



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

第36回総会シンポジウム3「酸化ストレスと循環制御」

総説

Transcatheter Aortic Valve Implantation(TAVI)の現状と未来
—日本人に適したTAVI—

原著

Sevoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia Attenuates the Heart Rate
Response to Intravenous Isoproterenol Infusion

症例

Warfarin-induced venous limb gangrene following heparin-induced
thrombocytopenia during anticoagulation therapy for deep vein
thrombosis and pulmonary thromboembolism

関連学会印象記

日本ペインクリニック学会第49回大会

第30回日本不整脈学会 / 第32回日本心電学会合同学術大会

Kidney Week 2015 American Society of Nephrology(ASN) Annual Meeting

(第48回米国腎臓学会議)

第20回日本冠動脈外科学会学術大会

留学速報 **文献紹介** **新著紹介**

施設紹介 医療社団法人誠馨会 新東京病院

薬剤紹介 局所麻酔下におけるPRECEDEXの使用について カテーテル心筋焼灼術における意義

機器紹介 エポック血液ガス分析装置

質疑応答 コンパニオン診断について教えてください

会告

循環制御・目次

第 36 巻第 3 号(通巻 126 号)

巻頭言

『循環制御学』での麻酔科学の役割..... 木下 浩之... 159

特集

第 36 回総会シンポジウム 3 「酸化ストレスと循環制御」

1. 脳内アンジオテンシン II 受容体-酸化ストレス系が交感神経活性化の原因である..... 岸 拓 弥... 160
2. 酸化ストレスと自律神経による循環制御..... 川 田 徹... 162
3. ヒト血管と酸化ストレス..... 赤 堀 貴 彦... 164
4. 心不全における骨格筋異常と酸化ストレスの役割..... 絹 川 真太郎... 168

総説

Transcatheter Aortic Valve Implantation(TAVI)の現状と未来—日本人に適した TAVI—..... 倉 谷 徹... 171

原著

Sevoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia Attenuates the Heart Rate Response to Intravenous Isoproterenol Infusion..... Takehito Sato ... 179

症例

Warfarin-induced venous limb gangrene following heparin-induced thrombocytopenia during anticoagulation therapy for deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism..... Koji Nakanishi ... 185

関連学会印象記

- 日本ペインクリニック学会第 49 回大会..... 佐 藤 祐 子... 189
- 第 30 回日本不整脈学会 / 第 32 回日本心電学会合同学術大会..... 相 庭 武 司... 191
- Kidney Week 2015 American Society of Nephrology(ASN) Annual Meeting (第 48 回米国腎臓学会議)..... 渡 邊 篤 史... 195
- 第 20 回日本冠動脈外科学会学術大会..... 土 井 潔... 198

留学速報

小さな町での研究生活 University of Virginia..... 安 部 力... 201

文献紹介

- I..... 木 下 浩 之... 205
- II..... 井 尻 好 雄... 206
- III..... 荻 尾 七 臣... 208

新著紹介

いま、なぜ心不全ですか?..... 坂 本 隆 史... 210

施設紹介

医療社団法人誠馨会 新東京病院..... 金 信 秀... 212

薬剤紹介

局所麻酔下における PRECEDEX の使用について カテーテル心筋焼灼術における意義..... 松 本 万 夫... 216

機器紹介

エポック血液ガス分析装置..... 坂 口 嘉 郎... 224

質疑応答

コンパニオン診断について教えてください..... 登 勉... 229

会 告

- 第 37 回日本循環制御医学会総会案内..... 235
- 日本循環制御医学会会則..... 236
- 投 稿 規 定..... 239

編集後記

..... 奥 村 敏... 241

巻頭言

『循環制御学』での麻酔科学の役割

木下浩之*

日本循環制御医学会は、循環器内科医、心臓血管外科医、生理学者、薬理学者、麻酔科医らが参集し、専門分野にとらわれず基礎および臨床両面での循環器制御に関する学術研究を発表・討論しあう場として特徴がある。そのため、『循環制御』誌は、これら既存の学問分野にとられることなくその境界領域で、広く知見を集め生体における循環を理解して管理・制御する方策を検討した論文や解説を掲載することで関連分野における医療への貢献を目的としている。この広い分野に股がった循環領域研究の橋渡しを行うこと、そこに麻酔科学がどれだけ貢献できているであろうか。私が主催させていただいた第36回総会では、このような私の疑問を解消できるかどうか不安に感じながら大会運営の企画をさせていただいた。その時の総会テーマである「循環制御の新たな潮流を模索する」は、まさに、私自身がおかれた状況であり、循環制御研究の新たなテーマを模索すべきというジレンマの只中にいた私を指している。周術期管理をキーワードにし、『心臓デバイスと周術期管理』、『炎症と周術期循環管理』、『酸

化ストレスと循環制御』の3テーマのシンポジウムを企画した。その内容は、私を含め麻酔科学を専門にしている者にとっては大変実りの多い企画であったと安心する一方で、いずれのテーマについても麻酔科学以外を専門にされている先生方牽引の元に、麻酔科学を専門にするものが学ばせていただいたというのが実感である。麻酔科学会では、循環領域の基礎研究を継続している教室や研究者が減少しつつある現状であることを日本の麻酔科医は皆、気づいていると思う。だからこそこれからは、麻酔科学主導の周術期循環制御学と呼べるような学問を視野に入れ、麻酔科学を学ぶものも循環制御学へなお一層貢献できるように努力を重ねて行く必要があるのではないだろうか。医療の根本は、単なる経験則ではなくデータに裏付けられたロジックであり、循環制御学というトランスレーショナルな学問を発表する場としての本学会および本誌の意味は大きい。この学問が継続して少しでも多くの麻酔科学を専門にする研究者にも引き継がれて行くことを期待したい。

*愛知医科大学医学部麻酔科学講座

特集

第36回総会シンポジウム3「酸化ストレスと循環制御」

1. 脳内アンジオテンシン II 受容体-酸化ストレス系が交感神経活性化の原因である

岸 拓 弥*

はじめに

高血圧や心不全・メタボリックシンドロームなどの循環器疾患は交感神経の不適切な活性化が極めて重要な原因であり、交感神経を制御している「脳」に着目する必要がある。我々は、交感神経中枢である頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla; RVLM) の交感神経調節因子について研究を行ってきた。

脳内一酸化窒素産生不全が交感神経を活性化する

RVLM 局所への一酸化窒素 (NO) 産生酵素遺伝子導入により無麻酔覚醒下で抑制性アミノ酸であるγアミノ酪酸産生を増加させ、交感神経を抑制することを筆者が世界で初めて明らかにした¹⁾。高血圧ラットではRVLMでのNOによる交感神経抑制作用が減弱している¹⁾。

脳内レニン・アンジオテンシン系-酸化ストレスが交感神経を活性化する

一方で、最も強力に交感神経活動を活性化するのがRVLM内のアンジオテンシン II 受容体により産生される酸化ストレスである²⁾。高血圧やメタボリックシンドローム・食塩感受性高血圧・慢性心不全モデルにおいて、RVLM内の酸化ストレスが増加しており、酸化ストレス消去酵素をRVLM 特異的に過剰発現させると酸化ストレス減少を介して交感神経抑制をきたす^{1,2)}。アンジオテンシン II 受容体阻害薬を脳内に投与するとRVLM内酸化ストレスが減少し、交感神経も抑制される²⁾。興味深いことに、心筋梗塞後慢性心不全モデルでは、グリア細胞アストロサイト選択的にアンジオテンシン II 受容体を阻害すると酸化

ストレス抑制・交感神経抑制を介して予後の著しい改善を認めた³⁾。グリア細胞のアンジオテンシン II 受容体が未達の心不全治療標的である可能性がある。

脳内炎症も重要な交感神経活性化の原因である

近年、脳内炎症が交感神経活性化の重要な原因である報告が相次いでいるが、我々も炎症経路で重要な toll-like receptor 4 が心不全において交感神経を活性化すること、その機序にアンジオテンシン II 受容体が関与していること¹⁾や、脾臓で産生される制御性 T 細胞が脳に作用して交感神経を抑制することを明らかにした⁴⁾。

脳を標的とした交感神経抑制治療は可能

脳へのアンジオテンシン II 受容体拮抗薬持続投与あるいは脳への移行性が高いアンジオテンシン II 受容体拮抗薬・一部のスタチン・Ca 拮抗薬経口投与により、高血圧やメタボリックシンドローム・心房細動・慢性心不全モデルの交感神経抑制を介して有効な治療となりうる可能性を、我々が中心となって報告してきた¹⁾。

おわりに

交感神経の不適切な活性化は種々の臓器障害を惹起する。RVLMにおけるアンジオテンシン II 受容体-酸化ストレス系が重要な交感神経活性化因子かつ治療標的となりうることを報告した(図1)。一方で、なぜそのような異常がおこるのが十分解明されておらず、さらに脳内異常を標的とする交感神経適正化の治療手段が十分とは言えないため、さらなる研究および治療手段の開発が今後の課題である。

*九州大学循環器病未来医療研究センター未来心血管治療学共同研究部門

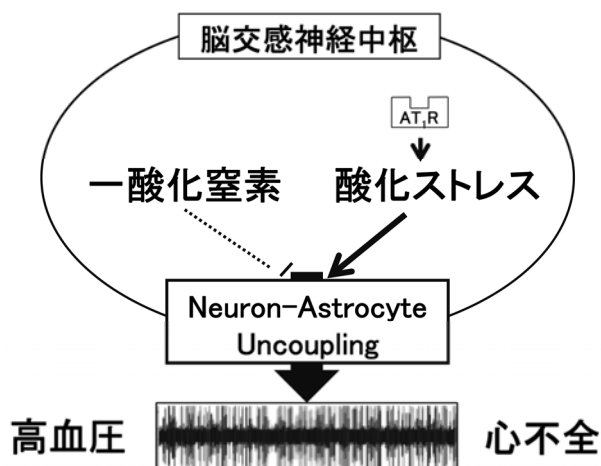


図1 脳交感神経中枢におけるアンジオテンシン II 受容体(AT₁R)-酸化ストレスの交感神経活性化

文献

- 1) Kishi T: Regulation of sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* 2013; 36: 845-51.
- 2) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2004; 109: 2357-62.
- 3) Isegawa K, Hirooka Y, Katsuki M, et al: Targeting deletion of astrocyte-specific angiotensin II type 1 receptors improves prognosis after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H1448-H1455.
- 4) Katsuki M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Decreased proportion of Foxp3+CD4+ regulatory T cells contributes to the development of hypertension in genetically hypertensive rat. *J Hypertens* 2015; 33: 773-83.

特集

第36回総会シンポジウム3「酸化ストレスと循環制御」

2. 酸化ストレスと自律神経による循環制御

川田 徹*、杉町 勝*

tempol (2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol-N-oxyl) は活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) を除去する細胞膜透過性の物質である。これを静脈内投与することで酸化還元シグナル伝達 (redox signaling) が動脈圧反射に及ぼす影響を正常血圧ラット (Wistar-Kyoto rats, WKY) と高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rats, SHR) とで比較した¹⁾。生理的状态において、動脈圧反射系は「血圧が変化すると反射性に交感神経活動が変化し、交感神経活動が変化すると血圧が変化する」という閉ループ負帰還動作をしている。そのため、薬物投与に対する血圧の応答をみたとき、薬物が直接的に心血管系に作用して血圧に影響を与えたのか、それとも動脈圧反射の中枢に作用して交感神経活動の変化を介して間接的に血圧を変化させたのかを区別することは難しい。同様に、薬物投与に対する交感神経活動の変化をみたとき、薬物が直接的に中枢に作用して交感神経活動に影響を与えたのか、それとも心血管系に作用して血圧の変化を介して間接的に交感神経活動を変化させたのかを区別することは難しい。このような問題を回避するために、頸動脈洞圧受容器を体循環系から分離し、圧受容器に加わる圧を任意に制御できる開ループ実験系を用いた。階段状の圧入力 (60~180 mmHg) に対する交感神経活動と体血圧の応答を測定し、入力圧-交感神経活動関係から動脈圧反射中枢弓の特性を、交感神経活動-体血圧関係から動脈圧反射末梢弓の特性を定量化した。そして、tempol の静脈内投与 (30 mg/kg 初期投与+30 mg/kg/h 持続投与) が動脈圧反射の中枢弓および末梢弓に与える影響を調べた。また、中枢弓と末梢弓を同一平面上に描画する平衡線図解析を用いて、動作点血圧の変化を調べた²⁾。平衡線図上、動脈圧反射の動作点は中枢弓と末梢弓の交点で表される。

開ループ実験の結果、tempol の投与は WKY においても SHR においても中枢弓の応答範囲を縮小し、入力圧を下げたときの交感神経活動の増加

を抑制した。一方、tempol の投与は WKY において末梢弓の入出力関係にほとんど影響を与えなかったが、SHR においては末梢弓を下方 (低血圧側) に変化させた。WKY では tempol 投与で動作点血圧は 14.6% 低下し、この変化は中枢弓の変化でほぼ説明できた。SHR では tempol 投与で動作点血圧は 9.4% 低下したが、中枢弓の変化だけを考慮したときは 5.6% の低下、末梢弓の変化だけを考慮したときは 3.2% の低下となることが推察された。このような変化は、tempol と構造は似ているが ROS 除去作用の小さい 3-carbamoylproxyl の静脈内投与ではみられなかった¹⁾。

交感神経活動を神経束から multifiber activity として記録するとき、記録電位の絶対値は電極と神経の接触程度や神経束の太さなどの影響を受けるので、個体間で絶対電位を比較することは難しい。そこで、神経節遮断薬 hexamethonium を投与した状態で α_1 アドレナリン受容体作動薬 phenylephrine を段階的に増量投与したときの体血圧の応答を利用して、交感神経活動を正規化したところ、WKY と SHR の末梢弓 (正規化された交感神経活動-体血圧関係) はほぼ同一直線上に位置した³⁾。図 1 に正規化後の交感神経活動を用いた動脈圧反射平衡線図を示す。交感神経活動軸の 0% は神経節遮断薬 hexamethonium を投与した後のノイズレベルである。WKY における tempol 投与による中枢弓の変化 (黒実線の曲線 vs 青点線の曲線) から考えて、酸化還元シグナル伝達は正常血圧動物においても圧反射性に交感神経活動を増加させるのに重要な役割を果たしていると考えられる。SHR においては酸化還元シグナル伝達のバランスが崩れ、酸化ストレスが中枢性 (赤実線の曲線 vs 紫点線の曲線) および末梢性 (赤実線の直線 vs 紫点線の直線) に高血圧の成因となるが、動作点血圧の上昇には中枢弓の寄与が大きいのと考えられる。以上の結果は、中枢を標的とした高血圧治療が SHR のような病態には有効であることを裏付ける。しかし、高血圧の成因

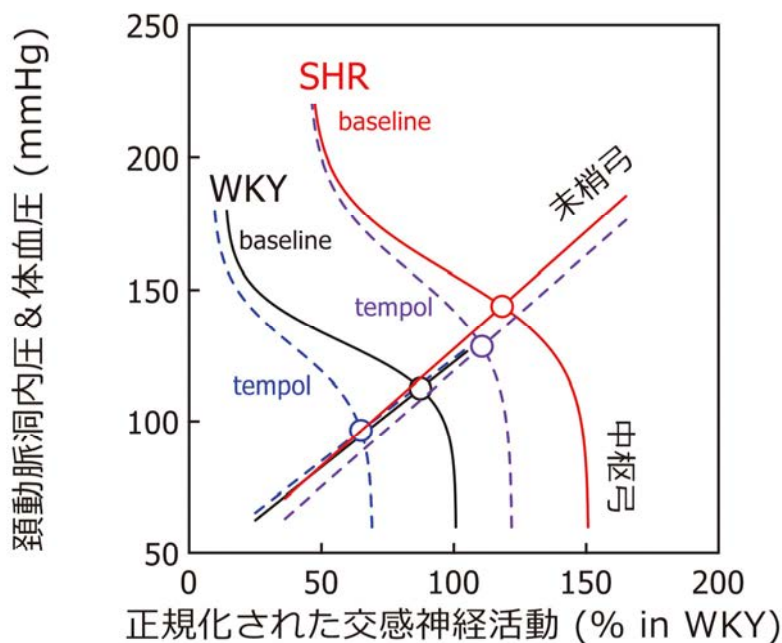


図1 静脈内 tempol 投与が動脈圧反射平衡線図に及ぼす影響
 WKY: Wistar-Kyoto rats、SHR: spontaneously hypertensive rats、曲線: 中枢弓、直線: 末梢弓、丸印: 動脈圧反射の動作点、黒実線: WKY の tempol 投与前、青点線: WKY の tempol 投与中、赤実線: SHR の tempol 投与前、紫点線: SHR の tempol 投与中。

は多岐に渡ることから、種々の高血圧モデルを用いて動脈圧反射の平衡線図解析を行い、中枢弓の変化と末梢弓の変化のどちらが高血圧の成因の主体であるのか、また、種々の薬物を投与したときに中枢弓と末梢弓がどのような変化を示すかを明らかにしていくことが、根拠に基づく高血圧治療に繋がると考えられる。また、**図1**において、SHR では交感神経活動にさらなる低下の余地があるにも関わらず、tempol を投与しても交感神経活動の最小値はほとんど変化しなかった。このことから、酸化還元シグナル伝達は動脈圧反射非依存性の交感神経活動にはあまり影響しないことが示唆された。神経節遮断薬とは別に、中枢に作用する薬物で動脈圧反射非依存性の交感神経活動を下げものを利用すれば、もう少し効果的にSHRの動作点血圧を下げられると予測されるが、そのような薬物が存在するかどうかは今後の研究課題である。

文献

- 1) Kawada T, Sata Y, Shimizu S, et al: Effects of tempol on baroreflex neural arc versus peripheral arc in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 308: R957-64.
- 2) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 3) Sata Y, Kawada T, Shimizu S, et al: Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats. *Circ J* 2015; 79: 592-9.

特集

第36回総会シンポジウム3「酸化ストレスと循環制御」

3. ヒト血管と酸化ストレス

赤堀貴彦*、木下浩之*

酸化ストレスとは、活性酸素種の発生とそれに対抗する抗酸化機構とのバランスが破綻した状態を指す¹⁾。活性酸素種は、好中球やマクロファージなど血液中の細胞のほか、血管内皮細胞や平滑筋細胞からも産生される。中でもスーパーオキシドは、過酸化水素、ヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライトなど各種活性酸素種の前駆体となる点で重要である²⁾。

血管(壁)内でのスーパーオキシド産生機序として、現在までのところ数種が明らかになっている。すなわち、ミトコンドリア、シクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼ、NADPH オキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼおよび機能不全状態の一酸化窒素合成酵素である³⁾。このうち、NADHあるいはNADPHを基質とする酸化還元酵素であるNADPH オキシダーゼは、副産物としてスーパーオキシドを産生するその他の産生機序と異なり、スーパーオキシド産生のスペシャリストであ

り、そのため、現在最も注目されている血管内スーパーオキシド産生メカニズムである⁴⁾。また、血管で発現しているNADPH オキシダーゼには、NOX1、NOX2、NOX4、NOX5と4つのサブタイプがあり、酸素に電子を与えスーパーオキシドを産生する(図1)。NOX1とNOX2は、活性化するためにRac-1、p47phoxなどの細胞膜サブユニットが必要である。NOX4は、常時活性化されているという特色があり、結果的に過酸化水素を産生することが多いとされる⁵⁾。NOX5は、カルシウム依存性があり、健常時は血管内皮細胞にのみ存在する⁶⁾。

これまでの研究により、スーパーオキシドは酸化還元反応に関連した細胞内シグナル伝達を引き起こすことが明らかになった。活性酸素種は、イオンチャネル機能の変化、タンパク質酸化あるいは遺伝子発現を介し、血管構築細胞の成長、アポトーシス、遊走および接着、血管新生、血管

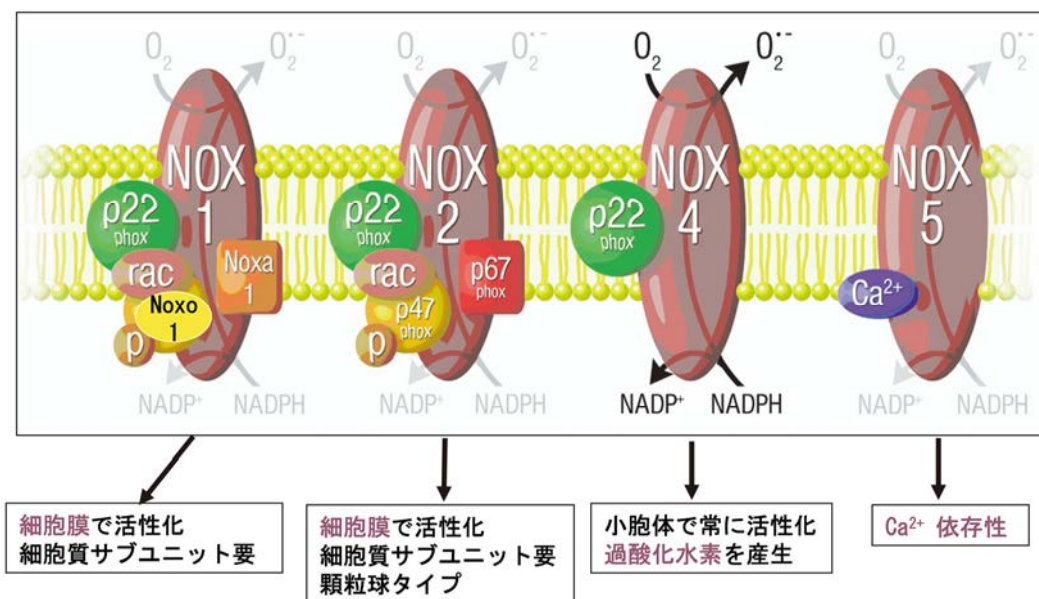


図1 血管に存在する各種NADPH オキシダーゼを示す(文献⁶⁾より一部改変)。

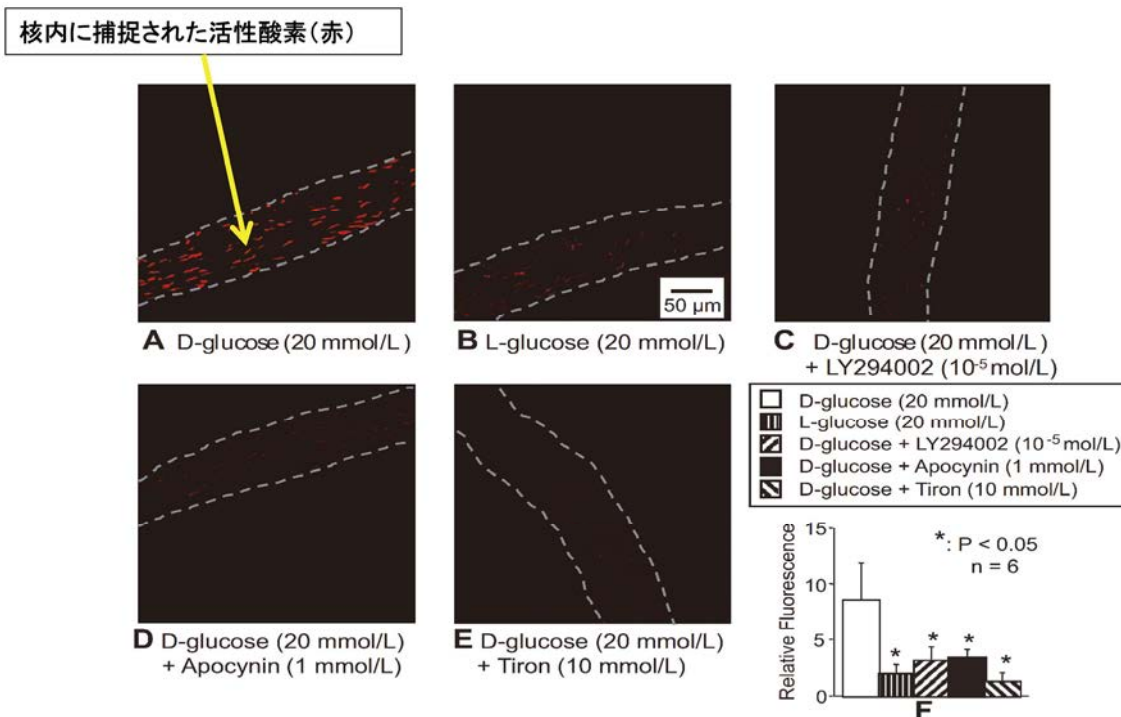


図2 高濃度D-ブドウ糖 (25.5 mM ; D-glucose [20 mM] は、D-ブドウ糖 [5.5 mM] 含有正常クレブス液に 20 mM を追加適用したものを内皮除去ヒト大網動脈へ1時間暴露した後の血管内スーパーオキシド相対量を示す。スーパーオキシドはヒドロエチジンで赤色に染色されている。スーパーオキシドインヒビターであるアポシニンやティロンは、高濃度D-ブドウ糖による血管内スーパーオキシドレベル上昇を抑制した(文献⁹⁾より一部改変)。

透過性、血管収縮および弛緩反応を制御しており、高血圧、糖尿病、心不全、虚血後再灌流あるいは炎症など様々な心血管病態時の血管病変の発生に大きく関与している^{3,7)}。

各種病態とヒト血管平滑筋におけるNADPHオキシダーゼ活性化についての例を以下に挙げる。ヒト血管平滑筋細胞をアンジオテンシンII (10^{-7} M)へ4時間以上暴露すると、細胞膜サブユニットNOX2 および p22phox、細胞膜サブユニットp40phox、p47phox および p67phox の発現が増大する⁸⁾。また、内皮除去ヒト血管を高血糖(25.5 mM)へ1時間暴露すると、細胞質サブユニットp47phox および Rac-1 が細胞膜へリクルートメントする⁹⁾(**図2**)。また、心不全はヒト血管でのNOX4 および p67phox タンパク発現を増加させ、NYHA のクラス分類とスーパーオキシドレベルは相関があることから、血管平滑筋でのスーパーオキシド産生による酸化ストレスは、ヒト心血管病態に関与しているものと考えられる¹⁰⁾。一方、本来内皮細胞にのみ存在するNOX5が、動脈硬化の著明な部分に発現することが知られており¹¹⁾、このことは、スーパーオキシド産生による酸化ストレスの軽減が、これらのヒト血管病変の予防や

治療に大きく貢献する可能性を示唆する。

ヒト血管のNADPHオキシダーゼ活性化を伴う酸化ストレスに対する麻酔関連薬の作用も徐々に明らかになってきている。ヒト血管内皮細胞へ高用量のモルヒネ(10^{-4} M)を1時間暴露すると細胞内のスーパーオキシドレベルが増加し、ラット大動脈ではこの現象はp47phox発現の増大を伴っていた¹²⁾。ヒトでの亜酸化窒素(66%)吸入は、ビタミンB12不活性化により血中ホモシステイン値を上昇させ、血管内皮機能を低下させることが明らかとなった¹³⁾。ホモシステインはラット冠動脈でNOX1を活性化することが知られており¹⁴⁾、このことは、亜酸化窒素がヒト血管でNADPHオキシダーゼ活性化を伴う酸化ストレス発生の原因になる可能性を示唆する。イソフルラン(1.15-2.3%)を摘出ヒト血管に1時間適用すると、先に述べた高濃度ブドウ糖(22.5 mM)負荷⁹⁾による血管平滑筋内スーパーオキシドレベルを低下させ、高濃度ブドウ糖により障害されたカリウムチャンネルによる血管拡張機能を改善させる¹⁵⁾(**図3**)。経口糖尿病薬の一つとして使用されているペルオキシソーム増殖因子活性化受容体- γ 活性化薬は、同様に高血糖により障害された血管平滑筋機能

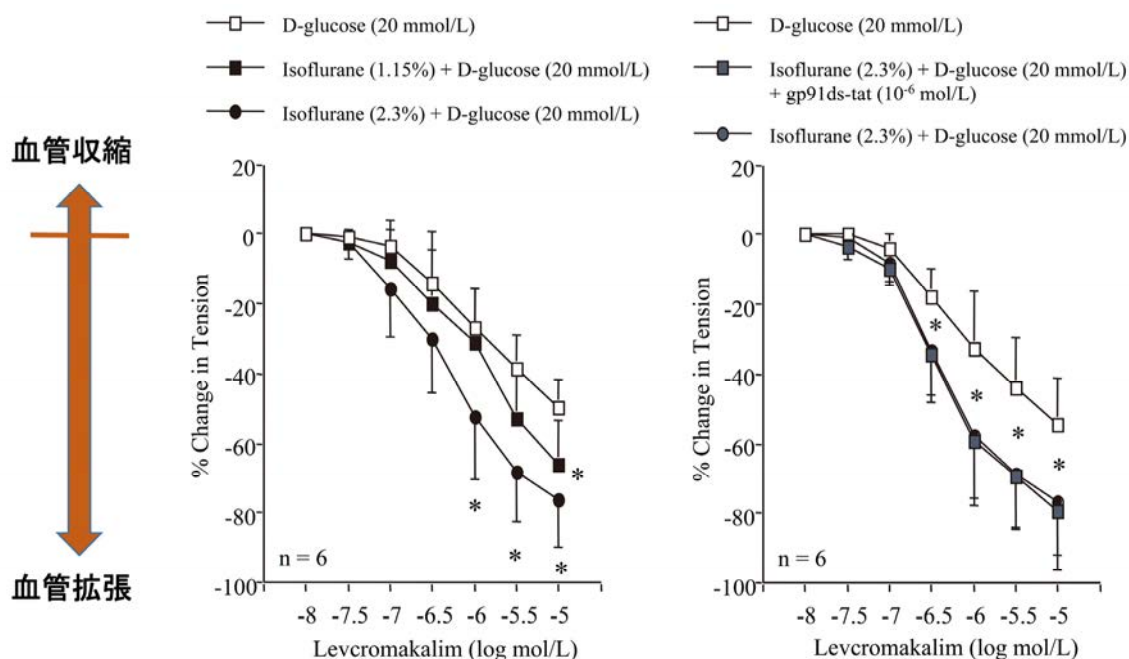


図3 内皮除去ヒト大網動脈でのレボクロマカリム累積適応による用量作用曲線を示す。イソフルラン(1.15および2.3%)は高濃度D-ブドウ糖(図2と同量)で障害された血管拡張反応を濃度依存性に改善させ(左図)、NOX2阻害薬 gp91ds-tat を追加してもそれ以上の拡張反応の増強を認めなかった(右図; 文献¹⁵⁾より一部改変)。

を改善させるが、その作用はスーパーオキシド捕捉によりもたらされることが示唆されている¹⁶⁾。また、われわれの最近の研究で、NADPH オキシダーゼ活性化によって産生されたスーパーオキシドレベルをヒトアルブミンが低下させ、スーパーオキシドによって減弱したカリウムチャンネルを介する血管拡張反応を改善させることが明らかになっている(赤堀ら未出版データ)。

以上の研究結果は、スーパーオキシドレベル制御が酸化ストレスで発生したヒト血管病変の予防や治療に貢献する可能性を示唆している。しかし、その具体的な方法や臨床的意義については不明な点が多く、今後の研究が待たれる。

文献

- 1) Kinoshita H: Effect of oxidative stress on vascular function, and the role of anesthetic. *J Anesth* 2012; 26: 141-2.
- 2) Cai H: Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: Origins, mechanisms, and consequences. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 26-36.
- 3) Rojas A, Figueroa H, Morales MA: Oxidative stress at the vascular wall. mechanistic and pharmacological aspects. *Arch Med Res* 2006; 37: 436-48.
- 4) Clempus RE, Griendling KK: Reactive oxygen

species signaling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 216-25.

- 5) Schroder K, Zhang M, Benkhoff S, et al: NOX4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase. *Circ Res* 2012; 110: 1217-25.
- 6) Schulz E, Munzel T: NOX5, a new radical player in human atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1810-2.
- 7) Papaharalambus CA, Griendling KK: Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen Species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 48-54.
- 8) Touyz RM, Chen X, Yao G, et al: Expression of functional active gp91phox-containing neutrophil-type NAD(P)H oxidase in smooth muscle cells from human resistance arteries. *Circ Res* 2002; 90: 1205-13.
- 9) Kinoshita H, Matsuda N, Kaba H, et al: Role of phosphatidylinositol 3-kinase-akt and NADPH oxidase in adenosine 5'-triphosphate-sensitive k channel function impaired by high glucose in the human artery. *Hypertension* 2008; 52: 507-13.
- 10) Dworakowski R, Walker S, Momin A, et al: Reduced nicotinamide adenine dinucleotide and vascular endothelial dysfunction in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1349-56.

