



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

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

総説

PV loop の視点から考察する経皮的循環補助デバイスにおける Impella の立ち位置

原著

成人心臓手術患者で強心薬投与が左室拡張能に与える影響：
システマティックレビュー

症例

Limitation of arterial pressure waveform analysis by the FloTrac/EV1000TM system in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: A case report

関連学会印象記

第 66 回日本麻酔科学会学術集会

第 83 回日本循環器学会学術集会

第 9 回アジア・オセアニア生理学会連合大会 (FAOPS2019) に参加して

留学速報

Johns Hopkins 大学病院に留学して

文献紹介

新著紹介

脳のリズム

施設紹介

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

薬剤紹介

筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム (ブリディオン® 静注 200 mg、静注 500 mg)

質疑応答

Onco-cardiology について教えてください

会告

循環制御・目次

第 40 巻第 2 号 (通巻 137 号)

巻頭言

より精緻で有効な心不全患者での非侵襲的陽圧治療を目指して……………安藤 眞一… 77

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

1. 急性心不全に対する陽圧呼吸療法……………吉田 昌義… 78
2. 慢性心不全に合併する閉塞性・中枢性睡眠呼吸障害に対する CPAP 治療……………春木 伸彦… 80
3. 心不全に対する ASV 治療 (大規模 RCT 以前の報告) ……………義久 精臣… 82
4. SERVE-HF 研究……………高田 佳史… 86
5. SERVE-HF 研究・CAT-HF 研究・ADVENT-HF 研究など……………葛西 隆敏… 89
6. 今後の心不全に対する非侵襲的陽圧呼吸治療の方向……………安藤 眞一… 92

総説

PV loop の視点から考察する経皮的循環補助デバイスにおける Impella の立ち位置……………朔 啓太… 95

原著

成人心臓手術患者で強心薬投与が左室拡張能に与える影響：システマティックレビュー……………牛尾 将洋… 101

症例

Limitation of arterial pressure waveform analysis by the FloTrac/EV1000™ system in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: A case report……………Yuji Karashima… 108

関連学会印象記

- 第 66 回日本麻酔科学会学術集会……………尾前 毅… 113
- 第 83 回日本循環器学会学術集会……………羽山 陽介… 115
- 第 9 回アジア・オセアニア生理学会連合大会 (FAOPS2019) に参加して……………奥村 敏… 118

留学速報

Johns Hopkins 大学病院に留学して……………伊佐田 哲朗… 122

文献紹介

- I……………牧 盾・吉野 淳・藤吉 哲宏… 126
- II……………杉 町 勝… 127
- III……………川 人 伸 次… 128

新著紹介

脳のリズム……………畠 山 登… 130

施設紹介

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター……………服部 貢士… 131

薬剤紹介

筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム (ブリディオ® 静注 200 mg、静注 500 mg) ……………藤本 智己… 134

質疑応答

Onco-cardiology について教えてください……………塩山 渉… 141

会告

- 第 41 回日本循環制御医学会総会案内…………… 149
- 投稿規定…………… 150

編集後記

……………奥村 敏… 152

巻頭言

より精緻で有効な心不全患者での
非侵襲的陽圧治療を目指して

安藤 眞 一*

私は1986年に九州大学を卒業したが、循環器内科に入局後研修医として最初に仕事を始めたのは循環器内科の病棟であった。そこで重症の心不全患者を受け持つこととなったが、当時の心不全治療は酸素をカニューレかマスクで投与し、血圧が高めであればニトログリセリンかニトロプルシドを点滴し、出たばかりのドパミンで心収縮を挙げるといったもので、まだACE阻害薬や β ブロッカーもなく、できることはかなり限られていた。重症心不全で入院した患者さんの家族には、死亡率が極めて高いこと、たとえ今回改善して帰宅しても、1年後に生存している可能性は50%程度であることなど、かなり厳しい話をしなくてはならなかったし、それが当時の事実であった。

この病棟での生活を半年すごしたのち、半年間一般内科で研修し、1987年春から九州大学のICU・救急部での研修の機会を得ることができた。ここでは、術後や重症で病棟管理ができない重症患者を各科主治医とともに診療するシステムであったが、当時のICU・救急部長であった麻酔科出身のZ先生は、人工呼吸器を改造されマスクによる非侵襲的陽圧加療器(NPPV)を使用されていた。ある日、強い呼吸不全を伴う重症心不全患者さんが搬入されたが、そのマスクを使用されたときの患者さんの変化に私は仰天した。それまで循環器内科病棟で四苦八苦して落ちて着けていた心不全の呼吸不全がものの10分で改善したからである。これを見て、当時、重症急性左心不全に対してNPPVをどうやったらよいかに関する文献など全くない状況であり、救急部長の先生など先輩の先生方に教を請いながら見様見真似で使い方を勉強した。以後、私は、NPPVを非常に好んで使用するようになり、のちに済生会二日市病院に赴任した際にも、真っ先に行ったのは、心不全に対するNPPV治療を行うための定型的プロトコルを作成することであった。それまでの使用経験から、

医師のみでなく看護師でも間違いなくNPPVを使用できるようにするためのプロトコルを作成し、人工呼吸器につるして使用することとした。その後さまざまな知見が積み上げられ、急性左心不全でのClass 1の推奨治療となった。機器としても、当初は一定圧の呼吸終末陽圧(PEEP)をかける持続気道陽圧加療(CPAP)が中心であったが、フレイルな患者においては、換気補助のための圧補助を入れたほうが良いことを知り、BiPAPも積極的に使うようになった。

その後カナダのトロントに留学することとなったが、交感神経活動と心不全に関する研究が目的であったのだが、トロント大学では、睡眠時無呼吸の研究を循環器内科、呼吸器内科、基礎系の3先生が中心となって行われ始めており、慢性心不全に合併する閉塞型、中枢型睡眠呼吸障害に対する研究成果が次々出てきているところであった。驚いたことには、ここでは、急性左心不全のNPPV治療は全く行われておらず、聞いても、そんなものは知らない、との反応であった。その後、中枢性無呼吸に対するCPAP治療から始まり、ASV治療に至るまで、さまざまな治療法が出現し世界中に広がっていった。

以上のように、急性期と慢性期の心不全に対するNPPV治療はここ30年の間に生まれ、ある効果は確実に証明されたり、一方、多くの人が無効であると思っていた治療が無効であることが判明したりして、ある意味成熟した治療法となった。しかし、まだまだ解決しなければならない問題は山積しており、令和になった現在、今日までの心不全に対する平成の間のNPPV治療の歴史をつぶさに振り返り、有用とわかっていることと不明なこと、あるいは有害とわかったことを整理し、今後の治療や研究の礎にすべく本特集を企画した。各先生方は、その分野のエキスパートであり、上記の目的をしっかりと達成できるものと考えている。

*九州大学病院 睡眠時無呼吸センター

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

1. 急性心不全に対する陽圧呼吸療法

吉田 昌義*

急性心不全に対する陽圧呼吸療法の歴史は急性呼吸不全に対する救命方法の発展の歴史、ひいては人工呼吸器の発展の歴史とも考えられる。そこで、その歴史を振り返ってみたい。

1920年代より急性呼吸不全に対して酸素投与が行われるようになり、1930年頃には非侵襲的換気療法の一つである陰圧型人工呼吸器が開発された¹⁾。1952年にコペンハーゲンで始まった世界的なポリオの流行を機に「鉄の肺」と呼ばれた胸腔外陰圧型人工呼吸器が普及したが、同時に問題点も浮かび上がった。1953年にLassenは多い日でポリオ患者が1日に50人入院する状況で、ポリオによる急性呼吸不全を有する患者についての連続した281人における比較研究を行った。31人に対して胸腔外陰圧型人工呼吸器を用いて治療した後に、250人に対して侵襲的陽圧呼吸療法を行った。その結果、死亡率は胸腔外陰圧型人工呼吸器による治療では87%の死亡率であったのに対し、侵襲的陽圧呼吸群では40%と著明に改善されたことが明らかになった²⁾。そして、1950年代以降は気道確保による侵襲的陽圧呼吸療法の隆盛を迎え、急性心不全の治療方法としても重要な役割を果たしてきた。

侵襲的陽圧呼吸療法の長短所については、本稿の主旨とは外れるのでここでは詳細は述べないが、侵襲的陽圧呼吸療法は鎮静剤が必要で、肺障害や人工呼吸器関連肺炎、気管・気管支の損傷を誘発する可能性がある。そこで、1980年代後半より鼻マスクもしくはフェイスマスクを用いた非侵襲的「陽圧」換気療法(NPPV, noninvasive positive pressure ventilation)が開発され、心原性肺水腫に対する持続気道陽圧呼吸(CPAP, continuous positive airway pressure)療法の有効性が報告されはじめた^{3), 4)}。1991年のBerstenらによる39人の、2000年のMasipらによる40人の急性心不全症例を対象としたRCT研究において、酸素療法のみとCPAP療法を比較したところ、CPAP療法では有意に呼吸数が改善し挿管率も低いことが報告された^{5), 6)}。2017年に改訂された日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドラインである急

性・慢性心不全診療ガイドラインにおいても、急性心不全患者に対して酸素吸入を開始した後に改善がみられない場合はすみやかにNPPVを開始する。使用するモードは持続的陽圧呼吸CPAPを第一選択とする。」と述べられており、CPAPを第一選択とする、と記載されている⁷⁾。

世界で最初のBi-level positive airway pressure (BiPAP)であるPhilips Respironics BiPAP S/T Dが発売されると、急性呼吸不全の治療法として急激に普及した。ここではBiPAPによる急性心不全治療に関する2011年の梶井らによるユニークな報告を紹介する。急性心不全で入院した45名に図1のようなプロトコルを用いFiO₂、EPAP/IPAPを自動調整してBiPAPによる呼吸管理を行ったところ、ほぼ全ての患者で改善し、平均19.5 ± 28.0時間でBiPAPより離脱が出来た⁸⁾。

更にEPAP、IPAPの調整を自動化したのがAdaptive-servo Ventilator (ASV)であると言える。ASVはレスメド社が1998年12月にドイツで臨床試験を開始し、2003年8月フランスで世界で初めて発売された。急性心不全による呼吸不全に対する有効性も数多く報告されている。中野らが48人の急性心不全による呼吸不全症例に対してASV施行群と酸素療法群を比較したところ、最初の1時間で有意にASV施行群では自覚症状や呼吸数、血中カテコラミン値の低下を認めた⁹⁾。また、木下らによると急性心不全患者198人を対象として、ASV群、酸素療法群を比較したところ、ASV群では有意に挿管率が低く(3% vs 21%)、入院期間も短かった¹⁰⁾。

約100年弱の人工呼吸器の発展の歴史において、急性心不全に対する治療方法は劇的に進化を遂げてきたと言える。今後の新たなる治療方法の発展が楽しみでやまない。

文献

- 1) Pierson DJ: History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute-care setting. *Respir Care* 2009; 54: 40-52.
- 2) Lassen HC: A preliminary report on the 1952

* 博多南ビル内科クリニック

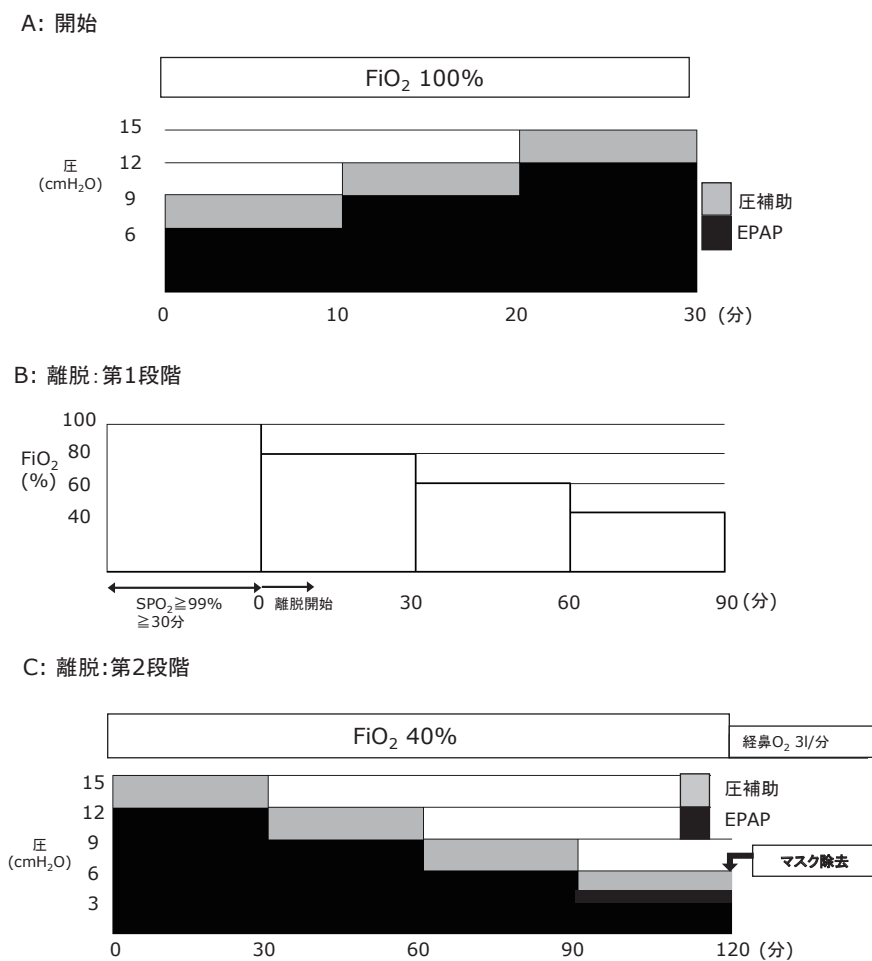


図 1

epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. Lancet 1953; 1: 37-41.

- 3) 大井元晴 : NPPV の歴史とその実際 . 呼と循 2003; 1: 7-14.
- 4) Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, et al: Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1985; 55: 296-300.
- 5) Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. N Engl J Med 1991; 325: 1825-30.
- 6) Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al: Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2126-32.
- 7) 筒井裕之 : 急性・慢性心不全診療ガイドライン

(2017年改訂版).

<http://www.j-circor.jp/guideline/2017>.

- 8) Momii H, Tashima Y, Kadokami T, et al: Experience of step-wise protocol using noninvasive positive pressure ventilation for treating cardiogenic pulmonary edema. Eur J Emerg Med 2012; 19: 267-70.
- 9) Nakano S, Kasai T, Tanno J, et al: The effect of adaptive servo-ventilation on dyspnoea, haemodynamic parameters and plasma catecholamine concentrations in acute cardiogenic pulmonary oedema. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2015; 4: 305-15.
- 10) Kinoshita M, Okayama H, Kawamura G, et al: Beneficial effects of rapid introduction of adaptive servo-ventilation in the emergency room in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. J Cardiol 2017; 69: 308-13.

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

2. 慢性心不全に合併する閉塞性・
中枢性睡眠呼吸障害に対する CPAP 治療

春木伸彦*

慢性心不全には睡眠時無呼吸に代表される睡眠呼吸障害 (SDB, sleep-disordered breathing) を高頻度に合併することが知られている^{1)~4)}。この SDB の多くは閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA, obstructive sleep apnea) またはチェーンストークス呼吸を含む中枢性睡眠時無呼吸 (CSA, central sleep apnea) であるが、この両者はしばしば混在し、心不全の病態や一晩の睡眠中でもその表現型が変化することが少なくない^{5), 6)}。これらの SDB を合併した心不全患者では、SDB を合併しない患者群と比較して予後不良であることが報告されている^{7), 8)}。

心不全に合併する OSA に対する CPAP 治療の効果

OSA は上気道の閉塞を基盤として生じ、様々な機序で不全心に悪影響を及ぼす。睡眠中に繰り返される低酸素血症や中途覚醒が交感神経活性を亢進させ、血圧や心拍数を増加し、ひいては心肥大や心機能低下につながる。たとえ左室収縮能が正常であっても、一晩の睡眠で繰り返される低酸素血症が潜在的な心筋虚血を誘発し、左室収縮・拡張障害を起こす⁹⁾。また OSA による低酸素血症は肺動脈の攣縮を惹起し右室後負荷を増大させる。OSA では上気道閉塞に抗うため胸腔内は強い陰圧となり左室の transmural pressure、つまり後負荷も上昇する。この強い胸腔内の陰圧により静脈還流は増加し、右室は拡大し、前述の低酸素性肺血管攣縮による右室圧増大が、拡張期に心室中隔を左室側に偏位させ左室の充満に悪影響を及ぼす。これにより左室一回拍出量、心拍出量は減少する。この影響は健康人よりも心不全患者でより顕著である¹⁰⁾。よって全呼吸相で気道内圧を陽圧に保持することで上気道の閉塞を防ぐ持続的気道陽圧法 (CPAP, continuous positive airway pressure) は、心不全患者において単に OSA を抑制するだけではなく、短～中期的に左室収縮能を改善させることが示されている^{11)~13)}。しかし、CPAP で OSA を抑制した場合に、心不全患者の長期予後が改善するか否かの大規模無作為化

試験は無く、少数の観察研究に留まるのみである^{7), 14)}。

心不全に合併する CSA に対する CPAP 治療の効果

CSA は一般人口における有病率は低いが、心不全患者においてはその重症度が増すにつれ高頻度に認められ、肺うっ血を基盤として発生すると考えられている¹⁵⁾。CSA 合併心不全患者では、SDB 非合併患者や OSA 合併患者と比較して肺動脈楔入圧 (PCWP) や、ANP (atrial natriuretic peptide) ・BNP (brain natriuretic peptide) の値が優位に高いことが報告されている^{16), 17)}。心不全患者に合併する CSA に対する治療指針は未だ確立されていないが、小規模単施設ランダム化比較試験では、CSA 合併心不全患者に対する 3 ヶ月程度の CPAP 短期使用によって CSA を軽減し、左室駆出率 (LVEF) が増加すると報告されている^{18), 19)}。

一方で、CSA 合併心不全患者に対する CPAP 療法の長期予後を検証するためにカナダを中心に CANPAP (Canadian continuous positive airway pressure for patients with central sleep apnea and heart failure) 試験が行われた²⁰⁾。この試験では NYHA class II 以上で、LVEF が 40% 未満かつ無呼吸低呼吸指数 (AHI, apnea-hypopnea index) が 15 回/時以上の CSA 優位 (>50% が中枢性イベント) の慢性心不全患者 258 例が登録され、CPAP 群 (128 例) と対照群 (130 例) に無作為に割り付けられた。主要エンドポイントは全死亡と心移植回避率に設定されたが、CPAP 群は対照群に比して CSA の重症度が有意に軽減し、夜間酸素飽和度、LVEF、血中ノルエピネフリン値、6 分間歩行距離などを有意に改善したものの、心移植回避率には差がなく、CPAP は心不全患者における長期予後改善効果を示すことはできなかった。しかし 2007 年に発表された CANPAP 試験の Post-hoc 解析では、CPAP に割り付けられた患者の約半数では、AHI が 15 回/時間以下に抑制され、これらの症例では予後が良好であることが示された²¹⁾。言い換えると CSA を合併する心不全

* 松江赤十字病院 循環器内科

患者では約半数の症例で CPAP の“non-responder”が存在するということが明らかになった。これらの患者に対しては、吸気と呼気の圧設定を行い、換気を補助する二相性陽圧換気 (Bi-level positive airway pressure や adaptive servo ventilator) の効果が期待されている。

文 献

- 1) Yumino D, Wang H, Floras JS, et al: Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279-85.
- 2) Damy T, Margarit L, Noroc A, et al: Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1009-19.
- 3) Dolliner P, Brammen L, Graf S, et al: Portable recording for detecting sleep disorder breathing in patients under the care of a heart failure clinic. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 535-42.
- 4) Khayat R, Abraham W, Patt B, et al: Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 534-40.
- 5) Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al: Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-43.
- 6) Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, et al: Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir Med* 2008; 102: 831-9.
- 7) Wang H, Parker JD, Newton GE, et al: Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-31
- 8) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al: Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-34.
- 9) Haruki N, Takeuchi M, Nakai H, et al: Overnight sleeping induced daily repetitive left ventricular systolic and diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea: quantitative assessment using tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 769-75.
- 10) Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al: Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-35.
- 11) Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al: Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
- 12) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
- 13) Ferrier KA, Neill AM, O'Meeghan T, et al: Continuous positive airway pressure in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Intern Med J* 2008; 38: 829-36.
- 14) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-6.
- 15) Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-6.
- 16) Solin P, Bergin P, Richardson M, et al: Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-9.
- 17) Calvin AD, Somers VK, van der Walt C, et al: Relation of natriuretic peptide concentrations to central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2011; 140: 1517-23.
- 18) Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al: Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92-7.
- 19) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
- 20) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al: CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 21) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80.

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

3. 心不全に対する ASV 治療 (大規模 RCT 以前の報告)

義久 精臣^{*1,2} 三阪 智史^{*1,2} 竹石 恭知^{*1}

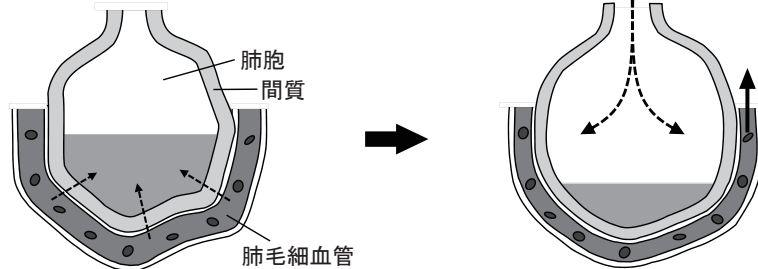
本邦における人口の高齢化、生活習慣病の増加、急性心筋梗塞の救命率の向上など様々な要因により、近年、心不全患者の数は増加している。日本循環器学会では、心不全を“心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気”と定義し¹⁾、その啓発を行っている。心不全は、左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction) と左室駆出率の保持された心不全 (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction) に大別される。

心不全における呼吸管理は重要である。うっ血性心不全では、肺動脈や肺毛細血管内圧が上昇し、肺胞への水分漏出を来し、重症例ではピンク色の泡沫状痰を呈するようになる。また、肺間質の

浮腫、肺コンプライアンスの低下、気道抵抗の増加を来し、換気血流比は悪化する。陽圧換気療法にて呼吸終末陽圧を加えることにより、肺毛細血管からの水分漏出軽減、無気肺・虚脱肺胞の再拡張、機能的残気量の増加、肺コンプライアンスや気道抵抗の改善、呼吸筋仕事量の軽減が期待される(図1)。さらに、胸腔内を陽圧化することにより、静脈還流を減少し、壁内外圧較差を減少させることにより、心臓の前負荷、後負荷を減少させ、心拍出量の増加、左室拡張末期圧の低下、機能的僧帽弁逆流の軽減も期待される。さらに、心不全に高率に合併する睡眠呼吸障害 (SDB, sleep disordered breathing) の改善や気道の開存にも効果がある(図1)。

陽圧呼吸療法には、フラットな陽圧を持続的に

陽圧管理: 肺うっ血や心拍出量を改善する



睡眠呼吸障害治療: 気道を開大する

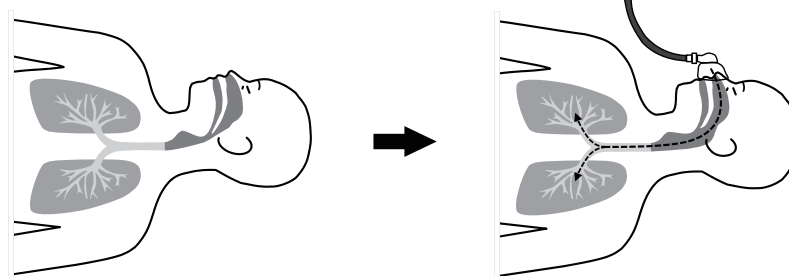


図1 心不全と陽圧呼吸療法

左上: 心不全では肺毛細血管圧上昇から肺胞内への水分漏出や間質浮腫を来し、ガス交換が障害される。
 右上: 陽圧呼吸療法を行うことで虚脱肺胞の拡張や肺胞内水分の除去が進み、換気血流比の改善が期待される。
 左下: OSAにて気道が閉塞している。
 右下: CPAPにて気道が開大する。

*1 福島県立医科大学医学部 循環器内科学講座、*2 福島県立医科大学医学部 心臓病先進治療学講座

加える持続気道陽圧呼吸 (CPAP, continuous positive airway pressure)、呼気終末陽圧に加え吸気時に一定の矩形圧を加える二相性陽圧呼吸器 (Bi-level PAP)、一定の呼気終末陽圧に加え自発呼吸に順応した pressure support を加える適応補助換気 (ASV, adaptive servo ventilation) がある (図 2)。ASV は本来、過呼吸と無呼吸を周期的に繰り返す Cheyne-Stokes respiration (CSR-CSA) に対して、患者呼吸をモニターして pressure support やバックアップ換気を調整し、呼吸補助の程度を変動させ換気量を安定させるために開発された機器であるが、本邦では心不全における肺うっ血改善のためにも使用される。最近の ASV では上気道開存のための呼気終末陽圧を設定するオート CPAP 機能も搭載されており、心不全に合併する閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA, obstructive sleep apnea) 及び CSR-CSA の両者へ対応可能となっている。

HFrEF に合併する OSA に対して CPAP 治療は左室駆出率を改善し、再入院および総死亡率を減

少した²⁾。HFrEF に合併する CSR-CSA に対する CPAP 治療に関して、CANPAP 試験では SDB と左室駆出率の改善を認めたが、生命予後改善効果は認められなかった³⁾。しかし、その後のサブ解析で CPAP にて無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 15 回/時未満へ抑制された“responder (CPAP で CSA が改善した群)”は左室駆出率や予後が改善したことが明らかとなり、CSR-CSA を含む SDB を確実に改善することの重要性が示唆された⁴⁾。Teschler らは、ASV は CPAP、Bi-level PAP、酸素療法よりも CSR-CSA の改善に効果的であると報告し⁵⁾、ASV による心不全治療への期待が寄せられることとなった。

HFrEF に対する ASV 治療に関して、Oldenburg らは CSR-CSA 合併 HFrEF 患者に 6 ヶ月間の ASV 治療を行い、左室駆出率や運動耐容能が改善したことを示した⁶⁾。Yoshida らは肺うっ血のある症例にて、ASV による心拍出量の上昇を示した⁷⁾。Kasai らは、CSR-CSA 及び OSA を合併する心不全症例において、CPAP と ASV を比較

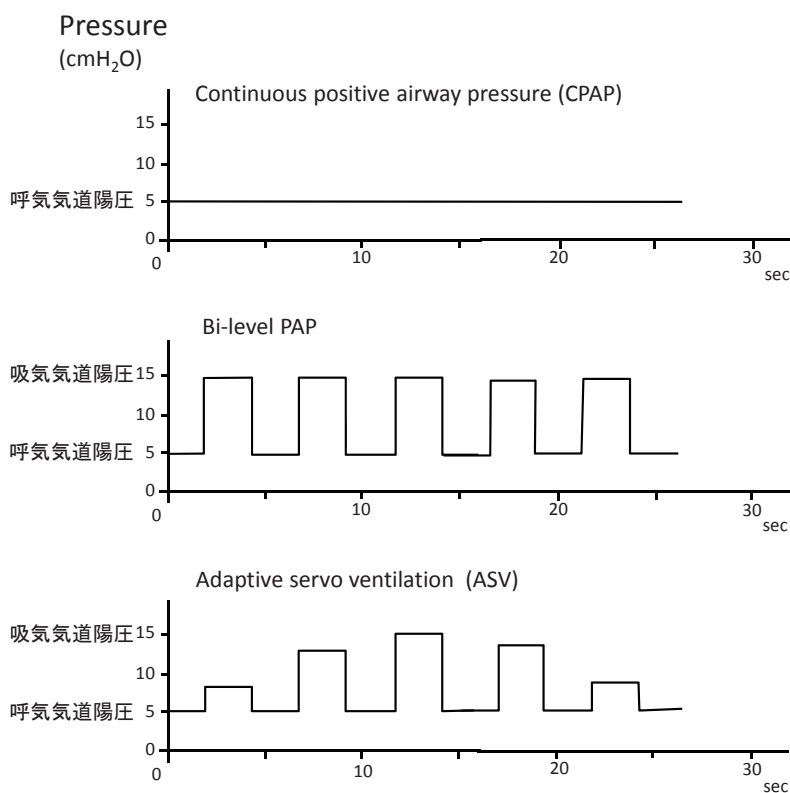


図 2 陽圧呼吸療法におけるモード

上：continuous positive airway pressure (CPAP)

呼気終末陽圧 (PEEP) を加えることにより、肺毛細血管からの水分濾出軽減、無気肺・虚脱肺胞の再拡張、機能的残気量の増加、肺コンプライアンスや気道抵抗の改善、呼吸筋仕事量が軽減される。

中：Bi-level PAP

呼気終末陽圧に加え吸気時に一定の矩形圧を加える二相性陽圧呼吸器。

下：adaptive servo ventilation (ASV)

漸増漸減するチェーン・ストークス呼吸に対して、pressure support を順応させる。

し、ASVではコンプライアンスが良好で、3ヵ月後の左室駆出率、血中B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度が低下することを報告した⁸⁾。さらにCPAP使用中もCSR-CSAが残存する患者にASVを使用することでCSR-CSAおよび左室駆出率の改善が得られた⁹⁾。ASVが心不全増悪による再入院を抑制する可能性も報告された¹⁰⁾。我々の検討でもSDBを合併した心不全患者において、ASV治療にて6ヵ月後に左室駆出率や腎機能の改善と血中BNP濃度の低下を認め、心臓死および心不全再入院率が低下した^{11),12)}。また、HFrEF患者に施行される心臓再同期療法後においても中等症以上のSDB(CSR-CSAを含む)が多く残存しており、心臓再同期療法後にSDBが残存する患者に対してASVは血中BNP濃度を低下させ、心不全による再入院を減少した¹³⁾。重症心不全症例(EF<30%)におけるASV治療の有用性と安全性が報告された¹⁴⁾。本邦で実施されたSAVIOR-C研究では、6ヵ月後の心不全症状と心不全の増悪による複合指標はASV群で有意な改善を示した¹⁵⁾。さらに、2012年に公表されたメタ解析ではSDB合併HFrEF患者において、CPAPは生命予後を改善する傾向にあり、ASVは生命予後を改善しようとされた¹⁶⁾。ここまでの報告にてASVによる心機能・予後改善効果に関する研究の蓄積がなされた。しかし、2015年に公表されたSERVE-HF試験(左室駆出率45%以下、CSR-CSA優位の慢性心不全を対象にしたASV vs. control群間のRCT研究)の結果では、ASV使用群にて心血管死亡が増加し¹⁷⁾、診療の現場に大きな混乱をもたらした。

一方、有効な薬物療法の確立していないHFpEFに対する陽圧呼吸療法の効果は今後期待される。HFpEF症例に対するCPAPによる左室拡張能改善や、CSR-CSA合併HFpEFにおけるASVによる左室拡張能、運動耐容能や心不全症状改善が報告されている。我々の検討でもCSAを含む睡眠時無呼吸症候群(SAS)を合併したHFpEF患者において、ASV治療にて6ヵ月後に左室拡張能、動脈スティフネスや血管内皮機能の改善を認め、心臓死および心不全再入院率が低下した(5.6% vs. 38.9%, $P<0.01$)¹⁸⁾。またSAS合併HFpEF患者にCPAPやASVを適宜使用することで呼吸機能、右心機能、運動耐容能、予後が改善した¹⁹⁾。HFrEFに比してHFpEFでは、陽圧換気療法による低心拍出の危険性は少なく、より安全に心不全管理を行える可能性がある。また、陽圧換気療法による肥満、高血圧、糖尿病、心房細動、冠動脈疾患、腎機能障害などHFpEF関連因子への介入が可能となり²⁰⁾、HFpEF患者の予後改善へつなげる可能性が期待される。

文 献

- 1) 筒井裕之, 磯部光章, 伊藤宏ら: 急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017年改訂版. *Circ J* 2017.
- 2) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al: Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-6.
- 3) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 4) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80.
- 5) Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al: Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
- 6) Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, et al: Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 581-6.
- 7) Yoshida M, Kadokami T, Momii H, et al: Enhancement of cardiac performance by bilevel positive airway pressure ventilation in heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 912-8.
- 8) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al: Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3:140-8.
- 9) Kasai T, Kasagi S, Maeno K, et al: Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea nonresponsive to continuous positive airway pressure. *JACC. Heart failure* 2013; 1: 58-63.
- 10) Yoshida M, Ando SI, Kodama K, et al: Adaptive servo-ventilation therapy reduces hospitalization rate in patients with severe heart failure. *Int J Cardiol* 2017; 238: 173-6.
- 11) Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, et al: Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* 2011; 52:

- 218-23.
- 12) Owada T, Yoshihisa A, Yamauchi H, et al: Adaptive servoventilation improves cardiorenal function and prognosis in heart failure patients with chronic kidney disease and sleep-disordered breathing. *J Card Fail* 2013; 19: 225-32.
 - 13) Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, et al: Adaptive servo ventilation improves Cheyne-Stokes respiration, cardiac function, and prognosis in chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol* 2012; 60: 222-7.
 - 14) Takama N, Kurabayashi M: Safety and efficacy of adaptive servo-ventilation in patients with severe systolic heart failure. *J Cardiol* 2014; 63: 302-7.
 - 15) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al: Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-90.
 - 16) Nakamura S, Asai K, Kubota Y, et al: Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 208-16.
 - 17) Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al: Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
 - 18) Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al: Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 543-50.
 - 19) Yoshihisa A, Suzuki S, Yamauchi H, et al: Beneficial effects of positive airway pressure therapy for sleep-disordered breathing in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol* 2015; 38: 413-21.
 - 20) Yoshihisa A, Takeishi Y: Sleep disordered breathing and cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 315-27.

