



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

総説

Perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy for patients undergoing noncardiac surgery — Perioperative management of HCM —

症例

麻酔導入後に循環虚脱を来した肺動脈肉腫摘出術の一例
眼科手術中に急性心筋梗塞を発症した1症例

関連学会印象記

日本麻酔科学会第68回学術集会

留学速報

カルフォルニア大学サンディエゴ校 麻酔科 心臓・神経保護研究所

文献紹介

新著紹介

生命の閃光 体は電気で動いている

施設紹介

岩手医科大学附属病院

薬剤紹介

レミゾラムベシル酸塩(アネレム[®] 静注用 50 mg)

質疑応答

COVID-19に関わる災害医療と薬剤について教えてください。

会告

循環制御・目次

第 42 巻第 1 号(通巻 141 号)

巻頭言

コロナ禍にあって思うこと 森 崎 浩 1

特 集

第 41 回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

1. 血行動態から考えるデバイス治療の適応とその効果の評価 砂 川 賢 二 2
2. 先天性心疾患のカテーテル治療と血行動態 金 澤 英 明 3
3. 血行動態から考える僧帽弁閉鎖不全症に対する MitraClip の効果 坂 本 隆 史 6
4. LVAD の治療効果評価 月 永 晶 人 10
5. 左室除負荷を考慮した重症心原性ショックの治療戦略 鶴 木 崇 12

総 説

Perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy for patients undergoing noncardiac surgery — Perioperative management of HCM — Takeshi Omae 17

症 例

麻酔導入後に循環虚脱を来した肺動脈肉腫摘出術の一例 高 田 基 志 31
眼科手術中に急性心筋梗塞を発症した 1 症例 藤 吉 哲 宏 36

関連学会印象記

日本麻酔科学会第 68 回学術集会 原 哲 也 41

留学速報

カルフォルニア大学サンディエゴ校
麻酔科 心臓・神経保護研究所 加 藤 優 子 42

文献紹介

I 川 人 伸 次 46
II 荻 尾 七 臣 47

新著紹介

生命の閃光 体は電気で動いている 山 崎 悟 50

施設紹介

岩手医科大学附属病院 熊 谷 基 53

薬剤紹介

提供：ムンディファーマ株式会社
レミマゾラムベシル酸塩(アネレム® 静注用 50 mg) 秋 吉 浩 三 郎 57

質疑応答

COVID-19 に関わる災害医療と薬剤について教えてください。 吉 田 紗 理 63

会 告

第 43 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 67
投稿規定 68

編集後記

..... 原 哲 也 70

巻頭言

コロナ禍にあって思うこと

森 崎 浩*

かつて医局の雑誌棚にあった白地の表紙に黒い太字で大きく『循環制御』と記された雑誌をよく読んでいた若い頃を思い出す。その雑誌より巻頭言の執筆依頼があり、大変光栄なことと感じている。ただ「少年老い易く学なり難し、一寸の光陰軽んずべからず」との格言を頭では理解していても、行動が伴ってこなかったため、残念ながら含蓄のある巻頭言を書ける立場にはない。

本誌創刊 1980 年より長い時を経て、表紙が白地から多彩な色彩へと変化したように、循環制御の在り方もこの 40 年もの間に様変わりした。水銀血圧計でコロトコフ音を聞いて測定していた血圧は自動血圧計に置き換わり、術野の血液の色で判断していた酸素化はパルスオキシメータが誰もが理解できる数値と音で表示し、頸動脈を触れながらの内頸静脈への中心静脈カテーテル留置は、超音波画像ガイド下での実施に替わり、またその測定圧は循環血液量を示す指標としてもはや扱わなくなった。肺動脈カテーテルに冷水を注入して得ていた心拍出量も、経食道エコー、動脈ラインあるいは心電図とパルスオキシメータから非侵襲的・連続的に把握が可能となる等、循環制御に必要なモニタリング手段はより低侵襲でより安全な時代を迎えた。得られたデータを統合し、患者にフィードバックすることは現段階では未だ医師の仕事であるが、それも人工知能が解析し、数ある治療の選択肢に優先順位を付けて提示、実行する

のも新たな技術と機器が代替える日も近い将来必ず到来する。

昨年 2020 年は新型コロナウイルス感染症に全世界が翻弄され、世界の医療界は日常業務に加え新たな感染症に対峙することを余儀なくされた。麻酔科医にマスク着用の抵抗感は薄いものの、職場での昼食は一人、ヒトとの距離を保って会話も控える等の新たな生活様式に加え、診療や教育の手段や学術集会の開催様式も大きく変化した。様々な代替手段も馴れれば便利でまた効率的であることが明らかとなり、ヒトの知恵と開発してきた技術、そして適応する力はたいしたものだと感心する。一方、ヒトのこころの持ちようには代替手段はなく、今般のコロナ禍のような状況では日常生活における精神的疲弊から、身体あるいは行動にも多大な影響が出る可能性が高まる。昨今、レジリエンスという言葉をよく耳にする。ストレスに対する耐性やしなやかさ、心の回復力を指し、もしレジリエンスを高めることができれば、コロナ禍等の災難が長期間にわたっても、周りのヒトや組織にもプラス効果をもたらすという。医師の社会的責務である医の「心」と「技」、「知力」をもって医療を必要とする人々の期待に応えるには、健全な心の持ちようは質の高い医療を提供する上で必須である。今からでも遅くはない。「一寸の光陰を軽んじることなく」、心のしなやかさを高めていく努力を重ねたい。

* 慶應義塾大学医学部麻酔学教室

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

1. 血行動態から考えるデバイス治療の適応とその効果の評価

砂川 賢二^{*1,2}

デバイス治療は循環器領域の臨床では必須であることは言を俟たない。しかしながら、その開発から実用化、さらに臨床現場に受け入れられるための社会実装には、薬物治療よりも時間がかかるとされてきた。近年の病態生理の理解の深化や画像診断等の非侵襲診断の飛躍的な進歩に伴い、新規デバイス治療の社会実装が一気に加速してきた。それぞれのデバイス治療は適応病態が異なるため、原理や効果、さらに評価については個別の議論が必要である。ただ、実際にはこれらのデバイス治療は血行動態に介入することから、血行動態を深く理解することが、これらのデバイス治療の適応決定や最適化に不可欠になってくる。そこで本シンポジウムは最近の循環器デバイス治療に携わる国内の第一人者にお集まり頂き、デバイス治療の現況、効果、さらに評価法について議論を深めたい。小倉記念病院の白井伸一先生には高齢化にともない激

増してきている大動脈弁疾患のカテーテル治療、TAVIについて術後の血行動態の変化と長期予後について紹介頂く。慶応義塾大学の金澤英明先生には先天性心疾患のカテーテル治療と血行動態についてお話を頂く。九州大学の坂本隆史先生には僧帽弁閉鎖不全症に劇的な効果のあるカテーテル治療、MitraClipについて最新の知見の報告をお願いしている。国立循環器病研究センターの月永晶人先生には重症心不全のLVAD治療の効果およびその評価についてお話を頂く。済生会熊本病院の鶴木崇先生には近年国内でも飛躍的に使用頻度が増えてきているImpellaを用いた新しい心原性ショックの治療戦略である左室除負荷治療について現況を紹介して頂く。

現況のデバイス治療の血行動態を深く理解することこそが、個々の治療戦略の特徴を最大限に引き出し、さらに新たな次世代デバイス治療に繋がることを信じて疑わない。

*1 社団法人・循環制御システム研究機構、*2 九州大学名誉教授

特集

第 41 回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

2. 先天性心疾患のカテーテル治療と血行動態

金澤英明*

はじめに

近年、心臓弁膜症や先天性心疾患等の心構造疾患 (SHD, structural heart disease) に対するカテーテル治療が発展している。我が国でも心房中隔欠損症 (ASD, atria septal defect) や動脈管開存症 (PDA, patent ductus arteriosus) といった先天性心疾患に対するカテーテル治療は、その高い成功率と安全性から広く普及し、根治治療の第一選択に位置付けられている。カテーテル治療の対象となるシャント性心疾患である ASD や PDA は、解剖学的には単純心奇形であるが、我々、循環器内科医が遭遇することの多い成人患者では、患者人口の高齢化に伴い、心不全や大動脈弁狭窄症等の弁膜症との合併も多く、血行動態的にその治療適応やストラテジーに考慮が必要となるケースも少なくない。本稿では先天性心疾患に対するカテーテル治療と血行動態について実際の症例を提示しながら概説する。

ASD と PDA の合併症例に対するカテーテル治療戦略¹⁾

Case Presentation :

症例は 36 歳女性。18 歳のときに ASD を指摘されたが、特に通院加療はされていなかった。最近になって軽度の労作時呼吸困難を自覚し、近医

を受診。心臓超音波検査にて右心系の拡大を認め、ASD に対する精査加療目的に当院へ紹介となった。既往歴、生活歴に特記すべきことなし。当院で施行された経食道心エコー図検査では、19 × 14 mm の欠損孔を認めた (図 1A, B)。また、経胸壁心エコー図検査で、肺動脈内にモザイク血流を認め、PDA が疑われたため造影 CT を施行したところ、Krichenko type A の PDA を認めた (図 1C)。

Clinical Question :

ASD と PDA を合併していた場合、どちらを先に治療すべきか？

血行動態の評価 :

通常、PDA を介する左右シャントによって、左心系容量負荷が生じるが、ASD が存在することによって左房→右房シャントが生じ、左室の容量負荷が軽減されている。一方で右心系容量負荷が相対的に増加している。

Discussions :

① ASD 閉鎖を先行した場合

ASD を介した左右シャントがなくなると、左心系の容量負荷が増加する。また、ASD 閉鎖により前方駆出が増加するが、動脈管を介して肺動脈に流入するシャント血流量も増加し、左心系容量負荷が増大する可能性がある。

② PDA 閉鎖を先行した場合

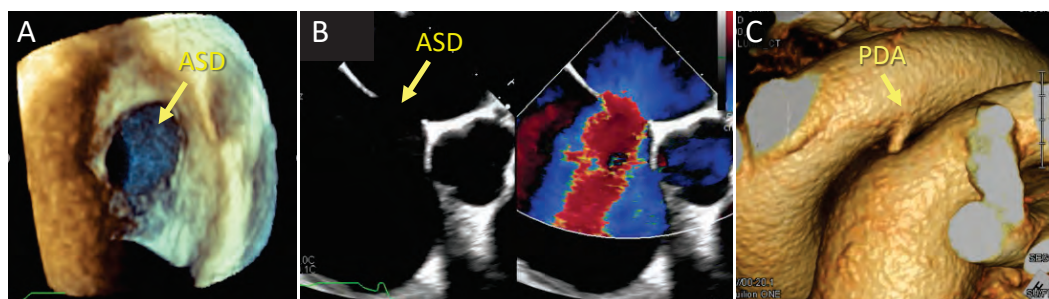


図 1 術前画像評価

- A. 3D 経食道心エコー図(心房中隔欠損症)
 B. 2D 経食道心エコー図(心房中隔欠損症)
 C. 3D-CT 画像(動脈管開存症)

* 慶應義塾大学医学部循環器内科

左心系への容量負荷(左房へ還流する血流量)が軽減するため、ASDを介する左右シャント量も減少する可能性がある。

Strategy & Procedure :

PDA閉鎖を先行した上で血行動態の評価を行い、ASDの治療適応について検討する方針となった。ベースラインの右心カテータータを示す(図2A)。PDA閉鎖により平均肺動脈圧は22から16mmHgに低下し、Qp/Qsも4.15から2.11に減少した(図2B)。後日、ASDA閉鎖術を施行し、良好な治療経過を得ることができた。

PDAとASの合併症例に対するカテーテル治療戦略²⁾

Case Presentation :

症例は92歳女性。数年前に心房細動とPDAを指摘されたが、特に自覚症状なく経過観察されていた。数年前より心不全による入退院を繰り返し、低拍出症候群(LOS)のためカテコラミンからの離脱困難状態となったため、PDAに対するカテーテル閉鎖の可否を含め加療目的で当院に転院となった。転院時の胸部X線では心胸郭比65%、肺血管陰影の増強を認めた(図3A)。また、当院

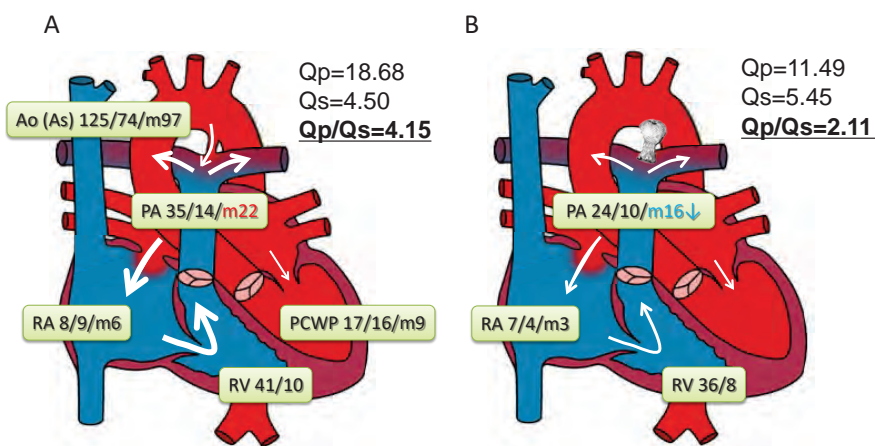


図2 右心カテーテルデータ
A. ベースライン B. 動脈管閉鎖術後

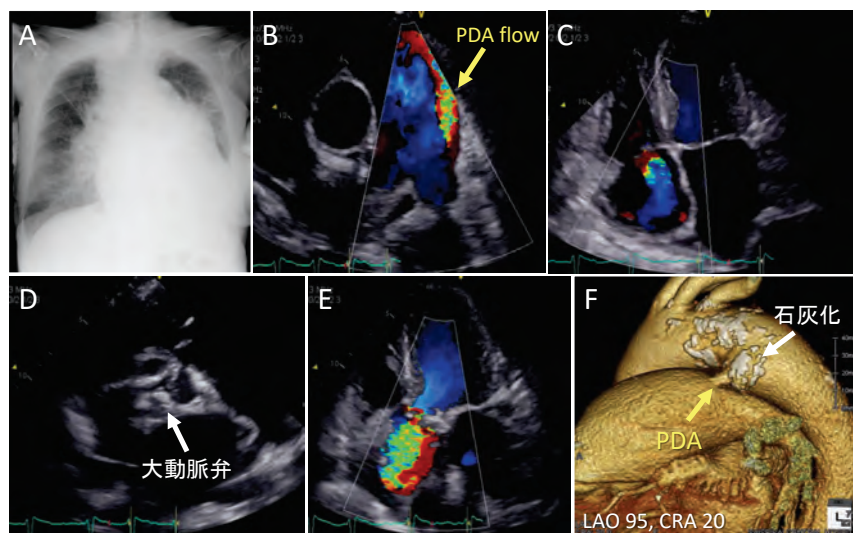


図3 術前画像評価

- 胸部X線写真
- 経胸壁心エコー図、傍胸骨短軸像(PDA)
- 経胸壁心エコー図、心尖部四腔像(三尖弁閉鎖不全症)
- 経胸壁心エコー図、傍胸骨短軸像(大動脈弁狭窄症)
- 経胸壁心エコー図、心尖部五腔像(大動脈弁狭窄症)
- 3D-CT画像(動脈管開存症)

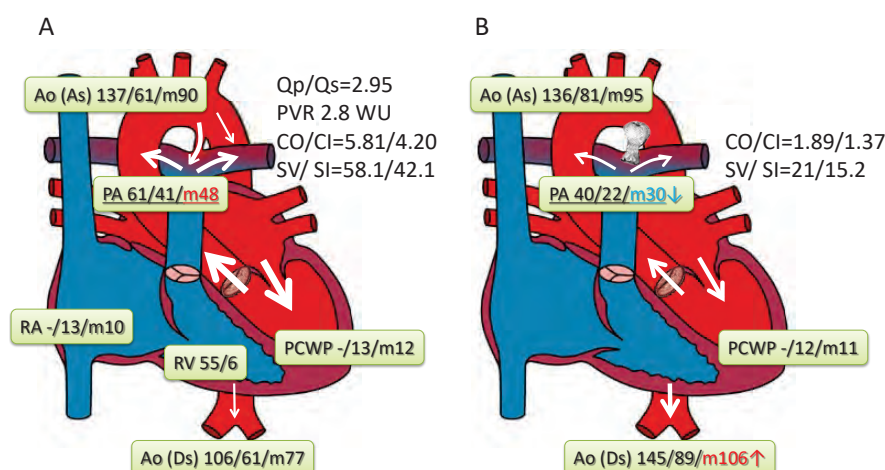


図4 右心カテーテルデータ
A. ベースライン B. 動脈管閉鎖術後

で施行された経胸壁心エコー図検査では、びまん性の左室壁運動低下(左室駆出率38%)、著明に拡張した肺動脈内にモザイク血流と重症の肺高血圧症(推定肺動脈圧82 mmHg)、さらに中等症～重症の大動脈弁狭窄症(AV max Vel= 3.9 m/s, SVi 41.9 mL/m²)、重症三尖弁閉鎖不全症の合併が認められた(図3B-E)。造影CTでは、著明な石灰化を伴うKrichenko type AのPDAを認めた(図3F)。

Clinical Question :

ASDとASを合併していた場合、どちらを先に治療すべきか？

血行動態の評価：

PDAによる左心系容量負荷のため、大動脈弁通過血流量は増加しており、大動脈弁狭窄症は過大評価されている可能性あり。心不全の主因は、PDAによる肺血流増加、左室容量負荷と考えられる。

Discussions :

- ① AS治療を先行した場合
左室圧負荷は解除され、心拍出量も増加するが、動脈管を介する左右シャントが増加し肺血流量増加に伴う肺うっ血増悪の可能性あり。
- ② PDA閉鎖を先行した場合
肺血流量の減少により肺動脈圧の低下、肺うっ血の改善、PDA末梢のLOSの改善が期待できる。また、左室容量負荷が軽減され、ASの評

価が可能となる。

Strategy & Procedure :

PDAに対して低侵襲なカテーテル閉鎖術を先行し、血行動態の評価を行う方針となった。ベースラインの右心カテデータを示す(図4A)。PDA閉鎖により平均肺動脈圧は48から30 mmHgに低下し、下行大動脈圧が著明に上昇した(図4B)。また、術後2日目の経胸壁心エコー図では、左室径は縮小し左室収縮機能の改善と大動脈弁通過血流速度の低下が認められた。術後1年を経過したのちも良好な治療効果が得られている。

まとめ

弁膜症や併存疾患を有する成人先天性心疾患のカテーテル治療では、血行動態評価による病態把握を行い、その治療適応やストラテジーを検討することが重要である。

文献

- 1) Soma Y, Shiraishi Y, Kanazawa H, et al: Staged transcatheter closure for atrial septal defect and patent ductus arteriosus: A case report. Eur Heart J Case Rep 2019; 3: ytz044.
- 2) Shoji S, Kanazawa H, Yanagisawa R, et al: Percutaneous occlusion of patent ductus arteriosus for an elderly patient with refractory congestive heart failure. Circ Heart Fail 2018; 11: e004764.

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

3. 血行動態から考える僧帽弁閉鎖不全症に対する MitraClip の効果

坂本 隆史^{*1}、筒井 裕之^{*2}

はじめに

近年の高齢化や急性冠症候群の初期治療戦略の確立により慢性心不全は増加傾向である。左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対してはβ遮断薬やRAAS系阻害薬、最近ではネプリライシン阻害薬とARBの合剤 (sacubitril-valsartan) やSGLT2阻害薬の予後改善効果が示されており、ガイドラインでも推奨されている¹⁾。一方で

HFrEFは依然として予後不良な疾患群であり、特に合併する機能性僧帽弁閉鎖不全症 (FMR) の存在は、上記の至適薬物療法を行っても予後悪化に強く寄与していることが知られている (図1)²⁾。

MitraClipを用いた経皮的僧帽弁クリップ術

僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する術式は数多く存在するが、Alfieriらは僧帽弁の逸脱した弁尖の自由縁を対側のそれとつなぎとめることにより

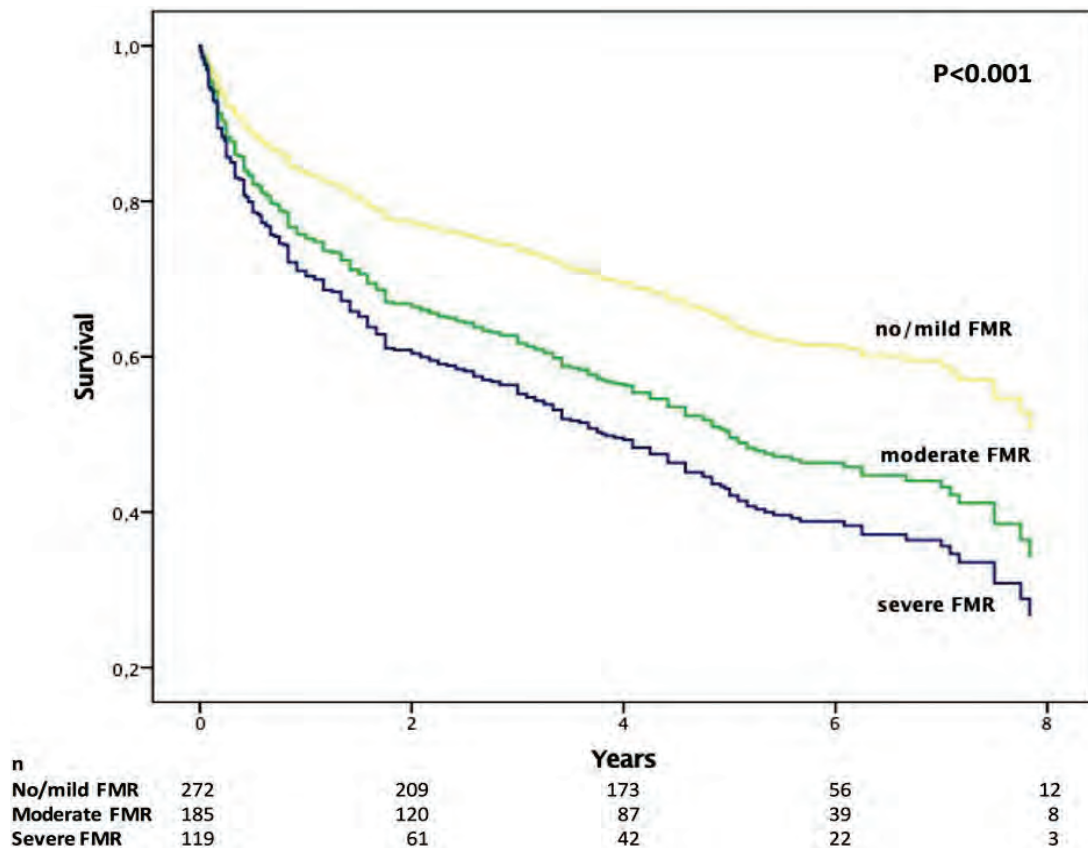


図1 HFrEFに合併した機能性僧帽弁閉鎖不全症と予後機能性僧帽弁閉鎖不全症の存在は予後悪化に寄与していた。

FMR : functional mitral regurgitation

^{*1}九州大学病院循環器内科、^{*2}九州大学大学院医学研究院循環器内科学

逆流を制御する手術方法 (edge-to-edge) を考案し、良好な成績を報告している³⁾。この Alfieri 法のアイデアを元に、僧帽弁閉鎖不全症に対するカテーテル治療機器として開発されたのが MitraClip である (図 2)。全身麻酔下に大腿静脈からアプローチし、心房中隔穿刺法により左房に進入する。経食道心エコーでガイドしながら開いた状態の MitraClip を逆流部位の弁尖に乗せ、把持した状態で閉じることで逆流を制御する。十分な制御が達成できればクリップを留置する。逆流が残存する場合はクリップを最大 3 個まで追加可能である。その治療の主な特徴としては、心拍動下での治療が可能である点、リアルタイムに逆流の減少が確認できる点、開胸が不要であり侵襲が低く入院期間も短い点が挙げられる。一方で僧帽弁狭窄症になっていないかなど、術中のモニタリングが重要である。その適応は症候性の 3 + または 4 + の MR を有する患者であり、左室駆出率が 20% 以上、外科的開心術のハイリスク症例である。また心臓外科医、循環器内科医などから構成されるハートチームにより適応を判断することが条件となっている。本邦でも 2018 年より使用可能となっている。

FMR に対する経皮的僧帽弁クリップ術

FMR に対してはこれまで有効な治療法がなかったが、2018 年に FMR に MitraClip を用いた経皮的僧帽弁クリップ術の有効性を示した COAPT 試験が報告された⁴⁾。ガイドラインに準じた薬物療法が行われても左室駆出率 20 - 50% の低心機能かつ有症候性の 3 + または 4 + の FMR を有する患者を、無作為に薬物療法継続群と MitraClip 施行群の二群に割り付け、2 年の経過をフォローされた多施設 RCT である。有効性の主要エンドポイントである 2 年間の総心不全入

院数は 1 年間当たり 1 患者当たりで薬物療法群 67.9% に対して MitraClip 群で 35.8% と有意差をもって MitraClip 群で有効性が示された (HR 0.53, 95%CI, 0.40 - 0.70, $P < 0.001$) (図 3 左)。また副次エンドポイントである総死亡についても薬物療法群 46.1% に対して MitraClip 群で 29.1% と有意差をもって MitraClip 群で有効性が示された (HR 0.62, 95%CI, 0.46 - 0.82, $P < 0.001$) (図 3 右)。また MitraClip により自覚症状も改善することが示されている。同時期に HF_rEF に合併する FMR に対する MitraClip の効果を検討した試験である MITRA-FR 試験が報告されたが、前述の COAPT 試験と異なり 1 年後の総死亡または心不全入院については薬物療法群と MitraClip 群で有意な差がなかったとのことであった⁵⁾。その理由として、MITRA-FR では登録時の薬物療法が十分でなかった可能性や左室リモデリングが進んでおりより重症であった可能性などが挙げられている。

経皮的僧帽弁クリップ術と血行動態

経皮的僧帽弁クリップ術による僧帽弁逆流の減少について考察する。これを理解するには MR と血行動態について考えることが参考になる。図 4 に MR による左室圧容積関係および循環平衡への影響を示した。図 4 左のように MR の存在は左室拡張末期圧を上昇させ (同時に左室拡張末期容積も大きくなる)、大動脈方向への一回前方駆出量を減少させる。つまり図 4 右のように心拍出量曲線の傾きは小さくなることとなる。つまり MR の存在は心臓にとっては心ポンプ機能を低下させ、前方駆出の減少、前負荷の増加となる。

