



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844

平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

第40回総会スポンサードシンポジウム2「肺動脈性肺高血圧症 最新の話」

総説

TAVIの現状と今後

TAVI周術期の合併症管理、中長期予後改善を目指して

症例

Laryngeal Mask Airwayを用いて全身麻酔を行った Eisenmenger 症候群の症例

関連学会印象記

European Society of Cardiology 2019 (ESC 2019)

第67回日本心臓病学会学術集会を終えて

第24回日本心臓血管麻酔学会印象記

留学速報

ケベックシティへの留学体験記

文献紹介

新著紹介

DEEP MEDICINE

施設紹介

国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター

機器紹介

esCCO～パルスオキシメトリー技術を用いた新たな非侵襲的心拍出量モニタリング～

質疑応答

抗血栓薬の特徴と適正使用ガイド

会告

巻頭言

第40回日本循環制御医学会を振り返って 福田 恵 一 ... 153

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

- 1. 炎症性サイトカインのミトコンドリア機能への関与と臓器保護戦略 森山 孝 宏 ... 154
- 2. 血流循環停止後のマージナルドナー臓器を蘇生
ー水素吸蔵合金キャニスターを用いた水素ガス保存液を開発ー 佐野 元 昭 ... 157
- 3. リアノジン受容体を分子標的とした心不全・不整脈治療 小林 茂 樹 ... 161
- 4. 腎神経デナベーションのトランスレーショナルリサーチ 山本 英一郎 ... 164
- 5. 生活習慣病を標的とした抗体誘導型ワクチンのトランスレーショナルリサーチ 中神 啓 徳 ... 167

第40回総会スポンサーシンポジウム2「肺動脈性肺高血圧症 最新の話題」

今後の肺高血圧症診断・治療ー右心カテ留置下運動負荷を使ってー 佐藤 徹 ... 170

総説

- TAVIの現状と今後 山口 遼 ... 174
- TAVI周術期の合併症管理、中長期予後改善を目指して 清水 淳 ... 181

症例

Laryngeal Mask Airwayを用いて全身麻酔を行った Eisenmenger 症候群の症例 瀬戸口 秀 一 ... 186

関連学会印象記

- European Society of Cardiology 2019 (ESC 2019) 李 梅 花 ... 190
- 第67回日本心臓病学会学術集会を終えて 杉本 匡 史 ... 193
- 第24回日本心臓血管麻酔学会印象記 住吉 美 穂 ... 196

留学速報

ケベックシティへの留学体験記 島内 司 ... 198

文献紹介

- I 川人 伸 次 ... 201
- II 畠山 登 ... 202

新著紹介

DEEP MEDICINE 川田 徹 ... 204

施設紹介

国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター 湯元 昇 ... 206

機器紹介

esCCO ~パルスオキシメトリー技術を用いた新たな非侵襲的心拍出量モニタリング~ 佐藤 暢 一 ... 209

質疑応答

抗血栓薬の特徴と適正使用ガイド 和田 恭 一 ... 214

会告

- 第41回日本循環制御医学会総会案内 221
- 投稿規定 222

編集後記

..... 荻尾 七 臣 ... 224

巻頭言

第40回日本循環制御医学会を振り返って

福田 恵 一*

日本循環制御医学会第40回学術集会は、令和元年6月7～8日に長野県軽井沢町の鹿島の森ホテルで開催することが出来ました。これもひとえに皆様のご尽力のお陰であり、深く感謝申し上げます。本年の学会のテーマ『先進医療を支える循環制御』をテーマに開催させて頂きました。シンポジウムを3つ、スポンサードシンポジウムを3つ、モーニングセミナー、イブニングセミナーを各1つ、ランチョンセミナーを4つ、特別講演、会長講演を企画させて頂きました。その他に数多くの一般演題をご発表頂きました。関連諸氏の先生方に改めて御礼申し上げます。

循環制御は心行動態を決定する4因子(前負荷、後負荷、心拍数、心収縮力)、フランクスターリングの法則と仮説の理解から始まり、左室圧容積関係、心収縮力の指標、拡張障害へと拡がってゆきました。その後、心不全には収縮不全(HFrEF)と拡張不全(HFpEF)があることが示され、循環制御の重要性が広く普及するに至りました。21世紀に入り臨床医学はさらに急速に発展し、低侵襲治療を初めとしたさまざまな技術の開発がなされました。従来は外科手術で治療してきた大動脈弁狭窄症、心房中隔欠損症、動脈管開存症、閉塞性肥大型心筋症、慢性血栓

塞栓性肺高血圧症等もカテーテルによる先進治療で治せるようになり、心臓手術も minimum invasive surgery 等の先進治療が花盛りとなりました。また、再生医療はもはや空想の時代ではなく、現実の医療になろうとしております。これに加え、遺伝子治療、ゲノム解析に立脚した個別化医療・先制医療、AI技術を応用した診断等も急速に臨床医学に入ろうとしております。循環制御の概念も医学の進歩とともに変遷して参りました。

第40回学術集会では発展した先進医療において循環制御がいかにあるべきかに焦点をあて、先進医療を支える循環制御をテーマとし、学会参加者の間で広く議論を進めることができました。本誌12月号では、この学会の3つのシンポジウムのうち「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」で最先端のご研究を発表頂いた先生方に執筆をお願いし、特集号としました。また、進歩著しい肺動脈性肺高血圧症の領域をフォーカスし、スポンサードシンポジウム「肺動脈性肺高血圧症 最新の話題」でご講演頂きました先生方に、ご執筆をお願い致しました。学会に参加されなかった先生方もご興味を持って読んで頂ければ幸甚でございます。

* 慶應義塾大学循環器内科教授

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

1. 炎症性サイトカインのミトコンドリア機能への関与と臓器保護戦略

森山孝宏*

はじめに

ミトコンドリアは、細胞内でのエネルギー代謝において主要な役割を担っている。近年、手術や外傷などによる高い侵襲や敗血症がもたらす病態にミトコンドリア機能の変化が影響を与える可能性が示唆されている^{1), 2)}。

以前より、心血管疾患の発症においては腎疾患が大きなリスク因子として知られており、心腎関連とよばれる概念が考えられてきた。その機序は明らかではないが、腎障害の治療は心保護においても重要であると考えられる。

現在までに、急性腎障害に対し、臨床上明らかに腎保護作用を示す薬物は示されていないが、 β_1 受容体遮断薬であるランジオロールや α_2 受容体作動薬であるデクスメトミジンについては心臓や腎臓において保護作用を発揮したという報告が散見される^{3)~6)}。

今回のシンポジウムでは、炎症性サイトカインがミトコンドリア機能に与える影響について、さらに、ランジオロールやデクスメトミジンが細胞代謝に与える影響について我々が行った検討について述べる。さらに、急性腎障害モデルラットに対するランジオロールやデクスメトミジンの全身投与の作用から、それらの腎保護作用の可能性について検討したい。

HEK293細胞(human embryonic kidney cells 293)における炎症性サイトカインのミトコンドリア機能に対する影響と活性酸素種(ROS)活性の変化

HEK293細胞に炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)を0.5 nMずつ添加し、24時間インキュベート後、ミトコンドリア機能の変化を調べた。

実験は細胞代謝測定装置であるフラックスアナライザーXFpを用いて行った。ミトコンドリア呼吸では、ミトコンドリア内膜上の酵素間で電子を伝達しATPを産生する際、酸素を消費する。そこで、酸素分圧減少速度(OCR, oxygen consumption rate)を測定することでミトコンドリア呼吸を測定した。この装置により、Oligomycin(ATP合成酵素阻害剤)、FCCP(脱共役剤)、Antimycin & Rotenone(ミトコンドリア複合体III・I阻害剤)を順次投与することで、基礎呼吸、ATP産生、最大呼吸が測定可能である。

IL-6、IL-1 β は変化を起さなかったが、TNF- α は、基礎呼吸・最大呼吸を有意に増加させた。(図1)

さらに、細胞内ROS活性を調べたところ、TNF- α 0.5 nMの添加で有意に増加した。0.5 nMのTNF- α は、ミトコンドリア呼吸を増加させ、細胞内酸素消費量の増大とROSの増加を引き起こした。これらにより、組織低酸素が惹起され、また増加したROSにより、細胞障害・組織障害を引き起こす可能性が考えられた。

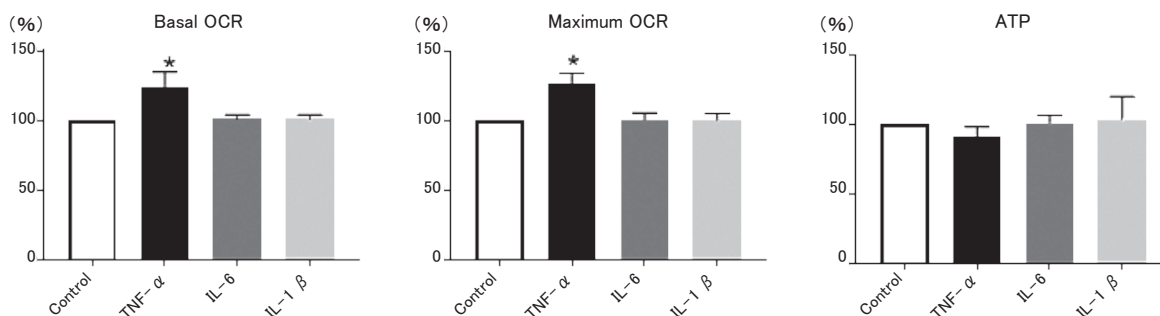


図1

* 鹿児島大学病院麻酔蘇生科

TNF- α を添加した HEK293 細胞に対するランジオロールとデクスメトミジンの効果

HEK293 細胞にランジオロール 10 μ M と TNF- α 0.5 nM を添加し、24 時間インキュベート後ミトコンドリア機能の変化を調べた。TNF- α 添加による基礎呼吸と最大呼吸の増加は、ランジオロールを加えて添加することで抑制された。(図 2)

また、TNF- α の添加による ROS の増加はランジオロールにより抑制された。(図 3)

TNF- α 添加による基礎呼吸の増加は、デクスメトミジンを添加することで抑制された。(図 4)

また、TNF- α の添加による ROS の増加はデクスメトミジンにより抑制された。(図 5)

ランジオロールやデクスメトミジンは、

TNF- α によるミトコンドリア呼吸の増加を抑制することで、細胞内の酸素消費量の増加や ROS 産生を抑制し、細胞保護効果を示すのではないかと考えられた。

Lipopolysaccharide (LPS) 誘発急性腎障害モデルラットに対するランジオロールとデクスメトミジンの効果

Wistar ラット(雄性)に LPS 5 mg/kg 静脈内投与し急性腎障害モデルを作製した。ランジオロール 0.1 mg/kg/min またはデクスメトミジン 1 μ g/kg/hr を経静脈持続投与し、3 時間・6 時間後の血清クレアチニン値を測定した。6 時間後、ランジオロール投与群、デクスメトミジン投与群ともに、LPS 投与による血清クレアチニン値の上昇が抑制された。(図 6)

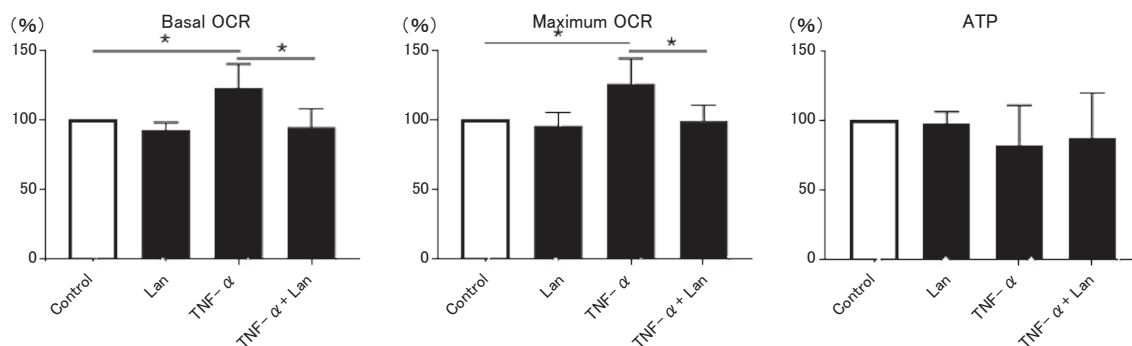


図 2

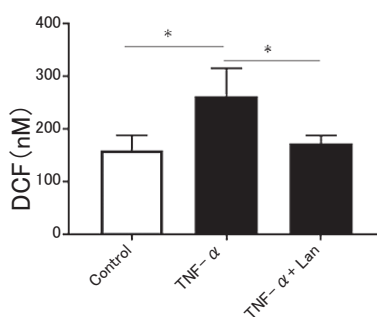


図 3

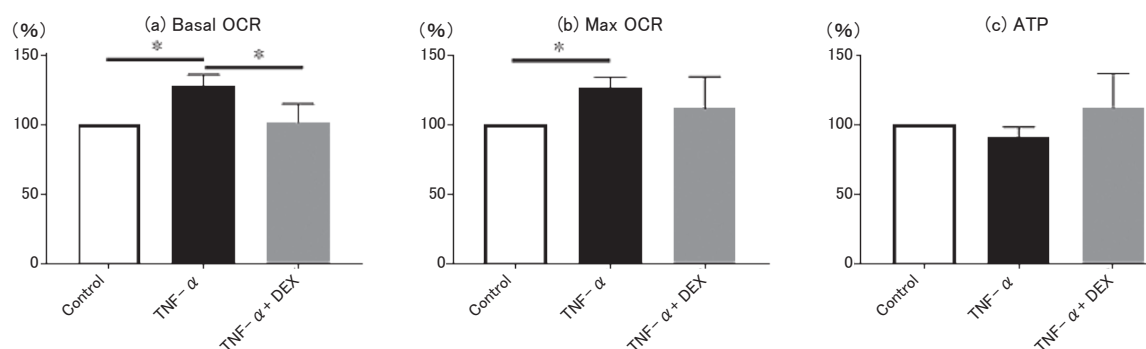


図 4

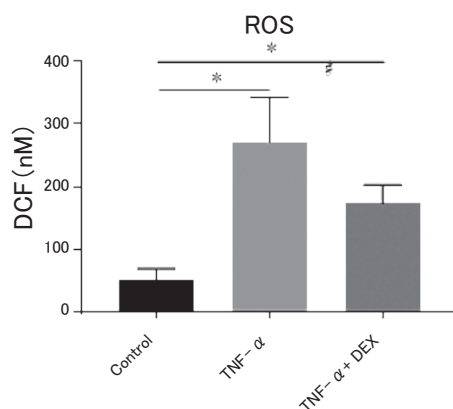
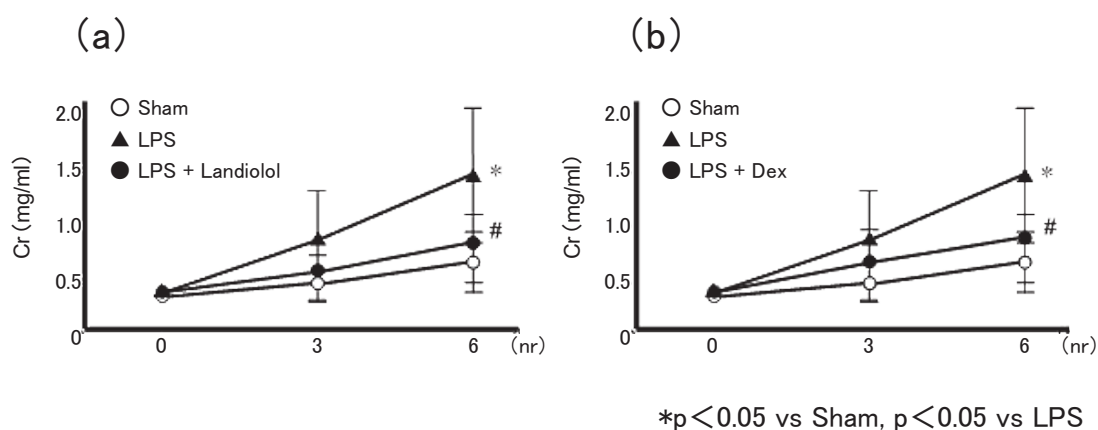


図 5



*p < 0.05 vs Sham, p < 0.05 vs LPS

図 6

おわりに

今回の研究では、TNF- α は HEK293 細胞においてミトコンドリア機能の変化をもたらし、ランジオロールやデクスメドミジンはその変化を改善することがわかった。さらに、急性腎障害モデルラットにおいてランジオロールやデクスメドミジンは急性期の腎機能を改善した。ランジオロールやデクスメドミジンは、臨床上、集中治療領域で多用される薬剤であり、急性腎障害に対する効果についても期待され得る。しかしこの作用機序についてはまだ解明されておらず、今後の検討が必要である。

文献

- 1) Víctor VM, Espulgues JV, Hernández-Mijares A, et al: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: A potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9: 376-89.
- 2) Zhang H, Feng YW, Yao YM: Potential therapy strategy: Targeting mitochondrial dysfunction in sepsis. *Mil Med Res* 2018; 5: 41.
- 3) Kang K, Gao Y, Wang SC, et al: Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced sepsis-associated acute kidney injury via an $\alpha 7$ nAChR-dependent pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 210-6
- 4) Qiu R, Yao W, Ji H, et al: Dexmedetomidine restores septic renal function via promoting inflammation resolution in a rat sepsis model. *Life Sci* 2018; 204: 1-8.
- 5) Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, et al: Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 2009; 31: 515-20.
- 6) Ogura Y, Jesmin S, Yamaguchi N, et al: Potential amelioration of upregulated renal HIF-1 α -endothelin-1 system by landiolol hydrochloride in a rat model of endotoxemia. *Life Sci* 2014; 118: 347-56.

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

2. 血流循環停止後のマージナルドナー臓器を蘇生 —水素吸蔵合金キャニスターを用いた 水素ガス保存液を開発—

佐野元昭*

我々は、臓器保存液の中に速やかに水素ガスを圧入することによって、高齢ミニブタ（ドナー）から摘出した血流が止まった状態で、ある程度時間が経過した障害臓器を、移植可能な臓器へと蘇生させることが出来ることを証明しました。心停止ドナーを含むマージナルドナー^{*}からの臓器移植手術は、臓器提供者不足を補い移植待機期間を短縮させるための重要な対策です。しかし、マージナル臓器では、臓器の温阻血障害に加えて、臓器保存液中での冷保存障害が、移植時に強い虚血再灌流障害を発生させ、移植後に高い確率で無機能（一次機能不全）状態が発生します。そのため、臓器保存液に簡易な方法で水素ガスを充填することで、移植前に障害臓器の機能再生を進め、移植後の予後を改善させることが期待されていました。

今回、研究グループは、水素ガス貯蔵装置として利用されている水素吸蔵合金キャニスターから、臓器保存液を収容した容器内に水素ガスを瞬時に圧入することによって、わずか数分で、安全に水素含有臓器保存液を生成する新しい方法を開発しました。

研究の背景と概要

心停止したドナーから摘出した「マージナル臓器」の移植成功率の引き上げは、臓器提供者不足を補い、移植待機期間を短縮させるための重要な課題です。ある一定時間以上体内で循環停止状態にさらされていた臓器は、細胞の壊死が始まっており、摘出後、移植手術が行われるまでに移植に適さない臓器になりがちです。これを防ぐため、摘出後ただちに臓器保存液中で冷却保存しますが、移植して血流を再開すると、凍結保存されたマージナル臓器は虚血再灌流障害による損傷を受けやすく、一次機能不全の発生率が高くなります。冷保存されたマージナル臓器は、移植し血流が再開した時に損傷を受けやすく（虚血再灌流障害）、しばしば臓器が機能不全におちいることが知られ

ています。特に、マージナル臓器の移植では、強い虚血再灌流障害が生じることが知られており、これがマージナル臓器の移植における大きな障壁となっていました。現在、臓器保存液は開発されたものの、体外に取り出した障害臓器を移植可能な臓器へと十分に蘇生させるレベルのものではありませんでした。

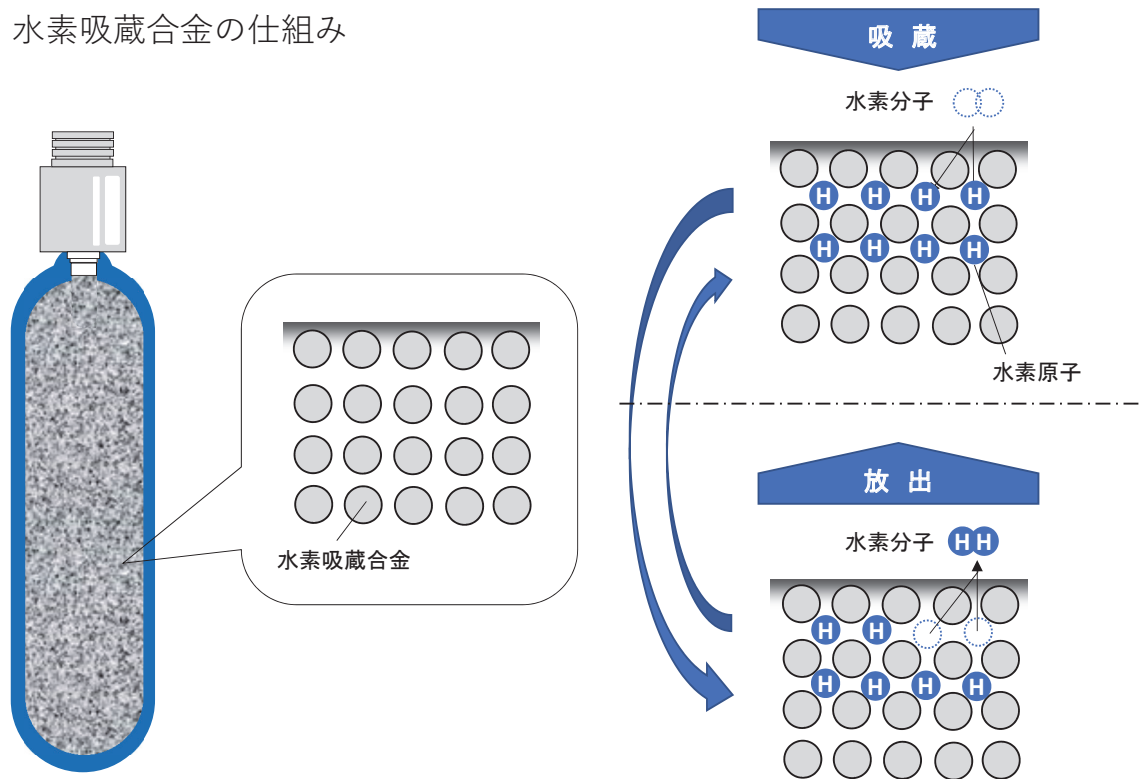
近年、水素ガスには、さまざまな生体反応を起こす作用があることが明らかにされ、有効性を検証する臨床試験も行われています^{1)~3)}。特に、臓器移植の分野でも、水素ガスが移植後の臓器機能の回復を向上させることが動物実験で示されています^{4)~7)}。肺の場合を除き、臓器は水素ガスを溶解させた保存液に浸すことにより水素ガスに暴露されます。摘出した臓器の保護は迅速に行われなければならないため、ドナー病院において短時間で水素含有保存液を作製することができる簡便な技術の樹立が求められていました。

従来の技術では、水素ガス発生源として、水素ポンプ、電気分解装置、水素発生剤を用いることが提案されてきました。しかし、突発的に発生するドナーの臨床現場で、常に水素ガスポンプを搬入することは非現実的です。また、電気分解装置や水素発生剤で水素を発生させ臓器保存液に水素ガスを供給する方法は、簡便性に欠ける上、保存液中の水素ガス濃度を1 ppm前後まで上げるのに24 - 48時間を要するため、緊急性が要求される移植医療の臨床現場には不向きでした。

今回、研究グループは、臓器保存液の容器内に高濃度の水素ガスを、瞬時に圧入する新しい機器を開発しました。この機器は水素吸蔵合金キャニスター（図1）を利用した小型な機器で、携帯に適しています。この機器で生成した水素含有臓器保存液中で、高齢ミニブタから摘出した血流を止めた状態のまま時間がたった状態のあまりよくない腎臓を保存し、別の高齢のミニブタに移植したところ、保存時間を4時間まで延長しても腎臓の

* 慶應義塾大学医学部循環器内科

水素吸蔵合金の仕組み



- ・吸蔵: 平衡圧力よりも高い水素圧にするか、雰囲気温度を低くすることにより吸蔵される。
- ・放出: 平衡圧力よりも低い水素圧にするか、雰囲気温度を高くすることにより放出される。

図1 冷却や加圧により水素を吸蔵し、加熱や減圧により水素を放出する

尿を排出する機能が失われないことが確認されました。研究グループは、この技術を活用して、摘出前に循環停止状態が続いて傷害を受けた高齢ミニブタの腎臓を、臓器保存液内で水素ガスと接触させることで、別の高齢ミニブタに移植後にも尿排泄機能を維持できるレベルまで蘇生させることができることを証明しました。

研究の成果と意義・今後の展開

水素吸蔵合金キャニスターを利用した水素充填デバイスにより、4℃に冷やした臓器保存液(ETK液)中に水素ガスの充填を行いました。容器内圧が0.06 MPaになった時点で臓器保存液の入ったプラスチックソフトバックを圧力制御装置と水素吸蔵合金キャニスターから切り離しました。プラスチックソフトバックを手にもって激しく振り(30秒以上)、ふたを開けて大気圧まで戻しました(図2)。

この機器は組み立て式で、水素充填デバイスを組み立てはじめてから、水素含有臓器保存液が完成するまでにかかる時間は、わずか4、5分です。常圧下、4℃保存での保存液内の水素ガス濃度の

減少は極めてゆるやかであり、水素ガス充填後4時間までは1 ppm以上の高濃度の水素濃度を確保できることを確認しました。

加えて、水素含有臓器保存液の有効性を、血流を止めたままの状態で時間がたったドナーからのブタ腎移植モデルで検証しました。従来、ブタの腎移植モデルには、幼若な家畜が用いられてきましたが、本実験では、臨床での患者年齢を考慮して、ドナーおよびレシピエントには高齢の実験専用ミニブタ(年を重ねても大きくならないブタ)を使用しました。血流を止めたままの状態30分間経過した腎臓をドナー腎として摘出し、左右の腎臓に分け、一方は水素含有臓器保存液、もう一方は水素非含有臓器保存液を用いて、1 mの自然点滴落下で5分間臓器内にたまった血液を洗い流しました。水素非含有臓器保存液と比較して、水素含有臓器保存液の方が、自然落下によるドナー腎臓の洗い流し速度が速く、組織解析からも、尿管周囲等の毛細血管系の拡張と微小血栓の洗い流し効果に優れていることが確認されました。

さらに、移植後短期的観察(術後6日目まで)において、水素非含有保存液に浸して保存された腎

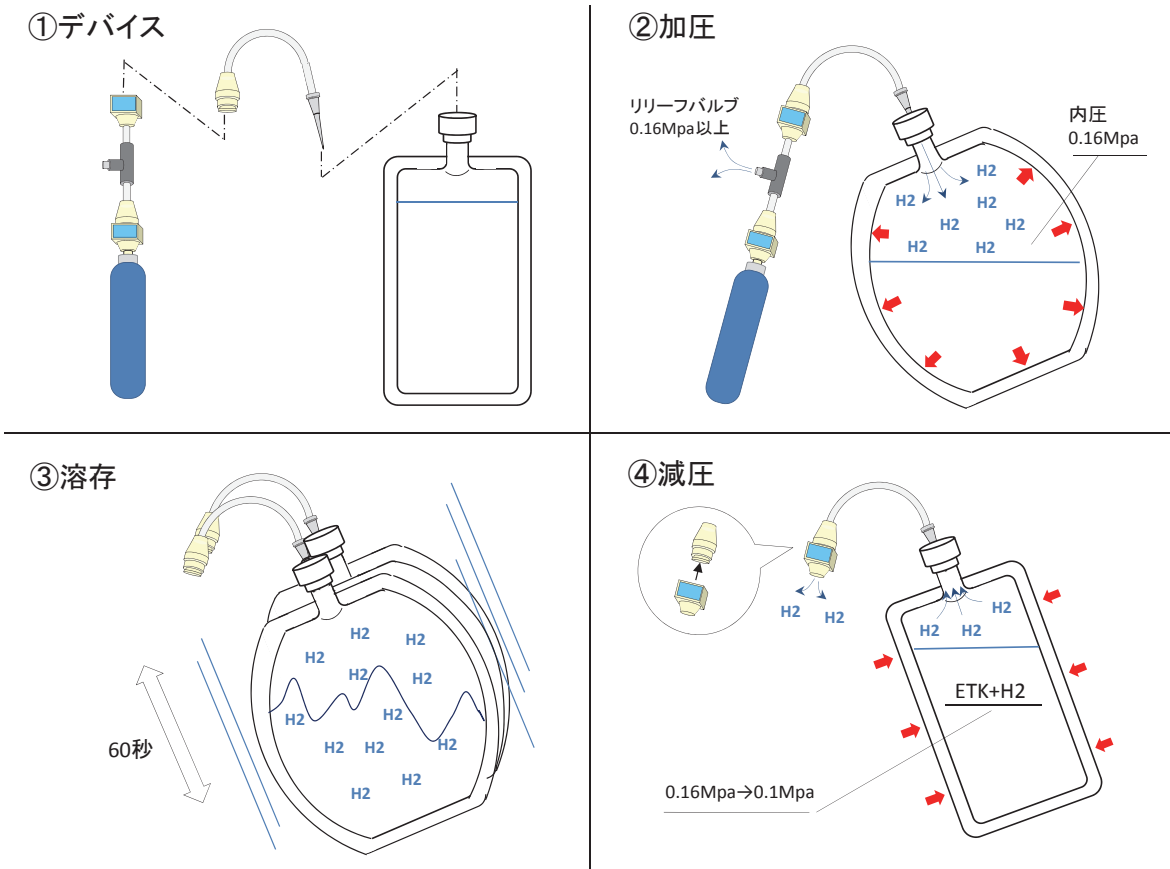


図2 水素吸蔵合金キャニスターによる水素含有臓器保存液の作成方法

臓を移植した場合は、保存時間が1時間であっても、移植した臓器が機能しない一次機能不全状態となり、尿の排泄は認められませんでした。水素含有臓器保存液で浸漬保存された臓器を移植した場合は、保存時間を4時間まで延長しても尿排泄が観察されました。

したがって、この手法は、心停止したドナーから摘出したマージナル臓器を移植可能な臓器へ蘇生させる新たな技術として有効であり、臨床の現場でガスボンベや電気分解装置などに比して爆発の危険性もなく安全に、かつ簡便に使用可能であることが示されました。

本研究は、術後急性期に焦点を当てて検証しましたが、今後は、免疫抑制剤投与下における長期移植腎機能に関しても検証することで、マージナル臓器の移植成功率を高めていくことが期待されます。

用語解説

※マージナルドナー：標準的ドナー条件を満たさないドナー。生体臓器移植においては高齢者の他に、高血圧、肥満、軽度の糖尿病を合併したドナーがこれにあたります。ドナーの不足によりマージナルドナーからの臓

器移植を施行せざるをえない現状があります。心停止ドナーもマージナルドナーに含まれます。

文献

- 1) Tamura T, Hayashida K, Sano M, et al: Feasibility and safety of hydrogen gas inhalation for post-cardiac arrest syndrome - first-in-human pilot study. *Circ J* 2016; 80: 1870-3.
- 2) Katsumata, Sano F, Abe T, et al: The effects of hydrogen gas inhalation on adverse left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention for ST-elevated myocardial infarction - first pilot study in humans. *Circ J* 2017; 81: 940-7.
- 3) Tamura T, Hayashida K, Sano M, et al: Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 488.
- 4) Haam S, Lee JG, Paik HC, et al: Hydrogen gas inhalation during ex vivo lung perfusion of donor lungs recovered after cardiac death. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1271-8.
- 5) Ishikawa T, Shimada S, Fukai M, et al: Post-reperfusion hydrogen gas treatment ameliorates isch-

- emia reperfusion injury in rat livers from donors after cardiac death: A preliminary study. *Surg Today* 2018; 48: 1081-8.
- 6) Tamaki I, Hata K, Okamura Y, et al: Hydrogen flush after cold storage as a new end-ischemic ex vivo treatment for liver grafts against ischemia/reperfusion injury. *Liver Transpl* 2018; 24: 1589-602.
- 7) Uto K, Sakamoto S, Que W, et al: Hydrogen-rich solution attenuates cold ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 25.

