



CIRCULATION CONTROL

循環制御

Official Journal of Japan Society of Circulation Control in Medicine

特集

『宇宙医学』

総説

心不全と低酸素ストレス

—睡眠呼吸障害における間歇的低酸素負荷の影響—

原著

Effect of age difference of cerebral oxygen saturation to predict early outcome in pediatric cardiac surgery for ventricular septal defect

関連学会印象記

International Anesthesia Research Society(IARS)2015

日本麻酔科学会第62回学術集会

第79回日本循環器学会学術集会

第92回日本生理学会大会

文献紹介 新著紹介

施設紹介

北里大学病院

薬剤紹介

局所麻酔時におけるデクスメトミジン塩酸塩(プレセデックス)

機器紹介

sepXiris™(セプザイリス™)

質疑応答

抗菌薬のTDMについて教えてください

会告

循環制御・目次

第 36 巻第 2 号(通巻 125 号)

巻頭言

特集「宇宙医学」にそえて..... 森 田 啓 之... 65

特集

「宇宙医学」

1. 長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題～循環制御関連を中心に～ 古 川 聡... 66
2. 動脈血圧調節に対する前庭系の関与：前庭系の可塑性と起立性低血圧 安 部 力... 69
3. 宇宙環境による循環と自律神経の変化と、遠隔自動治療システム 神 谷 厚 範... 76
4. 宇宙における脳循環調節の変化 岩 崎 賢 一... 83
5. 宇宙飛行士の体温制御と神経系、循環器系の相互作用 岩 瀬 敏... 88

総説

心不全と低酸素ストレス－睡眠呼吸障害における間歇的低酸素負荷の影響－ 林 哲 也... 98

原著

Effect of age difference of cerebral oxygen saturation to predict early outcome in pediatric cardiac surgery for ventricular septal defect Noriaki Fujita ... 106

関連学会印象記

- International Anesthesia Research Society (IARS) 2015..... 赤 堀 貴 彦... 111
- 日本麻酔科学会第 62 回学術集会 楠 本 剛... 115
- 第 79 回日本循環器学会学術集会 坂 本 隆 史... 118
- 第 92 回日本生理学会大会 福 家 聡一郎... 121

留学速報

留学記 尾 前 毅... 124

文献紹介

- I..... 木 下 浩 之... 127
- II..... 畠 山 登... 128
- III..... 奥 村 敏... 130

新著紹介

Essential Manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From Morning to Nocturnal Hypertension ... 荻 尾 七 臣... 132

施設紹介

北里大学病院 小 坂 康 晴... 134

薬剤紹介

局所麻酔時におけるデクスメトミジン塩酸塩(プレセデックス)..... 稲 垣 喜 三... 138

機器紹介

sepXiris™(セプザイリス™)..... 江 口 豊... 144

質疑応答

抗菌薬の TDM について教えてください 木 村 利 美... 148

会 告

- 第 37 回日本循環制御医学会総会案内 152
- 日本循環制御医学会会則 153
- 投 稿 規 定 156

編集後記

..... 井 尻 好 雄... 158

巻頭言

特集「宇宙医学」にそえて

森 田 啓 之*

2006年9月22日、12日間の宇宙飛行を終え前日地球に帰還した6名の宇宙飛行士の歓迎式典が、テキサス州ヒューストンのエリントン空港格納庫で行われていた。250名の観客を前にしての挨拶の途中、43歳の女性宇宙飛行士 Heidemarie Stephanyshyn-Piper は目がうつろになり言葉が途絶えて、両脇を抱えられるようにして崩れ落ちた。失神発作である。数十秒間横になった後、彼女は立ち上がり再び笑顔で挨拶を始めたが、またしても失神発作を起こしてしまった。彼女に付きそいサポートしていた NASA のフライトサージョンは、「彼女は健康である。彼女に起こったような症状は、宇宙飛行士が地上に帰還した後、地上の重力環境に再適応しようとしている際にみられる、極めて正常な応答である。」と述べた。

