



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

大動脈弁狭窄症治療の最新ガイドライン

症例

ST上昇型心筋梗塞の治療に難渋した冠動脈拡張症の2例

関連学会印象記

19th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicologyに参加して

第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム 学会印象記

日本小児麻酔学会第26回大会に参加して

留学速報

Friedrich-Alexander-Universität

文献紹介

新著紹介

麻酔科ドクターズパール

薬剤紹介

ロケルマ® 懸濁用散分包 5g, 10g (ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物)

質疑応答

ミトコンドリアダイナミクスと心血管病について教えてください

会告



ANEREM®

全身麻酔剤

アネレム®

注射用レミマゾラムベシル酸塩

薬価基準収載

静注用
50mg

向精神薬 (第三種向精神薬)
習慣性医薬品^{注1)} 処方箋医薬品^{注2)}

注1) 注意 - 習慣性あり 注2) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。
禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先)



ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南 2-15-1
お客様相談室 0120-525-272

®: アネレム及びANEREMはムンディファーマの登録商標です。

JP-ANE-P0030-V2-0321
2021年3月作成

循環制御・目次

第 43 巻第 1 号(通巻 143 号)

巻頭言

Society 5.0 時代における医療…………… 廣 田 和 美 …… 1

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」

新型コロナウイルスにおける呼吸 ECMO の現状と管理の実際…………… 大 下 慎一郎 …… 3

総 説

大動脈弁狭窄症治療の最新ガイドライン…………… 和 田 輝 明 …… 6

症 例

ST 上昇型心筋梗塞の治療に難渋した冠動脈拡張症の 2 例…………… 石 川 裕 敏 …… 14

関連学会印象記

19th International Congress of Therapeutic Drug

Monitoring and Clinical Toxicology に参加して…………… 加 藤 隆 児 …… 20

第 5 回日本循環器学会基礎研究フォーラム学会印象記…………… 朔 啓 太 …… 22

日本小児麻酔学会第 26 回大会に参加して…………… 曾 我 朋 宏 …… 25

留学速報

Friedrich-Alexander-Universität…………… 大 下 健 輔 …… 27

文献紹介

I…………… 川 人 伸 次 …… 31

II…………… 畠 山 登 …… 32

III…………… 井 尻 好 雄 …… 34

新著紹介

麻酔科ドクターズパール…………… 松 永 明 …… 36

薬剤紹介

ロケルマ[®] 懸濁用散分包 5 g, 10 g

(ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物)…………… 加 藤 隆 児 …… 37

質疑応答

ミトコンドリアダイナミクスと心血管病について教えてください…………… 古 賀 純一郎 …… 47

会 告

第 44 回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内…………… 51

投稿規定…………… 52

編集後記

…………… 岸 拓 弥 …… 54

巻頭言

Society 5.0 時代における医療

廣田 和美*

現在、政府は Society 5.0 の実現を目指しています。Society 5.0 は、狩猟社会 (Society 1.0)、農耕社会 (Society 2.0)、工業社会 (Society 3.0)、情報社会 (Society 4.0) に続く、新たな社会を指すもので「サイバー空間(仮想空間)とフィジカル空間(現実空間)を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会 (Society)」と内閣府の『第5期科学技術基本計画』で定義されています。IoT(モノのインターネット)、ロボット、AI(人工知能)、ビッグデータ、5G(第5世代移動通信システム)、VR(仮想現実)等の新たな技術を用いてイノベーションを創出し、個々のニーズに合わせて課題解決をする新たな社会を目指しています(図)。また、新型コロナウイルス感染症禍において、遠隔での作業が必要になったことから、IoT、AI、ロボットと言った革新的技術がこの2年で格段に進歩しました。

医療においても、オンライン診療が定着し、健康管理の観点から Apple Watch 等のウェアラブルデバイスにより、心電図、心拍数、不整脈、パルスオキシメータ値のモニタリングが普及したと思います。また、血糖値、血圧、運動、食事等の日常生活データを入力することで、AIによる現状分析ができるモバイルアプリも出てきました。さらに、AIと深層学習による人間との会話をシミュレーションするコンピュータプログラムのチャットボットもあ

ることから、これらを組み合わせることで、飛躍的に生活習慣病の予防や早期発見治療が可能になると思われます。ウェアラブルデバイスで日々の循環動態や各種パラメータをモニタリングし、AIで解析することで、高血圧等の生活習慣病の徴候を察知し、その解析結果をチャットボットにより利用者へ分かり易く説明し、病院への受診を勧奨することが可能となると思います。また、かかりつけ医へのデータ並びに解析結果の自動転送機能により、医師は遠隔で患者へ生活のアドバイスや必要に応じた受診の勧奨、場合によっては治療も可能になると思います。

特に僻地を抱え医師不足に悩んでいる県では、AIを使った遠隔医療は問題解決に重要な役割を果たすと思われます。著者が住む青森県も、多くの僻地を抱え冬場は特に陸の孤島となる地域もあることから、喫緊の課題です。このため、弘前大学医学部附属病院では、昨年、院内に遠隔医療のワーキングチームを立ち上げ、この問題に取り組んでいます。具体的には、泌尿器科の遠隔透析、放射線科と病理科の遠隔画像診断、麻酔科の遠隔ICUや産婦人科の遠隔母体管理等です。実際、昨年2月末に附属病院と下北半島にある、むつ総合病院との間を高速通信回線で接続し、遠隔ロボット支援手術の社会実証実験を行いました。今後は、Society 5.0を踏まえた医療を進める必要があると思います。

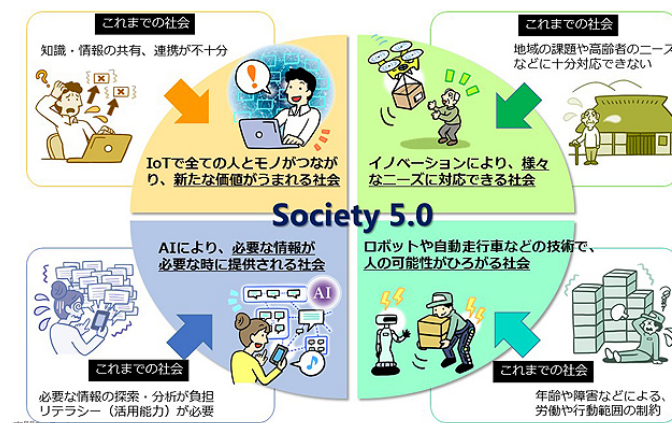


図 Society 5.0 とこれまでの社会の違い
内閣府 HP < https://www8.cao.go.jp/cstp/society5_0/ > より

* 弘前大学大学院医学研究科麻酔科学講座

循環モニタリングAll in one システム

HemoSphere Advanced Monitoring Platform

「ヘモスフィア」一台で、全身および局所の循環を評価します。

- ・ 新たに追加されたForeSightシステムにより、脳または組織の酸素飽和度の非侵襲的連続モニタリングが可能
- ・ 使用状況に応じたモニタリングデバイスの選択が可能



接続可能なデバイス:

ForeSight センサ、フロートラック センサー、スワンガンツカテーテル、
エドワーズオキシメトリーCVカテーテル、CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット

販売名/承認・認証番号

ヘモスフィア アドバンスドモニタリングプラットフォーム/30200BZX00403

フロートラック センサー/21700BZY00348

スワンガンツ・サーモダイリューション・カテーテル(CCO/CEDV)/22800BZX00144

エドワーズオキシメトリーCVカテーテル/22800BZX00169

CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット/22800BZX00195

※ご使用の際には製品の添付文書を必ずお読みください。

記載事項は予告なく変更されることがありますので予めご了承ください。

Edwards, エドワーズ, Edwards Lifesciences, エドワーズライフサイエンス, 定型化されたEロゴ, FloTrac, フロートラック, ForeSight, ForeSight Elite, HemoSphere, ヘモスフィア, PediaSat, Swan, Swan-Ganzおよびスワンガンツは Edwards Lifesciences Corporationまたはその関係会社の商標です。その他の商標はそれぞれの商標権者に帰属します。

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2021041

製造販売元 **エドワーズ ライフサイエンス株式会社**

本社: 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号 Tel.03-6894-0500 edwards.com/jp



Edwards

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」

新型コロナウイルスにおける呼吸 ECMO の現状と
管理の実際

大 下 慎一郎*

はじめに

新型コロナウイルス肺炎 (COVID-19, coronavirus disease 2019) は、2019 年末頃より出現し、現在もまだ世界中で流行と緩解を繰り返している新興感染症である。重症化は約 1～2% の頻度で見られ、重症化した場合は人工呼吸器や体外式膜型肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) を必要とすることが多い。本稿では、COVID-19 における呼吸 ECMO の現状と管理の実際について述べる。

呼吸 ECMO における失敗の歴史

従来、我が国の循環不全領域では静脈と動脈を接続する循環 ECMO {venoarterial (V-A) ECMO, percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)} が盛んに使用されてきた。2009 年に流行した新型インフルエンザウイルス肺炎では、COVID-19 と同様に、急速に呼吸不全が進行し重症化する患者が多発した。当時、欧米諸国の ECMO センターから、人工呼吸器で管理が不可能な重症患者に対して、ECMO を使用して呼吸管理すれば 60～90% の確率で救命できたという報告が相次いだ¹⁾。このため、我が国でも重症新型インフルエンザウイルス肺炎に対して、ECMO を使用して呼吸管理を行った。しかし、その救命率はわずか 36% という極めて不良な成績だった²⁾。

このため、日本呼吸療法医学会・日本集中治療医学会に ECMO プロジェクト委員会という組織を立ち上げ、我が国の呼吸 ECMO における問題点と改善策を調査してきた。その結果分かってきたことは、呼吸 ECMO における使用機器の問題と、管理法の問題であった。

呼吸 ECMO に使用すべき機器

循環 ECMO の管理日数は、通常 3～5 日間が多いのに対し、呼吸 ECMO の管理日数は、通常数週間～数ヶ月に及ぶ。これは、重症呼吸不全を来した肺が回復するには、長期間を要するため

である。このため、ECMO の人工肺・ポンプ・カニューラは、長期間安定して使用できるタイプを選択することが必須である。多孔質膜の人工肺はガス交換能が高いのが特長だが、膜劣化を早く来す。これに対してシリコン等で作られた均質膜の人工肺は、ガス交換能はやや劣るものの、膜劣化を来しにくい。このため、呼吸 ECMO では均質膜、あるいは両者を併せた複合膜を用いた機種を選ぶ必要がある (図 1)。ポンプは、軸の周りをプロペラが回転するコマ型の形状が主流だったが、長期管理中には軸周囲の摩擦熱で血栓・溶血を来しやすい短所がある。このため、呼吸 ECMO では、軸を持たないピボット型ポンプを使用する必要がある (図 2)。さらに、迅速性を優先する循環 ECMO では細いカニューラを使用することが多いが、細いカニューラで血液を長期間循環させると溶血が起こりやすい。このため、呼吸 ECMO では太いカニューラを使用する必要がある。具体的には、通常の成人男性であれば 24～26 Fr のサイズを用いる必要があり、これは呼吸 ECMO 管理において極めて重要なポイントである。

呼吸 ECMO の管理目標

呼吸 ECMO の管理目標は、①人工呼吸器による肺胞上皮傷害 (VILI, ventilation-induced lung injury) または自発呼吸による肺胞上皮傷害 (P-SILI, patient self-inflicted lung injury) を最小限に抑えつつ、②体内臓器への十分な酸素供給を保つことである。VILI、P-SILI を最小限に抑えるためには、プラトー圧と呼気終末陽圧 (PEEP, positive end-expiratory pressure) の差として計算される駆動圧 (driving pressure) をなるべく低くするのが良い。目標値は、14 cmH₂O 以下である³⁾～⁵⁾。ただし自発呼吸が強いと、駆動圧を低く抑えていても P-SILI が増強するため、適宜、鎮静薬・筋弛緩薬を併用する。この場合は、自発呼吸温存や早期離床・早期リハビリは好ましくない。著者らの施設では、深鎮静下に強制換気モード、

* 広島大学大学院 救急集中治療医学

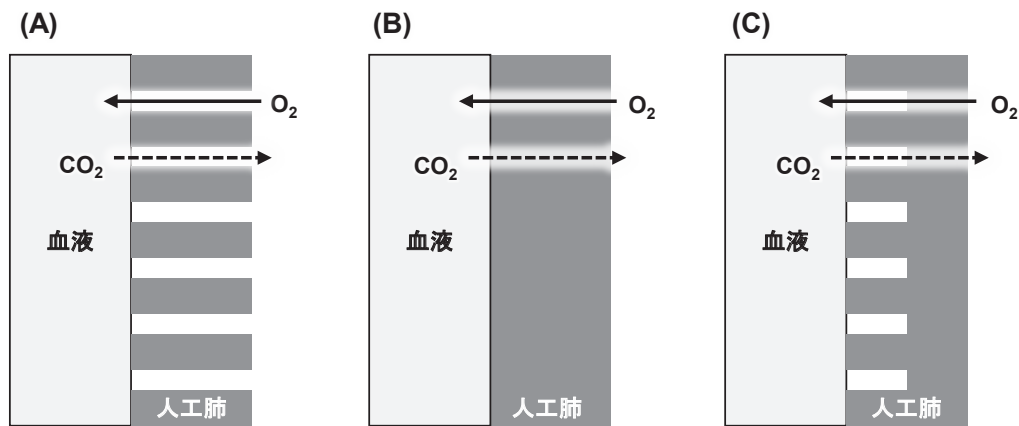


図1 人工肺の構造

血液と人工肺の膜が接する部分を模式化した図。(A)多孔質膜。人工肺には微細な孔が多数開いており、この孔を通して酸素(O_2)と二酸化炭素(CO_2)のガス交換が行われる。ガス交換効率は良いが、膜劣化が早く起こる。(B)均質膜。人工肺には孔が開いておらず、シリコン製の膜を通じてガス交換が行われる。ガス交換効率は多孔質膜より劣るが、膜劣化が起こりにくい。(C)複合膜。多孔質膜と均質膜を合わせ、両者の長所を取り入れた膜。

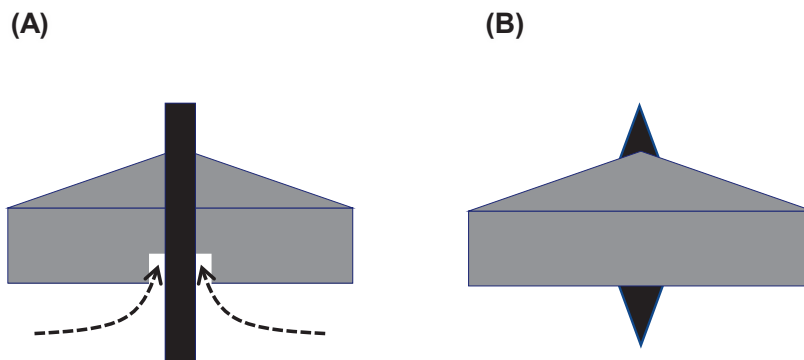


図2 ポンプの構造

(A)コマ型ポンプ。従来、PCPS (V-A ECMO) でしばしば使用されてきたタイプ。軸の周りをコマ型のポンプが回転する。軸とポンプの間に摩擦熱が発生するため、長期間使用しているうちに、隙間に入り込んだ赤血球が溶血し、ポンプの回転を障害する(点線矢印)。(B)ピボット型ポンプ。ポンプの上下に円錐形の突起(ピボット)が出ており、この突起を上下から挟み込んでポンプを固定し回転させる。ポンプは点で固定されるため摩擦熱が発生しにくく、長期間使用しても赤血球の溶血を起こしにくい。

fraction of inspiratory oxygen (F_{I,O_2}) 0.21 ~ 0.4、プラトー圧 20 cmH_2O 、PEEP 10 cmH_2O 。呼吸回数 5 ~ 10 回/分で管理することが多い。

②の酸素化は partial pressure of arterial oxygen (PaO_2)、arterial oxygen saturation (SaO_2) だけで評価しないことが重要である。組織への酸素化は、表 1 の式を用いて酸素含有量 (CaO_2 , oxygen content) を指標にして評価する。つまり、十分な hemoglobin (Hb) 値を保つことが CaO_2 上昇に繋がる。逆に、 CaO_2 が十分であれば、 SaO_2 80% 台であっても良い。もし、ECMO のみで十分な酸素化が達成できない場合は、腹臥位管理を併用する。重要なことは、過剰な酸素化を達成するために自己肺を使用して、VILI、P-SILI を増強させてし

まわらないことである。

院内診療体制の重要性

呼吸 ECMO は管理期間が長いために、血栓等の ECMO 回路トラブルが発生し得る。その際、短時間(目標: 1 分以内)で ECMO 回路交換を行う必要があるため、普段から多職種でトレーニングを行っておく必要がある。また、出血等の合併症に対して、外科医や放射線科医 (IVR, interventional radiology) のサポートが必要なこともある。長期管理の呼吸 ECMO を成功させるためには、普段から円滑な院内協力体制を築いておくことが重要である。

表1 ECMO管理に必要な計算式

評価項目	略語	計算式	標準値
酸素含有量	CaO ₂ (mL/dL)	$(1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2/100) + (0.003 \times \text{PaO}_2)$	10 ~ 20
酸素供給量	DO ₂ (mL/分)	CaO ₂ (mL/dL) × 心拍出量 (L/分) × 10 (単位補正) ※ VO ₂ × 3倍以上になるように設定	800 ~ 1,000
酸素消費量(予測式)	VO ₂ (mL/分)	体表面積 (m ²) × 120 成人：3 mL/kg/分 小児：4 ~ 5 mL/kg/分 乳児：6 mL/kg/分	200
酸素消費量(実測法)	VO ₂ (mL/分)	$(1.34 \times 12 \times (\text{人工肺後の SaO}_2 - \text{人工肺前の SaO}_2)) \times \text{ECMO 流量} \times 10$ (単位補正)	200
必要 ECMO 流量(mL/分)		成人：60 ~ 80 mL/kg/分 小児：80 ~ 100 mL/kg/分 乳児：120 mL/kg/分	3,000 ~ 5,000

CaO₂, oxygen content; DO₂, oxygen delivery; VO₂, oxygen uptake; Hb, hemoglobin;
SaO₂, arterial oxygen saturation; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

文献

- Holzgraefe B, Broomé M, Kalzén H, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 1043-51.
- Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012; 26: 650-7.
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-55.
- Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: The LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1865-76.
- Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, et al: Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1002-12.

総説

大動脈弁狭窄症治療の最新ガイドライン

和田 輝 明*

抄録

大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) が近年、急速に普及し、適応拡大が進んでいる。欧米での大規模臨床試験において、低リスク患者に対して TAVI が外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) と比較して、同等あるいはより良好な成績であることが示され、2019 年欧米において低リスク症例に対する TAVI が承認された。我が国においても 2020 年弁膜症治療のガイドラインが全面改訂され、2021 年低リスク症例に対する TAVI が承認された。本稿では、最新ガイドラインにおける AS に対する診断および TAVI を含めた手術介入に関して言及する。

キーワード: Aortic stenosis, Transcatheter aortic valve implantation, Surgical aortic valve replacement

はじめに

近年、弁膜症治療の分野ではカテーテル治療の導入、低侵襲手術の普及等、目覚ましい進歩を遂げている。弁膜症に対する治療法の選択肢が増加し、それに伴って、手術の適応や時期についても、個々の症例に応じた対処が必要となり、「ハートチーム・弁膜症チーム」で議論した上で治療方針を決定することが重要となっている。特に大動脈弁狭窄症 (AS, aortic stenosis) においては、経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) の登場、普及によって治療方針が大きく変化している。2020 年改訂版日本循環器学会 (JCS) 弁膜症治療のガイドライン¹⁾ は、この変化に対応した最新ガイドラインであり、本稿では、本ガイドラインを中心に AS に対する診断、治療について解説する。

元来、「ハートチーム」という言葉は、冠動脈疾患領域で冠動脈バイパス術とカテーテル治療の選択を循環器内科医と心臓外科医で議論するべき

ところから生まれたものである。弁膜症領域においては、弁膜症の重症度や弁の形態、手術の方法や術式の選択まで含めて、様々な治療方法におけるリスクとベネフィットを考慮した上で、最適な治療方法を決定する必要があり、循環器内科医、心臓外科医、麻酔科医、看護師、ソノグラファー、臨床工学技士、放射線科医師/技師等の専門知識を持った経験豊富なバランスのとれたメンバーが集まって議論することがより重要である。このことから、2020 年改訂版 JCS ガイドラインでは、弁膜症の知識と経験を持った専門家集団という意味で、「弁膜症チーム」という言葉が用いられている。

病因

本邦では、かつて大多数を占めていたりウマチ性は、小児期にリウマチ熱に対する適切な治療が行われるようになったことで、近年ほとんど認められなくなっており、加齢変性に伴う AS が 80% 以上を占めるようになってきている²⁾。加齢性、リウマチ性以外の原因としては一尖弁、二尖弁、四尖弁等の先天性がある。中でも二尖弁が最も多く、有病率は全人口の 0.5 ~ 2% で、男女比は 3:1 で男性に多い³⁾。一尖弁は二尖弁の 1/10 ~ 1/30 程度であり^{4),5)}、四尖弁は極めて稀である⁶⁾。

病態

AS の病態は、大動脈弁の狭窄に伴う慢性的な左室への圧負荷とされている。圧負荷により増大した左室壁応力を軽減するための代償として左室肥大が起こり、左室線維化の亢進等が加わり、その結果、左室機能障害を生じる。

大動脈弁尖の変性は、機械的刺激、内皮機能障害、酸化ストレス、炎症反応、弁尖の出血等、多因子の関与により進行すると考えられているが、機序は明らかにされていない^{7),8)}。また、加齢、男性、高 LDL 血症、高血圧、喫煙等、動脈硬化促進因子により促進されるという報告がある一方で、促進因子にならないとする報告もある。

* 和歌山県立医科大学循環器内科

症状と身体所見

AS患者の症状は、労作時息切れ等の心不全症状、胸痛、失神等である。高齢の患者が多く、症状が出ないように無意識に活動を制限していることが少なくないため、できるだけ具体的な病歴聴取が必要である。

身体所見では、頸部に放散する収縮期駆出性雑音を聴取することが特徴的である。II音の奇異性分裂、遅脈や鶏冠状の頸動脈波等も認める。ASが進行して左室機能障害が進行すると収縮期雑音が小さくなるため、収縮期雑音の強弱のみの判断では、病態の重症度を見誤る可能性がある。

AS患者は、胸痛、失神、心不全等の自覚症状が出現した場合、平均余命2～3年であると報告されている⁹⁾。有症候性重症AS患者の予後は不良であるが、無症候性であっても弁狭窄が特に強い患者、短期間で進行している患者、左室駆出率が低下傾向にある患者ではイベント発生率が高いと報告されている。

心エコー図検査による重症度評価

ASの診断と重症度評価は主に経胸壁心エコー図検査で行う。ASを疑う弁形態・所見があれば、ドプラ法を併用して重症度評価を行う(推奨クラスI)。連続波ドプラ法によって大動脈弁最大血流速度、最大圧較差、平均圧較差(mPG, mean pressure gradient)を計測し、同時にパルスドプラ法によって計測した左室流出路血流速度を用いて連続の式により大動脈弁口面積(AVA, aortic valve area)を計測する。AVAの計測法には、断層像でプランメトリ法によってトレースして解剖学的弁口面積を求める方法と、ドプラ法を用いた連続の式によって機能的弁口面積を求める方法がある^{10), 11)}。機能的弁口面積は解剖学的弁口面積よりも小さくなり、プランメトリ法は、高度石灰化の影響により正確なトレースが困難となることが多く、経胸壁心エコー図検査での計測は推奨されおらず、連続の式による機能的弁口面積の計測が必要である^{10), 11)}。