- 11) Guzik TJ, Chen W, Gongora MC, et al: Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contribute to vascular oxidative stress in human coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 22: 1803-9.
- 12) Lam CF, Liu YC, Tseng FL, et al: High-dose Morphine Impairs Vascular Endothelial Function by Increased Production of Superoxide Anions. *Anesthesiology* 2007; 106: 532-7.
- 13) Myles PS, Chan MTV, Kaye DM, et al: Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function. *Anesthesiology* 2008; 109: 657-63.
- 14) Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, et al: Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 418-24.
- 15) Kinoshita H, Matsuda N, Iranami H, et al: Isoflurane pretreatment preserves adenosine triphosphate-sensitive k channel function in the human artery exposed to oxidative stress caused by high glucose levels. *Anesth Analg* 2012; 115: 54-61.
- 16) Kinoshita H, Azma T, Iranami H, et al: Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists restored impaired vasorelaxation via atp-sensitive k channels by high glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 312-8.

特集

第36回総会シンポジウム3「酸化ストレスと循環制御」

4. 心不全における骨格筋異常と酸化ストレスの役割

絹川 真太郎*

心不全患者において運動耐容能低下は主要な病態の一つであり、運動耐容能が低ければ低いほど予後が悪いことも知られている¹⁾。運動耐容能低下を規定する因子は様々であるが、心機能を含む中心循環より骨格筋機能を含む末梢要因が重要な役割を果たしていると考えられている²⁾。これまでに心不全における骨格筋異常は多数報告されている。骨格筋エネルギー代謝異常、酸化的酵素の低下、I型線維の減少と相対的なII型線維の増加、ミトコンドリア量の減少、筋萎縮などである²⁾。これらの骨格筋異常を大別すると、ミトコンドリア機能障害とタンパク合成・分解の不均衡の2つに分かれる(図1)。これまでにこれらの分子機序が研究されており、ミトコンドリア機能制御の中心はAMPK、Sirt1、PGC-1のシグナルと考えられ、これらのシグナルは骨格筋線維型変化とも関わっている³⁾。一方、タンパク合成・分解は、Akt、p70S6Kによる合成系とMuRF1、

Atrogin1による分解系のバランスが重要である³⁾。しかしながら、心不全における骨格筋異常の詳細な機序については明らかにされていない。

まず、我々は心不全患者において、運動耐容能の指標である最高酸素摂取量が低下し、磁気共鳴スペクトルスコピーで測定した筋細胞内脂肪(骨格筋エネルギー代謝障害の指標)が増加していることを明らかにした⁴⁾。また、最高酸素摂取量と筋細胞内脂肪量は有意に相関した。さらに、血中の過酸化脂質のマーカであるチオバルビツール酸反応物質(TBARS)と最高酸素摂取量や筋細胞内脂肪と有意に相関があった。この様に、心不全患者の運動耐容能や骨格筋異常に酸化ストレスが関わっている可能性が示唆された。

そこで、どのような機序で骨格筋異常が起こるかを明らかにするために、骨格筋異常を呈するモデルを作成した。心不全において全身および心臓局所で増加するアンジオテンシンII(Ang II)に注目

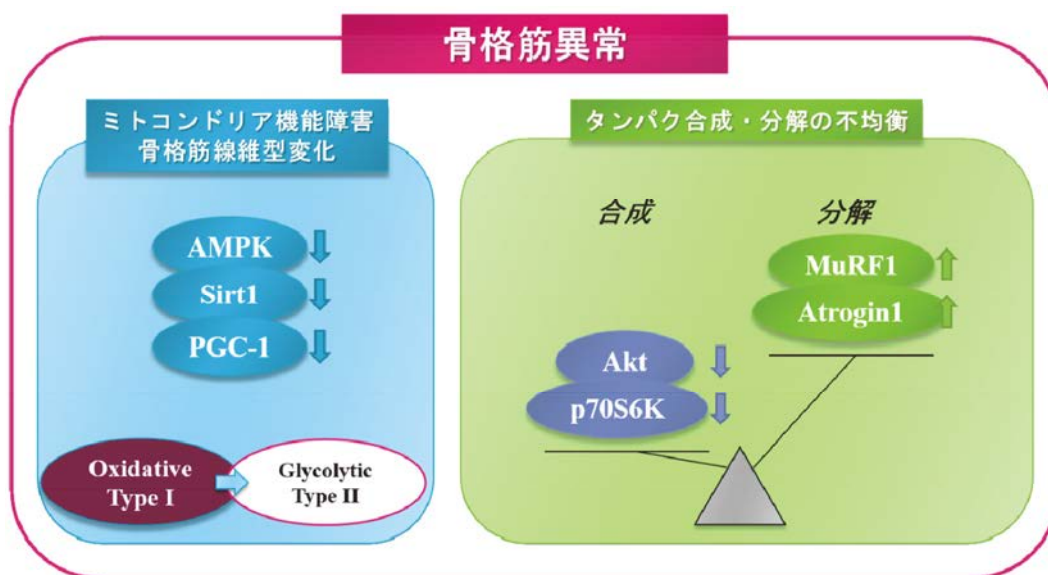


図1 骨格筋異常

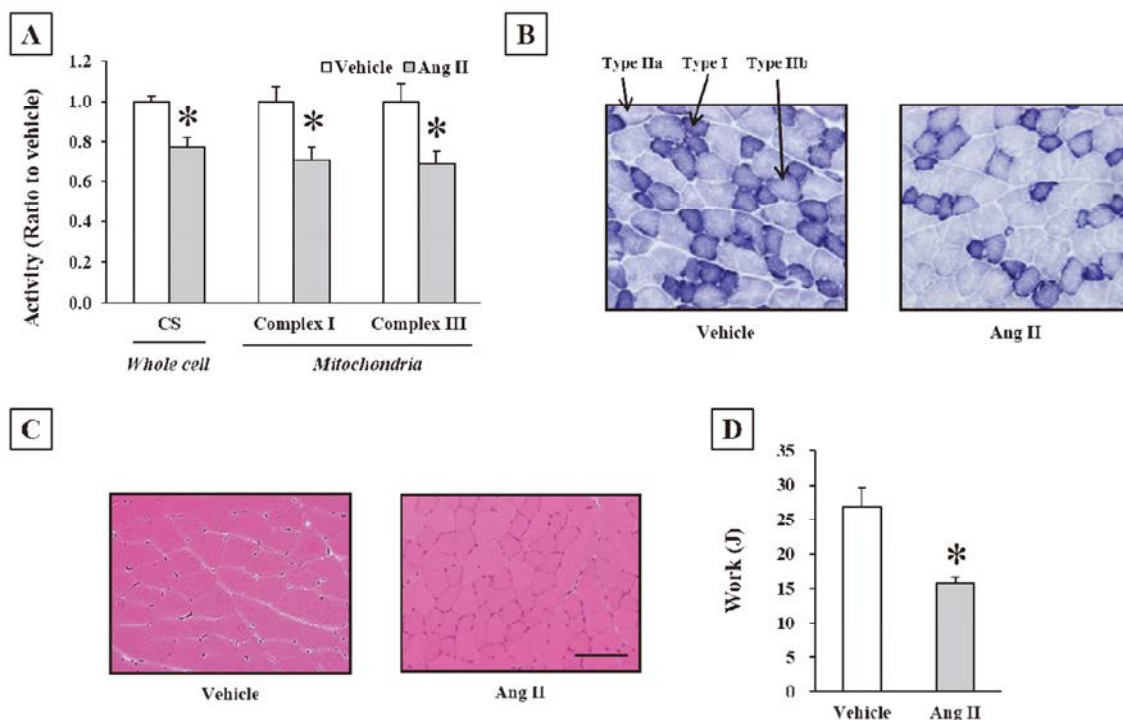


図2 アンジオテンシン II 投与による骨格筋異常

CS; クエン酸合成酵素、Complex I、S III; 電子伝達系複合体 I、S III、Work; 運動による仕事量

して、実験を行った⁵⁾。Ang II (1000 ng/kg/min) を持続的に 4 週間マウスへ投与したところ、下肢骨格筋のミトコンドリア機能(クエン酸合成酵素活性、電子伝達系複合体活性)が低下し、I 型線維の減少・相対的な IIb 線維の増加が観察された(図 2A, B)。また、有意な骨格筋萎縮が起こった(図 2C)。これらの骨格筋異常の結果として、持久運動能力が低下した(図 2D)。同時に、骨格筋細胞のアポトーシスや骨格筋酸化ストレスの亢進が観察され、心不全患者で臨床的に観察されている一連の骨格筋異常が観察された。Ang II 刺激による骨格筋酸化ストレスの亢進には、NAD(P)H oxidase が関わっていることが知られているため、Nox2 欠損マウスを用いて同様の実験を行った。Nox2 欠損マウスでは Ang II によって引き起こされた骨格筋の萎縮が抑制されたが、ミトコンドリア機能低下やアポトーシスは抑制されなかった。

最後に、心筋梗塞後心不全モデルマウスを用いた実験を行った。以前、我々はこのモデルにおいてインスリン抵抗性および骨格筋のインスリンシグナル障害が出現し、NAD(P)H oxidase 由来の骨格筋酸化ストレスが亢進することを報告した⁶⁾。さらに、NAD(P)H oxidase の抑制やレニン・アンジオテンシン系の抑制によって、これらの骨格筋異常が弱められた。最近、Ang II の増加にプロレニン受容体を介した経路が重要であることが知

られるようになり、我々のモデルにおける骨格筋異常にプロレニンが関わっているかどうかを検討した⁷⁾。心不全モデルの骨格筋においてプロレニン受容体のタンパク発現が増加し、組織 Ang II や骨格筋酸化ストレスが増加した。プロレニン受容体のデコイペプチドを投与すると、心筋梗塞後心不全モデルで観察された骨格筋のインスリンシグナル障害が改善した。したがって、プロレニン-プロレニン受容体シグナルを介した組織 Ang II の増加と骨格筋酸化ストレスが心不全における骨格筋異常に重要な役割を果たしていた。

この様に、これまでに心不全における心筋障害・リモデリングに酸化ストレスが重要であることを報告してきたが、骨格筋異常にも骨格筋酸化ストレスが関わっていることを明らかにした。特に、骨格筋組織における Ang II の増加を介した骨格筋酸化ストレスが、骨格筋異常に重要な役割を果たしていると考えられる。

文献

- 1) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
- 2) Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H: Exercise intolerance in chronic heart failure-skeletal muscle

- dysfunction and potential therapies. *Circ J* 2013; 77: 293-300.
- 3) Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, et al: Skeletal muscle abnormalities in heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 475-84.
 - 4) Hirabayashi K, Kinugawa S, Yokota T, et al: Intramyocellular lipid is increased in the skeletal muscle of patients with dilated cardiomyopathy with lowered exercise capacity. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1110-2.
 - 5) Kadoguchi T, Kinugawa S, Takada S, et al: Angiotensin II can directly induce mitochondrial dysfunction, decrease oxidative fibre number and induce atrophy in mouse hindlimb skeletal muscle. *Exp Physiol* 2015; 100: 312-22.
 - 6) Ohta Y, Kinugawa S, Matsushima S, et al: Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in postinfarct heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H1637-44.
 - 7) Fukushima A, Kinugawa S, Takada S, et al: (Pro)renin receptor in skeletal muscle is involved in the development of insulin resistance associated with postinfarct heart failure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E503-14.

総説

Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) の 現状と未来 —日本人に適した TAVI—

倉谷 徹*

要旨

大動脈弁狭窄症に対する治療は、四半世紀の間、人工弁置換術が gold standard となっていた。その成績は十分に満足できる早期及び遠隔成績を得ていたが、高齢者や high risk 患者において、手術困難もしくは不可能とされていた患者が多数存在すると言われている。そこで、2002 年より経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) が臨床導入され、これまでに約 10 万例以上の症例にこの手術が施行された。本邦では、2009 年に我々が第一例目を施行し、2013 年 10 月より Edward SAPIEN XT が市販されるようになった。その後 2000 例以上の症例が安全に施行されている。ただ体格の小さい日本人特有の解剖学的制限があり、今後新たな基準を独自に構築する必要があると同時に、日本人に適した新しいデバイスの早急な導入を各会社とも検討の必要がある。

はじめに

大動脈弁狭窄症は、75 歳以上の 4.6% に発症すると言われ、加齢とともにその頻度を増す疾患である。この疾患は、症状が発症するまでに長い潜伏期間があると言われ、一度症状が出現すると、75% の患者は 3 年以内に死亡する急激に進行する予後不良の疾患である。

AHA guideline では、現在、大動脈弁置換術 (AVR) が大動脈弁狭窄症の治療における gold standard であり、その成績は十分に満足し得る。一般的に 30 日以内死亡率は 4% 以下で、長期成績も良好である^{1,2)}。

しかし、高齢者、重篤な術前合併症を有する患者は、その侵襲性により人工弁置換術を受けられ

ない患者も少なくない。Bach らによれば、現在人工弁置換術を受けている患者のほぼ同数程度の患者が、高齢、重篤な術前合併症、術後 quality of life (QOL) の低下の不安などにより手術を受けていないのが現状である³⁾。つまり、低侵襲で術後 QOL を低下させない術式が強く囑望されていた。そこで、経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) が 2002 年に初めて施行された。TAVI は、その低侵襲性により、AVR 手術不可能症例や重症な症状を有する high risk 患者に対して、積極的にその適応を広げてきた。現在、欧米を中心に 10 万例以上の症例でこの術式が行われ、この術式に対する論文も急増している⁴⁻⁷⁾。

ただ日本人と欧米人の体格の差は極めて大きく、大動脈基部も同様に日本人は小さい。この状況下で解剖学的適応を欧米のデータに頼って TAVI を施行することは、極めて高いリスクを負う可能性があり、日本独自の TAVI に対する適応を検討することが肝要である。

そこで今回、日本において TAVI を安全に施行するために、その現状と限界、さらには未来への展望を述べたいと思う。

現在のデバイス

現在日本においては、2013 年 10 月に保険償還された Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences, USA) が、唯一の TAVI デバイスである。また CoreValve ReValving System (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) は 2015 年 3 月に薬事承認を得ており早々に保険償還されることであろう。現在臨床治験中であるのが Lotus Valve System (Boston Scientific Inc., MA, USA) である。さらに今後臨床治験が本邦で行われる可能

*大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医療学

性があるデバイスが数種類ある。

そこで、上記の3デバイスについて詳細に述べたい。

A. Edwards SAPIEN XT

このデバイスはプロトタイプとして Dr. Cribier が作り上げ 2002 年に発表され、長期成績も発表され良好な成績を収めている⁸⁾。

SAPIEN System は、バルーン拡張型ステントと生体弁を組み合わせたシステムである。弁はウシ心嚢膜を低濃度緩衝化グルタールアルデヒド処理にて固定し、石灰化抑制処理として Therma Fix 処理したものをを用いた3葉組織弁であり、コバルトクロム製ステント(フレーム)に取り付けられている。さらに大動脈基部との密着性を高め、弁周囲逆流を予防するためにPET製cuffがフレーム下部に縫着されている。日本に導入された最新のSAPIEN XT モデルでは弁葉形状が scallop shape となり、外科用生体弁とほぼ同一に改良され、弁サイズは23mm、26mmの2種類にて大動脈弁輪径21mm~25mmまで対応可能となっているが、本年中に20mm及び29mm弁が導入されると思われる。今後SAPIEN 3(図1)でさらなるlow profile化及びperivalvular leakage 予防システムが導入され、特に大腿アプローチ用システムはカーブをつけることが出来るシステムで非常に有用である。このシステムはrapid pacingを必要とするが、短時間でballoonを拡張することとして、弁を大動脈基部に圧着固定することができる。

B. CoreValve

CoreValve ReValving System は、自己拡張型ステントと生体弁を組み合わせたシステムである。弁はブタ心膜6ピースを用いて作製された3葉弁+スカート構造となっており、nitinol製ステントに縫着されている。特徴的な杯状形状を持つステント骨格は、下部からinflow portion, constrained portion, outflow portionと呼ばれ、それぞれ異なるradial forceを持つことで弁の固定、弁周囲逆

流防止および姿勢維持に適切なfittingをもたらしている。このデバイスはoutflow portionが上行大動脈にfittingする必要があることから上行大動脈口径の選択が必要となるのが、self-expandable deviceであると同時に、SAPIEN systemとの大きな相違点である。弁の留置には18F Delivery Catheter System with AcuTrak Stability Layerを用い、経大腿動脈アプローチを中心に、経鎖骨下動脈、経大動脈アプローチも行える自己拡張型弁を比較的ゆっくりと展開するシステムとなっている。

C. Lotus valve

Lotus 大動脈弁システム(Boston Scientific Inc., USA)は、2013年にCEマークを取得した、拡張制御型(controlled mechanical expansion)と呼ばれるオリジナリティーのある独特な拡張方式を有する経カテーテル的留置用生体弁である。

現在23mm(18F)、25mm、27mm(共に20F)の3種類のサイズ展開があり、大動脈弁輪径20mm~27mmまで対応可能である。このシステムは予め弁自体がデリバリーシステムに搭載されており、術前に特殊なツールやデバイスを用いて生体弁を金属ステントに取り付ける手間と時間が省略できる。

Lotus Valveは、まず大動脈弁狭窄部位での留置の初期段階より弁が開閉機能し、血流の障害を最小限にできる。また一度開いた弁を再度デリバリーシステム内に収納することができ、留置位置が不完全な場合には何度でも再留置可能な特徴を有している。特に留置手技中にrapid pacingを使用しないのが大きな利点である。また弁周囲に「アダプティブ・シール」がステントの外周に取り付けられており、このシステムにより現在のTAVIにおいて最も問題であるperileakを予防できると考えられている。この機能はEdwards社の次世代デバイスであるSAPIEN 3に先駆けて導入されており、非常に有用であると考えられる。



図1 Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences, USA)

生体弁システムの構成物を図2に示す。3枚のウシの心嚢膜葉が生体弁であり、nitinol製の網状フレームに取り付けられている。X線不透過マーカーがシステムの中央部にある。システムの全周方向にはアダプティブ・シールが巻かれており、大動脈弁狭窄部位の凸凹な表面の隙間を埋めて弁周囲逆流を防ぐ役割を有する。

Lotusシステムの最も重要な特徴の一つとして、弁システムの拡張時から弁の開閉機能が働くため、術者が余裕を持ってポジショニングや留置の動作が行えることが挙げられる。controlled mechanical expansionと呼ばれるその拡張方式は、バルーン拡張型とも自己拡張型とも異なり、弁システムの拡張を術者の意のままにゆっくりと確実に進めることが最大のメリットである。

また、留置後に心エコーなどで弁周囲逆流が認められたり、リポジョンが必要な場合などには、

生体弁システムを部分的または完全に再収納して留置位置を変更し、改めて留置手技を行えることは臨床的に意義のある製品性能と考える。シートベルトのロック部位の縮小版のようなロック機構メカニズムが搭載されており、術中何度でもリポジョン可能となっている(図3)。

D. 次世代デバイス

Edwards、Medtronicをはじめ、多くの会社でデバイスシステムの改善、さらには新しいデバイスの開発が非常に速いスピードで進んでいる。SAPIENは中枢にcuffのあるSAPIEN3がヨーロッパ、アメリカで非常に評価が高い。デリバリーシステムも素晴らしいが、弁周囲のcuffがperileakを極めて減少させることができ、デバイスサイズもやや小さめを選択できる事ができるためannulus ruptureの危険性も減少させることができる。



図2 Lotus Valve：弁の構造

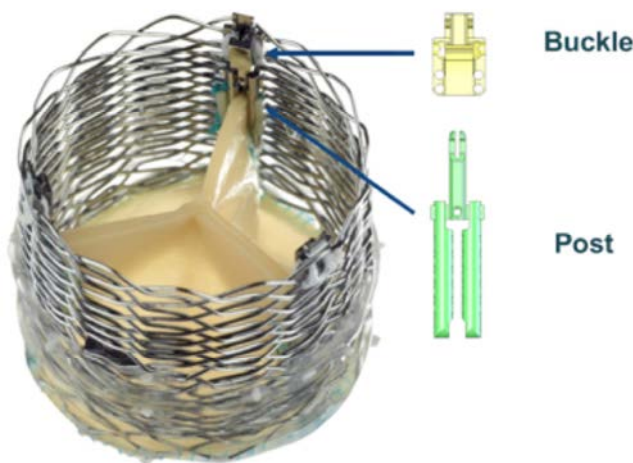


図3 Lotus Valve：ロック機構メカニズム

また CoreValve Evolut R が欧米では導入されている (図 4)。位置が満足いかなかった場合、再度回収、さらにはリポジションでき、その適応も拡大されている。このデバイスは supra-annular position のため、小さな生体弁に対する valve in valve に対しても、十分に対応できる良好な弁である。

Lotus Valve に関しては、現在より幅広い大動脈弁輪径に臨床対応することを目的として 21 mm 及び 29 mm の追加サイズが開発中である。またデリバリーシステムが現在の 18F から 14F に細径化され、対象の大動脈径が 5.5 mm まで広がる予定という。

その他の次世代デバイスとして、ACURATE (SYMETIS, Switzerland)、JenaValve (JenaValve Inc.,

Germany) がトピックスとなっている。ACURATE は trans-apical approach (TA) 用のシステムで self-expanding type として導入され、その後 trans-femoral approach (TF) 用のシステムである ACURATE neo/TF (図 5) が CE マークを得た。この TF system は 18F であり、大腿動脈が細い日本人には使いやすい。さらに ACURATE TA デバイスも low profile 化する事が出来ている。また JenaValve (図 6) は大動脈弁をクリップするシステムから、大動脈弁閉鎖不全にも使用可能であり、すでに trans-apical システムでは CE マークを取得しており、TAVI の使用用途がさらに広がると思われる。この JenaValve も trans-femoral システムが臨床導入されつつあり、今後 CE マークを取得するであろう。

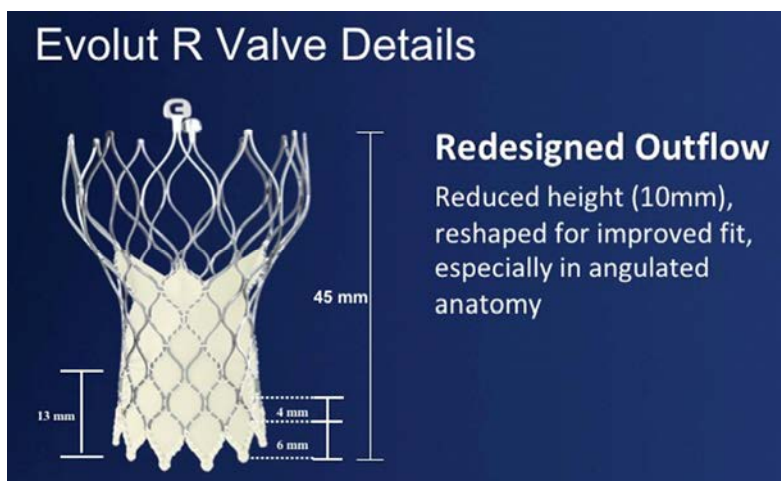


図 4 Medtronic CoreValve Evolut R



図 5 ACURATE neo/TF system (SYMETIS, Switzerland)



図 6 JenaValve (JenaValve Inc., Germany)

その他にも Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., USA) および HLT valve (Heart Leaflet Technologies Inc., USA)、St. Jude Valve (St. Jude Medical Inc., USA) などがすでに臨床応用されつつあり、有望視されている。

日本における TAVI 成績

SAPIEN でも CoreValve でも、手技成功率は 95% 以上で、最近の論文では術後 30 日以内生存率が 93-95% と良好に改善傾向を示しており^{2,3)}、デバイスの改良によりさらなる成績の向上が望める。

2013 年 10 月からの日本における症例数は、2000 例を 2015 年夏で超えた。現在 60 以上の施設で TAVI 治療が認可され、施行されている。日本でのレジストリーデータでは、アプローチは大腿動脈アプローチが 75% 程度と多く、大腿動脈の細い日本人においては意外な結果となっている。初期の時点で海外の指導医(プロクター)の準備において、どうしても大腿動脈アプローチ専門医師が優先して来日した結果とも考えられている。バルブサイズとしては、日本には 20、23、26、29mm と 4 種類のデバイスサイズを認めているが、日本では 23mm デバイスが 65% と最も高く続いて、26 mm デバイスが 33% であった。一般的に欧米では、26mm、29mm が極めて多いことを考えると、日本人が如何に解剖学的にも小さいか理解できる。

その成績は、30 日死亡率がなんと 1.4% で、海外データが 3-10% 程度であることを考えると、極めて低値である。これは慎重に安全性を考慮し、症例を慎重に選択してきた施設と施行医師の努力の賜と思われる。しかし合併症においては、アクセストラブルが 7%、伝導障害 5.8%、弁輪破裂 2.2%、脳梗塞 1.2%、心室穿孔 0.9% などとやはり多種にわたる合併症が認められている。

当教室では、2009 年 10 月よりこの術式を導入し、2015 年 7 月までに 288 例の患者に TAVI を行った (SAPIEN: 234, CoreValve: 28, ACURATE: 24, Lotus: 2)。Edwards SAPIEN234 例の内、同時手術などの 27 例を除外した 207 例の SAPIEN 症例について報告する。アプローチは retrograde (transfemoral approach, TF) が 107 例、antegrade (transapical approach, TA) が 100 例であった。当院での transfemoral approach の除外基準は、大腿動脈が細い場合は当然であるが、大動脈が shaggy である、極めて屈曲している、さらには大動脈基部が強く horizontal である、MAC が TF では困難と考えられるケースなどである。

平均年齢は 82.9 歳で、女性が 134 例 (64.7%)、body surface area (BSA) はやはり平均 1.43m² と非

常に小さかった。術前合併した冠動脈疾患が 87 例 (42.4%)、COPD (severe) 9 名 (4.6%)、肝硬変 5 (2.4%)、ステロイド使用患者 21 (10.1%)、logistic EuroSCORE は 24.7 と高値であり、TA と TF で有意差を認めなかった。術前心超音波検査所見としては、大動脈弁平均圧較差は 50.6mmHg で、弁口面積は 0.67cm² であり、TA と TF で有意の差は認めなかった。

結果としては、30 日死亡が 3 例 (1.5%)、入院死亡が 5 例 (2.4%) でこれも TA、TF で有意差を認めなかった。平均手術時間 116 分で手術を終了でき、91.3% が手術室で抜管できた (抜管のみ TF の方が高値)。術後脳梗塞は 4 例 (1.9%)、術後ペースメーカー挿入は 16 例 (7.7%) に認め、両群に有意差を認めなかった。我々が低侵襲と術後 QOL の指標としている自宅への退院は極めて高く、転院してのリハビリなどを必要としなかった。TAVI は術後 QOL を落とさない低侵襲治療と言えると思われる。さらに生存率は TA 85.5%、TF 90.5%/1 年、TA 76.2%、TF 70.3%/2 年と両群間に有意差はなく、さらにヨーロッパでの trial と比しても良好な成績を得ることができた。

TAVI の限界と今後

前述のように、日本国内においての成績は極めて良好で、安全に TAVI が日本でスタートできたと思われる。しかし TAVI の適応基準はこれまでの欧米でのデータを中心に作成されており、これが日本人に使用できる保証はない。SAPIEN を用いた最も有名な prospective randomized trial としての PARTNER trial では、全患者の平均 BSA は 1.80m² であったが、日本の SAPIEN XT を用いた臨床治験、PREVAIL Japan では 1.41m² と著しく差があった。このようにまったく体格の違った患者を扱う我々は、その大動脈基部もこれまでのヨーロッパの基準では理解できない上記の問題点を含んでいる。

そこで当院におけるこれまでの 230 例の TAVI 症例において、術前に大動脈基部の解剖学的計測を行った。図 7 のように弁輪、Valsalva 洞とも小さい。この Valsalva 洞が小さいことは、TAVI 弁を挿入した際、石灰化した大動脈弁が洞内に収納されず TAVI 弁に沿って立ち上がってしまう。さらに左冠動脈口から弁輪までの距離は 13.1mm しかなく、かつ弁自体は 14.3mm の長さがある。つまり上述のように大動脈弁が立ち上がってしまうと、容易に冠動脈閉塞が起こるわけである (図 8)。

これらの計測結果より、CT 計測から弁輪径を計測することは、デバイスサイズ選択のため当然

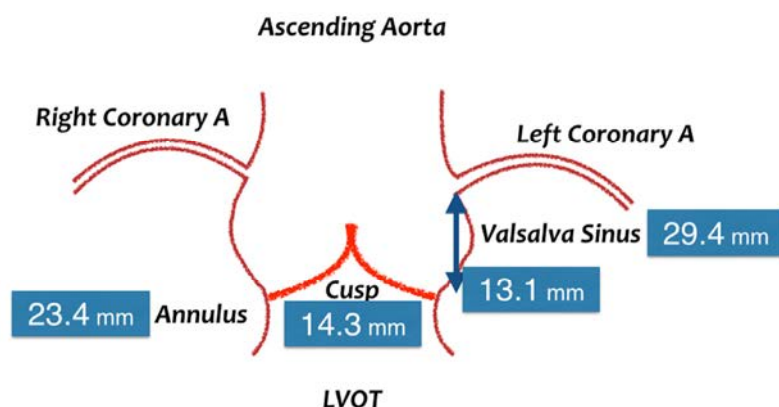


図7 大動脈基部計測データ
—当科 230 例の TAVI 患者から—

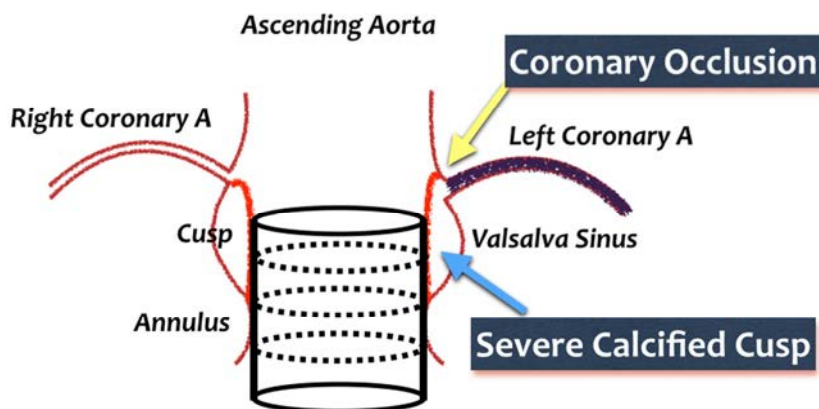


図8 冠動脈閉塞発症のシェーマ

図7の計測結果から、大動脈弁の石灰化が強い場合、弁が挿入された時、その石灰化した弁は Valsalva 洞に落ち込まなく弁に沿って立ち上がる。その場合、容易に冠動脈閉塞が起こる。

重要なことである。つまり術前精査としての CT 検査がデバイス選択、大動脈基部の解剖学的診断の要になる事は明らかである^{4,5)}。今後心超音波検査に求められるのは、デバイス選択より、心機能、僧帽弁を含むその他の弁の性状、逆流の程度を検討することであろう。つまり心超音波検査は心機能的評価の面からの TAVI の適応を診断する modality となると思われる。しかしさらに詳細な検討が 3D エコーで可能となれば、その簡便性から超音波検査が再度すべての測定に威力を発揮する時代が訪れる可能性は高いと思われる。

以上により日本で TAVI を安全に施行するためには、大動脈基部の解剖学的測定を行うことが非常に肝要である。すなわち冠動脈(通常左冠動脈)から弁輪までの距離、Valsalva 洞径、さらには大動脈弁の大きさが重要である。たとえば Valsalva 洞が小さく、冠動脈から弁輪までの距離が 10mm

程度あっても、弁自体の長さが 10mm を超えていれば、弁の石灰化が強い症例においては、冠動脈閉塞の可能性が高いと言える。我々は日本人の弁の石灰化の程度が、欧米と比較して多いのか少ないのかを比較検討しているが、これまでの検討では、多くの症例で欧米より日本人の方が弁の石灰化は強いと思われる。すなわちこのデータからも冠動脈閉塞が起こりやすい。我々の症例の中でも、5 例に完全および部分閉塞を認めた。最初の 1 例はこのような CT での検討がなされておらず、PCPS 下に幸運にもうまく wire が通り PCI する事が出来た。そのため残り 4 例では、十分な術前読影を行い、先に左冠動脈に wire を先行させ、さらに pre-dilatation 時に冠動脈の血流を確認してリスク評価を行った。そのため、4 例においては大きな問題も生じず、wire ガイド下にて PCI を施行している。また弁輪においても欧米と比較する

と極めて小さい。そのため欧米中心に作成された TAVI 弁では、対応が困難な場合も出現する。そのためアジアを考慮した Edwards SAPIEN 20mm Valve は、この会社が欧米だけでなく、日本さらにはアジアでの TAVI を安全に行うことを、十分に検討している事が分かり、我々としては最大限に評価すべきであると思う。

このように、日本人特有の解剖学的特徴を十分に理解して、術前に重篤な合併症が生じないように計測をし、準備を行うことが、小さな体格の症例に対して、安全に TAVI を施行する上で極めて重要なことである。今後、日本の registry でのデータの集積から日本人特有の適応が報告されることを切に期待する。

おわりに

経カテーテル的大動脈弁植え込み術 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) は、この数年の間に、低侵襲術式として画期的なスピードで拡大してきた。今後数年間に多くのデバイスで low profile 化とデリバリーシステムの改良が進むと考えられる。

ただ、日本人の特徴を十分に捉えて治療戦略を立てることが肝要である。長期成績を良好に得ることができれば、open surgery に代わる術式としてその地位を確立する可能性は十分にあるのではないかと、これからの 10 年が非常に楽しみである。

本稿の著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2006; 114: e84-e231.
- 2) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al: Guidelines on the management of valvular heart

disease; the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.

