



CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 特集

第42回総会・学術集会シンポジウム「ECMOの多様な用途と合併症回避の工夫」

## 総説

心不全診療における画像診断のパラダイムシフト：

心臓MRIは進化し続ける心不全診療のコアイメージである

## 原著

Remote Ischemic Preconditioningに伴う脳脊髄液プロテオーム変動の解析による  
周術期神経認知障害治療標的の探索

低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度と blood volume index の検討

## 関連学会印象記

第85回日本循環器学会学術集会 #21JCS は “Tweet the Meeting” で大盛況  
~twitter は competency~

## 留学速報

University of California, San Diego (UCSD)

VA San Diego Healthcare System Medical Center

## 文献紹介

## 新著紹介

なぜ心はこんなに脆いのか

Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry

## 質疑応答

COVID-19 と鎮静・鎮痛薬

## 会告

# 循環制御・目次

第 42 巻第 2 号(通巻 142 号)

## 巻頭言

循環器内科学、循環制御学は Hemodynamics から Genomics へ…………… 葎 山 稔 …… 71

## 特 集

### 第 42 回総会・学術集会シンポジウム「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」

1. ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫(座長から)…………… 牧 盾 …… 72
2. 重症心不全治療における ECMO の役割…………… 肥 後 太 基 …… 73
3. 救急領域での体外式膜型人工肺(ECMO)の使用…………… 牧 盾 …… 75
4. ECMO 患者の凝固障害の管理と COVID-19 での注意点…………… 岩 崎 夢 大 …… 77
5. 小開胸低侵襲心臓手術時の大腿動静脈からの送脱血における合併症の回避…………… 柴 田 利 彦 …… 81

## 総 説

心不全診療における画像診断のパラダイムシフト:

心臓 MRI は進化し続ける心不全診療のコアイメージである…………… 松 本 健 嗣 …… 83

## 原 著

Remote Ischemic Preconditioning に伴う脳脊髄液プロテオーム変動の解析による

周術期神経認知障害治療標的の探索…………… 中 森 裕 毅 …… 92

低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度と blood volume index の検討…………… 柴 田 伊 津 子 …… 100

## 関連学会印象記

第 85 回日本循環器学会学術集会 #21JCS は“Tweet the Meeting”で大盛況

~twitter は competency~…………… 岸 拓 弥 …… 106

## 留学速報

University of California, San Diego (UCSD)

VA San Diego Healthcare System Medical Center…………… 一ノ宮 大 雅 …… 108

## 文献紹介

I…………… 熊 谷 裕 生 …… 112

II…………… 川 人 伸 次 …… 114

## 新著紹介

なぜ心はこんなに脆いのか

Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry…………… 畠 山 登 …… 116

## 質疑応答

COVID-19 と鎮静・鎮痛薬…………… 廣 田 和 美 …… 117

## 会 告

第 43 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内…………… 121

投稿規定…………… 122

## 編集後記

…………… 川 人 伸 次 …… 124

## 巻頭言

循環器内科学、循環制御学は  
Hemodynamics から Genomics へ

葎 山 稔\*

40年間、一循環器内科医師として活動して循環器病学の過去、現在、未来を俯瞰して、どのように考えているのか？と問われたなら、私は即座に、Hemodynamics から Genomics への移行だと思いますと返答します。Genomics とはゲノムと遺伝子について研究する生命科学の一分野ですが、私の学生時代の知識は、メンデルの法則の程度しか知識はありませんでした。Grüntzig 先生が1977年、バルーンによる冠動脈形成術に成功し、Rentrop 先生が1979年急性心筋梗塞患者に streptokinase を冠動脈内に注入して再疎通に成功されました。私は1981年の卒業ですが、すでに狭心症、急性心筋梗塞のカテーテル治療は確立されていました。話はもとに戻りますが、ゲノムとは「DNAの文字列に表された遺伝情報すべて」のことです。ヒトゲノムのDNAの文字列(塩基)は32億文字列(塩基対)にもなります。この32億文字列のうち、蛋白質の設計図の部分「遺伝子」とよんでいるのはよく知られていることで、ヒトゲノムには約23,000個の遺伝子が含まれているだけです。以外に少ない数です。それで、ヒトゲノム計画は1990年に米国のエネルギー省と厚生省によって30億ドルの予算が組まれて発足し、ゲノムの下書き版を2000年に完成し、2003年4月14日には完成版が公開されました。Hemodynamics ですが、1970年にスワングアンツ・カテーテルを

Prof. Swan、Prof. Ganz が考案されました。私は、そのカテーテルを病棟で、よく使いました。1985年に私はお二人がいる Cedars-Sinai Medical Center に会いに行きました。1991年からの留学ではミネソタ大学で、Jay N. Cohn, M.D. のもとで、血管拡張療法について学びました。

1991年帰国してから、一年後輩の先生が薬理にいたので薬理にいき、その時、山中伸弥先生に出会いました。当時、山中先生は薬理学の大学院生で platelet activating factor の hemodynamics に関して、犬を用いて研究していました。私は摘出還流心にて、hemodynamics の研究をしていました。ただ、その後ラット心筋梗塞モデルを作成して mRNA を測定するようになりました。山中先生は、今述べた仕事で circulation research に採択されて、留学は分子生物学の勉強で UCSF に留学して、数年後薬理学のスタッフで帰国されてからは、iPS のもとになるような仕事をされていました。私は、心筋梗塞後心臓リモデリングの解明を、細胞内情報伝達系に関して分子生物学的な方法で研究を進めました。

ここでは詳しく述べることはできませんが、骨髄幹細胞で遺伝子変異をひとつ有するクローンが増えると心筋梗塞、脳梗塞が多くなります。循環器内科学、循環制御学は、これからは、臨床においても Hemodynamics から Genomics へ移行すると思います。

\* 大阪市立大学循環器内科

**特 集**

第42回総会・学術集会シンポジウム「ECMOの多様な用途と合併症回避の工夫」

# 1. ECMOの多様な用途と合併症回避の工夫 (座長から)

牧 盾<sup>\*1</sup>、肥 後 太 基<sup>\*2</sup>

この度、第42回日本循環制御医学会総会・学術集会で、葭山総会長からECMOをテーマにしたシンポジウムのお話を頂戴し、企画から座長までさせていただきました。日本循環制御医学会は、循環器内科、心臓外科、麻酔科等の様々な専門を持った医療者、研究者が一堂に会して、循環制御に関して議論し、学ぶ場です。そこで、様々なバックグラウンドのシンポジストに、それぞれの専門領域でのECMOの使用について講演していただきました。また、今大会は「COVID-19と未来へ紡ぐ循環制御～今、我々に出来る事～」をテーマに掲げて、まさにコロナ禍中に開催されましたので、本来は循環制御とは関わりの薄い、重症呼吸不全におけるECMOの使用についても、シンポジウムのお話に取り入れました。

はじめに、心不全治療のエキスパートである肥後太基先生に薬剤抵抗性の重症心不全への治療介入、特に各種機械的循環補助の実際とチーム医療の重要性について講演していただきました。次に、ECMO net で多くの医療機関の診療支援をな

さっている大下慎一郎先生に、COVID-19による重症呼吸不全に対する人工呼吸管理とECMO管理の実査について、トピックスを交えてご講演いただきました。救急医療に携わっている著者はECPRや外傷患者の循環・呼吸補助におけるECMOの使用例や適応についてお話しさせていただきました。麻酔科医である岩崎夢大先生には、COVID-19に関連した凝固異常とその評価としての血液粘弾性検査についての研究に関する最新の知見を交えてお話しいただきました。そして心臓外科医である柴田利彦先生からはMICSの人工心臓確立時のトラブルシューティングについてお話しいただきました。

臨床・研究の最新の知見から、明日の臨床に生かせるTipsまで、様々な話題に触れることができた、濃密な2時間だったと感じております。シンポジウムをご提案下さった葭山総会長、運営に携わった皆様、シンポジストの先生がた、シンポジウムに現地・遠隔でご参加下さった皆様に、感謝申し上げます。

\*1 九州大学病院集中治療部、\*2 国立病院機構九州医療センター 循環器内科

**特集**

第 42 回総会・学術集会シンポジウム「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」

## 2. 重症心不全治療における ECMO の役割

肥 後 太 基\*

急性心原性ショックや静注強心薬治療抵抗性の重症心不全症例は、適切なタイミングで機械的循環補助 (MCS) を含めた適切な治療介入を行わなければ救命が困難となる極めて重篤な臨床症候群である。救命率向上のためには、1) 治療適応となる循環不全の迅速な見極め、2) 適切なタイミングでの MCS の適応決定と適切なデバイスの迅速かつ安全な導入、3) MCS の適切な管理と合併症の予防・対策、さらには 4) 適切なタイミングでの次の治療へのブリッジが重要である。

日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン (年改訂版) では短期 MCS の検討に際し、血行動態だけではなく末梢低灌流の指標として血中乳酸値を参考にすることを推奨している<sup>1)</sup>。また、心原性ショックの多くは来院時に血行動態は保たれていてもその後が悪化することが報告されている。近年提唱された心原性ショックのステージ分類<sup>2)</sup>を念頭に、ワンポイントでの評価ではなく臨床経過にも着目して MCS の導入が遅れない

ように心がける必要がある。

留置型ポンプカテーテル Impella<sup>®</sup> の普及によって心原性ショックに対する治療戦略にも変化が生じてきているが、心肺停止状態、呼吸管理にて酸素化が保てない場合、急性肺塞栓症等による重症の右心不全や劇症型心筋炎等のように高度の両心室不全の場合には V-A ECMO の適応である<sup>3)</sup>。また、Impella<sup>®</sup> を選択したとしても十分な補助が得られない場合にも V-A ECMO の導入を躊躇すべきではない。

V-A ECMO の管理においては、管理中の合併症の予防と対処に留意しながら、本来の目的である全身の組織灌流を維持改善することを心掛ける必要がある。(図 1) に示すように、①出血、下肢阻血、コンパートメント症候群等、末梢血管からのブラッドアクセスによる局所合併症を予防・コントロールが可能かどうかを常に意識しつつ、②全身の組織循環を十分に補助できているかを流量、心係数だけではなく混合静脈血酸素飽和度や乳酸

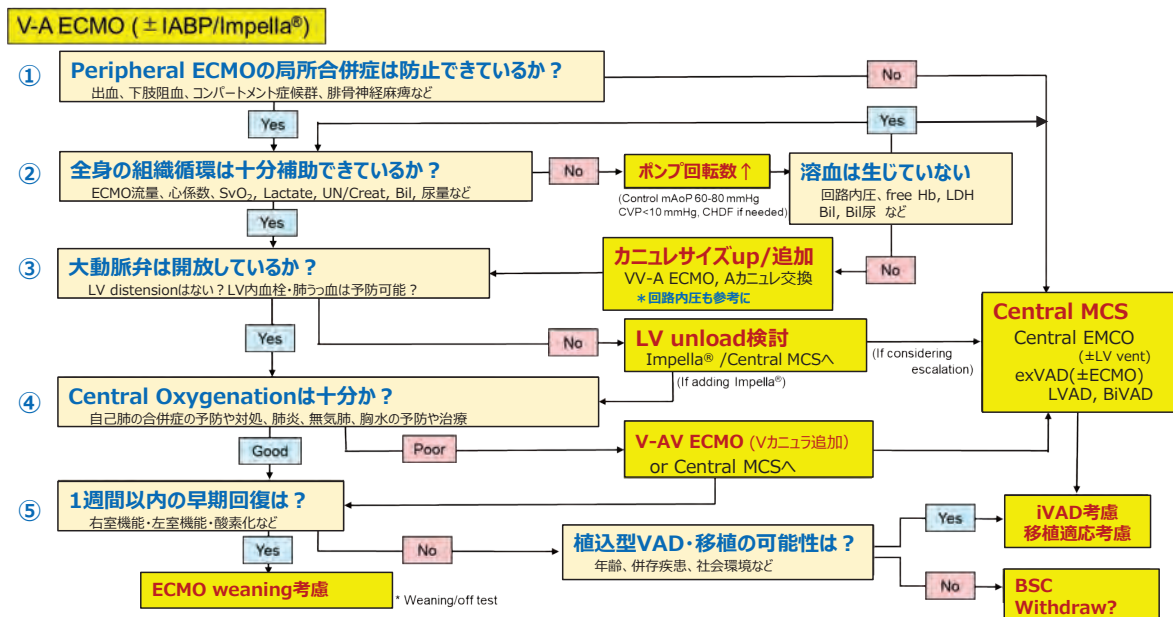


図 1 心原性ショックに対する V-A ECMO の管理アルゴリズム

\* 国立病院機構九州医療センター循環器内科

値、肝腎機能、尿量等も含めて総合的に評価する必要がある。流量を増加させるためにポンプ回転数の増加をさせる場合には、送血圧・脱血圧を意識し溶血が生じないかのモニタリングも必要である。また平均血圧が90 mmHgを上回ると脳出血の合併のリスクが高くなることから平均動脈圧の管理目標値は60～80 mmHgとし、必要に応じて血管拡張薬も用いるべきである。うっ血肝・うっ血腎等を避けるために中心静脈圧は可能な限り10 mmHg未満を目指して管理する。送脱血圧やカニューレの位置不良、suckingによる脱血不良等のために、全身組織の需要に見合うだけの十分な循環補助が達成できていない場合には、送脱血カニューレのサイズアップや追加も考慮し、それでも困難な場合には開胸下でのCentral MCSを検討する。③十分な組織灌流が得られた状況下では、大動脈弁の開放消失による左室内の血流停滞や血栓形成、肺うっ血が生じていないかを評価し、左室の減負荷目的でのImpella<sup>®</sup>の追加使用やCentral MCSへの移行を考える。④また大動脈弁が開放している場合には、奇異性低酸素血症による冠循環や脳循環の低酸素を予防・改善する必要がある。腹臥位療法を含めた理学療法や気管支鏡による吸痰等により無気肺、肺炎、胸水の予防や治療を行うが、それでも改善が困難な場合には、V-A ECMOからV-AV ECMOもしくはCentral MCSへのシステム変更が必要となる。⑤V-A ECMOの管理は1週間を超えてくると短期・長期予後ともに悪化することが報告されており、早期の心機能の改善が難しい場合、あるいはその可能性が予測される場合には、より早い段階から体外式あるいは植込型補助人工心臓や心臓移植の適応の可能性等について実施施設と情報を共有し連携する

必要がある。

ECMOの管理では、単に循環の補助に留まるだけではなく、自己肺の酸素化能の改善を目指した呼吸管理や体液管理、早期の体位変換や離床の促進、栄養管理等の全身管理も同様に重要である。これらの包括的治療の成功のためには多職種の協働が必須であり、救命救急・集中治療医・心臓外科医・循環器内科医はもちろんのこと、臨床工学技士、理学療法士、看護師からなるチームで患者の状態と問題点、治療方針について緊密に情報共有し討議を重ねることで、治療の最適化を目指す体制が望ましい。

「Doing ECMO ? NO! Managing ECMO is essential. (ECMOは入れるだけではなく管理することこそが重要である。)」を合言葉にECMOの治療成績の向上を目指していくことが重要である。

## 文献

- 1) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン: 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版), 2021年9月10日更新。  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
- 2) Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, et al: Cardiogenic shock classification to predict mortality in the cardiac intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2117-28.
- 3) Atkinson, TM, Ohman EM, O' Neill WW, et al: A practical approach to mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: An interventional perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 871-83.

## 特集

第 42 回総会・学術集会シンポジウム「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」

## 3. 救急領域での体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用

牧 盾<sup>\*1</sup>、山 浦 健<sup>\*1,2</sup>

## 体外式膜型人工肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) の歴史

ECMO は、1972 年に重症呼吸不全患者における最初の救命例が報告されてから、成人の重症呼吸不全に対する有効性に関して多くの研究が行われたが、いずれも結果は芳しくなかった。しかし、2009 年に流行した新型インフルエンザでは、ECMO によって多くの重症呼吸不全患者が救命され、そして 2020 年の新型コロナウイルス肺炎の流行とともに、重篤な呼吸不全に対する救命手段として脚光を浴びている。一方で、ECMO は 1980 年頃から重症心不全に対する心肺補助として、当初は主に周術期や冠動脈インターベンション時に用いられた。そして、2000 年頃からは心肺蘇生にも用いられている。

## ECMO を用いた心肺蘇生 (ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation)

2000 年頃 ECPR による救命例が多く報告されるようになり、2005 年には国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) の「心肺蘇生と救急心血管治療のための科学と治療の推奨に関わる国際コンセンサス (CoSTR)」に記載された<sup>1)</sup>。しかし、ECPR 後の

生存退院率は 25 ~ 33% であり、適応には議論の余地がある。2020 年のアメリカ心臓協会の心肺蘇生ガイドラインでは「短期間の機械的心臓補助によって回復可能と考えられる選ばれた患者」を対象とすべきであると記載され<sup>2)</sup>、本邦の蘇生ガイドラインでも「一定の基準を満たした症例」に対する治療として提案するとされた<sup>3)</sup>。ECPR が有効な症例については様々な知見が得られ、extracorporeal life support organization (ELSO) のマニュアルには、目撃のある心停止、心原性または可逆的な原因、意識消失直後に質の高い CPR が開始された、重大な併存疾患がない、70 歳以下等が適応の条件として記されているが<sup>4)</sup>、コンセンサスが得られた適応基準は存在しない。

九州大学病院では、ECMO センターおよび ECMO センター運営委員会を設置し、ECPR の適応基準を作成し、随時適応基準の見直しも行っている (表 1)。

当院の ECPR における長期予後不良因子に関する後方視的観察研究では、ECPR を行った院内および院外心停止それぞれ 32、24 名について、1 年後神経学的良好群と不良群に分けて検討を行った。院内心停止では男性、心停止前の肝機能障害、および腎機能障害が予後不良と関連する

表 1 九州大学病院における extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) の適応

適応基準 (1、2 のいずれも満たす)
1. 心停止から 1 時間以内に導入可能
2. 以下のいずれかの病態である
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 度でも shockable rhythm が確認されている</li> <li>・ 肺塞栓症が強く疑われる</li> <li>・ 救急隊もしくは院内での目撃のある心停止</li> </ul>
除外基準 (以下のいずれか 1 つでも該当する場合)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発症前の ADL が不良</li> <li>・ 他疾患の終末期</li> <li>・ 止血困難な出血 (心臓刺創を除く)</li> <li>・ DNAR</li> <li>・ 明らかな脳血管疾患による心停止</li> </ul>

\*1 九州大学病院集中治療部、\*2 九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学

因子であり、院外心停止では心停止から ECMO 導入までの時間が予後不良と関連する因子であることが明らかになった。院内心停止では臓器障害合併の有無について情報を収集して適応を判断する必要があり、院外心停止では心停止から ECMO 導入までにかかる時間を、ECMO の適応判断に含めるべきであると考えている。

### 外傷診療における ECMO の使用

外傷患者では、出血の制御ができないため通常は ECMO の適応ではないと考えられている。しかし ECMO によって救命できる外傷患者も存在する。

VA-ECMO が有効だった症例として、心臓刺創による院外心停止の 1 症例を経験した。包丁による心臓刺創のために来院時心停止だったが、救急外来で開胸して心室穿孔部を用手圧迫しながら心臓マッサージおよび縫合止血したところ自己心拍が再開した。その後心臓外科によって手術室で心臓の縫合術が行われたが、心室細動を繰り返し、さらに心室の穿孔部から大量出血を生じたため VA-ECMO を導入した。その結果、容易に縫合止血し、術後 6 日目に ECMO 離脱、9 日目に ICU を退室し、生存退院した。

外傷患者に対して VV-ECMO を使用した症例として、大腿骨骨幹部骨折に脂肪塞栓による急性呼吸窮迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress syndrome) を合併した症例を経験した。受傷 8 日目に ARDS が進行したため、VV-ECMO を導入した。受傷 11 日目には VV-ECMO による呼吸補助下にて大腿骨骨接合術を行ったが、抗凝固を中止して手術を行うことで止血は可能で、循環が破綻することなく手術を修了した。受傷 15 日目に

ECMO を離脱、28 日目に人工呼吸器を離脱し、生存退院した。

心臓刺創等、外科的止血が可能な出血や、呼吸不全を合併した外傷に対しての呼吸補助としての ECMO の使用は、適応を慎重に判断して ECMO 管理に工夫を加えることで、安全かつ有効に使用することが可能である。

### まとめ

救急医療において多様な病態に対して ECMO は有用であるが、その適応の判断や管理は容易ではない。ECMO を安全かつ有効な救命手段として利用するためには、多くの症例を経験し検討を重ねて行かなければならない。

### 文献

- 1) International Liaison Committee on Resuscitation: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67: 213-47.
- 2) Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al: Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2020; 142: S366-S468.
- 3) 日本蘇生協議会監修: JRC 蘇生ガイドライン 2020. 医学書院 2021.
- 4) Brogan TV, Lequier L: Extracorporeal life support: The ELSO red book, 5th ed. Extracorporeal Life Support Organization 2017.



特集

第 42 回総会・学術集会シンポジウム「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」

## 4. ECMO 患者の凝固障害の管理と COVID-19 での注意点

岩崎 夢大\*<sup>1</sup>、武井 祐介\*<sup>2</sup>

### ECMO と抗凝固療法

#### —モニタリングをどうするか—

体外式膜型人工肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) 使用中の重症患者の全身管理において、凝固管理は合併症を減らすうえで非常に重要である。ECMO 管理中の出血は頻繁に起こる合併症の一つであり、外科的創部・カニューレ刺入部出血などのマイナートラブルから、頭蓋内出血など予後に寄与するものまで様々報告されている<sup>1)</sup>。しかし出血を恐れて不十分な抗凝固療法を行うと血栓を伴う回路トラブルに繋がるため、凝固障害を指標とした回路交換を提唱する臨床医も存在する<sup>2)</sup>。出血並びに血栓合併症を如何に減らせるかは ECMO 管理の鍵となると言っても過言ではない。

ECMO 中に血栓が形成される機序として、

- ① 血管内に挿入された biomaterial surface の表層に fibrinogen が沈着
  - ② その上に protein nanolayer が形成される vroman effect が起きる
  - ③ そこに von Willebrand factor (vWf) が接着、それを介して血小板や好中球接着が起き、platelet-neutrophil complex を形成、サイトカイン放出から組織因子が放出
- というものが提唱されている(図 1)<sup>3)</sup>。

このように ECMO 中は易血栓性とも呼ばれる状態のため、ECMO 中の抗凝固療法は必須であり、最も使用されるのは未分画ヘパリンである。実際 activated clotting time (ACT) 180 ~ 220 秒、並びに活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT, activated partial thromboplastin time) 1.5 ~ 2.5 倍を抗凝固療法の目標にすることが多い。施設によっては ACT や APTT を頻回にモニタリン

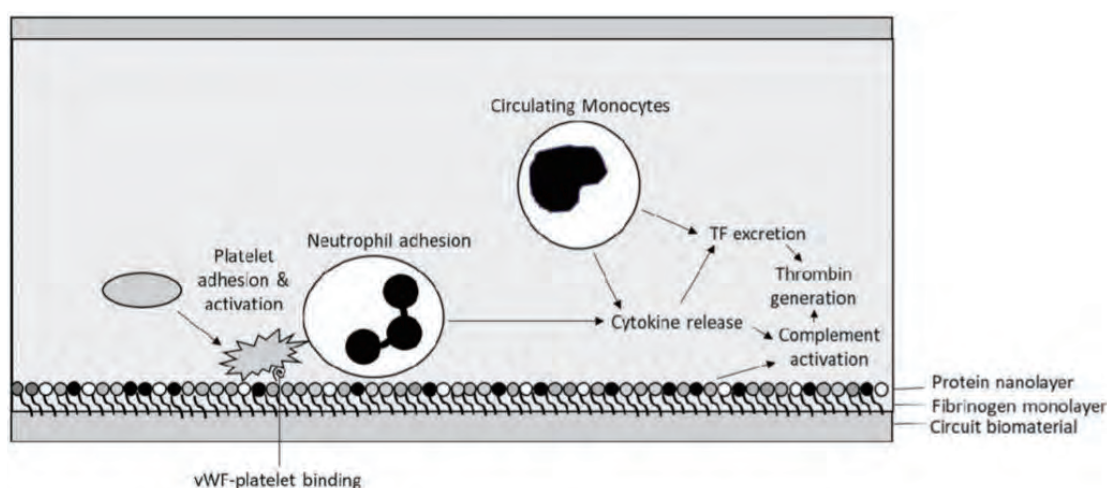


図 1 ECMO などの異物が血管内に挿入された際の生体反応

biomaterial surface の表面に fibrinogen monolayer が形成され、さらにその上に protein nanolayer が形成される (vroman effect)。その後、その protein nanolayer を足場にして vonWillbrand 因子が接着し、それをきっかけに血小板・白血球が沈着し血栓形成を誘発する。文献 3 より引用、責任著者より許可を頂いた。

