



日本循環制御医学会

Japan Society of Circulation Control in Medicine

ISSN 0389-1844

平成4年9月8日学術刊行物認可

CIRCULATION CONTROL

# 循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

## 特集

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 総説

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術  
抗ヘルペス剤の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害効果に着目した新しい心不全治療

## 関連学会印象記

Euroanaesthesia 2017(ESA 2017)

Experimental Biology 2017

Society of Toxicology 56th Annual Meeting in Baltimore に参加して

留学速報 UCSD に留学して

## 文献紹介

## 新著紹介

Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure (2nd Edition)

## 施設紹介

関西医科大学総合医療センター—2つの手術室を作って判ったこと—

薬剤紹介 イグザレルトの適応拡大

## 会告

# 循環制御・目次

第 38 巻第 2 号(通巻 131 号)

## 巻頭言

循環制御から見た心臓リハビリテーション..... 後藤 葉一... 83

## 特集

### 心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

1. 運動療法の長期予後改善の分子生物学的機序..... 松本 泰治... 84
2. 周術期における心臓リハビリテーション：最新の動向と課題..... 高橋 哲也... 89
3. 心臓リハビリ代替法としての神経筋電気刺激療法：現況と将来展望..... 岩津 弘太郎... 96
4. 集中治療室での呼吸循環管理と早期リハビリテーションをどう両立させるか？..... 佐藤 直樹... 103
5. 集中治療室における重症心不全に対する急性期心臓リハビリテーションの試み..... 玉城 雄也... 107
6. 心不全の病態と運動療法：なぜ必要か？なぜ有効か？どうおこなうか？..... 絹川 真太郎... 113

## 総説

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈バルーン形成術..... 大郷 剛... 119
- 抗ヘルペス剤の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害効果に着目した新しい心不全治療..... 吹田 憲治... 126

## 関連学会印象記

- Euroanaesthesia 2017 (ESA 2017)..... 辛島 裕士... 133
- Experimental Biology 2017..... 川田 徹... 136
- Society of Toxicology 56th Annual Meeting in Baltimore に参加して..... 加藤 隆児... 139

## 留学速報

UCSD に留学して..... 市川 泰広... 142

## 文献紹介

- I..... 川人 伸次... 146
- II..... 杉町 勝... 147
- III..... 神田 圭一... 148

## 新著紹介

Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure (2nd Edition)..... 小畑 友里江... 150

## 施設紹介

関西医科大学総合医療センター—2つの手術室を作って判ったこと—..... 村尾 浩平... 152

## 薬剤紹介

イグザレルトの適応拡大..... 福田 幾夫... 156

## 会告

- 第 39 回日本循環制御医学会総会案内..... 162
- 日本循環制御医学会会則..... 163
- 投稿規定..... 167

## 編集後記

..... 重見 研司... 169

## 巻頭言

## 循環制御から見た心臓リハビリテーション

後藤 葉一\*

## 心臓リハビリテーションの変貌

近年、心臓リハビリテーション(心リハ)が注目されています。この背景には、短期効果のみならず長期予後改善効果のエビデンスが蓄積され診療ガイドラインでも推奨されることにより心リハの認知度が向上したことと、冠危険因子多数保有患者・心不全患者・高齢患者などの増加により医療現場における心リハへのニーズが高まったことがあります。とは言うものの、わが国における心リハの普及は欧米に比べて依然として遅れています。

従来的心リハは、急性期治療が終了し病態が安定してから退院・社会復帰をめざしておこなわれる補完的医療であって、しかも心不全などの高リスク患者は対象から除外されていました。ところが近年では、周術期あるいは急性期から開始することが推奨され、ゴールは長期予後改善であって、しかも心不全などの高リスク例も対象とされるようになりました。言い換えると、従来は、心リハや運動療法は心臓に対する負荷を増大させるので急性期や心不全患者は適応外あるいは禁忌とされ、循環管理の立場からは「高リスク患者は避けるべき医療行為」と見なされていたのに対し、近年では、急性期や心不全患者であってもリスクを最小化して心リハを実施することにより大きなベネフィットを得ることができるという考えに変化してきました。すなわち、心リハと循環管理とは「対立の関係から協調の関係へ」と変化してきたと言えます。

## 循環制御と心臓リハビリテーションとの深い関係

循環制御の基本概念として、負荷に対する循環器系の適応反応、すなわちフランク・スターリングの法則や神経学的調節による急性反応に加えて、神経体液因子が関与する心肥大などの長期的な適応反応があります。一方、心リハでも、負荷に対する反応が大きな意味を持ちます。第1は、負荷をかけることによって身体活動機能の予備能を知ることができることです。これは安静時データからは得られない貴重な情報であり、これにより退院後の身体活動の許容範囲を判定できます。第2は、運動負荷により心臓や骨格筋などの個別臓器に限定した機能改善のみならず、自律神経機能、血管内皮機能、炎症性サイトカインなど全身の機能制御システムに好ましい変化が生じ、それが動脈硬化や心不全の病態に好ましい影響を与えることです。さらに臨床現場では、看護師を含む多職種チームが退院後に外来心リハで疾病管理・疾病制御を実施することにより、心疾患患者の再入院を防止することが可能です。すなわち、かつて「古典的な理学療法」と考えられていた心リハは、実は循環制御や分子生物学的機序やチーム医療を巻き込む「先進的な心疾患治療法」であることが認識されるようになったのです。

本特集では、このような観点から、周術期管理から長期予後改善に至るまでの先進的医療としての心リハの最新の動向をお届けします。読者の皆様の診療や研究の一助となれば幸いです。

\*公立八鹿病院

## 特集

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 1. 運動療法の長期予後改善の分子生物学的機序

松本泰治\*, 下川宏明\*

## はじめに

運動療法を中心にした包括的心臓リハビリテーション(心リハ)の有効性は心臓や血管のみならず、骨格筋や自律神経などに作用し、多面的な効果を有することは論を待たない。例えば、心ポンプ機能改善、血管内皮機能改善、骨格筋ミトコンドリアの増加、交感神経緊張の低下などがあげられる。近年の分子生物学の進展に伴い、運動療法の分子生物学的機序には、IGF1-PI3K-Akt 経路、NO 合成、Sirtuin、myokine、miRNAs、EPC など多くの役者が関わることがわかってきた。本稿では、最近の我々の知見も加えて、心臓リハビリの予後改善効果の分子機序について老化や各臓器への運動の効果、運動の早期疾病予防の観点から概説する。

## 老 化

2007年、日本は65歳以上の高齢者が22%となり、超高齢社会を迎えた。加齢と共に、肥満、メタボリック症候群などの生活習慣病の罹患率が増加し、その結果、虚血性心臓病など動脈硬化性疾患、心不全患者が増加している。心リハはこれらの疾患の予防や治療により、予後改善、健康寿命を延長させることが期待される。

近年、このような病態に老化が関与することが、最近10年での飛躍的な老化に関する分子生物学の進歩とともに明らかになってきた。実際、加齢や過食によって細胞老化シグナルが、心臓や血管などの組織において活性化され、心不全や動脈硬化、石灰化心臓弁膜症などの病態生理に関与していることを我々および他研究グループが報告してきた<sup>1)</sup>。ドイツのグループは、運動療法が老化にかかわるテロメアやテロメア保護タンパクを制御し、運動療法が抗老化作用を有する可能性を初めて報告した<sup>2)</sup>。

個体老化とは、加齢により、生体機能が低下し、加齢関連疾患の罹患率の上昇、ひいては、死亡率が高まった状態である。個体レベルでの老化の機序を考えるうえで、細胞レベルの老化が個体老化

の一部の形質、特に病的形質を担う「細胞老化仮説」が重要である。

ヒト正常体細胞の分裂回数は有限であり、一定の分裂回数で分裂寿命の限界に達して、細胞老化と呼ばれる不可逆的な分裂停止状態となる。この機序として重要なのが、テロメア仮説である。テロメアは染色体末端に存在するTTAGGGの繰り返し配列で、染色体の安定性に寄与し、テロメアは細胞分裂に伴い短縮する。ある一定のレベルまで短縮したテロメアはDNA損傷応答(DDR: DNA damage response)を誘導し、細胞老化や増殖停止を生じさせる。つい最近、白血球のテロメア長短縮率が動脈硬化の促進と相関することがイギリスの疫学研究で報告され、細胞老化と心血管病の関連を裏付けた<sup>3)</sup>。運動療法は、この細胞老化を制御し、心血管イベントの予防、予後改善効果をもつことが期待される<sup>4)</sup>(図1)。

## 心 筋

適切な身体活動、運動療法が心血管に対して防御的に作用することは、これまで多数の疫学研究、基礎および臨床研究から明らかになってきている。心筋自体への直接的な運動の効果として、心肥大、虚血障害からの心保護作用、心機能の改善、心筋代謝の改善などが挙げられる<sup>5)</sup>(図2)。運動によりもたらされる心筋リモデリングの関わる分子生物学的機序の概略を述べる。運動はIGF1-PI3K-Akt 経路を活性化し、核レベルでC/EBP $\beta$ 転写因子を阻害する。C/EBP $\beta$ ダウンレギュレーションはSRFによるGata4など一連の遺伝子(exercise gene set)活性化を促進し、心肥大を誘導する。一方で、CITED4の活性化は、NRg1とErbB4を介した時のように、心筋の増生を促進するかもしれない。また、AktはAMPKと協調して、Sirt1-PGC1 $\alpha$ 経路を活性化し、ミトコンドリア生合成などに寄与する。ミトコンドリアでは、運動により活性化されたSirt3が加齢に伴う心機能障害に対して保護的に作用する可能性がある。最後に運動は、骨格筋や脂肪細胞から分泌された種々のmyokineやadipokine(myostatinやadiponectin, Fstl1など)

\*東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

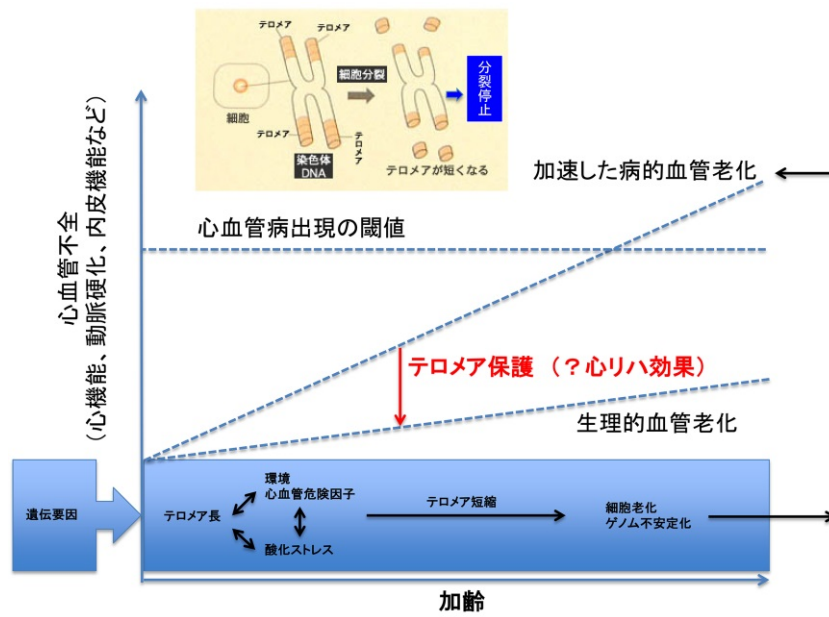


図1  
文献<sup>4)</sup>より改変引用

全身への効果      運動      心筋への直接効果

- 1. 骨格筋
- 2. 心筋・血管
- 3. 内分泌・代謝
- 4. 神経系



- 1. 心臓の成長
- 2. 心肥大、虚血障害からの心保護作用
- 3. 心機能の改善
- 4. 心筋代謝の改善

図2

により、心臓に間接的効果をもたらすとされる。

例えば、心臓カヘキシアの重要な制御因子である myostatin をマウスにおいて心筋特異的にノックアウトすると圧負荷による心臓カヘキシアから保護することが判明している。我々は、心不全モデルのラットにおいて、心不全により心筋や骨格筋で増加した myostatin が4週間の運動療法により顕著に低下することを報告した<sup>6)</sup>。ヒト心不全患者においても同様の結果が確認された。

また、Fst11 は運動後に骨格筋や心筋から分泌される糖蛋白であるが、PI3K-Akt 経路を活性化し、心筋や血管内皮細胞において、抗アポトーシスおよび血管拡張作用を発揮する。心不全患者における運動療法の多面的効果について、図3に示した<sup>7)</sup>。

血管

血管を基盤にする動脈硬化性疾患として、狭心

症を引き起こす冠動脈疾患、下肢の間欠性跛行をきたす末梢動脈疾患、大動脈瘤により破裂し死亡に至る大血管疾患、また、近年超高齢社会とともに増加している動脈硬化と類似した大動脈弁硬化・狭窄症などが挙げられる。運動療法に関わる有効性について最初に報告したのは、1953年 Morris らがロンドンバスの乗務員における虚血性心臓病の発生頻度を調べたものが最初の報告とされている。運動療法による狭心症や心筋梗塞などの血管病の改善効果として、

1. HDL を介した eNOS 活性化、酸化ストレス軽減、EPC を介した内皮機能の改善
2. SDF1 や VEGF の血管新生促進因子の増強および EPC の血管内皮への動員効果
3. AGE や TGF-β 減少による血管の硬さの改善効果

が挙げられる<sup>8,9)</sup>(図4)。

HDL は eNOS のリン酸化により eNOS 活性を調

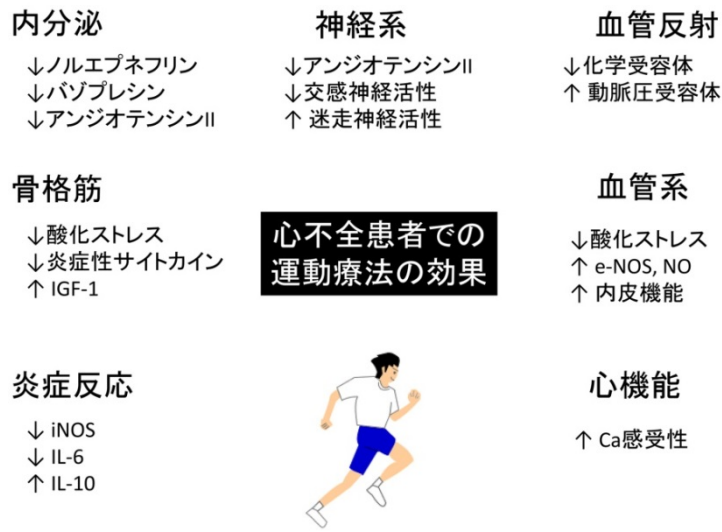


図 3

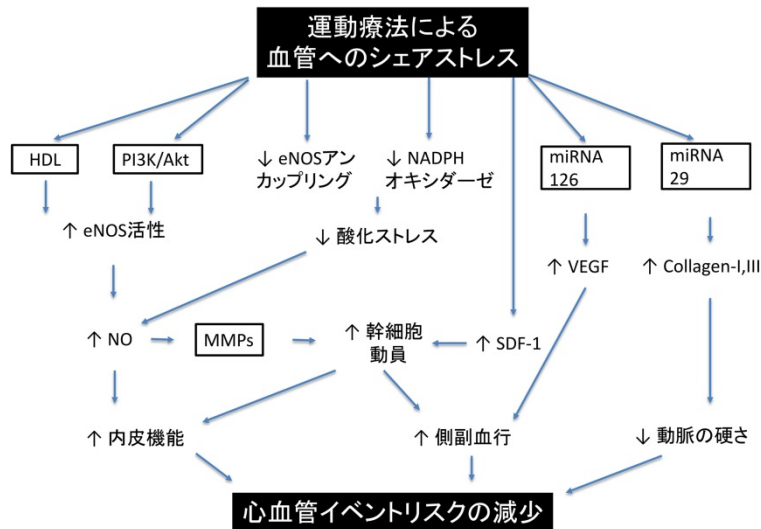


図 4

節することが近年知られており、心不全患者における運動療法が HDL を介して血管反応を改善することが判明した<sup>10)</sup>。また、心血管に対する運動療法の及ぼす MicroRNA の関与も少ないながら検討され始めているが、今後のさらなる役割の解明が待たれる。

**心臓弁**

近年、我が国では超高齢社会を迎え、高齢者で増加する大動脈弁硬化・狭窄症(AS)をみる機会が増加した。現在 AS に対する確立された予防法はないが、大動脈弁の石灰化の程度が強いほど、AS の進行が加速し、手術などのイベントに至ることが多くなるため、できるだけ早期の介入が望ましいと考えられている。AS は血管の動脈硬化と危険因子(糖尿病など)や病理組織(内皮細胞障害、炎症、石灰化など)の点で多くの類似点がある。

我々は、このように動脈硬化と類似した AS に対する運動療法の予防効果について動物モデルを用いた検討を行った。定期的運動療法をしたマウスでは大動脈弁硬化が顕著に抑制されたが、非運動療法群と週に1回だけの運動療法群では抑制されなかった。定期的運動療法が AS を予防した機序として、図 5 に示すように、弁内皮細胞障害にひきつづく、炎症細胞浸潤や硬化病変における酸化ストレス産生減少、BMP-2 や runx-2 といった石灰化シグナル伝達抑制など、多面的な影響が考えられた<sup>11)</sup>。ヒトにおける検討が必要であるが、このように、運動療法は AS の一次予防として重要な役割を担う可能性がある。

**小児期における運動習慣**

狭心症などの動脈硬化性疾患を含めた心血管病は一般的に成人で発症するが、動脈硬化は小児

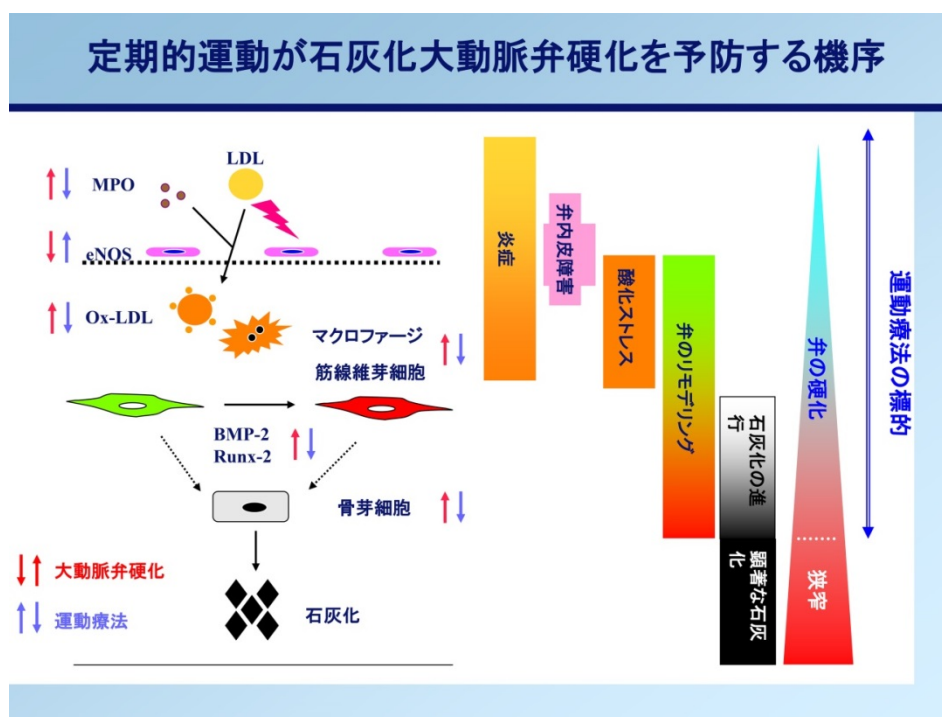


図 5

期より始まるのが欧米を中心にした諸研究より明らかになっている。ドイツ、ライプチヒ大学を中心にした研究グループは、平均 11 歳の児童を対象に、従来の体育授業をうけるのみ(コントロール：45分を週2回)と授業時間を増加(45分を学校登校日毎日)した運動療法群にランダムにわけ、1年後に運動耐容能や血管内皮機能の指標となる流血中の EPC 数などを検討し、運動療法群では有意に増加したことを報告した<sup>12)</sup>。近年、特に欧米では小児肥満が増加し、今後の生活習慣病関連の心血管病の増大が危惧されている。ドイツ、ライプチヒでの研究対象は健常小児であるが、このような臨床研究結果により、運動を中心にした健康教育は小児における内皮機能を維持し、将来の動脈硬化性心血管病の発生を抑制する可能性が期待される。

### 最後に

心臓リハビリの予後改善効果の分子生物学的機序を概説した。微小循環レベルや静脈においては、運動療法の分子機序の解明は不完全で、まだ不明な点が残っており、さらなる展開を期待したい。

### 文 献

1) Matsumoto Y, Adams V, Walther C, et al: Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel

concept for valvular endothelial cell repair. *Eur Heart J* 2009; 30: 346-55.

- 2) Werner C, Fürster T, Widmann T, et al: Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation* 2009; 120: 2438-47.
- 3) Masi S, D'Aiuto F, Martín-Ruiz C, et al: Rate of telomere shortening and cardiovascular damage: a longitudinal study in the 1946 British Birth Cohort. *Eur Heart J* 2014; 35: 3296-303.
- 4) Muller M, Rabelink TJ: Telomere shortening: a diagnostic tool and therapeutic target for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2014; 35: 3245-7.
- 5) Mann N, Rosenzweig A: Can exercise teach us how to treat heart disease? *Circulation* 2012; 126: 2625-35.
- 6) Lenk K, Schur R, Linke A, et al: Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 342-8.
- 7) Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, et al: Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 292-300.
- 8) Schuler G, Adams V, Goto Y: Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: Results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34:1790-9.

- 
- 9) Gielen S, Schuler G, Adams V: Cardiovascular effects of exercise training: Molecular mechanisms. *Circulation* 2010; 122: 1221-38.
  - 10) Adams V, Besler C, Fischer T, et al: Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. *Circ Res* 2013; 113: 1345-55.
  - 11) Matsumoto Y, Adams V, Jacob S, et al: Regular exercise training prevents aortic valve disease in low-density lipoprotein-receptor-deficient mice. *Circulation* 2010; 121: 759-67.
  - 12) Walther C, Gaede L, Adams V, et al: Effect of increased exercise in school children on physical fitness and endothelial progenitor cells: A prospective randomized trial. *Circulation* 2009; 120: 2251-9.



## 特集

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 2. 周術期における心臓リハビリテーション： 最新の動向と課題

高橋 哲也<sup>\*1</sup>、磯 良 崇<sup>\*2</sup>

### 早期リハビリテーションから長期予後の改善へ

近年のリハビリテーションは、国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, ICF) の概念の基づき、座る、立つ、歩くなど機能回復に加え (心身機能: physical function)、食事、排泄、着替え、入浴など基本的 ADL (BADL) の改善、さらには、掃除、洗濯、料理、外出など手段的 ADL (IADL) ができるように、意欲への働きかけと環境の調整をしたり (活動: activity)、家庭や地域の中に生きがい、役割をもって生活できるような居場所と出番づくりを支援する (参加: participation) というように、「心身機能」、「活動」、「参加」のそれぞれの要素にバランスよく働きかけることが重要とされている。特に高齢者は単に運動機能の改善だけを目指すのではなく、日常生活の活動を高め、家庭や社会への参加を促し、それによって一人一人の生きがいや自己実現のための取組を支援して、生活の質の向上を目指すこと、すなわち生活機能が重要とされる。この生活機能の維持、再獲得のためにも、また、動かないことによる好ましくない医原性の廃用性症候群を予防するためにもできるだけ早期からリハビリテーションを開始することが重要とされる。

近年、我が国においても早期リハビリテーションが定着しつつあり、日本集中治療医学会は平成 29 年 3 月、「集中治療における早期リハビリテーション～根拠に基づくエキスパートコンセンサス」を発表した。このエキスパートコンセンサスには、早期の定義から、早期運動を開始するための開始基準、中止基準、適応や禁忌が解説されている。発症後、または手術後早期からリハビリテーションを行うことは既に市民権を得たといっても過言ではない。これからは、早期からのリハビリテーションの即時的効果に加えて、早期リハビリテーションの長期的な予後や長期的な QOL への影響について検証を進め

る必要がある。本稿では、周術期における心臓リハビリテーションについて、最新の動向と今後の課題について解説する。

### より早期化する心臓リハビリテーション

心臓外科手術後は、速やかな心機能や身体機能の回復を目的に早期からのリハビリテーションが行われる。筆者が主管する心臓外科手術後のリハビリテーションに関するデータベース (Cardiovascular surgery Physiotherapy Network, CPN) の結果によると、手術後に歩行能力を再獲得する日数は平均 3.8 日で、近年さらに早期化し<sup>1~3)</sup>、既に欧米並みの速さとなっている<sup>2)</sup> (表 1)。

歩行能力の再獲得が術後 4 日でできるということは早期退院につながることであり、在宅医療の制度や急性期病院と在宅医療の連携が整っていない現状では、早期退院が必ずしもいいとはいえない。Efthymiou ら<sup>4)</sup> は、心臓外科手術を受けた 382 例、平均在院日数 5.6 (3~22) 日を対象に、退院後 6~8 週間の一般開業医 (general practitioner) による診療や再入院率、退院後の合併症の頻度などを調査している。その結果、実に手術を受けた患者の 28% は何らかの医学的管理が必要とされ、大伏在静脈を摘出した際の下肢創や正中切開創の感染や不整脈、呼吸器感染症、低血圧など医師の治療が必要な合併症の発生も少なくない (図 1)。英国では手術 4 日後には自宅に戻ることができるが、28% が何らかの理由で医学的管理が必要になる状況を考慮すると、わが国でも術後早期の退院を目指すのであれば、早期退院 + 在宅ケアといった連携の成熟が必要である。

元来、リハビリテーションは患者の重症度や障害度によって、個々にプログラミングされるべきものであるため、単にプログラムを早くすることだけに主眼を置くことはリハビリテーション医療の観点からは問題であり、中長期視点

\*1 東京工科大学医療保健学部理学療法学科、\*2 昭和大学運動スポーツ科学研究所

表1 リハビリテーション進行および遅延理由の比較(文献<sup>2)</sup>より)

	弁手術順調群	弁手術遅延群	CABG 順調群	CABG 遅延例群
リハビリテーション遅延の割合(%)	8.6		9.9	
端座位開始日数(日)	1.4±0.9	3.6±3.0 <sup>†</sup>	1.4±0.9	4.0±4.6 <sup>†</sup>
立位開始日数(日)	1.5±0.9	4.0±3.1 <sup>†</sup>	1.6±0.9	4.5±4.6 <sup>†</sup>
歩行開始日数(日)	1.9±1.2	5.7±3.8 <sup>†</sup>	2.0±1.3	6.1±5.1 <sup>†</sup>
歩行自立日数(日)	3.8±2.0	14.6±6.4 <sup>†§</sup>	3.7±1.6	12.4±5.1 <sup>†</sup>
心臓由来 [n (%)]	—	33 (40)	—	21 (38)
術前からの低体力 [n (%)]	—	25 (30)	—	15 (27)
腎臓由来 [n (%)]	—	3 (4)	—	5 (9)
呼吸由来 [n (%)]	—	4 (5)	—	2 (4)
中枢由来 [n (%)]	—	5 (6)	—	2 (4)
創トラブル [n (%)]	—	1 (1)	—	1 (2)
その他 [n (%)]	—	12 (14)	—	9 (16)

平均値±標準偏差. <sup>†</sup>: P<0.05 vs. 順調群. <sup>§</sup>: P<0.05 vs. CABG 遅延群.

CABG: coronary artery bypass graft

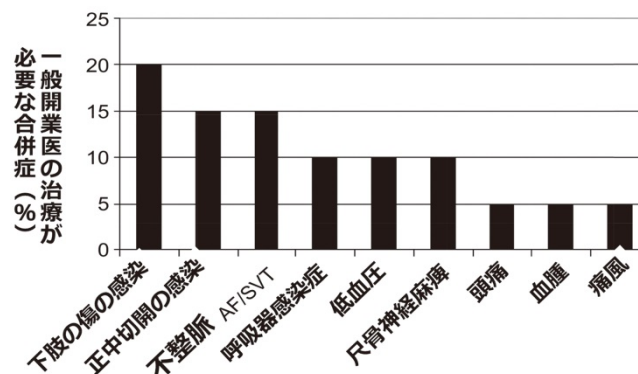
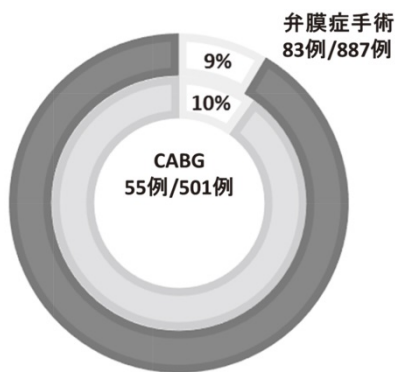
図1 早期退院後、一般開業医の治療が必要な合併症とその割合<sup>4)</sup>

図2 手術後に歩行能力を再獲得に1週間以上要する患者の割合

を有した早期リハビリテーションが望ましいといえる。

#### 長期集中治療管理のリスク

心臓外科手術後は、速やかな心機能や身体機

能の回復を目的に早期からのリハビリテーションが行われる一方で、最近では少なくなる傾向ではあるものの<sup>1,2)</sup>、一定割合でリハビリテーションが順調に進まない症例も存在する。CPNの結果によると、8.6~10.6%は何らかの理由で術後の回復が順調に進まない症例が存在する<sup>2,3)</sup>(図2)。CPNのこれまでの結果では、術後心不全の遷延や術後不整脈の出現、術前から運動機能が低下している場合、術後急性腎傷害がある場合、術後神経学的障害がある場合などが、術後の回復が順調に進まない理由と報告されている<sup>1,2,5,6)</sup>。

一般に高齢者は心臓外科術後の長期集中治療管理のリスクが高い。De Cockerら<sup>7)</sup>は、連続1,566例を対象に長期のICU滞在に関する12個の独立した危険因子を同定している。12個の独立した危険因子は、手術時の年齢>75歳、女性、NYHA II以上、不安定な症状、腎機能障害(eGFR<60)、他の心血管疾患、不整脈、僧帽弁不全、カテコラミンサポート、IABP、緊急手術、

大動脈手術である。同様に Almashrafi ら<sup>8)</sup>も、心臓手術後の長期術後滞在時間に影響を及ぼす要因を調査している。研究場所が中東のオマーンであることを前提としても、心臓外科手術を受けた成人患者の17%でICU滞在期間が予定より5日以上延長していた。ICU滞在期間を延長させる要因としては、計画された手術でないこと(緊急手術)、うっ血性心不全や腎不全の有無、複合手術などが挙げられている。さらに、Hallward ら<sup>9)</sup>は術前のヘモグロビン濃度が低いほど、心臓手術後のICU滞在期間が長いことを報告している。このように、いくつかの要因がICU滞在日数に影響しているが、長期ICU滞在心臓外科術後患者は退院後の運動耐容能やADL能力が低下することが知られていることから<sup>10)</sup>、周術期からのリハビリテーションにおいても長期集中治療管理のリスクが、退院後にも影響を及ぼすことを理解したうえで、リハビリテーションを進めていく必要がある。

**術後せん妄および術後認知機能障害**

術後リハビリテーションの阻害因子となるものにせん妄がある。Gosselt ら<sup>11)</sup>は人工心肺を使用した心臓外科手術後のせん妄発生の関連因子と関与の強さについてsystematic reviewを行っている。せん妄発生に強く関与する因子は、年齢、脳血管障害や精神障害、認知機能障害の既往、さらに手術の種類、周術期の血液製剤輸液、抗精神病薬(リスペリドン)の投与、術後の心房細動および機械的人工換気時間、と報告してい

る(表2)。集中治療室でせん妄を発症すると集中治療室退室後の長期生存率が有意に低くなることが知られている<sup>12)</sup>。また、せん妄の期間が長くなると退院1年後の認知機能は低下したままであることも知られている<sup>13)</sup>。したがって、可能な限り、せん妄を予防することが重要である。現在までに集中治療室でのせん妄に対する有効性が確認されている非薬物療法は、early mobilization(早期からの運動)のみである<sup>14)</sup>。医師、看護師、理学療法士、臨床工学技士が協働し、早期離床を行うことは長期的な視点からも重要である。

近年、術後せん妄には明確な診断基準があり、対策も講じられているが<sup>14)</sup>、術後認知機能障害(post-operative cognitive dysfunction, POCD)については、明確で統一的な診断基準はない。しかし、POCDになると、その後10年の就労率が低下したり生命予後が悪化するなどの報告も多く、POCDを防止することは医療費の増大、生産性の低下、および人口減少など、社会的な観点からも重要とされている。POCDは手術・麻酔を契機に生じる認知障害で、現時点でPOCDの詳細な発症機序は明らかでなく、臨床現場で十分な評価、予防対策が行われているとは言えない。POCDは手術侵襲に起因する末梢性の免疫反応で、神経系シグナルを介して海馬での炎症反応を惹起する可能性があると考えられる。近年、海馬の炎症反応、特にミクログリアから過剰に放出されたサイトカインと認知機能障害との関係が明らかになりつつある。

心臓外科手術は人工心肺を使用することもあり、

表2 人工心肺使用した心臓外科手術後のせん妄発生の関連因子と関与の強さ<sup>11)</sup>

予測変数	
患者の特徴	
年齢	強い
性別	関連無し
教育	関連無し
ニコチン使用	不確定
慢性病理	
心臓病/NYHAクラス	関連無し
高血圧	不確定
末梢血管疾患/アテローム性動脈硬化症	不確定
脳血管疾患	強い
糖尿病	不確定
精神的障害	強い
リスクスコア	不確定
認知機能	強い
術前診断	
末梢酸素飽和度	不確定
脳の酸素飽和度	不確定
貧血	不確定
腎機能障害	不確定



図3 POCDの発生に関与する因子<sup>26)</sup>

古くから Pump-head とよばれ、心臓外科手術後の POCD は知られていた<sup>15)</sup>。心臓外科手術後の神経系の合併症は年齢とともに増加するが<sup>16, 17)</sup>、近年の周術期管理の進歩により、徐々に減少していることも事実である<sup>17)</sup>。これまでの報告では、心臓外科手術後の POCD は退院時 30~65%で、数か月後でも 20~40%あるといわれている<sup>18~20)</sup>。これらは POCD の定義や測定方法、対照群がないなど方法が異なり、過大に見積もられている可能性もある。一般に off-pump CABG では、微小塞栓の塞栓源である上行大動脈への機械的操作が少ないことから、on-pump CABG と比較して POCD の発生を減らすと考えがちであるが、off-pump CABG では、心臓を脱転することによる血圧低下や、Trendelenburg 位による中心静脈圧の上昇が脳灌流圧の低下を引き起こし POCD 発生に影響することや、術中の内頸静脈球部酸素飽和度の低下 (<50%) の出現率が on-pump CABG (27%) より off-pump CABG (48%) で高く、脳虚血が起きている可能性が指摘されている<sup>21)</sup>。そのこともあってか、Off pump と On pump で POCD の発生に差は認められなかったとする報告も散見される<sup>22, 23)</sup>。POCD は就業にも大きく影響する。Newman らは、CABG 患者 261 人を 5 年間フォローアップし、認知機能と就業には負の関係があることを示している<sup>24)</sup>。Steinmetz らも非心臓手術例 701 例を平均 8.5 年間追跡したところ、術後 1 週間後に POCD があると離職率が高いことを報告しており<sup>25)</sup>、POCD の有無はリハビリテーションにとって無視できない問題となっている。POCD の発生に関与する因子は複数あるが<sup>26)</sup>(図 3)、評価が統一されていないという問題もある。POCD は神経心理学検査を用いて診断され、neuropsychological dysfunction などと表されることもあり、言語、記憶、認知、注意、行為など、大脳皮質機能の全般的な障害であるため、広範囲の機能を総合的に評価することが重要である。心臓外科術後の神経行動学的評価のコンセンサス<sup>27)</sup>はあるものの、汎用され

ているとはいいがたい。

### フレイルと周術期リハビリテーション

2014 年に American Heart Association/American College of Cardiology から弁膜症患者管理ガイドラインが発表された<sup>28)</sup>。リハビリテーションの観点から注目を集めたのは、手術や介入のリスク評価 (Evaluation of Surgical and Interventional Risk) に STS リスク評価や主要臓器の機能不全に加えて、Frailty (フレイル、脆弱性) が加わったことである。リハビリテーション分野で働いているとフレイルが術後の心臓リハビリテーションに影響することは容易に想像できるが、内科医や外科医が改めてフレイルに関心を持ち、良好な予後のためにもフレイルの克服を心臓リハビリテーションに求めることはよい傾向と認識されている。

フレイルは、「高齢期にさまざまな要因が関与して生じ、身体が多領域にわたる生理的予備力の低下によってストレスに対する脆弱性が増大し、重篤な健康問題(障害、施設入所、死亡など)を起しやすいた状態」と定義されたり<sup>29)</sup>、健常から要介護状態に至る中間段階を意味するとされている<sup>30)</sup>。

フレイルの評価は、様々な方法があるが、Abdullahi ら<sup>31)</sup>の systematic review によれば、表 3 に示す評価表や Short Physical Performance Battery (SPPB) がよく用いられている。日本では基本チェックリストが日本老年医学会によって推奨されている。

術前からのフレイルは予後に大きな影響を及ぼす。Abdullahi ら<sup>31)</sup>の systematic review によれば、STS スコアや EuroSCORE で調整しても 1 年後の死亡率が 1.087~1.271 倍になることが報告されている。また、Afilalo ら<sup>32)</sup>は、Fried Index (CHS 基準、体重減少、易疲労性、活動性低下、歩行速度低下、筋力で構成されている) や MacArthur Study of Successful Aging scale (認知機能の低下、活力がない、食欲不振、炎症マ

表 3 心臓外科手術で使用されるフレイル評価表(文献<sup>31)</sup>より改変)

ツール/測定	フレイル特性	フレイル対非フレイルの カットオフ値
歩行速度	快適なペースで5m歩く能力を測定する。 3回の平均	遅い：>6秒、とても遅い：>7-8秒、 非常に遅い：>10秒
Katz ADL 指数	日常生活の活動を行う能力を測定 (入浴、更衣、移乗、歩行、トイレ、食事)。 自立してできるかどうか	1つ以上のADLが非自立の場合、異 常と定義
The Mini-Cog	対になった3項目の再生と時計描写課題	Mini-Cog スコア<3で異常
The Charlson index	1年間の死亡リスクを重視した19のカテゴリ の併存疾患を合計することによって疾 病の負担を測定する	Charlson index>3で異常
貧血	貧血の有無を確認する	ヘマトクリット<35%で貧血
転倒	手術前の6ヵ月間で何回転倒したか	6ヵ月間で1回以上の転倒
CAF	Fried+CFS+能力低下+バランス+血液の 点数を合計する	CAF スコア<11で異常
FORECAST	椅子から立ち上がる×3回、弱さの報告、 階段上昇、CFS、血清クレアチニン値	FORECAST スコア<5で異常
Timed Up and Go test	テスト椅子から立ち上がって10フィート 歩き、椅子に戻り、座るまでに必要な時間 を測定	15秒以上で異常

CAF: comprehensive assessment of frailty; CFS: Clinical Frailty Scale;  
FORECAST: Frailty predicts death One year after Elective Cardiac Surgery Test.