Heidemarie に起こった失神は、いわゆる立ち眩みと呼ばれるものであろう。起立に伴い動脈血圧が低下して、脳の血流が低下し、十分な量の血液が脳に供給されなくなることに起因する、一時的な意識消失発作である。ではなぜ、フライトサージョンは、この立ち眩みを正常な応答と言ったのか？ それを理解するためには、心・循環系の働きと重力の関係を考えていく必要がある。

重力は、心・循環系にとって最も重要で、最も日常的な外乱のひとつである。健康な若い人が日常生活において重力を自覚することはほとんどないかもしれない。しかし、筋力が低下した高齢者や肥満体の方は、身体を動かすたびに重力の大きさを実感し、重力が地球の 1/6 しかない月で生活

できたら、どんなに楽だろうかと考えていることだろう。例えば、体重 100 kg の人の質量は、どのような重力環境で測定しても 100 kg であるが、重量(=質量×重力加速度)は周囲の重力環境により変化し、月面上では 1/6 になる。血液の質量は水の約 1.05 倍であり、その重量も周囲の重力環境により変わる。重力が心・循環系に及ぼす影響は、主にこの血液の重量(静水圧)によるものである。地上の 1g 環境では、血液はその重量のために下方に貯まる。横になった状態では、ほぼ均一に分布している血液が、起立した状態では、下半身に貯まる。そうすると、静脈還流量および心拍出量が減少し、脳血流量が減少し、ひどい場合は失神発作を引き起こす。しかし、長い進化の過程で地上の 1g 環境に適応してきた私たちの体には、このような心・循環系の変化を防止するような調節系が備わっている。

宇宙ステーション内では重力がほぼ 0 であるため、姿勢変化に伴う血液分布の変化が起こらず、血液の中心化が起こる。下半身に貯留していた血液が中心部、そして頭部へとシフトしていくため、顔面浮腫、頭蓋内圧上昇等が起こる。そのような環境で生活した後、地上に還ってくると再度地上の 1g 環境に適応する必要があり、宇宙飛行前には正常に働いた調節系が働かなくなる可能性がある。すなわち、宇宙から帰還後の心・循環失調は、元の重力環境に再適応するための生理的過程であり、病的な応答ではないのかもしれない。

特集

「宇宙医学」

1. 長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題 ～循環制御関連を中心に～

古川 聡*

この度は伝統ある「循環制御」誌に寄稿させていただき、大変光栄です。本稿では、卒後10年で医師から転職し、長い訓練後に実現した私の宇宙飛行任務概要に続き、長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題を、循環制御関連を中心に、自らの経験を元にご書かせていただきます。

宇宙飛行任務概要

A. 国際宇宙ステーション長期滞在

2011年6月8日、私はロシア製ソユーズ宇宙船に搭乗し、中央アジアのカザフスタン共和国にあるバイコヌール宇宙基地から宇宙へ飛び立ちました。12年間訓練を積み重ねた上での初飛行です。地上約400kmで地球を周回する国際宇宙ステーション(ISS)(図1)に第28/29次長期滞在クルーとして約5ヶ月半滞在し、様々な科学実験、ISSや「きぼう」日本実験棟の運用作業を実施しました。同年11月22日、ソユーズ宇宙船により、カザフスタン共和国の地に帰還しました。

B. ソユーズ宇宙船船長補佐

私はソユーズ宇宙船の船長補佐として、宇宙船の様々な機器の操作、種々のパラメータの監視を、船長と力を合わせて行いました。航空機の副機長のような役目であり、万一の異常事態にも対応します。

打ち上げと帰還時にかかるGは最大約4Gで、胸を前から押さえつけられ、かつ頬が後ろに引っ張られるような感覚が新鮮でした。帰還する際の地球大気への再突入時には、高温でオレンジ色に溶発した耐熱シールドが飛んでゆくのが横の窓から見えました。また、着陸したのは現地時間朝8時頃、気温はマイナス17℃ととても寒かったのですが、空気が新鮮でみずみずしく、生きているのを実感したことを覚えています。