- 3) Bach DS, Cimino N, Deeb GM: Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2018-9.
- 4) Thomas M, Schymik G, Walther T, et al: Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122: 62-9.
- 5) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al: Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: Device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 69-76.
- 6) Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al: Transcatheter aortic valve implantation. Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3009-16.
- 7) Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, et al: United states feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 46-55.
- 8) Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, et al: Transcatheter aortic valve implantation. Durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122: 1319-27.
- 9) Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn RJ, et al: Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISSE I study. *EuroIntervention* 2014; 9: 1264-70.
- 10) Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, et al: Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISSE II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1339-48.

The future perspective of transcatheter aortic valve implantation

Toru Kuratani, MD, PhD*

*Department of Minimally Invasive Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

Aortic valve replacement is still mass invasive for the elderly and high risk patients, so minimally

invasive surgical techniques are necessary with new hybrid team. Transcatheter aortic valve

implantation (TAVI) has been performed in over 100,000 cases for high risk patients across the globe. In our institution, we have performed TAVI over 300 cases with SAPIEN XT, CoreValve, Symetis ACURATE and Lotus valve since 2009. And the hybrid team with cardiologists, radiologists, co-medicals, and cardiovascular surgeons was established from the beginning of TAVI. We have achieved excellent early and mid-term results until

now. As the next step, we need new generation TAVI devices that are suitable for the anatomy and body surface area of Japanese patients. The fantastic outcomes may be attributed to our hybrid heart team and the next generation devices. Although durability assessment is absolutely imperative, TAVI would be a good alternative to open surgeries within the next decade.

Keywords : Aortic valve stenosis, Aortic valve replacement, Transcatheter aortic valve implantation

(CircCont 36: 171~178, 2015)

原著

Sevoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia Attenuates the Heart Rate Response to Intravenous Isoproterenol Infusion

Takehito Sato, MD*, Takashi Horiguchi, MD*,
Toshiaki Nishikawa, MD*

Summary

We studied the effects of sevoflurane-N₂O anesthesia on isoproterenol-induced heart rate (HR) changes. Twenty-six patients (ASA class I, 23-46 y) were assigned to two groups. The control group (n=13) received no sevoflurane and no N₂O. Patients in the sevoflurane-N₂O group (n=13) received 5% sevoflurane and 67% N₂O in oxygen. After tracheal intubation with rocuronium, anesthesia was maintained with an end-tidal sevoflurane concentration of 1.5%, together with 67% N₂O in oxygen. Mechanical ventilation was performed to maintain EtCO₂ at 35 mmHg. After 15 min, all patients in both groups received intravenous isoproterenol at incremental infusion rates (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, and 20 ng/kg/min for 2 min at each infusion rate), until HR increased by more than 20 beats/min from baseline values. At the end of each infusion period, hemodynamic data were collected. Though there were no significant differences between the groups with respect to age and sex distribution, basal HR (before isoproterenol infusion) was significantly higher in the sevoflurane group than the control group. The HR responses to isoproterenol at 2.5, 5.0, and 7.5 ng/kg/min were attenuated in the sevoflurane-N₂O group as compared to the control group (0 ± 2 vs. 2 ± 3 , 3 ± 4 vs. 9 ± 4 , and 6 ± 5 vs. 14 ± 4 beats/min, respectively; mean \pm SD, $P < 0.05$ between groups). During isoproterenol infusion at 17.5 ng/kg/min, HR increased by more than 20 beats/min in all patients in the control group, but only in 7 (54%) patients in the sevoflurane group ($P < 0.0001$). These results suggest that a higher isoproterenol infusion rate may be required

for the treatment of bradycardia or heart block in patients under sevoflurane-N₂O anesthesia as compared to awake patients.

Key words; Anesthetics, sevoflurane, nitrous oxide, heart, heart rate, isoproterenol

Introduction

Bradycardia and complete atrioventricular block have been reported during sevoflurane anesthesia in patients with hypertension and impaired cardiac conduction¹⁻⁴. A β -adrenergic agonist, such as isoproterenol, may be required in certain patients under sevoflurane-N₂O anesthesia for the treatment of mild or transient episodes of heart block that do not require pacemaker therapy. Although isoproterenol is one of the alternative drugs to be considered for the treatment of adult bradycardia according to the American Heart Association advanced cardiac life support protocol⁵, the situation in patients during general anesthesia is different from that during advanced cardiac life support.

Beta-adrenergic-mediated chronotropic responses to bolus epidural test dose injection of isoproterenol during sevoflurane anesthesia have been studied^{6,7}. However, the different methods of isoproterenol administration, i.e., bolus injection versus continuous infusion, seem to cause variable hemodynamic responses, because vagal activity increases during continuous intravenous infusion of isoproterenol^{8,9}. Also, no clinical investigations have systematically proved the rate-related hemodynamic interaction between continuous isoproterenol infusion and sevoflurane-N₂O anesthesia in humans.

*Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

Hence, we compared the heart rate (HR) response to intravenous (IV) isoproterenol infusion in awake patients with that in sevoflurane-N₂O anesthetized patients, and evaluated the hemodynamic interaction between sevoflurane-N₂O and IV isoproterenol according to its infusion rate.

Methods

Twenty-six adult patients aged between 23 and 46 years, American Society of Anesthesiologists physical class 1, undergoing a variety of general surgical procedures, were studied. The study protocol was approved by our local ethics committee and written informed consent was obtained from all patients. Patients with a history of cardiovascular disorders, diabetes, disorders known to affect autonomic function, and those taking medications known to affect cardiovascular function were excluded. All patients received 20 mg famotidine (H₂-blocker) orally as preanesthetic medication 90 min before arrival at the operating room.

On arrival at the operating room, a 20-gauge intravenous cannula was inserted and lactated Ringer's solution was administered at a rate of 10 ml/kg/h throughout the study. A standard lead II electrocardiography (ECG) and automated blood pressure (BP) cuff (Dynascope, DS-5300, Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan) were applied on the contralateral arm. HR was determined as the average value over 4-sec intervals, as recorded on the ECG monitor, and mean BP was determined with oscillometric method.

The patients were randomly assigned to two groups. Patients in the control group (n=13) received no anesthetic medication and hence, remained awake during the study. On the other hand, patients in the sevoflurane-N₂O group received 1% sevoflurane after an initial inhalation of 67% N₂O in oxygen by mask. After 5 breaths, the patients received 3% and 5% sevoflurane during spontaneous ventilation. Tracheal intubation was facilitated with IV rocuronium 0.6 mg/kg, and anesthesia was maintained with an end-tidal sevoflurane concentration of 1.5% and 67% N₂O in oxygen. Patients were mechanically ventilated to maintain their end-tidal carbon dioxide concentration at approximately 35 mmHg.

After attainment of a stable hemodynamic state, obtained by lying quietly for 15 minutes on the operating table in the awake control group and 15 minutes after tracheal intubation in the sevoflurane group, all patients in both groups received IV isoproterenol (Nikkenkagaku Co., Ltd., Tokyo, Japan)

at incremental infusion rates (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, and 20 ng/kg/min for 2 min at each infusion rate) with a controlled infusion pump (model TE-312, Terumo Co., Ltd., Tokyo, Japan), until HR increased by more than 20 beats/min (bpm) from baseline values obtained during stable conditions before isoproterenol injection. The isoproterenol chloride solution was diluted with normal saline in a concentration of 4 µg/ml. HR and BP were measured at 2-min intervals at the end of each infusion period, while ECG was monitored continuously. Values of HR and BP at the end of each infusion period were recorded and subjected to data analyses, since HR responses in all patients reached a plateau 1–2 min following the start of each isoproterenol infusion rate. According to the study protocol, if systolic BP was less than 80 mmHg, 5 mg of ephedrine was given, and 0.5 mg of atropine was given for rescue treatment when HR was less than 50 bpm. The patient was then excluded from subsequent data analysis. No surgical stimulation was allowed during the study period. Changes in HR were plotted for isoproterenol infusion rates of 2.5, 5.0, and 7.5 ng/kg/min. We estimated each patient's chronotropic dose required to increase their HR by >20 bpm (CD₂₀) by logarithmic interpolation between the two neighboring isoproterenol infusion rates. The cumulative percentage of patients in whom the HR increased by more than 20 bpm was also plotted against the isoproterenol infusion rate. The data are expressed as mean ± SD, whereas CD₂₀ values are expressed as mean (95% confidence interval). Student's *t*-test was used for comparisons between the groups. Correlation coefficients between baseline HRs and the increase in HR at each isoproterenol infusion rate were calculated by the method of least squares. Differences in the mean CD₂₀ values between groups were analyzed using the unpaired Student's *t*-test with logarithmic transformation. Testing for significance in the incidence of positive HR responses after isoproterenol infusion between the two groups was accomplished by chi-square analysis. Results were considered statistically significant if *P* values were <0.05.

Results

There were no significant differences between the groups with respect to age, weight, and height (Table 1). Systolic BP remained above 80 mmHg and HR above 50 bpm in all patients. There were no significant differences between the groups in HR

before anesthesia. HR values remained unchanged after induction of anesthesia in the sevoflurane group. Basal HR (before isoproterenol infusion) was significantly higher in the sevoflurane group than the control group. Systolic, diastolic, and mean BP values decreased significantly after induction of anesthesia in the sevoflurane group (**Table 2**).

The changes in HR after isoproterenol infusion were significantly less in sevoflurane-N₂O anesthetized patients than in awake control patients; the increases in HR at isoproterenol infusion rates of 2.5, 5.0, and 7.5 ng/kg/min were 0 ± 2 vs. 2 ± 3, 3 ± 4 vs. 9 ± 4, and 6 ± 5 vs. 14 ± 4 bpm in the sevoflurane and control awake groups, respectively (*P* < 0.05 between groups, **Fig. 1**). However, there was no significant relationship between baseline HR and increases in HR at each isoproterenol infusion rate. The mean CD₂₀ was 12 (10-13) ng/kg/min in the awake patients and 16 (13-19) ng/kg/min in the sevoflurane-anesthetized patients (**Fig. 2**). When isoproterenol was infused at a rate of 17.5 ng/kg/min, HR increased by more than 20 bpm in all patients in the control group, but in only 7 of 13 patients (54%) in the sevoflurane group (*P* < 0.0001 vs. the control group, **Fig. 3**).

Although systolic, diastolic, and mean BPs

remained unchanged at isoproterenol infusion rates of 2.5 ng/kg/min in the control group, diastolic and mean BPs decreased significantly in the sevoflurane group, as compared with baseline values. At an isoproterenol infusion rate of 5.0 ng/kg/min, there were significant decreases in diastolic BP from baseline in the control group, and significant decreases in systolic and diastolic BPs from baseline in the sevoflurane group. At an isoproterenol infusion rate of 7.5 ng/kg/min, significant decreases in diastolic and mean BPs from baseline were noted in both the control and sevoflurane groups. Systolic, diastolic, and mean BPs were lower in the sevoflurane group than the control group at each rate of isoproterenol infusion (**Table 2**).

Correlation coefficients between baseline HRs and the increase in HR at isoproterenol infusion rates of 2.5, 5.0, and 7.5 ng/kg/min were 0.298 (*P* = 0.323), 0.325 (*P* = 0.279), 0.033 (*P* = 0.914) in sevoflurane group, and 0.005 (*P* = 0.988), 0.276 (*P* = 0.361), 0.288 (*P* = 0.340) in control group. There were no significant relationships between baseline HR values and the increase in HR at each isoproterenol infusion rate.

None of the patients receiving sevoflurane developed any arrhythmia after isoproterenol infusion.

Table 1 Patient Characteristics

	Control	Sevoflurane
Male/Female	6/7	6/7
Age (yr)	32 ± 7	34 ± 8
Height (cm)	163 ± 10	160 ± 8
Weight (kg)	57 ± 9	55 ± 11

Values are mean ± SD.

Table 2 Heart Rate and Blood Pressure at Each Rate of Intravenous Isoproterenol Infusion

	Group	Before anesthesia	Baseline	Isoproterenol infusion rate (ng/kg/min)		
				2.5	5.0	7.5
HR	Control		65 ± 7	67 ± 8*	74 ± 9*	78 ± 9*
	Sevoflurane	78 ± 13	75 ± 13§	75 ± 13§	79 ± 13*	81 ± 14*
sBP	Control		117 ± 12	114 ± 11	115 ± 12	116 ± 12
	Sevoflurane	120 ± 9	100 ± 15†§	97 ± 13 †§	94 ± 13*†§	99 ± 11 †§
mBP	Control		85 ± 13	84 ± 13	83 ± 11	80 ± 12*
	Sevoflurane	93 ± 9	77 ± 15†§	73 ± 13*†§	74 ± 11 †§	70 ± 13*†§
dBP	Control		66 ± 9	65 ± 11	62 ± 9*	60 ± 11*
	Sevoflurane	73 ± 11	59 ± 13†§	57 ± 11*†§	54 ± 10*†§	53 ± 10*†§

Values are mean ± SD. Baseline = before isoproterenol infusion in the control group and after induction of anesthesia (before isoproterenol infusion) in the sevoflurane group; HR = heart rate (beats · min⁻¹); sBP = systolic blood pressure (mmHg); mBP = mean blood pressure (mmHg); dBP = diastolic blood pressure (mmHg). * *p* < 0.05 versus baseline; † *p* < 0.05 versus before anesthesia; § *p* < 0.05 versus control group.

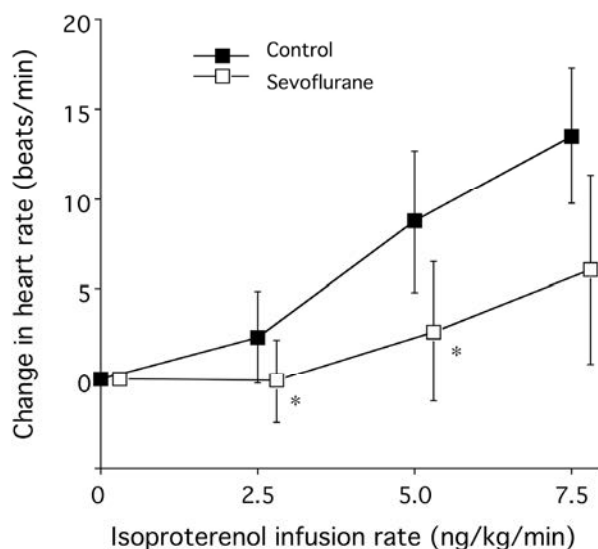


Figure 1 Heart rate responses to intravenous isoproterenol infusion at rates of 2.5, 5.0, and 7.5 ng/kg/min in awake control patients (n=13) and patients anesthetized with an end-tidal sevoflurane concentration of 1.5% together with 67% N₂O in oxygen (n=13). Values are expressed as mean ± SD. *P* < 0.05 versus awake control patients.

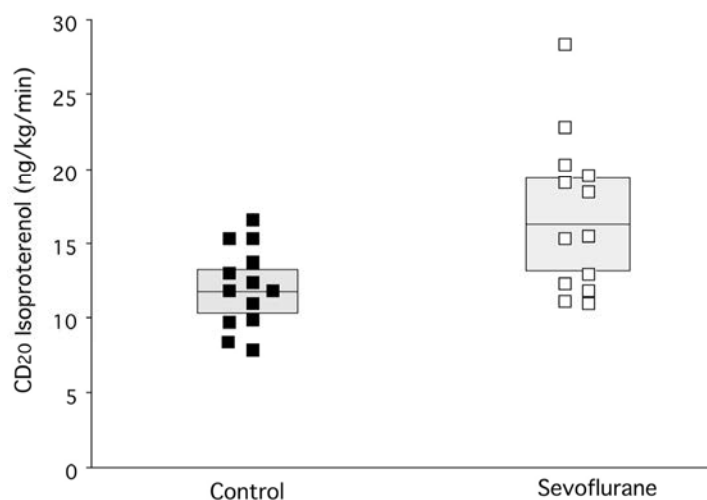


Figure 2 The chronotropic dose of isoproterenol infusion required to increase heart rate by >20 bpm (CD₂₀) in patients anesthetized with 1.5% sevoflurane and 67% N₂O in oxygen (n=13) and awake control patients (n=13). Data are expressed as mean and 95% confidence interval. * *P* < 0.05 between sevoflurane and control group.

There were no other adverse effects related to isoproterenol infusion or sevoflurane-isoproterenol interaction.

Discussion

Our main observation was that sevoflurane-N₂O anesthesia attenuated the HR response to IV isoproterenol infusion compared with that in awake,

nonventilated individuals. The mean CD₂₀ of isoproterenol infusion was 12 ng/kg/min in awake patients, whereas it was 16 ng/kg/min in patients anesthetized with sevoflurane-N₂O. No detrimental effects related to sevoflurane, no greater incidence of arrhythmia due to isoproterenol, and no serious sevoflurane-isoproterenol interactions were observed.

The mechanisms of the difference in the HR

response to isoproterenol infusion between sevoflurane-N₂O group and control group are complicated and remain unclear. However, the following factors might affect the difference. First, it may be concerned that the basal HR before isoproterenol infusion was higher in the sevoflurane group than in the control group. However, there were no significant relationships between baseline HR values and the increase in HR at each isoproterenol infusion rate. Therefore, the difference of basal HR before isoproterenol infusion between groups may have little effect on the increase in HR after isoproterenol infusion. Second, not only sevoflurane effect but also N₂O effect may be concerned. Third, the tracheal intubation may affect our results.

We previously reported that propofol-N₂O anesthesia enhances the HR response to IV isoproterenol infusion compared with that in awake individuals¹⁰. The difference between our previous and current protocol is the administration of propofol and the inhalation of sevoflurane. Therefore, it can be considered that the attenuation of HR response to IV isoproterenol infusion in sevoflurane group is not caused by N₂O and tracheal intubation but affected by sevoflurane. One of the mechanisms of attenuation of HR response to isoproterenol infusion caused by sevoflurane may be depression

of the β -adrenoceptor signal transduction system¹¹, as well as alteration in the action potential characteristics and cardiac impulse conduction velocity^{12, 13}.

Isoproterenol provides relatively pure non-selective β -adrenergic stimulation with no significant effect on α -receptors. Since the development of other inotropes, its popularity has declined because of its adverse effects of tachycardia and arrhythmias. Isoproterenol was historically used for the treatment of bradycardia or heart block resistant to atropine, and is one of the alternative drugs for adult bradycardia, as recommended in the American Heart Association adult advanced cardiac life support protocol 2010⁵. However, the situation in patients during general anesthesia is different from that during advanced cardiac life support.

In conclusion, sevoflurane-N₂O anesthesia attenuates the HR response to IV isoproterenol infusion. This finding suggests that a higher continuous infusion rate of isoproterenol for the treatment of bradycardia or heart block may be required in patients under sevoflurane-N₂O anesthesia compared with awake patients.

This work was supported solely by institutional or departmental sources.

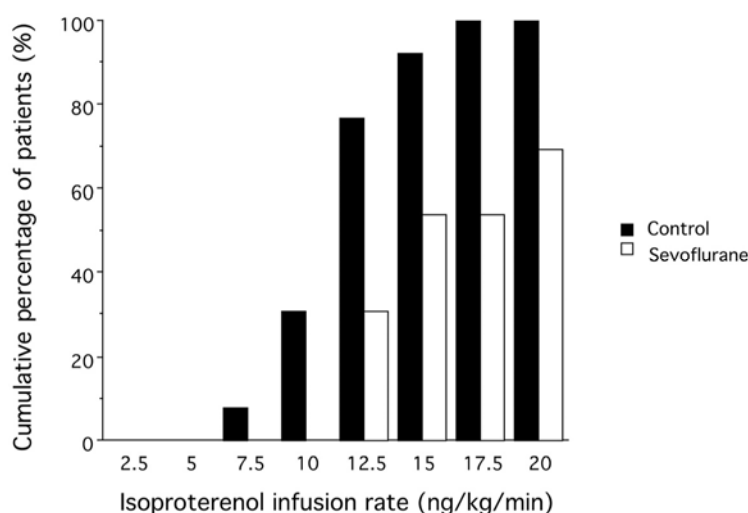


Figure 3 The cumulative percentage of patients whose heart rate increased by more than 20 bpm from baseline values after intravenous isoproterenol infusion in awake control patients (n=13) and patients anesthetized with an end-tidal sevoflurane concentration of 1.5% with 67% N₂O in oxygen (n=13). At an isoproterenol infusion rate of 17.5 ng/kg/min, heart rate increased by more than 20 bpm in all patients in the control group, but in only 7 of 13 patients (54%) in the sevoflurane group ($P < 0.0001$).

References

1) Townsend P, Stokes MA: Bradycardia during rapid inhalation induction with sevoflurane in children. Br J Anaesth 1998; 80: 410.
 2) Maruyama K, Agata H, Ono K, et al: Slow

- induction with sevoflurane was associated with complete atrioventricular block in a child with hypertension, renal dysfunction, and impaired cardiac conduction. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 73-8.
- 3) Roodman S, Bothwell M, Tobias JD: Bradycardia with sevoflurane induction in patients with trisomy 21. *Paediatr Anaesth*. 2003; 13: 538-40.
 - 4) Mamiya K, Aono J, Manabe M: Complete atrioventricular block during anesthesia. *Can J Anesth* 1999; 46: 265-7.
 - 5) Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support. 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122: S729-S767.
 - 6) Kozek-Langenecker SA, Marhofer P, Krenn CG, et al: Simulation of an epidural test dose with intravenous isoproterenol in sevoflurane- and halothane-anesthetized children. *Anesth Analg* 1998; 87: 549-52.
 - 7) Tanaka M, Kimura T, Goyagi T, et al: Evaluating hemodynamic and T wave criteria of simulated intravascular test doses using bupivacaine or isoproterenol in anesthetized children. *Anesth Analg* 2000; 91: 567-72.
 - 8) Arnold JMO, McDevitt DG: Contribution of the vagus to the hemodynamic responses following intravenous boluses of isoprenaline. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 423-9.
 - 9) Arnold JMO, McDevitt DG: Vagal activity is increased during intravenous isoprenaline infusion in man. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 311-6.
 - 10) Horiguchi T, Nishikawa T: Propofol-nitrous oxide anesthesia enhances the heart rate response to intravenous isoproterenol infusion. *Anesth Analg* 2003; 96:132-5.
 - 11) Sanuki M, Yuge O, Kawamoto M, et al: Sevoflurane inhibited β -adrenoceptor-G protein binding in myocardial membrane in rats. *Anesth Analg* 1994; 79: 466-71.
 - 12) Hatakeyama N, Ito Y, Momose Y, et al: Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical and electrophysiologic properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 1993; 76: 1327-32.
 - 13) Weigt HU, Kwok W-M, Rehmert GC, et al: Voltage-dependent effects of volatile anesthetics on cardiac sodium current. *Anesth Analg* 1997; 84: 285-93.

症 例

Warfarin-induced venous limb gangrene following heparin-induced thrombocytopenia during anticoagulation therapy for deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism

Koji Nakanishi, MD, PhD^{*1,2}, Ryoji Watanabe^{*3},
Shuji Shimizu, MD, PhD^{*2,4}, Gentaro Kato, MD, PhD^{*2}

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a complication of anticoagulation therapy using heparin. We report a critical case of HIT during anticoagulation therapy with heparin and warfarin. A 67-year-old man was admitted to our hospital with deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. Intravenous heparin and oral warfarin were initiated for anticoagulation. Eleven days after starting heparin therapy, the platelet count suddenly decreased to below 50,000/ μ l, indicative of type 2 HIT. Twelve days after starting heparin, an above-knee amputation was required for warfarin-induced venous limb gangrene. During anticoagulation therapy with heparin, attention must be paid to the risk of critical HIT. Furthermore, the risk of warfarin causing venous limb gangrene in patients with HIT must be considered.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis, warfarin, venous limb gangrene

Introduction

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an adverse reaction during anticoagulation therapy using heparin, which is characterized by thrombocytopenia and a high risk of venous or arterial thrombosis¹. HIT is classified into two types;

type 1 is a non-immunologic response and type 2 is an immunologic response to heparin. Although the incidence of type 2 HIT (1% to 3%) is lower than that of type 1, type 2 HIT is more critical². Type 2 HIT typically occurs 5–10 days after the start of heparin administration³. We report a critical case of type 2 HIT occurring 11 days after starting intravenous heparin for deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism. Moreover, an above-knee amputation was required for venous limb gangrene due to the use of warfarin.

Case Report

A 67-year-old man was admitted to our hospital with swelling of the right leg (upper leg perimeter, 58 cm; lower, 39.5 cm). His past medical and surgical histories were unremarkable and he had not taken any medication before admission. He had no risk factors of DVT, such as antiphospholipid syndrome and prolonged bed rest. Vascular ultrasonography (**Fig. 1A**) and computed tomography (CT, **Fig. 1B**) demonstrated a mobile thrombus in the right external iliac vein and DVT was diagnosed. In addition, CT revealed multiple pulmonary thromboembolisms (**Fig. 2**). After implantation of an inferior vena cava filter (Günther Tulip[®] Vena Cava Filter, Cook Medical Inc., IN, USA), intra-venous urokinase (120,000 U, twice), and heparin sodium (10,000 U/day) were initiated. The dose of heparin was adjusted to maintain activated clotting time (ACT) between 160 and 180 sec. Anti-thrombin III (AT III)

*¹Department of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Okayama, Japan

*²Department of Cardiovascular Surgery and *³Clinical Laboratory, Saiseikai Imabari Hospital, Ehime, Japan

*⁴Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan



Figure 1

- A. Vascular ultrasonography reveals a mobile thrombus in the right external iliac vein (arrow).
 B. Computed tomography also demonstrates the thrombus in the right external iliac vein (arrow).

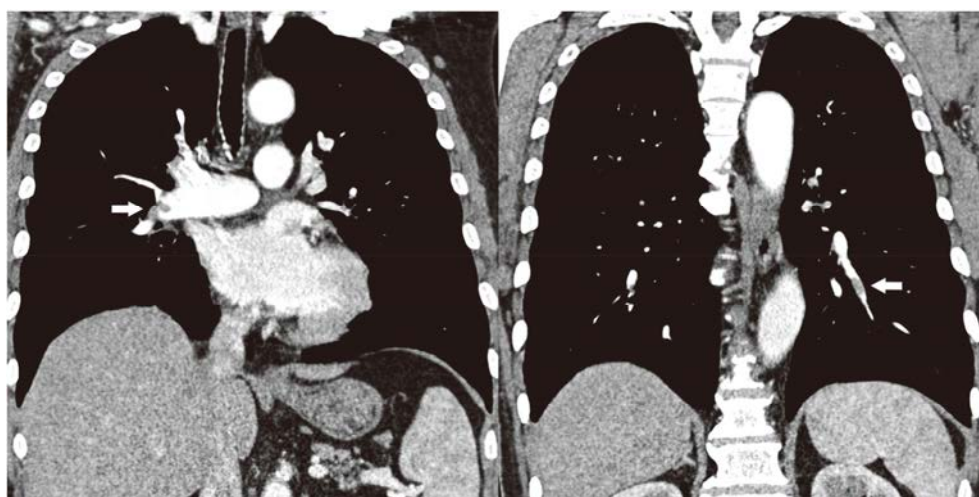


Figure 2 Computed tomography reveals multiple pulmonary thromboembolism (arrow).

level was normal (90%) on admission. Swelling of the right leg remained unchanged (upper, 58.5 cm; lower, 40 cm) 5 days after admission. A second CT revealed that extension of the thrombus to the right popliteal vein. Oral warfarin was co-administered. Eleven days after admission, severe cyanosis appeared in the right leg and the pain was intolerable with further increase in leg perimeter (upper, 63 cm; lower, 43 cm). Vascular ultrasonography demonstrated that the thrombus had extended to the right great saphenous vein. Furthermore, platelet count decreased from 319,000/ μ l at 5 days after admission to 48,000/ μ l. An emergency thrombectomy was performed via the right femoral vein using 3- and 5-Fr Forgarty embolectomy catheters (Edwards Lifesciences Cor-

poration, CA, USA). After thrombectomy, a pulse spray catheter (Fountain[®] Infusion System, Merit Medical Systems, Inc., UT, USA) was inserted into the right external iliac vein for thrombolysis. Because type 2 HIT was suspected (4T's score = 7), intravenous argatroban at a dose of 0.7 μ g/kg/min was started. Heparin and warfarin were discontinued immediately after the start of argatroban. The dose of argatroban (0.6 to 0.7 μ g/kg/min) was adjusted to maintain activated partial thromboplastin time (APTT) between 60 and 100 sec. Time courses of leg perimeter and laboratory data are shown in **Table 1**. Twelve days after admission, the right dorsal pedis and posterior tibial arteries became pulseless. With a strong suspicion of warfarin-induced venous limb gangrene, an

Table 1 Time courses of leg perimeter and laboratory data

Days after admission	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11
Upper leg perimeter (cm)	58	58	58	58	58.5	58	58	58		63
Lower leg perimeter (cm)	39.5	39	39	39	40	39.9	39.7	39.8		43
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	37.3	33.9			31.9			13.8		4.8
ACT (sec)		163	175	174	144	153	154			
APTT (sec)	37.7	41.4	43.1		41.8	46.3		91.6		62.8
PT-INR	1.21	1.23	1.19			1.35		1.76		2.59
AT III (%)	90								88	85

PLT, platelet count; ACT, activated clotting time; APTT, activated partial thromboplastin time; PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio; AT III, anti–thrombin III.

above–knee amputation of the right leg was performed under general anesthesia. AT III decreased from 85% before onset of gangrene to 50% before amputation. However, since AT III recovered to 79% on the day after amputation, AT III supplementation was not given. The HIT antibody by enzyme–linked immunosorbent assay (ELISA) was strongly positive (2.435 OD). Pulse spray catheter–directed thrombolysis (urokinase 120,000 U, twice per day) was continued for 3 weeks after surgery. Because HIT antibody remained strongly positive for 2 months (2.569 OD at 2 months after admission), it took over 2 months for the platelet count to recover to above 100,000/ μl . Warfarin was restarted 5 months after amputation and prothrombin time–international normalized ratio (PT-INR) was maintained around 2.0. The patient was discharged after rehabilitation with an artificial leg.

Discussion

Type 2 HIT is an immune–mediated disorder typically occurring 5–10 days after the start of heparin therapy³⁾, and is caused by binding of platelet–activating IgG antibodies (HIT antibodies) to multi–molecular complexes of platelet factor 4 and heparin on platelet surfaces⁴⁾.