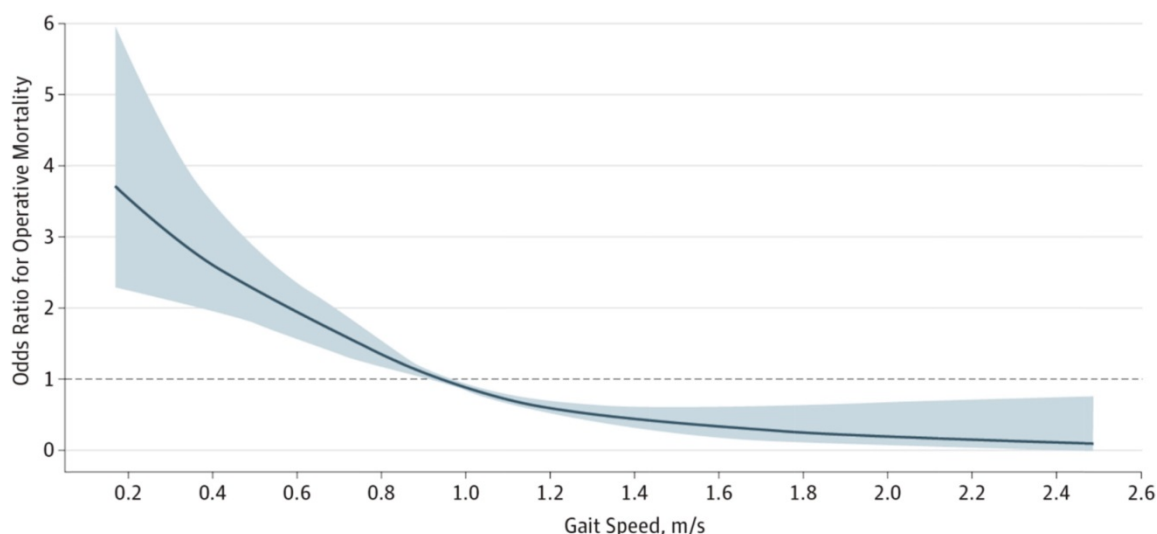


図 4 歩行速度の低下と術後死亡率との関連<sup>33)</sup>

カーなど)の各項目の中でも、結局、どの項目が予後予測に最も重要な指標か調査し、快適歩行速度(slow gait speedやcomfortable walking paceといわれる)が最も重要な指標であることを報告している。図4は歩行速度の低下(特に1.0 m/s未満)と術後死亡率の上昇との関連を示している<sup>33)</sup>。

フレイルが予後に悪影響を及ぼすカットオフ値は明らかになってきたが、リハビリテーションによって、カットオフ値以上のスコアを獲得することで、予後を改善するかどうかははまだ

わかっていない。ゆえに、術前からのトレーニングの必要性や周術期にフレイルを克服する心臓リハビリテーションの意味合いはいまだ不明なままである。

**まとめ**

周術期の心臓リハビリテーションは、開始基準や中止基準が明確になってきたこともあり、より早期から開始することが一般的となってきた。よって早期リハビリテーションは一定程度まで発展したと考えられる。一方で、高齢患者

の増加から、術後の認知機能障害やせん妄の発生、さらに退院後の中長期的予後へも視点を広げての対応が必要になってきている。そして、単に各種リスクファクターのカットオフ値を参照するだけでなく、リハビリテーションによる改善が、その後の予後にどのように影響を及ぼすか、更なる研究が必要である。

## 文 献

- 1) 高橋哲也, 櫻田弘治, 熊丸めぐみ, 他: 心臓血管外科手術後リハビリテーション進行目安の検討. *心臓リハビリテーション* 2012; 1: 103-9.
- 2) 森沢知之, 湯口 聡, 大浦啓輔, 他: 心臓外科手術後リハビリテーション遅延の特徴、多施設による検討. *総合リハビリテーション* 2015; 43: 459-64.
- 3) 櫻田弘治, 高橋哲也: 心臓血管外科術後リハビリテーション—患者の特徴や疾患特異性, 術式別特徴を把握したプログラムで介入. *INTENSIVIST* 2016; 8: 105-16.
- 4) Efthymiou CA, O'Regan DJ: Postdischarge complications: what exactly happens when the patient goes home? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 130-4.
- 5) Saitoh M, Takahashi T, Sakurada K, et al: Factors determining achievement of early postoperative cardiac rehabilitation goal in patients with or without preoperative kidney dysfunction undergoing isolated cardiac surgery. *J Cardiol* 2013; 61: 299-303.
- 6) 櫻田弘治, 高橋哲也, 花房祐輔, 他: 術前栄養状態と心大血管手術後リハビリテーション進行の関連—Geriatric Nutritional Risk Index を用いた検証—. *理学療法学* 2013; 40: 401-6.
- 7) De Cocker J, Messaoudi N, Stockman BA, et al: Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 60-7.
- 8) Almashrafi A, Alsabti H, Mukaddirov M, et al: Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in Oman: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2016; 6: e010764.
- 9) Hallward G, Balani N, McCorkell S, et al: The relationship between preoperative hemoglobin concentration, use of hospital resources, and outcomes in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 901-8.
- 10) Cacciatore F, Belluomo Anello C, Ferrara N, et al: Determinants of prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24: 627-34.
- 11) Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, et al: Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care* 2015; 19: 346.
- 12) Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
- 13) Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370: 185-6.
- 14) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
- 15) Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, et al: Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 84: 378-93.
- 16) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-63.
- 17) Tarakji KG, Sabik JF 3rd, Bhudia SK, et al: Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011; 305: 381-90.
- 18) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *New Engl J Med* 2001; 344: 395-402.
- 19) Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, et al: Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 872-9.
- 20) Evered L, Scott DA, Silbert B, et al: Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011; 112: 1179-85.
- 21) Diephuis JC, Moons KG, Nierich AN, et al: Jugular bulb desaturation during coronary artery surgery : a comparison of off-pump and on-pump procedures. *Br J Anaesth* 2005; 94:715-20.
- 22) Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, et al: Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2790-5.

- 23) van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al: Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297: 701-8.
- 24) Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al: Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32: 2874-81.
- 25) Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.
- 26) Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H: New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-6.
- 27) Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al: Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1289-95.
- 28) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-88.
- 29) Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al: Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 255-63.
- 30) 葛谷雅文: 高齢者診療におけるサルコペニアと虚弱の考え方. *Modern Physician* 2011; 31: 1288-91.
- 31) Abdullahi YS, Athanasopoulos LV, Casula RP, et al: Systematic review on the predictive ability of frailty assessment measures in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 619-24.
- 32) Afilalo J: Frailty in patients with cardiovascular disease: Why, when, and how to measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011; 5: 467-72.
- 33) Afilalo J, Kim S, O'Brien S, et al: Gait speed and operative mortality in older adults following cardiac surgery. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 314-21.

**特集**

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

### 3. 心臓リハビリ代替法としての神経筋電気刺激療法： 現況と将来展望

岩津 弘太郎\*<sup>1</sup>、飯田 有輝\*<sup>2</sup>、小林 聖典\*<sup>3</sup>、山田 純生\*<sup>4</sup>**はじめに**

神経筋電気刺激療法 (neuromuscular electrical stimulation: NMES) は経皮的に電流を流すことで筋収縮を誘発し、それに伴う生理学的な反応を治療に応用した物理療法の一つである。NMES は随意努力を必要とせずに筋活動を誘発することができることから、心臓リハビリテーション(心臓リハビリ)領域では、重症心不全や外科術後など安静を余儀なくされる患者における運動療法の代替法となることが期待されている。本稿では、心臓リハビリ領域における NMES の現況と今後の将来展望について、これまでの我々の検討を含めて概説する。

**NMES の歴史**

電気刺激を医学的治療に応用した歴史は古く、紀元前 47 年にまでさかのぼる。ローマ人医師の Scribonius Largus がシビレエイの発生する電気を頭痛や痛風の治療に用いた記録が残っている<sup>1)</sup>。1790 年に Luigi Galvani によって筋収縮が生体電気によって起こることが発見され、1831 年の Michael Faraday による発電機の発明を経て、1871 年 Guillaume Duchenne がモーターポイントを発見、体外的に電気刺激を与えて筋収縮を誘発する技術が確立されたとされる<sup>2)</sup>。このことにより電気刺激の医療への応用が飛躍的に広まり、電気治療 (electrotherapy) と称されるようになった。リハビリテーション領域における電気治療の報告は、1961 年 Wladimir Theodore Liberson らが脳梗塞後の片麻痺患者において歩行時の内反尖足の矯正に用いたものが最初とされる<sup>3)</sup>。以降、電気治療はさまざまな様式で臨床応用され、運動機能の回復や補助、疼痛軽減を目的に実施されている。

NMES は、電流によって骨格筋に強縮を引き起こし、骨格筋量や筋力を改善することを目的とした電気治療の一つである<sup>4)</sup>。従来、NMES は整形

外科や宇宙医学、スポーツ医学の領域において筋萎縮や筋力低下の予防目的に適用されてきた<sup>5~7)</sup>。一方、循環器領域では、心臓の電気的不安定性すなわち不整脈に与える影響への懸念から、NMES は積極的に適用されてこなかった。1980 年代後半に慢性心不全 (CHF) に特異的な骨格筋機能異常の存在が明らかとなり<sup>8,9)</sup>、治療標的としての骨格筋の重要性が認識されるようになったが、まだその時点では NMES をその改善方策として適用することは想定されていなかった。CHF 患者への NMES 適用の具体的試みが始まったのは 1990 年代後半である。それから 2010 年にかけて回復期や維持期の CHF 患者を対象に NMES を適用したランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が数多く実施され、NMES が有害事象を起こさず骨格筋量や筋力、運動耐容能を改善することが報告された<sup>10)</sup>。その後、臨床においても徐々に病態により安静を余儀なくされる重症 CHF 患者への NMES の適用が検討され始め、今日に至っている。また、集中治療領域では、2010 年頃から重症敗血症や重症肺炎患者の骨格筋機能改善方策として NMES が適用されてきており<sup>11)</sup>、NMES は病態が安定した慢性期から不安定な急性期へ、軽症からより重症患者へと適応が拡がりつつある。

**NMES の作用機序**

NMES は、電流によって運動ニューロンに脱分極を起こし、骨格筋に強縮を起こす。NMES が一定期間継続されることで神経系と骨格筋の適応が生じ、筋力や骨格筋量が増加する<sup>12,13)</sup>。NMES に伴う神経系と骨格筋の適応反応については、健常者において数多く報告されている。

**A. 神経系の適応**

NMES に伴う神経系の適応は、NMES による筋力の改善が、初期においては筋断面積の増加を伴わないことから<sup>14)</sup>、その存在が指摘されるように

\*<sup>1</sup>国家公務員共済組合連合会枚方公済病院リハビリテーション科、\*<sup>2</sup>愛知厚生連海南病院リハビリテーション科

\*<sup>3</sup>名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション部、\*<sup>4</sup>名古屋大学大学院医学系研究科保健学



なった。神経系の適応には、脊髄前角細胞より末梢の神経系の適応 (spinal adaptation) と脊髄よりも中枢の神経系の適応 (supraspinal adaptation) の2種類がある<sup>13)</sup>。NMES に伴う spinal adaptation は、運動単位の参加動員数や脊髄前角細胞の興奮性を指標とした検討が報告されている。運動単位の参加動員数は、NMES によって増加するという報告<sup>14)</sup>と変わらないという報告<sup>15)</sup>が混在しており、一定の見解が得られていない。一方、脊髄前角細胞の興奮性については NMES では変化を認めないとする報告が多い<sup>16,17)</sup>。

supraspinal adaptation は、NMES により刺激側のみでなく非刺激側にも筋力増加を認める“cross education”という現象が報告されたことによつて<sup>18)</sup>、その存在が注目されるようになった。fMRI を用いた横断研究では、NMES 実施中に刺激側の小脳、非刺激側の一次運動野、一次体性感覚野、前運動野、両側の二次体性感覚野、補足運動野、前帯状皮質などの活動を認めたことが報告されている<sup>19~21)</sup>。これらを踏まえ、現在のところ、NMES による神経系の適応は主に中枢神経系の適応が中心であると考えられている<sup>13)</sup>。

## B. 骨格筋の適応

NMES に伴う骨格筋の適応は、筋肥大と組成の変化である。NMES は骨格筋を肥大させる。NMES による筋肥大は介入開始から4週間までは認めず、8週間後に認めることが報告されており<sup>14)</sup>、筋肥大が起こるまでには通常の運動刺激と同様、一定以上の介入期間が必要であることが示されている。

NMES は骨格筋の組成も変化させる。NMES による筋肥大は遅筋線維と速筋線維の両者に認めるものの、その構成タンパクであるミオシン重鎖アイソフォームは速筋タイプよりも遅筋タイプの方が増加することが報告されている<sup>22)</sup>。また、NMES が骨格筋細胞内の酸化酵素を増加させ、解糖系酵素を減少させることや、抗酸化作用を持つタンパク質を増加させることも報告されている<sup>22,23)</sup>。一方で、遅筋タイプよりも速筋タイプのミオシン重鎖アイソフォームの方が増加すると

いう報告もあり<sup>12)</sup>、NMES による筋組成の変化には多様性があることが指摘されている。この多様性の背景には、対象者ごとの筋組成の違いが関係することが示唆されている<sup>12,22)</sup>。すなわち、遅筋タイプが少ない対象者では遅筋タイプが増加し、速筋タイプが少ない対象者では速筋タイプが増加するというものである。したがって、NMES は低下している筋線維タイプを増加させることによって、偏った筋組成を是正する働きがあると解釈することができるが、刺激強度や波形の違いも関係する可能性が高く、期待する効果に応じて NMES の適応方法を検討することが必要である。

## C. 運動療法との違い

前述のように、NMES は骨格筋を肥大させ、筋力発揮に優れた速筋タイプと有酸素代謝能力に優れた遅筋タイプの両者を増加させる。これは、運動療法において主にレジスタンストレーニングで得られる効果(筋肥大・筋力増強)と持久性トレーニングで得られる効果(有酸素代謝能力の向上)であり、NMES は2つのトレーニング効果を併せ持つと言うことができる。NMES によるトレーニングにこのような特徴があることは、NMES による運動単位の動員の方法に特異性があることに起因している<sup>4)</sup>。表1に随意収縮とNMES における運動単位の動員の違いを示した。随意収縮では、遅筋線維の運動単位から順に動員され、発揮される筋力の増加に伴い速筋線維の運動単位が動員される(サイズの原理)。一方、NMES では発揮される筋力に関係なく、常に遅筋線維と速筋線維の運動単位が同時に動員される。すなわち、NMES は弱い筋収縮であっても速筋線維が動員され、強い筋収縮であっても遅筋線維が動員されるということである。これがNMES によるトレーニング効果がレジスタンストレーニングと持久性トレーニングの両方の特性を含んでいる所以と言われている。

一方、NMES によるトレーニングには上記のような特性のためにデメリットも存在する。NMES によるトレーニングは筋疲労が起きやすい<sup>4,24)</sup>。NMES では弱い筋収縮でも疲労しやすい速筋線維

表1 随意努力とNMESによる運動単位の動員の違い

	随意収縮	NMES
時間的要素	非同期的	同期的
空間的要素	表層と深層の運動単位	表層の運動単位 (電極の近く)
	動員される運動単位が入れ替わる 全ての運動単位が動員される (最大収縮時)	動員される運動単位が常に同じ 全ての運動単位は動員されない (最大収縮時)
順序的要素	選択的に動員 (遅筋→速筋)	非選択的に動員 (遅筋も速筋も同時)

の運動単位が動員される。さらに、繰り返し筋収縮を起こす際、随意収縮では収縮毎に参加する運動単位が異なるため運動単位あたりの代謝コストが分散されるのに対し、NMES では動員される運動単位が常に同じであるため一部の運動単位に代謝コストが偏り疲労が蓄積しやすい。

したがって、NMES を臨床応用する際には上記のような NMES の特性を理解し、正の効果と負の効果のバランスより適応を考えていくことが必要である。

### NMES のエビデンス

心臓リハビリ領域において、NMES は主に回復期から維持期の CHF 患者を対象とした検討が数多く行われ、その有効性が報告されている。NMES は対照群と比較して CHF 患者の運動耐容能(最大酸素摂取量、6分間歩行距離)や、下肢筋力、血管内皮機能、健康関連 QOL を改善することが RCT のメタ解析にて示されている<sup>10)</sup>。また、NMES による最大酸素摂取量の改善度は NMES の総実施時間と正の相関を示し<sup>10)</sup>、実施時間が合計で 30 時間未満では改善を認めないことも報告されている<sup>25)</sup>。また、従来の運動療法との比較では有酸素トレーニングとの比較が行われており、NMES は 6分間歩行距離では有酸素トレーニングと比べて改善度に差はないが、最大酸素摂取量では有酸素トレーニングに劣ることが示されている<sup>10)</sup>。したがって、現在のところ NMES は自発的な運動が困難な安定期の CHF 患者における運動療法の代替法として位置づけられている。

一方、急性期心臓リハビリにおける NMES のエビデンスは未だ十分に構築されていない。しかしながら、集中治療管理を必要とするような重症敗血症や呼吸不全患者を対象に NMES を適用した RCT は報告されており、研究間の不均一性からメタ解析には至っていないものの、NMES が有害事象なく骨格筋量や筋力の低下を軽減させることが系統的レビューにて示されている<sup>11)</sup>。ただ、こ

れらの報告には循環器疾患の患者は含まれておらず、循環器領域の急性期における NMES の安全性や有効性に関しては徐々に報告が蓄積している段階である。

### 我々の成績

治療技術の進歩による救命率の向上や社会の高齢化に伴い、心臓リハビリにおいてもより重症な患者により早期から介入することが重要視されるようになった。急性期の循環器疾患患者は病態や症状のために安静を余儀なくされることが多く、急性期心臓リハビリにおける NMES の有用性は高い。我々はこれまで急性期心臓リハビリでの NMES 適用を念頭に、少ない電流でより強い筋収縮を誘発できる NMES を開発し、検討を重ねてきた。

#### A. 心臓血管外科術後

手術侵襲に伴う筋タンパク異化の亢進は、骨格筋量の減少を介して身体機能を低下させる。我々は、心臓血管外科術後患者において筋タンパク異化の指標である尿中 3-メチルヒスチジン (3-MH) 値が手術後翌日から上昇し、4 日目にピークを迎えることを示し、さらに術後 5 日間における 3-MH の累積値が術後の筋力低下と関連することを示した<sup>26)</sup>(図 1)。これらは術後筋力低下の予防には術後 3 日以内の筋タンパク異化の抑制が鍵であることを示すものであるが、手術後早期に自発的な運動療法を行うことは困難であることより、我々は NMES をその代替法として機能させることとした。

まず、手術翌日から 5 日目にかけて NMES を実施し安全性と有効性を検討した。安全性の検討では、NMES の忍容性、NMES 実施中の異常な心拍血圧反応、術後不整脈の発生頻度について基準を設け、その基準を満たすか否かを調査した。その結果、すべての基準を満たし心血管外科手術後翌日からでも NMES が安全に実施可能であることが示された<sup>27)</sup>(表 2)。さらに、NMES の効果につ

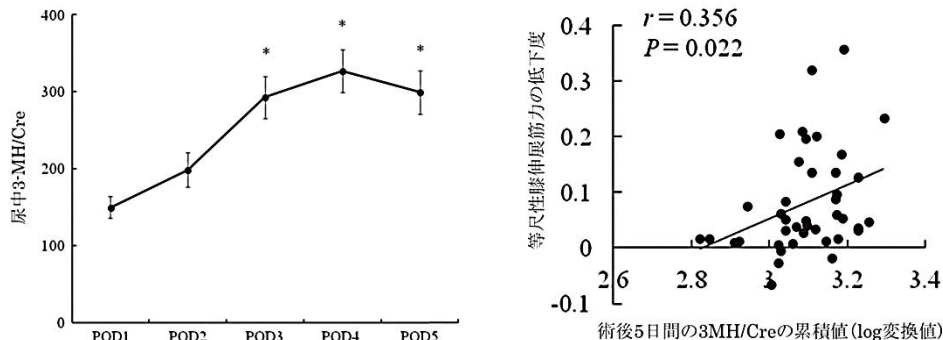


図 1 心血管外科術後における 3-MH/Cre の推移と筋力との関連

\* :  $p < 0.01$  vs POD1, POD: postoperative day

表2 心血管外科術後における NMES の安全性

評価指標	判定基準	結果
コンプライアンス	>80%	89.7% (61/68)
心血管反応		
収縮期血圧の変化	全例で<±20 mmHg	100%
心拍数の変化	全例で<±20 拍/分	100%
新規心房細動発症	冠動脈バイパス術後症例<30%	26.9% (7/26)
	弁置換・形成術症例<40%	18.2% (4/22)
	大血管・複合手術症例<50%	20.0% (4/20)
体外式ペースティング不全		0%
持続性 VT or VF		0%

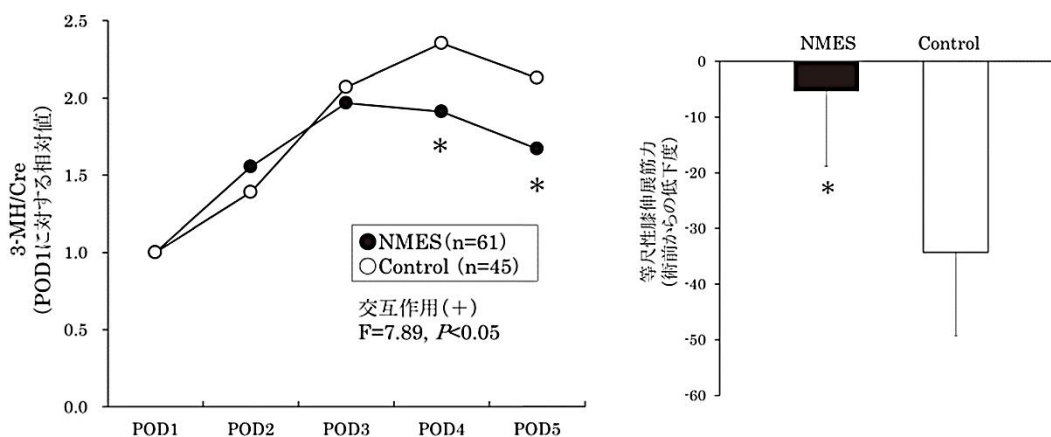


図2 心大血管外科術後における NMES の効果  
\* : p<0.05 vs Control、POD: postoperative day

いて、手術後の尿中 3-MH をメインアウトカムとした非ランダム化比較試験にて検討したところ、NMES 実施群では手術後 3-MH の上昇と下肢筋力の低下が抑制された<sup>28)</sup>(図2)。これらの結果は、NMES が心血管外科手術後の筋タンパク異化とそれに伴う筋力低下の抑制方策となる可能性を示唆しており、おそらく、異化が亢進しやすい対象など適応を明確にすることで有用性が確立されてくるものと考えている。

**B. 重症心不全**

重症心不全では、神経体液性因子の活性化、炎症性サイトカインの産生亢進、身体非活動、そして低栄養状態を背景とした骨格筋量の減少が起きており、運動耐容能低下の主因となっている<sup>29)</sup>。重症心不全患者も、特に急性期においては自発的な運動療法を積極的に実施することが困難であり、NMES の良い適応となる可能性がある。我々は、左室補助循環装置 (LVAD) の適応となった重症心不全患者に対し LVAD 装着術前に NMES を施行し、

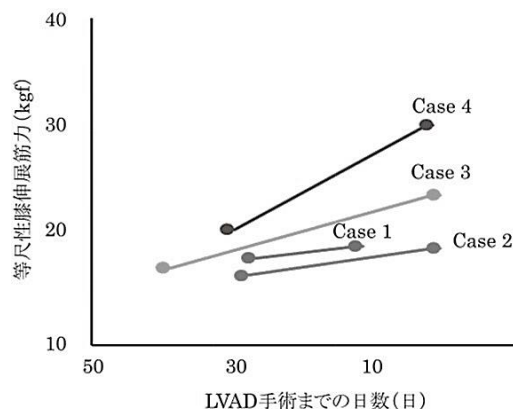


図3 LVAD 術前の重症心不全患者における NMES の効果

全例において有害事象を認めることなく下肢筋力の改善を認めた<sup>30)</sup>(図3)。さらに下肢筋力の改善度が筋タンパク分解の程度と関連することも認めており、NMES は重症心不全患者の骨格筋量

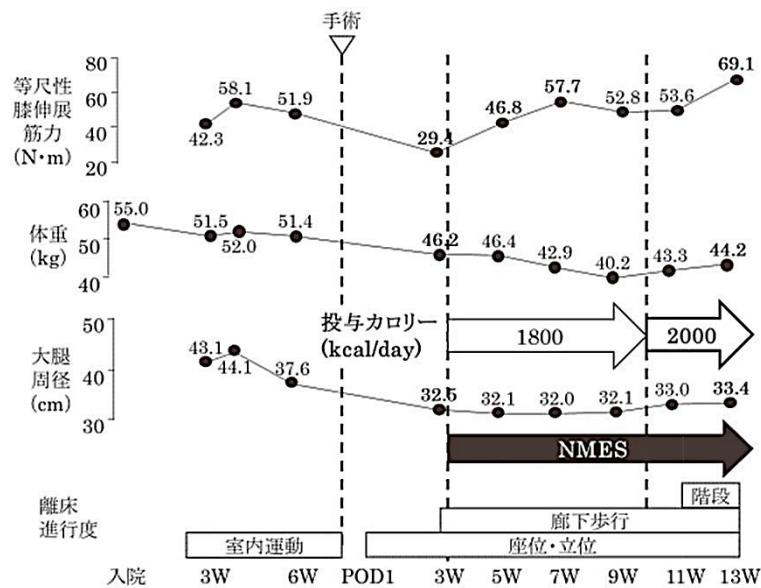


図4 LVAD術後症例におけるNMESの効果

の改善方策となる可能性を報告した<sup>30)</sup>。

また、LVAD装着後患者では、重症心不全という基礎の病態に手術侵襲が加わることにより、さらに筋タンパク異化が亢進し骨格筋量が減少する。心血管外科術後症例では術後5日間における尿中3-MH/Creのピーク値が中央値で352(範囲:191~630)なのに対し、LVAD症例では476(範囲:223~993)と高い<sup>31)</sup>。LVADによって循環動態が改善するにも関わらず、術後も低運動耐容能が遷延する背景には、この骨格筋量の減少や筋力低下が関係していると言われており<sup>32,33)</sup>、我々はNMESを早期から適応することでLVAD埋め込み術後の運動耐容能や骨格筋量ならびに筋力の回復を促進する新しい心リハプログラムを開発ができると考えている。図4に、LVAD症例に対し術後NMES介入を実施した際の大腿周囲長と下肢筋力の経過を示したが、LVAD装着術後に下肢筋力は術前の約50%程度にまで低下したものの、NMES開始から4週間で術前と同レベルまで改善している<sup>34)</sup>。一方、大腿周囲長の増加は認めず体重は減少傾向であったが、NMES介入開始から7週目に摂取カロリーを1800 kcal/dayから2000 kcal/dayに増やしたところ、両者の増加を認め、下肢筋力にも更なる増加を認めた。これは、NMESがLVAD症例における骨格筋量や筋力の改善方策となる可能性と共に、その有効性に栄養状態が影響することを示している。低栄養は異化促進因子であることより、LVAD周術期のNMESは栄養療法との併用効果で検討することが重要と思われる。

### C. フレイル

フレイルは、生理学的な予備能の低下を背景に様々なストレスに対する脆弱性が増加した状態と定義され<sup>35)</sup>、様々な循環器疾患の予後規定因子

となることが報告されつつある<sup>36)</sup>。我々もフレイルがCHF患者の予後因子となることを確認しており<sup>37)</sup>、特にCHFにおける心臓リハビリ医療ではフレイル進行の改善・予防が重要であることを提唱してきた<sup>38)</sup>。フレイルの進行には、遺伝的素因や加齢などに加え、神経体液性因子の活性化や、酸化ストレス、炎症性サイトカインの産生亢進が関与していることが知られている<sup>39)</sup>。これらに加えてCHFではカヘキシアなど、病態特異的にフレイルをきたす機序も存在するが、いずれにしてもフレイルとCHFはその発症や病態の進行において互いに密接に関係する。急性増悪によって急性期病院に入院したCHF患者のうち、退院時にフレイルと判定された患者は心不全再入院が40%に上ることも報告されており<sup>37)</sup>、フレイル自体が予後改善の治療標的となることもあり得る。

現在、我々は、入院期におけるCHF患者のフレイルの発症・進行の予防方策として、NMESを適用することを発案し、その有効性に関する検討を進めている。予備研究として実施したcase series studyでは、急性期病院に入院中のCHF患者に対し、入院中の心臓リハビリに加えてNMESを実施した。その対象を、NMESを実施しなかった症例と比較したところ、NMES実施症例におけるShort Physical Performance Batteryの改善度は有意に大きく、10m歩行速度の改善度も大きい傾向が認められた(図5、未発表データ)。これは、NMESが急性期CHF患者におけるフレイル改善もしくは予防策となる可能性が高いことを示唆しており、今後さらなる検討を進める予定である。

### 将来展望

人工心肺装置の開発に伴う心臓血管外科手術

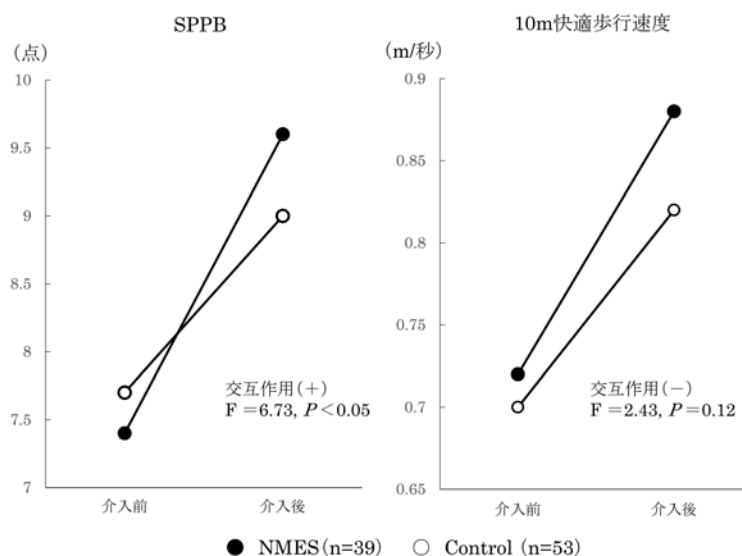


図5 NMESに伴うフレイル指標の変化  
SPPB: Short Physical Performance Battery

の進歩や、カテーテル治療機器の開発に伴う冠動脈疾患への急性期再灌流療法の進歩など、循環器医療はテクノロジーを導入することによって発展をとげてきた。我々は同様に、NMESというテクノロジーの導入で、循環器治療における心臓リハビリをより発展させることができると考えている。循環器疾患には、本稿で述べてきた心血管外科術後やLVAD術後、CHF患者の他にも、大血管疾患や心移植後患者などNMESの適応が期待される対象は多い。今後は、これら個々の疾患におけるNMESの安全性や有効性の検討を進め、心臓リハビリにおけるNMESの適応を整理していくことが必要である。また、新たなNMESの開発や、他の治療法と組み合わせたハイブリッド療法の開発なども期待されるが、これらの進歩はおそらく、社会の高齢化が強力に後押しするに違いない。

文 献

- 1) Cambridge NA: Electrical apparatus used in medicine before 1900. Proc R Soc Med 1977; 70: 635-41.
- 2) Heidland A, Fazeli G, Klassen A, et al: Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. Clin Nephrol 2012; 79 (Suppl 1): S12-23.
- 3) Liberson WT, Holmquest HJ, Scot D, et al: Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients. Arch Phys Med Rehabil 1961; 42: 101-5.
- 4) Maffiuletti NA: Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. Eur J Appl Physiol 2010; 110: 223-34.