C. 宇宙での実験

ISSに長期滞在中、私は「きぼう」日本実験棟だけで25課題70実験、米国や欧州の実験室も含めると100以上の科学・医学実験を行いました。



図1 国際宇宙ステーション(ISS)

実施した実験の一例はタンパク質の結晶成長実験です。宇宙の無重力では、地上より良質なタンパク質の結晶ができ、地上に持ち帰って分析するとより細かいところまで立体構造がわかります。3次元の複雑な形をしたタンパク質の反応部位はちょうどカギ穴に例えられます。その詳しい凹凸がわかるため、そこにピッタリのカギ、すなわち新薬の候補化合物を効率的に探すことが可能になるのです。現在決定的な治療薬がない難病のDuchenne型筋萎縮症の治療薬を開発するため、宇宙研究の成果を基にして、製薬会社と共同研究を進めています。他にも癌増殖抑制関連などたくさんの有用なタンパク質結晶が作成されています。宇宙での実験を通じ、地上での我々の生活がより豊かになる一例です。

自らの身体を使った実験にも参加しました。無重力では身体の重みを支える必要がないため、何も対策を講じないと、地上での骨粗鬆症患者のおよそ10倍の速さで骨量が減少してしまいます。対策として毎日運動しますが、運動だけで防ぎきれない場合があります。そこで、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネートを服用し、この骨量減少(6ヶ月で大腿骨だと約10%減少)を予防できないかを検証しました。私の場合、飛行後の骨密度は飛行前に比べて不変でした。このようなデータが、将来誰もが気軽に宇宙へ行ける時代の基礎になると考えています。

液体の表面張力の差によって生じる対流をマランゴニ対流といいます。無重力の環境を利用して、2008年から「きぼう」日本実験棟でマランゴニ対流の実験が行われてきました。我々が滞在中に行われた実験では、粒子が集合する「PAS」という現象が宇宙で初めて観測されました。マランゴニ対流のメカニズムが明らかになれば、半導体結晶の高品質化などへの応用が期待されます。

その他、NHKと宇宙航空研究開発機構(JAXA)が共同で開発した超高感度ビデオカメラで、オーロラなどの撮影を行いました。これまで肉眼では綺麗に見えるのに、ビデオ撮影はうまくできなかった暗い環境でも、宇宙飛行士が見るのと同じような映像を地上に配信することができました。「宇宙の渚」という番組で放映されました。

D. 現在と今後に向けて

宇宙長期滞在という貴重な経験を、今後の日本の宇宙開発に活かしてゆきたいと考えています。ISSへ飛び立つ仲間の支援、運用や開発支援に加え、現在は主にJAXA宇宙医学生物学研究グループ長として、宇宙医学研究推進にまい進しております。20年程度先になりそうですが、今後人類が火星を目指す場合には往復2年以上と、これまで以上長期間宇宙に滞在することになります。その際に生じる医学的課題の解決を目指した研究を

行っています。

長期宇宙滞在時に解決すべき医学的課題

A. 宇宙酔い

国際宇宙ステーションに着いた私を襲ったのは宇宙酔いでした。ずっと乗り物酔いしているような感じで、とても気持ちが悪かったです。初飛行だと3人中2人が経験すると言われています。地上では、目からの情報、前庭からの情報、筋肉や腱などにある受容器からの深部感覚という3つの情報により、脳が自分の位置や状況を判断します。無重力の宇宙では、前庭からの情報や深部感覚が地上と異なるために脳が混乱するとされ、それが宇宙酔いの有力な原因とされています。私の場合、1週間で症状が消失しました。脳が無重力環境に適應する過程だったようです。一時的な現象のため、長期宇宙滞在中で大きな脅威にはなりません。読者の先生方は興味があるかと考え、記載しました。

