特性曲線(制御対象部)もまた、トレーニングの有無に関係なく運動強度(二酸化炭素産生量の増加)に依存して右上方へのシフトが生じ、その変化の仕方については、制御部のようなトレーニング前後での大きな差は認められなかった。しかし、過換気領域における

呼気終末二酸化炭素分圧(P_{ETCO_2})はトレーニングによって低下する傾向が認められ、特に高強度運動での過換気領域での CO_2 排出能にトレーニング効果が現れることも判明した(図5B)。このように、縦断的研究を実施した結果、トレーニングの継続によって、特に高強度運動時における制御部と制御対象部の両サブシステム特性に適応変化が生じていることが明らかとなった。平衡線図解析を行った結果、高強度運動時に観測される換気抑制(図5C 平衡線図の矢印で示す動作点の差異)の主たる機序は制御部内の適応機構が強く関わっていることが、本解析的アプローチの結果判明した¹¹⁾。今後、トレーニングに伴う運動時換気抑制(運動時の動作点の下方シフト)の主たる中枢制御機構についてさらに検証を進めること

で、その適応メカニズムに関する詳細が明らかになると考えられる。

小動物を用いた運動時呼吸調節機序解明に向けた実験的アプローチ

慢性心不全は、各種心疾患の終末像できわめて予後不良な病態である。その病態において、しばしば観察される浅速呼吸および周期性呼吸(図6A、B)などの呼吸異常の所見^{15,16)}は、Quality of Life (QOL)を著しく損ねる主な症状であると同時に、生命予後を規定する独立因子としても注目されている^{17,18)}。また、健常者と同じ運動時の代謝量(VCO₂)であっても慢性心不全患者では換気量の過剰亢進(VE/VCO₂ slopeの増加)が生じること、さらに、これらの症状は、心不全の重症度に依存することも近年の研究で明らかにされつつある^{19,20)}(図6C)。その背景には、病態に潜在している、呼吸化学調節負帰還システムの異常が、運動ストレスによって顕在化することが原因であると考えられるが、その詳細は明らかではない。

そこで、我々は、小動物を対象に、ヒトと同様の吸調節機序の検証が可能な実験モデルの開発に取り組み、近年、プログラム通電刺激による運

動負荷刺激とシステム定量解析を用いて、運動時換気決定機構の定量評価ができる実験システムの開発に成功した²¹⁾(図7)。図8は正常ラットに対して、αクロラロースおよびウレタンを腹腔内投与し麻酔下で行った実験結果である。自発呼吸下にて一方向弁付きマスクを装着し、呼気ガス分析装置を用いて breath by breath 法による呼吸代謝諸量の連続測定を行った。呼吸化学調節系の制御部である Controller 特性の定量化には(A)CO₂負荷を用いて、また制御対象部である Plant 特性の定量化には(B)人工呼吸器を用いた。両側坐骨神経遠心路に bipolar 電極を装着し、電圧を段階的に増加(刺激周波数は固定)させるプログラム刺激を用いて運動を模擬した。運動負荷様式は、一定負荷法(低強度、高強度)を施行した。Controller および Plant 特性は、ヒトと同様に、直線(VE = S × (Paco₂ - B) および双曲線 (Paco₂ = A/VE) 近似式で同定した。平衡線図から動作点を解析的に求め、運動時の動作点(VE 値)決定機構の定量評価を行った。その結果、通電刺激によって、運動時の Controller (制御部)特性は強度依存で上方へとシフトし(図8A)、Plant (制御対象部)特性は代謝量の増加を反映し強度依存で右方へとシフトす

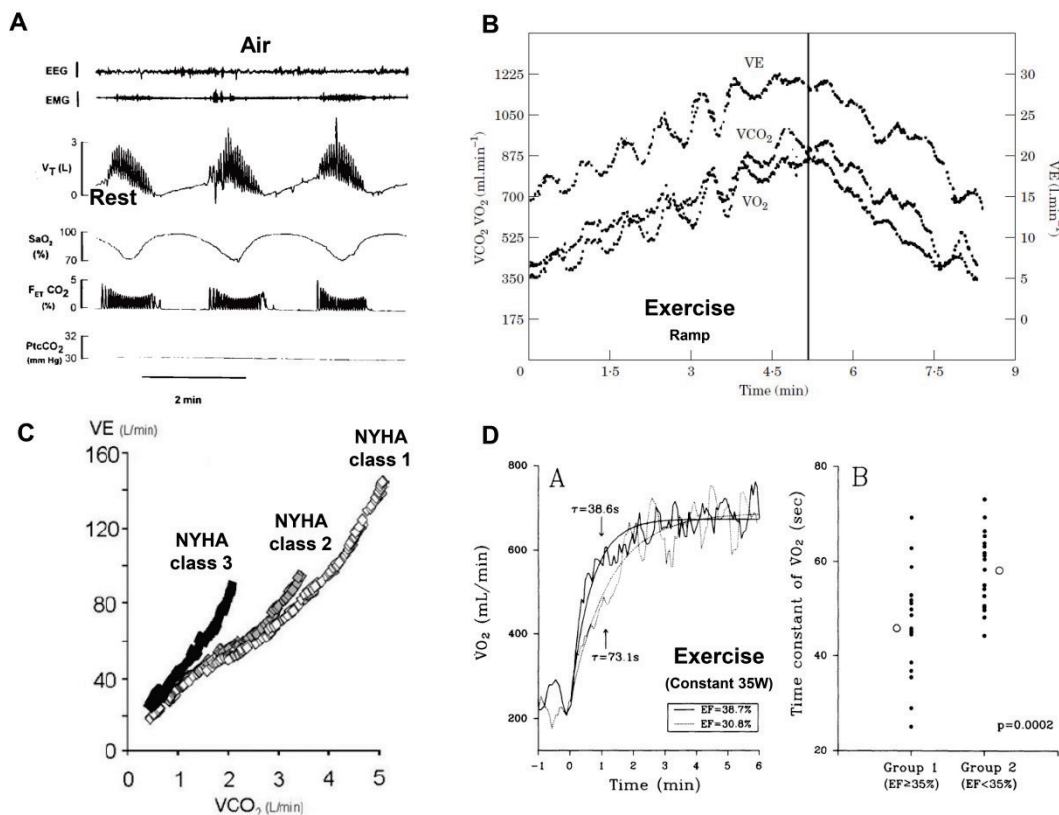


図6 心疾患患者における安静及び運動時の呼吸異常

A: 心不全患者の安静時の周期性呼吸。B: 心不全患者の運動時の周期性呼吸。C: 心不全の重症度に応じた運動時の過剰な換気亢進反応(VE/VCO₂ slopeの増加)。D: 心筋梗塞患者における運動開始時のVO₂ kinetics。(文献15、16、19、20、24より改変引用)

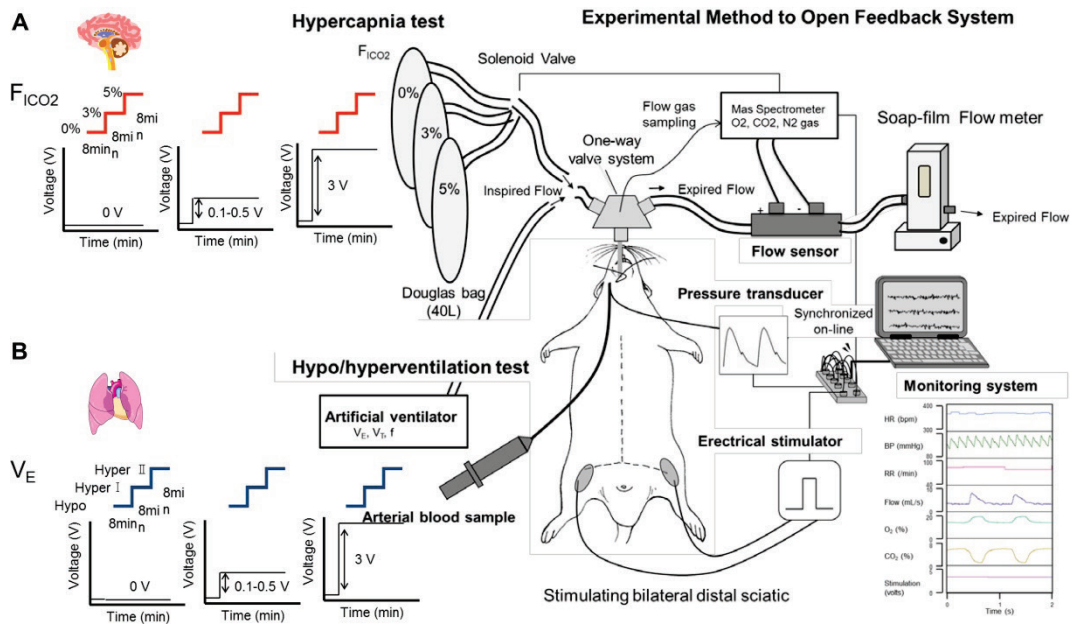


図7 麻酔下小動物における呼吸化学調節系の定量評価実験モデル

A: CO₂ 負荷を用いた Controller 特性の定量化。B: 人工呼吸器を用いた Plant 特性の定量化。

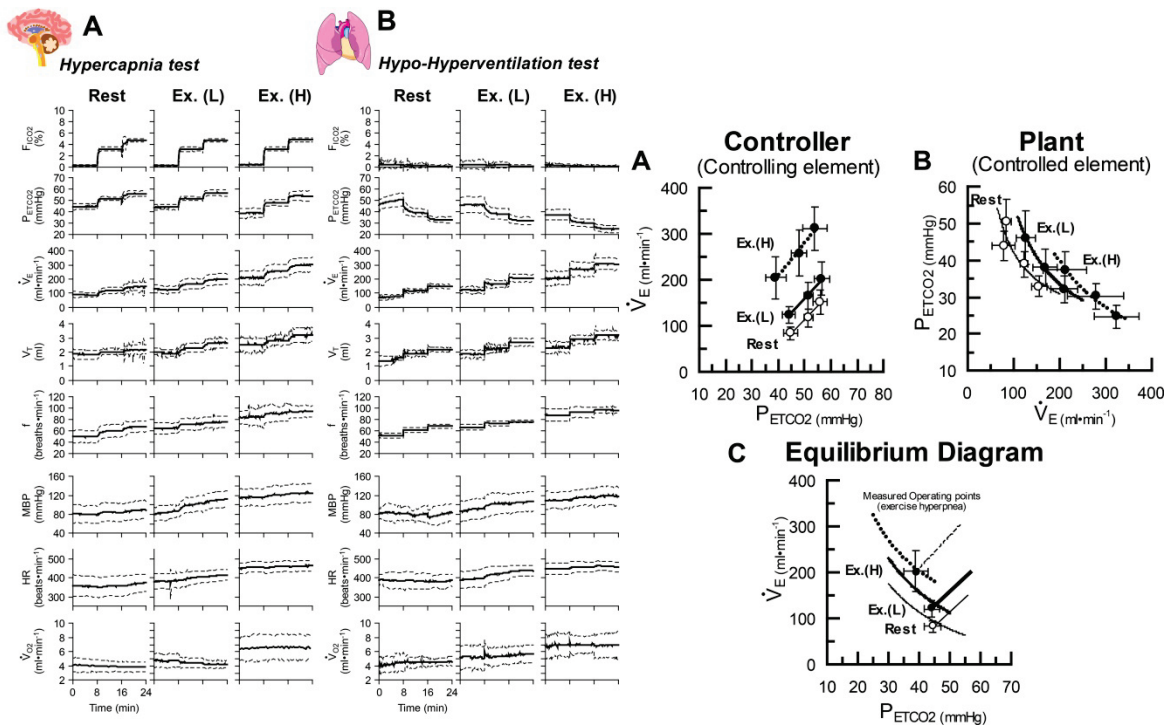


図8 麻酔下小動物を用いた運動時換気決定機構の定量評価モデル

A: 安静時及びプログラム通電刺激による運動時(低強度、高強度)の Controller 特性の変化。B: 安静時及びプログラム通電刺激による運動時(低強度、高強度)の Plant 特性の変化。C: 平衡線図解析。運動時の換気量増加(矢印: 動作点のシフト)は、呼吸化学調節系の中樞 Controller および末梢 Plant システム特性の傾き(ゲイン)の大きさやシフトの仕方によって相互作用的に決定される(文献 21 より改変引用)。

ることが判明した(図8B)。平衡線図解析の結果、運動時の換気亢進(呼吸動作点の上方シフト)は、両サブシステムの相互作用によって解析的に求

めることができることが判明した。このように、ヒト実験系で観測された結果と同様、小動物の呼吸化学調節系の実験モデルを用いても、運動時に

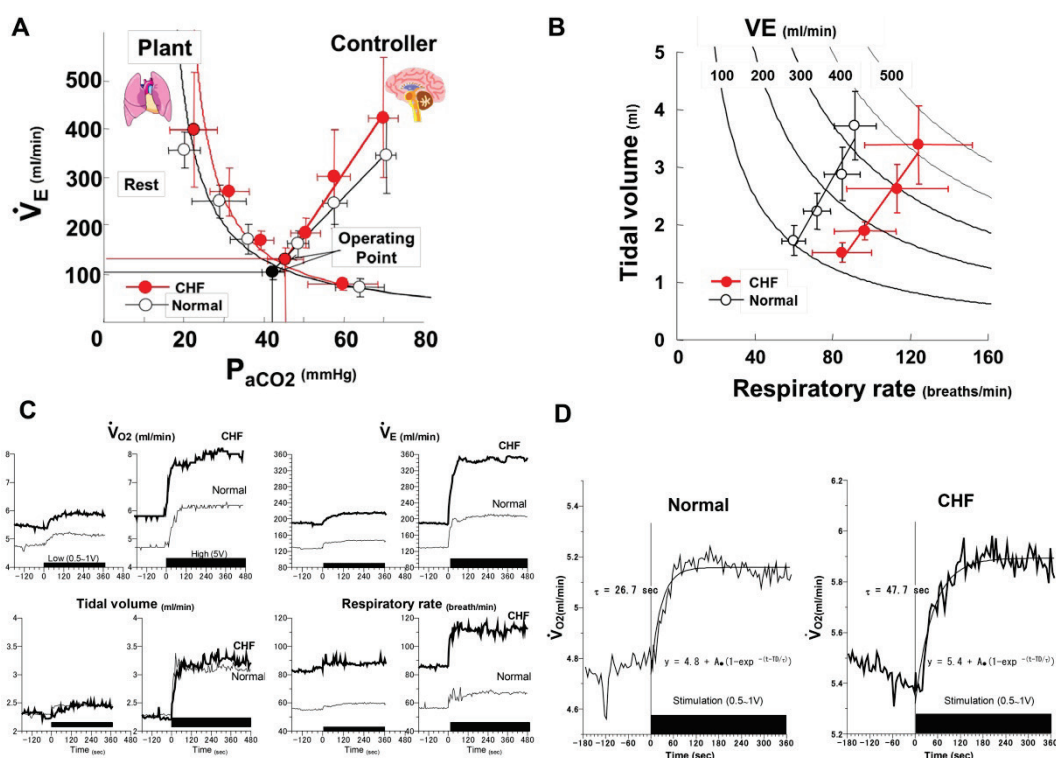


図9 慢性心不全モデルラットにおける呼吸異常の検出

A: 慢性心不全モデルラットは、ノーマルラットと比較して、呼吸化学調節の Controller システムゲイン（化学感受性）の増加と Plant システム特性の上方シフトが生じており、また、安静時や運動時の浅速型の呼吸様式を呈した（B, C）。慢性心不全ラットの呼吸異常（換気亢進）は、両サブシステム特性の病態変化によるものであることが判明した（文献 22）。さらに、慢性心不全モデルラットは、ノーマルラットと比較して、運動開始時の VO_2 kinetics の明らかな遅延が認められた。

における換気決定機構を定量的にかつ統合的に評価できることが判明した。さらに、我々は本実験モデルの病態への応用が可能か否か検証するため、慢性心不全モデルラットを用いて、安静時および運動時の呼吸異常の検出に取り組んだ。図 9A, B は、急性心筋梗塞後 8 週以上生存した、慢性心不全モデルラット（CHF 群）と正常ラット（C 群）に対して、 α クロラロスおよびウレタンを腹腔内投与し、麻酔下、自発呼吸で、安静時における呼吸平衡線図と、その際の呼吸パターンについての両群比較を行った結果である²²⁾。CHF 群の Controller 特性においては、臨床所見と同じく、中枢化学受容器反射の感度 (CO_2 sensitivity) が C 群よりも高いことが観察され、また、CHF 群では換気亢進時に浅速型の呼吸様式を呈しているなど、ヒトでの臨床所見と同じく病態における呼吸異常の所見が認められた²³⁾。これらの CHF 群に認められる呼吸異常の所見は、プログラム刺激を用いた運動負荷時においても、同様の結果が観察され、運動負荷中のいずれの強度においても、CHF 群の呼吸数増大を伴った換気亢進反応が強く認められることが判明した。一方、臨床上、心筋梗塞によって心機能が低下している患者では、

運動開始時の VO_2 の応答速度が遅延すること²⁴⁾、逆にアスリートは健康人よりも VO_2 の応答速度が速いこと²⁵⁾が先行研究にて報告されている。そこで、我々は CHF モデルラットの運動負荷開始時の VO_2 立ち上がり時定数を健康ラットと比較した。その結果、CHF 群における応答速度の遅延が観察された。

以上、麻酔下小動物の下肢筋電気刺激を用いた実験モデルを用いて、運動時の換気亢進や心不全における特徴的な呼吸異常の臨床所見が再現できることがわかった。今後、ヒトの実験系とあわせて、小動物実験システムを導入することで、運動時の呼吸調節機序の解明や、慢性心不全における運動時呼吸調節機序の病態把握および、その是正や治療効果の検証を目的とした種々の介入実験が可能になると思われる。

まとめ

生体という統合的な枠組みの中で、呼吸調節系全体を統合的かつ定量的に捉えることができるシステム生理学的解析手法を用いることで、運動時の呼吸調節や呼吸異常を呈する病態の理解が大きく前進すると考えられる。今後、ヒト、動物

実験を並行し、呼吸調節系の動的制御機能を解析する手法と組みあわせて種々の検討を進めることで、運動生理学の基礎および応用研究、また、臨床における新たな病態の重症度評価および新しい治療法の確立においても、これまでとは異なる切り口でのアプローチを提供することが期待される。最終的には、実験的検証が必要であるが、今後、数理モデルを駆使した思考実験や、その基礎となる生理学実験を繰り返し行うことで、生理学的範囲を超える条件下での生体システムの挙動予測や、臨床研究が困難な病態についての理解が一層深まると考えられる。

文 献

- 1) Defares JG: Principles of feedback control and their application to the respiratory control system. In *Handbook of Physiology*, American Physiological Society, Bethesda, MD. 1964, pp.649-80.
- 2) Milhorn Jr. HT: The application of control theory to physiological systems. Saunders, Philadelphia, 1966, pp.148-57.
- 3) Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration (third of three parts). *N Engl J Med* 1977; 297: 194-201.
- 4) Miyamoto T: System physiology of respiratory control in man. *J Phys Fitness Sports Med* 2016; 5: 329-37.
- 5) Mahamed S, Ali AF, Duffin J, et al: The contribution of chemoreflex drives to resting breathing in man. *Exp Physiol* 2001; 86: 109-16.
- 6) Miyamoto T, Inagaki M, Sunagawa K, et al: Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol* 2004; 93: 340-6.
- 7) Duffin J, Mohan RM, Mahamed S, et al: A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol* 2000; 120: 13-26.
- 8) Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1473-95.
- 9) Ogoh S, Hayashi N, Miyamoto T, et al: Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol* 2008; 586: 4327-38.
- 10) Miyamoto T, Inagak M, Sugimachi M, et al: Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol* 2011; 112: 237-51.
- 11) Miyamoto T, Bailey DM, Ogoh S, et al: Manipulation of central blood volume and implications for respiratory control function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H1669-78.
- 12) Miyamoto T, Nakahara H, Sugimachi M, et al: Periodic breathing in heart failure explained by dynamic and static properties of respiratory control. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9: 133-42.
- 13) Whipp BJ, Pardy RL: Breathing during exercise. In *Handbook of Physiology*, American Physiological Society, Bethesda, MD, 1986, pp.605-29.
- 14) Casaburi R, Storer TW, Wasserman K: Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1533-8.
- 15) Lorenzi-Filho G, Rankin F, Douglas BT, et al: Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1490-8.
- 16) Piepoli MF, Ponikowski PP, Coats AJ, et al: Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *Eur Heart J* 1999; 20: 946-53.
- 17) Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al: Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-9.
- 18) Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardio-respiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
- 19) Arzt M, Harth M, Luchner A, et al: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1998-2003.
- 20) Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, et al: Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28: 673-8.
- 21) Miyamoto T, Manabe K, Ueda S, et al: Development of an anaesthetized-rat model of exercise hyperpnea: an integrative model of respiratory control using an equilibrium diagram. *Exp Physiol* 2018; 103: 748-60.
- 22) Miyamoto T, Inagaki M, Sunagawa K, et al:

-
- Sensitized central controller of ventilation in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 4627-30.
- 23) Wilcox I, McNamara SG: Abnormal breathing during sleep and increased central chemoreflex sensitivity in congestive heart failure. *Circulation* 2000; 12: 102.
- 24) Koike A, Hiroe M, Adachi H, et al: Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2324-32.
- 25) Hickson RC, Bomze HA, Hollozy JO: Faster adjustment of O₂ uptake to the energy requirement of exercise in the trained state. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978; 44: 877-81.

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

3. 運動時の体液変化とその循環および体温調節への影響

岡崎 和伸*

はじめに

身体活動や運動を行うと、体液の量や組成は運動の直接の影響によって劇的に変化し、さらに、体温調節のための皮膚血管拡張や発汗の増加による脱水が伴うとその変化は顕著となる。これらの体液変化は、循環調節および体温調節系の機能低下を介して運動パフォーマンス低下の要因となる。体液量は加齢や不活動などで低下し、両調節系の機能低下をもたらすが、一方、運動トレーニングや暑熱順化で増加し、両調節系の機能向上を介して運動パフォーマンスの向上をもたらす。特に、暑熱環境下で運動する場合は、限られた心拍出量を循環調節と体温調節で奪い合うこととなるため、体液の量と組成をいかに良好に保つかが、熱中症などの暑熱障害の発症を予防するために、また、夏季オリンピック・パラリンピックなど暑熱環境下において実施される競技において勝利を納めるために極めて重要となる。ここでは、運動や脱水、運動トレーニング、および加齢による体液変化が循環調節および体温調節に及ぼす影響について解説する。

運動時の体液変化

体液は、細胞内に存在する細胞内液、細胞を取り囲む細胞外液に大分され、後者はさらに、血管外に存在する間質液と血管内に存在する血漿に分類される。ヒトの体液量は体重の約50~70%を占めるが、水分を殆ど含まない体脂肪の量に強く依存し個人差が大きい。標準的な成人男性では、体液量は体重の約60%であり、その内訳は、細胞内液40%、間質液15%、血漿5%程である。体重60 kgの成人男性なら、体液量は36 L、細胞内液量は24 L、間質液は9 L、血漿量は3 L程となる。通常、細胞が正常に機能するように、体液の量と浸透圧は、容量調節系と浸透圧調節系の働きによって水分とナトリウムイオン(Na^+)の摂取量と排

泄量(尿量)が増減することで一定範囲に保たれている。

身体活動や運動を行うと体液の量と浸透圧は劇的に変化する¹⁾。特に、循環する細胞外液である血漿量は、相対運動強度(最大酸素摂取量、 $\dot{V}O_{2\max}$ に対する相対値)の上昇にはほぼ比例して減少し、最大運動時には約17%程度(300~500 mL)の減少に達する²⁾。これは、運動による血圧上昇および血管拡張による毛細血管濾過圧上昇によって血漿水分が間質に移動すること、さらに、 $\dot{V}O_{2\max}$ の60%強度を越えると活動筋細胞内に乳酸などの代謝産物が蓄積するため血漿から間質を介して細胞内に自由水が移動することによって引き起こされる。また、血漿から細胞内へ自由水が移動する結果、高強度運動時には血漿浸透圧の上昇も起こり、安静時の約290 mOsm/kgH₂Oから最大運動時には約315 mOsm/kgH₂O以上にまで上昇する²⁾。これらの体液変化は、脱水を伴わない短時間運動時にも認められることから、運動による直接の影響である。さらに、筋活動に伴う熱産生量の増加による体温上昇に対して、自律性体温調節機能である皮膚血管拡張および発汗によって熱放散量を増加し体温が調節されるが、暑熱環境下における運動時には、これらが大きく動員されるため、体液変化は運動による影響に加えてさらに大きくなる。

皮膚血管拡張については、皮膚静脈系に血液が貯留する結果、心臓への静脈還流量が低下し、中心循環にとっては循環血液量が低下した状態となる。この血液貯留は、例えば、皮膚温が18℃の時には、70 kgのヒトでは400~500 mL程度だが、皮膚温が44℃に上昇すると700~900 mLまで増加する³⁾。さらに、夏季にマラソンやサッカーなどの高強度運動時に発汗によって失われる水分量は、1時間当たり2 Lを優に超え、2~3時間程の競技終了時には5~6 L以上に及ぶこともある。汗は細胞外液から作られるため、水に加えて

*大阪市立大学 都市健康・スポーツ研究センター/大阪市立大学大学院 医学研究科運動環境生理学/
大阪市立大学 健康科学イノベーションセンター

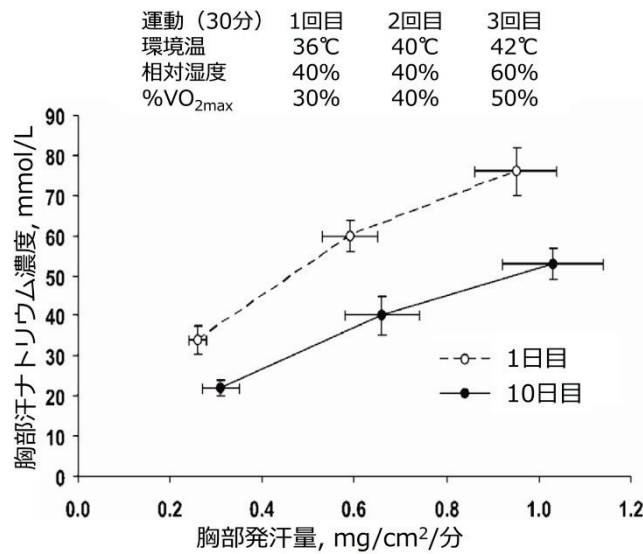


図 1

胸部発汗量に対する胸部の汗ナトリウム濃度の変化。3つの異なる環境条件下で、各回30分の運動(最大酸素摂取量の30~50%強度)を毎日実施する10日間の暑熱順応トレーニング1日目と10日目の値。汗ナトリウム濃度は発汗量の増加とともに上昇するが、暑熱順化で低下する(文献4より引用改変)。

電解質を中心とした様々な体液成分が含まれる。最も多く含まれる成分は Na⁺、つまり、塩分(NaCl)である。汗の塩分濃度は、体液の塩分濃度(0.9%)の1/5~1/2程度(0.1~0.4%程度)と体液よりも必ず低張である。そのため、発汗による脱水によって、細胞外液から水と塩分が失われることに加え、残された細胞外液の浸透圧は上昇する。細胞内外の浸透圧勾配に従って細胞内から細胞外へ自由水が移動し、細胞内液の浸透圧も上昇する。その結果、発汗量に依存して体液浸透圧は上昇し、例えば、2Lの発汗によって血漿浸透圧は2~3 mOsm/kgH₂O程度上昇する。汗を分泌する汗腺では、分泌管(coil)で細胞外液から汗の原液が作られ、その後、導管(duct)を通して皮膚表面に分泌される間にNa⁺が再吸収され、汗には再吸収されなかったNa⁺が含まれる。そのため、汗のNa⁺濃度は一定でなく、一定時間あたりの発汗量が多くなるほど上昇し、一方、暑熱順化すると導管のNa⁺再吸収能が上昇するために低下する⁴⁾(図1)。つまり、発汗によって同量の体液を失う場合でも、短時間で汗をかく場合、あるいは、暑熱順化する前では、失われる塩分の量が多くなる。最も重要な点は、塩分濃度の高い汗をかく場合は薄い汗をかく場合に比べて、同量の体液損失に占める細胞外液からの損失の割合が高くなり、血漿量の低下も高くなることである⁵⁾(図2)。すなわち、平均的には、汗で失われる体液のうち約15%程度が血漿から失われるが、その割合は低張の汗では約10%程度、高張の汗では約20%程度とな

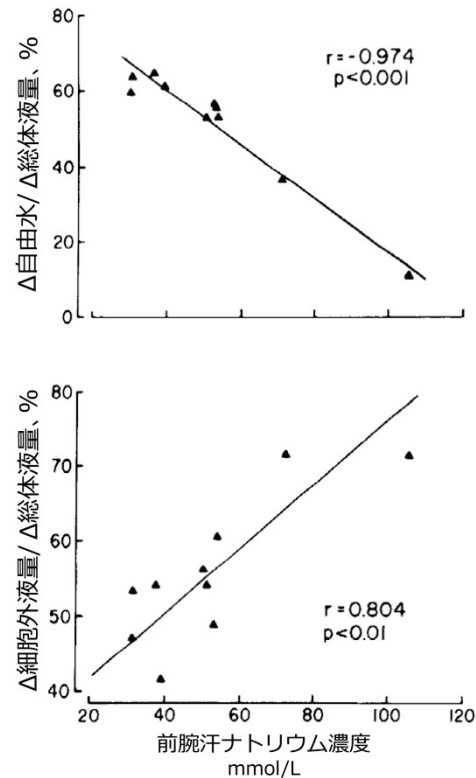


図 2

脱水(体重の2.3%)時の前腕汗ナトリウム濃度と総体液量の損失に占める自由水および細胞外液量の損失の割合。汗ナトリウム濃度が低いほど細胞外液からの損失の割合が低い(文献5より引用改変)。

る⁵⁾。例えば、5 Lの汗をかいた場合の血漿量の低下は、低張の汗では約 500 mL、高張の汗では約 1,000 mLと試算できる。汗の塩分濃度は個人内でも身体部位差が認められるが、個人差が非常に大きく、発汗量や暑熱順応の程度に加えて遺伝的要因が関与する⁶⁾。以上のように、暑熱環境下の運動時には、熱放散のために皮膚血管拡張と発汗が増加するため、血漿量の低下と浸透圧の上昇は運動による影響に加えてさらに顕著となる。

運動時の体液変化が循環調節および体温調節機能に及ぼす影響

運動中に血漿量の減少によって心臓への静脈還流量が低下すると、スターリングの心臓の法則に従って一回心拍出量が低下する^{7,8)}。それに対し、心肺圧受容器の脱伸展による圧反射機構を介して心拍数が上昇し、心拍出量と血圧の維持に働く⁹⁾が、脱水の程度が進むに従い循環調節系への負担が増すことになる。長時間運動時に一定負荷の運動に対して心拍数が徐々に増加する現象は cardiovascular drift¹⁰⁾と呼ばれ、体温上昇による直接作用^{10,11)}に加えて静脈還流量の低下⁹⁾によって引き起こされる。概ね、血漿量 100 mLの低下に対して、一定強度の運動時の一回心拍出量が 5 mL減少し、その結果、心拍数が 5 拍/分上昇する、と試算される。このように、脱水に伴う血漿量の減少によって循環調節系への負担は上昇し、運動パフォーマンスを制限する要因となる。

