



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

ARDSの循環管理

総説

周産期心筋症と周産期の心不全管理

先天性心疾患の新生児心エコー—水平断面連続スキャン法—

原著

実験的咬合異常がマウスの心機能に及ぼす影響について

関連学会印象記

第22回日本成人先天性心疾患学会・学術集会 学会記

第2回日本メディカルAI学会学術集会印象記

第8回国際人工臓器学会 / 第57回日本人工臓器学会に参加して

留学速報

ノースカロライナ大学チャペルヒル校

文献紹介

新著紹介

救急・集中治療アドバンス『急性循環不全』

施設紹介

京都大学 iPS 細胞研究所

機器紹介

安全な周術期管理のために必要なモニター：筋弛緩モニター

質疑応答

抗血小板薬の UP TO DATE

会告

循環制御・目次

第 41 巻第 1 号(通巻 139 号)

巻頭言

循環制御研究の過去・未来 西脇 公俊 1

特集

ARDS の循環管理

ARDS 管理の隠れた主役 循環管理 竹内 宗之 2
1. ARDS の呼吸管理(総論) 大塚 将秀 3
2. High PEEP の循環動態への影響 祖父江 俊樹 5
3. 右室-肺動脈カップリングの視点による循環管理で
右室機能不全を併発した ARDS 患者を救命する 中森 裕毅 10
4. ARDS における循環モニタリング 橋本 明佳 16
5. ARDS に対する V-V ECMO 中の循環管理 則末 泰博 19

総説

周産期心筋症と周産期の心不全管理 神谷 千津子 23
先天性心疾患の新生児心エコー —水平断面連続スキャン法— 黒 崙 健一 28

原著

実験的咬合異常がマウスの心機能に及ぼす影響について 八木澤 由佳 38

関連学会印象記

第 22 回日本成人先天性心疾患学会・学術集会 学会記 桂木 真司 46
第 2 回日本メディカル AI 学会学術集会印象記 境 倫宏 49
第 8 回国際人工臓器学会 / 第 57 回日本人工臓器学会に参加して 箕田 直治 52

留学速報

ノースカロライナ大学チャペルヒル校 塚野 浩明 55

文献紹介

I 川人 伸次 59
II 井尻 好雄 60
III 廣岡 良隆 61

新著紹介

救急・集中治療アドバンス『急性循環不全』 山浦 健 63

施設紹介

京都大学 iPS 細胞研究所 牧野 恵利 64

機器紹介

安全な周術期管理のために必要なモニター：筋弛緩モニター 中塚 秀輝 67

質疑応答

抗血小板薬の UP TO DATE 和田 恭一 74

会告

第 41 回日本循環制御医学会総会案内 81
投稿規定 82

編集後記

..... 川田 徹 84

巻頭言

循環制御研究の過去・未来

西脇 公俊*

循環制御研究の過去として、当教室が携わった研究について少し紹介したい。私のメンターの一人である前愛知医科大学麻酔科教授の小松徹先生の指導の下、心拍変動の周波数解析の研究を行った。心電図の生波形をデータレコーダーに取り込み、RR 間隔を 1/1,000 秒の精度で測定し、その揺れを周波数解析から低・中・高周波数成分に分けて検討した。心臓外科手術後に心拍変動が正常に戻るのには一週間程度かかる¹⁾ことや、動物実験で出血時の心拍変動を血圧変動と共に検討する²⁾などの一連の仕事が多数発表された。

関連分野の研究として、動脈圧波形からインテリジェントアラームの開発に取り組んだことがあるが、血圧波形はノイズが乗りやすく、私自身は途中で断念してしまった。しかしその後、圧波形から推定心拍出量を算出する APCO (arterial pressure-based cardiac output) や、その揺れの成分から SVV (stroke volume variation) などの指標が開発され、現在大いに利用されている。今回、循環制御研究の未来として、さらにその先を考えてみた。

我々は、血圧の変化と、術中の様々な事象との関連性を考慮の上で判断をしている。血圧の変化

には、数値の変化以外に、圧波形そのものの変化が含まれている。そこで、そこから APCO 以上の情報を引き出してくるのが、次のステップになるのではないかと考える。形態認識については、コンピューターの得意分野であるので、術中に加えられる様々な事象の一つ一つを正確に記録し、それらと圧波形の関係を AI に学ばせることにより次なる指標が得られるのではないかと推察する。ただ、そのためには、生圧波形の情報と電子麻酔記録の膨大なデータに加えて、トリガーとなる様々な事象が正確に記録されている必要があり、どの様な事象をどの様に記録していくかが問題となる。まだまだ工夫の余地が残されている楽しい分野であり、さらなる研究の発展を期待して、巻頭言としたい。

文献

- 1) Komatsu T, Kimura T, Nishiwaki K, et al: Recovery of heart rate variability profile in patients after coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 713-8.
- 2) Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, et al: Heart rate variability and arterial blood pressure variability show different characteristic changes during hemorrhage in isoflurane-anesthetized, mechanically ventilated dogs. *Anesth Analg* 2002; 94: 16-21.

特集

ARDSの循環管理

ARDS 管理の隠れた主役 循環管理

竹内 宗之*

人工呼吸器の設定を行うときに、忘れてはいけないポイントが6つある。それは、①酸素化の維持、②ガス交換能の維持、③人工呼吸器関連肺傷害の抑制、④呼吸仕事の適正化、⑤人工呼吸器との非同調の回避、⑥呼吸循環相互作用への配慮、である。しかしながら、ときに、同時に全てを満たす呼吸器設定が存在しないことがある。

敗血症性ショックで大量輸液をされた急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 患者の人工呼吸で最初に問題になるものの一つは、酸素化の維持と呼吸循環相互作用への配慮である。少なくとも、この時点では短期的な生命維持が目標になるだろう。しかしその後は、人工呼吸器関連肺傷害の抑制を優先にするフェーズがあり、それに続いて呼吸仕事の適正化と非同調の回避が重要なフェーズが来る。ARDSのフェーズに合わせて、優先順位を決めることが重要だと思う。しかし、どんなフェーズでも、上記6つのポイントは常に意識しなければならない。

それでも、実際に患者を目の前にすると、いろいろなことを忘れてしまうことがある。もしかすると、ARDSの呼吸管理で一番忘れられがちなのが、呼吸循環相互作用への配慮かもしれない。超急性期のARDSへの循環サポートが終わった後、人工呼吸器関連肺傷害の抑制(それはP-SILI, patient self-inflicted lung injuryの抑制かもしれない)が最重要な時期であっても、循環への配慮は重要である。過去の論文を眺めていると、このPEEPで、果たして循環は破綻しなかったのだろうか、と感じることがある。また、自分

自身でも肺のリクルートメント効果と駆動圧の最小化を追求するがあまり、循環抑制を来し、尿量が減少し、そのために、身体がさらに浮腫み、呼吸状態を悪化させてしまった症例を経験したこともある。幸い、同僚がそれに気づき、一時的に人工呼吸器関連肺傷害の抑制の優先順位を下げ、PEEPを下げたことで、尿量が増え、むしろゆっくり酸素化は改善し、ボトムを脱することができた。このように実臨床では、ARDS患者の予後が、呼吸ではなく循環で決まることを痛感することも多い。ARDSの予後改善のために、今後さらに取り組みなければいけない大きな課題として、循環管理があると考えている。

今回の特集では、まずは、大塚先生にARDSの最新の呼吸管理の概説を、その後、祖父江先生と橋本先生に、それぞれ、PEEPが循環に及ぼす影響や、輸液管理と肺水腫のモニタリングについて紹介して頂いた。また、ARDSの予後を改善するためには、これまでとは異なる右心機能評価が必要であると説く中森先生の力作にもご注目頂きたい。最後に、ARDS呼吸管理の最後の砦であるVV-ECMOにおける循環管理を一つのテーマとして取り上げ、則末先生に執筆頂いた。

COVID-19の嵐が吹き荒れ、著者の方々も超多忙中での執筆であったにもかかわらず、どの解説も、企画以上の内容となっており、著者の先生方には、御礼申し上げたい。そして、この特集が、COVID-19による呼吸不全患者を1人でも多く救う手助けになれば、と切に願う。

* 大阪母子医療センター 集中治療科

特集

ARDSの循環管理

1. ARDSの呼吸管理(総論)

大塚 将 秀*

ARDSとは

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress syndrome) は肺の非特異的炎症を主徴とする症候群である。病理組織学的には血管透過性亢進に伴う肺間質の浮腫や肺胞腔内の滲出液貯留・炎症性細胞の集簇・肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の傷害・肺胞出血が見られ、肺胞の癒合と間質の線維化が徐々に進行して末期には diffuse alveolar damage となる。臨床的には酸素化障害・換気効率の低下・肺コンプライアンスの低下が見られ、死亡率は30%程度と高い。呼吸器後遺症のため生存症例でも罹患前の日常生活動作に回復することは難しく、社会復帰率は生存患者の約半数¹⁾とされる。

ARDSの呼吸管理はなぜ難しいか

一般に、損傷した組織の治癒回復には局所の安静を必要とする。しかし肺の換気運動は休むことができず、傷害の拡大と治癒の遷延を免れない。酸素摂取と二酸化炭素排泄の代償を求められる残存した健常肺胞も、過負荷で傷害を受ける。

肺コンプライアンスや気道抵抗が異なる傷害部と健常部は、適した換気法や換気圧に差がある。しかしすべての肺胞は並列に換気されるため、傷害部に適した換気設定では健常部が過膨張し、健常部に適した設定では傷害部が膨張しない。いずれも不適切に換気された部分の傷害が進行する。

ARDSを増悪させる因子

1) 肺・全身の炎症

ARDSは、肺炎や誤嚥のように肺そのものの炎症や、敗血症や全身の過大侵襲時に放出される炎症性メディエータによって発症する。これを biotrauma という。原因が感染症であれば不完全なドレナージや不適切な抗菌薬使用で、非感染性的場合も炎症の収束が遅れるほどARDSは遷延・悪化する。新たな感染症や合併症の発生でさらに重篤化する。

2) 肺胞の過膨張

肺胞の過膨張は、肺胞上皮細胞および細胞間の緻密間隙 (tight junction) を物理的に損傷する。これを volutrauma という。ARDS肺の病変部は、初期には浮腫のため、晩期には線維化のためコンプライアンスが低下している。体格で計算される常識的な一回換気量で換気していても、換気が健常部に集中して過膨張を誘発する。

自発呼吸がない場合は気道内陽圧だけが肺胞を拡張させ、過大な肺胞内圧 (量規定換気時のプラトー圧、圧規定換気時の吸気圧) あるいは駆動圧 (最高肺胞内圧 - PEEP) が肺傷害を誘発する。これを圧外傷 (barotrauma) という。自発呼吸の存在下では胸腔内陰圧と肺胞内圧の和が肺胞壁に作用するので、過大な経肺圧 (肺胞内圧 - 胸腔内圧) が肺傷害の誘因となる。強い自発呼吸で生じる肺傷害を自己傷害型 - 自発呼吸関連肺傷害 (P-SILI, patient self-inflicted lung injury) という。

3) 肺胞の虚脱再拡張

虚脱肺胞は、吸気時に拡張しやすい部分から順次拡張する。このとき、拡張する肺胞は急激に体積が増加するため、接する未拡張の肺胞との間の間質が剪断される。これを atelectrauma という。

4) 酸素の組織傷害性

電氣的陰性度が非常に大きい酸素は、肺胞上皮細胞に強力な酸化ストレスを与える。この傷害度は、酸素濃度と曝露時間の積に関連する。

ARDSの呼吸管理の実際

1) 一回換気量制限と駆動圧・経肺圧

換気に寄与する健常肺胞が減少しているARDSでは、一回換気量を4~6 mL/kg程度に制限する。この場合の体重は実体重ではなく、性別と身長で計算される予測体重を用いる。

男性： $50 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4)$ kg、

女性： $45.5 + 0.91 \times (\text{身長} - 152.4)$ kg

すべての治療の中で、一回換気量制限のみがARDSの予後改善因子として広く認められている²⁾。

病変の程度が様々なARDSで適切な一回換気

* 横浜市立大学附属市民総合医療センター 集中治療部

量推定は難しいが、換気圧は有用な目安になる可能性がある。調節換気ではプラトー圧 25～30 cmH₂O 以下、駆動圧 15 cmH₂O 以下、自発呼吸の存在下では経肺圧 15～18 cmH₂O 以下という指標がある。

2) 高 PEEP

ARDS 肺は増加した自重の圧迫で下側部の肺胞虚脱を生じやすく、atelectrauma の原因となる。高い PEEP 併用の有用性に異論はないが、適切な PEEP 値に関するコンセンサスはない。目安として、F_IO₂ 0.4 では 14～16 cmH₂O、0.8 では 20～22 cmH₂O という推奨³⁾がある。

3) 低 F_IO₂

ヒトにおける安全な酸素濃度の上限は知られていないので、できる限り低い濃度での管理が望まれる。

4) 目標 PaO₂・PaCO₂ を下げる

酸素含量を考慮すれば PaO₂ は 60 mmHg 程度あれば十分である。高い PaO₂ と死亡率上昇の関連性も指摘されている。目標 PaO₂ を下げれば F_IO₂ を下げることが可能となる。PaCO₂ も無理な換気設定で正常化させる必要はなく、低一回換気量・低分時換気量を優先して高 PaCO₂ を容認することも一般化している。低 PaCO₂ の弊害も指摘されている。許容される PaCO₂ の上限に関する研究はなく、動脈血 pH を指標とする考えも根拠に乏しい。

5) 腹臥位

ARDS の病変は主に背側に生じる。腹臥位では換気のある健常肺胞と肺血流のマッチング・気道内分泌物や間質水分のドレナージ・肺の重量負荷による健常肺胞の過膨張抑制などの効果が期待できる。管理に慣れた施設で発症初期から長時間行なうことで、ARDS の予後改善効果⁴⁾が示されている。

6) 筋弛緩薬

P-SILI を防止する目的で筋弛緩薬を投与して

予後改善を示した報告⁵⁾もあるが、呼吸筋萎縮や必要とする深鎮静の弊害も懸念され、現時点では意見の一致を見ていない⁶⁾。

文献

- 1) Kamdar BB, Sepulveda KA, Chong A, et al: Return to work and lost earnings after acute respiratory distress syndrome: A 5-year prospective, longitudinal study of long-term survivors. *Thorax* 2018; 73: 125-33.
- 2) Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- 3) Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S, et al: Clinical guideline for treating acute respiratory insufficiency with invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation: Evidence-based recommendations for choosing modes and setting parameters of mechanical ventilation. *Respiration* 2019; 98: 357-72.
- 4) Lee JM, Bae W, Lee YJ, et al: The Efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: Updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2014; 42: 1252-62.
- 5) Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al: Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013; 17: R43.
- 6) Moss M, Huang DT, Brower RG, et al: Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380: 1997-2008.

特集

ARDSの循環管理

2. High PEEPの循環動態への影響

祖父江 俊 樹*、竹内 宗之*

はじめに

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の呼吸管理において、PEEPを適切に設定することはとても重要である。目の前の患者のPaO₂が著しく低下したとき、我々は、まず、その酸素化を改善することを考え、PEEPを高く設定しがちである。しかしながら、高いPEEPは様々な影響を循環に及ぼす。本稿では、PEEPの循環への基本的な生理学的影響を紹介するとともに、これまでに多施設共同研究などで用いられてきた様々なPEEP設定方法の循環への影響とそれが及ぼしたoutcomeへの影響などを考察する。

PEEPの循環への影響

呼吸に対しては、酸素化改善、リクルートメント、コンプライアンス改善に寄与する。しかし高すぎるPEEP設定は、肺の過伸展による肺傷害を引き起こす。循環に対しては、至適なPEEPは、左心系後負荷の減少、肺血管抵抗低下に寄与するが、高すぎるPEEP設定は、前負荷の減少、肺血管抵抗の上昇を引き起こし、その

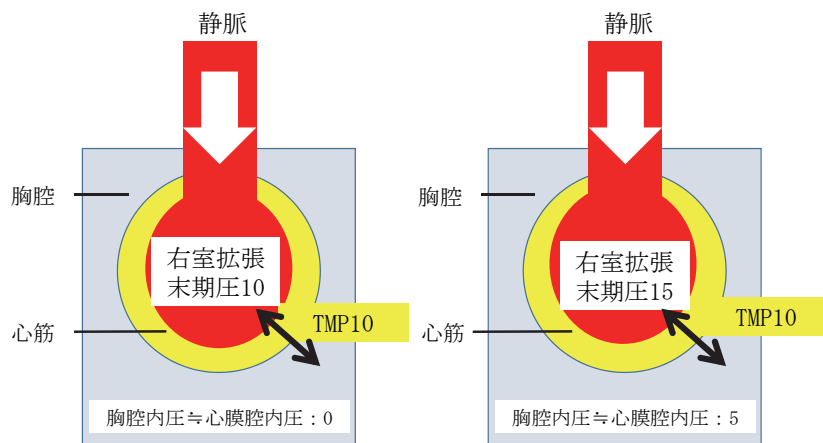
結果心拍出量の低下を引き起こす。

PEEPによる前負荷の減少に関しては、胸腔内圧が深く関係している。一般的に、心臓への前負荷の指標として、拡張末期容積が用いられるが、容積は、心室の中と外の圧差に依存するので、胸腔内圧は図1のように前負荷に影響を及ぼす。よって胸腔内圧が上がると、同じ右室拡張末期圧や右房圧でも実際の前負荷は低下することになる。

ARDSに対してPEEPを上げる影響は、呼吸器系メカニクスの違いにより症例によって異なることにも注意が必要である。コンプライアンスの逆数である肺の硬さを示す指標であるエラストランスを用いると、PEEPを上げる影響は以下で理解することができる。

$$\begin{aligned} \Delta \text{気道内圧} &= \Delta \text{肺容量} \times \text{呼吸器系エラストランス} \\ &= \Delta \text{肺容量} \times (\text{肺エラストランス} + \text{胸郭エラストランス}) \\ &= \Delta \text{肺容量} \times \text{肺エラストランス} + \Delta \text{肺容量} \times \text{胸郭エラストランス} \\ &= \Delta \text{経肺圧} + \Delta \text{胸腔内圧} \end{aligned}$$

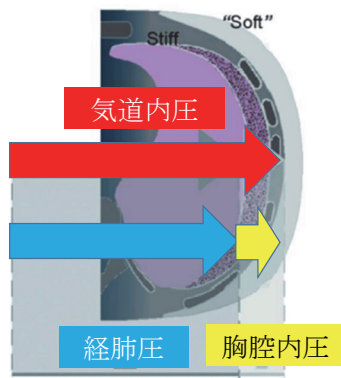
つまり変化させたPEEPは、肺と胸郭のエラストランスの比により、肺を広げる圧(経肺圧)と胸郭を広げる圧(胸腔内圧)に分配される(図2)。呼吸



同じ前負荷(心拍出量)を得るためには、同じtransmurial pressure (TMP) にする必要がある

図1

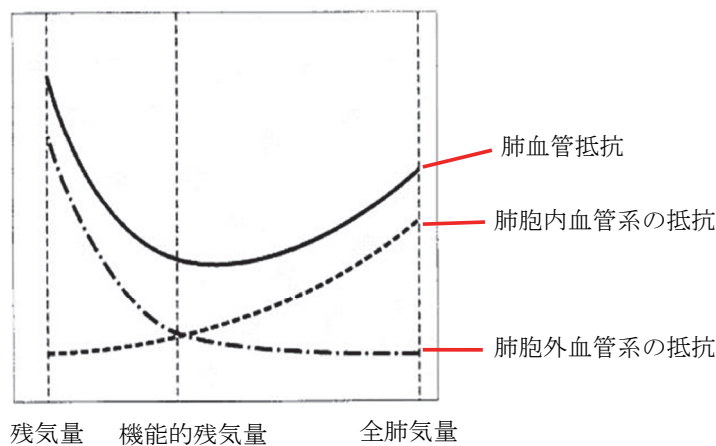
* 大阪母子医療センター 集中治療科



気道内圧は、肺と胸郭のエラスタンスの比により、肺を広げる圧（経肺圧）と胸郭を広げる圧（胸腔内圧）に分配される。

この肺と胸郭のエラスタンスの比は、肺の状態が変わらない限り、ほぼ一定である。

図 2



肺血管抵抗は、肺容量が機能的残気量で最小となり、機能的残気量より低くても高くても上昇する。

図 3

器系エラスタンスに占める胸郭エラスタンスの割合が大きいと、 Δ 胸腔内圧は大きくなり、前負荷抑制の影響は強く表れる。ARDS では、肺エラスタンスと胸郭エラスタンスの比は様々であるが、とくに胸郭エラスタンスが大きいタイプの ARDS では、前負荷の低下に注意しなければいけない。胸腔内圧が $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 上昇すると、その分だけ右室拡張末期圧が上がらないと同じ前負荷を得る事ができなくなる(図 1)。

肺血管抵抗に及ぼす PEEP の影響も様々である。健常人であれば、肺血管抵抗は機能的残気量のレベルで最低になる¹⁾(図 3)。そのため健常肺では PEEP は肺の過伸展を起こし、肺血管抵抗を上昇し、心拍出量を低下させる。しかし、ARDS の肺では水分を含んだ肺や心臓の重さにより superimposed pressure が増大しているため肺胞虚脱が起こっており、肺容量が低下しているため、低い PEEP では肺血管抵抗は最低ではないかもしれない。その場合に、PEEP を上昇することで肺胞虚脱を改善できれば、肺血管抵抗は

低下し、心拍出量は増大する。一方、PEEP の上昇で肺胞虚脱が改善せず、過伸展のみが起これば、さらに肺血管抵抗は増大し、心拍出量は低下する。

最適な PEEP 設定を目指して (過去の論文とその循環への影響)

どのような PEEP 設定が ARDS において適切かに関しては、現在進行形で探求され続けているのが現状であるが、以下に最適な PEEP の設定法として提案されている代表的なものをいくつかあげ、その循環への影響を紹介する。

1) PEEP/ $F_{\text{I}}\text{O}_2$ table

$F_{\text{I}}\text{O}_2$ の設定値に対して、PEEP の設定値を予め決めておくものである。2000 年の ARDSnetwork による ARMA study²⁾ や、2004 年の ALVEOLI study³⁾ で使用されている。簡便ではあるが、その PEEP が各患者の肺に対して適切かどうか不明である点が欠点である。ARMA study²⁾ は一回換気量 (V_T) を比較する研究であり、PEEP は比較

していないが、ALVEOLI study³⁾では、ARMA study²⁾と同じPEEP設定群を低PEEP群とし、表1に示す高PEEP群と比較している。結果、退院までの死亡率は有意差を認めなかった(24.9% vs 27.5% p=0.48)。循環不全単独の評価はないが、28日目までに循環不全・凝固不全・肝不全・腎不全のいずれをも来たしていない日数も、有意差は認めなかった(平均16 ± 11日 vs 16 ± 11日 p=0.82)。

2) best compliance method

少しずつPEEPを上げていって、呼吸器系コンプライアンス(C_{RS})が最も高くなるようにPEEP設定を調整するという方法である。1975年にSuterらにより報告⁴⁾されている。その中で、best compliance methodで設定したPEEPは、それよりも高く設定すると心拍出量が低下し、酸素供給量が低下することも示されている。彼らのbest compliance methodとPEEP/F_IO₂ tableと比較したRCT⁵⁾にて、best compliance methodの方が、28日時点での呼吸不全期間・循環不全期間が優位に短かったとの報告がある。

3) decremental PEEP titration

リクルートメント手技施行後に、V_Tを4-6 ml/kg、PEEP25 cmH₂Oで設定し、安定した段階で動的コンプライアンス(C_{dyn}=V_T/最高気道内圧-PEEP)を測定。2 cmH₂OずつPEEPを下げて同様のC_{dyn}測定を行い、C_{dyn}が最高値となったPEEP+3 cmH₂Oを最適なPEEPとして設定するという方法である。2016年にKacmarekらにより報告⁶⁾されたが、ARMAstudy²⁾のPEEP/F_IO₂ tableを使用したPEEP設定と比較して、酸素化や換気設定は早期に改善させる事ができたものの、ICU死亡率や60日死亡率には有意差を認めなかった。循環動態への影響は、decremental PEEP titration群とPEEP/F_IO₂ table群で、心停止(8% vs 6%; p=0.58)、低血圧(35% vs 29%; p=0.45)、不整脈(15% vs 10%; p=0.29)といずれも有意差は認めなかった。

4) ΔPを最低にするPEEP設定

2015年にAmatoらが行った9つのRCT⁷⁾、3562例を対象としたretrospective studyにおいて、

driving pressure ($\Delta P = V_T/C_{RS}$ = プラトー圧 - PEEP)が死亡率と最も関係のある要素である事が示された。また、低めの一回換気量や高めのPEEPは、 ΔP を低くできた場合にのみ死亡率を低下させる事が示された。これは、Suterらのbest compliance method⁴⁾やKacmarekらのdecremental PEEP titration⁶⁾で、彼らが最大のC_{RS}を得るPEEPに設定していることの裏返しでもある。V_Tが一定なら、C_{RS}が最大のときに ΔP が最小になるからである。しかしながら、本研究はretrospectiveな研究であり、意図的に ΔP を低く保つようなPEEP設定が予後を改善するかどうかは、まだわかっていない。

5) 食道内圧を利用したPEEP設定

肺保護換気において、実際に肺にかかる圧である経肺圧を低くする事は重要である。この経肺圧は前述のとおり、気道内圧と胸腔内圧の差であるが、胸腔内圧は実測できない。そこで、食道内圧の変化値と胸腔内圧の変化値は一致する事を利用し、食道下部1/3に専用カテーテルを留置して食道内圧の変化値を測定する事で経肺圧を計算することができる。そして、呼気終末経肺圧を0 cmH₂O以上、 Δ 経肺圧=吸気終末経肺圧-呼気終末経肺圧を12 cmH₂O以下、吸気終末経肺圧を25 cmH₂O以下にするよう、PEEPを設定する事がARDSのエキスパートオピニオンとして推奨されている⁸⁾。2019年に報告されたRCTである、EPVent-2 study⁹⁾では、食道内圧を使用しPEEPを設定された群は、PEEP/F_IO₂ tableでPEEPを設定された群と比較し(表2)、28日までの死亡率は有意差なく(32.4% vs 30.6% p=0.88)、28日までの生存者における人工呼吸器離脱期間に関しても有意差は認めず(22日 vs 21日 p=0.85)、60日までの死亡率でも有意差は認めなかった(37.6% vs 37.8% p>0.99)。循環動態に関しては、詳細な記述はないが、28日までの非ショック期間は14日 vs 17日(p=0.47)と有意差はなかった。そのほか、食道内圧群で、レスキュー療法としての吸入肺血管拡張薬の使用が有意に少なく(2.9% vs 10.2%, p=0.046)急性腎不全のために腎代替療法を必要とした患者の割合も少な

表 1

F _I O ₂ (%)	30	40	50	60	70	80	90	100
ARMAstudy ²⁾ PEEP (cmH ₂ O) = ALVEOLstudy ³⁾ low PEEP (cmH ₂ O)	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24
ALVEOLstudy ³⁾ highPEEP (cmH ₂ O)	12-14	14-16	16-20	20	20	20-22	22	22-24

表 2

F _I O ₂ (%)	30	40	50	60	70	80	90	100
食道内圧群の呼気終末経肺圧 (cmH ₂ O)	0	0	0-2	3	3-4	4-5	5-6	6
PEEP-F _I O ₂ table 群の PEEP (cmH ₂ O)	5-10	10-18	18-20	20	20	20-22	22	22-24

い傾向があった (21.0% vs 33.3%, $p=0.056$)。介入自体による合併症としては、食道内圧群で介入早期に1名血行動態不安定を来したものの、それ以外には循環関連の重篤な合併症は両群ともに認めず、心停止も認めなかった。以上から、食道内圧による PEEP 設定の有用性は示されなかった。

6) ART 研究

P/F ratio ≤ 200 の中等症以上の ARDS を対象とし、リクルートメント手技施行後に、Crs が最高値をとる PEEP+2 cmH₂O を PEEP として設定した介入群を従来の lower PEEP/F_IO₂ table に基づいて PEEP を設定した対照群 (ARMA study²⁾ や ALVEOLI study³⁾ の low PEEP 群と同じ) と比較した RCT、Alveolar recruitment for ARDS trial (ART study $n=1010$) が 2017 年に報告された¹⁰⁾。介入群の方が人工呼吸器非装着期間は有意に短くなった (8.0% vs 8.6% $p=0.03$) が、Primary outcome である 28 日死亡率は、介入群の方が有意に高く (55.3% vs 49.3% $p=0.041$)。ドレナージを要した気胸率も有意に高くなった (3.2% vs 1.2% $p=0.03$)。循環動態への影響は、1 日目に心肺停止となった症例に有意差はなかったが (1% vs 0.4% $p=0.28$)、1 時間以内に平均動脈圧が 65 mmHg 未満となり、昇圧薬を開始したり増量したりする必要があった症例は、介入群で有意に高かった (34.8% vs 28.3% $p=0.03$)。しかしながら、この研究をもって高い PEEP 自体が悪いと考えるのではなく、リクルータビリティを考慮せずに、むやみに高い PEEP を設定するのは循環に良くない影響があると解釈すべきである。リクルータビリティがなければ、過伸展のみがおこり肺血管抵抗は上がり、前負荷も低下し、心拍出量が低下してしまう。リクルータビリティがあれば、PEEP を上げた分だけ、肺泡虚脱が改善し、肺血管抵抗は下がり、心拍出量が上昇する。ただし、肺がリクルートされると、呼吸器系エラストランスにおける肺エラストランスの比率が低下し、胸郭エラストランスの比率が上昇するため、同じ PEEP でも、より胸腔内圧が上昇し、前負荷が低下しやすくなることに注意が必要である。

結語

上述のとおり過去には様々な PEEP の設定法が肺保護の観点から提案された。しかしながら、肺保護的に正しい PEEP 設定であっても、その PEEP で循環動態が悪化すれば、尿量も低下し、肺水腫は悪化するかもしれない。ARDS に対して PEEP を設定する場合には、PEEP の循環への影響を考慮することは不可欠である。

文献

- 1) Lumb AB: The pulmonary circulation. In Nunn's Applied Respiratory Physiology 7th Edition, Elsevier Ltd., 2010. p99-117.
- 2) ARDS network, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301-8.
- 3) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 327-36.
- 4) Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. N Engl J Med 1975; 292: 284-9.
- 5) Pintado MC, de Pablo R, Trascasa M, et al: Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: A randomized controlled pilot study. Respir Care 2013; 58: 1416-23.
- 6) Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al: Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. Crit Care Med 2016; 44: 32-42.
- 7) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015; 372: 747-55.
- 8) Mauri T, Yoshida T, Bellani G, et al: Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: Meaning, usefulness and perspectives. Intensive Care Med 2016; 42: 1360-73.

-
- 9) Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al: Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-F_iO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2019; 321: 846-57.
- 10) Writing group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335-45.

特集

ARDSの循環管理

3. 右室-肺動脈カップリングの視点による循環管理で右室機能不全を併発したARDS患者を救命する

中森裕毅*、亀井政孝*

要約

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の死亡率は30%にもおよび、多くの患者において死亡の主因は低酸素血症ではなく右室機能不全 (RVD) と考えられている。RVDの対症療法として、Anrepの法則とStarlingの法則に則った循環管理と右室保護的換気が実施されているが、それだけでは不十分である。ARDSの死亡率を改善させるためには、ARDS-RVD臓器連関をシステム生理学から考え、‘右室-肺動脈 (RV-PA) カップリングによるエネルギー効率を最適化する’治療法則が必須と考える。

緒言

多くの臨床家および基礎医学研究者の尽力にもかかわらず、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の死亡率は未だ高く、特に重症ARDS (ベルリン基準¹⁾に基づくPaO₂/F₂O₂比が100未満の症例)の院内死亡率は46%にのぼる²⁾。

1998年のAmatoらの肺保護換気戦略の提唱³⁾以来、ARDS管理の主眼は、肺障害の進行を抑制することに向けられてきた。しかし、肺保護換気戦略の不動の地位を確立したARDSnetによる予想体重を元にした低一回換気量 (6 ml/kg) vs. 従来一回換気量 (12 ml/kg) による多施設共同ランダム化比較対照試験⁴⁾においても、その死亡率の差は10%にも満たず、両群ともに30%をこえるものであった。さらに、ARDS患者の直接の死亡原因として低酸素血症が占める割合は多く見積もっても15-20%程度であり、大部分は循環不全によって死に至っている⁵⁾。ARDSの死亡率を改善させるためには、肺保護換気戦略だけでは限界にきており、今後はARDSの循環管理に主軸を移していくことが重要と考える。特に、心肺臓器連関として知られる右室機能不全 (RVD, right ventricular dysfunction) の循環管理は極めて難しく、ARDSの循環不全における克服すべきターゲットであると考えている。

現在、RVD対症療法として、Anrepの法則やStarlingの法則に則った循環管理と右室 (RV) 保護的換気が実施されているが、このアプローチではARDS治療成績をブレイクスルーすることはできない。ARDSの死亡率を改善させるためには、ARDS-RVD臓器連関をシステム生理学から考え、‘右室-肺動脈 (RV-PA) カップリングによるエネルギー効率を最適化する’治療法則が必須と考えている。

本稿では、RV-PAカップリング理論に基づくARDS循環管理の将来性について考察する。

肺保護換気戦略とRVD

ARDSの肺保護換気戦略は、“ストレス”、“ストレイン”、“tidal recruitment”による人工呼吸器関連肺障害 (VALI, ventilator-associated lung injury) を予防・軽減することにある。しかし、低一回換気量とopen lung strategyの究極的な肺保護換気といえる高頻度振動換気 (HFOV, high frequency oscillatory ventilation) は、ARDSの生命予後を改善させないばかりか症例によっては悪化させることが報告されている^{6),7)}。同様に、肺泡リクルートメントとtitrated high PEEP (positive end-expiratory pressure, 呼気終末陽圧) という、より厳密な肺保護換気療法が生命予後を悪化させる可能性も指摘されている⁸⁾。これらの結果は、厳密な肺保護換気戦略がRVDによる循環不全を悪化させたことを強く示唆している。したがって、肺保護換気戦略においては、人工呼吸器のdriving pressureに代表される各種パラメータを評価するだけでは不十分であり、RVDの状況を適切にモニタリングする手法を確立し、肺保護とRVD治療のバランスをとることが極めて重要であることがわかる。

ARDSにおけるRVD発生頻度

ARDSでは、肺高血圧症 (平均肺動脈圧 \geq 25 mmHg) は必発である。原因として、ARDSによ

* 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

る肺実質の病理学的変化とその対症療法である肺保護換気戦略による陽圧人工呼吸管理の双方による肺血管抵抗増加(肺血管リモデリング、エンドセリン-1増加、低酸素・高二酸化炭素血症による肺血管収縮、肺血管トーン増加、肺血管内微小血栓形成、肺胞内外血管圧迫など)が知られている。そして、肺高血圧症は、急性・慢性を問わずRV形態・機能に変化をもたらし、程度の差はあるもののRVDを発生する。さらに、敗血症や肺炎に代表される全身性炎症反応に起因するARDSでは、各種細胞障害性メディエータによる直接的な心筋傷害によるRVDも考えられている。したがって、ARDSではほぼ全例にRVDを合併しているものと推測される。重症RVDのひとつである肺性心は、ARDSにおいて、1) driving pressure ≥ 18 cmH₂O; 2) PaCO₂ ≥ 48 mmHg; 3) PaO₂/F_IO₂ ratio <150 mmHg; 4) 下気道感染症の4項目がリスク因子として知られている。いずれも、ARDS患者ではよく遭遇する状況であるが、4項目すべてを満たす場合の肺性心合併例は74%に上るとの報告がある⁹⁾。

1) driving pressure ≥ 18 cmH₂O

実臨床では食道内圧の測定による経肺圧(ストレス)の測定が普及しておらず、吸気終末の肺胞内圧 \approx 気道内圧とPEEPの差であるdriving pressureの実用性は高い。driving pressureが高ければ、RV負荷となる。ARDSでは、driving pressure ≥ 18 cmH₂Oが予後不良と相関することが知られている¹⁰⁾。

2) PaCO₂ ≥ 48 mmHg

pHが極度に低下しない範囲では高二酸化炭素血症を許容する¹¹⁾ことが多い(permissive hypercapnia)。しかし、二酸化炭素は肺循環においては血管収縮薬であり、RV負荷となる。また、高二酸化炭素血症は、免疫担当細胞の機能障害をはじめ全身状態を悪化させる方向にすすむ。ちなみに、高度な高二酸化炭素血症は、pHによらず胎児に障害を与えたと考えられており、実際、健康妊婦のPaCO₂は30 mmHg前後となっている。permissive hypercapniaは、考えられている以上に人体に不利であることに注意を要する。中等症から重症のARDSにおいては、PaCO₂ ≥ 50 mmHgが予後不良と相関することが示されている¹²⁾。

3) PaO₂/F_IO₂ ratio <150 mmHg

低酸素血症は肺血管抵抗の上昇をきたし、RV負荷となる。低酸素血症については、チアノーゼ性先天性心疾患の代表である単心室循環患児において、無治療の場合、経皮的酸素飽和度(SpO₂)は80%程度が最も生命予後が良いことが知られている。この例は慢性経過例ではあるが、人体は循環が破綻しない限り、低酸素血症には比較的耐

性が高いことが示唆される。ARDSにおいては、コンサバティブなSpO₂管理(目標SpO₂が88-92%)がリベラルなSpO₂管理(目標SpO₂が96%以上)と比較し予後に差を認めず¹³⁾、低酸素血症自体は死亡原因になりにくいことがわかる。

4) 下気道感染症

肺感染症は、気道粘膜障害による気道抵抗上昇、痰の増加、無気肺などを併発しやすく、これらはすべてRV負荷となる。

RVD循環管理における古典的な循環理論の問題点

我々は、1920年頃までに確立されていったAnrepの法則やStarlingの心臓法則などを古典的循環理論と総称している。古典的循環理論を右心系に適応する場合、下記の3点が最大の障壁となる。