\*<sup>1</sup> 東北大学大学院医学系研究科麻酔科学・周術期医学分野 医員、

\*<sup>2</sup> 東北大学大学院医学系研究科麻酔科学・周術期医学分野 助教

グすることでヘパリン投与量を調整する施設もあるが、それでも完全に出血合併症を減らせるわけではない。APTTやプロトロンビン時間(PT, prothrombin time)は、それぞれ内因系・外因系の凝固機能を反映すると言われているが、これらはあくまで *in vitro* での測定系に伴う検査結果であり、実際の血栓形成機能を反映していない。近年では、実際に血栓ができるかどうかにおいては、cell based modelに基づいて考えることが多く(図2)<sup>4)</sup>、APTT、ACT、fibrinogenのモニタリングというConventionalな検査方法には限界も存在する。

この実際の血栓傾向を評価するための機器として近年ROTEM<sup>®</sup>やTEG<sup>®</sup>といった血液粘弾性試験(VHA, viscoelastic haemostatic assays)が用いられ、これがECMO中の凝固能評価にも取り入れられつつある。これは血餅形成までの時間、その強度、線溶系の測定もできる機械である。これらの機器を用いた管理として、

- ① 血餅形成時間(reaction time)を16～24分と長めになるよう管理する方法<sup>5)</sup>
- ② flat lineと呼ばれる初期血餅形成までが延長している現象を避ける方法(図3)

の2点が使用方法として挙げられる。特にflat lineに関しては、APTTを1.5～2倍程度にコントロールしていても46%に認められたという報告もあり<sup>6)</sup>、このことから通常の血液凝固検査だけではECMO中の凝固管理が不適切になる可能性があることが伺える。flat lineを早期発見することは、過度な抗凝固療法は是正と出血合併症の予防に寄与するかもしれない。

## COVID-19 と ECMO

### —注意すれば良いのは過凝固のみか？

現在日本で最も多くECMOが使用されている疾患は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に伴うsevere ARDSへのVV-ECMOであろう。NPO法人ECMOnetからの報告によれば、2020年1月から2021年8月の段階で日本全国にてのべ800例を超える症例にVV-ECMOが装着されている。COVID-19は過凝固の病態を引き起こすことが知られており、集中治療を必要とした重症COVID-19患者の30%に血栓症を合併していた<sup>7),8)</sup>という報告もある。過凝固の病態であるCOVID-19においてECMOを装着した際、どのような合併症が想定されるだろうか。

Bemtgenらは、COVID-19でのVV-ECMO症例は通常のVV-ECMO症例と比較して、速心ポンプの血栓症例が優位に多いことを報告し、それに伴って回路交換の頻度も多かったことを報告した<sup>9)</sup>。では出血合併症が少ないか、というそうではない。ShaefらはCOVID-19のVV-ECMO症例において介入が必要な出血合併症が約28%に起こったとされており<sup>10)</sup>、COVID-19のVV-ECMOの凝固管理が非常に困難なことが伺える。この原因として、hypercoagulable stateのCOVID-19の重症例にECMOを装着した場合、vWfの消耗や回路内血栓に伴う凝固因子の消耗、また元々のCOVID-19の影響でAPTT目標を高めに設定していることが出血合併症も多い原因になっているかもしれない。

われわれはCOVID-19の凝固障害に早期から

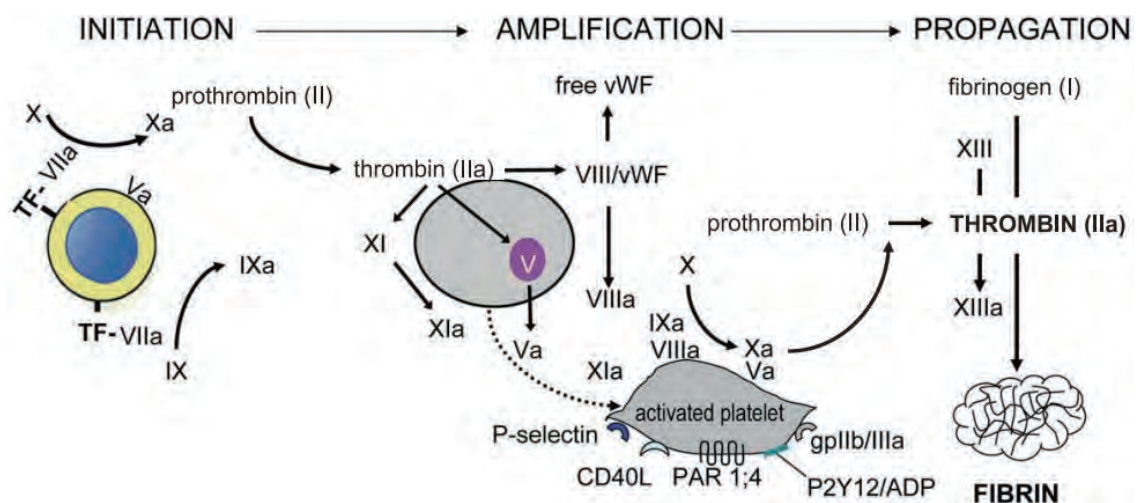


図2 凝固における cell based model

組織因子を介したトロンビン生成から始まる initiation period、トロンビンにより血小板活性化が認められる amplification period、その後 fibrin が重合し血栓が形成される propagation period の3段階に分かれる。文献4より引用、責任著者より許可を頂いた。

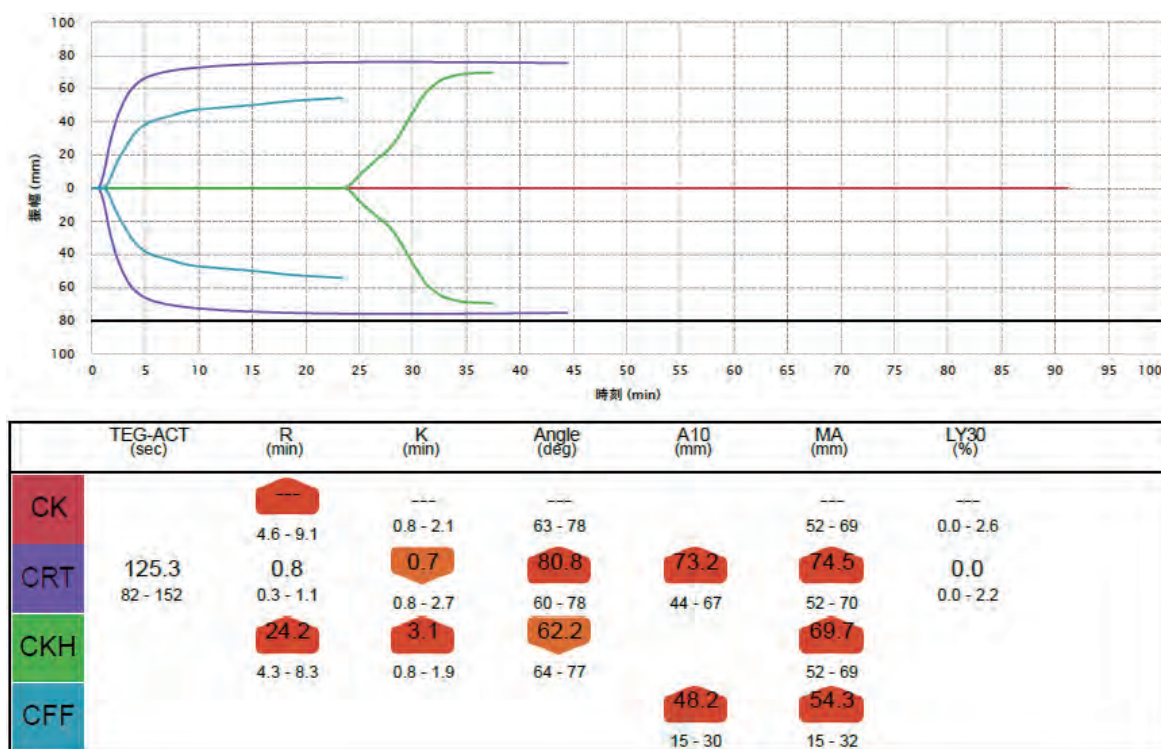


図 3 ECMO 中の患者における TEG 6s<sup>®</sup> の測定での flat line  
CK の部分で血栓形成が認められず赤線が一直線の状態であり、これを flat line と呼ぶ。

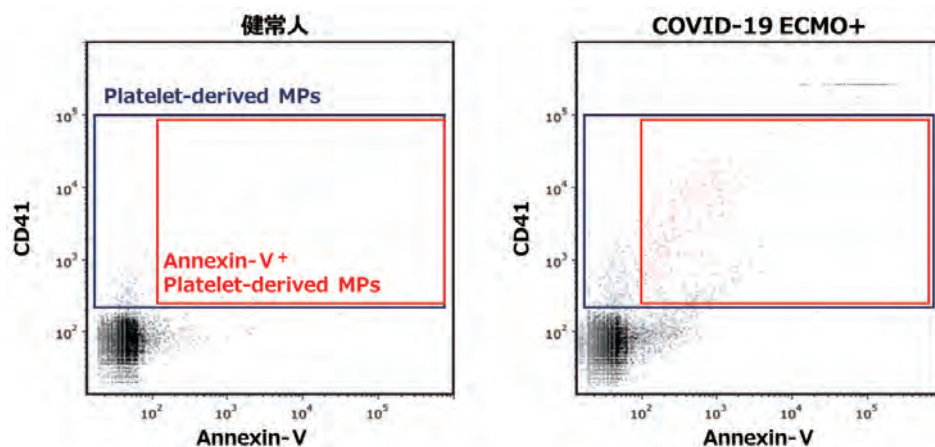


図 4 健康ボランティアと ECMO 症例での microparticles の比較  
CD42 + MPs (黒枠部分) : 704.1 vs 1917.1 (counts/ $\mu$ l)、AnnexinV (+) CD42 (+) MPs (赤枠部分) : 165.7 vs 1371.1 (counts/ $\mu$ l) で、特に AnnexinV (+) CD42 (+) MPs が ECMO 患者において有意に増加を認める。

注目し、COVID-19 患者の hypercoagulopathy の病態に microparticles (MPs) が関与していると考え、AMED の令和 2 年度「ウイルス等感染症対策技術開発事業」より資金提供を受け、COVID-19 患者の MPs の動態や凝固活性の解明に取り組んでいる。中間解析として、重症の COVID-19 患者において血小板活性化を示唆する Annexin5 (+) CD42 + MPs が上昇していることを発見した(図 4)。

今後さらなる研究進捗に伴い、重症例での凝固障害のメカニズム解明、それに伴う凝固管理の改善に役立てたいと考えている。

本原稿の内容並びに要旨は、第 42 回日本循環制御医学会総会・学術集会でのシンポジウム 3 「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」にて発表した。

## 文献

- 1) Brodie D, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-14.
- 2) Zakhary B, Vercaemst L, Mason P, et al: How I approach membrane lung dysfunction in patients receiving ECMO. *Crit Care* 2020; 24: 671.
- 3) Doyle AJ, Hunt BJ: Current understanding of how extracorporeal membrane oxygenators activate haemostasis and other blood components. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 352.
- 4) De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al: European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease: General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I) . Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 569-79.
- 5) Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, et al: Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: A safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 7.
- 6) Panigada M, Iapichino G, L'Acqua C, et al: Prevalence of "flat-line" thromboelastography during extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *ASAIO J* 2016; 62: 302-9.
- 7) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
- 8) Helms J, Tacquard C, Severac F, et al: CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) : High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-98.
- 9) Bemtgen X, Zotzmann V, Benk C, et al: Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 301-7.

## 特集

第 42 回総会・学術集会シンポジウム「ECMO の多様な用途と合併症回避の工夫」

## 5. 小開胸低侵襲心臓手術時の大腿動静脈からの送脱血における合併症の回避

柴田 利彦\*

ECMO には COVID-19 治療で使われる呼吸補助の VV-ECMO と全身循環補助に用いる VA-ECMO (PCPS) とがあり、心臓外科領域では術中・術後に後者を用いることが多い。いずれにしても大腿動静脈からのカニューレーションが必要である。心臓手術時に大腿動静脈カニューレーションを用いた体外循環(人工心肺)を用いることが最近増えてきた。心臓外科手術時の大腿動静脈送脱血において、我々が合併症回避に取り組んでいることを述べる。

心臓手術は従来の胸骨正中切開手術で行われてきたが、最近では右小開胸による低侵襲心臓手術(MICS, minimally invasive cardiac surgery)が盛んになってきている。当院では 2018 年からロボット支援僧帽弁形成術を開始しこれまで 90 例以上に行ってきた。いずれの低侵襲手術においても安全にかつ質を落とさずに行うことは基本であるが、いかなる合併症もつくりたくないという姿勢が必要である。送脱血トラブルは MICS では致命的であり、低侵襲手術を一気に高侵襲手術へと導いてしまう。

通常の中切開では上行大動脈に動脈カニューラを挿入し送血を行い、右心房あるいは上下大静脈から脱血するという central cannulation で体外循環を確立する。MICS では、右胸の数 cm の小さな創部から操作をするため、central cannulation で体外循環を行うことが困難である。そのため大腿動脈あるいは鎖骨下動脈から末梢送血を行い、脱血は大静脈から右心房まで長いカニューラを挿入して行う。よりよい抜血のため静脈リザーバーに陰圧をかけて吸引脱血で行う。MICS では狭い創部からの自由度の低い環境での手術操作を余儀なくされるが、弁形成の質を落とさないためにはよい脱血下に無血視野を保つことが必要である。

大腿送脱血を安全に行うため、多くの施設では経食道心エコー (TEE) ガイド下にカニューラを挿入している。TEE で観察できるのは胸部のみである。しかし、実際には少なからず腹部・骨盤内の血管において挿入時のトラブルが生じている。

また、TEE ではガイドワイヤーのたるみ等はない。そのため、我々は透視下に大腿送脱血カニューラ挿入を行っている。透視により正確に静脈カニューラが上大静脈まで挿入できていることが確認できる。動脈カニューラ挿入時も同様である。

動脈カニューラ挿入時の問題は、逆行性送血による動脈解離である。挿入時には透視でガイドワイヤーが腹部大動脈までスムーズに上がっていることを確認し、カニューラの先端位置も確認する。まず 500 mL/min の低流量で体外循環を開始し、TEE で下行大動脈に解離がないことを確認してから、送血流量を増やすようにしている。

もう一つは、動脈カニューラ挿入側の下肢虚血である。下肢虚血モニタリングのため近赤外線血流モニター (NIRO) を用いて経過観察をする。NIRO が下がった場合には、4Fr の細いシースを大腿動脈から末梢側に挿入し、送血ライン側枝から末梢送血する。それにより NIRO の改善が全例で得られている。また、動脈の spasms を予防することも大事である。

大動脈に粥状硬化病変がある場合には、下肢からの逆行性送血で脳梗塞を起こす危険性があるため、造影 CT で大動脈の壁性状を確認している。下肢送血が不適である場合には、鎖骨下動脈に人工血管を縫い付けてそこから送血を行っている。

また、造影 CT で腸骨・大腿動脈の太さを計測し、過大なサイズの動脈カニューラを選択しないことが肝要である。手術時には経皮的挿入ではなく、大腿動脈を露出してたばこ縫合の真ん中を穿刺して動脈カニューラを挿入することが多い。細い動脈カニューラを挿入していても、挿入箇所タバコ縫合による締め付け等により末梢還流が不十分になる場合もあるため、注意が必要である。大腿動脈が細い場合には、両側大腿動脈に細めの動脈カニューラを挿入して 2 本送血したり、あるいは鎖骨下動脈送血を併用して対応している。術中に動脈カニューラから造影し評価をした 17 例では、総大腿動脈から浅大腿動脈に直接造影剤が流れる症例は少なく、側副血行を介して大腿深動脈に造影剤

\* 大阪市立大学大学院医学研究科心臓血管外科学

が流れることが多かった。すなわち、側副血行の良否が下肢虚血に関係しているかもしれない。

以上の工夫により、当施設ではこれまで大腿動

静脈からの体外循環に起因する合併症はない。手間を惜しまずに確実に安心な体外循環を行うことが肝要である。

## 総説

心不全診療における画像診断のパラダイムシフト：  
心臓 MRI は進化し続ける心不全診療のコアイメージである松本 健嗣<sup>\*1,2</sup>

## 抄録

心不全患者は増加の一途を辿っており、近い将来「心不全パンデミック」が到来するといわれている。心不全の治療方針を立てる上で、あらゆる角度から多彩な情報を提供してくれる心臓 MRI は、現代における心不全診療のコアイメージとしてのポテンシャルを有している。心臓 MRI を臨床で最大限に活用するためには、このモダリティを「特定の疾患を評価するための特殊な画像診断法」ではなく、「心不全診療で遭遇する様々な疑問を解決する糸口を与えてくれるツール」として扱う、というパラダイムシフトが必要である。本稿では基本的な撮像法を中心に、最近のガイドラインやエビデンスに基づいた心臓 MRI の立ち位置を、心不全診療の立場から症例提示を通じて提案する。

**キーワード：** magnetic resonance imaging, heart failure, cardiovascular imaging, guidelines, cardiomyopathy

## はじめに

我が国の人口はすでに減少傾向にあるも心不全患者は増加の一途を辿っており、近い将来「心不全パンデミック」が到来するといわれている<sup>1)</sup>。心不全はいったん発症するとその予後は不良であるため、急性期・慢性期を通じてそれぞれのステージで適切なマネジメントが求められる<sup>2)</sup>。心不全急性期治療の根幹はうっ血の解除であり、全身管理および血管拡張薬・利尿薬・強心薬を中心とした非特異的な治療が行われる。急性期治療に続いて、予後改善のためには循環不全に陥った原因に対する適切な介入が必要である。心不全はあくまでも症候名であるため、その病態の中心である心臓においては多種多様な背景疾患がある。しかし、臨床現場においてその鑑別診断は必ずしも容易ではない。近年、従来の薬剤に加えて、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) や sodium-

glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャンネル阻害薬といった予後改善に有効な新しい心不全治療薬が使用できるようになった<sup>3)</sup>。さらに、これまで難治性とされてきた病態においても、疾患特異的な新たな治療法が確立されてきた。したがって、進化し続ける心不全治療のポテンシャルを最大限に発揮するためにも、心臓を詳細に評価するモダリティの重要性はこれまで以上に高まりつつある。

心臓核磁気共鳴画像 (MRI, magnetic resonance imaging) は心不全の鑑別診断において、他のモダリティでは得られない多くの情報を与えてくれる<sup>4)</sup>。シネ画像からは、正確な心臓の解剖学的情報を得ることができる。さらに近年ではその空間分解能の高さから、心重量係数等の各種定量評価のゴールドスタンダードとして、心不全薬の効果指標としても広く使用されている。T2 強調 Black-blood (T2BB) は、心筋の浮腫すなわち心筋内の活動性の炎症を可視化するシークエンスである。そしてガドリニウム造影剤を用いた遅延造影 (LGE, late gadolinium enhancement) は、他のモダリティでは評価困難であった心筋の線維化を鋭敏に描出し、心不全の原因精査に大いに役立つ。このように心不全の治療方針を立てる上で、あらゆる角度から多彩な情報を提供してくれる心臓 MRI は、現代における心不全診療のコアイメージとしての地位を確立したといえるだろう<sup>2),4)</sup>。

循環器医にとってこれまで MRI はほとんど馴染みのなかった特殊な画像診断モダリティであった。心臓 MRI を臨床で最大限に活用するためには、このモダリティを「特定の疾患を評価するための特殊な画像診断法」ではなく、「心不全診療で遭遇する様々な“クリニカルクエスション”を解決する糸口を与えてくれるツール」として扱う、という我々循環器医のパラダイムシフトが必要である。本稿では基本的な撮像法を中心に、最近のガイドラインやエビデンスに基づいた心臓 MRI の立ち位置を、心不全診療の立場から症例提示を通じて提案する。

\*1 和泉市立総合医療センター循環器内科、\*2 大阪市立大学大学院医学研究科循環器内科学

## 心臓 MRI を心不全診療に活かす

### 1) 心不全診療で用いられる心臓 MRI のシーケンス

前述の通り、心臓 MRI のシーケンスの中でも、最も基本的かつ心不全診療において有用であるものは、シネ・T2BB・LGE である。これらに加えて、当院では LGE の確認目的で PSIR (phase-sensitive inversion recovery) 法、また新しい撮像法として、T1 mapping (native + contrast-enhanced) 法を追加している。これらのシーケンスを主軸とした当院での心臓 MRI のワークフローを図 1 に示す。心臓 MRI は時間を要する検査である。当院ではルーチンでの撮像断面は最小限に設定しており、症例に応じて必要な断面を適宜追加することで必要十分な撮像を行うよう心掛けている。

### 2) 虚血性心疾患診療に活かす

虚血性心疾患診療における心臓 MRI の有用性については、豊富なエビデンスを背景に、本邦の最新のガイドラインにおいても高い推奨がなされている<sup>5)</sup>。シネ画像を用いた解剖学的な形態評価や局所壁運動異常を含めた左室収縮能の評価、薬物負荷による虚血評価、LGE による心筋バイアビリティの評価、MR アンジオグラフィによる冠動脈の解剖学的評価等、種々のシーケンスを組み合わせることで様々な評価が可能である。中でも、心不全診療において必須である虚血性心不全と非虚血性心不全との鑑別において、LGE は臨床的に有用である<sup>6)</sup>。また、虚血性心筋症の診療

には欠かせない心筋のバイアビリティ評価においては、高解像度・高コントラストを活かしたより詳細な心筋障害の評価が可能であり、心内膜下からの LGE の深達度が 75% を超えてくると収縮能の改善は乏しいことが知られている<sup>7)</sup>。

しかしながら、心不全診療において虚血性心疾患は最も重要な背景疾患であることから、心臓 MRI 以外の画像診断モダリティも十分に確立している。したがって、臨床所見や他の画像との対比を行うことができるため、画像の解釈も容易であり、心臓 MRI をはじめるにあたっては非常に有用な疾患群であるが、一方で「心臓 MRI でしか評価できない」という状況は限られている。

当院で虚血性心疾患の診断に心臓 MRI が臨床的に有用であった症例を図 2 に示す。症例は 57 歳女性で、胸痛を主訴に救急搬送となった。心電図にて II・III・aVF 誘導での ST 上昇が認められ (A)、急性心筋梗塞の診断で緊急冠動脈造影を施行したが、後側壁枝に閉塞が認められるのみであった (B)。血管径も小さく、インターベンションは困難と判断し、ヘパリンや心保護薬の投与で経過観察の方針とした。心筋梗塞としては非典型的な臨床像を呈した本症例において、“後側壁枝を責任病変とする急性心筋梗塞という診断を確認する”ために、心臓 MRI を施行した。T2BB にて炎症を反映する高信号が側壁中間部～後壁心尖部に認められ、同部位には心内膜下からの LGE が認められた。虚血を疑うこれら心筋障害の分布が、冠動脈造影で認められた後側壁枝の走行に合致したため、同血管を責任病変とする急性心筋梗塞の