また、体温調節系への影響としては、脱水の程度が 2%以上となると体重 1%の脱水に対して安静時の深部温は約 0.25°C ずつ上昇し、それに伴い心拍数は約 10 拍/分上昇する¹²⁾。さらに、一定強度の運動に対する深部温の上昇の程度も高くなり、熱中症に陥る危険性が高くなる¹²⁾。これらの応答は、脱水によって皮膚血管拡張および発汗による熱放散が抑制されるために引き起こされる。体温調節応答は、深部温と皮膚温に依存する要因(温熱性要因)に加え、他の様々な要因(非温熱性要因)によって調節されている¹³⁾。極々単純に言えば、視床下部に存在する体温調節中枢は、深部温や皮膚温の上昇を受容し、それに対して熱放散応答を増加させる(温熱性要因)が、その関係は非温熱性の様々な要因によって変化する。特に、脱水に伴う血漿量の減少と浸透圧の上昇は、非温熱性要因として体温調節応答を大きく抑制する¹³⁾。

血漿量の影響について、Nadelら¹⁴⁾は、利尿剤によって血漿量を等張性に 25%減少させると、中強度の運動時の皮膚血管拡張の深部温閾値が 0.5°C 高体温側にシフトし、最大皮膚血流量も 30%

低下することを報告した。また、中強度の運動時に下半身陰圧負荷によって静脈還流量を急性に低下させると、皮膚血流量や発汗量が低下し、それに伴って深部温が上昇することも報告されており、低血液量による体温調節能の低下が心肺圧受容器を介する圧反射機構を介して引き起こされることを示唆している¹⁵⁾。一方、発汗に及ぼす影響については、運動前に利尿剤によって血漿量を約 10%減少させた場合¹⁶⁾や下半身陰圧負荷¹⁵⁾によって、発汗の増加が抑制されることが報告されている。しかし、運動前に利尿剤によって血漿量を約 10%減少させても変化しないこと¹⁷⁾も報告されており、見解は一致していない。

血漿浸透圧の上昇の影響については、高張性食塩水を輸液して血漿浸透圧を上昇させると、血漿浸透圧に比例して運動時の発汗および皮膚血管拡張の深部温閾値が高体温側にシフトすることが報告されている^{18,19)}。また、Takamataら²⁰⁾は、血漿浸透圧の上昇が発汗および皮膚血管拡張の深部温閾値を直線的に上昇させ、血漿浸透圧が 10 mOsm/kgH₂O 上昇すると、これらの深部温閾値は 0.3~0.4°C 上昇することを示している。さらに、皮膚血管拡張の深部温閾値は、安静時に比べて運動時に上昇するが、上記の通り、運動による血漿浸透圧の上昇が原因であり、運動前に低張液を輸液して運動開始時の血漿浸透圧上昇を抑制するとこの閾値の上昇が見られなくなる²¹⁾。これらの応答は、視床下部に存在する浸透圧受容器を介して体温調節中枢の応答を抑制する中枢性機構によって調節されている。

このように、運動や脱水に伴う血漿量の低下や浸透圧の上昇によって熱放散応答は抑制される。これらの応答は、体温調節へまわす血流を減らし、皮膚血管への過度の血液貯留や発汗による血漿量の減少に伴う静脈還流量の低下を防止するように機能する。すなわち、体温調節を一部犠牲にし、運動時の筋血流量や血圧維持の循環調節を優先する機構と考えられる。しかし、熱放散を抑制する結果、脱水に伴う深部温上昇を引き起こすこととなり、熱中症などの暑熱傷害を惹起し、増悪する要因となる。実際に、血漿浸透圧の上昇によって、高体温時の起立耐性が改善することが報告されている²²⁾。一方、浸透圧上昇による皮膚血管拡張や発汗の抑制は、血漿量や浸透圧が変化しない少量の水を飲むことで口腔咽頭反射によって急性に解除され、喉の渇きや抗利尿ホルモンの低下とともに発汗および皮膚血流量の増加、さらに、それに伴う血圧の低下が観察される^{17,19)}。

循環調節および体温調節機能に影響を及ぼす

脱水の程度はどの程度かについて、Gonzalez-Alonso ら⁸⁾は、運動前の脱水が、涼環境下(8°C)および暑熱環境下(35°C)における運動時の循環および体温調節応答に及ぼす影響について検討した。まず、0%脱水では8°Cに比べて35°Cでは皮膚血流量は3倍に増加(約1 L/分)するが筋血流量は一定に保たれ、その分、心拍出量が約1 L/分増加した。この心拍出量の増加は、心拍数の増加により一回拍出量は一定であった。脱水レベルが上昇すると、8°Cでは4.2%脱水に至っても皮膚血流量、筋血流量、および、心拍出量は一定に保たれるが、35°Cでは心拍出量とともに皮膚血流量は漸減し、3.0~4.2%では有意に減少した。8°Cでは一回拍出量は微減するが、その分、心拍数が増加するため心拍出量は一定に保たれており、一方、35°Cでは一回拍出量の減少が顕著であり、心拍数の上昇では補償しきれず心拍出量に減少をきたす。このように、脱水の影響は、環境温によって大きく異なる。涼環境下では循環調節系に多少の負担となる程度であるが、循環調節と体温調節が競合する暑熱環境下では、筋血流量や血圧維持のために体温調節応答は低下する。

実際に、脱水の程度が進むほど持久系パフォーマンスは低下する¹²⁾。脱水による体液減少が体重の2%以上になると、明らかな持久性運動能の低下が起こり¹²⁾、その影響は環境温度が高いほど大きい¹²⁾。また、ストレングス・パワー系パフォーマンスも持久系ほどではないものの脱水の影響が認められる²³⁾。脱水によるパフォーマンスの低下の程度には大きな個人差が存在するが、これまでに述べた脱水に伴う体液変化、あるいは、それらによる循環調節および体温調節機能への影響の差によると考えられる。このように、あらゆる身体活動や運動の開始前、あるいは、運動中に、適切な水分補給によって脱水を回復・防止することは、非常に重要となる。図3は自転車競技選手を対象として、暑熱環境下(気温35°C、湿度40~50%)において、 $\dot{V}O_{2max}$ の61%強度での運動を継続不可能となるまで実施した結果である²⁴⁾。水分補給なしでは、運動継続によって発汗による脱水量が増すにしたがい体液量とともに血漿量は低下し、血漿浸透圧は上昇することがわかる。血漿量の低下に伴い、静脈還流量が低下するため、一回拍出量が低下しそれを補償するように心拍数は上昇するが、心拍出量は脱水の進行に伴って低下し、活動筋血流量の低下、および、皮膚血流量の低下を招く。さらに、上記の通り、血漿浸透圧の上昇は皮膚血流量の低下に加えて発汗量の低下

を引き起こして熱放散を制限する。その結果、深部温の上昇が亢進して40°C付近に達すると運動継続が不可能な疲労困憊に至る。一方、水分補給ありでは、血漿量の減少と血漿浸透圧の上昇が抑えられ、運動継続に伴う循環調節および体温調節系への負担の増大は軽減し、深部温の上昇も抑えられ運動継続が可能となり運動パフォーマンスは向上する。以上、運動時の体液変化が循環調節および体温調節系に与える影響が非常に大きいこと、また、運動中の適切な給水¹²⁾によって運動中の体液変化を抑えることの重要性が理解できよう。

運動トレーニングによる血漿量の増加

持久性競技アスリートは、一般健常者と比較して体液量が高く、特に、血漿量や血液量が高いほど $\dot{V}O_{2max}$ や持久性運動パフォーマンスが高いことが知られている。実際に、持久性トレーニングを実施すると、数日後から体液量や血漿量が増加する^{25,26)}。これらには、運動による要因と運動に伴う体温上昇による二次的要因の両者が関与し、冷涼環境に比べて暑熱環境下でトレーニングを実施する方が血漿量の増加が顕著であることから、両者は加算的と考えられている²⁷⁾。血漿量増加に関して、主に以下の二つの機構が関与する。一つ目は、血漿タンパク質量、特に、血漿アルブミン量の増加による膠質浸透圧上昇によって、間質から毛細血管内へ水分が移動するため血漿量が増加する機構である^{25,28~30)}。これは、皮膚血流増加に起因したリンパ還流量の増加によって皮膚間質から血管内へのアルブミン移動が増加すること³¹⁾、血漿アルブミン血管外漏出速度が減少すること³²⁾、アルブミンの合成・分解のバランスが合成優位になること^{28~30,33)}などが主に関与する。二つ目は、体内の Na^+ 量の増加による細胞外液量の増加に伴って血漿量が増加する機構である。これは、運動および脱水によって腎での Na^+ 再吸収が亢進すること³⁴⁾、脱水後の飲水量が増加すること³⁵⁾などが主に関与する。

これらに加えて、心肺圧受容器反射の感受性の低下³⁶⁾、中心静脈圧のセットポイントの上昇³⁷⁾、あるいは、血管床の増加が血漿量増加に関与する。これらの適応が起こらなければ、上記のメカニズムで血漿量が増加したとしても、容量調節系による水と Na^+ の排泄が上昇してしまい血漿量増加は起こらないからである。血漿量が増加すると、静脈還流量の増加とともに心拍出量が増加して血圧が上昇し、また、心拍出量の増加による組織灌

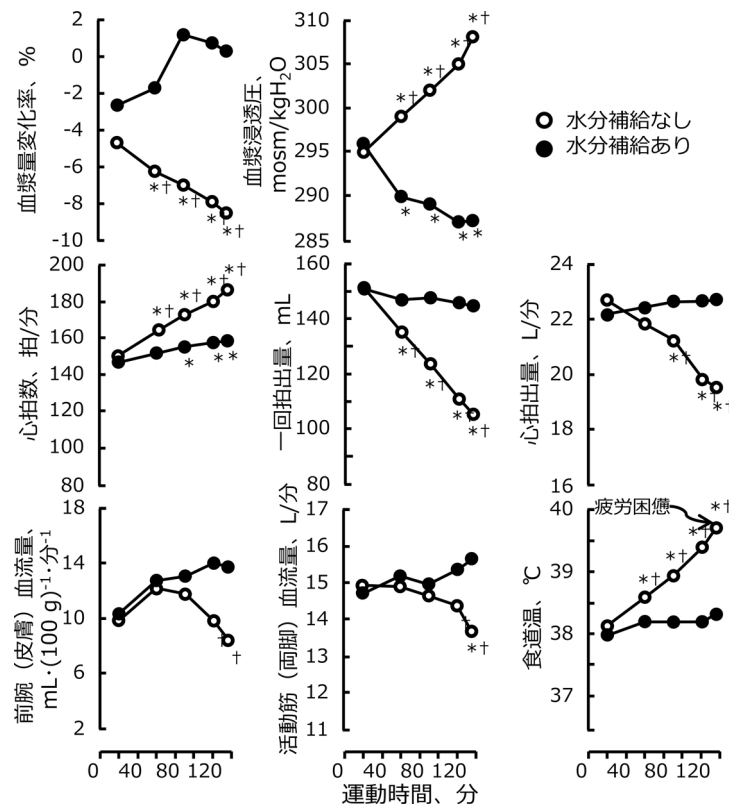


図3

暑熱環境下での運動時(気温 35°C、湿度 40~50%、最大酸素摂取量の 61%強度)の水分補給の効果。7名の平均値。水分補給なし：疲労困憊まで運動実施(継続時間、平均 135 分)。濃縮した糖質・電解質溶液を合計 0.2 L 経口摂取し、運動後には体重の 3.9%脱水。水分補給あり：同じ時間運動実施。運動開始 30 分以降から希釈した糖質・電解質溶液を合計 3.7 L 経口摂取し、運動後体重の減少なし。2 試行で糖質と電解質の摂取量は等しい。*20 分値と比較し有意差、†水分補給ありと比較し有意差(文献 24 より著者作成)。

流量増加に対する autoregulation によって総末梢血管抵抗が二次的に増加するため、さらに血圧が上昇することも考えられる。しかし、通常、運動トレーニングによって血漿量が増加しても血圧は上昇しない^{38~40)}。これは、静脈還流量の増加によって、一定強度運動時の一回心拍出量は増加するが、それに対して心拍数が低下するために心拍出量は一定に保たれること、また、心肺圧受容器反射を介して末梢血管拡張が起こるためと考えられる。

運動トレーニングによる体液変化と循環調節および体温調節機能

持久系競技アスリートは、呼吸循環器系や筋代謝系などの酸素輸送に関わる各機能が非常に高く、 $\dot{V}O_{2max}$ は男性トップ選手では 80~90 mL·kg⁻¹·分⁻¹以上にも達し、同性同年代の一般健康者のおよそ 2 倍にもなる。また、暑熱環境下における体温調節機能も非常に高い。これらは、日々のトレーニングに対する呼吸循環器系、筋代謝系、体温調節系を中心とする身体機能の向上による

が、その一部にトレーニングに伴う体液変化、特に、血漿量の増加が関与する。トレーニングによる血漿量の増加は、最大一回拍出量を増加し $\dot{V}O_{2max}$ の増加に貢献する³⁷⁾。また、血漿量の増加によって安静時および運動時に静脈還流量が高いレベルに維持される結果、同一強度運動時の一回拍出量が増加し、一方、心拍数は低下する^{29,37,38)}。静脈還流量が高いレベルに維持されることは、心肺圧受容器反射を介して筋血管拡張による筋血流量の増加や交感神経活動の抑制によって同一強度運動時の乳酸濃度を低下するように機能する⁴¹⁾。さらに、同一強度運動時の乳酸濃度が低下すると、血漿浸透圧の上昇も抑制され、筋血流量に加え発汗および皮膚血流量を確保するように機能する。最近、暑熱環境下における持久性トレーニングによって血漿量が増加すると、暑熱環境下だけでなく冷涼環境下においても運動パフォーマンスの向上することがアスリートを対象とした研究から示されている^{42,43)}。今後、トップアスリートのトレーニング現場において暑熱負荷の利用が進むと思われる。

これまで述べてきた通り、トレーニングによる血漿量の増加は、持久性競技で高いパフォーマンスを発揮するためのキーファクターである。この点に関して、Okazaki ら³⁰⁾は、若年者および高齢者において 72 分間の間欠的高強度運動 (80% $\dot{V}O_{2max}$ 4 分間+20% $\dot{V}O_{2max}$ 5 分間、8 セット) に対する血漿アルブミン量と血漿量の変化を、運動直後にタンパク質・糖質 (熱量 3.2 kcal/kg、蛋白質量 0.18 g/kg) を摂取する場合とプラセボを摂取する場合で比較した。その結果、タンパク質・糖質摂取時にはプラセボ摂取時に比べて、血漿アルブミン量とともに血漿量が有意に増加することを確認した。また、Goto ら³⁸⁾は、若年者において 5 日間の暑熱環境下での運動トレーニング (環境温 30°C、70% $\dot{V}O_{2max}$ 、30 分/日) 効果を、運動直後にタンパク質・糖質 (熱量 3.6 kcal/kg、蛋白質量 0.36 g/kg) を摂取する群とプラセボを摂取する群で比較した結果、血漿アルブミン量および血漿量は、プラセボ群では両者とも約 4%増加したのに対し、タンパク質・糖質群では約 10%および 8%増加し、その応答性はおよそ 2 倍に亢進することを示した。これは、アルブミンの合成・分解のバ

ランスが合成優位になるためと考えられるが、運動後の肝アルブミン合成応答の亢進時にその基質となるアミノ酸の血中濃度を高く保つこと、また、糖質摂取によって分泌が増加するインスリンによって肝アルブミン合成が促進することが関与する²⁹⁾。さらに、Goto ら³⁸⁾は、血漿量の増加が亢進することによって、プラセボ群に比べてタンパク質・糖質摂取群では、トレーニング後に同一強度運動時の血漿量が大きく維持され、一回拍出量の増加も亢進すること (図 4)、また、深部温上昇に対する皮膚血流量および発汗量の増加も 2~3 倍に上昇し、つまり、熱放散応答が亢進する結果、運動中の深部温と心拍数の上昇も抑制されることを示した (図 5)。Ichinose ら⁴⁴⁾は、10 日間の暑熱環境下でのトレーニング (環境温 30°C、60% $\dot{V}O_{2max}$ 、60 分/日) 後に、高張液輸液によって血漿浸透圧を上昇した際に認められる熱放散応答の抑制が減弱することを示し、その程度が血漿量の増加に比例することを示した。つまり、浸透圧上昇に対する熱放散応答の抑制の程度は、血漿量の増加によって減弱した。このように、血液量の増加によって静脈還流量が高いレベルに維持され

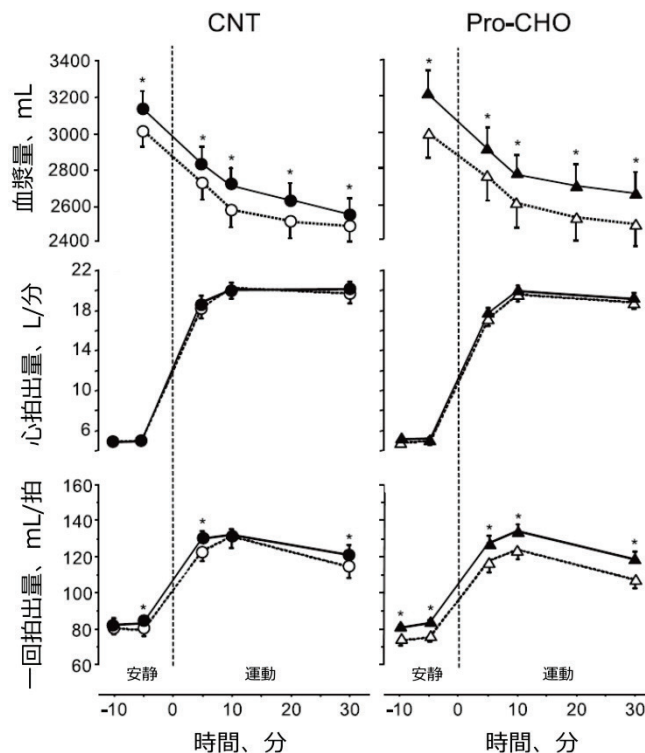


図 4

暑熱環境下での運動時 (気温 30°C、湿度 50%、最大酸素摂取量の 65%強度) の血漿量、心拍出量、および、一回拍出量。5 日間の運動トレーニング (気温 30°C、湿度 50%、最大酸素摂取量の 70%強度、30 分/日) 前後の値について、運動直後にプラセボ (CNT: 総エネルギー量 0.93 kcal/kg、蛋白質量 0.0 g/kg) を摂取する群とタンパク質・糖質飲料を摂取する群 (Pro-CHO: 総エネルギー量 3.6 kcal/kg、蛋白質量 0.36 g/kg) で比較。* トレーニング前と比べて有意差 (文献 38 より引用改変)。

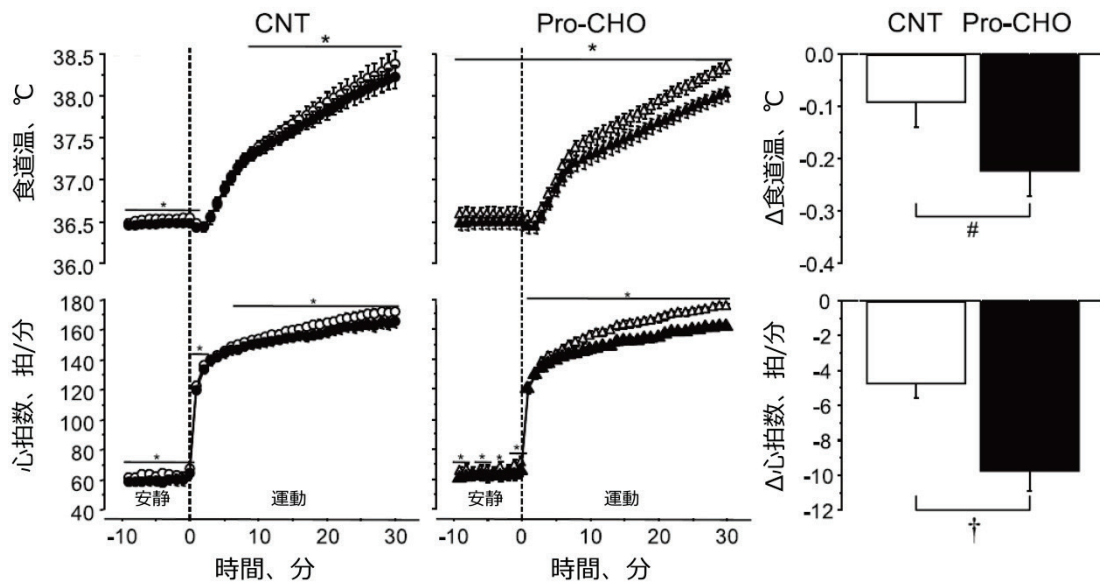


図5

暑熱環境下での運動時(図4と同様)の食道温および心拍数。運動5分目から30分目の食道温および心拍数の変化量(Δ)も示す。*トレーニング前と比べて有意差。#および† $P=0.07$ および0.002(文献38より引用改変)。

る結果、活動筋血流量を維持しつつ、より多くの血液を熱放散へまわすことを可能にしている。さらに面白いことに、汗中 Na^+ 濃度の低い者ほど、血漿浸透圧上昇に対する熱放散応答の抑制の程度が小さいことも報告されている⁴⁵⁾。このように、持久性トレーニングや暑熱順化によって起こる体液変化は、温熱環境下での運動時に循環調節および体温調節機能を亢進するように機能する。

老化に伴い循環調節および体温調節機能が低下するため、身体活動や運動、あるいは、暑熱環境への滞在によって高齢者は若年者に比べて深部温が上がりやすく、実際に、熱中症による搬送数や死亡数は高齢者で高い⁴⁶⁾。加齢に伴う体液量の減少がこの一因である⁴⁷⁾が、さらに、運動に対する循環調節応答は、若年者に比べて高齢者では心拍出量の増加応答が低く、また、内臓血流の低下応答が鈍いために筋血流や皮膚血流への血液再分配応答が低い^{47,48)}。また、体温調節応答は、若年者に比べて高齢者では受動加温時や温熱環境下運動時の深部温上昇に対する皮膚血流量および発汗応答が低く、つまり、熱放散機能が低い⁴⁶⁾。体温調節応答の低い原因として、加齢に伴う汗腺のコリン感受性の低下や能動的血管拡張応答の低下など末梢性の要因に加えて、循環調節応答が低いことが関与する⁴⁶⁾。また、体液の要因も関与する。加齢に伴い導管での Na^+ 再吸収能が低下するため、血漿量の低下を招きやすいこと、また、脱水時に若年者に比べて高齢者では喉の渇きを感じにくく飲水量が低いうえ、抗利尿ホルモ

ンやアルドステロンの分泌が低く体液量を保持しにくい³⁵⁾。一方、Okazakiら³⁹⁾は、上記の若年者における運動直後のタンパク質・糖質摂取を用いたトレーニング効果を、高齢者に対する2ヶ月間の一般的な持久性トレーニングにおいて検証し、タンパク質・糖質摂取群では血漿アルブミン量とともに血漿量が増加すること、さらに、血漿量の増加によって同一強度運動時の一回拍出量が増加し、深部温上昇に対する皮膚血流量および発汗量が増加すること、その結果、同一強度運動時の深部温と心拍数の上昇も抑制されることを示している。

おわりに

身体活動や運動、また、それらが暑熱環境下で実施されることは、我々の日常生活の中で経験することであるが、これらによって体液には劇的な変化が起こり、循環調節および体温調節機能に大きな影響を及ぼす。2年後に迫った2020東京オリンピック・パラリンピックでは、アスリートだけでなく、競技役員・関係者、ボランティア、さらに、観客が暑熱環境下で活動することが強いられるため、生理学的背景に基づいた対策を立てることが必要であろう。

文献

- 1) Nose H, Takamata A, Mack GW, et al: Water and electrolyte balance in the vascular space during graded exercise in humans. *J Appl Physiol* 1991;

- 70: 2757-62.
- 2) Takamata A, Nose H, Kinoshita T, et al: Effect of acute hypoxia on vasopressin release and intravascular fluid during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R161-8.
 - 3) Nose H, Mack GW, Shi XR, et al: Effect of saline infusion during exercise on thermal and circulatory regulations. *J Appl Physiol* 1990; 69: 609-16.
 - 4) Buono MJ, Ball KD, Kolkhorst FW: Sodium ion concentration vs. sweat rate relationship in humans. *J Appl Physiol* 2007; 103: 990-4.
 - 5) Nose H, Mack GW, Shi XR, et al: Shift in body fluid compartments after dehydration in humans. *J Appl Physiol* 1988; 65: 318-24.
 - 6) Del Coso J, Lara B, Salinero JJ, et al: CFTR genotype-related body water and electrolyte balance during a marathon. *Scand J Med Sci Sports* 2016; 26: 1036-44.
 - 7) González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J Physiol* 2008; 586: 45-53.
 - 8) González-Alonso J, Mora-Rodríguez R, et al: Stroke volume during exercise: interaction of environment and hydration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H321-30.
 - 9) Nose H, Takamata A, Mack GW, et al: Right atrial pressure and forearm blood flow during prolonged exercise in a hot environment. *Pflugers Arch* 1994; 426: 177-82.
 - 10) Coyle EF, González-Alonso J: Cardiovascular drift during prolonged exercise: new perspectives. *Exerc Sport Sci Rev* 2001; 29: 88-92.
 - 11) Chou TH, Allen JR, Hahn D, et al: Cardiovascular responses to exercise when increasing skin temperature with narrowing of the core-to-skin temperature gradient. *J Appl Physiol* 2018 (in press).
 - 12) Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, et al: American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 377-90.
 - 13) Kondo N, Nishiyasu T, Inoue Y, et al: Non-thermal modification of heat-loss responses during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 447-58.
 - 14) Nadel ER, Fortney SM, Wenger CB: Effect of hydration state of circulatory and thermal regulations. *J Appl Physiol* 1980; 49: 715-21.
 - 15) Mack G, Nishiyasu T, Shi X: Baroreceptor modulation of cutaneous vasodilator and sudomotor responses to thermal stress in humans. *J Physiol* 1995; 483: 537-47.
 - 16) Fortney SM, Nadel ER, Wenger CB, et al: Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51: 1594-600.
 - 17) Kamijo Y, Okumoto T, Takeno Y, et al: Transient cutaneous vasodilatation and hypotension after drinking in dehydrated and exercising men. *J Physiol* 2005; 568: 689-98.
 - 18) Fortney SM, Wenger CB, Bove JR, et al: Effect of hyperosmolality on control of blood flow and sweating. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57: 1688-95.
 - 19) Takamata A, Mack GW, Gillen CM, et al: Osmoregulatory modulation of thermal sweating in humans: reflex effects of drinking. *Am J Physiol* 1995; 268: R414-22.
 - 20) Takamata A, Nagashima K, Nose H, et al: Role of plasma osmolality in the delayed onset of thermal cutaneous vasodilation during exercise in humans. *Am J Physiol* 1998; 275: R286-90.
 - 21) Mitono H, Endoh H, Okazaki K, et al: Acute hypoosmolality attenuates the suppression of cutaneous vasodilation with increased exercise intensity. *J Appl Physiol* 2005; 99: 902-8.
 - 22) Gagnon D, Romero SA, Ngo H, et al: Plasma hyperosmolality improves tolerance to combined heat stress and central hypovolemia in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312: R273-80.
 - 23) Cheuvront SN, Kenefick RW: Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Compr Physiol* 2014; 4: 257-85.
 - 24) González-Alonso J, Calbet JA, Nielsen B: Muscle blood flow is reduced with dehydration during prolonged exercise in humans. *J Physiol* 1998; 513: 895-905.
 - 25) Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, et al: Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 48: 665-9.
 - 26) Convertino VA, Ludwig DA: Validity of $\dot{V}O_{2\max}$ in predicting blood volume: implications for the effect of fitness on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1068-75.
 - 27) Convertino VA: Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 1338-48.
 - 28) Nagashima K, Cline GW, Mack GW, et al: Intense exercise stimulates albumin synthesis in the upright posture. *J Appl Physiol* 2000; 88: 41-6.
 - 29) Okazaki K, Goto M, Nose H: Protein and carbohydrate supplementation increases aerobic

- and thermoregulatory capacities. *J Physiol* 2009; 587: 5585–90.
- 30) Okazaki K, Hayase H, Ichinose T, et al: Protein and carbohydrate supplementation after exercise increases plasma volume and albumin content in older and young men. *J Appl Physiol* 2009; 107: 770–9.
- 31) Senay LC Jr: Effects of exercise in the heat on body fluid distribution. *Med Sci Sports* 1979; 11: 42–8.
- 32) Haskell A, Nadel ER, Stachenfeld NS, et al: Transcapillary escape rate of albumin in humans during exercise-induced hypervolemia. *J Appl Physiol* 1997; 83: 407–13.
- 33) Yang RC, Mack GW, Wolfe RR, et al: Albumin synthesis after intense intermittent exercise in human subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84: 584–92.
- 34) Nagashima K, Wu J, Kavouras SA, et al: Increased renal tubular sodium reabsorption during exercise-induced hypervolemia in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1229–36.
- 35) Takamata A, Ito T, Yaegashi K, et al: Effect of an exercise-heat acclimation program on body fluid regulatory responses to dehydration in older men. *Am J Physiol* 1999; 277: R1041–50.
- 36) Mack GW, Thompson CA, Doerr DF, et al: Diminished baroreflex control of forearm vascular resistance following training. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23: 1367–74.
- 37) Convertino VA: Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci* 2007; 334: 72–9.
- 38) Goto M, Okazaki K, Kamiyo Y, et al: Protein and carbohydrate supplementation during 5-day aerobic training enhanced plasma volume expansion and thermoregulatory adaptation in young men. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1247–55.
- 39) Okazaki K, Ichinose T, Mitono H, et al: Impact of protein and carbohydrate supplementation on plasma volume expansion and thermoregulatory adaptation by aerobic training in older men. *J Appl Physiol* 2009; 107: 725–33.
- 40) Kataoka Y, Kamiyo Y, Ogawa Y, et al: Effects of hypervolemia by protein and glucose supplementation during aerobic training on thermal and arterial pressure regulations in hypertensive older men. *J Appl Physiol* 2016; 121: 1021–31.
- 41) Kamiyo Y, Takeno Y, Sakai A, et al: Plasma lactate concentration and muscle blood flow during dynamic exercise with negative-pressure breathing. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2196–205.
- 42) Corbett J, Neal RA, Lunt HC, et al: Adaptation to heat and exercise performance under cooler conditions: a new hot topic. *Sports Med* 2014; 44: 1323–31.
- 43) Lorenzo S, Halliwill JR, Sawka MN, et al: Heat acclimation improves exercise performance. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1140–7.
- 44) Ichinose T, Okazaki K, Masuki S, et al: Ten-day endurance training attenuates the hyperosmotic suppression of cutaneous vasodilation during exercise but not sweating. *J Appl Physiol* 2005; 99: 237–43.
- 45) Takamata A, Yoshida T, Nishida N, et al: Relationship of osmotic inhibition in thermoregulatory responses and sweat sodium concentration in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R623–9.
- 46) Kenney WL, Craighead DH, Alexander LM: Heat waves, aging, and human cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 1891–9.
- 47) Kenney WL: Thermoregulation at rest and during exercise in healthy older adults. *Exerc Sport Sci Rev* 1997; 25: 41–76.
- 48) Ho CW, Beard JL, Farrell PA, et al: Age, fitness, and regional blood flow during exercise in the heat. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1126–35.