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

4. SERVE-HF 研究

高田 佳史*

SERVE-HF 研究の概要

Adaptive servo ventilation (ASV) が、心不全に合併する中枢性無呼吸 (CSA, central sleep apnea) をはじめとする睡眠呼吸障害を改善するほか、左室駆出率 (LVEF)、運動耐容能、腎機能などを改善することが相次いで報告され、観察研究ながら予後の改善を示唆する報告もなされてきた。心不全患者に対する重要な治療機器として ASV に期待が高まるなか、CSA を ASV で治療することの科学的根拠を検証する研究、SERVE-HF (The treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnea by adaptive servo ventilation in patients with heart failure)¹⁾ がヨーロッパを中心に実施され、2015年9月に結果が発表された。

SERVE-HF は、CSA 優位の睡眠呼吸障害を有する慢性心不全患者 (LVEF<45%) 1,325 例を対象として、ASV が長期的な生命予後の改善効果を有するかを検証した前向き多施設無作為化比較試験である。試験の登録基準を表 1 に示す。主要評価項目はすべての理由による総死亡、心移植や補助人工心臓の挿入、心停止からの蘇生、心室性不整脈に対する適切な植え込み型除細動器の作動、予期せぬ心不全増悪による入院である。NYHA III 度が約 70% を占め、LVEF の平均は 32% で、心臓再同期療法や植え込み型除細動器が半数以上に留置されている重症心不全患者が対象であった。Intention-to-treat (ITT) 解析の結果、平均 31 ヶ月の観察期間において、主要評価項目

は ASV 群と対照群において有意差がないばかりか、二次評価項目である全死亡と心血管死はむしろ ASV 群で有意に高く、特に突然死が多いという予想に反した衝撃的な結果であった (図 1)。著者らは、CSA 優位の LVEF の低下した心不全 (HF rEF) 患者において、ガイドライン治療に ASV 治療を上乗せする利点はないと結論づけた。

SERVE-HF の発表後、いくつかの問題点が指摘された。ASV 使用時間は平均 3.7 時間と短く、1 時間未満の使用者が 27% を占め、脱落例も 29% と多かった。さらに群のクロスオーバー症例も多く存在したことなどから、「ASV で CSA を抑制することは心不全患者の予後を改善する」という仮説が十分に検証できたか疑問であり、ITT 解析のみでは ASV の評価を決定するには問題があるとの意見もあがった。SERVE-HF の結果を受けて、ASV 群の予後が不良であったことの正確な機序は不明ながらも、欧州心臓病学会の心不全ガイドライン (2016 年) では、CSA 優位の LVEF<45% の心不全患者には ASV 使用は推奨されないと明記された。米国心臓病協会 (2017) は、NYHA II ~ IV 度の HF rEF では使用を禁止としている (クラス III)。我が国の心不全診療現場は一時混乱したが、日本循環器学会および心不全学会による「ASV の適正使用に関するステートメント」が発表された。その第 2 報では SERVE-HF と同じ状態の患者に対しては、ASV の導入・継続は禁忌ではないが慎重を期する必要があること、まずは CPAP の導入を検討し、睡眠呼吸障害の改善が乏しい場合や忍容性が低い場合に ASV の導

表 1 SERVE-HF 登録基準

- ・ 22 歳以上
- ・ 診断後 12 週以上経過した慢性心不全
- ・ 左室駆出率 45% 以下
- ・ NYHA III 度または IV 度、または 2 年以内に少なくとも一回の心不全入院歴のある NYHA II 度
- ・ 組み入れ以前 4 週間以内に心不全による入院歴がない
- ・ 無作為化の少なくとも 4 週間前にガイドラインに準拠した内科的至適治療がなされており、疾患に影響を与える新規薬が投与されていない
- ・ AHI 15/ 時間以上の睡眠呼吸障害があり、50% 以上が中枢性イベントで、かつ中枢性 AHI が 10/ 時間以上

* 東京医科大学循環器内科学分野 循環器内科

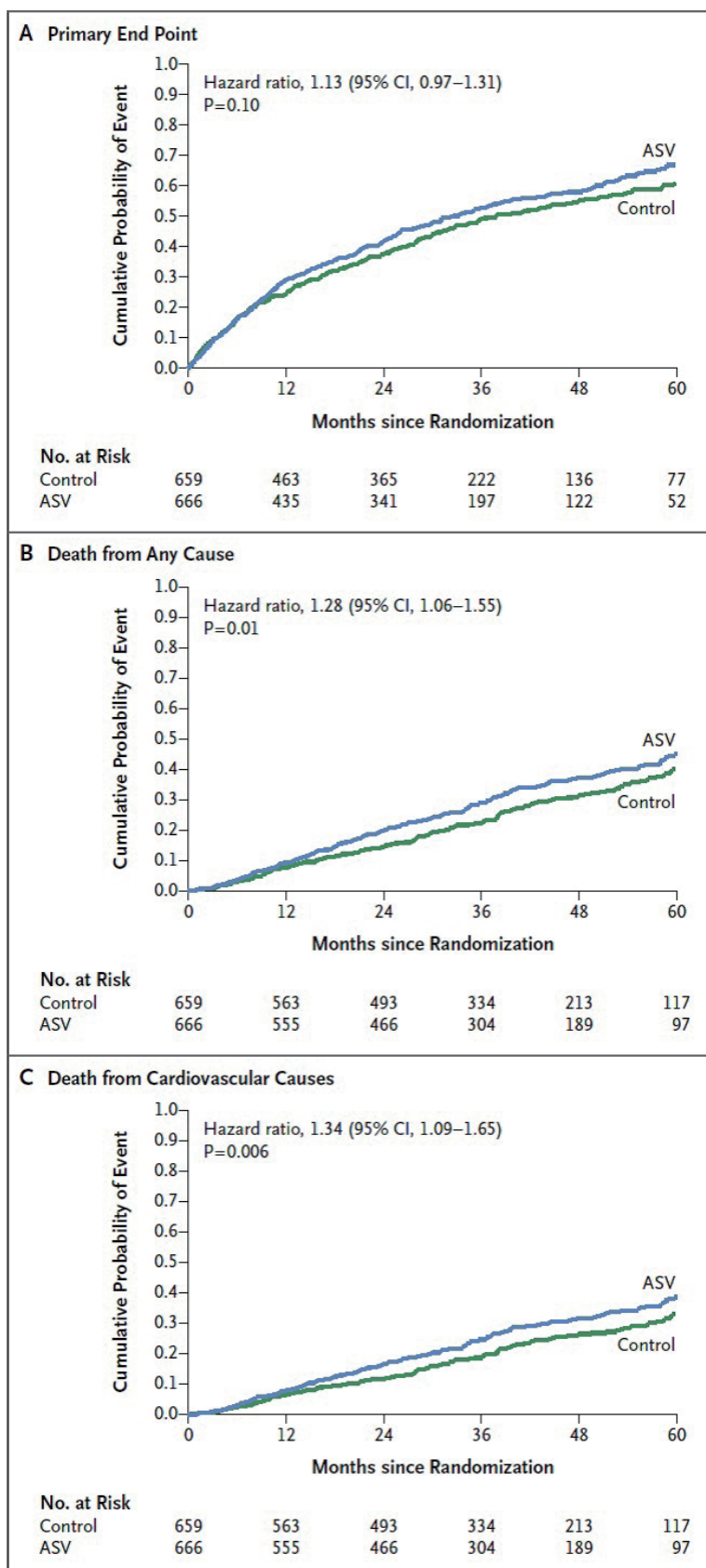


図1 SERVE-HF 試験結果 (文献1)

主要評価項目(A)は、ASV 群と対照群で有意差はない。総死亡(B)、心血管死(C)の発生率は、ASV 群が有意に高かった。

入を考慮すること、ASV 継続例は慎重に経過観察し CPAP への変更を考慮することが記載された。また、左室収縮の保たれた心不全や閉塞性無呼吸 (OSA, obstructive sleep apnea) が主体の心不全への ASV の導入・継続は慎重な観察のもとで可能であること、睡眠時無呼吸の有無と関連なく、高度のうっ血があり、ASV 治療が奏功した心不全患者では、ASV 中止による心不全の悪化が予想される場合には継続使用を容認している。我が国では、うっ血の解除、血行動態改善を主な目的とする ASV の使用法が普及してきたが、SERVE-HF 以降、ASV の慢性期使用件数は減少傾向にある。

SERVE-HF 試験の解釈と今後の課題

さまざまな疑問点や問題点が指摘されるなか、心機能別、CSA の割合別のサブ解析の結果が報告された²⁾。LVEF 30% 未満の患者群と、CSA の割合が 50% 以上の患者群において、ASV 治療群で心血管死亡が有意に高いことが明らかとなった。On-treatment 解析³⁾でも ASV 群の心血管死は有意に高く、ITT 解析とほぼ同様な結果であった。2018 年に発表されたサブ解析では、左室リモデリングや脳性ナトリウム利尿ペプチド、腎機能への影響が 12 ヶ月の時点で評価されたが、両群で有意差はなく、ASV 治療群で心血管死亡が有意に高くなった原因として心機能悪化は考えにくい結果であった⁴⁾。

ASV は心不全に対する改善効果が期待できず、むしろ心血管死のリスクを高める治療なのであろうか。ASV を CSA の改善を主眼に圧設定して長期的に使用することは、そもそも問題なのかもしれない。CSA は間歇的低酸素や交感神経活動を亢進し、心不全の予後不良因子である。一方で、OSA が無呼吸中に心拍出量が低下をきたすが、CSA では逆に軽度上昇したとの報告からも短期的、部分的には代償機序である可能性がある。サブ解析の結果では、チェーン・ストークス呼吸 (CSR, Cheyne-Stokes respiration) の占める割合が 20% 未満の患者においては、ASV 治療群で有意な予後の改善が示されており、CSR が頻発する例では ASV で抑制することが負に働く例もある

と推測される。加えて、ASV を長期に使用するなかで過度の心拍出量低下を招いた可能性が挙げられる。登録患者のうっ血の度合いは不明だが、2 年時の吸気圧の平均は 10.1 cmH₂O であり、高い換気圧が静脈還流、すなわち前負荷を減少させた結果、心拍出量が低下した可能性も考えられる。ASV が心臓突然死のリスクを増加させた可能性についても、高い換気圧により過換気が誘発され、不整脈を惹起したとも考えられる。

SERVE-HF の結果を尊重し、ASV の使用は慎重をきすべきであるが、すべての心不全患者に ASV 治療を適応すべきではないと結論づけることはできない。前述の通り、LVEF > 30% あるいは CSA が < 20% の患者ではむしろ予後が改善する可能性は残されている。真に ASV で治療すべき心不全患者の特徴、病態、至適な使用方法について、そしてアドヒアランスを良好に保つための工夫、中止時期の見極めなど、今後も詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al: Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
- 2) Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al: Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servo-ventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873-81.
- 3) Woehrle H, Cowie MR, Eulenburg C, et al: Adaptive servo ventilation for central sleep apnoea in heart failure: SERVE-HF on-treatment analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 1601692.
- 4) Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al: Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 536-44.

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

5. SERVE-HF 研究・CAT-HF 研究・ADVENT-HF 研究など

葛西隆敏*

はじめに

循環器疾患に関連する睡眠呼吸障害 (SDB, sleep disordered breathing) としては、上気道閉塞に起因する閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA, obstructive sleep apnea) が胸腔内圧陰圧化や交感神経活性亢進、一過性低酸素などの機序で心血管系に悪影響を及ぼし、循環器疾患の発症や進展につながることが知られている^{1),2)}。一方、循環器疾患患者、特に心不全 (HF) 患者では、呼吸中枢からの呼吸ドライブの低下・消失に起因する中枢性睡眠時無呼吸 (CSA, central sleep apnea) も認める^{2),3)}。HF 患者では、約 50% 程度に SDB が合併し、OSA 優位と CSA 優位がおおよそ半分ずつの割合とされている^{2),3)}。OSA は HF の予後悪化因子であり、

CSA も HF そのものに起因するものの予後悪化因子でもある。持続気道陽圧 (CPAP) が OSA の抑制に対して有効であり、在宅酸素療法 (HOT, home oxygen therapy)、CPAP や adaptive servo ventilation (ASV) などの呼吸補助療法が CSA の是正に対して有効である³⁾。SDB の抑制は、HF の進展防止に有効である可能性が高いため、SDB への呼吸補助療法によって HF の予後改善を検証する大規模臨床研究が行われてきた (表 1)。

HF の SDB に対する治療効果

OSA を合併した HF 患者に対する CPAP は、交感神経活性低下、末梢血管抵抗、血圧・心拍数の低下、左室駆出率 (LVEF) の改善をきたす。観察研究であるが、CPAP 治療で予後改善する可能性

表 1 心不全と睡眠呼吸障害・呼吸補助療法に関する代表的な大規模臨床試験

試験名	著者発表年	基礎疾患	介入方法	期間(月)	N	主要評価項目 副次評価項目
CANPAP	Bradley (5) 2005	LVEF ≤ 45% CSA	CPAP	24 (平均)	258	心移植 + 死亡：有意差なし *CSA 抑制群では LVEF・生存率改善(6)
CHF-HOT	Sasayama (4) 2009	LVEF ≤ 45% CSA	HOT	52	51	心臓死 + HF 入院 + SAS 低下：有意差なし LVEF：有意差なし HOT で NYHA・問診での身体活動性改善
SAVIOR-C	Momomura (7) 2015	LVEF ≤ 45%	ASV	24	213	LVEF の改善：有意差なし 突然死 + HF 死亡・入院：有意差なし ASV で NYHA+ イベント複合指標改善
SERVE-HF	Cowie (8) 2015	LVEF ≤ 45% CSA	ASV	31 (中央値)	1325	死亡 + 心血管処置 + HF 入院：有意差なし ASV で全死亡・心血管死有意に増加
CAT-HF	O'Connor (11) 2017	ADHF SDB	ASV	6	126	死亡 + 心血管入院 + 6 分間歩行距離変化率の複合スコア：有意差なし *HFpEF 群では ASV で有意に改善
ADVENT-HF	Bradley (12) 進行中	LVEF ≤ 45% OSA/CSA	ASV	主要評価項目 540 発生まで	860 予定	死亡 + 心血管入院 + 心房細動発生 + 植込み型除細動器作動

OSA, 閉塞性睡眠時無呼吸; CSA, 中枢性睡眠時無呼吸; HOT, 在宅酸素療法; LVEF, 左室駆出率; SAS, specific activity scale

* 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座・循環器遠隔管理学講座
順天堂大学医学附属順天堂医院 睡眠・呼吸障害センター

を示す報告もある^{1)~3)}。CSAを合併したHF患者を対象とした大規模介入試験がいくつかあるが、HOTに関するCHF-HOT研究では、LVEF、予後の改善は認められず問診ベースの身体活動性指標の改善にとどまった⁴⁾。CPAPの効果を検証したCANPAP研究では、LVEFの改善は見られたが予後改善効果は認められなかった⁵⁾。CANPAPのpost-hoc解析ではCPAPでCSAが抑制された症例では対照群に比べ予後良好であった⁶⁾。したがって、多くの症例でCSAを十分に抑制できるASVの効果が注目が集まった。わが国では、ASVが心負荷軽減、うっ血解除の目的で広く用いられており、ASVによるこれらの効果を検証したSAVIOR-C研究が行われたが、LVEFの改善に関して対照群との間に差は認められなかった。ASV群でのみ副次評価項目である症状+イベントの複合スコアが有意に改善した⁷⁾。

SERVE-HF 研究⁸⁾

CSA優位のSDBを有するLVEF ≤ 45%の慢性HF患者に対するASVの心血管イベント発生リスクに対する有効性を検証する目的で行われた大規模無作為化試験である。結果は、死亡と心血管イベントの複合である主要評価項目で有意差はないがASV群で悪い傾向、副次評価項目の全死亡や心血管死亡に関してASV群で有意に悪いという全く予想外のものであった。そのためASV治療で死亡が増えるという懸念からプレスリリースがなされた。しかし、本研究では、ASV脱落症例が約3割あり、継続例でも使用時間が短い症例が多く、対照群においても呼吸補助療法を要した例が約2割あり、結果の解釈には注意を要すると思われる。欧米のガイドラインでは、この報告をふまえ、CSA優位のSDBを有するLVEF ≤ 45%の慢性HF患者に対するASVは“推奨されない”(クラスIII)となっている^{9),10)}。しかし、日本循環器学会・心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)では、先ほどの問題点や実臨床における患者転帰とあまりに異なる結果であること、SAVIOR-C研究では観察期間が6~8ヵ月と短期間ではあるが予後悪化の兆候は認められないことなどから、漫然と継続使用することは推奨されないという記載にとどまっている。

CAT-HF 研究

急性非代償性HF(ADHF)で入院した患者のSDBを早期に検出しASV群と対照群に無作為に割り付け、6ヵ月時点での死亡、心血管疾患による入院、6分間歩行の変化率を複合したスコアを比較した研究であったが、SERVE-HF研究の結果によって進行途中で中止となった¹¹⁾。予定症例の約半分の126例で終了となったが、その時点

までの結果が報告されている。SDBはASV群で改善していたが、主要評価項目での有意差はなかった。本研究は、LVEFの低下したADHF(HFrEF)、保持されたADHF(HFpEF)のいずれも組み入れられており、事前に計画されていたサブグループ解析で、HFrEFではASVの有効性は認められなかったが、HFpEFではASV群で対照群と比較し有意な有効性が認められた。あくまで、期間終了を待たずに中止になった研究の解析結果ではあるが、HFpEFのADHF患者に限定するとASVは有効な可能性が残されたと考える。

ADVENT-HF 研究

SERVE-HF研究と類似したデザインの現在進行中の大規模無作為化試験である¹²⁾。SERVE-HF研究とは、使用されたASVの機種が異なる研究となっている(SERVE-HF研究は、レスメド社のオートEPAP機能のついていないASVであり、ADVENT-HF研究では、フィリップス社のオートEPAP機能のついたASVとなっている)。さらに、CSAに加え、OSAを合併するLVEF ≤ 45%の慢性HF患者も対象としており、より緻密なフォローアップ計画となっている。特筆すべき点として、SERVE-HF研究は日本の症例登録はないが、ADVENT-HF研究は日本も参加している点が挙げられる。

おわりに

ADVENT-HF研究の結果によってASVの取り扱いが再び大きく変わる可能性がある。しかし、現時点では、国内ガイドラインに準拠し、CPAPでCSAの抑制が十分ならばCPAPを継続使用し、CSAの抑制が不十分であればインフォームドコンセントを得た上でASVの導入を検討する。最も重要な点は、ASV導入後も漫然と継続使用するのではなく、使用状況やSDBや心不全の状態の変化を確認し、必要に応じて中止や中断も考慮すべきである。

文 献

- 1) Kasai T, Bradley TD: Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 119-27.
- 2) Kasai T, Floras JS, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-510.
- 3) Kasai T: Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85.
- 4) Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al: Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 1255-62.

- 5) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 6) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80.
- 7) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al: Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-90.
- 8) Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al: Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
- 9) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
- 10) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al: 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137-e161.
- 11) O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al: Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1577-87.
- 12) Lyons OD, Floras JS, Logan AG, et al: Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 579-87.

特集

心不全に対する陽圧呼吸治療の発展の歴史

6. 今後の心不全に対する非侵襲的陽圧呼吸治療の方向

安藤 眞一*

心不全での非侵襲的陽圧呼吸治療 (NPPV) の系譜を図にまとめる(図1)。

急性期の心不全の治療としてのNPPV治療が始まった1980年代以降、急性期の現場でNPPVをつけた重症呼吸不全に陥った心不全患者があつという間に回復するその威力に、多くの循環器医が驚嘆し、新しいNPPV治療を自信を持って自分の薬籠に入れていった。このときの治療対象は、心臓の不調が原因となって呼吸不全を起こしている患者、というくりだけであり、用いられた機器も要はマスクを使用して呼気終末圧(PEEP)をかけることができるという点を満たすものであれば、十分効果が期待できた。すなわち、心収縮の低下した心不全(HFrEF)なのか心収縮は保たれて

いる心不全(HFpEF)なのかなどといった患者像や持続式陽圧呼吸治療器(CPAP)なのか2相式陽圧呼吸治療器(BiPAP)なのかといった装置間の細かい差をほとんど気にする必要がなかった。この単純さが、急性心不全治療という一刻を争う現場で、呼吸器の設定や動作原理にあまり詳しくない循環器系医師においても受け入れられやすかつた理由であった。

一方、その後始まった慢性心不全に合併する睡眠呼吸障害(SDB, sleep disordered breathing)に対する治療になるとかなり状況が違っていた。“心不全”と“NPPV”は急性期と一緒にあるものの、閉塞性やチェーンストークス型を中心とした中枢性の無呼吸(OSA, obstructive sleep apnea; CSR-

心不全での非侵襲的陽圧呼吸治療の系譜

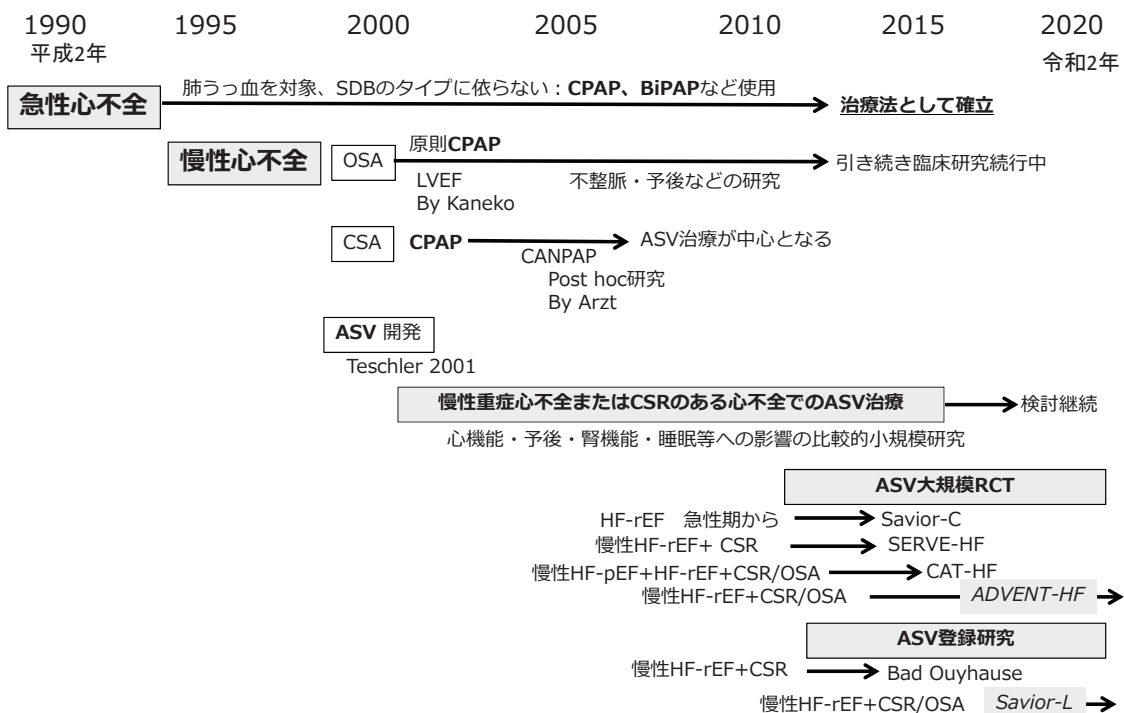


図1

* 九州大学病院 睡眠時無呼吸センター

CSA, central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration)は、そもそも心疾患とイコールの関係にはなく、SDBの発生原理の理解も循環器疾患の通常範囲外であり、一般の循環器関係の医師にはあまり興味がないものであった。このため、2000年代に入りKanekoらによるOSA合併心不全患者に対するCPAP治療の心機能に対する好影響の発表¹⁾に、わが国ではそれほどの注目は集まらず、また、その後のCSR-CSA合併の慢性心不全患者に対するCPAPが無効であった2005年のCANPAP研究の発表²⁾でもそれほどの落胆の声は聞かれなかった。

このような中、2000年代に入ってTeschlerらによるAdaptive servo ventilation (ASV) 機器のCSR-CSA治療に対する高い有効性が報告され³⁾、慢性心不全とSDBとの関係に注目が集まり始めた。続けて、2007年にArztらがCANPAP研究のPost hoc解析において、CSR-CSAが改善したCSR-CSA合併慢性心不全群では予後が改善していたことが発表されるや⁴⁾、状況が一変した。ASV装置は単純なCPAPなどと比較するとかなり特殊な機器である。非侵襲的に小型の機器で陽圧呼吸治療をできるという点では、それまでの急性期治療で用いられてきた大型のNPPV機器の小型版といった側面を持つため、多少非力ながら救急の心不全治療の現場でも急性の肺うっ血解除の目的で当然便利に使用ができた。また、独特の圧補助機能があることにより、急性期のBiPAPとほぼ同様に使用できた。更には、ResMedの機器にはデフォルト設定があり、この設定が急性期でも十分有効で、かつ、呼吸器の設定に詳しくない医師には非常に使いやすいものとして受け入れられた。しかし、欧米では急性期の心不全治療にはASVは全く使われておらず、この状況はわが国独特のものであった。SDBの概念は、奇しくも本稿の締め切りである今年(2019年7月9日)逝去されたChristian Guilleminault先生が1970年代から研究され、熱心に啓発されて世界に広がっていったが⁵⁾、残念ながら、この当時の一般循環器医の興味の対象とはなっていなかった。ASVによる治療を中心とする慢性心不全でのNPPV治療では、本特集を執筆して頂いた先生方をはじめ、本邦からの研究成果が非常に多く、この分野の研究の先頭を日本が走ってきたことは疑う余地がない。しかし、SDBと心不全NPPV治療の両方を理解される一部の先生方以外では、むしろASVは急性期治療器の延長の治療機器として捉えられる方が多く、急性期同様に、どのタイプの心不全にでも、またOSAでもCSR-CSAでも適用できる便利なNPPV治療と考えられ、何を改善する治療法なのか、という問題がはっきりしなかった感がある。ところが、平成の終わりにかけ

て次々に発表された大規模RCTあるいは登録研究の結果は、いずれも期待と異なり、ASVの予後改善効果に関しては、否定的なものであった。この原因としては、慢性心不全そのものが多様であること、すなわち右心不全が主体なのか左心不全が主体なのか、HFrEFなのかHFpEFなのか(最近ではHF-mid-range EFも入るが)、より急性期に近いものか十分うっ血が改善された、むしろ脱水気味の状態なのか、など患者あるいは一患者でもその時々心不全の病態が変化することが大きな違いとなっている。更に、SDBを合併しているのか否かから始まり、SDBがある場合にはOSAが中心なのかCSR-CSAが中心であるのかで結果に大きな差があることも、こうした研究から我々が学んだことであった。

否定的研究結果が多く出されたものの、ASVなどをしっかり使用して頂くことで家庭での心不全の悪化が減少し、再入院が減っていることは、多くの医師が実感として持っている感想だと思われる。むしろ、急性心不全治療時に見られるうっ血改善効果が主に作用している可能性もある。SERVE-HF研究の後わが国の循環器学会/心不全学会から出されたステートメントは、他の国とは異なりこの点を考慮したものであった。今後のNPPVの慢性心不全での効果を見る研究においては、急性心不全の研究とは大きく異なり上記のように患者の心不全とSDBの病態ごとに研究を分けて、それに応じた評価項目をきめ細かく設定した、ピンポイント研究が重要なのではないかと考えられる。例えば、研究期間についても長期予後を見るのか、より急性期に近い期間での回復を見るのかでも検討の仕方は大きく変わる。ただし、こうした細分化した検討方式は大規模研究となりやすく、より多額の研究資金や手間が必要となると思われる。しかしながら、ある種の心不全患者さんでは、ある使用法をすれば確かに有効であることは、数多くの患者さんで長年こうした治療にあたってきた循環器医の共通感覚であり、今、それが何なのかを改めてきめ細かく問い、そして研究を継続していくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
- 2) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
- 3) Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al: Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure.

-
- Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 614-9.
- 4) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al: Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80.
- 5) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-84.