B. 体液シフト

無重力により、体液が頭の方に移動します。国際宇宙ステーションに数ヶ月滞在中後に身体のサイズを測って飛行前の値と比べたところ、下腿や大腿、ウエストなどが数cm細くなっていました。顔は体液シフトのためにむくんでいましたが、顔の皺がなくなり10年くらい若返ったように見えました。また、頭の芯が思い頭重感、いつも逆立ちしているような感覚がありました。地上では下半身に流れやすい血液が、無重力の影響で頭や上半身により多く流れるためでしょう。頭重感は帰還直前まで続き、地上に帰還したら消失しました。後述の視力障害・脳圧亢進に関連しているという議論もあります。

C. 前庭器官の重力再適應と重力酔い

5ヶ月半の宇宙滞在中を終えて地球に帰還直後、重力を強く感じました。頭は体重の約10%(ボウリングのボール程度)あって重いんだということを再認識し、首の筋肉がプルプルしていました。前庭がすっかり無重力仕様になってしまったためか、座っているイスごと持ち上げられただけなのに頭が揺れている感じがして、すぐには自力で立てませんでした。また、地上では身体をある程度傾けると転んでしまうのに、どこまでなら傾けても大丈夫かがわからなくなった状態でした。宇宙では、身体が斜めでも逆さでも問題なくバランスを取って浮いていられたためでしょう。その後45日間のリハビリプログラムに取り組み、身体は徐々に宇宙飛行前の状態に戻っていきました。重力環境に適合した身体の使い方を思い出したのです。人間の適應力の素晴らしさを感じました。

火星への飛行は片道半年以上かかります。その間無重力ですと、前庭器官は無重力にすっかり適

応します。火星に到着後、地球の1/3強の重力にさらされても、上記重力酔いが起こるものと推定されます。助けてくれる救助隊はいない中、そんな状況でも宇宙飛行士だけで様々な作業を実施する必要があります。そのため、何らかの対策が望まれます。例えば、前庭器官が無重力に適応するのを防ぐ、または人工重力を作る、などが考えられます。

D. 視力障害

無重力環境に長期間滞在後に視力障害、視神経乳頭浮腫、眼球の扁平化などをきたす場合が散見されています。滞在期間が長期になるほど発症しやすいとされますが、全員が発症するわけではありません。原因ははっきりわかっておらず、現在ホットな話題です。体液シフトによる頭蓋内圧亢進や、葉酸の代謝である one carbon metabolism との関連が議論されており、研究が進められています。

その他、循環制御とは少々離れますが、下記も重要な課題です。

E. 骨量・骨密度低下、筋力・筋肉量低下

Advanced Resistive Exercise Device (ARED) と呼ばれる高性能な抵抗運動機器が国際宇宙ステーションに装備されたおかげで、無重力環境に長期間滞在する宇宙飛行士の骨量・骨密度や筋力・筋肉量低下は、以前に比べ随分抑制されるようになった、と言われていています。しかし、火星などを目指すとなると、現在の ARED は大型過ぎて、宇宙船に載せてはいけない可能性があります。よって、軽量でコンパクト、かつ運動効果が高い運動機器の開発、または薬剤などで骨量・骨密度や筋力・筋肉量低下を防ぐことが望まれます。なお、地上での骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォ

ネートを予防的に投与して、骨量・骨密度低下を抑える宇宙ステーションでの実験に私も参加しました。私の場合、飛行後の骨密度は飛行前に比べて不変でした。このようなデータが、将来誰もが気軽に宇宙へ行ける時代の基礎になると考えています。

