



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

心血管のトランスレーショナルリサーチ
神経体液性因子の新展開

総説

人工知能研究と循環制御

原著

生命終末期燃え尽き現象とレム期の夢情動反応 Balance index
(心拍変動 1/f スペクトル解析による) を指標に

症例

Emergency Surgical Removal of a Left Atrial Myxoma in a Patient with
Traumatic Subarachnoid Hemorrhage after an Embolic Stroke

関連学会印象記

第57回日本生体医工学会大会
第28回病態生理学会に参加して
第22回日本神経麻酔集中治療学会 体験記

留学速報

オタワ大学工学部

文献紹介

新著紹介

心腎連関を深め、体液管理を極める

機器紹介

クリアサイトシステム

質疑応答

「フル移植」と「ミニ移植」の違いについて教えてください

会告

Circ Cont 2018;39:151~234

第39巻 第3号 2018

循環制御・目次

第 39 巻第 3 号(通巻 135 号)

巻頭言

第 39 回日本循環制御医学会を振り返って..... 恒 吉 勇 男... 151

特集

第 39 回総会シンポジウム 1「心血管のトランスレーショナルリサーチ」

1. 臨床応用前夜となった iPS 細胞による心筋再生医療の今後の展開..... 岸 野 喜 一... 152
2. 周期加圧培養法による人工血管の作成..... 石 川 義 弘... 155
3. 骨と心血管を巡る破骨細胞形成抑制因子、「オステオプロテグリン」..... 鶴 田 敏 博... 157
4. 白血球遊走中の血管内皮バリアー機構修復メカニズム：敗血症の新規治療を目指して..... 亀 井 政 孝... 160

第 39 回総会シンポジウム 2「神経体液性因子の新展開」

1. 心筋保護作用と神経体液性因子..... 里 見 志 帆... 162
2. 神経グリア連関異常による神経体液性因子情報統合不全が循環恒常性を破綻させる..... 岸 拓 弥... 165
3. 摂食調節因子による自律神経調節機構と生活習慣病予防への応用..... 谷 田 守... 167
4. 周術期バイオマーカーとしてのアドレノメデュリン..... 丸 田 豊 明... 169

総説

人工知能研究と循環制御..... 境 倫 宏... 172

原著

生命終末期燃え尽き現象とレム期の夢情動反応 Balance index
(心拍変動 1/f スペクトル解析による)を指標に..... 後 藤 幸 生... 180

症例

Emergency Surgical Removal of a Left Atrial Myxoma in a Patient with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage
after an Embolic Stroke..... Gentaro Kato ... 190

関連学会印象記

- 第 57 回日本生体医工学会大会..... 吹 田 憲 治... 194
- 第 28 回病態生理学会に参加して..... 奥 村 敏... 197
- 第 22 回日本神経麻酔集中治療学会 体験記..... 植 村 景 子... 201

留学速報

オタワ大学工学部..... 吉 田 昌 義... 204

文献紹介

- I..... 川 人 伸 次... 208
- II..... 西 川 拓 也... 209
- III..... 川 田 徹... 210

新著紹介

心腎連関を深め、体液管理を極める..... 熊 谷 裕 生... 212

機器紹介

クリアサイトシステム..... 末 廣 浩 一... 214

質疑応答

「フル移植」と「ミニ移植」の違いについて教えてください..... 石 川 淳... 223

会告

- 第 40 回日本循環制御医学会総会案内..... 227
- 日本循環制御医学会会則..... 228
- 投稿規定..... 232

編集後記

..... 山 浦 健... 234

巻頭言

第39回日本循環制御医学会を振り返って

恒吉 勇 男*

2018年6月1日から2日にかけて宮崎 MRTmiccにて第39回日本循環制御医学会総会を開催させていただきました。学会には全国から180名ほどの先生方にお集まりいただき、盛会裏に終えたことをこの場を借りて深く感謝申し上げます。

本大会のテーマは、本題を「循環ネットワークとメディエーター」、副題に「情報サーフィン！次に来る大波を逃すな！」と致しました。南国宮崎はサーフィンのメッカですので、プログラム集の表紙もサーフィンを操るたくましい男性を用いました。主観ですが、そのカッコよさにほれほれ致します。本題に関しては、宮崎大学は古くから循環ペプチド研究では世界のトップレベルにあり、さまざまなメディエーターを発見したことに敬意を表して名付けました。心房性ナトリウム利尿ペプチドのヒトのアミノ酸配列は、当大学の寒川賢治先生と松尾壽之先生らにより世界で初めて報告されました。両先生は、後に国立循環器病センター研究所長に就任されております。当時の研究室で研究生として活躍していたのが、現宮崎大学循環体液制御学分野教授の北村和雄先生です。北村教授は、アドレノメデュリンを発見し、アドレノメデュリンの病態生理学的意義についての研究で一躍名を馳せております。

その流れを汲んで、学会では北村教授にアドレノメデュリンの発見に至る経緯や生理反応、臨床的意義について特別講演をお願いしました。またシンポジウムでは、テーマを「心血管のトランスレーショナルリサーチ」「神経体液性因子の新展開」「病態

と制御のトピックス」と題して、全国から各分野の著名な先生方にお話し頂きました。講演のオープニングには、次期大会会長の慶應義塾大学循環器内科、福田恵一教授による「臨床応用前夜となったiPS細胞による心筋再生医療の今後の展開」をお話し頂き、iPS細胞からヒト心室筋細胞を作成することに成功し、来年度に人体への移植を予定しているという再生医療への取り組みに深く感銘を受けました。来年度の本大会が福田教授の下でどのように展開されるのか、大変楽しみにしております。

現在、当教室は北村教授と共同でアドレノメデュリンの抗体を利用した定量法の開発に尽力しています。最近、アドレノメデュリンが敗血症やショック時に上昇し、その重症度と相関がみられるとの結果が多数報告されております。アドレノメデュリンの発見から四半世紀を経てますますその魅力が増しているように思います。今回の日本循環制御医学会にて当教室のアドレノメデュリンに関する研究成果を報告するのが楽しみです。

本学会は、循環器をメインテーマに麻酔科、循環器内科・外科、さらに基礎医学講座と多岐にわたる分野が一堂に会する他学会に見られない奥の深い、多面的な総合討論が可能な数少ない全国規模の学会です。数多くの貴重な出会いと情報を提供してくれます。

本学会のさらなる発展を心より祈念いたしております。

特集

第39回総会シンポジウム1「心血管のトランスレーショナルリサーチ」

1. 臨床応用前夜となった iPS 細胞による 心筋再生医療の今後の展開

岸野喜一*、遠山周吾*、藤田淳*、福田恵一*

はじめに

循環器領域における内科的治療に抵抗性の末期心不全に対する唯一の根本的治療は心臓移植である。ただし我が国においては、2010年の改正臓器移植法施行後も心臓移植件数は伸び悩んでおり、移植登録からの待機期間も長く、十分な治療と成り得ていない現状がある。この状況を打破するため、心臓移植に対する代替治療として注目されているのがiPS細胞を用いた再生医療である。未だ心筋大量分化培養の効率性や未分化細胞混入による腫瘍化の危険性など、解決されるべき問題点は残っているが、日々その臨床応用の実現化へ向けて再生医療研究は加速度的に進歩しており、近い将来に幹細胞由来心筋細胞移植が画期的な新規心不全治療となる可能性を秘めている。また、患者からのiPS細胞由来の心筋細胞の薬剤への応答性を評価することで、オーダーメイド医療の実現が可能となるばかりでなく、創薬スクリーニングや未知の遺伝性疾患の病態解明に役立つ可能性についても期待されている。

心筋細胞分化誘導

これまでの循環器領域における再生医療研究において、人工的に心筋細胞を作り出すためにES細胞を用いた心筋細胞分化誘導が盛んに行われてきた。ヒトiPS細胞の心筋細胞分化誘導に関しては、2009年に4つの因子から樹立したヒトiPS細胞が心房・心室など様々なタイプの心筋細胞に分化誘導可能であり、それらがヒト心筋細胞と同様の電気的・組織的特性を有することが報告された¹⁾。多能性幹細胞から心筋細胞への分化誘導プロトコールは、心臓の発生分化に準じてつくられており、現在、心筋細胞の分化法には三次元培養法と二次元培養法がある。三次元培養法は、バイオリアクターやスピナーフラスコを用いて浮遊培養することで大量の心筋細胞を獲得することが可能である²⁾。しかし、中胚葉への分化誘

導にTGF- β スーパーファミリーの一つである骨形成タンパク質(bone morphogenic protein : BMP)を必要とするため、費用がかかるのが問題となる。一方、二次元培養ではglycogen synthase kinase 3 β の阻害因子のCHIR99021やWntの阻害因子であるIWR-1といった低分子化合物を用いた分化法が確立されており、より安価に心筋細胞へと分化誘導することが可能であり、強制通気式の多層性培養プレートを用いることにより、移植に必要な大量心筋細胞の作製も可能となってきた³⁾。いずれの方法を用いても心筋細胞の分化効率には100%でなく、iPS細胞株間にばらつきがあるため、それぞれの細胞分化に最適な試薬量等、分化プロトコールを調整する必要があると考えられる。効率的な心筋分化誘導方法の確立および産業化は、iPS細胞由来心筋細胞を用いた移植療法の実現にとって必須であり、今後もより効率や簡便性、安定性を求めた研究の発展が必要であると考えられる。

心筋細胞純化精製法

これまでの様々な心筋細胞分化誘導法の確立により、高効率に心筋細胞を作製することが可能となったが、全ての細胞が100%心筋細胞に分化しない限り、移植の際の未分化細胞や非心筋細胞の混入による腫瘍形成の危険性などの問題が残る。それが心臓再生医療を具現化する上での最大の障壁の1つとなっている。そこで、安全性を担保するためには、腫瘍の原因となる未分化幹細胞や非心筋細胞を除去する手法が必要である。未分化幹細胞の除去に関して様々な方法の報告があるが^{4~6)}、未分化幹細胞を除去することで奇形腫の形成が防げたとしても、分化途上の非心筋細胞が混入してしまった場合、それらの非心筋細胞が腫瘍化する可能性や致死性不整脈を引き起こす可能性がある。そこで我々は、より安全な移植法の確立のために、心筋細胞のみを純化精製する方法を検討した。その結果、残存する未分化幹細胞

*慶應義塾大学医学部循環器内科

や非心筋細胞が生存できず、心筋細胞のみが生存可能となる代謝環境、つまり無グルコース乳酸添加の心筋純化精製培地を開発することに成功した。これにより代謝の差異を元に心筋細胞のみを精製することが可能となった⁷⁾。さらに効率よく未分化幹細胞を除去し臨床水準の心筋細胞を精製するために、アミノ酸代謝の役割に注目し解析を行った結果、ヒト多能性幹細胞ではグルタミンの消費が活発で生存に重要であることが明らかになり、無グルコース無グルタミン乳酸添加培地を利用することで、心筋細胞純化精製法の効率を向上させることにも成功した⁸⁾。これにより、遺伝子改変技術やFACSを用いず、安価かつ大量に心筋細胞のみを選別することが可能となり、これらを免疫不全マウスに移植しても奇形腫等の腫瘍形成が観察されなかったことから、安全な再生心筋細胞移植法の基盤を確立することが出来たと考えられる。

心筋細胞移植

心筋細胞移植療法の研究として、心不全患者の皮膚線維芽細胞から作成したiPS細胞由来心筋細胞をラットの心臓へ移植し、生着することを確認した報告⁹⁾やラットの心筋梗塞モデルにヒトES細胞由来心筋を移植することで、移植後1ヵ月の解析で心機能の改善や心室性不整脈の減少を認めた報告¹⁰⁾がされ、ES・iPS細胞による心筋細胞移植療法に大きな期待が寄せられている。これまでの心臓への細胞移植法は、細胞浮遊液を注射器により心臓に直接注射する形で行われてきたが、この方法での移植成績を見ると細胞生着率は3%以下と低く、移植した細胞のほとんどが壊死あるいは流出することが明らかになった¹¹⁾。これは、移植した心筋細胞が心臓の拍動によって心筋層から流出するためである。また、心筋細胞を重層構造のシート状に作成し、心外膜に移植する方法が考案されているが¹²⁾、心外膜が電氣的に絶縁組織であることや、脂肪組織によりレシピエント心と移植心筋とが電気生理学的に同期しえない可能性、さらには移植心筋シートへの血管新生などの点の克服が必要と考えられている。そこで、我々は純化精製した心筋細胞を再び200 μm程度の細胞凝集塊(心筋球)に形成し、これを移植することにより生着率の飛躍的な向上を達成した¹³⁾。心筋球を形成した心筋細胞は、細胞接着因子や分泌される細胞増殖因子が増加し、細胞塊のサイズが大きくなることにより流出しにくくなると考えられる。また、臨床応用化に向けた安全性、有効性評価のための前臨床試験として、近年では、ブタやサルなどの大型動物心筋梗塞モデルへのヒトiPS細胞由来心筋細胞移植の有効性が報告されており^{14~17)}、いよいよfirst-in-humanへの期待

が高まる結果となっている。

おわりに

iPS細胞を用いた心臓再生医療の具現化には、効率よくかつ安価に大量の心筋細胞を作製することが重要である。この際、安全性における最も大きな問題の一つである残存未分化幹細胞と非心筋細胞の混入を回避することが必須と考えられるが、これらの課題も徐々に解決され、前臨床試験の大型動物での評価結果も揃ってきている。今後は、これらの安全性や有効性を十分に検証することにより、いよいよヒトへの早期臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Zhang J, Wilson G F, Soerens A G, et al: Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res* 2009; 104: e30-41.
- 2) Hemmi N, Tohyama S, Nakajima K, et al: A massive suspension culture system with metabolic purification for human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3: 1473-83.
- 3) Tohyama S, Fujita J, Fujita C, et al: Efficient Large-Scale 2D Culture System for Human Induced Pluripotent Stem Cells and Differentiated Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports* 2017; 9: 1406-14.
- 4) Kuang Y, Miki K, Parr C J C, et al: Efficient, Selective Removal of Human Pluripotent Stem Cells via Ecto-Alkaline Phosphatase-Mediated Aggregation of Synthetic Peptides. *Cell Chem Biol* 2017; 24: 685-94 e4.
- 5) Tateno H, Onuma Y, Ito Y, et al: Elimination of tumorigenic human pluripotent stem cells by a recombinant lectin-toxin fusion protein. *Stem Cell Reports* 2015; 4: 811-20.
- 6) Parr CJ, Katayama S, Miki K, et al: MicroRNA-302 switch to identify and eliminate undifferentiated human pluripotent stem cells. *Sci Rep* 2016; 6: 32532.
- 7) Tohyama S, Hattori F, Sano M, et al: Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 127-37.
- 8) Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, et al: Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. *Cell Metabolism* 2016; 23: 663-74.
- 9) Zwi-Dantsis L, Huber I, Habib M, et al: Derivation and cardiomyocyte differentiation of induced

- pluripotent stem cells from heart failure patients. *Eur Heart J* 2013; 34: 1575-86.
- 10) Shiba Y, Fernandes S, Zhu W Z, et al: Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature* 2012; 489: 322-5.
 - 11) Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, et al: Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovascular Res* 2005; 65: 334-44.
 - 12) Fujita J, Itabashi Y, Seki T, et al: Myocardial cell sheet therapy and cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1169-82.
 - 13) Hattori F, Chen H, Yamashita H, et al: Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nat Methods* 2010; 7: 61-6.
 - 14) Chong JJ, Yang X, Don CW, et al: Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014; 510: 273-7.
 - 15) Ye L, Chang YH, Xiong Q, et al: Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cells. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 750-61.
 - 16) Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, et al: Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 2016; 538: 388-91.
 - 17) Liu YW, Chen B, Yang X, et al: Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nat Biotechnol* 2018; 36: 597-605.

特集

第 39 回総会シンポジウム 1「心血管のトランスレーショナルリサーチ」

2. 周期加圧培養法による人工血管の作成

石川 義弘^{*1}、齋藤 純一^{*1}、横山 詩子^{*1}、金子 真^{*2}

iPS 研究をはじめとする臓器再生は世界の大きな潮流となった。膵臓や肝臓など、“臓器芽”ともいえる組織が次々と再生されている。肝臓におけるタンパク合成機能や、膵臓におけるインシュリン合成など、複雑な機能をもった臓器の芽が次々と合成されている。近い将来にこれらの再生臓器が、生体と変わらない大きさと機能を備える日も現れると考えられる。

血管は臓器と心臓をつなぐ管である。単純な構造であるがゆえに、さほど注目を集めていないが、循環制御の立場から、血管こそが循環機能を制御する臓器である。中でも動脈は、内膜、中膜、外膜の三層構造をもち、内皮に覆われた内膜、平滑筋層からなる中膜、結合組織からなる外膜に分かれる。このなかで、血管としての物理特性を醸し出すのが中膜である。心臓はポンプであり、収縮期圧は 120 mmHg 程度、拡張期ではゼロに近くなる。ところが動脈圧は拡張期でもゼロにならない。大動脈弁の閉鎖も重要だが、じつは大動脈などの太い弾性血管は、エラスチンを主体とする弾性線維を含む。血管そのものが収縮期では拡張し、拡張期に収縮する。末梢血管抵抗のおかげで、収縮期に弾性血管に流入する血液量は、流出する量よりも多い。結果として血管内に蓄えられた血液が、拡張期にも末梢血管へ放出されることとなる。これが拡張期においても全身の臓器血流が維持されるメカニズムであり、脈波の形成の原因であり、いわゆるウインドケッセル効果と呼ばれるものである。

血管を再生するにあたり、最も技術的に困難なのがこのウインドケッセル機能の再現である。血管壁の強度と弾性が必要とされるが、強度の再現は容易でも、弾性の再現が難しい。いわゆる人工血管は、ダクロンなどの人工繊維できており、高い強度を示すが、弾性を含まない。動脈中膜では血管平滑筋とエラスチンが、交互に層をなすという年輪構造をもち、これが血管の弾性、つまりウインドケッセル効果を作り出している。

大動脈の中膜から血管平滑筋細胞を分離して細胞培養すると、初代培養が可能である。ところ

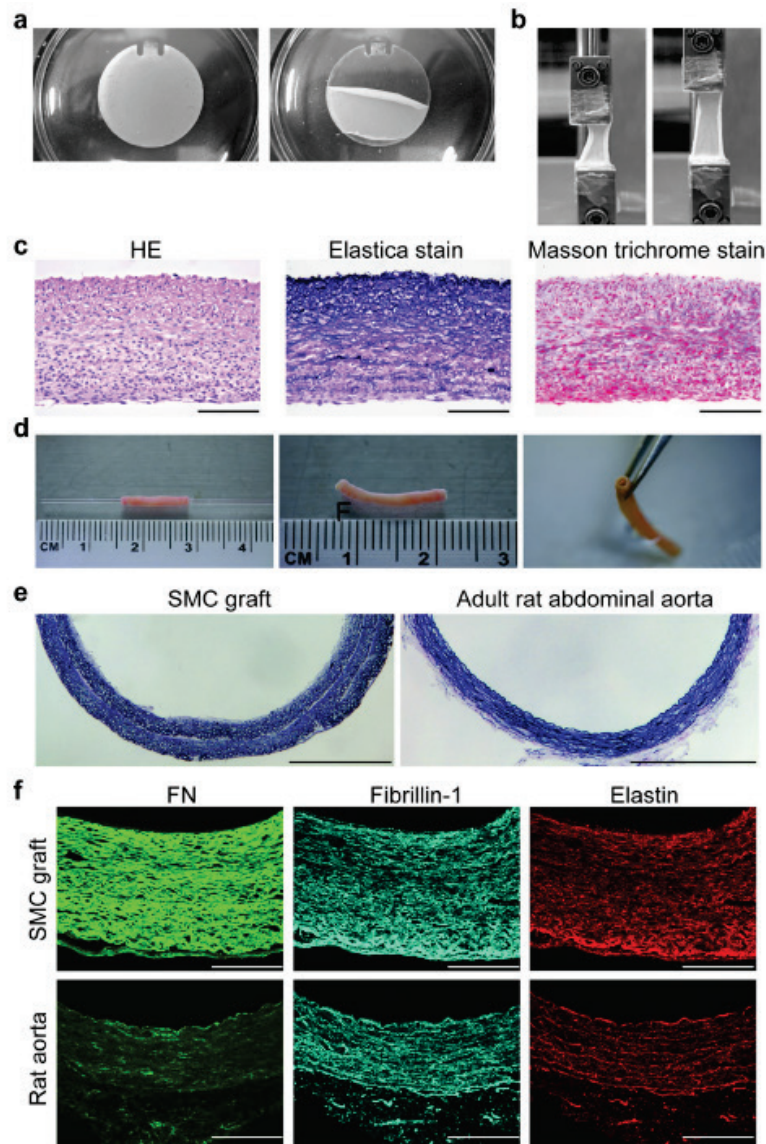
が、平滑筋細胞を重層培養すると、3 層くらいまでは積めるのだが、やがて平滑筋細胞が潰れてしまい、それ以上は積めなくなる。また、3 層まで積めても、エラスチンなどの弾性線維成分を主体とする細胞外基質は合成されるわけではない。つまり、弾性線維成分を合成するには、血管平滑筋細胞だけでは不十分である。

我々は偶然のきっかけから、意外な条件の加圧が血管平滑筋の細胞特性を変化させることを見出した。分離された血管平滑筋細胞に様々な周期で加圧を施すと、細胞骨格成分の形成が促される。興味深いことに、この形成は周期依存性であり、さらに圧依存性である。最適な加圧周期を施すと、F-actin や fibronectin の発現が最も高くなる。心拍数に匹敵する毎分 60 回が最適と思われたが、実は最適周期は 0.002 Hz、つまり 500 秒周期である。血圧に匹敵する 120/80 mmHg が最適と思われたが、最適圧変動は 110~180 kPa、つまり 67~592 mmHg (大気圧下) という超高血圧となる。つまり、生体血管よりもはるかにゆっくりで、かつ高圧状態で、弾性線維の形成が促進される。エラスチン合成に関与する様々な分子の形成を見ても、fibrillin-1、fibrillin-2、fibrillin-4、lysyl oxidase などの発現も同様に亢進する。ちなみにこの周期は下等動物の循環系、圧は深海動物に類似するので、これは逆進化による可塑性の回復だろうか。

周期加圧を繰り返すことで、細胞外基質と細胞骨格成分の合成が亢進するなら、細胞が重層できるのではないかと考えた。実際に 110~180 kPa と 0.002 Hz の条件で、細胞を重層してやると、3 層以上積んでも細胞が潰れることがない。さらに、10 層以上積んでもつぶれることはなく、重層された細胞間には弾性線維が層状に形成されていた。これは生体の動脈血管の中膜にみられる年輪構造と酷似する。組織進展強度測定においても生体血管に匹敵する強度を示した。

これだけの強度と弾性を持つなら、生体移植が可能ではないかと考えた(図参照)。しかし、細胞シートを円筒状に形成する必要がある。そこで、ガラス棒のまわりに巻くことで円筒として、さら

^{*1}横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学、^{*2}大阪大学大学院工学研究科機械工学専攻



図

a) 15層よりなるラット大動脈平滑筋細胞由来の細胞シート。b) 伸展強度計による細胞シートの進展性。c) HE染色、Elastica染色、Masson trichrome染色における弾性線維の形成。d) 細胞シートをガラス棒に包んだ状態から、ガラス棒を引き抜いた人工血管チューブの作成。e) van Gieson染色による人工血管チューブとラット生体血管の比較。f) fibronectin, fibrillin-1, elastinの免疫染色。

にアスコルビン酸処理を施すことによって結合組織(強度)形成を促した。合成された人工血管チューブを示すが、これは強度、弾性、形状ともに生体血管と極めてよく似ている。さらに、組織切片で観察しても動脈中膜の年輪構造が形成されていた。この円筒チューブをラット腹部大動脈に端々吻合したところ、超音波ドップラーで血流は保たれ、少なくとも2ヵ月以上は開存していた。2ヵ月目に組織を回収して、顕微鏡観察したところ、宿主細胞によって完全内皮化され、ほぼ生体組織と同一化していた。このことは、人工血管チューブが、生体内で動脈圧に耐え、血栓形成を起こさず、開存状態を保つことができたことを意

味する。

本技術では、人工血管が6週間程度で合成され、特殊な化学物質や生物学的製剤をつかわない。また、単純な加圧装置と通常の培養装置で合成できることが分かった。本技術は、近未来において必要とされる再生血管の形成技術として、また、様々な再生臓器において組織強度や弾性を制御する技術として利用できるかもしれない。

文献

- 1) Yokoyama U, Tonooka Y, Koretake R, et al: Arterial graft with elastic layer structure grown from cells. *Sci Rep* 2017; 7: 140.

特集

第 39 回総会シンポジウム 1「心血管のトランスレーショナルリサーチ」

3. 骨と心血管を巡る破骨細胞形成抑制因子、 「オステオプロテゲリン」

鶴田 敏博*¹、宇田川 信之*²、北村 和雄*¹

はじめに

超高齢化社会に突入したわが国において、「がん」や「認知症」と共に、「心不全」の発症予防対策は喫緊の課題である。心不全はいったん発症すると、急性増悪、寛解を反復しながら難治化する。アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬、心臓再同期療法等により心不全の生命予後は改善してきたが、高齢者のそれは未だに悪く、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、貧血などの“併存疾患”が予後に影響する¹⁾。また、心不全患者は骨粗鬆による腰椎骨折のリスクが高く²⁾、高齢者心不全患者の 10%に椎体圧迫骨折を認めたという³⁾。これらの調査研究から高齢者の慢性心不全の管理には、“多元的なアプローチ”が必要であることを意味する。さらには、心不全とこれら併存疾患の間に共通の発症基盤の存在することが示唆される。加齢、慢性腎臓病、ビタミン D 欠乏、低体重、身体活動の低下などは心不全と骨粗鬆症の間に共有される背景因子であろう^{4,5)}。また、ループ系利尿薬、ワルファリンは骨塩を減少させる可能性がある。さらには、細胞外基質の代謝異常(1型コラーゲン)や炎症性サイトカイン(インターロイキン-6)は骨粗鬆と心不全の共通の分子基盤と成り得るかもしれない。本寄稿では骨代謝の調節因子である osteoprotegerin (OPG) に着目して、骨代謝因子からみた心不全の病態機序を考察する。

RANKL/RANK/OPG と骨リモデリング

骨芽細胞に発現した receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) は破骨前駆細胞上の受容体 RANK へ結合して破骨細胞への分化を促す。OPG は RANK の“おとり受容体”として作用し、RANKL のシグナルを遮断することで骨の新陳代謝を促す^{6,7)}(図 1)。これらの調節異常は閉経後の骨粗鬆、関節リウマチなどと関連する。OPG が先天的に欠損(変異)すると「骨代謝回転の超亢進」のため、幼児期から骨変形、骨折、長管

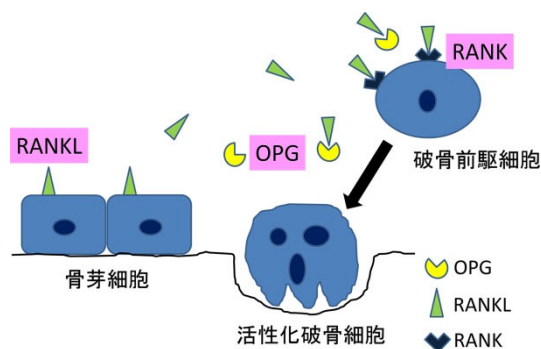


図 1

骨の骨質減少が生じ、成長は遅延し、聴覚障害が生じる(若年性パージェット病)⁸⁾。本疾患患者には骨外病変もみられる。高血圧、血管石灰化(弾性線維性仮性黄色腫)、両側の内頸動脈瘤、心不全をきたす例が報告される^{9,10)}。

RANKL/RANK/OPG と心リモデリング

RANKL の発現は骨や胸腺に限局するが、OPG 遺伝子は全身組織に広く分布し、心臓にも発現する¹¹⁾。末梢血中の OPG 濃度は心不全患者の重症度に応じて増加する¹²⁾。また、血中 OPG 濃度が高値である心不全患者の予後は悪い¹³⁾。我々は、心臓カテーテル検査中に左冠動脈入口部と冠静脈洞にて同時に採血して OPG 濃度を測定した。OPG 濃度は冠静脈洞側で有意に増加することを見出し、心臓(冠循環)が OPG 産生源のひとつであることを報告した¹⁴⁾(図 2)。また、冠循環における OPG 濃度の上昇(Δ OPG)は求心性リモデリングの方が遠心性リモデリングのそれに比べて大きく、OPG が左室リモデリングと関連する可能性がある。心臓での OPG の病態生理学的な役割を明らかにするため、OPG 遺伝子欠損(OPG^{-/-})マウスを用いて心臓の形態・機能評価を行った^{15,16)}。OPG^{-/-}マウスは RANKL の作用を阻害できないため、若年期より重度の骨粗鬆を呈する。52 週齢オス OPG^{-/-}マウスは野生型(WT)マウスに比し収縮

*¹宮崎大学医学部内科学講座循環制御学分野、*²松本歯科大学学生化学講座

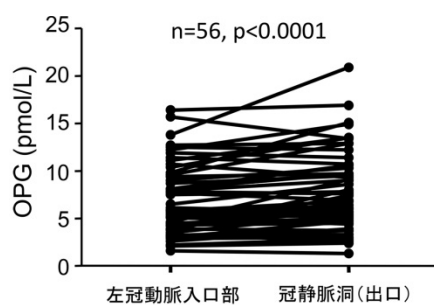


図 2

文献 14 より改変引用した。

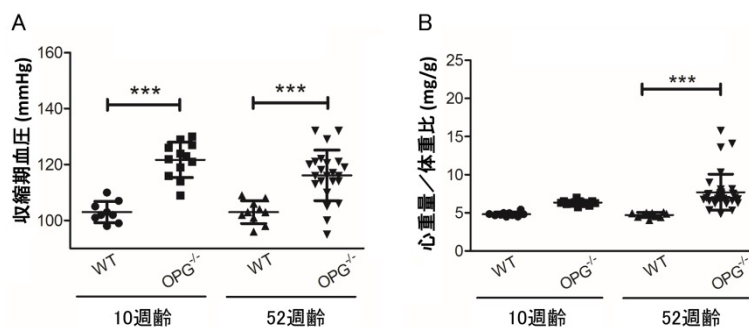


図 3

文献 15 より改変引用した。***P<0.001

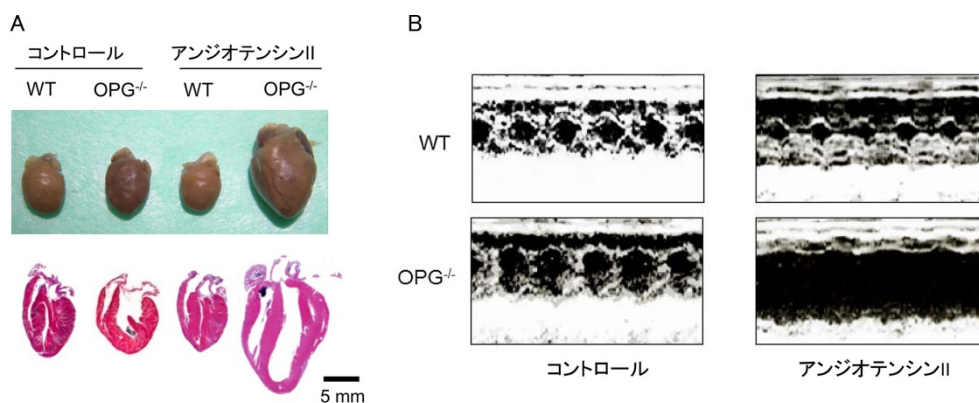


図 4

文献 16 より改変引用した。

期血圧が高値(116 ± 2 vs. 101 ± 1 mmHg, mean \pm SD, $p=0.001$) (図 3A)で、心臓重量/体重比が増加した(8.1 ± 0.64 vs. 4.7 ± 0.11 mg/g, $p=0.001$) (図 3B)。心臓超音波検査では、 $OPG^{-/-}$ マウスの左室拡張期径は拡大(3.4 ± 0.3 vs. 2.1 ± 0.1 mm, $p=0.003$)、左室壁は菲薄化(0.8 ± 0.03 vs. 1.0 ± 0.05 mm, $p=0.0019$)、収縮率が低下した(44 ± 3 vs. $67 \pm 2\%$, $p<0.0001$)。組織学評価では心筋間質の線維化に乏しく(0.08 ± 0.02 vs. $0.15 \pm 0.03\%$, $p=0.0435$)、心筋細胞のアポトーシスが亢進した(3.1 ± 1.0 vs. $0.1 \pm 0.1/40,000$ nuclei, $p=0.0256$)。そして、 $OPG^{-/-}$ マウスの左室内マトリックスメタロプロテアーゼ-2 や tumor necrosis factor-related

apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 遺伝子発現、extracellular signal-regulated kinase (ERK) や c-Jun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化が亢進した。さらに、アンジオテンシン II を 8 週齢の $OPG^{-/-}$ マウスならびに WT マウスに 1 ヶ月間持続皮下投与した。 $OPG^{-/-}$ マウス、WT マウスともに収縮期血圧は同程度上昇したが (153 ± 5 vs. 154 ± 6 mmHg, $p=0.9074$)、 $OPG^{-/-}$ マウスの心臓重量/体重比は WT マウスに比べて増加した (8.3 ± 0.6 vs. 6.4 ± 0.2 mg/g, $p=0.0097$) (図 4A)。心臓超音波では WT マウスが求心性肥大を呈し収縮率が維持されたのに対し、 $OPG^{-/-}$ マウスは遠心性に拡大し、左室収縮率は低下した (49 ± 3 vs. $68 \pm 1\%$, $p<$

0.0001) (図4B)。OPG⁺マウスの心筋間質は線維化に乏しく、心筋細胞のTUNEL陽性アポトーシス数が増加した(7.2 ± 1.8 vs. 0.8 ± 0.4/40,000 nuclei, p=0.0091)。

最後に

若年性パージェット病の臨床像やOPG⁺マウスの心臓表現型より、OPGが骨の新陳代謝の調節のみならず、循環制御や心臓リモデリングにも関与する可能性がある。なお、RANKL過剰発現マウスでは心臓の形態・機能に明らかな変化を観察しないため、OPGにはRANKLに依存しない特有の機能が存在するかもしれない。OPGが心不全に対する新たな治療標的となるかはさらなる検討を要する。

文 献

- 1) van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al: Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 103-11.
- 2) van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al: Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118: 1946-52.
- 3) Lyons KJ, Majumdar SR, Ezekowitz JA: The unrecognized burden of osteoporosis-related vertebral fractures in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 419-24.
- 4) Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R: Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11: 25-33.
- 5) Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, et al: Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 2641-50.
- 6) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
- 7) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al: Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 137-42.
- 8) Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al: Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-84.
- 9) Polyzos SA, Cundy T, Mantzoros CS: Juvenile Paget disease. *Metabolism* 2018; 80: 15-26.
- 10) Mitsudo SM: Chronic idiopathic hyperphosphatasia associated with pseudo-xanthoma elasticum. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 303-14.
- 11) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al: Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329-37.
- 12) Ueland T, Yndestad A, Øie E, et al: Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2461-8.
- 13) Ueland T, Dahl CP, Kjekshus J, et al: Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 145-52.
- 14) Koyama S, Tsuruda T, Ideguchi T, et al: Osteoprotegerin is secreted into the coronary circulation: a possible association with the renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy. *Horm Metab Res* 2014; 46: 581-6.
- 15) Hao Y, Tsuruda T, Sekita-Hatakeyama Y, et al: Cardiac hypertrophy is exacerbated in aged mice lacking the osteoprotegerin gene. *Cardiovasc Res* 2016; 110: 62-72.
- 16) Tsuruda T, Sekita-Hatakeyama Y, Hao Y, et al: Angiotensin II stimulation of cardiac hypertrophy and functional decompensation in osteoprotegerin-deficient mice. *Hypertension* 2016; 67: 848-56.