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

3. リアノジン受容体を分子標的とした心不全・不整脈治療

小林 茂樹^{*1} 山本 健^{*2} 矢野 雅文^{*1}

はじめに

心筋型リアノジン受容体 (RyR2) は心筋細胞内 Ca²⁺ 貯蔵庫である筋小胞体 (SR) 膜上に存在する Ca²⁺ 放出チャネルである。RyR2 は、収縮期にのみチャネル孔が開き Ca²⁺ を SR から細胞質に放出する。しかしながら、心不全時には拡張期に RyR2 から Ca²⁺ 漏出が生じており、このことにより SR 内 Ca²⁺ 枯渇や細胞内 Ca²⁺ 過負荷が生じている。この Ca²⁺ 漏出は、収縮不全・拡張不全および致死的不整脈の重要な原因となっている。本稿では、この異常 RyR2 にフォーカスをあて、その異常のメカニズムと RyR2 を治療標的とした新たな RyR2 安定化治療の可能性について概説する。

心筋細胞内 Ca²⁺ 制御異常と心不全・不整脈

心筋の興奮-収縮連関機構 (E-C coupling) とは、心筋細胞の電氣的興奮から収縮・弛緩までの過程を意味し、その制御は細胞内 Ca²⁺ によって調節

されている。心不全時には、心筋細胞内 Ca²⁺ 貯蔵庫である筋小胞体 (SR) 膜上に存在する Ca²⁺ 放出チャネルである心筋型リアノジン受容体 (RyR2) から拡張期に Ca²⁺ 漏出が生じており、このことにより SR 内 Ca²⁺ 枯渇や細胞内 Ca²⁺ 過負荷が生じている。その結果、心筋細胞機能が障害され、心筋の収縮不全・拡張不全およびトリガードアクティビティの機序で致死的不整脈が引き起こされる¹⁾。

RyR から拡張期 Ca²⁺ を引き起こす分子学的機序 (ドメインスイッチ仮説)

RyR2 は約 5,000 個のアミノ酸からなるポリペプチドで、1) カルモジュリン (CaM)、2) FK506 結合蛋白 (FKBP12.6)、3) プロテインキナーゼ A (PKA)、4) アンカー蛋白 mKAP、5) Protein phosphatase1 (PP1)、Protein phosphatase2A (PP2A) らの調節蛋白や酵素と巨大な複合体を形成している (図 1)。心不全では、RyR2 安定化に寄与して

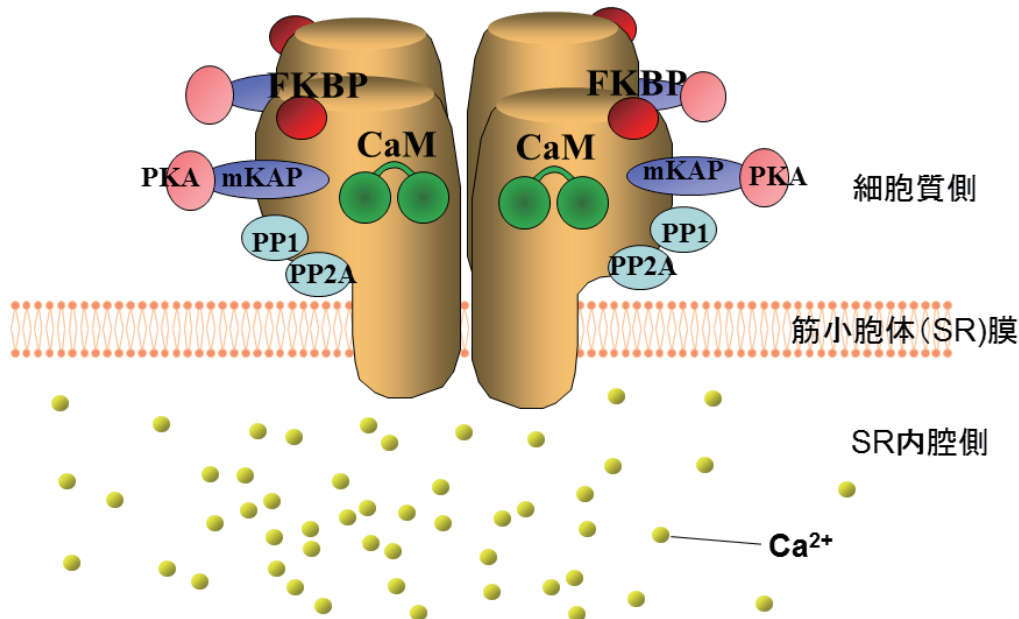


図 1 リアノジン受容体の巨大分子複合体

^{*1} 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座、^{*2} 山口大学大学院医学系研究科 保健学系学域 病態検査学

いるCaMやFKBP12.6はRyR2から解離しやすい状態になっている。また、脱リン酸化酵素PP1の活性低下により、PKAによるRyR2の過リン酸化が生じている^{1)~3)}。

悪性高熱症(MH)の患者にみられる骨格筋型リアノジン受容体(RyR1)の点突然変異や不整脈源性右室心筋症(ARVC)やカテコラミン誘発性心室頻拍(CPVT)の患者にみられるRyR2の点突然変異は、N末端ドメイン、中央ドメイン、C末端ドメインの3つの限局したRyRsの部位に集中している。このことは、RyR1とRyR2の間で共通したチャンネル制御メカニズム異常が存在することを示唆する。点突然変異の集中したN末端ドメインおよび中央ドメインのいずれの領域に突然変異が生じていても、チャンネルはCa²⁺感受性が同程度に増大することから、この2箇所のドメイン(チャンネル制御ドメイン)は通常、互いに連関しチャンネル開閉のスイッチの役割を果たしている(ドメインスイッチ仮説)^{1),4)}。すなわち、MHやARVC、CPVTの患者では、ただ一箇所のRyRsの突然変異により、局所の構造変化が生じ、そのため、N末端ドメインと中央ドメイン間に連関障害(unzipping)が引き起こされる(図2)。また、後天性の心不全においても、交感神経活性の持続的亢進によるPKAやカルモジュリンキナーゼII(CaMKII)を介するRyR2のリン酸化や活性酸素種によるRyR2酸化によって、RyR2の

ドメイン連関障害(unzipping)が引き起こされる。さらに、このRyR2内のドメイン連関障害により、RyR2からCaMが解離し、RyR2が不安定化し、拡張期Ca²⁺漏出が惹起される(図2)^{1),2),4)~11)}。

RyR 安定化治療の機序

MHの治療薬であるダントロレンは、RyR1のN末端ドメインに結合し、N末端ドメインと中央ドメイン間のドメイン連関障害を是正することによりRyR1からのCa²⁺漏出を抑制する⁷⁾(図2)。ダントロレンは、同様に、RyR2のN末端ドメインに結合し、ドメイン連関障害を是正し、RyR2に対するCaMの親和性を亢進し、RyR2を安定化し、RyR2からのCa²⁺漏出を抑制する^{8)~12)}。

心不全モデル、不整脈モデルに対するRyR2安定化治療の有効性

イヌ心不全モデルにおいて、ダントロレンの慢性投与を行うと左室リモデリングの進行や左室駆出率の低下は抑制された⁸⁾。ヒトCPVTモデルや横行大動脈縮窄(TAC)心不全モデルにおいて、ダントロレンはエピネフリン誘発性心室頻拍を有意に抑制した^{9)~12)}。

RyR2 安定化治療の臨床応用について

ヒト心不全患者に対するダントロレンの急性効果と慢性効果を検討するため、二つの臨床試験

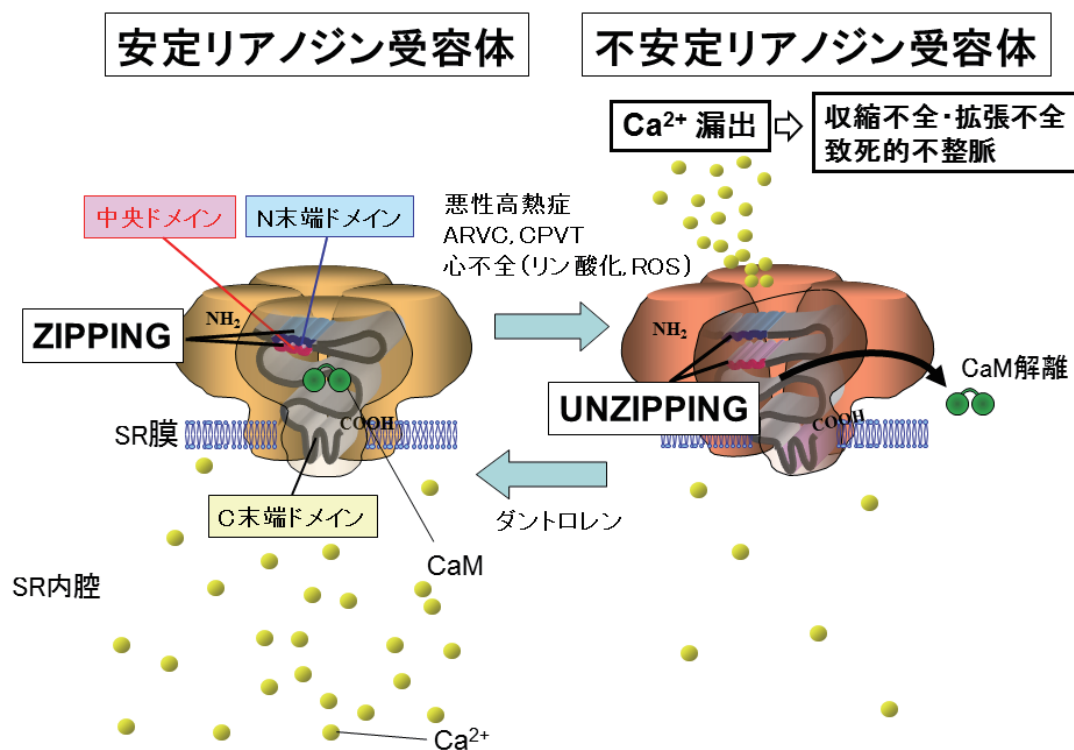


図2 ドメインスイッチ仮説

[jRCTs061180078, SHO-IN Trial (jRCTs061180059)]が進行中であり、RyR2安定化治療のエビデンスを明らかにしようとしているところである¹³⁾。心不全・致死的な不整脈に対して、その安全性・有効性が確認されれば、従来の抗不整脈薬や心不全治療薬とは全く異なった作用機序を有することから、難治性心不全患者や薬物抵抗性の致死的な不整脈に対する新しい治療戦略となることが期待される。

文献

- 1) Yano M, Yamamoto T, Ikeda Y, et al: Mechanisms of disease: Ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 43-52.
- 2) Ono M, Yano M, Hino A, et al: Dissociation of calmodulin from cardiac ryanodine receptor causes aberrant Ca²⁺ release in heart failure. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 609-17.
- 3) Yano M, Kobayashi S, Kohno M, et al: FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure. *Circulation* 2003; 107: 477-84.
- 4) Ikemoto N, Yamamoto T: Regulation of calcium release by interdomain interaction within ryanodine receptors. *Front Biosci* 2002; 7: d671-83.
- 5) Oda T, Yano M, Yamamoto T, et al: Defective regulation of interdomain interactions within the ryanodine receptor plays a key role in the pathogenesis of heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 3400-10.
- 6) Yano M, Okuda S, Oda T, et al: Correction of defective interdomain interaction within ryanodine receptor by antioxidant is a new therapeutic strategy against heart failure. *Circulation* 2005; 112: 3633-43.
- 7) Kobayashi S, Bannister ML, Gangopadhyay JP, et al: Dantrolene stabilizes domain interactions within the ryanodine receptor. *J Biol Chem* 2005; 280: 6580-7.
- 8) Kobayashi S, Yano M, Suetomi T, et al: Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, markedly improves the function of failing cardiomyocytes by stabilizing interdomain interactions within the ryanodine receptor. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1993-2005.
- 9) Uchinoumi H, Yano M, Suetomi T, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is caused by mutation-linked defective conformational regulation of the ryanodine receptor. *Circ Res* 2010; 106: 1413-24.
- 10) Kobayashi S, Yano M, Uchinoumi H, et al: Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2 (R2474S/+) knock-in mouse model. *Circ J* 2010; 74: 2579-84.
- 11) Kato T, Yamamoto T, Nakamura Y, et al: Correction of impaired calmodulin binding to RyR2 as a novel therapy for lethal arrhythmia in the pressure-overloaded heart failure. *Heart Rhythm* 2017; 14: 120-7.
- 12) Kajii T, Kobayashi S, Shiba S, et al: Dantrolene prevents ventricular tachycardia by stabilizing the ryanodine receptor in pressure-overload induced failing hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2019, in press.
- 13) Kobayashi S, Wakeyama T, Ono S, et al: A multicenter, randomized, double-blind, controlled study to evaluate the efficacy and safety of dantrolene on ventricular arrhythmia as well as mortality and morbidity in patients with chronic heart failure (SHO-IN trial): Rationale and design. *J Cardiol*. 2019, in press.

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

4. 腎神経デナベーションのトランスレーショナルリサーチ

山本 英一郎* 中村 太志* 辻田 賢一*

従来から、本態性高血圧の成因における交感神経活動の亢進の重要性は数多くの研究から明らかにされてきた。腎臓においては、腎虚血、低酸素、腎実質障害により求心性の腎交感神経の活動が亢進し、脳内では最終的に頭側延髄腹外側野ニューロン活性化から遠心性の腎交感神経を介して血圧がさらに上昇するという悪循環が形成されていることが知られている。基礎研究においては、腎神経を物理的・化学的に切断することにより交感神経活動の亢進を抑制し、高血圧のみならず、それによる様々な全身の臓器での循環制御や臓器障害が改善されることがしめされている。我々も様々な高血圧モデル動物を用いた基礎研究で、腎神経の切離により酸化ストレス(ROS)の抑制と血管内皮機能が改善し、心筋肥大や線維化も抑制されることを明らかにしている。

昨今、臨床の分野でも経カテーテル的に腎求心性ニューロンと遠心性ニューロンを含む交感神経を焼灼する、いわゆる“腎神経デナベーション(RDN)術”が応用され、主に治療抵抗性高血圧患者に対する新しいコンセプトの治療としておおきな注目を浴びている。当科でも本邦で実施されているRDNの治験2つに参加し、治療抵抗性高血圧患者に対するRDNを積極的に行っており、おもに血管機能に着目した臨床研究によりRDNの効果予測ツールの開発を目指している。具体的には、以前血管内皮機能の傷害関連マーカーがRDNのレスポンド群の検出に有用であるとの報告がなされたことから(Hypertension. 2014)、我々も末梢血管内皮機能をEndoPAT2000というモダリティを用いて定量化し、これらの値がやはりRDNの降圧レスポンド群の抽出に有用な可能性があることを明らかにしている(図1)。

これらRDNの効果と血管内皮機能との関連の機序を明らかにするために、我々は様々な動物モデルを用いた基礎研究も同時におこなっている。つまり、脳卒中易発症自然高血圧ラット(SHRSP)

や肥満・高血圧自然発症ラット(SHR-cp)の頸動脈においてRDNは降圧非依存的に血管内皮機能障害を改善させることを明らかにし、その機序にROSの抑制が関与していることを基礎的に明らかにしており(J Am Heart Assoc. 2013)、これによる血管内皮機能改善作用がひいては脳卒中や心臓の線維化・肥大を抑制しイベント抑制につながることを明らかにしている。

昨今は急増する心不全の一病態として非常に注目をあびている左室収縮保持性心不全(HFpEF)に対するRDNの効果を含め検討を続けている。HFpEFは従来の左室収縮が低下するタイプ的心不全(HFrEF)と同様に予後不良な疾患で、確立した治療法がないことからその病態機序の解明や新しい治療法の確立が待望されている疾患である。最近、マウスに高脂肪食というメタボリックストレスとL-NAMEによる一酸化窒素(NO)抑制を加え新しいHFpEFモデルマウスを確立したという報告がなされ(Nature. 2019)、HFpEFはNO経路の異常が一因になっていることが明らかにされた。そこで我々はNOにより産生されるcGMPのエフェクター分子であるPKG1 α に着目し検討をおこなった。PKG1 α はcGMPの結合により活性化するホモ二量体のリン酸化酵素であるが、cGMP結合ドメインの近位端に位置する42番目のシステイン(C42)が酸化されると、ホモ二量体にジスルフィド架橋が形成され機能が変化する。我々はC42をセリンに置換したredox非感受性PKG1 α マウスを作成し検討に用いた(図2)。具体的には、マウスにテレメトリーを植え込み高食塩飼育後の血圧反応を測定したところ、野生型は高食塩負荷で暗期優位に血圧が上昇したのに対して、このredox非感受性マウスでは血圧に変化を認めなかった。さらに野生型における低周波/高周波の比は高食塩負荷で暗期優位に上昇した一方、redox非感受性マウスでは変化を認めず、野生型での食塩感受性機序にPKG1 α の酸化に伴う交感神経の賦活化が関与することが示唆された。そこでこれらのマウスにRDNを行い交感神経賦

* 熊本大学医学部附属病院 循環器内科

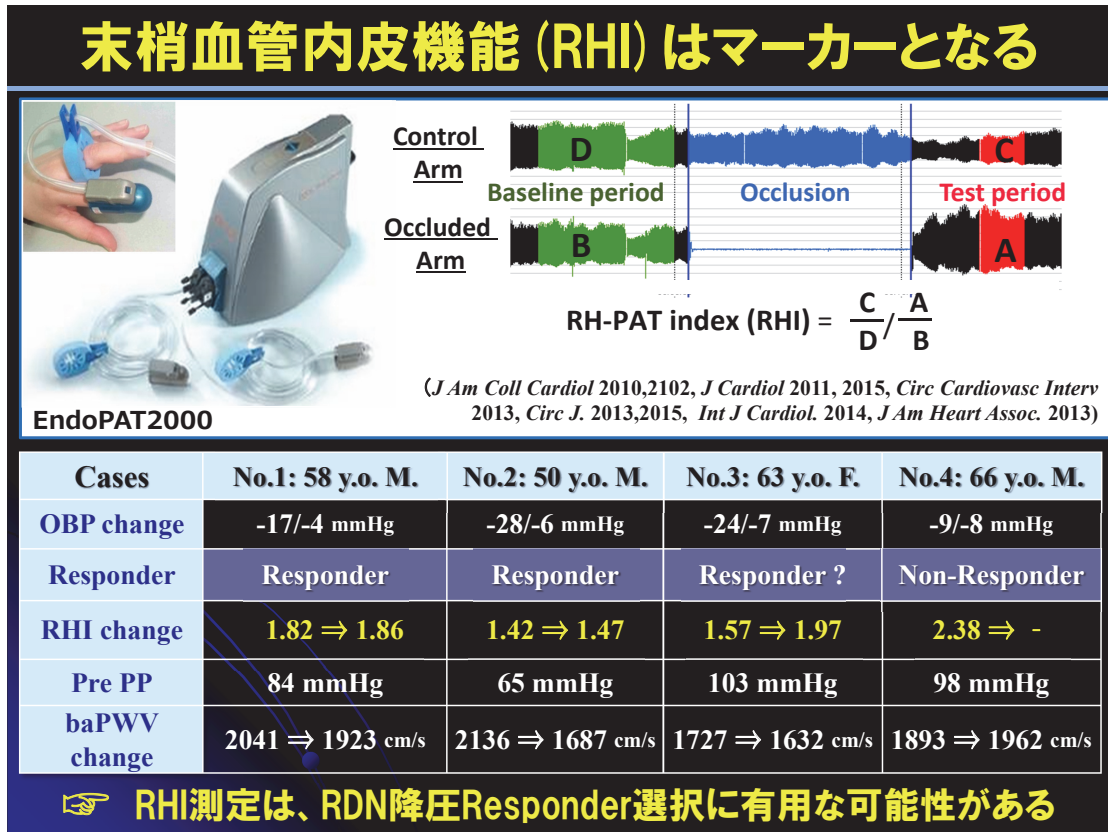


図 1

New genetic model of redox-insensitive PKG1α

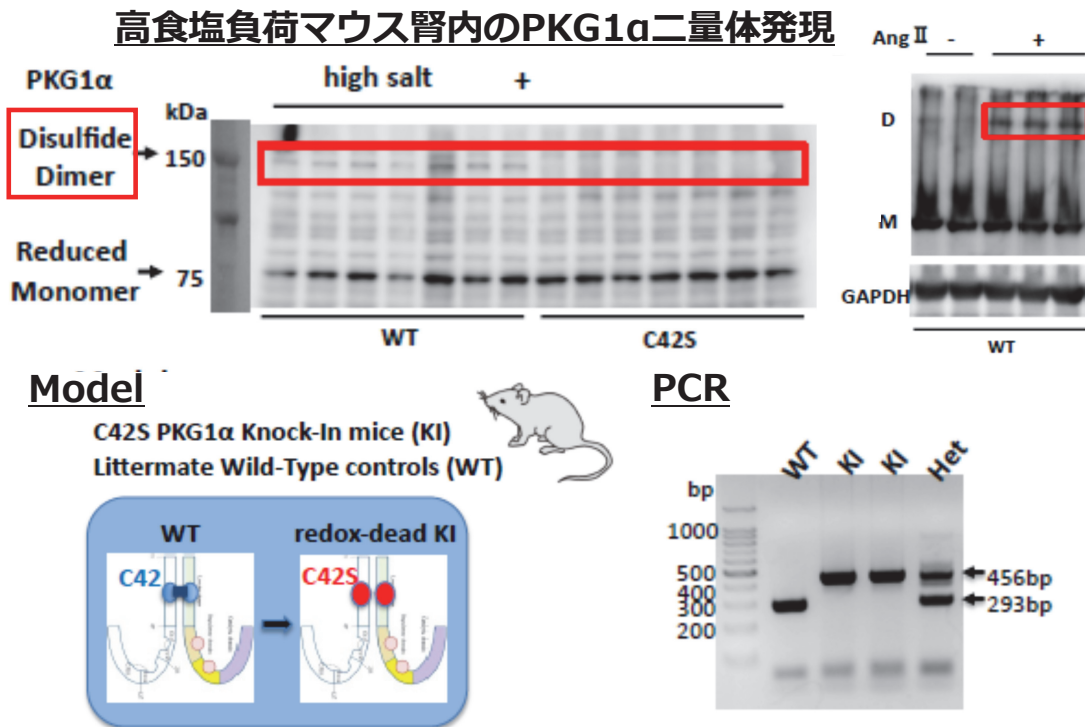


図 2

活化を抑制してみたところ、野生型マウスは交感神経の抑制により圧-利尿曲線の傾きが増加し食塩への感受性が抑制され、遺伝子改変マウスの食塩負荷後の変化をミミックしていた。つまり腎臓での PKG1 α 参加による交感神経活性化抑制を介し RDN は食塩感受性高血圧を改善させることが示唆された。実際の臨床研究でも我々

は治療抵抗性高血圧患者への RDN が心臓の拡張機能を改善させ HFpEF の治療たり得る可能性を見いだしている(図3)。

今後も、これら基礎研究と臨床研究の成果を発展させ、いまだ明らかでない治療抵抗性高血圧やそれに伴う HFpEF への新たな治療法の確立に寄与したい。

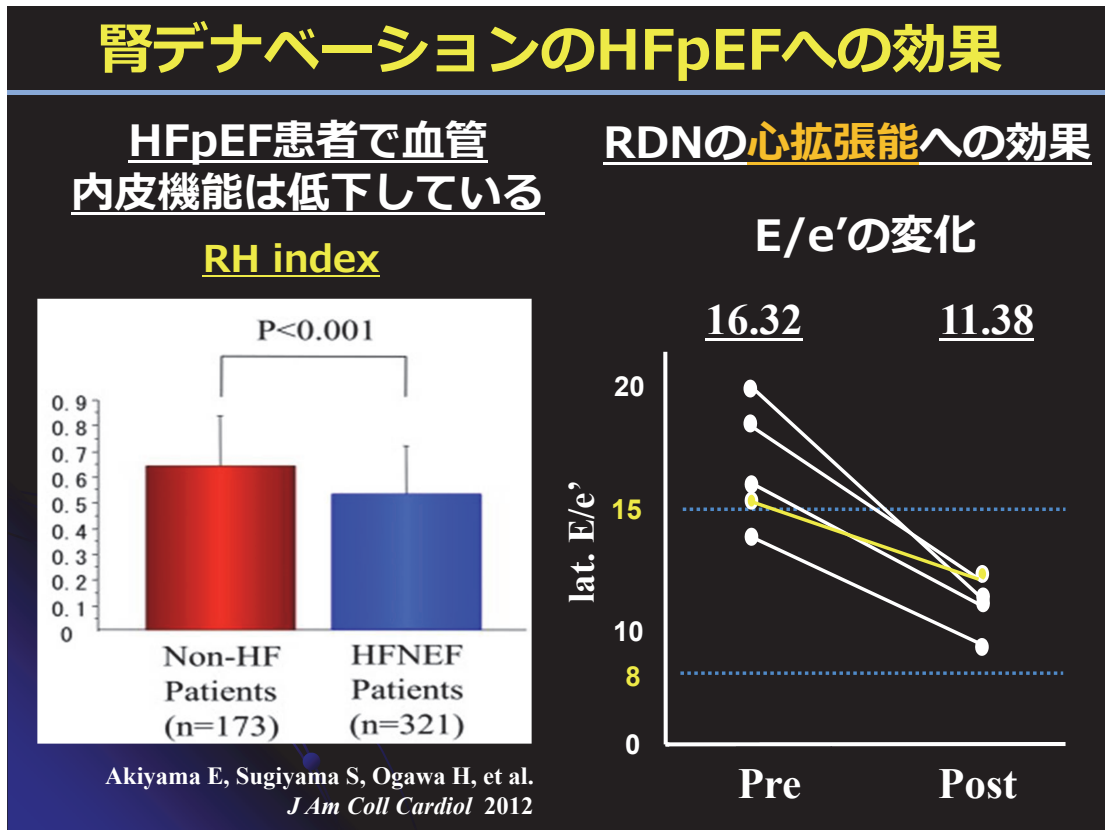


図 3

特集

第40回総会シンポジウム3「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」

5. 生活習慣病を標的とした抗体誘導型ワクチンのトランスレーショナルリサーチ

中 神 啓 徳*

はじめに

ワクチンを応用して癌治療やアルツハイマー病などの慢性疾患治療に応用する基礎研究および臨床試験が始まっている。生活習慣病は多くの国民が罹患している疾患であり、その予防あるいは早期治療介入により生涯治療の薬剤を少しでも減らすことができれば、医療費削減に大きく寄与できる可能性がある。そこで、高血圧、糖尿病に対する治療ワクチンの開発研究の一端を紹介する。

認知症・高血圧ワクチンの開発の歴史

生活習慣病・慢性疾患を標的としたワクチンで比較的开发が進んでいる分野として認知症と高血圧が挙げられる。アルツハイマー型認知症に対するワクチンでは、アミロイドベータやタウを標的とし、すでに複数の臨床研究が開始されている。アミロイドベータのワクチン療法は1999年にヒトAPP(アミロイドベータ前駆蛋白)高発現マウスにアミロイドベータをアジュバントとともに免疫治療したのが最初の報告である¹⁾。結果、ワクチン投与により抗アミロイドベータ抗体が産生され、若齢マウスでは脳内アミロイドプラーク形成、神経突起退縮やアストログリア増殖などの病態進展が抑制された。これらの結果を元にして、臨床試験が施行されている²⁾。

高血圧のワクチン開発はレニン・アンジオテンシン系を標的として活発に研究されてきた。アンジオテンシンIに対するペプチドワクチンを自然高血圧発症ラットに投与したところ、抗体価の有意な上昇と血圧の有意な低下を認めた³⁾。しかし、ヒト臨床試験では抗体価の上昇は認められたものの有意な降圧は認められなかった⁴⁾。アンジオテンシンIIに対するペプチドワクチン(CYT006-AngQb)も、同様に自然高血圧発症ラットを用いた動物実験で有意な抗体価の上昇と血圧の有意な低下を認めた⁵⁾。このCYT006-AngQbを用いたヒト臨床試験では、このワクチンを高

血圧患者に0、4、12週の3回の投与を行い、投与後14週後の24時間血圧の平均値で評価したところ、高濃度群と無治療群との間で有意な血圧低下を認めた。有害事象も軽度の注射部位での反応のみで、重大な事例は認められなかった⁶⁾。しかし、その後行われた第2相試験ではCYT006-AngQbによる有意な血圧の低下を示すことができなかった。我々も独自のアンジオテンシンIIを標的としたワクチンの研究結果を基盤として、2018年4月から阪大発のベンチャーであるアンジェス主導の企業治験(フェーズI)をオーストラリアで開始している(図1)。

生活習慣病に対する治療ワクチンの基礎研究

我々はアンジオテンシンIIを標的としたワクチンを設計し、マウスおよびラットに投与したところ、抗体価の有意な上昇をみとめ血圧上昇を有意に抑制した⁷⁾。同様の仕組みで我々はDNAワクチンの開発も行っている⁸⁾。糖尿病を標的としたワクチンとしては、1型糖尿病治療を目指した免疫寛容ワクチンとしてGAD65を標的とした免疫寛容ワクチンは動物実験では効果が認められ、初期のヒト臨床試験においても効果が認められた症例があったが、その後の大規模試験においてはインスリン分泌量に有意な変化を与えることができなかった⁹⁾。また、我々は2型糖尿病を標的としたワクチンとして、Dipeptidyl Peptidase-4(DPP4)を標的とした治療ワクチンを開発し、マウスでDPP4阻害薬と同様にインクレチンホルモンGLP-1の分解を阻害してインスリン分泌を高めて血糖降下作用を有することを明らかにしている¹⁰⁾。

脂質異常症に関するワクチンとして、近年、LDL受容体の分解抑制による発現上昇効果を有するPCSK9抗体が臨床で使用されているが、同様にPCSK9を標的としたワクチン開発も進められており、今後の開発が期待されている^{11,12)}。

* 大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学寄附講座

高血圧ワクチンの臨床試験

年	製剤(抗原)	相/人数	結果
2003	PMD3117, PMD2850 抗原: アンジオテンシンI	第1相 健康人男性50人	アンジオテンシンIIに対する抗体価上昇。 血圧に変化なし。安全性に問題はなし。
2004	PMD3117, PMD2850 抗原: アンジオテンシンI	第2相 高血圧患者27人	アンジオテンシンIに対する抗体価上昇。 血圧に変化なし。安全性に問題はなし。
2007	AngQb 抗原: アンジオテンシンII	第1相 健康人男性16人 (実薬12人、偽薬4人)	アンジオテンシンIIに対する抗体価上昇。 血圧に変化なし。安全性に問題はなし。
2008	AngQb 抗原: アンジオテンシンII	第2相 高血圧患者72人 (高用量24人、低用量24人、偽薬24人)	アンジオテンシンIIに対する抗体価上昇。 高用量群で血圧が有意に低下。安全性に問題はなし。
2010	CoVaccine HT™ 抗原: アンジオテンシンII 新規アジュバント使用	第2相 (詳細不明)	有害事象のため途中で試験中止 (詳細不明)
2018	AMG0201 抗原: アンジオテンシンII	第1相 高血圧患者24人 (高用量9人、低用量9人、偽薬6人)	実施中

図1 高血圧ワクチンの臨床開発の歴史

おわりに

このような生活習慣病に対するワクチン治療の臨床的メリットとしては、薬物アドヒアランスの改善が挙げられる。特に高齢者における薬の多剤併用(ポリファーマシー)の増加により、飲み忘れや服薬管理の必要性が高い患者が増加している。薬物療法において腎機能や肝機能の低下など薬物動態の変化、合併症によるポリファーマシーの増加とそれに伴う副作用の増強など多くの問題が顕在化しており、薬剤を減らすことによって得られる社会的なメリットは大きい。

文献

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-7.
- 2) Gilman S, Koller M, Black RS, et al: Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005; 64: 1553-1562.
- 3) Gardiner SM, Auton TR, Downham MR, et al: Active immunization with angiotensin I peptide analogue vaccines selectively reduces the pressor effects of exogenous angiotensin I in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 2000; 129: 1178-1182.
- 4) Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, et al: Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107: 167-173.
- 5) Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al: A vaccine for hypertension based on virus-like particles: Pre-clinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens* 2007; 25: 63-72.
- 6) Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al: Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821-827.
- 7) Nakagami F, Koriyama H, Nakagami H, et al: Decrease in blood pressure and regression of cardiovascular complications by angiotensin II vaccine in mice. *PLoS One* 2013; 8: e60493.
- 8) Koriyama H, Nakagami H, Nakagami F, et al: Long-term reduction of high blood pressure by angiotensin II DNA vaccine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2015; 66: 167-74.
- 9) Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, et al: GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1909-20.