一方で MitraClip には MR 減少以外にも血行動態に影響する要素があるため総合的に考える必要がある。一つは僧帽弁狭窄症 (MS) であり、もう

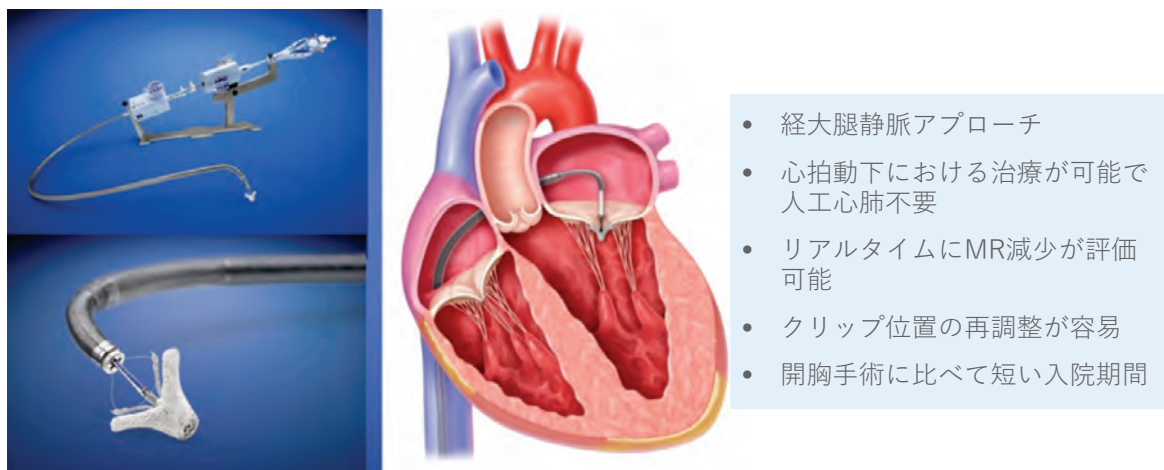


図 2 MitraClip を用いた経皮的僧帽弁クリップ術とその特徴

大腿静脈からアプローチして心房中隔穿刺を行い、僧帽弁閉鎖不全症を制御する新しい治療機器である。

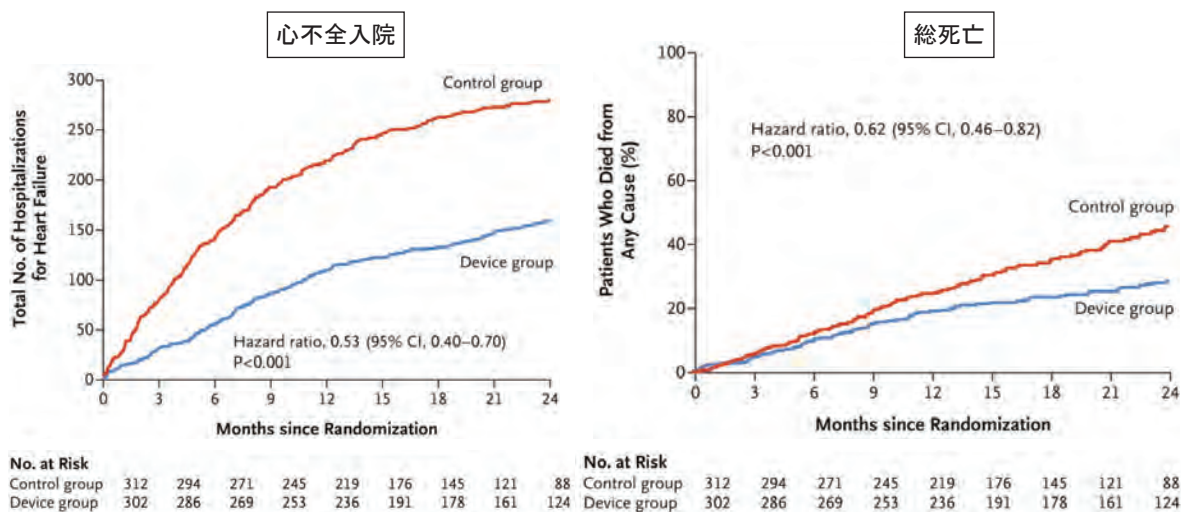


図3 FMRに対するMitraClipの効果(文献4より改変引用)
有症候性FMRに対するMitraClipは心不全入院および全死亡を減少させる。

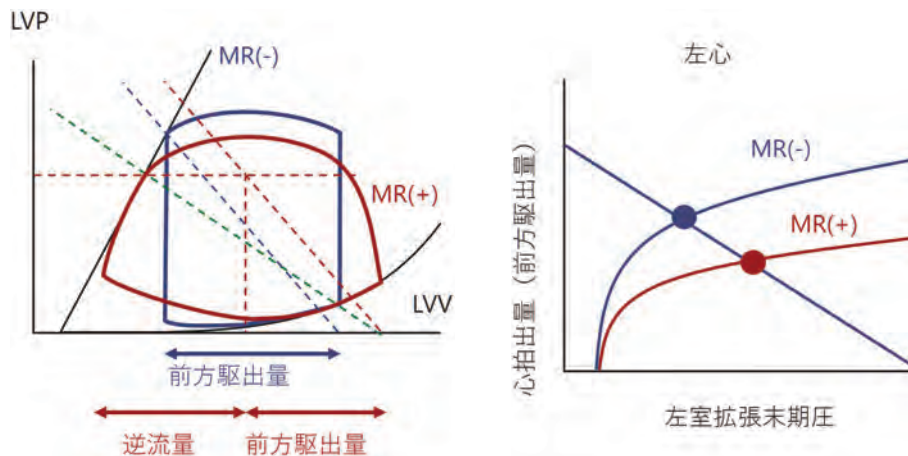


図4 僧帽弁閉鎖不全症による左室圧容積関係と循環平衡の変化(著者作図)

僧帽弁閉鎖不全症により拡張末期点(ループの右下の点)は右方移動し、前方駆出量は減少する。心拍出量曲線の傾きは小さくなる。

LVP : left ventricular pressure(左室圧), LVP : left ventricular pressure(左室圧),
MR : mitral regurgitation(僧帽弁閉鎖不全症)

一つは心房中隔穿刺による左右短絡である。MSについては術中に左房-左室拡張期圧較差をモニタリングし、有意なMSとならないよう注意しながら手術を行っている。一方で有意でなくとも圧較差の存在は血行動態悪化につながる危険性がある。左右短絡については基本的には左房圧>右房圧であるため左→右シャントであり、これは左室の前負荷を減少させ心拍出量を減少させる可能性がある。右→左シャントは体循環への低酸素血液が灌流するため、必要に応じて肺血管拡張薬や心房中隔穿刺部の閉鎖術などを検討する必要がある。当院でFMRに対してMitraClipを施行した症例の中で施術前後の血行動態データ取得可能であった15例を検討した。術前と術翌日に覚醒下

で行った右心カテによる血行動態では、右房圧 $6.9 \pm 4.6 \rightarrow 4.2 \pm 3.6$ mmHg ($P < 0.005$)、肺動脈楔入圧 $21.1 \pm 8.2 \rightarrow 11.6 \pm 5.6$ mmHg ($P < 0.001$)、心係数 $1.8 \pm 0.4 \rightarrow 2.8 \pm 0.8$ L/分/m² ($P < 0.001$)と有意な改善を認めた。

さいごに

本邦でも使用可能となったMRに対するMitraClipについて自験例も踏まえて概説した。近年心不全に対して様々な治療機器が使用可能となっているが、本稿でも扱ったような血行動態や循環制御についての知識が重要であることを実感している。本稿が明日からの診療の一助となることを祈念する。

文献

- 1) 2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療, 日本循環器学会, 2021年3月26日.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf
- 2) Goliash G, Bartko PE, Pavo N, et al: Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018; 39 (1) : 39-46.
- 3) Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, et al: Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9 (11) : 621-6 discuss 626-7.
- 4) Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al: Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379 (24) : 2307-18.
- 5) Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al: Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379 (24) : 2297-306.

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

4. LVAD の治療効果評価

月 永 晶 人*

左室補助装置 (LVAD, left ventricular assist device) が有効に作動しているかどうかの評価は、LVAD の循環管理が最適化された状態の血行動態をもとに判断される。LVAD の理解とその管理に必要なと思われる解剖学、生理学知識と、LVAD が有効に作動しているか否かを評価する方法について循環動態の視点から解説する。

LVAD について

現在、植込み型 LVAD は第3世代の非接触型軸受タイプとなり、血栓塞栓イベントが減少する等、性能が向上している¹⁾。しかしながら、血行動態管理が容易になっているわけではなく、複雑な LVAD の管理において揚程と流量の関係性の理解は欠かせない。

揚程はポンプの入り口と出口の圧の差であり、生体においては、出口は大動脈圧で、入口は左室内圧である。ポンプ流量は、揚程、ポンプの種類、回転数によって決定され、揚程が小さいほどポンプ流量が増える。揚程は心周期に変化し、収縮期には揚程が小さくなることでポンプ流量が増え、拡張期には揚程が大きくなることでポンプ流量が減る。そのため、大動脈弁が閉鎖していたとしても脈圧が生じることになる。左室機能が良好ほど左室圧(揚程)の変化が大きくなるため、脈圧が大きくなる。実験上の揚程と流量の関係をグラフにしたものが HQ 曲線であり、回転数を上げると同じ揚程でもポンプ流量が増加していくことを示している。しかしながら、临床上は、回転数を上げると揚程自体が変化(上昇)してしまうため、ポンプ流量は実験データほど増加しない。ポンプ流量を上げたいときには、揚程を下げるのが効果的である。すなわち、大動脈圧を下げるか、左室圧を上げることになる。大動脈圧に関しては、血管抵抗を変化させることでコントロールは容易である。左室圧に関しては、左室収縮力を上げるか、左室前負荷を増やすことで上昇させられる。左室圧を上げられるかどうか大きく影響するのが右心不全である。

LVAD と右心不全

右心不全は LVAD 植え込み後に高頻度で生じ、LVAD 後の右心不全は短期および長期予後を悪化させる^{2),3)}。右心不全をいかにコントロールできるかが LVAD の治療成功の鍵である。

LVAD を留置すると心室間相互作用を介して、右心機能が悪化する。右室と左室は、共有する心筋繊維、心室中隔、そして心膜を介して相互に影響を及ぼしている。両心室は横走する心筋繊維を共有していることで、左室が収縮することで右室自由壁が短軸方向に牽引される⁴⁾。また心室中隔の収縮は右室機能を支える重要な要素である⁵⁾。右室収縮に対する左室収縮の寄与は大きく、右室収縮の1/5～2/3を担っているとも報告されている⁴⁾。

LVAD を作動させることにより、[1] 左室が減圧されることで、右室後負荷が低下する。また、[2] 左室が減圧されることで、心室中隔機能の低下と右室自由壁の牽引の減弱が生じ、右室の収縮性は低下する⁶⁾。さらに、[3] 臓器還流量が増えることによって右室前負荷が上昇する。右室拍出量はこれら3つの要因によって決定する。

LVAD の管理は最適化されているか

LVAD が有効に作動しているか判断する上で、LVAD の管理が最適化されているかどうかを次のように検討する必要がある。

1. LVAD の目的は臓器機能の維持・回復である。患者にとって十分な臓器還流量を確保できているか否かは重要な点である。
2. 臓器還流量が適切である場合、より中心静脈圧を下げられないか検討する。中心静脈圧が高いと、臓器還流圧が低下することで臓器機能が低下する。中心静脈圧は低ければ低いほどよい。
以降はポンプ流量が少ないときに考慮する。
3. 揚程の点から高血圧は不適切であり、是正する必要がある。
4. 左室圧が低ければ、右心不全が原因であるこ

* 横浜市立大学附属病院麻酔科

とが多い。中心静脈圧が許容されるなら前負荷を増やすことで、あるいは強心薬を増量することで循環動態が改善する可能性がある。一方で、中心静脈圧が高値である場合、前負荷過剰により右室の拍出量が低下している可能性がある。前負荷を減らすことで循環動態が改善する可能性がある。その他にも右室拍出量に関わる、心リズム、心拍数、肺血管抵抗が最適化されている必要がある。

5. 以上のように血行動態が最適化されているにも関わらず、ポンプ流量が少ない時、あるいは中心静脈圧が許容できないほど高値である時、コントロール不可能な右心不全であり、LVADが有効に作動していないと判断する。右室補助装置の適応である。

LVADと大動脈弁逆流症

LVADが有効に作動しない原因は右心不全だけではない。大動脈弁逆流はLVADの血行動態に与える負の影響が大きい。大動脈弁逆流により臓器還流量が低下するだけでなく、左室の減圧も障害される。大動脈弁が開放しない場合は、全心周期にわたって逆流するため、心エコー図による評価では過小評価されることがある。LVADの補助流量が十分あるにも関わらず、体血圧が低い、左室圧が高い等の血行動態所見が得られれば、大動脈弁逆流の存在を考える必要がある。

ポンプ機能不全

LVADの機械トラブルが起こることも少なくなく、周術期には脱血管位置不良等による脱血障害と送血管の屈曲、捻れ、圧迫が起こりやすい。脱血管の位置については、明らかに脱血管の方向が不適切で心室壁に接触している場合は、心エコー図所見で明らかになるが、脱血管の挿入方向が不適切ではないが、心室内構造物が脱血を障害しているような場合は、心エコー図のみによる診断は難しいことがあり、血行動態所見を組み合わせる必要がある。LVADの回転数が高い割に補助流量が少ない(回転数をあげても補助流量が増えない)、左室圧が高い、自己心拍出があるようなと

きには、脱血・送血不良を考える必要がある。

LVADの有効性は、個々の症例の血行動態をみてなされることになる。LVADを装着すると多くの症例で右心機能が悪化するため、右心不全の管理が非常に重要である。右心不全を正しく理解し、その管理を適切に行うことが適切な評価につながると考えられる。

文献

- 1) Potapov EV, Nersesian G, Lewin D, et al: Propensity score-based analysis of long-term follow-up in patients supported with durable centrifugal left ventricular assist devices: the EUROMACS analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; Online ahead of print.
- 2) LaRue SJ, Raymer DS, Pierce BR, et al: Clinical outcomes associated with INTERMACS-defined right heart failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 475-7.
- 3) Kiernan MS, Grandin EW, Brinkley M, et al: Early right ventricular assist device use in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation: Incidence and risk factors from the interagency registry for mechanically assisted circulatory support. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003863.
- 4) Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al: Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436-48.
- 5) Hoffman D, Sisto D, Frater RW, et al: Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1496-502.
- 6) Weiner RB, Weyman AE, Khan AM, et al: Preload dependency of left ventricular torsion: The impact of normal saline infusion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 672-8.

特集

第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム

5. 左室除負荷を考慮した重症心原性ショックの治療戦略

鵜木 崇*¹、朔 啓太*²、田村 祐大*¹
山室 恵*¹、澤村 匡史*¹

近年、急性冠症候群に伴うショックは年々増加傾向を認める¹⁾が、その救命率は概ね50%程度とここ20年で大きな改善を認めていない²⁾。本邦における心原性ショックに対する治療オプションとしては1. カテコラミン、2. IABP、3. VA-ECMOが挙げられる。カテコラミンに関しては、少なくとも投与量の増加は予後不良と関連しており³⁾、IABPに関しては、大規模無作為試験(Shock-II trial)⁴⁾より心原性ショックの予後改善のエビデンスに乏しく、ガイドライン上その使用はClassIIIにdown gradeされた。最後にVA-ECMOであるがこちらも2004年から10年間で使用がおおよそ4倍に増加するも院内死亡率はほぼ50%と改善は認めておらず⁵⁾、本邦のデータでも心原性ショックへのVA-ECMO留置患者の院内死亡率は74%と高いのが現状である⁶⁾。2017年9月より本邦でも第4の選択肢として、カテーテル式順行性小型軸流ポンプのImpellaが使用可能となった。Impellaは左室から直接大動脈に血液をくみ出すことにより左室容積および左室内圧を減少させつつ循環補助を可能にする。

上記の3種類の補助循環装置の特徴について左室圧-容積曲線(PV-loop)を用いて説明する。図1は正常のPV loopである。PV-loopは一周期における左室容積と左室圧の変化を同時にプロットしたものであり、図の横軸は左室容積、縦軸は左室内圧を示している。PV-loopの頂点は、最大収縮期血圧、loopの横軸方向への投影の最大-最小左室容積の差は左室一回拍出量(SV)で、最大左室容積(右端)が拡張末期容積(EDV)、および縦軸への投影が拡張末期圧(EDP)となる。loopで囲まれた面積が左室一回仕事量(SW, stroke work)、収縮末期圧-容積点とゼロ左室圧における左室容積点を結んだ収縮末期圧容積関係直線(ESPVR)とゼロ左室圧における左室容積点と拡張末期圧-容積点を結んだ拡張末期圧容積関係曲線(EDPVR)とPV loopで囲まれた部位が収縮期圧容積面積(PVA, pressure volume area)といい心筋酸素需要に相関するとされる。さらに、左室拡張末期容積と左室最大収縮期圧の積が左室Wall tensionを表し冠動脈末梢血管抵抗、つまり心筋酸素供給と相関するとされている。心筋保護の

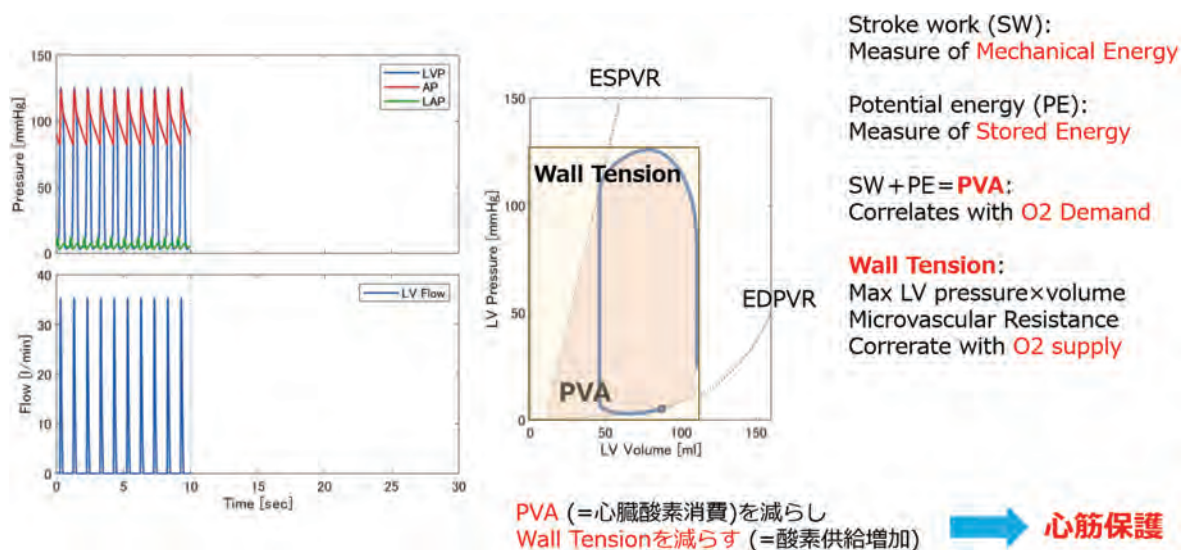


図1 PV loop Simulation

*¹ 済生会熊本病院集中治療室、*² 国立循環器病研究センター循環動態制御部

観点からはより早期にPVAおよびWall tensionを減らすことが心筋酸素需要を減らし酸素供給を増やすことにつながると考えられる。

心原性ショック時のPV loopは図2のようにloopが正常よりも右下方に移動し、収縮期血圧の低下、左室拡張末期容積の増加、SVの低下、そしてEDPの上昇を認める。心原性ショックへのIABP、Impella2.5、Impella5.0挿入後のPV loopのシミュレーション結果を図3に示す。IABPはsystolic unloadingによりPVAやWall tensionは僅かに低下するものの、EDPは短期的には不変である。次にImpella2.5補助では全心周期においてLVからAOに血流を汲み出すことによりPV loopは三角形に近い形に変形しEDP、EDVが減少することでPVAおよびWall tensionが減少するが、その変化は限定的である。Impella5.0補助では、左室からの拍出が全てImpella flowに置き換わる

ことによりtotal supportという状況になりうる。このとき大動脈弁は開放せず、大動脈圧(AOP)の拍動は消失し、左室圧(LVP)は常にAOPより低値となる。EDPおよびEDVも著明に減少し、PAVおよびwall tensionも著明に低下する。上記よりPVAおよびWall tensionの有意な縮小はImpellaによるTotal support(LVPが全心周期に於いてAOPより低い状態)により誘導できる。実際に共著者である朔らは動物実験に於いてtotal supportはpartial supportよりも有意に梗塞サイズを縮小させ、遠隔期の心不全予防に繋がることを報告している⁷⁾。

以下に、心停止を伴う重症LMT-ACSの2症例を提示する。

1症例目は67歳男性、突然の胸痛を主訴に救急搬送となるが、ER到着直後にPEAとなり、E-CPRが施行された。VA-ECMO補助下の冠動脈

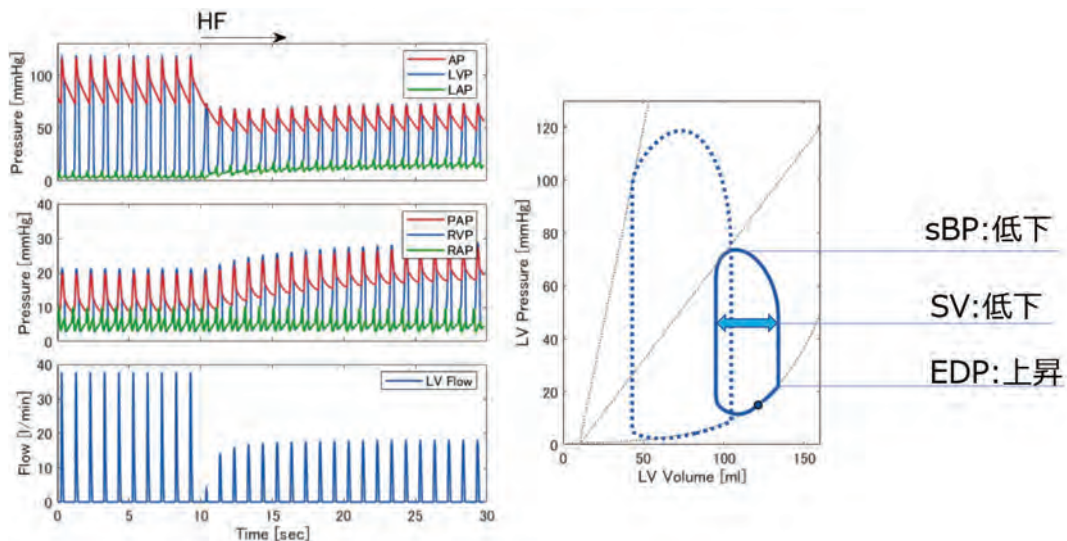


図2 Cardiogenic shock: Simulation

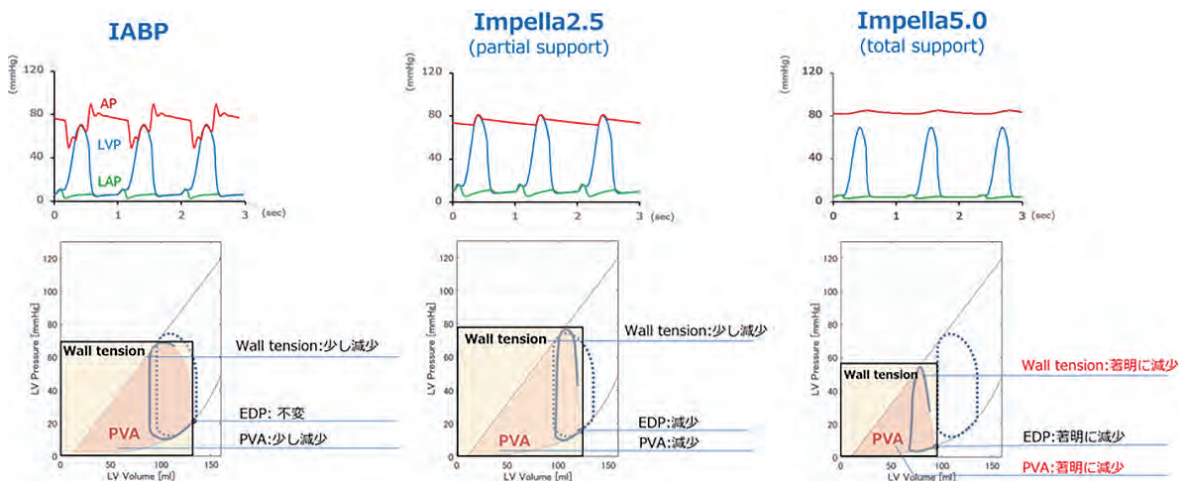


図3 Cardiogenic shock with MCS

PVA および Wall tension の有意な縮小は Impella による Total support により誘導できる。

造影にてLMTに99%狭窄を認め、同部位に対しPCIを施行、その後Impella補助を追加しICU帰室となった。心停止時間は35分で発症から再還流まで107分であったが心筋逸脱酵素 (peak CPK : 18,586 IU/L、CK-MB : 1,124 IU/L) は著明に上昇し、MCSを離脱できず死亡退院となった(図4)。

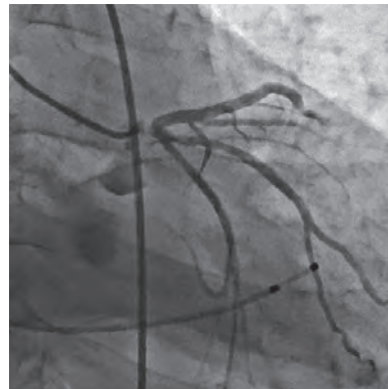
2症例目は87歳女性で胸痛を主訴に近医受診され、STEMIの診断で当院へ転院搬送となった。搬送中にVf stormとなりCPRされながら病着となりE-CPRが施行された。本症例ではVA-ECMO導入直後にImpellaの追加補助を開始し、VA-ECMO + Impella (ECPELLA)の状態では冠動脈造影を施行。LMTに99%狭窄を認め同部位に対しPCIを施行した。心停止時間は31分で発症から再還流まで171分であったが、心筋逸脱酵素の上昇は軽度 (peak CPK : 1,690 IU/L、CK-MB : 130 IU/L) であり高齢、院外心停止ではあるが救命に至った(図5)。

LMT-ACS心停止症例2症例の転帰の差は様々な要因が考えられるが、その一つにLV unloadの

タイミングおよび程度が関連していると考えられている。心原性ショックにVA-ECMOを挿入したときのPV loopを提示する(図6)。VA-ECMOは大動脈送血による左室後負荷増大を来し、EDPの上昇のみならずSVの低下、PVA、Wall tensionの著明な増大を来す。その結果、心筋酸素需要の増大および酸素化血流供給の著明な低下をもたらすと考えられる。VA-ECMOにIABPを追加挿入したとしてもLV unloadingの効果は限定的である。Impellaの追加留置、つまりECPELLAは、左室total supportを可能にし、PVAおよびwall tensionの縮小化が可能となる。さらに、ECMO fullサポートの状態からImpellaを追加することによる左室からの直接脱血と大動脈への順行性の循環補助により左室total supportを同時に達成することで、十分な循環補助を維持しながら収縮期最大LVPを10 mmHg以下に著しく低下させることが可能である(図7)。この状態を我々はtotal unloadingと呼んでいる。図8はECPELLA治療下でのLVにpressure wireを挿入しLVPを実測

- ✓ 症例1. 67歳男性
LMT-STEMI IHCA post E-CPR
Collapse time : 35 min
VA-ECMO first PCI & post ECPELLA

ER stay : 20 min
Collapse to ECMO : 28 min
Door to balloon : 65 min
Onset to Recanalization : 107 min
Door to unloading : 161 min
Peak CPK : **18586** (MB : 1124 IU/L)

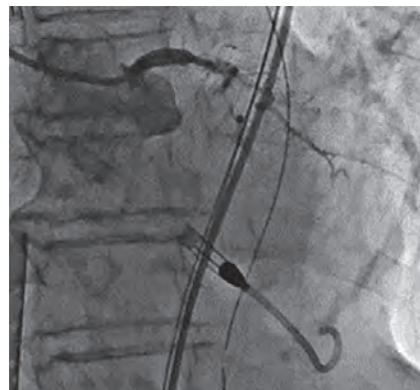


MCS 離脱できず死亡退院

図4 症例1

- ✓ 症例2. 87歳女性
LMT-STEMI OHCA post E-CPR
Collapse time : 31 min
ECPELLA first PCI

ER stay : 7 min
Door to ECMO : 28 min
Door to balloon : 54 min
Onset to Recanalization : 171 min
Door to unloading : 46 min
Peak CPK : **1690** (MB : 130 IU/L)