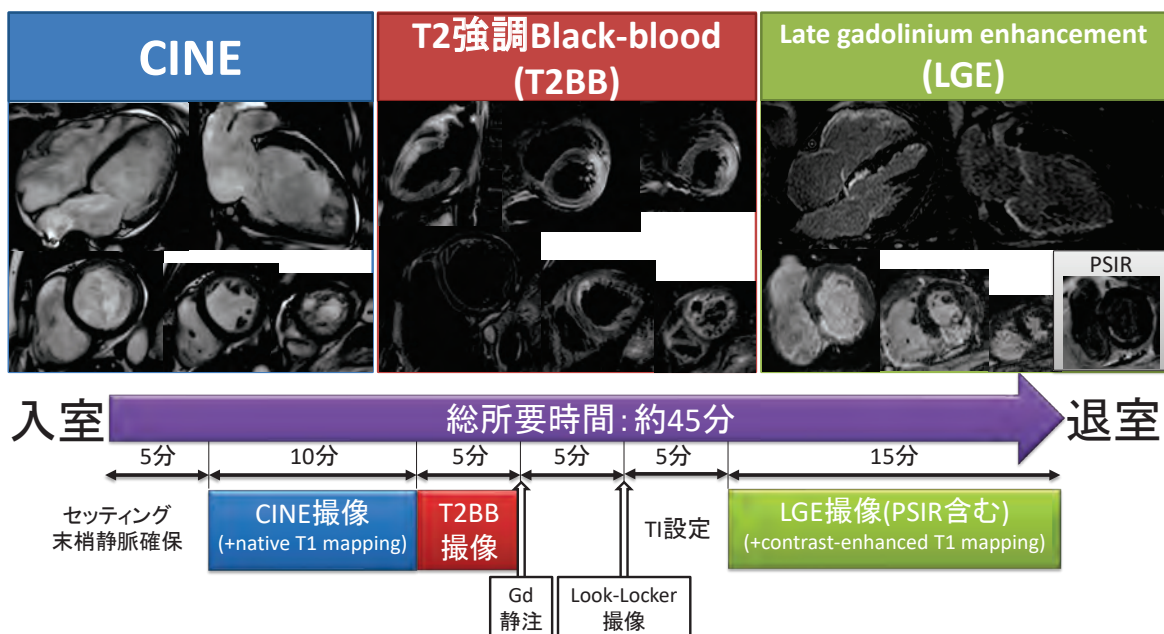


図 1 当院における心臓 MRI 検査のワークフロー

TI, inversion time; PSIR, phase-sensitive inversion recovery; Gd, gadolinium



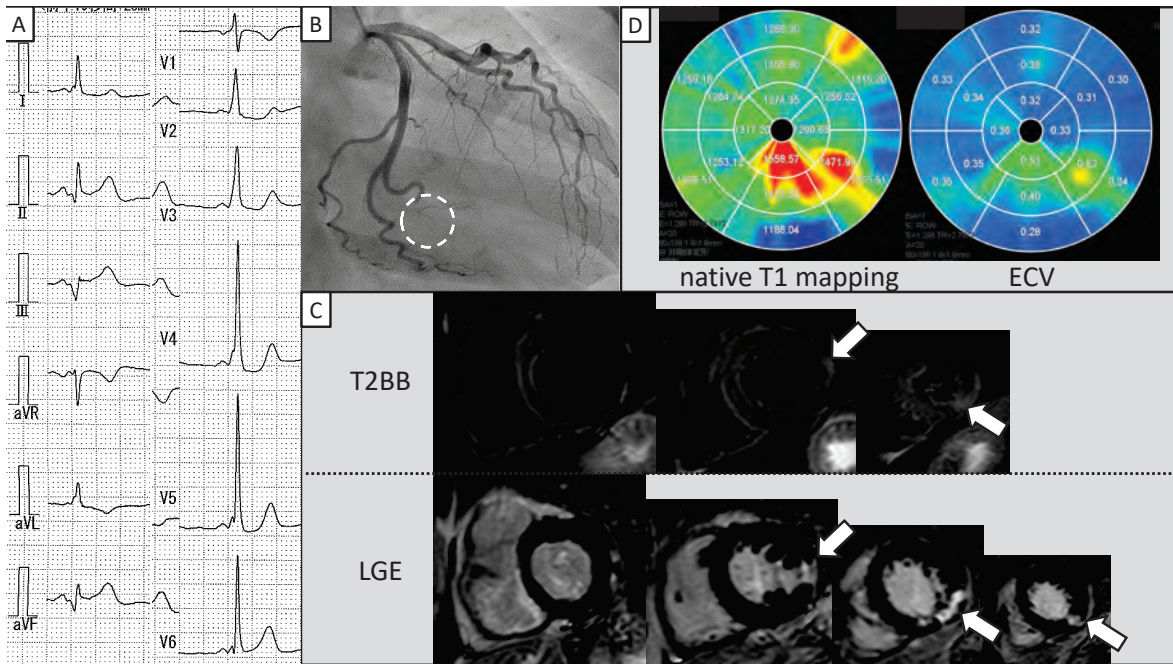


図2 57歳、女性

A : 入院時心電図、B : 緊急冠動脈造影、C : T2強調 Black-blood 画像 (T2BB) および遅延造影 (LGE, late gadolinium enhancement)、D : native T1 mapping および心筋細胞外容積分画 (ECV, extracellular volume fraction)

確定診断に至った。最近、種々の心疾患診療に有用であるとされている T1mapping 法においても、T1 native 値の延長による炎症 (area at risk) の評価、心筋細胞外容積分画 (ECV, extracellular volume fraction) の増加による梗塞巣の評価が可能であると報告されている<sup>8)</sup>。本症例でも、責任血管である後側壁枝の走行領域に合致した T1 値の延長が認められるも、至適薬物療法により梗塞領域が比較的狭い範囲に限定されたことが ECV 画像から読み取れる (D)。従来の撮像法に加え、これらのより定量的な評価が臨床にどのように応用できるか、今後のエビデンスの蓄積を待ちたい。

3) 心サルコイドーシス診療に活かす

心サルコイドーシスは、心不全診療において心臓 MRI が最も臨床的に活躍する疾患の1つである。心サルコイドーシスを示唆する典型的な所見である完全房室ブロックや心室中隔の菲薄化、左室収縮能低下、致死性心室性不整脈の出現等は、病期としてはかなり進行した段階で認められることが知られている<sup>9)</sup>。また、左室駆出率 35% 未満の患者にステロイド治療を行ってもその効果が乏しいという報告もあることから<sup>10)</sup>、より早期の診断および治療が望ましいとされている。心臓 MRI における LGE は微小な病変でも検出できるため、これまでの早期診断の可能性に関する多くの知見を背景に、近年心サルコイドーシス診断基準の副徴候から主徴候の1つへと昇格した<sup>11)</sup>。

特に、心サルコイドーシスでは心外膜側で LGE 陽性となることが多く、他の心筋症との鑑別において有用である<sup>6)</sup>。また、T2BB による炎症 (活動性) の評価は<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) と並んで治療効果判定としてもその有用性が報告されている<sup>10),12)</sup>。

当院での心サルコイドーシスの症例を図3に示す。症例は49歳男性で、肺サルコイドーシスに対してステロイド治療が開始され、“心病変精査目的”で MRI が施行された。心サルコイドーシスに特徴的な心室中隔基部右室側から左室心内膜側にかけて広範囲の LGE が認められ、心病変ありと診断した。活動性の指標としての T2BB 高信号は、下壁中隔接合部にわずかに認められるのみであったため、ステロイド治療継続のうえ慎重なフォローアップの方針とした。しかし、経過中に左室駆出率の低下が認められたことから、入院の上、ステロイド増量を行うことで収縮能の改善が認められた。

4) 心肥大を伴う心不全の診療に活かす

心肥大の精査は心不全診療において非常に重要であることはいうまでもない。臨床的に最も頻度が高いのは高血圧性心疾患であるが、特発性肥大型心筋症、心アミロイドーシス、心 Fabry 病等、疾患特異的な治療法があるため、これらの鑑別において心臓 MRI の果たす役割は大きい<sup>2),6),13)~15)</sup>。

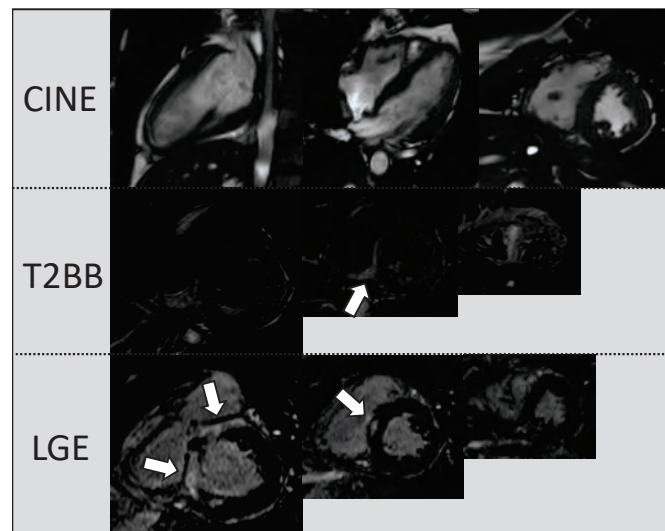


図3 49歳、男性

上段：CINE画像、中段：T2強調Black-blood画像(T2BB)、下段：遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)

さらにLGEの有無やそのパターンは予後予測にも有用であるため、心肥大の精査において心臓MRIは必要不可欠である。

図4は、労作時呼吸苦を主訴に当科外来を受診した46歳男性である。心エコー図検査で著しい心肥大が認められたため、“心肥大の精査目的”で心臓MRIが施行された。心筋生検でも錯綜配列が確認され、肥大型心筋症と診断した。シネ画像でも著しい左室の肥大が認められ、LGEは広範囲かつ、trans-septal様の造影パターンであったことから、突然死の高リスク<sup>13)</sup>と判断し、遺伝子検査や植え込み型除細動器の植え込みが可能な高次機能病院への紹介予定であった。しかし、退院数日後に心肺停止で他院に救急搬送され、その後死亡した。

肥大型心筋症のマネジメントにおいて、突然死の予防は最も重要な臨床的課題の1つである。最近のメタアナリシスにおいても、肥大型心筋症におけるLGEの有無は、突然死や心血管死亡といったハードエンドポイントの予測に有用であり、さらにLGEの有無のみならず、その拡がりそのものが重要な予測因子であることも報告されている<sup>16)</sup>。これらの知見を踏まえ、本邦のガイドラインにおいても、肥大型心筋症における心臓MRIは、診断・予後予測いずれにおいても重要なツールとして強い推奨がされている<sup>14)</sup>。

図5は73歳男性で、本症例においても“心肥大の精査目的”で心臓MRIが施行された。シネ画像では全周性の左室壁肥厚およびびまん性の壁運動の低下が認められた。LGEは心内膜下より全周性に認められ、心アミロイドーシスに典型的な所見であった。その後、精査のために施行した

心内膜心筋生検にてコンゴレッドおよびダイレクトファーストスカーレット染色でいずれも陽性であったことから心アミロイドーシスの確定診断に至った。

2019年3月より野生型トランスサイレチン型アミロイドーシスに対する初めての原因治療薬タファミジスが保険収載された。したがって、これまで以上に心アミロイドーシスの診断は重要性が増しており、最新の心アミロイドーシス診療ガイドラインにおいても非侵襲的画像診断の要となる心臓MRI(シネ・LGE・T1 mapping)はクラスIの高い推奨となっている<sup>15)</sup>。

上記の通り、心肥大を背景とした心不全診療において、心臓MRIは極めて重要なモダリティである。当院でも心肥大の精査において、心臓MRIは心内膜心筋生検と並んで欠かせない検査であり、質の高い診療を担保するためにも積極的に活用している。

##### 5) 心拡大を伴う心不全の診療に活かす

心拡大はあらゆる心筋症の進行した状態であり、心不全診療の中でも最重症のグループであるため、慎重なマネジメントが求められる。心臓MRIは、シネ画像に基づいた解剖学的評価(四腔の形態、左室収縮能や局所壁運動異常の有無等)のみならず、LGEを中心とした背景疾患の原因精査、LGEの有無に基づく心血管イベントやリバーシブルモデリングの予測、さらには最近ではT1 mappingによる心筋線維化の評価等、あらゆる角度から慢性期管理における重要な情報を与えてくれる<sup>15)</sup>。

図6は、うっ血性心不全の診断で入院となった47歳男性の特発性拡張型心筋症の症例であ

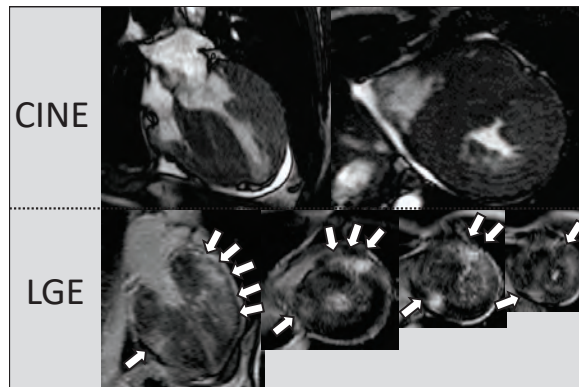


図4 46歳、男性  
 上段：CINE 画像、下段：遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)

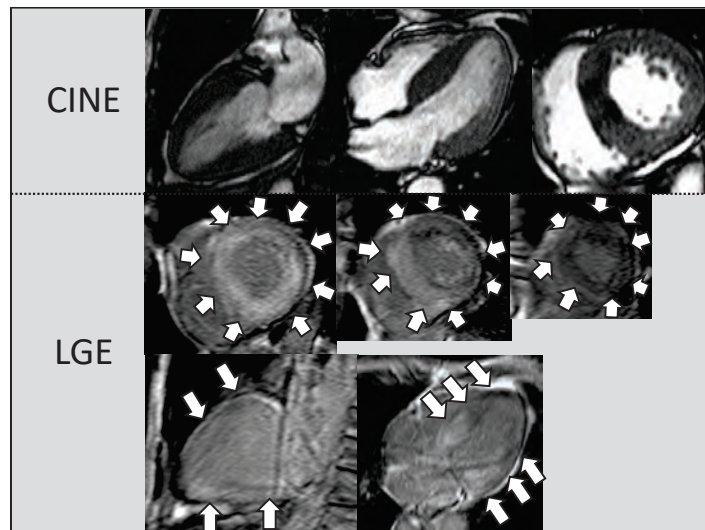


図5 73歳、男性  
 上段：CINE 画像、下段：遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)

る。入院時、肺うっ血(A)および著しい左室駆出率の低下と心拡大が認められた(B)。非常に重篤な病状であり低拍出症候群も発症したため、強心薬投与を含む長期間の入院加療を要した。心不全の改善後に“心拡大の鑑別および予後予測”を目的として心臓MRIを施行したが、明らかなLGEが認められなかったことから予後は良好である可能性が示唆された(C)。予後改善を期待し、β遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等の投与を行った。外来での経過観察中に良好なリバースリモデリングが得られ、その後4年間にわたって心不全入院等の心血管イベントの再発なく安定した経過で推移している(D・E)。

心拡大を伴う心不全におけるLGEの判別は必ずしも容易ではない。LGEは正常領域とのコントラストを評価するシーケンスであるため、びまん性の心筋障害が認められることもある拡張型心筋症においては、そのコントラストが淡いため

判別に苦慮する場合もある<sup>17)</sup>。図7はLGEの有無の判断が困難であった症例である。シネでは四腔の拡大および駆出率の低下が認められた(A)。最初の撮像では心室中隔基部の中間層に線状のLGEが疑われた(B, 上段)。しかし、造影効果は非常に淡く、撮像中に不整脈もみられていたことから、アーチファクトの可能性も懸念し、inversion time (TI)を変更した上で撮像を行ったところ明らかなLGEは認められなかった(B, 下段)。このような判断に難渋するような場合のLGEの臨床的意義について我々は検討を行った<sup>18)</sup>。心臓MRIを施行した非虚血性拡張型心筋症114例のうち、β遮断薬等の心不全標準治療を行い、心エコーでのフォローアップが可能であった65例につき検討した(図8)。十分な心臓MRI読影経験のある検者間で、29例(44%)はLGEなし、20例(31%)はLGEありで読影が合致したが、16例(25%)でLGEの有無につき読影不一致が認められた(A)。これらの症例を追跡する

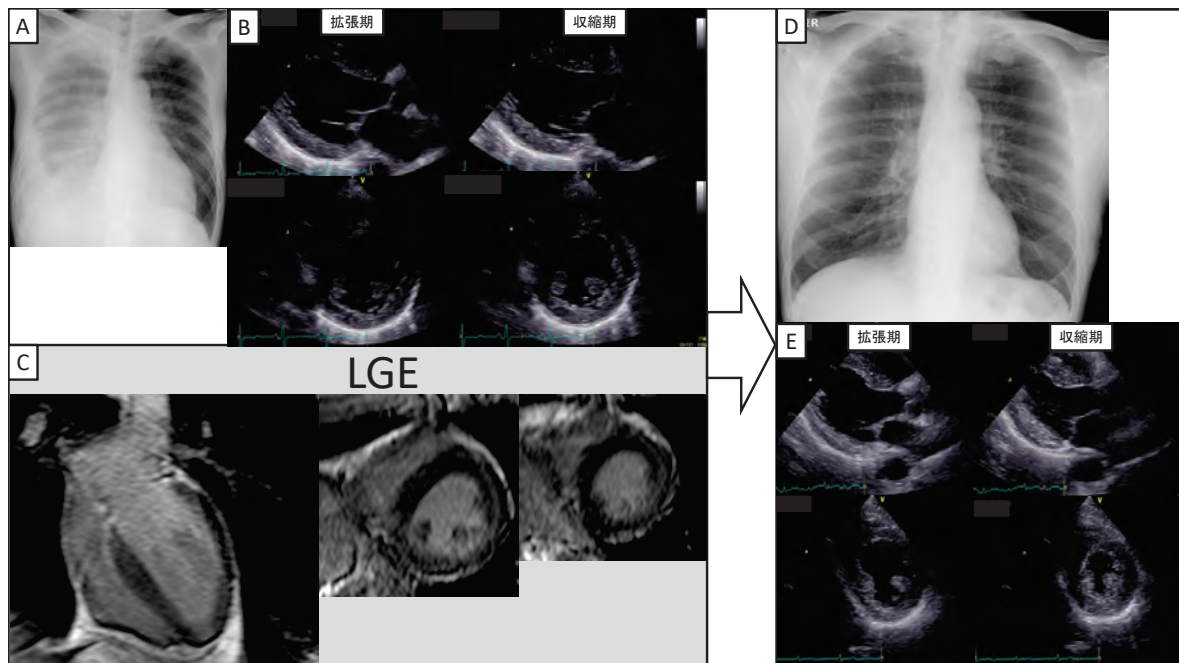


図6 47歳、男性

A:入院時胸部単純 X 線写真、B:入院時心エコー図検査(上段:傍胸骨長軸像、下段:短軸像)、C:遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)、D:52ヵ月後の胸部単純 X 線写真、E:52ヵ月後の心エコー図検査(上段:傍胸骨長軸像、下段:短軸像)

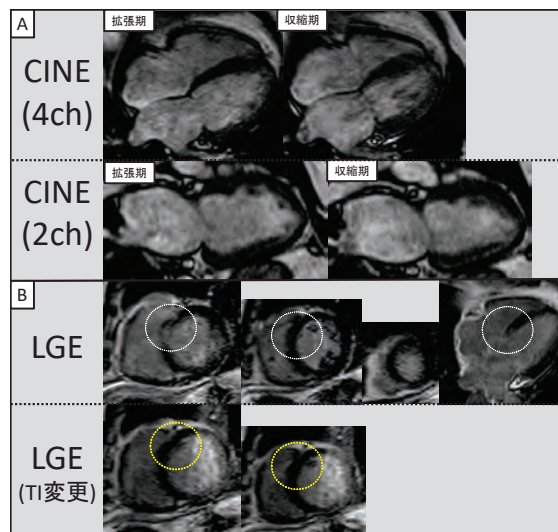


図7 63歳、男性

A: CINE 画像(上段:四腔像、下段:二腔像)、B:遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)、下段は LGE の有無の確認のため、inversion time (TI)を変更して撮像。

と、1年以内のリバースリモデリングは、LGE なし群では59%に認められたのに対して、LGE あり群では15%に認められるのみであった(B)。一方でLGE読影不一致群では31%と両群の間であった。同様の結果はその後の心血管イベントの有無にも認められ、LGEの存在は予後不良因子であったが、読影不一致が起こるような場合は比較的予後が良好であることが示された(C)。

最近では色々なシーケンスが使用できるようになったため、読影の精度を上げるためのオプションとして、TIを変更しての撮像、関心領域におけるLook-lockerの撮像、single shot法やPSIR法での撮像、さらにはT1 mapping等を組み合わせることで総合的・多角的な評価も有用であると考えられる。

最後に、心拡大を伴う心不全を発症した73歳

女性の症例を図9に示す。本症例はすでに最大耐用量のβ遮断薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬が長期にわたり投与されてきたが、十分なリバースリモデリングは得られず、心不全再入院となった。広範囲のLGEが認められ(A)、入

院前の外来での心エコー図検査においても僧帽弁口血流速波形は偽正常化パターンであり、収縮不全のみならず拡張不全も慢性的に遷延している状態であった(B)。しかしながら、本症例に対して新規心不全治療薬の1つであるARNIを投与する

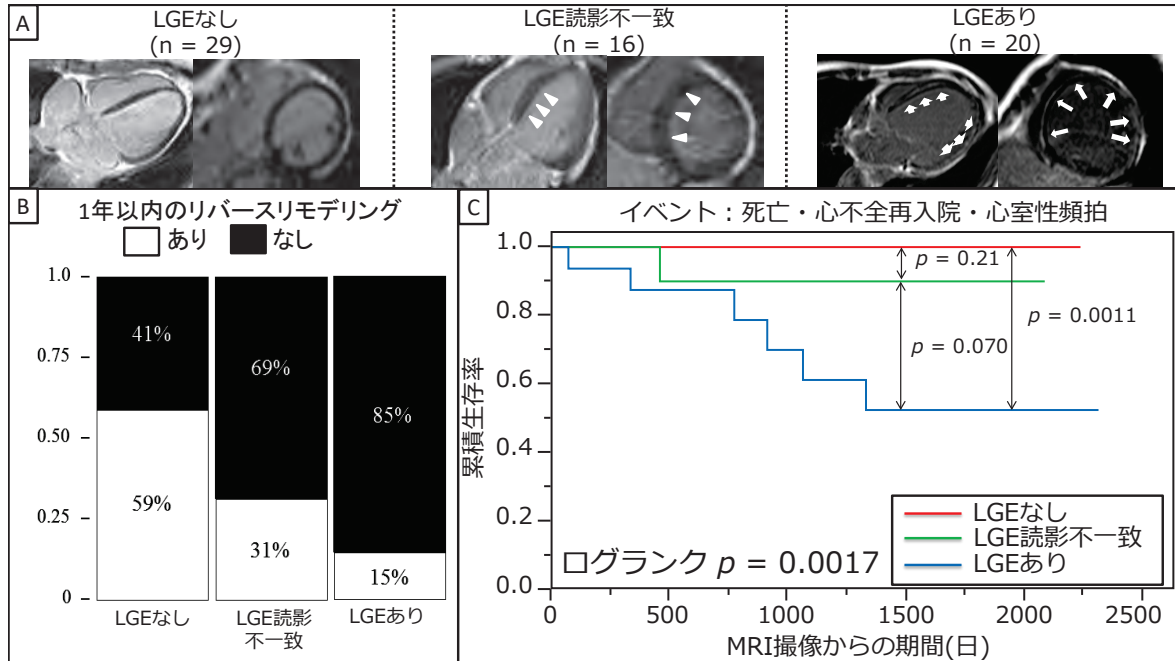


図8 遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)の有無に基づくリバースリモデリングと予後  
 A: 2名の読影医によるLGE有無の診断に基づいた分類、B: 3群間での1年以内のリバースリモデリングの有無、C: Kaplan-Meier法によるLGEの有無に基づく累積生存曲線(文献<sup>18)</sup>より引用・改編)

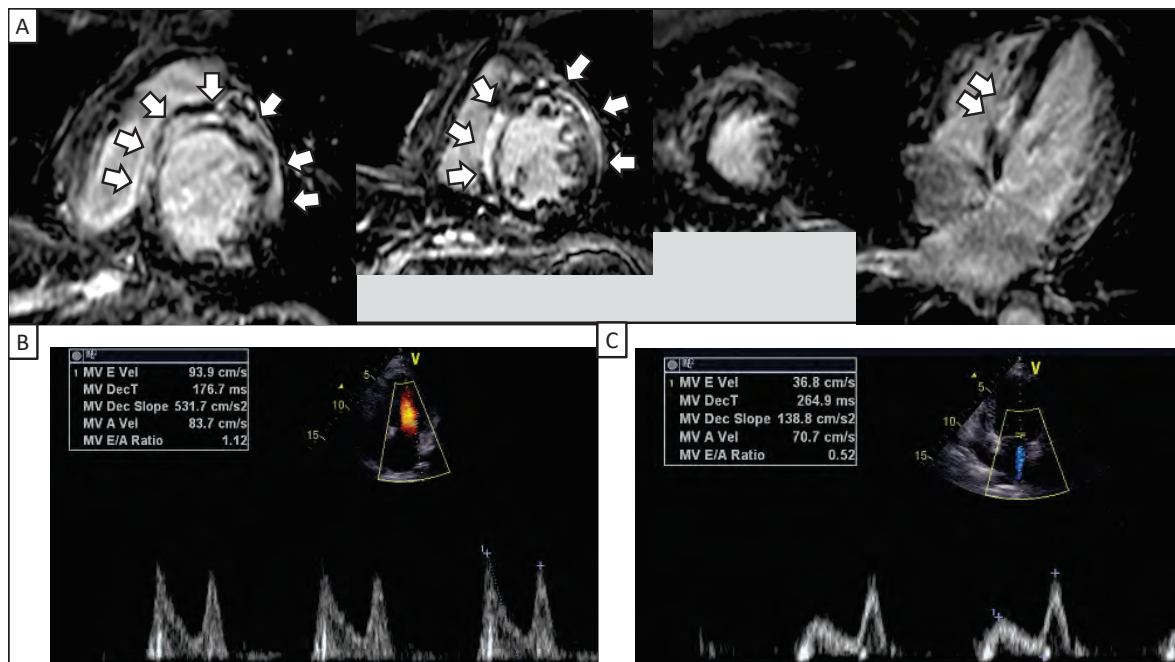


図9 73歳、女性  
 A: 遅延造影(LGE, late gadolinium enhancement)、B: 入院前外来での僧帽弁口血流速波形、C: アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬導入1ヵ月後の僧帽弁口血流速波形