- 5) Eriksson E, Häggmark T: Comparison of isometric muscle training and electrical stimulation supplementing isometric muscle training in the recovery after major knee ligament surgery. A preliminary report. Am J Sports Med 1979; 7: 169-71.
- 6) Duvoisin MR, Convertino VA, Buchanan P, et al: Characteristics and preliminary observations of the influence of electromyostimulation on the size and function of human skeletal muscle during 30 days of simulated microgravity. Aviat Space Environ Med 1989; 60: 671-8.
- 7) Delitto A, Brown M, Strube MJ, et al: Electrical stimulation of quadriceps femoris in an elite weight lifter: a single subject experiment. Int J Sports Med 1989; 10: 187-91.
- 8) Wiener DH, Fink LI, Maris J, et al: Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. Circulation 1986; 73: 1127-36.
- 9) Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al: Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. Circulation 1989; 80: 1338-46.
- 10) Smart NA, Dieberg G, Giallauria F: Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2013; 167: 80-6.
- 11) Parry SM, Berney S, Granger CL, et al: Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review. Crit Care Med 2013; 41: 2406-18.
- 12) Minetto MA, Botter A, Bottinelli O, et al: Variability in muscle adaptation to electrical stimulation. Int J Sports Med 2013; 34: 544-53.
- 13) Hortobágyi T, Maffiuletti NA: Neural adaptations to

- electrical stimulation strength training. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2439-49.
- 14) Gondin J, Guette M, Ballay Y, et al: Electromyostimulation training effects on neural drive and muscle architecture. *Med Sci Sport Exerc* 2005; 37: 1291-9.
  - 15) Colson SS, Martin A, Van Hoecke J: Effects of electromyostimulation versus voluntary isometric training on elbow flexor muscle strength. *J Electromyogr Kinesiol* 2009; 19: e311-9
  - 16) Maffioletti NA, Pensini M, Scaglioni G, et al: Effect of electromyostimulation training on soleus and gastrocnemii H- and T-reflex properties. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 601-7.
  - 17) Jubeau M, Zory R, Gondin J, et al: Late neural adaptations to electrostimulation resistance training of the plantar flexor muscles. *Eur J Appl Physiol* 2006; 98: 202-11.
  - 18) Hortobágyi T, Scott K, Lambert J, et al: Cross-education of muscle strength is greater with stimulated than voluntary contractions. *Motor Control* 1999; 3: 205-19.
  - 19) Han TR, Chung SG, Shin HI: Gait patterns of transtibial amputee patients walking indoors barefoot. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 96-100.
  - 20) Smith GV, Alon G, Roys SR, et al: Functional MRI determination of a dose-response relationship to lower extremity neuromuscular electrical stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res* 2003; 150: 33-9.
  - 21) Blickenstorfer A, Kleiser R, Keller T, et al: Cortical and subcortical correlates of functional electrical stimulation of wrist extensor and flexor muscles revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 963-75.
  - 22) Gondin J, Brocca L, Bellinzona E, et al: Neuromuscular electrical stimulation training induces atypical adaptations of the human skeletal muscle phenotype: a functional and proteomic analysis. *J Appl Physiol* 2011; 110: 433-50.
  - 23) Sillen MJ, Franssen FM, Gosker HR, et al: Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e69391.
  - 24) Delitto A, Snyder-Mackler L: Two theories of muscle strength augmentation using percutaneous electrical stimulation. *Phys Ther* 1990; 70: 158-64.
  - 25) Gomes Neto M, Oliveira FA, Reis HF, et al: Effects of neuromuscular electrical stimulation on physiologic and functional measurements in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36: 157-66.
  - 26) Iida Y, Yamazaki T, Kawabe T, et al: Postoperative muscle proteolysis affects systemic muscle weakness in patients undergoing cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2014; 172: 595-7.
  - 27) Iwatsu K, Yamada S, Iida Y, et al: Feasibility of Neuromuscular Electrical Stimulation Immediately After Cardiovascular Surgery. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 63-8.
  - 28) Iwatsu K, Iida Y, Kono Y, et al: Neuromuscular electrical stimulation may attenuate muscle proteolysis after cardiovascular surgery: A preliminary study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 153: 373-9.e1.
  - 29) Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H: Exercise intolerance in chronic heart failure-skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J* 2013; 77: 293-300.
  - 30) 小林聖典, 六鹿雅登, 藤本和朗, 他: 重症心不全患者の下肢筋力は 植込型 LVAD 装着術前に改善可能か. 第22回日本臨床補助人工心臓研究会学術集会. 2016.
  - 31) 小林聖典, 六鹿雅登, 藤本和朗, 他: LVAD 装着周術期の上腕周囲径変化は 骨格筋蛋白分解を反映する可能性がある. 第81回日本循環器学会学術集会. 2017.
  - 32) Nissinoff J, Tian F, Therattil M, et al: Acute inpatient rehabilitation after left ventricular assist device implantation for congestive heart failure. *PM R* 2011; 3: 586-9.
  - 33) Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, et al: Muscular strength and cardiorespiratory fitness are associated with health status in patients with recently implanted continuous-flow LVADs. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33: 396-400.
  - 34) 岩津弘太郎, 小林聖典, 河野裕治, 他: LVAD 装着症例の早期リハビリテーション介入. 第41回日本集中治療医学会学術集会. 2014.
  - 35) Clegg A, Young J, Iliffe S, et al: Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62.
  - 36) Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al: Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 747-62.
  - 37) Yamada S, Kamiya K, Kono Y: Frailty may be a risk marker for adverse outcome in patients with congestive heart failure. *ESC Hear Fail* 2015; 2: 168-70.
  - 38) 山田純生: 急性心筋梗塞,慢性心不全のリハビリテーション. *診断と治療*. 2014; 102: 367-76.
  - 39) Goldwater DS, Pinney SP: Frailty in advanced heart failure: A consequence of aging or a separate entity? *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9(Suppl 2): 39-46.

## 特集

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 4. 集中治療室での呼吸循環管理と 早期リハビリテーションをどう両立させるか？

佐藤 直樹\*

### はじめに

集中治療領域において早期からのリハビリテーションは非常に注目されており、少しずつであるがエビデンスが構築されていきている。一方で、わが国において、集中治療室における早期リハビリテーションの実際は、重要性は理解しているが、どのように導入し実践するかについて十分にコンセンサスが得られているわけではない。こうした中、日本集中治療医学会では、早期リハビリテーション検討委員会を立ち上げ、根拠に基づくエキスパートコンセンサスが、2017年に委員会報告として公表された<sup>1)</sup>。循環器領域では、急性期の心臓リハビリテーションについての十分なコンセンサスはない為、ここでは、この集中治療領域でのコンセンサスについて総括し、そこに循環器系に関する考察を加えることとする。

### 早期リハビリテーションの重要性と目的

近年、post-intensive care syndrome (PICS)として、集中治療室在室中あるいは退室後に生じる運動機能、認知機能、精神の障害をしっかりと把握し、最大限に予防改善をすべきであるとの提唱がなされた<sup>2)</sup>。この中で、運動機能の低下は、ICU-acquired weakness (ICU-AW)とも称され、集中治療後の生存者の25%以上に起こると言われている。さらに、多施設研究の報告では、集中治療室からの生存者は、入院前に比してほぼ倍の割合(64%)で、6か月後の運動機能に問題があることが明らかにされている<sup>3)</sup>。このように、ICU-AWに対する対応という観点からも、早期リハビリテーションは重要な治療のひとつとして行うべきであると言える。

早期リハビリテーションの定義は、2017年に公表された「集中治療における早期リハビリテーション～根拠に基づくエキスパートコンセンサス」によれば、「疾患の新規発症、手術または急性増悪から48時間以内に開始される運動機能、呼吸

機能、摂食嚥下機能、消化吸収機能、排泄機能、睡眠機能、免疫機能、精神機能、認知機能などの各種機能の維持、改善、再獲得を支援する一連の手段」のことである、とされている<sup>1)</sup>。その目的は、1) 機能の喪失や減退の予防・減速、2) 機能の回復や改善、3) 失われた機能の代償、4) 現在の機能の維持である。

### 早期リハビリテーションの有用性

早期リハビリテーションの有用性に関して、鎮静および人工呼吸管理中の重篤な集中治療室入室患者を対象とした研究によると、早期離床や早期からの積極的な運動は、退院時や退室時の日常生活動作(ADL)再獲得効果に関して、退院時の機能的評価および自立度が有意に改善することが明らかにされている<sup>1)</sup>。

挿管下人工呼吸患者の歩行練習を含めた運動療法によるADL再獲得効果については、挿管下人工呼吸患者に対して、早期から歩行を含めた運動療法を開始することは、歩行能力を改善する可能性があり、総じて基本的なADL再獲得に効果がある可能性があることが示されている。また、早期離床や早期からの積極的な運動は、集中治療室滞在日数の短縮、人工呼吸器離脱促進、退院時のQOLについては改善する可能性が示唆されている。さらに、早期リハビリテーションは、挿管下人工呼吸患者に対しても安全に施行可能で、せん妄も改善する効果が示唆されている。このような早期リハビリテーションによる効果は、冠動脈バイパス術後の患者で、気管挿管が遷延している患者に対しても、呼吸器離脱までの期間、集中治療室滞在日数、予後改善効果があることを示す前向き研究も最近報告されている<sup>4)</sup>。

### 早期リハビリテーションの施行条件

まず、適正な鎮痛鎮静プロトコルを行う。これにより、早期離床に良い影響を及ぼす可能性が示唆されている。集中治療室における早期離床や早

\*日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科・集中治療室

期からの積極的な運動による有害事象の発生頻度は低いとされているが、早期離床や早期からの積極的な運動の開始前に患者の問題点を評価し、安全の確保と治療効果を判定するために適切なバイタルサインのモニタリングを行うことが大切である。エキスパートコンセンサスから早期リハビリテーション導入禁忌が示されている<sup>1)</sup>。患者の状態に関連する主なものは以下である。

- 1) 過度に興奮して必要な安静や従命行為が得られない場合 (Richmond Agitation-Sedation Scale: RASS $\geq$ 2)
- 2) 運動の協力が得られない重篤な覚醒障害 (RASS $\leq$ -3)
- 3) 不安定な循環動態で大動脈バルーンパンプ (IABP) などの補助循環を必要とする場合
- 4) 強心昇圧薬を大量に投与しても、血圧が低す

ぎる場合

- 5) 体位を変えただけで血圧が大きく変動する場合
- 6) 切迫破裂の危険性のある未治療の動脈瘤がある場合
- 7) コントロール不良の疼痛がある場合
- 8) 活動性出血がある場合

これに加えて実際に早期リハビリテーションを行う側の条件もあり、特に安全性を確保するためのスタッフが揃わない場合は行うべきでないことが示されている。エキスパートコンセンサスが提案する早期リハビリテーション安全基準を表1に示す<sup>1)</sup>。体外式膜型人工肺 (ECMO) の中でも VV (veno venous)-ECMO 装着下での、ベッド上で体を起こすなどの早期からの積極的な運動や早期離床については、トレーニングされたチー

表1 治療の安全基準(文献<sup>1)</sup>より引用)

絶対禁忌(レベル1)	心拍 ・最近の心筋虚血 ・HR<40/min と >130/min 血圧 ・MAP<60 mmHg と >110 mmHg SaO <sub>2</sub> ・90%以下 換気指標 ・FiO <sub>2</sub> : 0.6 以上 ・PEEP: 10 cmH <sub>2</sub> O 以上 呼吸数 ・40/min 意識レベル ・RASS: -4, -5, 3, 4 強心薬 ・高容量の強心薬 ・ドパミン>10 $\mu$ g/kg/min ・ノルアドレナリン>0.1 $\mu$ g/kg/min 体温 ・ $\geq$ 38.5°C ・ $\leq$ 36°C
相対的禁忌(レベル3か4)	・臨床的視点 ・意識レベルの低下 ・発汗 ・異常な顔色 ・痛み ・疲労感 ・不安定な骨折 ・動く時に危険となるラインがある ・神経学的に不安定: ICP $\geq$ 20 cmH <sub>2</sub> O

HR; 心拍数, MAP; 平均動脈圧, SaO<sub>2</sub>; 動脈酸素分圧, RASS; Richmond Agitation-Sedation Scale, ICP; 頭蓋内圧.



表2 早期離床や早期からの積極的な運動の開始基準(文献<sup>1)</sup>より引用)

	指標	基準値
意識	Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)	-2 ≤ RASS ≤ 1 30分以内に鎮静が必要であった不穏はない
疼痛	自己申告可能な場合 numeric rating scale (NRS) もしくは visual analogue scale (VAS)	NRS ≤ 3 もしくは VAS ≤ 3
	自己申告不能な場合 behavioral pain scale (BPS) もしくは Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)	BPS ≤ 5 もしくは CPOT ≤ 2
呼吸	呼吸回数	< 35/min が一定時間持続
	酸素飽和度 (SaO <sub>2</sub> )	≥ 90% が一定時間持続
	吸入酸素濃度 (FiO <sub>2</sub> )	< 0.6
人工呼吸器	呼吸終末陽圧 (PEEP)	< 10 cmH <sub>2</sub> O
循環	心拍数 (HR)	HR: ≥ 50/min もしくは ≤ 120/min が一定時間持続
	不整脈	新たな重症不整脈の出現がない
	虚血	新たな心筋虚血を示唆する心電図変化がない
	平均血圧 (MAP)	≥ 65 mmHg が一定時間持続
	ドパミンやノルアドレナリン投与量	24時間以内に増量がない
その他	・ ショックに対する治療が施され、病態が安定している	
	・ SAT ならびに SBT が行われている	
	・ 出血傾向がない	
	・ 動く時に危険となるラインがない	
	・ 頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) < 20 cmH <sub>2</sub> O	
	・ 患者または患者家族の同意がある	

元の血圧を加味すること。各数字については経験論的などころもあるのでさらに議論が必要である。

ムによる高度な管理下で慎重に行うことを妨げない。また、腎代替療法のバスキュラーアクセスカテーテルおよび動脈/静脈ラインに関して、早期離床や早期からの積極的な運動の際に重篤なイベントを引き起こす可能性は少ないが、カテーテルやラインの固定には十分な注意が必要である。

#### 早期リハビリテーション開始・中止基準

病状の好転や安定化と臓器機能が改善傾向にあり、生命の危機から脱したことが確認された後に、担当医の許可を得て、早期離床や早期からの積極的な運動は開始される。エキスパートコンセンサスから提案されている開始基準を表2に示す<sup>1)</sup>。

集中治療室における早期リハビリテーションの報告では、多くが呼吸状態、循環動態、意識自覚症状の変化によって中止基準は、いくつか報告されているが経験的なものであり、今後の検討が必要である。ただし、一般的に、神経学的・呼吸器系・循環器系異常が出現したり、自覚症状が出現したりした際には速やかに中止をする。また、デバイス不具合等の患者周辺状況の異常を認められた場合も直ちに中止をする。

#### まとめ

循環呼吸管理を行いながら、早期リハビリテーションについての概要をエキスパートコンセンサスに基づいて解説をした。集中治療領域における早期リハビリテーションの有用性はほぼ確立していると言える。しかし、実際に個々の患者にどのように導入し、どのような点に注意すべきかについてはまだ十分な検証がされているとは言えず、今後のさらなる研究が必要である。とくに、心不全等の循環器疾患における早期リハビリテーションについては、その有用性に関するエビデンスはほぼ皆無であるために、集中治療領域の研究結果や経験を参考にエビデンス構築を促進すべきであると考えられる。

#### 文献

- 1) 日本集中治療医学会早期リハビリテーション検討委員会. 集中治療における早期リハビリテーション～根拠に基づくエキスパートコンセンサス～. 日集中医誌 2017; 24: 255-303.
- 2) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al: Improving long-term outcomes after discharge

- 
- from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502-9.
- 3) Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, et al: An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 2013; 17: R100.
- 4) Dong Z, Yu B, Zhang Q, et al: Early Rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Int Heart J* 2016; 57: 241-6.

## 特集

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 5. 集中治療室における重症心不全に対する急性期心臓リハビリテーションの試み

玉城 雄也\*<sup>1</sup>、川上 将司\*<sup>2</sup>、後藤 葉一\*<sup>3</sup>

### 集中治療領域での「安静」は何をもたらすか

国立循環器病研究センターの内科系心血管集中治療室(Cardiovascular Care Unit: CCU)では、人工呼吸器管理や補助循環管理、心血管作動薬の持続静注を必要とする重症心不全患者が多く入室する。循環動態が不安定な心不全患者の急性期管理では、心負荷の軽減を目的に安静も治療の一つとして行われる。しかし、血行動態の悪化を懸念し、過度に安静の状態を強いることは、デコンディショニングを進行させ、ADLを低下させる。身体機能の低下は、退院後も家庭内や社会での役割遂行を困難にさせ、自尊心の低下から抑うつにつながり、さらにQOLを低下させるなど、悪循環に陥る。また、集中治療室でのせん妄の合併は、急性期のみならず長期予後を悪化させることが知られており<sup>1)</sup>、これらの病態への予防、そして適切な介入の重要性が近年注目されている。さらに、生命の危機的状況下で医療従事者から繰り返し説明された「安静」というキーワードは、急性期を乗り越え、回復期に移行した後も、「心不全＝安静」というイメージとして患者・家族の意識の中に残り続ける。このイメージは退院後の生活にも影響を与える可能性がある。

このように、安静という治療は必ずしもよい側面だけを持つものではない。こうした現状を踏まえて、近年は、集中治療室においても急性期から積極的にリハビリテーションを導入する試みがなされてきた<sup>2)</sup>。しかし、その多くの報告の対象患者は、血行動態に不安を抱える循環器疾患患者が除外されている場合も多く、急性期の心臓リハビリテーションにおいては、まだ明らかになっていない、多くの解決すべき課題が残されている。

### 集中治療室における早期リハビリテーションの重要性

集中治療室に入室する患者は、手術創、挿管チューブを含めたカテーテル類が挿入されている

ことによる疼痛や不快感、疾患や合併症による苦痛な身体症状、安静による腰痛や関節痛、今後の見通しが立たないことでの不安、せん妄、抑うつなどを抱えている。循環器疾患患者において、疼痛は自律神経系に影響を与え、心拍数や血圧を変動させることで、心不全悪化のリスクを高める。他にも、酸素消費量の増大、水分・ナトリウム貯留、凝固亢進などのデメリットがある。では、これらの苦痛をどのように取り除くべきだろうか。2002年に発表された集中治療室における、疼痛(Pain)・興奮(Agitation)・せん妄(Delirium)に関するガイドライン<sup>3)</sup>(PADガイドライン)では、鎮静薬の使用に関する内容が中心であり、臨床で問題となる疼痛・興奮・せん妄は、鎮静によって対処されてきた。しかし、過剰な鎮静は、呼吸器離脱遅延、せん妄・抑うつ・心的外傷後ストレス障害などの精神障害や免疫系への悪影響を引き起こすことが知られている<sup>4,5)</sup>。これらの問題を受けて、様々な検討からエビデンスの蓄積が進み、2013年に発表された新PADガイドライン<sup>6)</sup>では、鎮痛を中心としたできる限り浅い鎮静または無鎮静管理とせん妄の管理、早期離床などを含め、疼痛・興奮・せん妄に対する適切な病態管理が中心となり、集中治療管理の大きな変換期を迎えた。

また、新PADガイドラインを基本とし、人工呼吸器を装着した患者に特定した管理指針であるABCDEバンドルも推奨されている。ABCDEバンドルはA(Spontaneous Awakening Trial: SAT/毎日の鎮静覚醒トライアル)、B(Spontaneous Breathing Trial: SBT/毎日の人工呼吸器離脱トライアル)、C(Coordination and Choice of sedation or analgesic exposure: 適切な鎮静・鎮痛薬の選択)、D(Delirium monitoring and management: せん妄のモニタリングとマネジメント)、E(Early mobilization and Exercise: 早期離床とリハビリテーション)で構成されている。疼痛管理を十分に行った状態で、鎮静を中断しながら、人工呼吸器から離脱できるかを検討し、せん妄を適切に管理しな

\*<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬保健学研究科、\*<sup>2</sup>国立循環器病研究センター心臓血管内科部門、\*<sup>3</sup>公立八鹿病院

がら、早期離床に向けたリハビリテーションを行う。集中治療室入室後の早期から開始するリハビリテーションは、安全に実現可能であり、身体機能・末梢筋力・呼吸筋力・QOLの改善、人工呼吸器装着期間の短縮、せん妄期間の短縮、入院日数とICU在室日数の短縮に対して有用な効果<sup>2)</sup>が報告されている。

このように、集中治療室では、絶対安静で、患者の苦痛を取り除くには、深い鎮静こそが善であるという時代から、過剰な鎮静や安静は悪であり、できるだけ早期から覚醒し、リハビリテーションを開始する方が、患者にとっていい効果をもたらし、善であるという時代へと移りつつある。

**当センターCCUにおける循環器疾患患者における早期心臓リハビリテーション**

集中治療室の段階から積極的にリハビリテーションの導入を検討する傾向にある一方で、循環器疾患患者を対象とした早期リハビリテーションについては、まだ十分な安全性と有効性は検証されていない。集中治療室に入室する循環器疾患患者の多くは、ポンプ不全に陥っているか、もしくはその高リスク状態である。そのため、早期心臓リハビリテーションに対する最大の懸念は、運

動負荷による循環動態の変化、すなわち心不全の悪化である。そのため、安全に早期心臓リハビリテーションを実施するためには、適切な患者に、適切なタイミングで、適切なプログラムに沿って実施すべきであり、また実施中は循環動態の変化を十分に観察する必要がある。

図1、2に、当センターCCU独自の早期心臓リハビリテーションプログラムを示す。対象は、人工呼吸器・大動脈内バルーンポンピング(intra-aortic balloon pumping: IABP)・持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)管理中や心血管作動薬の持続静注管理中の重症心不全患者とし、明確な開始基準と中止基準を設定した。

**CCUにおける早期心臓リハビリテーションの実際と注意点**

**A. 早期心臓リハビリテーション開始基準**

当センターCCUでの早期心臓リハビリテーションの開始にあたっては、「早期心臓リハビリテーション開始基準」(図1・右)を満たすことを条件とする。患者によっては機械的補助循環や心血管作動薬使用が長期にわたる場合もあり、この期間のデコンディショニングが問題になる一方で、リハビリテーションが過剰な心負荷となつてはな

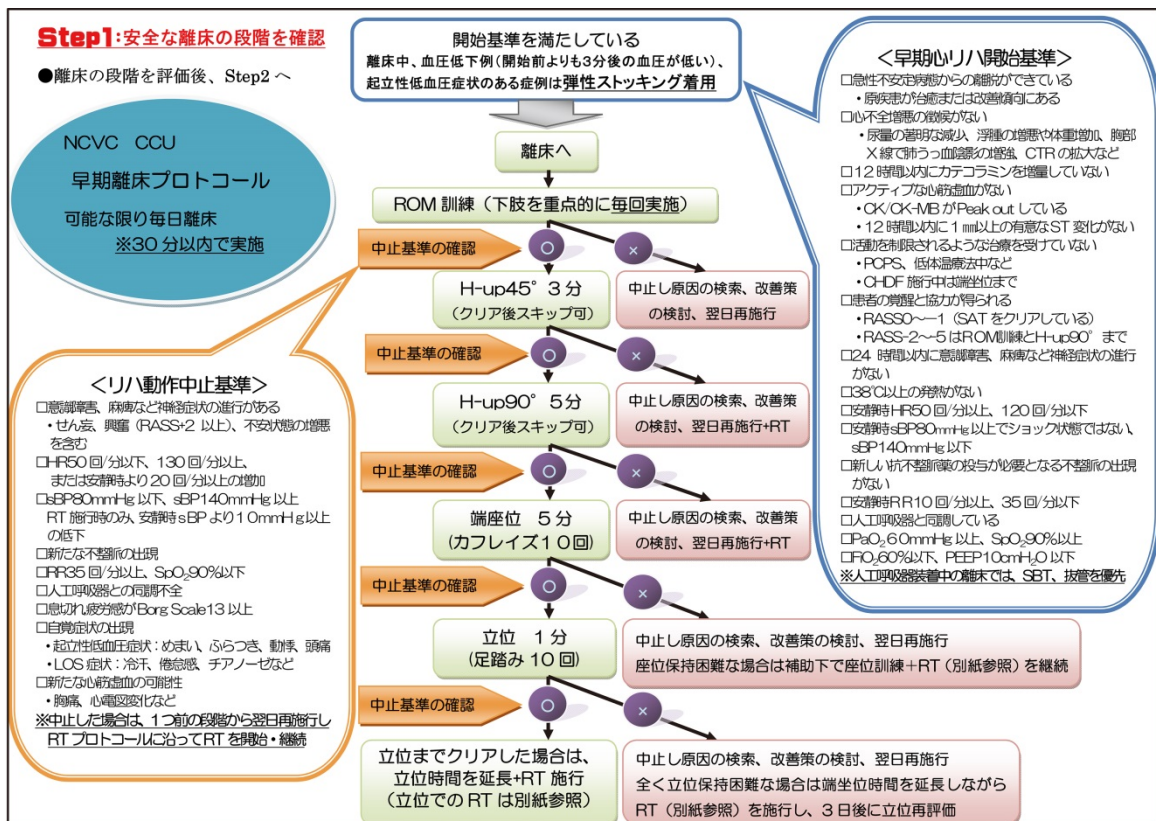


図1 国立循環器病研究センターCCUの早期心臓リハビリテーションプログラム  
(中央：離床時の段階的進行表、右：早期心臓リハビリテーション開始基準、  
左：リハビリテーション動作中止基準)

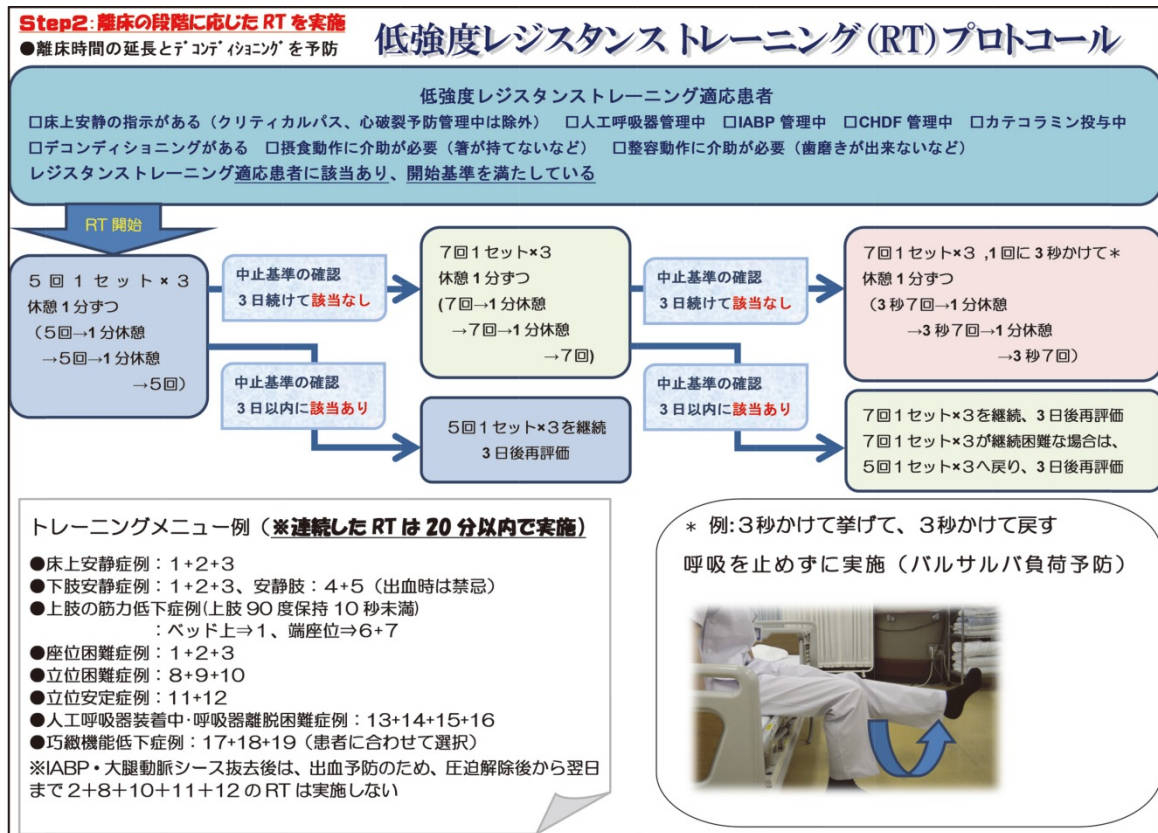


図2 低強度レジスタンストレーニング(RT)プロトコール  
(上：低強度 RT の適応と段階的進行表、左下：RT メニュー例)

らない。心血管作動薬の減量を開始、または減量できないが増量する必要もない状態であれば、臓器灌流を維持するための心拍出量が確保できていると推察でき、また食事(経管栄養を含む)や清潔・整容動作(他動的でも可)が問題なく行える状態であれば、酸素消費量の増加に対して代償可能であることが推察される。症例の病態によっては個別に判断する必要があるが、このような状態でも積極的に早期心臓リハビリテーションを開始する。

**B. 早期心臓リハビリテーション実施手順**

当センターCCUにおける早期心臓リハビリテーションの実施手順は以下の通りである。①CCU医師と看護師で早期心臓リハビリテーション開始基準を確認する。②患者の病態を考慮し、個別のリハビリテーション動作中止基準を設定するかを確認し、理学療法士(physical therapist: PT)に依頼する。③早期離床プロトコール(図1)に沿ってリハビリテーションを行う。初回離床時は医師が付き添い、PTが関節可動域訓練や移動動作を担当し、看護師は早期離床観察用フローシート(図3)に沿って観察・記録・ライン管理を行い、離床の各段階で、リハビリテーション動作中止基準(図1・左)に該当しないかを確認する。④安全

な離床の段階を確認後、医師・看護師・PTで協議し、今後の目標を決定する。目標は患者や家族の意向も取り入れ、1週間程度で達成可能な目標を設定する。目標達成を積み重ねることで自己効力感を高め、リハビリテーションに対する意欲を向上させるとともに精神的安定化を目指す。⑤低強度レジスタンストレーニング(RT)を行う(図2)。RTの適応を確認後、離床の段階に応じた運動メニューを決定する(図2・左下)。⑥離床時間の延長と低強度RTを併用し、PTが運動を担当、看護師が低強度RT観察用フローシート(図4)に沿って観察・記録・ライン管理を行い、リハビリテーション動作中止基準を確認する。PTが不在時は看護師が運動を担当する。

**C. 早期心臓リハビリテーションの実際と注意点**

リハビリテーション動作に対する身体的反応を正確に予知することは困難であるため、早期離床プロトコール(図1)では、ストレッチを目的とした臥床状態での関節可動域訓練から開始し、ヘッドアップ・端座位・立位へと慎重かつ段階的に進行させることで、安全な離床の段階を把握できる。低強度RTプロトコール(図2)においても同様に、低強度から開始し、循環動態や自覚症状などを確認しながら負荷を漸増していくことで、安

早期離床 観察用フローシート														
人工呼吸器設定 (モード ,FiO2 ,PEEP ,PS/PC ) IABP (あり・なし)										開始時間 ( )		ID		
カテコラミン投与量 (DOB γ,DOA γ,NAD γ,Mil/コアテック γ) CHDF (あり・なし)										終了時間 ( )		氏名		
弾性ストッキングの着用 (有・無) ※Aライン挿入時は血圧実測不要												実施日 _____		
	ROM訓練		H-up 45°		H-up 90°			端座位			立位			
	開始前	終了後	直後	3分後	直後	3分後	分後	直後	3分後	分後	直後	1分後	3分後	分後
HR														
BP(S/D)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
BP(mean)														
RR														
SpO2														
SvO2														
PA(S/D)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Borg Scale (息切れ/疲労感)		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
起立性低血圧症状 (めまい、ふらつき、頭痛、動悸など)														
開始時RASS: _____ CAM-ICU (RASS変動時のみ): せん妄 有・無										<リハ動作中止基準> <input type="checkbox"/> 意識障害、麻痺など神経症状の進行が見られる ・せん妄、興奮 (RASS+2以上)、不安状態の増悪を含む <input type="checkbox"/> HR50回/分以下、130回/分以上、または安静時より20回/分以上の増加 <input type="checkbox"/> sBP80mmHg以下、sBP140mmHg以上 <input type="checkbox"/> 新たな不整脈の出現 <input type="checkbox"/> RRR35回/分以上、SpO <sub>2</sub> 90%以下 <input type="checkbox"/> 人工呼吸器との同調不全 <input type="checkbox"/> 息切れ、疲労感がBorg Scale13以上 <input type="checkbox"/> 自覚症状の出現 ・起立性低血圧症状:めまい、ふらつき、動悸、頭痛など ・LOS症状:冷汗、倦怠感、チアノーゼなど <input type="checkbox"/> 新たな心筋虚血の可能性 ・胸痛、心電図変化など <input type="checkbox"/> 患者別中止基準 (個別に設定された中止基準があれば記入) ・ ・				
終了時RASS: _____ CAM-ICU (RASS変動時のみ): せん妄 有・無														
経過記録 (状態変化や自覚症状、中止理由などを記載)										実施者サイン				

図3 早期離床プロトコールに沿った離床時の観察・記録用フローシート

全に実施可能な運動方法を把握できる。このように、早期離床・低強度 RT プロトコールに基づき、各段階でリハビリテーション動作中止基準(図1・左)を確認し、循環動態の変化を密に観察しながら実施する。症例ごとに病態の異なる心不全患者に対して、一律にこの基準を適用することは困難であるが、患者の病態に応じた個別の基準を追加設定することで安全に実施可能である。また運動による過負荷を避けるため、運動の合間に最低1分間のインターバルを取り、運動前の血行動態まで戻ったことを確認してから次の運動に進むようにしている。加えて、バイタルサインや自覚症状の観察内容とタイミングが実施者の主観に影響されないように、統一した方法で評価・記録ができる観察用フローシート(図3:離床時の観察用フローシート、図4:低強度 RT 施行時の観察用フローシート)も作成し、離床と低強度 RT が安全に実施できるように工夫している。さらに、PT が不在であっても、看護師が低強度 RT を継続して実施できるように、離床の段階に応じた RT メニュー例(図2・左下)と運動の方法や注意点を記載したモデル写真パネル(図5)も作成している。このモデル写真パネルは、患者へ運動方法の説明を行う場合にも活用している。

## 治療別の早期心臓リハビリテーションの実際と注意点

### A. 人工呼吸器管理中の早期心臓リハビリテーション

人工呼吸器管理中の心臓リハビリテーションは、前述した ABCDE バンドルに準じて実施している。しかし、一般集中治療領域で実施している手順を、そのまま重症心不全患者へ適用することは困難であるため、鎮静や鎮痛管理に関しても、当院独自のプロトコールを使用し、実施している。鎮痛薬(フェンタニル)は継続したまま鎮静を中断し、鎮静の客観的指標である Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)が0~1に到達した後、心臓リハビリテーションを開始する。安全を確保するため、挿管チューブや呼吸器回路、その他ライン類を管理する人、患者の身体を支える人、観察や記録を行う人の3人で実施する。

### B. 心血管作動薬投与中や大動脈内バルーンポンピング管理中の早期心臓リハビリテーション

心血管作動薬の種類や併用数・投与量による運動の制限は設けず、低心拍出量症候群と肺うっ血が改善傾向にあり、心不全が代償状態にあるかを

### 低強度レジスタンス トレーニング 観察用フローシート

人工呼吸器設定 (モード \_\_\_\_\_, FiO2 \_\_\_\_\_, PEEP \_\_\_\_\_, PS/PC \_\_\_\_\_ IABP (あり・なし) \_\_\_\_\_) 開始時間 ( \_\_\_\_\_ ) ID \_\_\_\_\_  
 カテコラミン投与量 (DOB \_\_\_\_\_, γ, DOA \_\_\_\_\_, γ, NAD \_\_\_\_\_, γ, Mil/コアテック \_\_\_\_\_, γCHDF (あり・なし) \_\_\_\_\_) 終了時間 ( \_\_\_\_\_ ) 氏名 \_\_\_\_\_

運動の種類	No. _____		No. _____		No. _____		No. _____		No. _____	
セラバンド種類	青・緑・黄		青・緑・黄		青・緑・黄		青・緑・黄		青・緑・黄	
運動回数 (1set)	5回・7回・3秒7回		5回・7回・3秒7回		5回・7回・3秒7回		5回・7回・3秒7回		5回・7回・3秒7回	
	開始前	終了直後	開始前	終了直後	開始前	終了直後	開始前	終了直後	開始前	終了直後
HR										
BP (S/D)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
BP (mean)										
RR										
SpO2										
SvO2										
PA (S/D)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Borg Scale (息切れ/疲労感)		/	/	/	/	/	/	/	/	/

実施日 \_\_\_\_\_

※Aライン挿入時は血圧実測不要。  
 連続してRT施行時、2種類目で降  
 開始前の観察は終了直後に変動  
 なければ記載不要。

開始時RASS: \_\_\_\_\_ CAM-ICU (RASS変動時のみ): せん妄 有・無  
 終了時RASS: \_\_\_\_\_ CAM-ICU (RASS変動時のみ): せん妄 有・無

経過記録 (状態変化や自覚症状, 中止理由などを記載)

実施者サイン \_\_\_\_\_

＜リハ動作中止基準＞  
 意識障害、麻痺など神経症状の進行が見られる  
 ・せん妄、興奮 (RASS+2以上)、不安状態の増悪を含む  
 HR50回/分以下、130回/分以上、  
 または安静時より20回/分以上の増加  
 sBP80mmHg以下、sBP140mmHg以上、  
 安静時sBPより10mmHg以上の低下  
 新たな不整脈の出現  
 RR35回/分以上、SpO2:90%以下  
 人工呼吸器との同調不全  
 息切れ、疲労感がBorg Scale13以上  
 自覚症状の出現  
 ・起立性低血圧症状: めまい、ふらつき、動悸、頭痛など  
 ・LOS症状: 冷汗、倦怠感、チアノーゼなど  
 新たな心筋虚血の可能性  
 ・胸痛、心電図変化など  
 患者別中止基準 (個別に設定された中止基準があれば記入)

図4 低強度 RT プロトコールに沿った RT 施行時の観察・記録用フローシート

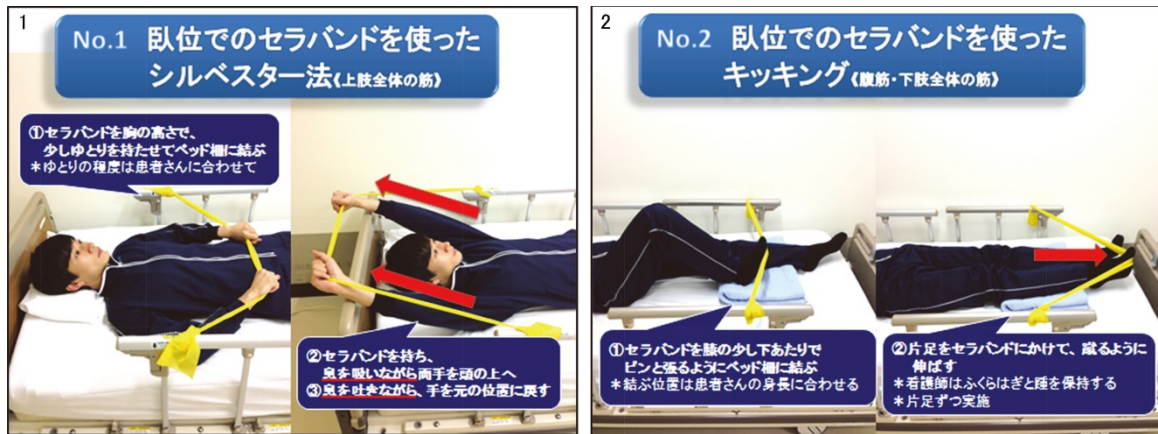


図5 モデル写真パネル

判断し心臓リハビリテーションを開始する。

大動脈内バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP) 管理が必要な重症心不全患者は、運動による血行動態への影響を最小限にするため、より慎重に実施する必要がある。大腿動脈から IABP が挿入されているため、下肢の屈曲により駆動が阻害されないように、離床の段階はヘッドアップ 30 度までとしている。ベッド上から離れたリハビリテーションを行うことが不可能であるため、IABP 離脱後に離床がスムーズ

に進むように、デコンディショニング予防に努める。IABP 挿入部に出血がなければ、低強度 RT プロトコールに沿って、挿入肢を含めた全身の RT を実施する。出血がある場合は、挿入肢以外の RT を実施する。IABP 管理中はスワングアンツカテーテルが挿入されている場合が多く、血行動態の評価を行いながら心臓リハビリテーションを実施しているが、特に、混合静脈血酸素飽和度は酸素消費量の増加に対する反応をよく反映するため、必ずリハビリテーション動作中止基準に項

目を追加し、密に観察を行いながら実施する。

### C. 持続的血液濾過透析管理中の早期心臓リハビリテーション

持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) 管理中は、透析用カテーテルの挿入部位によって離床の範囲を決定する。内頸静脈や鎖骨下静脈から挿入されている場合は、脱血不良などの駆動に問題がなければ立位まで実施する。大腿静脈から挿入されている場合は、段階的にヘッドアップを行いながら脱血不良などの駆動に問題がない範囲で離床を進める。それぞれ低強度 RT プロトコールに沿って、離床の段階に応じた RT を併用する。

### CCU における早期心臓リハビリテーションの安全性

筆者らは、上記プロトコールにおける当センターCCUでの早期心臓リハビリテーションの安全性を後向きに検証した<sup>7)</sup>。2012年3月～2015年8月の間に、早期心臓リハビリテーションプログラムに沿ったリハビリテーションを82例(人工呼吸器装着患者:31例、IABP装着患者:6例、血管作動薬持続静注患者:45例)に対して実施した。早期心臓リハビリテーション開始時の患者の年齢は70±15歳、左室駆出率は33±16%、ドブタミン投与量は3.4±1.8 μg/kg/min、CCU入室から早期心臓リハビリテーション開始までの日数は3±7日であった。早期心臓リハビリテーション実施回数の合計は479回で、リハビリテーション動作中止基準に達したのは479回中91回(19%)であった。リハビリテーション動作中止基準到達の理由は、Borg 13(息切れ・疲労感がややきつい)に到達(71%)、呼吸回数の上限到達(8%)、心拍数の上限到達(3%)であった。しかし、リハビリテーション動作中止後は、安静にてリハビリテーション開始前の状態に改善しており、循環動態の変化による心不全の悪化や不整脈の出現、心筋虚血発作など、新たな治療を必要とするような有害事象の発生は0件であった。以上の実施状況より、集中治療管理中の重症心不全患者であっても、プログラムに沿って、血行動態に十分配慮することで、早期心臓リハビリテーションを安全に実施可能であることが示唆された。

### CCU における早期心臓リハビリテーションの今後の課題

一般集中治療領域と比べ、重症心不全患者に対する早期リハビリテーションは、心負荷増大によ

る心不全の悪化を含めた、安全性への懸念から遅れをとっている。集中治療室における早期心臓リハビリテーションの普及のために、安全性の確立は重要な課題の一つである。また、一般集中治療領域と同様に、有効性の検証が行われる必要がある。早期心臓リハビリテーションによって安静の悪循環を断ち切り、回復期心臓リハビリテーションへ橋渡しができれば、長生きで活動的に快適な生活を送ることが期待できる。今後、多くの施設で集中治療管理中から早期心臓リハビリテーションを実施し、エビデンスを蓄積することによって、病期や重症度に関わらず、生涯にわたる心臓リハビリテーションの継続が実現できることが望ましい。

### 文 献

- 1) Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
- 2) Kayambu G, Boots R, Paratz J: Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 1543-54.
- 3) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
- 4) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 126-34.
- 5) Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al: The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1457-61.
- 6) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
- 7) 玉城雄也, 小西治美, 後藤葉一, 他: 重症心不全患者に対する心臓集中治療室での早期心臓リハビリテーションプログラムの導入. *日本心臓リハビリテーション学会誌* 2016; 22: 71-6.