- 10) Pang Z, Nakagami H, Osako MK, et al: Therapeutic vaccine against DPP4 improves glucose metabolism in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: E1256-1263.
- 11) Landlinger C, Pouwer MG, Juno C, et al: The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden. CETP mice. *Eur Heart J* 2017; 38: 2499-507.
- 12) Kawakami R, Nozato Y, Nakagami H, et al: Development of vaccine for dyslipidemia targeted to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) epitope in mice. *PLoS One* 2018; 13: e0191895.

特集

第40回総会スポンサードシンポジウム2「肺動脈性肺高血圧症 最新の話題」

今後の肺高血圧症診断・治療 — 右心カテ留置下運動負荷を使って —

佐藤 徹*

はじめに

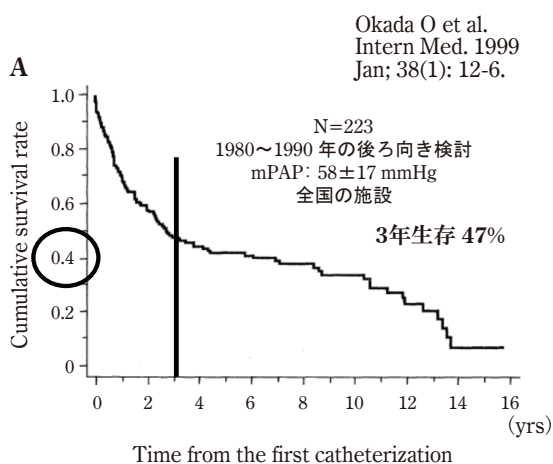
肺高血圧症の診断、治療は過去約20年間に飛躍的進歩を遂げ、進歩の速い循環器疾患の中でもとりわけ顕著である。その成果として肺動脈性肺高血圧症 (PAH, pulmonary arterial hypertension) の5年生存率は2,000年前後の40%¹⁾から最近では90%前後²⁾まで改善している(図1)。そして更に診療を発展させるため、従来の安静時の血行動態だけでなく労作時の血行動態も評価する試みがヨーロッパを中心に行われている。それは正常肺循環のうち約2/3が破綻して始めて肺動脈圧が上昇し肺高血圧症を来すからで、正常肺循環のうち約2/3までの障害(PVD, pulmonary vascular disorderとも称される)は安静時には従来の方法では検出できない。しかし、運動負荷を併用することによりPVDを見出すことが可能で、これが運動誘発性肺高血圧症(ExPH, exercise-induced pulmonary hypertension)である³⁾(図2)。本稿ではExPHの肺高血圧診療への応用例を簡潔に解説したい。

nary hypertension)である³⁾(図2)。本稿ではExPHの肺高血圧診療への応用例を簡潔に解説したい。

極軽症の肺高血圧症あるいはPVDの診断

ExPHを見出すため、安静時の右心カテーテル検査施行後、肺動脈カテーテル留置下に橈骨動脈ラインを挿入し、呼気ガス分析を併用して臥位のまま自転車エルゴメーターで運動負荷を行なった。運動中に肺動脈圧とともに、酸素消費量も測定できるため動脈と肺動脈から採血して酸素飽和度をみることによりFickの原理から運動中の心拍出量および肺血管抵抗も算出できる。慢性血栓塞栓性肺高血圧症でカテーテル治療(BPA, balloon pulmonary angioplasty)を施行して肺高血圧症が軽減か消失した患者を対象とし、肺動脈造影の解析で肺血流の推定値を算出した。図2に示した関係は肺血流センチで得られたデータであるが、臨床

原発性肺高血圧症の予後 (1980 - 1990)



肺動脈性肺高血圧症の 3年生存率

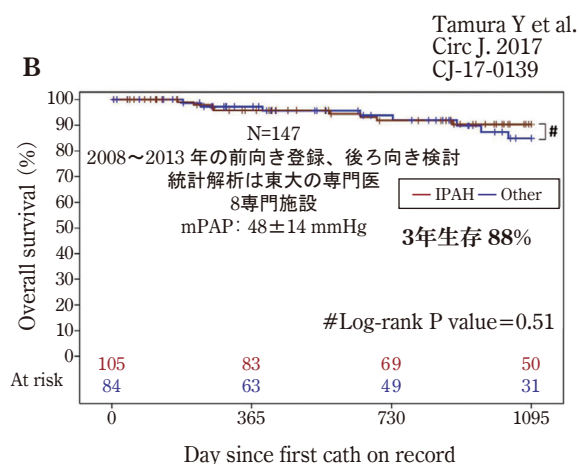


図1 肺動脈性肺高血圧症の予後改善

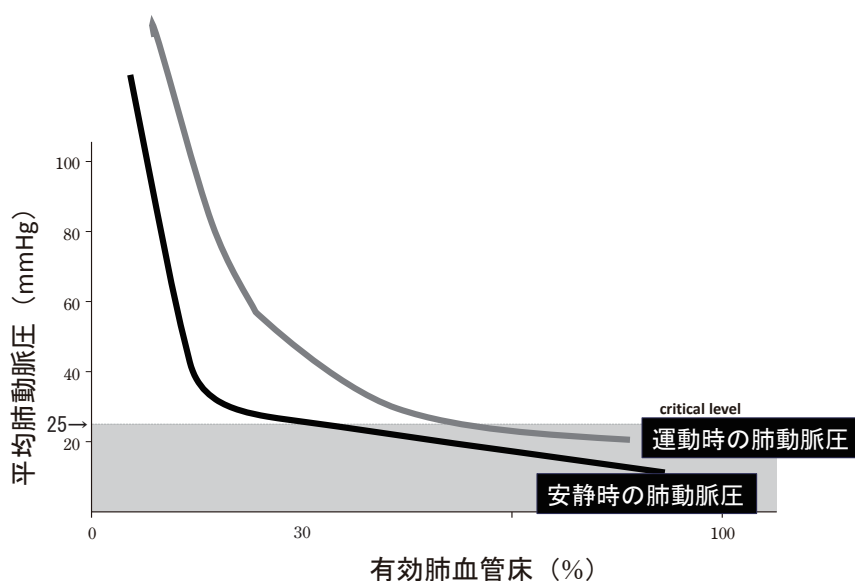
1990年以前のPAHの5年生存率は40%前後であったが、2010年前後には88%前後まで改善した。1990年以前の方が血行動態は重症だが、2010年の方がより早期に見つかるようになっているためと思われる。参考文献1),2)より引用改変。

* 杏林大学医学部循環器内科

例でリアルタイムの計測でこれを示すことが可能となる。その結果が図3である。図2と同様にPVDが運動負荷により検出される。

PAHの逆りモデリングの証明

PAHの形態的病態は肺細動脈(0.1 mm以下)の血管壁の肥厚(図4)である。そして、これは実験的に、肺動脈圧の低下で肥厚が軽減されていく(逆りモデリング)ことが証明されている⁴⁾。PAH



●肺血管床の障害が軽度でも運動負荷により肺血管床の障害程度が検出可能

図2 有効肺血管床と肺動脈圧

肺動脈圧は肺血管床の障害が2/3となつて上昇する。運動負荷により、より軽度の肺血管床の障害で肺動脈圧は上昇する。文献3)より改変

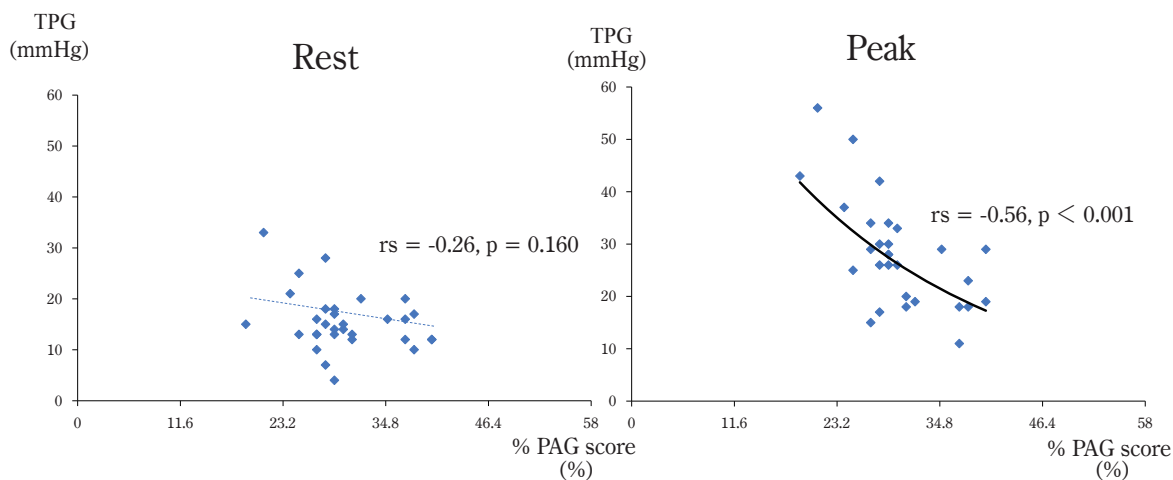


図3 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における肺灌流量と肺動脈圧との関係

軽症の慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象に、右心カテ留置下で運動負荷試験を施行し、安静時、最大運動時の両者の関係をみたもの、肺灌流量を算出することは難しいがPAGで肺血管造影の程度を評価することにより概算が可能となる。安静時には肺灌流量の違いにより肺動脈圧はほとんど違いはないが、運動負荷により肺動脈圧には明らかな違いが生じる。

TPG, transpulmonary pressure gradient (平均肺動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧)、%PAG score: 肺動脈造影で各肺動脈の造影程度を3段階で評価し、全肺動脈について合計して、正常の場合の合計54との割合で、肺動脈造影から肺血流の推定値を算出

治療では肺動脈圧の低下を肺血管拡張薬で行うが、最も効果的とされるのはPGI₂製剤であるエポプロステノールの在宅持続静注である。エポプロステノールは他剤と併用することでPAH患者の血行動態をほぼ正常化させることが可能となっている。エポプロステノールは持続静注が必要なため可能なら中止したいが、それが可能な段階まで逆りモデリングが進んでいるかの判定にExPHの有無が有用な判断手段となる。運動時の平均肺動脈圧の正常上限は30 mmHg(運動時心拍出量が10 L)であるが、表1に示す患者ではほぼそれが達成されており(心拍出量が10 L以上となる場合には平均肺動脈圧 - 心拍出量スロープが3以下の時に正常反応と判定する)、エ

ポプロステノールを漸減したが肺高血圧症の再燃は認められなかった。

運動誘発性左室拡張障害の診断

肺動脈性肺高血圧症の原因の一つとして膠原病による肺血管障害が挙げられるが、膠原病による左室の線維化等から生じる左室拡張障害も肺高血圧症の原因となる。左室拡張障害の診断は未だ確立しておらず、安静時肺動脈楔入圧(PAWP, pulmonary artery wedge pressure)が15 mmHg以上で左室収縮能が正常であれば確定されるが、肺高血圧症のみがあつてPAWPは正常である症例も少なからず存在する。その診断に運動誘発性PAWP上昇が有用である可能性がある⁵⁾。しかし、2018

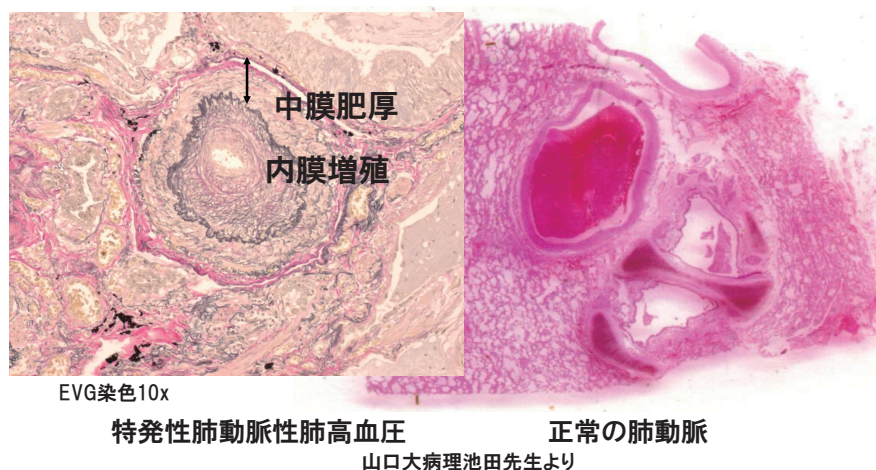


図4 肺動脈性肺高血圧症患者の肺動脈組織像
右の正常の組織像と比較して、左の特発性肺動脈性肺高血圧症では中膜、内皮が著明に肥厚している。
山口大学病理学 池田栄二先生より提供。

表1 エポプロステノール離脱者の治療後運動負荷結果

	治療前		治療後安静時							治療後運動時				
	年齢	性	mPAP (mmHg)	mPAP (mmHg)	肺動脈楔入圧 (mmHg)	心拍出量 (L/分)	肺血管抵抗 (wood units)	SaO ₂ (%)	SvO ₂ (%)	Work Load watt	HR /分	mPAP mmHg	CO L/分	mPA-CO slope
①	30	F	51	17	11	5.4	1.1	95	77	90	144	32	15.3	1.0
②	34	F	50	18	13	4.7	1.1	98	81	70	143	33	12.5	1.5
③	35	M	41	17	8	4.4	2.0	99	75	80	136	37	14.5	1.6
④	41	M	58	18	11	6.2	1.1	97	79	125	146	30	20.3	2.3
⑤	42	F	60	13	9	3.6	1.9	92	85	60	121	30	10.3	1.5

年の肺高血圧症世界会議では evidence が少ないとして診断基準としては認められなかった。図5に心エコーを含めた他の検査では拡張障害を示唆する所見がなく安静時の血行動態も正常であるが、運動により PAWP が 20 mmHg をこえ、運動誘発性拡張障害の可能性のある膠原病の症例の集計を示した。膠原病 44 例のうち 16 例で認められた。

おわりに

右心カテーテルを挿入しての運動負荷試験は、ヨーロッパの肺高血圧症のガイドラインでは肺高血圧症の診断項目の一つに含まれ必須の検査となっており⁶⁾、留意点を守れば安全に施行できる。我々も既に 500 件以上を施行しているが筋骨格系の合併症を 1 例で認めたのみで心肺系の合併症は認めていない。しかし、それは右心カテーテル検査、運動負荷に習熟した施行者が複数いて常に合併症の発生に注意を払っているからでもある。そのような条件下では、本試験は肺循環という予備能の非常に高い特殊な人体の機能の早期の異常を検出する大変有用な方法であると考えられる。もちろん将来は、非侵襲的に同様な情報が得られる方法が開発されれば、患者の負担は軽減されるであろう。

文献

- 1) Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al: Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. Intern Med 1999; 38: 12-6.
- 2) Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, et al: Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J 2017; 82: 275-82.
- 3) Lau EM, Manes A, Celermajer DS, et al: Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: Time to move forward. Eur Heart J 2011; 32: 2489-98.
- 4) Abe K, Shinoda M, Tanaka M, et al: Haemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 2016; 111: 16-25.
- 5) Andersen MJ, Borlaug BA: Invasive hemodynamic characterization of heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin 2014; 10: 435-44.
- 6) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: pii: 1801913.

安静時正常血行動態の膠原病44例

年齢： 60 (32- 80) y.o.

男：女=9：35

SSc/MCTD/CREST/SLE/SjS/DM= 29/6/3/2/2/2

膠原病診断歴： 11years

PAH薬治療中： N=10

mPAP: 17 (9-24) mmHg

PAWP: 7 (2-12) mmHg

高血圧： N=21

間質性肺炎： N=13

高脂血症： N=6

糖尿病： N=3

心房細動： N=2

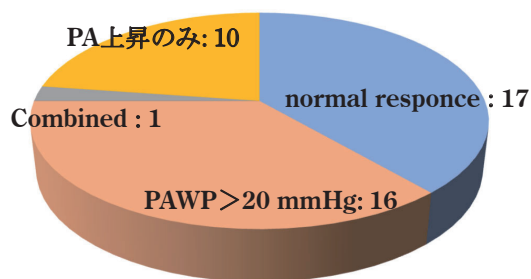


図5 膠原病患者における肺動脈カテーテル留置下の運動負荷試験の結果

円グラフに示すように、安静時の血行動態が正常であった 44 例のうち 16 例(約 30%)で運動負荷により PAWP, pulmonary artery wedge pressure が 20 mmHg 以上に上昇しており、左室拡張障害の存在を示唆している。

総説

TAVIの現状と今後

山口 遼*、山本 真功*

抄録

外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) が高リスクまたは施行困難と判断された重症大動脈弁狭窄症 (AS, aortic stenosis) 患者に対して経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) が施行され良好な成績を収めている。欧米での大規模臨床試験から、外科手術のリスクを問わず TAVI の成績が SAVR に比較して同等、または統計学的有意差をもって良好であったことが次々に報告されている。このような現状をうけて、諸外国では TAVI の適応は拡大され、現在米国では外科手術リスクを問わず TAVI が臨床現場で重症 AS 患者に対する治療として適応を取得している。今後は本邦においても TAVI の適応が拡大されていくと思われるが、TAVI 治療に伴う問題点は多く残ると考える。本編では、TAVI の現状を総括し TAVI の問題点を明らかにし今後の方向性に関して言及する。

キーワード: TAVI

経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) は 2002 年にフランスの Alain Cribier 医師により重症の大動脈弁狭窄症 (AS, aortic stenosis) 患者に対し、first in man が施行された¹⁾。この症例報告を契機に、現在に至るまでの間、北米や欧州を中心に外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) が高リスクまたは施行困難と判断された重症 AS 患者に対して、バルーン拡張型生体弁に代表される SAPIEN valve[®] (Edwards Life Science) と自己拡張型生体弁に代表される CoreValve[®] (Medtronic) を使用して、SAVR と TAVI の成績を比較した大規模ランダム化試験の結果が報告された^{2)~4)}。これらの報告で SAVR に対する TAVI の非劣性が証明されたことから、2017 年発行の米国ガイドラインでは、SAVR がハイリスクまたは施行困難と判断される重症 AS 患

者に対する TAVI の適応は、Class I の推奨に更新された⁵⁾。さらに、第3世代と呼ばれる最新のデバイスである SAPIEN 3 や Evolut R を使用した SAVR 低~中等度リスク患者に対する大規模ランダム化臨床試験の結果から、SAVR が低~中等度リスクと判断される重症 AS 患者においても TAVI は、中期生命予後に関して SAVR と比較した際に非劣性の結果を示し、バルーン拡張型生体弁に関しては脳梗塞を含めた複合エンドポイントにおいて SAVR と比較して TAVI の成績が良好であったという結論が報告された^{6)~9)}。これらの結果を受けて、米国では外科手術リスクの低~中等度患者に対しても TAVI の適応が拡大された。

TAVI に有利なエビデンスが構築される一方で、若年者など、これまで TAVI の適応とされてこなかった患者群に対して TAVI を施行する前に解決すべき問題点が多く存在する。生体弁耐久性、医療費、TAVI 後に経皮的冠動脈形成術 (PCI, percutaneous coronary intervention) が必要となる可能性、若年者へのペースメーカー植え込み (PMI, pacemaker implantation) の影響などがこれにあたる。解剖学的な観点で TAVI 施行が困難である症例があることも慎重に評価される必要がある。現在は有症候性重症 AS 患者のみが適応であるが、今後は一部の無症候性重症 AS 患者、有症候性中等度 AS 患者に対しての前向き試験なども開始されている。また本邦でも外科生体弁機能不全患者に対する TAVI (TAV in SAV) が施行可能となった。海外ではすでに大動脈弁逆流症患者 (AR, aortic regurgitation) に対しても TAVI が施行され始めており、日本でも導入される可能性が高い。このように TAVI の適応範囲が広がる可能性について、今後我々がどのように考えるべきか、AS 患者に対しての至適管理方法に関する話題は議論が尽きない。本稿では TAVI が重症 AS 患者における第一選択の治療となるために改善すべき問題点と今後の展望について文献的考察を交えながら言及する。

* 豊橋ハートセンター

生体弁耐久性

TAVI 生体弁の歴史は浅いため、耐久性に関しての評価は今後の課題であり、現時点では留置後5年以上のフォローアップデータは少ない。近年報告された旧世代デバイスである SAPIEN 留置5年後の成績に関しては、TAVI を施行された重症 AS 患者の術後経過で留置直後と5年後の有効弁口面積および平均圧較差の変化率において SAVR との差を認めないという成績が示されている¹⁰⁾。外科生体弁の耐久性に関しては、術後10-15年程度は良好に機能することが報告されている^{11),12)}。しかし、生体弁の耐久性を議論する際には、両者の生体弁において同一の定義で生体弁機能不全 (SVD, structural valve deterioration) に対する評価を行うことが重要である¹³⁾。最新の報告では同じ定義を使用した生体弁劣化に関して外科手術の低リスク患者を対象としたランダム化比較試験において、TAVI 弁の方が外科生体弁に比較して留置後6年までの観察期間において有意に SVD の頻度が低かったことを報告している¹⁴⁾。しかし、この単一の試験結果をもって SVD の頻度に関しての議論を結論付けできないことは明らかであり、TAVI 生体弁耐久性が外科生体弁と同等であると評価するためには、今後さらに10年以上という長い期間をかけてデータを蓄積する必要がある。また、耐久性に影響を与えるかは明らかではないが、TAVI 生体弁に付着する血栓の存在に関して注目が集まっている。最近の多施設研究の結果では、TAVI 生体弁に血栓が付着する割合は13%と外科生体弁留置後の4%と比較して有意に多く認められた¹⁵⁾。血栓の消退にとっては、現在 TAVI 術後に推奨されている抗血小板薬よりは、抗凝固療法の方が有効であると報告されている¹⁵⁾。当施設からも生体弁に付着する血栓に加えて、バルサルバ洞にも及ぶ血栓を認めた症例報告をした¹⁶⁾。同症例も抗血小板薬の内服では血栓は増大を認め、抗凝固薬の導入で血栓の縮小を確認できた。弁尖に血栓が付着している症例は、ごく一部に圧較差の上昇との関連を認めるが、臨床上問題とならないことが多い。さらに脳梗塞を含め臨床上の有害となる血栓塞栓症のリスクとなるという報告は少ない^{17),18)}。これは本邦における TAVI に関する多施設共同研究である Optimized CathEter vAlvular iNtervention (OCEAN) 研究からも同様の傾向であることが確認された¹⁹⁾。このため、どのような症例で血栓が付着して、弁の圧較差増大が認められるのか、出血のリスクも考慮したうえでの適切な抗血栓療法に関してさらなる検討が必要である。

医療費

デバイス開発と臨床研究を含めた費用から TAVI デバイス単価が非常に高価となり、超高齢者を対象にした高額医療として、治療適応に対して慎重な意見も存在する。経大腿動脈 TAVI (TF-TAVI, transfemoral TAVI) に関して、導入初期は大腿動脈の露出に外科的切開法と、手技に際して全身麻酔管理が推奨されていた。しかし、欧米からは、全身麻酔下 TF-TAVI と比較して局所麻酔下 TF-TAVI の安全性は同等であり、早期退院も可能となり、コストが削減されることが報告されている^{20),21)}。安全な TAVI を施行するために重要なことは、全身麻酔と局所麻酔の違いではなく、麻酔管理に留意することである。また、大腿動脈のマネージメントに関しては、Perclose ProGlide® (Abott 社) という大腿動脈を止血するデバイスを使用した穿刺法の方が、外科的切開法よりも入院期間を短くすることが可能であることは、本邦の OCEAN レジストリーデータでも証明されている²²⁾。止血デバイスに関しても、止血のために使用する Perclose ProGlide の本数が1本か2本で議論されることが多いが、重要なことは使用本数ではなく、使用方法であり、適切に使用すれば Perclose ProGlide の本数に依存することなく大腿動脈の止血は安全に施行できる²³⁾。このように TAVI 手技の成熟化に伴い手技が簡略化され、患者侵襲と医療費という両面から局所麻酔下 TF-TAVI は、今後の TAVI 治療において主流になっていくと思われる。また、費用対効果に関する TAVI と SAVR の比較研究で、SAPIEN-XT 留置後2年間のデータと SAPIEN-3 留置後1年間のデータを蓄積したデータでは、TAVI は SAVR よりもフォローアップ中の医療費が安価であることが報告されており、TF-TAVI は費用対効果の点でも有利であることが示唆されている²⁴⁾。

TAVI 後 PCI

高度 AS 患者のうち40-75%が冠動脈疾患を合併している²⁵⁾。冠動脈疾患は進行性の病態でもあることから TAVI 後に PCI を必要とする患者も少なくない。現在日本で用いられている TAVI 弁は Medtronic 社の Evolut R に代表される自己拡張型デバイスか Edwards 社の SAPIEN 3 に代表されるバルーン拡張型デバイスの2種類だが、TAVI 弁の種類によって冠動脈入口部へカテーテルを挿入する際の注意点が異なる。自己拡張型デバイスは上行大動脈までステント生体弁で覆われるため、ステントのストラットを通して冠動脈入口部へカテーテルを挿入する必要がある。ストラットはガイドカテーテルより大きく、カテーテルをストラット内に通すことは可能であるが、自

己拡張型デバイスは生体弁がデバイス下端から10数ミリ上に位置する構造であり、デバイスを高位に植え込むとカテーテルの挿入が困難となる²⁶⁾。一方でバルーン拡張型デバイスでは、留置する高さによってはデバイスより高い位置から冠動脈へ直接アプローチできる場合もあるが、バルサルバ洞が小さい場合は入口部のすぐ近くにデバイスがあるため選択的造影はできず、wireを先行させてガイドカテーテルを入口部に近づける手技を必要とする場合もある。どちらの種類のデバイスであれ、弁尖は3次元的構造をしているため、commissureとなる部位は心膜構造で覆われており、デバイス留置の高さが同じでも角度によっては冠動脈入口部と構造物の関係からカテーテル挿入が困難となる可能性がある。TAVI生体弁留置後の症例にPCIを検討する場合は、このような情報を知っておくことが重要であり、場合によってはCTなどにより事前に位置情報を確認しておくことが有用かもしれない。

TAVI後の刺激伝導系に対する影響

SAVRと比較してTAVIに多く認める合併症として、刺激伝導系への障害のために引き起こされる房室ブロックという事象について議論したい。房室ブロックに関しては、新規デバイスであるSAPIEN 3を使用した試験でもPMI発生率は10~12.0%と報告されている^{27),28)}。SAPIEN 3は弁周囲逆流を減少させる目的で弁下端にインナースカート構造があり、旧世代デバイスより生体弁の長軸方向の長さが延長されている。この構造の変化が房室ブロック出現に影響していると推測され、当初推奨されていた位置より大動脈側に置くことで、刺激伝導系への影響が低減することが知られている^{29),30)}。自己拡張型デバイスであるEvolut Rでは、初期におけるPMI発生率はおよそ15%と、旧世代デバイスのCoreValveより改善が認められており、留置位置をより正確に調整するリキャプチャーシステムの確立で発生率低下に寄与したと考えられている³¹⁾。このようにデバイスごとにデザインや留置方法を工夫することでPMI発生率の低減を可能にしたが、頻度に関しては依然としてSAVRより高率である。TAVI術後のPMIに関しては、数年程度の中期データでは生命予後に影響を及ぼさないことが報告されている³²⁾。しかしながら、TAVIの適応を若年者に拡大することを考慮すれば、より長期のデータが必要である。PMI後患者のQOL、ADLを低下させる可能性、さらに長期間のペースメーカー留置が感染リスクの増大や心機能に与える影響にも注目すべきである。単施設からの報告であるが、TAVI後にPMIを施行した群と施行しなかった群で短期および中期の全死亡率、脳梗塞発症率、心

不全入院率を比較したところ、PMI施行群において心不全による術後再入院率が有意に高いとの報告がある³³⁾。長期フォローアップではペースメーカー留置群で予後が悪化する懸念もあり、今後の大規模臨床試験による追跡調査が望まれる。

Asymptomatic severe AS

有症状の重症大動脈弁狭窄症に対しては外科的介入が望ましく、手術リスクが高い場合にはTAVIが適応となるが、無症状の高度大動脈弁狭窄症に対する介入に関してはどうであろうか。Kangらの報告では無症状であってもvery severe AS (AV area ≤ 0.75 cm², peak Velocity ≥ 4.5 m/s, or mean PG ≥ 50 mmHg)では、症状が出るまで保存的治療を行った群よりも、早期手術介入を行った群の予後が良好であった³⁴⁾。無症候性の大動脈弁狭窄症においては狭窄の重症度以外にも予後規定因子があることが報告されている。Lancellottiらによると、1回拍出量と平均圧較差の2つの因子 (SVI, stroke volume index < 35 ml/m²をlow flow, SVI ≥ 35 ml/m²をnormal flow, mean PG < 40 mmHgをlow gradient, mean PG ≥ 40 mmHg以上をhigh gradientと定義)において4群に分けることで、無症候性大動脈弁狭窄症の中でもLow flow/Low gradient群(LF/LG)が最も予後が悪く、次いでLow flow/High gradient群(LF/HG), Normal flow/High gradient群(NF/HG), Normal flow/Low gradient群(NF/LG)の順に予後が良く、2年次の心血管イベントフリー率がLF/LG群で27 \pm 12%、LF/HG群で30 \pm 12%、NF/HG群で44 \pm 6%、NF/LG群で83 \pm 6%であった³⁵⁾。無症候性の高度大動脈弁狭窄症では、狭窄の重症度だけでなく、SVIとmean PGも予後を規定する因子であった。無症候性ASに関しての評価方法と介入治療に関しては議論が続いており、これらの集団に対してTAVIの適応が拡大されるには、さらなるエビデンスの構築が待たれる。

Moderate AS

高度ASに対するTAVIの手技は確立されてきており、今後TAVIの適応はより手術リスクの低い群に対しても拡大されていくと考えられる。中等度ASに対するTAVIは有効なのであろうか。現行の米国ガイドラインでは、TAVIに関して記載はなく、他の心臓手術を施行する場合にのみ条件付きで推奨されている(class II a)⁵⁾。ASは進行性の疾患であり、1年で0.1 cm²ずつ弁口面積が減少していくと報告されており^{36),37)}、中等度ASに関しても予後が必ずしも良好とは言えない。しかし、中等度ASの予後が不良であるのか、重症ASに移行することで予後が悪化しているのかという疑問も残る。これまでの報告では、

中等度 AS の長期予後は良好ではないことが示唆される^{36),38)~40)}。Van Gils らは、中等度 AS に左室機能障害 (EF<50%) を合併すると、全死亡・SAVR・心不全入院の複合エンドポイント発生が 1 年間で 21%、4 年間で 61% であったと報告している⁴¹⁾。現在中等度 AS に左室機能障害を合併した患者において、TAVI と薬物治療に関するランダム化比較試験が進行中であり、その結果に期待したい⁴²⁾。

Severe AR

AR に対する TAVI は 2013 年に初めて報告され、CoreValve を用いて 43 名に対して施行され、97.7% の手技成功であったが、残存 AR のため 18.6% で同じ手技中に 2 つ目の弁を必要として、1 年死亡率は 21.4% であった⁴³⁾。2016 年に報告されたメタ解析では、237 名の AR 患者に対する TAVI に対して自己拡張型デバイスが 80% に用いられ、AR に対しての使用が認可されたデバイスの留置率は 25% 未満であった。デバイスの留置成功は 77-100% であり、デバイスの移動や残存 AR のため弁の追加留置を必要としたのは 7% であった。30 日死亡率は 7% で、術後中等度以上の AR 残存は 9% に認めている⁴⁴⁾。AS に対する TAVI とは異なり、AR に対する TAVI は弁輪に石灰化が少なくデバイスの固定性が悪いこと、AR では 1 回拍出量が増加していることや大動脈基部の拡大を認めることからデバイスの位置決めが不安定となりやすい。そのため、デバイスの脱落を防ぐためにオーバーサイズの弁を植え込むことになり、弁輪破裂のリスクが懸念される。このように AR に対する TAVI は、新しいデバイスや技術の向上が期待され、普及には、安定した臨床成績が確立される必要がある。

SAVR 後の弁機能不全

2018 年 7 月から本邦においても外科生体弁術後に対する TAVI (TAV in SAV) が保険適応となった。機能不全となった外科生体弁に対して、本邦では自己拡張型デバイスによる TAVI が施行可能となり、再手術のリスクの高い患者に対する治療選択肢が広がった。生体弁の機能不全は狭窄・逆流いずれも認め、両者を合併することも多い。外科生体弁への TAVI はオフラベルで使用されていたが、The Global Valve-in-Valve registry のデータが報告され、手技成功率が 93% であった⁴⁵⁾。その後の報告でも手技成功率は 90% 以上で高い成功率と良好な成績を認めている^{46),47)}。既存の生体弁の中にデバイスを留置する関係上、もともとの生体弁が小さい場合は TAVI 後の圧較差が高くなり、死亡のリスクとなることも報告されている⁴⁸⁾。単施設での報告だが、外科生体弁

置換術後の TAVI (TAV in SAV) と外科的置換術 (SAV in SAV) を比較した報告では、TAV in SAV 群の方が SAV in SAV 群に比べてより高齢で、logistic EuroSCORE が高値であり、EF も低かった。しかしながら 1 年生存率は TAV in SAV の方が有意に高い結果となった⁴⁹⁾。このように、外科生体弁術後で再手術のリスクが高い患者に対しても比較的 safely TAVI を施行できる可能性が高く、有効な選択肢となり得る。

まとめ

TAVI の現状と今後について概説した。TAVI の手技向上や新規デバイスにより今後適応が拡大されていくと思われる。一方で多くのデータは海外からの報告であり、日本人に対する TAVI に関する検討は少ない。日本人に対する TAVI の成績や報告によるエビデンスの構築が期待される。

文献

- 1) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
- 2) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
- 3) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al: Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-98.
- 4) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-8.
- 5) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.
- 6) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al: Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-20.
- 7) Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-705.
- 8) Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al: Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-31.