総説

PV loop の視点から考察する経皮的循環補助
デバイスにおける Impella の立ち位置朔 啓 太^{*1} 西 川 拓 也^{*2}

要旨

心原性ショックは患者の高齢化、重症化とともに先進諸国で増加しており、半数近くの患者は致死的となる。さまざまな経皮的循環補助デバイスがそれら心原性ショック患者救済に寄与しているが、その効果は不十分と言わざるを得ない。近年、左室補助装置 (LVAD) におけるさまざまな技術革新の中で循環補助用心内留置型ポンプカテーテル Impella が本邦でも薬事承認され、使用件数を伸ばしている。本総説では、PV loop (pressure-volume loop) という基礎的な循環フレームワークに立ち返り、Impella の循環補助デバイスとしての立ち位置や治療デバイスとしての可能性・有用性についてこれまでの基礎、臨床研究結果を基に考察する。

Keywords: Impella, mechanical circulatory device, hemodynamics, acute cardiac unloading, pressure-volume loop

はじめに

心原性ショックは患者の高齢化、重症化に伴い、あらゆる先進諸国の統計で増加しており、半数近くが致死的となる。心原性ショックを伴った心筋梗塞患者の経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の成績は不良であり、院内死亡やカテ室内死亡は近年になり増加している¹⁾。このような臨床状況において、経皮的に挿入可能な循環補助デバイスは、急性期循環器診療に大きな役割を果たしている。1950年代から体外式膜型人工肺 (V-A ECMO)、1960年代後半から大動脈バルーンポンピング (IABP) の開発が始まり、本邦においては、V-A ECMO は 4,000 件以上、IABP は 17,000 件以上が使用されている。また、近年では、左室補助装置 (LVAD) におけるさまざまな技術革新の中で Impella (Abiomed Inc., Boston, 米国) や TandemHeart (Cardiac Assist Inc., Pittsburgh, 米国)、

HeartMate PHP (St. Jude Medical, St. Paul, 米国) のような経皮的循環補助デバイスが開発されており、中でも Impella (左室用のみ) は本邦でも 2016 年に薬事承認され、2019 年現在で 600 例以上に使用されている。

そもそも心原性ショックの複雑な病態に加え、複数の循環補助デバイスが臨床に存在する状況の中、個々の心原性ショック症例においてどのようにそれらデバイスが効果を発揮するか理論的に考察する力が臨床に直結する時代となっている。本総説は、PV loop という基礎的な循環フレームワークに立ち返り、それぞれの循環補助デバイスの特性を整理するとともに、新しい急性期循環器診療モダリティである Impella について PV loop の視点からその立ち位置や有用性を考察する。

循環補助デバイスと PV loop

心室の圧と容積を高サンプリングで同一平面にプロットすると、左心室は 1 心拍内に長方形に近い軌跡を示す。これが PV loop であり、心機能や心臓力学のほぼ全てが含まれている。循環補助デバイスを理解する上で重要な PV loop における着目点は大きくわけて「前負荷 (心室拡張末期容積) と後負荷 (E_a : 実効動脈エラストランス)」「収縮性 (ESPVR: 収縮末期圧容積関係) と拡張性 (EDPVR: 拡張末期圧容積関係)」「心筋酸素消費量 (PVA: 収縮期圧容積面積)」の 3 点であり、それらを考察することで状態の左心機能や心室負荷を正しく理解することが可能となる。特に、菅らが報告した PVA が心筋酸素消費と正相関関係であるという心室のエネルギー代謝的な規則は Impella を理解する上で重要である²⁾。

Impella は小型軸流式ポンプがカテーテル内に内包され、心室の血液を大動脈へ送血し心室補助を行う。欧米においては、サイズ、挿入方法、補助流量が異なる 3 タイプの左室用 Impella カテーテル (Impella 2.5, CP, 5.0) と右室用 Impella

*1 九州大学大学院医学研究院 循環器内科

*2 国立循環器病研究センター 循環動態制御部

カテーテル (Impella RP) が販売されている。2004年よりヨーロッパ、2008年より米国において使用が開始され、本邦では、2016年に Impella 2.5 および 5.0、2019年に Impella CP が薬事承認された (図 1)。左室用 Impella の PV loop への影響で考えると、左室からの駆出が残っている部分的 Impella 補助下 (partial support) では、左室から直接脱血するために拡張末期容積は減少するが、自己心拍出量と Impella 流量を足した総心拍出量が増加することから血圧は上昇し、左室の実効的な後負荷は増大する (E_a の上方シフト)。左室から持続的に血液が吸入されている効果を合わせ、PV loop は三角形に近い形となり PVA は縮小する。一方で、左室からの駆出がなくなり完全に Impella 依存の循環になると左室は Impella ポンプのみへ駆出するために、総心拍出量は上昇し、血圧も上昇するが、左室は拡張末期、収縮末期容積ともに著明に減少し、PV loop は著明に左下へシフトする。PVA の観点から、改めて考察すると、partial support の状態では、PVA は Impella 流量依存に縮小はするものの限定的であり、total support になると著減する³⁾。他の循環補助デバイスとの比較を図 2 に示す。大動脈バルーンポンピング (IABP) は、下行大動脈に留置したバルーンにより拡張期圧の上昇と収縮末期圧の低下を生む。左室に対しての直接的影響は、収縮期にバルーンが急速に萎むことによる収縮末期圧低下が後負荷低下 (systolic unloading) となることであり、 E_a が低下することで限定的ではあるが一回心拍出量が増加する。V-A ECMO は、左心から見ると、自己心非依存の血流が大動脈にポンプより供給されるため ECMO 流量×総血管抵抗分の圧負荷が

収縮期の心臓にかかる。これは、Impella と同様に E_a ラインの上方シフトとして現れる。静脈から脱血することで、左室の静脈還流は低下する一方で、 E_a ラインの上方シフトによる SV 低下が同時に起こることから、特に低心機能では、左室拡張末期の圧および容量は増加する。ECMO 流量が自己心拍出に加わるために、総血流としては増加し、血圧は上昇するが、PV loop においては、PVA 増大につながる。TandemHeart は、左房から脱血して大腿動脈に送血する。基本的な PV loop への影響は Impella と類似しているが、僧帽弁が閉じている間は、左室に脱血の影響がでないことから、PV loop の形は非補助時の形を維持した状態で変化する。よって、同じ流量では Impella の方が持続的に左室から脱血することで PVA を小さくすることが可能である (図は partial support を Impella 2.5 でのサポートを想定して記載しており、TandemHeart も流量を 2.5 L/min に設定している。実際の TandemHeart は 4 L/min までサポート可能)。

Impella の普及に伴って ECMO と併用する ECPPELLA という治療法が特に重症な心原性ショック症例で選択される場合がある。先に述べたように ECMO は血圧の上昇には寄与するが、左室拡張末期容量を増加させ、PV loop を右方へシフトさせることで PVA 増大につながる。一部の ECMO 患者では、左室拡張末期圧が上昇することによって、肺うっ血が増悪することがある。図 3 のシミュレーションが示すように Impella の併用により血圧はさらに上昇しながら、ECMO で上昇した PVA が減少する。つまり、ECPPELLA は ECMO の欠点であった PVA 増加を Impella によ






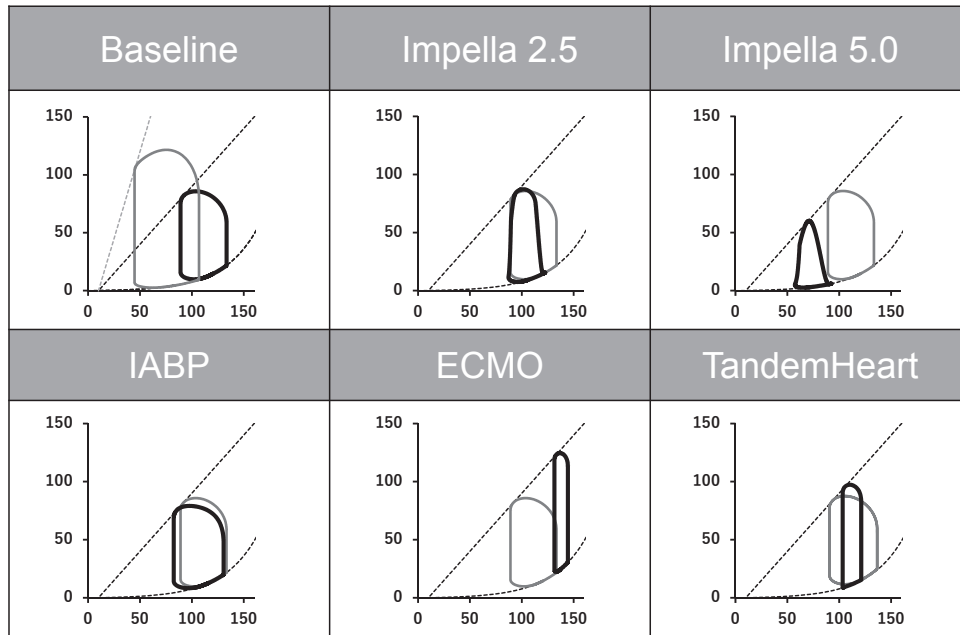
コンソール	Impella 2.5	Impella CP	Impella 5.0	Impella RP
				
	<ul style="list-style-type: none"> ・左室用 ・最大流量 2.5 L/min ・12 Fr ・経大腿動脈 ・薬事承認済み 	<ul style="list-style-type: none"> ・左室用 ・最大流量 3.5 L/min ・14 Fr ・経大腿動脈 ・薬事承認済み 	<ul style="list-style-type: none"> ・左室用 ・最大流量 5.0 L/min ・21 Fr ・経人工血管 ・薬事承認済み 	<ul style="list-style-type: none"> ・右室用 ・最大流量 4.0 L/min ・22 Fr ・経大腿静脈 ・薬事未承認

図 1 Impella コンソールおよびカテーテル

Impella 2.5 (最大径 12 Fr) と Impella 5.0 (最大径 21 Fr) の 2 タイプが 2016 年に、Impella CP (最大径 14 Fr) が 2019 年に薬事承認された。欧米では右室を補助する Impella RP も使用されている。図は日本アビオメッド株式会社より提供。



縦軸：左室圧 (mmHg) / 横軸：左室容積 (ml)

図2 Impella、IABP、ECMO および TandemHeart の PV loop における差異

各血行動態補助デバイスが PV loop に及ぼす影響を循環シミュレーター (MATLAB を用い 50 kg の人を想定して構築) を用いて検討。Baseline は正常心 (灰色線) と不全心 (実線)。その他は循環補助デバイス下の PV loop (実線) と不全心 (灰色線)。補助流量は、ECMO 4 L/min、TandemHeart 2.5 L/min とした。本シミュレーションにおいては、Impella 2.5 は partial support となり、Impella 5.0 は total support となる。心筋酸素消費を反映する PVA にこそ Impella の特徴が表れる。

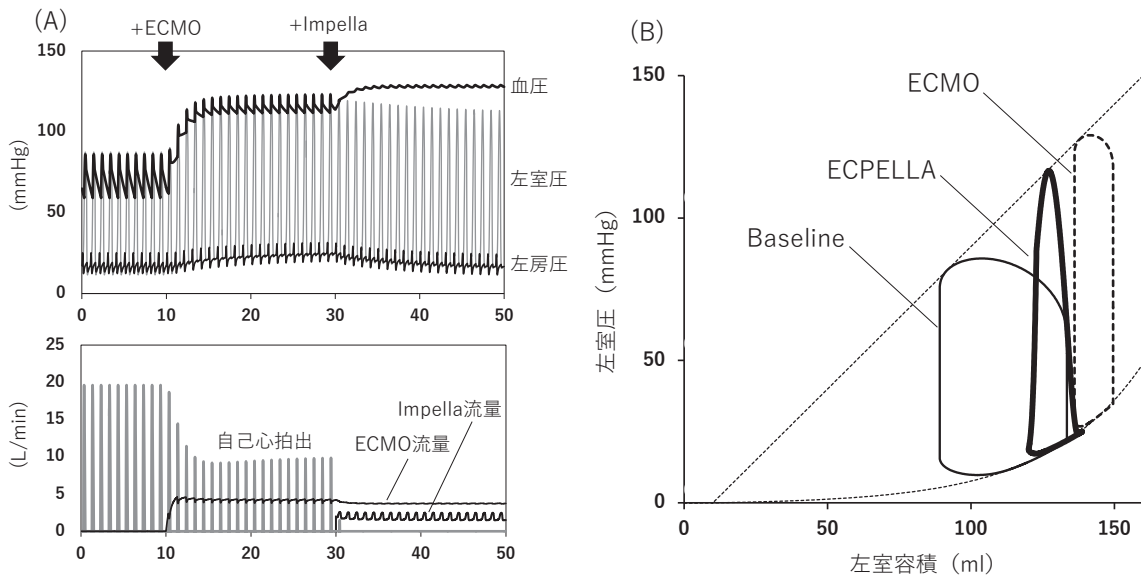


図3 循環シミュレーターによる ECMO と Impella 2.5 の併用 (ECPella) による血行動態 (A) と PV loop (B) の変化の検討
図2と同程度の心臓に対して ECMO (4 L/min) でサポートした後に Impella 2.5 (2.5 L/min) を挿入。Impella 2.5 によって ECMO による PVA 増加が低減され、血行動態がさらに是正される。

り抑えながら血行動態を安定化させることが可能となる治療法と言える。尚、逆の状況 (Impella に ECMO を追加すると血圧上昇はするが PVA 増加) も成り立つことから、実臨床においては、短期的

なゴールに合わせた両者の調整が必要である。

循環補助デバイスとしての Impella

補助流量や挿入時の心機能による程度の差はあ

るが Impella は血圧、総心拍出量を上昇させ、左室拡張末期圧を低下させ、PVA を縮小することで、全身や心筋の灌流を保持、改善させる。ハイリスク PCI 患者を対象として行われた PROTECT II 試験では、IABP と比較し Impella は有意に心拍出力 (CPO: 平均血圧×心拍出量/451) を改善させ、主要イベント (死亡、脳梗塞、心筋梗塞および再 PCI) を低減した (-29%)⁴⁾。心原性ショックを伴う心筋梗塞患者への効果は、USpella レジストリー (154 人)、cVAD registry (287 人) および IQ database (15,259 人) の解析から報告されており、血行動態の改善や多臓器不全発症率の低下、安定した血行再建手技が可能になることによる早期完全血行再建施行率の上昇については急性期の死亡率の低下や生存退院率の向上につながる事が報告されている。また、いずれのレジストリーにおいても、PCI 前の Impella 導入が生存率に関係していることが示唆されている^{5),6),7)}。一方、Impella の心原性ショック患者への有効性を証明したランダム化比較試験は存在しない。心原性ショックを伴う心筋梗塞患者に対する Impella 2.5 または Impella CP を IABP とランダム化比較した 2 つの試験 (ISAR-SHOCK 試験および IMPRESS in Severe Shock 試験) ではいずれも生命予後改善効果について Impella の優越性を示すことはできなかったが^{8),9)}、ISAR-SHOCK 試験においては、循環補助開始 30 分後の心係数の変化量が Impella 2.5 群で有意に増加した ($p=0.02$)。また、RECOVER II 試験など 5 つのランダム化比較試験は、患者登録が進まず中止となり、現在、ドイツにて DanGer Shock 試験が進行中である^{10),11)}。これらの臨床研究結果を受け、米国では、既存治療に不応の心原性ショックおよびハイリスク PCI、本邦においては、心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全症例への使用が適応となっている (2019 年 6 月現在)。

ECPELLA の臨床における有用性も報告されている。Pappalardo らは、重症な心原性ショック患者 63 名において、ECPELLA は ECMO 単独に比べ院内死亡が低く、高率にリカバリーもしくは植え込み型左室補助装置など次治療への移行が可能であったと報告した¹²⁾。また、Patel らは、難治性心原性ショック患者において、ECPELLA は ECMO 単独に比べ 30 日後の生存率が高く、強心薬使用率が低く、同程度に安全であることを報告している¹³⁾。

治療デバイスとしての Impella

Impella が他の補助循環デバイスと大きく異なる点は、左室 PVA を縮小させ、心筋酸素消費を低下させる点にある。 β 遮断薬や ACE 阻害剤などの薬剤も心筋酸素消費を低下させ得るが、徐脈

や心機能低下、血圧低下を介して誘導される効果であることから、症例によっては血行動態が不安定化してしまう可能性がある。つまり、Impella は急性期治療の現場で血行動態を保ちながら左室酸素消費量低下を介した心室減負荷 (ACU, acute cardiac unloading) を可能にするデバイスである。

ACU を生かした治療として、急性心筋梗塞への応用がもっとも注目されている。虚血とは心筋における酸素需要と供給のバランス異常である。酸素供給を再開させる再灌流療法に加えて、酸素需要 (消費) を低減することができれば梗塞形成そのものが縮小可能となる。また、Impella による冠灌流圧の上昇と左室拡張末期圧の低下は梗塞周辺や側副路領域の灌流増加につながる。これらの効果を背景に、基礎研究では、Impella を虚血再灌流モデル動物 (ブタ、犬、羊) に挿入し、梗塞サイズが縮小することや心筋梗塞後心不全が抑制されることが報告されている^{14),15)}。近年、Tufts 大学の Kapur 医師らはブタの実験において、再灌流の前に 30 分間の ACU を行った上で再灌流をすると、たとえ再灌流時間が 30 分遅れたとしても再灌流障害抑制の効果が上回ることで梗塞サイズが縮小することを報告している。この研究の特筆すべき点は、Impella 挿入により生まれる door to balloon 時間の延長を考慮し、臨床で可能な使用タイミングで効果が発揮されることを証明した点である¹⁶⁾。同グループの研究結果を背景に、米国では心筋梗塞における再灌流 30 分前からの Impella 使用が梗塞サイズに及ぼす影響を検証する臨床試験が実施され、パイロット試験では、安全性に影響がないことと明らかな梗塞サイズの増加はないことが確認された¹⁷⁾。今後、ピボタル試験により、同コンセプトの有効性を検証していく予定となっている (図 4)。

急性期から亜急性期において循環補助と心室補助が可能となる Impella の治療ターゲットとして劇症型心筋症への効果も期待されている。劇症型心筋症は、著明な炎症細胞浸潤、心筋繊維化、titin 機能低下およびエネルギー代謝異常などの異常から心室機能のさらなる増悪を来す。これら病態に長期間の左室補助装置 (LVAD) による心室補助が効果を持つことは以前より知られており、Impella によってもその効果が達成できることが臨床において報告されている。Tschöpe らは劇症型心筋症症例に対して 39 日間の Impella 5.0 使用によりカテコラミンを使用することなく、抗炎症薬剤との併用により著明に炎症細胞浸潤の抑制を誘導し、心機能が改善したことを報告している¹⁸⁾。ACU として想定していた期間や機器としての推奨使用期間よりも長時間の Impella 補助期間を要することから、prolonged Impella という概念 (PROPELLA concept) が提唱されており、今後検証が進むと

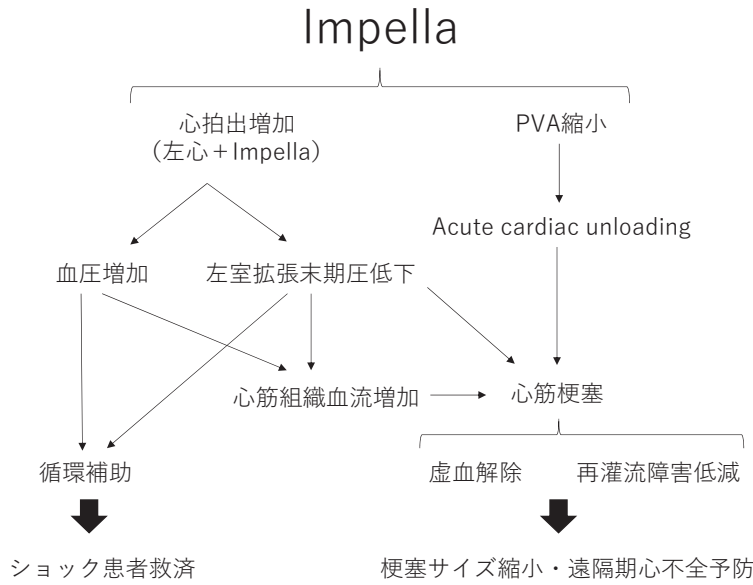


図4 Impellaの心筋梗塞治療デバイスとしての可能性

Impellaの虚血低減効果と再灌流前の機械的減負荷を介した再灌流障害抑制効果によって心筋梗塞巣抑制、ひいては心不全予防へとつながる。

考えられる。

循環補助とPVA縮小を両立するImpellaにおいて、急性心筋梗塞と劇症型心筋症は治療ターゲットであり、臨床での検証が進んでいる。一方、有効性が証明されたとしても、既存治療との差異や優越性の検証、治療最適化など解決すべき課題は多く、基礎および臨床研究や医療経済的側面などさまざまな観点から議論を継続していく必要がある。

結語

個々の心原性ショック症例への治療ストラテジーを検討するためには血行動態の基礎知識が必須である。ImpellaによるPVA減少は循環補助デバイスを越え、治療デバイスとしての立ち位置を臨床において取得する可能性があり、世界で行われている検証に注目しながら、本邦でも議論を重ねていく必要がある。

利益相反

朔啓太は日本ABIOMED社と学術的アドバイザー契約を結んでいます。

文献

1) van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al: American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and

Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e232-68.

2) Suga H: Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* 1979; 236: H498-505.
 3) Saku K, Kakino T, Arimura T, et al: Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004397.
 4) O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al: A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012; 126: 1717-27.
 5) O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al: The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 1-11.
 6) Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al: Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol* 2017; 119: 845-51.
 7) O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, et al: Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) sup-

- ported with the Impella device. *Am Heart J* 2018; 202: 33-8.
- 8) Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al: A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1584-8.
 - 9) Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al: Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-87.
 - 10) Liu W, Mukku VK, Gilani S, et al: Percutaneous Hemodynamic Support (Impella) in Patients with Advanced Heart Failure and/or Cardiogenic Shock Not Eligible to PROTECT II Trial. *Int J Angiol* 2013; 22: 207-12.
 - 11) Udesen NJ, Møller JE, Lindholm MG, et al: Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J* 2019; 214: 60-8.
 - 12) Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al: Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 404-12.
 - 13) Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, et al: Simultaneous Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J* 2019; 65: 21-8.
 - 14) Saku K, Kakino T, Arimura T, et al: Total Mechanical Unloading Minimizes Metabolic Demand of Left Ventricle and Dramatically Reduces Infarct Size in Myocardial Infarction. *PLoS One* 2016; e0152911.
 - 15) Kapur NK, Reyelt L, Swain L, et al: Mechanical Left Ventricular Unloading to Reduce Infarct Size During Acute Myocardial Infarction: Insight from Preclinical and Clinical Studies. *J Cardiovasc Transl Res* 2019; 12: 87-94.
 - 16) Esposito ML, Zhang Y, Qiao X, et al: Left Ventricular Unloading Before Reperfusion Promotes Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 501-14.
 - 17) Kapur NK, Alkhouli MA, DeMartini TJ, et al: Unloading the Left Ventricle Before Reperfusion in Patients With Anterior ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139: 337-46.
 - 18) Spillmann F, Van Linthout S, Schmidt G, et al: Mode-of-action of the PROPELLA concept in fulminant myocarditis. *Eur Heart J* 2019; 40: 2164-9.

原 著

成人心臓手術患者で強心薬投与が左室拡張能に与える影響：システマティックレビュー

牛尾 将 洋*、江 木 盛 時*、若 林 潤 二*
西 村 太 一*、小 幡 典 彦*、溝 渕 知 司*

要旨

【目的】成人心臓手術患者で強心薬が左室拡張能に与える影響を検討するため、システマティックレビューを行った。【方法】PubMedで2003年1月から2017年10月までの文献検索を行い、強心薬が左室拡張能に与える影響を検討した論文を抽出した。【結果】抽出した論文は7編あった。強心薬はエピネフリンが2編、ミルリノンが4編、エノキシモンが1編、レボシメンダンが2編で検討され、内2編でエピネフリンとミルリノンが同時に検討された。エピネフリン、ミルリノン、エノキシモン投与では左室拡張能に有意な変化を与えなかったが、レボシメンダン投与で左室拡張能は有意に改善した。【結論】成人心臓手術患者で、レボシメンダン投与により左室拡張能が改善する。

緒言 (Introduction)

高齢かつ高血圧を有する患者の約30%において、心臓手術患者の左室拡張能障害が、術前から存在すると報告されている¹⁾。また、心臓術後患者の約70%で左室拡張能障害が生じるとされている²⁾。心臓手術後左室拡張能障害の発生には、重篤な頻脈、心筋のコンプライアンスの低下などの関与が考えられており、その発生は術後低心拍出症候群の要因となりうる³⁾。また、左室拡張能障害は人工心肺 (CPB, cardiopulmonary bypass) からの離脱困難の予測因子であり¹⁾、冠動脈バイパス術 (CABG, coronary artery bypass grafting) 施行後1年間における心臓死、心不全、心筋梗塞を含む心臓イベントの独立した予測因子でもある⁴⁾。従って、左室拡張能の改善に適した強心薬の選択が临床上必要と考えられる。

左室拡張能は、心臓超音波検査を用いて僧帽弁通過血流速度や肺静脈血流速度をパルスドプラー法で測定したり、僧帽弁輪運動速度を組織ドプラー法で測定したりすることで定量的かつ客観的に評価できる。2000年頃から心臓手術周術期に経

食道心エコーを用いて左室拡張能を評価する研究が散見されるようになった¹⁾²⁾。Gilliesら⁵⁾は心臓手術後の強心薬使用についてのシステマティックレビュー (SR, systematic review) を行ったが、引用された論文にはそれらを指標に用いて左室拡張能を評価した論文は認めなかった。

これまでに成人心臓手術患者に対して強心薬投与が左室拡張能に与える影響を検討したエビデンスは限られており、SRは存在しない。そこで今回我々は、成人心臓手術患者への強心薬投与が左室拡張能に与える影響を網羅的に検討するため、SRを行った。

1. 方法 (Methods)

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)⁶⁾ に従いSRを行った。本SR施行にあたり、論文の検索方法、論文の選択基準、選択方法及び解析方法を事前に決定した。

2. 電子的文献検索

Gilliesら⁵⁾のSRは1982年から2003年までの期間で電子的検索を行っていたため、我々は2003年1月から2017年10月までの間にPubMedに掲載された論文について、((cardiac surgery) OR (cardiopulmonary bypass) OR (coronary artery bypass grafting) OR (valve surgery)) AND ((inotropic support) OR (epinephrine) OR (dopamine) OR (dopexamine) OR (dobutamine) OR (amrinone) OR (enoximone) OR (milrinone) OR (levosimendan)) AND (randomized OR randomised)) の検索式を用いて電子的検索を行った。電子的検索で選択できなかった論文数を可能な限り少なくするため、検索された論文の参考文献も対象論文とした。

3. 論文の選択

対象論文は、①心臓手術を施行された成人患者を対象とした無作為比較対照試験 (RCT, randomized controlled trial)、②強心薬を周術期に投与し、経食道心エコーで左室拡張能について評価した研究、③強心薬以外を対照薬とした研究、とした。英語以外の論文、動物実験、in vitroの研究は除外した。

* 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 麻酔科学分野

電子的文献検索で得られた文献のタイトル及び抄録を2名の評価者が独立して確認した。1名でも対象の可能性があると判断した全ての論文について全文レビューを行い、対象論文を選択した。

4. 解析法

左室拡張能の指標として、僧帽弁拡張早期最大流速/心房収縮期最大流速(E/A)、僧帽弁輪運動拡張早期波(E')、E/E'、拡張早期波減速時間(DcT, deceleration time)、等容弛緩時間(IVRT, isovolumic relaxation time)、肺静脈収縮期波/拡張期波(S/D)、左室流入血流伝播速度(Vp, flow propagation velocity)、拡張早期の左室拡張面積変化率(dA/dt)、(dA/dt)/拡張終期面積((dA/dt)/EDA)を選択した。

左室拡張能の指標のうち、群内差が論文中で統計処理されていないものに関しては、Review Manager 5.3 (RevMan; The Cochrane Collaboration, 2008; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark)を用いてp値を算出し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果 (Results)

電子的検索により663論文を選択した(図1)。タイトル及び抄録を確認して111論文を抽出し、全文レビューを行った。最終的に研究選択の適格基準に合致した229患者を含む7論文を対象とした⁷⁻¹³⁾。選択された論文の概要を表1に示す。強心薬はエピネフリンが2編^{10),12)}、ミルリノン

が4編^{7),8),10),12)}、エノキシモンが1編¹³⁾、レボシメンダンが2編^{9),11)}で検討されていた。

1. エピネフリン

エピネフリン投与による左室拡張能への影響を検討した論文は2編であった(表2)。Lobatoら¹⁰⁾は、左室拡張能をCPB開始前と閉胸後に測定し、E/A、E'、DcT、S/D、IVRT、Vpを指標に用いて検討した。エピネフリン投与でいずれの指標も有意な変化を認めなかった。Maslowら¹²⁾は、左室拡張能をCPB開始前と閉胸前に測定し、E/A、DcT、S/D、IVRTを指標に用いて検討した。エピネフリン投与でいずれの指標も有意な変化を認めなかった。

2. ミルリノン

ミルリノン投与による左室拡張能への影響を検討した論文は4編であった(表3)。Axelssonら⁷⁾は、左室拡張能をCPB導入前とCPB離脱10分後に測定し、dA/dt、(dA/dt)/EDAを指標に用いて検討した。ミルリノン投与によりいずれの指標も有意な変化を認めなかったが、対象群では左室拡張能の障害を認めた。著者らは、ミルリノン投与により左室拡張能障害を回避できたと考察している。Coutureら⁸⁾は、左室拡張能を麻酔導入後と閉胸直前に測定し、E/A、E'、S/D、Vpを指標に用いて検討した。ミルリノン投与でVpのみ有意に増加したが、E/A、E'、S/Dは有意な変化を認めなかった。対照群との比較では、いずれの指標も群間差を認めなかった。Lobatoら¹⁰⁾は、左室拡張能をCPB開始前と閉胸後に測定し、E/A、