**特集**

心臓リハビリテーション：周術期管理から長期予後改善まで

## 6. 心不全の病態と運動療法： なぜ必要か？なぜ有効か？どうおこなうか？

絹川 真太郎\*

### はじめに

心不全は心臓のポンプ機能の低下に基づくうっ血と末梢低灌流による多彩な臨床症状を呈し、心不全の増悪を繰り返しながら死へ至る進行性の病態である。神経体液性因子の活性化は心筋リモデリングの進展に関わっていることが知られ、その薬物による抑制が心不全治療の根幹をなしている。一方、心不全において運動耐容能は低下するが、これは心不全の重症度を示す重要な指標であるとともに、強力な予後の予測因子でもある。この運動耐容能低下を改善させるためには、運動療法を行う必要がある。本稿では、心不全の病態を考えながら、心不全に対する運動療法の有効性や運動処方の実際を概説する。

### 心不全の病態

心臓のポンプ機能障害が起こると、その低下した機能を補うべく様々な代償機転が働く。神経体液性因子、特にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と交感神経系の活性化はこの代償機転として極めて重要な役割を果たしている。一方、その慢性的かつ過剰な活性化は心筋細胞肥大や間質の線維化といった細胞レベルの構築変化を来し、心筋および心室のリモデリングをもたらす<sup>1)</sup>(図1)。この神経体液性因子の活性化と心筋リモデリングの進展が心不全の主病態と考えられ、この悪循環サイクルを断ち切るために、神経体液性因子の抑制薬による治療が行われる。

最近の疫学研究の結果から、心不全患者では様々な他臓器の障害を合併していることが知られるようになった。本邦のJCARE-CARD研究では、推定糸球体濾過率 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害合併患者は 70.3%であり、貧血合併患者は 56.7%であった<sup>2,3)</sup>。また、これら他臓器障害の重症度が心不全の予後の独立した規定因子であることも知られている。さらに、糖代謝異常、骨格筋異常、血管内皮機能障害、睡眠呼吸障害、慢

性炎症や免疫異常など全身に多彩な異常を来す病態である(図2)。特に骨格筋異常は運動耐容能の最も重要な規定因子である<sup>4)</sup>。心不全において、表1に示す様な種々の骨格筋異常が報告されている<sup>4)</sup>。

AHA/ACCの心不全ステージ分類では、心筋梗塞後などで心機能障害はあるが心不全症状のない患者をステージB、心不全症状があるか既往のある患者をステージC、様々な治療を行っても難治性の患者をステージDと分類し、進行性の病態であることを示している。一方で、NYHA心機能

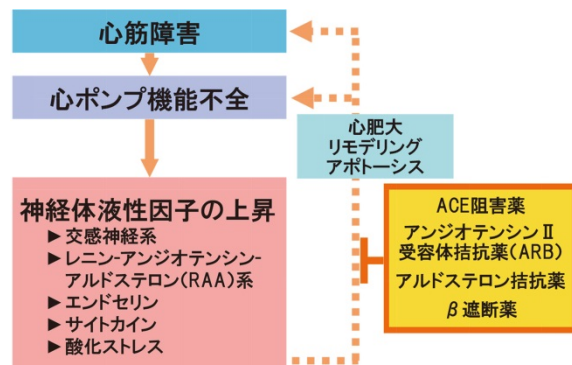


図1 心不全の形成・進展における神経体液性因子の役割  
文献<sup>1)</sup>より改変引用

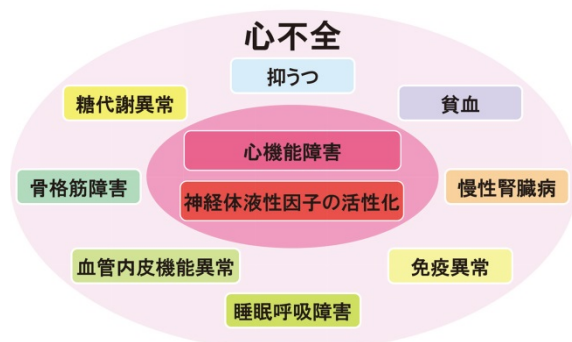


図2 心不全の病態と臓器合併症

\*北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室

表1 心不全における骨格筋異常

形態的異常	組織学的異常	生化学的異常	その他
筋萎縮 筋線維径(IIb) ↓→	I型筋線維数 ↓ II型筋線維数 ↑ IIa から IIb へのシフト	酸化系酵素 ↓ 解糖系酵素 ↑→	エネルギー代謝異常 Ergoreflex ↑
毛細血管密度→	毛細血管密度 ↓→ ミトコンドリア量 ↓ アポトーシス ↑	MHC1 から 2 へシフト eNOS ↓	

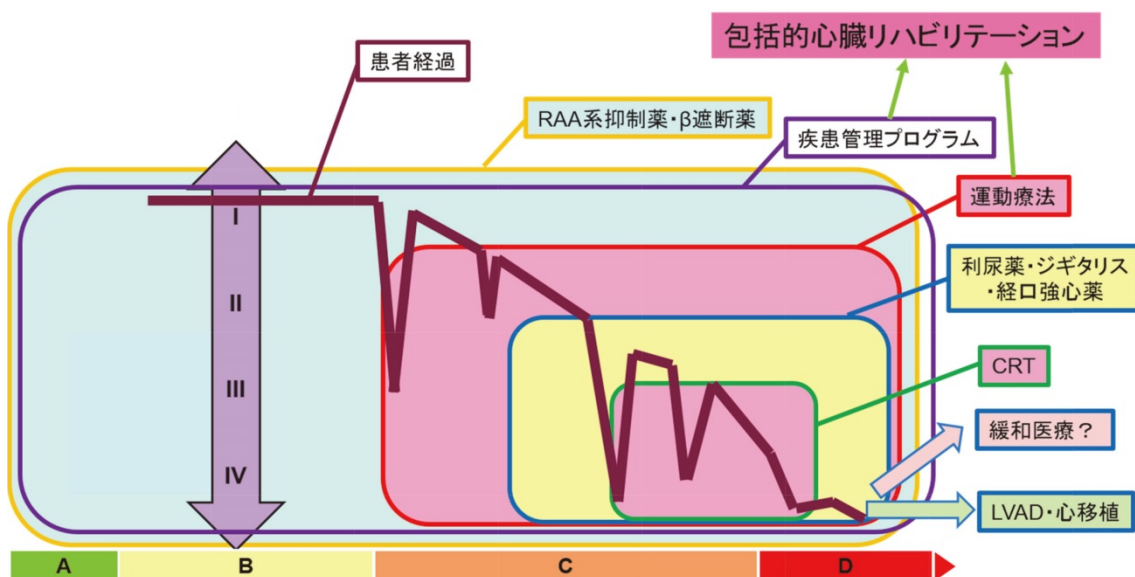
文献<sup>4)</sup>より改変引用

図3 心不全の重症度と治療

分類では、日常生活での症状、つまり運動耐容能によってその重症度が分類されている。心不全の病態を考えると最も全身の重症度を反映した指標であると言える。実際に、最大酸素摂取量は予後の規定因子である。また、うっ血や末梢低灌流による血行動態の異常を来し心不全増悪による入院を繰り返す(図3)。この増悪には虚血、血圧コントロール不良、不整脈などの医学的要因以外に、服薬忘れ・水分塩分制限不徹底などのアドヒアランス不足、過労などの要因が大きな役割を果たしていることが知られている<sup>5)</sup>。

#### 運動療法の必要性と有効性

心不全の病態は、神経体液性因子活性化、心筋リモデリング、運動耐容能低下、他臓器障害、および繰り返し入院で説明される。適切に処方された運動療法(有酸素運動)によって、これらの病態に対して多面的な有効性が得られることが知られている<sup>5)</sup>。心臓、冠動脈、骨格筋、血管、自律神経、換気、炎症などに対する身体的な有効性がある。さらに、精神面の改善効果も期待できる。それらの結果として運動耐容能改善、QOL改善、

引いては長期予後の改善をもたらすと考えられる(図4)。この様に心不全は全身が障害された病態と考えられ、運動療法は全身的な有効性と薬物療法では得られない効果が期待でき、十分なエビデンスを有することを考えれば、運動療法は心不全に対して極めて必要性が高い標準的な治療法である。一方、運動療法だけでなく、多職種による包括的な心臓リハビリテーションを提供することによって、心不全の疾病管理プログラムともなり、心不全増悪による再入院予防に寄与する。以下に、有酸素運動による身体的な効果をまとめる。

#### A. 心臓への効果

##### 1. 左室機能・リモデリング

運動療法の左室機能への効果は劇的なものではなく、安静時の左室駆出率の改善や左室拡張末期径の縮小は有意であるがわずかである。9の試験のメタ解析(対照群246人、運動療法群292人)の結果では、有酸素運動は左室駆出率を有意に改善した(weighted mean differences 2.59%, 95%CI 1.44~3.74)<sup>6)</sup>。心筋梗塞後の患者を対象とした試験でも、左室容積が減少することが報告され、左

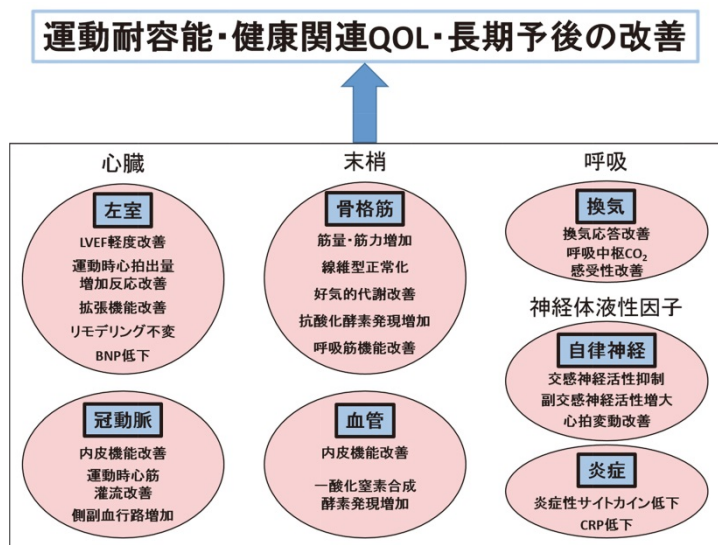


図4 運動療法の効果

室リモデリング抑制効果があり、少なくとも悪化させることはないと考えられている。一方、運動時の心拍出量反応は増加し、左室拡張機能は改善すると報告されている。同様に、血中BNPを低下させることも知られている。

## 2. 冠動脈

冠動脈疾患患者では、運動療法が側副血行路の発達や内皮機能改善をもたらすことが知られているが、虚血性心疾患による心不全患者においても同様の報告がある。

## B. 末梢への効果

### 1. 骨格筋<sup>4)</sup>

運動療法により、骨格筋の筋量および筋力の増加、骨格筋ミトコンドリア量の増加、骨格筋線維型の正常化、骨格筋エネルギー代謝の改善、好氣的代謝の改善、呼吸筋機能の改善がもたらされる。この骨格筋に対する効果が運動耐容能の改善効果と密接に関連することが知られており、運動療法の主たる効果であると考えられている。運動耐容能低下の要因にも骨格筋異常が中心的な役割を果たしていることと一致する。また、運動療法により骨格筋における抗酸化酵素を始めとする様々な遺伝子発現が増加することが知られており、このことが骨格筋への有効性と関連しているかもしれない。

### 2. 末梢血管

冠動脈と同様に、全身の末梢血管内皮機能が改善することが知られている。また、内皮機能改善度と運動耐容能改善度が相関することから、運動耐容能改善の一要因と考えられている。この内皮機能改善は、運動療法による末梢血管の血流増加、つまり応力の増加の結果、血管内皮の一酸化窒素合成酵素の活性化による一酸化窒素産生が増加することが関わっていると考えられている。一方で、

内皮機能の改善がどのような機序で運動耐容能を改善させるかについては明らかにされていない。最近の研究では、一酸化窒素はミトコンドリアの生合成を増加させることが報告されており、上記の骨格筋に対する効果と関わっているかもしれない。

## C. 呼吸への効果

心不全では、運動時の換気亢進があり、換気量-二酸化炭素排泄量関係の勾配(VE vs VCO<sub>2</sub> slope)が増加し、この増加は予後不良と密接に関連している。また、NYHA心機能分類で評価した心不全重症度と良く関連する。心不全患者の運動時換気亢進は生理学的死腔の増加の他、中枢のCO<sub>2</sub>感受性の亢進による。運動療法は同一負荷での換気量減少を来すだけでなく、CO<sub>2</sub>感受性改善とともに、運動時換気亢進は改善する。

## D. 神経体液性因子への効果

### 1. 自律神経

運動療法は安静時および同一労作の心拍数を低下させるとともに、心拍変動を改善させる。このことは、交感神経系の抑制および副交感神経系の活性化が関わっている。さらに、圧受容体反射感受性も改善させることが知られている。心不全患者において、交感神経の活性化は心不全の悪化、リモデリングの進展、結果として予後の悪化に関わる重要な因子であり、運動療法による予後改善効果に大きな影響を与えていると考えられる。

### 2. 炎症反応

多くの基礎研究で、慢性炎症が心筋リモデリングの進展に関わっていると示されている。実際に、慢性心不全患者において血中および心筋レベルでサイトカインや炎症マーカーが増加する。心筋レベルでのサイトカインの上昇は心不全における心筋リモデリングと密接に関連した。また、血

中でのサイトカインの上昇が精神機能と関連することが報告されている。この様に、心不全の病態に慢性炎症は重要な役割を果たしていると考えられているが、慢性炎症をターゲットとした治療はない。運動療法はこれらの炎症性サイトカインや炎症マーカーを抑制するが、このことが運動療法による心筋リモデリング改善効果やうつや認知機能の改善と関連するかどうかは明らかでない。

### E. 運動耐容能への効果

多くの報告で、心不全に対する運動療法によって運動耐容能が改善することが示されている。同様の試験デザイン(運動の強度や試験期間は違っている)で行われた31の試験結果をまとめた報告では、少なくとも1 mL/kg/min以上の最大酸素摂取量の増加があった試験は31試験中28試験であり、31試験の最大酸素摂取量増加の中央値は2.4 mL/kg/minであった<sup>7)</sup>。一方、大規模ランダム化比較試験であるHF-ACTIONの運動療法群における3ヵ月後の最大酸素摂取量増加は0.6 mL/kg/minであった<sup>8)</sup>。この4倍にも上る違いは運動の用量やアドヒアランスによっていると考えられており、運動療法は適切な運動処方の下に、継続的に行うことが重要である。

### 心不全に対する運動処方

#### 一有酸素運動と筋力トレーニング<sup>9)</sup>

心不全患者は原因疾患や重症度が様でないため、運動療法は、臨床所見や運動負荷試験に基

づいた運動処方によって個別に運動メニューを作成する必要がある。原則として、心電図モニターを用いた監視下運動療法から開始すべきであり、安定期では監視型と非監視型との併用とする。運動療法中の大切な点は、安全が第一であり、心不全の増悪に注意を払う。経過中、常に自覚症状、体重、心拍数、血中BNPの変化に留意する。心不全患者の運動療法(有酸素運動および筋力トレーニング)処方の現場でのフローチャートを示す(図5)。

血行動態が安定し、サルコペニア(筋萎縮)を伴わない場合や外来通院中の心不全患者では、有酸素運動を主体に行う。運動の種類は、歩行・自転車エルゴメーター、軽いエアロビクス体操を行う。開始初期は、屋内歩行であれば50~80 m/分×5~10分間または自転車エルゴメーター10~20 watt×5~10分間程度から開始する。簡便法としては安静時心拍数+30 bpm( $\beta$ 遮断薬服用中は+20 bpm)を目標とする方法もある。安定期運動強度の到達目標は表2に示す。心拍数や自覚的運動強度(Borg指数)で処方する場合もあるが、可能な限り心肺運動負荷試験で評価し、運動処方を行う。運動持続時間は1回5~10分×2回程度から開始し、1回20~30分×1日2回まで徐々に増加させる。頻度は、週3~5回とする。

心不全患者では高齢者が多く、フレイル状態を呈する場合も多い。フレイルは、筋力・筋量低下、活動性の低下、栄養障害、認知機能の低下、独居の様な社会的問題など健康障害を起こしやすい脆

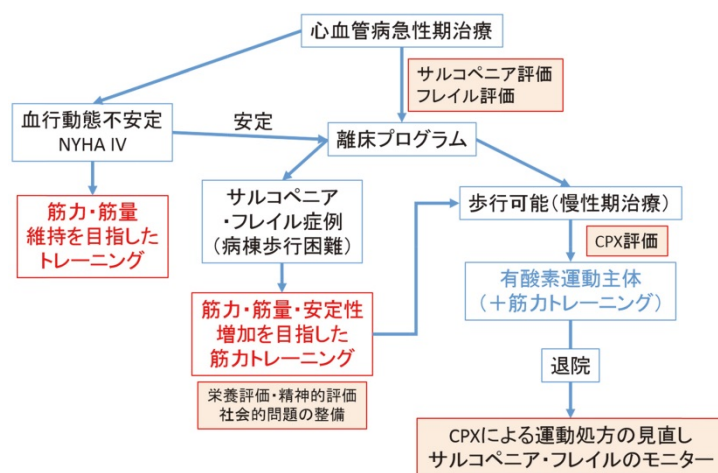


図5 心不全患者に対する運動療法(現場のフローチャート)

表2 心不全における運動強度到達目標

1. 最高酸素摂取量の40~60%のレベルまたは嫌気性代謝閾値レベルの心拍数
2. 心拍数予備能の30~50%または最大心拍数の50~70%
3. Karvonenの式([最高心拍数-安静時心拍数]×k+安静時心拍数)において、軽症(NYHA I-II)ではk=0.4~0.5、中等症~重症(NYHA III)ではk=0.3~0.4
4. Borg指数11~13のレベル

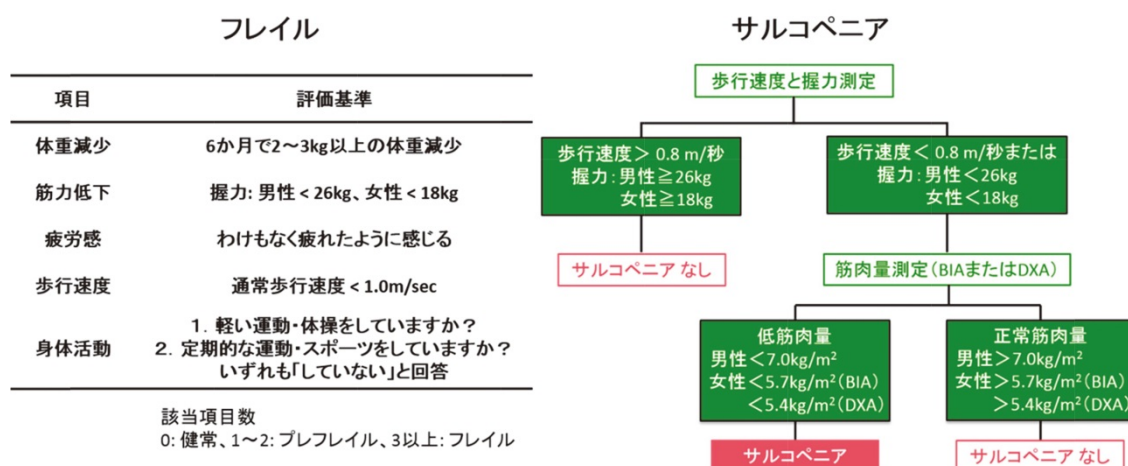


図6 フレイルおよびサルコペニア評価  
文献<sup>10,11)</sup>より改変引用

弱な状態を指し、これらの要素が悪循環サイクル (frailty cycle) を形成し、要介護状態へ進展する。フレイルの中心的な要素として、筋量および筋力低下を特徴とするサルコペニアがある。心不全患者において、フレイルやサルコペニア状態を合併する際には、有酸素運動が困難なこともあり、これら进行评估することが必要である<sup>10,11)</sup> (図6)。急性期の離床プログラムや持久運動が困難 (フレイル状態・整形外科的疾患・神経疾患など) な心不全患者は、早期に筋力トレーニングを導入する。トレーニングの種類は、大筋群を中心に8~10種類 (leg extension, leg press, calf raise, hip extension, bench press, shoulder press, triceps down, arm curl, back extension, crunch など) を行う。初期は筋力・筋量維持を目指した低強度 20~30% 1RM、Borg 指数 10~11 で開始し、自重やゴムチューブを用いた抵抗運動をベッド上から開始する。安定期は、下肢では 50~60% 1RM、上肢では 30~40% 1RM、Borg 指数 11~13 の中等度とする。頻度は、2~3回/週、10~15回/セット、2~4セット/日を目標とする。

**おわりに**

心不全の病態と心不全に対する運動療法の有効性や処方の実際を概説した。心不全に対する運動療法は有効性が証明されており、ガイドラインでもクラスIの適応である。心不全に対する運動療法は標準治療であると考え、取り組んでいかなければならない。

**文 献**

1) Braunwald E, Bristow MR: Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102 (20 Suppl 4): IV14-23.

2) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al: Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1442-7.

3) Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al: Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1901-8.

4) Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H: Exercise intolerance in chronic heart failure-skeletal muscle dysfunction and potential therapies. *Circ J* 2013; 77: 293-300.

5) Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al: Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-9.

6) Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al: A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2329-36.

7) Keteyian SJ, Piña IL, Hibner BA, et al: Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 67-76.

8) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al: Efficacy and safety of exercise training in patients with

- 
- chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-50.
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2012年改訂版)
- 10) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-56.
- 11) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101.

## 総説

慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する  
肺動脈バルーン形成術

大郷 剛\*

## 要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) は肺動脈の器質化した慢性血栓塞栓により肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧となり右心不全へ至る予後不良の疾患である。外科的治療法 (肺動脈内膜摘除術: pulmonary endarterectomy, PEA) が確立されているが患者の状態や病変の解剖学的な理由で手術適応外とされている患者に対し近年、日本を中心に肺動脈バルーン形成術 (BPA: balloon pulmonary angioplasty) が施行され安全性が徐々に確立され、良好な臨床的効果が報告され、今や BPA は世界的に注目を集めている。当院では計 200 名以上の CTEPH 患者に対して BPA を施行している。しかし現時点でも適応等において標準化されておらず、今後も手技や効果はさらに洗練されていくと考えられる。現時点での当院における BPA 手技を中心に治療データを元に効果と安全性に関する治療成績をまとめ、問題点を考察したい。

## はじめに

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) は肺動脈の器質化した慢性血栓塞栓により肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧となり右心不全へ至る予後不良の疾患である<sup>1)</sup>。急性血栓が慢性化する頻度は少なく現時点でも明らかな慢性化へのメカニズムは不明である。CTEPH の治療は米国 San Diego にある UCSD のグループが外科的治療法 (肺動脈内膜摘除術: pulmonary endarterectomy, PEA) を確立し、以後その治療結果に関して報告が数多くなされている<sup>2)</sup>。PEA は CTEPH の原因となっている肺動脈の器質化血栓を外科的に除去することで肺動脈圧を低下させ、右心に対する後負荷を減弱させる治療である。CTEPH における PEA の臨床的効果に関しては明白で根治が望める方法であり、エビデンスも豊富であり国際的なガイドラ

インにおいて CTEPH 治療において現時点で最も推奨される治療である。しかし PEA は超低体温で行う開胸外科的手術であり侵襲を伴う治療であり、合併症などにより現実には全員の患者が対象となる訳ではない。また以前は肺動脈の末梢に病変が存在する場合には、末梢の病変を手術で除去できなかった場合には術後に肺高血圧が残存し改善しない場合も報告されている。欧州、米国の国際 CTEPH レジストリーにおいて約 1/3 以上の患者において手術困難と判断され、また患者の手術拒否等の理由で最終的に約半分弱の患者で手術が行われなかったことが報告されている<sup>3)</sup>。手術適応外と判断された患者においては保存的治療を行うが重症肺高血圧症の場合、予後が不良である<sup>4, 5)</sup>。これらの手術適応外と判断された CTEPH の治療は長い間解決されていない問題であった。歴史を紐解くと国立循環器病研究センターでは約 30 年前の 1989 年頃にこれらの手術が困難な CTEPH 患者に対してカテーテルを使用しバルーンで肺動脈を拡張し良好な経過であった症例の診療記録が残っており、BPA は当時から方法論としては存在した。BPA の効果は明らかであったが、合併症が問題となり継続されて治療は行われなかった。まとまった報告としては 2001 年には Feinstein らが 18 名の患者において BPA を施行し、血行動態の改善を認めるものの 11 名の患者に肺水腫を合併 (61%) し 1 名の患者が周術期に死亡している<sup>6)</sup>。臨床的な効果はあるものの死亡のリスクや肺水腫、肺出血を含めた合併症の問題もあり、当時は国際的に広がることにはならなかった。しかし、その後日本を中心に BPA を進め安全に施行する方法が徐々に確立され、その初期成績が報告され<sup>7~10)</sup>、血行動態、自覚症状、バイオマーカー、運動耐容能<sup>11)</sup>等のパラメーターで良好な効果を示している。これらに加えて我々は肺高血圧症の最も重要な予後規定因子の一つである右心機能に着目し、BPA 後 3 ヶ月という比較的短期の間に右心機能も改善することを示している<sup>12)</sup>。

\*国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科/肺高血圧先端医学研究部

国立循環器病研究センターは日本でのCTEPH診療の草分けであり、肺動脈血栓内膜摘除術を初期より行っているが患者の状態や病変の解剖学的な理由で手術適応外とされている患者も存在する。当院では2010年よりBPAを再開し極めて安全で良好な臨床的効果を得ている。当院では現時点で計200名以上のCTEPH患者に対してBPAを施行している。今やBPAは世界的に注目を集めつつあり様々な臨床的効果のデータが登場してきているがこの本文執筆時点においてもいまだにその適応や治療手技において標準化は確立されておらず今後も手技や効果はさらに洗練されていくと考えられる。現時点での当院におけるBPA手技を中心に治療データを元に効果と安全性に関する治療成績をまとめ、問題点を考察したい。

### BPA手技

当院では刺入部位は右肺動脈治療の場合は右頸部、左肺動脈治療の場合は右鼠蹊部としている。この理由は経験的にそれぞれの穿刺部位がカテーテル操作に有用であるからである。Balloon wedge catheterを挿入し治療直前の血行動態の評価を行い、0.035インチ(Radifocus® guide wire (0.035 inch); TERUMO)のワイヤーを挿入しwedgeカテ

を抜きワイヤーを残した状態で肺血管形状にシェイピングした6Fr long sheath (Bright Tip SHEATH introducer®; Cordis/Johnson&Johnson)を挿入する。その後治療標的血管へ6Fr multipurpose guiding catheter (Mach1 Peripheral MP®; Boston Scientific)等を挿入している。治療目標血管までガイディングカテーテルを進め0.014 inch guide wire (Cruise; Asahi Intec)で病変部を通過させ、通常肺動脈の区域枝、亜区域枝を中心に2.0~4.0 mmのバルーン (IKAZUCHI PAD; Kaneka)を拡張させている。実際のBPA施行時のカテーテルからの肺動脈造影所見を示す(図1)。矢印で示した肺動脈において、その矢印で示す部分の中樞側より急に造影が薄くなっているのが見られるが、血流は制限されあまり造影されないが(A)、バルーン(φ2.0 mm)で拡張し(B、C)、その後の造影では良好な肺動脈血流の改善を認め(D)、かつ実際の造影では良好な静脈還流となっている。治療の目標としては我々がBPAを開始した当初は平均肺動脈圧30 mmHg以下とし、それ以上の治療に関しては患者の酸素化や運動耐容能に併せて追加治療を決定していた。最近ではBPA手技自体の安全性の改善と、治療効果の関係から平均肺動脈圧25~20 mmHg以下を一つの目安にしている。また平均肺動脈の改善だけでなく個別の患者において

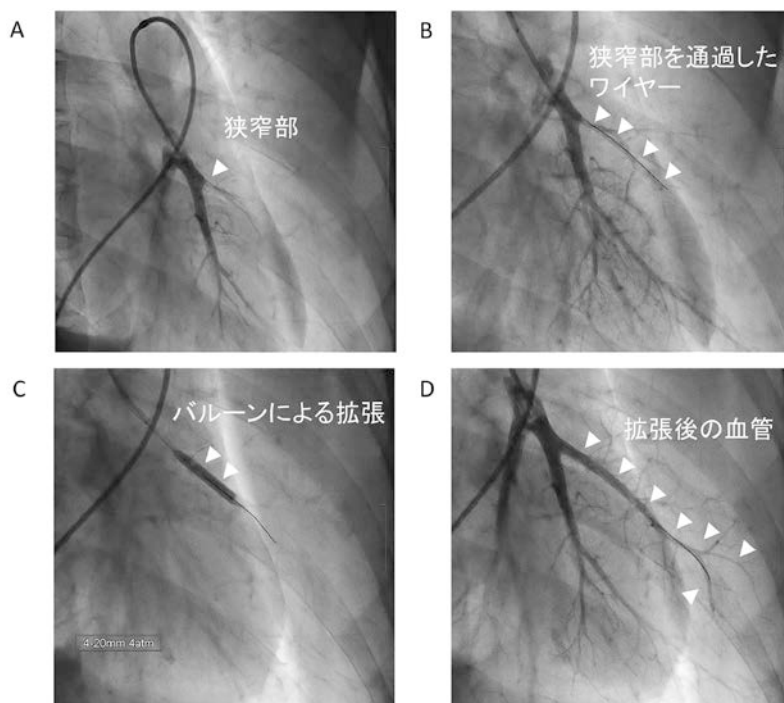


図1 BPA施行時におけるガイディングカテーテルからの肺動脈造影所見(文献<sup>13)</sup>より)

- A: 肺動脈拡張直前の造影。矢印で示した肺動脈以降は肺動脈血流が極めて悪く制限されてほとんど造影されない。
- B: ワイヤーが病変より通過。
- C: バルーン(φ2.0mmの後φ4.0mmを使用)で拡張中。矢印部分はφ4.0mmバルーンを示す。
- D: バルーン拡張後の造影。肺動脈閉塞領域は良好な肺動脈血流の改善を認めている。



在宅酸素からの離脱や運動耐容能の改善に対して追加治療を行う場合もある。

### 当院での BPA の臨床経過と合併症

2010～2015 年に国立循環器病研究センターにおいて BPA を施行した 80 人の連続 CTEPH 患者を対象に臨床的効果及び安全性を検討した当院のデータを示す<sup>13)</sup>。CTEPH の診断は肺高血圧症ガイドラインに基づき computed tomography (CT)、肺換気血流シンチと肺動脈造影、右心カテーテル検査で行った。手術適応は当院の肺高血圧症グループ、放射線科医、PEA 外科医による諸専門分野による CTEPH 合同チームによって判断した。BPA のターゲットとなる病変は Cone-beam CT/Area-detector CT において行った。BPA 前後及び 3 ヶ月後、1 年後において自覚症状、6 分間歩行、心肺運動負荷試験、BNP、右心カテーテル検査による血行動態、周術期合併症(死亡者数、ショック例、重症肺障害数)を検討した。重症肺水腫の定義は人工呼吸器の使用もしくは3日以上 の NPPV の使用とした。

BPA を行った 80 人の臨床的背景を示す(表 1)。女性が多く、平均年齢は 68±9 歳、WHO-FC は II: 3 人、III: 70 人、IV: 7 人であった。右心カテーテルによる平均肺動脈圧 42±11 mmHg、心係数 2.3±0.6 L/min/m<sup>2</sup>であった。

#### A. BPA の中期(治療終了 1 年後)臨床効果(表 2)

患者一名につき平均 4.8±2.1 回の BPA を施行した。平均肺動脈圧は 39.4±7.6 mmHg より 27.3±8.5 mmHg と有意に減少し、PVR は 11±5.3 Wood 単位より 4.7±2.0 Wood 単位へと著明に低下してい

た(表 2)。心係数は 2.2±0.7 L/min/m<sup>2</sup>より 2.4±0.5 L/min/m<sup>2</sup>へと有意に上昇していた。WHO-FC、6 分間歩行距離、BNP も有意に改善していた。BPA 前後での右心機能評価では BPA 終了 3 ヶ月時点ですでに RVEDVI、RVEF、RV mass index、septal inversion ratio 等の右心のパラメーターにおいて改善を示し有意な右心機能の改善を認めていることを MRI の検討で以前に報告している<sup>12)</sup>。

#### B. 合併症

周術期の合併症としては、80 名中 BPA 治療による死亡及び心原性ショック例は 0 例であった。ワイヤーによる肺血管の穿孔を 7.5%に認めたが重症化は 0.3%であり、重症の再灌流性肺障害は 0.3%であった。手技による合併症は減少しておりまた重篤な状況に陥っていないものの発生率はゼロではなく、特に重症な患者においては未だにリスクを伴う手技である。

#### 考 察

手術適応外の CTEPH 患者における BPA は、1) 右心カテーテル検査による血行動態改善効果、2) 自覚症状、3) 運動耐容能(6 分間歩行、心肺運動負荷試験(CPX: cardio-pulmonary exercise testing))、4) 血中バイオマーカー(BNP)を認めた。他の近年の BPA に対する報告と同様の結果であり効果に関してはどの報告を見ても程度の差はあるものの一定している。また以前右心機能の改善も報告しており、閉塞、狭窄した肺動脈のバルーンによる拡張により右心室に対する後負荷を軽減し、右心機能を改善させ、自覚症状や運動耐容能を改善させることが臨床的に示された。

表 1 当院で BPA を試行した CTEPH 患者 80 名の臨床背景像(文献<sup>13)</sup>より改変)

患者数	80
年齢(歳, IQR)	68 (58-76)
性別(女性/男性)	59/21
WHO-FC (I/II/III/IV)	0/3/70/7
PEA 後残存肺高血圧症 (n, %)	6 (8%)
6 分間歩行距離(メートル, IQR)	395 (327-466)
Brain natriuretic peptide (BNP) level (pg/mL, IQR)	123 (45-303)
投薬	
PAH 特異的治療薬 (n, %)	49 (61%)
エンドセリン拮抗薬 (n, %)	26 (33%)
経口長時間型ペラプロスト (n, %)	33 (42%)
Phosphodiesterase type-5 inhibitor (n, %)	20 (25%)
Soluble guanylate cyclase stimulator (n, %)	4 (6%)
エポプロステノール静注薬 (n, %)	4 (6%)
ワーファリン (n, %)	80 (100%)
Direct acting oral anticoagulants (n, %)	0 (0%)

WHO-FC : world health organization functional class;

IQR: interquartile range; PEA: pulmonary endarterectomy;

PH: pulmonary hypertension

表 2 BPA 施行前及び 3 ヶ月、1 年後の自覚症状、6 分間歩行距離、BNP、右心カテーテルでの血行動態、血液ガス、CPX の変化 (文献<sup>13)</sup>より改変)

	Baseline (n=80)	3 ヶ月後 (n=80)	1 年後 (n=63)
WHO-FC	3.0±0.4	1.8±0.4**	1.7±0.5**
6 分間歩行距離 (m)	372±124	470±99**	495±107**
BNP level (pg/mL)	227±282	48±57**	28±31**
右心カテーテルによる血行動態			
平均右房圧	3.9±3.1	2.4±1.8**	2.0±1.4**
平均肺動脈圧	42±11	25±6**	23±5**
心係数 (L/min/m <sup>2</sup> )	2.3±0.6	2.6±0.6**	2.6±0.7**
SVO <sub>2</sub> (%)	62±8	68±5**	71±6**
肺血管抵抗 (Wood unit)	11±5.3	5.1±2.3**	4.7±2.0**
血液ガス			
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60.6±8.3	67.0±10.0**	71.0±9.3**.#
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36.9±4.9	40.0±4.5**	40.0±2.9**
A-aDO <sub>2</sub>	43.0±8.6	32.7±10.6**	29.1±9.5**
心肺運動負荷試験 (n=40)			
Peak VO <sub>2</sub> (mL/min/kg)	16.2±3.3	19.9±3.8**	21.0±4.4**
VE-VCO <sub>2</sub> slope	44.0 ±8.6	35.3±5.2**	34.7±5.6**

Values are expressed as mean ± SD. WHO-FC: World Health Organization functional class; BNP: Brain natriuretic peptide; RAP: right atrial pressure; PAP: pulmonary arterial pressure; SVO<sub>2</sub>: mixed venous oxygen saturation; PVR: pulmonary vascular resistance; PaO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen; PaCO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial carbon dioxide; VO<sub>2</sub>: oxygen consumption; VE-VCO<sub>2</sub> slope: the regression slope relating minutes ventilation to carbon dioxide output. \*\*: p<0.01 versus baseline; #: p<0.01 versus 3 months follow-up.