In the present case, the patient became critically ill with a sudden decrease in platelet count ($< 50,000/\mu\text{l}$) 11 days after starting heparin therapy. Because HIT was strongly suspected, heparin and warfarin were immediately discontinued and intravenous argatroban was started before the result of HIT antibody testing using ELISA was available. When HIT is suspected, early conversion to argatroban therapy without waiting for the result of ELISA may be important because the condition of the patient deteriorates while waiting.

Despite early conversion to argatroban therapy, an above–knee amputation of the right lower extremity could not be avoided in the present case. The United States Food and Drug Administration recommends an initial dose of argatroban of 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for HIT, whereas the initial dose recommended in Japan is 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. The difference in the initial dose of argatroban may affect the outcome in the present case.

Furthermore, this unfavorable outcome may be partially due to the use of warfarin. Warfarin therapy is a standard therapy for DVT and/or pulmonary thromboembolism. However, in patients with HIT, warfarin may cause severe complications such as skin necrosis and venous limb gangrene⁵⁾. Srinivasan et al.⁶⁾ reported six cases of warfarin–induced skin necrosis and leg limb gangrene in patients with HIT, with one patient requiring breast and leg amputations. They reported that these complications emerged 2–7 days after warfarin initiation. Warkentin et al.⁷⁾ also reported venous limb gangrene associated with the use of warfarin in patients with HIT. They reported that patients with venous limb gangrene had higher PT-INR, lower protein C activities, and persistently elevated thrombin–antithrombin complex levels. In their report, the median peak PT-INR was 5.8 in patients who had venous limb gangrene and 3.1 in those who did not develop venous limb gangrene. Furthermore, Wallis et al.⁸⁾ analyzed 51 HIT patients receiving warfarin for non–HIT indications and concluded that modest doses of warfarin did not increase the incidence of venous limb gangrene. In their report, 47% of the patients received warfarin 2.4 ± 0.4 days prior to the onset of HIT⁸⁾. In the present case, warfarin therapy was initiated 6 days before the onset of HIT and PT-INR was 2.59 at the onset of HIT. The dose of warfarin used in the present case was lower than those described in

previous reports^{7,8)}. However, once venous limb gangrene develops, a limb amputation may be unavoidable. Although the patient underwent a thrombectomy the day before amputation, critical limb ischemia could not be prevented because of venous limb gangrene. Therefore, we should bear in mind the risk of warfarin causing venous limb gangrene in patients with HIT, even when the warfarin dose is modest.

We reported a case of type 2 HIT during anticoagulation therapy using heparin and warfarin for DVT complicated by pulmonary thromboembolism. During anticoagulation therapy using heparin, attention must be paid to the possible risk of critical HIT. Furthermore, the risk of warfarin causing critical complications such as venous limb gangrene in patients with HIT must be considered.

Disclosure Statement

All authors have no conflict of interest.

References

- 1) Warkentin TE, Aird WC, Rand JH: Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 497-519.
- 2) Daneschvar HL, Daw H: Heparin-induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract* 2007; 61: 130-7.
- 3) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 589-607.
- 4) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999; 50: 129-47.
- 5) Grim Hostetler S, Sopkovich J, Dean S, et al: Warfarin-induced venous limb gangrene. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 38-42.
- 6) Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al: Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 66-70.
- 7) Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Jet al: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804-12.
- 8) Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, et al: Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 1999; 116: 1333-8.

関連学会印象記

日本ペインクリニック学会第49回大会

佐藤 祐子*

日本ペインクリニック学会第49回大会は近畿大学医学部麻酔科学講座の森本昌宏教授を会長として、大阪で7月23日から25日の3日間にわたって開催されました。7月に開催されるこの学術集会は猛暑の時期ですが、今年も例年通り暑い中での開催となりました。

しかし会場となったグランフロント大阪は JR大阪駅と直結というアクセスの良さで炎天下を歩く必要もなく非常に快適に過ごせました。また会長の配慮によりクールビズが推進されたことで参加者も涼しい装いで参加することができ、会場ではかわいらしい蝶ネクタイのピンバッジも配布され好評でした。

今回の学会テーマは「ペインクリニシヤンの矜持」で、今のそしてこれからのペインクリニシヤンがどうあるべきかを再考し討議することのでき

るプログラム内容となっていました。

初日のリフレッシャーコースに始まり、招聘・招待・教育の各講演やシンポジウムやパネルディスカッションなど数多くの講演があり、どれを聴講するか悩むほどでした。またワークショップやハンズオンセミナーなどすぐに臨床に役立つようなセッションも数多く行われました。

テーマも疼痛治療における基礎研究の最近の話題から、薬物療法や神経ブロック、東洋医学的アプローチなど各種治療方法について幅広く網羅されていました。

また他学会との共催による緩和医療や在宅医療におけるペインクリニックの在り方を示すようなシンポジウムなど、これからのペインクリニシヤンの進むべき道筋が多岐にわたり、ますます活躍の場が増えていることを実感できる盛り沢山

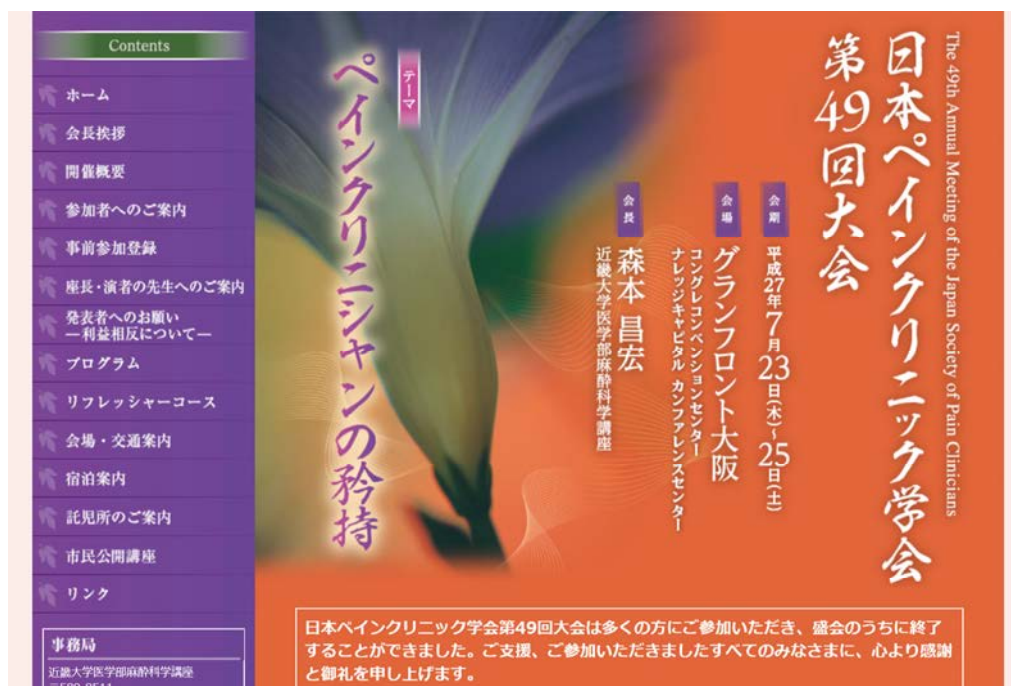


写真1

*愛知医科大学医学部麻酔科学講座



写真2



写真3

のプログラム内容でした。

総参加者は2300人以上、一般演題は300題以上にのぼり、外の暑さに負けずどの会場も熱気あふれる様子だったと思います。

また会場内の展示会場では大阪名物のたこ焼きが振舞われ、大阪を楽しむこともできる会でした。残念ながら私自身は参加できませんでしたが、

会員懇親会でも大阪らしい趣向を凝らした催し物やお食事が用意され、会員が情報交換し交流する場となったようです。

来年にはいよいよ第50回大会を迎える本学術集会在今後ますます発展していくことを感じさせる会でした。

関連学会印象記

第30回日本不整脈学会/ 第32回日本心電学会合同学術大会

相庭 武司*

はじめに

2015年7月29日～31日、我が国の不整脈・心臓電気生理に関する医療関係者や研究者が一同に会する学術大会が真夏の京都国際会館(写真1)で開催された。両学会はこれまでは別々に毎年初夏と秋に開催されてきたが、今年は合同開催というだけではなく「日本不整脈学会」と「日本心電学会」として開催する最後の学術大会で、来年からは統合された「日本不整脈心電学会」(会員約8000名)として新たにスタートする。不整脈関連学会の歴史の転換点となった本合同学会について、印象記を執筆する機会を頂き厚く御礼申しあげる。

両学会について

はじめに両学会の歴史について簡単に触れた

い。不整脈学会はペースメーカー研究委員会(1971年)と心臓ペースティング公開研究会(1977年)が母体となり1986年に発足した日本心臓ペースティング学会が前身であり、2005年に日本不整脈学会へと発展した。ちょうどNorth American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)が2004年にHeart Rhythm Society (HRS)となったのを受けて、不整脈学会の英語名称もJapanese Heart Rhythm Societyとなっている。すなわち本学会はデバイス治療(ペースメーカー、植え込み型除細動器(ICD)、ペースティングによる心不全治療(CRT))やカテーテルアブレーションなど過去20年間の難治性不整脈に対する劇的な治療法の進歩とともに歩んできた。筆者が本学会員となったのは1996年で、初めて口述発表した全国学会であった。以後留学中を除きほぼ毎年本学会に参加しているが、年々



写真1 国立京都国際会館

*国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科

規模が大きくなっているのを実感する。本学会からは2005年に留学助成(メドトロニック・フェロースhip)を頂くことができ、大変感謝している。

一方、日本心電学会の歴史は不整脈学会より古く、第9回世界心電学会(日本)をきっかけに心電学のみならず広く循環器分野の発展を目的として1983年に設立された。年次学術集会では、心電現象の理論や基礎研究、不整脈の薬物治療などに重点をおいたセッションが多く、循環器内科医以外にも生理学や薬理学などの基礎系の先生方と交流を深めることが出来る学会であった。また開催地も鹿児島、大分、島根、山梨、青森など地方都市で行われることも多く、学会の合間にその土地の名所などを訪れることが出来たのも楽しみの一つであった。なお幸いにも筆者は2006年に日本心電学会学術奨励賞の最優秀賞を、そして本年、医科学応用研究財団による日本心電学会論文賞を頂くことが出来(写真2)、これまでご指導頂いた多くの先生方にこの場を借りて改めて御礼申しあげたいと思う。

参加者

さて合同学会として3日間にわたり開催された本学会であるが、期間中の参加者は3700名余(医師1422、研修医44、招待84、コメディカル・企業2171名)であった。特にコメディカルや看護師の参加者は医師のそれを上回るペースで年々増加していると感じる。なお学会前日にはICD/CRT合同研修セミナーも受講しなければならない医師も非常に多い(最低2名以上の学会認定医がICD/CRT-D(CRT機能付きICD)植え込み施設認

定に必要)。その場合最長4日間も拘束され、この点については両学会が合併後は改善されることを期待したい。

記念講演

大会の目玉である記念講演は、木村栄一郎記念講演が中川博先生(Oklahoma大学)「カテーテルアブレーションの過去・現在・未来」、上田英雄記念講演はAntzelevitch先生(Lankenau医学研究所)「遺伝性不整脈とJ waves」、山田和生記念講演は砂川賢二先生(九州大学)「心不全と不整脈における自律神経」、そして広澤弘七郎記念講演は廣江道昭先生(国立国際医療センター)「心筋症 up-to-date」であった。この内容からもわかるように、本学術集会では従来からの不整脈領域のトピックスであるカテーテル治療や心電図以外にも、自律神経の役割や心筋症と不整脈の関連など幅広いテーマが扱われ、特に筆者も10年以上前に砂川先生にご指導頂いた経験から、改めて自律神経を修飾・制御することで突然死や心不全を治療する可能性に注目した。また心電学会からの学術諮問委員会提言シンポジウムで今年は自律神経と不整脈がテーマにあげられ、また別のシンポジウムでも自律神経と睡眠時無呼吸症候群と不整脈の関連が取り上げられたのが特徴であった。

カテーテルアブレーション関連

昨今の不整脈専門医を目指す若手医師、あるいは不整脈治療を行っている臨床医の多くが頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションを専門とする。中でも心房細動に対するアブレーション



写真2 医科学応用研究財団による日本心電学会論文賞授賞式にて筆者(左)と心電学会会長の小林洋一先生(昭和大学教授)(右)。

オン治療はこの10年間でめざましい普及と進歩を遂げ、その治療成績は従来の薬物治療とは比較にならないほど優れている。発作性心房細動に対する肺静脈電氣的隔離術(PVI)治療はほぼ確立されたが、持続性、永続性心房細動に対しては決して満足のいく結果ではなく、ディベートセッションやパネルディスカッションではアブレーション治療の適応やトータルマネージメントが議論され、さらに最近増加しているバルーンカテーテルによるアブレーションに関する最近の知見や、心房細動などの複雑なリエントリーの機序、mappingする新技術などが議論された。さらに難治性心室頻拍やBrugada症候群に対する心外膜アプローチ等の技術や適応についても議論があった。また最近の流行として、MRI等の画像診断とのコラボレーションによるアブレーション精度の向上に関する話題が多く取り上げられていた。

徐脈・デバイス関連

デバイスに関係する疾患としては、徐脈(ペースメーカ)、心室頻拍・心室細動(ICD)、そして心不全(CRT/CRT-D)がある。一方、臨床の現場では「失神」を主訴する患者が非常に多く、シンポジウムでも失神の原因やリスクに関する問題が議論され、また原因不明の失神患者に適応となるループレコーダ(ELR)、失神患者のチルト試験の有用性などがディベートセッションで議論された。

デバイス治療はCRT-Dの登場以後やや行き着く所まで来た感があるが、本学会ではCRTが無効であった患者をどうするか?、デバイス等の周術期に対する鎮静・麻酔の方法、最近増加しているリード抜去に関する話題、さらに不整脈の元になっている心不全そのものへのアプローチを心不全を専門とする医師からの提言や、心臓リハビリテーション学会との共催による不整脈と運動療法など、不整脈はあくまで全身性疾患の結果の一つであり、心不全をはじめとして全身のトータルマネージメントがいかに重要であるかが議論された。またMRI対応機器の取り扱いや、新たなリードレスのペースメーカやICDなどが今後注目されるであろう。この分野では医工学の発展に直結していると感じた。

抗凝固療法

不整脈疾患に対する薬物治療はⅢ群抗不整脈薬(アミオダロン)やβ遮断薬を除いては、生命予後を改善する効果は期待できずに最近では学会での議論もほとんどない。心房細動に対する薬物治療もカテーテルアブレーションに完全に取っ

て代わられた。一方、新規抗凝固薬(NOAC)の登場以来、不整脈領域の重要なテーマとして心房細動と血栓塞栓症が再認識されており、この流れは本学会においても続いていた。シンポジウムや一般演題でも抗凝固療法に関する話題が非常に多く見られた。

遺伝性不整脈

今年の招聘外国人として、Antzelevitch 先生が主にBrugada症候群やJ波に関する彼のグループのデータなどを中心にoverviewを行った。学会とは別に「遺伝性不整脈シンポジウム」もサテライトシンポとして行われ、夜遅くではあったがシンポ終了後は京都市内の居酒屋でAntzelevitch先生を囲んで遺伝性不整脈関連のいつものメンバーで懇親会も開かれた(写真3)。また学会3日目に不整脈源性右室心筋症(ARVC)に対する総合的なアプローチ、引き続いて遺伝性不整脈全般の最新の研究結果が紹介され議論された。但しこの分野は本学会でbreakthroughと呼べるような新しい知見はあまりなかったのが残念である。また筆者はBrugada症候群における遺伝子検査のdebateセッションにおいてcontra(反対)の立場からの発表を行った。普段はBrugada症候群の患者においても積極的に遺伝子検査を行っているため、やりにくいセッションではあったが、現状ではBrugada症候群では遺伝子検査も重要ではあるが必須ではなく、SCN5A以外には有力な原因遺伝子が見つからないことを問い直させられた学会であった。

余談

学会のabstractは全て英語、スライドも基本は英語であり、発表・質疑も英語セッションが半数近く占め、ちょうど日本循環器学会(日循)と同じスタイルである。99%が日本人なのに公用語が英語なのは功と罪があるが、日本人の英語力で質疑応答が深まらず、あるいは全く質問が出ない(出来ない)こともある。せっかくの国内学会なのでもう少し日本語OKでもいいのではと感じた。

学会は普通、主催者の学会長の地元やその近辺で開催されることが多い。今年の不整脈学会大会長は松本万夫先生(元埼玉医大)、心電学会会長は小林洋一先生(昭和大学)のため関東(東京近辺)が予想されるが「京都」が選ばれた。学会テーマ「輝かしい未来への序章: Prologue to Glorious Future」に則り、幕末から明治維新にちなんでの開催と言われている。会場はもちろん宝ヶ池の「国立京都国際会館」であった。最終日夜には



写真3 遺伝性不整脈研究シンポジウムの懇親会にて
Antzelevitch 先生(前列左から3番目)を囲んで清水 渉教授(日本医大)、蒔田直昌教授
(長崎大学)、堀江 稔教授(滋賀医大)らとともに。

最後を記念して盛大な300発の打ち上げ花火で締めとなったそうである。

真夏の京都の暑さ、さらには昨今の京都市内は外国人観光客で大変な賑わいであり、毎日電車の往復は断念し会場横のホテルに3日間缶詰状態

であったため、筆者も最後の花火までは鑑賞できず帰路についた。なお来年度の本学会は北の大地「札幌」での開催予定と聞く、喜んで缶詰になりたいものである。

関連学会印象記

Kidney Week 2015 American Society of Nephrology (ASN) Annual Meeting (第48回米国腎臓学会議)

渡 邊 篤 史*

“LEADING THE FIGHT AGAINST KIDNEY DISEASE”

ASN のホームページや、ASN が毎年主催する学術集会である Kidney Week では、この言葉がいたるところで踊っている。世界最大級の腎臓学会である ASNらしい、勇ましい標語である。しかし、我々腎臓内科医が腎臓病との戦いにおいて用いることのできる情報・武器はまだまだ少なく、現状では多くの戦いにおいて我々は敗れ、維持透析という最終兵器に頼っている。特に、糖尿病腎症は、過剰なカロリー摂取の容易なこの稀有な時代に人類が自ら生み出した怪物で、ご存知のように、今や日本において維持透析導入原因疾患として他を大きく引き離して第1位を占めている。Kidney Week 2015 でも、糖尿病腎症はトピックの一つではあるものの、まだまだ手探りの状態で、

治療に結びつくまでの道のりは遠い。

私は、防衛医科大学校・腎臓内分泌内科の研究科に大学院生として在籍しながら、東京大学先端科学技術研究センター・エピジェネティクス講座の藤田敏郎先生・丸茂丈史先生と共同研究という形で、糖尿病腎症とエピジェネティクス異常をテーマに研究を行っている。今回、これまでの研究成果を発表する機会をいただき、2015年11月3日から8日の間、サンディエゴ Convention Centerで開催された、Kidney Week 2015に参加した。

サンディエゴは、メキシコ国境と接するカリフォルニア州南端に位置する。日本から直行便も多く出ているサンディエゴ国際空港から、会場である Convention Center(写真1)までは車で15分程度しかかからない。海岸沿いに建つ会場のすぐそばには多くの高級クルーザーが停泊し、陸側には通称ガスランプ通りが賑やかな飲食店を連ねて



写真1

*防衛医科大学校・腎臓内分泌内科

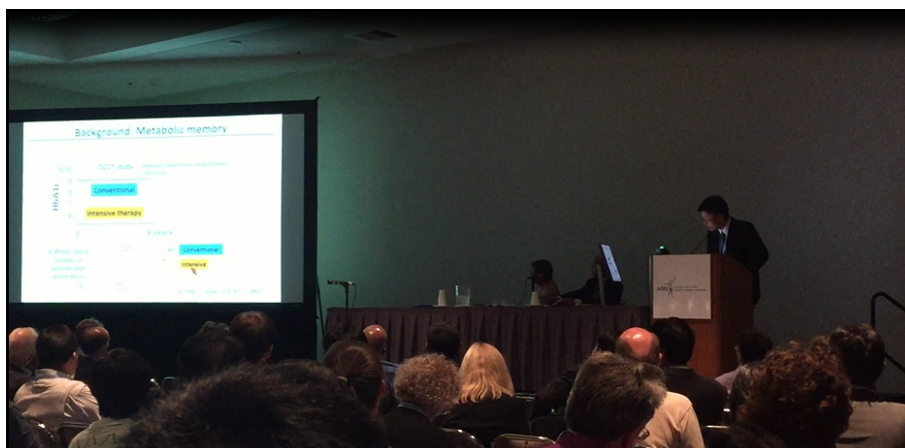


写真2

輝き、両脇は高級ホテルに囲まれ、町中の道路は毎朝清掃車によってゴミ一つ落ちていない状態に維持されている。まさに絵に描いたようなリゾート地である。サンディエゴは基地の街でもあり、会場から歩いて行ける場所に空母ミッドウェイが停泊し博物館になっている。これは時間の都合上、残念ながら内部を観ることは出来なかったが、映画「トップガン」で撮影に使われた「カンザスシティバーベキューレストラン」では、一緒に訪れた医局のメンバーで夕食を楽しむことができた。店内にはトップガンにまつわる写真やグッズがところ狭しと並べられており、トム・クルーズのファンであれば一度は訪れたい場所だろう。Kidney Week は、フィラデルフィア・サンディエゴ・その他のアメリカの都市(2年前はアトランタ、来年はシカゴ)という順序の3年周期で、毎年開催される。ASNにとってサンディエゴは、いわば常任理事都市といったところだろうか。実際に訪れてみて、そこに選ばれるにふさわしい場所だと感じた。もちろん、会場自体も巨大な学会を開催するためのキャパシティを十分に備え、内部の移動は容易で、同時進行する講演を存分に聴いてまわることができる。

Kidney Week の一般演題は、応募された中からポスターが約4000、口頭発表が約300選ばれる。約700程度の演題は残念ながらネット上に要約が掲載されるのみの“Publish Only Abstract”となり、学会で発表出来ない。そのため我々一般演題応募者の多くは、正直なところ Publish Only Abstractにはならないことを祈りながら通知を待つ。私の演題は、ポスターには合格しているだろうと楽観的に通知を待っていたが、8月にASNから来た通知をみて愕然とした。全応募数の一割弱しか選ばれないはずの口頭発表になっていたのである。これはすべてご指導していただいた先生方のおか

げで、とても喜ばしいことなのだが、留学経験も無く英語で話す経験をほとんど持たない私は、この通知を受けてから11月の発表までの間、緊張の日々を過ごした。とにかく発表のための読み原稿と想定質問に対する回答を作成し、練習を重ねた。本番直前には、会場外のバルコニーから美しい沿岸を航行する戦艦を眺めながら、発表原稿を繰り返し読んでブツブツつぶやいていた。バルコニーにはのんびりくつろぐ人々が多かったが、そのなかで完全に浮いた存在になっていた。本番では200人以上の聴講者を前に頭の中が真っ白になりかけながらも、原稿を読むことでなんとか発表することが出来た(写真2)。これまで英会話の重要性を感じることは何度もあったが、今回は最も強く、そして最も長い時間、それを痛感した。英語圏での発表は、原稿を用いず聴衆の反応をみながら話すのが理想と言われるが、きつい時間制限もある学会発表において、母国語以外で初めて発表する者にとってそれを実践するのはかなり難しいと思う。むしろ最初は原稿を用意して不器用ながらも繰り返し練習し、読みながら発表する方針が良いだろう。その方針のおかげで、言葉だけは出すことが出来たのだと思う。つまらない経験談ではあるが、これから海外の学会で発表をしたいと考える若い読者の参考になれば幸いである。

Kidney Week は、一般募集演題以外の講演が充実している。多くの教育・総説系講演がプログラムの主体を構成し、一般募集演題の口頭発表は夕方に集中して行われる。自身の研究に関わるために聴講した総説系講演の印象をいくつか述べたい。

まず一つ目は、糖尿病腎症について。腎臓病は多くの場合、腎生検による病理所見をもって確定診断を行う。しかし、糖尿病腎症の場合は、これまでの臨床経過(長期の糖尿病既往歴、糖尿病網



写真3

膜症の存在)や尿所見(血尿が無くタンパク尿主体であること)をもって、腎生検を行わず臨床的診断を下すことが多い。これは日本・アメリカ共通で、なぜそのような傾向にあるかという点、腎生検は危険を伴う検査であり、糖尿病腎症は不可逆的に進行する病気だからだ。極端な言い方をすると、どうせ治らないのに危険な検査をやる意味は無い、ということ。しかしこのことが、糖尿病腎症の研究を進めるにあたって障害となっている。講演は、もっと糖尿病腎症に対して腎生検しましょう、という結論で締めくくられていた。もう一つは、mi(マイクロ)RNA。主に m(メッセンジャー)RNA に抑制的に働き遺伝子発現に関与する。腎臓学の分野でも近年盛んに新たな知見が得られており、これからの発展が期待される。当初、治療薬への応用を期待されたが、容易に代謝されてしまうこと、高度な組織特異性が求められることなどから非常に困難で、どこも諦めつつあるようだ。何か面白いことはないかと考えたりもするが、そう簡単にアイデアが浮かんでくるはずもな

い。治療へ結びつけるまでの道のりの困難さを思い知る学会だった。

今回の学会参加日程は3泊5日で、まだまだ見聞きたいことはたくさんあったが、数多くの論文の著者として名前だけ知っていた高名な先生と会話出来たり、この学会で初めて出会った日本の大学院生と交流を持ったりもし、サンディエゴ観光も含め刺激的な経験であった。国内の学会に比べ、海外の学会への参加は、学習・交流・旅行といった要素がそれぞれ一回り広く、大きくなる。今後もしできる限り(特にサンディエゴで開催される年には)Kidney Weekに参加したいと思った。

最後に、現地のシーフード料理店「THE FISH MARKET」での打ち上げ写真(写真3)立っている二人の左が筆者)をご紹介し、この学会に参加するにあたってご指導ご鞭撻いただいた藤田先生、丸茂先生、熊谷先生をはじめ多くの先生方に感謝申し上げます。

関連学会印象記

第20回日本冠動脈外科学会学術大会

土井 潔*

2015年7月9日から2日間の日程で、第20回日本冠動脈外科学会学術大会を京都府立医科大学・心臓血管外科学が主催しました(写真1)。学会事務局長を仰せつかりましたので、その体験をここに報告させていただきます。

ご存知のように京都では7月に祇園祭が開催されます。祇園祭りは7月1日の「吉符入」に始まり、メインイベントである17日と24日の「山鉾巡行」を経て31日の「疫神社夏越祭」までの1ヶ月におよぶ長い祭りです。学会期間中の10日

第20回
日本冠動脈外科学会学術大会

The 20th Annual Meeting of the Japanese Association for Coronary Artery Surgery

会期 2015年7月9日(木)～10日(金)

会場 ウェスティン都ホテル京都

会長 夜久 均 京都府立医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学

伝統の継承と未来への展開

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梅井町465番地
京都府立医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学
事務局 土井 潔
TEL : 075-251-5752 FAX : 075-257-5910

〒440-0851 愛知県豊田市御田南町1-115 2E
株式会社ハート・オーガニゼーション
TEL : 0532-57-1276 FAX : 0532-52-2883
Email : jacas20@heartorg.gr.jp

写真1

*京都府立医科大学心臓血管外科学

からは、鉾や曳山の組み立てが各鉾町で始まりました。そして学会会場となったウェスティン都ホテル京都は、八坂神社(祇園祭は八坂神社の祭礼)や祇園花街にも近く、学会の参加者たちも京都の伝統ある祭りの雰囲気存分に楽しんで頂けたのではないかと思います。

その伝統ある京都での開催ということもあり、今回の学術大会のテーマとして「伝統の継承と未来への展開」を掲げました。冠動脈外科の中心である冠動脈バイパス術は、カテーテル治療におけるステントの改良によってその症例数は減少傾向にあるとはいえ、年間20000例以上の冠動脈バイパス術が我が国で行われています。また年間15000例以上行われている単独冠動脈バイパス術のおよそ60%が我が国ではoff-pump CABGによって行われています。この世界にも類を見ない我が国の高い冠動脈バイパス術の伝統と技術を次世代にどうやって伝えていくかが非常に重要な課題であると考えます。また虚血性心筋症に対する僧帽弁形成術や左室形成術は、その適応や治療効果を含めて現在も議論的であり、我が国が中心となって大規模臨床研究を立ち上げ検証していくべき分野でしょう。さらに他の外科分野では進んでいる内視鏡下やロボット補助下に行う小開胸冠動脈バイパス術、あるいはカテーテル治療とのハイブリッド手術もこれから展開していくべき新しい課題です。このような意味をこめて大会のテーマを前述のように決めさせて頂きました。

この大会のテーマに基づいて、3つのシンポジウム「Off-Pump CABGの妥当性の検証：On-Pump CABGと比較して」「理想のハートチームの構築に向けて現状と課題」「糖尿病患者に対する冠血行再建の治療成績」を行いました。またワークショップでは「虚血性僧帽弁逆流に対する手術方針」「MICS CABGの手技と手術成績」の2つを、またビデオシンポジウムとして「グラフトハーベスティングの工夫」を議題として取り上げました。学会二日目には学会会場の1つを使い、京都市民を招いて市民公開講座「知っていれば怖くない、よくわかる冠動脈疾患」を開催したところ、約150人の方々にご参加頂きました。

海外からは6人の先生をお招きしました。Philippe Kolh先生からは2014年に改訂となった冠動脈血行再建に関する欧州でのガイドラインについてお話頂き、シンポジウム「理想のハートチームの構築に向けて現状と課題」でもコメントを頂きました。Lorenzo Menicanti先生からは「虚血性僧帽弁逆流症に対する手術方針」および「左室

形成術の適応と術式」の2つのワークショップでショートレクチャーとコメントを頂きました。Song Wan先生からは2つのシンポジウム「Off-Pump CABGの妥当性の検証：On-Pump CABGと比較して」および「糖尿病患者に対する冠血行再建の治療成績」においてコメントを頂きました。Bob Kiaii先生からはロボット補助下のCABGについてご講演頂き、ワークショップ「MICS CABGの手技と手術成績」でもコメントを頂きました。Kuan-Ming Chiu先生からはやはり小切開アプローチによる開心術についてご講演頂き、ビデオシンポジウム「グラフトハーベスティングの工夫」でもコメントを頂きました。また本学会では参加者と海外からの招請講師との間で議論出来るように、メイン会場には日本語から英語への同時通訳をつけました。会場での議論を盛り上げるのに一役買ったのではないかと思います。

大会初日の夜にはウェスティン都ホテル京都で会員懇親会が催されました。もちろん宴会の盛り上げ役は京都六花街の1つ祇園甲部から呼んだ芸妓・舞妓たちです。彼女たちには会のオープニングに華やかな踊りを披露して頂いただけでなく、各テーブルを回ってのお酌や参加者との記念撮影に応じて頂きました。また海外から招待した先生方からも、くだけた雰囲気ですピーチを頂戴し宴会を盛り上げて頂きました。もちろん懇親会は京都祇園の直ぐそばという恵まれた場所で行われたわけですから、会の終了後もそのままお開きとなるはずは無く、当然のごとく夜の京都を堪能して頂いたことと思います(写真2)。

今回の学会で唯一残念であったのは、目玉企画として大会二日目の午後に予定していたKorea-Japan Coronary Surgery Forumが中止になったことです。この企画では、韓国冠動脈外科学会から3人の先生を招き、日本を代表する3人の先生との間で熱い討論をして頂くはずでした。しかしながら今年の春から韓国でMERSが流行しており、参加を予定していた先生方の韓国から国外への出国が韓国政府によって制限されたため、大会直前になって企画を断念せざるを得ませんでした。また次回以降の冠動脈外科学会でこの企画をぜひ実現させて頂きたいと考えます。

学会2日間の参加者総数は450人で、昨年度を少しですが上回る事ができました。前述したように昨今のカテーテル治療の進歩の結果、我が国における冠動脈外科手術数は減少傾向にあります。その影響もあるのかもしれませんが、ここ数年にわたり日本冠動脈外科学会の会員数はおよそ800