高齢、院外心停止であるが full recover

図5 症例2

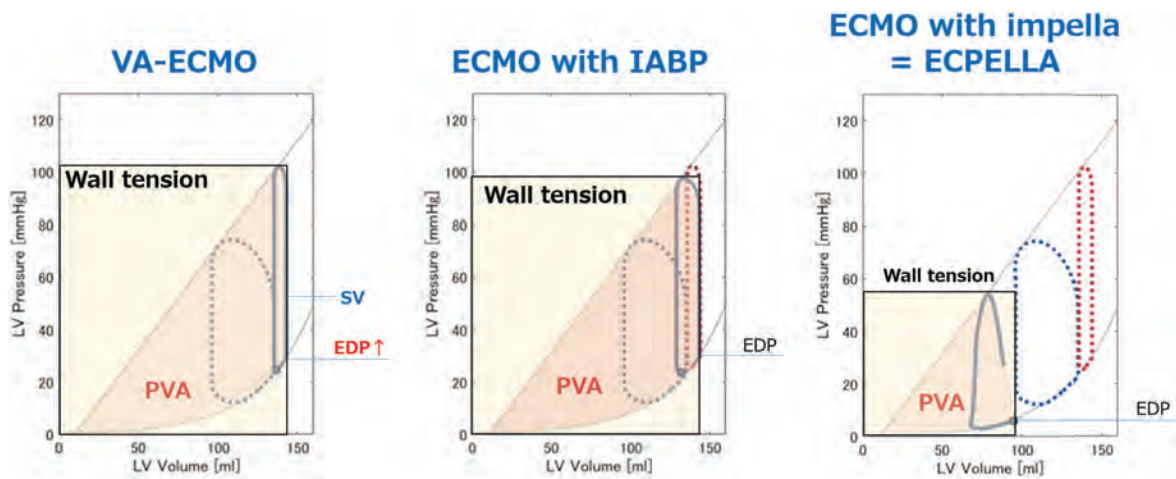


図 6 PV loop Simulation of MCS

ECMO high flow+Impella total support = total unloading

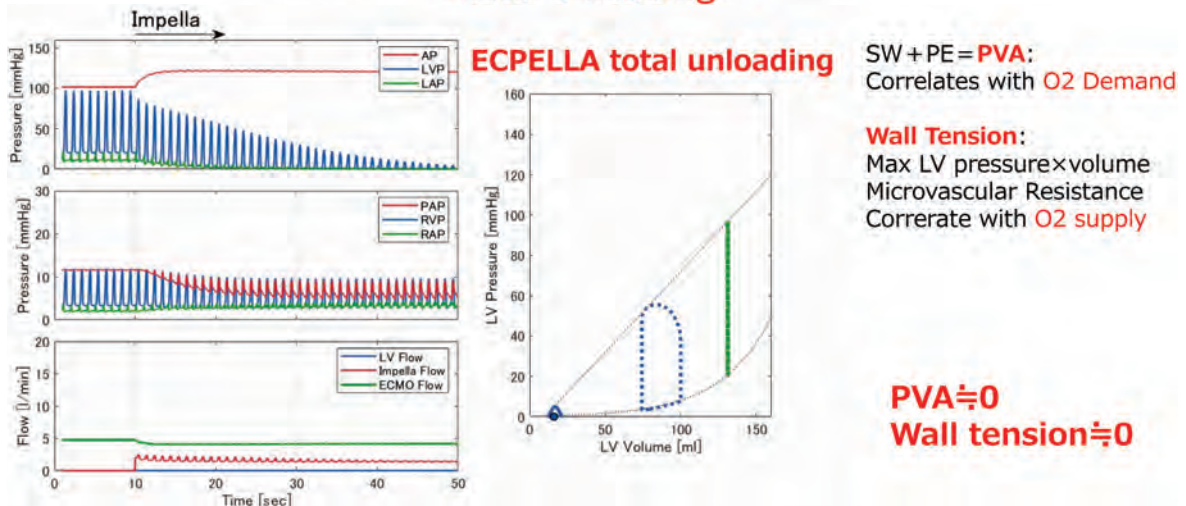


図 7

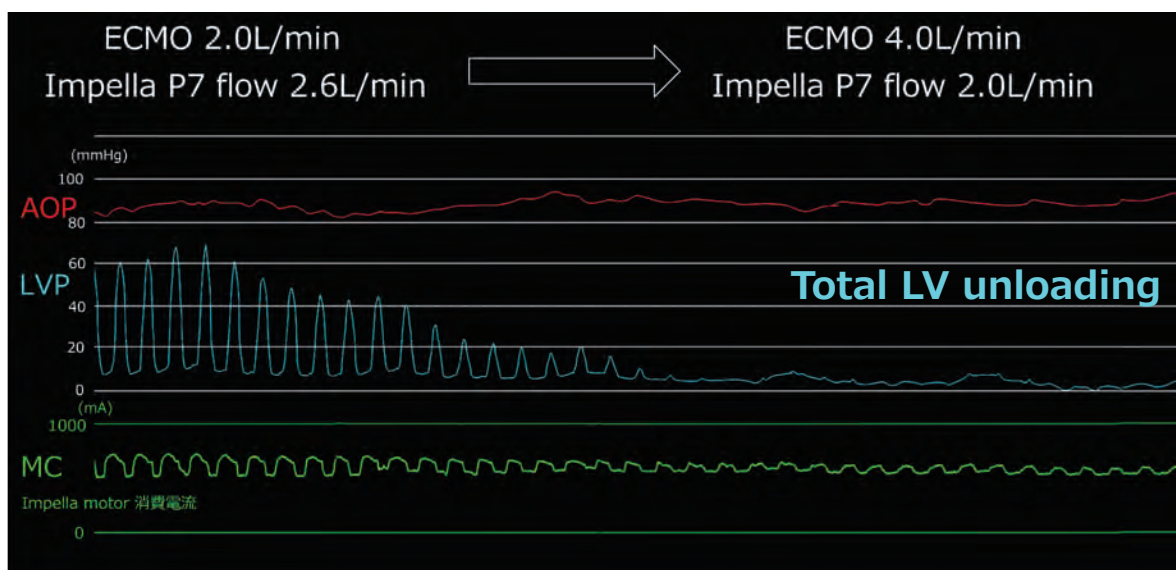


図 8 ECMO flow up による Total support → Total unloading

した症例である。VA-ECMO 4.0 L/min と Impella 2.0 L/min の組み合わせにより、AOP は 94 mmHg の定常圧で LVP は収縮期 3 mmHg、拡張期 2 mmHg とほぼ虚脱した状態であった。このとき、理論上は PVA および wall tension はほぼゼロの状態であり、究極の心保護の状態と考えられる。症例 2 は再還流前より速やかに total unloading の状態にすることにより心停止を伴う重症 LMT-ACS であっても心筋ダメージを最小限にすることができたと考えている。

ACS において Impella を早期に導入する左室 total support 管理は、実臨床においても梗塞サイズを縮小することが可能であると考えられる。また心停止を含めた重篤な心原性ショックにおいては、早期の ECPPELLA 管理による十分な全身補助循環と LV unloading を同時に達成することは、心保護と臨床予後の改善の両方に重要であると思われる。

文献

- 1) Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al: Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000590.
- 2) Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al: Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2015; 132: 1243-51.
- 3) Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, et al: Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: Experience with the Abiomed BVS system. *J Card Surg* 1999; 14: 288-93.
- 4) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al: Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): Final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-45.
- 5) Mandawat A, Rao SV: Percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiogenic shock. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e004337.
- 6) Aso s, Matsui H, Fushimi K, et al: In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016; 20: 80.
- 7) 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.

総説

Perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy for patients undergoing noncardiac surgery — Perioperative management of HCM —

Takeshi Omae, MD^{*1}, Keith A Candiotti, MD^{*2}, Keito Koh, MD^{*1},
Masateru Kumemura, MD^{*1}, Sonoko Sakuraba, MD^{*1}, Chie Iwatsubo, MD^{*1},
Mariko Yasui, MD^{*1}, Yosuke Katsuda, MD^{*1}

Abstract

This report reviews current knowledge concerning the pathophysiology, hemodynamics, and perioperative management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). HCM is a primary myocardial disease that causes ventricular hypertrophy. This condition occurs in at least 1 per 200 individuals in the general population, and many patients with HCM have a family history of HCM inherited in an autosomal dominant pattern. HCM can cause atrial fibrillation, heart failure, and sudden death with ventricular fibrillation. The incidence of perioperative complications increases in correlation with moderate or severe mitral regurgitation, significant left ventricular outflow tract (LVOT) pressure gradient, heart failure with reduced ejection fraction (EF), and heart failure with preserved EF. Patients with HCM should be handled in a manner similar to that used in case of patients with aortic stenosis. The management of hemodynamic status ranges from minimally invasive monitoring for mild cases to monitoring using transesophageal echocardiography (TEE) for severe cases. TEE is useful for patients with HCM as it can evaluate morphometric images and systolic and diastolic function. The severity of HCM and LVOT obstruction is correlated with the incidence of cardiovascular complications. Perioperative management should also be based on the pathophysiological knowledge of HCM.

keywords: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, systolic anterior motion of the mi-

tral valve, atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left ventricular outflow tract obstruction

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease causing ventricular hypertrophy. This condition occurs in at least 1 per 200 individuals in the general population and is believed to be more common than previously reported.^{1, 2)} HCM can cause atrial fibrillation (AF), heart failure, and sudden death with ventricular fibrillation (VF).^{3, 4)} The present report reviews the current knowledge concerning the pathophysiology, hemodynamics, and perioperative management of HCM.⁵⁾

Characteristics of HCM

HCM is defined as “left or right ventricular hypertrophy or both with asymmetric interventricular septal hypertrophy.” HCM can present at any age.^{6)~8)} It is a myocardial disorder that causes structural and functional abnormalities in the myocardium, with no evidence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease, or congenital cardiac disease that can elucidate these abnormalities. Many patients with HCM are asymptomatic or experience disability for a long time with little or no need for major medical intervention.^{7)~11)} Many patients with HCM have a family history of HCM inherited in an autosomal dominant pattern—that is, approximately 60% of patients with HCM have a family history of autosomal dominant inheritance, and genetic mutations of sarcomeres that comprise

^{*1} Department of Anesthesiology and Pain Clinic, Juntendo University Shizuoka Hospital

^{*2} Department of Anesthesiology, Jackson Memorial Hospital

the myocardial contractile units occur in 40%–60% of these patients.¹²⁾ Of the 1,400 types of gene mutations, more than 11 mutations are reported to cause HCM.^{13), 14)} Particularly, mutations in the myosin-binding protein C3 and myosin heavy chain are the most common.^{12), 15)} The genetic mutation of sarcomeres damages the protein that forms said sarcomeres or causes malfunction of the amino acid sequence. These malfunctions lead to structural anomalies of the sarcomere, increased calcium sensitivity, and decreased activity of adenosine triphosphatase (**Figure 1**).³⁾ Consecutively, the activation of the signaling pathway involving myocardial hypertrophy or fibrosis and functional disorders of mitochondria cause pathomorphological disorders.^{12) ~ 17)}

In the clinical setting, HCM has been defined as left myocardial thickness with a maximum diameter of 15 mm or more or more than 13 mm in patients with a family history of HCM.^{12) ~ 14), 18)} Depending on the hypertrophied segment and extent of left ventricular (LV) involvement, the obstruction site and severity vary. HCM is often assessed according to the Japanese Circulation Society 2018 guidelines on the diagnosis and treatment of cardiomyopathies,

which rely on comprehending the mode of hypertrophy and histological findings,^{12) ~ 14), 18)} and known types as follows: (1) LV outflow tract (LVOT) obstruction (LVOTO) type [hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)], (2) midventricular obstruction type, (3) apical hypertrophic type, (4) LVOT nonobstructive type, and (5) dilated phase of HCM. Conversely, to understand the perioperative pathological status of this condition, it is more useful to differentiate between HOCM with LVOTO, such as an LV outflow gradient, and hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy, which is not associated with an LV outflow gradient. HOCM is defined as a systolic pressure gradient in the LVOT of 30 mmHg or greater whether at rest or while exercising.^{19) ~ 24)} HOCM accounts for approximately 25% of all HCM cases.²⁵⁾ Maron reported that the risks of heart failure-related clinical deterioration and death were greater among patients aged 50 years or more than in those aged less than 50 years.⁷⁾ Recent studies from regional or community-based cohorts with HCM reported that the overall annual mortality rates were substantially lower (approximately 0.5%), which do not differ from those of the general adult population.^{7), 10), 11), 26)}

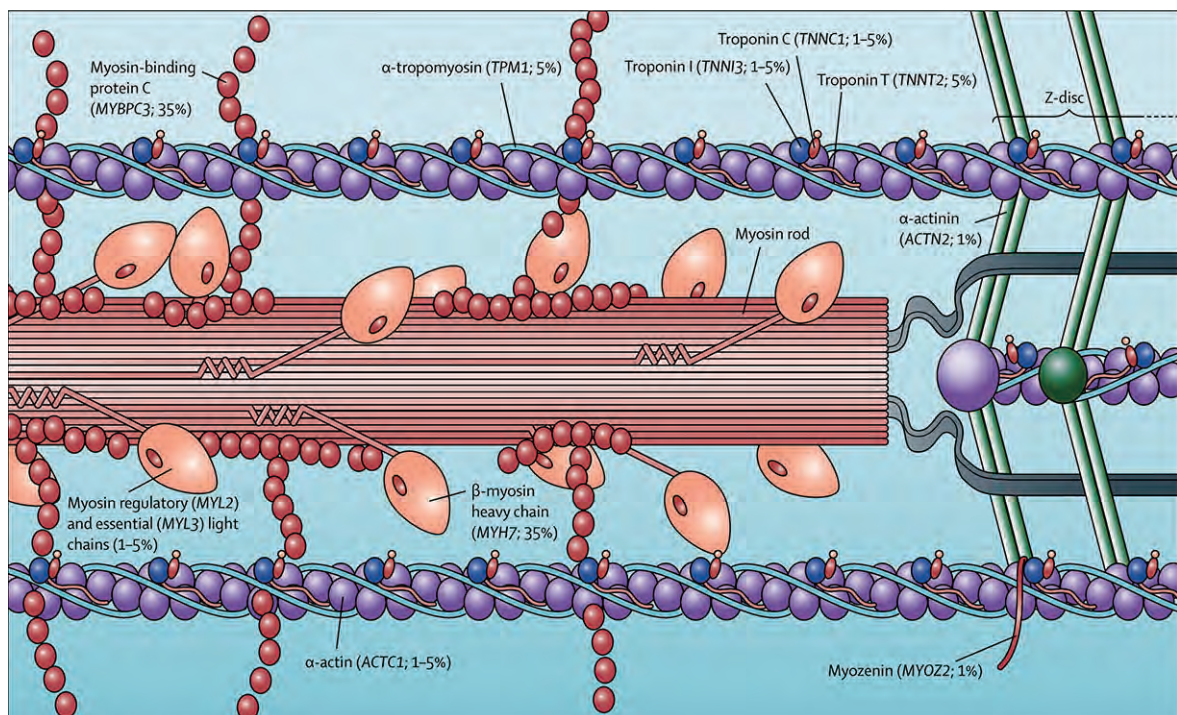


Figure 1

Locations of genes within the cardiac sarcomere known to cause hypertrophic cardiomyopathy. The prevalence of every gene (derived from data of unrelated hypertrophic cardiomyopathy probands with positive genotyping) is shown in parentheses. Used with permission from Maron et al.

History of present illness

The clinical picture of patients with HCM ranges from having no limitations in activities of daily living to presenting with end-stage heart failure. Patients with HCM are often asymptomatic and do not require major medical intervention.^{12), 18)} Detection of HCM preoperatively in asymptomatic patients without manifestations, including systolic murmurs and heart failure symptoms (e.g., dyspnea, edema), is challenging.^{12), 18)} The severity of HCM is evaluated according to symptoms, presence/absence of arrhythmia, and prior hospitalization. Patients with dyspnea or palpitation only on exertion are considered to have mild HCM. Patients with severe HCM present with symptoms such as orthopnea, syncopal attacks, and edema (**Table 1**).

Evaluating heart failure prior to surgery is essential for the selection of appropriate monitoring measures according to disease severity. The severity of HCM and LVOTO is reportedly correlated with the incidence of cardiovascular complications, including myocardial ischemia, arrhythmia, and congestive heart failure.^{12), 19), 20)} In addition to understanding the family history, it is even more important to determine patients' symptoms and general condition. Medical history—such as the presence/absence of arrhythmia, past cerebral infarction, heart failure, and use of oral medicines—should also be recorded.^{27) ~ 29)}

Complications attributable to HCM can progress in patients through one or more pathways. The leading cause of death in patients with HCM is sudden death that is almost always due to VF or ventricular tachycardia (VT), progressive heart failure, and cerebral thromboembolism caused by AF.^{3), 10), 18), 30) ~ 35)} Sudden death can occur from infancy to old age, often in asymptomatic young patients.¹⁰⁾ Death is caused by heart failure more frequently among elderly individuals with HCM in whom the condition occasionally progresses to the dilated phase.³⁶⁾ Cerebral thromboembolism is also more frequently noted among elderly individuals.³⁷⁾ For patients with HCM resuscitated from VF or sustained VT, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is indicated. In ICD recipients, the timing of device placement and the previous history of ICD shock delivery should be determined. AF with a risk of progressive heart failure symptoms and thromboembolism occurs in 20% of patients, and HCM with LVOTO is unfavorable as mortality increases 1.6-fold in patients with an LV pressure gradient of more than 30 mmHg.³⁸⁾

Preoperative evaluation

Electrocardiography

Electrocardiogram (ECG) is a sensitive and useful means of diagnosis, especially in case of some ECG abnormalities such as abnormal Q-waves, ST-T-wave changes, inverted T-waves, and high-voltage QRS complexes on the LV side may be present

Table 1 Classification of the severity of hypertrophic cardiomyopathy

	New York Heart Association Functional Classification	Arrhythmia	History of hospitalization for heart failure or arrhythmia	Risk of sudden death
Mild	I	None or sporadic arrhythmia	(-)	(-)
Mild to moderate	II	Non-sustained ventricular tachycardia or supraventricular tachyarrhythmias	Single	(+)
Moderate	III-IV	Sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	Two times or higher	(+)
Severe	IV	Sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	Two times or higher, or continuous infusion of anti-arrhythmic drug, use of ventricular assist device, or indication of transplantation	(+)

in 75%–96% of patients with HCM.³⁹⁾ Because ECG findings are somewhat associated with morphological type, severity, and stage of HCM, ECGs are helpful in determining the pathologic condition of patients with HCM.^{12), 18)}

Furthermore, these patients show a lower blood flow per myocardial mass even at rest in comparison to healthy persons and can develop chest pain and ST-T-wave changes on ECG on exertion.^{12), 18)} Thus, preoperative ECGs are useful for detecting perioperative abnormalities, including myocardial ischemia. Additionally, 50%–85% of patients with HCM have ventricular premature contraction, 20%–28% show nonsustained VT (NSVT) on Holter recordings, 30%–50% have atrial tachycardia, and 5%–15% have paroxysmal AF.^{40) ~ 43)} The American College of Cardiology/American Heart Association guidelines recommend that a Holter recording of more than 48 h be conducted once a year.¹⁸⁾

Echocardiography

Morphometric evaluation

The presence and severity of LVOTO decisively influence perioperative management.^{3), 44)} Echocardiographic findings suggesting LVOTO include systolic anterior motion (SAM) of the mitral valve and mid-systolic semi-closure of the aortic valve. Previously, it was believed that outflow velocity increases during early systole, while SAM occurs because of Venturi effects, causing the mitral valve to con-

tact the ventricular septum in a narrowed outflow tract.^{3), 45) ~ 48)} Thus, blood flow in the LVOT is disturbed during mid-to-late systole, resulting in a pressure gradient.^{3), 45), 46)} At present, the mechanism of SAM and LVOTO is explained as follows: (1) the anterior mitral valve deviates into the LVOT because of the deviation of the papillary muscle and subsequent translation of the mitral valve at systole, (2) redundancy of the anterior mitral leaflet tip occurs, and (3) SAM and LVOTO occur because of the deviation of the anterior mitral valve to the LVOT as a result of translation of the mitral complex and flow-drag pushing mechanism.^{49) ~ 51)} Mitral regurgitation (MR) is frequently observed to accompany LVOTO, and regurgitation should be evaluated.⁵²⁾ (Figure 2). Reports have shown that LVOTO occurs in approximately 25% of all patients with HCM and the pressure gradient increases by excessive contraction of the LV, a decrease in preload, and a decrease in afterload.^{4), 47), 48)} If the blood flow through the LVOT is visualized as mosaic signals using color Doppler imaging, then fast flow through the site (i.e., LVOTO) should be suspected. Maximal flow velocity as measured at the LVOT using continuous-wave Doppler imaging is extremely useful for estimating the maximal pressure gradient; thus, the severity of narrowing can be evaluated (Figures 3A, 3B).⁴⁴⁾ Mitral valve prolapse is often a complication of HCM.^{12), 18)} Abnormalities of the mitral valve are detected in two-thirds of patients

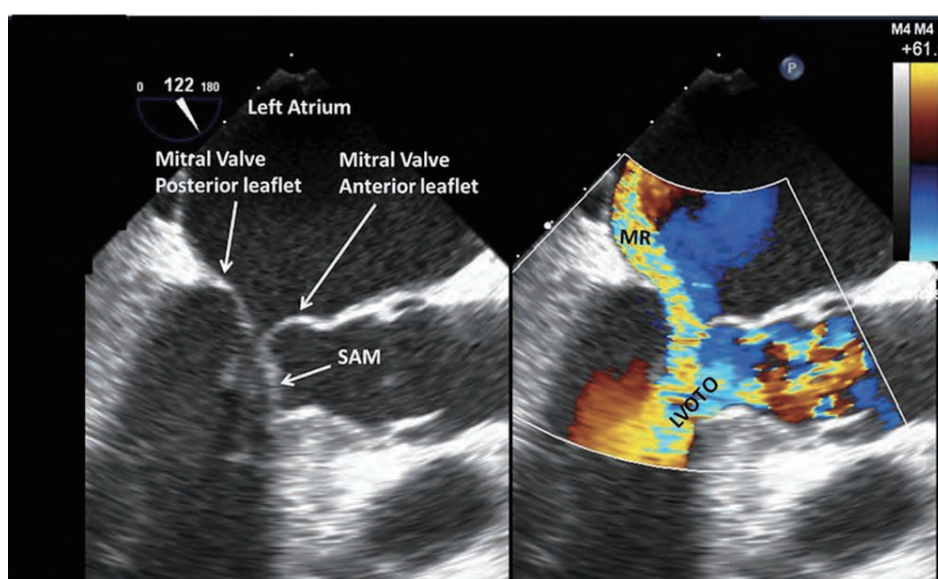


Figure 2

Systolic anterior motion (SAM) of the mitral valve with and without color Doppler. Transesophageal echocardiography (TEE) image. LVOT = left ventricular outflow tract. Used with permission from Hensley et al.

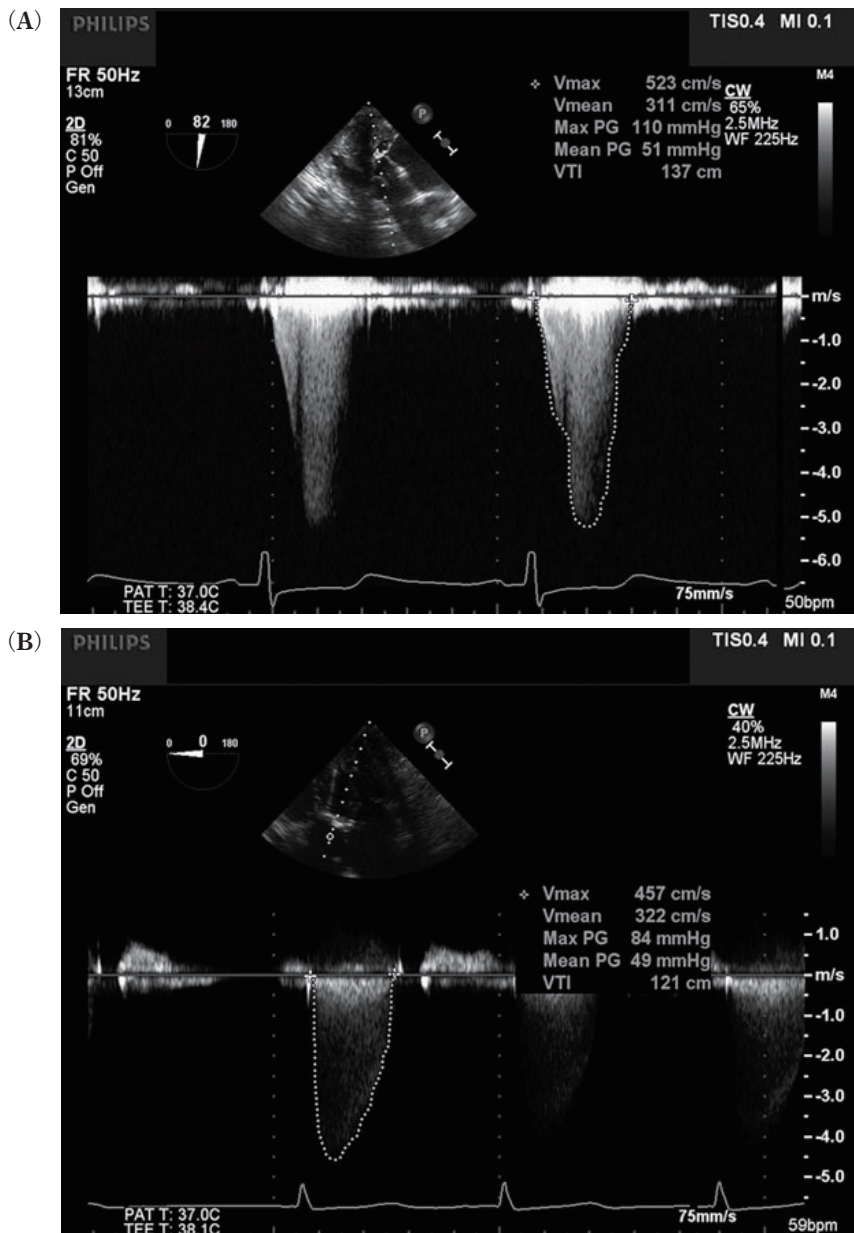


Figure 3

(A) Mid- to late-peaking systolic, dagger-shaped profile in a patient with hypertrophic cardiomyopathy [continuous-wave Doppler; transgastric long-axis (TG-LAX) view, transesophageal echocardiography (TEE) consistent with a subvalvular, dynamic left ventricular outflow obstruction].

(B) Continuous-wave Doppler of a patient with severe aortic stenosis with fixed obstruction. Early-systolic peaking, parabolic-shaped profile of a patient with severe aortic stenosis. Deep TG-LAX view. TEE image. Used with permission from Hensley et al.

with HCM; however, antibiotic prophylaxis is not necessary for these patients.¹⁸⁾ The incidence of perioperative complications is expected to increase when moderate or severe MR caused by the SAM of the mitral valve (vena contracta ≥ 3 mm) and decreased LV contractility [ejection fraction (EF) $\leq 45\%$ – 50%] are present. Patients with HCM complicated by AF should be examined for the presence of

left atrial thrombi.⁴⁴⁾

Diastolic function

The evaluation of diastolic disorders is important for the assessment of elevated LV end-diastolic pressure.^{53) ~ 55)} Diastolic function and compliance are decreased in HCM because of thickened LV myocardium and increased fibrous tissue, resulting in diastolic impairment in approximately 80% of pa-

tients with HCM.^{56) ~ 58)} Thickening of the myocardial wall and fibrosis of the myocardial tissue mainly exacerbate stiffness during the late diastolic phase.⁴⁾ Another cause of diastolic dysfunction in HCM is delayed relaxation as a result of the disrupted calcium ion intake in the sarcoplasmic reticulum.⁵⁹⁾ Calcium ions bound to troponin C, a contraction-regulating protein, during the transitional period from the systolic to the diastolic phase are incorporated by the sarcoplasmic reticula; thus, interactions between actin and myosin are prevented, resulting in relaxation.^{60), 61)} This process also disrupts HCM, thereby affecting diastolic function during the early diastolic phase.

Typically, abnormal LV inflow on echocardiograms in patients with HCM appears as a relaxation disorder characterized by a decreased peak early diastolic LV filling velocity (E-wave), prolonged deceleration time, and increased T-wave amplitude [peak early diastolic LV filling velocity/peak atrial filling velocity ratio (E/A) < 1]. Conversely, progressively decreasing diastolic function results in pseudonormalization (E/A > 1).^{62), 63)} Therefore, tissue Doppler imaging, pulmonary venous blood flow waveforms, tricuspid regurgitant velocity, and LV volume index should be combined to differentiate this from the more common type of HCM. However, the incidence of perioperative complications is likely to increase when the following findings are obtained: LV diastolic dysfunction [E/A > 1.7, isovolumetric relaxation time (IVRT) < 90 ms, deceleration time (DT) < 140 ms, S/D < 0.8].⁴⁴⁾

Systolic function

LV contraction in HCM is powerful and can often become excessive.^{3), 4)} However, LV contractility is diffusely decreased with progression to the dilated phase of HCM, which is defined as an left ventricular ejection fraction (LVEF) that provides an indication of systolic function of less than 50% at rest, i.e., the end-stage of HCM.^{36), 66), 67)} Impaired systolic function causes cavity dilation, and wall thickness at this stage is a risk factor for arrhythmic sudden death.^{36), 66), 67)}

Coronary flow reserve

Anginal pain often occurs in patients with HCM despite the absence of stenotic lesions in coronary angiography.⁶⁸⁾ As the myocardial oxygen demand associated with myocardial hypertrophy increases, the oxygen supply decreases, causing a disruption in the supply-demand balance, thereby resulting in relatively high susceptibility to myocardial ischemia; this, in turn, causes impaired relaxation of the myo-

cardium.⁶⁸⁾ As a result, elevated LV diastolic pressure and decreased coronary perfusion pressure promote a vicious cycle of further aggravation of myocardial ischemia and progressive myocardial damage.