CTEPH は適切な治療がおこなわれない場合は根治せず重篤な疾患である。PEA が行われなかった 76 人の CTEPH 患者においては平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上の場合悪化し、平均肺動脈圧 50 mmHg 以上の場合 2 年生存率が 20% 以下であった。当院の過去の研究でも平均肺動脈圧 50 mmHg の 48 人の手術を行っていない CTEPH 患者の生存は平均 6~8 年と悪い<sup>5)</sup>。これらの結果より基本的には血行動態の悪い CTEPH 患者の予後は悪く、適切な治療がされなければ死亡すると考えられる。このような患者は以前から存在し、カテーテル以外の治療法として、以前から PAH 特異的治療の可能性が試されてきている<sup>3,14)</sup>。CTEPH においては病理的に器質化血栓以外末梢の肺細動脈に肺動脈性肺高血圧症に類似した肺血管リモデリングの所見を認めており、これらの病変に対して PAH 治療薬が効果的ではないかと考えられている。可溶性グアニルシクラーゼ刺激薬であるリオシグアトは血行動態及び 6 分間歩行改善効果が報告され<sup>15)</sup>、CTEPH での適応が認められた。エンドセリン拮抗薬や PDE5 阻害薬等の治療薬は現時点では CTEPH において保険上承認されていない。しかし現在エンドセリン拮抗薬の CTEPH に

対する大規模な研究も進んできておりこれらの薬剤が使用される可能性も将来的にある。しかし CTEPH は基本的な病態が器質的な血栓が中心であり PAH 治療薬の効果は限定的であり手術ほどの効果を認めるわけではない。現時点では CTEPH において根治的な治療としては手術であり、PAH 治療薬は手術が困難な患者に対して使用される。このような手術が困難な患者に対して現在 PAH 治療薬と BPA が治療法として存在している状況である。内服薬と BPA においては効果の直接比較の結果はまだ報告されていないが臨床研究が進行しており近いうちに報告されると考えられる。BPA は有効ではあるものの補助的な使用または、現時点で手術適応外の CTEPH 患者に対して内服薬が良いか、BPA が良いのかという問題に関してデータはないが、経験を積んだ BPA 施設による効果は極めて良好であり、安全性を確保されてきている状況においては手術適応外の CTEPH において積極的に BPA を選択するという考え方も出てくると思われる。しかし今後は BPA と PAH 治療薬は BPA 前に血行動態の安定化としての内服薬使用や BPA 後の残存 PH に対して使用される等の BPA と内服の併用での治療が現実的

に行われている。これに関してはエビデンスが少ない中で臨床が先行しており、BPA 前、後 PAH 治療の効果のエビデンスを構築し適切な使用が必要である。

CTEPH において BPA の適応決定は重要なプロセスである。PEA は未だに優先的に検討されるべき治療であり、外科医を含めた CTEPH チームで手術適応外と判断することが必要である。また BPA に関しても病変の評価や BPA のリスク、効果の評価に対して BPA の専門家の意見も必要である。今までの BPA の報告では手術適応外とされた理由に関する詳しい検討はされていない。国立循環器病研究センターは日本における PEA センターであり、2004 年までの検討において 88 例の PEA を施行し周術期の死亡率は 8.0%、2000 年以降は 4.8%と報告している<sup>16)</sup>。今回の検討での 20 人の PEA 適応外とされた理由に関しては約 80%が末梢病変のため手術での改善効果が低い可能性があると考えられた症例である。このような末梢中心の病変は BPA の一つの適応と考えられていたが、近年は施設によっては PEA においても末梢病変の治療が可能になってきており、解剖学的な適応において BPA と PEA のオーバーラップする領域が存在する。当院全体での CTEPH において末梢病変の頻度は 42%であり、最近 San Diego グループが報告した 13.6%と比較しても極めて多かった<sup>16)</sup>。この原因の一つには人種差が考えられ、アジア人においては特に末梢病変が多く PEA の適応外となる症例が比較的多い可能性があるが検討が必要である。推奨される適応プロセスとしては肺高血圧症の専門家、PEA を施行する外科医、そして画像の判読における放射線科医、BPA のスペシャリストの 4 者での判断が極めて重要であると考えており、CTEPH チームを形成し総合的に判断する必要がある。

また BPA は PEA 術後の残存 PH に対しての効果も期待されており PEA と BPA の hybrid での治療が検討されており、特に PEA 後の残存 CTEPH においては現在では BPA のセンターでは比較的行われている。当院は PEA 施設でもあり PEA 術後に残存した肺高血圧症例も存在するために、これらの症例に BPA を施行しており良好な効果を上げており今後有効な治療法の一つとなる可能性がある。また特殊な症例ではあるが、中枢病変を認め解剖学的に手術適応と考えられるものの抗生剤治療でもコントロールできない敗血症及び重篤な右心不全に伴う肝不全で集中治療中の患者にて、併存症がコントロールできず急激に増悪傾向となり、全身麻酔下での PEA が極めてリスクが高いと考えられた患者において rescue BPA を施行し、著明な血行動態及び自覚症状、運動耐容能を改善したことを報告している<sup>17)</sup>。この

症例では結果的に手術は施行せず BPA の追加治療で血行動態は改善した。このことは中枢型で解剖学的に PEA の適応と考えられる患者においても併存症等の問題で PEA のリスクが高いと考えられる症例において BPA は一つの有効な緊急避難的な代行治療手段となる可能性がある。また重症 CTEPH において BPA で血行動態の改善を図ったのちに、その後 PEA を施行する逆のハイブリッド治療の可能性もある。これに関しては BPA を先に行うことで病変が修飾されその後の PEA が困難となる可能性もあり専門施設での慎重な検討が必要である。

BPA のターゲットとなる末梢病変の性状に関しては不明な点が多い。今回の我々の検討では Cone-beam CT を中心とした CT にて web や slit といった治療ターゲット病変の評価を行うことが可能であった。当院での PEA 後の病理の報告では、web lesion が血行動態改善の重要な病変であり<sup>18)</sup>、肺動脈の血流を改善させるという点で PEA と BPA は同じであり我々は末梢型の CTEPH の場合は区域枝や亜区域枝に存在する web & slit 病変が CTEPH の責任病変と考え、亜区域～区域の web & slit 病変に対して BPA を行うという治療戦略を立て治療を行っている。イメージングに関しては一般的に使用される肺動脈造影や CT では現在のモダリティでは末梢型 CTEPH における web & slit 病変は画像上不明瞭である場合が多く術前の肺動脈造影に頼る治療では病変を過小評価する可能性がある。また治療前の選択的肺動脈造影や IVUS 等の血管内画像診断は治療を行う病変を中心とした画像診断であり、肺動脈全体像をとらえるには十分ではない、また手技の煩雑さやコストベネフィットからしては有用性に乏しく近年は臨床的には使用されていないことが多い。当院では新規の試みとして治療前に Cone-beam/multi-detector CT<sup>19)</sup>を行い判明した亜区域～区域肺動脈の web & slit 病変に対して BPA を行う戦略で治療を行なっている。これにより明らかな病変の事前からの確認と治療後の血行動態の改善を得られている。また Cone-beam/multi-detector CT による恩恵はバルーンサイズ決定にも有効であり、事前に血管径を確認することができており、IVUS 等の血管内画像検査は使用しなかった。CT は造影剤を使用するものの比較的非侵襲的な検査であり、事前に病変の詳細が把握可能という点で血管内イメージングデバイスとは役割を大きく異にし、その意義を検討している。このようにイメージングの進歩は末梢病変の評価の進歩に寄与しており、BPA の評価に有用でありさらなる研究が望まれる。

また合併症に関しては、ワイヤーによる肺動脈穿孔等の治療手技に関連したものが多く、治療経

験と共に減少していることから、その大きな要因として「手技の問題」は大きいと考えられる。BPA手技の世界的な標準化はまだまだではあるが、既に世界中のCTEPH診療の中核施設がBPAプログラムを開始している。当院においてはドイツ、フランス、米国、ブラジル、台湾から研修に来られ研修を受け、また我々が各国でデモンストレーションを行う場合もあり世界中でのBPAの情報交換、交流が始まってきている。可能な限り負担が少なく普遍的な方法を確立し、安全で効果的な手技となり世界の主要なCTEPH施設で行われるよう協力していく必要がある。

当院での研究結果においてBPAは血行動態、自覚症状、運動耐容能、BNP、右心機能すべてにおいて有意な改善を示した。今後も適応、ハイブリッド(手術及び薬剤)治療の意義、病変、長期予後、治療目標、non-responderの有無、放射線被ばくの軽減等まだまだ検討の余地が多く残されているもののPEAの適応外の患者においては有効な治療一つとなり得ることが示唆された。治療の選択肢が増えるのは患者、医師にとって好ましいことであろう。しかしPEAの適応や安全性も時代に伴い変化しており、また画像診断も進歩しており、様々な治療が可能になってきているが故にCTEPHの診断治療も常に見直す必要がある。重要な事は、CTEPHの病態及び治療は複雑であり、CTEPH診療の総合的な能力が要求される。インターベンションによる治療ができたが、他の疾患のインターベンションと大きく異なる。BPAは血管を拡張することだけではなく、PHの患者の治療の一つのオプションである。またBPAの手技によって大きく臨床的な結果、効果が異なる。CTEPHの治療方針に関しては肺高血圧症専門医、放射線科医、PEA外科医、BPA専門家を含めたCTEPHチームで症例を積み重ねて検討することが望ましいと考えられる。PH患者をコントロールしていることを忘れてはいけない。

**利益相反：**講演：グラクソスミスクライン、日本新薬、アクテリオンファーマシューティカルズ、ファイザー、持田薬品、バイエル

**寄付講座：**アクテリオンファーマシューティカルズ

## 文 献

- 1) Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
- 2) Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-62; discussion 1462-4.
- 3) Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
- 4) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
- 5) Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, et al: Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic majorvessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38: 543-6.
- 6) Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-3.
- 7) Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-8.
- 8) Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al: Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-55.
- 9) Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-62.
- 10) Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al: Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415-20.
- 11) Fukui S, Ogo T, Goto Y, et al: Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2015; 180: 66-8.
- 12) Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al: Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43: 1394-402.
- 13) Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al: Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed

- tomography. *Eur J Radiol* 2017; 89: 270–6.
- 14) Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al: Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–34.
  - 15) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
  - 16) Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al: Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630–6.
  - 17) Tsuji A, Ogo T, Demachi J, et al: Rescue balloon pulmonary angioplasty in a rapidly deteriorating chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient with liver failure and refractory infection. *Pulm Circ* 2014; 4: 142–7.
  - 18) Hosokawa K, Ishibashi-Ueda H, Kishi T, et al: Histopathological multiple recanalized lesion is critical element of outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Int Heart J* 2011; 52: 377–81.
  - 19) Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, et al: Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 375–82.

### Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Takeshi Ogo\*

\*Division of Pulmonary Circulation, Department of Advanced Medical Research for Pulmonary Hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by chronic obstructive thrombus in pulmonary artery and pulmonary hypertension. There are some patients who are not candidate for pulmonary endarterectomy (PEA) because of comorbidity, distal lesions and so on. Poor prognosis in severe CTEPH patients who are not eligible to PEA are reported. Balloon pulmonary angioplasty (BPA), an emerging alternative catheter-based treatment for inoperable patients with CTEPH, has been developed for inoperable CTEPH patients mainly in Japan. BPA is potentially high-risk procedure because of procedure-related complications such as wire-perforation and balloon over-dilatation injury.

Opening the pulmonary artery obstruction may sound simple idea. However, BPA itself is one of the treatment option in the complex process of CTEPH treatment. Profound knowledge of anatomy in right heart system and PH hemodynamics is mandatory. Proper experience and training for BPA procedure technique is mandatory to keep performing stable outcome. Therefore, we think BPA should be done in CTEPH center by BPA experts with CTEPH physicians after CTEPH multidisciplinary discussion including CTEPH physicians, PEA surgeons, radiologist and BPA experts. We discuss the recent advancement in BPA treatment for CTEPH including our BPA progress.

**Keywords** : balloon pulmonary angioplasty, chronic pulmonary thromboembolic pulmonary hypertension, catheter intervention, right ventricular function

(Circ Cont 38: 119~125, 2017)

## 総説

抗ヘルペス剤の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害効果  
に着目した新しい心不全治療

吹田 憲治\*

## 要旨

アデニル酸シクラーゼ(adenylyl cyclase: AC)は交感神経ベータアドレナリン受容体( $\beta$ 受容体)シグナル伝達経路の主要な構成因子であり、各サブタイプの発現は高い組織特異性を示す。近年、心臓に優位に発現するACサブタイプであるAC5の遺伝子欠損マウスは、野生型マウスと比較して定常時の心機能は変わらないが心不全を誘発する様々なストレスに対しては抵抗性を示すことが明らかになった。このことから、心臓型ACサブタイプの選択的阻害が心不全の新たな治療法として注目されている。一方、抗ヘルペス薬として長年臨床で使用されてきたピダラピンが心臓型ACサブタイプの阻害剤であることが判明した。

## はじめに

交感神経系はベータアドレナリン受容体( $\beta$ 受容体)を出発点とするシグナル伝達経路を介して心臓の変力性と変時性を増強する。 $\beta$ 受容体と共役している3量体Gタンパク質により活性化されたアデニル酸シクラーゼ(adenylyl cyclase: AC)はセカンドメッセンジャーである環状AMP(cyclic AMP: cAMP)を産生し、PKA(protein kinase A)やEpac(exchange protein directly activated by cAMP)といった標的タンパク質を活性化する。活性化されたPKAやEpacがさらに下流の標的分子群の活性を調節することで、心臓の収縮ならびに弛緩を司る。一方、交感神経活動の慢性的な活性化は心筋細胞を傷害し、心不全や致死性不整脈の誘因となることが知られている。このような心疾患の治療においては、病的に亢進した交感神経活動を弱めることが有効である。 $\beta$ 受容体アンタゴニスト( $\beta$ 遮断薬)は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬とともに慢性心不全の第1選択薬の1つである。しかしながら $\beta$ 遮断薬は導入時の心機能抑制や持続的な呼吸機能抑制といった副作用が問題であり、特に心機能が低下し、肺疾患を合併している

割合が高い高齢者への処方が困難である。

疾患治療薬の開発においては、細胞表面に発現している受容体から、細胞内に存在するタンパク質を標的とした戦略にシフトが起こっている。一般に、受容体よりも細胞内のエフェクタータンパク質の方が発現の組織特異性が高く、細胞内酵素のサブタイプを選択的に調節することによって受容体制御剤で起こる副作用を減らし、薬理効果の増強が期待できるためである<sup>1)</sup>。心不全の薬物治療においても、従来の $\beta$ 受容体ではなく心臓の主要なACサブタイプを標的とした創薬アプローチが試みられている(図1)。そこで本総説では、我々が心臓型ACサブタイプの阻害剤として見出した抗ヘルペス薬ピダラピンの研究を中心に、ACを標的とした創薬の可能性について概説する。

## 細胞内酵素を標的とした創薬

## A. ホスホジエステラーゼサブタイプ活性阻害剤の臨床応用

細胞内における環状ヌクレオチドを介したシグナル伝達の調節には、ACやcGMP合成酵素(guanylyl cyclase: GC)による生産系とPDE(phosphodiesterase)による分解系が大きく関与している。PDEはPDE1からPDE11までの11種類のサブタイプが報告されている<sup>2)</sup>。バイアグラの有効成分であるクエン酸シルデナフィルはPDE5の選択的な阻害剤であり、局部における選択的な血管拡張作用によって、それまで困難とされていた勃起不全治療薬として開発され、世界的に普及した。余談だが、バイアグラはもともと狭心症治療薬として開発されていたが臨床試験で思うような成果が得られなかったため開発中止が決まっていた。ところが治験に使った薬を回収しようとしたところ、多くの男性被験者がこの薬を返却したがらなかったというエピソードは有名である。いずれにせよ、従来の血管拡張薬が全身効果のために副作用が強いのにに対して、バイアグラは効果が局所的であるために、例えば高血圧患者な

\*鶴見大学歯学部生理学

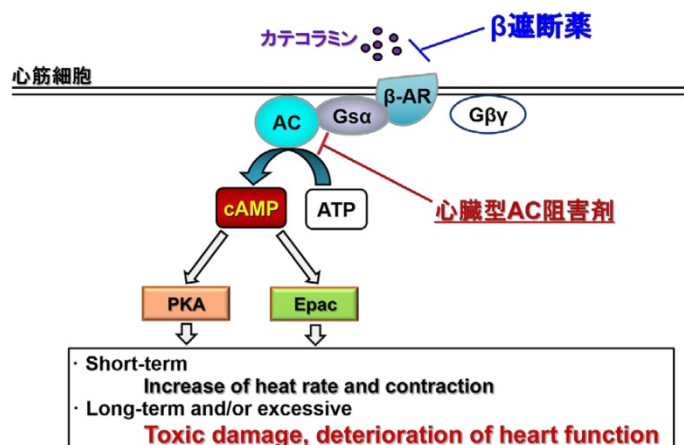


図1 心臓β受容体シグナル伝達系の概略図

β受容体シグナルの慢性的な活性化は心筋細胞への傷害および心機能破綻の誘因となる。β遮断薬の薬理作用はACの活性阻害であるため、心臓型AC阻害剤はβ遮断薬と同等の薬理効果が期待できる。β-AR: β受容体、Gsa: 3量体Gタンパク質αサブユニット、Gβγ: 3量体Gタンパク質β/γサブユニット。

ど降圧剤を併用している患者にも使用できる利点を持つ。また、急性心不全の治療薬ミルリノンは心臓および心血管系に優位に発現するPDE3の選択的な阻害剤であり、それぞれの細胞内におけるcAMPの代謝を抑制してcAMP濃度を上昇させることにより心筋収縮力の増強と同時に心血管の拡張をもたらす。このように、細胞内酵素を標的とした創薬において、PDEを対象とした薬剤の開発および臨床適応が進められてきた。

### B. ACサブタイプの活性調節剤

近年、ACの各サブタイプを標的とした創薬が注目されている。ACサブタイプが創薬の対象に取り上げられたのはAC遺伝子改変動物を用いた研究からの知見によるところが大きい。ACは脳型(1型、8型)、肺型(2型)、嗅覚型(3型)、心臓型(5型、6型)サブタイプなど臓器分布の異なる9つの膜結合型ACサブタイプの存在が報告されている。例えば脳型ACは中枢神経の、とりわけ「痛みシグナル」に関与する部位に多く発現する。脳型AC遺伝子を欠損させたマウスでは急性の筋肉痛や炎症性疼痛に対する反応が低下しており<sup>3)</sup>、脳型ACの阻害剤は鎮痛剤として利用できる可能性が示されている<sup>4)</sup>。また、嗅覚型ACの遺伝子欠損マウスでは嗅覚が低下していることから<sup>5)</sup>、嗅覚型ACの抑制剤は嗅覚低下効果を発揮することが示唆される。嗅覚は食欲と強い関連を持つことから、食欲抑制剤や抗肥満薬として開発される可能性がある。一方、線条体のACサブタイプを刺激することによりパーキンソン病の治療が可能であることが推測されている<sup>6)</sup>。これまでのパーキンソン病治療薬はドーパミン受容体刺激剤が主体であるが、線条体サブタイプは脳内においてドーパミン受容体よりも高い組織特異性を示

すことが知られている。他のACサブタイプも多数研究されており、サブタイプ選択的なAC活性調節剤の有用性が示唆されている<sup>7)</sup>。

### C. 心臓型ACサブタイプ

#### —AC5遺伝子欠損マウスを用いた解析—

心臓の主要なACサブタイプはAC5とAC6であり、この2つのACサブタイプで心臓全体のAC活性の8割程度を占めている。心血管系は成長段階とともに細胞タンパク質発現量やサブタイプ比率がダイナミックに変化することが知られており、この変化が発育段階における心機能調節と密接な関連を持つと考えられている<sup>8)</sup>。例えば、AC5は生後の加齢と共にその発現量が増加し、成人の心臓において発現が優位である<sup>9)</sup>。一方、AC6は幼若期には心臓に優位に発現しているものの、加齢と共にその発現量は減少する<sup>10)</sup>。

5型ACサブタイプは成人心臓に高度に発現する「心臓型」サブタイプであり、肺や腹腔内臓器での発現は極めて低い。したがって、当初心臓型AC5の遺伝子欠損(AC5KO)マウスは重度の心機能低下を起すことが推測されていた。ところが、我々が世界に先駆けて開発したAC5KOマウスでは定常状態の心機能の低下が全く見られず、さらに心臓のアデニル酸シクラーゼ活性も軽度(30~40%)の低下を示すのみであった<sup>11)</sup>。この予想外の所見に加え、大動脈結紮(慢性圧負荷)(図2、3)<sup>12)</sup>ならびに慢性カテコラミン刺激<sup>13)</sup>などの心不全誘発モデルでは、AC5KOマウスにおいて心肥大は認められるが、心筋細胞のアポトーシスや心不全発症は抑制されることが明らかになった。さらにAC5KOマウスにおける心臓保護効果の分子メカニズムの1つとしてMEK/ERK(mitogen/extracellular signal-regulated kinase: MEK, extracellular signal-

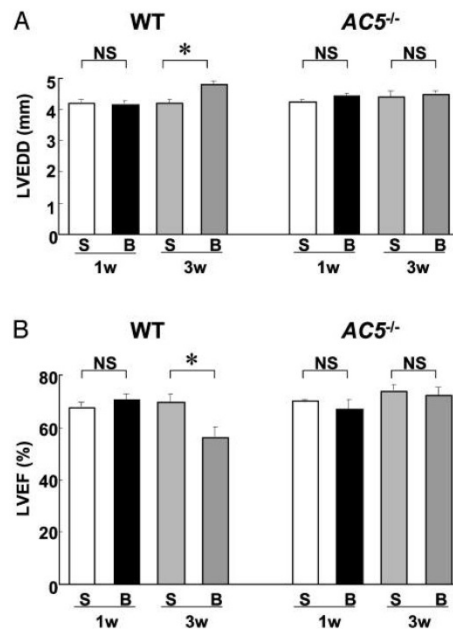


図2 マウスの大動脈を結紮した心臓の慢性圧負荷モデル(文献<sup>12)</sup>より引用) 1週間(1w)および3週間(3w)圧負荷(Band: B)を与えた後に野生型(WT)ならびに心臓型 AC5KO マウス(AC5<sup>-/-</sup>)の心機能を比較した。いずれも sham 処理(S)をコントロール群としている。WT の心機能低下は 3 週間後に著明であったが、AC5KO マウスでは心機能低下が有意に抑制されていた。\*P<0.05. LVEDD: left ventricular end diastolic diameter, LVEF: left ventricular ejection fraction.

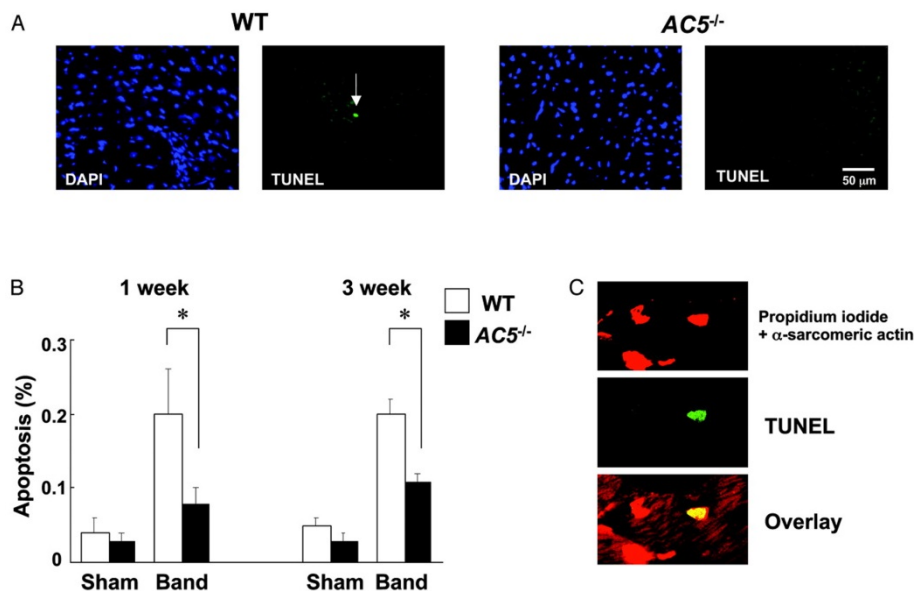


図3 慢性圧負荷モデルにおける心筋細胞のアポトーシス(文献<sup>12)</sup>より引用) AC5KO マウス(AC5<sup>-/-</sup>)の心筋細胞では、野生型(WT)よりもアポトーシスが顕著に抑制されていた。\*P<0.05.

related kinase: ERK)シグナル経路の活性化および抗酸化酵素スーパーオキシドジスムターゼ(superoxide dismutase: SOD)の発現亢進による酸化ストレスの軽減が明らかとなった<sup>14)</sup>。これらの結果から、以下のことが推測された。すなわち、心臓型 AC5 は定常状態の心機能制御には重要な

役割を果たしていないが、血行動態の急激な変化が起きた場合は、交感神経活性が高まるとともに AC5 も活性化して心機能を亢進させ、血行動態を改善する。しかしながら、その状態が持続すると酸化ストレスを亢進させて心筋に傷害を与える可能性が考えられた。



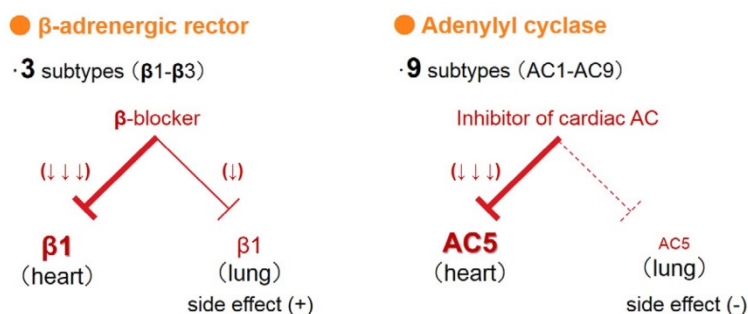


図4 心臓型 AC5 の選択的阻害は $\beta$ 遮断薬よりも肺への副作用が少ない

$\beta$ 受容体は3種類( $\beta$ 1- $\beta$ 3)、ACは9種類(AC1-AC9)のサブタイプが存在する。心臓の主要な $\beta$ 受容体サブタイプである $\beta$ 1が肺にも一定量発現しているため、 $\beta$ 遮断薬は呼吸機能に副作用をあらわす。ACサブタイプは $\beta$ 受容体よりも組織特異的に発現している。心臓型 AC5 は肺にはほとんど発現しないため、心臓型 AC5 の阻害が肺に及ぼす影響は少ない。

#### D. 呼吸器系への副作用

$\beta$ 遮断薬は心臓での交感神経活動を抑制するために心不全や不整脈の治療薬として幅広く使用されている。しかし肺にも心臓と同タイプの $\beta$ 受容体が発現するために、肺気腫や喘息患者では $\beta$ 遮断薬の使用は禁忌となっている。しかし、より心臓特異的に発現する標的を狙えば、この副作用は大きく軽減される。ACには9つのサブタイプが存在し、心臓型とよばれる AC5 サブタイプは肺ではなく心臓特異的に発現する。従って、AC5 を選択的に阻害することができれば呼吸器抑制を起こさずに $\beta$ 遮断薬と同等の心不全治療が可能であると考えられる(図4)。

#### E. 受容体のダウンレギュレーション

$\beta$ 遮断薬などの受容体制御剤を用いた薬物治療においては、受容体レベルに見られる脱感作やダウンレギュレーションにより、内服治療の時間的経過とともに治療効果が減弱することが問題となっている。例えば、カテコラミンの長期投与と患者や重症心不全患者においては心臓における $\beta$ 受容体のダウンレギュレーションが顕著である。ACでは受容体に比べてこのようなダウンレギュレーションが起こりにくいことが知られている<sup>15)</sup>。すなわち AC 活性調節剤では治療効果の減弱が起こりにくいことを意味し、これは長期に渡る薬物治療を考慮した場合に重要な特徴である。

#### サブタイプ選択的な AC 活性調節剤の開発

##### A. フォルスコリン誘導体

フォルスコリン (forskolin: Fsk) はインドで古くから心臓病や呼吸器疾患などの治療に有効であるとされてきたシソ科の植物 *coleus forskolii* の根から抽出された成分であり、 $\beta$ 受容体を介さずに AC と直接結合して本酵素を活性化する。Fsk には AC 活性化のサブタイプ選択性は認められず、AC9 以外の AC サブタイプを同程度に活性化する<sup>16)</sup>。1990 年代後半に、可溶性 AC タンパク質を用いた

結晶構造解析実験により、AC タンパク質と AC 活性調節分子の結合様式が明らかにされた<sup>17, 18)</sup>。これと平行して、サブタイプ選択的な AC 刺激剤および AC 抑制剤のドラッグデザインが試みられた。

まず、AC の各サブタイプ(AC2, AC3, AC5)をバキュロウイルスにより昆虫細胞に過剰発現させ、化合物の酵素活性調節の AC サブタイプ選択性をスクリーニングするシステムが確立された<sup>19)</sup>。Fsk の側鎖を様々な官能基で修飾した Fsk 誘導体を多数合成し、当該実験システムを用いてこれら Fsk 誘導体の AC サブタイプ選択性が解析された。その結果、AC サブタイプ選択性の発現に重要な Fsk 分子内の部位(C6 位および C7 位)などの詳細が明らかとなった<sup>20)</sup>。1999 年から急性心不全治療薬として臨床で使用されているアデール(日本化薬)は、水溶性を高めた Fsk 誘導体(6-[3-(dimethylamino)propionyl]-forskolin)であるが、当該薬剤は Fsk の C6 位が修飾されており母化合物よりも心臓型 AC への選択性が高まっている。一方、コンピュータによるファーマコフォア解析法と本実験システムを用いて心臓型 AC サブタイプの選択的阻害剤も複数同定された<sup>20)</sup>。さらに、上記のコンピュータ解析の効率を向上させるために、第一原理解析法と呼ばれる物理学の手法を薬剤スクリーニングに応用する手法が開発された。本技術では AC 活性制御剤を対象として、低分子化合物の共通物理特性からサブタイプ選択性を推測するアルゴリズムが備わっている<sup>21)</sup>。現在では、このようなシステムを用いて AC 活性調節剤の各サブタイプ選択性を効率良く予測することが可能となっている。

##### B. 抗ヘルペス薬ピダラピン

ピダラピン(商品名:アラセナ A、持田製薬)は 1980 年代にヘルペスの治療薬として承認・販売された。以来、数十年間にわたって臨床で使用されてきた実績を持つ。主要な副作用として振戦、

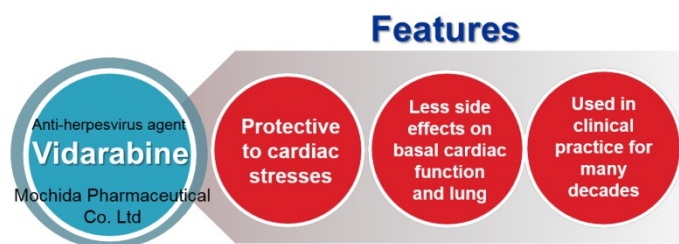


図5 ビダラビンの心不全治療薬としての特徴

ビダラビンは長年に渡って抗ヘルペス薬として臨床で使用されてきた実績を持つ。本薬剤は $\beta$ 遮断薬と同等の心不全抑制効果を有し、かつ定常時の心機能や呼吸機能への副作用が少ない治療薬となり得る。

幻覚、痙攣や意識障害等が低頻度(0.1~5%未満)に確認されるものの、総じて生命に関わる重篤な副作用は無く、安全に使用されてきた薬剤といえる。ビダラビンによる抗ウイルス作用の機序はヘルペス DNA ポリメラーゼの活性阻害を介してウイルス遺伝子の合成を抑制することである。上記のコンピュータを用いた解析方法は、多くのAC阻害剤のスクリーニングを可能とし、作用機序の異なる既存の抗ウイルス薬の中に心臓型ACサブタイプの選択的阻害剤が含まれることまで見出すことができた。このような過程で発見されたのがビダラビンである。その後、本薬剤が心筋細胞レベルでカテコラミン心毒性に対して心筋保護作用を有することも確認された<sup>22)</sup>。

### C. ビダラビンの心疾患治療薬としての可能性

上記の研究成果をふまえて、我々はビダラビンの薬理効果を動物実験で検証中である。マウスの冠動脈結紮モデルにおいては、ビダラビン投与により心筋梗塞後の死亡率が著明に減少し、生き残ったマウスの心機能も有意に改善していることが明らかになった。同様に、ビダラビンを投与したマウスでは過剰なカテコラミンストレスに対しても心機能と生存率の改善が認められた<sup>23)</sup>。また、イヌのペースング心不全モデルにおいて、 $\beta$ 遮断薬カルベジロールとビダラビンの心不全抑制効果が解析された<sup>24)</sup>。両薬剤で同程度の心不全抑制効果が得られた投与量において、ビダラビン投与群の心臓ではカルベジロール群よりも低用量のカテコラミン刺激に対する応答性が保たれていた(図4)。これらの知見は、心臓型ACを標的とした阻害剤が既存の $\beta$ 遮断薬と同等の心不全抑制効果を有し、かつ定常時の心機能抑制効果の少ない心不全治療薬になる可能性を示唆している(図5)。

