



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

総説

敗血症性ショックの初期循環蘇生を支援する、コンピュータ制御循環管理システムの開発

敗血症性 DIC の抗血栓療法とその限界

原著

Cerebral oximetry values in diabetic patients are lower than those in non-diabetic patients during adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

留学速報

Yale 大学

文献紹介

新著紹介

さあ、医学研究をはじめよう！

施設紹介

慶應義塾大学病院

機器紹介

Impella – 救命と心機能回復を目指した新しい循環補助デバイス–

質疑応答

心不全フレイルについて教えてください。

会告

循環制御・目次

第 41 巻第 2 号(通巻 140 号)

巻頭言

人工血液を用いた出血性ショック制御の基礎研究 木 下 学 85

特 集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

1. 産科危機的出血による出血性ショックの現状
—何が救命に必要なか— 照 井 克 生 86
2. 産科危機的出血をきたした妊娠ウサギに対する
人工赤血球の効果 石 橋 弘 樹 89
3. CO 結合輸血と腎障害 丸 山 徹 92
4. 一酸化炭素結合人工赤血球による
出血性ショックからの蘇生 田 口 和 明 95
5. 肺切除周術期出血に対する人工赤血球を用いた
循環動態対策 河 野 光 智 97
6. 骨髄投与の有用性 萩 沢 康 介 101

総 説

敗血症性ショックの初期循環蘇生を支援する、

- コンピュータ制御循環管理システムの開発 上 村 和 紀 103
- 敗血症性 DIC の抗血栓療法とその限界 松 成 泰 典 111

原 著

Cerebral oximetry values in diabetic patients are lower than those in non-diabetic patients

during adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass Toshihiro Mori 120

留学速報

Yale 大学 齋 藤 純 一 128

文献紹介

- I 川 田 徹 132
- II 奥 村 敏 133
- III 川 人 伸 次 134

新著紹介

さあ、医学研究をはじめよう！ 山 崎 悟 136

施設紹介

慶應義塾大学病院 長 田 大 雅 138

機器紹介

Impella -救命と心機能回復を目指した新しい循環補助デバイス- 中 田 淳 140

質疑応答

心不全フレイルについて教えてください。 築 瀬 正 伸 149

会 告

第 41 回日本循環制御医学会総会案内 153

投稿規定 154

編集後記

..... 神 田 圭 一 156

巻頭言

人工血液を用いた出血性ショック制御の基礎研究

木 下 学*

人工血液の開発は古く、本邦でも1970年代に神戸大学の外科学教室でフルオロカーボン乳剤の開発が既に行われていた。フルオロカーボン乳剤は当時、画期的な製剤で、臨床治験にまで進んだが(我々の人工赤血球はまだヒトへ投与されていない)、実際の患者治療に使われるまでには至らなかった。この経験から、酸素を体の末梢組織まで効果的に運ぶには、やはりヘモグロビン(Hb)が不可欠であると再認識させられ、その後はHbをベースとした酸素運搬体の開発へと移っていった(HBOC, hemoglobin-based oxygen carrier と呼ばれている)。しかし、Hbは単体で存在すると様々な毒性を惹起するのは周知である。そこで、まずはHb分子を分子内架橋したHBOCが作られ(crosslinked HBOC)、さらにより分子量を大きくするためにHb分子を重合したもの(polymerized HBOC)、水溶性高分子を結合させたもの(polymer conjugated HBOC)など、さまざまなHbを修飾したHBOCが作られた。しかし、これらは赤血球のようにHbを袋に包んだものではないため、ヒトに投与するとHbが持つ強力なNO消去作用が誘導されてしまった。すなわち、NOの血管弛緩作用がなくなって血管収縮が起こり、とくにこれが冠動脈起始部で起こるため、心筋梗塞の危険が高くなった。ここでまた、Hbを

細胞膜で包む重要性を再認識させられたのである。ミミズの血は赤いが、赤血球ではなくHbが重合した巨大Hbを持っている。しかも、ミミズには心臓や肺がない。皮膚から酸素を取り込み、体を収縮させることで血液を循環させている。進化の途中で、活発に酸素を消費するようになり、Hbを袋に包み込んだ赤血球が必要になった。この袋は大きければ大きい程、内部のHbがNOと接して結合する機会を減らせるため、赤血球は核をなくしてドーナツ型となることで、毛細血管でも変形してすり抜ける術を獲得した。今回、紹介している人工赤血球(HbVs)は、Hbを細胞膜と同じリン脂質の2重膜で包んだ構造だが、球形でありドーナツ型を開発するには至っていない。このため、毛細血管を通過できるように、赤血球より1/30程度の小型になっている。これからもより赤血球へ近づける挑戦が続くと考えるが、現時点でもこれから紹介するように、赤血球輸血がない危機的な状況下では人工赤血球(HbVs)により命をつなぐことができる可能性があるのではないかと期待している。今回紹介するHbVsはAMEDの革新的医療シーズ実用化研究事業でもあり、これからヒトへの投与が計画されている。できれば数年後、その結果を本誌で紹介できる日が来ることを願っている。

* 防衛医科大学校免疫微生物学講座

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

1. 産科危機的出血による出血性ショックの現状 —何が救命に必要なか—

照井克生*

日本における母体死亡原因

厚生労働科学研究補助金による妊産婦死亡症例検討評価事業が開始されて10年が経過した。本事業では、日本産婦人科医会に報告された死亡事例を毎月の症例検討会で評価し、年4回の全体会議で承認した報告書を各施設に提供する。そして母体死亡を減らすための提言を「母体安全への提言」としてまとめ、毎年公開している。

「母体安全への提言2018」(2019年9月発表)によれば、2010年から2019年5月までに報告され、事例評価が終了した390例の母体死亡原因を見ると、産科危機的出血が20%と第一位を占めた(図1)¹⁾。英国での母体死亡原因の第一位が間接産科的死亡(心疾患)という現状とは、大きく異なっている。

出血性ショックの現状

死亡に至った産科危機的出血例の内訳を見ると、子宮型羊水塞栓症が最も多く、常位胎盤早期剥離が続いている(図2)。子宮型羊水塞栓症とは、経膈分娩後の産道裂傷や帝王切開術の際に、羊水成分が母体血中に流入し、出血量に見合わない凝固障害を来すもので、やがて出血性ショックを来す。常位胎盤早期剥離においては、胎盤剥離面からの出血に加えて、母体血中に流入した羊水成分が惹起する消費性凝固障害が特徴である。従って救命のためには、呼吸循環のサポートに加えて、凝固因子を早期に十分量補充することが重要である。

しかし産科危機的出血は、日本の分娩の過半数を担う小規模施設において、リスクの低い産婦でも突発的に発生しうることが問題である。妊産婦

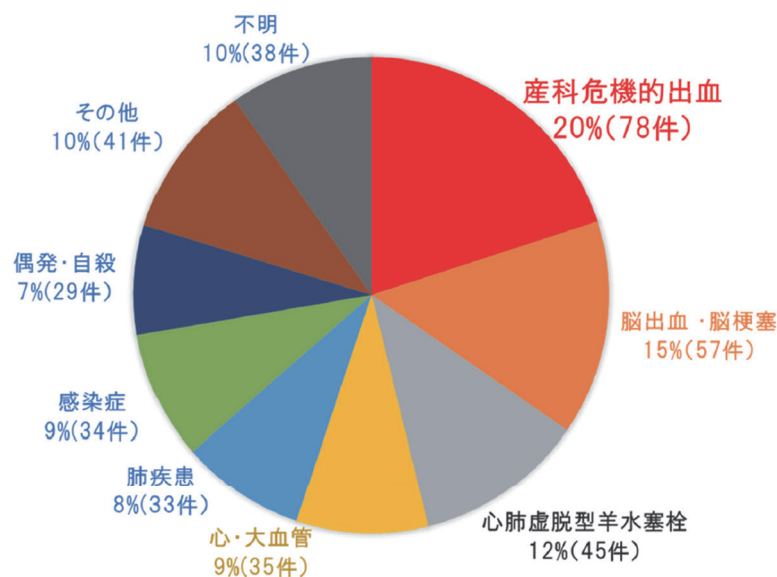


図1 日本における母体死亡原因

2010年から2019年に報告され、症例検討が終了した390例の母体死亡原因。
死亡症例検討評価委員会・日本産婦人科医会「母体安全への提言2018」

* 埼玉医科大学総合医療センター 産科麻酔科診療部長・教授

死亡症例検討の際には、死亡事例の回避可能性と、回避するために改善すべき余地を検討している。産科危機的出血においては、最善の対応においても救命困難だったと評価された事例は15%に過ぎず、大半は救命の余地があったと評価された。そして改善すべき余地は多い順に、新鮮凍結血漿輸血の遅れ、赤血球製剤輸血の遅れ、気づいておきたい疾患(子宮破裂や後腹膜血腫など)、搬送の判断の遅れであった(図3)¹⁾。分娩施設の立場から見れば、輸血を必要とする産科危機的出血は年に1例発症するかどうかであり、異常を認識して

早期に的確に対処し、適切なタイミングで搬送することは容易ではないだろう。

産科出血による死亡を減らす取り組み

出血による母体死亡を減らすために、5学会が合同で「産科危機的出血への対応指針」を2010年に作成し、2017年に改訂した。そこではショックインデックスを活用して循環血液量減少を認識し、輸血準備や搬送のタイミングを示している。産科出血の特徴である消費性凝固障害と急激に発症するDIC、そして線溶亢進を踏まえて、

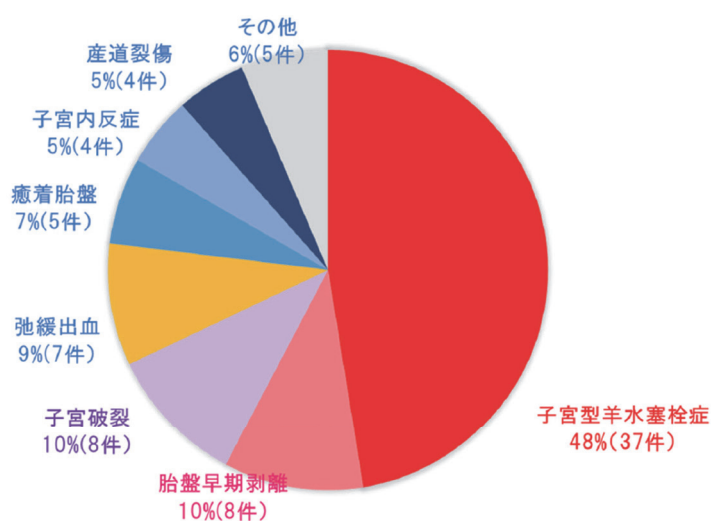


図2 母体死亡に至った産科危機的出血の内訳
2010年から2017年までの産科危機的出血による死亡78例の内訳を示す。
妊産婦死亡症例検討評価委員会・日本産婦人科医会「母体安全への提言2018」

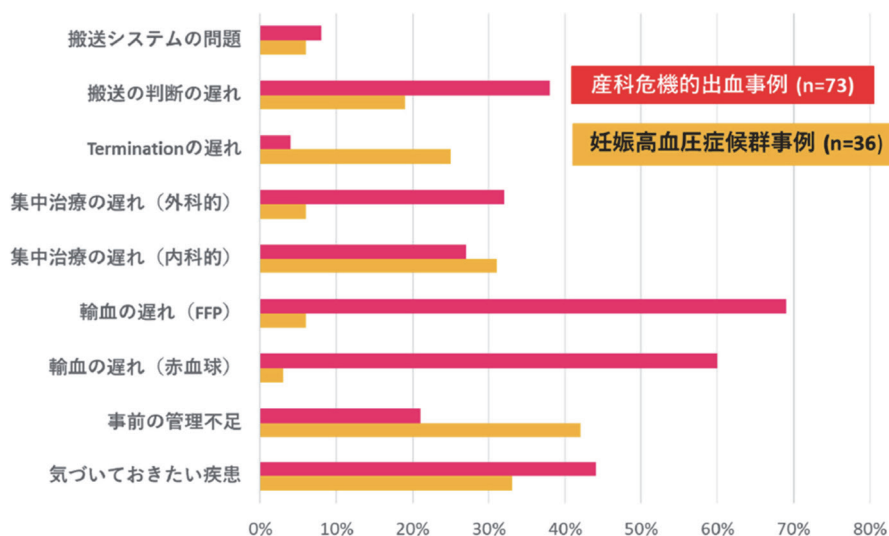


図3 改善の余地がある事項と指摘された事例の割合
母体死亡を回避するために改善すべき余地があると評価された事項と、その割合を、産科危機的出血と妊娠高血圧症候群について示す。産科危機的出血では、輸血の遅れと、気づいておきたい疾患、搬送の判断の遅れが上位を占めた。
妊産婦死亡症例検討評価委員会・日本産婦人科医会「母体安全への提言2018」

凝固因子早期補充やトラネキサム酸などの治療方針を明記している²⁾。

産科出血を含む妊婦急変対応や心肺蘇生の講習会として、日本母体救命システム普及協議会(J-CIMELS)のベーシックコースが全国で開催されている³⁾。そこでは救急医や麻酔科医など全身管理医が、産科医と共にインストラクターとなり、産科出血や肺塞栓症、子癇などのシミュレーションをファシリテートする。急変対応フローチャート(京都プロトコル)についてシミュレーションを通じて学習することにより、突発的な事態に適切に対応できるようになることを目指している。

母体死亡に占める産科危機的出血の割合は、2010年の29%から、2018年の12%へと漸減しており¹⁾、これらの取り組みが効果を上げていると思われる。

輸血が遅れる理由

母体死亡回避可能例が産科危機的出血では多く、輸血の遅れが改善事項であることは前述した。産科一次施設で輸血が遅れる理由は、輸血用血液製剤を常備していない、輸血用血液製剤の入手に時間を要する、クロスマッチに時間を要する、などが挙げられる。筆者らが厚生労働科学研究補助金で2012年に行った「分娩取り扱い施設における産科危機的出血への輸血対応に関する調査」よれば、輸血用血液製剤を院内に常備していない施設は、周産期センター以外の施設では78%に及んだ。クロスマッチを外注している施設が26%あった。輸血決断から輸血開始までの所要時間は、血液を発注する場合は61～90分と回答した施設が最も多く(24.5%)、41～60分(23.3%)が続いた。

円滑な輸血を妨げている理由として最も多かった回答が、輸血用血液製剤の院内備蓄がないこと(回答施設中67.7%)だった。その理由として回答が多かった順に、使用頻度が少ないため必要ない

(71.4%)、返却出来ない(51.4%)、使用しなかった場合にコストがかかる(47.0%)であった(図4)。輸血用血液製剤は、発注すると使用期限が近づいても返却できず、使用しなければコストを回収できないことが問題点である。

人工血液への期待

稀に低リスク妊婦に突発する産科危機的出血に対して、凝固因子補充の重要性が認識された結果、保存期間が長くて常備しやすい新鮮凍結血漿を高次施設への搬送前に輸血してくる事例が増えてきた。しかし赤血球輸血なしには、心拍再開しても低酸素脳症で救命できなかった例も経験している。産科危機的出血に対して適切なタイミングで酸素運搬体を投与できれば、そのような事例を救命できることが期待できる。

Hemoglobin vesicleは、常温で2年間保存可能で、血液型がないためクロスマッチも不要である。産科危機的出血患者を高次施設に搬送して輸血や止血治療を行うまでのつなぎとして、人工赤血球の臨床応用に期待したい。

文献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医会. 母体安全への提言2018. (最終アクセス2020年8月7日)
https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2019/10/botai_2018.pdf
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, ら: 産科危機的出血への対応指針2017. (最終アクセス2020年8月7日)
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/01/8b9c0f3a8172ae1c9cf0e7bbd746f5db.pdf>
- 3) J-CIMELS 日本母体救命システム普及協議会. (最終アクセス2020年8月7日)
<https://www.j-cimels.jp>

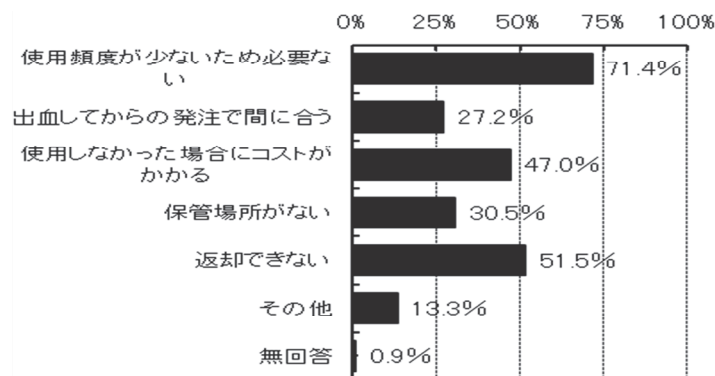


図4 輸血用血液製剤を常備しない理由

厚生労働科学研究補助金「分娩取り扱い施設における産科危機的出血への輸血対応に関する調査」(照井克生他、2012年)

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

2. 産科危機的出血をきたした妊娠ウサギに対する人工赤血球の効果

石橋弘樹^{*1}、木下学^{*2}、萩沢康介^{*3}
酒井宏水^{*4}、宮本守員^{*1}、高野政志^{*1}

はじめに

産後の過多出血 (PPH, postpartum hemorrhage) は、産後 24 時間以内に出血が経膈分娩では 500 mL を超えるもの、帝王切開では 1,000 mL を超えるものと定義され妊産婦約 250 人に約 1 人が大量出血により生命の危険にさらされている。PPH のすべてが産科危機的出血に移行するわけではないが、PPH に引き続く産科危機的出血は未だに妊産婦死亡原因の第一位である。産科危機的出血と診断した場合の根本治療は赤血球製剤等を含めた輸血治療となるが、本邦では分娩を取り扱う診療所等の一次施設 (本邦分娩数の半数以上が一次施設での分娩である) の 78% が輸血製剤を備蓄しておらず、予期せぬ産科危機的出血が生じた場合の対処の遅れにより転院搬送中に心停止に至る例が依然として散見される¹⁾。また、発展途上国等でも輸血製剤の不足が懸念されており産科危機的出血の治療において約 26% の患者で輸血製剤が不足したとの報告もある²⁾。それ故、産科危機的出血による出血性ショックに対して、輸血製剤に替わり得る新規の治療戦略が必要と考えられる。

リポゾーム内包型人工赤血球とは

輸血治療を補完することが期待されている人工

赤血球 (HbV, hemoglobin vesicles) は酒井らにより開発されてきた³⁾。HbV の原料となるヒトヘモグロビンは輸血用赤血球としての使用期限が切れた献血のヒト赤血球から精製する。赤血球の洗浄、溶血成分等の除去、一酸化炭素結合の加熱処理、ウイルス不活化等の工程を経て一酸化炭素ヘモグロビン溶液となる。次にこの一酸化炭素ヘモグロビン溶液を混合脂質の粉末で混練することでカプセル化し、未内包のヘモグロビン (Hb) の除去と光反応による CO 除去 ($\text{HbCO} \rightarrow \text{HbO}_2$)、脱酸素化 ($\text{HbO}_2 \rightarrow \text{deoxy Hb}$) を行うことでカプセル化された長期保存可能な HbV 製剤が製造される (表 1)。HbV 製剤は Hb 溶液をリポゾーム内包型の人工赤血球で、一酸化窒素 (NO) に関連する血管収縮や心筋毒性等の副作用や血管外漏出を脂肪膜で遮断できると報告されている⁴⁾ (図 1)。また微粒子分散液として膠質浸透圧は示さず、Hb 濃度は約 10 g/dL に設定され、酸素親和度も適度に調整された赤血球代替物として使用可能である⁵⁾。

産科危機的出血に対する新規治療戦略としての人工赤血球の可能性

出血性ショックに対する人工赤血球の動物投与試験による効能はこれまでに数多くの報告がある^{6)~8)}。一方、産科危機的出血の治療戦略は出血性ショックと類似しているが⁹⁾、産科危機的

表 1 人工赤血球の特徴

	人工赤血球	赤血球製剤
血液型	血液型がなく、交差試験不要	血液型に応じた交差試験が必要
感染リスク	ウイルス不活化除去による感染リスクがない	HIV 等のウイルス感染リスクが残存
保存様式・期間	常温でも 1 年程度保存可能	4℃、21 日間

^{*1} 防衛医科大学校 産科婦人科学講座、^{*2} 防衛医科大学校 医学部免疫微生物学講座、

^{*3} 防衛医科大学校 医学部生理学講座、^{*4} 奈良県立医科大学 医学部化学教室

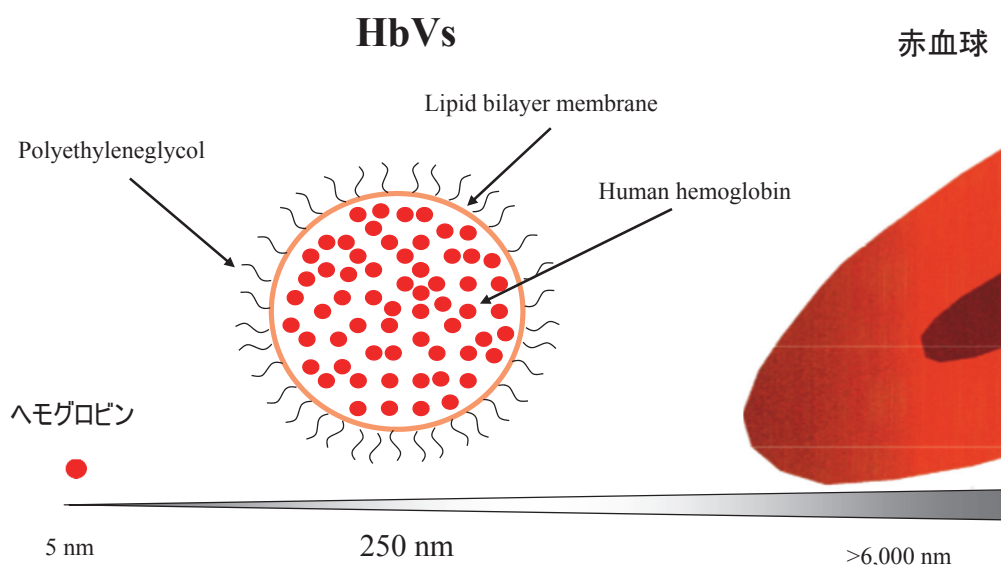


図1 HbVsの構造

出血に対する代替血液製剤の有効性を示した動物実験は我々の知る限り報告されていない。これには、産科危機的出血に関する動物モデルがほとんどないことが大きな要因として考えられる。そこで我々は新たに産科危機的出血の動物モデルを作成し、産科危機的出血に対する人工赤血球製剤の有効性について妊娠ウサギを用い検証を行っている。

1) ウサギの産科危機的出血モデル

妊娠28日になる妊娠ウサギを使用した。ウサギの子宮は双角子宮となっているが、麻酔下に腹部正中切開を行い、右側の双角子宮から帝王切開にて胎子を娩出した。その後、同側の右側子宮動脈を切離し出血させ産後出血開始とした。産科危機的出血への対応指針2017¹⁰⁾では shock index (心拍数/収縮期血圧)が1.5以上となる時点を生産科危機的出血発症起点としている。ウサギの循環血液量が約56 mL/kgであること¹¹⁾等から産科危機的出血の対応指針を参考に出血量が100 mL(循環血液量の約50%程度)に達した時点または出血開始後30分が経過した時点を生産科危機的出血の発症起点とした。出血開始後から産科危機的出血に至るまでは出血量と同量の輸液投与を行い、産科危機的出血に達した後に、赤血球と血漿を投与した群、HbVのみを投与した群、輸液のみを継続した群の3群に分けて蘇生対処を行った。血液製剤がない危機的状況下での母体救命を想定しており、あえてHbV群で血漿を投与しなかった。その後出血開始から60分後、または総出血量が200 mLに達した時点で止血を行い、その後の母体の生命予後について検討を行った。

2) 人工赤血球の有効性と今後の展望

産科危機的出血に対する各群の治療後10時間

時点での生存率は、輸液群が0%、HbV群が60%、赤血球群が100%という結果となった。赤血球群よりHbV群の生存率が低かった要因としてはHbV群が血漿を含んだ治療を行っていないこと、赤血球と比較すると機能的半減期が数日程度と短いことなどが挙げられる。今後については人工血小板等の投与を含めた研究が更に必要となるであろう。

今回の検討により、産科危機的出血で緊急輸血が必要となった場合などに、輸血用血液が入手できない等の状況下で人工赤血球製剤を投与することで、輸血治療までの「つなぎ」の役割を担える可能性が示唆された。今後さらに研究が追加され、将来的には臨床応用できることが大いに期待される。

文献

- 1) 照井克生: 産科出血による母体死亡の現状と人工赤血球への期待. 人工血液 2016; 24: 18.
- 2) Weeks A: The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: What do we know, and where do we go to next? BJOG 2015; 122: 202-10.
- 3) Sakai H: Overview of potential clinical applications of hemoglobin vesicles (HbV) as artificial red cells, evidenced by preclinical studies of the Academic Research Consortium. J Funct Biomater 2017; 8: 10.
- 4) Sakai H, Sato A, Masuda K, et al: Encapsulation of concentrated hemoglobin solution in phospholipid vesicles retards the reaction with NO, but not CO, by intracellular diffusion barrier. J Biol Chem 2008; 283: 1508-17.
- 5) Sakai H, Sou K, Tsuchida E: Hemoglobin-vesicles

- as an artificial oxygen carrier. *Methods Enzymol* 2009; 465: 363-84.
- 6) Yamamoto M, Horinouchi H, Kobayashi K, et al: Fluid Resuscitation of Hemorrhagic Shock With Hemoglobin Vesicles in Beagle Dogs: Pilot Study. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2012; 40: 179-95.
- 7) Tokuno M, Taguchi K, Yamasaki K, et al: Long-term stored hemoglobin-vesicles, a cellular type of hemoglobin-based oxygen carrier, has resuscitative effects comparable to that for fresh red blood cells in a rat model with massive hemorrhage without post-transfusion lung injury. *PLoS One* 2016; 11: e0165557.
- 8) Sakai H, Seishi Y, Obata Y, et al: Fluid resuscitation with artificial oxygen carriers in hemorrhaged rats: Profiles of hemoglobin-vesicle degradation and hematopoiesis for 14 days. *Shock* 2009; 31: 192-200.
- 9) Waters JH: Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth* 2014; 113: ii3-8.
- 10) 日本産科婦人科学会、他：産科危機的出血への対応指針 2017 (Guideline).
http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf
- 11) Diehl KH, Hull R, Morton D et al: A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol* 2001; 21: 15-23.

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

3. CO 結合輸血と腎障害

丸山 徹^{*1}、田口 和明^{*2}、深川 雅史^{*3}

一酸化炭素 (CO) 結合赤血球の調整と特徴

近年になり、CO は内因性の生理活性ガスとして認識され、医療ガスとして臨床応用が試みられている。本邦でも、二次性肺高血圧合併慢性閉塞性肺疾患患者に対する低濃度 CO 吸入療法が東北大学で実施されている。CO 吸入療法は、CO による呼吸抑制を防止するために、特別な機器と専門の技師が必要になるため、実施施設が限られてくる。我々は、より多くの施設で、多様な疾患に対して CO 療法を応用すべく、CO 療法にドラッグデリバリーシステムを導入した CO デリバリーシステムの構築を試みている。ここで、CO デリバリーの担体としては、CO 結合能に優れたヘモグロビンを活用している。ただし、CO を結合したヘモグロビンの場合、*in vitro* の条件では、CO 保持や組織への CO 供給の点では優れているものの、そのまま投与すると、容易に糸球体ろ過を受けるため、血中からの消失が非常に速く、治療標的臓器への CO 供給が限定的である。加えて、糸球体ろ過後に、再吸収され、ヘム毒性により腎障害を引き起こす可能性も懸念される。

そこで我々は、ヘモグロビンを高濃度含有する赤血球 (RBC) を CO デリバリーの担体として活用している。赤血球を CO デリバリーの担体として活用するメリットとしては、次の3点、1) 簡便に調整できる、2) 臓器供給能に優れている、3) 呼吸抑制のリスクが少ない、がある。CO 結合赤血球 (CO-RBC) は洗浄赤血球溶液に CO ガスを10分程度暴露することで調整できる上、ほぼ全てのヘム鉄に CO を結合させることが可能である。また、用時調製できるため、医療施設での使用だけではなく、災害現場での使用も可能である。ここで CO-RBC の場合、体外で RBC に CO を結合させているため、生体に投与しても酸素を結合した赤血球のレベルを低下させない結果、CO 療法の最大の問題点である呼吸抑制のリスクを抑えることができる。既に我々は、CO 結合赤血球による臓器保護効果を、肝臓、腎

臓、肺、心臓、筋肉で実証してきたが、今回のテーマでは、急性腎障害に対する研究成果を紹介する。

横紋筋融解症誘発・急性腎障害 (AKI) に対する CO-RBC の救命効果¹⁾

常法に従い、50% グリセロールをラットの両側下大腿部に筋注し、横紋筋融解症誘発 AKI モデルを作製した。本病態モデルの場合、生食投与群では、投与後5日後に80%のラットが死亡したが、グリセロール処置3時間後に CO-RBC あるいは RBC を静脈内投与したところ、RBC 投与群では、投与後5日後で60%が死亡したものの、CO-RBC 投与群では、全例の生存が確認された(図1)。その際、生食投与群では、ミオグロビンの腎臓への顕著な蓄積によって、ヘム毒性が誘発されて尿細管を中心に重度な組織障害が生じていたが、それらは CO-RBC 投与群で抑制されていた。また、CO-RBC 投与群では、病態群で観察された腎臓内の酸化ストレスや炎症反応が顕著に抑制されていた。これらの結果から、CO-RBC により、腎臓に送達された CO が自身の抗酸化・抗炎症作用を発揮するとともに、ヘムを安定化することでミオグロビン毒性を軽減したのではないかと推察された。

本邦のような災害大国では、外傷により大量出血を伴う横紋筋融解症やクラッシュ症候群に対する治療薬の開発が切望されている。そこで、これらの病態に対しても CO-RBC が治療効果を発揮できるのか否かを検討した。まず、外傷により出血を伴う横紋筋融解症モデルとして、40% 脱血して出血性ショックを惹起したラットに、上述したグリセロールを筋注することで横紋筋融解症を併発させた(図2)。本モデルの場合、上述したグリセロール誘発横紋筋融解症より致死性が増加しており、生食投与群では9時間以内に全例が死亡した。一方、RBC 輸血では24時間以内に90%が死亡したのに対して、CO-RBC 投与群では全例の生存が確認された。

さらに、他の外傷性横紋筋融解症モデルとして、クラッシュ症候群誘発 AKI に対する CO-RBC

^{*1} 熊本大学薬学部・薬剤学分野、^{*2} 慶應大学薬学部・薬効解析学、^{*3} 東海大学医学部・腎内内分泌代謝内科

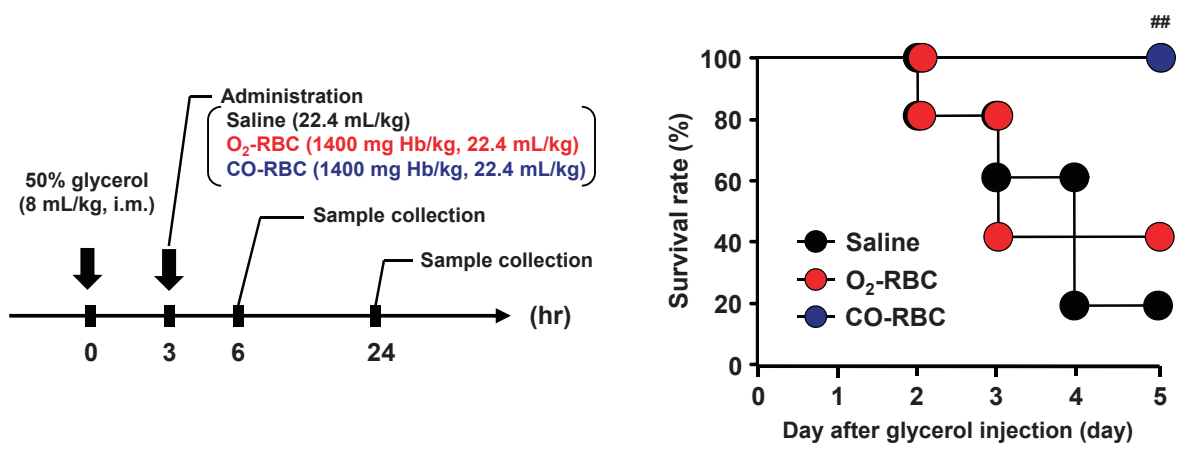


図1 グリセロール誘発横紋筋融解症 AKI に対する CO-RBC の救命効果

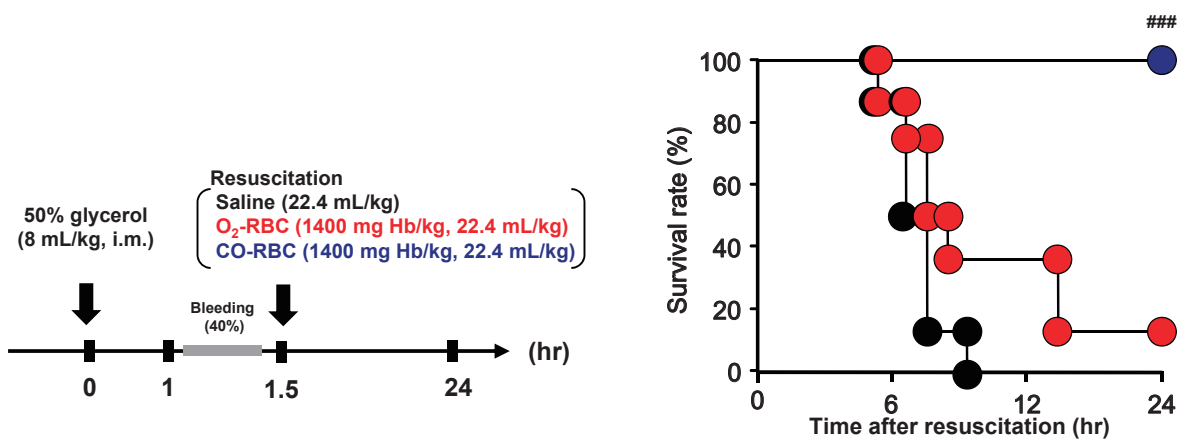


図2 出血性ショック併発横紋筋融解症 AKI に対する CO-RBC の救命効果

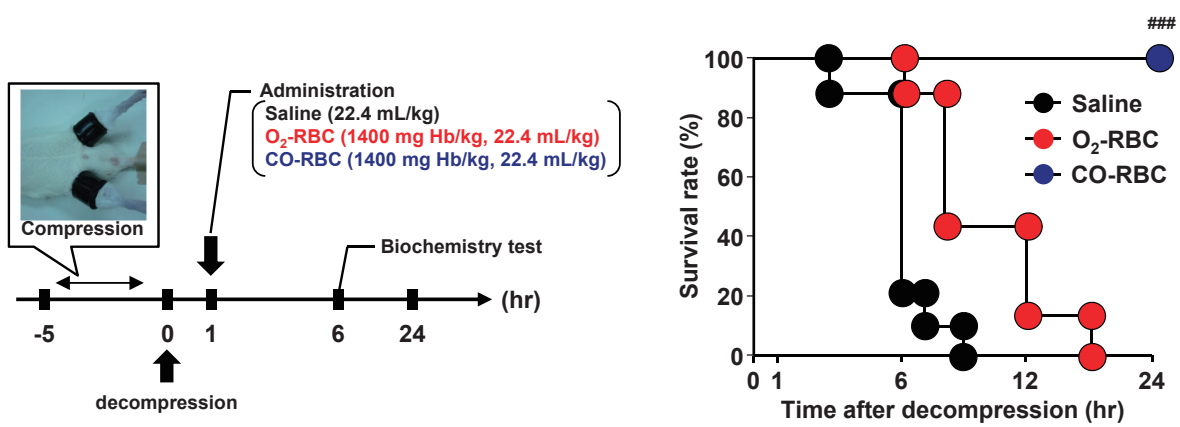


図3 クラッシュ症候群誘発 AKI に対する CO-RBC の救命効果

の救命効果を検証した(図3)。既報に従い、2 kg の荷重負荷で調整したゴムバンドをラットの両下肢に装着し、5時間圧迫し、その後解除することで病態モデルを作製した。本 AKI モデルの場合、生食投与群では、圧迫解除後3時間から死亡例が認められ、9時間の段階で全例の死亡が観察された。この致死性モデルに対して、RBC 及び

CO-RBC を投与したところ、RBC 投与群では、18 時間で全例が死亡したものの、CO-RBC 投与群では 100% の救命を確認することができた。

まとめ

CO-RBC は AKI モデル動物の腎臓へ効率良く CO を供給する結果、優れた治療効果を発揮した。

CO-RBC が簡便に用時調製できることを考慮すると、CO-RBC は医療現場だけではなく、災害時にも臨床応用可能な新規細胞療法としての可能性を秘めている。

文献

- 1) Taguchi K, Ogaki S, Nagasaki T, et al: Carbon monoxide rescues the developmental lethality of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in disaster. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 372: 355-65.