Perioperative management

Perioperative cardiovascular events may develop in 60% of patients with HCM.⁶⁹⁾ A retrospective study of noncardiac surgery reported a 4.2% increase in the composite endpoint of myocardial infarction and death in the HCM group relative to in the control group.⁷⁰⁾ Patients with HCM, particularly the obstructive type, should be managed in a manner similar to that used in case of patients with aortic stenosis.⁴⁴⁾ Maintenance of specifically, afterload, heart rate, and sinus rhythm is important.⁴⁴⁾ Anesthetic drugs inhibiting cardiac contractility and having only minimal effects on preload and afterload are desirable. All volatile anesthetic drugs inhibit cardiac systolic function. However, isoflurane and desflurane tend to increase the heart rate while exerting potent vasodilatory actions. Additionally, desflurane may cause sympathomimetic tachycardia and hypertension during the induction of anesthesia.⁴⁾ Conversely, sevoflurane has less influence on vascular resistance than isoflurane and desflurane, with virtually no associated increase in heart rate.⁶⁾ Therefore, sevoflurane is the most suitable for patients with HCM. Although nitrous oxide inhibits cardiac contractility, it also enhances sympathetic nervous system activity and may result in increased pulmonary artery pressure.⁴⁾ Meanwhile, propofol has a lower inhibitory action on cardiac contractility and decreases preload and afterload by approximately 20%.^{71) ~ 73)} As propofol may cause symptoms similar to those of propofol infusion syndrome, particularly in patients with HCM in whom it can be associated with congenitally abnormal fatty acid metabolism, hypovolemia should be carefully avoided.^{74), 75)} Moreover, a reduced afterload, increased heart rate, and the presence of arrhythmia may exacerbate LVOTO, resulting in hemodynamic collapse. In contrast, increased contractility (e.g., light anesthesia) and reduced preload (e.g., bleeding) may result in the worsening of LVOTO. Therefore, volume resuscitation and vasoconstrictor agents and not inotropic or chronotropic agents should be administered to patients when hypotension occurs. Increased contractility and tachycardia associated with an increased sympathetic tone should be treated with an additional anesthetic agent.^{4), 44)}

Postoperative pain increases sympathetic activities, thereby exacerbating hemodynamic conditions; therefore, controlling pain is necessary. Because HCM is associated with reduced LV diastolic function, such patients are highly likely to depend upon diastolic compliance. Therefore, maintaining the patient in sinus rhythm is essential.^{4), 44)}

Several reports have described the use of general and regional anesthesia in patients with HCM. Wood et al. investigated the effects of anesthetic methods on the incidence of hypotension in patients undergoing proximal femoral fracture repair and reported that the incidence of hypotension was higher in conjunction with general anesthesia than with spinal-epidural anesthesia; however, such did not significantly differ between patients undergoing spinal anesthesia and those undergoing epidural anesthesia.⁷⁶⁾ Both epidural and spinal anesthesia inhibit the stress-induced excessive contraction of the heart by blocking the sympathetic nervous system. Reports indicate that epidural anesthesia is useful for patients with HOCM who are surgically treated.⁷⁷⁾ However, these types of anesthesia are very likely to decrease the afterload by dilating the peripheral blood vessels. Therefore, epidural and spinal anesthesia should be administered with due caution in patients with HOCM. Nerve blocks minimally influence preload and afterload and should, therefore, be considered as anesthetic options where indicated.⁷⁸⁾ Yamazaki et al. reported the successful use of femoral nerve block for the fixation of an intracapsular fracture of the femoral neck in a patient with severe HOCM.⁷⁹⁾ Considering the occurrence of hypotension regardless of the anesthetic method, effective measures to guard against hypotension should be taken. Specifically, hemodynamics should be stabilized with the use of volume loading and vasoconstrictive agents.^{4), 44)}

Monitoring

Appropriate perioperative monitoring measures should be determined based on the severity of HCM, LVOTO or nonobstructive type, presence/absence of symptoms, degree of surgical invasiveness, and complications (e.g., Revised Cardiac Risk Index value).^{4), 44), 80), 81)} For patients with mild HCM, direct invasive arterial pressure monitoring should be conducted and the standard monitoring measures specified in the Monitoring Guideline for Safe Anesthesia by the Japanese Society of Anesthesiologists should be applied. Indicators for evaluating volume loads include dynamic (e.g., stroke volume variation, pleth variability index, and pulse pressure variation)

and static [e.g., central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)] parameters.⁸²⁾ A meta-analysis comparing dynamic and static indicators to accurately predict fluid responsiveness reported that dynamic indicators were more reliable than static indicators.^{83), 84)} Conversely, Eskesen et al. evaluated dynamic indicators obtained under general anesthesia, mechanical ventilation (tidal volume \geq 8 mL/kg and positive end-expiratory pressure $<$ 5 cmH₂O), and sinus rhythm and reported that such dynamic indicators were applicable to only 39% of patients. Further, they suggested that the number of applicable patients was reduced further when the following conditions that may reduce the accuracy of indicators were excluded: use of vasoconstrictive agents, thoracotomy, and laparoscopic surgery.⁸⁵⁾ For patients with such conditions, CVP should be used to assess preloads. The maintenance of afterload is also important for patients with HCM.^{4), 44)} Determining afterload requires cardiac output (CO) measurements. The traditional thermodilution technique using a pulmonary artery catheter has been the gold standard for measuring CO.^{86), 87)} However, the application of a pulmonary artery catheter is limited in selected patients because pulmonary artery catheterization is associated with several complications and does not significantly improve vital prognosis.⁸⁸⁾ Because arterial pressure-based CO monitoring is minimally invasive and useful to assess cardiac function, it is useful for the perioperative management of mild HCM.⁸⁹⁾ However, the accuracy of CO monitoring is reported to be low in cases of low CO.⁹⁰⁾ Because CO is decreased when SAM develops and LVOT is even more narrowed in patients with HCM of the LVOTO type, CO measurement with arterial pressure-based CO monitoring may become more difficult to complete.

Transesophageal echocardiography (TEE) has an accuracy similar to that of the thermodilution technique in measuring CO and has been used as the reference method in recent years.^{86), 91)} Therefore, CO in patients with severe HCM should be measured using TEE or the thermodilution technique. Because TEE can provide morphological images of the heart, the presence and degree of LVOT and mitral valve SAM can be identified and the severity and hemodynamic state can be determined. Moreover, echocardiographic evaluation includes (1) greater than 30 mmHg peak pressure gradient, (2) depressed LV systolic function with EF of less than 50%, and (3) restrictive diastolic dysfunction using

transmitral Doppler flow (TMDF) and pulmonary venous Doppler flow (PVDF) velocity profile [early-to-late TMDF velocities ($E/A > 1.7$), isovolumic relaxation time < 90 ms, deceleration time < 140 ms, PVDF systolic velocity to diastolic velocity ($S/D < 0.8$)].⁴⁴⁾

For patients with a much higher risk, securing a central line catheter should also be considered when administering cardiovascular agents.⁴⁴⁾ The central venous route allows for the measurement of CVP and oxygen saturation and, thus, for the assessment of oxygen supply–demand balance.⁹²⁾ Although right ventricular diastolic and right atrial pressures are often within the normal ranges upon pulmonary artery catheterization, pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) could be elevated, reflecting an increased LV filling pressure. If MR worsens along with SAM, a V-wave may be confirmed from the PAWP waveform.⁹³⁾ The true volume status may be overestimated by PCWP due to reduced diastolic compliance.⁴⁾ Secondary pulmonary hypertension develops in patients with LVOTO and persistently elevated LV filling pressure. CO is decreased in patients with aggravated LVOTO and those with diastolic-phase HCM.³⁶⁾ TEE is beneficial for patients with HCM as it can not only evaluate LVOTO, SAM, and MR but also confirm the effects of therapy.^{47), 48)} The distance between the ventricular septum and mitral valve in the long-axis view of the aortic valve should be determined for evaluating the LVOT.⁴⁸⁾ Blood flow velocity in areas including the narrowed portion is determined in the long-axis view of the cardiac apex using continuous-wave Doppler imaging.^{44), 47), 48)} The LV outflow gradient is then calculated from the maximum velocity using the simplified Bernoulli equation. Also, the LV end-diastolic diameter and EF are obtained to evaluate preload and cardiac contractility, respectively. Recording LV inflow and pulmonary artery flow using pulsed Doppler imaging is useful for evaluating diastolic disorders. Myocardial ischemia can be detected using TEE; therefore, early changes in these parameters may be important and recognizable on ECGs.^{94) ~ 97)}

Perioperative crisis management

LVOTO

Patients are likely to present with perioperative enhanced cardiac contractility and reductions in preload and afterload and may develop altered circulation dynamics resulting from LVOTO aggravation.⁴⁴⁾ Of note, CO decreases and PAWP increases in patients with pulmonary artery catheters. TEE

can confirm a reduced LV end-diastolic diameter as well as increased LVEF, SAM, LVOTO, and MR. Interventions for LVOTO are required when the pressure gradient in the LVOT is 50 mmHg or more.⁴⁴⁾ Causes of hypercontractility during the perioperative period include light anesthesia as well as the activation of the sympathetic nervous system by surgical stress, which increases the levels of circulating catecholamine.^{44), 47), 48)} Beta-adrenergic stimulation can also cause LVOTO.^{44), 47), 48)} Anesthetic medications should be added when anesthesia seems too light. When sympathetic nervous system stimulation is suspected, beta-blocker therapy should be administered, and the inotropic drug dose should be reduced or medication discontinued.^{44), 47), 48), 98)} When LVOTO occurs in patients with HCM, both the preload and afterload should be increased and inotropic drugs should be decreased. Preload could increase the LV end-diastolic diameter, limited catecholamine administration could limit the deviation of mitral complex due to the suppression of the velocity of flow from the outflow tract, and increased afterload could reduce LV contractility.^{44), 47), 48), 98)} Perioperative decreases in the preload can be caused by bleeding as well as by diuretics or nitrates. Fluid infusion or blood transfusion loading should be applied if the TEE indicates a decreased preload. Conversely, diastolic function is often impaired in HCM.^{12), 18)} Therefore, strict fluid management is required because excessive infusion loading can trigger heart failure. Known causes of reduced perioperative afterload include anesthesia and vasodilatory drugs, but a vasoconstrictor should be administered when a decreased afterload is considered to be the cause.^{47), 48), 98)} Cibenzoline exerts a negative inotropic action and improves diastolic function and should, thus, be administered if excessive contraction persists despite the use of such therapies.^{47), 99), 100)} Drugs such as landiolol and esmolol exert beta-blocker effects and, because calcium-channel blockers exert negative inotropic and chronotropic actions, they are suitable in the treatment of LVOTO.⁴⁷⁾

VT or VF

Sudden death associated with ventricular arrhythmia accounts for approximately half of all the deaths among patients with HCM. High-risk factors for sudden death include a history of cardiac arrest or cardiac tachycardia, a family history of sudden death, previous unexplained syncope, NSVT, a decreased pressure response in exercise tests, and an LV wall thickness of 30 mm or less (**Table 2**).³⁾

Ventricular hypertrophy characterized by myocardial disarray due to genetic mutations and ischemia caused by hypertrophic myocardial fibrosis due to apoptosis in patients with HCM could cause a non-uniform refractory phase and decreased myocardial conduction capacity. As a result, regional re-entry precipitates the development of VF.³⁾ An external defibrillator should be made available for patients with an implantable ICD and those at a high risk of developing VT or VF.⁸⁰⁾ Generally, transcutaneous pads are placed anteroapically or anteroposteriorly. In contrast, it is difficult to place the transcutaneous pads anteroapically or anteroposteriorly in surgeries concerning the chest and cardiovascular system as well as that performed in a prone position. In these cases, the transcutaneous pads should be placed laterally or in a position that disturbs the operation field and puts the heart. Care should be taken to ensure the pads are not within 4–5 cm of the ICD.

Table 2 Risk factors for sudden death

Secondary prevention
• Cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia
Conventional primary prevention risk markers
• Family history of sudden death due to hypertrophic cardiomyopathy
• Unexplained recent syncope
• Multiple repetitive non-sustained ventricular tachycardia
• Hypotensive or attenuated blood pressure response to exercise
• Massive left-ventricular hypertrophy (thickness, ≥ 30 mm*)
• Extensive and diffuse late gadolinium enhancement
Potential high-risk subsets for primary prevention
• End-stage phase (ejection fraction $<50\%$)
• Left-ventricular apical aneurysm and scarring
Potential arbitrators for primary prevention †
• Substantial left-ventricular outflow gradient at rest
• Alcohol septal ablation
• Multiple sarcomere mutations
• Modifiable
• Intense competitive sports
• Coronary artery disease

* Or the equivalent in children according to body size.

† To arbitrate decision-making about implantable defibrillators in patients for whom risk level remains ambiguous after assessment by the conventional risk factor algorithm. ECG=electrocardiogram. From Barry J Maron et al., with permission.

Amiodarone and beta-blockers can effectively treat ventricular arrhythmias because most affected patients have favorable atrioventricular conduction capacities without decreased cardiac contractility. However, prophylactic amiodarone is not recommended because protection against potential toxic effects in the long-term is required.¹⁰¹⁾ Prophylaxis with beta-blockers is also not supported by evidence.¹⁰²⁾ Epinephrine is contraindicated when patients with HCM require cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest because inotropic drugs can exacerbate LVOTO, diastolic dysfunction, and myocardial ischemia.⁴⁾

AF

Approximately 20%–25% of patients with HCM have a history of paroxysmal or chronic AF.⁴⁾

HCM is often complicated by diastolic disorders. There are no available data specific to HCM that have defined the relative benefits of rate versus rhythm control. Heart rates in patients with persistent or chronic AF are controlled with amiodarone, beta-blockers, or calcium-channel blockers to stabilize LV diastolic filling time.^{18), 34)} However, digitalis is contraindicated as it can enhance cardiac contraction.³⁾

New perioperative onset of AF (NOAF) in patients with HCM requires therapeutic intervention with methods similar to those adopted to treat chronic AF. The “atrial kick” is lost and CO is reduced by 20%–30% in patients with NOAF.¹⁰²⁾ Sinus rhythm is beneficial when maintained or restored and is recommended for patients with HCM, although the relative benefits of rate versus rhythm control remain unknown. Sinus rhythm should be restored in patients who develop NOAF via direct current or pharmacological cardioversion with amiodarone, procainamide, flecainide, dofetilide, ibutilide, or propafenone.^{102), 103)} Rate control with pharmacological agents is recommended when conversion of sinus rhythm is difficult. Beta-blockers, nondihydropyridine calcium-channel blockers, and amiodarone are suggested as methods to increase the diastolic filling time of the LV, but hemodynamically unstable cases should be monitored as these drugs have cardiopressant actions.^{102) ~ 104)} Rate control therapy with beta-blockers, calcium-channel blockers, and amiodarone is recommended in patients with stable hemodynamics.^{102), 105), 106)}

Conclusion

Patients with HCM have myocardial abnormalities. Basic pathology involves abnormally hypertrophic

myocardium and decreased LV diastolic function. LVOTO is a secondary finding associated with abnormally thickened interventricular septum. Mitral valve SAM is caused by deviation of the mitral complex at systole because of a flow-drag pushing mechanism in the LVOT. The severity of HCM is determined based on symptoms, the presence of arrhythmia, and prior hospitalization. The management of hemodynamic status ranges from minimally invasive monitoring for mild cases to monitoring using TEE that provides morphological evaluation in severe cases. Perioperative management should also be based on the pathophysiological knowledge of HCM.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

The authors have no competing interests to declare.

Author contributions

Study conception and design: Takeshi Omae

Data acquisition: Takeshi Omae, Keito Koh, and Yosuke Katsuta

Drafting of the article: Keith A Candiotti, Masateru Kumemura, and Sonoko Sakuraba

Critical revision of the article for important intellectual content: Takeshi Omae

References

- 1) Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al: New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249-54.
- 2) Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Coronary artery risk development in (young) adults. *Circulation* 1995; 92: 785-9.
- 3) Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242-55.
- 4) Poliac LC, Barron ME, Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 2006; 104: 183-92.
- 5) Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
- 6) Ing RJ, Ames WA, Chambers NA: Paediatric cardiomyopathy and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012; 108: 4-12.
- 7) Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, et al: Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 882-8.
- 8) Maron BJ, Casey SA, Haas TS, et al: Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1341-7.
- 9) Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-20.
- 10) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al, Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology: American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
- 11) Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al: Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480-7.
- 12) Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al: 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79.
- 13) Maron BJ: Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655-68.
- 14) Marian AJ, Braunwald E: Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121: 749-70.
- 15) Coats CJ, Elliott PM: Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7: 505-16.
- 16) Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al: Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest* 2010; 120: 3520-9.
- 17) Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al: Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2871-86.
- 18) Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212-60.
- 19) Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al: Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-9.
- 20) Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al: Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94: 1288-94.
- 21) Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, et al: Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1374-86.
- 22) Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al: Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1399- 1409.
- 23) Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, et al: Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 353-63.
- 24) Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical update. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 364-75.
- 25) Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al: Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2346-55.
- 26) Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al: Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 315-321.
- 27) McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-8.
- 28) Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, et al: Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: Multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 948-55.
- 29) Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-94.
- 30) Maron BJ: Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445-56.
- 31) Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-73.
- 32) Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al: Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-12.
- 33) Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al: Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 470-6.
- 34) Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al: Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.
- 35) Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al: Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-7.
- 36) Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al: Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-25.
- 37) Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-64.
- 38) Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al: Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-85.
- 39) Ryan MP, Cleland JG, French JA, et al: The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 689-94.
- 40) Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, et al: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Associated accessory atrioventricular pathways. *Br Heart J* 1980; 43: 245-51.
- 41) Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, et al: Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-7.

- 42) McKenna WJ, England D, Doi YL, et al: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
- 43) Stewart JT, McKenna WJ: Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 516-24.
- 44) Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, et al: Hypertrophic cardiomyopathy: A review. *Anesth Analg* 2015; 120: 554-69.
- 45) Lin CS, Chen KS, Lin MC, et al: The relationship between systolic anterior motion of the mitral valve and the left ventricular outflow tract Doppler in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122: 1671-82.
- 46) Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, et al: Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995; 91: 1189-95.
- 47) Omae T, Tsuneyoshi I, Higashi A, et al: A short-acting beta-blocker, landiolol, attenuates systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve annuloplasty. *J Anesth* 2008; 22: 286-9.
- 48) Omae T, Matsunaga A, Imakiire N, et al: Cibenzoline attenuates systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valvoplasty. *J Anesth* 2009; 23: 413-6.
- 49) Ro R, Halpern D, Sahn DJ, et al: Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1984-95.
- 50) Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al: The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A test in context. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1846-58.
- 51) Silbiger JJ: Abnormalities of the Mitral Apparatus in hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiographic, pathophysiologic, and surgical insights. *J Am Soc Echo-cardiogr* 2016; 29: 622-39.
- 52) Schwammenthal E, Nakatani S, He S, et al: Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: Mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation* 1998; 98: 856-65.
- 53) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
- 54) Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, et al: Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: A simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1226-33.
- 55) Shah PM: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 286-7.
- 56) Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE: Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 104-10.
- 57) Richard P, Charron P, Carrier L, et al, and the EUROGENE Heart Failure Project: Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
- 58) Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al: Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 2992-7.
- 59) Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al: Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991; 87: 1023-31.
- 60) Palmiter KA, Solaro RJ: Molecular mechanisms regulating the myofilament response to Ca²⁺: Implications of mutations causal for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1997; 92 Suppl1: 63-74.
- 61) Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, et al: A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998; 93: 215-28.
- 62) Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-42.
- 63) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-60.
- 64) Maron BJ, Spirito P: Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-44.
- 65) Liu H, Pozios I, Haileselassie B, et al: Role of global longitudinal strain in predicting outcomes

- in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017; 120: 670-5.
- 66) Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al: Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1543-50.
- 67) Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, et al: Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 920-5.
- 68) McKenna WJ, Behr ER: Hypertrophic cardiomyopathy: Management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-76.
- 69) Cheng TO: Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 129: 307-8.
- 70) Hreybe H, Zahid M, Sonel A, et al: Noncardiac surgery and the risk of death and other cardiovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2006; 29: 65-8.
- 71) Ing RJ, Cook DR, Bengur RA, et al: Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: A physiological approach. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 514-9.
- 72) Wang LY, Ross AK, Li JS, et al: Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: A case series. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 38-48.
- 73) Williams GD, Jones TK, Hanson KA, et al: The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1999; 89: 1411-6.
- 74) Yapfite-Lee J, Weintraub R, Jamsen K, et al: Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. *J Pediatr* 2007; 150: 407-11.
- 75) Steiner LA, Studer W, Baumgartner ER, et al: Perioperative management of a child with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 187-91.
- 76) Wood RJ, White SM: Anaesthesia for 1131 patients undergoing proximal femoral fracture repair: A retrospective, observational study of effects on blood pressure, fluid administration and perioperative anaemia. *Anaesthesia* 2011; 66: 1017-22.
- 77) Autore C, Brauneis S, Apponi F, et al: Epidural anesthesia for cesarean section in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of three cases. *Anesthesiology* 1999; 90: 1205-7.
- 78) Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al: Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 752-6.
- 79) Yamazaki S, Omae T, Koh K, et al: Fixation of intracapsular fracture of the femoral neck using combined peripheral nerve blocks and transthoracic echocardiography in a patient with severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A case report. *JA Clin Rep* 2019; 5: 64.
- 80) Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al, American College of Cardiology; American Heart Association: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77-137.
- 81) Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
- 82) Wyffels PA, Durnez PJ, Helderweirt J, et al: Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2007; 105: 448-52.
- 83) Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 2642-7.
- 84) Vos JJ, Kalmar AF, Struys MM, et al: Comparison of arterial pressure and plethysmographic waveform-based dynamic preload variables in assessing fluid responsiveness and dynamic arterial tone in patients undergoing major hepatic resection. *Br J Anaesth* 2013; 110: 940-6.
- 85) Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42: 324-32.
- 86) Imakiire N, Omae T, Matsunaga A, et al: Can a NICO monitor substitute for thermodilution to measure cardiac output in patients with coexisting tricuspid regurgitation? *J Anesth* 2010; 24: 511-7.
- 87) Squara P, Cecconi M, Rhodes A, et al: Tracking changes in cardiac output: Methodological considerations for the validation of monitoring devices. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1801-8.
- 88) Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al, ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordi-

- nators: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-33.
- 89) Slagt C, Malagon I, Groeneveld AB: Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 626-37.
- 90) Maeda T, Hamaguchi E, Kubo N, et al: The accuracy and trending ability of cardiac index measured by the fourth-generation FloTrac/Vigileo system™ and the Fick method in cardiac surgery patients. *J Clin Monit Comput* 2019; 33: 767-76.
- 91) Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H, et al: Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth* 2005; 95: 603-10.
- 92) Ladakis C, Myriantsefs P, Karabinis A, et al: Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration* 2001; 68: 279-85.
- 93) Snyder RW 2nd, Glamann DB, Lange RA, et al: Predictive value of prominent pulmonary arterial wedge V waves in assessing the presence and severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1994; 73: 568-70.
- 94) Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, et al: Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990; 120: 49-55.
- 95) Afridi I, Quiñones MA, Zoghbi WA, et al: Dobutamine stress echocardiography: Sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. *Am Heart J* 1994; 127: 1510-5.
- 96) Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, et al: Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. *Am J Cardiol* 1993; 71: 646-51.
- 97) Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, et al: Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 132-9.
- 98) Brown ML, Abel MD, Click RL, et al: Systolic anterior motion after mitral valve repair: Is surgical intervention necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 136-43.
- 99) Millar JS, Vaughan Williams EM: Pharmacological mapping of regional effects in the rabbit heart of some new antiarrhythmic drugs. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 701-9.
- 100) Millar JS, Vaughan Williams EM: Effects on rabbit nodal, atrial, ventricular and Purkinje cell potentials of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline, which protects against action potential shortening in hypoxia. *Br J Pharmacol* 1982; 75:4 69-78.
- 101) Melacini P, Maron BJ, Bobbo F, et al: Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93: 708-10.
- 102) Omae T, Inada E: New-onset atrial fibrillation: An update. *J Anesth* 2018; 32: 414-24.
- 103) January CT, Wann LS, Alpert JS, et al, ACC/AHA Task Force Members: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: e199-267.
- 104) Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al: Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 2008; 106: 1039-48.
- 105) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
- 106) Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al, CTSN: Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1911-21.

症 例

麻酔導入後に循環虚脱を来した肺動脈肉腫摘出術の一例

高 田 基 志 *

緒言

肺動脈肉腫は非常に稀な疾患である。2016年に発表された、Bandyopadhyay¹⁾らの報告によれば、1991年から2010年の20年間に自験例を含めて391例が報告されているのみで、発生頻度は不明である。臨床症状は肺動脈血栓症と酷似しており、抗凝固療法が無効の進行性の臨床症状から肺動脈肉腫の存在を疑う。外科的切除が唯一の治療法であるが、根治性はなく予後は不良である。手術および麻酔管理は慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈血栓内膜摘除術と同様の方法を用いる。しかし、肺動脈肉腫では進行性の臨床症状から緊急手術となる場合があり、術前の投薬治療によりコントロールされている慢性血栓塞栓性肺高血圧症とは異なる状況での麻酔管理となる可能性に留意する必要がある。今回我々は、進行する右心不全から肺動脈肉腫を疑われ緊急手術となった患者の麻酔導入時に循環虚脱を来した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例提示

70歳男性。171 cm、70 kg。3ヵ月前より労作時呼吸困難感が出現した。1ヵ月前に失神発作を認めたため、精査したところ胸部造影CTにて肺動脈幹から左右肺動脈に至る占拠性病変が見つ

かった。肺動脈血栓症と診断され抗凝固療法と利尿薬(トラセミド4 mg)の経口投与が開始された。経胸壁心エコーによる推定右室収縮期圧は75 mmHg、心拍出量は3.74 L/分で、III度の三尖弁逆流を認めた。酸素化は保たれており循環動態も安定していたが、臨床症状の改善はなく、さらに急激な肝酵素の上昇を認めたことより右心不全の増悪とその原因としての肺動脈肉腫が疑われ内科的治療の限界と判断されたため、緊急手術目的で当院へ救急搬送された。

当院搬送時の血圧は、ドブタミン0.5 µg/kg/min投与下で血圧94/72 mmHg、心拍数は97 bpm、NYHAはIII度で、経鼻カニューレより2 Lの酸素投与で酸素化は保たれていたが、呼吸数は26回/分であり、呼吸性アルカローシスの状態であった(表1)。血液生化学検査では、肝酵素の上昇と血小板減少、高乳酸血症、低ナトリウム血症、BNPの異常高値を認めた(表2)。手術は、入院翌日に予定された。

手術室入室後、局所麻酔下に左橈骨動脈より観血的動脈圧ラインを挿入した。採血結果では前日のものと比較して乳酸値の上昇が認められた(表1)。マスクによる100%酸素の投与下に、フェンタニルを100 µgずつ合計300 µg静脈内投与し、循環動態に変化がないことを確認した後、ミダゾラムを1 mgずつ就眠するまで合計5 mg

表1 血液ガス検査所見

	入院時	麻酔導入前	麻酔導入後	人工心肺離脱時	手術室退室前
FIO ₂	0.28	0.28	1.0	1.0	0.6
pH	7.539	7.521	7.226	7.351	7.407
PaCO ₂ Torr	19.3	18.9	37.2	28.9	30.3
PaO ₂ Torr	72.7	74	358	346	83.3
HCO ₃ mEq/L	16.5	15.4	14.9	15.8	18.7
ABE mEq/L	- 4.3	- 5.3	- 11.3	- 8.7	- 4.9
O ₂ -SAT %	95.3	95.1	99.9	99.8	97.4
lactate mmol/L	2.6	3.5	11.3	12.7	17.0

* 総合大雄会病院麻酔科

表2 術前の検査データ

検査データ		
WBC	/ μ L	7,870
RBC	$\times 10^4$ / μ L	405
Hb	g/dL	11.1
Hct	%	34.6
PLt	$\times 10^4$ / μ L	8.9
PT-INR		2.96
CRP	mg/dL	4.93
ALB	g/dL	2.8
T-biL	mg/dL	2.5
ALP	U/L	422
AST	U/L	739
ALT	U/L	737
LDH	U/L	1,002
CK	U/L	30
GGT	U/L	67
BUN	mg/dL	39.4
CRE	mg/dL	1.35
Na	mEq/L	129
K	mEq/L	4.6
CL	mEq/L	104
Ca	mEq/L	7.5
BNP	pg/mL	998.8

投与した(図1)。すると急激な血圧低下を認めたため、エフェドリン、フェニレフリンの頻回投与と急速輸液の実施下にロクロニウム70mg投与にて筋弛緩を得た後、35Frの分離肺換気用ダブルルーメンチューブを挿管した。挿管後、換気は可能であったが酸素化が保てなくなった。循環動態はさらに悪化し徐脈から心停止を来し、bispectral index (BIS) 値はゼロとなった。アドレナリン投与下に心肺蘇生を開始し、並行して心臓外科医により、右大腿動静脈より経皮的な心肺補助装置が装着された。この間、約40分を要したが、経皮的な心肺補助装置始動後に自己心拍は回復したため手術を行う方針とした。

麻酔はプロポフォールとレミフェンタニルを用いた全静脈麻酔で維持した。また、右内頸静脈よりトリプルルーメン中心静脈カテーテルを挿入した。

胸骨正中切開の後、上行大動脈に送血管、上大静脈、下大静脈それぞれに脱血管を挿入し人工心肺による体外循環を確立した。肺動脈肉腫が肺動

脈切開部より末梢側に伸展していた場合、術野の無血視野を得るため循環停止を実施する可能性があったため膀胱温で20℃の低体温をめざしたが、本症例では結果的に循環停止を実施しなかったため、25℃までにとどめた。肺動脈を切開すると腫瘍は肺動脈主幹部より左右の肺動脈に伸展していたが、根治性はないため肉眼的に見える範囲で腫瘍を肺動脈内膜とともに摘除した。腫瘍組織は後に平滑筋肉腫と診断された。復温の後、人工心肺からの離脱を試みたが、ドブタミン8 μ g/kg/min、ミルリノン0.2 μ g/kg/min、ノルアドレナリン0.25 μ g/kg/minの投与下で血圧の維持が困難であったため、経皮的体外補助循環下に手術を終了しICUへ移動した。なお、BIS値は手術期間を通してほぼゼロのまま推移した。ICU帰室後も心機能は回復せず、術後7日目に永眠された。

考察

肺動脈肉腫の臨床症状は肺動脈血栓症と酷似しており、実際47%の患者が肺動脈血栓症と診断され、39%の患者が血栓溶解療法あるいは抗凝固療法を受けていたとの報告もある¹⁾。Grazioliら²⁾の施設では、症状が出現して手術までの期間は中央値で6ヵ月だったと報告しており、鑑別の困難さを示唆していると考えられた。

肺動脈肉腫の予後は不良であり、無治療の場合の予後は入院後1.5ヵ月とされている³⁾。一方、外科的切除を実施した場合の予後は、報告によって様々であるが、最近の報告では中央値が18ヵ月とされている⁴⁾。当院ではこれまで3例の肺動脈肉腫切除術を経験し、うち1例は術後2年以上生存した。発症から診断までの期間が2倍になると死亡に対するオッズ比が46%増加するという報告¹⁾もあることから、臨床経過より肺動脈肉腫を疑った場合はすみやかに外科的切除を実施する必要があると考えられた。一方、慢性血栓閉塞性肺高血圧症と異なり術前に右心不全をコントロールする時間的余裕がないため、麻酔導入による循環破綻のリスクは高くなると考えられた。