症状の有無が不明確な重症ASに対しては、

症状の顕性化を意図して運動負荷心エコー図検査を行う。mPGの上昇が20 mmHgを超える場合や肺高血圧(収縮期肺動脈圧>60 mmHg)が生じた場合には、その他の心血管イベントが多いと報告されている¹²⁾。

重症ASの診断は、一般的に大動脈弁最大血流速度 ≥ 4.0 m/秒、mean PG ≥ 40 mmHg、AVA < 1.0 cm²を用いて行われるが(表1)、しばしばこの3つの基準が合致しない場合がある¹³⁾。大動脈弁最大血流速度 ≥ 4.0 m/秒またはmPG ≥ 40 mmHgとなる高圧較差ASと、大動脈弁最大血流速度 < 4.0 m/秒またはmPG < 40 mmHgとなる低圧較差ASに大別される。重症ASでも一回拍出量が低下している場合には圧較差は増大せず、このような病態を低流量低圧較差AS(low flow, low gradient AS)という。低流量を示す病態として、左室駆出率(LVEF, left ventricular ejection fraction) $< 50\%$ に低下している場合と、LVEF $\geq 50\%$ であるが、左室が狭小化しているために一回拍出量が低下している場合[奇異性低流量AS(paradoxical low flow AS)]がある。

LVEF $< 50\%$ の場合、中等度ASであるが、一回拍出量が低下しているため、AVAが小さく算出される偽性重症ASとの鑑別が重要である。その鑑別にはドプタミン負荷心エコー図検査が有用である¹⁴⁾。ドプタミン負荷(最大投与量20 μ g/kg/分)によって一回拍出量を20%以上増加させた際、AVA ≤ 1.0 cm²であり、大動脈弁最大血流速度 ≥ 4.0 m/秒またはmPG $\geq 30 \sim 40$ mmHgになる場合は真の重症ASと診断され、AVA > 1.0 cm²の場合には偽性重症ASと診断される。ドプタミン投与後も一回拍出量が20%以上増加しない場合は、収縮予備能低下を意味し、偽性重症ASとの鑑別は困難である。CTを用いて算出される石灰化スコアが鑑別診断の参考になるが¹⁵⁾、大動脈弁置換術を行っても予後不良であると考えられていた。しかし、TAVI後の収縮予備能低下群の予後は不良ではないという報告もみられるため¹⁶⁾、手術適応に関して更なる検討が必要である。

LVEF $\geq 50\%$ であるにも拘らず、左室が小さ

表1 心エコー図検査によるAS重症度評価(文献¹⁾より引用)

	大動脈弁硬化	軽症AS	中等症AS	重症AS	超重症AS
Vmax(m/秒)	≤ 2.5	2.6～2.9	3.0～3.9	≥ 4.0	≥ 5.0
mPG(mmHg)	—	< 20	20～39	≥ 40	≥ 60
AVA(cm ²)	—	> 1.5	1.0～1.5	< 1.0	< 0.6
AVAI(cm ² /m ²)	—	> 0.85	0.60～0.85	< 0.6	
Velocity ratio	—	> 0.50	0.25～0.50	< 0.25	

AVA：大動脈弁口面積、AVAI：大動脈弁口面積係数、Vmax：大動脈弁最大血流速度、Velocity ratio：左室流出路血流速度と弁通過血流速度の比

く、一回拍出量係数 (SVi, stroke volume index) < 35 mL/m²、AVA < 1.0 cm²、大動脈弁最大血流速度 < 4.0 m/秒、mPG < 40 mmHg となっている場合、奇異性低流量重症 AS と診断される。必要に応じて他のモダリティでも確認する必要がある。CT での石灰化スコア、左室肥大の程度、mPG 30 ~ 40 mmHg、AVA < 0.8 cm² 等から、真の重症 AS かどうかを総合的に判断する^{17), 18)}。最終的には、SVi と AVA の計測に誤差要因がないことをしっかり確認し、総合的に重症 AS かどうかを判断する必要がある (図 1)。

手術適応

2020 年改訂版 JCS ガイドラインでは、まず重症 AS であるかどうかを判断した上で手術適応の決定を行う。手術介入の方法として、フローチャートでは、外科的大動脈弁置換術 (SAVR, surgical aortic valve replacement) と TAVI は区別されておらず、どちらを選択するかは、別項目で決定することとしている (図 2)。

有症候性重症 AS と診断された症例は、臨床的手術禁忌をもつ場合や予測予後 1 年未満でなければ、手術が推奨される (推奨クラス I)。また、運動負荷試験で症状を呈する場合も同様に有症候性であり、手術適応となる (推奨クラス I)。

一方、無症候性重症 AS に関しては、心機能低下 (LVEF < 50%) を認める場合、明らかに予後不良と報告されており、手術適応となる (推奨クラス I)¹⁹⁾。無症候性重症 AS の中でも、大動脈弁最大血流速度が 5.0 m/秒以上に増大している超重症 AS においては、有症候性重症 AS と同様に保存的治療の予後が不良であり、早期手術を行った方が予後良好であるという報告が多く示されており、早期手術が妥当である^{20), 21)} (推奨クラス IIa)。無症候性重症 AS に対して、手術の必要があると判断された場合は、SAVR と TAVI 両方からより適した治療を選択するというフローになっている。ガイドライン上、TAVI が無症候性 AS の治療として認められたのは世界初であり、非常に大きな前進である。

外科治療・カテーテル治療の適応

SAVR は、重症 AS に対する治療のゴールドスタンダードであり、手術低リスクの若年症例に対する第一選択で、良好な長期予後も報告されている^{22), 23)}。人工弁には機械弁と生体弁があり、機械弁は耐久性に優れているが、生涯にわたり抗凝固療法が必須である。それに対して生体弁は抗凝固療法が必須ではないが、耐久性の問題があり、耐久性は手術時の年齢に依存する。生体弁には

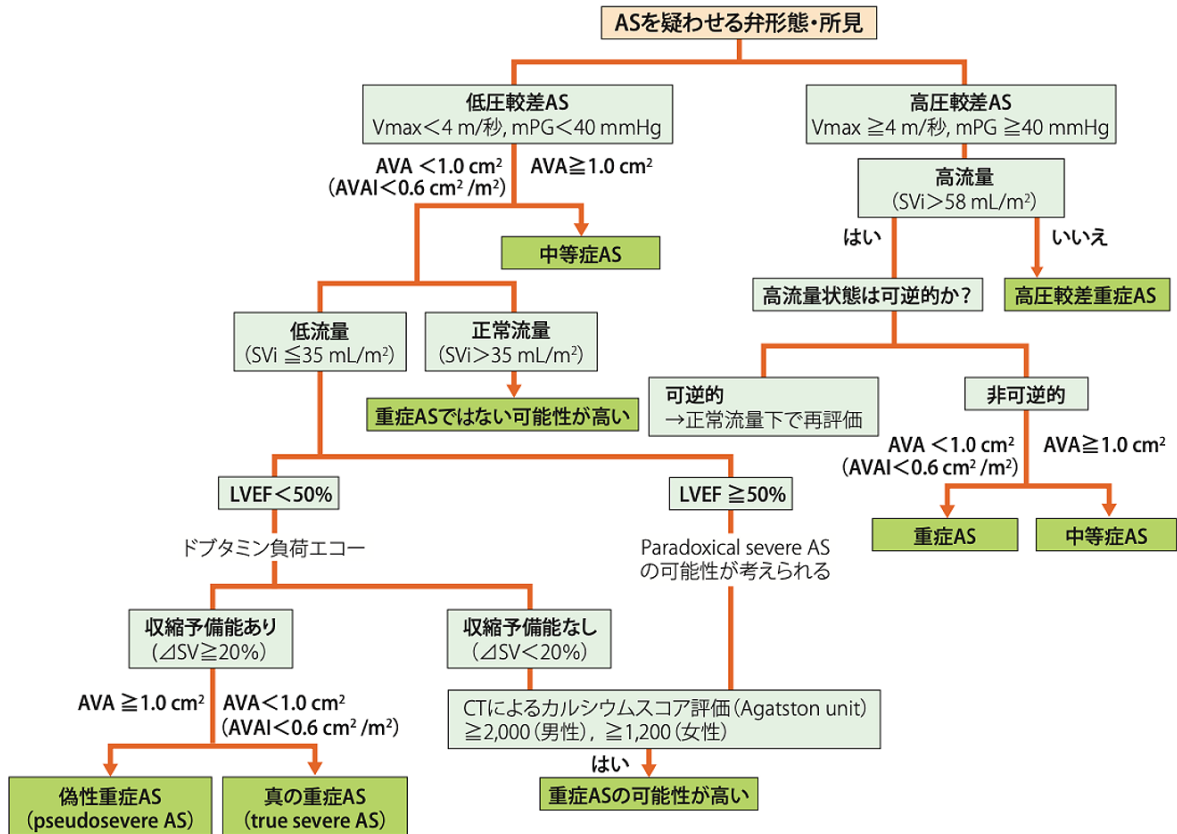


図 1 AS の重症度評価 (文献¹⁾より引用)

AVA : 大動脈弁口面積、AVAi : 大動脈弁口面積係数、Vmax : 大動脈弁最大血流速度、SV : 一回拍出量

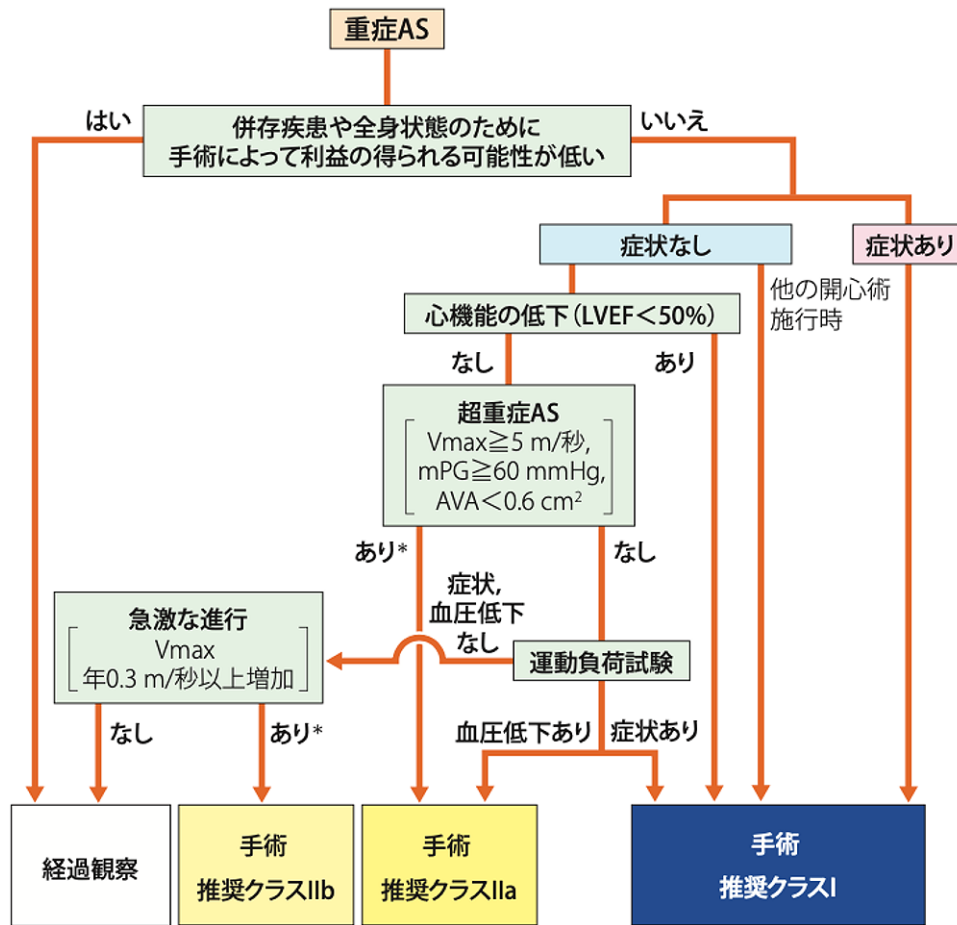


図2 ASの手術適応(文献¹⁾より引用)

* 手術リスクが低い場合[解剖学的/患者背景をふまえて、その手技(SAVR・TAVIを含めて)が低リスクである場合]。Vmax：大動脈弁最大血流速度

ウシ心膜弁とブタ弁がある。生体弁の長期予後に関する報告では、60歳以上の症例において20年以上の耐久性が示された²²⁾。

2020年改訂版JCSガイドラインでは、大動脈弁では65歳以上で生体弁、60歳未満で機械弁が推奨されている(推奨クラスIIa)。

人工弁のサイズは、使用する人工弁の有効弁口面積(EOA, effective orifice area)を体表面積(BSA, body surface area)で除したEOA index(EOAI)を元に決定する。EOAI ≤ 0.85 cm²/m²は人工弁患者不適合(PPM, prosthesis-patient mismatch)と定義され²⁴⁾、選択した人工弁のEOAが体格に比して不十分な可能性がある。PPMを有する症例は生体弁の石灰化が速く、早期に人工弁構造的劣化(SVD, structural valve deterioration)を来しやすことが報告されている²⁵⁾。PPMを回避するため、患者のBSAに対して十分なサイズの人工弁縫着が困難な狭小弁輪症例に対しては弁輪拡大術が考慮される。弁輪拡大術は、大動脈切開線の一部を無冠尖弁輪まで延長し、切り込んだ部分の弁輪をパッチで拡大するものである^{26), 27)}。

生体弁にはステントポストの内側に心膜がついている内巻き弁と外側に心膜がついている外巻き弁がある。外巻き弁の特徴はその血行動態の優位性であるが、10年以上の長期成績を示す報告はほとんどなく、今後さらなる研究が必要である²⁸⁾。

一方、2002年から低侵襲カテーテル治療であるTAVIが臨床応用され、我が国でも2013年より保険適用となったことに伴い、SAVRとTAVIのどちらを選択するかについても考慮する必要が出てきた。

当初TAVIの適応は外科手術が不可能な患者、もしくは高リスク患者が対象であったが、2017年中等度の外科周術期リスクに対するTAVIとSAVRのランダム化比較試験(RCT)が複数発表された。バルーン拡張型生体弁Sapien XT/Sapien 3を使用したPARTNER 2試験では、TAVIはSAVRに比べて、死亡、脳梗塞で非劣性が証明され、経大腿動脈アプローチを使用したTAVIはSAVRと比較して死亡、脳梗塞ともに有意に低いことが示された。また自己拡張型生体弁CoreValveを使用

した SURTAVI 試験でも、TAVI の SAVR に対する非劣勢が示された。これらの RCT の結果に基づき、中等度リスク患者に対する TAVI は米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) ガイドラインにおいて推奨クラス IIa²⁹⁾、欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州心臓胸部外科学会 (EACTS) ガイドラインにおいて推奨クラス I の適応となった³⁰⁾。

2019 年低リスク患者に対する RCT が複数発表された。PARTNER 3 試験では、術後 1 年での死亡、脳卒中、心不全再入院からなる複合エンドポイントにおいて、TAVI は SAVR と比較して有意に低いことが示された³¹⁾。また Evolut を使用した Evolut low risk 試験でも術後 2 年における死亡、脳卒中からなる複合エンドポイントにおいて、TAVI が SAVR に対して非劣勢であることが示された³²⁾。複数の RCT において、低リスク患者に対して TAVI が SAVR と比較して、長期予後のデータはないものの、短期予後については、より良好であることが示された。以上のデータより、TAVI は既に確立された治療となっており、2019 年欧米において低リスク症例に対する TAVI が承認された。我が国においても 2021 年 4 月低リスク症例に対して承認された。

SAVR 弁は 10 年以上の良好な耐久性を示している²²⁾。一方 TAVI 弁については、10 年以下の耐久性は SAVR 弁と比較して遜色ない結果を示しているものの、10 年を超える生体弁の耐久性

データが不足している。この耐久性の観点から、現時点では若年者にまで TAVI の適応を拡大することに対しては慎重になるべきであると考えられる。

2020 年改訂版 JCS ガイドラインでは、すべての AS 患者に対し、SAVR、TAVI 両方の治療について十分な最新の情報に基づく正しいインフォームドコンセントがなされるべきであり、SAVR と TAVI のどちらを選択するかについては、年齢、個々の外科弁・TAVI 弁の耐久性データ、SAVR と TAVI の手技リスク、解剖学的特徴、併存疾患、フレイル、同時に必要な手技を考慮し、さらに個々の患者の価値観や希望も加味した上で、弁膜症チームで十分に議論を経て決定されるべきであるとされている。ここで特筆すべき点は、外科手術リスクスコアが、TAVI と SAVR の選択基準に含まれていないことである(表 2)。TAVI か SAVR かの明確な年齢基準は決定されていないが、優先的に考慮する年齢の目安として、80 歳以上は TAVI、75 歳未満は SAVR と設定されている。

2020 年改訂版 AHA/ACC ガイドラインでは、外科手術リスクスコアは SAVR 高リスクおよび不適応の判断のみに使用されており、高リスク症例では TAVI が Class I で推奨されている。65 歳以上の症例に対する TAVI が Class I で推奨されており(大腿動脈アプローチ可能であることが前提)、80 歳以上では、TAVI は Class I であるが、

表 2 AS 患者の治療方針決定において弁膜症チームで協議すべき因子(文献¹⁾より引用)

	SAVR を考慮する因子	TAVI を考慮する因子
患者背景に関する因子	<ul style="list-style-type: none"> ・ 若年 ・ IE の疑い ・ 開胸手術が必要な他の疾患が存在する CABG が必要な重症冠動脈疾患 外科的に治療可能な重症の器質的僧帽弁疾患 重症 TR 手術が必要な上行大動脈瘤 心筋切除術が必要な中隔肥大等 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢 ・ フレイル ・ 全身状態不良 ・ 開胸手術が困難な心臓以外の疾患・病態が存在する 肝硬変 呼吸器疾患 閉塞性肺障害(おおむね 1 秒量 < 1L) 間質性肺炎(急性増悪の可能性) 出血傾向
SAVR、TAVI の手技に関する因子	<ul style="list-style-type: none"> ・ TAVI のアクセスが不良 アクセス血管の高度石灰化、蛇行、狭窄、閉塞 ・ TAVI 時の冠動脈閉塞リスクが高い 冠動脈起始部が低位・弁尖が長い・バルサルバ洞が小さいなど ・ TAVI 時の弁輪破裂リスクが高い 左室流出路の高度石灰化があるなど ・ 弁の形態サイズが TAVI に適さない ・ 左室内に血栓がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TF-TAVI に適した血管アクセス ・ 術野への外科的アプローチが困難 胸部への放射線治療の既往(縦隔内組織の癒着) 開心術の既往 胸骨下に開存するバイパスグラフトの存在 著しい胸郭変形や側弯 ・ 大動脈遮断が困難(石灰化上行大動脈) ・ PPM が避けられないような狭小弁輪

IE：感染性心内膜炎、TR：三尖弁閉鎖不全症

※ SAVR/TAVI の治療の選択は患者の希望も十分に考慮して行う。

SAVRはClass IIaとなっており、TAVIはSAVRよりも推奨度が高く位置付けられている³³⁾。2021年改訂版ESC/EACTSガイドラインでは、75歳以上あるいはSAVR高リスクおよび不適応の症例で、TAVIはClass Iで推奨されている³⁴⁾。TAVIは既に確立された治療であり、SAVRとともに症例によっては第一選択として検討すべき時代が到来していると考えられる。

TAVIの安全性は年々高まっているが、寝たきりや認知症患者に対する侵襲的手技を行った場合の予後改善効果は小さく、ADLの改善も限定的であり、これらの症例に対する安易な介入は厳に慎むべきである。倫理的かつ医療経済的観点も十分に考慮して、弁膜症チームで慎重に協議した上で適応を決定する必要があると考えられる^{35), 36)}。

大動脈弁位の生体弁置換術後のSVDに対するカテーテル治療(TAV in SAV)が行われるようになり、今後、生体弁選択の時期がより若年化する可能性がある。また将来のTAV in SAVの可能性を踏まえて、初回SAVR時における弁の選択が重要になると考えられる。

外巻き弁に対してTAV in SAVを行う場合は、構造上、冠動脈閉塞のリスクが内巻き弁より高いと考えられ、施行においては冠動脈入口部の弁輪からの距離や、バルサルバ洞の大きさ等を考慮することが重要である³⁷⁾。

人工弁置換術後の抗血栓療法

2020年改訂版JCSガイドラインでは、機械弁置換術後患者では、全例にワーファリンによる抗凝固療法が必要となる(推奨クラスI)。生体弁置換術後患者では、最低3ヵ月、出血リスクがなければ6ヵ月のワルファリンによる抗凝固療法(PT-INR 2.0~2.5)が推奨されている(推奨クラスIIa)。TAVI後は6ヵ月の抗血小板薬2剤投与、その後一生、抗血小板薬単剤投与が推奨されている(推奨クラスIIa)¹⁾。

一方、2021年改訂版ESC/EACTSガイドラインでは、抗凝固療法の適応があるTAVI患者においては、抗凝固療法単剤投与が推奨されている(推奨クラスI)。また、抗凝固療法の適応がないTAVI患者においては、抗血小板薬単剤投与が推奨されている(推奨クラスI)³⁴⁾。

おわりに

大動脈弁狭窄症治療の最新ガイドラインについて概説した。今後TAVIの適応はより低リスク、若年患者に拡大されていくことが予測されており、より安全で完成度の高い手技を行い、急性期合併症を減らすだけでなく、長期のデータを蓄積していく必要がある。また年々TAVIの適応が拡大しているが、どの治療が個々の患者に対して

最適かどうかを弁膜症チームでしっかり議論した上で治療方針を決定することが重要である。

文献

- 1) 日本循環器学会：2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン，合同研究班参加学会．2020年10月16日．
< https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf >
- 2) Iung B, Baron G, Butchart EG, et al: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
- 3) Siu SC, Silversides CK: Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2789-800.
- 4) Roberts WC, Ko JM: Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 920-5.
- 5) Krepp JM, Roman MJ, Devereux RB, et al: Bicuspid and unicuspid aortic valves: Different phenotypes of the same disease? Insight from the GenTAC Registry. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 740-5.
- 6) Tsang MY, Abudiab MM, Ammash NM, et al: Quadricuspid aortic valve: Characteristics, associated structural cardiovascular abnormalities, and clinical outcomes. *Circulation* 2016; 133: 312-9.
- 7) Dweck MR, Boon NA, Newby DE: Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1854-63.
- 8) Akahori H, Tsujino T, Naito Y, et al: Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 888-96.
- 9) Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 Suppl: 61-7.
- 10) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 1-25.
- 11) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al: Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 372-92.
- 12) Magne J, Lancellotti P, Piérard LA: Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 188-99.
- 13) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al:

- Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1043-8.
- 14) Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, et al: Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002; 106: 809-13.
 - 15) Cuff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al: Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: Correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011; 97: 721-6.
 - 16) Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, et al: Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: The TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1297-308.
 - 17) Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al: The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2329-38.
 - 18) Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, et al: Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1906-14.
 - 19) Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al: Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-63.
 - 20) Kang DH, Park SJ, Rim JH, et al: Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 1502-9.
 - 21) Kitai T, Honda S, Okada Y, et al: Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97: 2029-32.
 - 22) Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al: Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 831-7.
 - 23) Johnson S, Stroud MR, Kratz JM, et al: Thirty-year experience with a bileaflet mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 213-22.
 - 24) Pibarot P, Dumesnil JG: Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1131-41.
 - 25) Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, et al: The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012; 33: 1518-29.
 - 26) St Rammos K, Ketikoglou DG, Koullias GJ, et al: The Nicks-Nunez posterior enlargement in the small aortic annulus: Immediate-intermediate results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 749-53.
 - 27) Grubb KJ. Aortic root enlargement during aortic valve replacement: Nicks and Manouguian techniques. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 20: 206-18.
 - 28) Fouquet O, Flecher E, Nzomvuama A, et al: Haemodynamic performance of the small supra-annular Trifecta bioprosthesis: Results from a French multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 439-44.
 - 29) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.
 - 30) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91.
 - 31) Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-705.
 - 32) Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-15.
 - 33) Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al: 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 450-500.
- 34) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Developed by The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632.
- 35) Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al: Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2017; 135: 2013-24.
- 36) Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, et al: Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018; 122: 844-50.
- 37) Cheung AW, Ye J, Dvir D, et al: Aortic valve-in-valve in externally mounted bioprosthesis: A safe treatment option for bioprosthetic structural valve dysfunction. *Innovations (Phila)* 2018; 13: 171-6.