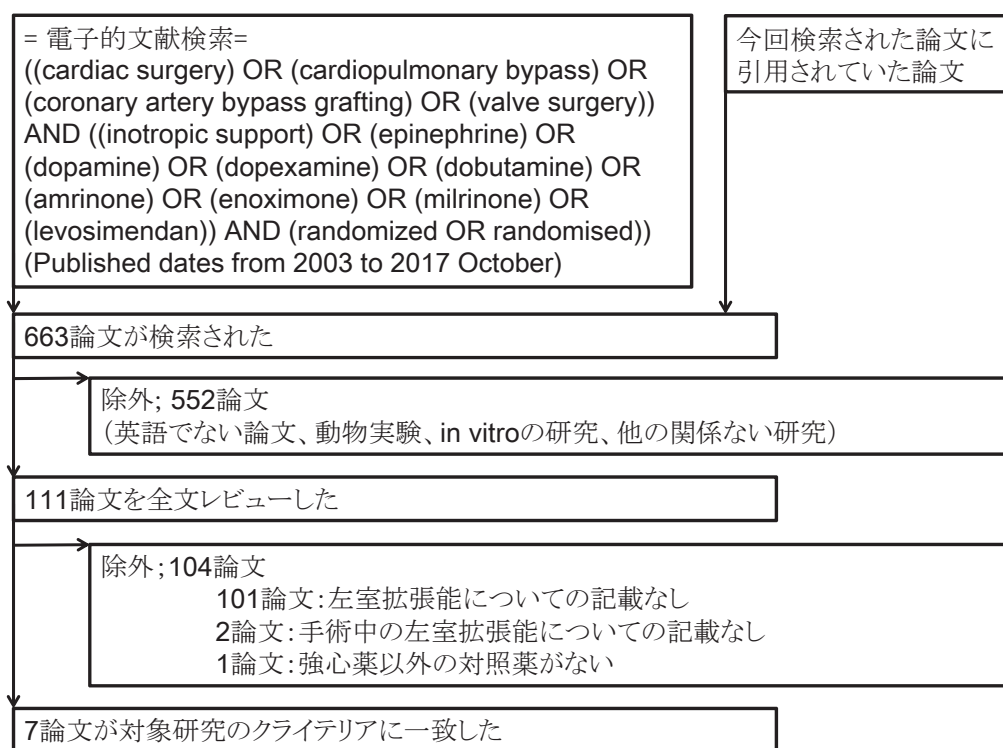


図1 論文選択のフローチャート

表 1 システマティックレビューに採択された論文の詳細

著者 (発表年)	症例 数	術式	強心薬 対照薬	術前 EF (%)	強心薬投与量		投与開始時期 投与期間	拡張能の評価	
					ボース投与 持続投与			薬剤投与前 薬剤投与後	
Axelsson ⁷⁾ (2010)	24	CABG	ミルリノン 生食	61.6	50 µg/kg 無		デクランプ後 —	CPB 前 CPB 離脱 10 分後	
Couture ⁸⁾ (2007)	50	CABG	ミルリノン 生食	51	50 µg/kg 0.5 µg/kg/min		麻酔導入後 手術終了まで	薬剤投与前 閉胸直前	
Jørgensen ⁹⁾ (2008)	23	AVR ± CABG	レボシメンタン 生食	60	12 µg/kg 0.1 µg/kg/min 0.2 µg/kg/min		手術終了直後 20 分間持続投与	薬剤投与前 薬剤投与直後	
Lobato ¹⁰⁾ (2005)	36	CABG	①ミルリノン ②エピネフリン 生食	50 50	① 50 µg/kg 0.5 µg/kg/min ②無 0.03 µg/kg/min		CPB 後 n.a.	CPB 前 閉胸後	
Malik ¹¹⁾ (2015)	30	CABG	レボシメンタン NTG	正常	10 µg/kg 0.1 µg/kg/min		皮膚切開前 ICU 入室まで	薬剤投与前 閉胸後	
Maslow ¹²⁾ (2004)	34	AVR ± CABG	①ミルリノン ②エピネフリン 生食	61.6 49.6	① 30 µg/kg 0.3 µg/kg/min ②無 0.03 µg/kg/min		デクランプ後 n.a.	CPB 前 閉胸前	
van der Maaten ¹³⁾ (2007)	32	AVR	エノキシモン 生食	> 40	0.35 mg/kg 無		大動脈遮断 20 分前 —	CPB 前 閉胸後	

EF; ejection fraction, CABG; coronary artery bypass graft, AVR; aortic valve replacement, CPB; cardiopulmonary bypass, NTG; nitroglycerin, n.a., not available

表 2 エピネフリン投与前後における左室拡張能の各指標の変化

エピネフリン	Lobato ¹⁰⁾			Maslow ¹²⁾		
	Pre	post	p 値	pre	post	p 値
E/A	1.1 ± 0.4	1.0 ± 0.2	n.s.	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.4	n.s.
E'	9.1 ± 2.2	10.5 ± 1.8	n.s.	—		
DcT	173 ± 50	158 ± 40	n.s.	231 ± 77	247 ± 71	n.s.
IVRT	108 ± 34	87 ± 17	n.s.	134 ± 37	137 ± 32	n.s.
S/D	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.3	n.s.	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.5	n.s.
Vp	35 ± 12	42 ± 8	n.s.	—		

n.s.; not significant

表3 ミルリノン投与前後における左室拡張能の各指標の変化

ミルリノン	Axelsson ⁷⁾			Couture ⁸⁾			Lobato ¹⁰⁾			Maslow ¹²⁾		
	pre	post	p 値 ※	pre	pre	p 値	pre	post	p 値	pre	post	p 値
E/A	—			1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	n.s.	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	n.s.	1.2 ± 0.9	1.0 ± 0.3	n.s.
E'	—			7.0 ± 1.5	7.5 ± 2.3	n.s.	11.1 ± 2.1	11.4 ± 4.5	n.s.	—		
DcT	—			—			211 ± 46	159 ± 51	n.s.	248 ± 61	249 ± 57	n.s.
IVRT	—			—			113 ± 17	96 ± 20	n.s.	149 ± 53	149 ± 39	n.s.
S/D	—			1.5 ± 0.4	1.3 ± 0.4	n.s.	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.3	n.s.	1.4 ± 1.0	1.3 ± 0.3	n.s.
Vp	—			46 ± 2	57 ± 5	< 0.05	35 ± 10	40 ± 12	n.s.	—		
dA/dt	22.0 ± 9.5	27.8 ± 11.5 †	n.s.	—			—			—		
(dA/dt) / EDA	2.0 ± 0.7	2.4 ± 0.8 †	n.s.	—			—			—		

※: p 値は Revman で計算、†: 対照薬と比較して有意に高値、n.s.; not significant

E', DcT, S/D, IVRT, Vp を指標に用いて検討した。ミルリノン投与でいずれの指標も有意な変化を認めなかった。Maslow ら¹²⁾は、左室拡張能を CPB 開始前と閉胸前に測定し、E/A, DcT, S/D, IVRT を指標に用いて検討した。ミルリノン投与でいずれの指標も有意な変化を認めなかった。

3. エノキシモン

エノキシモン投与による左室拡張能への影響を検討した論文は1編のみであった(表4)。van der Maaten ら¹³⁾は、左室拡張能を CPB 開始前と CPB 離脱後に測定し、E/A, DcT, S/D を指標に用いて検討した。エノキシモン投与により E/A は有意な変化を認めなかったが、DcT, S/D は有意に減少した。しかし、いずれの指標も対照群との群間差は認めなかった。

4. レボシメンダン

レボシメンダン投与による左室拡張能への影響を検討した論文は2編であった(表5)。Jørgensen ら⁹⁾は、左室拡張能を手術終了直後に測定後、レボシメンダンを30分間投与してから再度測定し、E/A, DcT, IVRT を左室拡張能の指標に用いて検討した。レボシメンダン投与で E/A は変化しなかったが、DcT, IVRT は投与前に比べて短縮した。また、対照群と比べると、DcT は有意な変化を認めなかったが、IVRT は有意に短縮し、左室弛緩能の改善を認めた。Malik ら¹¹⁾は、左室拡張能を麻酔導入後と閉胸後に測定し、E/A, E/E',

DcT, S/D, IVRT, Vp を指標に用いて検討した。彼らは麻酔導入後の経食道心エコーで拡張障害がある患者を対象とし、さらにその測定値に従い、弛緩障害パターンを示した群と偽正常化パターンを示した群に分けて、その後の評価を行った。弛緩障害パターンを示した群では、E/E', S/D に有意な変化は認めなかったが、E/A, Vp は有意に増加し、DcT, IVRT は短縮した。偽正常化パターンを示した群では、E/A, DcT, S/D, IVRT に有意な変化は認めなかったが、E/E' は有意に減少し、Vp は有意に増加した。

考察 (Discussion)

今回我々は、成人心臓手術において強心薬投与が左室拡張能に与える影響を検討するために SR を行い、RCT 7 編を抽出して検討した。本 SR で検討した強心薬はエピネフリン、ミルリノン、エノキシモン、レボシメンダンの4剤であった。エピネフリン及びエノキシモン投与による左室拡張能の有意な変化を報告した論文は存在しなかった。ミルリノン投与では4編中1編で左室拡張能の改善を認めたが、他の3編では有意な変化を認めなかった。レボシメンダン投与では2編とも左室拡張能は有意に改善を認めた。

1. エピネフリン

エピネフリンは、心筋においてβ受容体を刺激して心筋細胞内の環状アデノシンーリン酸(cAMP,

表 4 エノキシモン投与前後における左室拡張能の各指標の変化

エノキシモン	van der Maaten ¹³⁾		
	pre	post	p 値
E/A	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	n.s.
DcT	312 ± 95	244 ± 81	< 0.01
S/D	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.5	< 0.05

n.s.; not significant

表 5 : レボシメンタン投与前後における左室拡張能の各指標の変化

レボシメンタン	Jørgensen ⁹⁾			Malik ¹¹⁾ (弛緩障害パターン)			Malik ¹¹⁾ (偽正常化パターン)		
	pre	post ※	p 値 ※※	pre	post	p 値	pre	post	p 値
E/A	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	n.s.	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1 †	0.001	1.4 ± 0.3	1.0 ± 0.2	n.s.
E/E'	—			7.8 ± 0.4	7.9 ± 1.2	n.s.	10.0 ± 0.8	7.3 ± 0.5 §	0.001
DcT	238 ± 12	201 ± 15	< 0.05	220 ± 5	169 ± 15 §	0.0001	179 ± 12	201 ± 24	n.s.
IVRT	80 ± 5	61 ± 6 §	< 0.05	104 ± 5	75 ± 12 §	0.002	82 ± 10	100 ± 20	n.s.
S/D	—			1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2	n.s.	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1	n.s.
Vp	—			36 ± 7	55 ± 8 †	0.003	34 ± 6	54 ± 9 †	0.001

※ : レボシメンタンを 0.2µg/kg/min で投与後の値、※※ : p 値は Revman で計算、
† : 対照薬と比較して有意に高値、 § : 対照薬と比較して有意に低値、 n.s.; not significant

cyclic adenosine monophosphate) を増加させる。細胞内 cAMP の増加はカルシウムイオンの流入増加を促し心筋収縮力を高めるだけでなく、カルシウムイオンの流出増加を促すことで心筋弛緩を促進させる。Gillies ら⁵⁾ は心臓手術後の強心薬使用についての SR で、Lobato ら¹⁴⁾ の論文を用いて、CABG を施行した患者へのエピネフリン持続投与は左室拡張終期容積に影響を与えないと述べている。この研究は 2000 年に報告された RCT であり、本 SR の対象とならなかったが、我々の SR におけるエピネフリンが左室拡張能に与える影響の結果と同様の結果といえる。

2. PDE-III 阻害剤

ミルリノン、エノキシモンは PDE-III 阻害剤であり、心筋細胞内の PDE-III を阻害して cAMP の分解を抑制し、cAMP を増加させることで心筋の

収縮と弛緩を得る。PDE-III 阻害剤は血管拡張作用も有しており、後負荷を減少させることで左室弛緩を促す可能性があると考えられる。Francis ら¹⁵⁾ の強心薬使用についての総説では、ミルリノンはドブタミンよりも左室充満圧を減少させ、左室拡張能を改善させることを述べている。我々の SR では、エノキシモンは左室拡張能に影響を与えず、ミルリノンについては 4 編中 Axelsson らの研究⁷⁾ のみ左室拡張能の改善を認めたが、他の 3 編^{8,10,12)} では左室拡張能に影響を与えなかった。Axelsson ら⁷⁾ は、大動脈遮断解除後にミルリノンをボラス投与し、CPB 離脱 10 分後に左室拡張能を測定したが、他の 3 編^{8,10,12)} ではミルリノンを持続投与し、閉胸前後で左室拡張能を測定した。この投与法の差や研究デザインの相違が結果に影響を与えた可能性がある。

3. レボシメンダン

レボシメンダンはカルシウム感受性増強薬であり、トロポニン-Cに直接結合し、カルシウムに対する感受性を増強させることで心筋の収縮を得る。レボシメンダンはPDE-Ⅲ阻害作用を併せ持っており、また、冠動脈においてNOの産生を増加させる¹⁶⁾ことで拡張期の冠血流を増加させ、左室を弛緩させる。Mebazaaら¹⁷⁾の心臓手術での心不全管理に関する総説では、我々も検討に用いたJørgensenらの論文⁹⁾を引用し、レボシメンダンは大動脈弁置換術後早期の左室弛緩能を改善させると述べている。今回のSRでも、レボシメンダンは左室拡張能を改善することが示された。

4. 研究の制約

本SRには考慮すべき制約がある。まず、本SRで検索された研究はいずれも単施設の小規模研究であり、論文数も少なかった。また、検索されたいずれの研究でも収縮力が比較的保たれた患者を対象としており、低心機能患者への強心薬投与が左室拡張能に与える影響については検討できなかった。今回、検討が可能であったのは短期的な左室拡張能の変化についてであり、強心薬投与が長期的に左室拡張能に与える影響については不明である。

結論 (Conclusion)

今回我々は、成人心臓手術患者において強心薬投与が左室拡張能に与える影響を検討するためにSRを行った。左室拡張能を改善することが示された強心薬はレボシメンダンのみであった。強心薬が左室拡張能に与える影響を検討したエビデンスは限られており、強心薬が左室拡張能に与える影響を明らかにするにはさらなる研究が必要であると考えられた。

利益相反

本稿の全ての著者には規定された利益相反はない。

文 献

- 1) Bernard F, Denault A, Babin D, et al: Diastolic dysfunction is predictive of difficult weaning from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 291-8.
- 2) Lappas DG, Skubas NJ, Lappas GD, et al: Prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in adult cardiac surgical patients: an intraoperative echocardiographic study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 125-33.
- 3) Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, et al: Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 291-308.
- 4) Liu J, Tanaka N, Murata K, et al: Prognostic value of pseudonormal and restrictive filling patterns on left ventricular remodeling and cardiac events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003; 91: 550-4.
- 5) Gillies M, Bellomo R, Doolan L, et al: Bench-to bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Crit Care* 2005; 9: 266-79.
- 6) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
- 7) Axelsson B, Arbeus M, Magnuson A, et al: Milrinone improves diastolic function in coronary artery bypass surgery as assessed by acoustic quantification and peak filling rate: a prospective randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 244-9.
- 8) Couture P, Denault AY, Pellerin M, Tardif JC: Milrinone enhances systolic, but not diastolic function during coronary artery bypass grafting surgery. *Can J Anaesth* 2007; 54: 509-22.
- 9) Jørgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, et al: Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117: 1075-81.
- 10) Lobato EB, Willert JL, Looke TD, et al: Effects of milrinone versus epinephrine on left ventricular relaxation after cardiopulmonary bypass following myocardial revascularization: assessment by color m-mode and tissue Doppler. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 334-9.
- 11) Malik V, Subramanian A, Hote M, et al: Effect of Levosimendan on Diastolic Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Comparative Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66: 141-7.
- 12) Maslow AD, Regan MM, Schwartz C, et al: Inotropes improve right heart function in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Anesth Analg* 2004; 98: 891-902, table of contents
- 13) van der Maaten JM, de Vries AJ, Rietman GW, et al: Effects of preemptive enoximone on left ventricular diastolic function after valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 357-66.
- 14) Lobato EB, Gravenstein N, Martin TD: Milrinone, not epinephrine, improves left ventricular compliance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 374-7.
- 15) Francis GS, Bartos JA, Adatya S: Inotropes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2069-78.

- 16) Grossini E, Caimmi PP, Molinari C, et al: Hemodynamic effect of intracoronary administration of levosimendan in the anesthetized pig. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 333-42.
- 17) Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al: Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010; 14: 201.

Effects of inotropic agent administration on left ventricular diastolic function in adult cardiac surgery patients: systematic review.

Masahiro Ushio*, Moritoki Egi*, Junji Wakabayashi*,
Taichi Nishimura*, Norihiko Obata*, Satoshi Mizobuchi*

*Division of Anesthesiology, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine.

【Objectives】 We performed a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) to assess the effects of inotropic agent administration on left ventricular diastolic function in adult cardiac surgery patients. **【Methods】** A systematic search was conducted using Medline and PubMed during the period between January 2003 and October 2017. Inclusion criteria were RCTs conducted in adult patients to assess effects of inotropic agent administration on left ventricular diastolic function using transesophageal echocardiography during the operation. Non-English language papers, animal studies, pediatric studies, and in vitro studies were excluded. **【Results】** Seven RCTs were selected to assess the effects of inotropic agents on left ventricular diastolic function. Four inotropic agents including epinephrine, milrinone, enoximone and levosimendan were evaluated in those RCTs. Epinephrine adminis-

tration and milrinone administration were evaluated in 2 RCTs and 4 RCTs, respectively, and there was no significant difference in left ventricular diastolic function. Enoximone administration was studied in one RCT and it improved DcT and S/D significantly. However, this change using enoximone was comparable to that in the control group. Levosimendan administration was evaluated in 2 RCTs and it significantly improved left ventricular diastolic function as indicated by measurements of DcT, IVRT, E/E' and Vp. **【Conclusions】** In our systematic review, we found that there is still limited information on the effects of inotropic agents on left ventricular diastolic function in adult cardiac surgery patients. Results of RCTs suggested that administration of levosimendan, but not administration of other inotropic agents, may improve left ventricular diastolic function.

Keywords : left ventricular diastolic function, inotropic agents, adult cardiac surgery

(CircCont 40: 101 ~ 107, 2019)

症 例

Limitation of arterial pressure waveform analysis by the FloTrac/EV1000TM system in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: A case report

Yuji Karashima, MD, PhD*¹, Masami Kimura, MD*¹, Masumi Umehara, MD*¹, Kazuhiro Shirozu, MD, PhD*¹, Ken-ichi Hiasa, MD, PhD*²

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a condition characterized by thickening of the heart muscle. This causes mid-systolic ventricular obstruction and/or left ventricular outflow tract obstruction, which can have an impact on the arterial waveform. The FloTrac/EV1000TM system is a non-invasive hemodynamic monitor that uses arterial pressure waveform analysis and is currently used for patients with cardiac compromise. However, little is known about the reliability of this system in HCM patients. A 19-year-old male patient who has been treated for HCM was scheduled for resection of the nerve of pterygoid canal for treatment of allergic rhinitis. Invasive arterial pressure monitoring that connected to the FloTrac/EV1000TM system was initiated. However, after induction of general anesthesia, the system started indicating very low cardiac index and even stopped measurement. All the other hemodynamic parameters seemed to be in the normal range. Here we describe the limitation of the FloTrac/EV1000TM system for an anesthetized patient with HCM.

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a complex genetic disease associated with atrial and ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, and cardiac symptoms related to obstruction of the ventricular cavity.^{1,2)} Successful anesthetic management of patients with HCM requires avoidance of aggravation of subaortic obstruction and awareness of diastolic dysfunction. Therefore, it is important to maintain

an appropriate preload and afterload while preventing direct or reflex increase in myocardial muscle contractility or heart rate. Intraoperative monitoring should include recording of the electrocardiography (ECG), arterial blood pressure (BP), and transesophageal echocardiography (TEE), depending on the patient's condition and type of surgery. However, pulmonary artery catheterization (PAC) is not recommended for HCM patients due to the potential risks associated with its placement (e.g., arrhythmias) and its limited diagnostic utility.³⁾

The FloTrac/EV1000TM system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) is widely used in the perioperative setting for patients with cardiac compromise. It uses arterial pressure (AP) waveform analysis to provide continuous measurement of cardiac output (CO), stroke volume (SV), and stroke volume variation (SVV) without external calibration. This system is advantageous because it is less invasive than PAC. However, caution should be exercised in patients with arrhythmias, such as atrial fibrillation, because irregular rhythms don't be applied in the algorithm of this system. Another drawback is its inaccuracy, especially in patients with high or low systemic vascular resistance (SVR),^{4,5)} which was reported to have been improved in the latest fourth-generation version. With all the other improvements in the FloTrac/EV1000TM system, little is known about its accuracy in patients with HCM.

We report imprecise measurements of cardiac parameters by the FloTrac/EV1000TM system in a patient with HCM under anesthesia even when

*¹ Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Kyushu University

*² Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University

using the latest fourth-generation system. The patient was contacted 1 year postoperatively and informed before the submission of this article, and gave written consent for the publication of this case.

Case Description

A 19-year-old male patient (weight 56 kg, height 164 cm) was scheduled for resection of the nerve of pterygoid canal for treatment of allergic rhinitis. His medical history included HCM since childhood, which had been well controlled with beta-blocker, cibenzoline, and nicorandil. The preoperative ECG showed normal sinus rhythm with strain T waves in II, III, aV_F, and V₄₋₆. A transthoracic echocardiogram showed a normal ejection fraction of 78.8% and increased E/e' (the ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity) of 27.8. Thickening of the interventricular septum and posterior wall (28 mm and 11 mm, respectively) was apparent, which caused mid-systolic color Doppler aliasing due to mid-ventricular obstruction (MVO). The patient underwent an exercise tolerance test, which induced chest pain at a stress level of 14.8 METs (metabolic equivalents). Based on these abnormalities, his physical status was categorized as NYHA 1. Preoperative laboratory tests were normal except for brain natriuretic peptide (BNP) levels, which were between 50 and 250 pg/mL (normal level < 18.4 pg/mL).

On the day of surgery, the patient showed up without any pretreatment. The vital signs at baseline were BP 112/63 mmHg, heart rate (HR) 67 beats/min, respiratory rate 16 breaths/min, and oxygen saturation 98% on room air. Access to the left radial artery was established under local anesthesia and the catheter was connected to the FloTrac/EV1000™ system (software version 4.0). At baseline, his cardiac index (CI) was 3.1 L/min/m², stroke volume index (SVI) 48 mL/m², and SVV 7%. Although TEE has been recognized as a useful tool for patients with HCM,³⁾ we did not use it because of its interference with the surgical procedure. Induction of anesthesia was achieved with fentanyl and propofol, and tracheal intubation was facilitated with rocuronium. BP and HR decreased slightly during induction to 95/49 mmHg and 60 beats/min, respectively. In spite of the relatively small change in BP and HR, CI and SVI decreased considerably to 0.4 L/min/m² and 6 mL/m², respectively, and then returned to reasonable values after tracheal intubation (**Fig. 1A**). Sevoflurane and remifentanyl were used for maintenance of general anesthesia. The operation began with only

small changes in BP and HR. However, the FloTrac/EV1000™ system started indicating very low CI and SVI again, and even stopped showing these parameters with the alarm warning, “check the arterial waveform”. Neither equipment exchange of the FloTrac™ nor the EV1000™ could improve the situation. Operation was not discontinued because hemodynamic parameters were stable except those of the FloTrac/EV1000™ system. About 2 hours later, the operation was uneventfully completed, although the FloTrac/EV1000™ system still did not work properly. At the time of tracheal tube extubation, the FloTrac/EV1000™ system suddenly started displaying reasonable values again. The patient was extubated successfully, and subsequent physical examination was within the normal range. The FloTrac/EV1000™ system kept showing reasonable values until removal of the arterial line. The patient was moved to the ward and discharged the next day.

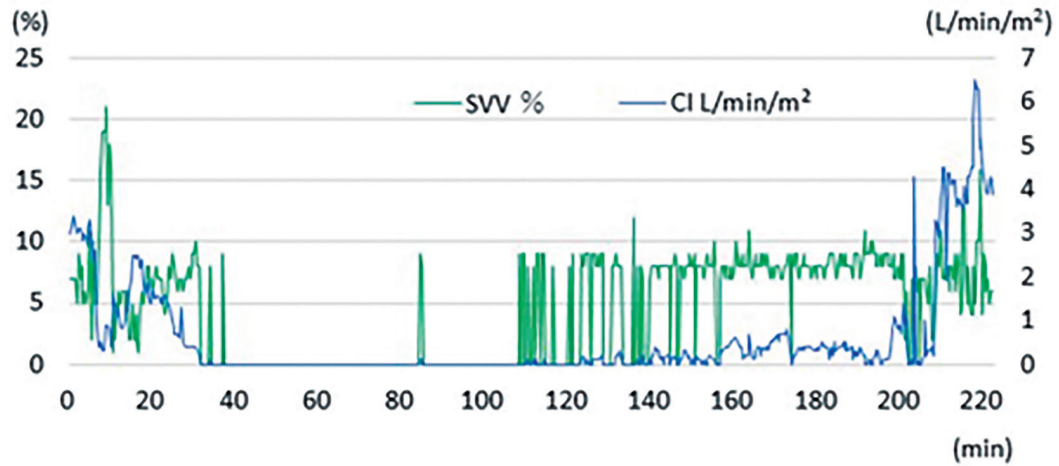
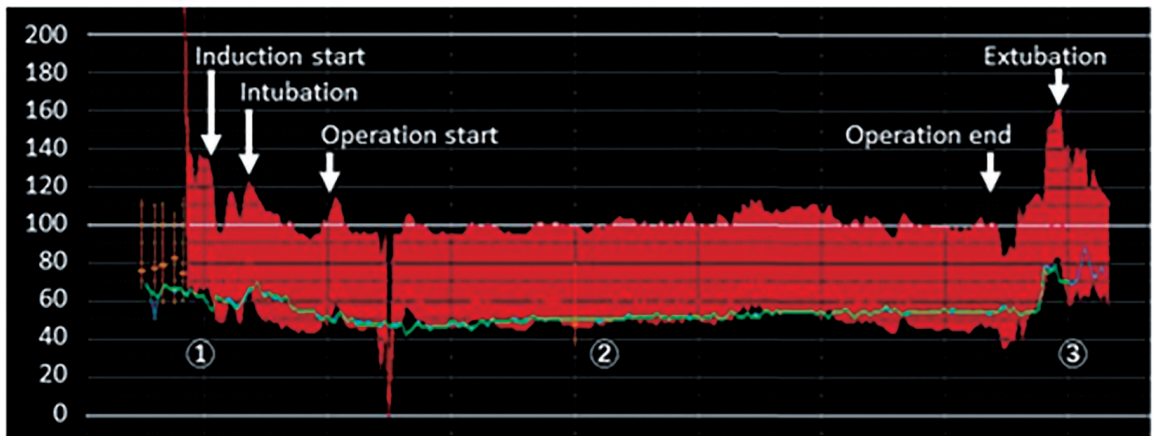
Subsequent detailed investigation by the manufacturer suggested the cause of the error. The kurtosis of the arterial waveform, which is one of the major signals used for the analysis, went beyond the algorithm during general anesthesia.

Discussion

The present case highlights the limitation of hemodynamic monitoring of patients with HCM by the FloTrac/EV1000™ system. Although various arterial waveforms are often seen in these patients, depending on the general condition of the patient,⁶⁾ little is known about the reliability and accuracy of the FloTrac/EV1000™ system.

The FloTrac/EV1000™ system is a pulse contour device that provides continuous CO measurement from a FloTrac™ transducer, attached to a standard peripheral arterial catheter, which is connected to the EV1000™ monitor.⁷⁾ It has been widely used in recent years during the perioperative setting as a minimally invasive hemodynamic monitoring device, especially in moderate-to-high risk surgical and critically-ill patients. The device is based on analysis of the AP signal obtained by a peripheral arterial catheter, which is used to calculate SV (and thus SVV) and thereby CO, and does not require external calibration.⁸⁾ CO is calculated as follows: $CO = PR \cdot SD \cdot \chi$, where PR, SD, and χ are the pulse rate, standard deviation of the arterial pressure, and autocalibration factors including patient demographic information as part of a proprietary algorithm, respectively.⁹⁾ χ which incorporates both the effects

A



B

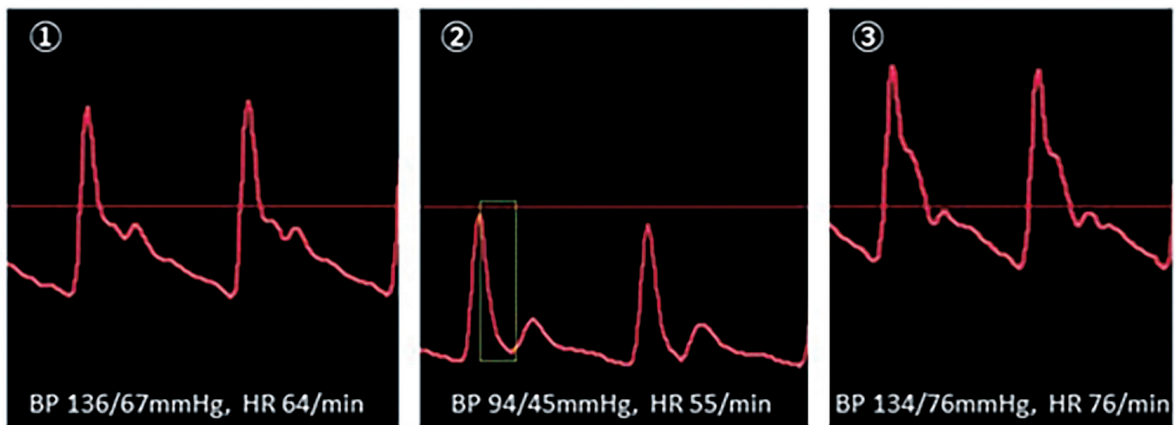


Figure Legend

Fig. 1: (A) Intraoperative hemodynamic record of arterial blood pressure (red) and heart rate (green) in the upper panel, and SVV (green) and CI (blue) from the FloTrac/EV1000™ system in the lower panel. (B) The arterial waveforms obtained at different time points indicated in the upper panel of (A). Note that the dotted rectangle in section (2) is the cause of the reading error displayed on the FloTrac/EV1000™ system.

of vascular resistance and compliance (vascular tone) on pulse pressure, is averaged every minute and represents a multivariate polynomial equation of waveform variables as skewness (symmetry) and kurtosis (the sharpness of the peak of a frequency-distribution curve).

In our case, imprecise measurements of cardiac parameters by the FloTrac/EV1000™ system should have attributed to the low CO.¹⁰⁾ One possibility for this was the decrease in SD in accordance with the decline in mean arterial pressure. However, that was not the case. Another possibility was low χ which can be achieved by low skewness (leftward shift of the arterial waveform) and/or high kurtosis. Detailed examination of the data by the manufacturer suggested the error was due to the extremely sharp decline in the contour relative to the peak (**Fig. 1B**), which led to abnormally high kurtosis values (precise data were not disclosed). Interestingly, we were suspicious of a double count of the PR; however, this turned out not to be the case.

In general, the arterial waveform consists of two components, the incident wave and the reflected wave. The former is linked to blood flow associated with left ventricular contraction, while the latter is generated by the reflection of blood flow in the peripheral arteries. Both low vascular resistance and high vascular compliance (the latter found in young individuals) can cause a delay in the reflected wave, which yields the downward shift of the dicrotic notch position in the arterial waveform. A characteristic arterial waveform is often seen in patients with HCM, which is influenced by the degree of rapid decrease in cardiac outflow due to mid-systolic MVO and/or left ventricular outflow obstruction (LVOTO).⁶⁾ The typical arterial waveform in HCM is described as a “spike-and-dome” configuration. The spike is due to the rapid ventricular ejection from the hypercontractile myocardium followed by an abrupt halt of the ejection due to the mid-systolic obstruction and partial aortic valve closure.