我々がこれまで経験した3例のうち、本症例のみ麻酔導入後に昇圧剤に反応せず、経皮的な心肺補助装置まで必要とした循環虚脱を来した。術前から循環虚脱の可能性をいかにして予見するかが鍵となる。本症例では術前より高乳酸血症を認め、また麻酔導入前の乳酸値は前日より上昇していた(表1)。急性肺塞栓症患者の予後と血中乳酸値が関連しているとの報告⁵⁾もあることから参考になるかもしれない。しかし、Rosenbergerら⁶⁾は、急性肺動脈塞栓の手術を後方視的に検討した結果、19%の患者に循環虚脱が起きたと報告しているが、そのリスクファクターは不明で循環虚脱を予見することはできないと考察している。非代

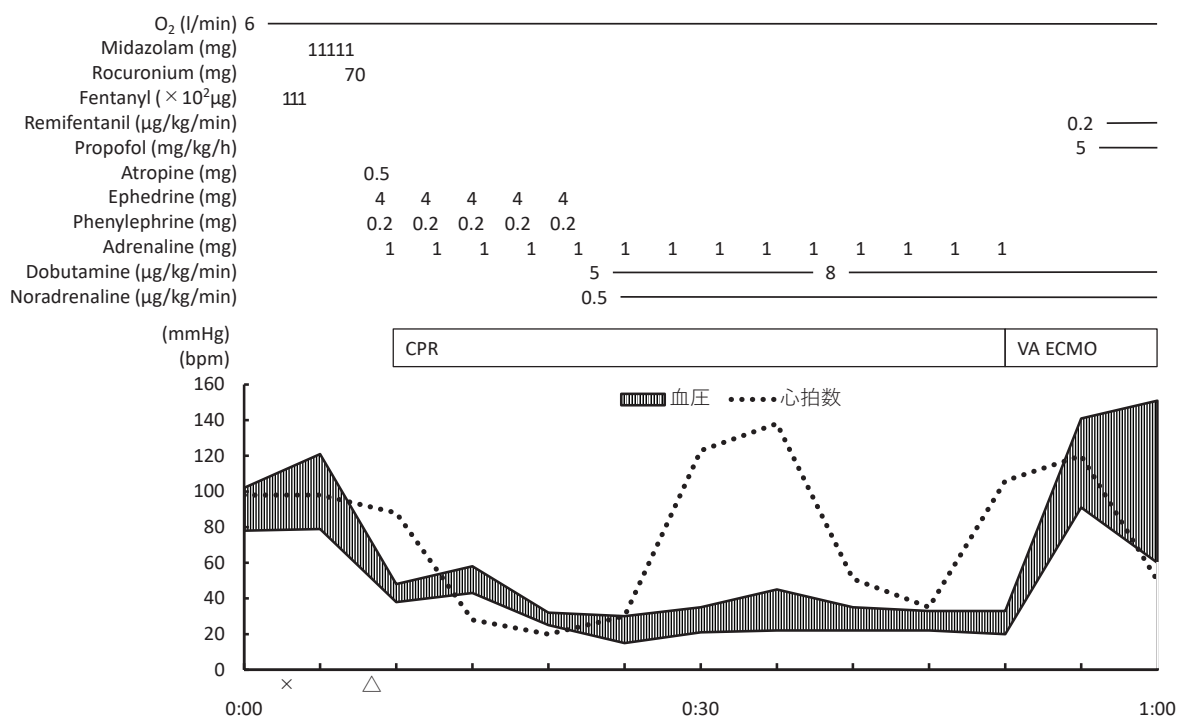


図1 経皮的心肺補助装置装着までの麻酔経過

CPR, cardiopulmonary resuscitation; VA ECMO, venoarterial membrane oxygenation;

×, 麻酔開始; △, 挿管

本経過表は手書きの麻酔チャートから書き起こしたものであり、SpO₂, EtCO₂, BIS 値に関しては、蘇生処置を優先した関係上、不十分な記載の部分もあったため割愛した。

償性右心不全の指標⁷⁾である、①右室拡張終末気圧 >14 mmHg、②重症三尖弁逆流、③肺動脈抵抗 >1,000 dyne/sec、④低心拍出量は、陽変力作用を持つカテコラミンによるサポートを推奨するものであるが、循環虚脱を予見するための参考になるかもしれない。本症例は入院して翌日の手術であったため当院では詳しい術前検査を実施していないが、前医のデータから重症三尖弁逆流の存在は確認されていた。心拍出量はやや低いが保たれていた。他の指標については、肺動脈カテーテル検査が実施されていないため評価できなかった。

麻酔管理においては循環虚脱を来さないようにする必要がある。右心不全を有する患者では全身血管抵抗を上げることで心機能を代償している⁶⁾が、ほとんどの麻酔薬は全身血管抵抗を下げる働きをもつため麻酔導入時に代償破綻を来す危険性を有する。海外では、交感神経の緊張を保ち全身血管抵抗の低下を防ぐエトミデートを麻酔導入に用いることがある^{8),9)}が、本邦では承認されていない。少量ケタミンとフェンタニルによる麻酔導入が心係数を有意に下げることなく全身血管抵抗を適度に維持できるとの報告¹⁰⁾もあることからケタミンの使用を検討すべきであったと考えられた。また高度な心不全を呈している場合、心拍

出量が低下し静脈内投与された麻酔薬の効果発現までに時間を要する可能性があることを想定しなければならない。本症例では患者の就眠状態を観察しながらミダゾラムを投与したが、効果が十分発現する前に追加投与を行った可能性は否定できない。この場合意図せず、過量投与となる恐れもあることから、厳密な観察のもと通常より時間をかけて麻酔導入を行う必要があると考えられた。さらに、全身血管抵抗を保つためのノルアドレナリンをはじめとする昇圧剤および強心剤を確実に投与できるルートを確認するために、麻酔導入前に中心静脈カテーテルを挿入しておく必要があると考えられた。

循環抑制が軽度であれば昇圧薬やカテコラミンの投与等で回復が見込めるが、肺動脈閉塞による循環虚脱に至った場合は、カテコラミンや急速輸液に反応しない可能性が高い。本症例でも、肺動脈閉塞に陥ったことでカテコラミンに反応しない循環虚脱に至ったと考えられた。Flexman ら¹¹⁾は、肺動脈肉腫の手術において循環虚脱を来し心膜切開により改善した症例を報告している。その中で、彼らは肺動脈狭窄により右心室が拡大し左心室を圧排することでタンポナーデを来し循環虚脱に陥ったと考察している。Rosenberger ら⁵⁾

は、循環虚脱が起きることを想定して、すみやかに体外循環を確立できるよう心臓外科医が麻酔導入時から待機しておくことの重要性を唱えている。本症例でも、手術室内に経皮的心配補助装置を準備し、心臓外科医立ち会いの下で麻酔を導入したが経皮的心肺補助装置の確立までに約40分を要した。これは経皮的心肺補助装置導入の決断が遅れたことに起因している。肺動脈肉種患者で循環虚脱が起きた場合は躊躇せず経皮的心配補助装置を導入すべきであったと考えられた。

本症例では、術前よりドブタミンを使用していたが投与量は0.5 µg/kg/minにすぎず、循環動態が不安定であるとは考えなかった。また酸素化も保たれていたため、心臓外科医と協議の上、麻酔導入前の経皮的心配補助装置装着を見送ったが、結果的には実施すべきであった。循環虚脱が起きた後に振り返ってみると、高乳酸血症や肝酵素の上昇、血小板の減少(表1, 2)等を重症右心不全のリスクとして認識できるが、これらの指標を事前に循環虚脱のリスクと結びつけることはできなかった。

麻酔導入前から経皮的心配補助装置を装着したほうが安全ではあるが、侵襲的な手技であるため全例に行うことは非現実的である。Grazioliら²⁾は、肺動脈肉腫の手術を実施した13名の患者のうち循環動態が不安定であった患者3名に、局所麻酔下で経皮的心配補助装置を装着したと報告している。しかし、全身麻酔導入前の経皮的心配補助装置の使用に、明確な基準はない。

本症例を踏まえ、我々は循環虚脱が起きた時にいち早く経皮的心配補助装置を装着する手段として、麻酔導入前に右大腿動静脈にシースを挿入しておくこととした。これまでも、肺動脈血栓内膜摘除術では麻酔導入後に心臓外科医により右大腿動静脈にそれぞれシースが挿入されていた。これは、血栓内膜を摘除した後、人工心肺から離脱する際、肺動脈圧が上昇することにより肺出血を来した場合に、経皮的心配補助装置を装着するためである。このシース挿入のタイミングを麻酔導入前に変更することで、万が一循環虚脱を起こし経皮的心配補助装置を装着することになってもその時間を短縮できると考えられた。

利益相反: なし

本稿の要旨は、Anesthesiology annual meeting, 2018, San Franciscoにて発表した。

文献

- 1) Bandyopadhyay D, Panchabhai TS, Bajaj NS, et al: Primary pulmonary artery sarcoma: A close associate of pulmonary embolism-20-year observational analysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8: 2592-601.
- 2) Grazioli V, Vistarini N, Morsolini M, et al: Surgical treatment of primary pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:113-8.
- 3) Krüger I, Borowski A, Horst M, et al: Symptoms, diagnosis, and therapy of primary sarcomas of the pulmonary artery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38: 91-5.
- 4) Yin K, Zhang Z, Luo R, et al: Clinical features and surgical outcomes of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155: 1109-15.
- 5) Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al: Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: The thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 330-8.
- 6) Rosenberger P, Shernan SK, Shekar PS, et al: Acute hemodynamic collapse after induction of general anesthesia for emergent pulmonary embolectomy. *Anesth Analg* 2006; 102: 1311-5.
- 7) Manecke G, Banks D, Jamieson S: Anesthesia for pulmonary thromboendarterectomy. In: Slinger P, Blank RS, Campos J, Cohen E, McRae K eds, *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2011, pp541-2.
- 8) Kaushal RP, Vatal A, Pathak R: Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18: 172-8.
- 9) Ebert TJ, Muzi M, Berens R, et al: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33.
- 10) 近藤 泉: 肺高血圧合併患者におけるケタミンの有用性に関する研究. *循環制御* 1991; 12: 513-21.
- 11) Flexman AM, Del Vicario G, Schwarz SK: Hemodynamic collapse under anesthesia in a patient with pulmonary artery sarcoma. *Can J Anaesth* 2009; 56: 604-8.

A case of pulmonary artery sarcoma resection that developed circulatory collapse during induction of anesthesia.

Motoshi Takada*

*Daiyukai General Hospital Dep of Anesthesia

Pulmonary artery sarcoma is a rare neoplasm with poor prognosis. Surgical resection may be performed, but the fatal hemodynamic collapse can occur during anesthesia induction. Case: A 70-year-old man felt dyspnea 3 months before the surgery. The space-occupying lesion in the pulmonary trunk was found, but his hemodynamics was maintained with 0.5 µg/kg/min of dobutamine, and the NYHA functional class was III. During induction of anesthesia, his hemodynamics collapsed, and the VA-ECMO (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) was applied. The operation was performed, but the VA-ECMO was needed

to maintain his hemodynamics after cardiopulmonary bypass, and he died on post-operative day 7. Prediction of hemodynamic collapse preoperatively is difficult. Therefore, the choice of anesthetic agents should be considered which would not change the systemic vascular resistance like ketamine. And also, noradrenaline should be used to maintain systemic vascular resistance and prevent hemodynamic collapse. Moreover, sheaths should be placed before induction of anesthesia so that VA-ECMO can be installed immediately when hemodynamic collapse occurs.

(CircCont 42: 31 ~ 35, 2021)

症 例

眼科手術中に急性心筋梗塞を発症した1症例

藤吉 哲 宏*¹、坂田 いつか*¹、中山 昌 子*²
阿部 潔 和*²、山浦 健*³

緒言

非心臓手術における周術期心筋梗塞の発症率は0.9%で、患者の生命予後と相関する¹⁾。今回、周術期心血管合併症予測で低リスク群に分類される眼科手術中に^{2), 3)}、血栓とプラークによる冠動脈閉塞が原因と考えられる急性心筋梗塞を発症した症例を経験した。

症例提示

患者は70代の男性。身長163 cm、体重71 kg。9ヵ月前に結膜有棘細胞癌に対して当院で全身麻酔下に腫瘍切除術を受けたが再発し、右眼球摘出術が施行された。特記すべき既往歴はなく、生活歴で1日20本を60年間の喫煙歴があり手術前日まで喫煙していた。術前検査では安静時心電図(図1)に異常所見なく、血液検査で貧血

(ヘモグロビン12.8 g/dL)と脂質異常症疑い(総コレステロール250 mg/dL)を認めたが日常生活に制限はなかった。

手術室入室前は血圧110/60 mmHg、脈拍数68 bpmであった。麻酔記録を図2に提示する。入室時は血圧145/90 mmHg、心拍数70 bpmで、胸部誘導(V4, V5)で術前心電図に認められていない陰性T波を認めたが(図3A)、他に異常所見はなく麻酔を開始した。フェンタニル(50 µg)、レミフェンタニル(0.2 µg/kg/分)、プロポフォール(90 mg)、ロクロニウム(40 mg)で導入して気管挿管し、デスフルラン(5%)とレミフェンタニル(0.05~0.2 µg/kg/分)で維持した。

血圧低下時にエフェドリン(1回4 mg、計8 mg)を投与した以外は血圧と心拍数は安定して経過した。手術開始の2時間24分後にV4とV5で陰転化していたT波が陽転化し、その5分後に



図1 術前の12誘導心電図

*¹九州大学病院麻酔科蘇生科、*²九州大学病院手術部、*³九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学分野

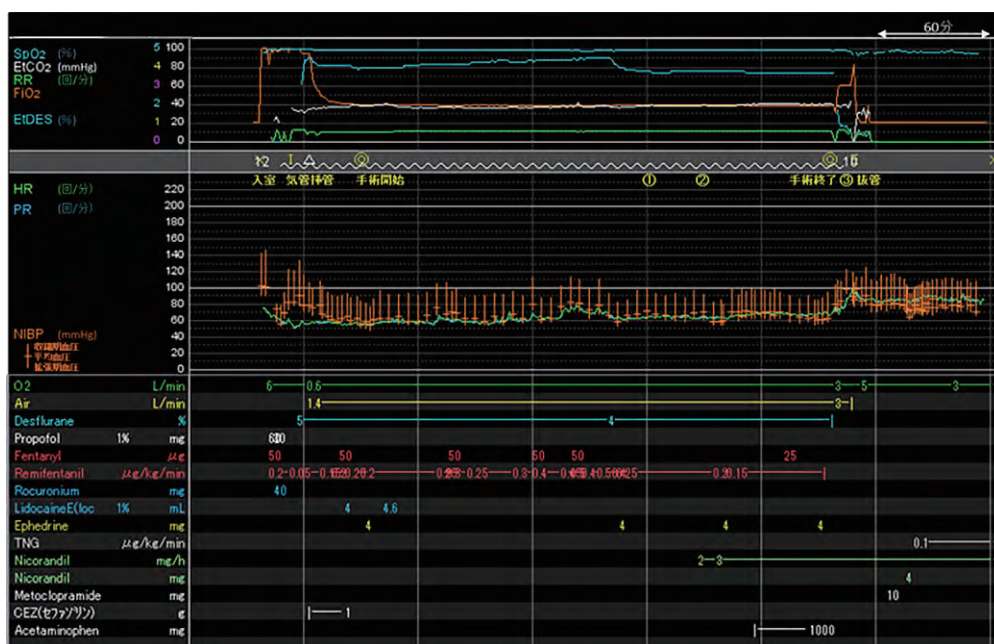
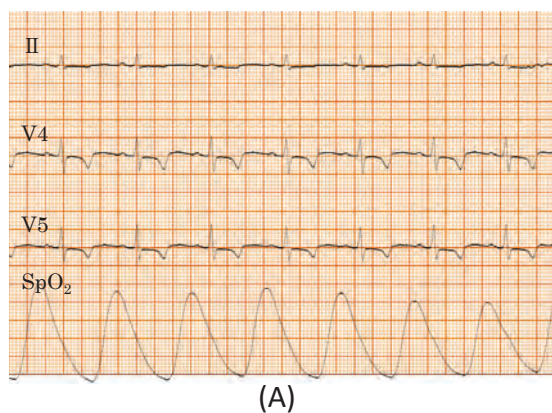
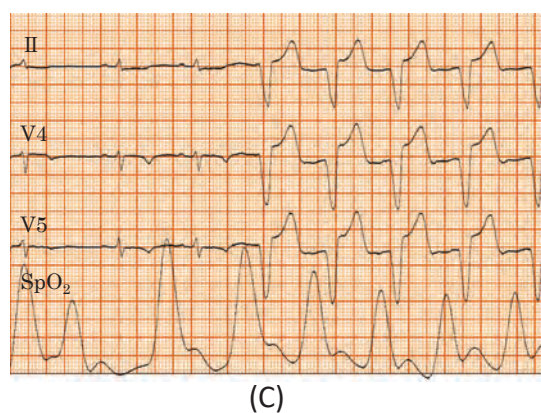


図2 麻酔記録

- ① 胸部誘導(V4・V5)でT波が陽転化
- ② 著明なST上昇
- ③ Wide-QRSの脚ブロック波形が出現



(A)



(C)



(B)

図3 術中心電図

- (A)搬入時：V4とV5で陰性T波
- (B)ST上昇時：V4とV5でST上昇、IIでST低下
- (C)Wide-QRSと脚ブロック

STが上昇した(図3B)。さらに手術開始の3時間後にST上昇が顕著となりニコランジルを2 mg/時で開始し、その10分後に3 mg/時に増量しST上昇は改善した。

その後は血圧と心拍数は安定して経過し心電図変化もなく、4時間6分で手術が終了し、麻酔薬の投与を中止した。手術終了の7分後にWide-QRSの脚ブロック波形が出現し(図3C)、3~7秒の脚ブロックが頻回に出現した。手術終了の14分後に患者が覚醒し、筋弛緩の回復を確認し筋弛緩薬の拮抗薬は使用せず抜管した。血圧は120/80 mmHgに上昇し、心拍数は100 bpmに上昇したがすぐに85 bpmに低下した。

脚ブロック波形は抜管の3分後まで継続した。抜管から8分後の12誘導心電図ではV1からV4でSTが上昇し、V5で陰性T波を認めた(図4)。抜管の20分後に患者が胸部不快感を訴えV5でSTが上昇したため、ニコランジルを4 mg投与しニトログリセリン0.1 µg/kg/分を開始した。12誘導心電図では胸部誘導(V3~V5)でSTが上昇し、四肢誘導(II, III, aVF)で鏡像的ST低下を、さらに経胸壁心臓超音波検査で心尖部に全周性の壁運動低下を認めた。血液検査でCK-MB 36 U/L、トロポニンT 0.302 ng/mLが上昇していた。血圧は110/70 mmHg、心拍数は85 mmHgで手術室退室まで安定して経過した。

急性冠症候群を疑い、手術室からカテーテル検査室へ移動し緊急心臓カテーテル検査を施行

した。冠動脈第1枝(#1)、#2、#14は完全閉塞で、#4PD、#8、#14-1からの側副血行があった。#7と#9はそれぞれ90%と99%の狭窄でプラークと血栓が混在し、左前下行枝が責任病変の急性心筋梗塞と判断し、#6、7に薬剤溶出ステントを留置した。術後は循環器内科病棟へ帰室し良好に経過し、術後8日目に眼科病棟へ転科した。

考察

非心臓手術における周術期心筋虚血の機序はType IとIIに分類される^{4),5)}。Type Iは周術期に充進された免疫系や凝固線溶系により形成されたプラークや血栓による冠動脈閉塞で、術後に発症することが多い^{8),9)}。一方、Type IIは手術侵襲や麻酔による心筋酸素需給バランスの不均衡で周術期急性心筋梗塞の72%を占め^{6),7)}、眼科手術ではAschner Reflexや局所麻酔薬のエピネフリンが原因となる^{10),11)}。本症例では麻酔中に血圧と心拍数は安定して経過し、心筋虚血の原因は心筋酸素需給バランスの不均衡であるType IIより、プラークと血栓が冠動脈閉塞の原因となったType Iの可能性がより高いと考えた。しかし、临床上はType IとIIの区別は困難なことがあり、Type IとIIの併存は単独より心筋虚血の発生率が高い^{5),7)}。

術後に患者に確認すると、手術2ヵ月前の夕食後に胸痛を自覚し、1ヵ月前からは短距離歩行で胸部不快感を自覚し、Revised Cardiac Risk Indexによる合併症発生率は1.0%で^{2),3)}、喫煙

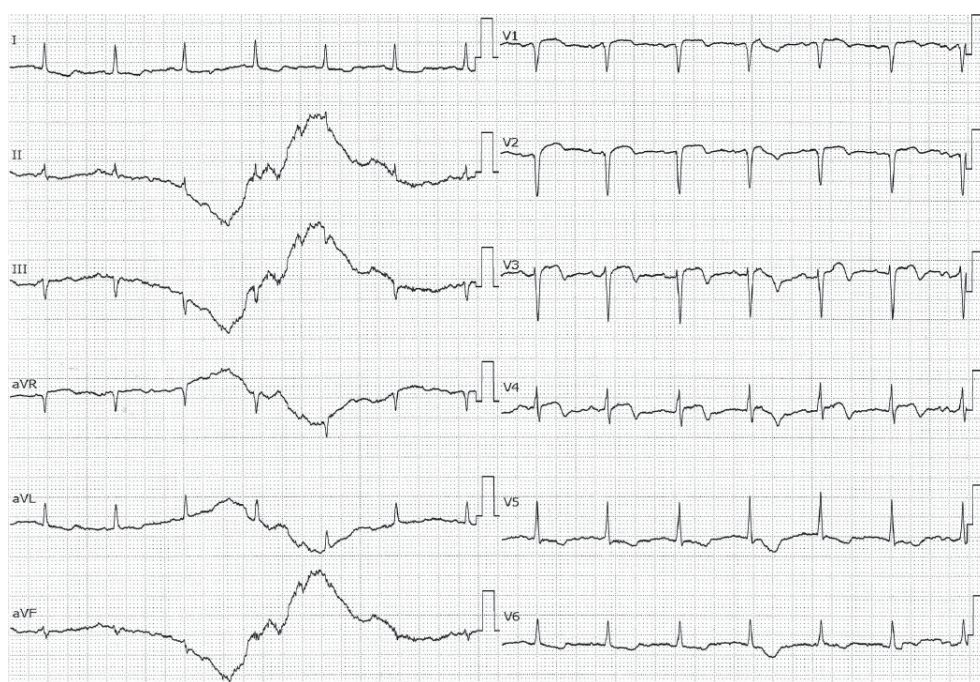


図4 抜管後12誘導心電図
V1~V4でST上昇、V5で陰性T波

歴や脂質異常症等の心血管合併症の危険因子が増えると、合併症発生率はさらに高かったと推察する^{13), 14)}。本症例では、冠動脈病変を術前に把握できていれば術中の急性冠症候群の発症を防げた可能性はあるが、初回手術で合併症なく日常生活での活動性は高く、麻酔前評価で循環器系に問題ないと判断した。しかし初回手術から今回手術までの短期間で冠動脈病変が悪化した可能性があった。

結語

今回、低リスクとされる眼科手術中に急性冠症候群を来した症例を経験し、術前診察で循環器系合併症の間診を十分に行うことの重要性を再認識した。

利益相反なし。

文献

- 1) Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al: Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2017; 38: 2409-17.
- 2) 許俊鋭, 今中和人, 上田裕一ら: 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2014年改訂版), 2012-2013年度合同研究班報告.
https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2014_kyo_h.pdf
- 3) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non-cardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007; 116: e418-500.
- 4) Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al: Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137: 1221-32.
- 5) Smit M, Coetzee AR, Lochner A: The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34: 2501-12.
- 6) Helwani MA, Amin A, Lavigne P, et al: Etiology of acute coronary syndrome after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2018; 128: 1084-91.
- 7) Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al: Perioperative cardiac events in patients undergoing non-cardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005; 173: 627-34.
- 8) Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al: Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 88: 572-8.
- 9) Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al: Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012; 222: 191-5.
- 10) Dunville LM, Sood G, Kramer J: Oculocardiac reflex. NCBI Bookshelf, A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, StatPearls 2020; NBK499832.
- 11) Nicoll JM, Acharya PA, Ahlen K, et al: Central nervous system complications after 6000 retrobulbar blocks. *Anesth Analg* 1987; 66: 1298-302.
- 12) Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
- 13) 尾崎容子, 村上剛, 藤田和子ら: 瞬目麻酔と球後麻酔施行直後に急性心筋梗塞を発症した糖尿病患者の1症例. *日臨麻会誌* 1998; 18: 60-70.
- 14) Braunwald E: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

A case of intraoperative acute myocardial infarction in low risk ophthalmic surgery

Tetsuhiro Fujiyoshi^{*1}, Itsuka Sakata^{*1}, Shoko Nakayama^{*2},
Kiyokazu Abe^{*2}, Ken Yamaura^{*3}

^{*1} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan,

^{*2} Operation Rooms, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan,

^{*3} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Ophthalmic surgery belongs to a low risk group for perioperative cardiac complication. A 70s year-old male received a right ophthalmectomy for conjunctival spinous cell carcinoma with general anesthesia. No remarkable findings was on his preoperative examination. During the operation, a bundle branch block and ST elevation were occurred. After the operation, he

felt chest discomfort and ST re-elevated. He was treated for acute coronary syndrome Type-I due to plaque and thrombus. Although we estimated that his preoperative physical condition was good, it was found that he felt chest pain some times by the further interview. Accurate preoperative evaluation might indicate the risk of cardiac complication.