特集

第39回総会シンポジウム1「心血管のトランスレーショナルリサーチ」

4. 白血球遊走中の 血管内皮バリアー機構修復メカニズム： 敗血症の新規治療を目指して

亀井 政 孝*

敗血症では、自然免疫系と血小板のクロストークにより、全身性の炎症反応と血栓症が互いに増幅しあいながら血管内皮細胞(EC)バリアー機構を破綻させ、重要臓器の微小血管レベルでの循環不全をまねき多臓器不全に陥る。このバリアー機構の破綻は、マイクロレベルの小さな傷で引き起こされることが知られている。正常な生理学的な状況においても、ECの小さな傷は、日常的に発生し速やかに修復されていると予想されるが、その分子メカニズムは不明であった。そこで、敗血症の根本的な治療方法を確立することを目指し、まず、代表的なECのマイクロレベルの傷である白血球の血管外遊出過程で損傷されるECバリアー機構がどのように修復されるのか解明することに挑戦し、知見を得たので報告する。

白血球血管外遊出には2つの経路が存在する

白血球が血管内から血管外に遊出し、組織障害部位に集積するためには、まず、ECによって形成されるバリアー機構を突破する必要がある。白血球血管外遊出経路には、パラセルラーとトランスセルラー遊出の2つの経路が知られている。パラセルラー遊出は、EC-EC間隙のギャップから遊出する経路で、組織浮腫における溶質の主要通過経路と同じである。トランスセルラー遊出は、EC自体にポアを形成し貫通する経路である。

ECバリアー機構は、葉状偽足様の構造物によって、自己修復される

まず、ポアやギャップが修復されるとしたら、これらマイクロレベルの傷の周辺から細胞自体によって埋められていくはずであると考えた。白血球は2~3分のオーダーで、最大径4~6 μm 程度の傷でバリアー機構をブリーチングするが、ECのアクチンを初めとする細胞骨格は、常時リモデリングを繰り返しアクチンのターンオーバー半

減期は30秒と短時間であり、数分のオーダーでポアとギャップを修復することは十分可能であると予想した。EC細胞膜のみに注目するアプローチを選択し、細胞膜のみに蛍光タンパク質を発現させる各種遺伝子を作成し、ヒト微小血管ECに遺伝子導入しライブセルイメージングによって観察した。アクチン、コータクチン、およびIQGAPが豊富な構造物によって、ポアとギャップ両ルートともRac-1依存性RhoA非依存性に速やかに修復される過程をライブで撮影することに成功した。

新規ストラクチャーである腹側葉状偽足が、ECバリアー機構を自己修復する

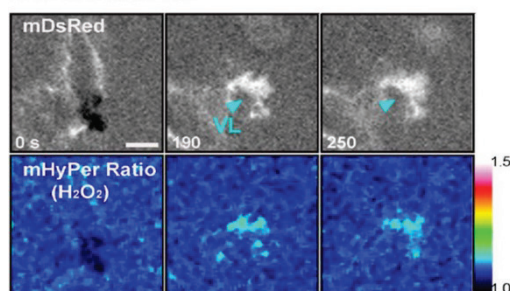
葉状偽足様の構造物を蛍光顕微鏡で観察中に、ややEC細胞底面よりで焦点が合わせやすいことに気付いた。そこで、この構造物は、細胞底面より発生するとの仮説を検証するために、全反射照明蛍光顕微鏡およびスピニングディスク共焦点顕微鏡を使用し検討した。これらの結果、葉状偽足様構造物は、EC細胞底面から発生することを確認し、新規のストラクチャーとして腹側葉状偽足(ventral lamellipodia)と命名した。

腹側葉状偽足は、ECのtension lossをトリガーとしECバリアー機構を修復する

腹側葉状偽足の大部分は、白血球がECバリアーをブリーチングした後から発生する。したがって、白血球-EC間の複雑な分子相互作用が直接関与していない可能性があると考え、白血球を用いず、機械的にECを損傷する実験系を構築し検討した。機械的損傷においても同様に腹側葉状偽足によって速やかに修復されることがわかった。次に、機械的損傷時に発生するECのtension lossがトリガーとなる仮説を立て、ECをマイクロレベルで急激に縮小させる実験系を構築した。この

*三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座臨床麻酔科学

i. Transcellular



ii. Paracellular

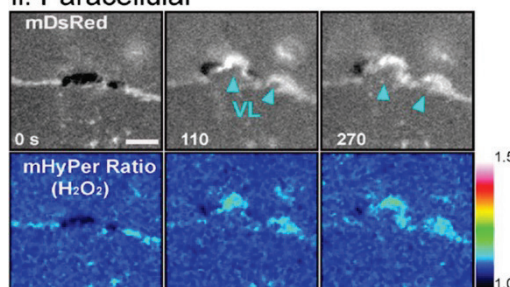


図 H₂O₂ レシオメトリックイメージ

トランスセルラー (i) およびパラセルラー (ii) 経路ともに、腹側葉状偽足 (ventral lamellipodia) に H₂O₂ 産生増加が確認できる。白血球が血管外遊出した直後 (0 s) からシーリング後のオーバーシュートまでの典型像を示す。membrane DsRed と membrane-targeted Hyper 遺伝子を導入しイメージングしている。白血球、ヒトエフェクター T 細胞; 血管内皮細胞、ヒト皮膚微小血管内皮細胞; VL、腹側葉状偽足; Bar、5 μm。

tension loss の実験系により、腹側葉状偽足を、白血球も機械的損傷もない状態で発生させることに成功した。

腹側葉状偽足は、H₂O₂ 依存性に EC バリアー機構を修復する

従来、生体内活性酸素種 (ROS) に関する基礎医学的研究分野では、O₂^{•-}、H₂O₂、および OH^{•-} を厳密に分離して検討することが技術的に困難なために、ROS としてしか結論を述べる事ができない報告が大多数を占めてきた。筆者は、これら 3 つの ROS のうち、生体内の恒常的な機能を保つシグナル分子として機能する可能性があるのは、最も安定性に優れ、最も細胞内濃度が高く、自由に EC 細胞膜内外を移動可能な H₂O₂ だと考えた。そこで、EC の細胞膜における微量な H₂O₂ 濃度変化をライブイメージングとしてとらえることを可能とする遺伝子を作成し (membrane-targeted Hyper 遺伝子と命名) 検討した結果、腹側葉状偽足は、H₂O₂ がシグナリング分子として機能していることを明らかにした (図)。H₂O₂ は、EC 障害だけでなく、微量な濃度変化によって、恒常的にそ

の修復を制御していることがわかった。

結語

今回、「EC バリアー機構の破綻」に関する敗血症研究のうち、破綻する前段階である白血球血管外遊出によってできたマイクロレベルの傷の修復過程に関する知見を紹介した。この修復現象は、浮腫モデルの EC バリアー機構の修復過程においても同様に観察されている (未発表データ)。したがって、腹側葉状偽足による修復は、血管新生で見られる EC 辺縁で観察される葉状偽足と同じく、生命の根源的な現象のひとつと考えている。現在、修復過程を増強促進させることを目指し、“アクチン細胞骨格のリモデリングを促進させる” および “細胞膜 H₂O₂ 濃度を微量に制御する” などの実験を開始している。将来、今回報告した成果が重症敗血症患者の治療に応用されることを期待している。

COI

開示すべき COI はない。

特集

第39回総会シンポジウム2「神経体液性因子の新展開」

1. 心筋保護作用と神経体液性因子

里見志帆*、堤保夫*

神経体液性因子は、心臓、腎臓など全身の臓器や血管に作用し、ホメオスタシスの維持において重要である。心臓では、心筋に虚血などの負荷が生じたさいに、心機能を保持するために代償機序の一つとして働く。神経体液性因子には、陽性変力作用、陽性変時作用とともに血管収縮作用を有し、心筋細胞にとっては肥大を惹起する方向に働く「心筋刺激因子」と、変力作用、変時作用はほとんど認められず、血管拡張作用と心筋細胞肥大抑制作用を有している「心保護因子」の2つがある¹⁾。

レニン・アンジオテンシン系 (renin angiotensin system: RAS) は血圧や体液調節を行う全身性調節機構であり、かつ組織局所で臓器の形成や構造維持を調節する役割をもつ²⁾。アンジオテンシン II (angiotensin II: Ang II) は RAS の重要な生体内因子であり、Ang II タイプ 1 (angiotensin II type 1: AT₁) 受容体刺激によって近位尿細管での Na 貯留や、血管平滑筋による血管収縮を生じる。心臓で

は、心肥大や線維化などの障害を引き起こす。また、AT₁ 受容体刺激はアルドステロン分泌を促進する。アルドステロンはミネラルコルチコイド受容体 (mineral corticoid receptor: MR) に結合し、遠位尿細管で作用するほか、心臓において心肥大、線維化、リモデリングの促進効果がある。また、交感神経の活性化作用やノルアドレナリンの再吸収抑制作用、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 生合成促進作用などの様々な作用が明らかになっている³⁾。

ACE2 は、ACE のヒトホモログから発見された酵素であり、Ang I からアンジオテンシン (1-9) あるいは Ang II からアンジオテンシン (1-7) を生成する (図 1)。生体内での ACE2 の親和性は Ang I よりも Ang II へのほうが高いため、ACE2 は Ang II をアンジオテンシン (1-7) に変換する酵素といえる⁴⁾。Mas 受容体は、G タンパク質共役型受容体の一種でアンジオテンシン (1-7) の受容体である。AT₁ 受容体と会合することで、Ang II の作用を減

Renin-Angiotensin System (RAS)

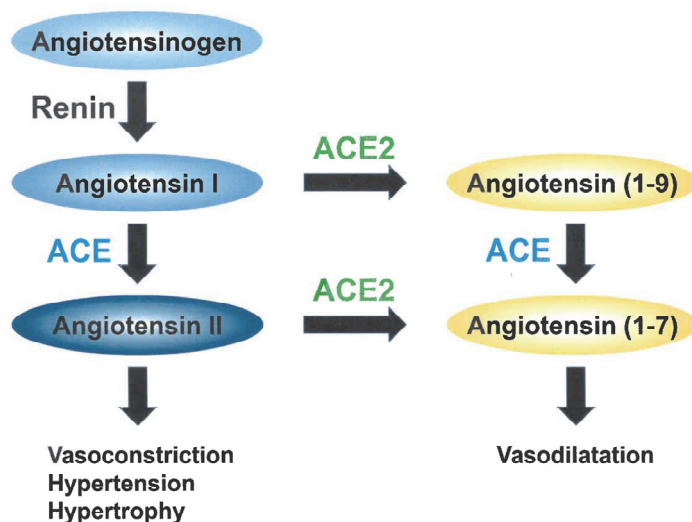


図 1 レニン・アンジオテンシン系と ACE2

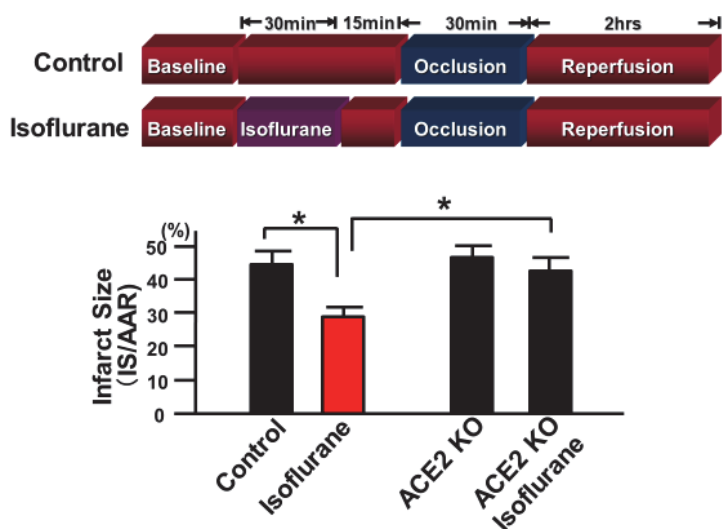


図 2 ACE2 ノックアウトマウスにおける吸入麻酔薬イソフルランの心筋保護作用の棄却

弱させることが示唆されており、また、アンジオテンシン(1-7)が、Ang II タイプ 2(angiotensin II type 2: AT₂) 受容体に作用し、AT₁ 受容体の作用を抑制する方向に働く可能性が報告されている⁵⁾。これらのことから、ACE2-アンジオテンシン(1-7)-mas 受容体系は、AT₁ 受容体を介する生物学的反応を抑制あるいは機能的に拮抗する役割があると考えられている。

RAS 抑制系の薬剤として、ACE inhibitor および AT₁ 受容体拮抗薬(AT₁ receptor blockers: ARB)があり、ともに虚血再灌流障害に対し心保護効果を持つことが示されている^{6~8)}。臨床的には、後負荷の軽減に加えて、TGF-β(transforming growth factor-β)の発現の減少、冠血管の過剰収縮の抑制、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)の発現の減少、交感神経活動抑制などの神経体液性活性に関連することがわかってきており、心血管疾患の治療薬として重要な役割を担っている⁹⁾。また、複数の介入試験から心不全治療薬としてMR拮抗薬の有用性が示されている^{10~12)}。

ACE2 ノックアウトマウスにおいて、6 ヶ月齢以降の加齢マウスでは心機能が低下することが報告されている¹³⁾。また、大動脈結紮心不全モデルの ACE2 ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比べて著明な拡張型の心肥大、心収縮能低下および高い死亡率を認めている¹⁴⁾。ACE2-アンジオテンシン(1-7)-mas 受容体系に作用する薬剤については、抗原虫薬であるジミナゼン(diminazene aceturate: DIZE)に ACE2 活性化作用があり、心筋梗塞ラットにおける梗塞サイズの減少と左室リモデリングの抑制効果が示されている¹⁵⁾。さらに、我々は虚血再灌流実験で ACE ノックアウトマウスを用いることによって、心筋保護作用が棄却されることを明らかにした(図 2)。

まとめ

交感神経系、RAS について概説した。神経体液性因子は心血管系疾患に深くかかわり、各疾患の病態の改善や進行予防といった治療の鍵となる役割を担っている。心筋保護作用を含め現時点では解明されていない部分も多く、更なる研究が必要である。

文 献

- 1) 慢性心不全治療ガイドライン(2005 年度改訂版)。
- 2) Bader M: Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 439-65.
- 3) 小武海公明, 吉村道博: 循環調節因子. *日本内科学会雑誌* 2012; 101: 329-37.
- 4) Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al: Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277: 14838-43.
- 5) Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, et al: Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertension* 2014; 63: e53-9.
- 6) Pfeffer MA: Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers. *Am Heart J* 2000; 139: S23-8.
- 7) Schulz R, Heusch G: AT₁-receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion. *Clin Nephrol* 2003; 60: S67-74.
- 8) Javadov S, Escobales N: The Role of SIRT3 in

- Mediating Cardioprotective Effects of RAS Inhibition on Cardiac Ischemia-Reperfusion. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18: 547-50.
- 9) 桑原洋一, 小室一成: ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬. *日本内科学会雑誌* 2005; 94: 69-75.
- 10) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on mortality and morbidity in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 11) Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
- 12) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
- 13) Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417: 822-8.
- 14) Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, et al: Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension* 2006; 47: 718-26.
- 15) Díez-Freire C, Vázquez J, Correa de Adjoulian MF, et al: ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics* 2006; 27: 12-9.

特集

第 39 回総会シンポジウム 2「神経体液性因子の新展開」

2. 神経グリア連関異常による 神経体液性因子情報統合不全が 循環恒常性を破綻させる

岸 拓 弥*

脳の異常が循環恒常性を破綻させ心不全を惹起する

心不全は心臓・血管・腎臓など複数の臓器が連携して恒常性を維持している循環動態が破綻した状態である。多臓器が連携するために、各臓器からの情報が求心性神経で伝達され遠心性神経により出力するのが脳である。したがって、脳の機能異常が心不全の本質的な原因であると言える。

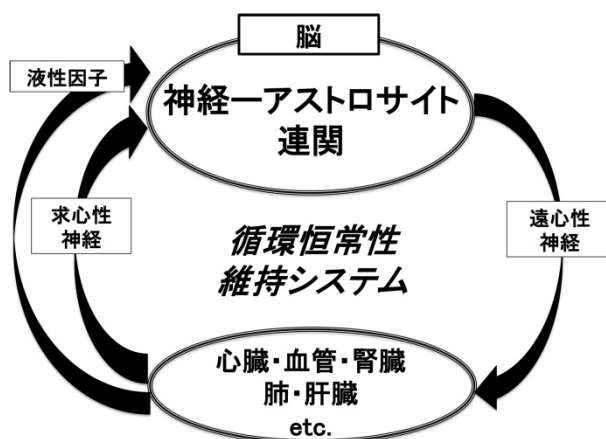
我々はこれまで、アンジオテンシン II 受容体により産生される酸化ストレスや toll-like receptor 4 による炎症性サイトカイン産生が過剰な交感神経活性化を惹起し慢性心不全の病態を悪化させることを報告してきた¹⁻³⁾。

脳内異常の首座はアストロサイト

しかし、脳が神経情報と液性因子の両入力を統合して交感神経出力を決定するという本質的な概念の理解はまだ進んでいない。そこで我々は、冠動脈結紮による心筋梗塞誘発性の慢性心不全モデルにおけるアストロサイトを研究した。興味

深いことに、正常状態ではほとんどアンジオテンシン II 受容体が発現していないグリア細胞アストロサイトにおいて、心筋梗塞作成後早期よりアストロサイトのアンジオテンシン II 受容体が増加していた⁴⁾。したがって、アストロサイト選択的にアンジオテンシン II 受容体が発現しないモデルマウスに心筋梗塞を作成すると、脳内、特に延髄の交感神経中枢内の酸化ストレス抑制・交感神経抑制を介して予後の著しい改善を認めた⁴⁾。この結果は、脳内で最大容積を占めるアストロサイトのアンジオテンシン II 受容体が、慢性心不全における交感神経活性化を惹起する重要な要因である可能性を示すものである。その機序として、アストロサイトにおける抗酸化システムで重要な NF-E2-related factor 2 (Nrf2) が心筋梗塞後心不全で機能異常を来することが関与していることを示した⁵⁾。

さらに、チャネルロドプシン 2 (ChR2) を発現させることで青色光により活動がアストロサイトのみを選択的に活性化するオプトジェネティクス(光制御)により、食塩負荷による血圧上昇を改善する可能性を示唆する結果も得ている。また、



図

脳内環境維持として不要タンパク質の脳から排泄させるシステムとして注目されているグリンパティックシステム(グリアによるリンパ様システム)が高血圧や心不全では機能不全となっており、その首座がアクアポリン4である可能性を解明している。

これらの結果は、脳が神経性・液性入力により全身の状況を把握し循環動態恒常性を動的に維持しようとしていること、さらに神経グリア関連異常が循環動的恒常性を破綻させることを強く示唆するものである(図)。今後もアストロサイトの時空間的な解明ならびに臨床応用を視野に入れた治療法開発への基盤研究を進めていきたい。

文 献

- 1) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2004; 109: 2357-62.
- 2) Kishi T: Regulation of sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res*. 2013; 36: 845-51.
- 3) Kishi T: Heart failure as a disruption of dynamic circulatory homeostasis mediated by brain. *Int Heart J*. 2016; 57: 145-9.
- 4) Isegawa K, Hirooka Y, Katsuki M, et al: Angiotensin II type 1 receptor expression in astrocytes is upregulated leading to increased mortality in mice with myocardial infarction-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307: H1448-55.
- 5) Kishi T: Disruption of central antioxidant property with nuclear factor erythroid 2-related factor 2 worsen circulatory homeostasis with baroreflex dysfunction in heart failure. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: E646.

特集

第 39 回総会シンポジウム 2「神経体液性因子の新展開」

3. 摂食調節因子による自律神経調節機構と生活習慣病予防への応用

谷 田 守*

はじめに

自律神経系は交感神経と副交感神経から構成される末梢神経系として、全身の体内環境維持に関与している。近年、末梢組織や脳で同定されている摂食調節ホルモンは、脳へ作用して摂食行動を制御する一方で、自律神経系に作用して血圧、血糖及び代謝を調節することが分かっている。我々は、神経ペプチドで摂食抑制作用をもつ nesfatin-1 が交感神経に作用して血圧を調節する仕組みを解析して、脳・視床下部の分子機序や神経経路を同定した。さらに本稿では、肥満モデル動物への nesfatin-1 作用を解析した結果や、消化管ホルモンで摂食調節作用をもつインクレチンが自律神経に作用する仕組みについても紹介する。

Nesfatin-1 による自律神経調節機構と肥満モデル動物への作用

2006 年に、PPAR γ アゴニストによって亢進する遺伝子の網羅的解析によって脳・視床下部で分泌されるペプチドである nesfatin-1 が同定された¹⁾。特に視床下部室傍核で分泌された nesfatin-1 はパラクライン的に近傍ニューロンに作用して、オキシトシンニューロン-メラノコルチン系を介して摂食を抑制することが分かっている²⁾。我々の研究では、ラット脳室内に nesfatin-1 を投与すると濃度依存的に腎臓交感神経を活性化して、血圧を上昇させることが分かった³⁾。そこで nesfatin-1 が視床下部に作用する際の脳内分子を同定する為にどのような細胞内シグナル分子が活性化するか解析した結果、視床下部での ERK1/2 のリン酸化が亢進していることが分かった⁴⁾。さらに ERK1/2 阻害剤をラット脳室内に投与すると、nesfatin-1 投与による交感神経促進作用が減弱されたことから、nesfatin-1 による交感神経作用には、視床下部 ERK シグナルが関与する可能性を示した。一方で脳・視床下部には、交感神経をド

ライブする神経核として、弓状核、室傍核、腹内側核、背内側核が存在しており、nesfatin-1 を脳室内に投与すると室傍核の c-fos 陽性細胞数が増えることや²⁾、我々の ERK1/2 リン酸化陽性細胞を染色した実験から、弓状核で ERK 活性化が確認された⁴⁾。次に nesfatin-1 が標的にする神経核を同定する為、nesfatin-1 を神経核に微量投与する実験を行ったところ、弓状核ではなくて、室傍核への投与で腎臓交感神経活性化と血圧上昇が確認されたことから、nesfatin-1 は視床下部室傍核の ERK シグナルを介して交感神経を調節していることがわかった⁴⁾。室傍核には、オキシトシンをはじめ、CRH、バソプレッシン、TRH を含有するニューロンが存在しており、nesfatin-1 によって ERK1/2 と共局在するニューロンを in situ 染色法及び免疫組織学染色法で解析したところ、CRH ニューロンでの ERK シグナル活性化が確認された⁴⁾。これらの実験結果より、nesfatin-1 が視床下部に作用して交感神経と血圧を上昇させる仕組みとして、室傍核の CRH ニューロンにおける ERK シグナルが関与している可能性を示唆した(図)。さらに我々は、この作用機序が摂食抑制作用をもつレプチンシグナルに依存しているか否か、レプチン受容体変異ラットを用いた実験を行ったところ、このモデル動物においても、nesfatin-1 による交感神経活性化作用が残存していた⁴⁾。従って、nesfatin-1 による交感神経作用はレプチンシグナルとは独立して惹起されることが示唆された。さらに、高脂肪食性肥満ラットにおいても同様に、nesfatin-1 による白色脂肪交感神経促進作用が残存していることから、肥満の予防と治療に nesfatin-1 による自律神経作用が応用できる可能性が示唆された。現在においてもその作用機序について脳内機構解析を中心にさらなる実験を進めている。

消化管ホルモンによる自律神経作用

消化管、特に小腸の L 細胞や K 細胞から分泌さ

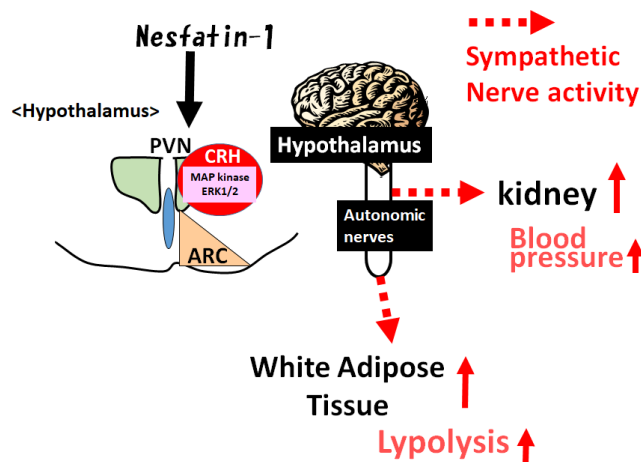


図 Nesfatin-1による交感神経調節の仕組み

れるインクレチンホルモンにおいて、GLP-1は膵臓に作用してインスリン分泌に関与することが分かっているが、最近では、GLP-1が血液中を介して脳・視床下部に作用して、摂食を調節することが分かっている⁵⁾。我々は、マウスとラットを用いた実験から、GLP-1を脳室内に投与すると、交感神経腎臓枝、肝臓枝、白色脂肪枝が促進することを確認しており、脳・視床下部のc-fos陽性細胞数の解析を行うと、弓状核、室傍核、背内側核で陽性細胞数が増えることが分かっている。また、マウス脳室内へのGLP-1投与で視床下部におけるprotein kinase Aのリン酸化が亢進することも確認している。これらのことからGLP-1による交感神経促進作用は、視床下部protein kinase Aシグナルを介して惹起されることが示唆され、今後さらに詳細な神経経路の同定が期待される。

文 献

1) Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al: Identification of

nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-12.

2) Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al: Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* 2009; 10: 355-65.

3) Tanida M, Mori M: Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport* 2011; 22: 309-12.

4) Tanida M, Gotoh H, Yamamoto N, et al: Hypothalamic nesfatin-1 stimulates sympathetic nerve activity via hypothalamic ERK signaling. *Diabetes* 2015; 64: 3725-36.

5) Williams KW, Elmquist JK: From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nature Neuroscience* 2012; 15: 1350-5.

特集

第 39 回総会シンポジウム 2 「神経体液性因子の新展開」

4. 周術期バイオマーカーとしてのアドレノメデュリン

丸田 豊明^{*1}、太田 尾剛^{*1}、与那覇 哲^{*1}
北村 和雄^{*2}、恒吉 勇男^{*1}

はじめに

アドレノメデュリン(AM)はヒト褐色細胞腫から発見された降圧系の神経体液性因子として知られる循環ペプチドである¹⁾。現在では全身の組織で広範に産生されていることが判明しており、循環器系の作用以外にも臓器保護作用、抗炎症作用など多彩な生理活性を持つことが明らかになっている²⁾。そして近年、AM および AM 前駆体であるプロアドレノメデュリン(proADM)や AM 前駆体の非活性フラグメントである mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM)などの AM 関連ペプチドはさまざまな疾患のバイオマーカーとして注目されている。本稿では、周術期の AM 血中濃度の変化を報告し、AM の周術期バイオマ

ーカーとしての可能性について述べる。

バイオマーカーや治療薬としてのアドレノメデュリン

AM の血中濃度は循環器疾患や炎症性疾患、敗血症などの病態でその重症度に応じて増加する。また、心不全や敗血症では予後予測するバイオマーカーにもなり得る^{3~5)}。さらに、近年では治療薬としての応用も期待されており、急性心筋梗塞や原発性肺高血圧症に対する AM 投与の有効性が報告されている他、潰瘍性大腸炎の治療薬としての治験も進められている⁶⁾。

周術期におけるアドレノメデュリン

一方、周術期における AM に関する報告は極め

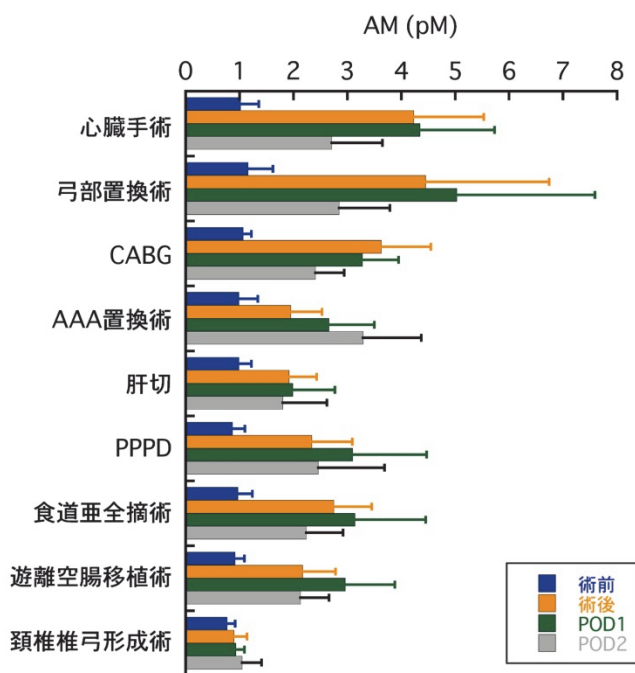


図 1 アドレノメデュリン(mature form) 血中濃度の経時変化
coronary artery bypass grafting, CABG; abdominal aortic aneurysm, AAA; pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD; postoperative day 1, POD1; postoperative day 2, POD2

^{*1}宮崎大学医学部病態解析医学講座麻酔生体管理学分野、^{*2}宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

表1 アドレノメデュリンと各パラメータとの相関性

Parameters	Spearman's rho (95 % CI)	P-value
SOFA (n=485)	0.723 (0.678 to 0.763)	< 0.0001
APACHE II (n=485)	0.580 (0.518 to 0.636)	< 0.0001
Presepsin (n=217)	0.603 (0.511 to 0.681)	< 0.0001
IL-6 (n=225)	0.471 (0.363 to 0.567)	< 0.0001
PCT (n=82)	0.423 (0.226 to 0.586)	0.0001
WBC (n=485)	0.584 (0.522 to 0.639)	< 0.0001
CRP (n=420)	0.492 (0.416 to 0.561)	< 0.0001
Platelet (n=485)	-0.372 (-0.446 to -0.293)	< 0.0001
ANP (n=483)	0.272 (0.188 to 0.353)	0.0011
BNP (n=482)	0.472 (0.399 to 0.538)	< 0.0001
Albumin (n=433)	-0.459 (-0.530 to -0.381)	< 0.0001
ChE (n=76)	-0.195 (-0.402 to 0.0322)	0.0919
LDH (n=483)	0.475 (0.403 to 0.541)	< 0.0001
AST (n=483)	0.431 (0.355 to 0.501)	< 0.0001
ALT (n=483)	0.069 (-0.012 to 0.158)	0.1277
Creatinine (n=484)	0.182 (0.095 to 0.267)	0.0001
Hemoglobin (n=485)	-0.390 (-0.463 to -0.311)	< 0.0001
Sodium (n=485)	0.274 (0.189 to 0.354)	< 0.0001
Potassium (n=485)	0.0161 (-0.105 to 0.0730)	0.7229
PT (n=403)	0.445 (0.363 to 0.520)	< 0.0001
APTT (n=375)	-0.0591 (-0.159 to 0.0425)	0.2538
CAI max (n=364)	0.381 (0.290 to 0.466)	< 0.0001

背景色のあるパラメータはスコアやインデックスを示す。緑色のパラメータはAMを測定した血液サンプルから測定したことを示す。0.4以上の相関係数は赤色になっており、相関性があることを示している。

sequential organ failure assessment, SOFA; acute physiology and chronic health evaluation, APACHE; interleukin-6, IL-6; procalcitonin, PCT; white blood cell, WBC; C-reactive protein, CRP; atrial natriuretic peptide, ANP; brain natriuretic peptide, BNP; cholinesterase, ChE; lactate dehydrogenase, LDH; aspartate aminotransferase, AST; alanine transaminase, ALT; prothrombin time, PT; activated partial thromboplastin time, APTT; catecholamine index, CAI

