



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第2回 Digital Pharmacology Conference「シン・薬理学セミナー」開催に向けて
第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

原著

犬リポポリサッカライド誘発性ショックモデルにおける
血管収縮薬の心血管特性解析

症例

A case of a massive carbon dioxide embolism developing during laparoscopic
hepatectomy which resulted in hemodynamic collapse and acute cerebral infarction

関連学会印象記

第87回日本循環器学会学術集会
33rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM:
AAS annual meeting

留学速報

カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)
Sanford Consortium for Regenerative Medicine

文献紹介

施設紹介

大阪医科薬科大学病院

薬剤紹介

ケレンディア®錠 10 mg, 20 mg (フィネレノン)

質疑応答

薬剤に対する過敏症

会告

循環制御・目次

第44巻第1号(通巻145号)

巻頭言

アドレナリンと使用法マニュアルを考える 齋藤 繁 1

特集

第2回 Digital Pharmacology Conference「シン・薬理学セミナー」開催に向けて 岸 拓 弥 4

特集

第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

1. 急性呼吸窮迫症候群における循環管理 牧 盾 6
2. 急性腎傷害と循環管理
ーシステム的なパラメーターから腎臓に特化したモニタリングへー 井 口 直 也 8
3. 重症心不全に対する循環器集中治療 谷 川 義 則 12
4. 腸管虚血と循環管理～末梢循環制御による腸管虚血阻止戦略～ 関 野 元 裕 16

原 著

犬リポポリサッカライド誘発性ショックモデルにおける血管収縮薬の心血管特性解析 此 内 緑 18

症 例

A case of a massive carbon dioxide embolism developing during laparoscopic hepatectomy which resulted in hemodynamic collapse and acute cerebral infarction Shotaro Sakimura 29

関連学会印象記

- 第87回日本循環器学会学術集会 岸 拓 弥 34
- 33rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: AAS annual meeting 横 井 愛 美 36

留学速報

カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)
Sanford Consortium for Regenerative Medicine 和 泉 俊 輔 38

文献紹介

- I 川 人 伸 次 42
- II 白 水 和 宏 43
- III 沼 田 智 45

施設紹介

大阪医科薬科大学病院 中 平 淳 子 47

薬剤紹介

ケレンディア®錠 10 mg, 20 mg(フィネレノン) 加 藤 隆 児 51

質疑応答

薬剤に対する過敏症 加 藤 隆 児 57

会 告

- 第44回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 64
- 第45回日本循環制御医学会総会・学術集会 案内 65
- 投稿規定 66

編集後記

..... 朔 啓 太 68

卷頭言

アドレナリンと使用法マニュアルを考える

齋 藤 繁*

臨床医学の現場において最も活躍している循環作動薬を1つ挙げると言われれば、最初に思いつくのはアドレナリンではないでしょうか。心肺蘇生の場面、アナフィラキシーショック発生時、形成外科的手術時等、世界中のあらゆる医療機関で広く使用されています。アドレナリンは日本の誇る化学者・実業家「高峰譲吉」が1900年に発見したとして歴史の教科書に記されています。私は丁度10年前、アドレナリン発見の歴史について麻酔科医に詳細に紹介したことをもって、日本麻酔科学会松木賞を受賞させて頂きました。当時、米国を除く全世界において正式名称はアドレナリンであり、エピネフリンではないと熱く説明していましたが、引き続き米国での名称がエピネフリンであるため、現在でも国内学会等でエピネフリンが正しい名称であるかのような発表を聞くことがあります。

アドレナリン発見までの過程は、Edward Albert Schäfer と George Oliver が副腎髄質抽出エキスの血管平滑筋収縮作用と血圧上昇作用を発見した1894年まで遡ることができます。Oliver らの発見を契機として、副腎エキスから昇圧作用のある生理活性物質を分離・抽出しようとする先陣争いが活発化しました。そのような流れの中で、1900年に高峰譲吉と上中啓三が、ウシの副腎から世界で初めて「アドレナリン」を結晶化します。同時期に、米国ジョンズホプキンス大学の John Jacob

Abel はヒツジの副腎抽出物質に同様な昇圧物質を認め、精製に至る前の中間産物を「エピネフリン」と命名しました。高峰の死後、Abel の抽出方法ではアドレナリンを結晶化できないことが確認され、高峰と上中のチームが最初のアドレナリンの発見者であったことが確定しました。アドレナリン結晶化の実務を担当した上中啓三は、エフェドリンの発見者、長井長義の弟子であった時期があり、この時の経験が生かされたと考えられています。つまり、循環制御薬の代表選手、エフェドリンもアドレナリンも日本人が精製しているわけです。

さて、蘇生の場面を代表として、様々な医療処置がマニュアル化されつつあります。アドレナリン投与もそうしたマニュアルに頻繁に登場します。診療の標準化、最低限の医療行為の確実な実施という観点ではマニュアルの存在、それに従った対応というのは合理的ですが、マニュアルは頻繁に改訂されるものであり、個別の事例でのベストを提示するものでもありません。「循環制御」を購読される方々は、その道の専門家であり、日々の職務においてもマニュアルに縛られない、個別の事例でのベストな対応を考案、実践する熟達者であると思います。購読者の皆様が、本誌の内容を十分に把握され、マニュアルの上に行く医療を実践し、マニュアルの作成、改訂者として活躍されることを期待しています。

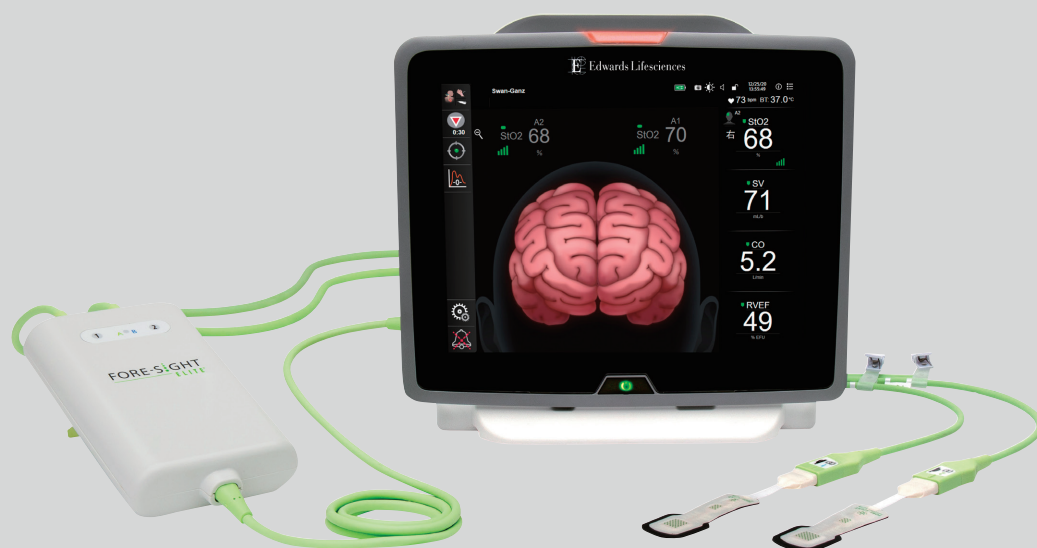
* 群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学分野

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」一台で、全身および局所の循環を評価します。

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



接続可能なデバイス:

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

販売名/承認・認証番号

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

フロートラック センサー/21700BZY00348

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

エドワーズオキシメトリーCVカテーテル/22800BZX00169

CVオキシメトリーカテーテル・ペディアセット/22800BZX00195

※ご使用の際には製品の添付文書を必ずお読みください。

記載事項は予告なく変更されることがありますので予めご了承ください。

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

© 2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2021041

製造販売元 **エドワーズ ライフサイエンス株式会社**

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



Edwards

マシモ LiDCO™ 血行動態モニタリングシステム

低侵襲モードと非侵襲モードが一台のモニタで選択が可能



販売名: 血行動態モニタリングシステム LiDCOrapid V3
医療機器認証番号: 229ADBZX00126000
(下記CNAPを含む)

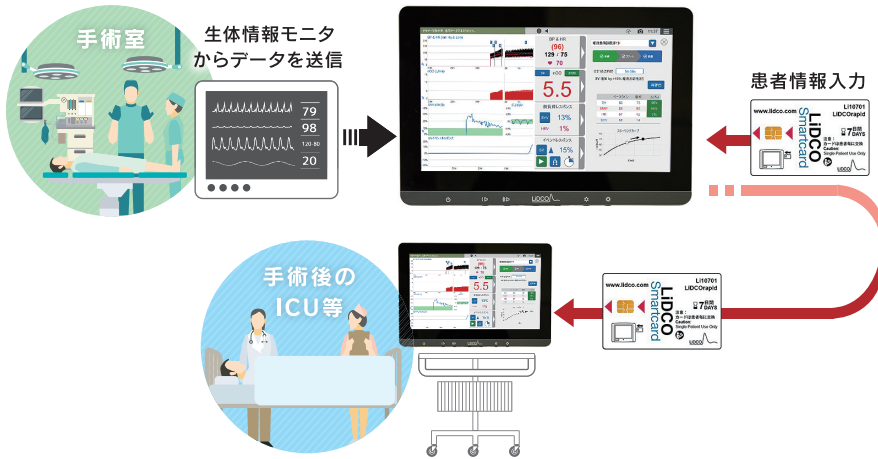


低侵襲モード

Aライン + LiDCO smartカード

使いやすい血行動態モニタリング

生体情報モニタからLiDCOモニタ本体へ、動脈圧データを送信します。



カードを差し、患者情報を入力することで
手術室からICUへの移動先での
患者情報の再入力が必要ありません。

◎LiDCO smartカード



基本情報が
記録されます。
 ID
 身長
 年齢
 体重

患者搬送時には、
患者情報が記録された
カードを移動します。



非侵襲モード

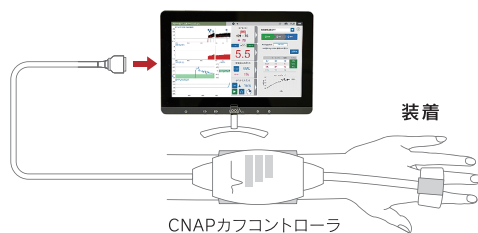
CNAP(連続的非侵襲指動脈圧測定)

装着するだけですぐに心拍出量の測定が可能

デュアルフィンガーカフを装着するだけで測定可能です。

■CNAP推奨適応

- ✓ 不安定な血行動態
- ✓ 循環不全
- ✓ 動脈圧測定ライン挿入が困難
- ✓ 短時間、日帰りの手術



◎デュアルフィンガーカフ
測定指の変更が容易にでき、
患者への負担を軽減します。

フィンガーカフは
リユースブルで
経済的



*非侵襲モニタリング加算500点可
(特定の腹腔鏡下手術での麻酔困難症例において)



製造販売業者
マシモジャパン株式会社

東京都新宿区北新宿 2-21-1 新宿フロントタワー 24 階
TEL 03-3868-5201 FAX 03-3868-5202

特集

第2回 Digital Pharmacology Conference 「シン・薬理学セミナー」開催に向けて

岸 拓 弥*

来たる2023年10月14日(土)に、第2回 Digital Pharmacology Conference「シン・薬理学セミナー」を、第149回日本薬理学会関東部会と同時開催で昭和大学上條記念館にて開催され、その大会長を拝命することとなった。

薬理学は、遺伝子からヒトまでを広く研究対象としながら、基礎と臨床のシームレスな連携・協働により、病態の解明に基づく薬物治療の基盤構築と創薬に取り組むことで、医療・医学の分野に広く貢献する学際領域であり、日本薬理学会は、こうした薬理学に関する学理および応用の研究についての知識の普及、会員相互および内外の関連学会との連携協力を行うことにより、薬理学の進歩を図り、もって我が国学術文化の発展に寄与することを目的としている。著者は日本薬理学会で学術評議員を務めている。その部会である関東部会には多くの大学、企業、医療機関、公官庁が所属しており、約1,700名の会員により構成されており、149回関東部会は対面で開催される。

また、昨今医療分野では、革新的な研究手法により新たな病態の解明と治療法を開発し、世界に向けて発信することが希求されており、薬理学においては Digital 技術 [internet of things (IoT)、人工知能 (AI, artificial intelligence)、ビッグデータ] を有効に活用し、個別化医療 (PGx 含む) などの「次世代の医療」の推進にどう貢献して行くかが問われている。そこで、こうした「Society5.0」時代の薬理学の在り方を考え、デジタル医療時代の新しい薬理学の在り方を話し合う場として、日本薬理学会主導の試みとして昨年、日本臨床薬理学会と合同で第1回 Digital Pharmacology Conference「新薬理学セミナー」がパシフィコ横浜にて開催された。その際に著者が副大会長を務め、今年の第2回は大会長として開催する。

昨年の第1回では、以下のようなプログラムであった。

1. シンポジウム1「DXを通じた薬理学の未来」
2. トークライブセッション「家庭」を舞台に

した Society5.0 時代の血圧センシングと降圧薬を語る ～Z世代に負けるな！～ (写真)

3. 特別講演1 + Meet the expert「脳と人工知能をつないだら、人間の能力はどこまで拡張できるのか」
4. ランチョンセミナー「デジタルヘルスケアの試み」
5. シンポジウム2「DXを通じた薬理学の未来 製薬企業における創薬 Digital Transformation 推進の取り組み」
6. 特別講演2 + Meet the expert「大規模トランスクリプトーム技術とAIによる創薬を目指して」
7. 特別講演3 + Meet the expert「分子ロボット創薬：革新的な市場創出への挑戦」
8. ワークショップ「薬物の体内動態シミュレーションをやってみよう！～数理モデルの設計から～」
9. シンポジウム3「AIを利用した薬効および副作用予測へのアプローチ」
10. 「どこでもドア」でオンライン服薬指導が可能に！「行列のできるおクスリ相談所」 (著者が座長)



写真 著者が演者

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

11. 探せ！ミライのお薬博士！「やくりんピック」(著者が座長)

今回は、午前中は対面でのシンポジウムを行う。内容は、昨今注目されている Generative AI の活用も踏まえて、創薬や教育、毒性予想における人工知能の活用や、メタバース空間の活用による疾患啓発や研究の進め方について、エキスパートの講演や討論を行う。講演スライドには、スマートフォンで入力したコメントがリアルタイムに画面で表示される「ニコニコ動画風」システムを導入する。また、午後はメタバース空間での学会開催を行い、全国の薬剤師や薬学部学生も参加してサイエンスカフェや薬剤師の対談、generative AI の活用ワークショップ(大会長講演として実施)、さらには全国の高校生が薬学に関する研究を発表する「やくりんピック」も昨年に引き続き行う。

著者は既にメタバースでの学会開催で複数の実績があり、国際医療福祉大学と Remedy & Company による「メタバース医療・福祉・教育研究会」(Metaverse We-B Lab)で分科会参与を務めており、今回はこれまでの学会開催における「対面かオンラインかハイブリッドか」の選択に新機軸を加える取り組みとなる。なお、著者は日本

高血圧学会主催の Digital Hypertension Conference でも第2回に大会長を務め、2025年には日本毒性学会主催の Digital Toxicology Conference でも実行委員を務めることとなった。医療と digital のコラボレーションを考える企画に複数の領域で関わる機会をいただいていることに関係者には深く感謝する。その観点では、日本循環制御医学会こそまさに digital 技術の医療活用を先駆的に取り組んできた学会であり、今後もこの方面で本学会に貢献したい。

第2回 Digital Pharmacology Conference「シン・薬理学セミナー」については、近日中に第149回日本薬理学会関東部会のホームページからリンクする形式で公開する。参加登録はオンラインあるいはコンビニ決済も可能なシステムで行う。また、著者(アカウント @tkishi_cardiol)が日本の医療業界ではトップランナーである twitter を用いた情報拡散も積極的に行う(薬剤師 twitter の強力なネットワークも活用する)ので、注目いただきたい。

日本循環制御医学会の会員の皆様並びに関係者の方々には、午後のメタバース企画だけでもご参加いただけることを切に願うばかりである。

特集

第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

1. 急性呼吸窮迫症候群における循環管理

牧 盾*

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS, acute respiratory distress syndrome) は、基礎疾患・外傷に続発する、急性に発症した低酸素血症と定義される。診断には Berlin 定義が用いられ、(1) 5 cm H₂O 以上の呼気終末陽圧 (PEEP, positive end-expiratory pressure) 下で P/F 300 以下、(2) 原因となる病態の発生から 1 週間以内の発症、(3) 胸部画像検査での両側性の陰影、(4) 心不全では説明できない呼吸不全であることの 4 項目を満たすことで ARDS と診断される。肺炎や胃内容物の誤嚥等の直接障害だけではなく敗血症や外傷等の間接障害も原因となり、多臓器機能不全症候群の肺病変として発症することが多い。ARDS の病態は、肺泡領域の非特異的炎症により肺泡隔壁の透過性が亢進して生じる非心原性肺水腫である。肺微小血管内皮が傷害されると間質性肺水腫を生じ、肺胞上皮まで傷害が及ぶと血漿成分を含む滲出液が肺胞内腔に充満し肺泡性肺水腫の状態になる。間質性肺水腫と肺泡性肺水腫は、それぞれ拡散障害とシャント血流の増加の原因となり、低酸素血症を惹き起こす。また、それぞれ気道抵抗の上昇、肺コンプライアンスの低下の原因となり、換気力学的に不利な状況を生み出す。一方、ARDS による肺血管への影響として、肺血管攣縮、微小血栓による閉塞、間質性浮腫による圧迫等により、肺血管抵抗が上昇することが知られている。

ARDS では、様々な要因から循環管理に難渋することが多い。原因病態が直接障害、間接障害のいずれであっても全身に炎症が波及するため、血液分布異常性ショックや相対的な循環血液量減少性ショックを生じる。また、ARDS では肺保護換気を行うために、PEEP を使用し、低下した肺コンプライアンスに対して高い駆動圧 (driving pressure) を要する。その結果、胸腔内圧が上昇して右心系への静脈還流が阻害され、左室前負荷が低下する。肺血管抵抗の上昇は、右室の後負荷上昇により左室前負荷をさらに低下させて心拍出量の低下をもたらす。慢性期には肺高血圧症を発症し、右心不全から肺性心を生じ得る。

ARDS では肺水腫を生じているため、循環管理

のための蘇生輸液を制限しなければならないが、一方で左室前負荷を適正に保つためには血管内容量を維持する必要がある。そこで、循環のモニタリングが重要になる。ARDS における血行動態のモニタリングとして、pulse pressure variation (PPV)、中心静脈圧 (CVP, central venous pressure) および心臓超音波による下大静脈 (IVC, inferior vena cava) や右心室径は優れた指標である。PPV の上昇は左室前負荷の不足を反映しているが、CVP、IVC、右心室系を評価して右心系が虚脱しているならば輸液負荷を行い、右心負荷が疑われる場合には輸液を制限して呼吸設定の見直しや腹臥位療法を考慮する¹⁾。それでも右心系の負荷が軽減せず循環が不安定ならば、侵襲的モニタリングである肺動脈カテーテルの使用も考慮する。そして心拍出量や肺動脈圧を指標に、左室だけではなく右室も補助するために強心薬を使用し、肺血管拡張作用のある薬剤の持続静注や一酸化窒素 (NO, nitric oxide) の吸入を行う。ARDS では肺が過膨張になるため経胸壁心臓エコーでは観察不十分になることがあるため、経食道心臓エコー検査も考慮する。特に肺高血圧症を合併した場合には、経食道心臓エコー検査による右室機能の評価が循環管理に有用である²⁾。

NO 吸入は予後の改善に関しては効果が認められていないが、肺血管抵抗の低下作用や酸素可能な改善効果はよく知られている。そのため、原因病態の治療に必要な時間を得るために、循環と酸素化の安定を図るための NO 吸入は有効であると考えられる。体外式膜型人工肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) は重症呼吸不全に対して有効であるが、一般的には veno-venous ECMO が選択される。しかし、右心不全を合併した場合には循環補助が必要であるため、veno-arterial ECMO を検討する³⁾。

ARDS における循環管理は、呼吸管理と循環管理で必要なことが相反するため容易ではなく、集学的な管理が求められる。

* 九州大学病院集中治療部

文献

- 1) Sipmann FS, Santos A, Tusman G: Heart-lung interactions in acute respiratory distress syndrome: Pathophysiology, detection and management strategies. *Ann Transl Med* 2018; 6: 27.
- 2) Lemarié J, Maigrat CH, Kimmoun A, et al: Feasibility, reproducibility and diagnostic usefulness of right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in ARDS patients: The ARD strain study. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 24.
- 3) Kon ZN, Bittle GJ, Pasrija C, et al: Venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for adult patients with acute respiratory distress syndrome requiring precannulation hemodynamic support: A review of the ELSO registry. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 645-9.

特集

第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

2. 急性腎傷害と循環管理 — システミックなパラメーターから腎臓に特化した モニタリングへ —

井口直也*

はじめに

国際的な診断基準が浸透したことで急性腎傷害の研究・臨床は大きく前進したが、転帰や予後の改善は充分ではない。急性腎傷害は急性呼吸不全や急性心不全と同様に患者予後に悪影響を及ぼし、腎臓は他の臓器と同じく循環管理の影響を受けるが、肺や心臓と比較し明らかに少ない情報の中で管理する必要がある。本稿では周術期の循環管理と術後急性腎傷害に焦点を絞り、現在の知見を整理し、課題を解決するために必要な情報について述べる。

急性腎傷害とは

急性腎傷害 (AKI, acute kidney injury) とは急激に腎機能が低下した病態で、国際診断基準で診断される¹⁾。集中治療室に入室する患者の15～20%が発症し、4～6%が腎代替療法を必要とする。軽微な血清クレアチニン値の上昇でも死亡率が増加し、腎代替療法を要したAKI患者の院内死亡率は50%におよぶ。AKIは頻度が高く、予後不良な病態であると言えるが、特異的な治療法は現時点では存在しない。そのため予防策が重要であり、腎代替療法を必要とするような重症化を避けることも求められ、その方策の一つが循環管理である。

周術期低血圧と術後 AKI

AKI を来しやすい代表的な病態には敗血症や大手術があるが、循環管理を論じやすく、文献数の多い周術期低血圧と術後 AKI に関して、術前 (全身麻酔後、手術執刀前)、術中 (執刀中)、術後 (ICU あるいは病棟) の各時期に分けて、低血圧の頻度・術後 AKI との関連について記載する。

1) 術前 (全身麻酔後・執刀前)

入室時から30%以上の平均血圧 (MAP, mean arterial pressure) の低下を低血圧と定義し、非心

臓手術を受ける患者約660人を対象とした多施設前向き観察研究において、36.5%の患者で気管挿管直後・5分後・10分後のいずれかのタイミングで低血圧が認められた²⁾。AKI との関連も報告されており (図1)³⁾、麻酔科医にとっては日常的に経験し得る全身麻酔後・執刀前の低血圧も問題となる。

2) 術中 (執刀中)

非心臓手術を受ける30万人以上を調べた多施設後向き観察研究において、術中 MAP で分けると MAP ≤ 75 mmHg : 39.5%、MAP ≤ 65 mmHg : 19.3%、MAP ≤ 55 mmHg : 7.5% の頻度で低血圧を認めた⁴⁾。術後 AKI との関連も報告されており (図2)⁵⁾、システマティックレビューでは術後 AKI の頻度2.69倍と報告している⁶⁾。

3) 術後 (ICU あるいは病棟)

非心臓手術を受ける約300人を調べた単施設前向き観察研究では手術後の MAP ≤ 65 mmHg 15分以上 : 約18%、MAP ≤ 70 mmHg 30分以上 : 約25%の頻度で低血圧を認めた⁷⁾。AKI との関連が報告されており⁸⁾、術後の低血圧は見過ごされているという報告もある⁹⁾。

4) 周術期の低血圧に関する consensus statement

perioperative quality initiative (POQI) ワーキンググループからの周術期の低血圧に関する Statement¹⁰⁾ では、術前、術中、術後の血圧管理の重要性だけでなく、術中は具体的な血圧目標等にも言及している。術後は管理レベル (ICU か病棟か) 等についても提案している。

5) 相反する文献

しかしごく最近 Br J Anaesth に発表された論文¹¹⁾ が、周術期低血圧と術後 AKI に関する管理がいかに一筋縄ではいかないかを示している。著者らは26施設、3万人以上を調べた結果、2015年からの5年間、術中低血圧の時間は短くなっているが術後 AKI の発生頻度は増加していることを報告したのである。5年間に輸液量は減少し、血管収縮薬使用量は増加していることも示して

* 大阪大学大学院医学系研究科生体統御医学講座麻酔・集中治療医学教室

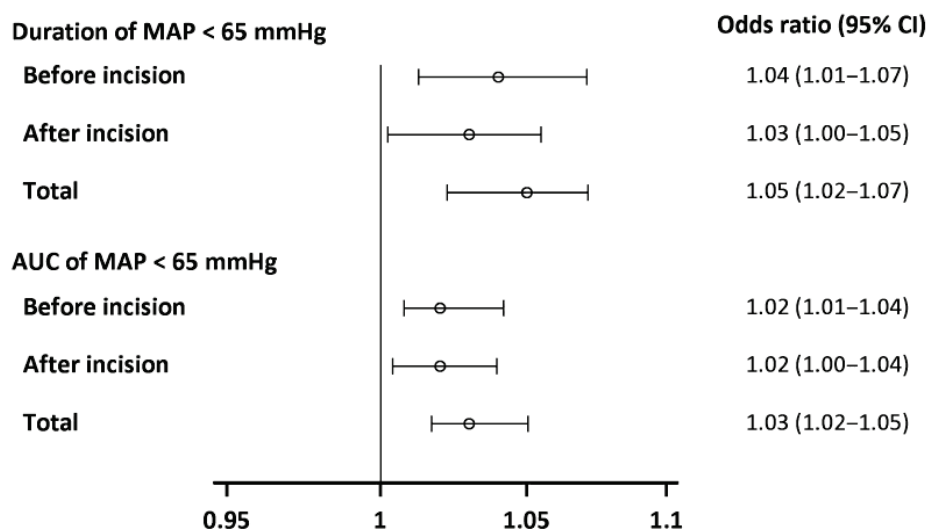


図1 術前(全身麻酔後、手術執刀前)の低血圧と術後急性腎傷害(文献³⁾より引用)

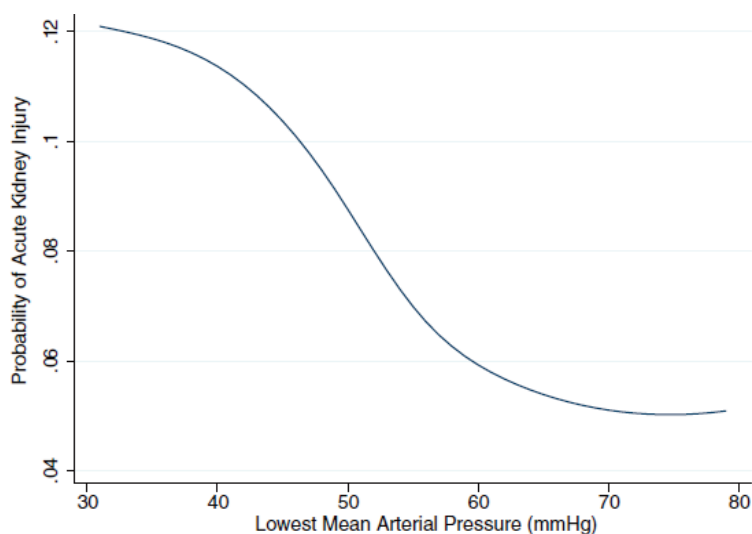
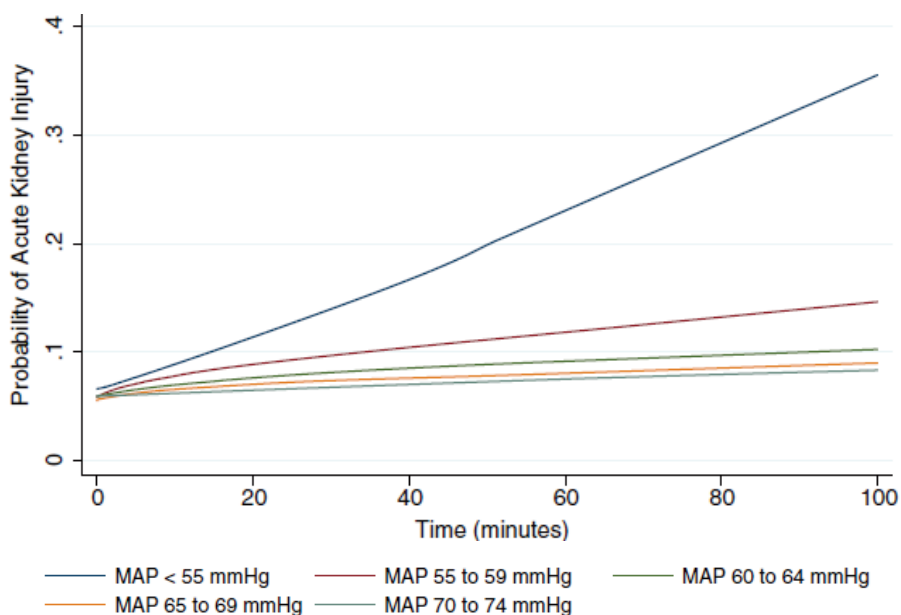