ことで、拡張不全の改善が認められた(C)。今後、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬等、さらなる新規治療薬が心不全診療に加わってくるため、従来報告されてきたLGEの有無と予後との関係も見直す必要があるかもしれない。

### 心不全診療で心臓MRIのポテンシャルを最大限に引き出すために

症例提示を通じて、現代における心臓MRIの立ち位置や臨床での有効性について述べてきた。ここで重要なことは、心臓MRIは他の画像診断モダリティと比較して、撮像・読影のいずれにも熟練を要するため、実際の撮像を担う放射線技師、撮像された画像を解釈し臨床に応用する循環器医、双方のスキルアップが欠かせないということである。多くの循環器医が「MRI画像」に触れる機会が少ないと同様に、MRIを撮像する放射線技師にとっても「心臓」は馴染みのない臓器であるため、画像診断に欠かせない心臓の解剖学的な情報をMRIベースで共有する必要がある。また、オーダーすればほぼルーチンに画像が出来上がる冠動脈computed tomography(CT)とは異なり、心臓MRIはオーダーメイドの画像である。実際、当院では検査の目的(=クリニカルクエスト)を明らかにし、それに応じたシークエンスやビューの設定について医師と放射線技師間で事前の打ち合わせを行っている。また、最も重要なシークエンスであるLGEは、造影剤注入後、一定時間が過ぎてしまうと造影効果が減弱してしまうため、撮像された画像をもとにどのような追加撮像が必要であるかをリアルタイムで評価する必要がある。このような性質のモダリティであるため、当院では循環器医師が撮像に立ち合い、適時指示を出すことで、効率良く必要十分な撮像を行えるよう心掛けている。心不全診療で心臓MRIのポテンシャルを最大限に引き出すために必要なこと、それはこのような検査の特性を理解した上で十分な準備を行うことである。苦勞して得られた1枚が、他のモダリティでは解決しえなかったクリニカルクエストを解き明かした時、心臓MRIの真価が発揮されたといえよう。

最後に、手間と時間を要する心臓MRI検査をいつ何時も快く受け入れていただき、共にクリニカルクエストに真摯に向き合い、そして疑問が解決できた喜びを共有して下さる当院の放射線技師の皆様へ心からの謝意と敬意を表したい。

### 利益相反

著者は本稿に関連して、過去1年間に大塚製薬株式会社・ノバルティスファーマ株式会社から講演謝礼を受けている。

### 文献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al: Impending epidemic: Future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008; 72: 489-91.
- 2) 日本循環器学会 / 日本心不全学会, 合同研究班参加学会: 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版), 2021年9月10日更新. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
- 3) 日本循環器学会 / 日本心不全学会, 合同研究班参加学会: 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, 2021年9月10日更新. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Tsutsui.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf)
- 4) Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2614-62.
- 5) 日本循環器学会, 合同研究班参加学会: 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン(2018年改訂版), 2019年4月10日更新. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018\\_yamagishi\\_tamaki.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf)
- 6) Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al: Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461-74.
- 7) Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-53.
- 8) Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75.
- 9) Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al: Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969-77.
- 10) Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al: Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 140-7.
- 11) 日本循環器学会, 合同研究班参加学会: 2016年版 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン,

2016.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016\\_terasaki\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_terasaki_h.pdf)
- 12) Sparrow PJ, Merchant N, Provost YL, et al: CT and MR imaging findings in patients with acquired heart disease at risk for sudden cardiac death. *Radiographics* 2009; 29: 805-23.
- 13) Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al: Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-7.
- 14) 日本循環器学会 / 日本心不全学会, 合同研究班参加学会: 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版), 2021年6月22日更新.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018\\_tsutsui\\_kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf)
- 15) 日本循環器学会: 2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン, 2020年8月20日更新.  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020\\_Kitaoka.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf)
- 16) Weng Z, Yao J, Chan RH, et al: Prognostic value of LGE-CMR in HCM: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1392-402.
- 17) Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al: Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1574-80.
- 18) Ehara S, Matsumoto K, Kitada R, et al: Clinical significance of discrepant mid-wall late gadolinium enhancement in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2018; 33: 1482-9.

### Cardiac magnetic resonance as a leading imaging modality to diagnose and manage patients with heart failure: A paradigm shift in cardiac imaging

Kenji Matsumoto, MD, PhD<sup>\*1,2</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Cardiology, Izumi City General Hospital

<sup>\*2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

Heart failure (HF) rates are rapidly increasing, which is so-called “HF pandemic”. It is important to note that HF is not a disease itself but a syndrome caused by the impairment to the cardiac function as a pump to support the circulatory system. Accordingly, establishing its underlying cause is vital to adequate diagnosis and optimal treatment for HF. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging use in the context of HF has increased over the last decade as it is able to provide detailed, quantitative information on function, morphology, and myocardial tissue composition. Therefore, CMR has potential to be a leading imaging modality to diagnose and manage patients with HF in

modern cardiology. However, CMR is not yet something that usually happens in a routine clinical environment because it requires enough training to capture and interpret the imaging about which most cardiologists have been unfamiliar. To bring out the full potential of CMR in HF management, there is a need for a paradigm shift in CMR from an imaging modality for uncommon HF etiologies to an excellent tool to solve the clinical questions that cardiologists often encounter. This review summarized recent evidence and guidelines for CMR and discussed its potential utility in the clinical practice, presenting different illustrative cases.

**Keywords** : magnetic resonance imaging, heart failure, cardiovascular imaging, guidelines, cardiomyopathy (CircCont 42: 83 ~ 91, 2021)

## 原著

# Remote Ischemic Preconditioning に伴う 脳脊髄液プロテオーム変動の解析による 周術期神経認知障害治療標的の探索

中 森 裕 毅\*

## 要約

術後せん妄(POD, postoperative delirium)や術後認知機能障害(POCD, postoperative cognitive dysfunction)を含む周術期神経認知障害(PND, perioperative neurocognitive disorder)は全身麻酔あるいは手術侵襲を契機に発症し、術後入院期間や生存率に負の影響を与える。高齢者の手術適応は拡大しており、PNDの予防は医療経済の観点からも周術期管理の喫緊の課題である。本研究ではremote ischemic preconditioning(RIPC)による脳脊髄液(CSF)内Myokineのプロテオーム変化が脳保護作用を与えるという仮説に基づき、sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra(SWATH)法によるCSF時系列検体のプロテオームを解析した。結果、代表的なMyokineであるFNDC5およびSPARCがCSF内でRIPC施行1時間後に有意に増加することが示された。これらMyokineによるmuscle-brain crosstalkがRIPCによる脳保護機序の核をなしている可能性がある。

## 緒言

周術期神経認知障害(PND, perioperative neurocognitive disorder)の概念には、術後せん妄(POD, postoperative delirium)や術後認知機能障害(POCD, postoperative cognitive dysfunction)を含む。PNDは全身麻酔や手術侵襲を契機に発症し、術後入院期間や生存率に負の影響を与える<sup>1)</sup>。手術の低侵襲化および周術期管理の進歩に伴い高齢者の手術適応は拡大しており、PNDは高齢化が進む我が国で今後ますます増加することが予想される<sup>2)</sup>。65歳以上には事前にPNDのリスクが通知されるべきであるともされており<sup>3)</sup>、PND予防は今後の高齢者医療において医療経済の観点からも周術期管理の喫緊の課題である。手術医療は計画的に実施される生体への侵襲であるという点

で外傷あるいは敗血症と異なり、PND予防策を講じる余地がある。麻酔学および外科学は手術の侵襲の最小化を命題として発展してきたが、PNDに関してはその枠組みに留まらず能動的な予防が必要と思われる。

ビーグル犬の冠動脈に対して先行して短時間の虚血再灌流を繰り返すischemic preconditioning(IPC)がその後の冠動脈永久結紮による心筋梗塞領域を減少させたとの報告<sup>4)</sup>が1986年になされて以後、IPCの研究は機序・種・効果発現の時相といった種々の観点から発展を遂げた。とりわけ遠隔臓器に保護効果を発揮するremote ischemic preconditioning(RIPC)が注目される<sup>5)</sup>。ヒトを対象としたRCT(無作為比較試験)では脳を含む遠隔臓器保護効果が複数の研究で報告されており<sup>6)~9)</sup>、65~75歳の結腸手術を受けた患者を対象としたRCTではRIPCが術後第一病日および第三病日の神経認知機能試験のスコアの悪化を軽減させることが報告された<sup>10)</sup>。

PNDの詳細な発症メカニズムは未だ明らかではないが、術中術後の低血圧や低酸素血症の有無とは無関係であると確認されており<sup>11)</sup>、周術期の単純な脳循環障害が原因とは考え難い。その機序において、著者は近年多く提唱される筋肉と脳の臓器連関に着目した。Myokineとは骨格筋から放出されるサイトカインや小蛋白質の総称であり、Myokineの受容体は脳にも認められる<sup>12)</sup>。筋弛緩薬の使用を伴う全身麻酔や術後の安静期間中に、骨格筋の収縮が相当期間抑制されることは麻酔科医が日々直面している事象であり、Myokineの量や種類の変化が予想される。

血液と脳の間には血液脳関門が存在し両者のプロテオームのオーバーラップは一部に過ぎないため、血液サンプルから脳のプロテオーム変化を読み解くことは困難である。一方で、脳のプロテオームはCSFプロテオームの大部分と重なることから、CSFは脳実質を直接採取することなく

\* 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻分子病態学講座



脳組織の状態を評価するサンプルとして理想的である<sup>13)</sup>。しかしながら、CSF採取は侵襲的であり、頭痛 (post dural puncture headache) といった合併症が起り得るため<sup>14)</sup>、ボランティアをもってしても、複数回腰椎穿刺を行い経時的にCSF検体を採取することは困難である。近年の報告数を照らしても、加速度的に増加した血液のプロテオーム解析に比して、CSFのプロテオーム解析の出版論文数は低値横ばいである<sup>15)</sup>。当施設では、胸部大動脈瘤に対する血管内治療 (TEVAR) の手術前日にCSFドレナージカテーテルを挿入するというクリニカルプロトコルが従前より存在していた。手術前日にCSFドレナージカテーテルを挿入する医療機関は稀ではないものの、前日のカテーテル挿入は、人工物の体内留置の長期化による感染やカテーテル事故除去のリスクを高める。一方で手術直前の留置は全身へパリン投与を伴うTEVARにおいて脊柱管内血腫形成の危険性がある。現在のところ、どの時点でCSFドレナージカテーテルを挿入すべきかの統一された見解はない<sup>16)</sup>。以上より、著者はCSFドレナージカテーテルより追加の侵襲なく経時的なCSF検体を採取することが、倫理的医学的に問題なく可能であった。

これらを背景とし、RIPCに伴うCSF (脳脊髄液) 内 Myokine のプロテオーム変化が脳保護作用を与えるという仮説を立案し、RIPCによるMyokineプロテオームの経時的な変化の存在を主要評価項目として本研究を行った。なお、mRNAの発現変動は必ずしも蛋白質の発現量を反映せず、翻訳後修飾の情報を得ることもできないので、ある系の特定時点のmRNAの総体であるトランスクリプトームではなく蛋白質の総体であるプロテオームによるアプローチを選択した。

## 方法

介入研究である本研究は三重大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認 (H2018-049) およびUMIN臨床試験登録システム登録 (UMIN000034214) の下で実施した。遂行にあたり公益社団法人日本麻酔科学会第66回学術集会研究支援事業 (18-9) および日本学術振興会科学研究費助成事業 (18K16468) の資金を用いた。

### 1) 対象

TEVARに先行して、術前にCSFドレナージカテーテル (カネカ社シラスコン<sup>®</sup>スパイナルドレナージ) 挿入を実施する65歳以上の10症例とした。CSFドレナージカテーテルはTEVAR治療にあたる放射線科医が必要と判断した場合に事前に麻酔科に挿入依頼があり、単一の麻酔科医が手術前日に挿入した。患者本人および必要時は家人同席の下、書面にて本研究の同意を得た。

### 2) POCD

本研究では、元来アルツハイマー病の評価に用いられてきたが、近年米国やドイツにおいて周術期認知機能評価試験として汎用されている consortium to establish a registry for alzheimer's disease - neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB)<sup>17)~19)</sup> の原本を入手し日本語化して用いた。

手術前日 (CSFドレナージカテーテル挿入前) および術後第3日にCERAD-NABを同一の麻酔科医が測定した。合計スコアと所要時間を記録し、手術前後を比較した。術前より20%以上スコアが低下したものをPOCD発症と定義した。尚、本来であれば対応する参考集団でのCERAD-NABの得点分布の標準偏差に基づくZ値を用いて術前後の認知機能の低下を判断すべきであるが<sup>17)</sup>、日本人でのデータの蓄積がないことから、正常群と比較して初期アルツハイマー群ではCERAD-NABの点数が17%低下していた事実を援用し<sup>20)</sup>、点数の20%低下をPOCD発症の閾値として用いた。

### 3) POD

手術当日夜および、手術翌日午前に、集中治療室看護師が記載したICDSC<sup>21)</sup>の評価を収集し、せん妄の発症を判定した。いずれかの時点でせん妄を発症していればPODありとした。

### 4) RIPC

圧式カフを用いた上肢200 mmHgの加圧による5分毎の虚血と再灌流3サイクル<sup>7)</sup>を実施した。十分な加圧が得られていることは、駆血測の手指に装着したSpO2プローベの波形の消失でも確認した。入院後に、病棟看護師により片側上肢に末梢静脈カテーテルが挿入されており、RIPCは対側上肢で実施した。

### 5) 髄液採取

CSF検体はCSFドレナージチューブより、① pre: CSFドレナージチューブを挿入後でRIPC実施前、② early: RIPC実施60分後、③ late: TEVARのための麻酔導入直前でありRIPC実施から約24時間経過時点、の3ポイントで採取した (図1)。採取したCSFは肉眼的な性状を判定した後に、無色透明なCSFをクライオチューブ (Thermo Fisher Scientific社) に1 mlずつ分注してマイナス80°Cで保管した。

### 6) 検体処理

溶解したCSF検体をAmicon Ultra 2 mL 3K (Merck社) で遠心 (1,840 × g, 180分間) し、限外濾過をした後、カラムを逆挿し、遠心 (1,000 × g, 2分間) により濃縮CSFを回収した。Albumin/IgG Removal Kit (Pierce社) を用いて濃縮CSFから夾雑蛋白を除去した。精製物に4倍量冷アセトン (ナカライテスク社) を加え、マイナス30°C

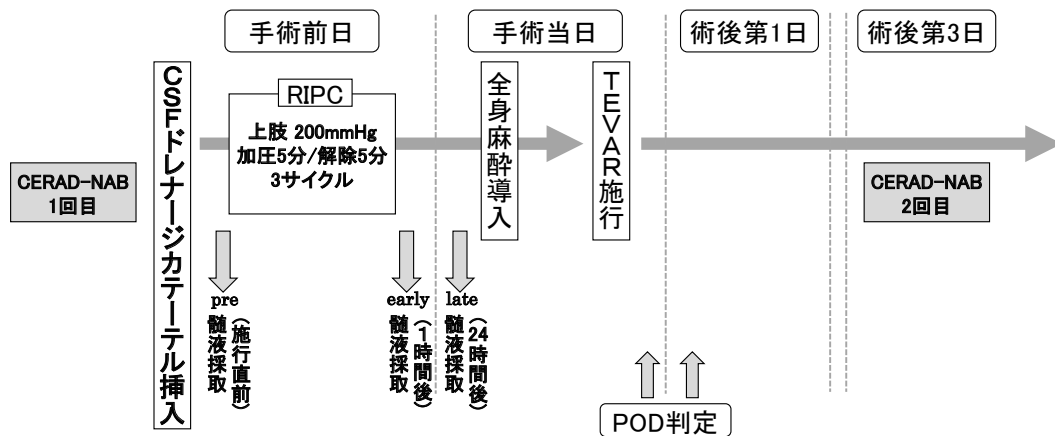


図1 本研究の流れ

本研究の時系列に沿った概要。まず手術前日に CERAD-NAB を測定し、CSF ドレナージチューブを挿入し、pre の CSF 検体を採取する。次いで、上肢に 5 分間駆血 5 分間再灌流 3 サイクルの RIPC を施行する。1 時間後に early の CSF 検体を採取する。翌日、手術室にて全身麻酔開始直前に late の検体を採取する。手術当日夜と翌朝に POD を判定する。手術 3 日後に 2 回目の CERAD-NAB を測定する。

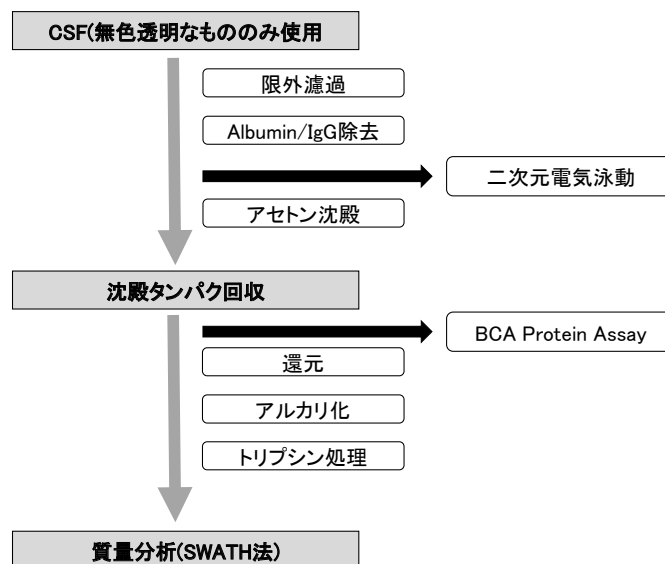


図2 実験プロトコール

で 12 時間冷却し、蛋白沈殿を得た。蛋白は 50 mM Triethylammonium bicarbonate (SIGMA-ALDRICH 社) 30  $\mu$ L に溶解し、BCA Protein Assay Kit (Pierce 社) を用いて濃度を測定した。

Albumin/IgG Removal の効果確認のために、蛋白除去前後の検体で 12.5% アクリルアミドゲルを用いて二次元電気泳動を施行した。染色には Flamingo ゲルステイン (BioRad 社) を用いた。

蛋白溶液を終濃度 5 mM DL-ジチオトレイトール (Merck 社) にて 65°C 30 分間還元処理、終濃度 10 mM ヨードアセトアミド (Merck 社) にて室温下 30 分間アルカリ化した。ストライプ pH 試験紙 (PEHANON) にて、pH 8.5 前後となるようにギ酸 (富士フィルム和光純薬社) で調整した。37°C 12 時間でトリプシン (富士フィルム和光純薬社)

消化し、終濃度 0.1% ギ酸かつ蛋白濃度 1  $\mu$ g/ $\mu$ l となるように調整した。遠心 (300  $\times$  g, 30 分間) し、10  $\mu$ L の上清を TripleTOF 6600 + (SCIEX 社) による質量分析に供した (図 2)。

#### 7) 解析

3 ポイントのサンプルをそれぞれ 3 回ずつ解析し、information dependent acquisition (IDA) でライブラリーを作成した。それらを統合し、蛋白発現量を比較した。解析は Protein Pilot (SCIEX 社) を使い、 $P < 0.05$  を有意とした。

#### 結果

##### 1) POCD

対象とした 10 例のうち 1 例は難聴のため検査が行えず、9 例から結果を得た。

術前のスコアが中央値(最小値~最大値)104(68~125)点、術後のスコアが110(66~125)点であり、手術前後でCERAD-NABのスコアに有意差は認められなかった( $p = 0.19$ )。また、検査に要した時間は術前が1,550(1,245~2,348)秒、術後が1,532(1,338~2,295)秒であり、有意差は認められなかった( $p = 0.79$ )。術後のスコアが術前より20%を超えて低下した例はなく、POCD発症はなかった(表1)。

2) POD

手術当日夜間に一例ICDSC陽性と判定された(表1の症例3)。手術翌日午前にICDSCで陽性と判定された症例はなかった。ICDSC陽性と判定された一例は術後一時的に対麻痺を発症していた。

3) CSF

二次元電気泳動にて、検体前処理により、夾雑

物を取り除かれ蛋白のスポットが明瞭化する一方で、明らかな蛋白スポットの喪失がないことが確認された(図3)。

3例で経時的な3ポイント全てで肉眼的に無色透明なCSF採取に成功し、プロトコルを確立し最終的に1例でSWATHによるプロテオーム解析で結果を得た。

前処理後の濃縮CSFの蛋白濃度は、pre: 2.892  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , early: 3.568  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , late: 3.150  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ であった。質量分析により1,756のペプチドが検出され、561の蛋白が3ポイントの検体に共通して同定された。うち、48種の蛋白がRIPC前と比較してearly phaseで有意に増加していた。203の蛋白がRIPC前と比較してlate phaseで有意に増加していた。それらの蛋白のうち、fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)はpreと比較してearlyで有意に増加、secreted protein acidic

表1 CERAD-NABのスコアと所要時間

CERAD-NABの結果。年齢・スコア・所要時間の中央値(最小値~最大値)を記す。術前後を両側t検定で比較した。

症例番号	年齢	性別	術前スコア	術後スコア		術前所要時間(秒)	術後所要時間(秒)	
1	82	F	104	115		2,100	2,042	
2	79	M	81	85		2,348	2,053	
3	85	M	68	66		2,090	2,295	
4	79	F	114	118		1,332	1,420	
5	82	M	113	110		1,550	1,585	
6	82	M	115	125		1,577	1,532	
7	65	M	125	120		1,340	1,446	
8	81	F	99	95		1,432	1,338	
9	71	M	98	103		1,245	1,455	
10	72	M	—	—		—	—	※
中央値 (最小値~最大値)	80 (65~85)	M7/F3	104 (68~125)	110 (66~125)	$P = 0.19$	1,550 (1,245~2,348)	1,532 (1,338~2,295)	$p = 0.79$

※ 難聴のため実施できず

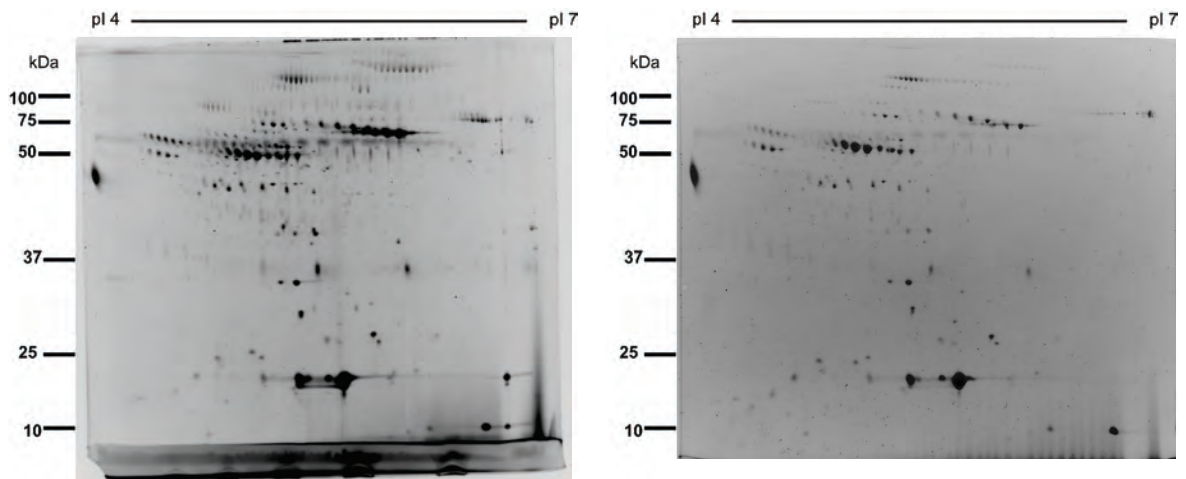


図3 前処理前(左)と前処理後(右)の脳脊髄液検体を用いた二次元電気泳動  
左は髄液検体をそのまま二次元電気泳動に供した。右は前処理後の検体を二次元電気泳動に供した。

and rich in cysteine (SPARC) は pre と比較して early と late で有意に増加していた(図4)。

## 考察

### 1) RIPC が生体に与える影響

RIPC が術後の神経認知機能試験のスコアの悪化を軽減させることが報告されたが<sup>10)</sup>、一方でこれまでに報告された最大規模の RCT では、1,612 名を対象とした開心術で RIPC は主要評価項目である生命予後改善を認めないという結論であった<sup>22)</sup>。これらの結果は、RIPC という現象自体を否定するものではなく、実臨床においては RIPC の効果は手術侵襲、麻酔薬あるいは疾病といった種々の因子の影響を上回るほどの効果がないことを示唆していると考えられる。すなわち RIPC という行為自体を治療あるいは予防手段として追及するのではなく RIPC による臓器保護効果という臨床的現象を端緒としてその根底にある分子学的機序を解明し、核となる薬理物質を同定するという戦略が、PND の治療薬開発につながり得る。本研究では、RIPC により CSF のプロテオームが変化し、特に FNDC5 と SPARC という代表的な Myokine が RIPC 施行 1 時間後に有意に増加することが示された。