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

4. 運動時の循環調節に対する呼吸筋活動の影響

片山 敬章*

はじめに

運動時には活動筋の代謝要求が増加し、それに応じた酸素と二酸化炭素のガス交換や換気量の調節が必要となる。肺にはそれ自体で膨らんだり縮んだりする能力はなく、横隔膜や肋間筋といった呼吸筋の収縮・弛緩により胸郭の拡大・縮小が行われ、受動的に肺を伸縮させている。安静呼吸時での胸郭容積拡大は横隔膜と外肋間筋の貢献が大きい。運動時には、胸鎖乳突筋、斜角筋、内肋間筋、腹直筋などの呼吸補助筋が動員されるため、最大運動に至る非常に広範囲な換気量調節をスムーズに行うことができる。このように、呼吸筋はガス交換や換気量調節に重要な働きを担っているが、近年では呼吸筋の活動増加や疲労が、運動時の循環調節に影響していることが次第に明らかにされている。ここでは、呼吸筋活動と運動時の循環調節に関するこれまでの研究報告を紹介する。

呼吸筋の疲労

呼吸筋は運動により疲労するのであろうか？呼吸筋の疲労は、呼吸筋力を測定することで評価される。呼吸筋力を測定する方法として、①随意的な吸気あるいは呼気口腔内圧(最大吸気口腔内圧、最大呼気口腔内圧)、②経鼻でラテックスバルーンを食道および胃内に留置し、電気または磁気により横隔神経刺激を行った際の食道内圧と胃内圧の差(横隔膜をまたがる2ヵ所の圧の差)から求められる経横隔膜圧、が代表的である¹⁾。低強度から徐々に強度を増加させ、短時間で疲労困憊に至る漸増負荷運動では、経横隔膜圧の変化は現れない²⁾。しかしながら、高強度固定で疲労困憊に至る運動では、経横隔膜圧に有意な低下が認められている³⁻⁵⁾(図1)。すなわち、呼吸筋にも疲労が認められる。また、フルマラソン(平均時間：3.5時間)後では最大吸気口腔内圧が低下する⁶⁾。したがって、運動強度のみならず、運動時間もまた呼吸筋の疲労に関係するようである。さらに、低酸素環境(高所など)では、運動によって惹き起こさ

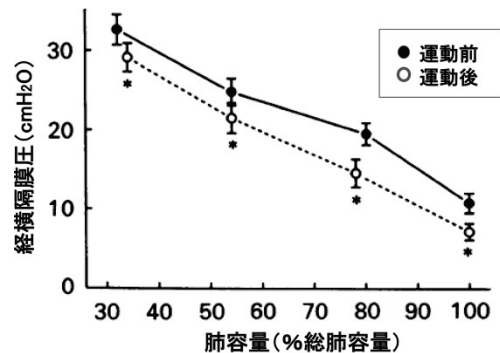


図1 高強度運動前後の経横隔膜圧の変化
95% $\dot{V}O_{2max}$
(文献3より引用改変)

運動:90%最大強度にて疲労困憊まで
呼吸筋疲労の誘発:80% PI_{max} で約15分間

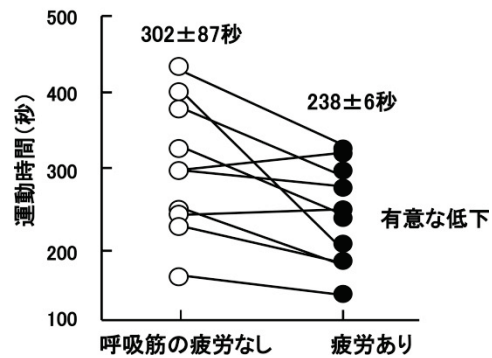


図2 呼吸筋の疲労の有無による
運動継続時間の違い 90%最大強度
(文献8より引用改変)

れる呼吸筋の疲労が大きくなることも報告されている⁷⁾。Madorら⁸⁾は高強度の自転車運動をあらかじめ呼吸筋を疲労させた状態で行わせた。その結果、呼吸筋が疲労した状態での運動継続時間は、疲労がない場合と比較して有意に短くなっている(図2)。したがって、呼吸筋の疲労は全身持久性運動パフォーマンスに関係するといえる。

*名古屋大学総合保健体育科学センター/名古屋大学大学院 医学系研究科健康運動科学

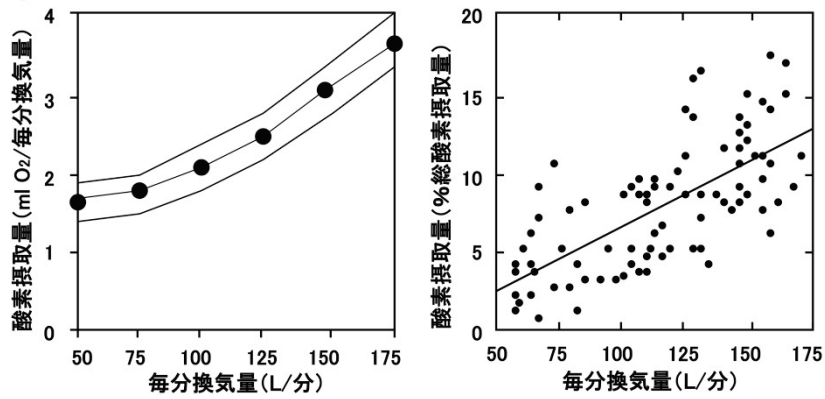


図3 換気量増加による酸素摂取量の変化(文献9より引用改変)

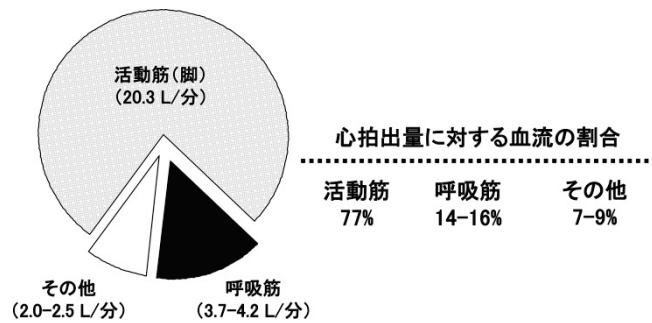


図4 運動時の血流配分(文献10より引用改変)

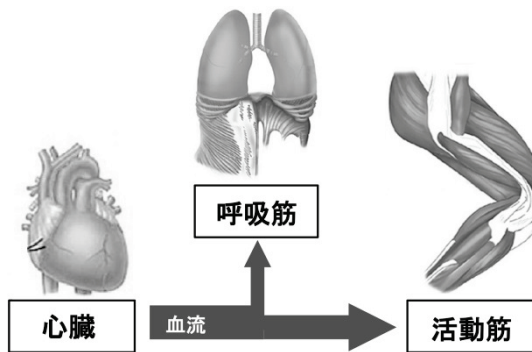


図5 活動筋と呼吸筋での血流の争奪(文献11より引用改変)

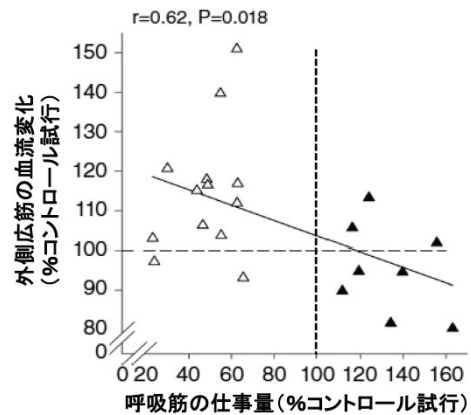


図6 呼吸筋の仕事量変化に対する活動筋の血流変化(文献12より引用改変)

呼吸筋と活動筋での血流争奪

運動時には換気量が多くなり、呼吸筋の活動が増加する。すなわち呼吸筋で消費する酸素量も多くなるため⁹⁾(図3)、それだけ呼吸筋への酸素運搬(血流)が必要となる。ではどの程度の血流が必要なのだろうか? 最大運動時には、心拍出量の13%~16%もの血流が呼吸筋へ配分されていると推測されている¹⁰⁾(図4)。つまり、運動を行っている活動筋(自転車運動の場合には下肢の骨格筋)と呼吸筋との間で心臓から送りだされる血流が争奪されている¹¹⁾(図5)。Dominelliら¹²⁾は、高

強度の自転車運動時に吸息筋の仕事量を増減させた際の活動筋の血流変化を調べている：①吸息側に負荷をかけ吸息筋の仕事量を増加、②proportional assist ventilatorを用いて吸息筋の仕事量を軽減。その結果、吸息筋の仕事量増加により活動筋である外側広筋の血流量は低下し、逆に吸息筋の仕事量軽減により外側広筋の血流増加が認められている(図6)。これらのデータから、運動時の呼吸筋活動の程度は、実際に運動を行っている活動筋への血流(酸素運搬)に影響していることがわかる。この呼吸筋と活動筋での血流の争奪は、運動時の呼吸筋活動が大きい持久的鍛錬

者で影響が大きいと思われる¹³⁾。

呼吸筋由来の代謝受容器反射

運動時の循環調節の1つに筋代謝受容器反射がある。これは、運動時の活動筋の収縮によって生じる代謝産物を筋内の受容器が感知し、循環中枢へ信号が送られ、血管運動神経活動が増加することで末梢血管を収縮させ、血圧を上昇させるものである。この筋代謝受容器反射が、四肢の骨格筋のみならず、呼吸筋の活動増加によっても起こることが明らかにされている(図7)。

動物実験において、横隔動脈から求心性神経を刺激するカプサイシンや乳酸溶液を注入すると、血圧上昇および全身の血管収縮が起こることが確認されている^{14,15)}。ヒトを対象とした研究では、座位(安静)にて換気量を徐々に増加させると、心拍数や血圧の増加が認められる^{16,17)}(図8)。安静時あるいは運動時に吸気抵抗を負荷して吸息筋

の活動を増加させると、血圧上昇とともに血管運動神経活動(筋交感神経活動)が増加する^{18~20)}(図9)。また、呼息側に抵抗を負荷して呼息筋活動を増加させた場合にも血圧上昇および筋交感神経活動の有意な増加が認められている^{21,22)}。さらに、近年、自転車エルゴメータを用いた運動時に、proportional assist ventilatorを用いて吸息筋の仕事量を軽減させると、筋交感神経活動が低下することを我々の研究グループで確認している²³⁾。これらの研究報告から、呼吸筋由来の筋代謝受容器反射が運動時の循環調節に影響していることは明らかである。過度の呼吸筋活動の増加は、呼吸筋由来の代謝受容器反射により活動筋の末梢血管を収縮させ血流(酸素運搬)を制限させるため、結果的に活動筋の早期疲労発現や持久性運動パフォーマンスの低下につながると考えられる^{4,24,25)}(図10)。

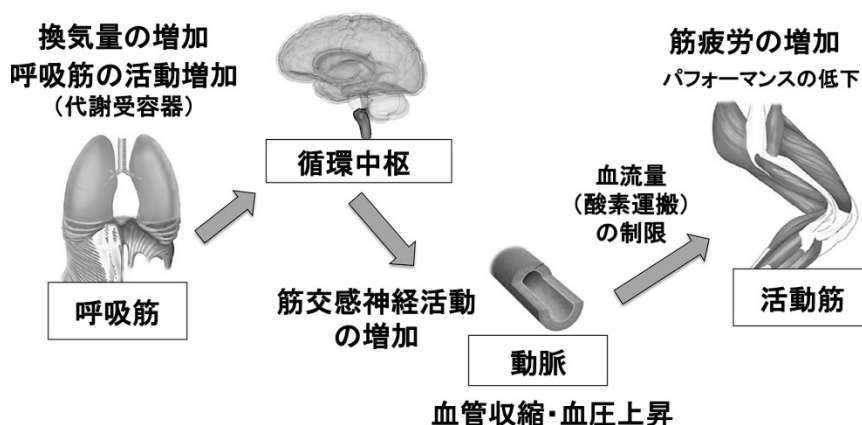


図7 呼吸筋の活動増加による循環調節への影響(文献11より引用改変)
http://ja.wikipedia.org/wiki/ファイル:Medulla_oblongata.png より一部改変
<http://www.memorialvein.org/colorado-springs-carotid-artery-disease/>より一部改変

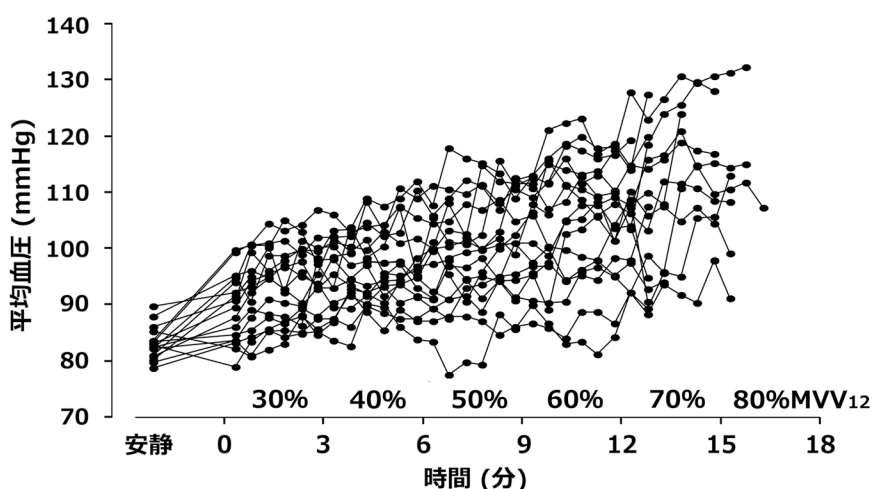


図8 呼吸筋の活動増加による血圧の変化(個人データ)(文献16より引用改変)
 MVV₁₂ : 最大随意換気量

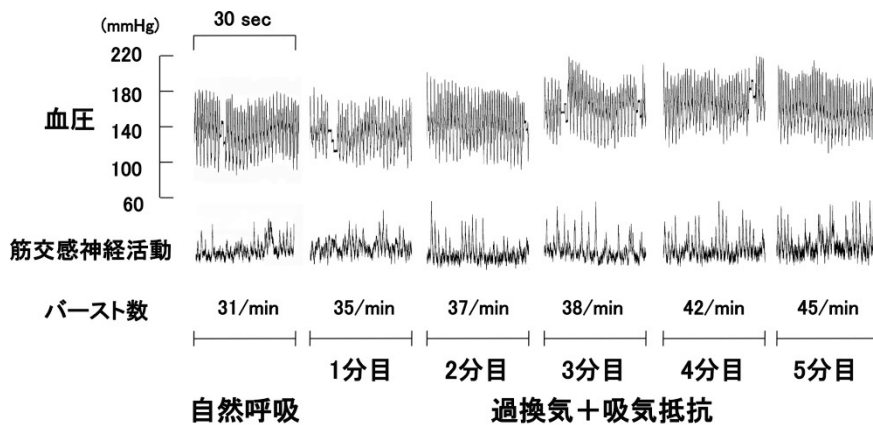


図9 吸気抵抗負荷に対する筋交感神経活動および血圧の変化
(文献20より引用改変)

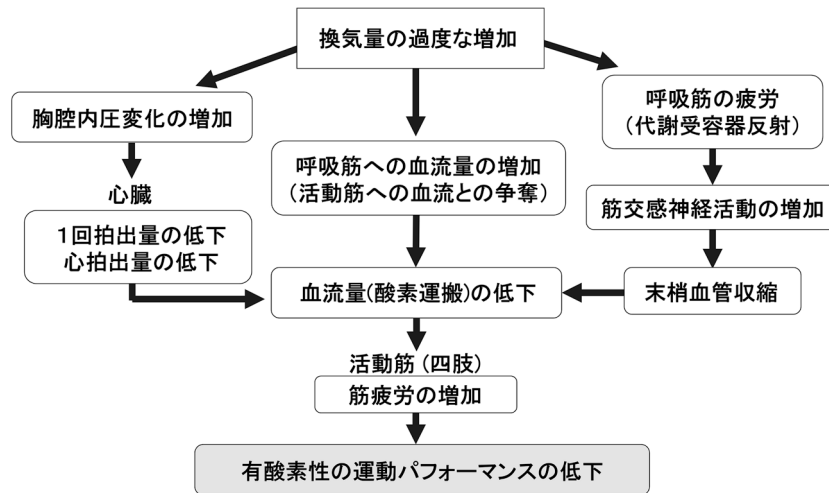


図10 換気量増加による循環調節およびパフォーマンスへの影響
(文献4, 24, 25を参考に筆者作図)

高齢者や呼吸循環器疾患患者での影響

換気量増加に対する呼吸筋の仕事量は、若年者や健常者と比較して、高齢者や呼吸循環器疾患患者で大きい^{9,26)}。したがって、“呼吸筋と活動筋での血流争奪”“呼吸筋由来の代謝受容器反射”はいずれも高齢者や呼吸循環器疾患患者で影響が大きいことが推測される。Smithら²⁷⁾は若年男女(18~24歳)と高齢男女(60~73歳)にて呼吸筋活動の増加に対する循環応答を比較している。高齢女性は若年女性と比較して、吸気抵抗負荷に対する血圧上昇が大きいことを報告している。一方、血圧上昇の程度は高齢男性で若年男性と比較して高い傾向が見られるが、有意な差は認められていない。この結果から、加齢による呼吸筋由来の代謝受容器反射の変化は女性で大きいことが示唆される。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における活動筋の疲労に対する呼吸筋活動の影響が報告されて

いる²⁸⁾。最高運動負荷の50%で約10分運動した後の大腿四頭筋の筋力低下は、コントロール試行での約25%低下に対し、proportional assist ventilatorを使用した場合には筋出力低下が約17%と軽減されている。COPD患者においても呼吸筋活動が活動筋の疲労に影響していることは明らかである。

トレーニング効果

呼吸筋由来の代謝受容器反射は、四肢の骨格筋同様にトレーニングにより変化するのであろうか？運動トレーニングを実施している長距離ランナーで呼吸筋活動の増加に対する循環応答を比較した研究がある¹⁶⁾。換気量漸増に対する血圧上昇応答は、一般健常者と比較して長距離ランナーで有意に低いことが示されている¹⁶⁾(図11)。すなわち、呼吸筋由来の筋代謝受容器反射は長距離ランナーで抑えられていることが示唆される。したがって、日常的な全身持久性トレーニング時の

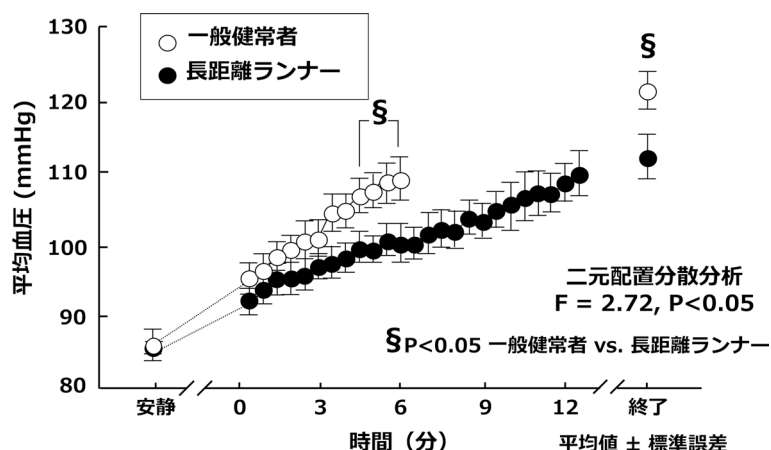


図 11 一般健常者と長距離ランナーの換気量増加による血圧変化 (文献 16 より引用改変)

換気量の増加が呼吸筋へのトレーニングとなり、筋代謝受容器反射が抑制されていると考えられる。さらに、運動のみならず、呼吸筋のみを対象としたトレーニング (呼吸筋トレーニング) の効果も報告されている。安静状態で吸気抵抗を加える呼吸筋トレーニングや、抵抗は負荷しないが随意的過換気を行う呼吸筋トレーニングにおいて、呼吸筋の活動増加に対する血圧上昇の程度が低下したことが示されている^{29,30)}。これらの結果から、呼吸筋トレーニングもまた呼吸筋由来の代謝受容器反射の抑制に有効であると考えられる。

まとめ

このように、呼吸筋は胸郭の拡大・縮小を行うことで肺でのガス交換に貢献しているのみではなく、運動時の循環調節に影響していることは明らかである。特に、運動時の呼吸筋活動が増加する高齢者や呼吸循環器疾患患者においてはその影響は大きく、結果的に運動パフォーマンスを制限する要因となっていると推測されている。詳細なメカニズムの解明や、トレーニングによる呼吸筋由来の代謝受容器反射への影響についてはさらなる研究が必要である。

文献

- 1) 解良武士: 呼吸筋力の測定. 理学療法科学 2002; 17: 265-71.
- 2) Romer LM, Miller JD, Haverkamp HC, et al: Inspiratory muscles do not limit maximal incremental exercise performance in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 353-61.
- 3) Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, et al: Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 1993; 460: 385-405.
- 4) Romer LM, Polkey MI: Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* 2008; 104: 879-88.
- 5) Archiza B, Welch JF, Geary CM, et al: Temporal characteristics of exercise-induced diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 2018; 124: 906-14.
- 6) Loke J, Mahler DA, Virgulto JA. Respiratory muscle fatigue after marathon running. *J Appl Physiol* 1982; 52: 821-24.
- 7) Gudjonsdottir M, Appendini L, Baderna P, et al: Diaphragm fatigue during exercise at high altitude: the role of hypoxia and workload. *Eur Respir J* 2001; 17: 674-80.
- 8) Mador MJ, Acevedo FA: Effect of respiratory muscle fatigue on subsequent exercise performance. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2059-65.
- 9) Dempsey JA, Harms CA, Ainsworth DM: Respiratory muscle perfusion and energetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1123-8.
- 10) Harms CA, Dempsey JA: Cardiovascular consequences of exercise hyperpnea. *Exerc Sport Sci Rev* 1999; 27: 37-62.
- 11) Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, et al: Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 130: 3-20.
- 12) Dominelli PB, Archiza B, Ramscook AH, et al: Effects of respiratory muscle work on respiratory and locomotor blood flow during exercise. *Exp Physiol* 2017; 102: 1535-47.
- 13) Vogiatzis I, Georgiadou O, Giannopoulou I, et al: Effects of exercise-induced arterial hypoxaemia and work rate on diaphragmatic fatigue in highly trained endurance athletes. *J Physiol* 2006; 572: 539-49.
- 14) Hussain SN, Chatillon A, Comtois A, et al: Chemical activation of thin-fiber phrenic afferents. 2. Cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 1991;

- 70: 77–86.
- 15) Rodman JR, Henderson KS, Smith CA, et al: Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflexes in dogs: rest and exercise. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1159–69.
 - 16) Itoh Y, Katayama K, Iwamoto E, et al: Blunted blood pressure response during hyperpnoea in endurance runners. *Respir Physiol Neurobiol* 2016; 230: 22–8.
 - 17) Shimizu K, Goto K, Ishida K, et al: Blood pressure response during normocapnic hyperpnoea is blunted in young women compared to men. *Respir Physiol Neurobiol* 2017; 247: 52–6.
 - 18) St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, et al: Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol* 2000; 529: 493–504.
 - 19) Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, et al: Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *J Physiol* 2001; 537: 277–89.
 - 20) Katayama K, Iwamoto E, Ishida K, et al: Inspiratory muscle fatigue increases sympathetic vasomotor outflow and blood pressure during submaximal exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R1167–75.
 - 21) Derchak PA, Sheel AW, Morgan BJ, et al: Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1539–52.
 - 22) Katayama K, Itoh Y, Saito M, et al: Sympathetic vasomotor outflow and blood pressure increase during exercise with expiratory resistance. *Physiol Rep* 2015; 3: e12421.
 - 23) Dominelli PB, Katayama K, Vermuelen TD, et al: Work of breathing influences muscle sympathetic nerve activity during whole-body exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50: 122 (Abstract).
 - 24) Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al: Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 242–50.
 - 25) Dempsey JA, Amann M, Romer LM, et al: Respiratory system determinants of peripheral fatigue and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 457–61.
 - 26) Campbell EJ, Westlake EK, Cherniack RM: Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. *J Appl Physiol* 1957; 11: 303–8.
 - 27) Smith JR, Alexander AM, Hammer SM, et al: Cardiovascular consequences of the inspiratory muscle metaboreflex: effects of age and sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312: H1013–20.
 - 28) Amann M, Regan MS, Kobitany M, et al: Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R314–24.
 - 29) Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, et al: Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol* 2007; 584: 1019–28.
 - 30) Katayama K, Iwamoto E, Ohya T, et al: Respiratory muscle endurance and cardiovascular response to hyperpnoea after respiratory muscle training in hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49: 796 (Abstract).

特集

運動生理学分野における呼吸循環研究の最前線

5. 呼吸循環器系の長期トレーニング適応

中原 英博*、宮本 忠吉*

はじめに

運動時には、安静時と比べて活発に活動している筋への酸素需要に応えるために、神経系、呼吸循環器系、筋系、内分泌系、そして消化器系などの生理機能がそれぞれ役割を担い、見合った酸素を供給できるように対処している(短期的適応)。これらの運動に対する諸機能の応答が習慣的に継続されることによって、酸素供給機構の形態および機能が運動を行うのに適した状態に変化することをトレーニング適応(長期的適応)と称する。これまでの研究の結果から、運動に起因するトレーニング適応は、運動選手のパフォーマンス向上に限らず、一般の方々の身体にも有益な効果をもたらすことが報告されている^{1~4)}。

その中で呼吸循環系は、呼吸器系での外気と血液の間でのガス交換、循環器系によってもたらされる酸素運搬、そして活動筋内での酸素消費とそれぞれの役割をはたしている。呼吸循環系の諸機能も、トレーニングによって生理的に適応効果をもたらされることが知られている。そして、それらの適応効果をもたらすために必要な条件設定は、これまでに多くの研究者によって議論がされている^{1~6)}。本稿では、長期的トレーニングによって引き起こされる呼吸循環系の変化に焦点をあて、その適応効果と効果をもたらす条件設定を最新の知見の紹介を含めて概説する。

持久的トレーニングの種類と条件設定

持久的トレーニングの様式は、運動強度と持続時間の組み合わせにより様々ではあるが、中等度の運動を長時間続ける持続トレーニング、そして高強度の短時間運動を繰り返し行うインターバルトレーニングに大別できる。トレーニングプログラムを組む場合には、トレーニングの強度、頻度、継続時間を考慮する必要がある。アメリカスポーツ医学会の提言では、呼吸循環系機能の向上を目的とする持久的トレーニングの閾値の下限は、予備酸素摂取量の40~49%もしくは最大心拍数の55~64%の強度、週3~5回の頻度、少なく

とも20分以上の時間を行う必要があると述べられている¹⁾。これらの持久的トレーニングによる呼吸循環器系の生理学的効果として、最大酸素摂取量(全身持久力の指標)や、乳酸性作業閾値や換気性作業閾値の増加、最大下運時における心拍数および換気応答の減少、心機能の向上等が明らかにされている^{2,7)}。

近年、インターバルトレーニングは、持続トレーニングと比較して、効率よく持久的パフォーマンスや最大酸素摂取量を向上させるとして積極的に研究が進められている^{8,9)}。また、インターバルトレーニングが、スポーツ選手のみならず、メタボリックシンドロームや呼吸・循環器疾患を有する患者の病態改善、QOL向上などの有益な効果をもたらすこと、さらにその効果の程度は、持続トレーニングと同等もしくはそれ以上であるとも報告されている³⁾。事実、Helgerudら⁹⁾は45名の健康な学生を、中程度(最大心拍数の70%運動強度)もしくは高強度(最大心拍数の85%運動強度)の持続トレーニング群と高強度で実施されるインターバルトレーニング群(最大心拍数の90~95%運動強度)の3群に振り分け、週に3回、8週間の持久的トレーニングを行い、最大酸素摂取量の値を比較したところ、インターバルトレーニング群は、中強度および高強度で行う持続トレーニング群よりも改善効果が大きかったことを報告している。またWisløffら³⁾は、平均年齢75歳の慢性心不全患者を対象に、インターバルトレーニング群(最大心拍数の90%程度の運動強度を4分間×4セット)と持続トレーニング群(最大心拍数の70%程度の運動強度を47分間)に振り分け、それぞれ週に3回の頻度で12週間追跡調査したところ、最大酸素摂取量の改善度は持続トレーニング群が14%だったのに対して、インターバルトレーニング群は46%と大きく凌ぐ結果であったと報告している。さらに彼らは、インターバルトレーニング群のみ、心機能評価として用いられる左室駆出率が35%増加したことも明らかにしている(図1)。

しかし、過去のインターバルトレーニングの効

*森ノ宮医療大学大学院 保健医療学研究科

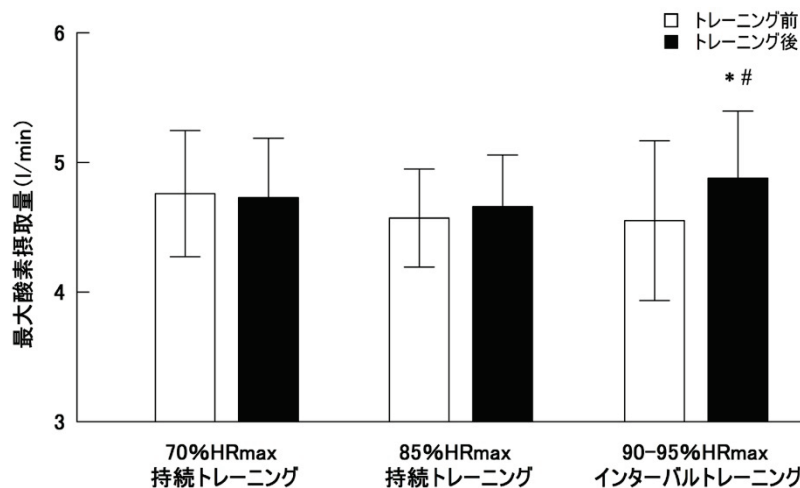


図1 持続トレーニングとインターバルトレーニング前後における最大酸素摂取量の比較

* <0.05 vs. トレーニング前、# <0.05 vs. 70%と85%HRmax 持続トレーニング(文献9より引用改変)

果を調べた研究の多くが、持続トレーニングよりも高強度で実施されているにも関わらず、従来の持続トレーニングに準じた条件、すなわちトータル運動時間が15分以上で、週に3回以上、8週間以上のトレーニング実施期間を経てその効果の検証が行われており、現時点において、生理学的効果が得られる最短かつ最適なインターバルトレーニングの条件設定(強度、持続時間、頻度)に関する科学的知見は、十分集積されていないのが現状である。特に、高強度で実施されるインターバルトレーニングは、呼吸循環器系およびその他の組織を最大限に動員して行われるため、心身の慢性疲労やオーバートレーニングにつながることも懸念されている¹⁰⁾。これらの背景から我々は、若年健常者を対象に、これまでの先行研究のトレーニング頻度よりも極端に少ない、週に1回の高強度インターバルトレーニング(疲労困憊に至る全力運動を3回繰り返し行う)を実施した結果、トレーニング後にはトレーニング前と比較して、13%の最大酸素摂取量の改善効果が認められることを明らかにした。我々の研究で用いたトレーニングの強度設定は、効率性を重視するために最大強度に設定したため、今後若者から高齢者までの幅広い年齢層に適用可能な、汎用性の高い条件設定が必要であると考えられる¹¹⁾。また、Matsuoら¹²⁾は、40分間運動を継続して行う持続トレーニング(最大酸素摂取量の60~65%強度)と13分間で行われる高強度インターバルトレーニング(最大酸素摂取量の80~95%強度)の両トレーニングを、週に5回の頻度で8週間行うことによって引き起こされる最大酸素摂取量の適応効果を比較した結果、高強度インターバルトレーニングは、運動継続時間が持続トレーニングと比較してはるかに少ないに

も関わらず、トレーニング後にもたらされる最大酸素摂取量の改善効果(23%増加)は、持続トレーニング(10%増加)と比較して大きかったことを報告している。Hicksonら¹³⁾はトレーニングによる最大酸素摂取量の改善の大きさは、トレーニング条件の中でも運動強度と最も関係が高いと述べている。さらに、冠動脈疾患・慢性心不全・左心室機能不全の患者に対しても、低・中強度の条件よりも、高強度条件の方が得られる効果の程度が大きいことも報告されている^{3,4)}。これらの報告は、持続的トレーニングの適応効果を効率よくもたらすために、トレーニングの強度が重要であることを示唆したものである。

トレーニングが呼吸系に及ぼす適応効果

運動時の呼吸系の主たる役割は、活動筋への酸素の供給と、その代謝産物である二酸化炭素を体外へ排出することである。我々が安静時にしている呼吸数は15回/分、1回の呼吸量(一回換気量)は500 mL程度であり、分時換気量はおおよそ7.5 Lとされている。運動時には、呼吸数および一回換気量は増加し、最大運動時の分時換気量は健康な成人男性であれば約100 Lまで増加する。