他方、 $\beta$ 遮断薬はVaughan Williams分類のII群に分類され古くから不整脈の治療薬としても使用されてきた。心不全と同様に、不整脈の治療においても副作用の少ない $\beta$ 受容体シグナル遮断薬は有効であると考えられる。近年、交感神経の過剰亢進により誘発される心室性不整脈や心房細

動の簡便な動物モデルが報告されており<sup>25,26)</sup>、今後はこれらの動物モデルを使ってビダラビンの抗不整脈作用が明らかになることも期待される。

### おわりに

今や日本は全人口に対する65歳以上の高齢者の割合が21%を超え、超高齢社会を迎えた。心不全や不整脈は一般に高齢者に好発するため、今後予測されるこれら心疾患患者の増加が医療や社会経済に与える影響は甚大である。従って、心機能や呼吸機能への副作用が少なく高齢者にも安全に投与可能な心疾患治療薬を開発することは急務の課題の1つである。心不全や不整脈の治療において、埋め込み型ペースメーカーやカテーテルアブレーション法などの非薬物療法は目覚ましい技術的進歩を遂げてきたが、依然として侵襲性であることによる合併症のリスクや医療経済への負担が懸念される。従って今後もこれらの心疾患における薬物療法の重要性は変わらないと予想される<sup>27)</sup>。

これまで述べてきたように、心臓型ACを介する経路が交感神経の過剰亢進を誘因とする心不全の発症に重要であることが明らかになりつつある。さらに、心臓型ACの選択的阻害は $\beta$ 受容体阻害よりも副作用の少ない治療法として有効である可能性が示された。アスピリンは消炎鎮痛薬として長年に渡って世界中で頻用されてきたが、本薬剤の抗血小板作用が明らかになり、その後は心筋梗塞、狭心症、虚血性脳血管障害などにおける血栓塞栓抑制剤として承認され、抗血栓薬としても広く認知されるに至った。いずれも、アスピリンによるシクロオキシゲナーゼ活性の阻害がその薬理作用の機序となっている<sup>28)</sup>。我々が明らかにしたビダラビンの心臓型AC阻害作用により、将来的にこの抗ヘルペス剤が全く異なる疾患である心不全や不整脈の治療薬として適応されることが期待される。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) Iwatsubo K, Okumura S, Ishikawa Y: Drug therapy aimed at adenylyl cyclase to regulate cyclic nucleotide signaling. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6: 239–47.
- 2) Omori K, Kotera J: Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res* 2007; 100: 309–27.
- 3) Wei F, Qiu CS, Kim SJ, et al: Genetic elimination of behavioral sensitization in mice lacking calmodulin-stimulated adenylyl cyclases. *Neuron* 2002; 36: 713–26.
- 4) Kang WB, Yang Q, Guo YY, et al: Analgesic effects of adenylyl cyclase inhibitor NB001 on bone cancer pain in a mouse model. *Mol Pain* 2016; 12: 1–9.
- 5) Wong ST, Trinh K, Hacker B, et al: Disruption of the type III adenylyl cyclase gene leads to peripheral and behavioral anosmia in transgenic mice. *Neuron* 2000; 27: 487–97.
- 6) Iwamoto T, Okumura S, Iwatsubo K, et al: Motor dysfunction in type 5 adenylyl cyclase-null mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 16936–40.
- 7) Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, et al: Capturing adenylyl cyclases as potential drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 321–35.
- 8) Hanoune J, Defer N: Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 145–74.
- 9) Espinasse I, Iourgenko V, Defer N, et al: Type V, but not type VI, adenylyl cyclase mRNA accumulates in the rat heart during ontogenic development. Correlation with increased global adenylyl cyclase activity. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1789–95.
- 10) Tobise K, Ishikawa Y, Holmer SR, et al: Changes in type VI adenylyl cyclase isoform expression correlate with a decreased capacity for cAMP generation in the aging ventricle. *Circ Res* 1994; 74: 596–603.
- 11) Okumura S, Kawabe J, Yatani A, et al: Type 5 adenylyl cyclase disruption alters not only sympathetic but also parasympathetic and calcium-mediated cardiac regulation. *Circ Res* 2003; 93: 364–71.
- 12) Okumura S, Takagi G, Kawabe J, et al: Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9986–90.
- 13) Okumura S, Vatner DE, Kurotani R, et al: Disruption of type 5 adenylyl cyclase enhances desensitization of cyclic adenosine monophosphate signal and increases Akt signal with chronic catecholamine stress. *Circulation* 2007; 116: 1776–83.
- 14) Yan L, Vatner DE, Ivessa A, et al: Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protect against stress. *Cell* 2007; 130: 247–58.
- 15) Kudej RK, Iwase M, Uechi M, et al: Effects of chronic beta-adrenergic receptor stimulation in mice. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2735–46.
- 16) Dessauer CW, Watts VJ, Ostrom RS, et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CI. Structures and Small Molecule Modulators of Mammalian Adenylyl Cyclases. *Pharmacol Rev* 2017; 69: 93–139.
- 17) Zhang G, Liu Y, Ruoho AE, et al: Structure of the adenylyl cyclase catalytic core. *Nature* 1997; 386: 247–53.
- 18) Tesmer JJ, Sunahara RK, Gilman AG, et al: Crystal structure of the catalytic domains of adenylyl cyclase in a complex with Gs $\alpha$ -GTP $\gamma$ S. *Science* 1997; 278: 1907–16.
- 19) Toya Y, Schwencke C, Ishikawa Y: Forskolin derivatives with increased selectivity for cardiac adenylyl cyclase. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 97–108.
- 20) Onda T, Hashimoto Y, Nagai M, et al: Type-specific regulation of adenylyl cyclase. Selective pharmacological stimulation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms. *J Biol Chem* 2001; 276: 47785–93.
- 21) Eguchi H, Iwatsubo K, Ishikawa Y: Isoform-selective regulation of adenylyl cyclase by forskolin derivatives: prediction of selectivity by computer-based analysis. *Lett Drug Des Discov* 2007; 4: 434–41.
- 22) Iwatsubo K, Minamisawa S, Tsunematsu T, et al: Direct inhibition of type 5 adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration. *J Biol Chem* 2004; 279: 40938–45.
- 23) Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, et al: Prevention of heart failure in mice by an antiviral agent that inhibits type 5 cardiac adenylyl cyclase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H2622–8.
- 24) Nakamura T, Fujita T, Kishimura M, et al: Vidarabine, an anti-herpes virus agent, protects against the development of heart failure with relatively mild side effects on cardiac function in canine model of dilated cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2016; 80: 2496–505.
- 25) Knollmann BC, Chopra N, Hlaing T, et al: Casq2 deletion causes sarcoplasmic reticulum volume increase, premature Ca<sup>2+</sup> release, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachy-

- cardia. *J Clin Invest* 2006; 116: 2510–20.
- 26) Suita K, Fujita T, Hasegawa N, et al: Norepinephrine-induced adrenergic activation strikingly increased the atrial fibrillation duration through  $\beta_1$ - and  $\alpha_1$ -adrenergic receptor-mediated signaling in mice. *PLOS ONE* 2015; 10: e0133664.
- 27) 日本循環器学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学編: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班報告) 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版).
- 28) Maree AO, Fitzgerald DJ: Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007; 115: 2196–207.

### A New Drug Therapy for Heart Failure by Anti-Herpesvirus Agent, an Inhibitor of Cardiac Adenylyl Cyclase

Kenji Suita\*

\*Department of Physiology, Tsurumi University School of Dental Medicine

Sympathetic and parasympathetic nervous systems play an important role in maintaining heart function. However, chronic activation of sympathetic activity is considered to induce heart failure (HF). The usefulness of  $\beta$ -adrenergic receptor ( $\beta$ -AR) antagonist ( $\beta$ -blocker) for the treatment of HF is established. However, some patients could not tolerate  $\beta$ -blocker therapy because  $\beta$ -blockers might exacerbate HF due to their negative inotropic effect. Adenylyl cyclase (AC), a major target enzyme of  $\beta$ -AR signaling, contains multiple isoforms that differ in their tissue distribution and biochemical properties. Genetically engineered mouse line with

disruption of a cardiac AC subtype (AC5KO) protects heart function against several stresses such as pressure overload and chronic catecholamine stress, even if basal heart function was similar to that of the control wild-type mice as demonstrated previously by us. Vidarabine, which is originally known as an antiviral drug but also a cardiac AC inhibitor, was recently demonstrated to prevent the development of heart failure. More importantly, heart function was not reduced, as in the case of  $\beta$ -blocker. Putting together, pharmacological cardiac AC inhibition by vidarabine may serve as a new therapeutic approach for HF.

**Keywords** : heart failure,  $\beta$ -adrenergic receptor,  $\beta$ -blocker, adenylyl cyclase, anti-herpesvirus agent

(Circ Cont 38: 126~132, 2017)

## 関連学会印象記

## Euroanaesthesia 2017 (ESA 2017)

辛 島 裕 士\*

今年のヨーロッパ麻酔学会 (The European Anaesthesiology Congress, Euroanaesthesia 2017) は、6月3日(土)から5日(月)の3日間に渡ってスイスのジュネーブで開催された。ジュネーブはレマン湖(中央ヨーロッパで2番目の大きさ)の南西部に位置し、スイスではチューリッヒに次ぐ第2の都市である。国際連合欧州本部、世界保健機構(WHO)、赤十字国際委員会(ICRC)等の国際機関の本部や事務所が多く集まり、“smallest of big cities”や“city of peace”との異名を持つが、あまり仰々しい雰囲気はなく、街は比較的こじんまりとしていて過ごしやすい。4つの公用語を持つスイスの中でフランス語圏に位置し、街中は基本的にフランス語表記となっている。聞こえてくるフランス語やフランス語訛りの英語は、ベルギーに留学していた自分にとっては懐かしく、非常に心地よく聞こえてくる。ジュネーブは北緯46度に位置し、北緯45度の稚内とほぼ同じ緯度である。そのため6月は日も長く夜も21時過ぎまで明るい。週末だったせいもあると思うが、街に繰り出す人も多く、街中は夜中まで騒がしかった。気温は、標高が375mであり、スイスということで涼

しいだろうと考えていたが、全くの期待外れで30℃を超える日もあり、冷房があまり完備されていない分、むしろ暑いくらいであった。

時差の関係上、日本から来たヨーロッパでは朝は早く目が覚める。早朝に旧市街を散策してヨーロッパの歴史ある街並みを堪能してから学会会場に向かった。会場は、空港の真横に位置するPalexpoという巨大なイベントホールの一隅であり、中央駅から空港まで電車で7分程度、空港から会場まで徒歩で5~10分程度の距離なので、非常に便利であった。学会会場に辿り着くと、民族衣装を着こんだアルプホルン奏者(写真1)に出迎えられた。スイスに来たという興奮をさらに盛り上げてくれる。そして開会式は初日6月3日(土)の8時45分にヨーデルの生歌から始まった。用意された大きな会場には朝早いにもかかわらず多くの人が詰めかけ、熱気に包まれている。その熱気に負けないくらいのスタートを切ったのが、なんと(おそらくプロの)司会者である。日本でいうと元気があったころの古舘伊知郎のような司会者で、聴衆を一気に盛り上げていく。近くに座る見知らぬ人と2分間話しなさいというアトラク



写真1 アルプホルン  
アルプホルンでお出迎え

ション(?)もあった。コンセプトは「そうやって学会の期間中に世界中のドクターとたくさん知り合いになりなさい」というメッセージだったのだが、これを日本の学会でやったら果たしてうまくいくだろうか? と思ったものである。そうやって、聴衆を盛り上げたところで、ESA Presidentである Prof. Zeev Goldik の登場である。さながらテレビショーのように、司会者との対話形式のインタビューの中で今回の学会の趣旨を伝えていく。司会者がうまく質問をかぶせていくので、テンポが良く聴いていて飽きが来ない。ESA がヨーロッパのそれぞれの国々の麻酔科学会が集まってできたユニークな組織であるということ、さらにそれに留まらず今回の会には80以上もの国から参加者がいること、さらに参加者のうちの20%以上が日本を含めて欧州外の国からの参加であるということ、そしてこれだけの人が集まり麻酔に関してディスカッションできることの喜びを強調されていた。もう一つ強調していたのが教育の重要性である。当たり前だが教育がなければ未来はない。我々、麻酔科医の今後を考える上で若い人にとって魅力的な麻酔科であるためには教育はますます重要になってくるものと思われる。これは全世界的に共通した認識であろう。

さて、今回の ESA2017 の大きなテーマは、perioperative physician としての麻酔科医の役割および「麻酔科学分野における患者安全のためのヘルシンキ宣言」(以下、ヘルシンキ宣言と記載)に基づいた patient safety であった。

麻酔科医の仕事は手術室での麻酔が中心になって発展してきたことに議論の余地はない。しかし現在、麻酔科医に求められている役割は、手術麻酔だけに留まらず、ペインクリニック、緩和医療、集中治療、救急医療、安全管理者としての役割、そして perioperative physician つまり周術期における総合医としての役割等への期待が大きくなってきている。各疾患において専門医はいるが、その専門医は他の疾患に関しては専門家ではなく、もちろん周術期に行われる手術および手術中の麻酔管理に関しては専門家ではない。そのため、麻酔科医はそれぞれの専門家の診断や suggestion を元に、足りない部分を補完しつつ、総合的に判断し、患者にとっても医療従事者にとっても、win-win の関係を作っていくようなチームコマンダー、オーガナイザーとしての役割が求められてきている。当然、その背景には医療安全、患者安全への意識の高まりがある。そして、それは前述のヘルシンキ宣言へと繋がっている。このヘルシンキ宣言を説明すると本稿の欄では全く収まり切れないが、ごくごく簡単に紹介すると、安全な周術期医療を推進するにあたり麻酔科学が重要な役割を果たすことの宣言である。「周術期の

すべての治療過程や、麻酔、集中治療、救急医療と疼痛緩和領域において、麻酔科学はその質と安全性に責任を持つ」と謳っており、患者安全を改善するに値し、達成可能で必要と考えられる内容を含んでいる[詳しくは名古屋大学麻酔科の西脇公俊教授がお書きになったもの(日本臨床麻酔学会誌 2017: 37(1); 59-66.)を一読されることをお勧めしたい]。

学会のセッションは learning track という名称で、全部で以下の17分野 ①麻酔全般 ②日帰り麻酔 ③局所麻酔 ④産科麻酔 ⑤小児麻酔 ⑥神経麻酔 ⑦心血管麻酔 ⑧急性痛管理 ⑨慢性痛・緩和医療 ⑩急性期救急医療-外傷と蘇生- ⑪呼吸・気道管理 ⑫輸血・血液凝固 ⑬集中治療 ⑭周術期医療 ⑮老年麻酔 ⑯患者安全 ⑰教育があり、それぞれが魅力的な講演を用意していた。また、いくつかのセッションを除いて、それぞれのプログラムの中にヘルシンキ宣言に関係している講演が組み込まれていたのが今回の特徴であろう。これは欧州で始まったヘルシンキ宣言を全世界に広めたいという意図もあるのだろうと考えられた。

ポスターセッションはすべて e-poster であった。日本からは約100演題の登録があり、比較的多くの参加者があったように思う。毎年 ESA の開催と日本麻酔科学会の開催が近いもしくは重な



写真2 ESA ポスター

2018~2020年の開催地と開催時期を知らせる魅力的なポスター

るため、参加しにくいことが多いが、今年は日本麻酔科学会と2日だけ間が空き余裕があったため多くの演題が登録されたのであろう。当院からも若手麻酔科医が堂々と発表をこなし、同時に語学の壁にぶつかるといふ貴重な体験もしていた。これを糧に間違いなく今後伸びていくことだろう。他の若手もどんどん挑戦してもらいたいと思う。

その他、神経ブロック、TEE、difficult airway management (DAM) など、様々なワークショップが用意されており、盛況であった。機器展示も日本では見られないようなメーカーのものもあり、興味深かった。

日本と違ったスイスの景色を目に焼き付けつつ、3日間の学会もあっという間に終わり、次に続く日本麻酔科学会第64回学術集会(神戸開催)に参加するために、急ぎ帰路についた。

さて、来年のESA 2018はデンマークのコペンハーゲンで6月2～4日の開催予定である(写真2)。日本麻酔科学会第65回学術集会は5月17～19日で全く被らない予定だが、6月1～2日に宮崎で開催される第39回日本循環制御医学会総会(会長:宮崎大学医学部 麻酔生体管理学 恒吉勇男教授)と時期が被っている。2018年は宮崎ですね! 恒吉先生!

## 関連学会印象記

## Experimental Biology 2017

川田 徹\*

Experimental Biology 2017が2017年4月22日～26日の間、アメリカ合衆国シカゴのMcCormick Placeで開催された。私もシカゴは4回目ぐらいである。いつもは空港からホテルまでタクシーで直行するのだが、今回はM先生と一緒に、空港に着いたのが午前中であったので、CTA trainのblue lineに乗ってダウンタウンに向かった。タクシーだと50～60ドルかかるが、CTA trainだとダウンタウンまで5ドルで済む。ただし、時間帯にもよるのだろうが空港の第2ターミナルとCTAの空港駅をつなぐ地下道の人通りが少なく、一人だったら心細かったかもしれない。最初はダウンタウンのClark/Lake駅で降りてタクシーを拾うつもりだったが、駅からホテルまで2 kmぐらいだったのでスーツケースをゴロゴロ引きながら歩くことにした。途中、シカゴ川にかかった橋ごとに警備員が立っているの何かと思ったら、橋が中央で跳ね上がっているのが見えた(写真1)。マストの高いヨットを通すのに、ヨットの通過に合わせて跳ね上げるようである。私たちが渡り終わった橋もしばらくすると後方で大きなベルが聞こえたので、おそらく跳ね上がったのであろう。

McCormick Placeは1967年に火災で焼失して再

建したものだそうである。McCormick Placeはダウンタウンから離れているが、主要なホテルを巡回するシャトルバスがあったので、ホテルと会場との行き来は不自由しなかった。しかし、私たちのホテルの最寄りの乗り場は会場へ向かう最後の乗り場だったため、朝の時間帯はすでに満車で、シャトルバスが停車せずに2台も通過してしまうことがあり、10～15分間隔をうたってはいるものの、乗車まで30分近く路上で待たされる羽目になった。以前AHA(American Heart Association)でシカゴに来たときはそうは思わなかったが、それは単にシャトルバスのルートが良かっただけかもしれない。シャトルバスから目立つビルが見えたので撮影した(写真2)。窓ガラスの反射があって見にくいですが、ビルに大きく「TRUMP」と書いてあるのが分かる。高さは現在アメリカで第3位ということだ。前回来たときにもこのビルに書いてある名前には気づいたが、トランプ氏が大統領となってから見る今回とでは、同じものを見ているのに感想が違う。研究においても同じ現象を観察しても、観察者の知識背景によってその解釈は大きく変わるし、研究の意義づけも変わるのだらうと思った。



写真1 シカゴ川にかかる橋

\*国立循環器病研究センター循環動態制御部





写真2 シカゴのトランプタワー

今回、最初の2日はC2E2(Chicago Comic & Entertainment Expo)が同じMcCormick Placeで開催されていたので、ヒーローのコスプレをした人々が行きかい、学会としては何とも不思議な感じがした。オンサイトのレジストレーションがあるのかどうかホームページでははっきりせず、日本でオンラインレジストレーションを済ませておいた。会場で抄録集をピックアップできるものと考えていたが、ネームバッチを印刷してくれただけで、紙媒体の抄録集はなく「アプリはインストールしたか」と聞かされただけだった(これは日本ですでにインストールしておいた)。会場では無料wi-fiが利用できるようになっていたので、iPadで抄録を検索したりするのは問題なかったが、自分が入力したキーワードに合致した抄録しか出てこないの、同じページにある面白そうな演題を偶然発見するというような紙媒体ならではの良さが無くなった。また、私の第3世代(?)のiPadではアプリの応答が遅く、サクサク検索できるという感じではなかった。

北米でも最大規模のコンベンションセンターだけあって、ポスター会場はかなり広々とした配置であった(写真3)。日本では縦長のポスターが多いが、やはり横長のほうが十分場所の余裕を持って演者と話ができる。一方で、会場が広すぎるので、単にポスターのタイトルを見て回るだけで足が疲れた。どんな演題があるかをざっと把握するには、やはり演題のタイトルだけでも紙媒体で用意してくれたほうが有難い。私は麻酔ラットを用いた動脈圧受容器反射の開ループ解析を行っているが、覚醒イヌの頸動脈洞圧受容器領域を体

循環系から分離して運動が圧受容器反射に及ぼす影響を調べたポスターがあった。今時そのような研究を誰がしているのかと見に行くと、かなり年配の方が発表されており、データ自体は30年以上も前に収集したものだということだった。その後、パッチクランプなどの研究に追われて、まとめる機会を逸したのだが、半分リタイアして時間ができたので、まとめ直したということであった。

生理学関係の口演については演題タイトルをまとめた小さなプログラム集がAPS(American Physiological Society)のブースで配布されており、これを手にしてからは聴講の見通しが良くなった。シンポジウム「Cardiac Sensory Afferents(心臓求心路)」では、ちょうど著者らが研究している動脈圧受容器反射の求心路のA線維とC線維の違いについてMichael Andresen氏が熱く語っていた。シンポジウム「Sympathetic Nerves and Inflammation(交感神経と炎症)」では高血圧の成因としての交感神経系と炎症との関連の議論が、シンポジウム「Mechanisms of Stiffening in Large and Small Vessels(大血管と小血管の硬化メカニズム)」では高血圧、加齢、糖尿病と動脈硬化のメカニズムについての議論が交わされた。APSの心血管セクションが主催するRobert M Berne Distinguished LectureshipではBenjamin Levine氏が宇宙、運動、加齢など様々な場面における生理学を心循環系の適応の観点から講演された。講演の前半で動脈圧受容器反射の脈圧依存性について語っていたことが、ちょうど私たちが投稿している論文と関係していて興味深かった。また、シンポジウム

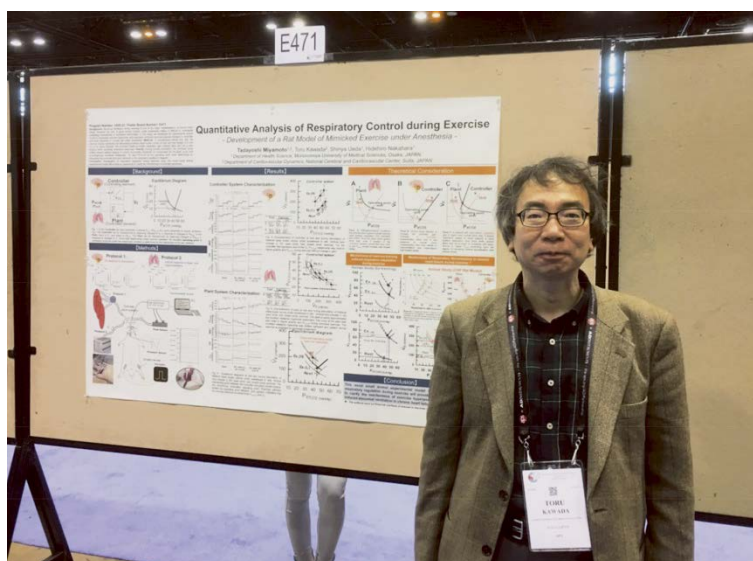


写真3 ポスター会場

「Neural Control of the Heart: New Tools, New Mechanisms(心臓の神経性調節：新しい道具、新しいメカニズム)」では狭心痛の原因としての酸感受性イオンチャネル(acid sensing ion channels, ASICs)の発表があった。また、グルタミン酸神経上のアンジオテンシンII受容体をノックアウトするとDOCA食塩高血圧に対して耐性になるというような発表もあり、自律神経がらみのテーマも比較的多く見られた。最近、日本循環器学会やAHAでは自律神経性の循環調節に関するセッションが少ない気がするが、それに比べるとExperimental Biologyではテーマの裾野が広い印象を受けた。

会場にフードコートがあるのだが、開いている店舗が少なく、会場内で場所を変えても同じチーズバーガーかターキーサンドイッチぐらいしか選択肢がなく、さすがに閉口した。ホテルがダウンタウンにあったので夕食には困らなかった。シカゴに来た定番として、Pizzeria Unoで分厚いシカゴピザを食べた(写真4)。2014年のIEEE EMBC(循環制御第35巻第3号参照)とAHAに続いて3回目である。とりあえず一番小さいindividualというサイズを注文したのだが、「本当にそれでいいの」と聞いてくる。どうやらsmall(individualより大きい)と同じ値段だったかららしい。しかし、individualサイズでも全部食べ切れずにお腹がいっぱいになってしまった。なお、持ち帰り用の箱を用意してくれるので、余っても持って帰ることは可能である。最終日はM先生の希望でステーキを食べた。通りの角ごとにステーキハウスがあって店の選択に迷ったが、Google mapでお手頃と書いてあったHarry Carayのステーキハウスに入った。あとからWikipediaで検索



写真4 定番のシカゴピザ

してみると、メジャーリーグの実況アナウンサーだった人らしい。

帰りはホテルから空港までタクシーを使ったが、案の定渋滞しており1時間近くかかった。帰りは時間の余裕を持って行動したほうがいだろう。あるいはClark/Lake駅までタクシーで行って、CTA trainを使ったほうが渋滞の心配はしなくて良いかもしれない。今回、改めて感じたのは、昔の海外出張ではせいぜいホテルにFaxを送ってもらうぐらいしか連絡手段がなく、自宅との連絡もAT&Tの電話カードを使ってごく短時間で済ませていたものだが、ネットワーク環境の進歩で海外にいてもほとんど日本にいるのと同じ感じで連絡できるようになった。ただ、時差の存在はどうしようもない。なかなか寝付けないので夜中に起きて職場のメールを確認しているような日々であった。

## 関連学会印象記

Society of Toxicology 56th Annual Meeting in Baltimore  
に参加して

加藤 隆 児\*

第56回 Society of Toxicology(米国毒性学会；SOT)年会在アメリカメリーランド州ボルチモアにて2017年3月12日～16日の会期で開催されました。ボルチモアは首都ワシントンDCから約60kmに位置する人口約65万人の都市であり、インナーハーバーという美しく整備された港とカナダなどの海産物で有名です。また、ジョンズ・ホプキンス大学などもあり、日本から留学する研究者も少なくありません。MLBのオリオールズの本拠地としても有名です(写真1)。

学会はインナーハーバーからほど近い、ボルチモアコンベンションセンターにて行われました(写真2)。SOTの年会には、シンポジウムやポスター発表、展示会を中心に、毒性学に携わる各国の企業、大学、研究機関、政府の関係者が多数集まっています(写真2)。例年約6,000人の科学者が参加するとのことですが、今回も約6,800名と例年の規模の参加者でした。また、シンポジウムやポスター発表の演題数は約3,200演題でした。

学会期間中である3月14日には、アメリカ北



写真1 オリオールズの本拠地である Oriole Park at Camden Yards



写真2 学会会場入り口(左)と企業展の会場の様子(右)

東部が大雪を伴う嵐「ステラ」に見舞われ、ボルチモアも多くの雪が降り積もりました。ニューヨークやボストンなどの空港でおよそ6,000便のフライトが欠航となり、ニューヨーク州など5つの州で非常事態宣言が出るという大荒れの天気となりました。当日の朝には Fun Run/Walk イベントが企画されていましたが、あいにく中止となっていました。

世界最大の毒性学会と言うだけあり、内容は非常に多岐に渡っていました。また、SOTには様々なジャンルの分科会が組織されており、毎日あらゆる会場内の会議室でミーティングが行われていました。分科会が担当する領域の演題発表に関して、各分科会で優秀演題を表彰するなど、全体では行うことができないところは、各分科会が行うようになっていました。著者が出席した分科会は immunotoxicology の分野でしたが、留学中に所属していた研究室で共同研究をしていた学生が優秀発表演題に選ばれ表彰されたため、とても思い出に残るものとなりました(写真3)。

今回の学会では、著者が留学期間中に検討を行ってきた研究結果をポスターにて発表しました。留学先は University of Toronto 薬学部にある Jack Uetrecht 教授の研究室で、特異体質性薬物性肝障害の発症機序について研究を行いました。特異体質性薬物反応の発症機序の一つとして、hapten and danger hypothesis が提唱されています。この仮説は、薬物あるいはその反応性代謝物がタンパク質などに結合し hapten となるだけでなく、反応性代謝物が細胞ストレスとなることで danger signal が放出され、antigen presenting cell (APC) においてインフラマソーム活性化などが起こり、その結果強い免疫反応が起こるといふものです。

インフラマソームが活性化されると caspase が活性化され pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 が IL-1 $\beta$  や IL-18 に変換され細胞外に放出されます。そこで、反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化しているか否かを検討するため、薬物を肝細胞に添加し代謝反応を起こした後、その培養液をマクロファージに分化させた THP-1 細胞に添加し、THP-1 細胞から培養液中に放出されてくる IL-1 $\beta$  濃度の測定を行いました。留学期間中には、COMT 阻害剤であるトルカポン、エンタカポン、チアゾリジン系糖尿病薬であるトログリタゾン、ピオグリタゾンを用いて検討を行いました。今回の SOT では、「In vitro evaluation of inflammasome activation using THP-1 and FLC-4 cells」というタイトルで、上記薬剤の検討結果を発表しました。トルカポンは重篤な肝障害のため日本では1998年に市場から撤退した薬剤です。エンタカポンは現在も市販されていますが、トルカポンと類似構造を持つ化合物です。トルカポン、エンタカポン共に直接 THP-1 細胞に添加した場合は培養液中 IL-1 $\beta$  濃度に変化は認められませんでした。肝細胞に添加し代謝反応を起こした後の培養液を THP-1 細胞に添加すると培養液中 IL-1 $\beta$  濃度の有意な上昇が認められ、その産生量はトルカポンに比べエンタカポンのほうが少ないという結果になりました。caspase-1 活性についても IL-1 $\beta$  と同様の結果となり、トルカポン、エンタカポンの反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することが確認されました。トルカポンよりもエンタカポンのほうが肝障害の起こりにくい理由としては、両薬物の血液中濃度を比較した場合、エンタカポンはトルカポンの1/3程度であり、エンタカポンの血中濃度が低いためではないかと考えられまし

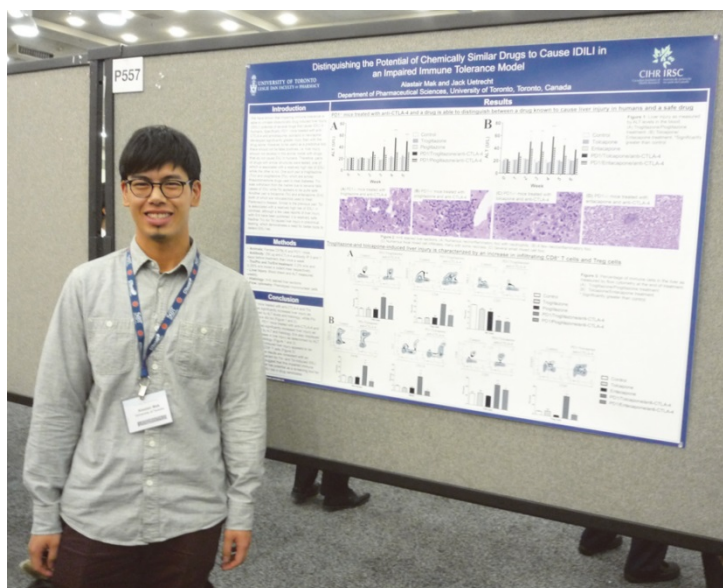


写真3 優秀発表演題に選ばれた Alastair Mak 氏

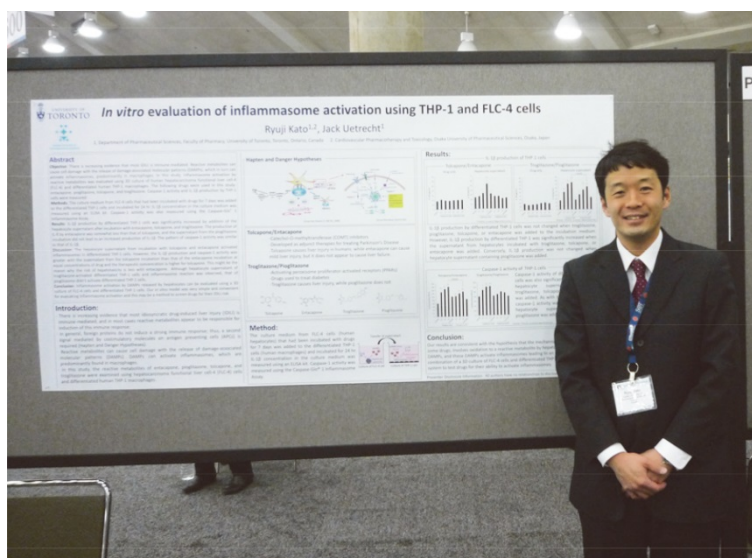


写真4 ポスター発表会場にて

た。

トログリタゾンは重篤な肝障害のため日本では2000年に市場から撤退した薬剤です。ピオグリタゾンは現在も市販されていますが、トログリタゾンと類似構造を持つ化合物です。トログリタゾン、ピオグリタゾン共に直接THP-1細胞に添加した場合は培養液中IL-1 $\beta$ 濃度に変化は認められませんでした。肝細胞に添加し代謝反応を起こした後の培養液をTHP-1細胞に添加するとトログリタゾンのみ培養液中IL-1 $\beta$ 濃度の有意な上昇が認められました。caspase-1活性についてもIL-1 $\beta$ と同様の結果となり、トログリタゾンの反応性代謝物がインフラマソーム反応を活性化することがわかりました。ピオグリタゾンについてはインフラマソーム反応の活性化が認められなかったことから、トログリタゾン誘発肝障害の発症機序に反応性代謝物のインフラマソーム反応活性化が関与していることが考えられました。

朝9:30から12:45までという非常に長い時間、ポスター前で示説するというスタイルであったため、始まる前まではポスターを見てくれる人がいなければ時間を持て余すのではないかと心配していましたが、当日は初めから最後までほとんど人が途切れることがなく、拙い英語で話し続けました。質問をさせていただいた方はみなフレンドリーにディスカッションをしていただき、貴重な経験となりました(写真4)。

また、今回の学会では留学先の研究室のボスで

あるJack Uetrecht先生(University of Toronto)が演者として参加したシンポジウムにも参加しました。Jack先生は特異体質性薬剤副反応の発症機序について研究されており、薬物性肝障害、薬剤性皮疹、薬剤起因性の無顆粒球症など様々なものを対象にしています。シンポジウムのテーマは「The skin as a metabolic immune competent organ: Implications for pharmaceutical development and safety assessment」であり、日本免疫毒性学会とSOTとのジョイントシンポジウムでした。座長は国立医薬品食品衛生研究所の斎藤喜朗先生とアメリカAmgen社のJeanine Bussiere先生がされ、演者は座長の斎藤先生、Amgen社のAmy Sharma先生、University of TorontoのJack Uetrecht先生、University of LiverpoolのDean Naisbitt先生、National Yang-Ming UniversityのShuen-lu Hung先生の5名の先生が薬剤性の皮疹と免疫との関連性、特に薬剤の反応性代謝物が関与している話題について最新の話をしていました。Amy先生はJack先生の研究室の卒業生であり、教え子と恩師が同じシンポジウムで話をされているのを見て、Jack研究室の層の厚さを感じました。

今回この学会に参加して、多くの研究者とディスカッションすることで、自分の研究分野の今後の方向性を確認することが出来ました。この経験をこれからの研究に生かしていきたいと思っております。

**留学速報****UCSD に留学して**

市川 泰 広\*

**はじめに**

平成27年4月から平成29年3月までの2年間、アメリカのカリフォルニア州サンディエゴにある University of California San Diego (UCSD) の Department of Anesthesiology, Cardiac/neuro Protection Laboratories にポスドクとして留学しました。私はもともと2004年に医学部を卒業後、横浜市立大学附属病院・関連病院で小児科医、小児循環器科医として臨床をしていました。2010年にご縁をいただいて石川先生が主宰する横浜市立大学循環制御医学教室(旧第一生理学)に向向して研究をさせていただけることになりました。もともと私は小児科であったので新生児期の動脈管の収縮機構に興味を持ち動脈管の研究を開始しました。動脈管はあまりなじみがないかもしれませんが胎生期に肺動脈と下行大動脈をバイパスしており生後すみやかに閉鎖する血管です。私は、フォスフォジエステラーゼ3型阻害薬による動脈管の拡張作用、内膜肥厚作用の研究によって博士号を取得しました。動脈管の研究と同時に成人の心不全・動脈瘤の研究も行っていました。そのため留学先を選ぶときに、小児科のラボ、成人の心臓のラボ、成人の血管系のラボのどれにするか等悩みましたが、石川先生とつながりのある成人の心臓の研究を行っているラボにしました。