The latest guidelines for the treatment of aortic stenosis

Teruaki Wada*

* Department of Cardiology, Wakayama Medical University

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis (AS) has rapidly become widespread in recent years, and its indications are expanding. Large-scale clinical trials in European Union (EU) and the United States (US) show that TAVI can achieve equivalent outcomes to surgical aortic valve replacement (SAVR) or TAVI might outperform SAVR even in low-risk patients. Based on these re-

sults, TAVI was approved for low-risk cases in EU and the US. The Japanese guidelines for the treatment of valvular disease in 2020 have been completely revised and TAVI for low-risk cases has been approved in 2021 in keeping with EU and the US. This article refers to current diagnostic methods, and surgical and transcatheter interventions for AS in the latest guidelines.

Keywords : Aortic stenosis, Transcatheter aortic valve implantation, Surgical aortic valve replacement
(CircCont 43: 6 ~ 13, 2022)

症 例

ST 上昇型心筋梗塞の治療に難渋した
冠動脈拡張症の 2 例石川 裕 敏^{*1,2}、大塚 憲一郎^{*1,2}、山浦 大輝^{*1}
泉家 康宏^{*2}、葭山 稔^{*2}、笠行 典章^{*1}

緒言

冠動脈拡張症 (CAE, coronary artery ectasia) は冠動脈の血管径が正常の 1.5 倍以上に拡張した状態と定義される¹⁾。CAE は冠動脈造影を受けた患者の 1~5% に認められ、3:1 で男性に多く、Marfan 症候群、川崎病、血管炎との関連が報告されているが、冠動脈中膜に及ぶ動脈硬化性疾患が原因として最も多いとされる²⁾。CAE の 40~60% に急性心筋梗塞が発症するとされているが、補助循環を含めた急性期の治療法や一次、二次予防に関するエビデンスは確立していない。今回、急性心筋梗塞を発症し冠動脈インターベンションに難渋した CAE の 2 症例を経験したので報告する。

キーワード：coronary artery ectasia、acute myocardial infarction、thrombus、intra-aortic balloon pump

症例提示

1) 症例 1：40 代男性

主訴：胸部絞扼感

既往歴：大腸憩室出血

冠危険因子：高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙

内服薬：カンデサルタン 8 mg、アムロジピン 5 mg、グリベンクラミド 2.5 mg

現病歴：

2 日前から労作時の胸部絞扼感が出現し、冷汗を伴う胸部絞扼感が持続するため当院へ救急搬送された。到着時の収縮期血圧は 80 mmHg、12 誘導心電図 (ECG) で心拍数 40/分の完全房室ブロック、II、III、aV_F 誘導で ST 上昇、I、aV_L、V₂~V₆ 誘導で ST 低下を認め (図 1)、ST 上昇型心筋梗塞と診断した。来院時の採血では心筋逸脱酵素の上昇を認めず (CK 37 U/L、CK-MB 3 U/L、トロポニン I 13.6 pg/mL)、LDL コレステロール値は

正常範囲内 (100 mg/dL)、HDL コレステロール値は低値 (26 mg/dL) であった。緊急冠動脈造影 (CAG, coronary angiography) では、左冠動脈には回旋枝入口部に中等度狭窄を認め (図 2A)、右冠動脈では American Heart Association (AHA) 分類 segment 2 に閉塞を認めた (TIMI 0) (図 2B)。右冠動脈にびまん性の拡張 (血管径 8 mm) を認め、正常血管の 1.5 倍以上に冠動脈の拡張を認める CAE と診断した。一時ペーシングを挿入し、percutaneous coronary intervention (PCI) を施行した。閉塞部の血栓吸引を行い再灌流が得られた (TIMI 1) が、責任病変部に巨大な血栓透亮像の残存を認めた (図 2C)。血栓吸引のみで手技を終了するのは困難と判断し、薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent, DES; Xience Sierra[®] 4.0 mm × 28 mm) を留置し、バルーン (NC Emerge[®] 5.0 mm × 8 mm) で後拡張を行った。最終造影は TIMI 2 で手技を終了した (図 2D)。Peak CK/CK-MB は 4,583/475 U/L であった。

PCI 後の低血圧に対しては、完全房室ブロックに対する一時ペーシングとノルアドレナリンを最大 0.1 μg/kg/min で投与し血行動態を維持できた。第 2 病日に洞調律へ復調したため一時ペーシングを抜去した。以降、バイタルは安定しノルアドレナリンを漸減しえた。しかし第 5 病日に多量の新鮮血の下血、血圧の低下を認めた。入院時はヘモグロビン (Hb) 13.8 g/dL であったが出血時は Hb 6.8 g/dL と低下し、同日に緊急下部消化管内視鏡を施行した。上行結腸憩室が出血源と考えられたが活動性の出血は認めなかった。抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT, dual anti-platelet therapy) としてアスピリン 100 mg、クロピドグレル 75 mg を開始していたが、輸血を要する大出血のため第 6 病日より一時休薬、絶飲食とした。新鮮赤血球を合計 8 単位輸血し、Hb 11.1 g/dL に改善した。貧血が進行しないことを確認し、消化器内科と相談の上で低残渣食から食事を開始し、第 9 病日より

*1 医療法人藤井会香芝生喜病院循環器内科、*2 大阪市立大学大学院医学研究科循環器内科学

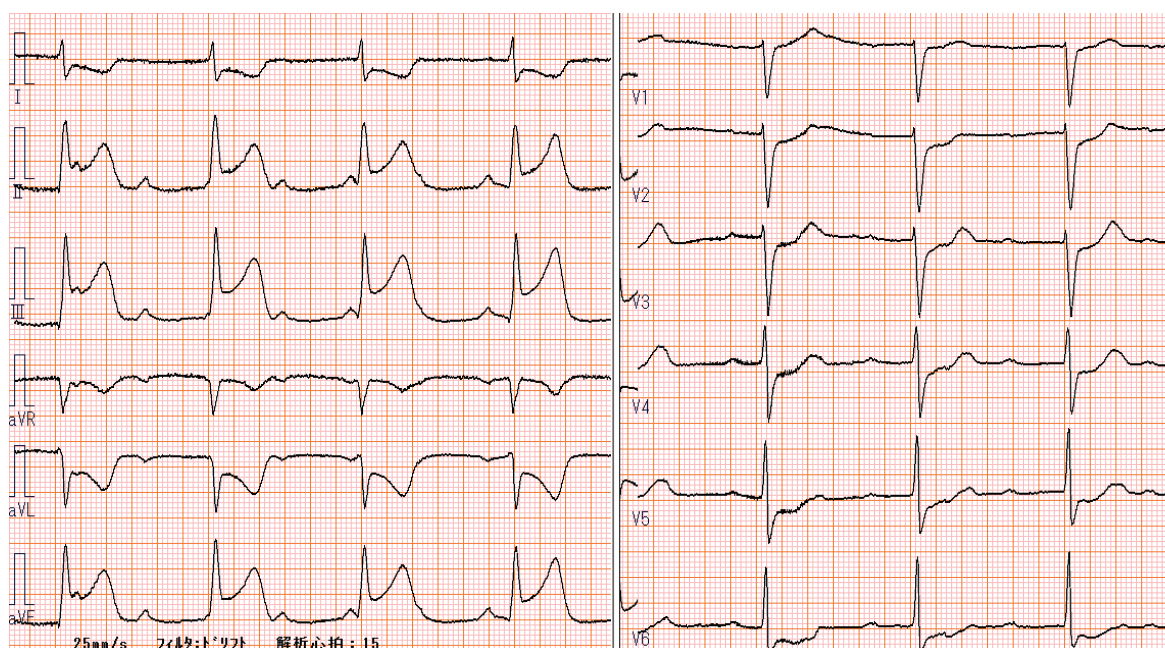


図1 入院時12誘導心電図(症例1)

II、III、aVF誘導のST上昇およびV5、V6誘導のST低下、完全房室ブロックを認める。

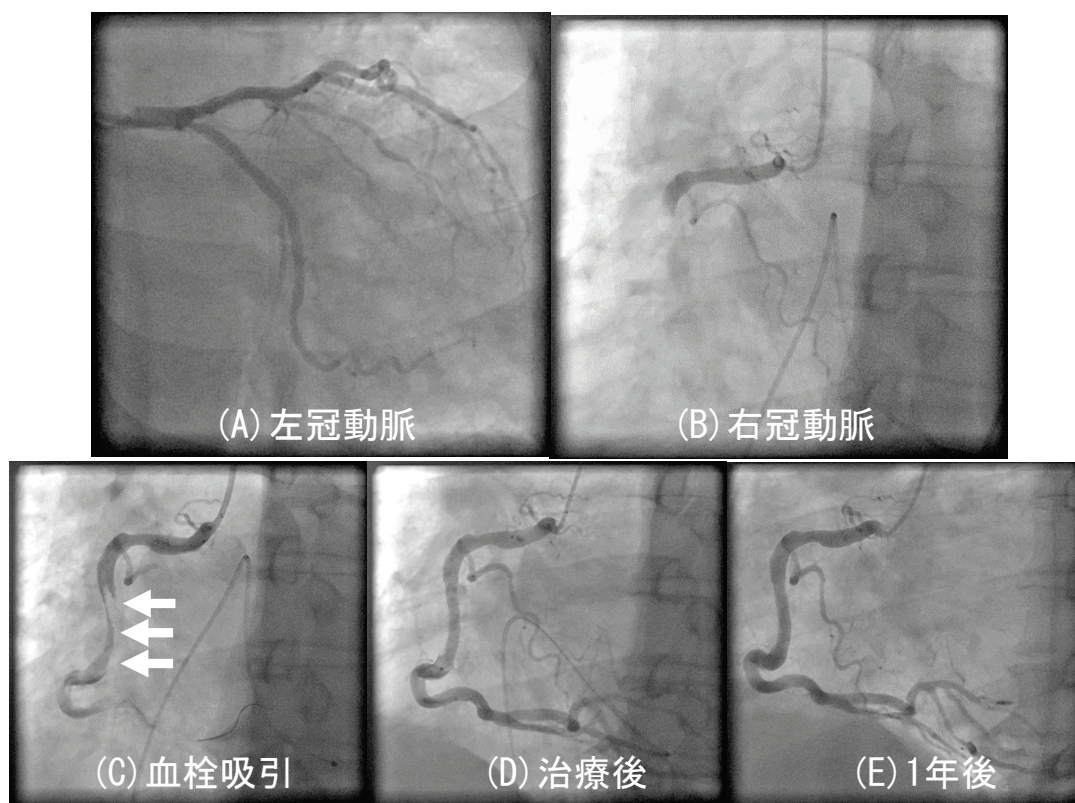


図2 冠動脈造影検査(CAG, coronary angiography)(症例1)

- A) 左冠動脈には回旋枝入口部に中等度狭窄を認めた。
- B) 右冠動脈はSegment 2で完全閉塞し、びまん性の拡張病変を認めた。
- C) 血栓吸引による再灌流。責任病変部に巨大な血栓透亮像を認めた(矢印)。
- D) 薬剤溶出性ステントを留置しTIMI 2で手技を終了した。
- E) 1年後フォローアップ冠動脈造影ではステント内再狭窄を認めなかった。

DAPTを再開した。入院中はDAPTを継続したが、経時的に軽度の貧血の進行を認めた。科内でカンファレンスを行い、輸血を要する消化管再出血の高リスクであることを考慮し、退院後の抗血小板薬はアスピリン単剤とした。第14病日に一般病棟へ転出し、リハビリテーション後、第25病日に自宅退院となった。PCI 1年後のCAGではステント内再狭窄は認めず (TIMI 3) (図 2E)、貧血の進行はなく経過している。

2) 症例 2 : 50 代男性

主訴：胸痛

冠危険因子：高血圧、脂質異常症、喫煙

内服薬：イルベサルタン 100 mg

現病歴：

来院前日から再現性のある胸痛とふらつきを自覚していた。来院当日の朝には胸痛が持続するため、救急搬送された。来院時のバイタルは血圧 173/106 mmHg、脈拍 73/分、ECGではIII誘導およびaV_F誘導に異常Q波とST上昇を認めた(図 3)。来院時の採血検査ではCKは319 U/L、CK-MB 10 U/L、トロポニンI 19.5 pg/mLであり、LDLコレステロール高値(181 mg/dL)、HDLコレステロールは低値(33 mg/dL)であった。経胸壁心エコー図検査では下壁の壁運動低下を認め、ST上昇型心筋梗塞と診断し緊急CAGを施行した。左冠動脈には有意狭窄を認めなかった(図 4A)。右冠動脈 segment 3 に巨大な血栓像を認め、

segment 4AV および segment 4PD の閉塞 (TIMI 0) を認めた (図 4B)。血管内超音波では右冠動脈の segment 3 の血管径は 8 mm と大きく、血栓を認め、明らかなプラーク破綻は認めなかった。血栓吸引を繰り返し、冠血流の改善を得たが TIMI 1 であった。冠動脈末梢へのデバイスデリバリーは困難で、血栓吸引やバルーン拡張は断念し、血行動態の安定化および冠血流の維持のため、大動脈内バルーンポンプ (IABP, Intra-Aortic Balloon Pump) を留置し手技を終了した (図 4C)。

PCI後はヘパリン 10,000 単位/日、ニコランジル 48 mg/日を持続静脈内投与し、CK、CK-MB が 2,444/251 U/L でピークアウトしたことを確認し、第2病日にIABPを抜去した。第5病日に撮影した冠動脈CTでは、右冠動脈末梢の血流が確認できた (図 4D)。全身状態は安定して経過し、一般病棟へ転出しリハビリテーションを行い、第13病日に自宅退院となった。血栓閉塞を伴うCAEであったため、内服薬はワルファリン、クロピドグレルとしたが、PCIから12ヵ月後に右前腕の皮下出血が見られた。ワルファリンの投与量は一定であったが出血時にはPT-INR 3.7と過延長であったため、直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC, direct oral anticoagulant) に変更した。1年後のCAGでは右冠動脈末梢まで良好な血流が確認された (TIMI 3) (図 4E)。

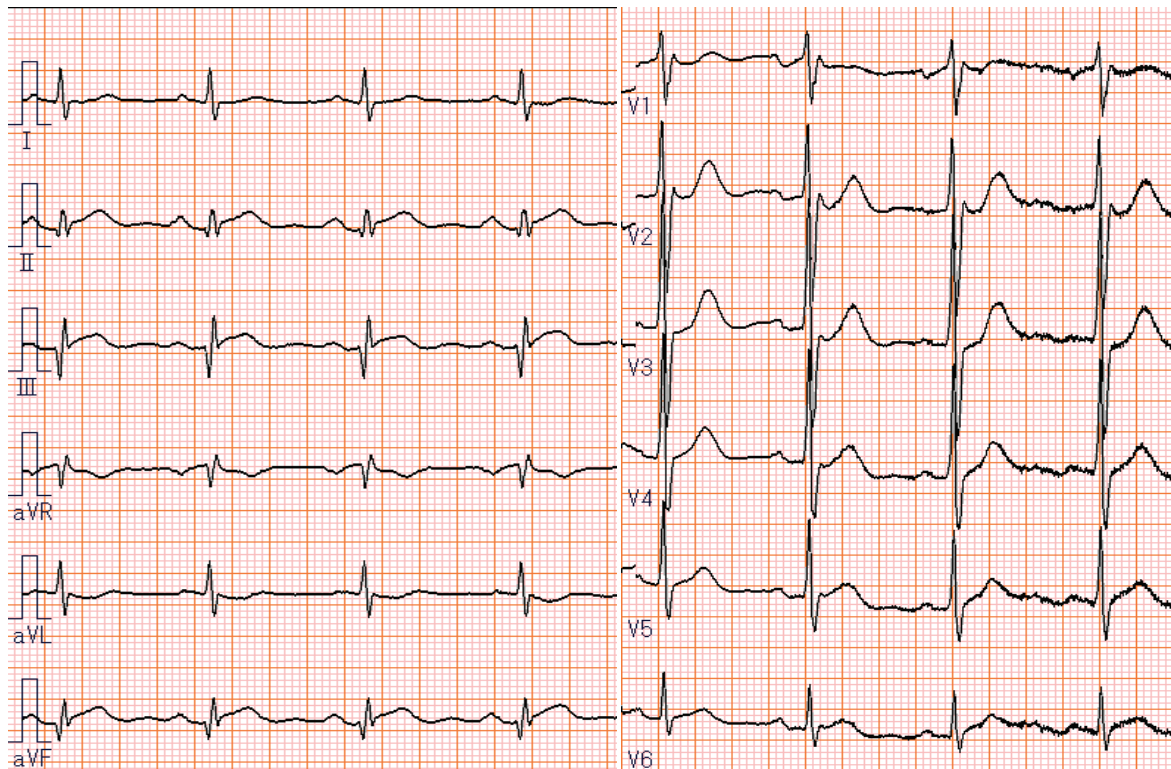


図 3 入院時 12 誘導心電図 (症例 2)

III、aVF 誘導に異常 Q 波および ST 上昇を認める。

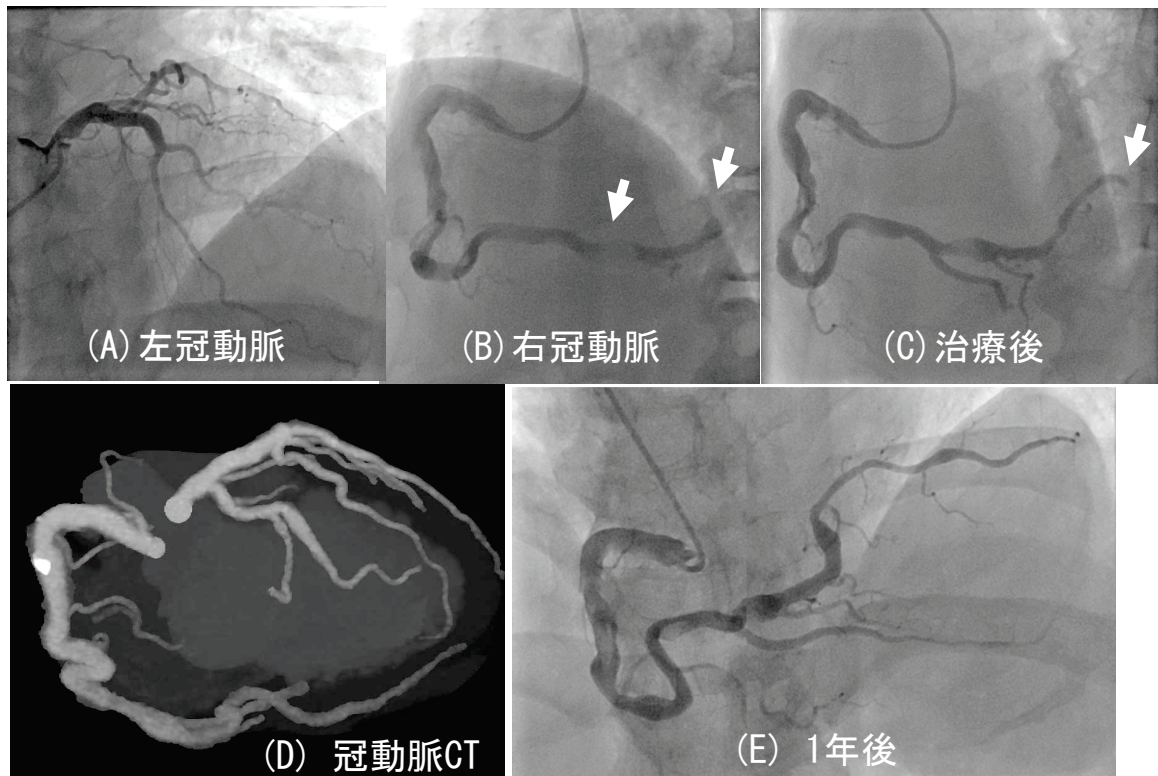


図4 緊急冠動脈造影(CAG, coronary angiography)および冠動脈造影CT検査(症例2)

- A) 左冠動脈近位部は遠位部と比べて拡張所見を認めた。
 B) 右冠動脈 segment 3 に巨大な血栓像を認め、segment 4 AV および segment 4PD の閉塞(TIMI 0)を認めた(矢印)。
 C) 治療後。血行動態と冠血流の維持目的に大動脈内バルーンポンプを留置した。
 D) 冠動脈CT血管造影(第5病日)。右冠動脈末梢までの造影を確認した。
 E) 1年後フォローアップ冠動脈造影ではTIMI 3であった。

考察

CAEは、疫学的には男性、喫煙、脂質異常症(低HDLコレステロール)が危険因子であると報告されている³⁾。CAEの発症に冠動脈中膜の細胞外マトリックス分解に影響を与えるタンパク質分解酵素(好中球エラスターゼ、プラスミノゲンアクチベータ、プラスミン等)が重要な役割を果たし^{3),4)}、動脈硬化性プラークの進展に伴う過度の陽性リモデリングがその病態として考えられている。CAE好発部位は、右冠動脈が約70%、それに次いで、左前下行枝近位部が多いと報告されている^{1),5)}。我々が経験した2例の責任病変は右冠動脈で、膠原病、IgG4関連疾患、ANCA関連血管炎等の精査を行ったが有意な所見を認めず動脈硬化性変化と考えた。

CAEに伴う心筋梗塞では、特に血栓量が多いことから、血栓溶解療法や血栓吸引⁶⁾、そしてIABPが必要となることが多い⁵⁾。症例1では一時ペーシングとカテコラミンの使用によりバイタルを維持でき、最終造影がTIMI 2であったため

IABPを使用しなかった。一方で、症例2の最終造影はTIMI 1で、血行動態と冠血流を維持する目的でIABPを留置した。IABPは心原性ショックや重症心不全に対する補助循環として有用であり⁷⁾、CAEに対するPCIで使用率が高いとする報告がある⁵⁾。CAEのように多量の血栓により心筋虚血が遷延すると考えられる場合のIABP使用は、日本循環器学会ガイドラインでclass II aとされている⁷⁾。

症例2では血管内超音波にてプラーク破綻を認めなかった。TomiokaらはCAEに生じた再発性の心筋梗塞で、血管内イメージングでは明らかなプラーク破綻やびらんを認めず、冠血流鬱滞が血栓症の原因として考えられたと報告している⁸⁾。

我々の経験した2例では、血栓吸引療法により再灌流が得られた。急性心筋梗塞に対するルーチンでの血栓吸引療法の有効性のエビデンスは確立していないが、血栓量が多い緊急PCIにおいて心血管死亡を改善する可能性が示唆されている⁹⁾。症例1にはさらにDES留置を行った。冠動脈拡張症を含む冠動脈瘤の治療としてステント留置は

標準的治療の一つである²⁾が、血栓量の多い病変に対しては、ロングインフレーションを行うことで、末梢までの冠血流が確保できるという報告¹⁰⁾があり、一つの選択肢として考えられる。

いずれの2症例もPCI後の心筋梗塞の再発や、慢性期のフォローアップでは責任病変の再狭窄を認めなかった。症例1はDES留置後、急性期に輸血を要する大出血を認めたことから、DAPTを休薬した。慢性期はステント血栓症のリスクを考慮し、アスピリン単剤を投与(第30病日以降)した。本症例のように血栓リスクと出血リスクがともに高い患者に対しては、1~3ヵ月後のDAPTの終了と抗血小板単剤の使用が推奨されている¹¹⁾。一方、症例2において責任病変部でIVUSでの観察範囲内にプラーク破綻や高度狭窄を認めず、ステント留置の適応はないと判断したため、ワルファリンとクロピドグレルを選択した。慢性期にはワルファリンの至適コントロールが困難で出血合併症を認めたため、CAEに対するDOACの有用性を示す報告¹²⁾とステントを留置していないことを踏まえ、DOAC単剤に変更した。

CAEにおける心筋梗塞発症の一次、二次予防については急性期の血行動態維持の方法、慢性期の内科的薬物療法の有効性等の更なるエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。

付記

本症例の要旨は、第42回日本循環制御医学会総会(2021年大阪)で発表し山本道雄賞を受賞した。

本稿の全ての著者には規定された利益相反はない。

文献

- 1) Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al: Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 134-8.
- 2) Kawsara A, Núñez Gil IJ, Alqahtani F, et al: Management of coronary artery aneurysms. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1211-23.
- 3) Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: Is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol.* 2007; 96: 331-9.
- 4) Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al: Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells. *Atherosclerosis.* 2006; 184: 302-11.
- 5) Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, et al: Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 2350-5.
- 6) Esposito L, Di Maio M, Silverio A, et al: treatment and outcome of patients with coronary artery ectasia: Current evidence and novel opportunities for an old dilemma. *Front Cardiovasc Med.*2021; 8: 805727.
- 7) Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al: JCS 2018 Guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Circ J* 2019; 83: 1085-96.
- 8) Tomioka T, Takeuchi S, Ito Y, et al: Recurrent acute myocardial infarction in a patient with severe coronary artery ectasia: Implication of antithrombotic therapy. *Am J Case Rep* 2016; 17: 939-43.
- 9) Jolly SS, James S, Džavík V, et al: Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: An individual patient meta-analysis: Thrombectomy trialists collaboration. *Circulation* 2017; 135: 143-52.
- 10) Watanabe S, Usui M. Efficacy of long inflation balloon angioplasty for acute myocardial infarction due to thrombotic lesions. *Cardiovasc Revasc Med* 2021; 28S: 249-52.
- 11) Nakamura M, Kimura K, Kimura T, et al: JCS 2020 Guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2020; 84: 831-65.
- 12) D'Ascenzo F, Saglietto A, Ramakrishna H, et al: Usefulness of oral anticoagulation in patients with coronary aneurysms: Insights from the CAAR registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 98: 864-71.