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

4. 一酸化炭素結合人工赤血球による出血性ショックからの蘇生

田口和明^{*1}、酒井宏水^{*2}

赤血球輸血は出血性ショックからの優れた蘇生効果を発揮するものの、虚血組織へ大量の酸素を急激に供給する結果、活性酸素種の産生を亢進させ、全身性の虚血再灌流障害を二次的に誘発する。赤血球と同等の酸素運搬能（蘇生効果）を有する人工赤血球（ヘモグロビン小胞体：HbV）においても例外ではなく、出血性ショックモデルラットをHbVで蘇生すると全身性の虚血再灌流障害が惹起され、トランスアミラーゼや乳酸デヒドロゲナーゼなどの臓器傷害マーカーが一過性に上昇する¹⁾。残念ながら、現時点では、虚血再灌流障害を惹起しない蘇生術は開発されていない。

一酸化炭素(CO)は、生体内ストレスに反応して抗酸化・抗炎症作用などの多彩な生理活性作用を示すことが知られている。虚血再灌流障害に対してもCOが保護的に働くことが様々な動物実験により示され^{2),3)}、これらの知見に基づき米国では、腎移植患者の移植グラフトの虚血再灌流障害を抑制することを目的としたCOの臨床試験が試みられている⁴⁾。ゆえに、COを含有する蘇生液は、輸血に併発する全身性の虚血再灌流障害を予防できると考えられる。好都合なことに、HbVはCOと可逆的な結合性を示すヘモグロビンを構成成分として有しており、その分散液中にCOを含有できる。本稿では、HbVにCOを担持させたCO結合型HbV(CO-HbV)の製剤特性や安全性、さらに

は虚血再灌流障害を惹起しない新規蘇生剤としての可能性を紹介する。

CO-HbVの製剤特性

CO-HbVは、deoxy-HbV分散液にCOガスを数分間バブリングすることにより作製できるため、カルボキシヘモグロビン含量以外の物理化学特性はdeoxy-HbVと同一である(図1)。すなわち、生体適合性の高い脂質(リン脂質/コレステロール/負電荷脂質/PEG脂質)から構成された脂質膜に廃棄血より単離・精製したヒトヘモグロビンを高濃度(約35 g/dL)に内包した粒子径約280 nmのリポソーム構造を有している。また、製剤としては、微粒子分散液として膠質浸透圧を示さず、溶液中のヘモグロビン濃度は10 g/dLに設定されている。さらに、加熱処理やナノフィルトレーションなどによりストロマ成分やウイルスなどの異物を完全除去し、血液型はないため投与前の交叉試験は不要である上に、室温で2年間の保存が可能であり、現行の赤血球製剤より利点も有している。

CO-HbVの安全性

COの高濃度かつ長時間の生体暴露はCO中毒を惹起するため、CO-HbVを医療へ応用するにはCO-HbVの安全性を担保する必要がある。CO中毒の主な症状として、頭痛や疲労、昏睡などの

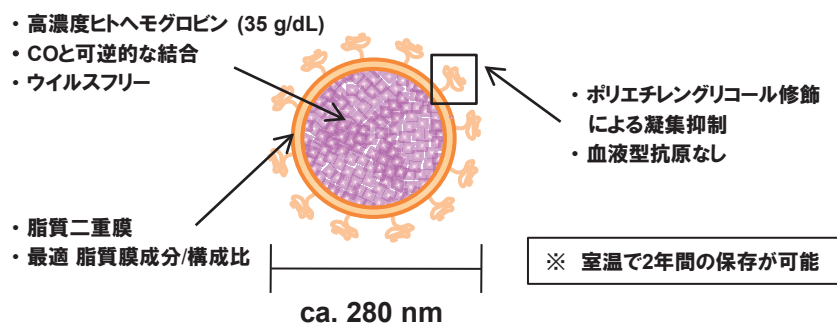


図1 CO-HbVの構造と特性

^{*1} 慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座、^{*2} 奈良県立医科大学化学教室

中毒症状が知られており、これは、COが赤血球中のヘモグロビンと結合し、全身への酸素運搬を阻害することで惹起される。一方、CO-HbVは、すでにCOがヘモグロビンと結合しているため生体内の赤血球の酸素運搬を阻害せず、CO中毒を惹起しない。また、COの運搬体として使用しているHbV自体の安全性も十分に担保されており、CO-HbVは安全性の高い蘇生剤として安心して使用できる。

CO-HbVによる出血性ショックからの蘇生と虚血再灌流障害の抑制

CO-HbVが出血性ショックからの蘇生効果に加え、輸血により惹起される虚血再灌流障害を抑制する効果を有することが動物実験により示されている⁵⁾。具体的には、全血液量の50%を定速脱血(28 mL/kg, 1 mL/min)して作製した出血性ショックモデルラットをCO-HbVで蘇生したところ、蘇生6時間後(観察期間終了)まで全例が生存し、洗浄赤血球(wRBC)及びHbV蘇生群と同様に血行動態(平均動脈圧・心拍数)や血液ガス組成(動脈血酸素及び二酸化炭素分圧)を回復した。また、出血性ショックにより惹起された血液pHの低下や乳酸値の上昇もCO-HbV蘇生1時間後までに正常域まで回復しており、代謝性アシドーシスを速やかに是正している。これは、COを放出した後のCO-HbVが酸素運搬体として機能し、末梢組織(細胞)に酸素を供給したためと考えられる。

さらに、各蘇生液投与後の虚血再灌流障害に対する影響を評価したところ、wRBCやHbV蘇生群では、蘇生6時間後にトランスアミナーゼや乳酸デヒドロゲナーゼがベースラインと比較して2~3倍に上昇しており、虚血再灌流障害による軽度の肝傷害及び心筋傷害を惹起した。一方で、CO-HbV蘇生は、臓器保護作用を示し、これらの臓器傷害パラメータの上昇を抑制した。また、COによる虚血再灌流障害抑制機序の探索の一環として、酸化産物であるニトロチロシンの肝臓における蓄積を評価したところ、wRBC及びHbV

蘇生群ではニトロチロシンが蓄積していたが、CO-HbV蘇生群では蓄積が認められなかった。よって、CO-HbVは、虚血再灌流によって産生される活性酸素種の産生を抑制する結果、臓器の酸化障害を軽減していると考えられる。

人工赤血球製剤であるHbVに臓器(細胞)保護作用を有するCOを担持させたCO-HbVは、適切な製剤特性や安全性を有し、出血性ショックに対して赤血球輸血と同等の蘇生効果と虚血再灌流障害を軽減する効果を有する。このような新規蘇生剤として高いポテンシャルを有するCO-HbVを医療へ応用するには現時点では早計であるが、更なるエビデンスが蓄積され、輸血医療に貢献することを期待したい。

文献

- 1) Sakai H, Seishi Y, Obata Y, et al: Fluid resuscitation with artificial oxygen carriers in hemorrhaged rats: Profiles of hemoglobin-vesicle degradation and hematopoiesis for 14 days. *Shock* 2009; 31: 192-200.
- 2) Motterlini R, Otterbein LE: The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 728-43.
- 3) Ogaki S, Taguchi K, Maeda H, et al: Kupffer cell inactivation by carbon monoxide bound to red blood cells preserves hepatic cytochrome P450 via anti-oxidant and anti-inflammatory effects exerted through the HMGB1/TLR-4 pathway during resuscitation from hemorrhagic shock. *Biochem Pharmacol* 2015; 97: 310-9.
- 4) Safety and tolerability study of inhaled carbon monoxide in kidney transplant patients. *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531856> (Access: May 7, 2020)
- 5) Sakai H, Horinouchi H, Tsuchida E, et al: Hemoglobin vesicles and red blood cells as carriers of carbon monoxide prior to oxygen for resuscitation after hemorrhagic shock in a rat model. *Shock* 2009; 31: 507-14

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

5. 肺切除周術期出血に対する人工赤血球を用いた循環動態対策

河野 光 智*

胸部外科手術における大量出血のリスクとすぐに使える人工赤血球の必要性

周術期出血は胸部手術の主要な合併症の1つであり、出血性ショックから急性循環不全、さらには死に至るまでの大量出血が起こりうる。大量の出血が生じた場合、失われた血液を補う輸液と止血は、臓器の機能不全が始まる前に行われなければならない。肺切除術は最も一般的な胸部手術の1つであり、肺癌、転移性腫瘍、良性腫瘍、難治性感染症などの肺病変に対して行われる。肺切除中に輸血を必要とする出血症例の頻度はそれほど高くはなく、東海大学医学部付属病院では肺切除症例の0.9%に輸血が必要となっていた。他の施設からは全肺切除症例の0.3-1.8%が輸血を必要とすると報告されている^{1), 2)}。ただし、大血管に損傷が生じると、出血量は数分で数リットルに達することがある。肺葉切除術または肺全摘出術では、血流量が多く出血のリスクが高い肺動脈または肺静脈を切断する必要があり、特に悪性腫瘍がこれらの血管に浸潤すると、大量出血のリスクがさらに高まる。このような手術では、輸血体制が整っている病院であっても、輸血が数分遅れることによって心停止や低酸素性脳症の後遺症のリスクがある。したがって、緊急時に手術室で遅滞なく使用できる人工赤血球の臨床応用が望まれる。

手術中の大量出血に投与するためのヘモグロビン小胞の理想的な特性

ヘモグロビン小胞体(HbV)は期限切れの献血赤血球から抽出、精製され、ウイルスを不活化されたヘモグロビンをリポソームにカプセル化した構造である³⁾。すべての血液型に使用でき、感染のリスクがなく、長期保存が可能で、近い将来に臨床応用されると期待されている⁴⁾。HbVは手術室に常備することが可能であり、クロスマッチを必要とせず、手術中の突然の大量出血に即座に使用できる。また、特記すべきHbVの特徴は、ヘモ

グロビンとともに小胞体に内包されるアロステリック因子の調整により酸素親和性を自在に改変できることである⁵⁾。通常のHbVの酸素親和性は、 P_{50} を28 Torrに設定されているが、高酸素親和性のHbVは P_{50} を9 Torrに設定した。以前に行われた研究では、高酸素親和性 low P_{50} -HbVが腫瘍組織の酸素分圧を上昇させ、腫瘍に対する放射線照射の効果を促進させる効果が認められている⁶⁾。

肺切除周術期出血モデルでのヘモグロビン小胞体投与による呼吸循環動態の安定

肝臓、腎臓、特に肺などの重要臓器切除の際に生じる大量出血への人工赤血球の適用に関する研究はこれまで行われていなかった。我々は肺切除+周術期出血の動物モデルでHbV投与の効果の評価を行った⁷⁾。

人工呼吸器管理下にラットの左肺を全摘し、同時に全循環血液量の30%を急速に脱血すると、ラットは出血性ショックとなり、輸液を行わなければラットはショックとなり死亡する。脱血量と等量の輸液によって血圧は一時的に回復するが、生理食塩水投与群の全てと5%アルブミン溶液投与群の半数は抜管後1時間以内に死亡した(図1A)。5%ヒトアルブミンに高酸素親和性HbVを溶かした溶液(low P_{50} -Hb, P_{50} = 9 Torr)、あるいは5%ヒトアルブミンにHbVを溶かした溶液(HbV, P_{50} = 28 Torr)、5%ヒトアルブミンにラット赤血球を溶かした溶液(rat-RBC)をそれぞれ投与すると、人工呼吸器離脱後も全てのラットで血圧は安定し生存した(図1A, B)。

一方、抜管1時間後のそれぞれの動脈血酸素分圧(PaO₂)は、rat-RBC群は59.4 ± 12.5 mmHg、HbV群は58.3 ± 10.1 mmHg、low P_{50} -HbV群は70.5 ± 14.5 mmHgであった。low P_{50} -HbV群のPaO₂は、rat-RBC並びにHbV群よりも有意に高値であった(図2A)。HSA群のpHは抜管後に他の3つの群と比較して有意に低下し、アシドーシスとなった(図2B)。

* 東海大学医学部外科学系呼吸器外科学

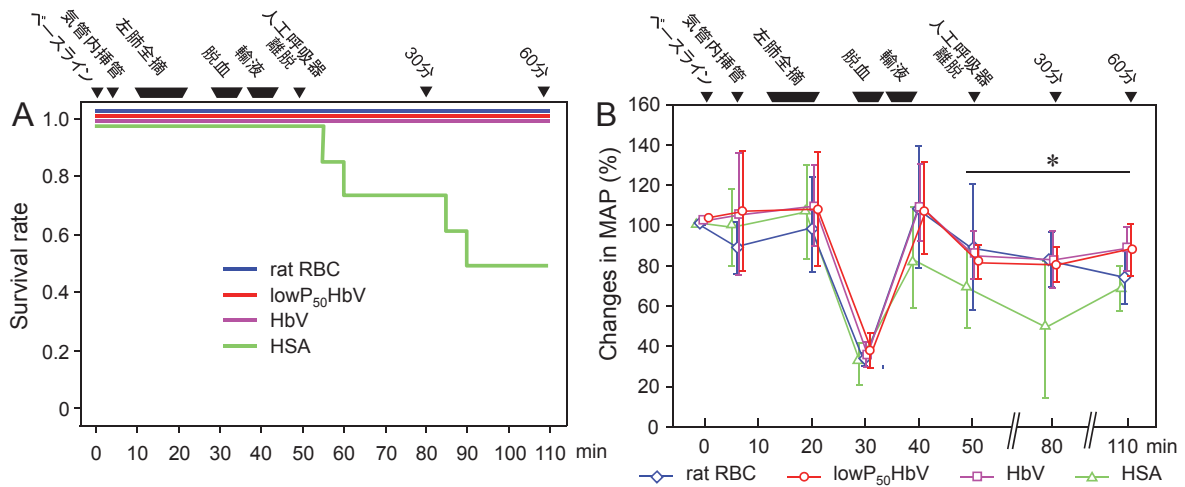


図 1

ラット左肺切除+循環血液量 30% 脱血後、ラット赤血球 (rat-RBC, blue, n = 5)、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体 (low-P50 HbV, P50 = 9 Torr, red, n = 8)、ヘモグロビン小胞体 (HbV, P50 = 28 Torr, pink, n = 5)、ヒト血清アルブミン (HSA, green, n = 8) 投与後の (A) 生存曲線と (B) 平均動脈圧 (MAP) の変化。値は平均値±標準偏差で表す。* $P < 0.05$, HSA 群 vs. その他すべての群。反復測定分散分析。

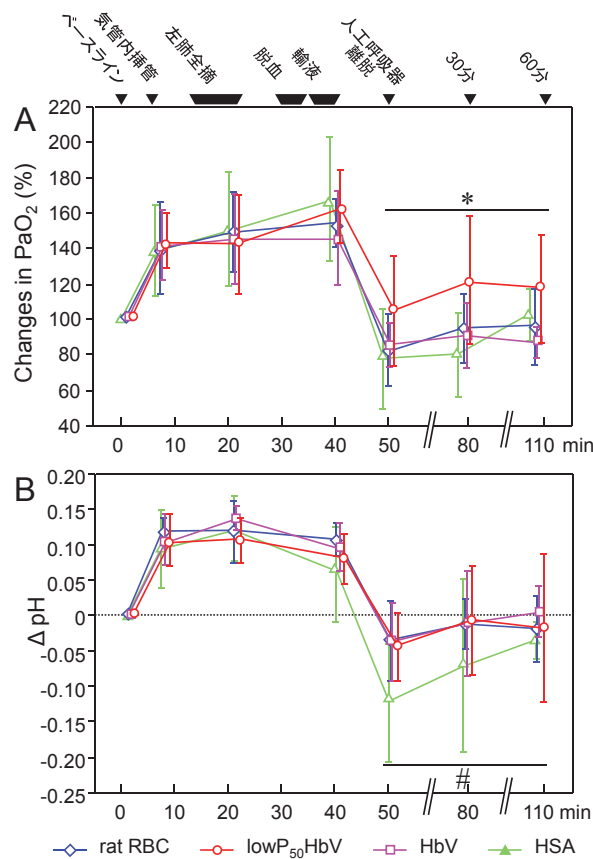


図 2

ラット左肺切除+循環血液量 30% 脱血後、(A) 動脈血酸素分圧と (B) pH の変化。ラット赤血球 (rat-RBC) 群 (n = 5); 高酸素親和性ヘモグロビン小胞体 (low-P50 HbV) 群 (n = 8); ヘモグロビン小胞体 (HbV) 群 (n = 5); ヒト血清アルブミン (HSA) 群 (n = 4~8)。値は平均値±標準偏差で表す。* $P < 0.05$, low-P50 HbV 群 vs. その他の群; # $P < 0.05$, HAS 群 vs. その他の群。反復測定分散分析。

低酸素による血清乳酸値の上昇は、HbV、lowP₅₀-HbV、rat-RBC の3群で抑制されていた(図3A)。HbV、lowP₅₀-HbV の酸素運搬能は、肺切除後の呼吸機能が低下した状況下で rat-RBC と同等であり、特に、lowP₅₀-HbV は肺切除後の酸素化に特に有効である可能性が示唆された(図3B)。また、術後長期の観察を行ったマウス肺切除モデルの実験では、HbV の投与は臓器が低酸素状態となることを回避させ、外科的侵襲からの回復にも影響を及ぼさなかった⁸⁾。重篤な合併症も生じず、マウスは6ヶ月以上長期生存した。

周術期出血に対する HbV の臨床応用

麻酔の発達と外科技術の進歩により、胸部外科手術が安全に行われている。しかしながら、多くの胸部外科医は手術中の突然の大量出血に対して緊急輸血が必要となる事態を経験し、手術室で利用できる人工赤血球の必要性を痛感している。

我々の研究は、HbV の酸素運搬性能は、肺切除による低肺機能の存在下でさえ、赤血球輸血と同様であることを示唆した。手術室に HbV を常備し、突然の大量出血に対して直ちに HbV 投与を開始することが出来れば、赤血球輸血の回避や輸血量を減らすことができる。また、ショックや心停止、その後の重要臓器や脳の低酸素症などの重篤な合併症を回避できるようになると期待される。

文献

- 1) Daniels LJ, Balderson SS, Onaitis MW, et al: Thoracoscopic lobectomy: A safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 860-4.
- 2) McKenna RJ Jr, Wolf RK, Brenner M, et al: Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:

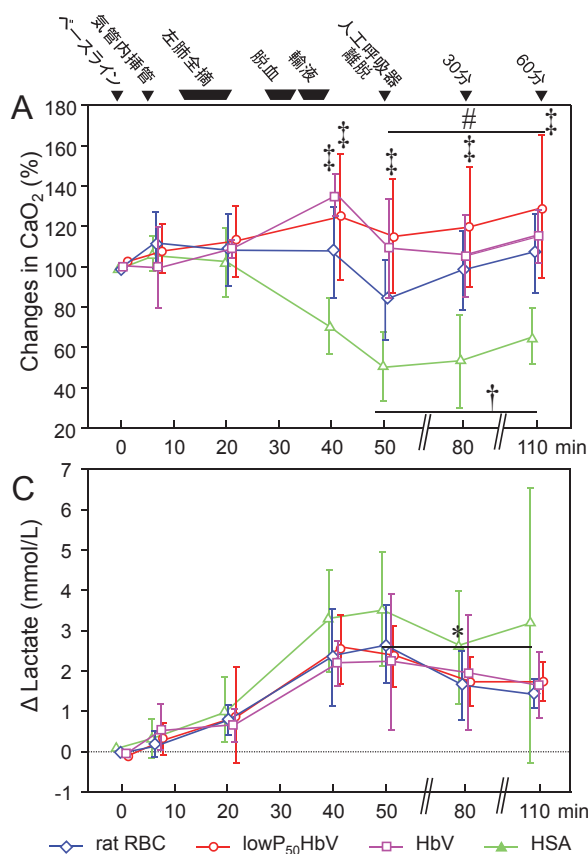


図 3

ラット左肺切除+循環血液量30%脱血後、(A)動脈血酸素含量(CaO₂)と(B)血清乳酸値の変化。ラット赤血球 (rat-RBC) 群 (n = 5); 高酸素親和性ヘモグロビン小胞体 (low-P50 HbV) 群 (n = 8); ヘモグロビン小胞体 (HbV) 群 (n = 5); ヒト血清アルブミン (HSA) 群 (n = 4 ~ 8)。値は平均値±標準偏差で表す。#P < 0.05, low-P50 HbV 群 vs. rat-RBC 群 and HSA 群, 反復測定分散分析。† P < 0.05, rat-RBC 群 and HbV 群 vs. HAS 群, 反復測定分散分析。‡ P < 0.05, vs. HAS 群, Bonferroni/Dunn 法。*P < 0.05, low-P50 HbV 群 vs. HAS 群, 反復測定分散分析。

- 1903-8.
- 3) Sakai H, Hamada K, Takeoka S, et al: Physical properties of hemoglobin vesicles as red cell substitutes. *Biotechnol Prog* 1996; 12: 119-25.
 - 4) Sakai H, Tomiyama KI, Sou K, et al: Poly (ethylene glycol) -conjugation and deoxygenation enable long-term preservation of hemoglobin-vesicles as oxygen carriers in a liquid state. *Bioconjug Chem* 2000; 11: 425-32.
 - 5) Cabrales P, Sakai H, Tsai AG, et al: Oxygen transport by low and normal oxygen affinity hemoglobin vesicles in extreme hemodilution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1885-92.
 - 6) Yamamoto M, Izumi Y, Horinouchi H, et al: Systemic administration of hemoglobin vesicle elevates tumor tissue oxygen tension and modifies tumor response to irradiation. *J Surg Res* 2009; 151: 48-54.
 - 7) Hashimoto R, Kohno M, Oiwa K, et al: Immediate effects of systemic administration of normal and high O₂-affinity haemoglobin vesicles as a transfusion alternative in a rat pneumonectomy model. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000476.
 - 8) Kohno M, Ikeda T, Hashimoto R, et al: Acute 40% exchange-transfusion with hemoglobin-vesicles in a mouse pneumonectomy model. *PLoS One* 2017; 12: e0178724.

特集

人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究

6. 骨髄投与の有用性

萩 沢 康 介 *

人工酸素運搬体について

ヘモグロビン (Hb) は酸素を可逆的に結合解離する蛋白質であり、生命維持にとって最も重要な酸素輸送機能を担っている。高等動物では、Hb は赤血球 (長径: $8\mu\text{m}$) の中に極めて高濃度 (35 g/dl) に封じ込まれているが、溶血により赤血球外に遊離すると様々な副作用 (毒性) を生じる。Hb を使った人工酸素運搬体 (HBOCs, hemoglobin-based oxygen carriers) の研究は長い歴史がある。Hb の毒性は早くから知られていたため、二量体への解離を抑制するために分子内架橋をしたり、血管外漏出を低下させる目的で分子量を大きくするために重合したりする等、様々な Cell-free HBOCs が開発され、欧米では臨床試験が実施された¹⁾。これは製造法が極めて簡単であることによる。しかし、これらの修飾 Hb は内因性 NO と速やかに反応し失活させてしまうため、血管収縮や心筋毒性などの副作用が確認され、多くの企業が開発から撤退した²⁾。

これに対して、Hemoglobin vesicles (HbV) は Hb 溶液をリポソームに封入したタイプの人工酸素運搬体であるため、血管外漏出を遮蔽でき上述の NO に関連する副作用も防止できる。Hb 濃度は 10 g/dL に設定され酸素親和度も適度に調節され、文字通り赤血球代替物として使用できると考える^{2),3)}。HbV の原料となるヒト Hb はヒト赤血球から精製して得ている。ヒト赤血球の確保に関しては「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に従い日本赤十字社に申請し承認されたのち、研究用として非使用赤血球の譲渡を受けている。赤血球からの Hb の精製工程には、赤血球の洗浄、溶血とストロマ成分の限外濾過膜による除去、一酸化炭素結合 ($\text{HbO}_2 \rightarrow \text{HbCO}$)、 60°C 加熱処理、変性夾雑たんぱく質の除去、ナノフィルトレーション、脱塩・濃縮・無菌濾過の各工程が含まれ、得られる高純度 HbCO 溶液は極めて安定で原料として備蓄が可能となる²⁾。

HbV は、赤血球表面にあるような血液型抗原が無いために、血液型に関係なく投与でき、最長

2 年間は室温保存が可能である。これまでに、循環血液量の 40 ~ 50% を急速脱血して出血性ショックの状態としたラット、ウサギ、ビーグル犬に出血と等量の HbV を投与することにより蘇生に成功している。その場合の血行動態や血液ガス組成等は、赤血球 (脱血血液) を輸血した場合と同等に推移し、生体の NO を失活することもないことが報告されてきた^{4)~6)}。本稿では、臨床現場で循環管理に難渋する重度の出血性ショックに対しての応用について紹介する。

出血性ショック蘇生における HbV 経骨髄投与の効果

出血量が循環血液の 50% を超えるような重度の出血性ショック時は末梢血管が虚脱し血管確保が至難となる。我々は虚脱することのない骨髄からの投与経路に着目し、粒子径が 200 nm と小さく粘性も低くて経骨髄投与に好適な HbV を出血性ショックに対して使用した場合の救命効果について検討した。

家兔の大腿動脈より 25 mL/kg の急速脱血を行い 12.5 mL/kg を生理食塩水で補液すると、Hb 濃度は 5 g/dL 前後、平均動脈圧は 20 mmHg 前後まで急速に低下する。直ちに脛骨骨頭部に骨髄投与ルートを確認した (図 1)。血圧低下から 10 分以内に、① HbV 7.5 mL/kg に引き続き 5% アルブミン 5 mL/kg を投与した群、② 5% アルブミン 12.5 mL/kg 投与群、③ L-乳酸ナトリウムリンゲル液 (ラクテック[®]) 37.5 mL/kg 投与群、④ 全血 (脱血血液を返血) 12.5 mL/kg 投与群、⑤ 赤血球 (別個体よりあらかじめ作成した洗浄赤血球) 7.5 mL/kg に引き続き 5% アルブミン 5 mL/kg を投与した群を作成した。

HbV の急速骨髄投与により Hb 濃度は 7.1 g/dL に、平均動脈圧は 47 mmHg まで回復し、18 時間後の生存率は 90% であった。5% アルブミン群と L-乳酸ナトリウムリンゲル液群の Hb 濃度、平均動脈圧は、それぞれ 3.4 g/dL、33 mmHg と 4.0 g/dL、33 mmHg でありショックからの回復は認められず 12 時間以内に半数が死亡した。全血や赤

* 防衛医科大学校生理学講座



図1 ウサギ左脛骨骨頭部より骨髓路確保

血球投与群のHb濃度と平均動脈圧はそれぞれ9.1 g/dLと68 mmHg, 8.0 g/dLと62 mmHgであり、全例が18時間後も生存していた。また、輸血後の血液凝固能についてSonoclot[®]により評価したところ、5%アルブミン群とL-乳酸ナトリウムリンゲル液群では活性化凝固時間(ACT, activated clotting time)が400秒に延長するなど中等度以上の凝固障害を呈したのに対して、HbV投与はACTが200秒程度で全血や赤血球投与の場合と同様に凝固障害は軽微であった⁷⁾。

おわりに

このようにHbVは、突発的な大量出血に対して、血液型に関わらず、いつでもどこでも必要時に投与して救命ができる人工酸素運搬体として使用が期待される。HbVを投与した後の血中半減期は数日であり、赤血球の寿命と比較すると短いですが、病院に到着して通常の輸血治療ができるまでの数時間ないし半日をブリッジするように機能すれば十分と言える。プレホスピタルでの輸血治療は補給の観点からも現実的に困難であるが、HbV投与はそれを代替し、新しい外傷性出血性ショックの止血救命戦略につながるものと期待される。

文 献

- 1) Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al: Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: A metaanalysis. *JAMA* 2008; 299: 2304-12.
- 2) 酒井宏水: 人工赤血球(ヘモグロビンベシクル)製剤の新しい利用法. *日輪細治会誌* 2018; 64: 589-96.
- 3) Sakai H, Sou K, Tsuchida E: Hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier. *Methods Enzymol* 2009; 465: 363-84.
- 4) Sakai H, Seishi Y, Obata Y, et al: Fluid resuscitation with artificial oxygen carriers in hemorrhaged rats: profiles of hemoglobin-vesicle degradation and hematopoiesis for 14 days. *Shock* 2009; 31: 192-200.
- 5) Ikeda T, Horinouchi H, Sakai H: Cellular-type hemoglobin-based oxygen carriers as a resuscitative fluid for hemorrhagic shock: Acute and long-term safety evaluation using beagle dogs. In: Hemoglobin-based oxygen carriers-principles, approaches and current status (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany) Chapter 28 2013; pp. 501-26.
- 6) Hagiwara K, Kinoshita M, Takase B, et al: Efficacy of resuscitative transfusion with hemoglobin vesicles in the treatment of massive hemorrhage in rabbits with thrombocytopenic coagulopathy and its effect on hemostasis by platelet transfusion. *Shock* 2018; 50: 324-30.
- 7) Hagiwara K, Kinoshita M, Saitoh D, et al: Intraosseous transfusion of hemoglobin vesicles in the treatment of hemorrhagic shock with collapsed vessels in a rabbit model. *Transfusion in press*.

