



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特 集 第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「心血管研究の新展開」
「麻酔科医による循環基礎研究を語る」

総 説 精神疾患と循環障害

原 著 歯科処置中にモニター管理を行った高齢患者の併存疾患と
循環器系合併症に関する検討

症 例 菌が検出されなかった急性大動脈解離術後縦隔炎の1例

短 報 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチン接種後
心筋炎を発症したと考えられた超高齢女性の1例

関連学会印象記

ESC Congress 2024 London

日本心臓血管麻酔学会第29回学術大会 印象記

日本麻酔科学会第71回学術集会

留学速報

Cincinnati Children's Hospital Medical Center

文献紹介

心原性ショック 最強の教科書

Cardiogenic Shock – the Best practice of the Best minds –

施設紹介

産業医科大学病院－急性期診療棟移転の紹介－

研究室紹介

愛知医科大学医学部生理学講座(生理学2)

機器紹介

僧帽弁閉鎖不全症に対する新たな経皮的僧帽弁接合不全
修復システム：PASCAL Precision システム

薬剤紹介

オンデキサ静注用 200 mg(アンデキサネットアルファ)

会 告

循環制御・目次

第45巻第2号(通巻148号)

巻頭言

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して 田中克哉 85

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「心血管研究の新展開」

- | | | |
|-------------------------|-------|----|
| 1. 心室拡張機能の多様性と進化的変遷 | 毛利聰 | 87 |
| 2. 臓器チップ技術による心臓機能の再現と応用 | 石成玉 | 90 |
| 3. 圧力による心筋バイオメカニクスの制御 | 山口陽平 | 93 |
| 4. 心筋機械感受性から考える糖尿病と心不全 | 入部玄太郎 | 96 |

特集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム「麻酔科医による循環基礎研究を語る」

- | | | |
|--|------|-----|
| 1. 海外での循環基礎研究を終えて | 大山拓朗 | 99 |
| 2. 麻酔科学と循環器学の融合的研究 | 假屋太郎 | 102 |
| 3. 麻酔科医による循環基礎研究を語る：敵か？味方か？ミトコンドリアUCPと循環制御 | 佐藤恒久 | 104 |

総説

精神疾患と循環障害 川人慎 107

原著

歯科処置中にモニター管理を行った高齢患者の併存疾患と循環器系合併症に関する検討 西川美佳 116

症例

菌が検出されなかった急性大動脈解離術後縦隔炎の1例 岡田修一 121

短報

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチン接種後
心筋炎を発症したと考えられた超高齢女性の1例 三浦由紀子 125

関連学会印象記

- | | | |
|--------------------------|------|-----|
| ESC Congress 2024 London | 森田英剛 | 127 |
| 日本心臓血管麻酔学会第29回学術大会 印象記 | 中島誉也 | 130 |
| 日本麻酔科学会第71回学術集会 | 原哲也 | 133 |

留学速報

Cincinnati Children's Hospital Medical Center 田中遼大 135

文献紹介

- | | | |
|----|------|-----|
| I | 川人伸次 | 140 |
| II | 川田徹 | 141 |

新著紹介

心原性ショック 最強の教科書 Cardiogenic Shock – the Best practice of the Best minds – 大場健太 143

施設紹介

産業医科大学病院－急性期診療棟移転の紹介－ 寺田忠徳 145

研究室紹介

愛知医科大学医学部生理学講座(生理学2) 佐藤元彦 148

機器紹介

- 僧帽弁閉鎖不全症に対する新たな経皮的僧帽弁接合不全
修復システム：PASCAL Precisionシステム 倉島真一 151

薬剤紹介

オンドキサ静注用200mg(アンデキサネットアルファ) 香取信之 158

会告

第46回日本循環制御医学会総会・学術集会案内 165

投稿規定 166

編集後記

..... 沼田智 168

卷頭言

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催して

田 中 克 哉 *

2024年6月28日、29日に徳島市のあわぎんホールで第45回日本循環制御医学会総会・学術集会を開催させていただいた。コロナ禍もついに完全に終結しコロナ以前の2日間の日程で開催した。昨年は弘前大学循環器腎臓内科学講座の富田泰史教授が大会長で素晴らしい学会を開催してくださり、その内容を参考にさせていただき大会の内容を考えた。学会のテーマは「原点回帰」とした。日本循環制御医学会は1980年、我々の教室の初代教授である齊藤隆雄先生が創設した学会であり、麻酔科医で循環に興味がある先生方、循環器内科の先生方、循環に関する基礎研究を行っている先生方、心臓血管外科医の先生方が「循環」というキーワードで集う診療科横断型の学会である。45年の歴史の中において、学会で中心的な役割を果たしてくださる先生は変遷してきた。ここ近年、各領域でこの学会を牽引していただいた先生方が定年等で第一線を退かれ世代交代が望まれる状況である。その意味でもテーマは「原点回帰」とし、齊藤先生が一から築き上げた「循環」が好きな先生方を束ねたこの学会の原点に返り、若い世代の先生方にもどんどん入ってもらいたいと考えた。

慶應大学循環器内科前教授で現在も先生が設立したHeartseedで心筋再生医療の臨床応用に向けて邁進されている福田恵一先生にお弟子さんをお二人紹介していただいた。山口大学第二内科の佐野元昭先生に水素ガスを用いた心肺停止蘇生後症候群に対する臨床試験の結果、その作用機序および水素医療の今後について、非常にインパクトのあるご講演を賜った。岡山大学循環器内科学の湯浅慎介先生からは非常に緻密な基礎研究のご研究のご紹介、今はやりのAIを用いて病的細胞の細胞機能評価方法の開発についてご講演があった。お二人とも夢のあるお話で循環器内科の領域ではこのような素晴らしいお仕事をされているのかと

驚いた。麻酔科領域では東京大学の循環器内科から麻酔科に移ってこられた假屋太郎先生、浜松医科大学からドイツ留学中の佐藤恒久先生、徳島大学から広島大学麻酔科教授に就任し、未だ自ら基礎実験を行っている堤保夫先生、留学帰りの当科の大山拓朗先生による「麻酔科による循環基礎研究を語る」と題したシンポジウムを開催した。麻酔科領域でも頑張って基礎研究している先生方の貴重なお話を聞けた。基礎研究の分野では入部玄太郎先生にシンポジウム「心血管研究の新展開」を企画していただき入部先生も含め4人の先生方から循環の非常に基礎的な研究のお話を聞くことができ勉強になった。一般演題では国立循環器病研究センターの朔啓太先生の教室の先生方からたくさんの素晴らしい研究内容の演題を出していただき、朔先生の教室のパワーを感じた。

紙面の都合ですべて記述することはできないが、どのご講演も一般演題も知らないことが沢山あり、参加された先生方には印象に残るものが多かったのではないかと推察する。こぢんまりとしているが合宿のような雰囲気の大会であった。参加者は130人であった。学会懇親会は65人の先生方のご参加いただき、阿波踊りを楽しんでいただいた。各領域で若い研究指導者にこの会に入っていたとき、教室の若い先生方に一般演題を出していただき一人でもこの学会に興味を持つ先生が増えればいいなど考えている。

来年は旭川で旭川医科大学生理学講座の入部先生が大会長として学術集会を開催する。今から旭川で合宿するのが楽しみである。最後に今回ご講演いただいた先生方、参加していただいた先生方、医局の先生方、協賛していただいた企業の方々や病院の関係各位、労務提供いただいた企業の方々、キヨードープラスの方々、本当にありがとうございました。心より感謝いたします。

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野

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」1台で、
全身および局所の循環を把握、
治療判断をサポートします。

- All in one システム

モジュール式デザインにより、使用状況に応じた
モニタリングデバイスの選択が可能

- 多様な画面で見える、分かる

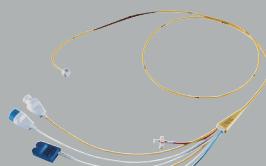
目的に応じて11種類の画面から選択、
血行動態(最大8パラメータ)をリアルタイムで表示



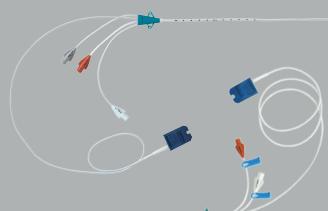
接続可能なモニタリングデバイス



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・ペディアサット



ForeSight センサー

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・ペディアサット／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。

© 2022 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2022027-3

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



特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「心血管研究の新展開」

1. 心室拡張機能の多様性と進化的変遷

毛 利 聰 *

キーワード：ventricular mechanics、diastole、evolution、connectin/titin

はじめに

近年、特段の疾患が無くとも加齢に伴う線維化や心肥大により血液ポンプとしての機能が低下する拡張障害性心不全が注目されている。科学の進歩によりヒトの寿命が急速に延長したが故の現象とも考えられるが、なぜヒトの心室拡張性の予備能はこれほど限られているのだろうか。今回は心室拡張性について理解を深めるため、広く動物界における心室拡張システムの比較と、肺呼吸脊椎動物の心筋バネ分子コネクチン（タイチン）の遺伝子・アミノ酸配列から心室拡張性の進化的変遷を考察した。

筋組織である心臓の進化上の課題：いかに心室を拡げるか

筋細胞の収縮がアクチン・ミオシンの分子運動（図1A）によるのに対し、伸展・拡張は分子レベ

ルでは解決せず、マルチスケールな仕組みが必要であった。例えば肘関節を屈曲させる上腕二頭筋は対側に配置された三頭筋の収縮により受動的に伸展する（図1B）。心臓の拡張機能においても、進化における様々な試行錯誤の結果を見ることができる。

節足動物ロブスターの心臓は心室のみで、外骨格等からなる硬い空間に収納され、弾性組織によって心室と胸郭が連結されている。収縮時に弾性組織の引張により蓄えられたエネルギーによって弛緩時に心室を拡張させる（図2A）。この仕組みは末梢からの体液灌流に血管を用いない開放循環系と協働しており、収縮時には体液を心室周囲に引き込み、拡張期に心室内に流入させる（図2A）。ヒトを含む脊椎動物が採用したのは主力ポンプの上流に壁が薄く拡がりやすい補助ポンプを配置する心房-心室システムで、全ての脊椎動物種に共有されている。このシステムでは心房を拡張させるメカニズムが必要となり、魚類においては上肢を力学的に支える胸帶（肩甲骨や鎖骨

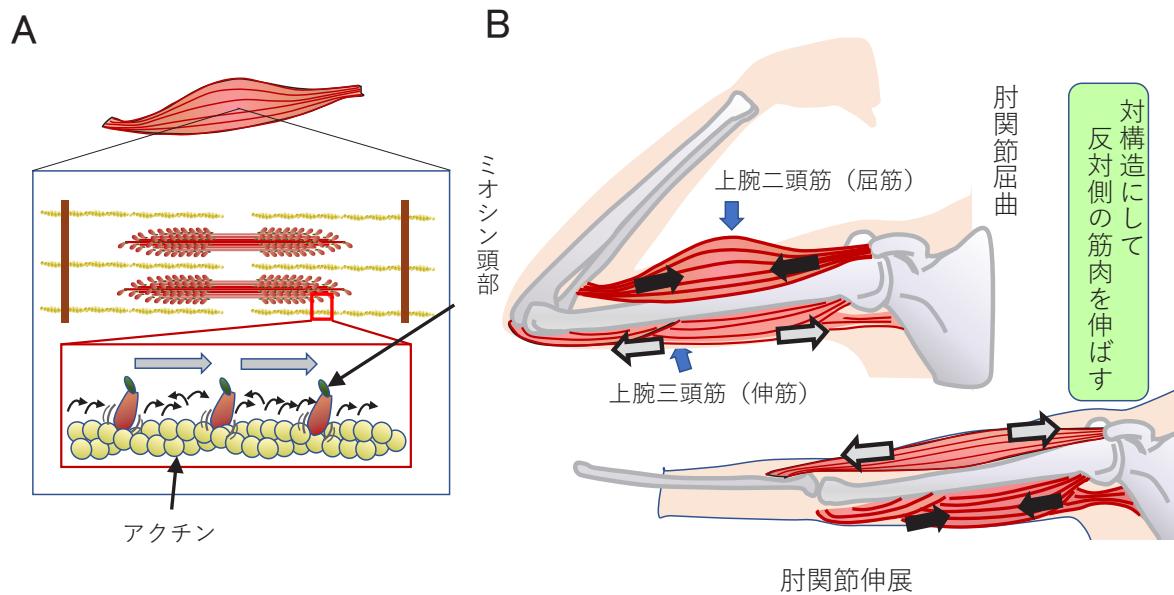
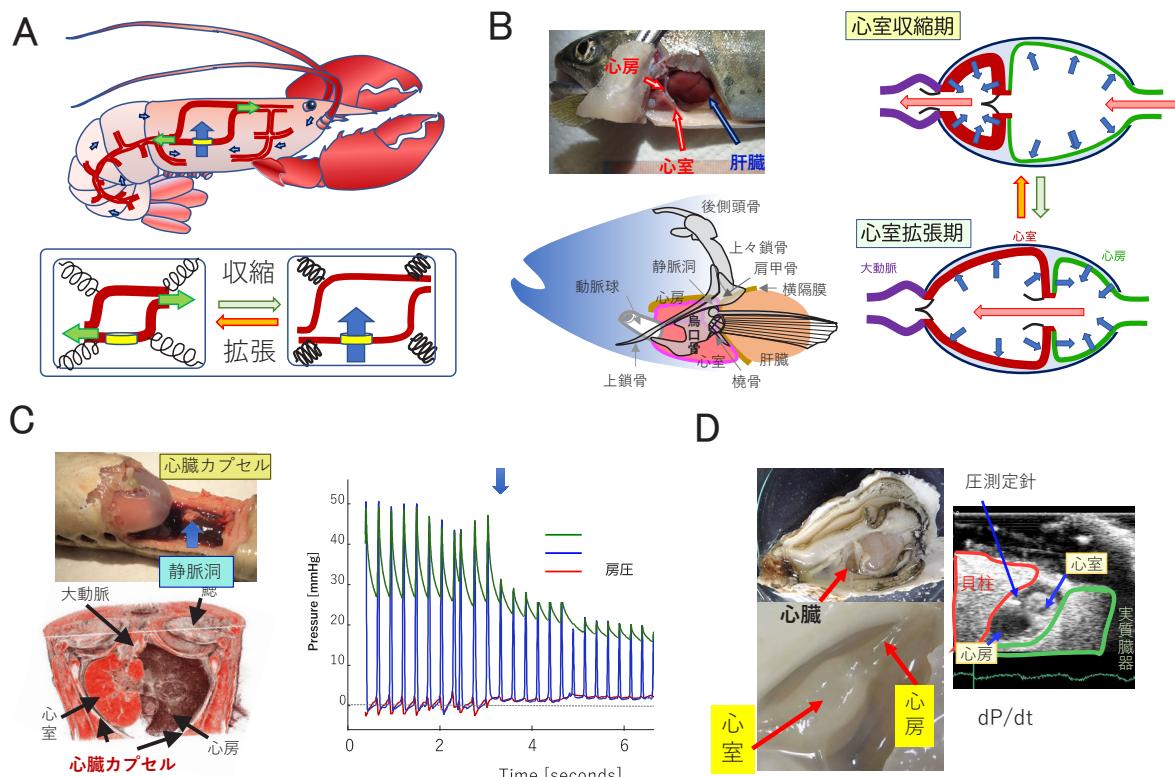


図 1

A : ミオシン頭部の短縮方向への揺らぎと筋収縮 B : 肘関節の伸展における上腕二頭筋・三頭筋の対構造



A : 節足動物ロブスターの心室型心臓と開放循環系
 B : ヤマメの心房 - 心室型心臓とペクトラルガードルによる心房血液充満
 C : ヤツメウナギの心房 - 心室型心臓と軟骨カプセルによる心房血液充満
 D : 軟体動物カキの心房 - 心室型心臓と貝柱や実質臓器による心房血液充満

で構成される輪状構造)に囲まれた硬く容積一定の空間に心臓を収納して、心室収縮による容積減少により心房を拡張し血液を流入させていた(図2B)。それでは上肢にあたる胸ビレや胸帶を持たない無顎類の心臓はどうか、となるが、ヤツメウナギも同様の力学的效果を得るために軟骨カプセルに心臓を収納していた(図2C)。このカプセルを切開すると心房圧は上昇して心房内への血液流入は低下し、動脈圧は著明に低下した(図2C)。軟体動物のカキは節足動物と脊椎動物のハイブリッド型で、末梢組織では開放血管系であるが心臓へと還る静脈を持つ。そして、貝柱と肝臓等、実質臓器で構成される空間に心房 - 心室型心臓を収納して心室収縮の力を利用して心房を拡張させている。心室収縮期には心臓外圧が低下し、心房を外部から引張しているのである(図2D)。このように、心臓は外部の力学的環境を利用することによりポンプ機能を向上させてきたのである。

肺呼吸脊椎動物の心室拡張性進化

ヒトを含む哺乳類の心臓周囲は気相(肺)であり、上述した魚類の持つシステムを放棄し、心室

への血液流入は心室サクションへの依存を高め、心房は進化的時間スケールで縮小している。脊椎動物が陸上進出した後にどのように心臓を進化させたかを検討するため、拡張期末圧 - 容積関係および心筋細胞の伸展性を規定するバネ分子コネクチン(タイチン)のアミノ酸配列を解析した。哺乳類の心室は爬虫類・両生類に比べ拡張性が低く(図3A)、バネ分子として機能するコネクチン(図3B)の弾性領域には単エクソンのN2B領域と、スプライシングによって調節されるPEVK領域があり、両生類・爬虫類に比べて哺乳類・鳥類は双方とも著明に短縮していた(図3C)。この変化は、冠循環の発達した心室において拡張期優位な血流を維持するための過度な心室の伸展を防ぐために有利であることや、緻密な心室壁を持つことによる心室への血液充満における心房の役割低下が理由と考えた。また、N2B領域の短縮時期を系統樹と併せて検討すると、地球上最大の大気酸素濃度低下と生命大量絶滅が起こり、哺乳類では横隔膜、鳥類では気嚢といった呼吸サポートシステムが出現した古生代ペルム紀と中生代三疊紀の境界と一致した(図3D)。

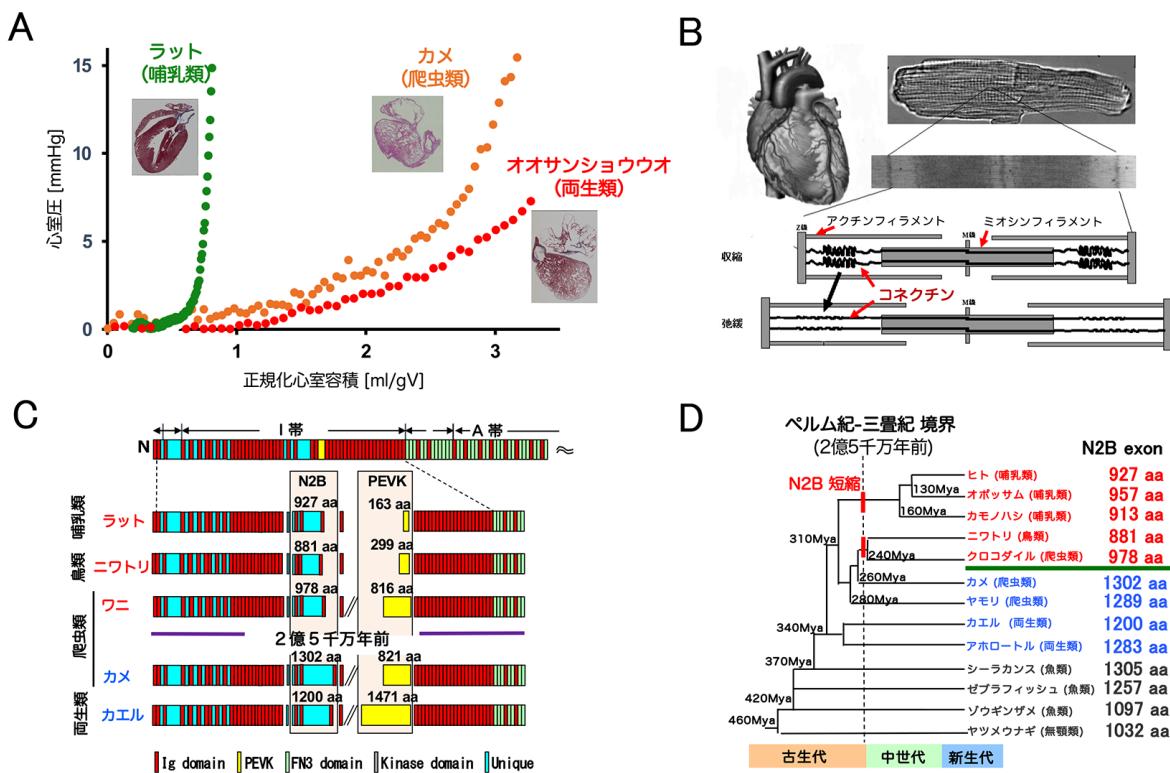


図 3

A : 肺呼吸脊椎動物の拡張期心室 - 圧容積関係 B : 心筋細胞のバネ分子コネクチン
 C : コネクチンにおける弾性領域比較 D : 単エクソン N2B の大きさと脊椎動物系統樹比較

まとめ

筋組織の伸展にはマクロレベルでのシステムが必要であり、心臓においては外部の力学的環境(固相・液相・気相)と共同して血液ポンプ機能を発揮している。脊椎動物の陸上進出後は肺の獲得や冠循環の発達に伴って心室の拡張性を抑制してきた可能性がある。拡張障害性心不全は、ヒトが

生物本来の寿命である生殖年齢を大きく超過して生きる、言わば進化による機能保証期間を過ぎたが故の現象なのかもしれない。

本研究における利益相反はありません。動物実験に関しては川崎医科大学・動物実験委員会の承認を受けて行われました。

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「心血管研究の新展開」

2. 臓器チップ技術による心臓機能の再現と応用

石 成 玉*、高 橋 賢*

キーワード：臓器チップ、心臓チップ、疾患モデリング、製薬クリーニング、個別化医療、heart-on-a-chip、disease modeling、drug screening

はじめに

心血管疾患は依然として世界の死因の第一位であり、毎年1,730万人の死亡を惹き起こしており、2030年までにこの数字は2,360万人を超えると予測されている¹⁾。また、心臓毒性は臨床試験の失敗や薬の撤回の主要な原因の一つでもある。マウスの80%の遺伝子はヒトの相同遺伝子に対応しており²⁾、理論的にはマウスで有効な薬物は患者にも同様の効果をもたらすはずである。しかし、動物実験を通過した薬物のうち、30%が第II相臨床試験を通過できず、60%が第III相臨床試験を通過できない³⁾。そのため、人間の病態生理を正確に模倣する器官モデルの開発が急務となっている。

1990年頃、マイクロ流体流路上で培養液を灌流しつつ細胞を培養する技術が開発され、これとともに臓器チップ(organ-on-a-chip)技術が誕生した⁴⁾。臓器チップ技術の登場は、医学研究を2D培養から3D培養、動物実験からヒト細胞由来組織、静的培養から動的循環へと飛躍的に進化させた。臓器チップ技術は、細胞間相互作用により従来の2次元細胞培養系と比べてより忠実に臓器機能を再現し、動物実験における種差の問題を解消しつつある。

心臓チップモデルの構築とその応用

心臓チップ技術は、心臓を構成する細胞をマイクロ流体チップ上で共培養することにより、心臓の構造と機能を再現する技術である。用いられる心筋細胞はヒト誘導多能性幹細胞(hiPSCs, human induced pluripotent stem cells)から分化誘導した心筋細胞を主として、胚性幹細胞から分化誘導した心筋細胞や、ラット心臓由来心筋細胞が用いられる。著者らはこれに加え、線維芽細胞と血管内皮細胞を共培養することにより、心臓の機能をよ

り忠実に再現する心臓チップを開発した⁵⁾(図1)。以下に、心臓チップの応用例を示す。

1) 疾患モデルの構築とメカニズムの解明

心臓チップ技術は、心筋梗塞⁶⁾、虚血再灌流障害⁷⁾、遺伝性心筋症⁸⁾、不整脈⁹⁾、COVID-19関連心筋炎¹⁰⁾等、様々な心臓病の病態生理を再現するために利用されている。Rick Luらは、免疫細胞を循環させる血管化心臓モデルを開発し、このモデルを使ってCOVID-19による心筋炎の特徴的な徵候を観察した。これにより、ウイルスが惹き起こす心筋炎に対する新しい治療ターゲットが発見された¹⁰⁾。また、hiPSC-CMおよび組織工学技術を用いることで、患者由来の細胞を使用したり、遺伝子編集を行ったり、微小組織の細胞構成や割合を変更したりする等、様々な方法で心臓病モデルを構築することが可能である。心臓チップ技術は、ヒトの細胞を用いて病気をモデル化するため、心臓病の遺伝的および分子的メカニズムの理解を深め、新たな治療法の開発を促進し、最終的には心臓病患者の生活の質を向上させることが期待される。

2) 薬物の薬効・毒性評価、効果の予測、および他臓器との相互作用の再現

心臓チップ技術は、製薬の薬効・毒性試験に有用であるのみにとどまらない。Xiaoらは、polytetrafluoroethylene樹脂製の微細加工された灌流可能なマイクロ流体流路を使用して薬物輸送と放出速度を精密に制御し、心毒性反応を惹起する薬物濃度を予測した¹¹⁾。またLeeらは、電気化学生物センサーを統合した心臓と乳癌のデュアルオルガノイドモデルを使用し、代表的な心臓マーカーであるTroponin T、CK-MB(creatine kinase MB)、HER-2(human epidermal growth factor receptor type2)のレベルをリアルタイムで検出することで、化学療法による心毒性を評価した¹²⁾。このように、心臓チップモデルを発展させることで、薬物の心臓に対する薬効・毒性試験を高い精度で実施できることに加え、薬物の効果の予測が可能となる。また、心臓と他臓器との相互作用を再現することが可能となる。

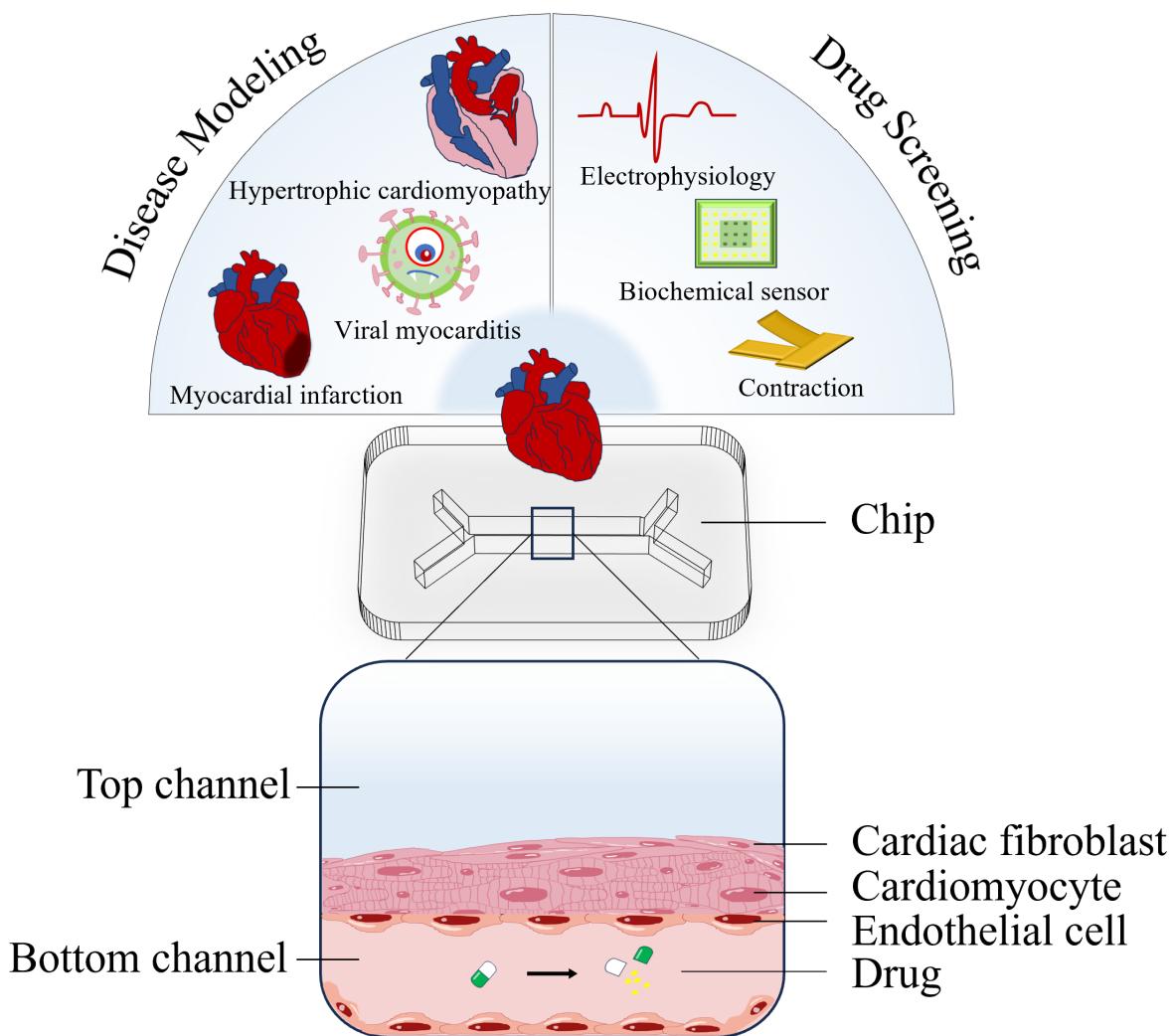


図 1

今後の方向性

臓器チップ技術を用いた心機能の再現について、これまでの心筋、線維芽細胞、および血管内皮細胞等に加え、免疫細胞の導入による炎症状態の再現がある。これにより、心筋梗塞や虚血再灌流障害等の病態を、より忠実に再現することが可能となる。また、心臓はそれ単独ではなく、腎臓や肝臓等、他の臓器との相互作用によりその機能を果たしている。このような臓器間相互作用を臓器チップ技術で再現することにより、これまで実験動物に頼っていた疾患モデルの開発や薬の薬効・毒性評価を、より正確に行うことが可能となる。これに加え、特定の遺伝的背景を持つ患者からiPS細胞を作成し、これを用いて心臓チップを作成することにより、各々の患者に対する効果的な薬剤の提案を行うことが可能となるだろう。

まとめ

現在、40カ国以上が化粧品の動物実験を禁止

しているが、医療研究においては依然として多くの動物実験が行われている。臓器チップ技術は、不要な動物の犠牲を減らすための人道的な研究手法を提供する。この技術が進歩し、応用範囲が拡大することで、心臓チップは疾病モデルの開発や薬物の開発において、ますます重要な役割を果たすであろう。これまでの製薬や医学研究は、最大多数の患者を対象とした最大公約数的なアプローチであったが、今後は人種や性別、遺伝的背景を考慮した、個別化医療の実現を促進すると期待される。

文献

- 1) World Health Organization. World health statistics 2008. May 27, 2008. Accessed October 20, 2024. <<https://www.who.int/publications/item/9789241563598>>
- 2) Mouse Genome Sequencing Consortium, Waterston RH, Lindblad-Toh K, et al: Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome.

- Nature 2002; 420: 520-62.
- 3) Van Norman GA: Phase II trials in drug development and adaptive trial design. JACC Basic Transl Sci 2019; 4: 428-37.
- 4) Huh D, Matthews BD, Mammoto A, et al: Reconstituting organ-level lung functions on a chip. Science 2010; 328: 1662-8.
- 5) Liu Y, Kamran R, Han X, et al: Human heart-on-a-chip microphysiological system comprising endothelial cells, fibroblasts, and iPSC-derived cardiomyocytes. Sci Rep 2024; 14: 18063.
- 6) Rexius-Hall ML, Khalil NN, Escopete SS, et al: A myocardial infarct border-zone-on-a-chip demonstrates distinct regulation of cardiac tissue function by an oxygen gradient. Sci Adv 2022; 8: eabn7097.
- 7) Liu H, Bolonduro OA, Hu N, et al: Heart-on-a-chip model with integrated extra- and intracellular bioelectronics for monitoring cardiac electrophysiology under acute hypoxia. Nano Lett 2020; 20: 2585-93.
- 8) Cashman TJ, Josowitz R, Johnson BV, et al: Human engineered cardiac tissues created using induced pluripotent stem cells reveal functional characteristics of BRAF-mediated hypertrophic cardiomyopathy. PLOS ONE 2016; 11: e0146697.
- 9) Veldhuizen J, Mann HF, Karamanova N, et al: Modeling long QT syndrome type 2 on-a-chip via in-depth assessment of isogenic gene-edited 3D cardiac tissues. Sci Adv 2022; 8: eabq6720.
- 10) Lu RXZ, Rafatian N, Zhao Y, et al: Cardiac tissue model of immune-induced dysfunction reveals the role of free mitochondrial DNA and the therapeutic effects of exosomes. Sci Adv 2024; 10: eadk0164.
- 11) Xiao Y, Zhang B, Liu H, et al: Microfabricated perfusable cardiac biowire: A platform that mimics native cardiac bundle. Lab Chip 2014; 14: 869-82.
- 12) Lee J, Mehrotra S, Zare-Eelanjegh E, et al: A heart-breast cancer-on-a-chip platform for disease modeling and monitoring of cardiotoxicity induced by cancer chemotherapy. Small 2021; 17: 2004258.