Percutaneous coronary intervention strategies for patients with coronary artery ectasia and ST-segment elevation myocardial infarction: A report of two cases.

Hirotoishi Ishikawa^{*1,2}, Kenichiro Otsuka^{*1,2}, Hiroki Yamaura^{*1},
Yasuhiro Izumiya^{*2}, Minoru Yoshiyama^{*2}, Noriaki Kasayuki^{*1}

^{*1} Department of Cardiovascular Medicine, Kashibaseiki Hospital,

^{*2} Department of Cardiovascular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

Coronary artery ectasia (CAE) is characterized by dilated coronary arteries more than 1.5 times in diameter than normal coronary arteries. It has been reported that CAE is present in 1-5% of patients undergoing coronary angiography and is more common in males. CAE can be caused by Marfan syndrome, Kawasaki disease, and atherosclerotic alterations with expansive arterial remodeling of the tunica media of the coronary

artery as the most common cause. Although acute myocardial infarction has been reported to occur in 40-60% of patients with CAE, the therapeutic strategy to manage myocardial infarction caused by excessive thrombus remains unclear. Here, we report two challenging cases of acute myocardial infarction with CAE undergoing primary percutaneous coronary intervention.

Keywords : coronary artery ectasia, acute myocardial infarction, thrombus, intra-aortic balloon pump

(CircCont 43: 14 ~ 19, 2022)

関連学会印象記

19th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology に参加して

加藤 隆 児*

2021年9月19～22日までの4日間、University of Pavia (イタリア) の Mario Regazzi 会頭のもと (図1)、ローマの Angelicum Congress Center にて 19th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (19th ICTD-MCT) が開催された (図2)。今回は COVID-19 感染症の影響で、現地および Web でのハイブリッド開催となり、著者は Web での参加となった。参加者は 33 ヶ国から 523 名であり、現地参加者は 393 名であった。内容はシンポジウム 21 演題、企業ワークショップ 6 演題、一般口頭発表 103 演題、ポスター発表は 181 演題のエントリーがあった。

International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology について

本学会は 1988 年に田中一彦先生 (元循環制御医学会理事、当時国立循環器病センター、現大阪医科薬科大学名誉教授) らにより創設され、臨床における薬物血中濃度モニタリングの草分け的存在になる学会である。会員数は 688 名 (2021 年 9 月時点) と小規模ではあるが、11 の committee が組織されており、若手中心に active に活動を行っている。学会誌は Therapeutic Drug Monitoring

(TDM) であり、TDM は効果を追求するためだけに使うツールではなく、副作用をもモニターすべきであることを訴えている。また近年、治療的薬物モニタリング (TDM, therapeutic drug monitoring) は、治療的薬物マネジメント (therapeutic drug management) へと変貌しつつある。

学会発表

本年会では、著者がポスター発表を行った (演題名: 「Reactive metabolite of gefitinib activates inflammasomes leading to gefitinib-induced immune related adverse events.」)。著者らは薬物の副作用の中でも死に繋がる重篤副作用に関して、その発症機序の解明および予測予防法の開発を行っている。今回は分子標的薬剤である gefitinib の薬物性肝障害発症機序に関する報告を行った。Gefitinib の薬物性肝障害については、免疫を介した特異体質性の機序が報告されているが、その詳細は不明であった。今回の検討より、gefitinib は肝細胞内で反応性代謝物を生成し、damage-associated molecular patterns (DAMPs) が放出され、免疫細胞のインフラマソームを活性化させることで特異体質性薬物性肝障害を発症することが明らかとなった。また、DAMPs として heat shock protein (HSP)



図1 Mario Regazzi 会頭(左)と IATDMCT president の Dr. Dario Cattaneo(右)



図2 学会会場となった Angelicum Congress Center

* 大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室

40、HSP70、HSP90 が肝細胞から放出されることが認められた。このような詳細な検討は現在までに行われておらず、gefitinib 肝障害の治療において、抗原提示細胞の活性を抑制するステロイド投与等が有効であると考えられた。さらに本研究で用いた *in vitro* 評価系は利便性が高く、今後の医薬品開発および個別化医療の分野での応用が期待されるものである。

今回は、現地参加できない発表者もポスターを掲示することとなっており、学会の指定する poster printing service を利用してポスターを作成し、掲示していただくこととなった。Web での質疑応答を期待していたが、現地参加者のみであったことは残念であった。今後、様々な学会においてハイブリット開催が増えるものと考えられるが、参加方法に関わらずディスカッションできるものが増えることが望まれる。

学会でのトピックス

今回の学会で行われた plenary symposium の演題は以下の通りであった。

1. Precision Dosing: A view from industry.
2. The New Psychoactive Substances: availability, effects and new diagnostic needs.
3. Precision medicine and information technology in ICUs.
4. Clinical importance and pharmacological utility of using biomarkers in diagnosis of dementia.

演題にもあるように precision medicine に関するもの、また AI をどのように TDM に応用するか等、本学会に限らずに注目を集めている内容のものが多く含まれていた。今後、TDM の領域でもこれら内容がより注目されていくものと考えられる。

年会での委員会活動

著者は 2015 年から Communications Committee (CC) のメンバーとして活動を行っている。CC は総務委員会の役割を担っており、現在 15

名の委員で機関紙の発行や SNS での情報発信、セミナーの企画開催、ホームページの管理等を行っている。年会前には一年間の活動をまとめ、年会時に開催される Annual General Meeting (AGM) にて活動報告を行っている (図 3)。CC は学会の中心的な委員会となっており、発言力のあるメンバーが多く所属している。AGM での CC からの報告には、IATDMCT の 11 の委員会の活動状況や今後の学会活動方針が含まれるため、毎回注目される報告となっている。今回はホームページへの情報更新が遅く、古い情報が残っていることが問題として挙げられ、それを解消すべくホームページの見直しを行うことが発表された。

おわりに

本学会では、測定、分析、薬物動態、臨床研究、トキシコロジー等、多彩な分野の報告があったため、今回学会に参加させていただき、Web での参加ではあったが今後の TDM のあるべき方向性を含め、本分野での研究の進歩について非常に多くのことを勉強させていただいた (図 4)。なお、次回の 20th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology は 2022 年 9 月 18 ~ 21 日の日程で Prague (Czech Republic) にて開催される。



図 3 Communications Committee Chair (Dr. Ofelia Noceti) からの活動報告



図 4 年会現地参加者の集合写真

関連学会印象記

第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム 学会印象記

朔 啓 太*

はじめに

2021年9月、コロナ禍という言葉が定着し、日本では流行第5波の終焉を迎えていた(図1)。同時期に発出された4回目の緊急事態宣言中に東京五輪が開催され、世界各国から一流選手が集結するようなこともあったが、第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム(BCVR, JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research)は完全Webの形で開催された。ZoomやWebex等のリモート会議システムが当たり前の世の中になり、新型コロナ感染症の急速流行期においては、完全Webが基本という時期に開催された第5回BCVRであったが、今回は発表者としてだけでなく、事務局長としても学会運営に関わることとなった。会の特色や完全Web開催学会の印象を記す。

BCVR 基礎研究部会について

2016年12月に策定された「脳卒中と循環器病

克服5ヵ年計画」において、重要3疾病(脳卒中・心不全・血管病)に対し、5つの戦略(人材育成・登録事業の促進、医療体制の充実、予防・国民への啓発、臨床と基礎研究の強化)があり、その戦略の1つに「臨床と基礎研究の強化」が掲げられた。2017年度に、基礎研究を強化するため、新たに「基礎研究部会」が発足し、2018年1月に第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム(会長:小室一成先生)が開催された。第1回目から継続して、国内外の最先端研究者の意見交換と若手育成が柱であり、著名な海外講師を含む招聘講演をはじめ、研究助成講演や受賞講演、研究発表および優秀研究への表彰を行っている。

第5回BCVRは9月11日、12日に新しくなった国立循環器病研究センター(新大阪から7分JR岸辺駅直結)で開催された(図2)。今回は「病因の真実に迫る、飽くなき挑戦」を掲げ、研究者が「共有するテーマ」を有意義に「共有する時間」で話しあえるということが会長の望月直樹先生(国立循

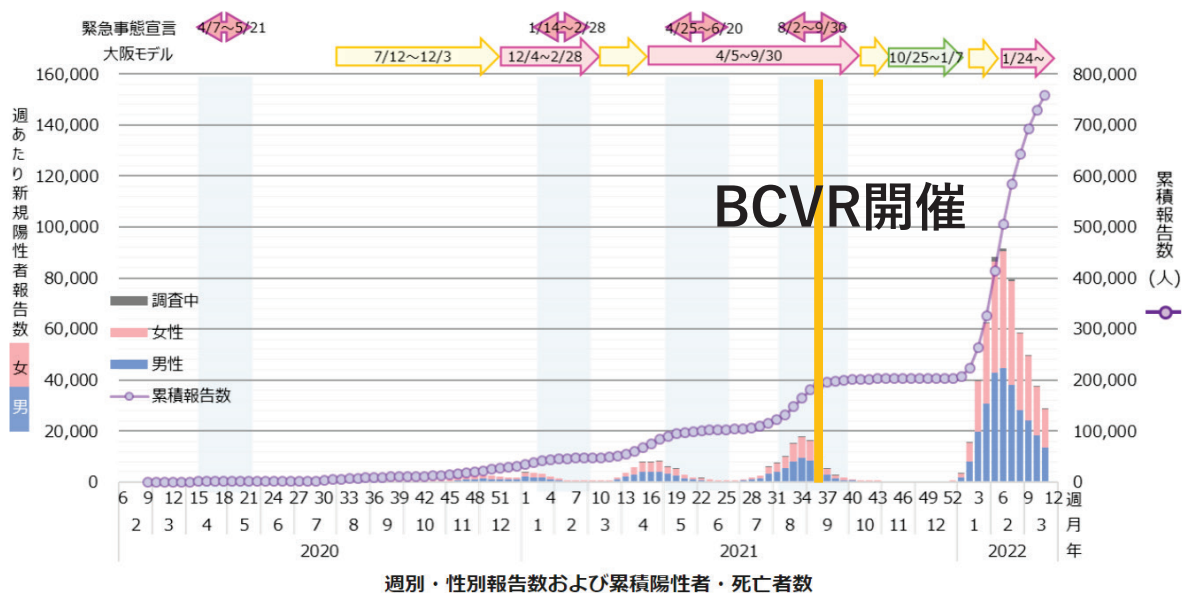


図1 大阪府における新型コロナの状況。大阪府感染症情報センターのホームページを引用

* 国立循環器病研究センター

環器病研究センター研究所長)のスローガンであった。計画初段階からコロナ禍であったことから、ハイブリッドを前提として進め、国立循環器病研究センターの施設を使いながら、Webでの参加も行えるという形を想定していたが、開催の約1ヵ月前、緊急事態宣言延長がほぼ確定した時点で完全Web開催に移行した。

第5回BCVR概要

Margaret Buckingham先生(Pasteur Institute)によるPlenary Lecture、Didier Stainier先生(Max Planck Institute for Heart and Lung Research)およびKenneth Poss先生(Duke University School of Medicine)によるKeynote Lecture、5つのシンポジウム、基礎研究表彰、グラントセッション、一般演題発表が行われた。また、Special Lectureとして世界的建築家の安藤忠雄先生がご登壇された(図3)。安藤先生のご講演は写真のみのスライドとそれにあわせたトークという構成であったが、



図2 大会長の望月直樹先生

圧倒的な人間力を示すエピソードや建築家としての業績を軽快愉快的語り口で話していただき、集合して視聴していた国立循環器病研究センターメンバーの会場では爆笑が起きていた。ホームページ上では、国立循環器病研究センターのVirtual tourや優秀演題者の表彰等が随時更新され、全てのセッションはアーカイブ配信を期間中は視聴できる仕組みとなった。参加者は過去最高レベルの300人を超え、100名以上の非会員の参加が得られた。

完全Web学会の運営

著者は今回、事務局長という立場にて学会に参加した(図4)。プログラム立案から運営に至るまで、ZoomやGoogle meetを駆使し、非常に頻回の打合せを大会長およびJCS事務局、運営企業と行いながら、制限の多い状況での開催をめざした。Web学会にはメリットとデメリットがあり、好みもある。メリットの点では、開催費用や準備のコストが下がる、大人数の集客が可能になる、参加者のアクセスデータが解析できる等の運営側の視点やスライドが見やすく聞き取りやすい、出張をせずに気軽に参加できる、多くのセッションがアーカイブとなるために復習できる等の視聴者側の視点もある。本会においても、従前の会と比して圧倒的に低コストであるにも拘らず、海外演者の素晴らしい講演が質を一切下げることなく、視聴することができた。一方、通信環境・ITリテラシーに依存する、ネットワークづくりが難しい、参加者が離脱しやすい等のデメリットもある。Web会議がかなり浸透した時代となり、Zoomの使い方に戸惑う人間は特に一流研究者にはほとんど

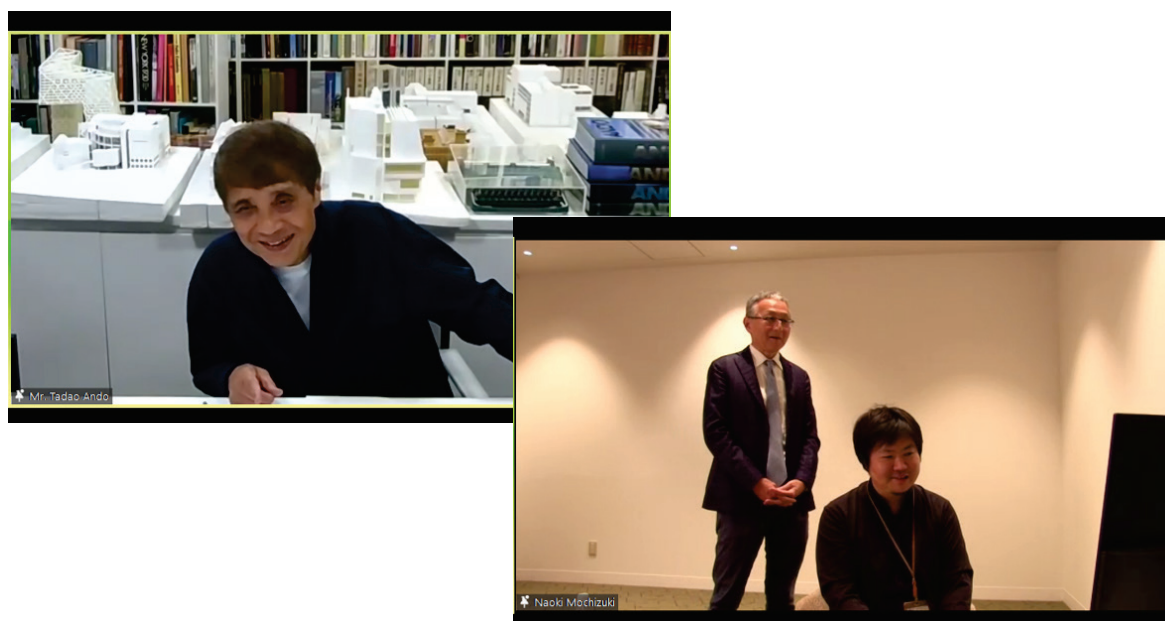


図3 安藤忠雄先生(左)と質問をする望月直樹先生と著者



図4 BCVR 台本。何度も書き直し本番を迎えた。

ど存在しないものの、接続しているPCやスピーカーとの関連で多少のトラブルは発生した。対面ではない一番のデメリットは、偶然のすれ違いからの近況報告やこれまで話したことのない人との情報交換のような「出会い」の場を作れないことに

ある。Web学会を重ねるごとに感じることは、学術的な知識収集以上にこの「出会い」が重要だったことに気づかされる。

おわりに

緊急事態宣言の中、人生で初めての学会事務局長を経験した。リサーチとは文脈であり、人と人のつながりでもある。一流研究者が存在する理由も世界をあっと言わせる研究結果が出るのも、その歴史の前後に人がいて同じ夢を見るからである。大会長の望月先生は本会の在り方についてホームページ上で2つの主張をしている。①若手の更なる活躍を願うだけではなく、自らも研究の継続の強い意思と姿勢をもつ。②一生「考え続け」、「情熱と誠意」で医学研究に向かう。人選やプログラム配列のその意志が強く顕れた会だったと感じた。過去—現在—未来を繋ぐ人が共に創る姿を真正面から特等席で見せていただいた貴重な2日間であった。

関連学会印象記

日本小児麻酔学会第26回大会に参加して

曾我朋宏*1、川人伸次*2

2021年10月16日(土)～17日(日)に、日本小児麻酔学会第26回大会が山内正憲大会長(東北大学医学部麻酔科学・周術期医学分野)のもと仙台市(江陽グランドホテル)で開催されました。大会のテーマは「One Step Ahead, Together!」であり、気仙沼市観光キャラクター「海の子 ホヤぼーや」と仙台・宮城観光PRキャラクター「むすび丸」が印象的な学会でした(写真1)。本大会は、昨年新型コロナウイルス感染症の影響で1年間の延期と同時開催のアジア小児麻酔学会の中止を余儀なくされましたが、今年は満を持して、待望の現地開催を主体としたハイブリッド形式で開催されました。コロナ禍における困難を乗り越えて、約1,000名の参加登録者のうち、約200名の会員が現地に集い親睦を深めることができました。

学会は山内正憲大会長の挨拶に始まり(写真2)、仙台会場企画として、岩井誠三記念講演、6つのシンポジウム、4つのランチョンセミナー、2つ

のモーニングセミナー、2つのスイーツセミナー、優秀演題、一般演題口演・ポスター、WEBライブ企画として、2つのワークショップ(シミュレーション・臨床研究プロトコル作成)、WEBオンデマンドとして、12の教育講演、看護セミナー、2つの日本周産期麻酔科学会合同企画、JB-POTセミナー、WEB優秀演題、WEB一般演題、と非常に盛りだくさんの内容でした。現地開催とWEBのそれぞれのメリット・デメリットを踏まえ、十分に練り上げられた企画に感銘を受けました。

多くの魅力ある企画の中で著者らは、一般演題ポスター3(区域麻酔・ペイン)の座長と教育講演3(小児麻酔科医のキャリアプラン)の演者を担当させて頂きました。仙台会場でのポスター発表は、まさに「待ちに待った現地開催!」という感じで、発表者・座長・参加者が一体となり非常に和やかな雰囲気の中で、臨床に直結する有意義な討論が時間を忘れるほど活発に行われました。参加された先生方の笑顔が忘れられません。教育講演は全てWEBで行われましたが、こちらは関連するテーマが短めの時間設定でひとまとめに区分されており、テンポよく視聴できるものでした。好きな時間に何度でも繰り返し視聴できるという、オンデマンドのメリットを十分に活かした視聴者にやさしい企画でした。



写真1 大会ポスター



写真2 開会式：山内正憲大会長のご挨拶

*1 徳島県立中央病院麻酔科、*2 徳島大学大学院歯科麻酔科学分野

2日間の現地開催とWEBのほぼ全ての企画を存分に楽しませていただきました。全て楽しく有益な講演でしたが、その中でも特に印象に残りましたのは、第2日目午前の「岩井誠三記念講演：ASPАの仲間と一緒に一歩前進」でした。アジアの小児麻酔発展に多大なご尽力をされた山下正夫先生がアジア小児麻酔学会(ASPА, Asian Society of Paediatric Anaesthesiologists)の歴史と現状、今後の方向性まで、たくさんの懐かしい写真と共にユーモアたっぷりにご講演していただきました(写真3左)。今後の私たちの進むべき道をお示しいただき、非常に感銘を受けました。昨年のジョイントミーティング(山下正夫大会長)の中止は非常に残念でしたが、山下先生の「世界の仲間とともに学び、考え、進んでいく」というお考えとASPАに対する熱い情熱を拝聴し、感動致しました。ご講演終了後は拍手喝采と共に、山下先生と多くの先生方(+ホヤぼーや)との写真撮影会とご歓談が続きました(写真3右)。

学会の合間には、会場と仙台駅周辺を散策し、秋の「みちのく」を大いに楽しむことができ、久々の学会出張を満喫させていただきました。若い麻酔科医からエキスパートやベテラン、医療スタッフまで会員が現地集い意見交換できる楽しく充実した学術集会でした。また、初日16日からスタートしたオンデマンド配信は、29日まで継続され、本学術集会の知見をより多くの参加者に共有していただきました。山内正憲大会長と東北大学麻酔科の先生方、事務局の皆様におかれましては、コロナ禍での学会の準備・運営に関してご苦勞は相当なものであったと推察致します。盛会裏に終わられましたことに心から敬意と感謝の意を表します。