### 2) PND の原因

術前からの認知機能障害は PND のリスクとして知られるも<sup>23), 24)</sup>、高次機能を短時間で評価することは困難であり周術期の高次機能評価指標としてゴールドスタンダードとして確立されたものはない<sup>25)</sup>。本研究では CERAD-NAB の日本語版を作成し用いたが、実施に中央値 25 分以上を要しており、決して簡便とはいえなかった。PND のリスク因子は未だ十分に解明されていないが、65 歳以上の年齢、慢性的な認知機能の低下、視力

あるいは聴力障害、重症疾患、感染症の存在という素因および ICU 入室といった誘発因子に大きく二分できる<sup>26), 27)</sup>。TEVAR の対象となる患者は高齢者が多く、術後 ICU に滞在する点からも PND 発生リスクは高いと考えられた。一方で血管内操作のみで治療が完遂することから、脊椎外科領域では誘発因子として知られる手術時間や輸液量は問題とはならない<sup>28)</sup>。Myokine に着目すると、CSF ドレナージカテーテルの管理および対麻痺予防のための厳格な血圧管理に伴う安静による自発的骨格筋収縮の抑制傾向から、TEVAR 術後では血中濃度および CSF 濃度の低下が想定される。

### 3) CSF プロテオーム

CSF の約 100 倍の蛋白を含有している血液の混入は CSF のプロテオーム解析において許容できず、本研究でも使用可能な純度の髄液サンプルを連続的に収集できた症例は限定された。研究用の検体は本来細径の針を用いて採取することが推奨される<sup>29)</sup>が、本研究は通常に対麻痺予防処置の臨床に検体採取を組み込んだため、くも膜穿刺にカテーテルを内挿できる 14 G Tuohy 針を用い、わずかながらも髄液に血液が混入してしまった症例が少なくなかった。また、pre の検体は無色透明でも、early や late の時点で血液が混入する例も多く、髄腔内のカテーテルが患者の体動等により脊髄を栄養する微細血管(collateral network)<sup>30)</sup>を損傷していた可能性がある。

髄液は血液に比較して蛋白濃度が薄いという課題に対しては、検体前処理として限外濾過による濃縮のちにアルブミンと IgG を除去するという方法を確立することができ、二次元電気泳動の蛋白スポットの明瞭化およびスポットの維持というかたちで適切な前処理と評価した。

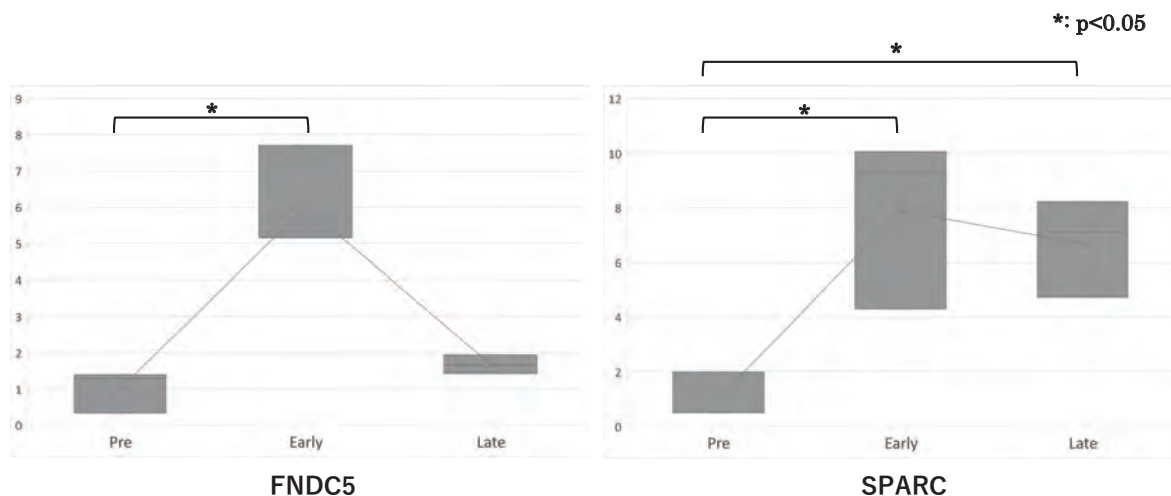


図4 FNDC5 と SPARC の経時的発現変化

Myokine の CSF 内発現量の相対変動。両側 t 検定にて pre と early、pre と late をそれぞれ比較した。

プロテオーム解析にあたり当初は、安定同位体を用いてペプチドの第一級アミンをラベルする isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) 法<sup>31)</sup>による相対定量解析を予定していたが、当施設に網羅的な定量が可能である sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra (SWATH) 法による解析が可能な機器が納入されたことから、SWATH 法で解析を行った。経時的なサンプルでのバイオマーカー探索においては iTRAQ に比して SWATH の有用性が示されている<sup>32)</sup>。本研究では、500 以上の蛋白が同定・定量できたことから、検体の質さえ保たれば CSF においても十分に SWATH 法での発現量比較解析が可能であることが示された。

#### 4) Myokine

RIPC で虚血再灌流に曝露されるのは骨格筋である。骨格筋は人体で最も質量のある臓器であり、近年骨格筋の内分泌器官としての役割が注目されている。特に運動が認知機能の維持および回復に有用であるといった muscle-brain crosstalk が着目されており<sup>12)</sup>、Myokine と PND 予防の関連の可能性は大いにある。

膜貫通型蛋白である FNDC5 は細胞外ドメインを Irisin として分泌し、脂肪組織の browning および熱産生<sup>33)</sup>や骨代謝<sup>34)</sup>を制御することが既に報告されている。上腕にまかれた圧式カフによる上肢の虚血再灌流は、運動による効果を模倣し、骨格筋からの Irisin 分泌の増加を促している可能性がある。SPARC は細胞の接着を制御し、細胞間の相互作用に影響を与えることで、組織の発生や修復に関与する蛋白である。近年は、シナプスにおける GluA1 を含む AMPAR の数を増加させることによるシナプス機能の亢進や Philanthotoxin-433 感受性 GluA1 受容体を介した神経細胞死の抑制といった機序による SPARC の中枢神経保護的な作用が報告されている<sup>35)</sup>。本研究では、RIPC 後の CSF 内でこれら Myokine の有意な増加を認めており、Myokine が RIPC の脳保護作用の核をなしている可能性がある。

今回用いた検体は全て全身麻酔開始前の時点で採取しているので、その解釈に麻酔薬や手術侵襲の影響を排除できる。プロテオーム解析に供した蛋白の絶対量は各ポイントの検体で 10  $\mu\text{g}$  ずつに揃えているので、今回のプロテオーム変動は CSF 総体としての蛋白濃度の変動の影響を受けず、固有の蛋白の増減と解釈できる。しかしながら、CSF 内の Myokine の増加がどのような機序で起こったのかは未解明である。脳神経組織内で Myokine の産生が増加したことによるものか、骨格筋から放出された Myokine が血液脳関門の脆弱部等を透過して CSF 内に移行した可能性が考えられる。RIPC 施行からわずか 1 時間後の時点

で蛋白量が増加していることから後者の仮説が支持される。また、蛋白の遠隔臓器への移行は血液に蛋白として溶解したもの以外に、Extracellular Vesicles に包まれた Myokine が関与している可能性がある<sup>36)</sup>。

本研究の問題点としては、検体採取の際の血液混入や、髄液という一般的ではない検体の処理方法の確立に難渋し、プロテオーム解析できたサンプルが少ない点がある。SWATH を行ったサンプルでは、POD も POCD も発症していなかったため臨床症状との関連は不詳である。また、患者の入院期間による制約から、CERAD-NAB 実施のインターバルが短く、馴化による 2 回目のスコアの上昇に寄与した可能性がある。しかしながら、一連のプロトコルを確立できたので、検体を採取できればさらなる解析が可能である。

また、RIPC を施行しなかったコントロールを設定しておらず、CSF ドレナージカテーテルの髄腔内留置の影響自体による CSF プロテオーム変化の可能性を否定できない。一般的な経過では全身麻酔や術後の活動量低下による Myokine の低下が予想されるので、CSF ドレナージカテーテル挿入および RIPC まで行い麻酔や手術を行わない対照群の設定も望ましいが CSF ドレナージカテーテル挿入は一定の侵襲と合併症を伴うので倫理的に実行は容易ではない。

本研究では TEVAR に先行して対麻痺予防目的に挿入された CSF ドレナージカテーテルから経時的に追加の侵襲なく時系列サンプルを採取するという発案を、最新のプロテオミクス技術を用いて実践することで、RIPC により CSF 内の Myokine が有意に増加することを示した。高次機能評価、ヒトでの血液混入の少ない経時的な髄液検体の採取、適切なコントロールの設定という複数の難点がありヒトを対象とした研究には限界があるので、今回の CSF 内 Myokine が RIPC で変動するという第一段階の結果を受けて、次は *in vitro/in vivo* に実験環境を移した研究の進展が待たれる。著者は既にマウス骨格筋由来の Cell Line である C2C12 が細胞内および exosome 上に FNDC5 を有することを見出している。今後の展望としては、FNDC5 投与が脳血管内皮モデル (bEnd3) のトランスクリプトームに与える影響や、マウスの疼痛モデルへの影響を解析することを計画している。最終的な目的は中枢神経移行性を改良した Myokine による PND 予防薬の開発である。

本論文の要旨は、日本麻酔科学会第 68 回学術集会(オンライン)にて発表済みである。

#### 謝辞

本研究の遂行にあたり、技術的指導をいただいた三重大学先端科学研究支援センター植物機能

ゲノミクス部門小林一成先生、小林裕子先生に心より感謝申し上げます。

### 利益相反状態

本研究に関して著者に利益相反は存在しない。公益社団法人日本麻酔科学会第66回学術集会研究支援事業(18-9)および日本学術振興会科学研究費助成事業(18K16468)の資金を用いた。

### 文献

- 1) Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
- 2) Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al: Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: A best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 453-66.
- 3) Berger M, Schenning KJ, Brown CH 4th, et al: Best practices for postoperative brain health: Recommendations from the fifth international perioperative neurotoxicity working group. *Anesth Analg* 2018; 127: 1406-13.
- 4) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- 5) Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet* 2009; 374: 1557-65.
- 6) Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al: Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 597-604.
- 7) Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, et al: Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 2133-41.
- 8) Meng R, Asmaro K, Meng L, et al: Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2012; 79: 1853-61.
- 9) Wang Y, Meng R, Song H, et al: Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2017; 48: 3064-72.
- 10) He Z, Xu N, Qi S: Remote ischemic preconditioning improves the cognitive function of elderly patients following colon surgery: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6719.
- 11) Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
- 12) Delezie J, Handschin C: Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol* 2018; 9: 698.
- 13) Kroksveen AC, Opsahl JA, Aye TT, et al: Proteomics of human cerebrospinal fluid: Discovery and verification of biomarker candidates in neurodegenerative diseases using quantitative proteomics. *J Proteomics* 2011; 74: 371-88.
- 14) Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, et al: Postdural puncture headache: A randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 916-20.
- 15) Macron C, Lane L, Núñez Galindo A, et al: Deep dive on the proteome of human cerebrospinal fluid: A valuable data resource for biomarker discovery and missing protein identification. *J Proteome Res* 2018; 17: 4113-26.
- 16) Oftadeh M, Ural N, LeVan P, et al: The evolution and future of spinal drain for thoracic aortic aneurysm repair: A review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35: 3362-73.
- 17) Goettel N, Burkhart CS, Rossi A, et al: Associations between impaired cerebral blood flow autoregulation, cerebral oxygenation, and biomarkers of brain injury and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after major noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2017; 124: 934-42.
- 18) Luck T, Pabst A, Rodriguez FS, et al: Age-, sex-, and education-specific norms for an extended CERAD Neuropsychological Assessment Battery-Results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Neuropsychology* 2018; 32: 461-75.
- 19) Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) . Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-65.
- 20) Hsu JL, Hsu WC, Chang CC, et al: Everyday cognition scales are related to cognitive function in the early stage of probable Alzheimer's disease and FDG-PET findings. *Sci Rep* 2017; 7: 1719.
- 21) Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al: Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
- 22) Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al: Remote

- ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 1408-17.
- 23) Silbert B, Evered L, Scott DA, et al: Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* 2015; 122: 1224-34.
- 24) Greene NH, Attix DK, Weldon BC, et al: Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium. *Anesthesiology* 2009; 110: 788-95.
- 25) Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, et al: Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 84: 116-33.
- 26) American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults: American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 142-50.
- 27) Mahanna-Gabrielli E, Schenning KJ, Eriksson LI, et al: State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. *Br J Anaesth* 2019; 123: 464-78.
- 28) Baek W, Kim YM, Lee H: Risk factors of postoperative delirium in older adult spine surgery patients: A meta-analysis. *AORN J* 2020; 112: 650-61.
- 29) Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, et al: A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009; 73: 1914-22.
- 30) Etz CD, Kari FA, Mueller CS, et al: The collateral network concept: A reassessment of the anatomy of spinal cord perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1020-8.
- 31) Beck F, Burkhardt JM, Geiger J, et al: Robust workflow for iTRAQ-based peptide and protein quantification. *Methods Mol Biol* 2012; 893: 101-13.
- 32) Jylhä A, Nättinen J, Aapola U, et al: Comparison of iTRAQ and SWATH in a clinical study with multiple time points. *Clinical Proteomics* 2018; 15: 24.
- 33) Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al: A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.
- 34) Estell EG, Le PT, Vegting Y, et al: Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption *in vitro* and *in vivo*. *Elife* 2020; 9: e58172.
- 35) Chen S, Zou Q, Chen Y, et al: Regulation of SPARC family proteins in disorders of the central nervous system. *Brain Res Bull* 2020; 163: 178-89.
- 36) Trovato E, Di Felice V, Barone R: Extracellular vesicles: Delivery vehicles of myokines. *Front Physiol* 2019; 10: 522.

### Proteomic Analysis of Cerebrospinal Fluid Following Remote Ischemic Preconditioning to Identify Therapeutic Targets for Perioperative Neurocognitive Disorders

Yuki Nakamori\*

\*Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology,  
Mie University Graduate School of Medicine

Perioperative Neurocognitive Disorder (PND), including Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction, which are triggered by general anesthesia and surgical invasion, have a negative impact on postoperative hospital stay and survival. As the indications for surgery in the elderly are expanding, prevention of PND is an urgent issue in perioperative management from the viewpoint of medical economy.

In this study, we hypothesized that the proteomic

changes of myokine in cerebrospinal fluid (CSF) caused by Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) would have a protective effect on the brain and used SWATH (sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra) method to analyze time series specimens. The results revealed that FNDC5 and SPARC, two representative myokines, had significantly increased in CSF one hour after RIPC. The muscle-brain crosstalk induced by these myokines might be the core of the brain protective effect of RIPC.

**Keywords :** Perioperative Neurocognitive Disorder, Remote Ischemic Preconditioning, Proteome, cerebrospinal fluid, myokine

(CircCont 42: 92 ~ 99, 2021)

## 原 著

低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度と  
blood volume index の検討

柴田 伊津子<sup>\*1</sup>、横山 明弘<sup>\*1</sup>、横山 陽香<sup>\*1</sup>、一ノ宮 大雅<sup>\*2</sup>  
吉 富 修<sup>\*1</sup>、三浦 崇<sup>\*3</sup>、江石 清行<sup>\*3</sup>、原 哲也<sup>\*2</sup>

## 要旨

低侵襲心臓手術 (MICS) では内頸静脈や大腿動脈にカテーテルを挿入するため下肢虚血や静脈うっ血等の合併症の危険性がある。当院では下肢血流異常を早期発見する目的で近赤外分光法を用いて左右腓腹筋の局所酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>) と blood volume index (BVI) を測定している。本研究ではカテーテルを右大腿動脈と右内頸静脈から挿入して人工心肺 (CPB) を確立した 17 症例について左右腓腹筋の rSO<sub>2</sub> と BVI を後方視的に調査した。腓腹筋 rSO<sub>2</sub> はカテーテル挿入中に低下したが抜去後には回復した。腓腹筋 rSO<sub>2</sub> は非侵襲的かつ持続的に CPB やカテーテル挿入の影響を鋭敏に捉え下肢血流異常を疑うのに有用であると思われた。腓腹筋 BVI は数値にばらつきが大きく、臨床活用には更なる症例の積み重ねと検討が必要と思われた。

**キーワード:** 近赤外分光法 (NIRS)、局所酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>)、血液量係数 (BVI)、低侵襲心臓手術 (MICS)、下肢血流

## 緒言

低侵襲心臓手術 (MICS, minimally invasive cardiac surgery) の僧帽弁手術等では、右肋間開胸で術野にアプローチする。胸骨正中切開による通常の開心術では、上下大静脈や上行大動脈といった大血管から体外循環用カテーテルを挿入するが、右肋間開胸での MICS では内頸静脈や大腿動脈にカテーテルを挿入し人工心肺 (CPB, cardiopulmonary bypass) を確立する。そのため、大腿動脈へのカテーテル挿入は下肢の虚血やうっ血等に起因する下肢コンパートメント症候群等、重大な合併症を惹き起こす危険性がある。膜型人工肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) を対象にした検討では、下肢虚血の発生率は

16.9%、コンパートメント症候群の発生率は 10.3% であったと報告されている<sup>1)</sup>。ECMO 施行中の患者は数日間動脈にカテーテルを挿入されているが、MICS 時の CPB におけるカテーテル挿入は通常数時間程度と短時間であることから合併症リスクはそれほど高くなく、MICS での下肢のコンパートメント症候群の発生率は 0.08% と報告されている<sup>2)</sup>。しかしながら、短時間の手術であってもコンパートメント症候群等の報告があるため<sup>2)</sup>、合併症の発生には十分な注意を払う必要がある。

近赤外線分光法 (NIRS, near-infrared spectroscopy) を用いた局所組織酸素モニターは連続して非侵襲的に局所の酸素飽和度を測定することが可能である。主に心臓大血管手術や頸動脈手術時に脳の酸素血流モニターとして使用されるが、下肢等、脳以外の組織の酸素血流モニターとしても使用されている<sup>3)</sup>。当院では、MICS の際に下肢の血流異常を検出する目的で無侵襲混合血酸素飽和度監視システム INVOS<sup>TM</sup> 5100C (COVIDIEN 社, Massachusetts, USA) の成人用ソマセンサ<sup>TM</sup> を左右の腓腹筋に装着し、局所酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>) と血液量係数 (BVI, blood volume index) をモニタリングしている。NIRS を用いて測定された rSO<sub>2</sub> は動脈成分だけではなく組織の静脈成分も含めて測定しており絶対値に信頼性がなく、基準値からの相対的变化で低酸素血症の評価を行うことが一般的である。また、BVI は INVOS<sup>TM</sup> 5100C 独自のパラメーターで、還元 Hb と酸化 Hb が同じ吸光度を持つ 810 nm の吸光率変化から算出される単位を持たない値で、測定開始時を基準とした Hb 量の経時的変化を示すとされている。BVI の低下は出血や虚血を示唆し、BVI の上昇はうっ血や過灌流を示唆するとされているが臨床において有用性に関する報告は見当たらない。

MICS を行うことができる施設は日本国内でも限られており、MICS での腓腹筋の rSO<sub>2</sub> の変化

<sup>\*1</sup> 長崎大学病院麻酔科、<sup>\*2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔集中治療医学分野

<sup>\*3</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科学分野



に関する報告はわずかしかない<sup>4)</sup>。また、腓腹筋のBVIの変化を検討した報告はMICSの有無を問わない。今回、MICSでの左右腓腹筋 $rSO_2$ とBVIの変化を検討した。

## 方法

本研究は施設の倫理委員会の承認を得て実施された(許可番号:17012309)。2014年10月から2016年12月の間に長崎大学病院において右肋間開胸でMICSを行った症例のうち、脱血用カテーテルを右内頸静脈と右大腿静脈、送血用カテーテルを右大腿動脈から挿入してCPBを確立した後、送血用カテーテルの追加や挿入部位の変更を行うことなくCPBを完遂した症例を対象とした。手術室入室後、酸素投与前に左右腓腹筋に成人用ソマセンサ<sup>TM</sup>を装着した。カテーテルを挿入しない下肢の左腓腹筋の値をL群、送脱血用カテーテルを挿入する下肢の右腓腹筋の値をR群とし、各々の $rSO_2$ とBVI値を後方視的に調査した。患者の大腿動脈の血管径が細く至適サイズのカテーテル挿入が困難なため、大腿動脈に吻合した人工血管から送血を行った症例、反対側の大腿動脈または腋窩動脈にカテーテルを追加挿入し2カ所の動脈から送血を行った症例、および維持透析患者は対象外とした。

$rSO_2$ とBVIの測定ポイントは、酸素投与前(T1)、手術開始時(T2)、CPB5分後(T3)、CPB30分後(T4)、CPB60分後(T5)、CPB90分後(T6)、CPB離脱直後(T7)、手術終了時(T8)の計8点とした。群内比較にはrepeated measures ANOVAを用い、有意差があった場合はBonferroni補正によるpost hoc testを行った。群間比較にはunpaired t-testを行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

## 結果

対象の期間に行われたMICSは122例で送脱血用カテーテルの挿入が対象の方法に相当した症例は66例であった。そのうち $rSO_2$ とBVIに関するデータの抽出が可能であった17例を対象とした。表1に患者背景を示す。カテーテルは右内頸静脈から14Frもしくは16Frをセルジンガー法で、右大腿には皮膚切開を加え動脈へ17、18、20Frのいずれかの送血用カテーテルを静脈には20、22、24、25Frのいずれかの脱血用カテーテルを挿入した。執刀医がCPBの必要流量を確保できる最小サイズのカテーテルを症例ごとに選択した。

$rSO_2$ の変化を図1に示す。データは箱ひげ図で示した。大腿動静脈にカテーテルを挿入しなかったL群では、T1と比較しその後の全測定ポイントで $rSO_2$ は有意に高値を示した。一方、カテーテルが挿入されたR群では、CPB中のT4～

表1 患者背景

年齢(歳)	58 ± 15
性別(男/女)	8/9
身長(cm)	163 ± 9
体重(kg)	62 ± 14
手術時間(分)	289 ± 62
心肺時間(分)	158 ± 36
大動脈遮断時間(分)	89 ± 31
カテーテル(サイズ, n)	
右内頸静脈	14Fr, 1 16Fr, 16
右大腿静脈	20Fr, 2 22Fr, 4 24Fr, 2 25Fr, 9
右大腿動脈	17Fr, 1 18Fr, 8 20Fr, 8
術式(n)	
僧帽弁単独	9
僧帽弁+三尖弁	3
僧帽弁+ASD閉鎖術	2
ASD閉鎖術	2
左房粘液腫	1

平均±標準偏差

T6でT1に比べ有意に低値を示した。群間比較では、カテーテルが挿入されていたT3～T6においてR群がL群に比べて有意に低値を示した。

BVIの変化を図2に示す。L群ではT1と比較してT3～T6で有意に低値を、T8で高値を示した。R群ではT3、T7、T8でT1に比べ有意に高値であった。群間比較ではT3のみでR群が有意に高値を示したが、R群T3でのBVIの最低値は12.21、最高値は57.23と、症例ごとのばらつきが非常に大きかった。全例で下肢血流障害による術後合併症は認めなかった。

## 考察

NIRSを用いた酸素飽和度測定は連続的で非侵襲的であり特に脳血管手術と心臓血管手術で用いられている。2015年に日本心臓血管麻酔学会で行われた調査によるとNIRSは心臓大血管手術において約84%の施設で脳の酸素血流モニターとして使用され、心臓手術中の下肢血流の管理目的として約12%の施設で使用されていた<sup>3)</sup>。2017年に作成された「心臓血管麻酔における近赤外線脳酸素モニターの使用指針」では、全身麻酔下での内頸動脈内膜剥離術や人工心肺を用いる心臓血管手術での脳灌流モニタリングとしてNIRSの使用が推奨されている<sup>5)</sup>。頸動脈内膜剥離術に