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「心血管研究の新展開」

3. 圧力による心筋バイオメカニクスの制御

山 口 陽 平 *

キーワード：hydrostatic pressure, cardiomyocyte, biomechanics

はじめに

心臓の収縮機能は、収縮・弛緩に伴う伸展と圧力という二つの力学的負荷によって制御されている。これまで、シリコンチャンバー やカーボンファイバー等を用いた細胞伸展技術が数多く開発されてきたことにより、心筋細胞に対する伸展刺激の研究は広く進められ、分子レベルから詳細なメカニズムが解明されている^{1)~3)}。例えば、心筋細胞は数分間の伸展に伴い、発生張力が二相性に変化することが知られている(図1A)^{4),5)}。伸展とほぼ同時に収縮タンパク質のカルシウム(Ca^{2+})感受性が増大し、急激な収縮力の増大を引き起こすFrank-Starling機構が生じる。さらに数分間にわたり伸展が持続すると、slow force response to stretch またはAnrep効果と呼ばれる細胞内 Ca^{2+} 濃度増加に伴う収縮力の緩徐な増大が生じる。このプロセスには、受容体作動性陽イオンチャネルであるTRPC(transient receptor potential canonical)3とTRPC6が重要な役割を果たしていることが知られる^{3),4),6)}。

一方、静水圧負荷環境下での心筋細胞動態や Ca^{2+} 動態をリアルタイムに可視化する技術はこれまで確立されておらず、心筋細胞に対する静水圧の影響については未解明な点が多い。本稿では、我々が保有する静水圧負荷環境下で心筋細胞のライブセルイメージングが可能な圧力顕微鏡を用い、深海レベルの非生理的な圧力から血圧レベルの生理的な圧力に至る静水圧負荷環境における心筋細胞動態の観測結果に基づく、心筋細胞における静水圧の作用に関する最新の知見を紹介する。

心筋細胞における非生理的な圧力の作用

心臓に深海レベルの非生理的な圧力を負荷した場合、どのような変化が生じるのだろうか。このような疑問は約100年前から存在しており、1928年にEdwardsとCattellが史上初の摘出した心臓に静水圧を負荷する実験を行った。彼らは大気圧

(0.1 MPa = 760 mmHg)の60倍にあたる6 MPa(4,560 mmHg)、つまり深海600 m相当の静水圧が心収縮能を亢進させることを報告している⁷⁾。しかし、細胞レベルで高静水圧負荷がどのような影響を及ぼすかについては、長年謎のままであった。

近年、我々は圧力顕微鏡を用いて、深海2,000 m程に相当する20 MPa(152,000 mmHg)の非生理的な静水圧を心筋細胞に負荷する実験を行った⁸⁾。その結果、20 MPaの超高静水圧負荷により心筋細胞が20秒程かけてゆっくりと収縮することを見出した(図1B)。この緩やかな収縮は、生理的な収縮に見られる細胞内 Ca^{2+} 濃度の一過性の上昇を伴わず、細胞内 Ca^{2+} 濃度非依存的な現象であることが分かった。さらに、アクトミオシンの相互作用を阻害するミオシンATPase阻害薬(BDM)を投与すると、20 MPaの静水圧による心筋細胞の緩やかな収縮が完全に阻害された。一般的に、高圧負荷はタンパク質分子間の結合力を弱めるとされているため、超高静水圧負荷はトロポミオシン-トロポニン複合体に作用し、その一部をアクチンから解離させた可能性がある。これによりミオシン結合部位の一部が露出し、限定的な結合が生じた結果、ゆっくりとした収縮が生じたと推測される。このことが拍動した心筋細胞で生じると、心筋細胞の収縮力は増大すると推定され、超高静水圧による心収縮能亢進メカニズムの一端を担っていると考えられる。

これらの結果は、長年ブラックボックスとされていた心臓に対する超高静水圧の影響を細胞レベルで詳細に解析したものであり、静水圧による心筋細胞動態の直接的な制御の可能性を示唆している。

心筋細胞における生理的な圧力の作用

高血圧という慢性的な圧力負荷は、心臓を代償的に肥大させ、最終的にはその代償機構が破綻して心不全へ陥ることが知られている⁴⁾。このように、心筋細胞は圧力に対して高い感受性を示す。しかし、血圧レベルの静水圧負荷環境下に拍動

* 名古屋市立大学大学院医学研究科薬理学分野

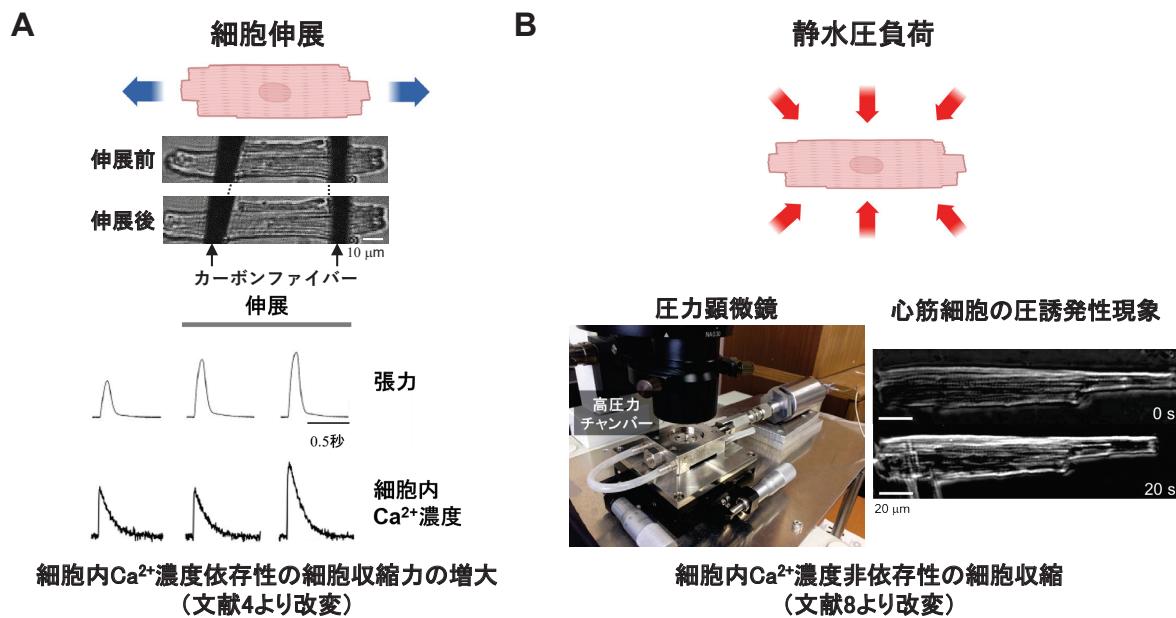


図1 心筋細胞に対するメカニカルストレスの作用

する心筋細胞のリアルタイムな観測はこれまで困難だったため、急激な圧力負荷が心筋細胞に及ぼす影響については不明な点が多い。

そこで、我々が開発してきた圧力顕微鏡技術を応用し、200 mmHg の静水圧負荷環境下での心筋細胞動態と Ca^{2+} ハンドリングの観測に挑戦している。予備的な実験結果から、200 mmHg の静水圧負荷によって心筋細胞の収縮力が増大し、その増大は細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化により引き起こされる可能性が示唆されている。このメカニズムに機械受容チャネルが関与している可能性を考え、蜘蛛毒ペプチド GsMTx4 (機械受容チャネル阻害薬)⁹⁾ を投与したところ、静水圧負荷による収縮力の変化が抑制された。これらの結果から、我々は Piezo1 や TRP 等の機械受容チャネルに着目し、心筋細胞で観察される静水圧誘発性現象の分子メカニズムの解明に向けて、現在精力的に研究を進めている。

まとめ

非生理的レベルの超高静水圧負荷 (血圧の約 750 倍) では、心筋細胞におけるアクトミオシンの相互作用が直接活性化され、ゆっくりとした収縮が引き起こされる。一方、生理的なレベルの静水圧負荷では、機械受容チャネルの活性化により細胞内 Ca^{2+} 濃度が変化し、それが心筋細胞の収縮力を調節している可能性が示唆されている。このように、異なる圧力レベルはそれぞれ異なるメカニズムを通じて、心筋細胞動態に影響を与えている可能性がある。

今後、圧力顕微鏡を用いて、心筋細胞の圧受容に関わる分子メカニズムへの理解が進めば、

慢性的な圧力負荷により生じる心不全の予防・治療法の新たなアプローチに繋がることが大いに期待される。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Naruse K: Mechanomedicine. *Biophys Rev* 2018; 10: 1257-62.
- 2) Iribe G, Kaneko T, Yamaguchi Y, et al: Load dependency in force-length relations in isolated single cardiomyocytes. *Prog Biophys Mol Biol* 2014; 115: 103-14.
- 3) Yamaguchi Y, Iribe G, Kaneko T, et al: TRPC3 participates in angiotensin II type 1 receptor-dependent stress-induced slow increase in intracellular Ca^{2+} concentration in mouse cardiomyocytes. *J Physiol Sci* 2018; 68: 153-64.
- 4) Yamaguchi Y, Iribe G, Nishida M, et al: Role of TRPC3 and TRPC6 channels in the myocardial response to stretch: Linking physiology and pathophysiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2017; 130: 264-72.
- 5) Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, et al: The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H175-82.
- 6) Dowrick JM, Tran K, Loiselle DS, et al: The slow force response to stretch: Controversy and contradictions. *Acta Physiol* 2019; 226: e13250.
- 7) Edwards DJ, Cattell M. The stimulating action of hydrostatic pressure on cardiac function. *Am J*

- Physiol 1928; 84: 472-84.
- 8) Yamaguchi Y, Nishiyama M, Kai H, et al: High hydrostatic pressure induces slow contraction in mouse cardiomyocytes. *Biophys J* 2022; 121: 3286-94.
- 9) Bae C, Sachs F, Gottlieb PA: The mechanosensitive ion channel Piezo1 is inhibited by the peptide GsMTx4. *Biochemistry* 2011; 50: 6295-300.

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「心血管研究の新展開」

4. 心筋機械感受性から考える糖尿病と心不全

入 部 玄太郎 *

キーワード：reactive oxygen species、stretch、
diabetic cardiomyopathy、
hypertensive heart disease

はじめに

心臓は生涯に亘り、刻一刻と変化する力学的負荷環境に対応して適正な血液を拍出する負荷適応性を持っている。力学的負荷への対応に様々なレベルで関わるのが心筋の機械感受性反応である。これまで心筋の興奮収縮連関の様々な段階に機械感受性が存在することが報告されており、興奮収縮連関は機械的負荷によって複雑な機能修飾を受けることがわかつてききた。

心筋細胞の機械感受性現象が多数報告されている中で、我々は伸展誘発性活性酸素種(ROS, reactive oxygen species)産生増加現象に注目している。これは心筋が急性に伸展された時にNADPH oxidase 2 (NOX2) から直ちにROSが産生される現象である。少量のROSは生理的な情報伝達物質として重要である一方で、過剰なROSは酸化ストレスとして様々な病態を惹き起こすことが知られている。我々は伸展誘発性ROSが心筋の生理的な負荷適応性と、高血圧性心疾患や糖尿病性心筋症等の心不全発症における酸化ストレスの両方に関わっていると考えている。

伸展誘発性ROSの生理～病態生理

心筋の急性伸展誘発性ROSは筋小胞体リアノジン受容体のS-ニトロシル化とS-グルタチオン化を促進することにより、リアノジン受容体を活性化する。伸展誘発性のリアノジン受容体の機能変化は伸展時にどのような細胞機能変化を来すのであろうか。我々の検討では、1Hzで電気刺激した際のマウス心筋細胞のカルシウムトランジエン卜波形は、野生型では伸展に伴う変化が見られなかつたのに対して、NOX2欠損マウスでは伸展時にカルシウムトランジエントの立ち上がりがわずかに遅れることがわかつた。この違いは収縮性にも影響し、野生型では細胞の最大弾性率(収縮性の指標)がNOX2欠損マウスよりも有意に高く

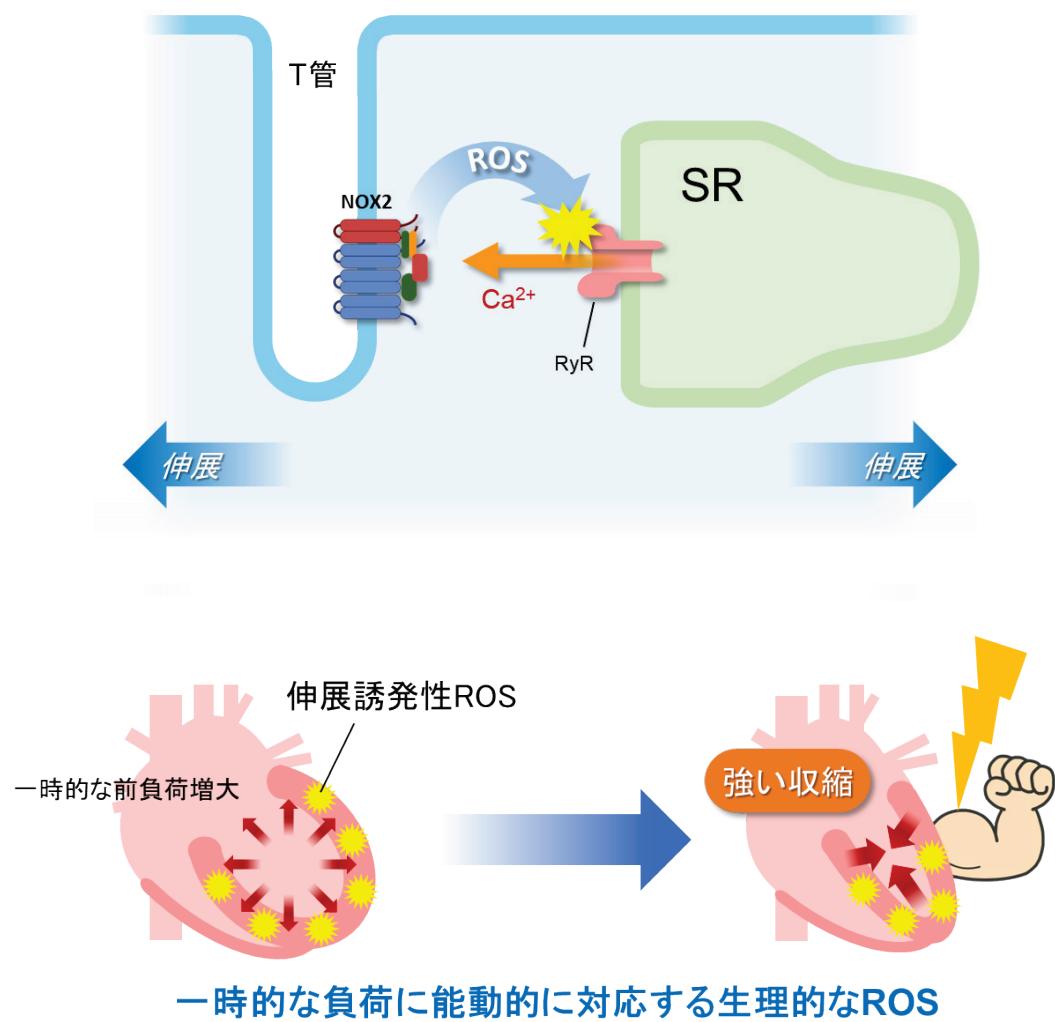
なった。つまり伸展誘発性ROSには前負荷増大時に負荷に対抗して収縮性を維持するような働きがあり、フランク・スターリングメカニズム(収縮タンパクの長さ依存性のカルシウム感受性変化)を補強するような効果がある(図1)¹⁾。

一方、高血圧性心疾患や弁膜症等、心臓に慢性的に力学的負荷がかかる状態では、NOXの活性は増強して酸化ストレスが亢進し、やがて心不全を発症していく。横行大動脈縮窄術(TAC, transverse aortic constriction)によるマウス圧負荷モデルを用いた報告ではTAC後5週で組織の酸化ストレスレベルは上昇し、心エコー上は駆出率の低下を示すが、NOX2欠損マウスにおいてはTAC後5週においても酸化ストレスレベルは上昇せず、駆出率の低下も小さい²⁾。このように、心不全研究領域ではROSは心不全を発症増悪させる因子である。よって生理的に必要な伸展誘発性ROSと病的酸化ストレスの関係は非常に興味深いところである。我々の検討によると、TAC後早期(2週)のマウス心臓の心エコー上の駆出率はTAC前とほとんど変わらない。TACによる著しい後負荷の上昇にも拘らず駆出率が維持されるということは代償性に収縮力が上がっていることを意味している。この収縮性増強に伸展誘発性ROSの代償的増強が関与しているかは今後の検討課題であるが、その代償破綻が心不全における酸化ストレスの引き金となっている可能性はある。

高血糖負荷誘発性ROSとSGLT2阻害薬

糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬は近年その心不全抑制効果が注目されるようになり、糖尿病の合併の有無に関わらずSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンの心不全に対する有効性が確認された³⁾。SGLT2阻害薬の心不全治療効果のメカニズムとして、腎臓の利尿作用亢進による心負荷の軽減や交感神経活性抑制による心不全の改善等、様々なものが提唱されているが、その主なメカニズムはよくわかつてない。我々は報告されている様々な作用の中でその酸化ストレス低減効果に注目している。

* 旭川医科大学生理学講座自律機能分野



フランク・スターリングメカニズムの補助

図1 伸展誘発性ROS

心筋細胞伸展と同時に NOX2 より ROS が産生され、筋小胞体カルシウムハンドリングを修飾する(上)。その結果、伸展時の収縮性が増強することとなり、フランク・スターリングメカニズムを補強するような作用がある(下)。

糖尿病による心不全としては、冠動脈疾患や高血圧に起因しない心筋障害として糖尿病性心筋症と呼ばれる病態が注目されている。その発症要因としては高血糖とインスリン抵抗性や高インスリン血症といった代謝障害に起因する酸化ストレスが重要であることが知られている。心筋細胞への高血糖刺激が NOX2 を活性化する⁴⁾ことや、糖尿病ラット単離心筋細胞に直接エンパグリフロジンを灌流投与すると ROS レベルが減弱する⁵⁾との報告があることから、SGLT2 阻害薬は高血糖刺激による ROS 産生のシグナリングに干渉していると考えられる。

伸展誘発性 ROS と SGLT2 阻害薬

一方、高血圧性心疾患は非糖尿病性の心不全としては代表的なものである。そのモデルである

TAC 心では上述のように NOX2 由来の ROS は心不全発症要因の一つである。興味深いことに、我々の検討では伸展誘発性 ROS 産生は SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンで抑制された。つまり SGLT2 阻害薬は力学的刺激から ROS 産生へ至るメカノトランスダクション経路にも干渉していると考えられる。以上述べたように、高血糖負荷と機械的負荷はいずれも NOX2 からの ROS 産生を惹き起こし、SGLT2 阻害薬はこのいずれをも抑制する。そしてこれが糖尿病の有無に関係なく SGLT2 阻害薬に心不全治療効果がある理由なのかもしれない。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kaihara K, Kai H, Chiba Y, et al: Stretch-induced reactive oxygen species contribute to the Frank-Starling mechanism. *The Journal of Physiology* [Internet] 2023. < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/JP284283> >
- 2) Patel VB, Wang Z, Fan D, et al: Loss of p47phox subunit enhances susceptibility to biomechanical stress and heart failure because of dysregulation of cortactin and actin filaments. *Circ Res* 2013; 112: 1542–56.
- 3) Packer M, Anker SD, Butler J, et al: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.
- 4) Balteau M, Tajeddine N, de Meester C, et al: NADPH oxidase activation by hyperglycaemia in cardiomyocytes is independent of glucose metabolism but requires SGLT1. *Cardiovasc Res* 2011; 92: 237–46.
- 5) Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al: Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1680.

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム 「麻酔科医による循環基礎研究を語る」

1. 海外での循環基礎研究を終えて

大 山 拓 朗 *

はじめに

この度、思いがけず『循環制御』誌からの執筆依頼をいただいたことに、大変感謝しております。

さて、この記事をお読みいただいている先生、特に若手の先生は基礎研究にご興味がありますでしょうか？著者は2021年11月より2023年11月までの2年間、米国テネシー州ナッシュビルのヴァンダービルト大学に留学させていただきました。著者の専門は麻酔学で日々手術室での臨床麻酔に従事してまいりました。徳島大学在学中から各教室には海外留学を経験されている先生がおられアメリカの文化に触れてみたいという気持ちがありました。

臨床医が基礎研究に従事するにはいくつかのパターンがあるかと思います。大学院への進学、基礎医学系教室の大学院への進学や海外で基礎研究に携わるという方法があるかと思います。著者の場合は、所属する徳島大学大学院でPh.D.を取得後、幸運にも海外での基礎研究に携わる機会を与えていただきました。研究室の決定には自身が興味のある分野に関する論文を頻繁に発表しているかが大変参考になるかと思いますが、著者は当教室の教授である田中克哉先生と親交のある先生のお説いのおかげで研究先が決定しました。そのため、海外の大学院へ学位を取得しに行ったのではなく、海外の大学の研究室に研究員として勤務しました（ヴァンダービルト大学でのポジションもvisiting research fellowでした）。面接のために渡米した際に研究室の見学をさせていただき、出血性ショックモデルラットを用いた心肺蘇生に関する研究に従事するよう言われました。徳島大学ではラビットを用いた虚血再灌流障害に関する研究に携わる機会がありましたが、ラットのルート確保や挿管には不安がありました。留学する際に動物モデルのセットアップに関して素人の状態なのか、ある程度の知識がある状態なのかもポイントだと思います。英語でのコミュニケーションの壁や給与に關しても大いに検討する必要があると思います（著者は独身であったため自分の衝動に従って決断しました）。

留学後の実際

著者は細胞膜安定化剤であるポロキサマー188（P188）を重症出血性ショックモデルラットに投与することで生存率や生存時間等に差が認められるかを調べる研究に携わさせていただきました（動物倫理審査委員会の承認を得ています）。別の研究室の研究に基づいてプロトコールを作成することとなりました¹⁾。研究室には教授であるMatthias Riess先生の他に、著者のメンターを務めてくれた麻酔科医のMatthew Barajas MDと研究員のZhu Ph.Dが所属しており、それぞれ異なるテーマで日々実験を行っていました。P188はカルシウムイオンの細胞内への流入をブロックし、ミトコンドリアのネクローシス・アポトーシスを抑制することで虚血再灌流障害による細胞膜傷害を防ぐとされており、細胞保護、抗血栓、抗炎症といった性質を有しています。手術中の心筋保護や筋ジストロフィーにおける心臓および骨格筋膜修復に使用され、実験動物では心筋梗塞サイズの縮小等が示されてきました^{2),3)}。著者の研究テーマはP188の適切な投与時期や投与法を検討するというものでした。2年間の留学中に幾つかのプロトコールを実施させていただきました。ラボミーティングでは著者の実験法の問題点・改善点や次のプロトコールの検討をしていただきました。麻酔科とは異なる診療科や基礎医学の研究室のスタッフもラボミーティングに参加してくださいり、分野を越えた方々との議論には大変刺激を受けたことを覚えており、実験プロトコールの立案法等は非常に参考になりました。

2年間で得られた研究結果はAmerican Society of Anesthesiologists (ASA)、International Anesthesia Research Society (IARS)、Deutscher Anästhesiecongress (DAC)、American Heart Association (AHA)等の学会で発表することができました。今までとは全く違った分野であり、ラットを扱うのも初めてであったため渡米して半年は頭と体の疲労で帰宅すると寝落ちしてしまう日々が続きましたが、その分、新鮮でした。

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野

2年間という限られた留学生生活ではありましたが、アメリカ人、ドイツ人や中国人の医師、研究者と議論し、麻酔とは異なる領域の多くの日本人留学生の方々と大学近くのBarでフローズンマルガリータを酌み交わしながら意見を交わすことで多くの知己を得ることができたことは一番の収穫がありました(写真1～3)。

外傷等を原因とする出血性ショックによる死亡率は依然として高く、効果的な蘇生法を模索することは重大な課題と思われますが、今回の経験がこれから的研究につながるように一歩一歩進んで行きたいと思います。留学前は臨床から一旦完全に離れ、基礎研究に没頭するのはどういうものなのかという好奇心が強かったです、想像以上に

苦しい部分もありました。しかし、いつか自分の研究結果が臨床に役立つ日が来ることを信じて日々を乗り越えることができました。徳島大学で働かせていただいた頃は臨床に集中していたため、なかなか研究テーマを自分で決定し、実際行動に移すことができていませんでした。

海外での基礎研究に従事することの意義としては語学習得を筆頭に、海外の臨床医の基礎研究のリアルを見取り稽古することができること、世界各国から同じ領域に関して研究する方々と切磋琢磨することができること等が挙げられると思います。これから基礎研究を始める先生もいずれ袋小路を歩むことになるかと思います。しかし、高い壁を乗り越えるときと新しめの発見があると思います



写真1 ドイツの学会にてラボメンバーと



写真2 オーベンの家の誕生日会

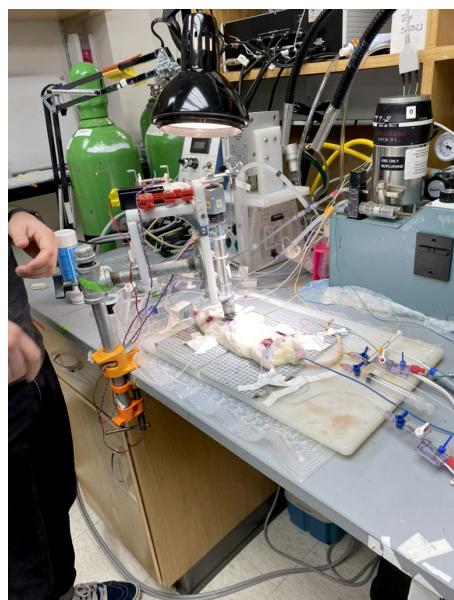


写真3 実験セットアップ後

ます（著者もそれを信じて邁進していきたいと思います）。日々の臨床で抱いている疑問を解決するためにも是非基礎研究にも挑戦していただきたいです。

最後になりましたが、このような留学の機会を与えてくださった田中克哉教授、忙しい中負担をかけました医局員の先生方、渡米の手続きにご尽力していただいた秘書の方々に深謝致します。2年間の研究成果を報告できるよう論文作成に励んでいこうと思います。

利益相反

利益相反はございません。

文献

- 1) Martini WZ, Xia H, Terrazas I, Dubick MA, et al: Autoresuscitation of poloxamer 188 in pigs with traumatic severe hemorrhage. *SHOCK* 2022; 57: p583-9.
- 2) Moloughney JG, Weisleder N: Poloxamer 188 (p188) as a membrane resealing reagent in biomedical applications. *Recent Pat Biotechnol* 2012; 6: p200-11.
- 3) Martindale JJ, Metzger JM: Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 67: 26-37.

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「麻酔科医による循環基礎研究を語る」

2. 麻酔科学と循環器学の融合的研究

假屋太郎*

キーワード：UT-Heart、multi-scale multi-physics heart simulator、molecular cardiology、animal model、reloading heart injury

はじめに

本稿では、著者の個人的経験をもとに、麻酔科学と循環器内科学の融合的研究の一端を紹介する。著者は、2006年に卒業後、初期臨床研修2年と、麻酔科専攻医の1年の修練ののち、循環器内科で6年修練しつつ博士(医学)を取得し、卒後10年目で麻酔科のスタッフとなり今に至る。その経験から実感したことは、麻酔は、古典的には鎮静と鎮痛と無動化で特徴づけられているが、実務的には、呼吸・循環・神経系といった生命維持に直結するシステムに、薬理学的・機械的に介入する行為であり、時に循環器学的な洞察が臨床麻酔に役立ち、逆に麻酔学的洞察が臨床循環器診療にも役立つ、ということである。これらの洞察の基礎は、臨床経験やガイドラインが主であるが、それらで語りつくせないような、その先にある「未だ不確か」な事象やメカニズムに思いを馳せ確かめるには、研究が必要不可欠である。

心臓シミュレーター UT-Heart

マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーター UT-Heart は、コンピューターの中で、その人の心臓を分子・細胞から作り上げて、動かすことができる。これは東京大学工学部の久田俊明・杉浦清了研究室で開発され、現在は、株式会社 UT-Heart 研究所で研究開発されている。第41回日本循環制御医学会総会(2021年)や、本誌2014年に杉浦が発表している¹⁾。UT-Heartの技術的特徴を簡単に記す。患者CT等から有限要素法のためのメッシュモデルを作成し、興奮伝播シミュレーションの結果得た Ca^{2+} トランジェントをもとに、サルコメア力学モデルを用いて、力学シミュレーションを行う。心臓領域は流体・構造連成問題となり、末梢循環の等価電気回路に接続され、最終的に各時刻の非線形解を求めることで、シミュレーションが達成される。この技術の

臨床的応用性を考えるにあたり、循環器臨床の中でも、力学(血行動態)と、動脈脈血の混合が問題の中心となる小児循環器領域で大きな効果が期待できる、というのが当時の著者の見立てであり、岡山大学病院との共同研究が始まるに至った。妥当な臨床データを吟味し収集するのが著者の主な役割だったが、症例選定にあたっては、「臨床上わかっていないこと」が多すぎる症例は避け、十分複雑で、UT-Heartでのシミュレーションの臨床上意義が大きく感じられる症例を候補とした。その結果、両大血管右室起始症に対して心内修復術を施行された2歳の症例を対象とした。動脈脈血のミキシングが可視化され、周術期の血行動態変化をよく予測でき、コンピューター内の仮想手術を比較することで最適手術を選択できる可能性を示した²⁾。In silicoで、臨床上重要な心臓生理を網羅し、並列循環まで詳しく観察できた経験と、論文²⁾の各著者との多彩な議論は、その後の循環器臨床にも、大変役立っている。

要素研究としての循環器研究

心臓シミュレーター研究は、心臓生理学の先行する様々な要素研究の結果を、取捨選択して統合したものである。よって、著者自身も要素研究をしたほうがよい、という考えを持つに至った。日本学術振興会の若手支援プログラムで、Johns Hopkins University の Eiki Takimoto 研究室に半年滞在しマウスモデルに立脚する molecular cardiology を学んだ。遺伝子変異マウスの取り扱い、マウス心不全モデル、マウスの pressure-volume loop 等の侵襲的血行動態技術、心不全シグナルと cGMP-NO 系の関係等を勉強した。これらを用いた研究は細々と続けており、近年は、左室と右室の分子的クロストーク^{3),4)} や、glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の核内移行と心不全シグナルの関係等の研究⁵⁾ に発展している。この様にマウスの侵襲的血行動態を学んだあと、臨床では麻酔科に異動した。その後、米国 Icahn School of Medicine at Mount Sinai の Cardiovascular Research Center (現 Cardiovascular

* 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔科学

Research Institute) の Roger Hajjar 先生と Kiyotake Ishikawa 先生のもとで 2 年間ポスドクをする機会を得た。ブタを用い、心不全モデルに対する遺伝子導入^{6),7)} や、Impella[®] 等の補助循環の様々な臨床応用の前臨床実験を行った。麻酔科医は日常的に侵襲的血行動態を扱うが、それとほぼ同等の大動物実験を行える研究室は少ないので、貴重な機会であった。心筋虚血再灌流障害の Impella[®] でのサルベージや、冠動脈解離等の心疾患モデルに Impella[®] が果たす役割^{8),9)} 等の報告をした。最近は、Impella[®] 離脱時の急性 reloading injury について動物での初の報告¹⁰⁾ を行っている。これらのブタの研究が、現在の国立循環器病研究センター朔啓太先生と行っているイヌ血行動態研究につながっている。

まとめ

極めて個人的な文脈で麻酔科学と循環器学両方に関連する研究の紹介をした。循環器学の研究には、麻酔科が扱う周術期医学のダイナミズムの中に意味づけられそうなものが多くあると感じる。麻酔科医が、循環器原理主義的に推進された研究結果を、自らの臨床の洞察から読み解く技術と、動物モデルや実験手法についての知識をある程度持つことで、それらの原石が輝いてくると思われ、また、その観点で研究を眺め、行う姿勢がよいと感じる。

利益相反

開示するべき利益相反はない。

文献

- 1) 杉浦清了, 岡田純一, 鶩尾巧ら: 4. マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ: UT-Heart. 循環制御 2014; 35: 98-103.
- 2) Kariya T, Washio T, Okada JI, et al: Personalized perioperative multi-scale, multi-physics heart simulation of double outlet right ventricle. Ann Biomed Eng 2020; 48: 1740-50.
- 3) Kariya T, Takimoto E, Nomura S, et al: Angiotensin II induces differential genome-wide mRNA expression profiles between right and left ventricular cardiomyocytes. J Am Coll Cardiol 2018; 71: A928.
- 4) Imai Y, Kariya T, Iwakiri M, et al: Sildenafil ameliorates right ventricular early molecular derangement during left ventricular pressure overload. PLoS One 2018; 13: e0195528.
- 5) Zhang M, Kariya T, Numata G, et al: Nuclear GAPDH cascade mediates pathological cardiac hypertrophy. bioRxiv 2019: 844902.
- 6) Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K: Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. Nat Rev Cardiol 2021; 18: 389-99.
- 7) Mazurek R, Tharakan S, Mavropoulos SA, et al: AAV delivery strategy with mechanical support for safe and efficacious cardiac gene transfer in swine. Nat Comm 2024; 15: 10450.
- 8) Kariya T, Yamada K, Tharakan S, et al: Impella can increase flow to the false lumen and impair distal coronary flow in a pig model of coronary dissection. Interventional Cardiology Review 2019; 14: A32.
- 9) Kariya T, Yamada KP, Bikou O, et al: Novel porcine model of coronary dissection reveals the impact of impella on dissected coronary arterial hemodynamics. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 162.
- 10) Mazurek R, Kariya T, Sakata T, et al: Negative impact of acute reloading after mechanical left ventricular unloading. J Cardiovasc Transl Res 2024; 17: 233-41.