Casaburiら²⁾は、10名の被験者に対して、心拍数が174~181拍/分に到達する強度の運動を45分間、週に5回の頻度で8週間持続トレーニングを行った結果、トレーニング前と比較して最大酸素摂取量が14%増加し、そして15分間の高強度一定負荷運動での分時換気量の顕著な低下が認められたと報告している。また、我々は一般健常者を対象に、前述した週に1回、12週間の高強度インターバルトレーニングを行ったところ、トレーニング前と比較して最大酸素摂取量は13%増加し、心拍数が約160拍/分に到達する高強度一定

負荷運動時の分時換気量が 12%減少する結果が得られた¹¹⁾。

安静時の吸息時には、横隔膜、外肋間筋などの呼吸筋が、そして呼息時にはそれらの呼吸筋の弛緩によって呼吸運動が行われている。運動時の分時換気量の増大に伴い、吸息時には、大胸筋、小胸筋、斜角筋、胸鎖乳突筋などが、そして呼息時には内肋間筋、腹直筋、腹斜筋、腹横筋などが呼吸筋として動員される。身体全体で必要とされる酸素摂取量に対する呼吸筋での酸素摂取量が占める割合は、中程度の運動強度では約 5%程度であるのに対して、最大運動時には、健常な成人で 7~10%、鍛錬者で 13~16%、そして女性の持久的鍛錬者では 20%に達することが報告されている¹⁴⁾。これらの事実から、高強度運動時には、呼吸筋群への酸素供給量が増加することで活動筋へ供給される酸素の一部が争奪されるために、運動の継続が制限されることが考えられる。トレーニングによってもたらされる分時換気量の抑制効果は、呼吸筋での過度の酸素消費が抑えられ、活動筋への酸素供給が確保される点において、運動パフォーマンスの改善を引き起こす要因の一つと成り得る。また健常者に限らず、持久的トレーニングは、慢性閉塞性肺疾患の患者などの予後指標を改善させることも報告されている¹⁵⁾。

トレーニングが循環系に及ぼす適応効果

運動中、循環系は活動筋へ血液を供給する重要な役割を担っている。長期間トレーニングを継続した場合、その要求に適応するために循環系の形態および機能の変化が生じる。特に、長年継続して高強度のトレーニングを行っているアスリートの循環系では、スポーツ心臓と呼ばれる心臓の生理的な適応が生じたり、血管の横断面積が増大するといった適応効果が報告されている^{3,5,16~19)}。

いわゆるスポーツ心臓とは、持久的なトレーニングによって心臓の容積と心筋量が増加した心臓のことをいう(遠心性肥大)。また、レジスタンストレーニングによってもたらされる心筋量のみが増加する心臓の形態的变化もスポーツ心臓の一種と考えられている(求心性肥大)。トレーニングがもたらす遠心性肥大および求心性肥大のどちらも、病的な心肥大とは異なり、トレーニングを中止した場合には、心臓の肥大や内腔の拡大は退縮する可逆的な変化である。

Morganroth ら⁵⁾は、超音波心エコー装置を用いて、年齢 18~24 歳の水泳選手、陸上長距離選手、レスリング選手、そして一般学生を対象に左心室の形態調査を行った。その結果、水泳選手と陸上長距離選手の左心室拡張末期径が、レスリング選手と一般学生と比較して増大していることが認められ、レスリング選手では、心室中隔および左室後壁厚の肥厚が他の運動選手や学生と比較して顕著であること、そして 3 群の運動選手の左室心筋重量は、一般学生と比べて増加していることを明らかにしている。Adams ら¹⁶⁾は、18~25 歳の学生を対象に 3 ヶ月の期間、最大心拍数の 85% に到達する運動強度で 50 分間、週に 5 日間の頻度で持続トレーニングを行った結果、最大酸素摂取量の 16%の改善と左心室拡張末期径の増加が認められ、心室中隔および左室後壁厚の肥厚に変化は見られなかったことを報告している(図 2)。

我々は若年健常者を対象に、週に 1 回の高強度インターバルトレーニングを 12 週間実施し、左心室心筋重量および左室後壁厚が増加することを報告している¹¹⁾。しかしながら、我々の研究においては、左心室拡張末期径の変化は認められなかった。我々が用いたトレーニング様式は、心拍数が約 200 拍/分、そして収縮期血圧が 200 mmHg 以上に到達する全力運動を合計 3 セット繰り返し

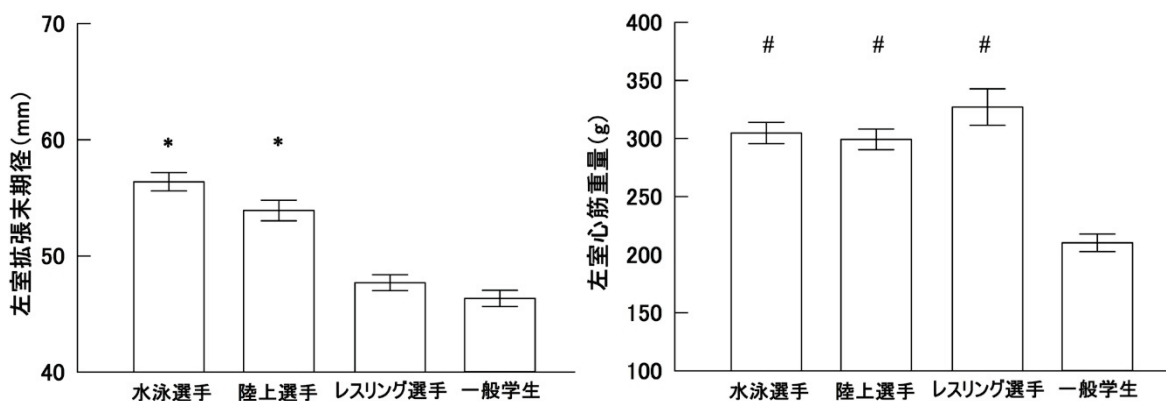


図 2 持久力系運動選手、パワー系運動選手、一般学生の左室拡張末期径および左室心筋重量の比較

* < 0.05 vs. レスリング選手、一般学生。# < 0.05 vs. 一般学生(文献 5 より引用改変)

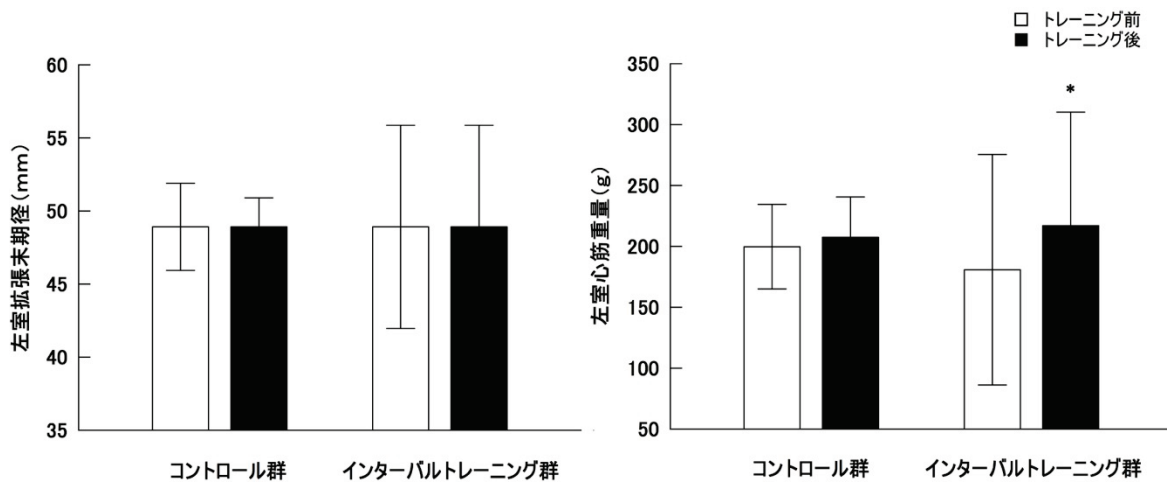


図3 週に1回の高強度インターバルトレーニング前後における左室拡張末期径と左室心筋重量の比較
* < 0.05 vs. トレーニング前(文献11より引用改変)

行っており、用いる運動様式や強度によって心臓にもたらされる適応効果が異なる可能性が示唆された。また、Wisløffら³⁾は、心疾患の患者を対象に、最大心拍数の95%に到達する強度を4分間、4セット行う高強度インターバルトレーニング群、そして最大心拍数の70%の運動強度を47分間行う持続トレーニング群のトレーニング前後の有酸素性作業能力、左心室の形態および機能を比較した結果、最大酸素摂取量の改善効果は、インターバルトレーニング群は持続トレーニング群と比較して高く、インターバルトレーニング群のみ左室の機能改善が認められたことを報告している。これらの報告は、インターバルトレーニングが、一般健康者から疾患を抱えた患者に至るまでの循環器系に対して効率よく適応効果をもたらす手法であることを示唆している(図3)。

持久的トレーニングは、中心を担っている心臓に限らず、心臓から送り出された血液を末梢の活動筋へ送る血管の形態および機能に対しても、適応効果をもたらすことが知られている^{17~19)}。Zeppilliら¹⁷⁾は、超音波心エコー装置を用いて競技者群と非鍛錬者群の安静時の大血管の計測を行った結果、競技者群の大動脈および大静脈は、非鍛錬者群と比較して有意に大きかったことを報告している。また、Miyachiら¹⁸⁾は、最大酸素摂取量の80%の運動強度で40分間行う持続トレーニングを、週に5回の頻度で8週間行った結果、左心室の大動脈口から起始する上行大動脈および腹部の大動脈の横断面積が増加することを報告している。

一方、Otsukiら¹⁹⁾は、動脈の硬度の指標として用いられる動脈スティフネスが、投擲競技などのパワー系スポーツを行っている運動選手では増大していること、持久的スポーツを行っている運

動選手では低下していることを報告している。さらに彼らは、パワー系トレーニングを行っている運動選手を、5年以上経験している群(平均7年)と4年以下群(平均3.7年)の2つに分類し、そして一般若年者群の動脈スティフネス指標および平均血圧値と比較した結果、5年以上群にのみ一般若年群と比較して高い動脈スティフネス指標および平均血圧が認められたことから、これらの適応効果には競技継続年数が関与していることを明らかにした。ウエイトトレーニング中には、収縮期血圧が300 mmHg以上にまで増加することが知られており²⁰⁾、パワー系スポーツ選手の動脈スティフネスおよび安静時血圧の上昇は、競技中に増加する血圧に対する血管の適応であると考えられる。またMiyachiら⁶⁾は、20~38歳の健康者を対象に、4ヵ月間の筋力トレーニングを行った結果、中心動脈のコンプライアンス低下およびスティフネス増加が認められ、そして、その後4ヵ月間筋力トレーニングを行わなかったことでトレーニング前の値に中心動脈のコンプライアンスおよびスティフネスが回復することを明らかにしている(図4)。

まとめ

運動を習慣的に継続することによって、活動筋へ効率よく血液(酸素)を供給するために、呼吸循環器系の形態および機能に対してトレーニング適応がもたらされる。トレーニング効果を適切に引き起こすためには、運動の強度・頻度・持続時間が重要な要素となるが、近年では効率よくトレーニング効果をもたらす高強度インターバルトレーニングの研究が積極的に行われている。トレーニングによってもたらされる呼吸循環器系の適応は、若年健康者から患者に至るまで幅広く認

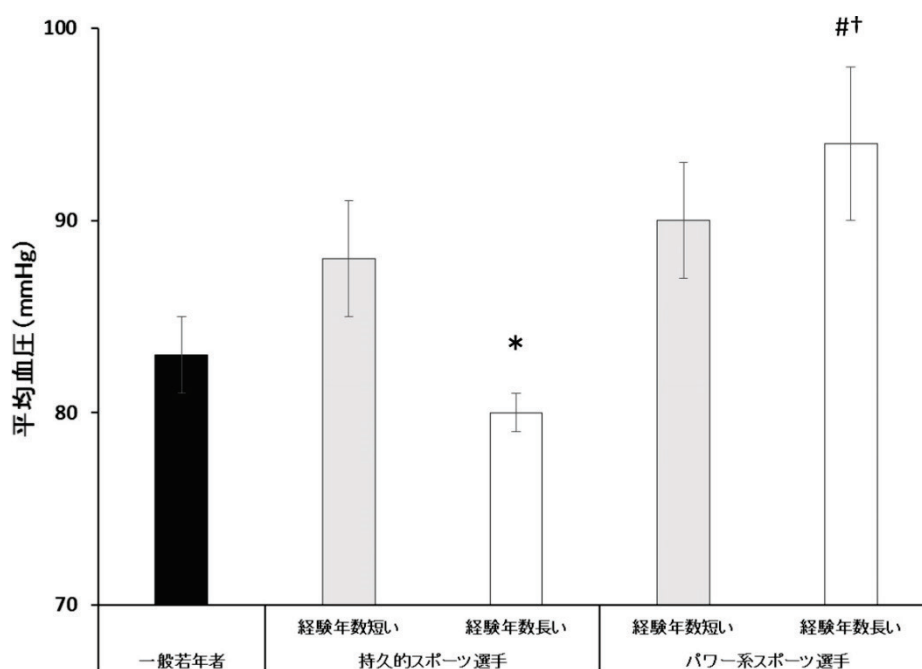


図4 持久的スポーツ選手、パワー系スポーツ選手、一般若年者の平均血圧

* < 0.05 vs. 経験年数短い、# < 0.05 vs. 一般若年者。† < 0.05 vs. 持久的スポーツ選手 (文献 19 より引用改変)

められるが、年齢およびライフスタイルに応じた最適なトレーニング手法の確立には至っておらず、今後さらなる研究が期待される。

文 献

- 1) American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 975-91.
- 2) Casaburi R, Storer TW, Wasserman K: Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1533-8.
- 3) Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al: Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; 115: 3086-94.
- 4) Rognmo Ø, Moholdt T, Bakken H, et al: Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation* 2012; 126: 1436-40.
- 5) Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, et al: Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 1975; 82: 521-4.
- 6) Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, et al: Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 2004; 110: 2858-63.
- 7) Baggish AL, Wang F, Weiner RB, et al: Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1121-8.
- 8) Laursen PB, Shing CM, Peake JM, et al: Interval training program optimization in highly trained endurance cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1801-7.
- 9) Helgerud J, Høydal K, Wang E, et al: Aerobic high-intensity intervals improve VO2max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 665-71.
- 10) Pollock ML: Submaximal and maximal working capacity of elite distance runners. Part I: Cardiorespiratory aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 301: 310-22.
- 11) Nakahara H, Ueda SY, Miyamoto T: Low-frequency severe-intensity interval training improves cardiorespiratory functions. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 789-98.
- 12) Matsuo T, Saotome K, Seino S, et al: Effects of a low-volume aerobic-type interval exercise on VO2max and cardiac mass. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 42-50.
- 13) Hickson RC, Foster C, Pollock ML, et al: Reduced training intensities and loss of aerobic power,

- endurance, and cardiac growth. *J Appl Physiol* 1985; 58: 492-9.
- 14) Sheel AW, Boushel RC, Dempsey JA: Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: implications for muscle fatigue. *J Appl Physiol* 2018; (in press).
- 15) Nasis IG, Vogiatzis I, Stratakos G, et al: Effects of interval-load versus constant-load training on the BODE index in COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 1392-8.
- 16) Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, et al: Noninvasive evaluation of exercise training in college-age men. *Circulation* 1981; 64: 958-65.
- 17) Zeppilli P, Vannicelli R, Santini C, et al: Echocardiographic size of conductance vessels in athletes and sedentary people. *Int J Sports Med* 1995; 16: 38-44.
- 18) Miyachi M, Iemitsu M, Okutsu M, et al: Effects of endurance training on the size and blood flow of the arterial conductance vessels in humans. *Acta Physiol Scand* 1998; 163: 13-6.
- 19) Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, et al: Relationship between arterial stiffness and athletic training programs in young adult men. *Am J Hypertens* 2007; 20: 967-73.
- 20) MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, et al: Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58: 785-90.

総説

成人先天性心疾患の病態

大内 秀雄*

要旨

最近の医療の進歩の恩恵から成人先天性心疾患 (adult congenital heart disease: ACHD) 患者は急増し、一般の成人循環器外来で遭遇する頻度が増加している。しかし、その病態は一般循環器疾患と大きく異なることも多く、その対応には ACHD 患者特有な病態の理解が必要である。後天性循環器疾患の病態が左心室機能不全に伴う左心系心不全で肺うっ血を伴うことの頻度が多いのに対し、ACHD 患者では右心室機能不全に伴う全身臓器のうっ血を伴う頻度が高い。更に、後天性成人循環器疾患領域に存在しない特殊な循環病態が存在する。これらの循環病態の代表的なものに単心室血行動態であるフォンタン循環、体循環を支える心室や房室弁が必ずしも左心室や僧帽弁でない修正大血管転位や完全大血管転位に対する心房内血流転換術後の循環、そして心内短絡が存在し複雑な形態の心臓で未修復の心室により循環が支えられ、通常低酸素血症を有する循環がある。更に、特に複雑 ACHD 患者では上記の特殊な循環病態に加え、手術の侵襲は無視できなく心肺機能に大きく影響している。今回はこれら術後 ACHD 患者に共通する病態について概説する。

はじめに

成人循環器疾患での心不全病態は左室収縮や拡張不全を伴う左室機能障害による左心系心不全であり、その病態分類はある程度確立している。症状分類では NYHA クラス分類をはじめ、フラミンガム基準、急性心不全では血行動態、特に左室機能を中心とした分類である。例えば、心係数と肺動脈楔入圧とからなる Forester 分類、理学所見のうっ血 (wet/dry) と低灌流 (warm/cold) から判断する Nohria-Stevenson 分類、更に最近では動脈収縮期血圧 (CS1: >140, CS2: 100-140, CS3: 100<, CS4: ACS, CS5: 右心不全) から分類するクリニカルシナリオなどがある。しかし、クリニカルシナリオでは、その中心は CS1-3 で

あり、成人先天性心疾患 (adult congenital heart disease: ACHD) で多い右心不全の CS5 に関する記載は少なく、NYHA クラス分類を除き、これら一般成人の重症度分類は ACHD には適用されない。最近の急増する多様な ACHD 病態に即した心不全重症度分類の構築が望まれるが、現時点で多くは NYHA 分類が適用されている。また、病態の多様性と希少性から臨床試験ができにくい現状にあり、その管理、治療の知見は確立されていない。従って、後方視的、観察研究に沿ったガイドラインを基に医療が実践されている^{1,2)}。

ACHD 患者と一般成人心不全病態との大きな相違は心不全病態の原因が心室機能異常に加えて先天性の構造異常や修復後であっても遺残短絡や狭窄、房室弁や半月弁の機能不全等の遺残病態が存在することにある。更に、多くは手術介入後であり、特に複雑 ACHD ではその病態への関与は大きい (図 1)。加えて、ACHD 特有の病態が存在する。それらは、1) 体心室が必ずしも左室でない、2) 単心室血行動態、そして、3) 低酸素血症を有する未修復状態病態である。これら ACHD 病態の特色を系統的に概説する。

肺機能

心血管系の大きな役割として酸素摂取とその全身臓器への配分がある。呼吸機能はこの最初の機能を担う。一般の左室不全では左心房圧上昇に伴い肺がうっ血し、肺コンプライアンスは低下し、肺活量 (vital capacity: VC) も低下する。運動時は rapid-shallow 呼吸となり、呼吸効率は低下する³⁾。一方、ACHD 患者では手術の影響が大きく、その既往回数に比例し VC は低下する⁴⁾。しかし、一般に気道閉塞は伴わない拘束性換気障害様式を呈する。また、ACHD 患者では側弯症を合併する頻度も高く、VC を低下させている⁴⁾。更に、周術期の合併症として横隔神経麻痺による換気不全の有無を評価する必要がある。

VC 低下は ACHD 患者の予後と関連する⁴⁾。VC 低下によるガス交換機能低下による換気効率低下が示唆される。同時に、一回換気量低下では中

*国立循環器病研究センター小児循環器科/成人先天性心疾患科

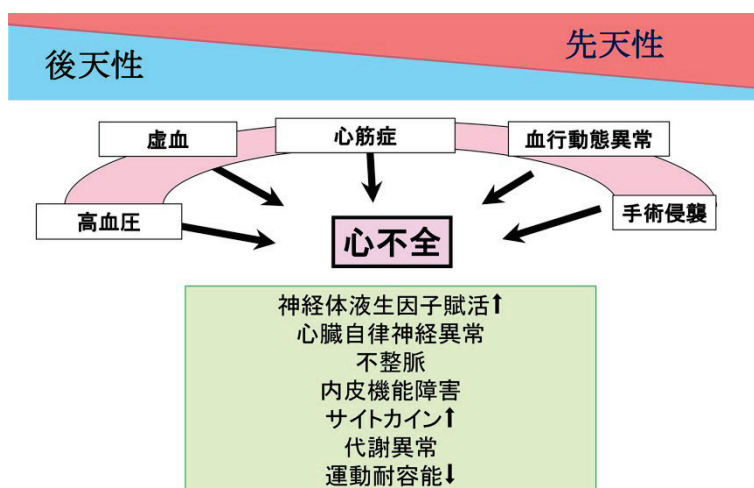


図1 ACHD患者の心不全の成り立ち

枢からの交感神経活動の抑制能力が低下し、同時に心拍変動から見た心臓自律神経活動は過小評価される⁵⁾。右心不全の多いACHD患者、特にフォンタン患者では、極端なVC低下は肺循環に悪影響を与える。また、VC低下は再手術や心臓移植の際の危険因子であり、欠かせない評価項目である。

更に、最近では肥満のACHD患者の増加が指摘され⁶⁾、成人心不全患者同様に無呼吸症候群の合併も考慮する。拘束性換気障害に加えて横隔神経麻痺を合併し、換気不全が存在する場合はデバイスによる換気が有効な場合がある。

心臓自律神経

中枢神経系は中枢から自律神経(交感、副交感神経)を肺や心血管系に投射し、これらの機能を複雑に制御している。一般の心不全病態ではこれらの交感、副交感神経のバランスが崩れ、副交感神経活動が減弱し、交感神経活動が亢進した病態となっている^{7,8)}。非ACHDの成人心不全患者では、これら自律神経バランスの障害は心不全病態の重症度を密接に反映している。従って、血圧低下を感知した圧受容体反射によって、心臓は副交感の抑制から解除され心拍数は増加し、同時に心拍変動、特に高周波成分は低下する。また、MIBG心筋シンチグラフでは交感神経賦活を反映し、ノルエピネフリンの神経末端でのturn overが亢進し、washout ratio(WR)が高くなり後期相で集積が低下する。これらの低い血圧、高い心拍数、心拍変動低下やWR亢進が、予後と密接に関連する⁹⁾。従って、一般成人心不全患者での心臓自律神経を評価することは、患者の予後を含めた重症度評価に有用である。

しかし、術後ACHD患者では手術介入のため上記の中枢からの心臓自律神経支配が手術操作(剥離等)で切断や障害を受けることから避けら

れない(除神経)¹⁰⁾。この障害程度は手術操作の種類や回数に依存する。極端な症例では心移植患者のような除神経心臓に類似した病態となる。中枢からの神経線維は上大静脈を含め洞結節などの刺激伝導系や固有心筋を支配することから、関連部位の手術操作はこれらの自律神経による機能制御に影響する。図2に先天性心疾患術後患者の心拍変動、圧受容体反射感受性、MIBG心筋シンチグラフのWRを示す。心不全病態とは乖離した異常値となっている。

洞結節

上大静脈や洞結節動脈損傷により洞機能が異常となる。洞機能不全の基準には合致しない場合でも徐脈傾向を示す場合が多い。除神経による感受性亢進の可能性も示唆される¹¹⁾。一般人やアスリートの場合、副交感神経活動賦活から徐脈傾向にあるが、ACHD患者で運動能が高くない場合、この徐脈は手術関連の洞結節虚血や心臓自律神経支配異常による結果と推察される¹²⁾。従って、重要なことはACHD術後患者では心不全に見合った心拍数でないことである。また、副交感神経障害から安静時からの急な行動による血圧維持が困難である。徐脈への対応や心拍増加を目指す場合にアトロピンの効果は少なくイソプロテレノロール等の β 刺激薬の使用が有効である。

心室筋

心室切開等により心臓除神経が起こる。また、完全大血管転位に対するJatene手術や大動脈疾患でのRoss手術の際の冠動脈移植を伴う修復術では冠動脈に伴走している心臓神経も同時に切断することから、心室筋の除神経は避けられない¹³⁾。従って、これらACHD患者ではMIBG心筋シンチでの画像は心不全病態を反映しない。

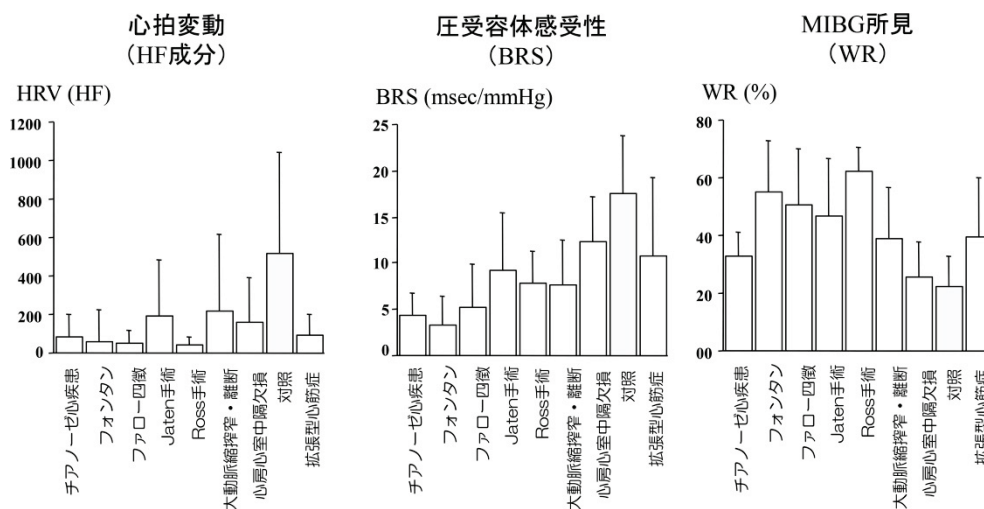


図2 ACHD患者の心臓自律神経活動指標

また、これら患者の心臓神経の神経再生による支配が観察されるが、その様式の規定要因は不明である。更に注意したいのは、これら除神経した心筋では知覚神経も除神経されていることから、虚血による疼痛を感じ難いことである。従って、Jatene手術者やRoss手術後患者の冠動脈狭窄の検出には、胸痛等の自覚症状ではなく、負荷試験や画像診断が重要となる。

心室筋の自律神経障害と洞機能とに乖離があるため、心拍変動から心室筋の機能を評価することは困難である。

心機能

心室筋異常の原因として、半月弁狭窄等による圧負荷、短絡や半月弁や房室弁閉鎖不全による容量負荷、長期間の低酸素、体心室が右室の場合には心筋固有の問題、そして先天性冠動脈異常や手術後の冠動脈狭窄による心筋虚血、頻拍性心筋症、更には心室同期性異常が挙げられる。これらに加えて、心膜癒着や心筋線維化に伴う拘束性変化がACHD術後患者の心室機能異常を修飾し、より複雑な心室機能異常を形作る^{14,15)}。

圧および容量負荷に対する薬物療法には限界があり、手術介入を常に考慮する必要がある。最近では肺動脈閉鎖不全に対するpulmonary valve replacement (PVR)がその典型であるが¹⁶⁾、その介入基準は未だ明確でない。手術時期が遅かった症例では低酸素や長期間の圧、容量負荷による線維化等の潜在的な心筋障害がある程度存在する¹⁷⁾。体心室が右室の場合、その機能は個人差があるものの、三尖弁機能を含め、慎重な経過観察が必要である。

拡大した体心室収縮不全には、特に体心室が左心室の場合にはACEIやARB、βブロッカーが有効かもしれない。しかし、上述のように洞機

能不全を合併している場合にはβブロッカーの投与は慎重である必要がある。体心室が非左心室の収縮不全や肺心室としての右室の容量負荷に対するRAS系阻害薬の長期効果は不明である。術後の冠動脈狭窄は症状が乏しく定期的な負荷試験や画像診断が必要である。

心室収縮の非同期性に関しては、その評価法は確立していない。QRS幅や画像による非同期性を評価するが、非左室の体心室の非同期性評価は一定の見解がなく、今後の知見の集積が待たれる。右室体心室では長軸方向の、二心室腔を有する単心室血行動態では両心室の同期性を考慮したCRTが試行され一定の成果が報告されている¹⁸⁾。

拘束性右室はファロー四徴症術後の特異な病態として知られているが、その臨床的意義は一定していない^{19,20)}。心室拡張不全の一表現形であるが、一般成人心不全患者での左室のHFpEFの病態と類似した右室のHFpEFが存在し、その病態が比較的重症な心不全病態であることが明らかとなっている¹⁴⁾。これら新たな病態を含め、その治療法は左室のHFpEF同様に確立されていない。

電気学的異常

ACHD患者の心電図異常は心筋障害と心室リモデリングに関連していることが多い。QRS幅はファロー四徴症やフォンタン術後患者の右室や体心室の容量負荷を²¹⁻²⁴⁾、ファロー四徴症やエプスタイン奇形でのQRS内のfragmentationの存在は電気伝導遅延基質の存在を示唆し、致死的不整脈の原因となると考えられている²⁵⁾。不整脈はACHD患者の合併症として最も多く、不整脈専門医との連携が欠かせない。

Aortopathy

肥満や糖脂質代謝異常などの生活習慣病に伴う内皮機能障害や動脈硬化は高血圧による心不全の原因となる。これらの生活習慣病による心血管病の予防はACHD患者でも重要と考えられる。これらに加えACHD患者の大動脈中膜壊死といった内因性の大動脈血管異常の存在が指摘され、マルファン症候群類似の大動脈病態を示す²⁶⁾。ファロー四徴症術後での上行大動脈の拡大や大動脈弁閉鎖不全との関連が指摘されている。また、拡大した大血管は硬く、心室負荷、冠循環障害や将来の高血圧が懸念され²⁷⁾、また、運動耐容能との関連が指摘されている²⁸⁾。これらの病態はaortopathyとして認識されるようになった。

腎機能

最近、心腎連関として心疾患患者の予後が腎機能に大きく依存することが明らかとなっている²⁹⁾。ACHD術後患者では慢性の心臓病に由来した腎臓疾患となり、典型的なtype IIの心腎連関とされている^{30,31)}。右心不全の多いACHD術後患者ではCVP上昇により腎うっ血が起り、体心室機能低下による体血圧低下と相まって循環流圧が低下する。これが腎循環に悪影響し、予後悪化につながると推定されている³²⁾。

ACHD患者では自律神経異常による心拍応答不全の存在と静脈を含めた血管硬化を併せ持っている^{5,33,34)}。すなわち、血液量調節力の低下した環境で硬い血管に血液を満たし多臓器を灌流していることから、ストレス時の循環制御能力が低下している。例えば、脱水等で血圧低下が生じた場合、通常は頻拍で灌流圧が維持されるが、洞機能不全と圧受容体感受性低下のため低血圧に見合った頻拍が生じず循環が破綻し、腎前性腎不全に至る。また、溢水時は、通常は圧受容体を介した徐脈で異常な血圧上昇を避けるが、コンプライアンスの低下した動静脈と適切な徐脈化不良のためうっ血しやすい。