写真2

人前後で横ばいとなっています。それを考えると総会員数の半分以上に参加して頂いた今回の学会はまずまずの成功と言ってよいでしょう。もちろん成功した理由の1つとして、祇園祭の最中に

開催したという地の利・時の利もありましたが、なんといっても学会関係の多数の先生方のご尽力の賜物だと考えます。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

留学速報

小さな町での研究生活 University of Virginia

安部 力*

はじめに

バージニア大学は、1819年にバージニア州のシャーロットビルに創立された州立大学です。アメリカ合衆国建国の父であり、独立宣言の起草者で、また第3代大統領でもあるトーマス・ジェファーソンによって創立されました。ジェファーソンは生前自分の墓に「バージニア大学の父」という言葉を自分の3つの功績のひとつとして刻むことを頼むほど大学を誇りにしていたそうです。1987年にはモンティチェロとあわせて「シャーロットビルのモンティチェロとバージニア大学」として世界遺産に登録されました。

シャーロットビルは人口40,000人程度の小さな町です。東海岸の大都市に比べると華やかさはありませんが、穏やかな気候に恵まれた自然豊かな場所です。この町では、人はのんびりと過ごし、時間はゆっくりと流れ、穏やかな気分になります。少しばかりですが、この小さな町シャーロットビルにあるバージニア大学での研究生活をお話したいと思います。

留学までの経緯

私は日本にいた頃、岐阜大学医学部生理学の森田啓之教授のラボで研究を行っていました。宇宙医学の研究、特に循環調節における前庭系の役割（前庭-動脈血圧反射）を調べていました。また、この反射と圧受容器反射の相互作用を調べるために、国立循環器病研究センターの川田徹先生から開ループを用いた実験を学んでいました。前庭-動脈血圧反射や圧受容器反射は「受容器-中枢-効果器」の反射弓を構成します。受容器は前庭器や圧受容器、効果器は動脈血管や心臓であり、入力として重力や頸動脈圧の変化、出力として交感神経活動や動脈血圧を用いることで反射弓のゲインを求めます。私はこれまでの研究で、動物

の飼育環境の変化や病態により反射ゲインが変化することに非常に面白さを感じていました。しかし一方で、反射弓の途中経路である「中枢」を何とか調べることができないかとも考えていました。これまで中枢へのアプローチとしては、薬液のマイクロインジェクションや電気刺激が用いられてきました。しかし、中枢は様々な神経細胞が混在しているため、特異的な刺激を行うことが難しく、実験結果の解釈に困ることが多々あります。この問題に対して、ひとつの切り札となるのがオプトジェネティクスを用いた方法です。

私のラボの教授 Patrice G. Guyenet (以下 Patrice) は延髄領域におけるオプトジェネティクスの第一人者です。延髄領域のC1ニューロンやRTNニューロンに興奮性(チャンネルロドプシン)や抑制性(アーキロドプシン)の光センサーを発現させて、循環中枢や呼吸中枢における各ニューロンの役割を調べています。私は彼の論文を読み、自分の次のステップはこの方法を用いる実験だと確信しました。すぐに彼に連絡を取り、自分の考えている実験を話したい旨を伝えました。バージニア大学でプレゼンをさせてもらい、すぐに2年間の留学許可をもらうことができました。また幸運なことに、日本学術振興会の海外特別研究員のフェローシップもいただけることになりました。研究課題名は「オプトジェネティクスを用いた中枢での圧受容器反射と化学受容器反射の相互作用解明」。この時は、まさか、実際の研究が圧受容器反射や化学受容器反射からかけ離れたものになるとは思ってもみませんでした。

研究生活

2014年4月、バージニア大学での研究生活が始まりました。ラボの構成は、教授、准教授、1人のポスドク、2人の大学院生、1人の技術員、そして私の計7人です。毎朝9時ころからラボは動

*Department of Pharmacology, University of Virginia



写真1 実験室です。棚には古いアンプや刺激装置が積み重ねられていて、歴史を物語っています。

き出し、夕方5時ころには実験や仕事を終えます。土日は、実験が忙しい場合を除いて、ほとんど誰もラボに来ません。非常にのんびりとしたラボです。ラボは、大学院生やポスドクが電気生理や意識下での動物実験を行い、組織標本や *in vitro* の実験は准教授と技術員が行うようなスタイルです(写真1)。また、毎週月曜日の9時から12時までラボミーティングがあります。そこで、各自が実験データを発表したり、Patrice から指示が出たりします。その他の特徴としては、若いグループでの飲み会が多いことです。ラボや近くのバーで飲みながら、実験についてのディスカッションをします。その時によく、私の英語の評価が下され、ビールを飲まされます。「今日の Chikara の英語は、Talk は B+、Hearing は C- だなあ。酒を飲んだらもっと良くなるんじゃない？」というような感じです。

4月、最初のラボミーティングで小さな事件は起こりました。私の研究課題「オプトジェネティクスを用いた中枢での圧受容器反射と化学受容器反射の相互作用解明」は諦めることになったのです。理由は、ポスドクが同じような研究を半年前から行っていたからです。この研究課題に対して、そのポスドクの手伝いを指示されました。代わりにして、Patrice から別の研究テーマの提案がありました。「呼吸調節における延髄セロトニン細胞の役割」です。延髄セロトニン細胞にチャンネルロドプシンを発現させ、酸素や二酸化炭素の環境を変えたときに、光刺激による呼吸数の増加がどのように変化するかというような実験内容です。しかし、この実験もすぐに終了しました。延髄に注入するチャンネルロドプシンのウイルス(AAV-DIO-ChR2)はきちんと働くのですが、受け手の動物の Cre (ePet-Cre) がうまく働かなかったのです。いくつかの方法を試してみたのですが、うまくいく兆しがまったく見えなかったので9月頃には諦めました。

留学最初の半年は、周囲の人の実験を手伝う機会が多かったような気がします。ですから、「実験」というものに飢えることはありませんでした。しかし、自分自身の研究成果や研究ビジョンがなかなか見えない日が続いていたので、なんとなく途方に暮れてもいました。そんな中、手伝っていた実験の一つ「迷走神経電気刺激による急性腎不全の抑制効果」がうまくいき始めていました。急性腎不全を起こす前に迷走神経を電気刺激すると、虚血再灌流障害によるクレアチニンの増加が抑えられるという現象です。これは、Kevin J. Tracey らが提唱する cholinergic anti-inflammatory pathway¹⁾ の応用で、我々はこのメカニズムを調べていました。私はこの頃から、神経という速いシステムと免疫という比較的遅いシステムのつながりに非常に興味を持ち始めました。私がシャーロットビルでの留学生活を始める前に、Patrice のラボにいた Stephen B. G. Abbott が延髄 C1 ニューロンの光刺激により迷走神経活動が増加するという論文を出しました²⁾。C1 ニューロンの刺激は迷走神経だけではなく、交感神経や HPA axis の活性化などの可能性も考えられていたので、この論文をきっかけに、私は Inflammatory reflex³⁾ の観点から炎症時における延髄 C1 ニューロンの役割を探ることにしました。こうして、私の研究課題名は「オプトジェネティクスを用いた中枢での圧受容器反射と化学受容器反射の相互作用解明」から「オプトジェネティクスを用いた延髄 C1 ニューロン刺激による急性腎不全の抑制効果」に変わりました。

研究以外の生活

平日：1日のほとんどを研究に費やすので、平日にこれといった特別なことはないのですが、強いて言えば、Patrice のラボではエクササイズが盛んなことです。私を含めほとんどのメンバーが実験の後にジムやランニングに行きます。バージニ

ア大学のジムにはエクササイズマシンはもちろん、50 m プール、ボルダリングやテニスコートなどの施設もあります。また、ダンスやヨガなどのグループスポーツのカリキュラムも充実しています。朝の7時から夜の12時まで開いているので、仕事の前後に利用する人を多く見かけます。非常に安い料金(月30ドル弱)で使用できるので、リフレッシュの場所として重宝しています。

週末：実験などが無い週末は遠出をすることが多いです。アジア系の食材が必要な場合や家具などの大きな買い物が必要な場合は、店の種類が豊富なワシントンDCに行きます。また、野球の試合やコンサートのためにワシントンDCに行くことも多いです。ワシントンDCへは車で2時間弱なので、その日のうちにシャーロットビルに戻ることができます。その他には、シャーロットビルの西にあるアパラチア山脈のシェナンドー国立公園や東にあるバージニアビーチで散策や釣りを楽しむことが多いです。

長期休暇：Patriceのラボは海外からのポストドクや学生が多いためか、母国に帰れるよう自由に長期の休みを取ることができます。1か月半の長期休みを取るポストドクもいました。きちんと実験をして頻繁に結果の報告をしていれば長期休暇を取っても嫌な顔をされないのだろうな・・・と自己解釈の元、私の場合、年に2回ほど2週間程度の休みをもらいます。この長期休暇中にカリフォルニアやフロリダに行って、日本ではできないよう

な「のんびり」という贅沢を満喫します。ちなみに、Patriceに長期休暇の許可をもらうときに、必ず「2週間だけ？」と聞かれます。どれくらいの長さの休暇が彼にとって適切なのか、いまだわかりません。

パーティ：1年を通じて、大なり小なりいろんなパーティがあります。その中でも、Patriceのラボのパーティは異色です。PatriceのラボのパーティはPatriceの家で行われるのですが、まず敷地(家ではなく敷地)の巨大さに驚かされます。その広さ、なんと100エーカー(東京ドーム8.5個分)。Patriceのパーティで初めて、くまのプーさんの100エーカーの森の広さがわかりました。この巨大な敷地の中に牧草地や森、川があり、パーティでは食事の前に必ず「川遊び」をします。牛を見ながら牧草地を超えて森に入り、木の実やフルーツを取って食べながら川に向かいます(写真2)。川で2時間ほど遊んでからPatriceの家に帰り、食事やお酒を楽しみます。この異色さからか、Patriceラボだけではなく、いろんなラボの人が参加します(写真3)。

さいごに

現在、この留学記を執筆しているのは2015年の10月です。2年間の留學生活も残り6か月です。これまでの研究を振り返って、私が研究生活を充実させるためにもっとも重要だと思う要素は「積極的に自分を売る」ことだと思っています。常



写真2 Patriceの家の敷地は巨大なので、このように牧草地を超えて川を目指します。



写真3 Patrice の家でのパーティ。Patrice のラボだけではなく、他のラボのメンバーも集まります。左手前1番目が Patrice、右奥2番目が筆者。

にアンテナを張って、「〇〇ラボの△△さんが□□の実験方法で悩んでいる」という情報をキャッチします。その情報の中で、自分の得意分野(私の場合は動物の手術)で手伝いができると判断した場合、積極的に「手伝おうか?」と自分を売りに行きます。「Give and Take」の「Give」を先にしておくのです。これが、アメリカという異国の土地に突然来た自分というものを知らうために一番手っ取り早い方法ではないかと思えます。また、この行動一つで共同研究が増えたり、のちの自分の実験で誰かの手伝いが必要な場合に交渉しやすくなっていたりするのも事実です。私の場合、2年間という留学期間が限られているので、実験のスピードを上げるために様々な人の協力が必要です。たくさんの Give をしてきたことが功を奏してか、今ではたくさんの「Take」をもらっており、順調に研究が進んでいます。多く

の人に感謝しながら、残りの留学生活を楽しみたいと思います。

文献

- 1) Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-96.
- 2) Abbott SB, Holloway BB, Viar KE, et al: Vesicular glutamate transporter 2 is required for the respiratory and parasympathetic activation produced by optogenetic stimulation of catecholaminergic neurons in the rostral ventrolateral medulla of mice in vivo. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 98-106.
- 3) Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.

一 文 献 紹 介

I

術後早期のアンジオテンシン受容体拮抗薬中断と術後30日死亡率の連関：復員軍人医療システムでのコホート研究

Lee SM, Takemoto S, Wallace AW: Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality. *Anesthesiology* 2015; 123: 288-306.

アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の周術期使用の指標に関する情報は、本薬剤が内科領域で広く使用してされているにも関わらず、限定的である。

本週及的コホート研究では、1999年から2011年の間、復員軍人医療機関で非心臓手術を受けるため入院した、定期的にARBを処方されている復員軍人の術後ARB使用パターンを解析した。多変量、傾向スコアがマッチしたコックス比例ハザードモデル(生存に関わる多変数の効果を調べる変数モデル)で、術後2日目までにARB内服を再開しないことが、独立してすべての原因による術後30日以内死亡率に影響するかどうかを検討した。

1,167,482人の外科入院患者のうち、30,173人が本研究対象の基準に該当した。そのうち、10,205人(33.8%)が、術後2日目までにARBを再開しなかった。術後2日目までにARBを再開した患者の術後30日間死亡率は1.3%(19,968人中260人)であったのに対し、ARBを再開しなかった患者では3.2%(10,205人中323人)であった。術後30日間死亡率の非修正リスク比は、ARB非再開患者は再開患者に対し2.45(95% CI, 2.08-2.89; $P < 0.001$)で、多変量修正リスク比は、同様に1.74(95% CI, 1.47-2.06; $P < 0.001$)であった。これを傾向スコアマッチ患者に限定しても、リスク比は同様の傾向を示した(1.47; 95% CI, 1.22-1.78; $P < 0.001$)。60歳未満の若い患者がARBを再開しなかった場合(リスク比=2.52; 95% CI, 1.69-3.76; $P < 0.001$)、75歳を越える患者で同様に再開しなかった場合(リスク比=1.42; 95% CI, 1.09-1.85; $P < 0.001$)より死亡率が増大していた。

術後のARB再開の遅れは一般的であり、術後に病状が不安定であった患者にその可能性が高い。特に、60歳未満の若い患者では、術後2日目までのARB非再開は、術後30日死亡率を高める

要因となることが明らかとなった。

(参考)アンジオテンシン受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬の術当日投与は、特に、揮発性麻酔薬との相互作用によりカテコラミンに反応しにくい低血圧を惹起することが知られ、添付文書にも『手術前24時間は投与しないことが望ましい。』と記載されている。

アルデヒドデヒドロゲナーゼ2の東アジア異型は冠動脈攣縮性狭心症に関わる：活性アルデヒドの役割とアルコールフラッシング症候群の関与
Mizuno Y, Harada E, Morita S, et al: East Asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: Possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. *Circulation* 2015; 131: 1665-73.

冠動脈攣縮性狭心症は、日本を含む東アジアで一般的な病気である。アルデヒドデヒドロゲナーゼ2遺伝子亜型(ALDH2*2)での酵素活性欠損に関連したアルコールフラッシング症候群の病因は、東アジアで広く認められる。われわれは、日本で冠動脈攣縮性狭心症がALDH2*2遺伝子型に関連するかを検討した。

本研究では、冠動脈攣縮性狭心症疑いで施行された冠動脈造影でアセチルコリン冠動脈内投与を受けた202人の患者(男性119名、女性83名; 平均年齢、66.2±11.4歳)を対象とし、冠動脈攣縮性狭心症群(112名)と健常群(90名)に分けた。ALDH2遺伝子型は、遺伝子定量装置(TaqManポリメラーゼチェーンリアクションシステム)に乾燥全血を適用し判定した。臨床データ、血液データは、既存の検査方法で集積した。冠動脈攣縮性狭心症群では、健常群に比し、男性($P < 0.001$)、ALDH2*2遺伝子亜型($P < 0.001$)、アルコールフラッシング症候群($P < 0.001$)、喫煙($P < 0.001$)、血漿尿酸値($P = 0.007$)の頻度は有意に高く、血漿HDL値($P < 0.001$)は有意に低値であった。多変量回帰分析では、ALDH2*2遺伝子亜型($P < 0.001$)と喫煙($P = 0.024$)が有意に冠動脈攣縮性狭心症と相関していた。

したがって、東アジアのALDH2*2遺伝子亜型、すなわちアルデヒドデヒドロゲナーゼ2活性欠乏は、日本での冠動脈攣縮性狭心症発症と関連していることが明らかとなった。本研究結果は、冠動脈攣縮性狭心症患者でアルデヒドを標的とした治療のさらなる研究の必要性を示唆するものである。

ペントラキシン3はP-セレクトリン/マトリックスメタロプロテインアーゼ-1 経路を介して血管内皮障害を引き起こす

Carrizzo A, Lenzi P, Procaccini C, et al: Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway. *Circulation* 2015; 131: 1495-505.

ペントラキシン3 (PTX3) は長鎖ペントラキシンのプロトタイプで、今まで様々な心血管病態で血管内皮機能障害に関わる可能性が示唆されてきた。しかし、その血管機能に及ぼす直接作用はこれまで報告されていなかった。

In vitro 実験として血管反応性と血管構築の精査から、PTX3 が、血管内皮機能異常と内皮層の形態学的変化をP-セレクトリン/マトリックスメタロプロテインアーゼ-1 経路 (PTX3 のメディエータ) を介して引き起こすことが明らかになった。内皮細胞層の形態変化として、カベオリン1 から内皮型一酸化窒素合成酵素が切り離されており、それを裏付けるように一酸化窒素産生が低下していた。In vivo 実験では、健常マウスに PTX3 を投与した場合、内皮機能障害と血圧上昇を惹起したが、PTX3 遺伝子欠損マウスでは同様の変化は発生しなかった。摘出ヒト臍帯静脈内皮細胞では、PTX3 はマトリックスメタロプロテインアーゼ-1 経路を介して一酸化窒素産生を抑制した。さらに、高血圧患者 (n=31) では、正常血圧の健常者 (n=21) に比し、ELISA 法を用いて測定した血漿中 PTX3 および P-セレクトリン/マトリックスメタロプロテインアーゼ-1 値が有意に高値であった。

本研究結果は、PTX3 が血管内皮機能および血圧のホメオスタシスに影響を及ぼすことを、初めて直接明らかにしたものである。本研究結果から、PTX3、P-セレクトリンおよびマトリックスメタロプロテインアーゼ-1 が高血圧患者の血管機能障害の新しいバイオマーカーとなる可能性を示唆している。

(参考) ペントラキシン3は炎症性タンパクの一つで、各種炎症シグナルに反応し血管内皮や血管平滑筋細胞などから産生されるため、血管局所の炎症を反映すると考えられている。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下浩之)

II

マイクロ RNA-126 のダウンレギュレーションは肺動脈性肺高血圧において右心室不全に寄与する

Potus F, Ruffenach G, Dahou A, et al: Downregulation of MicroRNA-126 Contributes to the Failing Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2015; 132: 932-43.

背景：右心室 (RV) の障害は肺動脈性肺高血圧 (PAH) における罹患率と死亡率の両方の最も重要な要因である。しかしながら、PAH において右心室不全になるメカニズムの根底は不明のままである。血管新生及びマイクロ RNA が PAH 関連の右心室不全に関与している報告が増えつつある。我々は、microRNA-126 (miR-126) のダウンレギュレーションは微小血管密度を減少させ、PAH における代償性 RV から非代償性 RV への移行を促進するという仮説を立てた。

方法と結果：我々は正常な右心室のヒト (n=17)、代償性右心肥大のヒト (n=8)、非代償性右心不全の PAH の患者 (n=14) の右心室の自由壁組織を研究に供した。代償性右心肥大の患者の RV 組織と比較して、非代償性右心不全の患者では miR-126 の発現が減少し (定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 : $P < 0.01$)、毛細血管密度も減少した (CD31⁺免疫蛍光 : $P < 0.01$)。一方、左心室組織は影響を受けなかった。miR-126 のダウンレギュレーションは、増強した Sprouty 関連 EVH1 ドメイン含有タンパク質 1 (SPRED-1) と関連し、RAF の活性化 (リン酸化された RAF/RAF) およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) (リン酸化 MAPK/MAPK) の減少につながる。ゆえに、血管内皮増殖因子経路を抑制する。In vitro において、マトリゲル分析は miR-126 のアップレギュレーションは非代償性右心不全の患者の初代培養内皮細胞の血管新生を増加することを示した。さらに、in vivo において、miR-126 のアップレギュレーション (模倣静脈注射) はモノクロタリン誘発性 PAH 動物の心血管密度と機能を改善した。

結論：PAH における右心不全は右心室内の特定の分子に関連し、右心室の血管密度の減少および右心不全の進行を促進する。さらに重要なのは、右心室における miR-126 のアップレギュレーションは実験的 PAH における微小血管密度と右心室の機能を改善する。

直接的第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンは、うっ血性心不全患者の血小板活性を減弱する
Flierl U, Fraccarollo D, Micka J, et al: **The direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban reduces platelet activation in congestive heart failure.** *Pharmacol Res* 2013; 74: 49-55.

背景：心不全は血栓塞栓症の重要なリスク因子であり、うっ血性心不全(CHF)において、血小板活性化は血栓塞栓性合併症発症のハイリスク因子である。直接的第 Xa 阻害剤であるリバーロキサバンは、血栓塞栓症の予防のため使用されている。血小板は第 X 因子の表面において第 X 因子から第 Xa 因子へ活性化し、トロンビンを活性化させるとともに、血小板自身も活性化させる。これらのことから、血小板も血液凝固の活性化に関わると考えられ、Xa 因子を阻害することによって血液凝固および血小板活性化の同時阻害が考えられる。しかし、リバーロキサバンの血小板活性化に対する直接的 Xa 因子阻害の影響についてはいまだ不明である。

目的：CHF における血小板活性化と血小板凝集に対するリバーロキサバンの影響および *in vitro* における血小板活性化に対するリバーロキサバンの影響を検討した。

結果：血小板活性化の程度を表すフィブリノーゲン結合は有意に CHF で増加し、リバーロキサバン投与によって減少した。リバーロキサバンの Xa 阻害による血小板への影響は 2 時間後に発現し、CHF においてリバーロキサバンは慢性的に血小板反応性の上昇を抑制した。また、*in vitro* において血小板以外の細胞が関与し、血小板と白血球の相互作用に影響している可能性が示唆された。

結語：リバーロキサバンは Xa 阻害作用だけでなく、白血球などの血液中の細胞による血小板反応をも減少させる可能性がある。

2 型糖尿病は Beclin-1 介在経路促進を介した、ヒト心臓でのオートファジーを増強する
Munasinghe PE, Riu F, Dixit P, et al: **Type-2 diabetes increases autophagy in the human heart through promotion of Beclin-1 mediated pathway.** *Int J Cardiol* 2015; 202: 13-20.

背景：糖尿病は心筋細胞障害を促進させ、心筋機能低下の結果として線維化マトリックスに置き換わっている。現在の研究において過剰なオートファジーがこの進行性の障害を含む主要な役割を果たすことを確認した。

方法と結果：冠動脈移植術を受けた糖尿病もしくは非糖尿病患者から採取した右心耳の免疫蛍光染色、ウエスタンブロット解析により、オートファジーマーカーである LC3B-II やベクリン-1 は増加し、p62 は減少した。これらの結果は糖尿病の心臓においてオートファジーの顕著な増加を示している。さらに、活性化されたアポトーシス性のカスパーゼ 3 が観察され、電子顕微鏡下で糖尿病心においてオートファゴソームの形成が示された。*In vivo* におけるクロロキン注射によるオートファジー誘発試験では、糖尿病心筋細胞において LC3B-II が増強し、2 型糖尿病の心臓におけるオートファジー活性の増加を確認した。*In vitro* において高グルコース処置したラット心筋細胞においてベクリン-1 の遺伝的欠損は顕著にオートファジーを阻害し、アポトーシス性細胞死を阻害した。

考察：これらの所見より、2 型糖尿病における心臓においてオートファジーの病理学的役割を証明し、糖尿病における心疾患の治療に対し、新たな治療戦略となることが示唆された。

線維芽細胞は心臓由来細胞外膜小胞でのプライミングによる抗線維化、抗アポトーシスと血管新生作用を演じる。

Tseliou E, Fouad J, Reich H, et al: **Fibroblasts rendered antifibrotic, antiapoptotic, and angiogenic by priming with cardiosphere-derived extracellular membrane vesicles.** *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 599-611.

背景：Cardiosphere derived cell (CDC：心臓由来細胞) は、心筋梗塞後の患者における治療の再生を促すことから、心筋症に対するさらなる臨床試験が行われている。CDC の有益な効果は、CDC からエキソソームおよび他の細胞外膜小胞 (EMVs) の分泌によって媒介される。細胞外膜小胞は、エキソソームなどの多くの細胞型によって分泌され、細胞間コミュニケーションにおいて中心的な役割を果たす。

目的：本研究は *in vitro* で Cardiosphere derived (CSp)-EMVs の線維芽細胞に対する効果を調べ、*in vivo* において CSp-EMVs によるプライミング (初回刺激) が線維芽細胞に有益であるかどうかを検討した。

方法：CSp-EMVs は、cardiosphere によって 3 日間無血清の培地で調整し分離したものをを用いた。皮膚線維芽細胞は、エキソソームに包まれたマイクロ・リボ核酸 (miRNA) を 24 時間プロファイリングを行った後、CSp-EMVs によりプライミ

ングされた。我々は CSp-EMV でプライミングされた皮膚線維芽細胞または、プライミングしていない皮膚線維芽細胞を慢性の心筋梗塞ラットに注入し、心機能と組織への影響を確認した。

結果：CSp-EMVs によるプライミングにより線維芽細胞の様々なシグナルを増強させた。CSp-EMVs を「不活発な」線維芽細胞に暴露すると、線維芽細胞が活性化した。心筋細胞内に注入された CSp-EMVs によってプライミングされた線維芽細胞は、心臓全体のポンプ機能と血管密度を増加し、傷痕を減少させたが、プライミングされていない線維芽細胞ではこのような変化はみられなかった。In vitro で、CSp-EMV プライミングは、線維芽細胞からの間質細胞由来因子 1 と血管内皮成長因子 (VEGF) を非常に多く分泌させ、線維芽細胞を発現し、線維芽細胞分泌 EMVs に含まれる miRNA プロフィールを大きく変化させた。CSp-EMVs でプライミングされた線維芽細胞が、プライミング後に、血管形成において重要な役割を果たすことで心保護作用を示すことが確認された。

結論：CSp-EMVs は、正のフィードバック・ループにおいて線維芽細胞の表現型とセクレトームを変化させる。不活細胞の表現型を変化させることで、エクソソームの生物活性が増大するという新しいメカニズムである。

(大阪薬科大学循環病態治療学研究室
井尻 好雄)

III

アジア人への経カテーテルによる腎デナベーションを検討したランダム化比較試験：

SYMPPLICITY HTN-Japan

Kario K, Ogawa H, Okumura K, et al: SYMPPLICITY HTN-Japan Investigators. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients-. *Circ J* 2015; 79(6): 1222-9.

本研究はわが国の治療抵抗性高血圧患者(利尿薬を含む降圧薬 3 剤以上で 6 週間以上治療しても収縮期血圧 ≥ 160 mmHg)において、腎デナベーションと標準的な薬物療法とを比較した前向き、ランダム化比較試験であるが、米国で行われた腎デナベーション群とシャム手技群(カテーテルは入れるが腎神経の焼灼を行わない)を比較したランダム化試験 SYMPPLICITY HTN-3 において、腎デナベーションとシャム手技群の有効性に差が得

られなかったことから、予定数 100 例のところ 41 例で中止された。本報告はこの 41 例(腎デナベーション群 22 例、コントロール群 19 例)の解析結果である。

主要エンドポイントである 6 ヶ月後の診察室収縮期血圧の変化は腎デナベーション群 -16.6 ± 18.5 mmHg ($P < 0.001$)、コントロール群 -7.9 ± 21.0 mmHg ($P = 0.117$) であり、6 ヶ月後の血圧低下の群間差は -8.64 (95% CI: $-21.12 \sim 3.84$, $P = 0.169$) であった。一方 24 時間収縮期血圧の 6 ヶ月後の変化は腎デナベーション群 -7.52 ± 11.98 mmHg ($P = 0.008$)、コントロール群 -1.38 ± 10.2 mmHg ($P = 0.563$) であり、収縮期血圧変化の群間差は -6.15 (95% CI: $-13.23 \sim 0.94$, $P = 0.087$) であった。主要有害事象の報告はなかった。

アジア人において腎デナベーションを検討した初のランダム化比較試験である SYMPPLICITY HTN-Japan は、試験終了前の中止により検出力不足であり、腎デナベーション群とコントロール群の 6 ヶ月後の血圧変化の群間差は有意に達しなかった。しかし、このままの差で目標症例数に達していれば差が得られていたことも考えられる。

治療抵抗性高血圧において腎デナベーション+段階的至適降圧療法と、段階的至適降圧療法のみを比較した多施設、オープンラベル、ランダム化比較試験 (DENERHTN)

Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al: Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957-65.

治療抵抗性高血圧患者に対し、経カテーテルで行う腎デナベーションの降圧効果を検討した試験の結果には今のところ一致がみられない。本研究は治療抵抗性高血圧患者に対し、標準的段階降圧療法に追加して行う高周波腎デナベーションが、自由行動下血圧に及ぼす降圧効果と安全性を、標準的段階降圧療法単独と比較している。

DENERHTN 試験は、高血圧専門治療を行うフランスの三次医療機関で実施された、前向き、オープン、ランダム化比較試験である。登録患者が治療抵抗性高血圧であるかをチェックするため、ランダム化前に indapamide 1.5 mg、ramipril 10 mg (または irbesartan 300 mg)、および amlodipine 10 mg 1 日 1 回を 4 週間投与し、自由行動下血圧測定

(ABPM)行って適格性を確認している。標準的段階降圧療法として、家庭血圧が135/85 mmHg以上となった場合に、spironolactone 25 mg/日、bisoprolol 10 mg/日、prazosin 5 mg/日、rilmenidine 1 mg/日を順に追加投与した。

1416例をスクリーニングし、101例を解析(腎デナベーション群48例、コントロール群53例)。一次エンドポイントであるABPMで測定した6ヵ月後の平均昼間収縮期血圧の変化は、腎デナベーション群 -15.8 mmHg(95% CI $-19.7 \sim -11.9$)、コントロール群 -9.9 mmHg($-13.6 \sim -6.2$)で、群間差は -5.9 mmHg($-11.3 \sim -0.5$; $p=0.0329$)であった。

明確に定義された治療抵抗性高血圧患者では、腎デナベーション+標準的段階降圧療法は標準的段階降圧療法単独と比較して6ヵ月後の自由行動下血圧を低下させた。この降圧が腎デナベーション施行後長期にわたって維持されるのであれば、心血管疾患罹患の抑制に寄与する可能性がある、本研究の著者らは結んでいる。

治療抵抗性高血圧患者における腎デナベーションを検討したランダム化比較試験のメタ解析

Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, et al: European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2015; 24: 263-74.

治療抵抗性高血圧患者における腎デナベーション(RDN)の降圧効果は、試験間で大きく異なっている。本論文では当該手技による降圧効果を検討したランダム化比較試験の結果をメタ解析している。

7試験でスクリーニングされた5652例中、適格は985例(17.4%)であり、うち対照群にランダム化されたのは397例、SYMPPLICITYカテーテルを用いた腎デナベーション群にランダム化されたのは588例であった。追跡期間は6ヵ月。

血圧に関しては、試験群間に異質性が認められた。Pooled effects(コントロール群と腎デナベーション群の差)は診察室血圧で $-4.9/-3.5$ mmHg(95%信頼区間 -20.9 to $11.1/-8.9 \sim -1.9$)、24時間血圧では $-2.8/-1.5$ mmHg($-6.5 \sim -0.8/-3.3 \sim -0.4$)であった。有害事象はコントロール群7.4%、腎デナベーション群9.9%でみられた($P=0.24$)。

7試験のメタ解析では、降圧療法を継続する治療抵抗性高血圧患者に対し、SYMPPLICITYカテー

テルで行う腎デナベーションによる降圧効果に有意の群間差はみられなかったが、安全であるという結果であった。次世代カテーテルを用いて行う今後の研究において、奏効が得られる患者の同定が望まれる、と著者らは結んでいる。しかし、このメタ解析の成績は、対象者が半数以上を占めるHTN-3試験の成績を反映した結果とも考えられるであろう。

早朝および夜間血圧に対する経カテーテル腎デナベーションの有効性を検討：SYMPPLICITY HTN-3およびSYMPPLICITY HTN-JAPAN データを用いた解析結果

Kario K, Bhatt DL, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Bakris GL: Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure Insights From SYMPPLICITY HTN-3 and SYMPPLICITY HTN-JAPAN. *Hypertension* 2015; 66: 1130-7.