図2 術中(執刀中)の低血圧と術後急性腎傷害(文献⁵⁾より引用)

おり、現在の本邦での術中の循環管理の傾向と相違ないと考えられる。

周術期低血圧と術後 AKI に関する現在の問題点

ではなぜ、このような今までの結果を否定するような研究が出るのであろうか。それは周術期低血圧の標準的な定義、治療を開始する低血圧の閾値、低血圧の治療方法の全てが不明であるためと考えられる。上記は全て、個々の患者毎、状況毎に異なることも想像される。現在の問題点は腎臓に関する直接的なモニターがなく、推測するしかないという点につきると考えられる(図3)。AKIの病態機序に基づいたモニターが必要と考えられ、AKIの発症機序、今後必要なモニターについて次に記載する。

低血圧による腎臓の虚血と低酸素

AKI発症の鍵は腎髄質酸素分圧の低下である¹²⁾。腎髄質はその特殊な要因により虚血・低酸素に陥りやすい状況にある。解剖学的因子では腎髄質は酸素供給が少なく、血流量も少なく、輸入細動脈から輸出細動脈へのshuntingが認められ、グローバルには腎血流が充分と考えられる状況でも、微小循環は問題が起こっている可能性が指摘されている。機能的因子では低血圧から腎臓を守ると考えられるautoregulationの下限は脳よりも高圧とされ、腎髄質はpoorly autoregulatedであるとされている。さらに周術期の特殊性として、全身麻酔薬は腎血流量を減らし吸入麻酔と静脈麻酔ではその程度は違うこと¹³⁾、血液希釈がautoregulationに影響を与えることも報告されている。

今後の方向性とまとめ

AKI発症機序である腎髄質の酸素化を直接的にモニタリングすることが、AKIの循環管理の問題点の解決に必要と考えられ、現在我々が取り組んでいる尿中酸素分圧持続測定¹⁴⁾が腎髄質の酸素化の非侵襲的なモニターとなりAKI管理のブラックボックスを開けると考えている。尿中酸素分圧持続測定がリアルタイムに持続的な情報を提供することで、適切な治療法の選択、個別化医療へもつながっていくと考える。

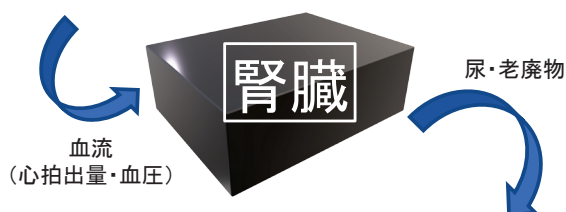


図3 AKIの循環管理はblack box

文献

- 1) KDIGO: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2.
- 2) Jor O, Maca J, Koutna J, et al: Hypotension after induction of general anesthesia: Occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth* 2018; 32: 673-80.
- 3) Maheshwari K, Turan A, Mao G, et al: The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 2018; 73, 1223-8.
- 4) Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, et al: Intraoperative hypotension is associated with adverse clinical outcomes after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2021; 132: 1654-65.
- 5) Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119: 507-15.
- 6) Wijnberge M, Schenk J, Bulle E, et al: Association of intraoperative hypotension with postoperative morbidity and mortality: Systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2021; 5: zraa018.
- 7) Turan A, Chang C, Cohen B, et al: Incidence, severity, and detection of blood pressure perturbations after abdominal surgery: A prospective blinded observational study. *Anesthesiology*. 2019; 130: 550-9.
- 8) Khanna AK, Shaw AD, Stapelfeldt WH, et al: Postoperative hypotension and adverse clinical outcomes in patients without intraoperative hypotension, after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2021; 132: 1410-20.
- 9) Michard F, Scheeren TWL, Saugel B: A glimpse into the future of postoperative arterial blood pressure monitoring. *Br J Anaesth* 2020; 125: 113-5.
- 10) Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, et al: Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019; 122: 563-74.
- 11) Chiu C, Fong N, Lazzareschi D, et al: Fluids, vasopressors, and acute kidney injury after major abdominal surgery between 2015 and 2019: A multicentre retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2022; 129: 317-26.
- 12) Lankadeva YR, May CN, Bellomo R, et al: Role of perioperative hypotension in postoperative acute

-
- kidney injury: a narrative review. *Br J Anaesth* 2022; 128: 931-48.
- 13) Iguchi N, Kosaka J, Booth LC, et al: Renal perfusion, oxygenation, and sympathetic nerve activity during volatile or intravenous general anaesthesia in sheep. *Br J Anaesth* 2019; 122: 342-9.
- 14) 尿中酸素分圧研究会ホームページ. < <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/anes/www/html/upo2/index.html> >

特集

第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

3. 重症心不全に対する循環器集中治療

谷川 義則^{*1}、坂口 嘉郎^{*2}

複雑化している心不全診療の中でも最もコストと労力を要し改善が望まれるのが急性心不全診療である。院内死亡率は数～10%程度と依然として高く、生存退院した症例も心機能・身体機能がより低下し慢性期の予後悪化を来すとされる^{1,2)}。そのため、“時間軸を意識”し、タイムリーな病態評価と繰り返し治療方針を調整することが要求される。

病態把握および治療方針

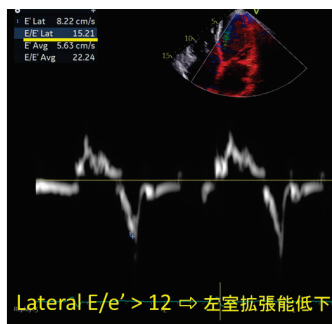
心不全の病態としては①肺うっ血、②体うっ血、③低心拍出を生じる。これらの病態は複合的かつ経時的に変化するため³⁾、血行動態の評価が重要となる。

1) 肺うっ血

- 急性心原性肺水腫は急速に肺毛細血管内の静水圧が上昇し、肺間質および肺胞内の水分貯留により肺胞の虚脱や換気血流不均衡、シャントを生じ肺コンプライアンス低下により低酸素血症、呼吸仕事量の増大、CO₂貯留をきたすため⁴⁾迅速な対応が必要となる。
- 虚脱した肺胞に対し呼気終末持続陽圧により解放させることは重要な治療法の一つとなる。

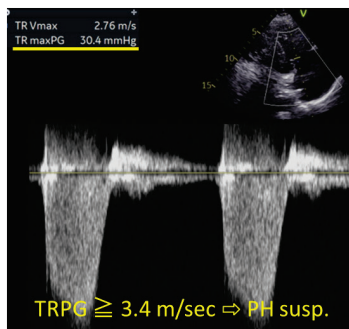
肺うっ血の評価

- 左室充満圧の評価



体うっ血の評価

- 下大静脈系
- 三尖弁逆流圧較差



体心拍出の評価

- Proportional pulse pressure (sBP-dBP) / sBP < 0.25
- 左室流出路速度時間積分値

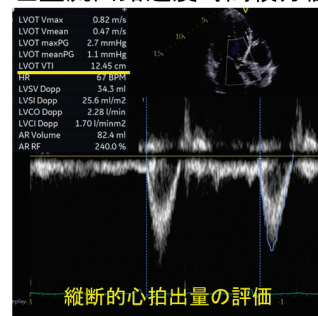


図1 心エコーを用いた血行動態評価(著者作成図)
transtricuspid pressure gradient (TRPG)

非侵襲的陽圧換気療法に関しては成書を参照していただきたいが、“治療効果の見極め”が大事であり、頻呼吸や低酸素血症等、呼吸状態の改善がない、もしくは意識障害を認める場合は気管挿管を躊躇すべきではない⁵⁾。

- 血管拡張薬は血液再分布を是正することで、前後負荷軽減により心ポンプ機能の適正化を図ることができる。ただし重度の心機能低下症例では低血圧やショックをきたすリスクがあり慎重なモニタリングを必要とする⁶⁾。

2) 体うっ血

- 持続的な交感神経の活性化により、心臓や血管系だけではなく、腎臓を介する塩分・水分貯留の結果として有効循環血漿量が増加する経路 (slow pathway) と、交感神経刺激で比較的急速に体内の静脈血貯蔵庫を介し血液の再分布が生じる経路 (fast-pathway) がある⁷⁾。
- 心エコーによる下大静脈径の評価や三尖弁逆流圧較差は循環血漿量を簡便に測定できる方法であり経時的評価に有用である(図1)⁸⁾。
- 利尿薬は、予備能の少ない患者において臓器うっ血の早期改善が望めるため速やかな投与が必要である。急性非代償期にはループ利尿剤が

^{*1} 佐賀大学医学部附属病院麻酔科蘇生科、^{*2} 佐賀大学医学部麻酔・蘇生学

優先されるが、遠位尿細管や集合管でのNa⁺再吸収が代償されることで抵抗性を生じるため治療反応性の確認が必要である⁹⁾。利尿薬抵抗性の場合、限外濾過や透析を検討する。

3) 低心拍出 (LOS, low output syndrome)

- ・低心拍出が原因で組織の酸素需要を満たせず臓器障害を生じる病態に陥ると、予後が極めて不良となる。強心薬の必要性を判断し薬物治療で乗り切れない場合には多臓器不全に進行する前に機械的補助循環の使用を考慮すべきである。
- ・強心薬の使用に関しては Nohria-Stevenson 分類での cold の所見³⁾や尿量低下等の臨床症状を認める場合、または低心拍出指標 (LVOTO-VTI ≤ 14 または心係数 ≤ 2.2 L/min/m²) を認める場合に検討する^{10),11)}。開始後1~2時間程度の間隔で臓器障害の変遷をみながら治療調整を行う。
- ・機械的補助循環の導入基準としては、十分な薬物治療を行っても①低血圧が持続する(：収縮期血圧 < 90 mmHg または 平均血圧 < 65 mmHg)、②末梢低灌流の所見を認める(：乳酸値 > 2 mmol/L)¹²⁾ 場合が挙げられる。
- ・機械的補助循環は一定以上の侵襲度を伴うため、患者毎に状態を十分に考慮し中~長期的な転帰を予測しながら治療を選択することが重要である(図2)¹³⁾。

集中治療室における“次の一手”

心不全治療を目的に集中治療室に入室した後、患者は全身に加わる侵襲、デバイスによる活動制

限および薬物投与に曝され、心不全が改善し生存退室しても様々な臓器障害が残存する (PICS, post intensive care syndrome)¹⁴⁾。下記の“次の一手”の治療は、患者アウトカムや生命予後に加え在院日数や医療費等の経済アウトカムに大きな影響を与えるため重要なポイントとなる。

1) せん妄

- ・せん妄は急性脳機能障害であり、意識障害、見当識障害、集中力や認知機能の低下、幻覚等を特徴とし、昏睡とは区別される。過活動性と低活動性の2つのタイプに分類され、長期化するほど院内死亡率は増加する¹⁵⁾。
- ・重症例では不穏や興奮をきたし、治療行為の拒否等、治療継続が困難となれば致命的となる。そのため精神科や疼痛コントロールを含めた多職種によるチームでの積極的な介入が必要となる。本来の治療法は全身状態の改善、睡眠覚醒のリズムや活動性の維持であるが、心不全治療の継続が困難となる場合には薬物による介入を考慮する¹⁶⁾。

2) 心臓リハビリテーション

心不全診療では安静臥床による身体・精神的デコンディショニングや廃用症候群、四肢筋力をはじめとした骨格筋萎縮 (ICU-AW, ICU acquired weakness) を生じるリスクが高い¹⁷⁾。

禁忌となる病態・症状に該当しなければ、血行動態の悪化に注意しながら(図3)、①ICU-AWの評価、②48時間以内の適度な早期リハビリテーションの実施、③動作範囲やADLの拡大を行うことが推奨されている(図4)^{16),18)}。

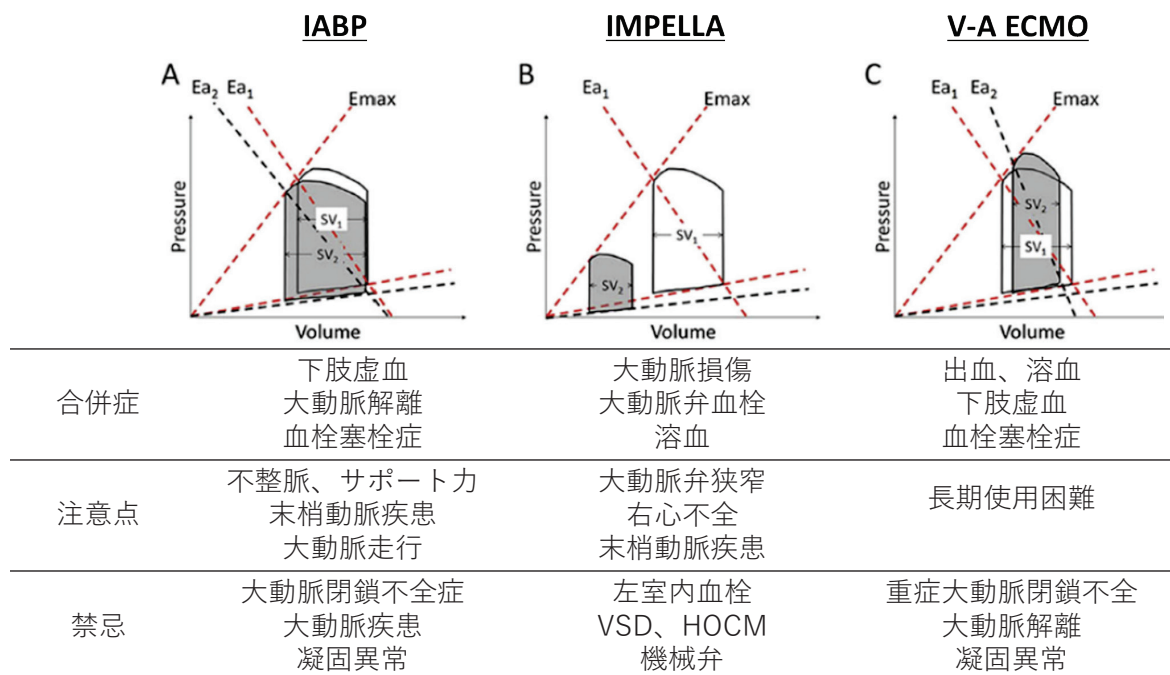


図2 機械的補助循環の選択(文献¹³⁾より改変引用)

絶対禁忌	相対禁忌
1. 過去3日以内における自覚症状の増悪 2. 不安定狭心症または閾値の低い心筋虚血 3. 手術適応のある重症弁膜症、(症候性AS) 4. 重症の左室流出路狭窄 5. 血行動態異常の原因となるコントロール不良の不整脈 6. 活動性の心筋炎、心膜炎、心内膜炎 7. 急性全身性疾患または発熱 8. 運動療法が禁忌となるそのほかの疾患 (Dissection, AAE, sever HTN, 2週間以内のVTE)	1. NYHA心機能分類Ⅳ度 2. 過去1週間における自覚症状増悪、体重2kg増加 3. 中等度の左室流出路狭窄 4. 血行動態が保持された心拍コントロール不良の頻脈性、徐脈性不整脈 5. 高度房室ブロック 6. 運動による自覚症状の悪化

図3 心不全患者で運動療法が禁忌となる病態・症状(文献¹⁸⁾より転載)

STEP	0	1	2	3	4	5
リハビリ	2時間体交 他動ROM					
	ヘッドアップ 30度以上					
	Seat Position					
	端座位					
	立位					
運動	EMS		EMS エルゴ		エルゴ ボール蹴り	
ADL	整容					
						車椅子

図4 当院における急性期離床プログラム(著者作成図)

ROM : 関節可動域訓練、EMS : 低周波装置、エルゴ : ベッド上自転車エルゴ

3) 栄養療法

心不全患者では全身のエネルギー需要は増加するとともに、随伴する様々な症状や問題によりエネルギーの供給が減少しやすい状況となる。急性期では十分な栄養療法が行えず、骨格筋減少や筋力低下を生じ、筋タンパク異化が亢進し“医原性サルコペニア”に陥るリスクが高い¹⁹⁾。

栄養管理は問題がなければ消化管を使用し、意味のない絶食期間を作らないことが鉄則である。血行動態が安定していれば48時間以内に開始することが推奨されている²⁰⁾。

文献

- 1) Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al: 9-year trend in the Management of acute heart failure in Japan: A report from the national consortium of acute heart failure registries. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008687.
- 2) Kanaoka K, Okayama S, Nakai M, et al: Hospitalization costs for patients with acute congestive heart failure in Japan. *Circ J* 2019; 83: 1025-31.
- 3) 日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン: 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017

年改訂版). 2022年4月1日更新. < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf >

- 4) Perlman CE, Lederer DJ, Bhattacharya J: Micromechanics of alveolar edema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 34-9.
- 5) Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al: Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 458-66.
- 6) Shiraishi Y, Kawana M, Nakata J, et al: Time-sensitive approach in the management of acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 204-21.
- 7) Vial DM, Sala-Mercado JA, Spranger MD, et al: The pathophysiology of hypertensive acute heart failure. *Heart* 2015; 101: 861-7.
- 8) Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, et al: Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 40-56.
- 9) Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964-75.

- 10) Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 1976; 295: 1404-13.
- 11) Blanco P: Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J* 2020; 12: 21.
- 12) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al: Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-96.
- 13) Combes A, Price S, Slutsky AS, et al: Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet* 2020; 396: 199-212.
- 14) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502-9.
- 15) Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, et al: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-7.
- 16) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-73.
- 17) Kress JP, Hall JB: ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 1626-35.
- 18) 日本循環器学会 / 日本心臓リハビリテーション学会合同ガイドライン：心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2021年改訂版) . 2022年12月20日更新 . < https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf >
- 19) Wakabayashi H: Rehabilitation nutrition in general and family medicine. *J Gen Fam Med*. 2017; 18: 153-4.
- 20) 日本心不全学会ガイドライン委員会：心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント (2018年改訂版) . < <http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/statement20181012.pdf> >

特集

第43回総会・学術集会シンポジウム「集中治療における循環管理」

4. 腸管虚血と循環管理 ～末梢循環制御による腸管虚血阻止戦略～

関野元裕*、原哲也*

はじめに

敗血症性ショック患者や心臓手術後患者等の集中治療を要する重症患者において、非閉塞性腸管虚血 (NOMI, non-occlusive mesenteric ischemia) を代表とする腸管虚血は、主要な死亡原因の一つである^{1), 2)}。重症患者における腸管虚血は症状が非特異的であり、鎮静下においてはその評価はさらに困難となる。また腸管虚血に特異的なバイオマーカーや非侵襲的な腸管血流の評価法がないこと、また造影CTにおいても20～30%の割合で虚血を見逃すこと³⁾等も診断の遅れに繋がり、高い死亡率の原因となっている。つまり、腸管虚血の発症をいかに阻止するかが予後改善に重要な役割を果たす。

腸管循環の代替指標としての末梢循環

腸管には心拍出量の約20～30%の血液が供給されるが、循環血液量減少や心拍出量低下が生じると腸管への血流を減少させ、脳・心臓・肺等の生命維持に必要な臓器へ優先的に分配する⁴⁾。この際、皮膚や手指、足趾等のいわゆる末梢循環も腸管循環とともに犠牲となる。そのため、斑状皮膚 (mottled skin) の有無やcapillary refill time (CRT)、そしてパルスオキシメータで測定されるperfusion indexやpulse-amplitude index等の灌流指標を腸管循環の代替指標とし、その改善および維持を目標とした循環管理が腸管虚血の予防・治療に有効であると考えられる⁵⁾。つまり、腸管虚血に対する循環管理とは、動脈圧、心拍数、心拍出量等の循環パラメータに加え、“末梢循環を制御し適正化する”ことである。

末梢循環の改善を目指した介入

敗血症性ショック患者においては、腸管虚血との関連は解明されていないが、末梢循環 (CRT) の改善を指標とした初期蘇生が、乳酸値を指標とした初期蘇生よりも予後を改善する可能性が示唆

されている^{6), 7)}。また、心臓手術後患者における腸管虚血の予防 (および治療) には、適切な動脈圧とともに十分な末梢循環を維持すべきとされている⁸⁾。しかし、末梢循環不全を呈した症例への具体的な介入策は確立していない^{5), 8)}。“適切な輸液、心機能評価に基づいた循環作動薬投与等の循環管理を行ったにも拘らず末梢循環不全が持続する”、このような状況下で何ができるのか。少なくとも末梢循環不全下のノルアドレナリンやバソプレシン等の血管収縮薬投与は、早期の減量・中止が必要であろう。なぜなら生理学的、薬理的に“合理的ではない”からである。敗血症性ショックの場合には、低用量ステロイドやエンドトキシン吸着療法が血管収縮薬の減量に有用であることが報告されている^{5), 9)}。また、心臓手術後患者、特に血液透析症例や長時間の人工心肺を要した症例において、術後に高用量の血管収縮薬を要することがある。このような症例では、小腸粘膜細胞傷害や腸管虚血を感染源とした敗血症性ショックを併発している可能性があるため、血管収縮薬の早期減量を期待して前述の介入を行うことも、病態改善のためには必要かもしれない¹⁰⁾。末梢循環不全には、血管内皮細胞傷害も関与していることが知られている。播種性血管内凝固症候群を呈している場合には、血管内皮細胞傷害の改善も期待しトロンボモジュリン製剤やアンチトロンビン製剤の投与も検討する^{5), 10)}。末梢循環不全の原因は多岐にわたり、不適切な鎮静・鎮痛管理や体温管理によっても惹き起こされるため留意する必要がある。

注意すべきこと

末梢循環はあくまで代替指標であり、腸管循環を常に正確に反映するとは限らない。臨床現場においては、末梢循環は改善したものの腸管虚血・壊死と診断される症例や、手指・足趾の壊死を来すほどの末梢循環不全に陥るも腸管に異常を来さない症例も存在する。手指・足趾と腸管では虚血

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔集中治療医学分野

に対する脆弱性が異なる可能性や、動脈硬化等により局所の血流に不均衡が生じていること等が原因かもしれない。

重症患者における腸管虚血の診断は非常に難しい。末梢循環不全の有無に加え、既往歴、診察所見、バイオマーカーや画像所見等、多面的に腸管循環を評価・推定し、柔軟に対応(時に診断確定のための試験開腹が必要な場合もある)することが臨床医には求められる。

まとめ

集中治療を要する重症患者の予後改善のためには、腸管虚血をいかに回避するかが重要である。一般的な循環パラメータの血圧、心拍数、心拍出量等に加え、“腸管循環の代替指標である末梢循環”を早期に制御、そして適正化することが、腸管虚血の発症を阻止し予後改善に重要な役割を担う可能性がある。今後の更なる知見の蓄積が期待される。

利益相反なし。

文献

- 1) De Silva RJ, Bhinda P, Goddard M, et al: The value of post mortems in cardiac surgery: Learning from the dead. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 150-3.
- 2) Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 16.
- 3) Bourcier S, Oudjit A, Goudard G, et al: Diagnosis of

non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 112.

- 4) Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, et al: The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: An overview. *Shock* 2001; 15: 329-43.
- 5) 関野元裕：敗血症性ショック患者における腸管循環不全とアフレスシスの役割．*日アフレスシス会誌* 2023; 42: 30-5.
- 6) Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al: Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 654-64.
- 7) Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, et al: Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock. A bayesian reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 423-9.
- 8) Lorusso R, Mariscalco G, Vizzardi E, et al: Acute bowel ischemia after heart operations. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 2219-27.
- 9) Sekino M, Murakami Y, Sato S, et al: Modifications of peripheral perfusion in patients with vasopressor-dependent septic shock treated with polymyxin B-direct hemoperfusion. *Sci Rep* 2023; 13: 7295.
- 10) 関野元裕, 原 哲也：心臓手術患者の腸管循環障害．*麻酔* 2021; 70: S25-30.