総説

敗血症性ショックの初期循環蘇生を支援する、
コンピュータ制御循環管理システムの開発

上村 和紀*

要旨

敗血症性ショックの初期循環蘇生は、嚴重な血行動態モニターと輸液・心血管作動薬の緻密な投与量調節が必要になる。集中治療医・コメディカルのチームがこれにあたるが、重症患者の循環管理は時間と労力の大きな負担となり、それは敗血症診療ガイドライン遵守率低下の一因にもなってきた。この問題を克服するべく、敗血症性ショックの初期循環蘇生を自動的に可能にする、敗血症性ショック循環管理システムを著者らは開発してきた。さらにこのシステムを用い、敗血症性ショックの初期循環蘇生におけるベータ遮断薬の投与が、血行動態や心筋酸素代謝等へ及ぼす影響を検討してきた。今回、これらの基礎開発とその意義について概説する。

緒言

敗血症は、肺炎や腹膜炎などの感染症により引き起こされる全身性炎症反応症候群であり、重症化すると敗血症性ショックから死にいたる。この20年間における治療の進歩により敗血症性ショックの生存率は改善してきているものの、依然として集中治療室における死因の10-30%を占め第1位である¹⁾。国際的な敗血症診療ガイドラインとしてSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)があり、SSCGに準拠した治療の選択は、敗血症性ショック患者の生存率向上に寄与する²⁾。しかしながら、臨床現場では必ずしも、SSCGに準拠した治療がなされていない。

SSCGは、敗血症性ショック患者の初期治療において、大量の輸液と血管収縮薬の適切な投与により、血圧(=平均血圧)の改善、そして末梢への血流・酸素の供給すなわち心拍出量(=分時心拍出量)を改善することを強く推奨している。しかし、これらの薬剤に対する応答には個人差があり、また一人の患者の中でも時間経過・病態の変化により応答は大きく変化する。このため、特に敗血症性ショックの初期循環蘇生において、担当医は患者の血行動態を緻密にモニターし、頻回の薬剤

投与量調節を余儀なくされる。血行動態が不安定な重症患者ほど医師・医療チームにとって時間と労力の大きな負担となる。このことはSSCG遵守率低下の一因にもなってきた³⁾。このような敗血症性ショックの治療において、必要な薬剤投与をコンピュータ自動制御する循環管理システムは、医療従事者の負担を軽減し、正確で安定した循環管理を可能にするかもしれない。しかしながら、そのような循環管理システムは過去にほとんど報告されていない。敗血症性ショック患者において、血管収縮薬のウィーニングをコンピュータ制御することで、薬剤投与時間や薬剤総投与量の削減が可能であったという先行研究結果は、敗血症性ショックにおけるコンピュータ制御循環管理の有用性・有効性を強く示唆する⁴⁾。しかし、敗血症性ショックの初期蘇生段階から薬剤投与をコンピュータ自動制御する循環管理システムは、過去に全くなかった。

以上のような背景のもとに我々は、敗血症性ショックにおける薬剤投与をコンピュータ自動制御する敗血症性ショック循環管理システムを開発してきた^{5),6)}。開発したシステムは、患者の血圧・心拍出量をモニターしながら、輸液・血管収縮薬の投与量をコンピュータ制御し、血圧・心拍出量を自動的に迅速に安定して正常化することを目的とする。本稿では、過去の循環管理システム、つまり血圧の管理システムや、血圧と心拍出量等の多変数を同時に制御する循環管理システムの問題点について概説し、我々が開発してきた治療システム、そして治療システムを用いた研究開発の意義に関し概説する。

従来の循環管理システムの問題点

異常な高血圧や低血圧がみられる外科周術期患者、あるいは敗血症などの重症患者において、血管収縮薬や血管拡張薬の投与をコンピュータ制御により自動化し、血圧を自動制御するシステムが開発されてきた^{4),7),8)}。これらのシステムは血圧値のみを制御対象とする。すなわち、冠動脈バイパス術後などで高血圧が認められる患者において

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

血圧値をモニターしながら、ニトロプルシドなどの血管拡張薬投与量を制御する⁷⁾。あるいは敗血症などで低血圧が認められる患者において、ノルアドレナリン等の血管収縮薬投与量を制御する⁸⁾。制御目標は単一(血圧のみ)であり、そのシステムの制御回路は図1(A)のように極めて単純に設計できた。そこでは、血圧の目標値と計測値の差(制御誤差)に基づいて、誤差を圧縮するように薬剤投与量が調整(負帰還制御)されていた。例えば、計測血圧値が目標血圧値より高ければ高いほど、ニトロプルシド投与量を高くするように制御器を設定(多くは比例積分制御)しておけばよかった。このように、単一目標の制御は、制御工学的にも極めて容易であった。そして、先行研究の多くが、医師が薬剤投与量を手動的に制御する場合より、コンピュータ自動制御する方が正確に安定して血圧値を目標値へ制御できたと報告している。正確に制御できただけでなく、コンピュータ自動血圧制御により、術後の出血量・入院期間などを抑制できるなど、治療成績自体の改善も報告されている^{4),7)}。

では、この制御方法をそのまま敗血症性ショック

患者における血圧と心拍出量の同時制御へ応用できるかという、話はそんなに単純ではない。例えば、血管収縮薬で血圧を制御、輸液で心拍出量を制御しようとしたら、図1(A)のループを図1(B)のように、単純に並列配置すれば血圧・心拍出量の同時制御が可能のように思える。しかし、血管収縮薬は血圧だけでなく心拍出量にも影響し(図の赤矢印)、輸液は血圧にも影響する(青矢印)。つまり、並列する2個の制御ループはお互いに大きく干渉しあう。そこで、この干渉を補償するために、図1(C)のように更に2個の制御器・制御ループが制御工学的には必要になってくる。つまり、全部で4個の制御ループが絡み合う、極めて複雑な制御システムになってしまう。薬剤に対する血圧や心拍出量の応答も病態によって安定しない。血管収縮薬は、心拍出量を増やしてもすれば減らしもする。このような複雑な多入力-多出力系の設計は極めて難しく、これを実現する循環管理システムは存在しなかった⁹⁾。

開発した敗血症性ショック循環管理システム

我々は、このような問題を克服するべく、従来

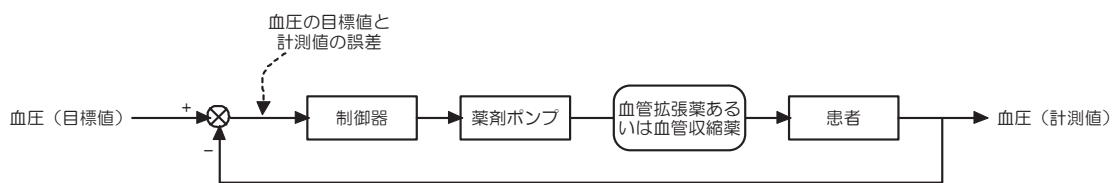


図1(A)

古典的な、心臓血管作動薬の負帰還制御による、血圧制御システムの模式図。

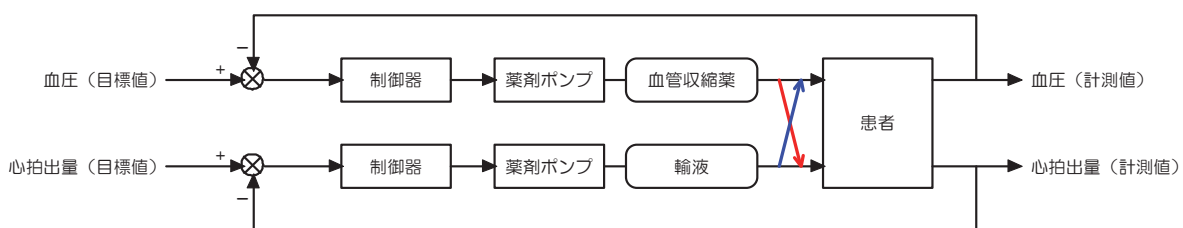


図1(B)

古典的な枠組みを拡張した、心臓血管作動薬の負帰還制御による、血圧と心拍出量の制御システムの模式図。

赤線、血管収縮剤の心拍出量制御ループへの干渉；青線、輸液の血圧制御ループへの干渉

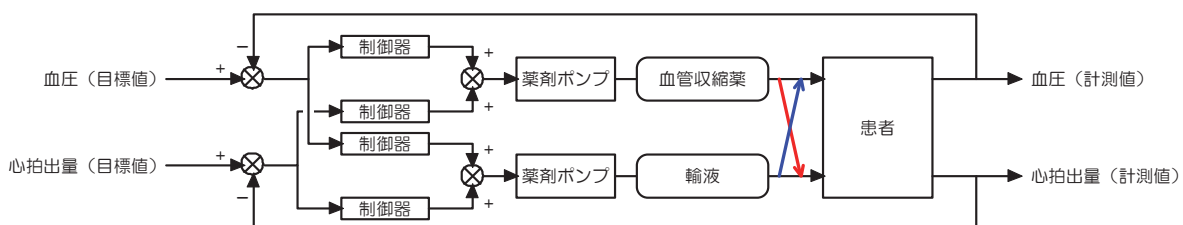


図1(C)

古典的な枠組みを拡張した血圧と心拍出量の制御システムにおける、相互干渉補正制御システムの模式図。

の制御工学的手法とは全く異なるアプローチでシステムを設計した。

我々はまず、血圧・心拍出量・中心静脈圧(右心房圧)・左心房圧を決定する生理学的な機構を必要最小限のパラメタで記述するために、Guytonらが1950年代に提唱した循環平衡理論を拡張し、より包括的な循環平衡理論を確立した(図2(A))¹⁰⁾。この理論は、仮想的に全循環系を左右心室からなる心臓部、そして全身・肺循環からなる血管部に分離し、心臓部と血管部の平衡状態を心拍出量・右心房圧・左心房圧からなる3次元座標上で解析する。心臓部からの心拍出量は左右心房圧が増加すればフランクスターリング法則にのっとり増加し、座標上では統合心拍出量曲線として表される。血管部から心臓部への静脈還流量は、左右心房が流れの上流に位置するため、左右心房圧が増加すれば減少し、座標上では静脈還流平面として表される(図2(A))。統合心拍出量曲線と静脈還流平面の交点(循環平衡点)から個体の心拍出量・左心房圧・右心房圧は予測される¹⁰⁾。

統合心拍出量曲線における心拍出量(CO)と心房圧(P_{At})の関係は、対数関数として、以下のように関係づけられる^{10),11)}。

$$CO = S \times \{\ln(P_{At} + \alpha) + \beta\} \quad (1)$$

上式は、左心・右心の各々で規定され、その交線が3次元座標上では1曲線、つまり統合心拍出量曲線として表される。 α 、 β は定数とみなされるため、統合心拍出量曲線はS(心拍出能、特に左心拍出能)のみでその特性をパラメタ化できる。Sの増減は、心拍出量曲線の傾きの増減に対応する(図2(A))。

静脈還流平面における静脈還流量(CO_V)と左右心房圧(P_{LA}、P_{RA})の関係は、以下の1次式で関係づけられる¹⁰⁾。

$$CO_V = \frac{V}{W} - G_S \times P_{RA} - G_P \times P_{LA} \quad (2)$$

この式は3次元座標上では平面として表され、有効循環血液量(V)の増減に伴い、平面も上下に平行移動する(図2(A))。

肺循環の抵抗とコンプライアンスに依存し、静脈還流平面の傾きを決め、個体間および個体内でほぼ一定とみなせる。よって静脈還流平面は有効循環血液量のみでその特性をパラメタ化できる。

血圧(AP)は、心拍出量(CO)、右心房圧(P_{RA})、そして血管抵抗(R)と以下の式で関係づけられる

$$AP = CO \times R + P_{RA} \quad (3)$$

このように、循環系の機械的特性は、心拍出能(S)・有効循環血液量(V)・血管抵抗(R)の3個のパラメタで一意に表され、血圧・心拍出量・左右心房圧が計測できれば、上記の3式を変形し心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗を逆算し推定することができる^{10),11)}。

敗血症性ショックをきたした個体における初期循環蘇生では、輸液により有効循環血液量を制御し、血管収縮薬により血管抵抗を制御することが生理学的に妥当と考えられる。さらに包括的循環平衡理論を踏まえると、敗血症により障害された心拍出能に応じて有効循環血液量と血管抵抗を制御すれば、目標とする血圧と心拍出量へ改善することが可能ではないかと考えた。以上の考えに

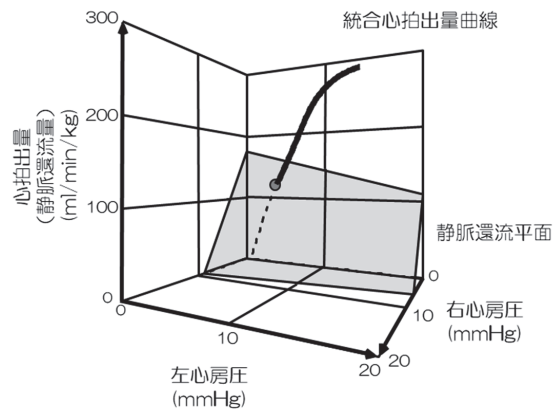


図2(A)

包括的循環平衡理論。統合心拍出量曲線と静脈還流平面の交点から心拍出量・左右心房圧が決定される。(文献10より改変引用)

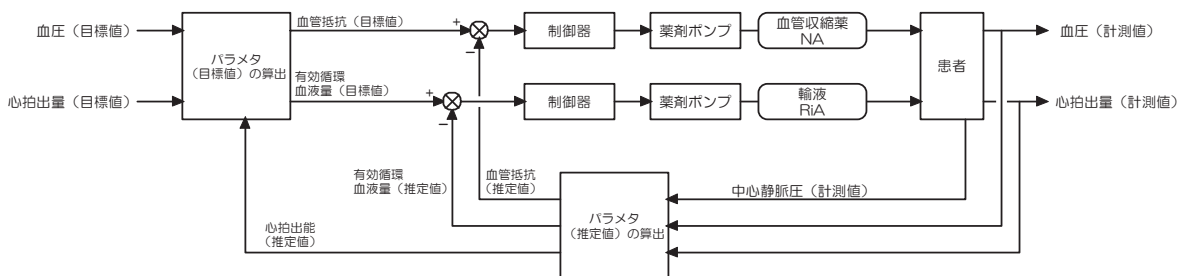


図2(B) 敗血症性ショックの初期蘇生自動制御システムの模式図 NA, ノルアドレナリン; RiA, リンゲル液。(文献5より改変引用)

基づき我々は、**図2(B)**に模式的に示すような敗血症性ショック循環管理システムを開発した⁵⁾。患者からは時々刻々の血圧・心拍出量・中心静脈圧(右心房圧)が計測され、それらから時々刻々の、循環系の機械的特性のパラメタ、すなわち異常化した心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗の推定値が式(1)～(3)により算出される(**図2(B)**)、パラメタ(推定値)の算出)。このシステムの制御用コンピュータに、目標とする血圧・心拍出量を入力すると、その時点での心拍出能推定値を考慮した有効循環血液量・血管抵抗の目標値が算出される(**図2(B)**)、パラメタ(目標値)の算出)。そして、血管抵抗の目標値と推定値の誤差に基づき血管収縮薬(ノルアドレナリン、NA)の投与量が制御され、有効循環血液量の目標値と推定値の誤差に基づき輸液(リンゲル液、RiA)の投与量が制御される。このようにして制御対象の循環系の機械的特性を目標とする正常値へ到達させ、その結果として血圧・心拍出量が目標値へと制御される⁵⁾。このシステムには2個の制御ループしかない。2個のループは、相互干渉も無視できる。例えば、輸液の血管抵抗への影響は無視できるし、血管収縮薬が有効循環血液量へ多少とも影響を及ぼすとしても、それは血液量を増加させる方向へ働くので制御に支障をきたさない。そのため、相互干渉を補償するために**図1(C)**のような制御器を追加する必要もなく、システムは全体として簡素化できる。なによりも、輸液で血液量、血管収縮薬で血管抵抗を制御するという枠組みは、直感的にも受け入れられる。

敗血症性ショック循環管理システムの制御性能

麻酔下犬において大腸菌LPS(4 mg/kg)を静脈内投与、ショック状態(AP < 50 mmHg)を作り、開発した敗血症性ショック循環管理システムを装着し、その制御性能を検討した。

図3に典型例における循環制御の経過を示す。システムは起動後ノルアドレナリンとリンゲル液を投与開始し(**図3(A)**)、血管抵抗と有効循環血液量を目標値(赤点線)へ制御した。ノルアドレナリンの強心作用のために、心拍出能も同時に改善した。このように血管抵抗と循環血液量を制御した結果、1時間以内に血圧は目標値70 mmHg、心拍出量は目標値130 ml/min/kgまで自動的に改善した。目標値からの%誤差絶対値は血圧・心拍出量とも6%以下と小さく、目標値を4時間にわたり安定して維持した⁵⁾。この4時間の経過中、実験者は薬剤交換以外に特に何もすることもなく、経過を観察するだけであった。尚、血圧・心拍出量の目標値(**図3(C)**の赤線)は、制御中を通し固定したが、血管抵抗と循環血液量の目標値(**図3(D)**の赤線)は制御中も変動している。血圧・

心拍出量の目標値に対応する血管抵抗と循環血液量の目標値は、刻々と変化する血行動態に合わせるため1分毎に更新されたためであり、心拍出能改善が大きく影響している。

敗血症性ショック初期循環蘇生におけるベータ遮断薬の効果の検討

敗血症性ショックにおいて、交感神経系の賦活化による頻脈や強心作用は、虚脱した循環を維持する生体の防御メカニズムと言える。しかし、必要以上に交感神経系が活性化し頻脈になることが、敗血症性ショック患者の予後を悪くする¹²⁾。これに対し、敗血症性ショック患者において、初期循環蘇生により血行動態が改善したのちにベータ遮断薬が投与されると、心拍数抑制効果とともに、予後の改善効果もあることが報告された¹³⁾。しかし、敗血症性ショックの初期循環蘇生の極急性期から、ベータ遮断薬を用いることは可能か? 用いた際に循環が虚脱するリスクはないか? 昇圧薬などの必要量が増大しないか? という点は、重要であるにもかかわらず未解決であった。

このような背景のもとに我々は、犬のLPS敗血症性ショックモデルの初期循環蘇生において、短時間作用型ベータ遮断薬であるランジオロールを投与した際の血行動態などへの影響を検討した⁶⁾。実験では麻酔下犬13頭において大腸菌LPSを静脈内投与し、敗血症性ショック(血圧 < 50 mmHg)を作成した。ショック作成1時間後から敗血症性ショック循環管理システムによる初期循環蘇生を開始した。7頭を対照群(C群)、6頭をベータ遮断薬投与群(BB群)とした。BB群で心拍数を140 bpm以下に維持するよう、ランジオロールの静脈投与量を10 µg/kg/min以下の範囲で用意的に制御した。両群とも初期循環蘇生は4時間行った(**図4(A)**)。両群で、システムは起動後速やかにノルアドレナリンとリンゲル液の投与を制御開始し、血圧は70 mmHg、心拍出量はショック導入前の値まで改善させ、4時間維持した。血圧と心拍出量に両群間で有意差はなかった(**図4(B)**)。BB群でランジオロールは平均2 µg/kg/min投与され、心拍数はC群に比較し30～40 bpmの有意な低下を認めた(**図4(C)**)。ノルアドレナリンとリンゲル液の投与量に両群間で有意差はなかった(**図4(B)**)。BB群はC群に比較し心筋酸素消費量は有意に減少し、BB群内においてのみ乳酸値は初期循環蘇生により有意に減少した(**図4(D)**)。

この研究結果から、短時間作用型ベータ遮断薬ランジオロールの低用量投与は、敗血症性ショックの初期蘇生を阻害せず、心筋酸素代謝を改善しつつ血行動態を好適に維持できることが示唆された⁶⁾。更には、その初期蘇生に、余分な昇圧

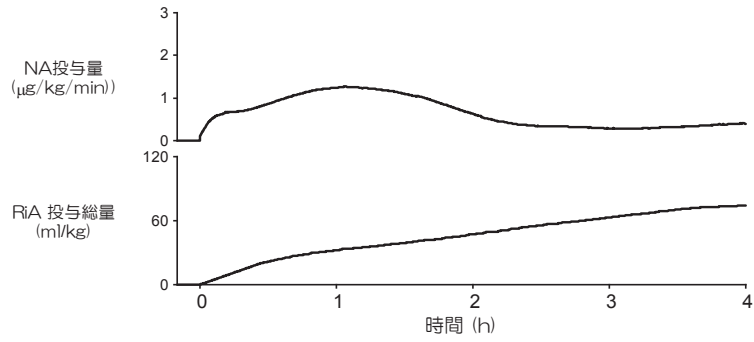


図 3(A) 薬剤投与量の時間経過

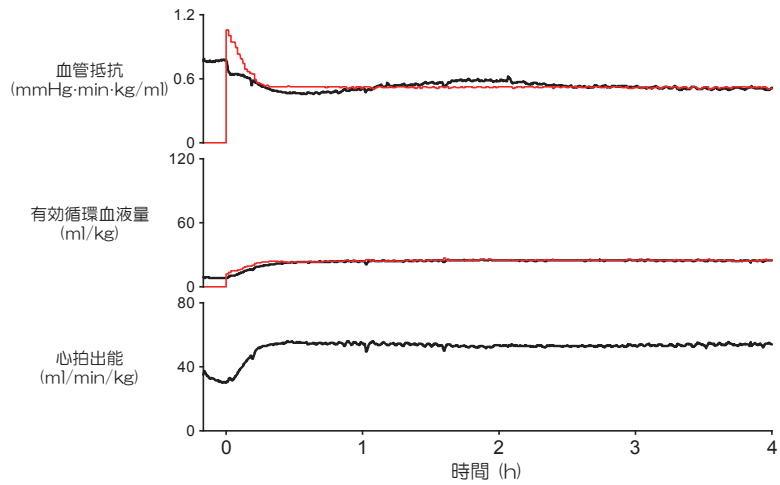


図 3(B) 心臓血管パラメタの時間経過

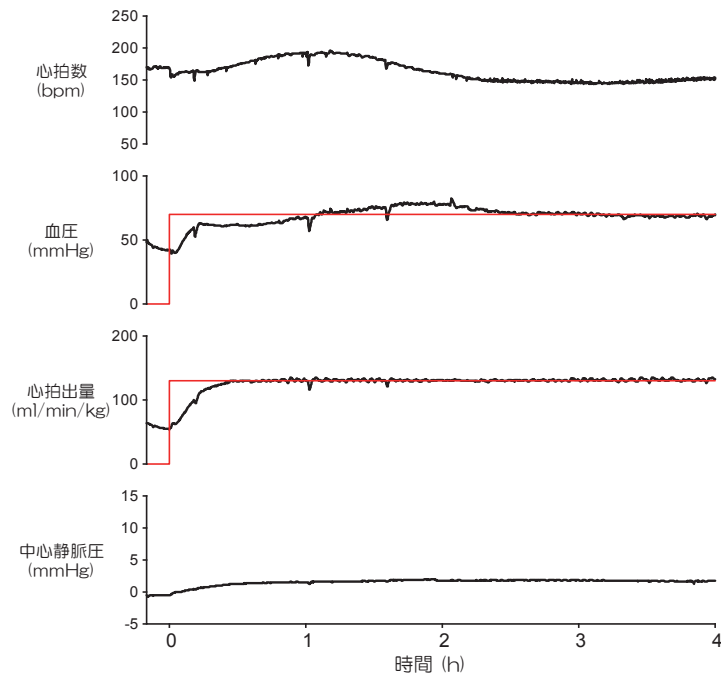


図 3(C) 血行動態の時間経過

敗血症性ショックの初期蘇生自動制御システムによる循環制御。制御システムは時間 0h に起動され、薬剤 (NA、RiA) の投与量の自動制御開始 (A)、血管抵抗と有効循環血液量は目標値 (赤点線) へ自動的に制御され (B)、その結果血圧と心拍出量は設定された目標値 (赤点線) へ自動的に改善された (C)。(文献 5 より改変引用)

剤等を要しなかったという興味深い結果が得られた。このような研究を臨床研究で行おうとすると、二重盲検試験の設定で、薬剤投与する医師のバイアスに対処しないといけない。しかしながら、自動制御システムの使用は、そのようなバイアスへの対処を不要にする。なぜなら、自動制御システム自体は、治療制御対象がコントロール群か否かは認識せず、制御論理にのみ基づいて薬剤投与を遂行するだけだからである⁶⁾。この点は、このようなシステムの使用が臨床現場だけでなく、基礎的研究の場でも極めて有用であることを強く示唆している。

おわりに：今後の展望

我々の循環管理システムを臨床現場に導入することで、敗血症性ショック患者の管理を行う医師・看護師の負担を大幅に軽減することができる¹⁴⁾。その結果、医療資源を他の重要な医療行為に振り向ける余裕を与えることができる。従って、この循環管理システムは臨床現場において極めて有用であると期待される。また、このような自動治療システムは、医療従事者の接触が制限される感染症患者の診療、特に現在大きな問題となっている新型コロナウイルス感染症の治療現場においても極めて有用と期待される。新型コロナウイルス感染症では、肺炎のみでなく循環系も障害される。急性心不全や敗血

症性ショックによる多臓器不全が最終的な死因となる患者も多い¹⁵⁾。このような患者の診療において、遠隔操作による循環管理を支援するシステムとしても極めて有用と期待される。さらにいうまでもなく、循環管理システムは医療の高品位化、均質化に大いに貢献することができる。一方、心拍出量・中心静脈圧は、動物実験では連続的に直接計測できたが、臨床では肺動脈カテーテルにより間欠的に計測できるのみである。これらの指標をより低侵襲に連続して計測するモニターの開発は、今後の敗血症性ショック循環管理システムの実用化に向けての重要な課題である。

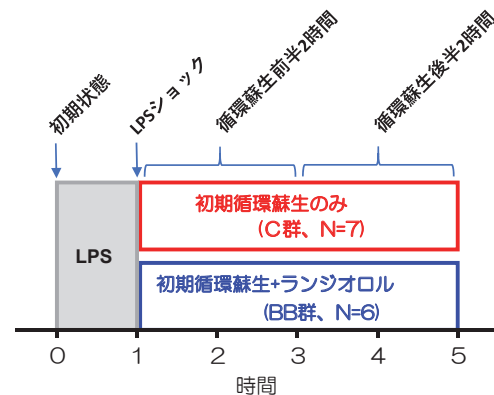


図4(A) 実験プロトコル

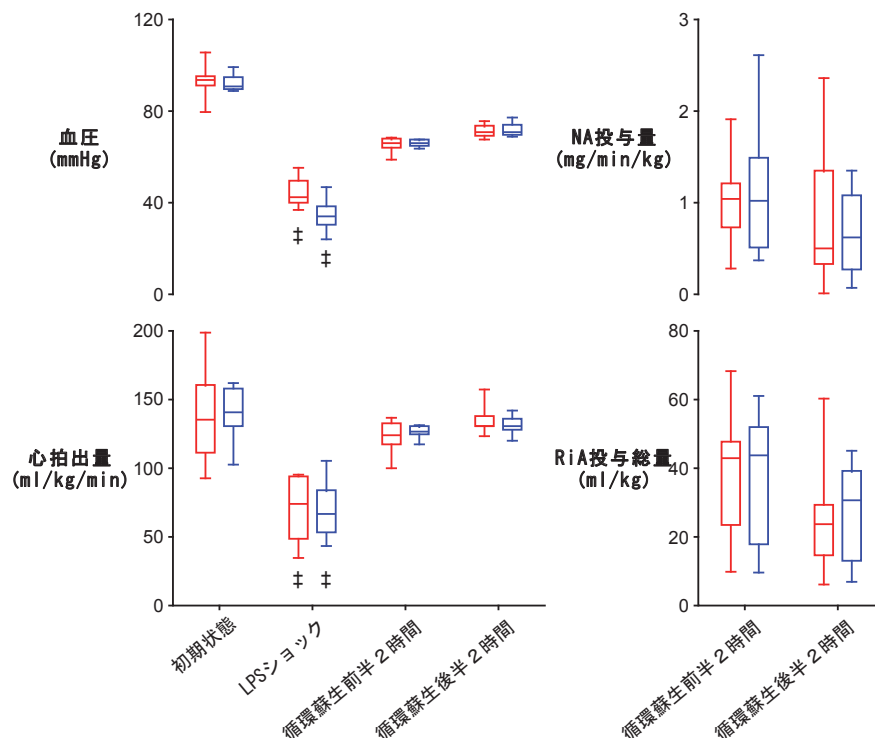


図4(B)

C群とBB群における血圧と心拍出量の推移。ノルアドレナリン (NA) とリンゲル液 (RiA) 投与量の推移。

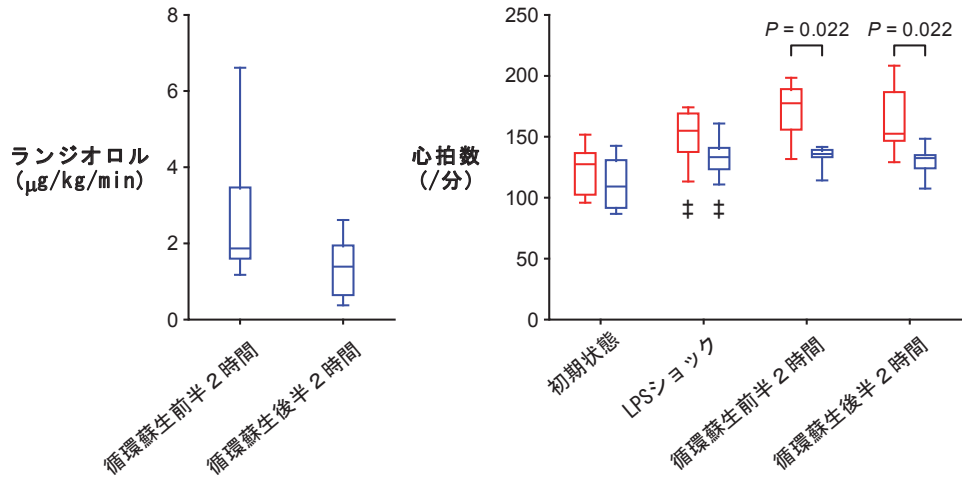


図 4 (C) BB 群におけるランジオロール投与量の推移。C 群と BB 群における心拍数の推移

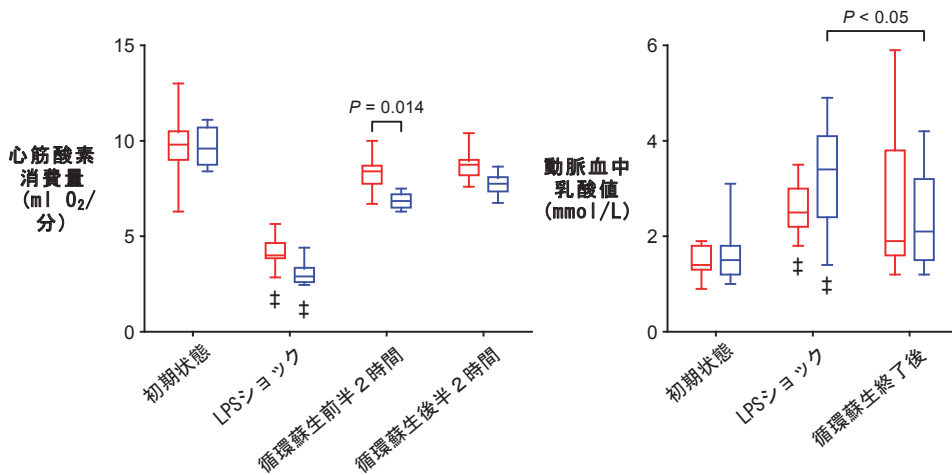


図 4 (D) C 群と BB 群における心筋酸素消費量と動脈血中乳酸値の推移

敗血症性ショック初期循環蘇生におけるベータ遮断薬・ランジオロールの効果の検討。データは中央値と IQR。赤、コントロール群 (C 群)；青、ランジオロール投与群 (BB 群)。

‡ $P < 0.01$, LPS ショック導入前後の群内の比較。(文献 6 より改変引用)

利益相反状態： 申告すべき利益相反は無い。
倫理面： 供覧した動物実験結果は、すべて国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認のもとに、動物愛護に留意して遂行された実験の結果である。

文献

- 1) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015; 372: 1301–11.
- 2) Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med 2015; 43: 3–12.
- 3) Sinuff T, Cook D, Giacomini M, et al: Facilitating

clinician adherence to guidelines in the intensive care unit: a multicenter, qualitative study. Crit Care Med 2007; 35: 2083–9.