運動能低下

慢性心不全の特徴の一つに運動能低下がある。運動能を規定する要因は多因子である²⁾。最高酸素摂取量(peak VO₂)を有酸素運動能の指標とすることから、以下の式で表せる様に心肺機能、血管機能、血液、骨格筋、代謝等が関連する。即ち、

$$\begin{aligned} \text{VO}_2 &= \text{CO} \cdot \text{AVO}_2 \text{ difference} \\ &= \text{EDV} \cdot \text{EF} \cdot \text{HR} \cdot 1.34 \cdot \text{Hb} \cdot (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \\ &= \text{AOP/Rs (or PAP/Rp)} \cdot 1.34 \cdot \text{Hb} \cdot (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \\ \text{EDV} \cdot \text{EF} &\text{は心機能、HRは自律神経、Hbは血} \end{aligned}$$

液性状、SaO₂はガス交換機能、SvO₂は末梢骨格筋機能と代謝を反映する。RsやRpは内皮機能を含めた血管機能の重要性を示す。Peak VO₂はACHD患者の予後を含めた重症度と関連することから、peak VO₂の規定要因を改善することは一定の意味を持つ。これらに加えACHD患者では体心室形態、QRS幅に代表される体心室非同期性、房室弁機能が心機能を規定する。過去の手術侵襲は洞機能を含めた自律神経障害に関連し心拍応答不良の原因となる。また、周術期の線維化を伴う心筋障害、出血や心膜癒着による拘束性障害もEDV制限から運動能低下要因となる¹⁴⁾。また、姑息術を含め開胸手術は癒着や拘束性の換気障害を引き起こし、換気血流不均等や一回換気量低下では死腔換気増加から換気効率が低下し、SaO₂の低下に影響する。また、運動時の最も大きなVO₂器官は骨格筋で、運動制限による微小血管密度や酵素活性の低下を伴う廃用性骨格筋萎縮は運動能低下の大きな要因である³⁵⁾。同時に骨格筋容量減少は骨格筋ポンプによる心臓前負荷不良の原因となり悪循環を形成する。更に、硬い血管は体心室圧負荷の原因であり、容量血管リザーブの低下を含め運動能を低下させる^{28,36,37)}。

神経体液性因子

ACHD領域でのバイオマーカーは画像や運動負荷試験と併に、心不全病態の重要な評価法の一つである³⁸⁾。現時点では心筋ストレスとしてのナトリウム利尿ペプチド(NP)の知見が殆どで、カテコラミン、RAS系やその他のバイオマーカーの知見は極めて少ない。右心室の肺、体心室の役割を問わず、心不全病態では、無症状の段階から対照に比べNPが上昇する。その原因は、心内短絡、PR、房室弁閉鎖不全による右室容量負荷あるいは圧負荷による心収縮性低下、未修復あるいはアイゼンメンジャー症候群(ES)での低酸素血症である。しかし、その上昇度は同NYHAクラスの成人の場合より低く、心機能や運動能低下のcutoff valueは低い特殊性がある^{5,14,39)}。NPは心房を含めた心筋が伸展あるいは虚血等のストレス時に上昇する。従って、逆に、脱水等の低COのunfillingな病態では重症度を反映しないことに注意が必要である。NYHAクラスIII以上の重症例(未修復、ES、肺高血圧:PH)では高いNP、カテコラミンは死亡を含めた心事故の予測に役立つ⁴⁰⁾。特に、経過観察中のBNP上昇は死亡を予測する^{41,42)}。しかし、多くの研究では症例数が少なく、NYHAクラス≤IIの患者(TGA、TF術後)が殆どであり、バイオマーカーとNYHAクラス、運動能や心機能との関連は一定しない。成人フォンタン患者のNP、カテコラミンは高く予

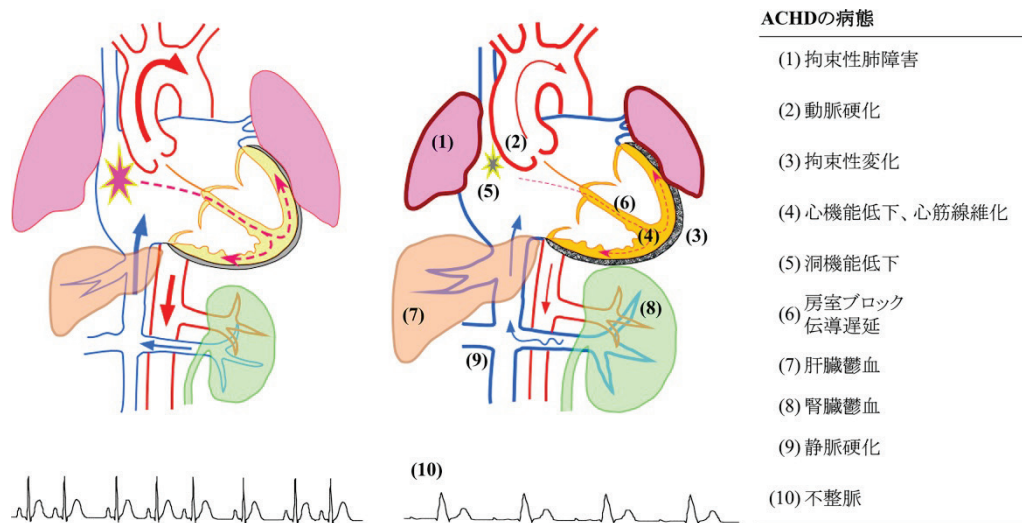


図3 ACHD患者のまとめ

後と関連する^{43,44)}。右室容量負荷に対する治療介入は、その右室の容量軽減程度に応じBNPが低下する⁴⁵⁾。PHに対する治療効果もBNPに反映される⁴⁶⁾。従って、バイオマーカーはACHD患者、特により複雑な重症患者、の増加に伴い、その詳細な病態把握に有用で遠隔期の治療、管理に重要な情報を提供する。しかし、疾患そのものの希少性や多様性に加え、肝腎機能障害も含めた患者の増加等から更なる知見の集積が待たれる。

最後にACHD術後患者の病態を簡素にまとめた図を示す(図3)。これらの各病態が織りなしてACHDの病態を形成していると推察される。

利益相反状態：筆者は企業や団体との利益相反状態となる関係はない。

文 献

- 1) Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, et al: Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 1419-27.
- 2) Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al: Chronic heart failure in congenital heart disease: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2016; 133: 770-801.
- 3) Olson TP, Snyder EM, Johnson BD: Exercise-disordered breathing in chronic heart failure. *Exerc Sport Sci Rev* 2006; 34: 194-201.
- 4) Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al: Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac

anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013; 127: 882-90.

- 5) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al: Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2003; 108: 2368-76.
- 6) Chung ST, Hong B, Patterson L, et al: High overweight and obesity in Fontan patients: a 20-year history. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 192-200.
- 7) Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- 8) Floras JS: Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 375-85.
- 9) Narula J, Gerson M, Thomas GS, et al: ¹²³I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: The ADMIRE-HFX study. *J Nucl Med* 2015; 56: 1011-8.
- 10) Ohuchi H, Suzuki H, Toyohara K, et al: Abnormal cardiac autonomic nervous activity after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation* 2000; 102: 2732-8.
- 11) Kaseda S, Zipes DP: Supersensitivity to acetylcholine of canine sinus and AV nodes after parasympathetic denervation. *Am J Physiol* 1988; 255: H534-9.
- 12) Ohuchi H, Watanabe K, Kishiki K, et al: Heart rate dynamics during and after exercise in postoperative congenital heart disease patients. Their relation to cardiac autonomic nervous activity and intrinsic sinus node dysfunction. *Am*

- Heart J 2007; 154: 165–71.
- 13) Kondo C, Nakazawa M, Momma K, et al: Sympathetic denervation and reinnervation after arterial switch operation for complete transposition. *Circulation* 1998; 97: 2414–9.
 - 14) Ohuchi H, Hayama Y, Negishi J, et al: Heart failure with preserved right ventricular ejection fraction in postoperative adults with congenital heart disease. A subtype of severe right ventricular pathophysiology. *Int J Cardiol* 2016; 212: 223–31.
 - 15) Mizuno M, Ohuchi H, Kagisaki K, et al: Experience of decortication for restrictive hemodynamics in adults with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2014; 56: 630–3.
 - 16) Ferraz Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, et al: Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2227–43.
 - 17) Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, et al: Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 270–7.
 - 18) Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, et al: Cardiac resynchronization therapy in a patient with a failing systemic right ventricle. *Can J Cardiol* 2015; 31: 819.e5–7.
 - 19) Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, et al: Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 1775–81.
 - 20) Xu Z, Zhang M, Zhu L, et al: Elevated plasma B-type natriuretic peptide and C-reactive protein levels in children with restrictive right ventricular physiology following tetralogy of Fallot repair. *Congenit Heart Dis* 2014; 9: 521–8.
 - 21) Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, et al: Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? *Heart* 2000; 84: 409–15.
 - 22) Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, et al: The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery. *Heart* 2010; 96: 1569–73.
 - 23) Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, et al: Systemic ventricular morphology-associated increased QRS duration compromises the ventricular mechano-electrical and energetic properties long-term after the Fontan operation. *Int J Cardiol* 2009; 133: 371–80.
 - 24) Egidy Assenza G, Valente AM, Geva T, et al: QRS duration and QRS fractionation on surface electrocardiogram are markers of right ventricular dysfunction and atrialization in patients with Ebstein anomaly. *Eur Heart J* 2013; 34: 191–200.
 - 25) Park SJ, Chung S, On YK, et al: Fragmented QRS complex in adult patients with Ebstein anomaly and its association with arrhythmic risk and the severity of the anomaly. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 1148–55.
 - 26) Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al: Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001; 103: 393–400.
 - 27) Seki M, Kuwata S, Kurishima C, et al: Mechanism of aortic root dilation and cardiovascular function in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int* 2016; 58: 323–30.
 - 28) Ohuchi H, Hayama Y, Negishi J, et al: Determinants of aortic size and stiffness and the impact on exercise physiology in patients after the Fontan operation. *Int Heart J* 2017; 58: 73–80.
 - 29) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
 - 30) Ronco C, Haapio M, House AA, et al: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.
 - 31) Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al: Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008; 117: 2320–8.
 - 32) Ohuchi H, Ikado H, Noritake K, et al: Impact of central venous pressure on cardiorenal interactions in adult patients with congenital heart disease after biventricular repair. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 103–10.
 - 33) Müller J, Ewert P, Hager A: Increased aortic blood pressure augmentation in patients with congenital heart defects—A cross-sectional study in 1125 patients and 322 controls. *Int J Cardiol* 2015; 184: 225–9.
 - 34) Krishnan US, Taneja I, Gewitz M, et al: Peripheral vascular adaptation and orthostatic tolerance in Fontan physiology. *Circulation* 2009; 120: 1775–83.
 - 35) Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK, et al: Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart

- failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev* 2012; 17: 421-36.
- 36) Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al: Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456-62.
- 37) Bonapace S, Rossi A, Cicoira M, et al: Aortic distensibility independently affects exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 1603-8.
- 38) Ohuchi H, Diller GP: Biomarkers in adult congenital heart disease heart failure. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 43-56.
- 39) Book WM, Hott BJ, McConnell M: B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 545-6.
- 40) Giannakoulas G, Dimopoulos K, Bolger AP, et al: Usefulness of natriuretic peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 869-73.
- 41) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
- 42) Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al: B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012; 98: 736-42.
- 43) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al: Comparison of prognostic variables in children and adults with Fontan circulation. *Int J Cardiol* 2014; 173: 277-83.
- 44) Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M: Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J* 2005; 150: 588-94.
- 45) Westhoff-Bleck M, Girke S, Breyman T, et al: Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol* 2011; 151: 303-6.
- 46) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al: Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.

Heart Failure in Adults with Congenital Heart Disease

Hideo Ohuchi*

*Departments of Pediatric Cardiology and Adult Congenital Heart Disease
National Cerebral and Cardiovascular Center

The number of adults with congenital heart disease (ACHD), especially those with complex ACHD, is now rapidly increasing owing to the recent medical advances and physicians may have to deal with these ACHD patients. However, most of these complex repaired ACHD patients have unique hemodynamic pathophysiology that is quite different from that in general acquired cardiovascular diseases. Therefore, understanding of the ACHD-associated heart failure pathophysiology is mandatory to manage these patients. These unique ACHD patients include those with single ventricular physiology, namely Fontan circulation,

those with circulatory system supported by non-left ventricle or non-mitral valve, for instance, those with transposition of the great arteries after atrial switch operation, and those with unrepaired circulatory condition with significant intra-cardiac shunting where hypoxia usually exists. In addition, more importantly, surgery-related unique pathophysiology has significant influences on circulatory regulation in these ACHD patients. Because of the limited space, some common ACHD pathophysiology is discussed to help physicians understand and manage these patients in their practice.

Keywords : ACHD, heart failure, restrictive physiology, denervation, prognosis

(Circ Cont 39: 103~109, 2018)

関連学会印象記

第45回日本集中治療医学会学術集会

山 登*

第45回日本集中治療医学会学術集会は千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学教授の織田成人先生が会長を務められ、2018年2月21日～23日まで、幕張メッセなど3会場で開催された(写真1)。テーマは“一歩先へ ; One Step Forward”で、企画なども先進的なものが見受けられた。また今回は、会期前日にリフレッシュコースに加えハンズオンセミナーが6コース、さらに日本臓器移植ネットワーク主催のハンズオンセミナーなど多数開催された。

メインプログラムはポスター会場以外に16の会場が設定され、非常に多くのプログラムが同時進行する形で、筆者はどのプログラムに参加しようか大いに迷ってしまう結果となったが、多数の、しかも多職種の参加者がいることを考えるとこれも自然なことであると思われた。その中で、今回特徴的だと思われたのは海外演者の招請講演が18セッション設定されていたこと、さらにその中の10セッションにおいて同時通訳が行われたことが先ず挙げられると思う。英語の講演という若い先生方や看護師、薬剤師、臨床工学技士の方にはなかなか難しいところだと思われ、参加をためらってしまうこともあるのかも知れないが、このような取り組みをして頂けたことで、会場内には多数の参加者が見受けられた。これをきっかけにさまざまな海外演者の講演に参加して頂けるようになるのではないかと思われた(写真2)。また、韓国やタイ、台湾からの先生方も多数参加されていて、あちこちで声を掛けて頂けるのも学会の楽しみの一つであった。また国内の演者による教育講演も多く行われたが、筆者が参加して印象に残ったものとして九州大学循環器病未来医療研究センターの岸拓弥先生の心不全についての講演が挙げられる。心臓の問題だけではなく、脳が神経性・液性入力により全身の状態を把握しているという点は、大変共感できるものであった。

今回の学会においては優秀演題、優秀ポスターなどが選出され、発表が行われたが、筆者の施設からも看護師のグループで応募した演題が優秀



写真1 会場前の雰囲気



写真2 タイ集中治療医学会会長 Poonyathawon 先生の講演

*愛知医科大学病院周術期集中治療部



写真3 優秀ポスターと発表者
頑張りました。

ポスターとして選出された(写真3)。このような取り組みは、学会員のモチベーションを上げてさらに研究を進めていく原動力ともなるので今後是非継続頂きたいと思う。また今回は日本集中治療医学会広報委員会の企画で医学生と会長とのインタビューの収録も行われ、学生、研修医への浸透においても良い活動が行えたと思う。この様子は日本集中治療医学会ホームページ(<http://www.jsicm.org>)で公開される予定である。会期中は時折雪もちらつく寒い天気ではあったが、それをはね除ける熱い議論が行われた充実した学会であった。

関連学会印象記**IARS2018**

坂口 友里江*

International Anesthesia Research Society (IARS) の年次学術集会は2018年4月28日から5月1日まで、アメリカ合衆国シカゴのホテル Hyatt Regency Chicago で開催された(写真1,2)。私が前年に参加した North American Artery 2017 もシカゴでの開催であったが、滞在時間が短く、是非シカゴへはもう一度訪れたいと思っていた。また、私にとっては米国留学から帰国後半年ぶりの渡米で、学会発表という本来の目的を忘れるほどわ

くわくしていた。

福井からシカゴへ行くには、小松空港から成田空港へ行く必要がある。しかし直行便は1日に1便しか無く、ゴールデンウィークと重なったこの時期は予想通り満席であった。やむなく小松空港から羽田空港へ行き、羽田空港から成田空港へ移動した。その後無事シカゴに到着。到着時はさわやかな晴天とまだ冬のような寒さが印象的であった。

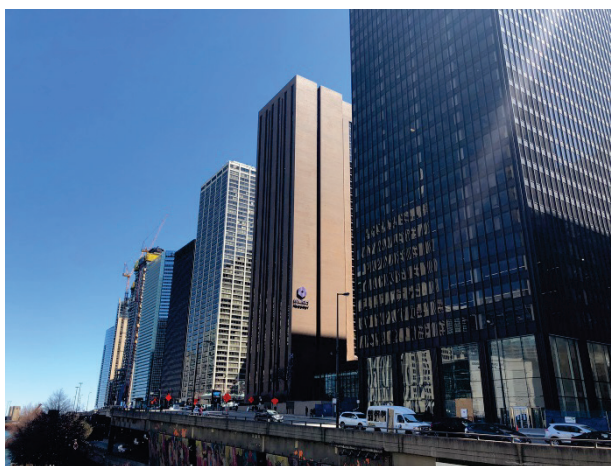


写真1 学会会場の Hyatt Regency Chicago



写真2 学会の看板の前で1枚

*福井大学医学部附属病院集中治療部



写真3 シカゴ川にかかる橋からの眺め

私の滞在中シカゴは Windy City というニックネームの通り、強い風が吹いていた。天候には恵まれ、滞在したホテルから学会会場まで約1マイルの道のりを連日歩いて往復した。そこはちょうどマグニフィセントマイルという世界でも有数のショッピング通りで、様々な有名店が立ち並び、思わず買い物を始めたくてしまう。実際、学会会場からホテルへ帰る途中には、気になるお店をのぞいたりもした。学会会場の近くにはシカゴ川が流れ、ミシガン湖へと注ぐ。その川にかかる橋から見える景色がとても素晴らしかった(写真3)。

ホテルの中には複数の会場が設けられ、パネルディスカッションやシンポジウムなど複数のセッションが同時進行で行われていた。学会専用のスマートフォンのアプリが利用でき、会場やプログラム、抄録など分厚い抄録集を持ち歩くことなく見ることができる。私もいくつかの講演を拝聴した。中でも LVAD (left ventricular assist device) 装着患者に対する非心臓手術の麻酔に関する講演が印象に残っている。私の施設ではほぼ出会うことの無い患者さんのお話であるが、あまり聞いたことの無い演題だったので興味深かった。VADの仕組みや生理を理解することが麻酔管理のポイントということで、LVADのポンプフローやスピード、パワーなどの設定や、ポンプスピードと左室圧、大動脈圧、脈波との関係など生理学的な内容が強調されていた。一方で麻酔導入前に動脈圧ラインを入れたり、NIRS (near infrared spectroscopy) やカプノグラフィを組織灌流のモニタとして使用したりという具体的な麻酔管理についても紹介された。

また、AKI (acute kidney injury) に関するシンポジウムも興味深かった。From bench to bedside というサブタイトルの通り、AKIが生じる機序から

AKIを防ぐための周術期管理まで幅広い内容であった。これまで周術期に生じる様々な病態に対して生理食塩水が投与されてきた過去と、もはや投与されない現代との対比がおもしろかった。腎血流を維持するために、絶対的な hypovolemia なら輸液を、相対的な hypovolemia なら血管収縮薬を、心収縮力に問題があればドブタミンやエピネフリンを考慮するというような循環動態の評価に基づいた管理や、それを適切に把握することの重要性などを改めて学ぶことができた。そのほか今回私は参加しなかったが、事前予約が必要なワークショップや PBLD (problem-based learning discussions) もあった。企業共催のランチョンセミナーもあり、提供されるランチはボリューム満点でおなかいっぱいになった。企業展示はこぢんまりとしていたが、日本ではあまり見かけない挿管用デバイスなどもあり楽しめた。

ポスター発表はホテルの地下にあるとても広い会場で行われた。学会が開催される数日前までにポスターのデータを学会へ送れば、e poster としてインターネットで閲覧できる。しかし発表時はこれまでと同様に紙のポスターを掲示する。6つの演題が1グループとなり、1演題あたり5分の発表時間と数分の質疑応答時間が設けられている。各グループにはそれぞれ座長の先生がおられ、国内学会のポスター発表とほとんど同じ形式である。私の発表は学会2日目のお昼で、その日は朝から何となく緊張していた。海外のポスター発表でいつも印象的なのは、発表者がほとんどポスターの方を見ず、聞く人に向かってひたすら語りかけるという発表の仕方である。ポスターの方を見ながらポスターを読むように発表するのは対照的で、声もよく聞こえ、堂々として見える。グループの最後に発表した私は、前の先生方の発表を聞いているうち徐々に緊張が高まり、自分の



写真 4 おいしかった T ボーンステーキ



写真 5 朝食がおいしいカフェ Yolk



写真 6 John Hancock Center から見る夜景

番がやってきたときには、はじめ若干自分が何を言っているのかわからなくなった。これまで何度か海外の学会で発表してきたが、何度発表しても緊張するものだと内心苦笑する。しかし話しているうちに落ち着き、準備していたものを発表することができた。いくつか質問もいただきうれしかった。

発表のあとにはおいしいものが食べたくなる。念願のシカゴ名物、シカゴピザを遂に食べることができた。サクサクした生地の器にトマトソースやチーズ、オニオン、ミートボールなどが入っており、ピザというよりはキッシュのような感じである。大きいものをオーダーすると食べきれないと聞いたので、小さいものをシェアしたら丁度よかった。ほかにも Michael Jordan's Steak House の T ボーンステーキや Shake Shack のハンバーガー

など、アメリカを五感で感じることでできる食事を満喫した(写真 4)。最終日の朝には Yolk というカフェへ朝食を食べに行き、そこで食べたエッグベネディクトとパンケーキがとてもおいしかった(写真 5)。宿泊したホテルの近くには John Hancock Center があり、その展望台から見える夜景は思わずため息が出るほどきれいだった(写真 6)。ミシガン湖岸にある Navy Pier という埋め立て地も歩いて行ける距離にあり、風に吹かれながらしばらくの間ミシガン湖を眺めて過ごした。私にとって 2 度目のシカゴ滞在は大変充実した数日間であった。

次回の IARS は 2019 年 5 月にカナダのモントリオールで開催される予定である。次回も豊富なセッションで最新的话题を学ぶ良い機会となることが期待される。

関連学会印象記

American Association for Thoracic Surgery 98th
Annual Meeting に参加して

湊 谷 謙 司*

第98回 AATS (American Association for Thoracic Surgery) 年次学術集会在 2018 年 4 月 28 日から 5 月 1 日まで San Diego Convention Center で開催された。AATS は本来は米国の国内学会ではあるが、例によって例のごとく国際学会としての色彩が強く、また最も格式が高いとされている学会である。昨年度は Boston で 100 周年記念の学術集会在開催され、胸部外科としては世界的にも最も歴史のある学会である。年次集会在は北米の大都市、すなわちボストン、サンディエゴ、ワシントン、ボルチモア、サンフランシスコ、トロントなどでこれまで開催されてきている。以前は、その格式の高さが前面に押し出されており、会員と非会員で会場の席の割り振りが決められていたり、米国内で正規のトレーニングを積んだ米国人でも会員

になれなかったり、また日本人にとっては会員になることが非常に困難であることが知られていた。最近になって、学会の拡大路線が推し進められ、それと共に日本人を含む外国人会員も激増している。例えば 2002 年の時点で日本人会員は 15 人のみであったが、今年は新たに 5 人の日本人会員が登録され、現在では実に 55 人まで増えている(写真 1)。また、AATS 自体の勢力を縮小することを防ぐためか、最近では南米やアジアでの分科会の開催が目立つようになってきている。国際的にその存在が大きくなっている中国にも配慮されてか、機関誌である Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery の中国版も出版されるようになってきている。今回の学会では、ディスカッションの際に中国語の通訳すら登場した。



写真 1 本年度から加入した新しい会員の記念写真

東北大学齋木教授、滋賀医大浅井教授、国立循環器病研究センター藤田部長、東邦大学佐倉病院齋藤准教授らの顔が見える。

近年は AATS week と称して、AATS 年次集會に先立ち、New York で僧帽弁の学会である Mitral Conclave と大動脈の学会である Aortic symposium がそれぞれ隔年で開催されているが、本年は Aortic symposium が開催され、筆者も New York から AATS week に参加した。

以前は、もう少し煌びやかな印象が強かった AATS 年次集會ではあるが、最近では長期低落傾向が否めない気がする。些細な話ではあるが、抄録集自体の紙質や製本も明らかに悪くなっており、読むのに苦労があった。もちろん、スマートフォンやタブレットでのアプリによる抄録集が代わりに充実してきているのは、本邦での学会と同様ではある。Exhibition 会場の参加企業数やその展示ブースの規模も、歳をとって見慣れたせいかもしれないが、以前に比べて地味で見劣りするよう思えた。FDA の規制がきわめて厳しく、新しいデバイスやアイデアが欧州を中心に勃興してくるためか、年々欧州で行われる学会の派手さと比べると、やはり米国系学会の勢いは落ちていると思わざるを得ない。本年から会期が短縮され、日曜日から火曜日までとなり、水曜日の開催は無くなった。以前は、一般外科の修練を5年終えてから、厳しく淘汰や選抜をされた若手医師だけが米国の胸部心臓血管外科プログラムに進むことが出来たが、その長い修練と PCI の進化による CABG 症例の著しい減少から、胸部心臓血管外科自体が不人気になってきていることも AATS 年次集會の凋落傾向に関係しているのかもしれない(米国では、胸部外科医への志望者が減り、プログラム自体の改変が近年なされている。米国の友人に聞くと、その努力の成果が最近認められ、徐々に志望者が増えてきているとのことであった)。

学会自体のレベルは保たれているが、若いときは AATS 年次集會に参加するだけで偉くなったような気がしたものだったが、冷静に判断できる歳になると、必ずしもすべての演題がハイレベルで、国内学会の発表を凌駕しているかというところでもない。国内学会でも素晴らしい発表がなされていることに、海外で気づかされることになる。

今回の AATS 年次集會で目立ったのは、多施設から集めた大規模データを利用した分析であり、その登録された症例の数は国内の報告を圧倒していた。その解析については、各施設で統計学者がサポートしているであろうと思われる内容があり、日本からのデータとひと味違うと思わせることもしばしばであった。しかし、この見事な統計解析による結論は必ずしも現実の臨床と一致するわけではない。単純にデータを集めてコンピュータに放り込み、コンピュータソフトが計算した結果だけでもの言うことで、結果的に大きな過ちを導く可能性すらある。学会の質疑応答

で大きく盛り上がったのが、OPCAB に関するデータ解析報告であった。これは、New York 州における 2005 年から 2011 年までの CABG 患者 42,570 例の遠隔成績を検討した報告である。術者は 100 例以上の CABG を執刀している volume-qualified surgeon のみとしている。結論としては、10 年の遠隔成績を検討すると、OPCAB は on-pump CABG と比較して不完全血行再建率が高く、再血行再建率が高く、死亡率も高いというものであった。OPCAB 推進派の医師からすると許しがたい結果で有り、看過できないとされたのであろうか、質疑応答の時間を大きく越えても質問者はあとを断たなかった。もう少し、この論文自体やその統計解析手法を詳細に検討する必要があるが、筆者はこの結論に対しては、妥当で有り概ね同意できると思った。私自身は、これまでの諸家の報告や実臨床での経験から、一般的に OPCAB の CABG としての手術の成熟性は不十分で、on-pump CABG は OPCAB に劣るものではないのは明白であると言う印象を持っていた。OPCAB は経験豊富できわめてすぐれた術者が実施すること、標準術式として一般的に行われるのとは大きな違いがある。常に新しい技術が持て囃され、それが必ず進んだ技術であるように宣伝されるきらいがあるが、その傾向に注意を促す大きなデータを丹念に解析した素晴らしい発表であると思われた。このトピックスについては、他に4題の報告が有り、韓国の二施設からの2題とカナダからの1題は OPCAB にやや懐疑的、ドイツからの1題は OPCAB の優位性を示す報告であった。

Maze 手術についても興味深い報告があった。米国とカナダの国際多施設研究で、243 例の心房細動を有する僧帽弁手術の患者を対象として、Maze 手術を併施したかどうかで術後のペースメーカー移植のリスクを検討したものである。ペースメーカー移植は単純な僧帽弁手術に比し、Maze 手術を併施した群では明白に増加する傾向にあり、またペースメーカー移植を受けた症例は術後の死亡率が上昇するというものであった。Maze 手術は 1990 年以降、先進的な手術と受け止められ、その適応を拡大してきた傾向にあったが、本報告も実臨床における私の印象と近いものであった。無論、Maze 手術の祖である Cox 教授は、全力で批判していた。最近はやりのガイドラインは、このような比較的多数の症例を含む多施設研究をエビデンスレベルが高い論文と見なすので、この報告が論文化された場合には、大きな影響を与えるかもしれない。

会長講演では Massachusetts General Hospital の Cameron 教授が、「Gentle Handling」と題して外科医のあるべき姿や外科医の教育について話された。途中ですきやばし次郎のビデオが使われ、

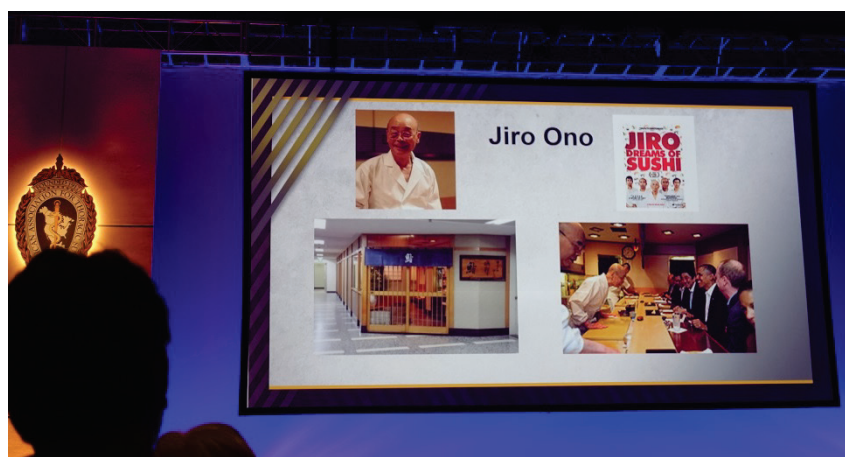


写真 2 会長講演でのすきやばし次郎が使われたスライド

不平を言わず仕事に熱中していくことが成功につながり、周囲との調和が重要であるという寿司職人小野二郎氏の発言が取り上げられていた(写真 2)。

留学中の日本人研究者からの発表を別にして、本邦の施設からの報告は全部で 11 題であった。内訳は心臓血管外科関係が 6 題、呼吸器外科関係

が 3 題、基礎研究が 2 題であった。最近では日本の若い先生方も英語が堪能になってきており、質疑応答も堂々としてきている。

非常に頼もしく思った反面、筆者も努力して、再度 AATS 年次集会での発表の機会を持ちたいと思った次第である。

留学速報

Johns Hopkins University 留学記

坂口 友里江*

2015年10月から2017年10月までの2年間、アメリカ合衆国ボルチモアにある Johns Hopkins University (JHU) の心臓血管麻酔の教室へ Visiting Scientist として留学した(写真1)。私にとっては一生忘れられない貴重な経験であり、その一部分をご紹介します。

JHU へは日本全国から様々な科の先生が留学されている。単身者よりもご家族と一緒にいられている先生の方が多い。特に治安のあまり良いとは言えないボルチモアへ留学する単身の女性医師は少ない。思えば、留学のチャンスをいただいてから、行くと決めるまで随分悩んだ。アメリカでの生活、研究、その後の自分の人生など、不安なことだらけで、なかなか決断できなかった。一方で、それまで循環生理に関する臨床研究を行っており、留学先でもそれに関連する研究ができる

という期待と好奇心もあった。また、学位も業績も何も無い私でも留学して何かを還元することで、留学に興味を持ったり、福井の麻酔科に興味を持ったりしてくれる学生さんや研修医の先生が現れてほしいという思いもあった。2015年の4月に留学しようと決めてからも留学のための手続きには時間がかかり、渡米はその年の10月からとなった。