腎デナベーションがもたらす降圧効果を2件の前向きランダム化比較試験、SYMPPLICITY HTN-3(米国; 535例)およびHTN-Japan(日本; 41例)の登録患者576例の結果から検討した研究である。両試験は、降圧薬 ≥ 3 剤(利尿薬を含む)を最大耐用量で投与してもベースラインの診察室収縮期血圧 ≥ 160 mmHgかつ24時間収縮期血圧 ≥ 135 mmHgの患者を登録した。腎デナベーションのコントロールとして、HTN-3ではシャム手技群を、HTN-Jでは標準的薬物療法群を置いた。

SYMPPLICITY HTN-3の解析では、腎デナベーション群(325例)で、コントロール群(159例)に比較して、自由行動下血圧測定(ABPM)で評価した6ヵ月後の早朝収縮期血圧および夜間収縮期血圧が大きく低下した(早朝血圧 -7.3 ± 19.8 mmHg vs. -3.3 ± 21.5 mmHg, $P=0.044$; 夜間血圧 -6.1 ± 18.2 mmHg vs. -1.6 ± 19.7 mmHg, $P=0.015$)。この傾向はHTN-Japanを追加したpooled解析でもみられた(早朝血圧 -7.3 ± 19.6 mmHg vs. -3.2 ± 21.0 mmHg, $P=0.028$; 夜間血圧 -6.3 ± 18.2 mmHg vs. -1.7 ± 19.2 mmHg, $P=0.008$)。

このように、治療抵抗性高血圧患者への腎デナベーションにより、早朝・夜間のリスクが高い時間帯に降圧が得られる可能性が示唆された。臨床的意味のある心血管イベントの抑制が期待されるが、これについては入念にデザインされたランダム化比較試験の結果が待たれる。

(自治医科大学内科学講座循環器内科学部門
主任教授 荻尾 七臣)

新著紹介

いま、なぜ心不全ですか？

大西勝也(大西ハートクリニック院長・
三重大学大学院医学系研究科循環器腎臓内科客員准教授)編
メディカ出版; A5判/176頁/2015年(本体3,600円+税)

本書は大西ハートクリニック院長であり心行動態理論を元にした心不全専門医である大西勝也先生が企画された臨床心不全についての書籍である。その著者は「U40心不全ネットワーク」という組織に所属している主に40歳以下の心不全に興味のある30名の若手循環器内科医である。彼らは実際に臨床現場で患者に接しており、時々刻々と変化する心不全の病態に対して decision making を求められ、現場で生じてくる様々な clinical questions にも対応している。本書の特徴はこのような decision making をする際に有用である理論背景や、clinical questions に対する最新の知見や今後の展望について現場で活躍している若手ならではの斬新な視点で記載されている点である。

内容は心不全の病態生理、心不全の検査、心不全の増悪因子、心不全と治療、重症心不全の管理、U40世代が抱える心不全を取り巻く問題の全6章から構成されている。各著者の背景は様々であり、各自が得意とする分野や興味のある分野について大西先生との質疑応答の形式で執筆されている。以下にその一部を紹介したい。

心不全の病態生理の章では、まず九州大学の岸拓弥先生が基礎実験により得られている知見を元にして心不全患者での脳の重要性についてわかりやすくまとめられており、今後の展望についても概説されている。筆者(坂本)は心拍出量曲線と静脈還流曲線からなる循環平衡理論を用いて、右心カテーテル検査で得られる情報の解釈の仕方や心収縮能の低下した心不全患者の心拍出量は後負荷依存性であることなどについて臨床での事例を元に説明した。大阪大学病院の谷口達典先生は非侵襲的に測定できる肝臓の硬さ(liver stiffness)が右房圧推定に非常に有用であると報告をされており、この報告を元に実際に行っている liver stiffness の臨床応用についての現状と今後の可能性について説明されている。ドイツのブランデンブルグ心臓病センターに留学されてい

る金子英弘先生は留学のテーマの一つである機能性僧房弁閉鎖不全症に対する新しい治療法である MitraClip について、機能性僧房弁閉鎖不全症の重要性および問題点から実際の留学先での経験を含めてその有効性や可能性について概説されている。また Baker IDI and Diabetes Institute に留学中の佐田悠輔先生は心不全における自律神経系の役割やその治療ターゲットとしての可能性や現状について、新しいデバイス治療である動脈圧受容器刺激療法や迷走神経刺激療法なども含めて概説されている。

このように第1章の心不全の病態生理についてのみみても、心不全の基礎研究、新しいうっ血の評価方法、治療法まで多岐にわたっている。しかもそれぞれの著者が実際に研究を行っているものや、留学先で日本にはまだ導入されていない最

U40 HF Network
U40心不全ネットワークに
Dr.大西が聞いてみた

いま、なぜ
心不全ですか？

大西勝也
大西内科ハートクリニック院長
三重大学大学院医学系研究科循環器腎臓内科客員准教授

心不全治療の今を学び、未来が見えてくる
なぜ脳に注目？心機能はどう扱う？
腎機能障害の評価は？貧血の意義は？
運動は？栄養は？薬は？そして未来は？

CIRCULATION 07
Up-to-Date Books
MC メディカ出版

先端の治療法や研究内容について解説していることが他の教科書にはない本書の大きな特徴である。その他にも現在の心不全医療のトピックである心腎連関、貧血、高齢者心不全、重症心不全に対する補助人工心臓や心臓移植、緩和医療にいたるまで最新の知見や今後の展望について、豊富なイラストを元に理解することができる。

以上のように本書は現場で心不全と戦っている若手循環器内科医が発信する新しいスタイルの心不全の書籍であり、比較的平易な文章で書かれているため、循環器内科医のみならずメディカルスタッフにも一読いただければ必ずや今後の心不全診療の役に立つと思われる。

最後に筆者も所属している「U40 心不全ネットワーク」について紹介したい。2013年9月に熊本で開催された第61回心臓病学会学術集会の夜に若手数名で集まり、心不全について夜通し議論を行ったことが始まりであり、同年11月に開催さ

れた第17回日本心不全学会で約30名の有志で立ち上がったまだ新しい組織である。その目的は学会等での懇親会で同世代の循環器内科医の横のつながりを作ることのみならず、泊まり込みでの心不全強化合宿、本書のような書籍や教科書の出版、学会とのジョイント企画、この組織を基盤とした多施設共同研究など多岐にわたっている。また数名の大学教授や開業医を含めた心不全のオピニオンリーダーの先生に組織に入らせていただき、様々なサポートをしていただいているのも強みである。この「U40 心不全ネットワーク」は現在300名を超える若手循環器内科医がメンバーとして登録されており、今後も広くメンバーを募集していく予定とのことなので興味のある方はホームページや Facebook を参照していただきたい。

(九州大学病院循環器内科 坂本 隆史)

施設紹介

医療社団法人誠馨会 新東京病院

金 信 秀*

病院概要

当病院は千葉県松戸市にある病床数387床の急性期総合病院です。千葉県内に展開する医療社団法人誠馨会所属の病院であり、また全国に19箇所あるセコム医療システム株式会社提携医療機関の一つでもあります。主な診療科としては、心臓内科・消化器内科・一般内科・心臓血管外科・外科・整形外科・形成/美容外科・脳神経外科・耳鼻咽喉科/頭頸部外科・泌尿器科・眼科・リハビリテーション科・放射線科・麻酔科があります。産科婦人科および小児科はありません。

病院の起源は、1968年4月、北総一帯における地域医療の中心を目指して千葉県北松戸に開院した東京外科内科病院です。1991年に松戸駅前に移転したのち長らく当地で診療していましたが、

2012年12月に、松戸駅から約2キロメートル離れた松戸市和名ヶ谷に新病院が完成し、そこに入院機能に移しました。もとの駅前の施設は、外来診療のみを行う新東京クリニックおよび新東京ハートクリニックとなっています。新病院-クリニック間は、シャトルバスが月～土曜日の朝6時30分から夜10時20分まで運行しています。新病院はいわば畑の真ん中にぽつんとあるような立地ですが(写真1)、院内は常に活気にあふれています。7階建ての病院建物の3階には、この規模の病院としてはめずらしいと思われる立派なホールが設けられており、講演会などが行われます(写真2)。病院には自前の救急車が複数台あり、クリニックからの入院患者搬送のほか、近隣病院からの紹介患者受け入れに使用されています。

当院で取得している施設認定としては、三学会



写真1

*麻酔科主任部長



写真 2



写真 3

構成心臓血管外科専門医認定機構基幹施設・日本心血管インターベンション治療学会認定研修施設・日本外科学会外科専門医制度修練施設・日本がん治療認定医機構認定研修施設・日本手外科学会認定研修基幹施設・日本消化器内視鏡学会指導施設・日本救急医学会救急科専門医指定施設など多数あります。

初期研修医の採用も徐々に増えており、毎年7～8名が各科および関連病院を回っています。初期研修終了後、そのまま当院外科で後期研修をする例などもあり、各科の診療や教育が研修医の好評価を得ているようです。

手術室は、経カテーテル大動脈弁治療(TAVI : transcatheter aortic valve implantation)・大動脈ス

テントグラフト治療などを行うハイブリッド手術室(写真3)1室を含めて9室あります。心臓血管外科および一般外科術後患者が主に入るICUが20床、脳血管障害患者が主なHCUが8床、心臓内科患者が主なCCUは14床あります。ICUは基本的に各科管理のいわゆるオープンICUですが、専従の集中治療専門医も2名在籍しています。手術室とICUは直接つながっており、術後の患者をスムーズに入室させることができます。

各科紹介

当病院には、須磨久善先生(現、須磨ハートクリニック)、天野 篤先生(現、順天堂大学医学部心臓血管外科)、高梨秀一郎先生(現、榊原記念病院心臓血管外科)、山口裕己先生(現、昭和大学江東豊洲病院心臓血管外科)をはじめとして、錚々たる心臓血管外科医を輩出してきた伝統があります。現在も中尾達也主任部長を中心に、数多くの成人心臓血管外科手術が行われています(2014年の手術総数は671例、局所麻酔症例含む)。

当院の中村 淳院長は心臓カテーテル領域の世界的権威であり、心臓内科は全国有数のカテーテル治療拠点として、6室ある血管造影室をフル回転し、最先端の診療を進めています。心臓内科主催の勉強会が月に2回程度あり、全国(時には外国)から著名な先生を招いて講演していただいています。心臓内科医と心臓血管外科医が協力して施行するTAVIは2013年12月より始まり、2015年10月末までに75例実施されています。2015年10月には、成人の心房中隔欠損症例に対するアンブラツター治療も始まりました。

外科も、上下部消化管・肝胆膵の悪性腫瘍を中心として年間1200例近く手術があります(局所麻酔手術含む)。食道癌に対する胸腔鏡補助下手術なども盛んに行われています。

形成外科は、近隣の複数の救急隊と「切断指ホットライン」でつながっており、手の外傷に対する手術も頻繁にあります。クリニックでは2015年9月に美容医療・レーザー治療センターもオープンし、多くの患者を集めています。

心臓内科・心臓血管外科に特色を持つ当院では、看護師は当然のこととして、それ以外のコメディカルスタッフも大変充実しています。臨床工学技士については、体外循環・透析・呼吸療法など、各種の資格認定を持つ26名が在籍しており、手術室での人工心肺担当・ペースメーカー設定などはもちろん、心臓カテーテル室・透析室他、病院のあらゆる場所で活躍しています。生理検査室所属の心臓超音波技師は約10名で、うち4名は、

定時・緊急を問わず全ての開心術および冠動脈バイパス手術の術中経食道心エコーを担当します。大血管・脳外科手術中などの運動電位(MEP)、体性感覚誘発電位(SSEP)モニタリングにも専門の生理検査技師がつきます。リハビリ部門では、理学療法士・作業療法士など30名以上が、術後早期からの離床・歩行訓練など、急性期病院の機能を果たすための一翼を担っています。

麻酔科

質・量ともに十分な手術症例の麻酔管理を担う麻酔科は、部長を含めた常勤医6名と、月～金曜日まで各1名の非常勤医で構成されています。2014年4月から現体制で、常勤医1名を除いた全員が、東京大学医学部麻酔学教室出身あるいはここからの派遣です。

2014年度の全身麻酔症例は2568例、その他の麻酔法(脊髄麻酔・神経ブロックのみ)での症例が94例でした。2015年度上半期は、それぞれ1398例、40例となっています。特記すべきものとしては、2014年度の心臓血管外科全身麻酔症例523例、切断指(趾)症例110例があります。

心臓内科から外科系各科に紹介される症例も多く、冠動脈インターベンション後患者の麻酔は日常的です。抗血小板薬を周術期も継続している例がほとんどで、そのため各種神経ブロックをフル活用した麻酔を行うこととなります。Critical leg ischemia かつ心機能が極端に低下した長期透析患者の下腿潰瘍に対するデブリードマンなど、麻酔方針に悩む局面も多いです。

当病院は日本麻酔科学会の認定病院であり、常勤の麻酔科医は、経験年数がまだ受験資格に達していない1名を除いて全員が、日本麻酔科学会の認定医資格を保持しています。部長は日本麻酔科学会指導医です。日本麻酔科学会指定の麻酔科専門医研修プログラムにおける、東京大学医学部附属病院関連研修施設の一つになっています。日本心臓血管麻酔学会の認定病院でもあり、同学会による心臓血管麻酔正式認定医も2名在籍しています。前述のように、開心術中の経食道心エコーは専門の技師が担当しますが、心臓血管外科手術に携わる麻酔科医は、全員が日本周術期経食道心エコー認定委員会(JB-POT: Japanese Board of Perioperative Transesophageal Echocardiography)の試験に合格しており、技師と協力して安全な心臓血管外科手術の遂行に寄与しています。

中規模病院ということもあり、外科系各科との関係も非常に良好です。特に心臓内科・心臓血管外科とは、毎朝の術前術後カンファレンス、週1

回のハートチームカンファレンス(朝7時～)、隔週で行われる心エコー勉強会など、密に連絡をとりあっています。月に数回は麻酔科スタッフがICU当直を担当し、主に心臓血管外科術後患者の管理に携わります。

宗教的理由などによる絶対的無輸血希望患者についても、外科側が手術適応などを慎重に検討した上であれば、手術麻酔を施行することもあります。

近隣消防署からの救急救命士の挿管実習依頼を積極的に受け入れることにより、地域連携にも貢献しています。2014年度は8名、2015年度は9名の実習を行っています。全身麻酔症例が多いため、30例の挿管成功実績にわずか7日で到達した例もあります。

まとめ

当院は、心臓内科・心臓血管外科をはじめ、病院全体の強烈的な力でどんどん診療を押し進めていく雰囲気が強いですが、決してそれだけではなく、ACHES(academic, cautious, humane, efficient, sincere)を理念にかかげ、患者さんの痛みを自分の痛みと感じて行動することを職員一同の合言葉としています。われわれ麻酔科も、自分の身内にするような麻酔を全ての手術患者に対して行うことを常に心掛けています。また、学会などでも積極的に発信し、全国の一般病院麻酔科のロールモデルを目指して日々精進しております。

薬剤紹介

局所麻酔下における PRECEDEX の使用について カテーテル心筋焼灼術における意義

松本 万夫*

はじめに

カテーテルによる検査・治療は多くの場合局所麻酔で行われている。しかし、外科的手術に比べ低侵襲であるものの、これらは実は比較的侵襲的で、創部・治療部への侵害受容性疼痛、長時間の静止などによる様々な苦痛を伴っている。全身麻酔であれば意識消失により感じない恐怖感等も、局所麻酔下では視覚・聴覚などからの刺激により惹起されることになる。一方、創部に対しては局所麻酔薬等により鎮痛が図れたとしても、カテーテル等、治療部位が遠隔である場合には治療時の疼痛に対しては無防備な場合もある。技術及び機器の進歩により全身麻酔での大手術を行わなくても治療できる疾患が増えた昨今、その治療法により発生する苦痛を少しでも解消し、これらの検査・治療がなんら支障なく完結されることが望まれる。本稿では、カテーテル心筋焼灼術や消化器内視鏡施行における、“局所麻酔下施術時の疼痛に対処する静脈点滴薬剤”として保険適応がなかったデクスメドミジンについて、特にカテーテル心筋焼灼術における使用について概説する。

カテーテル心筋焼灼術の黎明期の鎮痛・鎮静

カテーテル心筋焼灼術が1996年に保険適応になり、発作性上室頻拍に対するカテーテル心筋焼灼術が普及し、不整脈は根治可能となってきた。当初は、通常の上室性頻拍症においても一人あたり、3~4時間の手技時間がかかっていた。最近でも電気生理学的検査を加味すると短くても2~3時間はかかっている。当時から、長い手技時間で、体動が抑制されることによる腰痛や、焼灼時の痛みを患者さんから訴えられてきた。しかし、心筋焼灼術により不整脈が治癒すると、その痛みも忘れられ、術者としては(患者も?)痛みは治癒するためには必要なもので、多少は我慢すべきであ

るという医療側の言い分がまかりとおっていたように思われる。2000年頃より心房細動アブレーションが開始されるようになると、手技にかかる時間はさらに延長し、患者の忍耐にも限界が見られるようになってきた。また焼灼回数も多くなったことから、鎮痛・鎮静の必要性が取り上げられてきた。欧米では多くの施設が全身麻酔を用いている一方で、日本では静脈からの鎮痛・鎮静剤の点滴または注射による方法が用いられてきた。多くの施術で個別の対応で鎮静・鎮痛がなされ、一定のものはみられなかった。また、症例数が増加してきている割には、カテーテル心筋焼灼術を含め同様の鎮静・鎮痛を必要とした手技に対し、使用できる正式に薬事承認がなされた薬剤はなく、使われた薬剤は、手術室やICUでの気管挿管を条件とした薬剤をオフラベル使用してきた現実がある。2010年に日本不整脈学会健康保険委員会アンケート調査の結果では、AFアブレーション時に使用された鎮静薬はプロポフォール49%、デクスメドミジン39%が大半を占めていた。鎮痛薬はペンタゾシン42%、ブプレノルフィン(レパタン)31%、フェンタニル3%で、鎮痛薬なしが24%もあった(図1)。カテーテル心筋焼灼では心房細動アブレーションにおいても、患者の疼痛管理は充分ではない状況が続いていた。痛みと、過度の鎮静による呼吸停止や反動となる過剰呼吸などがカテーテル心筋焼灼術時の合併症の原因ともなってきた。このような状況の中で、カテーテル心筋焼灼などの手技においての、デクスメドミジンの局所麻酔との併用薬としての薬事承認が待たれた。

デクスメドミジンの特徴

オピオイドのように鎮痛薬に鎮静作用が伴うものもあるが、一般的には疼痛に対して鎮痛薬、不安・不穏に対して鎮静薬と、個別に対処する必

*東松山医師会病院循環器内科

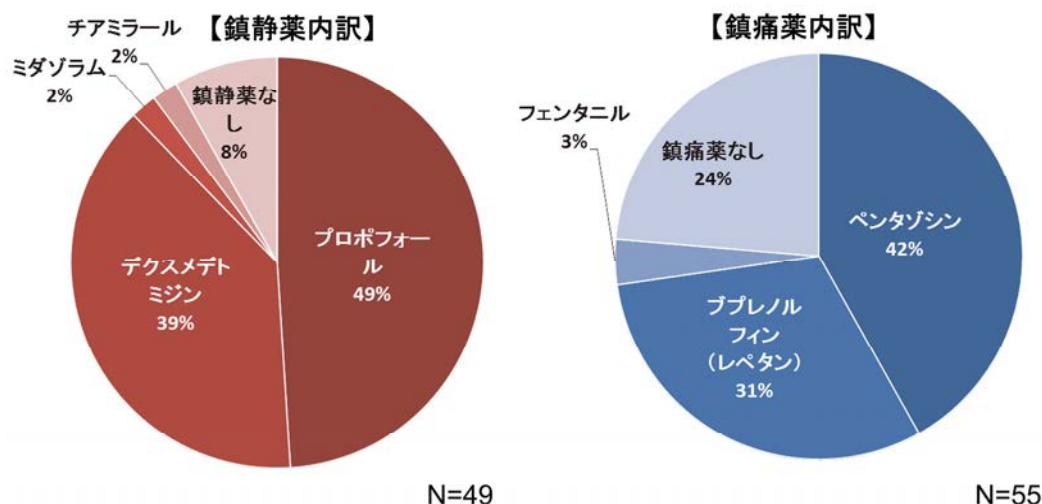


図1 2010年に行われた日本不整脈学会健康保険委員会アンケート調査の結果
心房細動アブレーション時に使用された鎮静薬・鎮痛薬各内訳を示す。鎮静薬はプロポ
フォール49%、デクスメドミジン39%で大半を占めていた。鎮痛薬はペンタゾシン42%、
ブプレノフィン(レペタン)31%、フェンタニル3%で、鎮痛薬なしが24%もあった。

要がある。一般的に、侵襲的な治療を行う際に疼痛に対してはペンタゾシン、ブプレノフィン、フェンタニルなどが使われ、アンケートでも使用される頻度が高いものであった。十分な鎮痛を図った上で、さらに患者が感じている苦痛に対して鎮静を行う。使用する薬剤は持続静注で投与し調節性のよいプロポフォールやミダゾラム、デクスメドミジンが使われることになる。多くの鎮痛薬、鎮静薬には呼吸中枢に対する影響があり、またそれらが相互に作用するため、治療時の患者モニタリングのみならず呼吸抑制の少ない薬剤を選択することが重要となる。上記3剤は米国ではMAC (Monitored anesthesia care) sedationの適応を有し、多く使用されているが、本邦ではようやくデクスメドミジンに対し2013年6月に薬効追加として“局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静”が認められ使用されるようになった¹⁾。

デクスメドミジンは全身麻酔手術後にICUに入室した患者の鎮静に使用する目的で開発され、呼吸抑制の少なさから人工呼吸管理中から離脱後まで使用できる薬剤として本邦では2004年薬事承認を取得、5月に発売されている。また鎮静中も刺激により患者の見当識を保持することが可能であることから、術後の早期回復を促すことができるとしてこれらの特長を生かし、局所麻酔で行われる検査・処置時の苦痛に対して安全に鎮静を行うための薬剤として開発が行われた。構造はイミダゾール骨格を有するメドミジンの活性右旋体(D体)(図2)である。生理食塩水中

(左)では水溶性で血液中(右)では脂溶性を發揮する。代謝経路は肝臓でグルクロン酸抱合され、尿中へ主に排出される。72時間で93.8%排出され、成人での半減期は2.4時間と言われている。

デクスメドミジンの鎮静の作用機序と $\alpha 2$ 受容体作動薬の薬理作用を図3に示す。 $\alpha 2$ 受容体は中枢及び末梢の広範に分布し、ヒトでは $\alpha 2A$ $\alpha 2B$ $\alpha 2C$ の3種類のサブタイプが知られている。デクスメドミジンはこのいずれのサブタイプにも強い親和性を示す(図3)。脳橋部の青斑核(Locus Coeruleus)が主な作用部位と考えられ、デクスメドミジンによりLCニューロンの細胞体に存在する $\alpha 2A$ 受容体が賦活されると、LCニューロンの活動(上位中枢の興奮・覚醒レベルの上昇)が抑制されて鎮静状態となる。 $\alpha 2$ 受容体は、前シナプスにも存在し、ストレス等でノルエピネフリンが過剰に分泌されると、前シナプスの $\alpha 2$ 受容体を介して、ネガティブフィードバックをかけ、ノルエピネフリンの過剰分泌を抑制する(図3右)。また、デクスメドミジンは脊髄後角の $\alpha 2$ 受容体を刺激することにより、シナプス後ニューロンの興奮性を抑制し、前シナプスでは神経伝達物質(サブスタンスP)の放出を抑制して、シナプス伝達が抑制され、C線維及びA β 線維の侵害刺激伝達を抑制して、脊髄後角侵害受容体ニューロンの発射活動が抑制され、鎮痛作用を発現する^{2,3)}。すなわち、強力かつ選択性の高い中枢性 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬($\alpha 2/\alpha 1=1300$)であり、中枢性 $\alpha 2$ 受容体を刺激することにより交感神経の刺激伝達を抑制し、鎮静及び鎮痛作用を示す。そし

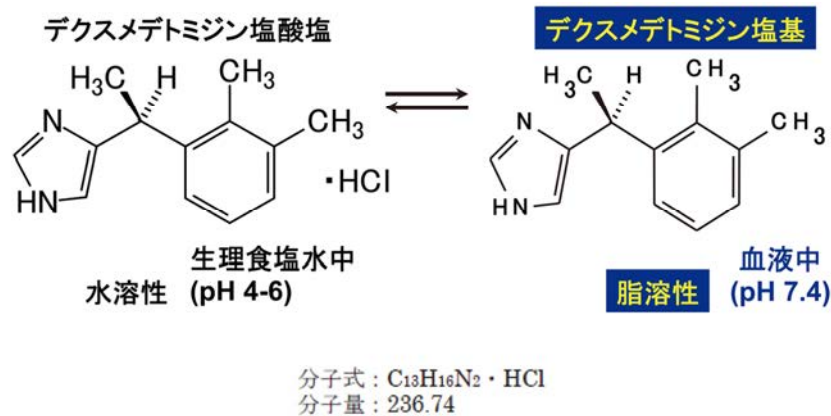


図2 デクスメデトミジンの構造

生理食塩水中(左)では水溶性で血液中(右)では脂溶性を発揮する。代謝経路は肝臓でグルクロン酸抱合され、尿中へ主に排出される。72時間で93.8%排出され、成人での半減期は2.4時間とされている。

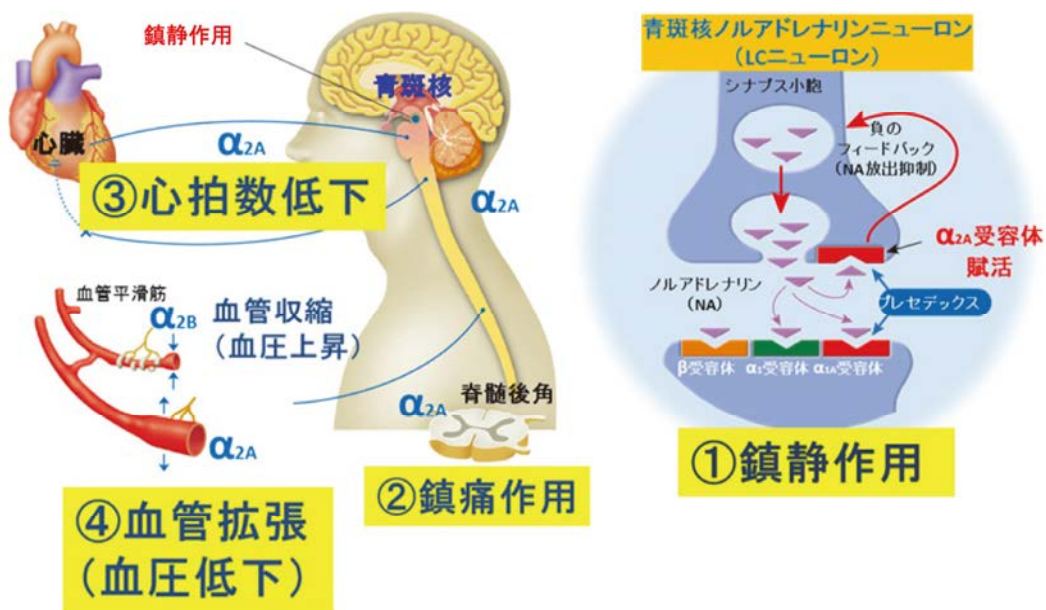


図3 デクスメデトミジンの作用機序を図式化したもの
詳細は本文参照(文献2,3より引用改変)。

て、鎮静作用のほかに、痛みや不安の抑制、ストレスによる交感神経系亢進を緩和することによる循環動態の安定化作用等、広範な薬理作用を示す。また、GABAを介して強い鎮静作用(=全身麻酔作用)を示すプロポフォール・ミダゾラムと比較し、緩やかな鎮静で呼吸抑制が少ないとされている。

デクスメデトミジンの用法・用量

通常、成人には、デクスメデトミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}$ /時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適

鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}$ /時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速する。

デクスメデトミジンの臨床効果¹⁾

承認取得の際に実施された治験の結果を紹介する。対象：整形外科、眼科、耳鼻科、内科のカテーテル治療など、局所麻酔下で呼吸管理を行わない手術で、手術特性や患者の希望で手術を行う際に鎮静が必要となる患者。方法：プラセボを対照群として、初期負荷投与量の低用量群($3\mu\text{g}/\text{kg}$ /

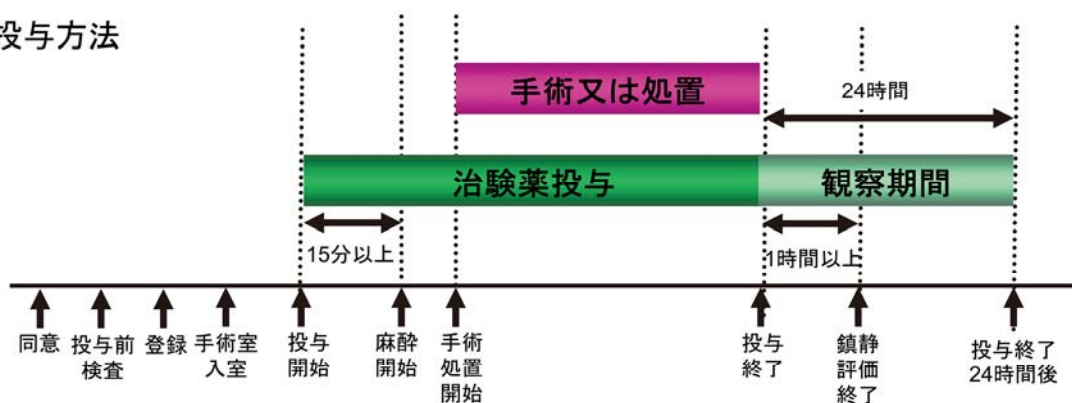
時)、高容量群(6 μ g/kg/時)の3群で比較し、鎮静深度はOAA/Sスコアで評価した(表1⁴⁾)。手術前から治験薬の投与を開始して、意思疎通の可能なOAA/Sスコア3~4を維持するように0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で投与量を調節、最高維持用量でもスコア4とならない場合にはプロポフォル

をボーラス投与した(図4)。結果：治験薬投与中に、OAA/Sスコア \leq 4に到達及び維持するためにプロポフォルの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で1.9%(53例中1例)、デクスメトミジン初期負荷3 μ g/kg/時群で52.8%(53例中28例)、初期負荷6 μ g/kg/時群で

表1 OAA/S(Observer's Assessment of Alertness/Sedation)スコア説明(文献4より引用翻訳)。

評価カテゴリー				複合スコア
反応性	話し方	顔の表情	目の状態	
普通の口調の呼名に対して直ちに反応する	正常	正常	明瞭、眼瞼下垂なし	5 (覚醒)
普通の口調の呼名に対して無気力に反応する	やや遅い 又は 不明瞭	軽度の弛緩	生気がない 又は 軽度の眼瞼下垂 (目の半分未満)	4
大声での呼名 又は 呼名の繰り返しに対して反応する	ろれつが回らない 又は 極めて遅い	顕著な弛緩 (顎が緩んでいる)	生気がない 及び 顕著な眼瞼下垂 (目の半分以上)	3
軽くつつく又は揺ると反応する	言葉はほぼ聞き取れない			2
軽くつつく又は揺すっても反応しない				1 (深い睡眠)

投与方法



治験薬投与群

プラセボ群	初期投与 0 μ g/kg/hr 10分間	+	維持投与 0 μ g/kg/hr
デクスメトミジン 初期負荷3 μ g/kg/時群	初期投与 3 μ g/kg/hr 10分間	+	維持投与 0.2 - 0.7 μ g/kg/hr
デクスメトミジン 初期負荷6 μ g/kg/時群	初期投与 6 μ g/kg/hr 10分間	+	維持投与 0.2 - 0.7 μ g/kg/hr