特 集

第45回日本循環制御医学会総会・学術集会シンポジウム
「麻酔科医による循環基礎研究を語る」

3. 麻酔科医による循環基礎研究を語る：敵か？味方か？ ミトコンドリア UCP と循環制御

佐 藤 恒 久 ^{*1,2}

キーワード： uncoupling protein, ischemia reperfusion injury, heart failure, UCP2

はじめに

ミトコンドリア内膜に存在する脱共益タンパク質 (UCP, uncoupling protein)。このタンパク質はミトコンドリア内膜に存在するプロトン勾配を緩和する役割を果たしている。これらのサブタイプのうち、UCP2 は循環制御に関わっていると考えられ、研究が進められている。本稿では UCP2 と循環制御について概説する。

UCP とは

ミトコンドリアは外膜と内膜の二重膜構造を持ち、外膜と内膜の間を膜間腔、内膜の内側をマトリックスと呼ぶ。内膜には電子伝達系が存在し、水素イオン (プロトン) をマトリックスから膜間腔に輸送してマトリックスと膜間腔の間にプロトンの濃度差 (プロトン勾配) を作り出している。このプロトン勾配によりプロトンがマトリックスへ戻る流れを利用して、adenosine tri-phosphate (ATP) 合成酵素による ATP 合成が行われている。身近な例として水力発電所に例えると、ダムにより高いところに水をため (プロトン勾配)、落ちてくる水の流れを利用して発電所の水車 (ATP 合成酵素) を回して発電する (ATP 合成) ところをイメージして頂ければわかりやすいだろうか。

このように本来は ATP 合成のために利用されるプロトン勾配であるが、UCP はこのプロトン勾配を減らしている。先ほどのたとえに従うと、ダムに非常用の放水口 (UCP) があり、発電所を通らずに水を下流に放流してしまう状態である。つまりプロトン勾配を ATP 合成ではなく、他の役割のために流用していると考えられている。

UCP の5つあるサブタイプのうち UCP1 は褐色脂肪組織に存在し、プロトン勾配を利用して熱を產生することが分かっている。これは褐色脂肪組織による非ふるえ熱產生に寄与していることが

知られている。

UCP2 とは

UCP2 は 1997 年に UCP1 と類似構造を持つタンパク質として発見された¹⁾。しかし UCP1 とは発現部位が異なっており、UCP2 は主に心臓に発現している²⁾。ミトコンドリアのプロトン勾配は ATP 合成のために重要であるが、プロトン勾配による膜電位差が大きくなりすぎると活性酸素種 (ROS, reactive oxygen species) の產生が大きくなり增加する³⁾。UCP2 は活性酸素種により発現亢進が誘導されること、プロトン勾配を減らす役割があることから、心臓において ROS の產生量を減らす役割を担っていると考えられている⁴⁾。

UCP2 と虚血再還流障害

それでは、UCP2 は ROS を減らすことでのどのような役割を果たしているのであろうか？一つの答えは、虚血再還流障害に対する影響であり、UCP2 はプレコンディショニング効果に関与していると考えられている。プレコンディショニングモデルにおいては UCP2 の発現が亢進し、またノックダウンすることでプレコンディショニング効果が消失することが示されており⁵⁾ UCP2 がプレコンディショニングに必要であることを示唆している。しかし UCP2 の発現が大きく亢進した場合に心筋保護効果が見られなかった報告もあるため⁶⁾、必要以上の UCP2 発現は心筋に悪影響となる可能性もある。

UCP2 と心不全

一方で、心筋内の ATP が不足する病態である心不全においては、UCP2 の影響は大きく変わってくる。UCP2 が活性化すると、本来であれば ATP 合成に使われる筈だったプロトン勾配を減らしてしまう。このため、ATP 不足に陥っている心不全状態の心筋において、UCP2 の活性化は心筋が利用できる ATP をさらに減らしてしまう

^{*1} ギーセン大学生理学研究所、^{*2} 浜松医科大学麻酔・蘇生学講座

ことが危惧される。実際にマウス大動脈弁狭窄による心不全モデルではUCP2の発現亢進とATPの減少がみられ、UCP2をノックアウトすることで心筋内のATPが保たれることができている⁷⁾。

ヒトにおいては心臓移植の際に用いられた心筋検体でUCP2の検討が行われている。この報告では、心臓に基礎疾患有さないドナー心と比較して、拡張型心筋症を合併したレシピエント心では

UCP2の発現亢進とグルコーストランスポーター4 (Glut-4, glucose transporter type 4) の発現低下が認められた⁸⁾。またラット心筋細胞を用いた心不全モデルにおいて、UCP2をサイレンシングすることで心不全改善効果が認められたが、これにGlut-4が関わっていることが示されている⁸⁾ (図1)。Glut-4はsodium glucose cotransporter (SGLT) 2阻害薬による心不全予後改善作用に関与していることが指摘されているため⁹⁾、UCP2

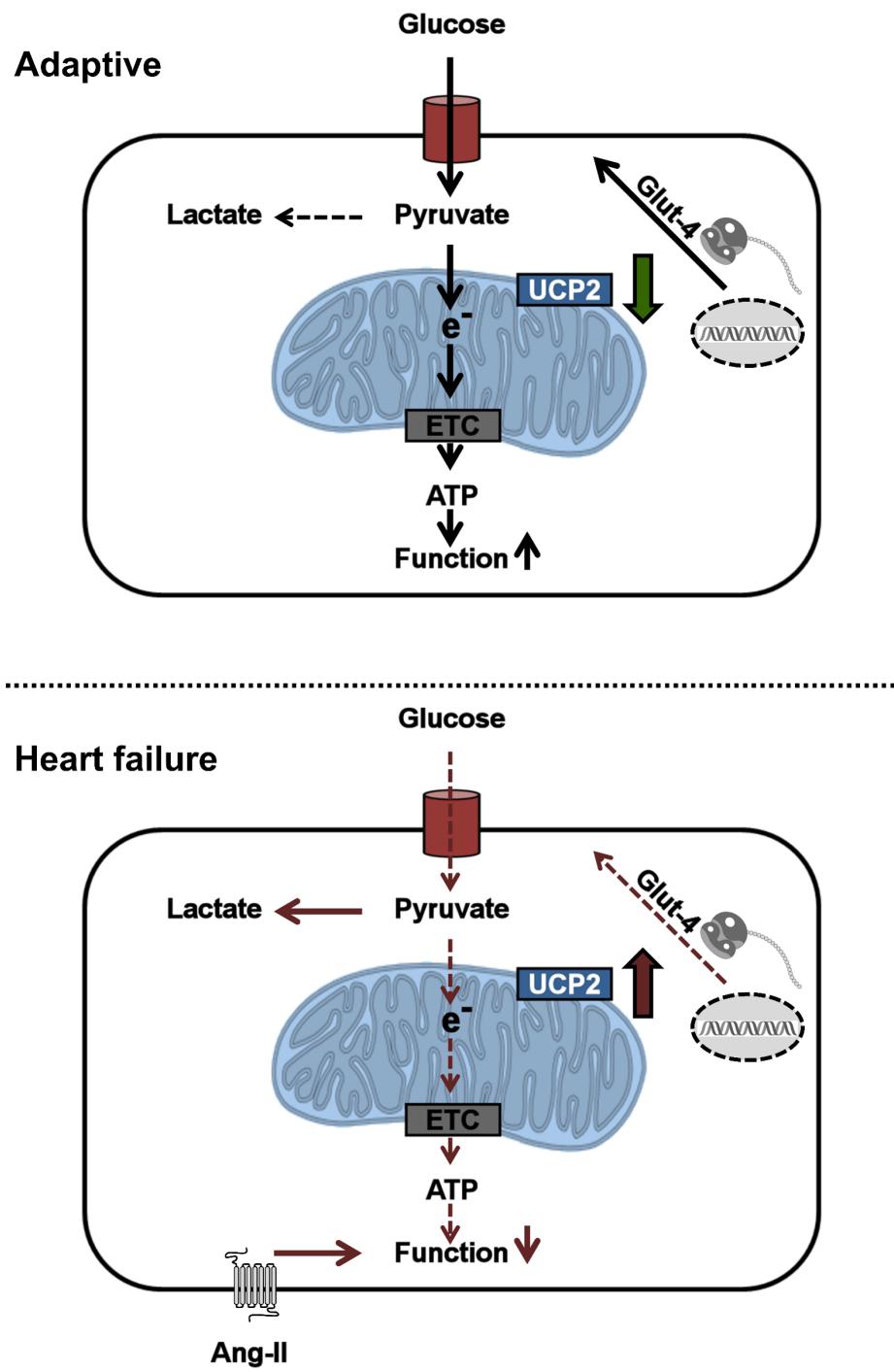


図1 心不全におけるUCP2とGlut-4(文献⁸⁾より引用)

はSGLT2阻害薬による心不全予後改善の作用機序と関係している可能性がある。

結語

UCP2はROSを低減させる作用を持つが、同時に心筋のATP産生を低下させる。心不全の病態においてはUCP2の発現亢進が見られており、予後に関与している可能性がある。

利益相反状態

利益相反無し

文献

- 1) Fleury C, Neverova M, Collins S, et al: Uncoupling protein-2: A novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-72.
- 2) Kutsche HS, Schreckenberg R, Schlüter KD: Uncoupling proteins in striated muscle tissue: known facts and open questions. *Antioxid Redox Signal* 2022; 37: 324-35.
- 3) Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA: High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997; 416: 15-8.
- 4) Cadenas S: Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2018; 1859: 940-50.
- 5) McLeod CJ, Aziz A, Hoyt RF Jr, et al: Uncoupling proteins 2 and 3 function in concert to augment tolerance to cardiac ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 33470-6.
- 6) Zhang J, Liu S, Jiang L, et al: Curcumin improves cardiopulmonary resuscitation outcomes by modulating mitochondrial metabolism and apoptosis in a rat model of cardiac arrest. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 908755.
- 7) Ji XB, Li sXR, Hao-Ding, et al: Inhibition of uncoupling protein 2 attenuates cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction in mice. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1688-98.
- 8) Kutsche HS, Schreckenberg R, Weber M, et al: Alterations in glucose metabolism during the transition to heart failure: The contribution of UCP-2. *Cells* 2020; 9: 552.
- 9) Packer M: SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20: 443-62.

総 説

精神疾患と循環障害

川 人 慎*、村 山 桂太郎*、中 尾 智 博*

要約

精神疾患を有する患者においては、心臓突然死が多いことが知られている。特に統合失調症、うつ病と不安障害に焦点を当て、虚血性心疾患と致死的不整脈に関する研究をまとめた。これらの疾患は、循環障害の発症に関わる機序を持ち、さらに治療に用いる向精神薬も発症のリスクを高める可能性があることが知られている。精神疾患に特徴的な遺伝的要因、自律神経障害、炎症反応、ストレス反応、不健康な生活習慣等が関与している。また、向精神薬によるモノアミンへの影響やナトリウムチャネル、カリウムチャネルの遮断作用も発症に関連している。定期的な心電図検査と予防対策を実施し、精神疾患を有する患者の身体的健康管理を行うことが重要である。

キーワード：統合失調症、うつ病、不安障害、虚血性心疾患、不整脈

はじめに

近年、精神疾患の罹患率は世界的に増加傾向にある。精神疾患の生涯罹患率は、オランダで48%、オーストラリアで40%と推定されている¹⁾。これに対し、日本の生涯有病率は比較的低いとされているが、それでも男性で28%、女性で17%に上り、経時的に増加していることが報告されている²⁾。2013年以降、厚生労働省は精神疾患を重大な健康問題の一つと認識し、糖尿病、がん、脳卒中、心血管疾患に加えて5大疾病を制定した。さらに、死亡年齢や障害度を考慮した定量的な健康指標の一つである障害調整生存年(DALY, disability-adjusted life year)では、精神疾患が全疾患の5～13%を占めていることが分かり、その負担の大きさが知られるようになった(図1)³⁾。このような背景から、精神疾患の治療に用いられる抗精神病薬や抗うつ薬、抗不安薬等の向精神薬の処方も増加しており、専門医ではなくこれら薬剤に対する理解が求められている。向精神薬は、他の薬剤と同様に特定の薬剤と

の相互作用を持ち、様々な副作用を生じる。副作用の中でも、虚血性心疾患や不整脈といった循環障害は、重篤な場合には心臓突然死に至ることもあるため、特に注意が必要である。

本総説では、統合失調症、うつ病と不安障害を中心に、これら疾患自体のリスクや向精神薬の影響について詳述する。

精神疾患と心臓突然死

心臓突然死(SCD, sudden cardiac death)は、心臓疾患による症状発現から1時間以内に起こる予期せぬ突然の死とされている⁴⁾。その原因として、虚血性心疾患や致死的不整脈が多い。精神疾患の患者は、SCDのリスクが高く、統合失調症では一般人口の4倍、うつ病では1.6倍、不安障害では2倍の発症率と報告されている^{5)～7)}。その機序として、統合失調症の患者は一般人口と比較してブルガダ症候群が多いこと、副交感神経障害による心拍変動の減少、統合失調症の遺伝子であるNRG1(neuregulin 1)の関与が推定されている⁵⁾。うつ病や不安障害においては、ストレス応答を制御する視床下部一下垂体一副腎軸(HPA軸, hypothalamic-pituitary-adrenal axis)の異常によって生じる心筋の構造や機能の変化、統合失調症と同様に心臓の自律神経障害が関与している可能性がある。また、これらの疾患で見られる運動不足、喫煙、飲酒等の不健康な生活習慣もSCDの発症に影響している^{6)～8)}。

向精神薬は、カリウムチャネルやナトリウムチャネルに作用して不整脈を惹き起こす可能性がある。精神疾患の患者において、抗精神病薬の投与によるSCDのリスクは、非服薬者の5.8倍まで増加し、用量に依存してリスクも増大する⁹⁾。また、抗うつ薬の投与もSCD発症の原因となり、うつ病の有無に関わらず抗うつ薬の服用がSCDのリスクを3.3倍に増大させることが報告されている¹⁰⁾。したがって、疾患自体のリスクだけではなく、抗精神病薬、抗うつ薬の服用にも注意する必要がある。

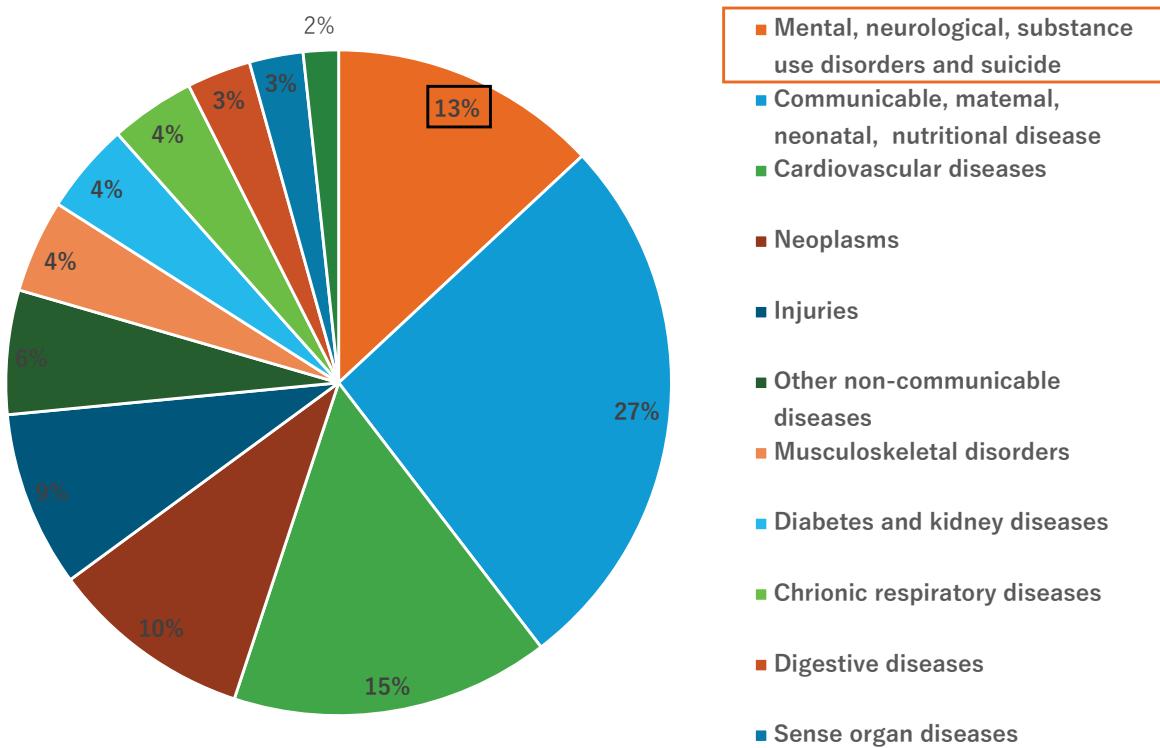


図1 2019年の世界の障害調整生存年(DALY)

(文献³⁾から引用・改変)

統合失調症と循環障害

1) 統合失調症と虚血性心疾患

統合失調症は、思春期から青年初期に発症する重篤な精神疾患であり、生涯有病率は約1%とされている。生物学的な基盤として、神経伝達物質であるドバミンやグルタミン酸の異常が関与していると考えられており、妄想、幻覚、まとまりのない発言や行動といった陽性症状、情動表出の減少や意欲欠如等の陰性症状が特徴的である。これらの症状は6カ月以上持続し、病前よりも社会的・職業的機能は低下する¹¹⁾。また、虚血性心疾患は、冠動脈にブラークが蓄積し、冠動脈の循環不全により心筋と周囲の組織に十分な血液が供給されなくなることで発症し、心筋梗塞に至ることがある。危険因子には、脂質異常症、糖尿病、動脈性高血圧、肥満、喫煙、運動不足、ストレス、高齢、男性、家族歴等が知られている^{5),9),12)}。

統合失調症の最も多い死因は虚血性心疾患であり、その割合は50%に達している⁵⁾。統合失調症にSCDが生じやすいことは前述したが、その剖検を行った研究では、心筋梗塞が53%と最多であったと報告されている¹³⁾。実際に、統合失調症の冠動脈性心疾患リスクは、一般人口と比較して有意に高いことが示されている¹²⁾。

統合失調症が虚血性心疾患を生じる原因として、いくつかの機序が考えられている。まず、

統合失調症は自律神経障害を惹き起こしやすい。交感神経の亢進は冠動脈性疾患の予後不良因子として知られており、副交感神経の抑制は心拍変動の減少を招き、虚血性心疾患の原因となり得る^{8),12)}。次に、炎症の関与が示唆されている。統合失調症は、IL-1、IL-6、CRP等の炎症性マーカーが上昇していることが多く、それらが内皮機能を傷害し、血管拡張因子と抗炎症因子を減少させ、血管収縮因子と炎症誘発因子を増加させる。これらの作用が、動脈硬化の発症、維持、進行に関与している可能性がある^{12),14)}。さらに、強いストレスによるHPA軸の異常が挙げられる。ストレスを受けると視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH, corticotropin-releasing hormone)が放出され、下垂体から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH, adrenocorticotropic hormone)の放出が誘導され、最終的に副腎皮質からコルチゾールが分泌される。コルチゾールは、糖新生や脂肪分解を介した間接的なアデノシン三リン酸の产生、免疫反応の抑制等の作用を持っており、動脈硬化のリスクを高める¹⁵⁾。また、HPA軸の活性が長期化すると、心筋の構造と機能に変化をもたらす可能性がある¹²⁾。

疾患自体の要因だけではなく、抗精神病薬も虚血性心疾患の発症に関与している可能性が高い。抗精神病薬は、第一世代の抗精神病薬と第二世代の抗精神病薬に分類される。前者はドバミン

受容体遮断作用が大部分を占め、ハロペリドールが有名であり、後者はドパミン受容体だけではなく、セロトニン受容体を含む他の受容体にも広く作用し、リスペリドンやクエチアピン、オランザピン等が知られている⁵⁾。抗精神病薬は、深部静脈血栓症、肺炎、脳卒中、股関節骨折等のリスクを高めることが知られており、多くの疾患の発症に関与する¹⁶⁾。統合失調症の患者が抗精神病薬を使用した場合、心筋梗塞のリスクが2.5倍まで増加し、抗精神病薬の用量に依存して発症リスクが増加することも示唆されている^{16), 17)}。抗精神病薬が心筋梗塞を惹き起こす原因として、代謝異常や特定の神経伝達物質の遮断が考えられている^{18), 19)}。第二世代の抗精神病薬は、特に代謝異常を来たしやすく、脂質異常、血糖値の上昇、肥満を招くことが報告されている²⁰⁾。代謝異常は、特に女性に多く見られることが指摘されており、抗精神病薬による心筋梗塞の発症は女性に多いとする報告もある¹⁸⁾。抗精神病薬は複数の神経伝達物質が作用機序に関与しており、その中でもドパミン3型受容体拮抗作用が急性心筋梗塞に関与している可能性がある^{17), 19)}。マウスを用いた実験では、ドパミン3型受容体に異常が発現することで、レニン、アンギオテンシンII、インスリン、エンドセリン、血管透過性因子、血管内皮増殖因子と相互作用を生じ、内膜透過性、血管モデリング、アテローム性動脈硬化、プラーク破裂に関与していたことが示されている^{21), 22)}。また、ドパミン3型受容体は、Von Willebrand因子等の凝固促進因子とも関連している²³⁾。アミスルブリドは、ドパミン3型受容体遮断作用の強さから最も心筋梗塞のリスクが高いと報告されている¹⁹⁾。標準的な対策として、最も重要なのは心電図検査を定期的に行い、評価することである¹⁶⁾。予防に関するプログラムを十分に活用することで、冠動脈性疾患におけるSCDのリスクを50%減少させた研究がある¹³⁾。危険因子を持つ精神疾患

の患者に対しても、予防を行うことでリスクを軽減させられる可能性がある。

2) 統合失調症と致死的不整脈

致死的不整脈は、剖検の結果、統合失調症の死因の4～11%を占めているとされる²⁴⁾。統合失調症において致死的な不整脈が生じやすい原因として、NRG1遺伝子の存在や、心電図にブルガダパターン(図2)が多いことが指摘されている⁵⁾。

NRG1遺伝子は、細胞間相互作用を媒介するシグナル伝達タンパクである。統合失調症の主要な原因遺伝子の1つと考えられており、その一塩基多型のrs10503929は、SCDのリスクを1.9倍に高めることが報告されている²⁵⁾。NRG1の自律神経障害やカリウムチャネルへの関与が、致死的な不整脈の原因と考えられている^{5), 25)}。

ブルガダ症候群は、睡眠中に失神や心停止を生じる遺伝性疾患である。機序として、右室流出路の伝導遅延や心外膜と心内膜の再分極の不均一性が考えられており、心電図では、1型として右胸部における2mm以上のST上昇、陰性T波が特徴的である。1型の心電図であればブルガダ症候群と診断されるが、2型、3型の場合には、ナトリウムチャネル遮断薬による誘発試験で心電図の変化が生じるかどうかで判断される²⁶⁾。一般人口のブルガダ症候群の発症率は、0.05%であるが、統合失調症においては、4%と高い。抗精神病薬に含まれるナトリウムチャネル遮断の影響が、ブルガダ症候群の発症の一因とされているが、抗精神病薬を内服していない統合失調症において多くの発症を認められており、疾患自体にブルガダ症候群のリスクがあることが示唆されている²⁷⁾。

統合失調症治療の第一選択は抗精神病薬の投与であるが、抗精神病薬はカリウムチャネルやナトリウムチャネルに影響を及ぼし、致死的な不整脈の原因となる^{9), 28), 29), 30)}。抗精神病薬の用量に比例して、QT延長のリスクが増加することが知られている²⁸⁾。異なる抗精神病薬の効果比較には、

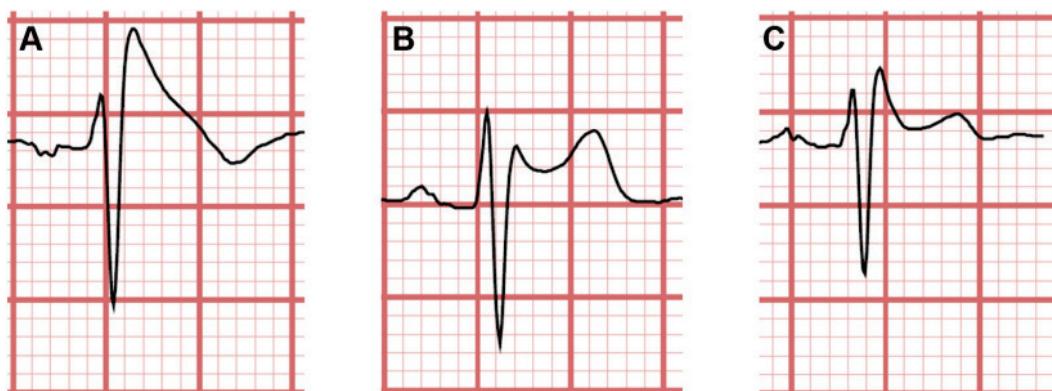


図2 ブルガダパターンの心電図(文献¹⁸⁾から引用)

A : type 1, B : type 2, C : type 3

クロルプロマジン換算といった第一世代のクロルプロマジンにおける相当量に換算した値が用いられるが、クロルプロマジン換算で1,000 mg/日以上であれば、リスクは2倍になり、1,500 mg/日以上であれば、リスクは3倍になる。また、第一世代の抗精神病薬と比較して、第二世代の抗精神病薬の方がQT延長を惹き起こしにくいと考えられている²⁹⁾。ただし、第二世代の薬剤の中でも、リスペリドン、オランザピン、クエチアピンは、ハロペリドール、パリペリドン、ルラシドン、アセナピン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾールと比較してQT延長のリスクが高いため、服薬の際には注意が必要である(図3)³⁰⁾。予防のために、心電図の定期検査が推奨されている。一般的にQTcが指標として用いられるが、QT分散(QTD, QT dispersion)、T波のpeak-end間隔等を用いた指標の有用性も検討されている。

うつ病と循環障害

1) うつ病と虚血性心疾患

うつ病は、通常、抑うつ気分、興味と喜びの喪失、活動性の減退、易疲労性の増大、睡眠障害、

食欲低下等の症状が2週間以上持続した場合に診断される。精神状態だけではなく、身体的健康、社会関係においても顕著な機能障害を生じる。米国での生涯有病率は20%に達し、その多くが中等度から重度である。また、多くの患者が併存疾患を抱えており、生涯の自殺未遂率は13.6%と報告されている³¹⁾。遺伝的な要素も一部関わっているが、ストレス等の環境要因が大きく影響する。生物学的な基盤には、炎症や酵素の関係が示唆されており、デフォルトモードネットワーク等の脳のネットワークの変化の影響も考えられるようになってきた^{32),33)}。治療は精神療法を中心に行われ、中等度以上の患者には薬物療法を併用することが多い。初回の抗うつ薬の効果は患者の30%には認めないため、複数の薬剤が用いられることがある³⁴⁾。

うつ病は心筋梗塞のリスクを1.3倍、冠動脈性心疾患による死亡リスクを1.4倍に高めることが報告されている³⁵⁾。抑うつ症状の重症度と心血管イベントの間には相関関係があることも知られている。また、冠動脈性心疾患を生じた患者の20%以上がうつ病を発症しており⁶⁾、心筋梗塞後

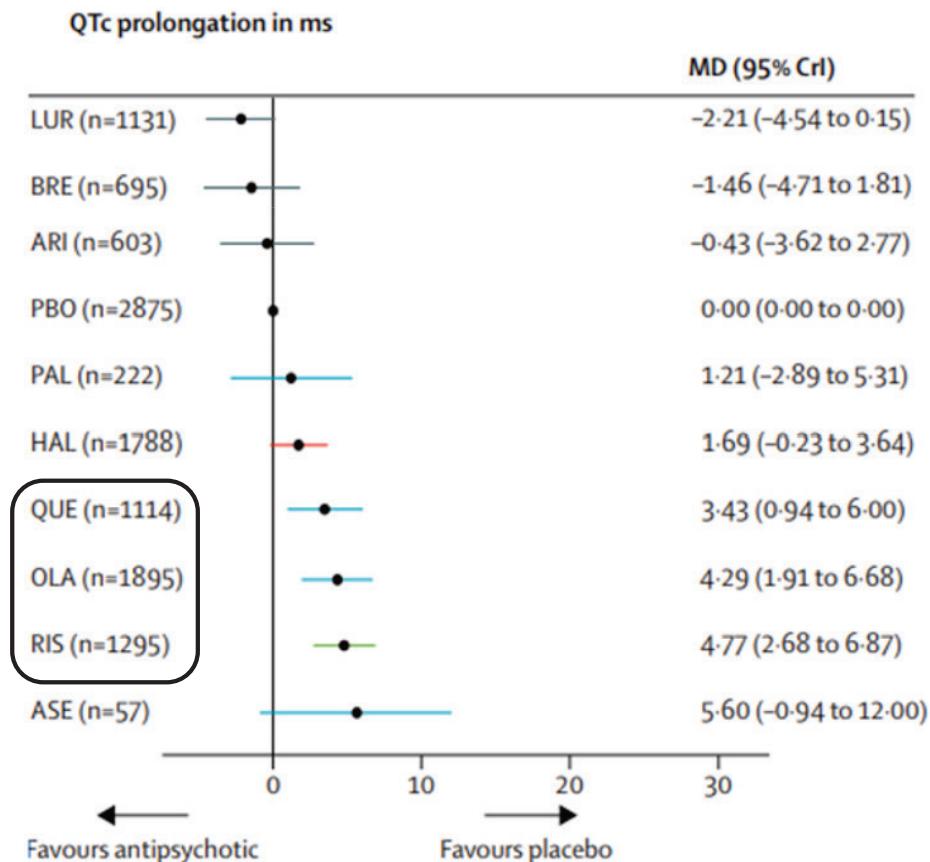


図3 抗精神病薬とQTc延長(文献²¹⁾から引用・改変)

LUR:ルラシドン、BRE:ブレクスピプラゾール、ARI:アリピプラゾール、PBO:プラセボ、PAL:パリペリドン、HAL:ハロペリドール、QUE:クエチアピン、OLA:オランザピン、RIS:リスペリドン、ASE:アセナピン

うつ病は24カ月以内の悪化リスクを1.6倍から2.7倍に高める予後不良因子である¹²⁾。生物学的な機序として、自律神経障害、HPA軸の異常、脂質異常、酸化ストレス、血小板の活性化、カテコールアミンの異常、炎症反応等が挙げられる^{6),10),12),35)}。自律神経障害として、統合失調症と同様に心拍変動の低下が見られる⁶⁾。また、カテコールアミンの上昇により、心拍数と血圧が上昇し、冠動脈血流の低下や全身の血管抵抗の上昇を惹き起こすことが発症の一因と考えられる³⁶⁾。うつ病も統合失調症と同様にIL-1、IL-6、CRPが上昇しており、炎症が関与している可能性がある¹⁰⁾。また、HPA軸の異常からコルチゾールの増加も見られる¹²⁾。セロトニンはうつ病の発症や維持に関与すると考えられているが、その大部分が血小板に蓄積していることから、うつ病では血小板が活性化し、凝集を高め、血栓を形成しやすい可能性がある¹³⁾。

抗うつ薬は中等度以上のうつ病に用いられ、主に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)、三環系抗うつ薬(TCA, tricyclic antidepressants)が用いられている。TCAが心血管イベントに関与する可能性が示唆されたが、心筋梗塞に対して明確なリスク因子ではなかった。SSRIも同様に冠動脈性心疾患のリスク因子とはならず、むしろ内皮機能や自律神経の改善、炎症マーカーの低下に寄与するため、冠動脈性心疾患を既往に持つうつ病患者の再入院率や死亡率を改善した報告もある³⁷⁾。その他、心臓とセロトニンとの相互作用が改善に関与している可能性がある³⁸⁾。SNRIに関しては、心筋

梗塞の増悪因子となり得るため注意が必要である³⁹⁾。NaSSAは虚血性心疾患のリスクを増悪させる報告はない⁴⁰⁾。

2) うつ病と致死的不整脈

うつ病は、心室頻拍や心室細動の発症、心房細動の再発のリスク因子である。生物学的な機序として、長期間のHPA軸の過活動による左室の構造と機能の変化が関与している可能性がある。また、うつ病によって生じた自律神経障害は心拍変動の低下、圧受容体反射の感度低下を来たし、不整脈を惹き起こすと推測されている⁶⁾。

抗うつ薬は、致死的な不整脈であるtorsades de pointes(TdP)を誘発するQT延長を惹き起こすことが知られている。薬理的な機序として、KCNH2(カリウム電位依存性チャネルHサブファミリー2)遺伝子がコードする再分極カリウムチャネルの遮断が関与していると考えられている。TCAの中では、特にクロミプラミン、アミトリプチリンは用量依存的にQTを延長する⁴¹⁾。本邦で用いられるSSRIやSNRIの中では、特にエスシタロプラムがQT延長を惹き起こす可能性がある⁴²⁾。TCAはSSRIの2倍の時間のQT延長を生じたとする報告もある⁴³⁾。NaSSAもQT延長に関わる可能性はあるが、用量に依存しないようである⁴⁴⁾。これらの理由から、統合失調症と同様に、うつ病においても定期的な心電図検査が推奨されており、特にTCA、エスシタロプラムを導入する場合には、服薬開始前にも心電図を施行するべきである(図4)。

不安障害と循環障害

不安障害は、制御が困難で過剰な不安や恐怖が持続し、日常生活に大きな影響を与える疾患である⁴⁵⁾。1年間の有病率は18%と高く、女性が男性の2倍と性差が見られる。消化器症状や循環器様症状、疼痛等の身体症状を伴うことが多く、

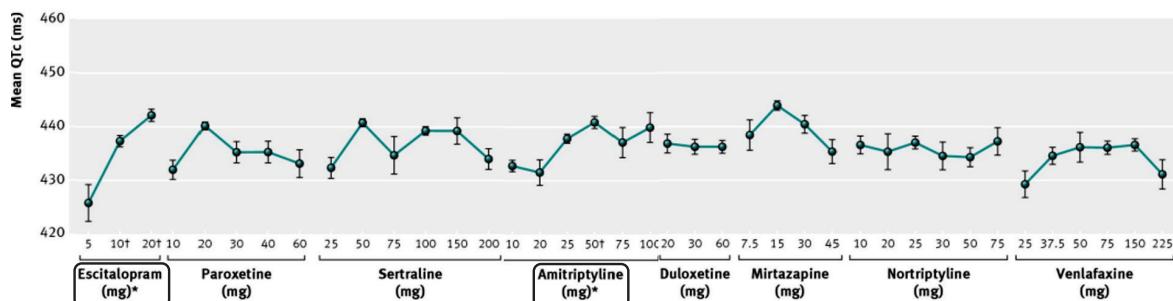


図4 抗うつ薬とQTc延長(文献³⁴⁾から引用・改変)

* Dose a significant predictor of QTc in fully adjusted liner models at $\alpha=0.05$

† QTc at specified dose is significantly different from that at prior dose in fully adjusted liner models at $\alpha=0.05$

Mean QTc interval recorded on electrocardiogram 14-90 days after prescription of antidepressant by drug dose

最も負担が大きい精神疾患の一つとして知られている。不安障害には、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症等が含まれ、うつ病との合併が多い。不安障害がうつ病以外の精神疾患と合併しても循環障害への影響は大きくないが、うつ病に関しては不安障害と合併することで、循環障害のリスクをさらに高める可能性がある^{7),46)}。前述の2疾患と比較して研究は不十分であるものの、不安障害は循環障害と関連することが示唆されている。不安障害は致死的な虚血性心疾患のリスクを3倍に高める⁴⁶⁾。生物学的な機序は、うつ病と類似しており、自律神経障害、HPA軸の異常、サイトカインや神経ペプチドの異常が関与することが考えられている^{47),48)}。心筋梗塞後に不安症状を伴っていると、短期的な身体疾患の合併リスクは23%増加し、長期的な予後不良のリスクは27%増加することが報告されており、予後不良因子の一つと考えられる⁴⁹⁾。一方、致死的な不整脈に関する報告は少ないが、VT増加やQT分散の増加を報告した研究は見られ、潜在的に関与する可能性はある^{7),50)}。

不安障害の薬物療法には、抗うつ薬と抗不安薬が用いられることが一般的である。各種ガイドラインではSSRIやSNRIをはじめとする抗うつ薬が第一選択として推奨されており、循環器系への影響はうつ病に準ずる³⁴⁾。抗不安薬としては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が頓用や短期的な投与をされるが、循環障害との明らかな関係性は認められていない。虚血性心疾患に関しては、ストレスホルモンレベルの低下、抗血小板活性化因子の作用、副交感神経の緊張によって、むしろ心筋虚血を緩和する可能性が報告されている⁵¹⁾。不整脈に関しては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を高用量で投与した研究に関する、QT延長等の不整脈との関連は認めなかった⁵²⁾。全死亡リスクとの関連を調べた研究においても、やはり、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の明らかな関与は見つかからなかった⁵³⁾。しかし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の処方は、他国と比較して日本では特に多く、長期多剤の使用による耐性と依存、認知機能障害や転倒等のリスクを生じることは理解しておく必要がある⁵⁴⁾。

まとめ

精神疾患有する患者は心臓突然死の発症が多いことが知られている。統合失調症、うつ病と不安障害を中心に、虚血性心疾患と致死的不整脈について知見をまとめた。これらの疾患と治療に用いられる向精神薬は、循環障害の発症を惹き起こす機序を有している可能性がある。精神疾患で見られる遺伝的要因、自律神経障害、炎症反応、ストレス応答を制御するHPA軸の異常、運動不

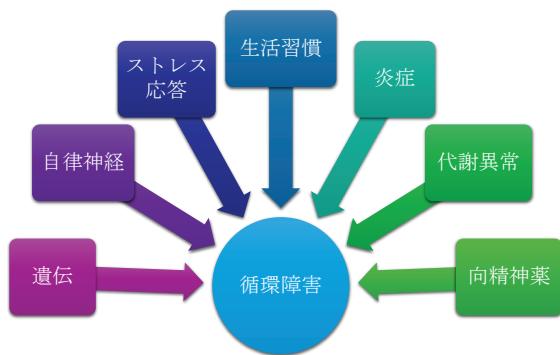


図5 精神疾患と循環障害の機序

足、喫煙、飲酒等の不健康な生活習慣、向精神薬によるモノアミンへの影響やナトリウムチャネル、カリウムチャネルの遮断作用等が循環障害に関連している(図5)。定期的な心電図モニタリングの実施と生活習慣の改善や薬剤管理といった予防戦略により、患者の身体的健康管理を行うことが重要である。

利益相反

本総説に関連する利益相反はない。

文献

- 1) Slade T, Vescovi J, Chapman C, et al: The epidemiology of mental and substance use disorders in Australia 2020-22: Prevalence, socio-demographic correlates, severity, impairment and changes over time. Aust N Z J Psychiatry 2024; 48:674-241275892.
- 2) Nishi D, Ishikawa H, Kawakami N: Prevalence of mental disorders and mental health service use in Japan. Psychiatry Clin Neurosci 2019; 73: 458-65.
- 3) Vigo D, Jones L, Atun R, et al: The true global disease burden of mental illness: still elusive. Lancet Psychiatry 2022; 9: 98-100.
- 4) Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al: Sudden cardiac death: Epidemiology, pathogenesis and management. Rev Cardiovasc Med 2021; 22: 147-58.
- 5) Vohra J: Sudden cardiac death in schizophrenia: a review. Heart Lung Circ 2020; 29: 1427-32.
- 6) Shi S, Liu T, Liang J, et al: Depression and risk of sudden cardiac death and arrhythmias: A meta-analysis. Psychosom Med 2017; 79: 153-61.
- 7) Watkins LL, Blumenthal JA, Babyak MA, et al: Phobic anxiety and increased risk of mortality in coronary heart disease. Psychosom Med 2010; 72: 664-71.
- 8) Lahtinen M, Kiviniemi AM, Junnila MJ, et al: Depressive symptoms and risk for sudden cardiac death in stable coronary artery disease. Am J Cardi-

- ol 2018; 122: 749-55.
- 9) Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, et al: Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: A study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013; 2013: 247486.
- 10) Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al: Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 950-8.
- 11) Winship IR, Dursun SM, Baker GB, et al: An overview of animal models related to schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2019; 64: 5-17.
- 12) De Hert M, Detraux J, Vancampfort D: The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20: 31-40.
- 13) Ifteni P, Correll CU, Burtea V, et al: Sudden unexpected death in schizophrenia: Autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014; 155: 72-6.
- 14) Teague H, Mehta NN: The link between inflammatory disorders and coronary heart disease: A look at recent studies and novel drugs in development. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 3.
- 15) Adibfar A, Saleem M, Lanctot KL, et al: Potential biomarkers for depression associated with coronary artery disease: A critical review. *Curr Mol Med* 2016; 16: 137-64.
- 16) Barbui C, Gastaldon C, Papola D, et al: Antipsychotic drug exposure and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017; 26: 18-21.
- 17) Yu ZH, Jiang HY, Shao L, et al: Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 624-32.
- 18) Lai FTT, Guthrie B, Mercer SW, et al: Association between antipsychotic use and acute ischemic heart disease in women but not in men: A retrospective cohort study of over one million primary care patients. *BMC Med* 2020; 18: 289.
- 19) Lin ST, Chen CC, Tsang HY, et al: Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: A nationwide case-crossover study. *Circulation* 2014; 130: 235-43.
- 20) Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, et al: Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89: 91-100.
- 21) Asico LD, Ladines C, Fuchs S, et al: Disruption of the dopamine D3 receptor gene produces renin-de-
pendent hypertension. *J Clin Invest* 1998; 102: 493-8.
- 22) Huang H, Han Y, Wang X, et al: Inhibitory effect of the D (3) dopamine receptor on insulin receptor expression and function in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 2011; 24: 654-60.
- 23) Zarei S, Frieden M, Rubi B, et al: Dopamine modulates von Willebrand factor secretion in endothelial cells via D2-D4 receptors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1588-95.
- 24) Sun D, Li L, Zhang X, et al: Causes of sudden unexpected death in schizophrenia patients: A forensic autopsy population study. *Am J Forensic Med Pathol* 2019; 40: 312-17.
- 25) Napolitano C: Heart, brain, and the risk of sudden death. *Heart Rhythm* 2013; 10: 999-1000.
- 26) Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, et al: Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 386-405.
- 27) Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, et al: Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 384-91.
- 28) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al: QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
- 29) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al: QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 401-5.
- 30) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- 31) Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al: Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 336-46.
- 32) Kennedy SH, Ceniti AK: Unpacking major depressive disorder: from classification to treatment selection. *Can J Psychiatry* 2018; 63: 308-13.
- 33) Lynch CJ, Gunning FM, Liston C: Causes and consequences of diagnostic heterogeneity in depression: Paths to discovering novel biological depression subtypes. *Biol Psychiatry* 2020; 88: 83-94.
- 34) Taylor D, Paton C, Kapur S: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry (14th ed.). Wiley-Blackwell, 2021, pp.305-450.
- 35) Wu Q, Kling JM: Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Balti-*

- more) 2016; 95: e2815.
- 36) Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al: Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol* 2018; 9: 2031.
- 37) Oh SW, Kim J, Myung SK, et al: Antidepressant use and risk of coronary heart disease: Meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 727-37.
- 38) Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C, et al: Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; 34: 65-75.
- 39) Jang HY, Kim JH, Song YK, et al: Antidepressant use and the risk of major adverse cardiovascular events in patients without known cardiovascular disease: A retrospective cohort study. *Front Pharmacol* 2020; 11: 594474.
- 40) Rivelli S, Jiang W: Depression and ischemic heart disease: What have we learned from clinical trials? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 286-91.
- 41) Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, et al: Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. *Psychopharmacology* 2012; 45: 279-83.
- 42) Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al: QT interval and antidepressant use: A cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346: f288.
- 43) Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al: Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e441-9.
- 44) Leonard CE, Bilker WB, Newcomb C, et al: Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 903-13.
- 45) 中尾智博: うつ病・不安症の理解と治療. *福岡醫學雑誌* 2021; 112: 13-22.
- 46) Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, et al: Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A meta-analysis. *Front Psychiatry* 2014; 5: 80.
- 47) Gorman JM, Sloan RP: Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000; 140: 77-83.
- 48) Huang KL, Su TP, Chen TJ, et al: Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: A population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 401-9.
- 49) Wen Y, Yang Y, Shen J, et al: Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: A meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021; 44: 761-70.
- 50) Kelmanson IA: High anxiety in clinically healthy patients and increased QT dispersion: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1568-74.
- 51) Balon R, Rafanelli C, Sonino N: Benzodiazepines: A valuable tool in the management of cardiovascular conditions. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 327-30.
- 52) Zamboni L, Portoghesi I, Casari R, et al: High-dose benzodiazepine use and QTc interval prolongation, a latent class analysis study. *Sci Rep* 2024; 14, 155.
- 53) Patorno E, Glynn RJ, Levin R, et al: Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: Cohort study. *BMJ* 2017; 358: j2941.
- 54) Takeshima M, Yoshizawa K, Ogasawara M, et al: Association between benzodiazepine anxiolytic polypharmacy and concomitant psychotropic medications in Japan: A retrospective cross-sectional study. *Front Psychiatry* 2024; 15: 1405049.