生活のセットアップはボルチモアに長く住まれている高瀬さんをお願いした。JHU に留学された先生ならば高瀬さんのことを知らない人はおられないと思う。アパートの契約、銀行口座の開設、車の購入など留学して生活を始める上で必要なことは、依頼すれば高瀬さんが手伝ってくださる。また、ボルチモアワシントンメーリングリストというその地域に住む日本人のメールのグループがあり、渡米の数か月前に家具や車の譲渡を呼びかけることができる。私は幸いちょうど同時期に帰国されるご家族から家具を一式譲っていただくことができ、キャリーバッグ2つとバックパック1つのみで渡米した。バッグには重量制限ぎりぎりの荷物を詰め込んだため、バッグの重さを量る道具(ラゲッジチェッカー)が大変重宝した。

ボルチモアへ到着した日のことは今でもよく覚えている。高瀬さんが空港まで迎えに来てくださった。高瀬さんは留学生を迎えるときはいつも、手作りのおにぎりとお茶を作ってあげるのだという。私も慣例により、おにぎりをいただいて、少しほっとしたのだった。その後一緒にいくつかのお店へ生活用品や食料品を買い出しに行き、とにかくシャワーが使えるようにとシャワーカーテンを買った。初日からホテルではなく契約したアパートで寝る予定だったが、シャワーカーテンが必要とは思いつきもせず、本当にありがたかった。こうして留學生活が始まった。

渡米前に Skype で留学先の教授と面談したとき、臨床研究と動物実験などの基礎研究のどちらがいいかと問われ、臨床研究と答えた。指導医は心臓血管麻酔科医の Viachaslau Barodka 先生(通



写真1 Johns Hopkins 病院のシンボルともいえるドーム

*福井大学医学部附属病院集中治療部



写真2 指導医の Slava 先生と



写真3 Johns Hopkins 病院のメインエントランスを背景に

称 Slava 先生)で、ベラルーシ出身のとても気さくな先生である(写真2)。まずは臨床研究に参加するために倫理や個人情報の取り扱いなどに関する e-learning を受講したり、文献を読んだりして数日が過ぎた。1 ヶ月が過ぎた頃、新しい研究を始めるため JHU の Institutional Review Board (IRB) に研究計画書を申請することになった。Slava 先生と研究内容について話し合い、申請に必要な書類やデータシートなどを作った。しかし一度申請書を提出しても審査後に修正箇所を指摘され、修正して再提出が必要となる。審査、修正、再提出の繰り返しを2 ヶ月近く続けた。しかしこの過程でデータの管理を担当している先生に会いに行き、実際のデータ管理について教えていただいたり、研究計画書の書き方を学んだりと私にとってはよい勉強になった。JHU の内部にあるパソコンには自分の名前のついたフォルダが与えられ、そこには個人情報を含むデータも保存することができる。個人情報を除いたデータに関しては、JHbox という JHU 専用の Dropbox のようなデータをシェアするツールがある。その徹底したデータ管理は見習うべきところが多いと感じた。そしてちょうど渡米して初めてのクリスマスを迎える頃、IRB の申請が受理された。その研究は経食道

心エコーの左室流出路における連続波ドップラーと橈骨動脈圧波形を重ね合わせることで、左室から駆出された血液の脈波が橈骨動脈圧の挿入部位へ到達するまでの脈波伝播時間を駆出の始めと終わりについて測定すると共に、連続波ドップラーで測定した駆出時間と橈骨動脈圧波形から測定した駆出時間を比較するというものである。これまで橈骨動脈で測る収縮期血圧が上行大動脈レベルで測る収縮期血圧と異なるということはよく知られていたが、私たちは、横の幅(駆出時間)も中枢と末梢で異なり、その差は血圧や脈波伝播速度など血管の特性に関係していることを示した。さらにこのデータを発展させ、脈波伝播速度を利用して1回心拍出量を推定し、経食道心エコーの連続の式から求めた1回心拍出量と比較するという研究も行った。この頃から測定とデータ解析を行い、図や表を作って論文を書くということをひたすら続けた。初めての論文を Slava 先生に見ていただいたとき、何度もため息をつかれたのをよく覚えている。書く力の無さを痛感した。大幅に修正され、共著者の先生方にも添削していただいて、投稿まで至ったときは、本当にうれしかった。

私が日々通っていたオフィスは Johns Hopkins

病院内の Zayed Tower というビルの 6 階である (写真3)。心臓麻酔のスタッフの先生方の医局のすぐ近くに心臓麻酔のフェローの部屋があり、その中のデスクを使わせてもらっていた。フェローの先生は 6 人で、基本的には毎日心臓麻酔をしている臨床フェローである。1 年毎に募集と面接があり、メンバーが入れ変わる。私は留学した 2 年間で 3 世代のフェローの先生たちと知り合うことができた。ほとんど私はその部屋で仕事をしていたので、フェローの先生を対象に行われる経食道心エコーのレクチャーと一緒に受けることができた。貴重なレクチャーを受けられる環境であり、ある程度時間もあったので、経食道心エコーの試験である PTEeXAM® の勉強もして、留学後 1 年が過ぎる頃にアパート近くの試験会場で受験した。高額な受験料であったが、合格できてとてもうれしかった。

普段は毎朝 7 時半か 8 時頃に自宅を出て、車を運転して病院のオフィスへ向かう。渋滞が無ければ 15 分程の道のりだが、朝は渋滞で 2 倍の時間がかかる。病院のサテライト駐車場へ車を停めて、そこからシャトルバスで病院のオフィスまで行く。シャトルバスの中で他の研究室の先生に会うと、短い時間ではあるがお互いの研究の進み具合を話したり、困っていることを相談したり、新しく来られる先生について聞いたりという良い情報共有の場であった。

指導医の Slava 先生と話すチャンスは 1 日に大体 2 回である。朝 6 時 45 分から心臓麻酔の導入が始まり、患者が人工心肺に乗って落ち着く 9 時頃と、午後に 2 件目の麻酔があり、それが終わる 18 時か 19 時頃の 2 回。しかし午前はほとんど時間が取れないので、必然的に話をするのは夜になる。留学当初は日が沈んでから帰宅すると危険という思いがあったが、冬が終わる頃にはそうも言っていられなくなった。毎日その日に何をしたかを話して疑問点を解決した方が研究の進行が早い。春頃には、Slava 先生の麻酔が終わると 2 人でミーティングし、または、論文の添削をしてもらい、その後 Slava 先生が私の車のある駐車場まで送ってくださるといことが日課になっていた。研究のためとはいえ、ここまでしてくださったことは本当にありがたく、感謝せずにはいられない。一度、臨床と研究を両立させる秘訣について聞いたことがある。「ただ好きなだけだ」という答えで、やはりその気持ちが研究意欲につながっているのだと思う。夏には他大学から医学生の実習も受け入れ、一緒にデータ採取や解析を行った。健康ボランティアを対象として低侵襲的に血圧脈波を測定し、体位やエクササイズによる影響を調べたり、それを血流の自動調節能に関連付けたりして、それらも論文にまとめた。論文は

Slava 先生の添削が終わった後、共著者の先生方に添削していただき、雑誌に投稿する。投稿に先立って一度共著者の先生方の査読を受けるようなもので、なるほどと思うようなことを指摘していただける。また、統計を手伝っていただくことも、最終的な文法のチェックを受けることもとても身近なところまでできる。これは本当に素晴らしいことである。研究は一人ではなく、チームで行うのだということ学んだ。

平日はオフィスで仕事をしてほとんど一日が終わるが、休日は色々なところへ出かけた。留学してしばらくは、近くのスーパーへ買い物に行くだけでもわくわくした。日本ではなかなか買えないものを見つけて買ってみる楽しさがあった。また、日本と違い水道水が飲めないので、水は必需品で毎週買いに出かけた。そしてまだ留学して間もない頃、私と同じく単身で留学されていた女性の先生と知り合うことができた。週末は共にそれほど忙しくなかったのも、色々なレストランや博物館へ行ったり、近くでイベントがあれば出かけた。ときには車で 1 時間ほどのワシントン D.C. やアナポリスへ出かけたりした。その先生に教えていただいて一緒に行った Federal Hill Park は私のボルチモアで最も好きな場所である (写真4)。しかし、私が留学して半年が過ぎる頃、その先生は先に帰国されてしまい、寂しくなった。

しばらくして、高瀬さんから突然メールをいただいた。「今晚うちへ夕食を食べにいらしてください」とのこと。そこで新しく日本から来られた 2 人の先生に出会うことになった。「これであなたも寂しくないわね～」と夕食のあと高瀬さんに言われたのを覚えている。高瀬さんという人は、生活のセットアップが終わった後も何気に留学生のことを気にかけてくださるいい人なのである。そして、驚くべきことに、縁というのは不思議なもので、そのとき出会った先生のうちの 1 人が、現在の私の夫である。私が自身の留学について紹介するときは、「留学先で結婚相手を見つけたことが一番の業績です」ということにしている。留学前は単身であったが、帰国時には苗字が変わっていたという嘘のような話である。私が帰国する 1 ヶ月前に、ボルチモアで結婚式をしようということになった。残念ながら両親に来てもらうことはできなかったが、留学中にお世話になった方々を招待して、お礼の意味も込めたパーティーを準備した (写真5)。ウエディングドレスをごく普通の試着室で何枚も試着したことや、アメリカ独特の結婚式に倣ってダンスを練習したこと、当日は英語の司会進行を自分たちで行ったため段取りが悪かったことなど、留學生活の最後に忘れられない思い出ができた。

こうして 2 年間の留學生活を思い返してみると、

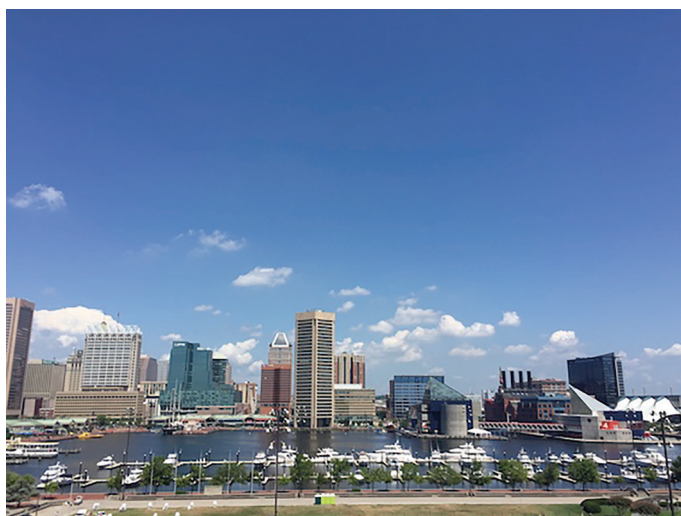


写真4 Federal Hill Park からの眺望



写真5 ボルチモアでの結婚式

決してここに書いたような楽しいことばかりではなく、途方に暮れるような大変なことや、泣きたいほどつらいこともあった。しかし、それ以上に得られたものは多く、そして何より幸いにもたくさんの方々との出会いに恵まれた。今では留学して本当によかったと思っている。Johns Hopkins 病院の建物を訪れ、その造りを見れば、そこで働

く人々がその歴史と先人の業績に敬意を払い、誇りを持っているのだということがわかる。短い期間ではあったが、私もそこで一緒に研究に携われたことを誇りに思う。お世話になった方々に感謝しつつ、この経験をこれからの仕事につなげていきたい。

一文献紹介

I

頸動脈狭窄症に対するステント術において、動脈内酸化ストレス度は認知機能と負の相関を、術後の虚血性障害と正の相関をする

Shimamura N, Naraoka M, Matsuda N, et al: Intra-arterial oxidative stress correlates negatively with cognitive function and positively with postoperative ischemic lesions in carotid artery stenosis stenting. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 440-5.

頸動脈プラークには、頸動脈ステント術(CAS: Carotid Artery Stenting)の間に血中に放出される生理活性物質が含まれている。著者らは、CAS中の酸化ストレスの変化を解析し、臨床ファクターとの関係を調査した。

2014年5月から2016年4月に著者らの施設で行ったCAS連続22症例(男性18例、女性4例、平均年齢:70.9±6.85歳)を対象とした。edaravone (free radical scavenger)投与前・シース挿入後、edaravone投与後・血管形成術施行前、血管形成術施行後、大腿動脈シース抜去前、の4ポイントで動脈血を採取し、血漿中活性酸素代謝物(d-ROMs: derivative of Reactive Oxygen Metabolites)と抗酸化能(BAP: Biological Antioxidant Potential)を測定した。術前の生化学的パラメータ、認知機能、diffusion-weighted image (DWI)画像上のhigh spot lesionsの数とd-ROMs・BAPとの関係をone-way ANOVAとTukey-Kramer HSD testで解析した。シース挿入時の血漿d-ROMs値は355±58.8 Carratelli Units (CARR U)であり、edaravone投与時は315±57.2、CAS血管形成術後は328±56.8、シース抜去直前は315±53.0であった。d-ROMs値は、edaravone投与後に有意に低下した($p<0.05$)。シース挿入時のBAP値は患者の年齢が高いほど有意に低かった($p<0.05$)。シース挿入時のd-ROMs値は、長谷川式認知症スケール(30点満点で20点以下の場合、認知症の可能性が高い。4点以下では高度の認知症が疑われる。)と有意な負の相関関係にあり、CAS術後のDWI high spotsとは正相関した($p<0.05$)。その他のパラメータはd-ROMs・BAP値共に有意な相関は認められなかった。

酸化ストレス度は認知機能と負の相関関係にあり、CAS術後の虚血性障害と正相関することがわかった。著者らは、抗酸化能は加齢とともに低下すると結論付けた。

若年先天性心疾患患者の心房細動発症リスク

Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, et al: Atrial fibrillation burden in young patients with congenital heart disease. *Circulation* 2018; 137: 928-37.

先天性心疾患患者は遺残シャント、解剖学的血管異常、進行性の弁膜症、高血圧、過去の心臓手術による心房の癒痕などにより、心房細動を発症しやすいと考えられている。しかし、先天性心疾患患者の思春期および若年成人期までの心房細動発症リスクと心房細動関連合併症に関する比較研究は行われていない。

Swedish Patient and Cause of Death登録を基に1970年から1993年に出生し先天性心疾患と診断された全患者を対象とした。先天性心疾患患者はそれぞれ、スウェーデン総人口登録から出生年、性、居住地が一致する10例の対照患者とマッチングされた。その追跡データは2011年まで収集された。平均27年の追跡期間中に、先天性心疾患患者では21,982例中(男性:51.6%、平均年齢:4.2歳)654例(2.98%)、対照群では219,816例中328例(0.15%)が心房細動を発症した。解析の結果、先天性心疾患患者の心房細動発症リスクは対照群に比べて21.99倍高かった(95% Confidence Interval: CI 19.26-25.12)。先天性心疾患のうち、心房細動発症リスクが最も高かったのはフェロー四徴症、大血管転位症、総動脈管症、大動脈肺動脈中隔欠損症などの円錐動脈管異常だった(ハザード比:84.27, CI: 56.86-124.89)。追跡期間が最も長かった1970年代に出生した先天性心疾患患者では、42歳までに8.3%が心房細動の診断を受けていた。心不全は心房細動合併先天性心疾患患者の最も頻度が高い重要な合併症で、10.7%(654例中70例)に認められた。

著者らは、先天性心疾患患者はその後に心房細動を発症するリスクが高く、年齢や性が一致する対照の約22倍であることを示した。42歳までに先天性心疾患患者の12人に1人が心房細動を発症し、そのうちの10人に1人が心不全に陥る。特に、複雑心奇形患者はリスクが高く嚴重な監視が必要である、と著者らは結論付けた。

脳出血超急性期のトラネキサム酸投与:国際ランダム化比較試験

Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al: Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomized, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 2107-15.

トラネキサム酸は外傷後の出血や分娩後出血

による死亡率を減少させるといわれている。著者は、英国、イタリア、スイスなど 12 ヶ国の 124 施設で、超急性期の脳出血患者に対するトラネキサム酸投与が血腫の増大を抑制し、予後改善に有効かどうかを検討するランダム化比較試験 (TICH-2) を実施した。

発症後 8 時間以内に急性期脳卒中ユニットを受診した成人脳出血患者を、トラネキサム酸群 (1g を急速静注後、8 時間かけて 1g を点滴静注) とプラセボ群に割り付けた。主要評価項目は modified Ranking Scale (mRS) で評価した 90 日後の機能状態とした。2013 年 3 月から 2017 年 9 月までに 2,325 例を登録し、1,161 例をトラネキサム酸群、1,164 例をプラセボ群に割り付けた。予後の評価が行えたのは 2,307 例 (99%) であった。解析の結果、両群の 90 日時点の機能状態に有意差は認められなかった (補正オッズ比 0.88, 95% Confidence Interval: CI 0.76-1.03, $P=0.11$)。7 日後までの死亡はトラネキサム酸群が 101 例 (9%)、プラセボ群が 123 例 (11%) で有意差が認められた (同 0.73, 0.53-0.99, $P=0.0406$)。しかし、90 日後までの死亡はそれぞれ 250 例 (22%)、249 例 (21%) で有意差はなかった (同 0.92, 0.77-1.10, $P=0.37$)。トラネキサム酸群はプラセボ群に比べて 2 日、7 日、90 日後までの重篤な合併症発生率は低かった。

著者らは、脳出血発症後 8 時間以内のトラネキサム酸投与は血腫増大抑制・急性期の死亡率改善・重篤な合併症予防には有効であるものの、90 日後の機能改善は認められなかったと結論付けた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野
川人伸次)

II

心臓血管系における mTOR シグナリングに関する新しい知見

Sciarretta S, Forte M, Frati G, et al: New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2018; 122: 489-505.

心臓血管系における mTOR (mechanistic target of rapamycin) シグナリングに関する最新の知見を紹介したレビューである。mTOR はホスファチジルイノシトールキナーゼ (phosphoinositide kinase-related kinase) ファミリーのリン酸化酵素の一種で、その作用としてタンパク合成や細胞増殖に重要な役割を果たしていることが報告されている。

最近 mTOR に関する新規知見として、mTOR は mTOR complex 1 (mTORC1) と mTOR complex

2 (mTORC2) と呼ばれる 2 種類の多タンパク複合体として存在すること、mTORC1 と mTORC2 は強い相互作用を示すこと、細胞のサバイバル、心不全や心肥大の過程でのミトコンドリア動態、細胞膜を構成する脂質の合成、オートファジーに重要な役割を果たしていることが報告されている。遺伝子欠損マウスの解析では、mTORC1 遺伝子の完全欠損マウスでは慢性圧負荷に対する代償性肥大が見られなくなるが、mTORC2 遺伝子の完全欠損マウスでは慢性圧負荷に対して心臓保護作用を示すことが報告されている。興味深いことに mTORC1 遺伝子の不完全欠損マウスや mTORC1 の活性を薬理学的手法で抑制したマウスでは慢性圧負荷に対して心臓保護効果を示すことが報告されている。以上のこれまでの mTOR に関する新しい知見より mTOR シグナリングは心臓保護作用を誘発して心不全を治療する新規治療法開発の標的になることが期待される。

Epac1 過剰発現マウスは Jak-STAT 経路を抑制することでリポポリサッカライドによる心機能障害に対して抵抗性を示す

Jin H, Fujita T, Jin M, et al: Cardiac over-expression of Epac1 in transgenic mice rescues lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction and inhibits Jak-STAT pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 108: 170-80.

サイクリック AMP (cAMP) により活性化される標的因子として、従来から protein kinase A (PKA) が知られているが、PKA とは独立して、cAMP により活性化される因子として Epac (exchange protein directly activated by cAMP) が 1998 年に Nature 誌 (de Rooji et al. Nature 1998; 396: 474-7) と Science 誌 (Kawasaki et al. Science 1998; 282: 2275-9) に別々の施設から同時に報告された。Epac には 2 種類のサブタイプ (Epac1, Epac2) が報告され、Epac1 は心臓を含めた全身の臓器に広く発現している。Epac2 は中枢神経系と副腎に限局して高発現をしているが、心臓、消化管、精巣にもわずかであるが発現している。本研究では Epac1 心臓特異的過剰発現マウス (Epac1TG) を作成し、*Escherichia coli* 由来の LPS の腹腔内投与 (5 mg/kg) 6 時間後の心機能低下に及ぼす Epac1 の効果を検討した。その結果 Epac1TG では心機能低下がコントロール群 (NTG) に比較して有意に抑制されていた。以上のメカニズムとして、Epac1TG では LPS 投与後 SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) の過剰発現が誘導され、その下流の iNOS の発現誘導が抑制されることを解明した。

抗ヘルペス薬であるピダラビンは心機能の低下を誘導することなくカテコラミン刺激による不整脈の発生を抑制する

Suita K, Fujita T, Cai W, et al: Vidarabine, an anti-herpes agent, prevents catecholamine-induced arrhythmias without adverse effects on heart function in mice. *Pflugers Arch* 2018; 470: 923-35.

交感神経系の過剰刺激は心房細動や心室性不整脈などの臨床的に重要な不整脈発症を誘導する。一方ベータ遮断薬の有用性は認められているが、心機能抑制は重篤な副作用でありその適応や継続が制限されることがある。抗ヘルペス薬であるピダラビンは心臓型アデニル酸シクラーゼ(5型、6型)に対する抑制効果を有することが報告されている (Iwatsubo K et al. *J Biol Chem* 2004; 279: 40938-45)。本研究ではピダラビンは経食道頻回刺激で誘導される心房細動の持続時間ならびに交感神経系の活性化により誘導される心室性不整脈の発症頻度を抑制すること、そのメカニズムとして心房筋細胞ならびに心室筋細胞を用いた実験から交感神経系の活性で誘導されるリアノジン受容体2型のリン酸化を抑制して筋小胞体からのカルシウムイオンのリークを抑制すること、交感神経系の活性化で誘導される ROS (reactive oxygen species) の産生を抑制することを解明した。以上ピダラビンはベータ遮断薬にみられる心機能や呼吸機能に対する抑制作用を示すことなく交感神経系の過剰刺激で誘発される心房細動や心室性不整脈に対する治療薬になる可能性を示唆している。

(鶴見大学歯学部生理学講座 奥村 敏)

III

肺動脈高血圧症における骨形成タンパク質2型受容体の減少は高移動度群 AT フック 1 およびその標的 Slug を介して内皮間葉転換を促進する

Hopper RK, Moonen JR, Diebold I, et al: In pulmonary arterial hypertension, reduced BMPR2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition via HMGA1 and its target slug. *Circulation* 2016; 133: 1783-94.

近年、肺動脈性肺高血圧症(PAH)のヒト病理について内皮間葉転換の関与が指摘されている。しかし、PAHにおいて肺動脈内皮細胞(PAEC)が内皮間葉転換を誘導し、内皮機能異常や閉塞性変化をもたらす分子機序は明らかにされていなかった。

PAH患者における高移動度群 AT フック (HMGA)1 の生化学的解析には、ウエスタンブロー

ッティング解析、免疫組織化学および免疫蛍光法を用いた。さらに、siRNAによるRNA干渉を用いた実験系にてBMPR2、HMGA1およびSlugと内皮間葉転換との関係性を評価した。骨形成タンパク質受容体2(BMPR2)と内皮間葉転換の関係をさらに特徴づけるために内皮細胞特異的BMPR2ノックアウトマウスを用いた。

PAH患者のPAECにおけるHMGA1の有意な増加を確認した。PAECの培養組織を共焦点顕微鏡で観察すると、HMGA1が肺動脈内皮に局在化して増加し、閉塞性病変および叢状病変においてHMGA1およびSM22 α (間葉系マーカー)の二重陽性細胞を多く認めた。PAH患者において、BMPR2の発現および機能の低下が観察されているため、コントロールのPAECをsiRNAによりBMPR2を減少させたところ、HMGA1タンパク質の増加が認められた。HMGA1によるPAECの遷移と一致して、血小板内皮細胞接着分子1(CD31)の減少、および内皮-間葉移行マーカーである α SMアクチン、SM22 α 、カルボニン、ホスホビメンチンおよびSlugの増加を確認した。この遷移はspindle smooth muscle (SM)-like morphologyに関連し、 α SMアクチンの増加はBMPR2およびHMGA1またはSlugのダブルノックダウンによって大きく逆転した。BMPR2の内皮細胞特異的欠損マウス由来の肺内皮細胞も、同様の遺伝子およびタンパク質変化を示した。侵襲部位は、上皮結合タンパク質E-カドヘリンの抑制および間葉遺伝子のアップレギュレーションに起因する。これらは、HMGA1の消失とともに完全に逆転した。機能不全のBMPR2シグナル伝達から生じるPAEC中のHMGA1の増加は、内皮をPAHに関連するSM様細胞に移行させる可能性がある。

以上のことから、PAHにおけるBMPR2遺伝子の機能喪失はHMGA1遺伝子を活性化し、SM-like mesenchymal phenotype (内皮間葉転換)を誘導すると考えられた。

弾性線維形成における骨形成タンパク質受容体2とトランスフォーミング増殖因子 β の共依存と肺動脈性肺高血圧症における擾動

Tojais NF, Cao A, Lai YJ, et al: Codependence of bone morphogenetic protein receptor 2 and transforming growth factor- β in elastic fiber assembly and its perturbation in pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1559-69.

fibrillin-1とelastinは弾性線維の主要成分であり、fibrillin-1は骨形成タンパク質(bone morphogenetic proteins: BMPs)およびトランスフォーミング成長因子- β 1(transforming growth factor- β 1: TGF β 1)

の大きな複合体に結合する。これまで肺動脈性肺高血圧症 (PAH) において BMPs と TGF β 1 は拮抗関係にあり、BMP 受容体である BMPR2 の活性の低下に TGF β の活性化が関連していると考えられてきた。しかし、BMPs、TGF β 1 と fibrillin-1 との関連性を考えると、これらの増殖因子は弾性線維の安定性において相補的な役割を果たすとも考えられる。弾性線維の形成における TGF β 1 シグナル伝達の役割は知られているが、BMPs の寄与は研究されていない。

そこで、筆者らは、TGF β 1 や BMPs が弾性線維形成に寄与するかどうか、およびこのプロセスが特に BMPR2 が突然変異している場合に PAH の原因となるかどうかを検討した。また、Bmpr2/1a 化合物ヘテロ接合体を有するマウスにおいて、弾性線維が分解されやすいかどうかを評価した。

肺動脈平滑筋細胞および外膜線維芽細胞では、TGF β 1 は elastin mRNA を増加させたが、elastin タンパク発現量の上昇は BMPR2 に依存していた。TGF β 1 および BMP4 は、BMPR2 を介して、fibrillin-1 の細胞外蓄積を増加させた。特発性 (I) PAH-PA 外膜線維芽細胞、特に、遺伝性 (H) PAH および BMPR2 変異を有するものに対して、BMP4 および TGF β 1 刺激弾性線維形成の両方が損なわれた。これは、elastin および fibrillin-1 mRNA の著しい減少に関連していた。elastin タンパク質は、TGF β 1 による IPAH-PA 外膜線維芽細胞において増加したが、BMPR2 突然変異細胞においては増加が抑制された。Bmpr2/1a ヘテロ接合体マウスでは、減少した肺動脈の fibrillin-1 は、弾性線維感受性の低下と重篤な肺高血圧と関連していた。

以上のことより、BMPR2 欠損により TGF β 1 および BMP4 媒介性弾性線維集合が損なわれることから、これらのタンパク質が PAH の病態形成に重要であることが示唆された。

心筋細胞鉱質コルチコイドレセプターの阻害は、ドキシソルビシン誘発心毒性を改善する

Lothar A, Bergemann S, Kowalski J, et al: Inhibition of the cardiac myocyte mineralocorticoid receptor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 282-90.

アントラサイクリンは、多数の血液学および固形癌の治療に用いられている。アントラサイクリン群の化学療法剤を癌の治療に導入した後、その生存率は 30% から 70% に上昇した。しかし、アントラサイクリンは重篤な副作用である心毒性により死亡率が増加する可能性があり、その適応にあたっては慎重に判断する必要がある。心毒性は不可逆性であり、用量依存的に危険性が増加す

ることが知られている。アントラサイクリンの心毒性に対する β ブロッカー、ACE 阻害剤、および ARB の保護効果は既の実証されているが、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終段階を阻害するアルドステロン拮抗作用の影響については不明である。そこで、ドキシソルビシン誘発心毒性に対するミネラルコルチコイド受容体 (MR) アンタゴニスト治療の影響を評価し、マウスにおいて心筋細胞の MR の役割について検討を行った。

1 回の高用量または反復低用量ドキシソルビシン投与は、マウスの左心室機能を著しく低下させた。MR アンタゴニストであるエプレレノンによる治療は、ドキシソルビシン誘発左心室機能不全を予防した。この効果に関与する機序を検討するために、心筋細胞における MR 欠損マウスモデルを使用した。心筋細胞の MR 欠損により、ドキシソルビシン誘発心毒性に対する MR 阻害薬による効果と同様の効果が認められた。さらに、単離された心筋細胞からの RNA シークエンシングにより、ドキシソルビシンの心毒性作用機序に MR が関与していることを明らかにした。

エプレレノンがドキシソルビシン誘発左心室機能不全を予防すること、およびこの有益な効果が心筋細胞における MR の阻害に関連することが示唆された。

ヒト初代肝細胞、iPSC 由来の肝細胞 (誘導多能性幹細胞様肝細胞)、および遺伝子座-ヒト化マウスにおけるアテローム性動脈硬化症関連の SORT1 遺伝子座の調査

Wang X, Raghavan A, Peters DT, et al: Interrogation of the atherosclerosis-associated SORT1 (sortilin 1) locus with primary human hepatocytes, induced pluripotent stem cell-hepatocytes, and locus-humanized mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 76-82. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310103.