**サンディエゴと UCSD**

UCSD のあるサンディエゴの人口は135万人でロサンゼルスに次ぐカリフォルニア州第2の都市です。サンディエゴはアメリカの南西部にあり、緯度は宮崎市と同じです。晴れの日が非常に多く、年間の平均気温は20-22度で冬でも最低気温が10度を下回することは少ないです。横浜と比べると温暖で、晴れていれば冬でも長袖のシャツだけで日中は過ごせます。サンディエゴ周辺には La Jolla や Coronado などの多くのビーチがあり、また San Diego Zoo、Sea World、Balboa Park などの観光スポットもたくさんあり、季節を問わず観光客でに

ぎわっています。ロサンゼルスにも車に乗って2時間ほどで行けます。またサンディエゴ海軍基地、キャンプ・ペンドルトン海兵隊基地、ミラマー海兵隊航空基地の3つの米軍ベースがあり、基地の町としても知られています。毎年秋に開催されるミラマー海兵隊航空基地のエアショーは世界的に有名です。さらにサンディエゴには UCSD や San Diego State University などの総合大学があり、多くの IT、バイオテクノロジーのベンチャー企業があります。大学と企業との産学提携も盛んであり、ハイテクの町としても知られています。メキシコと国境を接しており、メキシコ系の住民も多くスペイン語もよく使用されています。メキシコ料理店も多く、私も毎週のようにメキシコ料理を楽しんでいました。

UCSD は10校あるカリフォルニア大学(UC)システムのひとつで、Scripps Institution of Oceanography として1959年に創立しました。アイビーリーグと同水準の教育を受けることが出来る公立大学群のひとつとして知られています。特に理系に強く、数多くのノーベル賞受賞者を輩出している大学です。大学の周りには、Salk 研究所、Scripps 研究所、Sanford Burnham 研究所など多くの研究機関が集積しており、西海岸を代表する一大研究拠点と言えらると思います。世界中の多くの研究者が UCSD や研究所に研究留学しています。

**研究生活**

留学先の研究室では、caveolae(カベオラ)と呼ばれる細胞膜陥没構造を形成する主要蛋白である caveolin(カベオリン)に着目して研究を行っています。カベオリンには3つのサブタイプがあり、このうち心筋には caveolin-3 が多く発現していることが知られています。近年カベオリンはカベオラを形成するだけでなく、カベオラに集積する様々な受容体やシグナル蛋白の活性を制御することが知られてくるようになってきました。Patel 教授、Roth 教授はカベオリンの心血管系研究の第一人者であり、caveolin-3 を過剰発現させたモデ

\*横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学、横須賀共済病院小児科



写真1

UCSD の研究室がある建物の外観。5階に研究室がありました。



写真2

VA Medical Center の建物、6階に研究室がありました。  
San Diego は基地が多くあり、ここはもともと退役軍人のための病院です。

ル(遺伝子改変動物やアデノウイルスによる遺伝子導入)を使用して、caveolin-3 がミトコンドリアの機能を保つことで心筋保護的に働くことを示してきました。

研究室は UCSD と VA Medical Center の 2 ヶ所にあり、実験内容によって行き来していました(写真1、2)。研究室にはさまざまな遺伝子改変動物、疾患モデルが用意されています。またほかの研究者和のコラボレーションも非常に盛んですし、研究をしに世界各国から学生、ポスドクが留学してきていました。私の働いていた当時も、アメリカ、ドイツ、オーストリア、オランダ、レバ

ノン、インド、中国、韓国、日本の出身の人がおり多国籍でした。

ラボの名前が cardiac/neuro protection とあり、心臓を専門にしているグループと神経を専門にしているグループにわかれていました。私は日本でも心血管を研究し、臨床でも常に心臓超音波検査を施行していたため、心臓を専門に研究している Roth 教授のグループに入り、カベオリンの心筋保護作用について研究しました。マウス、ウサギの心不全モデルの作成、心臓超音波検査などの動物実験と得られた組織を使用した分子生物学的な解析を行いました。具体的にはウサギ心



写真3

ラボメンバーとカフェで。写真一番左が筆者。

筋梗塞モデル、daunorubicin を使用したウサギ心不全モデルに、ウイルスにエンコードされた遺伝子を注射し、心機能が改善するかを調べました。また Patel 教授の最近のトピックがミトコンドリアであったので遺伝子改変動物を使用して、心筋圧負荷モデルにおける心筋のミトコンドリア機能の測定も行っていました。

平日の実験は朝早くから始めて、日中は集中して行い、実験、仕事が終わったらさっさと帰宅するように心がけていました。子供の世話を手伝わなければならないのと、UCSD 周辺は治安が良いといわれていますがそれでも暗くなると帰路が怖いのでというのが理由です。AM 8 時過ぎから、PM 5~6 時までが私の仕事時間でした。他のラボメンバーは基本的に休日に実験室に来ませんでしたが、私は土日のいずれかは実験室に行き、マウスのチェックや簡単な実験を行っていました。

また毎週行われるラボミーティングで研究の進捗状況を発表する時間があり、2 ヶ月に 1 回程度自分の番が回ってきます。発表するデータの整理、英語でのスライドの作成、プレゼンテーションの練習等それなりに準備が必要で、発表の前日はかなり大変でした。それとは別に不定期で教授とのミーティングが開催され、研究の結果をもとに今後どのような方向で研究を進めるかディスカッションしました。ポストのミーティングもいろいろ調べたり、データをまとめなおしたりする必要があり、慣れない英語を使用してなので難しいこともありましたが、研究の方向性がはっきりして非常に有意義でした。

研究自体はウサギにウイルス注入することで目的の遺伝子を過大発現させましたが、エコー上

で心機能に大きな改善はみられずうまくいきませんでした。しかし、プロジェクトの最中に実験モデルに関して得られた新しい知見をもとに論文を作成しました。論文の作成をドラフトの執筆から受理までの流れを英語で行えたことは非常に勉強になりました。英語を母国語とする人たちでするので英語の表現もうまく、また校正も非常にスピーディでした。いかに自分の英語が拙かったか思い知らされました。さらに研究内容は昨年 11 月にルイジアナ州ニューオーリンズで行われた AHA (American Heart Association Scientific Session) に採択され、発表してきました。学会に参加することで多くの研究者とディスカッションしたり口演を聴講したりして有意義であったことはもちろんですが、ラボメンバーと学会の合間に旅行に行ったり、みなで食事を食べたりしたこともよい思い出です(写真 3)。

### 休暇の過ごし方

アメリカ留学の楽しみの一つは長期休暇の旅行があると思います。

1 年目は 9 月上旬に 1 週間かけて車でカリフォルニア州内を北上しヨセミテ公園、サンフランシスコ、サンタバーバラに行きました。2 年目は遅い夏休みを 10 月に 2 回にわけてとり、カリフォルニア州外の観光に行きました。私の場合、実験の関係で長期間休みを取ることが難しかったです。1 回目はラスベガスに 2 泊 3 日、2 回目はグランドキャニオン国立公園、アンテロープキャニオン、セドナに 4 泊 5 日で行ってきました。いずれも車で行きました。車での旅行は非常に安くすみませす。高速道路は無料ですし、ガソリンも当時



は1ガロンで3ドル(1Lが100円程度)であり日本と比較すると非常に安く給油することが出来ました。私が乗っていた車は2004年度製のプリウスで走行距離が19万キロに達するものなので途中で故障しないかビクビクしていましたが、大きなトラブル等なく旅行を終了することができました。Disneyの映画のCarsの背景(カリフォルニアの郊外が舞台ですが)にあるような景色に出会えました。いずれの場所も非常に綺麗でしたが、個人的にはセドナからサンディエゴに向かうときメキシコとの国境沿いの砂漠の中の高速道路を夕方ひたすら西に向かって走った時の景色が非常に印象に残っています。大きな夏休み以外にも週末や連休を利用して、Disneyland、ジョシユアツリー国立公園、セコイア・キングスキャニオン国立公園などにも行きました。

### おわりに

渡米直後のことを思い出すと、知らない土地でつたない英語を用いてのアパートの契約、ライフラインの開設、車の購入、子供のプレスクールの入園などを非常に苦勞して行っていましたが、周囲の方々の手助けや心配りに支えられました。もう一度留学してセットアップの時の大変さを経験したいとは思いませんが、言葉を越えたひとのやさしさに触れたと思います。今となってはカリフォルニアの雲一つない青空やタコス、ブリトーなどが懐かしいです。最後になりますが、留学先のRoth教授、Patel教授を紹介して下さった横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学石川義弘教授、横山詩子准教授、他留学の準備等でご指導して下さったたくさんの先生方に深く感謝いたします。また、このような執筆の機会を与えて下さった、「循環制御」編集主幹の先生、ならびに編集委員の先生方に感謝申し上げます。

## 一文献紹介

### I

#### 敗血症と敗血症性ショック治療国際ガイドライン 2016

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016.** *Crit Care Med* 2017; 45: 486-552. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.

敗血症治療国際ガイドラインの最新版が発表された。Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG)は2004年に初版が発表されて以来、2008年、2012年の改訂を経て、今回で第4版である。25の国際機関の55人の専門家により敗血症と敗血症性ショックに関する93の推奨文が掲載された。前版からの主な変更点は以下の通りである。

初期蘇生においては、early goal-directed therapy (EGDT)の削除、晶質液初期投与30 mL/kgに関する根拠の追加、静的指標よりも動的指標の重視、平均動脈圧目標値65 mmHgの根拠が追加された。輸液療法においては、調整晶質液もしくは生理食塩水の使用が提案された。血管作動薬においては、バソプレシン使用の推奨度が変更され、血管作動薬使用中は可能な限り動脈カテーテルを留置することが提案された。血液製剤においては、赤血球輸血の閾値(<Hb 7.0 g/dL)の根拠が追加された。血糖管理においては、2回の連続した血糖値>180 mg/dLでインスリン開始すること、動脈血での血糖測定が推奨された。腎代替療法においては、クレアチニンの上昇や無尿だけで腎代替療法を行わないことが推奨された。栄養管理においては、最初の7日間は静脈栄養を行わないこと、必要最小限/低カロリーまたは最大量経腸栄養のどちらかを早期に行うこと、胃残量モニタリングは経管栄養に不耐または誤嚥リスクが高い場合のみ行うこと、腸管運動促進薬を使用すること、誤嚥のリスクがあれば幽門側を超えた栄養チューブ留置することなどが提案された。

#### 高血糖は急性脳梗塞患者の梗塞後感染症を予測する

Zonneveld TP, Nederkoorn PJ, Westendorp WF, et al: **Hyperglycemia predicts poststroke infections in acute ischemic stroke.** *Neurology* 2017; 88: 1415-21.

著者らは、急性脳梗塞に対する予防的抗菌薬投与の機能的予後への影響を評価したオランダの多施設ランダム化比較試験(Preventive Antibiotics in

Stroke Study: PASS, 2,550例)のデータを用いて、急性脳梗塞患者の入院時高血糖が感染症のリスクを予測するかどうか、また感染症によって高血糖の機能的予後への影響が変化するかどうかを検討した。入院時の血糖値7.8 mmol/L(約140 mg/dL)以上を高血糖とし、3ヵ月後の機能的予後をmodified Rankin Scaleにより評価した。

非糖尿病の急性脳梗塞患者1,676例のうち338例(20%)が入院時高血糖と判定された。潜在的交絡因子を補正した結果、入院時高血糖は脳梗塞後の感染症、3ヵ月後の予後不良および死亡といずれも有意な関係を示した。調整後オッズ比(adjusted odds ratio: aOR)はそれぞれ、2.31(95%CI: 1.31-4.07)、1.40(95%CI: 1.12-1.73)、2.11(95%CI: 1.40-3.19)だった。糖尿病合併の418例では、入院時高血糖と脳梗塞後の感染症に関する関係は認められなかった(aOR: 0.49, 95%CI: 0.15-1.58)。著者らは、非糖尿病の急性脳梗塞患者において、入院時高血糖は梗塞後の感染症と機能的予後不良の予測因子であると結論づけた。

#### 若年者の片頭痛と頸動脈解離との関連

De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, et al: **Association between migraine and cervical artery dissection: the Italian project on stroke in young adults.** *JAMA Neurol* 2017; 74: 512-8.

片頭痛と頸動脈解離は関連があるといわれているが、その関連性はまだ確認されていない。著者らは、2000年1月1日~2015年6月30日に初回の急性脳梗塞を発症した18-45歳の連続2,485例を対象に、前向きコホート研究を実施した。脳梗塞の原因が頸動脈解離だった群とそれ以外の群で、片頭痛の有病率とサブタイプ(前兆の有無)を比較した。

2,485例中334例(13.4%)が頸動脈解離群で2,151例(86.6%)が非解離群だった。解析の結果、頸動脈解離群は非解離群に比べ片頭痛の有病率が有意に高く[103例(30.8%) vs. 525例(24.4%),  $P=0.01$ ]、この差は主に前兆のない片頭痛によるものであった[80例(24.0%) vs. 335例(15.6%),  $P<0.001$ ]。前兆のある片頭痛と比べ、前兆のない片頭痛は独立して頸動脈解離による脳梗塞と関連していた(オッズ比1.74, 95%CI 1.30-2.33)。この関係性は男性(オッズ比1.99, 95%CI 1.31-3.04)と39歳以下の患者(オッズ比1.82, 95%CI 1.22-2.71)で強かった。著者らは、前兆のない片頭痛を有する患者は頸動脈解離による急性脳梗塞の発症リスクが高いと結論づけた。

### カナダにおける先天性心疾患サブタイプに及ぼす葉酸強化食の影響

Liu S, Joseph KS, Luo W, et al: Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. *Circulation* 2016; 134: 647-55.

妊娠前後に摂取する葉酸を含むマルチビタミンや葉酸強化食が先天性心疾患 (congenital heart defect: CHD) の発生率に及ぼす影響については意見が分かれている。著者らは、カナダ健康情報研究所のデータベースを用いて、1990-2011年のカナダ国内の出生児と20週以降の死産児、全出生590万1,701例を対象にコホート研究を施行した。カナダでは1998年11月に精白小麦粉、栄養強化パスタ、コーンミールなどへの葉酸強化が義務付けられたため、1998年までと1999年以降とで先天性心疾患の6つのサブタイプについて発生率を比較した。

7万2,591例がCHDと診断され、1,000例当たりの発生率は12.3例であった。葉酸強化食のCHD発生率への影響を示す調整後率比 (adjusted rate ratio: aRR) は、全体では0.89 (95%CI: 0.82-0.98) で、染色体異常を除くCHD発症を11%低下させることが示された。サブタイプ別解析では、円錐動脈幹異常で0.73 (95%CI: 0.62-0.85)、大動脈縮窄症で0.77 (95%CI: 0.61-0.96)、心室中隔欠損症で0.85 (95%CI: 0.75-0.96)、心房中隔欠損症で0.82 (95%CI: 0.69-0.95)、円錐動脈幹異常以外の重症房室・中隔異常で0.81 (95%CI: 0.65-1.03)、他のCHDで0.98 (95%CI: 0.89-1.11)であった。また、葉酸強化食以外にも、妊娠前の糖尿病、妊娠中の子癩前症がCHD発生率に関連していることが示された。

(徳島大学大学院地域医療人材育成分野  
川人 伸次)

## II

### 容量性シート状電極を用いた非接触での心電図と呼吸運動の同時計測

Takano M, Yamagishi S, Ohmura T, et al: Non-contact simultaneous measurements of electrocardiogram and respiratory movements using capacitive sheet electrodes. *Advanced Biomedical Engineering* 2017; 6: 28-36.

論文内容：この論文では、ベッドのシートの下に敷いた容量性シート状電極を用いた、高入力インピーダンスに対応したモニタ装置を改良し、T波を含む心電図の全波形検出をめざした。心電図・呼吸運動の測定周波数帯域を広く取り、一方

でノイズ耐性が低下する対策として初段バッファアンプは直流成分を除去できるようにした。さらに、電極裏面はバッファ出力の帰還信号と接地信号の両方でのシールドを行った。仮想中点回路を導入して、安定した心電図、胸部の呼吸運動、腹部の呼吸運動を別個に測定して、閉塞性睡眠時無呼吸の検出に使えるようにした。

開発した装置を7名の健常成人で6時間の睡眠中に検証した。全員で仰臥位、側臥位の両方で、T波を含む心電図と呼吸運動を検出できた。規則的な呼吸周期をいくつか変えた実験では、呼吸運動の信号はレファランスと同期した。R波検出の感度と正確度は平均93.2%と92.9%、T波検出の感度と正確度は平均94.5%と94.5%であった。胸部および腹部の呼吸運動の正確度は平均70.9%と74.0%であった。心電図検出の結果は、本改良装置が成人バイタルサインの無拘束モニタに使用できることを示した。呼吸運動の検出にはまだ改良の余地があるものの、呼吸変動の検出にある程度は使用できると考えられた。

紹介者コメント：容量性電極による心電図などの測定では、体表と電極から構成される容量の変動が信号劣化の原因となるが、比較的体動が少なく、大きな体表面積を使用できるベッドでの睡眠中の測定には有用であると考えられ、本装置での改良をさらに進める意義はあるものとする。

容量性電極とは：通常的心電図の電極のように皮膚と導電性の接触を必要とせず、電極と体表の間で容量(コンデンサ)を形成することによって生体に発生する電気信号を装置に伝える方法

### 拡散相関分光法を用いた表層および深層の組織血流速度の検出

Nakabayashi M, Ono Y: Detection of blood flow speed in shallow and deep tissues using diffuse correlation spectroscopy. *Advanced Biomedical Engineering* 2017; 6: 53-8.

論文内容：拡散相関分光法は、生体の非侵襲測定に用いられる、発展中の光学的技術である。発光および受光素子を体表に装着し、発光した近赤外光が通過する平均的な血流速度(血流速度指数)を推定する。拡散相関分光法は、より深層(筋層など)の平均血流も非侵襲的に測定できるという特長がある。

本研究では表層と深層に起こる血流の生理学的変化を分けて検出できる感度があるかどうかを明らかにするため、14名の健常人での反応性充血や皮膚温変化時の血流を測定した。反応性充血では増加した血流の回復が深層で早いという特徴が再現され、また皮膚温変化時の表層と深層間の血流の再配分も再現された。これらの結果から、

拡散相関分光法は表層と深層の生理学的な血流の変化を測定できると考えられた。将来的には、表層と深層の微小循環の変化を、非侵襲的に定量化できる可能性がある。

紹介者コメント：本研究では、目標としている深さの血流を本当に測定できているか、他の深さの血流による影響はどの程度なのかなどの検討は行っていない。広く本法が使われるためには、このような定量的な情報が必要である。また血流の絶対値や変化率についてもレファレンスと比較してはいないが、定性的な評価は可能であることが示されたと考える。

拡散相関分光法とは：入射光が生体内の血流（赤血球の動き）で散乱され、散乱光が受光素子で測定される。入射光の（白色雑音様の）強度のゆらぎは、散乱光にも反映される。散乱が小さければ散乱光強度の自己相関はパルス状になるが、散乱が大きいと自己相関は幅広くなる。このことを利用した平均的な微小循環血流速度の定量化法

#### 微小植込み CMOS デバイスを用いたマウス脳梗塞モデルでの脳微小血管での血流速度自動計測

Sato T, Dejima H, Haruta M, et al: Automatic determination of blood flow velocity in brain microvessels in a cerebral infarction model mouse using a small implantable CMOS imaging device. *Advanced Biomedical Engineering* 2017; 6: 68-75.

論文内容：本研究では、微小植込み CMOS 撮像デバイスを開発し、映像内の赤血球の動きに着目して血流測定を試みた。赤血球の動きによる脳内の血流測定において、従来の方法での定量化では手動操作に依存しており、再現性に乏しかった。

そこで、本研究では選択したピクセルにおける正規化相互相関に基づく新しい自動計測法を開発した。マウス脳梗塞モデルを用い、脳梗塞後の脳血流変化を自動計測した。梗塞領域の脳の上流では脳血流が低下し、一方で非梗塞領域では脳血流が増加した。これらの結果より、相互相関を用いた自動計測により、血流の変化を検出できることが明らかになった。

紹介者コメント：血流のレファレンスがなく、定量性についてはさらに研究を必要とする。一方で開発した CMOS デバイスは微小(20 mg, 6 μL)であり、さまざまな応用が期待される。

CMOS とは：金属酸化物を利用した半導体のうち、陽性・陰性の両方の極性の半導体を組み合わせることで電力消費量を極限まで抑えたもの

### III

#### CT angio によって偶然発見された大動脈浮遊血栓：5 件の症例報告と文献レビュー

Yang S, Yu J, Zeng W, et al: Aortic floating thrombus detected by computed tomography angiography incidentally: Five cases and a literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 791-803.

大動脈浮遊血栓(AFT)の予後を改善するための決定的かつタイムリーな診断と合理的な治療選択を確立する目的で、AFTの所見がCT angioで解析された。CT angioにより検出されたAFTを有する5症例の画像所見(位置、形態、大きさ、随伴する塞栓症、ステントとの関連および経時的变化)を遡及的に分析した。5人のAFT患者[3人の大動脈内AFT患者と2人の大動脈ステント内AFT(ASFT)]が検出された。1人の大動脈内AFT患者では、上行大動脈の右前壁に1つおよび大動脈峡部に2つAFTが認められた。この患者は悪性腫瘍が疑われたために、人工心肺下に血栓摘出術および人工血管置換が施行され術後抗凝固剤が追加された。術後フォローアップのCT angio 検査では、新たな再発や末梢塞栓症は認められなかった。1人の患者では抗凝固療法開始7日後に、脾梗塞の拡大と新たな腎梗塞が生じた。また1人の患者では大動脈内に留置したステントグラフトの狭窄部分にASFTが発生し、別の患者ではステントグラフトの重なり部分にASFTが発生した。経過観察中に、ASFTのいくつかは消失したが、他のものでは形態およびサイズが変化し、4つの新規ASFTが発生した。全てのASFTは、ステント内壁の肥厚部分より起始し血流の方向に沿って伸びていた。AFTは非常に稀ではあるが時として致命的な疾患である。異常凝固機能、大動脈疾患、および大動脈ステントグラフト移植の既往は、AFTの潜在的な予測因子である。CT angioは病変を明確に描写し、治療効果を評価することができる。治療戦略は、病因および患者の全身状態に基づくべきであるが、好ましい治療は保存的な薬物療法である。

症例報告ではあるが、5例のバリエーションに富む症例の画像を見ることができ、文献的考察と合わせてAFT症例の治療方針を検討する上で有用であると考えられる。

**待機的近位・全弓部大動脈手術において、より高温の中等度低体温は安全である：665例の結果**  
Preventza O, Coselli JS, Garcia A, et al: Moderate hypothermia at warmer temperatures is safe in elective proximal and total arch surgery: Results in 665 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1011-8.

本研究では中等度低体温下で行われる待機的近位・全弓部大動脈手術において、より高温群およびより低温群(各々24.0℃～28.0℃、20.1℃～23.9℃)における有害事象が比較評価された。9年間にわたり、合計665例の患者に対して中等度低体温下の選択的脳灌流を用いて待機的に近位弓部(n=479)または全弓部(n=186)置換が行われた。循環停止開始時の温度により、より低温群(20.1℃～23.9℃、n=334; 近位弓部223、全弓部111)およびより高温群(24.0℃～28.0℃、n=331; 近位弓部256、全弓部75)に分けられた。手術死亡、永続的な神経学的障害または退院時の持続的血液透析を有害事象と定義された。多変量ロジスティック回帰分析を用いて有害事象を比較した。実際の循環停止時体温に加えて、新たな指標として「予測温度」を定義することにより外科医のバイアスを排除した。この指標について propensity score-matching 分析を用いることにより多変量解析を行った。複合有害事象は7.2%の症例で発生した。手術死亡率は5.1%であった。術後永続的神経障害の割合は2.4%であった。propensity score-matching 分析では、予測低体温群と高体温群の間に有意差は見られなかった。ただし実測高体温群では48時間を超える人工呼吸器サポートの割合が低く(P=0.036)、気管切開(P=0.023)も少なかった。赤血球輸血と冠状動脈バイパス既往は、それぞれ複合的有害事象(P=0.0053と0.0002)、手術死亡率(P=0.0051と0.0041)、術後脳卒中(P=0.045と0.048)を増加させた。長時間の人工心肺は、それ単独で複合有害事象(P=0.0005)、手術死亡(P<0.0001)、48時間を超える人工呼吸器サポート(P<0.0001)、および腎機能不全(P=0.0005)を有意に増加させた。待機的に行う近位弓部置換または全弓部置換では、より高温の中等度低体温(24.0℃～28.0℃)は安全であり、より低温(20.1℃～23.9℃)と比較して、遜色は無かった。

低体温群では弓部全置換やCABG合併を含めたより複雑で長時間に及ぶ手術の比率が高い傾

向にある。高体温群の成績がよいのは循環停止時間が非常に短い症例に限られているからであり、実際には手術の難易度により循環停止体温を決定する必要があると考えられる。

**ジオメトリ-フローダイナミクスによる嚢状弓部大動脈瘤の評価**  
Natsume K, Shiiya N, Takehara Y, et al: Characterizing saccular aortic arch aneurysms from the geometry-flow dynamics relationship. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1413-20.

低い壁の剪断応力(WSS)は、アテローム性動脈硬化の進行、動脈瘤の拡大・破裂と関連することが報告されている。本研究では、大動脈弓動脈瘤の幾何学的形状およびそのWSSとの関係を、4次元フローMRIを用いて評価し、嚢状動脈瘤のよりよい特徴付けが行われた。100人の患者の幾何学的形状をCTで解析した。うち16人のWSSと渦巻き流れを、4次元フローMRIを用いて、年齢をマッチさせた対照被験者8人および健康な若いボランティア8人との間で比較した。100例の内訳は嚢状大動脈瘤82例、紡錘状大動脈瘤18例。紡錘状大動脈瘤の外径/長さの比および瘤の深さ/頸部幅の比は、 $0.76 \pm 0.18$  および  $0.23 \pm 0.09$  でほぼ一定であったが、嚢状動脈瘤・特に大弯側にあるものの方が高くバラツキも大きかった。動脈瘤には渦巻き流れが常に存在するため結果としてWSSが低くなった。嚢状突出の深さ/頸部の幅の比が0.8未満の症例では、嚢状動脈瘤においてもピークWSSは内腔の直径と逆相関した。嚢状大動脈瘤においてのみであるが、この比が0.8を超えたときこの相関はなくなりWSSは例外なく低かった。紡錘状大動脈瘤は拡大と共に長さも長くなり、径が大きいほどWSSは低い。嚢状大動脈瘤はあまり長くならず拡大し、小弯側にあるものでは囊の深さ/頸部の幅の比は非常にバラツキが大きい。この比が0.8を超えるとWSSは直径に関係なく低いため、臨床的な予後の悪さを裏付けている可能性がある。

治療基準が未だ明確で無い嚢状動脈瘤の手術適応を決定する上で将来的に判断材料のひとつとなることが期待される。

(京都府立医科大学心臓血管外科学 神田 圭一)

## 新著紹介

# Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure (2nd Edition)

Paolo Salvi 著

Springer International Publishing; 16.5 cm×23.6 cm/217 頁/2017 年  
109 USD (eBook 79.99 USD).

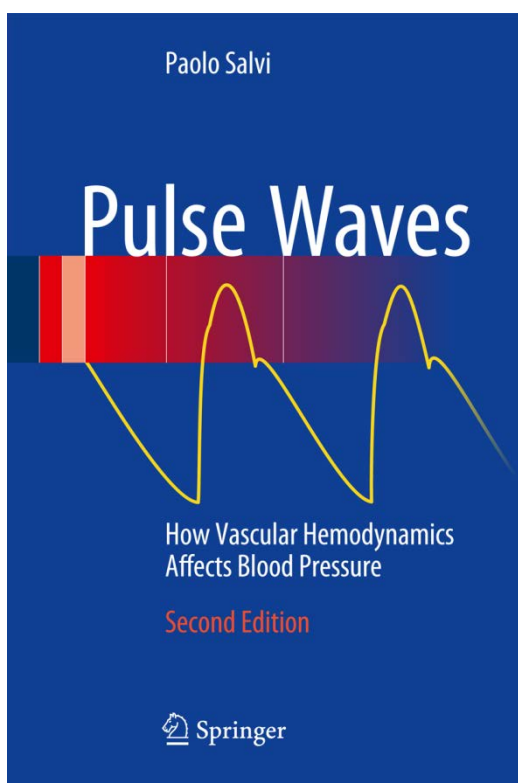
本書は2012年に出版された同タイトル書籍の第2版である。第1版と比較して第2版は電子書籍化されたこともあり、カラーの図が複数含まれ非常に読みやすい構成となっている。全ての章が最新の文献を踏まえてアップデートされ、第3章と第7章の内容はこの第2版で新たに加えられた。以下の全8章から構成される。1)血管血流動態と血圧、2)脈波伝播速度(Pulse wave velocity: PWV)と動脈スティフネスの評価、3)動脈スティフネスと血圧変動性、4)中心血圧：病態生理、5)中心血圧：脈波解析、6)動脈スティフネスと心筋虚血、7)慢性腎疾患における動脈スティフネス、8)実験動物におけるPWVと脈波解析。まさに“Pulse wave”に関する事項が幅広く、わかりやすく述べられており、知識の整理や医学教育に役立つ一冊

である。

イタリアの内科、循環器内科医である著者のPaolo Salvi氏は、高血圧や血管系の研究の第一人者である。著者は、エンジニアのGiuseppe Lio氏と共にPWVを測定するトノメータ(PulsePen, DiaTecne s.r.l., Milan, Italy)を開発したことでも知られる。開発当時、血管系の研究には高価なデバイスが必要であり、限られた施設以外での研究は困難であった。その状況を打破するため、生理学に基づいた論理的で質の高いデバイスを安く販売することを目的にトノメータの開発は行われた。著者はその後さらに、自ら開発したデバイスの有用性についての研究も行っている。本書の中には、著者自身がそのトノメータを使用してPWVを測定する様子や、デバイスの原理、使用時に留意すべきこと、他社デバイスとの比較なども紹介されている。しかし、本書は決してデバイスを紹介するためだけの書籍ではなく、心血管系の生理学や病態学がまとめられており、書籍全体を通して著者の脈波に対する情熱のようなものを伺い知ることができる。

近年、多くの研究が、大血管の器質的及び機能的異常と心血管系疾患やそれに伴う予後との関連性を示唆してきた。それらの研究に用いられているPWVやAugmentation indexといった指標は、低侵襲的に測定でき、研究だけでなく日常診療においてもリスク評価や治療の指標として広く用いられている。それらを深く知るためには、それぞれの指標の意味や特徴、測定方法などを理解する必要がある。一方で、同じPWVでも、carotid-femoral PWVやbrachial-ankle PWV、さらには末梢動脈におけるPWVや局所大動脈PWVなど、そのどれが心血管系疾患の予後と関係しているのか、それぞれのどこが異なるのか、ときにわかりにくいこともある。本書を読めば、この領域を勉強し始めるときに生じるこのような問題も解決される。

また、この本が医学教育に役立つと思う理由は、



本書が以下のような質問に対する答えを教えてくださいからである。なぜ、左室内圧が低下し大動脈弁が閉鎖した後も、血管内の血圧は左室のように急激に低下することなく拡張期血圧を維持するのか。血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積と言われるが、それを計算しても収縮期血圧、拡張期血圧を導き出せないのはなぜか。大血管の器質的機能的異常が、なぜ心筋虚血と関連しているのか。もし私が医学生の頃にこのような質問をされて

いたら、答えられなかったのではないかと思うと共に、これらは循環生理に興味を持つきっかけにもなり得るのではないかと考える。

日々の臨床現場で私たちが脈波を見る機会は多い。本書は私たちが脈波から得る情報を増やし、また新たな研究への原動力となるに違いない。

(福井大学医学部附属病院麻酔科蘇生科(休職中)  
小畑友里江)

## 施設紹介

# 関西医科大学総合医療センター —2つの手術室を作って判ったこと—

村尾浩平\*、久保古寿江\*、阪本幸世\*、宮本悦子\*

関西医科大学は1928年に大阪府枚方市に設立され1960年に大阪府守口市に附属病院および専門部を竣工した。老朽化のため2006年から2013年にかけて附属病院と大学施設を再び枚方市に移転した<sup>1)</sup>。旧関西医大附属病院は関西医大滝井病院として病床数は700から500床と小さくなり、附属病院は急性期疾患、滝井病院は神経、精神疾患を中心に運営した。

2012年から滝井病院の建て替え計画がスタートした。急性期疾患に対応するため2013年には当時96歳の三笠宮崇仁親王の僧帽弁形成術を行った川副浩平教授を招聘し心臓血管外科を再開した。

2016年5月には本館が新築され関西医科大学総合医療センター(以下医療センター)と名称を変更した(図1)。2016年度は9名の常勤麻酔科医で年間3,500例の麻酔科管理手術を行った。

筆者は新宮興麻酔科名誉教授の下で、2003年から2007年は附属病院の手術室と集中治療室を、2012年から2017年は医療センターの手術室の設計と運営に携わった。旧病院、附属病院、医療セ

ンターを比較し医療センターの手術室の特色を述べる。

### 手術室の構造は回収廊下方式<sup>2)</sup>

回収廊下は使用済み手術機器、廃棄物等を洗浄廃棄室へ回収する専用通路である。清潔廊下を患者、職員、清潔物品の動線として利用し常にクリアにすることができる。回収廊下面積が無駄という意見もあったが、下水道のない近代都市はないと説得した。

基本設計では非常階段が建物構造内にあり、屈折が多い回収廊下であった。設計会社と相談し非常階段を建物外部に移動することで直線的な回収廊下を実現した(図2)。附属病院では全手術室に回収廊下を有するが、残念ながら医療センターでは手術室が狭小となることを避けるため2室には回収廊下がない。

### 手術部門の大きさ

病院の基本設計を行う場合、中央材料部を除いた手術部門の総面積は手術室数×200 m<sup>2</sup>、機材置



図1 病院の全景図

奥に見える建物が手術室の入っている新館。  
手前の公園は平成30年完成予定

\*関西医科大学総合医療センター麻酔科



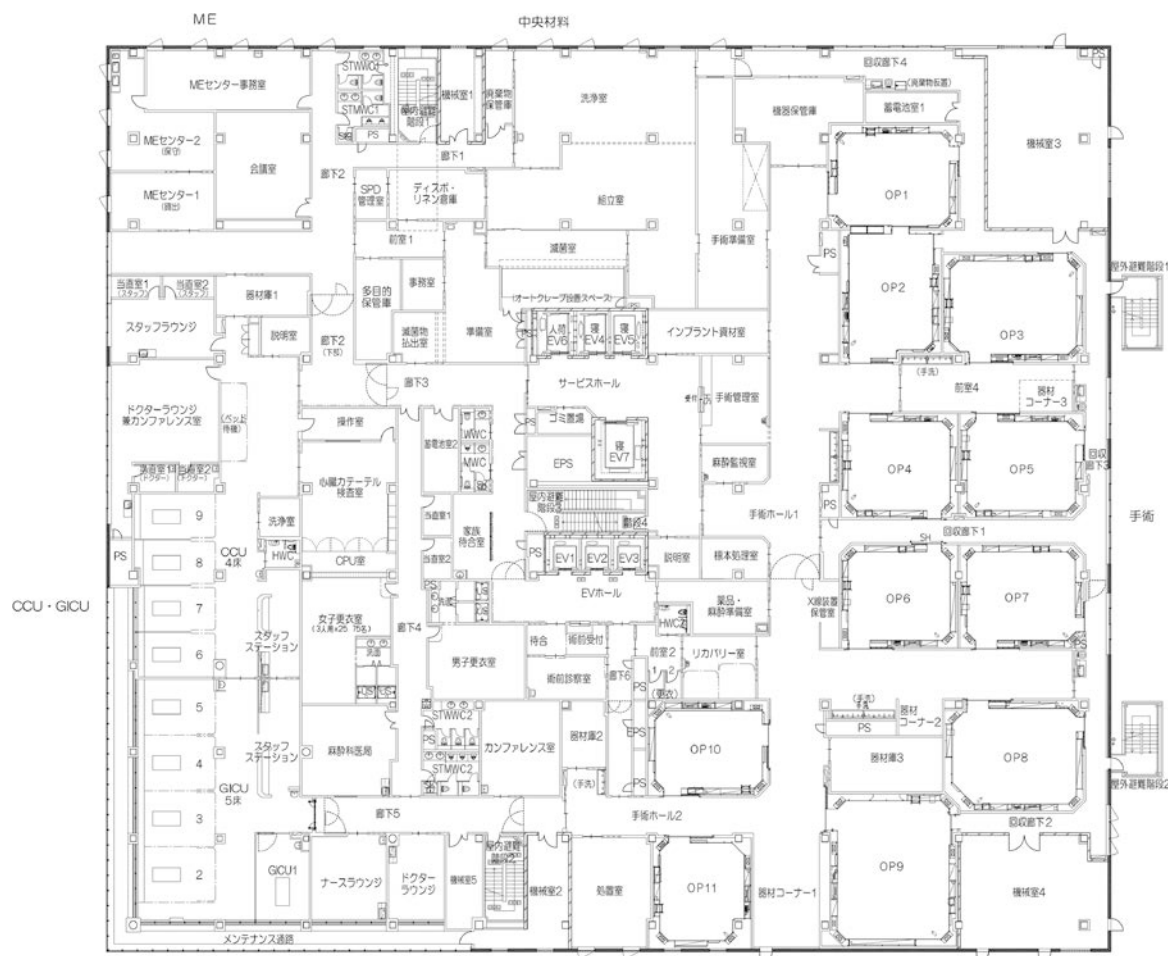


図2 平面図

右にある二つの非常階段は回収廊下設置のため建物外に移設した。  
患者動線を短くするため手術管理室は業務用エレベーター前に術前外来は一般エレベーター前に設置した。