- 1) 右心系の静脈還流量は、平均循環充満圧に依存する。
- 2) 心周期中、常にRV-左心室(LV)間相互作用が存在する。
- 3) 心室前負荷・後負荷をラプラスの法則による壁応力で議論する場合、心室の形態は、中空円柱曲面に近似できることが必要条件となる。

1) 平均循環充満圧

心臓への静脈還流がなければ、心臓はそもそも血液を拍出できない。心臓からみた還流・拍出のサイクルは閉鎖系であり、RVサイクルを古典的循環理論だけでは説明できない。心拍出量曲線(Starling曲線)とは逆の勾配を示すGuytonの静脈還流曲線(図1)から、RVへの静脈還流量は、平均循環充満圧(x切片)と右心房圧(RAP)の差に

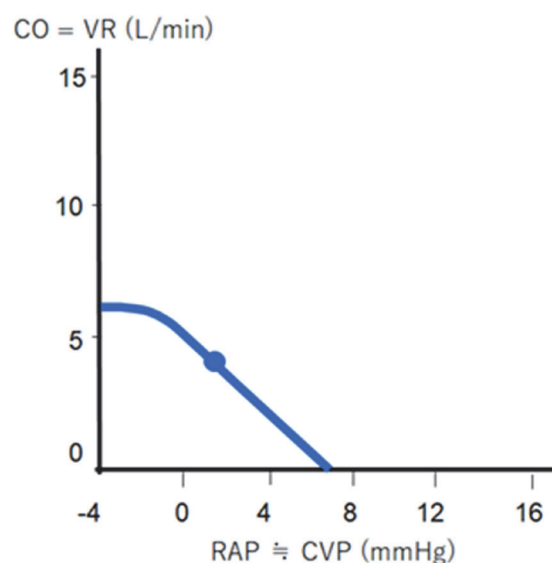


図1 Guytonの静脈還流曲線

より規定されていることがわかる。例えば、ノルエピネフリン投与により、平均循環充満圧を増加させることが可能であり、これにより静脈還流量が増加する。つまり、少なくとも正常収縮性 (contractility) を維持している RV に対しては、ノルエピネフリン投与により RV 拍出量を増加させることが可能となる。目の前の患者の RV 拍出量は、Starling 曲線と静脈還流曲線の交点 (循環平衡点) で決まるのであり、古典的循環理論だけで確定するわけではない。

2) 心室間相互作用

RV は、LV と心室中隔を共有しているだけでなく心室壁心筋も両心室でオーバーラップしている。さらに、両心房・両心室は心膜で取り囲まれており、RV と LV は全心周期を通じ相互作用し続ける構造となっている。この相互作用において LV から RV への影響の方が強いために、RV を、単純に古典的循環理論に従って管理することは不可能となる。右心系から左心系への血液の流れに関する相互作用は、直列の相互作用 (series interaction) と呼ばれ、RV の一回拍出量 (SV, stroke volume) の増減は、次の収縮時にはその 90% は LV の SV に影響を与える¹⁴⁾。RV-LV 間の解剖学的な相互作用は、直接の相互作用 (direct interaction) と呼ばれ、収縮期の相互作用 (ventricular interdependence) と拡張期の相互作用 (interventricular interference) がある。LV の収縮は、最大 30% まで RV 収縮をサポートし、この効果は、心室中隔の収縮だけでなく LV 全体の収縮が関与している (収縮期ポジティブ作用)。収縮期ネガティブ作用としては、LV と RV の収縮時相のズレ (dyssynchrony) が知られている。RVD では、とくに RV 流出路の収縮時相が延長する。拡張期相互作用では、LV の拡張は、RV 拡張期コンプライアンスを低下させることが報告されている。

3) 心室前負荷・後負荷

古典的循環理論は、心筋長や心筋張力の変化を壁応力の観点からとらえ理論を展開する。LV は、正常心だけでなく不全心であっても、球体や円柱などの中空円柱曲面体に適応されるラプラスの法則を基礎とした壁応力で前負荷・後負荷を議論することはある程度まで可能である。しかし、RV は、その形態上、ラプラスの法則で議論することは困難であり、古典的循環理論を適応することはできない。特に RV の後負荷では問題が大きい。

以上から、ARDS-RVD 循環管理を最適化するためには、古典的循環理論だけでは不十分であり、新たな循環理論が必須であることがわかる。我々は、システム生理学的アプローチにより確立された“RV-PA カップリングを連続モニタリングし、RV エネルギー効率を最適化する”ARDS 循環管理を提唱する。

RV-PA カップリングに則ったエネルギー効率の最適化

生体は、心臓と血管系をそれぞれ独立して制御することが可能であり、体/肺動脈圧・LV/RV 拍出量が全く同じ状況下であっても、心臓と血管系の制御の組み合わせを無数に想定することができる。しかし、実際には、生体は、可能な限り少ないエネルギー (少ない心筋酸素消費量 MVO_2) で最大の 1 回心仕事量を得るように心臓と血管系が自動調節されていることが明らかとなっている。このエネルギー効率の最適化は、心臓は時変弾性 (エラストランス) 特性を持つととらえ、心収縮末期 (正確には期末) の心室エラストランス (Ees, mmHg/ml) と動脈血管実効エラストランス (Ea, mmHg/ml) の比 (心室・動脈カップリング値) として表現可能である。左心系カップリングについては、1980 年代から 90 年代を中心に基礎医学的研究・臨床研究ともに躍進し、心室・動脈カップリング値 (Ees/Ea) は、健常者で 1.5-2.0 の範囲で制御されていることが明らかとなっている。さらに、循環不全が進行するにつれて、カップリング値は低下し、1.0 未満ではアンカップリング (またはデカップリング) 状態と呼ばれ、0.5 未満では、循環が破綻してもおかしくない重篤な状態を意味する。RV は、LV 同様に時変弾性モデルが適応可能である。しかし、右心系カップリングの臨床研究は、2004 年に肺高血圧症の患者データが初めて報告されたもの¹⁵⁾、侵襲的な検査が必須のため、ほとんどデータが得られていない状況が続いている。現時点では、基礎医学的研究ならびに臨床研究データから、右心系カップリング値は、左心系と同様に推移すると考えられている。

1) Ees は心室収縮性を表す

LV は、時変弾性特性 (time-varying elastance) を示し、LV 収縮中の LV 圧/容積比 (容積弾性率, volume elastance) は、収縮につれて増加し、弛緩につれて減少する。そして、弾性率は、収縮期末に最大 (最大弾性, maximum elastance) となり、その最大値を E_{max} と呼ぶ [正確には、 E_{max} は、それぞれの収縮において、収縮期非伸展容積 (心室圧容積ループ容積軸切片 V_0) とそれぞれの時間における心室圧容積動作点を結ぶ直線の勾配の中で、最大の勾配と定義される]。この E_{max} は、現在では、ほぼ LV 前負荷および後負荷に依存しない LV 収縮性の唯一の指標としての地位を不動のものとしている^{16),17)}。 E_{max} の内、単に複数の収縮末期圧容積点を結ぶ直線の勾配は、Ees と呼ぶ (収縮期末ではなく末期、つまり期末より時間的幅を持ち、“だいたいこの辺り”という感覚で決めることが可能)。LV においては、 E_{max} と Ees はほぼ同一であることが知られている。RV は、

LV 同様に時変弾性モデルが適応可能であり(右心房・左心房にも適応可能)、RV-Ees は、前負荷および後負荷に依存しにくい RV 収縮性を表す。

2) Ea (肺動脈の実行動脈エラストランス) は心室後負荷を表す

本来、心室後負荷に関しては、動脈系固有の性質である動脈インピーダンスで表現されるものである。しかし、拍動する血行動態を定性でなく定量化するためには、システム生理学を活用し心臓・動脈連関の力学的特性からアプローチするしかなく、動脈系の力学的特性は実行エラストランスで近似できる。以上から、RV 後負荷は、Ea で議論するのが妥当といえる。Ea の増加は後負荷の増加を意味する。心室圧容積ループ上、収縮末期と拡張末期容積を結ぶ勾配として評価できる。Ea は、定常流における静的なパラメータである末梢血管抵抗、血管コンプライアンス、血液密度や太い動脈断面面積だけでなく、拍動流に起因する動的パラメータである心周期時間や脈波伝搬速度にも影響される。心拍数が増加すると Ea は増加し RV 後負荷が増加することを理解することは、循環管理上極めて重要である。

3) Ees/Ea 比 2.0 でエネルギー効率是最適化される

心室圧容積ループより、RV のエネルギー効率を考察する。瞬時動脈圧と瞬時心駆出流量の積の時間積分である RV がする一回拍出時の外的(機械的)仕事(SW, stroke work)と RV の時変弾性中の弾性ポテンシャルエネルギー(PE, potential energy)の和である(PVA, pressure-volume area)は、RV の総機械的エネルギーを表し、SW を大きく、PE を小さくすることで、RV のエネルギー効率を上げることができる。心筋のハウスキーピングに用いられる酸素を除くと、 MVO_2 は PVA に比例することが示されている¹⁸⁾。システム生理学的には、LV の SW は、Ees/Ea 比が 1.0 で最大化され、エネルギー効率を SW/ MVO_2 で評価する場合、Ees/Ea 比が 2.0 でエネルギー効率は最大化される¹⁹⁾。この法則はそのまま RV にも適応可能である。したがって、正常生体は、エネルギー効率が最適化されるように RV-PA カップリング(Ees/Ea)が自動調節されており、ARDS は、RV-PA カップリングが破綻し、死に至ると考えることができる。

RV-PA カップリングの連続モニタリング方法

RV-PA カップリングは、RV 圧波形データと平均肺動脈圧(mPAP)の同時データが取得できれば、連続モニタリング可能となる。心室圧容積ループより、 $Ees = (P_{max} - P_{es}) / SV$, $Ea = P_{es} / SV$ と幾何学的に算出できる。Pmax は、肺動脈をクロスクリップした場合に取り得る RV の最大圧であり、RV

圧波形から非線形フィッティングにより数学的に予測可能である²⁰⁾。Pes(収縮末期圧)は、健常人では、mPAP で代用可能であるが、最近では、肺高血圧症患者では、 $Pes = 1.65 \times mPAP - 7.79$ で近似した方がより正確であると報告されている^{21), 22)}。以上から、Ees/Ea 比 = $(P_{max} / P_{es}) - 1$ となり、RV-PA カップリングは、容積データは必要なく圧データのみでモニタリング可能となる²³⁾。加えて、SV も同時に連続モニタリングすることにより、Ees/Ea 比だけでなく、Ees (RV 収縮性)と Ea (RV 後負荷)ともに連続モニタリング可能となる。我々のデータでは、正常肺の陽圧人工呼吸管理(筋弛緩使用)における RV-Ees は 0.5 前後 mmHg/ml、RV-Ea は 0.25 前後 mmHg/ml となる。覚醒自発呼吸下のコンダクタンスカテーテルでの健常人データでは、RV-Ees は 0.4 前後 mmHg/ml、RV-Ea は 0.2 前後 mmHg/ml との報告があり²⁴⁾、我々のモニタリング方法とほぼ値は一致している。

RV-PA カップリングに基づく ARDS-RVD の循環管理

RV-Ees/Ea 比を連続モニタリングし、RV-PA 連関をアンカップリングの状態(1.0 未満)からカップリングの状態(1.5-2.0)になるよう管理することを目指す。ARDS の肺保護換気戦略では、Ees/Ea 比を連続モニタリングしながら、人工呼吸器設定や肺リクルートメントを行い、肺保護と RVD 治療のバランスを最適化させる。特に、カテコラミンにより Ees (RV 収縮性)を増加させたり、血管拡張薬により Ea (RV 後負荷)を減少させたりすればよいという単純な循環管理ではなく、あくまでも Ees と Ea の比であるカップリングを最適化させることが目標となる。繰り返しになるが、心拍数が増加すると Ea も増加することを忘れてはならない。動物実験上、RV-PA カップリングを悪化させることが知られている 3 大リスク因子は、1) 体血圧低下; 2) 上室性不整脈; 3) RV 収縮性の過亢進である。これらを防ぐことが ARDS-RVD 循環管理の第一歩となる。現在まで、ARDS における RV-PA カップリングに関する臨床研究データは存在せず、我々が研究を推進させ、世界発の ARDS-RVD 循環管理方法を確立させる。

RV-PA カップリングの弱点

正常 RV の瞬時圧容積ループ形態(図 2)ならびに RV-E_{max} 値は、重症僧帽弁閉鎖不全の LV に似た形態と値をとる。正常 RV における瞬時圧容積ループの形態の特徴は、1) 等容収縮期が明瞭でなく、RV 圧の上昇とともに容積が減少する。2) 最大 RV 圧に到達後も容積は減少し続ける。3) 等容拡張期も明瞭でない。したがって、LV と異なり、RV では、収縮末期と駆出末期は圧容積ループ上、

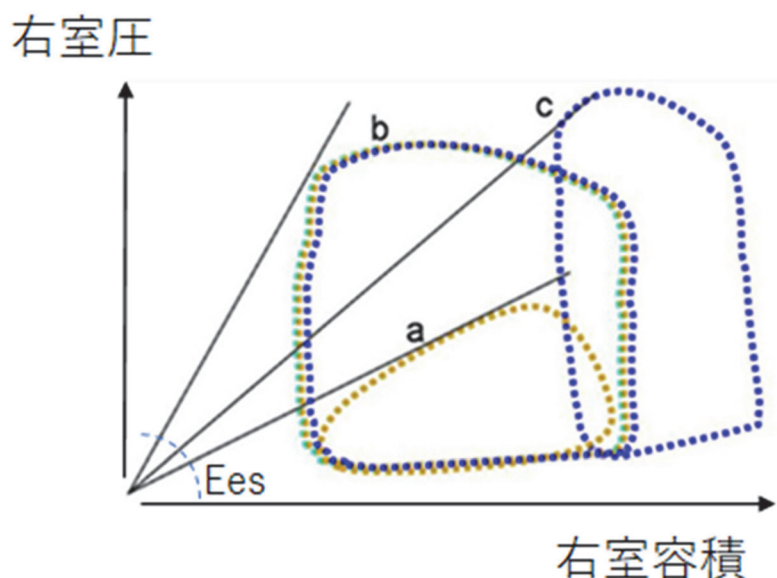


図2 RVの瞬時圧容積ループ

a: 正常、b: 慢性的なPHでの代償、c: PHへの非代償性変化(文献²⁵⁾より引用・改編)

同一ポイントにならない。特にこのズレは、肺高血圧症では拡大することが知られており、Ees、Ea、Ees/Ea カップリング値の計測上誤差を生む可能性がある。LVのPesは、平均動脈圧とほぼ等しく、正常RVにおいても同様にRVのPesは、mPAPで近似できるが、先に述べたように、肺高血圧症においては、ヒトRVのPesとmPAPの誤差は大きいことが、最近確認された^{21), 22)}。今後のさらなる検討が必要である。

結語

ARDSでは、ほぼ全例にRVDが発生していると推測される。ARDS患者の死因としては、低酸素血症よりRVDに起因する循環不全が重要であること、また、従来の肺保護換気のみでは限界があり、RVDを意識した循環管理が必須であることを記述した。

ARDSにおけるRVDの循環管理では、古典的なAnrepの法則とStarlingの心臓法則に基づいた管理では不十分である。循環管理のドグマとなるのは、RV-PAカップリングの観点から右心のエネルギー効率を最適化することである。すなわち、ARDS-RVD臓器連関をシステム生理学から捉えることが肝要である。

ARDSでの最大の弊害はRVDであり、一人でも多くの患者を救うためには循環管理が重要である。

利益相反状態

著者(中森裕毅、亀井政孝)と本稿内容に関して利益相反はない。

文献

- 1) The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
- 2) Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
- 3) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
- 4) Acute Respiratory Distress Syndrome: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- 5) Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
- 6) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al: High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.
- 7) Young D, Lamb SE, Shah S, et al: High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-13.
- 8) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators: Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs

- Low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335-45.
- 9) Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: Prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive care medicine* 2016; 42: 862-70.
- 10) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-55.
- 11) Tuxen DV: Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 870-4.
- 12) Nin N, Muriel A, Peñuelas O, et al: Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 2017; 43: 200-8.
- 13) Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al: Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 43-51.
- 14) Appleyard RF, Glantz SA: Pulmonary model to predict the effects of series ventricular interaction. *Circ Res* 1990; 67: 1225-37.
- 15) Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al: Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: In vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 110: 2010-16.
- 16) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-22.
- 17) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974; 35: 117-26.
- 18) Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, et al: Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2663-74.
- 19) Burkhoff D, Sagawa K: Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986; 250: R1021-7.
- 20) Uemura K, Kawada T, Zheng C, et al: Low-dose landiolol reduces heart rate and cardiac oxygen consumption without compromising initial hemodynamic resuscitation in a canine model of endotoxin shock. *Shock* 2019; 52: 102-10.
- 21) Tello K, Richter MJ, Axmann J, et al: More on single-beat estimation of right ventriculoarterial coupling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 816-18.
- 22) Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, et al: Evaluation and prognostic relevance of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 116-9.
- 23) Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L: Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014; 4: 395-406.
- 24) McCabe C, White PA, Hoole SP, et al: Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: A pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 355-63.
- 25) Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al: Evaluation and management of right-sided heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578-e622.

特集

ARDSの循環管理

4. ARDSにおける循環モニタリング

橋本明佳*、内山昭則*

はじめに

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress syndrome) において肺保護換気戦略が重要で、予後に最も影響するとされているが、適切な循環管理もまた、重要である。本項では ARDS における循環動態の影響、および循環モニタリングに関して述べたい。

循環モニタリング

1) 肺動脈楔入圧 (PAWP) 及び中心静脈圧 (CVP)

ARDS や shock 患者の早期に肺動脈カテーテル (PAC) または中心静脈カテーテル (CV) を用いて、PAWP、CVP を前負荷の指標として、輸液戦略を行うことが有用であるとされてきた。しかしながら、PAC に関しては予後には影響を及ぼさないが不整脈などの合併症を有意に増加するとされ、ARDS や shock 患者において前負荷の指標として PAWP を使用することは推奨されていない¹⁾²⁾。Richard らは、ARDS、shock 患者の早期に PAC を用いる群と用いない群で RCT を行ったが、両群で死亡率に差はなく、PAC を用いることの有用性を示すことはできなかった²⁾。Wheeler らは、ARDS 患者に PAC を用いて輸液戦略を行う群と CV を用いる群で RCT を行ったが、生存率、臓器機能に両群で有意差はなく、全体としてのカテーテル関連の合併症は少なかったが、PAC 群では CV 群の 1.5 倍程度の合併症 (主に不整脈) を認めたため、ARDS 患者における循環モニタリングとして PAC は推奨されないとしている¹⁾。

2) TPTD, transpulmonary thermodilution technique

ARDS は非心原性肺水腫を合併していることが多く、volume overload、静水圧上昇による肺水腫というよりは肺血管透過性亢進によることが多い。従来の前負荷の指標として CVP や PAWP は前負荷の指標として不十分である³⁾ ことが多く、TPTD 法の方が正確である。TPTD 法は熱希釈法、動脈圧波形解析法を原理とし、肺血管外水分量 (EVLW, extravascular lung water) や肺血管透過性

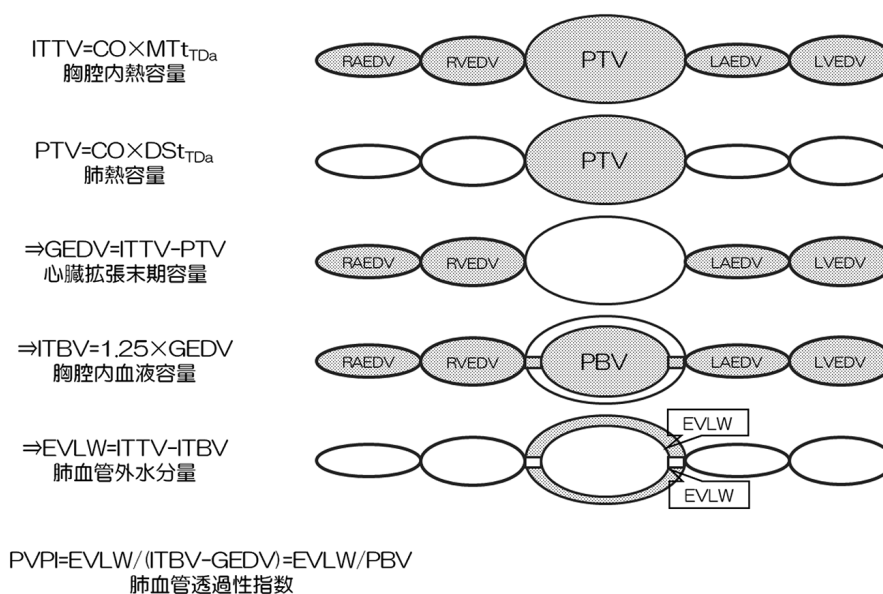
指数 (PVPI, pulmonary vascular permeability) を測定することができる (図)。一般に正常肺では EVLW は約 7 ml/kg (理想体重) で、肺水腫では 10 ml/kg 以上、重症肺水腫では 15 ml/kg 以上であることが多い²⁾。正常肺では PVPI は 2.0 未満であり、PVPI が 3.0 以上であれば肺血管透過性が亢進していると考えられる²⁾。Tagami らは EVLW ≥ 10 ml/kg かつ PVPI < 2.0 では心原性肺水腫の可能性が高く、EVLW ≥ 10 ml/kg かつ PVPI ≥ 3.0 では中等度 ARDS、EVLW ≥ 15 ml/kg かつ PVPI ≥ 3.0 で重症 ARDS であると定量的に評価でき、ARDS の重症度評価に EVLW、PVPI の測定を行うことが有用である可能性があるとして報告している⁴⁾。しかし、血管閉塞性疾患、局所的肺障害がある場合は TPTD の解釈に注意が必要であり、EVLW に関しても、 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ (P/F) 比、一回換気量、呼気終末陽圧 (PEEP) により影響を受けるとされており注意が必要である⁴⁾。TPTD の主な合併症として、大腿動脈にカテーテルを挿入する際に 4.5% 程度、及び抜去時に 1.2% 程度局所の血種形成が報告されている⁵⁾ が、血栓閉塞、虚血などの重篤な合併症は 1% にも満たず報告としては少ない⁵⁾。ARDS における循環モニタリングとして TPTD を用いることに予後改善効果があるかなど今後も更なる検討が必要である。

循環管理

1) 輸液管理

ARDS 患者における輸液戦略として、低めの前負荷を目標とし輸液の制限または積極的に利尿薬を使用する conservative (deresuscitation) 管理方針と前負荷の指標に従い十分な輸液負荷を行う liberal 管理方針の 2 つがある。Wiedmann らは ARDS 患者において conservative 管理方針で輸液を行う群と、liberal 管理方針で輸液を行う群で RCT を行い、両群で死亡率に有意差はなかったが、conservative 群の方で、腎機能障害などの他臓器不全を来すことなく、人工呼吸離脱期間が有意に長く、ICU 滞在日数を有意に減少させたとしている⁹⁾。Silversides らは、ARDS や sepsis 患者

* 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔集中治療医学教室



TPTD 法

- ①15-20mlの冷水 (<8℃の生理食塩水) を中心静脈カテーテルより注入
 - ②大腿動脈に留置した温度感知カテーテルによりTPTD曲線が得られる(本章では割愛)
 - ③心拍出量がTPTD曲線からStewart-Hamilton法により計算され得られる。
 - ④TPTD曲線からmean transit time,extrapponential downslope timeが計算される。
 - ⑤他値は図の計算式で得られる。
- CO:cardiac output,ITTV:intrathoracic thermal volume, MT_{tTDa}:mean transit time
 PTV:pulmonary thermal volume, DSt_{TDa}: extrapponential downslope time
 GEDV:global end-diastolic volume,ITBV:intrathoracic blood volume,
 EVLW:extravascular lung water,PVPI:pulmonary vascular permeability index
 PBV:pulmonary blood volume,RAEDV:right atrium end-diastolic volume
 RVEDV:right ventricle end-diastolic volume,LAEDV:left atrium end-diastolic volume
 LVEDV:left ventricle end-diastolic volume

図

で、conservative 管理方針と liberal 管理方針を比較した meta-analysis を行った結果、liberal 群と比較し conservative 群の方が人工呼吸離脱期間の有意な延長、ICU 滞在日数の有意な減少をもたらしたが死亡率や予後に対する影響は定かではないとしている¹⁰⁾。しかし、長期予後に関しては、conservative 管理方針は認知障害のリスクファクターと成り得るため、注意が必要である^{13),14)}。また、どのタイミングで上記輸液戦略を行うかにおいても議論があり、今後更なる検討が必要である。少なくとも shock からの離脱、血行動態の安定後に適切なモニタリングを行い、上記輸液戦略を行うべきであると考えられる。

2) 右心不全

ARDS 患者において約 20% 程度右心不全、急性肺性心を合併しているとされている^{6),7)}。主な病態としては、低酸素性肺血管収縮 (HPV, hypoxic pulmonary vasoconstriction)、間質浮腫による外因的な肺血管の圧排、血管のリモデリングなどによる肺血管抵抗の上昇により、肺高血圧、右室後負荷の上昇を来し、右心不全を合併するとされて

いる⁶⁾。Dessap らは肺保護換気を受けている ARDS 患者の内、① ARDS の原因が肺炎② P/F 比 < 150 mmHg ③ PaCO₂ ≥ 48 mmHg ④ ΔP (driving pressure) ≥ 18 cm H₂O を 2 項目以上みたせば、急性肺性心を来している可能性が高く、経食道心エコーなどの精査を必要とし、右室後負荷を下げるような治療戦略が必要であると報告している⁷⁾。Amato らは ARDS において ΔP が最も死亡率に影響を及ぼす因子で、ΔP を下げることが生存率の改善につながる⁸⁾としているが、ΔP の上昇そのものが、人工呼吸器関連肺障害 (VALI, ventilator-associated lung injury) をもたらすだけでなく、肺毛細血管に影響をおよぼし、肺血管抵抗を上昇させ⁶⁾、急性肺性心、右心不全を合併し、予後にも影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、右心不全、急性肺性心の重症度に応じた適切な呼吸循環管理が必要であると考えられる。

その点で腹臥位は ARDS の循環管理として有用である。PROSEVA によれば ARDS 患者に早期に 16 時間以上の腹臥位を行うことは有意に死亡率を下げる¹¹⁾とされ、ARDS 治療戦略として非常

に有用である。また、腹臥位は肺胞の過膨張を防ぎかつ肺泡リクルートメントを可能とし、 ΔP を制限し、 PaCO_2 の多少の改善をもたらし得るため、肺だけでなく右心に関しても保護的であり^{6),12)}、右心保護的換気戦略としてARDS早期より積極的に行うべきだと考えられる。しかし、腹臥位療法は腹部への圧迫などで循環系への影響が発生する可能性もある。特に体位変換時には気道系のトラブルだけではなく、循環作動薬の投与トラブルなどが発生しやすいため、循環動態の慎重なモニタリングが必須となる。

結語

ARDS患者では右心不全、急性肺性心を高頻度で合併することが多く、適切な呼吸循環管理を必要とする。循環モニタリングとして必ずしもPACを用いる必要はないが、エコーやCVPなどの適切なモニタリングを行いつつ、適切なタイミングでconservative輸液管理を行うべきである。TPTDから得られるEVLWやPVPIが循環管理に役立つ可能性もある。長時間の腹臥位換気を発症早期から行うことに予後改善効果が認められており、このような肺保護的な換気戦略が右室後負荷を下げ、右心不全の改善にも有用である可能性がある。

文献

- 1) Wheeler PA, Bernard RG, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213-24.
- 2) Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 290: 2713-20.
- 3) 平泰彦, 高松由佳, 田北無門ら: 重症病態における肺経由動脈熱希釈法(TPTD)で計測される血管内容量(GEDV, ITBV), 肺血管外水分量(EVLW), 肺血管透過性指数(PVPI)の意義. *日本臨床麻酔学会誌* 2013; 33: 254-62.
- 4) Tagami T, Ong MEH: Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: Why, how, and when?. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 209-15.
- 5) Monnet X, Teboul JL: Transpulmonary thermodilution: Advantage and limits. *Critical Care* 2017; 21: 147.
- 6) Paternot A, Repessé X, Vieillard-Baron A: Rationale and description of right ventricle-protective ventilation in ARDS. *Respir Care* 2016; 61: 1391-6.
- 7) Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: Prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016; 42: 862-70.
- 8) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-55.
- 9) Wiedmann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-75.
- 10) Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al: Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: A systemic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 155-70.
- 11) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.
- 12) Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, et al: Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest* 2007; 132: 1440-6.
- 13) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al: The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: Long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1307-15.
- 14) Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S: Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: A review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Critical Care* 2019; 23: 352.

特集

ARDSの循環管理

5. ARDS に対する V-V ECMO 中の循環管理

則末 泰博*

はじめに

静脈脱血・静脈送血体外式膜型人工 (V-V ECMO, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation) は静脈系から脱血し、静脈系に送血するため、静脈脱血・動脈送血 (V-A) ECMO (重症循環不全を対象とする場合、cardiac ECMO と呼称することもある) とは異なり直接的に循環のサポートを目的としたデバイスではない。しかし、V-V ECMO (重症呼吸不全を対象とする場合、respiratory ECMO と呼称することもある) は結果的に様々な形で循環動態に影響を及ぼすため、V-V ECMO 管理をされている急性呼吸窮迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress syndrome) 患者の循環動態に精通している必要がある。さらに、V-V ECMO 管理によって生じる特有の血行動態と生理学から、循環動態のモニターから得られる情報の解釈についても注意が必要である。本項では V-V ECMO の循環管理において特に重要な、①前負荷と心拍出量、②リサーキュレーション③右心不全の診断と V-A-V ECMO への移行の判断に関して解説する。

①前負荷と心拍出量

V-V ECMO 管理における前負荷と心拍出量の考え方：大前提として、V-V ECMO 管理中の患者であっても、輸液の過剰は避けるべきである¹⁾。一般的に ECMO 管理中は流量を確保するためにボリューム負荷をしてしまう傾向にある。しかし V-A ECMO とは異なり、V-V ECMO の流量は患者の心拍出量とは直接関係がないことに留意する必要がある。V-V ECMO の流量をより高くすること自体が目的化され、輸液過剰になると、結果的に右心不全を惹き起こし、患者自身の心拍出量が低下する可能性がある (後述)。V-V ECMO 管理中の前負荷の目標は、「許容できる SaO_2 と PaCO_2 を保つための ECMO の流量を維持すること」、そして「十分な心拍出量を維持すること」であり、V-V ECMO と患者を別々に考える必要がある。

ECMO 側の前負荷の目標：V-V ECMO の前負

荷の目標は、許容できる酸素飽和度 (例えば $\text{SaO}_2 > 75\%$) と PaCO_2 (吸気努力を抑制するために例えば 32 ~ 36 mmHg) を、ある程度の余裕を持った ECMO 側の F_iO_2 とスウィープガス流量で維持できる流量を保てる状態である。この流量で脱血圧が過剰に低くなる場合 (当院では -100 mmHg 以下)、脱血回路から振動が感じられる場合は輸液や輸血を行う根拠となり得る。しかし、盲目的に輸液負荷を行うのではなく、前負荷の不足以外の脱血不良の原因を見逃さないことが重要である。具体的には患者の強すぎる吸気努力、脱血カテーテルの位置不良 (例えば肝静脈内)、腹部コンパートメント症候群、不必要に流量が高いなどの原因を除外する必要がある²⁾。

患者側の前負荷の目標と輸液反応性：患者側の前負荷の目標は、十分な心拍出量と組織灌流を維持し、輸液過剰を避けることである。尿量、乳酸値、四肢の冷感などは、通常の重症患者と同じように前負荷と心拍出量の指標として参考になる。後述するリサーキュレーションの問題から、脱血酸素飽和度による SVO_2 は心拍出量の指標としては使用できない。pulse pressure variation (PPV) や stroke volume variation (SVV) など、呼吸循環相互作用の原理を用いた輸液反応性の指標に ECMO 患者における妥当性を検証した研究は今のところ見当たらない。V-V ECMO を用いざるを得ない程の重症 ARDS 患者においてはこれらの動的指標を使用するための一回換気量を安全に確保することが困難である事、そして右心不全を合併していることが多いことなどから、その妥当性と実用性を疑問視するエキスパートオピニオンもある²⁾。一方、passive leg raising (PLR) は、呼吸循環相互作用に依存していないため、V-V ECMO 管理中の患者においても輸液反応性を予測出来ることが報告されている³⁾。また、実際に輸液を行い、心拍出量 (ECMO の流量ではなく) が増加したかを確認する事も確実な方法の一つである。

心拍出量の測定方法：V-V ECMO 管理中に心拍出量測定を行うための方法を以下に説明する。肺動脈カテーテルの熱希釈法による心拍出量測定

* 東京ベイ・浦安市川医療センター 救急集中治療科

は、V-V ECMO の流量が 1.5 L 以上では不正確になる事が報告されており^{4),5)}、V-V ECMO 離脱時に用いる場合を除いては妥当性に乏しい。一方、Flotrac などの動脈圧波形解析法による心拍出量測定は V-V ECMO 管理中であっても理論的には妥当であると考えられる²⁾。しかし、V-V ECMO 管理中の心拍出量のモニターとして最も有用なのは心エコーである^{2),6)}。通常の患者と同じように、velocity-time-integral (VTI) と left ventricular outflow tract (LVOT) の 2 つの数値を測定するだけで一回拍出量が算出できる。また心エコーは心拍出量を測定出来るだけでなく、V-V ECMO 管理において重要な右心不全の有無を確認する事が出来る(後述)。

②リサーキュレーション

リサーキュレーションの認識方法：送血カニューレから送られた酸素化された血液の一部が肺を介さずにそのまま脱血されてしまう現象をリサーキュレーションという。臨床上問題となるような高い率のリサーキュレーションが生じていないかを確認する第一の指標として脱血酸素飽和度が有用である。脱血酸素飽和度が 75% 以上と高い場合にはリサーキュレーションを疑い、さらに患者の SaO₂ または PaO₂ の低下、患者自身の PaCO₂ の上昇が認められれば、有意なリサーキュレーションが生じている可能性が高いと判断出来る⁷⁾。リサーキュレーション率が高いということは、患者の PaO₂ と PaCO₂ が自己肺に依存する率が高いということであり、ECMO による F_IO₂ や スウィープガス流量の設定の変更よりも、人工呼吸器による F_IO₂ や換気量の変更に対してより反応するようになることを意味しており、肺保護のために V-V ECMO を施行する意義が乏しくなってしまう。リサーキュレーション率が極めて高い場合、脱血の色が通常の静脈血と比べて赤く、送血の色に近似していることから認識される場合もある。

リサーキュレーションに対する対応：臨床上問題となるリサーキュレーションとは、V-V ECMO によって患者の SaO₂ を 70% 台に維持出来ない場合、または許容できる pH や呼吸努力を維持するための PaCO₂ を保てない場合であり、対応が必要である。①脱血カニューレと送血カニューレの位置が近すぎないか、② ECMO の流量が高すぎないか、③心機能が低下していないか、④前負荷が不足していないか、と系統立てた原因検索を行う必要がある。

③右心不全の診断と V-A-V ECMO への移行の判断

ARDS 患者における右心不全：低酸素血症、

高二酸化炭素血症、そしてアシドーシスは肺血管の収縮および肺高血圧症を惹き起こすため、V-V ECMO が必要になる ARDS 患者の 50% 以上に肺高血圧症または右心不全が認められたとする報告がある⁸⁾。一般的には V-V ECMO を開始すると、肺泡毛細血管へ流れる血液の酸素分圧の上昇と二酸化炭素分圧の低下が起こるため、肺動脈圧と右心不全は速やかに改善する事が報告されている^{9),10)}。そのため、例え ARDS による右心不全が認められた場合でも、初めは V-V ECMO から開始することは妥当である⁶⁾。しかし、V-V ECMO 開始後も右心不全が改善しない場合や V-V ECMO 管理中に新たに右心不全が生じる場合があり、そのような場合は肺の虚脱と輸液過剰が原因となっている事が多い。

肺の虚脱：肺血管抵抗は肺の含気によって U の字型に変化することが知られている¹¹⁾。肺泡が虚脱して極端に含気が少ない場合と、逆に多くの含気によって肺泡が引き伸ばされている場合に肺血管抵抗は高くなる。従って、V-V ECMO 開始後も肺泡が広範囲に虚脱している場合、または V-V ECMO 開始後に ARDS がさらに悪化し、虚脱してしまった場合など、肺高血圧による右心不全を来すことがある⁶⁾。

輸液過剰：もともと ARDS で肺血管抵抗が高い病態であった場合、過剰な輸液負荷により右心が容易に拡大し、機能的三尖弁逆流の増加、さらに右室による左室の圧排 (ventricular interdependence) が生じ、心拍出量が低下する^{6),12)}。これが V-V ECMO 管理において輸液過剰を避けなければならない最大の理由である。V-V ECMO を安易に開始し、ECMO の流量を高く維持することのみに集中した結果、心拍出量が低下し、ECMO を導入していなければ救命出来ていたはずの患者を死亡させるような事があってはならない。

急性肺塞栓症：抗凝固が十分でなかった場合、または抗凝固を行っていても人工肺の血栓傾向が認められる場合、新たに急性肺塞栓症を起こしている可能性がある⁶⁾。V-V ECMO 中に新たに右心不全が生じた場合は、可能であれば造影 CT による急性肺塞栓症除外を考慮する必要がある。

右心不全の診断：V-V ECMO 管理中の右心不全の診断には心エコーが最も実用的である。右室が左室を圧排するほど拡大し、左室の狭小化が原因で心拍出量の低下が生じている事が明らかであれば、それだけで臨床的には右心不全による心原性ショックと診断できる。三尖弁逆流の悪化も肺高血圧症による右心不全を想起させる所見である。客観的な数値としては三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) と肺動脈加速時間が有用である。TAPSE は図 1 のように M モードで簡単に測定可能であり、当院では 14 mm 以下であった場合に