- 4) Merouani M, Guignard B, Vincent F, et al: Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. Crit Care 2008; 12: R155.
- 5) Uemura K, Kawada T, Zheng C, et al: Computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in endotoxin-induced shock. BMC Anesthesiol 2017; 17: 145.
- 6) 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.

- 7) Chitwood WR Jr, Cosgrove DM 3rd, Lust RM: Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension. Titrator Multicenter Study Group. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 517-22.
- 8) McKinley S, Cade JF, Sigamoria R, et al: Clinical evaluation of closed-loop control of blood pressure in seriously ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 166-70.
- 9) Uemura K, Sugimachi M: Automated cardiovascular drug infusion system to control hemodynamics. *Adv Biomed Eng* 2013; 2: 32-7.
- 10) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 11) Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, et al: Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1278-86.
- 12) Benedict CR, Rose JA: Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* 1992; 38: 165-72.
- 13) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1683-91.
- 14) Dussaussoy C, Peres M, Jaoul V, et al: Automated titration of propofol and remifentanyl decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: A randomized prospective study. *J Clin Monit Comput* 2014; 28: 35-40.
- 15) Ruan Q, Yang K, Wang W, et al: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846-8.

Development of computer-controlled hemodynamic management system in septic shock

Kazunori Uemura*

*Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center

Hemodynamic resuscitation in septic shock requires aggressive fluid replacement and appropriate use of vasopressors to optimize arterial pressure (AP) and cardiac output (CO). Because responses to these drugs vary between patients and within patient over time, strict monitoring of patient condition and repetitive adjustment of drug dose are required. This task is time and labor consuming and is associated with poor adherence to resuscitation guidelines. To overcome this issue, we have developed a computer-controlled closed-loop drug infusion system for automated hemodynamic resuscitation in septic shock. Our system continuously computes arterial resistance (R) and stressed blood volume (V). Negative-feedback algorithm in the system controls R with noradrenaline (NA), and V with Ringer acetate solution (RiA),

thereby controlling AP and CO. When our system was applied to dogs with septic shock, it automatically titrated the infusion of NA and RiA, controlled R and V, and restored AP and CO at target levels precisely (absolute % error <6 %) over 4h-period. With use of this system, we also examined the effect of the use of short acting β -blocker, landiolol, on the initial hemodynamic resuscitation of septic shock. Use of the landiolol was associated with reduction in cardiac oxygen consumption and arterial lactate level without compromising the initial hemodynamic resuscitation. In this review, we introduce several previous closed-loop systems developed by other groups and our novel approach to control the hemodynamics in septic shock, and discuss the implications of these developments.

Keywords : closed-loop control, cardiovascular drug, hemodynamic resuscitation, septic shock

(CircCont 41: 103 ~ 110, 2020)

総説

敗血症性 DIC の抗血栓療法とその限界

松成 泰典*

要約

播種性血管内凝固症候群 (DIC) を伴った敗血症は現在でも死亡率の高い疾患であるが、決定的な治療は確立されていない。この原因の一つは、抗血栓療法が細菌に対する宿主の防御反応を減弱させるためであるが、現在は生理的な血栓形成と病的血栓形成を明確に区別して治療薬を選択したり治療開始時期を決定したりすることは困難である。

一方、早期目標指向型治療が敗血症患者の生存率に寄与しないことも示された。循環管理は DIC 治療の一環でもあるが、現在臨床で用いられる指標では敗血症患者の管理には限界がある。

敗血症性 DIC 患者の予後改善には、抗血栓療法と循環管理どちらにもブレイクスルーが必要である。

背景

敗血症は現在でも死亡率の高い疾患であり、現行の敗血症診療ガイドラインを遵守しても死亡率 20% ラインを改善させることは難しい¹⁾。また、特に播種性血管内凝固症候群 (DIC) 併発症例は治療が難しく、ほぼ 20 年間にわたり死亡率 40% 超えの状況が続いている^{2),3)}。現行の敗血症診療ガイドラインは Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) による早期目標指向型治療 (EGDT, early goal directed therapy) である⁴⁾ (図 1)。これは 2001 年に Rivers らが発表したもの⁵⁾に基づいており原疾患の治療と、循環を安定させるための治療を出来るだけ早期に行うことで生存率が改善するというものである。しかし、その後 ProCESS、ARISE、ProMISe と 3 つの大規模試験によって EGDT の有効性を検討したが、EGDT に基づいて治療を行った群と対照群で生存率に差がないことが示され、その有用性が疑問視される結果となった^{6)~8)}。

また、敗血症患者では過凝固かつ線溶系の抑制により臓器症状が現れることが多いが、DIC では線溶抑制から線溶亢進まで幅広い病型となる可能性を秘めている⁹⁾。これに対し、過去に様々

な抗血栓療法の大規模試験が試みられたが、確立すべき治療として有意な結果を残すことはできなかった。むしろ出血性合併症や費用対効果比が問題となり、現在の国際的ガイドラインでは抗血栓療法自体が推奨されていない¹⁰⁾。一方で、日本版ガイドライン (J-SSCG) ではいくつかの大規模試験のサブグループ解析で好ましい結果が得られていることから、敗血症性 DIC に対してアンチトロンビン製剤の使用が弱い推奨となっており¹¹⁾、意見が一致していない。

敗血症に対する EGDT と抗血栓療法の取り組みの結果を考えると、現在の治療では敗血症患者の予後を大きく改善することは難しく、新たな治療のブレイクスルーが必要と思われる。

敗血症性 DIC の病態

敗血症患者の止血機構の障害は、従来トロンビンがセントラルメディエータでこれを制御する抗凝固療法は理論的に正しいと考えられてきた。単球や好中球由来の組織因子や血管内皮傷害に伴う組織因子が起点となり、組織因子経路が主役となりトロンビンバーストが起こることで過剰な血栓形成が起こり、病的血栓につながるという理論である。しかし、近年 Immunohaemostasis 機構と呼ばれる概念が提唱された。これは白血球・血小板・血管内皮細胞が相互に作用し血栓を作ることで細菌や有害なメディエーターを血栓形成で局所封鎖し、殺・静菌するというものである^{12),13)}。これには組織因子経路だけでなく接触因子経路や補体系など様々な因子が血栓形成に関わり、このようにして形成された血栓を免疫血栓という。自然免疫において単球 (マクロファージ) や好中球は感染性微生物を貪食するだけでなく微生物に由来する pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識し、活性酸素種や炎症性サイトカインを放出して病原体の侵入を阻止するように働くが、同時に組織因子を提示するだけでなく¹⁴⁾ Neutrophil extracellular traps (NETs) を放出することで血栓形成を促進し、微生物を血栓内に封じ込め生体内から排除する。

* 三重大学医学部附属病院

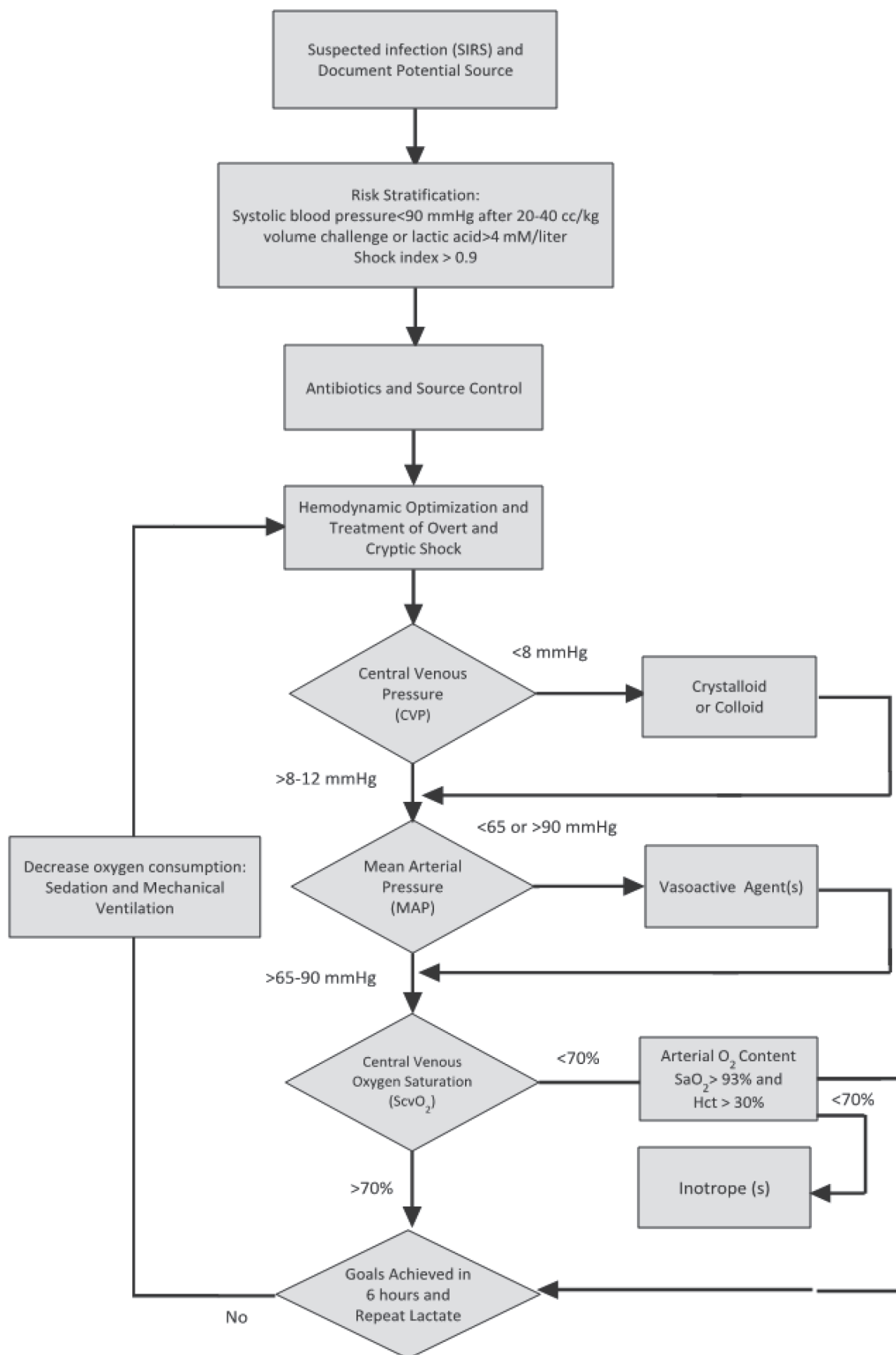


図1 敗血症患者における早期目標指向型治療(文献4より引用)

NETsはDNAやヒストン、カテプシンGや好中球エラスターゼなどから構成され、微生物を捕食・殺菌する働きを持っている¹⁵⁾。また、PAMPsやNETsを構成する成分のいくつかは陰性荷電を持つために、接触因子経路介して凝固カスケードを活性化する¹⁶⁾。接触因子経路は補体系やブラジキニン系との関連もあり、これらの系を介して免疫の活性化や血管拡張作用を表すと考えられている。そしてこれらの血栓形成と炎症反応は互いにリンクし、増幅しながら生体防御反応として機能する^{17)~20)}。

そして炎症反応や臓器障害の結果、宿主の細胞が破壊され、ヒストンやHigh Molecular Group Box-1に代表されるdamage-associated molecular patterns (DAMPs)が放出されるが、これらはPAMPsと同様にToll様受容体のようなpattern recognition receptorを介して炎症反応や血栓形成を促進する²¹⁾。すなわち、外的要因のPAMPsと内的要因のDAMPsがともに炎症反応や血栓形成を増幅するように働くわけである²²⁾。

さらに、血小板はmicroparticleを放出し血管内血栓形成に大きく寄与する²³⁾だけでなく、活性化された血小板からはplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)が放出され、形成されたフィブリンが架橋構造を作りやすくなり局所での血栓形成が強固なものとなる。また、血小板はPセレクチンやインテグリン α IIb β 3を介して白血球の遊走や活性化に関与し²⁴⁾炎症性細胞の一つとして役割を果たしたり、Fasリガンド/受容体を介して赤血球とも結合し血栓形成を制御²⁵⁾したりすることでその役割は多岐にわたる。

このような反応が局所に留まっていれば宿主は制御可能であるが、全身性の反応に移行すると生理的な範囲を超え、制御不能となる。これが敗血症性DICである。

敗血症性DICの診断

現在我々が臨床で一般的に用いているDIC診断基準は旧厚生省DIC診断基準、国際血栓止血学会のovert-DIC診断基準、日本救急医学会が中心に作成した急性期DIC診断基準がある。どの診断基準も意図するところがあり診断に用いる項目に工夫がなされているが、急性期DIC診断基準が敗血症性DICの診断に有用であることが記載されている¹¹⁾。しかし敗血症性DICの診断に特化したものではなく、このガイドラインを使用して予後が改善するかどうかはまだ明らかでなく、もちろん患者個々に合わせた治療の指針に使うことは出来ない。

抗凝固療法によるDIC治療

敗血症治療としての抗血栓療法は止血凝固障害

を惹起する原因が改善されるまでの対症療法であり、出血などの有害反応を惹起する危険性があるため、敗血症に対して抗血栓療法を行うべきかどうかについては結論が出ていない^{26),27)}。一方で、血栓形成は生体に固有の防御反応であることから、抗血栓療法はこの防御反応を減弱させる可能性がある。これはマウスのプラスミノゲンをノックアウトし、ヒトプラスミノゲンを組み込んで連鎖球菌に感染させるとStreptokinaseの影響により死亡率が上昇する²⁸⁾ことや、フィブリノゲン欠損マウスはエルシニア感染に対してサイトカインやケモカインの産生が減弱し、生存率が低下するという報告²⁹⁾からも容易に想像できる。以下、今まで試みられた抗凝固療法について概説する。

・未分画ヘパリン(UFH)

UFHは敗血症性DICの治療薬として歴史があり出血性合併症を増加させずに生存率を改善する可能性があるが、有用性を示したRCTは無くSSCGでは推奨されていない¹⁰⁾。

・活性化プロテインC (APC)

APCはプロテインSの存在下にVaとVIIIaを切断し過剰な血栓形成を抑制する。敗血症性DICの治療薬として期待され大規模臨床試験(PROWESS)が行われたが、失敗であった³⁰⁾。この研究のサブグループ解析として敗血症性DIC患者を対象とした報告³¹⁾では有用性が示されているが、現在では使用されていない。

・アンチトロンビン(AT)

ATは敗血症性DICの予後を改善させる薬剤として期待された薬剤の1つであるが、KyberKept trialでは有用性を示すことが出来なかった³²⁾。また、Systematic reviewでも否定的な報告がなされ³³⁾、現在では限定的な使用となっている。KyberKept trialのサブグループ解析で敗血症性DIC³⁴⁾と重症敗血症³⁵⁾に対して生存率の改善を認め、Systematic reviewでは出血性合併症を増加させることなく生存率の改善を報告したものもあり³⁶⁾、有効性を示す対象患者や使用条件が現在も模索されている。ただし、ヘパリンを併用すると出血性の合併症が増加するという報告もあり³⁷⁾、他の抗血栓療法と併用する際には注意が必要と思われる。

・組織因子経路阻害因子(TFPI)

単球、好中球、血小板から放出されるmicroparticleはTFを含み、敗血症性DICではTF経路が過剰に活性化されているためTFPIは理想的な治療薬と思われたが、大規模臨床試験(OPTIMIST)は失敗であった³⁸⁾。TFPIはXaと結合してXIaの産生を阻害するが、過凝固状態ではIXがXIを活性化するため、抗凝固作用が十分でなかったのかもしれない。

・リコンビナントトロンボモデュリン(rhTM)

トロンボモデュリンは血管内皮上にあり、トロンビンと結合してプロテインCを活性化して効果を発揮するが、現在ではリコンビナント製剤が利用できる。敗血症患者の血中で過剰なトロンビンを阻害するだけでなく、抗炎症作用や細胞保護保護作用も持つと考えられている³⁹⁾。いくつかの臨床試験が行われ^{40)~43)}、Systematic reviewで生存率の改善が報告された⁴⁴⁾。rhTMは本邦で開発されたこともあり、期待された薬剤であるが、残念ながらSCARLET trialでは死亡率に有意な差を認めないことが報告され⁴⁵⁾、治療薬としては限定的な使用になるとと思われる。

新しい抗血栓療法への取り組み

敗血症性DICの病態で述べたように、免疫血栓の形成には凝固因子だけでなく血小板や白血球が関与し、かつ凝固反応と炎症反応が互いに影響しあうため、その制御が難しい。

NETsによって形成された血栓はフィブリンやVWFの免疫染色によって染まらない成分が多くを占め、その血栓を制御するには抗凝固薬や抗血小板療法ではなく、DNaseが有効であったと報告されている⁴⁶⁾。これは、免疫血栓が血小板や凝固因子だけで構成されていないことを意味している。血栓の構成成分が様でないならその治療も様々な選択肢が考えられる。現在では従来の抗凝固療法以外にも、接触因子経路の阻害、補体経路の阻害、血小板機能の阻害、細菌由来ポリリン酸の阻害、NETs/ヒストンの阻害など様々な治療が検討されている¹³⁾

抗血栓療法を適切に行うには

上述のように、現在までに様々なランダム化比較試験が行われてきたが、決定的な治療薬として効果を実証されたものはない。その理由として、各試験で薬剤の用量や治療を開始のタイミングが統一されていないことが挙げられる。一方で病態の変化に即した治療をおこなうことも重要である。外傷患者では受傷から3時間以内にトラネキサム酸を投与すると出血による死亡を抑制するが、それ以後はむしろ出血による死亡が増加した⁴⁷⁾という報告があり、患者の凝固・線溶系反応は経時的に変化することが抗血栓療法を難しくしている。敗血症患者でも同様で、凝固・線溶系が経時的に病態が変化する¹³⁾(図2)ことに注意して治療を行うべきである。近年、敗血症では感染初期に免疫が賦活されるが、数日後にはむしろ免疫が抑制され免疫麻痺という状態に陥ることが知られている⁴⁸⁾。免疫反応と血栓形成は互いに影響しあうので^{17)~20)}免疫麻痺の状態では当然血栓形成は減弱している可能性が高く、むしろ出血傾向に傾いているかもしれない。敗血症性DICが出血傾向となっているときは、過凝固の結果消費性凝固障害となっている可能性もあるが、免疫抑制から止血凝固系が影響を受けて血栓形成が減弱している可能性もある。抗血栓療法を行うには止血凝固系をモニターするだけでなく免疫系の状態も考慮しながら、生体に起こる将来の変化を予測する必要があると思われる。

抗血栓療法が有効であるためには治療対象となる患者に適切タイミングで、適切な用量と治療期間を設定して行う必要があるが⁴⁹⁾、現在ではま

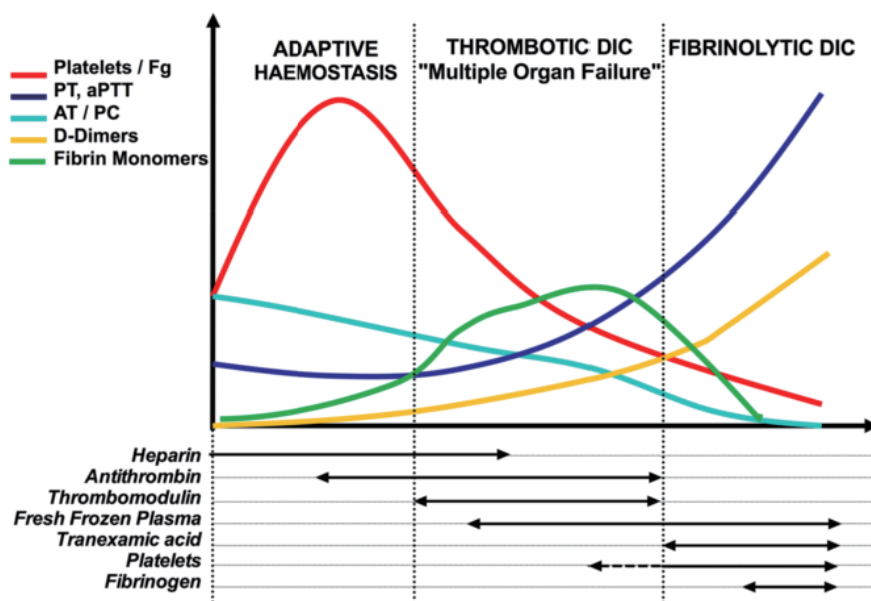


図2 敗血症患者における凝固の経時変化とその治療薬(文献13より引用)

だこれらの条件は明らかでないため、個々の患者に合わせた治療を行うことは難しい。Gandoらは単なる敗血症では抗凝固療法の適応ではなく、敗血症性DICと診断されてから抗凝固療法を始めるべきと報告している⁵⁰⁾。これを受けて日本の敗血症診療ガイドラインではDIC診断の患者に抗凝固療法を考慮してよいとしているが¹¹⁾、欧米ではDIC診断そのものに重きを置いておらず、新しいエビデンスが発表されない限り抗凝固療法を勧めないとしている¹⁰⁾。

DIC治療としての循環管理

敗血症性では末梢循環不全⁵¹⁾を伴った循環不全となることが知られているが、循環不全では血管内皮細胞にかかるずり応力が低下すると考えられる。血管内皮細胞はずり応力に代表される機械的刺激によってその機能を保っており、ずり応力が低下した環境ではTFPIの分泌が低下することによって機能的TFの発現が増加する⁵²⁾。したがって循環不全の環境では血管内皮細胞由来のTFによって血栓傾向が増悪し、循環が改善されない限り止血凝固障害の改善も困難である。我々は循環管理が敗血症性DICのソース・コントロールになると考えている。

EGDTを要約すると、循環管理は平均動脈圧(MAP)、中心静脈圧(CVP)、中心静脈血酸素飽和度(ScvO₂)や血中乳酸値を参考にしながら輸液・同種血輸血を行い、必要であればカテコールアミンを併用し酸素供給量を増加させるという管理方針である。この考え方は1980年代のShoemaker⁵³⁾らに端を発している。それは、重症患者の管理に輸液・同種血輸血やカテコールアミンを用いて患者の酸素消費量より上回る酸素を臓器に供給すると生存率が改善するというものであるが、後にいくつかの研究で検証され、その概念は必ずしも正しくないこと⁵⁴⁾が示された。これは、敗血症患者に肺動脈カテーテルを使用しても予後を改善しないという報告とも一致する⁵⁵⁾。つまり前負荷の圧データや心拍出量を測定して輸液やカテコールアミンを調整してもこれ以上生存率を改善することは難しいことが確定的である。

CVPでは輸液の反応性を予測できないことが明らかとなっており⁵⁶⁾、敗血症患者のように血管拡張によって輸液反応性が低下した病態では、あるCVP値を目標に輸液を行うと不整脈の合併症が増加したり⁵⁷⁾、輸液過剰となりむしろ予後が悪化したりする可能性も指摘されている^{58),59)}。

近年では観血的動脈圧波形の呼吸性変動が輸液反応性の指標として有用であることが報告されている⁶⁰⁾。このモニタリングは低侵襲でより適切な輸液管理が行うことが出来る可能性があるが、人工呼吸中の患者に限定されること、不整脈の存在

や一回換気量が小さい場合に測定精度が低下すること、胸腔内圧や腹腔内圧の影響を受ける⁶¹⁾ことなどから、臨床的な使用には測定原理を十分に理解して測定値の解釈する必要があると思われる。

EGDTによる敗血症患者の循環管理にオキシメトリーセンサーを用いた酸素需給バランスモニタリングが入っているが、これにも議論がある。EGDTではScvO₂値がアルゴリズムに入っているが、EGDTそのものが疑問視されている^{6)~8)}ことから、ScvO₂値をモニタリングが治療の指標として有用かどうかは分からないが、ScvO₂の低値と高い死亡率には関連があるので予後を予測するツールとしての使用が続いているのが現状である⁶²⁾。また酸素需給バランスの指標としてScvO₂と血液中の乳酸値と比較した試験においてもScvO₂モニタリングは優位性を示すことができなかったと報告されている⁶³⁾。

我々はGuytonが提唱した平均循環充満圧(Pmcf)を測定することで負荷血液量を求め、循環管理の指標とすれば新たな循環管理が行えると考えている。

Pmcfは現在3種類の方法で求めることが出来る⁶⁴⁾。1つ目は吸気終末を保持してその時のCVPと心拍出量の関係をプロットし、心拍出量が0となるときCVPをPmcfとして求める方法である。2つ目は上腕に装着した駆血帯で前腕を急速に駆血し、その際の動静脈圧が等圧となったところをPmcfとする方法である。3つ目はガイTONの理論に基づいて算出された計算式を利用し、平均血圧・CVP・心拍出量を測定してPmcfを求める方法である。それぞれの方法に一長一短があるが、Pmcfが求められれば、循環血液量を変動させることで負荷血液量を求めることが出来るため、輸液の指標として圧ではなく容量を用いることが出来る。また、将来的にはPmcfを持続モニタリングすることで循環平衡点を指標にしながら新しい循環管理を行うことが可能となり、DIC治療つなると考えている。

DICにおける線溶系と過凝固のモニタリング

敗血症では凝固反応が促進されているだけでなく、線溶系が抑制されている。線溶系が抑制されると過凝固状態に陥るが、これを治療介入するためには、生理的な範囲での過凝固なのか病的な過凝固なのかを区別する必要がある。

しかし、現在我々が臨床で利用できる止血凝固検査では過凝固をモニターすることは難しい。例えばプロトロンビン時間はクエン酸で抗凝固された血液サンプルにカルシウムと組織因子を添加して血液凝固を促進し、血液が凝固するまでの時間を測定するものである。また、活性化トロンボプラスチン時間は同様の血液サンプルにカルシウム

とカオリンやセライトを添加して血液凝固の時間を測定したものである。測定原理より凝固を促進させた検査の検査値が延長していれば血液が固まりにくいことは分かるが、検査値が短縮しているからといって過凝固であるという判断は出来ない。また、Dダイマーやトロンビン・アンチトロンビン複合体やPAI-1などが高値であれば血栓傾向であることが推測できるが、特定のカットオフ値を用いて過凝固かどうかを診断することはできないし、もちろん病的な過凝固であるかどうかを診断することも難しい。

近年、線溶系の抑制の中でも線溶系シャットダウン (FLS, fibrinolysis shutdown) が注目されている⁶⁵⁾。FLSは単に線溶系が減弱しているのではなく、生理的な範囲を超えて線溶系が抑制された状態と考えられており、そしてこれには血小板から放出されるPAI-1が大きく影響している⁶⁶⁾。PAI-1の活性と深部静脈血栓症 (DVT) の発症に関連があることが報告されており⁶⁷⁾、外傷患者でDVT発症率が高い原因の一つと考えられ⁶⁸⁾、FLSを発症すると死亡率が上昇することが知られている⁶⁹⁾。また、敗血症患者において凝固や炎症の活性化の程度は死亡率に影響せず、線溶系の抑制が患者の予後に影響するという報告もある⁷⁰⁾。

FLSの診断は血液粘弾性検査 (VHAs, viscoelastic hemostatic assays) の血液サンプルにウロキナーゼを添加することで行うことが出来る^{71), 72)}。VHAsは血液に凝固促進物質を添加して測定するという点では従来の静止攪拌系の止血凝固検査と同様であるが、全血がサンプルであることと、一回の検査で線溶系まで測定できるメリットがある。また、上述の通り、敗血症患者の凝固・線溶系は経時的に変化するため、VHAsのようにpoint of care検査としてベッドサイドで検査が行え、その結果を比較的リアルタイムに治療に反映させることが可能な器械は貴重である。今後さらに臨床応用が進み、治療方針の決定に重要な役割を果たすことが期待される。

結論

敗血症性DIC治療は現状では厳戒に達しており、ソースコントロールとしての新しい循環管理が必要である。また、抗血栓療法を有効に行うためには病的血栓形成を診断できる新しい止血凝固モニタリングが必要であり、それを利用して適切な治療薬と用量、治療開始のタイミングとその期間を確立する必要がある。

倫理審査：本論文はヒトや動物を対象にした実験ではないため、倫理委員会の死承認を得る必要はない

利益相反：なし

文献

- 1) Nyuyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, et al: Early-goal directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care* 2016; 20: 160.
- 2) Levi M, Cate HT: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.
- 3) Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA: Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005; 128: 2864-75.
- 4) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
- 5) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- 6) Process Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-93.
- 7) ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-506.
- 8) Mouncey PR, Osbourn TM, Power GS, et al: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372: 1301-11.
- 9) Asakura H: Classifying types of disseminated intravascular coagulation: Clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014; 2: 20.
- 10) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
- 11) Nishida O, Ogura H, Egi M, et al: The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg* 2018; 5: 3-89.
- 12) Engelmann B, Masseberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 34-45.
- 13) Delabranche X, Helms J, Meziani F: Immunohaemostasis: A new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 117.
- 14) Grover SP, Mackman N: Tissue Factor: An essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 709-25.

- 15) Brinkmann V: Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immunity* 2018; 10: 414-21.
- 16) Raghunathan V, Zilberman-Rudenko J, Olson SR, et al: The contact pathway and sepsis. *Res Pract Thromb Haemost* 2019 ;3: 331-9.
- 17) Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al: reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature Med* 2010; 16: 887-96.
- 18) Opal SM: Phylogenetic and functional relationships between: coagulation and the innate immune response. *Crit. Care Med* 2000; 28 (9 Suppl):S77-80.
- 19) Esmon CT: Interactions between the innate immune and blood coagulation systems. *Trends Immunol* 2004; 25: 536-42.
- 20) Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al: Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-51.
- 21) Andersson U, Yang H, Harris H: Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22: 263-77.
- 22) Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME: DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol* 2015; 6: 422.
- 23) Nomura S, Ozaki Y, Ikeda Y: Function and role of microparticles in various clinical settings. *Thromb Res* 2008; 123: 8-23.
- 24) Rossaint J, Margraf A, Zarbock A: Role of platelets in leukocyte recruitment and resolution of inflammation. *Front Immunol* 2018; 9: 2712.
- 25) Klatt C, Krüger I, Zey S, et al: Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis. *J Clin Invest* 2018; 128: 3906-25.
- 26) Meziani F, Gando S, Vincent JL: Should all patients with sepsis receive anticoagulation? Yes. *Intensive Care Med* 2017; 43: 452-4.
- 27) Van der Poll T, Opal SM: Should all septic patients be given systemic anticoagulation? No. *Intensive Care Med* 2017; 43: 455-7.
- 28) Sun H, Ringdahl U, Homeister JW, et al: Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. *Science* 2004; 305: 1283-6.
- 29) Luo D, Szaba FM, Kummer LW, et al: Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor XI, during defense against the gram-negative bacterium *Yersinia enterocolitica*. *J Immunol* 2011; 187: 1866-76.
- 30) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
- 31) Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1924-33.
- 32) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
- 33) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, et al: Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD005370.
- 34) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 90-7.
- 35) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34: 285-92.
- 36) Wiedermann CJ, Kaneider NC: A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 521-6.
- 37) Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al: Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006; 95: 850-6.
- 38) Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 238-47.
- 39) Ito T, Thachil J, Asakura H, et al: Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care* 2019; 23: 280.
- 40) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2013 ;41: 2069-79.
- 41) Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al: Thrombomodulin Alfa in the Treatment of Infectious Patients Complicated by disseminated intravascular

- coagulation: Subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* 2011; 35: 349-54.
- 42) Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: An observational nationwide study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 31-40.
- 43) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, et al: Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: A historical control study. *Crit Care* 2011; 15: R123.
- 44) Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 508-19.
- 45) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al: Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: The SCARLET randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 1993-2002.
- 46) Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al: Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science* 2017; 358: 1202-6.
- 47) CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.
- 48) Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 260-8.
- 49) Thachil J, Iba T: The application of anticoagulant therapy to sepsis. *J Intensive Care* 2017; 5: 32.
- 50) Gando S, Levi M, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16037.
- 51) De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104.
- 52) Grabowski EF, Reininger AJ, Petteruti PG, et al: Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 157-62.
- 53) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
- 54) Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG: Does increasing oxygen delivery improve outcome in the critically ill? *No. Crit Care Clin* 1996; 12: 645-59.
- 55) Velissaris D, Karamouzos V, Kotroni I, et al: The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: A literature review. *J Clin Med Res* 2016; 8: 769-76.
- 56) Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressure are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35: 64-8.
- 57) Asfer P, Meziani F, Hamel JF, et al: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1583-93.
- 58) Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al: Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-65.
- 59) Marik P, Bellomo R: A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth* 2016; 116: 339-49.
- 60) Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-8.
- 61) Monnet X, Marik PE, Teboul JL: Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 111.
- 62) Walton RAL, Hansen BD: Venous oxygen saturation in critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2018; 28: 387-97.
- 63) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303: 739-46.
- 64) Wijnberge M, Sindhunata DP, Pinsky MR, et al: Estimating mean circulatory filling pressure in clinical practice: A systematic review comparing three bedside methods in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 73.
- 65) Moore HB, Moore EE, Neal MD, et al: Fibrinolysis shutdown in trauma: Historical review and clinical implications. *Anesth Analg* 2019; 129: 762-73.
- 66) Booth NA, Simpson AJ, Croll A, et al: Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets. *Br J Haematol* 1988; 70: 327-33.
- 67) Stegner M, Peternel P, Keber D, et al: Poor fibrinolytic response to venous occlusion by different criteria in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 1991; 64: 445-53.
- 68) Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma

- ma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
- 69) Moore HB, Moore EE, Huebner BR, et al: Fibrinolysis shutdown is associated with a fivefold increase in mortality in trauma patients lacking hypersensitivity to tissue plasminogen activator. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 1014-22.
- 70) Savioli M, Cugno M, Polli F, et al: Tight glycaemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 424-31.
- 71) Gallimore MJ, Harris SL, Tappenden KA, et al: Urokinase induced fibrinolysis in thromboelastography: A model for studying fibrinolysis and coagulation in whole blood. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2506-13.
- 72) Panigada M, Zacchetti L, L' Acqua C, et al: Assessment of fibrinolysis in sepsis patients with urokinase modified thromboelastography. *PLOS ONE* 2015; 10: e0136463.