In our patient, the high kurtosis of the AP waveform could be due to the combination of the following mechanisms. First, the sympathetic system was suppressed by general anesthesia, which resulted in a decline in both SVR and preload. The decline in SVR enhanced a rapid ejection from the left ventricle, and in conjunction with a reduced preload, the cardiac outflow was rapidly interrupted by mid-systolic MVO and/or LVOTO. Together, these changes caused the formation of the “spike”

configuration. In addition, the high vascular compliance and low SVR in our patient evoked a downward shift of the dicrotic notch position, which also enhanced the steepness of the downward slope (**Fig. 1B**).

From another point of view, the error in measurement of cardiac parameters by the FloTrac/EV1000™ system could suggest the existence of MVO and/or LVOTO. Because HCM is the most common genetic cardiovascular disease, anesthesiologists may encounter it in its undiagnosed form during routine preoperative visits. In such cases, reasonable BP and HR values should not be interpreted to reflect stable hemodynamics. Thus, when the FloTrac/EV1000™ system shows inconceivable values, it is important to be aware of the above-mentioned points.

In conclusion, our report describes the poorly known limitation of the latest fourth-generation FloTrac/EV1000™ system in a patient with HCM. Caution should be exercised; even when the system displays values for hemodynamic parameters, these are not always reliable. An update of the algorithm used for analysis of various hemodynamics parameters is awaited.

Conflicts of Interest:

All authors have no conflict of interest to declare.

References

- 1) Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
- 2) Houston BA, Stevens GR: Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 8: 53-65.
- 3) Gajewski M, Hillel Z: Anesthesia management of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 54: 503-11.
- 4) Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, et al: Evaluation of a new software version of the FloTrac/Vigileo (version 3.02) and a comparison with previous data in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery. *Anesth Analg* 2011; 113: 515-22.
- 5) Suehiro K, Tanaka K, Funao T, et al: Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *Br J Anaesth* 2013; 111: 170-7.
- 6) Hamada M, Shigematsu Y, Ohshima K, et al: Diagnostic usefulness of carotid pulse tracing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to midventricular obstruction: a comparison with

- idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Chest* 2003; 124: 1275-83.
- 7) Manecke GR: Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 523-7.
- 8) Pratt B, Roteliuk L, Hatib F, et al: Calculating arterial pressure-based cardiac output using a novel measurement and analysis method. *Biomed Instrum Technol* 2007; 41: 403-11.
- 9) Suehiro K, Tanaka K, Mikawa M, et al: Improved Performance of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System for Tracking Cardiac Output Changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 656-62.
- 10) Hattori K, Maeda T, Masubuchi T, et al: Accuracy and Trending Ability of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System in Patients With Low Cardiac Index. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 99-104.

関連学会印象記

第66回日本麻酔科学会学術集会

尾 前 毅*

第66回日本麻酔科学会学術集会は名古屋大学大学院医学系研究科 麻酔・蘇生学教授の西脇公俊先生が会長を務められ、2019年5月30日～6月1日まで神戸国際会議場など3会場で開催された。テーマは“Professionalism”で、Professionalismについて再考を促す企画が多く見受けられた(写真1)。今回も学会会期中の企画開始前・企画終了後にリフレッシュコースに加えて専門医共通講習、第12回周術期管理チームセミナー、そして第7回東アジア麻酔科学会など多数開催された。

メインプログラムはポスター会場以外に22の会場が設定され、非常に多くのプログラムが同時進行する形で行われていた。どの会場も興味深く活気に満ちていたが、この度の学術集会の参加者が1万人を大きく上回ったことを考えると納得できることであった。今回印象的であったのは20を超える海外演者の招請講演が行われたこと、さらに招請講演ではすべて同時通訳が行われていたことであった。英語の講演は英語に慣れ親しんでいても身構えがちであり、若い先生にとっても足が遠ざかってしま

う一因となっていたと思われる。今回の取り組みが、世界の麻酔科医との交流や海外における学会発表、そして英語論文作成などに積極的に取り組むきっかけになることを期待する。例年同様、国内の演者による講演も多く企画されていたが、筆者が参加して印象的であった企画として、国立循環器病研究センター臨床検査部の宮田茂樹先生による大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインに関する講演が挙げられる。輸血・細胞治療学会が作成したガイドラインを中心に「フィブリノゲン製剤」、「大量輸血；プロトコール」、「抗線溶療法」、「Prothrombin complex concentrate や recombinant activated factor VII」の4つの問題を具体的に提示し、丁寧に講演された(写真2)。

優秀演題のセッションは今年も行われ、大盛況であった。基礎・臨床合わせて14部門のセッションが行われ、それぞれのセッションにおいて最優秀演題が選出された。筆者も会場で演者の発表を聞き、議論にも参加したが、何より若い麻酔科医の情熱に強い感銘を受けた。若手麻酔科医にとって本セッションでの発表は大き



写真1 本学術集会のスローガン

* 順天堂大学医学部附属静岡病院麻酔科

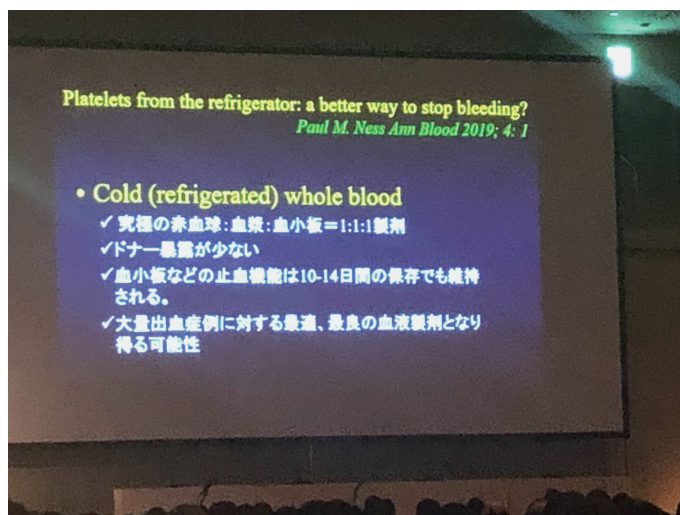


写真2 国立循環器病研究センター 宮田茂樹先生の講演

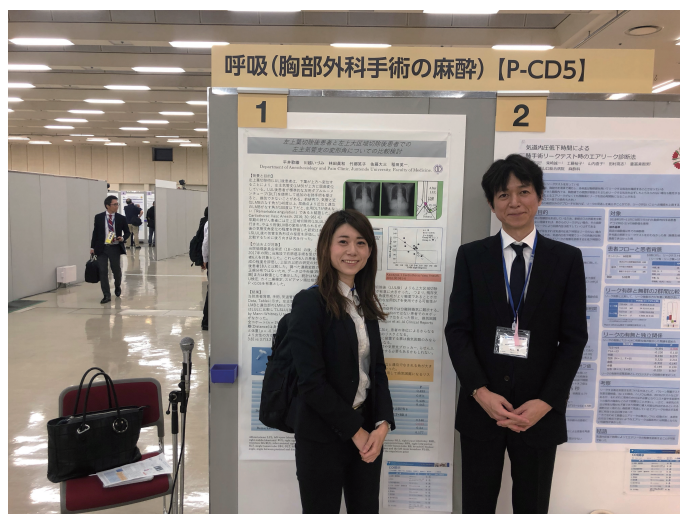


写真3 我々の施設からの発表者とともに1枚

な目標となってきた。本セッションが麻酔科医に与えるモチベーションはとても大きいため、今後も継続することが望まれる良質なコンテンツであると思われる(写真3)。

会期中は時折雨もちらつくあいにくの天気の中で開催されたが、雨雲を吹き飛ばすほどのプレゼンテーションと情熱的なディスカッションに感銘を受けた学術集会であった。

関連学会印象記

第 83 回日本循環器学会学術集会

羽 山 陽 介 *

第 83 回日本循環器学会学術集会 (以下、日循) が 2019 年 3 月 29 日から 31 日までの 3 日間、パシフィコ横浜で開催されました。企業展示やスタッフ、公開講座の参加者を含め約 2 万人が参加する日本でも有数の内科系学術集会です。本学術集会へ数日間参加しましたのでご報告致します。

私が日循へ参加するのは 2018 年大阪での開催に引き続き 2 回目でした。昨年にも感じましたが、非常に規模の大きな学会であり、マスメディアの存在などからも国内外からの注目度の高さを感じました。演題や展示も膨大で、セッションの合間には多数の医療関係者が会場間を速足で移動、会場の入り口は大渋滞、という慌ただしい会です。循環器という分野であることも多分に影響していると思いますが、せっかちでやたら高揚した雰囲気が今年も印象的でした。

初日午後には開会式が開催されました。冒頭に東京オリンピック招致でも有名になった enra (エンラ) のパフォーマンスが披露されました。プロジェクトマッピング映像にダンスアクションをシンクロさせる舞台上、おそらく人気テーマパークなどで流行しているであろう手法を更に洗練させたようなショーでした (enra の動画は Youtube で閲

覧可能です)。続いて、東京大学循環器内科学の小室一成教授より会長挨拶がありました (写真 1)。次に高円宮妃殿下が臨席されお言葉を拝聴しました (写真中、新緑色のハット・スーツの御仁)。AHA、ACC、ESC の理事長、厚生労働省、日本医師会、日本心臓財団の代表者からの挨拶と続き、堅苦しいものからウィットに富んだ挨拶まで銘銘でしたが、いずれも高尚な印象を受けました。なお高円宮妃殿下は日本心臓財団や日本 AED 財団の名誉総裁をされているようで、不勉強ながらこういった学会への皇室の方々のご活躍を初めて知りました。以前の同会 (第 80 回、東日本大震災復興 5 周年、仙台市において開催) では天皇皇后両陛下が臨席されたこともあるようです。世の中には凡人には手の届かない、高みの世界があるものだなと感じました。

一般演題 2,194 題と膨大で多岐に渡る演題がありました。聴講したものはごく一部ですが、臨床研究の発表が約 8 割でした。海外の類似学会でも同様ですが、基礎研究分野は数年前から学会主導で基礎研究フォーラム (BCVR) が独立して開催されるようになり、基礎分野の専門的な演題は別の



写真 1 学会会長、東京大学循環器内科学・小室一成教授の開会挨拶

* 国立循環器病研究センター 循環動態制御部

学会へ流れているのかもしれませんが。

多くの海外講演の中で印象深かったのは、David A. Kass 教授による講演です(写真2)。多数の論文成果から非常に優秀な先生なのだろうと予想していましたが、実際の講演を聞くと陽気で朗々な印象を持ちました。四半世紀前には循環生理学の分野で重要な仕事をいくつもされていますが、ここ10年は細胞生物学の分野へ興味をシフトし、心筋の拡張性を分子細胞学的な視点からアプローチする研究の紹介がありました。肺血管拡張剤であるPDE5阻害剤に抗心不全効果を見込んで計画された臨床試験が期待外れの結果となったものの、その次善策としてPDE9A阻害剤が有望ではないか、という主張でした。

他に、個人的に興味のあったホットトピックをいくつか列挙致します。

obesity paradox (心不全患者では肥満のほうが予後良好)と交感神経賦活との関わりについて。私は肥満患者の交感神経は賦活していると考えていましたが、心不全や高血圧患者では、心不全+正常体重患者の方がむしろ交感神経が賦活しているという論があるようです。これは原因と結果とが相互関係にある状況、すなわち何らかの原因で交感神経が賦活化していると肥満でいられなくなる、という集団の存在が予想されます。またこのようなobesity paradoxは女性では見られず男性に限った現象、とする福岡からの演題もありました。

SGLT2阻害剤内服と心拍数について。浸透圧利尿に伴う体液量減少はSGLT2阻害剤の心血管保護作用の一部を説明すると思いますが、遠隔期の頻拍改善や交感神経抑制効果を観察した研究があるようです。HbA1c値がそれほど高くなくても有効ではないか、という内容の演題もあり、自ずと「非糖尿病性心不全にも有効なのでは？」と期待

されます。既に欧米でRCTが始まっているようです。薬剤による効果の違い(class effectなのかdrug effectなのか)、SGLT2選択性(SGLT1との交差性)についても気になるところです。

Cardio-Oncology領域において、従来から知られている、がんサバイバー→心血管リスク上昇、の方向とは逆方向の指摘、つまり心不全患者は悪性腫瘍の続発リスクが高いとする国循からの疫学研究の発表がありました。交感神経賦活に伴うがん細胞の悪性化については複数の基礎研究があるようです。そう単純な話ではないとは思いますが、興味深い視点だと感じました。

2019年の横浜の桜は3月末に満開を迎えるとの予報でしたが、数日前より寒気が入り、学会の数は7分咲きほどでした(写真3)。三寒四温の時節、曇りがちでやや肌寒い数日でしたが、幸い雨は降らず、学会界限は多くの観光客で賑わっていました。これほどの学会規模ともなると開催できる会場も限られますし、横浜での学会は珍しくもないのでしょうか(特にパシフィコ横浜は国際会議統計の会場別開催実績で国内トップのようです)、いつ訪ねても横浜は綺麗な都市だと感じます。他の自治体より住民税が高いと耳にしますし、疲弊する地方と関東一極集中といった構図が垣間見える都市なのかもしれません。

そのほか、私は学会の合間?に野毛山動物園へ行きました。愛敬を振りまくキリンが印象深かったです。キリンの首は長いですが、哺乳類なのでヒトと同じく頸椎は7個だそうです。ヒトよりもキリンの血圧は高いですが、頭を上下させても脳循環の恒常性が維持されるのは特殊な循環生理機構を持っているためとのことでした。生理学の勉強をかじっていると、各々の生物が如何に巧緻に



写真2 Johns Hopkins 研究所の David A. Kass 教授による招聘講演



写真3 春の自動車道から望むパシフィコ横浜、インターコンチネンタルホテル、コスモワールドの観覧車

できているか、進化の不思議や生命の神秘を感じずにはられません。生命科学にはこれまでの膨大な研究知見をもってしても、まだまだ未知が広がっているのだと感じます。

まさに平成最後であった日循には『循環器病学 RENAISSANCE ー未来医療への処方箋』というテーマが掲げられていました。循環器領域はここ数十年で多くの知見が得られたと思いますが、その見識を再興して令和時代の医療に繋げていきたい、というメッセージであったようです。また学会中、2018年12月の臨時国会における「脳卒中・循環器病対策基本法」の成立が再三謳われていました。悪性腫瘍や神経系疾患と比較してもはるかに急速な入院患者数の増加が予測されるとのことでした。おそらく今後は予防・健診、後遺症軽減といった方向、新技術と医療分野との融合といった路線へ医療が進んでいくのだろうと思います。本学術集会は公式 Twitter アカウントで座長によるまとめ動画のリアルタイム投稿や参加者のツイート投稿が企画されていました。AI に心電図や胸部

レントゲンを読み取らせて疾患診断を行う、といった一般演題もあり、循環生理学分野にも今後予想もできないような情報工学との融合分野や潮流が生まれてくるのかもしれない。

日循は世界のトップレベルの専門家による最新の話集めることができる非常に価値ある学会でした。旧知の人々に会うこともでき、近況報告を含め多くの刺激を得ることができました。同じ循環器領域でも異なったスペシャリティーで努力する先生方とお話することは、自分の専門領域を客観視する良い機会になります。来年度の日循は、2020年3月13日から3月15日に京都で開催されるようです。臨床領域では多くのレジストリーが企画され疫学的な情報が集まっていく中、病態生理学的な視点を持ちながら柔軟なアイデアを産み出すことのできるよう、臨床・基礎・その他に広いアンテナを張ってリサーチマインドを忘れず問題解決を目指そうという気持ちを新たにしました。

関連学会印象記

第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会
(FAOPS2019) に参加して

奥村 敏*

第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会 (FAOPS2019: Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) が2019年3月28日から31日の4日間、神戸市の神戸国際会議場および神戸国際展示場にて生理学研究所所長の鍋倉淳一先生を大会長として開催されました(写真1)。

FAOPSは、アジア・オセアニア地区における生理学の発展を目的に約30年前に設立され、現在14の加盟国と6の準加盟国で構成されています。1986年に、前身であるASOPS 1st Congressがバンコクで開催されました。その後、1990年にFAOPSの正式名称が決定し、当時東京大学教授の伊藤正男先生が初代理事長を務められています。FAOPSは4年に1度、アジア・オセアニア地区で開催される生理学の国際学会で、2011年の台湾大会、2015年のバンコク大会に次いで今回が初めての日本開催になりました。FAOPSはアジア・オセアニアから世界に発信できる研究領域を重点的に設定するとともに、これから生理学研究が発展するアジア各国からの参加者にも魅力的な大会を目指して計画されており、今回神戸で開催

されたFAOPS2019では世界42カ国から2,252名(うち723名が海外)の生理学研究者が神戸国際会議場に一同に集結して盛大に行われました。

FAOPS2019のプレナリーレクチャーは3名の高名な生理学研究者の招待講演で構成されていました。大会1日目(3月28日)は、嗅覚受容体遺伝子ファミリーを発見して、2004年ノーベル医学生理学賞を受賞されたLinda B. Buck先生(フレッド・ハンチンソン癌研究所)とTRPV1(トリップ・ブイワン)と呼ばれる痛覚受容体分子の同定・構造決定と生理機能を解明したDavid Julius先生(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)が講演され、大会3日目(3月30日)に、オートファジーの仕組みを解明して、2016年ノーベル医学生理学賞を受賞された大隅良典先生(東京工業大学)の講演(Looking back on 30 years of autophagy research – dynamic equilibrium of the cell-)が行われました(写真2)。

スペシャルレクチャーは、主にアジア・オセアニア地区で活躍されている第一線の生理学研究者の招待講演で構成されていました。大会2日目



写真1 FAOPS2019の会場となった神戸国際会議場

* 鶴見大学歯学部生理学講座



写真2 大隅良典先生と大会長の鍋倉淳一先生

(3月29日)は脳の高次機能の研究に長年取り組まれ、特に記憶のメカニズム解明の第一人者である宮下保司先生(理化学研究所脳神経科学研究センター長)の講演(Beyond memory circuit: Origins of metamemory and retrospection in the primate)、Heping Cheng先生(北京大学分子医学研究所)によるミトコンドリアで作られる活性酸素の指標であるミトフラッシュ(mitoflash)に関する講演(Signaling by mitochondrial flashes)が行われました。さらにUhtaek Oh先生(韓国科学技術研究院)による圧受容器反射に関する機械受容チャンネルに関する講演(Tentonin 3, a mechanosensitive channel with baroreceptor function)、Robert Graham Carroll先生(East Carolina University)は医学教育に関する講演(Finding instructional balance using the educational triangle)が行われました。

大会3日目は内皮由来血管収縮因子「エンドセリン」と睡眠覚醒を制御する神経伝達物質「オレキシン」の発見で有名な柳沢正史先生(国際統合睡眠医科学研究機構、筑波大学)の講演(Toward the mysteries of sleep)、筋生理学の研究で有名なGraham Lamb先生(La Trobe University, オーストラリア)による講演(The beauty of physiological mechanisms in skeletal muscle function and fatigue)、胎児の脳障害や低酸素障害の研究で有名なLaura Bennet先生(The University of Auckland, ニューゼaland)による講演(The importance of understanding fetal physiology for detecting brain injury before birth)が行われました。

大会4日目は酸化ストレスと心血管系疾患の関連性についての研究で有名な、Julie YH Chan先生(Institute for Translational Research in Biomedicine, 香港)による講演(Mitochondria in fetal programming of metabolic syndrome-associated end organ dysfunction in adults)、iPS細胞による再生医療の

第一人者である岡野栄之先生(慶応大学)による講演(Modeling human neurological/psychiatric disorders using iPS cells and transgenic non-human primates)が行われました。

FAOPS2019で企画された講演で参加者が最も多かった講演は、大会2日目に行われた日本生理学会-日本体力医学会共催特別企画「世界の頂点を極めるスポーツ科学」というテーマで行われた2018年平昌オリンピック500メートル金メダリスト、1,000メートル銀メダリストである小平奈央選手(相澤病院スポーツ障害予防治療センター)と小平奈央選手の大学時代からのコーチである結城匡啓先生(信州大学教育学部教授)の講演でした。この講演は日本語で行われましたが、英語による同時通訳も行われていたので外国からの参加者も多数参加され、小平奈緒選手の知名度の高さを肌身で感じました(写真3)。

小平選手は23歳で出場した2010年のバンクーバーオリンピックのパシュートで銀メダルを獲得してからの4年間、23歳から27歳の間は競技人生のピークと自分自身を信じて、身体改造に取り組んだり、男子選手並みの厳しいトレーニングをガンガンやって臨んだソチオリンピックでした。しかしながら結果は、500メートルが5位、1,000メートルでは13位と全力を出し切ったにもかかわらずメダルに届かなかったという現実を知れたことだけでも良かったといわなければならない、後悔のない屈辱だったとのことでした。

小平選手は、バンクーバーオリンピックを終えて競技人生も後半にさしかかった27歳でオランダ留学を決めました。その理由の1つとして、日本にはスピードスケートの金メダリストは清水宏保選手だけだが、オランダにはオリンピックの金メダリストがゴロゴロいる、そのような環境でトレーニングとメンタルを磨きたいと思ったのが大きな

理由の1つだと話されていました。オランダでは「Team continu」というプロチームに所属、指導を行ったのは長野オリンピックで男子5,000メートル、1,000メートルの金メダリストであるジャンヌ・ロメコーチと同じく長野オリンピックの女子1,000メートル、1500メートルの金メダリストのマリアヌ・ティメルコーチです。小平選手はオランダ留学中の2年間は成績のほうはあまり伴わなかったとのことですが、従来の練習方法を大きく転換させるだけではなく、メンタル面でも大きく成長できたことが、平昌オリンピックでの500メートルの金メダル、1,000メートルの銀メダルの快挙に繋がったとのこと。小平選手は身長が165cmと日本人女子としては小さいほうではありませんがオランダ人と比べると身長差は数十センチもありオランダ人と同じことをやっても勝てない、日本人のメリットを最大限活かして、

オランダ人がやっていることをアレンジして取り入れるという自分流の練習方法を取得したとのことでした(写真4)。

結城匡啓コーチの講演で印象に残っているのは、小平選手はインターハイの500メートル、1,000メートルで2冠を獲得、高校卒業時には数多くの企業からスカウトがあったにも関わらず、小平選手からスケートの指導を願われ、「自分は国立大学の教員なので直接指導するなら信州大学の学生になってもらわなくてはいけない」と話したところ本当に信州大学を受験して2005年入学してきたことが結城コーチにとっては一番のプレッシャーだったと話されていました。スポーツ選手とそれを支えるコーチの関係はいろいろなタイプがあると思います。私には結城コーチと小平選手の師弟関係がどのようなものか詳細はわかりませんが、講演から結城コーチ



写真3 小平奈緒選手の講演



写真4 日本人(小平)選手とオランダ人選手の体格

は国立大学教員としての業務もあるので小平選手につきっきりで指導されているというのではなく、小平選手が結城コーチとの会話をする中で、小平選手が自分なりに答えを見つけて、オランダ留学で学んだ自分流の練習に取り入れているのではと私は感じました。その点ではシドニーオリンピックの女子マラソンで金メダルを獲得した高橋尚子選手と小出義雄監督の師弟関係とはまた少し違うのではないかと感じました。

近年日本の科学技術力の低下が懸念されてい

ます。論文数に関してはアメリカがトップで日本は10年前まではアメリカに次いで2位でしたが、近年は中国、ドイツに抜かれて4位に後退、国内総生産に対する科学技術予算も1位は韓国、2位は中国で日本はドイツ、アメリカに抜かれて5位に甘んじています。報道を通してしか分からなかったアジア・オセアニア地区の科学技術の追い上げやこのままでは日本からノーベル賞受賞者は輩出されなくなるのではという危機感を強く感じた4日間でした。

留学速報

Johns Hopkins 大学病院に留学して

伊佐田 哲朗*

はじめに

私は2018年1月から2019年1月までの1年間、アメリカのJohns Hopkins 大学病院の麻酔科・心臓麻酔部門に留学しました。そこでの研究・生活について報告します。

Johns Hopkins 大学病院について

Johns Hopkins 大学はアメリカ東部の Maryland 州 Baltimore にあり、首都の Washington D.C. から北へ車で1時間程度、New York から南へ車で3時間程度のところに位置しています。Baltimore の実業家、Johns Hopkins の遺産と意思により1876年に設立され、1889年に病院、1893年に医学部が設立された歴史のある大学の一つです。その大学病院は U.S. News が選出する Best Hospital in the United States で過去には連続1位を獲得しており、現在でも毎年上位常連で私が留学していた2018年度は第3位でした。ノーベル賞受賞者も多数輩出しており、世界トップレベルの研究機関であります(写真1)。

大学病院はダウンタウンの中に位置し、治安の悪さでも上位常連である Baltimore の中でもさら

に治安の悪い所がありました。幸福度日本一と言われる福井県から、かつては全米一治安の悪いとされた Baltimore へ行くことは非常に緊張しましたし、周りの人たちからも色々心配してもらいましたが、幸い自分は留学中に怖い思いをすることはありませんでした。行く前に散々脅かされて聞かされていた、スマートフォンを使いながら街を歩いていると後ろから強奪されるとか、車に何されるかわからないから赤信号でも止まってはいけない道があるとか、そういった類のことはなかったように思えます。

しかし、大学から送られてくるアラートメールには、病院周辺の危険なストリートと言われていたところでの白昼堂々とした強盗や銃撃など、毎週のように何らかのアラート情報が送られてきました。でも病院の中での銃撃は今まで起こったこと無いんだよ、Hahaha、という麻酔科 Fellow 達のアメリカンジョークによって多少安心していましたが、ある日、病院外来のロータリーまで攻め込まれるカーチェイスの末の大捕物ということがありました。さすがに Fellow たちもそのアラートが来た時には驚きを隠せず、動揺していました。病院周辺には数十メートルおきくらいに警備員が配



写真1 Johns Hopkins 大学病院

* 福井大学器官制御医学講座 麻酔蘇生学領域

置されていたり、銃を持ったセキュリティが病院内を歩いていたりと、これで安心なのか危険さの裏返しだけなのか何とも言えない感じで初めは恐々としていましたが、暮らしていくうちに不思議と慣れてしまい当たり前の風景となっていくものでした。

研究について

私は Post Doctoral Fellow として、Anesthesiology and Critical Care Medicine (ACCM) の中の Cardiac Anesthesia 部門にて臨床研究を行いました。基礎研究か臨床研究か、はじめに選択させてもらったのですが、その時は臨床研究に興味がありそちらを優先させてもらいました。基礎研究の方は各国からの留学生も多く、そちらもまた世界の広がる研究ができたのだと思います。私は臨床研究を選択したということでのいわゆるラボに所属するというわけではなかったのですが、担当教官として ACCM Cardiac anesthesia 部門の associate professor である Viachaslau Barodka 先生のもとで研究を行いました (写真 2)。

心臓麻酔を専門とする麻酔科 Fellow たちの部屋にデスクをもらい、1年間のうちに4つのテーマを頂き、日々電子カルテから臨床データを集めながら解析をしておりました。内容は、1. Restitution Curve 2. Enhanced Recovery after Cardiac Surgery (ERACS) 3. Opioid free anesthesia 4. Catheter ablation における Jet ventilation による管理と、基礎的なものから最先端を走る実際の臨床麻酔まで、多岐に渡るものでした。

1. Restitution Curve は、心筋細胞において横軸に Diastolic Interval (DI)、縦軸に Action Potential Duration (APD) をとってその関係をグラフ化したもので、その曲線の急峻化は DI の変動に比べ APD の変動が大きくなることを意味し、これが次の APD、DI に影響していき、結果的に心室細動等の不整脈につながっていくと考えられています。これら各心筋細胞の APD・DI は本来は侵襲的な uni polar



写真 2 Viachaslau Barodka 先生と筆者

lead から測定する必要がありますが、Wyatt Method により心電図上で、QRS 波の dV/dT から APD に相当する Activation Recovery Interval (ARI) を、T 波の dV/dT から DI に相当する Recovery Period (RP) を計測することで非侵襲的に Restitution Curve を描くことが可能で、健康被験者において運動前後や体位によってその曲線に変化があるのかを測定しておりました。侵襲度が低いモニターによって、危険な病態への変化を感知できることは、実際の麻酔管理や集中治療管理で非常に重要なことだと考えられるので、こういった研究を続けてこれからの新しい低侵襲モニターを考えていけると素晴らしいと思います。

2. 心臓手術周術期における早期抜管・早期離床・早期退院は、術前から術中の管理で決まるとして ERACS protocol を設け、前投薬にアセトアミノフェンやガバペンチンの投与、術中肺保護換気、ケタミンやデクスメドミジンの投与、前鋸筋ブロック併用、筋弛緩拮抗薬の使用という7項目を数多く併用すればするほど、早期抜管、早期退院可能ということ調べていましたが、今現在、私が日本で行っている全身麻酔方法とは異なる麻酔薬で管理しているのが興味深いところでした。ちなみにこの方法で管理すると、弁置換、CABG などで術後3時間以内で抜管、2日でICU退室、6日で退院することが可能です。
3. 2018年からアメリカではデクスメドミジンが比較的安価で使用できるようになり、Hopkinsでも急激に使用頻度が増えるようになりました。また、Opioid Free Anesthesia と銘打ち、周術期の麻酔による有害事象を減らして行く目的に、神経ブロックなどを併用して Opioid の使用量を減らしていく動きがアメリカでは流行しております。心臓手術において術中からデクスメドミジンを使用することで、先ほどご紹介した ERACS protocol で早期抜管を目指すにあたり、フェンタニルなどの Opioid の使用量も激減していました。電子カルテでデータを拾っていると、ある日のデータから術中のフェンタニルの投与量が極端に減ったなあと思っていたら、Opioid 投与を全く投与しない例が見られ始め、ものすごく驚いたことを覚えています。私が滞在中に Opioid Free 症例を30例近く集めました。患者さんは皆大きな問題もなく手術を終えて、早期に退院されておられました。今後も継続して症例を増やしていく様子でした。
4. 循環器内科の症例としては、Ablation (PV isolation) を不動化目的で全身麻酔で行なっておりました。麻酔は完全静脈麻酔 (TIVA) で

したが、呼吸管理は体動を最小にするために、気管挿管して Jet Ventilation によって管理していました。日本では滅多にお目にかからない Jet Ventilation を通常の麻酔で使用しており、これも驚いたところでした。これで呼吸管理していると、術中は血圧低下がほぼ 100% 認められるので、ほとんどでフェニレフリンを持続静注していました。しかし極端な循環動態不安定や術者の穿刺に伴う合併症によって Jet Ventilation を中断しなければならない例もほとんど見られず、安全に管理できる方法の一つとして勧めていきたいと思いました。