- 9) Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-15.
- 10) Sawaya F, Kappetein AP, Wissner W, et al: Five-year haemodynamic outcomes of the first-generation SAPIEN balloon-expandable transcatheter heart valve. *EuroIntervention* 2016; 12: 775-82.
- 11) Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al: Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-8.
- 12) Anselmi A, Flécher E, Ruggieri VG, et al: Long-term results of the medtronic mosaic porcine bioprosthesis in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1884-91.
- 13) Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al: Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: A consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 3382-90.
- 14) Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al: Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 546-53.
- 15) Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al: Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: An observational study. *Lancet* 2017; 389: 2383-92.
- 16) Tsunaki T, Yamamoto M, Shimizu K, et al: Silent massive valsalva thrombosis identified on contrast-enhanced multislice computed tomography following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2454-5.
- 17) Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al: Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015; 373: 2015-24.
- 18) Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al: Transcatheter aortic valve thrombosis: Incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2059-69.
- 19) Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, et al: Early and late leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007349.
- 20) Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, et al: Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia: Subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 602-10.
- 21) Babaliaros V, Devireddy C, Lerakis S, et al: Comparison of transfemoral transcatheter aortic valve replacement performed in the catheterization laboratory (minimalist approach) versus hybrid operating room (standard approach): Outcomes and cost analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 898-904.
- 22) Kawashima H, Watanabe Y, Kozuma K, et al: Propensity-matched comparison of percutaneous and surgical cut-down approaches in transfemoral transcatheter aortic valve implantation using a balloon-expandable valve. *EuroIntervention* 2017; 12: 1954-61.
- 23) Kodama A, Yamamoto M, Shimura T, et al: Comparative data of single versus double proglide vascular preclose technique after percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation from the optimized catheter valvular intervention (OCEAN-TAVI) Japanese multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: E55-E62.
- 24) Baron SJ, Wang K, House JA, et al: Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. Results from the PARTNER 2 Trial. *Circulation* 2019; 139: 877-88.
- 25) Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, et al: Severe aortic stenosis and coronary artery disease—implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: A comprehensive review. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1-10.
- 26) Yudi MB, Sharma SK, Tang GHL, et al: Coronary angiography and percutaneous coronary intervention after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1360-78.
- 27) Wendler O, Schymik G, Treede H, et al: SOURCE 3 Registry: Design and 30-day results of the European Postapproval Registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Circulation* 2017; 135: 1123-32.
- 28) Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, et al: One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2016; 134: 130-40.
- 29) De Torres-Alba F, Kaieschke G, Diller GP, et al: Changes in the pacemaker rate after transition from EDWARDS SAPIEN XT to SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation: the critical role of valve

- implantation height. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 805-13.
- 30) Barbanti M: Increased pacemaker implantation rate after new-generation balloon-expandable SAPIEN 3 valve: Who was to blame, the valve or the doctor?. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 814-6.
- 31) Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al: Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: Results of the evolut RU.S. Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 268-75.
- 32) Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al: Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 493-501.
- 33) López-Aguilera J, Segura Saint-Gerons JM, Sánchez Fernández J, et al: Long-term clinical impact of permanent cardiac pacing after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis: A single center experience. *Europace* 2018; 20: 993-1000.
- 34) Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al: Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 1502-9.
- 35) Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al: Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: Insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 235-43.
- 36) Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al: Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-70.
- 37) Palta S, Pai AM, Gill KS, et al: New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
- 38) Gohlke-Bärwolf C, Minners J, Jander N, et al: Natural history of mild and of moderate aortic stenosis-new insights from a large prospective European study. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 365-409.
- 39) Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al: Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
- 40) Horstkotte D, Loogen F: The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl E: 57-64.
- 41) van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, et al: Prognostic implications of moderate aortic stenosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2383-92.
- 42) Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, et al: Rationale and design of the transcatheter aortic valve replacement to unload the left ventricle in patients with advanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J* 2016; 182: 80-8
- 43) Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al: Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1577-1584.
- 44) Franzone A, Piccolo R, Siontis GC, et al: Transcatheter aortic valve replacement for the treatment of pure native aortic valve regurgitation: A systematic review. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 2308-2317.
- 45) Dvir D, Webb J, Brecker S, et al: Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: Results from the global valve-in-valve registry. *Circulation* 2012; 126: 2335-44
- 46) Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, et al: 1-year results in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement with failed surgical bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1034-44.
- 47) Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al: Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014; 312: 162-70.
- 48) Tuzcu EM, Kapadia SR, Vemulapalli S, et al: Transcatheter aortic valve replacement of failed surgically implanted bioprostheses: The STS/ACC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 370-82.
- 49) Erlebach M, Wottke M, Deutsch MA, et al: Redo aortic valve surgery versus transcatheter valve-in-valve implantation for failing surgical bioprosthetic valves: Consecutive patients in a single-center setting. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1494-500.

Current status and future perspective of TAVI

Ryo Yamaguchi*, Masanori Yamamoto*

*Toyohashi heart center.

In Japan there has been a rapid increase in transcatheter aortic valve implantation (TAVI) patients and centers since the introduction of TAVI into clinical practice on October 2013. TAVI has become a safe and indispensable treatment option for patients with severe symptomatic aortic stenosis who are at high or prohibitive surgical risk. Surgical aortic valve replace-

ment (SAVR) remains the gold standard for patients at low or intermediate operative risk. However, TAVI has currently emerged as a qualified alternative to SAVR in the treatment of those patients although the long-term durability of TAVI devices remain unanswered. Here, we will focus on the current status and future perspectives for TAVI procedures.

Keywords : TAVI

(CircCont 40: 174 ~ 180, 2019)

総説

TAVI 周術期の合併症管理、中長期予後改善を目指して

清水 淳*

要旨

経カテーテル的大動脈弁留置術 TAVI の合併症として従来注目されてきた弁輪部破裂等の致死的な合併症は近年急激に減少してきている。無作為化比較試験の結果を受けて、低リスク症例への適応拡大が進み、中長期の予後改善を含めたさらなる安全性の向上が求められている。手術後の生活の質を高く保つためには、より厳格な合併症管理が必要とされる。生死だけが問題となっていた時代は終わり、従来は問題とされなかったような一般的な合併症(貧血、急性腎不全、脳梗塞、呼吸不全など)への取り組みが重要性を増してくることが予想される。本報告では今後重要性を増してくると思われるこれらの合併症に関して最近の知見をもとに考察する。

キーワード: TAVI、長期予後、貧血、急性腎不全、脳梗塞、慢性呼吸障害

はじめに

経カテーテル的大動脈弁留置術(TAVI, transcatheter aortic valve implantation)を取り巻く環境の変化は著しい。特徴的な合併症(その多くは致命的でもある)であった弁周囲逆流やアクセス部の血管損傷、後腹膜出血、弁輪部破裂等の発生率は低下し、対応を求められることは希になってきている。一方で、周術期の一般的な合併症である貧血、急性腎不全、脳梗塞、呼吸不全への取り組みが中長期の予後を改善する上で重要性を増してくることが予想される。危機管理に重点を置いた周術期管理の必要性が低下することで、TAVI チーム内での麻酔科医の役割は変化せざるを得ないのかもしれない。本報告では、変わりゆく TAVI の合併症に焦点を当て、現時点での知見に関して報告したい。

貧血¹⁾

TAVI の術前管理において最も多く遭遇する合併症の一つが貧血である。報告によると、42-

67% の症例で術前から貧血を認め、生命予後を悪化させることが指摘されている。大動脈弁狭窄症(AS, aortic stenosis)の結果発生するシェアストレスによる溶血が 25% 程度の症例で起こるほか、Heyde 症候群(後記)などが原因となることもあるが、やはり問題となるのは腫瘍性疾患、消化管出血に伴うものであろう(TAVI 術前の貧血の 53% は鉄欠乏性貧血)。AS と腫瘍性疾患の合併症例における治療戦略の立て方に関しては、様々なガイドライン^{2),3)~5)}があるが、TAVI の登場により、今後の治療戦略が変わる可能性に関して言及してはいるものの、具体的な治療指針を示すには至っていない。実臨床においては、AS および腫瘍の悪性度、そして、TAVI 後に行われる抗血小板療法をどの程度続けるのかによって、戦略が変わってくるものと思われる。TAVI 後の抗血小板療法は、各種のガイドラインで 3~6 ヶ月の DAPT 療法とその後のアスピリンの長期使用が推奨されている(図 1)。しかし、これに関してはそれほど明らかな evidence があるわけではない。その証拠に、今現在 TAVI 後の抗血小板、抗凝固薬(新規経口抗凝固薬を含む)に関する様々な治験が行われている最中であり⁶⁾、結果によっては、今後ガイドラインが変更される可能性もある。

Heyde 症候群⁷⁾は狭窄した弁で生じるシェアストレスにより、後天性の von Willebrand 病(2A 型)を発症し、出血素因、異常新生血管からの消化管出血を来す症候群とされている。Heyde 症候群と診断される率は TAVI 症例の 1.7~3.2% だが、von Willebrand 因子の異常自体は TAVI 症例全体の 50% 近くあると言われており、消化管出血が指摘される例も 10% 前後であるとされている。根治的治療法として外科的弁置換(SAVR, surgical aortic valve replacement)以外に TAVI によっても治療できることが指摘されているため⁸⁾、本症候群を疑った場合には貧血への介入、出血傾向への配慮の上、TAVI 治療へ進むことは理にかなった戦略となる⁹⁾。

TAVI 周術期の輸血に関しては、(外科手術と同様)それ自体がリスク因子であり、術後の死亡率

* 公益財団法人日本心臓血管血圧研究振興会附属 榊原記念病院 麻酔科

	European guideline and consensus	AHA/ACC guidelines	ACCF/AATS/SCAI/STS consensus	Canadian cardiovasc. society
aspirin	低用量 無期限	低用量 (75~100mg) 無期限	低用量 (81mg) 無期限	低用量 無期限
additional anti-plat therapy	チエノピリジン系 早期に追加	clopidogrel 75mg 6ヶ月継続	clopidogrel 75mg 3~6ヶ月	チエノピリジン系 1~3ヶ月
oral anticoagul. (心房細動など)	aspirin または チエノピリジン と併用 (出血に注意)		clopidogrel を中止	適応がない限り 3剤併用は避ける

図1 TAVI後の抗血小板薬、抗凝固薬に関するガイドライン

(短期、長期とも)を増加させ、脳梗塞、急性腎不全、心房細動入院期間の延長とも関連することが示されている⁹⁾。輸血が予後悪化因子であることは指摘されていたが、TAVI黎明期には実際に輸血が必要な症例よりも多くの例で輸血がなされており、その使用量は1-2単位にすぎなかったことなどが指摘されていた¹⁰⁾。これを受けて、Konigsteinら¹¹⁾は、TAVI施行症例597例をHb値の低下度(3以上と以下)と輸血の有無で4群に分けて解析を行ったところ、Hb低下が>3g/dlであっても、輸血しなかった群では予後悪化は認められず、Hb<3g/dlで輸血した群では予後悪化が認められたとしており、輸血の危険性を指摘している。近年ではTAVIに伴う輸血率が急激に減少してきており(術前46%の症例で貧血があったが、輸血率は16%にすぎなかった⁹⁾、デバイスの進歩や、アクセス部位に対する術前からのアセスメント、輸血に対するガイドラインの適用が有効に働いている可能性が指摘されている。

術前の貧血に対して鉄剤やエリスロポエチンなどの治療介入によって、輸血率が下がるのか、また、それが予後改善と結びつくかどうかに関しては現時点では見解が一致していない^{12),13)}。

急性腎不全(AKI, acute kidney injury)¹⁴⁾

TAVI術後にAKIを発症した場合、短期、長期の死亡率が数倍(1年後の死亡率は4倍)に上昇することが示されているが、発症率に関しては3.4~57%、腎代替療法導入率は0~21%と報告によりかなりの差が認められる。研究デザインの違いやAKIの診断基準の違いにより差が生じるとの指摘がされたため、valve academic research

criteria (VARC)によるAKI診断基準の統一化がおこなわれたが、その後の報告でも発生率は4.6~53.1%¹⁵⁾と依然として研究間による差が生じている。Cr値を基準とし、尿量にあまり重きを置かないことに問題があるとする指摘や、TAVI症例では筋肉量の低下があり、Cr値自体が糸球体濾過率(GFR)を反映しにくいことなどが差を生じる理由として挙げられている。

TAVIとSAVRにおけるAKI発生率の差に関しては、人工心肺を使用しないことがTAVIに有利に働くとの推測から、多くの比較研究が行われてきた。初期の研究では発症率に差がないとするもの¹⁶⁾や、むしろTAVIの方が多いたるもの¹⁷⁾などもあったが、メタ解析^{18),19)}の結果、現在では中等症-重症例に関してはTAVIの方が急性腎不全の発生は少ないこと、術後AKIの危険因子である術前腎機能障害の重症度が同じであった場合でも、TAVI施行例の方がAKIの発生率は低く、生命予後もいいことなどが示されるに至った。(透析症例に対する生命予後改善に関しては、TAVI後1年での死亡率が40%に上ることなどもあり、差がないとされている。)

AKI発症因子の解析では、術前の腎機能障害、心機能、術中の造影剤使用量(否定的な報告もある)、出血、術後の貧血、不安定な循環動態、鼠径部以外のアクセス部位、弁周囲逆流などが今までに報告されている。循環障害や腎毒性物質などの原因の他にも、粥種による微少塞栓の関与なども原因として指摘されており、要因は多因子的と考えられる。リスク因子解析とそれに対する介入によって発生率が低下するか否かに関しては、現時点でははっきりとした報告がない。ドイツのレジ

ストリーでは、他の合併症が減少しているにもかかわらず、AKIに関しては、2007年の5.6%から2013年の5.2%と変化していない²⁰⁾。一方で、イギリスのレジストリーでは、TAVI前の透析率が1.8%でほぼ変わらないのに対して、2007～8年はTAVI後の透析率は6.1%であったものが2013-14年には2.3%まで減少している²¹⁾。

脳梗塞²²⁾

TAVI後に脳梗塞を発症した場合の死亡率は3～9倍、生き残った場合でも40%が介護を必要とし、80%は社会生活上の困難を抱えるといわれている。治療をする側は、生命予後に重きを置くが、治療を受ける側からすると、死よりも脳梗塞を恐れているとする報告²³⁾もあり、今後TAVIの適応を拡大していく際に、最も問題となる合併症は脳梗塞であろう。TAVIにおける脳梗塞の発生率は、最初のPARTNER trialでSAVRよりも高い(Cohort A:TAVI vs SAVR 1年後の脳梗塞発生率8.3% : 4.3%; Cohort B:TAVI vs 標準的治療7.8% : 3.9%)ことが示されたが、その後のメタ解析²⁴⁾ではTAVI vs SAVRで30日後の梗塞率(2.7% vs 3.1%) 30日後の後遺症のある梗塞率(2.5% vs 2.9%) 1年後の後遺症のある梗塞、いずれにおいても有意差を認めなかった。(最新のPartner3 trialでは、TAVIの脳梗塞発生率はSAVRの1/3まで低下する(1年後の時点で3.1% vs 1.2%)ことが示されている。

上記のとおりTAVIおよびSAVRではともに3～6%の梗塞発生率があるとされているが、神経専門の医師が診断をした場合には9～28%とより高くなる。さらに、TAVI施行時に頸部3分岐にフィルターデバイスを留置すると、99%の症例で石灰化片、血栓、弁尖組織、動脈壁、カテーテル片などの異物が見つかることが示されている²⁵⁾。その大きさも500 μ m以上の大きさのものが全症例90%で見つかり、1000 μ m以上でさえ53%の症例で見つかる(self-expandable typeの弁の方が組織への接触面が広いいためか、大きい粒子が多い)。実際、TAVI施行後にMRI拡散強調画像で確認すると、ほとんどの症例で新規の病変が発見される²⁶⁾(新規病変が94%の症例で見つかり、1症例あたり10.4 \pm 15.3の病変数がある)。つまり、TAVIにおいては、脳梗塞は「発生」しているが「発症」していないだけと考える方が妥当なのかもしれない。これらの症状のない脳梗塞でも、譫妄や認知機能の低下、将来の脳梗塞につながる可能性が指摘されており、フィルターデバイスの積極的な使用なども今後は考慮しなくてはならないのかもしれない。経頭蓋超音波(transcranial Doppler)を使用すると、TAVIの手技中、弁の位置決めと弁の留置時に最も信号の増加が認められる²⁷⁾とされており、これに

先立つフィルターデバイスの使用は原理的には有効と思われる。デバイスとしては治験を終え市場に出ているものが2種類、治験段階のものが6種類ほどあり²⁸⁾、どれも10分程度の時間で挿入が可能とされている。残念ながら、現時点の比較研究ではMRI上の梗塞病巣数が有意に減らせたものはないが、病変の大きさに関しては減らせるとするデータがいくつか出ている(メタ解析では死亡率、梗塞率を減らせるとする結果が出ている²⁹⁾)。今後、デバイスの改良、低価格化が進めば広く利用されるようになる可能性がある。

呼吸器合併症

呼吸器合併症は、心臓血管手術後の死亡原因として最も頻度の高いものの一つであることが以前から指摘されている。TAVIにおいては、術前の慢性呼吸器疾患(CLD, chronic lung disease)が生命予後に影響しないとする報告もあるが³⁰⁾、2017年に報告されたSTSデータベースの解析では³¹⁾TAVI 11,656例の調査で、中等度(1秒率: FEV1.0% 50%～59%、ステロイドの長期使用例)から重度(FEV1.0% 50%以下、room airでのPaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg)のCLDが全体の27.7%に及び、施行1年後の予後は有意に悪いことが示されている。CLDに加えて6分間歩行距離が短い、肺高血圧症、在宅酸素療法、腎機能障害、体格が小さい場合には、生命予後はさらに悪化することも指摘されている。

中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患(COPD, chronic obstructive pulmonary disease)合併症例に対してTAVIまたはSAVRを行った際の、呼吸器合併症発生に関する研究³²⁾では、背景因子(年齢、STSスコア、慢性腎疾患、COPDの重症度、僧帽弁逆流)において、TAVI群の方が有意に重度であったにもかかわらず、30日後の呼吸器合併症の発生率に差が認められなかった(さらに、サブ解析では経大腿動脈(TF, trans femoral)アプローチが合併症を起こしにくいことや、局所麻酔管理の方が有利である可能性なども示されている)。現在、ほとんどのTAVIがTFアプローチで施行されており、今後局所麻酔での管理が増えるとするならば、呼吸器合併症のある症例ではTAVIの優位性があると考えられる。ただし、呼吸器合併症によるリスクが無視できるわけではない以上、周術期合併症管理としての、禁煙指導、予防接種の励行や、リハビリテーションによる介入などの重要性はより一層増してくることが考えられる。

結語

TAVI施行時の致死性合併症が減少し、施行後30日以内の急性期死亡率は改善しており、低リスク症例への適応拡大が行われている。併存疾患が

TAVIの長期の予後を悪化させることが指摘されており³⁰⁾、今後は中長期の予後を改善させることを目的とした合併症対策、術前介入が重要性を増してくることが予測される。これに伴い、手技中の危機管理などを主な役割として期待されていた麻酔科医の役割は、術前併存疾患への介入などに移って行くと考えられる。TAVI適応の決定に際しても、積極的に関与し、周術期管理にも参画する上で本報告が何らかの情報提供になり得ることを期待したい。

利益相反

清水淳 エドワーズライフサイエンス社と顧問契約あり。

文 献

- 1) Cammalleri V, Muscoli S, Versaci F, et al: Periprocedural anemia management in severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiol* 2020; 75: 117-23.
- 2) Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77-137.
- 3) Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 517-73.
- 4) Kyo S, Imanaka K, Masuda M, et al: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery (JCS 2014) - Digest Version. *Circ J* 2017; 81: 245-67.
- 5) Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al: Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33: 17-32.
- 6) Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G: Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 104.
- 7) Natorska J, Mazur P, Undas A: Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thromb Res* 2016; 139: 85-9.
- 8) Spangenberg T, Budde U, Schewel D, et al: Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 692-700.
- 9) Maaranen P, Husso A, Tauriainen T, et al: Blood transfusion and outcome after transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33: 2949-59.
- 10) Nuis RJ, Sinning JM, Rodés-Cabau J, et al: Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 625-34.
- 11) Königstein M, Havakuk O, Arbel Y, et al: Impact of hemoglobin drop, bleeding events, and red blood cell transfusions on long-term mortality in patients undergoing transaortic valve implantation. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1239 e9- e14.
- 12) Shuvy M, Mewa J, Wolff R, et al: Preprocedure anemia management decreases transfusion rates in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol* 2016; 32: 732-8.
- 13) Urena M, Del Trigo M, Altisent OA, et al: Combined erythropoietin and iron therapy for anaemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: The EPICURE randomised clinical trial. *EuroIntervention* 2017; 13: 44-52.
- 14) Zaleska-Kociecka M, Dabrowski M, Stepinska J: Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement in the elderly: Outcomes and risk management. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 195-201.
- 15) Zhang S, Kolominsky-Rabas PL: How TAVI registries report clinical outcomes-A systematic review of endpoints based on VARC-2 definitions. *PloS One* 2017; 12: e0180815.
- 16) Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, et al: Comparison of complications and outcomes to one year of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1487-93.
- 17) Holzhey DM, Shi W, Rastan A, et al: Transapical versus conventional aortic valve replacement--a propensity-matched comparison. *Heart Surg Forum* 2012; 15: E4-8.
- 18) Siddiqui WJ, Alvarez C, Aslam M, et al: Meta-analysis comparing outcomes and need for renal replacement therapy of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2018; 122: 468-76.
- 19) Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al: Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and me-

- ta-analysis. *Am J Nephrol* 2015; 41: 372-82.
- 20) Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, et al: Effect of availability of transcatheter aortic-valve replacement on clinical practice. *N Engl J Med* 2015; 373: 2438-47.
- 21) Ferro CJ, Law JP, Doshi SN, et al: Dialysis following transcatheter aortic valve replacement: risk factors and outcomes: an analysis from the UK TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2040-7.
- 22) Lansky A, Ghare MI, Tchétché D, et al: TAVI and the brain: Update on definitions, evidence of neuroprotection and adjunctive pharmacotherapy. *Euro-Intervention* 2018; 14: AB53-AB63.
- 23) Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, et al: Rethinking composite end points in clinical trials: Insights from patients and trialists. *Circulation* 2014; 130: 1254-61.
- 24) Shah K, Chaker Z, Busu T, et al: Meta-analysis comparing the frequency of stroke after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2018; 122: 1215-21.
- 25) Schmidt T, Leon MB, Mehran R, et al: Debris heterogeneity across different valve types captured by a cerebral protection system during transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1262-73.
- 26) Lansky AJ, Brown D, Pena C, et al: Neurologic complications of unprotected transcatheter aortic valve implantation (from the Neuro-TAVI Trial). *Am J Cardiol* 2016; 118: 1519-26.
- 27) Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, et al: Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: A transcranial Doppler study. *Circulation* 2012; 126: 1245-55.
- 28) Demir OM, Iannopolo G, Mangieri A, et al: The role of cerebral embolic protection devices during transcatheter aortic valve replacement. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 150.
- 29) Giustino G, Mehran R, Veltkamp R, et al: Neurological outcomes with embolic protection devices in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2124-33.
- 30) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al: Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123: 299-308.
- 31) Suri RM, Gulack BC, Brennan JM, et al: Outcomes of patients with severe chronic lung disease who are undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 2136-45; discussion 45-6.
- 32) Auffret V, Becerra Munoz V, Loirat A, et al: Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in lower-surgical-risk patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1863-8.

**Periprocedural complication management of TAVI:
Aiming for medium to long term improvement of life quality**

Jun Shimizu*

*Sakakibara Heart Institute department of anesthesiology.

Life threatening complications, like annulus rupture which occurs at transcatheter aortic valve implantation (TAVI), are getting rare these days. As a result of randomized controlled trials, indication of TAVI is expanding to low-risk cases. Survival is now a matter of course; improvement of long-term quality of life after the

procedure is the prime focus. To achieve this goal, handling of complications previously regarded as insignificant, like anemia, acute kidney injury, stroke and respiratory dysfunction should be the main stream for management. In this review these new “significant” complications are reviewed.