Mental Disorders and Circulatory Disturbance

Makoto Kawahito*, Keitaro Murayama*, Tomohiro Nakao*

* Department of Neuropsychiatry, Graduate school of Medical Science, Kyushu University

Sudden cardiac death is disproportionately common among patients with mental disorders. This review focuses on schizophrenia, depression, and anxiety disorders, providing a comprehensive summary of the relationship between these conditions and ischemic heart disease and fatal arrhythmia. Schizophrenia, depression, and anxiety disorders involve mechanisms that may trigger the onset of circulatory issues. Furthermore, there is growing evidence that the psychotropic medications commonly used to treat these conditions may contribute to the development of cardiovascular complications. Several factors have been implicated in this increased risk. Patients with mental disorders often exhibit genetic predispositions, autonomic nervous system dysfunction, inflammatory responses, and heightened stress responses, all of which can negatively affect cardiovascular health. Unhealthy lifestyle

habits, such as smoking, poor diet, and lack of physical activity, also play a significant role. Moreover, psychotropic medications can influence neurotransmitter systems, such as those involving monoamines, and block sodium and potassium channels, contributing to the risk of cardiac arrhythmia and other cardiovascular complications. Given these complexities, regular electrocardiogram monitoring is crucial for patients on psychotropic medications, particularly for patients receiving treatments known to affect cardiac function. Preventive strategies, including lifestyle modification and careful medication management, are necessary to reduce the incidence of sudden cardiac events. A deeper understanding and closer monitoring of these risks may improve the management of both mental and physical health in patients with mental disorders.

Keywords : schizophrenia, depression, anxiety disorders, ischemic heart disease, arrhythmia

(Circ Cont 45: 107 ~ 115, 2024)

原 著

歯科処置中にモニター管理を行った高齢患者の併存疾患と循環器系合併症に関する検討

西川美佳^{*1}、高石和美^{*2}、大塚拓^{*3}、吉田雅彦^{*4}
 加山実優^{*1}、富山栄^{*1}、篠島理^{*1}、高田真里菜^{*1}
 高田香^{*1}、藤原茂樹^{*2}、江口覚^{*1}、北畠洋^{*2,5}
 川人伸次^{*2}

要約

歯科麻酔専門医が歯科処置中にバイタルサインのモニタリング(モニター管理)を行った高齢患者について、併存疾患の数と種類、循環器系合併症の発症頻度を明らかにするために、過去3年間の麻酔記録をもとに本調査を行った。高齢患者一人あたりの平均併存疾患数は2.9で、循環器系疾患が最も多く、高血圧に最も多く罹患していた。当日、循環器系のバイタルサイン異常を認め処置を延期した頻度は1.8%(614例中11例)であった。処置中の循環器系合併症発生率は0.3%(2例)で、いずれも循環器系併存疾患を有していた。循環器系併存疾患を有する高齢患者の歯科処置では、循環器系合併症発症の危険性に注意を要する。

緒言

本邦では、健康寿命は平均寿命と比較し大きい伸び率を示し高齢者の体力は向上傾向にある。一方で、高齢者では要介護者数は増加し特に75歳以上で割合が高く¹⁾、複数の疾患に罹患していることが多い。歯科処置は一般的には低侵襲と考えられているが、処置に対する不安や恐怖、緊張、疼痛等の精神的、身体的ストレスから処置中に血管迷走神経反射や過換気症候群等の合併症を生じやすい。また、歯科で頻用される局所麻酔剤には比較的高濃度(7.3万倍または8万倍)のアドレナリンが含有されており、アドレナリンに起因する循環変動にも注意を要する。特に高齢者では、種々の併存疾患に関連する全身管理が必要となる。

本院では、安全な歯科治療のために構築されたシステムがある。治療担当医が歯科麻酔専門医による全身管理を要すると判断した患者を歯科麻酔科へ紹介し、歯科麻酔専門医が術前診察を行い、

紹介患者の全身状態を評価し、処置中にバイタルサインのモニタリング(以下、モニター管理)を行うシステムである。本院歯科麻酔科でモニター管理を行った高齢患者について、循環器系およびその他の併存疾患の数と種類、処置内容、局所浸潤麻酔施行の有無、処置時間および循環器系合併症の発症頻度を明らかにするために本調査を行った。

方法

本調査は、徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:3919)。過去3年間(2015年1月から2017年12月)に、徳島大学病院歯科麻酔科へモニター管理を依頼された症例(954例)のうち614例の高齢患者(65~74歳:257例;75歳以上:357例;平均年齢:76.3歳;男性:310例、女性:304例)を対象とし、麻酔記録をもとに後ろ向きに調査した。調査内容は、循環器系およびその他の併存疾患の数と種類、処置前の全身状態の評価としてアメリカ麻酔科学会(ASA, American Society of Anesthesiologists)のphysical status(PS)分類、歯科処置名、局所浸潤麻酔施行の有無、処置時間、バイタルサインの異常等から診療を延期した症例と、処置中に治療を要する合併症を発症した症例とした。このうち、併存疾患の数は、一人の患者が罹患している疾患毎に1と数え、例えば、高血圧と不整脈を有する患者の併存疾患数は2とした。また、併存疾患を、循環器系、代謝・内分泌系、呼吸器系、消化器系、中枢神経系、泌尿器・生殖器系に分類し調査した。さらに、高齢患者群における処置前および処置中の循環器系合併症の発症頻度について、IBM SPSS statistics (Version 29.0.2.0)を使用しフィッシャーの正確確率検定によって、非高齢患者群(0~64歳:340例;平均

*1 徳島大学病院歯科麻酔科、*2 徳島大学大学院医歯薬学研究部歯科麻酔科学分野、*3 医療法人優心会大塚歯科医院、

*4 徳島健康生活協同組合健生歯科、*5 徳島県病院局

年齢 41.4 歳; 男性 134 例、女性 206 例) と比較し、P 値が 0.05 未満を統計学的有意差ありと判断した。

結果

一人あたりの平均併存疾患数は高齢患者で 2.9 であった。高齢患者では循環器系疾患に最も多く罹患しており(図 1)、疾患名は、高血圧、不整脈、虚血性心疾患、その他(弁疾患、慢性心不全、心筋症等)の順に多い結果となった。処置前の全身状態の重症度評価(ASA PS 分類)は、0.3%(2 例)が PS I、78.5%(482 例)が II、21.2%(130 例)が III であった。98.0%(602 例)の患者に局所浸潤麻酔が施行され、最も頻度の高い処置名は抜歯術(77.5%、476 例)であった(表 1)。処置時間は、30 分未満が 72.8%(447 例)、30 ~ 60 分が 24.3%(149 例)、60 分以上が 2.9%(18 例)であった。

モニター管理を予定された高齢患者のうち 12 例は、処置直前のバイタルサインの異常等により処置を延期した。循環器系要因のため延期したのは全体の 1.8%(11 例)で、そのうち 10 例は III 度高血圧のため延期となった。1 例は、処置当日の 3 極誘導(CS5)心電図の II、5 極誘導の II と V 波形で、3 カ月前と比較し ST 低下を認めたため精査を優先し処置を延期した。延期の理由が循環器系要因以外であった 1 例は、本人が体調不良を訴えたため処置を延期した。年齢は、65 ~ 74 歳が 7 例、75 歳以上が 5 例、PS 分類は、II が 8 例、III が 4 例であった。

高齢患者において、処置中に治療を要する循環器系合併症を発症したのは 2 例(0.3%)であった。

1 例は、71 歳女性で、慢性辺縁性歯周炎の診断下、抜歯術が術後 1 泊入院で予定された。特発性

血小板減少性紫斑病、不整脈(発作性心房細動、上室性 / 心室性期外収縮、完全右脚ブロック)、脳血管奇形に対するコイル塞栓術、薬剤アレルギーの既往と、以前の歯科局所麻酔後に気分不良となった経験があった。12 誘導心電図で上室性期外収縮が多発し、完全右脚ブロックを認めた。Holter 心電図では、1 ~ 23 秒の発作性心房細動(4 回)、連発を含む多発性上室性期外収縮、散発性単源性心室性期外収縮を認めた。心エコー検査では左室駆出率は 63% であった。PS 分類 II 度、NYHA 分類 2 度であった。処置当日、入室時の血圧は 143/103 mmHg、心拍数は 94 bpm で、二段脈(詳細不明、上室性期外収縮を疑う)を認めた。表面麻酔剤のアミノ安息香酸エチルを口腔内粘膜に塗布後、歯科用局所麻酔剤として 22 万倍に希釈したアドレナリン含有 2% リドカイン 3.3 mL(アドレナリン 15.1 μg 相当)を口腔粘膜に注入した。仰臥位から座位となり含嗽後(局所浸潤麻酔

表 1 モニター管理を行った高齢患者における
歯科処置名と割合

処置名	割合(%)	症例数
抜歯	77.5	476
抜髓	7.3	45
歯冠修復	3.7	23
歯周治療	1.0	6
歯冠補綴	0.5	3
感染根管治療	0.5	3
その他口腔外科小手術 (処置中止)	7.5 (2.0)	46 (12)
計	100.0	614

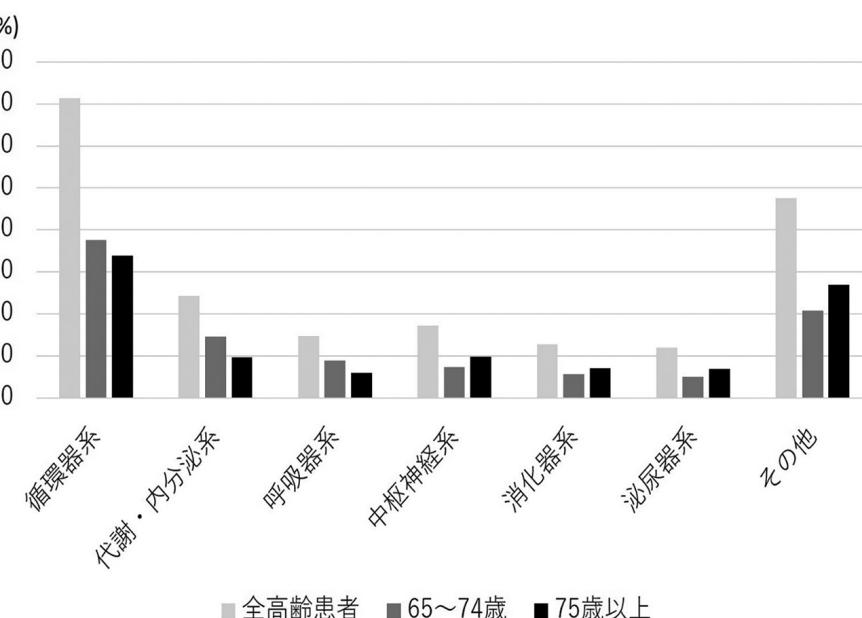


図 1 モニター管理を行った高齢患者の併存疾患

施行の10分後)、患者は動悸を訴えた。心拍数は100 bpm程度であった。本患者は、普段、動悸を認める際にベラパミルまたはピルシカイニドを頓服しており、それらを当日も持参していた。持参のベラパミルを内服後、自覚症状は軽減したため処置を開始したが、手術開始から約10分後(局所浸潤麻酔施行から27分後)に、不整脈(カルテに記載がなく詳細不明、脈拍数は96 bpm)を認め、患者は再び気分不良を訴えた。持参薬のピルシカイニドを服用した後に処置を再開し、その後に短時間で処置は終了した。デンタルチェアを半座位から座位へ起こした際(局所浸潤麻酔施行から37分後)に、発作性心房細/粗動を認め心拍数は140～150 bpmとなった。静脈路を確保し、ランジオロール計5 mgを静脈内に投与した。脈拍は100 bpm程度となり、ネーザルカニューレから酸素(3 L/min)投与を行った。本院循環器内科へ対診し経過観察を継続し、2時間後に動悸は治まっていた。患者は、この処置日から約3年後にアブレーション治療を受けた。

処置中に治療を要する循環器系合併症を発症したもう1例は、79歳男性で、慢性辺縁性歯周炎のため抜歯術が予定された。7年前に失神の精査でBrugada症候群と診断され、電気生理学的検査を行い、ペーシング(DDI、40 bpm)機能付植込み型除細動器移植術を受けていた。その後も複数回、失神を認めていた。失神時には上室性頻拍、心房粗動、自然停止の心室頻拍が記録されていたが、ICDは作動しておらず、神経調節性失神が疑われていた。4年前の12誘導心電図では洞調律、正常軸で、右側胸部誘導のQRS波の終末に1 mm以下のノッチがあるが典型的なBrugada型心電図を認めなかった。9カ月前に、ペーシング(AAI、60 bpm)機能付植込み型除細動器ペースメーカーへの交換が行われていた。その他の既往歴に高血圧、慢性関節リウマチ、IgA腎症があり、PS分類はIIIであった。入室時の血圧は145/70 mmHg、心拍数は65 bpmであった。22万倍アドレナリン含有2%リドカイン製剤1.8 mL(アドレナリン8.2 μg相当)使用後に処置が開始された。処置中に複数回、疼痛を訴えたため、合計6.6 mL(アドレナリン30.2 μg相当)の同局所麻酔製剤が使用された。抜歯後、止血のため20万倍アドレナリンを浸したガーゼを術野で使用した直後に、血圧が147/79 mmHgから95/56、55/39 mmHgと低下した。ネーザルカニューレで3 L/minの酸素投与を行い、静脈路を確保後にエフェドリン4 mgを静脈内に投与し、血圧は80/50 mmHg程度に上昇した。血圧低下時には一過性の過呼吸を認め、意識消失や気分不良を認めなかった。心拍数はペースメークにより60 bpmに保たれていた。経過から止血処置時の血管迷走神経反射が疑われた。術後、

翌日まで循環変動なく経過した。

同時期にモニター管理を依頼された非高齢患者群[PS I:30.6%(104例)、PS II:63.5%(216例)、PS III:5.9%(20例)]との比較では、一人あたりの平均併存疾患数は1.5と高齢患者群より少なかった。また、処置前に循環器系要因で延期した症例は1例(頻脈を認めたため延期)で、処置中に治療を要する循環器系合併症は認めなかった。以上から、高齢患者群における処置前および処置中の循環器系合併症の発症頻度(614例中13例、2.1%)は、非高齢患者群(340例中1例、0.3%)と比較し有意に高い結果となった($p = 0.024$)。

考察

本県における65歳以上の割合は35.3%(2023年)であり、当院歯科麻酔科でモニター管理を行った高齢患者の割合は64.4%と高く、歯科処置時に専門的全身管理を要すると判断された高齢者は多かったと推察された。今回の調査では、モニター管理を依頼された高齢患者を対象としたことから歯科を受診する高齢者の一般的特徴を反映しているとはいえないが、高齢患者一人あたりの平均併存疾患数は2.9で、循環器系疾患を最も多く併存しており、最も頻度が高い循環器系併存疾患は高血圧であった。これらの結果は、医科および歯科を受診する高齢患者では年齢が上昇するにつれ全身疾患の有病率が上昇し、最も頻度の高い併存疾患は高血圧であったという他の報告^{2),3)}や、歯科口腔外科を受診した高齢患者が最も高頻度に服用している薬剤は降圧剤であった⁴⁾という過去の報告と一致した。特に循環器系疾患を有する患者の歯科処置時には、アドレナリン含有歯科用局所麻酔剤使用に関する注意点や併存疾患のリスク評価^{5),6)}についての知識を歯科医師は有しておくべきである。

処置直前にバイタルサイン等の異常を認め延期した12例は、すべて循環器系併存疾患を有していた。そのうちの10例は処置直前の血圧がIII度高血圧であった。いずれも待合室での測定、あるいは入室時から処置開始前に測定した血圧であり、処置に対する不安や緊張が背景にあったかもしれない。また、当日の朝に、降圧剤を含む常用薬を内服していなかった症例が1例あった。処置を延期した12例のうち8例は、別日にモニター管理下に処置を行い特記事項なく終了した。他の4例では、別日に精神鎮静法併用下で処置を行い、いずれも合併症を認めず終了した。患者の常用薬の把握、良好な服薬アドヒアランスと処置当日の内服状況の確認は、周術期の合併症予防のため必須である。また、処置に対する不安や緊張を軽減し循環動態の変動を抑えるために、精神鎮静法併用は有効であった。

処置中の合併症として高度頻脈を生じた患者は、処置直後の体位変換を契機に発作性心房細/粗動を発症した。局所麻酔注入の10分後に患者が訴えた動悸は、局所麻酔剤に含まれるアドレナリンや、以前の歯科処置でも局所麻酔後に気分不良の訴えがあったことから処置や局所麻酔に対する不安が影響したのかもしれない。本患者に使用した局所麻酔に含まれるアドレナリンは約15 µgと少量であったが、健康成人を対象とした過去の報告では、40 µgのアドレナリンを含むリドカインを口腔粘膜に注射した場合、血漿アドレナリン濃度は投与3分後に最高値に達したが、投与後30分経過しても、最高血漿アドレナリン濃度の60%程度のアドレナリンが血漿中に存在した⁷⁾。本症例では患者の動悸や気分不良の訴えに対し、患者の希望により頓服薬を経口内服させていたが、二度目の症状発現時には治療薬の静脈内投与を検討すべきであったかもしれない。

また、処置中に高度低血圧を生じた症例は、要因として血管迷走神経反射が疑われた。血管迷走神経反射は歯科処置時の精神的ストレスや疼痛で誘発されやすく、循環器系併存症を有する高齢患者においては重症化に注意を要する。

本調査における非高齢患者群は、モニター管理が必要と判断された患者群であり、高血圧や弁疾患、先天性心疾患併存症例や、複数薬剤に対するアレルギーの既往、唇顎口蓋裂のHotz床(哺乳障害改善のための装置)の印象採得のための症例等が含まれていた。非高齢患者群との単純な比較は困難であるが、高齢患者の歯科処置時の循環器系合併症発症率に関して、非高齢患者群と比較し統計学的有意差を示した報告は検索した範囲では認められなかった。他施設では、高齢者に限らず大学病院歯科外来を受診した患者が歯科処置に関連し緊急処置を要する事態が発生した頻度は0.0037%と報告されている⁸⁾ことからも、本報告における高齢患者の循環器系合併症発生率は、若年有病者と比較して高い可能性があった。また、本調査で処置中に循環器系合併症を認めた高齢患者は、いずれも既往歴として循環器系併存症を有していたことから、循環器系疾患を有する高齢患者の歯科処置や口腔外科手術においては、循環器系合併症発症の危険性を考慮に入れ、周術期に適切な全身管理を行うことが望ましいことが示唆された。

今回の調査は、併存症に関する詳細な検索が可能な麻醉記録システム(Philips社製、ORSYS, operating room system)を使用していた期間で施行したため古いデータとなっている。その後の病院システム変更に伴い近年における同様の検索は困難となったが、調査対象期間と現在で年間症例数の大きな変動は生じていない。

利益相反

本論文のすべての著者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 内閣府: 令和3年度版高齢社会白書. <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/zenbun/03pdf_index.html> (参照2023年12月15日)
- 2) 服部陽一, 中島貴子, 石崎裕子ら: 初診時医療面接における自己申告に基づく全身状態把握の現状と問題点. 日総歯誌 2017; 9: 42-6.
- 3) 青山典生, 須田智也, 池田裕一ら: 東京医科歯科大学歯学部附属病院歯周病外来初診患者での全身状態に関する調査. 口病誌 2017; 84: 37-44.
- 4) 結城龍太郎, 鶴巻浩: 歯科口腔外科における初診患者の内服薬についての実態調査. 日有病歯誌 2021; 30: 2-9.
- 5) 日本歯科麻酔学会: 診療ステートメント, 高血圧患者に対するアドレナリン含有歯科用局所麻酔剤使用に関するステートメント. 2019. <http://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement_ht_adrenalin_local_anesthesia.pdf> (参照2023年12月15日)
- 6) 日本歯科麻酔学会: 診療ステートメント, 虚血性心疾患患者に対する安全な歯科治療に関するステートメント. 2022. <http://kokuhoken.net/jdsa/publication/file/guideline/statement_safe_dental_treatment.pdf> (参照2023年12月15日)
- 7) 櫻井誠: 歯科用局所麻酔薬に添加のエピネフリンが血漿カテコールアミン濃度と循環とに及ぼす影響. 日歯誌 1989; 17: 1-15.
- 8) Obata K, Naito H, Yakushiji H, et al: Incidence and characteristics of medical emergencies related to dental treatment: a retrospective single-center study. Acute Med Surg 2021; 8: e651.

Survey of cardiovascular comorbidities and complications during dental treatment in older patients under monitored anesthesia care

Nishikawa Mika^{*1}, Takaishi Kazumi^{*2}, Otsuka Taku^{*3}, Yoshida Masahiko^{*4}, Kayama Miyu^{*1},
Tomiyama Shiori^{*1}, Sasajima Osamu^{*1}, Takata Marina^{*1}, Takata Kaori^{*1}, Fujiwara Joseph Luke Shigeki^{*2},
Eguchi Satoru^{*1}, Kitahata Hiroshi^{*2,5}, Kawahito Shinji^{*2}

^{*1} Department of Dental Anesthesiology, Tokushima University Hospital

^{*2} Department of Dental Anesthesiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

^{*3} Otsuka Dental Clinic

^{*4} Tokushima Health Coop Kensei Dental Clinic

^{*5} Tokushima Hospital Bureau

Abstract: Older people often have some systemic comorbidities. monitored anesthesia care (MAC) during dental treatment is very important for older patients with systemic diseases. This study aimed to understand preoperative cardiovascular comorbidity and intraoperative cardiovascular complications in older patients scheduled dental treatment, who underwent MAC by the board certified dental anesthesiology specialist. We conducted a retrospective survey based on anesthetic records in the older patients who underwent MAC from 2015 through 2017 at the department of dental anesthesiology in our hospital. The average number of diseases suffered by those aged ≥ 65 was

2.9. Cardiovascular comorbidities were the most common occurrence in patients aged ≥ 65 years ($n = 614$) and the most frequently occurring disease was hypertension. 1.8% ($n=11$) of patients aged ≥ 65 postponed their dental treatment because of cardiovascular complications. The incidence of intraoperative cardiovascular complications was 0.3% ($n=2$): one case of the patient aged 65-74 with arrhythmia and another case of the patient aged ≥ 75 with marked hypotension. It was suggested that our attention should be paid to incidence of intraoperative cardiovascular complications during dental treatment in the older patients with cardiovascular comorbidities.

Keywords : older patient, comorbidities, cardiovascular complication, dental treatment,
monitored anesthesia care

(Circ Cont 45: 116 ~ 120, 2024)

症 例

菌が検出されなかった急性大動脈解離術後縦隔炎の1例

岡田修一^{*1}、星野丈二^{*1}、江連雅彦^{*1}、長谷川 豊^{*1}
山田靖之^{*1}、金本匡史^{*2}、森下寛之^{*1}

緒言

心臓大血管手術後の縦隔炎の発生頻度は稀であるが、重篤な合併症である。今回我々は、急性大動脈解離術後に菌が検出されない縦隔炎を合併し、大網充填術が奏効した1例を経験したので報告する。

キーワード : acute aortic dissection,
aseptic mediastinitis, omentopexy

症例提示

症例は87歳女性。2年前に偽腔が開存したDeBakey I型急性大動脈解離の診断で当院に搬送された。心タンポナーデは認めず、大動脈基部の拡大、大動脈弁閉鎖不全を認めなかった。右大腿動脈送血、右房2本脱血で人工心肺を確立し、中枢温25°Cで循環停止として上行大動脈を切開したところ、上行大動脈の遠位背側にentryを認めた。逆行性脳灌流を開始し、open distal anastomosis法で28mmのトリプレックス人工血管

で上行大動脈人工血管置換術を施行した。止血に難渋することなく、止血剤は使用しなかった。心嚢内に2本のシリコンドレーンを留置し自己心膜で閉鎖した。胸骨は4本の非吸収糸で閉鎖した。手術時間171分、人工心肺時間116分、循環停止時間42分、出血量570mlであった。抗菌薬はセファゾリンNa2g/日を術後7日間投与した。心嚢ドレーンは術後3日目に抜去、胸骨下ドレーンは術後4日目に抜去された。術後は高熱を認めることなく、血液検査では感染・炎症を疑うようなWBC, CRPの上昇所見を認めなかった。術後のCTで手術部位を含めて問題となる所見を認めることなく術後44日目に独歩軽快退院になった。以後近医を通院していたが、胸部正中創上端に腫脹を認め、CTで胸骨閉鎖に用いた縫合糸周囲に膿瘍を疑う所見を認めたことから、縫合糸膿瘍と診断され、縫合糸除去とdebridementが施行された。その際の滲出液と周囲組織の培養で菌は検出されなかった。しかし、3ヵ月後に胸部正中創上端に再度腫脹を認め(図1)、造影CTで胸骨前面と縦隔内に液体貯留が増大した所見(図2)を



図1 前胸部の腫脹

前回手術創の上端に径2cm程度の腫脹を認めている。

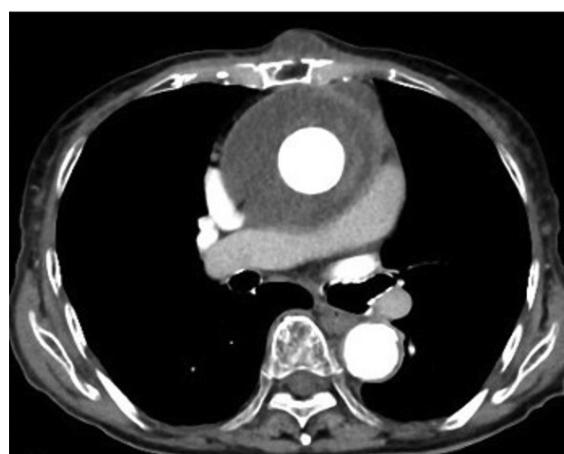


図2 術前CT

上行大動脈の人工血管周囲に液体貯留の所見を認めており、胸骨前面に連続している。

*1 群馬県立心臓血管センター心臓血管外科、*2 群馬県立心臓血管センター麻酔科

認め手術目的に当院に入院した。入院時現症では前回手術創上端の径 2 cm の腫脹以外は特記すべき異常所見を認めなかった。血液検査では特記すべき異常所見を認めず、穿刺吸引した膿の培養では白血球のみで菌は認められなかった。生化学検査で中性脂肪は認めなかったことからリンパ漏は否定された。置換された人工血管はトリプレックスであることから、人工血管漿液腫の可能性は低いと考えられた。無菌性縦隔炎の合併を考えて再手術を行う方針とした。

手術所見：胸部正中創を再切開し、胸骨前面に認めた腫脹の排膿を行った。膿の顕微鏡学的迅速検査で菌は検出されなかった。閉鎖・癒合している胸骨を鋸で再切開し、心膜を再切開することにより人工血管周囲に貯留した膿を排出した。膿の顕微鏡学的迅速検査で菌は検出されなかった。縦隔内を大量の生理食塩液で洗浄し、右胃大網動脈を温存する有茎大網を人工血管周囲および縦隔内に充填し(図 3)、4 本のステンレスワイヤーで胸骨を閉鎖した。手術時間 152 分、出血量 131 ml であった。

術後経過：術当日に人工呼吸器を離脱した。術後の心臓超音波検査で心嚢内に液体貯留を認めず、CT で縦隔内に大網が充填されていることを確認でき、液体貯留を認めなかった(図 4)。膿の培養では菌は認めず、白血球のみ認めた。初回手術時に残存した動脈壁や心膜、縦隔内組織の培養と病理検査で菌は検出されなかった。今回の手術においてあらたな感染を予防する目的で、日本外科

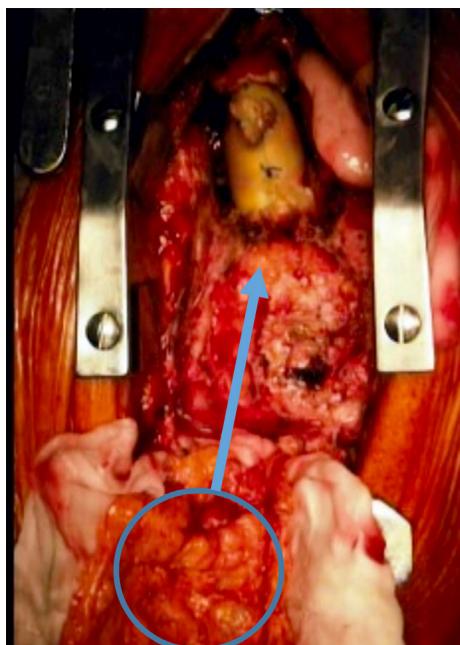


図 3 手術所見

有茎大網(○)を人工血管周囲および縦隔内に充填している。

感染症学会の「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」に従い、抗菌薬はセファゾリン Na 2 g/日を術後 3 日間投与した。リハビリを施行して術後 19 日目に自宅退院となった。前医精査で全身性エリテマトーデス (SLE) 等の免疫異常疾患は否定され、術後 3 年が経過した後も合併症を認めていない。

考察

人工血管置換術後に、CT で人工血管の周囲に液体貯留の増大を認めた場合に人工血管漿液腫が鑑別診断にあげられる。ダクロン人工血管と expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 人工血管のいずれでも認められており、1979 年に Kaupp らがはじめて報告している¹⁾。自験例に使用したダクロン人工血管であるトリプレックス人工血管は材料ならびに構造から針孔および人工血管本体からの出血が少ないとされている²⁾ことを考慮すると、自験例の人工血管漿液腫合併の可能性は低く、排出された内容物は人工血管漿液腫にみられる黄色透明ではなく、黄色膿性であったことからも人工血管漿液腫合併の可能性は低いと考えられる。また、膿の生化学検査で中性脂肪を認めなかったことからリンパ漏も否定される。膿の培養で菌は認められず、白血球のみ認めたことから無菌性であると診断した。諸家の報告では膿の培養を繰り返し施行しても検出されるのは白血球のみで菌が検出されない場合を無菌性膿瘍と診断しており、原因として SLE³⁾、潰瘍性大腸炎⁴⁾、クローム病、血液疾患、壞疽性膿皮症、Bechet 病等の免疫異常疾患に合併するものが報告されており、異物反応に起因するものとして術後の遺残ガーゼによるガーゼオーマ⁵⁾や豊胸術後のシリコンインプラント⁶⁾、ポリアクリルアミドハイドロ

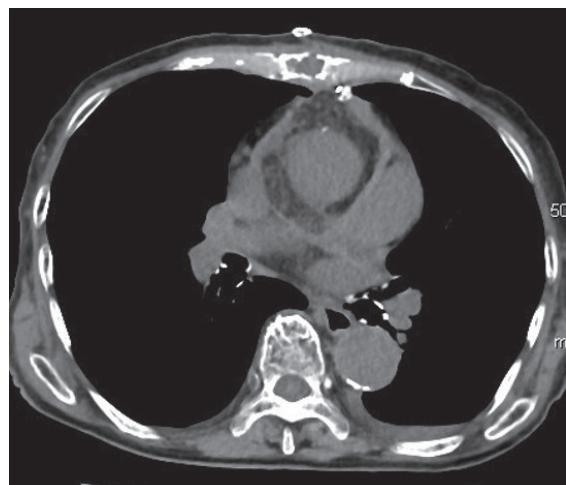


図 4 術後 CT

縦隔内および人工血管周囲に大網が充填されており、液体貯留を認めていない。

ジエル⁷⁾が報告されている。自験例は、免疫異常疾患は否定されたが、人工血管、フェルト、縫合糸等の異物が膿の原因になった可能性は考えられる。異物を摘出しなければ生体反応所見は消失しないと考えられるため、人工血管を抜去することが第一選択である。しかし、人工血管感染を伴う縫隔炎の治療成績は良好ではなく、死亡率は高く⁸⁾、人工血管再置換により結局は異物を使用することになる。自験例は超高齢者であることから、低侵襲治療として最適な手技を検討し、体外循環や心停止を避ける手術として、人工血管周囲および縫隔内への大網充填による治療を選択した。大網は効果的な生理学的ドレーンであり、広範な脈管やリンパ網状組織は液体を吸収するとされている⁹⁾。また、リンパ球浸潤、線維組織形成、癒着等の組織反応を起こして強い組織修復能を有しており、術後に生理学的ドレーン機能や組織修復能が欠落しない優れた充填組織であるとされている¹⁰⁾。生理的ドレーンであることは、感染やリンパ漏に対しても有効であることから、無菌性縫隔炎に対しても優れたドレナージ効果を発揮すると考え、有効な治療法であると考えた。無菌性の膿を認めた弓部大動脈瘤の報告¹¹⁾でも大網充填の有効性を示している。

術後の無菌性の縫隔炎を合併した報告例は少ない。自験例は大網充填術の有効性が示されたが、再発の場合は治療方針の決定に難渋する可能性が考えられる。再発の可能性を充分視野にいれて厳重な術後経過の観察を行うことが重要である。

おわりに

急性大動脈解離術後に無菌性縫隔炎を合併し、大網充填術を施行することで良好な術後経過を得た1例を経験した。

本稿の全ての著者の全員に規定された利益相反はない。

文献

- 1) Kaupp HA, Matulewicz TJ, Lattimer GL, et al: Graft infection or graft reaction? Arch Surg 1979; 114: 1419-22.
- 2) 高本眞一, 安田慶秀, 田林暁一ら: テルモ社製大口径人工血管(トリプレックス®)の臨床的検討－多施設臨床試験成績－. 日心外会誌 2007; 36: 253-60.
- 3) 藤川日出行, 佐藤陽子, 島田和幸ら: 房室結節近傍の無菌性膿瘍の切除により, 高度房室ブロックが消失したSLE患者の1例. 内科 2001; 87:193-5.
- 4) 青島正浩, 津嶋友央: 潰瘍性大腸炎に合併した胸骨周囲膿瘍の1例. 臨皮 2014; 68: 165-8.
- 5) 落合厚, 浮村理, 河内明宏ら: ガーゼオーマの1例. 西日泌尿 1995; 57: 1281-4.
- 6) 青木雅代, 河原理子, 百束比古: シリコンインプラント埋入後無菌性膿瘍を合併した一例. 日美容外会報 2005; 27:191-6.
- 7) 若林奈緒, 村上正洋, 小野真平ら: ポリアクリルアミドハイドロジェル注入による豊胸術後無菌性膿瘍をきたした2例. 日美容外会報 2013; 35: 76-83.
- 8) Lyons OT, Baguneid M, Barwick TD, et al: Diagnosis of aortic graft infection: A case definition by the management of aortic graft infection collaboration (MAGIC). Eur J Vasc Endovasc Surg 2016; 52: 758-63.
- 9) 本間信之, 中村喜次, 田鎖治: 洗浄ドレナージ. 膿瘍郭清および大網充填により完治した人工血管感染の1例. 日血管外会誌 2010; 19: 43-6.
- 10) 北野司久, 辰巳明利, 松井輝夫ら: 有瘻性慢性膿胸に対する有茎性大網充填術の臨床的意義. 日胸外会誌 1988; 36: 1255-63.
- 11) 岡田修一, 金子達夫, 江連雅彦ら: 大網充填を施行した感染性弓部大動脈瘤の1手術例. 循環制御 2009; 30: 95-9.