(CircCont 42: 36 ~ 40, 2021)

関連学会印象記

日本麻酔科学会第 68 回学術集会

原 哲 也*

日本麻酔科学会第 68 回学術集会は、弘前大学大学院医学研究科麻酔科学講座の廣田和美教授を会長として、2021 年 6 月 3 日(木)～7 月 9 日(金)に WEB 形式で開催された。国内外より、およそ 9,500 名が参加し、非常な盛会となった。本学術集会は「百寿社会と麻酔科医」をテーマとして企画され、人生 100 年時代の医学・医療に対する向き合い方や、麻酔科領域における高齢者医療の取り込み方を学ぶ機会を提供していただいた。オンデマンドの WEB 配信であるため、期間内であれば自由な時間に聴講することができた。日々の臨床に追われる医師にとっては、有り難い開催形式である。

例年、海外から数多くの参加者を招いて開催される学術集会であるが、今年も昨年と同様に COVID-19 感染拡大の影響が続いたため、海外招待演者の講演は事前録画による WEB 配信となった。当初、国内の演者による企画は、①現地開催＋WEB 配信、②WEB 配信のみ、③現地開催のみの 3 通りで企画されていたところ、現地開催を断念せざるを得なくなったため、急遽、

現地のみ企画を WEB 配信へ変更された。この方針変更に伴う運営事務局の負担はかなりのものがあつたと想像するが、廣田会長を中心とした実行委員会と運営事務局の連携により、貴重な企画が埋もれることなく配信されたことは、会員の利益に大きく貢献したに違いない。廣田会長のご英断により、本来であれば配信できなかった企画まで丁寧に拾い上げていただき、数多くの講演をオンデマンドで聴講することができた。貴重な講演を拝聴する機会をいただいた聴衆のみならず、学術集会へ向けて準備を重ねてきた演者のご苦勞も報われたことを、高く評価し、廣田会長に改めて感謝申し上げたい。また、感染拡大地域の中にありながら、学術集会の運営に携わり、臨機応変の対応で本会を成功に導いた運営事務局のご苦勞に、会員のひとりとして厚くお礼を申し上げたい。

本学術集会では、会長企画、委員会企画、各領域別 WG 企画、一般演題に加え、新規に Medically Challenging Cases (MCC) が企画された。MCC は新奇性の高い症例の報告であり、Case series や 1 例報告も認められるが、投稿、発表、質疑応答等のすべてを英語で行うため、それなりの準備が必要である。今回は 55 題の中から 52 題が採択された。一般演題の充実を図り、国際化を進める意味において、今後の更なる発展を期待したい。

次回の第 69 回大会は群馬大学大学院医学研究科麻酔神経科学講座の齋藤繁教授を会長として、「探ってみよう麻酔科学の黎明から未来まで」のテーマで、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、神戸国際会議場および WEB 配信のハイブリッド形式で開催される。国際麻酔科学史シンポジウムとの併催となるため、例年にも増して国際的な学術集会となることが期待される。



日本麻酔科学会第 68 回学術集会

* 長崎大学大学院麻酔集中治療医学

留学速報

カルフォルニア大学サンディエゴ校 麻酔科 心臓・神経保護研究所

加藤 優子*

はじめに

私は2019年3月から2020年2月までカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD, University of California San Diego) の麻酔科、心臓・神経保護研究所 (Department of Anesthesiology, Cardiac/neuro Protection Laboratories) に、Visiting assistant professor として留学致しました。UCSD はカリフォルニア州の最南端、メキシコ国境に近いラ・ホヤ (La Jolla) 地区にあります。ラ・ホヤはスペイン語で「宝石」を意味するその名の通り、穏やかな気候と美しいビーチに恵まれた”アメリカ人が老後を過ごしたい憧れのリゾート”です。その一角にある UCSD 構内にはデザイン性の高い校舎が点在し、手入れの行き届いた庭には色とりどりの花や草木が溢れています。ハチドリや野ウサギなど、野生動物もたくさん住んでいます(図1)。



図1 UCSDのランドマーク「ガイゼル図書館 (Geisel Library)」"space ship" (宇宙船) と呼ばれている。

留学までの経緯

昨今では日本の研究環境が整ったことと日本人の内向き志向も相まって、留学を希望する研究者は減少傾向にあると聞きます。恥ずかしながら、私もはじめは消極的でした。当時私は、東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・免疫検査学分野の助教として血管平滑筋細胞の遊走メカニズムを研究していました。ありがたいことに、上司の窪田哲朗先生はずっと留学を勧めてくださっていました。しかし英語が苦手なうえに臆病な私は、治安の悪い海外での生活など全くもってできる自信がなかったのです。そんな私の背中を押してくれたのは「語学留学のつもりで半年ぐらい行ってみたら？」という窪田先生のひとことでした。半年だったらなんとか生き延びられそうな気がして、とりあえず留学先を探してみることにしました。そんな折、博士論文をご指導いただいた横浜市立大学大学院・循環制御医学講座(当時)の横山詩子先生から UCSD の Hemal Patel 先生をご紹介いただく機会に恵まれました。UCSD では教授でもファーストネームで呼び合うのが通例なため、ここでも Hemal 先生と呼ばせていただきます。Hemal 先生は細胞遊走と関連の深い分子 Caveolin について研究されています。そしてなんといっても UCSD のあるサンディエゴはアメリカの大都市の中で最も治安が良く、留学初心者向けの地域だということがわかりました。留学するならここしかない、必死で CV と Cover letter を作成したのを覚えています。それらの内容はともあれ、横山先生のご紹介ということで Hemal 先生からはすぐに留学の許可をいただくことができました。さらにありがたいことに、窪田先生が「そんないいところ行くな半年じゃもったいないから1年行ってきなさい」と言ってくださり、1年間の研究休職をいただけることとなりました。

* 東京医科大学細胞生理学分野

アメリカに渡って

UCSDは10校あるカリフォルニア大学システムのうちの1校で、数々の大学ランキングで上位に入る全米トップクラスの州立研究型大学です。教授陣にはノーベル賞受賞者も複数在籍し、世界各国から留学生が集まっています。わたしが在籍した心臓・神経保護研究所のメンバーもアメリカをはじめ、インド、オーストリア、チリ、中国、韓国、そして日本と多国籍でした。彼らとの交流では、常識だと思っていることの大きな違いをはじめは戸惑いました。しかし、それぞれの気遣いや多様な優しさに触れるにつれ、いかに自分が日本の狭い固定概念にとらわれていたのか思い知ることとなりました。よく留学すると視野が広がるといいますが、私の場合、険の両端からギュューーッと引っ張られて、視野が無理やり押し広げられたような感覚でした。

また日本ではあまりなかったのですが、歴史や政治の話がよく話題に上りました。いろんな国の観点から政治や歴史を語るのはとても興味深く、暇を見つけては日本の政治や歴史の情報を収集するようになりました。しかし、チリ出身のポスドク Juan は非常に博識で日本の歴史にも詳しく、ちょっと調べたぐらいではかないませんでした。

母国の食べ物も紹介し合いました。中国出身のポスドク ShanShan は安くて美味しいと評判の中華レストランに連れて行ってくれました。ここのお料理はとても美味しく、日本から友人が遊びに来たときは必ず連れて行ったほどでした。ほかに、韓国から来ていた留学生の Young はお母さん

の手作り韓国料理を振る舞ってくれましたし、Juan は度々自宅に招いてくれ、生地からこねたチリの郷土料理「エンパナーダ」などたくさんの手料理でもてなしてくれました。初めて食べる本場の味はどれも絶品で一生忘れられない味です。サンディエゴには日本食のレストランも多くあります。友人とお寿司や焼きとり、ラーメン屋さんなどいろいろなお店に行ってはコアな日本食を紹介しました。また、各国のスーパーマーケットにも一緒に行ってお勧めの食品を教え合ったりもしました。和牛はアメリカ人にも大人気で日本の焼肉のたれで食べる和牛焼肉がとても好評でした(図2)。

研究について

心臓・神経保護研究所では Caveolin をテーマに研究がおこなわれています。Caveolin は増殖期および終末期に分化した細胞において重要な役割を果たす膜タンパク質で、カベオラの構造要素です。サブタイプのうち Caveolin-1 は、caveolin scaffolding domain (CSD) を介してシグナル分子と相互作用し、細胞のシグナル伝達を制御しています。渡米前に研究打ち合わせはできませんでしたが、ラボを初めて訪れたその日に Hemal 先生が3つのプロジェクトについてプレゼンしてくださいました。私の研究テーマである細胞遊走と関連の深い部分をピックアップしてくださっていていざれも興味深いものでしたが、Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (プロジェリア症候群) に関する研究に特に惹かれました。プロジェリア症候群は先天的遺伝子異常を原因とする早老性疾患で、Caveolin-1 遺伝子のフレームシフト変異が原因



図2 Juan 手作りのクリスマスディナー。燻製ハムもすべて手作りで絶品。

の1つとされています。この疾患では若年から冠動脈や全身の動脈硬化を合併し、平均寿命が著しく低下します。興味深いことに、プロジェクトの動脈硬化は中膜平滑筋細胞の変性・壊死が主体で、中膜平滑筋細胞が内膜側へ遊走・増殖して内膜が肥厚する通常の動脈硬化とは異なる特殊な性質を持っています。そこでこの中膜平滑筋細胞の性質の大きな違いに Caveolin-1 遺伝子の変異が関わっていると仮説を立て、Caveolin-1 遺伝子変異が血管平滑筋細胞の遊走にもたらす作用を研究させてもらうこととしました。ラボは Caveolin-1KO マウスを所有していて動物実験も盛んにおこなわれており、Vivo 実験にもトライしたかったのですが、1年の留学期間を考慮して細胞実験を選択しました。留学期間中はなるべく多くのデータを得たいと、休日もラボに通い実験をしました。また、ミトコンドリア機能の評価などこれまで経験がなかった解析法にもチャレンジでき、1年という短い期間ながら多くの興味深いデータを得ることができました(図3)。

ラボでは毎週火曜日の朝に研究報告ミーティングが設けられていました。日本では順番が決まっています。ここでは、論文投稿が近い人が優先でプレゼンし、何が不足しているかディスカッションします。他のメンバーは1分ほどで簡単に進捗報告するという、非常に効率的なスタイルでした。さらに、論文はイントロから書くという点も教わりました。研究の全体像をはじめに把握できる点が優れているとのことで、以来実践しています。

また、Hemal 先生の計らいで、隔週で行われる循環器セミナーにも参加させていただきました。ここでは UCSD の研究者達がおこなっている様々な循環器研究についてレクチャーを受けま

した。世界をリードしている研究者の話を、軽食をつまみながら聞ける大変贅沢な時間でした。

一番大切な能力とは？

研究室と同じ階には卵巣機能研究でご高名な島崎俊一先生のオフィスがありました。島崎先生は UCSD で 20 年以上 professor (tenured) として活躍されている日本人研究者です。階段でたまたまご一緒になったときに「日本人ですか？」とお声をかけていただいたのがきっかけで、先生のオフィスにお邪魔するようになりました。島崎先生には、生活や研究のこと、今後のステップアップについてなどたくさん相談に乗っていただきました。また、先生が助手としていらっしゃったソーク研究所 Dr. Roger Guillemin (ノーベル賞受賞者) ラボでのご経験や、ご趣味のギター演奏や登山、お孫さんの誕生秘話に至るまで、たくさん楽しいお話も聞かせていただきました。幸運なことに、島崎先生のはからいで、先生の講義にも参加させていただくことができました。学生は聴講しながら提示された Question に次々答えていくというアクティブな講義で、自分の講義にも取り入れたい要素がたくさんありました。

このように島崎先生には多くを学ばせていただきましたが、特に印象に残っているのは帰国前のご挨拶に行ったときのことです。「最後に、人間にとって一番大切な能力は何かを教えてあげようか」とおっしゃり、それは「変われる力」だと教えてくださいました。刻々と変化する現代社会では、どんな状況にも柔軟に対応できる人が勝ち残るのだということでした。UCSD での1年を振り返ると、見知らぬ土地での過酷な生活で何よりもこの「変われる力」が鍛えられたのではないかと思います。帰国から間もなく世界中で covid-19 が猛威を振るい、人々は行動変容を強いられました。



図3 ラボのあった Biomedical Science と使用していた実験したベンチ。基本的な測定機器や細胞培養設備が整っている。



図 4 送別会にてラボメンバーと。右から 2 番目が筆者で 3 番目が Hemal 先生。

社会全体が大きなストレスにさらされる中、私個人としては留学の成果がコロナ禍の変化をポジティブに捉えることができています。

さいごに

帰国してから早 1 年半が経とうとしています。留学速報というには少し遅くなってしまいました

が、UCSD での日々を改めて思い起こす良いきっかけとなりました。このような機会を与えてくださいました原哲也先生はじめ循環制御編集委員の先生方、留学へ背中を押してくださいました窪田哲朗先生ならびに横山詩子先生、1 年間お世話になった Hemal Patel 先生はじめラボの皆様、そして島崎俊一先生に心より御礼申し上げます(図 4)。

- 文 献 紹 介 -

I

左室収縮障害を有する心不全患者の心機能に及ぼすアスタキサンチン3ヵ月投与の効果

Kato T, Kasai T, Sato A, et al: Effects of 3-month astaxanthin supplementation on cardiac function in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction – a pilot study. *Nutrients* 2020; 12: 1896.

アスタキサンチンはサケ、エビ、カニ等の魚介類に多く含まれる赤色の天然色素(カロテノイド)の一種であり、強力な抗酸化特性を有する。著者らは、左室収縮障害を有する心不全患者を対象とした予測試験研究を行い、アスタキサンチン3ヵ月投与による酸化ストレス抑制と心機能・運動耐用能の改善との関係について調査した。

酸化ストレスマーカーとして血清中の活性酸素代謝物(dROM, diacron reactive oxygen metabolite)、抗酸化能(BAP, biological antioxidant potential)、尿中(8-OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)濃度、左室駆出率(LVEF, left ventricular ejection fraction)と6分間歩行距離(6MW, 6-min walk distance)を、アスタキサンチン3ヵ月投与前・後にそれぞれ評価した。最終的に、心不全患者16名のデータを解析した。アスタキサンチン3ヵ月投与後に、d-ROMレベルは 385.6 ± 82.6 U.CARRから 346.5 ± 56.9 U.CARRへと有意に低下した($p = 0.041$)が、BAPと8-OHdGレベルには変化はなかった。LVEFは $34.1 \pm 8.6\%$ から $38.0 \pm 10.0\%$ へと有意に上昇し($p = 0.031$)、6MWDも 393.4 ± 95.9 mから 432.8 ± 93.3 mへと有意に延長した($p = 0.023$)。dROMレベルの変化率とLVEFの変化率の間に、有意な相関関係が認められた。

本研究において、左室収縮障害のある心不全患者において、アスタキサンチン3ヵ月投与後には、酸化ストレスが軽減され、心収縮能と歩行能が改善されることがわかった。著者らは、酸化ストレスの軽減と心収縮能改善との関係性から、アスタキサンチン投与による酸化ストレス軽減が、心機能を改善する治療有効性を示唆していると結論付けた。

細胞骨格抑制薬：サイトカラシンBはヒト血管平滑筋の高血糖惹起酸化ストレスを軽減させる
Takaishi K, Kinoshita H, Feng GG, et al: Cytoskeleton-disrupting agent cytochalasin B reduces oxidative stress caused by high glucose in the human arterial smooth muscle. *J Phar-*

macol Sci 2020; 144: 197-203.

高血糖はNADPHオキシダーゼにより誘導される活性酸素産生を介してATP感受性カリウム(K_{ATP})チャンネル機能を抑制する。F-アクチン構成を含む細胞骨格力学は血管平滑筋細胞において細胞内情報伝達機構の制御に影響を及ぼす。しかし、ヒト内蔵血管平滑筋において、F-アクチン増加の程度が酸化ストレスにより誘導される K_{ATP} チャンネル機能を抑制するかどうかは不明である。著者らは、ヒト大網動脈平滑筋細胞において、細胞骨格抑制物質が高血糖により誘導された酸化ストレスを変化させるかどうか、そしてその結果 K_{ATP} チャンネル機能を回復させるかどうかを検討した。

5.5 mMのD-glucose存在下で内皮を除去したヒト大網動脈を使用した。 K_{ATP} チャンネル開口薬(レブクロマカリム)に対する血管拡張反応と過分極を調べた。20 mMのD-glucoseとL-glucose、選択的 K_{ATP} チャンネル阻害薬(グリベンクラミド)、活性酸素阻害薬(アポシニン、タイロン)、細胞骨格抑制物質(サイトカラシンB)を加え張力測定法を用いた容量反応曲線と膜電位変化を記録した。グリベンクラミドはレブクロマカリウムに反応した血管拡張反応と過分極を抑制した。D-glucoseは血管拡張反応を抑制し膜電位を変化させたが、L-glucoseは血管拡張反応にも膜電位にも影響を及ぼさなかった。サイトカラシンBとタイロンはD-glucose処理された動脈において、レブクロマカリウムに反応した拡張反応を回復させた。サイトカラシンB、アポシニン、タイロンはD-glucose処理された動脈において、レブクロマカリウムに反応した過分極も同程度に回復させた。

グリベンクラミド、アポシニン、タイロン、サイトカラシンBを加え、60分間、D-glucose(20 mM)またはL-glucose(20 mM)と共にインキュベートした動脈を用いて、活性酸素産生とNADPHオキシダーゼ活性をジヒドロエチジウム蛍光法またはチトクロームC減少によるNADPH依存性活性酸素産生で評価した。サイトカラシンBはD-glucose処理された動脈において、活性酸素産生とNADPHオキシダーゼ活性を減弱させた。F-アクチンの免疫組織化学的分析は、D-glucose, L-glucose, サイトカラシンBを加えたF-アクチン構成の細胞蛍光イメージを専用ソフトウェアに取込み解析した。D-glucose(20 mM)は血管平滑筋細胞においてF-アクチン構成を増強させたが、サイトカラシンBはその増強を抑制した。

結論として、細胞骨格抑制薬：サイトカラシンBは、ヒト内蔵動脈において高血糖により惹起さ

れる K_{ATP} チャンネル機能の抑制を減弱させ、その効果は F-アクチン構成と NADPH オキシダーゼ活性の減弱を伴っていた。細胞骨格制御は高血糖患者のイオンチャンネル機能を維持するために酸化ストレスを軽減させる新しい治療選択となる可能性がある。

心筋ミオシン活性化薬：オメカムティブメカビル の心不全イベント抑制効果

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al: Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105-16.

オメカムティブメカビルは心筋収縮に関与する蛋白質ミオシンに結合し、化学エネルギーを力学エネルギーに変換し心筋収縮力を増強させる。また、アクチンとミオシンの相互作用を強化し、心機能を改善することも報告されている。入院/試験開始前1年間に救急診療部での受診歴を有する左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction) が 35% 以下の心不全患者 8,256 例を登録し、標準の心不全治療に加えて、オメカムティブメカビル (25 mg, 37.5 mg, 50 mg) を 1 日 2 回経口投与する群 (4,120 例) とプラセボ群 (4,112 例) にランダムに割り付けた。対象は平均年齢 65 歳、男性 79%、白人 78%、入院患者 25%、平均 LVEF 27% で、合併症は冠動脈疾患 62%、2 型糖尿病 40%、高血圧 70%、慢性腎臓病 36% であった。

主要評価項目は追跡期間の中央値：21.8 ヶ月における心不全イベント (心不全による入院/救急診療部の受診) または心血管死の合計の発生率で、プラセボ群の 39.1% (1,607 例) に対しオメカムティブメカビル群では 37.0% (1,523 例) と、リスクが 8% 低下した [ハザード比 (HR) 0.92, 95% CI 0.86 - 0.99, $P = 0.025$]。この効果は、LVEF 28% 以上の患者群 (同 1.04, 0.94 - 1.16) に比べて 28% 以下の患者群 (同 0.84, 0.77-0.92) で大きかった。プラセボ群とオメカムティブメカビル群の心血管死発生率に差は見られなかった [19.4% (798 例) vs. 19.6% (808 例), HR 1.01, 95% CI 0.92 - 1.11, $P = 0.86$]。また、24 週の N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-pro BNP) 値は、プラセボに比べオメカムティブメカビル群で 10% 以下に [相対リスク (RR) 0.90, 95% CI 0.86-0.94]、心拍数もオメカムティブメカビル群で低下した (-1.6 拍/分、95% CI -2.2 - 1.0 拍/分)。安全性評価では、オメカムティブメカビル群はプラセボ群に比べてベースラインから 24 週までの心筋トロポニン I 値に微増 (群間差: 0.004 ng/mL) が見られたが、心筋虚血および心室性不整脈の発生率は両群で差がなく、心不全治療薬の使用制限につ

ながる血圧、心拍数、血中カリウム濃度、クレアチニン値に対する有害作用は認められなかった。

著者らは、心筋ミオシン活性化薬:オメカムティブメカビルは心不全患者における心不全イベント・心血管死リスクを有意に低下させ、心筋虚血および心室性不整脈等の発生率はプラセボと同等であると結論付けた。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野
川人 伸次)

II

夜間血圧表現型と心血管イベントとの関連

Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al: Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: Practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation*. 2020; 142: 1810-20.

【要約】24 時間自由行動下血圧測定で評価された夜間血圧値や riser 型血圧日内変動は、動脈硬化性脳心血管疾患や心不全発症に対する有意なリスク因子であった。

【背景】24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM, ambulatory BP monitoring) で評価される血圧指標は、診察室血圧と比較して、高血圧性臓器障害や心血管 (CVD, cardiovascular disease) イベントと強く関連することが報告されている。しかし、過去の研究では、ABPM で測定機器や各指標の定義が統一されていない、高齢化社会において重要なアウトカムである心不全との関連が検討されていない、等の問題点があった。

【方法】本研究は、一般外来通院患者を対象とした多施設前向き観察研究である (JAMP, the Japan Ambulatory Blood Pressure Monitoring Prospective) study の解析結果である ($n = 6,359$, 平均年齢 68.6 ± 11.7 歳, 女性割合 52.4%)。登録時にすべての患者が同一機器/プロトコルで ABPM を行い、以降 1 年毎に動脈硬化性脳心血管疾患 (ASCVD, atherosclerotic CVD) および心不全の発症の有無を観察した。昼間血圧値よりも夜間血圧値が高い場合を riser 型日内変動と定義した。

【結果】全体集団の夜間血圧平均値は 122.8/70.6 mmHg であり、riser 型日内変動を示す集団 ($n = 758$) の夜間血圧平均値は 142.8/77.6 mmHg であった。観察期間平均値 4.5 年において、306 例の CVD イベント発症を認めた (脳卒中 119 例、冠動脈疾患 99 例、心不全 88 例)。夜間の収縮期血圧 (SBP, systolic blood pressure) 20 mmHg の上昇は、診察室 SBP や 24 時間平均 SBP で補正後も、ASCVD 発症 (ハザード比 [95% 信頼区間]; 1.18 [1.02 - 1.37]) および心不全発症 (1.25 [1.00 -

1.55])のリスクであった。また、riser型日内変動はCVDイベント発症のリスクであり(1.48 [1.05 - 2.08])、特に心不全発症において高かった(2.45 [1.34 - 4.48])。

【結論】ABPMで評価された夜間血圧値やriser型血圧日内変動は、ASCVDおよび心不全発症に対する独立したリスク因子であった。本試験結果は、夜間血圧レベルを評価し、コントロールすることの重要性を示唆している。

診察室血圧、家庭血圧、24時間自由行動下血圧の信頼性と左室心筋重量との関連

Schwartz JE, Muntner P, Kronish IM, et al: Reliability of office, home, and ambulatory blood pressure measurements and correlation with left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2911-22.

【要約】7日間平均の家庭血圧値の信頼性は、3機会9回平均の診察室血圧値や、24時間平均を含む自由行動下血圧測定での昼間平均/夜間平均/24時間平均血圧値の信頼性よりも高かった。また、左室心筋重量係数との関連においても、家庭血圧値が最も強い相関を示した。

【背景】診察室血圧(OBP, office blood pressure)測定は日常臨床で広く活用されているが、これまでのメタ解析やシステマティックレビューでは、24時間自由行動下血圧測定(ABPM, ambulatory BP monitoring)や家庭血圧測定(HBPM, home BP monitoring)といった診察室外血圧が、心血管イベント発症とより強く関連することが報告されている。しかし、それらの異なる3つの血圧測定法による血圧値の信頼性やそれぞれの関連、また左室心筋重量係数(LVMI, left ventricular mass index)との関連は知られていない。

【方法】一般地域住民を対象とした(IDH, the Improving the Detection of Hypertension) studyのデータを用いた(n = 400, 平均年齢41.2 ± 13.1歳, 女性割合59.5%)。OBPは3機会(1機会3回、異なる3機種で測定)、ABPMは2回(30分毎に24時間測定)、HBPMは21日間(1日あたり起床後2回と就寝前2回測定、7日間ずつ3回に分けて評価)、それぞれ行われた。信頼性の評価にはSpearman-Brownの公式が、それぞれの測定による血圧値またはその値とLVMIとの関連の評価には、Pearsonの相関係数が用いられた。

【結果】対象集団におけるOBP平均値は116.0 - 117.2/75.6 - 76.5 mmHg、ABPMの24時間平均値は120.1/73.9 mmHg、HBPMの平均値は115.6/76.7 mmHgであった。7日間のHBPM、3機会のOBP、24時間のABPMの信頼性の評価は、それぞれ0.938/0.918、0.894/0.847、0.846/0.843

(収縮期血圧/拡張期血圧)であり、HBPMで最も高かった。OBPとHBPM、ABPMの3者における相関係数は0.74 ~ 0.89であり、HBPMとABPMにおける昼間血圧の相関係数が最も大きかった。多変量解析の結果、OBPやABPで補正後も、HBPにおけるLVMIとの関連は、10 mmHgあたり5.07/3.92(収縮期血圧/拡張期血圧)であった。一方、HBPを補正すると、OBPやABPのLVMIとの関連の有意性は消失した。

【結論】3機会のOBPや24時間のABPと比較して、7日間におけるHBP値の信頼性は高く、LVMIとより強く関連していた。本研究結果から、高血圧のマネジメントにはHBPMが最も適した方法であると考えられた。

高血圧を合併した発作性心房細動患者における心房細動再発に対する腎デナベーションおよびカテーテルアブレーション対カテーテルアブレーション単独の効果の比較

Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al: Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: The ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:248-55.

【要約】高血圧を合併した発作性心房細動患者における12ヵ月後の心房細動再発抑制率は、肺静脈隔離単独群と比較して肺静脈隔離に腎デナベーションを追加した群で有意に高かった。

【背景】腎デナベーション(RDN, renal denervation)は心臓における交感神経活性を抑制させる効果が報告されており、その結果心房細動に対する抗不整脈効果が期待される。本研究の目的は、高血圧症を合併した発作性心房細動患者に対してRDNを肺静脈隔離術(PVI, pulmonary vein isolation)に加えることで、PVI単独と比較して、心房細動再発抑制率が異なるかを検討することである。

【方法】研究者主導の多施設単一盲検無作為化臨床試験である(ERADICATE-AF, the Evaluate Renal Denervation in Addition to Catheter Ablation to Eliminate Atrial Fibrillation)試験の解析結果である。1剤以上の降圧剤加療を要する高血圧かつ発作性心房細動を合併した合計302名がエントリーされた(平均年齢60歳, 女性割合39.7%)。患者はPVI単独群(n = 148)またはPVI + RDN群(n = 154)に無作為に割り付けられた。PVIではすべての肺静脈起源の反復性異常電位が隔離され、RDNでは両側腎動脈の遠位部から近位部にかけてらせん状に高周波エネルギー通電された。主要エンドポイントは心房細動、心房粗動、心房

頻拍の12ヵ月間における再発抑制率である。副次エンドポイントは、30日以内の手技による合併症の有無と6ヵ月と12ヵ月時点における血圧コントロール状況である。

【結果】12ヵ月間で心房細動、心房粗動、心房頻拍の再発を認めなかった割合は、PVI単独群で56.5%、PVI + RDN群で72.1%であった(ハザード比0.57、95%信頼区間0.38 - 0.85)。収縮期血圧はベースライン時から12ヵ月経過後の時点で、PVI単独群では151 mmHg → 147 mmHg、PVI + RDN群では150 mmHg → 135 mmHg(群間差 - 13 mmHg, $p < 0.001$)であった。手技に伴う

合併症は、PVI単独群で4.7%、PVI+RDN群で4.5%であった。

【結論】高血圧を合併した発作性心房細動患者における12ヵ月後の心房細動再発抑制率は、PVI単独群と比較してPVI + RDN群で有意に高かった。本試験結果の解釈では、シャムコントロール群を設定していなかったことを考慮する必要がある。

(自治医科大学内科学講座循環器内科学部門
藤原 健史、星出 聡、苅尾 七臣)

新著紹介

生命の閃光 体は電気で動いている

フランシス・アッシュクロフト 著

広瀬 静 訳

東京書籍 / 2016年(本体 2,400円+税)

ISBN 978-4-4878-0797-0

“生命の閃光 - 体は電気で動いている”。なかなか、興味をそそるタイトルである。実は、紹介者がこの本の存在を知ったのは、数年前に書評を書く際に採り上げた”心臓の科学史“(循環制御2018; 39(1): 43-4)の参考文献としてであった(この時点では、今回紹介する訳書は出版されていない)。さて、著者のフランシス・アッシュクロフトは、ランゲルハンス島β細胞のインスリン分泌を制御するATP感受性カリウムチャンネル(K_{ATP} チャンネル)の発見であり、著名な生理学者である。しかし、本著書全体から伝わってくるのは、研究者としての顔のみならず、ヴィクトリア朝時代のイギリスにはまだ存在していたであろう、「総合知」を持った思想家の風貌が見え隠れする、ということである。本書は、タイトルが見事にその内容を表現していると思うが、様々な角度から生体における電気の役割を説いており、その説明に電気生理学という科学的な視点だけではなく、文学、詩等も絡めた「科学の歴史的側面」までもカバーしているのが、大きな特徴であるといえる。とはいえ、序「ぼくは充電されたからだを歌う」において、自身の発見が披露されている。

「恒温チャンバーに20 mMのグルコースを注入すると、急速かつ可逆的にG-チャンネル(注: この段階では K_{ATP} チャンネルはこのように呼ばれていた)の電流活性(カリウムの成分による)を阻害した・・・グルコースを除去すると、同様のタイムコースでその電流活性が復帰した(Nature 1984; 312(5993): 446-8)」。実際の論文では上記のように淡々と記述されているが、一方本書では、まるでドラマの一場面を見るかのように非常に魅力的に書かれている(それは、本書を読むことにより、明らかとなる)。なお、著者とはレベルが違うが、紹介者も実は同じような経験があったので、以下にそれを示すことをお許し願えるだろうか[なお、この研究については、他のメインオーサーが総説でも紹介しているが(例えば、医学のあゆみ2019; 268(9): 775-80)、紹介者はこれらで



表現されていないエピソードを書かせてもらった]?私は、心臓拍動の発火点となる組織である洞結節が、何らかの原因で障害される徐脈性不整脈(洞不全症候群)を罹患している遺伝性家系からスタートし、その遺伝情報を起点に病気の原因となる候補遺伝子を同定した。実はこの段階では、疾患と連鎖している遺伝子座は2ヵ所存在し、原因となる変異を同定したのは、そのうちの1つの遺伝子座に存在する遺伝子(KCNJ3:アセチルコリン活性化カリウムチャンネル(KACh))であった。このことは、著者の因果関係とはちょうど逆で、病態と遺伝因子は結びついているが、同定した変異が果たして病態と結びつくのかどうかについて

は、この段階ではっきりしなかった。このようなイオンチャネルという遺伝子の特性より、電気生理学的なアプローチにより、電流活性を直接測定することにした。この段階ではどのような表現型になるのかまったく予想がつかなかったのであるが、結果は非常に衝撃的なものであった。このチャネルは定常状態ではほとんど電流を通さず、アセチルコリンを注入すると活性化し、カリウムを介した強い電流が発生する。私もちょうどこの実験系に慣れた頃のことであるが、ある日の夜、この実験系に変異を持った KCNJ3 を発現させると、なぜか初期段階ですでに強い電流が流れていた。続いて、アセチルコリンを注入しても明らかに正常なものに比べて応答が弱く、拮抗薬であるアトロピンを添加すると、アセチルコリン活性化成分がキャンセルされ、さらにカリウムチャネルの阻害剤であるバリウムを添加すると、電流は消失した(すなわち、この強い電流成分はカリウムであり、その制御の破綻によりこの現象が生じたことになる)。繰り返し実験しても、この結果は揺らがない。著者ではないがこの瞬間、“病態と発見した変異の関係について、パズルの最後のピースがはまったかのような高揚感に襲われた!”というのが実際の偽らざる感覚であった(しかし著者と同じく、その後は脇を固める証拠集めに奔走した)。閑話休題。