原著

犬リポポリサッカライド誘発性ショックモデルにおける
血管収縮薬の心血管特性解析

此内 緑*、横田 翔平*、横井 愛美*
松下 裕貴*、西浦 照二*、李 梅花*
上村 和紀*、川田 徹*、朔 啓太*

要約

敗血症性ショックには血管収縮薬の使用が必須であるが、心血管特性に与える影響については十分理解されておらず、臨床の循環管理を最適化するためにはさらなる定量的情報が必要である。本研究では、犬リポポリサッカライド (LPS) 誘発性ショックモデルにおける血管収縮薬の作用について、循環平衡理論を応用した心血管要素解析を用い定量的に検討した。LPS にてショックを誘導したビーグル犬 (N = 6) にノルアドレナリン (NA) とバソプレシン (AVP) を投与し、血行動態を解析した。LPS 投与では、有効循環血液量低下が主体となる低血圧が誘発された。NA、AVP ともに血管抵抗上昇を認めたが、NA では有効循環血液量と心機能の上昇も認めた。心血管要素解析は病態や薬効の定量的な評価を可能とし、治療最適化につながる。

緒言

重症感染症による生体の炎症反応の進展は臓器障害を伴う敗血症性ショックにつながる。本邦において、敗血症の院内死亡率は 18% と低下しているが、敗血症の発症率増加と、それに伴う死亡数の増加が報告されている¹⁾。敗血症性ショックの診療ガイドラインは適宜改訂されており炎症に対する原因疾患治療、処置とともにショック離脱のための循環管理が重要であることが示されている。敗血症性ショックでは高度な炎症反応が生じ好中球由来 NO 等の血管拡張物質が増加し、体血管の拡張と血管透過性の亢進から体液分布異常が誘発される²⁾。また、敗血症の 40% で sepsis induced myocardial dysfunction (SIMD) とよばれる心機能障害の合併も報告されている^{2)~4)}。敗血症性ショックの循環管理においては、Rivers らにより早期の大量輸液と昇圧薬による組織酸素代

謝是正を目的とした early goal-directed therapy (EGDT) プロトコルが提唱・実践されてきた⁵⁾。また、Macdonald らは平均血圧 65 ~ 70 mmHg を維持するための早期昇圧薬の使用は輸液の削減が可能であり有用であると報告している⁶⁾。Asfar らは目標平均血圧 65 ~ 70 mmHg の管理と 80 ~ 85 mmHg の管理において予後に有意な差はないが、慢性高血圧を有する敗血症性ショック患者において平均血圧目標値が 80 ~ 85 mmHg 群の方が腎代替療法の頻度が低下したと報告している⁷⁾。推奨される治療法は臨床エビデンスの蓄積により更新されているが、いずれの治療アルゴリズムにおいても血圧は重要な管理指標である。

血圧は心拍出量と血管抵抗の積であり、それら血圧決定要素 (心拍出量と血管抵抗) には心血管特性と有効循環血液量が大きく関わる⁸⁾。敗血症性ショック時およびその治療時に、それら血圧決定要素がどのように変化するかを理解することは、病態把握や治療方針選択に有用である。これまでの基礎および臨床研究により敗血症性ショック治療時の血行動態変化は数多く検証されているが^{9), 10)}、血圧決定要素を心血管特性と有効循環血液量に分け、定量的に比較検討した報告はない。

本研究の目的は、敗血症性ショックや治療時の血圧変化を心血管の要素的検証により明らかにすることである。敗血症性ショック時の治療には輸液に加えて、血管収縮薬であるノルアドレナリン (NA) とバソプレシン (AVP) が用いられる。過去の文献から、NA と AVP は心血管における受容体やその生理活性が異なるため¹¹⁾、同じ昇圧を得た場合であっても、心血管特性や有効循環血液量の変化は両者で異なると仮説を立てた。血行動態の要素的検証には我々が提唱した一般化循環平衡モデルを用い、ビーグル犬の lipopolysaccharide (LPS) 誘発性ショックモデルにおいて、血管収縮薬である NA と AVP の各血圧決定要素に与える

* 国立循環器病研究センター循環動態制御部

影響を検証した。

方法

1) 実験手技

本研究は国立循環器病研究センター動物実験研究倫理委員会の承認を得て実施された。ビーグル犬6頭(9.4 ± 0.3 kg, オス3頭, メス3頭)をチアミラールナトリウム(25 mg/kg)もしくはペントバルビタールナトリウム(20 mg/kg)で鎮静し、挿管後イソフルラン1.5 ~ 2.0%で麻酔維持するとともに、バクロニウム(0.8 mg/h)を持続静注した。FiO₂ 0.5、換気量120 ~ 150 ml・min⁻¹/kgで人工呼吸管理を行うことで、体重あたり同程度の分時換気量を維持するように設定した。体表から心電図を記録し、胸骨正中切開で開胸後、両心耳および肺動脈に挿入したFluid-filledカテーテルを、圧トランスデューサー(DX-300, 日本光電, Japan)に接続し、右心房圧(RAP)および左心房圧(LAP)、肺動脈圧(PAP)を測定した。上行大動脈に超音波フロープローブ(10PSB, Transonic社製, USA)を装着し、フローメーター(TS420, Transonic社製, USA)で心拍出量(CO)を測定した。また、圧センサー付きカテーテル(SCR-350, Millar社製, USA)を左大腿動脈、左頸動脈より挿入し、カテーテル先端にて左心室圧(LVP)、上行大動脈圧(AP)を測定した。以上の実験設定後、各測定項目が安定するまで30分程度待機し、グラム陰性桿菌の外毒素成分であるLPS(Lipopolysaccharides from Escherichia coli O55:B5, Sigma-Aldrich社製)を2 mg/kg末梢静脈ラインから投与した。LPS投与後、血圧が60 mmHg以下にならない程度に生理食塩水の輸液量を調節し、反応が安定する2時間後より薬剤投与実験を開始した。LPS投与前から実験終了後まで連続的に上記血行動態データを測定した。敗血症性ショックに最も用いられる血管収縮薬として、NA(ノルアドレナリン注射液, alfresa, Japan)とAVP(ピトレシン注射液 20, Pfizer, Japan)を使用した。薬剤は、右大腿静脈に挿入した8Frシースに薬剤注入用カテーテル(5F静脈カテーテル)を挿入し、シリンジポンプで10分間の持続投与を行った。

2) プロトコル

LPS投与2時間後より薬剤投与実験を開始した。NAを0.3 μg/kg/minもしくはAVPを0.04 U/minそれぞれ10分間投与し、血行動態の変化を記録した。2剤目を投与する際には、15分以上間隔を空け、各血行動態指標が先行投与薬剤のBaseline時と同等の値となり、5分以上安定化したことを確認した。NAとAVPの投与順はランダムに決定した。2剤の投与実験後、さらに15分待機し血行動態を安定化させた上で、NAの10分間投与と引き続くAVPの10分間投与を4例で

行った(上乘せ効果の検証)。

3) 心血管特性の要素的検証

今回の検証では心機能として心拍数と左心収縮性を、血管機能として総血管抵抗と有効循環血液量を評価した。

①心拍数(HR, heart rate)

血圧波形より1分間当たりの心拍数(単位bpm)を算出した。

②心収縮性(E_{es}, end-systolic elastance)

E_{es}は負荷に依存しない左心室収縮性を表す指標である¹²⁾。本研究においてE_{es}は、下記式の通り、拡張末期容量における等容性収縮時ピークLVP(Pmax)と左室収縮末期圧(Pes)、一回心拍出量(SV)より算出した^{13),14)}。

$$E_{es} = (P_{max} - P_{es}) / SV$$

ここでPesは平均APで近似し¹²⁾、SVはCOとHRから算出した。またPmaxは安定した8秒間における一心拍ごとの左心室圧波形より以下のように導出した。

拡張末期圧(EDP)時点から左心室圧一次微分最大値(Max + dP/dt)時点までの収縮期の左心室圧と、左心室圧一次微分最小値(Min - dP/dt)時点からEDPまで下降した時点までの拡張期の左心室圧を以下のサイン波近似式へ近似し、定数a, b, cを求めた¹³⁾。

サイン波近似式

$$LVP(t) = 0.5 \times a \times (1 - \cos(b \times t + c)) + EDP$$

※ a, b, cは定数

得られたaを用い、Pmax = a + EDPからPmaxを求めた。なお左心室圧波形取得状況のばらつきがあるため、サイン波に近似する際、収縮期側のデータに2倍の重みづけをした。

③総血管抵抗(SVR, systemic vascular resistance)

SVR = (平均AP - 平均RAP) / 平均COより算出した。

④有効循環血液量(SBV, stressed blood volume)

ガイTONの古典的循環平衡理論より、心拍出量は心機能曲線と静脈還流曲線の循環平衡点として予測される。砂川らは循環を右心、肺循環、左心、体循環の4つのコンパートメントに分け、静脈還流平面と統合心拍出量曲線によって循環の平衡点を説明する一般化循環平衡モデルを提唱し¹²⁾、上村らが実験的に証明をした¹⁵⁾。一般化循環平衡モデルにおいて、静脈還流はRAPとLAPの関数として表され、犬において有効循環血液量は下記の式で算出することが可能である¹⁵⁾。

$$SBV = (CO \text{ (ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}) + 19.61 \times \text{平均RAP} + 3.49 \times \text{平均LAP}) \times 0.129$$

4) データ解析

全アナログ信号は増幅処理後、200 Hzにデジタル変換し(PowerLab 16/30, AD Instruments, Australia)、ハードディスク上に記録し解析を行っ

た。圧および心拍出量のデータはLPS投与直前および低血圧誘発後、薬剤投与直前および投与終了直前の安定した10秒間を平均化した。

5) 統計解析

得られたデータは、平均値±標準偏差にて表示した。比較について統計解析ソフトEZRを使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計解析ソフトウェアである¹⁶⁾。得られた薬剤投与前後の値、もしくは変化率を求めWilcoxon符号付順位和検定で統計解析を行った。また、NA + AVPの併用効果はFriedman検定(Baseline、NAおよびNA + AVPの比較)を行った。併用効果の検討についてはN = 4であることから、post hoc検定は行わず得られた値を示すのみとした。統計結果についてはP < 0.05を統計学的に有意とした。

結果

1) LPSによる血行動態変化

LPS 2 mg/kg投与後の代表的血行動態変化を図1Aに示す。投与後30分までは、急速な血圧および心拍出量の低下を認め、両心房圧低下を伴っていた。図1BにLPS投与前と投与後の血行動態

と心血管特性の変化を示す。LPSによりAPは有意に低下した(LPS前 93 ± 14 vs. LPS後 62 ± 10 mmHg, $P < 0.05$)。また、LAP(LPS前 7.1 ± 2.4 vs. LPS後 5.7 ± 2.4 mmHg, $P < 0.05$)、RAP(LPS前 3.7 ± 1.5 vs. LPS後 3.4 ± 1.4 mmHg, $P < 0.05$)およびCO(LPS前 1.4 ± 0.4 vs. LPS後 1.1 ± 0.3 L/min, $P < 0.05$)も有意に低下した。心拍数(LPS前 121 ± 15 vs. LPS後 119 ± 16 bpm, N.S)、 E_{es} は変化なかった(LPS前 22 ± 8 vs. LPS後 24 ± 7 mmHg/ml, N.S)。血管特性については、SVR(LPS前 70 ± 23 vs. LPS後 56 ± 12 mmHg · min/L, $P < 0.05$)、SBV(LPS前 31 ± 5 vs. LPS後 26 ± 4 ml/kg, $P < 0.05$)ともに有意に低下した。

2) LPS誘発性ショックモデルにおけるNAとAVPの心血管要素修飾効果

LPS投与後は進行性にSBVの低下が起きることから、輸液によりSBVを保ち、血圧維持を行った。NAとAVPの投与が血行動態と心血管特性に及ぼす影響を図2と表1に示す。心拍数はNAでは有意に増加したが、AVPでは明らかな変化を認めなかった(NA:投与前 121 ± 19 vs. 投与後 124 ± 19 bpm, $P < 0.05$; AVP:投与前 125 ± 13 vs. 投与後 124 ± 12 bpm, N.S, 図2C)。 E_{es} はNA

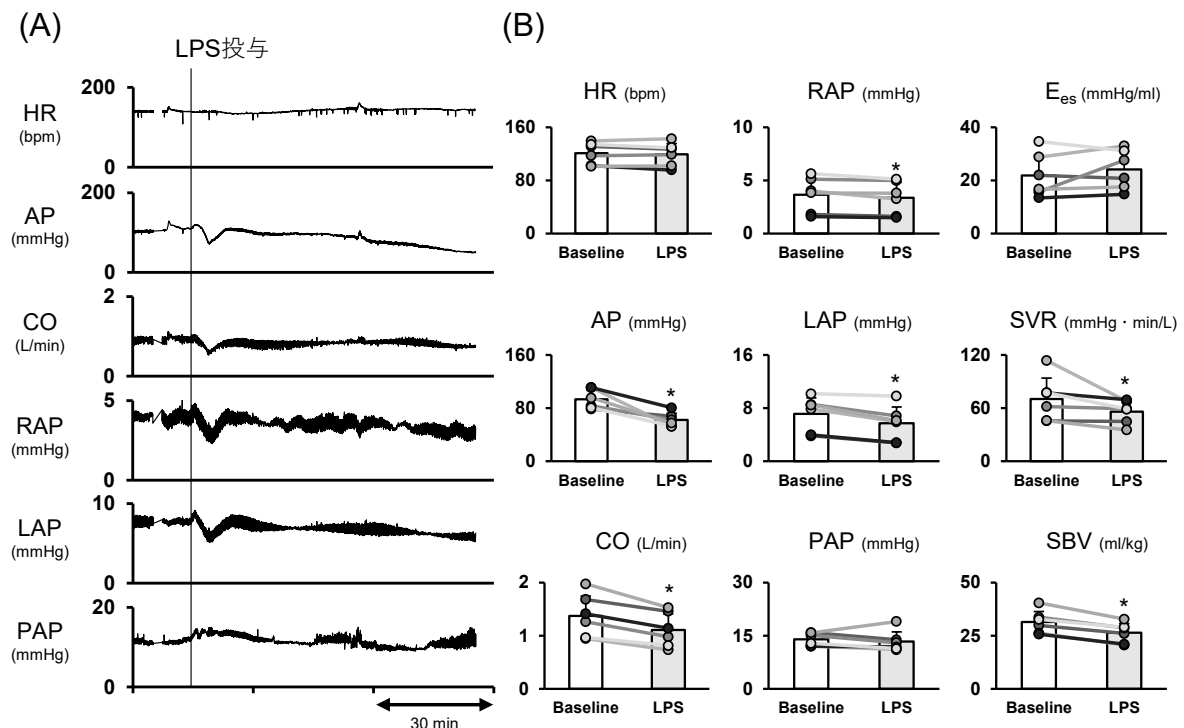


図1 LPS投与によるビーグル犬の血行動態

(A) LPS (2 mg/kg)投与による血行動態時系列変化の代表一例。

(B) LPS投与による血行動態の変化。平均値を棒グラフで表示。

* P < 0.05 vs. Baseline. N = 6

LPS, リポポリサッカライド; HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右心房圧; LAP, 左心房圧; PAP, 肺動脈圧; E_{es} , end-systolic elastance; SVR, 総血管抵抗; SBV, 有効循環血流量。

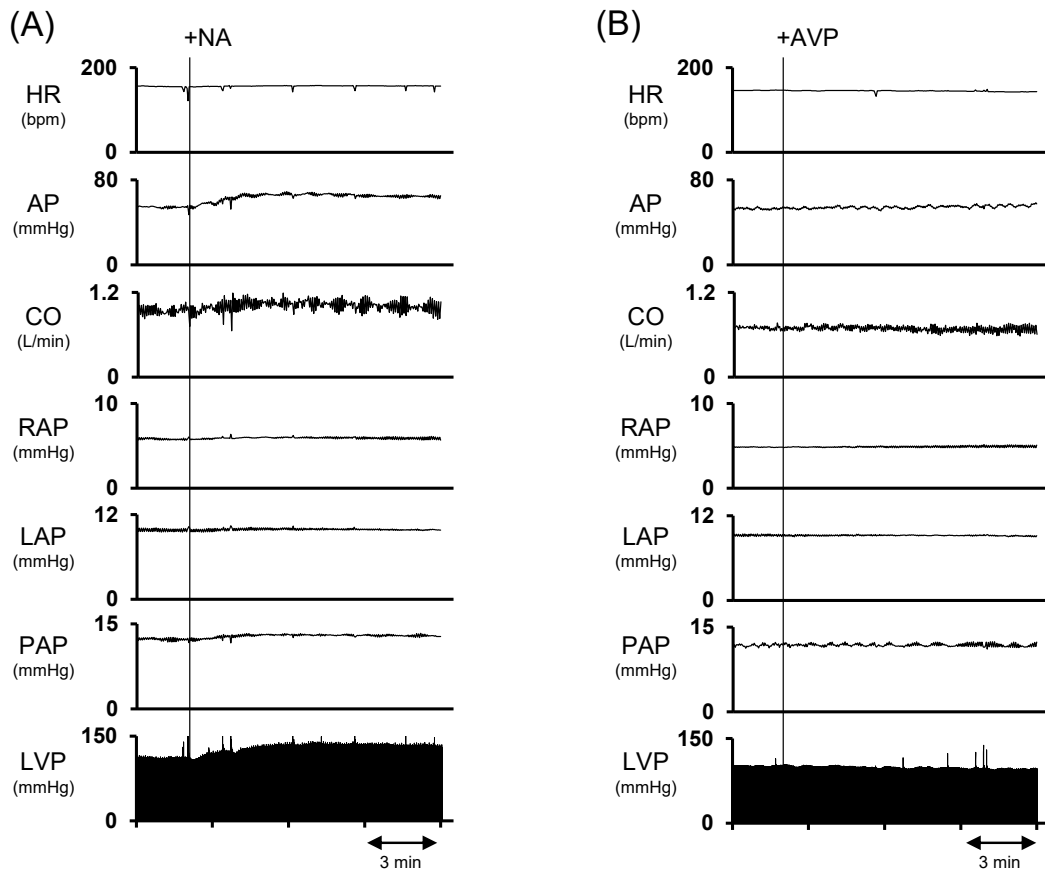


図2 ビーグル犬におけるLPS投与2時間後のNAとAVPの血行動態作用①

(A) NA投与による血行動態変化の代表一例。

(B) AVP投与による血行動態変化の代表一例。

* $P < 0.05$ vs. Baseline. $N = 6$

NA, ノルアドレナリン; AVP, バソプレシン; HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右房圧; LAP, 左房圧; PAP, 肺動脈圧; LVP, 左心室圧; E_{es} , end-systolic elastance; SVR, 総血管抵抗; SBV, 有効循環血液量。

で有意に上昇し、AVPでは明らかな変化を認めなかった(NA:投与前 30 ± 11 vs. 投与後 33 ± 11 mmHg/ml, $P < 0.05$; AVP:投与前 30 ± 11 vs. 投与後 29 ± 10 mmHg/ml, N.S., 図2D)。SVRはNA、AVPともに有意に増加した(NA:投与前 48 ± 20 vs. 投与後 57 ± 26 mmHg · min/L, $P < 0.05$; AVP:投与前 49 ± 15 vs. 投与後 55 ± 15 mmHg · min/L, $P < 0.05$)。また、本研究におけるSVRの変化率はNAとAVPで同程度であった(NA 19 ± 11 vs. AVP $14 \pm 7\%$, N.S., 図2E)。SBVはNAで増加し、AVPで明らかな変化を認めなかった(NA:投与前 36 ± 14 vs. 投与後 39 ± 16 ml/kg, $P < 0.05$; AVP:投与前 32 ± 13 vs. 投与後 32 ± 13 ml/kg, N.S., 図2F)。

図3および表1にNAにAVPを併用した場合の4例についての血行動態の変化(図3A)と心血管特性に及ぼす作用を示す(PAPにおいては4例のうち1例が測定不良のために $N = 3$)。本実験の薬剤投与量の範囲において、AVP追加投与に

より血圧の上昇は限定的であった(AVP投与前 78 ± 12 vs. AVP投与後 80 ± 13 mmHg, N.S., 表1)。また、心血管特性は単独使用時と同様にAVP投与にてSVRのみが加算的に増加した(投与前: 54 ± 25 vs. NA: 60 ± 30 vs. NA + AVP: 66 ± 31 mmHg · min/L, $P = 0.018$, 図3B)。

3) 他の心血管特性におけるNAとAVPの作用

図4にNAとAVPのその他の心血管特性への影響を示す。Max + dP/dtはNAでは有意に増加したが、AVPでは不変であった(NA:投与前 $2,475 \pm 442$ vs. 投与後 $3,696 \pm 604$ mmHg/s, $P < 0.05$; AVP:投与前 $2,563 \pm 354$ vs. 投与後 $2,527 \pm 396$ mmHg/s, N.S., 図4A)。これは左室 E_{es} の変化に矛盾しない結果であった。左心弛緩能を表すMin -dP/dtは、(NA:投与前 $-1,320 \pm 277$ vs. 投与後 $-2,076 \pm 486$ mmHg/s, $P < 0.05$; AVP:投与前 $-1,361 \pm 134$ vs. 投与後 $-1,459 \pm 195$ mmHg/s, N.S., 図4B)であった。肺血管抵抗(PVR)においてはPAPが2例測定不良となり $N = 4$ で

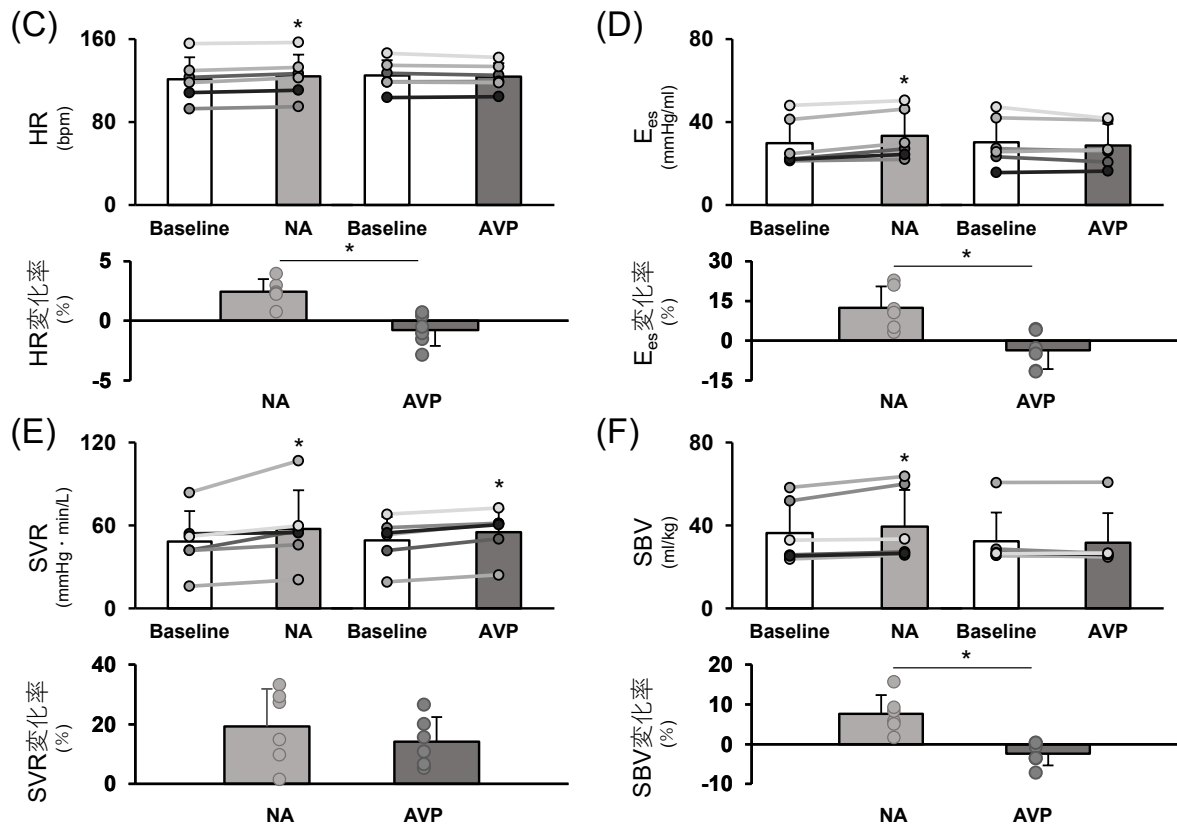


図2 ビーグル犬におけるLPS投与2時間後のNAとAVPの血行動態作用②

(C) (D) NA, AVPの心機能特性(HR, E_{es})への作用(上段)と変化率(下段)。平均値は棒グラフ表示。
 (E) (F) NA, AVPの血管特性(SVR, SBV)への作用(上段)と変化率(下段)。平均値は棒グラフ表示。
 * $P < 0.05$ vs. Baseline. $N = 6$

NA, ノルアドレナリン; AVP, バソプレシン; HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右房圧; LAP, 左房圧; PAP, 肺動脈圧; LVP, 左心室圧; E_{es} , end-systolic elastance; SVR, 総血管抵抗; SBV, 有効循環血流量。

表1 LPS投与とLPS誘発性ショック状態におけるNAとAVPの血行動態修飾作用

	Baseline	LPS	Baseline1	Baseline1 + NA	Baseline2	Baseline2 + AVP	Baseline3 (N = 4)	Baseline3 + NA (N = 4)	Baseline3 + NA + AVP (N = 4)
HR bpm	121 ± 15	119 ± 16	121 ± 19	124 ± 19**	125 ± 13	124 ± 12	129 ± 16	132 ± 15	131 ± 15
AP mmHg	93 ± 14	62 ± 10*	64 ± 11	82 ± 13**	62 ± 11	68 ± 12 †	70 ± 11	78 ± 12	80 ± 13
CO L/min	1.4 ± 0.4	1.1 ± 0.3*	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.6**	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5 †	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6
RAP mmHg	3.7 ± 1.5	3.4 ± 1.4*	5.3 ± 3.4	5.6 ± 3.9	4.2 ± 2.4	4.2 ± 2.6	4.9 ± 2.6	4.9 ± 2.6	4.8 ± 2.5
LAP mmHg	7.1 ± 2.4	5.7 ± 2.4*	8.2 ± 4.6	8.9 ± 5.3	6.9 ± 3.1	6.9 ± 3.3	7.9 ± 3.4	8.0 ± 3.4	7.8 ± 3.4
PAP mmHg	15 ± 1.6	14 ± 2.8	16 ± 3.0	17 ± 3.7	14 ± 2.5	14 ± 2.7	15 ± 2.5	16 ± 2.5	16 ± 2.5

値は平均値±標準偏差。6頭のビーグル犬で検証(併用実験は $N = 4$)。PAPにおいては記録不良のため、LPS投与、NAおよびAVP単独使用実験では $N = 4$ 、NAとAVPの併用実験では $N = 3$ で統計解析を行った。データは各セグメントの安定した10秒間を平均化した値である。* $P < 0.05$: Baseline vs. LPS、** $P < 0.05$: Baseline1 vs. Baseline1 + NA、† $P < 0.05$: Baseline2 vs. Baseline2 + AVP。

HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右房圧; LAP, 左房圧; PAP, 肺動脈圧; Baseline, LPS投与前のBaseline; Baseline1, NA投与前のBaseline; Baseline2, AVP投与前のBaseline; Baseline3, NAとAVP投与前のBaseline。

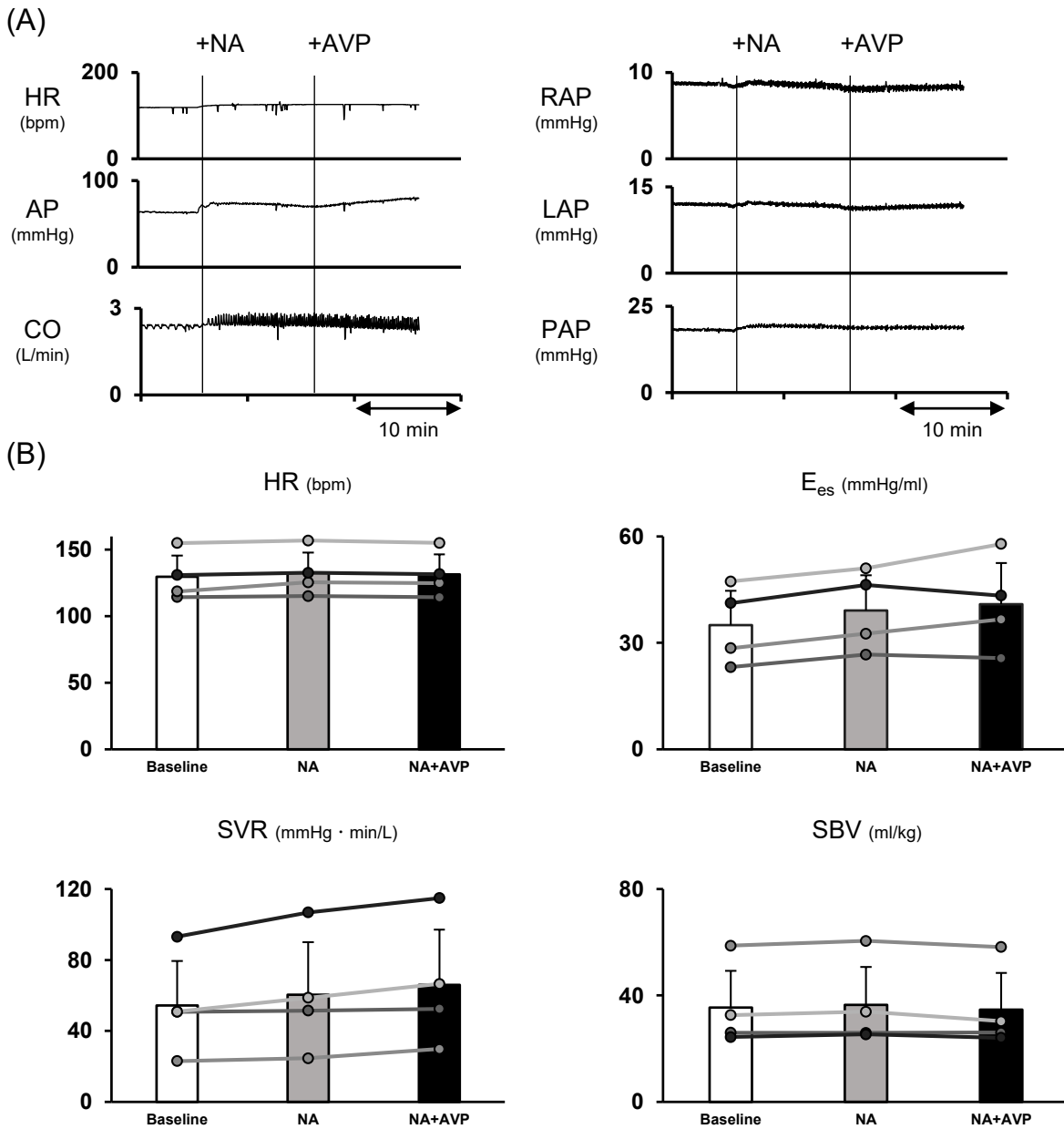


図3 NAとAVPの併用作用

(A) Baselineの状態からNA投与後にAVPを追加したときの血行動態代表一例。

(B) NAにAVPを追加した場合の心血管特性の変化(N = 4)。平均値を棒グラフ表示。

NA, ノルアドレナリン; AVP, バソプレシン; HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右房圧; LAP, 左房圧; PAP, 肺動脈圧; E_{es} , end-systolic elastance; SVR, 総血管抵抗; SBV, 有効循環血液量。

検証した。本実験環境においては、両薬剤ともに有意な変化を認めなかった。(NA: 投与前 4.1 ± 1.9 vs. 投与後 4.0 ± 1.9 mmHg · min/L, N.S.; AVP: 投与前 4.9 ± 1.9 vs. 投与後 5.0 ± 1.8 mmHg · min/L, N.S., 図4C)。

考察

本検証はLPS誘発性ショックモデル犬における血管収縮薬(NA, AVP)の心血管特性への影響を心機能と血管機能における4要素で解析したも

のである。LPSはビーグル犬のSVRとSBVを進行性に低下させ、低血圧を誘導した。LPSによる血圧低下に対して輸液とともにNAを投与することで、HR、左心室 E_{es} 、SVRおよびSBVが上昇した。一方、AVPを投与するとSVRのみが有意に増加した。NA投与下にAVPを追加投与することで、SVRの加算的な上昇傾向を認めた。