Limitation of antithrombotic therapy for sepsis with disseminated intravascular coagulation

Yasunori Matsunari*

*Department of Clinical anesthesiology Mie University Graduate School of Medicine

In recent times, patients with sepsis accompanied by disseminated intravascular coagulation (septic DIC), have a significantly high mortality rate. Many clinical trials have failed to prove the efficacy of antithrombotic therapy for septic DIC. This is partly because antithrombotic therapy could impair the host defense against bacterial invasion. It is difficult to distinguish physiological thrombosis formation from pathological ones in septic patients. This is due to a difficulty to discern when to begin antithrombotic therapy for pathological thrombosis. In addition, we do not have any guidelines for the adequate choice and duration of

therapy.

Furthermore, several reports revealed that treatment strategy based on an early goal achievement for septic patients is similar in outcome with conventional therapy. Improvement of circulation is essential for DIC treatment because impaired circulation enhances tissue factor expression on the endothelial surface. However, hemodynamic parameters such as arterial blood pressure and central venous pressure are not enough for adequate management and follow-up.

Novel therapeutic regimens are needed in both antithrombotic and circulatory management.

Keywords : disseminated intravascular coagulation, antithrombotic therapy, circulatory management, sepsis
(*CircCont* 41: 111 ~ 119, 2020)

原著

Cerebral oximetry values in diabetic patients are lower than those in non-diabetic patients during adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Toshihiro Mori*, Noriaki Fujita*, Yuji Morimoto*

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is one of the well-known risk factors of postoperative stroke in cardiac surgery. Cerebrovascular CO₂ reactivity and the changes in cerebral blood flow are impaired in diabetic patients. Regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) measured using near-infrared spectroscopy (NIRS) has been utilized in cardiac surgery to evaluate cerebral oxygenation. However, the difference of the rSO₂ values between diabetic and non-diabetic patients during cardiopulmonary bypass (CPB) has not been well investigated. The aim of this study was to compare the rSO₂ values of diabetic and non-diabetic patients who underwent cardiac surgery.

Methods: Thirty diabetic patients (DM group) and 30 age- and gender-matched non-diabetic patients (NDM [control] group) who underwent coronary artery bypass grafting (CABG), valve surgery, or both utilizing normothermic CPB were retrospectively investigated. The mean values of rSO₂ at nine time points during the entire period of cardiac surgery were measured.

Results: The rSO₂ values in the DM group were significantly lower than those in the NDM group ($p < 0.01$) and the difference between the groups increased with the time after the initiation of CPB.

Conclusions: The rSO₂ values in diabetic patients are lower than those in non-diabetic patients during cardiac surgery with normothermic CPB. A further large prospective study will be needed to investigate the relationship between lower rSO₂ values in diabetic patients and postoperative outcomes as well as the mechanism of the lower values.

keywords: near-infrared spectroscopy; regional cerebral oxygen saturation; cardiac surgery; diabetes mellitus

Introduction

During the past 20-30 years, the prevalence of diabetes mellitus (DM) has rapidly increased and 415 million people were estimated to have DM worldwide in 2015.^{1,2)} Usually, diabetic patients have many complications such as nephropathy, neuropathy, retinopathy and cardiovascular disease.³⁾ With regard to the cerebral circulation, it is reported that cerebrovascular CO₂ reactivity and the changes in cerebral blood flow are impaired in diabetic patients.³⁾

Perioperative cardiovascular morbidity and mortality are increased two- to threefold in diabetic patients.⁴⁾ A recent study of >10.5 million noncardiac surgical procedures from a large U.S. hospital database reported that major perioperative adverse cardiovascular and cerebrovascular events were more common among patients with DM than in those without DM.⁵⁾ This study showed that diabetic patients had greater adjusted odds for perioperative stroke than non-diabetic patients. For cardiac surgery, one study demonstrated that diabetic patients had a 50% increase in early mortality following coronary artery bypass grafting (CABG).⁶⁾ A study of 2779 consecutive patients undergoing isolated CABG showed that diabetic patients (19.4%) experienced prolonged stays in the intensive care unit (ICU) and hospital and more complications, including stroke.⁷⁾ In addition, a recent study of 25159 patients with isolated CABG listed in the Danish National Hospital Register indicated that DM was one of the risk factors for

* Department of Anesthesiology, Hokkaido University Hospital

stroke within 30 days after CABG.⁸⁾ Thus, DM may be related to the onset of stroke in cardiac surgery. Therefore, we need to know more about cerebral circulation and oxygenation in diabetic patients during cardiac surgery.

It is reported that jugular venous oxygen saturation ($SjvO_2$) values of diabetic patients are lower than those of non-diabetic patients during cardiopulmonary bypass (CPB).^{9)~11)} Recently, to evaluate cerebral oxygenation and perfusion, monitoring of regional cerebral oxygen saturation (rSO_2) using near-infrared spectroscopy (NIRS) has become widespread in cardiac surgery. It has already been reported that the use of NIRS oxygenation monitoring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass can contribute to a decreased incidence of neurologic deficits and postoperative cognitive dysfunction.¹²⁾ As far as we know, there has been one study comparing the rSO_2 changes in response to α adrenergic agents during CPB of diabetic and non-diabetic patients.¹³⁾ However, there seem to be no studies examining these changes throughout the cardiac surgery. Accordingly, the aim of this study was to compare the changes in rSO_2 values of diabetic and non-diabetic patients over time during cardiac surgery with CPB.

Methods

After approval by the ethics committee in Hokkaido University Hospital (014-0319), we retrospectively investigated adult patients who underwent CABG, valve surgery, or both procedures in our institution. Thirty type-2 diabetic patients (DM group) and 30 age- and gender-matched non-diabetic patients (NDM [control] group) were extracted from electronic medical records covering the same period. For matching procedures, non-diabetic patients with the same age and gender as the DM patients were searched for one by one in our database. If no patient of the same age was found, we searched for one aged ± 1 or ± 2 years.

The definition of DM was based on the diagnosis of the internal medicine department. Exclusion criteria included emergent surgery, cerebral infarction and hemorrhage sequelae, advanced carotid artery stenosis ($>70\%$), active liver disease, chronic renal failure requiring dialysis, and a low ejection fraction ($<20\%$).

Intraoperative management

General anesthesia was induced with midazolam

(0.05-0.1 mg/kg), fentanyl (2-4 μ g/kg) and rocuronium (0.6-0.9 mg/kg), and subsequently maintained with sevoflurane (1.2-1.5%) and remifentanyl (0.1-0.5 μ g/kg/min) before CPB, in addition to propofol (2-3 mg/kg/hr) after the initiation of CPB. All patients were monitored with a 5-lead ECG, and by pulse oximetry, end-tidal carbon dioxide ($ETCO_2$) and sevoflurane concentrations, and rectal temperature as standard practice. In addition, an invasive arterial catheter, central venous catheter, pulmonary arterial catheter, bispectral index monitoring (BISTM, Covidien, USA), transesophageal echocardiography, and rSO_2 were monitored. All rSO_2 values were measured using an INVOSTM5100C (Somanetics, Troy, MI, USA) with sensors attached on each side of the forehead. After an accommodation period, data collection was begun and the data were downloaded to a storage disk every 5s throughout the surgery.

After administration of heparin 300 U/kg followed by cannulation via the ascending aorta and superior/inferior vena cava, CPB with a centrifugal pump was established, adjusting the pump flow rate to 2.4-2.6 L/min/m², perfusion pressure to 40-60mmHg, with mixed venous blood oxygen saturation ($S\bar{v}O_2$) $>70\%$. Phenylephrine (0.1-0.3 μ g/kg/min) or noradrenaline (0.05-0.1 μ g/kg/min) was used to maintain perfusion pressure when necessary. During CPB, alpha-stat acid-base management, continuous blood gas monitoring using a CDI500TM (Terumo Cardiovascular Systems, Ann Arbor), and a normothermic technique (rectal temperature: 35-36°C) with natural cooling were employed. All patients were transferred to the ICU after surgery while intubated. ICU management was performed according to our regular institutional practice.

We conducted observations at nine time points: the start of surgery (T1), 5 min before and after the initiation of CPB (T2, T3), 20 min, 40 min, and 60 min after the initiation of CPB (T4, T5, T6), 5 min before and after the separation of CPB (T7, T8) and at the end of surgery (T9). The right and left mean values for 5 min were averaged at each time point.

Physiological values that might affect the rSO_2 values of the groups at T1 and T8 were compared. The mixed venous oxygen saturation ($S\bar{v}O_2$) and cardiac index (CI) were compared at T1, T2, T8 and T9. To evaluate the influences of inotropic and vasoactive agents on the rSO_2 values, vasoactive-inotropic scores (VIS)^{14),15)} at T8 were also compared between the groups. VIS were calculated by the dopamine dose (μ g/kg/min) + dobutamine

dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $100 \times$ the epinephrine dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10 \times$ the milrinone dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10000 \times$ the vasopressin dose ($\text{U}/\text{kg}/\text{min}$) + $100 \times$ the norepinephrine dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Statistical analysis

The primary objective was to compare the $r\text{SO}_2$ values of the DM and NDM groups. According to a previous study that measured $r\text{SO}_2$ during CPB in diabetic and non-diabetic patients, the values were 52 ± 12 in diabetic patients and 62 ± 8 in non-diabetic patients.¹²⁾ Power analysis indicated that we needed a minimum sample size of 18 patients per group to detect an effect size of 0.98 using an independent Student's *t* test with an α of 0.05 and a power of 0.8 (G*Power 3.1.9.2 [Heinrich Heine University]). Therefore, we compared the $r\text{SO}_2$ values of DM and NDM groups comprised of 30 patients each. Normal distribution and dispersion uniformity of all variables were confirmed using the Shapiro-Wilk test and Bartlett's test for all data. We confirmed the normal distribution of $r\text{SO}_2$ data. Therefore, we analyzed the data by two-way repeated measures ANOVA followed by Shaffer's correction for multiple comparison.

For the comparison of the patients' characteristics and perioperative factors, we applied Student's *t* test for data having normal distribution with equal variances, the *t* test with Welch correction for normal distribution of data with unequal variances, and the Wilcoxon rank sum test for data with non-normal distribution when dealing with continuous variables. We used Fisher's exact test when dealing with categorical variables. Normally distributed data are expressed as mean \pm SD, and non-normally distributed data are expressed as median (interquartile range). $p < 0.05$ was considered statistically significant. JMP[®]11 (SAS Institute Inc.) was used for all statistical analyses.

Results

Table 1 shows the patient characteristics and perioperative factors. There were no significant differences except for body weight ($p = 0.02$) and HbA1c ($p < 0.01$).

Figure 1 displays the time course of the $r\text{SO}_2$ values of both groups. In the two-way repeated ANOVA, there was no interaction effect between groups or within each group ($p = 0.71$), and the main effects between groups and within each group were statistically significant ($p < 0.01$). Accordingly, multiple comparison analysis was conducted for each time point. In comparison of the DM group and

the NDM group, the $r\text{SO}_2$ values at T2, 3 and 5 in the DM group were significantly lower ($p = 0.03, 0.04, \text{ and } 0.02$). After T6, the difference grew to about 39% ($p < 0.01$). In comparisons within groups, the $r\text{SO}_2$ value of T7 was higher than that of T6 in the DM group ($p = 0.02$). The $r\text{SO}_2$ values at T7 and T8 were significantly higher than those at T1, T4, T5, T6, and T9 in the NDM group.

There were no significant differences between the groups for SpO_2 , ETCO_2 , MAP, CCP, and rectal temperature at T1 and T8 (**Table 2**) and for $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ and CI at T1, T2, T8 and T9 (**Table 3**). Nor was there a significant difference in Hb values between the groups (DM; 9.4 [8.8, 10.5] g/dl, NDM; 9.2 [8.5, 10.5] g/dl, $p = 0.34$) at T8. The total norepinephrine dose during CPB was not significantly different between the groups (DM; 0 [0, 1.77] $\mu\text{g}/\text{kg}$, NDM; 0 [0, 1.87] $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p = 0.39$) and the same was true for phenylephrine (DM; 0 [0, 0] $\mu\text{g}/\text{kg}$, NDM; 0 [0, 0] $\mu\text{g}/\text{kg}$, $p = 0.17$). VIS in the DM and NDM groups at T8 were 6 (4.25, 9.75) and 6 (6, 10), respectively. No significant difference was observed between the groups ($p = 0.78$). Even when focusing on the norepinephrine dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) alone at T8, no significant difference was seen between the groups (DM; 0 [0, 0] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, NDM; 0 [0, 0.04] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p = 0.73$).

Discussion

In this study, the $r\text{SO}_2$ values in the DM group were significantly lower than those in the NDM group during cardiac surgery except at the start of surgery (T1) and in the early period of CPB (T4, T5). As far as we know, this is the first study to examine the changes of $r\text{SO}_2$ throughout cardiac surgery.

With regard to the index of cerebral oxygenation, there have been some studies concerning SjvO_2 in diabetic patients who underwent cardiac surgery.^{9)~11)} These studies revealed that SjvO_2 decreased after the onset of normothermic CPB in the diabetic patients and that the values were significantly lower than those in non-diabetic patients.^{9)~11)} It was speculated that diabetic patients could not compensate for the acute decrease in oxygen delivery caused by the onset of CPB because of impaired cerebral autoregulation.¹¹⁾ However, the complexity of SjvO_2 monitoring limits its widespread daily clinical use due to the invasive technique.¹⁵⁾ Instead, $r\text{SO}_2$ monitoring has become common to evaluate cerebral oxygenation and perfusion. The $r\text{SO}_2$ values are regulated by cerebral blood flow,

Table 1 Patient characteristics and perioperative factors

	DM group (n=30)	NDM group (n=30)	<i>P</i> value
Male/Female (n)	17 / 13	17 / 13	
Age (yr)	72 ± 6	72 ± 7	0.970
Height (cm)	159 ± 9	157 ± 10	0.402
Weight (kg)	61 ± 15	53 ± 10	0.024
Diabetes treatment			
Insulin use, n (%)	10 (33)		
Medication only, n (%)	14 (47)		
Diet only, n (%)	6 (20)		
HbA1c (NGSP) (g/dl)	6.6 ± 0.8	5.4 ± 0.6	< 0.001
Hb (g/dl)	11.6 ± 1.4	12.0 ± 1.6	0.155
Cr (mg/dl)	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.149
EF (%)	57 ± 14	59 ± 14	0.586
Hypertension, n (%)	23 (77)	15 (50)	0.060
Hyperlipidemia, n (%)	15 (50)	17 (57)	0.796
Chronic Af, n (%)	10 (33)	11 (37)	1.000
History of cerebral infarction, n (%)	2 (7)	6 (5)	0.150
Types of surgery			
CABG only, n (%)	7 (23)	2 (7)	
CABG + valve, n (%)	4 (13)	4 (13)	
Valve only, n (%)	19 (63)	24 (80)	
aortic	13	13	
mitral	1	6	
tricuspid	2	1	
multiple	3	4	
Re-do surgery, n (%)	2 (7)	2 (7)	
Operation time (min)	381 ± 121	352 ± 116	0.369
Anesthesia time (min)	511 ± 132	479 ± 121	0.341
CPB time (min)	193 ± 61	183 ± 67	0.564
AXC time (min)	121 ± 62	139 ± 60	0.475
Blood loss (ml)	1071 ± 141	1085 ± 138	0.941
Blood transfusion (ml)	2023 ± 1314	2116 ± 1503	0.805

Data are expressed as mean ± SD

EF: ejection fraction; CABG: coronary artery bypass grafting; AXC: aortic cross clamp

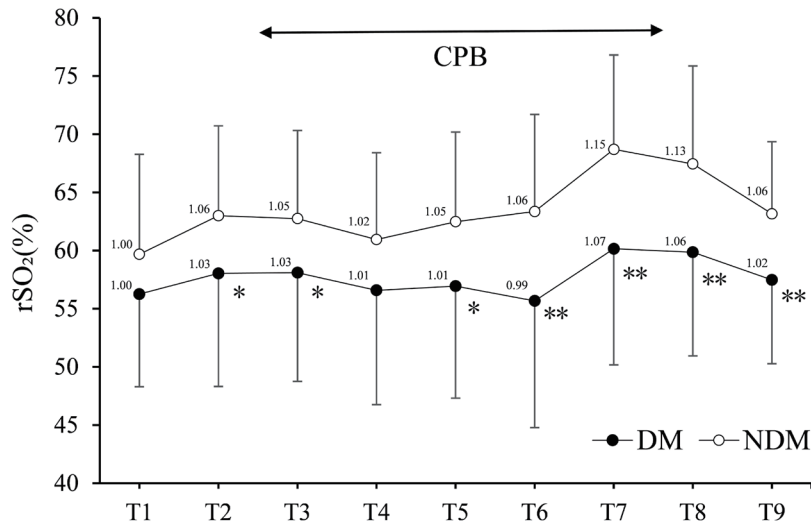


Figure 1 Figure Time course of the rSO₂ values of both groups.

T1=the start of surgery; T2=5min before CPB initiation; T3=5min after CPB initiation; T4=20min after CPB initiation; T5=40min after CPB initiation; T6=60min after CPB initiation; T7=5min before CPB separation; T8=5min after CPB separation; T9=the end of surgery. The number at each time point is the ratio of rSO₂ to T1. *p < 0.05; **p < 0.01 compared to the same time point in the NDM group

Table 2 Intraoperative hemodynamic variables at T1 and T8

	DM group (n=30)	NDM group (n=30)	P value
SpO ₂ (%)			
T1	100 (99, 100)	100 (99, 100)	0.760
T8	100 (99, 100)	100 (99, 100)	0.381
EtCO ₂ (mmHg)			
T1	37 (36, 38)	36 (34, 38)	0.521
T8	29 (27, 32)	30 (28, 32)	0.454
MAP (mmHg)			
T1	59 (54, 65)	60 (54, 66)	0.830
T8	57 (47, 67)	56 (49, 67)	0.965
CPP (mmHg)			
T1	50 (48, 58)	53 (48, 57)	0.728
T8	50 (40, 60)	50 (41, 57)	0.965
Rectal temperature (°C)			
T1	36.8 (36.5, 36.8)	36.7 (36.4, 36.8)	0.852
T8	36.4 (36.1, 36.6)	36.3 (35.9, 36.5)	0.061

Data are expressed as median (IQR)

MAP: mean arterial pressure; CPP: cerebral perfusion pressure

Table 3 S $\bar{v}O_2$ and CI at T1, T2, T8 and T9

	DM group (n)	NDM group (n)	DM group median (IQR)	NDM group median (IQR)	P value
S $\bar{v}O_2$ (%)					
T1	26	26	74 (70, 79)	75 (71, 81)	0.431
T2	26	26	78 (75, 82)	77 (72, 82)	0.576
T8	29	26	79 (73, 84)	82 (75, 87)	0.244
T9	29	27	71 (66, 77)	73 (67, 77)	0.431
CI (L/min/m ²)					
T1	25	26	2.6 (2.2, 3.3)	2.4 (2.0, 2.8)	0.278
T2	26	27	2.6 (2.2, 2.8)	2.7 (2.1, 3.2)	0.327
T8	26	28	2.2 (1.8, 2.9)	2.2 (1.8, 2.7)	0.781
T9	27	29	2.7 (2.2, 3.3)	2.6 (2.3, 3.1)	0.748

S $\bar{v}O_2$ =Mixed venous oxygen saturation; CI=Cardiac index.

and the cerebral metabolic rate for oxygen, hemoglobin concentration and arterial oxygen saturation as well as S $\bar{v}O_2$.¹⁷⁾ However, the value of rSO₂ does not necessarily accord with S $\bar{v}O_2$ because some (25-30%) arterial components are included in the calculation of rSO₂.^{17),18)} Accordingly, it is important to know the changes in rSO₂ during cardiac surgery in diabetic patients.

In spite of the fact that there were no significant differences in physiological indicators at the start of surgery (T1), rSO₂ values in the DM group were lower than in the NDM group, although not significantly. This is the same tendency as demonstrated for S $\bar{v}O_2$.^{9),10)} In contrast, Baikoussis et al. showed that there was no difference of rSO₂ values before oxygen administration or before any sedation was given between 37 diabetic and 63 non-diabetic patients who underwent cardiac surgery.¹⁹⁾ It was reported that volatile anesthetics altered cerebrovascular CO₂ reactivity and that it was impaired in severe (= insulin dependent) diabetic patients under both sevoflurane and isoflurane anesthesia.²⁰⁾ Accordingly, a deteriorated effect on cerebral oxygenation may begin to appear after the induction of anesthesia in diabetic patients.

Around the onset of CPB (T2 and T3), rSO₂ values in the DM group were significantly lower than in the NDM group, whereas the values did not decrease compared to T1. The latter was a different finding from the results for S $\bar{v}O_2$, although the reason for this is unknown. However, the former findings suggested that diabetic patients could not follow the changes around the onset of CPB, as was the case with S $\bar{v}O_2$.

Forty and 60 min after CPB (T5 and T6), the rSO₂ values in the DM group decreased and the difference

between the groups became larger. This is incompatible with the results for S $\bar{v}O_2$. The above-cited reports demonstrated that S $\bar{v}O_2$ values gradually increased in both groups although there were still significant differences between the groups. Abnormality of autoregulation of cerebral blood flow during CPB has been reported in diabetic patients.²¹⁾ The mechanisms for this defect may be attributable to impaired endothelial-dependent responses.²²⁾ It is well known that the CPB process can cause serious damage to the vascular endothelium.²³⁾ Therefore, it is possible that more impairment of cerebral endothelium occurs in diabetic patients with longer CPB time. Another hypothesis is the effects of phenylephrine and norepinephrine. It was reported that norepinephrine reduced the rSO₂ value during CPB in diabetic patients, but not in non-diabetic patients.¹³⁾ There was also a trend towards a greater reduction in rSO₂ in diabetic patients with phenylephrine administration.¹³⁾ Accordingly, rSO₂ in diabetic patients decreased more, although the total amounts of norepinephrine and phenylephrine were not so large in our groups.

The increases of the rSO₂ values from T6 to T7-8 in both groups were presumed to be due to inotropic agents. We mainly used dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine. However, the doses of norepinephrine at T8 were small in both groups. The first 3 agents mentioned above are known to increase cerebral blood flow.²⁴⁾ In our study, there were no significant differences in VIS and similar increases in rSO₂ were seen in both groups. In spite of the similar increases, however, the enlarged difference between the groups existed until the end of surgery. However, there was no

significant difference in physiological data at T8. Accordingly, it was speculated that impairment of cerebral oxygenation itself continued even after CPB in diabetic patients.

Our study has several limitations. First, this was a small, single-institution retrospective study. In addition, we could not evaluate postoperative cognitive dysfunction. As the next step, a large prospective study will be necessary to evaluate the relationship of rSO_2 with short- and long-term outcomes, including higher brain function. Next, we could not obtain all the physiological data at each point. Accordingly, we could not sufficiently evaluate the mechanism of rSO_2 changes from these data. Finally, we used an INVOS™5100C as the near-infrared spectrometer. A previous report indicated that rSO_2 measured with the INVOS™4100 was more affected by individual factors such as the hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer than machines utilizing the spatially resolved spectroscopy (SRS) method.²⁵⁾ In addition, a recent report indicated that the INVOS™5100C might overestimate the changes in the cerebral hemoglobin concentration.²⁶⁾ Accordingly, another type of near-infrared spectrometer should be tested.

In conclusion, the rSO_2 values in diabetic patients were lower than those in non-diabetic patients in cardiac surgery with normothermic CPB. A large prospective study is needed to investigate the relationship between lower rSO_2 values in diabetic patients and postoperative outcomes as well as the mechanism of the lower values.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- 1) Kadoi Y: Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: Preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010; 24: 739–47.
- 2) Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389: 2239–51.
- 3) Kadoi Y: Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: Intraoperative and postoperative management of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010; 24: 748–756.
- 4) Gu W, Pagel PS, Warltier DC, et al: Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003; 98: 774–9.
- 5) Newman JD, Wilcox T, Smilowitz NR, et al: Influence of diabetes on trends in perioperative cardiovascular events. *Diabetes Care* 2018; 41: 1268–74.
- 6) Robertshaw HJ, Hall GM: Diabetes mellitus: Anaesthetic management. *Anaesthesia* 2006; 61: 1187–90.
- 7) Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R: Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 712–9.
- 8) Mérie C1, Køber L, Olsen PS, et al: Risk of stroke after coronary artery bypass grafting : Effect of age and comorbidities. *Stroke* 2012; 43: 38–43.
- 9) Kadoi Y, Saito S, Kawahara F, et al: Jugular venous bulb oxygen saturation in patients with preexisting diabetes mellitus or stroke during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2000; 92: 1324–9.
- 10) Miyoshi S, Morita T, Kadoi Y, et al : Analysis of the factors related to a decrease in jugular venous oxygen saturation in patients with diabetes mellitus during normothermic cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 2005; 35: 530–4.
- 11) Kadoi Y, Saito S, Goto F, et al: Time course of changes in jugular venous oxygen saturation during hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass in patients with diabetes mellitus. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 858–62.
- 12) Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, et al: Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: A report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). *J Anesth* 2019; 33: 167–96.
- 13) Brassard P, Pelletier C, Martin M, et al: Influence of norepinephrine and phenylephrine on frontal lobe oxygenation during cardiopulmonary bypass in patients with diabetes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 608–17.
- 14) Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al: Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 234–8.
- 15) Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, et al: Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth* 2018; 32: 167–73.
- 16) Lewis C, Parulkar SD, Bebawy J, et al: Cerebral neuromonitoring during cardiac surgery: A critical appraisal with an emphasis on near-infrared spec-

- troscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 2313–22.
- 17) Yagi Y, Yamamoto M, Saito H, et al: Changes of cerebral oxygenation in sequential Glenn and Fontan procedures in the same children. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1215–9.
- 18) Ikeda K, MacLeod DB, Grocott HP, et al: The accuracy of a near-infrared spectroscopy cerebral oximetry device and its potential value for estimating jugular venous oxygen saturation. *Anesth Analg* 2014; 119: 1381–92.
- 19) Baikoussis NG, Karanikolas M, Siminelakis S, et al: Baseline cerebral oximetry values in cardiac and vascular surgery patients: A prospective observational study. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 41.
- 20) Kadoi Y, Takahashi K, Saito S, et al: The comparative effects of sevoflurane versus isoflurane on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg* 2006; 103: 168–72.
- 21) Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, et al: Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990; 82: 407–12.
- 22) Pallas F, Larson DF: Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion* 1996; 11: 363–70.
- 23) Wang WJ, Zhou JH, He GL, et al: Correlation between flow-mediated dilatation of the brachial artery and serum endothelial biomarkers in the evaluation of acute endothelial injury after cardiopulmonary bypass. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 631–8.
- 24) Patel PM, Drummond JC, Lemkuil BP, et al: Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In: Miller RD, Miller's Anesthesia. vol 1. eighth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015, pp. 387–422.
- 25) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, et al: Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology*. 2007; 106: 458–62.
- 26) Kato S, Yoshitani K, Kubota Y, et al: Effect of posture and extracranial contamination on results of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy. *J Anesth* 2017; 31: 103–10.