て少なく、そのほとんどは心臓手術における報告である⁷⁻⁹⁾。われわれは、AMが周術期においても何らかのバイオマーカーになりうるか興味を持った。そこで、心臓大血管手術だけでなく、胸腹部手術、そして比較的侵襲的な手術として頸椎椎弓切除術を選び、それらの周術期におけるAMの血中濃度を経時的に測定した(図1)。AMは術後から術後1日目にかけてピーク値となった。人工心肺を用いる心臓血管手術で非常に高いピーク値となる一方、手術侵襲の低い頸椎椎弓形成術では有意ではあるが低い上昇値であり、手術の侵襲度に応じたピーク値を示した。人工心肺により血管内皮細胞や平滑筋細胞からのAMの産生・分泌が促進したと考えられるが、AMの血中半減期が20分程度であることを考慮すると人工心肺の使用が術中だけでなく術後にも大きく影響した可能性がある。次に、同時あるいは同時期に測定した血液データや臨床的パラメータとの相関性

を網羅的に調べた(表1)。その結果、AMはSequential Organ Failure Assessment(SOFA)スコア・Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, (APACHE) IIスコアと強い相関性があること、炎症性・感染性の血液検査項目と軒並み高い相関性があることが分かった。SOFAスコアは重要臓器の障害度の指標として、APACHE IIスコアは患者の病態の重症度の指標として、救急集中治療領域で一般的に用いられており、患者の予後予測にも有用である。そこで、AMがSOFAスコアおよびAPACHE IIスコアと強く相関することに着目し、SOFAスコアおよびAPACHE IIスコアとAMを含む各パラメータとの相関性を調べたが、他のパラメータと比べAMとの相関性が最も強かった。次に、AMとSOFAスコアとの関連性について、さらに検討した。SOFAスコアは0~24点で点数が高いほど臓器障害度が高いことを示しており、われわれが測定した周術期のSOFAスコアは各観察

表 2 SOFA スコアに対するアドレノメデュリンの AUC・カットオフ値・感度・特異度

SOFA	n	AUC (95% CI)	Cut-off point of AM	Sensitivity	Specificity
≧ 1	416	0.890 (0.859 to 0.917)	1.067	84.5	86.6
≧ 2	353	0.867 (0.834 to 0.896)	1.348	83.2	79.9
≧ 3	291	0.869 (0.835 to 0.904)	1.674	83.5	79.1
≧ 4	239	0.875 (0.844 to 0.906)	1.870	85.8	79.8
≧ 5	200	0.870 (0.840 to 0.901)	1.870	89.7	73.8
≧ 6	159	0.850 (0.817 to 0.884)	1.883	90.9	67.1
≧ 7	111	0.841 (0.804 to 0.879)	2.270	84.1	70.9
≧ 8	74	0.839 (0.794 to 0.883)	2.270	88.7	66.9
≧ 9	38	0.825 (0.761 to 0.889)	2.221	91.9	61.2
≧ 10	19	0.767 (0.692 to 0.901)	3.675	63.2	87.8

sequential organ failure assessment, SOFA; area under the curve, AUC; adrenomedullin, AM

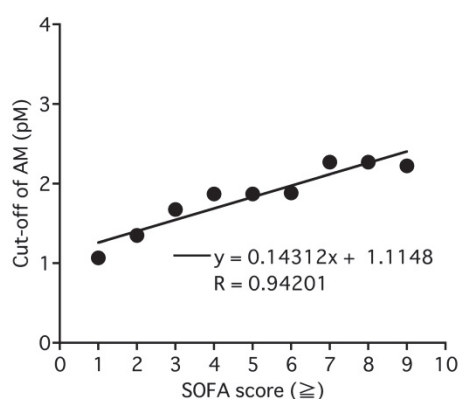


図 2 SOFA スコアに対するアドレノメデュリンのカットオフ値(表 2 をグラフ化) adrenomedullin, AM; sequential organ failure assessment, SOFA

ポイントで 0~12 の点数であった。任意の点数以上の SOFA スコアに対する AM の予測能について調べると AUC は 0.77~0.89 で比較的高い値であった(表 2)。また、導き出されたカットオフ値をグラフ化すると高い相関係数を持つ回帰直線を得ることができた(図 2)。以上のことから、AM と患者重症度を示す SOFA スコアおよび APACHE II スコアは互いに強く相関することが明らかになり、周術期における AM の変化は患者の全身状態や重症度を反映していることが示唆された。

おわりに

最近、麻酔管理が長期予後に影響を与えることが話題となっている¹⁰⁾。われわれ麻酔科医が術中に見ているパラメータは血圧や酸素飽和度、麻酔深度など様々ある。しかし、患者の長期予後を見据えた麻酔管理を行う場合、どのような指標をもとに麻酔管理を行うかははっきりしていない。今後、AM がこのような指標となるような周術期バイオマーカーとして応用されることが期待される。

文 献

- 1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al: Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
- 2) 北村和雄: アドレノメデュリンの展開研究. *心臓* 2013; 45: 1496-502.
- 3) Self WH, Storrow AB, Hartmann O, et al: Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 257-62.
- 4) Caironi P, Latini R, Struck J, et al: ALBIOS Study Investigators. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest* 2017; 152: 312-20.
- 5) Marino R, Struck J, Maisel AS, et al: Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care* 2014; 18: R34.
- 6) Kato J, Kitamura K: Bench-to-bedside pharmacology of adrenomedullin. *Eur J Pharmacol* 2015; 263: 140-8.
- 7) Nagata N, Kitamura K, Kato J, et al: The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass on plasma adrenomedullin in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1997; 84: 1193-7.
- 8) Nishikimi T, Hayashi Y, Iribu G, et al: Increased plasma adrenomedullin concentrations during cardiac surgery. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 585-90.
- 9) Fujioka S: Increased plasma concentration of adrenomedullin during and after major surgery. *Surg Today* 2001; 31: 575-9.
- 10) Kavanagh T, Buggy DJ: Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 185-98.

総説

人工知能研究と循環制御

境 倫 宏*¹、朔 啓 太*²

はじめに

我々は人工知能によってもたらされた第四次産業革命の中を生活している¹⁾。産業革命とは「技術革新による産業・経済・社会の大変革」であるが、第一次産業革命は「蒸気機関の開発」によってもたらされ、続く第二次産業革命は「電気と石油による大量生産の実現」へ続き、第三次産業革命は「コンピューターの登場による自動化」によって担われた。そして今、人工知能によって社会が大きく変革しようとしていると言えるが、人工知能によって社会をどのように変革できるか、試されているとも言える。我が国では2016年4月、内閣府による「未来投資に向けた官民対話」で本邦における『人工知能技術戦略会議』の創設が初めて宣言され、産官学の叡智を集めた人工知能技術開発とその社会実装が国家プロジェクトとして認定された。現在は内閣府だけでなく文部科学省管轄[科学技術振興機構(JST)²⁾、理科学研究所(AIP)³⁾、経済産業省管轄[産業技術総合開発機構(NEDO)⁴⁾、産業技術総合研究所(AIST)⁵⁾、総務省管轄[情報通信研究機構(NICT)⁶⁾]など、各省庁が独自に人工知能プロジェクトを推進している。これら縦割りプロジェクトの乱立には批判も多いが、それだけ人工知能技術の各論化が進行している現われであると言える。

人工知能は社会にどのような変革をもたらしたのだろうかという問いに対し、実はまだ答えは出ていないと言える。なぜなら、それは現在進行形であり、今まさに我々は産業革命の渦中にいる。我々がやらなければならないのは、人工知能によって何がどう変わったのかを眺めることではなく、我々自身の手で人工知能を使って何かを変えて見せることである。

各産業分野では人工知能を活用して、ビッグデータ解析、機械による音声認識・画像認識や自動車の自動運転など、これまで不可能であったことを可能にするための挑戦が既に始まっている。我々医学・医療の専門家が課せられているのは、人工知能によって医学・医療のどのような不可能

が可能になるのかを社会に対して示すことである。

本稿では、人工知能技術のあらましを述べた後、医療用人工知能(メディカル AI)開発の取り組みについて、いくつかの具体例を紹介し、その後循環制御に対する人工知能応用の展望について述べてみたい。

人工知能の概要

人工知能とは、「計算」という概念と「コンピューター」という道具を用いて構築される知能である。知能とは認識(言語・音声・画像・物体)、記憶、学習、思考、判断といった幅広い概念の総体であるが、現段階の計算理論やコンピューターではその全てを一体化して再現する能力はまだない。例えば会話において、人間は相手の言葉を言語として聞くだけでなく、表情やしぐさも含めて認識し、理解している。つまり「聞く」「見る」、さらには「記憶」という複数の機能を駆使することによって総合的に理解している。現在の人工知能はこのような一体的機能を持つには至っていないが、個別のタスクの実行能力についてはその処理速度、処理可能容量の大きさから人間の能力と同等もしくはそれ以上のレベルに達しているものもある(図1)。現時点で到達しているものとして主に「言語の理解や推論」「記憶・学習に基づいた思考」が挙げられる。自然言語処理は音声自動認識による入力、機械翻訳、画像認識では顔認証システム、知的推論型情報処理では迷惑メール自動認識、クレジットカードの不正使用検知、インターネット検索エンジンの最適化などが既に社会実装されている。自動車の自動運転についてはまだ発展途上であるが、世界的に大きな注目を集めている。

当然、医療用人工知能による医療の進歩にも大きな期待が集まっている。例えば患者の訴えに機械による自然言語処理を行うことによる問診の効率化⁷⁾や、自然言語処理による診療録データの大規模集約・データの構造化による医療統計学の高速化⁸⁾、ビッグデータ解析による高レベル精密

*¹三重大学医学部附属病院臨床麻酔部、*²九州大学循環器病未来医療研究センター循環病態制御学部門

人工知能 = 人間の知能を機械で再現

認識（言語・音声・画像・物体）、記憶、学習、思考、判断

全ての知能を一体的に行えるレベルにはないが、
個別のタスクについては人間と同等もしくは凌駕
するレベルに達しているものがある

タスク	アイデア
言語認識	診療録の大規模集約・データベース化 ➡ 医療統計学の高速化
音声認識	問診の自動認識とその解析 ➡ 救急外来のトリアージ
画像認識	放射線画像診断の深化 ➡ 構造特徴だけでなく質的診断
物体認識	エコー動画の診断的解析 ➡ 高難度診断支援

図1 人工知能の概要

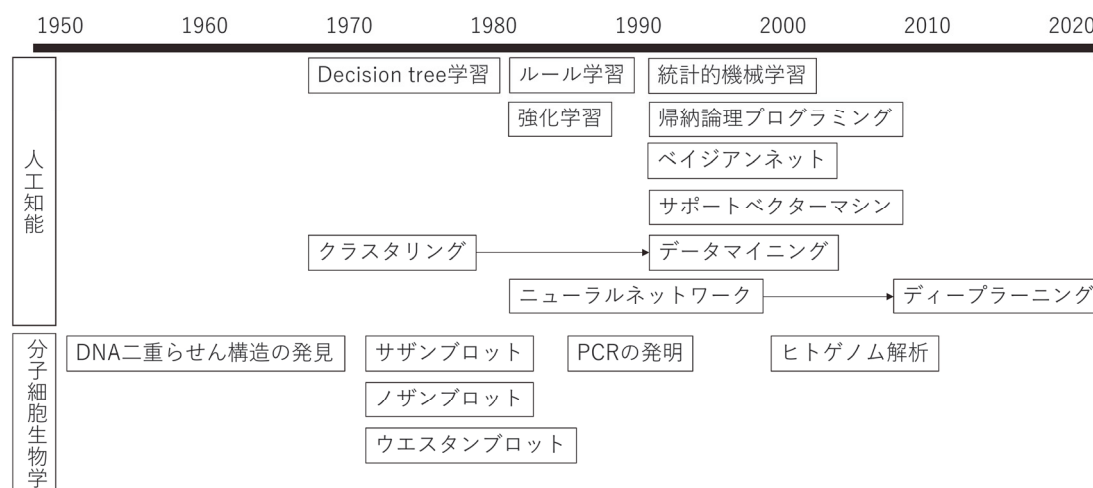


図2 人工知能の基礎技術の系譜

個別化医療の実現⁹⁾、手術室内各種医療機器・設備の接続・連携・統合による手術の精度と安全性の向上を目指した「スマート治療室」の実現¹⁰⁾など、多くのプロジェクトが水面下で進行している状況である。

人工知能の歴史

人工知能の開発研究は 1950 年代から始まっていたが、その発展はコンピューターの性能の向上を待たなければならなかった(図2)。1980年代のコンピューターの高性能化によって人工知能研究が加速し、1990年代に現在の人工知能の基盤となる複数の計算理論が確立した。

分子細胞生物学と対比させてみると、分子細胞生物学は細胞、組織や動物といったマテリアルに対し DNA の解析技術であるサザンプロットや PCR 法、RNA の解析技術であるノザンプロット、タンパクの解析技術であるウエスタンプロットなどの複数の実験技術を駆使して推進される。これと同じように、人工知能研究はデータベースをマテリアルにして、最適解を得るための計算理論

を選び、時に組み合わせることによって推進される。ベースとなる計算理論は複数あり、それぞれに特性を有しており、当然、個々の理論についての適切な理解が欠かせない。

1. 統計的機械学習(図3)

統計学は過去の情報から確率を観測し有意差を検定する学問である。この統計学を駆動力に機械学習を確立することで人工知能は発展を遂げている。このタイプの機械学習は「教師あり」と「教師なし」に分類される。教師あり学習は予測モデル構築に適性があり、教師なし学習は発見モデルに適性があるとされている。

1)教師あり学習(Supervised learning)

既知の情報を正解として学習に利用し、目的に応じた分類機能を持たせることで未知の情報に対応することができる回帰モデルや分類モデルを構築する方法である¹¹⁾。これは正解とセットになった入力を大量に学習することで、入力と出力の間に潜んでいる入出力関係の同定から得られる関数を用いて、未知の入力に対応するものである。例えば画像認識では、写真に何が写っている

学習法	特徴	利点	欠点
教師あり学習	目的に応じた分類 (classification)	結果の解釈が容易	アノテーションの手作業が必要 (手間がかかる)
教師なし学習	特徴に応じた分類 (clustering)	アノテーションが不要 (手間がかからない)	結果の解釈が困難
半教師あり学習	少量の教師ありデータで学習後に大量の教師なし学習を行う	効率的な学習が可能	学習効果は少量の教師データに左右されてしまう

図3 統計的機械学習

データを分離する幾多の候補直線の中から最も良く分類できる直線を探す計算理論

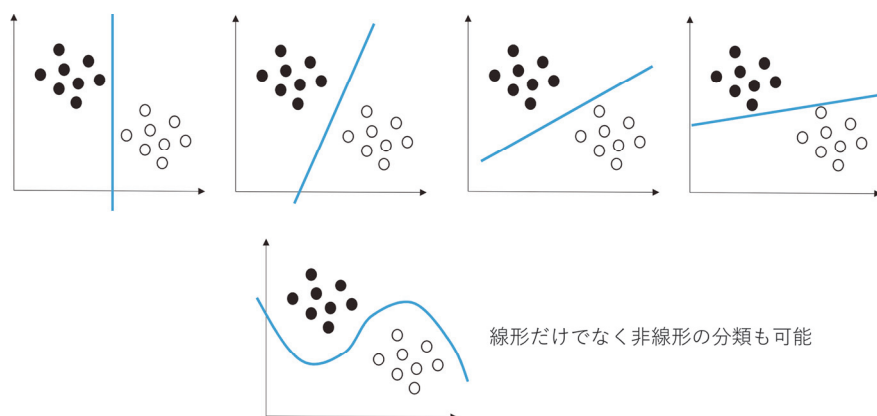


図4 サポートベクターマシン

のかをラベル付けした大量の写真を教師として学習させ、その特徴量の統計学的処理により、未知の写真に対応できる人工知能を創成する。現在の機械学習機能は人間の認識限界を超えた特徴抽出が可能となっており、人間の能力を超えた予測機能を持つ人工知能の創成が期待されている。この手法は正解を学習する量が多ければ多いほど精度の高い学習効果が出るものの、正解のラベル付け作業(アノテーション)は人間の手で行わねばならないため、膨大なデータ量には即応的に対応できないというデメリットがある。

2) 教師なし学習 (Unsupervised learning)

正解を与えずに情報を入力し、情報の特徴量に基づいて機械自身で規則性や相関性を見出し、それを基にパターン化やカテゴリー分類を行ったり、傾向等を解析する手法である。人間の手には負えない量のビッグデータの中から機械によって何かを発見させることができる可能性があるが、特徴による分類(クラスタリング)だけではその解析結果の解釈が困難になりやすいというデメリットがある。

3) 半教師あり学習 (Semi-supervised learning)

教師あり学習と教師なし学習の欠点を補う手法として登場した学習である。これは少量の教師データ(ラベル付きデータ)を用いることで、大量のラベルなしデータを学習する手法である。これは非常に効率よく学習効果が出る方法として注

目されているが、欠点としてはデータ全体の真の姿を再現することができないこと、学習させる少量の教師データの質によって学習効果が左右されることがあり、その運用には注意が必要である。

2. サポートベクターマシン

(Support vector machine、図4)

教師あり学習を用いたパターン認識モデルである。簡単に言うと2群を識別するための線を引くだけでなく、マージン最大化という学習手法を自律的に行うことで、2群を分割する幾多の直線の中から最も識別性能の良いものを見出すことができる。近年の進歩によって、非線形分類(曲線による2群の識別)、三次元空間の二次元平面による最適分割などが可能となっている。この理論を応用することで多くの画像認識機能(バナナであるかリンゴであるかの識別機能、人間の顔の自動認識機能など)が社会実装可能となった。医療領域では診断支援システムへの発展(患者属性、現症、身体所見、検査所見の統合的解析による診断人工知能)が期待されている。

3. ベイジアンネットワーク (Bayesian network、図5)

これは因果関係を確率によって記述するグラフモデルの一つである。ここで言うグラフは原因と結果を矢印で結んだものである。これは観測されたデータをもとに、起こりうる確率をその経路に従って計算する手法であるが、コンピューターの計算能力の向上により複雑な経路を伴った因

因果関係を確率によって記述し、複雑な経路を伴った因果関係の発生確率を定量的に表す計算理論

(例) 手術後一年以内死亡に関する因子を確率によって記述し、事象の発生確率を予測するモデルを構築する

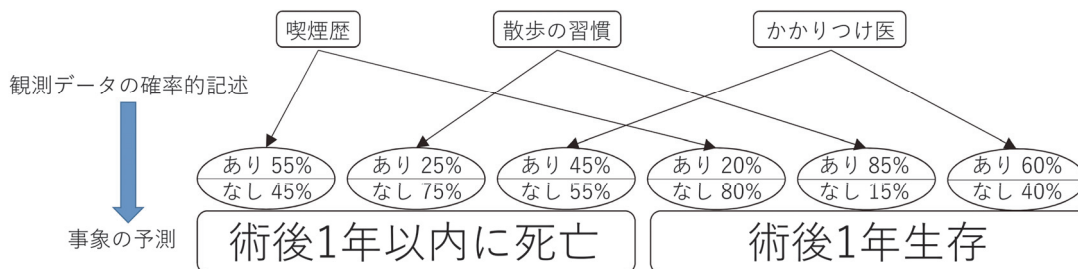
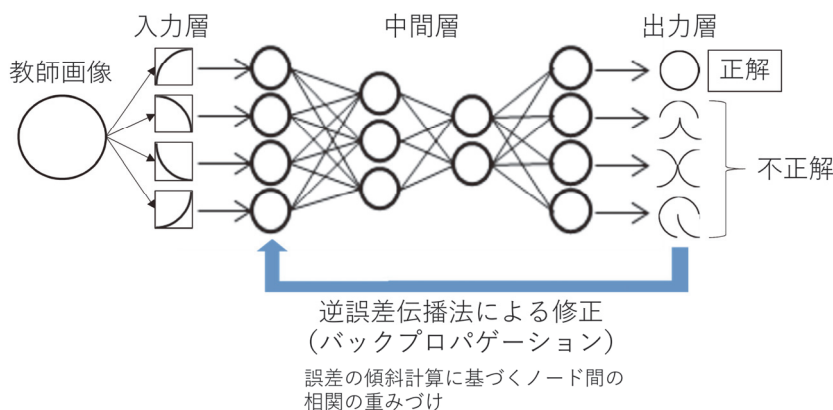


図5 ベイジアンネット

多層ニューラルネットワークを用いた機械学習

中間層を増やすことで解析精度が向上する



出力→誤差計算→出力の繰り返しによる成長

図6 深層学習 (Deep Learning)

果関係の発生確率を定量的に表わすことが可能になった。この理論は不確実性を含む事象の予測、合理的な意思決定、観測結果から原因を探る障害診断などに応用されている。具体的には迷惑メール学習機能やインターネット閲覧履歴解析による検索エンジンの最適化などで実績を挙げている。医療の分野においては何かが起こる可能性を確率的に予測する分析モデルとして、疾患の発症予測や治療の経過予測システムなどが期待されている。

4. データマイニング (Data mining)

データベースから有用な情報を抽出する技術体系。これは計算理論そのものではなく、様々な計算技術を駆使して行われるデータ解析の総称である。「マイニング (mining)」とは「採掘」の意味で、膨大なデータの集積を鉱山ととらえ、そこから有用な知見を見出すことを鉱石の採掘に重ねた表現となっている。相関関係による発見 (相関抽出)、データの特徴や共通点に基づく分類 (クラス分類、クラスターリング)、過去の傾向に基づく将来の予測 (回帰分析) などの技術を駆使して行われ、様々な商業ソフトウェア、無償ソフト

ウェアが開発されている。

5. 深層機械学習 (Deep machine learning) (図6)

2006年、カナダのトロント大学の Geoffrey Hinton により発表された革命的な機械学習であり¹²⁾、現在の人工知能の急速な発展の起爆剤となったものである。これは多層ニューラルネットワークアルゴリズムを用いて膨大なデータを機械が自動的・自律的に学習する手法であり、人間や動物の脳神経回路を模したニューラルネットワークがベースとなっている。情報の入力層と出力層の間に中間層を多層に組み込んで情報伝達と処理を増やし、特徴量の抽出精度の向上や解析の汎用性を実現させたこと、逆誤差伝播法 (バックプロパゲーション) の導入によりその予測精度の向上に革命的な向上をもたらした。この技術によって音声認識、画像認識が大きく進歩し、現在では深層機械学習に特化したライブラリやフレームワークが無償で公開されている (図7)。それぞれのフレームワークは独自の特徴を持つため、研究者や企業は目的に応じて適切なアルゴリズムを選択し、人工知能を構築していく形が主流である。しかしながら現状、医療者側にはこれら既存の深

フレームワーク	メインコントリビューター
TensorFlow	Google
Caffe	カルフォルニア大学
Caffe2	Facebook
CNTK	Microsoft
MXNet	ワシントン大学
torch7	Facebook
PyTorch	Facebook
DL4J	SkyMind
theano	MILA
Chainer	Preferred Networks

図7 既存の深層学習フレームワーク

層機械学習のフレームワークについて熟知している人間はまだ限られている。人工知能技術エンジニアとの活発な議論を通じ、深層機械学習応用のための環境整備を図ることが、メディカル AI の今後を左右していくことは確実である。

メディカル AI の社会実装に向けて

人工知能技術を医療へ応用する試みは世界レベルで現在進んでおり、Google は傘下の DeepMind 社が開発する人工知能を使用して医療診断支援システムの開発を始めている。また、GE healthcare 社も人工知能技術を搭載した医療機器の開発を推進している。その他多くの大学・研究機関・企業がメディカル AI の開発に取り組んでいることが推定され、国際的な開発競争は今後激しくなっていくことが予測される。本邦においても最先端の研究内容は特許の問題も含め公表は困難であるため、公表済みの情報を基に最新のメディカル AI 技術開発の現状を紹介する。

先天性心疾患の出生前診断は、重症先天性心疾患の救命率の向上、合併症の低減、医療費の削減に貢献すると言われている¹³⁾。胎児の心臓は妊婦検診時の超音波検査で診察することが可能であるが、その小ささと動きの速さにより、観察には高度な技術が必要とされ、検査者の技術力により大きな差が出てしまうのが現状である。小松らのグループは、超音波検査動画のコマ送り画像に人工知能技術の一つである「物体検知技術」を活用し、胎児の心臓構造の異常を自動検知する技術開発に挑戦している。先天性心疾患は発症頻度が低いため、異常動画(画像)のデータボリュームでは十分な学習をさせることができないという問題があった。そこで彼らは発想を転換し、膨大で多様な正常画像の収集と学習に基づいて、正常からの逸脱によって異常を検知する「異常検知技術」を独自に開発し、検査者の技術格差によらない検査システムの構築に成功した¹⁴⁾。このシステムの社会実装をクラウド化と組み合わせることで、胎児心臓超音波検査の専門家が不足している地域

においても高度な超音波検査を提供することができ、医師不足に悩む周産期・新生児医療の地域間の医療格差の解決を導くものとして期待されている。

大腸癌の予後を改善したのは前がん病変であるポリープの段階での早期発見である。この早期発見の精度を向上させるために AI が活用されている。山田らのグループは、肉眼での認識が困難な形態(平坦病変)や発見が困難な部位に発生した早期大腸癌および前がん病変を発見する人工知能を作るため、アノテーション付けされた 5,000 枚の早期大腸癌と前がん病変の画像と、病変の写っていない画像 13 万 5,000 枚を AI に学習させ、98%という高い発見率を超高速(約 33 ミリ秒以内)で行う人工知能の創製に成功している¹⁵⁾。これにより大腸内視鏡検査の見落としを防ぐだけでなく、検査時間の短縮、内視鏡技術教育による技術格差の是正などを実現させることが期待されている。

人工知能技術は放射線画像診断領域にまさに革命を起こしつつある。画像診断は人の目で認識できるもの以上の診断は不可能である。ところが人間では認識できないレベルの微細な画像特徴の中に病理情報や遺伝子発現情報、予後情報まで含まれているという仮説に着目した Radiomics と呼ばれる特徴工学が深層機械学習によって実現しつつある。小林らは、転移性脳腫瘍 100 例の放射線治療感受性を画像特徴量によって診断する人工知能の創成に挑戦している。彼らは MRI で腫瘍領域画像を、画素数、形態・大きさ、テクスチャ情報(模様情報)、周波数成分の 4 つのクラスターで分類し、それらを統合的に解析することで、画像情報のみから放射線治療感受性の低いグループを抽出することに成功している¹⁶⁾。

2018 年の Anesthesiology に麻酔領域での深層機械学習を活用した周術期管理に関する報告が 2 つなされた。

一つは観血的動脈圧ラインの波形によってその後(5分後、10分後、15分後)の低血圧を予測する人工知能の構築である。この報告では、動脈圧ライン波形を 5 つの相に分け、それぞれの相における振幅、面積、傾きを統合的に解析することで低血圧予測指数(Hypotension Prediction Index)を高い精度で予測することに成功している¹⁷⁾。

もう一つは 87 項目の術中観察項目(輸液量、血圧、心拍数、強心昇圧薬、血管ルート・侵襲的モニターの種類、吸入麻酔薬使用量、術中血糖値、ヘモグロビン値、降圧薬、SpO₂、尿量など)の深層機械学習によって手術死亡の予測をする人工知能の構築である¹⁸⁾。0.8%の手術死亡率の母集団をもとに作製された人工知能は、コントロールとして ASA のみで予測した場合を大きく上回る予



図8 ヒト型汎用ロボット「まほろ」

測精度が得られた。

上記は知識・情報系の人工知能であるが、ロボットに人工知能を組み込んだ制御系の人工知能開発も進歩が著しい。バイオ実験ロボットにおいては「まほろ」の開発が進んでいる(図8)。「まほろ」は繊細な実験テクニックを再現するに通常ファクトリーオートメーションレベルの5~6軸を上回る15軸を備え、「丁寧さ」「確実さ」「均等さ」といった動作を数値化し1つのCPUで精密に制御することに成功している。このタイプの技術の進化はいずれ麻酔や循環制御のAIロボットによる制御につながっていくことが期待される。

人工知能研究の問題点

人工知能はあっという間に人間を置き去りにしてしまうかのような感覚を覚えるが、実は人工知能研究にもいくつかの問題点があるため指摘しておきたい。

1. 学習の質

人工知能は大規模なデータの統計学的解析に基づいて動いている。例えば写真に何が写っているかを人工知能に判断させる時には、大量の写真データと、何が写っているのかをラベル付けした「正解」のデータを、セットで学習させて作り上げていく。ここで最も重要なのは、その「正解」は人間が与えるものであるという点である。人工知能は学習によって創成されるが、人間の与える「正解」が間違っていたならば、間違った人工知能が出来上がる。

IBM Watson Oncology は膨大な量の癌治療に関する医学文献を人工知能に蓄積し、人工知能の判

断によって患者ごとに最適な治療法を示すシステム構築を目指したプロジェクトであったが、実際はもとになる医学文献の「正しさ」の検証不足によってなかなか成果が出せない現実と直面している。つまり、機械が膨大な量の学習ができるからといっても、間違った知識を学習し続ける限りは正しい人工知能は創成されない。逆に質の高い情報であれば膨大な量の学習を要することなく質の高い人工知能が創成される。つまり、人間の手によって構築されたデータの質こそが、人工知能研究の発展の鍵となる。もし少量のデータから良質な人工知能を創成することのできる方法論が開発された場合、人工知能研究はさらに加速させることができる。

2. 実装と理論の両立

人工知能研究は社会実装を急ぐ機運から、理論的なバックグラウンドが理解されないまま推進されている傾向がある。前述したような計算理論も、単純なイメージとして表現されると理解は容易いが、それが数式に落とし込まれ、組み合わせや相関によって数式が展開されていくと専門外の人間にはついていけなくなる。こうして背景の理論がブラックボックスになってしまうことは何か行き詰った際の解決を滞らせる原因になり、結果的にはプロジェクト全体の推進を損なう可能性があり、やはり実装への推進と理論の理解については双方ともバランスよく進めていく必要がある。

循環制御への人工知能の活用

補助循環装置の最適制御による血行動態管理

左室補助循環の最適解

ある静脈還流（平均静脈充満圧）に対し、左室拡張末期圧を適正に保ちつつ、末梢の必要量を満たす心拍出が得られる動作点を生み出す心拍出曲線の再構築

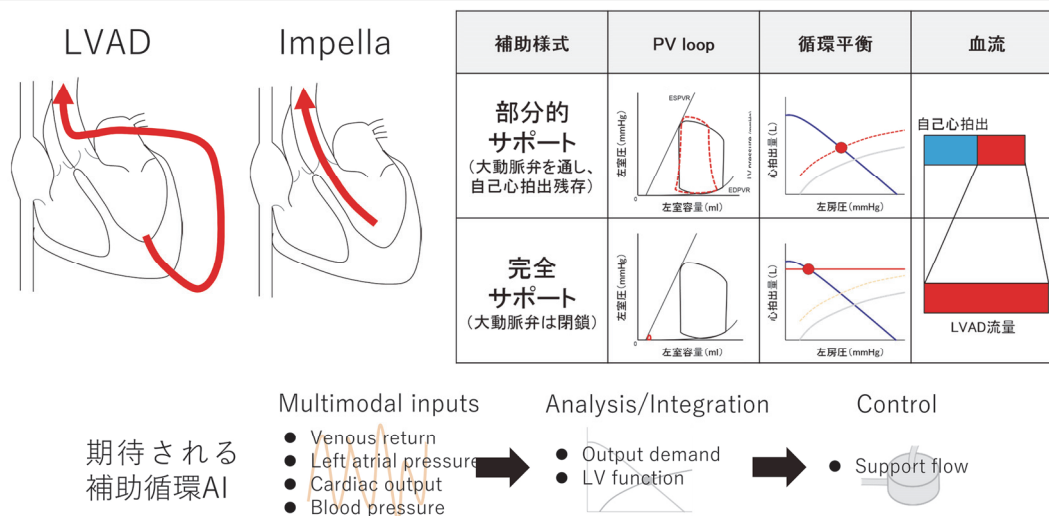


図9 左室補助循環の人工知能による制御

は、現実的な人工知能応用法の一つである。左室補助装置の効果を血行動態の側面から端的に表現すると、左心室の心拍出量曲線(Frank-Starling curve)を上方へ持ち上げることである。その制御を人工知能によって行う場合、求められる機能としては、(1)ある静脈還流に対して、静脈圧を正常範囲内に保ちつつ、末梢の必要量を満たす心拍出や適切な血圧が得られる動作点を生み出す心拍出曲線を描くこと、(2)右心拍出と左心拍出の機能バランスを保つこと、の二点に集約される。VA bypass であれ、LVAD であれ、サポートによる体血流量増加を介した血圧上昇は左室からみたら後負荷上昇となり、一回心拍出量は減少する。一方、LVAD(Impella を含む)は左室からの心臓と別経路でポンプから駆出することで実効的に左室心拍出量曲線が上方へシフトするために、静脈圧を低下させながら、体血流量増加を促すことが可能となる¹⁹⁾。さらに、左室補助装置は、自己心拍出が残る部分的サポートの状態と、自己の心拍出が全くない完全サポートの状態ではその循環平衡の成立状態が大きく異なってくる¹⁹⁾。どのような循環補助様式を取るにしても、血行動態の維持と心室の機械的負荷軽減を両立する動作を維持させるためには、静脈還流量、左室拡張末期圧、体血圧といったマルチモーダル・インプットを瞬

時に統合的に解析し、それを即座に動作につなげるというフィードバックループタイプのタスクが必要となり、そこは深層機械学習によってブレイクスルーできる可能性がある(図9)。LVAD は Impella のような経皮型から植え込み型まで、様々な心不全の状況に対応する開発がこれまでに行われてきた。抗凝固や体動や呼吸による位置の変動などの解決すべき問題はあっても、人工知能を応用し制御機構を緻密化、安定化させることで、これまでに救うことができなかった患者の救済が実現する可能性もあると考えられる。

人工知能技術を用いた未来型医療を推進し、早期に実現する為には、医学のみならず生命科学・工学等の他分野の技術・成果を統合的に研究開発に応用する必要がある。技術・成果の統合は各分野の専門家の相互理解と協調によってもたらされることは自明であり、特に真に有用な医療 AI を開発するためには、アルゴリズムやルールなどの型で表現しきれない臨床の機微を熟知した医師と、最新の人工知能技術に精通したエンジニアがお互いを理解し合い、コミュニケーションを重ねていくことが必要不可欠である。

利益相反状態：特にない。

文献

- 1) Bhanu B, Paul D, Mark H, et al: Extreme automation and connectivity: The global, regional,

and investment implications of the Fourth Industrial Revolution, UBS White Paper for the World Economic Forum Annual Meeting, 2016, Davos.