1) 心機能特性におけるNAとAVPの作用

本研究においては、LPSおよびLPS誘発性ショック状態に対するNAとAVPの心機能への

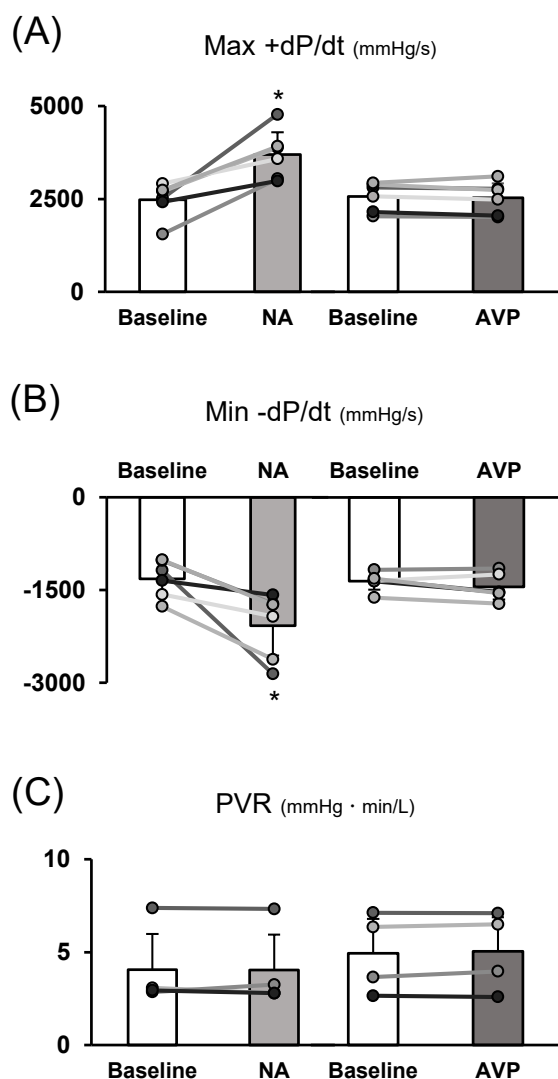


図4 NAとAVPのその他血行動態指標への作用
(A) Baselineの状態からNA投与後にAVPを追加したときの血行動態代表一例。

(B) NAにAVPを追加した場合の心血管特性の変化 (N = 4)。平均値を棒グラフ表示。

NA, ノルアドレナリン; AVP, バソプレシン; HR, 心拍数; AP, 動脈圧; CO, 心拍出量; RAP, 右房圧; LAP, 左房圧; PAP, 肺動脈圧; E_{es} , end-systolic elastance; SVR, 総血管抵抗; SBV, 有効循環血液量。

作用として特に心拍数と心収縮能に着目した。敗血症性ショックでは炎症による交感神経活動の増加によって頻脈を呈することやSIMDによる心房細動が発生することが報告されているが^{2),17)}、本研究においてLPS投与における心拍数の変化は見られなかった。これは実験動物の基準の心拍数が高いことや全身麻酔の影響が考えられる。NAは、昇圧作用による圧受容器反射を介したHR低下を起し得るが、カテコラミンの β_1 受容体刺激作用により陽性変時作用も持つ¹⁸⁾。AVPは心

拍数への直接的な作用はないが、昇圧による圧受容器反射刺激がより徐脈を誘導する場合もある。本研究では10分間の薬剤応答においてNAはHRを上昇させ、陽性変時作用による効果と考えられた。一方、AVPではHRは変化させなかった。

敗血症はその40%程度で心機能異常を伴うことが報告されている²⁾。近年では心エコーによる心機能評価が推奨されているが¹⁹⁾、血管拡張を伴う敗血症の病態は後負荷低下により心エコーでの心収縮能を過大評価しやすいことも知られている^{4),20)}。本研究では心収縮性について、LPS投与前後で明らかな変化を認めなかった。LPS誘発性ショック状態におけるNAの投与は E_{es} を投与前 30 ± 11 から投与後 33 ± 11 mmHg/ml ($+12 \pm 7\%$)に増加させた。NAはカテコラミンの β_1 受容体刺激作用で心収縮力増加作用をもち、 E_{es} を直接測定したCassidyらの検証においても増加させることが知られている²¹⁾。AVPの心収縮性に対する作用として、冠血管収縮による心機能低下や直接的な強心作用の存在も示唆されているが、一定の見解はない^{11),18)}。本モデルにおいて、AVP投与は E_{es} への有意な影響を認めなかった。

2) 血管特性におけるNAとAVPの作用

敗血症は感染症に対する防御反応として生体内で種々のメディエーターが産生され、動静脈の血管拡張により著明な低血圧が生じる病態である。LPS投与によるSVRの変化は報告により様々である。上村らはLPSを投与した犬において1時間後にSVRの低下はないがIL-6の増加と血圧の低下を報告した¹⁴⁾。AboabらはブタにLPSを30分持続投与してその30分後SVRは低下したがその後徐々に上昇したと報告している²²⁾。また、Mongeらは敗血症性ショック患者において輸液投与量の増加がSVRの低下に関連していることを報告している⁹⁾。本研究においてはLPSによりSVRの低下が誘発され、臨床での敗血症病態に類似した血行動態を示した。

NAおよびAVPによるSVRへの効果は既報に準じたものであり、低血圧に対してSVR増加作用(約17%)が同様となるようにNAとAVPを投与したところ、昇圧効果はNAが有意に高かった(NA 30 ± 13 vs. AVP $10 \pm 8\%$, $P < 0.05$)。本研究では単一投与量による検証としたためSVR増加に加えて心機能を有意に増加させたNAにより昇圧が可能となったことが示唆された。臨床においては、NA投与に続き、血圧応答性が乏しい場合にAVPを使用することがしばしばある。本研究においても、NA投与下にAVPを投与することで、SVRのみが相加的な増加を認めた。

炎症は血管拡張作用を介した静脈リザーバー容量増大とともに血管透過性亢進による絶対的循環血液量の低下を誘導しSBVを低下させるため、

輸液は血圧維持に必須である。本研究でも LPS ショックによる過度な低血圧予防のため適宜輸液が必要であった。一方、敗血症における過剰輸液は臓器浮腫や凝固異常を伴い臓器障害につながる可能性がある^{6), 23)}。本研究により NA は両心房圧と CO を増加させピーグル犬において SBV を増加させる作用をもつことが示唆された。一方、AVP は SBV に対して有意な影響を示さなかった。臨床において体液量を複合的、経験的に評価することはあるが、SBV についての定量的な指標はない。循環平衡を評価することは同一個体であれば連続的な変化が確認できる。しかしながら、本研究で用いた循環平衡の理論式は犬のパラメータで算出したものである。よって本式を人に適用することについては、同一個体内で SBV を連続的に相対的な評価をする上では許容されるものの、個体間で SBV の絶対値を比較する時には注意が必要であると予想される。

NA はカテコラミン α 作用が主体の薬剤であり、主要な効能として血管平滑筋の α_1 受容体に結合し血管収縮を起こす。カテコラミン受容体は静脈にも同様に分布しており²⁴⁾、Zhang らは、ヒトの摘出筋皮弁血管の実験において NA の静脈収縮作用を示した²⁵⁾。さらに NA は SBV に大きく影響する脾臓内の血管収縮作用も報告されているため、脾臓血管収縮による SBV 増加の可能性も考えられる。Gibot らは NA の使用が輸液量を軽減したと報告しており、NA の適切な使用は輸液負荷の軽減につながることも示されている²⁶⁾。これら、静脈系のリザーバー容量が減少して前負荷が増加することが示唆される既報に対して、今回の結果は矛盾しない。AVP は主に血管平滑筋の V1 受容体に作用し、血管収縮を起こし、腎臓の集合管に発現する V2 受容体に作用すると集合管での再吸収を増加させる¹⁸⁾。SBV への効果はこれまでに明らかでないが、本研究では AVP は SBV を変化させなかった。再吸収増加作用は、血液量増加を介し SBV を増加させ得るが、Aldasoro らは、AVP がヒトの摘出大伏在静脈において、内皮依存性に血管拡張を誘発することを報告した²⁷⁾。これらの報告を総合して考えると、NA とは異なり、AVP が静脈におけるリザーバー機能を変えないもしくは増加させたことが、進行性に SBV が低下する本モデルにおいて、SBV 不変の結果につながった可能性を示唆する。

3) 循環平衡の考察

本研究では、LPS 投与により SBV 減少を主体とする血圧低下が誘導され、持続的な輸液投与が必要であった。輸液により SBV を維持しながら NA あるいは AVP を投与することで血圧の増加が見られた。NA 投与下では HR、 E_{es} と SBV の上昇により心拍出量が維持されており、昇圧効果は

AVP に比して有意に高かった。また、臨床において NA の使用と AVP の追加使用が検討される場面があるが、本研究では NA に AVP を追加投与することで SVR に対して相加的な効果を示すのみであり、昇圧効果は限定的であった。

ガイトンが提唱した循環平衡理論や砂川らが提唱した一般化循環平衡理論において、心機能は横軸を前負荷として縦軸を心拍数、収縮性、拡張性、後負荷でなる心機能曲線で表される。また静脈還流は体血管と肺血管から左右心房へ流入する血流であり、SBV を変数として静脈還流平面が表される。本研究で得られた血行動態や要素解析結果を統合した結果を図 5 に示す。本モデル動物において、LPS 投与は、心収縮性や心拍数に明らかな変化を及ぼさず、SVR の軽度な低下と SBV の有意な低下が主体であった。循環平衡点が左下へ移動した事実や心血管特性の変化を考慮すると心機能曲線は大きく変化せず、静脈還流が下方移動する図 5A のような変化が推定された。NA は同モデルにおいて、心機能曲線の傾き増加と静脈還流の上方シフトによって、循環平衡点を上方に移動させた。HR と E_{es} の増加は心機能曲線の傾きを増加させ、SVR の上昇は心機能曲線の傾きを低下させる。本研究で使用した容量範囲では、心拍出量は心房圧の上昇に比して増加していることから、心機能曲線の傾き増加が推定された(図 5B)。一方、AVP は循環平衡点を大きく変えなかった。SVR の増加は心機能曲線を低下させ得るが、高度な心機能抑制がなく、Baseline の SVR も正常もしくは低下した実験環境であることから心拍出量の後負荷依存性が低かったためと考えられる(図 5C)。

臨床的には敗血症性ショックは高度な SVR 低下を伴う。心収縮性が保たれている状況において、AVP による SVR への単独介入であっても有意な昇圧が得られ、心拍出量の是正につながる可能性がある。Russell らの報告では、AVP と NA の使用で明らかな臨床的アウトカムが変わらないことが示唆されている²⁸⁾。一方、特に心機能が低下した例では、心臓が後負荷依存性に心拍出量低下を来すことから、AVP を用いた介入は、血圧が上昇しない可能性も考えられる。多彩な敗血症性ショックの病態において、心血管特性を推定しながら循環平衡的な介入ポイントを探ることは輸液、NA および AVP を用いた組み合わせ治療の最適化につながる。

制限事項

本研究にはいくつかの解釈上の限界がある。一つ目は、投与薬剤の容量と血行動態応答の関係がわからない点である。本実験では事前検証を経て SVR がおよそ同レベル(約 17%)で上昇する NA

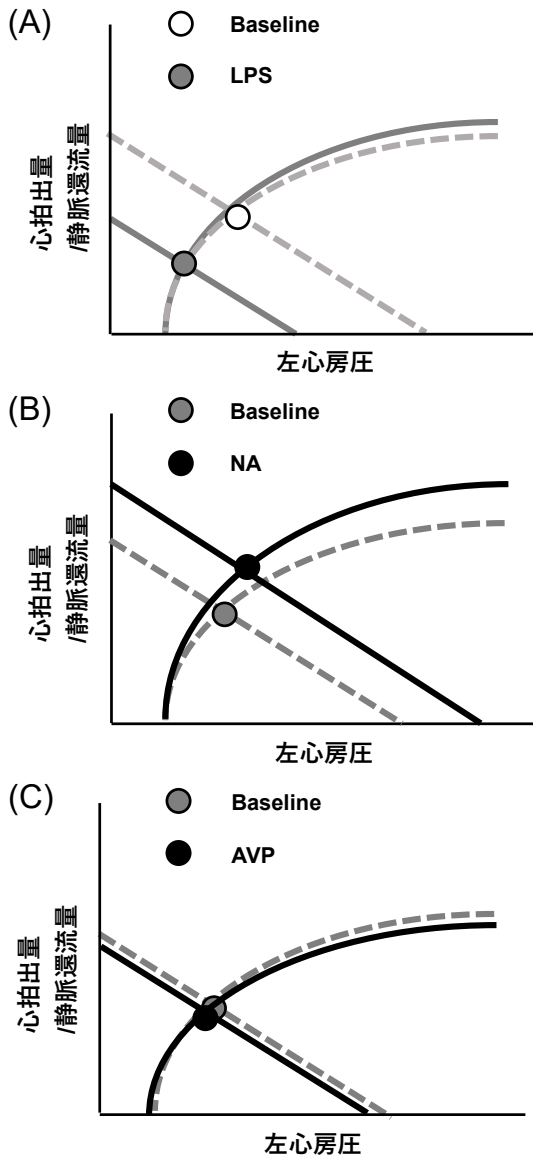


図5 NAとAVPにおける循環平衡点の変化
 (A) LPS投与による循環平衡点の変化。
 LPS投与前のBaselineを白丸、LPS投与後を灰色丸で表示。
 (B) LPS誘発性ショック状態においてNAを投与した場合の循環平衡点の変化。
 LPS誘発性ショック状態を灰色丸、NA投与後を黒丸で表示。
 (C) LPS誘発性ショック状態においてAVPを投与した場合の循環平衡点の変化。
 LPS誘発性ショック状態を灰色丸、AVP投与後を黒丸で表示。
 LPS, リポポリサッカライド; NA, ノルアドレナリン; AVP, バソプレシン。

およびAVPの容量を選択した。今後、投与量ごとの血行動態および心血管特性の変化を検証する必要がある。二つ目は、血圧変化による自律神経

反射の影響である。血圧変化や末梢の循環不全は自律神経を介して心血管特性を変化させ、血圧にフィードバックすることが知られている。臨床的な薬剤の血行動態応答を推定するために、本研究では、自律神経を介した反射の影響を除外せずに検証を行った。これにより、薬剤の純粋な心血管特性への影響が評価できていない可能性がある。三つ目は、モデルの限界である。LPSは感染による高炎症状態のモデルとして様々な研究で使用されている。動物実験においては、動物種、投与量や投与方法によって差異があり、Forfiaらは犬のLPS投与後30分から90分で血圧低下とMax + dP/dtの低下を認め、SVRの低下が見られなかったと報告した²⁹⁾。Langenbergらは羊に大腸菌を投与して48時間後にショックレベルの血圧低下とCO、腎血流の増加を報告した³⁰⁾。また、遠山らはラットのLPS投与60分後の70%の交感神経の亢進とSVRの増加を報告した³¹⁾。このようにLPSによる*in-vivo*動物モデル実験では様々な報告があり、これらの病態が臨床における敗血症性ショックと完全に一致するわけではない。本研究ではショック状態である点や臨床的敗血症でも起こり得る血管拡張の表現型を示すことから、LPSを用いたモデルにおける薬剤の影響を検証した。四つ目は、薬物相互作用の影響の可能性である。本実験では同一個体にて、NE、AVP、NE + AVPの実験を行っている。連続的に薬剤投与を行っているために、2剤目投与以降は先行投与薬剤の影響が完全には消失していない可能性がある。特にAVPの消失半減期は人では10-35分であるとのデータもあることから、15分という投与間隔は短い可能性もある³²⁾。LPSショックという進行性の病態モデルであり、長時間の投与間隔は病態進行による薬物効果の修飾も考えられたことから、本研究においては、予備検討で血行動態がBaselineに近づき、平衡状態に達する(5分以上進行性の低下や上昇を認めない状態)15分を設定した。

結論

犬LPS誘発性ショックモデルを用いて、敗血症性ショック時に使用する血管収縮薬の影響について循環平衡理論を応用した心血管特性解析により評価した。本解析は、病態や薬剤応答を可視化し、治療の最適化につながる可能性がある。

謝辞

本研究の実験的補助をしてくださったテクニカルスタッフの木林健司氏、臨床的助言を下された丸橋孝昭先生に心より感謝申し上げます。

本研究は、部分的に総務省戦略的情報通信研究開発推進事業(JP225006004)、JH若手研究助成

(2022- 若手 -11)、 科 研 費 (22K08222) お よ び AMED (22ama121050j0001, 22hk0102085h0001) の 研 究 費 に よ っ て 行 わ れ ま し た。

利益相反

本研究における著者らの利益相反はありません。

文献

- 1) Imaeda T, Nakada T, Takahashi N, et al: Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group. *Crit Care* 2021; 25: 338.
- 2) Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al: Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. *J Intensive Care* 2016; 4: 22.
- 3) Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al: Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012; 33: 895–903.
- 4) Vieillard-Baron A: Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 6.
- 5) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- 6) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al: Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH) : A pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018; 44: 2070–8.
- 7) Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1583-93.
- 8) Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Venous return at various right atrial pressure and normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189: 609-15.
- 9) Monge Garcia MI, Guijo González P, Gracia Romero M, et al: Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1247–55.
- 10) LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-32.
- 11) Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Critical Care* 2004; 8:15-23.
- 12) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984; 12: 163-89.
- 13) Sunagawa K, Yamada A, Senda Y, et al: Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1980; 27: 299-305.
- 14) Uemura K, Kawada T, Zheng C, et al: Low-dose landiolol reduces heart rate and cardiac oxygen consumption without compromising initial hemodynamic resuscitation in a canine model of endotoxin shock. *Shock* 2019; 52: 102-10.
- 15) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, et al: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H301–7.
- 16) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452–8.
- 17) Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, et al: Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 205-11.
- 18) Russell JA: Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Russell Intensive Care Med* 2019; 45:1503–17.
- 19) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al: The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020) . *J Intensive Care* 2021; 9: 53.
- 20) Mandry D, Girerd N, Lamiral Z, et al: Relationship between left ventricular ejection fraction variation and systemic vascular resistance: A prospective cardiovascular magnetic resonance study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 803567.
- 21) Cassidy SC, McGovern JJ, Chan DP, et al: Effects of commonly used adrenergic agonists on left ventricular function and systemic vascular resistance in young piglets. *Am Heart J* 1997; 133: 174-83.
- 22) Aboab J, Sebille V, Jourdain M, et al: Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 2011; 37:1344–51.
- 23) Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I: Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Crit Care* 2021; 25: 95.
- 24) Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al: Subtype specific regulation of human vascular α 1-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999; 100: 2336-43.
- 25) Zhang J, Lipa JE, Black CE, et al: Pharmacological characterization of vasomotor activity of human musculocutaneous perforator artery and vein. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 2268–75.
- 26) Sennoun N, Montemont C, Gibot S, et al: Comparative effects of early versus delayed use of norepi-

- nephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1736-40.
- 27) Aldasoro M, Medina P, Vila JM, et al: Endothelium-dependent relaxation of human saphenous veins in response to vasopressin and desmopressin. *J Vasc Surg* 1997 ;25: 696-703.
- 28) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-87.
- 29) Forfia PR, Zhang X, Ochoa F, et al: Relationship between plasma NOx and cardiac and vascular dysfunction after LPS injection in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: H193-201.
- 30) Langenberg C, Wan L, Egi M, et al: Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Intl* 2006; 69: 1996-2002.
- 31) Tohyama T, Saku K, Kawada T, et al: Impact of lipopolysaccharide-induced acute inflammation on baroreflex-controlled sympathetic arterial pressure regulation. *PLOS ONE* 2018; 13: e0190830.
- 32) Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.

The impact of vasoconstrictors on cardiovascular properties constituting the circulatory equilibrium in a canine model of lipopolysaccharide (LPS) induced shock

Midori Kakuuchi*, Shohei Yokota*, Aimi Yokoi*, Hiroki Matsushita*, Akitsugu Nishiura*, Meihua Li*, Kazunori Uemura*, Toru Kawada*, Keita Saku*

* Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center

【Introduction】 Septic shock is characterized by progressive vasodilation and increased vascular permeability. The current treatment consensus is administering noradrenaline (NA) and vasopressin (AVP) with appropriate fluids. However, the hemodynamic effects of these agents in septic shock are not fully understood. In this study, we examined the effects of NA and AVP on the cardiovascular properties constituting the circulatory equilibrium (CE) in a canine model of lipopolysaccharide (LPS) induced shock.

【Methods】 In six beagle dogs under general anesthesia, we opened the chest and simultaneously measured arterial pressure (AP), right atrial pressure (RAP), left atrial pressure (LAP), and cardiac output (CO). We infused LPS (2 mg/kg) and examined the

impact of 10-min infusion of NA (0.3 μg/kg/min), AVP (0.04 U/min), and NA (0.3 μg/kg/min) with AVP (0.04 U/min) on hemodynamics for 2-h after LPS.

【Results】 LPS reduced AP with decreasing stressed blood volume (SBV). In LPS-induced shock, NA increased systemic vascular resistance (SVR), heart rate, left ventricular end-systolic elastance, and SBV. Meanwhile, AVP increased SVR, but not other parameters. As a result, the equilibrium point in the CE were significantly different between NA and AVP.

【Conclusion】 NA increases CO with an inotropic effect and SBV augment effect compared to AVP. Understanding drug impacts through analysis of cardiovascular properties, which constitutes the CE, may contribute to the optimization of septic shock treatment.

Keywords : hemodynamics, septic shock, vasoconstrictors, circulatory equilibrium

(CircCont 44: 18 ~ 28, 2023)

症 例

A case of a massive carbon dioxide embolism developing during laparoscopic hepatectomy which resulted in hemodynamic collapse and acute cerebral infarction

Shotaro Sakimura, MD, PhD^{*1}, Yoshie Tai, MD^{*1}, Hiromi Kawano, MD^{*1}
Masumi Umehara, MD^{*1}, Ken Yamaura, MD, PhD^{*2}

Abstract

An 84-year-old man diagnosed with hepatocellular carcinoma was scheduled to undergo laparoscopic hepatic segmentectomy under general anesthesia combined with epidural analgesia. At 3 hours after the start of the operation, his arterial blood pressure, SpO₂ and EtCO₂ significantly decreased during resection of the liver, while CVP increased from 7 mmHg to 14 mmHg. The hemodynamic status stabilized within approximately 15 minutes, with the discontinuation of pneumoperitoneum, volume loading, and a single administration of noradrenaline. Surgery was then continued. Postoperatively, incomplete paralysis of the left face, left upper, and lower limbs was observed. MRI on the day after surgery revealed scattered lesions of acute cerebral infarction in the right cerebral hemisphere. The paralysis improved with rehabilitation until postoperative day 20. It is important to recognize that laparoscopic hepatectomy is risk factor for carbon dioxide embolism and anesthesia management should be conducted with consideration of the risk of carbon dioxide embolism.

Introduction

In laparoscopic surgery, various complications related to surgical procedures (e.g., hypercapnia, subcutaneous emphysema and carbon dioxide embolism) have been reported, and anesthesiologists are required to respond quickly during intraoperative management. Although the incidence of clinically symptomatic carbon dioxide embolism presenting with clinical symptoms is rare (0.001%)¹⁾, it is a

life-threatening complication, with circulatory collapse occurring in severe cases and a fatality rate of approximately 28%²⁾. We herein report a case of intraoperative acute circulatory failure and cerebral infarction due to carbon dioxide embolism during laparoscopic hepatectomy.

Case report

In laparoscopic surgery, various complications related to surgical procedures (e.g., hypercapnia, subcutaneous emphysema and carbon dioxide embolism) have been reported, and anesthesiologists are required to respond quickly during intraoperative management. Although the incidence of clinically symptomatic carbon dioxide embolism presenting with clinical symptoms is rare (0.001%)¹⁾, it is a life-threatening complication, with circulatory collapse occurring in severe cases and a fatality rate of approximately 28%²⁾. We herein report a case of intraoperative acute circulatory failure and cerebral infarction due to carbon dioxide embolism during laparoscopic hepatectomy. The patient was an 84-year-old man (height, 162 cm; weight 58 kg) who was scheduled to undergo laparoscopic hepatic S8 subsegmentectomy for suspected hepatocellular carcinoma (tumor size: 14 mm in S8). At two to three months before surgery, the patient presented chest pain on exertion and a preoperative echocardiogram showed wall motion abnormalities from the base to the middle inferior wall. Coronary angiography CT showed suspected obstruction of the right coronary artery; thus, cardiac catheterization was performed, which revealed 90-99% stenosis in Seg 3 of the right coronary artery. The patient was diag-

^{*1} Department of Anesthesiology, Fukuoka City Hospital, Fukuoka, Japan

^{*2} Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

nosed with unstable angina pectoris; however, as it was a malignant disease, the decision was made to proceed with laparoscopic hepatic segmentectomy before coronary stenting. Other comorbidities included type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, both of which were well controlled with medical treatment.

The patient was managed with general anesthesia combined with epidural and monitored with standard monitoring, intravascular arterial blood pressure (with continuous cardiac output) and central venous pressure. The induction of anesthesia was performed with fentanyl, remimazolam and rocuronium and maintenance was performed with air, oxygen, desflurane and remifentanyl. The operation was performed in the left semi-supine and mild inverted Trendelenburg position. Circulatory dynamics were stable from the start of anesthesia and the surgeon decided to change the surgery to laparoscopic anterior hepatic segmentectomy intraoperatively. At approximately 3 hours after the start of surgery, while the liver was being dissected using the Pringle maneuver, the systolic blood pressure dropped from 100 mmHg to the 30 mmHg range, oxygen saturation dropped from 99% to 87%, expiratory terminal carbon dioxide partial pressure (EtCO₂) dropped rapidly from 32 mmHg to 14 mmHg, and central venous pressure (CVP) increased from 7 mmHg to 14 mmHg. The insufflation pressure at this time was 10 mmHg. Immediately the insufflation was stopped

and the Pringle maneuver was removed after hemostatic manipulation. A single dose of phenylephrine (0.1-0.3 mg × 6 times) and noradrenaline (20 × 2 times) was administered with infusion of fluids and the circulatory system stabilized after approximately 15 minutes (**Figure 1**). An arterial blood gas analysis at that time showed a discrepancy of PaO₂ of 187 Torr and PaCO₂ of 60 Torr at F_IO₂ of 0.72 and EtCO₂ of 35 mmHg. Based on these findings, we concluded that pulmonary embolism caused by carbon dioxide gas had occurred, resulting in circulatory collapse due to acute right heart failure. The patient was subsequently operated on laparoscopically with the pneumoperitoneum pressure decreased to 6-8 mmHg, and the operation was completed without any circulatory collapse.

After awakening from anesthesia, left facial, left upper limb and left lower limb insufficiency paralysis were observed. Head MRI on the day after surgery revealed scattered lesions of acute cerebral infarction in the right frontal, parietal and temporal lobes (**Figure 2**), and edaravone administration and rehabilitation were started in the intensive care unit for the purpose of brain protection. The neurological findings on the day after surgery showed left facial palsy and left hemiplegia (manual muscle testing (MMT) 2 and Brunnstrom stage (BRS) IV in the upper limb and MMT 3 and BRS IV in the lower limb), but the left upper limb improved to MMT 4 and BRS VI on the second day after surgery and

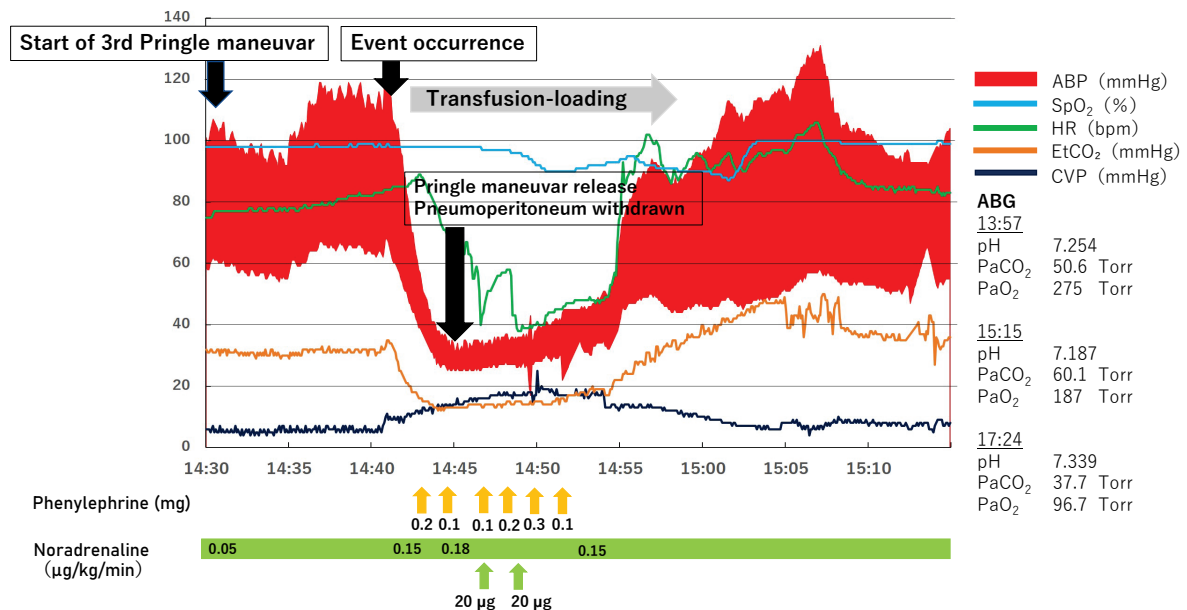


Figure 1 Intraoperative course

ABP, arterial blood pressure; HR, heart rate; SpO₂, oxygen saturation of peripheral artery; CVP, central venous pressure; EtCO₂, end-tidal carbon dioxide; ABG, arterial blood gas.