留学速報

Yale 大学

齋藤 純一*

はじめに

2019年4月から現在まで、アメリカ合衆国コネチカット州にあるYale大学へ留学しております。留学開始の経緯や、現在の研究活動と日常生活、そしてCOVID-19の影響について報告させていただきます。

留学に至るまで

私は、臨床医として小児科専門医と新生児科専門医を取得する中で、ヒトが生まれる前後の血行動態のダイナミックな変化に強い関心を持ち、横浜市立大学循環制御医学の石川教授と横山准教授(現東京医科大学生理学分野教授)の下で血管基礎医学研究を開始しました。臨床医として働く間は留学について全く考えておりませんでした。横浜市立大学循環制御医学教室が国際色豊かであったこと、自分自身が初めて参加した国際学会(AHA Scientific Session)での経験が大変刺激であったことから、吸い込まれるように留学を意識し始めました。留学先を探す際には、横山教授ならびに筑波大学の柳沢教授に多大なるお力添えを頂き、現在の所属先であるYale大学のGreif研究室を紹介して頂きました。

Yale 大学と周辺環境について

コネチカット州は、アメリカ東海岸の2大都市であるボストンとニューヨークの中間に位置し、日本でいうと津軽海峡と同じ緯度となります。夏場の平均最高気温は30℃未満と過ごしやす一方で、冬場の平均最低気温は-20℃ほどで1年のうち5ヵ月が降雪期です。州の大きさは全米50州中48番目と小さく、日本の福島県と同じ面積です。人口は面積の割には多く29番目で、横浜市の人口と同等です。

Yale大学は、コネチカット州ニューヘイブンに本部を置いています。1701年創設の私立大学で、アメリカ東部の名門大学群アイビー・リーグ8大学に所属し、世界最高峰の大学の1つとして数えられています。元アメリカ大統領のブッシュ親子

やクリントン夫婦をはじめ、数多くの政治家、実業家、ノーベル賞受賞者を輩出している大学として有名です。キャンパスは石造のゴシック建築が多く、非常に美しい街並みを形成しています。

ニューヘイブンはイタリア系移民が多く住んでいたことから、アメリカ合衆国におけるピザ発祥の地の一つとして知られています。Frank Pepeというピザ屋が有名で、いつも行列が出来ています。大学のそばにあるLouis Lunchはハンバーガー発祥の地とされ、今でも発祥当時のハンバーガーを食することが出来ます。また、Yale大学の学生がFrisbeeという社名の入ったパイ皿を逆さにして投げて遊んでいたことがフライングディスク(frisbee)の原型となったため、フライングディスク発祥の地とも呼ばれています。

以前はイェール大学周辺の治安は悪かったようですが、現在は良くなってきているようです。それでも、大学や病院の周辺には危険な地域が残っており、近づかないように注意が必要です。この1年間でイェール関係者が事件に巻き込まれた情報はありませんが、1~2ヵ月に1回はYale Alertという連絡網で発砲や強盗などが発生したとの情報が入ってきます。対策として、市内の移動には朝から夕方まで巡回しているYale shuttleを使用でき、18時以降はYale safe rideという乗り合いの送迎サービスがあります。

研究に関して

研究指導者のDr. Greifは循環器内科医ですが、血管基礎医学研究に軸足を置いて活躍をされています。Greif研究室には7人のポストドクと1人の学生が所属しており、メンバーは、ギリシャ、スペイン、モロッコ、インド、バングラデシュの各地から集まっています(写真1)。各自が独立した研究テーマ(肺高血圧、肺線維症、アテローム性動脈硬化症など)を担当していますが、血管の壁細胞という研究対象は共通しており、お互いに切磋琢磨しながら研究を推し進めています。私自身は、弾性線維異常による血管狭窄の病態解明を行っており、弾性線維の主要構成タンパクである

* 横浜市立大学医学部循環制御医学



写真1 Greifラボメンバー。筆者は後列の一番左、Dr. Greifは後列の左から3番目。

エラスチンのノックアウトマウスを用いて実験をしています。

Greif研究室は、Yale大学医学部にあるYale心臓血管研究センター(YCVRC)に所属しており、同じフロア内で16人の研究指導者と、約125人のポスドクが働いています。非常に多数の研究者がいる一方で、日本よりもコラボレーションが容易であるように感じます。その理由の一つとして、各自のデスクやベンチが扉で仕切られておらず、オープンになっている点が挙げられます(写真2)。そのため、他の研究室のメンバーとも日常的に挨拶をしますし、機械の取り扱いや実験方法も気軽に尋ねる事ができ、試薬や機材の貸し借りも頻繁に行われます。また、毎月末のHappy Hourではフロア内のカフェテリアスペースでピザやお酒ががふるまわれます(費用は各研究指導者が持ち回りで担当されています)。これらの機会により、研究室を越えた親睦が一層深まります。

Greif研究室では、全体ミーティングが週に1回、個人ミーティングが2週に1回あります。2週に1回行われるJournal clubではNature, Cell, Science等の最新の論文を読むのが通例であり、最新の研究手法を皆で学ぼうという高い意識を感じます。また、フロア全体のJoint meetingが毎週行われており、毎週2名のポスドクが10人以上の著名な研究指導者の前で日々の研究成果を発表し、貴重な批評を受けることができます。

生活のセットアップ

私は2018年8月に正式な受入許可を頂いた後、ピザ取得の手続きは非常にスムーズで11月にはJ-1ピザを取得できました。ただ、妻の仕事の折り合いがつかなかったため、ひとまず単身赴任での留学開始となりました。単身のため、出発



写真2

筆者の研究スペース。デスクとベンチが横並びになっており、その横は通路になっています。

日の2日前まで日本での実験を継続し、出発前日には学会に参加し、その夜にキャリーケースへ数日分の衣服だけを入れて、慌ただしく日本を離れました。

4月1日にニューヨークのJFK国際空港に降り立ち、乗り合いバン(Airport shuttle)でYale大学に向かいました。空港から職場近くのホテルまでは3時間ほどですが、この日は、ニューヘイブンに近づくにつれて、事故が多発していたり、車が大炎上していたりして、とんでもない所に来てしまったと、内心はかなり震え上がっていました。また、いざニューヘイブンに到着後に住居を探し始めたところ、アメリカは4月が引っ越しシーズンで無いため、空き物件が少なく非常に苦労しました。やっと決めた物件も不動産会社の審査に時間がかかり、結局は3泊だけ予約していたホテルを延泊せざるを得ませんでした。そんな中、同期

のポスドクからシェアハウスの情報を共有してもらえ、ひとまずの生活がスタートしました(写真3)。人生で初めてのホームステイ兼シェアハウスだったため、慣れないことばかりでしたが、ホームパーティーをしたり、独立記念日の花火を見たり、今となっては良い思い出です。8月からは家族が合流したため、イーストハイブンにあるアパートメントに引っ越しました。

アメリカでの子ども事情

我が家には、子どもが2人おり、8歳の長男は公立小学校、4歳の次男は公立保育園に通っています。子ども達がいるお陰で、学校のパーティーやクラスメートのバースディパーティーなど、日本とは違うスタイルの行事を経験させてもらっています(写真4)。

小学校はスクールバスが巡回していて、アパート入口で待機していると乗車することが出来ます。朝9時15分から15時までが学校の時間です。学校ではESL(English Second Language)クラスでの補講が週2回あり、英語が母国語で無い児童へのサポートがなされています。

保育園は、朝8時45分から15時までです。

就学義務がないため、入園するためには各家庭の収入に合わせた月額を支払う必要があります。また、スクールバスは無く、車で送迎が必要になります。次男は、保育園に慣れるまでは泣いていることが多かったのですが、今は家族の誰よりも流暢な発音で英語を話しています。

アメリカ研究生活におけるコロナ禍

世界中で大きな影響を与えているCOVID-19ですが、私のいるアメリカ東海岸でも甚大な被害が報告されています。写真1は、2020年3月2日のランチ後の写真です。この時は、ちょうど横浜に寄港したクルーズ船におけるコロナウイルスのニュースがアメリカでも話題になっており、「横浜は純一がいた場所だろ?大変なことになっているね」などと雑談をしておりました。しかしながら、その6日後にコネチカット州でも感染者が確認され、ご存知の通り、アメリカでも爆発的に感染者が増えました。本原稿の執筆時点(2020年5月24日)では、ニューヨーク州で感染者36万人、死者2万人、コネチカット州では感染者4万人、死者3千人となりました。

Yale大学は3月13日から閉鎖となりました。



写真3 シェアハウスのメンバーとの夕食。筆者は後列右から2番目。後列中央は家のホスト。



写真4 サンクスギビング。家でターキーを焼きました。

私たちの研究室ではラボメンバーの中から2名ずつ Critical person として最低限の時間のみの入室を許可され、マウスなどの実験動物の管理を行う事となりました。Critical person には Permission letter が発行され、巡回する警察から提示を求められた際に見せるよう指示をされました。私も2週間、Critical person を担当し、自分以外のラボメイトが管理しているマウスのジェノタイピングを行いました。Greif 研究室のミーティングは Zoom を用いて、通常通りの頻度で継続されました。全体ミーティングでは研究の進捗報告を行いました。新たなデータが無い場合には、研究に関連した文献を紹介し、皆でディスカッションを行いました。また、私自身は溜っていた原稿執筆や助成金申請が複数あったため、時間を持って余さずに生活できました。6月1日から研究室が段階的に再開していく予定となりましたが、まずは研究室の1区画に1人のみの滞在許可となるため、完全な再開にはもう少し時間がかかりそうです。

子ども達の学校も3月13日から閉鎖となり、再開は8月末の新年度と決定されました。小学生の長男には、休校後2週間以内に学校からラップトップPCが1人1台配布され、遠隔教育による毎日の課題に取り組んでおります。小学校では、普段から2日に1回ほどPCを使う授業があった

ようで、スムーズに使いこなしていました。保育園からはブロックや粘土などの幼児教材が配布され、Zoomでのミーティングや絵本の読み聞かせが行われております。

また、コロナ感染者数がピークとなっている時期に子どもの緊急の体調不良があり、夜中に病院へメールで連絡をしました。翌朝すぐに連絡があり、アプリを用いたテレビ電話でのオンライン受診で対応してもらえました。処方薬が足りなくなった際の追加処方の希望もすべてオンライン上で出来たため、外出せずに済み、大変助かりました。

まとめ

異国の地での生活は苦勞の連続ですが、日本では何でもないような日々の出来事が自分の力になっているのを感じます。まだ留学の道半ばではありますが、研究留学に踏み切った良かったと感じていますし、もし留学に悩んでいる方がいたら、「是非行ってみると良いよ!」と、胸を張って伝えたいと思います。最後になりますが、この研究留学の機会を下さり、私の背中を後押しして下さった石川義弘教授、横山詩子教授をはじめとする諸先生方に深く感謝申し上げます

- 文 献 紹 介 -

I

経皮的迷走神経耳介枝刺激は肺葉切除に伴う急性炎症反応を抑制する

Salama M, Akan A, Mueller MR: Transcutaneous stimulation of auricular branch of the vagus nerve attenuates the acute inflammatory response after lung lobectomy. *World J Surg*. 2020; doi: 10.1007/s00268-020-05543-w.

初期の小細胞癌で肺葉切除術を受ける患者 100 人を経皮的迷走神経耳介枝刺激群 (n = 50) と対照群 (n = 50) に分け、血中炎症マーカーの推移及び術後の経過を比較した (NCT03204968)。本研究は術者、患者とも盲検化されていない。迷走神経耳介枝の刺激は手術前日から術後 4 日まで、40 分間のオン、20 分間のオフで継続した。年齢、性別、手術時間、切除部位、併存疾患に有意差はなかった。結果として、術後の肺炎合併率は対照群 14% に対して刺激群 6% で有意に低値であり (P = 0.04)、入院期間も対照群 15 ± 14 日 (平均 ± SD) に対して刺激群 9 ± 7 日で有意に短縮した (P = 0.04)。血清 CRP は術後 1 日で対照群 157 ± 83 mg/L に対して刺激群 90 ± 42 mg/L と有意に低値を示した (P = 0.01)。術後 4 日では対照群 138 ± 101 mg/L に対して刺激群 77 ± 94 mg/L と平均値は低い有意差はなかった (P = 0.12)。血清 IL-6 は術後 1 日で対照群 258.6 ± 110 pg/mL に対して刺激群 154.8 ± 93 pg/mL と有意に低値を示した (P = 0.02)。術後 4 日では対照群 98.3 ± 39.7 pg/mL に対して刺激群 93.7 ± 32.9 pg/mL と有意差はなかった。血清 IL-10 については、対照群では術前、術後 1 日、術後 4 日で統計的に有意な変化を示さなかったが、刺激群では術後 1 日で有意に高値を示した。血清 IL-1β 及び TNF-α については、術前後で有意な変化はなく、対照群と刺激群との間にも有意差はなかった。以上のことから、迷走神経耳介枝の刺激は、恐らくコリン性抗炎症経路を介して、全身の炎症反応 (IL-6 及び CRP) を抑制したと考えられる。抗炎症性サイトカイン IL-10 の変化の解釈は難しいが、刺激群においてのみ明確な変化を示したことから、迷走神経刺激は免疫系を適切に修飾し、術後炎症反応の軽減と入院期間の短縮に貢献したものと考えられる。IL-1β 及び TNF-α については、障害された局所の組織から放出され、半減期が短いことから、正確な測定が困難であり、変化が検出できなかったのかもしれない。

感想: 盲検化されていないので何とも言えないが、

経皮的迷走神経耳介枝の刺激で入院期間が短縮している点が興味深い。

経皮的電氣的迷走神経刺激による心房細動抑制 (TREAT AF) 無作為化臨床研究

Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al: TREAT AF (Transcutaneous electrical vagus nerve stimulation to suppress atrial fibrillation) A randomized clinical trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 282-91. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008.

本研究は発作性心房細動 (AF) に対する慢性低強度耳珠刺激 (LLTS) の効果を調べた偽対照二重盲検無作為化臨床試験である。LLTS は不快閾値下 (20 Hz, パルス幅 200 μ 秒, 最大 1 mA) で右の耳珠 (治療群, n = 26) または耳朶 (対照群, n = 27) に 1 日 1 時間、6 ヶ月に渡って行われた。耳珠は迷走神経耳介枝の支配下にあるが、耳朶には迷走神経支配はない。患者はどちらの部位が治療群でどちらの部位が対照群かについては知らされていない。データ解析を担当した研究者も盲検化されている。無作為化前、3 ヶ月後、6 ヶ月後に 2 週間の非侵襲的連続心電図モニターを行い、記録時間に対する AF の発生時間の百分率を比較した。また、無作為化前、3 ヶ月後、6 ヶ月後に 5 分間の心電図検査を行い、心拍変動を推定した。同時に採血を行い、血中サイトカインの解析を行った。無作為化前の患者背景に有意差はなかった。無作為化前の AF 百分率の中央値は治療群で 4.5% (四分位範囲: 0.2 ~ 31.0%)、対照群で 1.0% (0 ~ 15.0%) であり、有意差はなかった (P = 0.43)。6 ヶ月後に AF 百分率は治療群で 2.0% (0 ~ 11.0%)、対照群で 8.5% (0 ~ 42.0%) であり、3 ヶ月後と 6 ヶ月後のデータを合わせて中央値を比較すると、対照群に比べて治療群で 0.25 (95% CI: 0.08 ~ 0.77, P = 0.016) と低下した。血中 TNF-α の中央値は対照群に比べて治療群で 0.77 (95% CI: 0.63 ~ 0.94, P = 0.0093) と有意に低下したが、IL-6、IL-1β、IL-10、IL-17 の値は低く、中央値に有意な変化はなかった。心拍変動に関しては対照群に比べて治療群で低周波成分 (LF) は有意に大きく、高周波成分 (HF) は有意に小さく、LF/HF は有意に大きかった。迷走神経刺激は AF を誘発する方法として使われるので、耳珠刺激によって AF 百分率が下がるのは逆説的である。しかし、徐脈閾値よりも低い刺激強度では、迷走神経刺激は抗不整脈的に作用する。また、低頻度の頸部迷走神経刺激は交感神経活動を抑制する。頸部迷走神経刺激では並走する交感神経を刺激する可能性があるが、耳珠刺激では迷走神経求心路を選択的に刺激できる利点がある。治療群で AF 百分率は

減ったが、AFの最長持続時間は変化しなかったことから、迷走神経刺激はAFの発生を抑制するが、AFの停止にはあまり効果がないのかもしれない。

感想：これも迷走神経耳介枝刺激の研究であり、盲検化されている点は評価できる。しかし、患者ごとのデータのばらつきが大きく、統計処理が直感的でない感じがする。

動脈圧反射活性化の効果は末梢化学受容器による修飾を受けない

Heusser K, Thöne A, Lipp A, et al: Efficacy of electrical baroreflex activation is independent of peripheral chemoreceptor modulation. Hypertension 2020; 75: 257-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13925.

動脈圧受容器領域を電気刺激する動脈圧反射活性化治療では、反射性に交感神経活動が抑制されると考えられているが、頸動脈小体にある末梢化学受容器からの入力に低酸素刺激に対して交感神経活動を増加させる方向に作用すると考えられる。本研究では末梢化学受容器からの入力が、動脈圧反射活性化治療による反射性の交感神経活動抑制に影響を与えるかどうかを検討した。動脈圧反射活性化に対して再現性良く降圧応答を示す薬物抵抗性高血圧患者11名において、動脈圧反射活性化に対する心拍数、血圧、換気、筋交感神経活動の応答を調べた。低酸素状態では収縮期血圧が 8 ± 12 mmHg (平均 \pm SD, $P = 0.057$)、心拍数が 10 ± 6 bpm ($P < 0.001$)、筋交感神経活動が 7 ± 7 bursts/min ($P = 0.031$)、換気量が 10 ± 7 L ($P = 0.002$) 増加した。低酸素状態と高酸素状態で動脈圧反射活性化に対する応答を比較したところ、収縮期血圧の変化 (-15 ± 7 vs. -14 ± 8 mmHg, $P = 0.938$)、心拍数の変化 (-2 ± 3 vs. -2 ± 2 bpm, $P = 0.701$)、筋交感神経活動の変化 (-6 ± 4 vs. -4 ± 3 , bursts/min, $P = 0.531$) に差はみられなかった。したがって、低酸素による末梢化学受容器からの入力は、薬物抵抗性高血圧患者において動脈圧反射活性化による降圧作用を減弱しない。

感想：患者において筋交感神経活動を記録しながら厳密な研究を行っている点が評価できるが、プロトコル(正常酸素、低酸素、高酸素の3群)と統計(低酸素と高酸素群の比較のみ)が対応していないように思える。動脈圧受容器領域の電気刺激が末梢化学受容器を刺激するか否かについては答えられていない。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
川田 徹)

II

インターフェロン調節因子1 (IRF-1) は動脈内皮に対する mTOR の抑制を阻害する

Peng K, Fan X, Li Q, et al: IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium. J Mol Cell Cardiol 2020; 140: 30-41.

薬剤溶出性ステントに使われる mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制剤はステントの内皮化を遅らせるが、同時にまた遅発性血栓症の発症を増加させることが報告されているがそのメカニズムに関する解析は不十分である。著者らは先行研究で mTOR 抑制剤は、ヒト大動脈内皮細胞内 (HAEC, primary human arterial endothelial cell) のインターフェロン調節因子 (IRF-1, interferone regulatory factor-1) の発現を増加させることを報告した (Am J Physiol Heart Circ Physiol 2019; 316: 11408-20)。本論文では mTOR 抑制剤により発現が増加する IRF-1 が、mTOR 抑制剤の HAEC 増殖抑制機序にどのようなメカニズムで関与しているかを検討した。その結果 mTOR 抑制剤であるラパマイシンやトリニ 1 は IRF-1 の発現量ならびに転写活性を増加させること、増加した IRF-1 は HAEC のアポトーシスや細胞周期を停止させることで HAEC の細胞増殖抑制を誘導することを見出した。また mTOR 抑制剤による IRF-1 の発現量の増加には PKC ζ の活性化が重要な役割をはたしていることを見出した。

本論文で明らかにされた mTOR 抑制剤による内皮化抑制機序の解明は薬剤溶出性ステントに用いる薬剤の改良に寄与することが期待される。

心房頻回刺激で誘導される CD44/NOX 経路の活性化は心房リモデリング形成に関与している

Chen WJ, Chang SH, Chan YH, et al: Tachycardia-induced CD44/NOX4 signaling is involved in the development of atrial remodeling. J Mol Cell Cardiol 2019; 135: 67-78.

心房細動の発症に心房筋細胞への酸化ストレスとカルシウムハンドリングの異常が重要であることが報告されているがそのメカニズム解析は不十分である。本論文の実験結果はヒアルロン酸の受容体である CD44 とその下流の NADPH4 (NOX4) のシグナルの活性化が心房筋のリモデリングに重要な役割をはたしていることを明らかにしている。

心房筋由来の HL-1 細胞を用いて、1) 酸化ストレスを NOX2/4 の発現量を指標に、2) Ca²⁺ ハンドリングを oxidized CaMKII の発現量と Ryanodine 2

(RyR2) 受容体のリン酸化 (Ser-2814) の発現量を指標に、HL-1 細胞のペースングの有無の実験条件下での比較検討による *in vitro* の解析を行った。ペースング刺激を行うと HL-1 細胞内の CD44/NOX4 シグナルの活性化が誘導され、その効果はヒアルロン酸産生酵素 (HAS) に対する siRNA 処理により消失した。以上の事実をさらに以下の2つの実験で確認している 1) CD44 ノックアウトマウス由来の心房筋細胞では Ca^{2+} スパークスの頻度が減少させた、2) 野生型マウス由来の心房筋細胞を CD44 ブロッキング抗体で処理を行うと Ca^{2+} スパークスの頻度が減少したという実験データである。

さらに経食道心房頻回刺激後の心房筋細胞内の oxidized CaMKII の発現量ならびに RyR2 のリン酸化が、CD44 欠損マウスでは野生型マウスに比較して有意に減少したという *in vivo* の実験データも示している。

以上の実験結果より、心房の頻回ペースングで誘導される心房筋細胞内の Ca^{2+} ハンドリング異常に CD44/NOX4 シグナルの活性化が重要であることが示唆された。

咬筋における β アドレナリン受容体シグナルの役割

Ito A, Ohnuki Y, Suita K, et al: Role of β -adrenergic signaling in masseter muscle. *PLoS One* 2019; 14: e0215539.

β アドレナリン受容体 (β -AR) の主要なサブタイプは β_1 と β_2 である。心筋ならびに骨格筋においては、 β_1 と β_2 のいずれのサブタイプも発現している。しかしながら発現比率は異なり心筋における主要なサブタイプは β_1 であるのに対して骨格筋における主要なサブタイプは β_2 である。またサブタイプ特異的な役割について心筋ではこれまで数多くの研究成果が報告されているが骨格筋ではほとんど報告がない。本論文は骨格筋の β -AR のサブタイプ特異的な役割について調べた研究成果である。

マウスに β_1 -AR の選択的アゴニストであるドブタミン、 β_2 -AR の選択的アゴニストであるクレンプテロールを慢性投与して骨格筋(咬筋)と心筋を摘出して比較検討した。その結果心筋ではドブタミン投与群では肥大、線維化、心筋細胞のアポトーシス陽性細胞の割合が増加、クレンプテロール投与群では肥大はみられたが線維化やアポトーシスは検出されなかった。咬筋ではドブタミン投与群では肥大はみられなかったが、線維化と筋細胞のアポトーシス陽性細胞の割合が増加していた。クレンプテロール投与群では心筋と同様に肥大はみられたが線維化やアポトーシスは検出され

なかった。

以上のメカニズムとしてドブタミン投与群では calmodulin kinase II (Thr-286) ならびに phospholamban (Ser-15, Thr-17) のリン酸化の割合が増加していることから、筋細胞内カルシウム制御の異常による細胞死と脱落箇所への繊維芽細胞の浸潤が起きていることが示唆された。一方クレンプテロール群では Akt-mTOR シグナルの活性化とオートファジーマーカーである LC3 の発現量の増加による細胞保護シグナルの活性化が誘導されることを確認している。

以上の実験結果は β_2 -AR シグナルはサルコペニアの薬物療法の新規治療標的になる可能性を示唆している。

(鶴見大学歯学部生理学講座
奥村 敏)

III

心臓デバイス関連感染の発生率：デンマーク 97750 例の大規模研究

Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, et al: Incidence of device-related infection in 97750 patients: Clinical data from the complete Danish device-cohort (1982-2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 1862-9.

デバイス関連感染は、心臓植え込み型電気デバイスを使用した治療において発生する深刻な合併症である。著者らは、デンマークで約 10 万例の pacemaker および植え込み型除細動器 (ICD) の植え込み手術例 (再手術を含む) の登録データを用いてデバイスの種類別に長期のデバイス関連感染発生率を調査し、その危険因子について検討する大規模研究を実施した。

1982 年 1 月から 2018 年 4 月に pacemaker および ICD 植え込み手術または再手術を施行した患者 97,750 例 (手術件数: 128,045 例) を対象とした。平均追跡期間は 4.42 年で追跡期間の合計は 566275 年であった。追跡期間中にデバイス関連感染を原因としたデバイス摘出が 1827 件実施されていた。デバイスの耐用期間における発生率は、pacemaker: 1.19% (95%CI: 1.12-1.26)、ICD: 1.91% (95%CI: 1.71-2.13)、心臓再同期療法 (CRT) pacemaker (CRT-P): 2.18% (95%CI: 1.78-2.64)、CRT に ICD 機能が付加された CRT-D: 3.35% (95%CI: 2.92-3.83) であった。また、デバイス関連感染リスクは新規の植え込み手術例では低く、発生率は pacemaker: 0.94%、ICD: 1.66%、CRT-P: 1.60%、CRT-D: 2.42% であった。更に比例ハザードモデルを用いた解析の結果、複雑な

デバイス (ICD と CRT)、再手術、デバイス関連感染の既往歴、男性、低年齢がリスク増加と有意に関連していた。

著者らは、pacemaker の新規植え込み例ではデバイス関連感染リスクは低いが、ICD システムでわずかに高く、CRT デバイス植え込み例や再手術例では更に高いリスクを有すると結論付けた。

中高年期の血圧異常と認知症との関連

Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al: Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. JAMA 2019; 322: 535-45.

中高年期の血圧異常は認知症の発症リスクを増加させる可能性がある。著者らは、中高年期の米国人を約 24 年間追跡調査し血圧変化パターンと認知症リスクの関連を検討した。

1987-1989 年 (第 1 回評価時) に米国 4 地域で 45-65 歳の 15,792 人を登録し、2011-2013 年 (第 5 回評価時) までに血圧を計 5 回測定した。また、2011-2013 年 (第 5 回評価時) と 2016-2017 年 (第 6 回評価時) に認知機能検査を行った。これらの評価を完了した 4,761 人 (平均年齢: 登録時 54 歳、第 5 回評価時 75 歳、女性 59%、黒人 21%) を解析した。140/90 mmHg より高い場合を高血圧、90/60 mmHg 未満を低血圧と定義し、中年期 (第 1-4 回評価時) から高齢期 (第 5 回評価時) の血圧パターンで、①正常血圧→正常血圧: 正常血圧維持群 (833 例) ②正常血圧→高血圧群 (1,559 例) ③高血圧→高血圧群 (1,030 例) ④正常血圧→低血圧群 (927 例) ⑤高血圧→低血圧群 (389 例) の 5 群に分類した。主要評価項目は第 5-6 回評価時の認知症の新規発症、副次評価項目は第 6 回評価時の軽度認知機能障害とした。解析の結果、血圧パターン別の年 100 人当たりの認知症発症は、正常血圧維持群: 1.31 人 (95%CI: 1.00-1.72)、正常血圧→高血圧群: 1.99 人 (95%CI: 1.69-2.32)、高血圧→高血圧群: 2.83 人 (95%CI: 2.40-3.35)、正常血圧→低血圧群: 2.07 人 (95%CI: 1.68-2.54)、高血圧→低血圧群: 4.26 人 (95%CI: 3.40-5.32) であった。正常血圧維持群に対する認知症発症リスクは、高血圧→高血圧群: 49% (ハザード比: 1.49, 95%CI: 1.06-2.08)、高血圧→低血圧群: 62% (ハザード比: 1.62, 95%CI: 1.11-2.37) で有意に増加していた。また、高齢期の血圧とは無関係に、中年期の持続的な高血圧が認知症リスクの増加と関連していた (ハザード比: 1.41, 95%CI: 1.17-1.71)。副次評価項目の解析では、正常血圧維持群に対し高血圧→低血圧群のみで軽度認知機能障害の増加が認められた。

著者らは、中高年期の持続的な高血圧と高血圧

→低血圧の血圧変動パターンが認知症発症リスクの増加と関連があると結論付けた。

20 種類の成人がんサバイバーにおける中長期的な心血管疾患リスク: 英国データベース解析

Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al: Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: A population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records database. Lancet 2019; 394: 1041-54.

近年、がん患者の生存率は大幅に向上したが、がんサバイバーにおける中長期的な心血管疾患リスクの予防と管理に関するエビデンスは不足している。著者らは英国データベースを使用してがん種別の心血管疾患リスクを比較した。

英国一般診療データベースから、発症頻度が高い上位 20 種類のがんサバイバー (18 歳以上、がん診断後 12 ヶ月以上生存) と年齢、性等をマッチさせたがん既往歴がない対照群を設定した。1990 年 1 月から 2015 年 12 月までのがんサバイバー群 108,215 例 (平均年齢 66.1 歳、女性 52.4%) および対照群 523,541 例 (平均年齢 66.0 歳、53.1%) を解析し、がん種類別にサバイバーの各種心血管疾患リスクを対象群と比較した。解析の結果、20 種中 18 種類のがんサバイバーにおいて、対照群と比べて静脈血栓塞栓症リスクの大幅な上昇が認められた。年齢、性、がんと心血管疾患の共通危険因子 (喫煙、BMI、併発疾患等) を調整後のハザード比はがん種による差が大きく、最低が前立腺がんサバイバー: 1.72 (95%CI: 1.57-1.89)、最高が膀胱がんサバイバー: 9.72 (95%CI: 5.50-17.18) であった。また、20 種中 10 種類のがんサバイバーにおいて、心不全/心筋症のリスク上昇が認められた。調整後ハザード比の内訳は、非ホジキンリンパ腫: 1.94 (95%CI: 1.66-2.25)、白血病: 1.77 (95%CI: 1.50-2.09)、多発性骨髄腫: 3.29 (95%CI: 2.59-4.18)、食道がん: 1.96 (95%CI: 1.46-2.64)、肺がん: 1.82 (95%CI: 1.52-2.17)、腎がん: 1.73 (95%CI: 1.38-2.17) 等であった。更に不整脈、心筋炎、冠動脈疾患、脳卒中、心臓弁膜症のリスク上昇も認められた。

著者らは、多くのがんで心血管疾患リスク上昇が認められたがリスクパターンはがん種による差が大きいと結論付け、化学療法が重要な危険因子である可能性も示唆した。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野
川人 伸次)

新著紹介

さあ、医学研究をはじめよう！

北風 政史 著

中外医学社 / 2019年(本体 4,400円+税)

ISBN978-4-498-04872-0

本書のタイトルを見ると、一見、研究の世界における「ハウツー」本や入門書のように見えるが、本書はそのような類の本ではない。タイトルが示すように、語り口は平易であるが、研究を行って行く上で実践的に必要と思われることが、著者の経験をベースに重厚に記述されている。そして、本書はさながら、著者の回顧録のような位置づけにさえみえる。このようなアプローチは、純文学小説(≒私小説)ではないが、自身が歩んできた道、経験してきたことを直裁に語るこそが、実はこれから研究を行おうと考えている人に大いに役立つ可能性があることを示唆する。本書からは、そのようなことがまず伝わってくる。それから、本書には、もう1つ特徴的なことがある。すなわち、ニクソン政権の国務長官を歴任し、国際政治学者でもあるヘンリー・キッシンジャーはかつて、「政府高官の地位を得ることによって、我々は政策決定のやり方を学ぶことができる。しかし政策を判断する能力は身につかない。高い地位に就いても、知的な能力が増すわけではない。高い地位を得る前に学んだことだけが、役に立つ」、という言葉を行った。このことは研究の世界にも拡張できる概念であり、本著者においても、処女作にあたる「No reflow 現象を斬る：その病態と治療(1999年、医学書院)」と今回の著書を比較すると、循環生理学に基礎を置くという執筆思考プロセスは一緒である。

本書の構成は、概論として「医学における科学研究とは何か?」という著者の考え方を述べた後、大まかには「基礎研究」と「臨床研究」の2編に分けて、それぞれの研究を行って行く上で著者が必要と感じていることを記述する。以下に、少しだけ補足を行う。まず、概論1-4(医学研究をする本当の理由は?)において、興味深い言及を行っている。それは、医学研究の場合、エンドユーザーは患者ではなく医療関係者である、という点である(例えば工学や農学などの研究の場合、エンドユーザーは消費者である)。著者はこの特殊性について、医療行為は医療従事者でないと行うこと



ができないことを挙げ、だからこそ医療従事者は科学のマインドを持つべきだ、ということ述べている。しかし一方で、このことは著者の意図とは別に、医療従事者とそうでない研究者の間で研究を共同で行っていくには一工夫必要なことを暗示しているともいえる。

基礎研究編に関しては、研究に必要な10項目というものを挙げ、医学研究には“戦略と戦術”が必要なことを強調する。また基礎研究には、発見的研究、解析的研究および発明的研究の3種類があり、それぞれについて具体例をあげて説明を行う。特に、X-Y-Z座標軸(ここでは、研究目的、研究室への入り方、研究ストラテジー)によるピン止め法は、様々な場面で応用が効くノウハウで

あり、この中で「ボスが本当にいい人か?」、「研究室を取り巻く環境は大丈夫か?」など、多少踏み込んだ記述も見られる。なお、著者が提唱する基礎研究における戦略・戦術をとりあえず知りたい場合には、6章(基礎研究の定石)および7章(実際の基礎研究を進める上での具体的な TIPS)から読むことをお勧めするが、この著書の面白さは上記について、自らの経験を使って2~5章でこのことを何度も説明している点にあるといえる。

臨床研究編に関しては、8章で臨床医学研究の進め方について説明する。8-1(臨床研究とは何ですか?)では、集合図を使って、臨床研究の中の観察研究、介入研究(先進医療、治験、医師主導治験)の位置づけを大胆に整理し、初学者への良いガイドとなっている。また、8-2(なぜ研究者が臨床研究をしなければならないのか?)では、臨床研究が必要な理由は、実は諸外国に飲み込まれないためにも、日本国発となる医療技術に関する継続的開発を支え、国内の患者さんに還元するためである、としたのは示唆的である。そして9章では、自らのグループを率いて行った J-WIND 研究を例に、前臨床研究に基づく試験デザイン、患者のエントリー体制、および各エンドポイントの統計解析などのノウハウが俊逸である(なお、J-WIND 研究でネガティブな結果となったニコランジル研究の標的であったミトコンドリア KATP チャンネルについては、昨年その分子実態が明らかとなった(Nature 572: 609-613, 2019)。ミトコンドリアへの局在およびミトコンドリアの膨潤という現象を指標にした発現クロニング法により、MITOK という膜タンパクを得た。MITOK はカリウムイオン(K⁺)を通すが、開口した状態が長く続かず、比較的短い時間で開口、閉口を繰り返す電流特性(Burst-like flickering activity)を持ち、電位に対しては直線性(内向き、外向きのどちらかに電流が流れやすい傾向はなく、オームの法則に従う)であるが、単独ではイオン選択性が低かった。一方、ABC トランスポーターのファミリーである MITOSUP と複合体を形成することにより、K⁺のみを特異的に通し、ATP に対しても感受性があることが確認された。そして *in vivo* のレベルでは、著者も言及している pharmacological preconditioning による心保護に関与していることが、改めて示された。さらなる検証はこれからであるが、この分野の発展が期待される)。