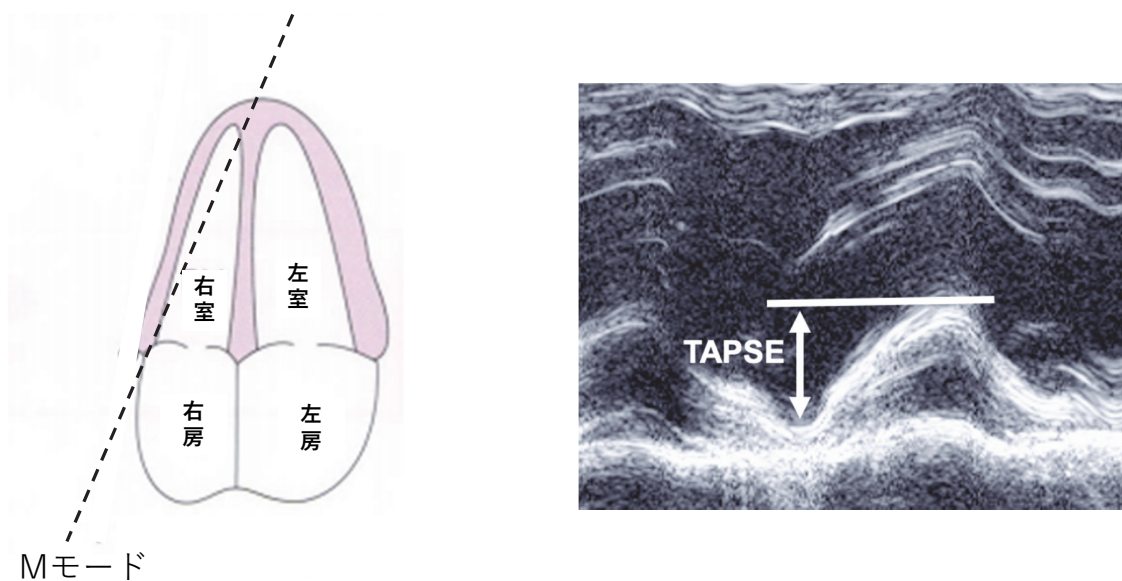


図1 三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)

心尖部死腔像断面を描出し、Mモードのカーソルを三尖弁輪外側に合わせ、三尖弁輪の上下の移動距離を測定する

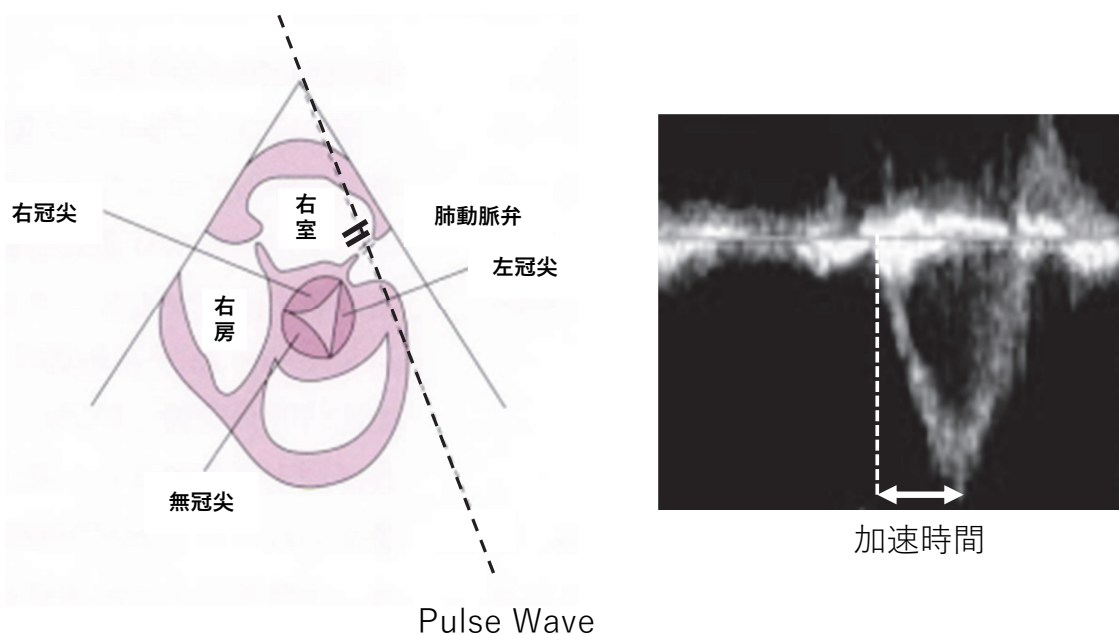


図2 肺動脈加速時間

傍胸骨短軸像で肺動脈弁を描出し、パルスドップラーのカーソルを右室駆出路に合わせ、駆出直後からピークを迎えるまでの時間を測定する。

右心不全と診断している¹³⁾。肺動脈加速時間は図2のように傍胸骨短軸像で右室駆出路を描出出来れば測定可能であり、100 ms以下で右心不全と診断できる¹⁴⁾。

右心不全への対応とV-A-V ECMOへの移行の判断：右心不全による心原性ショックと判断した場合、強心薬の開始に加え、人工呼吸器設定

や気管支鏡による肺泡虚脱の改善、ボリュームステータスの最適化(具体的には慎重な利尿や除水)などを考慮する必要がある。しかし、現実的には強心薬の開始後も右心不全による低心拍出が持続する場合は、低灌流による臓器障害が進行する前に送血カテーテルを動脈に追加し、V-A-V ECMOに移行する必要がある。流量の配分

としてはV-Vに3分の1, V-Aに3分の2程度から開始するのが妥当であると言われているが、患者により個別化する必要がある⁶⁾。大動脈内バルーンポンピングの追加のみによってV-V ECMO管理中の右心不全を改善する事が出来たという報告はある¹⁵⁾。しかし当院では、このような患者の病態の本態が左心不全からの右心不全ではなく、肺血管抵抗の上昇による右心不全と、右室による左室圧排からの心原性ショックであるため、初めからV-A-V ECMOに移行するようにしている。V-V ECMOを中止してV-A ECMOのみとしない理由は、これらの患者は自己肺による酸素化能が極端に低下しているため、V-V ECMOを中止してしまうと冠動脈は極めて低いSaO₂の血液によって栄養されることになり、右心不全の改善が望めない可能性があるためである。V-A-V ECMOに移行した後は、肺の虚脱の改善とボリュームステータスの最適化で右心不全を改善することにより、一刻も早いV-V ECMOへの復帰、さらにはV-V ECMOの離脱を目指す必要がある。また、一般的にV-A-V ECMOが必要になる患者は予後が極めて悪いため、最善のシナリオを考える“Hope for the best”だけで走り続けるのではなく、残念ながら救命出来ないシナリオについて準備を行う“Prepare for the worst”が重要である。病状と考えられる予後についての家族への誠実な説明、適切な時期の緩和治療への移行と良い死の過程の提供、そして家族のグリーフケアが重要である。

文献

- Schmidt M, Bailey M, Kelly J, et al: Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1256-66.
- Krishnan S, Schmidt GA: Hemodynamic monitoring in the extracorporeal membrane oxygenation patient. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 285-91.
- Guinot PG, Zogheib E, Detave M, et al: Passive leg raising can predict fluid responsiveness in patients placed on venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011; 15: R216.
- Haller M, Zöllner C, Manert W, et al: Thermodilution cardiac output may be incorrect in patients on venovenous extracorporeal lung assist. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt 1): 1812-7.
- Redwan B, Ziegeler S, Freermann S, et al: Single-site low-flow veno-venous extracorporeal lung support does not influence hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution. *ASAIO J* 2016; 62: 454-7.
- Bunge JJH, Caliskan K, Gommers D, et al: Right ventricular dysfunction during acute respiratory distress syndrome and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 5): S674-82.
- Broman M, Frenckner B, Bjällmark A, et al: Recirculation during veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation--a simulation study. *Int J Artif Organs* 2015; 38: 23-30.
- Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, et al: Right ventricle dilation as a prognostic factor in refractory acute respiratory distress syndrome requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Minerva Anestesiol* 2016; 82: 1043-9.
- Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, et al: Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 346-8.
- Price LC, McAuley DF, Marino PS, et al: Pathophysiology of pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L803-15.
- West JB, Luks AM: *West's respiratory physiology: The essentials*. Tenth ed. Philadelphia, Wolters Kluwer; 2016.
- Greyson CR: Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl): S57-65.
- Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al: Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1549-60.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713; quiz 786-8.
- Pappalardo F, Pieri M, De Bonis M, et al: Cardiac support with IABP during venovenous ECMO for ARDS. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1152-3.

総説

周産期心筋症と周産期の心不全管理

神谷 千津子*

抄録

周産期心筋症は、心筋疾患既往のない女性が、妊娠から産後に重度の心機能低下に伴い心不全を発症する、未だ原因不明の心筋症である。高齢、妊娠高血圧症候群や多胎妊娠などが危険因子として知られている。息切れや浮腫などの心不全症状は、健常妊産婦も訴える症状と似ているため、診断遅延や重症化の要因となり、主な母体死亡原因疾患のひとつに挙げられる。近年、モデル動物による基礎実験を基に、病因に関する新たな知見が報告され、遺伝子解析研究により、他の心筋症との関係も明らかになってきた。心不全治療においては、周産期特有の病態を踏まえる必要がある。一方で新たな疾患特異的治療として、抗プロラクチン療法の試みが始まっている。

周産期心筋症

1) 診断

周産期心筋症は、心筋疾患既往のない妊産婦が、原因不明の心収縮機能低下を発症する特異な心筋症である。いまだ、国際的に統一された診断基準はないが、わが国においては、2019年に厚生労働省科学研究の一環として、日本産科婦人科学会と日本心不全学会の監修を得て「診療の手引き」¹⁾が発刊された。同診療の手引きと、海外の代表的な診断基準を表1に示す^{1)~6)}。現時点では、「妊産婦」という以外に疾患特異項目がなく、除外診断病名である。そのため、多様な疾患背景を含む疾患群であると考えられる。

日本における周産期心筋症の新規診断患者数は50人~/年であり、およそ1.5万分娩に1人の発症率である⁷⁾。1000~3000分娩に1人の発症率である米国など他の国に比べて、わが国の発症率は低い。発症率が異なる原因として、人種差や生活習慣(妊娠年齢期の女性の高血圧が少ないなど)の差異に加え、調査方法の違いや母子保健水準の違いが考えられる⁷⁾。妊婦の高齢化、生殖技術の向上、診断率の向上を背景に、米国では年々発症率が増加している。わが国においても同様の傾向

があり、今後の発症率増加が予測される。

息切れ、浮腫、体重増加などの心不全症状は、健常妊産婦も自覚する症状と似ており、循環器疾患の既往もないことが多いため、診断が遅れがちである。日本の全国調査では、6割の患者が診断時NYHA class IVの重症心不全もしくは心肺停止状態であった⁸⁾。他の先進国同様、周産期心筋症はわが国における主な母体死亡原因の一つであり、早期診断は生命予後にも直結する重大事項である。特に危険因子をもつ妊産婦で心不全様症状の訴えがあれば、心筋症・心不全を鑑別疾患にあげ検査を行う。

2) 危険因子

高齢妊娠、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠や β 受容体刺激薬である子宮収縮抑制剤の使用が危険因子として知られている。従来多産婦に多いとされてきたが、少子化のわが国においては、患者の半数以上が初産婦である。また、妊娠高血圧症候群は、周産期心筋症の最大危険因子である。22研究、979症例のレビューでは、37%の患者が妊娠高血圧症候群を合併しており、この率は異なる人種間でも同じであった⁹⁾。韓国の疫学研究では、妊娠高血圧症候群がオッズ比6.02で周産期心筋症の危険因子の中でも最大であった¹⁰⁾。

近年、妊娠高血圧症候群の一つである妊娠高血圧腎症の一部は、妊娠初期の胎盤形成不全が原因と考えられている。正常妊娠初期の胎盤形成期には、胎児付着絨毛から絨毛細胞が脱着膜と子宮筋層に侵入し、子宮内膜のらせん動脈の血管径を拡大(リモデリング)し、胎盤血流を増加させる。しかしながら、妊娠初期の絨毛細胞の侵入が少なく、らせん動脈のリモデリング不全(血管の狭小化)が起きてしまうと、胎盤の血流不全を来す。血流不全による低酸素状態の胎盤では、トロポブラストが血管新生や血管弛緩を抑制する因子(sFlt-1, soluble fms like tyrosine kinase-1やsEng, soluble endoglinなど)を増産し、これらが母体血中に移行する。これらの因子は母体の血管内皮細胞機能を傷害し、高血圧や臓器障害を惹き起こすと報告されている。周産期心筋症においても、

* 国立循環器病研究センター 産婦人科

表1 周産期心筋症の診断基準

診断基準	
Demakis の診断基準 ¹⁾	① 分娩前1ヶ月から分娩後5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現 ② 心疾患の既往がない ③ 他に心不全の原因となるものがない
ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類 ²⁾	非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症
アメリカ心臓協会の心筋症の分類と診断基準 ³⁾	左室機能障害と拡張、心不全を呈する、希少性後天性の原発性心筋症
米国 NHLBI と希少疾患対策局のワークショップグループ ⁴⁾	① 分娩前1ヶ月から分娩後5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現 ② 心疾患の既往がない ③ 他に心不全の原因となるものがない ④ 左室駆出率<45% もしくは左室短縮率<30%
ヨーロッパ心臓病学会の心不全部門の周産期心筋症ワーキンググループ ⁵⁾	① 左室収縮機能障害(左室駆出率<45%)による心不全 ② 妊娠の終わりに近づいた時期から分娩後数ヶ月の間(多くは分娩後1ヶ月) ③ ほかに心不全の原因がない
日本の周産期心筋症診療の手引き ⁶⁾	① 妊娠中から分娩後6ヶ月以内に新たに心収縮機能低下・心不全*を発症 ② ほかに心収縮機能低下・心不全*の原因となる疾患がない ③ 発症まで心筋疾患の既往がない ④ 左室収縮機能の低下(左室駆出率≤45%)
	*心不全は必須診断項目ではない

NHLBI; National Heart, Lung, and Blood Institute

血管障害因子の病態への関与が示唆され、注目を集めている。

一方、周産期心筋症と診断される患者が、拡張型心筋症の家族歴を有していたり、家族性拡張型心筋症の家系図を作成すると、中に周産期心筋症と診断される者を散見したりする。国際的に遺伝子解析研究も進んでおり、詳細は後述する。

3) 病因

周産期心筋症の病因については様々な説があり、未だ原因不明である。1990年代から2000年代にかけては、病因に炎症や自己免疫の関与を示唆する報告が相次いだ。近年は、血管障害をキーワードに、プロラクチンや周産期心筋症の最大危険因子である妊娠高血圧症候群との関連が注目されている。また、遺伝子解析研究も進んできている。現時点では除外診断病名である周産期心筋症は、多様な疾患背景を含む疾患群である。一つの病態因子で周産期心筋症のすべてが説明されるのではなく、複数の病因が関与していると考えられる。以下に、モデル動物の基礎研究をもとにした病因研究と遺伝子関連研究の概要を示す。

①プロラクチンと周産期心筋症

2007年、Hilfiker-Kleinerらは、心筋内酸化ストレスが増加するモデルマウスの雌が、妊娠出産を契機として高率に心筋症・心不全を発症するこ

とに着目し、周産期心筋症モデルとしてその発症メカニズムを報告した¹¹⁾。心筋内酸化ストレスの増加は、蛋白分解酵素であるカテプシンDの活性亢進を惹起する。この蛋白分解酵素が母体血中で、周産期に高濃度となる乳汁分泌ホルモン、プロラクチンを切断化する。切断化されたプロラクチン(切断プロラクチン)は血管新生を抑制するなど、血管障害性をもつことが知られており、心筋症の発症に関与すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプロモクリプチンを投与した上で妊娠分娩させると心筋症を発症しないこと、実際の周産期心筋症患者の血清中にも切断プロラクチンが存在しており、周産期心筋症既往患者の次回妊娠時にプロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症が予防できることも併せて報告した。

②血管新生障害と周産期心筋症

2012年、Pattenらは、VEGFなどの分泌を促すことで血管新生に関与するPGC-1 α を心筋特異的にノックアウトしたマウスが、複数回の妊娠・出産により、妊娠高血圧症候群と心筋症を発症すると報告した¹²⁾。興味深いことに、このモデルマウスにVEGFを投与しても心筋症の発症は抑制されないのだが、VEGFに加えてプロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症が抑制される、

という。そこで、切断プロラクチンの産生や VEGF の減少など、複数の因子が血管新生を抑制することで、周産期心筋症が発症するのではないかと推測されている。

③ナトリウム利尿ペプチドと周産期心筋症

2019年、大谷らは、野生型マウスでも授乳期に心肥大を認めるが、母乳分泌終了後に回復すること、一方、ナトリウム利尿ペプチドである atrial natriuretic peptides (ANP) / brain natriuretic peptides (BNP) 共通の受容体である natriuretic peptide receptor 1 (NPR1) をノックアウトしたマウスでは、その変化が顕著である上、不可逆的な心筋障害を発生すること、同ノックアウトマウスは、妊娠出産だけでは心筋症を発症せず、母乳分泌することで心機能が低下することを見だし、周産期心筋症と似た病態と考えられた。その不可逆的な心筋障害の機序として、ノックアウトマウスでは、血中アルドステロンが高濃度で、心筋に IL-6 の増加による炎症が惹起されていることが考えられた¹³⁾。授乳期に発症が多い周産期心筋症の臨床像と類似しており、臨床症例での検討が待たれる。

④拡張型心筋症と周産期心筋症

アメリカ、ドイツ、日本3ヶ国の遺伝子研究では、周産期心筋症患者172人において、拡張型心筋症関連43遺伝子変異をスクリーニング検査したところ、26人(15%)で陽性であった¹⁴⁾。この陽性率は、拡張型心筋症コホートにおける陽性率と相同であり、一般コホートにおける4.7%より有意に高値であった。中でもタイチン遺伝子変異を持つ者が3分の2を占め、タイチン遺伝子異常を持つ11人と持たない68人を比較したところ、タイチン遺伝子異常を持つ者の1年後の心機能は、有意に回復度が低いことが判明した。これら拡張型心筋症に関連していると考えられる遺伝背景を持つ患者を、「周産期心筋症」に含めるか否かについては、未だ結論が出ていない。ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類で、周産期心筋症は「非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症」と定義されている。一方、妊娠前に無症状の拡張型心筋症合併妊娠の多くが、妊娠・出産を合併症なく終えるため、これら遺伝背景を持つ患者にも、何らかの周産期心筋症に特化した心機能増悪因子が関与している可能性はあるだろう。

妊娠・出産・産後の母体循環動態はダイナミックに変化する。循環血漿量は大きく増加し、妊娠時期に応じて血管抵抗も上下変動する。子宮胎盤床という新たな血管床を維持するため、血管新生は欠かせない。体液量や血圧調整に関与するものを含め、ホルモン量の変化も著しい。健常妊産婦はこれらの変化に順応し、心機能が保持されるの

だが、そのためには、正常な①心筋、②血管新生能、③血管を含むほかの循環臓器器官、が必須であろう。これら要素のいずれかに異常を持ち合わせた場合、周産期循環負荷に順応できず、収縮能低下を来すと推察される。これら要素のどこに問題があるかを知ることが、特異的治療法の開発や長期予後・次回妊娠リスクの予測につながる可能性がある。

4) 予後

わが国においては、周産期心筋症患者の約6割が1年以内に正常心機能に回復する一方、約1割が母体死亡や心臓移植待機の転帰をたどり、約3割に心機能低下が残存する。これまでに予後予測因子として、初診時もしくは発症2ヵ月後の左室駆出率、左室拡張末期径、左室内血栓の有無、右室機能低下の有無、人種などが挙げられている。わが国やドイツにおける調査からは、妊娠高血圧症候群に合併した周産期心筋症患者は、慢性期に心機能が回復しやすいことが判明している。

心機能回復症例で、慢性期心不全治療の継続の是非については、定まった見解はない。慢性期内服治療を中止後、再度心機能が低下する症例があるため、薬剤を漸減・中止する際には、注意深い経過観察が必要である。また、エキスパートオピニオンとして、中止後の心機能が保たれていても、10年間は、年1回の経過観察が勧められている¹⁵⁾。

周産期の心不全治療

1) 妊娠中の心不全治療

周産期心筋症を含む、妊娠中の心不全治療においては、母体とともに、児にも配慮する必要がある。例えば、子宮胎盤血流の低下を来すため母体血圧を極端に下げすぎないことや、薬剤の胎児毒性に注意すること、などである。妊娠中に心不全が診断された場合は、妊娠週数と心機能低下重症度にもよるが、児のwell-beingを鑑み、分娩のタイミングを計ることが重要である。妊娠自体が病態に関与していると考えられる周産期心筋症や、妊娠の生理的变化に順応できなくなった重症心疾患合併妊娠では、条件がそろえば、早期の妊娠終了が好ましいと考える。妊娠中の急性心不全に対する、フロセミドをはじめとする利尿剤、hANP(ヒト心房ナトリウムペプチド製剤)、カテコラミンの使用は可能である。重症例では、急性期にカテコラミン治療に加え、大動脈内バルーンポンピングや経皮的心肺補助装置を使用する。

慢性心不全に対する利尿剤の使用においては、過度の利尿による子宮循環血液量の減少や羊水過少、胎児利尿による脱水や電解質バランスの異常に注意が必要である。アンジオテンシン変換酵素(ACE, angiotensin-converting-enzyme)阻害

薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB, angiotensin receptor blocker) は、胎児の腎障害や羊水過少を来すことが知られており⁴⁾、妊娠中期以降の使用は禁忌である。アルドステロン拮抗薬は、通常の投与量では、安全であると考えられる。また、慢性心不全の治療薬として、近年 β 遮断薬も広く使用されている。 β 遮断薬は子宮内胎児発育遅延、新生児の徐脈や低血糖に注意が必要であるが、催奇形性はなく、母体有益投与が可能である。

周産期、特に分娩直後は凝固能が著しく亢進しているため、重症低心機能症例では、通常的心不全治療に加え、抗凝固療法を忘れずに行うことが大事である。周産期心筋症では、心内血栓が予後不良予測因子の一つである。一方、帝王切開による分娩後間もない時期の抗凝固療法では、手術創に関連した出血性合併症のリスクも念頭に置かなければならない。また、妊娠中のワルファリン内服は、妊娠初期には胎児ワルファリン症候群の発症リスクが、妊娠中期以降は胎盤移行により、胎児の出血性合併症リスクがあるため、適応は慎重に決定する。

妊娠中や母乳授乳中の薬物治療の大きな問題として、薬物治療の安全性試験を妊婦や授乳婦で実施することが困難であり、一部の薬剤では、添付文書の記載と実臨床での使用経験が解離している点である。そこで近年の循環器疾患合併妊娠診療についてのガイドラインでは、実臨床で使用される場合を想定した妊娠中総合評価がなされている^{16),17)}。

2) 周産期心筋症の特異的治療

周産期心筋症におけるプロラクチン病因説に基づき、プロラクチン分泌を抑制するプロモクリプチンを使用する抗プロラクチン療法が提唱されている。2010年にSliwaらが南アフリカにおける周産期心筋症患者20人を対象に、8週間の抗プロラクチン療法が予後を改善したと報告した¹⁸⁾。その後、診断時左室駆出率 (LVEF, left ventricular ejection fraction) $\leq 35\%$ の患者のみを対象に、1週間と8週間の2群に分けて抗プロラクチン療法を実施したところ、両群でLVEFの回復度に有意差を認めなかった¹⁹⁾。また、同報告では、米国からの診断時LVEF $\leq 30\%$ 患者の心機能回復度と比較し、抗プロラクチン療法の有効性を説いている。

プロモクリプチンは古くから高プロラクチン血症などの治療や母乳分泌停止目的に使用されているドパミン受容体作動薬である。血管攣縮や血圧上昇の副作用があり、産婦への使用で脳血管障害や心筋梗塞の合併報告がなされたため、米国FDAは、産婦への使用を認めていない。わが国においても、「妊娠高血圧症候群の患者、産

褥期高血圧の患者では、産褥期における痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するリスクが高い」ため、添付文書上使用禁忌とされている。同様の作用を持つ薬剤には、テルグリドとカベルゴリンがあり、プロモクリプチンより副作用が少ないと言われているが、使用禁忌事項は同じである。抗プロラクチン療法適応症例の見極めが、今後の重要な課題である。

文献

- 1) 厚生労働科学研究 (難治性疾患政策研究事業) 「周産期 (産褥性) 心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成」班「特発性心筋症に関する調査研究」班編, 周産期心筋症診療の手引き. 東京: 中外医学社; 2019.
- 2) Demakis JG, Rahimtoola SH: Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 964-8.
- 3) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
- 4) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
- 5) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al: Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and office of rare diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283: 1183-8.
- 6) Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al: Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 827-43.
- 7) Isogai T, Kamiya CA: Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality. *Int Heart J* 2019; 60: 503-11
- 8) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al: Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without

- hypertensive disorders. -Results from the Japanese nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J* 2011; 75: 1975-81.
- 9) Bello N, Rendon ISH, Arany Z: The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1715-23.
 - 10) Lee S, Cho GJ, Park GU, et al: Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea. *Circ Heart Failure* 2018; 11: e004134.
 - 11) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600.
 - 12) Patten IS, Rana S, Shahul S, et al: Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012; 485: 333-8.
 - 13) Otani K, Tokudome T, Kamiya CA, et al: Deficiency of cardiac natriuretic peptide signaling promotes peripartum cardiomyopathy-like remodeling in the mouse heart. *Circulation* 2020; 141: 571-88.
 - 14) Ware JS, Li J, Mazaika E, et al: Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016; 374: 233-41.
 - 15) Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al: Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: Practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 951-62.
 - 16) Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al: 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3165-241.
 - 17) 日本循環器学会 / 日本産科婦人科学会合同ガイドライン: 心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2018年改訂版). 日本循環器学会 (オンライン) 入手先 < http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_akagi_ikeda.pdf > 2019.
 - 18) Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al: Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: A proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010; 21: 1465-73.
 - 19) Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al: Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2671-9.

Peripartum cardiomyopathy and clinical management of heart failure in peripartum women

Chizuko A. Kamiya*

*National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Obstetrics and Gynecology

Peripartum cardiomyopathy is a specific cardiomyopathy in which heart failure develops during pregnancy or in the postpartum period in women without a history of cardiomyopathy, and reduced myocardial contraction is found on examination. Advanced age, hypertensive disorders in pregnancy (HDP) and multiple conception are well-known risk factors. Since symptoms of heart failure, including shortness of breath and excessive edema, are also frequent in healthy pregnant and parturient women, diagnosis is likely to be delayed. However, it should be included in differential diagnosis for pregnant and postpartum women who complain of those symptoms, especially

with risk factors, because it may lead to maternal death in severe cases.

Basic studies in animal models have recently been reported, and an association between vascular disorders, such as HDP, and peripartum cardiomyopathy is currently attracting attention. Genetic analyses also revealed the overlap between peripartum cardiomyopathy and familial dilated cardiomyopathy.

Special caution is needed in heart failure therapy for pregnant women. Anti-prolactin therapy has been proposed as a novel treatment, based on the theory that cleaved prolactin is a cause of the disease.

Keywords : cardiomyopathy, pregnancy, heart failure, treatment

(CircCont 41: 23 ~ 27, 2020)

総説

先天性心疾患の新生児心エコー —水平断面連続スキャン法—

黒 寄 健 一*

要旨

新生児先天性心疾患の診断では、非侵襲的に繰り返し施行できる経胸壁心エコーが第一選択である。「水平断面連続スキャン法」は、体軸に直行する水平断面を上腹部胸骨下より胸骨上窩まで連続的にスキャンする方法で、心大血管構築異常の区分診断が得やすく、保存データからの診断再現性にも優れている。プローブ操作は容易だが、診断には知識と経験が必要である。

新生児心エコー検査では、心大血管構築異常を診断するとともに胎児循環から新生児循環への循環動態のダイナミックな変化を経時的に観察する。児の持つ心機能の範囲内で体循環と肺循環のバランスをとり、危機的な低酸素血症に陥ることなく生存に必要な体血流を保つ管理を考える。

はじめに

先天性心疾患は出生児の約1%に合併しており、乳児死亡の最大原因とされている^{1),2)}。胎児心臓病学、新生児学、小児循環器学、小児心臓外科学、小児麻酔科学などの発展により、従来は致死的であった重症先天性心疾患の治療成績は急速に改善してきた。重症先天性心疾患は出生後早期

に緊急対応が必要となることがあり、迅速な診断かつ適切な初期治療がなされれば後遺症なく成長発育できる児が、診断が遅れ適切な初期治療がなされないことにより重度の後遺症を残し死亡にいたることもある。重症先天性心疾患の診断と治療には高度の専門性を有したスタッフと施設が必要であるが、新生児集中治療室の整備が進む本邦においても、先天性心疾患の高度診療が可能な施設は少ない。

近年は胎児心エコーによる先天性心疾患の出生前診断が急速に発展し、妊娠20週前後でほとんどの先天性心疾患を診断することが可能になった。日本胎児心臓病学会は2006年に「胎児心エコー検査ガイドライン」³⁾を策定し、アメリカ心臓病協会は2014年に「胎児心臓病の診断治療指針」⁴⁾を発表している。我が国では2010年に胎児心エコー検査が保険収載され、2017年には日本胎児心臓病学会による胎児心エコー認証医制度が始まった。当施設でも2014年から心疾患新生児集中治療室への入院の過半数が胎児診断例となっている(図1)。しかし胎児心エコー診断は胎児循環から新生児循環への変化を織り込んだ予測であり、出生後の診断と差異があることは否めない^{5)~7)}。

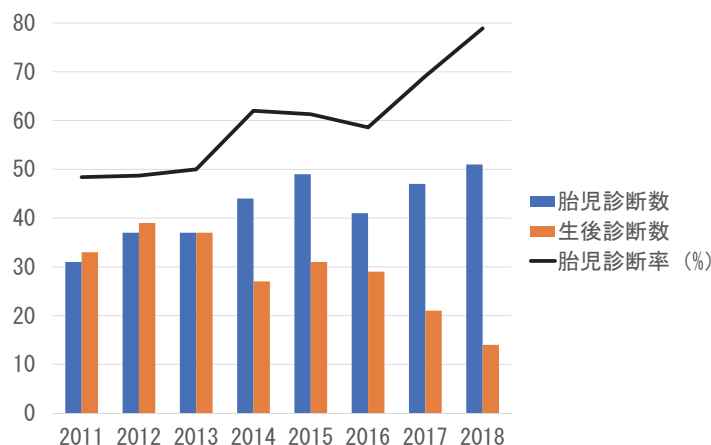


図1 当院 Cardiac NICU における先天性心疾患胎児診断の推移

* 国立循環器病研究センター 小児循環器内科

先天性心疾患の新生児診断では、ベッドサイドで非侵襲的に繰り返し施行できる心エコーが第一選択である。新生児心エコー検査では、心大血管形態・心機能の診断とともに内科的/外科的診療方針の立案が同時進行する。また生後早期は胎児循環から生後循環へと循環動態が刻々と変化するため、胎児期から新生児期への呼吸循環変化の知識が必要不可欠である。ここでは「水平断面連続スキャン法」による新生児先天性心疾患の形態診断について、当院での経験をまとめて記述する。

胎児循環と先天性心疾患

胎児循環では下大静脈血の約半量が右心房から卵円孔を介して左心房に短絡する。胎盤で酸素化され静脈管で下大静脈に導かれた臍帯静脈血の多くが、この卵円孔での短絡血流を構成するとされ

ている。左房から左室さらに大動脈へ流れる高酸素飽和度の血液が冠動脈と上半身へ供血される。残りの下大静脈血と上大静脈血、冠静脈血は右心室に流入するが、その多くは主肺動脈から動脈管を介して下大動脈に導かれており肺血流は少ない(図2左)。この低酸素飽和度血が下大動脈から胎盤へも供血される。このように正常の胎児循環では右室と左室は並列循環を構成しており、呼吸を行わない肺への血流は少なく、胎盤循環を含む体循環への血流を担っている⁸⁾(図2右)。

先天性心疾患においては、右室または左室のどちらか一方が低形成であっても他が代償し、動脈管を含めて体血流路が確保できれば胎児循環は破綻しない。また肺血流は基本的な胎児循環に関与しないので、肺動脈閉鎖や肺静脈還流異常などは胎児期には発症せずに経過する。

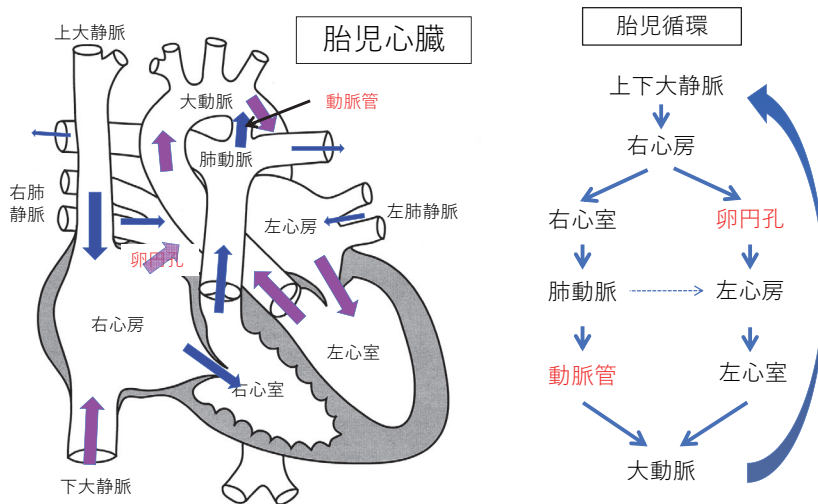


図2 胎児循環

左：胎児心臓の模式図、右：胎児並列循環の解説図

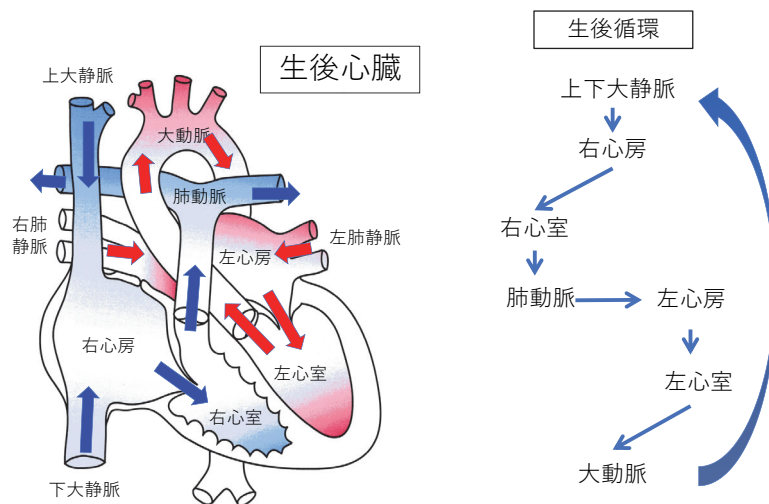


図3 生後循環

左：生後心臓の模式図、右：生後直列循環の解説図

出生時の血行動態変化と先天性心疾患

出生時の肺呼吸成立に伴い、肺血流は急速に増加する。卵円孔と動脈管は血流短絡方向が変化するとともに狭小化し閉鎖する(図3左)。この過程で右室と左室の並列ポンプで体血流を駆出する胎児循環から、右室(肺心室)による肺循環と左室(体心室)による体循環が直列接続する生後循環へと劇的な変化が生じる(図3右)。その後も肺血管抵抗低下により肺動脈圧と右室圧は次第に低下する。

先天性心疾患の新生児にも同様の変化が起こり、「胎児循環では代償できていたが新生児循環では代償できない形態の心大血管構築異常」では危急的生命危機を招き、新生児期の集中治療が必要になる(図4)。

先天性心疾患の新生児診断

当院では2008年から、新生児心疾患の形態診断を経胸壁心エコー検査のみで完了することを基本方針としている。後述する「水平断面連続スキャン法」を初回アプローチとして形態診断を行い、カラーフローマッピングおよびドプラー法を補助的に用いて血行動態を推定する。

原則的に心臓カテーテル検査は、バルーン心房中隔裂開術やバルーン肺動脈形成術などのカテーテルインターベンション必要時にのみ施行している。

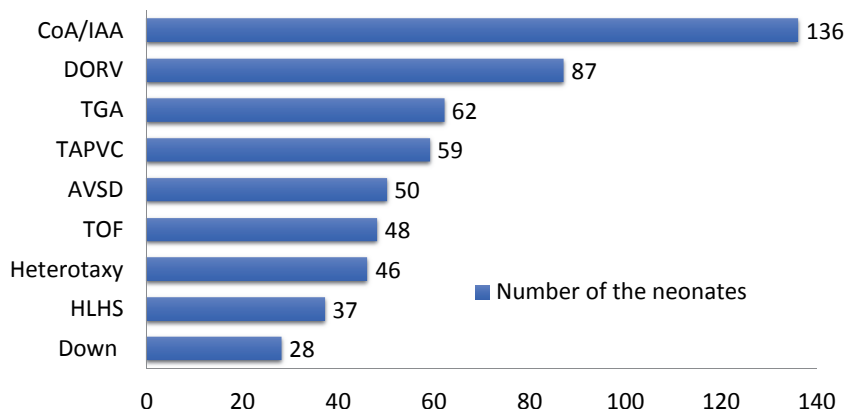
また近年の心臓CTは放射線被曝が低減され、時間・空間分解能が高く、呼吸停止を必要とせずに心大血管の精細な画像を得ることが可能であるが、新生児の放射線感受性は高い。当院では、診