PAseptic Mediastinitis after Surgery for Acute Aortic Dissection in An Elderly Patient: Report of a Case

Shuichi Okada^{*1}, Joji Hoshino^{*1}, Masahiko Ezure^{*1}, Yutaka Hasegawa^{*1},
Yasuyuki Yamada^{*1}, Masafumi Kanamoto^{*2}, Hiroyuki Morishita^{*1}

^{*1} Division of Cardiovascular Surgery, Gunma Prefectural Cardiovascular Center

^{*2} Division of Anesthesiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center

An 87-year-old woman underwent emergency surgery for acute aortic dissection 2 years ago. She was admitted to the hospital with a diagnosis of suture abscess and underwent suture removal and debridement. A culture of the pus showed no bacteria. However, the swelling was observed again, and computed tomography showed further enlargement of the fluid accumu-

lation around the graft, and the fluid was found to be continuous to the anterior surface of the sternum. The patient underwent surgery with a diagnosis of mediastinitis. Pus was also found around the graft. A culture of the pus did not detect any bacteria. She underwent omentopexy. She was discharged 19 days after the operation without any infectious complications.

Keywords : acute aortic dissection, aseptic mediastinitis, omentopexy

(Circ Cont 45: 121 ~ 124, 2024)

短 報

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチン接種後
心筋炎を発症したと考えられた超高齢女性の1例三 浦 由紀子^{*1}、公 文 啓 二^{*2}、丸 川 征四郎^{*2}、巣 山 環^{*3}

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチンの副反応に頻度は少ないが心筋炎があり、若年男性に多いと報告されている^{1),2),3)}。今回、集中治療室(ICU, intensive care unit)管理を行った超高齢女性がCOVID-19ワクチン接種後に心筋炎を発症したと考えられたので報告する。

症例

90代女性で既往歴に拡張型心筋症、陳旧性肺結核があった。拡張型心筋症は他院で診断・内服加療されており、半年前の経胸壁心エコー図検査(TTE, transthoracic echocardiography)にて駆出率(EF, ejection fraction)47%、左心室(LV, left ventricle)diffuse hypokinesisで安定していた。

経過

COVID-19ワクチン(コミナティ[®])3回目接種後に体調不良を訴え、接種4日後に呼吸苦が増悪し救急搬送された。来院時、血圧161/87mmHg, HR 95 bpm, GCS 13、酸素10L/分にて経皮的酸素飽和度(SpO₂)は82%であった。血液検査でAST 2,148 U/L, ALT 2047 U/L, BUN 54.1 mg/dL, Cr 0.77 mg/dL, BNP 609.3 pg/ml、トロポニン1,728.1 pg/ml、CK 788 U/L、CKMB 37 U/Lと酵素逸脱があり、挿管・人工呼吸を開始しICU管理となった。心電図はV1-4でST上昇を、V6,I,IIでST低下を認めると共に心室性期外収縮等の不整脈がみられ、経過中に心房細動(Af, atrial fibrillation)となった。TTEにて心嚢液貯留、LVの下壁から前壁がhypokinesis、EF 30%と心機能低下と胸水貯留を認め、肝鬱血所見と合わせて心不全が主病態と考えミルリノンおよびドーパミン投与と、頻脈性Afコントロールのためランジオロールを開始した。血行動態は次第に安定し、酸素化および肝機能も正常化したため、入院6日目に抜管した。心電図は洞調律に回復し、TTEでasynergyは消失しEF 58%まで改善した。軽快後に心筋虚血症状はなく、冠動脈造影、心筋生検は

施行しなかった。9日目に循環器内科病棟へ移床し、40日後に退院となった。

考察

一般的な心筋炎は年齢とともに有病率は増加するが⁴⁾、COVID-19ワクチン関連心筋炎は若年男性に多いとされている^{1),2),3)}。主に2回目以降の接種で、接種後3～5日に発症するが重症化は稀である。原因としてmRNAにコードされたウイルススパイク糖タンパクに対する炎症反応または接種部位で発現したワクチンmRNAが循環に入り心筋細胞で炎症反応を起こすことや、テストステロンが抗炎症細胞の阻害やTh1リンパ球により媒介される免疫応答の刺激に関与する可能性が示唆されている^{1),2),3)}。

本例はハイリスク群ではないが、接種を契機に呼吸苦等の心不全症状を発症しており、非特異的な心電図変化やトロポニンの上昇はCenters for Disease Control and Prevention(CDC)のworking case definitionでsuspected caseに該当すると考えられた^{1),2)}。鑑別すべき疾患として急性冠症候群(ACS, acute coronary syndrome)があるが^{2)～4)}抜管後に虚血症状はなくST変化も改善しているため、心筋虚血の可能性は低いと判断し、年齢や本人の意向も加味し冠動脈造影は施行しなかった。またTTEにてballooning等の典型的なたこつぼ心筋症の所見はみられなかった⁵⁾。

心筋炎は基本的に心筋生検にて確定診断される⁴⁾が、侵襲的検査であることからESC(European Society of Cardiology)による心筋生検のワークフローでは心筋生検が有用な場合以外はMRIでの経過観察も可能としている³⁾。CDCも心筋生検またはMRIをconfirmed caseの診断に挙げている^{1),2)}。本例は超高齢であり心筋生検はリスクが高く、心臓MRIも人工呼吸中であったことと心不全治療に反応したため施行しなかった。

COVID-19ワクチンの65歳以上の重大合併症は、急性心筋梗塞、播種性血管内凝固症候群、

*1 吹田徳洲会病院集中治療科(現大阪市立総合医療センター一麻酔科)、*2 吹田徳洲会病院集中治療科

*3 吹田徳洲会病院循環器内科

免疫性血小板減少症、肺塞栓等が挙げられている⁶⁾。

COVID-19 ワクチン接種後に免疫反応が過剰に起こった場合、高齢者でも心筋炎を来す危険がある。本例は通常の心不全治療で改善しており、早期発見が重要であると考えられた。

結語

超高齢女性で COVID-19 ワクチン接種後心筋炎が疑われる症例を経験した。ICU での心不全治療により軽快したが、若年男性に多いとされる心筋炎の副反応が高齢女性で発症しており、接種後に重篤な副反応が生じた場合は心筋炎も念頭においた早期対応が必要である。

本例の報告にあたり本人より書面にて同意を得た。

本稿の全ての著者に規定された COI はない。

本例は第 50 回日本集中治療学会学術集会にて発表した。

文献

- 1) Freise N, Kivel M, Grebe O, et al: Acute cardiac side effects after COVID-19 mRNA vaccination: A

case series. Eur J Med Res 2022; 27: 80-7.

- 2) Marschner CA, Shaw KE, Tijmes FS, et al: Myocarditis following COVID-19 vaccination. Heart Fail Clin 2023; 19: 251-64.
- 3) Heidecker B, Dagan N, Balicer R, et al: Myocarditis following COVID-19 vaccine: Incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail 2022; 24: 2000-18.
- 4) Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al: JCS 2023 Guideline on Diagnosis and Treatment of Myocarditis. Circ J 2023; 87: 674-754.
- 5) Scantlebury DC, Prasad A: Diagnosis of Takotsubo Cardiomyopathy Mayo Clinic Criteria Circ J 2014; 78: 2129-39.
- 6) Wong HL, Tworkoski E, Ke Zhou C, et al: Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. Vaccine 2023; 41: 532-9.

関連学会印象記

ESC Congress 2024 London

森 田 英 剛 *

2024年8月30日(金)から9月2日(月)までの4日間にわたって英国、ロンドンにて2024年欧洲心臓病学会学術集会[European Society of Cardiology (ESC) Congress 2024 London]が開催された。昨年に引き続き、現地開催およびウェブオンデマンド配信併用での開催であった。日本とは異なりロンドンの8月末は日中の気温は25度程度で過ごしやすく、連日の晴天にも恵まれた。ロンドンの街並みはどこも美しく、歩くだけでも海外にきたと実感することができた。地下鉄やDouble decker(2階建てバス)の交通網が整備され、学会場やホテル、多くの観光地へのアクセスも非常に優れていた。どの交通機関もスマートフォンひとつあれば簡単に乗車できる。日が暮れるとどこのパブも店外まで人があふれ、ビールを片手に盛り上がっていた。

ESC 2024は約32,000人が参加し、5,400人の発表者という大規模な学会であった。会場のExCeL Londonはロンドン中心部から西よりのウォーターフロント再開発地区にあり、大規模なアリーナ内にたくさんの会場や発表・展示ブースが展開され、各箇所の移動もしやすい会場であった。

「London」と付けられたメイン会場では、改定されたESCガイドラインについてのセッションや注目の臨床試験結果が集まったHOT LINEセッションが連日行われた(図1)。

高血圧のガイドラインでは、降圧目標がより

厳格になった。以前までは、まず140/90 mmHg以下を目標とし、容認性があれば130/80 mmHg以下を目指すものであったが、今回の改定では成人高血圧治療の目標は収縮期血圧120～129 mmHgと明記された。また中等度以上のフレイルがなければ、65～85歳までの高齢者においても同じ降圧目標が明記された。

心房細動ガイドラインでは、これまでのガイドラインと比較して患者教育とエンパワーメントが強く推奨された。HOT LINEセッションでも発表されたSTEEER-AF試験では、医療従事者に対する16週間の教育プログラムがAF治療におけるリズムコントロールをより最適化した。この試験も含まれるように、「AF-CAREのフレームワーク」としてエビデンスベースの診療をより実践するためのアプローチが重要視されるようになった。

その他に、慢性冠動脈疾患のガイドラインおよび末梢動脈疾患・大動脈疾患のガイドラインが改定された。

HOT LINEとして12のセッションが行われた(表1)。高血圧や心不全に対する薬物療法、最新のPCI戦略、AF治療アブレーション戦略、弁膜症経カテーテル治療、外科手術に限らず高齢者治療やAI治療まで多岐にわたる演題が集まっていた。

HOT LINE 3では、機能的僧帽弁閉鎖不全症に対して、経カテーテル僧帽弁接合不全修復術であるMitraClip®(Abbott社, USA)と薬物療法単独治療を比較したRESHAPE-HF2の結果も発表された。過去のMitraClip®と薬物療法を比較した大規模な臨床試験としてCOAPT試験、MITRA-FR試験があるが、これらは異なる結果であった中で、今回発表されたRESHAPE-HF2試験では、中～重症の機能的僧帽弁閉鎖不全症に対してMitraClip®群は24ヵ月間の心不全による初回/再入院または心血管死を有意に抑制し、カンザスシティ心筋症質問票総合要約スコア(KCCQ-OS)を有意に改善した。日常のクリニックエスチョンに直接関係するような大規模な試験結果が直接聴講できることは国際学会の大きな魅力であり、各国からの



図1 メイン会場であるLondon

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

表1 HOT LINE SESSIONS

1	ATTR-CM への vutrisiran 第3相試験、心筋梗塞患者における β遮断薬中断の影響、術後合併症における RAS 阻害薬の継続・中止の影響
2	降圧薬の就寝時投与、降圧薬低用量3剤併用とアフリカでの臨床試験
3	FMR への MitraClip® (RESHAPE-HF2)、二次性MRへのMitraClip®と外科的修復の比較 (MATTERHORN)、二次性TRへの経カテーテル修復 (Tri. fr trial)
4	冠動脈ステント患者の非心臓手術前の抗血小板療法 (ASSURE DES)、冠動脈バイパスの NO-Touch vein graft (SWEDEGRAFT)、心臓手術後のK補充とAF予防 (TIGHT-K)
5	TAVI患者のPCI(NOTION-3)、TAVI中の経口抗凝固薬(POPular PAUSE TAVI)、女性重症ASに対するTAVRとSAVRの比較 (RHEIA)
6	AF治療の医療従事者教育(STEER-AF)、asundexianとapixabanの比較 (OCEANIC-AF)、CAD合併AF患者に対するedoxaban単独療法 (EPIC-CAD)
7	非ステロイド性MRA finerenoneの成績 (HFmrEF/HFpEFに対する成績、2つのプール解析)、
8	高齢MI患者への侵襲的治療と保存的治療 (SENIOR RITA)、高齢STEMI患者への完全血行再建 (EARTH-STEMI)、冠動脈インターベンション前の絶食の有無 (SCOFF)
9	高齢AF患者のスクリーニング、新規ケアモデル (STROKESTOP II, GUARD-AF, MIRACLE-AF)
10	AF患者におけるPVI (SHAM-PVI)、再発AFに対するlow-voltage-areaの追加 (SUPPRESS-AF)、心不全合併AFにおけるCryoballoonアブレーションとラジオ波アブレーション (CRABL-HF)
11	OCT guide PCIとangio guide PCI (OCCUPI)、新規ステント bioadaptorと従来DESの比較 (INFINITY-SWEDEHEART)、de novo冠動脈病変におけるDCBとDESの比較 (REC-CAGEFREE I)
12	MI診断の最先端技術：心エコーAI診断 (PROTEUS)、ERにおけるMIのAI診断 (RAPIDxAI)、ERにおける新規心筋トロポニン検査 (WESTCOR-POC)

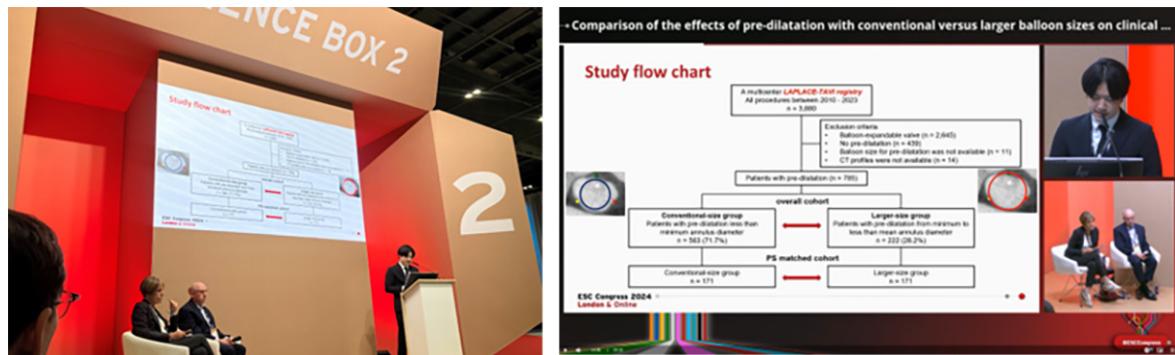


図2 Abstract sessions の発表ブースの様子とオンデマンド配信

参加者によりアリーナ内はほぼ満席で関心の高さが印象的であった。

また、HOT LINE 7では非ステロイド性アルドステロン拮抗薬 (MRA, mineralocorticoid receptor antagonist) である finerenone の駆出率が軽度低下ないしは維持された心不全 (HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction、HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction) 患者への有効性と安全性を検証したプラセボとのランダム化試験結果が報告された。これまでにHFmrEFやHFpEFに対するMRAの有効性が示されなかつ

た中で、finerenoneは心不全増悪を有意に抑制し、近いうちの適応の拡大も考えられる。

大きな演題やシンポジウムはもちろん盛況であったが、一般演題にあたるAbstract SessionsやModerated ePostersもにぎわっていた。広い会場内で各ブースに分かれており、日本の学会では見られないような、お洒落な発表ブースは明るくてオープンな印象であった(図2)。またClinical Casesでのケースレポートも多くあり、希少症例の共有も大切であると改めて実感した。さらにこれらAbstract SessionsやClinical Casesは翌日に

はオンデマンド配信で録画を聴講することができ、同じ時間帯の複数セッションで片方しか聴講できない、と悩むことも少ない。学会の運営や配信技術の進化に驚かされた。

循環生理や循環制御に関する演題としては、やはり mechanical circulatory support (MCS) に関するものがほとんどではあった。MCS の Clinical Cases や Moderated ePosters セッションも見受けられた。中でも「Great Debate: mechanical circulatory support in cardiogenic shock - 'the course of true love never did run smooth'」というタイトルで行われたディベートセッションは、座長の最初の一言が「Are you ready for fighting?」だったのは特に印象に残っている(図3)。海外らしい積極的な戦うディベートは非常に面白かった。

来年の ESC Congress はスペイン、マドリードでの開催である。著者も改めて研究に努力し、世界の医療者へ発信・議論できる機会を持ちたいと実感した次第である。



図3 MCSに関するディベートセッション



図4 テムズ川からみた国会議事堂・ビッグベン、パブで飲んだビール



関連学会印象記

日本心臓血管麻酔学会第29回学術大会 印象記

中 島 誉 也*

長崎大学大学院麻酔集中治療医学の中島誉也と申します。2024年9月20日から22日にかけて広島市で開催された日本心臓血管麻酔学会第29回学術大会に参加しました。新人麻酔科医として初めて参加した本学会の印象を報告いたします。

学会概要

今回の学術大会は、NHO 岐阜医療センターの讃岐美智義先生を会長として、「みんなの心臓血管麻酔」をテーマに開催されました。新型コロナウイルスの影響が落ち着いた中、現地での対面形式とオンライン参加を併用したハイブリッド形式で行われました(写真1)。

会場となった広島コンベンションホールとホテルグランヴィア広島には、全国から多くの心臓血管手術に携わる医療従事者が集まりました。開会式で讃岐会長は、「手術技術や医療技術の進歩とともに、多職種でのチーム医療を推進し、医療の安全性と質を向上させることが求められています」と述べ、本学会の意義を強調されました。



写真1 学会のポスター

会場内は活気に満ち、最新の研究成果や臨床経験が共有されました。特に印象的だったのは、麻酔科医だけではなく、心臓血管外科医、臨床工学技士、看護師等、多職種の方々が一堂に会して議論を交わす姿でした。これはまさに、「みんなの心臓血管麻酔」というテーマを体現するものでした。

印象に残った発表

1) 腹部大動脈人工血管置換術後の多臓器不全症例

当院の松崎佳歩先生による「腹部大動脈人工血管置換術後に多臓器不全に至った一例」の発表が印象に残りました(写真2)。

この症例は、周術期管理の難しさと、迅速かつ適切な対応の重要性を再認識させてくれました。また、術前の画像評価や手術計画の段階から、麻酔科医が積極的に関与することの重要性も感じました。松崎先生と私は入局年度がわずか1年しか違わないにもかかわらず、発表および質疑応答を滞りなくこなす姿に深い感銘を受けました。この経験は、自身の日々の臨床への強い刺激となり、今後の研鑽の必要性を再認識させられました。

2) シンポジウムとなりの麻酔「AVR編」

本学会で一番盛り上がったセッションと言っても過言ではないシンポジウムだったのではないかでしょう。

我々麻酔科医は、麻酔管理に対して定まったガイドラインのようなものが存在しないがゆえに、施設によって異なる麻酔管理方法が行われているように思われます。そこで、他施設がどのような



写真2 松崎先生のご発表

* 長崎大学大学院麻酔集中治療医学

麻酔方法で麻酔管理を行っているのかを知ることは大変勉強になりました。

循環器疾患をメインに取り扱っている国立循環器病研究センター、榎原記念病院の麻酔科医の先生より、それぞれの病院における麻酔方法についてのご講演がありました。

講演を拝聴すると、導入、離脱に使う薬の投与量も違えば種類も違う、ルーチンで使うデバイスや参考にする指標も違うという点に興味深さを感じました。一方で、十分な麻酔深度を保つこと、ボリュームを調整すること等、根本的な心臓麻酔管理に対する考え方は変わらないことを再確認できました。

このシンポジウムを通じて、各施設の特色ある取り組みと、麻酔科医として共有すべき基本理念の両方を学ぶことができ、非常に有意義な時間となりました。

3) 心筋保護の現状と今後

原哲也教授による「心筋保護の現状と今後—麻酔科医の立場から—」の講演は、心臓手術における麻酔科医の役割、また他職種との連携の大切さを再確認する貴重な機会となりました。

また、現在作成中の5学会合同研究班による心筋保護ガイドラインへの期待も語られ、今後の心臓血管麻酔の発展を予感させるものでした。

4) 海外留学に関するシンポジウム

「日本人麻酔科医の海外留学」というシンポジウムも印象的でした。アイオワ大学の花田諭史先生、ワシントン大学の南立宏一郎先生、カリフォルニア大学アーバイン校の富樫敬先生による講演は、海外での臨床経験や研究活動の実際を知る貴重な機会となりました。

各大学の特色と日本人医師の受け入れ体制が特に興味深く、海外での臨床経験が医療技術の習得だけではなく、医療システムの違いや多様な文化背景を持つ同僚との協働等、幅広い学びの機会となることを実感しました。将来的な海外留学を考える上で、大変参考になる内容でした。

学会に参加してみての所感

長崎大学麻酔科に入局してまだ半年ほどの新人ですが、この学会参加を通じて心臓血管麻酔の奥深さと魅力を改めて感じました。特に印象的だったのは、「みんなの心臓血管麻酔」というテーマが単なるスローガンではなく、学会全体を通じて実践されていたことです。

セッション間の休憩時間や、デジタルポスター発表の場では、経験豊富な先生方と若手医師が活発に議論を交わす姿が印象的でした。質疑応答では、建設的な意見交換が行われ、互いの知識や経験を共有し合う雰囲気が感じられました。

また、企業展示ブースでは最新の医療機器や

薬剤の情報を得ることができ、臨床現場での応用について考える良い機会となりました。特に、循環補助装置の展示は興味深く、実際に触れて操作感を確かめられたのは貴重な経験でした。

若手の私たちはつい手技の習得に目が行きがちですが、本学会を通じて、手術の全過程で多くの要素に気を配る必要があることを学びました。特に、心臓保護や術式に関する深い知識を「みんな」で共有することの重要性を強く認識しました。

さらに、基礎研究や海外留学の発表を聞くことで、臨床麻酔の枠を超えた幅広いキャリアの可能性を感じることができました。これらの経験は、自身の将来のキャリアプランを考える上で大きな刺激となりました。

学会を楽しむ

学術プログラムの合間には、広島ならではの楽しみも満喫しました。医局員の先生方と本場の「お好み焼き」を堪能し、広島の食文化を肌で感じることができました。「広島風」という言葉は広島県民の逆鱗に触れるそうで、地元の方々の郷土愛を感じました。

また、広島カープの試合観戦も貴重な経験となりました。セ・リーグ戦として広島カープ vs 巨人の試合を観戦しました。残念ながら広島カープは敗れてしまいましたが、スタジアムの熱気と広島県民のカープ愛は圧巻でした(写真3)。

学会参加と地域文化体験を両立できたことで、より充実した広島滞在となりました。このような経験は、医療者としての視野を広げるだけではなく、他病院の医療従事者とのコミュニケーションにも役立つものを感じました。

今回の学会に向けて

第30回学術大会は、2025年9月19日から21日にかけて、パシフィコ横浜会議センターで開催される予定です。

今回の学びを臨床に活かしつつ、次回はさらに成長した姿で参加したいと思います。特に、自身の症例経験や研究成果を発表できるよう、日々の診療や学習に励みたいと考えています。



写真3 マツダスタジアムでの観戦

おわりに

今回の学会参加を通じて、心臓血管麻酔の専門性の高さと、チーム医療の重要性を改めて実感しました。同時に、基礎研究や海外留学等、キャリアの可能性の広がりを感じることができました。

新人である私にとって、この学会は知識を深めるだけではなく、将来の方向性を考える貴重な機

会となりました。ここで得た学びを日々の臨床に活かし、患者さんにより良い医療を提供できるよう、努力を重ねていきたいと思います。

また、広島という歴史と文化の豊かな地で学会が開催されたことも、大きな意義があったと感じています。学会長をはじめ、本学会をつつがなく進行していただいた運営の方々にこの場を借りてお礼申し上げます。

関連学会印象記

日本麻醉科学会第71回学術集会

原 哲也*

日本麻醉科学会第71回学術集会が2024年6月6日から8日の3日間において神戸市で開催された(写真1)。山口大学麻醉・蘇生学の松本美志也先生が大会長を務められ、多数の参加者を迎えて盛会裡に閉会を迎えた。

正会員、名誉会員、非会員を含む参加者の総数は11,569名で、その内、神戸での現地参加者数が6,278名、WEB参加者数が5,291名であった。コロナ禍にあった2020年の総参加者数は8,904名であり、現地参加が復活して3年目の今回、参加者数は徐々に回復しているようであった。医学生・初期研修医の参加企画も再開され、381名にご参加いただいた。我々の教室にとどめ、将来の麻醉科医をリクルートする良い機会となつておらず、今後も継続していただきたい企画である。

海外からお迎えした講師による招待講演が9

セッション、国内の講師による招待講演が16セッション、学会員による招請講演が23セッション、シンポジウムが29セッション、専門医領域講習が20セッション、専門医共通講習が4セッション、共催セミナーが16セッションと、多数の領域における多様な企画が設定されており、初学者からベテランまで様々な参加者の要望を満たすための工夫がなされていた。聴講を希望する企画が同じ時間帯に重複している場合は、後のオンデマンド配信で聴講することができ、より多くの情報を得ることができた。

海外招待講演では、「Frailty, Delirium, and Longer Term Cognitive Dysfunction, Associations and Opportunities」、「Introduction to medical education research in anesthesiology」、「Education and training in ultrasound-guided regional anesthesia」、「Future prospects for electrical impedance tomography」、「The Role of Ultrasound in Obstetric Anesthesia」、「TCI in paediatric anaesthesia」、「Should we Create Guidelines for Perioperative Neuromuscular Block Monitoring? What is New in 2024?」、といった麻醉科領域の話題に加えて、「Effect of a Machine Learning-Derived Early Warning System on Hypotension during non-cardiac and cardiac surgery- an overview of two randomized controlled trials.」といった人工知能を活用した循環管理の話題や「Anesthesia and environmental sustainability」といった環境問題に注目した話題も提供された。麻酔科学における研究領域の広がりと深まりを示唆する講演を準備していただき、専門家だけではなく若手の麻酔科医にとっても興味深い内容であると思われた。

国内招待講演では、「自在化身体：人間拡張工学の現在と未来」、「働き方改革とQMSアプローチ」、「この不条理な世界をやさしく生きるための哲学」、「太陽活動の気候・気象への影響とメカニズム-宇宙気候学の最前線」といった社会科学をテーマにしたもの、「デジタル・ロボット技術が拓く未来医療」、「腸内細菌と認知機能：細菌がヒトを制御する?」、「アディクション研究の連携



写真1 学会のポスター

* 長崎大学麻酔集中治療医学

と拡張を推進するアディクション研究センター」といた医学全般に関わるもの、「腸換気(EVA)メカニズムを応用した呼吸不全治療」、「循環生理を踏まえた呼吸管理・呼吸生理を踏まえた循環管理～先天性心疾患の急性期管理～」、「母体安全への提言」から考える産科麻酔」、「母体救命のための原理と実践～今こそ立ち上がり麻醉科戦士達！」、「Rapid Response System (RRS) の呼吸観察の重要性について」、「人工知能を用いた超音波診断画像における神経同定」、「循環平衡理論を基づいた循環管理～基礎から症例検討、循環シミュレーターまで～」等の麻醉科医療に関わりの深いもの、さらには「ペイシエントハラスマント：紛争予防と解決のための実践的手法～医療事故・ペイシエントハラスマント 患者・家族との向き合い方～」といった医事紛争に関わるものまで、幅広い領域で学びの機会が得られた。

一般演題では384題が採択され、13の領域ごとに優秀演題セッションが組まれ、それぞれのセッションから1題の最優秀演題が選ばれた。

日本麻酔科学会学術集会における一般演題では、症例報告の採択に厳しい基準が設けられており、高い新奇性や教育的価値が求められていた。第70回学術集会から、興味深い症例報告を取り上げて学術集会を活性化させる目的で、テーマ指定演題セッションが企画された(表1)。臨床的に

重要な問題をテーマとして指定し、公募により選ばれた演題について、1演題に15分の時間を設けられていた。活発な議論により症例を掘り下げ、臨床に役立つ情報を共有でき、さらには臨床研究のヒントを得る良い機会となったようである。参加者を対象としたアンケート調査では、発表内容に対する肯定的な意見が9割近く、勉強になったとする意見も9割近く、概ね好意的な評価であった。一方、演題投稿の意欲があるとする意見は半数にとどまっており、日本麻酔科学会として会員の学術研究活動を支援する取り組みが必要であると感じた。

今回は第1回学術集会から数えて70年を数え、70周年記念企画としての記念シンポジウム「日本麻酔科学会70年の反省とこれからの展望—学会の活動から」に加え、「周術期の安全文化醸成の歴史と未来」および「人を潰さない医局つくり～人たらしマネジメント～」の講演が企画された。麻酔科学の歴史を振り返り、今後の麻酔科学の発展を考える良い機会をいただいた。

次回の第72回学術集会は2025年6月5日から7日に神戸市で開催される。最優秀演題賞に加え優秀演題賞も新設されると伺っている。今回の学術集会と同様に数多くの参加者を迎えて盛会となることが期待される。

表1 テーマ指定演題

領域	テーマ	演題数
循環	NO吸入が効果的であった心臓血管外科麻酔	4
循環	肺高血圧症患者の麻酔	8
呼吸	困難気道に対するHFNC、ECMO	4
呼吸	低酸素血症に対するHFNC、ECMO	4
神経	神経筋疾患の麻酔	3
産科	産科	4
ペイン・緩和・局所麻酔 小児	術後痛管理および手術室外での鎮静管理におけるひと工夫	4
ペイン・緩和・局所麻酔	COVID-19感染・ワクチン接種後に発症した慢性痛症例	4
救急・ICU	集中治療(神経ブロック、仲間に伝えたい症例)	4
麻酔科関連	拔管後トラブル症例	7
麻酔科関連	中止・延期と拔管後トラブル	3
麻酔科関連	麻酔依頼を断ったか延期となった症例	3
麻酔全般	リスク管理	20
麻酔全般	環境、医療の質	3
麻酔全般	多職種協働・システム	8
麻酔全般	システム	6

留学速報

Cincinnati Children's Hospital Medical Center

田 中 遼 大*

はじめに

2022年4月から2024年3月までの約2年間、米国オハイオ州のシンシナティにあるCincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC) のClinical Pharmacology (途中からTranslational and Clinical Pharmacologyに改名) 部門に留学致しました。シンシナティでの生活やCCHMCでの研究内容について紹介させて頂きます。

留学までの経緯

私は熊本大学大学院薬学教育部博士後期課程修了後、平成26年4月に大分大学医学部附属病院薬剤部に入局しました。入局後は、抗菌薬適正使用の推進やTDMに関連する業務に従事し、薬物療法の適正化に関わる臨床薬剤師として働いてきました。また、臨床業務の傍ら、薬物動態解析に基づいた医薬品の個別化療法の推進に関する研究も実践しており、これまでに持続腎代替療法施行患者や小児発熱性好中球減少症患者等の特殊病態を中心とした研究に鋭意従事してきました。これらの研究を通じて、特殊病態下では薬物の体内動態は大きく変動することを明らかとしましたが、臨床現場における薬物治療にactionableな提案をするためには、数理モデルを使った定量的なアプローチが必要であると強く感じていました。特に小児は大人のミニチュアではないと言われるように、その生理機能は発達と成長の影響を受け複雑であり、数理モデルを扱うには卓越したノウハウを要します。そのため、この度留学を経験するにあたり、小児を対象にmodeling and simulationアプローチを実践している施設を切望し、CCHMCのClinical Pharmacology部門を選択させて頂きました。

CCHMCのTranslational and Clinical Pharmacology部門について

CCHMCは全米の小児病院の中でもトップ3に入る規模の病院であり、2023年にはUS News & World ReportのBest Children's Hospitalに選ばれる等、世界的にも有名な小児病院です(写真1)。