- 2) イノベーション創発に資する人工知能基盤技術の創出と統合化. 戦略的創造研究推進事業 (CREST), 2017 年.
- 3) 「新薬創出を加速する人工知能の開発」を目指した省庁連携研究プロジェクト. 官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM), 2018 年.
- 4) 次世代人工知能・ロボット中核技術開発. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO), 2015 年.
- 5) 人工知能技術による社会システム設計支援. 産業技術総合開発機構 (AIST), 2017 年.
- 6) ソーシャル ICT 革命による先進的な未来社会の実現. 情報通信研究機構 (NICT), 2016 年.
- 7) Ajami S: Use of speech-to-text technology for documentation by healthcare providers. *Natl Med J India* 2016; 29: 148-52.
- 8) 2010 i2b2/VA Challenge Evaluation Concept Annotation Guidelines
<<http://www.i2b2.org/NLP/Relations/assets/Concept Annotation Guideline.pdf>>
- 9) Bertalan M: The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2017; 2: 239-41.
- 10) 岡本 淳, 正宗 賢, 伊関 洋ら: 手術室の質を最新 IT で格段に高める 手術室の環境改善を IT が支える 次世代治療室「SCOT (Smart Cyber Operating Theater)」の開発. *新医療* 2015; 42: 31-4.
- 11) 杉山 将: 教師付き学習のためのモデル選択と能動学習の理論 (機械学習). *人工知能学会誌* 2001; 16: 869.
- 12) Hinton GE: Learning multiple layers of representation. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 428-34.
- 13) 胎児心エコー検査ガイドライン作成委員会: 胎児心エコー検査ガイドライン. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2016; 22: 591-613.
- 14) AI を用いた胎児心臓超音波スクリーニング. 理化学研究所プレスリリース. 2018 年 9 月 18 日.
- 15) 山田真善, 浜本隆二, 上條憲一ら: AI による内視鏡画像からの病変部位検知技術の開発. 最先端医療機器の病院への普及展望と今後の製品開発. 技術情報協会 2018 年.
- 16) 小林和馬, 浜本隆二: 人工知能技術によって変革される放射線医学. *ファルマシア* 2018; 54: 875-8.
- 17) Hatib F, Jian Z, Buddi S, et al: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology* 2018; 129: 663-74.
- 18) Lee CK, Hofer I, Gabel E, et al: Development and validation of a deep neural network model for prediction of postoperative in-hospital mortality. *Anesthesiology* 2018; 129: 649-62.
- 19) Kakino T, Saku K, Sakamoto T, et al: Prediction of hemodynamic under left ventricular assist device. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312: H80-8.

Medical AI and circulation

Michihiro Sakai*¹, Keita Saku*²

*¹Department of Clinical Anesthesia, Mie University Hospital, Tsu, Japan

*²Department of Therapeutic Regulation of Cardiovascular Homeostasis, Center for Disruptive Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Medical artificial intelligence (Medical AI) is expected to produce great results in modern medicine. The strongest point of modern AI is a feature extraction technology that exceeds the recognition capacity of human in image, speech, motion capture, and big data. Deep machine learning brought about the great development of current AI since it has four unique features (multi task, multi modal, supervised/unsupervised/semi-supervised study modes, automatic

acquisition of hierarchical features). It is unknown how to utilize medical AI in circulatory control medicine. There are several theories about deep machine learning (supervised, unsupervised, and semi-supervised), and each of which has its unique feature. In order to develop AI effectively in medicine, it is necessary to understand the basic theories and its advantage/disadvantages of deep learning methods.

Keywords : Medical AI, Deep Learning, Circulatory regulation

(*CircCont* 39: 172~179, 2018)

原著

生命終末期燃え尽き現象とレム期の 夢情動反応 Balance index (心拍変動 1/f スペクトル解析による)を指標に

後藤幸生*¹、中川 隆*²、重見研司*³

要旨

大脳皮質が損なわれ意識がなくても、その皮質下の脳内情報中継基地としての視床や各種の核といった箇所からの下行性伝達情報は心臓にも反映している。そこで、重篤状態で終末期を迎えた患者で、生命が燃え尽きる寸前に一時的に高まる生命反応を分析するため、それぞれ特殊性を有する4つの「バランス指数」を用いて、各々の角度から、これを通常の睡眠 REM 期の夢みる状態や全身麻酔中の無意識状態を分析した場合と比較し検討してみた。まず、その測定分析法として、自然界の「1/f ゆらぎ音波」が我々の体内にあるゆらぎ現象に同期すると「こころ」が癒され「心地よい気分」になるという音響学的理論をヒントに、脳中枢から心臓へ伝達されている情報に注目し、そこで生命そのものである心臓の「心拍リズムのゆらぎ変動」に隠された情動因子を検出し「こころ」の面を分析することを考えた。その目的で、小型メモリー心拍計で 1ms という微細な時間単位で検出したゆらぎの時系列数値データをパソコンに取り込み、一定のソフトによる 1/f-like spectrum analysis 法によってエクセル化した時系列数値を一定の手順で処理し、生命調節力を示す指標としての4つの「バランス指数」を算出した。その結果、従来からの交感、副交感神経機能という2つの指標でみた反応では不明確であったが、この4つのバランス指数の中の1つ SV-Bal-I (Sympatho-Vagal-Balance index) 値が死直前になると急激に高まり、同時に情動反応を意味する As-Bal-I (All-spectrum-band-Balance index) 値も SV-Bal-I 値の上昇をしばしば急激に大きく上回り、情動反応が大いに高まっていることを示すものと考えられた。また、この現象が睡眠 REM 期の夢現象によく似た反応であること、この As-Bal-I 値が 1.5 以下でかつ低目の SV-Bal-I 値を示していた場合は平穏な終末を迎えたこと、

他方 SV-Bal-I 値も高くかつ As-Bal-I 値が 2.0 以上と高まっていたものは、何らかの苦痛を伴う幻想を抱いての終末だった可能性が推測された。この様に、「バランス指数」は錐体外路系情報をも含む幅広い脳中枢全体からの情報を分析するための有意義な指標となると考えられた。

緒言

ICUでの重症疾患の末期には様々な治療が行われているが、最終的にはベッドサイドで拍動停止あるいは心電図 (ECG) の波形の消失によって死と判定されている。しかし死の瞬間に立ち会った家族としては、患者本人が苦痛なしに平穏に最後を迎えることを望んでいるが、同時に立ち会う医療関係者はこれを証明する手段を持ち合わせていない。このことを知る方法を考える上で参考になる過去の報告例としては、例えば全身からの影響は脳を介して心臓リズムにも常時及んでいるとの報告^{1~4)}、そしてこれが脳皮質下の喜怒哀楽といった微妙な情動変化をも反映し、例え無意識状態でもいわゆる臨死体験といわれる不思議な現象があること^{5,6)}、そして REM 睡眠中の情動反応^{7~9)}、また解離性麻酔薬による幻覚^{10~12)}などが報告されている。

これらを生命そのものである心臓を中心に考えてみた場合、心拍変動というゆらぎリズムと脳の情報、そしてこの両者の間にある自律神経機能の三者の関係は重要であるが、この脳から心臓への情報伝達系として従来からの交感、副交感機能の2つだけではなく、より詳しく分析するため、各々を3つずつの計6つにしたレーダーチャート式バランスとその歪み測定法に関するもの¹³⁾、脳意識障害者の脳血流に及ぼす影響・効果に関する報告¹⁴⁾もしてきたが、今回、上記のことを踏まえて、新たに脳～心臓間の架け橋としての下行性伝達路の錐体外路系に改めて注目し、心拍変動という心電情報の解析による生命調節反応の指標「バラ

*¹国際医学技術専門学校、*²愛知医科大学災害医療研究センター、*³福井大学医学部麻酔集中治療

ンス指数¹⁵⁾」の意義を見直し、終末期の重症患者の死直前の燃え尽きる寸前に生ずる一種の情動反応の高まりが、睡眠 REM 期の夢情動反応とどう違うのか、また無意識状態とはいえ、全身麻酔中の安定期の同様のことなどと数値の上でどう違うのかなどを比較し検討してみた。

対象および方法

1. 対象

先ず各種の病態で ICU 管理中の重症終末期患者 5 名と様々の身体状態下での睡眠中の REM 期の心拍変動データを、以下に述べる解析方法で算出した「バランス指数」を用いて対比検討を行った。但しこれらの末期患者は、全く回復の見込みもなく、一般的な生命維持処置以外はインフォームドコンセントを得たうえで特別な最終心停止蘇生処置は行われなかった患者である。また、健康人の REM 睡眠期の夢の解析にあたっては、特に快眠時、有痛時を区別し、測定の前日にそれらの夢の内容をいずれかの時点においてメモしておくことを求めている。その他、無意識状態の対照として、全身麻酔中の安定期(5 例)は各々の平均値で対比した。なお、これらデータ収集当時の愛知医大倫理委員会の承認も得ていた。

2. 測定法および解析法

心拍リズムの連続計測は、ベッドサイドで胸部貼り付け電極より記録できる小型のメモリー心拍計を使用し、1 ms (1/1,000 秒) という極めて微細な時間単位で収集し、これをパソコンでソフト MemCalc/Win (最大エントロピー法、GMS 社、東京) を用いて解析し、時系列テキスト数値を Excel 変換した上で、ここに出現する無数の Heart rate variability (HRV) の時系列データをその時々に適した時間間隔毎にまとめる作業が必要であったが、ここでは 15 分間隔にまとめ直して、このソフトのプログラム¹⁶⁾に沿って解析を進めたが、その中で「心拍変動 1/f ゆらぎスペクトル解析法」の趣旨に基く「傾き」計算を行い、Excel の中で臨床現場で直ちに使用するに必要な変換も行っておくことである。詳細は文献^{19,20)}を参照されたい。なお「1/f ゆらぎ」というのは、元々我々が生きるこの自然界の現象の一つで、自然界の音楽とも言われる自然界の音波音、特にこれは森林地帯の小川のせせらぎの音、夏の軒下の風鈴の音などといった音がヒトの「こころ」を癒し、心地よい気分してくれるというのは、このゆらぎ音波がヒトの体内のゆらぎ現象の一つである心拍変動のゆらぎ方に同期しているためであるという音響学的理論¹⁷⁾をヒントに、これを応用した分析法であって、その意味でも、この地球自然界に生きる小地球としての人間の体内現象を分析研究するに際して、最も合理的かつ自然体の解析結果が得られるは

ずで、この方法を用いて算出された「バランス指数」の意義がここにあると言いたい。

実際には、従来の周波数解析法¹⁸⁾によって得られた図 1 の最上段のパワースペクトルグラフが一般に用いられてきたが、0.04 Hz 以下と、0.4 Hz 以上に出現している部分が削除されていた。しかし、これは先述したように問題があるとして、この X と Y の両軸を対数表示化することによって、その下のグラフのような特徴ある右下がりのゆらぎ方(べきスペクトル)に変換できるが、これによって、これまで削除されていた帯域をも含めると、今までやや曖昧にしていた錐体外路情報まで含めて検出できるという画期的な指標が作成できた。なお、この上下変動しながら右下がり傾向となる変動グラフに最小二乗法処理した一本の直線を、この傾きグラフ内に入れることにより、その傾斜度を数値化して分かり易く示し、XY 両軸の数値の $Y(\text{PSD}) = X(f)^{-\beta}$ と単純表現できるが、その大きな利点は、図 1 の中の青色点線マル印の如くであって、例えば従来、これは過剰反応として削除していたのを、具体的には数値 1,000 だったのが 10^3 即ち 3 と表示できるといった具合で、やや複雑に見えるが、これらの手順は前記市販ソフトで容易に作成できる。次に、これを臨床現場で説明する際にはマイナス数値で大小関係を示すよりも、数値そのものの絶対値で大小を説明した方が分かり易いということで、この際、右下がりを示すマイナス記号を外した β そのものの絶対値の整数値を Excel 表の中で別欄に各々の「バランス指数 (Balance index)」値として算出したことを付記する。この様にして、改めて特色ある 4 つに分類した各「バランス指数」の各々の内容であるが、この指標の原点が、そもそも自然界の 1/f ゆらぎ音波のゆらぎ方にヒトの心拍変動のゆらぎ方が同期した状態でもって気持など「こころ」の内を表現するという理論に基づいたものゆえ、心拍変動のべきスペクトルの傾きの全周波数帯域をもって、まず、①「認知情動指数 (All spectrum band-Balance Index: As-Bal-I)」と定義し、次いで、従来から広く使用されてきた自律神経機能としての交感、副交感帯域 (0.04~0.4 Hz) は、②として両者を一本化して「神経反射反応指数」と称することで、その大小のみで説明できるようにした。これを従来からの大脳皮質からの下行性錐体路系情報とすれば、他の①③④の 3 つのバランス指数値はこれを各々の中央にダブらせて、従来カットされてきたその両側に異なる錐体外路情報を取り込んだ幅広い情報を有する指数となるとし、大脳皮質への下部からの情報中継基地としての視床や諸核(音楽などの聴覚刺激は、この膝状核からの快ホルモンであるドーパミンの分泌を促し、情動中枢を活性化するとされている)およ

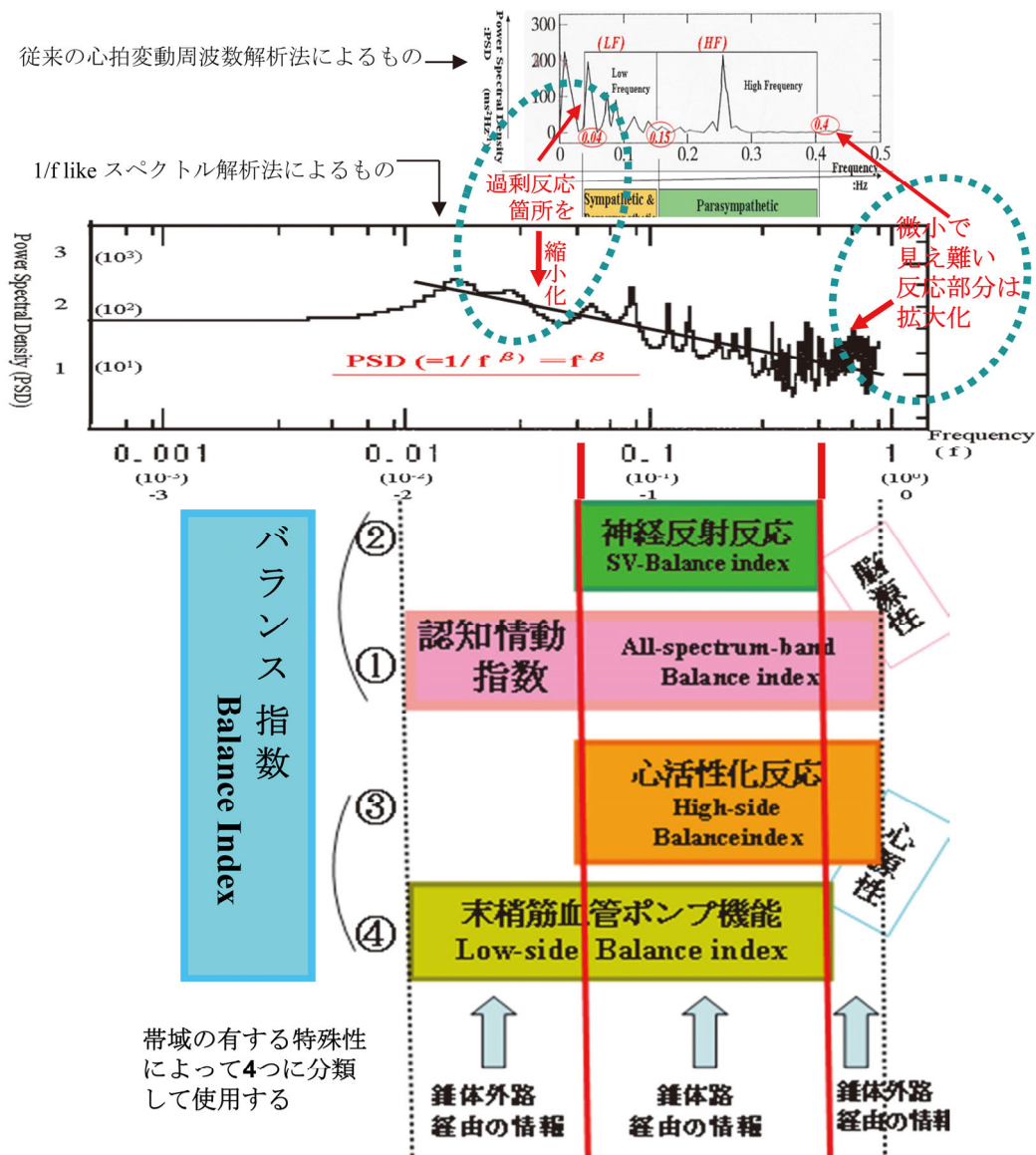


図1 心拍変動の 1/f 周波数解析法による「バランス指数」の成り立ちと、その臨床使用を便利にする4分類、そしてそれらの特徴を示した図

び小脳から、このような意識障害を来している状態下では、逆に下行性に伝達される反応が強まり図2のような「錐体外路系情報」も強まって心臓に届けられているはずということで、結局4つのバランス指数は通常一般に用いられてきた「交感神経」と「副交感神経」と共に、別のいわば複合自律神経機能として新しく幅広い角度から分析できる指標であると考えたい。

3. この4つに分割した各バランス指数の名称とその周波数帯域の特徴(標準値は下記表)

①認知情動指数(All-spectrum band Balance index: As-Bal-I)

これがいわゆる 1/f ゆらぎ音波とヒトのこころ気持ちを表現できる指標として、その時の「心拍変動 1/f ゆらぎ解析法」で出現している全周波数帯域から得られたもので、例え大脳皮質障害で意

識障害があっても、そこ以外の脳中枢内の各部署から錐体外路系情報として、やや曖昧ながらも認知情動情報は伝達されている。なおこの解析に際しては、1/1,000秒レベルの時系列データの無数の数値を、もし5分間隔で解析処理したい場合は下限を0.004 Hzまでとし、通常の1分間隔で解析した場合はその下限を0.01までとすることになっている(ナイキストの定理による)。

②神経反射反応指数(Sympatho-vagal Balance index: SV-Bal-I)

この場合、従来の交感神経(Sympathetic function)と迷走神経(副交感神経)機能(Vagal function)の解析周波数帯域と同じく0.04~0.4 Hz範囲とし、これらを別々に区別せず一本化したもので、その数値が大なれば交感神経反応寄り、逆に小さい場合はそれだけ副交感寄りと認識するだけで、従来

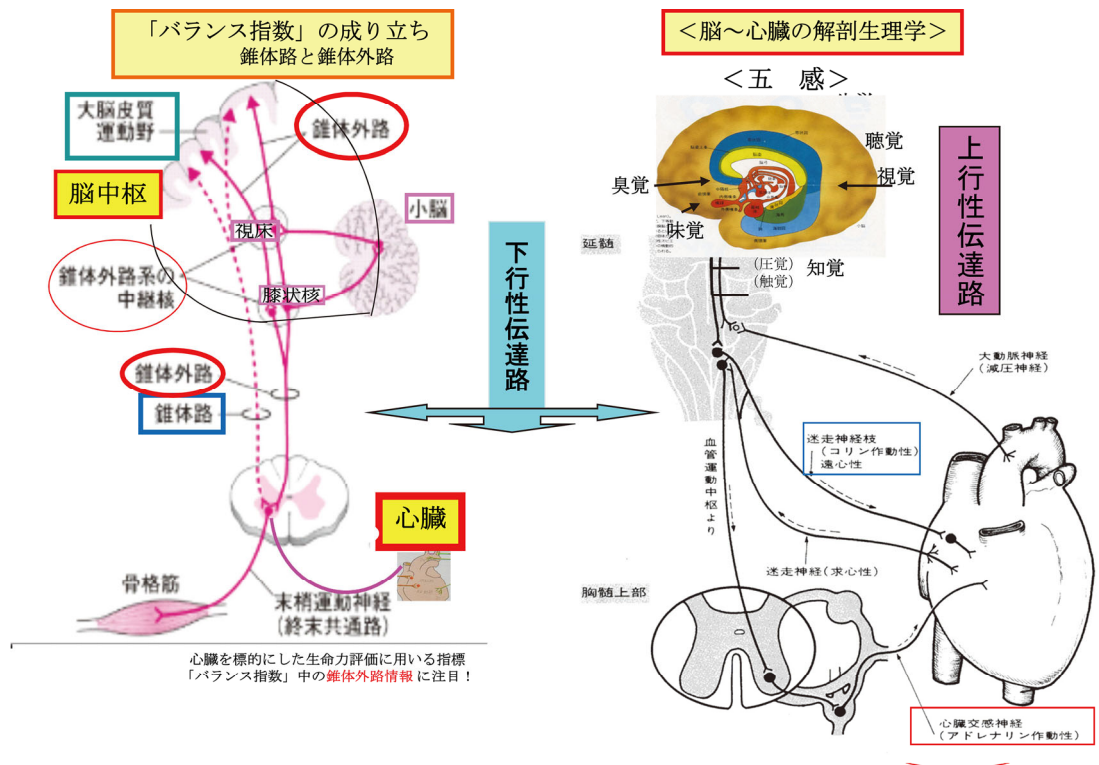


図2 生命力評価に用いる指標「バランス指数」に含まれる脳からの下行性伝達系の錐体外路情報との関係を示す解剖図

表1 バランス指数の標準値

(n=100)	As-Bal-I	SV-Bal-I	Hs-Bal-I	Ls-Bal-I	LF/HF	HF/LF+HF	HR
M	1.42	1.16	1.83	0.99	1.29	3.63	70.2
SD	0.34	0.45	0.54	0.27	1.23	4.38	9.8
SE	0.13	0.06	0.14	0.09	0.08	0.24	9.1

の様に両者を一々別々に表現して説明しなくても良いようにしたものである。

③心活性化指数 (High-side Balance index: Hs-Bal-I)

0.04~0.7 Hz (この上限は出現している最高周波数の数値) の周波数領域、即ち SV-Bal-I の範囲の上限 0.4 Hz を超えて出現している高周波部分も加えて算出した値で、血圧でいえばその収縮期血圧と相関する。

④末梢筋血管ポンプ指数 (Low-side Balance index: Ls-Bal-I)

下限を 0.01 (または 0.004) ~ 0.4 Hz の周波数領域、即ち SV-Bal-I の範囲に加えて、その下限 0.04 Hz より低周波部分をも加えて算出した値とする (図 1)。血圧でいえばその拡張期血圧と相関する。

なお、①②を「脳源性要因」の指標、③④を「心源性要因」の指標と称する場合がある。

4. 各バランス指数値の標準値 (無名数)

この「バランス指数」には単位はなく、いわゆる無名数として数値を数字として取り扱う。ここに示した4つのバランス指数といくつかの付随した

指標の標準値に関しては 25 歳平均の学生 100 名 (男子 60 名、女子 40 名) の安静坐位時の測定データの平均 M 値、SD、SE 値を用いるが、これは表 1 の如くである。

結果

1. 終末期心拍変動の時間的変動からみた、いわゆる燃えつき時の大きな変動

ICU における病態の異なる 5 名の終末期心拍変動のゆらぎ方は、殆ど心拍変動の上下動が見られず一直線に近いものから、僅かな変動が見られても、いずれにしてもかなりの頻脈が続いた挙句、心停止前になって突然、急に一時的に大きく上昇変動した上でパタッと心臓が停止しているのが分かる (図 3)。この現象をいわゆる「燃えつき現象」と称している。

2. 「終末期患者」の交感、副交感神経機能と4つのバランス指数で比較してみた1例

先の症例の中で代表的な一例として、70 歳多臓器不全 MOF の場合の詳細をここに掲げて検討してみると図 4 の様になる。この症例は重症肝炎で

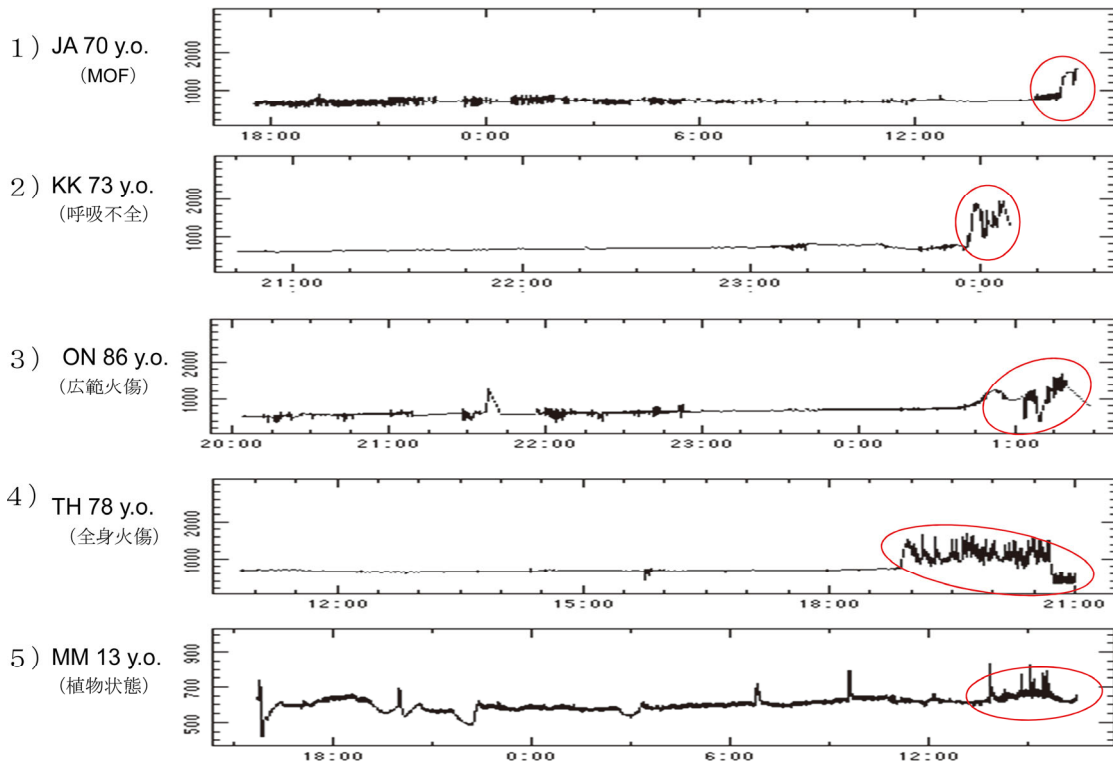


図3 ICUでの死亡直前例での心拍変動のゆらぎ方

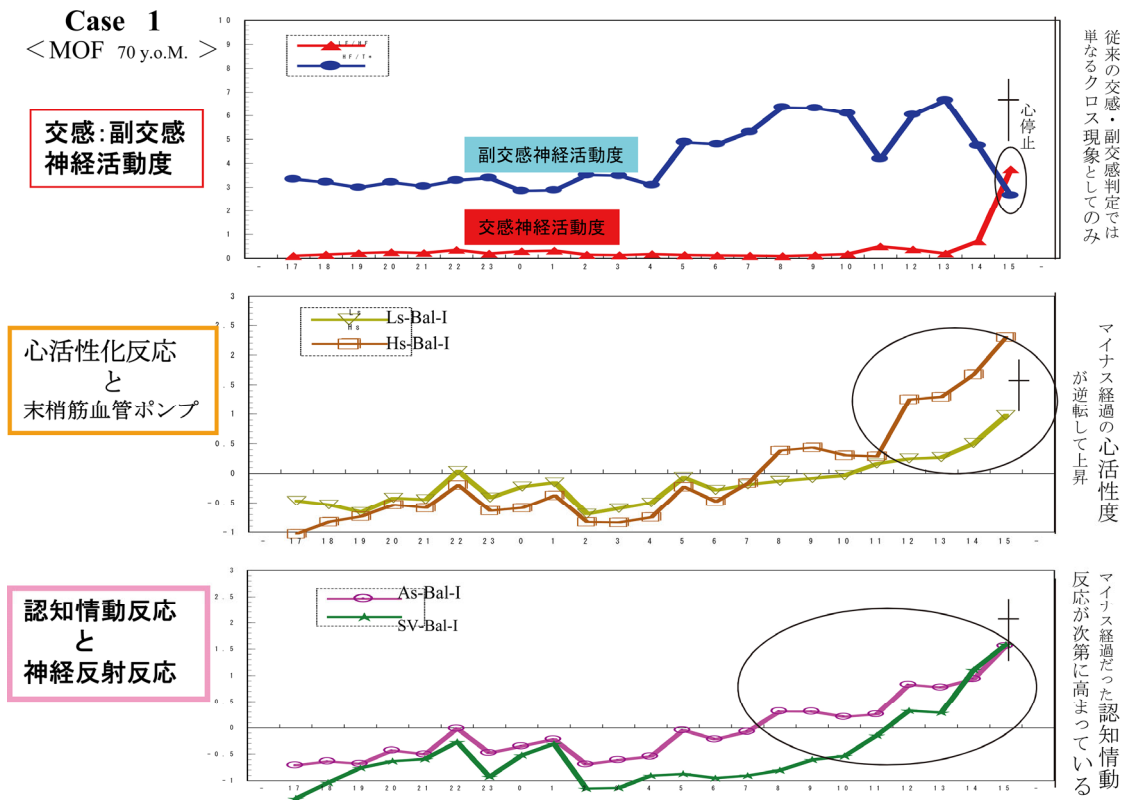


図4 死亡前23時間、各パラメータの1時間毎の変動、4つのバランス指数それぞれの変動の仕方に違いが見られる

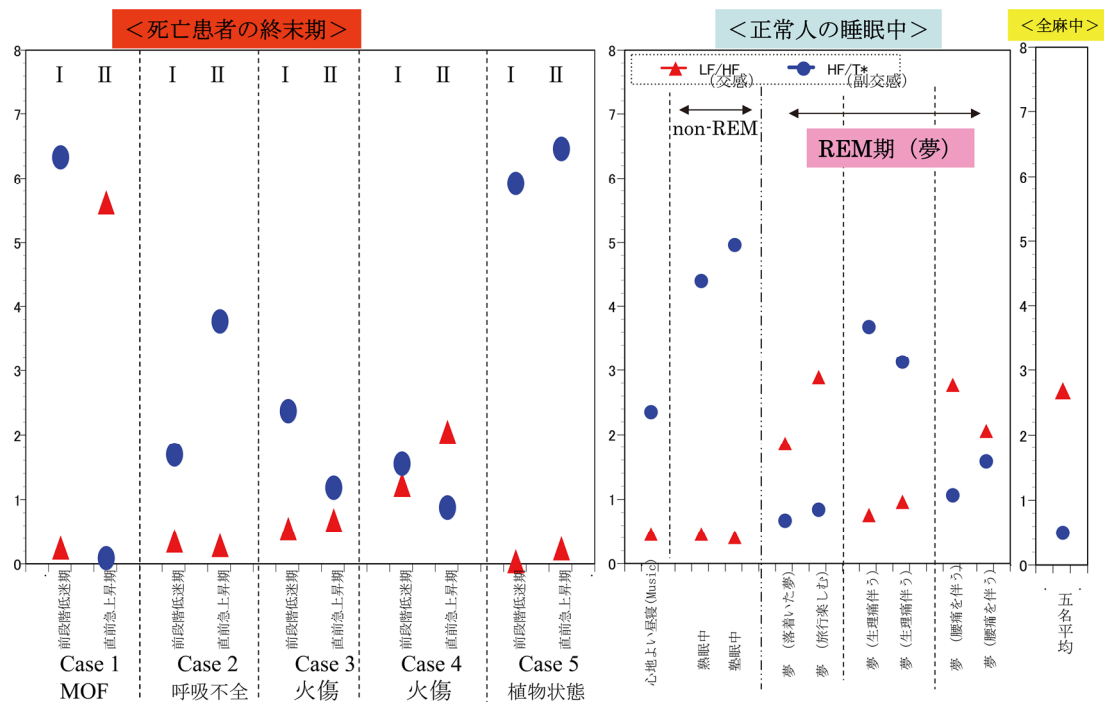


図5 ICU 管理も空しく死亡した各症例の終末期と正常人の様々な状況下でのノンレム、レム睡眠と対比—交感、副交感神経機能の面から—

22 日間 ICU 管理の末、亡くなった例である。まず最上段は死の直前 23 時間の交感、副交感神経活動を時間ごとに折れ線グラフで経過を示したものであるが、交感神経活動はそれまで殆どゼロだったのが死の直前になって急に上昇し、終末期の「燃え尽き現象」を明白に示した。この現象をバランス指数でみたのがグラフの中段と下段で、そのうち中段は Hs-Bal-I 値と Ls-Bal-I 値の経過で、寝たきりのため心活性化は全くなく、辛うじて末梢筋血管収縮によるポンプ機能で循環が維持され、生命を保っていることを示しているが、後半の約 8 時間前になって心臓自身の活性化が上向きに転じ、まるで全身からのエネルギーを心臓に集中したかのような変化を示した。これに対し、下段の As-Bal-I 値、SV-Bal-I 値も同じく全く低迷したままだったのが、特に情動反応 As-Bal-I 値が心臓活性化よりやや早めから次第に上昇し始めており、これが俗に言う‘三途の川を渡ろうとしている’現象の始まりかと思われ、結果、急激にかなりの上昇を来した上で事切れ燃え尽きたと思われる測定値と考えられる。