低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) は、冠動脈疾患の危険因子の 1 つである。ゲノムワイド関連研究 (GWAS) から、ヒト染色体 1p13 上の遺伝子座における SORT1 が、LDL-C 及び冠動脈疾患の両方に強く関連していることが明らかとなり、SORT1 遺伝子のプロモーターから約 120 kb 離れた非コード化一塩基多型 (SNP) rs12740374 が原因 DNA 変異体として確認されている。rs12740374 のマイナーアレルが C/EBP (CCAAT エンハンサー結合タンパク質) 転写因子の結合部位を作り、肝特異的発現量の形質遺伝子座 (eQTL, e-Quantitative Trait Loci) をもたらすことが示唆されているが、rs12740374 と SORT1 の

直接的な因果関係の有無については不明であった。そこで、ヒト SORT1 遺伝子座の推定調節領域が SORT1 発現の肝臓特異的調節の原因となるか明らかにするために、rs12740374 が肝臓特異的に SORT1 発現を活性化させるのかについて3つの異なる肝細胞モデルを比較し検討した。

rs12740374 遺伝子型の異なるヒト初代肝細胞は、SORT1 及び PSRC1 発現がヘテロ接合体において増加したが、誘導多能性幹細胞 (iPSCs) 由来肝細胞様細胞 (HLCs) では増加はみられなかった。CRISPR-SNP 処置をしたヘテロ接合を有するヒ

ト初代肝細胞では、SORT1 及び PSRC1 発現が減少した。また、rs12740374 マイナーアレルを有するヒト SORT1 遺伝子座を組み込んだ BAC トランスジェニックマウスでは、CRISPR-Cas9 を用いて肝臓における rs12740374 マイナーアレル配列を *in vivo* で欠損させることで、肝臓 SORT1 発現の低下をもたらした。

結論として、rs12740374 マイナーアレル配列が、肝細胞における SORT1 発現を増強することが示唆された。

(大阪薬科大学循環病態治療学研究室 井尻好雄)

新著紹介

ガイトン生理学 原著第13版翻訳版

John E. Hall 著

総監訳：石川義弘、岡村康司、尾仲達史、河野憲二

監訳：金子 猛、北村義弘、藤乗嗣泰、松嶋成志

エルゼビア・ジャパン/1,100頁/B5判/2018年(本体15,000円＋税)

ガイトン生理学 (Textbook of Medical Physiology) の第1版は60年以上前に Arthur C. Guyton (アーサー C. ガイトン) 博士によって執筆され、第13版の改訂が行われた現在においても世界で最も信頼される生理学の教科書の1つになっている。ガイトン生理学は、最初の8版までは、40年にわたって、すべてガイトン博士が執筆していた。2003年ガイトン博士が自動車事故で死去されたため、第9版以降は弟子の John E. Hall (ジョン E. ホール) 博士によって執筆されている。

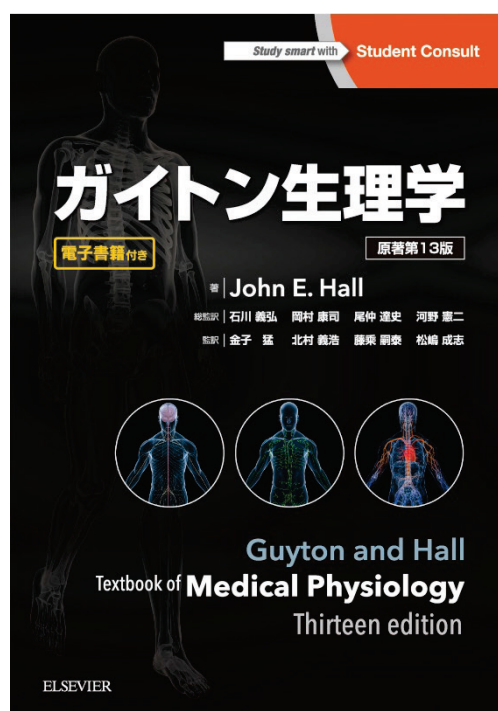
ガイトン生理学の人気の1つは、ガイトン博士が序文に記載されている「この本を執筆したのは学生が生理学を学習するのを助けるためであって、専門分野の同僚たちを感心させるためではない」という言葉に尽きると思われる。ガイトン生理学の文体は「○○○における○○○の機能は何であろうか?」「○○○を思い出そう」「○○○に注目してほしい」等の表現で記述され、実際にガイトン博士やホール博士が読者である学生の近くで語りかけてくれるように、わかりやすく丁寧に解説されている。

第13版の序文に「ガイトン生理学は生理学における最新の進歩の概要を提供しようとする参考書ではなく“学生のために書かれる”という伝統を続けていて、医学、歯学、看護など医療関連業務でのキャリアを開始するために必要な生理学の基本的な知識と考え方、そして生物化学分野と健康科学分野での大学院における研究においても必要な生理学の原則に焦点を当てて記述されている。また、病態生理を理解するための必要な基本原則を見直す医師ならびに医療従事者にとっても役に立つ教科書を目指す」という文章がホール博士により記述されている。日本人宇宙飛行士若田光一氏とともに国際宇宙ステーションに長期滞在をした外科医であり宇宙飛行士でもある Michael R. Barratt 博士がガイトン生理学の第11版を国際宇宙ステーションに携行したとい

うエピソードは、ガイトン生理学が学生だけでなく、医師ならびに医療従事者にとっても役に立つ教科書であることを物語っている。

ガイトン生理学は、身体ホメオスタシス機構の有用性と美しさを強調し、病気にかかった時の異常な働き方を学生に理解させることを第1目標にしている。すなわち身体異なる細胞、組織、器官の個々の機能を機能的な全体、つまり人体に統合して健康体を維持するための身体内部の制御がホメオスタシスであり、疾患状態では人体の機能的バランスが妨げられ、ホメオスタシスが損なわれることを学生に伝えることがガイトン生理学の第1目標である。

2017年9月から2018年3月にかけてNHKスペシャル「人体」が山中伸也先生(京都大学iPS細胞研究所所長)とタモリが司会を担当して全8



回にわたり放映された。テーマは「神秘の巨大ネットワーク」であった。近年ゲノム情報や遺伝子発現など、分子レベルでの理解が進む中で「臓器間ネットワーク」が注目されている。今回のNHKスペシャル「人体」でもその重要性が強調されていたが、ガイトン博士はすでに半世紀以上も前から、臓器間ネットワークの重要性に着目して、その重要性を学生に伝えることに心血を注ぎガイトン生理学を執筆していた。

第13版の特徴としては、生理学の新しい原理とこの原理を説明するための新しい図を載せるように改訂され、フルカラーになっている。また参考文献はアクセスを容易にするため主にPubMedのサイトから自由にアクセス可能な最近発表された科学雑誌の論文が掲載されている。

ガイトン生理学13版の翻訳版は、石川義弘先生(横浜市立大学大学院医学研究科教授)、岡村康司先生(大阪大学大学院医学研究科教授)、尾仲達史先生(自治医科大学医学部生理学講座神経脳生理学部門教授)、河野憲二先生(京都大学名誉教授)の4名の先生が総監訳をされて2018年3月に

発刊された。第11版日本語版以来8年ぶりの改訂である。4名の総監訳者に加えて、各分野の第1線の研究者80名が監訳と翻訳に携わっている。

第13版の改訂で総監訳者と監訳、翻訳に携わった研究者が最も注意した点は、原著の“語りかける生理学の教科書”を日本語版でも実現することであった。日本語では見られない言い回しをどのような日本語で表現するか、専門用語が続く英文をそのまま日本語訳をすると漢字が多用される文章になってしまい理解困難な日本語になってしまうが、“語りかける生理学の教科書”としての役目が、原著に近いレベルで日本語版でも担保されている。

以上第13版ガイトン生理学翻訳版は、医学、歯学、看護など医療関連業務でのキャリアを開始する学生を対象にした生理学教科書としてだけでなく、基礎研究や臨床に携わる医師ならびに医療従事者が病態生理を見直す教科書としても十分役立つものと思われる。

(鶴見大学歯学部生理学講座 奥村 敏)

施設紹介

関西 BNCT 共同医療センター

小野 公二*

はじめに

本年6月4日に大阪医科大学・関西 BNCT 共同医療センター(写真1)が開院しました。この様に書くと、センターで実医療としての BNCT を行っている様に思われるかもしれませんが、未だその段階には至っておりません。複数の癌に対する BNCT (boron neutron capture therapy) の薬機治験において、患者さんの登録と BNCT 実施が完了し、結果を観察している段階です。当面は PET 診療のみを行っています。BNCT は今でこそ人口に膾炙する状況になりましたが、この様になったのは2001年以降のことです。本稿では、多くの方は BNCT を未だ十分にはご理解いただけていないと考え、これまでの研究の発展を概説した上で、本センターの紹介を行います。

BNCT の考案と原子炉での臨床研究

BNCT の基本的なアイデアが提示されたのは中性子が Chadwick 教授によって発見された4年後の1936年です(Locher 教授)。B-10 原子核は中性子(熱)と衝突すると、N-14 原子核と比べて約2,000倍もの高い確率でこれを捕獲し、直ちに He

原子核(α 粒子)と Li 原子核に分裂します。これ等2粒子の飛ぶ距離(飛程と云う)は夫々、9~10 μm 、4~5 μm で細胞径を超えません。その為、B-10 が選択的に細胞に存在するなら、その細胞が選択的に照射されます。更に、核分裂直後の粒子のエネルギーを飛程で除した値(線エネルギー付与: $\text{keV}/\mu\text{m}$)は何れも100 $\text{keV}/\mu\text{m}$ 以上(Co-60 ガンマ線では、0.3 $\text{keV}/\mu\text{m}$)で、X線を基準にした生物効果比も3.0を軽く超え、X線に抵抗性の癌にも強い効果を示します。最初に BNCT による挑戦的な治療研究を推進したのは米国の W.H. Sweet 教授や L.E. Farr 教授でした。1951年から10年ほど原子炉を使って研究治療を試みましたが、有害事象が高度で、患者の生存期間は通常治療より短く、不成功に終わりました。用いたホウ素薬剤の選択的腫瘍集積能が不十分だったこと、ビームの中性子純度が低く γ 線が多く混入していたことがその原因でした。

これらを改善して臨床研究を進めたのは日本人研究者でした。1968年、故畠中坦教授が1分子中に12個のB-10原子を含む BSH (undecahydro-dodecaborate disodium) を用いて悪性神経膠腫の BNCT を行いました。BSH は腫瘍組織に浸透する



写真1 関西 BNCT 共同医療センターの外観

*関西 BNCT 共同医療センター

一方、血液脳関門の機能が保全されている正常脳へは浸透できないため、大きな濃度比が生まれま
す。何年にも亘った臨床研究で標準治療を大きく
凌駕する成績を報告しました。もう一つのホウ素
薬剤は、故三島豊教授が皮膚悪性黒色腫の BNCT
の為に臨床開発した BPA (p-boronophenylalanine)
です。BPA-BNCT によって黒色腫を完全に消失さ
せることに成功しました。phenylalanine は必須ア
ミノ酸です。BPA は三島教授の当初の思惑を超え
て、多くの悪性腫瘍に集積することが後に分かり、
現在では広範な癌の BNCT 用ホウ素薬剤として
期待されています。BPA の登場なくして今日の
BNCT の発展がなかったことは想像に難くありま
せん。

京大原子炉の貢献と研究の発展

我が国では京都大学が全国共同利用の研究用
原子炉 (5MW) を大阪府熊取町に有し、大学等の研
究者が広く利用しています。BNCT の基礎研究で
は原子炉が稼働を始めた 1963 年頃から、また臨
床研究では 1987 年から本格的な利用が始まりま
した。京大原子炉には当初から世界最高の熱中性
子純度を誇る重水中性子設備がありました。これ
が基礎研究や臨床研究で大きな力を発揮しまし
た。世界初の黒色腫患者に対する BNCT で、本照
射前に試験照射を行ったのは京大原子炉を用い
てでありました。ただ、熱中性子は体組織中で急
速に束密度 ($\text{ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$) が減弱します。そのため、
悪性脳腫瘍では、炉室で全身麻酔下に開頭手術を
行い、腫瘍を露出させて中性子照射を行う術中
BNCT が不可欠でした。これでは評価に十分な数
の症例数を蓄積することが困難です。

1995 年度に熱外中性子が利用でき、5MW 運
転中にも患者の照射室への出入を可能にする重水
中性子設備の改造を行いました。熱外中性子の利
用によって脳腫瘍では中性子照射時の開創手術
が不要となり、研究症例数が飛躍的に増加しまし
た。X 線治療歴のある再発症例、治療歴のない新
鮮症例そして悪性髄膜腫の再発例に対し、BNCT
は X 線治療を含む標準治療に比べて優れた効果
を示すことが確認されました。その大半が大阪医
大脳神経外科との共同研究の症例です。

再発頭頸部癌に対する世界初の BNCT は 2001
年 12 月に行われ、顔面の皮膚を破壊した巨大な
腫瘍が皮膚反応を殆ど呈することなく、完全に縮
退しました。こうした選択的効果は他症例では病
理組織検査でも確認されています。臨床試験の患
者の略全てが有効な治療の選択肢の無い症例で
ある点を考慮すると、BNCT の有効性を認めて善
いと考えています。

アスベストによる悪性胸膜中皮腫は胸膜に沿
って進展する病変の三次元形状が複雑で、今日の

高精度 X 線治療技術を用いても腫瘍の選択的照
射は不可能です。また、多発の肝臓がんや肝転移
に対しても通常の放射線治療は不可能ですが、効
果の細胞選択性が期待できる BNCT はその適応
になるであろうと考えて、これ等の癌にも世界初
の BNCT を試みました。

加速器 BNCT システムの開発

脳腫瘍と頭頸部癌の成果によって、BNCT を公
的承認医療にすべきとの機運が盛り上がりまし
た。しかし、原子炉やその附帯設備が医療機器と
して承認される可能性は在りませんでしたので、
BNCT 専用の加速器中性子照射システムを開発す
ることにしました。

中性子の発生の為には一般に陽子を加速し
種々の標的金属に衝突させます。世界で様々な計
画が進行中ですが、患者さんを対象にした臨床試
験まで進んでいるのは、世界で唯一、京大の研究
グループと住友重機械工業が共同開発したシス
テムのみです。加速器はサイクロトロン、陽子エ
ネルギー 30 MeV、電流量 (~ 2 mA)、標的はベリ
リウム、減速体系と照射系も含め臨床現場での設
置に問題ないコンパクトなシステムです。我々の
システムでは 1 mA 運転で得られる熱外中性子束
密度が、 $1.22 \times 10^9 \text{ ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$ で京大原子炉の 1.88
倍、平均エネルギーは原子炉よりも高くなってい
ます。そのため、原子炉中性子に比べてやや深部
の腫瘍も対象にすることが可能です。

関西 BNCT 共同医療センターの建設

関西では京大原子炉実験所 (現複合原子力科学
研究所)、大阪大学、大阪府立大学などの研究者
が中心となって基礎研究を進めた結果、BNCT は
大きく進展しました。そこで、平成 26 年度に、
これ等の研究拠点と連携する臨床拠点の形成を
関西において促すため、上記の研究機関、関連学
会、大阪府、熊取町等の地元自治体関係者も加わ
った「BNCT の実用化推進と拠点形成に向けた検
討会議 (座長：小野公二)」を設け、1 年に亘る検
討を経て BNCT 医療拠点整備のガイドラインに
も成り得る報告を纏めました。当センターは、こ
うした検討を受けて、京大原子炉での臨床研究で
最も貢献の大きい大阪医科大学が建設を決断し
たものです。

本センターには京大と住友重機械工業の共同
で開発した世界初の BNCT 専用サイクロトロン
中性子照射システムの 3 号機が設置されています。
設備等を収納する建屋は建築面積：1,331.01 m^2 、
延べ面積：4,028.85 m^2 、階数：地下 1 階、地上 3
階、建物高さ：19.110 m です。各階の構成は次の
様になっています。1 階が BNCT 治療エリアなら
びに PET 用 RI 製造のためのサイクロトロンと製

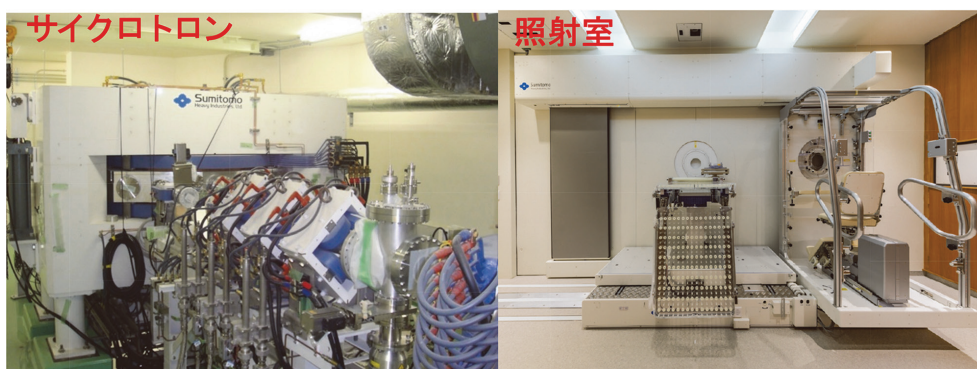


写真2 サイクロトロンと中性子照射室



写真3 PET-CT

剤エリアです。2階はBNCTシミュレーションのエリア、PET検査エリア、3階は管理・会議・研修や教員などのスタッフの居室に当てられています。写真2はBNCT用のサイクロトロンおよび照射室です。写真3はPET-CTです。

現在、BNCTは薬機承認前で実施できませんが、PET (FDG) は通常の診療として開始しています。本センターにPET施設が含まれている理由は、BPAを用いたBNCTの場合、患者さん個々の腫瘍

にどの程度の濃度で、亦、周囲の正常組織や血液に対してはどの程度の濃度比でBPAが集積するかが適応を決める重要な情報になります。そうした将来を見据えて、当面は承認済みのFDG PETの診療を先行させて開始しています。遠くない時期に実医療としてのBNCTを開始できると考えています。ご支援を是非、宜しく願います次第です。

薬剤紹介

遺伝子組換えヒトアンチトロンビン製剤「アコアラン」

和田 英 夫*

はじめに

アンチトロンビン(AT)は、生理的活性化凝固因子阻害作用を有する、抗凝固蛋白である。主にトロンビン、活性化凝固第X因子(FXa)を阻害し、その他 FXIIa、FXIa、FIXaなどを阻害する¹⁾(図1)。ATの作用はヘパリンにより1,000倍以上活性化されるが、近年ではATとヘパリンの併用療法は、出血の副作用のせいあまり行われていない。ATには、抗凝固作用以外に抗炎症作用があると言われ、感染症DIC(播種性血管内凝固)に使用されている。

以前のATの臨床試験

複数の phase II study で、重症敗血症に対してATが有用であるとの成績が示され、重症敗血症2,314例を対象としたKyberSept Trial²⁾が行われた。AT大量投与(計30,000 IU/4日間)は、治療開

始28日目の生存率を改善できなかったが、ヘパリン非併用例におけるサブグループ解析において、AT群の90日目の生存率が改善する傾向が示された。DICに対するサブグループ解析結果では、プラセボ群に対しAT投与群で有意に28日後の生存率が改善した。

ATの保険適応

先天性AT欠乏症の血栓傾向ならびにDICに保険適応がある。ただし、DICではAT活性が70%以下の症例に限定され、内科系DICでは1,500単位を最長3~5日間、産科ならびに外科のDICでは1,500~3,000単位を最長3~5日間、点滴投与できる。また、近年門脈血栓症にも血漿由来AT製剤の使用が認められたが、アコアランはまだ保険適応でない。また、妊娠高血圧症候群へのATの適応も検討されているが、いまだ適応ではない。

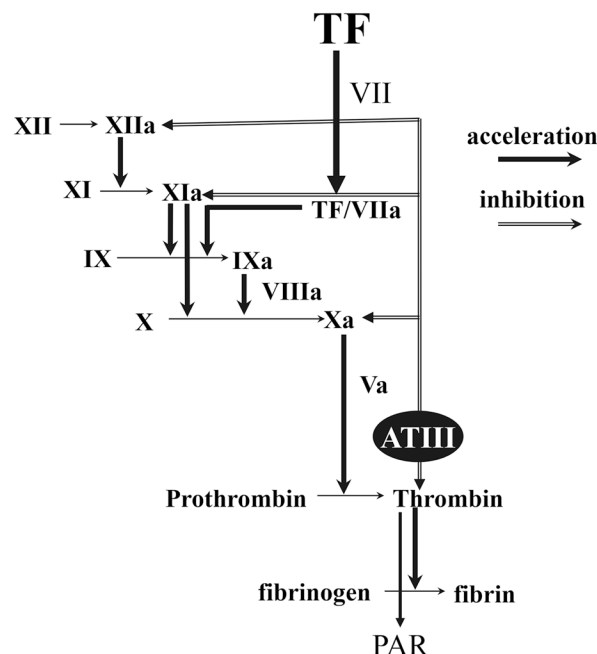


図1 ATの作用機序

*三重大学医学系研究科検査医学

AT の DIC 投与への推奨

英国³⁾、ならびにイタリア⁴⁾の DIC 診療ガイドラインでは、DIC への AT 投与は推奨されていないが、国際血栓止血学会の DIC 診療ガイダンス⁵⁾では、AT の投与の可能性が考慮されている(表 1)。日本では、日本血栓止血学会の感染症における科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエクスパートコンセンサス⁶⁾や日本版敗血症診療ガイドライン⁷⁾では推奨されている。敗血症に対するエビデンスにより、DIC の治療法が推奨されているのが問題ではある。

アコアランの特徴⁸⁾

組み換え DNA 技術及び糖鎖制御技術を用いて作成された、人天然型 AT と同一のアミノ酸配列かつ同じタイプの糖鎖構造をもつ、遺伝子組み換え AT 製剤である。人血漿由来の原料を用いていないので、感染症リスクは従来の血漿製剤より少ない。薬物動態試験により、ノイアート(JB 一般社団法人日本血液製剤機構)の 1.2 倍量(7.2 IU/kg)で、同薬剤との生物学的同等性が確認されている(表 2)。

感染症に伴い発症した DIC 患者を対象とした、アコアランの第 III 相非盲検比較試験⁸⁾

A. 試験概要

試験デザインは、非盲検、無作為化、並行群間比較試験であり、目的は血漿由来人 AT 製剤(pAT)を対照薬とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較法によりアコアランの有効性及び安全性を検討したものである。試験方法は、未分画ヘパリン(UFH)、低分子ヘパリン(LMWH)、ヘパリノイドなどのヘパリン類の併用のもと、登録時の体重に基づいて、アコアラン 36 IU/kg/日または pAT 30 IU/kg/日を 1 日 1 回 5 日間点滴静注した(図 2)。なお、ヘパリン類の併用により出血を助長する危険性のある場合は、アコアランまたは pAT の単独投与を行うこととした。

B. 主な登録基準

- 米国胸部専門医学会及び米国集中治療医学会(ACCP/SCCM) sepsis 基準(全身性炎症反応症候群:SIRS 項目のうち 2 項目以上+感染症)を満たす(severe sepsis, septic shock 含む)
- 急性期 DIC 診断基準の DIC スコアが 4 点以上
- AT 活性が 70%以下

以上、a)b)c)の 3 項目をすべて満たす症例が登録された。なお、患者背景を表 3 に、抗凝固療法ならびに補充療法の併用状況を表 4 に示す。

表 1 各種ガイドラインの DIC 治療への推奨

	BCSH	JSTH	SISSET	ISTH	J-SSCG2016
未分画ヘパリン	R	R	NR	R	NR
合成プロテアーゼ阻害剤	NM	R	NR	NM	NR
rhAPC	R	NM	R	PR	
AT	NR	R	NR	PR	R
rhTM	NM	NM	NR	PR	NM
抗線溶療法	R	NR	NM	R	

R: 推奨, NR: 推奨しない、

PR: 推奨する可能性があるが、エビデンスが必要である、NM: 言及していない

BCSH: 英国血液学会、JSTH: 日本血栓止血学会、

SISSET: イタリア血液学会、ISTH: 国際血栓止血学会、

J-SSCG2016: 日本版敗血症診療ガイドライン

表 2 薬物動態パラメーター(血漿中 AT 活性)¹⁾

	C _{max3rd} (IU/mL)	AUC _{48-t} ^{a)} (IU · h/mL)	K _{el} ^{b)} (1/h)	t _{1/2} (h)
アコアラン 72 IU/kg (n=21)	2.08±0.17	98.71±13.94	0.0101±0.0032	81.82±50.07 ^{b)}
pAT 製剤 60 IU/kg (n=20)	1.98±0.23	98.99±19.82	0.0130±0.0038	58.02±18.52 ^{b)}
比(%) ^{c)} (90%CI) ^{d)}	105.7 (100.3~111.3)	100.5 (91.5~110.4)	75.5 (61.3~93.1)	132.4 (107.5~163.0)

mean±S.D.

a)t: 最終定量時点、b)n=18、c)アコアランの pAT 製剤に対する比(%)、

d)対数変換値投与群間差の逆変換により算出

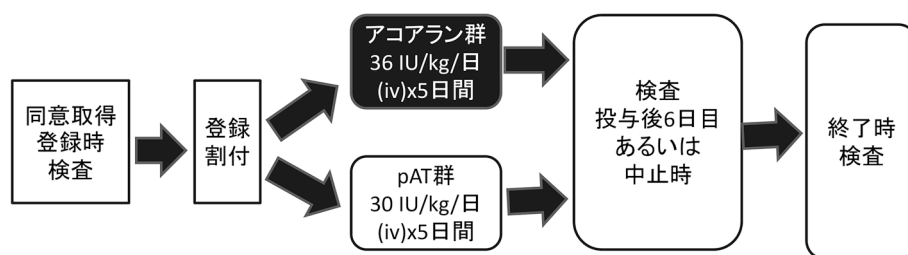


図2 試験概要

表3 患者背景

	アコアラン (n=110)	pAT (n=112)
性別 女性:男性	51:59	51:61
平均年齢(歳)	70.4	71.0
平均体重(kg)	53.8	54.3
登録時出血症状なし(人)	93 (84.5%)	90 (80.4%)
登録時 DIC スコア (平均)	5.6	5.6
登録時 SOFA スコア (平均)	9.1	8.9
登録時 APACHE II スコア (平均)	18.2	18.8
登録時 AT 活性: 集中測定 (平均)	54.2%	53.1%

表4 抗凝固療法及び補充療法の併用状況

		アコアラン (n=110)	pAT (n=112)
抗凝固療法あり 人 (%)	ガベキサートメシル酸塩	21 (19.1%)	22 (19.6%)
	ナファモスタットメシル酸塩	4 (3.6%)	6 (5.4%)
	トロンボモジュリン α	34 (30.9%)	35 (31.3%)
	ヘパリン類	32 (29.1%)	31 (27.7%)
補充療法あり 人 (%)	新鮮凍結血漿	10 (9.1%)	21 (21.4%)
	血小板濃厚液	22 (20.0%)	26 (23.2%)
上記いずれかの抗凝固療法または補充療法ありの人 (%)		76 (69.1%)	83 (74.1%)

表5 DIC 離脱率

	アコアラン n=110 (% , 95%信頼区間)	pAT n=112 (% , 95%信頼区間)
全例	62 例 (56.4%, 46.6~65.8%)	59 例 (52.7%, 43.0~62.2%)
AT<50%	n=41 (46.3%)	n=43 (46.5%)
50% \leq AT<70%	n=68 (61.8%)	n=69 (56.5%)

C. 試験成績

1. DIC 離脱率

投与開始後 6 日目または中止時における DIC 離脱率は、アコアラン群 56.4%、pAT 群 52.7%であった。また DIC 離脱率は、登録時 AT 活性<50%の症例ではアコアラン群 46.3%、pAT 群 46.5%で、登録時 AT 活性 50~70%の症例ではアコアラン群 61.8%、pAT 群 56.5%であった(表5)。なお、DIC の離脱は急性期 DIC 診断基準の DIC スコア 3 点以下の症例とした。

2. DIC スコアの改善

登録時の DIC スコアは、アコアラン群 5.6 \pm 1.2(平均値 \pm 標準偏差)、pAT 群 5.6 \pm 1.4であった。投与開始 2 日目ならびに 6 日目の DIC スコ

アは、アコアラン群 4.9 \pm 1.7 ならびに 3.1 \pm 2.2、pAT 群 4.9 \pm 1.9 ならびに 3.2 \pm 2.2 であった。DIC スコア変化量は、アコアラン群 -2.4 \pm 2.2、pAT 群 -2.4 \pm 2.3 であった。

3. 患者の転帰

投与開始後 28 日目の生存率は、アコアラン群 87.3%、pAT 群 77.7%であった。また、登録時 AT 活性<50%の症例では、生存率はアコアラン群 85.4%、pAT 群 76.7%で、登録時 AT 活性 50~70%の症例では、生存率はアコアラン群 89.7%、pAT 群 78.3%であった(表6)。

4. 臓器症状

登録時の SOFA (sequential organ failure assessment) スコアは、アコアラン群 9.1 \pm 3.3、pAT 群

表 6 投与開始後 28 日目の生存率

	アコアラン n=110(%、95%信頼区間)	pAT n=112(%、95%信頼区間)
全例	96 例 (87.3%, 79.6~92.9%)	87 例 (77.7%, 68.8~85.0%)
AT<50%	n=41 (85.4%)	n=43 (76.7%)
50%≦AT<70%	n=68 (89.7%)	n=69 (78.3%)

表 7 AT 活性の変動

	アコアラン n=110(平均±標準偏差)	pAT n=112(平均±標準偏差)
登録時	54.2±11.3%	53.1±14.1%
2 日目	76.7±15.3%	79.8±14.5%
6 日目	104.2±27.4%	112.0±26.4%
変化量	49.9±23.7%	58.8±24.9%

8.9±3.7 であった。投与開始 6 日目の SOFA スコアは、アコアラン群 6.0±3.9、pAT 群 6.3±4.5 であった。SOFA スコア変化量は、アコアラン群 -3.1±3.3、pAT 群 -2.6±3.6 であった。APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II) スコアは、アコアラン群 18.2±6.5、pAT 群 18.8±6.8 であった。投与開始 6 日目の APACHE II スコアは、アコアラン群 14.4±7.5、pAT 群 15.7±7.3 であった。APACHE II スコア変化量は、アコアラン群 -3.5±6.1、pAT 群 -2.8±6.1 であった。

5. AT 活性

登録時の AT 活性は、アコアラン群 54.2±11.3%、pAT 群 53.1±14.1% であった。投与開始 2 日目ならびに 6 日目の AT 活性は、アコアラン群 76.7±15.3% ならびに 104.2±27.4%、pAT 群 79.8±14.5% ならびに 112.0±26.4% であった。登録時から 6 日目までの AT 活性変化量は、アコアラン群 49.9±23.7%、pAT 群 58.8±24.9% であった(表 7)。

6. 安全性

安全性解析対象集団 221 例(アコアラン群 108 例、pAT 群 113 例)中、有害事象はアコアラン群 24 例(22.2%)及び pAT 群 16 例(14.2%)に発現した。重篤な有害事象に対する、アコアランの因果関係は認められなかった。

まとめ

AT は抗凝固ならびに抗炎症作用を有する薬剤で、DIC や先天性 AT 欠乏症ならびに門脈血栓症に保険適応があり、以前は pAT がこれらの疾患に使用されていた。遺伝子組み換え AT 製剤であるアコアランは、近年行われた臨床試験で、従来の pAT と同等の作用を示した。比活性は同じであるが、pAT の 1.2 倍量の蛋白量が入っていることから、pAT よりも高い効果を示す可能性もあり、pAT より感染症リスクが少なく、安定供給されやすいので、臨床的に今後期待される薬

剤である。

文 献

- 辻 肇: 凝固インヒビター -AT の基礎と臨床、図説 血栓・止血・血管学/血栓症制圧のために。一瀬白帝編著、中外医学社、東京、2005、pp.483-96.
- Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869-78.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British committee for standards in haematology. Br J Haematol 2009; 145: 24-33.
- Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). Thromb Res 2012; 129: e177-84.
- Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost 2013; 11: 761-7.
- 和田英夫, 下仮屋雄二, 野間 桂: 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. Thrombosis Medicine 2011; 1: 198-201.
- 日本版敗血症診療ガイドライン. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management Sepsis and Septic Shoch 2016 (J-SSCG2016). http://www.jsicm.org/pdf/haiketu2016senkou_01.pdf
- JB 一般社団法人日本血液製剤機構: アンチトロンビン療法の新たな選択肢、血液凝固阻止剤アコアラン静注用 600・1800.

質疑応答

造影剤使用時の注意点について教えてください。 — 造影剤の使用法 up to date —

(大阪府：T.K.)