F. 放射線被ばく

国際宇宙ステーション滞在中の宇宙飛行士が被ばくする線量は、1日当たり0.5~1ミリシーベルトと言われ、地上での自然放射線の数十倍から百倍に相当します。宇宙放射線は陽子が約9割を占め、他にアルファ線(ヘリウムの原子核)、炭素や酸素、鉄などの原子核があり、地上とは線質が異なります。それら宇宙放射線被ばくをできるだけ抑える必要があります。機械的な遮蔽(ただし、宇宙放射線が遮蔽材と反応して発生する二次的な放射線が人体へ余計に悪影響を及ぼすこともあります)、または薬や食物による被ばくの修飾(抗酸化物質など)などが望まれます。

G. 免疫能低下

宇宙飛行に伴う、リンパ球数・サイトカイン産生能低下、好中球・単球機能低下、NK細胞活性低下などが報告されています。これに関連して、腸内細菌叢と免疫に関する宇宙研究の準備を、ヤクルト社と共同で進めています。

今回の特集で、先生方が宇宙医学に興味をもってくださったら嬉しいです。そして、長期宇宙滞在時の医学的課題解決に向け、先生方の頭脳をお借りできましたら幸いです。

特集

「宇宙医学」

2. 動脈血圧調節に対する前庭系の関与： 前庭系の可塑性と起立性低血圧

安部 力*、森田 啓之*

はじめに

宇宙ミッションを終えて地球へ帰還した宇宙飛行士の身体症状の一つに起立性低血圧がある。9～14日間の宇宙ミッションを終えた宇宙飛行士の64% (14人中9人) に起立性低血圧の症状がみられ、宇宙ミッションの長期化 (129～190日間) により起立性低血圧の発症率が増加することが報告されている^{1,2)}。現在、国際宇宙ステーション長期滞在やヒト火星探査などの長期宇宙ミッションが計画されていることから、起立性低血圧発症のメカニズム解明とその対策が急務になることが予想される。

宇宙飛行士の起立性低血圧発症原因として、神経性動脈血圧調節機構の調節力低下、心収縮性の低下、血液量の減少などが考えられているが^{3,4)}、これらのうち、神経性動脈血圧調節は主に圧受容器反射により行われる。起立動作時には、頭部から下肢方向への静水圧較差が増加し、血液の下方シフトが起こり、静脈還流量・心拍出量が減少し、この結果動脈血圧が低下する。この動脈血圧の低下は圧受容器により感知され、反射性に交感神経

活動が増加し、血管抵抗を増加させることで動脈血圧の維持を図る (図1)。起立性低血圧を発症する宇宙飛行士では、この反射弓のどこかで情報伝達のゲインが低下している可能性が考えられる。

一方、起立動作時には、重力の大きさや方向の変化という情報が前庭器に入力される。我々は、これまで重力の大きさやベクトルの変化などの前庭器への刺激により交感神経活動増加および動脈血圧上昇が起こることを報告してきた (前庭-動脈血圧反射)⁵⁾。さらに起立動作時には、前庭-動脈血圧反射がフィードフォワード的に働いて、圧受容器反射との相互作用により動脈血圧が維持されることを明らかにしてきた (図1)⁶⁾。前庭系は可塑性の強い器官であり、地球帰還後の宇宙飛行士では前庭-動眼反射や前庭-脊髄反射のゲイン低下がみられる^{7,8)}。このことから、宇宙ミッションによる前庭-動脈血圧反射のゲイン低下が起立性低血圧の発症に関与している可能性が考えられる。本稿では、これらの可能性について、我々が行ってきた動物実験とヒト実験の結果から考察する。