写真1 CCHMCの研究棟

また、研究部門にも力を入れており、2023年には3億ドルを超える外部資金と約5,000件の論文を投稿しており、米国における小児領域のイノベーションを担っている重要な機関の一つです。Clinical Pharmacology部門はProf Alexander A VinksをDivision directorとして、臨床医や基礎研究者と様々な臨床研究やトランスレーショナルリサーチを展開していました(写真2)。2022年12月の退官後は、Prof Tracy A. GlauserがDivision directorとなり、講座名もTranslational and Clinical Pharmacologyに変更されました。メンバーは非常に多国籍な方で構成されており、私の在籍期間でもアメリカ、オランダ、日本、中国、サウジアラビア、ブラジル、マレーシア、インド出身の方が在籍していました。私は日本人の水野知行先生のグループに加わり、一部のプロジェクトについてはPhDの学生の指導も担当させて頂きました。

本講座の主な研究内容は、小児患者を中心に種々の薬物の個別化投与戦略を確立し、それらを臨床実装することで患者アウトカムが改善されるかを評価することです。市販されているほとんどの医薬品には、平均的な患者に対する投与法が示されていますが、患者の生理機能や、薬物反応、疾患特性等により、最適な投与量は患者ごとに異

* 大分大学医学部附属病院薬剤部



写真2 一部のDivisionメンバー

なります。本講座では、臨床薬理学やファーマコメトリクス (PMx, pharmacometrics)、薬理遺伝学、システム薬理学等を活用することで、集団レベルと個人レベルの両方において、薬物の挙動、治療効果、疾患プロファイル等を予測することにより、種々の薬物における投与戦略の最適化を試みていきました。また、製薬会社を対象に、model-informed drug development に関するコンサルティングも展開しており、定量的モデリングとシミュレーション技術を駆使し、小児臨床試験デザインや投与量の最適化、データ解析、モデル構築等も担うことで、より安全かつ迅速で費用対効果の高い医薬品開発の促進にも貢献していました。

留学中の研究内容について

小児等の特殊な集団における薬物の最適な投与方法を決定するためには、数理モデルやシミュレーション技術を使った定量的なアプローチである PMx を必要とします。PMx には主に臨床研究で得られたデータを基にモデルを構築するトップダウンアプローチ (母集団薬物動態 [popPK, population pharmacokinetic] 解析等) とヒトの生理学的な情報と医薬品の生化学・物理化学的な情報をもとに構築するボトムアップアプローチ (生理学的薬物速度論 [PBPK, physiologically based pharmacokinetic] 解析等) に大別されます。本留学では popPK 解析と PBPK 解析の知識・スキルを習得することを目的に、開発段階にある化合物の popPK 解析を用いた至適投与量の設定や投与量の妥当性の検証、インフリキシマブやベドリズマブ等の抗体医薬品やブブレノルフィンの PBPK

解析を用いた特殊集団における個別化療法の確立、model-informed precision dosing を活用した臨床研究等、非常に多くの研究に従事させて頂きました。全てをご紹介することは難しいため、今回は妊婦・胎児を対象としたブブレノルフィンの PBPK モデリングに関する研究についてご紹介いたします。

近年、米国におけるオピオイドの誤用・乱用による死者数は大幅に上昇しており、深刻な opioid crisis に陥っています。妊娠中のオピオイドの使用も珍しいことではなく、妊娠の 1.4% は妊娠中にオピオイドを乱用した経験があることが報告されています。ブブレノルフィン舌下薬は opioid use disorder の治療に最も多く処方される治療薬である一方で、 μ 受容体の部分作動薬として機能するため、出生時に母親からの供給が急に途絶えると、新生児オピオイド離脱症候群 (NOWS, neonatal opioid withdrawal syndrome) を発症することがあります。ブブレノルフィンは胎盤を容易に通過するため、出生前の胎児の曝露量が増えると NOWS がより重症化する可能性がありますが、その胎児内動態は明らかとなっていません。そこで本研究ではブブレノルフィン舌下薬の Fetomaternal PBPK モデルを開発し、妊婦・胎児における体内動態の推定を試みました。

ブブレノルフィン舌下薬は非線形性の薬物動態を示し、投与量と剤型によって舌下吸収量が異なることが報告されています。そのためまず、Simcyp Simulator を用いて成人を対象として、吸収過程の非線形性を反映させた PBPK モデルを確立し、その妥当性を検証しました¹⁾。次に、確立

した成人モデルを妊婦・胎児に拡張させ(図1)、妊娠第2・3三半期および分娩時の血漿中濃度データを用いてその妥当性を検証したところ、開発した母体PBPKモデルは、妊婦の血漿濃度-時間プロファイルを適切に予測していました。しかし、母体と臍帯血の両方の血漿中濃度を測定している既報を用いて妥当性を検証したところ、母体PBPKモデルは、特に低用量の場合、既報で測定された個々の母体濃度を過小評価する傾向にあり、それに伴い臍帯血濃度も実測値より低値を示す傾向にありました。そのため次に、母体における実測値により適合できるように各患者の舌下吸収率をpost hocに個別化することで、対応する胎児の臍帯血濃度の予測性能が改善しました(図2)。以上より、開発したFetomaternal PBPKモデルを用いて、妊婦の血漿濃度を基に舌下吸収率をpost hocに最適化することで、個々の胎児における曝露量をより正確に推定可能であることが明らかとなりました²⁾。将来的にはこのモデルを用いて推定した曝露量とNOWSの重症度との関連性を評価することで、妊婦の血漿濃度を指標にNOWSの重症度を予測することも可能になることが期待されます。

シンシナティでの生活

シンシナティはオハイオ州の中では一番南に位置していますが、緯度は秋田県くらいに位置して

いるため冬は非常に寒い時もあります。特に変動が激しいのが特徴で、winter stormで-20℃に達したかと思えば、その1週間後には20℃くらいまで上昇するということもありました。日本みたいにじめじめはしていないですが、乾燥している上、夏は日差しが非常に強かったです。CCHMCはシンシナティのダウンタウンから車で10分くらいに位置していますが、病院周辺はあまり治安が良くないようです。そのため、多くの日本人はそこから車で20~30分くらい離れたBlue AshやMontgomeryという地域に住んでいました。私たちもMontgomeryにあるHarpers pointというアパートメントを借りましたが、日本とは異なり敷地がとにかく広い上、景観も美しく、クラブハウスやバー、プール、ジム等も併設されていました。ハロウィンやクリスマス等はアパートの住民を対象としたイベントも多数開催され、家族で参加して楽しむことができました(写真3)。また、近くには非常に大きなスーパー・マーケットもあり、日本食については車で15分くらいのところで何でも購入できました。レストランもアパートの近くに様々なタイプがありましたが、物価高と税金に加えチップも必要になるため、日本にいる頃の感覚で外食することはできず、基本的には自炊しておりました。また、とにかく全てが広大で、どの家も庭が広く、基本的にバスケットゴールが付いていました。隣の家も離れていましたので、

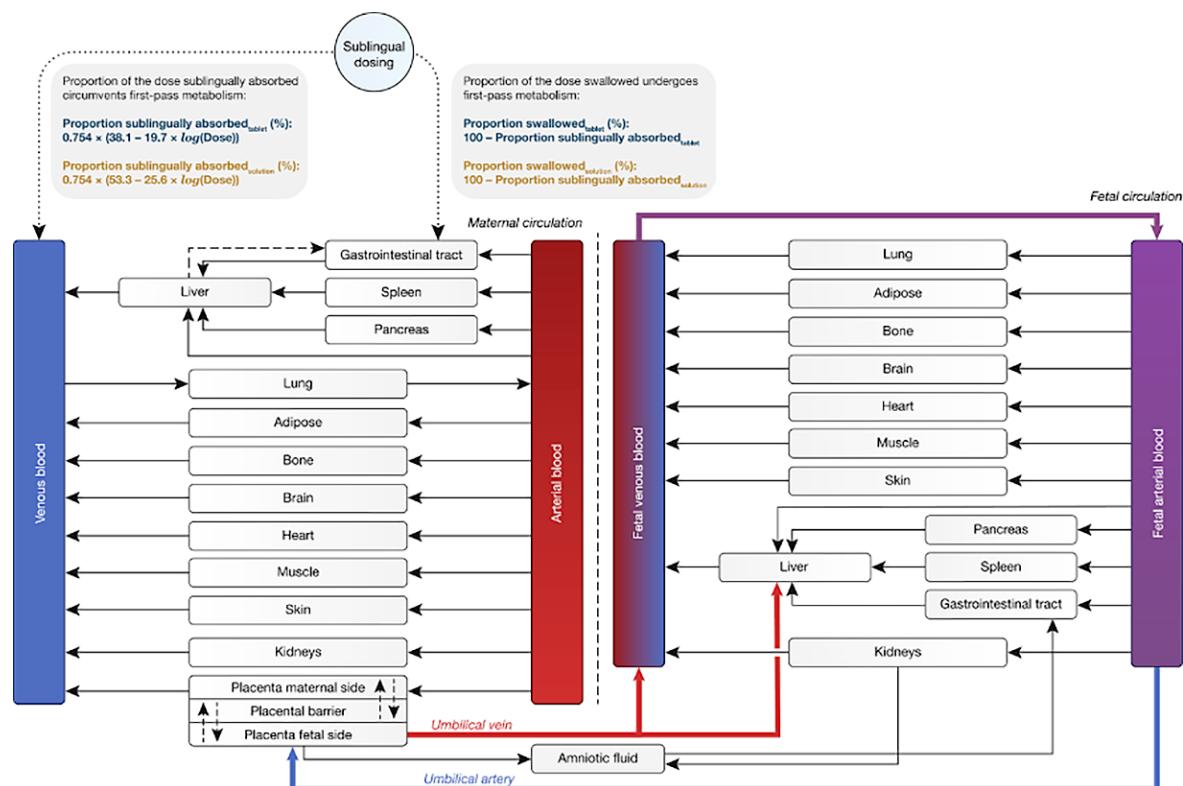


図1 構築したFetomaternal PBPKモデル

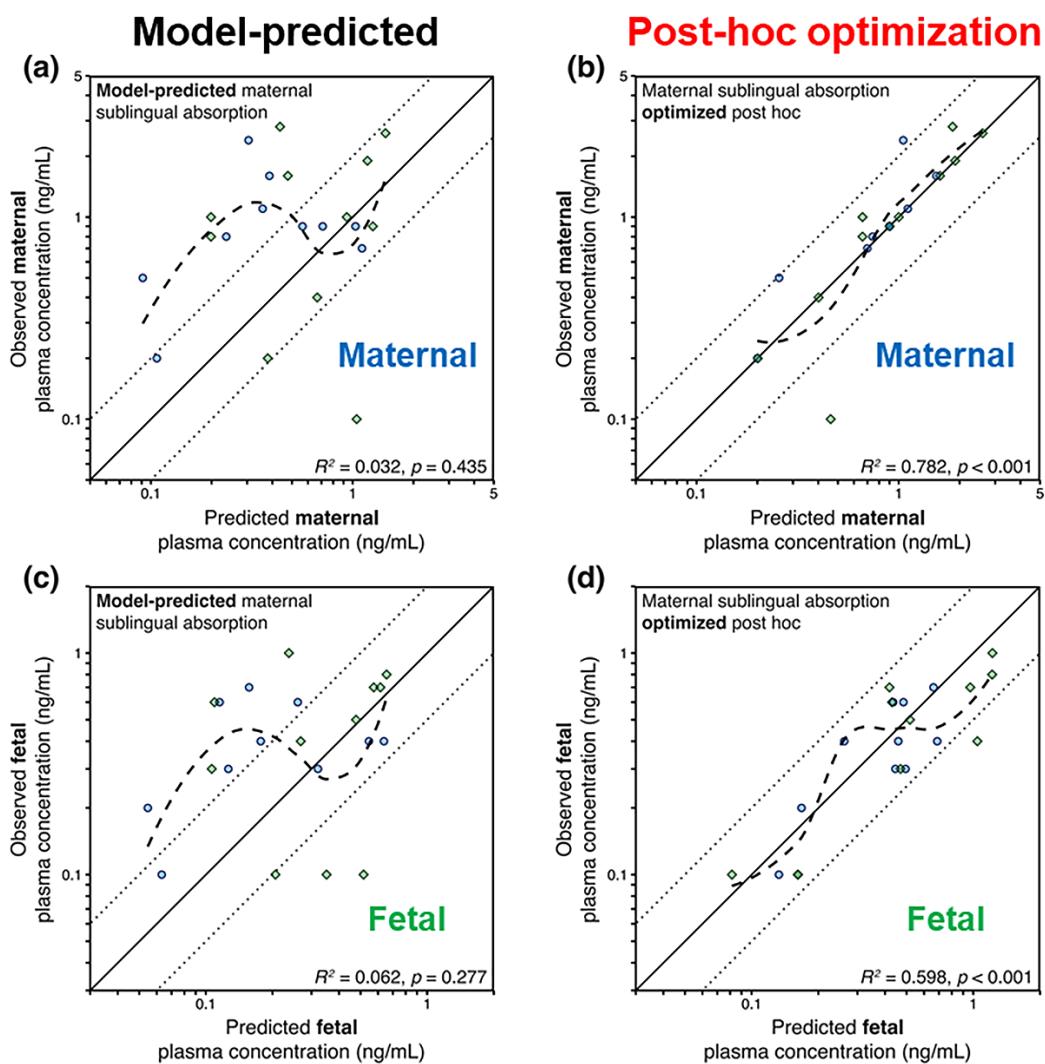


図2 モデルの予測性能



写真3 アパートでのハロウィンイベント

歩いている人はほとんど見かけず、完全な車社会でした。公園も広くて、遊具が綺麗な上バリエーション豊富で、子供を連れて遊ぶには十分な場所が多かったです。また、シンシナティ動物園や博物館、ボールパーク等、家族連れで訪れることが可能な観光場所も多数ありました(写真4)。

治安のよい地域で暮らしていたためか、現地の人々はフレンドリーで親切な方が多い印象でした。特に子供といふときは、すれ違っただけで話し掛けてくれることも多く、優しくて好意的でした。様々な点で子供を大切にしている印象を受け、法律的にもスクールバスの乗降時には車は追い越すことや、車に子供を放置することが禁じられていました。また、日本だと地震や大雨等の災害アラートが鳴りますが、米国の場合、アンバーアラート(児童誘拐や行方不明発生時の警報)が良く鳴っていたのも印象的でした。本当に家族連れで生活するには最高の場所だったと思います。

おわりに

本留学を通じて、新しい臨床薬理学分野のスキル・知識を吸収できるだけではなく、文化や言語、気候も違う地域で2年間生活することができ、



写真4 グレートアメリカンボールパーク

研究者としてだけではなく人としても大いに成長できたと実感しております。薬剤師という立場で、病院から給料を支給されながら2年間も留学させて頂くケースは非常に稀であり、本留学を快諾して頂いた大分大学医学部附属病院薬剤部の伊東弘樹教授に心より感謝申し上げます。また、留学期間中に公私に渡りご指導・ご助力頂きましたCCHMCの水野知行先生、そして異国の地まで遙々来てくれて、苦楽と共に過ごし、2年間側で支えてくれた妻と娘にこの場を借りて感謝申し上げます(写真5)。

文献

- 1) van Hoogdalem MW, Tanaka R, Johnson TN, et al: Development and verification of a full physiologically based pharmacokinetic model for sublingual buprenorphine in healthy adult volunteers that accounts for nonlinear bioavailability. *Drug Metab Dispos* 2024; 52: 785-96.
- 2) van Hoogdalem MW, Tanaka R, Abduljalil K, et al: Forecasting fetal buprenorphine exposure through maternal-fetal physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharmaceutics*. 2024; 16: 375.



写真5 ナイアガラの滝での家族写真

- 文 献 紹 介 -

I

中等度から重度の外傷性脳損傷後の臨床転帰と早期のデクスマデトミジン使用の関連性：後ろ向きコホート研究

Liu SY, Kelly-Hedrick M, Komisarow J, et al: Association of early dexmedetomidine utilization with clinical outcomes after moderate-severe traumatic brain injury: A retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2024; 139: 366-74.

【背景】外傷性脳損傷 (TBI, traumatic brain injury) は、世界的な健康問題である。多臓器機能障害症候群を含む TBI の後遺症は、患者の転帰を悪化させ、医療費を高騰させ得る。TBI の管理の際、多くの患者では鎮静剤が投与され機械換気が行われる。デクスマデトミジンは自律神経機能を調整する可能性があり、TBI 後の早期鎮静に使用すると、患者の転帰を改善できる可能性がある。著者らは、中等度から重度の TBI (msTBI, moderate-severe TBI) で機械的人工呼吸器を使用している患者における、早期鎮静パターン、およびデクスマデトミジン投与と臨床的および機能的転帰との関連性を調査した。

【方法】2016 年 1 月から 2020 年 6 月までに機械換気を必要とした msTBI の重症成人患者を対象に、後ろ向きコホート研究を行った。傾向スコアマッチングモデルを使用し、早期のデクスマデトミジン投与 (集中治療室 [ICU, intensive care unit] 入院後 2 日以内) と主要評価項目である院内死亡率、および副次評価項目である入院期間、機械換気実施日数、入院後 2 日以降の血管収縮薬使用、入院後 2 日以降の血液透析 (HD, hemodialysis)、入院費用、退院時の処置との関連性を調査した。

【結果】ICU 入院後 2 日以内に機械換気を必要とした、19,751 人の被験者が対象となった。デクスマデトミジンの早期投与は、院内死亡率のオッズ低下 (オッズ比 [OR, odds ratio] : 0.59, 95% 信頼区間 [CI, confidence interval] : 0.47 ~ 0.74, P < 0.0001)、機械換気からの離脱リスク增加 (ハザード比 [HR, hazard ratio] : 1.20, 95% CI : 1.09 ~ 1.33, P = 0.0003)、および入院期間の短縮 (HR : 1.11, 95% CI : 1.01 ~ 1.22, P = 0.033) と関連していた。また早期のデクスマデトミジン投与は、血液透析 (OR : 1.14, 95% CI : 0.73 ~ 1.78, P = 0.56)、血管収縮薬の使用 (OR : 1.10, 95% CI : 0.78 ~ 1.55, P = 0.60)、入院費用の増加 (相対費用比 : 1.98, 95% CI : 0.93 ~ 1.03, P = 0.66) とは関連がなかった。

【結論】デクスマデトミジンは、msTBI で人工呼吸器を使用している患者の鎮静剤として使用される機会が増えている。デクスマデトミジンの早期

投与は、msTBI 患者の転帰の改善につながる可能性がある。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

心臓手術患者の全身麻酔導入時のレミマゾラム単回投与の効果について

一前向き単一施設ランダム化比較試験

Lee SH, Nam JS, Choi DK, et al: Efficacy of single-bolus administration of remimazolam during induction of anesthesia in patients undergoing cardiac surgery: A prospective, single-center, randomized controlled study. *Anesth Analg* 2024; 139: 770-80.

【背景】レミマゾラムは最近商品化された、超短時間作用型ベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬であり、全身麻酔時に安全にかつ効果的に使用できると考えられている。しかし、レミマゾラムの添付文書上では導入時には持続投与の投与量しか示されておらず、心臓手術を施行する患者に対してレミマゾラムを使用するにあたり、情報が限られている。したがって、本研究では心臓手術を施行する患者の全身麻酔導入時にレミマゾラムを単回投与することの効果と循環動態の変動について評価した。

【方法】心臓手術予定の患者 60 名を以下の 3 グループのいずれかに分類した。全身麻酔導入時に、持続投与で 6 mg/kg/h で投与する群、0.1 mg/kg を単回投与する群 (以降、ボーラス 0.1 グループと表記)、0.2 mg/kg を単回投与する群 (以降、ボーラス 0.2 グループと表記) である。これら 3 群に対して意識消失時間と、麻酔薬投与時の循環動態変動を調べた。循環動態の指標としては心拍数、収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧を用いた。

【結果】意識消失時間は、持続投与群、ボーラス 0.1 群、ボーラス 0.2 群でそれぞれ、 137 ± 20 、 71 ± 35 、 48 ± 9 秒であった。持続投与群とボーラス 0.2 群で平均値に最も差が認められた。次いで、持続投与群とボーラス 0.1 群、そして最後にボーラス 0.2 群とボーラス 0.1 群であった。血圧や心拍数の変動はどの投与群でも有意な差は認められなかった。

【結論】心臓手術を施行する患者の全身麻酔導入時のレミマゾラムの単回投与は効果的であることがわかった。3 群の中で、0.2 mg/kg 投与群が最も意識消失時間を短くでき、有意な循環変動も及ぼさなかった。この投与方法は心臓手術の麻酔導入時に有効な方法であると考えられる。

(徳島大学病院歯科麻酔科：
高田 真里菜)

閉塞性睡眠時無呼吸と非耳鼻咽喉科小児外来手術後の予期せぬ入院との関連性

Willer BL, Petkus H, Manupipatpong K, et al: Association of obstructive sleep apnea with unanticipated admissions following nonotolaryngologic pediatric ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2024; 139: 590-7.

【背景】小児外来手術の約2%で予期せぬ術後入院が必要となり、親の不満や病院資源の不適切な使用につながっている。閉塞性睡眠時無呼吸(OSA, obstructive sleep apnea)は小児の約8%に発生し、耳鼻咽喉科手術を受ける小児の周術期有害事象のリスクを高めていることが知られている。しかし、OSAが非耳鼻咽喉科手術後の予期せぬ入院のリスクでもあるかどうかは不明である。本研究の目的は、小児の非耳鼻咽喉科外来手術後の予期せぬ入院とOSAの関連性を明らかにし、非耳鼻咽喉科外来手術を受ける小児におけるOSAの有病率の傾向を調査することである。

【方法】Pediatric Health Information System (PHIS)データベースを使用して、2010年1月1日から2022年8月31日までに外来または経過観察として予定された非耳鼻咽喉科手術を受ける小児(18歳未満)の後ろ向きコホート研究を行った。OSA患者の基準は国際疾病分類コードを使用した。主要評価項目は、1日以上続く予期せぬ術後入院とした。ロジスティック回帰モデルを使用して、OSAのある患者とない患者を比較し、予期せぬ入院のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した。次に、コクラン・アーミテージ検定を使用し、研究期間中のOSAの有病率の傾向を推定した。

【結果】研究期間中、外来または経過観察として非耳鼻咽喉科手術を受けた18歳未満の小児は合計855,832名であった。このうち39,427名(4.6%)が1日以上の予期せぬ入院を必要とし、これらの患者のうち6,359名(0.7%)にOSAを認めた。OSA患児のうち9.4%が予期せぬ入院を必要としたのに対し、OSAのない小児では5.0%であった。OSA患児が予期せぬ入院を必要とするオッズは、OSAのない小児の2倍以上であった(調整オッズ比、2.27、95%CI、1.89～2.71、P<0.001)。外来または経過観察状態で非耳鼻咽喉科手術を受けた小児におけるOSAの有病率は、2010年から2022年の間に0.4%から1.7%に増加した(P傾向<0.001)。

【結論】OSAのある小児は、OSAのない小児よりも、外来または経過観察として予定された非耳鼻咽喉科手術後に予期せぬ入院が必要となる可能性が有意に高かった。この結果は、外来手術を患者に適応する際に、予期せぬ入院を減らし、

患者の安全性と満足度を高め、入院に関連する医療資源を最適化することに有用な可能性がある。

(徳島大学病院歯科麻酔科
藤田 創詩)

II

迷走神経の光遺伝学的刺激によるグルコースに対するインスリン分泌の促進とβ細胞の増殖

Kawana Y, Imai J, Morizawa YM, et al: Optogenetic stimulation of vagal nerves for enhanced glucose-stimulated insulin secretion and β cell proliferation. *Nat Biomed Eng* 2024; 8: 808-22.

迷走神経刺激は脾臓からのインスリン分泌と脾β細胞の増殖に関与しているが、これまで脾臓に分布する迷走神経を慢性的にかつ選択的に刺激する方法はなかった。本研究では光遺伝学的手法を用いて、青色の光で迷走神経が刺激される遺伝子改変マウスを作成した。このマウスを用いて迷走神経を青色LEDで刺激すると、経口グルコース負荷に対する血中インスリン濃度の応答が増強することを示した。横隔膜下で迷走神経を切断した場合は、同じ青色LED刺激による血中インスリン濃度の応答の増強はみられなくなった。このことから、迷走神経を光刺激することにより、脾臓からのインスリン分泌が増強することが確認された。しかし、青色LEDを植え込んで慢性的に迷走神経を刺激する方法は侵襲的であり、光源を植え込まざるを得ない。そこで、本研究では青色のランタンノイド発光粒子を脾管から注入することで、近赤外光照射に対して粒子が青色に発光し、近傍の迷走神経が光刺激されるようにした。近赤外光は体を通過するので、体外から刺激することが可能である。ストレプトゾトシンを用いて糖尿病を誘発した状態のマウスに近赤外光照射を行って、脾臓の迷走神経を選択的に刺激すると、脾臓のβ細胞が増殖して血糖が低下した。このような応答は、赤色のランタンノイド発光粒子を脾臓に導入した場合はみられなかった。以上のことから、近赤外光照射、青色ランタンノイド発光粒子、光遺伝学的操作を組み合わせて、脾臓の迷走神経を選択的に刺激して、糖尿病モデルマウスの血糖を制御することに成功した。

【感想】個体に光源を植え込まざるを得ないに限局的に光刺激を行うかを示した非常に参考になる文献である。

SGLT2 および SGLT1 阻害薬は新生児 Wistar ラットの RVLM ニューロンの活動を抑制する
Oshima N, Onimaru H, Yamashiro A, et al: SGLT2 and SGLT1 inhibitors suppress the activities of the RVLM neurons in newborn Wistar rats. *Hypertens Res* 2024; 47: 46-54.

sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病患者において血糖を降下させるが、それだけではなく心保護作用、降圧作用、腎保護作用があることが示唆されている。SGLT2 は主に腎臓の近位尿細管に存在するが、脳においても存在が確認されている。本研究では SGLT2 および SGLT1 阻害薬が、交感神経性の血管運動中枢である頭側延髄腹外側野 (RVLM, rostral ventrolateral medulla) のニューロンの活動を抑制すると仮定して、新生児ラットの延髄脊髄標本を用いてパッチクランプによる検討を行った。SGLT2 阻害薬である empagliflozin および SGLT1 阻害薬である mizagliflozin で延髄脊髄標本を灌流すると、RVLM ニューロンの膜電位が深くなり、発火頻度が減少した。免疫組織学検査において、SGLT2 と SGLT1 はこれらのニューロンに共局在することも確認された。SGLT2 や SGLT1 阻害薬は部分的に血液脳関門を通過する可能性があることから、以上の結果は、SGLT2 や SGLT1 阻害薬が RVLM ニューロンに直接作用して、ニューロンの過分極を起こし、交感神経活動を抑制することを示唆している。

【感想】RVLM ニューロンへの抑制性ニューロンである尾側延髄腹外側野 (CVLM, caudal ventrolateral medulla) のニューロンに対して、SGLT1 や SGLT2 阻害薬がどのように作用するかも気になる。

高血圧自然発症ラットにおいて腎除神経は血管周囲脂肪組織を制御して血管リモデリングを抑制する
Jiang T, Wei Y, Xu R, et al: Renal denervation alleviates vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats by regulating perivascular adipose tissue. *Hypertens Res* 2024; 47: 2760-72.

腎除神経は高血圧自然発症ラット (SHR, spontaneously hypertensive rat) において少なくとも一定期間、血圧を低下させることができて、血管周囲脂肪組織と血管リモデリングとの関係は明らかではなかった。本研究では腎血管周囲に 10% フェノールを塗布することで、SHR およびその正常血圧対照である Wistar Kyoto ラット (WKY) に腎除神経を実施した。腎除神経から 4 週間後に大動脈とその血管周囲脂肪組織を摘出し、ヘマトキシリン-エオジン染色とオイルレッド O 染色による組織学的検討を行った。WKY に比べて SHR の大動脈周囲脂肪組織の脂肪滴のサイズはやや大きかったが、腎除神経を行った SHR では脂肪滴のサイズは小さく、脂肪組織の褐色化 (browning) を示した。ウェスタンプロットによる解析では、腎除神経を行った SHR において脂肪における熱産生と関連する脱共役タンパク質 UCP1、および肝臓での脂肪合成を抑制する neuregulin-4 (Nrg4) が有意に増加していた。また、WKY に比べて SHR では adiponectin の発現が抑制され leptin の発現が上昇していたが、これらの変化は腎除神経を行った SHR では見られなくなっていた。血管周囲脂肪組織は血管リモデリングに大きな影響を与えることが知られているが、上述の結果は、SHR において腎除神経が血管周囲脂肪組織の褐色化を介して血管リモデリングを抑制することを示している。

【感想】腎除神経による血管周囲脂肪組織の性状の変化が、交感神経を介したものか、その他の体液性因子を介したものかを明らかにすることが、腎除神経による降圧メカニズムのさらなる解明に必要である。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
川田 徹)

新著紹介

心原性ショック 最強の教科書 Cardiogenic Shock — the Best practice of the Best minds —

朔 啓太 編
中田 淳・丸橋 孝昭 編協
メジカルビュー社／2024年(本体6,500円+税)
ISBN 978-4-7583-2211-9

キーワード：新著紹介、心原性ショック、循環動態

心原性ショックに焦点を絞った教科書

これまでに循環器領域、救急領域に関する教科書は数多く執筆されてきたが、「心原性ショック」にフォーカスを当て、様々な分野から多角的に解説した教科書は今までになかったのではないだろうか。「心原性ショック」の治療は急性期から慢性期にかけて様々な科の医師、様々な職種が携わる。多数のスタッフが「心原性ショックチーム」として機能するためには、正確な病態把握に必要な知識の習得、最新の知見に基づいた治療法の共有、それらを基にした共通言語の確立が必須である。本書はその一助となる良書である。

最強と称する所以

本書の特徴として、実際の臨床現場において心原性ショック患者を診るにあたって必要な知見が章ごとに順序だてて記載されている。第1章「心原性ショック総論」にて心原性ショックの大枠を捉え、循環生理学の側面から心原性ショックというものの背景・病態について述べられており、それらを端的にチーム内で共有する言語として Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) shock 分類が紹介されている。第2章「心原性ショックの評価」では一般的な循環動態モニタリング指標の解説に始まり、クラシカルな胸部X線やエコー、心電図による検査所見と非侵襲的心拍出量モニターを始めとした新しい循環動態評価指標についても詳しく述べられている。また、心力学・循環平衡の項はそれらのモニタリングから得られる指標がどのような理論のもとに使用されているか、を詳細に記している必読の項である。これまでの章にて得た知識



朔 啓太 編
中田 淳・丸橋 孝昭 編協
『心原性ショック 最強の教科書』
(メジカルビュー社)

で病態の把握ができたところでどのような治療に結び付けるべきか、について記されているのが第3章「心原性ショックの治療」である。ショックチームを意識した多種多様な分野のエキスパートによる解説は循環器学にとどまらず、救急・神経・呼吸・腎臓・感染・栄養と多角的な視点で基礎から実際の臨床における知見まで幅広

く記載されており、この網羅性が本書における特徴の一つである。もちろん、extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) や Impella® を始めとした mechanical circulatory support (MCS) や循環器外科学についての記載は最新の知見も盛り込まれており専門の循環器医にとっても満足のいく内容と volume となっている。第4章「最強の心原性ショックチームを作ろう」ではここまで提示された知見が共通言語となりチームとして機能するために必要な要素が事細かに記載されている。一般的な医師向けの教科書では抜けがちのニッチな分野もそれぞれの専門家によって非常にわかりやすく、かつ現場に即して言語化されている。その上でチーム創成そのものについて多くのページを割いて解説されており、医師のみならず看護師・臨床工学技士・薬剤師・PT 等、急性期医療に携わるメディカルスタッフにぜひ一読していただきたい章となっている。最後に第5章

「症例検討」にて、現場の最前線で戦われているエキスパートが厳選したシナリオで知識の総まとめができるという非常に学習性の高い構成となっている。このシナリオがとても良くできており、様々なフェーズでの心原性ショックを取り上げることで時間軸に沿って必要な対応がそれぞれ異なることをよく表している。

さいごに

本書は心原性ショックというテーマに絞った高い専門性が特徴である一方、心原性ショックに関連するテーマが非常に多岐にわたって解説されており、分野間における知識の橋渡しにも用いることができる。すべてのメディカルスタッフに手に取ってほしい一冊である。

(国立循環器病研究センター循環動態制御部
大場 健太)

施設紹介

産業医科大学病院－急性期診療棟移転の紹介－

寺 田 忠 徳 *、堀 下 貴 文 *

キーワード：hospital of the university of occupational and environmental health, acute care facility, operating room

はじめに

著者が麻酔科学所属であるため麻酔科からの観点であること、並びに、2023年8月より産業医科大学病院が急性期診療棟に急性期部門を移転したことで、やや偏った紹介、内容、私見が入っていることをご了承ください。

産業医科大学病院の歴史と現状

産業医科大学は1979年に設立され、今年度で46年となります(写真1)。産業医を育成するために設立された世界で初めての医科大学です。産業医ばかりでなく臨床医も数多く輩出しており、様々な分野で卒業生が活躍しています。産業医科大学病院は、高度先端医療を行う特定機能病院の指定を受けており、北九州・筑豊エリアの最後の砦として、大血管手術、緊急帝王切開、多発外傷、また内科疾患全般・緊急疾患、さらに精神科emergency患者も積極的に受け入れています。

急性期診療移転の計画

産業医科大学病院は開院当時の46年前は最先端の設備でしたが、46年の歳月を経て老朽化が



写真1 産業医科大学

進み、増加した機材のため、その保管場所や働くスタッフの休憩スペースの確保すら困難になり、建て替えが不可欠になってまいりました。特に昨今では地震等、災害への対策が重要であり、耐震強度、浸水にも耐え得る設備を整える必要性が出てきました¹⁾。当初の計画では、2019年度移転の予定でしたが、延期を経て、昨年2023年8月に急性期診療棟が開設されました。

急性期診療棟に移転して

急性期診療棟は、手術室、集中治療室、主に外科系の病棟、産科病棟を中心として構成されています(写真2)。さらに産業医学に特化した大学の特徴として、疾病を抱えながら仕事を行う患者・家族を支援する“両立支援科”もあります。

救急外来、アンギオ室、心臓カテーテル室も充実しており、以前より広いスペースで働きやすくなっています。スタッフの休憩スペースや夜勤の看護師さんの仮眠ベッド等、福利厚生についても、かなりの充実が図られています。また、病棟においては患者さんやご家族用のデイルームも広くなっています。ゆとりを持って入院生活を送っていただけるよう工夫が施されています。

今回は特に手術室に関する紹介を行いながら、急性期病院としての今後の本院のあり方も考察させていただきます。

手術室の紹介

手術室は急性期診療棟の3Fフロアにあり、隣に10ベッドを備えた集中治療室があります。手術室の部屋数は、旧病院の12室から5室増えて17室となり、そのうち2室はCTまたはアンギオを備えたハイブリッド手術室です。また、以前は1室だった手術支援ロボット：ダヴィンチを備えた部屋も2室になり、より多くのロボット支援手術が行えるようになりました。これらの充実した設備により、ハイブリッド手術室を利用した脳血管内治療や術中のCT撮影、また、胸部大動脈瘤手術や大動脈内ステントグラフト内挿術等の手術が増加しています。

* 産業医科大学医学部麻酔科学



写真2　急性期診療棟

開院当初は、手術室フロアの広さや物品の場所等に戸惑い、“スタッフみんなで外勤に行った”ような感じで働いておりましたが、1ヶ月も過ぎた頃には慣れ、以前より圧倒的に働きやすい職場になりました。手術件数も順調に伸びており、以前よりも約8%程度、増加しております。手術室増加の効果だけではなく、新たな環境において働くスタッフのモチベーションが上がったことや、患者を集める努力等を行っている結果と考えています。特に心臓外科手術に関しては、移転前と比較して300～400%と劇的に増加しており、疲弊しながらも、堀下教授を中心に明るく、やりがいのある職場づくりに励んでいます。

手術室増加に伴い日中は忙しいですが、時間外に残る手術件数は以前より減っています。また、働き方改革の煽りもありますが、できる限り予定手術は定時に終わるように予定を組み、手術と手術の間のインターバルを短くする等、勤務時間の短縮につながるよう、創意工夫をしています。医療従事者をはじめとする労働者は、働き詰めであるとバーンアウトする可能性が高くなります²⁾³⁾。忙しい中でも助け合って仕事を行う、当直で休めなかったときは翌日休養を取る、育児休暇を男女ともにとっていく等“困ったときはお互い様”、今風に申し上げると“ギブアンドテイク”でしょうか？仕事が特定の人に偏らないように堀下教授の下、できる限り工夫しています。ワークライフバランスが充実することによって、仕事もプライベートもさらに充実していくことを実感しております。

その他の施設についてですが、休憩所に夜食が食べられる自販機が設置される等、働くスタッフの細かな需要にも対応されています。私事で恐縮ですが、小生が美術文藝部顧問を担当している関係で急性期診療棟に美術文藝部の絵画を展示しており(写真3)、微力ではありますが、“癒し、ヒーリング”にも力を入れています。夜勤明けの看護師さんや深夜まで続いた手術で疲れた医師が絵画によって少しでも癒されることを期待していま



写真3　美術文藝部の絵画の1つ

す。癒しは患者、家族のみならず医療スタッフにも必須です⁴⁾。

産業医科大学病院の今後の展望

前述のように当院は北九州筑豊エリア唯一の特定機能病院であり、がん拠点病院です。他病院では受け入れが困難な重症な患者を積極的に受け入れていますが、今後もこの方向性を変えることなく患者、家族、地域に貢献する必要があります。少子高齢社会、多死社会が進むにつれ、厚生労働省は急性期病院のベッド数を減らし、慢性期、亜急性期のベッドを増やす計画です。その計画は正しいと考えます。一方、高齢社会が進むにつれ、重症患者が増えるのも事実です。重症患者を救うため一丸となって対応していく必要があります。また、その体制を長く継続するためにも、上述のように働くスタッフのワークライフバランスおよびプライベートも充実させ、地域貢献・社会貢献することが極めて重要です。

一方、地方大学の宿命ですが、産業医科大学病院に残ってくれない医師も多くいます。他の地域、

病院で活躍することも大変重要ですが、まずは若い医師が人材育成機関、研究機関である産業医科大学病院に残って活躍できるよう、難しい部分は多々ありますが、麻酔科では堀下教授を中心に環境作りを行い、教授が背中を見せてることで一丸となっていると考えます。環境が整えば自然と人材は育ちますが、一方、環境作りがうまくいかないと、人間関係も陥落になり、資格がとれない、論文を書く時間がない等、悪循環に陥ります。

当病院は各診療科の風通しがよく、仕事がやりやすく、良い雰囲気を持ったアットホームな環境です。昨今、“報告・連絡・相談→報連相”よりも“雑談・相談→雑相”が大事だと言われており、明るい職場、活きている職場は必ず伸びると言われています⁵⁾。そのイニシアティブは麻酔科が担う必要があると考えます。患者、家族、地域社会に貢献するために、職員一人一人が考え、役職や年齢、立場等に捉われず何でも言い合える関係性を保てるように、小生も日々精進していきたいと強く考えます。

文献

- 1) 国土交通省：住宅・建築物の耐震化の現状と課題について <<https://www.mlit.go.jp/common/000233510.pdf>>
- 2) 岩崎健二：長時間労働と健康問題—研究の到達点と今後の課題. 日本労働研究雑誌 2008; 50: 39-48.
- 3) 勝田和行：過重労働・過労死問題に関する一考察 CSR、ガバナンスの視点から「働き方改革」を考える. 日本経営倫理学会誌 2017; 2: 367-8.
- 4) 安藤晋一郎, 安藤美華代：多職種新人医療従事者の心の健康とチーム医療に関する研修—心理教育“サクセスフル・セルフ”を活用して. Jpn J Psychosom Med 2018; 58: 542-7.
- 5) 乘松未央, 木村祐斗：性格特性と職場環境の相互作用が若年就業者の組織市民行動に与える影響：組織内自尊感情による媒介効果に着目して. 産業・組織心理学研究 2021; 35: 235-47.