3. 「重症終末期患者の低迷期から燃えつき期の変動」と「健常人で異なる身体状況下での睡眠中のノンレム期から夢見るレム期」での違いを交感、副交感神経機能からみる

そこで、先の図 3 で示した 5 人の各々異なる病態の ICU 重症患者の低迷期と最後の燃え尽き期を、通常の交感、副交感神経機能からみると、症例 1 を除いては両期共にさほどの変動は見られな

かった(図 5)。他方、同じ図の右側、意識が無い健常人の睡眠中の non-REM および REM 睡眠期での夢みているときの交感神経の場合は、夫々の睡眠中に脳内で描かれた夢の内容が平穏だったか、または楽しかった、興奮気味だった、また痛み等で苦痛だった場合は高目になっている。この点、ここでみる全身麻酔中の 5 例の途中経過は特別の反応もなく安定していたが、この指標ではこの時の麻酔は可なり浅い麻酔だったように思われる。

4. 同様の二群各々の症例の内容を 4 つの異なるバランス指数値で詳細に分析してみると、症例毎に微妙に異なった変化を示している事が分かる

次いで、これらをバランス指数で検討してみると、生命力を有する生体では「+」であるべき Hs-Bal-I 値が「-」となって Ls-Bal-I との関係が完全に逆転(既にバイタリテイの完全消失を意味する)していることを先の図 4 で示したが、次に示す図 6 では本来の交感、副交感神経機能二つを一本化した複合自律神経機能としてのバランス指数値 SV-Bal-I 値(緑 x 印)も同様にマイナス化していた。また、MOF 患者の死亡前 24 時間の分析結果でも同様、既に 4 つのバランス指数のいずれもがマイナス化していた。ところが、死亡直前の燃え尽き期になって、あたかも回復してきたかのように一時的に瞬間的に大きく上昇した上でバタッと心停止に至っている。また、別の患者でも死亡前 3 時間、Hs-Bal-I 値と Ls-Bal-I 値の

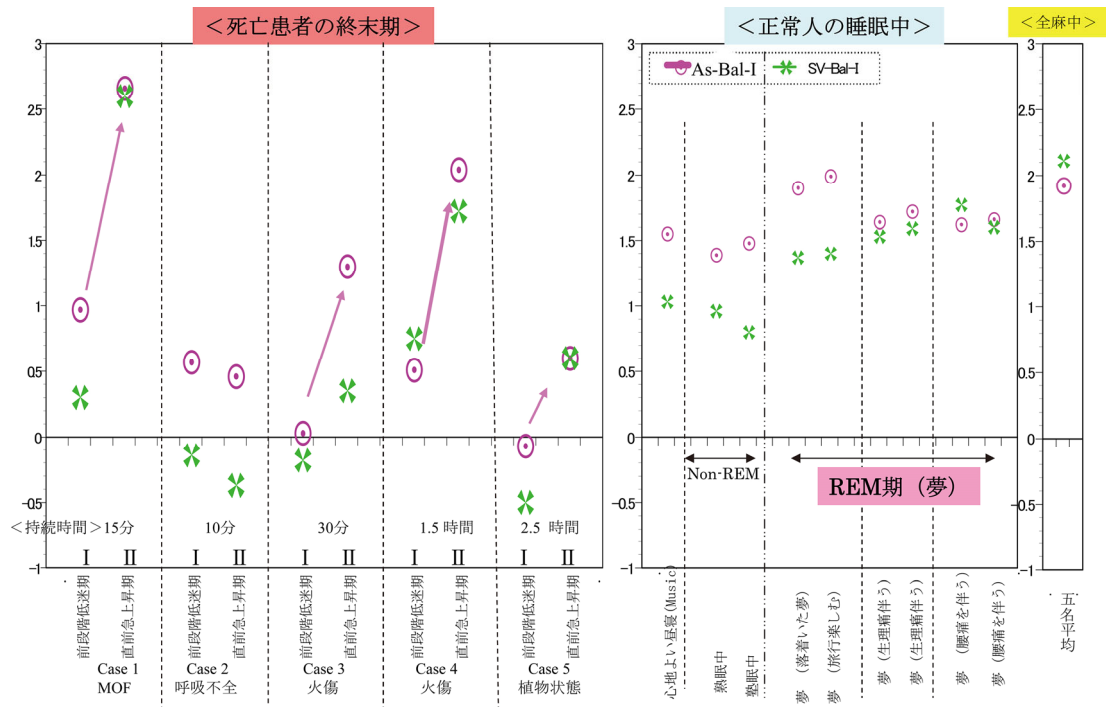


図6 ICU 管理も空しく死亡した各症例の終末期と正常人の様々な状況下でのノンレム、レム睡眠と対比—バランス指数値(認知情動指数 vs 神経反射反応指数)の面から—

関係は逆転したままで僅かに心停止 30 分前のみ一時的に Hs-Bal-I 値が上位という両者の関係が正常化している。ところが、一方で「認知情動指数」As-Bal-I 値と神経反射反応指数 SV-Bal-I 値の差に注目してみると、健常人のいわゆる「REM 睡眠時の夢」に際しては夢見る内容によって、これら As-Bal-I 値と SV-Bal-I 値の関係が異なることと似通う面があり、また、全身麻酔安定期には麻酔深度が浅いと両指標共に可なり高いことも分かった。なお、この睡眠 REM 期の(30 歳女性)場合、就寝後間もなく non-REM 期に入り深い眠りに入っているが、午前 4 時ごろになって交感神経活動が増加、REM 睡眠期に入ったこと、これをバランス指数値、なかでも認知情動指数 As-Bal-I 値でみてみると、睡眠中の全経過にわたって神経反射指数 SV-Bal-I 値を上回っており睡眠が安定していたこと、そして non-REM 期は 2.0 未満に終始していたのが、楽しい旅行の夢を見ていた(本人の事後報告による)REM 睡眠期には As-Bal-I 値は 2.0 以上と平静時の正常値を上回った数値に上昇していたことが数値で明確に示すことができた。

何れにせよここに用いたバランス指数の一つである情動反応指数 As-Bal-I 値の数値が死亡直前に上昇していることは、「臨死体験」現象といわれるある種の特異的感覚と関係あることを推測させた。そこで、終末期患者 5 例の不活性期段階(I)から燃え尽き期段階(II)への変動を、その右列の健常者睡眠時の non-REM 期およびそれぞれ

異なる身体条件下での REM 期の夢時と並べて交感神経機能面を図 5 で比較してみたところ、終末期には不活性期(I)から燃え尽き期(II)にかけて増加はあるが、全般にこの指標ではやや不明瞭だったのに対し、図 6 にみるバランス指数 As-Bal-I 値と SV-Bal-I 値の間では明瞭に大きな違いが見られた。特に症例 3 では、ほぼゼロだった As-Bal-I 値が燃え尽き期 II になると 1.3 まで増加し、As-Bal-I 値と SV-Bal-I 値の差は開いた。症例 4 は、前者と同じ熱傷患者であったが、SV-Bal-I 値が終末期になって症例 1 の場合と同様高値を示し、As-Bal-I 値も高まりかつ SV-Bal-I 値より大となり、かつ 2.0 を超えていたので、恐らく苦痛を伴った最後であったと思われる。即ち生体反射反応がこの病期を通じて熱傷による疼痛が持続していたことを伺わせた。これに対し、症例 5 は植物状態が約 1 週間続いた症例で、SV-Bal-I 値も低迷したままで As-Bal-I 値もほぼゼロであったが、燃え尽き期 II ではやはり僅かに増加したものの、夢見る情動反応のレベルであることがバランス指数で実証され、安楽な最後であったと思われる。

考 察

心電図上 RR 間隔幅という時間是不整脈がない限り見た目には一定の間隔に見える。しかし 1/1,000 秒という極めてきめ細かい連続測定後に心拍変動グラフにしてみた場合、その上下に変動している様子は、それぞれ内外のストレスに微妙

に対応して反応し、体内バランスを元の様に整えようとしている生命反応の姿そのものであり、したがってヒトの生命力や健康の指標として、この微妙な心拍変動のゆらぎ方(心電情報)を解析することは誠に意義深い。

そこで従来からのそのゆらぎ波形の周波数解析法で X 軸の周波数 (frequency: Hz) とそれぞれの帯域毎の量的密度を Y 軸にパワースペクトル (PSD) としたグラフ (図 1 の最上段) が用いられ、最も安定した中央の 0.04~0.4 Hz 帯域に限定して 0.15 Hz を境に低周波成分 (LF) と高周波成分 (HF) の 2 つの山を各々交感神経機能、副交感神経機能の指標として利用されてきた¹⁸⁾が、この場合は、この両端から外れる波形部分は削除して用いられてきた¹⁸⁾。

しかしよく考えてみると、既に述べた様に、この自然界に生きるヒトの体内で外部よりの刺激を脳が認識した結果、心臓にも何らかの影響を及ぼして喜怒哀楽など微妙な情動変化をも反映しているのに、この解析法ではいかにも不自然ということで、筆者はかねてより自然界の原理ともいえる 1/f ゆらぎ音波がヒトの気持ちといった‘こころ’の面に影響しているという音響学的理論に注目し、これをヒントに、これを臨床現場で用いるべく応用した「心拍変動 1/f ゆらぎ周波数解析法」を用いて、小型のメモリー心拍計で心拍変動 HRV 波を 1/1,000 秒という微細な精度で測定した時系列数値から「バランス指数 (Balance index)」を作成するに至った。この一連の操作はソフト MemCalc/win を使用することで比較的容易に実施できる。そして、以後このバランス指数を用いての研究を重ねてきた結果、今迄検出されなかった情動反応などを、自然界の 1/f 音波の代わりに音楽 (人工音波) を利用して、様々の採取データの分析で情動反応などを数値化して各種の評価ができることが判り、これまでにその成果を発表してきたが、最近までの成果を著書²⁰⁾に纏めることができた。

この機会に、今回の研究も含め、より多くの方に知っていただくため、本論文をまとめたが、元々この自然界にある 1/f ゆらぎ音波がヒトの気持ちを落ち着かせるという小林、武者ら¹⁷⁾の考え方に基くものであって、従来の解析法と違うところは、図 1 の青色丸枠で囲った部分の様に、異常な過度の値は最小限に (例えば 1,000 とした過度の数値は $=10^3$ であるゆえ、3 に)、また図の右側に囲った部分の様に、従来法では検知できずカットされていた微妙な変化を検知できるようにしたことである。さらに、低周波値から高周波値まで従来の凹凸不同のグラフ全体がこの 1 本の右下がりのゆらぎ傾向に斜線を入れることで、傾きを数値化し、臨床現場で用いることを念頭に「バランス指数」の概念を打ち立てたことにある。

そして、従来の交感、副交感の 2 つだけでは表

現できなかった錐体外路系情報も含まれた広い意味での微妙な生体バランス反応機能が読み取れるようになったと考えている。すなわち、やや漠然としていた‘こころの面’も心地よい 1/f ゆらぎ音波の音響学的理論で指摘されている様に、これら我々を取り巻く環境には雑多な音波があって、これに同期している心拍変動を処理することによって、右下がりの全周波数帯域に相当する As-Bal-I 値を算出することで、意識の有無に関わらず、その時の被検者の‘こころ’を読み取り、更にこれとは別に、この全周波数帯域を分割して、その範囲帯域だけにある特徴あるゆらぎ方の傾きを分類し、各々別個にそれぞれの持つ特徴を利用すれば、可なり詳しい分析が可能となる。例えばバランス指数の一つ Hs-Bal-I 値は生体が何らかの刺激を受けて心活性化した‘からだ’体力面が分析でき、通常健康なヒトの場合では、この値は常に末梢筋血管ポンプ指数 (Ls-Bal-I 値) を上回っているはずであるが、ICU 収容患者など不健康状態で心ポンプ機能が衰弱している場合などでは、二次ポンプ機能としての末梢の筋や血管の収縮反応指数 Ls-Bal-I 値が反射的に高まって、一次ポンプ作用の低下をカバーするかの様な生命学的現象が生じていることを「バランス指数」値で示すことができた。この様に、生命力の強弱など健康レベルを評価する指標として「バランス指数」は有用である。また、健常者の情動活動時などでは‘こころ’の面で情動反応が常に自律神経反射を上回り、逆にメンタル面でよくない場合は、この関係が逆転するといった状態も今回のバランス指数で数値化して示せた。

本論文で取り上げた「ICU-末期群」と図 5 と図 6 の右端の「OP-全麻群」との間に見られた数値上の大きな違いは、生体の生理的な面で、特に前者は脳が病的状態で全身的にも不健康状態であるのに対し、後者は一部の病的箇所を手術除去するだけのもので、全身的にはまず問題のない状態を全身麻酔薬で人工的に抑制した状態という違いであって、心拍への影響も異なったものとなっている。また、終末期症例を考察するに際し、交感神経活動面から見ると、全体として低迷期 (I) は健康人の熟眠中 (non-REM 期) と似通ってはいるが、バランス指数値で詳細に分析したデータで見ると、より奥深い様子が示されており、死直前の心停止直前の燃え尽き期には、特に情動反応を意味する As-Bal-I 値が REM 期のパターンに似て大きく高まる点が興味深い。睡眠中に夢を見る現象は、REM 期になると大脳辺縁系で感情の動きに深くかかわる扁桃体が活性化し、ある回路を通じて後頭葉にこの信号が伝わり眠っているのに情動反応映像が描かれると言われているが、ICU 症例 1 では交感と副交感神経活動が 2 つの病期間

で逆転しているとだけしか分からないが、バランス指数の As-Bal-I 値と SV-Bal-I 値で評価してみると、共に急激に大きく上昇している。このことは、様々の夢の例で示されたデータから推測するに、何らかの苦痛を伴ったまま亡くなった可能性が伺われた。これに対し、症例 2 ではバランス指数のデータは両期間で殆ど変わらず、SV-Bal-I 値はマイナス値のまま、As-Bal-I 値も低いままであったので、この患者さんは深い昏睡状態のまま情動反応もなく平穩に亡くなったと推定される。また、症例 3 では低迷期間中はほぼゼロだった As-Bal-I 値が燃え尽き期には平均 1.3 まで増加し As-Bal-I 値と SV-Bal-I 値の差も広がったことより、何らかの情動反応を有しながら亡くなったのではないかと推定される。これに対して、症例 4 は SV-Bal-I 値が低迷期間中 As-Bal-I 値より高いまま経過し、死直前には 2.0 前後の高値となったことは、熱傷による反射反応が常に支配する苦しみを有したままだった可能性がある。また長期植物状態(症例 5)でも、死直前には僅かながら瞬間的に上昇したものの、数値から見て安らかな最後であったと推定された。このように「バランス指数」という指標が、従来不明確視されてきた錐体外路系の情報、すなわち視床その他の核経由の情報まで含んでおり幅広い脳中枢の情報を分析するのにも有意義な指標となることを、ここに改めて示すことができた。

利益相反: 本論文に関して利益相反のないことをここに記す。

文 献

- 1) Cicogna PC, Natale V, Occhionero M, et al: A comparison of mental activity during sleep onset and morning awakening. *Sleep* 1998; 21: 462-70.
- 2) Goldberger AL: Fractal electrodynamics of the heartbeat. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 591: 402-9.
- 3) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
- 4) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-3.
- 5) Greyson B: Dissociation in people who have near-death experiences: out of their bodies or out of their minds? *Lancet* 2000; 355: 460-3.
- 6) 立花 隆. 臨死体験(上巻 p.9-441, 1994)(下巻 p.9-467, 1994)文芸春秋社.
- 7) Fosse R, Stickgold R, Hobson JA: The mind in REM sleep: reports of emotional experience. *Sleep* 2001; 24: 947-55.
- 8) Roche F, Duverney D, Court-Fortune I, et al: Cardiac interbeat interval increment for the identification of obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1192-9.
- 9) Stickgold R, Malia A, Fosse R, et al: Brain-mind states: I. Longitudinal field study of sleep/wake factors influencing mentation report length. *Sleep* 2001; 24: 171-9.
- 10) Fine J, Finestone SC: Sensory disturbances following ketamine anesthesia: recurrent hallucinations. *Anesth Analg* 1973; 52: 428-30.
- 11) Perel A, Davidson JT: Recurrent hallucinations following ketamine. *Anaesthesia* 1976; 31: 1081-3.
- 12) Fujiwara Y, Asakura Y, Shibata K, et al: A marked decrease in heart rate variability associated with junctional rhythm during anesthesia with sevoflurane and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 509-11.
- 13) 後藤幸生, 柳本政浩, 安田善一: 心拍変動解析値による交感 副交感神経系バランスと歪みのグラフィック診断---その方法と臨床応用の実際---. *自律神経* 1998; 35: 410-18.
- 14) Goto Y, Noda R, Ichikawa N, et al: Cerebral Circulation of Consciousness Disorder Patient Using Near-Infrared Spectroscopic Tomography during Brain Rehabilitation by Music Kinetic Therapy. In: *Recent Advances in Human Brain Mapping (ICS 1232)*; 2002. p.549-54.
- 15) Goto Y, Komatsu T, Nakagawa T, et al: A new index of the autonomic nervous balance and its clinical usefulness; a power law 1/f like scale of a spectral analysis of the heart rate variability. *J Clin Mont Comput* 2007; 21: 21-30.
- 16) Sawada Y, Ohtomo N, Tanaka Y, et al: New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: its value in heart rate variability analysis. *Med Biol Eng Comput* 1997; 35: 318-22.
- 17) Kobayashi M, Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 29: 456-7, 1982.
- 18) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
- 19) 後藤幸生: 1/f ゆらぎ解析法による自律神経バランス学. 真興交易医書出版部; 2011. p.1-122.
- 20) 後藤幸生: HRV-1/f 解析法の進歩<図説>健康偏差値と生命力-認知症, 各種脳障害とMcT療法. 真興交易医書出版部; 2018. p.1-131.

Difference between a fantasy at the 'End-of-life' and an emotional reaction of REM-sleep using the 1/f-like spectral analysis of the heart rate variability and Balance index

Yukio Goto*¹, Takashi Nakagawa*², Kenji Shigemi*³

*¹Institute of International Medical Technology

*²Aichi Medical University, Japan

*³Fukui University of Medicine

The last moment of the end-of-life in ICU is almost unconscious, thus any emotional discharge appearing or not in this time has not been proved. Then, using the non-linear heart rate variability that has made the brain-heart transmission, it focused on the occurrence or not of an emotional reaction in this moment contracting with a normal REM-sleep dream. By a small memory heart rate monitor and using 1/f-like spectrum analysis method by 1 ms based on 'the theory of the comfort feeling by the 1/f sound fluctuation in the natural world widely', and the new parameters of 4-balance indices, i.e. 'As-Bal-I', 'SV-Bal-I', 'Hs-Bal-I' and 'Ls-Bal-I' were calculated every 5 minutes interval using a MemCalc System. As the results, the patients immediately before cardiac

arrest showed the rise-up of the 'Hs-Bal-I' as the cardiac activity struggling until then and also showed a sudden rise-up of 'As-Bal-I' as the emotional parameter and exceed over the 'SV-Bal-I'. There was a little difference between the emotional dream reaction during the normal REM sleep and the end of life. That is, when the numerical level of 'As-Bal-I' was 0.5-1.5, it will be pleasant feeling, but this level was in upper than 2.0, it will be with painful. In conclusion, even if the patients were in unconscious, they might be visualized various emotional worlds like the dream phantasm immediately before death in the end-of-life. Like this, the Balance indices are useful parameters of fall down transmission system of information from brain center to cardiac.

Keywords : HRV 1/f fluctuation, Balance index, Emotional reaction, End of life, REM-sleep

(CircCont 39: 180~189, 2018)

症 例

Emergency Surgical Removal of a Left Atrial Myxoma in a Patient with Traumatic Subarachnoid Hemorrhage after an Embolic Stroke

Gentaro Kato^{*1}, Shuji Shimizu^{*2}

Summary

Embolic stroke, one of the most critical complications of a left atrial (LA) myxoma, may result in the postponement of surgical removal of LA myxoma. A 49-year-old man was diagnosed with a small subarachnoid hemorrhage after he collapsed. Magnetic resonance imaging revealed a large cerebral infarction; therefore, echocardiography was performed to detect intracardiac embolic sources and a large LA tumor suggestive of an LA myxoma was found. Emergency surgical removal was successfully performed under cardiopulmonary bypass within the first 24 h after the onset of the embolic stroke. An early surgical removal may reduce the incidence of further embolic events that could otherwise occur while waiting for surgery.

Keywords: left atrial myxoma, emergency surgical removal, cerebral embolism, intracranial hemorrhage

Introduction

Left atrial (LA) myxoma is a benign primary cardiac tumor often incidentally observed due to an embolic event, such as stroke. The timing of its surgical removal could therefore be largely influenced by the conditions of the embolized organs. Particularly, in patients with concurrent cerebral lesions, the timing of the surgical removal remains controversial¹⁾. Here we report the case of a 49-year-old patient with an LA myxoma complicated with a traumatic subarachnoid hemorrhage after an embolic stroke. The myxoma was successfully removed by open surgery within the first 24 h after the onset of the embolic stroke.

Case

A 49-year-old man collapsed outside and was transported to our hospital. Brain computed tomography (CT) revealed a small hemorrhage in the left parietal lobe (**Fig. 1A**), suggestive of a traumatic subarachnoid hemorrhage. Laboratory data on admission are shown in **Table**. Despite a focal hemorrhage, he was drowsy after admission. Brain magnetic resonance imaging revealed a large cerebral infarction consistent with the perfusion area of the right middle cerebral artery (**Fig. 1B**). Although electrocardiogram on arrival showed normal sinus rhythm, echocardiography was performed to detect intracardiac embolic sources; and a large LA tumor (7.0 cm×1.5 cm) that extended from the atrial septum to the left ventricle through the mitral valve, suggestive of an LA myxoma, was detected (**Fig. 2A**).

Since laboratory data showed no impediment to perform open cardiac surgery, emergency open surgery was performed under general anesthesia to prevent further embolic events. Median sternotomy was performed, and a cardiopulmonary bypass (CPB) was established between the ascending aorta and both the venae cavae. During cardiopulmonary bypass, the activated clotting time was maintained around 400 s. An aortic cross clamp was placed and cardiac arrest was induced by antegrade cardioplegia. Before aortic cross clamping, we touched the heart as little as possible to prevent further embolic events. Right lateral left atriotomy was performed to expose the tumor. Because of the attachment of the tumor to the atrial septum around the oval fossa, it was resected en bloc with the septal wall (**Fig. 2B**). A defect of

^{*1}Department of Cardiovascular Surgery, Saiseikai Imabari Hospital, Ehime, Japan

^{*2}Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

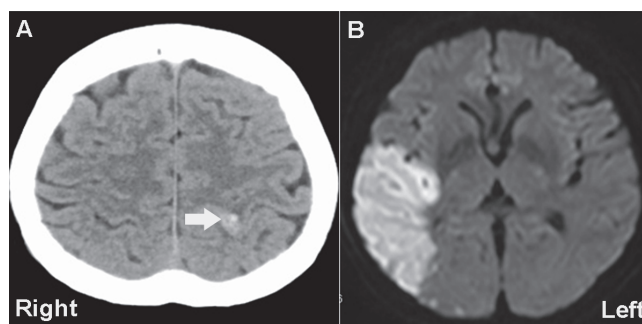


Figure 1

A: Brain computed tomography image showing a small subarachnoid hemorrhage, as indicated by the arrow. **B:** Magnetic resonance image showing a cerebral infarction consistent with the perfusion area of the right middle cerebral artery.

Table Laboratory data on admission

Blood tests		
WBC	15,000	/ μ L
Hb	10.9	g/dL
Hct	32.8	%
PLT	250,000	/ μ L
Serum chemistry		
AST	13	U/L
ALT	9	U/L
LDH	214	U/L
CPK	38	U/L
T.Bil	0.3	mg/dL
BUN	13	mg/dL
Cr	0.46	mg/dL
Na	144	mEq/L
K	3.5	mEq/L
Cl	105	mEq/L
CRP	1.73	mg/dL
HbA1c	6.0	%
Coagulation tests		
PT-INR	1.06	
APTT	29.4	sec

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase; T.Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; Na, sodium; K, potassium; Cl, chlorine; CRP, C-reactive protein; HbA1c, hemoglobin A1c; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; APTT, activated partial thromboplastin time.

the resected septal wall was closed with a pericardium patch. Weaning from CPB and chest closure were uneventful.

Brain CT immediately after the surgery demonstrated no further cerebral hemorrhage.

Because of a possible emergency craniotomy, the patient was sedated with mechanical ventilation for 3 days. His postoperative course after extubation was uneventful and he was discharged after 21 days without neurological complications.

Discussion

Although embolic stroke is one of the most critical complications in patients with LA myxomas, the timing of surgical removal of the myxoma, particularly in patients with concurrent cerebral lesions remains under discussion. Hemorrhagic transformation usually occurs 2–14 days after the onset of cerebral infarction²⁾; therefore, some surgeons recommend open surgical removal after a waiting period of 4 weeks³⁾. However, further embolic events may occur during this waiting period and so others recommend an early surgical removal of the myxoma possibly within 24 h of the onset of cerebral infarction without hemorrhagic transformation⁴⁾. In the present case, we were able to obtain the definite diagnosis within 24 h of the onset of cerebral infarction. Therefore, we performed an emergency surgical removal as further embolic events might cause serious brain damage. Yamamoto et al. reported a case in which a subemergency surgery was required because of frequent episodes of cerebral infarction during the waiting period⁵⁾. Thus, we recommend an early surgical removal if possible. An early diagnosis of LA myxoma is essential to perform a surgical removal within the first 24 h after the onset of embolic stroke. Because echocardiography plays a crucial role in the diagnosis of LA myxoma, it should be used as soon as possible, whether or not a patient with cerebral infarction has atrial fibrillation.

Intracranial hemorrhage may also be a large risk factor for intraoperative recurrent hemorrhage. The

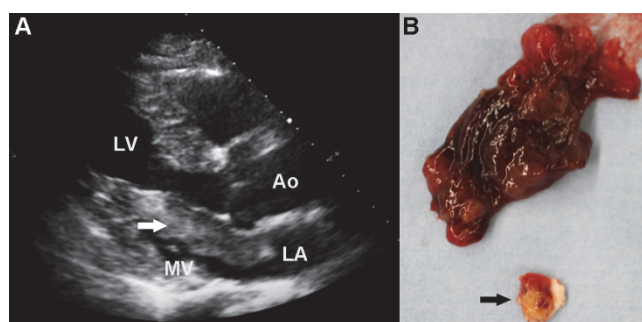


Figure 2

A: Transthoracic echocardiography showing a left atrial tumor (7.0 cm × 1.5 cm) indicated by the arrow, which was found attached to the atrial septum and extended from the left atrium (LA) to the left ventricle (LV) through the mitral valve (MV), suggestive of an LA myxoma. Ao denotes aorta. **B:** A fragile tumor (8.0 cm × 3.5 cm), as indicated by the arrow, was resected en bloc with the atrial septal wall.

European Society of Cardiology's Guidelines for the management of infective endocarditis recommend postponing the surgery for at least 1 month (class I level C in the 2009 guideline⁶⁾ and class IIa level B in the 2015 guideline⁷⁾) in patients with intracranial hemorrhage. However, specifically for cases of LA myxoma, several surgeons have reported successful surgical removal in patients with intracranial hemorrhage. Katz et al. reported surgical removal 2 weeks after the onset of multiple hemorrhagic cerebral infarction⁸⁾, whereas Yamamoto et al. performed surgical resection of LA myxoma 10 days after the hemorrhagic cerebral infarction⁵⁾. Because medication is hardly effective for LA myxomas, surgical removal is the only way to avoid further embolic events. In the present case, we decided to perform an emergency surgical removal to prevent further embolic events because the patient's intracranial hemorrhage was very small.

In cases of LA myxoma with concurrent cerebral lesions, the optimal time for surgical removal may be limited to the first 24 h after the onset of cerebral embolism. Echocardiography may be essential to detect intracardiac embolic sources even when an electrocardiogram demonstrates normal sinus rhythm. Although further large-scale studies may be necessary to evaluate the optimal timing for the surgical removal of LA myxomas with concurrent cerebral lesions, we believe that early surgical removal reduces the risk of further embolic events during the waiting period.

Conflict of Interest Statement

All authors have no conflict of interest to declare.

References

- 1) Yuan SM, Humuruola G: Stroke of a cardiac myxoma origin. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015; 30: 225-34.
- 2) Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL: Hemorrhagic cerebral infarction--a prospective study. *Stroke* 1986; 17: 179-85.
- 3) Hirose H, Youdelman BA, Entwistle JW: Stroke from a large left atrial myxoma. *Open Cardiovasc Med J* 2008; 2: 115-7.
- 4) Al-Said Y, Al-Rached H, Baeesa S, et al: Emergency excision of cardiac myxoma and endovascular coiling of intracranial aneurysm after cerebral infarction. *Case Rep Neurol Med* 2013; 2013: 839270.
- 5) Yamamoto S, Shichijo T, Yamane K, et al: Left atrial myxoma surgically resected in acute phase of hemorrhagic cerebral infarction; report of a case. *Kyobu Geka* 2007; 60: 237-41.
- 6) Habib G, Hoen B, Tornos P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-413.
- 7) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; ESC Scientific Document Group: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:

- 3075-128.
- 8) Katz MG, Finkelshtein V, Raichman DB, et al: Surgical resection of left atrial myxoma presenting with acute multiple hemorrhagic cerebral infarctions: a case report. Heart Surg Forum 2008; 11: E169-71.