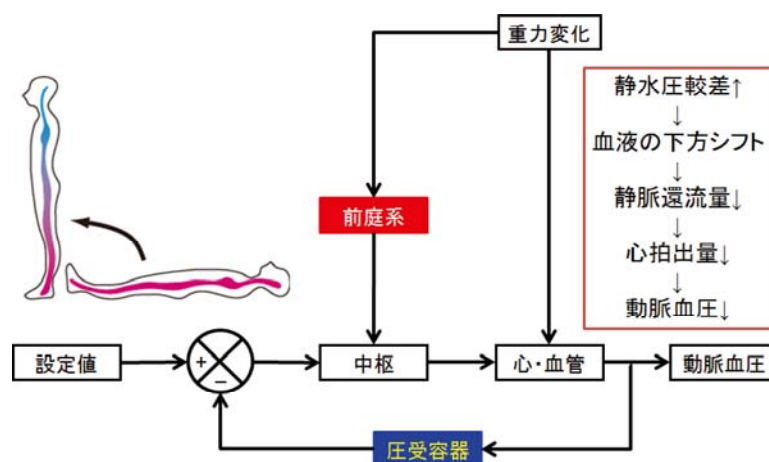


図1

起立動作時の動脈血圧調節における圧受容器と前庭系の相互作用を示したブロックダイアグラム。

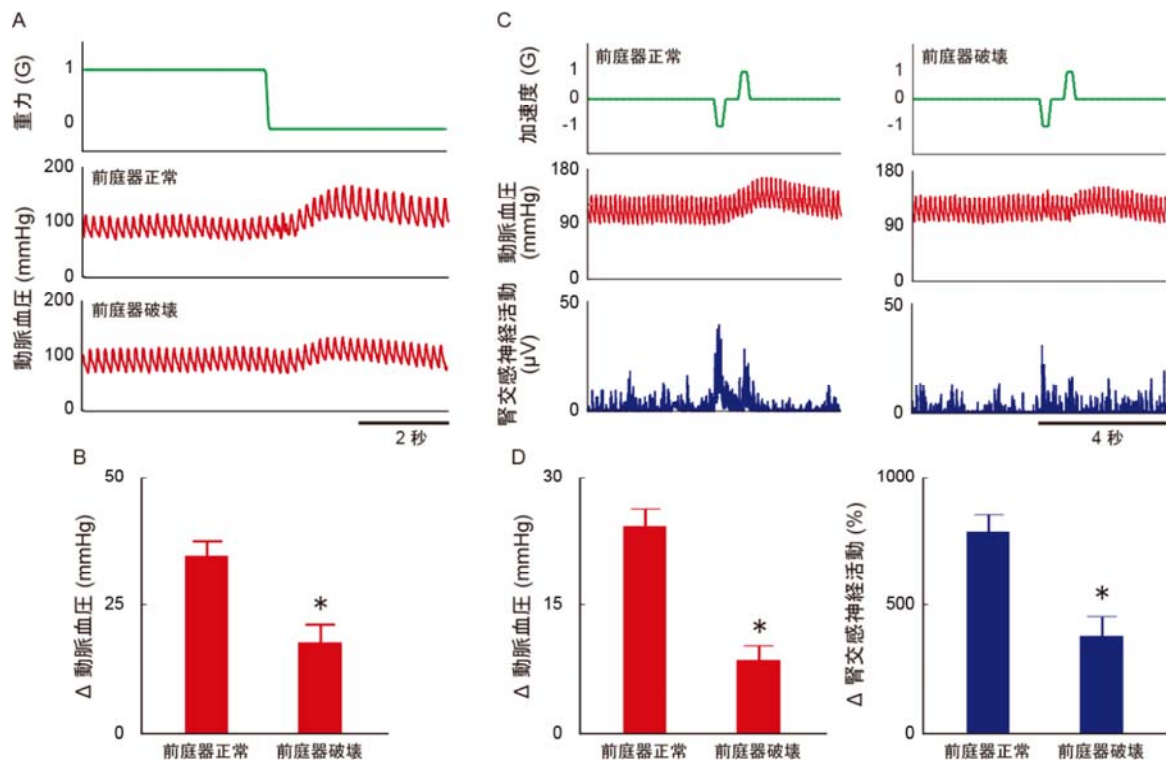


図 2

(A) 約 4.5 秒間の微小重力曝露に対する前庭器正常および破壊ラットの動脈血圧応答の典型例。(B) 昇圧応答(微小重力曝露 2 秒前と微小重力曝露 4 秒間の動脈血圧平均値の差)をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 前庭器正常。(C) 尾側から吻側方向への直線加速に対する前庭器正常および破壊ラットの動脈血圧および腎交感神経活動応答の典型例。(D) 昇圧応答(直線加速 4 秒前と直線加速中最大値 1 秒間の動脈血圧平均値の差)と交感神経活動変化率(直線加速 4 秒前と最大腎交感神経活動の比)をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 前庭器正常。