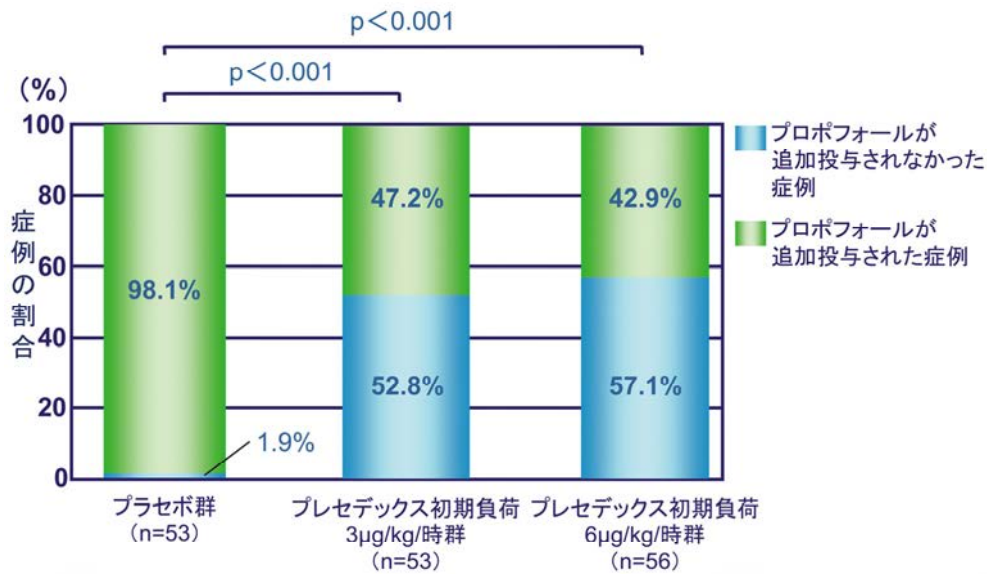
図4 治験プロトコール

57.1% (56 例中 32 例) であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μ g/kg/時群及び 6 μ g/kg/時群で有意に高かった ($p < 0.001$) (図 5)。

鎮静深度について、OAA/S スコアの推移をみると、治験薬投与開始後 10 分以降で、本剤 6 μ g 群、3 μ g 群はプラセボ群よりも有意に低値、すなわち鎮静深度が深くなった。

OAA/S の平均値が 4 以下になったのは、6 μ g

群では 15 分後、3 μ g 群では 25 分後で、治験薬投与終了後は、終了 60 分後まで 6 μ g 群、3 μ g 群はプラセボ群よりも有意に低い値で推移したが、投与終了後 OAA/S スコアは徐々に上昇し、鎮静状態からの速やかな回復が認められた (図 6)。以上の結果より、局所浸潤麻酔や伝達麻酔などの局所麻酔下の手術や処置における鎮静において、本剤の有用が示されている。



手術・処置タイプで調整したMantel-Haenszel検定(閉手順によるプラセボ群と各プレセデックス群との比較)

図 5 治験における主要評価項目の結果

治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合を示す。プレセデックスの初期負荷投与 3 μ g/kg/時群、6 μ g/kg/時群ともに、プロポフォールが追加投与されなかった症例がプラセボ群よりも有意に多い結果であった。

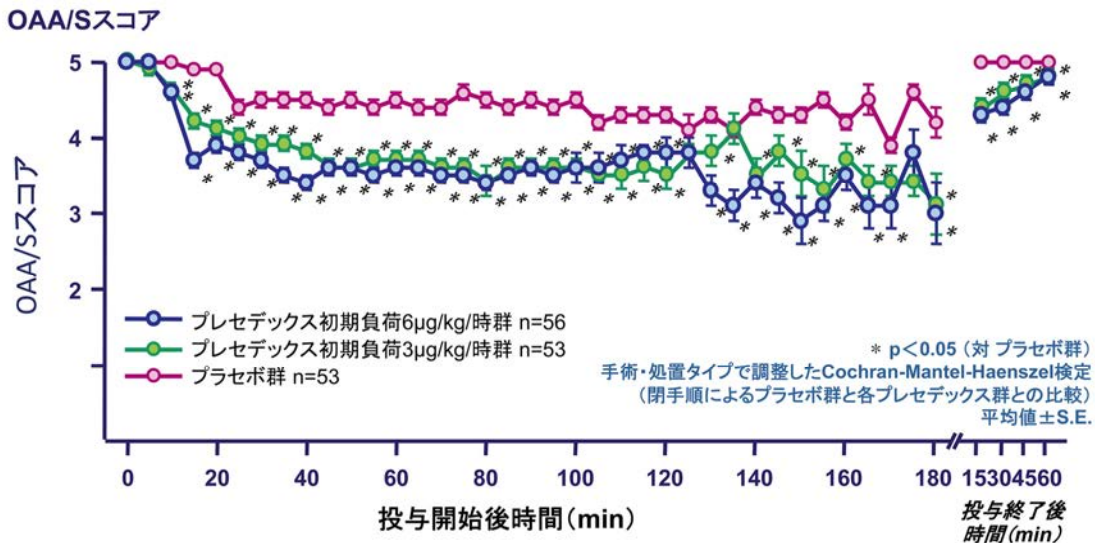


図 6 麻酔中の OAA/S スコアの推移

スコア、スコアリングに際しては、4 つの評価カテゴリーのうち、最も鎮静レベルが深いスコア(最も小さい値)を OAA/S スコアとみなす(文献 4)。

一方安全性に関しては 109 例中 84 例 (77.1%) に基準に該当した副作用が認められ(表 2)、その主なものは低血圧 52 例 (47.7%)、呼吸抑制 46 例 (42.2%)、徐脈 25 例 (22.9%)、高血圧 13 例 (11.9%)、低酸素症 12 例 (11.0%) であった。呼吸抑制が少ないということであったが、実際は注意して使用すべきであることが分かる。血圧低下・心拍数低下は孤束核 (NTS)、延髄吻側腹外側部 (RVLM)、脊髄中間質外側核が作用部位と考えられ、これらの部位に存在する $\alpha 2A$ 受容体がデクスメドミジンにより賦活されると、交感神経インパルスが抑制され迷走神経インパルスが増大し、血圧、心拍数は低下する。またデクスメドミジンを高用量で投与すると、血管平滑筋の末梢性シナプス後 $\alpha 2B$ 受容体が刺激され、血管が収縮し、血圧上昇を発現することがある。麻酔薬ではないため、除細動や焼灼時の痛みが強い場合や不穏の強い

場合には他の鎮痛薬・鎮静薬の併用を考慮する必要もある。効果や副作用の発現には個人差があるため、継続的にバイタルサインの変動を観察し、ASA (American Society of Anesthesiologists) 「非麻酔科医による鎮静/鎮痛に関する診療ガイドライン」⁵⁾ に準拠した対応が必要であろう。

臨床使用の報告

国内外での報告を紹介する。Sairaku らは心房細動アブレーション目的で入院した 88 例をランダムに、デクスメドミジン群 (43 例)、チアミラール群 (44 例) に分け比較検討した⁶⁾。2 群間で ①呼吸障害指数 : D-101 (Kenzmedico) 呼吸モニターで計測、呼吸波形が 30% 以上低下し 10 秒以上持続した場合に 1 イベントとしてカウントし、全カウント数を記録時間で除した RDI (Respiratory Disturbance Index)、②体動指数 : D-101 で体動

表 2 第Ⅲ相試験時の副作用の発現状況

安全性評価対象となった 109 例中 84 例 (77.1%) に副作用が認められ、その主なものは低血圧 52 例 (47.7%)、呼吸抑制 46 例 (42.2%)、徐脈 25 例 (22.9%)、高血圧 13 例 (11.9%)、低酸素症 12 例 (11.0%) であった。

	プラセボ群(n=53)	プレセデックス 初期負荷 3 μ g/kg/時群 (n=53)	プレセデックス 初期負荷 6 μ g/kg/時群 (n=56)
副作用発現例数(%)	29 (54.7)	34 (81.1)	41 (73.2)
精神障害			
落ち着きのなさ	1 (1.9)	0	1 (1.8)
神経系障害			
頭痛	1 (1.9)	0	0
耳及び迷路障害			
耳不快感	0	0	1 (1.8)
心臓障害			
徐脈	2 (3.8)	12 (22.5)	13 (23.2)
頻脈	4 (7.5)	1 (1.9)	0
血管障害			
高血圧	2 (3.8)	6 (11.3)	7 (12.5)
低血圧	16 (30.2)	26 (49.1)	26 (46.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
呼吸抑制	16 (30.2)	23 (43.4)	23 (41.1)
低酸素症	3 (5.7)	6 (11.3)	6 (10.7)
無呼吸	0	1 (1.9)	0
胃腸障害			
悪心	0	0	2 (3.5)
舌根沈下	0	2 (3.8)	0
嘔吐	0	0	1 (1.8)
骨格系及び結合組織障害			
背部痛	1 (1.9)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態			
異常感	0	1 (1.9)	0
口渇	0	0	1 (1.8)

表3 デクスメトミジン群とプロポフォール群の比較
詳細は本文参照⁸⁾。

	Dexmedetomidine (n=24)	Propofol (n=28)	P value
RF interruptions cause by body movements (times)	2.3±2.3	5.6±3.7	0.0003
SPO ₂ -drop (times)	0.58±0.97	2.4±2.0	0.0003
Hypotension (%)	4 (17%)	20 (71%)	<0.0001
Procedure time for PV isolation (min)	44.1±7.7	59.6±24.3	0.004
Total RF deliveries (times)	39.2±5.1	46.6±14.9	0.023
Airways use (%)	6 (25%)	16 (57%)	0.026

を感知した回数を記録時間で除したもの、③ 心血管系変化(高血圧>180mmHg、低血圧<90mmHg、徐脈<50bpm)、④ RASS(Richmond Agitation-Sedation Scale)スコアの変化を比較検討した。その結果、心血管イベント、RASS スコアに差はなかったが、呼吸障害指数、体動指数はデクスメトミジン群で有意に良好であったと報告した。

Cho ら⁷⁾は心房細動アブレーション目的に入院した患者 90 人をランダムに、MR 群(ミダゾラム+レミフェンタニル)45 例、DR 群(デクスメトミジン+レミフェンタニル)45 例に分け ① Ramsay 鎮静指数(RSS)、② Bispectral Index、③ 血行動態、④ 患者満足度、⑤ 医師満足度を比較検討した。Ramsay 鎮静スコアによる評価の比較では DR 群のほうが MR 群に比べ鎮静度が高く BIS による鎮静度は DR 群が MR 群よりも深かった。DR 群では呼吸抑制が生じにくく、医師の満足度が有意に(p<0.001)高かった。

Tanaka ら⁸⁾は心房細動アブレーション症例 52 例を前向きにランダムに、デクスメトミジン群(24 例)、プロポフォール群(28 例)に分けてその有用性を BIS index、高周波通電(RF)施行の途中中止、酸素分圧(SPO₂)低下、低血圧の有無で比較検討した。いずれもデクスメトミジン群で良好な結果が見られたと報告した(表3)。

また、Kuwahara ら⁹⁾は 2976 例の心房細動アブレーション症例のうち 5 例に空気塞栓症を経験し、その原因として使用していたプロポフォールによる長い無呼吸による呼吸の変化が影響したと考察している。プロポフォールをデクスメトミ

ジンに変更してからは空気塞栓の経験はないと報告している。

まとめ

デクスメトミジンは他の静脈鎮静剤に比べ、呼吸抑制が少なく、局所麻酔薬と鎮痛剤の適宜追加使用の併用でカテーテル検査・治療において有用性が高いことが示されてきている。ただし、症例ごとに効果や副作用は異なることが多く、治験時の副作用報告でも多くの事象が報告されている。そのほとんどが鎮静薬の作用の延長上にあるとは言え、注意が必要である。デクスメトミジンの使用経験を重ねることでその性質を理解し使いこなすことが求められる。患者の手技中の状態を安定させることは、少ない麻酔科医に依存するのみではなく、不整脈専門医または循環器専門医こそ、鎮静・鎮痛の知識と理解を深め、患者の痛みや不安を少しでも軽減し、安心して快適な検査・治療を心がけるべきであろう。

文献

- 1) プレセデックス 丸石製薬ホームページ
2013年6月 作成(2013年6月作成添付文書第5版対応)。
<https://synclip.com/app/precedex/project/top/home.action>
- 2) Bloor BC: General pharmacology of α 2-adrenoceptors. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 221-32.
- 3) Kamibayashi T, Mervyn M: Clinical Uses of α 2-Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* 2000; 93:

- 1345-9.
- 4) Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
 - 5) Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-17.
 - 6) Sairaku A, Yoshida Y, Hirayama H, et al: Procedural sedation with dexmedetomidine during ablation of atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Europace* 2014; 16: 994-9.
 - 7) Cho JS, Shin JK, Na S, et al: Improved sedation with dexmedetomidine–remifentanyl compared with midazolam–remifentanyl during catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized, controlled trial. *Europace* 2014; 16: 1000-6.
 - 8) Tanaka Y, Tada H, Naito S, et al: Dexmedetomidine is superior to propofol for sedation during catheter ablation of atrial fibrillation: results of a prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: S102.
 - 9) Kuwabara T, Takahashi A, Takahashi Y, et al: Clinical characteristics of massive air embolism complicating left atrial ablation of atrial fibrillation: lesson from five cases. *Europace* 2012; 14: 204-8.

機器紹介

エポック血液ガス分析装置

坂口 嘉郎*

はじめに

2006年、米国で発売開始されたエポック血液ガス分析装置(エポック)が、2011年よりわが国でも上市された(製造販売元:アリアメディカル、製造元:エポカルインク、カナダ)。本機器は血液ガス、電解質、血糖、乳酸、クレアチニン、ヘマトクリットを測定する検査装置であるが、携帯性に優れていることが最大の特徴であり、ポイント・オブ・ケア検査としての活用が期待される。

機器の概要と使用法¹⁾

A. 機器の構成

最新のエポックシステムは、エポックリーダー、エポックホスト2、測定カードで構成される(図1)。検査結果を印刷するために、専用のモバイルプリンタSが付属品として存在する。

エポックリーダーは重量が約420g、大きさは約218mm×約90mm×約52mmであり、充電式バッテリーで動作する。測定カードが挿入されると自動校正を経て、検体の注入の後、検査値を測定する。リーダーはセンサーで得られる信号を増幅・デジタル化し、Bluetoothを使用してエポックホスト2に情報を無線送信する。

エポックホスト2は専用のソフトウェアアプリケーションがインストールされたモバイルコンピュータであり、重量は約384g、大きさは約180mm×約77mm×約41mmである。リーダーの後部にあるドッキングピットにホストを取り付け充電することができる。無線でエポックリーダーを制御し、エポックリーダーが発信するセンサーデータを受信して分析、計算し、検査結果を画面上に表示する。1台のホストで同時に4台のリーダーを認識でき、同時に4件まで検査を



図1 エポック血液ガス分析装置(アリアメディカル社)
装置はエポックホスト2、エポックリーダー、測定カードで構成される。

*佐賀大学医学部麻酔・蘇生学



図2 測定カード

測定カードをリーダーに挿入すると較正が約 165 秒間実施される。92 μ L の血液を注入後約 45 秒で、測定結果がホスト画面に表示される。

実行できる。

測定カードは単回使用であり、バーコード、検体注入ポート、流路、較正液容器、センサーモジュールが組み込まれている(図2)。センサーモジュールには 14 個の電極が取り付けられている。リーダーは電極間の電位差測定、電流測定、電導度測定のいずれかの方法で、検体中の検体濃度に比例した電気信号を検出する。

B. 測定項目

測定カードの種類により測定項目は異なるが、現在のシステムでは最大、以下の 11 項目を測定できる。血液ガス分析として、pH、PCO₂、PO₂、電解質として Na⁺、K⁺、Cl⁻、Ca²⁺、代謝系項目として血糖、乳酸、クレアチニン、およびヘマトクリットである。以上の測定値をもとに重炭酸イオン、総二酸化炭素、ベースエクセス、酸素飽和度、アニオンギャップ、推算糸球体濾過量、ヘモグロビンを演算して表示する。

C. 測定方法

測定カードをリーダーに挿入すると、バーコードが読み込まれ、較正液がセンサーモジュールに流れ出して約 165 秒間の自動較正が行われる。較正が完了すると準備が整ったことが通知される。この時点から 450 秒以内に、採取直後の抗凝固処理をしていない全血検体あるいはヘパリン添加の全血検体を測定カードのポートに約 100 μ L 注

入する。検体の注入から約 45 秒後に検査結果がホストに表示される。

D. 測定上の注意点

エポックでは測定カードと検体注入の正しい操作が必要であり、それには多少の習熟が必要である。一連の過程で何らかの問題があれば測定が開始できないか、測定結果を表示しない。操作のポイントを以下に挙げる。

- 測定カードは 15~30°C の環境で貯蔵する。
- 測定カードの有効期限は 6 か月であり、使用期限は測定カードのバーコードにコード化されている。使用期限を過ぎたカードはリーダーが受け付けない。
- 測定カードを一気に一番奥まで差し込むが、測定カードのバーコードが正しく読み取られるためには、一定のスピードでスムーズに挿入する必要がある。
- 較正終了後、450 秒以内に検体を注入しなければ、その測定カードは使用できなくなる。
- シリンジと測定カードの注入ポートの間に隙間があったり、空気が注入されたりすると測定できない。
- 検体は 92 μ L 以上注入する必要がある。足りなくても多すぎても良くない。
- 検体注入スピードが速すぎる(92 μ L を 0.2 秒未満で注入)と、測定できない。新しい測定カ

ードを挿入して測定し直す必要がある。

- 逆に、検体注入開始してから3.4秒経過しても十分な量の検体が注入されないと測定できない。
- 測定結果が表示されるまでにカードをリーダーから取り出すと測定できない。

E. 通信機能

エポックホストから電子カルテや麻酔記録システムなどヘデータを無線で自動送信するシステム連携を構築することが可能である。

機器の特徴と臨床上的利点、問題点

A. 携帯性

本装置はホストとリーダーを合わせて約800gの重量及び長さ20数cm、幅9cmの大きさという、軽量・小型であることが最大の特徴である。このために、装置の移動や設置場所の選択が容易であり、患者のベットサイドに持ち込んで検査することを可能にしている。

B. メンテナンス不要

エポックリーダー及びエポックホストのメンテナンスや調整は不要である。

従来の分析装置では、試薬の補填や、定期的にセンサー、流路、測定室など再利用可能部分の洗浄や精度管理が必要であり、患者検査の合間に定期的に精度管理を実行する。本装置では、試薬、センサー、流路、測定室などが全て単回使用のカード内に組み込まれており、これらのメンテナンスや補填が不要である。使用時は検査を実施する直前に毎回、一連の内部精度管理と較正を実行することで測定精度性能を保証している。したがって、従来の機器にあるような、「いざ測定しようとしたら較正中で測定できない」という事態は起きない。

C. 迅速性

臨床現場では、検体の採取から測定結果が手許に返ってくるまでのturnaround timeが重要であり、この時間が短いほど都合がよい。turnaround timeには検体の採取、検体の運搬、分析機器のセットアップ、測定時間、検査結果の表示・印刷、結果情報の運搬ないしPC端末への表示のための時間が含まれる。本装置を用いベットサイドで測定すれば、検体や測定結果の運搬時間が省けるので、大きな時間節約になる。本装置では検体注入から測定結果が出るまでに約45秒要する。従来の設置型分析装置では30秒台で測定するものもあるが、その差は全体のturnaround timeから見ると大きくないと考える。ただし、本装置では検査に先立ち、測定カードを挿入すると毎回較正を行

い、これに約165秒間必要である。較正をしている間に検体採取を行い、注入の待ち時間を失くすよう手順を組むのが良い。しかし、較正エラーのために測定カードの挿入からやり直すことになれば、その時点からさらに約3分待つことになる。仮に、抗凝固剤を添加しないサンプルを用いる場合は凝固が開始される前の3~5分以内に測定する必要があるため、タイミング合うように手順を考えて準備しなければならない。

D. 環境温度

リーダーには温度システムが装備されており、2個のヒーターがテストカードのセンサーモジュール付近の上下に取り付けられており、センサー部位が37°Cになるよう制御している¹⁾。また、リーダー内部には周囲温度モニターが装備されており、15°C~30°Cの範囲で動作する¹⁾。この範囲外の場合はリーダーの機能が無効になり、測定できない。空冷ファンなどの冷却装置がないために高温環境では30°Cを超えることが起こりうる。小児の手術室などでは室内温度を30°C近くに設定することもあり、本装置が使えないという事態がしばしば生じてしまう。このことは本装置を安定的に手術室で使用する上で解決すべき一つの課題である。

E. 精度、相関性

メーカーの発行するユーザーガイドによれば、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)ガイドラインに従い実施された性能試験において、精度データ、直線性データの誤差が少なく、相関性試験データの相関性が高いことが示されている¹⁾。156台のエポックを臨床各現場に導入したコロンビア大学からの報告において、品質管理用試薬を用いた精度データで全ての検査値において変動係数は臨床上許容範囲であり、i-STAT (Abbott Point of Care, Princeton, NJ) 及びNOVA CCX (Nova Biomedical, Waltham, MA) との間で高い相関性が得られたことが示されている²⁾。テキサス子ども病院からの報告では、精度試験において全ての検査項目で変動係数が6%未満と小さく、i-STATとの相関性ではCa²⁺ (r=0.61) 以外の検査項目では相関係数が0.94より大きく、ABL 835 (Radiometer) との相関性では、ヘマトクリット (r=0.8) 以外の検査項目では相関係数が0.97以上と高かった³⁾。著者らの施設においても、クレアチニンを除く全ての検査項目についてABL 90 (Radiometer) の検査値との相関性を検討したが、相関係数は0.92~1.0と高い相関性を確認した(図3)。

F. 操作性

前述したように本装置の測定では測定カード

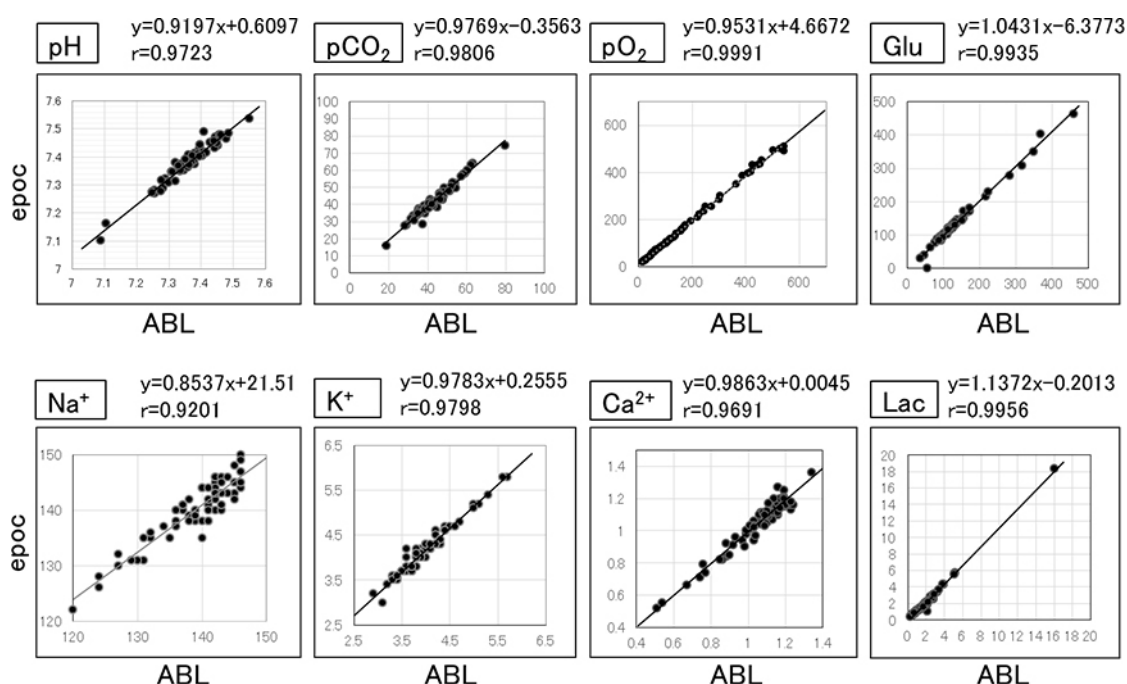


図3 エポックとABL90(ラジオメーター)の相関性(n=62)

と検体注入の正しい操作が必要であり、一連の操作に何らかの問題があれば測定結果が出ない。要領を把握し正しく操作するためには、多少の習熟と検査時の意識集中が必要である。

Stotlerらは156台のエポックを導入してから1年間の観察期間に全検査中13.0%で測定カードの障害に起因する測定エラーが発生し、3.1%で機器内部の精度管理に起因する測定エラーが発生したと報告している²⁾。エポックを導入する前の1年間に使用していたi-STATの測定エラー発生頻度はそれぞれ4.7%、0.9%であったことと比較すると、エポックの方が高いエラーの発生率であった。使用部署が拡大したこと、新システムに慣れていないことが影響していると考えられたが、トレーニングを重ね、使用期間が長くなっても成績に変化は認められなかった。特に、救急部で使用しているエポックの測定エラーの発生率が43%と高いことが示されており、慌ただしい処置の合間に検査することを強いられる状況や厳密な精度管理が保証されにくい環境においては測定エラーが起きやすいことが推測される。

G. ポイント・オブ・ケア検査としての可能性

ベットサイドで簡便に検査でき、迅速に検査結果が得られ、その評価を治療方針や効果判定に活かしていけることがポイント・オブ・ケア検査の意義である。血液ガス、電解質、血糖値、乳酸値、ヘマトクリットなどはいずれも急性期患者の管理において変動が生じやすく、異常値を早期に発見し、治療介入の目標とする必要性が高く、ポイ

ント・オブ・ケア検査の対象としてふさわしい。手術室におけるポイント・オブ・ケア検査の機器としてエポックの可能性を検討すると、携帯性に優れベットサイドで測定できるので迅速な結果が得られることは有用である。精度については従来の装置と遜色がない。ただし、救急や手術麻酔の忙しい患者管理の片手間に自ら検査を実行するには簡便で安定しているとは言にくい面もある。室内温度など環境要因にも一定の制限がある。以上のことを理解した上で、本装置をポイント・オブ・ケア検査に活用することが求められる。

H. 経済性

血液ガス分析装置を用いる検査のコストを検討するにあたり、分析する対象は以下の項目である。(1)機器本体や情報通信に関連するシステムの初期設備、(2)試薬や部品交換のメンテナンスや修理、(3)測定時に必要なカードリッジ、器具、抗凝固剤などのランニングコスト、(4)測定に関わる医療スタッフの時間コスト。機器システムの導入時には初期設備投資にばかり目が向きがちであるが、以上に挙げた項目を総合的に考慮する必要がある。エポックは設置型装置と比較してメンテナンスが不要で、抗凝固剤なしでも測定できること、検査要員を省ける可能性があることがコスト上の利点であるが、測定カードのランニングコストは測定エラーの分も含めると必要なコストは少なくない。施設ごとに導入の条件や運用の実態に合わせて検討する必要がある。

文 献

- 1) アリーアメディカル株式会社. エポック血液ガス分析装置 ユーザーガイド
- 2) Stotler BA, Kratz A: Analytical and clinical performance of the epoc blood analysis system. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 715-20.
- 3) Agarwal S, Shafi R, Edwards RM, et al: Evaluation of the analytical performance of the modified enterprise point-of-care blood gas and electrolyte analyzer in a pediatric hospital. *Point of Care* 2014; 13: 132-6.

質疑応答

コンパニオン診断について教えてください

(兵庫県：H.T.)

(回答) 登 勉*

はじめに

本題に入る前に、「コンパニオン診断」という用語について考えてみたいと思います。

「コンパニオン診断」の英語表記に相当すると思われる [companion] [diagnosis] をキーワードにしたインターネット検索でヒットするのは日本企業の英文製品紹介のみであり、欧米(英語を母国語とする地域)ではコンパニオン診断 Companion diagnosis という表現は使用されていないと思われます。「〇〇診断」と表記される用語には、確定診断、鑑別診断、病理診断、画像診断、遺伝子診断などがあります。確定診断と鑑別診断はそれぞれ「確定するための診断」と「鑑別するための診断」と理解できます。一方、病理診断、画像診断、そして遺伝子診断は「病理検査を用いる診断」、「画像検査を用いる診断」、そして「遺伝子検査を用いる診断」と解釈されます。さて、「コンパニオン診断」はどちらに近いのでしょうか？ どちらにも近いように感じますが、しっくりしません。敢えて分類すれば、後者の「ある手段を用いる診断」に近いように思います。即ち、「コンパニオン診断薬を用いる診断」ということになります。コンパニオン診断は「コンパニオン診断薬を用いる診断」のことであり、コンパニオン診断を知るには、コンパニオン診断薬を理解することが重要であるといっても過言ではありません。

コンパニオン診断薬

コンパニオン診断薬 (Companion diagnostics ; CDx) を他の言葉でどう表現するかと問われたら、筆者は、「治療選択のための検査」と答えます。「治療選択のための検査」を意味する用語は、他にも存在します。2004年には、診断 (Diagnostics) と治療 (Therapy) から合成したテラノステイクス (Theranostics) という単語が論文のタイトルとし

て使用されました¹⁾。テラノステイクスは、臨床検査分野では「新しい治療への反応を個々の患者について検査し、検査結果に基づいて個々の患者に最適な治療を選択すること」(Therapy-specific diagnostics) を意味する用語として使用されましたが、放射線科領域では「核医学画像診断に用いるアイソトープを治療目的にも活用すること」として以前から使用されていました²⁾。2006年にはコンパニオン診断薬をタイトルの一部とする論文³⁾が掲載され、それ以降は、コンパニオン診断薬が使用される頻度が多くなっています。コンパニオン診断薬は「コンパニオン」という名が示す通り、病気の原因となる分子異常を標的とする創薬では、臨床試験対象患者の選択に利用し、市販後には、最も効果が期待できる患者の選択や治療効果のモニタリングに用いる検査として創薬初期の段階から同時に開発されます。コンパニオン診断薬の定義は、厳密な意味では、創薬初期の段階から開発された体外診断薬ですが、体外診断薬として単独で開発されたものであっても後付で治療薬選択のために用いられる体外診断薬 (In vitro diagnostics; IVD) を含む場合もあります。規制当局の考えは、わが国と米国では違っており、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) は前者の立場を、そして米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は後者の立場をとっています。

2011年7月にはFDAが企業とFDAスタッフに向けたドラフト・ガイダンスを発表し⁴⁾、その後2014年8月に確定したガイダンスは、ドラフト・ガイダンスから大きく変わっていません⁵⁾。即ち、コンパニオン診断薬が治療薬の安全で有効な使用にとって不可欠であり、FDAは治療薬とコンパニオン診断薬を同時に審査・承認する方針であることは一貫しています。ドラフト・ガイダンスで

*小山田記念温泉病院

示されたコンパニオン診断薬の使用目的は、①ある治療薬が最も有効と予想される患者の同定、②重篤な副作用のリスクが高いと予想される患者の同定、そして③投与計画の変更、投与量の調節、または治療中止を決定するための治療効果モニタリングの3つです。2013年7月1日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長名で「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」(薬食審査発0701第10号)が公表されました⁶⁾。この通知で「患者の遺伝子やタンパク質などを調べ、患者に応じた治療方法を選択する個別化医療が進展しており、特定の標的分子の発現等を前提とした分子標的薬等の開発等に伴い、治療に際して治療薬の選択等に用いられる診断薬等の重要性が認識されるようになってきている。」と個別化医療におけるバイオマーカー検査のための診断薬の重要性について述べられています。さらに、コンパニオン診断薬等は、「特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用する次のいずれかに該当するもので、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器(単に疾病の診断等を目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を除く。)」であると定義し、(1)特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器、(2)特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器、(3)特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために必要な体外診断用医薬品又は医療機器の3つを挙げています。これらは、前述したFDAドラフト・ガイダンスにある3つの使用目的に共通するものです。

最近、コンパニオン診断薬に加えて、相補的診断薬(complementary diagnostics)という新しい概念が提唱されています⁷⁾。その背景には、添付文書で「特定の医薬品を使用する際に用いる検査」としていたコンパニオン診断薬を、同じ分子異常を標的とする医薬品(同種同効薬)が承認された場合には「ある分子異常を標的とする医薬品(あるいは同種同効の複数の医薬品)を使用する際に用いる検査」としないと日常診療では使えないこととなります。特定の医薬品でなく同種同効薬を対象とする体外診断薬は、相補的診断薬として特定の医薬品の使用に不可欠なコンパニオン診断薬と区別するようになっていきます⁸⁾。医薬品と体外診断薬が1対1の関係でなくなりつつある現状に合わせたコンパニオン診断薬の再定義であり、今後の承認審査のあり方にとって重要になると