関連学会印象記

第57回日本生体医工学会大会

吹田 憲治*

北海道開拓から150年のメモリアルイヤーとなる2018年の6月19日から21日にかけて、第57回日本生体医工学会(大会長:東海大学 岡本英治先生)が札幌コンベンションセンターにおいて開催された。本学会は、医学と工学の境界領域研究の発展を目指し、両者の相互連携の場となるべく日本エム・イー学会と称して1962年に発足した。その後、日本生体医工学会へと継続発展し、現在は約2,700人の会員を擁する。

札幌駅から電車で15分ほどの東札幌駅で下車し、そこから10分ほど歩くと学会会場に到着した(写真1)。大会の会場となった札幌コンベンションセンターは、今年は設立から15年目をむかえている。日本生体医工学会は会場のこけら落としとして15年前に大会を開催しており、北海道と札幌コンベンションセンターそれぞれの、1つの区切りとなる年に、再び本学会が開催されることとなった。前日に起きた大阪府北部地震の影響で、何人かの関西の先生は遅れや欠席になってしまったようである。そのような状況であったが、大会自体は予定通りに幕を開けた(写真2)。発表



写真2 地震の影響も懸念されたが大会は予定通り開幕し、盛況であった



写真1 設立15年をむかえた札幌コンベンションセンター

*鶴見大学歯学部生理学

課題の分野は基礎から脳神経、循環、泌尿器、筋骨系、リハビリテーションまで裾野が広いが、学会の性質上、医療機器や画像診断などに関する応用的研究が多かった。また、知財の活用術やPDMAに関するシンポジウムも複数企画されていた。基礎研究を行っている著者が普段持っているものとは異なる着眼点のテーマが多くあり、刺激的で勉強になった。著者自身は大会の2日目にオーガナイズドセッション「医工学と循環治療薬」にて、横浜市立大学の循環制御医学講座(石川義弘教授)で行わせていただいた研究を「心臓型アデニル酸シクラーゼを標的とした新しい不整脈薬物治療」と題して発表した。

1日目午前の会場内はまだ参加者がそれほど多くはなく、ロビーにいる方々も集中して発表の準備などに取り組んでいるように見えた。その後は次第に来場者数が増え、昼すぎには参加者の往来が盛んになった。大会2日目には東海メディカルプロダクツ(株)会長の筒井宣政先生の特別公演を聴講するために大勢の学生の集団が来場していた。学校の先生に引率される学生は、見たところ数百人はいただろうか。その影響もあって1日目に比べると、この日の会場は午前中から賑やかな空気に包まれていた。その時の講演が非常に印象的であったので、今回はその話を中心にご紹介させていただく。愛知県春日井市に本社を構える東海メディカルプロダクツは、心筋梗塞などの応急措置や治療に用いるバルーンカテーテルを主力製品とする医療メーカーである。1989年には、国内初となる国産バルーンカテーテルを開発している。筒井先生は関西学院大学の経済学部を卒業された。父から引き継いだ化学樹脂会社は、当時の年商の2倍にあたる借金を抱えており、計算するとこのままでは返済に72年もかかる予定だった。そんな中、アフリカの女性の髪質に合わせた髪ひもを自社の技術を使って製造すれば、競合他社のいないアフリカでは爆発的にヒットするだろうというアイデアを商売仲間から耳にする。当時ほとんど話せなかった英語は地元のホテルに来ていた外国人に話しかけて何とか習得し、単身アフリカに乗り込んで商談を重ねた。その結果、販路を開拓して発売した髪ひもは大ヒットを飛ばし、会社の借金は7年で完済することが出来た。そんなエネルギーとチャレンジ精神に溢れる優れた経営者だった筒井先生だが、40才頃に一念発起して人工心臓の開発に向けた心臓の研究を始めた。当時、手術治療が困難な心臓病を患っていた娘さんの命を救ってやりたいという一念からであった。その後は一定の研究成果を挙げたものの、開発継続にはさらなる巨額の費用を要するために、人工心臓は断念せざるを得なくなった。しかし、それまでの過程で得た心臓研究のノウハウ

と自社で培ってきた化学樹脂製造技術を土台に、国産バルーンカテーテルの開発に着手するのである。残念ながら娘さんはその後亡くなってしまったが、生前、バルーンカテーテルが一つ売れて娘に報告するたびに「また一人の命を救えたね」と喜んでくれた。そのような娘の姿を目にして、それまで経営者としていかに利益を得るかという事から、ひとの命を救う事を最優先に考えるようになっていったという。そして開発から四半世紀を経た今、同社のバルーンカテーテルは国内で8万本、海外を含めると10万本以上売り上げた。誰も手を付けていない領域に一番に飛び込んで行って、自分の一番の武器(知識や技術)を手に、精一杯努力する。あきらめずに頑張ると、やりきれば必ず道は開ける。そんな思いを持ちながら、自分の人生をかけてチャレンジを続けてこられた筒井先生のフロンティア精神に非常に感銘を受けた。会場に訪れていた件の学生たちも、みな真剣に筒井先生のご講演に耳を傾けていた。先生の生き方やお言葉は、若い彼らにはどのように響いたのであろうか。

一方、大会の1日目と2日目にはポスター会場で138題の発表があった。心臓の組織や細胞を扱った基礎研究は、私の発表を含めて今回の学会の中では少数派であったが、その中で、川崎医科大学の先生が心筋細胞に分裂能を与えている因子の存在を示されており非常に印象深かった。胎児の心筋の活発な分裂には子宮内の低酸素環境が必須である。コネクチンのスプライスバリエントである novex-3 は胎児期では核に豊富に発現し、生後は発現量が著しく減少するが、それには、出生による酸素濃度の上昇が関連しているということであった。先生は元々工学系の出身だが縁あって今は医学系の基礎研究をされているということだった。大会3日目には著者の現所属である歯学部ではなじみの深い、歯根膜の細胞に対する機械刺激の影響を調べた基礎研究の発表などもあり、興味深く聴講した。

北海道には、いわゆる梅雨というものがなく、気象庁による毎年の梅雨入り・梅雨明けの告知リストに北海道は入らない。今年の学会期間中は必ずしも晴天続きではなかったが、例年梅雨真っ盛りの本州と比べると、北海道はこの時期もずいぶん過ごしやすいのかも知れない。宿泊するホテル近くの駅を出て界限を歩いていると、そこかしこに実に多くのラーメン屋が店を開いている。定番の味噌系、醤油系やとんこつ系のラーメン屋が立ち並ぶ中、「えびそば」なる(甲殻類系?)ラーメン屋が目にとまったので、そこに入ってみることにした。午後6時にはすでに店内で大勢のお客さんたちが並んで順番を待っていた。大学生くらいのカップルや年配の夫婦、子供連れの家族など客



写真3 美味なえびそば

層はさまざまで地元で人気の店であるらしい。待っている間、炒ったエビのよい香りが漂ってきて、否応なしに食欲をそそられる。出てきたラーメン

のスープをまずは一口。想像していたよりも味がしつこくなく、むしろエビの風味がさわやかに感じられて実に美味である(写真3)。その後は食べることに夢中であまり記憶がなく、気が付くとスープの最後の一滴を飲み干していた。

医療のベッドサイドからのニーズを先端の工学技術のシーズと融合させることの学術的な重要性はもとより、日本の医療産業の規模をいかに大きくして世界をリードしていくかということも本学会の包括的なテーマであったように思う。また、本学会は医工それぞれの研究者と企業関係者のマッチングの場として機能することも期待でき、研究者はその点から積極的にコミュニケーションを図ることも有意義ではないかと感じた。次回の第58回日本生体医工学会大会は、今度は南の沖縄県は沖縄コンベンションセンターにて開催される。

最後に、今回の学会関連印象記を執筆する機会を与えてくださった「循環制御」編集委員長の川田徹先生にこの場を借りて御礼申し上げます。

関連学会印象記

第28回病態生理学会に参加して

奥村 敏*

第28回日本病態生理学会大会が2018年8月4日～5日の2日間、横浜市立大学医学部福浦キャンパスにて横浜市立大学医学部大学院医学研究科教授の石川義弘先生を大会長として開催されました(写真1～3)。

日本病態生理学会は平成3年(1991年)1月に「病態生理学に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求める」ことを目的として設立された学術団体です。病態生理学(Pathophysiology)とは、生体の正常機能を学ぶ「生理学」に対して、正常機能の破綻により発生した各種疾患の発生メカニズム、症状や合併症が進行するメカニズムを統合的に理解する学問領域です。以上の理由から本邦における病態生理学のプラットフォームである日本病態生理学会大会では学部学生や大学院生にも参加しやすいように夏季休暇期間中に行われ次世代を担う若手研究者を対象とした企画が多いのが恒例になっています。

第28回日本病態生理学会のメインテーマは「健康と病気の間にあるもの」で、このメインテーマを「循環」をキーワードに解明していくことを目標にしてプログラムが構成されていました。「循環」とは動脈ならびに静脈に代表される血管系やそのなかに流れる血流を想像しがちですが、第28回病態生理学会大会では、これまでの「循環」に対する規定概念にとらわれず、生命が地球に誕生して以来、生体内を間断なく結ぶ有機情報の流れを「循環」ととらえ、病態生理学の最終目標である「各種疾患の発生メカニズム、症状や合併症が進行するメカニズムを統合的に理解する」ことがメインテーマの最終目標になっていました。

特別講演では、腸間膜にリンパ節とは異なるリンパ球集積である fat-associated lymphoid cluster (FALC) の発見ならびに FALC に存在し、多量の2型サイトカイン(IL-5、IL-6、IL-13)を産生するナチュラルヘルパー細胞の発見者である理化学研究所の小安重夫先生が「自然リンパ球と炎症」というタイトルで、現在では教科書に当たり前に記載されているナチュラルヘルパー細胞が、どのよ



写真1 横浜市立大学医学部福浦キャンパス



写真2 学会会場入口

うな進化を医学にもたらしたかを最新の研究成果をもとにご講演されました。

*鶴見大学歯学部生理学講座



写真3 大会長の石川義弘先生



写真4 細見記念講演をされた西田育弘先生と座長の奈良県立医科大学の高木都先生

また病態生理学学会の設立に尽力された香川医科大学医学部第2生理学講座の初代教授故細見弘先生の病態生理学学会への思いを後世に伝えるため設置された「細見記念講演」では、故細見弘先生から直接の薫陶をうけた防衛医科大学校名誉教授の西田育弘先生が「細見弘先生のあしあとと未来へのあしあと」という演題名で講演されました。1990年代30名以上の若い独身研究者が曜日や時間を変えて出入りしていた香川医科大学第2生理学講座の中で細見先生は何を考えたののように采配を振るわれたのかについて、細見先生在職中の香川医科大学第2生理学講座の様子を伝える多数のスライドを供覧されながら大変興味深くお話を聞いていました(写真4)。西田先生が留学中のラボに細見先生が訪問され、留学間もない時期だったのでしょいか？不安で心細い留学生生活を過ごされていたときに細見先生が留学先に来られ、励ましていただいたことがその後の研究生活の大きな支えになったことを大変感謝された様子でお話されていました。細見先生のこうした「優しさ」や「面倒見のよさ」を慕って細見研究

室には数多くの研究者、留学生、学生が出入りしていたことが推察されました。また細見先生は研究費獲得には大変情熱を持っていたというお話もされていました。香川医科大学第2生理学講座からは西田育弘先生のほかに岐阜大学の森田啓之先生や国立循環器病研究センターの川田徹先生など、現在の日本の循環生理学を牽引する優秀な研究者が多数輩出されているのは細見先生の「優しさ」と「研究費獲得への情熱」が大きな礎になっていると思われました。ご講演の内容は次世代を担う若手研究者はもちろんのこと、現在各大学や研究所で若手研究者を指導する立場にいらっしゃる中堅以上の研究者にも大変有益な講演であったと思われまます。

ヒトの病態生理の理解には医学部、歯学部、薬学部、獣医学部、看護学部、理学部などの異なる分野あるいは職種の研究者が、各自の研究成果について発表ならびに意見交換を行う必要があるとの視点から毎年教育シンポジウムでは、共通のテーマについて分野の異なる研究者が一つのシンポジウムのなかで研究成果を発表する企画が

行われています。今大会の教育シンポジウムでは鶴見大学歯学部生理学講座の筆者と横浜市立大学看護学部の千葉由美先生が座長となり「全身循環と口腔が多臓器に及ぼす病態生理」というテーマを企画いたしました。

近年健康寿命の延伸には、ある程度固い食品も食べられる咀嚼機能を維持することでバランスのとれた栄養をとり、QOLを維持して、加齢に伴う病気の発症を予防することの重要性が指摘されています。そのためには「口腔機能」に携わる多職種連携を通じて食支援ならびに栄養管理を進めていくことの必要性が指摘されています。第28回病態生理学会のメインテーマである「健康と病気の間にあるもの」として、教育シンポジウムでは「口腔機能」を取り上げ、様々なアプローチで「口腔機能」に関連した研究に携わる研究者の方々にご講演を賜り「口腔機能の向上」における多職種連携の重要性を考えてみることにいたしました。

シンポジストとして6名の先生に講演をお願いしました。横浜市立大学顎顔面口腔機能制御学の大橋伸英先生には「口腔内感染、口腔機能低下が全身に与える影響とは？」というテーマで歯科医師の視点から、国立保健医療科学院の安藤雄一先生には「いわゆる「口腔と全身」に関する研究成果と歯科保健医療のこれから」というテーマで歯科医師であり疫学調査研究の専門家の視点から、和洋女子大学家政学部健康栄養学科の柳沢幸江先生には「健康寿命の延伸を目指した咀嚼の観点から食事の在り方」というテーマで栄養学の視点から、静岡県立大学食品栄養学部の新井映子先生には「高齢者が咀嚼・嚥下しやすいパンを作る」というテーマで食品加工学の視点から、千葉由美先生には「病態生理に基づく全身・口腔への看護実践のポイント」というテーマで看護師の視点から、筆者は「歯周病ならびに不正咬合が心臓に及ぼす影響」というテーマで基礎医学研究者

の視点から、それぞれ発表を行い、研究成果について活発な意見交換を行いました。

今大会では筆者は学部生修士学生セッションの審査委員をさせていただきました。演題は6演題が発表されました。発表されている演題が多岐にわたるため、公平な審査をする難しさを感じました。しかしながらどの学生も潇洒なスライドをパワーポイントで作成し、発表も読み原稿を持たずに分かりやすく発表をしていました。筆者の学生時代はパワーポイントなどなく、スライドも手作りの質素なもので、当日の発表は手元に読み原稿を用意しているものが多数派であったことを思いだし、夏季休暇中に本大会に演題を出して発表する若手研究者の研究レベルの高さを感じました。

ランチタイムセミナーでは医療法人みなとみらい理事長の田中俊一先生に「頻脈、高血圧、糖尿病発症の基礎病態としての睡眠時無呼吸症候群」というテーマで、糖尿病と高血圧の発症からその合併症の進展と睡眠時無呼吸症候群との関連を病態生理学的に詳解し、また睡眠時無呼吸症候群の症状から診断、治療までわかりやすく概説していただきました。

教育講演では、「こどもの不整脈に携わり50年」というテーマで、長年にわたり小児の循環器疾患の臨床に携われてきた新村医院の新村一郎先生に、先生が実際に診断され治療されてきた症例のうち「胎児期から成人まで長期にわたって観察された貴重な症例や興味深い経過をたどった症例」を多数紹介していただきました。

イブニングセミナーでは、「インドスパイスを科学する」というテーマで大会長である石川義弘先生が講演されました。インドスパイスがどのような医学メカニズムで生体機能に影響を与えているのかについての研究成果を発表されました。インドスパイスのうち特にターメリックの主成分であるクルクミンはポリフェノールの一種で



写真5 すべてのプログラムを終了して(右：石川義弘、左：筆者)

抗炎症作用、抗酸化作用、抗ガン作用があるという興味深い知見がこれまで得られているとのことです。また「スパイスカレーのゴールデンルール」というテーマでカレー研究家の水野仁輔氏が講演されました。セミナー終了後は石川先生と水野仁輔氏が共同で開発した抗酸化作用を持つインドスパイスを多数用いた「薬膳カレー」が、セミナー参加者全員に振舞われました。

会場となった横浜市立大学医学部の福浦キャンパスは、八景島シーパラダイスに隣接されています。ただし交通の便はあまりよくなく、横浜駅

から京浜急行金沢八景駅で下車してシーサイドラインに乗り換え市大医学部駅下車をして会場に到達することができます。今大会は諸般の事情から2日の開催期間であったため、プログラムも9時開始の設定にも関わらず会場は朝早くから多数の参加者で活発な発表ならびに意見交換が行われていました。このことは微力ながら副大会長として今大会の企画に参加させていただきました筆者としても大変うれしく思いました(写真5)。

関連学会印象記

第 22 回日本神経麻酔集中治療学会 体験記

植 村 景 子*

第 22 回日本神経麻酔集中治療学会が 2018 年 6 月 22 日から 23 日に群馬県高崎市で開催されました。今年のテーマは「チーム医療による神経保護」。本学会に参加させていただいた体験記を、僭越ながら紹介させていただきたいと思います(写真 1)。

まず、今回の開催場所の群馬県高崎市は、東京駅から 2 階建ての新幹線に乗って約 1 時間のところにある主要都市です。JR 高崎駅はかなり大きく綺麗な駅で、初めて群馬に降り立った奈良県民の私は、「すごい都会!!」という印象でうきうきしてしまいました。町並みもとても綺麗で、飲食店も多く“まちバル”が開催されていたり、昼も夜もとても活気がありました。高崎観音、高崎だるま、蒟蒻、下仁田ネギ、キャベツなどの観光名所や特産品も有名で、昼間は「たかチャリ」という無料自転車の貸出があり、観光にもとても便利で楽しい街です。

さて、本題の日本神経麻酔集中治療学会(JSACC)は、1997 年に日本神経麻酔研究会として発足し、その後、1999 年に日本神経麻酔・集中治療研究会、2014 年に日本神経麻酔集中治療学会と改称されて現在に至ります。麻酔・集中治療および疼痛領域における神経科学に関する基礎的及び臨床的研究を通じ、会員相互の連携を深めるとともに、本領域における臨床・教育・研究の発展に寄与することを目的とする学会です。個人的には、非常に興味のある分野で毎年楽しみにしている学会のひとつです。

まず学会初日は、専門医共通講習と優秀演題の口演発表から始まります。優秀演題の先生方 4 名の発表は、神経麻酔に関わる最新の基礎・臨床研究でどれも大変素晴らしいものばかりでした。この中から翌日に投票にて最優秀演題が選ばれます。

初日の晩には懇親会も開催され、高崎市庁舎 21 階、高崎の町並みを一望できる会場をご用意いただき、沢山の方々と交流を深めることができました。オカリナ演奏なども企画されており、非常に楽しい夜を過ごさせていただきました。



写真 1

さて、翌日 23 日は、一般演題の発表、シンポジウム、講演、ハンズオンセミナーと、学会のメイン日になります。今年の神経麻酔集中治療学会のテーマは「チーム医療による神経保護」であり、神経麻酔に関わる多職種連携や神経保護のためのモニタリングに関する内容がメインテーマでした。

まず、本大会長の群馬大学の齋藤繁先生の挨拶から始まり、続いてシンポジウムが行われました。今回のシンポジウムは、各施設の手術中や周術期センターにおいて、医師・看護師・臨床工学技士・検査技師・歯科医師・薬剤師・言語聴覚士・理学療法士などの多職種がどのように連携しているのかについてでした。神経麻酔分野は、普通の周術期管理に加えて術中神経モニタリングなど、神経保護に関する特殊な管理も重要であり、多職種と関わるのが非常に多い分野でもあります。当

*奈良県立医科大学麻酔科学教室



写真 2



写真 3

院でも神経モニタリングチームなどを機能させるなど、多職種連携を図るためのさまざまな工夫をおこなっています。そのため、他施設ではどのような取り組みをおこなっているのか、多職種とどのように連携しているのかは、私も大変気になるところであります。今回は5施設からの講演で、各施設それぞれの現状や問題点、工夫などについてご紹介いただき、いろいろなことを学ばせていただくとてもいい機会になりました(写真2)。

続くランチョンセミナーでは信州大学の川真田先生の下行性疼痛抑制系について、午後の講演は、東邦大学医療センターの杉山先生の術中神経生理モニタリングの安定した測定のコツ、日本大学の鈴木先生の末梢性筋弛緩薬の中枢神経系への影響、渋川医療センター脳神経外科の平戸先生と高橋先生の微小電極法を用いた脳深部構造の神経活動記録および解析/頭蓋内脳波記録を用いたてんかん外科手術、新潟大学の紙谷先生の覚醒下開頭術における神経ブロックについてなど、神経麻酔に関わるさまざまな領域からの多岐にわ

たる内容でした。

また、今回の日本神経麻酔集中治療学会に参加するにあたり私が個人的に楽しみにしていたものがたくさんあり、そのひとつがハンズオンセミナーです。今回は、超音波ガイド下の頭頸部神経ブロックと術中神経モニタリングという2つのハンズオンセミナーが催されました。

頭頸部神経ブロックのハンズオンセミナーでは、新潟大学の紙谷先生がエコーガイド下とランドマーク法の神経ブロックについて、講義の後にハンズオンで丁寧に指導してくださいました(写真3)。頭皮神経ブロックは当院でも覚醒下脳外科手術、脳腫瘍摘出術、クリッピング手術等で大変活用しておりますが、ランドマーク法のみで施行しています。今後、若手の先生に指導していくにあたって、超音波ガイドも併用して施行していきたいとまさに思っていたところでもあり、大変興味深いハンズオンセミナーでした。とてもわかりやすく、早速明日からトライしていきたいと思えます。

もうひとつの術中神経モニタリングのハンズオンセミナーは、MEP・SEPモニタリングの実際について、ベーシックコース、ビギナーコースにわかれて行われました。当院の臨床現場では、検査技師さんが MEP・SEP を測定して下さるため、自分で測定する機会と人的余裕がないというのが現状です。そのため、私は、今回を機に自分でもきちんとモニタリングできるようになりたいと思い、初心者のビギナーコースに申し込みました。ビギナーコースは、これからモニタリングを始める人々が対象で、電極の付け方や機器の扱い方などを一から丁寧に指導していただきました。ベーシックコースは、普段から神経モニタリングをおこなっている人々が対象で、脊椎手術と大血管手術に分かれて、実際の測定のコツや波形の解釈についての内容でした。検査技師はもちろん医師の受講も多数で、いつもはなかなか聞けないようなちょっとした疑問点や初歩的な内容についての質問などもでき、充実したアクティブなハンズオンセミナーだったと思います。

さて、一般演題では様々な施設の症例報告から臨床研究、基礎研究に至るまで、若手の先生やベテランの先生まで、たくさんの口演発表が行われました。当院からも2名の若手が覚醒下脳外科手

術と神経モニタリング合併症に関する演題を出しており、口演形式での発表に大変緊張しながらも頑張っておりました。

このように、神経麻酔領域にとどまらない幅広い内容で、ここに書ききれないほど盛り沢山の2日間でしたが、気がつけばあっという間に終わってしまいました。いつも学会のたびに思うのですが、今回も、講演と一般演題の発表やハンズオンセミナーが重なっており、興味があったけど受講できなかったものが多数あって、体がふたつあればいいのに！と思いながら、いろいろなところを巡りました。大変実りの多い2日間で、とても楽しく充実した学会でした。大会長の齋藤繁先生、ありがとうございました。

次回の第23回日本神経麻酔集中治療学会は、第6回アジア神経麻酔集中治療学会(ASNACC)と合同で2019年3月14日～16日に奈良市、奈良春日野国際フォーラム 薨～I・RA・KA～にて開催する予定になっております。今年の第22回日本神経麻酔集中治療学会を参考にさせていただき、各国からのさまざまな職種の人々がたくさん情報交換して楽しめる学会になればいいなと思っております。皆様、ぜひ奈良にお越しください。お待ちしております。

留学速報**オタワ大学工学部**

吉田 昌義*

はじめに

私は2015年12月から現在まで(2019年3月帰国予定)、カナダの首都のオタワ市にあるオタワ大学工学部にて研究を行っています。オタワでの研究の様子や生活などについてご報告致します。

オタワについて

カナダの首都、オタワ市は人口約80万人(カナダの人口3,600万人)のフランス語と英語のバイリンガルの小さな街です。一時滞在者を含めて約1,600人の日本人が在住しています。カナダ全土には約12万人の日系人が在住している中で、比較的日本人が少ない街です。日本人であるという共通点だけで声をかけあうような小さなコミュニティで、文字通り「友達の友達は友達」という事実によく驚かされています。

オタワはオンタリオ州に属しており、その東側がケベック州です。オンタリオ州の州都、トロントは、オタワから西に向かって車で約5時間、そして東に向かうと車で約2時間の距離にケベック州都のモントリオールがあります。トロントは北

米ではニューヨーク、ロサンゼルス、シカゴに次ぐ人口約600万人の大都市であり、ついで、モントリオールが人口約380万人の大都市です。

この二つの大都市にはさまれた小さな街のオタワが何故カナダの首都になったのか?という疑問についてはいまから約200年遡ります。1800年代にカナダの首都を巡りフランス文化圏のケベック、モントリオールとイギリス文化圏のキングストン、トロントの4都市が激しく競い合っていました。そして、宗主国であるイギリスのビクトリア女王が英仏両勢力のほぼ境界に位置するオタワを1858年に首都と選定したのでした。

日系カナダ人

我々日本人にとって日系人がカナダで移民として築きあげてきた歴史については避けて通ることはできません。1877年から1928年頃まで多くの日本人がアメリカ、南米などとともカナダに移民を続けました。ところが、第二次世界大戦が勃発すると、カナダやアメリカに住む日系カナダ人は財産を没収され、学校からの退学、市民権剥奪、抑留を受け、戦後はロッキー山脈以東の地



写真1 我々が到着した翌日のオタワ市の風景

左に見えるのが国会議事堂です。写真真ん中の川はリドー運河で、冬は凍結し7.8kmにわたるギネス登録世界最長のスケートリンクとなります。

*オタワ大学工学部



写真 2 スケートリンクになったリドー運河

写真 3 上：研究室のある建物（建物の左端に僅かに写っているのは国会議事堂）、
下：カンファレンス風景（左から 7 人目が筆者）

域への移住、又は日本帰国を連邦政府より命じられました。全カナダ日系人協会（NAJC）による運動が行われた結果、1988年9月22日ブライアン・マルルーニー首相が謝罪、損害賠償を行う決定を下しました。現在は戦前に移民した日本人と戦後に移民した日本人がほぼ同数となり、カナダ全土に約12万人の日系人が在住しています。今や移民や難民を積極的に受け入れ、町中で様々な言語が飛び交い、日本人をはじめ、移民に優しいカナダにも、このような時代があったのかと感慨深く感じます。

マギル大学名誉教授の柴田教授にはオタワで大変お世話になりました。柴田先生はご両親が戦前カナダに移住された日系カナダ人でバンクーバー生まれですが、第二次世界大戦中、少年時代をロッキー山脈山奥の強制収容所で過ごされました。終戦直後に原爆で完全に破壊されたご両親の故郷の広島市に戻られ、広島大学医学部を卒業、その後は米国と生まれ故郷のカナダで長年外科

医としてご活躍されました。McGill 大学で外科腫瘍学部門の設立を行い、1988年にはカナダ外科腫瘍学会（Canadian Society of Surgical Oncology）を創立され、85歳まで長年外科学教授を務められました。Montreal Academy Club を50年にわたり主催し、現在も会長を務められ、日本からの1,000人以上の留学生のお世話をされました。そして、日本政府から勲四等の瑞宝章を授けられました。

オタワ大学

1848年に創立されたオタワ大学は bilingual public research university と位置づけられ、英仏バイリンガルの大学としては世界最大、大学の規模はカナダ国内で3番目となります。150カ国以上から集まる約4万人の留学生は全体の約1割を占めますが、日本人は学部学生、PhD学生含めて僅か数人いるだけです。私とよく似たポジションで研究されている医師はトロントには大勢いますが、オタワ大学には私が滞在した3年間で数人し

かおられませんでした。

私はメインキャンパスの南の端に位置する医工学教室に所属し、実用化を目指した医工連携分野の研究を Hilmi R. Dajani 助教授の指導の下で行いました。

カナダの医療

オンタリオ州では OHIP と呼ばれる保険制度への加入が出来ます。OHIP では医療費の自己負担割合は 0% ですが、薬局で受け取る薬剤費と歯科は 100% 自己負担です (最近 OHIP+ という薬代の負担の自己負担を減らすシステムが出来たとのことですが、我が家では該当せず詳細調べておりません)。日本より自己負担割合が低い反面、医療機関への受診は、家庭医を通す必要がある仕組みとなっています。家庭医と会うのにも予約が必要で、皆さんインフルエンザや風邪では医療機関を受診せず、近所のドラッグストア等で売っている OTC を飲んで家で寝込むというのが常識になっています。これは、風邪で家庭医外来を予約しても、予約日が来る頃には風邪は治っているという算段です。

救急での受診はトリアージが厳格になされ、重症患者は素早く診てもらえますが、軽症の判断となると 6~8 時間待ちが当たり前。VIP も例外ではなく、交通事故にあった大臣が救急病院を受診した際にも、鎖骨骨折であったものの、生命への影響はないために軽症という判断で 8 時間待ちであったと聞きました。専門医外来の受診も家庭医による紹介状と完全予約制が原則で数ヶ月待ちです。

カナダに永住されている日本人は、日本に一時帰国をしたときに医療を受けられているケースも少なくありません。医療の質という観点でも日本に軍配が上がると思う方が少なくないようです。

病院が得る診療報酬は同程度の医療行為で日本と比較してカナダの方が圧倒的に高額です。外来受診料はカナダが \$618 (非居住者は \$927) に対して日本は 2,820 円 (初診料) と約 20 倍、採血検査は \$309 に対して 930 円と 10 倍以上、エコーは \$309 に対して 8,800 円と約 3 倍、CT は \$1,418 (非居住者 \$2,127) に対して 14,700 円と約 8 倍。日本の外来診療は薄利多売スタイルなのだなと感じました。

カナダでの出産と子育て

カナダで三男を授かりました。入院費用を含めて医療費の自己負担は全くなく、日本だと何万円もする胎児の染色体異常の血液検査も無料でした。唯一、希望による個室費用は有料で、入院時にはクレジットカードの登録が必要でした。

妊婦検診は半年ほどは家庭医がします。その後、近くのクリニックで産科の主治医が決まり、臨月まで妊婦検診を受けますが、日本のように毎回診察時に超音波検査をすることはなく、妊娠期間を通じて 2 回から必要に応じて数回、検査センターのような別の施設にエコーのみをしに行くという仕組みでした。その他検査、例えばレントゲンも検査専門の施設に別途受けに行かなくてはいけません。出産についても全て二カ所の大きな総合病院に集約され、主治医とは関係なくローテーションで医師がお産をとるというシステムでした。

入院前のオリエンテーションが必須で、予定日の 1 ヶ月前に講堂で一齐にあり、陣痛が 5 分間隔になったら来るようにオリエンテーションでは強調されました。妻も病院到着時は 5 分間隔でしたが、まずはナース・ステーション前の車椅子で他の妊婦さんと並んで待ちました。出産が 5 回目なこともあり、もう生まれそうだと訴えても「3 分を切ったら言って」と、冷たく言われ、廊下で待機させられ、いよいよ生まれそうと伝えたところ、少しして分娩室に連れて行ってくれました。最初の診察で全開大にて、無痛分娩のための麻酔医は間に合わず、そのまま 10 分ほどで産まれてしまいました。

入院は噂通り一泊二日でした。日本ではフレンチが出る豪華な産科医院もありますが、カナダでは部屋は白壁の無機質な病室、食事は一言で言えば機内食以下だったと妻はげっそりしていました。カナダで出産したことで妻は大変そうでしたが、医療に対する日本とカナダの体制の違いを身をもって実感しました。それぞれ良いところ悪いところあるとは思いますが、無料であるが不要な受診を出来るだけ抑制する工夫がある点ではカナダに、アクセスの良さや入院生活という点では日本に軍配があがるかなと思いました。また、カナダは予防医療に力をいれている印象があり、インフルエンザ予防摂取も無料、子供の予防摂取もちろん無料ですが、受けないと学校に行けないなど、厳しい一面もありました。今後の日本の医療財政を考えたとき、日本でもカナダの様な要素を取り入れていく必要があるかもしれないと思いました。

まとめ

異国の地ではじめは生活の立ち上げに苦労し、医師として働けないため生活の維持が苦しかったものの、素晴らしい人達と出会い、視野、世界が広がりました。また、家族と過ごす時間が増えたことで、子供の成長を間近で見ることができ、素晴らしい思い出の詰まったカナダ留学でした。3 年の時を経て、カナダの素晴らしさはもちろん

全身で感じてきましたが、日本人、食べ物、製品、都市と地方の魅力など、離れたところから日本をいつもと違った視点で見ることで、自分の原点を確認させられました。海外から日本、そして自分を見つめ直す事はそれぞれの人生に対して大きな意味を持っていると思います。

最後に

カナダでの研究のきっかけを与えてくださった九州大学 安藤眞一教授、九州大学 砂川賢二前教授、留学の継続をお許し頂いている九州大学 筒井裕之教授、オタワ大学で私を指導、サポートしてくださっている Hilmi R. Dajani 助教授をはじめとした全ての方々に感謝申し上げます。

一文献紹介

I

院外心停止症例に対するエピネフリンの効果：ランダム化比較試験

Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al: A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2018; 379: 711-21.

エピネフリンは心停止症例に有益な影響を与える可能性があると考えられる一方で、心停止の再発リスクを高めるとする意見もある。更に、心肺蘇生中または心拍再開後の脳虚血を増悪させる可能性も指摘されている。著者らは、院外心停止症例に対する心肺蘇生中のエピネフリン投与の安全性と有用性を検討するために、多施設二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (PARAMEDIC2) を実施した。

2014年12月から2017年10月までに、英国の救急5施設の救急救命士が二次救命処置を施行した院外心停止症例8,014例(エピネフリン群:4,015例、プラセボ群:3,999例)を対照とした。妊婦や16歳未満の症例、アナフィラキシーや喘息による心停止症例などは除外した。エピネフリン(1回1mg)またはプラセボ(生理食塩水)は3~5分間隔で静脈または骨髄内投与した。院外で心拍再開した症例の割合は、エピネフリン群36.3%でありプラセボ群11.7%に対して有意に高かった。病院に搬送された症例における心拍再開率も、エピネフリン群50.8%でありプラセボ群30.7%に対し有意に高かった。30日後の生存率は、プラセボ群2.4%に対しエピネフリン群3.2%と有意に高かった(補正前オッズ比1.39、95% Confidence Interval: CI 1.06~1.82、P=0.02)。一方、退院時まで神経学的に良好に生存していた症例の割合は、エピネフリン群2.2%、プラセボ群1.9%と有意差はなかった(同1.18、0.86~1.61)。高度の神経学的障害が残った症例の割合は、プラセボ群17.8%に比べエピネフリン群31.0%が有意に高かった。3ヵ月後の生存率・神経学的予後は両群で有意差はなかった。

著者らは、エピネフリン使用で30日後の生存率が上昇することは示されたが、高度の神経学的障害を残した生存者が多かったため、神経学的に良好な生存率の向上は認められなかったと結論付けた。

高齢慢性心不全患者における初回心不全入院治療の予測因子としての活性酸素代謝産物検査の有用性

Hitsumoto T: Efficacy of the reactive oxygen metabolite test as a predictor of initial heart

failure hospitalization in elderly patients with chronic heart failure. *Cardiol Res* 2018; 9: 153-60.

活性酸素代謝産物(d-ROMs: derivative of Reactive Oxygen Metabolites)検査は、臨床の酸化ストレスマーカーとして開発された新しい検査項目であるが、慢性心不全患者の予測因子としての本検査の有用性に関する研究データは少ない。著者らは、高齢慢性心不全患者での初回心不全入院治療の予測因子としてのd-ROMs検査の有用性を調べるため、前向き臨床研究を行った。

心不全入院歴のない高齢慢性心不全患者428症例(男性:108例、女性:320例、平均年齢:75±7歳)を対象とした。d-ROMs検査値の中央値(303 Carratelli Units: CARR U))に基づき、患者を2群(L群:低d-ROMs値群、H群:高d-ROMs値群)に分けて、心不全初回入院予測因子としてのd-ROMs検査の有用性を調べた。88.1ヵ月の経過観察期間に、58例(L群17例、H群41例、P<0.001)が心不全で入院した。多変量Cox重回帰分析の結果、H群はL群よりも心不全入院リスクが有意に高かった(ハザード比:2.35、95% CI:1.37~4.43; P<0.01)。更に、BNP低値(<200 pg/ml)のL群と比べると、BNP高値(>200 pg/ml)のH群の心不全入院リスクは上昇した(ハザード比:9.18、95% CI:4.78~22.94; P<0.001)。

高齢慢性心不全患者において、d-ROMsは初回心不全入院治療の予測因子となることが示唆された。更に著者らは、心不全入院の予測因子として、d-ROMs検査値とBNPの総合評価がより有効であると結論付けた。

集中治療を受けていない糖尿病患者に対するクローズドループインスリン療法

Bally L, Thabit H, Hartnell S, et al.: Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med* 2018; 379: 547-56.