前庭-動脈血圧反射とその可塑性

ラットを用いた前庭-動脈血圧反射の例を図 2 に示す。前庭器への入力として、微小重力(図 2A, B)と直線加速(図 2C, D)を用いた。前庭器正常ラットでは、約 4.5 秒間の微小重力曝露により動脈血圧の上昇がみられた。この動脈血圧の上昇は、前庭器を破壊することにより有意に抑制された。前庭器破壊ラットでみられる昇圧応答は、微小重力曝露中の身体浮遊を防ぐことによって完全に消失したことから、前庭器以外の入力も昇圧応答に関与していることがわかる。また、尾側から吻側方向への直線加速でも、昇圧応答や腎交感神経活動は前庭器破壊により有意に抑制された。この抑制効果は、吻側から尾側方向および左右方向への直線加速に対しても同様にみられた。

前庭系を介する動脈血圧応答は、微小重力や直線加速のような特殊な入力を与えたときだけではなく、日常の起立動作時でもみられる。図 3 にラットを用いた実験の例を示す。前庭器および圧受容器が正常な場合、起立時の動脈血圧は維持される。圧受容器を破壊したラットでは起立時に動

脈血圧が低下し、この応答は前庭器を破壊することですらに低下する。このことから、動脈血圧は前庭器と圧受容器反射の相互作用により維持されていることがわかる。これらの相互作用は、ラットだけではなくヒトでもみられる。Ray は、姿勢を変化することなく前庭器に入力を与える Head Down Rotation (HDR) と臥位で立位の循環を模擬する Lower Body Negative Pressure (LBNP) を組み合わせて実験を行った⁹⁾。LBNP により筋交感神経活動は増加し、この状態で HDR を行うことで筋交感神経活動はさらに増加した。

重力環境が変化することで、前庭-動眼反射や前庭-脊髄反射に可塑的变化が起こることはよく知られている^{7,8)}。では、重力環境が変化することで前庭-動脈血圧反射も可塑的变化が起こるのだろうか。地球上で微小重量環境を長時間作ることは不可能なので、我々は遠心機による過重力環境を用いて実験を行った。我々はラットを慢性的に 3 G の環境で飼育し、前庭-動脈血圧反射に可塑的变化が起こるかどうかを調べた。3 G の環境で 2 週間飼育されたラットでは、微小重力曝露(図 4A, B)および直線加速(図 4C)に対する動脈