療方針の決定に必要な場合(混合型の総肺静脈環流異常や体肺動脈側副血行路を伴う心室中隔欠損兼肺動脈閉鎖など)に適応を限定してCT検査を施行している⁹⁾。

新生児経胸壁心エコー

ここでは教科書的な経胸壁心エコー方法ではなく、当科で約20年間施行してきた「水平断面連続スキャン法」について記載する。「水平断面連続スキャン法」は、体軸に直行する水平断面を、上腹部胸骨下より胸骨上窩まで連続的にスキャンする方式で、体部CTと同様の断面での動画像を連続的に描出する¹⁰⁾(図5)。「水平断面連続スキャン法」は、心大血管構築異常の区分診断が比較的容易に得られる。新生児はエコービームが良好に通るため、胸骨の上からでもエコー画像が得られる。僅かに胸骨をはずしてスキャンすればさらに良好な画像を描出できる。また胸腺が発達しているため胸骨上部周囲からもエコーが良好に入ることが多い。

「水平断面連続スキャン法」では、プローブの操作に特別なトレーニングは必要ないが、画像診断には知識と経験の蓄積が必要である。習熟すれば数分で、ほぼ正確な形態診断と血行動態の把握ができるようになる。プローブの位置と方向、角度がほぼ一定のため、保存データからの診断再現性にも優れており、胎児診断^{3),4)}や遠隔診断¹⁰⁾にも応用できる。「水平断面連続スキャン法」を習得する過程は、二次元画像から三次元構造物を認識するトレーニングになり¹¹⁾、様々なモダリティによる形態診断に役立つ。



597 neonates with congenital heart disease (2011.1.1 ~ 2018.12.31)

図4 当院 Cardiac NICU に入院した新生児先天性心疾患の診断頻度(診断の重複あり)

AVSD; 房室中隔欠損、CoA/IAA; 大動脈縮窄/ 離断、DORV; 両大血管右室起始、Down; ダウン症候群、Heterotaxy; 心房内蔵錯位症候群、HLHS; 左心低形成症候群、TAPVC; 総肺静脈環流異常、TGA; 大血管転位、TOF; ファロー四徴

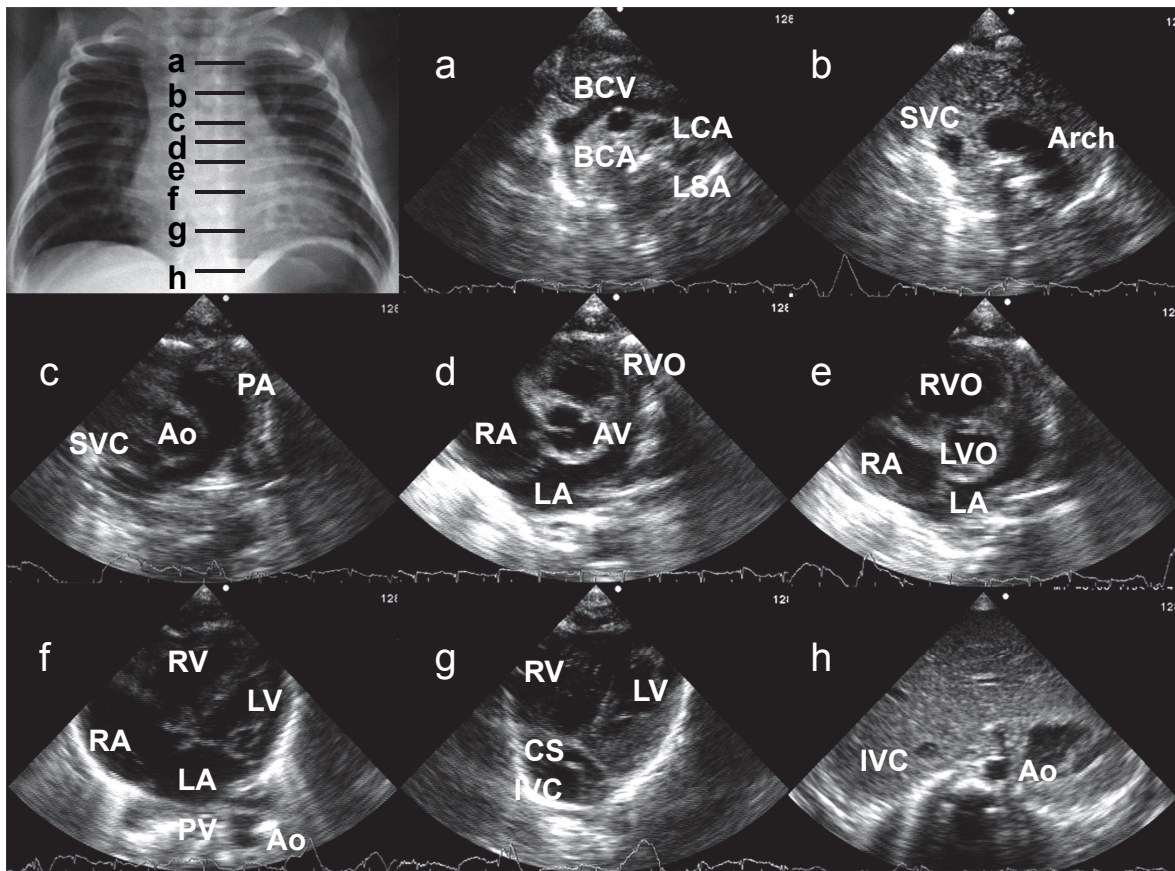


図5 水平断面連続スキャン法による形態診断¹⁰⁾

Ao; 大動脈、Arch; 大動脈弓、AV; 大動脈弁、BCA; 腕頭動脈、BCV; 腕頭静脈、CS; 冠静脈洞、IVC; 下大静脈、LA; 左房、LCA; 左総頸動脈、LVO; 左室流出路、LSA; 左鎖骨下動脈、LV; 左室、PA; 肺動脈、PV; 肺静脈、RA; 右房、RV; 右室、RVO; 右室流出路、SVC; 上大静脈

(1) 下大静脈レベル

胸骨下より肝臓をエコーウィンドウとして、下大静脈と腹部大動脈の位置を確認する(図5-h)。肝臓は正常では右側に位置するが、左右対称に存在する時は心房内蔵錯位症候群(heterotaxy syndrome) / 相同心(isomerism heart) / 無脾多脾症候群(asplenia- polysplenia syndrome)を疑う(図6)。これらの症候群では通常左側にある胃泡が中央から右側に偏移していることも多い。正常では椎骨の左側に拍動性の腹部大動脈が観察され、椎骨の右側で腹部大動脈より腹側に、腹部の圧迫で容易に扁平化する下大静脈が認められる(図5-h)。下大静脈が円形に描出されていれば、中心静脈圧の上昇を考える。肝静脈(hepatic vein)が下大静脈に流入していることも確認しておく。腹部大動脈と下大静脈が左右逆ならば心房内蔵逆位(situs inversus)を考え、同側にあれば右側相同(right isomerism) / 無脾症候群(asplenia syndrome)を考える(図6左)。下大静脈が見あたらず、腹部大動脈より背側を上行する静脈があれば、奇静脈結合(azygos connection) /

半奇静脈結合(hemiazygos connection)を疑い、左側相同(left isomerism) / 多脾症候群(polysplenia syndrome)を考える(図6右)。

正常では腹部大動脈以外に横隔膜レベルを下行する大血管はないので、拍動性のない静脈様の血管が横隔膜レベルを下行していれば下心臓型の総肺静脈環流異常(TAPVC)を疑う(図7)。

(2) 四腔断面レベル

プローブを下大静脈レベルから胸骨左縁で四腔が描出できる水平断面レベルに移動しながら観察する。下大静脈が流入する心房が右房で、通常は右側にある。心房内蔵錯位症候群では下大静脈が心房流入直前で左右に方向を転じていることがある。左房が見える直下のレベルで冠静脈洞(coronary sinus)が描出されるが(図5-g)、異常に拡大しているときは左上大静脈遺残(PLSVC)や心臓型TAPVCを考える。正常では左右の肺静脈(PV)が左房に還流することを観察できるが、TAPVCでは左房背側に共通肺静脈腔(common PV chamber)が確認できる(図8左上)。肺静脈血は垂直静脈(vertical vein)を介して上大静脈や下大

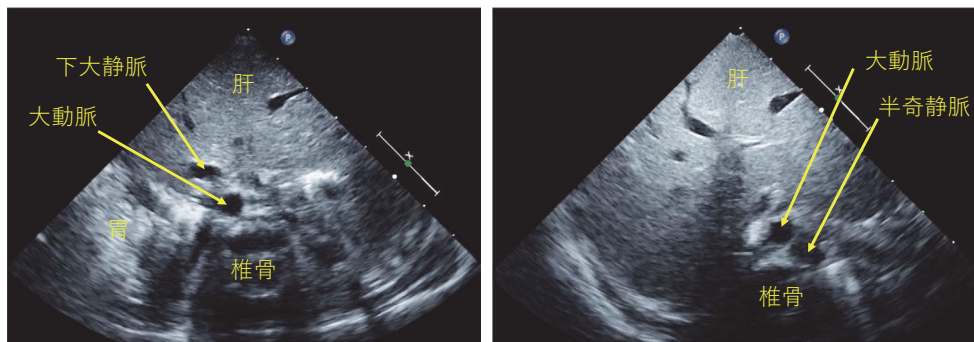


図6 心房内蔵錯位症候群の腹部水平断面エコー画像
 左：右側相同 / 無脾症候群、右：左側相同 / 多脾症候群

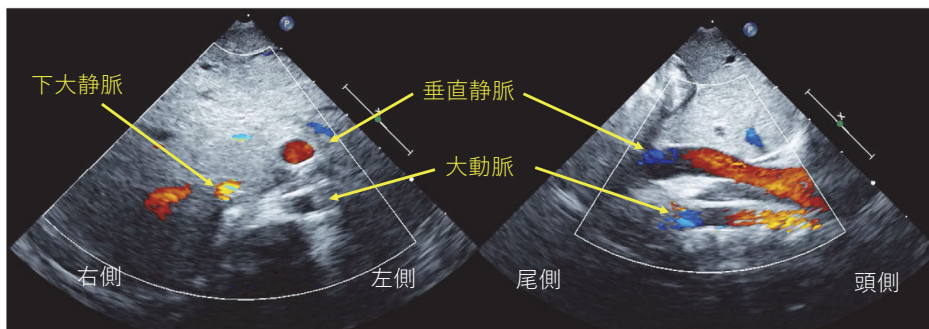


図7 下心臓型総肺静脈環流異常の腹部エコー画像
 左：水平断面カラーフローマッピング、右：長軸断面カラーフローマッピング

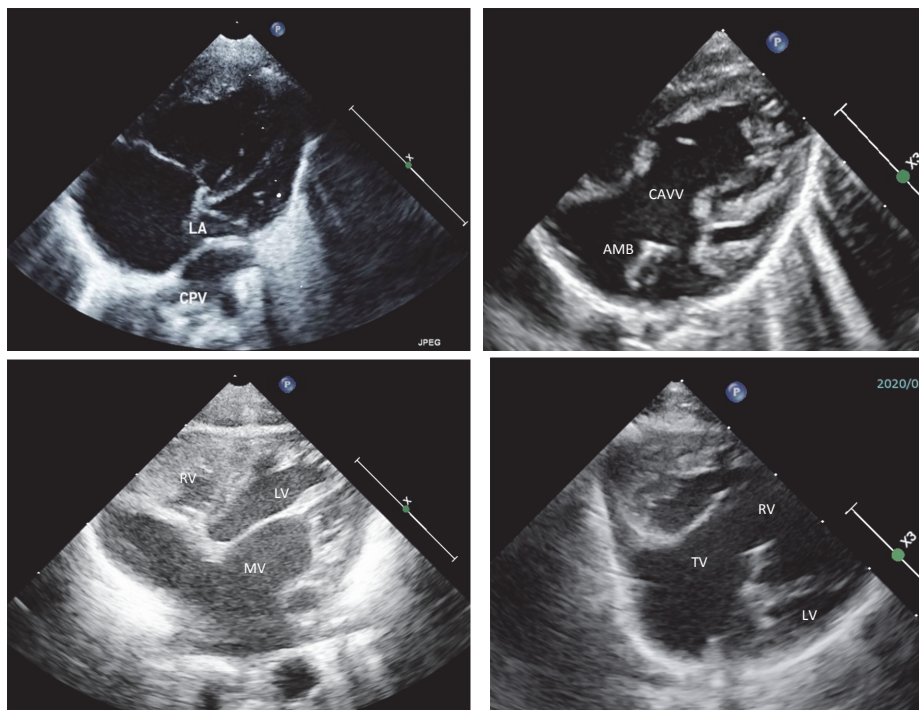


図8 四腔断面レベル心エコー画像

左上：総肺静脈環流異常、右上：右側相同 / 無脾症候群、
 左下：右心低形成症候群 / 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖、右下：左心低形成症候群、
 AMB; 異常筋束、CAVV; 共通房室弁、CPV; 共通肺静脈腔、LA; 左房、LV; 左室、MV; 僧帽弁、
 RV; 右室、TV; 僧帽弁

静脈、右房などへ還流する。共通肺静脈閉鎖 (common PV atresia) では、共通肺静脈腔や肺静脈が低形成で確認できないことがある。右側相同 / 無脾症候群では共通肺静脈腔を形成して上大静脈や下大静脈、心房などに接続していることが多く、左側相同 / 多脾症候群では左右の肺静脈が椎骨の左右でそれぞれ心房に直接接続していることが多い。

心房中隔は、出生直後を除いて正常新生児では右房側に凸であり、左右短絡を伴う卵円孔が開存していることも多い。以上の所見があれば TAPVC は通常否定できる。また心房中隔が左房側に凸のときは、PV 還流の減少を疑い、肺血流が低下しているフェロー四徴 (TOF) などを考える。心房中隔があるべき部位に異常筋束が認められれば、右側相同 / 無脾症候群を疑う (図 8 右上)。

房室弁は通常左右 2 個が認められる。心室中隔への付着部位が、より心尖部方向にあり、腱索が心室中隔に付着している房室弁が三尖弁 (tricuspid valve) である。僧帽弁 (mitral valve) は左室の自由壁乳頭筋に腱索が付着している (図 5-f)。弁輪の大小や弁尖開放の程度、逸脱の有無などにも注意を払う。片側の房室弁閉鎖 / 低形成や共通房室弁もこのレベルで明らかになる (図 8 下)。

心室形態にも注意を払う。解剖学的右室は内壁が粗で、解剖学的左室の内壁は比較的スムーズである。三尖弁は右室の流入弁であり、僧帽弁は左室の流入弁である。一方の心室が痕跡的である

時は、後方の心室が左室である。これらの所見を総合的に判断して左右の心室を決定する (図 8)。

心室中隔欠損 (VSD) は高頻度に認められる先天性心疾患であるが、欠損部位 (膜性部、流出路部、流入路部、筋性部) とサイズにより予後や治療方針が異なる。四腔断面レベルでは流入路部、筋性部の欠損が確認できる。膜性部の欠損は大動脈弁直下のレベルで確認する (図 9)。

(3) 流出路一大血管起始レベル

このレベルでは左右心室の流出路から両大血管 (大動脈、肺動脈) の近位部までを観察する。正常では前方の右室より肺動脈が起始し、後方の左室より大動脈が起始する (図 5-e)。正常では肺動脈は大動脈の左前方から起始し、大動脈は肺動脈の右後方から起始する。肺動脈弁は大動脈弁より高い位置にあるが、両弁とも三尖の半月弁である (図 5-d)。しかし、このレベルではまだ 2 本の大血管が大動脈か肺動脈かの診断はできていない。

両大血管右室起始 (DORV) では 2 本の大血管が右室より起始するが、典型的には両大血管が side by side に位置し (図 10 左)、両半月弁は同じ高さにある。DORV は VSD の位置によって、血行動態が全く異なるので注意が必要である。大動脈弁下に VSD があれば血行動態は VSD と同様であるが、肺動脈弁下であれば血行動態は大血管転位 (TGA) に類似する。TGA では両大血管の起始は前後関係であることが多い (図 10 右)。

大血管起始が 1 つしか確認できなければ、肺動

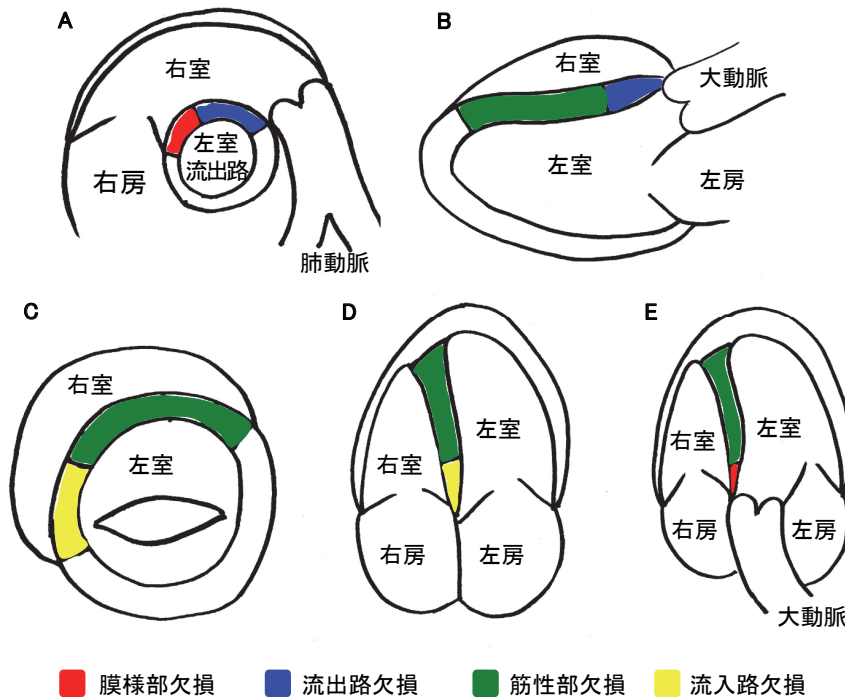


図 9 心室中隔欠損部位診断の代表的心エコー断面

左上：流出路短軸断面、右上：左室長軸断面、左下：左室短軸断面、中下：四腔断面、右下：五腔断面

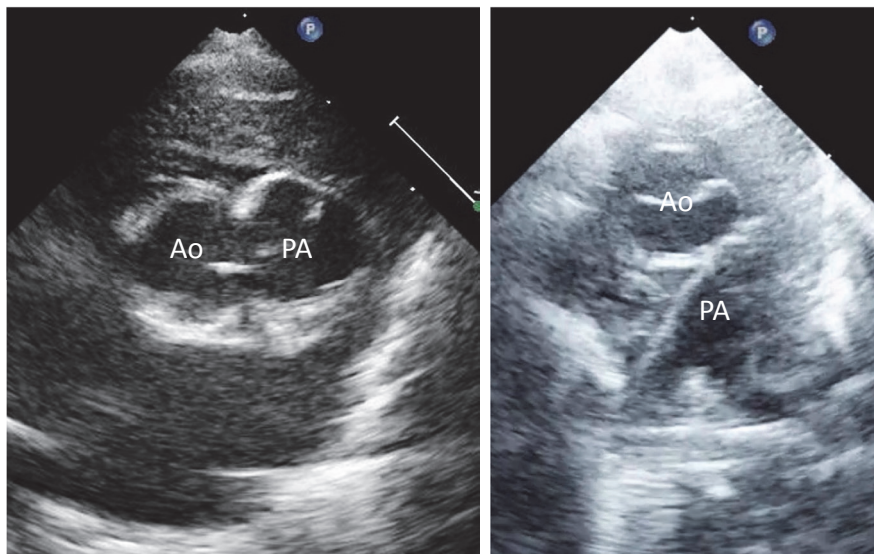


図10 大血管起始レベルの水平断面

左：両大血管右室起始、右：完全大血管転位 Ao; 大動脈、PA; 肺動脈

脈閉鎖兼心室中隔欠損 (PAVSD) や総動脈幹 (truncus arteriosus)、左心低形成症候群 (HLHS) などを念頭において検査をすすめる。前後左右どの位置にある解剖学的右心室または左心室からどの大血管が起始しているのかを空間的に把握する。

流出路部の VSD はこのレベルで欠損の位置を判断しやすい (図 9)。また新生児では大動脈を後方から取り巻く様に存在する左右の心耳形態も観察可能である。

このレベルでは冠動脈 (coronary artery) の起始も確認可能である。少なくとも左右の冠動脈の起始が確認できたのか、できなかったのかは明らかにしておく。

(4) 大血管レベル

さらに頭側にプローブを移動させると、左前方から右後方へ3本の太い血管が1列に短軸で描出される。すなわち肺動脈、大動脈、上大静脈である。ほぼこのレベルで肺動脈は左右に分岐し (図 5-c)、さらに頭側で大動脈が大動脈弓を形成する (図 5-b)。

正常でない場合は、左右に分岐する大血管を肺動脈と判断するが、大動脈縮窄 (CoA) や大動脈離断 (IAA) では大動脈弓は明らかでないので注意が必要である。またほとんどの場合は冠動脈が起始する大血管が大動脈であるが、左冠動脈肺動脈起始症 (BWG/ALCAPA) は形態的には正常起始しているかのようにみえることがあり、診断には冠動脈起始部血流の確認が必要である。非常な高肺血流の VSD では左心耳が拡張し、このレベルで主肺動脈のさらに左側に異常構造物として認識されることがある。

肺動脈分岐に関して、正常ではまず右肺動脈が

確認され、少し上方で左肺動脈が確認できる。大動脈肺動脈窓 (AP window) では、大動脈左背側と右肺動脈起始部が交通していても形態的には正常の様にみえることがあるので注意が必要である。太い動脈管は左肺動脈の直上で左肺動脈同様に見えるが、よくみるとさらに背側の下行大動脈との交通が確認できる。

肺動脈の左右分岐が観察できるレベルでプローブを前方に倒して、水平断面から前額断面に近づけると上下左右4本の肺静脈が観察できる。左右の上肺静脈は前方から左房へ流入し、左右の下肺静脈は後方から左房へ流入するからである。

スキャンはここで終了せず、さらに頭側を確認することが重要である。正常例では大動脈弓の分枝、すなわち右腕頭動脈 (RtBCA)、左内頸動脈 (LtICA)、左鎖骨下動脈 (LtSCA) が右前方から左後方へ並び、RtBCA よりさらに右前方にある上大静脈を含めて4本の血管短軸が1列に並ぶ (図 5-a)。この断面で RtBCA が後方の2本の血管 (LtICA, LtSCA) に比して太くない時は、右鎖骨下動脈 (RtSCA) の起始異常を疑う。

ここで最も大切なことは大動脈の第一分枝、つまり RtBCA の走行である。注意してみれば、右鎖骨下動脈 (RtSCA) と右内頸動脈 (RtICA) の分岐までは追うことができる。大動脈弓の左右は、気管のどちら側で弓を形成するか、言い換えれば左右どちらの主気管支の上で弓を形成するかで決定されるが、気管や気管支は心エコーでは確認不能である。発生学から考えて、心エコーでは大動脈の第一分枝 (RtBCA) の走行する方向と反対側に大動脈弓が存在すると診断する。心エコーでは大動脈弓の左右はこの所見で決定され、大動脈弓の方

向や角度では決定できない。

さらに頭側にプローブを移動し、無名静脈 (innominate vein) が大動脈分枝の前方を左から右へ走行して SVC に合流することを確認する (図 5-a)。無名静脈が異常に太ければ TAPVC1b を考え (図 11)、無名静脈が確認できなければ、左上大静脈遺残や両側上大静脈を疑う。また無名静脈は大動脈弓の下に存在する (retroaortic innominate vein) こともある。

「水平断面連続スキャン法」では以上の様にして形態診断を行う。正常パターンの認識に習熟し、各種の先天性心疾患を経験すれば、数分での形態診断ができるようになる。診断を完了する際には、身体所見や胸部レントゲン写真など他の検査所見と矛盾がないかを確認する。説明がつかない差異があるときは診断に誤りがある。

心エコーと新生児期管理

先天性心疾患の新生児期治療の基本概念は、胎児循環から生後循環へのダイナミックな血行動態変化をとらえ、児の持つ心機能の範囲内で体循環と肺循環のバランスをとり、危機的な低酸素血症に陥ることなく生存に必要な体血流を保つことにある。

(1) 動脈管依存の体循環

左心低形成症候群 (HLHS) や大動脈離断 (IAA)、大動脈縮窄複合 (CoA complex) など体血流が動脈管に依存している先天性心疾患では、動脈管の狭窄や閉鎖は体血流の減少や途絶となり急速にショック状態に陥る。心エコーで診断が確定すれば動脈管開存を維持するために Lipo-PGE1 5 ng/kg/min の持続静注を開始する。酸素投与は動脈管閉鎖傾向を助長するとともに肺血管抵抗を低下させ、より体血流を減少させるので基本的に行わない。

早期娩出例や低出生体重児では、Lipo-PGE1 投

与により無呼吸発作の増悪が認められることが多く、動脈管が大きく開存している例では Lipo-PGE1 を 3 ng/kg/min で開始し、心エコーで動脈管開存の経過をみて投与量を調節している。また動脈管の閉鎖傾向は肺動脈端に生じることが多いが、拡張した動脈管の蛇行による屈曲で狭窄を生じることもあるので注意が必要である。

心エコー診断時に動脈管が閉鎖または狭小化し、ショック状態またはプレショック状態と判断すれば、集中治療を開始するとともに PGE1 0.1 μ g/kg/min の持続静注を開始して動脈管の再開存を図る。前述の Lipo-PGE1 を 100 ~ 200 ng/kg/min に増量しても良い。改善傾向がなければ緊急手術の対象である。

(2) 動脈管依存の肺循環

重症肺動脈弁狭窄 (cPS)、純型肺動脈閉鎖 (PAIVS)、PAVSD など、肺血流が動脈管依存の疾患では、心エコー診断後は上記と同様に Lipo-PGE1 の持続静注を開始する。動脈管の狭小化による重度の低酸素血症を認める例では、まれに PGE1 開始後も動脈管の閉鎖傾向が改善せず、PGE1 の血管拡張作用で血圧が低下し、さらに肺血流が減少してチアノーゼが増悪することがある。この場合は容量負荷やカテコラミン使用も考慮する。酸素は肺血管抵抗を低下させるが、動脈管閉鎖方向に作用するので基本的に用いない。動脈血酸素分圧が 30 mmHg 以下の危機的なチアノーゼが持続する場合は、BT (Blalock-Taussig) シヤントなど肺血流を維持する緊急手術の適応である。

ときには PGE1 や Lipo-PGE1 を使用せずとも動脈管が自然閉鎖せずに経過することもあるが、新生児期チアノーゼの程度だけではなく将来の肺動脈成長も視野に入れた方針決定が必要である。右室形成が良好で 2 心室治療を目指す PAIVS や cPS では、肺血管抵抗が低下すればカテーテル治

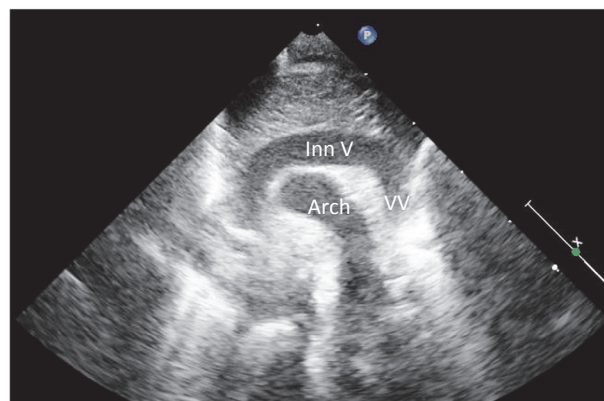


図 11 総肺静脈環流異常 (1a 型) の大血管レベル水平断面
Arch; 大動脈弓, Inn V; 無名静脈, VV; 垂直静脈

療による肺動脈弁の開放を行うが^{12),13)}、他の多くの疾患群ではBTシャントなどの体肺動脈短絡手術を行う。

(3)心房間交通

三尖弁閉鎖(TA)やPAIVS、cPSなどでは体静脈血還流は、卵円孔(PFO)や心房中隔欠損(ASD)などの心房間交通に依存しており、これが狭小化すると右心不全症状が出現し体循環が不良となる。僧帽弁閉鎖(MA)やHLHSなどでは、心房間交通の狭小化で肺静脈還流が障害され肺うっ血となる。またVSDがないTGAでは体循環と肺循環のミキシングが障害され重度の低酸素血症を呈する。これらの疾患では心エコー診断の際に心房間交通に十分に注意し、バルーン心房中隔裂開術(BAS)の適応を判断する¹⁴⁾。

(4)高肺血流による心不全

HLHSやCoA complex、IAAなどの新生児では動脈管開存が維持されても、肺血管抵抗の低下により体血流が減少してショック状態に陥ることがある。心エコーで動脈管開存と腹部大動脈の血流パターンを経時的に確認して、肺血流増加による体循環血流減少傾向が認められれば、肺血管抵抗の上昇を目的に低酸素濃度ガス吸入療法を開始している^{15),16)}。低酸素濃度ガス吸入療法は姑息的管理法であり長期間維持するものではなく、いったん開始すれば早期の外科手術を考慮すべきである。

(5)肺高血圧

胎児循環から新生児循環への移行に伴い肺血管抵抗は急速に低下するが、新生児は生理的肺高血圧の状態にあり、発作的肺高血圧を呈することもまれではない。一酸化窒素ガス(NO)は肺血管抵抗を低下させ、肺血流増加や肺高血圧改善を図る目的で用いられ、胎児動脈管早期閉鎖や新生児仮死、胎便吸引症候群などに伴う新生児遷延性肺高血圧(PPHN)など新生児領域で効果的に使用されている^{17),18)}。

先天性心疾患領域では、新生児期の術前管理にNOを使用する機会は少ない。肺血流減少型のチアノーゼ心疾患において、重度低酸素血症の際に用いることがあるが効果は限定的である。PPHNを伴い重度低酸素血症を伴うsimple TGAでは、NOが有効なことがある。また重度の肺静脈閉塞を伴うTAPVCや共通肺静脈閉鎖と重度PPHNとの心エコーによる鑑別診断時に、NOを使用して肺静脈が確認できることがある。

まとめ

新生児期の危急的先天性心疾患は、胎児循環から新生児循環への変化に適応できない形態異常により発症するものが多い。心エコー検査の目的は、心大血管構築異常を診断するとともに循環動態の

ダイナミックな変化を経時的に観察し、児の持つ心機能の範囲内で体循環と肺循環のバランスをとり、危機的な低酸素血症に陥ることなく生存に必要な体血流を保つ管理を策定することにある。

利益相反状態

筆者は企業や団体との利益相反状態となる関係はない。

文献

- 1) Billett J, Majeed A, Gatzoulis M, et al: Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004. *Heart* 2008; 94: 342-8.
- 2) Boneva RS, Botto LD, Moore CA, et al: Mortality associated with congenital heart defects in the United States: Trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103: 2376-81.
- 3) 里見元義, 川瀧元良, 西島 信ら: 胎児心エコー検査ガイドライン. *日小循誌* 2006; 22: 591-613.
- 4) Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al: Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 2183-242.
- 5) Clur SA, Van Brussel PM, Ottenkamp J, et al: Prenatal diagnosis of cardiac defects: Accuracy and benefit. *Prenat Diagn* 2012; 32: 450-5.
- 6) Bensemlali M, Stirnemann J, Le Bidois J, et al: Discordances between pre-natal and post-natal diagnoses of congenital heart diseases and impact on care strategies. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 921-30.
- 7) van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, et al: Prenatal diagnosis of congenital heart defects; accuracy and discrepancies in a multicenter cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 616-22.
- 8) Mielke G, Benda N: Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation* 2001; 103:1662-8.
- 9) 辻井信之, 黒寄健一, 神崎 歩ら: Dual Source Computed Tomographyを用いた新生児期の主要大動脈肺動脈側副血行路の評価. *日小循誌* 2014; 30: 448-55
- 10) 黒寄健一, 北野正尚, 渡辺 健ら: リアルタイム動画転送システムによる新生児心疾患の心エコー遠隔診断 高速インターネット回線を用いて. *日小循誌* 2008; 24: 538-45.
- 11) 黒寄健一, 岩田倫明, 原口 亮ら: ITと循環器診療 先天性心疾患診療支援のための2Dシェーマおよび3DCGモデル作成システム. *循環器専門医* 2015; 23: 62-8
- 12) Fedderly RT, Lloyd TR, Mendelsohn AM, et al: Determinants of successful balloon valvotomy in in-

- fants with critical pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 460-5.
- 13) Shinebourne EA, Rigby ML, Carvalho JS: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: From fetus to adult: congenital heart disease. *Heart* 2008; 94: 1350-7.
- 14) Rashkind WJ, Miller WW: Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 991-2
- 15) Tabbutt S, Ramamoorthy C, Montenegro LM, et al: Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1):I159-64.
- 16) 石澤 瞭, 磯田貴義, 越後茂之ら: 成育医療研究委託事業(17公-5) 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法の効果と安全性に関する基礎的・臨床的研究(2005年4月—2008年3月) 肺血流増加型先天性心疾患に対する低酸素濃度ガス吸入療法のてびき 2008.
- 17) Soll RF: Inhaled nitric oxide in the neonate. *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 2: S63-7.
- 18) Bin-Nun A, Schreiber MD: Role of iNO in the modulation of pulmonary vascular resistance. *J Perinatol* 2008; 28 Suppl 3: S84-92.

Echocardiography in neonates with congenital heart disease - Usefulness of Serial Axial View Scan -

Kenichi Kurosaki*

*Department of Pediatric Cardiology National Cerebral Cardiovascular Center

In a diagnosis of neonatal congenital heart disease, transthoracic echocardiography is the method of first choice. We can perform the repeated transthoracic echocardiography noninvasively. "Serial axial view scan" is a neonatal echocardiographic method to scan axial images from subcostal abdomen to suprasternal notch continually like computed tomography. Using this method, it is easy to obtain a segmental diagnosis of the congenital heart disease and is superior in the reproducibility of the diagnosis from saved images. The probe operation is relatively easy, but knowledge

and a lot of experience with congenital heart disease are necessary for a diagnosis.

By the repeated neonatal echocardiography in the neonate with congenital heart disease, we can also observe the change of circulatory dynamics from fetal circulation to neonatal circulation over time. Within the cardiac ability of the neonate with congenital heart disease, we manage the balance between systemic and pulmonary circulation, and devise to preserve the systemic circulation for survival without critical hypoxemia.