ところで、著者が医学研究をこの2編に分けて記述しているのは、2つ理由があると思われる。1つは、この2つの研究のベクトルが異なる方向を向いているためである。すなわち、基礎研究はあくまでも生体のメカニズム解明(人体生物学のエンサイクロペディアを作ること)が目的であり、

その知見は必ずしも生体や疾病における重要性を保障しない。他方、臨床研究は、基礎研究の知見を応用はするが、多数の因子が絡み合っている状態のまま研究をデザインし、統計学的アプローチにより確率的に解答を求めるものであり、さらに著者の言葉を借りると、「人類の幸福を追求する」ということが目的である。そして、もう1つの理由は、著者の研究遍歴、すなわち、「基礎研究」から研究の世界に入り、徐々に「臨床研究」にシフトしていく流れに沿っている為、ということになるが、本著者は、両者に存在する障壁、death valley を越えようと奮闘している。

さて、それ以外に白眉なのは、論文作成に関することである。まず、査読というものが、現行のシステムでは、充分研究のことを考える余裕がある状態(著者の言葉を借りると、ゆったりとした状態でコーヒーを飲みながら、という状態)で行われるものでは決してなく、本業に追われた余裕のない状態で行われるというのが実際のところである。それゆえ、そのような査読者の心理を意識して論文を投稿すべきである、というのは示唆的である(なお、論文作成に関して著者は、「医学・理工・自然科学系研究者のための英語論文ラクラク・アクセプト(2020年、メディカ出版)」という別の著書で、さらに発展させた論を展開している)。また、論文のネーミングの話についても言及されている。これについて1つだけ書いておくと、近年、医学研究は要求されることが多くなり、それなりの人数で研究を進めていかないと、なかなか大きな仕事にはなっていない。そうすると、筆頭著者およびボス的な立場で指導する者だけですべての責任を賄うことには無理があり、最近では corresponding author と last author を分ける傾向にあるようである(これを別の喩えでいうと、かつて劉邦が項羽を打倒して「漢」という国を建国したときに、内政を司る蕭何、軍師・参謀である張良と、戦場の現場を指揮した韓信を「漢の三傑」として同列に扱ったことと対比される)。

最後に、第14章「医療関係者が医学研究をする本当の意味」、この部分は、著者自身が「我々はなぜ本来的に研究をするのか?」という問いを立て、それに自ら回答する形をとっている。どのような回答をしているのかは本書に譲るが、実はこの部分こそが、著者が一番本書を通じて伝えたかったことである、と紹介者は考える。そして、読者に対してこう語りかけたかったのではないだろうか?“さあ、(私と伴に)医学研究をはじめよう!”と。

(国立循環器病研究センター分子薬理部 山崎 悟)

施設紹介

慶應義塾大学病院

長 田 大 雅 *

慶應義塾大学病院の沿革

1917年、慶應義塾において、破傷風の血清療法を確立し、世界的にも名声を得ていた細菌学者・北里柴三郎博士を学部長とする医学部が発足しました。また、1920年、北里柴三郎博士を病院長として慶應義塾大学病院は開院しました。以来、慶應義塾大学医学部及び大学病院では、開設以来の目標である「基礎と臨床の融合した医学」を目指し、福沢諭吉先生の「独立自尊」「実学の精神」を理念として、初代学部長である北里柴三郎博士が訴えられた「予防医学」の実現をする場として、診療・教育・研究にあたってきました。

2017年慶應義塾大学医学部は開設100年を迎え、3年後に開院した大学病院は、本年2020年に開院100年を迎えます。そんな中、2018年5月には、新病院棟1号館が本格稼働いたしました。新しい病院棟には、診療科の垣根を超えたクラスター診療が実施できる病棟および外来の配置、全国でも数少ない25を超える手術室の設置、救急センターから集中治療センターや手術・血管造影センター、産科病棟への直通エレベーターによる緊急搬送ルートの確保など、患者さんに安心・安全で最適な医療が提供できるよう様々な工夫がなされています。今後も、エントランス棟の新築や駐車場整備工事を行い、生まれ変わった新しい慶應義塾大学病院が完成する予定です。

2万坪を超える広大な信濃町キャンパス内にある大学病院は、31の診療科と30の診療施設部門等に、研修医を含めると約900名の臨床系医師が各専門分野に配属され、一日平均の外来患者数は約3,000人、一日の入院患者数も約800人を数えます。さらに、年間16,000人以上の救急患者を受け入れ、手術件数も年間14,000件に及んでいます。また、特定機能病院として先進的な医療を提供するとともに、全国99の関連病院等との人事交流や医療連携を通して地域医療にも貢献しています。

また、2016年には臨床研究中核病院に、2018年にはがんゲノム医療中核拠点病院に認定され、

全国でそれぞれ12病院、11病院に増えた現在でも私立大学病院として唯一の存在となっています。また、2018年には内閣府のAIホスピタルモデル病院に選定され、様々な企業と連携し、AI技術を応用した医療の効率化、自動化を目指し、安全を第一とした患者さんへのサービス向上に取り組んでいます。

慶應義塾大学医学部麻酔学教室

慶應義塾大学医学部麻酔学教室は、医学部の開設から遅れること33年、1950年に日本人で初めて米国での2年間の麻酔科臨床研修を終えた天野道之助初代教室主任(当時助教授)が帰国後、当教室を主宰しました。2012年10月より、森崎浩第5代教授が「社中一丸となって質の高い麻酔科医を数多く輩出すること」を目標に掲げ、教育拠点病院の重点化と人材の再配置を含む様々な再編を進めています。慶應義塾大学病院では、麻酔科医は手術センターでの全身麻酔、集中治療センターでの重症患者管理、痛み診療センターでの疼痛管理、緩和センターでの緩和・疼痛管理を行っています。

1) 手術センター

2018年に新築した新病院棟には、最新鋭の機材をそろえた全25室の手術センターがあります。心臓や脳などの血管内治療と外科手術の連携も可能なハイブリッド手術室、ロボット支援手術室、3D画像で治療部位を把握できる内視鏡手術室などを備えています。麻酔科管理の手術は一日あたり40件程度で、2019年の総数は9,310件(緊急手術774件を含む)でした。手術センターでは大小様々な種類の手術が執刀されており、件数もさることながら、その種類や内容が非常に幅広いのが特徴です。ハイブリッド手術室ではステントやTAVRをはじめ、最新デバイスの治験も実施されています。ロボット支援による鏡視下手術では各種臓器で様々な新術式を実施しています。その他、緊急移植手術や複数診療科の合同手術など、大学病院ならではの手術が複数行われています。手術室以外での複雑な処置に対して麻酔鎮静処置

* 慶應義塾大学病院医学部麻酔学教室

が必要なケースも増加しており、手術室外での麻酔管理も増加しています。新生児から超高齢者まで、患者層も幅広く、手術内容と一例毎の特徴にあわせた麻酔が必要です。麻酔の計画段階から、全診療科、全職種が一丸となって高度な手術を展開しており、世界中から麻酔科医師、外科医師をはじめ、様々な職種の方々が見学に来ています。それぞれの持てる力を存分に発揮し、お互いに刺激し合いながら、一人ひとりの患者さんのため、そして未来の医療の進歩のため、最先端の麻酔科を自負して、365日24時間頑張っています。

2) 集中治療センター

集中治療センターは1988年5月に急性期重症患者を収容する病棟として開設されました。運営は麻酔科診療部長が兼務するICU部長と特定集中治療に精通した医師の下に統括され、院外発生の重症患者をはじめ術後を含む院内発生の急性期重症患者の集学的な治療に幅広く対応してきています。人工呼吸をはじめ持続的血液濾過透析や血漿交換、各種吸着療法、大動脈内バルーンポンピングや体外式膜型人工肺などの体外循環補助装置等の高度生命維持装置の導入が常時可能な体制を整え、重症患者治療に当たっています。最近では積極的な早期リハビリテーションの導入を図り、短期のみならず長期的な予後改善に向けて取り組んでいます。ICU専従医は、スタッフ4～5名、レジデント1～2名の計6～7名が24時間体制で治療に当たっています。2018年5月、1号館に開設した新集中治療センターでは、より高度な医療機器と技術を駆使した集中治療を提供できるよう、1病床当たりの面積を大幅に拡充し、救急センター、手術センターなどと密に連携を取り、急性期治療の中心として院内外の重症患者年間約1,000名の治療に当たっています。

3) 痛み診療センター

本邦の慢性痛患者は2,000万人以上と推定されており、痛みの重症化・長期化・難治化は、患者の生活の質や日常生活動作を著しく低下させ、高齢者では健康寿命の短縮、働き世代では仕事効率の低下や就労制限を招きます。慢性痛は神経系や筋骨格系などの身体的要因だけでなく、社会・心理的要因が複雑に関連するため、従来の縦割り

型診療アプローチでは、必ずしも十分な治療効果が得られていないのが現状です。2018年6月に開設された当センターは、難治性疼痛患者を診療対象とし、麻酔科・リハビリ科・整形外科・精神科を中心とした複数の診療科が、それぞれの専門的観点からの知識を集約し、学際的に「痛み」に対する診療・治療を行う診療クラスターです。当センターでは、慢性痛患者の効率的な疼痛緩和を目標とし、神経ブロック・脊髄刺激法などの痛みの治療とともに、国内ではまだ数少ない「痛みに対する運動療法」や「マインドフルネス」などのプログラムを提供しています。

4) 緩和ケアセンター

当センターは、生命を脅かす疾患に罹患した患者や家族の苦痛を緩和することにより、よりよいQuality of Lifeを実現することを目的としています。1993年よりがん疼痛診療を始めていた麻酔学教室の医師と、がん激痛への対応に苦慮して勉強会を立ち上げていた看護師が中心となり、1996年に「第1回癌性疼痛研究会」が発足したことに始まります。1997年に疼痛専門看護師が麻酔科外来に配置され、チームカンファレンスの定期的な開催が始まりました。2006年にがん対策基本法が制定され、緩和ケアはがん診療連携拠点病院の必須要件となり活動が院内公認となり、さらに2007年から文部科学省「がんプロフェッショナル養成プラン」が始まり、麻酔科と精神神経科が協働で緩和医療専門医養成コースと臨床医のための短期研修コースを設置し、緩和医療専門医および認定医の育成を行っています。その後、緩和ケアは、がん患者のみではなく、今後予想される超高齢化・多死社会に対応できるよう、その活動範囲を拡大させる必要がでてきたことから、2013年に『緩和ケアセンター』となりました。活動としては、緩和ケアチーム、専門外来の他、終末期にかかわるマニュアル作成などを行っています。2019年に高度型がん診療連携拠点病院となり、医師6名(麻酔科2、精神神経科2、外科1、内科1)、ジェネラルマネージャー1名、看護師3名、薬剤師3名、管理栄養士1名が活動しています。

機器紹介

Impella —救命と心機能回復を目指した新しい循環補助デバイス—

中 田 淳^{*1}、朔 啓 太^{*2}

要旨

- 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella) の登場は血行動態サポートの側面だけでなく、左心室補助 (アンロード) という側面からも急性期循環補助治療に新しいオプションを示している。
- 本邦においては、2016年に Impella 2.5 および 5.0 が、2019年に CP が薬事承認され、徐々に使用件数が増加している (2020年7月現在で 2,000 症例)。
- 本項では、Impella の基礎的原理を概説した上で、Impella 管理に必要な臨床的視点を中心に紹介していく。
- 本雑誌の読者は、循環動態学および循環制御学の専門家が多いことを鑑み、心室の Pressure-volume loop や循環平衡の基礎知識に関する説明は大きく割愛した。

Impella カテーテルの種類 (表 1)

Impella はカテーテル型の左室補助装置 (LVAD, left ventricular assist device) である。小型軸流式ポンプがカテーテルに内包され、左室内に留置したカテーテルの先端より血液を吸い込み、上行大動脈へ送血することで左室補助を行なう。本邦においては、サイズ、挿入方法、補助流量が異なる 3 タイプの Impella カテーテル (Impella 2.5/CP/5.0) が使用可能となっており、そのいずれもが適応を「心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全」と指定されている。

Impella の特性

Impella は経皮挿入可能な LVAD であるが、基本的に短期間での離脱を目指す点が体外設置型や植え込み型の LVAD とは大きく異なる。そのため流量を高く保ち、完全にポンプ依存の循環を安定化させることだけでなく、自己心拍出が残存したポンプ補助における血行動態も正しく理解して

おくことが利活用のカギとなる。





Impella の PV loop への影響を考えると、左室からの駆出が残っている部分的 Impella 補助下 (Partial support) では、拡張末期容積は減少し、一方、自己心拍出量と Impella 流量を足した総心拍出量が増加することから血圧は上昇し、左室の実効的な後負荷は増大する (E_a の上方シフト)。左室から持続的に血液が吸入されている効果を合わせ、PV loop は三角形に近い形となり縮小する。循環平衡の概念でこの状況を考えると、Impella は自己の心拍出量を低下させることから、自己の心拍出量曲線は低下させる一方で、Impella 流量を加味した左室からの心拍出量曲線は上方へシフトすることとなり、動作点が左室拡張末期圧が低く、心拍出量が多い点に移動する。つまり、Impella partial support における血行動態改善効果は左心の心拍出量曲線を上方シフトさせることに起因している (図 1 上)。

左室からの駆出がなくなり完全に Impella 依存の循環になると左室は Impella ポンプのみへ駆出するために、総心拍出量は Impella 流量に規定される。この時、左室は拡張末期、収縮末期容積ともに著明に減少し、PV loop は著明に左下へシフトする。同様に循環平衡で考えると動作点は、静脈還流曲線と Impella 流量が交わる点となる (図 1 下)。

酸素消費を反映する PVA (PV loop と収縮末期圧容量関係, ESPVR および拡張末期圧容量関係, EDPVR で囲まれた面積) の観点から改めて考察すると、Impella partial support の状態では、PVA は Impella 流量依存に縮小はするものの限定的であり、Impella total support になると著減する¹⁾。他の循環補助デバイスとの PV loop への影響の違いを図 2 に示す。PV loop における PVA 縮小は左室の wall stress 低下や酸素消費量低下につながっており、Impella が発揮する左室アンロード効果の本質である。

^{*1} 日本医科大学付属病院 心臓血管集中治療科 助教、^{*2} 国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部 室長

表 1 日本で使用可能な Impella のカテーテルタイプとコンソール概観。

	Impella 2.5	Impella CP	Impella 5.0	コンソール
カテーテルタイプ				
サポート対象	左室			
アクセス方法 / アクセス部位	経皮的 / 大腿動脈	経皮的 / 大腿動脈	外科的 / 腋窩・鎖骨下・大腿大動脈	
最大ポンプ排出量	最大2.5 L/min	最大3.5 L/min	最大5.0 L/min	
カテーテル径	12 Fr	14 Fr	21 Fr	
最大回転数	51000 rpm	46000 rpm	33000 rpm	
EUでの承認使用時間	5日間	5日間	10日間	
米国での適応	・高リスクPCI ・既存治療に不応の心原性ショック	・高リスクPCI ・既存治療に不応の心原性ショック	既存治療に不応の心原性ショック	

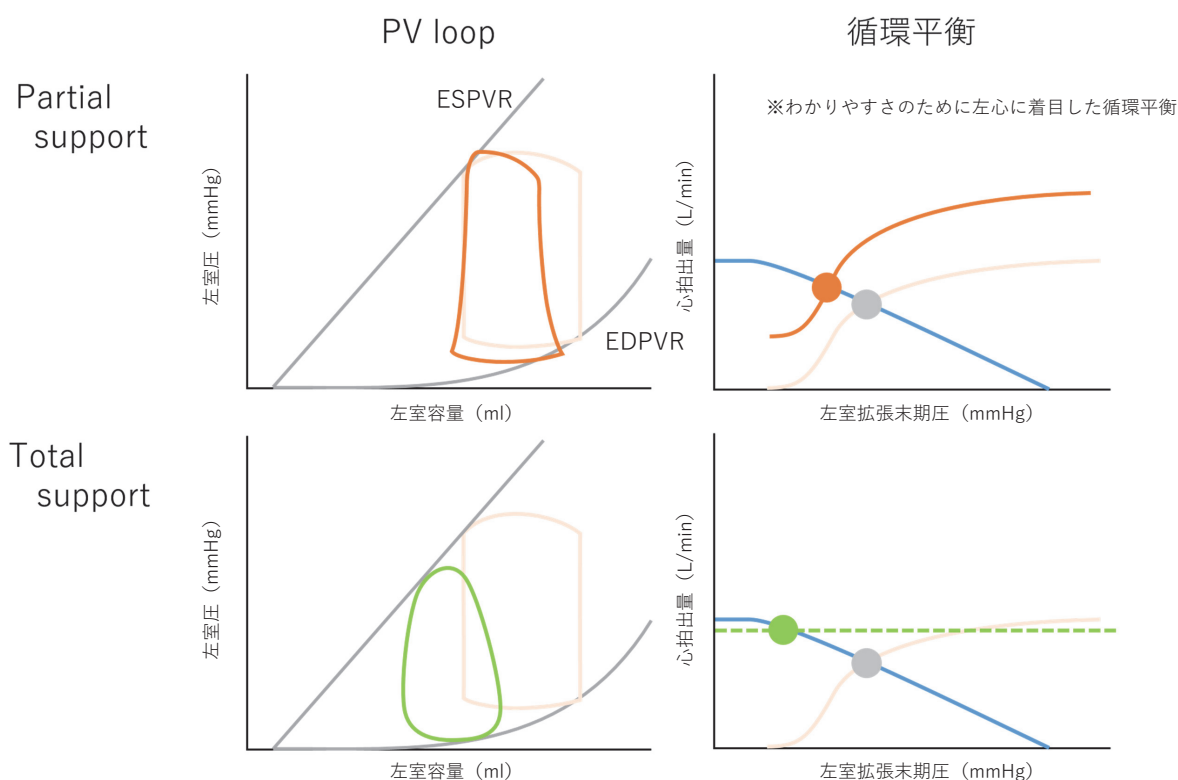


図 1

Impella partial support と total support における PV loop と循環平衡への影響の違い。循環平衡はわかりやすさのために左室のみに着目した表記にしている。

ESPVR, end-systolic pressure volume relationship; EDPVR, end-diastolic pressure volume relationship

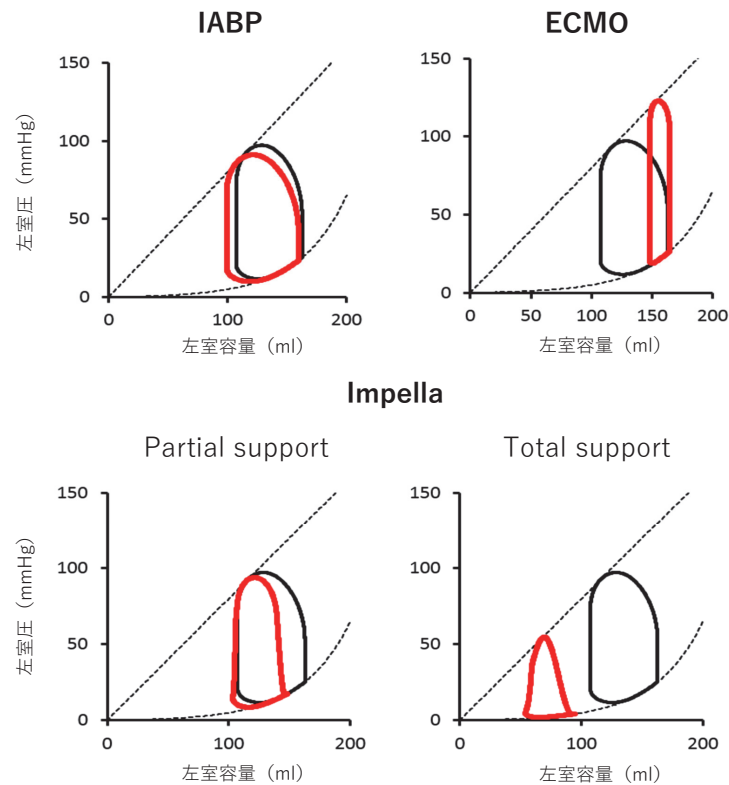


図 2

intra-aortic balloon pumping (IABP)、veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) および Impella 使用時の PV loop の変化。

特性から考えた Impella 管理の原則

Impella に限らずショック病態管理の基本は、血行動態を目的の動作点に移動させることと、その移動した動作点において末梢の必要量や酸素化を保つ上で適切かどうかを繰り返し評価すること、である。Impella は左心の心拍出量曲線を上方へ移動させる。この時、さらに高い心拍出量が必要な場合は、有効循環血液量や右心機能、肺血管抵抗で規定される左心への静脈還流への介入が必須である (図 3A)。Impella を用いたプロトコルは施設間や国で違いがあるので、直接的に本邦の医療に応用できない点もあるが、一例として、図 3B に National Cardiogenic Shock Initiative のショックプロトコルを示す²⁾。同アルゴリズムにおいても、左室拡張末期圧 (LVEDP) と心係数 (cardiac index: C.I) さらには CPO (cardiac power output, 平均血圧×心拍出量/451) による血行動態把握と PAPI (pulmonary artery pulsatility index) による右心機能把握を行いながら、方針を決定することが示されている。尚、PAPI は肺動脈の脈圧を平均右房圧で除したものであり右心の心拍出量曲線の傾きを反映した値である。肺動脈コンプライアンスと心拍数に大きく影響されることから、肺高血圧患者や頻脈時には評価に注意

が必要となる。

血行動態的目標を達成した上で、末梢の必要量を満たしているかの評価がなければ患者アウトカムにはつながらない。National Cardiogenic Shock Initiative の報告では²⁾、Lactate 値はその関係を端的に示すものであり、急性期の CPO と Lactate 値でショック患者の予後が層別化できることが示されている (図 3C)。

Impella を離脱できるかは、許容可能な範囲の循環平衡点を維持できるだけの心機能と有効循環血液量になっているかを評価することが重要である。上述した動作点の評価だけでなく、心機能回復を評価する上で脈圧は大きなヒントとなる。図 4 に示すように、同じ Impella 流量のとき、心機能が回復すると脈圧が大きくなることわかる。これは、自己心からの拍出割合が多くなっていることを示し、離脱可能性を評価する上でよい指標である。

本邦における IMPELLA の使用例

Impella の特性は、循環補助と左室補助に分けられる。循環補助の観点からは intra-aortic balloon pumping (IABP) よりも強力で、veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) に近い流量補助が可能となる。また、左室補助の

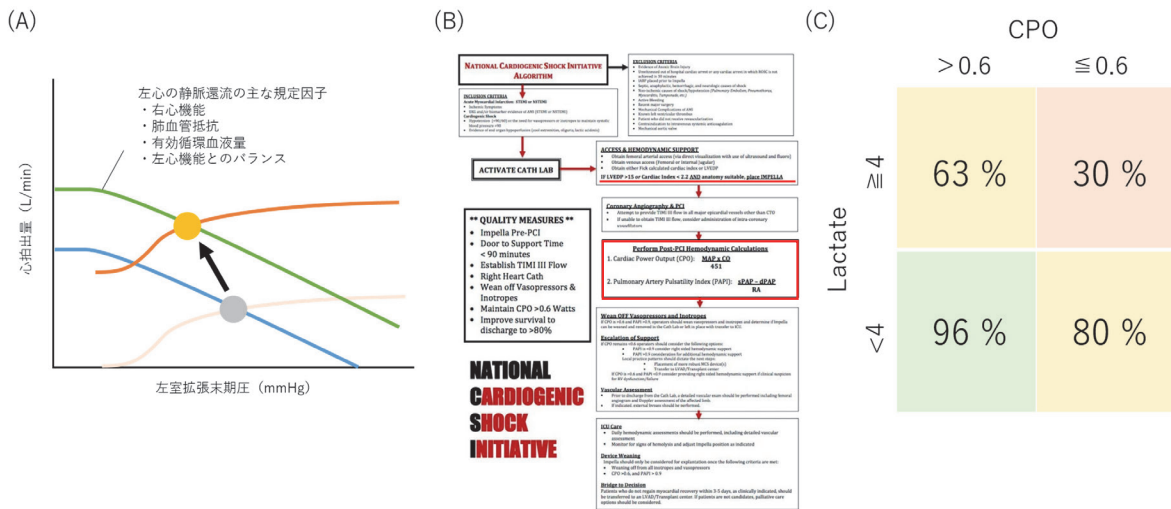


図 3

- (A) Impella は実効的に心拍出量曲線を上昇させる（薄オレンジ線からオレンジ線に移動）ことで心拍出量増加と左室拡張末期圧低下を誘導するが、心拍出量がさらに必要な場合は左心への静脈還流も同時に調節する必要がある。
- (B) National Cardiogenic Shock Initiative のショックプロトコール。
- (C) National CSI のデータより CPO と Lactate はショック急性期（12-24 時間）の強力な予後因子となることが明らかとなった。四角内は生存率。

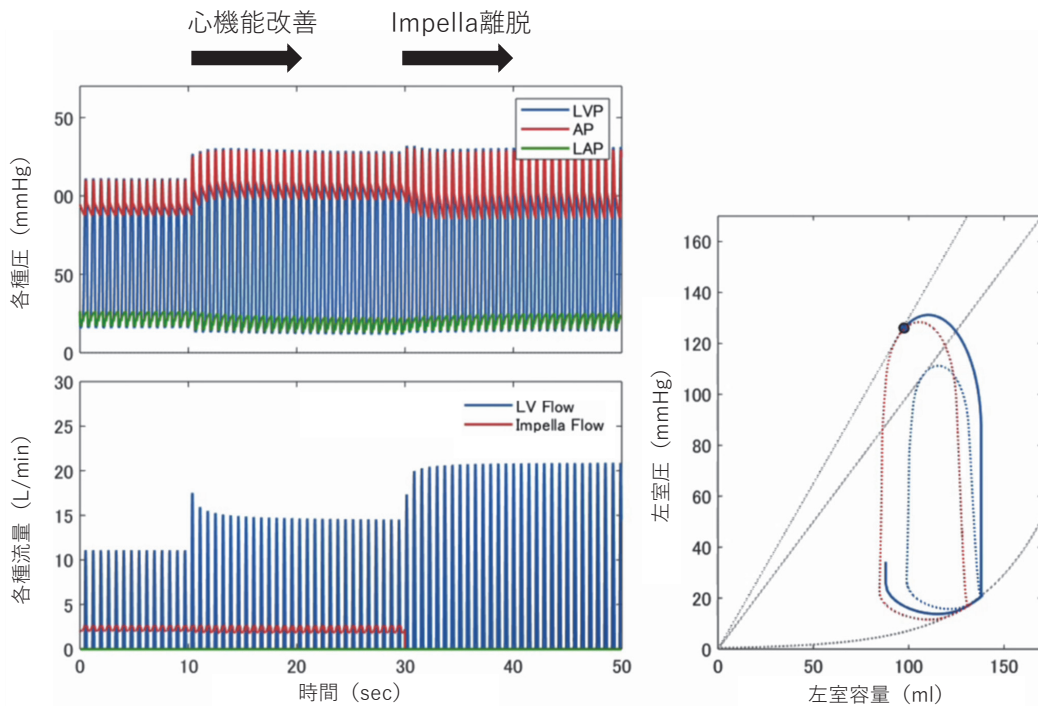


図 4

心機能（この場合は Ees の上昇）が改善することで、自己心拍出が上昇し、脈圧が増加する。Impella を離脱することで、総心拍出の低下や左房圧の上昇が起こり得るが、十分に破綻しないレベルであることを確認して、離脱する必要がある。

LVP, left ventricular pressure; AP, arterial pressure; LAP, left atrial pressure; LV flow, blood flow ejecting through aortic valve.