一般病棟に入院中の糖尿病患者において、推奨される血糖値目標を達成することは困難なことが多い。クローズドループインスリン持続投与システム(人工膵臓)は1型糖尿病患者の血糖コントロールを改善させるというエビデンスが蓄積されつつある。著者らは、集中治療を受けていない(一般病棟入院中の)2型糖尿病患者においても、クローズドループインスリン療法は血糖コントロールを改善させるかどうかを検討した。

2016年8月から2017年12月までにスイスと英国の一般病棟に入院中のインスリン療法を必要とする成人2型糖尿病患者136例を対象とした。

持続グルコースモニター (CGM) を使用したクローズドループ療法群 (70 例) と従来のインスリン皮下注療法を施行した対照群 (66 例) の 2 群に無作為に振り分けた。クローズドループ群は治療開始時にそれまでのインスリン注射と内服薬を中止した。対照群はそれまでの内服薬を継続し、自己血糖測定に基づいた血糖管理を施行した。主要評価項目は血糖値が目標範囲内 (100~180 mg/dl) であった時間の割合とし、退院まで (最長 15 日間) 追跡調査した。

血糖値が目標範囲内であった時間の割合は、対照群に比べてクローズドループ群で有意に多かった (41.5±16.9% vs. 65.8±16.8%、群間差 24.3±2.9 ポイント、95%CI: 18.6-30.0%、 $P<0.001$)。平均血糖値は、対照群と比べてクローズドループ群で有意に低かった (188±43 mg/dl vs. 154±29 mg/dl、群間差 35±6 mg/dl、95%CI: 23~47 mg/dl、 $P<0.001$)。血糖値が目標範囲を超えた時間の割合は、対照群に比べてクローズドループ群で有意に少なかった (49.5±22.8% vs. 23.6±16.6%、群間差 25.9±3.4 ポイント、95%CI: 19.2~32.7%、 $P<0.001$)。一方、低血糖 (54 mg/dl 未満) の持続時間や一日のインスリン総投与量 (中央値: 44.4 U vs. 40.2 U) に群間差はなかった。重症低血糖やケトシスを伴う重症高血糖は認められなかった。

著者らは、集中治療を受けていない 2 型糖尿病入院患者において、クローズドループインスリン持続投与療法の低血糖リスクを増加させず、従来療法に比べて血糖コントロールを改善すると結論付けた。しかし、クローズドループインスリン持続投与療法の臨床導入には実施に当たり配慮すべき点や使いやすさ、コストなどに関する更なる研究が必要と付け加えた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野

川人伸次)

II

ReDS (remote dielectric sensing) による肺水分量定量評価の妥当性の検証—心不全患者および非心不全患者における高分解能胸部断層撮影との比較

Amir O, Azzam ZS, Gaspar T, Faranesh-Abboud S, Andria N, Burkhoff D, Abbo A, Abraham WT. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 221: 841-6.

心不全患者の管理において、肺水分量の測定は

治療方針の決定に有用であり、適切な介入により再入院の回避が期待できる。著者らは肺組織の誘電性を評価することにより、肺水分量を非侵襲的に定量化する ReDS (remote dielectric sensing) を開発した。本研究では ReDS で推定した肺水分量を胸部断層撮影 (CT) から推定した値と比較し、精度検証を行った。

19 人の心不全徴候のない患者と、17 人の急性非代償性心不全の計 36 人の患者で検討した。CT では平均の肺密度により肺水分量を計測した。ReDS は体内から放出される低電力電磁信号に基づいており、ウェアラブルベストにより接触を必要とせず肺水分量の計測が可能で、CT 検査後に測定を行った。

36 人中 5 人の患者は測定精度が低く除外した。計測された肺水分量は CT では 34.9±9.6% (平均±標準偏差)、ReDS では 33.8±9.2% であった。級内相関係数は 0.9 で、回帰分析の傾きは 0.94、切片は 3.15% であった。ReDS と CT の絶対差は 3.75±22% であった。ReDS は CT と同様に心不全患者では非心不全患者に対して有意に高い肺水分量を示した (ReDS: 39.8% vs. 27.3%, CT: 40.7 vs. 28.7%)。

著者らは ReDS で測定した肺水分量は CT による値と高い相関を示し、心不全患者の管理に有用であると結論づけた。また、著者らは ReDS を用いた遠隔モニタリングによる心不全再入院率抑制効果を検討する臨床試験を開始している。

心不全患者における PAPI (Pulmonary Artery Pulsatility Index) の予後への影響—ESCAPE 試験のデータを用いた検討

Kochav SM, Flores RJ, Truby LK, Topkara VK. Prognostic Impact of Pulmonary Artery Pulsatility Index (PAPI) in Patients With Advanced Heart Failure: Insights From the ESCAPE Trial. *J Cardiac Fail* 2018; 24: 453-9.

右心不全は慢性心不全における独立した予後規定因子であるものの、その評価は困難である。近年、肺動脈脈圧を右房圧で除した PAPI (Pulmonary Artery Pulsatility Index) は右心機能障害を評価する優れた指標として報告されたが、心不全患者の予後を反映するかは明らかになっていない。本研究では ESCAPE 試験のデータを用いて、PAPI と心臓超音波検査による右心機能指標との関連、予測との関連を検証した。

ESCAPE 試験 433 人の中でベースラインの右心カテーテルと超音波検査が記録された 190 人のデータを用いた。PAPI、右房圧 (RAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、右室 1 回仕事量係数 (RVSWI) を解析した。

PAPi の中央値は 2.35(1.47~3.50)であった。1.73、3.00 をカットオフ値とし PAPi の値を 3 群に分けて解析した。PAPi は頸静脈圧、腹水、末梢浮腫などの臨床症状とよく相関した。RAP、PCWP と逆相関し、RVSWI と相関した。PAPi は 6 ヶ月での死亡または入院の独立した予測因子であり、他の右心機能指標である RAP、RAP/PCWP や RVSWI は関連を認めなかった。

著者らは、PAPi は右心機能の優れた指標であり、低 PAPi は RAP、PCWP の上昇と関連し、心不全患者の予後予測因子となると結論づけた。

心収縮力の保たれた心不全に対する経カテーテル的心房間シャント作成術 (REDUCE LAP-HF I) 第二相無作為化偽手術対照比較試験

Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, Basuray A, Hummel SL, Forde-McLean R, Nielsen CD, Lilly S, Massaro JM, Burkoff D, Shah SJ, REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137: 364-75.

心収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) は拡張不全と関連し、左房圧の上昇、肺うっ血による呼吸不全を呈する。著者らは経カテーテル的に心房間にシャントを作成するデバイスを開発し、非無作為化非盲検単一群の臨床試験で、運動時の肺動脈楔入圧 (PCWP) の上昇抑制効果があることを示した。本研究では、第二相無作為化偽手術対照比較試験を行った。

左室駆出率 40%以上の HFpEF 患者を対象とし、米国およびヨーロッパで多施設の臨床試験を行った。シャント作成前と 1 ヶ月後に運動負荷右心カテーテル検査を行い比較した。

44 人の患者のうち無作為に抽出した 22 人に経カテーテル的心房間シャント作成術を行い、22 人を対照群とした。1 ヶ月後の評価では安静時の血行動態指標では有意差を認めなかった。運動時では治療群は対照群と比して有意な PCWP の低下を認めた ($p=0.028$)。最大運動時には治療群で 3.5 ± 6.4 mmHg (平均土標準偏差) 低下し、対照群では 0.5 ± 5.0 mmHg 低下した。期間内にシャント作成術に関連した有害事象を認めなかった。

著者らは HFpEF 患者に対する経皮的な心房間シャント作成術は運動時の PCWP を低下させると

結論づけ、症状や予後改善効果についてはさらなる研究を継続している。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部

西川拓也)

III

慢性迷走神経刺激の神経的支点を明らかにする: 統合的な心臓調節との関係

Ardell JL, Nier H, Hammer M, et al: Defining the neural fulcrum for chronic vagus nerve stimulation: Implications for integrated cardiac control. *J Physiol* 2017; 595: 6887-903.

迷走神経刺激 (VNS) は慢性心不全に対する新しい治療法として検討されており、癲癇に対しては標準的な治療となっている。VNS では迷走神経の求心路と遠心路が刺激される。求心路の刺激は副交感神経の出力を減少させるのに対して、遠心路は直接的に心臓に対して抑制的に作用する。本研究の目的は広い範囲で VNS の刺激パラメータを変化させて、心臓制御のための最適な刺激プロトコルを決定することである。正常イヌの頸部迷走交感神経幹に双極刺激電極を植込み、陽極を頭側に設定した「心臓配置」($n=8$)とその逆にした「癲癇配置」($n=8$)で実験を行った。刺激周波数は 2~20 Hz、刺激電流は 0~3.5 mA、刺激パルス幅は 130~750 μ s の範囲で調べた。電極の「心臓配置」において、低電流高頻度の VNS では求心路の刺激により心拍数は増加した。刺激電流を増加させると、求心路刺激と遠心路刺激の効果がバランスし、心拍数の変化しない神経的支点が観察された。さらに、刺激電流を増加させると心拍数は低下した。電極の「癲癇配置」は定性的には同様の反応を示したが、心拍数の上昇反応は増強し、心拍数の低下反応は減弱した。臨床的に用いられる用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (エナラプリル)、 β 遮断薬 (メトプロロール)、funny channel 阻害薬 (イバブラジン) を 2 週間投与しても、VNS に対する心拍数の応答はあまり変化しなかった。したがって、VNS はこれらの治療薬との併用が可能と考えられた。また、刺激電流-刺激周波数に対する心拍数応答を 3 次元プロットした面の上で、心不全に対する VNS 治療の臨床研究で用いられた刺激パラメータを検討してみると、NECTAR-HF は低電流高周波数刺激であり、心拍数応答の頻拍領域であったと考えられる。INOVATE-HF は高電流低周波数刺激に相当し、心拍数変化の小さい領域での刺激であったこと、ANTHEM-HF は中電流中周波数刺激に相当し、神経的支点および心臓迷走神経遠心路の基礎活動から考えた治療域に近かったことが推測され

る(ただし、イヌとヒトでの刺激電流-刺激周波数に対する心拍数応答の違い、正常と心不全での心拍数応答の違いを無視しての話である)。本研究の結果から、慢性VNSにおいては中枢側刺激、末梢側刺激の両方の作用が保たれていることが判明した。

長期間圧反射活性化におけるレニン分泌と血圧調節: 食塩負荷の影響

Hildebrandt DA, Irwin ED, Cates AW, et al: Regulation of renin secretion and arterial pressure during prolonged baroreflex activation: influence of salt intake. *Hypertension* 2014; 64: 604-9.

慢性的な頸動脈圧反射の電気刺激は交感神経活動と血圧の持続的な低下を惹き起こし、薬物抵抗性高血圧患者に対する治療法として検討されている。このような長期圧反射活性化の際に、食塩負荷に対する血圧調節がどのように変化するかは知られていない。そこで、6匹のイヌを用いて頸動脈洞圧反射電気刺激装置を植込み、低(LS)、正常(NS)、高(HS)の食塩負荷(5、40、450 mmol/day)が血圧、血漿レニン活性、ノルエピネフリン濃度に与える影響を、圧反射を活性化していない対照状態と、7日間の圧反射活性化状態とで比較した。対照状態ではLS、NSの食塩負荷は血圧に有意な影響を与えなかったが、HSの食塩負荷は血圧を 9 ± 2 mmHgだけ上昇させた。血症レニン活性はLS、NS、HSで 2.01 ± 0.23 、 0.93 ± 0.20 、 0.01 ± 0.01 ng/mL/hrであり、食塩負荷量と逆相関を示したが、血漿ノルエピネフリン濃度は変化しなかった。圧反射を活性化させた状態では、血圧はLS、NS、HSで 19 ± 1 、 22 ± 2 、 21 ± 3 mmHg低下し、血漿ノルエピネフリン濃度はLS、NS、HSで 85.8 ± 8 から 52 ± 7 、 95 ± 7 から 75 ± 7 、 93 ± 5 から 58 ± 5 pg/mlへと低下した。しかしながら、圧反射を活性化した状態でも血漿レニン活性は変化せず、食塩負荷に対する血圧の上昇幅と血漿レニン活性の減少幅も変化しなかった。以上の結果は、圧反射活性化による交感神経活動の抑制は、血圧を低下させるもののレニン活性を変化させず、また、食塩負荷に対するレニン活性の応答にも影響を与えないことを示している。したがって、圧反射活性化における血圧低下は食塩摂取とは独立であると言える。

降圧薬服用患者における腎除神経術が血圧に及ぼす影響: SPYRAL HTN-ON MED 概念検証ランダム化試験の6ヵ月での有効性と安全性の結果
Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al: on behalf of the SPYRAL HTN-ON MED trial investigators: Effects of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346-55.

本研究は腎除神経の有効性と安全性を降圧薬服用患者において検討した。本研究はinternational、randomised、single-blind、sham-controlの臨床試験である。2015年7月22日から2017年6月14日の間にスクリーニングされた患者のうち、収縮期血圧150~180 mmHg、拡張期血圧90 mmHg以上、24時間収縮期血圧が140~180 mmHgで、1~3種類の降圧薬を6週間以上服用している患者に対して、腎除神経術または偽施術を行った。腎除神経はSPYRAL HTN-OFF MED trialと同じく、腎動脈主幹及び枝に対して実施した。食事や喫煙等の生活スタイルに関する制限は設けなかった。投与されている降圧薬の数(利尿薬、Caチャンネル阻害薬、ACE-IまたはARB、 β 遮断薬を4つのクラスとして)に有意差はなかった。盲検化のインデックスは退院時0.78(95% CI: 0.70~0.85)、6ヵ月の時点で0.64(95% CI: 0.54~0.74)であり、盲検化は有効であった。最大容量の50%を目安としても服薬の忠実度は約60%で、時期及び患者間で大きくばらついていた。腎除神経6ヵ月での24時間収縮期血圧及び拡張期血圧の変化は -7.0 mmHg(CI: $-12.0 \sim -2.1$ mmHg, $P = 0.0059$)及び -4.3 mmHg(CI: $-7.8 \sim -0.8$ mmHg, $P = 0.0174$)であり、偽施術群と比べて有意な低下を示した。腎除神経3ヵ月の時点では両群間の血圧低下に有意差はなかった。施術に関連した有害事象はなかった。本研究の結果は、難治性高血圧に対するさらなる臨床研究を後押しするものである。なお、本研究はメドトロニックによる助成を受けている。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部

川田 徹)

新著紹介

心腎連関を深め、体液管理を極める。 Management of heart failure.

猪又孝元 編集
文光堂／2016年(本体 6,500円＋税)
ISBN 978-4-8306-1962-5

心臓と腎臓は兄弟である。兄である心臓が悪くなれば腎臓は調子が悪くなる。他方、弟である腎臓が不調になると心臓がその働きを補ったり、代償しきれなくて共に倒れたりする。

病気を3つ4つ持っても患者さんはひとりである。本来なら一人の医師がひとりの患者さんの心臓や腎臓や脳を診て診療、管理できることが理想なのだが、わたくしどもは実力がなくて、これらを細分化して患者さんを扱っている。それにしても腎臓内科医は循環調節のことを知らなければならぬし、循環器内科の先生は体液調節の原理、利尿薬の作用機序を再認識しようと日夜努力しておられる。幸いなことに、わたくしども防衛医科大学校病院では循環器内科と腎臓内科を同じ病棟にしてもらうことができ、患者さんを仲良くケアしている。

本書は、循環器内科の診療に携わる医師に向けて、腎臓による体液調節の生理学的機序や利尿薬の薬効の機序を理解してもらうために編集された本だが、むしろわたくしども腎臓内科医や救急、集中治療の医師にも大いに役立つ。まれに見る傑出した良書である。

北里大学循環器内科学の猪又孝元教授が広い視野で項目を熟考して、全国のエキスペートを指名し、指名された先生方が全力で執筆している。目次を書いてみる。

- I. 心不全に影響する体液の理解—循環器医は体液をどうしたいのか?—
- II. 腎臓の体液管理メカニズム—心不全管理にどう関わるか—
- III. 病態—CRS 分類に基づく心腎連関の理解:
- IV. 体液管理に必要な腎機能。腎障害を何ではかるか—具体的なメルクマールとは—
- V. 腎保護を理解する—循環器医はどう腎臓を見守るべきか—
- VI. 心腎連関を意識した心不全治療ツールの活用—どう腎臓を意識するか—

薬剤と透析など治療法を具体的に考察

目次を見ただけでも魅力的で、病棟で苦勞している循環器および腎臓の医師ならすぐ飛びつきたくなるであろう。日常でなんとなく疑問に思ったり、「詳しく知りたいけど、忙しいからまあいいや」と流してしまっている問題点の答えと考え方を具体的に教えてくれている。

わたくしも書店で目次を見て一目で気に入り、夢中で読んでみた。

「一読、巻を措く能わず(かんをおくあたわず)」(読み始めたら、読むのをやめることができない)という言葉がまさに当てはまる魔力、磁力を持った書物である。



通読してとても感銘を受けたので、わたくしども腎臓内科の卒後6年目の医師2人にプレゼントして、読むよう勧めた。「少しむずかしいけれど、実際の診療にすぐに活用できる本ですね。」とか「いつも当たり前のように使用しているこの利尿薬にはこういう原理、作用機序が潜んでいたのかと、目からうろこが落ちる気分でした。」などきわめて好評であった。

特に「第II章の2のa.腎低灌流(森建文先生)」の章は魅力的である。わたくしども腎臓内科医でも苦手な腎臓髄質の生理学、尿濃縮・希釈の原理、腎うっ血の弊害、バズプレッシン受容体拮抗薬トルバプタンの作用機序をこれほど分かりやすく説明できる人は森先生以外にいない。本書全体でもそうだが、腎臓への低灌流を改善することだけでなく、腎うっ血を解消することがうっ血性心不全の治療のカギであることを強調している。

また「IV. 体液管理に必要な腎機能。腎障害を何ではかるか—具体的なメルクマールとは—」も優れている。循環器内科のごとく数値化、見える化が発達している分野と比べて、「腎臓病の世界

は具体的な数値があまりないので客観的に評価しづらい、わかりづらい」という欠点は、若手医師や看護師さんからよく批判されるところである。腎病態、腎機能のメルクマールとしては腎生検病理像と推算糸球体ろ過量(eGFR)くらいしかない。この章を読むと尿中ナトリウム濃度、尿浸透圧、L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein)などの有用性が改めて認識され、医学部4年生の授業や初期研修医対象のカンファレンスでもこれら数値の重要性をもっと教えていかなければいけないと反省させられた。

少し高レベルであり、また理屈をこねているところもあるが、図表が分かりやすく、具体的で目の前の患者さんの治療にすぐ役立つように書いている。すぐに病棟へ飛び出して患者さんの治療を始めたい本である。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科 熊谷裕生、
大島直紀)

機器紹介**クリアサイトシステム**

末 廣 浩 一*

はじめに

周術期管理において、外科的手技や手術環境の向上を含めた医療技術の進歩は目覚ましいものがあるが、周術期死亡数は中々減少しないのが現状である。2006年の米国のデータでは、術後30日以内の周術期死亡数は、単純に数だけで見れば、死因の第3位にのぼる事が示されている¹⁾。周術期死亡数が減少しない要因としては手術件数増加²⁾と患者リスクの上昇が背景にあると思われる。特に患者リスクに関しては、米国麻酔学会(ASA)のデータにおいて2009年と2014年を比較すると、ASA physical status IIIまたはIVのハイリスクとされる症例は全症例の51%から65%に増加してきている事が示されている³⁾。『ハイリスク』な症例は当然、周術期合併症の発生率も高くなる⁴⁾。軽症な術後合併症であっても入院期間の延長や費用の増加につながる事が示されており、周術期管理に関わる医療者にとって術後合併症を減少させる事は重要な責務である。術後合併症の発生に組織の低灌流が関与しているとされており^{5,6)}、周術期管理を行う上で、循環血漿量を補正し組織灌流を保つ事は術後合併症を減少させる点からも重要であるといえる。組織灌流を保つためには血圧だけでなく心拍出量(CO)を保つ事が重要であるとされるが、ASAのガイドラインにおいて周術期血圧測定は推奨される周術期モニタリングとして含まれているものの、CO測定は必ずしも推奨されていない⁷⁾。この背景としては、これまでCO測定の標準的な指標とされてきた肺動脈カテーテルが、合併症の観点などから重症患者での使用において、その有効性が疑問視されてきた⁸⁾事がある。近年になり、より低侵襲な血行動態モニターであるジジレオフロートラックシステム(エドワーズライフサイエンス社)や経食道心臓エコーなどが発達し、特に重症症例で使われるようになってきた。低侵襲血行動態モニターの普及と共に、これらによる心肺相互作用を利用した stroke volume variation (SVV) や pulse pressure variation (PPV) といった動的輸液指標が

周術期における輸液反応性の指標として使用されるようになってきた。動的輸液指標は、これまで使用されてきた中心静脈圧、左室拡張末期圧などの静的輸液指標よりも輸液反応性の指標として有効である事が多くの研究で示されている⁹⁾。自発呼吸や低換気量下では有効性が低下する事や、いわゆる“gray zone”などの問題点はあるものの、重症症例の管理において高頻度で使用されている。我々の調査においても、本邦における低侵襲血行動態モニターの使用率は海外のものと比較して有意に高率であった¹⁰⁾(図1)。

このように周術期循環管理の中心となってきた低侵襲血行動態モニターであるが、合併症が全く発生しないという訳ではない。多くが動脈内へのカテーテル留置を必要とするため、血腫や動脈解離などの合併症が発生する可能性がある¹¹⁾。また、カテーテル留置の手技自体や管理にも手間がかかり、医療従事者にとっては幾分かストレスになり得る。本邦では2015年より使用可能となったクリアサイトシステム(エドワーズライフサイエンス社)は、この問題を解決しうる無侵襲の血行動態モニターである。クリアサイトシステムは前腕と指に専用のモニターを装着することで、無侵襲かつ連続的に血圧、CO、SVVなどの血行動態指標の計測が可能となる(図2a)。本稿ではクリアサイトシステムの特徴、臨床への応用について紹介する。

A. クリアサイトシステムによる血行動態測定原理

クリアサイトシステムは、指に装着するフィンガーカフを介してボリュームクランプ法およびフィジオキナル法により得られる指動脈血圧をもとに、接続するEV1000モニター(エドワーズライフサイエンス社)(図2b)により上腕動脈圧を再構築して、連続的に血圧、一回拍出量(SV)、CO、SVVなどの血行動態指標の測定を行う事ができる。測定技術としては、①ボリュームクランプ法による指動脈圧の測定(図3a)、②フィジオキナル法による血管径の測定と自動キャリブレーション(図3b)、③指動脈血圧波形より上腕動脈血圧波形を再構築、④動脈圧解析法によりCO

*大阪市立大学大学院医学研究科麻酔科学

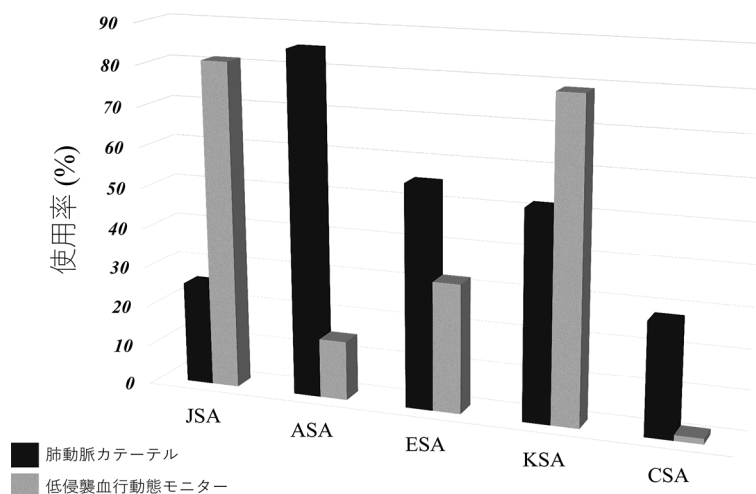


図1 肺動脈カテーテルとデジタルフロートトラックモニターの使用頻度の比較

JSA: 日本麻酔学会、ASA: アメリカ麻酔学会、ESA: ヨーロッパ麻酔学会、KSA: 韓国麻酔学会、CSA: 中国麻酔学会 [文献 10 より引用・改変]

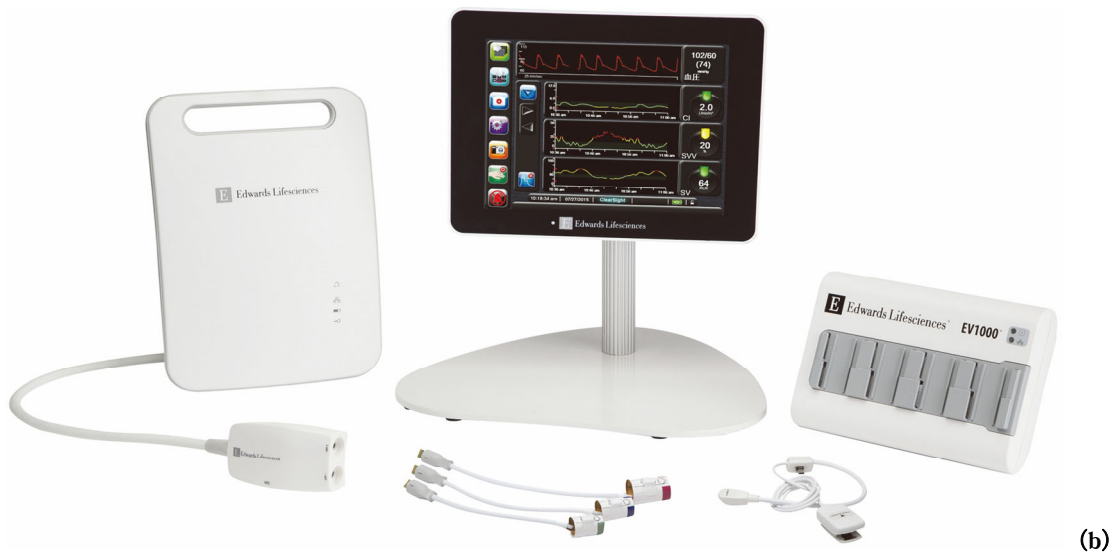


図2

(a) クリアサイトシステム、(b) 接続する EV1000 モニター
【画像提供：エドワーズライフサイエンス株式会社】

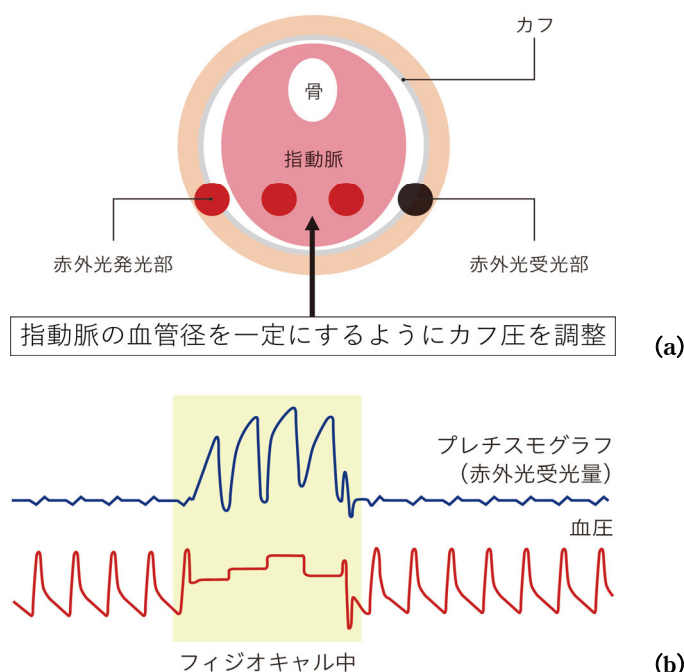


図 3 クリアサイトシステムによる血圧計測

(a) ボリュームクランプ法による指動脈圧の測定、(b) フィジオキヤル法による血管径の測定と自動キャリブレーション【画像提供：エドワーズライフサイエンス株式会社】

表 1 クリアサイトシステムによる心拍出量計測の正確性に関する研究

著者名	発表年	Reference Method	対象患者	患者数	データ数	Bias (L/min)	SD (L/min)	Percentage error (%)
Stover	2009	PAC	ICU 患者	10	80	0.23	1.05	29
Bogert	2010	PAC	ICU 患者	25	25	0.44	0.81	29
Broch	2012	PiCCO	心臓手術	40	80	-0.2	0.6	24
Chen	2012	TEE	ICU 患者	25	66	0.88	0.86	37
Fischer	2012	PiCCO	心臓手術	44	120	0.02	1.2	50
Monnet	2012	PiCCO	ICU 患者	38	76	0.4	2.0	57
Ameloot	2013	PiCCO	ICU 患者	45	135	0.4	1.16	36
Bubenek-Turconi	2013	PAC	心臓手術	28	47	0.05	1.05	39
Fischer	2013	PiCCO	心臓手術	37	74	0.21	1.29	56
Maass	2014	PAC	心臓手術	53	371	-0.35	1.5	58
Hofhuizen	2014	PiCCO	心臓手術	20	20	-0.26	1.1	39

(参考文献 24 より引用・改変)

SD: Standard deviation, LOA: Limits of agreement, PAC: Pulmonary artery catheter, ICU: Intensive care unit, TEE: Transesophageal echocardiography

を算出という 4 つのプロセスからなる。ボリュームクランプ法は 850 nm の赤外光により指動脈血管径の測定を行い、この血管径を一定に保つようにカフ圧の調節を行う。例えば、収縮期に血圧が上昇すれば、指動脈の流量は増加し血管径は拡大し、逆に赤外光受光量は減少する。受光量を一定にして血管径を一定にするために、1 秒間に 1000 回、カフ圧を調整し血圧波形の表示を行っている。その後、上腕動脈血圧への再構築が行われる。再構築した上腕の動脈圧波形を用いて収縮期“圧-

時間”面積を後負荷で割ることにより SV の算出が行われる。

B. クリアサイトシステムによる心拍出量測定

クリアサイトシステムの CO 測定における正確性については、肺動脈カテーテルを始めとした『gold standard』とされる CO 測定法との比較が行われてきた^{12~22)}(表 1)。CO 測定における正確性の検討には Bland-Altman 解析が一般的に用いられる。Bland-Altman 解析は 2 つの方法(test method と reference method)を比較する際に用い

る解析方法であり、結果は bias (2つの方法で計測される CO の差の平均値)、bias の標準偏差 (SD)、percentage error (PE) で示される。PE は以下の式で表される。

$PE = 1.96 \times (\text{bias の SD}) / \text{reference method による CO の平均値}$

PE が 30% 未満であれば、比較された 2 つの方法は統計学的に差が少ないと判断される²³⁾。表 1 に示したように、これまでの報告をみると多くのもの PE は 30% を超えている。各報告のデータ数を踏まえて平均値を算出した review²⁴⁾において、bias は 0.10 ± 1.22 L/min、PE は 44% とされており、現時点ではクリアサイトシステムは CO 測定において正確性に乏しいとされている。Ameloot らの報告¹⁸⁾では、末梢血管抵抗が高い症例や 35 度以下の低体温の症例において、特に正確性が減弱すると報告されており、ピジレオフロートラックシステムなどの他の動脈圧波形解析法による心拍出量モニターと同様に、クリアサイトシステムによる CO 測定は末梢血管抵抗の影響を受けている可能性はある。

C. クリアサイトシステムによる血圧測定

クリアサイトシステムの血圧測定における正確性については、これまで非観血的動脈圧、観血的動脈圧との比較が行われてきた^{12,16,17,22,25~32)}(表 2)。血圧モニターの正確性を図る上で、AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) が定めた 2 つの血圧モニター (test method と reference method) によって示される血圧の差が bias 5 mmHg、SD 8 mmHg 以内という基準が使用される。表 2 に示したように、多くの報告においてクリアサイトシステムにより測定される血圧は、概ねこの基準を満たしている。

各報告のデータ数を踏まえて平均値を算出した review²⁴⁾においても、平均血圧における bias は 2 ± 9 mmHg であり。SD が少し基準を超えているものの、臨床使用する上では全く問題ないものとする。しかし、集中治療室で管理を行った症例において、ノルアドレナリンを投与している症例や浮腫が強い症例については、そうでない症例と比較して、相関が悪いという報告もある²⁹⁾。やはり指に巻いて使用するという特性上、末梢血管抵抗が大きく変化している症例や四肢の浮腫が強い症例に使用するには注意が必要である。

D. クリアサイトシステムを用いた循環管理

クリアサイトシステムを用いた循環管理方法としては、現在のところは血圧管理に注目した報告が多くみられる。SV、CO などを用いた循環管理に関しては、現在大きなトライアルが進行中であり、近々結果が報告されるものと思われる³³⁾。クリアサイトシステムを用いて無侵襲に連続的に血圧を計測できることにより、通常非観血的動脈圧による管理と比較して術中血行動態が安定したと報告されている。著者らは、全身麻酔症例においてクリアサイトシステムによる血圧管理の有用性について検討を行った³⁴⁾。クリアサイトシステムによる血圧管理は非観血的動脈圧によるものと比較して、術中の血圧安定時間 (収縮期血圧がベースラインの 80~110% であった時間) が有意に高かった (87.7 vs 61.9%, $p < 0.001$)。また、麻酔導入中の低血圧、麻酔覚醒時の高血圧の発生率においても有意な低下がみられ、導入・覚醒も含めて安定した血圧管理が可能であった。Meidert ら³⁵⁾や Maheshwari ら³⁶⁾の報告においても同様に、クリアサイトシステムを用いて全身麻酔中の血圧管理を行うと、低血圧の発生頻度が有

表 2 クリアサイトシステムによる血圧計測の正確性に関する研究

著者名	発表年	Reference Method	対象患者	患者数	データ数	収縮期血圧		平均血圧		拡張期血圧	
						Bias (mmHg)	SD (mmHg)	Bias (mmHg)	SD (mmHg)	Bias (mmHg)	SD (mmHg)
Stover	2009	観血的動脈圧	ICU 患者	10	80	NA	NA	-2	8	NA	NA
Nowak	2011	非観血的動脈圧	救急患者	40	344	0.8	23	-2	15	-1.2	15
Martina	2012	観血的動脈圧	心臓手術	50	9000	3	6	2	6	2	6
Monnet	2012	観血的動脈圧	ICU 患者	38	76	NA	NA	2	10	NA	NA
Fischer	2012	観血的動脈圧	心臓手術	44	220	5.7	14	4.6	6.3	-8.9	7
Garnier	2012	観血的動脈圧	ICU 患者	41	41	-13.5	12.5	-2.6	7.5	-0.2	6.5
Broch	2013	観血的動脈圧	心臓手術	50	100	11.4	17.1	10.9	13	13	13.5
Hohn	2013	観血的動脈圧	ICU 患者	25	117	NA	NA	6	15	NA	NA
Martina	2014	観血的動脈圧	ICU 患者	29	NA	-7.6	5.8	-6.9	5.1	-7.0	5.2
Vos	2014	観血的動脈圧	外科手術	112	765	NA	NA	2	9	NA	NA
Hofhuizen	2014	観血的動脈圧	心臓手術	20	20	2.7	11.1	4.2	4.7	4.9	6.8
Ameloot	2014	観血的動脈圧	ICU 患者	45	225	8.3	13.5	2.3	12.4	-9.4	5