次回の日本小児麻酔学会第27回大会は、2022年10月8日(土)～9日(日)に岡山大学病院小児麻酔科の岩崎達雄教授が大会長を務められ「みんなで楽しむ」をテーマに岡山コンベンションセンターで開催される予定です。今から楽しみです。

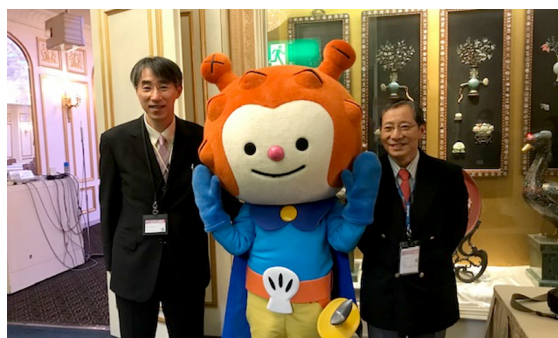


写真3 岩井誠三記念講演：

左：山下正夫先生のご講演、右：講演終了後の記念撮影(左：山下先生、中：ホヤぼーや、右：山内大会長)

留学速報

Friedrich-Alexander-Universität

大 下 健 輔*

はじめに

2019年4月から2021年3月までの約2年間、ドイツ連邦共和国バイエルン州にある Friedrich-Alexander-Universität (FAU) に在外研究員として滞在しました。留学期間中の研究や日常生活についてご報告させていただきます。

留学までの経緯

私は久留米大学麻酔学講座に入局後、本学大学院生理学講座統合自律機能部門で研究し学位を取得しました。鷹野誠先生の下、過分極誘発性陽イオンチャンネルをターゲットとした不整脈について研究し、パッチクランプ法等、電気生理学の実験や、トランスフェクション等、分子生物学的実験の手技を習得しました。

学位取得後、臨床麻酔をしながら研究を続け、敗血症性心筋症に興味を持つようになりました。マウスの敗血症モデルである cecal ligation and puncture (CLP) モデルの作成方法を本大学救命救急医学講座で学び、敗血症性心筋症による不整脈の研究をしたいと思っていた時 FAU を紹介していただき留学する運びとなりました。

FAU とは留学生を受け入れる等以前より本学と交流がありました。心血管系の研究で学位を取得したこともあり、炎症と血管障害について研究を行っている molecular cardiology 研究室で2年間学ぶことになりました。

FAU について

私が留学した FAU は 200 年以上の歴史があり、ドイツ南部バイエルン州ではミュンヘン大学に次ぐ大きさです。ニュルンベルクとエアランゲンに多くの学部が点在し、街中に大学関連施設があります。特に医学、自然科学に強い大学で、2019年の革新的な大学ランキングでは世界14位、ドイツ国内で1位に選ばれています。

私が研究した施設 translational research center (TRC) は、エアランゲンにあり大学病院に隣接していました。複数の研究室がありましたが相互に助け合い、設備を共有していました(写真1~5)。

渡独後最初に問題となったのは動物実験の許可を得ることでした。EU 圏内では Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) という組織の講習とトレーニングを受け、資格を取得しなければ動物実験ができません。



写真1 FAU 本部と創設者の銅像

* 久留米大学医学部麻酔学講座



写真2 TRC 外観



写真3 お世話になった Flow cytometry

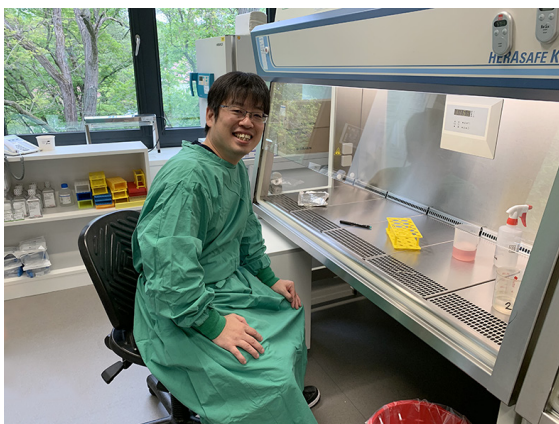


写真4 実験中の著者



写真5 実験中の息子 (FAU 市民公開講座にて)

英語で受講できる施設もありますが、当時 FAU ではドイツ語で受講しなければなりません。また受講するにあたりドイツ語 B2 レベル(独検 1 級レベル) の証明書が必要でした。さらに CLP モデル等の動物に致死レベルのストレスを与える研究は動物実験の認可を得るまで数年かかると言われました。このことから動物を用いた研究は不可能となり、渡独前に研究室から動物実験計画書を求められ CLP モデル等についても報告していましたが、無意味となりました。

このほかにも海外での研究は想像以上に我慢の連続でしたが、大学病院より提供された人間の組織を研究に使用できましたので、これらを用いて、研究室の実験のテーマに沿って実験手技を学びました。ほぼ毎日、産婦人科より臍帯が研究室に送られてきましたので、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) の単離を行い、炎症細胞との接着を定量する方法等を学びました。私が単離した HUVEC は様々な研究室に提供され、研究に使われていたこともあり、責任重大でした。

FAU と自分が経験してきた日本の研究体制には若干違いがありました。日本では自分で実験を行い、得られたデータを自分で評価することが多いと思います。しかし FAU の研究室では技官が

4 名おり、実験は基本的にその方々がして、研究代表者は評価だけを行っていました。確かに効率的でデータの捏造等もあり得ないので良い部分もありましたが、評価がその都度されず、うまくいっていない実験が何度も繰り返されていることもありました。私は日本に技術を持って帰るため、技官の方々から実験手技を直接教えてもらいながら自分で実験を行いました。

その後自分なりにテーマを見つけ、実験を繰り返す中で興味深いデータを運よく見いだすことができました。私が着目した分子は免疫細胞、血管内皮細胞共に発現しており、様々な刺激や分化誘導で発現レベルがドラスティックに変化しました。また、機能としても重要な役割を担っていることを明らかにすることができました。最終的には研究室のボスも私の研究に興味を持ってくれ、研究室のプロジェクトの 1 つとなり、私ができなかった動物実験も進行しております。ちなみに現在は FAU でも FELASA の講習会は英語で行われています。私も最終的には FELASA の講習会を受けることができ、動物実験の資格を得ることができましたが、資格の書類が届いたのは日本に帰国する 3 日前でした。

エアランゲンでの生活

私が住んでいたエアランゲンは人口10万人程の小さな街で、長年大きな犯罪が起きていないドイツでも特に治安がよいところでした。エアランゲンの中には大学施設だけではなく、シーメンスヘルスケアの本社があることにより、世界中から研究者やエンジニアが集まるため国際色豊かでした。日本人も少なからず生活しており、会社の駐在員や日本食の料理人、音楽関係の方等と知り合う機会がありました。日本人の子育てのためのコミュニティもあり、生活面で色々な情報を教えていただき、助けて頂きました。車で30分程度にある隣町のニュルンベルグは大きな町で、この町で開催されているクリスマスマーケットは世界三大クリスマス市の1つに数えられています。ニュルンベルクには日本人が作る和食レストランや大きなアジアンショップもあり、生活する上での支障はほぼありませんでした。

ドイツで生活する際にVISAの取得が大変でした。日本人はVISAなしでドイツに入国することができますが、3ヵ月以上の長期在留許可はドイツ入国後に市役所の中にある外国人局で申請する必要があります。私は研究留学でしたので就労に比べるとだいぶ取得は楽だったようですが、それでも住民票の登録や書類の準備(大学との契約書、給与の証明)、面談の予約等、多くの試練がありました。実際トラブル続きで、住民票の登録後に、VISAの申請へ行くと、市役所のサーバー内に住民登録が確認できないから申請はできませんと言われ、たらいまわしにされました。ようやく面談が終わってもVISAが届かず、外国人局に問い合わせると待ちなさいの一点張りで、手に入れたのは渡独して3ヵ月目前でした。妻と息子のVISA取得も同様に大変でしたが、ようやく苦労して獲得した妻のVISAは配偶者ではなくなぜか就労VISAとなっており、さらに5歳の息子が就労VISAになっていました。もちろん妻も息子が働くことはありませんでした。

VISAの取得だけではなく、言葉の壁や文化の違いから精神的につらいこともありました。ドイツでは日曜日はキリスト教における安息日であり、大型スーパーでさえも閉店します。家族が来る前は何度か土曜日の買い物を忘れ、日曜日に食べ物がなく困ったことを思い出します。緯度は北海道より上になりますので、夏は短いです。冬は寒く、-20℃近くなり、日照時間もとても短いため一日中暗い印象です。クリスマスは街中にぎやかになるため、うつうつとしたドイツの冬には精神衛生上、とても重要です。

渡独3ヵ月後に家族が来てくれた頃には、生活も落ち着き、ドイツ国内外を旅行する等、家族で

貴重な時間を過ごすことができました。車でドイツ国内を回り、フランス、ベルギー、チェコ、オーストリア、スイス等の隣国も国境を越えて旅行することができました。

息子は地元の幼稚園に通わせました。最初は私にしがみついて離れませんでした。徐々にドイツ語も上達し、幼稚園の先生のドイツ語も理解できていたようです。最後はドイツ人の子どもにドイツ語で歯向かっていました。あまりにも息子の発音が良いので、息子がドイツ語を話していることを周りの人に教えてもらうまで私は気づきませんでした。

COVID-19 禍での生活と帰国について

残念ながら、2020年3月頃よりエアランゲンでもコロナウイルスの流行が始まり、瞬く間に街がロックダウンとなりました。レストラン、施設、公園、息子が通っていた幼稚園も閉鎖となり、必要な買い物以外の外出は認められなかったため生活が一変しました。パンデミックが始まった当初は食料の買い占めもありました。

幸いなことに研究室は閉鎖になることはなく、ロックダウン中も研究を続けることができました。しかし、しばらくすると研究室内でも感染者が出てしまい、非常に不安な時期もありました。

マスクをする習慣のないドイツでも買い物時はマスクが必須となりましたが、そもそもマスクが売っていないので手に入れるのに苦労しました。その時に留学経験者の諸先輩方より日本からマスクや日本食等の救援物資を送っていただき、感謝しかありません。常に家族だけでも帰国させるべきか悩みましたが、様々な方が日本から来た外国人である私たちを助けてくれたことが支えとなり、どうにか2年間の留學生活を家族みんなで完遂することができました。かけがえのない経験と仲間ができたことは一生の宝です。

コロナ禍での帰国ですが、2021年3月時点でドイツから日本行きフライトは制限されていました。そのような中、ANAがフランクフルトー関西国際空港の臨時便をだすとの情報があり、これしかないとすぐに予約を入れました。当時日本の検疫は入国時に48時間以内のPCR陰性証明書の提示を義務づけていましたので、フランクフルト空港に前日入りして、空港内にあるクリニックでコロナテストを受ける予約をしました。

検査方法もドイツでは一般的ではなかった鼻腔からの検体を用いなければならず、鼻腔から検査してくれる病院を探すのも大変でした。結果待ちの時間は非常に緊張しました。もし家族の中で陽性が出た場合、すでにエアランゲンのアパートも引き払っており、VISAの期限も切れかかっていたためドイツに滞在することができなかつた

からです。

陰性の結果が出て、無事日本行きのフライトに乗れましたが、関西空港からは検疫官の指示のもとバスで移動し、そのままホテルに3日間隔離されました。食事もパンやお弁当が朝昼夜と部屋の前におかれ、廊下では検疫官の方が監視していました。3日後に再度抗原検査をして、陰性確認後ようやく解放されました。公共交通機関を使用できなかったため、レンタカーを借りて、関西国際空港から久留米の自宅まで10時間以上運転して帰りました。その後も自宅で11日間待機を行う

必要がありました。無事に待機期間が終了したときは心から安堵しました。

おわりに

今回留学という大変貴重で有意義な経験をさせて頂きました。今後は留学で得たことを活かして、研究を継続していきます。快く留学に出して下さった平木照之先生をはじめ、久留米大学麻酔学講座の医局員の皆様、ドイツまで来てくれた妻と息子に心より御礼申し上げます。

- 文 献 紹 介 -

I

メジャー手術における低濃度ノルエピネフリン注入の安全性と実現可能性：パイロットランダム化比較試験

Aykanat VM, Myles PS, Weinberg L, et al: Low-concentration norepinephrine infusion for major surgery: A safety and feasibility pilot randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2022; 134: 410-8.

手術中の低血圧は、周術期における死亡率の上昇、脳卒中、心疾患への罹患等、重篤な病態と関連することから、術中・術後の低血圧の予防は重要な目標である。著者らは、低濃度ノルエピネフリンの末梢投与は低血圧のリスクを軽減するための安全かつ効果的な戦略になるかもしれない、との仮説のもと、心臓以外のメジャー手術を行う成人患者 60 人を対象に、2 施設の無作為化パイロット調査を実施した。

低濃度 (10 µg/mL) ノルエピネフリンまたはプラセボ (0.9% 生理食塩水) の末梢投与を受けるよう、患者をランダム化した。術前の最低収縮期血圧より 10% 低い値を最低収縮期血圧目標として、これを達成するよう麻酔導入時より 0 ~ 0.6 mL/kg/h (最大薬物投与量 0.1 µg/kg/min) の範囲で試験薬を投与した。術後においても症例により、4 時間または 24 時間継続した。本研究の患者同意率は 84% と高く、そのうち 98% の患者において手術中の試験薬投与は成功し、試験薬関連の有害事象はなかった。術中の収縮期血圧の平均は、ノルエピネフリン群で 120 ± 12.6 mmHg、プラセボ群で 115 ± 14.9 mmHg であった。術中の収縮期血圧の平均と事前に設定された最低収縮期血圧目標の差は、ノルエピネフリン群で 10.0 ± 12.7 mmHg、プラセボ群で 2.9 ± 14.7 mmHg であり、平均差は 7.1 (95% 信頼区間 0.2 ~ 14.0) mmHg で有意差を認めた。また目標最低血圧を下回ったのは、ノルエピネフリン群でわずか 3 人 (10%) であったのに対し、プラセボ群では 10 人 (33%) であった。プラセボ群の最低収縮期血圧目標を達成するための試験薬の総投与量と補助的に投与した他の昇圧薬の用量は、ノルエピネフリン群に比べて有意に多かった。

本研究では、周術期の低濃度ノルエピネフリンの末梢投与は最低収縮期血圧の達成に有効かつ安全であると証明された。また著者らは、生理学的・臨床的有効性をさらに評価するための将来の大規模臨床研究が本研究計画で実現可能であると結論付けた。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

米国の小児心臓麻酔における現状調査

Nasr VG, Staffa SJ, Vener DF, et al: The practice of pediatric cardiac anesthesiology in the United States. *Anesth Analg* 2022; 134: 532-9.

背景：先天性心疾患 (CHD, congenital heart disease) は、米国の新生児のうち約 1% に認められる疾患である。CHD 患者は成長過程で心臓手術および非心臓手術を受ける頻度が高い。外科手術およびカテーテル治療の技術の進歩に伴い、小児心臓麻酔は小児心臓外科学と小児心臓内科学の発展と並行して進歩し、特化した専門分野として発展してきた。2015 年から 2035 年までの 20 年間で小児人口と入院患者人口が増加し、現状が続くと小児麻酔科医の数を超えるかもしれない。これまで小児に対する心臓および非心臓手術に関連する小児心臓麻酔の分析がされることはなかったが、現状を把握しておくことで今後を予測できるため、今回調査を行うこととした。

方法：research electronic data capture (REDCap) はデータ収集とデータベースと企画を作るための web 上のソフトであるが、今回はこの REDCap を用いて調査を行った。米国で小児心臓麻酔研修を行っている 113 施設の麻酔科部長または責任者にアンケートを送付した。患者情報と麻酔記録は、Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STS-CHD) から集められた。統計は Stata バージョン 16.0 (StataCorp LLC) を用いて行った。

結果：CHD 患者を治療している小児心臓麻酔科医のうち 38% のみ (307 人中 117 人) が小児心臓麻酔に特化した追加訓練を受けていたが、44% (307 人中 136 人) は通常の臨床診療で技術を習得したものであった。成人心臓麻酔や小児集中治療等、小児心臓麻酔と異なる訓練を受けた指導者もいた。また、小児心臓麻酔科医の診療時間の傾向として、35% が小児心臓手術、25% が心臓カテーテル室、10% が MRI 撮影等の画像検査室、15% が一般小児や成人手術、心臓疾患を有する患者の非心臓手術等に携わっている、ということが明らかになった。また小児心臓麻酔科医を募集している施設は多く、さらに退職するスタッフも多いため、今後スタッフ不足と質の低下はますます深刻な問題となると思われる。

結語：現在の小児心臓麻酔科医の多くは、小児心臓麻酔に特化した訓練がなされていない。患者人口の増加とスタッフの退職という需要の増加に合わせて、専門分野に特化した訓練が今後必要不可欠であろう。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

メジャー腹部手術患者における平均動脈圧と心係数の関係：前向き観察研究

Kouz K, Bergholz A, Timmermann LM, et al: The relation between mean arterial pressure and cardiac index in major abdominal surgery patients: A prospective observational cohort study. *Anesth Analg* 2022; 134: 322-9.

背景：心拍出量は循環動態変動と酸素供給の指標として重要である。しかし、術中血圧とは対照的に、ハイリスク手術患者でも心拍出量が計測されることは稀であり、臨床医は術中血圧を合理的に計測できる全身血流量の指標と考えている。しかしながら、術中血圧は血管の緊張と容積に依存しており、どちらも麻酔や手術時において著しく変化する。著者らは、メジャー腹部手術において平均動脈圧と心係数には臨床的に意味ある関連性はないという仮説を立てた。

方法：前向き観察研究として、著者らは全身麻酔下でメジャー腹部手術を受けた患者 100 人に対して平均動脈圧と心係数の関係を評価した。全身麻酔はセボフルランもしくはプロポフォールを持続注入で維持された。手術中に平均動脈圧と心係数を 15 分毎に記録した。

結果：メタアナリシス法を用いて集計された患者の相関係数は $r = 0.34$ (95% 信頼区間: 0.28 - 0.40) であった。平均動脈圧に対する心係数線形モデルを用いた線形回帰により、平均動脈圧が 1 mmHg 上昇するのに必要な心係数は $0.014 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ であった。正規分布における 95% 信頼区間は $0.011 \sim 0.018 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ であり、 $-0.03 \sim 0.03 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ のあらかじめ定義された範囲内にあったため、平均動脈圧と心係数の間に臨床的関連性はないと判断された。

結論：メジャー腹部手術を受けた患者における平均動脈圧と心係数との間に臨床的な関連性はなく、術中の血圧は心係数の代用とはならないことがわかった。したがって、血圧だけではなく体循環も含めてモニタリング・管理することが臓器の循環不良を予防する上で重要となる。

(徳島大学病院歯科麻酔科
篠島 理)

II

心停止からの回復後昏睡の患者における神経学的に良好な予後の予測：系統的レビュー

Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al: Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review. *Intensive Care Med* 2022; 48: 389-413.

目的：心停止から回復 (ROSC, return of spontaneous circulation) したが昏睡状態の患者について、循環回復後 7 日間における臨床検査、血液バイオマーカー、電気生理学的検査、神経イメージングの予後予測についての有用性について検討した。

方法：PubMed, EMBASE, Web of Science と Cochrane Database of Systematic Review から検索した。バイアスリスクは QUIPS ツールで評価した。

結果：37 の研究が対象となった。解析で以下の項目が 80% を超える特異性、40% を超える感度を示した。

- ROSC 直後あるいは ROSC 後 72-96 時間後において痛み刺激に対する引き込み反応あるいは局所の反応が認められること。
- ROSC 後 24 ~ 72 時間での血中 neuron specific enolase (NSE) が正常範囲にあること。
- ROSC 後 72 時間以内に短潜時体性感覚誘発電位 (SSEPs, short-latency somatosensory evoked potentials) N20 波の振幅が $4 \mu\text{V}$ を超えている、あるいは鋭波の出現を認めない持続的な脳波が観察されること。
- ROSC 後 2 ~ 7 日後に拡散強調 (DWI) MRI において皮質や深部灰白質において拡散制限が認められないこと。

結論：これらの項目から ROSC 後昏睡患者の神経学的予後が予測できるものと思われる。

2 型心筋梗塞の特徴と予後

Coscia T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al: Characteristics and outcomes of type 2 myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2022; 7:427-34.

目的：アテローム性血栓を原因とする 1 型心筋梗塞と比較して、酸素供給のミスマッチにより発症する 2 型心筋梗塞については理解が不十分であり、その特徴と予後について検討した。

対象・方法：2006 年 4 月から 2018 年 4 月まで、5 つのヨーロッパの国の 12 の救急施設で急性の

胸部不快を訴えた患者を対象とした国際多施設前向き集団研究として行われた。情報収集は電話または書面で、退院後3、12、24ヵ月に行われた。

介入：1型か2型かの判定は2人の独立した循環器科医により国際基準により2型心筋梗塞の病態生理学的トリガーを含めて行われた。

結果：6,253人が研究の対象となり、2,078人(33.2%)が女性であった。年齢の中央値は61歳(48～74)であった。最終的に2型心筋梗塞と判定された患者は251人(4.0%)であり、それらの2/3は頻脈と高血圧が原因と考えられた。1型心筋梗塞は1,027人(16.4%)であった。2年後の全原因および心血管系を原因とする死亡は同程度であった(2型:修正ハザード比1.0, 95%CI 0.7～1.5, 1型:修正ハザード比0.7, 95%CI 0.4～1.1)。2型心筋梗塞群において頻脈と高血圧をトリガーとして有する患者は低血圧、低酸素血症、貧血を有する場合と比較して死亡率は低かった。2型心筋梗塞の将来の発症は2型心筋梗塞患者の方が1型心筋梗塞の患者より多かった(ハザード比3.2, 95%CI 1.4～7.5)。また1型心筋梗塞の将来の発症についても同様のことがわかった(ハザード比3.0, 95%CI 1.2～7.4)。

結論：頻脈と高血圧が2型心筋梗塞発症患者の2/3以上で見られた。今回の結果を活かして治療戦略の改善を図るべきである。

成人集中治療患者に対するバランス化多電解質輸液と生理食塩水輸液との比較

Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al: Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. N Engl J Med 2022; 386: 815-26.