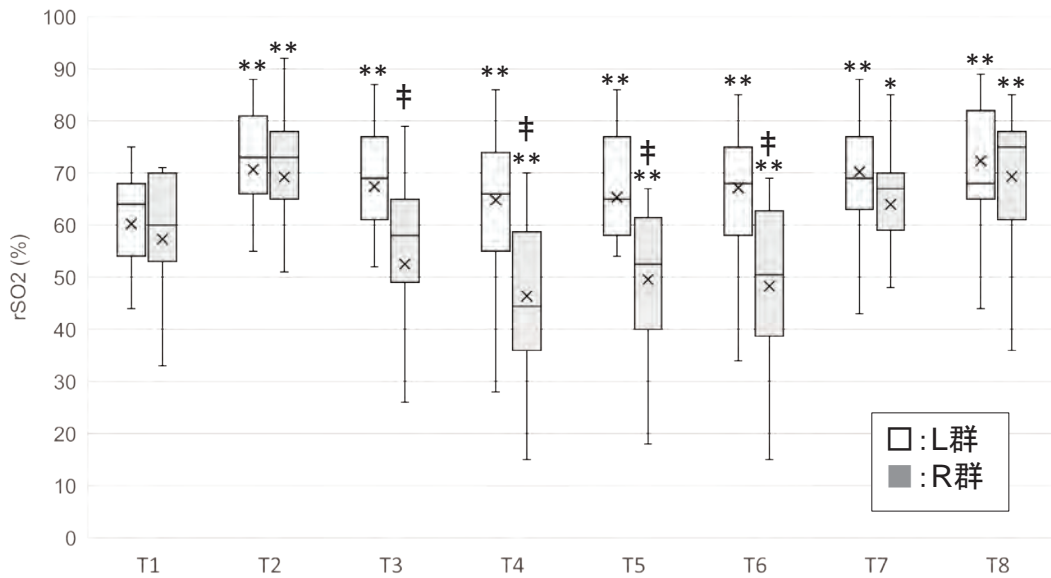


図1 左右腓腹筋 rSO<sub>2</sub> 値

箱の中央：中央値、箱の上下：25 および 75 パーセンタイル値、ひげの上下：最小値および最大値、×：平均値  
 T1：酸素投与前、T2：手術開始時、T3：CPB 5 分後、T4：CPB 30 分後、T5：CPB 60 分後、  
 T6：CPB 90 分後、T7：CPB 離脱直後、T8：手術終了時

\* T1 と比較し有意 ( $p < 0.05$ )、\*\* T1 と比較し有意 ( $p < 0.01$ )、† L 群と比較し有意 ( $p < 0.01$ )

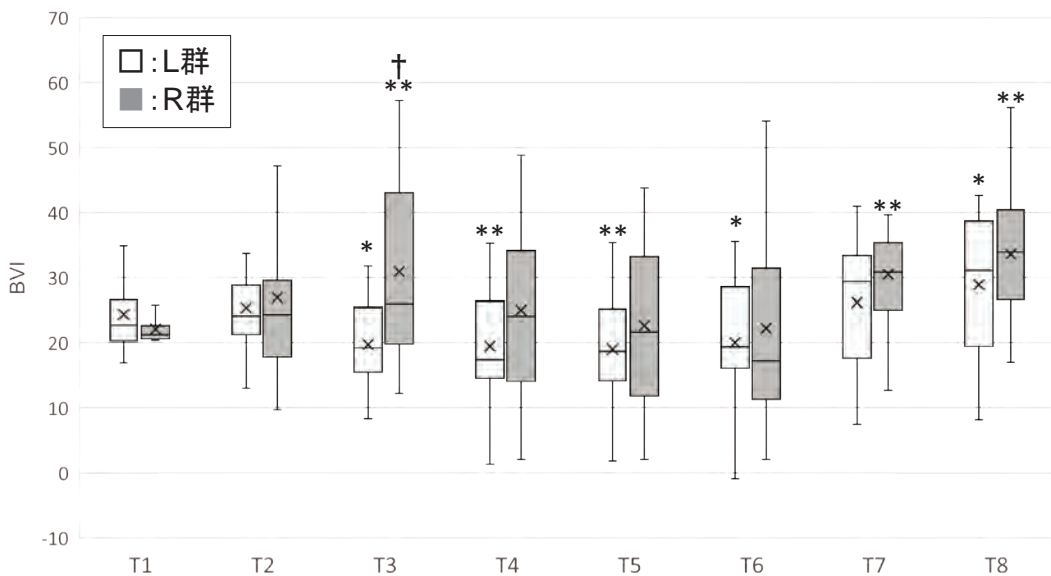


図2 左右腓腹筋 BVI 値

箱の中央：中央値、箱の上下：25 および 75 パーセンタイル値、ひげの上下：最小値および最大値、×：平均値

\* T1 と比較し有意 ( $p < 0.05$ )、\*\* T1 と比較し有意 ( $p < 0.01$ )、† L 群と比較し有意 ( $p < 0.05$ )

においては脳灌流の評価に NIRS の有用性が示されている<sup>6)~8)</sup>。成人心臓手術においては有症状性の脳梗塞の検出等に関しての有用性を証明する報告はないが、大血管手術において順行性脳灌流の際に脳灌流異常を検出した報告があり<sup>9)</sup>、臨床を行う上でカテーテルの迷入や動脈解離に伴う脳の血流異常の発見には有用なツールの一つと考えられる。心臓大血管手術における下肢血流評

価としての NIRS の有用性に関する報告は症例報告<sup>10),11)</sup>のみで十分とは言えないが、ECMO 使用時の有用性を示唆した報告は散見され、その中では測定値 40% 未満または基準値の 25% 以上の低下が下肢虚血と定義されている<sup>12)~14)</sup>。本研究では、R 群の CPB 中の rSO<sub>2</sub> の低下は基準値と比較して 15% 程度と、下肢虚血を示唆するような低下は認めなかった。脱血用カテーテルは大腿静脈

および内頸静脈から2本挿入とし、CPBの流量を確保できる小径の送血用カテーテルを選択したことで、下肢血流が適切に維持されていたと考える。一例で $rSO_2$ が基準値と比較し最大で50%の低下を認めたが、CPB離脱に時間を要さない状況であったため末梢側への血液灌流等の介入は行われなかった。なお、本研究の対象となった全例で下肢血流障害による術後合併症を認めていない。

今回使用したINVOS™ 5100Cでは730 nmと810 nmの2波長の近赤外光を用い、酸化Hbと還元Hbの吸光スペクトルの差を利用して $rSO_2$ を算出している。酸素化の指標としてパルスオキシメーターで測定される末梢動脈血酸素飽和度( $SpO_2$ )は主に動脈成分を評価した指標だが、 $rSO_2$ は局所の動脈成分に組織の静脈成分も含めて評価している。そのため、 $SpO_2$ が絶対値で低酸素血症を評価していることと異なり、 $rSO_2$ は誤差が大きく絶対値が局所酸素飽和度を正確に示すとは限らないため、基準値からの相対的変化で低酸素血症の判断が行われている。今回、大腿動静脈にカテーテルを挿入しなかったL群では、麻酔開始後の全測定ポイントで $rSO_2$ が有意に高値を示した。これは酸素投与が開始されたことに加えて、麻酔や低体温により組織の代謝が低下したこと、麻酔による血管拡張から血流量が増加したこと等により局所組織の酸素需給バランスが改善したことが要因として考えられる。一方、カテーテルを挿入したR群では、CPB中の自己心拍出量がない時相に低値を示した。CPB中の低灌流圧下では、カテーテル挿入による血流障害の影響が大きいことを反映していると考ええる。またカテーテルが挿入されていた全ての測定ポイントでR群がL群に比べて有意に低値であり、大腿動静脈へのカテーテル挿入は腓腹筋局所酸素飽和度に有意な影響を与えることが示されたとともに、腓腹筋の $rSO_2$ は局所酸素飽和度変化を捉えることで間接的な下肢循環障害の指標として有用なモニターであることが示されたと考ええる。

血流障害には虚血によるものとうっ血によるものがあり、原因に応じて異なる対応が必要だが、どちらも $rSO_2$ の低下を示すため $rSO_2$ のモニターだけでは鑑別は困難である。BVIは酸化Hbと還元Hbが同じ吸光特性を持つ810nmの吸光率変化から算出されるINVOS™ 5100C独自のパラメーターで測定開始時を基準としたHb量の経時的変化を示すとされる。臨床的観察研究に基づく報告は存在しないが、BVI低下はHb量の低下つまり出血や虚血等による血流低下を示唆し、BVI上昇はHb量の上昇つまりうっ血や過灌流等による血液過剰を示唆するとされている。今回、L群ではCPB中のBVIが基準値に比べて有意に低かったが、これはCPB中の血液希釈および

低灌流量による組織Hb量低下を反映したものと推測される。また、L群のT8およびR群のカテーテルを抜去した後のT7、T8ではBVIが上昇したが、これはCPB離脱後の心拍出量増加に伴う組織の血流量増加を反映していると考ええる。一方、R群のCPB中の値はL群と同様の血液希釈に加えて送血カテーテルによる虚血リスクがあるにもかかわらず基準値と同等であった。血液希釈や虚血によるHb量の低下をカテーテル挿入によるうっ血が相殺した可能性があるが、R群のCPB中のBVIはL群に比べ数値のばらつきが大きく適切な解釈をするのは難しい。症例ごとに虚血とうっ血の比率が大きく異なることも考えられ、BVIの有用性については更なる検討が必要である。

本研究の問題点として、解析対象症例が対象期間中の全症例のうち僅か14%と非常に少なかったことが挙げられる。原因として、透析や送脱血部位の変更等、患者側の理由に加えて、BVIの測定が不適切な症例が多数あった。INVOSの $rSO_2$ 測定においてはセットボタンを押すことで任意にベースラインを設定できるが、BVI測定ではソマセンサーをケーブルに接続した瞬間に初期値を20と設定しその後相対的変化が記録される。適切に初期値が設定された症例を抽出するために、各症例のデータ一覧から $rSO_2$ が記録開始と同時にBVI 20という初期値が記録されていた症例のみをBVI測定が適切、それ以外を不適切と判断した。結果、初期値が適切に設定されていたと判断できた症例は17例となった。

## 結論

MICS中の左右腓腹筋の $rSO_2$ とBVIの変化について後方視的に検討した。腓腹筋の $rSO_2$ は非侵襲的かつ持続的にCPBやカテーテル挿入の影響を鋭敏に捉えることができ、下肢血流異常を評価するのに有用であると考えられた。

## 利益相反状態

本論文の概要は日本心臓血管麻酔学会第22回学術大会(2017年9月、栃木県下野市)で発表した。本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

## 文献

- 1) Chen YS, Chao A, Yu HY, et al: Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 197-203.
- 2) Lamelas J, Williams RF, Mawad M, et al: Complications associated with femoral cannulation during minimally invasive cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2017; 103:1927-32.

- 3) 川口昌彦, 吉谷健司, 石田和慶ら: 脳代謝モニタリングの適応について, 本邦における周術期の近赤外線脳酸素モニター使用の現状. 日臨麻会誌 2015; 35: 651-9.
- 4) Toya T, Fujita T, Fukushima S, et al: Efficacy of regional saturation of oxygen monitor using near-infrared spectroscopy for lower limb ischemia during minimally invasive cardiac surgery. J Artif Organs 2018; 21: 420-6.
- 5) Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, et al: Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: A report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). J Anesth 2019; 33: 167-96.
- 6) Cho JW, Jang JS: Near-infrared spectroscopy versus transcranial doppler-based monitoring in carotid endarterectomy. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2017; 50: 448-52.
- 7) Jonsson M, Lindstrom D, Wanhainen A, et al: Near infrared spectroscopy as a predictor for shunt requirement during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017; 53: 783-91.
- 8) Wang Y, Li L, Wang T, et al: The efficacy of near-infrared spectroscopy monitoring in carotid endarterectomy: A prospective, single-center, observational study. Cell Transplant 2019; 28: 170-5.
- 9) Urbanski PP, Babin-Ebell J, Fröhner S, et al: Insufficient unilateral cerebral perfusion during emergent aortic arch surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012; 14: 122-4.
- 10) 横山 健, 石原 聡, 上村亮介ら: 近赤外線酸素モニターが下肢虚血防止に有用であった低侵襲僧帽弁形成術の1例. Cardiovascular Anesthesia 2015; 19: 314.
- 11) 梅井克行, 土井一記, 大上哲也ら: MICS手術における下肢虚血への対策. 体外循環技術 2016; 43: 109-10.
- 12) Wong JK, Smith TN, Pitcher HT, et al: Cerebral and lower limb near-infrared spectroscopy in adults on extracorporeal membrane oxygenation. Artif Organs 2012; 36: 659-67.
- 13) 村井 映: 集中治療における最近のNIRSの適応, VA ECMO 施行中の下肢循環をモニターする. ICU と CCU 2014; 38: 679-83.
- 14) Kim DJ, Cho YJ, Park SH, et al: Near-infrared spectroscopy monitoring for early detection of limb ischemia in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J 2017; 63: 613-7.

### Monitoring of lower limb regional saturation and blood volume index during minimally invasive cardiac surgery

Itsuko Shibata<sup>\*1</sup>, Akihiro Yokoyama<sup>\*1</sup>, Haruka Yokoyama<sup>\*1</sup>, Taiga Ichinomiya<sup>\*2</sup>,  
Osamu Yoshitomi<sup>\*1</sup>, Takashi Miura<sup>\*3</sup>, Kiyoyuki Eishi<sup>\*3</sup>, Tetsuya Hara<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Anesthesiology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan.

<sup>\*2</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan.

<sup>\*3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan.

Minimally invasive cardiac surgery (MICS) via the mini-right thoracotomy approach is characterized by the avoidance of full sternotomy. An essential goal of MICS is to establish cardiopulmonary bypass through insertion of a large-bore catheter via both the femoral vein and internal jugular vein and the femoral artery. This procedure, which involves the insertion of a catheter into a comparatively small blood vessel, carries a risk of complications such as lower limb ischemia and venous congestion. We use near-infrared spectroscopy (NIRS) for early detection of disorder of the lower limb blood flow during MICS. The aim of this study was to retrospectively evaluate the efficacy of monitoring regional oxygen saturation ( $rSO_2$ ) and blood volume index (BVI) of lower limbs during MICS. Sev-

enteen patients who underwent cardiopulmonary bypass through insertion of a catheter via the right femoral vein, right internal jugular vein, and right femoral artery for MICS were enrolled in this study. The lower limb  $rSO_2$  decreased during catheter insertion but normalized after removal. The lower limb  $rSO_2$  appears useful for determining abnormal blood flow in the lower extremities because it can detect the effects of cardiopulmonary bypass and catheter insertion in a non-invasive and continuous manner. The values of lower limb BVI vary widely, and it is unknown whether it is useful for early detection of abnormal blood flow in the lower limbs. Reportedly, lower limb  $rSO_2$  is useful for monitoring the lower limb blood flow during MICS, but the usefulness of lower limb BVI is unclear.

**Keywords :** near-infrared spectroscopy (NIRS), regional saturation ( $rSO_2$ ), blood volume index (BVI), minimally invasive cardiac surgery (MICS), blood flow of lower limbs

(CircCont 42: 100 ~ 105, 2021)

## 関連学会印象記

# 第85回日本循環器学会学術集会 #21JCS は “Tweet the Meeting”で大盛況 ～twitter は competency～

岸 拓 弥\*

2021年3月26日から28日にかけて、第85回日本循環器学会年次学術集会が「NEXT STAGE ～医療と地域の未来～」をテーマに、横浜でのオンサイトと史上初のオンラインのハイブリッド形式で開催されました。また、今回の会議は、国際化を推進する方針に基づき、世界心臓連合が運営する世界心臓病会議と一緒に開催されました。会場のパシフィコ横浜北からライブストリーミングで会場内の発表を配信し、2021年6月30日まで、すべての一般演題と一部の指定されたプレレコーディング演題と合わせてオンデマンドで配信されました。会場には20のプレゼンテーションルームが配置され、同数のライブストリーミングトラックがオンラインで利用可能となりました。通常のアブストラクトセッションには2,197本もの応募があり1,600演題が採択されました。COVID-19の感染拡大防止の観点から、ライブプログラムに選ばれた一部の演題を除き、一般演題はすべて事前に録音された後、オンデマンドで口頭発表となりました。

美甘講演は、心臓血管の基礎研究で世界をリードしているエリック・オルソン教授 (Department of Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA) が行いました。また、ノーベル生理学・医学賞を受賞された本庶佑教授 (京都大学原子分子材料科学高等研究機構) と山中伸弥教授 (京都大学iPS細胞研究所) が、それぞれ真下記念講演と世界心臓協会特別講演を行いました。さらに、Thomas F. Luscher 教授、Peter Libby 教授、Valentin Fuster 教授の3名の国際名誉会員と、15名の世界的に著名な研究者による特別講演もライブプログラムとして行われました。大会長講演では、斉藤義彦教授 (奈良県立医科大学) が「Balance of Humoral Factors and Cardiovascular Diseases」と題して、ナトリウム利尿ペプチド<sup>1</sup>やFms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1) 2等の体液性因子に焦点を当てた基礎研究

から臨床研究まで、臨床医・科学者としての優れた科学的業績の発表がありました。また、今回のプログラムの最大の目玉である特別シンポジウム「医療と健康のMIRAI: Future HealthTech for Life」では、多くの大学や企業、日本政府の内閣府の協力を得て開催され、未来の医療やシステム、技術について議論されました。

プログラム全体としては、2021年3月2日に発表された「脳卒中・循環器病克服のための第2次5ヵ年計画」に焦点を当てた3つのシンポジウム、6つのエデュケーションセッション、15のプレナリーセッション、25のシンポジウム、海外循環器学会とのジョイントシンポジウム9、10のチームメディカルセッション等、多くの発表・講演が行われました。さらに、学会委員会セッション13件、循環器関連団体の連合体であるJapan Cardio-Vascular Alliance (JCVA) によるシンポジウム8件、COVID-19関連のシンポジウム2件、学会新ガイドライン8件、U40心不全ネットワークや国際心臓病学会U45が運営するセッション、スペシャルセッション等が行われました。このようにして開催された学術集会では、ライブセッション288本 (うちスポンサーセミナー73本)、オンデマンドセッション298本 (うちWCCプログラム15本) に、参加者総数16,022名であり、参加形態はウェブ参加が中心で、会場参加者は3日間で約1,000人と少なかったです。これは、COVID-19の蔓延防止策の一環として、一部の施設では地域外への出張が禁止されていることや、ウェブ上で開催される会議の利便性をすでに体験している参加者が多いこと等が影響していると考えられます。なお、2021年6月末まで、発表者がオンデマンド配信に同意しなかった一部の発表を除き、すべてのセッションがオンデマンド配信され、全期間を通してのセッションの総視聴回数は312,908回でした。

これらの優れた講演に加えて、東京女子医科

\* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

大学がNTTドコモと共同で開発した、開放型磁気共鳴画像装置、ロボット手術台、手術ナビゲーションシステム、手術顕微鏡等、約20種類の機器を相互に接続して、手術中の患者の状態等の情報をリアルタイムに整理・統合する遠隔知的治療支援システム(SCOT, mobile smart cyber operating theater)の展示も行われました。また、大会会場を奄美の離島や米国等、複数の拠点に接続し、参加者にVR(バーチャルリアリティ)によるTAVI手術を受けてもらうという最新の医療体験が提供されました。Webサイトでは、「AI病院」の体験もできました。また、学生や若手医師を対象とした「AIによる医療データ処理コンテスト」が開催され、オンライン参加者を含めて225名の参加者があり、コンテストにおける最優秀・優秀な手法が表彰されました。

不整脈領域では、遺伝性不整脈に関する基調講演やAI関連技術を用いた心臓病の検出に関する斬新な成果が紹介されました。冠動脈疾患領域では、アテローム血栓症の治療には、低密度リポ蛋白コレステロールだけではなく、炎症やトリグリセリドをコントロールすることが重要であることや、光干渉断層撮影法を用いた最先端の研究、冠動脈疾患の治療におけるハートチームの重要性が議論されました。心不全領域では、慢性心不全の新薬についての最先端の講演や、左心室拡張機能における左心房機能の重要性が議論されました。イメージング領域では、腫瘍の成長における心臓病の重要性が議論されました。心臓血管外科領域では、経カテーテル大動脈弁および僧帽弁手術技術の進化について、最先端の講演が行われました。その他、大動脈疾患や脳卒中、予防とリハビリテーションのセッションも行われました。

基礎研究では、3つのプレナリーセッションと26のCongress Chairperson's Select Sessionが開催され、ポストゲノムワイド関連解析時代におけるオミックスに基づく心血管疾患のプレシ

ジョン・メディシンのあり方や、心血管疾患におけるクローン性造血の重要性、幹細胞由来の心筋細胞を移植した後の不整脈について等、講演がありました。

なお、今回の会議で一般演題234件の464人の座長のうち、180人(38.8%)の女性座長が誕生し、指定演題を含む全509セッションの933人の座長のうち、235人(25.2%)の女性座長が誕生しました。

また、日本循環器学会はtwitterを駆使した広報や学術集会の内容を発信することに力を入れており、この活動では日本の医学系学会では突出し、著者が情報広報部会長としてその中心的役割を果たしています。Twitterのフォロワー数は今回の学術集会前に10,000人を超え、プレナリーセッションやシンポジウムの全演者に事前にtwitterでスライドを撮影・投稿することの許諾を依頼(95%を超える演者から許諾を取得)し、各発表のキースライドを指定された情報広報部会委員・サポーターが写真撮影して#21JCSの公式ハッシュタグをつけてツイートし、学会員だけではなく一般の方も参加してのtwitter上の討論“Tweet the Meeting”が活発に行われました。また、開催100日前から全国の大学循環器医局や学会関連医療機関が作成した自施設PRおよび学術集会応援動画を1日1施設ごとFacebook投稿および公式twitterアカウントでツイートする「カウントダウン100」企画を行いました。その中には視聴回数が10万を超える動画もありました。最終的に、ツイートを閲覧したユーザー数であるインプレッションは学術集会期間中に1億回を超えました。

著者は日本循環器学会で情報広報部会長を務めており、今後の学術集会のあり方や開催形式について新しい取り組みを積極的に行っています。ぜひ今後ご注目いただきたいと思います。最後に、今回の学会関連印象記を執筆する機会を与えてくださった「循環制御」編集主幹の原哲也先生にこの場を借りて御礼申し上げます。

**留学速報****University of California, San Diego (UCSD)  
VA San Diego Healthcare System Medical Center**

一ノ宮 大 雅\*

**はじめに**

2019年8月初頭から2021年3月末まで、アメリカカリフォルニア州サンディエゴ市にあるUniversity of California, San Diego (UCSD)へ研究留学し、VA San Diego Health Care SystemのPatelラボでDr. Headの指導の下、筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスを用いた研究を行ってきました。

**サンディエゴについて**

サンディエゴはカリフォルニア州の南にあり、同州ではロサンゼルスに次ぐ2番目に大きな都市で、全米でもトップ10に入る大都市です。一方で治安は比較的良好で、特にUCSD近辺は安全で、ラボから徒歩30分の夜道を帰宅しても危険を感じることはありませんでした。また、砂漠気候のためほとんど雨が降らず乾燥しており、昼の寒暖差はありましたが一年を通して概ね温暖で過ごしやすい気候でした。特に夏場は日差しが強さのわりに蒸し暑さがなく、日本の茹だるような暑さとは全然違うなど感じていました。観光地としては、全米一と言われる都市型公園のバルボアパークや世界最大規模のサンディエゴ動物園、レゴランドやシーワールド、サファリパークにミッドウェイ等、様々な有名テーマパークが身近にあります。年間パスポートを購入し、空いた時間を見つけては家族みんなで通っていました。その他、サンディエゴ市内だけでも日系のスーパーが3店舗あり、日本の食材や調味料を手に入れるのも容易で、食生活でのストレスもほとんどなかったです。物価が高いのは玉に瑕ですが、海外生活に不安のある日本人にとってサンディエゴは非常に住みやすい場所だったと思います。

**留学のきっかけ**

実は、今回私が行くまで我々の教室とPatelラボには全く交流がなく、また長崎大学麻酔科

からの海外留学生は約20年間不在で、身近に留学経験者さえもない状態でした。さらに、元々英語がかなり苦手な基礎研究の経験がないに等しかったことから、私自身、海外に留学して基礎研究をするなど全く考えておらず、3年前(2018年夏)にはまさか自分がその1年後にサンディエゴにいるとは夢にも思っていませんでした。

始まりは、2018年9月末の休日に妻から「留学しないの?」と言われたことです。当教室の原教授と会って話したことがきっかけだったようで、「原先生も後押ししてくれてるし行ってみたら?」とのことでしたが、この時点では「考えてない」と返事をした程度でした。ただそれをきっかけに「留学するとしたら何を学びたいか?」を考えるようになり、どうせ研究するなら臨床で考える機会の多い心臓や肺、腎臓等の分野ではなく、自分がこれまで勉強する機会の多くなかった「神経」かな?と思うようになりました。また、「もし留学するならどこに?」と考えた時に、親類や大学時代からの友人が留学していた「サンディエゴ」がなんとなく頭に浮かんでいました。