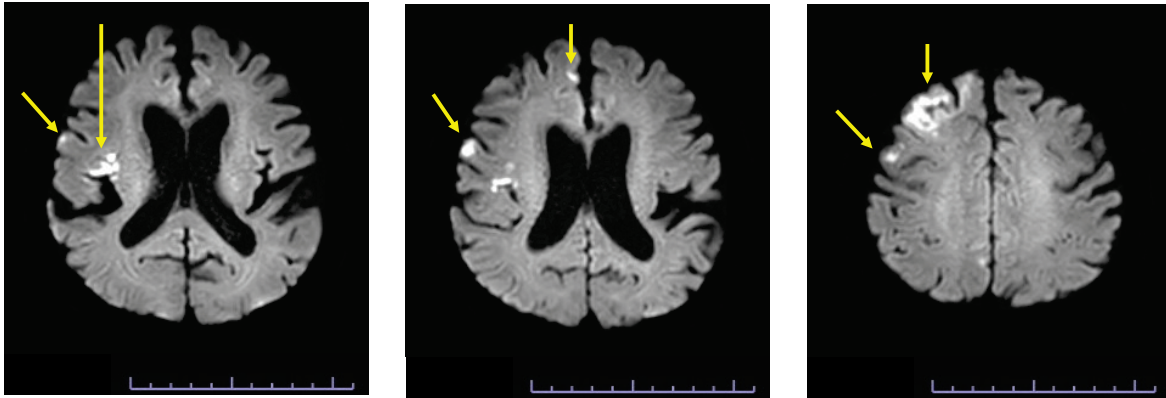


Figure 2 MRI on the day after surgery

Head MRI (diffusion-weighted imaging) on the day after surgery showed scattered high-signal areas in the right frontal, parietal and temporal lobes, indicating acute cerebral infarction.

both the left upper and lower limbs improved to BRS VI on the 20th day after surgery.

Discussion

The indications for laparoscopic hepatectomy have expanded with the development of new surgical techniques, laparoscopic energy devices and ultrasonic surgical aspiration devices, and it has been reported to shorten the hospital stay in comparison to open surgery, with a comparable rate of complications and blood loss³⁾.

In the intraoperative management of hepatectomy, it is important to control venous hemorrhage during liver resection, which ensures a good surgical field. It is therefore essential to use the Pringle maneuver in which the hepatic artery and portal vein are clamped and control the CVP to maintain a low pressure in hepatectomy. In addition, since insufflation pressure is also applied in laparoscopic surgery, anesthetists are required to control the balance between insufflation pressure and CVP plus airway pressure by checking the condition of the surgical field and adjusting infusion rate and respiratory settings. A good visual field can be achieved if the insufflation pressure and hepatic venous pressures are equal, but a high hepatic venous pressure can cause hemorrhage, while a high insufflation pressure increases the risk of carbon dioxide embolism. Methods to reduce hepatic venous pressure include lowering the CVP, adopting the reverse Trendelenburg position, and lowering the airway pressure, including end-expiratory positive airway pressure (PEEP)⁴⁾. In the present case, the CVP was around 7 mmHg just before carbon dioxide embolism occurred; however, the laparoscopic surgical field findings showed that the inferior vena cava had col-

lapsed considerably due to restrictive infusion management. Thus, there was a large pressure gradient between the insufflation pressure, which was set at 10 mmHg, and the CVP. Moreover, it was necessary to expose the right and middle hepatic vein for hepatectomy, and the central branch of the middle hepatic vein was suspected to have been damaged by the surgical operation. Therefore, a large amount of carbon dioxide gas entered the venous vessels from central side of the damaged middle hepatic vein and was not absorbed into the blood. This carbon dioxide gas formed an interface in the right atrium or ventricle, resulting in “a gas-lock” that obstructed blood flow and caused circulatory collapse^{5), 6)}. Transesophageal echocardiography, the most sensitive diagnostic method for gas embolism, could not be performed in this case⁶⁾. Thus, the diagnosis of carbon dioxide embolism due to pneumoperitoneum was made based on the changes in hemodynamic parameters. Treatment for gas embolism requires immediate interruption of insufflation and surgery, positioning of the patient in the Trendelenburg position and left lateral recumbency, rapid fluid infusion and catecholamine administration⁶⁾. In this case, the intraoperative position was left lateral recumbency from the beginning, so the patient was treated with rapid infusion and a single dose of noradrenaline. Thereafter, a shift to open surgery was considered, but the operation was completed without problems by increasing the CVP to around 10 mmHg with infusion and the reduction of the insufflation pressure to 6-8 mmHg. In order to prevent and detect gas embolism in laparoscopic hepatectomy, as in the present case, it is likely important to pay attention to the decrease in EtCO₂ during liver resection, and if suspected, to reduce the insufflation

pressure as well and manage the infusion appropriately. As mentioned above⁴⁾, infusion management using CVP as an indicator has been reported to reduce blood loss during laparoscopic hepatectomy; however, care is required when using the CVP for this purpose because it is influenced by a variety of factors, including the transducer position, body position and respiratory conditions.

Paradoxical embolism is defined as embolization by material that enters systemic circulation from the vena cava or the right heart system, where it causes obstructive symptoms in the peripheral arteries⁷⁾. The mechanisms of paradoxical embolism include (i) the presence of a right-left shunt, such as patent foramen ovale, atrial or ventricular septal defect, (ii) the presence of an intrapulmonary shunt associated with chronic liver disease, and (iii) the leaking of carbon dioxide into the left heart after the influx of more carbon dioxide into the peripheral pulmonary circulation than can be dissolved⁸⁾. In the present case, no right-left shunt was diagnosed on preoperative echocardiography; however, patent foramen ovale is reported to be present in approximately 25% of healthy individuals. Head MRI on the day after surgery also showed scattered lesions of acute cerebral infarction in the right frontal, parietal and temporal lobes. Intraoperative hypotension was also considered as a possible cause of cerebral infarction; however, as the patient was in the left lateral recumbent position during the operation, the carbon dioxide gas could easily enter the brachiocephalic artery. Moreover as the infarction was scattered and there was no stenosis in the main vessels on MRA of the head and neck region, the diagnosis of paradoxical carbon dioxide embolism was made. The possible causes of paradoxical embolism in the present case were as follows (i) CVP was elevated to 14 mmHg; thus, the elevated right ventricular pressure may have promoted blood flow through the patent foramen ovale or (ii) a large amount of carbon dioxide gas that caused circulatory collapse flowed from the right ventricular system into the left ventricular system via the pulmonary circulation. Although there have been several reports of cerebral infarction caused by carbon dioxide embolism in laparoscopic surgery, most of these patients presented with severe postoperative neurological symptoms and extensive cerebral infarction lesions on imaging studies^{9), 10)}. The presence of sporadic small cerebral infarct lesions, as was observed in this case, is rarely reported because imaging studies are rarely performed due to the lack of clinical neu-

rological symptoms. However the risk of sporadic right-sided embolism is very high in laparoscopic hepatectomy due to the high frequency of asymptomatic carbon dioxide embolism, the intraoperative positioning of the patient in the reverse Trendelenburg and left semi-supine positions, and the nature of the gas (carbon dioxide)¹¹⁾. Therefore, in laparoscopic hepatectomy, if even mild neurological symptoms are observed postoperatively, it is important to perform an imaging study to diagnose carbon dioxide-induced cerebral infarction and to intervene at an early stage.

In laparoscopic hepatectomy, the risk of gas embolism is considered to be particularly high, and the introduction of large amounts of carbon dioxide into the bloodstream represents a critical situation. Therefore, it is necessary to keep in mind that management with limited transfusion—as in open hepatectomy—may contribute to this situation. Moreover, it is necessary to verify whether transfusion and circulatory management using not only CVP but also a single stroke volume coefficient based on minimally invasive monitoring (e.g., intravascular arterial blood pressure) would be useful. When postoperative symptoms such as paralysis occur, as in the present case, consideration of the effects of the patient's intraoperative position and the performance of imaging studies are important for making a diagnosis of paradoxical carbon dioxide embolism.

The purpose and content of this case report were explained to the patient in writing and their consent was obtained. An abstract of the text was presented at the 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Control in Medicine (2022, Nagasaki, Japan).

The authors have no conflicts of interest to declare in association with this study.

References

- 1) Bonjer HJ, Hazebroek EJ, Kazemier G, et al: Open versus closed establishment of pneumoperitoneum in laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1997; 84: 599-602.
- 2) Cottin V, Delafosse B, Viale JP: Gas embolism during laparoscopy: A report of seven cases in patients with previous abdominal surgical history. *Surg Endosc* 1996; 10: 166-9.
- 3) Tranchart H, Dagher I: Laparoscopic liver resection: A review. *J Visc Surg* 2014; 151: 107-15.
- 4) Kobayashi S, Honda G, Kurata M, et al: An experi-

- mental study on the relationship among airway pressure, pneumoperitoneum pressure, and central venous pressure in pure laparoscopic hepatectomy. *Ann Surg* 2016; 263: 1159-63.
- 5) Martineau A, Arcand G, Couture P, et al: Transesophageal echocardiographic diagnosis of carbon dioxide embolism during minimally invasive saphenous vein harvesting and treatment with inhaled epoprostenol. *Anesth Analg* 2003; 96: 962-4.
 - 6) Park EY, Kwon JY, Kim KJ: Carbon dioxide embolism during laparoscopic surgery. *Yonsei Med J* 2012; 53: 459-66.
 - 7) Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 403-15.
 - 8) Shin HY, Kim DW, Kim JD, et al: Paradoxical carbon dioxide embolism during laparoscopic cholecystectomy as a cause of cardiac arrest and neurologic sequelae: A case report. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67: 425-8.
 - 9) Kobayashi A, Shirozu K, Karashima Y, et al: Cerebral infarction detected after laparoscopic partial hepatectomy: Case report. *JA Clin Rep* 2019; 5: 82.
 - 10) Yao Y, Xu M: Carbon dioxide: the cause of devastating stroke without hemodynamic compromise during laparoscopic nephrectomy with injury of the inferior vena cava: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24892.
 - 11) Fors D, Eiriksson K, Arvidsson D, et al: Gas embolism during laparoscopic liver resection in a pig model: Frequency and severity. *Br J Anaesth* 2010; 105: 282-8.

関連学会印象記

第87回日本循環器学会学術集会

岸 拓 弥*

2023年3月10日(金)から12日(日)にかけて、福岡にて第87回日本循環器学会学術集会が開催された(写真1)。大会長の筒井裕之先生(当時九州大学大学院医学研究院循環器内科学教授)のもと、「NEW CHALLENGE with NEXT GENERATION」をテーマに、福岡国際会議場・福岡サンパレス・マリンメッセ福岡・福岡国際センターで活発な討論が行われた。2019年3月に第83回学術集会をパシフィコ横浜で現地開催のあと、新型コロナウイルスの影響で84回は完全オンライン開催(開催時期も3月から8月に延期)・85回はハイブリッド開催・86回は完全オンライン開催となっていたが、今回は完全現地開催が可能となったことは感慨深いものであった。天候も良く、予想よりもはるかに多い参加者が福岡に集結し、数年前までは当たり前前の「会場に集まった聴衆の前での発表や討論」が復活したのである。また、久しぶりの再会や、オンラインでは繋がっていたがリアルでは初めての出会い(これは不思議な感覚である)が会場にあちこちで行われていた。さらに、リアルな展示会場も久しぶりの実施で盛況であった。

そのような中で、歴史ある美甘レクチャーは大会長の師である Douglas L. Mann 先生 (Washington University School of Medicine)、真下記念講演は中村祐輔先生(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・

栄養研究所 理事長)からであった。筒井裕之大会長は「心不全に挑む・患者を救う～医師として・学会として～」のタイトルで会長講演を行った。プレナリーセッションとして以下の17セッションが行われた。

1. 包括的高度慢性下肢虚血治療の展望
 2. 血管石灰化機序における新たな発見
 3. がん診療における腫瘍医との連携と循環器専門医の役割
 4. 遺伝性不整脈の診断と治療の最前線
 5. 心臓カテーテル治療による脳卒中予防対策
 6. 心不全の在宅治療－multidisciplinary approach・モニタリング・DT・終末期
 7. 心不全診療のための画像診断
 8. 血管の老化/非老化の表現型：基礎的/臨床的知見をまとめる
 9. imaging と physiology で心血管イベントを予測する
 10. ISCHEMIA 後の虚血性心疾患におけるハートチームの在り方
 11. 循環器疾患患者コントロールのための Personal Health Record
 12. 成人期に達した Fontan 症例の課題
 13. SGLT2 阻害薬の循環器疾患における基礎と臨床
 14. 大動脈瘤・大動脈解離 From Bench to Bedside
 15. HFpEF の分子機構
 16. 植込み型心臓電気デバイス治療の新エビデンスとアドバンステクノロジー
 17. 循環器疾患における再生医療の現状と将来
また、シンポジウムとして以下の24セッションが行われた。
1. 血圧のウェアラブルデバイスと Society5.0 (著者が座長を務めた)
 2. AI が変える循環器領域
 3. 未来の医療機器・デバイスのために
 4. より良い ACS 診療体制の構築
 5. 多疾患併存・ポリファーマシー・認知症時代の循環器疾患診療のあり方を考える
 6. 循環器領域における保険診療の課題と対策：



写真1

* 国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

CCU 加算と費用対効果

7. 三尖弁逆流症の現状と新たな治療戦略
8. 高齢者の心房細動治療：非薬物療法を中心に
9. HFpEF に対するこれからの標準治療
10. Progress in Diagnosis and Treatment of CTEPH
11. 薬物治療可能な心筋症の非侵襲的画像診断：早期診断のための活用法
12. 心筋疾患に合併した不整脈の診断と治療
13. Big Data Utilization in Cardiovascular Medicine~present and future
14. 心不全における骨格筋異常と心臓リハビリテーション
15. 心不全における細胞死のバイオロジー
16. ミトコンドリア心血管疾患の病態メカニズム
17. わが国にあるべき destination therapy とは
18. 肥満・異所性脂肪と心臓血管病：心代謝連関からみた病態と治療戦略
19. 循環器救急診療における近年の補助循環の役割
20. 透析患者に対する TAVI の成績
21. CCS の診断と治療はどうあるべきか？
22. マルチモダリティを用いた右室機能評価 Update
23. 心疾患を伴う周産期の薬物治療
24. 大動脈緊急症からいかに患者を救命するか？：最新の知見と集学的診療体制

その他、海外から第一人者と演者として招待する9講演、Meet the Expertが9セッション、海外学会とのジョイントシンポジウムが7セッション、Special Sessionが7セッション、会長特別企画6セッション、会長企画シンポジウムが12セッション、パネルディスカッションが8セッション、トピックが3セッション行われた。一般演題として口述発表・ポスター発表も多数行われた。研修医はもちろん、医学部学生や高校生が参加するセッションも企画された。内容としては、人工知能の活用やビッグデータ解析に関するものが年々増えており、循環器領域においてもトピックであることを実感した。また、心不全療養指導士の集まり(心不全療養指導士カフェ)は今回で最も盛況であった企画の一つであり、心不全の多職種連携チーム医療が注目されていることも改めて感じることができた。一方で、オンラインに比べて質疑応答が活発になるとは必ずしも限らず、会場でのスライドが見えにくかったり音声聞き取りにくかったりすることもしばしばであった。今後は、以前のような開催形式にこだわらず、現地ならではの新しい学術集会開催方式を考える必要がある。

日本循環制御医学会としては、循環整理に関する演題や討論はほとんどなく、著者としては物足りなさもあった。両学会において、合同シンポジウムの開催等、連携が今後は必要だと感じた。

関連学会印象記

33rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: AAS annual meeting

横井 愛美*

AASについて

2022年11月2～5日の4日間、米国ハワイ州で2番目に大きな島であるマウイ島のラハイナにて、American Autonomic Society (AAS)の学術集会が開催されました。AAS設立の目的は、自律神経システムに関心を持つ研究者や臨床家が交流する場を提供することであり、1990年に初回の年次大会が開催され、1992年に正式な学会となりました。直近の過去2年間はCOVID-19感染症の影響によりVirtual Meetingだったため、ハイブリッドとはいえ現地開催は3年ぶりであり、早朝7時から設置された学会の軽食会場は、学会のプログラム開始を待たず多くの参加者でにぎわっていました(写真1)。現地参加者は事前登録者が256名、実際にはさらに沢山の人が参加していたようです。

セッションと主なトピックス

7セッション 28演題のシンポジウム、3演題の



写真1 学会会場前のフリースペース
早朝には多くの参加者がフルーツを食べながら
談笑していた

Plenary Lecture、Debateセッション、分野により8セッションに分けられた31演題の口頭発表が行われました。ポスター発表には158演題のエントリーがあり、国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部からは、此内緑先生と著者の2人がエントリーしました。学会期間中に選ばれたtop 4 postersの演題には最終日に口頭発表の機会が与えられましたが、発表前日の昼頃に事務局からのメールで該当演題が発表されるタイトなスケジュールでした。

学会におけるトピックスの参考に、シンポジウムやPlenary Lectureの内容を紹介します。シンポジウムでは1. 脊髄障害後の自律神経異常の治療法、2. 健康と病態におけるRAS系の発展的役割、3. 小児の自律神経失調症、4. 睡眠と自律神経系、5. 自律神経失調症における認知機能、6. 疾患治療のためのニューロモデュレーション、7. 体位性頻脈症候群における管理上の問題点、の7つのトピックスについて、講演とディスカッションが行われました。Plenary Lectureでは自律神経疾患治療の基礎と応用として、脊髄障害後の自律神経失調症、自律神経失調症の病態と薬理学、多系統萎縮症の新規治療法のための遺伝的探索、という内容で3講演が行われ、Victoria Claydon先生、Italo Biaggioni先生、辻省次先生がそれぞれお話されました。また、Debateセッションでは、迷走神経性失神に対するペースメーカーと心臓神経アブレーション治療について扱っており、特に印象に残りました。循環器分野とは異なる側面から、自律神経システムについて勉強することができた貴重な機会でした。

ポスター発表

著者自身は獣医師という立場ですが、2022年度の1年間、国立循環器病研究センターにて循環動態と自律神経の関わりについて一から勉強させていただき、本学会理事でもある川田徹先生に

* 国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部

ご指導いただいた研究成果に関して、ポスター発表を行いました。ポスターセッションでは比較的小規模の学会である利点か、チーズやアルコールを片手にした人々で常時にぎわい、お互いのポスターに対してそれぞれ活発に議論が行われていました。学会会場であるものの、気兼ねなく話せる雰囲気があり、英語が堪能ではない著者の質問にも好意的に説明してくれる参加者が多くいました。また、ポスターセッションではラフな雰囲気とハワイという立地もありアロハシャツの参加者も何人も見かけました(写真2)。

ポスターの内容で多かったトピックスは起立性低血圧、POTS(姿勢性起立性頻脈症候群)であり全体の1/3を占め、臨床研究が多い印象でした。以下、ポスターセッションの分野と演題数です。

- Autonomic failure (15)
- Autonomic physiology & pathophysiology: Basic science and animal studies (19)
- Autonomic physiology & pathophysiology: Human studies (42)
- Diabetic, Autoimmune & other autonomic neuropathies (10)
- Genetic autonomic disorders (5)
- New technologies (10)
- Orthostatic hypotension, supine hypertension & syncope (29)
- Pediatric autonomic disorders (4)
- Post-COVID autonomic disorders (22)
- POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) (25)

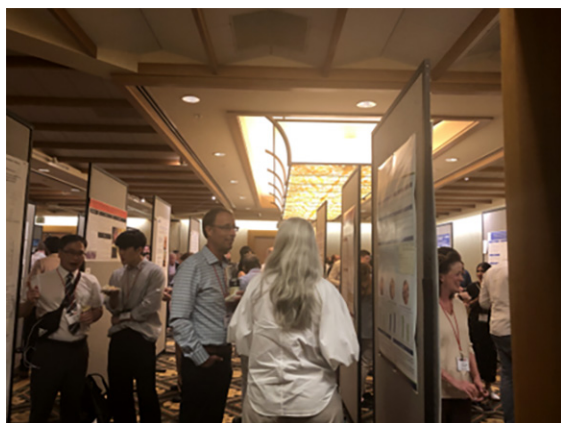


写真2 ポスター会場

著者は Autonomic physiology & pathophysiology: Basic science and animal studies のセッションで、心不全治療薬であるベルイシグアトと動脈圧受容器反射との関係について「The impact of vericiguat on baroreflex-mediated sympathetic circulatory regulation」という演題を発表しました。循環器分野に関連する研究や動物実験を行っている参加者が少なかったためか、主に研究のプロトコルや薬剤について質問を受けました(写真3)。

おわりに

今回初めて国際学会で発表するにあたって、一つ一つ単語の発音や実験手技の説明をできるよう練習したり、質問や受け答えのフレーズについて勉強したりと臨みましたが、実際の会場では身振りも交えて何とか伝えられた印象で、もどかしく感じる場面も多くありました。特に他の参加者に質問する際、自律神経分野の英単語に疎かったため苦戦しました。

国立循環器病研究センター循環動態制御部では、循環器分野だけではなく自律神経との相互作用についても幅広く深く教えていただいたおかげで、自律神経系にも興味を持つことができました。今後も引き続き勉強していきたいと思えます。



写真3

2009～2010年のAAS Presidentを務めていたMark Chapleau先生と著者
著者のポスター発表に熱心に耳を傾けてくれた。

留学速報

カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) Sanford Consortium for Regenerative Medicine

和 泉 俊 輔*

はじめに

2019年5月から2021年2月までアメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴにある UC San Diego 麻酔科の Dr. Marsala の研究室で脊髄疾患に関連した研究をしました。2023年4月の現在、もう渡米したときから4年、日本へ帰国してからも2年と経ちましたがこれからも忘れることのない大切な時間だと実感しています。留学したいなと思っている人にも留学に興味は無いなと思っている人にも留学はお勧めしたいです。

留学するまでの経緯

医師の臨床研修制度の変更があった2004年に琉球大学を卒業し琉球大学病院で初期研修を行い2006年に琉球大学麻酔科学講座に入局しました。琉球大学病院で麻酔の基本を学び、沖縄県立八重山病院で離島医療を経験し、沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで小児麻酔を経験し、小倉記念病院で心臓血管外科麻酔を学びました。そして2010年に琉球大学病院に戻り麻酔科専門医試験を経て麻酔科専門医となりました。2012年4月に琉球大学大学院に社会人大学院生として山本秀幸教授の生化学講座に所属し培養肺胞細胞を用いた研究で2017年11月に医学博士となりました。臨床をしながらの基礎研究生活は楽しくても時間のやりくりが大変でした。

海外への留学に関しては行く機会があれば行きたいなと大学生の頃から何となく思って過ごしていました。実際に留学に関して調べ始めたのは大学院で学位を取得してからになります。臨床面では大血管手術の運動誘発電位に関連した仕事も増加してきていたため自分の中でも脊髄に関連した研究で自信を持てるものが欲しいなと言う意味合いもありました。

留学先

琉球大学麻酔科は UCSD の麻酔科に20年以上

継続して留学をしています。2018年1月に J-1VISA を取得するために DS2019 の手続きを Dr. Marsala に依頼しました。その間に次男の誕生もあり手続きを一時中断し UCSD に行くのは2019年5月と決まりました。Post doctoral fellow で行く人もいますが自分の場合は visiting scholar の身分で留学となり琉球大学から給料の保証を貰った上での研究生生活となりました。VISA 申請のために DS160 を記入し米国総領事館に面接の予約を入れました。沖縄県は県内に米国総領事館があり、自宅から車で5分ほどのところにあり近かったのは良かったです。VISA 取得後は引越しの準備やらいろいろと慌ただしく渡米までであったという間でした。

Sanford Consortium for Regenerative Medicine

Dr. Marsala の研究室は La Jolla (ラ・ホヤ) のトリーパーズに位置する SCRM にあります。SCRM は UCSD, La Jolla institute for allergy & Immunology, Salk institute for Biological Studies (ソーク研究所), Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, Scripps Research に所属する研究室の共同実験室になります。コラボレーションによって協力的集学的に幹細胞研究を進め臨床応用を行うために2006年に創設され現在は5つの組織が参加しています。徒歩でも行ける距離に多くの研究施設がありました。SCRM は2008年に T. Denny Sanford から \$30 million の寄付を受けて現在の名称になったようです。

研究について

Marsala 研究室では脊髄への薬の投与方法として脊髄軟膜下投与方法を開発していました。脊柱管内への薬物の投与方法としては脊髄くも膜下投与、硬膜外投与は臨床でも使用されていますが脊髄軟膜下投与は Marsala 研究室で開発され自分より以前に琉球大学麻酔科から留学した神里興太先生、田所貴弘先生によって良好な結果が出始めて

* 琉球大学病院麻酔科

いる薬物の新規投与方法になります。元々は脊髄虚血に関連した研究をしたいなと思っていましたが、留学当時 Marsala 研究室では脊髄軟膜下投与方法を用いて、ALS モデル動物に対し、ウイルスベクター法を用いた核酸医薬品による治療を積極的に進めていたため自分も脊髄軟膜下投与方法に関連した研究を行いました。研究生活における実験の基本的な流れとしては脊髄軟膜下投与方法を行い、手術に関連した術後神経障害が出現しないかを観察し、治療薬物を投与した際には治療効果を評価し、脊髄切片を作成して、免疫染色を行い、顕微鏡で撮影するという流れになります。大学院では細胞実験を行っていたため、動物実験は留学直前に脊髄くも膜下腔にカテーテル留置を行う練習はしていましたが、脊髄軟膜下投与方法を安定して行えるようになるまで時間を要しました。脊髄切片、免疫染色、顕微鏡での撮影というのもそれぞれに繊細な注意が必要であり、顕微鏡での撮影が終わるまでは各工程で失敗してないか心配したのを思い出します。脊髄軟膜下投与方法に関しては田所先生、脊髄切片、免疫染色、顕微鏡での撮影に関しては研究室のメキシコ出身のマリアナ、同時期に慶應義塾大学整形外科から留学していた小林喜臣先生に非常にお世話になりました。Marsala 研究室では、ALS モデル動物を作成する研究室、ウイルスベクターを用いた核酸医薬品を作成する研究室等、各研究室の研究者と協力する機会を多く得ました。またその他にもテキサス大学とのコラボレーションをしたりスロバキアの研究室からの依頼で実験をしたり、日本とのコラボレーションでは iPS 細胞を用いた実験等その他にもいろいろなことをしている研究室でした。

研究室のメンバーとの思い出

Marsala 研究室のメンバーは少なく自分も含めて7人とアットホームな雰囲気です。Marsala 研究室と今まで記載していましたがボスは Martin Marsala で普段はマーチンと呼んでいました。マーチンは実験に不慣れであろう私にも“practice, practice”とコラボの仕事をしていろいろとさせてくれました。帰国直前の最後の実験でようやく成果が出そうなときに“great job!”と言われたときは結果が何かは残せそうだと安堵したのを思い出します。それまで本当に結果の出ない実験の繰り返しでした。慶應義塾大学整形外科の小林喜臣先生には研究生活だけではなく日常生活でもいろいろとお世話になりました。慶應義塾大学では2022年にiPS細胞由来の神経前駆細胞の脊髄損傷患者への移植手術も始まり今後の発展を楽しみにしています。メキシコ出身のマリアナやコロンビア出身のニノとの話も印象に残っています。南米出身の2人はアメリカの方が安全と言うので