Keywords : TAVI, long term mortality, anemia, acute renal dysfunction, stroke, chronic respiratory dysfunction

(CircCont 40: 181 ~ 185, 2019)

症 例

Laryngeal Mask Airway を用いて全身麻酔を行った Eisenmenger 症候群の症例

瀬戸口 秀 一^{*1}、新 庄 英梨子^{*2}、富士本 遼 子^{*2}
牧 盾^{*3}、辛 島 裕 士^{*2}、山 浦 健^{*2}

緒言

Eisenmenger 症候群の周術期死亡率は4～30%と高く^{1)~4)}、手術適応は限定される。周術期管理では、体血管抵抗と心拍出量の適切な維持が重要とされ⁵⁾、今回、膀胱生検および尿管鏡を行う Eisenmenger 症候群患者に声門上器具 (LMA, laryngeal mask airway) を用いて気道確保し、呼吸・循環ともに安定して経過した全身麻酔症例を経験したので報告する。

症例提示

57歳の女性。身長155 cm、体重41 kg。肉眼的血尿に対する精査目的の膀胱生検および尿管鏡が予定された。

28歳時に心房中隔欠損症に伴う肺動脈性肺高血圧症を初めて指摘され、47歳時に Eisenmenger 症候群と診断された。

軽労作で息切れを訴え、末梢チアノーゼ、ばち指、下腿浮腫及び頸静脈の怒張を認めた。酸素3 L/分投与下に呼吸回数は30回/分で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は75%、聴診で心音のII音亢進と収縮期雑音を聴取した。また、気管支喘息と慢性腎臓病を合併していた。

胸部X線写真では心拡大と肺血管陰影増強 (図1)、心電図上は心房細動、心臓超音波検査では、左室収縮は良好だが右室は拡大して壁運動は低下し、心房中隔に両方向性シャントを伴う21×42 mmの欠損孔が観察された (図2)。心臓カテーテル検査では、平均肺動脈圧52 mmHg、肺血管抵抗18 WU、肺体血流比0.4であり、酸素および一酸化窒素 (NO) への反応は不良であった (表1)。病状の進行に対し、PDE5阻害薬とエンドセリン受容体拮抗薬の内服に加え、2年前からプロスタグランジン I₂ 誘導体の持続皮下注を受けている。心房細動に対するワルファリン内服は、ヘパリンの持続静注に変更していた。

全身麻酔を選択し、観血的動脈圧モニター下に、フェンタニル (50 mcg) およびプロポフォー

ル (70 mg) で麻酔導入、LMA で気道確保し、酸素 (1.8 L/min) 亜酸化窒素 (1.2 L/min) (FiO₂ 55%)、セボフルラン (1～1.5%) で維持した。フェンタニルの追加投与は不要であった。導入時から、血管抵抗の低下による右室前負荷の低下および左室後負荷の低下による血圧低下に対して、フェニレフリン (計0.35 mg) の間欠投与および少量のノルアドレナリンの持続投与 (0.02～0.05 mcg/kg/min) を行った。右心不全に対し、気管支拡張作用も期待して少量のアドレナリンの持続投与 (0.02～0.04 mcg/kg/min) を併用した。自発呼吸を温存しつつ、高炭酸ガス血症を避けるため換気の圧補助をした。

SpO₂ は75～80%、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) は28～35 mmHg を推移し、動脈採血で酸素分圧は50 Torr、二酸化炭素分圧は45 Torr 程

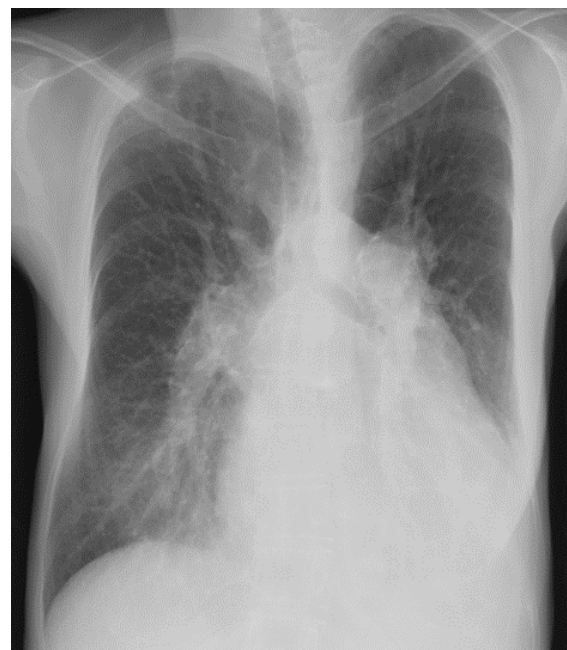


図1 胸部X線
心拡大と肺血管陰影増強を認める。

^{*1}九州大学病院 手術部、^{*2}九州大学病院 麻酔科蘇生科、^{*3}九州大学病院 集中治療部

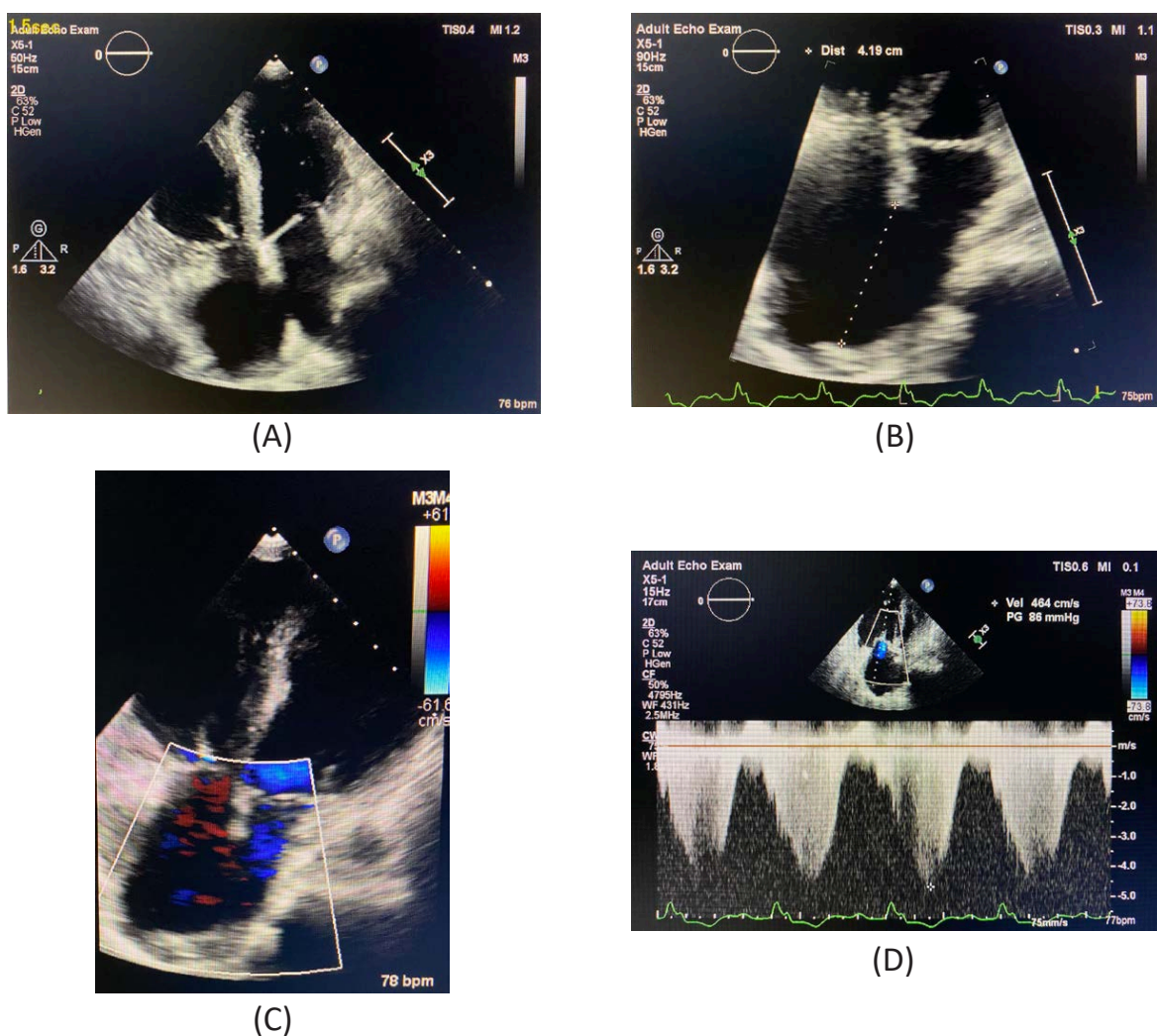


図2 経胸壁心エコー検査

(A) (B) (C): 心房中隔に両方向性シャントを伴う 21 × 42mm の欠損孔を認める。
 (D): 三尖弁圧較差 (TRPG) 上昇 (86mmHg) を認める。

表1 術前右心カテーテル検査所見

	mPAP (mmHg)	PVR (WU)	Qp/Qs
Room air	51	17.9	0.40
10 L/min O ₂	54	15.0	0.64
10 L/min O ₂ + 20ppm NO	51	14.8	0.62

NO, 一酸化窒素; mPAP, 平均肺動脈圧; PVR, 肺血管抵抗; Qp/Qs, 肺体血流比

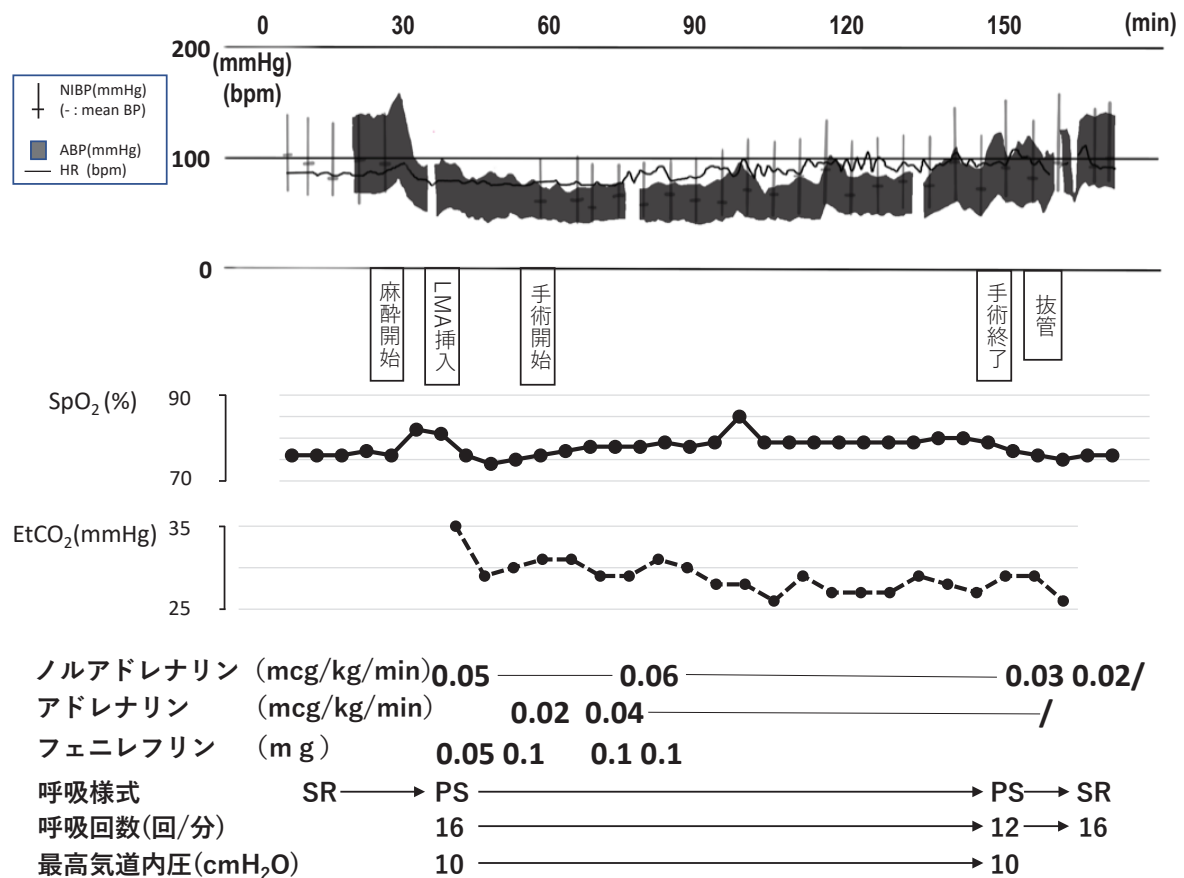


図3 麻酔経過

NIBP: non-invasive blood pressure 非観血血圧
 ABP: arterial blood pressure 観血動脈圧
 HR: heart rate
 LMA: laryngeal mask airway

SpO₂: oxygen saturation of peripheral artery
 EtCO₂: end-tidal carbon dioxide
 SR: spontaneous respiration
 PS: pressure support ventilation

度であり、循環動態も安定していた(図3)。手術時間81分、麻酔時間124分で、麻酔覚醒に問題なく抜管した。術後はカテコラミンの投与は必要なく、術前と同じ酸素3 L/minの投与とプロスタグランジン I₂ 誘導体の持続皮下注により SpO₂ は75%前後を維持できた。翌日より内服を再開し、経過は良好で術後22日目に退院となった。

考察

先天性心疾患の治療成績向上に伴い、成人先天性心疾患の非心臓手術は増加している。同様に Eisenmenger 症候群の患者の非心臓手術症例も増えているが、手術予後は悪く、右心不全のコントロールも含めて麻酔管理は困難である^{1)~4)}。

Eisenmenger 症候群患者に対する麻酔方法選択に一定の推奨はなく、区域麻酔は血行動態の急激な変化やその管理の難しさから避けられる傾向にあるが、その予後との関係は一定の見解が得られていない⁴⁾。最近では局所麻酔のうち全身

の血管抵抗への影響が少ない末梢神経ブロック併用の全身麻酔の報告もある⁶⁾。いずれの場合も、循環の破綻を防ぐために心拍数と右室前負荷を維持し、肺血管抵抗と体血管抵抗のバランスを保つことが求められる⁷⁾。

術前の急性肺血管反応性試験において肺血管抵抗の反応性が無い、あるいは乏しい患者は、麻酔薬や吸入酸素濃度、動脈血二酸化炭素濃度の調節、NO吸入などによる肺血管抵抗の調整が困難で、肺高血圧クリーゼを防ぐためには体血管抵抗の変化を最小限にする必要がある。本症例では、脊髄くも膜下麻酔などの区域麻酔を選択した場合、肺血管抵抗と体血管抵抗のバランスを保つことが困難になると考え、抗凝固の継続と、手術が小手術であるといった点からも、自発呼吸を温存する全身麻酔を選択した。

全身麻酔でも交感神経抑制により体血管抵抗が低下するとともに、容量血管拡張による負荷血液量減少から右室前負荷の低下を生じる。このため、

麻酔導入時より体血圧と SpO₂ の変化を見ながらフェニレフリンの単回投与および少量のノルアドレナリンの持続投与を行った。シャント血流の変化は SpO₂ の変化で判断し、導入前の SpO₂ を維持することに努めた。

肺高血圧症の進行した状態では右心不全に対する管理が重要であり、肺血管抵抗を下げることで右室前負荷と心拍数の維持が重要である。しかし、本症例のように術中の肺血管抵抗の調整が困難な症例では、術前薬剤を継続するとともに、特に右室前負荷の維持のために静脈還流量の維持が肝要となる。陽圧人工呼吸は、静脈還流を抑制するため、右心不全にとっては不利である。このため、声門上器具である LMA を用いて自発呼吸を残した状態で全身麻酔を行うことで、静脈還流量の維持による右室前負荷の維持に努めた。不動化した下肢に対してはレッグポンプを使用し、麻酔で抑制された筋ポンプの補助を行うとともに⁸⁾、 α_1 刺激による静脈血管の収縮作用により負荷血液量の維持に努め、心拍数と右室収縮力の維持、気管支拡張作用を期待して少量のアドレナリンの持続投与を行い、良好な麻酔経過を得た。

Eisenmenger 症候群を合併した患者の手術において、LMA を用いた全身麻酔は一つの選択肢になり得る。

本文の要旨は、第 40 回日本循環制御医学会総会・学術集会(2019 年、軽井沢町)で発表した。

利益相反無し。

文 献

- 1) Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, et al: Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 222-7.
- 2) Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al: The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998; 128: 745-55.
- 3) Raines DE, Liberthson RR, Murray JR: Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996; 8: 341-7.
- 4) Martin JT, Tautz TJ, Antognini JF: Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 509-13.
- 5) Cannesson M, Earing MG, Collange V, et al: Anesthesia for noncardiac surgery in adults with congenital heart disease. *Anesthesiology* 2009; 111: 432-40.
- 6) Bilak JM, Saddler J: Anesthetic management of hip arthroplasty in an individual with trisomy 21 and Eisenmenger's syndrome. *BMJ Case Rep* 2013 pii: bcr2012008154.
- 7) McGlothlin D, Ivascu N, Heerdt PM: Anesthesia and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 199-217.
- 8) Delis KT, Slimani G, Hafez HM, et al: Enhancing venous outflow in the lower limb with intermittent pneumatic compression. A comparative haemodynamic analysis on the effect of foot vs. calf vs. foot and calf compression. *Eur J Vasc Endosc Surg* 2000; 19: 250-60.

Anesthetic management using laryngeal mask airway in a patient with Eisenmenger's syndrome: A case report

Hidekazu Setoguchi^{*1}, Eriko Sinjo^{*2}, Ryoko Fujimoto^{*2}, Jun Maki^{*3}, Yuji Karashima^{*2}, Ken Yamaura^{*2}

^{*1}Operating Rooms, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan,

^{*2}Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan,

^{*3}Intensive Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

A 57-year-old woman with Eisenmenger's syndrome due to ASD was underwent cystoscopic biopsy and ureteroscopy under general anesthesia. The patient had been treated with warfarin, PDE 5 inhibitor, endothelin receptor antagonist, and PGI₂. The patient was NHYA class 3 due to hypoxemia (SpO₂ 75% with O₂ 3 L/min) and right heart failure. Pulmonary vascular resistance revealed very little, if any, response to either one or combination of oxygen and nitric oxide inhalation.

To maintain systemic vascular resistance and venous return, general anesthesia was performed with spontaneous breathing using laryngeal mask airway. The perioperative hemodynamics including right-to-left shunt balance was maintained.

In anesthetic management in an adult patient with Eisenmenger's syndrome, general anesthesia with laryngeal mask airway, which can maintain spontaneous ventilation, can be a useful option.

(CircCont 40: 186 ~ 189, 2019)

関連学会印象記

European Society of Cardiology 2019(ESC 2019)

李 梅花*

今年のヨーロッパ心臓病学会 (European Society of Cardiology Congress 2019, ESC 2019) は、8月31日(土)から9月4日(水)の5日間に渡ってフランスのパリで開催されました。今回私は、8年ぶり(2回目)にパリでのESC学会に参加しました。パリは「花の都」や「芸術の都」など、数々の愛称を持つ世界トップクラスの観光地です。その名が持つイメージの通り、ファッションやアートで最先端を行く街としても、日夜注目を浴び続けています。そんなパリには、世界三大美術館の一つでもあるルーヴル美術館をはじめ、世界で一番有名な塔ともいえるエッフェル塔があり、その姿をただでパリに来たことを実感できる象徴的存在です。パリの街角やメトロの車窓からエッフェル塔の姿を見ると、確実にテンションが上がります。たくさん見どころが凝縮され、名曲「オー・シャンゼリゼ」にもその名が使われるパリのメインストリートが「シャンゼリゼ通り」です。その西端、シャルル・ド・ゴール広場に威風堂々と聳えるのが、かの有名な「凱旋門」です。正式名は「エトワール凱旋門」ですが、単に凱旋門と言えは多くの場合この建物を指すほど、圧倒的な認知度を誇るパリのシンボルとなっています。シテ島に建つパリ・カトリックの総本山「ノートルダム大聖堂」は、パリ屈指の観光名所です。ノートルダム大聖堂の建設後、この二つの塔を配したスタイルはゴシック様式の定番の形ともなりました。優美なファサードや彫刻の数々は圧巻の一言です。この風光明媚な観光名所は多くの観光客が訪れるパリの人気スポットの1つです。パリは北緯48度に位置し、標高は131mです。8月の末と9月の初め頃の昼は20℃を超えます。夜は10℃ぐらいですが全然涼しく思えず、冷房がなく、むしろ暑い感じでした。

今回は、T先生と同行し、8月29日の夜に関西空港から出発し、仁川空港経由でパリのCDG, charles-de-gaulle 空港に着いたのが、定刻より早くパリの時間で、8月30日午後2時前でした。入国手続きなども順調で、空港でESCシャトルバスに間に合ったので、直接ESC会場のあるコンベン

ションセンターに向かいました。会場の下見をして、そこから地下鉄を2回乗り換えて50分ぐらいかかって、夕方6時にやっとホテルに着きました。パリと日本の時差は7時間なので、日本から来たパリでは夜中に目が覚めてまた暑くて大変でした。学会会場は8年前と同じコンベンションセンターで、毎日地下鉄を利用して往復約2時間かかりました。学会の期間中、パリでの日の出は朝7時、日の入は夜8時半でしたので、夜9時でもかなり明るく、毎日会場からの帰りは寄り道して色々な名所の観光もできました。まずは、世界で一番有名な塔ともいえるエッフェル塔(写真1)は、今回は2回目になり登ってはないのですが、見るだけでその素晴らしさを実感しました。次は、8年前に観光できたあの美しいノートルダム大聖堂。今回は残念ながら2019年4月15日に発生した大規模な火災のため、白い貴婦人とも称されている12~13世紀に建てられたノートルダム大聖堂は



写真1 エッフェル塔

* 国立循環器病研究センター・循環動態制御部

大規模な再建中であり、完全閉鎖の状態、遠くから見ることにしか出来ない悲しい風景でした(写真2)。

この数年間、毎年のESC学会は大盛況で、今年も150カ国から3.2万人以上のhealthcare professionalsが参加し、4,500の演題発表、500のexperts sessions, 400のcardiology topics、そして出展会社が200もあって展示会でも大きく盛り上がっていました。一日目は、まず登録会場へ行きました。事前登録を済ませて名札だけはESC学会から事前に送ってもらっていたのですが、登録会場で事前登録を済ませた人々があまりにも多く、並んだ列が長すぎて(写真3)、学会抄録などをもら

のを諦めました。T先生はon site登録だったのですが、かえってそちらは空いており、登録する人が少なく30分ぐらいで済んだようです。一日目は、好みのセッションを選択して参加しました。私は、夕方帰る時に、もう一度登録会場に寄って学会抄録などをもらいました。会場であるパリのコンベンションセンターは、8年前よりかなり広くまた効率良く改築され、様々な会場へ足を運ぶのも探すのもすごく便利でした。会場はかなり広い空間で、毎日会場を歩くだけで10,000歩以上になりました。ポスター会場もかなり広々とした配置でした。日本での縦長いポスターに比べると、ヨーロッパでは横長で、十分場所の余裕をもって他の研究者や演者との話ができました。

今年、私は「ドネペジルの経口投与は腎動脈狭窄誘発性高血圧ラットの慢性心不全の進行を防止する」という研究内容を発表しました(写真4)。これまで、私は急性心筋梗塞後の慢性心不全モデルを用いて、迷走神経の電気刺激やドネペジル投与による薬理的迷走神経刺激の治療効果を検討してきました。現在の慢性心不全は高齢化社会に伴い、多疾患を合併したケースが多いことが明らかとなっています。今回の発表内容は、臨床でよく見られる動脈硬化による腎動脈狭窄性高血圧に合併した心不全を模擬した実験、つまり腎動脈狭窄誘発性高血圧で引き起こした慢性心不全ラットモデルに注目して、ドネペジルの治療効果を検討しました。



写真2 ノートルダム大聖堂



写真3 ESC会場 A: 会場前 B: 日本循環器学会からの展示 C: 登録会場

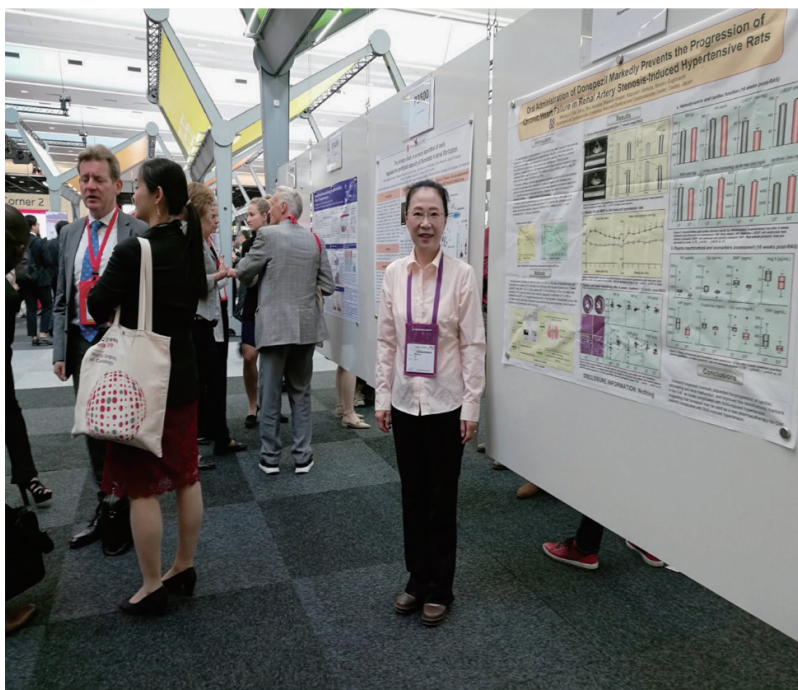


写真4 ポスター会場

今回の学会で、私にとって一番強く印象に残ったのは、まずこの10数年前から、臨床でよく見られる心臓駆出率が維持された拡張機能不全の心不全(HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)について、予後は心臓駆出率の低下した収縮機能不全の心不全(HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction)と同様に悪いが、確実な標準治療方法は未だに確立されていないということです。私は、このHFpEFの診断や治療方法の進歩などに非常に興味があって、ちょうど学会の一日、二日目に連続して行われたHFpEF: Challenges and Opportunities に関する研究「Joint Sessions with American Heart Association: The Conundrum of HFpEF」、「Hot Line Session: PARAGON-HF-Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in HFpEF」、「Expert Advice Session- Focus on HFpEF」という三つのセッションに参加して、素晴らしい勉強になりました。結論として、HFpEFの病因、病態生理、治療についての理解はまだ不十分で多くのギャップがあり、診断と治療の両方を改善する必要があることが明らかで、さらなる研究でこれらを明確にするのが、HFpEF患者の幸福と寿命を改善する重要な要素であるということです。次は、「Inspirational Lecture in Translational Science」というセッションで、今年のESC受賞者の一人であるアメリカのEric OLSON教授の報告から、長年の基礎研究の結果を臨床実用化するトランスレーショナルサイエン

スの研究の面白さや、厳密かつ着実な研究姿勢は、いずれ成功の道に繋がるという実感と信念が得られました。三つ目は、ポスター会場で偶然見つけた、LivaNova USAのLorenzo A.DiCarlo医師を代表とするアメリカとカナダ多施設のグループからの「Vagal Nerve Stimulation for Chronic Heart Failure: Differences in Therapy Delivery and Clinical Efficacy in ANTHEM-HF, INOVATEHF, and NECTAR-HF」といったタイトルのポスターが私の目を引きました。数年前、ヨーロッパと米国を中心に行われた迷走神経刺激による心不全治療の三つの臨床trial(INOVATEHF trial; ANTHEM-HF trial; NECTAR-HF trial)を比較して、患者の背景・刺激装置・刺激強度・治療効果などを分析しながら、現在進行中の迷走神経刺激による中等度の心不全におけるtrial「ANTHEM-HFrEF Pivotal Study」を紹介し、刺激電極・刺激強度・刺激方式の改善を行い、新たな臨床trialを準備するとの報告で、私自身もすごくワクワクする嬉しい気持ちでした。

今回のESC学会に参加して、専門家の報告を聞き、また多くの研究者とディスカッションすることで、自分の発表以外の貴重な情報収集も出来て、自分の研究分野の今後の方向性を確認することが出来ました。これらの情報や経験を生かして今後より一層深みのある研究に没頭したいと思っています。

関連学会印象記

第67回日本心臓病学会学術集会を終えて

杉本 匡史^{*1,2} 土肥 薫^{*1}

2019年9月13日～15日の期間、名古屋国際会議場にて第67回日本心臓病学会学術集会が開催されました。大会長を、三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学講座 教授 伊藤正明が務め、医局員一同で大会の運営にあたり、多くの演題と2,800人を超える参加者にご来場いただき、盛会裡に終了いたしました。

本学術集会ではプログラムの作成にあたり2つのテーマを軸にいたしました。「原点を学び、未来を創る」では、心臓病診療の原点である身体診察から、未来の診療に不可欠な最新技術まで幅広く網羅し(写真1)、「全身を診る、心臓をみる」では、全身疾患から心臓病を、心臓病から全身疾患を理解できるよう、様々な境界領域のスペシャリストを演者としてお招きしました。

坂本レクチャーでは、心エコー領域で長年に渡り国際的に活躍され、また多くの若手日本人研究者を指導し人材を育成してこられた Washington University in St. Louis の John Gorcsan III 教授が心臓病診療における画像診断の役割をわかりやすい英語で丁寧に講演されました。講演の最後には伊藤大会長より国際名誉会員の称号を授与され、これまでの業績および日本の心臓病診療への貢献が称えられました。荣誉賞受賞記念講演では、国立循環器病研究センターの小川久雄先生から日本における循環器疾患のエビデンス創出に関する講演が行われ、心臓病学会の直前に行われた欧州心臓病学会で Hot Line Session と同時に The New England Journal of Medicine に発表された AFIRE 研究に関する最新の話をお話いただき、日本の臨



写真1 オープニングセレモニー

*1 三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学講座、*2 三重大学医学部附属病院中央検査部

床研究の今後に希望を与える講演となりました。会長講演では、大会長である伊藤正明が、三重大学と日本心臓病学会との歴史を振り返りながら心臓病学の発展の軌跡を総括し、引き続き行われたパネルディスカッションでは、学会理事長である東京女子医科大学の萩原誠久先生、第10代理事長である大阪警察病院の平山篤志先生から Keynote Message を頂くとともに、大阪大学の坂田泰史先生、大西内科ハートクリニックの大西勝也先生、北里大学の眞茅みゆき先生をディスカッションに迎え、心臓病学会のさらなる発展にむけて、様々な議論がかわされ多くの提言がなされました。

本学術集会では、特別講演の演者として、外国人演者のみならず海外で活躍中の4名の日本人医師にご講演いただきました。Columbia University Medical Center の高山博夫先生には閉塞性肥大型心筋症に対する外科的治療の再評価と最前線を、University of Alabama at Birmingham の山田功先生には新しいガイドラインに基づいた特発性心室不整脈の診断と治療を、University of Sydney の根岸一明先生にはがん化学療法による心毒性のマネジメントを、Cedars-Sinai Medical Center の中村守男先生には心臓カテーテル治療の進歩と展望をご講演いただき、活発な議論が交わされました。また、この4人の先生方にはミート・ザ・エキスパートのセッションにも登場していただき、我々が日常の臨床で疑問に思うことをテーマとしてご講演をいただきました。

本学術集会では本邦初の試みとして、学術集会期間中に ACC (米国心臓病学会) Asia Conference が同時開催され(写真2)、慶應義塾大学医学部循環器内科 教授 福田恵一先生がコースディレクターを務められました。ACC は会員 55,000 人のうち、約3割が米国外会員であることから、世界

3地域(アジア、中東、南米)において各国心臓病学会と共同で、教育講演会を開催しており、アジアではこれまで2017年・2018年と中国・上海で ACC Asia Conference が開催されておりました。13日、14日の2日間にわたり2会場で、ACC から各分野を代表する総勢18名の Faculty を迎え、大規模な Plenary Session から比較的小規模の Breakout Session まで、日本とアジアを代表する臨床家を交えて、多方面での議論が繰り広げられました。

各関連学会とのジョイントシンポジウムは、外科、病理、代謝、核医学、リハビリテーション、小児、緩和の7領域で開催されました。日本心臓血管外科学会とのジョイントシンポジウムでは近年話題となっている心房細動に伴う機能性僧帽弁・三尖弁逆流の治療について、心筋生検研究会とのジョイントシンポジウムでは治療薬の登場により注目を集めている心臓アミロイドーシスの病理診断について、韓国心血管代謝症候群学会とのジョイントシンポジウムでは脂質ならびに血圧の管理について、日本心臓核医学会とのジョイントシンポジウムでは不安定プラークを多角的イメージングで捉える最新の研究について、日本心臓リハビリテーション学会とのジョイントシンポジウムでは心不全治療における心臓リハビリテーションの役割について、日本小児循環器学会とのジョイントシンポジウムでは成人先天性心疾患に見られる全身合併症について、日本循環器心身医学会とのジョイントシンポジウムでは今後対策が急がれる脳卒中・循環器病における緩和ケアについて活発な発表・討論がなされました。

心臓病学会の特徴である身体所見に重点を置いた教育セッションでは、「Physical Examination



写真2 ACC Asia との同時開催記念オープニングセレモニー

を学ぶ」で、臨床、実践、そして応用の3つに分けて講演が行われました。臨床編では心不全、弁膜症、心筋症といった心臓病の基本となる3疾患における身体所見を学び、実践編では感染症診療、プライマリケア外来、画像診断の3分野において身体診察の活かし方を学びました。応用編ではエキスパートの身体所見として、「爪でここまでわかる」、「心音でここまでわかる」、「頸静脈でここまでわかる」、の3講演が行われ、心臓病診療の原点である身体所見の重要性を再認識する良い機会となりました。また、レセプションホールで行われた教育賞受賞記念講演ではワインとフィンガーフードが準備され、埼玉医科大学国際医療センターの岩永史郎先生によるClinical Cardiologistを育てる、倫生会みどり病院の室生卓先生による仲間と作り上げる教育プログラム、の2講演が和やかに行われました。

一つの症例をコメンテーターと共に50分かけて討論するJCCケースカンファレンスや、非専門領域であっても心臓病医として押さえておきたい診療のポイントをまとめた心臓病医のための集中講義など、特色のある企画も行われました。また今回の学術集会では、育児をしながらの学会参加をサポートするために託児室を無料で利用できるよう手配し、多くの参加者に利用していただきました。さらに夕暮れ時にはイベ

ントホールでHappy Hourとして三重・名古屋の銘菓・グルメを無料で提供し、コーヒー・紅茶にビール・日本酒といった飲み物と一緒に、参加者に楽しいひと時を過ごしていただきました。

ソーシャルネットワークサービス(SNS)を用いた学会活動も非公式ながら活発に行われ(#2019JCC)、ミート・ザ・エキスパートのセッションではUniversity of Sydneyの根岸一明先生からTwitterの活用：心臓病診療の新たなスキルと題してSNSをいかに研究・臨床に活かしていくかの講演がなされました。既に欧州心臓病学会では2019年の学術集会で65,500ツイート、540,000インプレッション(閲覧数)に達しており、各国の各学会が学術集会におけるSNS活動を重要な広報手段として重要視してきている現状を共有することができました。

開催期間中は幸い天候にも恵まれ、多くの方々のご指導・ご協力とご参加により大きなトラブルもなく盛会裏に終わることができました(写真3)。この場をお借りして御礼申し上げます。会員の皆様、学術集会関係各位に感謝申し上げますと共に、今後の日本心臓病学会の発展と次回学術集会の成功をお祈り申し上げます。最後に、今回の学会関連印象記を執筆する機会を与えてくださった「循環制御」編集主幹の亀井政孝先生にこの場を借りて御礼申し上げます。



写真3 大会終了時に医局員で撮影

関連学会印象記

第24回日本心臓血管麻酔学会印象記

住吉美穂*

2019年9月20日から22日の3日間、京都府立医科大学の溝部俊樹先生主催で、国立京都国際会館にて、第24回日本心臓血管麻酔学会学術集会が開催されました。

私は麻酔科医として臨床に携わること10年となり、キャリアの中で国立循環器病研究センターでの勤務を経て心臓血管麻酔専門医を取得し、日本心臓血管麻酔学会へは毎年参加しており、今回寄稿をさせて頂くこととなりました。