背景：集中治療患者に対してバランス化多電解質輸液(BMES, balanced multielectrolyte solution)と生理食塩水輸液(saline)のどちらが急性腎不全発症や死亡のリスクを減らすかについては明らかではない。

方法：重症の集中治療患者に対して輸液療法として90日間、BMES(Plasma-Lyte 148)あるいはsalineを二重盲験ランダム化によって割り付けた。プライマリアウトカムはランダム化後90日以内の総死亡とした。セカンダリアウトカムはICU収容中における新規の腎代替療法の導入と血清クレアチニン値の最大上昇とした。

結果：オーストラリアとニュージーランドにおいて53のICUから5,037人の患者が登録された。2,515人がBMES、2,522人がsalineに割り付けられた。ランダム化後90日以内の死亡はBMES群で2,433人中530人(21.8%)、saline群

で2,413人中530人(22.0%)であり、差は-0.15%(95%CI -3.60 - 3.30 : P = 0.90)であった。新規の腎代替療法導入はBMES群で2,403人中306人(12.7%)、saline群では2,394人中310人(12.9%)となり、その差は-0.20%であった(95%CI -2.96 - 2.56)。最大0.41平均(±SD)血清クレアチニン値の増加BMES群で0.41 ± 1.06 mg/dL、saline群で0.41 ± 1.02 mg/dLであり、その差は0.01 mg/dLとなった(95%CI -0.05 - 0.06)。2群間で副作用や重大な合併症の発生には有意な差を認めなかった。

結論：BMESとsalineで集中治療室に収容される重篤な患者の死亡や急性腎障害の発生に差は認められなかった。

(高岡整志会病院麻酔科
畠山 登)

III

Per ARNT Sim (PAS) ドメインタンパク質1 (EPAS1) は核小体低分子RNA宿主遺伝子5 (SNHG5) によって内皮細胞間接着分子 (ICAM1) の転写を促進し、低酸素性肺高血圧を促進する

Wang S, Wang Y, Liu C, et al: EPAS1 (endothelial pas domain protein 1) orchestrates transactivation of endothelial ICAM1 (intercellular adhesion molecule1) by SNHG5 (small nucleolar RNA host gene5) to promote hypoxic pulmonary hypertension. *Hypertension* 2021; 78: 1080-91.

慢性低酸素付加において重要な遺伝子である、endothelial pas domain protein 1 (EPAS1) は、低酸素性肺高血圧症 (HPH) を惹き起こす。EPAS1 が減少すると、肺高血圧症の発症が改善される。EPAS1 特異的阻害剤 PT2385 は、右心室肥大、右心室収縮期血圧、肺血管リモデリングで示される HPH の特徴を改善することが確認された。クロマチン免疫沈降法により、EPAS1 が ICAM1 プロモーターに直接結合していることが明らかになった。また、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪期や低酸素状態のヒト肺動脈内皮細胞で有意に増加するロングノンコーディング RNA small nucleolar RNA host gene 5 (SNHG5) も ICAM1 の発現調節に寄与していることが明らかになった。SNHG5 の欠損は、マウスの HPH を救うことにもなった。EPAS1 または SNHG5 の過剰発現は ICAM1 転写を促進し、反対に、EPAS1 または SNHG5 の欠損は ICAM1 転写を減弱させた。SNHG5 は EPAS1 によって直接制御されており、SNHG5 が上昇すると EPAS1 のレベルがさらに上昇し、その結果、低酸素による ICAM1 の転写が誘導されることが明らかとなった。RNA pull-down assay high-throughput sequencing により、miR-625-5p が SNHG5 と結合することが示された。miR-625-5p が SNHG5 と結合すると、低酸素時の EPAS1 レベルが変化した。これらのデータは、内皮細胞における低酸素誘導 ICAM1 転写において、EPAS1 シグナルと SNHG5 シグナルが正方向に転写していることを示した。EPAS1 および SNHG5 を標的とすることは、HPH の予防のための有望な戦略を提供する可能性がある。

(大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室
井尻 好雄、河合 真未)

アミオダロンはドロネダロンとは異なり、その反応性代謝物を介してインフラマソームを活性化する：アミオダロン免疫関連有害事象との関連性

Kato R, Ijiri Y, Hayashi T: Amiodarone, unlike dronedarone, activates inflammasomes via its re-

active metabolites: Implications for amiodarone adverse reactions. *Chem Res Toxicol* 2021 34, 1860-5.

アミオダロンは不整脈の治療に使用されるベンゾフラン誘導体であるが、その使用は副作用によって制限されている。本薬剤の肝障害や間質性肺炎等の重大な副作用のいくつかは免疫性を介しているという報告があるが、詳細なメカニズムは解明されていない。

そこで、インフラマソームを活性化する危険関連分子パターン (DAMP) の放出を誘発するか否かを、アミオダロンと新規 III 群抗不整脈薬であるドロネダロンとを比較した。アミオダロンを FLC-4 細胞と 7 日間インキュベートした上清は、カスパーゼ-1 活性と THP-1 細胞による IL-1 β の産生を増加させた。アミオダロンを含む FLC-4 細胞の上清では、熱ショックタンパク質 (HSP) 40 が有意に増加した。FLC-4 細胞へのシトクロム P450 阻害剤の添加は、FLC-4 細胞からの HSP40 の放出と、FLC-4 上清による THP-1 インフラマソームの活性化を阻害した。

アミオダロンがインフラマソームを活性化した一方で、ドロネダロンはインフラマソームを活性化しなかった。これらの結果は、アミオダロンの反応性キノン代謝物が、インフラマソームを活性化できる肝細胞からの DAMP の放出を惹き起こす可能性があることを示唆した。インフラマソームの活性化は、アミオダロンによる免疫系の活性化における重要なステップである可能性があり、一部の患者では、免疫関連の有害事象を惹き起こす可能性がある。

ドロネダロンは、アミオダロン誘発性の免疫関連有害事象が軽減されている可能性が示唆された。

(大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室
井尻 好雄、高見 美奈子)

マクロファージ低酸素シグナル伝達は、オンコスタチン M を介して心筋線維化を調節する

Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al: Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun* 2019; 10: 2824.

組織に存在する線維芽細胞の線維形成反応は、組織の微小環境からの活性化と抑制のシグナルのバランスによって決定される。トランスフォーミング成長因子-1 (TGF- β 1) が線維形成促進メカニズムを活性化する分子経路は広く研究されており、線維化の形成中に重要であると認識されているが、TGF- β 1 シグナル伝達を調節する因子の詳細は不明のままである。そこで本研究では、マクロファージ低酸素シグナル伝達がオンコスタチン分泌を介して心臓の過剰な線維化を抑制するか否かを検討した。

心筋リモデリング中、Ly6Chi 単球/マクロファージは、低酸素誘導因子 (HIF)-1 α 依存的に低酸素領域に蓄積し、心臓線維芽細胞の活性化を抑制する。根底にある分子メカニズムとして、IL-6 サイトカインファミリーの一部であるオンコスタチン M (OSM) が HIF-1 α 標的遺伝子として特定されている。これは、Smad リンカー領域の細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2 依存性リン酸化を介して、TGF- β 1 を介した心臓線維芽細胞の活性化を直接阻害する。心筋リモデリングの際に生じる低酸素領域にマクロファージ (Ly6Chi) が集積し、これが HIF-1 α を介してオンコスタチン M (OSM) を産生することで線維芽細胞の Smad2 シグナルを抑制し、心筋組織の過剰な線維化を予防していることがわかった。これらの結果は、マクロファージ低酸素シグナル伝達が *in vivo* での OSM 分泌を介して線維芽細胞の活性化を調節することを示している。

したがって、状況に依存した心筋線維化の活性化プロセスをより詳細に理解するために、さらなる調査が必要である。

(大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室
井尻 好雄、高見 美奈子)

ステロイド産生急性調節タンパク質/アルドステロンシンターゼは、アンジオテンシン II 誘発性の心筋線維化と肥大を仲介する

Zhang WW, Zheng RH, Bai F, et al: Steroidogenic acute regulatory protein/aldosterone synthase mediates angiotensin II-induced cardiac fibrosis and hypertrophy. Mol Biol Rep 2020; 47: 1207-22.

Angiotensin II (Ang II) によって副腎で産生される aldosterone (Ald) は、心筋線維化と肥大を誘発することが知られている。本研究は、Ang II が主に心臓で開始されるステロイド産生急性調節タンパク質 (StAR)/アルドステロンシンターゼ (AS) 依存性 Ald 合成を介して心臓の形態学的変化を惹き起こすという仮説を検証するために行われた。Sprague-Dawley ラットは、次のグループにランダム化された: 4 週間の Ang II 注入、Ang II 注入中のテルミサルタン投与群、スピロラクトン投与群、または副腎摘出術による治療群、偽手術ラットが対照群。対照群と比較して、Ang II 注入は、AT1 受容体、StAR、AS のタンパク質レベル、および副腎と心筋におけるそれらの発現量が有意に増加した。AT1 受容体遮断薬であるテルミサルタンは心筋の Ald レベルの低下と、StAR および AS のタンパク質レベルと mRNA 発現量が有意に低下した。AT1 / StAR / AS の発現における AngII 誘発性変化は、アルドステロン受容体拮抗薬スピロラクトンによって変化しなかった。さらに、Ang II は、マクロファージの遊走、TGF β 1 の

タンパク質レベル、Smad2 / 3 のリン酸化、筋線維芽細胞の増殖を増強し、血管周囲/間質コラーゲン沈着と心筋細胞肥大の増強を伴った。これらはすべて、テルミサルタンまたはスピロラクトンによって大幅に抑制された。しかし、副腎摘出術は、Ang II 誘発性の血管細胞遊走/増殖および心筋線維化/肥大を完全には抑制せず、Ang II 誘発性損傷 (心筋線維化と肥大) は心筋内で生合成された Ald の役割に起因したことを示している。以上より、Ang II によって誘発される心筋線維化と肥大は、主に AT1 / StAR / AS シグナル伝達経路により Ald が心筋組織にて局所産生されることを示している。

(大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室
井尻 好雄、西田 愛里)

アルドステロンシンターゼ、ステロイド産生急性調節タンパク質、および Tom22 の新規ミトコンドリア複合体はラット心臓でアルドステロンを合成する
Bose HS, Whittall RM, Marshall B, et al: A Novel Mitochondrial Complex of Aldosterone Synthase, Steroidogenic Acute Regulatory Protein, and Tom22 Synthesizes Aldosterone in the Rat Heart. J Pharmacol Exp Ther 2021; 377: 108-20.

腎での塩分保持を調節するアルドステロンはアンジオテンシン II に応答して副腎皮質ミトコンドリアで合成されることは知られているが、ストレスを受けた心臓がアルドステロンを生成する可能性があるという仮説を立てて検証を行った。そして実際アンジオテンシン II の慢性注入は心臓でのアルドステロン合成を促進し心臓の線維化を起こし、テルミサルタンはアルドステロンとアルドステロンシンターゼの心臓産生を阻害した。

また、アルドステロンの合成にはアルドステロンシンターゼと StAR の相互作用が必要であり、アルドステロンシンターゼは Tom22 を介して StAR と相互作用するため、アルドステロンシンターゼと Tom22、30 kDa の StAR が必要である。これらはミトコンドリア内膜上の 290 kDa の複合体に共局在している。そして、この3つのタンパク質はタンパク質の架橋と共免疫沈降の研究により 110 kDa の複合体を形成することが分かった。

したがって、この論文ではストレスを受けた心臓はこれまでに説明されていないアルドステロン合成メカニズムを示した。

しかし、StAR がアルドステロンシンターゼの活動を促進する方法については不明であり、さらに調査が必要である。

(大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室
井尻 好雄、林 真子)

新著紹介

麻酔科ドクターズパール

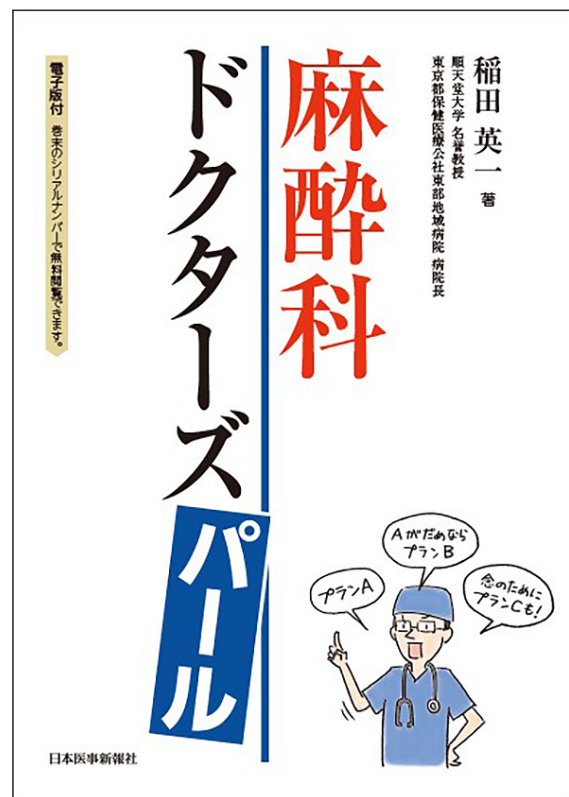
稲田英一 著

日本医事新報社 / 2021年(本体 3,300円+税)

ISBN978-4-7849-6305-8

日本の麻酔科医で著者の稲田英一先生を知らなければ、モグリと言っても過言でないほど著明な先生で、麻酔科医ならば一度は手にしたことがあるであろう「麻酔への知的アプローチ」を長年執筆されています。「麻酔への知的アプローチ」がいかにか麻酔を安全にかけていくかという基本的な考え方を中心に述べているのに対し、本書は、著者のこれまでの豊富な経験から得られた麻酔や周術期管理における教訓や心構えが、著者が実際に経験された事例をベースに提言されています。その多くは、麻酔科医だけではなく全ての医師、いや社会人として仕事をスムーズに進めるために有用なサジェッションです。

本書の至る所に著者がマサチューセッツ総合病院(MGH)に留学された際の経験談がちりばめられており、特に、第3章から8章は、MGHのレジデントに対する教育・トレーニングシステム、それを受ける際の心構え、レジデントとしての病院での日常臨床業務等が記述されているのに加え、ボストンでの家族との日常生活に関するエピソードも豊富に記述されています。最近、情報通信技術の飛躍的な進歩により、海外とのコミュニケーションが容易となったことや、留学受け入れ側の経済的な問題等もあり、留学希望者は減少しています。さらに、この新型コロナウイルス感染の世界的な大流行の影響で、海外に行くことさえも難しくなっているのが現状です。しかし、留学は、医療の知識や技術が伸びる機会というだけではなく、外国で生活することにより外国文化を学び理解する素晴らしい機会でもあります。言葉や文化の違いにより苦労が多いことは間違いありませんが、家族と過ごせる自由な時間が非常に楽しいものです。また、家族の有難みを感じ、家族との絆も深まります。著者が留学した40年



前とは留学事情は大きく異なっていますが、本書を読むことで留学に少しでも興味を持つ若手医師が一人でも生まれれば良いと思い本書を紹介しました。私のようなベテラン麻酔科医には共感と納得、麻酔科医だけではなく全ての若手医師にとっては教訓と示唆が得られる一冊だと思います。

(鹿児島大学病院
松永 明)

薬剤紹介

ロケルマ[®] 懸濁用散分包 5 g, 10 g
(ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物)

加藤 隆 児*、井 尻 好 雄*

ロケルマの特徴

- ・ カリウムイオンを選択的に捕捉し、血清カリウム値を低下させる。本剤の吸着部位がカリウムイオンの直径に近いことから、カリウムイオンへの選択性が高く、吸着による他剤との相互作用が少ない。
- ・ 効果発現については、投与後 24 時間で対象患者の 63.3%、48 時間で 89.1% が正常血清カリウム値を示し(開始用量として 1 回 10 g を 1 日 3 回投与時)、その後 1 回 5 g を 1 日 1 回投与により効果の持続性が認められている。
- ・ レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬が投与されている高カリウム血症患者に対して投与することができる(忍容性の維持が期待できる)。
- ・ 吸水による体積変化もほとんどなく、便秘の副作用が少ない。
- ・ 低カリウム血症およびうっ血性心不全の発現に注意が必要である(医薬品リスク管理計画 Pmda: Risk Management Plan, RMP)。

本剤の開発の経緯^{1)~4)}

ロケルマ(ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物、図 1)はアストラゼネカ株式会社が開発した体内に吸収されない均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物で、無味無臭の白色粉末である。ジルコニウムケイ酸塩はカチオン混合物からアンモニウムを選択的に抽出するために同定された物質であり、透析フィルターからアンモニウムイオン等の陽イオン除去としての臨床的応用がされている。アンモニウムイオンとカリウムイオンは似た直径を有するため(アンモニウムイオン直径: 2.96 Å、カリウムイオン直径: 2.98 Å)、カリウムイオンを吸着する物質として開発が行われた。本剤の名前は「下げる(lower)」と「カリウム血症(kalemia)」から「LOKELMA」と命名された。本剤は、水に懸濁後、

経口投与し、消化管内腔において非吸収性にカリウムイオンを選択的に捕捉して糞中に排泄させ、消化管内腔におけるカリウム濃度を低下させることにより血清カリウム濃度を低下させる。

本剤の大きな特徴として、均一な微細孔構造を有しているが、その大きさが約 3 Å とカリウムイオン(直径: 2.98 Å)の大きさとはほぼ同じであるためカリウムを選択的に捕捉し、従来使用されているカリウム吸着剤使用時に起こる他剤の吸着やカルシウム(直径: 2.00 Å)やマグネシウム(直径: 1.44 Å)等の金属陽イオンの影響がほとんどないことである(図 1, 2)。さらに、水分による体積変化もほとんどないことから、腸管内での水分吸収に影響が少なく、従来使用されているカリウム吸着剤で問題となっている便秘の副作用が減少している。このような特徴から、高カリウム血症に対して腎不全時だけではなく、アンジオテンシン阻害剤やアンジオテンシン受容体阻害剤を使用する心不全治療時にも効果的であり、今後心不全治療時に標準使用されることが考えられる。

臨床試験は 2020 年 3 月時点で海外において 7 つの試験が完了している。そのうち 5 試験は本剤の有効性および安全性を評価する多施設共同第 II 相試験または多施設共同第 III 相試験であり、2018 年に米国と欧州連合(EU)で「成人の高カリウム血症」に対して承認されている。日本では、日本人患者を含む国際共同第 III 相試験(HARMONIZE Global 試験、図 3)、国内第 II/III 相用量設定試験(J-DFS 試験)、国内第 III 相長期投与試験(J-LTS 試験)および日本人血液透析患者を含む国際共同第 III 相試験(DIALIZE 試験)において有効性および安全性が検討され、2020 年 3 月に、「高カリウム血症」の効能・効果で承認された。また、慢性血液透析患者を含む CKD、糖尿病、心不全等の合併症を有し、RAAS 阻害剤等の薬剤を併用している幅広い日本人高カリウム血症患者に対する有効性および安全性が確認されている。

* 大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室

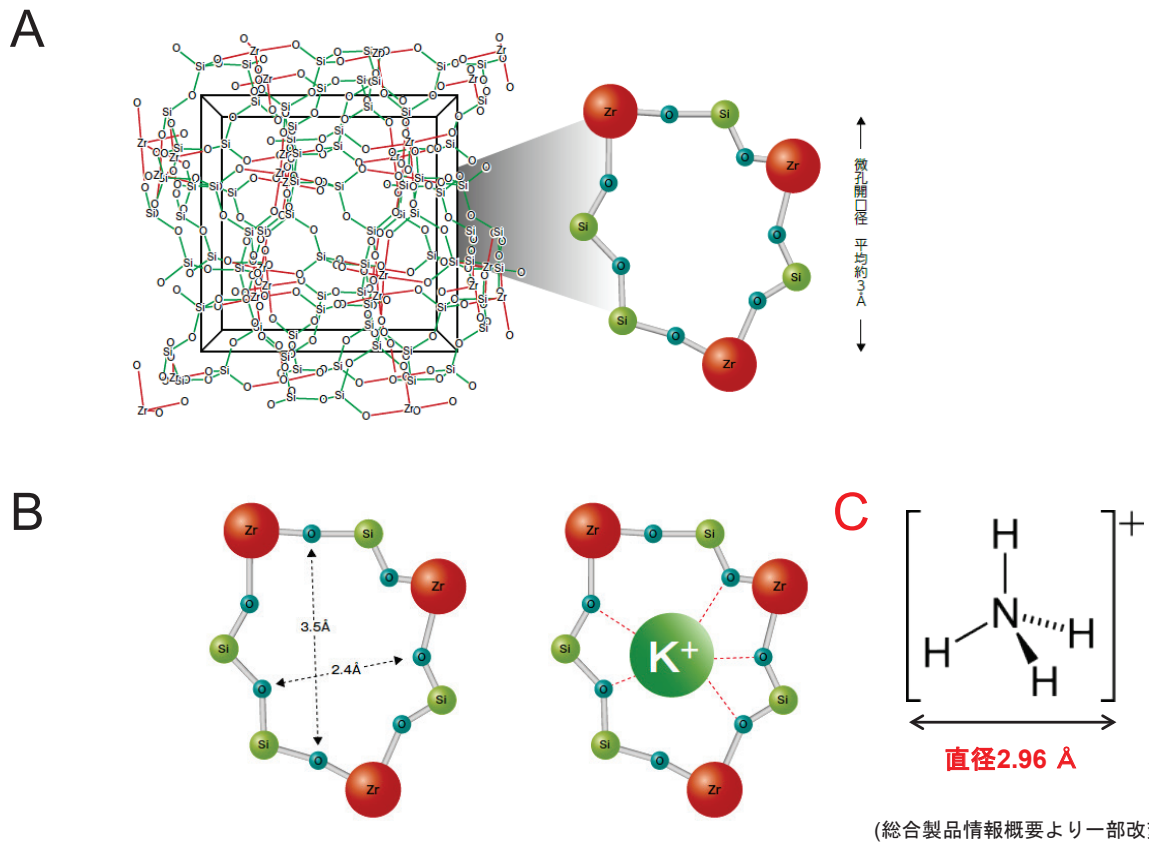


図1 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物の化学構造(A)と微孔開口部の球棒モデル(B)、アンモニウムイオン半径($r_{\text{ionic}} = 148 \text{ \AA}$)⁴⁾(C)

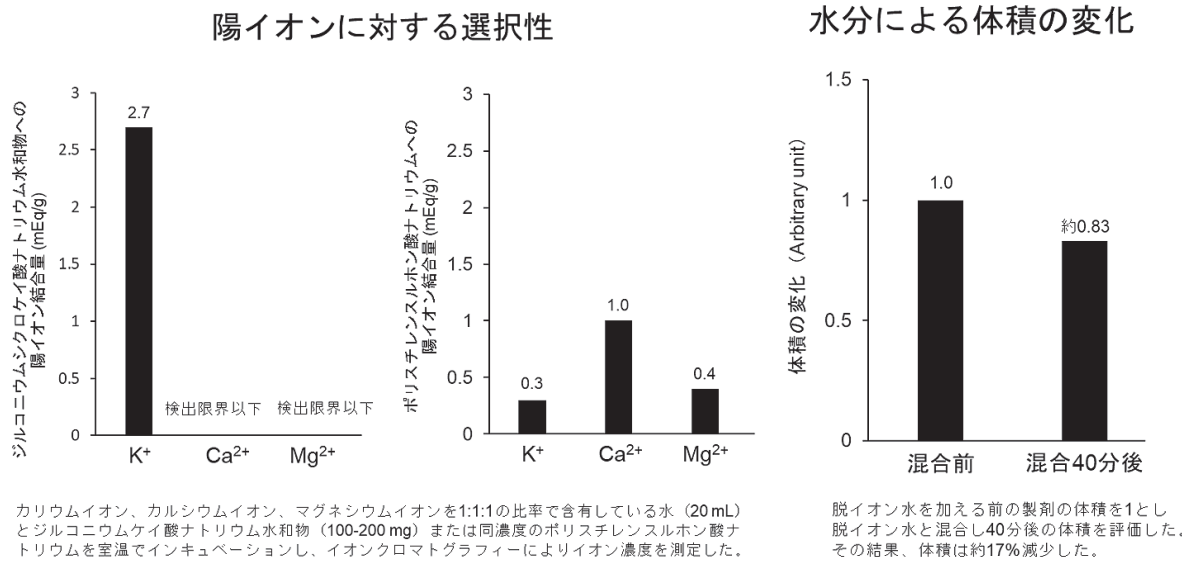
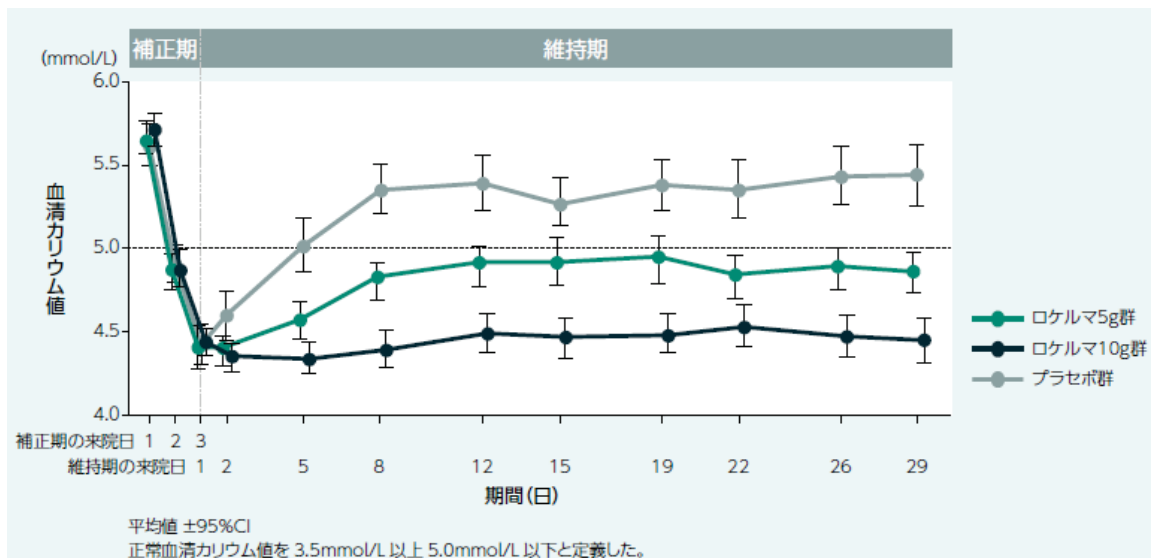