Keywords : congenital heart disease, echocardiography, neonate, serial axial view scan

(*CircCont* 41: 28 ~ 37, 2020)

原著

実験的咬合異常がマウスの心機能に及ぼす影響について

八木澤 由佳^{*1}、吹田 憲治^{*2}、大貫 芳樹^{*2}、伊藤 愛子^{*1}
梅木 大輔^{*1}、友成 博^{*1}、奥村 敏^{*2}

要旨

咬合異常は慢性的なストレスを誘発して交感神経活性を誘導することが報告されている。一方慢性的なストレスは心血管系疾患の危険因子になることが報告されている。しかしながら咬合異常と心疾患との関連についての詳細は不明である。本研究ではマウス下顎前歯に歯科用レジンを着し、咬合拳上 (BO, bite-opening) を行った咬合異常モデルを用いて、咬合異常が心機能に及ぼす影響について検討した。

BO 処置 2 週後に心機能を測定したところ、BO 群ではコントロール群に比較して有意に心機能は低値を示した。心重量は両群間で有意差が見られなかったが、マッソン-トリクローム染色を行うと、BO 群ではコントロール群に比較して線維化領域の増加が確認された。以上のメカニズムを解明するためウェスタンブロッティングを行った。その結果、コントロール群に比較してBO 群では、アポトーシス促進タンパク (Bax) とアポトーシス抑制タンパク (Bcl-2) 比が高値、心筋線維化を促進する extracellular signal-regulated kinase の活性化、ホスホランバン (Ser-16, Thr-17) のリン酸化が増加していた。

以上の結果より、咬合異常は心臓リモデリングを誘導して心機能を低下することが示唆された。

キーワード：咬合異常、心筋線維化、酸化ストレス、シグナルトランスダクション

緒言

咬合異常は、歯の喪失あるいは歯列の異常により誘発され、捕食に必要な咬合力や咬合面の異常を惹き起こす。また咬合異常は、しばしば頸部痛や背部痛の原因になること、構音、咀嚼機能、顔面の不快感、情動の異常を惹き起こすことが報告されている^{1), 2)}。

上顎大白歯を抜歯することで作成した咬合異常

マウスでは、ストレスのマーカである血中コルチコステロン値が上昇することが報告されている³⁾。サルの上顎に咬合スプリントを装着して咬合高径を増加させると、尿中コルチコステロン値の増加とブラキシズム (歯軋り、噛みしめ) が見られ、ストレスが増加することが報告されている^{4), 5)}。またラットの切歯にキャップを装着した咬合異常モデルでは、血中コルチコステロン値が増加、視床下部のノルアドレナリン値が増加、海馬におけるアセチルコリン値が減少することが報告されている^{6)~8)}。これらの先行研究から、咬合異常により交感神経活性の増加と副交感神経活性の減少を伴った慢性ストレスが誘導されることが明らかにされている。

交感神経活性の増加が起こると、内因性カテコラミンであるノルアドレナリンの血中濃度が増加する。心筋に発現する β アドレナリン受容体の主要なサブタイプは β_1 であるため、交感神経活性の増加により β_1 受容体刺激による陽性変力作用ならびに陽性変時作用が起こる。一方で慢性的な交感神経活性の増加が続くと心筋細胞の酸素需要および Ca^{2+} 負荷が増強するため、不整脈、心筋虚血、心筋障害を惹起することが報告されている^{9)~12)}。

これらの報告は、咬合異常が心疾患発症に関与している可能性を示唆している。本研究では咬合拳上処置 (BO, bite-opening) による咬合異常マウスモデルを用いて、咬合異常が心臓に及ぼす影響を検討した。

方法

1. マウス

野生型オス C57BL/6 マウス (12 週齢 : CLEA Japan [Tokyo, Japan]) を用いた。咬合異常マウスは、麻酔下 (medetomidine [0.03 mg/mL], midazolam [0.4 mg/mL], butorphanol [0.5 mg/mL]) で歯科用レジンを下顎前歯に装着して 0.7 mm の BO を 2 週間行う方法で作成した^{13), 14)} (図 1A)。ペレット型の餌 (CE-2; CREA Japan) は、BO 処置マウス

^{*1} 鶴見大学歯学部歯科矯正学講座、^{*2} 鶴見大学歯学部生理学講座

では摂取することが困難なため、コントロール群 (n=6)、BO 群 (n=8) とともにペースト状にして投与した。本研究に参加した研究者は、鶴見大学歯学部動物実験委員会が主催の教育訓練を受講し、研究計画書は鶴見大学歯学部動物実験委員会に提出して承認が得られている (承認番号: 29A041)。

2. 心機能評価

BO 処置 2 週後にイソフルラン (1.0 ~ 1.5% v/v) による吸入麻酔下で、心エコーを用いて心機能を評価した (TUS-A300, TOSHIBA, 東京) (コントロール群 [n=6]、BO 群 [n=7])。

3. 組織学的解析

心機能評価後にイソフルラン (1.0 ~ 1.5% v/v) による吸入麻酔下で頸椎脱臼を行った。マウスの死亡を確認後すみやかに心臓を摘出した。摘出した心筋は、重量測定後 OCT compound (Sakura Finetek, Torrance, USA) に浸潤させ、液体窒素を用いて凍結後 -80 度で保管した。

心筋組織 (コントロール群 [n=4]、BO 群 [n=4]) を用いて、10 μ m の厚さの凍結切片 (CM1900, Leica Microsystems, Nussloch, Germany) を作成して、ヘマトキシリン - エオジン染色を行った^{15), 16)}。

さらに心筋線維化領域の解析を行うため、Accustatin Trichrome Stain Kit (#HT15-1KT; Sigma) を用いてマッソン - トリクローム染色を行った^{11), 17)}。心筋組織断面積あたりの青色に染色された線維化領域の割合を、画像処理ソフトウェア (Image J 1.45) を用いて計測した^{11), 17)}。

4. ウェスタンブロッティング

心臓組織 (コントロール群 [n=4]、BO 群 [n=4]) を RIPA バッファ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA: 25 mM Tris-HCl [pH 7.6], 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS) 内でポリトロン (Kinematica AG, Lucerne, Switzerland) でホモジナイズした。ホモジナイズした懸濁液は、43,000 xg、10 分 (4 度) で遠心し、DC protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) を用いて上清のタンパク定量を行った。

ウェスタンブロッティングは以下の 1 次抗体を用いて行った^{10), 18)}。Calmodulin kinase II (CaMKII) (#3362, 希釈倍率 1:1,000)、phospho-CaMKII (Thr-286, #3361, 希釈倍率 1:1,000)、Bax (#2772, 希釈倍率 1:1,000)、Bcl-2 (#3498, 希釈倍率 1:1,000)、phospho-extracellular signal-regulated kinase (ERK) (Thy202/Tyr204, #4370, 希釈倍率 1:2,000)、ERK (#4695, 希釈倍率 1:1,000)、以上 Cell Signaling Technology (Boston, MA, USA)、GAPDH (sc-25778, 希釈倍率 1:1,000, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)、phospho-phospholamban (PLN; Ser-16, #A010-12 希釈倍率 1:1,000, Thr-17, #A010-13, 希釈倍率 1:1,000)、PLN

(#A010-14, 希釈倍率 1:1,000) 以上 Badrilla (Leeds, UK)。また 2 次抗体は Horseradish peroxidase-conjugated anti-rabbit (#NA934, 希釈倍率 1:5,000) または anti-mouse IgG (#NA931, 希釈倍率 1:5,000)、以上 GE Healthcare (Piscataway, NJ, USA) を用いて行った。

5. 免疫染色

心筋細胞への酸化ストレスを 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) 染色を行い定量評価した^{19), 20)}。4% パラホルムアルデヒド (v/v) で固定 (室温 5 分) した凍結切片を、0.1% クエン酸 10ml + 1% TritonX-100 で抗原賦活化 (室温 30 分) 後 TBS-T で洗浄、ブロッッキング (4 度 オーバーナイト; マウス IgG ブロッッキング試薬, MKB-2213, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) を行った。次に 1 次抗体 (8.3 μ g/ml: 抗 -8-OHdG モノクローナル抗体, clone N45.1 日本老化制御研究所 Shizuoka, Japan) でインキュベート (4 度、オーバーナイト) 後、0.3% ウマ血清 + 0.3% H₂O₂ でインキュベート (室温 60 分) を行い、内因性ペルオキシダーゼの不活化を行った後、TBS-T で洗浄した。その後、2 次抗体 (M.O.M. ビオチン標識抗マウス IgG 抗体, MKB-2225, Vector Laboratories) で 10 分インキュベート後、TBS-T で洗浄、ABC キット (Vector Laboratories, Inc. Burlingame, CA, USA) で発色した。発色後、顕微鏡で 1 視野に計測される全細胞数のうち、8-OH-dG 染色陽性の細胞数の割合を計測した。

6. 統計

データは、平均値 \pm 標準誤差 で表示した。検定方法は Repeated-measures 2 way ANOVA (図 1B) または スチューデント t 検定 (図 1C, 1D, 2A, 2B, 2E, 3A-E, 4B) を行い、P 値が 0.05 未満を示す場合を有意差ありとした。

結果

1. BO 処置が体重に及ぼす影響

BO 処置が体重に及ぼす影響についてコントロール群と BO 群で、BO 処置前、BO 処置 1 週後、BO 処置 2 週後の各群のマウスの体重を測定した。その結果 BO 処置前に比べて BO 群は、体重の減少を示したが、その後徐々に体重は増加した ($P < 0.01$ by Repeated-measures 2 way ANOVA: 図 1B)。

2. BO 処置が心機能に及ぼす影響

BO 処置 2 週後に心エコーを用いて、心機能 (左室駆出分画 [EF, ejection fraction]; 左室内径短縮率 [FS, %fractional shortening]) を測定した。その結果 BO 群では、コントロール群に比較して EF ならびに FS とも有意に低値を示した (EF: コントロール群 [n=6] vs. BO 群 [n=7]: 72 ± 0.4 vs. 63 ± 0.3 %, $P < 0.01$); FS: コントロール群 [n=6]

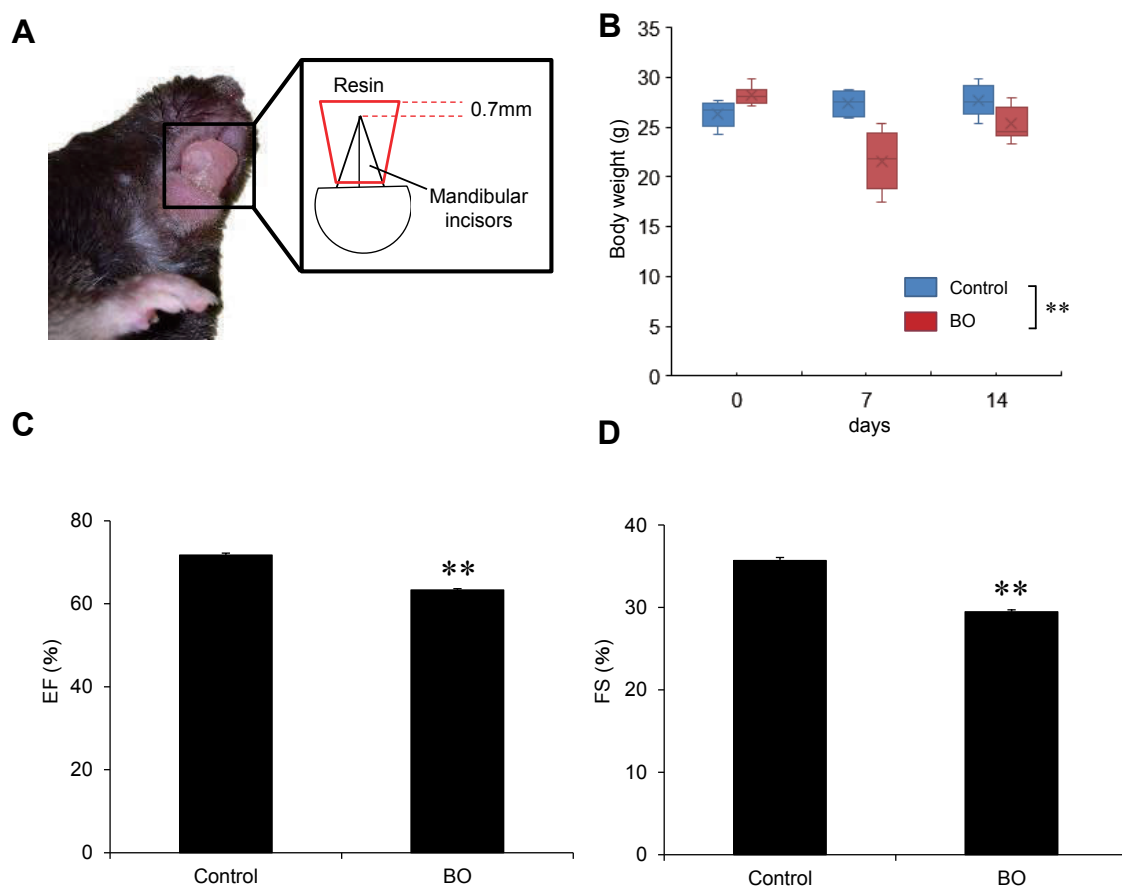


図 1

(A) 歯科用レジン Maus 下顎前歯に装着して 0.7 mm の咬合拳上 (BO, bite-opening) 処置を行った Maus
 (B) BO 処置前、処置 1 週後、処置 2 週後のコントロール群 (Control) と BO 群の体重 (** $P < 0.01$ by Repeated-measures 2 way ANOVA)
 (C-D) 心エコーを用いて左室駆出分画 (EF, ejection fraction) (C) と左室内径短縮率 (% fractional shortening; FS) (D) のコントロール群と BO 群での測定結果 (** $P < 0.01$)

vs. BO 群 [n=7]: 36 ± 0.4 vs. 29 ± 0.2 %, $P < 0.01$) (図 1C-D)。なおイソフルラン吸入麻酔下での心拍数はコントロール群と BO 群で有意差はなかった (コントロール群 [n=6] vs. BO 群 [n=7]: 381 ± 16 vs. 370 ± 17 bpm, not significant)。

以上の結果より BO 処置 2 週後では、コントロール群に比較して BO 群では心機能が低値を示すことが確認された。

3. BO 処置が心肥大に及ぼす影響

心機能測定後、心臓を摘出して心重量を測定した。その結果心重量 (図 2A) ならびに心重量 / 脛骨比 (図 2B) のいずれもコントロール群と BO 群で有意差はなかった (心重量: コントロール群 [n=6] vs. BO 群 [n=8]: 133 ± 11 vs. 119 ± 5 mg, not significant; 心重量 / 脛骨比 (mg/mm): コントロール群 [n=6] vs. BO 群 [n=8]: 6.6 ± 0.5 vs. 5.9 ± 0.3 mg/mm, not significant)。

以上の結果より BO 処置は心重量には影響を

与えないことが確認された。

4. BO 処置による組織学的変化

BO 処置が心筋の組織学的構造に及ぼす影響を検討するため、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。その結果 BO 群では細胞の間隙に、心臓線維芽細胞の浸潤が増加していることを示す所見が観察された (図 2C)。

そこでマッソン-トリクローム染色を行い、心筋組織断面あたりの線維化領域の割合を定量評価した。その結果、BO 群ではコントロール群に比較して、線維化領域が有意に高値を示した (コントロール群 [n=4] vs. BO 群 [n=4]: 0.7 ± 0.1 vs. 3.8 ± 1.2 %, $P < 0.05$)。

以上の結果より BO 処置は心筋線維化を誘導することが確認された。

5. BO 処置による Bax/Bcl-2 比への影響

心筋細胞のアポトーシスによる脱落部位を心臓線維芽細胞が浸潤してコラーゲンが産生され、脱

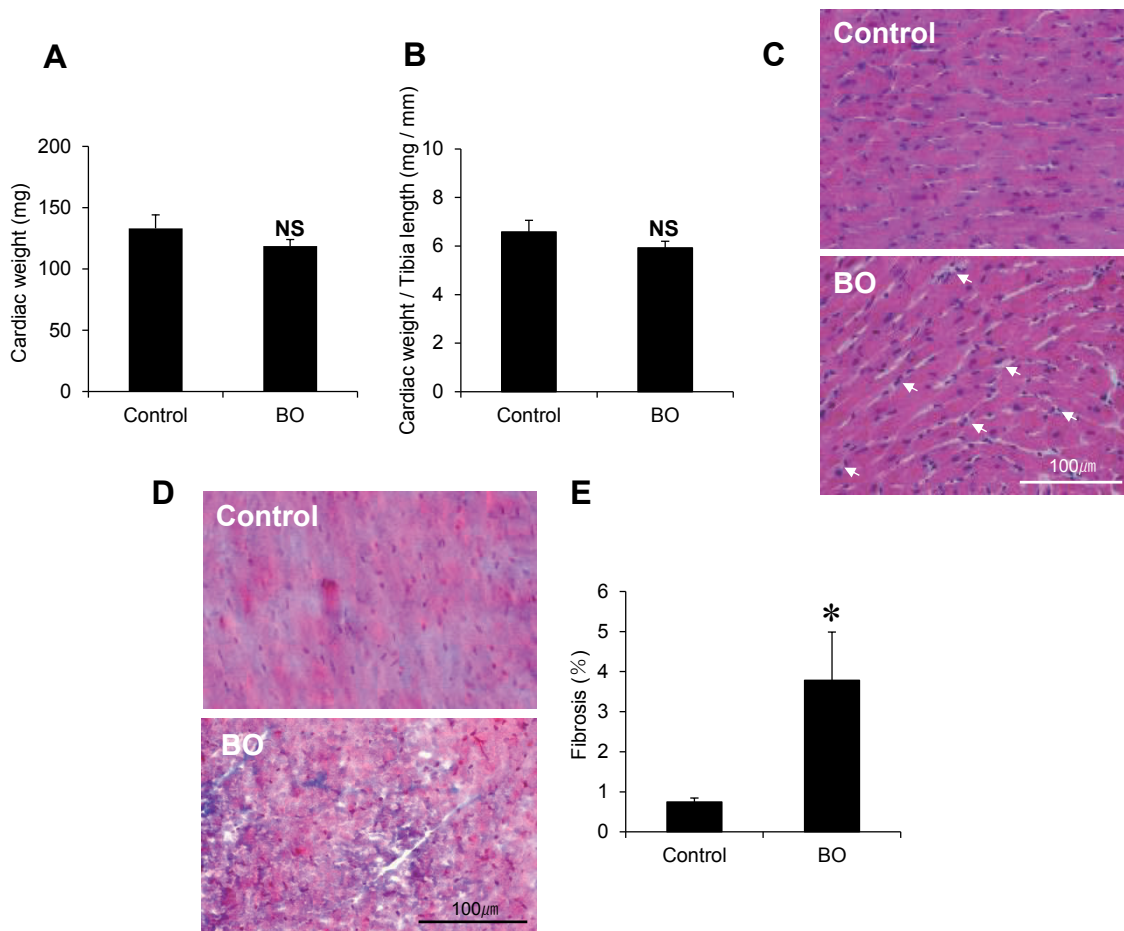


図 2

(A-B) 心重量(mg) (A)、心重量 / 脛骨比(mg/mm) (B)のコントロール群と BO 群での測定結果(NS: not significant)
 (C)ヘマトキシリン - エオジン染色 (上段 : コントロール群、下段 : BO 群) 心筋細胞間に線維芽細胞の浸潤を示唆する所見(矢印)
 (D)マッソン - トリクローム染色(上段 : コントロール群、下段 : BO 群)
 (E)心筋組織切片断面あたりの線維化領域の割合 (%) (* $P < 0.05$)

落部位が補填されることで心筋線維化が形成されると考えられている²¹⁾。そこでアポトーシス促進タンパクである Bax とアポトーシス抑制タンパクである Bcl-2 の発現比を測定した。その結果 BO 群ではコントロール群に比較して Bax/Bcl-2 比が有意に高値を示した (コントロール群 [n=4] vs. BO 群 [n=4]: 100 ± 3 vs. 482 ± 117%, $P < 0.05$) (図 3A)。

以上の結果から、BO 処置によりアポトーシスによる心筋細胞の脱落が誘導される可能性が確認された。

6. BO 処置による ERK の活性化に及ぼす影響

ERK のリン酸化 (活性化) は心筋線維化を誘導することが報告されている^{22), 23)}。そこでコントロール群と BO 群の ERK のリン酸化を比較検討した。その結果、BO 群ではコントロール群に比

較して ERK のリン酸化が有意に高値を示した (コントロール群 [n=4] vs. BO 群 [n=4]: 100 ± 7 vs. 147 ± 17%, $P < 0.05$) (図 3B)。

以上の結果は BO 処置による心筋線維化の機序の 1 つとして ERK シグナルの活性化が関与していることが確認された。

7. BO 処置による CaMKII の活性化に及ぼす影響

コントロール群と BO 群の CaMKII のリン酸化 (活性化) の程度を比較検討した。その結果、BO 群ではコントロール群に比較してリン酸化した CaMKII が増加することが確認された (コントロール群 [n=4] vs. BO 群 [n=4]: 100 ± 4 vs. 1,293 ± 438%, $P < 0.05$) (図 3C)。

以上の結果より BO 処置は、CaMKII シグナルの活性化を誘導することが確認された。

8. BO 処置による PLN リン酸化状態の変化

筋小胞体からの Ca^{2+} の放出に重要な(SERCA2a, sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase 2a)の機能制御は、PLNにより制御されている¹¹⁾。

そこでPLNのリン酸化(活性化)のうち protein kinase A (PKA)より制御される Ser-16のリン酸化(図3D)とCaMKIIにより制御される Thr-17のリン酸化(図3E)を調べた。その結果コントロール群に比較してBO群では、リン酸化したPLNは高値を示した(Ser-16: コントロール群 [n=4] vs. BO群 [n=4]: 100 ± 8 vs. $266 \pm 19\%$, $P < 0.01$; Thr-17: コントロール群 [n=4] vs. BO群 [n=4]: 100 ± 7 vs. $173 \pm 19\%$, $P < 0.05$)。

以上の結果より、BO処置による交感神経の活性化が誘導され、PLNのリン酸化が誘導されることが示唆された。

9. BO処置による心筋細胞の酸化ストレスに及ぼす影響

CaMKIIのリン酸化はミトコンドリア膜透過性遷移性現象 (mitochondria permeability transition) による酸化ストレスを誘導して心不全発症を促進することが報告されている²⁴⁾。そこで8-OHdG染色によるBO処置後の心筋細胞に対する酸化

ストレスの影響を調べた(図4A)。

その結果8-OHdG染色陽性の心筋細胞は、コントロール群に比較してBO群で高値を示すことが明らかになった(コントロール群 [n=4] vs. BO群 [n=4]: 1.4 ± 0.4 vs. $16 \pm 1.5\%$, $P < 0.01$) (図4B)。

以上の結果より、BO処置は心筋細胞への酸化ストレスを誘導することが確認された。

考察

本研究では、咬合異常が心機能に及ぼす影響について、咬合異常マウスモデルを用いて生理学的、組織学的、分子生物学・生化学的な手法を用いて検討した。

咬合異常マウスではコントロール群に比較して収縮機能の低下を示すとともに、線維化領域と酸化ストレスの増加が観察された。咬合異常により、これら一連の生理学的ならびに組織学的な変化が誘導されるメカニズムを解明するため、心筋組織内のシグナル伝達系を調べた。その結果、咬合異常マウスでは β アドレナリン受容体シグナルの下流に存在するPKAやCaMKIIのシグナル伝達

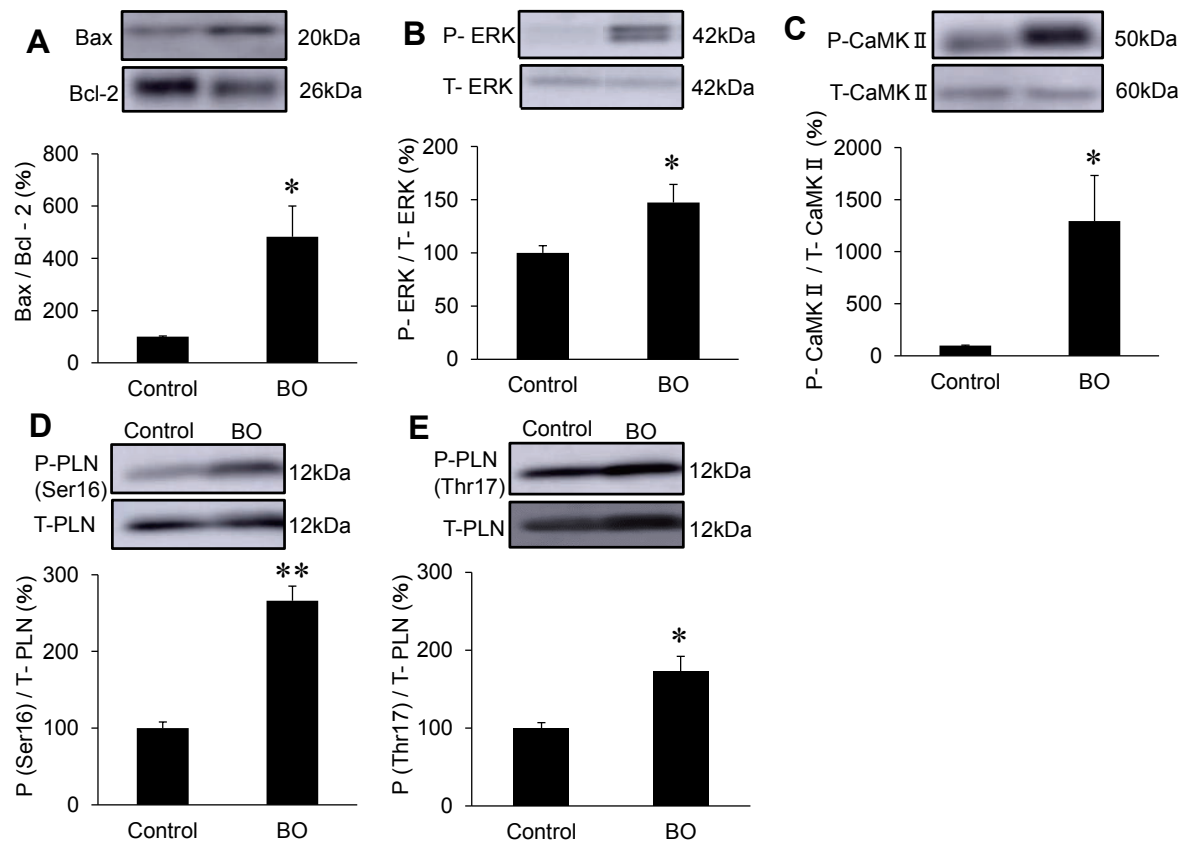


図3

ウェスタンブロッティングの結果: BO群ではコントロール群に比較して Bax/Bcl-2 (A)が高値を示し、ERK (B)、CaMKII、PLN (Ser-16)、PLN (Thr-17) のリン酸化が低値を示した。P: phospho, T: total (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

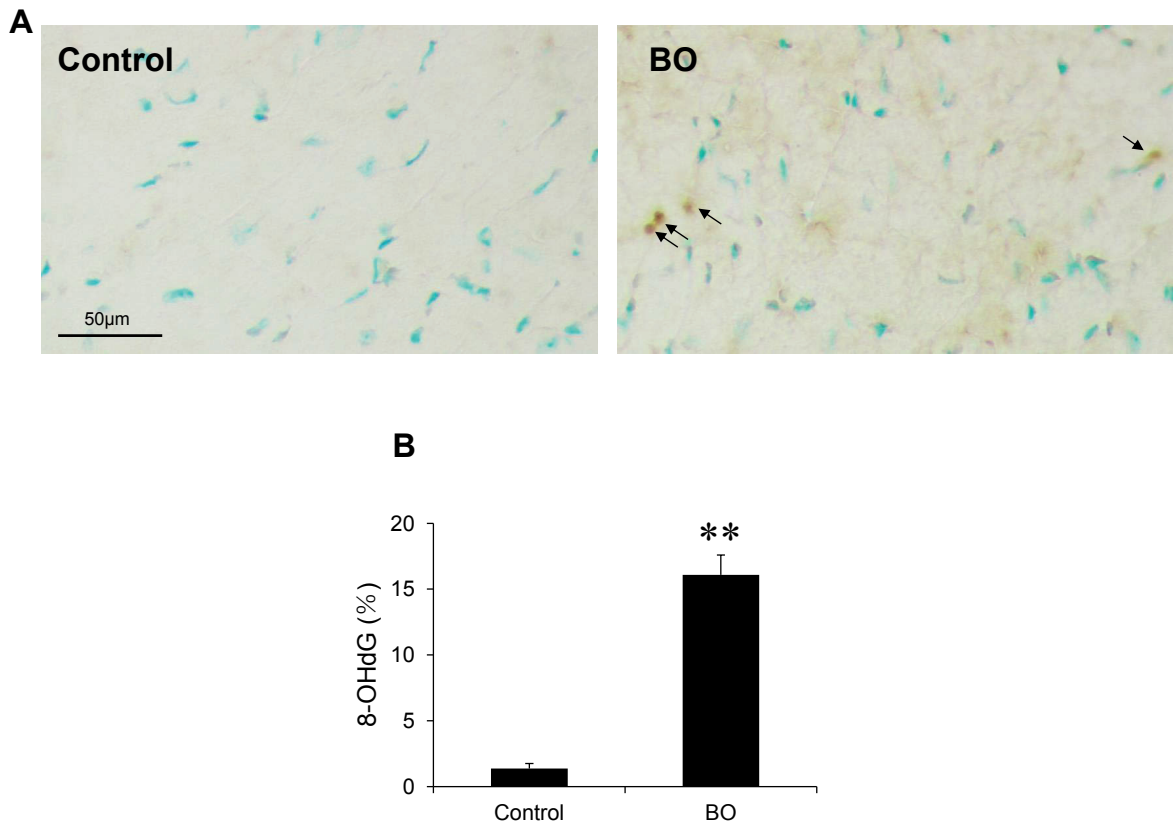


図 4

(A) 8-OH-dG 染色の組織画像(左: コントロール群、右: BO 群)
 (B) 8-OH-dG 染色陽性細胞数の割合 (** $P < 0.01$)

系の活性化とリン酸化したホスホランバンの増加が観察された。

咬合異常モデルに観察される生理学的、組織学的、生化学的な変化は、イソプロテレノールの持続投与による慢性カテコラミン刺激モデルで観察される所見と類似している⁹⁾。また慢性カテコラミン刺激モデルで観察される所見は、 β アドレナリン受容体の下流に存在する心臓型アデニル酸シクラーゼ (5 型アデニル酸シクラーゼ) や Epac (exchange protein activated by cyclic AMP) の欠損マウスにイソプロテレノールの慢性持続投与を行っても観察されないことが報告されている^{10), 11)}。

これらの報告と本研究の実験結果を考察すると、咬合異常は交感神経系の活性化を誘導して、心筋における β 受容体からの慢性的な持続刺激状態を誘導することが示唆される。

PKA や CaMKII のシグナル伝達系の活性化は、リアノジン受容体の過度のリン酸化によるカルシウムの漏洩も惹き起こす²⁵⁾。その結果 PLN のリン酸化増加に伴い活性化した SERCA2a による筋小胞体への Ca^{2+} 取込では不十分になり、咬合異常マウスの心筋細胞内では Ca^{2+} の過負荷が生じ

ると考えられる。心筋細胞内の Ca^{2+} 過負荷はミトコンドリアにも影響し、酸化ストレスの亢進やアポトーシスを誘導する²⁶⁾。その結果、心筋細胞の脱落箇所への線維芽細胞の浸潤が心筋組織で起こったと示唆される²¹⁾。

結論

咬合異常は、 β アドレナリン受容体の下流に存在する PKA や CaMKII の活性化と心筋細胞内に存在する筋小胞体の Ca^{2+} 制御機構の異常を惹き起こす。その結果、心筋細胞の脱落と置換性の線維化、心筋収縮能の低下が誘導されることが示唆された。

研究の制約事項

本研究では BO モデルを用いた先行研究にならない、BO 処置を行わないマウスをコントロール群として用いた^{7), 8), 14), 27)}。この手法により作成する咬合異常モデルは、解析を行う BO 処置 2 週間には、体重はコントロール群とほぼ同程度にまで回復するが、BO 処置後マウスがペースト餌の摂取に習熟するまでは体重の減少が観察される^{14), 27)}。大動脈縮窄による慢性圧負荷心不全マウスをカロ

リー制限により体重減少を惹き起こすと心機能が改善するという報告もあるが²⁸⁾、BO処置に伴う体重減少が収縮機能の低下や心筋組織内のシグナル伝達の変化に影響を与えている可能性は否定できない。将来的には体重減少を誘発しない咬合異常モデルを作成して、本研究で得られた実験結果を再現する必要がある。

利益相反

本論文に関して利益相反のないことをここに示す。

謝辞

本研究は以下の研究助成を受けて行われました。文部科学省科学研究費(19K24109 [伊藤], 17K12067 [大貫], 15K18973 [吹田], 17K17342 [梅木], 18K06862, 19H03657 [奥村]; 私立大学戦略的研究基盤[S1511018] 奥村); ファイザーアカデミックコントリビューション (奥村); 三井生命厚生財団研究助成 (奥村); 鶴見大学歯学会研究助成 (八木澤、伊藤、吹田)。

文献

- 1) Silva LCD, Vedovello SAS, Vedovello Filho M, et al: Anxiety and oral habits as factors associated with malocclusion. *Cranio* 2019; 23: 1-5.
- 2) Choi SH, Kim BI, Cha JY, et al: Impact of malocclusion and common oral diseases on oral health-related quality of life in young adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147: 587-95.
- 3) Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, et al: Evidence for involvement of glucocorticoid response in the hippocampal changes in aged molarless SAMP8 mice. *Behav Brain Res* 2002; 131: 125-9.
- 4) Budtz-Jørgensen E: A 3-month study in monkeys of occlusal dysfunction and stress. *Scand J Dent Res* 1980; 88: 171-80.
- 5) Budtz-Jørgensen E: Occlusal dysfunction and stress. An experimental study in macaque monkeys. *J Oral Rehabil* 1981; 8: 1-9.
- 6) Katayama T, Mori D, Miyake H, et al: Effect of bite-raised condition on the hippocampal cholinergic system of aged SAMP8 mice. *Neurosci Lett* 2012; 520: 77-81.
- 7) Yoshihara T, Matsumoto Y, Ogura T: Occlusal disharmony affects plasma corticosterone and hypothalamic noradrenaline release in rats. *J Dent Res* 2001; 80: 2089-92.
- 8) Yoshihara T, Yawaka Y: Lesions of the ventral ascending noradrenergic bundles decrease the stress response to occlusal disharmony in rats. *Neurosci Lett* 2011; 503: 43-7.
- 9) Kudej RK, Iwase M, Uechi M, et al: Effects of chronic beta-adrenergic receptor stimulation in mice. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2735-46.
- 10) Okumura S, Vatner DE, Kurotani R, et al: Disruption of type 5 adenylyl cyclase enhances desensitization of cyclic adenosine monophosphate signal and increases Akt signal with chronic catecholamine stress. *Circulation* 2007; 116: 1776-83.
- 11) Okumura S, Fujita T, Cai W, et al: Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest* 2014; 124: 2785-801.
- 12) Prajapati R, Fujita T, Suita K, et al: Usefulness of exchanged protein directly activated by cAMP (Epac) 1-inhibiting therapy for prevention of atrial and ventricular arrhythmias in mice. *Circ J* 2019; 83: 295-303.
- 13) Umeki D, Ohnuki Y, Mototani Y, et al: Effects of chronic Akt/mTOR inhibition by rapamycin on mechanical overload-induced hypertrophy and myosin heavy chain transition in masseter muscle. *J Pharmacol Sci* 2013; 122: 278-88.
- 14) Shimizu Y, Khan M, Kato G, et al: Occlusal disharmony-induced stress causes osteopenia of the lumbar vertebrae and long bones in mice. *Sci Rep* 2018; 8: 173.
- 15) Ohnuki Y, Umeki D, Cai W, et al: Role of masseter muscle β_2 -adrenergic signaling in regulation of muscle activity, myosin heavy chain transition, and hypertrophy. *J Pharmacol Sci* 2013; 123: 36-46.
- 16) Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, et al: Role of phosphodiesterase 4 expression in the Epac1 signaling-dependent skeletal muscle hypertrophic action of clenbuterol. *Physiol Rep* 2016; 4: e12791.
- 17) Ito A, Ohnuki Y, Suita K, et al: Role of β -adrenergic signaling in masseter muscle. *PLoS One* 2019; 14: e0215539.
- 18) Okumura S, Takagi G, Kawabe J, et al: Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9986-90.
- 19) Yamamoto M, Yang G, Hong C, et al: Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2003; 112: 1395-406.
- 20) Miyata M, Suzuki S, Misaka T, et al: Senescence marker protein 30 has a cardio-protective role in doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *PLoS One* 2013; 8: e79093.
- 21) Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al: Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens. *Circ Res* 2016; 118: 1021-40.
- 22) Lv T, Du Y, Cao N, et al: Proliferation in cardiac fi-

- broblasts induced by β_1 -adrenoceptor autoantibody and the underlying mechanisms. *Sci Rep* 2016; 6: 32430.
- 23) Leicht M, Briest W, Zimmer HG: Regulation of nor-epinephrine-induced proliferation in cardiac fibroblasts by interleukin-6 and p42/p44 mitogen activated protein kinase. *Mol Cell Biochem* 2003; 243: 65-72.
- 24) Zhang Z, Singh R, Aschner M: Methods for the detection of autophagy in mammalian cells. *Curr Protoc Toxicol* 2016; 69: 20.12.1-20.12.26.
- 25) Marx SO, Marks AR. Dysfunctional ryanodine receptors in the heart: new insights into complex cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 58: 225-231.
- 26) Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B: Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460: 72-81.
- 27) Mori D, Katayama T, Miyake H, et al: Occlusal disharmony leads to learning deficits associated with decreased cellular proliferation in the hippocampal dentate gyrus of SAMP8 mice. *Neurosci Lett* 2013; 534: 228-32.
- 28) Karwi QG, Zhang L, Altamimi TR, et al: Weight loss enhances cardiac energy metabolism and function in heart failure associated with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1944-55.

Effects of experimental malocclusion on cardiac function in mice

Yuka Yagisawa^{*1}, Kenji Suita^{*2}, Yoshiki Ohnuki^{*2}, Aiko Ito^{*1},
Daisuke Umeki^{*1}, Hiroshi Tomonari^{*1}, Satoshi Okumura^{*2}

^{*1} Department of Orthodontics, Tsurumi University School of Dental Medicine,

^{*2} Department of Physiology, Tsurumi University School of Dental Medicine

Occlusal disharmony causes chronic stress and leads to sympathetic nerve activity. Various types of chronic stress are associated with increased incidence of cardiovascular disease, but the relationship between occlusal disharmony and cardiovascular disease remains poorly understood. Therefore, in this work, we examined the effects of occlusal disharmony on cardiac function in (BO, bite-opening) mice, in which a 0.7 mm space was introduced by cementing a suitable appliance onto the mandibular incisors. Cardiac function was significantly decreased in the BO group com-

pared to the control group. Cardiac fibrosis and myocyte oxidative DNA damage were significantly increased in the BO group. The BO-induced cardiac dysfunction was associated with increased Bax/Bcl-2 ratio and phospholamban phosphorylation at threonine-17 and serine-16, as well as activation of calmodulin kinase II signaling. These data suggest that occlusal disharmony might cause sympathetic nerve activity in the heart, leading to cardiac remodeling and dysfunction.