さて、本書は12章で構成されているが、最初の2～4章で、イオンチャネルという分子レベルのメカニズムについて触れている。これらの章で特に強調されていることは、細胞の外側と内側ではイオン組成は不均一となっており、この勾配があるからこそ様々な生命現象に寄与し、チャネルを通したイオンの移動⇔電気の発生へとつながるということになる。といっても、教科書的な無味乾燥な記述ではなく、例えば日本のフグ料理とテトロドトキシンの話等、毒の作用からイオンチャネルの機序につながる記述が、理解の大きな助けとなっている。

続いて、5～7章では、より高次の臓器における電気活動について記述されている。ここでは、特に第7章「問題の核心」で心臓の電気活動を取り上げていることが紹介者の興味を引くが、その中でも、「耐え忍べ、わが心よ」という小見出しで、著者自身の失神体験を語り、心臓における迷走神経の抑制作用に関する記述、すなわちアセチルコリンとアトロピンの拮抗作用については、薬理的にも大変興味深い。なお、アトロピンに関しては、実はいろいろな場所で表現されている。MASTER キートン「禁断の実」(浦沢直樹・勝鹿北星著)において、殺害の手段としてベラドンナの実が使用された(実際には主人公の機転により未遂)。作中では、シェイクスピアの「ハムレット」

において、ハムレットの父親の殺害にベラドンナを使用し、そのことが殺人トリックを思いつくヒントになったようだ、という描写があった(すなわち、「ハムレット」においてアトロピンが使用されていることを示唆していた)。しかし、原典に出てくる記述は、以下ようになる。

「お前の叔父はわしの油断の隙をねらって、小瓶に入った“ヘボナの毒”をもって忍び寄り

耳たぶの中に流し込んだのだ。その毒はたちまち血液に混じり・・・(「ハムレット」第一幕 第五場)」

すなわち、ここに出てくる“ヘボナの毒”は、現在では「ヒヨス」というナス科の植物から抽出した成分であると考えられており、この成分はスポコラミンという別のアルカロイドであったようだ(化学構造式はアトロピンに類似し、アトロピン同様、アセチルコリン受容体に対する拮抗作用を持つ。なお、ベラドンナはナス科の植物であるが、オオカミナスビ属という別属の植物である)。

さらに、8～11章では、個体レベルから視覚、聴覚、触覚、味覚、および嗅覚等の五感、脳の高次構造、さらには心・精神という身体レベルにおける電気活動について記述されている。ここでは、特に第11章「心の問題」では、思考も感情も行動も、すべて神経細胞で起こる電気的事象と科学的事象に支配される、という観点で説明される。その中でも紹介者に興味深いのは、「過去の物事の記憶」という小見出しで、長期記憶を説明している箇所についてである。本書においては、“ほとんどの人は3歳になる前のことをほとんど思い出せない”という言及があるが、これは個人的体験からも大いに説得力のあるところであり、紹介者は3歳を超えた頃に、「炙り出し」のように目の前のイメージが明確になった原体験がある。このあたりのメカニズムはほとんど解明されていないようだが、今後の発展が期待される。

最終章(第12章)「広がる可能性」では、人類が電気を手に入れた歴史を振り返りつつ[処刑用の「電気椅子」の利用に直流(DC)電流と交流(AC)電流どちらを用いるべきか?という発明王エジソンと“栄光なき天才”である特斯拉(MRIにおける磁束密度の単位「特斯拉(T)」で名は残しているが)の危ない攻防戦にも触れているが]、今後の人類の展望について述べている。特に「未来に向けて」という小見出しは、興味深い。ここで著者は、“人の脳をコンピュータにつなぐ”というアイデアを提示しており、哲学者デカルトが展開した“我在り”とか何か?という問題に一石投じている。これは、サイバーパンクの旗手であったSF作家ウィリアム・ギブスンが、「記憶屋ジョニー」において、脳に埋め込まれた記憶装置による情報の運び屋を描き、さらに「ニューロマンサー」では、脳死状態となった人間の全記憶をサイバースペー

ス(インターネットを予言した仮想空間、すなわち“マトリックス”)にコピーし、“肉体”としては非存在だが“電脳”的には存在している、と描写したことを彷彿させるものであった。

最後に、第一章「驚嘆の時代」を取り上げてみたい。これは、著者も言及したラウル・デュフィの「電気の精」に描かれた2人の偉人、ボルタとガルヴァーニの歴史的論争が、本書のタイトルにつながる“体は電気で動いている”という理解の嚆矢だったためである(なお、ボルタは現在からみると生体電気は予測できなかったが、この論争でガルヴァーニに反証するために、高校の化学にも登場するボルタ電池「Zn板(負極)、Cu板(正極)、電解液は H_2SO_4 」を開発したのは、科学の大きな

進歩であった)。そして、この「生体電気≒ガルヴァーニ電流」がアイディアの基になりメアリー・シェリーにより生み出されたゴシック小説、「フランケンシュタイン」には、実は「あるいは現代のプロメテウス」という副題がついている。現代に生きる我々は、ここでいう“プロメテウスの火(すなわち、生体電気)”を果たして制御できるのだろうか(あるいは制御する必要などあるのか)? 分子→臓器→身体→心について、“生体電気”という一貫した概念で説明してきた著者の問いかけのように紹介者には思えるが、いかがであろうか?

(国立循環器病研究センター分子薬理部 山崎 悟)

施設紹介

岩手医科大学附属病院

熊谷 基*

岩手医科大学附属病院の発祥から矢巾移転まで

明治20年、府県立医学校の費用として地方税を使うことを禁ずる勅令第四十八號が国より公布され、多くの医学校が廃校へ追い込まれた。これにより広大な面積をもつ東北・北海道には、現在の東北大学の前身である宮城医学校が残るのみとなり、医療の空白が生まれた。医師数の減少、限られた医療設備、衛生行政の悪化に伴い東北・北海道地方ではたくさんの人が亡くなり、医療の困窮を極めていった。そのような状況の中、本県の眼科医師であった三田俊次郎が明治30年に私財を投じ私立岩手病院を設立、同時に医学講習所と産婆看護婦養成所を併設した。これが岩手医科大学附属病院発祥のきっかけである。その後の制度改革による廃院の危機にもかかわらず、俊次郎は「無医村の解消」「盛岡の学都化」を訴え続け、1928年(昭和3年)に現在の岩手医科大学附属病院の前身となる財団法人岩手医学専門学校附属病院を創設した。戦後の教育改革により1947年

(昭和22年)6月18日の「岩手医科大学」への変更、さらに1951年(昭和26年)、学校法人設立後の新制岩手医科大学が発足するに至り、常にその附属病院として地域医療に密着した揺るぎない地位を確立してきた。

附属病院は、後に併設統合される歯学部附属病院(後の歯科医療センター)、および循環器医療センターと共にその設立当初より盛岡市の中心部である内丸地区に居を構え、岩手県をはじめとした北東北を主とする広域な範囲の医療充実発展に最大限の力を尽くしてきた。しかし最先端の医療に対応した診療を行うには既存の附属病院は狭隘で拡張が困難なため、新天地への附属病院および大学の総合移転という壮大な計画が策定された。2019年(令和元年)、盛岡市の南側に位置する紫波郡矢巾町に新附属病院(矢巾町大字藤沢・病床数1,000床)が移転開院された(図1)。尚、既存の内丸旧病院施設は内丸メディカルセンターという名称にかわり、主に外来機能を有する医療機関として現在も存続している。



図1 岩手山を背景にした新岩手医科大学矢巾キャンパスと岩手医科大学附属病院

* 岩手医科大学附属病院麻酔科学講座

現在の中央手術室

岩手医科大学附属病院の手術件数は年間約9,000件(内、麻酔科管理約5,500件)であり、東北地方でも屈指の手術件数が担われている。手術室は附属病院4階に全20室を擁する。その内訳として、通常の手術室に加え眼科用2室・心臓外科人工心肺用2室・脳外科顕微鏡手術用2室に加え、心臓血管ハイブリッド手術室・脳外科ハイブリッド手術室・ロボット支援手術室・術中CT撮影が可能な手術室等の特殊手術室や最近増加傾向にある内視鏡手術ができる部屋として5室が確保されている。いずれの部屋も各科共通としても使用可能となっており、円滑な手術室運営が可能となっている(図2)。

現在の集中治療部門

当院の集中治療室は、主に中央手術室と同じ4階にあり、心疾患集中治療室(CICU、ベッド数24床内現在16床稼働、看護師数74名)、一般集中治療室(GICU、ベッド数18床内現在15床稼働、看護師数51名)、ハイケアユニット(HCU、ベッド数8床内現在8床稼働、看護師数24名)の3つから構成される(図3)。各々の集中治療室同士は内部ドアを使用して行き来可能となっている。それぞれの部屋の対象患者としてCICUは虚血性心疾患・急性心不全等の循環器疾患および心臓血管外科術後患者を、GICUは大侵襲手術後の患者および脳卒中・循環器系疾患を除く重症患者を、

HCUはGICU入室後3週間を超えた小児以外の患者のうち、比較的安定しているが一般病棟では管理困難な患者を入室させることを設立当初のコンセプトとしていたが、手術件数の増減・看護師数の不足・専従医師の不在・獲得集中治療加算の関係から必ずしも上記に厳密に則ることのない運用となっているのが現状である。他に6階に発症2週間以内の脳梗塞・脳出血・くも膜下出血を対象とした脳卒中集中治療室(SCU、ベッド数6床内現在6床稼働)、救急科外来・診療・手術とを直結して運用を行う救急センターハイケア治療室(EHCU、ベッド数20床内現在18床稼働、その内2床は熱傷ユニット)、小児産科病棟のある7階には周産期集中治療室(MFICU、ベッド数9床内現在9床稼働)、新生児集中治療室(NICU、ベッド数25床内現在19床稼働)、新生児集中治療後回復室(GCU、ベッド数14床内現在7床稼働)が設置されている。

麻酔科の歴史と活動状況

当科は岩手医科大学創立30年にあたる1958年(昭和33年)に、本邦で7番目の麻酔科として発足した歴史ある教室である。2004年(平成16年)に就任した現・鈴木健二教授は当講座第四代目教授となる。現在(2021年)当科医局員は、鈴木教授の下、准教授2名、特任准教授1名、講師2名、特任講師1名、助教9名、任期付助教1名、専門研修医5名、非常勤医師1名、研究員2名で構成されている。臨床では麻酔科指導医・専門医



図2 ハイブリッド手術室

血管撮影装置を手術室に設置することにより、画像下治療と外科的手術を組み合わせ、大動脈ステントグラフトや経カテーテル大動脈弁留置術等、低侵襲で高度な治療が可能となっている。

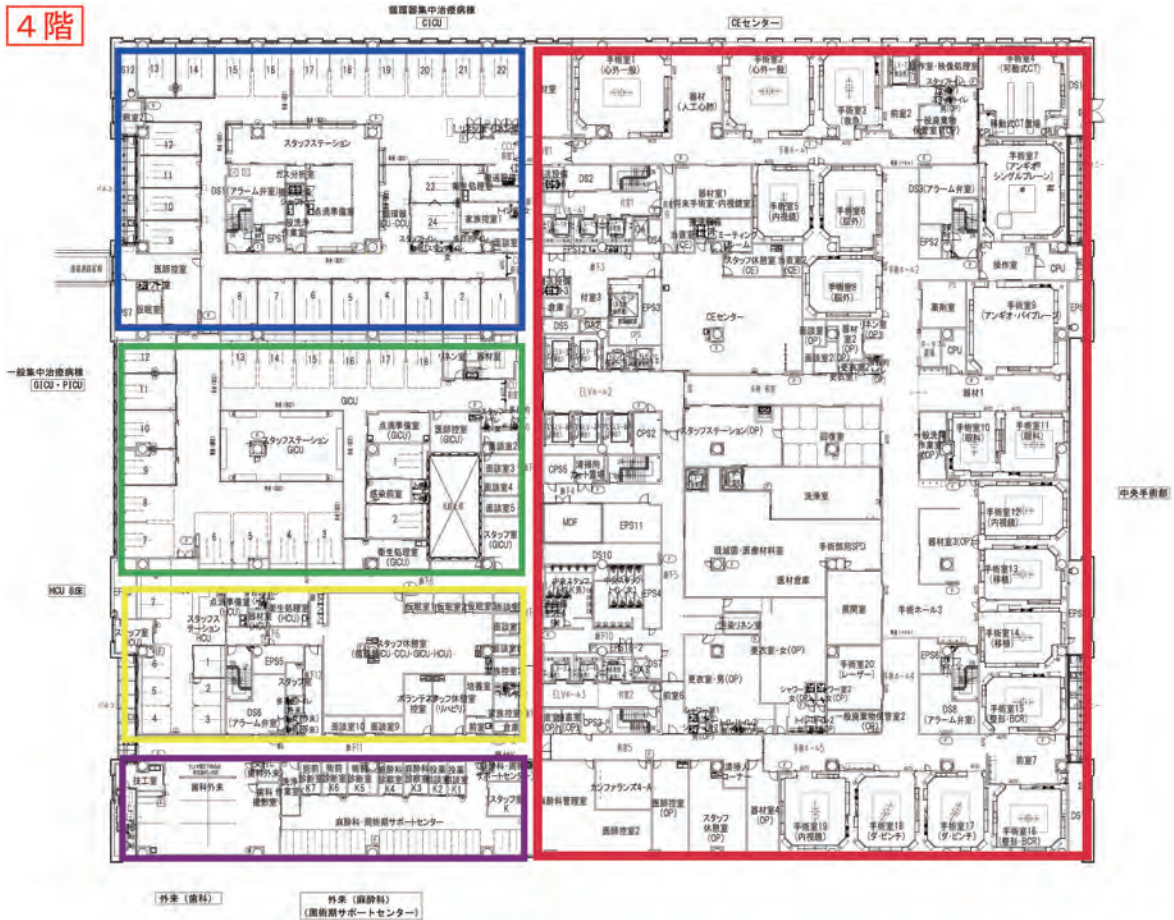


図3 手術部・集中治療部門・麻酔科が統合された新病院4階図面
 赤枠：手術室、青枠：心疾患集中治療室；CICU、緑枠：一般集中治療室；GICU、
 黄枠：ハイケアユニット；HCU、紫枠：麻酔科ペインクリニック・術前診察外来

その他、サブスペシャリティとして心臓血管麻酔専門医・集中治療専門医・ペインクリニック専門医の資格を有する者がおり、それぞれの領域で指導的な立場を担いつつ日々の診療・教育に邁進している。研究面においても、周術期の適切な輸血・輸液管理に関する研究、吸入麻酔薬の造血機能への影響に関する研究、エコーガイド下神経ブロック等による術後鎮痛法に関する研究、集中治療患者管理における人工呼吸管理および鎮静管理に関する研究、ロボット支援手術中の脳循環に関する研究、循環器疾患手術時の血管内皮グリコカリックスに関する研究、ペインクリニックにおける慢性疼痛対策特に東洋医学的アプローチに関する研究、各種特殊疾患の麻酔管理に関する研究等、多方面に渡り势力的に取り組んでいる。学生の教育にも数名のスタッフが熱意をもって担当し、学生の麻酔科診療への理解を深めるよう努めている。

矢巾移転後の当科の現状

矢巾移転前、当科は外来部門・一般的な手術

麻酔部門・循環器麻酔部門がそれぞれ独立で稼働しており、業務もそれぞれ独立の病舎あるいはフロアで行っていた。移転後それらが共通の手術室・フロアに統合されたため移転前と比較し人員の有効な活用が可能となっているが、それでも尚継続するマンパワー不足という問題は存在している。特にCICU・GICU・HCUには専属の麻酔科医はおらず、手術室・外来業務と掛け持ちで行っているのが現状である。特に最近では、当院GICUが本県COVID-19重症患者の収容を担っており、入院者が出た場合関連した人員の配置に制限が設けられるため、マンパワーの不足に拍車がかかるという問題も生じてきている。

今後の展望

今後の当科の課題として筆頭に上がるのは、何と言ってもマンパワー即ち麻酔科医師数の確保であるといえよう。2004年(平成16年)、新臨床研修医制度の発足と共に当大学においても医師確保が困難となった。これに伴い当講座でも他科から

の研修受入れ人数が減少し、診療面でマンパワー確保が益々困難となった。このため関連病院からの常勤医撤退を余儀なくされた。以来、麻酔科医の人数はゆるやかに漸増してはいるものの附属病院の膨大な質と量の臨床・研究・教育を支えるには十分とは言えず、当面は麻酔科医局員の増員と育成が当講座に課せられた最重要課題である。さらに各サブスペシャリティ部門に専門医はいるものの、その人数も十分であるとはいえない。特に集中治療専門医は一人しかいないため専従医の常駐が不可能な状況であり、今後の人材育成が課題である。

おわりに

令和元年、新元号の公布と共に岩手医科大学附属病院は矢巾町という新天地で新たな第一歩踏み出した。本年(2021年)は、第11回日本麻酔科学会北海道・東北支部学術集会在岩手県主幹で開催予定である(9月4日(土)～10月4日(月))。Webでの開催予定となり直接岩手を訪れて頂くことが難しい状況となつてしまい、大変残念に感じている。コロナ禍の早期の収束を祈りつつ、いつの日か数多くの皆様に岩手の土地を訪れて頂き、豊かな自然と味覚を堪能して頂きたいと思う。

薬剤紹介

提供：ムンディファーマ株式会社

レミゾラムベシル酸塩(アネレム[®] 静注用 50 mg)

秋 吉 浩三郎*

はじめに

レミゾラムベシル酸塩(レミゾラム、商品名アネレム静注用 50 mg)は、2020年8月、本邦で世界に先駆けて発売された全く新しい全身麻酔薬である。古典的な全身麻酔の条件とは、(1)鎮静、(2)鎮痛、(3)筋弛緩、(4)有害反射の抑制、の4つが挙げられる¹⁾が、一般的に全身麻酔薬と呼ばれている薬剤には、鎮静または鎮痛、もしくは複数の作用を有しても、一剤でこれら4つの条件を全て満たす麻酔薬は存在しない。実際の臨床では、この4条件を満たすため、個々の患者の特性や麻酔を要する手技の侵襲度に合わせて鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬の3剤をバランスよく投与する、“バランス麻酔”が行われている。本稿で紹介するレミゾラムは、古くから用いられているベンゾジアゼピン系鎮静薬であるが、これまでの鎮静薬が持つ問題点を解決した新世代の薬剤である。全身麻酔のみに適応が認められているが、今後、多方面への適応拡大も期待される。本稿では、その特徴と臨床試験の結果や海外からの報告を紹介し、今後の臨床使用に関する見解を紹介する。

開発の背景

全身麻酔時の鎮静薬は、投与経路によって大きく吸入薬と静注薬の2系統に分類される。静注薬としては、プロポフォールやミダゾラムが広く

使用されてきた。

プロポフォールは1974年にイギリスで開発された全身麻酔薬であり、GABA_A受容体作用、NMDA受容体抑制作用を持ち、脂溶性で肝臓にてグルクロン酸抱合されて排泄される。麻酔導入・覚醒の速さから、多くの全身麻酔の導入および維持に用いられている一方、血圧低下、心抑制等の循環動態変動や、脂肪乳剤に起因する注射時疼痛(血管痛)を惹き起こしたり、代謝半減期が長いといった課題が問題となってきた。ミダゾラムは1975年に米国で開発された短時間作用性のベンゾジアゼピンであり、GABA_A受容体作用をもち、水溶性で、CYP3A4で代謝される。麻酔導入・覚醒は速やかで、循環抑制は少ないが、半減期は長く、代謝物が活性を有し調節性に劣る点が問題となってきた。こうした2剤の問題点を解決すべく開発された新世代の薬剤がレミゾラムである。

レミゾラムの薬理学的特徴

レミゾラムおよびミダゾラムの化学構造式を示す(図1)。両者とも炭素6原子のベンゼン環と窒素2原子と炭素5原子のジアゼピン環が結合したベンゾジアゼピンの基本骨格に、窒素2原子を含む5印環が結合した、イミダゾジアゼピンの構造が基本骨格となっている。両者の化学構造式は酷似しているが、レミゾラムがジアゼピン環にエステル結合の側鎖を持つ点で大きく

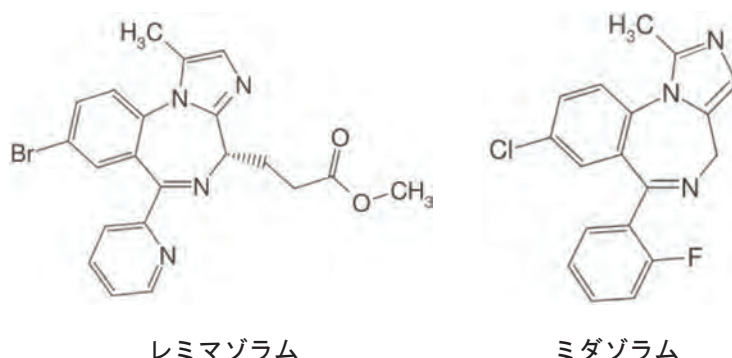


図1 レミゾラムおよびミダゾラムの化学構造：エステル結合している側鎖以外の構造は酷似している。

* 福岡大学医学部麻酔科学

異なっている。ベンゾジアゼピン類は GABA_A 受容体内のベンゾジアゼピン受容体に作用するが、この受容体に対するレミマゾラムの親和性はミダゾラムと同等であり、両者の鎮静作用の強度には大きな差がないと考えられている²⁾。

表1に現在使用されているベンゾジアゼピン系薬剤の薬理学的特徴を示す³⁾。他の薬剤と比較して、レミマゾラムの半減期は非常に短い。レミマゾラムの側鎖のエステル結合は、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼにて速やかに水解され、代謝物 CNS7054 となる。CNS7054 の半減期はレミマゾラムの約3倍と長いが、ベンゾジアゼピン受容体への親和性は、レミマゾラムの170分の1と極めて低い。一方、ミダゾラムは、肝薬物代謝酵素 CYP により α ヒドロキシミダゾラムに代謝されるが、この代謝物はミダゾラムの約8分の1の効力を持ち、ベンゾジアゼピン受容体への親和性が強い。鎮静作用が遷延する可能性がある。レミマゾラムに限らず、短時間作用性の鎮静薬では、目標とする鎮静効果を維持するためには一定の血中濃度を維持する必要がある為に持続投与が行われる。ある薬物を一定の血漿濃度を維持する

ために持続投与し、投与中止後、血漿濃度が50%に減少するのに必要な時間を Context-sensitive half time (CSHT) と呼ぶが、多くの薬剤では、持続投与時間が長くなるに連れ、CSHT が延長し、投与中止から覚醒までの時間が延長する。図2に健康ボランティアを対象とした臨床試験の結果から算出された薬物動態モデルに基づく、レミマゾラムおよびミダゾラムの CSHT を示す⁴⁾。持続投与時間が長くなるに連れミダゾラムの CSHT が延長するのに対し、レミマゾラムの CSHT は一定である(≒約8分)。即ち、レミマゾラムの投与時間が延長しても覚醒までの時間は一定であり、長時間の持続投与に適した薬剤であることが予想される。

以上、レミマゾラムはその薬理学的特徴から鎮静薬として十分な薬効を有しながら、短時間作用性で鎮静効果が遷延しない、非常に“キレの良い”薬剤であることが予想される。

投与方法

レミマゾラムの適応は「全身麻酔の導入および維持」に限定されている。成人に対する全身麻酔

表1 主要なベンゾジアゼピン系薬剤の科学的特徴：レミマゾラムの半減期は非常に短い

	半減期 (hr)	クリアランス (ml/kg/min)	分布容量 (L/kg)	蛋白結合率 (%)	開発年
ロラゼパム	11–22	0.8–1.5	0.8–1.3	88–92	1979
ジアゼパム	20–50	0.2–0.5	0.7–1.7	98–99	1980
ミダゾラム	1.7–3.5	5.8–9.0	1.1–1.7	94–98	1984
レミマゾラム	0.4	4521 (ml/min)	36.4 (L)	NA	2010

文献3より引用し一部改編

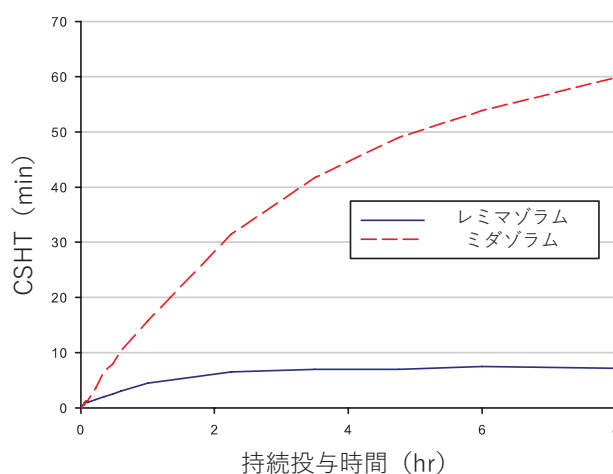


図2 レミマゾラム、ミダゾラムの CSHT(文献4を改編して使用)

持続投与時間が長くなるに連れ、ミダゾラムの CSHT が延長していくのに対し、レミマゾラムの CSHT は延長しない。

の導入時には、シリンジポンプを用い、12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入を行う。投与速度は、患者の年齢、状態により適宜減速すべきである。患者が意識消失後、投与速度を1 mg/kg/時に減し、持続注入を開始する。適切な麻酔深度が維持できるよう患者の意識状態や全身状態を観察しながら、2 mg/kg/時を上限に投与速度の調節を行う。患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すべきである。また、覚醒徴候が認められた場合には、最大0.2 mg/kgを静脈内投与する。

レミマゾラムは鎮静作用のみを有する全身麻酔薬であるから、全身麻酔に使用する場合、適宜鎮痛薬、筋弛緩薬との併用が必要である。

臨床成績(国内第2/3相試験)

日本人の全身麻酔施行手術患者を対象とした国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬：プロポフォール)の結果を示す⁵⁾。この試験では、ASA分類IまたはIIの、全身麻酔を施行する手術患者(レミマゾラム群300例、プロポフォール群75例)を対象に、レミマゾラムの麻酔導入および麻酔維持における有効性と安全性を、プロポフォールを対照とした無作為化単盲検並行群間比較が行われた。

レミマゾラム群：6 mg/kg/時または12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで適宜増減、プロポフォール群：2.0~2.5 mg/kgを静脈内投与し、意識消失後は4 - 10 mg/kg/時で静脈

内持続投与し、手術終了まで適宜増減を行った。試験結果の一部を表2に示す。本試験では、薬剤の特性や投与方法の影響から、投与開始から意識消失まで、投与終了から開眼まで、投与終了から抜管まで、いずれの時間ともにプロポフォール群よりも長い。全身麻酔薬としての機能が有効であった被験者割合(有効率)は、レミマゾラム(6および12 mg/kg/時)群、並びにプロポフォール群、いずれも100%であり、全身麻酔時の鎮静薬として、プロポフォールに対するレミマゾラムの非劣性が示された。

副作用

主な副作用として、紅斑、頭痛、悪心、嘔吐、悪寒(1%以上10%未満)等がある。重大な副作用としては、低血圧(26%)、徐脈(4.7%)が報告されているほか、依存性、呼吸抑制、覚醒遅延を生じる可能性がある。

国内後期第2/3相試験において、有害事象はレミマゾラム6 mg/kg/時群の39.3%(59/150例)、レミマゾラム12 mg/kg/時群の42.7%(64/150例)に認められた。対称群であるプロポフォール群の有害事象発生率は61.3%(46/75例)であった。主要な有害事象を表3に示す⁵⁾。

特定の背景を有する患者に関する注意

添付文書には、投与時に注意すべき患者群として、高齢者、全身状態の悪い患者、肝腎機能障害患者、妊婦、小児等が記載されている。

高齢者への投与に関して、臨床治験における高齢者(65歳以上)での単回投与後の血中濃度の

表2 国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬：プロポフォール)の主要結果
(文献5を改編して使用)

	レミマゾラム		プロポフォール
	6 mg/kg/時	12 mg/kg/時	
手術時間(分)	155.5 ± 96.5	143.7 ± 79.4	123.4 ± 73.0
総投与時間(分)	202.2 ± 103.3	190.0 ± 87.8	164.9 ± 80.2
意識消失までの 投与量(mg/kg)	平均±標準偏差 0.17 ± 0.04	0.29 ± 0.08	1.83 ± 0.40
維持中の至適投与 速度(mg/kg/時)	平均±標準偏差 0.97 ± 1.00	0.99 ± 1.00	5.21 ± 5.00
意識消失までの 時間(秒)	平均±標準偏差 102.0 ± 26.6	88.7 ± 22.7	78.7 ± 38.4
投与終了から開眼 までの時間(分)	平均±標準偏差 14.9 ± 12.0	14.5 ± 12.0	10.3 ± 10.0
投与終了から抜管 までの時間(分)	平均±標準偏差 19.2 ± 15.5	19.2 ± 18.0	13.1 ± 12.0

表3 国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験(対照薬:プロポフォール)における主な有害事象の発現例数と頻度(文献5を改編して使用)