すが、確かにメキシコやコロンビアから来るとそういう印象を持つのだと納得しました。電気生理学・行動実験・手術器具の作成等 Marsala 研究室に欠かせないアレックス、iPS細胞の培養等をしていていたケン、小さな研究室でしたが出身を含めていろいろな背景を持っているので多様性がありました。

家族との思い

アメリカ留学は家族と行くようにとってくれたのは琉球大学麻酔科の垣花学教授です。アメリカでのアパートも決める前から家族と一緒に渡米し、生活のセットアップを時差ボケの中一緒に頑張ったのはいい思い出です。5歳の長男はキンダーが始まる前に英語も喋れないのにキャンプ(サマースクール)に放り込まれましたが、環境に適応していくのも早く驚かされました。

サンディエゴはサンディエゴ動物園、シーワールド、レゴランド等、家族で楽しめる施設があり、年間パスポートを購入し週末はいつもどこかへ行っていました。琉球大学病院で臨床をしていた時と比較すると家族で過ごす時間と言うのが本当に増えました。そして2020年3月のCOVID-19によるロックダウン以降はそれこそ家族だけとの時間が増えました。SCRMの研究室も一時的に閉鎖となり、長男の学校もオンラインへと移行していきました。オンライン授業への移行の対応は早くそういう点はアメリカ的な強さを感じました。研究室のミーティングもほぼオンラインに変更になりましたが、実験に関してはSCRMでないと行えないため研究室に通っていたので、長男のオンライン授業を見守りながら次男を見ていた妻は大変ストレスが多い時期だったと思います。家族に負担ばかりかけて楽しみが無くなってはいけないと2020年8月のサンディエゴからザイオン国立公園(写真1)、イエローストーン国立公園(写真2)、アーチーズ国立公園を巡る11泊12日のロードトリップは家族の一番の思い出です。ハイウェイを時速100マイルでぶっ飛ばし、ザイオンでは熱波に襲われ熱中症の危機に陥ったり、イエローストーンでは道路を我が物顔で歩くバイソンの大群に興奮したり、アーチーズで見た様々な景観は忘れることができません。アメリカ国立公園の自然はただただ大自然でした。

アメリカで衝撃を受けた些細な話

日本でクレジットカードの申請をして申請が却下される臨床医はほとんどいないと思いますが、アメリカでJAL USAカードと言う日本人が最初に取得することの多いカードを申請して却下されたときは衝撃を受けました。収入と信用が無いというのはこう言うことかと、こういう経験は非常



写真1 ザイオン国立公園にて



写真2 イエローストーン国立公園にて

に自分のためになりました。

運転免許試験も良い経験でした。学科はCBTで予習しておけば通常はだいたい通ります。その後実技試験がありますが、日本で20年以上の運転歴もあり余裕かと思いましたが初回はしっかりと落ちました。他の日本人の方に聞いてもだいたい一度は落ちているのでそんなものかと思いますが、やはり運転免許は必須なので衝撃を受けました。

治安に関して

住居の選択は非常に重要で治安の面やこどもの学校を考えると学区は非常に重要になります。と言う訳でUCSDの研究者が多い地区に住むわけになります。治安が良いと言われる地区に住みま

したが、しっかりと空き巣に入られてしまいました。2019年12月でしたがクリスマスシーズンと言うとアメリカ人はほとんど仕事も手につかないくらい浮かれています。私たち家族もバルボアパークのDecember Nightsに出かけましたが帰宅して玄関の戸を開けると、なぜか部屋から風が吹いてくる。明かりをつけるとバルコニーの窓が開いている、近づくとガラスが割られていました。これがアメリカかと納得しつつ緊急事態と思い911を初めてコールしました。近くに犯人は居るのかと聞かれ、いないと思うと返答すると“it's not an emergency.”と言われ近所の駐在所の電話番号を教えられそこにかけると言われました。だいぶのんびりと警察官がやってきましたが、さすがアメリカと納得してしまいました。ガラスの割れたままのアパートメントで過ごすのは寒いし安全面でも心配があったので長男は長崎大学麻酔科のノノ宮大雅先生にその日は預かって頂きました。その後アパートメント内で引っ越しをした際にもノノ宮先生、奈良県立医科大学麻酔科の寺田先生、慶應義塾大学の小林先生には引っ越しを手伝って貰い大変お世話になりました。また比較的治安のよい地区のはずのアパートメントの駐車場で車上荒らしにも会いましたが念のため911に電話をすると、車上荒らしはオンライン登録しとけと言われ、もちろん警察官が現場を見に来ることもなかったです。さすがアメリカです。

まとめ

留学するにあたって垣花学教授からは家族で楽しんでくるように言われました。実験の結果は気にしなくても良いとも言われたと思います。日本で臨床医をしている先生方は家族の協力を得て臨床に励んでいる先生が多いと思います。アメリカ

では家族と過ごす時間が増えました。このくらい家族と過ごすのが普通なのではないかという思いは現在もあります。日本帰国後は沖縄県立宮古病院で2年間忙しく臨床をしながらも家族と過ごす時間を多く持つことができました。2023年4月から沖縄県立中部病院に異動となりましたがやはり忙しくなってしまいました。海外を志向する優秀な先生方が多く日本人はやっぱり優秀だなんて感じています。また留学をしたことによって臨床に対する気持ちも良い方向にまた新たに生まれ変わったと感じています。海外留学は誰にとっても非常にお勧めです。

さいごに

帰国して2年以上経過していますが、執筆の機会を与えて下さいました原哲也先生、快く送り出してくれた垣花学教授、琉球大学麻酔科の同門の先生方、留学先でのアドバイスをしてくれた山本秀幸教授、受け入れてくれたマーチンはじめMarsala研究室のメンバー、サンディエゴでお世話になった多くの先生方に改めて感謝をしたいと思います。慣れないアメリカでの生活を一緒にしてくれた妻と子供たち、本当にありがとう。以上を持ちまして私の留学速報とさせていただきます。

- 文 献 紹 介 -

I

ラットの軽度急性呼吸窮迫症候群において、肺損傷は呼吸数の急激な増加により誘発されるがリクルートメント操作により防止される

Xavier PH, Fonseca ACF, Gonçalves LA, et al: Lung injury is induced by abrupt increase in respiratory rate but prevented by recruitment maneuver in mild acute respiratory distress syndrome in rats. *Anesthesiology* 2023; 138: 420-35.

背景:人工呼吸による肺損傷を軽減するために、時間の経過とともに呼吸数(RR, respiration rate)を徐々に変化させることが有効かどうかはまだ報告されていない。著者らは、RRを徐々に増加させると急激に増加させる場合よりも人工呼吸による肺損傷が軽減し、またRRを急激に増加させる前にリクルートメント操作を行うことで有害な生物学的影響を防ぐことができると仮定した。

方法:リポポリサッカライドを気管内投与した24時間後、全身麻酔下の49匹の雄のWistarラットに1回換気量6 ml/kg、呼吸終末陽圧3 cm H₂Oで人工呼吸を行い、呼吸パターンを以下のように変化させた(各群 n = 7)。(1)RR = 70 回/分で2時間、(2)70 回/分で1時間の後、130 回/分で1時間、(3)130 回/分で2時間、(4)70 回/分で30分、その後60分までに70 回/分から130 回/分まで緩やかに(2 呼吸/分)増加、以降130 回/分、(5)初めの60分間で70 回/分から130 回/分までさらに緩やかに(1 呼吸/分)増加、以降130 回/分、(6)130 回/分で1時間、(7)130 回/分で1時間の前に30秒間のリクルートメント操作(連続気道陽圧30 cm H₂Oで30秒)を行う。

結果:人工呼吸終了時の累積びまん性肺泡損傷スコアは、RRが急激に増加した群と比較して緩やかに増加した群が低かった。またRRが急激に増加した群と比較して、緩やかに増加した群では肺の過膨張や不均一性も低かった。リクルートメント操作は、RRが急激に増加した群における上皮・内皮細胞損傷を示す遺伝子発現の増加を抑制した。

結語:ラットの軽度実験的急性呼吸窮迫症候群では、RRを急激に増加させるよりも、徐々に増加させた方が人工呼吸誘発性肺損傷の発症を軽減できた。さらに、リクルートメント操作によりRRの急激な増加による有害な生物学的影響が防止されることが示唆された。

(徳島大学病院歯科麻酔科
西川 美佳)

非心臓手術後の左室相対的壁厚と急性腎障害の関連
Goeddel LA, Erlinger S, Murphy Z, et al: Association between left ventricular relative wall thickness and acute kidney injury after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2022; 135: 605-16.

背景:急性腎障害(AKI, acute kidney injury)は非心臓手術後に循環機能不全を惹き起こす原因となる。術前の心血管系マーカーと腎障害の関連を示すことは、リスク評価や術前介入の指標になるかもしれない。左室駆出率(LVEF, left ventricular ejection fraction)が保たれている患者において、心エコー検査時に計測する左室相対的壁厚(RWT, relative wall thickness)の増加は心筋機能不全や長期的な心不全リスクと関連があるが、術後合併症との関連についてはいまだ研究されていない。著者らはLVEFが保たれているハイリスク非心臓手術患者において、術前RWTとAKIの関連を調べた。

方法:2016年1月1日から2018年6月30日までに非心臓手術(ハイリスク腹腔内もしくは胸腔内非心臓手術)が予定され、術前12ヵ月以内に経胸壁心エコー検査を受けた18歳以上の患者を対象とした。術前クレアチニンが2 mg/dl以上、もしくはLVEFが50%未満の患者は除外した。AKIは血清クレアチニンが術後48時間以内に基準値から0.3 mg/dlの増加または、術後7日以内に50%以上増加した場合と定義し、RWTとAKIの関連を術前の患者因子別に評価した。AKI発症に強く関連する術中因子、特に脱水等の影響も考慮した。

結果:1,041人の患者(62歳±15歳、女性:59%)が本研究に参加した。術後7日以内にAKIを発症したのは145例(13.9%)であった。壁厚増加に伴い、262人中20人(7.6%)、259人中40人(15.4%)、259人中40人(15.9%)、263人中39人(14.8%)がAKIを発症した。RWTの値が大きくなるとAKIの対数も割合も増加した。基礎疾患等の術前要因で補正すると、RWTが0.1増加するにつれてAKIの発症率は約26%増加した。術中要因で補正すると、RWTとAKIとの間に関連はなかった。また、RWT増加は入院期間等とも関連は認められなかった。

結語:左室RWTは、LVEFが保たれているハイリスク非心臓手術後7日以内のAKI発症と高い関連を示す心血管系因子であった。リスク戦略や術前介入の評価として日常的に行われているRWT計測を利用するには、さらなる研究が必要である。

(徳島大学病院歯科麻酔科
高田 真里菜)

肺切除手術における術後回復促進プログラムとオピオイド消費量：後ろ向き観察研究

Son J, Jeong H, Yun J, et al: Enhanced recovery after surgery program and opioid consumption in pulmonary resection surgery: A retrospective observational study. *Anesth Analg* 2023; 136: 719-27.

背景：肺切除手術は術後激しい痛みを惹き起こし、通常(特に術後初期)オピオイドを使用した鎮痛を必要とするが、オピオイドの大量投与は様々な有害事象に関連する。著者らは、術後回復促進(ERAS, enhanced recovery after surgery)プログラム下で肺切除術を受けた患者は、従来の治療を受けた患者よりもオピオイドの消費量が少ないと仮定した。

方法：2019年8月から2020年12月までに計2,147人の患者が肺切除手術を受けた。当院の2人の外科医がそれぞれの患者にERASプログラムを実施した。スクリーニング後、患者は受けた治療に基づいてERASグループと従来のグループに分けられた。次に2群を安定化逆確率重みづけ後に比較した。主要評価項目は手術から退院までの間のオピオイド消費の合計量とした。副次的評価項目として、体動時の毎日の平均および最高疼痛強度スコア、オピオイド関連の有害事象、集中治療室(ICU, intensive care unit)滞在期間、入院期間、およびClavien-Dindo分類で定義された術後合併症が含まれた。さらに、オピオイド処方なしで退院した患者数も評価された。

結果：最終的に、2,120人の患者が対象となった。手術から退院までのオピオイド総消費量(中央値[四分位範囲])は、ERAS群(n = 260)が従来群(n = 1,860)より少なかった(モルヒネ：44 [16 ~ 122] mg vs 208 [146 ~ 294] mg；中央値差：-143 mg; 95%CI, -154 ~ -132; P < 0.001)。オピオイド処方なしで退院した患者数はERAS群が有意に多かった(156/260 [60%] vs 329/1860 [18%]；オッズ比, 7.0; 95%CI, 5.3 - 9.3; P < 0.001)。術当日の労作時の平均および最高疼痛強度スコアは、ERAS群が従来群よりも低かった(平均疼痛強度スコア：[3.0 ± 1.7 vs 3.5 ± 1.8; 平均差, -0.5; 95%CI, -0.8 ~ -0.3; P < 0.001, 最高疼痛強度スコア：[5.5 ± 2.1 vs 6.4 ± 1.7; 平均差, -0.8; 95%CI, -1.0 ~ -0.5; P < 0.001)。ICU滞在期間、入院期間、Clavien-Dindo分類に有意差はなかった。

結語：ERASプログラム下で肺切除を受けた患者は、臨床転帰に変化なく従来の管理を受けた患者よりもオピオイドの消費量が少なかった。

(徳島大学病院歯科麻酔科
篠島 理)

II

末期腎不全患者における術前血液透析のタイミングと術後死亡率の関連性

Fielding-Singh V, Vanneman MW, Grogan T, et al: Association between preoperative hemodialysis timing and postoperative mortality in patients with end-stage kidney disease. *JAMA* 2022; 328: 1837-48.

【要約】手術当日に血液透析を受けていない末期腎不全患者では、最終血液透析日から手術までの間隔は、術後死亡率と相関する。

【背景】末期腎不全患者は健常人と比較して、術後死亡率、術後心筋梗塞、脳卒中、敗血症、手術部位感染等のリスクが高い。術前血液透析のタイミングが周術期リスク因子である可能性があるが、術前血液透析の最適なタイミングは明らかではない。本研究では、術前の血液透析のタイミングと術後転帰の関連性を検討した。

【方法】対象は18歳以上 末期腎不全で週3回の血液透析中の患者。期間は2011年1月1日～2018年9月30日(フォロー～2018年12月31日)に手術を受けた患者。primary exposureとして術前最終の外来透析と手術までの日数と、手術当日(術後)の透析施行の有無。primary outcome：術後90日死亡率、副次的アウトカム：術後90日の心血管死、心血管系イベントによる再入院、脳卒中、敗血症、感染症を、多変量解析を用いて検討。

【結果】46,828人の患者を対象に1,147,846件の手術を解析。このうち、血液透析と手術の間隔が1日だったのは65.4%、2日だったのは24.9%。術後90日以内の術後死亡率は34,944例(3.0%)で、血液透析から手術までの間隔が長いほど有意に高かった。この結果は、術後14日以内および30日以内の周術期死亡率についても一貫していた。手術当日の血液透析は、90日後の死亡率の低下と有意に関連していた(絶対リスク、4.0%対手術当日に血液透析を受けない4.5%；絶対リスク差、-0.5% [95%CI, -0.7 ~ -0.3]；補正HR、0.88 [95%CI, 0.84 ~ 0.91])。血液透析と手術の間隔が2日または3日の患者でも、同日血液透析を受けた場合、未調整の90日術後死亡率は、間隔が1日の患者と有意差はなかった。

【結論】本結果のリスク差は小さく、検討していない交絡因子によって影響を受ける可能性があるが、少なくとも血液透析から手術までの間隔が長くなることは、術後死亡率の高いリスクとなることを示す結果であった。

成人に対する気管支鏡検査におけるレミマゾラムの有効性と安全性について

：多施設 / 無作為化 / 二重盲検 / 陽性対照試験

Zhou YY, Yang ST, Duan KM, et.al: Efficacy and safety of remimazolam besylate in bronchoscopy for adults: A multicenter, randomized, double-blind, positive controlled clinical study. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1005367.

【要約】気管支鏡検査の際の鎮静薬として、超短時間型の新しいベンゾジアゼピン系薬剤であるレミマゾラムは有効である。

【背景】現在、気管鏡検査において最もよく使用される静脈鎮静薬はプロポフォールやミダゾラムであるが、欠点としてプロポフォールには低血圧、注射部痛、ミダゾラムには作用発現の遅さ、半減期の長さが挙げられる。超短時間作用型麻酔薬であるレミマゾラムは現在の麻酔薬の欠点を補うことができるかもしれない。

【方法】前向き、多施設共同、無作為化二重盲検比較試験。2020年11月から2021年6月にかけて11医療機関で実施。310名の対象患者を無作為に1対1の割合で2群に割り付け。0.2 mg/kgのレミマゾラムまたは2 mg/kgのプロポフォールを投与し、気管支鏡検査時のレミマゾラムの有効性と安全性を評価。主要評価項目：鎮静成功率、副次評価項目：試験薬投与から意識消失までの時間、完全覚醒までの時間、気管支鏡検査終了から完全覚醒までの時間、モニター解除可能となった時間、レスキュー薬を使用した割合、安全性評価：呼吸抑制 (SpO₂ 90% 未満)、低血圧 (sBP90 mmHg 以下、ベースより 20% 以上低下)

【結果】レミマゾラム群 154 名・プロポフォール群 153 名を分析。レミマゾラムの鎮静効果はプロポフォールと比較して非劣性。試験薬投与から意識消失までの時間と完全覚醒までの時間がプロポフォール群と比較してレミマゾラム群は 1.5 倍。レミマゾラム群では低血圧、治療の必要な低血圧の発生率および注射部の発生率がプロポフォール群と比較して有意に低かった。

【結論】レミマゾラムによる中等度の鎮静は気管支鏡検査において有効であり安全である。

レミマゾラムとプロポフォール目的血中濃度調節投与による全身麻酔導入時の血行動態の比較：単一施設無作為化対照試験

Sekiguchi R, Kinoshita M, Kawanishi R, et.al: Comparison of hemodynamics during induction of general anesthesia with remimazolam and target-controlled propofol in middle-aged and elderly patients: A single-center, randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2023; 23: 14.

【要約】レミマゾラム持続投与と target controlled infusion (TCI) を用いたプロポフォール投与による麻酔導入時の血行動態に両群間で有意な差は認めなかった。

【背景】術中の低血圧は、心血管イベントと急性腎障害と関連している。プロポフォールによる麻酔導入は低血圧を惹き起こすリスクの一因であり、高齢になるとさらに顕著になる。一方、レミマゾラムによる麻酔導入は低血圧のリスクを下げる可能性がある。本研究はレミマゾラムと TCI によるプロポフォールの麻酔導入中の血行動態を比較するために計画された。

【方法】対象は 45 ~ 80 歳の 40 人。麻酔導入時に使用する薬剤で、レミマゾラム 12 mg/kg/h (レミマゾラム群) とプロポフォール 3 μg/mL (プロポフォール群) に分け、主要評価項目として、麻酔導入時の平均血圧 (MAP, mean arterial pressure) の変化値、副次評価項目として、estimated Continuous Cardiac Output (esCCO) から得られる心拍数 (HR, heart rate) ・心拍出量 (CO, cardiac output) ・1 回拍出量 (SV, stroke volume) の変化値を比較。

【結果】レミマゾラム群 20 名・プロポフォール群 20 名を分析。主要評価項目、副次評価項目ともに両群間で有意差は観察されず。MAP と SV は意識喪失までの時間に関わらず、変化値の大きな減少は認めなかった。

一方、HR と CO に関しては、意識消失までの時間が大きく影響し、意識喪失までの時間に比例して HR と CO の低下が大きくなった。しかしながら、意識消失までの時間を調整後も、2 群間での有意差は認めなかった。

【結論】麻酔薬の選択だけではなく、投与量や投与方法も麻酔導入時の血行動態の変化に大きな影響を及ぼす。血行動態への影響が少ないとされるレミマゾラムを用いた麻酔導入時でも、プロポフォール使用時と同様に低血圧出現に注意が必要である。

(九州大学病院手術部
白水 和宏)

III

ISCHEMIA 試験とその続報をめぐって

ISCHEMIA (International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches) 試験とその続報を概説する。

安定冠動脈疾患に対する侵襲的、保存的治療戦略 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al: Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Eng J Med 2020; 382: 1395-407.

ISCHEMIA 試験とは2020年に New England Journal of Medicine に掲載された前向き試験である。様々な検査にて severe また moderate の心筋虚血を有する患者 5,179 名を invasive 群 (2,588 名) conservative 群 (2,591 名) に無作為化した。除外基準としては腎機能低下、急性心筋梗塞、低左心機能、左主幹部病変等が挙げられた。

invasive 群では血管造影を行い、血行再建の適応であれば血行再建 (PCI, percutaneous coronary intervention) または coronary artery bypass grafting (CABG) を選択し、加えて薬物治療を行う。conservative 群では薬物治療のみを行い、薬物治療が奏功しなければ血管造影を行い、適応であれば血行再建を行うこととした。平均観察期間は 3.2 年であり、主要評価項目は心臓死亡、心筋梗塞、狭心症による入院、心不全、心停止の複合項目とされた。その結果、invasive 群では 2,054 名 (79.4%) で血行再建が施行され、その内訳は PCI 74%, CABG 26% であった。invasive 群でも薬物治療のみを行われた患者が 20% 程度いたことになる。conservative 群では 667 名 (25.7%) で血管造影を施行され、544 名 (21.0%) で血行再建が施行された。フォローアップの結果、主要評価項目、全死亡、心筋梗塞の発生率に両群間で有意差を認めなかった。

一見すると、生存率や心筋梗塞率に変わりはないのだから、PCI や CABG を行っても意味がないのではないかと考えてしまう。しかし、ISCHEMIA 試験は strategy の比較であって、薬物治療と PCI や CABG を比較した試験ではない。上述したように invasive 群でも薬物治療を行った例が 20% 程度存在し、conservative 群でも血行再建を行った群が 20% 程度に上る。単純に PCI や CABG の効果を解釈できない結果になっている。この論文の解釈を巡り議論百出する状況になったが、2021 年に発表された ACC/AHA/SCAI 冠血行再建ガイドラインでは、ISCHEMIA 試験の結果

を引用し、無症状で左主幹部病変ではなく、EF が 50% 以上あり、三枝病変である場合は PCI、CABG ともに推奨レベルが IIb となった。以前のガイドラインでは同様の病変では CABG の推奨度は I であり、大幅な変更である。この変更に関し、各国の心臓血管外科学会から声明が多数発表された。本邦でも日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本冠動脈外科学会が共同で声明を作成した。その要旨としては「invasive 群の血行再建は 74% が PCI であり、結果は PCI により多く影響される」「前下行枝中枢の病変が 36.2% 含まれているが、この病変に最も有用とおもわれる CABG の症例割合が少ない」「追跡期間が 3.2 年と CABG が有効となる期間に達していない」等であり、ガイドラインに引用するべきではないとした。アメリカの AATS と STS は共同で声明を発表し、やはり CABG を受けた患者数が少ないこと、追跡期間が短いこと、PCI か CABG かの選択が各医師に任されていること、ガイドライン変更に参加する研究では無いこと等を指摘している。ヨーロッパの EACTS はやはりガイドライン変更する根拠と成り得ないことを指摘しており、またガイドライン策定に外科医が関与していないことを指摘し、PCI と CABG を同じ推奨レベルに置くことは「患者の生命を脅かすことになる」と強い声明を出している。

ISCHEMIA 試験における心筋梗塞：定義の違いがもたらす発生頻度、予後、治療成績への影響 Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al: Myocardial infarction in the ISCHEMIA trial. Impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. Circulation 2021; 143: 790-804.

ISCHEMIA 試験では conservative 群と invasive 群の平均 3.2 年の追跡の間、心筋梗塞の発症率には有意差が無いと報告されている。心筋梗塞の発症率を示すグラフを見てみると invasive 群では追跡後早期に心筋梗塞の発症が多く、その後緩やかに発症例が増加し、3 年位で conservative 群を下回るようになる。しかし、ISCHEMIA 試験論文の appendix を見てみると Procedural MI (手技による心筋梗塞) と Non-procedural MI に分けて解析した図が掲載されており、Non-procedural MI の発症率は invasive 群で少なく、ハザード比が 0.67 となっている。このように心筋梗塞の評価にはその定義が問題となることがある。この論文では心筋梗塞の定義として primary definition と secondary definition を用いて ISCHEMIA 試験の結果を再検証している。primary definition では CK-MB の値を用いて心筋梗塞を定義しているの

に対し、secondary definition では troponin を定義に使用している。primary definition を使用した場合、主要評価項目 や心血管死に二群間に有意差は認めないが、secondary definition を用いた場合は、どちらも invasive 群で頻度が高かった。このように定義によっては研究の主要評価項目が左右されることを示している。

安定冠動脈疾患に対する侵襲的、保存的治療戦略の生存率

Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, et al: Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. Circulation 2023; 147: 8-19.