研究室紹介

愛知医科大学医学部生理学講座(生理学2)

佐 藤 元 彦 *

キーワード: Aichi Medical University, pathophysiology, cardiovascular physiology, environmental physiology

愛知医科大学について

愛知医科大学は名古屋市東部に隣接する長久手市にあります(写真1)。長久手は、徳川・豊臣両氏があいまみえた激戦、小牧・長久手の戦いの地であり、本学から程遠くない場所に史跡もあります。現在の長久手市は、名古屋市に隣接する市街化された地域と自然豊かな田園の両面を併せ持った地域で、ジブリパークが開園したことでも話題になりました。愛知医科大学はこの長久手市に設立され、2022年に創立50周年を迎えました。開学当初は医学部のみでしたが、その後大学院医学研究科、看護学部、大学院看護学研究科が設置され、現在までに、医学部卒業生は4,764名、看護学部卒業生は2,187名を数えています。

生理学講座(生理学2)の沿革

生理学講座は生理学第1講座と第2講座の2講座制で始まり、第1が動物性機能生理学、第2が植物性機能生理学を担当していました。2011年に大講座制が導入され、生理学講座は1講座となります。研究室は生理学1と生理学2として、従来のままで引き継がれています。本稿では、著者が担当しております生理学2について紹介いたします(写真2)。

生理学第2講座は1973年に発足しました。初代教授は小川徳雄先生で、体温調節に関する生理学を専門としており、温熱・発汗生理学の研究に取り組みました。第2代教授は菅屋潤壹先生で、体温調節や温度適応に関する研究をさらに発展させました。

第3代教授として2012年に著者、佐藤元彦が着任しました。G蛋白刺激伝導系の研究を専門としておりましたので、生理学2では新たに疾患の発症・進展に関与するシグナル制御蛋白の同定・



写真1 愛知医科大学全景

* 愛知医科大学医学部生理学講座



写真2 生理2が入っている研究棟(建築家・黒川紀章氏による設計)

解析の研究を開始しました。

当研究室から他大学へ異動して活躍している者がたくさんいます¹⁾。近年では、准教授を務めていた松本孝朗先生が中京大学で教授として、講師を務めていた西村直記先生が日本福祉大学で教授として活躍しています。このお二人は現在も当講座の客員研究員となっていたり、共に研鑽を積む仲間であり続けています。

現在のメンバーは、教授の佐藤の他に坂本(犬飼)洋子講師、林寿来講師、山村彩講師、家崎高志助教、高橋理恵助手が常勤者として在籍しています。

医学部教育について

当研究室は主に医学部の2学年次を対象に生理学2の講義を担当しています。循環生理、呼吸生理、腎生理、消化吸収、代謝・運動、運動神経といった分野を教えており、どの分野でもヒト病態生理を意識した講義に努めています。

生理学は生命事象の機序・基本原則を統合的に解き明かす学問であり、ヒト疾病の病態生理、治療法を理解する上でその習得は必須といえます。「生理学を理解できる」ことは、より良い医師の育成につながると考え、生理学を学生たちに確実に理解してもらうため「わかりやすい講義」を心がけています。

臨床現場では正常な生体調節機構が崩れた患者さんに接することになりますが、患者さんの状態を理解するには正常時の生理調節機構を理解していることが不可欠となります。講義においては、臨床医学との関連性を具体的な場面に即して示し、生理調節機構の理解を深めることを特に重要視しています。また、学生たちの日常の学修のために、自学自習が進むようe-ラーニングシス

テムを積極的に活用しており、解説付きの問題を多数アップし、従来型の問題集と併せて、様々な視点から学習内容を身につけられるよう整備しています。

生理学実習では、生理学1と合同で多くの生理現象に関連する実習を行っています。生体で起こる現象を確実に捉えて、深く考えることを可能にすべく、課題内容を常に検討し続けています。最近では、本学に設置されている人体シミュレーターを用いた実習も開始しました。

研究について

生体の適応調節をテーマに、細胞レベルでの情報伝達機構から、ヒトを対象にした環境生理学まで幅広く研究を行っています。教育的には、生体の生理機構を細胞レベルから人体まで縦断的・統合的に理解できる医師・研究者を育成することを目標としています。現在は主に下記の2つの分野についての研究に取り組んでいます。

疾病に関するシグナル制御蛋白の同定と解析：疾病の発症・進展に関するシグナル制御蛋白の同定・解析の研究を行っています。G蛋白活性調節因子の同定と機能解析に加えて、病態解明および新しい治療法への応用を目指しています。これまでに狭心症に関するG蛋白活性調節因子や、心肥大に関するG蛋白活性調節因子の同定と解析を行ってきました。得られた蛋白の研究を進め、その結果から虚血心筋傷害、心肥大を予防する方法等を検討しています。また、他の病態・生命現象についての解析も進めています。血管発生・血管新生におけるシグナル伝達と遺伝子発現調節機構の解明、カルシウム感受性受容体と血管機能、性ホルモンによる肺高血圧症の発症制御機構の解明、および肺高血圧症治療薬を目指し

た創薬、また、遺伝性疾患に対する核酸医薬開発研究等を行っています。

環境生理学・自律神経生理学の研究：生理学第2講座発足当初から行われてきた発汗と体温調節を中心とする環境生理学、自律神経生理学の研究も続いている。現在は、発汗・体温調節障害の病態生理、特に半側性/分節性無汗の病態解析を精力的に行っており、年齢、季節による発汗・体温調節能の変化や、カプサイシンによる味覚性発汗の機序、熱中症予防への応用も検討しています。

当研究室ではアジアやヨーロッパからの外国人留学生(博士課程後期)を積極的に受け入れています。近年ではバングラデシュからの留学生受け入れが続いている。学位取得後の道については常に心配がありますが、母国に戻って准教授となり活躍している者や日本国内で研究職についた者等、研究職に就けていることに安堵しています。留学生の受け入れを通じて、互いに異なる研究手法や文化に接することができ、活性化に繋がっていると感じています。

将来展望

生理学は生体の正常および病態下の制御機構から生命現象を研究するものであり、その研究対象は、生体反応から、細胞内シグナル制御、細胞内小器官、遺伝子制御まで広範な分野が対象となります。科学全体の認識、研究手法の進歩に伴い、

生理学の中でもその時々で発展する分野は変わっていきます。一貫した研究テーマを持ちながら、時代の要請や周辺研究分野の発展の状況についてはアンテナを鋭くして、常に新しい研究を志していきたいと考えています。

特にG蛋白活性調節因子に関する研究には引き続き注力していきたいと考えています。細胞外刺激を細胞内へ伝える重要な分子スイッチとして三量体G蛋白質は知られています。この三量体G蛋白質を直接制御するものとして明らかになってきたのがG蛋白活性調節因子です。これまで、虚血での心筋細胞死を制御するG蛋白活性調節因子(AGS8, activator of G-protein signaling 8)や、心肥大の組織変化に関与するG蛋白活性調節因子(AGS11)を見出し、これらの機能解析を進めてきました。加えて当研究室では、G蛋白活性調節因子が血管新生に関与する可能性、また、ある種のがんの増殖に関与する可能性を発見し、これらG蛋白活性調節因子の機能を抑制する低分子化合物の同定にもつなげることができました。今後もG蛋白活性調節因子を標的とした疾病治療の可能性について、研究室一丸となって研究を進めていきたいと思っています。

参考

- 1) 愛知医科大学医学部：生理学講座(旧生理学第2)。<https://www.aichi-med-u.ac.jp/physio2/address.html>

機器紹介

僧帽弁閉鎖不全症に対する新たな経皮的僧帽弁接合不全修復システム：PASCAL Precision システム

倉 島 真 一*、天 木 誠*

キーワード：mitral transcatheter edge-to-edge repair, PASCAL Precision System, mitral regurgitation

はじめに

高齢化社会の進展に伴い、僧帽弁閉鎖不全症 (MR, mitral regurgitation) の罹患率は増加傾向にあり、特に 75 歳以上の約 10% が中等症以上の MR を患っている¹⁾。手術適応の重症 MR にもかかわらず未治療のままにした場合、左室機能不全が進行して心拍出量低下と肺うっ血が生じる。それに伴い生活の質の低下を招き、さらには死亡率をも上昇させる。現在も器質性重症 MR (DMR, degenerative MR) に対する治療のゴールドスタンダードは外科手術であることに変わりはない。一方で、ガイドライン上で手術が推奨される患者においても、高齢やフレイル、重度腎機能低下、開胸手術既往による癒着といった高い周術期リスクを理由に、DMR 患者の約半数が手術に至らないという実態がある²⁾。このような背景から、外科手術に代わる低侵襲で患者負担が少ない MR の治療手段として、MitraClip[®] を用いた僧帽弁に対する経カテーテル Edge-to-Edge 修復 (M-TEER, mitral transcatheter edge-to-edge repair) が登場した。M-TEER の安全性と有効性は数多くの論文で証明され³⁾、世界中で 200,000 例以上の患者がこの治療を受けている。

MitraClip[®] による M-TEER は 2003 年に世界で初めて行われ、欧州では 2008 年に、米国では 2013 年に認可された。本邦では 2018 年に保険収載され、以降 MitraClip[®] は新たなクリップの生産や操作性の改良が加えられ、現在は第 4 世代まで進化している。一方で、今回紹介する PASCAL システムは、2016 年に行われ、2019 年に欧州で発売が開始された。2020 年には第 2 世代にあたる PASCAL Precision システムが開発されたのち 2022 年に米国で認可され、2023 年 12 月には PASCAL Precision システムが本邦で新たに保険

収載された。先行する MitraClip[®] に加えて新たな治療選択肢として注目されている。

本稿では PASCAL システムに関して、その適応やエビデンス、特徴的構造と MitraClip[®] との違いについて述べていく。

器質性 MR に対する M-TEER の適応

DMR に対する M-TEER の適応は、外科手術のリスクが高いまたは手術不能な場合に考慮される。米国心臓病学会 / 米国心臓協会の弁膜症ガイドラインではクラス IIa の推奨度であり、欧州心臓病学会 / 欧州心臓胸部外科学会の弁膜症ガイドラインではクラス IIb である^{4), 5)}。本邦のガイドラインでも推奨度は示されていないものの同様のケースでは M-TEER を考慮すると記載されている⁶⁾。弁中央の逸脱病変等のシンプルな病変に対する治療のみならず、デバイスの進化や手技者の技術習熟に伴って交連部や複数病変等の複雑病変に対する効果も示されてきている^{7), 8)}。そのため複雑病変に伴う MR であっても、外科手術のリスクが高い状況であれば M-TEER を検討すべきである。MitraClip[®] は現在 DMR と機能性 MR (FMR, functional MR) のいずれに対しても治療適応があるが、PASCAL Precision システムは 2024 年 11 月時点で本邦においては DMR に対する適応のみである。現在 FMR に対する PASCAL Precision システムの比較試験 (CLASP II F 試験) が進行中である。

PASCAL システムのエビデンス

PASCAL システムのエビデンスとしては、その有効性と安全性を確認した CLASP 試験⁹⁾、そして MitraClip[®] と PASCAL システムを比較したランダム化比較試験の CLASP IID 試験であり、PASCAL システムの有効性と安全性が MitraClip[®] に非劣勢であることが示された¹⁰⁾。CLASP IID 試験の対象は重症度 3 + 以上の DMR で、外科手術が不能または高リスクと判断された 300 名の

* 国立循環器病研究センター心不全・移植部門

患者である。PASCAL 群 204 名、MitraClip® 群 96 名と 2:1 の割合で割り付けられ、DMR の中でも cleft や perforation、2 つ以上の逆流ジェット、交連部病変、両尖逸脱、弁口面積 4.0 cm² 未満といった複雑な解剖学的構造を持つ患者は除外されている。平均年齢の中央値は両群で 81 歳であり、LVEF および僧帽弁形成術の STS score も両群で有意差はなかった。外科手術のリスク評価では両群で約 80% の患者がフレイルに当たる、手術高リスクの理由の多くを占めた。安全性に関して、30 日間の観察で心血管死や脳卒中、再介入等の主要有害事象の発生率は PASCAL 群 4.6%、MitraClip® 群 5.4% と有意差はなく、これは 1 年時点でも見ても両群に有意差はなかった。全死亡率や心不全入院においても有意差はなく、僧帽弁平均圧較差も 1 年間を通して両群ともに 5 mmHg 未満であった。有効性の評価として、1 年時点で MR の重症度が 2+ 以下に改善した割合は PASCAL 群で 95.8%、MitraClip® で 93.8% であり、1+ 以下に改善した割合は PASCAL 群で 77.1%、MitraClip® で 71.3% であり有意差はないものの PASCAL 群で MR が制御されている傾向があった(図 1)。心不全症状や生活の質は両群で有意に改善し、群間に改善率の有意差はなかった。また、デバイスは日々進化しているが、本試験中にもそれぞれのデバイスの進歩があった。MitraClip® 群においては 69.5% で最新世代(第 4 世代)の MitraClip® G4 システムが使用された。一方で、PASCAL システムにおいては最新世代(第 2 世代)にあたる PASCAL Precision システムは、本試験の登録期間の終わり頃に利用可能となつたため症例全体の 21.1% にしか使用されなかつた。また、導入以来 DMR の治療に急速に普及している

PASCAL Ace インプラントは、本試験の登録期間の後半に利用可能となり前半には使用されていない。このように、CLASP IID 試験は主に第 1 世代の PASCAL システムの結果であり、進化した現在の第 2 世代ではさらに良好な治療成績が得られる可能性が示唆される。

上述した CLASP 試験や CLASP IID 試験では、複雑な解剖学的構造をもつ患者は除外されているが、PASCAL IID レジストリでは複雑病変に対する PASCAL システムの有効性と安全性が検討されている^{8), 11)}。このレジストリは、上述の CLASP IID 試験で無作為化できず除外された僧帽弁の複雑な解剖学的構造をもつ 98 名が前向きに登録されたものである。合計 84.7% の患者が 1 つの複雑な解剖学的構造を有し、15.3% が 2 つの構造を有していた(図 2)。現在、本レジストリより 1 年後までフォローした結果が報告されているが、30 日間の観察で主要有害事象の発生率は 11.2% と CLASP IID 試験(4.6%) より高かった。内訳として主に出血が多く、腎不全や心房細動といった併存症も多かったことが理由に挙げられる。一方で 1 年時点では主要有害事象の発生率は CLASP IID 試験と同等であった。有効性に関しては、1 年時点で MR の重症度が 2+ 以下に改善した割合は 93.2% で、1+ 以下に改善した割合は 57.6% であり、NYHA や生活の質も有意に改善した(図 3)。以上から、PASCAL システムは複雑病変でも安全かつ有効な治療ができることが示された。

MitraClip® と比較した PASCAL Precision システムの特徴

PASCAL という名称は、インプラントの各パーツ

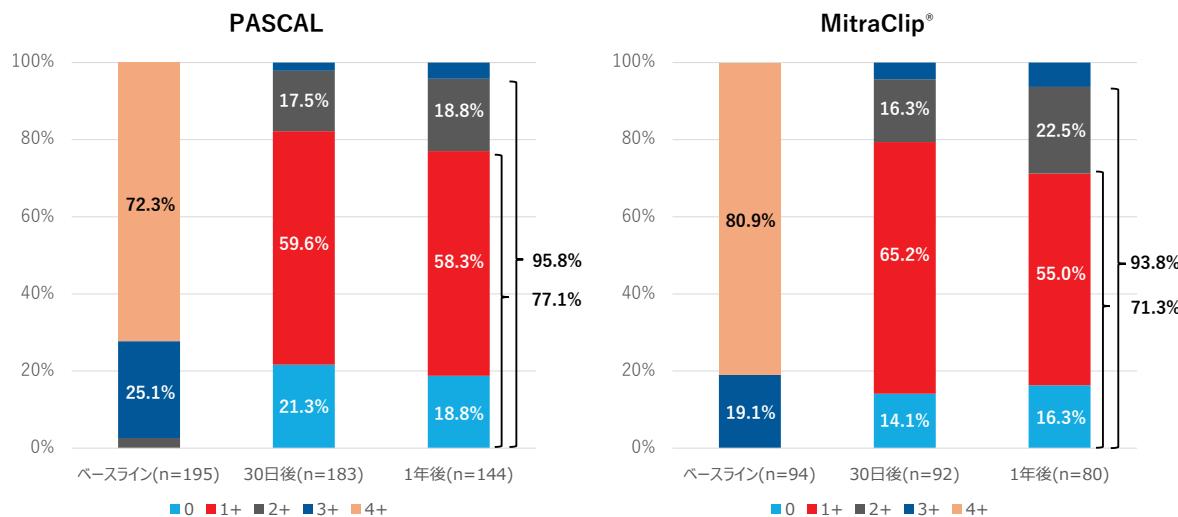


図 1 M-TEER 後の MR の重症度推移

1 年時点でも PASCAL と MitraClip® に有意差はなく、それぞれ 90% 以上の患者で MR は 2+ 以下で制御できている。(文献¹⁰⁾を参考に作成)

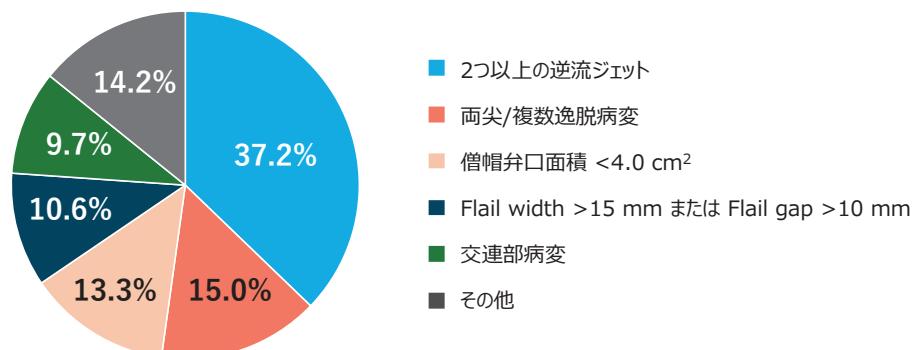
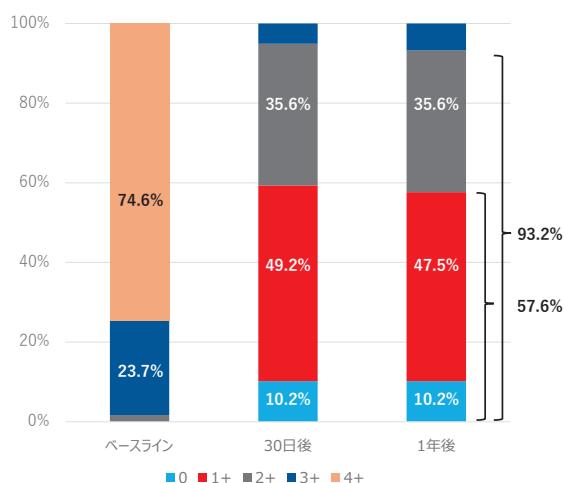


図2 PASCAL II D レジストリにおける複雑な解剖学的構造とその割合

「その他」には、把持部位の中等度から高度の石灰化(3.5%)、可動弁尖長8 mm未満(3.5%)、感染性心内膜炎の既往と弁尖組織の欠損(0.9%)が含まれる。(文献¹¹⁾を参考に作成)

図3 PASCAL II D レジストリにおけるMRの重症度推移(文献¹¹⁾を参考に作成)

と Alfieri 法 (edge-to-edge repair) の文字からとつてできたものである (P>Addle、Spacer、Clasp、ALfieri Stitch)。PASCAL Precision システムはスタビライザーレールシステムを備えているため安定性があり、滑らかな操作が可能である。ガイドシース径は 22Fr であり、24Fr のガイドシースを用いる MitraClip[®] と比べてロープロファイルである (図 4)。さらに良好な親水性コーティングにより血管内はもちろんだが心房中隔を超えて左房内に入るときも、ほとんど抵抗なく進めることができる。また、ガイドシースが左房から抜けてしまったとしても、ステアラブルカテーテルが左房内に入っているればガイドシースは容易に左房内に戻ることができる。これにより左房が小さくてもガイドシースを中隔いっぱいまで引いて、あるいは少しだけ右房内に引いた状態でも操作可能であり、ステアラブルカテーテルの左房内操作の幅を広げることができる。

インプラントはニチノール製であり、ばねのよう伸縮して弁尖構造に沿うように適合し、心拍

動に追従すると言われている。インプラントの各パーツ名を図 5 に示す。PASCAL インプラントに統いて PASCAL Ace インプラントが使用可能となり、僧帽弁の多様な解剖学的構造に対応できるようになった (図 6A)。PASCAL のインプラントは全体的に大きい印象があると思うが、MitraClip[®] の NTW と比べると (図 6B)、PASCAL Ace インプラントは capture-ready の状態だと横幅がやや長く、パドル先端の分も数えると 11 mm と、NTW より 2 mm 長く弁尖を把持できるということ以外のプロファイルは同等であり、決して大きすぎるデバイスではない。

クラスプは MitraClip[®] におけるグリッパーに当たるものだが、これは両側で独立した操作が可能である。一方の弁尖の insertion が不十分な場合には、片一方のクラスプを独立して上げてオペティマイゼーションすることができる¹²⁾。

リテンションエレメントは、クラスプをおろしたときに弁尖を捉えて固定する構造である。これは MitraClip[®] にもフリクショナルエレメントという名称の類似した構造があるがその配置と数には大きな違いがある。PASCAL システムの場合はこれがクラスプの先端 distal 側に横一列にエレメントが 4 つ配置されている。これは僧帽弁のコラーゲン線維の横方向の走行に沿ったものであり、弁尖の損傷軽減を考慮した作りになっている (図 7)。MitraClip[®] の場合はこのエレメントが弁尖方向にかけて NT シリーズで 4 つ、XT シリーズで 6 つ並んでおり、さらにそれが 2 列存在する。MitraClip[®] では、グリッパーに密にこのエレメントが配置されているため、弁尖をしっかりと把持して弁輪をも引き寄せる弁輪縫縮効果がある。一方で、このエレメントの配置面積が大きいため左室内に入って位置決めの操作を行う際には弁下組織に干渉が生じ得るし、腱索ごと把持してしまうと余計なテンションが生じて弁尖の引きつけを起こすリスクがある。PASCAL の場合は、弁

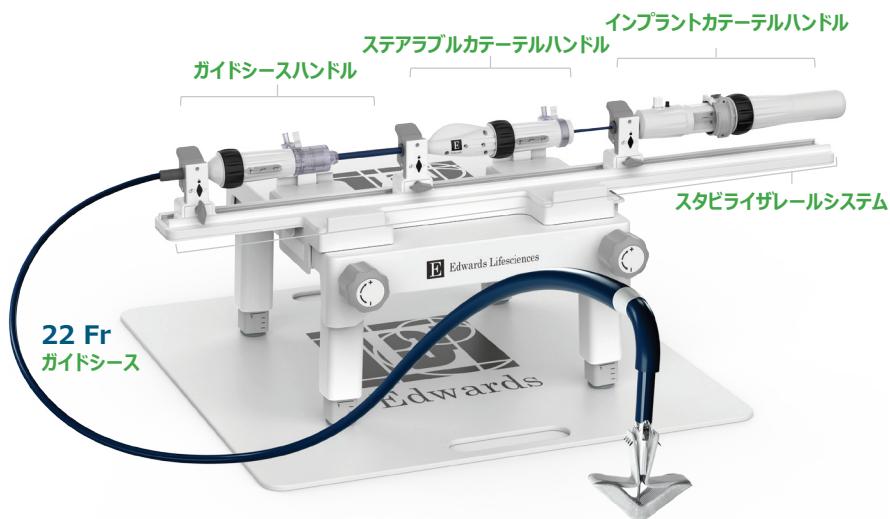


図4 PASCAL Precisionシステムの全体像
3つの独立したカテーテルを組み合わせることで、自由度の高い操作ができる。
(画像はエドワーズライフサイエンス合同会社提供)



図5 インプラントの各パーツの名称(エドワーズライフサイエンス合同会社提供)

尖の一部にのみエレメントが当たるため把持力はやや弱い一方で、位置決め操作中も心房側にエレメントがあるため左室内に入ったあとの操作でも弁下組織に干渉しにくい。これは私見だが、腱索を巻き込んで弁尖を把持してパドルを閉めたときにも、エレメントが密ではないことにより腱索や弁尖に不自然なテンションがかかるなどを防いでいる印象がある。

セントラルスペーサーもPASCALに特徴的な構造である。この構造物により弁尖へのストレスを軽減させながら弁口面積を確保し、前述の拍動に追従するニチノール製合金の構造も相まって圧較差上昇の軽減が期待されている(図8)。

PASCALを用いたM-TEERの手技は、全身麻酔下で経静脈アプローチで経食道心エコーガイド下に心房中隔穿刺を行うところまではMitraClip[®]と同様であるが、左房内挿入後の手技はやや異なる。最も特徴的なのは、インプラントシステムを進展させるエロンゲートができることである。

る(図9A)。これにより弁下組織にほとんど干渉することなく左室に入ることができるし、もし左室内でインプラントが腱索に絡んでしまっても安全に抜け出すことができる(図9B)。エロンゲートとキャプチャレディの間の形であるダイヤモンドシェイプでも腱索に絡みにくいのは確かだが、左室内で回す動作を複数回繰り返すことは避けるべきである。

おわりに

DMRに対してPASCALシステムが使用できるようになり、M-TEERの治療戦略がまたさらに増えた。PASCALシステムの特徴を一言でまとめるなら、柔軟性の高いデバイスと言える。ガイドシースは滑らかに左房内に入り、弁下組織との干渉を柔軟な形態変化で回避し、左室内と接触してもその動きに追従して損傷を減らす。そして、弁尖を柔らかく把持して弁口面積を保ちながらMRを制御する。一方で、MitraClip[®]と比べると

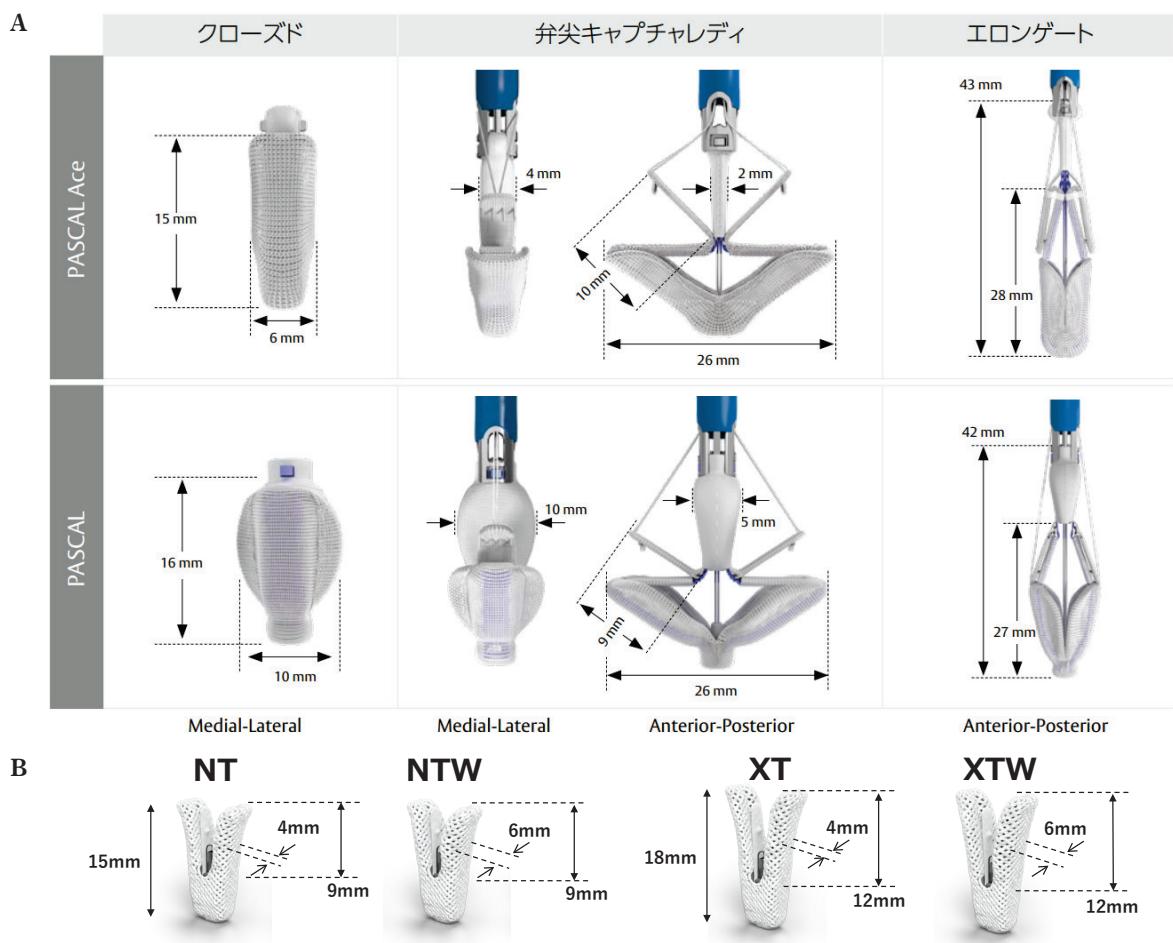


図 6 各デバイスのプロファイル

A : PASCAL システム : PASCAL と PASCAL Ace(エドワーズライフサイエンス合同会社提供)

B : MitraClip® G4 システム : NT/NTW/XT/XTW(Abbott Vascular Japan 提供)

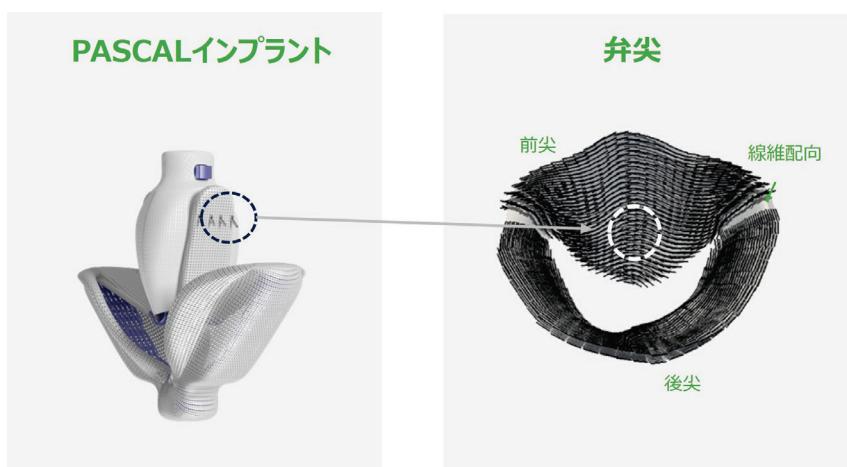


図 7 弁尖組織の損傷軽減を考慮したリテンションエレメントの配置

僧帽弁尖のコラーゲン線維は横方向に走っており、それに合わせて横一列にリテンションエレメントが配置されている。(エドワーズライフサイエンス合同会社提供)

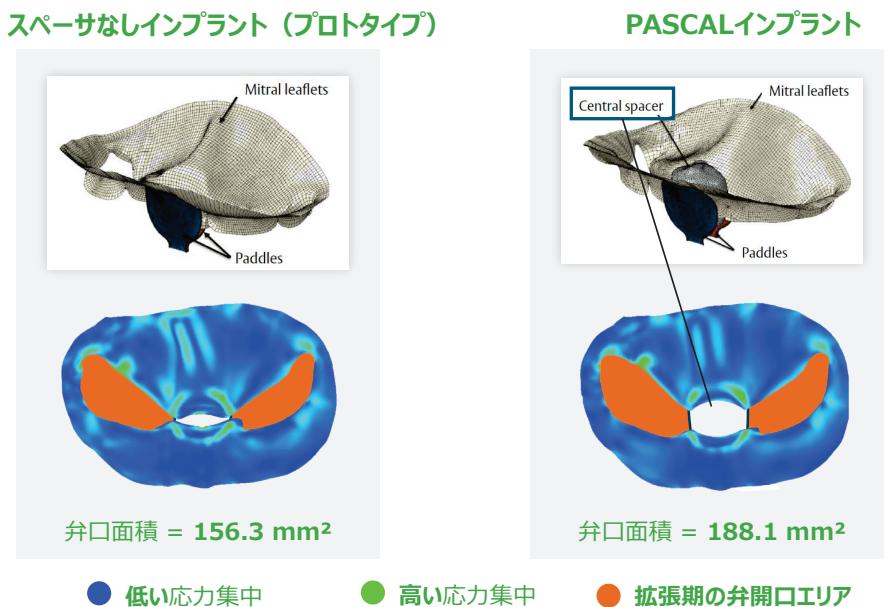


図8 セントラルスペーサーによる効能
シミュレーションでは、スペーサーがあることで弁尖へのストレス軽減により拡張期における弁口面積が20%増加している。(エドワーズライフサイエンス合同会社提供)

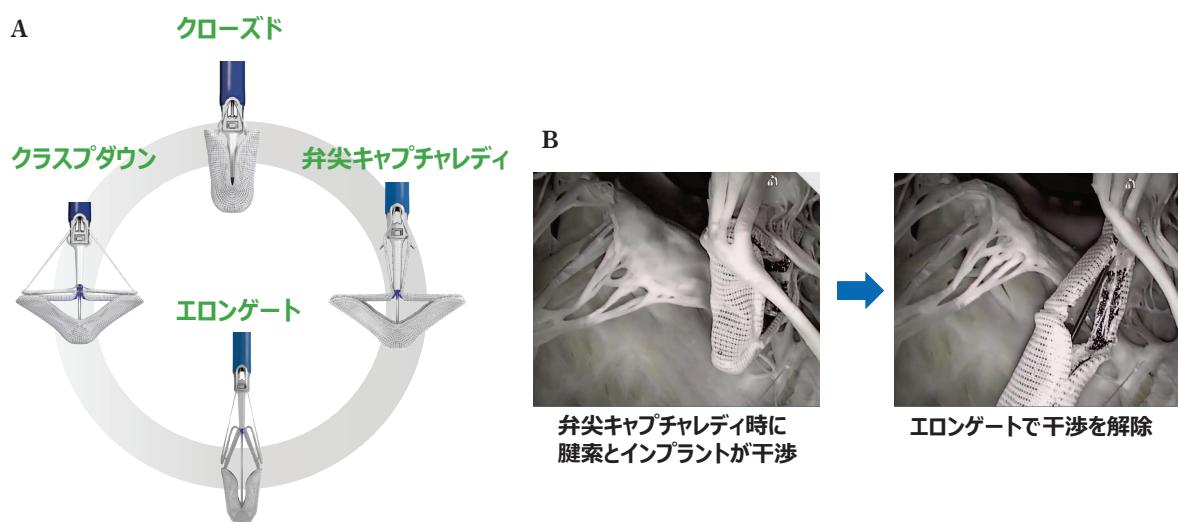


図9 PASCALシステムの形態変化とその効果
腱索とインプラントの干渉をエロンゲートで容易に解除することができる。
(エドワーズライフサイエンス合同会社提供)

その柔らかさゆえに弁尖の把持力や弁尖を前後に寄せる力はやや弱い印象はあるし、MitraClip[®]ほど幅の小さいインプラントが現状ないため非中央病変かつ左室内のスペースが極めて狭い場合には対応が難しい場合もあるだろう。それぞれのデバイスの特徴を十分に知り、患者の状態に合わせた適切な治療戦略を術前から十分に練ることが重要である。PASCALシステムはまだ歴史が浅く、MitraClip[®]ほどのエビデンスがないのも事実である。今後は術者の経験の積み重ねと技術の習熟はもちろんのこと、より多くのエビデンスも待たれ

るところである。

文献

- 1) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al: Burden of valvular heart diseases: A population-based study. Lancet 2006; 368:1005-11.
- 2) Bach DS, Awais M, Gurm HS, et al: Failure of guideline adherence for intervention in patients with severe mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 860-5.
- 3) Chakravarty T, Makar M, Patel D, et al: Transcath-

- eter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 2402-14.
- 4) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 60:727-800.
- 5) 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.
- 6) 日本循環器学会: 2020 年改訂版 弁膜症治療のガイドライン <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Izumi_Eishi_0420.pdf>
- 7) Soraja P, Sato H, Bapat VN, et al: Contemporary anatomic criteria and clinical outcomes with transcatheter mitral repair. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023; 16: e012486.
- 8) Hausleiter J, Lim DS, Gillam LD, et al: Transcatheter edge-to-edge repair in patients with anatomically complex degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 431-42.
- 9) Lim DS, Kar S, Spargias K, et al: Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1369-78.
- 10) Zahr F, Smith RL, Gillam LD, et al: One-year outcomes from the CLASP IID randomized trial for degenerative mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2023; 16: 2803-16.
- 11) Smith RL, Lim DS, Gillam LD, et al: 1-year outcomes of transcatheter edge-to-edge repair in anatomically complex degenerative mitral regurgitation patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2023; 16: 2820-32.
- 12) Garcia S, Elmariyah S, Cubeddu RJ, et al: Mitral transcatheter edge-to-edge repair with the PASCAL precision system: Device knobology and review of advanced steering maneuvers. *Struct Heart* 2024; 8: 100234.