Keywords : occlusal disharmony, cardiac fibrosis, oxidative stress, signal transduction

(CircCont 41: 38 ~ 45, 2020)

関連学会印象記

第22回日本成人先天性心疾患学会・学術集会 学会記

桂木 真司*

2020年1月17日～19日に第22回日本成人先天性心疾患学会 総会・学術集会が東京コンファレンスセンター・有明にて開催された(図1)。今回の学術集会の会長は東京慈恵医科大学 心臓外科学講座教授 森田紀代造先生である(図2)。成人先天性心疾患(ACHD, adult congenital heart disease)とは、成人となった先天性心疾患のことを指す。成人先天性心疾患患者数は年々増加している。特に、複雑先天性心疾患術後の成人患者は急激に増加している。日本の先天性心疾患患者は、1997年に成人患者数と小児患者数は殆ど同数となり、わが国では現在、すでに50万人以上のACHD患者がいる。これらの成人患者の多くは、小児期とは異なる臨床的問題を抱えるため、生涯にわたる経過観察が必要である。成人向けの医療体制も必要である。成人先天性心疾患学会は医療の進歩とともに増加の一途をたどる成人先天性心疾患患者の医療の向上、医療連携、診療体制の確立などのために1998年に成人先天性心疾患研究会として小児循環器内科の丹羽公一郎先生(現聖路加国際病院 心血管センター 特別顧問)を中心として立ち上げが行われた(図3)。設立時は100名程度の会員数で

あったが、徐々にその必要性が認識され、現在は、会員数1,100名近くを擁する大きな学会へと発展している。2019年に成人先天性心疾患学会での暫定専門医制度が本格的にスタートして今回は最初の学会となった。また今回の理事会にて本学会の理事長が聖路加国際病院 心血管センター 特別顧問 丹羽公一郎先生より岡山大学循環器内科 准教授 赤木禎治先生に変わる事が承認された。

成人先天性心疾患学会では、全国に広がる40の総合修練施設と41の連携修練施設を拠点病院とし専門医教育を行う事を開始した。成人先天性心疾患学会専門医となるためには小児循環器科、循環器内科、心臓血管外科の専門医を取得していることが必要で、その後、2年間の成人先天性心疾患総合修練施設 or 連携施設での研修と、症例報告、専門科毎の筆記試験の合格が必要である。現在は暫定専門医であり、循環器内科専門医取得者から47名、小児循環器専門医取得者から89名、心臓血管外科専門医取得者から37名の合計173名の暫定専門医が認定されている。暫定専門医は、一部の偏りはあるが、ほぼ全国各県に渡って認定されている。成人先天性心疾患

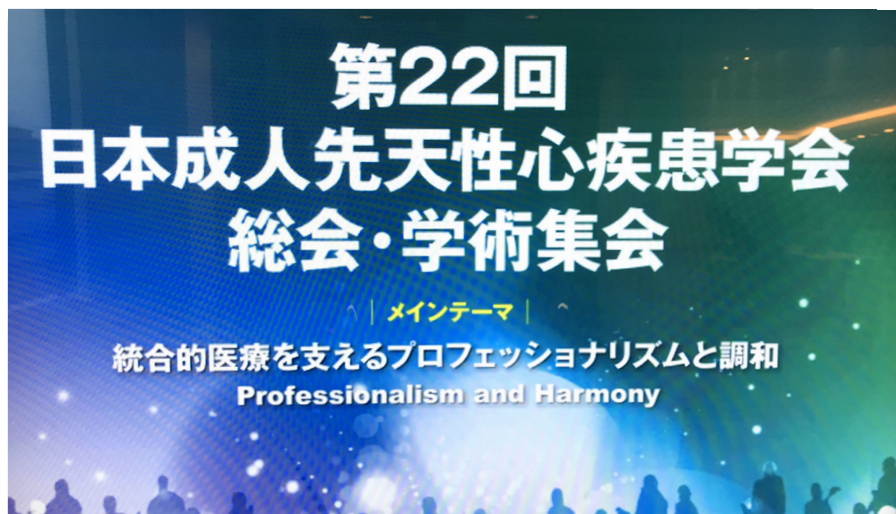


図1 会場入り口に設置された、学会案内の電子看板

* 三重大学産婦人科



図 2

本学術集会の会長(中央)と、次年度の会長(右)、筆者(左)。

中央：本学会の会長：東京慈恵会医科大学 心臓外科学講座 教授 森田紀代造先生

右側：次年度の会長：愛媛大学大学院医学系研究科 地域小児・周産期学 教授 檜垣高史先生。

2021年の学術集会は2021年1月15日(金)～17日(日)ひめぎんホール 愛媛で開催予定。

左側：筆者：三重大学産婦人科 講師 桂木真司

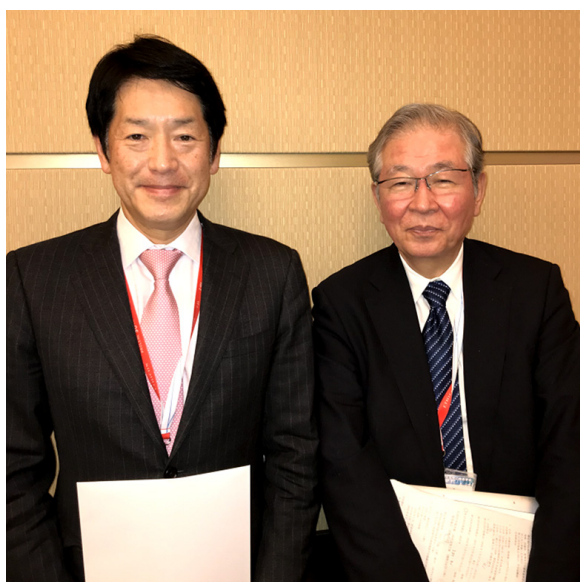


図 3

日本成人先天性心疾患学会の旧理事長(右)と新理事長(左)

右側：聖路加国際病院 心血管センター 特別顧問 丹羽公一郎先生

左側：岡山大学循環器内科 准教授 赤木禎治先生

患者にとっては、小児診療施設から成人向きの診療施設に移行する事が必要であるが、移行先、そして移行先の医師が、各地に存在するようになったことも大きいことである。初の専門医の試験は

2022年に行われる予定である。

一方、年次学術集会が行われているが、会を重ねるごとに学術集会の参加人数が増加し、また小児循環器内科、小児心臓血管外科のみならず、産

婦人科、麻酔科、多職種の出席人数も増加してきた。今回の参加者は医師 530 名、多領域専門職（看護師等）100 名、企業 25 名、一般参加者 60 名であった。また、多数の患者さんにもご参加頂いた。国際化を目指してシンポジウム、要望演題を中心に英語セッションを拡大するとともに、欧米・アジアから招待講演者を多数招待している。

今回の学会は専門医制度がスタートした影響もあり、小児循環器科、循環器内科、心臓血管外科医師の出席数が例年と比べ多かった様に思われた。メインテーマ「Professionalism and Harmony」にのっとり、一般演題、教育講演、シンポジウム、International Session などさまざまな発表形式を用いて、事例、ピットフォール、診療上の工夫、現状報告などさまざまな切り口からの講演が行われた。新たな試みとして「HOW TO DO IT さあこの時どうする」の大幅な拡大も行われた。また全ての応募演題を口演発表頂きたいための Hybrid Poster (Mini-Oral Presentation) が行われた。会期中に森田会長のもとには、多くの先生から『大変興味深いセッションが目白押しである』との評価が多く寄せられたとお聞きしている。今回は一般の機器展示の出展以外に特別企画展示を行い、人工心肺装置歴史展示、歴代人工弁展示等々の特別な展示が開催されていた。

また学会場のモニターでその日の講演会場のプログラムを投影させ、また講演会場の入り口に日程表が設置された。モニターには会場内で行われているプログラムに矢印が付いており、参加者が会場内でどの内容の講演が行われているかが明確

に分かる工夫であった。

森田会長が心臓外科系ということで、日本心臓血管外科学会と成人先天性心疾患学会のジョイント・シンポジウムが開かれ、「先天性心疾患に合併する拡張性大動脈疾患 Aortopathy の病態と治療」に関して循環器小児科、循環器内科、心臓血管外科から計 8 名のエキスパートが先天性心疾患に伴う Aortopathy の血行動態、疾患の特徴、外科手術の最新の治療戦略に関する発表があった（図 4）。症例個々における問題点の相違、人生設計を見据えた適切なタイミングでの予防的手術介入の成績などのご発表がありその後熱のこもった質疑応答が行われた。また、日本体外循環技術医学会とのセッション、日本循環器学会共同企画市民公開シンポジウム、学術委員会主催シンポジウム 2020 をはじめ、その他、循環器・産婦人科・精神心理社会的課題 ACHD 診療体制など可及的全領域の重要課題を網羅するようなシンポジウム・パネルディスカッションおよび Expert Work Shop が企画された。一方、一般演題には看護・多職種セッション、心臓リハビリ、診療体制などの会長要望演題を含めて 240 演題を上回る多数の口演、ポスター発表が行われた。多くの参加者を得て、いずれの会場も活発な討議が行われていた。今後のさらなる発展が期待される学会でもあった。次年度の学術集会は 2021 年 1 月 15 日（金）～17 日（日）ひめぎんホール 愛媛にて開催予定で、学術集会の会長は愛媛大学地域小児・周産期学講座教授 檜垣高史先生である（図 2）。

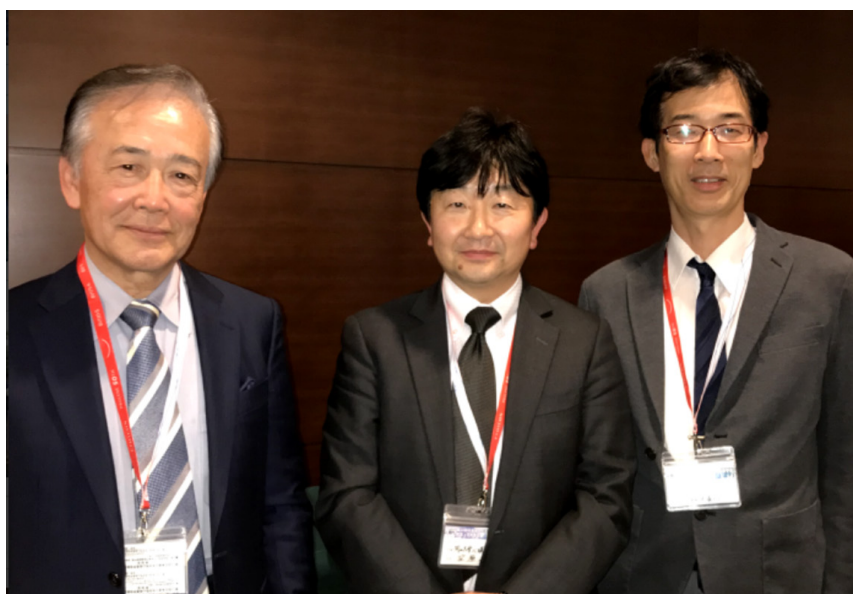


図 4 学会でお会いした心臓血管外科の先生方

左側：りんくう総合医療センター 理事長 八木原俊克先生

右側：岡山大学 心臓血管外科 教授 笠原真悟先生

関連学会印象記

第2回日本メディカルAI学会学術集会印象記

境 倫 宏*

第2回日本メディカルAI学会が、2020年1月31日から2月1日にかけて東京・お台場のTFTホールにおいて開催されました。

日本メディカルAI学会は今回で第2回と、まだできたばかりの学会ですが、その生い立ちは国のAI戦略に呼応したものになります。

2016年1月に第46回世界経済フォーラム(通称・ダボス会議)で人工知能(AI)やロボット技術を軸とする「第4次産業革命」が宣言されたことを受け、日本では同年4月、内閣府による「未来投資に向けた官民対話」で本邦における『人工知能技術戦略会議』の創設が初めて宣言され、産官学の叡智を集めたAI技術開発とその社会実装が国家プロジェクトとして認定されました。この産業側のドラスティックな動きに医療側から呼応するものとして、AIの医療応用・展開を実現するための叡智を集結させることを目的として2018年に国立がん研究センター研究所の浜本隆二先生を

中心に日本メディカルAI学会が発足し、2019年1月に浜本代表理事を大会長として第1回学術集会が開催されました(写真1)。今回は株式会社ヒューマノーム研究所代表取締役社長である瀬々潤先生を大会長として第2回学術集会となりました(写真2)。

このメディカルAI学会は発足したばかりにも関わらず注目度が高く、第1回の参加者は700人へのぼり、今回の第2回はさらに増えて1,200人を超え、用意したプログラム集が足りなくなるという事態が発生していました。

この学会は科や領域を限定していないため、取り上げられるテーマが多様であるという特徴があります。主なものとしては、AIを駆使した癌のオミックス解析、病理や放射線画像へのAI活用、消化管内視鏡や心エコーなどの医療動画のAI解析、手術や実験へのAIロボットの挑戦などが挙げられます。



写真1 前回のメディカルAI学会(向かって左:筆者,右:浜本隆二代表理事)

* 三重大学医学部附属病院臨床麻酔部



写真2 今回大会長、瀬々潤先生：気さくに写真に応じてくれました

止まらないコンピューターやインターネットの進歩に加え、企業の本格的参入が始まったことによってAIブームは既に「第三次」を迎えています。今回の医療AI学会のテーマは瀬々潤大会長によって「AIを医師にも患者にも」と掲げられました。これは、技術的なブレイクスルーによって開発器が出現してきている今、それを臨床実装するための次のステップを克服するという意味が込められています。医療AI開発研究は3つの越えなければならない難所が指摘されており、それは「魔の川（製品開発）」「死の谷（薬事承認）」「ダーウィンの海（診療報酬）」と言われています。研究の最先端は既に「魔の川」を越え「死の谷」に差しかかっていることを受け、製品開発を成し遂げた後の問題として立ちはだかる薬事審査、各種法律との整合性などについてのシンポジウムが企画されていたのが特徴的でした(写真3)。

日本発の医療AI医療機器として昨年、昭和大学のグループによって大腸内視鏡リアルタイム診断AIが上市され、その研究グループによる開発の過程と苦勞の発表がありました。その他にも研究者やベンチャー企業による最先端の医療AI医療機器の開発研究についての報告が相次いでいました。

一方で、医療AI医療機器の臨床実装が実現しつつある現状になって顕在化してきた問題点の指摘もありました。開発者側、審査側双方から指摘される問題点は大きく二点に集約されていました。一つは「深層機械学習のブラックボックス化」、もう一つは「深層機械学習型AIの可塑性(市販後学習)」の問題です。

AIの基盤技術は機械学習ですが、現在では「深層機械学習」と「非深層機械学習」に分けて考えた場合、深層機械学習の登場によってAIは大きな飛躍を遂げた側面があります。この深層機械学習は人間の認識限界を超えた特徴抽出によって高い予測精度が達成されていますが、「どのように予測したのか？」が全くのブラックボックスになってしまうという問題があります。つまり、AIがなぜそう予測したのか、その理由を人間が把握することができません。この点について、審査側(医薬品医療機器総合機構、PMDA)から見ると、精度や臨床的妥当性の評価はできるけれども、アルゴリズムそのものの評価ができないという話になり、そのような医療機器の安全性、安定性をどのように評価・審査したらよいのかという壁があるとのことでした。科学的な審査を行うためには前向き臨床研究が必要だけでも、それには膨大な手間、時間、お金がかかるという問題点について、それは新薬開発と共通する点であろうとされていました。

もう一つの指摘である「可塑性(市販後学習)」も深層機械学習に特異的な問題点です。深層機械学習はその認識能力以外のストロングポイントとして、「自律学習が可能」という点があります。これは、深層機械学習独自の特徴で、深層機械学習は機械が勝手に学習を続けることができるという特徴があり、このことによって「成長するAI」という期待が持たれています。この点について、医療AIには良いことに思えますが、医療機器としては問題があるというのが審査側の見解です。通常の医療機器の範囲で考えた場合、ある性能に対し

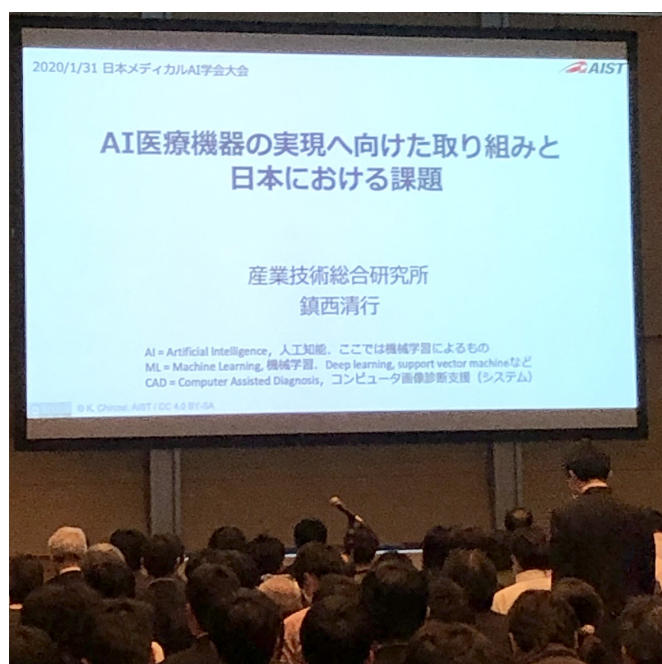


写真3 AI医療機器の社会実装に関するシンポジウムの一つ

て審査・承認されたものが、販売後にその施設ごとに独自に性能が変化していく現象をどうやってフォローするのか、その仕組みは全くありません。薬剤については適応追加という審査プロセスが存在しますが、医療機器が市販後に自律的に性能が変化していくということはこれまでは全く想定されていませんでした。現状、AMEDが「人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究」事業を今まさに立ち上げたばかりであるという段階であるということが紹介されていました。

PMDA 理事長の藤原康弘先生は、AIの活用として「スマートホスピタル」「スマート手術室」「手術支援」「予後予測」「個別化医療」「遠隔医療」を想定しており、深層機械学習のブラックボックス化、可塑性(市販後学習)の問題については、柔軟性と対応力が鍵であろうとする見解に言及し、具体的なことはまだまだこれからであるということを示唆されていました。

AIエンジニアからは機械学習に対する問題点が提起されていました。

ビッグデータを教師として機械学習を行いAIが創生していく場合、どれだけバリエーションのある教師データを使ってAIを作ったかが汎用性の鍵となるであろうという指摘がありました。実は、あるビッグデータを使って創生されたAIを、異なるビッグデータで検証してみるとその精度が維持されないという現象が観察されるそうです。つまり、学習に使ったデータセットの中では良い性能が出せても、データセットを替えるとそ

の性能が再現できないリスクが指摘されています。これはドメインシフトと呼ばれています。この点は臨床的には大きな問題であると考えられています。例えば、人がやれば全国共通の判断基準が成立する病理診断について、ある企業があるデータセットを使って作った病理診断AIがどの施設でも同じ性能が出せるとは限らないということになるのであれば、薬事審査はより一層難解なものになるであろうとのことでした。AI医療機器の薬事審査については、その精度・妥当性だけでなく、どれだけのバリエーションがある教師データを使ってそのAIを作ったかという点も審査項目に加える必要があるのではないかと指摘されていました。

学会全体の印象としては、研究レベルではメディカルAI医療機器が続々と出現してきているけれど、その薬事承認をめぐるはまだまだ調整が必要で、法整備も含めた国家的な見解が必要な段階になってきていると感じました。

メディカルAIとして求められているものは、単に機械学習を適用した医学・医療研究で終わるものではなく、医療機器としての薬事承認、さらには保険収載までを達成してゴールであり、そのゴールに至るまでのプロセスのデファクトスタンダード(あとに続くものが常に基準とする形)を獲得することにあります。この激しい国際競争でもし遅れをとってしまうならば、日本は海外で作られたシステムを未来永劫「買われる」羽目になるという危機感を感じました。

関連学会印象記

第8回国際人工臓器学会 / 第57回日本人工臓器学会に参加して

箕田 直治*¹、川人 伸次*²

2019年11月13日(水)～15日(金)に、第8回国際人工臓器学会学術大会(IFA0 2019, 8th Meeting of the International Federation for Artificial Organs)、澤 芳樹大会長(大阪大学大学院心臓血管外科)と第57回日本人工臓器学会大会(JSAO 2019, The 57th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs)、戸田宏一大会長(大阪大学大学院心臓血管外科)の joint international meeting が大阪(大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル大阪)で開催されました。大会のテーマは「Futurability」であり、シンボルキャラクターの「鉄腕アトム」が印象的な学会でした(写真1)。

「Futurability」とは Future と Ability を組み合わせた造語で、大阪大学医学部附属病院の商標登録だそうです。また、「鉄腕アトム」の作者の手塚治虫先生は大阪大学医学部のご卒業です。今日の医療において人工臓器は必要不可欠なものとなりました。次世代の人工臓器医療の本質をどう考えるか、未来(Future)に向けていかに新たな医療を創造していくべきか、その可能性(Ability)について考える時期に来ている、またそのような Future を担う Ability の高い若者にこの分野で精進して欲しい、という大会長らの熱い思いを深く感じる学会でした。



写真1 大会ポスター

*¹ 徳島大学病院麻酔科診療部、*² 徳島大学大学院地域医療人材育成分野

国際人工臓器学会 (IFAO) は日本人工臓器学会 (JSAO)、アメリカ人工臓器学会 (ASAIO, American Society for Artificial Internal Organs)、ヨーロッパ人工臓器学会 (ESAO, European Society for Artificial Organs) の三学会を母体としており、欧米から著名な先生方を含め、多くの医師・研究者が参集しました。人工臓器学は、人工心臓、人工肺、代謝、人工材料、血液透析等多くの専門分野に分かれており、これまで日本人研究者が世界をリードしてきたという誇らしい歴史的背景があります。現在も日本人工臓器学会は国際人工臓器学会の中心的役割を担っており、今回の合同開催は非常に感慨深いものがありました。本学会は、医師 (内科系・外科系・救急/集中治療系、基礎医学系)、研究者 (理学系・工学系)、企業の開発担当者等、多職種が一堂に会して議論する横断的な学会で、循環制御医学会と似た雰囲気を感じられます。著者らは人工臓器の領域では珍しい麻酔科医ですが、米国ベ일러医科大学で能勢之彦教授に師事して以後この領域に長年深く関与しています。以前は体外循環と人工肺を専門としていましたが、近年は代謝 (人工肝臓・脾臓) 領域で主に活動しています。

IFAO は澤 芳樹 大会長の Presidential Address: “Artificial organs and cardiovascular surgery – Futurability– ” に続き、Dr. Mandeep R. Mehra (Harvard Medical School/Brigham and Women’s Hospital, United States) による Invited Lecture 1: “Long term life support with mechanical circulatory support”, Dr. Berned Stegmayr (Umea University, Sweden) による Invited Lecture 2: “Cardio-renal syndrome with focus on patients using artificial organs”, Dr. Hiroshi Ishiguro (Osaka University/ART, Japan) による Special Lecture: “Studies on interactive robots”をはじめ、各領域から計 18 のシンポジウム

と口演、ポスター発表等が行われました。JSAO は戸田宏一 大会長の大会長講演: 「人工臓器との出会いとこれから」に続き、遠藤 譲氏 (株式会社 Xiborg) による特別講演: 「超人中心のエンジニアリング」をはじめ、各領域から計 10 のシンポジウムと口演、ポスター発表等が行われました。加えて、計 16 の企業協賛セミナーと補助人工心臓セミナー、日本臨床補助人工心臓研究会、日本定常流ポンプ研究会、教育セミナー、ハンズオンセミナー、ラボトレーニング等、非常に盛りだくさんの企画でありました。

多くの魅力ある企画の中で、私たちは IFAO Symposium 18: Intensive insulin therapy and artificial pancreas に参加する機会を得ました。本シンポジウムは 2001 年に強化インスリン療法を提唱し全世界に一大センセーションを巻き起こした Dr. Greet Van den Berghe (Leuven University, Belgium) が座長を務められました。最初に Van den Berghe 先生の基調講演 (写真 2 左) を拝聴した後、6 人のシンポジストが強化インスリン療法に関する演題を発表し総合討論するという夢のような企画でした。著者らは “Can strict blood glucose control by an artificial pancreas during hepatectomy improve patient outcome?” (シンポジスト: 箕田直治) を発表し (写真 2 右)、Van den Berghe 先生から貴重なコメントとお褒めの言葉をいただき感激しました。

学会の合間には、会場周辺の大阪城公園や中之島公園の紅葉や御堂筋イルミネーションなど、秋の大阪を大いに楽しむことができました。会員懇親会では 大阪大学心臓血管外科有志によるラグビーのハカ (Haka) をご披露いただき、大阪グルメを堪能致しました。本学会は大阪大学心臓血管外科の底知れぬパワーを実感した学会でした (写真 3)。事務局の皆様におかれまして

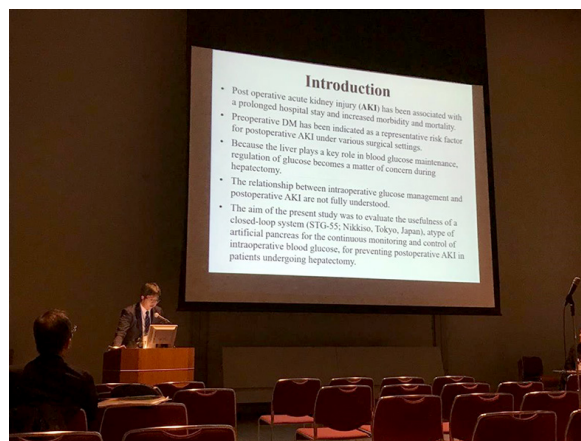
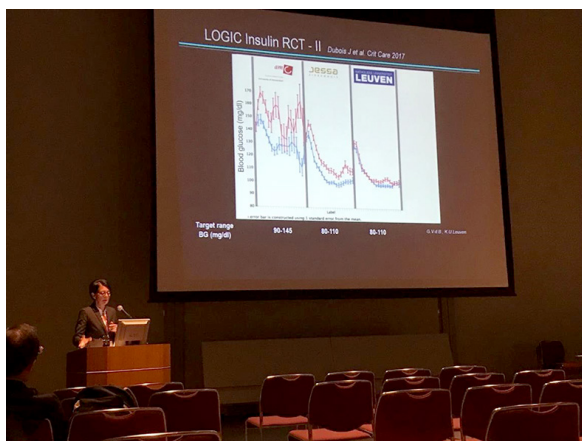


写真 2 シンポジウム風景 :
左 : Van den Berghe 先生の基調講演、右 : シンポジストを務めた筆頭著者

は、会の準備・運営に関しては大変なご苦勞がおありであったと存じます。盛会裏に終わられましたことに敬意を表します。

次回の第58回日本人工臓器学会は、2020年11月12日(木)～14日(土)に高知大学外科1の

花崎和弘教授が大会長を務められ「人工臓器研究の進歩と臨床展開—日本から世界へ発信する人工臓器学—」をテーマに高知で開催される予定です。今から楽しみです。



写真3 会員懇親会：
澤 芳樹大会長・戸田宏一大会長と事務局(大阪大学心臓血管外科)の皆様

留学速報

ノースカロライナ大学チャペルヒル校

塚野 浩 明*

はじめに

2019年4月より米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校(UNC Chapel Hill)神経科学センターの加藤紘之先生の研究室に参加させて頂いている塚野浩明と申します。私の専門は脳生理学で、特に聴覚中枢の研究を行って参りました。医学部2年生の時に受けた循環生理学の講義で、ホメオスタシス(恒常性の維持)という生体の内部環境を表現する美しい概念に感動したことをきっかけに生理学に興味を持ち、生理学を志しました。循環器も複雑なシステムですが、未だ動作原理が解明されていない脳でホメオスタシスの様な基本原理を見出したいと思い脳生理学を選択しました。しかし、循環生理学が私の進路に大きな影響を及ぼしたことは間違いありません。この度、思い掛けず『循環制御』誌から留学速報の執筆依頼を頂いたことに、縁の妙を感じます。

渡米に至るまで

私は学部を卒業後、新潟大学脳研究所の澁木克栄教授の元で、マウスを用いた大脳皮質聴覚野の研究を開始しました。基礎医学の場合、若い頃は国内外を問わず様々な研究室を渡り歩くのが普通だと思いますが、私は珍しい例で、脳研究所に長い間お世話になりました。若い時に色々な研究室を経験することのメリットは言うまでもありません。しかし、私は腰を据えて自分の研究をゼロから長期的に発展させて行くという掛け替えのない経験をすることが出来ました。幸い脳研究所時代には多くの論文を出版することが出来ました。しかし、澁木先生の退官の時期も近付いて来て、自分の進路を再度考える様になりました。この時期を逃すともう海外で研究する機会を失ってしまうかもしれないという思いも募っていました。そんな折、2018年7月の日本神経科学学会にいらしていたUNC Chapel Hillの加藤先生とお話する機会に恵まれ、10月にChapel Hillを訪問しjob talkを行い、Kato Labに参加することが決まりました。

半年後の4月中旬の渡米という目標を設定した

後は忙しい日々が続きました。米国大使館にJ1ビザを申請するため、受け入れ機関からDS-2019という書類を作成して貰う必要がありますが、UNCでは英語力を証明するスコアを必須としています。開催頻度の少ないTOEFLやTOEICの受験日を待っていたら渡米が遅れるため、oral proficiency interview (OPI)という自分のパソコンからインターネットで受けられるテストを受け、そのスコアをUNCに提出しました。発行されたDS-2019を持って、妻と当時9ヶ月の息子と米国大使館で面接を受け、ビザが2月末に無事に発行されました。この大使館面接は息子にとって初めての県外旅行になりました。渡米準備と平行して日本での仕事を畳む作業があります。長い間一つの教室にいて方々に張った根を抜くことに、想像以上のエネルギーを要しました。加えて3月末まで出張と講演も立て込んでおり、疲れが出たのか4月の初めに細菌性胃腸炎になり40℃の熱が数日続き点滴を打つ始末で、渡米直前の家の片付けなどは妻に頼り切りでした。

アメリカに入国したのが2019年4月7日、勤務開始が15日だったので、生活のセットアップに1週間掛けることが出来ました。3日間ホテル住まいをしながら、先ず住居を決めました。家は大学に近い方が良いと思い、大学からバスで10分弱の所にあるアパートにしました。銀行口座を開設し、電気とインターネットを引き、ベッドを買い、車の仮免許を取り、車を買って、最低限生活できる環境を揃えました。タイミングが良かったことに、近所に住んでいて帰国する日本人の方から、テレビなど色々な家具家電を安く購入することが出来ました。ノースカロライナ州は、現地の免許がなくても入国後60日以内なら日本の免許証で車を運転することが出来るため、買い出し等には困りませんでした。本免許は後日ゆっくり取得しました(写真1)。

UNC Chapel Hill

UNCはノースカロライナ州が運営する州立大学機構です。UNCはカリフォルニア大学と同様、

*Department of Psychiatry and Neuroscience Center, University of North Carolina at Chapel Hill



写真1 家がある Southern Village の一角

独立して運営される複数のキャンパスからなる大学機構で、17の大学から構成されます。1795年に最初のキャンパスがChapel Hillに開校されたため、UNCはアメリカで唯一18世紀に出来た最も古い公立大学と認識されています。従ってUNC Chapel HillがUNCの筆頭大学であり、メディカルスクール、デンタルスクール、ビジネススクールなども持つ総合大学で、現在学部生19,117人、大学院生10,984人が在籍する大規模な大学です。UNC Chapel Hillは古いレンガ造りの建物が多く趣があります。政府の補助金の金額が全米で5位と多く、またアメリカの有名大学のほとんどが私立大学で授業料が高いからか、UNC Chapel Hillは適正な価格で高レベルの教育を行う点では全米1位とされています。最近では日本人の若いPIが何人かいらっしゃいますが、昔はスフィンゴリビドーシスの研究で有名な鈴木邦彦先生がいらっしゃいました。

教育・研究もトップクラスの大学ですが、スポーツが強いことでも有名です。UNCのスポーツチームは州のニックネームであるTar Heel(タールまみれの足)と呼ばれています。マイケル・ジョーダンが卒業生であることから分かる様に、バスケットボールが特に強いです。近隣のDuke大学とはライバル関係にあり、Duke大学との試合ともなると町全体が熱気に包まれ、市バスは電光掲示板に「Beat Duke」と表示しながら走っています。大学のマスコットはラムセスという羊で、現在はラムセス二十何世に至っています。大学対抗戦になるとラムセスの着包みや時には本物が応援に出ます。スクールカラーはカロライナブルーと呼ばれる水色で、大学の至る所に水色を見かけます。カロライナブルーのTシャツを着ている学生はとて多く、日本ではあまり見かけない母校への愛校心は気持ちが良いものです。また、明らかに学生ではない人も着ていたりするので、地元の人から愛されている大学だと分かります(写真2)。



写真2 UNC Chapel Hillのシンボル Old Well

Kato Labはレンガ作りのキャンパスの中では珍しいモダンな作りのMary Ellen Jonesビルの6階にあります(写真3)。ラボメンバーは、PIの他、ポスドク2人、PhD student 1人、テクニシャン1人、Undergrad student 2人です(写真4)。2017年に発足した新しいラボで、現在発足後一報目の論文の投稿を控えている所で、これから大きくなっていくラボだと思います。海外のラボを選択する時、既にestablishしたビッグラボを探すのが一般的かもしれませんが、私はあえて発足したてで、ボスが若く、これから成長するエネルギーに満ちたラボに参加したいと希望していました。この点、Kato Labに参加出来たことは願っていませんでした。Kato Labの研究テーマは脳聴覚野を中心とした聴覚神経回路の動作原理の解明です。覚醒下のマウスを用いて、二光子顕微鏡・電気生理学・行動実験・組織学などオーソドックスな技術を用いて脳聴覚野を多角的にしっかり

と観察するという姿勢です。加藤先生はこまめにラボメンバーの進捗を聞いて、適切なアドバイスをさせていただきます。私はこの8ヶ月間試行錯誤を重ね、論文化にはまだ程遠いですが、取掛かりとしては良い現象を得ることが出来たと思います。欲しいマウスの仔がなかなか生まれず研究の進捗が遅れていますが、粘り強く進んでいきたいと思っています。

私にとって Kato Lab の journal club は印象的でした。木曜日の午前中一杯使って行われ、朝食を食べながら行われます。journal club と言えば、担当者が事前に論文を熟読し、一人で論文を全て説明するスタイルが一般的だと思います。このスタイルだと、発表者は質問に耐えるために大量の事前準備と勉強が必要で力が付きますし、また



写真3 Kato Lab が入る Mary Ellen Jones

発表者以外は気楽に説明を聞くことが出来ます。しかし発表者が論文を充分理解して来なかった場合、journal club の時間が無駄になるというリスクを孕んでいます。Kato Lab の journal club は、皆が事前に論文を読んで来て、一人1~2つずつ figure を説明していくというスタイルです。誰かが figure の説明に困ったり解析方法が理解出来ないでいると加藤先生が丁寧に解説します。このシステムだと PI が最も論文を良く読み込んで来なければならない、PI に相当の負担がかかっている様な気もしますが、PI は実験や時事に最も詳しくなければならないという姿勢の現れなのだと想像します。journal club の後は、神経科学センターのセミナーがあります。聴衆の数を増やすためか、ピザなどのランチが用意されています。

日本では遅くまで仕事をすることが美德とされる所がありますが、ここでは残業をしている人は少数派で、事前に聞いてはいましたが実際にそれで驚きました。ボスがアジア人のラボはハードワークになりますが、ボスがアジア人でないラボは土日・祝日はしっかり休み、平日は17時を回ると人がいなくなり、かと言って朝早く出勤するわけでもなく、昼間も雑談に花を咲かせています。無駄なことはやらず必要なことだけを効率的にやるという姿勢なのでしょう。昔から私の仕事のやり方には無駄と遠回りが多いため、見習うべき所があります。

Chapel Hill での生活

Chapel Hill はノースカロライナ州の中央部に位置する森に囲まれた田舎町です。人口約6万人のうち半数が大学関係者という完全な大学町です。Chapel Hill の市バスは UNC を中心に路線が充実



写真4 ラボのクリスマスディナー。

向かって右から2番目が筆者。左から3番目が加藤先生。最左がもう一人のポストクの小野寺孝興さん

しており無料です。私も毎日バスで大学に通っています。町随一の繁華街はキャンパスに接する Franklin Street で、小さい繁華街ですがレストランなどが集まっている楽しい通りです。Chapel Hill という町の名前の由来になった教会はかつてキャンパス内にあったそうですが、現在は The Carolina Inn という高級ホテルが建っています(写真5)。Chapel Hill を含めたこの辺りの地域はリサーチトライアングルと呼ばれています。即ち、UNC Chapel Hill、Duke 大学、ノースカロライナ州立大学(UNCの別の分校)という研究大学を置くそれぞれ Chapel Hill、Durham、州都 Raleigh の3つの町に囲まれた地域で、東のシリコンバレーを目指し企業も誘致され発展を続けている地域です。ノースカロライナ州はいわゆる南部で、教育レベルもあまり高くなく保守的な地域ですが、このトライアングル地域はリベラルでレベルが高く外国人も多いです。中でも Chapel Hill は極めて治安が良く、かつ初等教育の水準が高いことから、職場が他の町にあっても住居は Chapel Hill に構えたい人が多い様です。近年人口が増え続け新しい住宅地やアパートが次々と作られています。それに伴い家賃も上昇している様ですが、カリフォルニアやボストンの家賃の高騰振りに比べれば、とても有り難い値段で住めています。

日本でアメリカの生活について調べていた時は、アメリカにはあれがないこれがない、と生活の不便を謳う記事が沢山あったため、日本で色々購入して船便で送りました。また、アメリカに行ったら毎日肉とサーモンを食べることになると覚悟していましたが、全て杞憂でした。トライアングル地域はアジア人も多いためアジア系スーパーが充実しており、日本の食材や調味料は問題なく手に入りました。Walmart でも醤油・みりん・米酢などの日本の調味料が売られています。また海が

ある州なので、farmers' market や魚屋で生魚も手に入り刺身も食べられます。肉は日本よりも値段が安く、美味しい野菜やきのこも沢山あります。また、コシヒカリなどもアメリカで栽培されており、これが予想以上に美味しいことに驚きました。当初はアメリカ的な食事でも沢山していましたが、今ではほとんど毎日和食を食べています。水道水も安全で、そのまま飲んでも問題ありません。総じて Chapel Hill の日常生活はとても快適です。しかし、医療費が高いことは困りものです。大学の勧める高い医療保険に入っていますが、こちらの医療保険は一定額まで患者が自腹で全額支払い、それを超えた分からは保険が適応になるケースが多いのです。息子が風邪を引いて熱を出した時、念の為に医者連れて行ったら、簡単な聴診と鼓膜のチェックと市販薬を出されただけで \$140 請求されたことには閉口しました。

トライアングル地域には多くの日本人が住んでいます。UNC や Duke 大学があるので MD や PhD の留学生も多いですし、MBA を取りにビジネススクールに通う企業の方との出会いがあります。また、企業の赴任で来ている方、既にこちらに永住している方なども出会いがあります。私達は現地の日本人会には入っていませんが、それでも自然と繋がりが広がって行き、異文化交流を楽しんでいます。異なる分野で活躍されている方々との出会いは、動もすると自分の仕事のことで頭が一杯になりがちな私の視野を広げてくれました。

最後に

私の参加を認めて下さった加藤先生、これまでご指導頂いた澁木先生に感謝致します。そしてアメリカまで快く一緒に来てくれた妻の今日子に感謝します。良い論文が出せる様、頑張ります。



写真5 Chapel Hill の名前の由来になった教会の跡地に建つ The Carolina Inn

- 文 献 紹 介 -

I

がん患者の心臓血管疾患による死亡リスク：米国がん登録データベース解析

Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al: A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019; 40: 3889-97.