ISCHEMIA 試験の患者群をより長期にフォ

ローアップする ISCHEMIA-EXTEND 試験が行われ、本論文にて報告された。平均フォローアップ期間は 5.7 年まで延長されている。その結果、全死亡については conservative 群と invasive 群間に有意差を認めなかった。しかし、心血管死に関しては invasive 群で良好な結果となった。一方で invasive 群では何故か非心血管死の頻度が高く、その機序は不明。

ISCHEMIA 試験とその続報について概説した。腎機能障害のある患者を対象にした ISCHEMIA-CKD 等も計画されており、今後の続報を注視したい。

(京都府立医科大学心臓血管外科
沼田 智)

施設紹介

大阪医科薬科大学病院

中 平 淳 子*

はじめに

大阪医科大学は2016年に大阪薬科大学と法人合併し、学校法人大阪医科薬科大学として医学部、看護学部、薬学部を備えた医療系総合大学となりました。2020年には大阪医科大学附属病院から大阪医科薬科大学病院に病院の名称が変更されました。大学病院全建て替え事業が始まっており、まず2016年に主に手術室と集中治療室の入る中央手術棟が竣工、2018年にはがんや治験を扱う関西 BNCT 共同医療センターが竣工・開院しました。2022年7月には病院新本館A棟が開院し、そこには救命救急センターが新設されました。現在は、主に外来機能を担うB棟の建築が始まっており、2025年5月に竣工予定です。さらに、大講堂が入る新管理棟が2027年に完成予定です。これら病院新本館建築は、「超スマート医療を推進する大学病院」の基本方針のもとに進められています。

2022年1月に「日本医療機能評価機構 病院機能評価 一般病院3」に認定され、「患者が安心して医療を享受でき、職員が働きやすく、地域に信頼される病院づくりに貢献する」という最も厳しいとされる評価項目を満たしました。また、米「Newsweek」誌では2021年、2022年と続けて「World's Best Hospitals」に選出されています。

本誌では、著者が所属する診療科「麻酔科・ペインクリニック」の一医師の視点から、主に中央手術室と救命救急センターについて「循環制御」読者の皆様にご紹介させていただきます。

中央手術室

2015年までは旧棟で、13室を有する中央手術室と8床を有する集中治療室にて業務を行い、2015年当時の手術件数は9,078件、麻酔管理件数は6,052件でした。2016年3月に、新しい中央手術棟に移転して手術室は20室、集中治療室は16床となりました。2020年以降は、新型コロナウイルス感染症に対する対策や集中治療室での重症患者の管理を行いながらも件数は増加して

おり、2022年1年間の手術件数は12,833件、麻酔管理件数は7,129件でした。CT撮影や血管内造影等を用いた手術に対応するハイブリッド手術室を2室、感染症に対応する陰圧室を1室備えており、また、緊急帝王切開を含む超緊急手術に対応する部屋を常時1室確保しています。麻酔科医は毎朝、カンファレンスを行っており、手術室看護師、臨床工学士、集中治療医の担当者も参加します。前日の緊急手術の状況、当日の重要症例、集中治療室の状況、その他問題点等を手短かに報告・検討します。感染症拡大の影響によって、手術室や集中治療室の使用状況がめまぐるしく変わる時期がありましたが、カンファレンス等で情報を共有することで、病院の方針に従って円滑に運用できたと考えています。後に説明する「救命救急センター」の始動により、ますます手術室での緊急手術が増加しておりますが、「24時間断らない手術室」として機能を維持して行くことに変わりはありません。

手術室の環境面では、手術支援システム（日本光電、GAIA）が手術室と集中治療室で導入されています。これは旧棟の時から継続して使用されているシステムで、電子カルテとも連携されており、麻酔科医の業務効率や記録保管の面で有効であるだけでなく、詳細データを参照できるため症例で何が起こったか検証しやすくなっています。手術映像の記録や病理映像配信システムも完備されていて、術中映像（手術室全景・術野・生体モニター）の大画面一覧表示と録画機能は、特に麻酔科医にとって効率の面でも医療安全の面でも非常に有用なものとして利用されています。

現在解体中の旧棟にあった麻酔科医局や窓が一つもなかった手術室と違い、手術室内や階段には採光窓が、医局には窓が設けられているため、自然を感じることができます。また、手術室ごとに自然をテーマにした写真のパネルが各手術室の入り口や室内に掲示されており、雰囲気や和らげる工夫がなされています（図1）。20室ある手術室は、3階に16室、2階に4室と分かれて設置されています。3階手術室は中央手術棟の1フロア

* 大阪医科薬科大学病院麻酔科・ペインクリニック

全体を占め、手術室内も廊下もゆとりのある作りになっています。ここにはナースステーションの他、術前診察室や術後診察室とその待合室、患者説明室の他、大小のカンファレンスルームが設けられ、話し合いや面談に利用されています。

特筆することとして、2021年8月に当院産科病棟に「新型コロナウイルス感染症妊婦専用病床」が開設され、感染症妊婦の積極的な受け入れが行われました。2023年2月末の運用終了に至るまでにここに計229件の入院がありました。可能な限り自然分娩できる体制を整え、分娩数は121件で、うち105件が病棟の分娩室における経膈分娩となりました。「陽性妊婦も通常のお産を」という方針を貫き、基本は経膈分娩ですが、その上で帝王切開となる場合は陰圧手術室で手術を実施しました(図2)。産科・生殖医学科と助産師を含む病棟看護師を中心として、小児科・新生児科、看護部、臨床工学室、感染対策室、医療安全推進室、病院薬剤部、中央検査部、施設課、集中治療部、麻酔科・ペインクリニックの他、多くの部署が関係して運用されてきました。速やかに多方面に協力体制が築かれ、実践できることが示された例となり、非常に重要なことだと受け止めています。

救命救急センター

2022年7月に、最新設備を導入した12階建ての本館A棟が開院しました。最上階の12階には、がん総合医療センターが配置され、抗がん剤のロボット調剤が導入されています。

その1階に大阪医科薬科大学病院救命救急センターが新設されました。A棟1階の大部分が初療フロアで、三次救急対応のCT室、蘇生手術室2室、二次救急エリアがあります。

救命救急の集中治療室は「EICU」として救命救急センターの3階にあり、専用エレベーターで患者搬送しています。また、中央手術棟の中央手術室とも同じ階にあり手術の際にも移動の負担が少なく、救命率の向上に尽力しています。新型コロナウイルス感染症関連の患者管理は、救命救急センターの開設前は、中央手術棟にある集中治療室で行われていましたが、現在はこのEICUで「感染症対応」と「通常対応」をゾーニングして医療を行っています。「24時間断らない救命救急センター」と前述した「24時間断らない手術室」との連携を円滑にするべく、院内協議会で検討を行っています。



図1 手術室廊下の壁面パネル



図2 陰圧手術室の様子

EICUと同じく3階には低侵襲血管内治療センターが開設され、最新鋭の据置型デジタル式循環器用X線透視診断装置の導入により、高度な血管内治療を可能とする先進的な医療を24時間体制で提供しています。4室あり、循環器内科、脳神経外科・脳血管内治療科、放射線診断科、小児科、消化器内科、麻酔科・ペインクリニック等の関連診療科医師が連携し診療を行っています。専任の看護師・薬剤師・診療放射線技師・臨床工学技士等の低侵襲血管内治療の専門資格を持つメディカルスタッフが配属され、安全で質の高いチーム医療を行っています。

また、このA棟には、バイオフィリア・ホスピタルアートが至る所に見られ、安らぎと癒しを感じることができ、病院での憩いの空間となっています。抽象的なアートの他に、特に病院の所在地である高槻の自然をテーマにしたアートが多く含まれています(図3)。よりさりげなく安心する

空間が作り出されている印象で、患者や訪れる人の他、働く人々にも良い効果があると感じます。

おわりに

ご興味のある方は、大阪医科薬科大学病院ホームページ下部のタグ「病院新本館 建築プロジェクト」から、電子パンフレットを閲覧することができます。オンラインで視聴可能なビデオも掲載されていますのでご覧下さい。<https://www.ompu.ac.jp/maintower/>

この度は施設紹介のため、麻酔科学教室の担当「麻酔科・ペインクリニック」と「集中治療部」の内容は誌面で触れておりませんが、これから麻酔科分野を志す若手の先生方、すでに麻酔科医・他診療科医として勤務されている先生方の中でご興味のある方は、診療科代表・問い合わせメールアドレス(ane000@ompu.ac.jp)までご連絡下さい。病院見学等を随時受け付けております。



図3 壁面のアート

Life Scope G7 Life Scope G5

ベッドサイドモニタ CSM-1000シリーズ ライフスコープ G7/G5

Revolutionizing Relationship

次世代の医療に貢献する モニタリングソリューション

～患者さんの、そして医療の未来のために～



病態変化を見やすく表示、
迅速な意思決定をサポート

オープンデータプラットフォームの
構築により、効率的で質の高い
医療サービスに貢献

病態に合わせた治療をサポートする
ヒューマンマシンインタフェース
テクノロジー

グラフィックにより
業務負荷の軽減に

販売名：ベッドサイドモニタ CSM-1000シリーズ ライフスコープ G7/G5
商品コード：CSM-1701/1702/1501/1502

医療機器認証番号 229ADBZX00128000

72AH-00093

〈製造販売〉

日本光電 東京都新宿区西落合1-31-4
〒161-8560 ☎03(5996)8000

* カタログをご希望の方は当社までご請求ください。

<https://www.nihonkohden.co.jp/>

薬剤紹介

ケレンディア[®]錠 10 mg, 20 mg
(フィネレノン)

加藤 隆 児*、井 尻 好 雄*

ケレンディアの特徴

ケレンディア錠(一般名:フィネレノン)は、Bayer社で新規に合成された非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA, mineralocorticoid receptor antagonist)である(図1)。商品名は、cardio、renal、diabetesに由来した造語である。

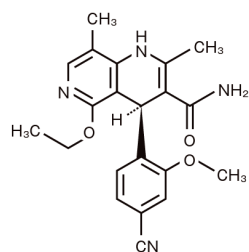
フィネレノンは炎症および線維化等を惹き起こす mineralocorticoid receptor (MR) の過剰活性化を抑えることで心血管・腎臓障害を抑制することが認められており、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の治療薬となっている。以下に薬剤の特徴を示す。

- ・フィネレノンはMRに選択的に結合し、MRの活性化を阻害した(*in vitro*)。
- ・フィネレノンは虚血再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおける腎機能障害を軽減し、線維化

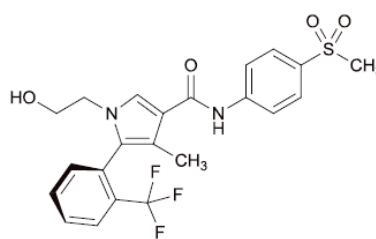
を抑制した。また、DOCA-salt誘発高血圧症モデルラットにおける心肥大および線維化を抑制し、腎肥大およびタンパク尿の発現を抑制した(*in vivo*)。

フィネレノンは化学構造中にステロイド骨格を有さず、選択的にMRに結合することでその活性化を抑制する(図1)。MRは主に腎尿細管上皮細胞において電解質の貯留・排泄や体液量の調整を行っている。近年MRは尿管管以外の腎糸球体、心臓、血管等全身に広く発現していること、さらにその過剰発現・活性化が炎症および線維化等を直接惹起することで、心臓や腎臓等における病態形成に重要な役割を担うことが明らかとなっている。そのため、MR活性の抑制は、心臓や腎臓をはじめとする臓器保護に寄与すると考えられている。

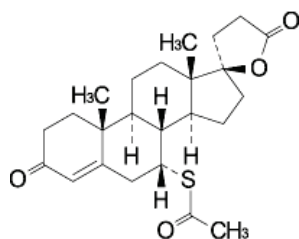
フィネレノンは、*in vitro*において、選択的にMRに結合することでその活性化を抑制し、他の



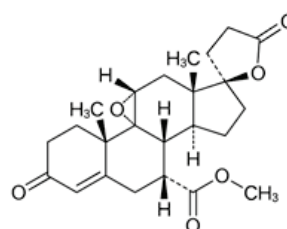
フィレネノン (ケレンディア)



エサキセレノン (ミネプロ)



スピロノラクトン



エプレレノン

図1 フィレネノン、エサキセレノン、エプレレノン、スピロノラクトンの構造式

* 大阪医科薬科大学薬学部薬物治療学I研究室

ステロイドホルモン受容体に対しての影響は非常に小さかった。さらに、*in vivo*では、心臓や腎臓における炎症および線維化を抑制し、臓器障害の進展を抑制した。近年、糖尿病を起因とする腎障害や腎機能の低下が持続する慢性腎臓病 (CKD, chronic kidney disease) において、透析導入が増加の一途をたどっている。また、CKDは心血管疾患の増加とも関連し、腎不全に至るまでの経過中に死亡に至るリスクが高いことも知られている。糖尿病を合併するCKDにおける既存の治療戦略は、主に血行動態または代謝への作用を標的としているものが多い。そこで、炎症および線維化を標的とするフィネレノンとは新たな治療選択肢となり得ると考えられる。

有効性^{1)~3)}

フィネレノンは2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において、腎複合エンドポイントおよび心血管複合エンドポイントの発現リスクを低下させる。

1) FIDELIODKD、試験 16244 (国際共同第 III 相試験) (図 2)

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (FIDELIODKD、試験 16244) において、angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬 / angiotensin receptor blocker (ARB) を含む標準治療へのの上乗せ投与により、主要評

価項目である腎複合エンドポイント (腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死)の発現リスクをプラセボに比べ有意に低下させた (HR[95%CI]:0.825[0.732~0.928], p = 0.0014)。

2) FIGARODKD、試験 17530 (国際共同第 III 相試験) (図 2)

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (FIGARODKD、試験 17530) において、ACE阻害薬/ARBを含む標準治療へのの上乗せ投与により、主要評価項目である心血管複合エンドポイント (心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中および心不全による入院)の発現リスクをプラセボに比べ有意に低下させた (HR[95%CI]:0.87[0.76~0.98], p = 0.0264)。

3) FIDELIO-DKD、試験 16244 および FIGARODKD、試験 17530 (国際共同第 III 相試験)

日本人部分集団では、国際共同第 III 相試験 (FIDELIO-DKD、試験 16244) の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおけるプラセボに対するハザード比は1を下回った (HR [95%CI] : 0.911 [0.596 ~ 1.392])。一方、その構成要素の腎不全 (HR [95%CI] : 1.349 [0.695 ~ 2.617])、および国際共同第 III 相試験 (FIGARO-DKD、試験 17530) の主な副次評価項目の腎複合エンドポイント (HR [95%CI] : 1.16 [0.63 ~ 2.14]) においては、プラセボに対するハザード比が1を上回った。

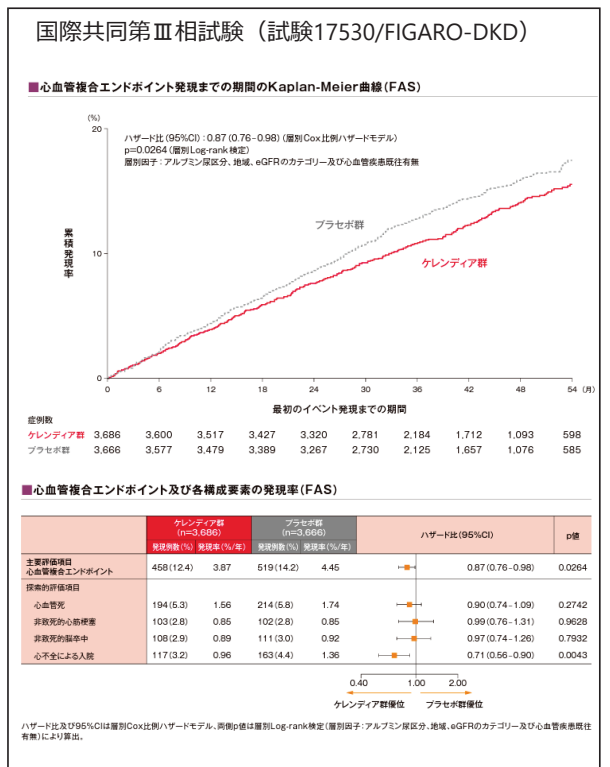
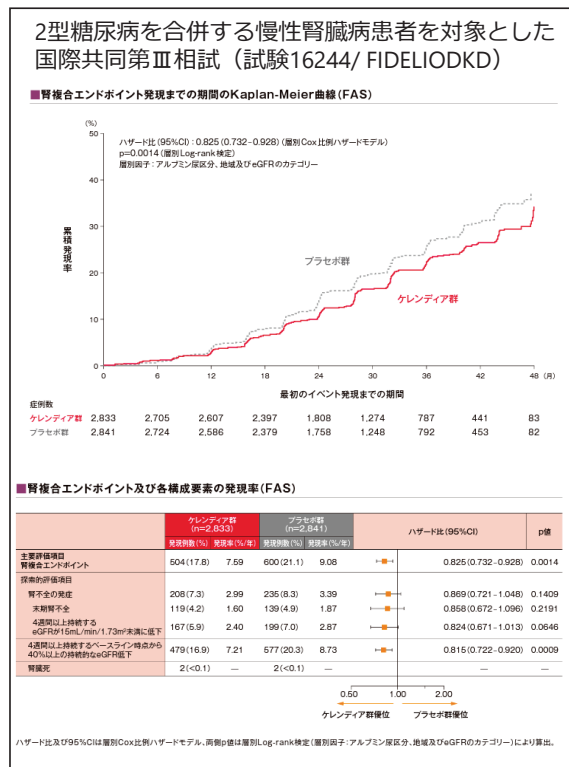


図 2 主な臨床試験結果 (文献²⁾ より引用)

安全性^{1)~5)}**1) 投与禁忌**

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、コピシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシンを投与中の患者
- ・本剤投与開始時に血清カリウム値が5.5 mEq/Lを超えている患者
高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため。
- ・重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため。
- ・アジソン病の患者
本剤の作用により病態を悪化させるおそれがあるため。

2) 重篤な副作用

高カリウム血症および糸球体ろ過率減少は重篤な副作用には該当しないが、特に高カリウム血症は添付文書上重篤な副作用として記載されている。本来は、高カリウム血症により惹き起こされる致死性の不整脈、糸球体ろ過率減少により腎不全が重篤な副作用に該当し、高カリウム血症や糸球体ろ過率減少はそれら初期症状である。

・高カリウム血症(RMP 重要な特定されたリスク)

高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8 mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始または再開、増量から4週後に血清カリウム値およびeGFRを測定し、その後も定期的に測定する。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8 mEq/L超の患者では、血清カリウム値および患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮する。

●高カリウム血症の初期症状

胸部が締め付けられる感じがする、心臓が強くどきどきする、脈が跳ぶような感じがする、全身がだるい、手足に力が入らない、手足がしびれる

- ・糸球体ろ過率減少(RMP 重要な潜在的リスク)

本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与する。

3) 重要な基本的注意

- ・降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる。

4) 特定の背景を有する患者に関する注意**①合併症・既往歴等のある患者**

- ・血清カリウム値が5.0 mEq/L超5.5 mEq/L以下の患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

- ・高カリウム血症の発現リスクが高い患者
eGFR低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往歴のある患者では、より頻回に血清カリウム値を測定する。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。

②重度の腎機能障害患者

本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25 mL/min/1.73 m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断する。また、本剤投与中に末期腎不全または透析に至った場合は、本剤の投与を中止する。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。

③肝機能障害患者

- ・重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。
- ・中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

④生殖能を有するもの

妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導する。

⑤妊婦

妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物実験(ラット)で催奇形性(重複大動脈弓)がヒトの約25倍、胚・胎児毒性(胎児体重の減少)が約19倍、受胎能への影響(卵巣重量の低値)が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験(ラット)において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

⑥授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験(ラット、静脈内投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒトの約4倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用(死亡率の増加)が認められた。

⑦小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

効能・効果

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全または透析施行中の患者を除く。

用法・用量

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 : 20 mg
 eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

【用法および用量に関連する注意】

投与開始または再開、増量から 4 週間後、その後も定期的に血清カリウム値および eGFR を測定し、次表に従って用量を調節する(表 1)。

投与中止後、血清カリウム値が 5.0 mEq/L 以下に下がった場合には、10 mg を 1 日 1 回から投与

表 1 用法および用量に関連する注意

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
4.8 以下の場合	20 mg 1 日 1 回の場合 : 維持 10 mg 1 日 1 回の場合 : 20 mg 1 日 1 回に増量(ただし、eGFR が前回の測定から 30% を超えて低下していない場合に限る。)
4.8 超 5.5 以下の場合	維持
5.5 超の場合	中止

を再開することができる。10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20 mg を投与する際には 10 mg 錠を使用しない。

薬理作用^{1),2)}

フィネレノン¹⁾は、非ステロイド型選択的 MRA であり、構造式中にステロイド骨格を有さず、選択的にミネラルコルチコイド受容体 (MR) に結合することで、MR の活性化を抑制する。MR は腎臓の尿細管等の上皮組織の他、腎臓の糸球体、心臓や血管等全身に広く発現し、その活性化には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンに加え、慢性的な高血糖状態や食塩過剰摂取等の病態下において、Rac1 等の因子が直接関与し、MR を過剰活性化させることで電解質調節障害や様々な組織において炎症および線維化を惹き起こすと考えられている(図 3)。

慢性腎臓病 (CKD) 等の腎疾患や心血管疾患の進行過程では、慢性的な MR の過剰活性化が炎症および線維化を促進し、腎臓では糸球体障害やポドサイト障害[※]、尿細管間質線維化等、心臓では心肥大、心筋線維化等の臓器障害の一因となる

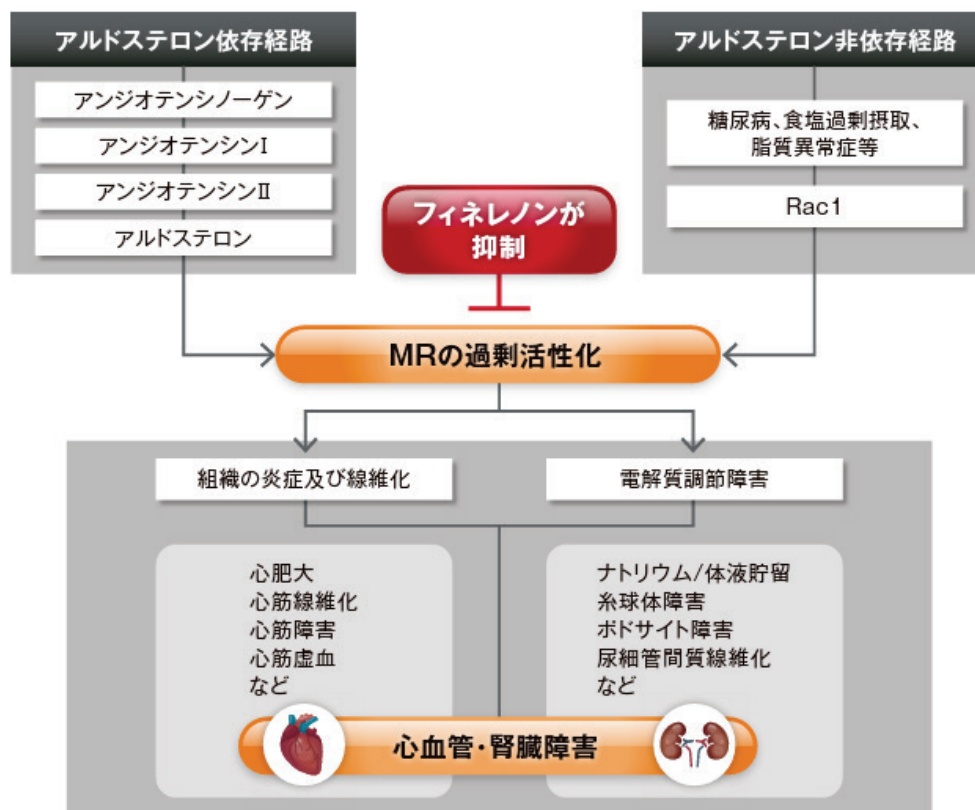


図 3 フィネレノンの薬理作用機序(文献²⁾より引用)

[※]ポドサイトは臓側糸球体上皮細胞で、アルブミンやグロブリン等の高分子蛋白が尿中へ漏出しないようにふるいの役目をしている。ポドサイト障害はアポトーシスや様々な理由から糸球体基底膜からのポドサイトの脱落が起こることで、蛋白尿と糸球体硬化が進行する。

ことが報告されている。フィネレノン¹⁾は臓器障害モデル動物において、炎症および線維化を抑制し、腎臓の機能障害の軽減や、腎肥大並びにタンパク尿の発現抑制、心臓に対しては心肥大や心筋線維化等の抑制効果が認められている。これらのことから、フィネレノンは炎症および線維化等を惹き起こすMRの活性化を抑制することで、心血管・腎臓障害の発症や進展抑制に寄与すると考えられる。

薬物相互作用^{1)~3)}

併用禁忌(併用しないこと) (表 2)

併用注意(併用に注意すること) (表 3)

文献

- 1) バイエル薬品株式会社: ケレンディア[®]錠 10mg、20mg インタビューフォーム (第2版, 2022年6月)
- 2) バイエル薬品株式会社: ケレンディア[®]錠 10mg、20mg 総合製品情報概要
- 3) バイエル薬品株式会社: ケレンディア[®]錠 10mg、20mg 添付文書 (第2版, 2022年5月改訂)
- 4) バイエル薬品株式会社: ケレンディア[®]錠 10mg、20mg に係る医薬品リスク管理計画書 (2022年6月)
- 5) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル < <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html> >

表 2 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール(イトリゾール) リトナビル含有製剤(ノービア、カレトラ) アタザナビル(レイアタツ) ダルナビル(プリジスタ、プリジスタナイーブ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) コピシスタット含有製剤(ゲンボイヤ、スタリビルド、シムツーズ、プレジコピックス) クラリスロマイシン(クラリス、クラリシッド)	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	CYP3A を強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

表3 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱い CYP3A 阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤開始時および用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察すること。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
強いまたは中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A を誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
スピロラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇および高カリウム血症が発現する危険性が增大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定する等、患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
カリウム製剤	血清カリウム値上昇および高カリウム血症が発現する危険性が增大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定する等、十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
スルファメトキサザール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇および高カリウム血症が発現する危険性が增大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定する等、十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬(スピロラクトン)が阻害するとの報告がある。

質疑応答

薬剤に対する過敏症

(大阪府：Y. I.)

(回答)加藤 隆 児*

アナフィラキシー (anaphylaxis)

1) 症状

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品(治療用アレルゲン等も含む)等に対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常5～30分以内で、死に至り得る全身の過敏反応で、特徴的症状として、急速に悪化する致命的な気道閉塞、または呼吸困難、さらには循環の異常(ショック)があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。じん麻疹等の皮膚症状、消化器症状、呼吸困難等の呼吸器症状が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。さらに、循環器症状として血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である(図1)。医薬品によるものは年間で数百例が発生していると推測される。

なお、気管支閉塞(喘息)の場合、連続性ラ音(乾性ラ音)が、気管支の狭窄により生じる音で主に

呼気に聴取される。比較的太い気管支が狭窄した場合、いびき音(ぐうぐう)が聴かれ、細い気管支が狭窄した場合、笛声音(ヒューヒュー)が聴取される。

対処方法は、早期発見と早期対応である。医薬品によるアナフィラキシーは、当該医薬品投与後、10～15分間程度患者の症状を観察する(例えば、新型コロナワクチン接種時)。

医薬品の投与後に上記の兆候(図1)が現れた場合、(1)当該医薬品の投与を継続中であればただちに中止する。(2)バイタルチェック、(3)アドレナリンまたはエピペン®の筋肉内注射、(4)「息苦しい」場合には、急激に呼吸困難に陥る恐れがあるので、救急車を利用して直ちに受診する。(詳細は、「アナフィラキシーガイドライン」を参照のこと。)

2) 発症機序

アナフィラキシーは、主として即時型(I型)アレルギー反応と認識されている。アレルギーの原因となるいわゆるアレルゲン(抗原)が体内に侵入

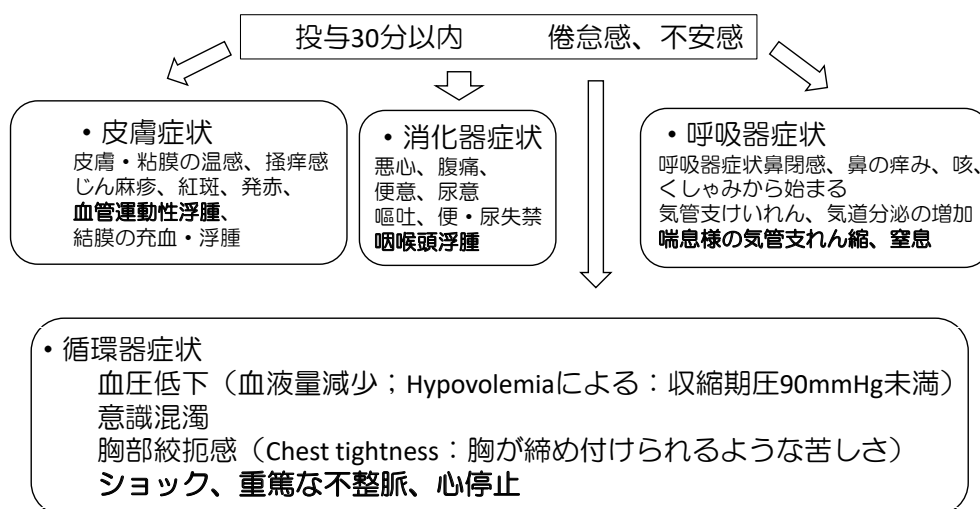


図1 アナフィラキシー反応(症状)の時間的推移

アナフィラキシー反応は、抗原摂取数分から5時間まで各枠内の症状が順に出現する。黒太文字は、致死的であり、緊急処置が必要である。

* 大阪医科薬科大学薬学部薬物治療学I研究室

すると、特定の個体ではアレルゲンに対する IgE 抗体が作られ、これが主として、臓器のマスト細胞あるいは血液中にも存在する好塩基球の表面上の高親和性 IgE 受容体 (Fc 受容体) に固着する。その後、同一アレルゲンに再度曝露 (再度投与時) すると、そのアレルゲンがマスト細胞あるいは好塩基球上の IgE 抗体と抗原抗体反応を起こすことにより、これらの細胞からヒスタミン、トリプターゼ (プロテアーゼの一種)、ブラジキニン、あるいはロイコトリエン等のケミカル・メディエーターが放出される (図 2)。これらのエフェクター分子が、体内の様々な臓器に作用することで、種々の症状が惹起される。

一方、一部の薬物では、薬剤性のアナフィラキシー反応は、初回投与時にも見られることがある。

この場合、IgE 抗体を介さず、免疫複合体あるいはその他の刺激により補体系が活性化し、アナフィラトキシン (C3a, C5a 等) が形成される。これらはマスト細胞表面に固着でき、高親和性 IgE 受容体を介することなく、マスト細胞由来のケミカル・メディエーターの遊離を誘導する (図 3)。

3) 原因薬剤

アナフィラキシー反応・ショックが厚生労働省に報告された医薬品を表 1 (平成 20 ~ 21 年) に示す。また、最近では新型コロナワクチンが原因薬物に加わることになる。

血管・咽頭浮腫 (angioedema/laryngeal edema)