	レミマゾラム		プロポフォール
	6 mg/kg/時群 (150例)	12 mg/kg/時群 (150例)	(75例)
血圧低下	30 (20.0)	36 (24.0)	37 (49.3)
嘔吐	7 (4.7)	11 (7.3)	32 (4.0)
悪心	11 (7.3)	10 (6.7)	4 (5.3)
悪寒	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (1.3)
心拍数減少	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (4.0)
低血圧	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)
徐脈	0	3 (2.0)	0
紅斑	4 (2.7)	2 (1.3)	0
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)	0
注射部位疼痛	0	0	14 (18.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	3 (4.0)

発現例数(%)

推移から、若年者と薬物動態に差がないことが明らかになっている⁶⁾。ただし高齢者ではより低い血中濃度で鎮静を生じる可能性があり、投与量の設定には注意が必要である。添付文書記載の通り、投与速度の減速を考慮し、慎重に投与する。

また、合併症・既往歴等のある患者(ASA分類Ⅲ:中~高度の全身性疾患を有し、日常の活動が制限されている患者)に対する全身麻酔時導入に関する臨床治験の結果では、6 mg/kg/時または12 mg/kg/時を無作為に振り分けて投与した場合、前者で意識消失までの必要量が減少したことが報告されている(それぞれ 0.16 ± 0.04 mg/kg、 0.27 ± 0.08 mg/kg、平均±標準偏差)⁷⁾。こうした患者群では、鎮静作用の増強や低血圧等の副作用が高頻度に出現する恐れがあるため、投与速度の減速を考慮し、より慎重に投与する。

併存疾患に関して特に注意すべきは、重度の肝機能障害患者である。図3に海外臨床治験における、肝機能障害患者群に対する単回投与後の血中濃度の推移を示す⁶⁾。重度肝機能障害患者(Child-Pugh C)では明らかに血中濃度の低下が遅延していることがわかる(図3上)。これは、レミマゾラムの代謝を行う非特異的エステラーゼが主に肝臓に存在しており、肝機能低下により本剤の代謝が遅延したためと考えられる。健康患者と比較して重度の肝機能障害患者では、血中濃度が予想外に上昇し、鎮静作用が強く、延長する可能性がある。投与速度の減速を考慮する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきだろう。

一方、腎機能障害は薬剤の代謝に影響しないことが明らかになっている(図3下)⁶⁾。

妊婦や授乳婦、小児への投与

動物実験(ラット)では、単回急速静脈内投与したときの胎仔血液および胎仔全体での濃度は、投与後5分においてそれぞれ母動物血漿の0.07および0.05倍であり、投与後48時間では投与直後の5分の1未満となったと報告されている。しかし、既存のベンゾジアゼピン系薬剤において、妊婦または妊娠している可能性のある女性に使用した場合、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学調査報告⁸⁾や、新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており⁹⁾、注意が必要である。また、動物実験(ラットおよびウサギ)で乳汁中へ移行が報告されており⁶⁾、授乳婦に対しての投与も注意すべきである。いずれも治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであろう。

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立されていない。

特異的拮抗薬の存在

ベンゾジアゼピン系薬剤に対する特異的拮抗薬としてフルマゼニルが利用可能である。フルマゼニル自体は生物学的活性を殆ど持たないが、

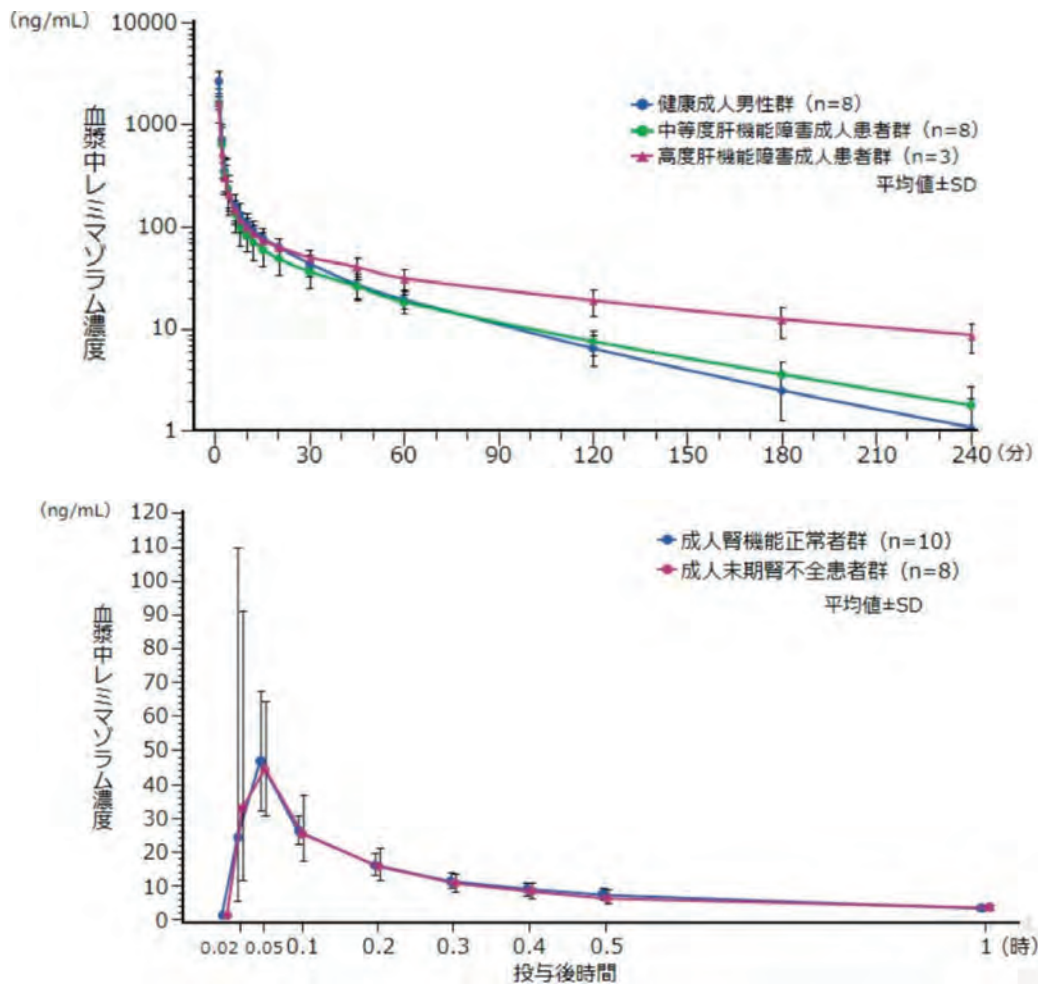


図3 海外臨床試験における肝機能・腎機能障害患者における単回静注後の血中濃度の推移

GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に競合的に結合して、ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静作用の発現を妨げ、過量投与や作用遷延時等に、その作用を拮抗する。レミマゾラムを用い、予想外に鎮静作用が遷延した場合にもフルマゼニルで作用を拮抗することが可能である。国内第2/3相実薬対照無作為化単盲検比較試験でも、レミマゾラム 6 mg/kg/時群の9.3%、レミマゾラム 12 mg/kg/時群の8.7%にフルマゼニルが用いられており、それぞれフルマゼニル投与後、平均1.8分、0.9分で覚醒したと報告されている⁵⁾。

フルマゼニルの大部分は肝臓でエチルエステルの加水分解によりカルボン酸化合物に代謝、その約40%がグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される。フルマゼニルを使用する場合、その血中半減期が約50分と比較的短時間であることに注意が必要である。半減期が長いベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム:1.7-3.5時間)をフルマゼニルで拮抗した場合、フルマゼニルの血中濃度が先に低下し、再鎮静を来す可能性がある。一方、レミ

マゾラムの半減期は約20分とフルマゼニルの半減期より十分に短いことから、一旦拮抗されればフルマゼニルの血中濃度が低下しても再鎮静を来す可能性は非常に小さい。特異的拮抗薬であるフルマゼニルを安全に使用できることはレミマゾラムの臨床的大きな利点である。

おわりに

以上、本項で紹介したレミマゾラムの特徴をまとめると、①鎮静薬として十分な作用を有していること、②作用発現が速く、速やかに血中から消失し、投与終了後の作用遷延の心配なく使用できること、③循環抑制等の有害反応の発生が少ないこと、④特異的拮抗薬フルマゼニルによって安全に拮抗できることが挙げられる。このような特徴から、若年成人から高齢者まで幅広い年齢層で、健康患者から併存疾患を有する患者まで、安全に使用できる有効性の高い薬剤であると言える。特に、短時間作用性で特異的拮抗薬が使用可能なことは、患者の安全性と生産性の両立が求められる

現在の医療に適した全身麻酔薬であると言える。一方、高齢者では周術期のベンゾジアゼピン系薬剤の使用が術後せん妄と関連しているとの報告もある¹⁰⁾。術後せん妄は術後認知機能障害の発生と関連があり¹¹⁾、手術患者の予後に大きな影響を及ぼす問題であると考えられている¹²⁾。短時間作用であるとはいえ、レミマゾラムはベンゾジアゼピン系薬剤である。レミマゾラムが術後せん妄にどのような影響を持つか、今後の報告を待たなくてはならない。

レミマゾラムは、現代の医療の要求を満たした新時代の全身麻酔薬である。既存の薬剤と比較して血圧低下の発生頻度が少ないことは、循環器疾患を要している高齢患者にも安全に使用することが可能であるだろう。海外では、大腸内視鏡等侵襲的検査時の鎮静薬としての治験も進んでいる。今後、本邦でも集中治療や、侵襲的検査・治療施行時の鎮静薬等適応が拡大され、幅広い場面で活用されることが期待される。

文献

- 1) Woodbridge PD: Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536-50.
- 2) Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al: CNS 7056: A novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology* 2007; 107: 60-6.
- 3) Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et al: *Miller's Anesthesia*, 9th ed. Elsevier, Amsterdam, 2019, pp. 655.
- 4) Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al: A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2012; 115: 274-83.
- 5) Doi M, Morita K, Takeda J, et al: Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: A multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 2020; 34: 543-53.
- 6) アネレム静注用 50mg 承認時資料.
- 7) Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al: Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients ASA Class III: Results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth* 2020; 34: 491-501.
- 8) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* .2008; 111: 1001-20.
- 9) McElhatton PR: The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 461-75.
- 10) Kudoh A, Takase H, Takahira Y, et al: Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg* 2004; 99: 1674-8.
- 11) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al: Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-9.
- 12) Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.

質疑応答

COVID-19 に関わる災害医療と薬剤について
教えてください。

(大阪府：Y.I.)

(回答)吉 田 紗 理*

はじめに

「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)」と「災害医療」が一見無関係と思われる方は多いのではないかと。ところが実際は、COVID-19 と災害医療は非常に密接な関係がある、と著者は考えている。COVID-19 の世界的流行と共に我々の生活様式は大きく変わった。まずその始まりについて振り返りたい。

新型コロナウイルス感染症の始まりは2019年の年末のことであった。2019年12月31日に世界保健機関(WHO)は、中国湖北省の武漢市での原因不明の肺炎症例44例について報告した。2020年1月5日には、中国における原因不明の肺炎について「Disease Outbreak News」を発出し、中国は1月12日に原因となった新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の全遺伝子配列を発表した。

日本国内においては、2020年1月16日に神奈川県内において国内一例目が発表された。「新型コロナウイルス感染症」を指定感染症として定める政令が制定され、2020年1月28日公布された。1月30日に政府は新型コロナウイルス感染症対策本部を設置し、その初会合の中で安倍晋三内閣総理大臣(当時)が災害派遣医療チーム「DMAT」(ディーマット)の活用について言及した。

DMAT と災害医療

1) DMAT とは

DMAT とは、1995年1月17日に発生した「阪神淡路大震災」を契機として養成された災害派遣医療チーム(DMAT, disaster medical assistant team) のことで、「災害急性期に活動できる機動性を持ったトレーニングを受けた医療チーム」と定義されている¹⁾。構成メンバーは、医師、看護師、業務調整員で構成され、その技能の維持のために研修の受講や訓練への積極的な参加が求められている。

その活動要領²⁾で活動の内容について、「DMAT は、本部活動、広域医療搬送、病院支援、地域

医療搬送、現場活動等を主な活動とする。また、本部業務のサポート、病院支援や情報収集等を担うロジスティクスも行う。なお、医療チームの参集状況に応じて、必要な場合には、初期の避難所や救護所での活動のサポート等を考慮する。」と記載されている。2011年の東日本大震災や2016年の熊本地震においても多くのDMATが派遣され、被災地支援を行った。現場活動だけではなく、本部活動のサポートや情報収集等もその活動の一部となっており、これらに特化した研修についても実施されている。ただ、新型コロナウイルス感染症への対応を開始した当時は、感染症を想定した研修や訓練は実施されていなかった。2021年度より、日本DMAT隊員養成研修のカリキュラムに感染症に対応する研修が盛り込まれる方針が、厚生労働省より発表されている。

2) 災害と災害医療

災害については様々な定義があるが、DMATにおいては災害を「突然発生した異常な自然現象や人為的な原因により人間の社会生活や生命と健康に受ける被害とする。災害で生じた対応必要量の増加が通常の対応能力を上回った状態である」と定義している³⁾。平時の救急医療においては、1人の傷病者に対して十分な医療資源(ヒト、モノ、薬剤等)が提供されるが、災害時に提供される医療においては、多数の傷病者に対して、ライフラインの遮断等により、限られた医療資源(ヒト、モノ、薬剤等)で対応することが求められる。需要と供給のバランスが崩れた状態で提供されるのが「災害医療」といえる。

2021年4～5月に大阪が経験した新型コロナウイルス感染症の重症病床のひっ迫は、まさにこの需要と供給のバランスが崩れた災害医療を必要とする状況であったと考える。

3) 新型コロナウイルス感染症と DMAT・災害医療

DMAT は2020年1～3月、中国武漢市からの邦人退避チャーター便の対応やクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号における活動を行った。ダイヤモンド・プリンセス号における活動において

* 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター薬局

は、計472名(医師157名、看護師123名、業務調整員161名、薬剤師31名)が活動を行った⁴⁾。

著者自身もDMATの業務調整員かつ薬剤師として、2020年2月12～13日に、船内活動を行った。船内活動中に検疫官の感染が明らかとなり、支援を行う「ヒト」も不足していた。国や様々な支援チーム、船を運航する会社・クルー等との連携が必須であり、日ごろからの指揮命令系統の確立と連携を実践する災害医療の考え方が生きる場であった。

2020年3月26日付け事務連絡「新型コロナウイルス感染症の患者数が大幅に増えたときに備えた入院医療提供体制等の整備について(改訂)」⁵⁾において、都道府県に県内の患者受入れを調整する機能を有する組織・部門「都道府県調整本部」では、「患者搬送コーディネーターのうち少なくとも1人は、自然災害発生時における「統括DMAT」の資格を有する者であることが望ましい。」とされている。これについて、「都道府県搬送調整本部では、41都道府県においてDMAT関係者が参画、最大27都道府県においてDMAT関係者常駐」していた⁴⁾。これはDMAT隊員が共通の養成プログラムを受講していることから、他県のDMATとも一緒に活動等を行うことができること、DMATロジスティックチーム研修を経験していること等の強みが評価されてのものである。

2021年5月には著者は厚生労働省地域支援班の参与として、大阪市保健所で活動を行った。コロナ患者の自宅への往診同行や高齢者施設への訪問の機会があったが、数日間飲まず食わずで脱水になり点滴を必要とする方や酸素濃縮器二台を使つての酸素投与を必要とする方等、医療から取

り残されていると感じる場面に遭遇し、衝撃を受けた。

病床の確保はもちろんのこと、需要と供給のバランスが崩れた際に速やかに「災害」のスイッチを入れ対応を行うことや、往診体制の確立が重要であると感じた。

COVID-19と薬剤(図1)

1) ガイドライン等

新型コロナウイルス感染症について、厚生労働省からは「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第5版」⁶⁾が発行されている。(2021年6月現在)この手引きについては、病原体や臨床像、重症度分類や診断から、薬剤、院内感染対策から退院基準に至るまで広く記載されている。最新の第5版では、薬剤に関する改訂としては、国内で承認されている薬剤に、「バリシチニブ」(2021年4月23日追加承認)が追加されるとともに、投与すべきでない薬剤として「ヒドロキシクロロキン」や「リトナビル」に関する記述がある。また、「ファビピラビル」の国内での観察研究結果が更新された。

日本感染症学会は、「COVID-19に対する薬物治療の考え方」⁷⁾を発行しており、第7版が最新である。抗ウイルス薬の投与対象や開始時期の考え方、未承認の医薬品についての海外の報告や国内の使用実績について記載されている。

2) 承認を受けている薬剤について(表1)

① レムデシビル(商品名:ベクルリー点滴静注液 100mg、同点滴静注用100mg)

RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬で、2020年5月7日に特例承認を受けた。レムデシビルに

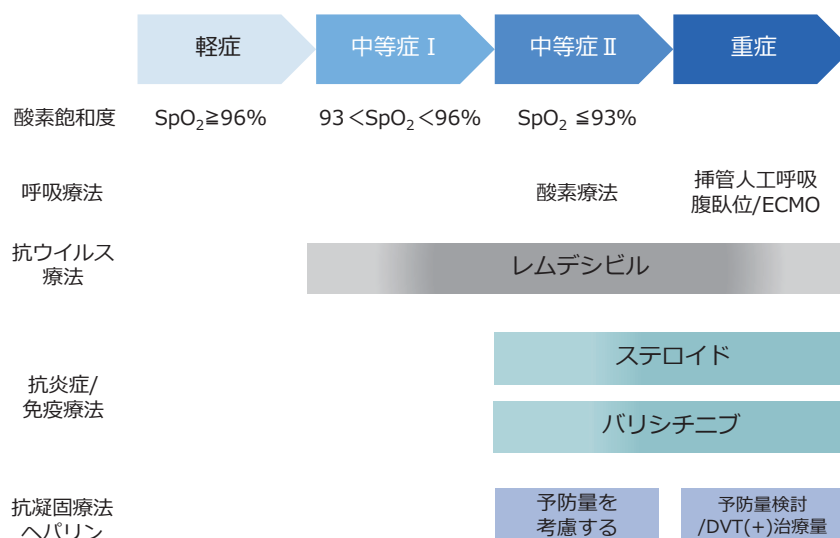


図1 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引きの重症度別マネジメントと薬剤
 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第5版⁶⁾、
 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における静脈血栓塞栓症予防の診療指針¹⁴⁾をもとに作成。

関するランダム化比較試験 (RCT) については 4 つ報告されている。

欧米・アジアで実施された ACTT1 試験⁸⁾においては、レムデシビル投与群 541 人とプラセボ群 521 人にわけ、入院を要する新型コロナウイルス肺炎患者を対象として、レムデシビル群で臨床的改善までの期間が短縮された (レムデシビル群 10 日 vs プラセボ群 15 日)。ただし、サブグループ解析で、レムデシビル投与時に挿管または ECMO を使用している患者においては、臨床的改善までの期間の短縮はみられなかった。WHO 主導で行われた SOLIDARITY Trial⁹⁾においては、世界 30 カ国でレムデシビル群 2,743 人と標準治療群 2,708 人に分け、入院を要する新型コロナウイルス肺炎患者を対象にして実施されたが、死亡率に有意差はなかったと結論づけられている。

診療の手引きでは、「これまでの知見から、レムデシビルはすでに挿管や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高いが、サブグループ解析の結果からは、そこまで至らない酸素需要のある症例では有効性が見込まれる。」とされ、2021 年 1 月 7 日の添付文書改訂で、酸素投与を必要としないが肺炎像が見られる中等症患者においても使用可能となった。

2020 年の特例承認時には、重大な副作用に「急性腎障害 (AKI)」があったが、2021 年度の改訂では削除となった。特定の背景を有する患者に関する注意として、「腎機能障害患者」と「重度の腎機能障害」の患者が挙げられている。レムデシビル自体の腎尿細管上皮細胞のミトコンドリア障害による腎機能障害の可能性があることと添加剤であるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン (SBECD) の蓄積が起こりうるためである。

これについて、Meagan L. Adamsick らは、4 つの臨床試験の結果から、AKI や末期腎不全の患者においても腎代替療法により SBECD によるリス

クを一般的に安全と考えられる範囲に限定できるとの報告をしている¹⁰⁾。また、Dhanapalan Aiswarya らは、血液透析を受けている COVID-19 患者へのレムデシビル投与の有効性と安全性について、2-6 回の投与で重大な肝機能検査値の異常は認めず、また早期のレムデシビル投与で入院期間が短縮されたことを報告している¹¹⁾。

血液透析や進行した腎不全は、新型コロナウイルス感染症の重症化リスク要因である可能性があり、これらの患者における薬剤の投与の有効性と安全性について評価を継続していく必要がある。

また、レムデシビルの所有権は、厚生労働省にあり使用する場使用申請書の提出が必要であること、新型コロナウイルス感染症医療機関等情報支援システム (G-MIS) への必要な情報の登録が必須であることに、注意が必要である。

② デキサメタゾン (商品名：デキサート注射液、デカドロン錠、他)

合成副腎皮質ホルモン剤で、国内 2 例目の新型コロナウイルス感染症の治療薬として承認を受けた薬剤である。重症 COVID-19 患者で起こる全身性炎症候群を抑制すると考えられる。英国の非盲検ランダム化比較試験「RECOVERY」において、デキサメタゾンを投与された群は、標準治療を受けた群と比較して、人工呼吸器を装着している患者と酸素投与のみを受けている患者において、死亡率が有意に低下した。ただし、酸素投与を必要としない患者においては、死亡率の改善が見られなかった¹²⁾。

③ バリシチニブ (商品名：オルミエント錠)

蛋白質チロシンキナーゼである JAK (ヤヌスキナーゼ) ファミリー、特に JAK1 および JAK2 の選択的可逆的阻害剤であり、もともと関節リウマチの適応を持っており、2021 年 4 月 23 日に「SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る)」の適応が追加された。腎排泄型薬剤で

表 1 新型コロナウイルス感染症の適応を持つ薬剤

一般名	レムデシビル	デキサメタゾン	バリシチニブ
商品名	ベクルリー	デキサート / デカドロン等	オルミエント
剤型	注射剤	注射剤 / 錠剤等	錠剤
効能または効果	SARS-CoV-2 による感染症	重症感染症 (化学療法と併用する)	SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る)
用法用量	通常、成人および体重 40kg 以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注する。なお、総投与期間は 10 日までとする。	デキサメタゾンとして 6 mg 1 日 1 回 10 日間 (経口・経管・静注)	通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

あり、腎機能に応じた投与量が示されており、透析患者、末期腎不全患者に対しては投与禁忌である。また、原則としてレムデシビルとの併用が必要とされる。

3) COVID-19 と抗凝固薬について

COVID-19 に対する薬物療法の一つに、抗凝固療法がある。日本では重症感染症および呼吸不全は、深部静脈血栓症の中等度リスク因子とされ、日本人では抗凝固療法の出血のリスクが高い背景があるものの、COVID-19 は、静脈血栓塞栓症 (VTE) を主に、高頻度で血栓症を合併することが知られている。日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同のアンケート調査結果によると、解析対象の 6,068 例のうち、D-dimer は 73.8% で測定され、入院中に基準値の 3 - 8 倍の上昇を認めた症例は 9.5%、8 倍以上の上昇を認めた症例は 7.7% であった。血栓症は 1.85% に発症していた。人口呼吸・ECMO 中の重症例での血栓症発症例は 50 例 (重症例中の 13.2%) であった。抗凝固療法には未分画ヘパリン 591 例 (67.2%)、低分子量ヘパリン 111 例 (13.0%)、ナファモスタット (フサン) 234 例 (26.6%)、トロンボモジュリンアルファ 42 例 (4.8%)、上記の併用 138 例 (15.7%)、直接経口抗凝固薬 (DOAC) が 91 症例 (10.3%)、その他 42 例 (4.8%) 等が使用されていた¹³⁾。

2021 年 1 月 25 日には、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における静脈血栓塞栓症予防の診療指針」¹⁴⁾ が、日本静脈学会・肺塞栓症研究会・日本血管外科学会・日本脈管学会合同で発行されている。

このなかでは、重症度にあわせた抗凝固療法が示され、ヘパリンの使用について記載されている。

最後に

2021 年 4 ~ 5 月の新型コロナウイルス感染症患者の急増により、一部のプロポフォル製剤に端を発した、鎮静薬の欠品や出荷調整が相次いで実施され、執筆時点 (2021 年 6 月末) も継続して当該薬剤の安定した確保に難渋している。日本麻酔科学会からは、手術室での麻酔の維持は揮発性吸入麻酔を考慮すること等の提言がなされることになった。需要と供給のバランスが崩れた「災害」ともいえるこの状態に、スイッチをいれて、薬剤師だけではなく医療従事者全体で取り組む必要があると考える。

文献

- 1) 日本集団災害医学会, DMAT 改訂版編集委員会: DMAT 標準改訂第 2 版. へるす出版, 東京, 2015, pp.30
- 2) 厚生労働省: 日本 DMAT 活動要領. 平成 28 年 3 月 31 日 (改正).
- 3) 日本集団災害医学会, DMAT 改訂版編集委員会: DMAT 標準改訂第 2 版. へるす出版, 東京, 2015, pp.2
- 4) 国立病院機構本部 DMAT 事務局: 令和元年度から令和 2 年度の DMAT 活動報告について, 第 21 回救急・災害医療提供体制等の在り方に関する検討会資料 1, 2020.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10802000/000660956.pdf>
- 5) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症の患者数が大幅に増えたときに備えた入院医療提供体制等の整備について (改訂), 2020.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000614594.pdf>
- 6) 診療の手引き検討委員会: 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 5 版, 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000785119.pdf>
- 7) 日本感染症学会: COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 7 版, 2021.
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_210201.pdf
- 8) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the treatment of Covid-19-final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-26.
- 9) Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al: Repurposed antiviral drugs for Covid-19- interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021: 384: 497-511.
- 10) Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al: Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *JASN* 2020; 31: 1384-6.
- 11) Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, et al: Use of Remdesivir in patients with COVID-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 586-93.
- 12) Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021; 384: 693-704.
- 13) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班, 日本血栓止血学会, 日本動脈硬化学会: COVID-19 関連 血栓症アンケート調査結果報告, 2020.
https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/2021/02/201208_COVID19_houkoku.pdf
- 14) 日本静脈学会, 肺塞栓症研究会, 日本血管外科学会, 日本脈管学会: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における静脈血栓塞栓症予防の診療指針 2021 年 1 月 25 日版 (Version 1.0). 2021.
<http://www.jsvs.org/ja/info/pdf/20210125.pdf>

長崎歴史文化博物館所蔵



第**43**回 The 43rd Annual Meeting of
Japan Society of Circulation Control in Medicine

日本循環制御医学会 総会・学術集会

循環制御の
理論と実践

2022年 5月27日[金]・28日[土]

会場 出島メッセ長崎
新長崎駅隣接

会長 原 哲也
長崎大学大学院 麻酔集中治療医学 教授



©長崎県観光連盟



【事務局】長崎大学大学院 麻酔集中治療医学 〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
 【運営事務局】株式会社コングレ九州支社 〒810-0001 福岡市中央区天神 1-9-17-11F
 TEL 092-716-7116 FAX 092-716-7143 E-mail jscm2022@congre.co.jp

<http://www.congre.co.jp/jscm2022/>

公式ホームページはこちら →

「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@jscm.jp

編集後記

今年から、「循環制御」の編集主幹を務めるよう命じられました。非常に光栄なことであり関係の皆様
に感謝申し上げるとともに、重責を果たすためのご指導ご支援を賜りたくお願い申し上げます。

今年には日本循環制御医学会の理事長も交代され、第4代の福井大学麻酔・蘇生学 重見研司教授から
第5代の九州大学麻酔・蘇生学 山浦健教授へ引き継がれました。循環に関わる多分野の専門家が集う、
学際的かつ横断的な会である日本循環制御医学会の益々の発展を楽しみにしております。

「循環制御」は昨年度から年に2回の発行となりました。今年度は8月にこの第1号を、12月に第2号
を発刊する予定です。来年度からは第1号を6月に、第2号を12月に発刊できるよう取り組んでまい
りますので、皆様のご指導ご支援をよろしくお願いいたします。

本号では、特集として第41回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウムの「血行動態から考え
るデバイス治療の適応とその効果の評価」を取り上げました。第41回総会・学術集会はコロナ禍の中
でのWEB開催となりましたが、「循環動態アカデミー」とのコラボレーション企画をはじめ非常に興
味深いプログラム構成であり、来るべき心不全パンデミックへの備えについて理解を深めることがで
きました。新型コロナ感染症に関する話題として、質疑応答のコーナーで大阪急性期・総合医療センター
の吉田紗理先生にCOVID-19に関わる災害医療と薬剤についてご教示いただきました。今後も、循環
と新型コロナ感染症の視点から情報提供に努めてまいります。

本号の発刊に際しては、編集委員会の皆様から絶大なご支援をいただきました。深く感謝申し上げます。

(原 哲也)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第42巻 第1号 (2021)

- 公開日 / 令和3年8月31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 / 原 哲也
 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1
 長崎大学大学院麻酔集中治療医学
 電話 095-819-7370
 ファクシミリ 095-819-7373
 電子メール tetsuya@nagasaki-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