観点からは、LVADに近い左室アンロードが経皮的なカテーテル留置によって可能となる。本邦における適応において、Impellaが特に有用である臨床状況は①急性心筋梗塞、心筋症、心筋炎等、一時的に心臓のポンプ機能の代償機転が破綻し、機械的補助循環が必要な病態、または、手術後循環動態の維持が困難な病態、②慢性心不全の急性増悪で左心機能改善(Bridge to recovery)もしくはLVAD(Bridge to LVAD)への移行を待機する病態、③冠動脈疾患を有する虚血性心不全症例や弁膜症を合併する心不全症例においてショックや心不全改善と手術待機を狙う病態(Bridge to surgery)などが主である。

Impella 使用時の注意点

Impella 管理中、ACT 160-180 秒を目標として、Impella カテーテルのモータ内および全身の血栓塞栓症予防のためページ液からのヘパリン持続投与及びヘパリン全身投与にて抗凝固療法を行う。このページ液に含まれるヘパリン濃度は、Impella 制御装置上で 0, 5, 10, 12.5, 20, 25, 50 単位/ml のいずれかを選択することが可能であり、導入前の凝固能から適切なヘパリン濃度を選択する。添付文書上は 50 単位/ml が推奨値となっているが、筆者所属施設では通常、出血傾向のない凝固能正常患者に対しては、はじめに 25 単位/ml (500 ml ブドウ糖液にヘパリン 12,500 単位混入) を使用し、その後の ACT 値を参考に適宜濃度調整を行っている。特に心停止後に Impella 導入を行う際には、VA-ECMO を併用する機会が多く、凝固能障害による播種性血管内凝固症候群(DIC)を来し、創部などの出血が問題となる。

その他、吐出部が大動脈弁に、吸入部が左室内構造物にあたっている、もしくは、左室内容量低下による脱血不良があると溶血を起し得る³⁾。その際には、制御装置に表示されるアラーム内容を参考に、エコーや X 線透視下でカテーテル位置や左室内腔のボリューム評価を行い、必要時には位置調整および輸液や輸血による循環血液量調節を検討する⁴⁾。

Impella の主なエビデンス

補助流量や挿入時の心機能による程度の差はあるも Impella は血圧、総心拍出量を上昇させ、左室拡張末期圧を低下させ、PVA を縮小することで、全身や心筋の灌流を保持、改善させる。冠動脈疾患を有する虚血性心不全症例に対する経皮的冠動脈形成術(PCI)患者対象として行われた PROTECT II 試験では、IABP と比較し有意に CPO を改善させ、主要イベント(死亡、脳梗塞、心筋梗塞および再 PCI)を低減した⁵⁾。心原性ショックを伴う心筋梗塞患者への効果は、様々な

レジストリー研究の解析から血行動態の改善のみならず早期完全血行再建施行率の上昇や急性期の死亡率の低下や生存退院率の向上につながる事が報告されている^{6), 7), 8)}。また、それらの報告において、PCI 前の Impella 導入が生存率に関係していることが示唆されている。一方、Impella の心原性ショック患者への有効性を証明したランダム化比較試験は存在しない^{9), 10)}。これは、ショックにおいて、さまざまな病態が多重に関わっていることや、あるフェーズ以降の臓器灌流再開や維持での回復可能性の低さ、全身状態悪化による Impella 合併症(出血や血栓など)の増幅などが関わっていると考えられる。ISAR-SHOCK 試験においては、生命予後改善効果について Impella の優越性を示すことはできなかったものの、開始 30 分後の CPO の変化量に関しては IABP に比して Impella 2.5 群で有意に増加した⁹⁾。

ここまで整理してきたように Impella が他の補助循環デバイスと大きく異なる点は、急性期治療の現場で血行動態を保ちながら左室酸素消費低下を介した左室アンロードを可能にすることである。左室アンロードを生かした治療として、ショックを伴わない急性心筋梗塞への応用がもっとも注目されている。基礎研究では、Impella を虚血再灌流モデル動物に挿入し、梗塞サイズが縮小することや心筋梗塞後心不全が抑制されることが報告されている¹¹⁾。近年、Tufts 大学のグループはブタの実験において、再灌流の前に 30 分間の左室アンロードを行なった上で再灌流をすると、たとえ再灌流時間が 30 分遅れたとしても再灌流障害抑制の効果が上回ることで梗塞サイズが縮小すること報告している¹²⁾。つまり、Impella は虚血時においては、酸素消費抑制や血行動態改善によって、進行を抑制し、また、再灌流前に左室アンロードすることで、再灌流障害も低減させる(図 5)。同グループの研究結果を背景に、米国ではショックを伴わない急性心筋梗塞における再灌流に先行して Impella を用いる Door to unload の概念が提唱され、同コンセプトに基づいた治療戦略が梗塞サイズに及ぼす影響を検証する臨床試験(STEMI-DTU trial)が実施されている。Pilot 試験では、安全性に影響がないことと明らかな梗塞サイズ増加はないことが確認された¹³⁾。今後、Pivotal 試験により、同コンセプトの有効性を検証していく予定となっている。

VA-ECMO との併用療法(ECPELLA)

Impella の普及に伴って VA-ECMO と併用する ECPELLA という治療法が特に重症な心原性ショック症例で選択される場合がある。図 2 で示したように VA-ECMO は血圧の上昇には寄与するが、左室拡張末期容量を増加させ、PV loop

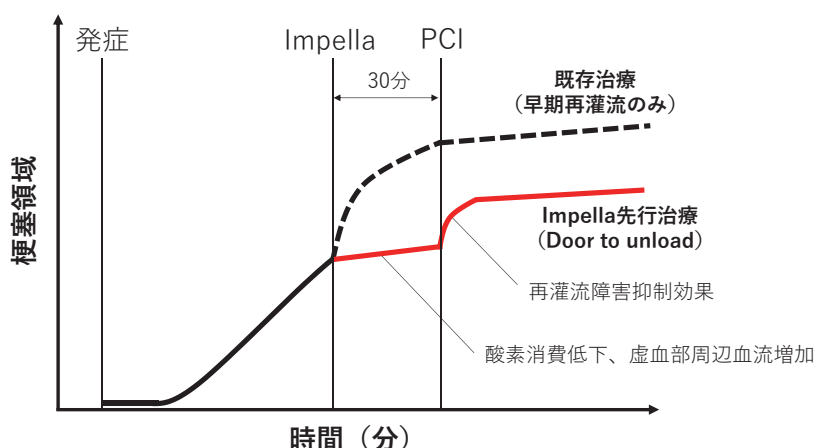


図 5

Door to unload の原理。Impella を先行して行うことが梗塞サイズを含めた治療アウトカム改善を促すことはさまざまな研究からわかっているが、「再灌流 30 分前の Impella 開始」が臨床において本当に妥当かはまだわかっていない。

を右方へシフトさせることで PVA 増大につながる。また、一部の VA-ECMO 患者では、左室拡張末期圧が上昇することによって、肺うっ血が増悪することがある。図 6 のシミュレーションが示すように VA-ECMO に Impella を併用することにより血圧はさらに上昇しながら、VA-ECMO で上昇した PVA が減少する。つまり、ECPELLA は VA-ECMO の欠点であった PVA 増加を Impella により抑えながら血行動態を安定化させることが可能となる治療法とも言える。Pappalardo らは、重症な心原性ショック患者 63 名において、ECPELLA は VA-ECMO 単独に比べ院内死亡が低く、高率にリカバリーや補助循環の離脱もしくは植え込み型左室補助装置など次治療への移行が可能であったこと、補助循環離脱時の左室駆出率が高かったことなどを報告している¹⁴⁾。

図 7 は、循環補助と左室補助の観点から、現状の循環補助デバイスを整理したものである。ECPELLA 医療の登場は、高いレベルでの循環補助と左室補助を達成できる可能性がある。出血や血栓、患者選択など血行動態以外でも多くの検討事項がある一方で、これまでにない臨床的有効性を生み出し得る。

ECPELLA 症例検討

ECPELLA を用いることにより遷延した心原性ショックからの離脱・救命が可能となり、心機能の温存によりその後の心不全治療へと移行することができた症例を提示する。症例は 17 歳男性、4 歳時に熱性痙攣の既往がある以外特記すべき既往歴はなし。通学中に校門の前で突然の胸痛を自覚した後、蹲るように倒れ、教師が救急要請。覚知 9 分後、救急隊が現場到着時には心室細動波形であり、除細動を 3 回行うも変化なく、心肺蘇生術

継続し救急搬送となった。覚知 26 分後、病院到着時には心静止波形であり、気管内挿管、心肺蘇生術を継続し、覚知 29 分後 ECPR (体外循環式心肺蘇生法) により VA-ECMO を開始し、直後に洞調律に復帰した。意識レベル E1VTM2、瞳孔径 (左/右) 5/5 mm、対光反射 鈍/鈍、血圧 80/-mmHg、脈拍 114 bpm、Sat 88% (O₂ 10 L)、動脈血ガス分析 PH 6.906、PCO₂/PO₂ 18/98 Torr、BE -19.2、Lac 12.3 mmol/L。また、心電図は洞調律、脈拍 114 bpm、正常軸、V1-V5 誘導で異常 Q 波、ST 上昇を認めた。心臓超音波検査では、左室収縮率 (EF) 15%、前壁中隔から心尖部にかけての高度壁運動低下、後下壁の無収縮像を認めた。緊急カテテル検査では、右冠動脈 (#2) の慢性完全閉塞性病変、左前下行枝 (#6) の完全閉塞性病変、左回旋枝 (#11) に冠動脈瘤が見られ、側副血行路が右冠動脈末梢へ発達していた (図 8A)。以上より、川崎病による左冠動脈前下行枝の冠動脈瘤の閉塞により心原性ショックを来たと判断した。また、気管内挿管による呼吸補助下、挿管チューブより赤色泡沫状痰が噴出し、左室拡張末期圧 (LVEDP) が 33 mmHg と上昇していたことから、VA-ECMO のみで補助循環管理を継続することで左心不全が増悪するリスクが高いと考え、左室補助デバイスを追加する方針とした。鼠径部大腿動脈から経皮的アプローチで Impella2.5 を左室内に留置し、駆動開始後に再度左冠動脈造影を行うと、左前下行枝の自然再灌流が得られていた。その後、血栓吸引を行い、巨大に拡張した左前下行枝 (血管径 >8 mm) が描出された。良好な血流 (TIMI 3) が得られており、血管内超音波 (IVUS) にてプラーク (粥腫) 破綻を伴う狭窄像を認めないことからステントは留置せず PCI を終了とした (図 8B)。心臓血管集中治療室 (CCU) 帰室後、ECPELLA に

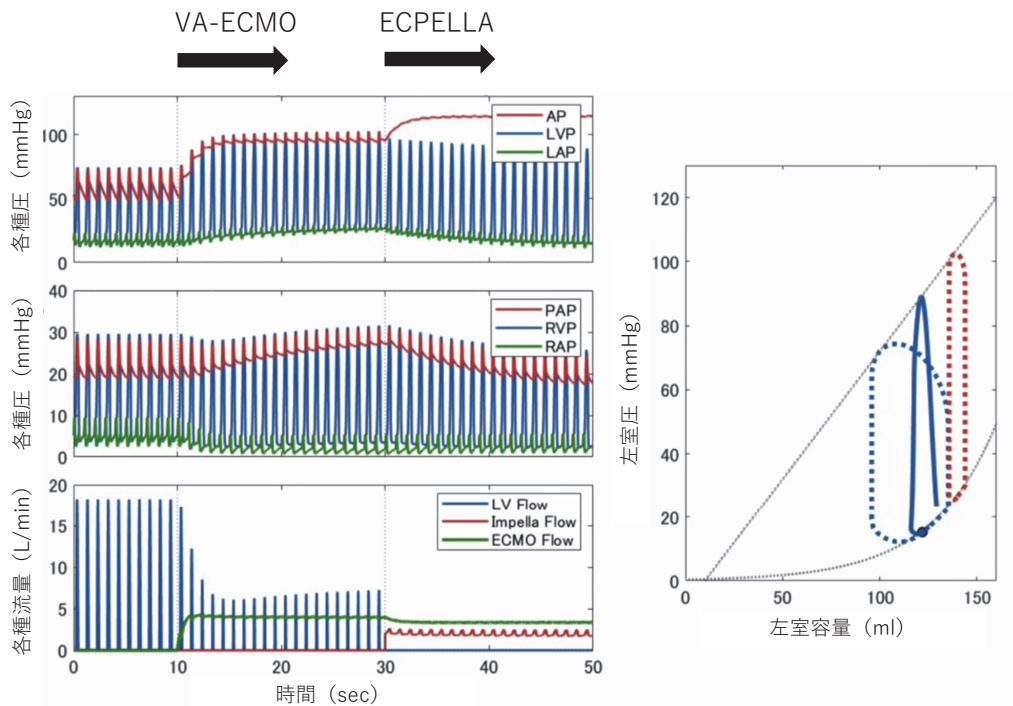


図6 VA-ECMO および EPELLA での血行動態と PV loop の変化。

LVP, left ventricular pressure; AP, arterial pressure; LAP, left atrial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; RVP, right ventricular pressure; RAP, right atrial pressure; LV flow, blood flow ejecting through aortic valve.

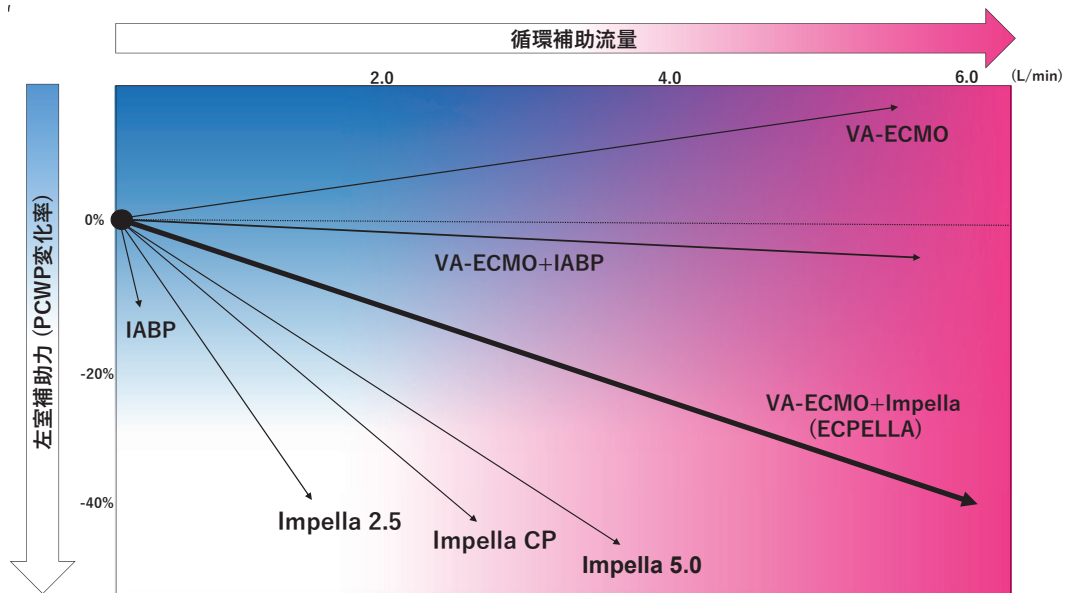


図7 左室補助と循環補助の観点で整理した、IABP, VA-ECMO, Impella および併用治療の立ち位置。

よる循環動態安定化、心不全治療並びに体温管理療法を行なった。図9に示す通り十分な臓器・末梢灌流を得るためのVA-ECMO流量と左室減負荷(アンロード)のためのImpella補助流量の総和 = 5 L/min を目標に管理した。この時のPV loopは上項「VA-ECMO との併用療法」で示したような形になっていることが予想される。循環不全の

改善(Lactate 値の減少)が得られ、徐々に脈圧の増加を認めた。このことは、上項「特性から考えたImpella管理の原則」でも述べたように自己心機能の改善を意味している。第2病日にVA-ECMOからの離脱が可能となり、Impella補助流量を上げながらVA-ECMOの離脱を完了させた。その結果、肺動脈喫入圧(PCWP)の正常化と共に

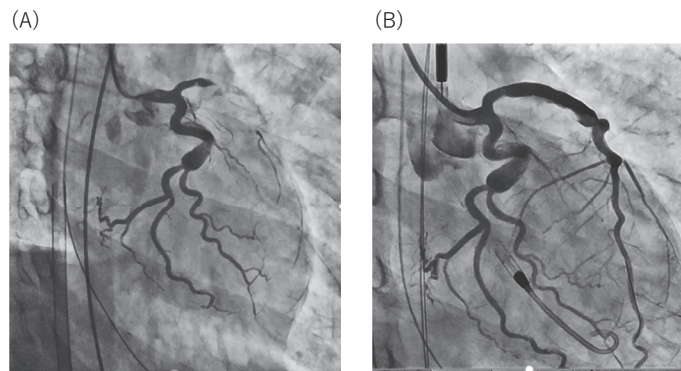


図8 (A) 治療前の冠動脈造影。(B) Impella 補助下での冠動脈形成術後。

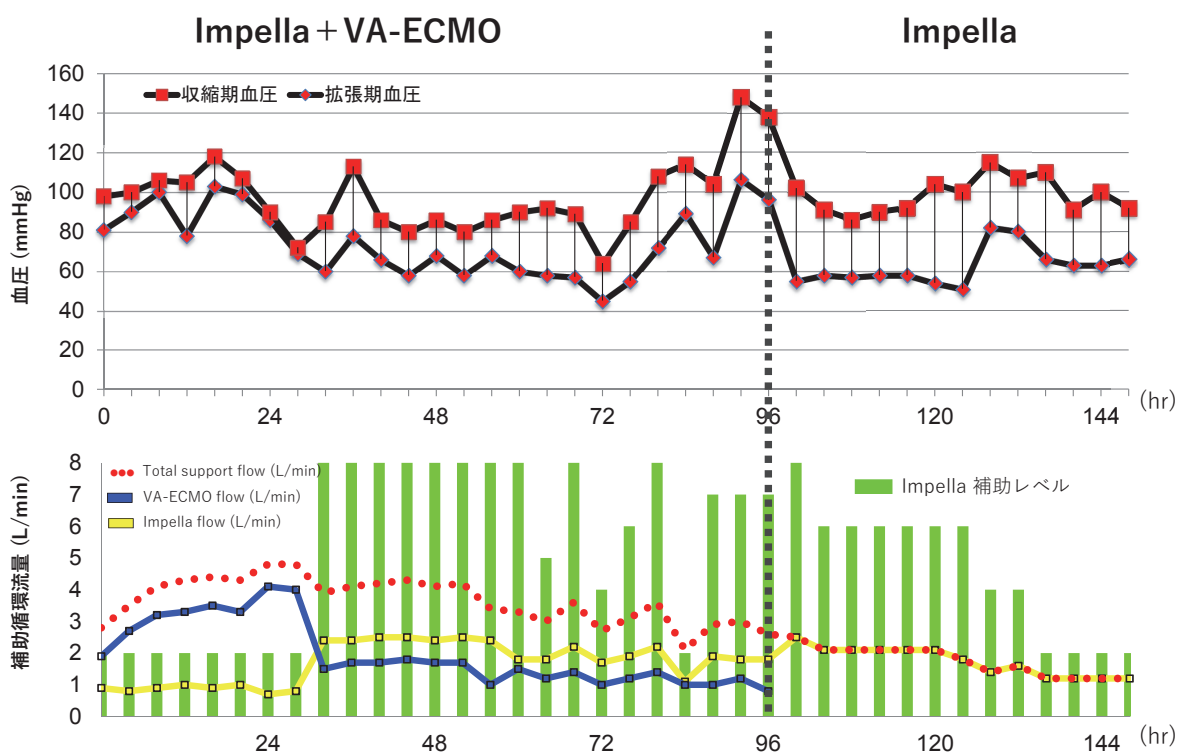


図9 本症例の血行動態および補助流量の推移。

CPOの増加が見られ、X線上の鬱血像並びに酸素化が改善した(図9)。第7病日にImpellaから離脱、第8病日に抜管、第18病日に一般病棟転出となった。その後、心臓リハビリを継続し、第50病日に冠動脈バイパス術を、第64病日にS-ICD植え込み術を施行し、第83病日独歩自宅退院となった。

まとめ

ショック治療とは循環平衡の動作点を左上に移動させることであり、心室アンロードとはPVAを縮小することである。Impellaは循環補助と左室補助を両立した急性期循環補助デバイスであり、VA-ECMOを組み合わせることによって、より高いレベルでそれらを達成し得る。合併症

リスクと患者選択を適切に判断した上で、Impella治療を行うことは心臓機能回復を考慮したショック患者の救済を可能にする。また、より早期の心室アンロードが治療上有効な疾患もあることから、Impella非使用施設のスタッフもその特性や効果、適応、合併症などを把握しておくことが望まれる。

文献

- 1) Saku K, Kakino T, Arimura T, et al: Left ventricular mechanical unloading by total support of impella in myocardial infarction reduces infarct size, preserves left ventricular function, and prevents subsequent heart failure in dogs. Circ Heart Fail 2018; 11: e004397.

- 2) Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al: Improved outcomes associated with the use of shock protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 1173-83.
- 3) Burzotta F, Trani C, Doshi SN, et al: Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol* 2015; 201: 684-91.
- 4) Nakamura M, Imamura T, Ueno H, et al: Current indication and practical management of percutaneous left ventricular assist device support therapy in Japan. *J Cardiol* 2020; 75: 228-32.
- 5) O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al: A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: The PROTECT II study. *Circulation* 2012; 126: 1717-27.
- 6) O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al: The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 1-11.
- 7) Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al: Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2017; 119: 845-51.
- 8) O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, et al: Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J* 2018; 202: 33-8.
- 9) Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al: A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1584-8.
- 10) Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al: Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-87.
- 11) Kapur NK, Reyelt L, Swain L, et al: Mechanical left ventricular unloading to reduce infarct size during acute myocardial infarction: Insight from preclinical and clinical studies. *J Cardiovasc Transl Res* 2019; 12: 87-94.
- 12) Esposito ML, Zhang Y, Qiao X, et al: Left ventricular unloading before reperfusion promotes functional recovery after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 501-14.
- 13) Kapur NK, Alkhouli MA, DeMartini TJ, et al: Unloading the Left Ventricle Before Reperfusion in Patients With Anterior ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139: 337-46.
- 14) Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al: Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 404-12.

質疑応答

心不全フレイルについて教えてください。

(神奈川県：K.M.)

(回答) 篠 瀬 正 伸 *

そもそも「フレイル」とは何ですか？

「フレイル (Frailty)」とは日本老年医学会から提唱された用語で、高齢者の筋力や心身の活力が低下した「高齢者の虚弱状態」を示している。似た言葉として「サルコペニア」をよく耳にするが、これは筋肉(ギリシア語で‘sarco’)が喪失・減少(同じくギリシア語で‘penia’)して身体活動が低下している状態のことを示す造語と言われている。つまり「サルコペニア」は若年者にも高齢者にも用いるが、「フレイル」は高齢者にのみ用いる用語と理解している。しかしながら、高齢フレイルの中核症状は加齢に伴う骨格筋量の減少(サルコペニア)によるものが多いため、フレイルとサルコペニアは混同されやすい。また、骨格筋量の減少は加齢のみならず、長期安静による筋肉の萎縮や栄養不良、心不全や癌などの慢性疾患によって加速されるため、一層その病態は複雑になる。

フレイルの統一された診断基準は存在せず、Phenotype model(表現型モデル)に基づく Cardiovascular Health Study 基準(CHS 基準)と、Accumulated deficit model(欠損累積モデル)に基づく Frailty Index が主要な方法とされている。本邦では平成 27 年に CHS 基準を修正した J-CHS 基準(表 1)が提唱されて広く用いられている¹⁾。

この診断方法は有用であるが握力計や歩行速度の測定のための場所が必要なため、簡易評価法として簡易フレイル (FRAIL) 質問票スクリーニング(表 2)²⁾や簡易フレイル・インデックス(表 3)³⁾などが臨床現場では有用である。

高齢心不全患者にフレイルを合併することもあるだろうし、フレイルに心不全を合併することもある。ここでは両者を区別することなく、ともに「心不全フレイル」として記述する。

心不全フレイルがなぜ問題になるのか？

今、心不全フレイルが大きな社会問題になっているが、それはなぜか？一つは患者数の急激な増加が予測されていることによる。循環器疾患は生活習慣に起因することから、加齢とともに増加することが知られている。特に心不全は加齢とともに増加し、80 歳を超えると発症率が急激に増加すると報告されている⁴⁾。2030 年には団塊の世代全員が 80 歳を超えるため、心不全発症のリスクが高い年齢層が急激に増加して「心不全パンデミック」が起こることが懸念されている。加えて高齢者の心不全の特徴として、左室駆出率が比較的保たれている心不全(HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)が多いとされ⁵⁾、現在のところ降圧以外に有効な予防法が確立されて

表 1 J-CHS 基準(3 項目以上でフレイルに該当)

体重減少	「6 ヶ月間で 2 kg 以上の体重減少がありましたか？」
筋力低下	握力低下(男性 26 kg 未満、女性 17 kg 未満)
疲 勞	「(ここ 2 週間)わけもなく疲れたような感じがする」に「はい」と回答
歩行速度の低下	通常歩行速度以下(性別・身長を問わず 1.0 m/ 秒未満)
身体活動の低下	「軽い運動・体操をしていますか?」「定期的な運動・スポーツをしていますか?」の問いのいずれにも「していない」と回答

* 国立循環器病研究センター 移植医療部 移植対策室医長・NST リーダー

表2 簡易フレイル(FRAIL)質問票スクリーニング(3項目以上でフレイルに該当)

1. (ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがしますか？：	1. はい 0. いいえ (Fatigue 疲労感)
2. 1階から2階までのひとつづきの階段を上まで登り切ることができますか？：	0. できる 1. できない (Resistance 筋力)
3. 400 m(1区画)を歩けますか？：	0. 歩ける 1. 歩けない (Aerobic 有酸素運動)
4. 5つより多い種類の病気にかかっていますか？：	1. 5つより多い 0. 5つ以下である (Illness 疾患)
5. 最近6ヵ月間で2-3 kg以上(5%を超える)体重の減少がありましたか？：	1. 減少があった 0. なかった (Loss of Weight 体重減少)

表3 簡易フレイル・インデックス(簡易FI) (3項目以上でフレイルに該当)

1. 6ヵ月間で2～3 kgの体重減少がありましたか？：	1. はい 0. いいえ
2. 以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか？：	1. はい 0. いいえ
3. ウォーキング等の運動を週に1回以上していますか？：	0. はい 1. いいえ
4. 5分前のことが思い出せますか？：	0. はい 1. いいえ
5. (ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする：	1. はい 0. いいえ

いない。今後、高齢者が心不全を発症しないようにするための予防方法の確立と、高齢心不全患者に対する治療方法の確立が急務と考えられる。

二つ目は、心不全が「フレイル悪循環」と言われる状態に大きく絡むことで、高齢者のサルコペニアを増悪させてADLの低下をきたし、寝たきりなどの強い活動制限を強いられる状態を惹起することが懸念されている。「フレイル悪循環」を簡単に説明すると、心不全のため活動性が低下する(心不全フレイル)と骨格筋量の減少(サルコペニア)をきたす。サルコペニアの進行が脂肪萎縮やインスリン抵抗性を増加させて炎症を惹起する。炎症によって食欲低下や栄養障害、骨格筋力の低下、活動性の低下を惹起し、ますますフレイルが進行する、という悪循環のこととされている。この悪循環に陥ると、骨格筋力の低下や栄養状態の悪化に歯止めがかからなくなる可能性がある。

心不全フレイルとどう向き合うべきか？

心不全フレイルへの介入を考えると、本来であれば「身体的フレイル」と「精神的・社会的フレイル」について考える必要がある。後者について

大阪で行われた心不全のレジストリ研究⁶⁾で興味深い結果が示されているので簡単に紹介する。この研究によると、85歳以上の超高齢者は、85歳未満の高齢者に比べて独居率は1/6程度であり、塩分制限や服薬状況についてはむしろ超高齢者の方がコンプライアンスは良好であったと報告されている。これは食事や服薬を入所・入院している施設や子供世代が担っていることによると考えられているが、逆に高齢者においては食事や服薬管理が難しいことが垣間見え、高齢者の独居や老々介護といったことが精神的・社会的フレイルに影響を与える可能性がある。

心不全フレイルにおける身体的フレイルへの介入ポイントは、フレイル悪循環(サルコペニア→筋力低下・活動性低下→炎症惹起・食欲低下・低栄養状態→サルコペニア増悪)を考えると、やはり低栄養の是正(栄養療法)と筋力増強トレーニング(運動療法)であると考えられる。

加齢によってなぜ骨格筋は減少していくのか？

栄養療法と運動療法について述べる前に、高齢者の骨格筋の特徴について簡単に述べておき

たい。年齢に関わらず、ヒトの筋線維はI線維、IIa線維、IIb線維の3タイプがあり、以下にその特徴を記す。

- ・タイプI線維(赤筋)：遅筋と言われている。収縮速度が遅く、瞬間に大きな力を発揮することはできないが、繰り返し収縮しても疲れにくく、長い時間同じ程度の力を発揮し続けることができる。年齢を重ねても衰えにくい筋肉である。
- ・タイプIIa線維(桃色筋)：速筋の一部と言われている。「速筋(タイプIIb線維)」と「遅筋(タイプI線維)」のちょうど中間的な働きを持っているため「中間線維」と言われる。
- ・タイプIIb線維(白筋)：速筋と言われている。非常に素早いスピードを発揮することができる力を持った筋線維。しかしながら、そのスピードを持続する持久力に乏しい。加齢に伴って減少していく。

つまり、高齢者では包丁を使う、ゆっくり歩くなど、主に持久力が必要な運動(主に赤筋の働き)は可能であるが、瓶の蓋を開ける、急に走り出すなど、瞬発力が必要な運動(主に白筋の働き)が苦手になってくる。また、IIb線維は過剰なトレーニングなど筋肉の酷使によって「破壊」されるのではなく、使われないことで不要と判断されてしまい「アポトーシス(細胞の自殺)」が起これると考えられている。そのため、加齢による骨格筋量の減少を防ぐには、やはり運動によって骨格筋を使うことが重要と考えられる。

心不全フレイルに対する栄養療法と運動療法とは？

日本心不全学会から2018年に「心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント」が策定された。前書きには「-前略- 栄養障害は、近年増加を続ける高齢心不全患者で問題となるフレイルの要因の一つでもある。 -後略-」と記されており、本文中には、慢性心不全を含めた慢性疾患患者のたんぱく質の摂取量について記載がある。それによると、たんぱく質は異化の亢進を考慮して摂取量を増加させ、1.2～1.5 g/kg/日⁷⁾(BMI 19 kg/m²未満の患者では1.37 g/kg/日、BMI 19 kg/m²以上では1.12 g/kg/日)とすることが推奨されている。心不全におけるたんぱく質投与の有効性には明らかなエビデンスはないが、一部の研究では分岐鎖アミノ酸(BCAA)の一つであるロイシンには筋肉量と筋力を向上させると報告がある⁸⁾。心不全フレイルでは、たんぱく質の分

解量が合成量を上回ることによって筋肉の減少が生じると考えられており、骨格筋タンパクの同化を促進するためには、たんぱく質に加えて十分なエネルギーも必要と考えられる。本ステートメントでは1日の必要エネルギー量の推定方法として①Harris-Benedictの推定式を用いた計算法(表4)、②日本人での基礎代謝量の簡易式(表5)、③体重1 kgあたり25～30 kcal/日を基準とする方法を紹介している。いずれの推定式で必要エネルギー量を算出した場合でも、治療経過中は栄養状態のアセスメントを繰り返し、不足していれば摂取するカロリーを増やしていく必要がある。

運動療法については、高齢者など筋力低下が著しい場合に、個別的なレジスタンストレーニング(低～中強度負荷の反復筋力強化運動)を全身の有酸素運動と組み合わせることは安全で、かつ運動耐容能およびQOLの改善に有効とされている⁹⁾。骨格筋量や筋力が低下し、運動耐容能が低いほど有酸素運動よりレジスタンストレーニングの重要性が高くなる。骨格筋量減少を改善する運動様式はレジスタンストレーニングであり、栄養療法と運動療法の組み合わせが重要である¹⁰⁾。サルコペニアを有する日本人の高齢女性を対象にした研究では、低強度のレジスタンストレーニングを中心とした運動療法とアミノ酸補充療法を組み合わせることで、筋肉量、運動機能について相乗的な効果が得られることが報告されている¹¹⁾。

まとめ

文字にすると簡単そうに見えるが、心不全患者の外来診療を行っている、在宅高齢心不全患者のフレイルを予防すること、心不全フレイルを治療することは極めて困難であると感じることがある。入院中の心不全フレイルに対しては、多職種からなる心不全チームによって治療介入が可能である。栄養療法では医師に加えて看護師、管理栄養士、薬剤師、歯科医師などが常に介入でき、病院から提供される食事も規則正しく、その内容も理想的である。運動療法でも医師、看護師、理学療法士の介入が行いやすく、監視下で安全に、かつ天候や気温・湿度に左右されることなく運動を行うことができる。しかし在宅では患者家族にサポートしてもらいつつ、患者自身で栄養療法と運動療法を継続的に、安全かつ有効に実践してもらい必要がある。しかし、高齢者では長年の生活習慣を変容することが

表 4

Harris-Benedict の式を用いた必要エネルギー量の推定(基礎代謝量)

男性 : $66.5 + (13.8 \times \text{体重 kg}) + (5.0 \times \text{身長 cm}) - (6.8 \times \text{年齢})$
女性 : $655.1 + (9.6 \times \text{体重 kg}) + (1.8 \times \text{身長 cm}) - (4.7 \times \text{年齢})$

表 5

日本人での基礎代謝量の簡易式

男性 $14.1 \times \text{現体重 (kg)} + 620$
女性 $10.8 \times \text{現体重 (kg)} + 620$

難しく、食事は好きな時間に好きな物を食べる方向に傾いていくかもしれない。運動も必要な内容をきちんと継続できているか、無理をしていないか、危険はないかなどを確認することさえ容易ではないことが多い。

心不全フレイルへの治療と介入はまだまだ解決しないといけない課題が山積しており、全ての医療者からの叡智を集結させる必要があると感じている。

文献

- 1) Satake S, Shimada H, Yamada M, et al: Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 2629-34.
- 2) 山田陽介, 山田 実: サルコペニア研究の源流と判定の問題点, サルコペニアとフレイル評価の役割と課題: Rapid Geriatric Assessment 日本語版の紹介 (特集 介護予防とサルコペニア). *介護福祉・健康づくり* 2016; 3: 11-8.
- 3) Yamada M, Arai H: Predictive value of frailty scores for healthy life expectancy in community-dwelling older Japanese adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 1002.e7-11.
- 4) Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al: Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
- 5) McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, et al: Measuring frailty in heart failure: A community perspective. *Am Heart J* 2013; 166: 768-74.
- 6) Takabayashi K, Ikuta A, Okazaki Y, et al: Clinical characteristics and social frailty of super-elderly patients with heart failure: The Kitakawachi clinical background and outcome of heart failure registry. *Circ J* 2017; 81: 69-76.
- 7) Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al: Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929-36.
- 8) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, et al: Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008; 27: 189-95.
- 9) 日本循環器学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告), 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012 年改訂版).
https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2012_nohara_d.pdf
- 10) Boirie Y: Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 717-23.
- 11) Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al: Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 16-23.



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

世界中がコロナ禍という予想外の事態に見舞われましたが、皆様の御協力により2020年8月号の「循環制御」も無事出版できる運びになりました。大変な状況の中8月号の原稿の執筆ならびに論文を投稿いただいた先生方にはこの場を借りてお礼を申し上げます。

今月号では特集として『人工血液』を取り上げさせていただきました。私事ながら、心臓血管外科医としてこれまで数え切れないほど血液製剤に助けられてきました。私自身人工血管を研究テーマとしている割には『人工血液』についての詳しい知識がありませんでしたので、今回の特集記事は個人的にも大変勉強になりました。人工血液の性質や役割を十分に理解した上で適応症例を検討すれば、今後の臨床応用への可能性が期待できることが実感されました。

AIによる循環制御薬剤投与の制御についてもまさしく現在の世界情勢でおおいに必要とされているシステムであると感じました。

またコロナ禍の中ほとんどの学会が中止・延期もしくはオンライン開催になった関係から、今回予定されていた3つの関連学会印象記については残念ながら、中止させていただきました。

そんな中、今回の海外留学記では現在リアルタイムに海外留学を行っておられる先生から投稿をいただき、渡航そのものが少し遠ざかってしまった海外生活の雰囲気を感じさせていただくとともに留学されている先生をたくましく感じました。同時に国外への出張も困難となっている厳しい世界情勢の中現在も頑張っておられる海外留学中の先生方に敬意を表すると同時に御健勝をお祈りしたいと思います。

(神田 圭一)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第41巻 第2号 (2020)

- 公開日 / 令和2年9月10日
 編集 / 「循環制御」編集委員会
 発行所 / 日本循環制御医学会
 発行人 / 亀井 政孝
 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174
 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座臨床麻酔科学内
 電話 059-231-5634
 ファクシミリ 059-231-5140
 電子メール rin-shomasui@clin.medic.mie-u.ac.jp
- 印刷 / ㈱宇宙堂八木書店
 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
 電話 03-3552-0931
 ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先 / editorsroom@jsccm.jp