図2 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物のカリウムイオンに対する選択性と水分による体積変化

平均血清カリウム値の推移



目的 高カリウム血症患者のうち、補正期終了後に正常血清カリウム値*1に達した患者を対象に、正常血清カリウム値を維持する目的で、ロケルマ5g又は10gを1日1回、28日間経口投与したときの有効性と安全性を検討する。

デザイン 多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験 (実施国：日本、ロシア、韓国、台湾)

対象 治験薬初投与前1日以内に60分の間隔で測定した血清カリウム値が2回連続して5.1mmol/L以上であった高カリウム血症患者 (18歳以上、90歳以下) 267例 (うち日本人患者68例)
 補正期解析対象集団267例 (うち日本人患者68例)
 維持期解析対象集団248例 (うち日本人患者66例)
 [最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団各248例]

(総合製品情報概要より)

図3 国際共同第III相試験(HARMONIZE Global 試験)：高カリウム血症患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(日本人患者を含む国際共同試験)

効能・効果^{1)~3)}

高カリウム血症

用法・用量^{1)~3)}

通常、成人には、開始用量として1回10gを水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回5gを水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。血液透析施行中の場合には、通常、1回5gを水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回15gまでとする。

<用法および用量に関連する注意>

- 本剤5gにはおよそ0.4g、10gにはおよそ0.8gのナトリウムを含んでいる(食塩相当量としてそれぞれ1gおよび2g含有する)。
- 本剤投与開始3日目に1回10gを1日3回投与する場合には、3日目の投与前に血清カリウム値が治療目標値に達していないことを確認す

る。また、本剤投与開始3日後にも血清カリウム値が治療目標値に達していない場合は、他の治療方法を検討する(血液透析施行中を除く)。

- 本剤投与開始時および投与量調整時は、1週間後を目安に血清カリウム値を測定する。以後は、患者の状態等に応じて、定期的に血清カリウム値を測定する。
- 増量を行う場合は5gずつとし、1週間以上の間隔を空ける。血清カリウム値が3.5 mEq/L未満に低下した場合、本剤の減量または中止を考慮する。血清カリウム値が3.0 mEq/L未満に低下した場合、本剤を中止する。血清カリウム値に応じて、カリウム補充の必要性を検討する。

作用機序(図1)^{1)~3)}

本剤は、均一な微細孔構造を有する非ポリマーの無機結晶であり、カリウムイオンを選択的に捕捉して水素イオンおよびナトリウムイオンと交換する。本剤は、カリウムを捕捉して糞中に排泄させ、消化管内腔における遊離カリウム濃度を低下させることにより、血清カリウム濃度を低下させ高カリウム血症の改善をもたらすとされている。

- 陽イオン選択性(図2)

In vitro において本剤は、カルシウムやマグ

ネシウムのような他のイオンの存在下でも、カリウムイオンに対する高い選択性を示す。

- pHによるカリウム交換容量への影響
本剤が低濃度 (5 mg/mL 以下) の場合に、pH 1.2 では pH 4.5 および 6.8 と比較してカリウム交換容量が低かったが、いずれの pH においてもカリウム交換能が示された。そのため、本剤は消化管全体にわたってカリウムを捕捉すると考えられる。
- 温度によるカリウム交換容量への影響
本剤のカリウム交換容量は 150°C を超えると温度に応じて低下し、200°C および 250°C ではそれぞれ約 12% および約 30% 低下した。また、本剤を 175°C で、また本剤の水懸濁液 (約 110 mg/mL) を 80°C で、それぞれ 30 分間加熱したところ、いずれの場合もカリウム交換容量に明確な変化は認められなかった。
- 水分による体積の変化 (図 2)
本剤およびポリスチレンスルホン酸ナトリウムを水と混合したときの体積の変化を検討したところ、有機ポリマー樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの体積は混合 40 分後に水の吸収により約 92% 増加したが、本剤の体積は混合 40 分後に約 17% 減少した。
- ヒトにおける薬力学的作用、作用発現時間・持続時間

高カリウム血症患者に本剤 10 g を 1 日 3 回 2 日間反復経口投与したところ、血清カリウム値は投与開始後 1 時間から低下し、正常値に達するのに 24 ~ 48 時間程度を要した。健康被験者に本剤を 5 および 10 g を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したところ、糞中カリウム排泄量が用量依存的に増加し、それに伴って血清カリウム値および尿中カリウム排泄量が低下した。尿中ナトリウム排泄量には、統計学的に有意な影響は認められなかった。

薬学的管理と服薬指導のポイント

1) 本剤の適正使用に必要な確認事項^{1)~3)}

1-1. 重要な基本的注意

低カリウム血症により不整脈等が生じるおそれがあるので、本剤投与中は、定期的に血清カリウム値を測定する。また、血清カリウム値に影響を及ぼす薬剤 (レニン阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、抗アルドステロン薬、利尿薬等) の用量に変更が生じた場合、血清カリウム値の変動に注意する。

過量投与を防ぐため、服用を忘れた場合は、次の服用予定時間に通常どおり 1 回分の用量を服用するよう患者に指導する。

1-2. 妊婦への投与

妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

1-3. RMP の安全性検討事項

(重要な特定されたリスク)⁴⁾

低カリウム血症およびうっ血性心不全の発現に注意が必要である。

2) 併用薬の影響^{1)~3),5)}

本剤とクロピドグレル、ダビガトラン、グリピジド (国内未承認)、ロサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、アムロジピン、ワルファリンまたはレボチロキシンを併用投与し、併用薬の吸収に及ぼす本剤の影響を検討した結果は「クロピドグレルの C_{max} および AUC が低下し、アトルバスタチン、フロセミドおよびワルファリンの C_{max} が増加したが、これらの影響は臨床的に問題となるものではなく、用量調整を必要とするものではないと考えられた。」と、インタビューフォームに記載されている。

ダビガトランについては、吸収率が約 6% と低いこともあり吸収率は影響を受けやすい。本剤併用により AUC の低下が約 40% 認められ低下しているため、併用の際には服用時間を 2 時間程度ずらす等の対応が必要である (ダビガトランとベラパミルの併用時と同じ対応)。

3) 相互作用における留意事項^{1)~3)}

本剤は水素イオンを吸着して一時的に胃内 pH を上昇させる可能性がある。そのため、併用薬剤の溶解性に影響を与える場合があるため、本剤との投与時間を 2 時間程度ずらす必要がある (表 1)。

4) 重篤な副作用^{1)~3),6),7)} (RMP)

• 低カリウム血症

本剤は、血清カリウム濃度を低下させる作用があるため、低カリウム血症を起こす場合がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、「手足のだるさ」、「こわばり」、「力がぬける感じ」、「筋肉痛」、「呼吸困難感」等低カリウム血症の初期症状が現れた場合には、すみやかに医師・薬剤師に相談するよう指導する。

• うっ血性心不全

本剤 (5 g 中) はナトリウム (0.4 g : 食塩として 1.0 g 含有) を含有することから、うっ血性心不全を起こす場合がある。「動く息が苦しい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」、「疲れやすい」等うっ血性心不全の初期症状が現れた場合には、すみやかに医師・薬剤師に相談するよう指導する。

文献

- 1) アストラゼネカ株式会社：ロケルマ[®] 懸濁用散 分包 5g, 10g インタビューフォーム (第 3 版, 2020 年 11 月改訂)

表 1 併用注意薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗 HIV 薬 (アタザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、リルピピリン塩酸塩等) アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等) チロシンキナーゼ阻害剤 (エルロチニブ塩酸塩、ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物等)	これらの薬剤の作用を減弱する可能性がある。本剤との同時投与は避けること。 これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも 2 時間前または 2 時間後に投与すること。	本剤の胃内 pH に及ぼす影響により、これらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下する可能性がある。
グリニド系薬 (ナテグリニド、ミチグリニド、レバグリニド)	これらの薬剤の作用発現が遅延する可能性がある。さらに遅延性の低血糖発現の可能性もある。これらの薬剤の投与が必要な場合には、本剤投与をグリニド系薬投与の 2 時間後に投与すること。	これらの薬剤は胃からの吸収が認められているが、胃内 pH 上昇により分子型分率が減少し、薬剤の吸収が遅延する可能性がある。

2) アストラゼネカ株式会社：ロケルマ[®] 懸濁用散 分包 5g, 10g 総合製品情報概要

3) アストラゼネカ株式会社：ロケルマ[®] 懸濁用散 分包 5g, 10g 添付文書 (第 1 版, 2020 年 3 月作成)

4) Volkov AG, Paula S, Deamer DW: Two mechanisms of permeation of small neutral molecules and hydrated ions across phospholipid bilayers. *Bioelectrochem Bioenerg* 1997; 42: 153-60.

5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：プラザキサ[®] カプセル 75mg, 110mg 添付文書 (第 1 版, 2020 年 5 月改訂)

6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：ロケルマ[®] 懸濁用散 分包 5g, 10g に係る医薬品リスク管理計画書,

< https://www.pmda.go.jp/RMP/www/670227/53bdfc05-4a94-404c-a0a8-7263fbac6ab9/670227_2190040B1020_003RMP.pdf >

7) 厚生労働省ホームページ：重篤副作用疾患別対応マニュアル,

< <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html> >

サイエンスが進歩し続けるのは、
考え続ける人がいるから。
わかったこと。わからないこと。
その果てなき積み重ねで、答えに近づいていく。
がんや血栓の治療薬も、例外ではありません。
第一三共が積み重ねてきた知恵に、
新しい切り口を日々加えていく。
そうして生まれるイノベーションの先に、
希望という名のゴールがあると信じて。



イノベーションに情熱を。
ひとに思いやりを。



Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社



新たな時代の標準
全身麻酔装置
Atlanシリーズ登場

詳しくはこちらから



脳オキシメトリ + 脳機能を同時に測定



Root[®] with O3[®] (Masimo rSO₂) 2 in 1 RD SedLine[®]

O3[®] (Masimo rSO₂)

動脈血酸素飽和度だけでは把握できない

脳の酸素化をモニタリング

- SpO₂だけでは把握できない脳の酸素化をモニタリング
- リアルタイムのrSO₂とベースラインの差を表示
- rSO₂がアラーム下限値を下回った時間及び差を指標化



O3モジュール



製品番号	品名
9637	O3モジュール
3756	O3センサ

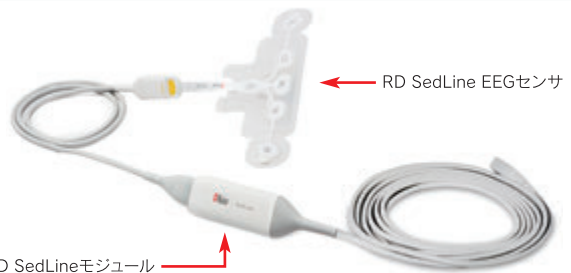
販売名: マシモ ルートモニタ(O3モジュール)
医療機器承認番号: 22600BZX00344000

RD SedLine[®]

脳波データを解析し

左右の脳の活動をカラー表示

- 4チャンネルEEG波形をリアルタイム表示
- P*S*i (患者状態指標) にて患者さんの催眠レベルを表示
- DSA表示で左右の脳の活動をカラー表示



RD SedLineモジュール



製品番号	品名
9513	RD SedLineモジュール
4248	RD SedLine EEGセンサ

販売名: マシモ SedLine モジュール
医療機器承認番号: 226ADBZX00069000

◎診療報酬点数

L008 マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔
注11 術中脳灌流モニタリング加算……1,000点「2018年4月診療報酬改定」

区分番号K609に掲げる動脈血腔内観摘出術(内頸動脈に限る。)又は人工心肺を用いる心臓血管手術において、術中に非侵襲的に脳灌流のモニタリングを実施した場合に、術中脳灌流モニタリング加算として、1,000点を所定点数に加算する。
[注11]に規定する術中脳灌流モニタリング加算は、近赤外光を用いて非侵襲的かつ連続的に脳灌流のモニタリングを実施した場合に算定できる

◎診療報酬点数

D214 EEG(脳波)3又は4検査(誘導)……………130点「2018年4月診療報酬改定」

8誘導未満の誘導数により脳波を測定した場合は、誘導数を区分番号「D214」脈波図、心機図、ポリグラフ検査の検査数と読み替えて算定するものとし、種々の賦活検査(睡眠、薬物を含む。)を行った場合も、同区分の所定点数のみにより算定する。

※全ての診療において、この診療報酬点数が適応されるものではなく、各自治体の審査により異なる



マシモジャパン株式会社
東京都新宿区北新宿 2-21-1 新宿フロントタワー 24 階
TEL 03-3868-5201 FAX 03-3868-5202

アプリを使って、術後疼痛をコントロールする
 スマホ時代のより安全でより快適な輸液システム

amy[®] pccn

クーデック[®] エイミー[®] PCA

高度管理医療機器 特定保守管理医療機器 一般名称：患者管理無痛法用輸液ポンプ 汎用輸液ポンプ 輸液ポンプ用輸液セット
 医療機器承認番号：30100BZX00245000 販売名：クーデックエイミーPCA

禁忌・禁止を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

特定保険医療材料



〈多彩な投与モードが選択可能〉



持続投与



間欠投与



プログラム投与

製造販売業者

 **大研医器株式会社**

〒594-1157 大阪府和泉市あゆみ野2-6-2

製品情報はホームページでご覧いただけます。

<http://www.daiken-iki.co.jp/>

札幌支店 TEL 011-708-3060

仙台支店 TEL 022-214-4561

さいたま支店 TEL 048-650-9925

東京支店 TEL 03-5835-5011

横浜支店 TEL 045-872-0700

名古屋支店 TEL 052-559-1286

金沢営業所 TEL 076-238-9950

大阪支店 TEL 06-6943-1161

広島支店 TEL 082-568-2377

福岡支店 TEL 092-481-1751

amy pccn の
 より詳しい情報は
 こちらをご覧ください。



COOPDECH

BD Vascular Access Management

適切なカテーテル選択とカテーテル留置支援デバイスで、
血管アクセスをよりスマートに

BD Insyte-A™
末梢動脈用カテーテル

BD MaxZero™

耐圧ニードルレスコネクタ



SITE~RITE 8

汎用超音波画像診断装置



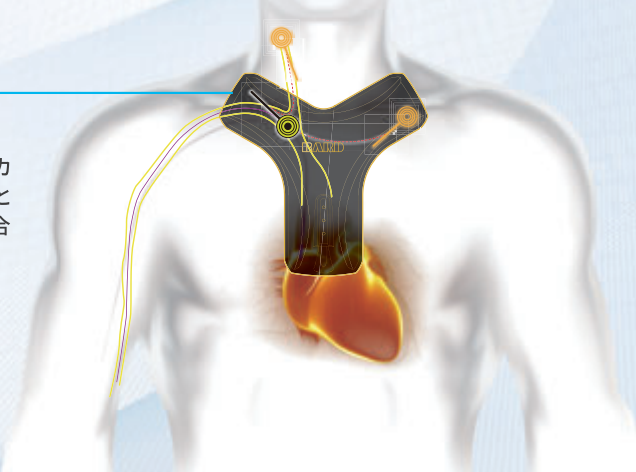
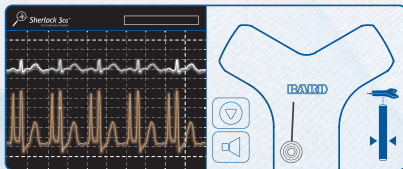
Power PICC®

末梢静脈挿入式
中心静脈用カテーテル
イントロデューサキット

Sherlock 3CG

ベッドサイドでのPICC挿入をサポート

シャーロック3CGは磁場と心電図を指標にカテーテル先端が意図しない血管に迷入することを回避し、先端留置位置が上大静脈-心房接合部近傍にあることを確認することが可能です。



販売名：BD インサイト-A 医療機器承認番号：20200BZY00279000
販売名：BD マックスゼロ 耐圧ニードルレスコネクタ 医療機器承認番号：230AFBZX00087000
製造販売元：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

販売名：パワーPICC 医療機器承認番号：22800BZX00139000
販売名：サイトライト8 医療機器承認番号：228ADBZX00081000
販売名：シャーロック3CG 医療機器承認番号：22800BZX00140000
製造販売元：株式会社メディコン

製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地
本社：〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
カスタマーサービス BD-eDial@bd.com

bd.com/jp/

BD, the BD Logo and all other trademarks are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates ©2022 BD. All rights reserved.



質疑応答

ミトコンドリアダイナミクスと心血管病について 教えてください

(長崎県：T.H.)

(回答)古賀 純一郎*

ミトコンドリアダイナミクスとは

ミトコンドリアは細胞内エネルギー代謝における中心的役割を果たす細胞内小器官であるが、生体内において刻一刻とその形態を変化させている。このことは100年以上前にはすでに報告されており、ニワトリの単離心筋細胞においてミトコンドリアが棒状、桿状から顆粒状まで多様な形態をとること(図1)¹⁾、このような形態変化が分単位で生じ、ミトコンドリア同士がネットワークを形成する等、複雑な動態をとることが記載されている²⁾。しかし、ミトコンドリアの形態変化が生理学的に、もしくは各種疾患の病態においてどのような役割を果たしているかは長らく不明であった。近年、分子生物学の発展に伴いミトコンドリア

ア分裂(fission)を誘導する dynamin-related protein 1(Drp1)、fission protein 1(Fis1)、ミトコンドリア外膜融合を起こす mitofusin 1(Mfn1) 1/Mfn2、ミトコンドリア内膜融合・クリステ形成を起こす optic atrophy protein 1(OPA1)等、ミトコンドリアの形態変化(ミトコンドリアダイナミクス)を制御する分子群が明らかになった。これら分子群にはGTPase活性を有するという共通点が存在し、神経変性疾患や糖尿病等の代謝疾患においてその機能異常が報告されている^{3),4)}。

心筋細胞のミトコンドリアダイナミクス

心血管病におけるミトコンドリアダイナミクスについても近年、その役割が明らかになりつつある。Drp1は虚血再灌流後の心筋細胞において

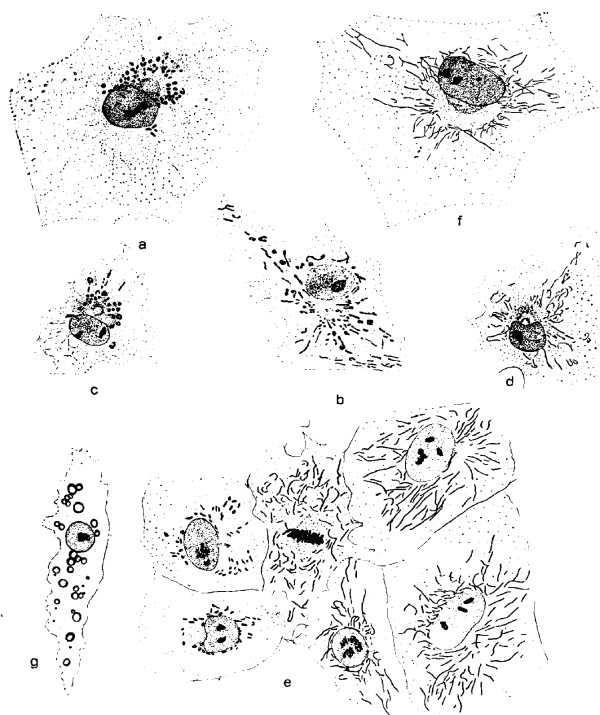


図1 ニワトリ単離心筋細胞におけるミトコンドリア形態
顆粒状から桿状・棒状まで多様なミトコンドリア形態を認める。(文献1より引用一部改変)

* 産業医科大学第2内科学

mitochondrial permeability transition pore (mPTP)の開口を惹き起こし、細胞質への cytochrome c 漏出、アポトーシスを誘導することが知られている⁵⁾。また、著者らは Drp1 阻害薬 Mdivi-1 が低酸素-再酸素化刺激後の心筋細胞においてミトコンドリアへの Bax 集積ならびにミトコンドリア外膜透過性亢進 (MOMP, mitochondrial outer membrane permeabilization) に伴う cytochrome c 漏出を減少させることを明らかにした⁶⁾。この結果は冠動脈インターベンション治療を受ける急性心筋梗塞症例において、Drp1 の機能阻害により再灌流傷害を軽減し梗塞サイズの縮小効果が得られる可能性を示唆するものである。

一方、心筋の肥大や収縮性にもミトコンドリアダイナミクスが関わっているとの報告もある。例えば Dahl 食塩感受性ラットに食塩負荷を行うと左室肥大や心筋線維化が生じるが、その過程が Drp1 阻害薬 Mdivi-1 により抑制される⁷⁾。メカニズムとしては血圧上昇に伴う ROS 産生を Mdivi-1 が抑制し、その結果、Ca²⁺-activated protein phosphatase calcineurin and Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) 活性化が阻害されることが想定されている。大動脈縮窄による急性圧負荷モデルでは心筋細胞 Drp1 のヘテロ欠損によりマイトファジーが阻害されミトコンドリア ATP の減少、左室駆出率の低下を来すことが報告されている⁸⁾。大動脈縮窄モデルにおけるこれらの結果は、マイトファジーによるミトコンドリア品質維持機構の中で Drp1 を介するミトコンドリア fission が重要な役割を果たしていることを示唆している。ミトコンドリア DNA は電子伝達系に関わるタンパク質、リボソーム RNA、トランスファー RNA 等、ヒトにおいては 37 遺伝子をコードすることが知られている。そのため、ミトコンドリア DNA に損傷が蓄積すると細胞レベルでの ATP 産生が障害され細胞の活動、生存が脅かされる事態となる。このように機能障害を来したミトコンドリアは健康なミトコンドリアと融合 (fusion) することでミトコンドリア DNA にコードされるタンパクの産生、ATP 産生能を維持していると考えられるが、ミトコンドリアのダメージが一定のレベル以上になるとミトコンドリアが融合してもその品質維持が困難となり、fission、マイトファジーが誘導されるものと想定される。以上のように心筋細胞におけるマイトファジーはミトコンドリアの品質維持を通じ心負荷への適応過程において重要な役割を果たしていると考えられる。実際に不全心では Mfn2、OPA1 の発現は著しく低下する一方、Drp1 と Fis1 の発現は増加しており不全心筋においてミトコンドリアの分裂と融合のバランスが崩れていることが示唆される⁹⁾。冠動脈内微小塞栓により作成した