1) 症状

血管性浮腫は、発作的に皮膚や粘膜の限局した

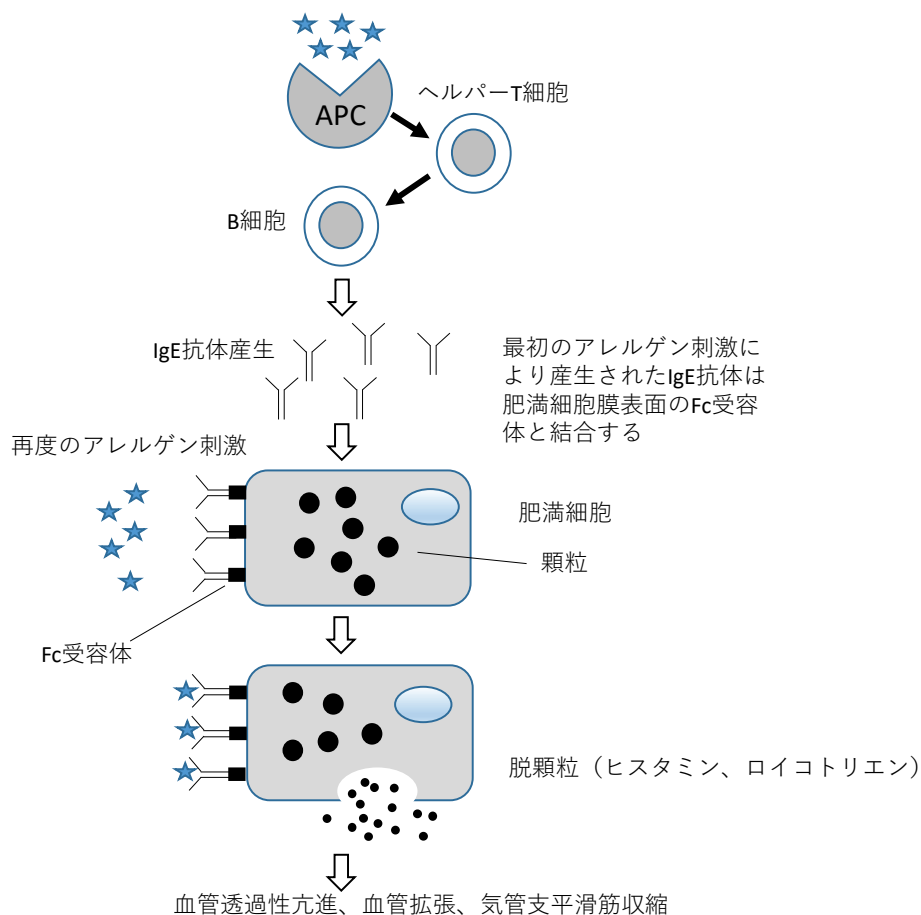


図 2 I 型アレルギーの発症機序

即時型 (I 型) アレルギー反応は、アレルゲン (抗原) が体内に侵入後、マクロファージがこれを貪食、細胞性免疫の場合、主要組織適合複合抗原 (MHC, major histocompatibility complex) クラス II に提示した抗原を CD4 陽性 T 細胞が認識し、ヘルパー T2 細胞 (Th2) に分化する。Th2 が産生するインターロイキン (IL)-2, -4, -5 等のサイトカインは、B 細胞を抗体産生する形質細胞に分化させる。I 型アレルギー反応の場合、形質細胞より産出される抗体は IgE であり、その IgE 抗体の fragment crystallizable (Fc) は、肥満細胞や好塩基球に発現する Fcε 受容体に結合する (以上、初回感作)。その後、同一アレルゲンに再度曝露時、そのアレルゲンは肥満細胞あるいは好塩基球上の IgE 抗体と結合し、抗原抗体反応を惹起し、これらの細胞からヒスタミン、トリプターゼ (プロテアーゼの一種)、ブラジキニン、あるいはロイコトリエン等のケミカル・メディエーターが放出される。

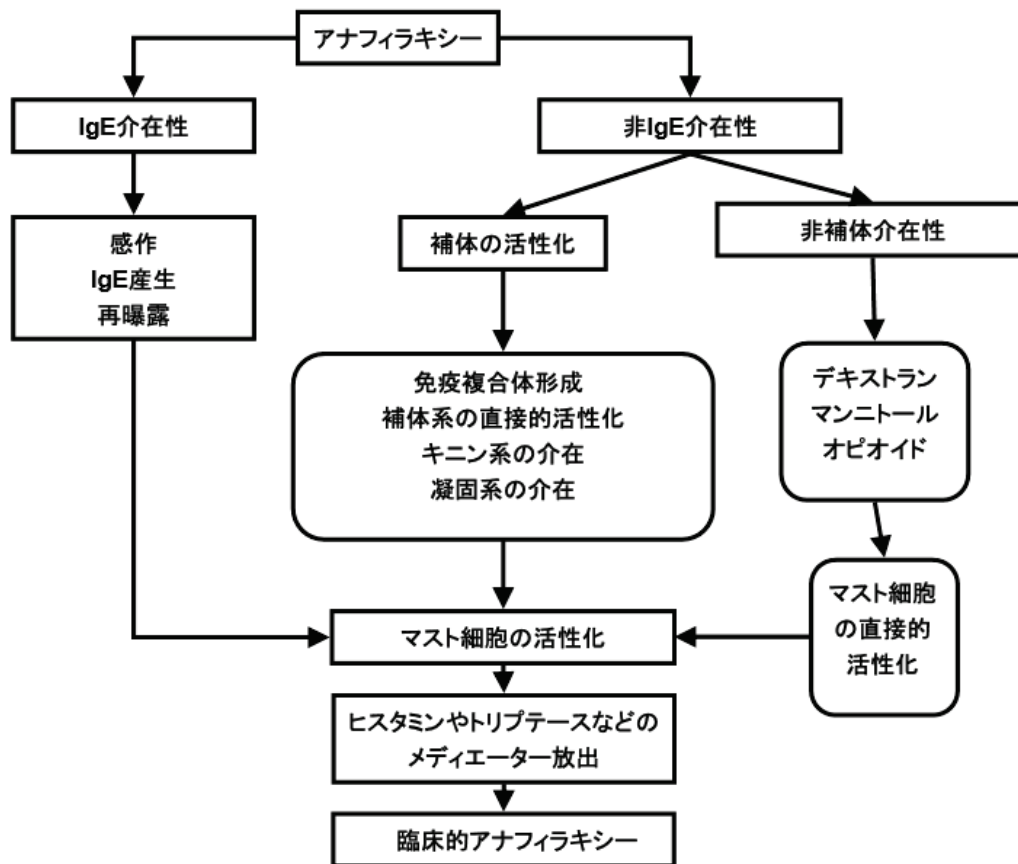


図3 アナフィラキシーのメカニズムによる分類

通常、アナフィラキシーはIgE抗体が介在するが、非IgE介在性のものである。結局、マスト細胞を活性化して、ヒスタミン等のメディエーターを放出する。

表1 厚生労働省にアナフィラキシー反応・ショックが報告された医薬品の抜粋(平成20～21年)

ヨード造影剤	イオパミドール、イオヘキソール、イオメプロール(非イオン性)
MRA用造影剤	ガドテリドール
抗がん剤	オキサリプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、シスプラチン
静脈麻酔薬	プロポフォール
蛋白分解酵素阻害剤	ナファモスタットメシル酸塩
解熱消炎鎮痛薬	ジクロフェナクナトリウム
抗菌薬(ハブテンとして)	ペニシリン・セフェム系抗生物質
ニューキノロン系抗菌薬	メシル酸ガレノキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン
NSAIDs(ハブテンとして)	ジクロフェナクナトリウム
血液製剤	人血小板濃厚液、新鮮凍結人血漿、人赤血球濃厚液
ワクチン	A型インフルエンザHAワクチン
筋弛緩薬	ロクロニウム臭化物
その他	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

範囲に出現する深部浮腫であり、通常、1～3日後に跡形なく消退する。被覆表皮が皮膚色～淡紅色を呈し、指圧痕を残さない。顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。痒みはないことが多いが、

時に皮膚や皮下組織に進展し痛みを感じる。組織学的には、じん麻疹による浮腫がみられる真皮上層よりも深く、真皮深層から皮下組織、粘膜下組織に浮腫が出現すること等が異なる。特に、

口腔粘膜や舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、浮腫が広がり喉頭浮腫を来し、時に気道狭窄や閉塞を来し得るため極めて危険である。口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嘔声、構音障害等の初期症状に注意する。組織により、皮膚、粘膜下腫脹のように浮腫の領域が局限するものから、全身の広範囲に及ぶものまで存在する。また、急速に発症し数時間で消失してしまうものから、2～3日持続するものもある。この中に喉頭浮腫により呼吸困難が出現するもの、さらに進行して気道確保が必要となるものがある(図1)。

本副作用の好発時期は医薬品によって異なる。線溶系酵素製剤では、静脈注射開始後1時間以内に発症した例が報告されている。アンジオテンシン変換酵素(ACE, angiotensin-converting enzyme)阻害薬の場合、投与開始後1週間以内に発症することが多い。ただし、症例によって発現時期に差があり、最短では服用1時間後、最長では6年以上のこともある。特に、降圧薬であるACE阻害薬による血管性浮腫では、喉頭浮腫による死亡例が報告されているため、本薬剤による血管性浮腫の特徴を理解することが重要である。「息苦しい」場合には、急激に呼吸困難に陥る恐れがあるので、救急車を利用して直ちに受診する。

2) 発症機序

- IgE 抗体の関与が考えられるもの

アレルギーエキシ等、高分子薬剤は、そのものがアレルギーとなる。また抗菌薬(ペニシリン)等、低分子薬剤はハプテンとして作用して、I型アレルギー反応が惹き起こされ、ヒスタミンやロイコトリエン等のメディエーターが遊離される(図2)。

- IgG 抗体の関与が考えられるもの

輸血用血液、凍結血漿等

- アナフィラキシー様反応(図3)

IgE 抗体の関与は明らかではないが、同様の反応が想定されている。

X線造影剤、モルヒネ、デキストラン等

- 解熱消炎鎮痛薬

シクロオキシゲナーゼ阻害によるが、その背景にPGE2の減少、産生異常、ならびにシステニルロイコトリエン(LTC4, LTD4, LTE4)の過剰産生があると考えられている(図4)。

- タートラジン、安息香酸塩等の医薬品添加物は、NSAIDs 不耐症を増悪する可能性がある。

- アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換酵素(ACE = キニナーゼII: ブラジキニンの分解酵素)の阻害により、ブラジキニンが皮下組織中に蓄積して血管性浮腫を発現する。特に、遺伝性血管性浮腫または後天性によるC1インヒビター(C1-INH)欠損症の患者では、ACE阻害薬とエストロゲンの服用によ

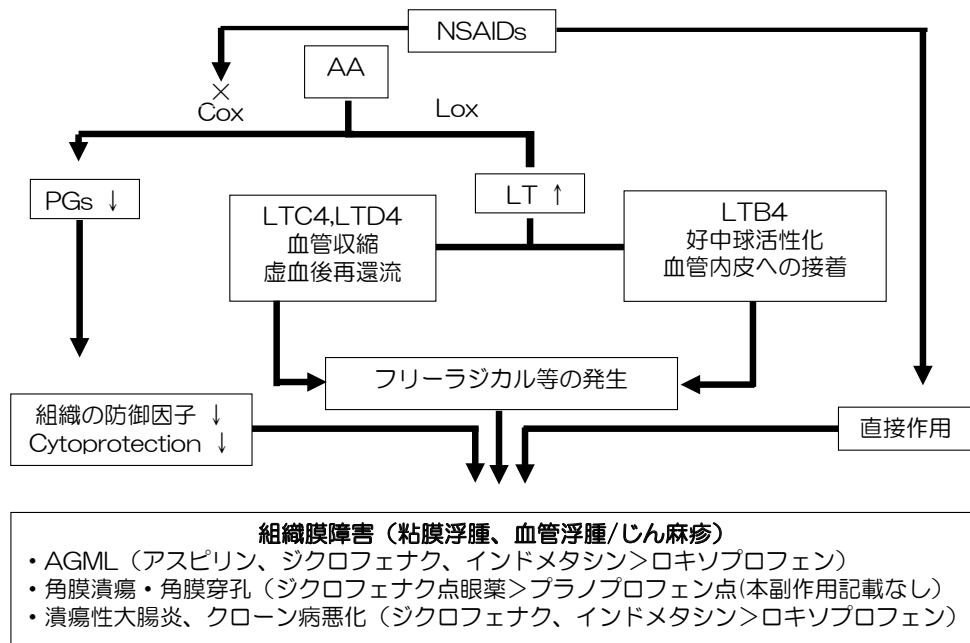


図4 NSAIDsによる組織障害(粘膜浮腫、血管浮腫/じん麻疹)の発症機序

NSAIDsによる蕁麻疹/血管性浮腫の機序はアレルギー機序に基づくのではなく、NSAIDsがプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害することにより生じる。いわゆる intolerance (不耐症)であり、アスピリン、インドメタシン、ジクロフェナク等のCOX阻害作用が強い薬物に発症する傾向がある。

て発作が誘発されることがある。また、ACE 阻害薬では、原因が判明しない特発性血管性浮腫の既往もリスク因子となる可能性がある。

- ・サクビトリルバルサルタン (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor)

サクビトリルはネプリライシン阻害薬である。ネプリライシンの酵素化学的基質はエンケファリン、ニューロペプチド Y、ソマトスタチン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP, atrial natriuretic peptide)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP, brain natriuretic peptide)、bradykinin (BK) およびタキキニン類 (サブスタンス P 等) のような神経ペプチドが知られている。ネプリライシン阻害薬は BK を増加させ、血管浮腫のリスクが上昇する。ゆえに、ACE 阻害薬から ARNI への切り替え時は 36 時間以内が不可である。

- ・線溶系薬剤 ブラジキニン産生亢進による。

3) 原因薬剤

- ・高分子薬剤：アレルゲンエキス、ワクチン、パピイン、塩化リゾチーム、線溶系酵素、異種血清等
- ・低分子薬剤：抗菌薬 (βラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系、サルファ系等)、筋弛緩薬、麻酔薬、抗コリン薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs, non-steroidal antiinflammatory drugs)、経口避妊薬 (ピル、エストロゲン)、等
- ・タートラジン、安息香酸塩等の医薬品添加物
- ・アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤
- ・ARNI
- ・線溶系薬剤
- ・エストロゲン
- ・造影剤

じん麻疹 (urticaria)

1) 症状

じん麻疹は急性皮膚病の一つで、皮膚の真皮に存在するマスト細胞が何らかの機序で脱顆粒した、ヒスタミン等の化学伝達物質が皮膚微小血管および神経に作用し、血管拡張 (紅斑)、血漿成分の漏出 (膨疹) および搔痒感 (痒み) を生じる。したがって、薬物誘発性の副作用としてのじん麻疹は、「アナフィラキシー・ショック」の「初期症状」として出現することがある。日本皮膚科学会の「蕁麻疹診療ガイドライン」(2011 年) では、じん麻疹を 4 グループ 16 病型に分類しているが、I 型アレルギーの関与が考えられるのは、全体の数 % であり、大半は特発性 (原因不明) である。

元来、じん麻疹は全てアレルギーが関与していると考えられていたが、必ずしもそうではないものも含まれる。じん蕁麻疹の一種に血管浮腫 (ク

インゲ浮腫ともいう) と呼ばれる病態がある。つまり、じん麻疹は皮膚の真皮に存在するマスト細胞が何らかの機序で脱顆粒し、放出された化学伝達物質により皮膚微小血管浮腫が生じるため「じん蕁麻疹と血管性浮腫」と病名表記されることがある。ただし、舌、咽頭等の血管性浮腫 (前項; 血管・咽頭浮腫) は、気道閉塞の恐れがあるため、注意が必要である。

さらに、非ステロイド性抗炎症薬 : NSAIDs 不耐症がある。NSAIDs は、喘息発作 (いわゆるアスピリン喘息) または鼻炎を呈する気道型と、蕁麻疹ときに血管浮腫を生じる皮膚型に大別される。気道型では慢性副鼻腔炎や鼻茸の合併、嗅覚低下を示す例が多く、皮膚型は慢性じん麻疹患者でよく見られる。

2) 作用機序

- ・I 型アレルギー反応

じん麻疹は、皮膚の真皮に存在するマスト細胞活性化の機序として、アナフィラキシー反応で前述した IgE 抗体とその特異的抗原が関与する I 型アレルギー反応としてよく知られているが、実際には原因抗原を同定できることは多くない。I 型アレルギーの関与が考えられるじん麻疹は、アナフィラキシー・ショックに進展することを考慮に入れなければならない (図 1)。

- ・NSAIDs 不耐症

アスピリン等の NSAIDs 服薬後数十分～3 時間以内に現れる過敏症状のことである。発症機序は、NSAIDs の cyclooxygenase (COX) -1 阻害作用により、アラキドン酸カスケードがリポキシゲナーゼ系にシフトし、強力な気管支平滑筋収縮作用や血管透過性亢進作用、鼻汁分泌作用を持つシステニルロイコトリエン (LTC₄、LTD₄、LTE₄)、さらに強い白血球遊走作用を有する LTB₄ が増加することで症状が発現するとされている (図 4)。すなわち、本症は COX-1 阻害作用を持つ NSAIDs 全般に対する過敏症状なのである。したがって、COX-1 阻害作用の強い NSAIDs、具体的にはアスピリン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等に対し過敏反応が強く現れ、アセトアミノフェンやセレコキシブ (選択的 COX-2 阻害剤) では、本副作用は生じにくい。

3) 原因薬剤

「血管・咽頭浮腫」の項に準ずる。

- ・アスピリンをはじめとする NSAIDs

ジクロフェナクナトリウム点眼液 (アナフィラキシー (蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難、角膜潰瘍、角膜穿孔等)、インドメタシン (潰瘍性大腸炎やクローン病の症状悪化)

- ・ACE 阻害薬

過敏反応・インフュージョンリアクション (hypersensitivity/Infusion reaction)

1) 症状

infusion reactions (IR) は、全身化学療法に伴う有害事象としてよく知られており、薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に多く発現する有害反応の総称である。しかし、IR は 24 時間以降、また 2 回目投与以降に発現することもある。症状は薬剤により、症例により大きく異なり、軽度の発熱・悪寒、搔痒感から呼吸・循環器障害をきたす重症例までである(稀に死の転帰をとることもある)。また、抗がん薬の多くは過敏反応 (HSR, hypersensitivity reaction) を惹き起こす可能性がある。IR と HSR は厳密には異なるが、臨床においては同義語として用いても問題ないと思われる。

2009 年、米国 National Cancer Institute の Cancer therapy evaluation program が公表した「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0」と、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG, Japan Clinical Oncology Group) による日本語訳「CTCAE ver. 4.0 JCOG」では、インフュージョンリアクションを「薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応」と定義して、5 段階分類している(表 2)。CTCAE の Grade 1 (軽症) は「軽度で一過性の反応: 点滴の中断および、治療を要さない」で、軽度の発熱、悪寒、頭痛、部分的な発疹である。Grade 2 (中等症) は「治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する: 24 時間以内の予防的投与を有する」であり、全身性の発疹、蕁麻疹、軽度の呼吸困難や低血圧等である。実際に、IR は Grade 2 までであるが、稀に Grade 3 以上の重症例が散見される。Grade 3 は「遷延: 一度改善しても再発する: 続発症により入院を要する」レベルであり、呼吸困難を伴う気管支けいれんや遷延する低血圧等、ただちに生命を脅かすものではないが、通常入院加療を要する。Grade 4 は「生命を脅かす: 緊急の処置を要する」状態であり、アナフィラキシー様症状、

重度の気管支けいれん、血管浮腫、急性呼吸促拍症候群、不整脈、意識消失等である。稀に、Grade 5; 「死亡」の報告もある。

モノクローナル抗体製剤は、異種たんぱく質製剤であるため IR を誘発するリスクが高い。本群薬剤において IR は、薬剤投与開始後 30 分から 2 時間間に出現し、24 時間以内に症状が消失する。多くは、初回あるいは 2 回目の投与時に出現するが、10 ~ 30% は 3 回目以降の治療においても見られる。

2) 発症機序

HSR および IR は、免疫学的機序によるアレルギー反応と非免疫学的機序による急速輸注反応に大別される。IR の正確な作用機序はいまだ不明であり、薬剤による違いも大きい。標準的な抗がん薬による IR は、I 型アレルギー反応として捉えることが可能である。シスプラチンやカルボプラチン等のプラチナ製剤による IR は IgE が関与する I 型アレルギー反応と考えられている(図 2)。しかし、タキサン系薬剤であるパクリタキセルやドセタキセル、さらにはモノクローナル抗体製剤によるそれには、IgE の関与は否定的である(図 3)。

3) 原因薬剤

ほとんどの全身投与される抗がん薬は、IR を誘発する可能性がある。殺細胞性抗がん薬では、タキサン系薬剤(パクリタキセルやドセタキセル等)、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチンやオキサリプラチン等)、ペグ化リボソーマルドキシソルピシン、L-アスパルギナーゼ、プロカルバジン、エトポシド、プレオマイシン、シタラビン等の投与時にしばしば見られる。

4) 予防と治療

IR の重症度を軽減するために、点滴速度を遅くする。さらに、被疑薬投与前に抗ヒスタミン薬、H2 遮断薬、アセトアミノフェン、副腎皮質ステロイド等が予防的に投与されることがある。

・タキサン系薬剤

タキサン系の IR の 95% は、最初の 1 ~ 2

表 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Grades
(日本語表記: MedDRA/J v25.1)

グレード Grades	Grade は AE の重症度を意味する。CTCAE では Grade 1 ~ を以下の原則に従って定義しており、各 AE の重症度の説明を個別に記載している:
Grade 1	軽症; 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	AE による死亡

※セミコロン(;)は「または」を意味する

- コース目に発症する。点滴開始 6～12 時間前に、デキサメサゾン 20 mg を投与する。
- プラチナ系薬剤
 - デキサメサゾン 20 mg を投与前夜と投与日の朝に投与し、プラチナ投与直前に、ジフェンヒドラミンとラニチジンを内服する。
 - アレムツズマブ
 - アレムツズマブ開始 30 分前に、ジフェンヒドラミン 50 mg とアセトアミノフェン 500～1,000 mg を投与する。Grade3 や Grade4 の状態の場合、投与 1 時間前にヒドロコルチゾン 200 mg を静注する。
 - リツキシマブ
 - 開始 30 分前に、d-クロルフェニラミン (抗ヒスタミン薬) とイブプロフェンを投与する。
 - オハツムマブ
 - 投与 30 分前から 2 時間前に、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、副腎皮質ステロイドを投与する。
 - セツキシマブ
 - 投与 30～60 分前に抗ヒスタミン薬を投与する。さらに、副腎皮質ステロイド薬の投与も考慮する。
- (詳細は添付文書を参照のこと)

つながり、ひろがる循環制御の新時代



第44回
日本循環制御医学会
総会・学術集会

*The 44th Annual Meeting of Japan Society
of Circulation Control in Medicine*

2023年6月30日(金) – 7月1日(土)

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

【事務局】弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座
〒036-8562 青森県弘前市在府町5
TEL 0172-39-5057 FAX 0172-35-9190

【運営事務局】株式会社東北共立
〒982-0001 宮城県仙台市太白区八本松2-10-11
TEL 022-246-2591 FAX 022-246-1754 E-mail 44jsccm@tohoku-kyoritz.co.jp

会 告

第 45 回日本循環制御医学会学術総会・学術集会

会 期：2024 年 6 月 28 日（金）・29 日（土）

会 長：田中 克哉

（徳島大学大学院医歯薬学研究部麻酔・疼痛治療医学分野）

会 場：あわぎんホール（徳島市）

テーマ：原点回帰

==== お問い合わせ先 =====

第 45 回日本循環制御医学会総会・学術集会 運営事務局

株式会社キョードープラス

〒701-0205 岡山市南区妹尾 2346-1

T E L : 086-250-7681 F A X : 086-250-7682

E-mail : jsccm2024@kwcs.jp

「循環制御」(電子版)投稿規定

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

1. 投稿の種類

1) 総説 (Review)

原則として依頼原稿としますが、一般からの投稿も歓迎します。

2) 原著論文 (Original article)

基礎および臨床研究に関する論文。

3) 症例報告 (Case report)

症例提示を目的とした論文。

4) 短報 (Short communication)

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

5) 書簡 (Letter to editor)

2. 原稿の体裁

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

3. 原稿の字数制限(要約と引用文献を含む。)

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

4. 表紙(和文および英文にかかわらず、第1ページ)

表紙には、和文および英文にかかわらず、以下の項目を記して下さい。

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

5. 要約(和文および英文にかかわらず、第2ページ)

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

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

編 集 後 記

「何か新しいこと、これまでに見えていないモノやコトを発見することを科学と定義すべき！」とか「要素還元的に証明しないと科学じゃない！」的なご意見を持つ方々から見て、循環生理学という分野はなんとも古いアプローチを相も変わらず続けているように見えるかもしれない。事実、循環の仕組みをマクロに捉えるような研究と「○○細胞で○○再生！」のような話を基礎研究として競争させても相手にもならないことがしばしばある。競争するようなものでもないが、個々を互いに認め合うことが重要な現代において、循環生理学の立ち位置や未来はどうなるべきか？を少し考えた。

もう古いのか？

たしかに循環生理学の理解の仕方は、例えば心拍出曲線や圧利尿曲線のようにあまりに洗練されたマクロモデルであるために、修正が不要であるものが多く、大きな進歩はこれからもないかもしれない。一方、学ぶ人全員が理解し、活用しているわけでもない。先人から受け継いだ知をどう伝え、どう活用していくかを考える段階にある。

ニーズはある

臨床的なニーズが明確であることは本分野の特徴である。使われている手法や言葉が新しくないだけで、基礎研究にも臨床にも要らないわけではない。臨床の様々な疑問を非常に明快に解決してくれる学問分野でもあることから、その点を訴求した研究をもっともっと推進し、医療に役立てるべきである。

次の一手は？

我々がすべきことは学会が消えないようにすることでも、研究っぽいことをダラダラすることでもないような気がしている。「振り子は必ず戻ってくる」。個人的には循環生理学に世の中の興味が戻ってきている実感がある。患者を救う最短距離はこの知識を学ぶことであることは歴史が証明し、私も実感し、全国の若手も気づき始めている。循環生理学を含む循環制御学を推進する本誌および本学会が日本の重要な発信拠点であることをキチンと表明していくにはどうすればよいか考え続けたい。

申し遅れました、編集委員をしております朔啓太(国立循環器病研究センター循環動態制御部)です。今回の循環制御誌も様々な先生方から投稿をいただきました。原著論文や症例報告をしてくれた研究チーム、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ます。

(朔 啓太)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第44巻 第1号 (2023)

公開日 / 令和5年6月30日
 編集 / 「循環制御」編集委員会
 発行所 / 日本循環制御医学会
 発行人 / 原 哲也
 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
 長崎大学大学院麻酔集中治療医学
 電話 095-819-7370
 ファクシミリ 095-819-7373
 電子メール tetsuya@nagasaki-u.ac.jp
 印刷 / (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

Baxter



患者さんの生命を守る

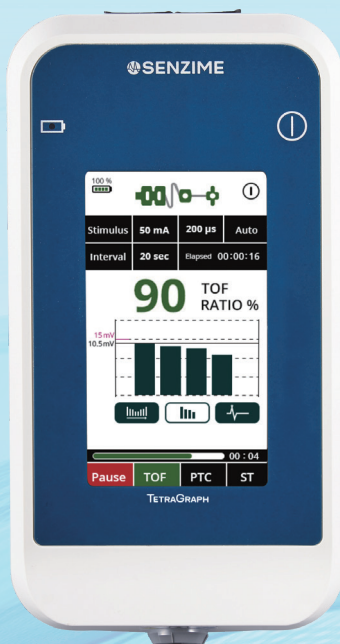
SAVE AND SUSTAIN LIVES

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

私たちは地域に根差し、多様性を尊重した包括的な職場を作り、
医療へのアクセス向上を促すことでより良い変化をもたらしています。

バクスター株式会社
www.baxter.co.jp

TETRAGRAPH



テトラグラフは、
患者の筋弛緩状態を
確認するモニターです。

- ▶ 刺激電極と測定電極が一体型の為、装着が容易
- ▶ 術式によらず安定した測定が可能
- ▶ 神経刺激により誘発された活動電位を記録

神経探知刺激装置
テトラグラフ
FTG 2001

医療機器承認番号: 30100BZX00077000
販売名: テトラグラフ
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器

医療機器専門メーカー

フクダ電子

〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4 TEL.(03)3815-2121 (代)
お客様窓口 (03) 5802-6600 受付時間: 月~金曜日(祝祭日、休日を除く) 9:00~18:00

**FUKUDA
DENSHI**



世界中の人々の
健康で豊かな生活に貢献する

イノベーションに情熱を。ひとに思いやりを。



第一三共株式会社