心臓麻酔部門の麻酔科医師たちについて

実際に臨床で活躍している Fellow たちと同じ部屋で過ごしていたために、彼らの仕事ぶりを知ることでもできました。手術室は各部門ごとに分かれており、全てを把握することはできなかったのですが、調べる限り合計 68 室以上の手術室が各所にあり、それぞれに麻酔科指導医、麻酔科 Fellow、麻酔科 Resident、麻酔看護師、麻酔技師がついており、手厚い麻酔管理体制に感心していました。68 室ほぼ全てが毎日フル稼働している様子で、十分に多くの人手がつぎ込まれていて、成り立っていることが垣間見れました。

胸部外科用の手術室は 6 室、うち心臓手術用は 4 室で、毎日 3～5 件の心臓手術が行われておりました。心臓麻酔部門として 5-6 人の専門 Fellow を毎年採用しており、彼らは 1 年から 2 年かけて心臓麻酔や術後 ICU 管理など専門的な研修をしています。

Fellow やスタッフは、朝 6 時過ぎからのカンファレンスに始まり、6 時 45 分麻酔開始という、早朝から活動的に働いておりました。曜日ごとに上級医による心臓麻酔専門の講義や、問題のあった症例や疑問のある症例をピックアップして経食道心エコーのレクチャーなど、内容も幅広くかつ専門的な教育がなされておりました。私も英語の勉強ということで、上級医と Fellow たちの質疑応答に必死に耳を傾けて、この講義時間を有意義なものにできるよう努力はしたつもりです(汗)。

このような講義が終わり、自分たちの担当症例の手術が終わったら、15 時ごろには Fellow たちには帰宅していく者もいたり、または自分たちの研究や勉強の時間に割り当てるなど、比較的自由に過ごしていたようです。ちょうどサッカー W 杯 2018 決勝トーナメントに日本が出場していたこともあり手の空いている Fellow たちと一緒に観戦したり、美味しい店があるから Happy Hour のうちに行こうという誘いもあったりして、また来たる翌日早朝からの仕事のために英気を養っ



写真3 Fellow たちと一緒に

ておりました(写真3)。

生活について

Baltimore はチェサピーク湾の内陸部に位置して、名物はシーフード、特に Blue Crab というワタリガニで、Old Bay というこれも地元名産の seasoning をたっぷりかけてハンマーで割りながらいただくというものが有名です。故郷の福井県も新鮮な魚やカニが特産で、私にとって少し身近に感じるところでした(福井の冬の味覚、越前ガニと呼ばれるズワイガニは別格です。是非みなさん、福井へもいらしてください)。

また Baltimore は、野球は Orioles、アメフトは Ravens を有し、シーズン中は街の中が大賑わいになります。2018 年は残念ながら最下位だった Orioles ですが、地元民には愛されており、スタジアムに足を運ぶとアメリカ人の野球好きにこちらまで楽しくなりました。アメフトはいい席のチケットが限られていたことと日程が合わずに、観戦できなかったことが心残りなことでした。

日本人留学生は、治安の悪い病院近辺に住むことを避け、Baltimore 市街地より車で 20 分ほど北の地区に住んでいる人たちがほとんどで、生活環境としては静かで落ち着いたところでした。それでも車上荒らしがあったり、個人的な論争だったようですが発砲事件があったりと注意は必要でした。日本人同士での情報交換や、飲み会、小旅行なども盛んに行われており、お互いに助け合いながら同じ釜の飯を食うような意識で過ごしておりました。日本人のみで行う毎年恒例となっているハロウィーンパレードなどもありました(写真4)。

アメリカの生活インフラの弱さには驚くばかりでしたが、停電、断水は日常茶飯事で、しかも回復するまで何日もかかり、夏は暑いのに冷蔵庫が使えなかったり、冬は寒いのに暖房が入らなかったりお湯が出なかったりする状況でした。幸い私の住んでいた Apartment は比較的そういった事態は少なかったのですが、停電が数日続いた友人家族の冷蔵庫の食料をうちの冷蔵庫で一時的に保管するなど、そういった協力体制も思い出しとなりました。

また、緯度は割と高めのところ

Baltimore ですが、近年はスタッドレスタイヤを履く習慣がなくなったようで(雪国育ちの私には信じられませんが)、冬に雪が積もったり朝地面が凍結したりすると、学校や役所など公的機関は全てお休みになりました。Hopkins からも、ほんの少しうっすら積もった雪のために、みんなお休みなさいというメールが送られてくることもありました。2018年、福井県は災害レベルの大雪に見舞われたのに、そんな中でも仕事もきちんとしていた日本人は本当に真面目な民族だと改めて思いました。

終わりに

今回、留学という機会を頂き大変貴重で有意義な経験をする事ができました。今後はこの留学で得た経験や人脈を活かしていきたいと考えております。このような留学の機会を頂きました福井大学器官制御医学講座 麻酔・蘇生学領域 重見研司先生をはじめ講座の先生方に感謝申し上げますとともに、留学速報投稿の機会を与えてくださった循環制御編集室の皆様にも心より御礼申し上げます。



写真4 ハロウィンパレードにて

－ 文 献 紹 介 －

I

術後重症患者における平均動脈圧と急性腎障害および心筋障害と死亡の複合リスクとの関係：後方視的コホート解析

Khanna AK, Maheshwari K, Mao G, et al: Association between mean arterial pressure and acute kidney injury and a composite of myocardial injury and mortality in postoperative critically ill patients: A retrospective cohort analysis. *Crit Care Med* 2019; 47: 910-17.

手術中の低血圧が、非心臓手術後の心筋障害(MINS)や死亡と強い相関があり急性腎障害(AKI)と関連していることが示されている。一方、集中治療においては、血圧維持の重要性や血圧下限値に関するエビデンスはない。そこで著者らは、ICUにおける低血圧の程度と持続時間が、MINS、死亡およびAKIとどのように関係しているか、後方視的コホート解析で検討した。

Cleveland ClinicのICUに術後24時間以上入室した成人のうち、術前に慢性腎臓病や心筋障害を合併した患者と腎臓手術後の患者を除外した2766名を対象とした。ICUでの最低平均動脈圧(MAP)と術後7日目までのMINS/死亡およびAKIには相関があり、最低MAPが低下するとMINS/死亡は2次関数に従って増加し、最低MAPが10 mmHg低下する毎にAKIはハザード比1.27で有意に増加した。低血圧の指標として最低MAP<80 mmHgの累積時間と最低MAP<70 mmHgについて検討した結果、最低MAP<80 mmHgの累積時間が1時間増加する毎にMINS/死亡、AKIともに有意に増加しいずれのハザード比も1.09だった。1度でも最低MAP<70 mmHgになるとMINS/死亡およびAKIは有意に増加し、ハザード比はそれぞれ1.80、1.91だった。術後ICUで治療する患者では、短時間のまた軽度の低血圧でもMINSやAKIの発症および死亡のリスクが増加した。

(九州大学病院集中治療部 牧 盾)

予定帝王切開手術における脊髄くも膜下麻酔後低血圧治療に対するフェニレフリンとノルアドレナリンの効果 - 無作為化二重盲検対照試験

Mohta M, Garg A, Chilkoti GT, et al: A randomised controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section. *Anaesthesia*. 2019; 74: 850-5.

フェニレフリンは帝王切開術における昇圧薬として近年選ばれてきたが、純粋な $\alpha 1$ 受容体刺激薬のため、反射性徐脈を惹起することで心拍出量低下により子宮胎盤血流を低下させる可能性がある。強力な α 受容体刺激薬で且つ弱い β 受容体刺激薬であるノルアドレナリンを投与することで徐脈の発生頻度を減らせる可能性がある。本研究では、帝王切開術を受ける妊婦を対象として脊髄くも膜下麻酔後の低血圧治療に、ノルアドレナリン5 μg とフェニレフリン100 μg のボラス投与の効果を検討した。

ベースラインの収縮期圧から20%以上の低下、または収縮期圧100 mmHg未満を低血圧と定義した。母体心拍数60 beats/min未満の徐脈発生率を主要評価項目とした。

90名が最終的に解析された。徐脈の発生率(フェニレフリン37.8% vs. ノルアドレナリン22.2%)、低血圧の回数、初回低血圧に対して投与された昇圧薬の投与回数に有意差を認めなかった。フェニレフリン群でボラス投与された回数はノルアドレナリン群より多かった(P=0.01)。フェニレフリン総投与量の中央値(四分位範囲[範囲])は200(100-300[100-900]) μg 、ノルアドレナリン総投与量は5(5-10[5-25]) μg であった。両群において、血管収縮薬投与前の心拍数と比較して1分後の母体心拍数は有意な低下を示さなかった。また、臍帯動脈血pHはノルアドレナリン群(7.25)がフェニレフリン群(7.29)より低かった(平均値、P=0.034)。

いずれの血管収縮薬も、母体徐脈の発生率に関して有意差無く、脊髄くも膜下麻酔後低血圧を改善した。しかしながら、ノルアドレナリン群で臍帯動脈血pHが低かったという点を考慮すると、ノルアドレナリンの胎盤移行と胎児内での代謝への影響に関してさらなる研究が必要である。

(社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院麻酔科 吉野 淳)

予定手術における術中の血圧とそのリスクと予後に関する報告

Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, et al: Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019; 122: 563-74.

近年、術中の動脈圧と予後に関する多くの報告があり、特に術中の低血圧は術後合併症を増加させるだけでなく、生命予後の悪化と関連するといわれている。特に術中の血圧低下は、術後の心筋障害や心筋梗塞に加え、急性腎不全と関与している。この報告では、術中の血圧と心筋障害や生命

予後との関係についての報告をまとめ、術中の血圧管理について非常に簡潔な提言をしている。

この提言は、多くの専門家による Perioperative Quality Initiative-3 ワーキンググループにより、術中の動脈圧と術後の予後に関して、modified Delphi を用いて行われている。

その提言として、術中の収縮期動脈圧が 100 mmHg 以下、平均動脈圧が 60～70 mmHg 以下で、心筋障害や急性腎障害の発生率や術後死亡率が増加する。成人の非心臓手術において、治療を必要とする収縮期高血圧値に関するエビデンスは十分とは言えないものの、収縮期動脈圧が 160 mmHg 以上で、心筋障害や心筋梗塞が増加する危険性がある。心臓手術では、収縮期動脈圧が 140 mmHg 以上で術後 30 日の死亡率を増加させる。

ここで提言されていない、高血圧や低血圧の時間や脈圧に関しては今後の報告が待たれる。また、血圧上昇や低下に対する治療、薬剤の使用に関する推奨も今後の研究課題である。この提言を読んでも、様々な全身状態の患者がおり、また様々な術式において、収縮期動脈圧と平均動脈圧の最低値を断定することに不安はあるが、この報告は術中の血圧管理に関して、重要かつ簡潔な提言である。

(九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学分野
藤吉哲宏)

II

正確な反射波の同定法では加齢により反射波の立ち上がりは早くなる

Phan TS, Li JK, Segers P, et al: Aging is associated with an earlier arrival of reflected waves without a distal shift in reflection sites. J Am Heart Assoc 2016; 5: e003733

加齢時には動脈硬化に伴って脈波伝搬速度が増加するが、中心動脈に反射波が戻る時点とされる中心動脈圧波形の変曲点までの時間はめだって短縮せず、脈波の反射部位が遠位に移動しているとされる。しかし反射波の立ち上がり時間として変曲点は不正確である。そこで頸動脈トノメトリと MRI で中心動脈圧・流量波形を測定し、波形分離法で求めた反射波波形およびチューブ-三要素ウィンドケッセルモデルに当てはめて求めた脈波伝搬時間から、脈波の反射部位を推定した。平均 49 歳の心血管疾患のない 48 例および平均 61 歳の心血管疾患が強く示唆される 164 例の 2 つの群で検討したところ、両群とも変曲点までの時間はあまり短縮しないのに対し、波形分離法およびモデルで求めた反射波波形の立ち上がりまでの時間は年齢に比例して短縮した。これらから計算する

と反射部位の遠位への移動は認められなかった。

紹介者コメント：脈波反射は動脈に至るところで生じており、それらの総和としても本来単一の反射部位を定義するのは誤解のもとであり、解析方法によって反射波の到来する時相や反射部位に差異が生じるのも自然なことである。反射波の時相に加齢の影響があることは確実であり、今回の研究はそのことを再確認した点では評価できる。

再灌流前に左室を機械的に減負荷することは可能で安全である

Kapur NK, Alkhouli MA, DeMartini TJ, et al: Unloading the left ventricle before reperfusion in patients with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction: A pilot study using the Impella CP. Circulation 2019; 139: 337-46.

ST 上昇型心筋梗塞では梗塞サイズは心不全発症や死亡率に関係する。再灌流のみに比し、再灌流前に機械的な左室減負荷を行うことが梗塞縮小と心保護機序の活性化をもたらすことが動物実験では知られている。心原性ショックのない ST 上昇型梗塞患者で再灌流前に機械的な左室減負荷を行うことが可能で安全か検討した。多施設で計 50 名を前向きに 2 群に振り分け、一方は Impella CP を装着と同時に再灌流を行い、他方では再灌流を 30 分遅延させた。病院到着から再灌流までの時間は同時群 72 分、遅延群 97 分であった。30 日後までの主要心血管脳有害事象の発生率はそれぞれ 8%、12% で差はなかった。30 日後に MRI で測定した梗塞サイズ（左室全体との比）は $15 \pm 12\%$ 、 $13 \pm 11\%$ でこれも差がなかった。

紹介者コメント：著者らは動物実験において、意図的に再灌流を機械的減負荷よりも 30 分間遅らせることにより、この間に心保護の機序が作動して再灌流障害を抑制すると主張している。再灌流は一般に早ければ早いほど好ましいとされており、それとは相いれない主張である。遅延の間に十分な減負荷ができれば少なくとも梗塞を拡大はさせないと思われ、今回の梗塞患者での結果はそれを支持する。再灌流障害が重大な障害を招来することは確かである。今回は明らかな梗塞縮小を示せなかったが、より多数の患者での臨床試験が計画されている。

代謝リスク・炎症が HFpEF の病態を形成し、その再現が疾患モデルを提供する

Franssen C, Chen S, Unger A, et al: Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016; 4: 312-24.

生活習慣病での代謝リスクによる全身的な軽度の炎症によって、冠動脈内皮の活性化が近傍の心筋細胞に肥大と拡張機能悪化をもたらし、拡張不全や駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) の病態を引き起こすかどうかを検討した。HFpEF 患者の心筋生研標本とモデルラット (肥満糖尿病ラットと自然発症高血圧ラットの雑種) 心筋標本において、E-セレクトインと細胞間接着分子 ICAM-1 の発現が上昇、マクロファージと内皮の NADPH 酸化酵素 2 の発現が上昇 (心筋では上昇せず)、内皮型 NO 合成酵素の脱共役と亜硝酸塩・硝酸塩・cGMP、PKG 活性の低下が認められた。これらのことから、冠動脈細小血管の内皮の活性化、酸化ストレスが内皮から心筋への NO 依存シグナルを減弱させ、HFpEF の心筋肥大や硬さの増加をもたらしていると考えられた。

紹介者コメント：種々の知見が報告されているが、これらの知見間の関係については (因果関係はもちろん相関関係についても) 本研究で直接に証明したものではない。この点の言及がないと本稿で述べられている機序が HFpEF の病態の本質であるかどうか判断できない。

(国立循環器病研究センター 循環動態制御部 杉町 勝)

III

成長ホルモン不足患者における血漿 d-ROMs レベルと血管内皮細胞機能の及ぼす成長ホルモン補充療法の効果

Suzuki K, Yanagi K, Shimizu M, et al: Effect of growth hormone replacement therapy on plasma diacron-reactive oxygen metabolites and endothelial function in Japanese patients: The GREAT clinical study. *Endocr J* 2018; 65: 101-11.

成長ホルモン不足 (GHD, growth hormone deficiency) 患者は、動脈硬化と血管死のリスクが高く、血管内皮細胞機能低下がアテローム形成過程に関与していることが知られている。本研究では、日本人 GHD 患者での血管内皮細胞機能 (PAT 法, peripheral arterial tonometry) と活性酸素代謝産物 (d-ROMs, diacron-reactive oxygen metabolites) レベルに及ぼす成長ホルモン (GH, growth hormone) 補充療法の効果を、open-label, prospective, case-control study として調査した。

GH 補充療法を受けていない 9 名の GHD 患者を対象とした。治療開始前と GH 補充療法 24 週後に、反応性充血指数 (RHI, reactive hyperemia index: EndoPAT[®] system) を用いた血管内皮細胞

機能、d-ROMs、血圧、空腹時脂質レベル、血漿 GH レベルと IGF-1 (insulin-like growth factor-1) レベルを検査した。対象群として GH 不足のない下垂体疾患患者 8 名も登録した。GH 補充療法 24 週後に血清 IGF-1 レベルは正常値になり、RHI の有意な改善 (1.65 ± 0.33 to 1.92 ± 0.26 , $p < 0.05$) と d-ROMs レベルの有意な低下 (356.8 ± 64.1 to 303.1 ± 43.3 U.CARR, $p < 0.05$) が認められた。対象群では、RHI や d-ROMs レベルの有意な改善はなかった。

著者らは、日本人 GHD 患者の GH 補充療法は酸化ストレス (d-ROMs) の低下を介して作用すると結論付けた。

血清酸化ストレスマーカーと心筋梗塞・脳卒中との関連：4つのヨーロッパ大規模コホート研究の統合解析

Xuan Y, Bobak M, Anusriti A, et al: Association of serum markers of oxidative stress with myocardial infarction and stroke: pooled results from four large European cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2019; 34: 471-81.

心筋梗塞と脳卒中の病態には、酸化ストレスによる血管内皮細胞機能障害が深く関わっている。しかしながら、酸化ストレスバイオマーカーと心筋梗塞・脳卒中との関連についての大規模コホート研究はこれまで行われていない。本コホート内ケースコントロール研究では、ドイツ・チェコ・ポーランド・リトアニアの大規模な 4 つの集団コホート研究を統合解析した。

酸化ストレスの指標としての活性酸素代謝産物 (d-ROMs, derivatives of reactive oxygen metabolites) レベルと、還元能の指標としての総チオールレベル (TTL, total thiol levels) を、心筋梗塞 476 例、脳卒中 454 例の血清サンプルを用いて測定した。また、対照として、各研究センターにおいて、個々のケースに年齢・性別をマッチングさせたコントロール群を設定した。統計解析は多変量ロジスティック回帰モデルを用いて行った。d-ROMs レベルは 100 Carr Unit 上昇につき、オッズ比 (OR, odds ratio) 1.21 (95% CI, confidence interval, 1.05-1.40) で心筋梗塞と、また、OR 1.17 (95% CI, 1.01-1.35) で脳卒中とそれぞれ有意に関連した。TTL は脳卒中の発生率とのみ、四分位法で OR 0.79 (95% CI, 0.63-0.99) であった。これらの関係は致命的なエンドポイントを持つケースでより強く、特に、致死的な心筋梗塞と TTL との関連は OR 0.69 (95% CI, 0.51-0.93) で有意であった。

著者らは、大規模な 4 つの集団ベースのコホート研究結果を統合解析した本研究により、レドックスシステムのアンバランスが致死的な心筋梗

塞・脳卒中発作の病因に寄与する、と結論付けた。

**高齢者におけるスタチン療法の有用性と安全性：
28 のランダム化比較試験のデータを用いたメタ
解析**

**Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration:
Efficacy and safety of statin therapy in older
people: A meta-analysis of individual partici-
pant data from 28 randomised controlled trial.
Lancet 2019; 393: 407-15.**

スタチン療法は幅広い年齢層に対して主要心血管イベントを減少させるといわれているが、高齢層における有用性と安全性は確立されていない。Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration グループでオーストラリア・シドニー大学の著者らは、様々な年齢層におけるスタチン療法の効果を比較検討するため、スタチン療法に関する大規模ランダム化比較試験 (RCT, Randomised Controlled Trial) のデータを用いたメタ解析を実施した。

メタ解析には目標とする被験者が 1,000 例以上で、計画時の治療期間が 2 年以上の RCT を組み入れた。解析対象は、スタチン療法群と対照群を比較した 22 試験 (134,537 例) の個別被験者データと 1 試験 (12,705 例) の要約データ、高度厳格スタチン療法と軽度厳格スタチン療法を比較した 5 試験 (39,612 例) の個別被験者データ、計 28 試験 186,854 例 (ランダム化時に 75 歳より上の患者は 14,483 例：8%) であった。被験者を 55 歳以下、

56-60 歳、61-65 歳、66-70 歳、71-75 歳、75 歳より上の 6 群に層別化し、主要心血管イベント (例えば、主要冠動脈イベント、脳卒中、冠動脈血行再建術を施行)、死因別死亡率、癌発症率について LDL コレステロール (LDL-C) が 1.0 mmol/L (38.7 mg/dl) 低下するごとの発生率比 (RR, Rate Ratio) を推定した。追跡期間の中央値は 4.9 年だった。解析の結果、全体ではスタチン療法 (vs. 対照) または高度厳格スタチン療法 (vs. 軽度厳格のスタチン療法) によって、LDL-C が 1.0 mmol/L 低下するごとに主要心血管イベントリスクは 21% 低下することが示された (RR 0.79, 95% CI, confidence interval 0.77-0.81)。また主要心血管イベントのリスクは全ての年齢層で有意に低下していたが、加齢に伴いその低下度は縮小する傾向が認められた (傾向の P=0.06)。主要冠動脈イベントのリスクも、スタチン療法あるいは高度厳格スタチン療法によって 24% 低下したが (RR 0.76, 95% CI 0.73-0.79)、加齢に伴いその低下度は縮小する傾向が認められた (傾向 P=0.009)。

著者らは、スタチン療法による主要心血管イベントのリスク軽減効果を年齢層別に検討したメタ解析から、スタチン療法は 75 歳より上の高齢者を含む全ての年齢層で主要心血管イベントのリスクを低下させると結論付けた。一方、癌による死亡、癌の再発などの心血管以外のリスク軽減効果はどの年齢層においても認められなかった。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野
川人伸次)

新著紹介

脳のリズム

ジェルジ・ブザーキ 著

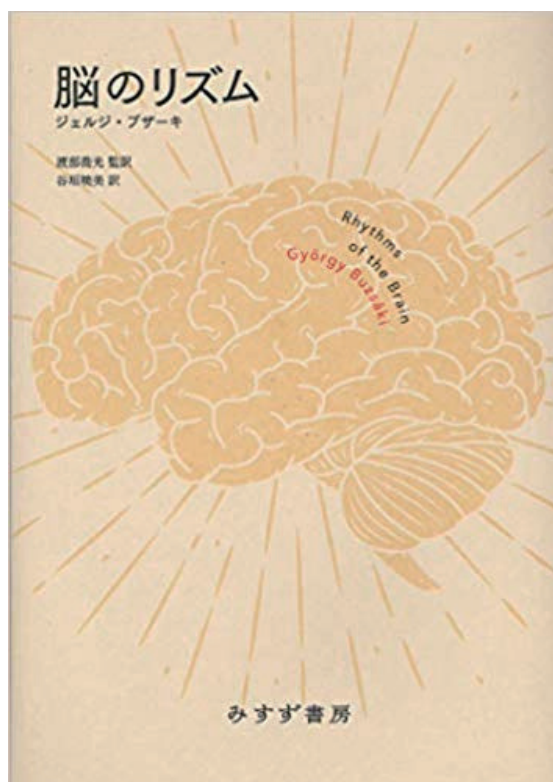
渡部喬光 監訳 谷垣暁美 訳

みすず書房 / 2019年(本体5,200円+税)

ISBN 978-4-622-08791-5

本書は2006年に刊行された「Rhythms of the brain」の日本語訳である。著者のブザーキは2012年よりニューヨーク大学神経科学研究所においてビッグス教授を務めており、主として脳内振動現象と睡眠・記憶の関係について多くの業績を残している。本書は、脳は予測装置であり、その予測能力は脳が絶え間なく生成しているさまざまなリズムから生じるということ、また脳の活動がさまざまなリズムから構成されているシステムであるが故に、脳は自律的な環境の観察者となっていることをニューロン活動の振動、そしてニューロンのネットワークがリズムを形成し、さらにそのシステムがカップリングすることで実現していることを、電気生理学、物理学、工学など多方面からの解析により示している。循環制御においても神経系リズムの関与は解明されなくてはならない課題の一つであり、本書は膨大かつ複雑である脳神経回路のしくみ、そしてこのシステムの機能を理解するための好書である。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 畠山 登)



施設紹介

東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

服部 貢 士*

はじめに

小生が助教として勤務する「東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター」ならびにその医局員が所属する「東京大学医学部麻酔科学教室」についてご紹介いたします。

本学は東京の都心・文京区本郷にあり、落ち着いた住宅街と各種医科機械メーカーがひしめくオフィス街に囲まれながら、西に東京ドーム、そして東にアメ屋横丁や動物園で知られる賑やかな上野御徒町を臨む山手の一角に位置しています。

当院の開設は江戸時代末期にさかのぼり、1858年の神田お玉ヶ池種痘所を前身として160余年の歴史を有しています。これまで多くの我が国を代表する医学者を世に輩出し、本邦のみならず世界の医療の発展に大きく貢献してきました。

現在の当院は、あらゆる分野の診療科が揃い、本学のみならず国内外問わず多くの大学から入局者が集まって、日々の診療にあたっています。最先端の医療機器・施設も全国に先駆けて積極的に導入しており、とりわけ2018年1月に入院棟Bが開棟し、1,264床のベッドにてより快適な入院環境を患者さんに提供しています。ほか、臨床研究棟A、分子ライフイノベーション棟が竣工し、医局施設・研究施設が一新されました。麻酔科・痛みセンターは、このような当院の変革にあわせて、多くの患者さんに安全な周術期環境を提供し、術前・術後のあらゆる疼痛・全身管理のプロフェッショナルとして、中央診療部門において重要な役割を果たしています。

本誌では、当教室の成り立ちおよび、小生が心臓血管外科の麻酔を専門としていることから、手術室の紹介と研修医教育の特長について主に紹介させていただきます。

麻酔学教室から麻酔科学教室へ

当教室は、「東京大学医学部麻酔学教室」として初代教授・山村秀夫氏により1952年7月16日に開設された、日本で最古の麻酔科学教室であります。以来60年以上にわたり、当院の手術麻酔を

軸に発展してまいりました。

そして「麻酔学教室」であった教室名称は、第5代教授・山田芳嗣氏により「麻酔科学教室」へ改称されました。当教室では麻酔科学の最も重要な目的に、ホメオスターシス回復のための的確な全身管理および制御を挙げています。この考えは、麻酔に限らず現代医学が目指すものに相通することから、当教室に新たに「麻酔科学」の名を冠し、多くの医局員がその教えを今に受け継いでいます。

中央手術部における麻酔業務

当院の手術室の第一の特徴は、その規模の大きさにあります。

手術部管轄の手術室は中央診療棟I期、II期にまたがって23室を数え、麻酔科関与症例は年間8,000例以上にのぼります。これを常勤スタッフ・大学院生約30名、専攻医約15名、臨床研修医約12名が担当し、基本的に1症例を常勤スタッフ+研修医の2名で麻酔を行っており、豊富なマンパワーを存分に活かした指導体制を実現しています。

手術室は最大で112m²を確保した余裕のある設計で、原則どの部屋でもすべての手術に対応可能な、手術室の標準化がなされています。1室はロボット支援手術に特化させ(図1)、もう1室はハイブリッド手術室としている(図2)ものの、通常の手術も予定・緊急問わず受け入れています。

この20列以上を抱える定時手術症例を日替わりでたった1名の麻酔科総監督が統括しています。総監督自身も予定症例の指導の傍ら緊急症例の受け入れを行い、全体の進捗状況を見極めた効率的な手術室コントロールや人員配置に努めています。ある総監督は手術室内だけで1日に1万歩も歩く日があったことから、その激務ぶりがうかがえます。

とりわけ本誌で最も特筆すべきポイントとして、当院手術部独自の輸血システムを紹介いたします。10年以上運用されてきた堅牢なシステムであり、本来輸血にはオーダ入力・伝票発行・電話連絡・呼称確認などの様々なプロセスが必要となるところ、これらすべてがわずかに一つの画面内に完

* 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター、東京大学医学部麻酔科学教室



図1 手術支援ロボット専用の手術室



図2 ハイブリッド手術室

結しています(図3)。血液型が確定しクロスマッチ血が残っている限り、ボタンひとつで輸血部に瞬時に入電し、血液製剤が速やかに準備され、手術室に到着します。当院ではしばしば大量の血液製剤を必要としますが、本システムにより請求・供給・認証が迅速かつ正確に行われていることは、医療スタッフはもとより患者さんにとっても大きなメリットをもたらしているといえます。

第二の特徴として、「まれな疾患の麻酔」「ハイリスク症例の麻酔」「特殊な症例の麻酔」の機会が多いことが挙げられます。

まれな疾患の麻酔やハイリスク症例の麻酔で

は、患者の病態と予想される侵襲を十分評価したうえで、綿密な麻酔計画の立案が求められます。当科では、術前コンサルト担当医師、当日の総監督、直接麻酔を担当するスタッフ麻酔科医と研修医の少なくとも4名が患者の把握・診療にあたっています。時には隔週土曜日に開かれる全体カンファランスでの討議や文献的考察を交えながら、時間をかけて遺漏なく症例検討できる体制をとっています。

特殊な症例として、心臓・肺・肝臓を中心とした臓器移植術や、補助人工心臓の装着、手術支援ロボットを用いた食道癌・前立腺癌の根治術、ハイブリッド手術室における経カテーテル的大動脈弁置換術を含めた血管内治療、妊婦や胎児に対する手術などの麻酔を行っています。心臓手術全般や肺移植はそれぞれ専門チームを組織しているとともに、周産期医療では総合周産期母子医療センターとも連携しています。いずれの症例においても必ず研修医を含めた診療体制として、貴重な経験を若手のうちから積み重ねながら、安全かつ着実に手術麻酔を遂行できるようにしています。

研修医教育

当科は教育目標に「Vigilance (警戒心)をもった臨床技能に優れた麻酔科医師」および「アカデミック麻酔科医師」の養成を掲げております。ここ数年は毎年10名以上の新入局員を迎えており、その出身大学も国内外あわせて15大学以上と多岐にわたっております。

麻酔科専門医資格取得に直結した研修を行っており、手術麻酔・ペインクリニック・ICU管理を個人の希望を踏まえてバランスよく配分しています。特に、ペインクリニックにおいては精神神経科・緩和ケア診療部・整形外科と綿密な連携した診療をすすめており、先端的治療に触れる機会にも恵まれています。ICUにおいても、救急部・集



図3 当院手術部輸血システム

中治療部の管轄する重症患者のICU管理を学べるほか、麻酔科で管理している術後ICU管理も学べます。いずれにおいても、各サブスペシャリティの専門医資格を持つ経験豊富なスタッフから直接指導が受けられます。