そんな中、中枢神経に関する研究で有名な教室所属で同時期にUCSDへの留学経験がある、琉球大学の神里先生、奈良県立医科大学の恵川先生のお二人と、偶然ながら続けざまに直接お話をする機会を得ました。お二人から留学に関する様々な話を聞いて「英語が苦手、基礎研究の経験がない」という不安が少し和らぎ、また留学を考えたこのタイミングで「UCSD」に「神経」に関する研究で留学していたお二人から話を聞いた幸運と、自分の年齢的にも今回が最初で最後のチャンスだと思い、かなり悩んだ末に挑戦することにしました。

その後は、まず12月に奈良県立医科大学の川口教授にDr. Patelを紹介していただき、2019年3月に奈良で開催された日本神経麻酔集中治療学会でDr. PatelとDr. Headに直接会った上でUCSDへの留学を許可されました。また琉球大学の和泉先生、奈良県立医科大学の寺田先生も同時

\* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔集中治療医学



期に UCSD へ留学することになっていたため、先に準備を進めていた先生方からアドバイスをもらいながら順調に準備を進めることができ良かったです。和泉先生、寺田先生のお二人とはサンディエゴでのアパートも一緒に、家族ともども大変仲良くしていただきました。

### VA San Diego Healthcare System について

私は UCSD, Department of Anesthesiology の Visiting scholar という立場で、実際の研究は VA San Diego Healthcare System の Medical Center 内にある研究室で行いました。VA は veterans affairs の略で日本語訳は“退役軍人”です。United States Department of Veterans Affairs (アメリカ合衆国退役軍人省)が管轄する VA Medical Center は全米に 171 あり、軍を退役した元兵士はここではほぼすべての治療を無料で受けることができます。VA San Diego Healthcare System はサンディエゴ内にある退役軍人用の病院や複数の外来診療所およびクリニックの集合体の総称であり、私がいた VA San Diego Medical Center は 1972 年に開院した約 300 床の VA San Diego Healthcare System の中核病院です(写真 1)。建物は UCSD の隣にあり、6 階建てで 1～5 階は外来および病棟と手術室、6 階が全て研究棟となっており、動物飼育施設も同じ階にありました。患者が退役軍人であることを反映してか、院内では四肢を切断した患者を多数見かけましたし、同敷地内には脊髄損傷専門の施設もありました。また軍関連の病院なのでセキュリティーがかなり厳しく、警備員ではなく警察官が常駐していました。

### 研究に関して

Patel ラボには循環と神経系の 2 つの研究グループがあり、私は Dr. Head が主任研究員 (PI, principle investigator) である神経系のグループに属していました。同グループでは、神経細胞膜上の構造蛋白である Caveolin-1 をターゲットとした神経変性疾患 (アルツハイマー病と ALS) への遺伝子治療や、頭部外傷、麻酔薬の脳への影響等に関する研究を行っており、私は ALS モデルマウスに対する Synapsin Caveolin-1 の脊髄軟膜下投与の効果を検討することになりました。脊髄軟膜下投与は我々のラボにとっては初めて行う手術だったのでまず手術機材の準備と手技取得を行う必要がありましたが、この手術は琉球大学の先生方が継続的に留学していた UCSD の Dr. Marsala のラボが開発したものであり、当時在籍していた琉球大学の田所先生、和泉先生に手術手技の見学や専用機材の入手等で力を貸してもらって大変助かりました。

脊髄軟膜下投与用の特殊な穿刺・注入針の入手や ALS モデルマウスの繁殖に時間を取られたことから、研究開始後の最初の半年は主に他のメンバーの研究を手伝いながら様々な実験手技や手術を学ぶ日々でした。研究を始めるにあたって事前に覚悟してはいましたが、実際に始めるとやはり英語力の低さは非常にネックとなりました。元々ウエスタンブロッティングや PCR、切片作成や染色等、初歩的な基礎実験の経験がない上に、それを一から英語で学び実践しようとする理解したつもりでも不十分であった部分がどうしても



写真 1 VA San Diego Healthcare System Medical Center

多く、日本で臨床をしていた頃にはありえないミスは何度も繰り返しました。日本にいた時に「麻酔科医の仕事は基本的に100%でなければならない、仮にミスをしたとしても同じミスを繰り返さないことがとても大事」と後輩に指導しておきながら、それを全くできていない自分の不甲斐なさを感じる毎日でした。

半年ほど経った2020年3月頃からウイルスの軟膜下投与を開始することができましたが、その効果を評価した4ヵ月後の2020年7月の時点では思ったような結果が得られませんでした。手術開始後の早い段階から「軟膜と脊髄の間のスペースに適切な投与ができていないのか？」という根本的な悩みがありながらも、COVID-19 pandemicに伴う部外者の研究室への立ち入り禁止措置により、手術の成否を判断できる田所先生や和泉先生に直接評価してもらうことが叶わず、お二人に電話で何度も相談しながら試行錯誤していた経緯がありました。そのため、結果を得られない原因が「遺伝子治療が無効なのか」、それとも「軟膜下投与が不適切なのか」とかなり悩みました。COVID-19の状況が落ち着きを見せた8月に田所先生にVAに来てもらって手術をチェックしていただき、またその後の脊髄の免疫染色で十分な蛋白発現を認めることができた9月頃からようやく納得できる手術を行えました。年末年始にかけて期待していた結果が得られるようになり、ある程度データが揃ったところで2021年3月末の帰国となりました。帰国直前にも多くの追加手術を行い、現在はそのデータをDr. Wangをはじめとしたメンバーに集めてもらっています。

今回、研究内容と方向性についてはPIであるDr. Headが、また実験手技等の実務の部分に関してはDr. Wangが指導してくれました。Dr. Headは「外国語を話せないのは当たり前だから気にしないでいい、自分は英語しか話せないよ」と言い、私が内容を理解できない場合は繰り返し説明してくれました。またいつも気にかけてくれて、ホームパーティーやレストランにも幾度となく誘ってくれました(写真2)。Dr. Wangは私が何度ミスを繰り返しても見捨てることなく、また私の研究についても私と同じかそれ以上の時間と力を割いてサポートしてくれました。私の帰国後も追加でデータを集めてくれています。二人の下でなければ研究を続けることはできなかったと思うし、Dr. HeadとDr. Wangの二人には感謝してもしきれません。

### COVID-19 Pandemic について

渡米から約半年後の2020年2月下旬よりアメリカでもCOVID-19の感染者が増えているというニュースが流れるようになりました。僅か1ヵ月前までは、日本で感染者が増加しているという話を対岸の火事のように感じる状況でしたが、3月に入ると感染者数は爆発的に増加し、3月19日にカリフォルニア州は全米に先駆けてロックダウンを宣言しました。

実験への影響に関しては、ロックダウン開始後にUCSDのラボは一時閉鎖されていたようですが、私のいたVAは病院のため閉鎖はなく、部屋ごとの人数制限はあったもののこの時期に手術をしていたのは実質私だけだったことから、それ



写真2 Dr. Headとレストランにて

ほど大きな問題はありませんでした。ただ、実験動物の飼料の入手が困難となって一時的に多くのマウスを殺処分し、手術や実験用の消耗品の入手も滞りました。

COVID-19 Pandemic の影響は、私よりも私の家族の方が大きかったです。妻と小学生の男の子二人とともに渡米していましたが、彼らはロックダウン開始後のほぼ全ての時間を自宅で過ごし、外に出るのはアパート内の広場での運動だけという日々でした。1 ヶ月ほど経ったところでオンライン授業が始まりましたが、日本で英語を勉強していたわけでもない渡米半年ほどの7歳と9歳の英語力で授業に付いていくのは厳しい状況でした。妻がサポートしてくれていましたが、2人別々の授業の面倒をまとめて見るのは大変だったと思います。授業以外の面でも、友達と接する機会が制限されることは、社会性や協調性を育むという点で非常に残念なことでした。また、旅行予定も感染リスクを考慮して全てキャンセルになりました。せっかくカリフォルニアにいたのに、ディズニールンドやユニバーサルスタジオ、日本では見ることのできない広大で美しいヨセミテやグランドキャニオン等の国立公園に連れていくことができなかつたのは非常に心残りです。

#### まとめ

英語が苦手な基礎研究の経験もほとんどなく、

元々留学する意思さえなかった私が、タイミングと縁に恵まれ、UCSD に留学することができました。最初の一年間はほとんど役に立つデータを得ることができず研究の先行きが不透明なうえに、COVID-19 Pandemic により家族にも大きなストレスがかかる状況でした。全て投げ出して帰国したいという気持ちに何度もなりましたが、Dr. Head をはじめとした Patel ラボのメンバーや和泉・田所先生が属していた Marsala ラボのサポートのもと、サンディエゴで1年9ヶ月にわたり研究を続けることができました。まだ論文化という最後の大きな仕事が残っていますが、この留學生活で得た大きな経験と数多くの人との繋がりを大事にして、今後の麻酔科医としての日々を過ごしていきたいと思っています。

#### 最後に

突然のお願いを快く聞き入れて留学先を紹介してくれた奈良医科大学の川口昌彦教授、恵川淳二准教授、留学先を選ぶ際に多くのアドバイスをいただいた琉球大学の垣花学教授、神里興太先生、手術の指導等でお世話になった田所貴弘先生、和泉俊輔先生、そして留学の機会を与えてくださった長崎大学 原哲也教授と私を受け入れてくれた UCSD の Dr. Piyush M. Patel、そのほか今回の留學に際してお世話になった全ての方々に感謝申し上げます。

## - 文献紹介 -

### I

心不全および駆出率が保存されている患者の心不全イベントの悪化に対するエンパグリフロジンの効果：EMPEROR- 保存試験。

**Packer M, Butler J, Zannad F, et al: Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation 2021; 144: 1284-94.**

左室駆出率の低下している慢性心不全患者 (HFpEF) の治療薬として、β遮断薬、ACE阻害薬/ARB、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、サクビトリル・バルサルタン等が日本循環器学会のガイドラインに明記されている。しかし、左室駆出率が保たれている慢性心不全患者 (HFpEF) に対しては有効な薬剤がなかった。拡張機能障害が原因なので体液量を減少させて心のう液をへらすとか、降圧薬や血管拡張薬を強化して後負荷を低下させる等、間接的なアプローチが奨められてきた。

Packer M たちは、NYHA の II から IV の HFpEF (左室駆出率 40% 以上) 患者 5,988 人 (外来と入院) に対して、経口血糖降下薬として使用されているエンパグリフロジンとプラセボとをランダムに二重盲検で投与し、平均 26 ヶ月間前向きに追跡した。

主要エンドポイントである、「心血管疾患による死亡+心不全による入院+静注の治療薬を必要とする緊急の来院・入院中の悪化を複合したリスク」は、ハザード比 0.77 (95% 信頼区間 0.67 ~ 0.87) とエンパグリフロジン群で有意に低かった。この効果は試験開始から 18 日ですでに明らかであった。また静注の昇圧薬や positive inotropic agents を必要とする緊急入院のリスクも、ハザード比 0.73 (95% 信頼区間 0.55 ~ 0.97) とエンパグリフロジン群で有意に低かった。エンパグリフロジン群の患者は 12 週で NYHA のクラスが改善し、それが 2 年以上維持された。外来で利尿薬を強化するという心不全の悪化を示す患者も、エンパグリフロジン群で有意に少なかった。これらの効果は糖尿病のない HFpEF 患者でも得られた。心不全による入院の減少は、左室駆出率 40 ~ 50% の群でも、50 ~ 60% の群でも同様に認められた。

エンパグリフロジンによる HFpEF 患者の改善を示した主論文である Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:

1451-61. も必ず読んでいただきたい。またエンパグリフロジンによる心血管疾患による死亡と入院の減少効果は、同様の HFpEF 患者集団におけるサクビトリル・バルサルタンよりも大きいと Packer M は述べている (Packer M, Zannad F, Anker SD: Heart failure and a preserved ejection fraction: A side-by-side examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation* 2021; 144: 1193-95)。

SLGT2 阻害薬の心臓保護作用のメカニズムとして、βヒドロキシ酪酸等、ケトン体を産生して有効なエネルギー源とする、心臓のミトコンドリア機能を改善する、心臓、細動脈、腎臓への遠心性交感神経活動を低下させる等の機序が考えられる。大島直紀は新生児ラットの延髄の吻側腹外側 (RVLM) の交感神経中枢であるニューロン (神経細胞) の一つひとつにホールセル・パッチクランプを行い、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンが RVLM ニューロンの電気活動を抑制することを示した (投稿中)。

心不全、慢性腎臓病、糖尿病等において、腎臓の近位尿細管からの Na 再吸収に多量のエネルギーが消費されるので、尿細管上皮細胞のミトコンドリアにストレスがかかり、それが腎臓からの求心性腎知覚神経の電気活動を亢進させる。我々は、腎臓から出る求心性腎知覚神経が RVLM を経由して遠心性交感神経へと伝達される経路の電気活動が、心不全、慢性腎臓病、糖尿病等の時に亢進していることを報告した (腎-心連関)。SGLT2 阻害薬は Na (と糖) の再吸収を抑制するので、ミトコンドリア・ストレスを軽減して求心性腎神経の電気活動を抑制し、心臓や腎臓への遠心性交感神経活動を低下させる。これが SGL2 阻害薬の心臓や腎臓保護作用のメカニズムと考えている (投稿中)。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科  
熊谷 裕生(教授)、大島 直紀)

### 慢性腎臓病に対するダパグリフロジンの効果

**Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al: Dapagliflozin in patients with chronic kidney diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.**

SGLT2 阻害薬は糖尿病患者に対する経口血糖降下薬として開発された。複数の大規模な RCT で糖尿病性腎臓病患者のアルブミン尿を減少させ、推算糸球体濾過値 (eGFR) の低下の傾きを小さくする、すなわち腎機能障害の進展をやわらげることが示された。この論文では糖尿病ではない患者においてもこれら腎保護作用が認められるかを検討した。

eGFR が 25 から 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の慢性腎臓病 (CKD) 患者 4,300 人をランダムにダパグリフロジンまたはプラセボに振り分け、前向きに中央値 2.4 年間追跡した。平均年齢 61.8 歳、eGFR の平均は 43.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であった。患者の 32% は糖尿病ではなく、14% の患者は eGFR が 30 未満であった。ベースに ARB か ACE 阻害薬が投与されていた。

主要エンドポイントは、「eGFR が 50% 以上低下すること、腎代替療法 (血液透析、腹膜透析、腎移植) を開始すること、腎疾患または心血管疾患による死亡の複合」であった。プラセボ群と比べて、ダパグリフロジン群の主要エンドポイントのハザード比は、0.61 (95% 信頼区間 0.51 ~ 0.72) と有意にかつ著明に低かった。心血管死亡を除いた腎臓のみのエンドポイントのハザード比も 0.56 (95% 信頼区間 0.45 ~ 0.68) と著明に低かった。サブグループ解析なので参考程度であるが、糖尿病がなくても、65 歳以上でも、eGFR が 45 未満でも、アルブミン尿が 1,000 mg/gCr (1 日 1 g 前後) 以上と大量であっても、収縮期血圧が 130/ 以上でも 130/ 以下でも、主要エンドポイントのハザード比はダパグリフロジン群で有意に小さかった。

腎機能に関して興味深い変動を示した。投与開始 2 週間から 1 ヶ月の間に eGFR は 4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 程度と比較的大きく低下した (initial dip)。その後 1 年間くらい eGFR は低下せず安定した。試験開始から 30 ヶ月の間、ダパグリフロジン群の eGFR の低下の傾きは 2.86 ± 0.11 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年、プラセボ群 (3.79 ± 0.11 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/年) の低下の傾きよりも有意に小さかった (p < 0.0001)。すなわちダパグリフロジンは CKD の腎機能障害の進展をやわらげることができた。

華々しい結果が得られたが、ダパグリフロジンを安易に投与するのではなく、注意も必要である。多人数集団および 1 ~ 2 年間のスパンで見ると eGFR の低下の傾きを、ダパグリフロジンは小さくした。しかし SGLT2 阻害薬を開始すると、急速に eGFR が低下する。一人の患者においては eGFR が低下するのであるから、患者によく説明することが大切である。さらに、一旦低下した eGFR が再び増加する保証はない。

対象患者は CKD のステージ 3a (eGFR 45 ~

59) とステージ 3b (eGFR 30 ~ 44) だと思うので、慎重に観察する必要がある。外来でダパグリフロジンを開始するなら、最初は 1 週間に 1 回採血して、その日のうちまたは 2 日以内に、血清クレアチニン、K が上昇しすぎないか、慎重にチェックすべきである。eGFR が前回採血の値よりも 5 以上低下する場合は入院して精査するか、ダパグリフロジンを中止するかを検討すべきである。脱水、体重減少、血圧低下にも注意する。高齢患者に開始する場合は、入院して 2 日に 1 回採血した方が良く考えている。

ダパグリフロジンは、近位尿管での Na (と糖) の再吸収を阻害するので、遠位尿管へ移動する Na を増やす。それを感知すると輸入細動脈は適度に収縮する。それによって高い糸球体内圧を下げ、糸球体血管の障害を防止し、過剰な eGFR 増加を抑制する。このメカニズムによってダパグリフロジンは、アルブミン尿を減らし、腎機能を保護することになる。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科  
熊谷 裕生 (教授)、田代 和恵)

#### 2017 American College of Cardiology / American Heart Association Blood Pressure Guideline を使用した血圧分類と心不全および心房細動のリスクとの関連。

Kaneko H, Yano Y, Itoh H, et al: Association of blood pressure classification using the 2017 American College of Cardiology/ American Heart Association Blood Pressure Guideline with risk of heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 2021; 143: 2244-53.

2017 年に ACC/AHA は高血圧治療ガイドラインを発表し、高血圧と診断する閾値を 140/90 から 130/80 mm Hg へ大幅に下げた (Whelton PK, et al. *Circulation* 2018; 138: e484-e594.)。その変更が脳心血管イベント (心不全、心房細動、心筋梗塞、狭心症、脳卒中) の発症を正しく反映しているかを日本のデータベースを用いて解析した、東京大学循環器内科の小室一成教授たちの力強い優れた仕事である。

ACC/AHA の高血圧ガイドラインの基準は表 1

表 1 ACC/AHA の高血圧ガイドラインの基準

	収縮期血圧	拡張期血圧	解析した人数
Normal BP	120 未満 かつ	80 未満	115 万人
Elevated BP	120 ~ 129 かつ	80 未満	33 万人
Stage 1 HT	130 ~ 139 または	80 ~ 89	46 万人
Stage 2 HT	140 以上 または	90 以上	24 万人

のとおりである。

この分類のうち Normal BP (正常血圧) と Elevated BP (正常高値血圧) は、熊谷も参加した「日本の高血圧治療ガイドライン 2019 年版」と同一であるが、Stage 1 HT (高血圧) と Stage 2 HT の血圧範囲は、アメリカと日本で異なる。Elevated BP を正常高値血圧と書いたのは、この血圧範囲を日本高血圧学会がそう命名してあるからであって、アメリカの先生からは批判されるかも知れない。

平均 44 歳の 229 万 6 千人のデータを解析した結果、Normal BP (正常血圧) の者を 1.0 とすると、Stage 1 HT 群の心不全および心房細動のハザード比は、1.30 (95% 信頼区間 1.26 ~ 1.35) と 1.21 (95% 信頼区間 1.13 ~ 1.29) であり、極めて高かった。この論文の著者が言うように、アメリカのガイドラインが高血圧の基準を 10 mm Hg も下げたことは正しかったことが示された。

我々が驚いたのはむしろ Elevated BP (正常高値) の結果である。心不全および心房細動のハザード比は、1.10 (95% 信頼区間 1.05 ~ 1.15) と 1.07 (95% 信頼区間 0.99 ~ 1.17) であった。後者は 1.0 をまたいでいるので有意ではないが、高いハザード比であることは間違いない。また主要な解析項目ではないが、Elevated BP (正常高値血圧) の心筋梗塞発症のハザード比も 1.14 (95% 信頼区間 1.01 ~ 1.30) と有意に高かった。

この論文では Stage 1 HT がいかに危険かを強調したかったようだが、私はむしろ Elevated BP でも非常に危険であると示したことがこの論文の高い意義だと感じている。日常診療で高血圧患者に慣れてしまっている我々臨床医は、120 ~ 129/80 mm Hg 未満の患者に会うと「良い血圧ですね」と言ってしまうが、今回の結果からは心不全、心筋梗塞を発症する危険が有意に高く、心房細動になる危険もかなり高いことが明白となった。

さらにこれらの結果から、日本のガイドラインが提唱する「基礎疾患のない 75 歳未満の患者、冠動脈疾患、脳卒中の既往、糖尿病、慢性腎臓病で蛋白尿 0.15 g/gCr 以上の患者が目指すべき降圧目標は、130/80 mmHg 未満」では、心不全、心房細動、心筋梗塞等の発症の危険が高いことが示された。

(防衛医科大学校腎臓内分泌内科  
熊谷 裕生(教授)、栗田 幸治)

## II

小児患者への橈骨動脈カテーテル法におけるスマートグラスの使用：ランダム化臨床試験

Jang YE, Cho SA, Ji SH, et al: Smart glasses for radial arterial catheterization in pediatric patients: A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2021; 135: 612-20.

近年、超音波の有効性と安全性の向上により、血管アクセスに超音波を使用することが一般的になっている。しかしながら、小児患者の動脈カテーテル法の初回成功率は、熟練の医療従事者においても 48 ~ 83% であり、いまだに困難である。また超音波ガイド下の血管アクセスにおいては、手技中に頭と目を頻繁に術野と超音波スクリーンの間で動かさなければならない。最近では、スマートグラスのようなヘッドマウントディスプレイが医療現場で広く使用されるようになってきた。著者らは、スマートグラスの使用が、従来の超音波ガイド下と比較し、小児患者での橈骨動脈カテーテル法の成功率を向上させると仮定した。

2020 年 4 ~ 12 月の間、全身麻酔中に橈骨動脈にカテーテルを留置する必要がある 2 歳未満の小児患者 116 例を対象に前向き・単一盲検・ランダム化比較・単一施設研究を行った。被験者はスマートグラス群 58 例、超音波スクリーン群 (コントロール群) 58 例にランダム化された。解析の結果、スマートグラス群の初回成功率 (87.9% [51/58]) は、コントロール群 (72.4% [42/58]) よりも有意に高かった ( $P = 0.036$ )。二次的評価項目として、初回の手技時間はスマートグラス群 (中央値 33 秒、四分位範囲 23 ~ 47 秒、範囲 10 ~ 141 秒) で、コントロール群 (中央値 43 秒、四分位範囲 31 ~ 67 秒、範囲 17 ~ 248 秒) と比較し有意に短かった ( $P = 0.007$ )。また全体的な合併症発生率は、スマートグラス群 (5.2% [3/58]) がコントロール群 (29.3% [17/58]) よりも有意に低かった ( $P = 0.001$ )。さらに、人間工学的満足度が高い (4 = 良好、5 = 最良) 割合は、スマートグラス群 (66.5% [38/58]) の方がコントロール群 (20.7% [12/58]) よりも有意に高かった ( $P < 0.001$ )。

著者らは、小児患者において橈骨動脈カテーテル挿入時にスマートグラスを使用すると、初回成功率が増加し、カニューレ挿入の施行回数、手技時間および手技に関連する合併症も減少すると結論付けた。

(徳島大学病院歯科麻酔科  
西川 美佳)

エアロゾルボックスを用いた気管挿管時のマッキントッシュ型喉頭鏡と i-view、C-MAC 喉頭鏡について：マネキンを用いたランダム化比較試験  
Nakanishi T, Sento Y, Kamimura Y, et al: Macintosh laryngoscope and i-view™ and C-MAC® video laryngoscopes for tracheal intubation with an aerosol box: A randomized crossover manikin study. *JA Clin Rep* 2021; 7: 52.