思われます。

コンパニオン診断薬の最初の例は、1998年にFDAが承認したDako HercepTestで、HER-2タンパク質を過剰発現している乳癌の治療薬trastuzumab(Herceptin)と同時承認されました。その後、FDAが2つの治療薬とそのコンパニオン診断薬を同時承認した2011年8月まで、コンパニオン診断薬の承認はありませんでした⁸⁾。わが国では、成人T細胞白血病/リンパ腫の治療薬と同時承認された治療対象患者の選択のための診断薬が最初のコンパニオン診断薬であり、2012年4月の診療報酬改定で保険収載されました。後付コンパニオン診断薬の例は大腸癌組織のK-ras遺伝子変異検査であり、抗EGFR抗体薬であるcetuximab(Erbitux)とpanitumumab(Vectibix)に対する奏効率が低い群ではK-ras変異を有するという後ろ向き解析の結果に基づいています^{9,10)}。その後、N-ras遺伝子変異についても同じ結果が報告され¹¹⁾、わが国では「RAS遺伝子検査」が2015年4月に保険収載されました。

各国の規制当局は、分子標的薬の新規開発にはコンパニオン診断薬の同時開発を要求し、承認審査においても同時承認を目指す方針を明確にしておき、新薬開発にはコンパニオン診断薬が不可欠になっています。

コンパニオン診断と個別化医療

コンパニオン診断(コンパニオン診断薬を用いる診断)が目される理由としては、ゲノム・バイオマーカーを含む多くのバイオマーカーの発見や基礎研究による病気の発症や進展に関連する遺伝子異常の発見(癌の場合のdriver mutationsや遺伝性疾患も含めたactionable mutations)などの科学的理由、薬剤開発費の高騰などへの対応といった医療経済的理由、そして製薬企業におけるビジネスモデルの変化が挙げられます。

医薬品開発には10年を超える長い期間と莫大な開発費用を要しますが、開発成功率(抗癌剤の場合、5~10%)は低く、市販後調査の結果によっては市場から撤退することになり、製薬企業は開発費用を回収できないこととなります。一方、副作用や低い奏効率は、患者や医療費支払側に健康被害や不必要な医療費負担をもたらします。製薬企業は、「広範な患者を対象とするブロックバスター薬の開発」から、薬剤の有効性・安全性を予測するために同時開発したコンパニオン診断薬を活用して「限定された患者を対象とする薬剤開発」への方針の変更を迫られているといえます。

コンパニオン診断の重要性を、がん治療を例に、

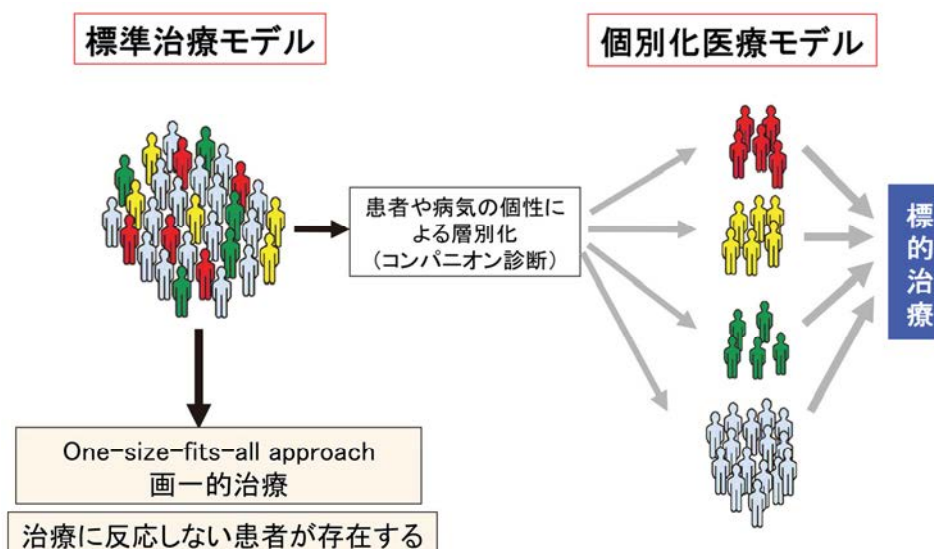


図1 コンパニオン診断と個別化医療

紹介します。分子標的薬が近年の医薬品開発の中心になっていますが、同じ病名であるという理由でなく、分子標的を診断する検査の結果に基づいて対象患者を選択することが、分子標的薬の重篤な副作用を回避し、治療効果を得るために重要です。これまでの治療(標準治療モデル)は病名や組織診断名に基づいて治療を選択するため、低い奏効率と高い副作用頻度が課題でした。しかし、コンパニオン診断により治療薬の標的となる分子・遺伝子変化を診断し、対象患者を層別化すれば、高い奏効率と副作用の少ない治療(個別化医療モデル)の実現が期待されます(図1)。非小細胞肺癌の約3~5%と推定される ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するキナーゼ阻害薬 crizotinib (Xalkori) の例はあまりにも有名であり、多くを語る必要はないと思いますが、FDAは2011年8月に crizotinib と ALK 融合遺伝子を検査する FISH 法を同時に承認し⁸⁾、わが国でも 2012 年 3 月に医薬品と診断薬が同時承認されました。この例は、医薬品開発の早期に創薬標的を検査する体外診断薬(コンパニオン診断薬)が開発されれば、最も効果が予想される対象患者の同定と少ない患者集団による臨床試験が可能となり、医薬品開発期間の短縮と開発コストの削減が可能であることを示しました¹²⁾。このように、コンパニオン診断は、個別化医療の推進にとって重要であるのみならず、医薬品開発にも大きな影響を及ぼしています。

個別化医療の新しい展開

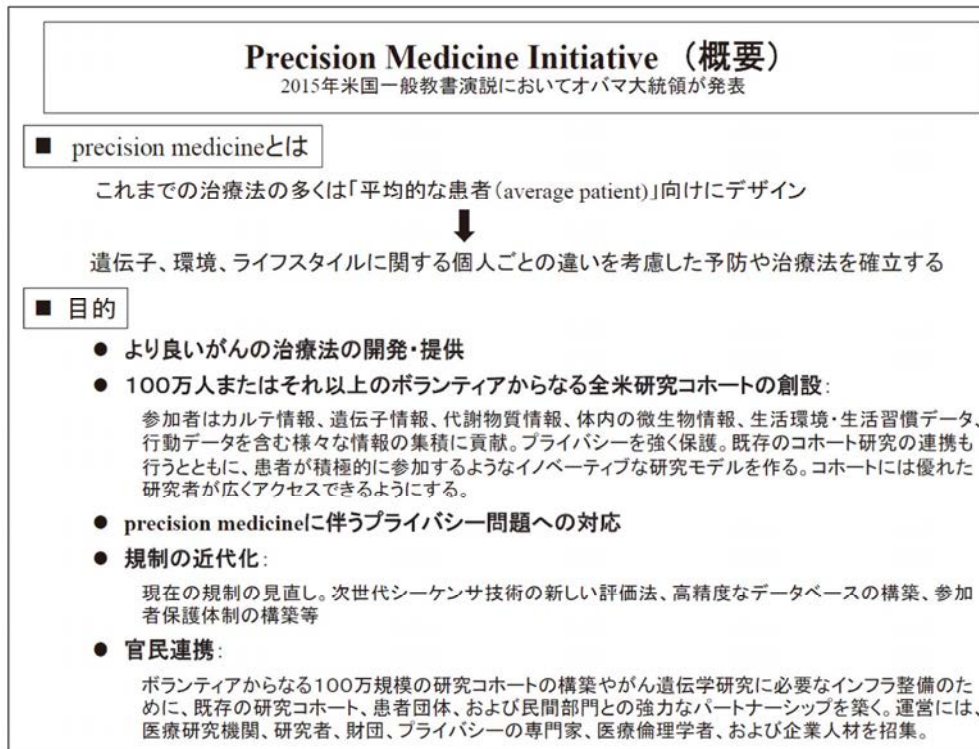
2015 年 1 月 20 日、オバマ米国大統領は一般教書演説で「Precision Medicine Initiative」を提唱し、具体的な方向性を示しました(表 1)。precision

medicine を「治療成績を改善するために、患者個人の遺伝情報と病気の分子サブタイプを考慮して治療する取組」と定義していますが、これは図 1 に示した個別化医療モデルと同じものです。

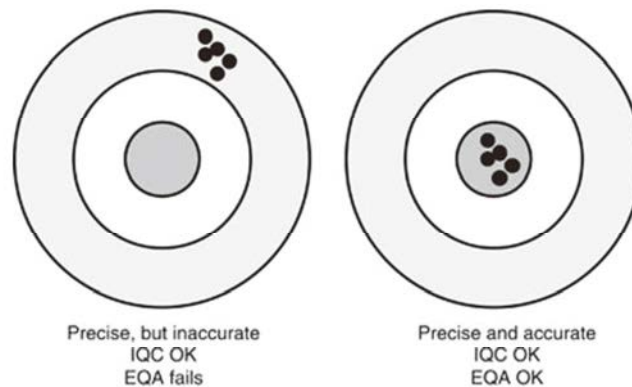
個別化医療は、personalized medicine、individualized medicine、そして tailored medicine など様々な英語表記されています。国際ヒトゲノム計画が完了した 2003 年以降、医療のあり方を変える概念として個別化医療が提唱されました。しかしながら、個別化医療が「個人や病気の特性に合わせた医療」とすれば、全く新しい概念であるとは言えません。例えば、感染症治療では、病原菌の同定、そして感受性試験の結果で最適な抗菌薬を選択しています。また、抗癌剤、抗癌薬、そして免疫抑制剤では薬剤血中濃度を測定して投与量を調節しています。これらの例は、日常診療で行っている「個別化医療」そのものです。個別化医療の目的は、最も効果が期待できる患者を選択し、最適な投与量と投与スケジュールによる治療(the right drug for the right patient at the right time)を実践することであるとと言えます。

2008 年 9 月の米国大統領科学技術諮問会議の報告(Priorities for personalized medicine)では、個別化医療を ① 各患者の特性に合わせて治療を認めること、② 薬や医療機器を患者個人用に特製することだけでなく病気のリスクや治療反応性の違いにより層別化すること、③ サブグループ化された集団に対し有効と思われる予防あるいは治療を実施することと説明しています¹³⁾。一方、2011 年の全米研究評議会委員会報告は¹⁴⁾、タイトルの一部に「precision medicine」を用いていますが、precision medicine は前述の諮問会議の Personali-

表1 Precision Medicine Initiative の概要



www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/.../siryou04.pdf



Accuracy (確度) = 真値 (true value) に近い値であることを示す尺度
Precision (精度) = ばらつきの小ささの尺度; reproducibility (再現性) と repeatability (反復可能性) の2つの要素に分けられる。
IQC: internal quality control 内部精度管理
EQA: external quality assurance 外部精度保証

図2 Accuracy と Precision: Precision Medicine における意味

zed medicine と同じように定義されています。臨床検査分野での precision は精度と訳され、ばらつきの小ささの尺度であり、reproducibility (再現性) と repeatability (反復可能性) の要素に分けることができます(図2)¹⁵⁾。2011年の全米研究評議会委員会報告では、precision に accuracy (確度) の意味も含むとしていて、図2の右の的のようなイメー

ジになります。オバマ大統領は precision medicine を「遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを考慮した予防や治療法を確立すること」としていますが、従来の個別化医療の考え方から予防を含む個別化健康管理への展開を目指しています。

コンパニオン診断薬の臨床応用の現状と課題

これまで、個別化医療/precision medicine にとってコンパニオン診断が重要であり、コンパニオン診断にとってコンパニオン診断薬が不可欠であることを説明しました。表2には2014年度診療報酬改定およびそれ以降に保険収載されたコンパニオン診断検査をまとめましたが、これら保険収載されている検査に対応する体外診断薬が存在しない場合があります。例えば、imatinib mesilate (Glivec) の適応である KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の診断に有用である「D004-2 1 悪性腫瘍遺伝子検査」の「ト c-kit 遺伝子検査」には体外診断薬がありません。また、同じ検査項目である EFGR 遺伝子検査には「イ EGFR 遺伝子検査(リアルタイム PCR 法)」と「ロ EGFR 遺

伝子検査(リアルタイム PCR 法以外)」の2つが記載されていますが、前者の診療報酬点数は2500点であり、後者は2100点です。体外診断薬を用いて EGFR 遺伝子検査を実施した場合には2500点が算定され、自家調製試薬などの未承認診断薬を用いて検査した場合には2100点という区分がされています。しかしながら、「ハ K-ras 遺伝子検査」の場合、体外診断薬が存在しますが、自家調製試薬を用いて検査しても診療報酬点数は2100点で、差はありません。

以上のように、コンパニオン診断薬の保険収載に関しては、一貫したルールがないように思われます。今後の個別化医療の進展にとって、コンパニオン診断薬の保険収載と診療報酬点数に関するルール作りが求められます。

表2 保険収載されているコンパニオン診断検査 (2014年度診療報酬改定以降)

第3部 検査		
区分番号	検査項目名	
D004-2 1	悪性腫瘍遺伝子検査	
	イ EGFR遺伝子検査 (リアルタイムPCR法)	2500
	ロ EGFR遺伝子検査 (リアルタイムPCR法以外)	2100
	ハ K-ras遺伝子検査	2100
	ト c-kit遺伝子検査	2100
D006-2	造血器腫瘍遺伝子検査	2100
D006-3	Major BCR-ABL1 mRNA	1200
D006-7	UDPグルクロン酸転移酵素遺伝子多型	2100
D006-8	サイトケラチン19 (KRT19) mRNA検出	2400
D006-9	WT1 mRNA	2520
D006-10	CCR4タンパク (フローサイトメトリー法)	10000
E3(新項目)(平成27年2月以降に保険適用)		
BRAF V600	(参考点数 N005-2 ALK融合遺伝子標本作製)	6520
Major BCR-ABL mRNA IS	(参考点数 D006-9 WT1 mRNA)	2520
RAS遺伝子検査	(参考点数 D004-2 1 悪性腫瘍遺伝子検査 イ EGFR 遺伝子検査(リアルタイム PCR 法))	2500
第13部 病理診断		
N002	免疫染色(免疫抗体法) 病理組織標本作製	
	3 HER2タンパク	690
	4 EGFRタンパク	690
	5 CCR4タンパク	10000
	E3(新項目) ALK融合タンパク 参考点数 N005 HER2遺伝子標本作製	2700
N005	HER2遺伝子標本作製	2700
N005-2	ALK融合遺伝子標本作製	6520

おわりに

個別化医療/precision medicine の進展にとってコンパニオン診断は欠くことのできない要素であり、その診断のための検査にとってコンパニオン診断薬は不可欠です。コンパニオン診断やコンパニオン診断薬という用語の成り立ちについて説明し、コンパニオン診断と個別化医療の関連について、さらに個別化医療から precision medicine への新展開について論じました。最後に、コンパニオン診断薬と保険収載の関連からコンパニオン診断の今後の展開にとって解決すべき課題について紹介しました。

コンパニオン診断によって、がん診療は明らかに変化・発展してきましたが、他の診療分野への影響も期待されます。コンパニオン診断は、‘one drug fits all’ と表現される病名や組織診断に基づく治療選択でなく、患者個人や病気の特性を考慮した治療選択を可能にしますが、日常診療において個別化医療が一般化するまでには、多くの課題を克服しなければなりません。がん治療分野で進んでいるコンパニオン診断への取り組みが個別化医療/precision medicine の実現への大きな潮流になることを期待したいと思います。

文献

- 1) Warner S: Diagnostics+Therapy=Theranostics. *Scientist* 2004; 18: 38-9.
- 2) Del Vecchio S, Zannetti A, Fronti R, et al: Nuclear imaging in cancer theranostics. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007; 51: 152-63.
- 3) Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B: The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies. *Nature Biotechnology* 2006; 24: 985-95.
- 4) Draft guidance for industry and Food and Drug Administration staff-In vitro companion diagnostic devices.
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf>.
- 5) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff-In Vitro Companion Diagnostic Devices.
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262327.pdf>.
- 6) 薬食審査発 0701 第 10 号厚生労働省医薬食品局
審査管理課長「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」(2013年7月1日)
<https://www.pmda.go.jp/files/000157744.pdf>
- 7) Schubert C: Cancer drugs find a companion with new diagnostic tests. *Nature Medicine* 2011; 17: 1157.
- 8) Milne C-P, Bryan C, Garafalo S, et al: Complementary versus companion diagnostics: apples and oranges? *Biomarkers in Medicine* 2015; 9: 25-34.
- 9) Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, et al: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Research*. 2006; 66: 3992-5.
- 10) Amado RG, Wolf M, Peeters K, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1626-34.
- 11) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 1023-34.
- 12) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 1693-1703.
- 13) President's Council of Advisors on Science and Technology: Priorities for personalized medicine : Report of the President's Council of Advisors on Science and Technology. September 2008.
https://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf.
- 14) Committee of a framework for developing a new taxonomy of disease; Board on life sciences; Division on earth and life studies; National Research Council: Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington D.C., The National Academies Press, 2011.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/pdf/Bookshelf_NBK91503.pdf
- 15) Berwouts S, Morris MA, Dequeker E: Approaches to quality management and accreditation in a genetic testing laboratory. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18 (Supplement 1): S1-S19.

第37回 日本循環制御医学会総会

会期 **2016年 7/8(金)～9(土)** 会場 **ステーションコンファレンス東京**

(東京駅八重洲北口隣接)

会長:熊谷 裕生 (防衛医科大学校 腎臓内分泌内科)

◎特別講演

「宇宙生理学とNASA」

森田 啓之 教授 (岐阜大学生理学)

「心筋細胞の再生」

福田 恵一 教授 (慶應大学循環器内科)

「不整脈と交感神経」

大坂 元久 教授 (日本獣医生命科学大学)

「循環ホルモンの血管反応性」

恒吉 勇男 教授 (宮崎大学麻酔生体管理学)

「心不全と圧受容器」

坂本 隆史 先生 (九州大学循環器内科)



TOKYO
NIHOMBASHI
 The 37th Annual Meeting
 Japan Society of Circulation Control in Medicine



テーマ 「交感神経研究の成果を臨床に生かす」

事務局/防衛医科大学校 腎臓内分泌内科 〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

運営事務局/株式会社 PCO 内 〒939-8063 富山市小杉 120 TEL 076-429-5708 FAX 076-428-9156

E-mail : jscm37@pcojapan.jp

<http://pcojapan.jp/jscm37/>

日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は、日本循環制御医学会と称し、英文では Japan Society of Circulation Control in Medicine (JSCCM) と表記する。

第2条 本会は、主たる事務局を東京都新宿区におく。

第2章 目的および事業

第3条 本会は、体液循環の調節機構および体液循環の管理・制御などの領域をめぐる学際的研究を通して医学の進歩に貢献することを目的とする。

第4条 本会は、第3条の目的を遂行するために、次の事業を行う。

1. 第〇〇回日本循環制御医学会・学術集会と称する学術研究集会等を年1回以上開催する。
2. 学会誌その他の刊行物の発行
3. 内外の関係諸団体との交流・協力活動
4. その他、第3条の目的を遂行するために必要な事業

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功労のあった個人で、総会会長経験者や評議員2名による推薦を受け、理事会、評議員会の議を経て、総会で承認された者。理事長が囑託する。
3. 賛助会員 本会の目的に賛同し、本会の維持発展に協力を希望する正会員以外の個人または団体で、所定の会費を納入する者
4. 協賛会員 本会の目的に賛同する正会員以外の個人または団体で、期限付きで寄付を行う者

第6条 正会員または賛助会員は、会費細則に定めるところにより、会費を納入しなければならない。名誉会員及び協賛会員は、会費を納めることを要しない。既納の会費はいかなる事由があっても返還しない。

第7条 会員は次の場合にその資格を失う。なお、代議員である正会員は会員資格を喪失した際に代議員の資格を喪失する。

1. 退会の希望を本会事務局に届け出たとき。
2. 会費の納入が継続して3年以上なされなかったとき。
3. 当該会員が死亡または会員である団体が解散したとき。
4. 本会の名誉を傷つけ、また本会の目的に反する行為があった、その他正当な事由があると理事会が判定したとき。

第4章 役 員

第8条 本会に次の役員をおく。

1. 理事長1名
2. 学会長1名
3. 理事若干名
4. 監事2名
5. 評議員若干名
6. 事務局長1名

第9条 役員を選出法と任期

1. 理事長は理事会の決議によって理事の中から選任する。
2. 新理事は、理事2名による推薦を受け、理事長が任命する。

3. 新監事は、理事会の決議を経て、理事長が委嘱する。なお、監事は学会長を兼ねることができない。
4. 理事長、理事および監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
5. 新評議員は、評議員2名による推薦を受け、理事会で決定する。
6. 事務局長は、理事長が任命する。任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 理事、監事および評議員の任期は定期総会の翌日から3年後の定期総会終了日までとする。補充または増員によって選出された役員の任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

第10条 役員の職務

1. 理事長は、本会を代表し、理事会を組織して会務を執行する。
2. 理事は、理事会を構成し、重要事項を決定、会務を執行する。
3. 監事は、会の運営並びに経理を監査する。また理事の職務の執行を監査し、監査報告を作成する。いつでも、理事に対して事業の報告を求め、本会の業務及び財産の状況の調査をすることができる。
4. 評議員は、評議委員会を構成し、会の重要事項を審議する。
5. 事務局長は、本会の事務を担当する。
6. 役員は無報酬とする。ただし、その職務を行うために要する費用の支払いをすることができる。

第11条 学会長の選出と職務、および任期

1. 学会長は、立候補者を募り、理事会で選考し、評議員会で承認し、総会に報告する。
2. 学会長は、学術研究集会を主催する。
3. 学会長は、評議員会および総会の議長となる。
4. 学会長の任期は1年とする。

第5章 総会・理事会および評議員会

第12条 総会は年1回開催し、正会員および名誉会員をもって構成され、理事長が招集し、学会長が議長となる。議決は出席者の過半数をもって行う。

第13条 評議員会は年1回開催し、理事長が招集し、学会長が議長となる。名誉会員は、評議員会に出席し、理事長の要請により意見を述べるすることができる。評議員会は評議員の過半数の出席をもって成立する。

第14条 臨時総会および臨時評議員会は、理事会の議決を経て開催される。

第15条 理事会は、理事、監事および事務局長をもって構成する。理事長が必要と認めた場合に招集し、理事長が議長となる。理事会は理事の3分の2の出席をもって成立し、議決は出席者の過半数をもって行う。理事会の議事については、議事録を作成し、出席した理事長及び幹事は議事録に記名押印する。

第16条 理事長が事故または欠員のときは、総会、評議員会、臨時総会ならびに臨時評議員会は、当該年度の学会長が招集する。

第17条 理事会は、会務執行の必要に応じ、常設または臨時の委員会を設置することができる。委員長は理事会の議を経て、理事長が任命する。

第18条 監事は、本学会に関する全ての会議、委員会に出席し、会務に関して意見を述べるすることができる。

第6章 会 計

第19条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

事務局長は毎会計年度終了後に年1回、会計報告を作成し、監事の監査を経て、理事会、評議員会および総会の承認を得る。

第20条 本会の経費には、年会費、寄付金およびその他の収入をもって充てる。

第21条 本会会員の年会費は別に定める。

第7章 補 則

第22条 本会則は、理事会および評議員会の議決ならびに総会の承認を経て改正することができる。

第23条 この会則は、1999年5月16日から施行する。

細 則 会費規程

第1条 この規定は、日本循環制御医学会の定款第6条に基づき、この会の会員の会費に関し必要な事項を定める。

第2条 年額会費は次の各号に定める通りとする。

1. 理事 年額 15,000 円
2. 正会員 年額 10,000 円
3. 賛助会員 一口 50,000 円
4. 名誉会員 会費の納入を必要としない。

第3条 会員が、年度の途中に入会または退会した場合であっても、入会または退会年度の会費は全額を支払うものとする。

第4条 第2条で規定する会費は、4月1日から翌年3月31日までを1年度分とし、この会が指定する方法で前納するものとする。

第5条 この細則は、理事会および評議員会の議決によって改正することができる。

<1990年 7月14日改正>

<1993年 5月28日改正>

<1999年 5月14日改正>

<2003年 9月30日改正>

<2008年 7月 1日改正>

<2012年 6月 3日改正>

<2015年 6月 5日改正>

「循環制御」(電子版) 投稿規定

本誌は、他誌に未発表の、投稿中でないものに限りに、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まもの。

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	不要
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

文献引用の責任は、著者に帰属します。引用順に括弧 () つきの番号をふり、本文末尾にまとめて列挙して下さい。著者は全て記載し、誌名の略称は日本医学図書館協会編の日本医学雑誌略名表および Index Medicus にしたがって下さい。

(例)

向井詩保子, 野村実, 杉野芳美: 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: Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. Anesthesiology 1998; 89: 1949-50.

山崎光章, 畠山登, 廣田弘毅: 吸入麻酔と心血管系. 外須美夫編, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2003, pp.112-33.

Bosnjak ZJ, Kampine JP: Physiology of the heart. In: Estafaneous FG, Barash PG, Reves J Geds, Cardiac Anesthesia, Phyladelphia, 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 submit.jscem@ncvc.go.jp

(2013年7月1日改定)

編集後記

昨日(平成 27 年 11 月 9 日)の毎日新聞に、現在来日中のエバン・ライアン米国国務省教育文化担当次官補が、東京都内の米国大使館で記者会見を行い、「米国に留学する日本人留学生が減っている事態を憂慮している」と述べたという記事が載っていた。米国の統計では、2013 年に米国へ留学した日本人は 1 万 9334 人で、統計上最高であった 1997 年度の 4 万 7073 名から 6 割近く減少し、国別では中国、インド、韓国、サウジアラビア、カナダ、台湾に抜かれ世界第 7 位とのことである。

今回発刊する 12 月号の「留学速報」には、岐阜大学医学部生理学に在籍して、現在米国バージニア大学の Guyenet 教授の研究室に留学中の、安部 力先生より「小さな町での研究生生活」という留学速報を寄稿していただいたが、これから海外留学を志す医師・医学研究者に大変参考になる貴重な留学体験が記載されている。安部先生の留学されているバージニア大学はバージニア州の Charlottesville という人口 4 万人程度の小さな町とのことであるが、私も安部先生と同じように米国のペンシルベニア州の Danville という人口 4700 人程度の小さな町で留学生活を経験した。留学速報のなかで述べられている、留学を始めた半年間のなかなか自分の研究テーマが見つからない時期の苦しさ、多くの日本人医師が苦勞する英語力不足、休日に 2 時間かけて日本食を買いに行く休日の過ごし方、苦しい状況のなかで必死にもがき、少しずつであるが結果が出ていく過程は、少なからず十数年前の私の留学生活とオーバーラップしており、今でも留学中に得た経験は大変貴重な財産になっている。

本年 4 月より「循環制御」で留学速報を担当させていただいているが、最初に遭遇したのが、執筆を依頼できる先生がなかなか見つからなかったことである。私がかつて所属していた内科医局で医局長をしている先生に、本誌の留学速報を依頼できる若い先生がいないかどうか問い合わせをしたところ、最近の若い先生は学会の認定医・専門医を取得したらすぐに医局を辞めて、アルバイトで勤務していた病院の常勤医として勤務する、地元の民間病院や稼業を継ぐ、きわめて安定志向の若い先生が圧倒的に多くなり、学位取得のための地道な基礎研究や、経済的にも苦しい生活を余儀なくされる海外留学にはあまり興味を示さなくなったという話を聞いた。この傾向は一概に間違っているとは言えないが、エバン・ライアン米国国務省教育文化担当次官補と同様に、私も「憂慮する事態」とは思う。

本誌の「留学速報」に、留学中の先生から貴重な体験を寄稿していただき、これから留学する若い医師・医学研究者に、海外留学の素晴らしさを伝え、留学を志す一助になることが、本誌の「留学速報」を担当する編集委員の重要な役割の 1 つであると考えている。

(奥村 敏)

- | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| ・編集主幹 | 杉町 勝 | | | | | |
| ・編集委員 | 井尻 好雄 | 奥村 敏 | 荻尾 七臣 | 川田 徹 | 木下 浩之 | |
| | 熊谷 裕生 | 重見 研司 | 畠山 登 | 廣岡 良隆 | 山浦 健 | |
| ・編集顧問 | 岡田 和夫 | 公文 啓二 | 砂川 賢二 | 外 須美夫 | 夜久 均 | |

ISSN 0389-1844

循環制御

第 36 巻 第 3 号 (2015)

- | | |
|--------|-------------------------------|
| 公開日／ | 平成 27 年 12 月 25 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／ | 杉町 勝 |
| | 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 |
| | 国立循環器病研究センター循環動態制御部内 |
| | 電話 06-6833-5012 内線 2509 |
| | ファクシミリ 06-6835-5403 |
| | 電子メール submit.jsccm@ncvc.go.jp |
| 印刷／ | ㈱宇宙堂八木書店 |
| | 〒104-0042 東京都中央区入船3-3-3 |
| | 電話 03-3552-0931 |
| | ファクシミリ 03-3552-0770 |
| 原稿投稿先／ | submit.jsccm@ncvc.go.jp |

Alere™ Knowing now matters.™

心筋・胸痛マーカー簡易迅速測定装置

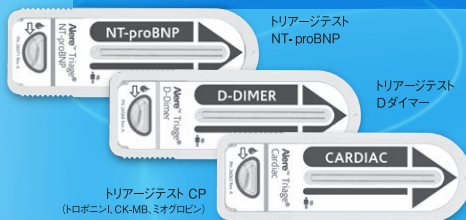
トリアージテスト メーター

Alere Triage® MeterPro

慢性心不全、静脈血栓塞栓症、
急性心筋梗塞の診断補助に



- 測定時間は約15分
- 操作は簡単3ステップ
- 慢性心不全の診断補助に (NT-proBNP)
- 静脈血栓塞栓症の診断補助に (Dダイマー)
- 急性心筋梗塞関連項目を3項目同時定量測定 (トロポニン、CK-MB、ミオグロビン)



一般医療機器 特定保守管理医療機器 製造販売届出番号 12B1X10004000005 / 体外診断用医薬品 製造販売承認番号 22200AMX00921000 / 体外診断用医薬品 製造販売承認番号 223AAAMX00031000

epoc BLOOD ANALYSIS 血液ガス分析装置

エポック

1枚のカードで
緊急検査に必須の
最大11項目を同時測定

新発売

- 各手術室 / ベッドサイドに設置可能
- 麻酔システムとの接続可能



測定カード	エポック用測定カード (10テスト用) (20テスト用)	エポック用測定カード C-Plus (20テスト用)	新発売
血液ガス			
pH	○	○	
pCO ₂	○	○	
pO ₂	○	○	
代謝			
Cre	—	○	
Glu	○	○	
Lac	○	○	
電解質			
Cl ⁻	—	○	
Na ⁺	○	○	
K ⁺	○	○	
Ca ⁺⁺	○	○	
ヘマトロジー			
Hct	○	○	

製品名	特定保守管理医療機器	届出番号
エポック 血液ガス分析装置 (エポック ホスト2)	特定保守管理医療機器	製造販売届出番号 12B1X10004000008
エポック 血液ガス分析装置 (エポック リーダー)	特定保守管理医療機器	製造販売届出番号 12B1X10004000008
エポック用測定カード (10テスト用)	体外診断用医薬品	製造販売届出番号 12A2X10002000007
エポック用測定カード (20テスト用)	一般医療機器	製造販売届出番号 12B1X10004000007
エポック用測定カード C-plus (20テスト用)	体外診断用医薬品	製造販売届出番号 12A2X10002000010
	一般医療機器	製造販売届出番号 12B1X10004000010

Alere アリーア メディカル 株式会社
東京都新宿区西新宿2-4-1 新宿NSビル7階
製造販売元 アリーアメディカル株式会社 千葉県松戸市松飛台357

問い合わせ先
アリーア ハローライン (お客様相談室)
0120-1874-86
受付時間 9:00~17:00 (土、日、祝日を除く)