薬剤紹介

オンデキサ静注用 200 mg (アンデキサネットアルファ)

香 取 信 之*

アンデキサネットアルファ開発の経緯

従来、心房細動に伴う虚血性脳卒中や静脈血栓塞栓症の治療・予防にはワルファリンが用いられていたが、ワルファリンに代わる経口抗凝固薬として直接作用型トロンビン阻害剤や直接作用型活性化第X因子(Xa)阻害剤が用いられるようになった。抗凝固療法中は薬剤の種類に関わらず頭蓋内出血や消化管出血等の出血性合併症が一定の割合で発生することが知られているが、これまでには直接Xa阻害剤投与下で生命を脅かす出血または止血困難な出血が発現した場合に、特異的な拮抗薬がなかった。アンデキサネットアルファ(Andexanet Alfa)は、米国において2012年より臨床試験が開始され、健康成人を対象とした臨床試験および直接Xa阻害剤による治療中に急性大出血をきたした患者を対象とした国際共同試験が行われた。その成績に基づき、米国では2018年5月、迅速承認制度により「リバーロキサバンまたはアピキサバン投与中の患者における、生命を脅かすまたはコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能または効果として世界で最初に承認を取得した。また、欧州では、2019年4月に「直接作用型Xa阻害剤(アピキサバンまたはリバーロキサバン)投与中の成人患者で、生命を脅かすまたはコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能・効果として承認された。

日本人を対象とした開発としては、2017年9月より日本人健康成人を対象に含む国際第II相臨床試験が行われた(16-508試験)。また2018年より、直接Xa阻害剤による治療中に急性大出血をきたした患者を対象とした国際共同第IIIb/IV相試験(ANNEXA-4)が実施された。これらの試験において、直接Xa阻害剤3剤(アピキサバン、リバーロキサバンおよびエドキサバントシル酸塩水和物)に対する中和剤としての本剤の有効性および安全性が確認された。2022年3月、「直接作

用型Xa阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン、またはエドキサバントシル酸塩水和物)投与中の患者における、生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」を効能または効果として製造販売承認を取得し、現在はアストラゼネカ社が国内製造販売を担っている。

アンデキサネットアルファの特徴

アンデキサネットアルファは、Xaの酵素活性部位に直接結合してその作用を阻害する直接作用型Xa阻害剤の拮抗薬として開発された製剤である。アンデキサネットアルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生されるヒトXaの遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、105個のアミノ酸残基からなるL鎖および254個のアミノ酸残基からなるH鎖で構成される糖タンパク質(分子量:約41,000)である。生理的Xaに類似した構造を持っているため直接Xa阻害剤に対する結合親和性を有しており、血中の直接Xa阻害剤と結合することで抗凝固作用を中和する¹⁾。

構造上の特徴として、①Xaの酵素活性部位の419番目のセリンをアラニンに置換しているため血液凝固因子としての酵素活性がないこと、② γ -カルボキシグルタミ酸(Gla)ドメインが欠損していることが挙げられる(図1)。アンデキサネットアルファは生理的Xaと同様にXa阻害薬と結合するが、活性化第V因子と複合体を形成してプロトロンビンをトロンビンに変化させる能力を失っており、セリンプロテアーゼとしては機能しない。②のGlaドメインはビタミン依存性凝固因子(第II・VII・IX・X因子)が共通してもっている構造である。生理的止血機能においてはビタミンK依存性凝固因子が血管損傷部位に凝集した活性化血小板表面のリン脂質膜上にGlaドメインを介して結合することで局所的に濃縮し効率的なトロンビン産生を生じる。アンデキサネットアルファがGlaドメインを持っていると、酵素活性を持たないアンデキサネットアルファが活性化

* 東京慈恵会医科大学麻酔科学講座

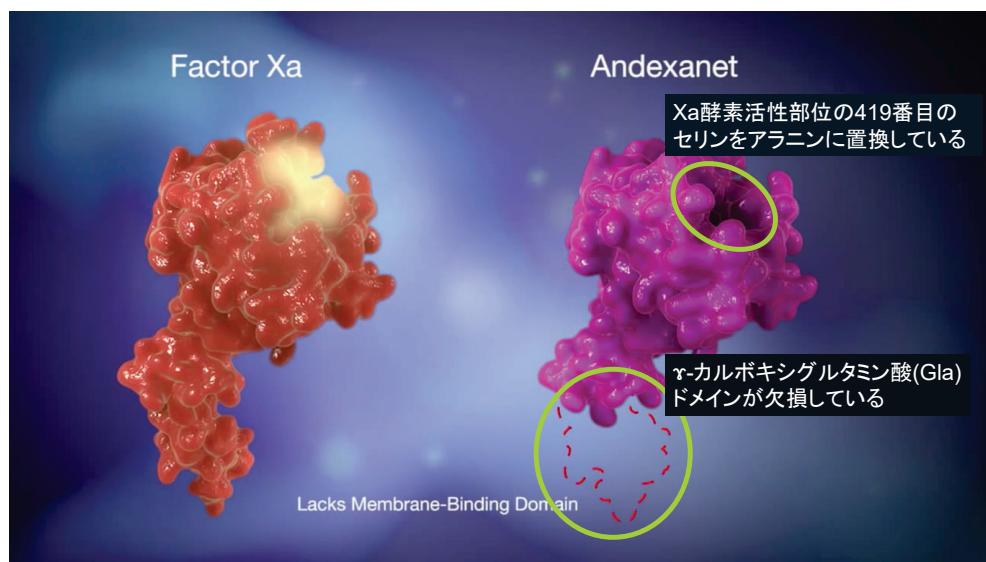


図1 アンデキサネットアルファの構造

アンデキサネットアルファは生理的活性化第X因子(Xa)の酵素活性部位に存在するセリンをアラニンに置換しており、 γ -カルボキシグルタミン酸(Gla)ドメインが欠損している。

血小板上に結合し、生理的Xaが結合する場所を奪ってしまうため、生理的Xaによる凝固促進効率が減弱し、結果として凝固抑制作用を呈する。したがってGlaドメインを取り除いてしまえばリン脂質膜に結合できないため、生理的な凝固反応を抑制することなく液相中の直接Xa阻害剤と結合し、抗凝固作用を中和することができる。

効能または効果

直接Xa阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバンまたはエドキサバントシル酸塩水和物)投与中の患者における、生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和。

効能または効果に関連する注意

1) アンデキサネットアルファは直接Xa阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバンまたはエドキサバントシル酸塩水和物)の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景(Xa阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等)等から、Xa阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用する。

2) 本剤はアピキサバン、リバーロキサバンまたはエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

用法・用量

通常、成人には、直接Xa阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネットアルファとして、以下のA法またはB法の用法および用量で静脈

内投与する。また、直接Xa阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて投与する(表1)。また、再出血または出血継続に対する追加投与の有効性および安全性は確立していないため、他の止血処置を検討する必要がある。

A法:400 mgを30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480 mgを4 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

B法:800 mgを30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960 mgを8 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

健常成人を対象に、アンデキサネットアルファの薬物動態・薬力学および薬物動態に与える影響を検証した第I相3試験(11-501試験、14-506試験および16-512試験)および第II相2試験(12-502試験および16-508試験)において、年齢や民族性、体重、腎機能等はアンデキサネットアルファの薬物動態にほとんど影響を与えないことが示されており、これらの因子による投与量の調節は必要ない。

日本人被検者が参加した臨床試験

(1) 第II相試験(16-508試験)

16-508試験は、日本人および白人健康被験者を対象としたランダム化二重盲検 プラセボ対照試験であり、直接Xa阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物)を投与し、その血漿中濃度が定常状態に到達した後にアンデキサネットアルファを投与し、直接Xa阻害剤の抗凝固作用に対するアンデキサネットアルファの中和効果を評価した²⁾。この

試験は2パート10コホートで構成され、パート1では日本人被験者を対象にアンデキサネットアルファの有効性(直接Xa阻害剤の抗凝固作用の無効化)をプラセボと比較するとともに、日本人被験者と白人被験者との類似性を検討した。パート2では日本人被験者を対象に、パート1と異なる用量で直接Xa阻害剤を投与した場合またはパート1と異なる時間から治験薬を投与開始した場合のアンデキサネットアルファによる直接Xa阻害剤の抗凝固作用の無効化をプラセボと比較

した(表2)。主要評価項目は抗Xa活性の中和効果であり、いずれのコホートにおいてもアンデキサネットアルファのボーラス投与後に抗Xa活性が低下し、2時間の持続投与中はそのレベルを維持した。持続投与終了後、抗Xa活性は上昇し、持続投与終了から約2~4時間後にはプラセボ群と同レベルとなり、その後はプラセボ群と同様の推移を示した(図2)。アンデキサネットアルファの直接Xa阻害薬に対する親和性は高く(表3)¹⁾、生理的Xaとほぼ同等と考えられている。した

表1 アンデキサネットアルファの投与法の選択

直接Xa阻害薬	直接作用型Xa阻害薬の最終投与時の投与量	最終投与からの時間	
		8時間未満または不明	8時間以上
アピキサバン	2.5 mg、5 mg	A法	A法
	10 mg、不明	B法	
リバーロキサバン	2.5 mg	A法	A法
	10 mg、15 mg、不明	B法	
エドキサバン	15 mg、30 mg、60 mg、不明	B法	

表2 16-508試験における各コホートの被験者、直接Xa阻害剤およびアンデキサネットアルファの投与法

パート	コホート	被験者数(Aα/プラセボ)	直接Xa阻害剤	投与法	投与開始時間
1	1	日本人健康成人9例(6例/3例)	アピキサバン5mg1日2回	A法	アピキサバン投与3時間後
	2	日本人健康成人9例(6例/3例)	リバーロキサバン15mg1日2回	B法	リバーロキサバン投与4時間後
	3	日本人健康成人12例(8例/4例)	エドキサバン60mg1日1回	B法	エドキサバン投与3時間後
	4	日本人健康成人12例(8例/4例)	エドキサバン60mg1日1回	B法	エドキサバン投与90分後
	5	白人健康成人9例(6例/3例)	アピキサバン5mg1日2回	A法	アピキサバン投与3時間後
2	6	日本人健康成人9例(6例/3例)	アピキサバン10mg1日2回	B法	アピキサバン投与3時間後
	7	日本人健康成人12例(8例/4例)	エドキサバン30mg1日1回	A法	エドキサバン投与90分後
	8	日本人健康成人9例(6例/3例)	アピキサバン10mg1日2回	A法	アピキサバン投与8時間後
	9	日本人健康成人15例(10例/5例)	リバーロキサバン15mg1日2回	A法	リバーロキサバン投与8時間後
	10	日本人健康成人12例(8例/4例)	エドキサバン60mg1日1回	A法	エドキサバン投与8時間後

Aα:アンデキサネットアルファ

A法:400 mgを30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480 mgを4 mg/分の速度で2時間静脈内投与

B法:800 mgを30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960 mgを8 mg/分の速度で2時間静脈内投与

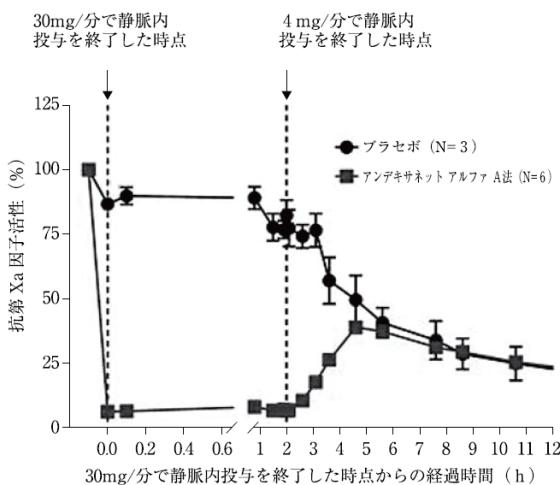


図 2-a アピキサバン投与患者に対し
アンデキサネットアルファを投与した場合の
抗 Xa 活性の変化(コホート 1)

アピキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(アピキサバンとして 5 mg を 1 日 2 回投与)日本人健康成人 9 例に、アピキサバンの最終投与 3 時間後にアンデキサネットアルファ(またはプラセボ)を A 法で投与したときの抗第 Xa 因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移(各推移の 0 時間は 30 mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)。

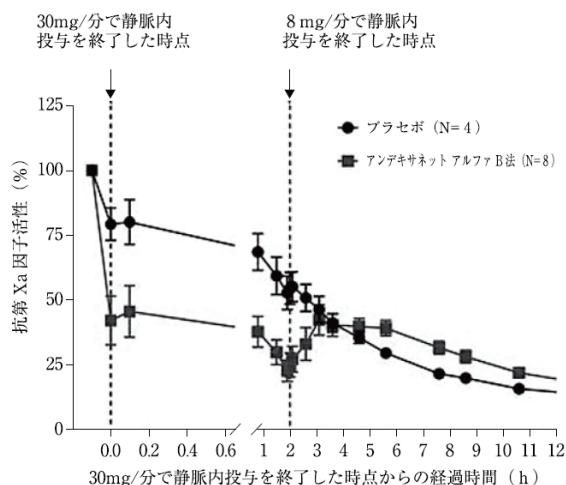


図 2-c エドキサバン投与患者に対しアンデキ
サネットアルファを投与した場合の抗 Xa 活性
の変化(コホート 3)

エドキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(エドキサバンとして 60 mg を 1 日 1 回投与)日本人健康成人 12 例に、エドキサバンの最終投与 3 時間後にアンデキサネットアルファ(またはプラセボ)を B 法で投与したときの抗第 Xa 因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移(各推移の 0 時間は 30 mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)。

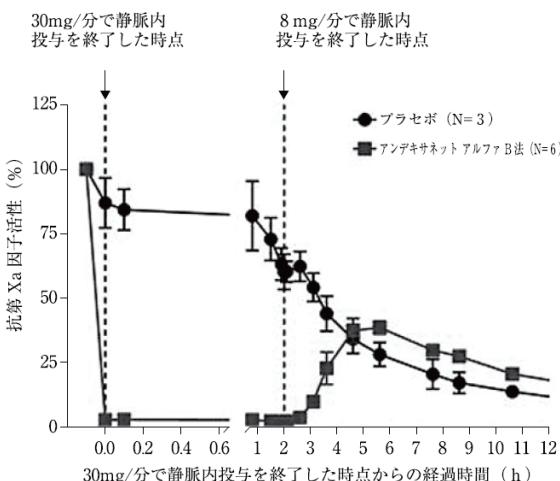


図 2-b リバーロキサバン投与患者に対し
アンデキサネットアルファを投与した場合の
抗 Xa 活性の変化(コホート 2)

リバーロキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(リバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回投与)日本人健康成人 9 例に、リバーロキサバンの最終投与 4 時間後にアンデキサネットアルファ(またはプラセボ)を B 法で投与したときの抗 Xa 活性のベースラインに対する平均変化率の推移(各推移の 0 時間は 30 mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)。

表 3 アンデキサネットアルファの直接 Xa 阻害薬
に対する結合親和性

直接 Xa 阻害薬	Kd, Aα (nM)	Ki, Xa (nM)	Kd/Ki
リバーロキサバン	1.53	0.400	3.83
アピキサバン	0.58	0.100	5.80
エドキサバン	0.95	0.122	7.79

Kd: 解離定数、Ki: 阻害定数、Aα: アンデキサネットアルファ、Xa: 活性化第 X 因子

がって直接 Xa 阻害薬の影響下で投与されたアンデキサネットアルファは生理的 Xa と競合的に直接 Xa 阻害薬と結合し、抗 Xa 作用に拮抗する。A 法、B 法での最高血漿中濃度はそれぞれ 96.7 μg/mL および 161 μg/mL であった。また、A 法および B 法での全身クリアランスはそれぞれ 3.66 L/時間および 3.89 L/時間、消失半減期は 4.81 時間および 4.03 時間、定常状態における分布容積は 4.4 L および 4.25 L と A 法と B 法で大きな違いはなかった。

(2) 第 IIIb/IV 相試験 (14-505 試験、ANNEXA-4)

14-505 試験(ANNEXA-4)は Xa 阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンまたはエノキサパリン)のいずれか 1 剤を投与中に急性

大出血を発現した患者を対象にアンデキサネットアルファの有効性および安全性を評価した国際共同前向きオープンラベル単群試験である。この試験は2015年の4月から北米、欧州の国々を含む9カ国で実施され、日本は2018年から参加した。主要評価項目はXa阻害剤別の抗Xa活性の中和効果および持続投与終了12時間後の止血効果の複合評価である。Xa阻害剤の種類、最終投与時の投与量、最終投与からの経過時間に応じてA法またはB法でアンデキサネットアルファが投与された。この試験では低分子ヘパリンのエノキサパリンも治療対象薬剤として組み込まれたが、設定されたエノキサパリン投与量が日本国内では未承認だったため、日本ではエノキサパリン投与患者は試験に組み入れなかった。したがって、国内ではエノキサパリンに対する投与は未承認である。

この試験の結果は数回にわたって報告され、2023年に最終解析結果が報告された³⁾。アンデキサネットアルファの投与を受けた患者では直接Xa阻害剤の種類に関わらず、ボーラス投与直後に抗Xa活性が低下し、持続投与中はそのレベルを維持した。また、第II相試験と同様に持続投与終了後は抗Xa活性が再上昇した(図3)。止血効果はExcellent/Goodが試験全体で79.6%(表4-a)。日本人集団のみを抽出してもExcellent/Goodは85.7%と有効であった(表4-b)。

副作用・安全性

14-505試験(ANNEXA-4)の安全性解析の対象となった477名において、アンデキサネットアルファと関連のある有害事象の発現割合は解析対象集団全体で11.9%(57/477例)であった。全体で

3例以上に認められた有害事象は、「虚血性脳卒中」(1.5%、7例)、「頭痛」(1.0%、5例)、「脳血管発作」、「心筋梗塞」、「発熱」および「肺塞栓症」(各0.8%、4例)、「脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」、「心房血栓症」、「深部静脈血栓症」および「恶心」(各0.6%、3例)であった。

血栓性事象の発現割合は、安全性解析対象集団全体で10.5%(50/477例)であり、出血部位別では頭蓋内出血被験者で10.6%(35/329例)、消化管出血で7.3%(8/109例)、その他で17.9%(7/39例)であった³⁾。血栓性事象としては脳血管発作および深部静脈血栓症が多く認められた。血栓性事象の発現状況に、出血部位(消化管出血、頭蓋内出血、その他)およびXa阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、エノキサパリン)による差は認められなかった。日本人では17例中2例に血栓性事象(「脳梗塞」および「一過性脳虚血発作」が各1例)が認められた。アンデキサネットアルファ投与から初回の血栓性事象発現までの期間の中央値は安全性解析対象集団全体で10日であり、血栓性事象の大部分(31/50例)が投与後4日目以降に発現した。頭蓋内出血被験者で血栓性事象発現までの期間が長く、中央値が11日であった。

相互作用

アンデキサネットアルファはその構造上、直接Xa阻害剤に特異的に結合する薬剤ではなく、Xa以外の生理的凝固関連因子にも結合し^{4),5)}。効能・効果である「直接Xa阻害剤による抗凝固作用の中和」以外にも血液凝固に影響を及ぼし得る。特に近年ではアンデキサネットアルファがアンチトロンビンに結合することによって生じるヘパリン抵抗性が注目されている(図4)。アンデキサネット

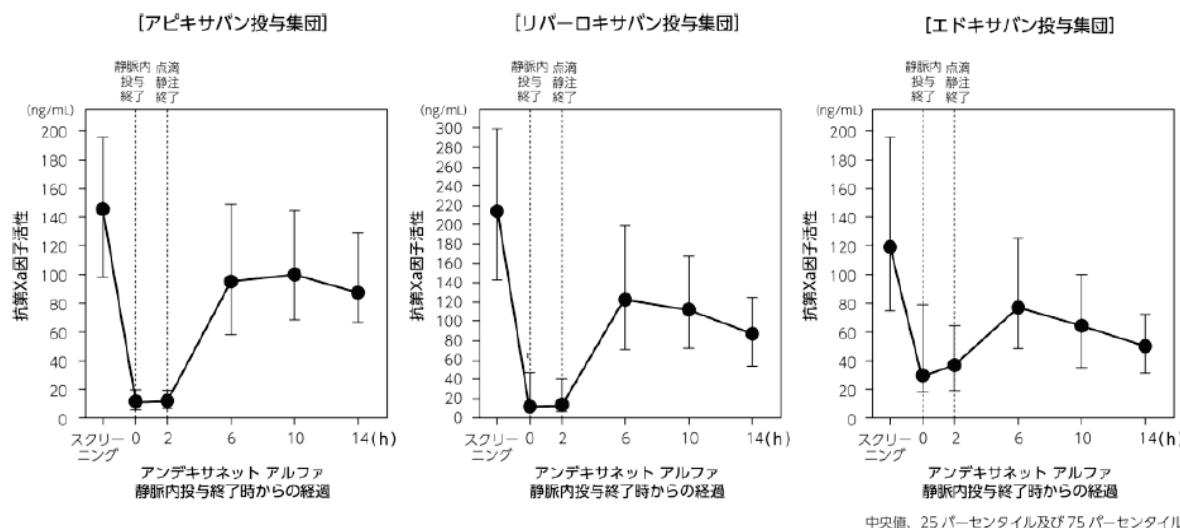


図3 直接Xa阻害剤内服患者にアンデキサネットアルファを投与した場合の抗Xa活性の推移(全体集団)
第II相試験と同様にボーラス投与後に抗Xa活性は急激に低下し、持続投与中は抗Xa活性が低い状態で経過したが、持続投与終了後は抗Xa活性が再上昇した。

表 4 持続投与終了 12 時間後の止血効果判定

a. 全体集団

	N	Excellent n (%)	Good n (%)	有効な止血効果 (Excellent/Good)	
				n (%)	[95% 信頼区間]
アピキサバン	169	115 (68.0)	19 (11.2)	134 (79.3)	[72.4, 85.1]
リバーロキサバン	127	82 (64.6)	20 (15.7)	102 (80.3)	[72.3, 86.8]
エドキサバン	28	22 (78.6)	0	22 (78.6)	[59.0, 91.7]
全体	324	219 (67.6)	39 (12.0)	258 (79.6)	[74.8, 83.7]

b. 日本人集団

	N	Excellent n (%)	Good n (%)	有効な止血効果 (Excellent/Good)	
				n (%)	[95% 信頼区間]
アピキサバン	5	5	0	5	—
リバーロキサバン	5	3	1	4	—
エドキサバン	5	3	0	3	—
全体	14	11 (78.6)	1 (7.1)	12 (85.7)	[57.2, 98.2]

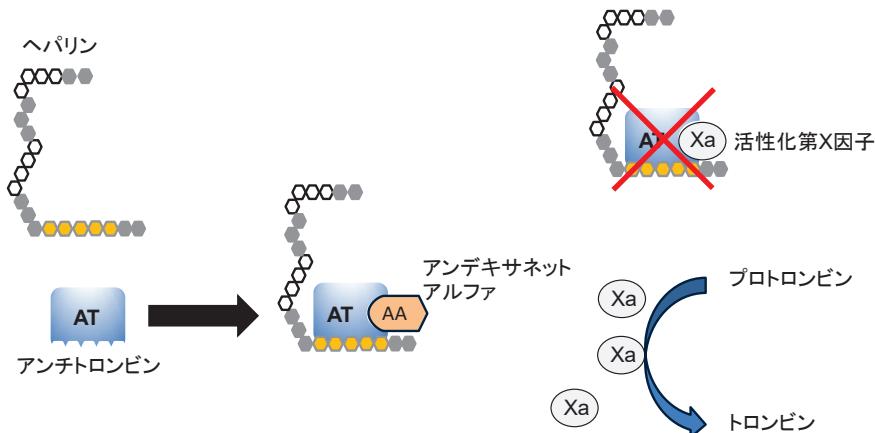


図 4 アンデキサネットアルファによるヘパリン抵抗性

アンデキサネットアルファはヘパリンと結合して構造変化（活性増幅）したアンチトロンビンの Xa 結合部位に結合する。アンチトロンビンへのアンデキサネットアルファの結合は生理的 Xa と同程度と考えられており、アンデキサネットアルファの血中濃度が高い間は生理的 Xa がアンチトロンビンに結合することができないため、凝固系の活性化を抑制することができない。

トアルファが各国で承認されて以降、心臓血管外科の領域を中心にアンデキサネットアルファ投与後にヘパリン抵抗性を示したとの報告が相次いでおり、2023 年の日本心臓血管学会学術集会において報告されたアンデキサネットアルファ使用症例 7 例中、人工心肺開始前もしくは人工心肺中にアンデキサネットアルファを投与した 4 症例において高度のヘパリン抵抗性を生じたと報告された。人工心肺開始前に投与した 3 症例では人工心肺開始の遅延、高用量のアンチトロンビン製剤や未分画ヘパリンの追加投与等を要したと報告された。また、人工心肺中に投与した 1 症例では

回路内血栓を生じ低体温循環停止下での回路交換を必要としたと報告されており、これらの報告を重大インシデントと認定した日本心臓血管学会は 2023 年 9 月にアンデキサネットアルファの周術期投与に関する注意喚起を発出している⁶⁾

アンデキサネットアルファがヘパリン類の作用を減弱し得ることは海外において直接 Xa 阻害薬と同時にエノキサバリンを拮抗対象とした臨床試験が実施され、臨床効果が認められていることからも理解できる³⁾。アンデキサネットアルファによるヘパリンの効果減弱はプロタミン硫酸塩と同等との報告もあり⁴⁾、アンデキサネットアル

ファの投与後にヘパリンを必要とする侵襲的処置・手術が必要となった場合、ヘパリン抵抗性によって処置・手術の安全な実施が困難になる可能性があることには留意が必要である。

利益相反

開示すべき利益相反なし

文献

- 1) アストラゼネカ株式会社: オンデキサ[®]静注用 200mg, 医薬品インタビューフォーム. 2024年9月改訂(第7版).
- 2) Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al: Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-24.
- 3) Milling Jr TJ, Middeldorp S, Xu L, et al: Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation* 2023; 147: 1026-38.
- 4) Siddiqui F, Hoppensteadt D, Jeske W, et al: Andexanet alfa neutralizes the anticoagulant effects of unfractionated heparin of bovine, ovine and porcine origin almost as protamine sulfate. *Clin Appl Thromb Hemost* 2024; 30: 1-9.
- 5) Jankowski W, Surov SS, Hernandez NE, et al: Engineering and evaluation of FXa bypassing agents that restore hemostasis following Apixaban associated bleeding. *Nat Commun* 2024; 15: 3912.
- 6) 日本心臓血管学会: アンデキサネットアルファの周術期投与に関する注意喚起について. 2023年9月27日 <<https://www.jscva.org/news/detail/id/242>>

日本循環制御医学会

第46回 The 46th 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

会期 2025.6.20^{FRI}・21^{SAT}

会場 JA上川ビル大会議室
(北海道旭川市宮下通4丁目2番5号)

大会長 入部 玄太郎 旭川医科大学生理学講座自律機能分野 教授

副会長 牧野 洋 旭川医科大学麻酔・蘇生学講座・教授

一般演題募集 2025年1月20日(月)～3月5日(水)

<https://www.ec-mice.com/46jsccm>

北海道 旭川 「旭橋から大雪山連峰を望む」

大會テーマ 循環制御のフロンティア

主催事務局
旭川医科大学生理学講座自律機能分野
〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

運営事務局
株式会社イー・シー
〒060-0807 札幌市北区北7条西4丁目8-3 北口ヨシヤビル5F
Tel 011-299-5910 FAX 011-299-5911
Mail:46jsccm@ec-mice.com

「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、畠山登、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 circulationcontrol@jccm.org

編集後記

最近YoutubeやX(旧Twitter)等で映像を見ることがある。これらのアプリケーションでは視聴した既往から、関連した分野の動画がお勧めされてくることが多い。例えばYoutubeで卓球の動画ばかり見ていると、私がYoutubeを開くと、頼みもしないのに様々な卓球の動画が上がっており、ついつい見てしまう。こうして自分のアカウントでYoutubeを開くと自分の求めるものばかりで満たされるようになり、中毒性が増すし、自分の居場所になる。

これは趣味の範囲内であれば良いのだろうが、SNSでは自分の聞きたい、知りたい、もっと言えば自分を肯定してくれる意見、事実だけを受け入れてしまいがちだ。インターネットの膨大な情報の中から自分に都合の良いものだけを信じてしまう。

我々もそうかもしれない。Googleに登録しておけばお勧めの論文が頻繁にmailされてくる。自分の論文がreferenceされればその論文がmailされてくる。そして、自分に都合の良い論文だけを自分のevidenceにして、それに反する論文に対しては目をつぶる、あるいは重箱の隅をつつく(全部私がやっていることである)。

インターネット以前の環境から考えると論文へのアクセスは飛躍的に改善したし、論文の数も雑誌の数も増えた。昔は毎月届く3~4の英文誌に医局で目を通し、何か面白いことは無いかと探していれば良かったが、今や膨大な情報が溢れている。それらの情報からAIが勝手にガイドラインを作成する日も近いかもしれない。

私が信じたいのはインターネットによって我々が得たものは「効率」であって、我々がしなければいけないことの「本質」はずっと昔から変わっていないということだ。最新の情報にアクセスして、患者の問題点を解決する方法を追求し続けることが最も大事だし、そこに恣意性を持ち込むことは厳に慎まなければいけない。

最後になるが今回の循環制御誌も様々な先生方から投稿をいただいた。貴重な原著論文や症例報告をしてくださった皆様、寄稿をしてくださった先生方、編集に関わっていただいた全ての皆様に心からお礼を申し上げ、編集後記とさせていただく次第である。

(沼田 智)

・編集主幹	原 哲也
・編集副主幹	尾前 肇
・編集委員	秋吉浩三郎 川人 伸次 白水 和宏 松永 明
	井尻 好雄 岸 拓弥 田中 克哉 山浦 健
	加藤 隆児 木下 浩之 豊田 浩作 砂川 賢二
	川島 信吾 朔 啓太 沼田 智 夜久 均
・編集顧問	公文 啓二 重見 研司
	川田 徹 清水 秀二 畠山 登

ISSN 0389-1844

循環制御

第45巻 第2号 (2024)

公開日 /	令和6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 /	株宇宙堂八木書店 〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号 電話 03-3552-0931 ファクシミリ 03-3552-0770
原稿投稿先 /	circulationcontrol@jsccm.org



患者さんの命を守る

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私たちは信じています。

医療従事者の皆さまが、患者さん一人ひとりの
ニーズに寄り添った医療を提供できるよう、
予防や治療、回復へのそれぞれの道のりをイノベーションで支えます。

バクスター・ジャパン株式会社
www.baxter.co.jp