研修医教育においては、10年以上の歴史をもつ「研修医教育ワーキンググループ」が特色となっています。RIME法 (Pangaro L. Acad Med. 1999 Nov;74(11):1203-7) を用いた研修医到達度評価やGoogle formを活用したスタッフ・研修医に対するオンラインの相互アンケートの結果をもとに、月1回のミーティングでは活発な意見交換が行われ、個々の研修医にあわせた指導に役立てています。

近年は麻酔科専門医制度の改定やJSA-PIMSの本格導入などがあり、全国の医療施設で積極的な取り組みがみられておりますが、当院でも円滑な麻酔科専門医資格取得に向けて、随時サポートしています。現時点では目立った混乱なく、安定した専攻医の確保と円滑な修練を実現しています。今後も引き続き若手医師の麻酔科修練への情熱に

応え、患者さんへよりよい医療を提供できるよう、当科は丸となって臨床・教育・研究の3本柱に取り組んでまいります。

このように、当科は様々な分野に活躍の場を広げており、本誌ではお伝えしきれなかった麻酔科学の魅力や楽しさもたくさんあります。これから麻酔科学を志す専攻医の先生はもちろん、すでに麻酔科学領域で活躍している先生方にもきっとより活躍できる場を提供できると考えています。当施設のご見学を心よりお待ちしております (E-mail 問い合わせ: today.masuika@gmail.com、図4)。



図4 見学申込フォーム QRコード
(<http://goo.gl/forms/EpHxiRvMriiusEur2>)

薬剤紹介

提供：MSD 株式会社

筋弛緩回復剤 スガマデクスナトリウム
(ブリディオ[®] 静注 200 mg、静注 500 mg)

藤本 智 己*

はじめに

ブリディオ[®] 静注 200 mg、静注 500 mg (一般名：スガマデクスナトリウム、以下、本剤) は、ステロイド系筋弛緩剤ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物と包接体を形成することによって筋弛緩状態から回復させる薬剤であり、直接的な薬理作用は有さない。

拮抗剤としてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が使用されてきたが、抗コリン剤の併用が必要であった。また、深い筋弛緩状態からの回復には限界があったことから、ある程度筋弛緩状態が回復するのを待ってから投与する必要があった。

一方、本剤は特異的な作用機序により筋弛緩状態から回復させるため、コリン作動性神経系への影響がなく抗コリン剤の併用も必要としない。また、深い筋弛緩状態からも速やかな回復が得られ、それに加えて筋弛緩剤投与後の挿管不可や換気不可 (CICV：cannot intubate/cannot ventilate) の緊急時においても速やかな回復が可能であることにより、手術を受ける患者の安全性に貢献できる薬剤と考える。国内外の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認され、国内では2010年1月に承認され、同年4月に販売を開始している。

本稿では、本剤の臨床試験成績や製造販売後調査の結果、適正使用などについて紹介する。

作用機序

本剤は γ -シクロデキストリンの各糖分子に側鎖を付加して、空洞の長さを伸ばし、側鎖末端にはカルボキシル基を結合させたものである。この修飾によりロクロニウム分子のステロイド環全体の包接が可能となり、本剤とロクロニウム間での疎水結合も増強され、さらにロクロニウムが有する四級アミンの正の電荷と本剤の側鎖末端にあるカルボキシル基の負の電荷との間で静電的な力も加わり、 γ -シクロデキストリンと比較して本剤ではロクロニウムとの親和性が約1,000倍に高まった。

なお、本剤がシナプス間隙に到達するかどうかは不明であるが、血液中でロクロニウム分子と1:1の複合体を形成することで、血液中の遊離ロクロニウムの濃度を速やかに減少させる。そして、ロクロニウムの濃度勾配が血管内外で起こることにより、神経筋接合部のロクロニウムが血管内に戻されて、ロクロニウムの作用部位濃度が減少して、速やかに筋弛緩状態から回復すると考えられている。

薬物動態

本剤の消失に代謝はほとんど関与していないと考えられる¹⁾。また、本剤の血漿クリアランスは主に腎排泄に依存することが示唆された²⁾ことから、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延するおそれがあるため、慎重投与となっている。

臨床成績 (海外第III相試験)

本剤は第II相までの臨床試験の結果から、海外での第III相試験成績をもとに承認されたため、国内での第III相臨床試験は実施されていない。

1. 浅い筋弛緩状態 [train of four (TOF) 刺激による2回目の収縮反応 (T₂) 再出現時] での有効性 (海外データ)³⁾

手術患者 (American Society of Anesthesiologists (ASA) 分類 Class 1~4) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける TOF 刺激による T₂ の再出現時に、本剤 2 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 50 μ g/kg + glycopyrrolate^{*1} 10 μ g/kg を単回静脈内投与し、本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩の投与開始から TOF 比 (T₄ / T₁ の比) が 0.9 に回復するまでの時間を表1に示す。本剤による回復時間はネオスチグミンメチル硫酸塩投与と比較して有意に早かった (p<0.001^{*2})。

2. 深い筋弛緩状態 [ポスト・テタニック・カウント (PTC) が 1-2 の場合] での有効性 (海外データ)^{4),5)}

手術患者 (ASA 分類 Class 1~4) に、非盲検下

*MSD 株式会社 メディカルアフェアーズ

表 1 外国人におけるロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物を投与後 T₂ が再出現した時又は 1-2 PTC 出現時に本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与後から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間(分)

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	投与群	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (幾何平均値 *, ITT)
浅い筋弛緩 ³⁾ (T ₂ 再出現時)	ロクロニウム臭化物	本剤	1.5 分 (n=48)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	18.5 分 (n=48)
	ベクロニウム臭化物	本剤	2.8 分 (n=48)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	16.8 分 (n=45)
深い筋弛緩 ^{4),5)} (1-2 PTC 出現時)	ロクロニウム臭化物	本剤	2.9 分 (n=37)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	50.4 分 (n=37)
	ベクロニウム臭化物	本剤	4.5 分 (n=47)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	66.2 分 (n=36)

* : 欠測値を補完した場合

3) : プリディオ[®] 静注 200 mg、500 mg 承認時評価資料

4) : Jones RK et al. Anesthesiology 2008; 109: 816-24.

本研究に旧シェリング・プラウ(現 MSD)は資金提供を行った。本研究の統計解析は旧シェリング・プラウ(現 MSD)の社員が行い、旧シェリング・プラウ(現 MSD)は論文の編集に携わった。

5) : Lemmens HJ et al. BMC Anesthesiology 2010; 10: 15.

本研究に現 MSD は資金提供を行った。H. Lemmens は MSD のアドバイザー。J. B. Morte は MSD の社員。M. I. El-Orbany は MSD と助成金の授受がある。本研究の統計解析は MSD の社員が行い、MSD は論文の編集に携わった。

でロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg を静脈内投与した後、PTC 刺激による 1～2 回の単収縮反応 (1-2 PTC) の出現時に本剤 4 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 70 μg/kg + glycopyrrolate^{*1} 14 μg/kg を単回静脈内投与し、本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩の投与開始から TOF 比が 0.9 に回復するまでの時間を評価した結果 (表 1)、本剤による回復時間はネオスチグミンメチル硫酸塩投与と比較して有意に早かった (p<0.001^{*2})。

3. 緊急時の筋弛緩状態からの回復における有効性 (海外データ)⁶⁾

手術患者 (ASA 分類 Class 1～2) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 1.2 mg/kg^{*3} を静脈内投与した 3 分後に本剤 16 mg/kg を静脈内投与したときのロクロニウム臭化物投与後から T₁ が 10% に回復するまでの平均時間は 4.4 分 (n=55) であり、スキサメトニウム塩化物水和物 1 mg/kg を静脈内投与後から T₁ が 10% に回復するまでの平均時間 7.1 分 (n=55) と比較して有意に早かった (p<0.001^{*2})。また T₁ が 90% に回復するまでの平均時間も、本

剤投与群で 6.2 分 (n=55)、スキサメトニウム塩化物水和物投与群は 10.9 分 (n=55) と、本剤投与群で有意に早かった (p<0.001^{*2})。

副作用

承認用量 (2～16 mg/kg) での総投与例 1,477 例 (国内試験 99 例、海外試験 1,378 例) 中 175 例 (11.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 38 例 (2.6%)、嘔吐 19 例 (1.3%) 等であった (承認時)。

最新の添付文書⁷⁾において、重大な副作用として、「ショック、アナフィラキシー」(頻度不明)、「心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈」(頻度不明)、「冠動脈攣縮」(頻度不明)、「気管支痙攣」(0.3%未満)が報告されている。

製造販売後調査

2019 年 3 月 7 日に本剤の再審査報告書⁸⁾が独立行政法人医薬品医療機器総合機構から公開されており、本剤の使用成績調査及び特定使用成績調査の結果が示されている。

*1 : 国内未承認薬 *2 : 回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析

*3 : 国内承認外用量

1. 使用成績調査

本剤の製造販売後の使用実態下における筋弛緩状態からの回復について、通常時及び緊急に筋弛緩状態から回復が必要となった場合の本剤の安全性・有効性について検討することを目的として実施した。中央登録方式により症例を登録し、実施期間は2010年10月～2013年9月、目標調査症例数を3,000例とした。

192施設から4,056例の調査票を収集し、その内で基準を満たした3,636例を安全性集計対象症例、3,551例を有効性集計対象症例とした。

主な副作用(2件以上)の発現状況を表2に示す。承認時の臨床試験の副作用発現割合11.8%より高くなる傾向は認められず、発現した副作用の種類も同様であった。

重篤な副作用は、痙攣発作(転帰：軽快)及び吻合部出血(転帰：回復)が各1例1件にみられた。

重点調査項目は、過敏症(アナフィラキシーを含む)及びアレルギー反応、出血に関連する有害事象、筋弛緩の再発又は残存の有害事象とした。重点調査項目の発現状況を表3に示す。このうち、重篤な有害事象は紅斑、処置後出血、吻合部出血及びくも膜下出血(各1件)であった(くも膜下出血の転帰は不明であるが、これ以外はすべて回復した)。蕁麻疹(3件)、吻合部出血、神経筋ブロック遷延及び麻酔からの覚醒遅延(各1件)については、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤投与後に筋弛緩剤が再投与された症例は9例あったが、筋弛緩剤の再投与後に発現した有害事象はなかった。

筋弛緩剤投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復が必要となり、本剤を投与した症例は1例あった。この症例は、筋弛緩剤の投与後すぐに手術が終了したため、筋弛緩剤投与から10分後に本剤

表2 使用成績調査における主な副作用の発現状況

調査症例数	3,636
副作用発現症例数	24
副作用発現件数	29
副作用発現症例割合(%)	0.7
副作用名	発現件数(%)
胃腸障害	13 (0.4)
悪心	11 (0.3)
嘔吐	3 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.1)
蕁麻疹	3 (0.1)
臨床検査	2 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)

MedDRA/J version 20.1
ブリディオ[®] 静注 200 mg、500 mg 再審査報告書

表3 使用成績調査における重点調査項目の発現状況

調査症例数	3,636
重点調査項目及び有害事象名	発現件数(%)
過敏症(アナフィラキシーを含む)及びアレルギー反応	4 (0.11)
蕁麻疹	3 (0.08)
紅斑	1 (0.03)
出血に関連する有害事象(手術に関連して通常起こり得る事象は除く)	7 (0.19)
処置後出血	3 (0.08)
吻合部出血	1 (0.03)
後腹膜出血	1 (0.03)
くも膜下出血	1 (0.03)
皮下出血	1 (0.03)
筋弛緩の再発又は残存の有害事象	2 (0.06)
神経筋ブロック遷延	1 (0.03)
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.03)

MedDRA/J version 20.1
ブリディオ[®] 静注 200 mg、500 mg 再審査報告書より作表

(15.8 mg/kg)を投与した症例であった。緊急ではないが手術開始前あるいは直後に本剤が投与された症例は18例あり、これら症例の本剤投与の目的は、運動誘発電位モニターや神経刺激装置の使用のためや、気管挿管後に神経ブロックを行うため手術開始前に本剤の投与が必要だったことである。なお、これら19例に有害事象の発現はなかった。

有効性について、本剤投与時の筋弛緩状態において、抜管までの時間、本剤投与からTOF比0.1に回復するまでの時間、本剤投与からTOF比0.9に回復するまでの時間をそれぞれ表4に示す。TOF比0.9に回復するまでの時間は、表1において示したロクロニウム臭化物投与後に本剤が投与された海外第Ⅲ相試験^{3),4)}(浅い筋弛緩状態からの回復:1.5分、深い筋弛緩状態からの回復:2.9分)での傾向と同様であった。なお、抜管までの時間は本剤承認時までの臨床試験では収集されていないが、筋弛緩モニタリングの結果はいずれも本剤投与時の筋弛緩状態が浅い症例に比べて、深い症例での幾何平均値が大きかったことから、本調査で得られた結果に特段の問題はないと考えた。

2. 特定使用成績調査

本剤の製造販売後の使用実態下におけるロクロニウム臭化物投与直後に緊急に筋弛緩状態回復が必要となった症例の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的として実施した。中央登録方式により症例を登録し、実施期間は2010年10月～2018年1月、目標調査症例数を最大50例とした。

6施設から8例の調査票を収集し、その内で基準を満たした8例を安全性集計対象症例、7例を有効性集計対象症例とした。

本調査において、副作用は見られなかった。

本調査でも、重点調査項目は、過敏症(アナフィ

ラキシーを含む)及びアレルギー反応、出血に関連する有害事象、筋弛緩の再発又は残存の有害事象とした。安全性集計対象症例8例中、紅斑(非重篤、転帰は回復)が1例に1件みられたが、出血に関連する有害事象や筋弛緩の再発又は残存の有害事象の発現はなかった。

8例中4例で本剤投与後に筋弛緩剤が再投与された。このうち2例に、呼吸停止(転帰:回復)、誤嚥性肺炎(転帰:死亡)が各1例にみられた。呼吸停止の症例は、併用した麻酔薬による呼吸停止であると医師より報告されている。誤嚥性肺炎の症例は、医師により合併症(イレウス、高度肥満)及び手術適応疾患(胸部大動脈瘤)が原因と判断され、本剤との因果関係は否定されている。

有効性として、換気可能になるまでの時間(本剤の投与開始から換気可能となるまでの時間あるいは最初の自発呼吸が出現するまでの時間のいずれか早い方)は0.5～2分であった。TOF比が0.1、0.9に回復する時間は1例のみで情報が得られ、それぞれ5.5分、12.7分であった。

承認時までの臨床試験では緊急時における日本人の臨床試験成績は得られておらず、また換気可能になるまでの時間の評価は実施していないため、本調査結果と比較することは困難である。しかし、海外第Ⅱ相試験でロクロニウム臭化物1 mg/kg^{*4}投与後3分に本剤を16 mg/kg投与した群でのTOF比0.9に回復するまでの平均時間は1.8分(n=10)であり、本調査で得られた結果に特段の問題はないと考えた。

適正使用

本剤の【用法・用量】は以下の通りである。

通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛

表4 本剤投与時の筋弛緩状態

項目	抜管までの時間 (分)	TOF比が0.1に回復 するまでの時間* (分)	TOF比が0.9に回復 するまでの時間* (分)
時間測定した症例数	3,551	260	559
本剤投与時の 筋弛緩状態	浅い(構成割合%) 幾何平均値	3,154 (88.8) 3.3	201 (77.3) 0.6
	深い(構成割合%) 幾何平均値	396 (11.2) 4.1	59 (22.7) 1.1
	緊急時(構成割合%) 幾何平均値	1 (0.03) 8.3	0 (-) -
	合計 幾何平均値	3,551 (100.0) 3.4	260 (100.0) 0.7
		559 (100.0) 1.6	

※筋弛緩モニターによる測定

ブリディオオン® 静注 200 mg、500 mg 再審査報告書より改変

*4: 国内承認外用量

緩状態(筋弛緩モニターにおいて TOF 刺激による T₂ の再出現を確認した後)では1回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいて 1-2 PTC の出現を確認した後)では1回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。

また、用法・用量に関連する使用上の注意は以下となる。

1. 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして 2 mg/kg を投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして 4 mg/kg を投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
2. ベクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤の有効性及び安全性は確立していない。

その他の使用上の注意等については、添付文書⁷⁾を参照し、適切な使用をお願いしたい。

適正使用に関連して、2018 年以降、本剤の「適正用量投与のお願い」⁹⁾及び「適正使用のお願い(適正用量投与に関する注意喚起)」¹⁰⁾による医療機関に向けた情報提供を行っている。

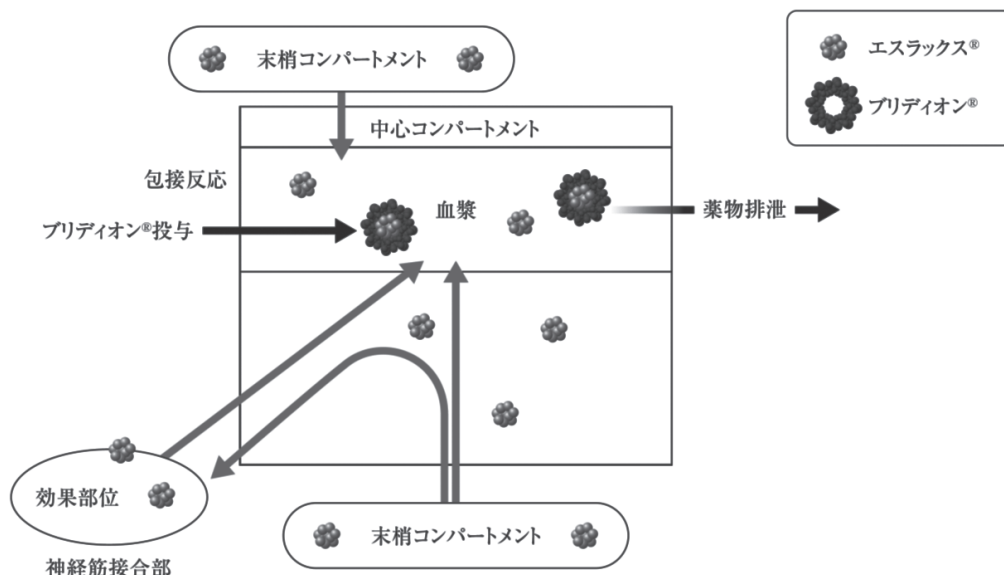
ここで本剤の過少投与による再クララーレ化の機序(仮説)を図 1 に示す。本剤の投与量が不十分な場合は、末梢から中心コンパートメント(血漿)へ移行してきたロクロニウムのすべてを包接することができず、神経筋接合部へ再分布する。このため一旦減少した神経筋接合部のロクロニウム濃度が再上昇し、筋弛緩の再発が発生すると考えられている。

本剤の投与量は、筋弛緩状態の深さと体重に応じて設定する必要がある。本剤の投与量が不十分な場合、筋弛緩の再発が起こるリスクがあるため¹¹⁾、使用にあたっては添付文書の【用法・用量】に基づき、本剤投与時の筋弛緩状態の深さと体重に応じた適正用量の投与が必要である。なお、筋弛緩の再発は、国内において 36 件報告されている(2018 年 1 月 31 日時点)¹²⁾。

2019 年には、公益社団法人 日本麻酔科学会から、『【注意喚起】スガマデクスの適正使用について』(掲載先)¹²⁾や、『「安全な麻酔のためのモニター指針」改定について』(掲載先)¹³⁾が案内されている。

おわりに

本剤添付文書⁷⁾に基づいた適正使用に加えて、本剤過少投与による筋弛緩再発(再クララーレ化)のリスク回避のためモニタリングによる筋弛緩状態



武田純三, 編. スガマデクスの基礎と使い方. 東京, 真興交易(株) 医書出版部, 2010, p27 より改変

図 1 プリディオ[®] 過少投与による再クララーレ化の機序(仮説)

注) 報告副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J 20.1) の基本語 (PT: Preferred Term) に読み替え、「PT: 再発神経筋ブロック」に該当する症例数

の深さと体重に応じた適正用量の投与が重要である。

文献

- 1) Peeters P, Passier P, Smeets J, et al: Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 159-67.
- 2) Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, et al: Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010; 104: 31-9.
- 3) ブリディオオン® 静注 200mg、500mg 承認時評価資料.
- 4) Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al: Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24. *
- 5) Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, et al: Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiology* 2010; 10: 15. **
- 6) Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, et al: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5. ***
- 7) ブリディオオン® 静注 200mg、500mg 添付文書 第7版.
- 8) ブリディオオン® 静注 200mg、500mg 再審査報告書.
- 9) ブリディオオン® 適正用量投与のお願い.
- 10) ブリディオオン® 静注 200mg、500mg 適正使用のお願い(適正用量投与に関する注意喚起) .
- 11) Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, et al: A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007; 104: 582-4.
- 12) 公益社団法人日本麻酔科学会 (2019) 「【注意喚起】スガマデクスの適正使用について」, <<https://anesth.or.jp/users/news/detail/5c6e37f8-2d98-4ec8-b342-197fa50cc6ad>> 2019年6月28日アクセス.
- 13) 公益社団法人日本麻酔科学会 (2019) 「安全な麻酔のためのモニター指針」改定について」, <<https://anesth.or.jp/users/news/detail/5cd28440-a060-4b77-a82a-6cfc1b002544>> 2019年6月28日アクセス.

* : 本研究に旧シェリング・プラウ (現 MSD) は資金提供を行った。本研究の統計解析は旧シェリング・プラウ (現 MSD) の社員が行い、旧シェリング・プラウ (現 MSD) は論文の編集に携わった。

** : 本研究に現 MSD は資金提供を行った。H. Lemmens は MSD のアドバイザー。J. B. Morte は MSD の社員。M. I. El-Orbany は MSD と助成金の授受がある。本研究の統計解析は MSD の社員が行い、MSD は論文の編集に携わった。

*** : 本研究に旧シェリング・プラウ (現 MSD) は資金提供を行った。本研究の統計解析は旧シェリング・プラウ (現 MSD) の社員が行った。

筋弛緩回復剤

薬価基準記載

ブリディオ[®] 静注 200mg/500mgBRIDION[®] Intravenous 200mg, 500mg スガマデクスナトリウム注射液

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	ブリディオ [®] 静注200mg	ブリディオ [®] 静注500mg
有効成分	スガマデクスナトリウム	スガマデクスナトリウム
含量	2mL中スガマデクスとして200mg	5mL中スガマデクスとして500mg
添加物	pH調整剤	

2. 性状

無色～淡黄褐色澄明の液

pH:7~8

浸透圧比:約1~2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤はロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物以外の筋弛緩剤による筋弛緩状態からの回復に対しては使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいて四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T₂)の再出現を確認した後)では1回2mg/kgを、深い筋弛緩状態(筋弛緩モニターにおいてポストテタニック・カウント(PTC)刺激による1~2回の単収縮反応(1~2PTC)の出現を確認した後)では1回4mg/kgを静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与3分後を目安に1回16mg/kgを静脈内投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして2mg/kgを投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして4mg/kgを投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- ベクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄されるため、排泄が遅延するおそれがある。] (薬物動態)の項参照) (2)高齢者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。] (高齢者への投与)の項参照) (3)肝機能障害のある患者[使用経験が少ない。] (4)心拍出量の低下のある患者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。] (5)浮腫性疾患の患者[筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。] (6)アレルギー素因のある患者 (7)妊婦又は妊娠している可能性のある患者[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照) (8)呼吸器疾患の既往歴のある患者[気管支痙攣を起こすおそれがある。] (9)血液凝固障害を伴う患者[健康成人を対象とした海外試験において活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間の一過性の延長が認められている。]

2. 重要な基本的注意

- (1)筋弛緩及び筋弛緩の回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。(2)挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤16mg/kgの投与は、必要最小限の使用に留めること。(3)自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。(4)筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後には抜管すること。また、抜管後も患者の観察を十分に行うこと。(5)維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となっている場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるため、必要に応じて麻酔薬又はオピオイドを追加投与すること。(6)手術後にロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際は筋弛緩の再発に注意し、筋弛緩の再発が現れた場合は、人工呼吸など適切な処置を行うこと。(7)本剤の投与後に筋弛緩剤を再投与する必要が生じた場合、再投与する筋弛緩剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

- 詳細は添付文書をご参照下さい。
- 添付文書の改訂に十分ご留意下さい。



製造販売元 [資料請求先]
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

日本標準商品分類番号	873929	
承認番号	22200AMX00228000	22200AMX00229000
薬価収載	2010年4月	2010年4月
販売開始	2010年4月	2010年4月
貯法	遮光、室温保存	
使用期間	3年	
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること	

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トレミフェン	筋弛緩状態からの回復の遅延又は筋弛緩の再発が生じるおそれがあるので、本剤投与後6時間以降に投与すること。	本剤に包接されたロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と置換し、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊剤	経口避妊剤の作用が減弱することがある。経口避妊剤服用当日に本剤が投与された場合は飲み忘れた場合と同様の措置を講じること。	本剤と包接体を形成し、経口避妊剤の血中濃度が低下することがある。
抗凝固剤	本剤との併用により、抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。	作用機序は不明であるが、海外試験において、本剤4mg/kgと抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)又はプロトロンビン時間(PT)の軽度で一過性の延長が認められている。

4. 副作用

承認用量(2~16mg/kg)での総投与例1,477例(国内試験99例、海外試験1,378例)中175例(11.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心38例(2.6%)、嘔吐19例(1.3%)等であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- ①ショック、アナフィラキシー(頻度不明):ショック、アナフィラキシー(潮紅、蕁麻疹、紅斑性皮疹、喘鳴、血圧低下、頻脈、舌腫脹、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- ②心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈(頻度不明):本剤投与後数分以内に心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈があらわれることがある。循環動態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ③冠動脈痙攣(頻度不明):冠動脈痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
- ④気管支痙攣(0.3%未満):気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※注)外国健康成人に本剤を非麻酔下で投与したとき、アナフィラキシーを含む過敏反応は16mg/kg投与群で14/148例(9.5%)、4mg/kg投与群で10/151例(6.6%)認められた。

(2) その他の副作用

	頻度不明	1~5%未満	1%未満
消化器		悪心、嘔吐	
精神神経系			浮動性めまい、味覚異常
循環器			頻脈、徐脈、高血圧、低血圧
呼吸器		咳嗽	
泌尿器			β-N-アセチル-D-グルコサミナーゼ増加、尿中アルブミン陽性、尿中β2-ミクログロブリン増加
骨格筋・結合組織			筋力低下
過敏症	潮紅、そう痒、発疹		
その他			悪寒、体動

5. 高齢者への投与

外国の臨床試験において、高齢者で回復時間がわずかに遅延する傾向が認められたので、慎重に投与すること。〔臨床成績〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]。
(2)授乳婦等への投与は避けることが望ましい[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[低出生体重児及び新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対しては使用経験が少ない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清中プロゲステロンの測定値が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

投与時:他の薬剤と併用する場合には、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。なお、オランダセトロン塩酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩及びラニチジン塩酸塩との混合において、配合変化が報告されている。

【包装】

ブリディオ[®]静注200mg: (2mL)10バイアル
ブリディオ[®]静注500mg: (5mL)10バイアル

- ※ 2015年10月改訂(第7版)
- ※ 2014年8月改訂

製品のお問い合わせ先
MSDカスタマーサポートセンター
医療関係者の方 ☎ 0120-024-961
<受付時間>9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

質疑応答

Onco-cardiology について教えてください

(静岡県：K.T.)