著者らは米国がん登録データベース (SEER, surveillance, epidemiology and end results) を使用して、1973年～2012年にがんと診断された患者323万4,256例を特定し、心臓血管疾患 (CVD, cardiovascular disease) による死亡率を解析した。CVDには心疾患、高血圧、脳血管疾患、アテローム動脈硬化、動脈瘤・動脈解離などが含まれた。

がんによる死亡率は38.0%であった一方で、CVD死亡率は11.3%であった。CVD死亡の76.3%は心疾患による死亡であった。解析対象とした28種類のがんのうち、CVD死亡率が最も高かったのは膀胱がん (19.4%) で、次いで喉頭がん (17.3%)、前立腺がん (16.6%) の順であった。CVD死亡率よりがん死亡率が高かったがんは、肺がん、肝がん、脳腫瘍、胃がん、胆嚢がん、膵臓がん、食道がん、卵巣がん、骨髄腫などの侵襲性が高く治療困難ながんであった。また、がん診断時に35歳未満であった患者はCVD死亡リスクが最も高かった。がん診断時に55歳未満であったがんサバイバーでは、将来のCVD死亡リスクが一般人口の10倍以上に達していた。更に、CVD死亡リスクが最も高い時期はがん診断後1年間であった。その要因としては、がん診断時点でのCVD合併や診断後の積極的治療 (心毒性が高い治療) などが考えられた。

結論として、本研究によりがん患者の10人に1人以上はがんではなく心臓病や高血圧症、アテローム動脈硬化などのCVDにより死亡していることが判明した。また、がん患者は一般人口と比べ、CVD死亡リスクが平均2～6倍上昇していた。著者らは、全ての心臓病専門医はこの事実を認識し、CVDはがん治療を行う前から生涯にわたり継続して予防的に管理すべきであることを強調した。

経カテーテル的大動脈弁置換術と外科的大動脈弁置換術後の人工弁心内膜炎発症率：PARTNER試験解析

Summers MR, Leon MB, Smith CR, et al: Prosthetic valve endocarditis after TAVR and

SAVR: Insights from the PARTNER trials. *Circulation* 2019; 140: 1984-94.

人工弁心内膜炎 (PVE, prosthetic valve endocarditis) の発症率は少ないが、一度発症すると大動脈弁置換後の弁機能不全の原因となり死に至る場合もある重篤な合併症である。著者らはPARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheter valves) -I、II試験およびレジストリに登録されたデータを基に、経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR, transcatheter aortic valve replacement) または外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) を施行した重症大動脈弁狭窄症患者8,530例を対象に、PVE発症状況を解析した。

平均2.69 ± 1.55年の追跡調査の結果、年間1,000人当たりのPVE発症はTAVR群5.21、SAVR群4.10と有意差はなかった (発症率比1.27、95% Confidence interval (CI): 0.70～2.32、P=0.44)。多変量解析でPVEはベースラインでの肝硬変 (発症率比2.86、95% CI: 1.33～6.16、P=0.007)、呼吸器疾患 (発症率比1.70、95% CI: 1.16～2.48、P=0.006)、腎不全 (発症率比1.71、95% CI: 1.03～2.83、P=0.04) と関連した。PVE発症時期はTAVRとSAVRで違いはなかった (<30 days: 4.2% vs 8.3%; 31 days to 1 year: 52.6% vs 66.7%; >1 year: 43.2% vs 25.0%、P=0.28)。TAVR群よりもSAVR群のブドウ球菌検出率が高かった (58.3% vs 28.4%、P=0.04)。PVEは心内膜炎診断後の全死因死亡と強い関連を示した (ハザード比4.4、95% CI: 3.42～5.72、P<0.0001)。

TAVRは急速に普及しつつあるが、リスクの少ない患者にとって術後の弁機能不全は最も重要な問題である。著者らは、PVEは弁機能不全の原因となるが、大規模調査によりアプローチの違いによる (TAVRとSAVR) 発症率に差はないと結論付けた。

米国で機械的循環補助下に経皮的冠動脈インターベンションを施行された患者におけるImpellaの使用状況

Amin AP, Spertus JA, Curtis JP, et al: The evolving landscape of Impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. *Circulation* 2020; 141: 273-84.

Impellaは2008年に機械的循環補助 (MCS, mechanical circulatory support) の一つとして認可されたが、実際の使用状況に関する大規模調査はまだ施行されていない。著者らは、米国432

施設で2004年1月～2016年12月にMCSを用いて経皮的冠動脈インターベンション(PCI, percutaneous coronary intervention)を施行された患者48,306例のデータを基に、米国全体のImpella使用状況、臨床転機(死亡率、輸血を必要とする出血、急性腎不全、脳梗塞、入院期間・費用等)を解析した。

MCS使用下のPCIにおいて、4,782例(9.9%)にImpellaが使用されていた。Impella使用率は年々増加し、2016年にはMCSの31.9%を占めた。使用率は病院間のばらつきが大きく、Impellaの使用率が高い病院ほど有害転機率と費用も高かった。Impella使用による臨床転機は、傾向スコア補正後で死亡(オッズ比(OR): 1.24, 95% Confidence Interval (CI): 1.13～1.36)、出血(OR: 1.10, 95% CI: 1.00～1.21)、脳卒中(OR: 1.34, 95% CI: 1.18～1.53)で有意差が認められた。また有意差は認められなかったが、急性腎不全にも同様の傾向があった(OR: 1.08, 95% CI: 1.00～1.17)。

MCS使用下のPCIにおいてImpella使用率は急速に増加している。著者らは、導入時期・病院・患者間の格差はあるが、Impella使用は確実に有害転機やコスト増加と関連があるため、今後とも大規模データの蓄積が必要であると結論付けた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野
川人伸次)

II

ERK-Drp1 シグナル伝達とミトコンドリアの断片化の阻害は、心不全時のIGF-IIR誘発ミトコンドリア機能障害を軽減する

Huang CY, Lai CH, Kuo CH, et al: Inhibition of ERK-Drp1 signaling and mitochondria fragmentation alleviates IGF-IIR-induced mitochondria dysfunction during heart failure. J Mol Cell Cardiol 2018; 122: 58-68.

ミトコンドリア機能障害は、筋細胞の喪失と心不全の発症の主な原因である。筋細胞は、特殊なオートファジー、つまりマイトファジーを介して損傷したミトコンドリアを除去することにより、機能的なミトコンドリアを保持するクオリティコントロールメカニズムを備えている。ミトコンドリア分裂のメカニズムは、心筋細胞の生存に影響を及ぼすが、心臓の左室機能についてはほとんど理解されていない。ここでは、心不全における異常なミトコンドリアのダイナミクスに関連するミトコンドリアの機能的欠陥が心臓に対する直接的な影響と潜在的なメカニズムを示した。IGF-IIR

シグナル伝達により、ミトコンドリアの形態と機能に大きな変化が生じることが観察された。このような変化は、ダイナミン関連タンパク質(Drp1)およびミトフシン(Mfn2)の発現と分布の変化に関連していた。IGF-IIRは細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)の活性化をシグナル伝達し、そしてDrp1のリン酸化とミトコンドリアへの移行を促進することで、ミトコンドリアの分裂とミトコンドリア機能障害を起こす。さらに、IGF-IRシグナル伝達は、セリン87でのBcl-2のJNK媒介リン酸化によりRab9依存性オートファゴソーム形成を引き起こし、ULK1/Beclin1依存性オートファジー膜形成を促進した。Drp1による過剰なミトコンドリア分裂は、Rab9依存性オートファゴソームの認識と損傷したミトコンドリアの飲み込みを強化し、最終的に心筋細胞の生存率を低下させた。したがって、これらの結果は、Rab9依存性オートファゴソームと心筋細胞のミトコンドリア分裂との関係を示しており、これは心臓病の治療戦略となり得る。

心筋細胞のミネラルコルチコイド受容体の阻害は、ドキシソルビシン誘発心毒性を改善する

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

目的: ドキシソルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤は癌治療で広く使用されているが、その使用は心毒性により制限されている。最新のアントラサイクリン誘発性心不全の予防のための確立された戦略はほとんど存在しない。本研究では、ドキシソルビシン誘発心毒性中の心筋細胞のミネラルコルチコイド受容体(MR)の役割を評価した。

方法と結果: 単回高用量または反復低用量ドキシソルビシン投与により、マウスの左室機能が著しく低下する。MR拮抗薬であるエプレレノンによる治療は、ドキシソルビシン誘発性左室機能障害を予防した。この有益な効果に関与する細胞の種類と分子メカニズムを特定するために、心筋細胞特異的なMR欠失を伴うマウスモデルを使用した。心筋細胞MRのノックアウトは、ドキシソルビシン誘発心毒性に対する薬理的MR阻害の効果をほぼ再現した。単離された心筋細胞のRNAseq(高速シーケンサーによる全転写物(mRNA)の定量結果)が、MRノックアウトにより防止された遺伝子発現に対するドキシソルビシンの抑制効果であることを示している。

結論: (i) エプレレノンがマウスのドキシソルビシン誘発性左心室機能不全を予防し、(ii) この有

益な効果が心筋細胞のMRの阻害に関連することを示した。現在の臨床試験データと合わせて、我々の知見は、MR拮抗作用がドキソルビシン誘発性心毒性の予防に適切である可能性を示唆する。

エプレレノンは、肺動脈高血圧症において右心室リモデリングより肺血管の病理学的所見を改善させる

Boehm M, Arnold N, Braithwaite A, et al: Eplerenone attenuates pathological pulmonary vascular rather than right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. BMC Pulmonary Medicine 2018; 18: 41-8.

背景：アルドステロンは、動脈血圧調節に大きく関与するミネラルコルチコイドホルモンである。薬理的アルドステロン拮抗作用は、重度の左心不全患者の死亡率と罹患率を低下させるが、アルドステロンの肺動脈高血圧症(PAH)及び右心室(RV)心不全の病理生物学への寄与は完全には理解されていない。

方法：肺血管及びRVリモデリングに対するエプレレノン(0.1%Inspra®配合)の効果を、慢性低酸素症を伴うSugen5416投与SuHy肺高血圧(PH)のマウス及び確立された肺リモデリングとは独立したRV機能不全動物(肺動脈バンディングによって外科的に誘発された)モデルで評価した。

結果：SuHyモデルにおいて、エプレレノンの予防投与はPHの発生と肺細動脈の病理学的リモデリングに有効であった。一方、肺動脈バンディング(PAB)モデル(外科的に誘発された維持された圧力過負荷)においては、RV心筋細胞肥大・線維症または機能(心内圧ボリュームとともに非侵襲的心エコー検査で評価)に直接影響することなく、しかし、全身血圧を著しく低下させた。プラセボ対照と比較して、エプレレノンがRVに直接的な心臓保護作用を及ぼさないことを示した。

結論：我々のデータは、エプレレノンとのアルドステロン拮抗作用がPAHのRVリモデリングではなく肺血管を減弱させることを示した。

(大阪薬科大学循環病態治療学研究室
井尻好雄)

III

高血圧における新規薬剤のクラスと期待される有用性

Azizi M, Rossignole P, Hulot J-S: Emerging drug classes and their potential use in hypertension. Hypertension 2019; 74: 1075-1083.

優れた降圧薬が出そろっているようにみえるにもかかわらず高血圧患者数は増加し適切にコントロールされておらず心血管病による死亡は抑制されていない。これは降圧薬服用のアドヒアランスの不良によることだけではなく、高血圧の成因・病態が一様では無いこと、さまざまな機序が関与していることを物語っている。さらに安価なジェネリック薬が多数出回っていることから新規薬剤開発にかかる市場のプレッシャーも大きい。そのような中でいくつかの新しい薬剤が臨床試験中であり今後使用される期待がある。肥満者数の増加、糖尿病性腎症、心不全患者など高血圧を合併することが多い病態がそれらのターゲットとして注目されている。このレビューでは下記の薬剤について開発の経緯、作用機序、安全性、臨床試験進行経過について述べられている。1)アンジオテンシン受容体とネプリライシンの二重阻害薬(ARNIs; angiotensin receptor-neprilysin inhibitors)、2)可溶性グアニルシクラーゼ刺激薬、3)非ステロイドジヒドロピリジンミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、4)中枢作用性アミノペプチダーゼA阻害薬、5)エンドセリン受容体拮抗薬、6)SGLT2阻害薬の6つについて記載されている。ARNIsは日本でも最初高血圧患者に対する治験が行われたが、欧米で心不全患者に対する有効性が報告され、本邦でもまず心不全に対する治療薬として登場すると考えられる。2)に関しては一酸化窒素(NO)産生系であるため降圧効果、血管や臓器保護作用が期待されるが、降圧効果がそれほど大きくないため高血圧に対する承認はとれていない。一部、肺高血圧に対してリオシグアトが承認されている。心不全患者に対する試験も進行している。3)は治療抵抗性高血圧や現在注目されているミネラルコルチコイド受容体(MR)関連高血圧に対して有効性が期待されている。従来のステロイド型MR拮抗薬は副作用のため使用しづらい症例が多かったことから使用しやすくなることが期待される。4)は新しい機序の中枢性降圧薬であり、脳内アンジオテンシン系に対する薬剤であり臨床試験が進んでおり、期待されている(Hypertension 2020; 75: 6-15参照)。5)は肺高血圧では既に使用されている。高血圧に対する有効性は認められなかったが治療抵抗性高血圧や慢性腎臓病に対する有効性が期待され臨床試験が進んでいる。6)は糖尿病治療薬であるが心不全に対する有効性が認められ糖尿病合併心不全には既に適応がある。降圧効果が認められることから肥満あるいは糖尿病合併高血圧に対する有用性が期待されている。

COVID-19による心血管病表現形の多様性

Freid JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al: The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.

まさに今世界中を脅かしている新型コロナウイルスによる心血管病症例の紹介論文である。症例1は胸痛とST上昇患者、症例2はECMOによって救命し得た心原性ショック患者、症例3は非代償性心不全患者、症例4は心移植患者である。COVID-19は肺炎からARDSとショックに至るケースが重症例として報道されているが心血管病としての表現型について注目され始めている。心血管病を基礎疾患として有する場合は重篤化することが多いであろうことは推察できるが個々のケースにおいて病態のプレゼンテーションとディスプレイがなされており、一読に値する。症例1は急性冠症候群も考えられるが心筋炎の可能性が高かったようであり、心原性ショックに対する血行動態の維持を主体とした治療により回復している。なお、治療薬としてhydroxychloroquineも使用されている。これは他の症例でも同様であるが有効性が証明されたわけではない。症例2はECMO使用例の報告である。昨今、報道番組でも知られるところになったが全例が救命できるわけではない。この症例ではサイトカインストームによる心筋傷害は考えられるが、心筋スタンピングによる心停止やストレス心筋症が関与している可能性が述べられている。治療に関する詳細も記されており、循環制御学会員には興味ある内容であると思われる。症例3は非虚血性心筋症で左室駆出率が回復してきていた患者であるが感染によりコントロール困難な心不全となった。早期の挿管、人工呼吸による酸素化改善によりIABPまで使用せず血行動態は改善し得た。しかし、人工呼吸器からの離脱はできていない。症例4は心移植患者で免疫抑制薬の中断などさまざまな課題が提示されている。

レニン-アンジオテンシン系阻害薬とCOVID-19パンデミック：現時点でレニン-アンジオテンシン系阻害薬を断念するエビデンスはない

Danser AHJ, Epstein M, Batlle D: Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19

pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension* 2020; 75: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.

ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) はコロナウイルスが細胞内に入ってくる際の受容体であり、通常細胞膜に存在する。一方、細胞膜から離れた可溶性ACE2は少ない。セリンプロテアーゼであるTMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) によってプライミングされた後ACE2はコロナウイルスを細胞内へ入れることになる。ACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)はACE2をアップレギュレートする可能性があるため、多くの心血管病患者で使用されているこれらの薬剤使用と新型コロナウイルス感染に関する懸念が報告され、多くの議論がなされている。AT1受容体刺激はADAM17を介してACE2を細胞膜から外す機序(ACE2 shedding)が示唆されているからである。なお、ACE阻害薬は、ACE2は全く別の酵素であるためACE2を抑制しない。ARBはACE2をアップレギュレートすることが示唆されているがエビデンスは明確でない。ACE阻害薬やARBがACE2発現を増加させコロナウイルスの細胞内流入を促進するということを支持するデータは無い。動物実験では上昇したACE2は肺や心血管系に対する保護効果が示されている。現時点で示されているエビデンスに基づくレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬による治療を中止すべきではない。また、発表されたばかりの論文(10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941)でもCOVID-19と心血管病についてRAS阻害薬使用について記載されている。ぜひお目通しいただきたい。なお、これらの薬剤でCOVID-19が重症化しないことは米国心臓協会(AHA)、米国心不全学会(HFSA)、米国心臓病学会(ACC)の3学会からも声明がだされた。ただし、心疾患などの持病がある人は、これらの薬剤の使用の有無にかかわらず、COVID-19罹患後には重症化リスクが高まることが示唆されている。先の論文と合わせ新型コロナウイルス感染と心血管病の関係や治療を如何に行っていくかはこれからの課題である。

(高木病院 高血圧・心不全センター/
国際医療福祉大学・大学院 廣岡良隆)

新著紹介

救急・集中治療アドバンス『急性循環不全』

藤野裕士 編集

中山書店 / 2019年(本体 10,000円+税)

ISBN 978-4-5-521-74335-6

救急・集中治療アドバンス『急性循環不全』は、麻酔・集中治療と循環器内科のエキスパート達が、それぞれの専門領域での診断・病態・治療法を一つ一つバランスよく積み重ねた、実践に役立つだけでなく、その理論的な背景も十分に満足できる内容である。

「急性循環不全」は、さまざまな医療現場で遭遇する“ショック”として、迅速な診断と初期治療が重要なため、知識の整理と準備が必要である。このクリティカルな病態の理解に必要な基礎的な内容と、最新の知見やガイドラインを上手に組み合わせて、「定義と診断、診断補助」、「症状・疾患における病態と治療」、「治療選択」を各章に分けてまとめている。

具体的な内容としては、「定義と診断」では、循環不全(ショック)を4つに分類し、「診断補助」では血液ガス、バイオマーカーを含めた血液検査、心エコー、CT検査、心臓カテーテルなど各種検査法による診断のほか、低血圧や組織酸素代謝異常など循環不全時に特に重要な位置を占める“心拍出量”の測定モニタリングに関する最新の考え方や、輸液蘇生についてもわかりやすく解説してある。「症状・疾患における病態と治療」ではショックの病態を産科ショックや内分泌疾患によるショックも含めて8つに分類して解説し、さらには虚血性心疾患から心筋症、心筋炎、たこつぼ症候群まで循環器疾患に伴うショックを幅広く網羅し、その後の「治療選択」では一般的な治療のほか、これらの重症心疾患に対するIABP、ECMO、IMPELLAや補助人工心臓などの補助循環を含めた高度治療に至るまで紹介しているのが特徴である。

とかく難しくなりがちな内容の中に、図やフローチャートを多く取り入れることで理解しやすく、さらに「アドバイス」「コラム」や「トピックス」などをちりばめ、実臨床上で注意点を分かりやすく解説して、新しい知識を気軽に取り入れられる工夫もしてある。



これまで、救急・麻酔・集中治療などそれぞれの立ち位置で書かれてきた書籍が多い中、この一冊は麻酔・集中治療と循環器内科の高度なコラボレーションを実現させ、それぞれの領域を専門とする医師が読んでも分かりやすく最新の知見を得ることができる。この書は、病態生理だけではなく循環生理、呼吸生理、薬理など臨床と基礎の融合を実現した本である。どのような医療現場でもアナフィラキシーショックや敗血症性ショックに遭遇する可能性があり、救急・集中治療医、麻酔科医、循環器内科医など急性期医療を担う医師には読んでいただきたい一冊である。

(九州大学麻酔・蘇生学分野 山浦 健)

施設紹介

京都大学 iPS 細胞研究所

牧野 恵利^{*1,2}、近藤 孝之^{*1}、井上 治久^{*1}

はじめに

京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University) “サイラ”は、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) を用いた研究に特化した世界で唯一の研究機関として設立されました。iPS 細胞とは、ヒトの皮膚などの体細胞に初期化因子を導入することで作製される、体中のほぼ全ての細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力を獲得した多能性幹細胞です。CiRA の所長である山中伸弥教授は、2007 年ヒトの皮膚に 4 種類の転写因子を導入することで体細胞を多能性幹細胞に変換する技術を開発され、2012 年にはノーベル生理学・医学賞を受賞されました。この iPS 細胞を、再生医療の実現化及び創薬研究、さらには新しい生命科学の基盤として利用しながら研究を進めています。

本稿では、より多くの方に CiRA での研究生活を知っていただくために CiRA の研究理念や設備、課外活動について紹介致します。

CiRA 設立趣旨と研究理念

CiRA は 2008 年 1 月に京都大学物質 - 細胞統合

システム拠点の iPS 細胞研究センターとして発足したのち、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬への応用、再生医療への応用推進を目指して 2010 年 4 月に独立した研究所として改組され、同年に第一研究棟が竣工しました。その後、2015 年に第二研究棟が、2017 年には第三研究棟も竣工し研究が日夜進められています(写真 1)。組織は 29 名の主任研究者のもとで約 300 名の研究者が研究活動を行っています。CiRA では合計 3 棟ある建物の全てにおいて、“オープンラボ”スタイルが取られています(写真 2)。オープンラボでは各研究室間の仕切りが取り払われ、研究者同士で自由な議論ができるように工夫されています。また、海外からの研究者が毎週のように来所されその講演に参加する機会があることも特徴です。そのため研究者は英語でのコミュニケーションが日常であり、所内で英語を耳にしない日はありません。

研究所では iPS 細胞の臨床応用という使命を念頭においており、2030 年までに達成すべき 4 つの目標、「1. iPS 細胞ストックを柱とした再生医療の普及、2. iPS 細胞による個別化医療の実現と難病の創薬、3. iPS 細胞を利用した新たな生命科学と医療の開拓、4. 日本最高レベルの研究支援体制と研究環境の整備」を掲げています。iPS



写真 1 研究所の外観



写真 2 オープンラボ
ラボ間や機器スペースに物理的な壁がなく、
研究者の行き来が自由ができる。

^{*1} 京都大学 iPS 細胞研究所、^{*2} 京都大学大学院医学研究科医科学専攻

細胞の臨床応用は日本中で進められており、京都大学医学部附属病院および CiRA では 2018 年度 8 月から iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療を目指した第 I/II 相医師主導治験が開始されました。また同年 10 月に第 1 例目の患者さんに対し細胞移植が行われました。この治験では、予め健康な方から調整し品質管理がなされた再生医療用 iPS 細胞ストックが使用されています。2020 年 2 月には、移植を受けた患者に目立った副作用は見られず、経過は順調であるとも報告されています。また、iPS 細胞ストック事業についても進展が見られており、企業と連携し、iPS 細胞ストックからマスターセルバンクを構築するためのプロジェクトや高品質な臨床用 iPS 細胞の作製技術を開発するプロジェクトが立ち上がっています。他にも、遺伝子発現の解析による性質の解明、RNA を使って細胞の運命を精密に制御する人工論理回路の開発など、医療に応用できる基礎技術の研究も積極的に行われています。

CiRA 内の施設について

CiRA では、iPS 細胞研究を基礎から臨床応用に進めるため、様々な設備を整備し研究を推進しています。本項ではそのいくつかについて紹介します。

まず、iPS 細胞研究の成果を医療の現場に提供すべく、再生医療用 iPS 細胞を製造・培養するための設備として、細胞調製施設 (FiT, Facility for iPS Cell Therapy) が設けられています。患者さんに移植することを目的とした iPS 細胞は、基礎研究用途の iPS 細胞とは異なり、医薬品と同様に高い安全性と品質を担保する必要があります。FiT は適切な管理のもとで非常にクリーンな環境が維持されており、医療用細胞を作るために 8 つの細胞調製室が整備され、再生医療用 iPS 細胞が

製造されています。さらに、作製された細胞がウイルス感染などをしていないか、正常な核型(染色体)を持つ細胞かなど、様々な品質検査をスムーズに行えるように、検査室も備わっています。また、強大な細胞保存タンクに再生医療用の細胞がストックされています(写真 3)。FiT は、CiRA が進める「再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクト」で重要な役割を果たします。このプロジェクトは、細胞移植において免疫拒絶反応が起きにくいと考えられる細胞の型を持つ健康なボランティア(ドナー)の方から提供いただいた血液・皮膚細胞から iPS 細胞を作製し、保存するものです。iPS 細胞ストックではあらかじめ品質評価した iPS 細胞を保存するため、医療に使用可能な iPS 細胞を医療・研究機関、企業等に迅速に提供することができます。これにより、iPS 細胞を使った細胞移植にかかる時間やコストを削減できると考えられています。

次に、CiRA の建物地下に設けられている動物実験室には、CT 室や X 線室、MRI 室が備えられています。ここでは小型・中型動物が飼育されており、訓練された技術職員によって管理されており、再生医療の有効性及び安全性検証に重要な個体レベルでの実験解析を行うことができます。

そして、既存研究に欠かすことができないフローサイトメーターや共焦点顕微鏡など、iPS 細胞を用いた病態モデル構築や創薬研究に必要な設備が設置されています。これらの機器は、CiRA 所内すべてのラボで共用されており、だれもがアクセスできる形でオンライン予約台帳管理のもと効率よく運用されています。さらに遺伝子解析室では、ゲノム DNA の塩基配列を高速かつ大量に解読することが可能な次世代シーケンサーを保有し、こちらも専門の管理者サポートの元を受けな



写真 3 細胞ストックを貯蔵するタンク(左)と細胞調整室(FiT) (右)

がら研究をすすめることができます。

CiRA 内でのクラブ活動 マラソン部 (CiRUN) について

他の研究機関ではあまり聞かない CiRA の特徴的な活動の1つとして、山中教授をはじめとする所員のマラソン活動があります。すなわち、マラソン部、通称“CiRUN”があります。週に一度、CiRA の建物を出てすぐ横を流れる鴨川に沿って京都市内を南下し、京都駅を超えて本町付近で折り返して往復、計 8.5 km のコースを走ります。メンバーは広報室の職員から学生まで様々です(写真4)。今年の夏はチームで初めての行事となる「嵐山耐熱リレーマラソン」がありました。8月中旬の灼熱の京都嵐山で、10人1組となりリレー形式でトータル 42.195 km を走るレースです。

メンバー同士で声を掛け合ってハーフマラソンやフルマラソンに参加することも多く、所内メンバー数名が京都マラソンにも参加します。CiRUN を通じて所内の異なる研究室間や所属であっても繋がりができ、また1週間に1度運動する機会も生まれるため、この活動は CiRA での研究生生活にとって、良い刺激を与えているといえます。

おわりに

CiRA は、iPS 細胞を用いた最先端の研究を間近で感じることができます。さらに研究活動のみならず、広報活動やクラブ活動も積極的に行われており、本稿を通じて、少しでも多くの方に iPS 研究や CiRA に興味を持っていただけましたら幸いに存じます。



写真4 CiRUN での一コマ

機器紹介

安全な周術期管理のために必要なモニター：
筋弛緩モニター

中 塚 秀 輝*、池 田 佳 恵*

はじめに

筋弛緩薬による神経筋遮断をモニタリングする目的は、麻酔導入時の患者個体差から生じる筋弛緩薬の効果発現を把握すること、および、術中の至適な筋弛緩状態の維持および回復時の十分な回復を確認することにより、術中の患者安全や術後の残存筋弛緩による合併症を回避することである。筋弛緩薬の拮抗薬であるスガマデクスの使用により、 $PTC \geq 1$ であれば深い筋弛緩状態でも確実に拮抗することが可能であり¹⁾、残存筋弛緩の頻度も減少したと考えられる。しかし、筋弛緩モニターを使用しない場合には、スガマデクスの拮抗を行った場合でも数%の残存筋弛緩が生じる可能性が指摘されている²⁾。2019年3月に日本麻酔学会による「安全な麻酔のためのモニター指針」が改訂³⁾となり、筋弛緩状態をモニタリングすることの重要性がさらに強調されることとなった。

本稿では、筋弛緩モニターの意義と本邦で使用可能なモニター、特に国内で開発され、最近日本光電工業株式会社(以下日本光電)から販売が開始された筋電図方式のモニターについて述べる。

筋弛緩モニター開発の経緯

筋弛緩状態のモニタリングなしに筋弛緩薬を使用していた時代は、経験的に体重当たりで計算した投与量を定時に、あるいは体動が起こるか術野での外科医の要請によって追加を決定していた。一定量の筋弛緩薬を定時に投与することでは、筋弛緩薬の過少投与または過量投与が起り、少ない場合には術中体動やバックギア、多い場合には残存筋弛緩による呼吸器合併症や再筋弛緩の危険性を生じる。近年、腹腔鏡手術などの低侵襲手術が普及し、手術の術野確保のため深い筋弛緩状態での管理が求められるようになった⁴⁾。そのため深い筋弛緩状態の維持や覚醒時の十分な回復の確認における周術期の筋弛緩モニタリングの重要性

は一層高まっている。

筋弛緩状態のモニタリングには、定性的測定方法と定量的測定方法がある。

1. 定性的(主観的)モニタリング

1) 臨床症状による評価

臨床的に使用できるモニターがなかった頃においては、臨床症状を触覚、視覚により観察することで筋弛緩状態からの回復を評価した。頭部挙上テスト、舌圧子テスト、離握手、舌突出などの臨床症状による評価が有効な方法と考えられ用いられてきた⁵⁾。しかしこれらは患者の協力が不可欠であり、麻酔からの覚醒が不十分な場合には評価困難である。また信頼性の高い臨床徴候とされている舌圧子テストでもTOF比 > 0.8 の確認しかできないとされている。

2) 末梢神経刺激装置による評価

末梢神経刺激を使用し、刺激により生じた筋収縮を視覚・触覚等で捉える方法は、装置の装着・操作が簡便であり筋弛緩薬の作用発現や術中の管理に有用であり広く用いられてきた。しかしTOF比 > 0.4 となるとTOF刺激時の減衰(フェード)を感知できない⁶⁾などの限界があるため筋弛緩状態の回復を確認することが困難である。

2. 定量的(客観的)モニタリング

1970年代に力感知型(MMG, mechanomyography)による研究によりTOF比 ≥ 0.7 であれば至適な回復状態であることが報告された。しかし、その後の研究によりTOF比0.9未満においても咽頭筋機能不全やそれによる誤嚥が見られ、吸気流速の低下と上気道部分の閉塞が見られることが報告された。そのため口腔咽頭筋群における回復が重要視され、TOF比 ≥ 0.9 が回復の指標として求められるようになってきている⁷⁾。研究結果からは確実な筋弛緩状態からの回復の確認には定量的なモニタリングが必須であり、力感知型(MMG)は筋力を直接測定できる唯一の方法であると考えられた。しかし、機器自体が大きく、セットアップも煩雑であり、操作に習熟度が求められ、さらに価

* 川崎医科大学 麻酔・集中治療医学

格も高価であることから実際の臨床上のモニターとしては普及しなかった。

その後、主流のモニターとなったのが加速度感知型 (AMG, acceleromyography) である。AMG は MMG に比べて装着が容易である。加速度トランスデューサを用いて、加速度の振れを測定することで、ニュートンの第二法則「力 (F) = 重さ (m) × 加速度 (a)」から、加速度と比例関係にある力を計測する。

AMG は 1988 年に開発され、小型、軽量の製品の TOF-Guard™ として登場した。その後、操作性等の改善を踏まえ 1997 年に TOF-Watch™ シリーズとして発売された。TOF-Watch™、TOF-WatchSX™ はオーバーシュートを生じないプログラムが装備されており臨床に適したモニターであり臨床標準として広く普及してきた。現在でも臨床用として用いられている TOF-Watch™ であるが、製造中止となり、国内においては 2018 年 6 月に販売が中止となっている。

TOF-Watch™ の販売中止を受け、日本光電では 2017 年に TOF-Watch™ の回路・センサをそのまま使用した AMG 方式の TOF モジュール (AF-101P、図 1) を発売した。このモジュールは生体情報モニターに接続して使用するが、従来の TOF-Watch の弱点であったコネクタ部の防水性を高め強度を増すなどの改良がなされている。また使用頻度の高いボタンはモジュール本体に集約され、モニター装着時に患者の手元での操作が可能などの工夫が考慮されている。生体情報モニターの画面に測定値が表示できることから、麻酔に必要なデータを集約して確認し、記録することが可能となっている。

その他の筋弛緩モニター

加速度式の筋弛緩モニター TOF-Watch™ が現在の臨床標準であったが、本製品以外に使用できる臨床モニターとしては、圧電気感知型モニターである NMT メカノセンサ™ (NMT) とカフ圧で測定する TOF カフ™ (図 2) が

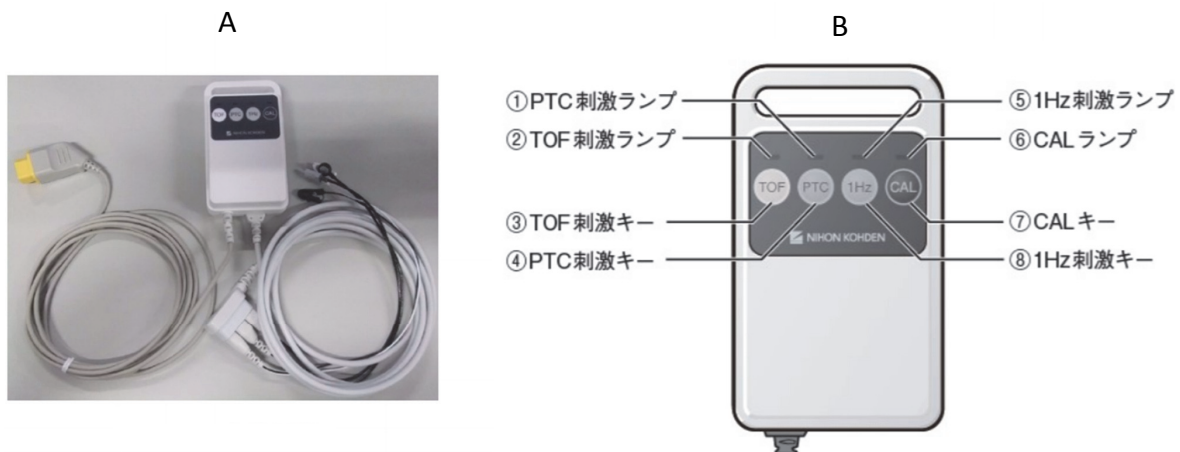


図 1 A : AF-101P 全体画像、B : AF-101P モジュール本体



図 2 TOF カフ™

ある。NMT は、板状のひずみを感じる圧電気センサを母指と示指の間に密着させ、尺骨神経を刺激した時の母指内転筋の収縮を測定する。測定指が固定されるため筋収縮反応が安定し得られやすく、生体情報モニターと組み合わせて使用する。装着は簡便であるが、測定に使用できる神経筋ユニットが限定され、体動など外部からの影響を受けやすい欠点がある。

NMT ではモジュールタイプの S/5 E-NMT (GEヘルスケア・ジャパン株式会社製) が現在用いられており、このモジュールには筋電図式のケーブルも設定されている。モジュールタイプの加速度式筋弛緩モニターとして、株式会社フィリップス・ジャパン製の IntelliVueNMT モジュールも臨床使用されている。

単体機として用いられる TOF カフTM は、血圧マンシェットに神経刺激電極と圧センサーを内蔵したカフを上腕に巻き、装着も簡便で簡易に筋収縮反応を測定することができる。カフを巻くだけで神経刺激が可能であり、同時に血圧測定も可能であることから、麻酔導入前に装着し、簡単に筋弛緩状態が測定できる。さらに、AUTO モードを搭載していることから筋弛緩の維持や回復時、筋弛緩深度に適した神経刺激パターンが自動的に選択され、解析が可能である。ただし、これまでの筋弛緩モニターとは刺激部位、測定している筋肉が同一ではないため、研究に用いるにはさらなる

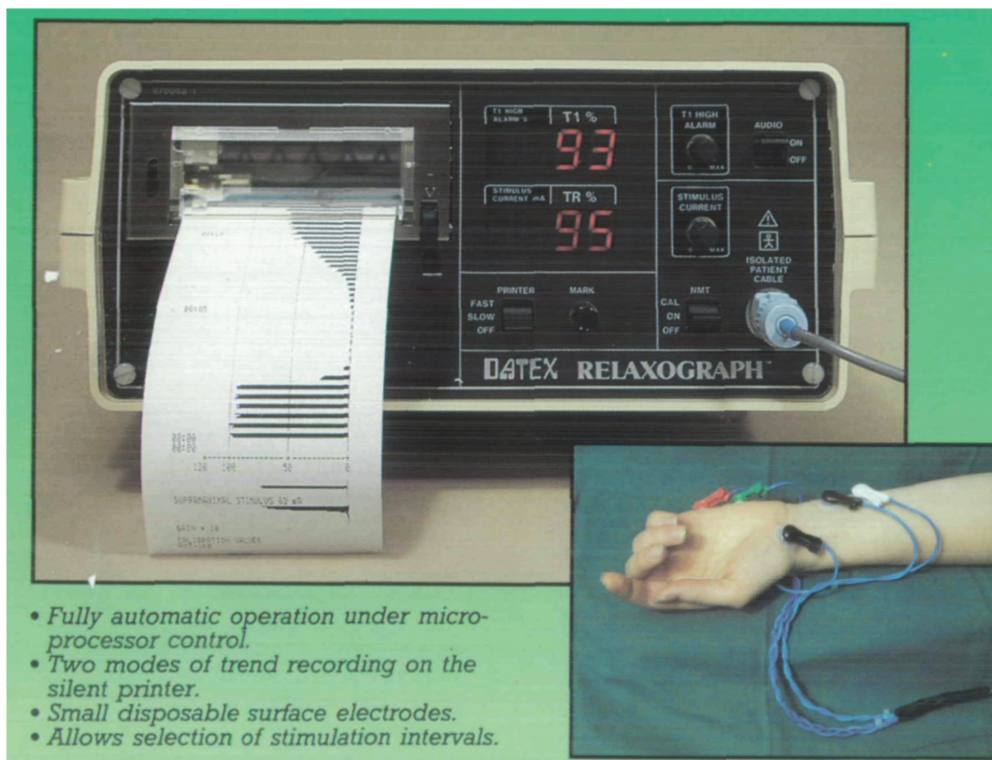
検討が必要である。

筋電図方式 (EMG) モニターへの期待

前述の通り研究では MMG、臨床では AMG がゴールドスタンダードとして用いられてきた。一方、筋力は筋肉の電氣的活性と相関関係があることが以前より知られており、近年では EMG が再注目されている。

EMG は筋力の代わりに筋収縮を伴う複合活動電位を測定する方式である。過去にはリラクソグラフ (図 3) を代表とする筋電図方式の筋弛緩モニターが存在した⁸⁾ が、装置が大型であり高価であったことから、当初は臨床にも用いられたが、近年は研究用途としての使用に留まった。2020 年には、日本光電とフクダ電子株式会社 (以下フクダ電子) の 2 社から筋電図方式の筋弛緩モニターの臨床使用が我が国で可能となることから、期待されている。

日本光電から 2019 年 12 月に発売されたのは、同社のバイタルサインモニターにモジュールとして接続可能な筋電図方式のモニター AF-201P (図 4) であり、フクダ電子から発売予定 (執筆時点) の単体機として使用可能な TetraGraphTM (図 5) である。何れも刺激電極と感知電極が一体型の専用電極シートを採用することで、装着が容易で迷わずに短時間で電極を装着することが可能となる。実際の指の動きが制限されても活動電位には



- Fully automatic operation under micro-processor control.
- Two modes of trend recording on the silent printer.
- Small disposable surface electrodes.
- Allows selection of stimulation intervals.