(参考文献 24 より引用・改変)

SD: Standard deviation, NA: not applicable

意に減少した事が示されている。全身麻酔だけでなく、区域麻酔の血圧管理においてもその有効性が検討されている。脊椎麻酔で施行した帝王切開術において、クリアサイトシステムによる血圧管理は非観血的動脈圧によるものと比較して、母体低血圧の頻度が有意に減少した事が報告されている(分娩前: 45% vs 0%, $p < 0.001$ 、分娩後: 50% vs 20%, $p = 0.049$)³⁷⁾。やはり無侵襲であるにも関わらず、連続的に血圧管理を行えるということは、クリアサイトシステムによる血圧管理を行う上で大きな利点であろう。

E. これからの周術期循環管理

1. Goal-directed therapy

これまで周術期循環管理方法として中心静脈圧、左室拡張末期圧などの静的指標を使った管理が行われてきた^{38,39)}。しかし、静的指標は輸液反応性の指標としては有効性に乏しい事が示されており⁴⁰⁾、過去の報告⁴¹⁾では、輸液負荷によって生じる血圧とSVの変化量は相関しない事が示されている。また、一般的に循環血漿量減少のサインとされる低血圧、頻脈、尿量低下は、特に全身麻酔中においては循環血漿量が正常の際にもみられる事があり、これらを指標とした循環管理は輸液過多・過少を引き起こす可能性がある。輸液過多・過少のいずれにおいても、術後合併症は増加することが知られている⁴²⁾が、特にハイリスクな症例ではこの輸液量の許容範囲が狭まる事が予想され、より慎重な循環管理が必要とされる。周術期血行動態管理を行うためのモニターとして、肺動脈カテーテルから低侵襲血行動態モニターへの移行が進んできており、この低侵襲血行動態モニターの普及と共に、SVVやPPVといった動的指標が周術期循環管理の指標として使用されるようになってきた⁴³⁾。近年になり新しい周術期循環管理方法として、低侵襲血行動態モニ

ターで測定されるSVV、SV、COなどを組み合わせた目標指向型管理法(goal-directed therapy: GDT)が注目されるようになってきた。

GDTとはターゲットとする複数の血行動態パラメーターに対し、目標値をあらかじめ設定し、目標に到達するように、あらかじめ決められたinterventionを行う管理方法である。周術期管理としてのGDTは30年程前から報告が散見されており、術後合併症や入院期間の減少などの有効性が報告されている^{44~46)}。これまでは英国の『NICEプロトコール』⁴⁷⁾に代表されるように、SVの最適化を目的として輸液負荷を繰り返すプロトコールが多くみられたが、最近の報告では、強心薬を含めた総合的な循環管理プロトコールが多く発表されている。図4は著者の施設でのGDTプロトコールである。低侵襲血行動態モニターにより、SVV、SVを計測し、SVVやSVの変化率をターゲットとして、輸液負荷や強心薬の投与を行うものであり、主に食道切除術や肝臓切除術などの中等度リスクの手術に適用している。術後合併症や入院日数の減少、コストの削減を目的としたEnhanced After Recovery After Surgery (ERAS)プロトコールにおいても、術中血行動態管理としてGDTの施行が推奨されており、主に腹部外科手術において有効性が報告されている⁴⁸⁾。

しかし、現時点における周術期GDTの施行率は低く、本邦の麻酔科医を対象としたアンケート調査¹⁰⁾では、GDTが特に有効とされるハイリスク症例において、プロトコールを使用している割合は8%と非常に低かった。術中に何らかのモニターを使用してCO測定を行っている割合は70%と高値であるにも関わらず、術中CO最適化の頻度は15%と低値であった。多くの麻酔科医が循環管理を行う上でのCO測定の重要性を認識し、術中に心拍出量モニタリングを行うものの只々モニ

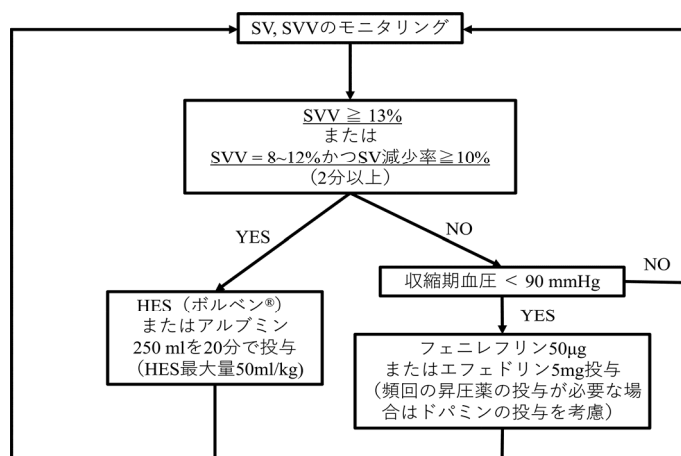


図4 著者の施設におけるGDTプロトコール

GDT: Goal-directed therapy, SVV: Stroke volume variation, SV: Stroke volume, HES: Hydroxyethyl starch

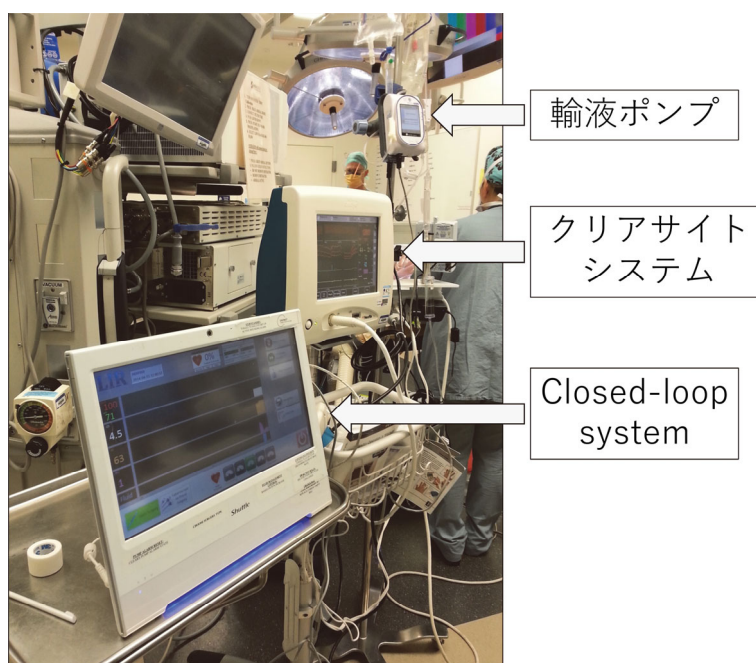


図5 クリアサイトシステムを使用した Closed-loop system

タリングを行うのみで、intervention を施行する上でのターゲットとして CO を使用していない事となる。

GDT の施行率が低い理由としては、GDT のエビデンスレベルがまだそれほど高くない事やプロトコル自体が非常に複雑であることが挙げられる。特に複雑な GDT プロトコルは厳密な循環管理を行う上では必須であるが、一方でプロトコル自体の普及が進まない要因の一つとなっている。この問題点を解決するために著者が留学していた University of California Irvine (UCI) の麻酔科では、自動輸液制御システムである Closed-loop system の開発を行っていた。

2. Closed-loop hemodynamic management

Closed-loop system はコントローラーが複数のパラメーターに対して決められた介入を行い、その介入の結果をフィードバック・解析し、また次の介入を行うシステムの総称である⁴⁹⁾。輸液管理だけではなく、筋弛緩薬、麻酔深度の管理などにも用いられている^{49,50)}。Closed-loop system の一番の利点としては、使用者の仕事量減少が挙げられるが、そのためにはシステムがモニターする変数の正確性が非常に重要となる。フィードバック自体が正確でなければ、コントローラーが正確にパラメーターの変動に対処する事が困難となる。近年の血行動態モニターの急速な進歩により SV、SVV、PPV といった動的指標を、より低侵襲かつ正確に計測する事が可能となった。この進歩により、これらの動的指標を利用した Closed-loop hemodynamic management が可能となった。

UCI で開発されていた Closed-loop system は主

に輸液管理に用いられており、Frank-Starling curve を基本として考案されていた。輸液負荷量は 100 ml (6 分間) と決められており、使用者は輸液負荷のタイミングを設定する。輸液負荷を行うタイミングの基本設定は『500 ml の輸液負荷で SV が 15% 上昇する』タイミングとされているが、この SV 上昇率を 7.5~23% で調節する事ができる。つまり SV 上昇率を 7.5% と設定すれば liberal な輸液管理となるが、23% と設定すれば restrictive な輸液管理となる。機械は SVV、PPV、SV などの動的因子などの情報から、自動的に設定したタイミングで輸液負荷を行ってくれる非常に便利なシステムである。この Closed-loop system はどのような血行動態モニターにも接続する事ができるが、著者らはクリアサイトシステムを用いた Closed-loop system の研究を行っていた⁵¹⁾。中等度リスク手術を対象としたもので、術中はクリアサイトシステムを用いて、SV、PPV などの持続的モニタリングを行い、輸液管理は晶質液 3 ml/kg/hr の投与と適宜 Closed-loop system による輸液負荷を行った。パイロットスタディとして、全 13 症例に対して研究を行い、いずれの症例においても手術時間の 85% 以上の時間において preload-independent state (PPV < 13%かつ心係数 > 2.5 L/min/m²) を保つ事ができた。特に輸液過多・過少などの発生もなく、全症例問題なく退院となっている。クリアサイトシステムを用いた Closed-loop system に関する報告はまだ少ないが、腹部手術において麻酔科医による GDT 管理と比較した研究⁵²⁾では、術後合併症や入院日数などに有意差は生じなかった事が報告されている。この

研究では、まだ症例数も 20 症例と少ないが、propensity score matching を用いて GDT 群と比較した過去の研究⁵³⁾では、Closed-loop system 使用群の方が GDT 群よりも preload-independent state を保った時間が有意に多く、より有効な輸液管理が可能であったことが報告されている。また腹部手術症例において Closed-loop system の使用により、術中輸液量や退院日数が有意に減少した事が報告⁵⁴⁾されており、この分野でのさらなる研究が望まれる。この Closed-loop system は、まだ開発途中であり過剰輸液の可能性など問題は山積しているが、最近では Closed-loop system を使用した昇圧薬投与の研究⁵⁵⁾も行われており、これらを組み合わせた総合的な自動血行動態管理も可能となってくるかもしれない。

おわりに

クリアサイトシステム、またそれを用いた血行動態管理について述べた。クリアサイトシステムの登場によって、無侵襲に連続的の血圧や動的因子の計測が可能となっており、より簡便に GDT を行う事が可能となっている。また、将来的にはクリアサイトシステムを始めとした低侵襲な血行動態モニターを使用した自動的な輸液、昇圧薬投与が血行動態管理の中心となってくる可能性はある。

文 献

- 1) Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, et al: Perioperative organ injury. *Anesthesiology* 2013; 119: 1474-89.
- 2) Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al: Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet* 2015; 385 Suppl 2: S11.
- 3) Schroeder RA, Pollard R, Dhakal I, et al: Temporal trends in difficult and failed tracheal intubation in a regional community anesthetic practice. *Anesthesiology* 2018; 128: 502-10.
- 4) Pearse RM, Harrison DA, James P, et al: Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006; 10: R81.
- 5) Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, et al: The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 514-9.
- 6) Gan TJ, Mythen MG: Does peroperative gut-mucosa hypoperfusion cause postoperative nausea and vomiting? *Lancet* 1995; 345: 1123-4.
- 7) Joosten A, Alexander B, Delaporte A, et al: Perioperative goal directed therapy using automated closed-loop fluid management: the future? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 517-23.
- 8) Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-7.
- 9) Suehiro K, Rinka H, Ishikawa J, et al: Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing airway pressure release ventilation. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 767-72.
- 10) Suehiro K, Tanaka K, Mukai A, et al: Hemodynamic monitoring and management in high-risk surgery: a survey among Japanese anesthesiologists. *J Anesth* 2016; 30: 526-9.
- 11) Fleury Y, Arroyo D, Couchepin C, et al: Impact of intravascular thrombosis on failure of radial arterial catheters in critically ill patients: a nested case-control study. *Intensive Care Medicine* 2018, 44: 553-63.
- 12) Stover JF, Stocker R, Lenherr R, et al: Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC Anesthesiol* 2009; 9: 6.
- 13) Bogert LW, Wesseling KH, Schraa O, et al: Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia* 2010; 65: 1119-25.
- 14) Broch O, Renner J, Gruenewald M, et al: A comparison of the Nexfin(R) and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia* 2012; 67: 377-83.
- 15) Chen G, Meng L, Alexander B, et al: Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal Doppler. *J Clin Anesth* 2012; 24: 275-83.
- 16) Fischer MO, Avram R, Carjaliu I, et al: Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109: 514-21.
- 17) Monnet X, Picard F, Lidzorski E, et al: The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Crit Care* 2012; 16: R212.

- 18) Ameloot K, Van De Vijver K, Broch O, et al: Nexfin noninvasive continuous hemodynamic monitoring: validation against continuous pulse contour and intermittent transpulmonary thermodilution derived cardiac output in critically ill patients. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 519080.
- 19) Bubenek-Turconi SI, Craciun M, Miclea I, et al: Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg* 2013; 117: 366-72.
- 20) Fischer MO, Coucoravas J, Truong J, et al: Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: a comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 704-12.
- 21) Maass SW, Roekaerts PM, Lance MD: Cardiac output measurement by bioimpedance and noninvasive pulse contour analysis compared with the continuous pulmonary artery thermodilution technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 534-9.
- 22) Hofhuizen C, Lansdorp B, van der Hoeven JG, et al: Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy. *J Crit Care*. 2014; 29: 161-5.
- 23) Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 85-91.
- 24) Ameloot K, Palmers PJ, Malbrain ML: The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 232-9.
- 25) Nowak RM, Sen A, Garcia AJ, et al: Noninvasive continuous or intermittent blood pressure and heart rate patient monitoring in the ED. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 782-9.
- 26) Martina JR, Westerhof BE, van Goudoever J, et al: Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin (R). *Anesthesiology* 2012; 116: 1092-103.
- 27) Garnier RP, van der Spoel AG, Sibarani-Ponsen R, et al: Level of agreement between Nexfin non-invasive arterial pressure with invasive arterial pressure measurements in children. *Br J Anaesth* 2012; 109: 609-15.
- 28) Broch O, Bein B, Gruenewald M, et al: A comparison of continuous non-invasive arterial pressure with invasive radial and femoral pressure in patients undergoing cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79: 248-56.
- 29) Hohn A, Defosse JM, Becker S, et al: Non-invasive continuous arterial pressure monitoring with Nexfin does not sufficiently replace invasive measurements in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013; 111: 178-84.
- 30) Martina JR, Westerhof BE, de Jonge N, et al: Noninvasive arterial blood pressure waveforms in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 2014; 60: 154-61.
- 31) Vos JJ, Poterman M, Mooyaart EA, et al: Comparison of continuous non-invasive finger arterial pressure monitoring with conventional intermittent automated arm arterial pressure measurement in patients under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2014; 113: 67-74.
- 32) Ameloot K, Van De Vijver K, Van Regenmortel N, et al: Validation study of Nexfin (R) continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 1294-301.
- 33) Fischer MO, Fiant AL, Boutros M, et al: Perioperative hemodynamic optimization using the photoplethysmography in colorectal surgery (the PANEX3 trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 159.
- 34) Juri T, Suehiro K, Kimura A, et al: Impact of continuous non-invasive blood pressure monitoring on hemodynamic fluctuation during general anesthesia: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 1005-13.
- 35) Meidert AS, Nold JS, Hornung R, et al: The impact of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring on blood pressure stability during general anaesthesia in orthopaedic patients: A randomised trial. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2017; 34: 716-22.
- 36) Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, et al: A Randomized Trial of Continuous Noninvasive Blood Pressure Monitoring During Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2018; 127: 424-31.
- 37) Juri T, Suehiro K, Kimura A, et al: Impact of non-invasive continuous blood pressure monitoring on maternal hypotension during cesarean delivery: a randomized-controlled study. *J Anesth* 2018; 32: 822-30.
- 38) Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, et al: Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg* 2010; 110: 375-90.

- 39) Marik PE, Cavallazzi R: Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013; 41: 1774-81.
- 40) Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134: 172-8.
- 41) Le Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, et al: Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology* 2012; 117: 1165-74.
- 42) Krell RW, Girotti ME, Dimick JB: Extended length of stay after surgery: complications, inefficient practice, or sick patients? *JAMA Surg* 2014; 149: 815-20.
- 43) Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-8.
- 44) Benes J, Giglio M, Brienza N, et al: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 584.
- 45) Ebn C, Cecconi M, Sutton L, et al: A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 1194-203.
- 46) Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, et al: Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 640-51.
- 47) Suehiro K, Joosten A, Alexander B, et al: Guiding goal-directed therapy. *Current Anesthesiology Reports* 2014; 4: 360-75.
- 48) Miller TE, Thacker JK, White WD, et al: Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesth Analg* 2014; 118: 1052-61.
- 49) Rinehart J, Liu N, Alexander B, et al: Review article: closed-loop systems in anesthesia: is there a potential for closed-loop fluid management and hemodynamic optimization? *Anesth Analg* 2012; 114: 130-43.
- 50) Zaouter C, Hemmerling TM, Lanchon R, et al: The feasibility of a completely automated total IV anesthesia drug delivery system for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2016; 123: 885-93.
- 51) Joosten A, Huynh T, Suehiro K, et al: Goal-directed fluid therapy with closed-loop assistance during moderate risk surgery using noninvasive cardiac output monitoring: A pilot study. *Br J Anaesth* 2015; 114: 886-92.
- 52) Joosten A, Raj Lawrence S, Colesnicenco A, et al: Personalized versus protocolized fluid management using noninvasive hemodynamic monitoring (Clearsight System) in patients undergoing moderate-risk abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2018, doi: 10.1213/ANE.00000000000003553.
- 53) Rinehart J, Lilot M, Lee C, et al: Closed-loop assisted versus manual goal-directed fluid therapy during high-risk abdominal surgery: a case-control study with propensity matching. *Crit Care* 2015; 19: 94.
- 54) Joosten A, Coeckelenbergh S, Delaporte A, et al: Implementation of closed-loop-assisted intra-operative goal-directed fluid therapy during major abdominal surgery: A case-control study with propensity matching. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35: 650-8.
- 55) Rinehart J, Ma M, Calderon MD, et al: Feasibility of automated titration of vasopressor infusions using a novel closed-loop controller. *J Clin Monit Comput*. 2017; 32: 5-11.

質疑応答

「フル移植」と「ミニ移植」の違いについて教えてください

(大阪府：K.S.)

(回答) 石川 淳*

はじめに

急性白血病などの造血器悪性腫瘍に対して行われている同種造血細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-SCT) は、

- ①白血病などに対する抗腫瘍効果とドナーの造血細胞を生着せしめるためのホスト (患者) の免疫能を低下させる免疫抑制効果を併せ持つ移植前処置を施行し、
- ②ドナー由来の造血幹細胞を輸注し、同種移植に特徴的な急性移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) を予防するため免疫抑制剤を投与し、
- ③感染症、臓器障害などの合併症を克服し、ドナー由来の造血細胞の生着を得、

移植前処置の直接的な抗腫瘍効果とドナー由来の免疫担当細胞が同種免疫反応で白血病細胞を抑制する、移植片対白血病効果 (graft versus leukemia effects: GVL 効果) により根治を目指す治療法である。

この抗腫瘍効果と免疫抑制効果が必要とされる移植前処置の種類に、いわゆる「フル移植」と「ミニ移植」があるわけであるが、その理解を深めるため、まず同種造血細胞移植がいかに開発されてきたかについて述べたい。

黎明期骨髄移植から近代的骨髄移植へ

1957年、白血病患者に抗がん剤と全身放射線照射 (total body irradiation) を行ったのち、健常者からの骨髄移植 (bone marrow transplantation: BMT)、いわゆる同種骨髄移植 (allogeneic bone marrow transplantation: allo-BMT) を試みたことが、のちにノーベル医学・生理学賞を受賞した Donnal E. Thomas により報告された¹⁾。6名に行われたが、100日以上生存率は得られなかった。1959年、ユーゴスラビアで起こった原子炉事故で被曝した6名に対して、Matheらにより同種骨髄

移植が行われたが、5名が救命されたようにみられたものの成功することはなかった。この事故を契機として BMT は注目され各地で行われるようになったが、1968年までに施行された203例の治療成績は非常に悪く、生着例は11例にすぎなかった²⁾。当時はヒトの組織適合性 (human leukocytes antigen: HLA) や GVHD 予防といった概念がなく、そのことが原因と考えられ、1963年以降 BMT は下火となった。

しかし、その後も Thomas らはイヌを用いて研究を進め、移植前処置、組織適合性検査、GVHD 予防法などを開発し、イヌの同胞間の BMT を成功させた。同時期に、ヒトの主要組織適合抗原である HLA の検査方法が開発された。そして、白血病、再生不良性貧血に対する近代的同種 BMT の確立がなされた。すなわち、

- ①HLA 一致の兄弟をドナーとし、
 - ②致死量 (自己造血が回復することのない) の全身放射線療法 (12 Gray) とエンドキサン大量療法 (cyclophosphamide 60 mg/kg × 2 days) による前処置により骨髄を破壊し、かつ十分な免疫抑制をかけ、
 - ③GVHD 予防のため、移植後免疫抑制を行うこと、
- これらのことにより、同種 BMT が可能なことが示され、近代的同種移植が確立した³⁾。

同種造血細胞移植の進歩と多様化については <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp078166> (N Engl J Med 2007; 357:1472-5, DOI: 10.1056/NEJMp078166) を参照されたい。

本邦では、1970年代中ごろに名古屋、金沢、大阪で同種骨髄移植が開始された。再生不良性貧血や白血病に対する成功例が報告されたが、1977年から1980年に同種 BMT を受けた急性白血病24例の2年生存率は4% (1例) と悲惨なものであった。1980年に優れた免疫抑制剤であるシクロスポリンによる GVHD 予防法が開発され、その後の同種 BMT の成績は改善が認められた。二人兄弟が互いに HLA が一致する確率はいうまでも

*大阪国際がんセンター

なく、四分の一である。こうして治療成績の改善が認められた同種移植の恩恵を受けることのできない患者さんが多く存在した。1980年初め、HLA一致の非血縁者(ボランティアドナー)からの同種BMTの成功例が報告され、米国と英国で骨髓バンクが設立された。また、胎盤由来の臍帯血に豊富に造血幹細胞が存在することが明らかにされ、1987年に初めて同種臍帯血移植の成功が報告された。さらに、G-CSFの開発は同種骨髓移植の成績向上に大きく貢献したが、それとともにG-CSFを健常人に投与することで、造血幹細胞が末梢血に動員されることが証明され、同種末梢血幹細胞移植が可能となった。こうして、骨髓移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植を行うことが可能となり、同種骨髓移植は、同種造血細胞移植と呼ばれることとなるのである。

1988年には正岡らがタクロリムスの有効な急性GVHD予防効果を示し、さらに優れた抗サイトメガロウイルス薬であるガンシクロビル臨床導入は、同種移植後の合併症の中で大きな問題であった、サイトメガロウイルス感染症の克服に大きく寄与した。

本邦では1992年に日本骨髓バンクが設立され、非血縁者間の同種骨髓移植が可能となった。1999年には日本さいたい血バンクが設立され、1990年には年間約500例であった同種造血細胞移植は1999年には約1,500例と増加が認められた。こうした背景の中、ミニ移植が登場するのである。

ミニ移植

先に述べたように移植前処置の重要な役割のひとつは、大量化学療法や放射線治療により腫瘍を根絶させることである。つまり、造血幹細胞の投与によりrescueされる致命的な骨髓抑制を考慮することなく、可能な限り、骨髓以外の臓器の毒性を上限とした放射線照射量や抗がん剤の投与量を増加させることが、初期の移植治療の基本となる考え方であった。1960年代に開発された全身放射線療法(total body irradiation: TBI, 12 Gray)とエンドキサン大量療法(cyclophosphamide: CY, 60 mg/kg × 2 days)で開始された移植前処置は、さらに1980年代にブスルファン大量・エンドキサン大量療法(BU/CY)という非放射線治療レジメンが開発された。その後、白血病などの再発を減らすため、TBI/CY、BU/CYにさらに抗がん剤を追加することが試みされたが、再発率は減ったものの臓器毒性も増強され、結果的には長期生存率の改善が得られることとはならなかった。これらのTBI/CY、BU/CYといった前処置は骨髓破壊的前処置(myeloablative conditioning: MAC)、フル移植と呼ばれ、その強い非血液毒性から55歳以上の患者や臓器障害をもった症例は、長らく同

種造血細胞移植の適応外とされてきた。

急性白血病の第1寛解期、慢性骨髄性白血病の慢性期に施行された同種骨髓移植の成績の解析から、一卵性双生児やGVHDのリスクを軽減するため移植片からT細胞を除去した移植では、GVHDがほとんど発症しない反面、白血病の再発率が明らかに高いことが報告され、同種移植には強力な移植前処置のもつ抗腫瘍効果のみならず、移植片対白血病効果(graft-versus-leukemia effect: GVL効果)のあることが明らかとなった⁴⁾。

1997年TBI/CYを開発したFred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)のグループから画期的な報告がなされた⁵⁾。すなわちイスを用いた実験で、TBIの線量ならびに免疫抑制剤の組み合わせが生着に及ぼす影響を解析すると、わずか200 cGyの放射線量とシクロスポリン・ミコフェノール酸モフェチルの免疫抑制剤の組み合わせで、ドナーの造血細胞の生着が、ドナーとレシピエントの造血細胞が共存する混合キメラの状態ではあるが、可能であることを明らかにしたのである。このドナーとレシピエントの造血細胞が共存する混合キメラの状態は、移植後GVHD予防の免疫抑制剤を減量し、ドナー由来のリンパ球の輸注(donor lymphocytes infusion: DLI)を行うことで、完全にドナー由来の造血が得られることが示されたのである。TBI/CYやBU/CYのように自己造血の回復が望めないほどの強力な骨髓破壊的前処置を行わなくても、同種造血細胞移植において、レシピエントに十分な免疫抑制をかければ、ドナー由来の造血の生着の得られる前処置、骨髓非破壊的前処置、ミニ移植が可能なが示されたのである。

同時期にMD Anderson Cancer Center (MDACC)のグループは臓器障害や高齢のため骨髓破壊的前処置が困難であるとされた、進行期の急性骨髄性白血病と骨髓異形成症候群の15例の症例に、免疫抑制効果の強いプリンアナログであるフルダラビンあるいはクラドリピンを含んだ前処置を用いた骨髓非破壊的前処置による移植成績を報告した。15人中13人に生着が得られ、8人が寛解に到達した⁶⁾。一方、イスラエルのSlavinらはプリンアナログのフルダラビンにブスルファンを加えた骨髓非破壊的前処置による移植成績を報告した。白血病を中心とした26名の患者にフルダラビン30 mg/m² × 6日 + BU 4 mg/kg/日 × 2日 + anti-T-lymphocyte globulin (ATG)の前処置で同胞から末梢血幹細胞移植を行い、26人全員に生着が得られ、1年無病生存率は約80%であった⁷⁾。このようなMDACCやイスラエルからの報告ではプリンアナログとともにメルファラン(140 mg/m²)やブスルファン(4 mg/kg/日 × 2日)の投与量はFHCRCの200 cGy TBIの前処置と比較して

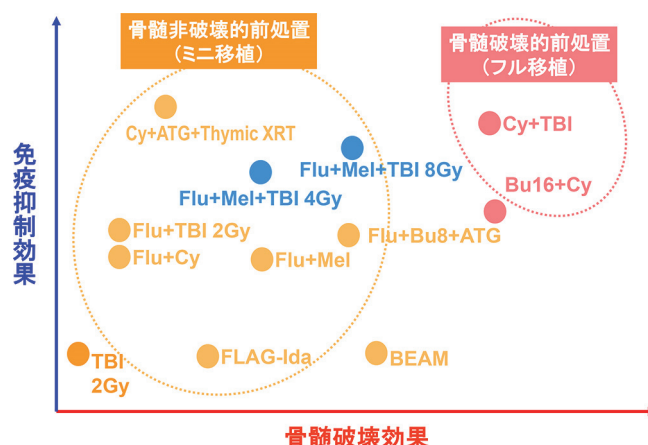


図1 各前処置の骨髄破壊効果と免疫抑制効果

BEAM: ラニムスチン、エトポシド、キロサイド、メルファラン、
 FLAG-Ida: フルダラビン、キロサイド、イダルビシン

臓器障害の程度は高く、骨髄破壊的前処置と比較すると治療強度は低いが、相応の抗腫瘍効果を前処置に求めたレジメンであり、緩和的前処置 (reduced-intensity conditioning; RIC) と呼ばれる移植前処置である。抗腫瘍効果と免疫抑制効果を示した各種前処置の治療強度の概略を図1に示す。

容易に想像できるように、ミニ移植、緩和的前処置では、MAC と比較して免疫抑制効果が少ないため、生着不全のリスクを考慮する必要があり、当初、多くの造血幹細胞が移植することのできる血縁の末梢血幹細胞から開始されたが、その後、骨髄や血縁 HLA 不適合ドナー、非血縁者間移植、さらには臍帯血移植においてもミニ移植が行われるようになってきた。特に臍帯血は、凍結保存されている細胞数は限られているため、移植片の拒絶が骨髄破壊的前処置においても課題となっており、同様に生着不全が懸念されるミニ移植を臍帯血で施行することは困難であると考えられていた。しかし、ミネソタ大学のグループはブスルファン 8 mg/kg + フルダラビン 200 mg/m² + 200 cGy TBI などの前処置で臍帯血ミニ移植を行い良好な成績が得られること報告した⁸⁾。さらに、本邦の虎の門病院から成人血液疾患に対してフルダラビン 125 mg/m² + メルファラン 80 mg/m² + TBI 4 Gray で完全キメラ 93%が得られることが報告された⁹⁾。こうして、骨髄移植や末梢血幹細胞移植だけでなく臍帯血移植においてもミニ移植が可能となったのである。

おわりに

骨髄破壊的前処置の強い臓器毒性を減弱したミニ移植の導入により、より高い安全性が担保されるようになり、55 歳以上の患者や臓器障害をもつ症例にも同種造血細胞移植の恩恵をもたらすこととなった。血縁者間移植のみならず、非血縁

者間移植、臍帯血移植が導入され、さらに最近では移植後サイクロフォスファミドによる HLA 半合致移植も施行できるようになり、“Now everyone has a donor for hematopoietic stem cell transplantation” (by MDACC Dr. Richard Champlin, 2011) の時代となった。

文献

- 1) Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957; 257: 491-6.
- 2) Bortin MM: A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation 1970; 9: 571-87.
- 3) Thomas E, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation. N Engl J Med 1975; 292: 832-43.
- 4) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990; 75: 555-62.
- 5) Storb R, Yu C, Wagner JL, et al: Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. Blood 1997; 89: 3048-54.
- 6) Giralt S, Estey E, Albitar M, et al: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood 1997; 89: 4531-36.
- 7) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al: Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction

-
- for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63.
- 8) Baker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al: Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003; 102: 1915-9.
- 9) Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al: Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3586-92.



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

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正 会 員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功労のあった個人で、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、投稿中でないものだけに限り、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

編集後記

今号では、AI (artificial intelligence、人工知能) を取り上げた。最近のキーワードである AI であるが、これが我々の生活にどのようなものをもたらすのか、あるいはどのような変化が起きるのか興味は尽きない。AI による変化を「第4次産業革命」とも呼ぶそうであるが、その中で、医療に特化した AI (Medical AI) について、お二人の専門家に解りやすく解説して頂いた。ビッグデータを用いたもの、周術期の低血圧を予測するもの、手術予後を予測するものなど様々である。さて、我々のメインテーマである循環制御への AI の活用であるが、LVAD 等の補助循環装置の最適制御による血行動態管理に貢献出来る可能性があり、更なる心不全治療の改善に繋がることが期待される。

さらに、原著は重篤状態で終末期を迎えた患者で、生命が燃え尽きる寸前に一時的に高まる生命反応を、4つの「バランス指数」を用いて、REM 睡眠の夢見る状態や全身麻酔の無意識状態と比較した興味深い論文である。脳中枢から心臓への情報が伝達される際に生じる「心拍変動のゆらぎ変動」に隠された情動因子を検出し「こころ」の面を分析している。生命の最後がどうなるのかに迫った興味深い論文である。その他、中枢神経系による循環調節については、特集、第39回総会シンポジウム2、「神経体液性因子の新展開」の中で神経グリア関連異常について解説してあり、今後の研究の成果が期待される。

また、特集、第39回総会シンポジウム1、「心血管のトランスレーショナルリサーチ」では、iPS細胞による心筋再生医療の臨床応用についての興味深い内容も含まれている。その他、症例報告もあり、バランスのとれた号となった。

今回取り上げた、再生医療、AI や医用工学による補助循環の更なる進歩など先進的な医学の進歩のなかで、特に中枢神経系と循環調節との関わりについてはまだまだ未知の世界も多く、これからの循環制御の研究が楽しみである。

(山浦 健)

- ・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 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第39巻 第3号 (2018)

公開日／ 平成31年1月22日
 編集／ 「循環制御」編集委員会
 発行所／ 日本循環制御医学会
 発行人／ 川田 徹
 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
 国立循環器病研究センター循環動態制御部内
 電話 06-6833-5012 内線2509
 ファクシミリ 06-6835-5403
 電子メール submit.jscem@ncvc.go.jp
 印刷／ 榊宇宙堂八木書店
 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
 電話 03-3552-0931
 ファクシミリ 03-3552-0770
 原稿投稿先／ submit@jscem.jp