イヌ心不全モデルでは心筋細胞におけるミトコンドリアサイズの減少、クリステ構造の異常を認めるとともにミトコンドリア呼吸活性の低下、心筋エネルギー産生の低下を認めておりミトコンドリア品質維持機構破綻によりミトコンドリア機能障害、心機能低下を来していると考えられた¹⁰⁾。実際の症例においても大動脈弁置換術や左室補助装置植込み手術後の心臓組織ではミトコンドリア断片化、空胞変性、膨張といった形態異常を認め、その程度は駆出率の維持された心不全 (HFpEF) に比べ駆出率の低下した心不全 (HFrEF) ではより顕著であることが報告されている¹¹⁾。

血管平滑筋細胞のミトコンドリアダイナミクス

ミトコンドリアダイナミクスを制御する分子群は血管トーンとも深く関わっていることが近年、明らかになりつつある。ラット腸間膜動脈では Drp1 阻害薬、Mdivi-1 によりフェニレフリンや K⁺ による血管収縮が抑制された¹²⁾。Drp1 機能阻害により血管収縮が抑制されるメカニズムとして血管平滑筋細胞では収縮刺激によりミトコンドリア fission が誘導されミトコンドリア ROS や細胞内 Ca の増加を来すこと、Drp1 機能阻害によりその過程が抑制されることが考えられる。一方、ミトコンドリア fusion を促進する OPA1 のヘテロ欠損マウスではミトコンドリア由来 ROS の増加、superoxide dismutase 1 (SOD1) の発現低下を認め、N^G-Nitro-L-arginine methyl ester, hydrochloride (L-NAME) による慢性的な NO 合成酵素阻害時に生じる血圧上昇がより大きく、内皮依存性の血管弛緩反応の低下を認めた¹³⁾。このことはミトコンドリア融合が ROS 産生、血圧上昇に対し抑制的にはたらき血管保護作用を有することを示唆している。

血管平滑筋細胞が増殖する際、ミトコンドリア fission に伴うミトコンドリア数の増加を認めるが肺高血圧症の病態における Drp1 の役割についても報告されている¹⁴⁾。肺高血圧を来した肺の肺動脈では低酸素に伴う hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) が活性化するが、HIF-1 α の活性化は cyclin B1/cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) 依存的な Drp1^{ser616} のリン酸化により Drp1 を活性化する。培養平滑筋細胞において Drp1 阻害剤 Mdivi-1 や siRNA による Drp1 の機能抑制/ノックダウンを行うと細胞周期が G2/M 期で停止し、肺高血圧モデルラットにおいて Mdivi-1 は運動耐用量、右室機能を含む血行動態パラメーターを改善した。以上の結果は Drp1 を介するミトコンドリア fission が血管構成細胞の増殖、血管リモデリングを促進し血行動態に影響し得ることを示唆するものである。

マクロファージ機能制御とミトコンドリアダイナミクス

慢性動脈硬化や冠動脈インターベンション後再狭窄等、血管病の病態の中で単球・マクロファージを介する炎症が重要な役割を果たしていることはよく知られている。これら炎症細胞においてもミトコンドリアダイナミクスと細胞機能の密接なつながりが明らかになりつつある。著者はマウスより単離したマクロファージをLPS、IFN- γ により炎症性マクロファージへ、IL-4により非炎症性・修復性マクロファージへと分化誘導しミトコンドリアダイナミクスの役割を検討した。その結果、炎症性マクロファージではミトコンドリア fission を、非炎症性・修復性マクロファージではミトコンドリア fusion を認めた¹⁵⁾。実際にマウスより単離したマクロファージにおいて Drp1 機能を阻害すると炎症性マクロファージの発現する IL-6 や CCL2 の発現低下を認めミトコンドリア

ダイナミクスがマクロファージ活性化と関連することが示唆された(図2)。

生体レベルでのマクロファージ Drp1 の役割を明らかにするために作製した Lysozyme M 陽性細胞選択的 Drp1 欠損マウスでは血管傷害後の内膜肥厚、ネガティブリモデリングが抑制された¹⁵⁾。この結果は急性血管傷害においてミトコンドリア fission の抑制によりミトコンドリアの ROS 産生、炎症性マクロファージへの分化を抑制し、それに引き続き生じる平滑筋細胞の傷害部位への遊走・増殖を抑制したものと考えられた。一方、本マウスの左冠動脈前下行枝を結紮し心筋梗塞を作成したところ対照マウスと比較し梗塞後 28 日目時点での左室径拡大の増悪、左室駆出率の低下を認めた(図3)。また、Ira Tabas らは本マウスを LDL 受容体欠損マウスと交配し作製した動脈硬化モデルマウスにおいてマクロファージ Drp1 欠損によりプラークの壊死性コア

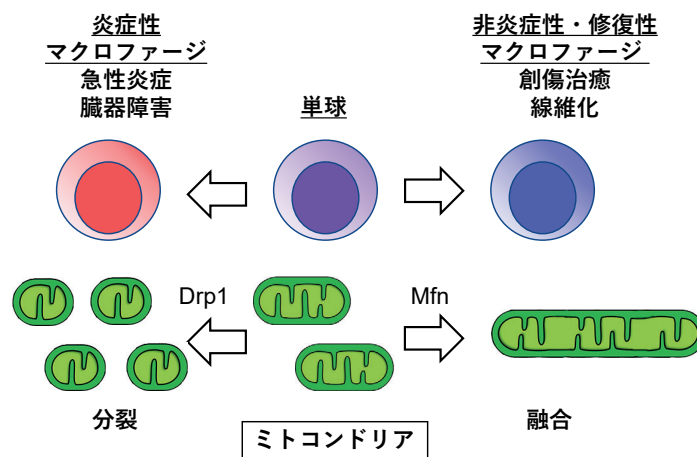


図2 ミトコンドリアダイナミクスとマクロファージ機能制御

炎症性マクロファージではミトコンドリア分裂を、非炎症性・修復性マクロファージではミトコンドリア融合を認める。

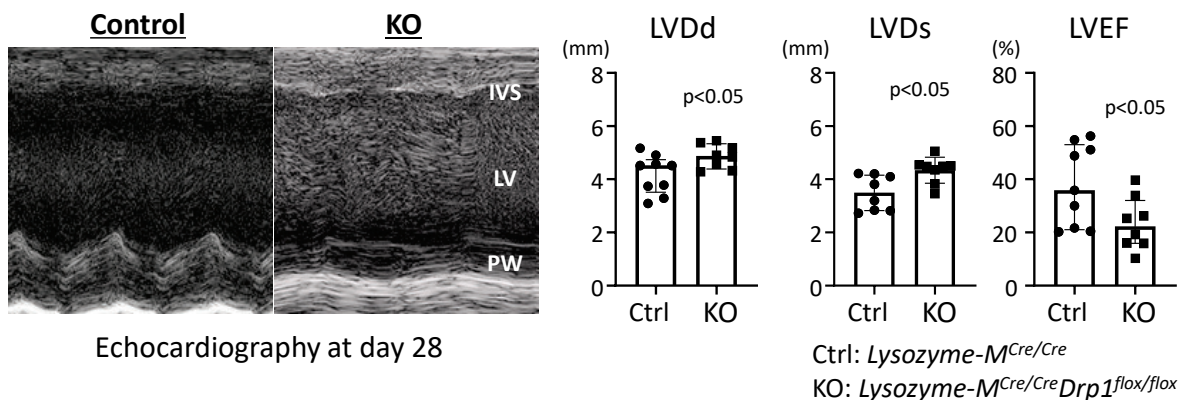


図3 ミトコンドリアダイナミクスと心筋梗塞後左室リモデリング

マクロファージ Drp1 欠損マウスにおいて心筋梗塞後 28 日目における左室拡大、左室駆出率低下を認めた。IVS, interventricular septum、LV, left ventricle、PW, posterior wall、LVDD, LV diameter at end diastole、LVDS, LV diameter at end systole、LVEF, LV ejection fraction.

の拡大を認め、その原因としてプラーク内の死細胞処理 (efferocytosis) が障害されることが重要であることを報告した¹⁶⁾。以上のように病態ごとに Drp1 機能抑制の結果は異なるが、このことは各々の病態における適正なミトコンドリアダイナミクス、即ちミトコンドリア fission、fusion のバランスがあり、その破綻によりミトコンドリア ROS 産生や呼吸機能の低下、即ちミトコンドリア品質維持機構の破綻が生じるものと推測される。

結語

以上に述べたようにミトコンドリア形態制御分子は様々な心血管病の病態に関与しているが、ミトコンドリアの形態変化がどのように細胞機能に影響を与えるかの詳細は不明な点が多い。ミトコンドリア形態制御分子への治療介入によりミトコンドリアダイナミクスを適正化することが様々な心血管病の病態を改善し得るかを含め、今後の検討が必要である。

文献

- 1) Lewis MR, Lewis WH: Mitochondria (and other cytoplasmic structures) in tissue cultures. *Am J Anat* 1915;17: 339-401.
- 2) Lewis MR, Lewis WH: Mitochondria in tissue culture. *Science* 1914;39: 330-3.
- 3) Filichia E, Hoffer B, Qi X, et al: Inhibition of Drp1 mitochondrial translocation provides neural protection in dopaminergic system in a Parkinson's disease model induced by MPTP. *Sci Rep* 2016; 6: 32656.
- 4) Knott AB, Perkins G, Schwarzenbacher R, et al: Mitochondrial fragmentation in neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 505-18.
- 5) Lee YJ, Jeong SY, Karbowski M, et al: Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 5001-11.
- 6) Ishikita A, Matoba T, Ikeda G, et al: Nanoparticle-mediated delivery of mitochondrial division inhibitor 1 to the myocardium protects the heart from ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondria outer membrane permeabilization: A new therapeutic modality for acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003872.
- 7) Hasan P, Saotome M, Ikoma T, et al: Mitochondrial fission protein, dynamin-related protein 1, contributes to the promotion of hypertensive cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl-salt sensitive rats. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 121: 103-6.
- 8) Shirakabe A, Zhai P, Ikeda Y, et al: Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure. *Circulation* 2016; 133: 1249-63.
- 9) Sabbah HN, Gupta RC, Singh-Gupta V, et al: Abnormalities of mitochondrial dynamics in the failing heart: Normalization following long-term therapy with elamipretide. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32: 319-28.
- 10) Sharov VG, Goussev A, Lesch M, et al: Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1757-62.
- 11) Chaanine AH, Joyce LD, Stulak JM, et al: Mitochondrial Morphology, Dynamics, and Function in Human Pressure Overload or Ischemic Heart Disease With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e005131.
- 12) Liu MY, Jin J, Li SL, et al: Mitochondrial fission of smooth muscle cells is involved in artery constriction. *Hypertension* 2016; 68: 1245-54.
- 13) Robert P, Nguyen PMC, Richard A, et al: Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension. *FASEB J* 2021; 35: e21678.
- 14) Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al: Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension. *Circ Res* 2012; 110: 1484-97.
- 15) Umezu R, Koga J, Matoba T, et al: Macrophage (Drp1) dynamin-related protein 1 accelerates intimal thickening after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: e214-26.
- 16) Wang Y, Subramanian M, Yurdagul A, et al: Mitochondrial fission promotes the continued clearance of apoptotic cells by macrophages. *Cell* 2017; 171: 331-45.

つながり、ひろがる循環制御の新時代



第44回
日本循環制御医学会
総会・学術集会 *The 44th Annual Meeting of Japan Society
of Circulation Control in Medicine*

2023年6月30日(金) – 7月1日(土)

会場 アートホテル弘前シティ 会長 富田 泰史 弘前大学大学院医学研究科
循環器腎臓内科学講座 教授

【事務局】弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座 〒036-8562 青森県弘前市在府町5
TEL 0172-39-5057 FAX 0172-35-9190
【運営事務局】株式会社東北共立 〒982-0001 宮城県仙台市太白区八本松2-10-11
TEL 022-246-2591 FAX 022-246-1754 E-mail 44jsccm@tohoku-kyoritz.co.jp

「循環制御」(電子版)投稿規定

本誌は、他誌に未発表の、投稿中でないものに限り、和文あるいは英文で循環制御に関する論文を投稿の対象とします。投稿原稿の採否は、「循環制御(電子版)」編集委員が査読の上で決定します。通常、採否決定まで約1ヶ月です。

1. 投稿の種類

1) 総説(Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文(Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告(Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報(Short communication)

基礎および臨床研究、症例提示あるいは、掲載論文についての編集部への寄稿等で、以下に示す基準をみたすもの。

5) 書簡(Letter to editor)

2. 原稿の体裁

原稿のうち、本文(図の説明を含む)は、すべて A4 版横書きで、1 ページあたり 25 行程度のダブルスペースとし、MS ワード(Windows 版、Mac 版のいずれでも可)を使用し、1つのファイルとして作成して下さい。図は MS パワーポイント(Windows 版、Mac 版のいずれでも可)を使用し、表は MS ワード(Windows 版、Mac 版のいずれでも可)を使用して作成し、それぞれ別々のファイルとして下さい。

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	12,000	6,000
原著	10,000	5,000
症例報告	4,000	2,000
短報	2,000	1,000
書簡	1,000	500

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

- 1) 表題、
- 2) 著者名、
- 3) 所属機関名、
- 4) 所属機関の住所、
- 5) 所属機関の電話番号、
- 6) 所属機関のファクシミリ番号、
- 7) 著者の連絡先の住所、
- 8) 著者の連絡先の電話番号、
- 9) 著者の連絡先のファクシミリ番号、
- 10) 著者の電子メールアドレス

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

原稿の種類	和文制限字数(字)	英文語数制限(words)
総説	300	250
原著	300	250
症例報告	不要	150
短報	不要	不要
書簡	不要	不要

6. 英文抄録とキーワード(和文原稿の第3～4ページ)
和文の総説および原著については、本文とは別に以下の英文を添付して下さい。
 - 1)表題、
 - 2)著者名、
 - 3)所属機関、
 - 4)所属機関の住所、
 - 5)英文抄録(250words 以内)、
 - 6)キーワード(3～5words)英文は、原則として英文校正業者に依頼し、英文のチェックを受け、投稿時にチェックが終了していることを示す文書を添付して下さい。
7. 本文の体裁
原著は緒言(Introduction)、方法(Methods)、結果(Results)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順とし、症例報告は緒言(Introduction)、症例提示(Case report)、考察(Discussion)、謝辞(Acknowledgement)、文献(References)、図表説明(Figure legends)の順としそれぞれ新しいページから開始して下さい。
8. 文献
参考文献は引用順に番号を付け、本文末尾にまとめて記載して下さい。著者は First Author から 3 名を必ず記入し、それ以外は、～ら、～et al として下さい。誌名の略は、日本医学図書館協会編：日本医学雑誌略名表、および Index Medicus にしたがって下さい。なお、文献引用の責任は著者に帰属致します。
(例)
向井詩保子, 野村実, 杉野芳美ら: 僧帽弁形成術において経食道 3D 心エコーが有用であった症例. 循環制御 2003; 24: 249-52.
Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, et al: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1495-500.
山崎光章, 島山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.
Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp.3-20.
9. 投稿に際しての注意事項
 - 1)倫理面および倫理審査結果の記載
ヒトを対象にして行われた研究については、薬物の適応外使用も含め、適切に患者および被験者の承認ならびに所属研究施設の倫理審査委員会の承認を受け、その旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。また、動物実験においても、動物愛護の面について充分配慮されたものであることと、所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている旨を方法(Methods)の最初に記載して下さい。
 - 2)利益相反状態の記載
本文の文献(References)の前に「利益相反状態」について記載して下さい。
 - 3)二重投稿の禁止と著作権の移管の承認
「投稿原稿の内容は、他誌に未発表であり、現在投稿中ではないこと」および「共著者全員が投稿原稿作成に関わり、その内容について承知していること」「循環制御誌に掲載された著作物の著作権は、著者から日本循環制御医学会に移管されることを共著者全員が理解し、それに同意すること」を明記し、共著者全員の署名と日付を付記した書面を PDF ファイルとして投稿時に添付して下さい。
 - 4)その他本誌への投稿料は無料ですが、紙媒体での別刷りはありません。採択原稿については、筆頭著者に掲載論文の PDF ファイルを進呈します。
なお、本誌に掲載された論文はすべて J-STAGE(科学技術情報発信・流通総合システム)で WEB 上に公開されます。
10. 原稿送信先
日本循環制御医学会事務局「循環制御」編集室
送信先 editorsroom@jscm.jp

編集後記

SARS-CoV-2の影響が未だ収束しない現在、学会集のあり方が大きく変わってきています。完全オンライン形式やハイブリッド形式など、開催する側も参加する側もこれまでにはない体験ができるとともに、改めて学会とは何か？総会・学会集とは何か？を考えるきっかけになっているように感じています。学会の活動として、やはり公式の雑誌を出版することは大変重要であり、今回の2022年6月「循環制御」が新しい編集体制の活発な活動として出版となり、新しく編集委員となった私としても大変嬉しいです。

本号は、Society5.0時代における医療についての巻頭言に始まり、まず42回総会・学会集シンポジウム「ECMOの多様な用途と合併症回避の工夫」での「新型コロナ肺炎における呼吸ECMOの現状と管理の実際」を特集しました。まさに多くの方が知りたい内容です。総説では、「大動脈弁狭窄症治療の診療ガイドライン」を掲載しています。症例では、「ST上昇型心筋梗塞の治療に難渋した冠動脈拡張症の2例」を投稿いただきました。関連学会印象期では、「19th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology」「第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム」「日本小児麻酔学会第26回大会」の3つを掲載しています。それぞれの学会での工夫や苦労を実感できる内容です。また、毎号注目の留学速報では、ドイツ連邦共和国バイエルン州のFriedrich-Alexander-Universitätでの体験を大下先生に寄稿いただきました。文献紹介も多数掲載し、新著紹介では「麻酔科ドクターズパール」を取り上げました。薬剤紹介では、高カリウム血症の治療薬として注目されているロケルマ（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物）を紹介しています。質疑応答では、ミトコンドリアダイナミクスと心血管病について古賀先生にお答えいただきました。来たる第44回の総会・学会集の会告も必見です。

本学会も大きな変革期にあります。その流れを感じていただけるのが、この「循環制御」です。引き続きご愛読いただければ幸いです。

(岸 拓弥)

- ・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 岡田 和夫 公文 啓二 砂川 賢二 夜久 均

ISSN 0389-1844

循環制御

第43巻 第1号 (2022)

- 公開日 / 令和4年6月30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

Baxter



患者さんの生命を守る

SAVE AND SUSTAIN LIVES

すべての人は病のない、可能性に溢れた健康な生活を
送る機会を与えられるべきだとバクスターは信じています。

その実現に向けて、私たちは日々全力でイノベーションを促進し、
世界中でスマートかつパーソナライズされた医療の実現に貢献しています。

バクスター株式会社
www.baxter.co.jp



Your first choice in respiratory care

Intersurgical design, manufacture and supply a wide range of medical devices for respiratory support.

Providing solutions in :

- Airway Management
- Anaesthesia
- Critical Care
- Oxygen and Aerosol Therapy



The complete solution from the respiratory care specialists

i-Pro Mask
Personal Respiratory Protective (PRP) Mask

製造元



Quality, Innovation and Choice

製造販売元

Next 日本メディカルネクスト株式会社

札幌 ☎011-622-4361	仙台 ☎022-299-2371
関東 ☎048-642-3360	東京 ☎03-5665-2780
名古屋 ☎052-242-5201	大阪 ☎06-6862-8552
広島 ☎082-270-3071	福岡 ☎092-622-7730



製品紹介HP

FLOW-i 麻酔システム



医療機器承認番号:22400BZX00385000 高度管理医療機器 特定保守管理医療機器
販売名:FLOW-i 麻酔システム 製造販売業者:ゲティンググループ・ジャパン株式会社

Layout Free

生体情報モニタ等
フレキシブルな設置が
可能

麻酔器本体の
高さ調節が可能
(C-30タイプ)

Volume Reflector

パワフル且つ
繊細な換気を
可能にした新開発の
再呼吸システム

Servo Inside

人工呼吸器
サーボベンチレータの
換気性能を搭載

※生体情報モニタ、麻酔記録端末はオプションになります。

フクダ電子西部北販売株式会社

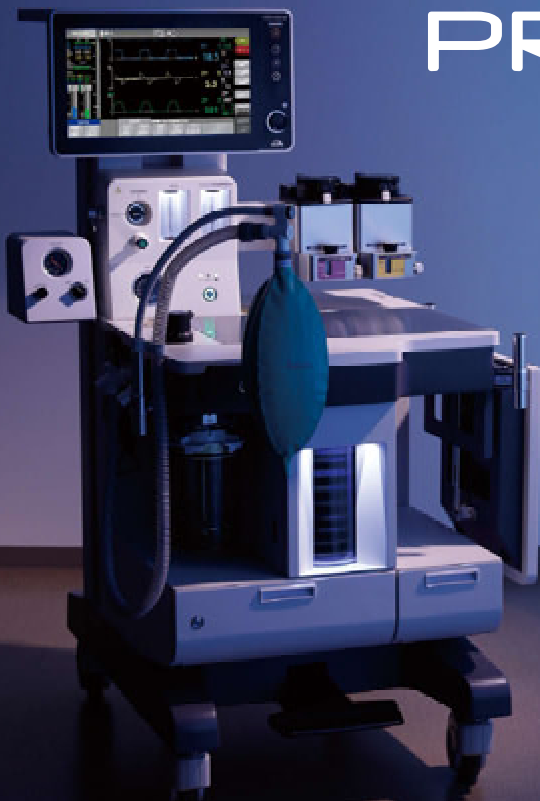
本社 〒812-0004 福岡県福岡市博多区榎田2-2-70 TEL.(092)473-7343(代)
フクダ電子株式会社 お客様窓口 (03)5802-6600 受付時間:月~金曜日(祝祭日、休日を除く)9:00~18:00

●福岡営業所 〒812-0004 福岡市博多区榎田2-2-70 TEL.(092)473-7741(代)
●北九州営業所 〒805-0034 北九州市八幡東区清田2-5-20 TEL.(093)653-3055(代)
●久留米営業所 〒830-0003 久留米市東柳原町607-1 TEL.(0942)32-8119(代)
●筑豊営業所 〒820-0070 飯塚市堀池字堤溝268-1 TEL.(0948)24-7719(代)

●佐賀営業所 〒849-0937 佐賀市鶴島3-4-31 TEL.(0952)31-5519(代)
●長崎営業所 〒852-8145 長崎市昭和3-256-20 TEL.(095)842-8055(代)
●佐世保営業所 〒859-3223 佐世保市広田2-210-1 TEL.(0956)39-2291(代)

アコマ麻酔システム

PROVIDEND



アコマ医科工業株式会社 <https://www.acoma.com/>

本社 〒113-0033 東京都文京区本郷 2-14-14
TEL : 03-3811-4151

営業所 札幌・東北・北関東・東関東・南関東・中京・
大阪・四国・広島・福岡・鹿児島