日本心臓血管麻酔学会には、麻酔科医のみならず、心臓血管外科医、臨床工学技士、看護師など様々な職種の参加者がおられ、今回は過去最高となる1,621名の先生方が参加されました。そういった中、日本心臓血管麻酔学会では例年豊富なコメディカルセッションが企画されており、周術期医療に従事する臨床工学技士、看護師を対象に最新情報を提供する事が目的の一つとされており、このような活動は、日本麻酔科学会が勧めている方針でもあり、周術期管理チーム認定を含め麻酔科医がコメディカルとチームで周術期管理を行うシステムを構築するという流れの延長にあります。

今回、第20回の大阪大会より開催されている日本心臓血管麻酔学会、日本心臓血管外科学会、日本体外循環技術医学会の3学会共同主催のCVSAP (Cardiovascular surgery & Anesthesia & Perfusion) シンポジウムは、“体外循環への緊急conversion”をテーマに、大阪市立大学心臓血管外科の柴田利彦先生、東京女子医科大学麻酔科の野村実先生を座長に、麻酔科医、心臓血管外科医、臨床工学技士を代表する先生方による、それぞれの視点からの臨床に即したディスカッションが行われておりました。その他のシンポジウムでも臨床工学技士の方の周術期合併症を減らし安全に管理するための体外循環でのこだわりや、Cardio pulmonary bypass セミナーでは人工心肺充填液の基礎から応用、人工心肺技術の発展における試行錯誤の歴史を知り、普段の麻酔中はなかなかゆっくりと観察する時間のない実際の人工心肺装置を用いたシミュレーションなどもあり、ことに心臓

血管手術においての多職種連携の重要性を感じ、理解を深めることが出来ました。

コメディカルシンポジウムでは“周術期管理に於ける多職種連携と評価”という視点で各立場から現行制度の現状と課題についての討議が行われ、ハイリスクとなる心臓手術を術前全身管理から、術後リハビリを経て退院するまでを包括的にとらえ、各担当チームを適切に評価する仕組みについての提言が行われました。

本学会での大きな特徴は、大会長企画や教育講演で海外でご活躍の先生たちによるセッションが多数企画されていた点でした。教育講演では酒井哲郎先生による米国麻酔科専門医教育システムでの麻酔科レジデンシーの実際や、野本功一先生による Mount Sinai 医科大学 ICU における集中治療医の役割についてなどそれぞれ違う専門性をお持ちの先生のお話がありました。なかでも盛況だったのは大会長企画の“サバイバル、アメリカ麻酔”、“海外麻酔事情～若き麻酔科医達の日々～”の2セッションで、和気あいあいとした雰囲気の中、若手の先生を中心に合わせて7名の先生方が海外留学に至るまでの過程や苦労話などの貴重なご経験を非常にリアルな言葉で届けて下さり、実際に海外留学を検討している先生のみならず、漠然と憧れをもっている先生まで海外での活躍へ向けて一歩踏み出す後押しとなるような楽しいセッションでした。

ランチョンセミナーでは、世界最大の神経疾患の治療および研究機関であり、常に米国で最高の脳神経外科トレーニングセンターの一つとしてランク付けされている Barrow Neurological Institute の Professor 橋本友紀先生が“誰でもできる基礎研究、論文作成、学会発表とは？”のタイトルで、研究を計画する際には testable な仮説をおくことを強調され、best possible scenario を描くこと (Cartoon figure を描く)、海外学会発表時の story が伝わる simple な発表についての具体的なテクニックなどご講演して下さいました。意外だったのは story を伝えるために発表の際には原稿を読んでも構わないというご指摘でした。基礎的内容

* 三重大学医学部附属病院 臨床麻酔部

ながらも華やかで勢いがあり、ランチオンセミナーという短い時間でしたがそのプレゼンテーションに圧倒されました。

大会会場となりました国立京都国際会館は、京都北部の緑豊かな閑静な場所にありますが、地下鉄駅に隣接しており、京都中心部から会場までは電車で十数分とアクセスが良く、学会が終わった後も、残暑和らいで秋の深まりを感じる八坂神社や清水寺などの神社仏閣や、鴨川散策などの観光を楽しむことができます。夜は鴨川に接する和食懐石料理店で発表を終えた若手医局員をねぎらい京都らしい秋の味覚とともに舌鼓をうちました。

また、会場では茶屋をあしらったスペースでの和装女性による抹茶の提供を行う呈茶コーナーや、名物出町柳ふたばの大福、阿闍梨餅などが用意され、百貨店で購入するのとは違った出来たてのおいしさがあり、学会の合間に京都らしさ満載の開催者のもてなしを楽しむことが出来ました(写真1)。書籍販売ブースでは、経食道心エコーの書籍で本学会先行発売のものもあり、多くの若手医師が手に取り買い求めている姿が見られました。

個人的に特に興味深く拝聴いたしましたのは、小児開心術における中枢神経障害、先天性心疾患と精神神経発達、成人先天性心疾患のセッションでした。小児先天性心疾患は以前と比較し予後が改善されるなか、術後の神経、学習障害がますます

すクローズアップされております。先天性心疾患と精神神経発達のセッションでは、国際医療福祉大学臨床医学研究センターの市田蒔子先生のご講演で学会最終日にもかかわらず多くの参加者が会場を埋め、根治手術のタイミングや胎生期からさらされる低酸素状態への介入の展望について活発な意見が会場から飛び交っておりました。予後が改善されるに伴い成人先天性心疾患術後の非心臓手術症例を専門施設以外においても経験する機会が増えておりますが、成人先天性心疾患をもつ女性の分娩管理については分娩時のみならず産後1週間目に2回目の心不全のリスクの山がある点や、長期的に生じる合併症からチーム医療の必要性について強調されておりました。また、成人先天性心疾患をトピックにした文献レビューも行われました。

この第24回心臓血管麻酔学会では、魅力的なプログラムが重なることも多く、出来ればすべてのプログラムを拝聴したいくらいで、多くの先生方から学ぶチャンスをいただきました。こうした機会を与えてくださった大会長の溝部俊樹先生をはじめ、運営にあたった多くの先生、スタッフの方々に心から感謝申し上げたいと思います。

次回第25回心臓血管麻酔学会は、札幌医科大学医学部麻酔科学講座山蔭道明先生を大会長に、札幌医科大学キャンパスで開催される予定です。ぜひ足を運んでみてはいかがでしょうか。



写真1 会場和風呈茶サービス処

留学速報

ケベックシティへの留学体験記

島内 司*

留学が決まるまで

九州大学麻酔科蘇生科に入学し11年になります。学位取得後に留学を希望していたものの、行き先は一長一短で中々決まらず日々の臨床業務に追われていました。そんなある日、大学時代の柔道部の先輩から1通のメールが来ました。卒業以来御会いしていなかった先輩からのメールには、循環器領域の基礎研究が出来る留学生をポストドクとして迎えたい旨が書かれていました。場所はカナダのケベックシティとのこと。ケベックシティ??ケベックシティについて私は何も知りませんでした。生活環境と研究内容を検討した結果、今まで apply した中で最も好条件であった為すぐに行く事を決心。数日後にはPIである Dr. Sebastien Bonnet に履歴書を送り Skype 面接を行い、また九州大学麻酔科の山浦健教授にも御相談。何れも御快諾頂き、ケベックシティを知った2週間には留学決定となりました。

誘ってくれた先輩は2学年上の九州大学医学部柔道部の先輩であり、九州大学第一内科循環器グループに所属する大村淳一先生でした。大村先生は国立循環器病センターや小倉記念病院での臨床経験を経た後、東北大学循環器内科の下川宏明先生の元で学位取得と循環器内科医のエリートコースを歩んでおり、大村先生が選んだ研究室なら間違いないだろう、と考えました。私は大学院生時代に岡崎生理学研究所で心筋細胞の研究に携わっていた為、大村先生も私が循環器領域の基礎研究に通じていることを御存じで、御誘い頂きました。

ケベックシティについて

ケベック州はカナダ東部にあり、フランスの植民地として発展したことから現在も住民の90%以上がフランス系であり公用語もフランス語、“カナダの中の異国”と言われます(図1)。過去にはカナダからの独立を目指すケベック独立運動も行われ、2度の住民投票まで行われた正に“カナダの中の異国”です。しかし現在は政治運動等を目にする事無く、のんびりとした田舎町です。



図1 ケベックシティ

私が留学先に選んだラバル大学はケベック州の州都ケベックシティにあり、中世ヨーロッパの面影を忍ばせる歴史ある街並みはユネスコの世界遺産にも登録されています。フランス語が公用語であることからフランス国内からの留学生、その他フランスの植民地であった国々からの留学生が多数います。また日本同様英語が苦手な人が大多数です。最初はフランス人はプライドが高いから英語を喋りたがらないのかと思っていましたが、単純に英語が苦手であり英語圏の人達にコンプレックスを感じている人が多いようです。街行く人に英語で話しかけると大抵“うわー、外人さんに英語で話しかけられちゃった…”といった曇った表情を取られ、日本と一緒にだなぁー、と思います。

ケベックはカナダの中でも比較的寒く、雪の多い地域です。ケベックの冬は零下20度前後が普通であり、寒波が来ると零下30度を下回ります。日本は住み易く普段感じることはありませんが、人と人の繋がり・助け合いが無いと暮らして行けないことを痛感します。雪で車が立ち往生する光景もよく見られますが、通りすがりの人達が当然のように手伝ってくれます。雪は10月後半から降り始め、3月までは閉ざされた冬が続きます。4月になると雪が融け始め(写真1)、アスファルトの上を歩けるようになりますが積もった雪山が

*九州大学麻酔科蘇生科



写真1 春に氷が融け始めたセントローレンス河

融けるのは5月になってからになります。冬は極寒の地ですが、建物の中は暖房設備・断熱構造が見事であり、家や研究室では半袖でも大丈夫な程です。

ケベックシティはケベック州の州都であり、アメリカやヨーロッパからのアクセスが良好な為、広大なアブラハム平原で世界的なイベントが数々開催されます。世界三大冬祭りである Carnival de Quebec が2月に零下20度の中開催され、熱狂的なケベック人を目にすることが出来ます。凍結したセントローレンス川でのカヌーレース、水着姿でのバレーボール大会等クレージーなイベントが開催され、巨大で美しい氷の彫刻を街中で見ることが出来ます。また、7月には北米最大の音楽フェスティバルである FEQ, Festival d'ete de Quebec が2週間に渡り開催されます。FEQ では世界的なアーティストが集結し、マライアキャリーやレディーガガの様な超有名人のコンサートを安価で見ることが出来ます。FEQ 期間中は北米・ヨーロッパから沢山の観光客が訪れ、その数は100万人以上になるそうです(ケベックシティの人口は50万人)。夏は近所の公園でも毎晩のようにコンサートが開かれ、アウトドア用の椅子とビールを手に近所の人たちが何百人も集まります。

短い夏の後には紅葉シーズンです(写真2)。カナダの紅葉はテレビやインターネットでしか見たことがありませんでしたが、実際目にするとその規模に圧倒されます。地平線の彼方まで続く紅葉を研究室の窓からでも目にする事が出来ます。1-2週間の紅葉の時期が終わり、再び閉ざされた冬がやって来ます。

ケベックシティでの食生活についてですが、日本で見慣れない食材がスーパーで多々手に入ります。バイソンや鹿、ウサギ、羊の肉が普通に販売されており家で食することが出来ます。こちらで販売される牛肉は殆どがアルバータ州で牧畜されるアルバータ牛です。アルバータ牛は日本で言



写真2 紅葉のモンモランシー

う赤身肉に近く、程よく柔らかく塊でステーキにすると大変美味です。因みにバイソンの肉は非常に筋肉質で固く、これが本当の赤身肉なのだな・・・と痛感させられました。またフロマージュもスーパーで多種類販売されており、ケベック産に留まらずフランスやスイスから輸入されるフロマージュを安価で楽しむことが出来ます。季節の海産物としてロブスターやオイスターが手に入り、海外らしい食生活を満喫出来ます。小さいながらも日本食材店もあり、豊洲市場から空輸で魚介類が輸入されています。

日本には殆ど輸入されることはありませんが、ケベックは世界的なビールの名産地です。数百年前ケベックに移植したフランス人は、寒くてワインが作れないこの地でビールを作り始めたそうです。街にはビール専門店が多数あり、数百種類のビールが販売されています。World Beer Awards 等国際的な賞を受賞した美味しいビールが普通のスーパーで販売されていることは驚くべきことで

す。また、街のレストランはフレンチのビストロとブリティッシュパブの中間のような飲み屋が多くあります。中でもビール醸造所が併設されたブルワリーは現地の人達に大変人気があります。

外国で暮らす上で家族連れとしては治安が大変気になりますが、カナダでは銃が規制されているため治安は良い印象です。ケベックシティはカナダの中でも田舎街であり、テロや銃乱射事件等の犯罪に巻き込まれる危険の低い安心な町です。ただし、冬は巨大な除雪車が真夜中に縦横無尽に行き交うため、注意を要します。

カナダは保険制度が皆保険制度であり、外国人である私達も無料で加入させて貰えます。子供の予防接種等も全て無料で受けることが出来ます。カナダは医師不足で病院での待ち時間が日本より長いことが欠点として挙げられますが、ホームドクターや病院を選定しお金を払えば優先的に受診することが出来ます。病気になっても中々病院で手術等受けることが出来ない為か、日本に比較してみんなの健康意識が高いように感じます。

研究室について

研究室はラバル大学附属病院にある Pulmonary Hypertension and Vascular Biology Research Group に所属しています。Dr. Bonnet はケベック州内の主要医療施設で構成される生体試料バンクを運用し、肺高血圧症患者のサンプルを多く管理しています。また呼吸器内科教授である Dr. Provencher Steve と連携しており基礎での成果を直ぐに臨床研究に応用するトランスレーショナルリサーチセンターです。全ての実験系を自分でやるわけではなく、それぞれの得意分野で分業していくことが多く、チームとして研究テーマに取り組む方法は非常に勉強になります。私は今まで当研究室で行っていなかったラット新生児心筋細胞の単離を行いチームに貢献しています。また、Dr. Bonnet はカナダ国内だけでなくアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、イタリア、オランダ等沢山の研究室とコラボレーションしており、私自身も共同研究への参加を通じて共同研究の運営についても学ぶ機会を得ています。

Dr. Bonnet はフランスからの移民であり、研究室の留学生も殆どがフランス語圏からの留学生(フランス各地、レバノン)で純粋にカナダ出身の学生は1人しかいません。日常会話は皆フランス語を使っていますが、私との会話には英語を使用してくれるので研究室内では特に語学で不自由

を感じることはありません。

私の研究テーマは右心不全における心筋代謝とDNA損傷の関係です。ヒトの右心室サンプル、ラットPHモデル右心室サンプルからその機序を推定し *in vitro* で mechanism を同定。治療に繋げるための *in vivo* 実験を始めようとしている段階です。研究室は日本人のような長時間労働を嫌い効率重視で、昼の15時頃になると皆帰り始めます。私も小学生の子供の登下校の送り迎えをしており、15時には帰宅して家族での時間を大切にしています(写真3)。ただそれでも効率よく研究を進められる御陰か、AHAのtravel awardを受賞しカナダで奨学金も獲得することが出来ました。

Dr. Bonnet は肺高血圧の研究で世界的に知られる研究者ですが、大変気さくで頻りに日本人ポスドクに絡みに来る不思議な上司です。またラボに在籍する人達のプロモートを非常に重視する有難い面もあります。このような素晴らしい仲間と素敵な環境で仕事出来ることをDr. Bonnet と大村先生に大変感謝申し上げる次第です。

おわりに

こちらで留学生活を経験することによって研究についてだけでなく、国や民族・文化の違い、言語の力、家族の大切さなど、今まで気付かなかったことを考え見つけ直すいい機会となっています。この貴重な経験をこれからの自分の人生の糧として、帰国後は日本社会に寄与貢献して参ります。

この度はケベックシティに留学する機会をいただきましたことを、山浦健先生をはじめ同門の先生方に心より御礼申し上げます。拙い文章ではありますが私の留学記とさせていただきます。



写真3 筆者と子供達

- 文 献 紹 介 -

I

体外循環使用冠動脈バイパス術における周術期
ジルチアゼムとニトログリセリンの効果：系統的
レビューとネットワークメタ解析

Hu Y, Yang X, Zhang L, et al: Perioperative diltiazem or nitroglycerin in on-pump coronary artery bypass: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2018; 13: e0203315.

動脈グラフトのスパズムは冠動脈バイパス術 (CABG) 後の重篤な合併症である。ジルチアゼムとニトログリセリンのいずれか (または両方) を周術期に投与することによってグラフトのスパズムを予防し、予後を改善することができるか、もしそうであれば、いずれの薬剤がより適切かは未だ結論が出ていない。本研究は、体外循環使用 CABG (on-pump CABG) において、グラフトのスパズム予防と予後改善を目的に周術期にジルチアゼムまたはニトログリセリンを投与した全てのランダム化比較試験のデータをまとめてメタ解析した。

Ovid Medicine, PubMed, CINAHL, Google Scholar, Cochrane Center のランダム化比較研究を検索した。周術期予後に及ぼす影響をペアワイズ比較する従来のメタ解析法を用いた。27 の研究の 1,660 例の症例が含まれた。死亡率に関しては各群間で有意差はなかった。遠位側吻合後に内胸動脈の血流を測定した 4 つの研究の解析により、ジルチアゼムとニトログリセリンはプラセボに比べて動脈グラフトの血流量は有意に多かった。他の周術期予後に関しては、ジルチアゼムに比べてニトログリセリンを投与された症例は術後心房細動の発生率が高く (OR=2.67, 95%CI: 1.15 to 6.24)、術後心血管系酵素のピークもより高かった。プラセボ群はジルチアゼム群に比べて、心房細動発生率が高く (OR=3.00, 95%CI: 1.18 to 7.63)、循環補助薬の必要性は低かった (OR=0.19, 95%CI: 0.04 to 0.73)。ジルチアゼム群はニトログリセリン群に比べて心房細動発生率はより低かった (OR=0.39, 95%CI: 0.18 to 0.85)。術後心房細動発生率が高い順に、プラセボ>ニトログリセリン>ジルチアゼム、循環補助薬必要性は高い順に、ニトログリセリン>ジルチアゼム>プラセボだった。しかし、プラセボはジルチアゼムに比べて術後心筋梗塞の発生率が有意に高かった (OR=4.51, 95%CI: 1.34 to 15.25)。術後心筋梗塞発生率、一時的な心筋虚血イベント、心房細動発生率が高い順に、プラセボ>ニトログリセリン>ジルチアゼムだった。

著者らは、周術期のジルチアゼム持続投与は、循環補助薬の必要性を高めるものの術後心筋虚

血障害と心房細動に対し強い保護効果を有し、動脈グラフトの血流増加により予後改善の可能性があると結論付けた。

酸化ストレスの軽減は食道手術患者の合併症軽減と強化術後回復の鍵となる：ハイリスク患者予測における麻酔管理の影響と簡易血液検査の有用性の検討 (ランダム化比較研究)

Tsuchiya M, Shiomoto K, Mizutani K, et al: Reduction of oxidative stress a key for enhanced postoperative recovery with fewer complications in esophageal surgery patients: Randomized control trial to investigate therapeutic impact of anesthesia management and usefulness of simple blood test for prediction of high-risk patients. Medicine 2018; 97: e12845.

酸化ストレスは、外科手術ストレスの決定因子と考えられている。著者らは、血中ヒドロペルオキシド濃度を基にする総活性酸化代謝物 (d-ROMs) レベルが、術後の回復遅延や合併症予測指標となるのかを研究した。加えて、酸化ストレスの視点から術後回復における麻酔管理法の有効性についても検討した。

食道癌手術患者 186 例 (ASA 分類 I - II) をセボフルラン群 (n=94) とプロポフォール群 (n=92) に無作為に分けた。酸化ストレスの指標として、手術前の血中 d-ROMs レベルと手術前後の血漿三価鉄還元能を測定した。白血球数 (WBC)、CRP、術後重症合併症発生率、術後 30 日間の回復経過も調べた。術後 WBC, CRP が正常値に回復するまでの日数は、術前 d-ROMs 値が高い患者ほど長かった (WBC vs d-ROMs: $r=0.58$, $P < 0.001$; CRP vs d-ROMs: $r=0.46$, $P < 0.001$)。ROC 解析を用いて術前 d-ROMs 値と術後合併症の発生率との関係を調べたところ、d-ROMs の至適閾値は 410 UCarr であり、それ以上の高値群は低値群に比べ術後合併症発症リスクのオッズ比は 4.7 と高かった。血漿三価鉄還元能は術後に 61 ± 185 mmol/l ($P < 0.001$) 低下し、手術侵襲が酸化ストレスを惹起することが示された。手術酸化ストレスの上昇は術前の d-ROMs 値と正の相関を示した ($r=0.16$, $P=0.043$)。麻酔方法の比較では、抗酸化能を有するプロポフォール群はセボフルラン群に比べて三価鉄還元能の術後低下は認められず、重篤な術後合併症の発生率も低く (7/92 vs 18/94, $P=0.030$, OR=0.35)、術後回復も早かった (WBC 正常化日数: 7.1 ± 5.2 vs 13.6 ± 10.2 , $P=0.001$)。

術前に血中 d-ROMs 値が高いと手術中に受ける酸化ストレスが大きく、術後合併症が増加し回復も遅れることが示唆された。術前 d-ROMs 値

の測定は、回復遅延や合併症発生のハイリスク患者の術前指標として有用であった。著者らは、手術患者の酸化ストレスを下げることは術後回復を促進させると推定し、プロポフォールのような抗酸化作用を有する麻酔薬の使用は手術侵襲軽減に有効であると結論付けた。

アルツハイマー病患者の脳血流量に及ぼすニルバジピンの効果

de Jong DLK, de Heus RAA, Rijpma A, et al: Effects of nilvadipine on cerebral blood flow in patients with Alzheimer disease. *Hypertension* 2019; 74: 413-420.

アルツハイマー病初期の患者は脳血流量低下を含む脳血管系の変化が起こり、病状進行と共にその変化が加速されると言われている。著者らはカルシウム拮抗薬の一つであるニルバジピンは、軽度から中等度のアルツハイマー病患者の海馬(記憶の形成や学習に重要な役割を担う)の血流量を改善させるかどうかを検討した。

この研究は、アルツハイマー病患者を対象にカルシウム拮抗薬ニルバジピン投与による記憶力や思考力への影響を検討した大規模ランダム化プラセボ対照比較試験(NILVAD試験, nilvadipine in Alzheimer disease)の一環として実施された。軽度から中等度のアルツハイマー病患者44例(平均年齢72.8 ± 6.2歳)を対象に、ニルバジピン投与群(n=22)またはプラセボ投与群(n=22)に無作為に分けて6ヶ月間観察した。追跡開始から6ヵ月後の収縮期血圧の平均値は、ニルバジピン投与群では128.2 ± 14.3 mmHg、プラセボ群では138.8 ± 17.1 mmHgと、ニルバジピン投与群で11.5 mmHg低かった。MRI検査で各部位の脳血流量を評価したところ、ニルバジピン投与群ではプラセボ投与群に比べて海馬の血流量が約20%増加していることがわかった。一方、その他の部位の脳血流量は両群間で有意差は認められなかった。ニルバジピン投与によるアルツハイマー病の症状改善効果は示されなかった。

著者らは、今回の研究は小規模かつ観察期間も短いためニルバジピンの効果を結論付けることは難しいとしながらも、早期のアルツハイマー病患者にとってニルバジピンによる降圧治療は安全であるだけでなく脳血流量増加につながる可能性がある、と結論付けた。ただし、今回の研究では、このような海馬の脳血流量の改善がアルツハイマー病の病状改善をもたらすかどうかは明らかにされておらず、更なる研究が必要と付け加えた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野

川人伸次)

II

大手術時の麻酔深度が術後の予後・合併症発生に及ぼす影響についての国際無作為化比較試験

Short TG, Campbell D, Frampton C, et al: Anaesthetic depth and complications after major surgery: An international, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 1907-14.

手術時における全身麻酔深度と予後との関係については観察研究のレベルで報告されているが、深い麻酔深度が予後の悪化と関連しているとされている。しかし、この点について前向きな無作為化比較試験はこれまで実施されておらず、著者らは1年後の死亡率をエンドポイントとして大手術後の予後と麻酔深度の関係について比較検討した。2012年12月19日～2017年12月12日の間、7カ国、73の施設において60歳以上の合併症を有する、予定手術時間が2時間を超え、予想入院期間が少なくとも2日以上、18,026名の患者のうち6,644名が登録され、浅い全身麻酔を受けた群(BIS, bispectral index 目標値が50 [BIS50]、3,316名)と深い全身麻酔を受けた群(BIS目標値35 [BIS35]、3,328名)の2群にランダムに振り分けられ、1年後の総死亡を主要評価項目として調査が行われた。

BIS50群においては、BIS35群と比較して平均血圧が3.5 mmHg高く、吸入麻酔薬濃度は0.26 MAC (minimum alveolar concentration) 低かった。死亡率、合併症発生率ともに両群に有意差は認めなかった。1年後死亡率はBIS50群では6.5% (212名)、BIS35群では7.2% (238名)、重篤な合併症はBIS50群で954名(29%)、BIS35群で909名(27%)、生命に影響を及ぼす合併症はBIS50群で265名(8%)、BIS35群で259名(8%)であった。これらの結果から、浅い全身麻酔は、深い全身麻酔と比較して死亡率が低くなるということとは結びつかず、脳波モニターを用いた麻酔深度の測定ではあらゆる深度の全身麻酔で安全に全身管理が可能であることが示唆された。

麻酔方法の違い(全身麻酔、局所麻酔)による乳がん再発についてのランダム化比較試験

Sessler D, Pei L, Huang Y, et al: Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: A randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 1807-15.

がん手術後の再発に対する宿主防御を障害する周術期の因子として、手術ストレス、吸入麻酔薬の使用、鎮痛薬としてのオピオイドの使用がこれまで観察研究として報告されている。著者らは、局所麻酔を用い、鎮痛にオピオイドを使用しない管理を行えばがんの再発は減少するという仮説を立て、傍脊椎ブロックとプロポフォールを用いて麻酔を行った群とセボフルランとオピオイドを用いて麻酔を行った群に分けてランダム化比較試験を行った。2007年1月30日～2018年1月18日の間で、8カ国、13施設において85歳未満の2,132名の乳がん手術予定患者が登録され(うち24名は術前に除外)、1,043名が局所麻酔群、1,065名が吸入麻酔薬による全身麻酔群に割り振られた。観察期間の中央値は36ヶ月であった。がんの再発は局所麻酔群で102名(10%)、吸入麻酔薬

による全身麻酔群で111名(10%)報告された(hazard ratio 0.97, 95% CI 0.74-1.28; p=0.84)。創部痛は6ヶ月後の時点で局所麻酔群では856名中442名(52%)、吸入麻酔群では872名中456名(52%)であり、12ヶ月後ではそれぞれ854名中239名(28%)、852名中232名(27%)と両群で有意差を認めなかった。神経障害性疼痛についても6ヶ月後において、局所麻酔群では859名中87名(10%)、吸入麻酔群では870名中89名(10%)の発生であり、また12ヶ月後においてはそれぞれ、857名中57名(7%)、854名中57名(7%)となり、これも有意差は認めなかった。

著者らの今回の検討により、傍脊椎ブロックとプロポフォールによる麻酔方法はセボフルランとオピオイドを用いた麻酔方法と比較してがんの再発を減少させず、また術後6、12ヶ月の創部痛、神経障害性疼痛の発生も減少させなかった。したがって、がんの術後再発や術後6、12ヶ月の遷延する痛みには麻酔方法は影響しないことが示唆された。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 畠山 登)

新著紹介

DEEP MEDICINE

Eric Topol 著

341 ページ

Basic Books / 2019 年

ISBN 1541644638

Amazon の Kindle で Eric Topol 著の Deep Medicine を読んでみた。Kindle だとハードカバーの半額で読めるのも魅力である。洋書なので知らない英単語が出てきたりするのだが、電子版だと単語をダブルクリックするだけで英和辞書が画面上にポップアップするので、辞書を片手に印刷物を読むよりはかなり速く読み進めることができる。ただし、Windows 版ではなぜか読み上げ機能が日本語読み上げになっており、私の能力ではシステムの設定を変えても英語読み上げにすることは不可能であった。iOS では英語読み上げ可能であった。また、気になるフレーズを選択してハイライトしておく、後からハイライトを一覧できるので、今回のように本を紹介するときなどに役立つ。当然のことながら書籍中の単語の検索ができることも電子版の有利な点であろう。たとえば、industrial revolution という言葉が出てきたが、その部分を紹介するにあたって、どこに書いてあったかはいちいちページをめくらなくても、即座に検索することができた。

さて、囲碁や将棋において人がコンピューターに勝てなくなったことは、本誌の巻頭言（第38巻第1号）や編集後記（第37巻第2号）でも取り上げられ、第39巻第3号の総説「人工知能研究と循環制御」では文字通り人工知能と循環制御の研究と治療応用についての展望が述べられた。これに関して、本書はこの先、人工知能と医療の関係がどのように進んでいくのか、あるいはどのようにあるべきなのかを、一歩進んだアメリカの現場から問いかけたものである。現在は、蒸気機関の発明を主体とする第1次産業革命、電力網等の発達と大量生産を中心とする第2次産業革命、アナログコンピューターからデジタルコンピューターへの技術革新に端を発する第3次産業革命に続く、第4次の産業革命の最中であるという。本当にそうだったのかは歴史が進むまで証明できないが、人工知能を中心とした技術革新があらゆる分野に波及しているようである。

本書の著者は、心臓内科医であり、随所に経験談が織り交ぜられている。第1章では自身は osteochondritis（骨軟骨炎）で人工膝関節置換を受けたが、手術前の説明とは異なり、術後のリハビリで長い間、非常に痛い思いをしたことが述べられている。主治医があまり取り合ってくれないので、色々調べたところ、arthrofibrosis という膝関節手術の2～3%に起こる稀な合併症と病状が一致することが分かった。そうすると、それを専門とする physical therapist にかかって、抗炎症を中心とした治療を行うようになり、心の安寧を得たということである。もし、人工知能が活用されていけば、自身の症状を入力するだけで、arthrofibrosis という病名がすぐに候補に上がり、それに応じた治療を受けることができただろうと振り返っている。このような経験から、現在の医師は短時間で多くの外来患者を診察する必要があるので、一人当たりの診察時間がどんどん短くなり、患者と医師の信頼関係を築くのが難しくなってきたとしている。人工知能が医師の仕事のいくつかを代行するようになれば、医師の時間に余裕ができ、患者のケアにより多くの時間をかけられるのではないかと述べている。

人工知能のブレークスルーの1つが deep learning という手法である。これによって、人には見分けられないものさえ、見分けることが可能になってきている。人工知能による代行が比較的早期に実現しそうなのが、画像診断を行う放射線医師や組織標本を鑑別する病理医などである。皮膚科医も診断については同じかもしれない。本書の著者はこれらの分野の医師を doctors with patterns と呼んでいる（第6章）。現在の人工知能による診断精度は、経験豊富な放射線医師と同等のレベルに達している。これらの医師は、崖から飛び出してすでに足元が無くなっているのに、それに気づいていないので浮かんでいる漫画のキャラクターのようなものだから、直ちに放射線医師の養成はやめるべきだという極端な意見もあ

る。しかし、これらの分野の医師が直ちに人工知能で置き換えられてしまうというわけではない。なぜなら、人工知能を学習させるのに当分の間、正解が必要だからである。

それでは、doctors without patterns についてはどうだろうか。カルテの電子化で、医師は患者の顔を見るよりも、キーボードを叩く作業に時間を取られるようになってきている。これを解決する一つの手段が、人工知能による自然言語の処理である。患者と医師の会話が処理されて自動的にカルテが作成されるようになれば、同じ時間の枠内でもより長く患者に向き合うことが可能になるであろう。現在でも iPhone の Siri、Google Assistant、Amazon Echo などの音声アシスタントは存在するが、会話の中から必要な情報を抽出して、カルテの形にまとめるにはさらなる技術革新が必要である。また、data mining により医師の診断を支援するような人工知能の開発も期待される。たとえば、男性のヘモグロビンの検査値が 15.9 g/dL と 13.2 g/dL の場合、いずれも正常範囲であるが、