(回答) 塩山 渉*

1. Onco-Cardiology (腫瘍循環器) とは

1981年以降、がんは日本において死因の第1位であり、約30%の人ががんで亡くなっている。日本人が生涯でがんに罹患する累積罹患リスクは、男性62%、女性46%にのぼり、もはや国民病ともいえる。国立がん研究センターのデータによると、2001年～2004年にがんと診断された約5万7千人の10年後の生存率は55.5%であり、その中でも前立腺がん、甲状腺がん、乳がんの生存率は8割を超えており、がんは不治の病ではなく、高血圧症や糖尿病のように慢性疾患といっても過言ではない時代になりつつある。2000年以降、分子標的薬や免疫療法が急速に進歩しており、今後はさらに生存率が上がることが予想される。

このような状況のなか、循環器疾患を合併したがん症例に対応するために、欧米において腫瘍循環器 (Onco-Cardiology または Cardio-Oncology) と

いう学際領域が発展してきた。2000年には世界で初めて、米国テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンターに、Onco-Cardiology unit が設置され、その後、急速に全米をはじめ欧州にも広がっており、循環器専門医によるがん患者の綿密なフォローアップ体制が強化されている¹⁾。一方、わが国では、2010年より大阪府立成人病センター (現 大阪国際がんセンター) において、腫瘍循環器領域に特化した診療を開始し、2011年に「腫瘍循環器外来」が創設された²⁾。さらに2017年3月に、わが国初となる「腫瘍循環器科」を標榜し、がん治療に伴う心毒性に対する診断や治療、がん患者の術前心機能評価、がんサバイバーの長期フォローアップなどに取り組んでいる。最近では大学病院やがんセンターを中心に腫瘍循環器外来は急速に拡大しており、その必要性が注目されているが、腫瘍循環器に携わる循環器専門医は不足しているのが現状である (図1)。



図1 がんセンターにおける循環器内科医数 (常勤のみ)

* 大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 腫瘍循環器科

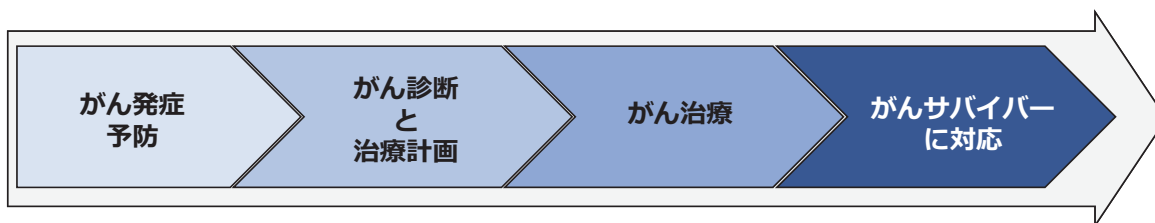
2. 腫瘍循環器診療におけるチーム医療の重要性

腫瘍循環器診療の現場では、がん治療前の心機能評価、がん治療に伴う心毒性への対応、これら心毒性発症後の長期フォローアップなどが主な業務である。さらに最近では、がん患者の高齢化に伴い、過去に心臓カテーテル治療や冠動脈バイパス手術、弁置換術、ペースメーカー植え込み術といった循環器治療を受けた患者が、がん治療を受けるケースが非常に多く、耐術能の評価や化学療法開始の可否について相談を受ける症例も増えている。図2に示すように腫瘍循環器診療では、がん治療中のみならず、がん発症予防からがんサバイバーに対する対応まで多岐にわたるため³⁾、がん専門医や循環器専門医のみならず看護師、薬

剤師、検査技師などのコメディカルも含めた腫瘍循環器チームとして対応することが重要である。

3. 心毒性について

がん化学療法による心血管系の合併症(心毒性)には、表1に示すように様々な循環器疾患が含まれる⁴⁾。循環器専門医(腫瘍循環器医)は、心毒性を的確に診断・治療し、がん治療継続の可否や予後などに関する情報をがん専門医に助言することが期待されている。しかしこれら心毒性についてのエビデンスは少なく、診療ガイドラインが存在しないのが現状である。そのような中、2016年に欧州心臓病学会(ESC)より抗がん剤による心毒性の予防と治療に関する指針(position paper)が発表された⁵⁾。同指針では心毒性を①心機能障害・



- リスクファクター管理 (一次予防)
- 心血管リスクの層別化
- がん治療による心血管リスクと管理に関する方針決定
- 心血管疾患の監視、治療介入
- (高リスク患者に対する予防的介入)
- 長期的な心血管疾患の監視
- 晩発性心毒性に対する治療

図2 がん診療におけるがん専門医と循環器専門医の連携
Barac A, et al. J Am Coll Cardiol. 65: 2739-46, 2015 より改変

表1 心毒性を示す代表的な抗がん剤

分類	薬剤	代表的な心毒性		
従来の抗がん剤	アントラサイクリン系	ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン	心筋症、不整脈、急性心筋炎、心膜炎	
	プラチナ製剤	シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン	高血圧、虚血性心疾患	
	代謝拮抗薬	フルオロウラシル カペシタビン	虚血性心疾患 虚血性心疾患、不整脈	
	アルキル化薬	シクロフォスファミド	うっ血性心不全、心筋炎、心膜炎	
	微小管阻害薬	バクリタキセル ビンカアルカロイド	不整脈、血栓塞栓症 虚血性心疾患、冠攣縮	
がん標的療法	HER2阻害薬	HER2モノクローナル抗体	トラスツズマブ	LVEF低下、うっ血性心不全
		新世代HER2阻害薬	バージェタ、トラスツズマブエムタンシン(T-DM1)、ラパチニブ	LVEF低下、うっ血性心不全
	VEGF阻害薬	VEGF-Aモノクローナル抗体	ベバシズマブ	高血圧、動静脈血栓塞栓症、タンパク尿、心筋症
		VEGF trap	アフリベルセプト	
		VEGFR2モノクローナル抗体	ラムシルマブ	
	チロシンキナーゼ阻害薬	スニチニブ、ソラフェニブ、バゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、レンパチニブ	スニチニブ、ソラフェニブ、バゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、レンパチニブ	肺高血圧症、血管疾患、QT延長
	マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害薬	ダサチニブ	ダサチニブ	冠動脈/脳動脈/末梢動脈疾患、高血糖、QT延長
		ニロチニブ	ニロチニブ	肝動脈疾患、不整脈
		ボスチニブ	ボスチニブ	冠動脈/脳動脈/末梢動脈閉塞疾患
		ポナチニブ	ポナチニブ	徐脈、QT延長
	ALK阻害薬	クリゾチニブ、セリチニブ	クリゾチニブ、セリチニブ	心臓代謝毒性(脂質異常、高血糖)
	PI3K-AKT-mTOR阻害薬	エベロリムス、テムシロリムス	エベロリムス、テムシロリムス	心臓代謝毒性(脂質異常、高血糖)
	プルチン型チロシンキナーゼ阻害薬	イブルチニブ	イブルチニブ	心房細動、不整脈
	MEK阻害薬	トラメチニブ	トラメチニブ	心筋症
免疫調節薬	サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド	サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド	動静脈血栓塞栓症	
プロテアソーム阻害薬	ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ	心筋症、高血圧、動静脈血栓塞栓症、不整脈	
免疫チェックポイント阻害薬	ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イビリムマブ	ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イビリムマブ	心筋炎	

心不全 ②冠動脈疾患 ③弁膜症 ④不整脈
⑤高血圧症 ⑥血栓塞栓症 ⑦末梢血管疾患・
脳卒中 ⑧肺高血圧症 ⑨心膜疾患 の9つの
カテゴリーに分類し、それぞれについての病態
生理学的特徴や危険因子、予防法や治療法、フォ
ローアップ方法などについて解説している。

4. がん治療関連心機能障害 (CTRCD)

心毒性の中でも、発現頻度や重症度の観点から
最も重要なものの1つは心機能障害および心不全
である。アントラサイクリン系抗がん剤をはじめ
HER2 標的薬、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害
薬、チロシンキナーゼ阻害薬など多くの薬剤が誘
因となり得る。これらを診断する上で、詳細な問
診が重要であることは言うまでもないが、がん患
者の場合、がんの進行やがん治療の影響で、全身
倦怠感、息切れ、動悸、浮腫などを訴えることが
多く、自覚症状のみで鑑別することは非常に難し
い。一般的には自覚症状の有無に加え、心臓超音
波検査や心筋シンチグラフィによる心機能評価が
ゴールドスタンダードであり、左室駆出率(LVEF,
left ventricular ejection fraction)を指標とする。
2014年に米国心エコー図学会(ASE)と欧州心血管
イメージング学会(EACVI)より Expert Consensus
が発表され、がん治療関連心機能障害(CTRCD,
Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction)とい
う概念が提唱された⁶⁾。LVEFが10%以上低下し、
かつLVEF < 53%を満たした場合にCTRCDと定
義し、補助診断法として心筋トロポニンやスペク
トルトラック法を用いた長軸方向の心筋スト
レイン(GLS, global longitudinal strain)が診断に有用
とする統一見解が出された。

CTRCDは、その臨床的特徴から2つの種類に
分類される(表2)⁷⁾。タイプ1(心筋障害)は、一般
的にアントラサイクリン系抗がん剤による持続的
かつ非可逆性の心筋障害である。一方タイプ2(心

機能不全)は、トラスツズマブによる一時的な可
逆性の心機能の悪化をいう。しかしながら多くの
臨床分類と同様、これらの分類には多くの例外が
観察されている。例えば、アントラサイクリン系
薬による左室収縮機能障害が、適切な心不全治療
により改善することが示されている⁸⁾。また画像
診断技術の進歩により、タイプ2の左室収縮機能
障害の多くの症例において、心筋瘢痕化の進行を
認めることが報告されている⁹⁾。

5. CTRCDを早期に診断・治療することの重要性

アドリアマイシン(ADR)心筋症患者201名
(LVEF<45%)に対するACE阻害薬およびβ遮断
薬の治療効果に関する研究によると、心機能障害
に対する治療開始時期が早いほど responder の割
合は多く、発症から6ヶ月以降に治療を開始した
場合、responderは1例も見られなかった(図3)。
また responder 群は、partial responder 群や non-
responder 群よりも心血管イベントの累積発症数の
割合が低いことが示された(それぞれ5%、31%、
29%; p<0.001)¹⁰⁾。ADR心筋症では、治療後数年
を経て顕症化することが問題であるが、無症状の
初期段階に心機能障害を発見し、治療を開始する
ことが治療効果を高めるために重要である。

6. 腫瘍循環器診療に必要な診断ツール

心毒性は重篤化すると治療に難渋することが多
く、がん治療そのものが中断してしまう可能性が
ある。そのため早期診断が重要であり、がん治療
中は定期的なモニタリングが必要である。がん患
者の心血管疾患をモニタリングする方法として、
心筋特異的なバイオマーカーや心臓超音波検査を
はじめとした各種画像診断法が利用できる。表3
に示すように、いずれの検査にも利点や欠点があ
るため、これらを十分に理解した上で、心毒性の
評価を行うことが必要である。

表2 CTRCDのタイプ別分類

	タイプ1(心筋障害)	タイプ2(心機能不全)
代表的薬剤	ドキソルビシン	トラスツズマブ
臨床経過 治療反応性	心筋障害は持続的かつ不可逆的 心不全の再燃は、数ヶ月～数年単位 でみられる	心筋障害は一般的に可逆的 2～4ヶ月で回復する可能性が高い
投与量の影響	用量相関性、蓄積性あり	用量相関性なし
機序	活性酸素によるミトコンドリア機能障害 細胞内カルシウム過負荷 フリーラジカル生成	ErbB2(HER2)シグナルを介する心保護作 用の阻害
組織学的特徴	超微細構造の異常 (心筋線維空洞化、壊死)	超微細構造の異常なし
再投与の影響	高頻度で心筋障害を繰り返す可能性 あり	比較的安全性が高い

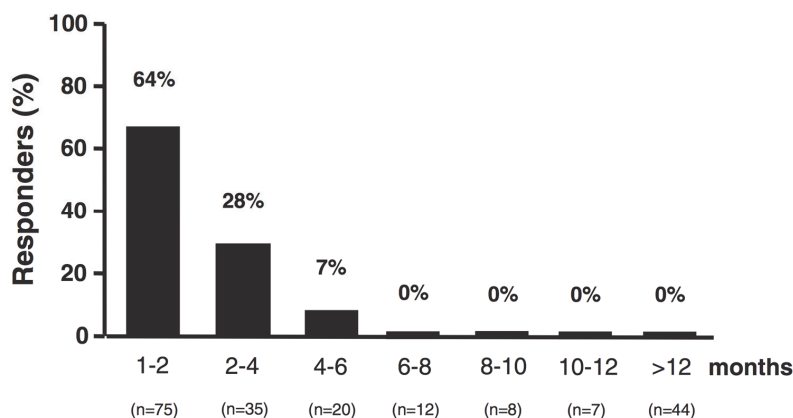


図3 アドリアマイシン心筋症に対する治療開始時期と心機能回復の関係

心機能低下に対する治療介入が早いほど、心機能の回復する割合が増加した。一方、6ヶ月以上経過してから治療介入しても、心機能の回復する症例は1例もみられなかった。

表3 心毒性の評価法(文献(5)より改変引用)

	現在利用可能な診断基準	利点	欠点
心臓超音波検査 ・3D ・2D Simpson法 ・GLS	・LVEF低下>10% かつ LVEF<正常 下限値 ・ベースラインからのΔGLS > 15%	・利便性が高い ・放射線被曝なし ・血行動態や他の心構造の評価	・検者間誤差 ・画質 ・GLS: 機器間の誤差, 技術的要 件
心臓核医学検査 (MUGA)	・LVEF低下>10% かつ LVEF < 50%	・再現性がよい	・放射線被曝 ・LVEF以外の心構造および機能 的情報が限られている。
心臓MRI	・他の方法で診断困難か、または LVEFがボーダーラインである場合 に左室機能不全を確認するために使 用される。	・精度, 再現性がよい ・T1/T2マッピングや細胞外液分 画 (ECV) による心筋線維化の検 出	・利用が制限される ・患者の適応 (閉所恐怖症, 息 止め, 長い検査時間)
心筋バイオマーカー ・トロポニンI ・高感度トロポニンI ・BNP ・NT-proBNP	・ACE阻害薬の効果が期待できるア ンチサイクリン投与患者を同定す る。 ・高リスク患者のサーベイランスに おけるBNPおよびNT-proBNPの意 義については, さらなる検討が必要。	・精度, 再現性がよい ・利便性が高い ・感度が高い	・軽微な上昇の意義を確立する にはエビデンス不十分。 ・アッセイ法が画一化されてい ない。 ・定期的なサーベイランスの役 割が確立していない。

2D: 2-dimensional, 3D: 3-dimensional, GLS: global longitudinal strain

・心臓超音波検査

心臓超音波検査は、心機能を評価するうえで最も一般的な方法である。この検査の利点は、非侵襲的で放射線被曝の心配がなく、繰り返し施行でき、他の画像検査に比べて安価であることである。心臓の形態や大きさ、左室収縮能や拡張能などの心機能評価以外に、弁膜症や肺高血圧症、心嚢液貯留の有無なども確認することができる。一方、患者の体型や病状(左乳がん術後など)によって適した画像が得られるとは限らず、心筋障害の程度を正確に評価することが困難な場合もある。さらに検者間誤差(inter-observer)、検者内誤差(intra-observer)、同一被検者における検査施行間の誤差(test-retest)、装置間誤差(inter-vender)が存在することにも注意が必要である¹¹⁾。そこで検者間のばらつきや、画像描出不良を軽減するために、コントラスト心エコー法やリアルタイム三次元(3D)心エコー法などの有用性が報告されている

が¹²⁾、繰り返し検査が必要な実臨床では一般的ではなく、普及するには至っていない。またLVEFは機能的な心筋障害が発症した場合に威力を発揮するが、抗がん剤による心筋障害を早期の段階で予測するのに十分な感度・特異度を有していない。特にLVEFは負荷依存性の指標であることを念頭におく必要がある。抗がん剤治療中は、大量の輸液や嘔吐、下痢などで体液量の変化が頻繁に起こり、LVEFの評価に影響を及ぼす可能性がある。最近では心筋ストレイン法による長軸方向のGLSが、潜在的な心機能障害の指標となり得ることが示され、バイオマーカーであるトロポニンと組み合わせることにより、LVEFよりも早期に心筋障害を検出することが試みられている⁵⁾。

・心臓核医学検査

心臓核医学検査は、ガンマ線標識放射性物質を体内に投与し、心筋に取り込まれたところをガンマカメラで撮像する検査であり、心疾患の診療に

において診断、重症度評価、治療方針の決定や予後評価に広く用いられている¹³⁾。

^{99m}Tc 製剤を用いた MUGA スキャン(マルチゲート収集法)は、LVEF の評価に有用であり¹⁴⁾、再現性は高く、検者間誤差も少ない。しかし、放射線被曝や医療経済的な問題で繰り返し施行することが困難であり、大部分が心臓超音波検査に置き換えられている。

¹²³I-MIBG は神経伝達物質であるノルエピネフリンに類似した動態を示し、心筋交感神経機能異常を評価することが可能である。投与 15 分後の早期像と 3~4 時間後の後期像から、心筋/縦隔比(H/M 比)や洗い出し率(washout rate)を算出し、心不全に伴う交感神経機能活性の亢進状態を定量評価することができる¹³⁾。Wakasugi らは、ADR 心筋症において、LVEF 低下に先立って MIBG の集積が低下することを報告し、心不全発症のリスクを有する患者を予測できる可能性があることを示した¹⁵⁾。

心臓核医学検査は、心筋組織レベルでの病態生理学的な変化についての画像評価が可能であり、心毒性の早期診断に有用と考えられるが、エビデンスが少なく、今後の研究に期待される。

・心臓 MRI 検査

心臓 MRI 検査は、心臓の構造や心機能の評価に有用であり、がん患者における心筋障害の評価においても非侵襲的で放射線被曝がないことが利点である¹⁶⁾。一方、MRI 非対応の心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器(ICD)などの体内金属を留置された患者においては検査ができず、費用面や手軽さ、利便性という点では課題が多い。

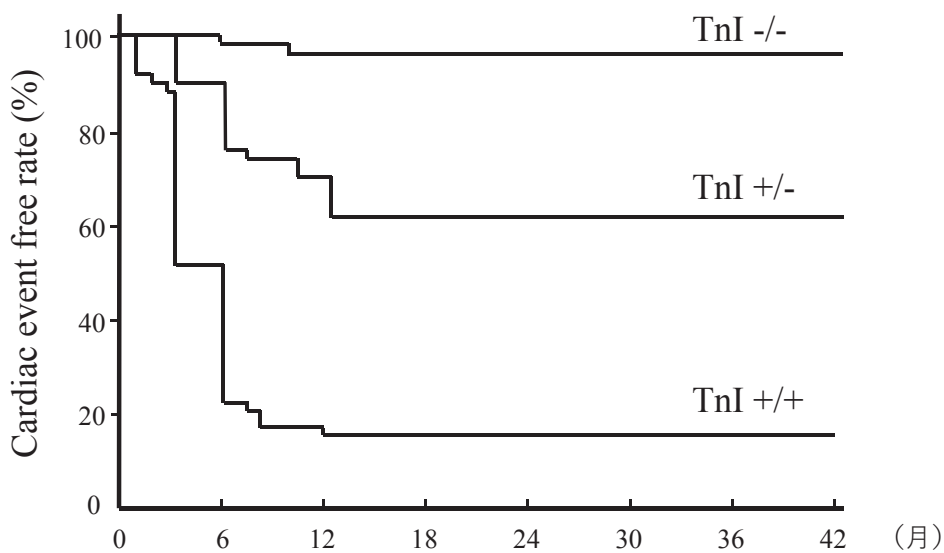
ADR 治療後に LVEF が低下した 91 人の患者の

研究では、心臓 MRI により、ADR の投与量と左室心筋重量との間に逆相関を認めた。また ADR 投与量の増加と左室心筋重量の減少が、患者の重大な心血管イベントの発生率と関連していた¹⁷⁾。この研究では、LVEF 低下例において、ガドリニウムによる心筋遅延造影所見はまれであった。一方、トラスツズマブによる心機能障害を発症した乳がん患者の検討では、左室拡大や LVEF 低下とともに、ガドリニウムによる心筋遅延造影所見を認めたという報告があり⁹⁾、心筋遅延造影所見が心毒性発症の早期診断マーカーとなり得るのかについては、さらなる研究が必要である。

・心筋バイオマーカー：トロポニン

トロポニンは心筋や骨格筋においてカルシウムイオン依存性にアクチンとミオシンの反応を調節し、筋収縮の制御において中心的な役割を担うタンパク質複合体であり、トロポニン T(TnT)、トロポニン I(TnI)、トロポニン C(TnC)の3つのサブユニットからなる。TnC は心筋と骨格筋において共通のアミノ酸配列を有するが、心筋由来の TnT、TnI は骨格筋のそれらとは異なり、心筋障害を評価するバイオマーカーとして用いられている。

高用量の抗がん剤治療を受けた患者において、TnI が感度・特異度の高い心筋障害マーカーであり、将来的な心筋障害の進行と重症度の両方を早期に予測することが可能であることが示された¹⁸⁾。また高用量の抗がん剤治療後の TnI 上昇と、心臓イベント発生率の関係について長期間追跡した研究がある(図4)¹⁹⁾。この研究では、化学療法の前、化学療法終了後3日以内(早期)、および1ヶ月後(後期)に TnI を評価した。TnI ++ 群で



P<0.001 for TnI ++ vs TnI -/- and TnI +/-, and for TnI +/- vs TnI -/-

図4 TnI 上昇パターン別の心臓イベント発生率

は TnI +/- 群よりも心臓イベントの発生率が高く (84% vs 37%; $p < 0.001$)、TnI -/- 群では3年以上の追跡調査でも心臓イベントの発生率が1%と非常に低いことが示された。そこで TnI の高い陰性的中率を用いて、抗がん剤治療後の心臓の定期的なモニタリングを必要としない患者群が予測できる可能性が示唆された。

心毒性のバイオマーカーとしてのトロポニンの有用性については、多数報告されているが²⁰⁾、トロポニンの測定方法や、測定時期については報告により異なるため、心毒性の評価を行う上で、最大の感度と特異度が得られる条件については今後の検討が必要である。

7. がん治療開始前後の心血管モニタリング

腫瘍循環器科の日常臨床で最も重要な業務は、がん治療開始前の心血管リスク因子の評価とリスク層別化である。患者の病歴聴取や身体検査を行い、心疾患の既往歴や、高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの合併症の有無、過去のアントラサイクリン系抗がん剤の投与歴、胸部への放射線治療歴などを確認する。また内服薬の確認も重要であり、特に抗血小板薬や抗凝固薬については、観血的な処置や手術に伴う休薬や、抗がん剤との相互作用による他剤への変更などの判断に迫られる。

がん治療開始前には可能な限り、血液検査、心電図検査、胸部レントゲン検査、心臓超音波検査

を行い、がん患者のベースラインでの評価を行うておくことが望ましい。これらの情報をもとに、表4に示すようなリスク因子を多数有している高リスク群の患者では、がん治療開始後の心毒性の発症に十分注意する必要がある⁵⁾。

さらに今後どのようながん治療を受けるのかはある程度理解しておく必要がある。抗がん剤については、その種類や投与量、投与期間、心毒性の可能性、抗がん剤ごとのリスク因子などについて把握しておくべきである(表5)⁵⁾。また内視鏡治療やカテーテル治療、手術が予定されていれば、その侵襲度や心負荷の程度なども確認が必要である。例えば、腹腔鏡手術は低侵襲手術として広く普及しているが、気腹操作が心肺機能に悪影響を与えるため、低心機能患者には避けるべきとの報告もあり、がん診療科のみならず麻酔科との術前の打ち合わせも必要である。

我々の施設では、手術前に全症例でマスターダブル負荷心電図を施行し、負荷陽性あるいは運動負荷ができない症例、さらに胸部CT検査で冠動脈石灰化が顕著な症例については、心臓MDCTもしくは心臓カテーテル検査で冠動脈疾患の評価を行っている。腫瘍循環器科のスタンスとしては、あくまでもがん治療が最優先である。狭窄病変を指摘された場合にも、冠血流予備量比 (FFR, fractional flow reserve) や心筋シンチグラフィ検査で虚血の評価を行い、がん治療に先行する血行再建の適応に

表4 心毒性のリスク因子(文献(5)より改変引用)

現在の心筋疾患
<ul style="list-style-type: none"> 心不全 (HFpEF または HFrEF) 無症候性左室機能不全 (LVEF <50% または BNP 高値) 冠動脈疾患 (心筋梗塞、狭心症、PCI または CABG 歴) 左室肥大または左室機能障害を伴う中等度～重度の弁膜症 左室肥大を伴う高血圧性心疾患 肥大型心筋症 拡張型心筋症 拘束型心筋症 心筋障害を伴う心サルコイドーシス 重大な不整脈 (心房細動、心室頻拍性不整脈)
心毒性をきたすがん治療歴
<ul style="list-style-type: none"> アントラサイクリンの使用歴 胸部または縦隔への放射線照射歴
人口統計学のおよびその他の心血管リスク因子
<ul style="list-style-type: none"> 年齢 <ul style="list-style-type: none"> 18歳未満 トラスツズマブ開始時: 50歳以上 アントラサイクリン開始時: 65歳以上 若年性 (<50歳) の心血管疾患の家族歴 高血圧症 糖尿病 脂質異常症
ライフスタイルのリスク因子
<ul style="list-style-type: none"> 喫煙 アルコール過剰摂取 肥満 運動不足

表 5 抗がん剤による心毒性発症のリスク因子(文献(5)より改変引用)

アントラサイクリン系抗がん剤
<ul style="list-style-type: none"> ・総投与量 ・女性 ・年齢：65歳以上または18歳未満 ・腎不全 ・心臓への放射線治療（既往あるいは治療中） ・併用抗がん剤 アルキル化薬、微小管阻害薬、免疫療法、分子標的薬 ・併存疾患 壁応力を増加させる心疾患、高血圧症、遺伝的素因
抗HER2薬
<ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリン系抗がん剤の治療歴あるいは併用療法 (アントラサイクリン系抗がん剤と抗HER2薬との投与間隔が短い場合) ・年齢：65歳以上 ・肥満：BMI > 30kg/m² ・心機能低下の既往 ・高血圧症 ・放射線治療歴
抗VEGF薬
<ul style="list-style-type: none"> ・心不全、冠動脈疾患、弁膜症（僧帽弁逆流など）、虚血性心筋症 ・アントラサイクリン系抗がん剤の治療歴 ・高血圧症 ・心疾患の既往

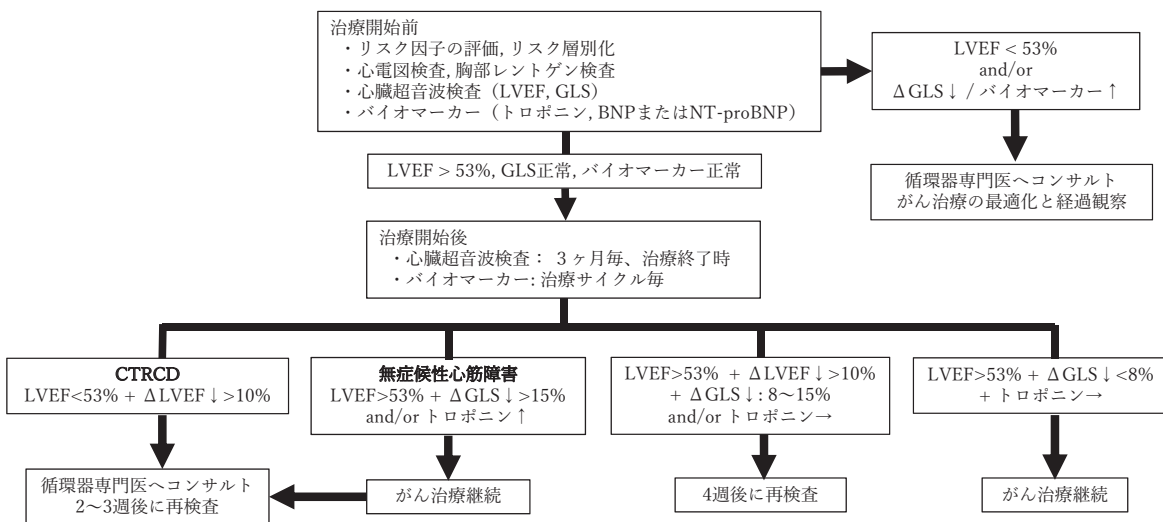


図 5 がん治療における心血管モニタリングのアルゴリズム

については慎重に判断している。

がん治療開始後は、図5のアルゴリズムに従い、心臓超音波検査は3ヶ月毎、バイオマーカーは治療サイクル毎に検査することが推奨されている²¹⁾。さらにがんの予後、投与された抗がん剤の種類、患者の心血管リスクおよび治療中の心毒性発症の有無などに応じて、個別に追跡調査を行う必要がある。例えば、シクロホスファミドの場合、急性期に心毒性が起こったとしても、遅発性の心毒性を呈することはなく、回復後にモニタリングを継続する必要はない。同様にトラスツズマブによる心毒性も、治療終了後に遅発性に発症することは報告されておらず、長期にわたるモニタリングは不要である。一方、がん治療終了時に心毒性が残存しているか、またはア

ントラサイクリン系抗がん剤および縦隔への放射線治療を受けた患者は、長期にわたるモニタリングが必要である。

8. おわりに

がん治療に関連した心毒性を早期に見つけ出し、治療を開始することが、がん患者の予後やQOLに大きな影響を与えることは言うまでもない。しかし実際には、心毒性が過小あるいは過剰に診断されることがあり、心毒性の治療が不十分となったり、逆に抗がん剤治療が不適切に減量または中断される現状がある。がんサバイバーが増加している中、循環器内科医やがん専門医をはじめとした腫瘍循環器チームとして互いに連携を深

め、がん患者に対応することが益々重要になってくると思われる。今後は心毒性の病態解明と並行して、がんサバイバーに対する長期的なサーベイランス体制の構築も必要である。

文 献

- 1) 南学: 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) とは. 呼吸と循環 2016; 64: 841-7.
- 2) 向井幹夫: がん診療における腫瘍循環器外来の役割. 医事新報 2013; 4631: 48-9.
- 3) Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al: Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2739-46.
- 4) Moslehi JJ: Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016; 375: 1457-67.
- 5) Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
- 6) Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al: Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063-93.
- 7) Ewer MS, Lippman SM: Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900-2.
- 8) Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al: Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981-8.
- 9) Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al: The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2263-70.
- 10) Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al: Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213-20.
- 11) Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al: Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012; 76: 2623-32.
- 12) Oreto L, Todaro MC, Umland MM, et al: Use of echocardiography to evaluate the cardiac effects of therapies used in cancer treatment: what do we know? *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 1141-52.
- 13) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 心臓核医学検査ガイドライン (2010年改訂版) (オンライン), 入手先 <<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tamaki.h.pdf>>
- 14) Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al: Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009; 10: 391-9.
- 15) Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al: Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1283-6.
- 16) Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al: Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3429-36.
- 17) Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, et al: Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1679-86.
- 18) Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al: Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517-22.
- 19) Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al: Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54.
- 20) Khouri MG, Klein MR, Velazquez EJ, et al: Current and emerging modalities for detection of cardiotoxicity in cardio-oncology. *Future Cardiol* 2015; 11: 471-84.
- 21) López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al: Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70: 474-86.



第41回日本循環制御医学会総会

The 41st Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

会期 2020年7月17日(金)~18日(土)

会場 九州大学医学部百年講堂

会長 山浦 健 九州大学大学院医学研究院 外科学講座 麻酔・蘇生学分野

演題登録期間 2020年1月25日(金)~3月23日(月)

大会事務局
九州大学大学院医学研究院 外科学講座 麻酔・蘇生学分野
〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号
運営事務局
第41回日本循環制御医学会総会 運営事務局
(株)JTBコミュニケーションデザイン内
〒810-0072 福岡市中央区長浜1-1-35 新KBCビル4F
TEL: 092-751-3244 FAX: 092-751-3250
E-mail: jsccm2020@jtbcom.co.jp

<https://www.jsccm2020.jp/>

「循環制御」(電子版)投稿規定

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

1. 投稿の種類

1) 総説 (Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文 (Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告 (Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報 (Short communication)

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

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
参考文献は引用順に番号を付け、本文末尾にまとめて記載して下さい。著者は First Author から3名を必ず記入し、それ以外は、～ら、～et al として下さい。誌名の略は、日本医学図書館協会編：日本医学雑誌略名表、および Index Medicus にしたがって下さい。なお、文献引用の責任は著者に帰属致します。
(例)
向井詩保子, 野村実, 杉野芳美ら: 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, et al: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1495-500.
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 editorsroom@jccm.jp

編集後記

2019年度8月号の「循環制御」も無事出版できる運びになりました。お忙しい中8月号の原稿の執筆ならびに論文を投稿いただいた先生方には大変感謝しております。

2019年3月に横浜パシフィコで開催されました第83回日本循環器学会学術総会の学会印象記を執筆された羽山陽介先生（国立循環器病研究センター循環動態制御部）の原稿に興味を持ちました。羽山先生は学会の合間に横浜市にある野毛山動物園をおとずれ愛敬をふりまくキリンの長い首について、頭を上下させても脳循環が維持されているキリンに備わった特殊な循環生理機構から、「生物が如何に巧緻にできているか、進化の不思議や生命の神秘を感じずにいられない」と思われたことを記述されていました。

私が留学していた Rutgers New Jersey Medical School, Department of Cell Biology & Molecular Medicine の Director をされていた Stephen F. Vatner 教授も若かりし頃にキリンの首について羽山先生と同じ疑問を持ったことがきっかけで臨床医から Harvard 大学の Eugene Braunwald 教授の研究室で循環生理学の基礎研究を開始したという話を聞きました。Vatner 教授はのちに Circulation Research の Chief Editor をはじめとした数多くの要職に就かれ、Cell や New England Journal of Medicine をはじめとした一流国際雑誌に400報以上研究成果を発表、現在も毎年著名な国際雑誌に研究成果を報告されています。

「循環制御」の研究に携わる先生方からの興味深い原稿の投稿とご協力いただいた先生から将来 Stephen F. Vatner 教授に匹敵するような研究者が輩出されることを編集委員として夢見ております。

(奥村 敏)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第40巻 第2号 (2019)

公開日 /	令和元年8月30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 /	亀井 政孝 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 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内 電話 059-231-5634 ファクシミリ 059-231-5140 電子メール rin-shomasui@clin.medic.mie-u.ac.jp
印刷 /	(株)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 /	editorsroom@jsccm.jp