COVID-19 が流行している現在において、COVID-19 患者に対し素早く、円滑な挿管操作を適切な装置を用いて行うことが求められている。著者らは、エアロゾルボックスを用いた気管挿管時に、外部の画面に映し出される C-MAC ビデオ喉頭鏡は喉頭鏡に画面が付属している i-view ビデオ喉頭鏡やマッキントッシュ型喉頭鏡と比較してより有用であるという仮説を立て調査した。

今回の臨床試験では5つの病院から2年以上の麻酔科もしくは集中治療室研修の経験があり、これまでエアロゾルボックスの使用経験がない37人を抽出し、マネキンを用いたランダム化比較試験を行った。参加者たちはこの実験を始める前に、今回使用するマネキンと喉頭鏡に慣れるためにエアロゾルボックスを設置せずに気管挿管の練習をした。その後、エアロゾルボックスを設置した状態で使用する喉頭鏡の順番を決めた6つのグループに分け、気管挿管に要した時間、成功率、Cormack-Lehane 分類、主観的難易度を評価した。

麻酔科もしくは集中治療室で平均12年間従事している37人(女性11名、男性26名)が参加した。気管挿管に要した時間(マッキントッシュ: 30 [26 ~ 32] s, i-view: 29 [26 ~ 32] s, C-MAC: 29 [25 ~ 31] s)と成功率(95 ~ 100%)においては3つの喉頭鏡の間で有意差はなかった。しかし、Cormack-Lehane 分類と主観的難易度においては i-view と C-MAC はマッキントッシュ型喉頭鏡と比較して有意差が認められたが、i-view と C-MAC の間では有意差はなかった。

今回用いた平均規格のマネキンではエアロゾルボックス内でマッキントッシュ、i-view、C-MAC のいずれを用いても素早く、高い成功率で気管挿管を行うことは可能であるが、Cormack-Lehane 分類の改善と円滑な挿管操作を行うためには、ビデオ喉頭鏡使用が有用である可能性が示唆された。

(徳島大学病院歯科麻酔科  
高田 真里菜)

肺切除術後の肺合併症に対するプロポフォールと吸入麻酔薬の比較効果：ランダム化臨床試験  
Li XF, Hu JR, Wu Y, et al: Comparative effects of propofol and volatile anesthetics on postoperative pulmonary complications after lung resection surgery: A randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2021; 133: 949-57.

全身麻酔薬(プロポフォール、吸入麻酔薬)の分離肺換気を施行した肺切除術後患者の予後に及ぼす影響はまだ十分解明されていない。著者らは、肺切除術後の患者に対する静脈麻酔薬(プロポフォール)と吸入麻酔薬(セボフルラン、デスフルラン)が術後肺合併症に及ぼす影響を評価した。

前向きランダム化比較試験として、分離肺換気を行う肺切除術を予定された成人患者555人を登録し、3つの全身麻酔薬(プロポフォール、セボフルラン、デスフルラン)のうちから一つがランダムに振り分けられた。全ての患者で、標準的全身麻酔(モニタリング)法と人工呼吸法を用いた。一次評価項目は術後7日以内の様々な肺合併症の発生率を、二次評価項目としては術後30日以内の肺合併症の重症度や肺以外も含む主要合併症を評価した。

適格性を評価された837人の患者のうち、555人が無作為化され、そのうち545人が分析された。179人がプロポフォール群、182人がセボフルラン群、184人がデスフルラン群に割り当てられた。術後肺合併症の発生率は吸入麻酔薬(セボフルラン・デスフルラン)群とプロポフォール群の間では有意差は認められなかった(21.9% vs 24.0%, オッズ比0.89, 95%信頼区間: 0.58 ~ 1.35;  $P = 0.570$ )。また、肺合併症の重症度と肺以外も含む主要術後合併症に関しても、群間差は認められなかった。

著者らは、分離肺換気を施行して肺切除手術を受けた患者では、吸入麻酔薬(セボフルラン・デスフルラン)を用いた全身麻酔は、プロポフォールを用いたものと比較して術後肺合併症を減少させることはない結論付けた。二次的評価項目(術後肺合併症の重症度や術後30日以内の主要合併症等)にも有意差は認められなかった。

(徳島大学病院歯科麻酔科  
篠島 理)

## 新著紹介

# なぜ心はこんなに脆いのか

## Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry

ランドルフ・M・ネシー 著

加藤 智子 訳

草思社 / 2021年(本体3,000円+税)

ISBN978-4-7942-2534-4

慢性痛の外来診察を行っているとき、しばしば原因不明の痛みを患っている患者が紹介されてくる。問診で受診目的を尋ねると、ほとんどの患者は痛みを知りたいという希望を挙げてくる。まずは、紹介元からのデータを含め可能な範囲での原因検索、追加での検査を実施するが、これも多くの場合何も引っかかってくる所見がないことが多い。そこで、患者の生活背景や人間関係について聞き取りをしていくと、患者が感じている心配や不安が痛みという身体症状の原因となっている可能性があることに気がつく。私自身もなぜこれほど多くの患者が情動としての心配、不安そして恐怖を持つのかという疑問を持っていたが、本書に示されている進化心理学という観点からの解説で少しばかり理解できたような気がした。心配、不安は決してネガティブな側面ばかりではなく、進化の過程で種の保存や繁栄のためにポジティブにも作用しているとのことである。ただ、この心配・不安という警報装置の感受性の変化により様々な症状が発現することにとっても納得ができた。本書ではこのような考え方を基に、様々な症状に至る原因について解説しているが、一方で未だよくわからないことも多いようである。この本を読んで、これからは慢性痛の患者へのアプローチももう少し深くなりそうである。



(愛知医科大学病院麻酔科・痛みセンター  
島山 登)



質疑応答

# COVID-19 と鎮静・鎮痛薬

(福岡県：K.Y.)

(回答) 廣田和美\*

はじめに

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に特異的に効果がある抗ウイルス薬の開発はまだ道半ばであるため、remdesivir、lopinavir、umifenovir、favipiravir や oseltamivir 等、他のウイルスに効果のある抗ウイルス薬で SARS-CoV-2 にも効果がありそうな薬の検討がなされてきた<sup>1)</sup>。また、手術室や集中治療室(ICU)での麻酔・鎮静管理や感染制御に関する検討もだいぶ進んでいる<sup>2)~5)</sup>。しかしながら、周術期に使われる麻酔薬や鎮静薬の SARS-CoV-2 やその感染症である COVID-19 への影響に関して検討された研究は少ない。この質疑応答では、この問題について検討する。

SARS-CoV-2 結合部位 (図 1)

1) アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体

SARS-CoV-2 細胞内侵入のためのウイルス外膜と細胞膜の融合に、細胞の表面に存在する ACE2 受容体がターゲットとなる。ACE2 受容体は細胞や組織に広く分布し、特に小腸、精巣、腎、心、甲状腺、肺、唾液腺、脂肪組織等に分布する(表 1)<sup>6)</sup>。

2) σ-1 受容体

SARS-CoV-2 は、非構造蛋白(NSP)6 と蛋白質を作る設計図であるオープンリーディングフレーム(ORF)を介して σ 受容体と相互作用を生じる結果としても、細胞に感染する<sup>7)</sup>。σ2 ではなく、σ1 受容体のみをノックアウトまたはノックダウン

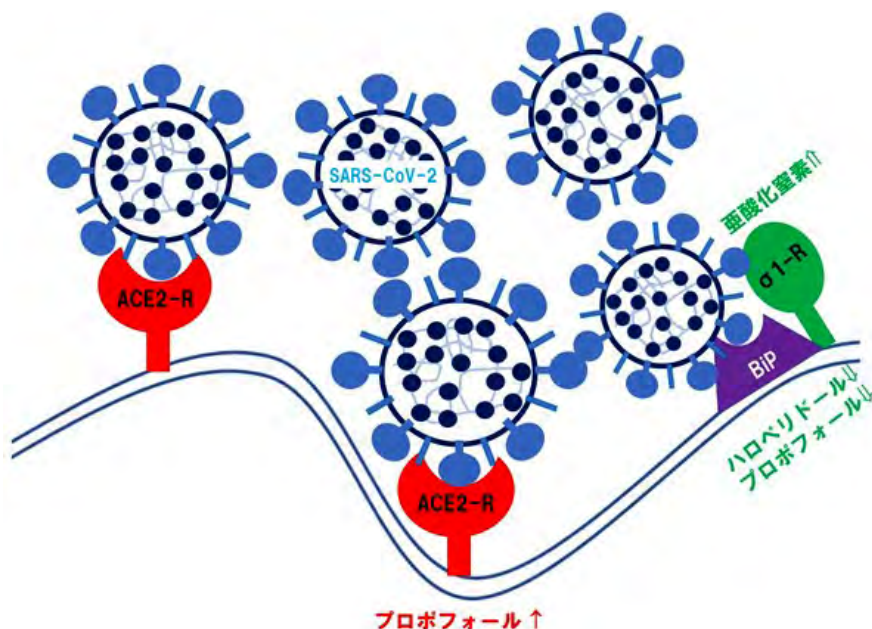


図 1 SARS-CoV-2 の結合部位に対する麻酔薬の影響

ACE2-R : アンジオテンシン変換酵素 2 受容体、σ1-R : σ1-receptor、  
BiP : 免疫グロブリン重鎖結合蛋白質、↑ : 発現増加、↑ : 活性化、↓ : 抑制。

\* 弘前大学大学院医学研究科麻酔科学講座

注) 本稿は、著者が既に出版した下記の論文の鎮静薬、麻酔薬の部分を中心に引用したものである。

Hirota K, Lambert DG: Anaesthesia-related drugs and SARS-CoV-2 infection. Br J Anaesth 2021; 127: e32-4.

表1 アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体発現の組織による違い

高発現組織	小腸、精巣、腎臓、心臓、甲状腺、唾液腺、口腔・鼻腔粘膜、脂肪組織
中等度発現組織	肺、大腸、肝臓、膀胱、副腎
低発現組織	血液、脾臓、骨髄、脳、血管、筋肉

した場合に、SARS-CoV-2 の複製は著しく阻害される。つまり、 $\sigma 1$  受容体は、ウイルスの細胞内侵入の早い段階に影響して SARS-CoV-2 感染に免疫的に変化を与える<sup>8)</sup>。

### 静脈麻酔薬、鎮静薬と SARS-CoV-2

#### 1) プロポフォール

プロポフォールは ACE2 受容体の発現増加を生じさせる可能性がある。Cao らは、ヒト肺動脈内皮細胞を用いてプロポフォールの ACE2 受容体への影響を調べた結果、プロポフォールは 10 ~ 50  $\mu\text{M}$  で濃度依存的に、また暴露時間 6 ~ 30 時間で時間依存的に ACE2 受容体の発現増加を生じさせることを報告した<sup>9)</sup>。Zhang ら<sup>10)</sup> は臨床濃度よりやや高い濃度である 10 ~ 50  $\mu\text{M}$  のプロポフォールはヒト臍帯静脈内皮細胞の ACE2 受容体の発現を増加させることを報告した。よって、プロポフォールは SARS-CoV-2 の細胞侵入を促進させる可能性がある<sup>11)</sup>。その一方で、プロポフォールはヒドロキシクロロキンと同様の機序で SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻害するとする報告がある<sup>12)</sup>。さらには、プロポフォールは臨床濃度で  $\sigma 1$  受容体阻害作用を持つことから、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻害するのかわかるとははっきりしない。プロポフォールは、抗酸化作用や抗炎症作用も有するため、COVID-19 患者の全身炎症を抑制し臓器保護に働く可能性もある<sup>13)</sup>。

#### 2) ケタミン

ケタミンは、 $\sigma 1$ 、 $\sigma 2$  両受容体に作動薬として働く。しかしながら、受容体親和度は、Ki 値で示すと  $\sigma 1$  受容体に対して 139.6  $\mu\text{M}$  と臨床濃度より高い濃度であるのに対し、 $\sigma 2$  受容体に対しては 26.3  $\mu\text{M}$  と臨床濃度である<sup>14)</sup>。 $\sigma 1$  受容体の方がより SARS-CoV-2 の細胞感染に重要であるので<sup>7)</sup>、ケタミンが COVID-19 を悪化させるとは考えづらい。また、ケタミンは抗炎症効果を有することから COVID-19 によるサイトカインストームを抑制する可能性がある<sup>15)</sup>。

#### 3) ブチルフェノン系向精神薬

ブチルフェノン系向精神薬の内、ハロペリドールとドロペリドールは、麻酔管理や ICU 管理で良く使用される。Jaen らの報告<sup>16)</sup> によれば、ハロペリドールの  $\sigma 1$ 、 $\sigma 2$  受容体親和度は、Ki 値で示すと各々 0.33 nM と 26 nM であり、どちらも

臨床濃度の範囲である。両受容体へ拮抗作用を示すことから、SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示す。一方、ドロペリドールは  $\sigma 1$  受容体に拮抗作用を示すものの、親和度を Ki 値で示すと 0.17  $\mu\text{M}$  であり、臨床濃度を超しているため<sup>17)</sup>、SARS-CoV-2 に対する影響は少ないと思われる。

#### 4) デクスメドミジン

デクスメドミジンは、 $\sigma 1$  受容体に作用するが受容体親和度は、Ki 値で示すと 5.73  $\mu\text{M}$  であり<sup>17)</sup>、臨床濃度より高い<sup>18)</sup>。よって、SARS-CoV-2 の細胞感染に対して  $\sigma 1$  受容体を介した相互作用は臨床濃度ではないと考えられる。しかしながら、デクスメドミジンは、抗炎症効果や臓器保護作用があるため、炎症を伴う多臓器不全を起こす COVID-19 患者の ICU でのデクスメドミジンによる鎮静は治療効果も期待できる<sup>19)</sup>。これは、デクスメドミジンによる NETosis 抑制が機序の一部と考えられる<sup>19)</sup>。NETosis とは、好中球の特有の形態の細胞死である。NETosis の段階で、好中球細胞外トラップ (NETs, neutrophil extracellular traps)、つまり好中球は DNA 骨格にヒストン、好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼ等が散りばめられたクモの巣上の構造物を病原体に放出して病原体を死滅させる。しかし、NETosis が過剰になると組織障害の原因となり、COVID-19 の重症化にも関与しているため、NETosis の抑制は治療戦略上重要である<sup>20)</sup>。実際、Stockton らは<sup>21)</sup> は、低酸素血症が進行した患者に対してデクスメドミジンを投与したことで酸素化が改善し、気管挿管を回避できた症例を報告している。

### 吸入麻酔薬と SARS-CoV-2

吸入麻酔薬は、全身麻酔だけではなく、ICU での COVID-19 患者の鎮静に用いられることもある<sup>22)</sup>。

亜酸化窒素は、 $\sigma$  受容体作動薬であり<sup>23)</sup>、 $\sigma$  受容体を介した SARS-CoV-2 感染を悪化させる可能性がある。揮発性吸入麻酔薬に関しては ACE2 受容体や  $\sigma$  受容体との相互作用に関する報告はなく、SARS-CoV-2 の細胞感染への影響は不明である。

揮発性吸入麻酔薬イソフルランを COVID-19 患者の鎮静に用いた報告<sup>24)</sup> では、イソフルランは特に副作用もなく十分な鎮静を得ることができ、酸素化も改善させたという。また COVID-19 ARDS 患者におけるイソフルランとプロポフォール

ル鎮静を後方視的に比較検討した報告では、イソフルランの方が筋弛緩薬量、その他の併用していた鎮静薬量やオピオイド使用量を有意に減量でき、鎮静も深かったとしている<sup>22)</sup>。

### オピオイドと SARS-CoV-2

オピオイドは慢性的な使用や誤用は免疫抑制につながり SARS-CoV-2 の感染リスクを高める可能性がある<sup>25)</sup>。しかし、オピオイドは、COVID-19 患者の呼吸困難感や咳を弱める効果があると思われる<sup>26)</sup>。また、オピオイドは COVID-19 患者で見られる過剰な免疫応答を抑制することで治療効果がある可能性もある<sup>26)</sup>。オピオイドが COVID-19 患者の治療の上で有益なのか有害なのかは今後の検討が必要である。

Choubey ら<sup>27)</sup>は、非選択的オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンは、ERK1/2 阻害により SARS-CoV-2 の複製や感染力を抑制し、また SARS-CoV-2 表面のスパイク蛋白と ACE2 受容体の相互作用も阻害する。しかしながら、実験に用いられた 5 μM という濃度は臨床濃度より高く臨床濃度<sup>28)</sup>でそのような効果があるかは疑問である。

### 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、アセトアミノフェンと SARS-CoV-2

COVID-19 の流行初期に、世界保健機関 (WHO) はイブプロフェンを始めとした NSAIDs は避けるべきとの推奨を出した。これは、COVID-19 初期に SARS-CoV-2 の影響を増強させる可能性があるとする裏付けが乏しい報告に基づいていたが、その後 WHO は証拠不十分としてその推奨を取り下げた<sup>29)</sup>。実際、Rinott らの報告<sup>30)</sup>では、イブプロフェンの使用は、アセトアミノフェンや他の解熱剤に比べ症状や臨床成績に悪影響を及ぼさないとした。

### 筋弛緩薬と SARS-CoV-2

筋弛緩薬は鎮静・鎮痛とは関係ないが、ICU での呼吸管理に鎮静・鎮痛薬と合わせて使用される<sup>31)</sup>。現在までの所、筋弛緩薬並びにその特異的拮抗薬であるスガマデックスの SARS-CoV-2 の細胞感染や COVID-19 の症状を悪化させるといった報告はない。ただ、症例報告 2 編<sup>32), 33)</sup>で、合わせて 4 症例において、ロクロニウム投与により刺激に無反応な瞳孔散大現象が生じ、ロクロニウム投与中止で回復したとしている。COVID-19 により血液脳関門が破綻し、ロクロニウムが中枢神経内に入ったためではないかとしている。

### 結語

いくつかの鎮静・鎮痛薬は、ACE2 受容体や α 受容体との相互作用で SARS-CoV-2 の細胞感染に

影響する可能性がある。ICU や手術室で鎮静・鎮痛薬を使用する者は、これら薬剤の COVID-19 の病態への影響を常に考慮する必要がある。今後の基礎研究で、どの薬物が SARS-CoV-2 へのどのような影響を及ぼすのか、そして臨床研究では、どの薬剤が治療戦略上有用であるかが示されることを期待する。

### 文献

- 1) Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN: SARS-CoV-2: Recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. *Curr Med Chem* 2020; 27: 4536-41.
- 2) Hirota K: Air contamination with SARS-CoV-2 in the operating room. *J Anesth* 2020; 35: 333-6.
- 3) Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al, Famotidine Research Group: Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020; 159: 1129-31.
- 4) Ghosh R, Chatterjee S, Dubey S, et al: Famotidine against SARS-CoV-2: a hope or hype? *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1797-9.
- 5) Li GF, An XX, Yu Y, et al: Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2020; 70:1806-8.
- 6) Li MY, Li L, Zhang Y, et al: Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 45.
- 7) Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al: A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020; 583: 459-68.
- 8) Vela JM: Repurposing sigma-1 receptor ligands for COVID-19 therapy? *Front Pharmacol* 2020; 11: 582310.
- 9) Cao L, Xu L, Huang B, Wu L: Propofol increases angiotensin-converting enzyme 2 expression in human pulmonary artery endothelial cells. *Pharmacology* 2012; 90: 342-7.
- 10) Zhang L, Wang J, Liang J, et al: Propofol prevents human umbilical vein endothelial cell injury from Ang II-induced apoptosis by activating the ACE2-(1-7)-Mas axis and eNOS phosphorylation. *PLoS One* 2018; 13: e0199373.
- 11) Hirota K, Lambert DG: Propofol and SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth* 2020; 125: e475-6.
- 12) Wei P, Zheng Q, Ye H, et al: Putative antiviral ef-

- fects of propofol in COVID-19. *Br J Anaesth* 2021; 126: e188-91.
- 13) Zhang Z, Tian L, Jiang K: Propofol attenuates inflammatory response and apoptosis to protect d-galactosamine/lipopolysaccharide induced acute liver injury via regulating TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway. *Int Immunopharmacol* 2019; 77: 105974.
  - 14) Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al: Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 621-60.
  - 15) Ortoleva J: Consider adjunctive ketamine in mechanically ventilated Coronavirus Disease-2019 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34: 2580.
  - 16) Jaen JC, Caprathe BW, Pugsley TA, et al: Evaluation of the effects of the enantiomers of reduced haloperidol, azaperol, and related 4-amino-1-arylbutanols on dopamine and sigma receptors. *J Med Chem* 1993; 36: 3929-36.
  - 17) Yamada M, Nakao S, Sakamoto S, et al: Propofol acts at the sigma-1 receptor and inhibits pentazocine-induced c-Fos expression in the mouse posterior cingulate and retrosplenial cortices. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 875-81.
  - 18) Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, et al: Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology* 2004; 101: 744-52.
  - 19) Jain A, Lamperti M, Doyle DJ: Dexmedetomidine: Another arrow in the quiver to fight COVID-19 in intensive care units. *Br J Anaesth* 2021; 126: e35-8.
  - 20) Finnerty DT, Buggy DJ: A novel role for lidocaine in COVID-19 patients? *Br J Anaesth* 2020; 125: e391-4.
  - 21) Stockton J, Kyle-Sidell C: Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: A case report. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 2247.e1-2247.e2.
  - 22) Kermad A, Speltz J, Danziger G, et al: Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients- a retrospective chart review. *J Anesth* 2021; 35: 625-32.
  - 23) Gillman MA: Analgesic (sub anesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system: A review of the evidence. *Life Sci* 1986; 39: 1209-21.
  - 24) Flinspach AN, Zacharowski K, Ioanna D, et al: Volatile isoflurane in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a case series and systematic review. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0256.
  - 25) Lambert DG: Opioids and the COVID-19 pandemic: Does chronic opioid use or misuse increase clinical vulnerability? *Br J Anaesth* 2020; 125: e382-3.
  - 26) Eagleton M, Stokes S, Fenton F, et al: Does opioid substitution treatment have a protective effect on the clinical manifestations of COVID-19? Comment on *Br J Anaesth* 2020; 125: e382-3. *Br J Anaesth* 2021; 126: e114-6.
  - 27) Choubey A, Dehury B, Kumar S, et al: Naltrexone a potential therapeutic candidate for COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 15:1-8.
  - 28) Brünen S, Bekier NK, Hiemke C, et al: Therapeutic drug monitoring of naltrexone and 6 $\beta$ -naltrexol during anti-craving treatment in alcohol dependence: Reference ranges. *Alcohol Alcohol* 2019; 54: 51-5.
  - 29) Cabbab ILN, Manalo RVM: Anti-inflammatory drugs and the renin-angiotensin-aldosterone system: Current knowledge and potential effects on early SARS-CoV-2 infection. *Virus Res* 2021; 291: 198190.
  - 30) Rinott E, Kozer E, Shapira Y, et al: Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1259.e5-1259.e7.
  - 31) Ziatkowski-Michaud J, Mazard T, Delignette MC, et al: Neuromuscular monitoring and neuromuscular blocking agent shortages when treating critically ill COVID-19 patients: A multicentre retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2021; 127: e73-5.
  - 32) Rodrigues EDP, da Costa GC, Braga DQ, et al: Rocuronium-induced dilated nonreactive pupils in a patient with coronavirus disease 2019: A case report. *AA Pract* 2021; 15: e01491.
  - 33) Zakyntinos GE, Tsolaki V, Bardaka F, et al: Fixed dilated pupils in Covid-19 ARDS patients under rocuronium, reversed after discontinuation. *J Crit Care* 2021; 65: 259-60.

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

寒風の吹く日が増え、年内も余日少なくなりました。皆様、いかがお過ごしでしょうか。ようやく新型コロナウイルス感染症も下火になり日常を取り戻しつつあるところでしたが、新たな変異株の流行により、まだまだ油断はできないことを再認識致しました。一日も早く学術集会に参加したり、会食・宴会を楽しんだりすることができる日が来ることを願っています。

「循環制御」42巻2号をお届け致します。巻頭言は、第42回日本循環制御医学会総会・学術集会の葭山稔大会長にご寄稿いただきました。40年間を振り返られて循環制御学に対する熱い情熱と今後の方向性をお示しいただき、非常に感銘を受けました。特集としては、第42回学術集会シンポジウム「ECMOの多様な用途と合併症回避の工夫」を取り上げさせていただきました。循環器内科、救急・集中治療科、心臓血管外科、麻酔科とそれぞれの分野のエキスパートが、基礎・臨床の最新の知見から明日の診療に生かせる様々な話題まで解説していただいています。まさにコロナ禍中に開催された学際的・横断的な当学会にふさわしい、シンポジウムの臨場感がひしひしと伝わってくる内容です。総説1編、原著2編も非常に読みごたえのある優れた内容です。加えて、関連学会印象記、留学速報、文献紹介、新著紹介、質疑応答等、興味ある記事が続きます。特に若い先生方に、循環制御の面白さと奥深さを十分に堪能していただきたいと思います。

最後になりましたが、原哲也編集主幹の多大なご尽力と、ご寄稿いただいた先生方、査読委員・編集委員の先生方、学会事務局・編集事務局等、関係する皆様方への深い感謝の意を記して筆を置きたいと思えます。

(川人 伸次)

- ・編集主幹 原 哲也
- ・編集副主幹 尾前 毅
- ・編集委員 井尻 好雄 川田 徹 川人 伸次 岸 拓弥 木下 浩之  
熊谷 裕生 朔 啓太 重見 研司 白水 和宏 沼田 智  
畠山 登 松永 明 山浦 健
- ・編集顧問 奥田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 夜久 均

ISSN 0389-1844

## 循環制御

第42巻 第2号 (2021)

- 公開日 / 令和3年12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@jscm.jp