これが過去 5 年に渡って徐々に下がってきているなら、何かの病気の存在を示唆するかもしれない。つまり、いわゆる正常値として済まされている検査値の中に、重要な病気の情報が隠れているかもしれない（第 7 章）。

以上、内容をかいつまんで紹介したが、このほかにもウェアラブルデバイスを活用した健康管理がどのように進んでいるか、音声アシスタントを利用した心のケアなど、アメリカでの現状を網羅的に浅く取り上げている。アメリカと日本では保険システムなどが異なるので、本書に書いてあることがそのまま日本の医療に当てはまるとは限らないが、医療分野における人工知能活用がどのような趨勢にあるかを把握するにはちょうど良いと思われる。

(国立循環器病研究センター 循環動態制御部
川田 徹)

施設紹介

国立循環器病研究センター・ オープンイノベーションセンター

湯元 昇*

はじめに

国立循環器病研究センター（国循）は、1977年に大阪府吹田市の千里ニュータウンに開設され、2010年には独立行政法人に、さらに2015年から国立研究開発法人に移行しました。この間、「循環器病の予防と制圧」をミッションとして、心臓と脳をトータルに扱う世界的にもユニークなセンターとして活動してきました。また、研究所と病院が直結し、基盤研究から実用化まで一貫して行っているのも国循の特徴の一つです。しかし、新たなイノベーションを創出するためには、施設的な限界がでてきたため、2019年7月にJR東海道線岸辺駅前に移転し、国循を核として医療クラスターを形成することとなりました。

次世代の医療・ヘルスケアを実現するためには、世界中に広がるリソースを活用するオープンイ

ノベーションが必須となっています。そのため、国循では、2019年4月1日に従来の研究開発基盤センターを改組してオープンイノベーションセンターを設置しました。

そこで本稿では、国循を核とした新しい医療クラスターの概要とオープンイノベーションへの取り組みを紹介します。

北大阪健康医療都市（愛称：健都）での医療クラスター形成

国循が移転した北大阪健康医療都市（愛称：健都）はJR岸辺駅を中心とした吹田市、摂津市をまたぐ東西3.5kmのエリアのことです。図1のように、国循以外に、吹田市民病院、複合商業施設、住宅、公園等が立地し、さらに医療系企業・大学・研究機関等の進出用地である健都イノベーションパークがあります。健都イノベーションパークに

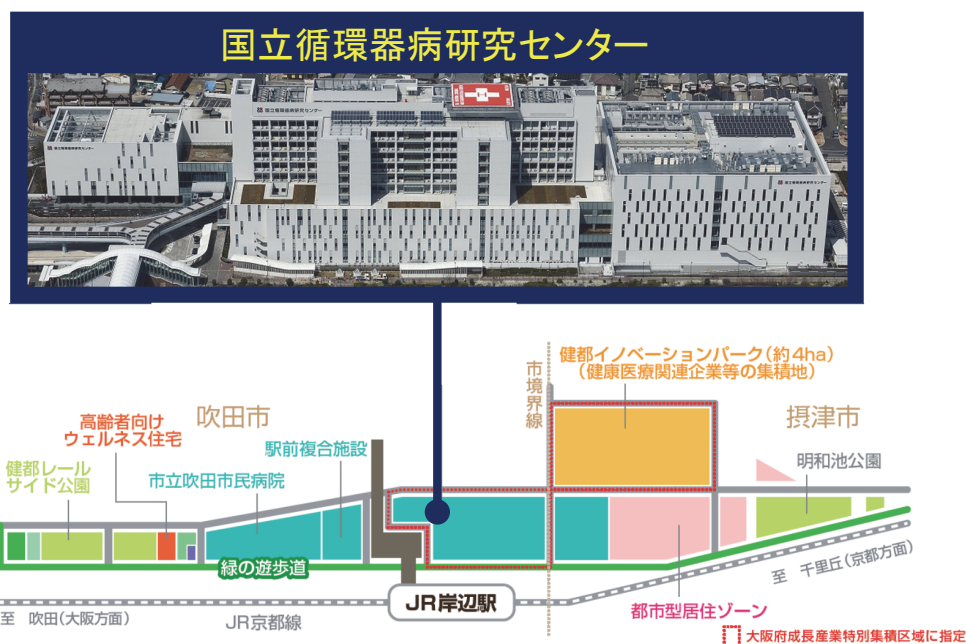


図1 北大阪健康医療都市(健都)の中心部分の概要

* 国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター

は、ニプロの本社等と現在は東京に立地する国立健康・栄養研究所が移転することが決まっています。

健都は、JR 新大阪駅からの所要時間約7分という、利便性の極めて高い場所にあります。健都(KENTO)には、循環器病予防に必要な Knowledge(正確な知識、知の集積)、Exercise(適度な運動)、Nutrition(適切な栄養・食事)と Town(まちづくり)の頭文字を並べたもの、という意味も込められています¹⁾。健都が他の医療クラスターと異なる点として、①疾患を循環器病に限定している点、②住民参加型である点、が挙げられますが、ネーミングもこの特徴を良く表しています。

オープンイノベーションにおける情報拠点、開発拠点整備の重要性

イノベーションは「技術革新」と訳されることが多いですが、イノベーションという言葉を最初に定義したと言われる経済学者シュムペーターは技術革新に留まらない幅広い概念として提唱しています²⁾。イノベーションはもともと用語である「新結合(=新しい結びつき)」²⁾と解する方が良いように思います。

「オープンイノベーション」という用語は2003年にハーバードビジネススクールのチェスブローによって提唱された概念³⁾です。「クローズドイノベーション」が、自分自身でアイデアを出し、開発し、製品化を行う自前主義であるのに対して、「オープンイノベーション」は、自分自身のみならず他者のアイデアも取り込んで製品化を行うところに特徴があります。前者は、20世紀のトップ企業で見られたイノベーションのモデルですが、欧米では、知識をもった人材の流動性が高まり、知識独占の時代が終焉したこ

とがモデルの転換の大きな要因と分析されています。

「オープンイノベーションモデル」は、21世紀型のビジネスモデルとして日本でも関心が高くなっています⁴⁾。しかし、欧米でモデル転換の重要な要因となった人材の流動化は、日本では極めて低いのが現状です。総務省「科学技術研究調査」によると、2018年に日本の研究人材約93万人の内、企業とアカデミア(大学・公的研究機関等)の二つのセクター間で移動した人は約2600人(0.28%)と極めて低い値となっています。そのため、日本でオープンイノベーションを実現するためには、欧米のように知識を持った人が組織を移動するだけでなく、集まるような情報拠点、集まって製品化できるような開発拠点を整備することが必須となっています。そこで国循では、新建屋内の“一つ屋根の下に”情報拠点、開発拠点としてサイエンスカフェとオープンイノベーションラボを設置しました。

国循オープンイノベーションラボ(OIL)とサイエンスカフェの概要

移転後、国循では企業・大学等の研究者と共同研究を行うための約2000㎡のオープンイノベーションラボ(OIL)を病院や研究所と同じ建屋内の3階に設置しました。また、2階にも約300㎡を将来スペースとして残しています。OILは35㎡から170㎡の様々な大きさの部屋が3階に20室、2階に4室あり、写真1のようにスケルトン構造で入居者のニーズに柔軟に対応することが可能です。OILから病院や研究所の区画へのアクセスは容易ですので、入居者は国循の医療従事者や研究者と日常的に交流することが可能です。また、同じ建屋内で共同研究を行うことにより、建屋外に持ち出すことが困難なバイ



写真1 国循オープンイノベーションラボ(OIL)の1室(153㎡)

オバンク、循環器病統合情報センター、創薬オミックス解析センターの試料やデータなどを活用することが可能となります。

OILへの入居には、国循との共同研究を実施することが原則として必要となります。2019年10月時点で、大阪薬科大学、キャノンメディカルシステムズ、クロスエフェクト、コニカミノルタ、サラヤ、GEヘルスケア・ジャパン、JSR、セコム医療システム、ソフトバンク、第一三共、帝人、東和薬品、ひむかAMファーマ、フィリップス・ジャパン、ブリストル・マイヤーズ スクイブなど16機関がOILに入居予定となっており、7月の開設以来、順次入居が始まっています。創薬、画像診断機器、計測デバイス、在宅医療など幅広い産業分野の機関が結集してきており、今後は、オープンイノベーションセンターに新設した産学連携本部のコーディネート機能により、入居者間のさらなる連携も進むことが期待されます。

また、オープンイノベーションの実現のため、OIL入居者や健都イノベーションパーク進出企業はもとより、多様な企業・研究機関の研究者等の交流の場としてサイエンスカフェを4階に設置しました。サイエンスカフェは写真2のように、オープンなカフェスペース、個人のワークスペース、クローズドなセミナー室を備えています。サイエンスカフェでは、カジュアルなミーティング、個人ワークの場を提供するとともに、異業種交流等を促進するためのセミナー・勉強会、フォーマルな会議等の開催を予定しています。

おわりに

現在、医工連携、即ち医療と工学の連携による様々なプロジェクトが進行していますが、工学側が医療現場でのニーズを必ずしも良く把握できていないことが大きな課題となっています。医療現場から声として上がってくるニーズを把握することは容易ですが、重要であっても声として上がらない潜在的ニーズの把握は困難です。このような潜在的ニーズを把握するためには、工学側が医療現場に近いところで情報収集する必要がありますが、サイエンスカフェやオープンイノベーションラボは、最適な場を提供できると考えています。

文献

- 1) JR 東海道線・岸辺駅前「健康・医療」のまちづくり HP:「吹田操車場跡地」から「北大阪健康医療都市～愛称：健都(けんと)～」へ> <https://kento.osaka.jp/>
- 2) 塩野谷 祐一 訳, 中山 伊知郎ら訳: シュムペーター「経済発展の理論(上)」. 岩波書店, 東京, 1977; 159-248.
- 3) Chesbrough, H.W.: The Era of Open Innovation, *MIT Sloan Management Review*, 2003; 44: 35-41.
- 4) オープンイノベーション・ベンチャー創造協議会: オープンイノベーション白書 第二版, 国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構編. 一般財団法人 経済産業調査会, 東京, 2018; 2-18.



写真2 国循サイエンスカフェ

機器紹介

esCCO ~パルスオキシメトリー技術を用いた
新たな非侵襲的心拍出量モニタリング~

佐藤 暢 一*

はじめに

心拍出量 (CO) 測定は肺動脈カテーテルを用いた熱希釈法によるものが一般的であった。しかし肺動脈カテーテルは挿入時の血管損傷など重篤なリスクもあること、肺動脈カテーテルにより得られるパラメーターの臨床での利用意義が変化したことなどもあり、近年は呼吸再呼吸法、色素標識希釈法、エコー法などより侵襲度の低い方法での CO 測定が普及している。中でも観血的動脈圧波形から一回拍出量 (SV) を測定し、CO 測定を行うパルスカウンター法による測定が広く利用されるようになった。しかし、これらいずれの方法も一般的なモニタリング装置に加えて CO 測定用の機器を使用することが必要である。本稿で述べる esCCO, estimated CCO は従来のパルスカウンター法の原理と心電図とパルスオキシメータから得られる脈波伝播時間を組み合わせることで CO 測定を行う、従来のモニタリングでそのまま CO 測定が可能となる新たな非侵襲的心拍出量測定法である。

背景と測定原理

心臓から拍出された血液成分は体の末梢まで到達するのにある程度の時間が必要となる。しかし、血液成分が到達するよりも早く、拍動による波動は末梢に到達する。例えるならば、池に石を投げ入れたとき水面に波紋が広がるが、これは実際の水が移動していくのではなく波動変化が伝わっていると考えられる。心拍動から指尖パルスオキシメーターの脈波変化までに起こるタイムラグは、心拍出量が増減すれば、脈波伝播速度が変化するため変動する。すなわち、心拍出量が増加し、血圧が上昇すれば、パルスオキシメーターを装着した指尖部までの脈波伝播速度は増加するはずである。この心拍出からパルスオキシメーターの脈波到達までの時間は脈波伝播時間 (PWTT, pulse wave transit time) と呼ばれる。

PWTT はいくつかの構成成分に分けられる。

心拍動 (心電図 R 波) から大動脈弁開口 (大動脈脈波開始) までの前駆出時間 (PEP, pre ejection period) と大動脈脈波から末梢での脈波までのタイムラグの和と考えられる。更にそのタイムラグ (a-PWTT) は橈骨動脈までの時間差 (T1) と、橈骨動脈脈波からパルスオキシメーター脈波までの時間差 (T2) に分けられる。(図 1)。

この技術を臨床へ応用するにあたり、まず PWTT から血圧を推測する試みが行われた。しかし、血管作動薬を投与した際に、PWTT の変化が投与薬剤によって異なることがわかってきた。たとえば、同じ昇圧薬でもエフェドリンやドブタミンを投与した場合、PEP、a-PWTT ともに短縮し、結果として PWTT は短縮する。しかしフェニレフリンを投与した場合、a-PWTT は短縮するが PEP は延長し、PWTT は延長してしまう (図 2)¹⁾。要するに α 作動薬では PEP が逆向きに動くため、血圧は逆の結果を生じる。そのため PWTT の変化が生じた場合に血圧の変動があることはわかっていても、血圧上昇か下降かどうかを決定することが出来ない。そこでいままでの PWTT の利用は、PWTT 値の変化によって血圧変化が生じている可能性をとらえ、非観血的血圧測定を開始するためのトリガーとして製品化され、臨床使用されているにとどまっていた。

ところが、心拍動の最終的なプロダクトである血圧ではなく、一回拍出量 (SV) に焦点をあてて考えると、結果はもっとシンプルになる。PEP は心収縮力に影響され、PEP が増加すれば SV は低下する。T1 は大血管の血管壁弾性に関係し、これも心収縮力に影響され、T1 が増加すれば SV は低下する。T2 は末梢血管成分のため血液粘性と血管径に影響され、T2 が増加すれば SV は低下する。以上の結果から PWTT は SV と逆相関の関係にあることがわかる。そのため SV と CO の推測には PWTT を利用できることがわかった。

実際の SV の推測は以下の式から求めている。

$$esSV = K \times (\alpha \times PWTT + \beta)$$

* 東邦大学医学部 麻酔科学講座

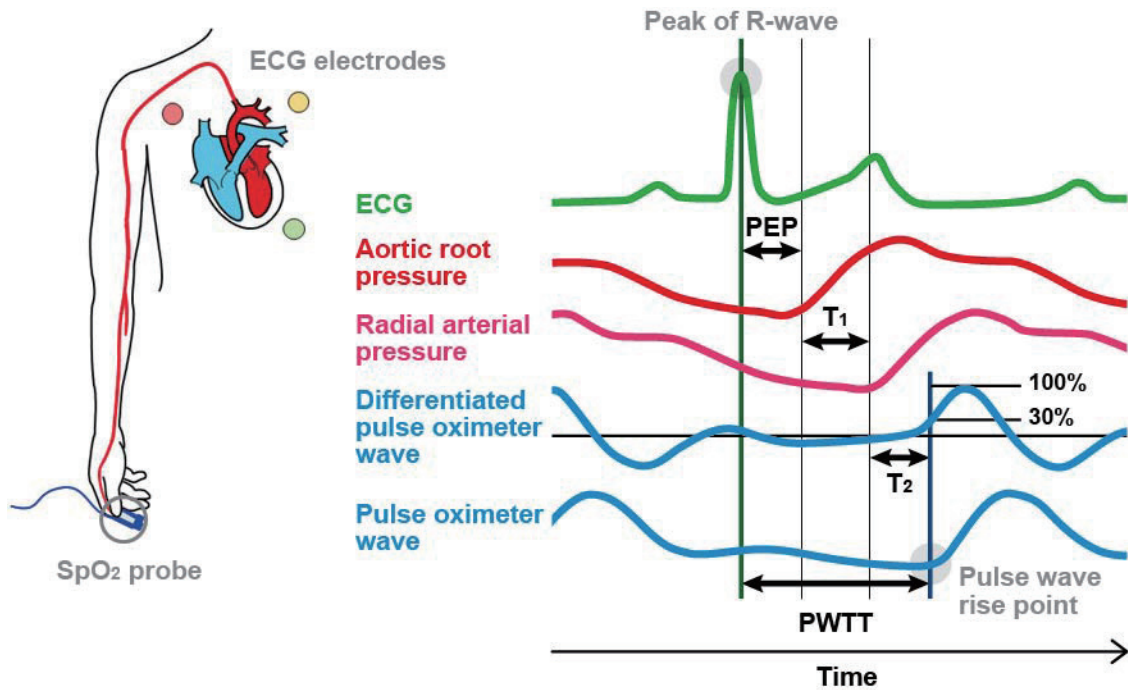


図1 Typical examples of the ECG, aortic root pressure wave, radial artery pressure wave, differentiated pulse oximeter wave, and pulse oximeter wave.¹⁾

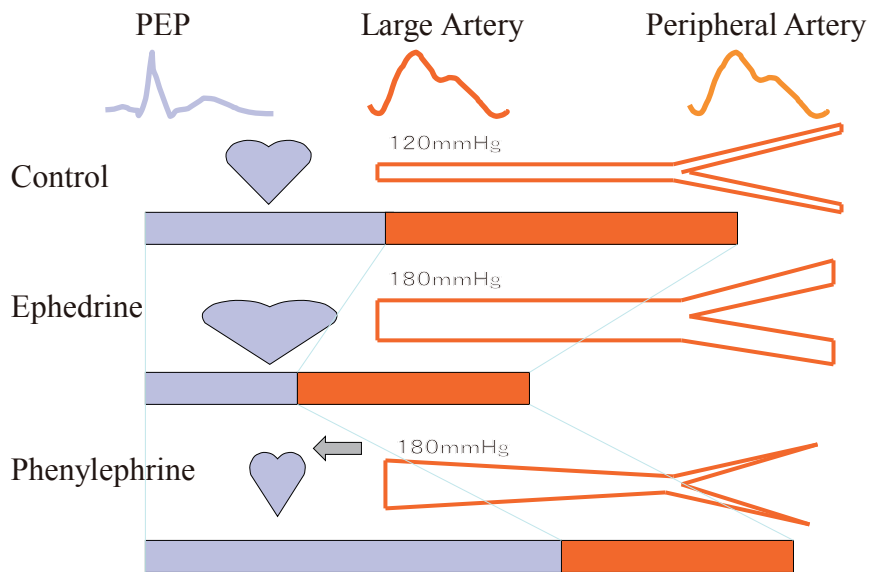


図2 Conceptual diagram of PWTT when using ephedrine or phenylephrine. Bar graphs represent the value of PWTT. Blue bar shows PEP, and orange bar shows a-PWTT.

esSV, estimated stroke volume 本法により求められる一回拍出量

α 固定値(動物固有)

β 実験的に求められる定数

これにより求まるSVと心拍数の積としてCOを推測することが可能である。

信頼性

Ishiharaら²⁾は、心臓手術患者36人を対象としてesCCOと従来のスワングアンツカテーテルを用いたContinuous Cardiac Output Monitor (CCOpa)を比較し、その相関は $r=0.803$ 、bias and precisionは -0.06 ± 0.82 L/minであった。また冷生理

食塩水のボラス投与による CO 測定との比較でも $r=0.818$ であった。Della Rocca ら³⁾による肝移植時の動脈圧波形によるパルスカウンター法 (PiCCO) と CCOpa の比較では、bias and precision は -0.03 ± 0.87 L/min と報告されており、本法の正確性と精密性は従来の CO 測定法と比べて遜色ないと考えられる。

パルスカウンター法との比較

従来のパルスカウンター法の原理は、動脈圧の脈圧 (PP, pulse pressure) から一回拍出量 (SV, stroke volume) を次の通りに求められるとされている。

$$SV = K \times PP$$

(K は実験的に求められる定数)。

須郷ら⁴⁾は、イヌによる実験で、esCCO と従来のパルスカウンター法による PP を用いた CO (COpp) を比較検討している。全身麻酔下のイヌにフェニレフリン、ニトログリセリン、ドブタミン、プロプラノロールを投与し、脱血、輸血、ペントバルビタール投与を順番に行き血行動態を変化させた。算出した esCCO と COpp を電磁流量計による CO (COemf) と比較したところ、それぞれの相関係数は $r=0.825$ 、 $r=0.728$ であり、esCCO の法が COemf との相関が良かった (図 3)。

また COpp では SV を過大評価するポイントが見られ、このポイントの大半は血管収縮薬を投与した時のデータであった。Rödig ら⁵⁾は肺動脈カテーテルによる CO と COpp を比較した際に、フェニレフリンを投与して血管抵抗が急激に増加すると COpp が過大となることを報告している。これらからパルスカウンター法では α 作動薬の投与による過大評価を生じる可能性が高いが、esCCO ではより実際の CO に近い値が測定されるのではないかと推測される。

課題

原理の項で述べた式 1 の通り、SV の算出には定数 β を求める必要がある。つまり、PWTT 技術だけでは SV (および CO) の変化率を測定することは可能だが、数値を求めることができない。絶対値を求めるには一度なんらかの方法でキャリブレーションをすることが必要である。現在報告されている esCCO に関する研究では、熱希釈法やパルスカウンター法など、他の測定方法により校正を行ったのち、その値を代入して esCCO を求めている。実際に上市されるモニターではこの定数を独自の方法であらかじめ決定して入力不要としており、その信頼性は今後の検討課題となるだろう。

また、心電図波形から PWTT を測定するため、心臓手術やノイズ、心電図波形の変化により QRS 検出位置が変動すると PWTT の測定精度が低下することがある。図 4 に示す QRS 波は下向きで、当初立ち下りを検出していたが、途中から立ち上がりを検出して PWTT が小さくなり、その結果 esCCO が過大になった。アルゴリズムの改良により、PWTT を安定して測定できるようにする必要がある。

トレンドングアビリティ

臨床で心拍出量モニターを使用するとき、一回一回の計測値だけでなく、トレンドをどのように評価するか、そのトレンドが信頼できるものであるかは重要な問題となる。Terada ら⁶⁾は、esCCO、動脈圧波形による心拍出量 (APCO) を ICO と比較し、トレンドングアビリティを評価している。それによれば esCCO と ICO 間と APCO と ICO 間の相関係数、バイアスは同等であった。

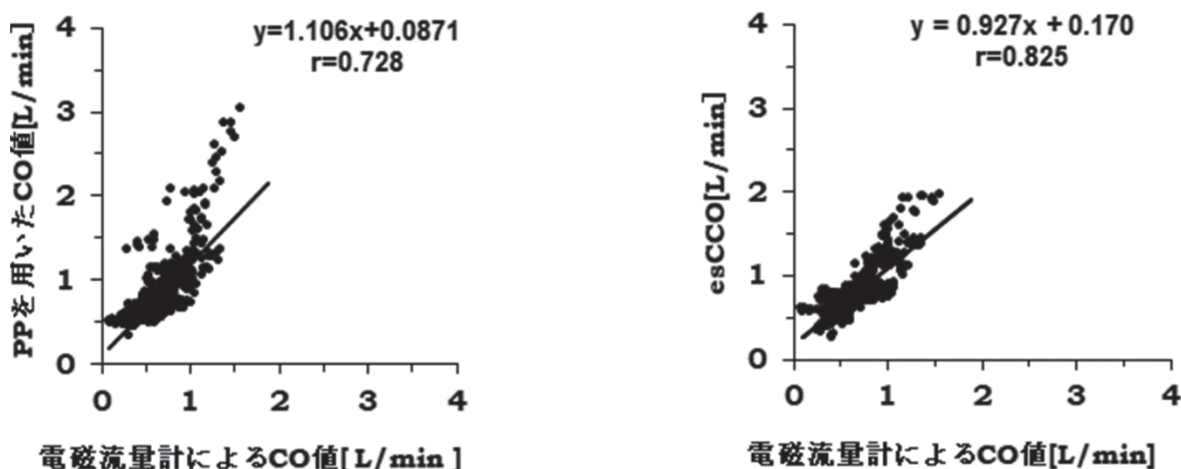


図 3 Relationship between CO using PP, esCCO and CO by Electromagnetic flow meter
(医科器械学 第 75 巻 第 2 号より引用改変)

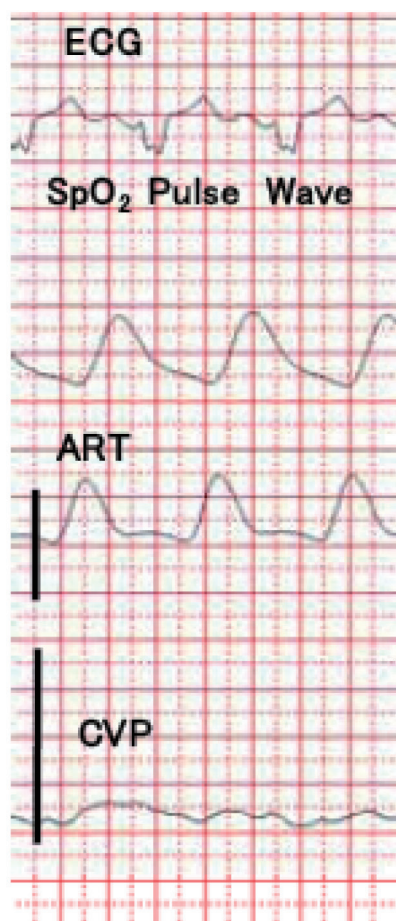


図4 A case of miss triggered PWTT.

また、コンコーダンス分析による評価では許容内であり、臨床的に APCO と同等ではないかと述べている。また Tsutsui ら⁷⁾は肝部分切除術で体位変換(ヘッドアップ、ヘッドダウン)、輸液負荷、プリングル施行、プリングル解除の手術経過に伴う esCCO と ICO の追従性について検討している。彼らは、血管抵抗減少に伴う低血圧の昇圧剤による治療時の不正確性を指摘してはいるが、esCCO と ICO の追従性のコンコーダンスレートは 96.0% であり、良好な結果が得られたとしている。

心臓手術患者での使用

心臓手術患者と非心臓手術患者の手術中に ICO と esCCO の相関関係を検討したところ、全測定ポイントをまとめて評価した場合には、どちらの患者も CCO と比べて良い相関が得られた⁸⁾。ところが測定ポイントを心臓手術の実施前後で検討しなおすと、人工心肺前の相関はよいものの、人工心肺後の測定ポイントでは CCO よりも esCCO の精度が低下していた⁹⁾。また、人工心肺を使用しない拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)のバイパス前後を比較したところ、バイパス前は CCO、

esCCO とともに ICO とよく相関したが、バイパス後は両者とも ICO との相関が低下した¹⁰⁾。これらの結果から、循環動態がダイナミックに変化する人工心肺後および OPCAB 術後は再校正をしないとデータに誤差を生じる可能性があり、注意を要すると考えられる。ただし広く心臓手術中に使用されている CCO も、人工心肺離脱直後の循環変動が大きい時期には直ちに反応することが出来ず、血行動態が安定するまで誤差が大きくなることや、心臓手術後にずれを生じ再校正が必要となることをしばしば臨床で経験するので、esCCO も必要に応じて再校正を行うことで心臓手術周術期の管理に使用することは可能であるのではないかとと思われる。

ICU での使用

esCCO は自発呼吸の影響を受けないと考えられており、非人工呼吸患者でも使用が可能である。ICU 患者を対象としたデータでも、ICO と esCCO の相関は CCO に比べて同等であった。肝硬変患者での実際の使用例をみると、ICO による校正を行った esCCO は CCO とほぼ同等の値を示していた。ICO による校正を行わず、年齢、性別、身長、体重などの患者情報をもとに推測した esCCO は、肝硬変による末梢血管抵抗の低下の影響で低めに測定された。しかし、そのトレンドは CCO とほぼ同等の変化を描いている。(図5)このことから、肺動脈カテーテルを抜去したあとでも CO 変化を高い信頼性のもとで捉えることが可能であり、早期のカテーテル抜去や合併症低下にも貢献することが期待される。

まとめ

いままでの CO 測定や SV 測定は、侵襲が大きくコストもかかってしまうため、リスクの高い患者に選択的に測定するしかなかった。ところが、全身麻酔中の患者はもとより、ICU へ入室する全ての患者は心電図とパルスオキシメーターを装着している。これらを用いる esCCO は対応するベッドサイドモニターさえあれば基本的にランニングコストはかからず、“いつでも”“全ての患者で”使用が可能となる。そのため、術前リスクの少ない患者に予想外の循環変動が起こっても対応でき、安全性は更に高まる。この技術が広まれば、常に CO、SV を測定することで、どんなタイミングでも fluid challenge test を行うことが可能となり、手術中や ICU で私たちがいつも直面する「いま循環血液量は足りているのだろうか?」「輸液量を増やすべきか絞るべきか?」という疑問は比較的容易に解決する可能性がある。ヨーロッパ、アジアで先行するこの技術が日本で使用可能となる時期が近いと聞く。もちろん本邦で臨床使用が

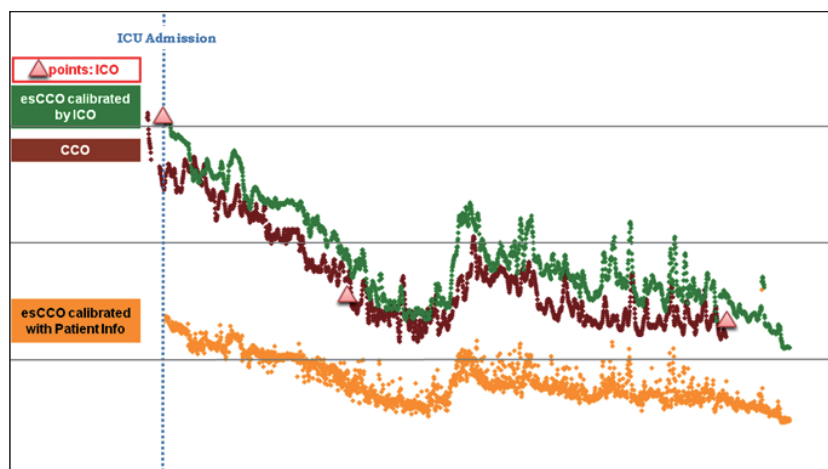


図5 Comparison of esCCO, ICO, CCO in ICU post liver transplantation.

可能になってからもいろいろな問題点を解決する必要があるだろう。しかし、シンプルで簡易な機器構成から考えると、パルスオキシメーター、カプノグラム、麻酔ガスモニターといったこの十数年間に当たり前となった各種モニターと同様に、数年後には Non-invasive volumetric information monitor として広く利用されることが期待される。

(本論文は「パルスオキシメータによる非侵襲的心拍出量モニタリング -esCCO-」¹¹⁾をもとに新知見を加えて再構成した。)

文献

- 1) Ochiai R, Takeda J, Hosaka H, et al: The relationship between modified pulse wave transit time and cardiovascular changes in isoflurane anesthetized dogs. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 493-501.
- 2) Ishihara H, Okawa H, Tanabe K, et al: A new non-invasive continuous cardiac output trend solely utilizing routine cardiovascular monitors: Comparison with the continuous thermodilution method early after cardiac surgery. *J Clin Monit Comput* 2004; 18: 313-20
- 3) Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, et al: Continuous and intermittent cardiac output measurement: Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002; 88: 350-6
- 4) 須郷義広: 心電図と SpO2 脈波を用いた非侵襲連続心拍出量測定. *医科器械学* 2005; 75: 63-9.
- 5) Rödiger G, Prasser C, Keyl C, et al: Continuous cardiac output measurement: Pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999; 82: 525-30.
- 6) Terada T, Oiwa A, Maemura Y, et al: Comparison of the ability of two continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output: Estimated continuous cardiac output measured by modified pulse wave transit time and an arterial pulse contour-based cardiac output device. *J Clin Monit Comput* 2016; 30: 621-7.
- 7) Tsutsui M, Araki Y, Masui K, et al: Pulse wave transit time measurements of cardiac output in patients undergoing partial hepatectomy: A comparison of the esCCO system with thermodilution. *Anesth Analg* 2013; 117: 1307-12.
- 8) Sato N, Kotake Y, Takahashi T, et al: The feasibility of a novel method to estimate cardiac output using pulse wave transit time. *Anesthesiology* 2009; A740.
- 9) Sato N, Kotake Y, Terada T, et al: The feasibility of a novel method to estimate cardiac output using pulse wave transit time before and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 3AP5-6.
- 10) Sato N, Kotake Y, Terada T, et al: The feasibility of a novel method to estimate cardiac output using pulse wave transit time during off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2011; A660.
- 11) 佐藤暢一: パルスオキシメータによる非侵襲的心拍出量モニタリング -esCCO-. *臨床麻酔* 2011; 35: 1825-30.