き場は手術室総面積の10~15%が妥当と考える。  
旧滝井病院では附属病院移転後に手術室を13室から9室に減らし機材倉庫にあてた。手術室は外寸が6×6m、1室あたりの面積は32~36㎡でありかなり手狭であった。心臓手術を行う部屋は2部屋を連結し使用した。

附属病院は手術室17室、手術室総面積は995㎡、1室の形は正方形で内寸は6~7m、手術部門面積は3395㎡、中央材料室面積637㎡、機材および機器置き場は135㎡(14%)である。

総合医療センターは手術室が11室と処置室が1室ある。手術室総面積783㎡、1室あたり50㎡以上である。機材庫は114㎡(15%)、手術部門面積は2314㎡、中央材料室は448㎡であり希望通り建てることのできた。

**手術室の形状は麻酔科医のための長方形**

手術室の横の内寸はほとんどが6~7mだが、縦の内寸は7~9mである。縦の内寸を6~7mに

した場合、手術室の中心に無影灯設置用組柱(アンカー)を設置すると、患者の頭側の空間は壁面から約2mとなる。これでは生体情報モニターや電子カルテを麻酔器に搭載すると麻酔科医の圧迫感が強い。縦内寸を1m長くしアンカー位置を調整することで麻酔科医は動きやすい環境を手に入れることができる(図3)。

**ハイブリッド手術室を設置しなかった理由**

心臓血管外科からハイブリッド手術室設置の要求はかなり強かった。手術室は消防法により100㎡以上の手術室を作ることはできない。私が調べた範囲では5m×8.6m(42㎡)が最も小さく、9.5m×9.6m(91㎡)あるいは8.4m×12m(100㎡)が最も大きなハイブリッド手術室であった。医療センターでは図面上縦10m、横10m、および操作室として縦4m、横9mのスペースを確保した。

心臓血管外科がTranscatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)を行うことを目的とした場合、



図3 手術室の形とシーリングペンダント

手術室を長方形にすることで麻酔科医の移住空間は快適になる。シーリングペンダントは横から見ると大きい電気供給や情報端末が豊富に設置でき使い勝手は良い。部屋の内装は無駄な凸凹がない。

放射線装置は1方向のCアームで良く、普段の心臓手術もそこで行えばよいと考えた。

循環器内科や脳血管外科は2方向性Cアームの設置を要望した。2方向性Cアームが設置された場合、麻酔科医にとって患者頭上にあるCアーム固定台は経食道エコーや複数のシリンジポンプを扱う上で邪魔である。土台が移動できるCアームの提案もあったが設備費用は回収できないと判断した。設備費を回収するためには放射線設備を必要な時に複数手術室で利用する方法を模索する必要がある。

#### 電源容量とシーリングペンダント

旧滝井病院では一室当たり2kVA(100V、20A)、心臓外科用の手術室でも2部屋分の4kVAの容量しかなかった。人工心肺使用時にブレーカーが落ち停電したこともあった。

医療センターでは一般の手術室は5kVAであるが、心臓血管外科手術が可能な3室では15kVAの電気容量を準備した。壁面から麻酔器や人工心肺への電源や酸素の供給を避けるため、心臓外科が普段使用する手術室では麻酔器側と足側にシーリングペンダントを設置した(図4)。

麻酔器側のシーリングペンダントは他施設では見たことがない高さ110cm、横30cm、奥行22cm、

底面は床上75cmに位置する大きなものであるが、実際使うと違和感はない(図3)。

#### 生体情報モニターと麻酔管理システム

救急部、手術室、集中治療室まで切れ目のない患者管理を行うことを目指した。旧滝井病院では生体情報モニターは日本光電、オムロンコーリン、GE、フィリップスと全く統一されていなかった。そのため術中の生体情報記録はフリーソフトであるpaperchartをカスタマイズし使用した<sup>3)</sup>。

医療センターではフィリップス社製の生体情報モニターと手術、集中治療部門システムを導入した。手術予定の割り付けが容易であること、入室時の患者認証が行えることなど看護師の評価は高い。生体情報モニターも統一したことで使い勝手は格段に向上した。集中治療室においては処置後に実施確認ができる機能は便利である。

#### 輻射熱空調および手術用照明器と画像管理システム

附属病院手術部設立時の予算は75億円であったが、医療センター手術部の予算は10億円とかなり厳しかった。

空気清浄と温度管理を別に行う輻射熱空調手術室(セントラルユニ社)1室を大学病院としては



図4 心臓外科の手術室

心臓手術の部屋は機材でいっぱいになる。心臓超音波やセルセイバー、シリンジポンプの電源だけのシーリングペンダントも設置した。人工心肺用のシーリングペンダントは患者足側にある。

鳥取大学に続き2番目に設置した。居心地はとも良いと眼科医からは好評である。

手術用照明器と画像システムの購入は1億5千万円以内を目標とした。マッケ社製の手術用照明器は光の色調に赤みがあり、長時間の手術でも目が疲れにくい。手術用照明器だけでなく映像や手術室照明をコントロールするティグリスの採用により設備の統一化が計れた。

手術中の画像管理はカーリーナ社製システムにより行っている。麻酔監視室、集中治療室、手術管理室にリアルタイムに画像を配信しており、生体情報も含め同時に確認できるので重宝している。術野カメラはリモコンで上下左右にコントロールすることができ便利である。局所麻酔や内視鏡手術が主体の手術室には手動で方向を変える術野カメラがある。操作が煩わしく安物買いの銭失いと後悔している。術野の画像システムは実際に採用している施設を確認することをお勧めしたい。

#### 最後に

手術室の図面を見る時、古い病院の手術室の1/400の図面をOHP用紙に印刷し、新しい手術室の図面に重ね合わせ確認する方法を新宮先生に教えて頂いた。実際の手術室の大きさを確認する

上でとても有用な方法だった。

設計士や建築会社と話をする時、部屋の寸と外寸を明確に区別する必要がある。壁面に高さ2.1m、奥行き40cmのくぼみを持たせた医療センターはレーザープリンターなどを置いても凹凸がなく、とてもすっきりしており気持ちがいい(図3)。

2つの病院を建てるにあたり多くの病院を見学させて頂き大変感謝している。関西医大総合医療センター手術室はいつでも見学大歓迎である。近くにお越しの際にはぜひお寄り頂きたい。

#### 文 献

- 1) 廣田喜一: 関西医大付属病院. 循環制御 2014; 35: 252-4.
- 2) 辻 吉隆: 感染管理の新しい流れと手術部門計画の動向. LiSA 2001; 8: 16-20.
- 3) 村尾浩平: 電子麻酔記録フリーソフトウェア「paperchart」のカスタマイズと1年間の使用経験. 34回臨牀麻酔学会発表 2014.

#### 注 釈

Paperchart(PC)は生体モニターから情報を受信し麻酔チャートを作成するフリーソフトであり、paperchart.netを通しダウンロードが可能である。

## 薬剤紹介

# イグザレルトの適応拡大

福田 幾夫\*

### リバーロキサバン(商品名イグザレルト)の薬理作用と薬効

リバーロキサバン(商品名イグザレルト)は、1999年にドイツのBayer HealthCare社研究所で開発された活性型第X因子(Xa)阻害薬である<sup>1)</sup>。オキサゾリジン誘導体の中にXa阻害活性と経口投与下における高いバイオアベイラビリティを併せ持つ化合物としてリバーロキサバンは発見された。本薬剤は2008年に最初に承認・販売され、わが国では2012年に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の適応症に対し承認を取得し、2015年には「深部静脈血栓症(DVT: deep vein thrombosis)と肺血栓塞栓症(PE: pulmonary thromboembolism)の治療および再発抑制」に対する適応追加承認を取得している。本薬剤はその優れた薬剤プロファイルから、革新的な治療法の創出による保険衛生の向上に関し、極めて優れた成果を表彰する国際ガリエ

ン賞(PRIX GALIEN AWARD)を2010年に受賞している。

### 薬理作用

Xaは、内因系及び外因系凝固カスケードの合流点に位置する凝固因子であり、血液凝固反応の中心的な役割を担っている。セリンプロテアーゼであるXaは、プロトロンビンをトロンビンに転換し、その結果、Xa1分子により1,000分子以上のトロンビンが生成される。

リバーロキサバンは、経口投与により、選択的かつ直接的にXaを阻害し、トロンビンの生成を抑制することで、抗凝固作用を発揮する<sup>2)</sup>。消化管からの吸収は速やかであり、注射剤のヘパリンと同様の速やかな効果発現が期待できる<sup>3)</sup>(図1)。排泄経路は腎が36%、肝臓が64%であり、腎および肝機能の影響を受ける<sup>4)</sup>。

### 静脈血栓塞栓症への適応拡大

リバーロキサバンの静脈血栓塞栓症(venous

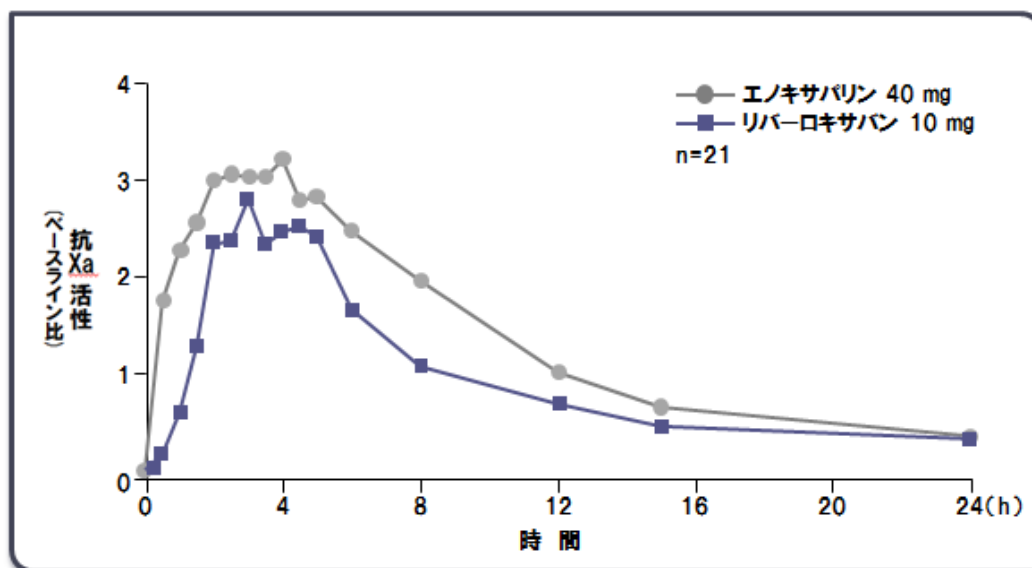


図1 エノキサパリン(低分子量ヘパリン)とリバーロキサバンの投与後血中濃度変化  
リバーロキサバン内服はエノキサパリンの皮下注射と同様に速やかな血中濃度の上昇が得られる。  
文献<sup>3)</sup>より一部改変。

\*弘前大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座

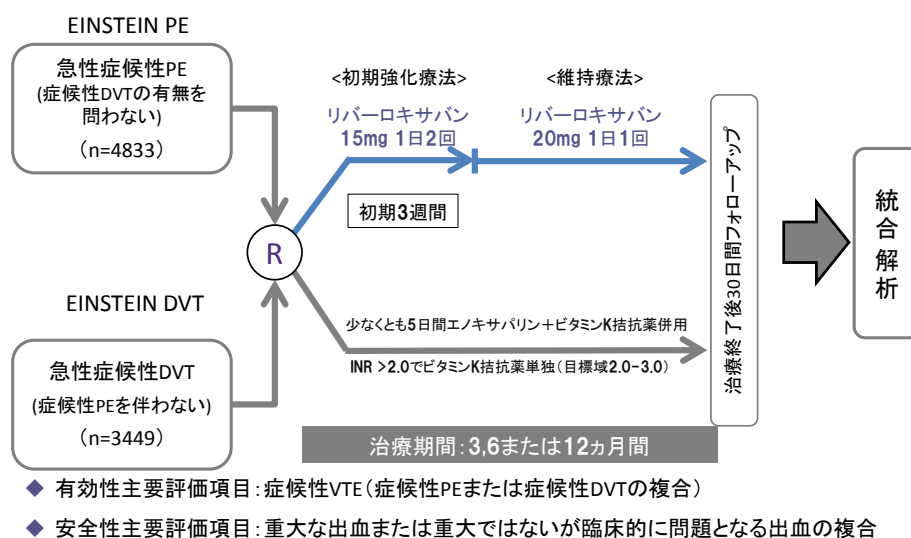


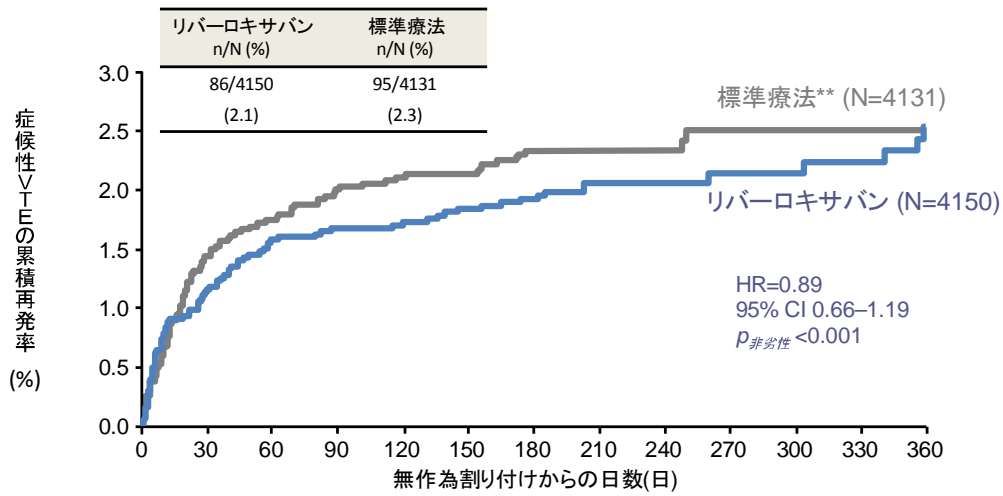
図2 EINSTEIN PE/DVT試験のデザイン

EINSTEIN PE試験とEINSTEIN DVT試験を個別に行った結果を統合して解析するとともに、それぞれのサブグループにおいて解析を行っている。海外で行われた試験であり、維持療法が20mg 1日1回と我が国で認可されている維持療法15mg 1日1回よりも多いことに注意されたい。

thromboembolism、以下VTE)への適応は全世界でDVT試験32カ国、253施設、PE試験38カ国、263施設が参加した国際多施設共同研究EINSTEIN DVT/PE試験での結果を根拠に承認された。本研究は静脈血栓塞栓症8,282例(PE4,833例およびDVT3,449例)を対象に、リバーロキサバン群(15mg 1日2回投与初期3週間、その後維持療法としてリバーロキサバン20mg 1日1回)と低分子量ヘパリン(エノキサパリン)の皮下注射とそれに引き続くワルファリンによる標準療法群とのオープンラベル、イベントドリブン、ランダム割付、非劣性検証試験である<sup>5)</sup>(図2)。両群は治験医の患者リスク評価に基づき、無作為割り付け時に3、6及び12カ月のいずれかに決定され、評価された。有効性の評価として症候性PEまたは症候性DVTの再発、重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血の複合事象を評価した。本研究は、VTEの治療薬として本邦では承認されていないエノキサパリンがprotocolに含まれているため、我が国からは参加できなかった。開発治験をVTE全体集団としてではなく、単独DVTおよびPE(DVT合併の有無は問わない)に関して別々に行っているのが特徴である。DVTに対する試験では3,449例、リバーロキサバン1,731例、標準療法群1,718例に割り付けられ、リバーロキサバン群36イベント(2.1%)に対して標準療法群51イベント(3.0%、ハザード比(HR)0.68、95%信頼区間(CI)0.44~1.04、 $p < 0.001$ )と、リバーロキサバンは有効性として非劣性の結果を示した。主要安全項目としての出血事象は、リバーロキサバン群139例(8.1%)、標準療法群138例(8.1%)と、有意差は認められなかった(HR 0.97、95%CI 0.76~1.22、

$p = 0.77$ )。延長試験であるEINSTEIN-Extention試験において安全性の一次エンドポイントはリバーロキサバン群4例(0.7%)、プラセボ群0例と、有意差は認められなかった( $p = 0.11$ )。EINSTEIN PE試験においては4,832例の症候性PE(DVTの有無を問わない)を対象に行われた。リバーロキサバン群は標準療法群と比較して、有効性において非劣性(非劣性マージン2.0、 $p = 0.003$ )であり、PE/DVTの再発がリバーロキサバン群では50事例(2.1%)が、標準療法群では44事例(1.8%)が観察された(HR 1.12、95%CI 0.75~1.68)。主要安全性評価における出血事例が、リバーロキサバン群で10.3%、標準療法群で11.4%が観察された(HR 0.90、95%CI 0.76~1.07、 $p = 0.23$ )。重大な出血はリバーロキサバン群で26例(1.1%)、標準療法群で52例(2.2%)観察された(HR 0.49、95%CI 0.31~0.79、 $p = 0.003$ )。結果としていずれの試験でもリバーロキサバン群ではDVTおよびPEの再発に関しては従来治療群に比して非劣性であった(図3)。一方、安全性はリバーロキサバン群で従来治療群より有意に重大な出血合併症が少なかった(図4)。我が国での認可にあたり、EINSTEIN試験での維持量20mgは日本人の体格では多いこと、標準療法でのINRコントロール目標値が高く、日本人に即したものではなかったため、J-EINSTEIN試験が行われた<sup>6)</sup>。J-EINSTEIN PE試験ではリバーロキサバン群では、再発リスクの高い初期3週間は15mg 1日2回を投与し、その後は日本人用量である15mg 1日1回に移行し、DVT試験のみ10mg 1日2回の投与も検討された。標準療法群は日本の実臨床を反映した未分画ヘパリンとワルファリンの併用療法とした。有効性主要評価項目は症候

### EINSTEIN PE-DVT試験:有効性の検証 症候性静脈血栓塞栓症の再発



Number of patients at risk													
リバーロキサバン	4150	4018	3969	3924	3604	3579	3283	1237	1163	1148	1102	1034	938
標準療法	4131	3932	3876	3826	3523	3504	3236	1215	1149	1109	1071	1019	939

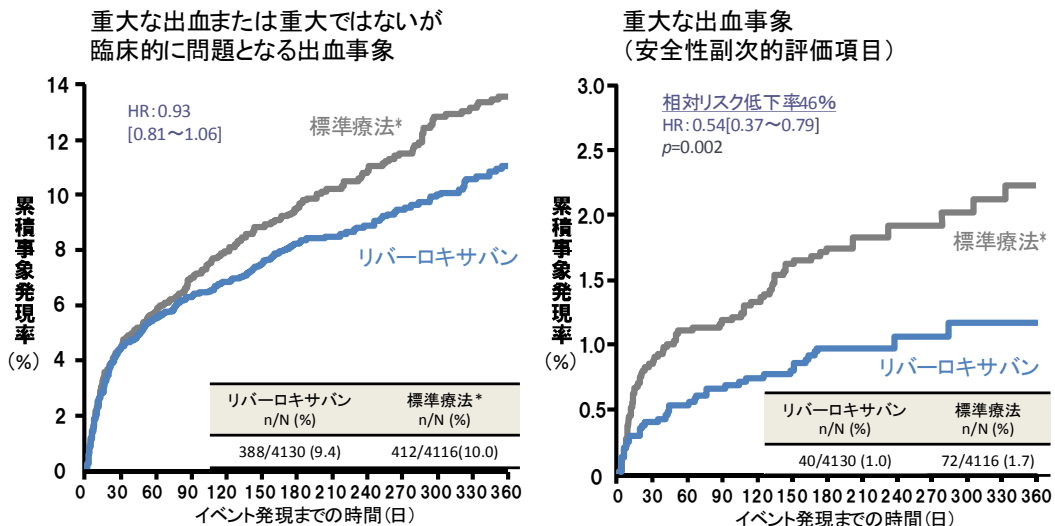
\*\*：エノキサバリン/ビタミンK拮抗薬

EINSTEIN-PE/DVT試験の統合解析  
有効性主要評価項目：症候性VTEの再発(ITT解析対象集団/予定投与期間：3.6または12ヵ月)  
解析方法：Cox比例ハザードモデル \* 無作為割り付け前48時間以内の非経口抗凝固薬による治療は可能とした

図3 EINSTEIN PE/DVT 試験の有効性評価

有効性の主要評価項目である症候性 VTE の再発における Kaplan-Meier 曲線を示す。症候性 VTE の再発率は、リバーロキサバン群で 2.1%、標準療法群で 2.3%、ハザード比 0.89 で、非劣性に関する検定では  $p < 0.001$  であった。文献<sup>5)</sup>より改変。

### EINSTEIN PE/DVT:安全性 (重大または臨床的に問題になる出血)



\*：エノキサバリン / ビタミンK拮抗薬  
EINSTEIN-DVTおよびEINSTEIN-PEの個々の被験者 データに基づき、事前に規定した統合解析  
安全性 解析対象集団  
解析方法：Cox比例ハザードモデル \* 無作為割り付け前48時間以内の非経口抗凝固薬投与症例も含む

図4 EINSTEIN PE/DVT 安全性主要評価項目である出血の頻度

出血性合併症の Kaplan-Meier 曲線を示す。重大な出血については、リバーロキサバン群で標準療法群よりも有意に低く、相対リスクとして 46%減少した。文献<sup>11)</sup>より改変。

性 VTE 再発、安全性主要評価項目は EINSTEIN 試験と同様に設定された。症例数はリバーロキサバン群 55 例、標準療法群 19 例であり、再発は 1.4% vs 0%、重大な出血は両群とも認めなかった。J-EINSTEIN 試験では、症例数が少ないことを補完する意味で、副次の評価項目として、超音波検査および CT による血栓退縮効果を観察しており、予定治療期間終了時の血栓消失率はリバーロキサバン群 44 例 (62.0%)、標準治療群 6 例 (31.6%) であった。

### 適応と使用上の注意事項

リバーロキサバンの VTE への適応は、DVT および PE の治療である。エドキサバンと異なり、VTE の予防に使用することはできない。VTE に使用する場合、初期強化療法として静脈血栓塞栓症の再発リスクが高いはじめの 3 週間は 1 日 15 mg を 2 回投与し、その後 1 日 15 mg を 1 回投与することが推奨されている。継続期間は、血栓症のリスクが継続する限り投与することが望ましく、手術など血栓リスクが一過性の場合には最低 3 ヶ月間、unprovoked VTE のように血栓リスクが明らかでない VTE では長期間投与することが望ましい。リバーロキサバンは、VTE の初期から単独投与で有効性が示されているが、重症の PE の場合には、入院のうえでヘパリンによる抗凝固療法を行い、リバーロキサバンに切り替えるスイッチ療法が適切である (図 5)。この場合、ワルファリンのように、ヘパリンと重複させる必要はない。

EINSTEIN 試験では、蓄積データをもとにさまざまなサブ解析が行われている。特に悪性腫瘍患者に合併する VTE は古くから Trousseau 症候群として知られており、従来の抗凝固療法では出血性合併症のリスクが高いとともに、再発リスクも高い。米国胸部疾患学会 (American College of Chest Physician、以下 ACCP) ガイドライン 2016 update では、悪性腫瘍患者の VTE の治療薬としては低分子量ヘパリンが推奨されており、ワルファリンは grade B、リバーロキサバンはそれより低い grade C の推奨である<sup>7)</sup>。一方米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のガイドラインでは、悪性腫瘍患者に対する VTE 治療薬としての直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant、以下 DOAC) について「現時点では推奨できない」とされており、意見が分かれている<sup>8)</sup>。EINSTEIN DVT/PE 試験における担癌患者のサブ解析では<sup>9)</sup>、ワルファリンと同等の VTE 再発予防効果と有意な重大な出血事象の発現率の低下が示されている。

### 臨床導入後の成績

リバーロキサバンでは販売後のデータが蓄積され、実臨床の成績が発表されている。代表的な研究は多施設 21 ヶ国 (欧州、カナダ、イスラエル) で実施された Xalia 試験である<sup>10)</sup>。これはリバーロキサバン市販後のヘパリン+ワルファリンによる標準治療とリバーロキサバンによる内服治療の前向き観察研究であり、薬剤の選択、使用量は責任医師に委ねられており、多くの除外基準があるランダム化試験より実臨床に近い研究である。

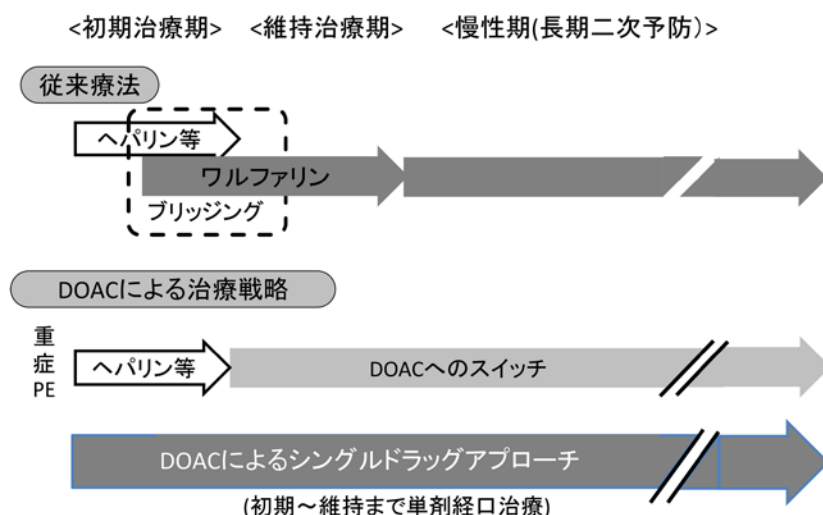


図 5 DOAC の導入による VTE 治療体系の変化

従来の標準治療は、効果発現の早いヘパリンを使用し、ワルファリンを併用し、その後ワルファリン単剤に切り替えるブリッジング療法である。これは、ワルファリンの投与初期では、抗凝固因子であるプロテイン S、プロテイン C の合成が阻害されるので、過凝固に傾くことを防ぐためである。DOAC の登場により、初期治療としてヘパリンを用いた後に DOAC に切り替えるスイッチング療法、初期治療から維持療法まで単剤の経口剤で治療できるシングルドラッグアプローチも選択可能となった。文献<sup>12)</sup>より改変。

表1 現在進行中のリバーロキサバンのVTE領域における臨床試験

試験の目的	試験名
内科系疾患患者における急性静脈血栓症の予防	MARINER 試験
急性静脈血栓症治療後の遠隔期における静脈血栓症2次予防	EINSTEIN CHOICE 試験
小児の急性静脈血栓症に対する治療および再発予防	EINSTEIN JUNIOR 試験
担癌患者における静脈血栓症の予防ならびに治療	CALLISTO プログラム

リバーロキサバン群 2,619 例、標準治療群 2,149 例が収集され、プロペンシテスコアにより補正した解析を行った結果、重大な出血、VTE 再発はリバーロキサバン群 0.8%、1.4%に対して標準治療群 2.1%、2.3%であった。この結果は、EINSTEIN DVT/PE 試験とほぼ一致する結果であった。我が国でも市販後調査のデータが集められており、前向き比較研究も開始される予定となっている。

#### リバーロキサバンのガイドラインでの位置付け

ACCP の VTE の治療ガイドライン 2016 update では<sup>7)</sup>、DOAC は非担癌患者のワルファリンに代わる VTE 治療薬として推奨されている。欧州心臓病学会の PE 診断治療ガイドラインでは、DOAC は PE 急性期の治療薬として、ワルファリンの代替抗凝固薬として推奨度クラス I、エビデンスレベル B で推奨されている。この中で、ランダム化試験の問題点として、実臨床より若いグループを対象としていることが指摘されているが、リバーロキサバンは Xalia 試験で臨床導入後の実地試験で有効性と安全性が確認されている点の特徴である。我が国では日本循環器学会のガイドラインが現在改訂作業中であり、日本人の VTE に対する DOAC の使用について新しい見解が示される予定である。

#### 禁忌、相互作用及び副作用

抗凝固薬の最大の副作用は出血である。リバーロキサバンにおいては VTE 発症後の初期 3 週間の強化療法中は出血のリスクが高まる可能性に配慮する。腎障害患者では、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、出血傾向が増強する可能性があるため、クレアチニンクリアランス 49 ml/分以下の患者では慎重に経過を観察する。クレアチニンクリアランス 30 ml/分未満の患者では使用すべきでない。なお、クレアチニンクリアランス値の計算は、簡便なアプリが供給されているので、これを参考にすると良い。重篤な肝障害患者でも出血が増強するリスクがあり、禁忌とされている。硬膜外麻酔カテーテルを留置中あるいは腰椎穿刺後日の浅い場合には、本薬剤の使用は控えるべきである。CYP3A4 及び P-糖蛋白阻害薬 (HIV プロテアーゼ阻害薬、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル等) の併用は、リバーロキサバ

ンの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するため、禁忌である。抗血小板薬との併用は、出血の危険性が高まることもあり、リスクとベネフィットを検討すべきである。詳細は能書を参照されたい。

副作用として肝障害、間質性肺疾患、血小板減少が報告されている。

#### リバーロキサバン適応の今後の展望

「深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の治療および再発抑制」の適応症に続いて、現在も複数の大規模臨床試験が進行中である (表 1)。近い将来、リバーロキサバンに限らず DOAC の大規模臨床試験の結果が次々と発表になると考えられる。これらの結果より、血栓症領域の新たなエビデンスが構築されることが期待される。

#### おわりに

リバーロキサバンに限らず DOAC の有用性は、適正に使用されてこそ発揮されるものである。凝固因子の作用を抑えるのが抗凝固薬である以上、出血性合併症を皆無にできる抗凝固薬は存在しえない。新しい薬剤を国内外における市販後での情報を集積し、適正使用を推進していくことがこれからの重要な課題である。今後幅広い症例におけるリバーロキサバンの有効性と安全性を確立することで、血栓症領域へのさらなる貢献が期待される。

#### 文献

- 1) Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al: In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514-21.
- 2) Kubitza D, Haas S: Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 843-55.
- 3) Kubitza D, Becka M, Schwes S, et al: Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Drug Devel*



- 2013; 2: 270-7.
- 4) Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al: Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1056-64.
  - 5) Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
  - 6) Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al: Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism—the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J* 2015; 13: 2. doi: 10.1186/s12959-015-0035-3.
  - 7) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al: Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
  - 8) Lyman GH, Kuderer NM: When to offer thromboprophylaxis to patients with advanced pancreatic cancer: Shedding light on the path forward. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1995-7.
  - 9) Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al: Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1: e37-46.
  - 10) Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al: Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016; 3: e12-21.
  - 11) EINSTEIN-PE Investigators. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
  - 12) Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-46.

The 39th Annual Meeting of Japan Society of Circulation Control in Medicine

# 第39回 日本循環制御医学会総会

## in MOYAZAKI

会長 宮崎大学医学部麻酔生体管理学 恒吉 勇男

# 循環ネットワークと メデイエーター

情報サーフィン!  
次に来る大波を逃すな!

### 2018 6/1(金) 2(土)

会場 MRTmicc

〒880-0001 宮崎市橘通西4丁目6番3号 TEL.0985-22-1111

### 特別講演

宮崎大学循環器内科 北村 和雄

シンポジウム4セッション

1. 心血管のトランスレーショナルリサーチ
2. 神経体液性因子の新展開
3. 血圧循環変動 — 次に来る大波
4. 病態と制御のトピックス

### 一般演題募集

期間 2018 1/22(月) ▶ 3/6(火)

事務局 〒889-1692 宮崎市清武町木原5200 宮崎大学医学部麻酔生体管理学  
丸田豊明、白阪哲朗 TEL.0985-85-9357 FAX.0985-85-7179

## 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総会・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勞のあった個人で、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>

## 個人情報の保護に関する細則

「日本循環制御医学会個人情報保護方針」に基づき、実施の実際について下記の通り定める。

## 1. 会員の個人情報に関して

## 1) 個人情報を収集する時期

本会は、会員の入会時および情報が変更になったときに、会員本人の個人情報について、会員の同意の下に収集し、これを事務局にて保管する。

## 2) 収集する個人情報の範囲

本会は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報を、会員の同意の下に収集する。

## 3) 第三者への提供

本会は、第三者に対する会員の個人情報はいかなる形でも提供しない。

## 4) 年度大会事務局への提供

日本循環制御医学会の年度大会事務局に対しては、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを提供する。大会業務が終了次第、当該個人情報を安全に破棄する。

## 5) 年度大会事務局が保有する個人情報の「循環制御」誌編集委員会への提供

年度大会事務局が演題登録時に得た個人情報のうち、論文投稿依頼の連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを日本循環制御医学会の機関誌「循環制御」の編集委員会に提供する。このことは年次学術集会の演題募集要項に「個人情報保護について」として個人情報の保有期間を含めて明記する。

## 6) 電子媒体での提供

本会からは個人情報を電子媒体で提供しない。やむを得ず提供する場合は、学会業務および会員への連絡通知等に必要な最低限度の個人情報のみを、安全な形で送付する。この場合、本会は相手方に情報の取り扱いに関する誓約書の提出を求める。

## 7) 個人情報の訂正に関して

個人情報の内容について、全部または一部の訂正を希望する場合には、会員本人より FAX、郵便、電

子メールなど記録に残る方法により事務局まで通知するものとする。

8) 個人情報の削除に関して

個人情報の内容について、内容の変更がないにもかかわらず全部または一部の削除を希望する場合には、会員本人より書面にて事務局まで通知するものとする。この場合、削除によって会員が被る不利益がある場合、当該会員はその不利益について同意したものとする。

2. 業務に付随して発生する個人情報について

1) 会員以外の個人情報について

本会は、その業務において会員以外の個人情報を取得した場合、上記1.4)および1.5)を準用する。かかる業務が終了した時点で当該個人情報を安全に破棄する。

2) 患者の個人情報について

本会は、その業務において患者の個人情報を取り扱う場合には厳重に管理し、第三者への提供等を行わない。

3) 発表者における患者情報の取り扱いについて

本会は、学会集会および講習会等で使用される発表データから、あらゆる患者情報を削除または識別不可能とする。

2016年7月9日より施行

## 「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

今号は、ゲストエディタに後藤葉一先生(日本心臓リハビリテーション学会理事長)をお招きし、心臓リハビリテーションを総括していただきました。これまでは治療が完了するまで待機していたのを、先取りしてQOLと長期予後を改善するものです。ただし、治療と並行して行われ、治療機器や投与薬剤との干渉が問題となりますから、様々な工夫が提案されています。最新治療の開発も重要ですが、よりよく生きるための技術や知識も大切だと思います。その他、肺動脈バルーン形成術と抗ヘルペス剤による心不全治療法の大変興味深い総説が2本掲載されています。学会印象記も留学速報も面白い記事です。文献紹介には、新しく川人伸次先生(徳島大)と神田圭一先生(京府医大)に加わっていただきました。杉町勝先生ともども、それぞれの包丁捌きをご堪能ください。新著紹介は、動脈波形に関する新著です。コンパクトで分かり易い入門書で、毎日見ている波形を解説してくれる良書です。施設紹介は関西医科大学総合医療センターで、ハイブリッド手術室を設置しない選択をされたようです。薬剤紹介はバイエル薬品のリバーロキサバン(イグザレルト)の適応拡大について福田幾夫先生(弘前大)にお願いしました。このページは、執筆者と業者の間に利益相反関係はなく、純粋に専門家の解説をお願いしています。記事掲載と諸般の報道のタイミングが重なりましたが、真のサイエンスをお届けします。

異常気象が話題の酷暑の夏です。麦わら帽子と入道雲を思いながら、冷房の効いた手術室で流れる心電図波形と動脈圧波形を見て、パルスオキシメータの音を聞いています。血液量をモニタしたいと思いつつ30年以上経過しました。それがなくても大丈夫なのか、あれば失う命が減るのか。それはそうとして、心臓が動いて血液が巡り、酸素が届いて生きています。上手くできているな、としみじみ思います。

(重見 研司)

- ・編集主幹 川田 徹
- ・編集委員 井尻 好雄 奥村 敏 苅尾 七臣 川人 伸次  
神田 圭一 熊谷 裕生 重見 研司 杉町 勝  
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38巻 第2号 (2017)

- 公開日／ 平成29年9月4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／ 川田 徹  
〒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.jscm@ncvc.go.jp
- 印刷／ (株)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.jscm@ncvc.go.jp