(回答) 井 尻 好 雄*

回答(要約)

2015年に腰部脊柱管狭窄症の検査のためにウログラフィンを脳脊髄に使用して死亡事故が発生し、造影剤の使用法に関して様々な議論がなされているが、結論を得るには至っていない。さらに、2018年には卵管検査時の空気でも事故が起きている。

造影剤を使用する検査は日常茶飯事に行われており、造影剤も新しいものが多数開発され、造影精度が高くなった半面、それらの使用は煩雑化を極めている。

そこで、造影剤の適正使用を推進するために、造影剤の使用法 up to date (用法用量、投与禁忌など)をまとめた。

造影剤

X線撮影において、低密度の物質を臓器内に投与するとX線吸収が低下し、写真上陰性に写る造影剤を**陰性造影剤**と言い、CO₂、空気、MRI造影剤フェリデックスなどが、これに相当する。一方、原子番号が大きくX線密度が高い原子を含んでおり、臓器内に投与するとX線吸収を増大させて、陽性に写る物を**陽性造影剤**と呼び、硫酸バリウム、ヨード造影剤、MRI造影剤、超音波造影剤などがある。

陽性造影剤

A. 硫酸バリウム

硫酸バリウムは咽頭から直腸までの消化管のすべての造影に適應しており、非水溶性で比重4.5と重く、目的に応じた種々の大きさの硫酸バリウム粒子が用いられている。懸濁安定性、流動性、消化管への付着性、粘性などを向上させるために各社工夫している。

①消化管穿孔のある患者、②食道、気管瘻、気管支瘻の疑いの患者、③硫酸バリウムを誤飲しう

まく飲めない患者、④結腸閉鎖の疑いのある患者などは、硫酸バリウムを使用してはいけない。

B. ヨード造影剤

(イオン性及び非イオン性造影剤)

現在市販されている水溶性ヨード造影剤(以下造影剤)は全て有機ヨード化合物であり、その基本的な化学構造はベンゼン環を持ち、その六角のうち3か所にそれぞれヨード原子を結合させ、残りの3か所に水溶性にするための基や側鎖を結合したものである(図1a)。

1. イオン性造影剤

ヨード原子以外の1部位に酸性のカルボキシル基(-COOH)を結合させたもので、図1bのごとくアルカリ性溶液中でイオン化して良く溶ける。これは食塩がイオン化(Na⁺, Cl⁻)して水に良く溶けるのと同じ原理である。この種の造影剤はカルボキシル基を有することから、**アミドトリゾ酸**(ウログラフィン)のように慣用名に通常「**酸**」がつく。

2. 非イオン性造影剤

ヨード以外の位置に水酸基(-OH)を多く含んだ側鎖(**アミノアルコール類**)を結合させ、水素結合により水溶性としたものである(図1c)。砂糖がイオン化しないで水に良く溶けるのと同じ原理である。この種類の造影剤はアルコール類の側鎖を有することから、慣用名は**イオパミドール**(イオパミロン)や**イオヘキソール**(イオソール)などのようにエタノールと同様に通常語尾にアルコールを表わす「**-ol**」がつき、一般名からイオン性と非イオン性を区別する場合に参考となる。

C. モノマー(単量体)とダイマー(2量体)

ベンゼン環が1個からなるものをモノマー(monomer, 単量体)と呼ぶ。1分子中のヨード含有率を高めるなどの目的で、トリヨードベンゼン環を2個連結させ、1分子中に6個のヨード原子を含む造影剤がある(ダイマー(dimer, 2量体)と呼ばれる)(図1d)。

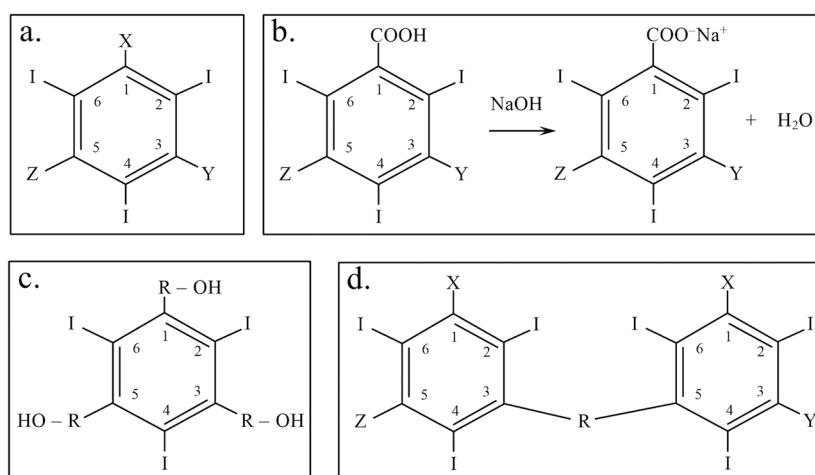


図 1

- a. 水溶性ヨード造影剤の基本構造：ベンゼン環の2,4,6の位置にヨードが結合したトリヨードベンゼン、1,3,5位(X,Y,Z)には他の側鎖や基が結合する。
- b. イオン性造影剤の化学構造：酸性のカルボキシル基が結合した安息香酸の誘導体で、水酸化ナトリウムで処理すれば塩となりイオン化して水に良く溶ける。
- c. 非イオン性造影剤の化学構造：bのX,Y,Zの位置に水酸基を含んだ側鎖(アミノアルコール類)が結合し、イオン化しないで水に良く溶ける。側鎖部分が大きく、隣のヨードを覆い隠すので、化学毒性も少ない。
- d. 基本単位(モノマー)が二つ連結したダイマー(2量体)の構造

D. 化学構造からみた造影剤の分類と適用

ヨード造影剤はイオン性モノマー(ionic monomer)、イオン性ダイマー(ionic dimer)、非イオン性モノマー(nonionic monomer)、非イオン性ダイマー(nonionic dimer)の4種類に分類される。さらに、イオン性ダイマー型造影剤には、1個のベンゼン環のみにカルボキシル基をもつものと両方のベンゼン環にカルボキシル基をもつものがあり、前者を1酸2量体(monoacid dimer)、後者を2酸2量体(diacid dimer)と呼ぶ。一方、非イオン性ダイマーは非イオン性モノマー型造影剤を2個連結した構造をもち、モノマーと同様にイオン化しないで水に溶ける。

1. イオン性モノマー(ionic monomer) (図2)

これらは1950年代から60年代にかけて開発されたもので非イオン性造影剤が出現するまでは尿路造影、血管造影、造影CTに広く用いられてきた。しかし、後述する非イオン性モノマー型造影剤と比べ副作用の発症頻度が高いことから現在ではあまり使われない(推定10%未満)。市販製剤にはウログラフィンがあるが、粘調度が高まること、利尿効果を亢進させること、ヒスタミン遊離をきたし易いことなどの欠点も分ってきた。これらの造影剤の浸透圧はどれも血液の約6倍から11倍と高く、ヨード含有率が高くなるにつれ、浸透圧も高くなっている。したがって脳室・脳槽・脊髄腔造影には禁忌である。さらに、イオン性モノマー造影剤の血管内投与による撮影の効能効果はない。ウログラフィン注60%の適応は、逆行

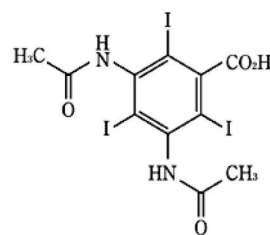


図 2 ウログラフィン

性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影、経皮経肝胆道撮影、関節撮影となっている(本剤の静脈投与は事実上、禁止されている)¹⁾。

2. 非イオン性モノマー(nonionic monomer) (図3)

現在、尿路・血管造影や造影CTに最も広く用いられている市販製剤としては、イオパミドール(イオパミロン、1977年開発)、イオベルソール(オプチレイ、1979)、イオメプロール(イオメロン)、イオプロミド(プロスコープ)などがある。これらの造影剤は副作用の要因であるイオン負荷がないうえに、ベンゼン環に結合した親水性側鎖が大きく、隣接するヨード原子を覆い隠す形となるため、疎水基であるヨードの化学毒性も減じる利点がある。オプチレイはその構造内に疎水基であるメチル基を全く含まず、理論的には最も親水性が高い。イオメロンは溶解性と安定性に優れるとされたが、ショックは多発している。非イオン性モノマーでは唯一ヨード含有率400 mg/mLの製剤がある。各製剤のヨード含有率はイオパミドール

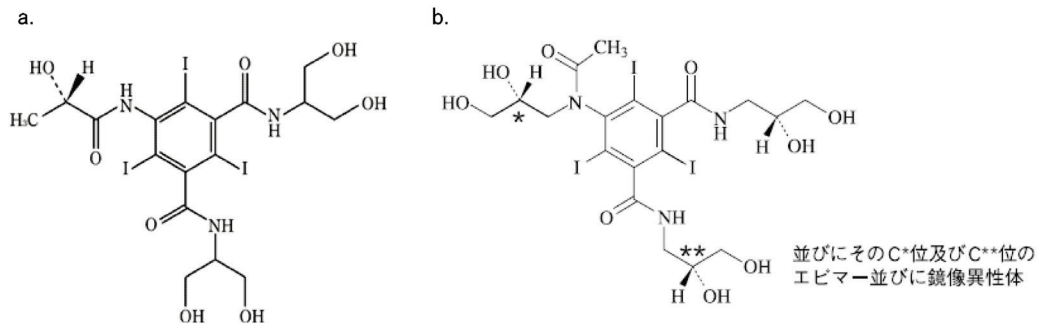


図3

a. イオパミドール b. イオヘキサール

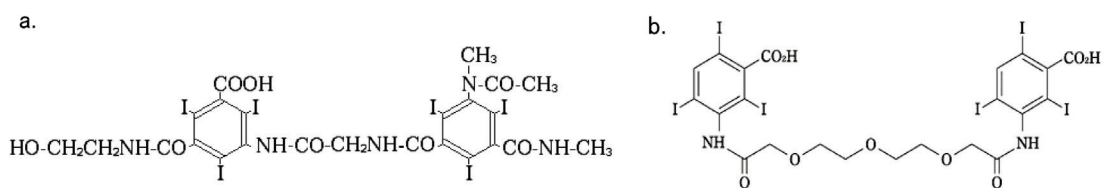


図4

a. イオキサグル酸(ヘキサブリックス:1酸2量体)

b. イオトロクス酸(イオトロクス酸メグルミン:2酸2量体)

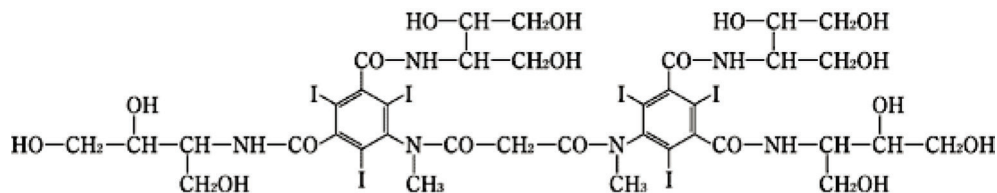


図5 イオトロラン(イソビスト)

300(子宮卵管撮影、関節撮影)

240(脊髄撮影:コンピューター断層撮影における脳室、脳槽、脊髄造影、関節撮影)

300(ヨード300 mg/mL含有)と製剤名中に表示されている。これらの浸透圧は前述のイオン性造影剤が血液の6倍以上であるのと比べて低く、ヨード含有率が300、370 mg/mLの製剤でも血液の約3倍程度である。

3. イオン性ダイマー(ionic dimer)(図4)

1酸2量体と2酸2量体の2種類が市販されている。1酸2量体としては、イオキサグル酸(ヘキサブリックス)320があり、尿路・血管造影及び造影CTに用いられる。この造影剤の特徴は1分子中にヨード原子6個を持ち、モノマーと比べて半分の成分濃度で同等の造影能が得られるので、浸透圧を低く押さえられる利点がある(血液の約2倍)。しかし、イオン負荷があることに変わりはない。2酸2量体としては、静脈性胆道造影剤であるイオトロクス酸メグルミン(プリスコピン)が市販されている。二つのベンゼン環の1部が側鎖で連結し、静注後速やかに血清蛋白と結合するよう配慮されたものである。蛋白質と結合した造影剤は腎からは排泄されず、肝細胞内に取り込ま

れた後胆道に排泄され、この経路に造影がみられる。蛋白尿がある患者では腎からも排泄されるため、胆道の造影は不良となる。また、この造影剤とビリルビンは血清蛋白の同じ部位に結合することから、血清ビリルビン値が5 mg/dLを超える黄疸の患者では、造影剤が肝細胞に到達し難く、造影は極端に不良となる。

4. 非イオン性ダイマー(nonionic dimer)(図5)

市販されているこの種の造影剤は現在イソビストのみであり、低浸透圧性で、ヨード含有率が300 mg/mLの濃度でも血液のそれとほぼ同じである。240が、脳室・脳槽・脊髄腔造影、関節造影、300が子宮卵管造影、関節造影である²⁾。

※脊柱管狭窄症の場合、ヨード造影剤を脊髄内に投与しなければならない。ヨード造影剤に限らず造影剤全般に髄腔内注入はリスクが高いため、本効能を有するヨード造影剤は減少しており、検査方法はCTからMRIにシフトしている。

E. ヨード造影剤の選択に必要な物理化学的性状

ヨード造影剤は生体にとっては異物であるか

ら、造影検査の際には、必要最少量に押さえるとともに、以下の1~4を考慮して、造影剤を選び使用しなければならない。

ヨード造影剤の副作用調査の結果から、非イオン性モノマーの副作用発症頻度は、イオン性モノマーと比べると低く、非イオン性モノマーがより安全といえる。

1. 造影能(ヨード含有率と投与量)

造影検査で、血管や組織の良好な造影が得られ、診断目的が達成されるためには、十分な造影能が必要である。造影能は造影剤の単位容積当たりのヨード含有量(mg/mL)で決まる。しかし、不必要にヨード含有量の高いものは副作用発症の面で好ましくない。造影剤の注入部位、注入方法、および撮影装置などに応じた造影能の造影剤を選ぶ必要がある。静脈内投与による造影CTでは、一般にヨード含有率 300 mg/mL の非イオン性モノマーが用いられている。

ヘリカルCTなどの装置の高速化に伴い、急速注入の機会が多くなってきている現状では、患者の体重に応じた投与量の選択が必要である。

2. 造影剤の浸透圧

非イオン性ヨード造影剤の登場により副作用の発生率が低下した1つの理由は、その低浸透圧性にあるとされる。しかしイオン性ヨード造影剤に比べて浸透圧が低いということであって、血液の浸透圧よりも高いということに変わりはない。実際の造影検査においては相当量の造影剤が一度に生体内(血液内)に投与されるわけであり、血管をはじめとする各種臓器・器官に何らかの影響を与えることになる。この浸透圧はVan't Hoff(ファンツホッフ)の式で表わされるように、分子数が多いほど浸透圧が高くなるので、血液中で陽イオンと陰イオンの2分子に解離するイオン性造影剤に比して、解離せず1分子のままである非イオン性造影剤の方が理論上1/2低浸透圧になる。

3. 粘稠度

粘稠度は造影剤濃度が高い程大きくなる。また、ヨード含有率が高ければ大きく、分子量の大きいダイマーはモノマーより大きいという傾向がある。粘稠度は、水を1とした時の相対値(比率)で表示されている。更に粘度は温度によっても変化するので測定時に液温が併記されている。

4. 造影剤の水溶性(親水性・疎水性)

造影剤は疎水性のトリヨードベンゼンを基本構造とし、カルボキシル基や水酸基などの親水性の置換基を側鎖にもつことにより全体としての水溶性を高めている。

疎水性は、造影剤の水溶性を弱めるだけでなく、造影剤の血液中の蛋白結合性や細胞表面の刺激性を高める作用があるとされ、逆に親水性は蛋白結合性や細胞表面の刺激性を弱め、細胞内への侵

入を阻止する方向に働くといえる。したがって、水溶性(親水性)の高低は造影剤の化学毒性と密接にかかわる重要な物理的特性といえる。親水性は造影剤水溶液と水に難溶の溶媒(オクタノール・ブタノールなど)を混和した場合に有機溶媒側にどれくらい造影剤が移行したかを造影剤濃度の比である分配係数で表わす。これが小さいほど親水性が高いといえる。

F. 造影剤の副作用発生のメカニズム

造影剤の副作用発生のメカニズムは、以下のa)~d)に大別される。

a) **造影剤の物理的特性**、b) **造影剤の化学毒性**は造影剤の高浸透圧性と非親水性ならびにイオン負荷が関係する用量依存性の反応であり、c) **アナフィラキシー様反応**(アレルギー反応)は化学伝達物質の遊離、抗原抗体反応、補体系、などの活性化作用といった非用量依存性のアレルギー反応である³⁻⁵⁾。実際に生じる副作用の各症状は、必ずしも単独の発生機序で起こるものではなく、d) **心理的因子**も含めた様々な要因が複合して生じるものである。たとえば、日常の検査でしばしば遭遇する悪心・嘔吐は、アレルギー反応の一症状であるだけでなく、中枢神経系に対する物理化学特性も重要な原因と考えられる。また、血管痛については、静脈内投与では点滴注入より急速注入の方が、動脈内投与では大血管より末梢血管の方がより強いというように、造影剤の投与方法・注入速度さらには総注入量によっても発生する副作用の種類・重症度が異なることがある(インフュージョンリアクション)⁶⁻⁸⁾。

G. 造影剤の血管・血液への影響

1. 血管拡張作用(図6)

造影剤を血管内投与した場合、静脈か動脈か、どの部位の血管か、注入速度が速いか遅いかなどによって程度の違いがあるが、造影剤の高浸透圧性が原因で「血管痛」、「熱感」が生じる。すなわち血液より浸透圧の高い造影剤が血管内に一度に大量に注入されると、血管外から血管内に水分の移動が起こり、血漿量が増加するために血管が拡張する。血管拡張の結果、一過性の血圧下降や体液のバランスが変動しやすくなるなどの影響が生じる。

2. 赤血球の変形

これも造影剤の高浸透圧性のために生じるもので、赤血球内部の水分が血漿中に移行する結果、赤血球膜が変形してしまい、いわゆる鋸歯状赤血球を呈するようになる。変形が著しいと微細な血管を通過しにくくなり、塞栓として肺動脈圧上昇の一因となる。

H. 心・循環器系への影響

造影剤の心臓に対する直接的な影響は、主に高浸透圧性が原因とされる心筋の収縮力の低下が

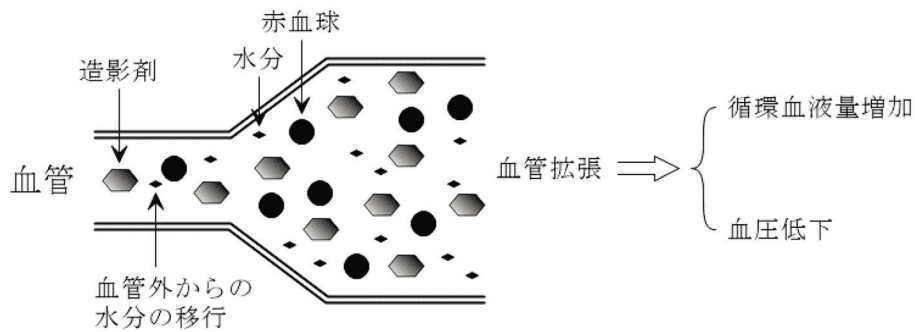


図6 血管内皮細胞の障害

血管内に注入された造影剤が直接血管内皮と接することにより、その高浸透圧性および化学毒性のため、血管内皮細胞の障害(血栓形成や静脈炎)が生じる。

表1

商品名	マグネビスト	オムニスキャン	プロハンス
一般名	ガドペンテト酸メグルミン	ガドジアミド水和物	ガドテリドール
分子式	$C_{14}H_{20}GdN_3O_{10}$ $C_7H_{17}NO_5$	$C_{16}H_{28}GdN_5O_9 \cdot 3H_2O$	$C_{17}H_{29}GdN_4O_7$

効能効果：脳・脊椎造影、軀幹部・四肢造影

あげられる。また化学毒性によって心電図異常、不整脈の発生など刺激伝導系が影響される。さらに末梢血管における血管拡張、循環血液量の増加、赤血球膜変形に起因するとされる肺動脈圧の上昇などが加わり、心・循環器系全体に対する影響が生じる。心室造影や冠動脈造影、中心静脈に造影剤を注入するIV-DSA(digital subtraction angiography)では高濃度の(血液で希釈されない)造影剤が大量かつ急速に注入されるため、インフュージョンリアクションが発生することがある⁹⁾。非イオン性造影剤の使用は心筋収縮力低下をはじめとする心・循環器系への影響を軽減した。

1. 肺への影響

重篤な副作用は肺水腫である。アナフィラキシー様反応¹⁰⁾が原因であるが、高浸透圧性や化学毒性に起因するとの報告もある。また前述のごとく、自律神経系を介して肺内の毛細管括約筋の収縮が生じた結果であるとする考えもある。肺への影響としては、他に前述の肺動脈圧上昇や気管支痙攣などがあげられる。

2. 腎臓への影響

血管内投与された水溶性ヨード造影剤は約99%が尿中へ排泄されるため、投与方法や投与量にかかわらず腎臓に何らかの負荷がかかる。ヨード造影剤による腎障害は通常、可逆性、非乏尿性の変化であり短期間で回復する。腎機能が正常の被検者ではほとんど影響されないが、腎機能の低下した被検者に造影剤を使用すると悪化しやすいので慎重に投与すべきである。腎不全をきたしやすい危険因子としては①糖尿病、②腎不全の既往、③造影剤の過剰投与、④脱水状態、⑤高尿

酸血症、⑥高齢などがあげられる。造影剤による腎障害の発生原因は現在のところ詳細不明である。

MRI 造影剤

MRI 造影剤の副作用は、X線造影剤とほぼ同じであり、発疹、蕁麻疹、発赤、発汗、嘔吐、下痢、気分不快感、温熱感などが発症する。MRI 造影剤に関しては未知の部分もあるので慎重に使用すべきである。現在使用されている造影剤は、**マグネビスト、オムニスキャン、プロハンス**などがある(表1)。

※MRI 造影剤は、「脳・脊髄腔内には投与しないこと。(禁忌)」となっているが、効能効果は、「脳・脊椎造影」となっている。その特性上、エンハンサー(造影剤)を入れなくても「CT+ヨード造影剤」よりも、鮮明な画像が得られるためである。MRIが登場して以降、「脳・脊髄腔内には投与しないこと。(警告)」という注意喚起がなされるようになった。前述したが、CT+ヨード造影剤での脊柱管狭窄症の検査は少なくなっているものと思われる。

塩化マンガン四水和物(ボースデル内服液)

本剤はT2強調画像で陰性造影効果を示す。なお、T1強調画像では陽性造影効果を示す。

効能効果：磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影

禁忌：消化管の穿孔又はその疑いのある患者。

超音波造影剤(図7)

現在市販されている超音波造影剤は、ガラク

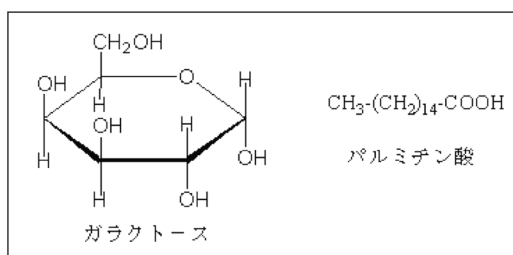


図7 ガラクトース・パルミチン酸混合物(レボビスト®)

表2 造影剤医薬品情報 Up to date

<ul style="list-style-type: none"> ・造影剤投与に際して、「脳・脊髄内投与の可不可」、「過敏症(I型、IV型の分別)」、「妊婦」、「授乳婦」についての確認を行う。 ・アミドトリド酸(ionic monomer)型ヨウ素造影剤「脳・脊髄」投与は不可 ・ウログラフィン注60%の適応：逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影、経皮経肝胆道撮影、関節撮影、唾液腺撮影(事実上、静脈内投与も禁止) ・ガストログラフィン経口・注腸用の適応：消化管撮影 ・「脳・脊髄膜造影」可能なヨード造影剤は「イオトロラン240」 ・「脳・脊髄膜造影」時のMRA用造影剤は静脈投与 ・MRA用造影剤の「脳・脊髄」への投与は禁忌
--

トース・パルミチン酸混合物(レボビスト®)1種類である。ガラクトースの水への溶解に伴い発生する微小気泡の、エコーシグナル反射作用により、超音波検査におけるシグナル増強効果を発現する。さらに界面活性作用を持つパルミチン酸の添加により微小気泡が安定化され、微小気泡が全身を循環することから、静脈内投与による右心腔・左心腔、および体内の種々の臓器・血管における造影超音波検査に使用できる。

警告：本剤は動脈内投与しないこと

禁忌：妊婦

まとめ

新しい検査薬・検査法が続々と登場して、診断能力が向上するとともに副反応も抑えられ、医療の質の向上及び医薬品の適正使用が可能となるわけであるが、医療現場の各職能が医療機器及び医薬品情報の up to date を行わなければ医療の適正化はできない。

一般的に医薬品投与に際しては、「妊婦」、「授乳婦」、「過敏症」をチェックしなければならない。さらに検査の場合、検査の手技や検査薬での grade3 以上の生命を脅かす有害事象をなくさなければならない。よって、検査薬の医薬品情報は常に up to date を行い、造影剤の適正使用に努めなければならない(表2)。次に、造影剤 up to date 事項をまとめた。

- ・脳・脊髄腔内投与の可不可を確認すること。
- ・ウログラフィン注60%は事実上、静脈内投与も禁止(適応：逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影、経皮経肝胆道撮影、関節撮影、唾液腺撮影)

- ・MRI造影剤は、「脳・脊髄腔内には投与しないこと。(禁忌)」となっているが、効能効果は、「脳・脊椎造影」となっている。その特性上、造影剤を入れなくても「CT+ヨード造影剤」よりも、鮮明な画像が得られるためである。
- ・MRIが登場して以降、「脳・脊髄腔内には投与しないこと。(警告)」という注意喚起がなされるようになった。前述したが、CT+ヨード造影剤での脊柱管狭窄症の検査は少なくなっている。

文献

- 1) ウログラフィン添付文書
- 2) イソビスト添付文書
- 3) アナフィラキシー：重篤副作用疾患別対応マニュアル。厚生労働省 2008.
- 4) 血管浮腫：重篤副作用疾患別対応マニュアル。厚生労働省 2008.
- 5) 咽頭浮腫：重篤副作用疾患別対応マニュアル。厚生労働省 2008.
- 6) 白橋顕彦, 田村和夫: 過敏反応・infusion reaction. 日本臨床(増刊号2) 2014; 72: 527-30.
- 7) 川本泰之: インフュージョン・リアクションに対して. 臨床腫瘍プラクティス 2011; 7: 314-8.
- 8) 白杉由香理: インフュージョンリアクション. 薬局 2015; 66: 102-9.
- 9) 井尻好雄: インフュージョン・リアクション. 図解 薬害・副作用学, 改訂2版, 川西正祐編, 他, 南山堂, 1999.
- 10) 井尻好雄: アナフィラキシー. 図解 薬害・副作用学, 改訂2版, 編集 川西正祐編, 他, 南山堂, 1999, 180-6.



The 40th Annual Meeting of Japan Society
of Circulation Control in Medicine



第
40
回

日本循環制御医学会

総会・学術集会

in 軽井沢

会期 / 2019.6/7 (Fri)・8 (Sat)

会場 / 軽井沢 ホテル鹿島ノ森

〒389-0102 長野県北佐久郡軽井沢町軽井沢1373-6

会長 / 福田 恵一 (慶應義塾大学医学部循環器内科 教授)

テーマ / 先進医療を支える循環制御



演 題
募集期間

2018.12/18 (Tue) ~ 2019.2/15 (Fri)

事務局

慶應義塾大学医学部循環器内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

運営事務局

株式会社コングレ 〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館ビル
TEL:03-5216-5318 FAX:03-5216-5552 E-mail:jscm2019@congre.co.jp

日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は、日本循環制御医学会と称し、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労のあった個人で、総会会長経験者や評議員2名による推薦を受け、理事会、評議員会の議を経て、総会で承認された者。理事長が囑託する。
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、本会の維持発展に協力を希望する正会員以外の個人または団体で、所定の会費を納入する者
4. 協賛会員 本会の目的に賛同する正会員以外の個人または団体で、期限付きで寄付を行う者

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

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

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

第4章 役 員

第8条 本会に次の役員をおく。

1. 理事長1名
2. 学会長1名
3. 理事若干名
4. 監事2名
5. 評議員若干名
6. 事務局長1名

第9条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事会の決議によって理事の中から選任する。

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

第10条 役員の職務

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

第11条 学会長の選出と職務、および任期

1. 学会長は、立候補者を募り、理事会で選考し、評議員会で承認し、総会に報告する。
2. 学会長は、学術研究集会を主催する。
3. 学会長は、評議員会および総会の議長となる。
4. 学会長の任期は1年とする。

第5章 総会・理事会および評議員会

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

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

第14条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

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

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

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

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

第6章 会計

第19条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

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

第20条 本会の経費には、年会費、寄付金およびその他の収入をもって充てる。

第21条 本会会員の年会費は別に定める。

第7章 補 則

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

第23条 この会則は、1999年5月16日から施行する。

細 則 会費規程

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

第2条 年額会費は次の各号に定める通りとする。

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

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

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

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

<1990年 7月14日改正>

<1993年 5月28日改正>

<1999年 5月14日改正>

<2003年 9月30日改正>

<2008年 7月 1日改正>

<2012年 6月 3日改正>

<2015年 6月 5日改正>

個人情報の保護に関する細則

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

1. 会員の個人情報に関して

1) 個人情報を収集する時期

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

2) 収集する個人情報の範囲

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

3) 第三者への提供

本会は、第三者に対する会員の個人情報はいかなる形でも提供しない。

4) 年度大会事務局への提供

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

5) 年度大会事務局が保有する個人情報の「循環制御」誌編集委員会への提供

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

6) 電子媒体での提供

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

7) 個人情報の訂正に関して

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

子メールなど記録に残る方法により事務局まで通知するものとする。

8) 個人情報の削除に関して

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

2. 業務に付随して発生する個人情報について

1) 会員以外の個人情報について

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

2) 患者の個人情報について

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

3) 発表者における患者情報の取り扱いについて

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

2016年7月9日より施行

「循環制御」(電子版) 投稿規定

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

1. 投稿の種類

1) 総説 (Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文 (Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告 (Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報 (Short communication)

基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたまもの。

5) 書簡 (Letter to editor)

2. 原稿の体裁

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

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

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

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

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

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	300	250
原著	300	250
症例報告	不要	150
短報	不要	不要
書簡	不要	不要

6. 英文抄録とキーワード (和文原稿の第3-4ページ)

和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。

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

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

7. 本文の体裁

原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。

8. 文献

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

(例)

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

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

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

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

9. 投稿に際しての注意事項

1)倫理面および倫理審査結果の記載

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

2)利益相反状態の記載

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

3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認

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

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

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

10.原稿送信先

日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室

送信先 submit.jscem@ncvc.go.jp

(2017年11月10日改定)

編集後記

西日本豪雨から一転して猛暑という異常気象の中、本原稿を執筆している。気候のみならず医学・医療の世界でも医療経済悪化、地域医療崩壊、わかりにくい新専門医制度など混沌とした状態が続いている。実は隠れた大きな問題は大学を主体とする日本の医学研究の衰退である。特に基礎研究について言及されることが多いが臨床研究が活発になったかといえば必ずしもそうでもない。臨床研究の多くはレジストリーや治験によるものが主体であり、若手が自身の研究成果として発表する形は取っていない。その結果、益々多くの若手医師が研究に対するメリットがないと感じ意欲もなくなっている。学会参加は専門医制度の点数かせぎのために参加するという風潮がある。さらに拍車をかけているのが、それが現代の医学部教育・卒後教育のあり方として正しいという立場を指導者がとっていることである。確かに臨床実地教育を充実させることは極めて大切である。そのためには症例が豊富で優れた臨床家が指導に当たっている地域基幹病院を積極的に利用するなど工夫が必要であろう。多くの大学が大学院大学としての機能は果たせなくなりつつあり、海外留学生も減っている。既に、大学医学部基礎医学教室もスタッフ・若手研究者減など影響が出ている。欧米では PhD が医学研究の主体になっているが、大学における研究体制は保たれているように見える。今後の日本の医学・医療の将来を考えると由々しき事態ではないだろうか？

さて、今回の「循環制御」には巻頭言にもあるように本学会の特徴でもある循環調節生理学分野の興味深い特集が執筆されており、ぜひ一読していただきたい。しかし、残念なことに原著論文がない。この雑誌の意義を高めるためにはぜひ原著論文投稿をお願いしたい。さらに大学指導者の先生方には、若手に研究面で大学に在籍する意義を喚起していただければと切に願っている。

(廣岡 良隆)

- ・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 卷 第 2 号 (2018)

- 公開日／ 平成 30 年 9 月 4 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.jscm@ncvc.go.jp
- 印刷／ 榎宇宙堂八木書店
〒104-0042 東京都中央区入船3-3-3
電話 03-3552-0931
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先／ submit.jscm@ncvc.go.jp