質疑応答

抗血栓薬の特徴と適正使用ガイド

(神奈川県：M.K.)

(回答) 和田 恭一*

1. はじめに

血栓症・塞栓症は血栓形成により血管の閉塞が生じる病態である。血栓症の多くは、動脈硬化が基盤となり、臓器を流れる血管の血栓閉塞により生じる。一方、塞栓症の場合は、血栓が閉塞した血管とは異なる部位で形成され、その血栓が流れて別の血管を閉塞することが多い。血栓症の抑制には抗血小板薬が、塞栓症の抑制には抗凝固薬が有効である。しかし、これらの薬剤の有効性は高い反面、人体に備わっている止血機能を損なうことによる出血性の合併症のリスクが増加するため、「両刃の剣」となる。したがって、これらの療法を成功に導くためには、使用薬剤の効果・副作用を的確に見極める必要がある。本稿では、抗凝固薬の効果を高め、副作用を最小限に食い止める手助けとなるように各薬剤の特徴および使用上の留意点について最新の知見も踏まえて概説した。

2. 抗凝固薬と血栓溶解薬の分類

抗凝固薬は、アンチトロンビン(AT)依存性とAT非依存性薬剤に分けられる。AT依存性の薬剤は生理的抗凝固因子であるATに結合してその作用を増強することにより抗凝固作用を発揮する。代表的な薬剤が未分画ヘパリンである。その他に低分子ヘパリンやフォンダパリヌクスがある。AT非依存性薬剤は、直接的に凝固因子を阻害する注射薬のアルガトロバンが、経口薬として(DOAC, direct oral anticoagulants)がある。間接的に凝固因子を阻害する薬剤としてワルファリンがある。一方、血栓溶解薬には、ウロキナーゼがある。ウロキナーゼは、血栓親和性が低く、静注療法では高用量の薬剤投与が必要となるため出血性合併症の危険性が高くなる。その欠点を克服するために、フィブリン親和性が高い組織プラスミノゲン・アクチベータ(t-PA, tissue plasminogen activator)製剤が開発された。表1に現在わが国で市販されている血栓溶解薬、抗凝固薬の種類と

適応症について、図1に各薬剤の作用機序について示した。

3. 抗血栓薬の使用上の留意点

主な血栓溶解薬、抗凝固薬の使用上の留意点について概説する。

3. 1. 血栓溶解薬

3. 1. 1. アルテプラゼ(t-PA)

アルテプラゼの脳梗塞患者における使用上の留意点は、その有効性が発症後早期であるほど大きいとされていることと、副作用としての頭蓋内出血を含む出血性合併症を有することである。したがって、アルテプラゼ療法を成功させる鍵は、患者が病院に到着して、治療を開始するまでの時間をできるだけ短縮すること、適応・除外基準を遵守する必要がある。そのために、施設における診断、治療にかかわる院内整備が必須となる。さらに、その適応は発症後4.5時間以内とされているが、「静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針第3版2019年3月」¹⁾において、頭部MRIの拡散強調画像(DWI, diffusion weighted image)と(FLAIR, fluid-attenuated inversion-recovery)画像で虚血性変化の所見が一致しない場合(DWI/FLAIR mismatches)、発症4.5時間以内である可能性が高いとして、独居や就寝中の発症などで正確な発症時刻が不明であっても投与が可能であることが示されている。

アルテプラゼの心疾患患者に対する使用は、PCI療法が血栓療法より予後の改善率が高いことが明らかになっているために、発症12時間以内で、最初の接触から2時間以内にPCIが施行できないことが予想される患者に対して、血栓溶解療法を行うことがガイドライン²⁾で推奨されている。発症から時間が経過するほど血栓溶解療法の効果は減弱するとされており、発症から3時間以上経過していれば、時間を要してもPCI施行施設へ搬送してPCIを考慮すべきとされている。添付文書上でのt-PAの急性心筋梗塞における冠

* 大阪薬科大学 臨床薬学教育研究センター (特任)教授

表 1 血栓溶解薬・抗凝固薬一覧

分類		一般名	商品名	適応症		
血栓溶解薬		ウロキナーゼ	ウロキナーゼ 6万単位	1. 脳血栓症(発症後5日以内で、コンピューター断層撮影において出血の認められないもの) 2. 末梢動・静脈閉塞症(発症後10日以内)		
			ウロナーゼ冠動注用12万単位	急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)		
			ウロナーゼ静注用24万単位	急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)		
	t-PA製剤	モンテプラゼ	クリアクター	1. 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内) 2. 不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解		
		アルテプラゼ	アクチバシン、グルトパ	1. 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) 2. 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)		
			バトロクソピン	デフィブラーゼ	1. 慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)に伴う虚血性諸症状の改善 2. 振動病における末梢循環障害の改善 3. 突発性難聴における聴力の回復並びに自覚症状の改善	
抗凝固薬	AT依存性	未分画ヘパリン	ヘパリンナトリウム	ヘパリンNa	1. 汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止 2. 血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症等)の治療及び予防	
		低分子ヘパリン	ダルテパリンナトリウム	フラグミン	1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) 2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)	
		合成Xa阻害剤	フォンダパリヌクス	アリクストラ	静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、下肢整形外科手術施行患者・腹部手術施行患者の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制(1.5mg、2.5mg) 急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療(5mg、7.5mg)	
	AT非依存性薬剤	抗トロンピン剤	アルガトロバン	スロンノンHI、ノバスタンHI	1. 発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)に伴う神経症候、日常生活動作の改善 2. 慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善 3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析) ・先天性アンチトロンピンⅢ欠乏患者 ・アンチトロンピンⅢ低下を伴う患者 ・ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型患者 4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型(発症リスクのある場合を含む)における経皮的冠インターベンション施行時の血液の凝固防止 5. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型における血栓症の発症抑制	
			クマリン製剤	ワルファリン	ワーファリン	血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等)の治療及び予防
		直接トロンピン阻害剤	ダビガトラン	ブラザキサ	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	
		DOAC	経口Xa因子阻害剤	リバーロキサバン	イグザレルト	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
				アピキサバン	エリキュース	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制
				エドキサバン	リクシアナ	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 3. 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

各薬剤添付文書より抜粋

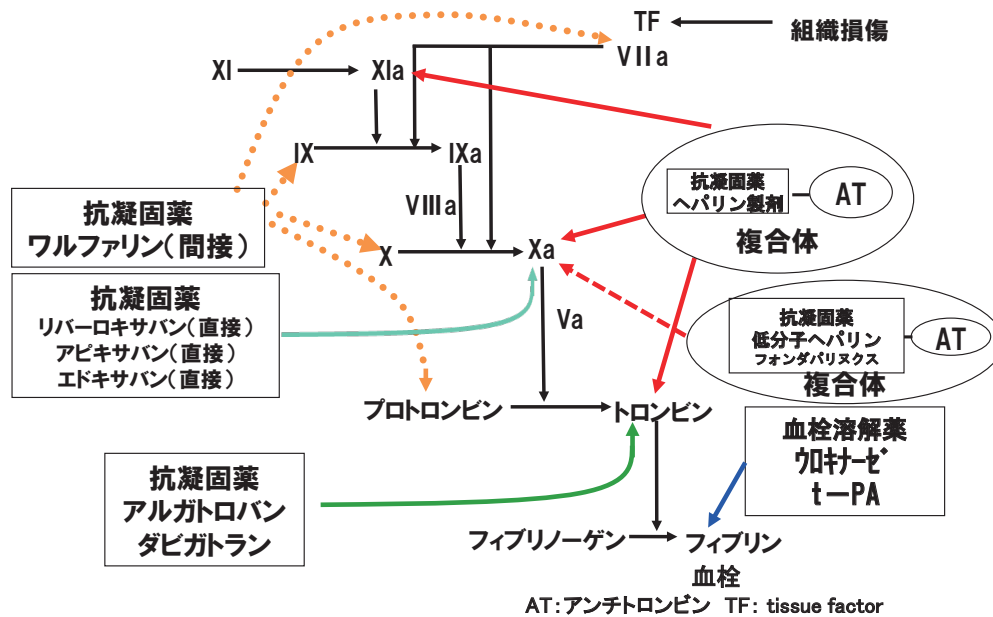


図1 血栓溶解薬・抗凝固薬の作用機序

動脈血栓の溶解目的の使用に関しては、有効性が高最も高い発症後6時間以内の使用となっている。

3. 2. 抗凝固薬

3. 2. 1. 未分画ヘパリン製剤(ヘパリンナトリウム)

ヘパリンの半減期は45～60分である。ヘパリンの効果を測定するには、内因系凝固因子の働きを反映する活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, activated partial thromboplastin time)を用いる。ヘパリンは、出血の副作用とともにヘパリン起因性血小板減少症(HIT, heparin-induced thrombocytopenia)に注意する必要がある。このHITは内科領域の疾患において約0～3.5%、外科領域において2.7～5.0%に発症することをあらかじめ念頭におき定期的に血小板数を測定することが重要である。発症リスクは低分子ヘパリンよりも未分画ヘパリンの方が10倍高いとされている³⁾。

3. 2. 2. 低分子ヘパリン製剤(ダルテパリンナトリウム)

半減期は2～4時間とヘパリンより長く、抗Xa因子活性は投与後3～5時間でピークに達するが、投与後12時間でも持続する。APTTは延長しないためにモニタリングには使用できない。腎障害のある患者では血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大する恐れがあるので、クレアチニンクリアランス30～50 ml/minの患者に投与する場合は、投与量の減量を考慮する必要がある⁴⁾。

3. 2. 3. 合成Xa阻害剤(フォンダパリヌクス)

フォンダパリヌクスを単回皮下投与した時の吸収はすみやかで、投与後約2時間で最高血中濃度

に到達する。消失半減期は14～17時間であり、未分画ヘパリンや低分子ヘパリンより長い。さらに、腎機能障害のある患者では半減期の延長が認められる。体重の低い患者で全身クリアランスが低下する傾向にあるために、出血性合併症の発生が増大する可能性があるために注意が必要である⁴⁾。本剤もAPTTをモニタリングに使用できない。

3. 2. 4. 選択的トロンピン阻害薬(アルガトロバン)

アルガトロバン投与において、最も問題となるのは、脳塞栓症(特に心原性脳塞栓症)に対して投与した時の出血性梗塞である。したがって、治療の段階で心原性脳塞栓症が疑われる患者には投与すべきではない。また、投与前には必ず頭部CTを行い、頭蓋内出血の確認を行うことも必須となる。モニタリングには、APTT、活性化凝固時間(ACT, activated clotting time)を用いる。

3. 2. 5. クマリン系凝固製剤(ワルファリン)

ワルファリンを含む経口抗凝固薬の薬物動態特性について表2に示した。

ワルファリンの効果判定のため用いられるプロトロンビン時間(PT, prothrombin time)は外因系凝固活性を反映する検査である。PTを国際的に統一した絶対値として表示する目的で、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)がワルファリン効果のモニタリングに用いられる。薬剤特性として、ワルファリンは、R体とS体の1:1の光学異性体のラセミ体として市販されているが、抗凝固能はS体の方がR体より3～5倍強力である。主な代謝酵素はS体がCYP2C9、R体がCYP1A2とCYP3A4である。このS体の主要代謝酵素である

表 2 経口抗凝固薬のプロファイル

	ワルファリン	リバーロキサバン	ダビガトラン	アピキサバン	エドキサバン
剤型	錠/顆粒	錠/細粒	カプセル	錠	錠/OD錠
阻害ターゲット	ビタミンK 依存性凝固因子	Xa	トロンピン	Xa	Xa
プロドラッグ	No	No	Yes	No	No
中和剤	VK、新鮮凍結血 漿、人プロトロ ンピン複合体	No	イダルシズマブ	No	No
生物学的利用率	100%	80-100%	6.5%	50%	61.8%
半減期	約40時間	8-11時間	12-14時間	6-8時間	10-14時間
腎排泄率	2%以下	36%	80%	27%	35%
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日2回	1日1回
投与制限	重篤な肝・腎障害	Ccr < 15ml/min 中等度以上の肝障害	Ccr < 30ml/min	Ccr < 15mL/min	Ccr < 15ml/min
相互作用	2C9 (S体) 1A2,3A4 (R体)	3A4/P-gp	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp

CYP2C9 は、遺伝子多型が存在し、薬効の個人差・人種差をもたらす薬物動態因子とされている⁵⁾。また、ワルファリンは肝臓においてビタミンK サイクル (VKOR, vitamin K epoxide reductase) を阻害し、ビタミン K 依存性凝固因子の活性を阻害することにより抗凝固作用を発揮する。この VKOR を阻害する凝固関連蛋白が VKORC1 と呼ばれ、この酵素にも遺伝子多型が存在し、遺伝子多型により凝固能が変動することが明らかになっている⁵⁾。国立循環器病研究センターで我々が行った研究では、補助人工心臓 (VAD, ventricular assist device) 植込後早期では、VKORC1 -1639G >A 遺伝子多型のヘテロ型接合体 (G/A) は変異型ホモ結合体 (A/A) に比べワルファリンの感受性が低いことにより、PT-INR も低値になることを示した (図 2)⁶⁾。このことから、G/A 患者の梗塞、出血リスクを最小限にするためには、VAD 装着前に遺伝子多型を測定し、遺伝子情報に基づいた抗凝固療法のテーラメイド医療を行っていく必要があると考えられた。

維持期のワルファリンの抗凝固能の変動は薬物動態的な相互作用と薬力学的な相互作用に依存する場合が多い⁷⁾。薬物動態的な相互作用の機序としては、吸収を阻害する場合、CYP2C9 の競合阻害・誘導に影響を及ぼす場合とがある。薬力学的な相互作用の機序として、ワルファリンの作用部位で競合する場合、ビタミン K 依存性血液

凝固因子の産生を促進する場合、止血過程に影響を及ぼす場合とがある。抗菌薬の中で効果を増強させる代表的な薬剤としては、CYP1A2 あるいは、CYP2C9 を阻害する ST 合剤、フルコナゾール、メトロナゾール、ポリコナゾール、フルオロキノロンがある。これらの薬剤の中で、消化管出血のリスクを検討した研究では、ST 合剤はオッズ比が 1.68 (95% 信頼区間: 1.21 - 2.33)、フルコナゾールはオッズ比が 2.09 (95% 信頼区間: 1.34 - 3.26) で消化管出血のリスクが高まり、フルオロキノロンに関しては、有意な消化管出血のリスク増加は示さなかったことが報告されている⁷⁾。また、ポリコナゾールとワルファリン併用時における PT に及ぼす影響および安全性ならびに忍容性を検討した外国人健康成人男性被験者 (16 例) を対象にした臨床薬理試験では、ポリコナゾールがワルファリンによる PT を延長させ、16 例中 13 例 (歯肉出血 2 件、PT 延長 2 件、視覚異常 11 件、羞明 3 件) に因果関係が否定できない有害事象が認められた⁷⁾。逆に、効果を減弱させる薬剤としてリファンピシンがある。リファンピシンは CYP3A4、CYP2C9 等を誘導することで、ワルファリンの効果を減弱させる。相互作用の発現時期は、ほとんどの患者で併用開始 1 週間以内であるため、この間の血液凝固能の変化に注意し、その値によりワルファリンの投与量を 2~3 倍に増量する必要がある⁷⁾。循環器用薬中でワルファリンと

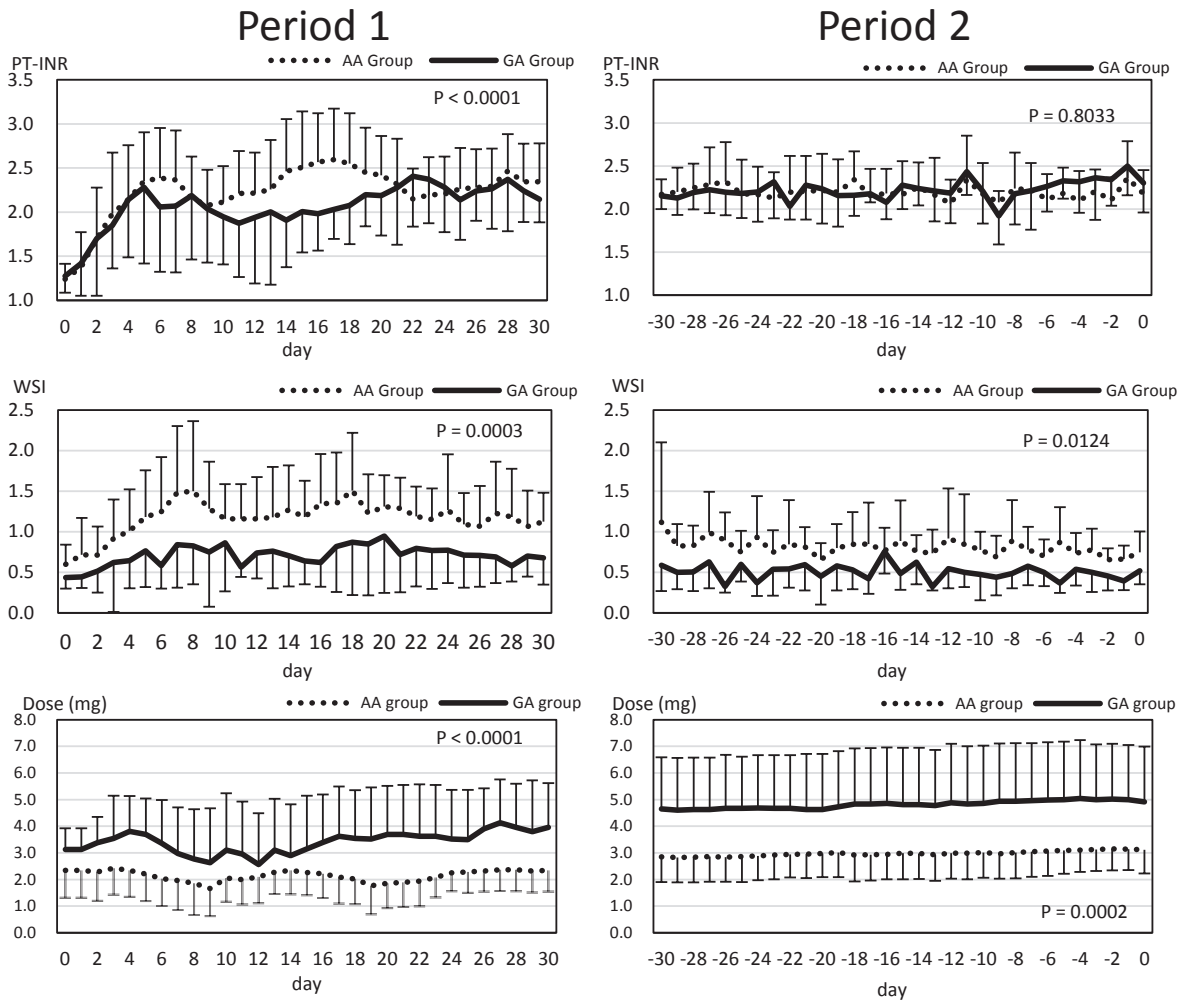


図2 VAD植込後の2期間での*VKORC1*の遺伝子多型ごとのPT-INR、WSI、ワルファリンの投与量の変化
 Period 1 (VAD植込後1ヶ月)、Period 2 (退院前一月)
 WSI: ワルファリンの感受性 (PT-INR/前日のワルファリン投与量)

相互作用を有する代表的な薬剤としてアミオダロンがあり、併用により、重大な致死性の出血が生じた報告がある⁷⁾。アミオダロンはCYP2C9、CYP1A2、CYP3A4を阻害し、活性代謝物のデスエチルアミオダロンはCYP2C9を強く阻害するとされている。相互作用の機序としては、デスエチルアミオダロンの血中濃度の上昇に伴ってPT-INRの上昇が認められることから、CYP2C9で代謝されるS-ワルファリンの代謝がデスエチルアミオダロンにより強く阻害されることによるものと考えられている。相互作用の発現時期は、併用開始後4~7日で、その影響が一定になるにはさらに1ヶ月程度を要する。ワルファリンの減量率はアミオダロンの投与量により異なるが通常、併用開始後2週間目には25%減量し、最終的には1/2~1/3に減量する必要があるとされている。また、併用中止後は、4ヶ月程度影響が残るとされている⁷⁾。その他にワルファリンと相互作用がある代表的な薬剤

としてブコロームがある。ブコロームに関しては、相互作用を利用してワルファリンの投与量を減少させる臨床応用がなされている。その作用機序はブコロームがワルファリンのS体を阻害することにより相互作用が発現し、ワルファリン投与量は併用前の30~60%減量する必要があるとされており、併用開始から7日間はPT-INR値に変化に応じたワルファリンの投与量を調節する必要があるとされている⁷⁾。ワルファリンの相互作用に関しては、記載した以外にも多種多様なものがあり、詳細な情報に関しては、エーザイ株式会社発行のワルファリン適正使用情報第3版⁷⁾を参考にされたい。

血栓塞栓症の高リスク患者で人工弁、心房細動、深部静脈血栓を有し、ワルファリン休薬を要する場合は、血栓性疾患を助長する脱水を回避するための十分な補液を行ったり、半減期が短く中止後4~6時間で効果がなくなるヘパリンを代替薬として持続点滴あるいは皮下注射したりする。心房

細動のアブレーション周術期の抗凝固療法においては、従来、ワルファリンを一時休薬し、ヘパリン化した後にアブレーションを施行していたが、術後ワルファリンに戻す際に脳塞栓の合併が多く認められたために、ワルファリン継続によるアブレーションが試みられている⁸⁾。現在、ヘパリンブリッジに関しては議論があり、2017年のEHRAガイド⁹⁾には、血栓リスクを低、中、高リスクに分け、ヘパリンブリッジを行うかどうかを記載している。このガイドでは、ヘパリンブリッジを行うべき患者は、ワルファリン使用患者で年間10%以上の脳卒中／全身性塞栓症リスク(CHADS₂-VAScスコア7～9点)があるか、3カ月以内の虚血性脳卒中の既往がある血栓リスクの高い患者で推奨されている。なお、CHA₂DS₂-VAScスコアとはCHADS₂スコアのリスク項目に、「血管疾患」(心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク)、「年齢」(65～74歳)、「性別」(女性)の3つを加え、さらに「年齢75歳以上」を1点から2点に引き上げたものである。

ワルファリン投与中のPT-INRの異常な上昇や出血性合併症に対しては重症度に応じたワルファリン減量または中止(重症度が中等度か高度)と必要に応じたビタミンK投与が推奨される。ワルファリン拮抗目的のビタミンK₂静注の投与量は、5～10mgで、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、単独の点滴ラインで持続静注する。投与終了後、3～6時間後にPT-INRを測定し、その効果を確認する。しかし、ビタミンK₂投与時のリバース効果は緩徐なために、初期、再検時に出血兆候や重篤な出血を認める場合は、新鮮凍結血漿や人プロトロンビン複合体(ケイセントラ[®])を投与する。人プロトロンビン複合体による欠乏凝固因子の補充効果は持続しないため、ビタミンK₂の併用が推奨される¹⁰⁾。

3. 2. 6. DOAC(ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)

ダビガトランは、そのままでは腸管から吸収されないために、吸収率を高めたダビガトランエテキシラートとして開発された。経口投与後、腸管より吸収され、血漿中のエステラーゼにより中間代謝物を経て活性代謝物のダビガトランとなる。また、変動しやすい胃内環境下でも確実に吸収されるように酒石酸を原薬でコーティングする形でカプセル内に充填されている。そのために胃腸障害を訴える患者がいる¹¹⁾。生物学的利用率は、ダビガトランが一番低く、リバーロキサバンが一番高い。そのために、ダビガトランは、投与量が一定でも個体間の血中濃度のばらつきが大きいとされている。腎排泄率は、ダビガトランが一番高く、アピキサバンが一番低い。このことは、腎機能障害がある患者に対するDOACの使い分けの

一つの指標になる。用法の点では、リバーロキサバン、エドキサバンが1日1回服用での有効性が確認されており、アドヒアランスの悪い患者に対するDOACの選択基準となる。剤型の面ではリバーロキサバンは細粒剤が、エドキサバンにはOD錠が発売されており、嚥下障害のある場合や経管栄養の場合にも使用が可能である。また、DOACの中で唯一、特異的中和剤が発売されているのはダビガトランである。適応症の点で、エドキサバンは4剤の中で、唯一、深部静脈血栓症に対する発症抑制の適応を得ている。薬物相互作用の面では、ダビガトランのプロドラッグであるダビガトランエトキシレートは、バイオアベイラビリティが6.5%と低く、消化管からP-糖タンパクを介して排泄されるためにP-糖タンパク誘導剤(リファンピシン等)や阻害剤(ベラパミル、アミオダロン、キニジン、クラリスロマイシン、イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌剤、チカグレロル等)の併用により血中濃度が大きく変動する可能性がある。腎排泄率が高いために、腎機能低下患者では、血中濃度が上昇するために、P-糖蛋白阻害剤との併用は避けるべきである。代謝過程はグルクロン酸抱合が主で、CYPが関与しないためCYPにより代謝される薬物との相互作用の可能性は低い。一方、リバーロキサバンの吸収率は約100%であり、吸収過程における相互作用は考えにくい。一方、CYP3A4、P-糖タンパクの基質であることが分かっている。そのため、代謝・排泄過程でこれらを阻害・誘導する薬剤との相互作用の可能性があり、HIVプロテアーゼ阻害剤、コピシタットを含有する製剤、アゾール系抗真菌剤などのCYP3A4、P-糖タンパク阻害剤との併用は禁忌となっている。アピキサバンやエドキサバンもCYP3A4、P-糖タンパクの基質であることが分かっているため、添付文書上での禁忌薬剤こそないが代謝・排泄過程でこれらを阻害・誘導する薬剤との相互作用の可能性があるので注意が必要である。実際の臨床研究でも、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン使用中の患者で併用薬による出血のリスクを調査した大規模なコホート研究¹²⁾がある。この研究では、3種類のDOACとアトルバスタチン、ジゴキシン、ベラパミル、ジルチアゼム、アミオダロン、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール、パソコナゾール、シクロスポリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ドロネダロン、リファンピシン、フェニトインを併用したときの大出血の発現率が調査された。その結果、アミオダロン、フルコナゾール、リファンピシン、フェニトインの併用で出血の増加が認められたことが示されている。

DOACはモニタリングが不要であることを売

りにしているが、副作用としての出血時や、血栓症の効果判定のためにモニタリングを行いたい場合がある。ダビガトランでは、希釈トロンボテスト (Dilute TT)、エカリン凝固時間 (ECT)、エカリンクロモジェニックアッセイ (ECA) を、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンなどの Xa 阻害薬では、抗 FXa アッセイの施行が勧められている¹³⁾。また、ダビガトランでは、APTT、リバーロキサバン、アピキサバンは PT も抗凝固マーカーとして有用であるとされている。DOAC の血中濃度と血栓症との関係では、ダビガトラン、エドキサバンのトラフ濃度、アピキサバンの AUC の相関性は低い。一方で、血中濃度と大出血の副作用との相関性は高いことが明らかになっている¹⁴⁾。また、ダビガトランのトラフ濃度が 100 ng/ml の時の大出血の年間発生頻度は、65 歳で 2.5%、75 歳で 5%、85 歳で 8%、同じトラフ濃度での虚血性イベントの年間発生率は 65 歳で 1.8%、75 歳で 3.8%、85 歳で 6% であった¹⁴⁾。このように、DOAC の血中濃度の治療域は年齢や腎機能による個体内・個体間変動があり定まっていない。しかし、出血性の副作用や塞栓症が疑われる場合は、保険適応外であるが血中濃度を測定することも有用となる可能性がある。

おわりに

注射剤や経口の抗凝固薬には多くの種類がある。また、経口の抗凝固薬では、古くから使用されてきた抗凝固薬のワルファリンに代わり、DOAC の使用が広がっている。しかし、相互作用や腎機能低下などの原因により、出血性副作用や血栓症が起こる場合があるために、より安全で有効な抗血栓療法が行えるようなモニタリングを行う必要がある¹³⁾。

文 献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会、静注血栓溶解療法指針改訂部会：静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 . 2019 年 3 月.
- 2) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会ら: 急性冠症候群ガイドライン (2018 年改訂版).
- 3) 重篤副作用総合対策検討会: 重篤副作用疾患別対応マニュアル (ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)). 2010.
- 4) 一般社団法人 日本ペインクリニック学会, 日本麻酔科学会, 日本区域麻酔学会ら: 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン . 2016.
- 5) Yin T, Miyata T: Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007; 120: 1-10.
- 6) Nakagita K, Wada K, Mukai Y, et al: Effects of vitamin K epoxide reductase complex 1 gene polymorphisms on warfarin control in Japanese patients with left ventricular assist devices (LVAD). *Eur J Clin Pharmacol* 2018, 74: 885-94.
- 7) 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊 監修: Warfarin 適正使用情報 第 3 版 別冊 (第 VIII 章 相互作用各論). エーザイ株式会社, 東京, 2019, pp. 371-406
- 8) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会, 日本胸部外科学会ら: 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版). 2019.
- 9) Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology clinical expert consensus document task force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-98.
- 10) CSL ベーリング: ケイセントラ 静注用 インタビューフォーム (2017 年 9 月改訂 (第 3 版))
- 11) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社: プラザキサカプセルインタビューフォーム (2019 年 3 月 (第 13 版))
- 12) Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al: Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 318: 1250-59.
- 13) Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al: 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A report of the American college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3042-67.
- 14) Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, et al: Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulant use in patients with atrial fibrillation: A review. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 566-74.



新時代に向けた
循環制御

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: jscm2020@jtbcom.co.jp

<https://www.jscm2020.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、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, 島山登, 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, Philadelphia, 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@jcccm.jp

編集後記

我々は日進月歩の医療と向き合うことを生業としている。先の第40回総会・学術集会のテーマが『先進医療を支える循環制御』とされたように、ひとつひとつの研究が医療の発展を支え、その恩恵は常に患者に届けられなければならない、と肝に銘じる日々である。今後も急速に進む高齢化社会において、治療の方向性としては、できるだけ患者負担の少ない低侵襲治療、アドヒアランスを高める patient preference (患者自身が治療を選択できる) が求められるであろう。さらに循環制御の重要性は、心不全、心房細動、腎不全など後に重篤な病態に発展する高リスク疾患の制圧を担うことにある。

今号では、第40回総会のシンポジウム「心血管病のトランスレーショナルリサーチ」の内容を取り上げている。いずれも興味深く、循環制御の視点で先進医療の“今”を垣間見ることができる。特に腎デナベーションやワクチン治療については、高血圧の新しい治療として一翼を担うであろうと共に、今後様々なエビデンスが明らかになっていくものと期待される。また、総説では TAVI (経カテーテル的大動脈弁留置術) について、現況および周術期から予後改善の課題について、詳細に解説していただいている。治療の選択肢が増えるほど、ベネフィットとリスクに対する微妙な判断が求められる。本誌が皆様の日々の研究や診療の一助になれば幸いである。

(荻尾 七臣)

- ・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 荻尾 七臣
川人 伸次 神田 圭一 熊谷 裕生 重見 研司
杉町 勝 畠山 登 廣岡 良隆 山浦 健
- ・編集顧問 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第40巻 第3号 (2019)

- 公開日 / 令和元年12月20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 / ㈱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@jscm.jp