図 3 リラクソグラフ



図4 筋電図方式のモニター AF-201P



図5 フクダ電子から発売予定の TetraGraph™

影響がないため、電極装着部がドレープに覆われていても、安心して測定することができる。

日本光電社は1950年から筋電計を開発、発売しており、トップシェアを有している世界的なパイオニアである。また術中の誘発電位測装置など豊富なラインナップを有しており、使用経験のあるユーザーが多いと思われる。TetraGraph™はヨーロッパで開発され、既に欧米をはじめとする多くの国で臨床使用が開始されている。

AF-201P の使用経験

日本光電から発売された AF-201P を、2018年6月薬事認証後に臨床使用する機会を得たので、紹介する。

生体情報モニター本体からの電極シートまでのケーブル長は、患者の手や足での測定が可能

となるよう配慮がされている。感知電極を手に着用する場合は、これまで AMG の時よく用いられていた母指内転筋(図 6A, B)とともに、小指外転筋(図 6C)に貼付される。小指外転筋に貼付する場合は、図に示すように刺激電極と直線になり、橈骨動脈に確保した観血的動脈ラインと干渉することがほとんどない。小指外転筋は、母指内転筋に比べて筋弛緩薬に対する抵抗性が高いが、安定性に優れるとの報告⁹⁾もある。また筋肉の識別も容易であることから、筋電図電極シートによりモニターする場合に用いられる場面が多くなるとと思われる。

モジュール本体には AF-101P と同様に筋弛緩状態管理中に使用頻度の高いボタンが配置されており、セットアップ状態を確認しながらキャリブレーション(校正)や TOF 刺激をおこなうことが



図 6 AF-201P の使用経験

できる。キャリブレーションは、筋弛緩モニタリングに必要な最大上刺激の検索と基準となる値(感度)を取得する為に必要な操作であるが、従来の TOF-Watch™ では電極の装着とキャリブレーションに時間がかかるという課題を有していた。TOF-Watch™ が約 11～22 秒かかるのに対して AF-201P では約 2～6 秒に短縮していた。

手術室では、AC ノイズや電気メスノイズ、筋弛緩モニター自体がその測定時に発する刺激アーティファクトノイズ等があり、それぞれのノイズに筋電図反応波が埋没してしまう事象が弱点とされてきた。AC ノイズの対策としては、AC ノイズ成分の振幅、周波数を算出し補正することでノイズを除去し筋電図反応波を得ている。刺激アーティファクトノイズは、モジュールが発生する刺激信号の影響によるものであるが、指数関数を用いたフィッティング技術によりノイズ除去を可能としている。電気メスからのノイズは除去することが困難である為、その発生期間中は生体モニター画面上に「ノイズ検出」と表示し注意喚起を行うようになっている。

刺激モードは、TOF/PTC/Single twitch/DBS/TET の 5 種類に対応しており、様々な筋弛緩状態のモニターを可能とした。ベッドサイドモニターの画面上では、TOF1-4 のバーグラフ(図 7A)の他に筋電図波形(図 7B)も表示することで、ノイズ等の区別が容易に可能である。過去レビュー(図 7C)を表示可能とすることで、回復の過程が詳細に分かり、表示された TOF 比の信頼性を確認できる。当施設で実施した TOFWatchSX™ (AMG) との比較では、全体的な傾向としては AF-201P (EMG) の方が先に回復を示すことが多かったが、症例によっては逆の反応を示すことも観察

された。また AMG の TOF 比の回復が TOF1 の回復よりもかなり早いことに比べて、EMG の TOF 比は TOF1 の回復と同様であり AMG から遅れて回復する症例が多く観察された(未発表)。スガマデクスによる筋弛緩状態からの回復時の TOF 比は TOF1 の回復よりも早く回復が見られることから、筋弛緩状態の回復を評価する時の注意が喚起されている¹⁰⁾が、AF-201P においては両評価とも同等な回復を示す可能性があり、より確実な筋弛緩状態回復の確認が可能となることが期待される。

臨床上の利点としては、神経筋接合部での活動電位を測定することから、実際の動きと関係なく測定可能であり、腹腔鏡下手術などの両腕を体幹につける手術や腹臥位手術、長時間手術でも安心して測定できる。一方弱点としては、電磁干渉に弱い点の他に温度変化の影響を受けやすいことがあげられる。また皮膚温 1℃低下で神経伝導速度は 2m/sec 低下すること、皮膚温 1℃上昇で EMG 振幅が 6% 低下¹¹⁾することなどから、術中体温変化時の筋弛緩状態の評価には注意が必要である。

まとめ

軽度の残存筋弛緩であっても呼吸器合併症のリスクが生じることを再認識し、筋弛緩モニターの重要性を念頭におく必要がある。筋電図式筋弛緩モニターは、専用の一体型の専用電極シートを使用することで、安心して様々な手術への使用が期待できる。それぞれの筋弛緩モニターの特長を把握し活用することで、筋弛緩薬を適切に使用することが可能となり、筋弛緩モニターが、安全かつ確実な麻酔管理を実現するための重要な周術期モニター¹²⁾の一つになると考えられる。



図7 A: ベッドサイドモニタ画面例 CSM-1900 (バーグラフ表示)



図7 B: ベッドサイドモニタ画面例 CSM-1900 (節電図波形表示)



図7 C: ベッドサイドモニタ画面例 CSM-1900 (過去レビュー表示)

文献

- 1) Plaud B, Debaene B, Donati F, et al: Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-22.
- 2) Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, et al: Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013; 117: 345-51.
- 3) 安全な麻酔のためのモニター指針. 公益社団法人 日本麻酔科学会, 第4回改訂, 2019. https://anesth.or.jp/files/pdf/monitor3_20190509.pdf 参照
- 4) Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR, et al: Neuromuscular blockade for optimizing surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 1-16
- 5) Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71.
- 6) Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, et al: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440-3.
- 7) 鈴木孝浩, 葛西美貴, 山本悠介ら: 術後呼吸合併症と呼吸モニタリング 残存筋弛緩による呼吸抑制について. *日本臨床麻酔学会誌* 2013; 33: 156-60.
- 8) Carter JA, Arnold R, Yate PM, et al: Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1447-52.
- 9) Phillips S, Stewart PA, Freelander N, et al: Comparison of evoked electromyography in three muscles of the hand during recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 690-6.
- 10) Suzuki T: A train-of-four ratio of 0.9 may not certify adequate recovery after sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 368-9.
- 11) Kopman AF, Justo MD, Mallhi MU, et al: The influence of changes in hand temperature on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1090-5.
- 12) 池田佳恵, 中塚秀輝: 筋弛緩モニターの展望. *麻酔* 2019; 68: 5-12.

エレクトロニクスで病魔に挑戦

NIHON KOHDEN

EMG Based Neuromuscular Monitoring
筋弛緩モジュール AF-200シリーズ

商品コード: AF-201P 筋電図方式

筋弛緩モニタリングで より安全な麻酔へ

- 専用電極により電極装着が迷わず短時間で可能に
装着部が手術用ドレープ等で覆われていても測定可能
- 筋弛緩状態を視覚的／定量的に把握
- 患者さんの側で校正可能、TOF刺激もその場で開始
- 筋弛緩薬や筋弛緩回復薬の至適投与をサポート
- Plug & Playで迅速に計測開始





画面例: CSM-1901 (AF-201P使用時)

(製造販売)
日本光電 東京都新宿区西落合1-31-4
〒161-8560 ☎03(5996)8000
*カタログをご希望の方は当社までご請求ください。
<https://www.nihonkohden.co.jp/>

筋弛緩モジュール AF-200シリーズ
商品コード: AF-201P 医療機器認証番号 301AD8ZX00047000
ベッドサイドモニター CSM-1000シリーズ ライフスコープ
商品コード: CSM-1901 医療機器認証番号 22500BZX00483000
69A-0084

質疑応答

抗血小板薬の UP TO DATE

(大阪府 T.K.)

(回答)和田 恭一*

はじめに

安定虚血性心疾患 (SIHD, stable ischemic heart disease) や急性冠症候群 (ACS, acute coronary syndrome) などの虚血性心疾患の治療では経皮的冠動脈形成術 (PCI, percutaneous coronary intervention) が選択され、ステントが留置される場合が多い。このステントとして 1990 年代にベアメタルステント (BMS, bare metal stent) が使用されるようになり、冠動脈バルーン形成術で認められるような急性冠閉塞や再狭窄が減少した。しかし、20～30% 程度の確率で急性期から亜急性期にかけてステント血栓症が発生することが問題となり、予防的にアスピリン、ジピリダモール、ヘパリン、ワルファリンなどの様々な抗血小板薬や抗凝固薬が使用された。1998 年の STARS 試験¹⁾ においては 3 種類の抗血栓療法 (アスピリン単独、アスピリンにチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジンの併用、アスピリンにワルファリンの併用) を比較した結果、アスピリンにチクロピジンを併用する抗血小板剤二剤併用療法 (DAPT, dual antiplatelet therapy) がアスピリン単独およびアスピリンにワルファリンを併用した群と比較してステント血栓症が有意に抑制されることが明らかとなった。STARS 試験以来 DAPT の標準薬剤として使用されてきたチクロピジン (パナルジン[®]) は、肝機能障害、顆粒球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用^{*} が問題となった。わが国では、緊急安全性情報が 2 回発出され、注意喚起がなされた。そのため、副作用の頻度が少なく、初期負荷量投与で早期に効果を発揮するクロピドグレル (プラビックス錠[®]) がチクロピジンに代わって DAPT の標準療法として使用されるようになった。しかし、クロピドグレルは肝臓内の代謝酵素の遺伝子多型により薬効発現に個人差があることが問題となり、この問題点を克服するためにプラスグレル (エフィエント錠[®]) が開発され

た。さらに、クロピドグレルやプラスグレルなどと異なり、可逆的に P2Y₁₂ 受容体を阻害し、効果発現時間も早く、薬剤中止後の血小板機能回復時間も短い特徴を有するチカグレロル (ブリリント錠[®]) が開発された。アスピリンに関しては、TRANSLATE-ACS 試験²⁾ において低用量アスピリン群 (81 mg) と高用量アスピリン群 (325 mg) を比較した結果、主要心血管イベントの発生率には差がないが、高用量のアスピリン群では小出血のイベントが多いことが示された。それ以来、低用量アスピリン (LDA, low dose aspirin) の使用が推奨された。わが国の LDA としての代表的なものとしては、バファリン配合錠 A81[®]、バイアスピリン錠 100 mg[®] がある。一方、ステント側では、BMS の植込み後数カ月のうちに生じる再狭窄が大きな問題点の一つであった。これを解決するためにステントから細胞増殖抑制作用のある薬剤を溶出させ、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する薬物溶出ステント (DES, drug-eluting stent) が 2000 年代になって開発された。この DES により、再狭窄の発生率は大幅に減少したが、DES に用いられる増殖抑制効果のある薬剤が、正常な内膜の内皮細胞の増殖も抑えることから、DES 植込み後に発生するステント血栓症が新たな問題となり、この血栓症を予防するためと出血リスクを鑑みた DAPT 期間について議論がなされるようになった。本稿では、虚血性心疾患に使用される抗血小板薬についてガイドラインを踏まえた UP TO DATE について概説した。

* 重篤な副作用とは：そのまま死亡または障害につながるおそれのある症例、治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例、その他、前期に掲げる症例に準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病または異常を起こす場合の副作用とされている。

* 大阪薬科大学臨床薬学教育研究センター (特任) 教授

虚血性心疾患に使用される抗血小板薬の作用機序と特徴

LDA は、トロンボキサン A₂ (TXA₂) 産生を抑制することで血小板の活性化を阻害する。喘息や消化性潰瘍などの既往がある患者への投与には注意が必要である。アスピリン喘息は、少量のアスピリンでも誘発されるとされており、薬剤アレルギーの確認は特に重要となる。アスピリン禁忌の患者にはチエノピリジン系の抗血小板薬を使用する。チエノピリジン系の抗血小板薬としては、第一世代のチクロピジ、第二世代のクロピドグレル、第三世代のプラスグレル、チカグレロルがある。いずれも、血小板のアデノシン二リン酸 (ADP) 受容体を阻害することで血小板の凝集を抑制する。このうち、チクロピジに関しては、重篤な副作用の問題のために、最近では、ほとんど使用されない。クロピドグレルはプロドラッグで、85% は肝臓でエラスターゼにより不活性化代謝物へと代謝される。残りの 15% が肝臓の薬物代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) により、2 段階の代謝経路を経て活性代謝物へと代謝される。この薬物代謝に関与している CYP として 1A2、2B6、3A、2C9、2C19 があるが、CYP2C19 による代謝が主であると報告されている。この CYP2C19 に

は遺伝子多型が存在し、変異を持たない extensive metabolizer (EM、CYP*1/*1)、1 つ変異を持つ intermediate metabolizer (IM、CYP*1/*2、*1/*3)、2 つとも変異を持つ poor metabolizer (PM、CYP*2/*2、*2/*3、*3/*3) の 3 つに分類される。PM は酵素機能が欠損しており、IM は機能低下が認められる。IM および PM の患者では、EM 患者に比べ活性代謝物の血中濃度が有意に低値を示し、血小板凝集抑制作用も有意に低下する。この結果から、心血管イベントの抑制率も IM および PM の患者では有意に増加するとされている。また、CYP2C19 で代謝される薬剤 (オメプラゾール等) との薬物相互作用も問題となる。プラスグレルもプロドラッグではあるが、代謝経路は 1 段階で CYP の 3A、2B6、2C9、2C19 で代謝されるが、遺伝子多型の影響は受けにくいとされている。また、効果発現も、クロピドグレルより早い。チカグレロルは、生体内代謝を受けずに作用するために、遺伝子多型の影響はない。しかし、適応症の面で、クロピドグレルまたはプラスグレルを投与できない場合に LDA と併用するという制限がある。表 1 にチエノピリジン系抗血小板薬の特徴についてまとめた。図 1 に各薬剤の作用機序について示した。

表 1 チエノピリジン系抗血小板薬の特徴

	クロピドグレル (プラビックス)	プラスグレル (エフィエント)	チカグレロル(プリリント)
受容体結合性	非可逆的	非可逆的	可逆的
プロドラッグ	○	○	×
遺伝子多型の影響	○	△	×
禁忌薬剤	セレキシバグ (ウプトラビ錠: 肺動脈性肺高血圧症治療薬)	—	強い CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール (イトリゾール) 等) 強い CYP3A 誘導剤 (リファンピシン (リファジン) 等)
効能又は効果 (虚血性心疾患)	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患 (急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞)		90 mg: 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞) (ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る) 60 mg: 以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
投与方法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 2 回
t _{max} (hr) (単回経口投与時)	1.9 ± 0.8	0.6 ± 0.2	2.0
t _{1/2} (hr) (単回経口投与時)	6.9 ± 0.9	4.9 ± 5.8	8.7
血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合の休薬期間	14 日	14 日	5 日

●各薬剤の添付文書、インタビューフォームを参照し、作成

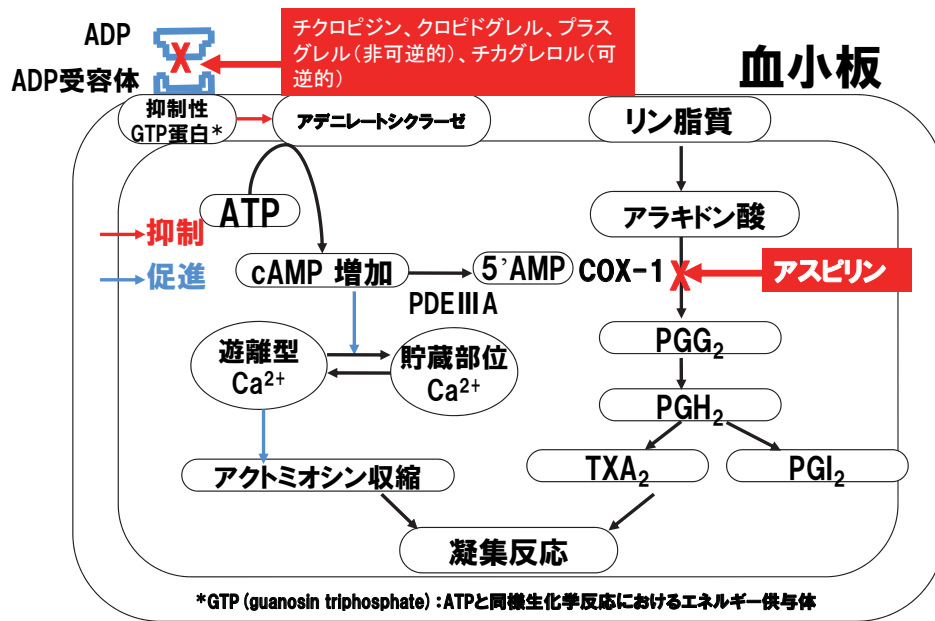


図1 各抗血小板薬の作用機序

SIHD と ACS でステント留置後の DAPT に関するガイドラインの変遷

ステント留置後の DAPT 期間に関するわが国の旧ガイドラインとしての「2011 年改訂版安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドライン」³⁾と「2013 年改訂版 ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン」⁴⁾では、アスピリンの永続的投与 (81 ~ 162 mg/日) (LDA) (クラス I レベル A) とステントの種類や患者背景に応じた LDA とチエノピリジン系抗血小板薬 (クロピドグレル 75 mg/日) の併用が (BMS の場合は少なくとも 1 ヶ月、DES の場合は少なくとも 12 ヶ月の併用 (クラス I レベル A) が推奨されていた。2014 年に発表された DAPT 試験⁵⁾では、薬剤溶出ステント (DES) 留置後 30 ヶ月間の DAPT 継続は、12 ヶ月継続にくらべ、ステント血栓症および主要心/脳血管事象を抑制したが、出血リスクを上昇させることが示された。その後の第二世代以降のステントでは血栓症の頻度が低下してきており DAPT 期間の短縮の研究が現在も盛んに行われている。2016 年の ACC/AHA ガイドライン⁶⁾で推奨された DAPT 期間は、BMS 植込み後の SIHD ではクロピドグレルをベースとした DAPT 期間を最低 1 ヶ月間、DES では 6 ヶ月間行うことが推奨された。また、出血リスクが低い患者では上記期間を超えての使用も可能、出血リスクが高い DES 植込み患者では、期間を短縮した 3 ヶ月間が推奨された。BMS あるいは DES 植込み後の ACS では DAPT の治療期間を最低 12 ヶ月間行うことが推奨された。また、出血リスクが低い患者

では上記期間を超えての使用も可能、出血リスクが高い患者では期間を短縮した 6 ヶ月間が推奨された。また、DAPT の継続の可否を判断する基準として DAPT スコア (年齢、喫煙、糖尿病、心筋梗塞症例、PCI あるいは心筋梗塞の既往歴がある症例、ステント径、パクリタキセル溶出ステントの有無、うっ血性心不全あるいは左室駆出率、静脈グラフトへの PCI の各項目を分類し点数化)⁷⁾や PRECISE-DAPT スコア (患者の年齢、クレアチニンクリアランス、ヘモグロビン、白血球数、出血の既往の 5 項目を点数化)⁸⁾の有用性が提唱された。2017 年のヨーロッパ心臓病学会 (ESC) のガイドライン⁹⁾での DAPT 期間は、ステントの種類に関わらず SIHD 患者では出血リスクに応じて 1 ~ 6 ヶ月、ACS 患者では、12 ヶ月となっている (出血リスクが高い患者は 6 ヶ月)。

2019 年 3 月にわが国で「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018 年改訂版)」¹⁰⁾と「急性冠症候群診療ガイドライン 2018 年改訂版」¹¹⁾の二つのガイドラインが発行された。「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」での DAPT 期間は、出血リスクが低い場合は 6 ヶ月間 (クラス I レベル A)、出血リスクが高い場合は 3 ヶ月以内への短縮 (クラス II a レベル B)、虚血イベントのリスクが高く、6 ヶ月の DAPT で出血性イベントがなかった出血低リスク例の DAPT 期間は 30 ヶ月 (クラス II b レベル B) が推奨されている。「急性冠症候群診療ガイドライン 2018 年改訂版」では、アスピリン (81 ~ 162 mg/日) (LDA) の永続的投与 (クラス I レベル A)、アスピリン (81 ~ 162 mg/日) (LDA) とクロピドグレル (75 mg/日) ま

たはプラスグレル (3.75 mg/日) (プラスグレルに関しては 2018 年改訂版から追加) を 6～12 ヶ月間 (クラス I レベル A) 投与、出血リスクが高い患者に対しては 3 ヶ月以下への DAPT の短期化を考慮 (クラス II a レベル B)、出血リスクが低く、ステント血栓症を含む血栓イベントのリスクが高い患者に対しての DAPT の長期継続の考慮 (クラス II b レベル B) が推奨されている。

SIHD と ACS で抗凝固薬を併用しなければならないステント留置後の DAPT 期間の変遷

心房細動患者の約 20～30% は冠動脈疾患を併発し、ACS を発症したり、PCI が必要となったりする場合がある。また、PCI を受ける患者の 5～10% は心房細動を有するとされている。このような場合のワルファリンや DOACs (direct oral anticoagulants) のような経口抗凝固薬と DAPT は、それぞれ脳卒中および再発虚血性イベントのリスク低減に役立つが、一方で出血リスクを増大させる。したがって、このような高リスク患者に対して利用可能な抗血栓療法の情報を得るには、抗凝固療法と抗血小板療法の組み合わせ方法や、その期間の研究が必要となる。2013 年に発表された WOEST 試験¹²⁾ においては、ワルファリンによる抗凝固療法に加え DAPT を加えた 3 剤併用療法の患者群は、抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法の患者群より出血合併症が多かったのみならず、血栓症の発症を含む心血管イベントや死亡率も高い傾向にあった。このことから、出血リスクの高い場合には最初からアスピリンを含まない抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法の考慮も示唆された。DOACs に関しては、リバーロキサバン (15 mg/日あるいは 2.5 mg × 2 回/日) とクロピドグレルの 2 剤併用群とワルファリン (PT-INR 2.0～3.0) と DAPT の 3 剤併用群を比較した PIONEER AF-PCI 試験¹³⁾ やダビガトラン (110 mg あるいは 150 mg × 2 回/日) とクロピドグレルの 2 剤併用群とワルファリン (PT-INR 2.0～3.0) と DAPT の 3 剤併用群と比較した REDUAL PCI 試験¹⁴⁾ があり、いずれの場合も、両群間で血栓塞栓性イベントの発生率に差はなく、出血性イベントの発生率はワルファリンを含まない 2 剤併用群で低下した。ただし、PIONEER AF-PCI 試験においては、リバーロキサバンの用量が臨床用量にそぐわないものである点には注意が必要である。2017 年の ESC ガイドライン⁹⁾ では、梗塞リスクが高い患者では、3 剤併用療法 (抗凝固薬 + DAPT (LDA + クロピドグレル)) を 6 ヶ月、その後 2 剤併用療法 (抗凝固薬 + 抗血小板薬 1 剤 (クロピドグレルまたは LDA)) を 1 年後まで、1 年以降は抗凝固薬単独で治療を行うことが推奨された。出血リスクが高い患者では、3 剤併

用療法を 1 ヶ月、その後 2 剤併用療法を最長 1 年後まで、その後は抗凝固薬単独で治療が推奨された。さらに、出血リスクが高い患者では 2 剤併用療法を最長 1 年後までとすることが推奨された。なお、わが国の旧ガイドラインでは、これらの併用療法については明言されていなかった。

わが国の新しいガイドラインでは、「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」においては、虚血イベントのリスクが高い症例に対するステント留置後 3～6 ヶ月の 3 剤併用療法 (クラス II a B)、出血リスクの高い症例に対するステント留置後 1 ヶ月未満の 3 剤併用療法 (クラス II a B)、抗凝固薬選択においてはワルファリンよりも DOACs の優先 (クラス II a B)、ステント留置 1 年後以降は抗凝固薬単剤に変更することが推奨された (クラス II a B)。一方、「急性冠症候群診療ガイドライン 2018 年改訂版」においては、抗凝固薬の併用が必要な PCI 患者に対して LDA を併用せず、抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法を退院時に考慮するとされている (クラス II a B)。2 次予防においても、出血リスクが高い心房細動を合併する PCI 施行患者に対して、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法の長期継続はすべきではないとされている (クラス III Harm B)。

2019 年に発表された虚血性心疾患の抗血小板療法に関する主な文献

1) DAPT 期間を標準的な 12 ヶ月から 1 ヶ月に短縮できるか?

2016 年に行われた STOPDAPT 試験で、エベロリムス溶出ステント留置後の DAPT 期間を 3 ヶ月に短縮することの安全性が示された。その後、DAPT 期間のさらなる短縮が可能かどうかを検証する STOPDAPT-2 試験¹⁵⁾ が行われた。この試験では、日本人患者を対象として、DAPT 期間を 1 ヶ月とした群が、標準的な 12 ヶ月の DAPT 期間群に劣らないという仮説を検証した。

第二世代のエベロリムス溶出ステント (CoCr-EES) 留置術後の心筋梗塞患者を対象として、1 ヶ月 DAPT 群 (LDA とクロピドグレル、またはプラスグレルの DAPT を 1 ヶ月間実施後にクロピドグレル単剤療法を合計 5 年間継続) または 12 ヶ月 DAPT 群 (LDA とクロピドグレルの DAPT を 12 ヶ月間実施後に LDA 単剤療法を合計 5 年間継続) に 1:1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、12 ヶ月間の心血管死亡、心筋梗塞、脳梗塞や脳出血、確定したステント血栓症、出血 (TIMI 出血基準の大出血、小出血) を合わせた複合イベントとした。1 年後の主要評価項目の複合イベントを起こした患者は、1 ヶ月 DAPT 群 35 例 (2.36%) vs. 12 ヶ月 DAPT 群 55 例 (3.70%) で、絶対差: -1.34% (95% CI: -2.57% ~ -0.11%)、

ハザード比 (HR) 0.64 (95%CI: 0.42 ~ 0.98)。非劣性の $p < 0.001$ 、優越性の $p = 0.04$ で、1 ヶ月 DAPT 群の 12 ヶ月 DAPT 群に対する非劣性、優越性が認められた。副次評価項目の心血管イベントは、1 ヶ月 DAPT 群 1.96% vs. 12 ヶ月 DAPT 群 2.51% (絶対差 - 0.55% (95% CI: - 1.62% ~ 0.52%); HR: 0.79 (95%CI: 0.49 ~ 1.29))。非劣性の $p = 0.005$ 、優越性の $p = 0.34$ で、1 ヶ月 DAPT 群の 12 ヶ月 DAPT 群に対する非劣性は示されたが、優越性は示せなかった。大出血、小出血の出血イベントは、1 ヶ月 DAPT 群 0.41% vs. 12 ヶ月 DAPT 群 1.54% (絶対差 - 1.13% (95%CI: - 1.84 ~ 0.42); HR: 0.26 (95%CI: 0.11 ~ 0.64))。優越性の $p = 0.004$ より、1 ヶ月 DAPT 群の 12 ヶ月 DAPT 群に対する優越性が示された。以上の結果から、エベロリムス溶出ステント (CoCr-EES) 留置後の 1 ヶ月 DAPT とクロピドグレル単剤療法は、標準的な 12 ヶ月 DAPT と LDA の単剤療法にくらべ、1 年後の心血管および出血イベントが有意に低下したことを示したが、著者らは、さらなる症例の追加研究が必要であるとしている。

2) 心房細動合併患者の PCI 後の抗血栓療法にビタミン K 拮抗薬をアピキサバンに変更するのが有利か、抗血小板薬のアスピリンを中止するのが有利か?

PIONEER AF-PCI 試験 や RE-DUAL PCI 試験で、DOACs と P2Y12 阻害薬の 2 剤併用がワルファリンを含んだ 3 剤併用に比べ、出血リスクが低下することが示されたが、その結果が DOACs によるものか、アスピリンを使用しなかったことによるものかは明らかではなかった。この点を明らかにするために AUGUSTUS 試験¹⁶⁾が行われた。

この試験では、ACS を発症および、または PCI を受けた非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者を対象に、オープンラベルでアピキサバン群あるいはビタミン K 拮抗薬群に割り付け、その後二重盲検でアスピリン群あるいはプラセボ群に、ランダムに割り付けた。主要評価項目として、大出血または臨床的に関連のある非大出血 (いずれも ISTH 出血基準)、副次評価項目として、死亡または入院の複合イベント発生率、死亡または虚血性イベント発生率として解析された。6 ヶ月の時点での主要評価項目の出血に関しては、アピキサバン群 241 例 (10.5%) vs. ビタミン K 拮抗薬群 332 例 (14.7%) で、アピキサバン群で有意に低かった (HR: 0.69, 95%CI: 0.58 ~ 0.81; 非劣性および優越性の $p < 0.001$)。アスピリンに関する二重盲検試験では、アスピリン群 367 例 (16.1%) vs. プラセボ群 204 例 (9.0%) で、アスピリン群で有意に高かった (HR: 1.89, 95%CI: 1.59 ~ 2.24; 非劣性および優越性の $p < 0.001$)。副次評価項目の死亡または入院の複合イベントでは、死亡率は群間で

差は認められなかったが、入院率はアピキサバン群で低かった (22.5% vs. 26.3%)。死亡または虚血性イベント発生率では、両群とも有意差は示されなかった。この試験の結果から、アピキサバンを含みアスピリンを含まない抗血栓療法は、ビタミン K 拮抗薬やアスピリンを含む抗血栓療法にくらべ、虚血性イベントを増加させずに出血および入院率も増加させないことが示された。

3) 心房細動合併患者の PCI 後の抗血栓療法で、1 年後に抗血小板薬の中止が可能か?

心房細動合併の PCI 後の抗血栓療法において、1 年以降の経口抗凝固薬単独療法の RCT による検証はなされていなかった。このことを明らかにするために AFIRE 試験¹⁷⁾が行われた。この試験では、心房細動を合併した安定冠動脈疾患の患者を対象に、リバーロキサバン単独群 (10 mg または 15 mg) またはリバーロキサバン (10 mg または 15 mg) と抗血小板薬 1 剤 (LDA, クロピドグレル、プラスグレルのいずれか 1 剤) 併用群にランダムに割り付けた。有効性の主要評価項目として、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、総死亡の複合としたときの併用群に比べた単独群の非劣性を、安全性の主要評価項目は ISTH 出血基準による大出血とした。有効性の主要評価項目である複合心血管イベントは、単独群 89 例 (4.14%/人・年) vs. 併用群 121 例 (5.75%/人・年) で単独群の併用群に対する非劣性が示された (HR: 0.72, 95%CI: 0.55 ~ 0.95; 非劣性 $p < 0.001$)。安全性の主要評価項目の大出血は、単独群 35 例 (1.62%/人・年) vs. 併用群 58 例 (2.76%/人・年) で単独群の方が有意に低率であった (HR: 0.59, 95%CI: 0.39 ~ 0.89; 優越性 $p = 0.01$)。以上のことから、心房細動合併患者の PCI 後の抗血栓療法では、リバーロキサバン単独療法が併用療法と比較して有効性に関しては非劣性であり、安全性に関しては優れていることが示された。

4) ACS 患者へのプラスグレルとチカグレロルの有効性と安全性の差

プラスグレルやチカグレロルは、クロピドグレルに比べ、血小板阻害作用が強く、効果の発現が迅速で安定しているとされている。プラスグレルやチカグレロルの有効性と安全性は、いずれもクロピドグレルと比較検討しており、両剤を直接比較した試験はなかった。両剤の有効性と安全性を ACS 患者で直接比較した試験 (ISAR-REACT 5 試験)¹⁸⁾が行われた。

この試験では、主要評価項目である複合心血管イベント (死亡、心筋梗塞、脳卒中) はチカグレロル群のリスクがプラスグレル群より有意に高かった (HR: 1.36, 95%CI: 1.09 ~ 1.70; $p = 0.006$)。一方、副次評価項目の 1 つで安全性のエ

ンドポイントとされた大出血 (BARC 基準で 3 以上) では、チカグレロル群とプラスグレレル群で、有意差を認めなかった (HR: 1.12、95%CI: 0.83 ~ 1.51; $p = 0.46$)。ステント血栓症はチカグレロル群が 1.3%、プラスグレレル群が 1.0% であった。以上の結果から、プラスグレレルはチカグレロルに比べ血栓塞栓性イベントのリスクを抑制しつつ、出血性イベントも増やさないと明らかになった。

おわりに

2020 年 3 月 13 日に 2020 年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドライン¹⁹⁾ が発表された。このガイドラインは、「急性冠症候群ガイドライン (2018 年改訂版)」「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018 年改訂版)」から新たな知見をまとめ、フォーカスアップデートとして作成されたものであり、DAPT や、心房細動合併患者の PCI 後の抗血栓療法について、明確に記載されている。このガイドラインをもとに、冠動脈疾患患者に対して、さらに適切な抗凝固療法が行われるものと考えられる。

文献

- 1) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- 2) Xian Y, Wang TY, McCoy LA, et al: Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: Insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: Longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Circulation* 2015; 132: 174-81.
- 3) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本冠動脈外科学会ら: 安定冠動脈疾患における待機的 PCI のガイドライン (2011 年改訂版), 2011, (オンライン), 入手先 < http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf >
- 4) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本救急医学会ら: ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版), 2013, (オンライン), 入手先 < http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf >
- 5) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
- 6) Bittl JA, Baber U, Bradley SM, et al: Duration of

dual antiplatelet therapy: A systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of The American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1116-39.

- 7) Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al: Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735-49.
- 8) Costa F, van Klaveren D, James S, et al: Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025-34.
- 9) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-60.
- 10) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本冠動脈外科学会ら: 「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018 年改訂版)」, 2019, (オンライン), 入手先 < http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_nakamura_yaku.pdf >
- 11) 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」, 2019, (オンライン), 入手先 < http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf >
- 12) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
- 13) Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.
- 14) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al: Dual anti-thrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
- 15) Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al: Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients re-

- ceiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2414-27.
- 16) Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al: for the AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-24.
- 17) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103-13.
- 18) Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al: Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381:1524-34.
- 19) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会ら: 2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法, 2020, (オンライン), 入手先 < http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf >



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・学術集会

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

会期 ~~2020年7月17日(金)~18日(土)~~
2021年2月19日(金)~21日(日)

会場 九州大学医学部百年講堂
プラム・カルコア太宰府

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

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・学術集会 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
ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。
 - 2)利益相反状態の記載
本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。
 - 3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認
「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。
 - 4)その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。
なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE (科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。
10. 原稿送信先
日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室
送信先 editorsroom@jcccm.jp

編集後記

Windows 7のサポート終了でWindows 10にアップグレードしようとしたら、CPUはまだまだ使えるのにグラフィックチップセットが古すぎてWindows 10に対応するディスプレイドライバーがなく、画面の解像度が低いままになって使えなくなったという話でも書こうと思っていたら、2月から3月にかけて新型コロナウイルスの発生で世の中が大変なことになってしまった。普段は感染症には興味がないが、これほど急激に広がることを目の当たりにすると、免疫を持っているということがいかに大切であるかを思い知らされる。出勤前の体温報告のために起床後に体温測定することが日課になったが、これほど毎日体温を測定したことは生まれて初めてである。体温は36℃台が平熱だと思っていたが、いつも35℃台で代謝が落ちてきていることに気づかされた。また、マスクが長い間店頭から消えてしまっていることも意外である。ネガティブフィードバックによる調節が無い、あっても調節の遅れがかなり大きいということになる。ITを活用して規定数を配布できるようにしている台湾のニュースを見ると、人工的に優れた調節系を構築することがマスクの生産量を増やすよりも末端への配布に効果的であることが分かる。循環器疾患の治療においても心臓そのものの治療に加えて調節系への介入が重要な役割を果たすかもしれない。さて、3月に予定されていた学会も多くが延期か中止になり、何となく所在無い感じもするが、封じ込めが功を奏して新型コロナウイルスの感染が早く終息することを願っている。

(川田 徹)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第41巻 第1号 (2020)

- 公開日 / 令和2年5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 / (株)宇宙堂八木書店
 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
 電話 03-3552-0931
 ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先 / editorsroom@jscm.jp