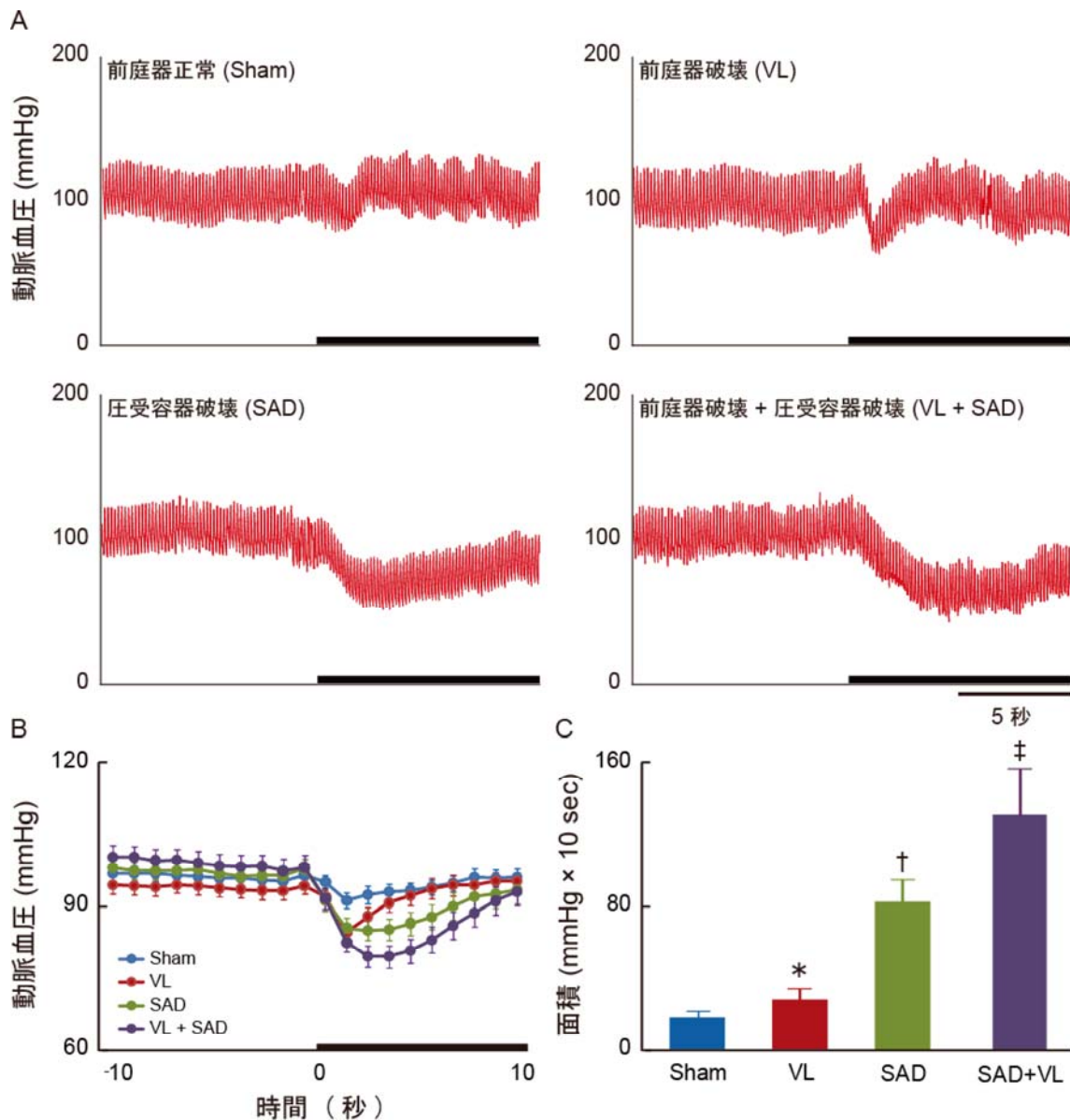


図 3

(A) 10 秒以上の起立動作時における、前庭器正常(Sham)、前庭器破壊(VL)、圧受容器破壊(SAD)および前庭器と圧受容器破壊(VL + SAD)ラットの動脈血圧応答の典型例。(B) 起立動作前後 10 秒間における、1 秒ごとの動脈血圧平均値をまとめた図。(C) * p < 0.05 vs Sham, † p < 0.05 vs Sham & VL, ‡ p < 0.05 vs Sham, VL, & SAD。

血圧応答が有意に抑制された。一方、Air jet による昇圧応答では有意な差が見られなかったことから、3 G 環境での慢性飼育は前庭系特異的に可塑的变化を引き起こすことが考えられる。

それでは、なぜ 3 G 環境飼育によって前庭器に可塑的变化が起こるのだろうか。過重力環境は、摂食量減少や酔いなどのストレスを引き起こすことが知られている^{10~12)}。我々は、このようなストレスによる日々の活動量減少で前庭器への入力が増加し、その結果、前庭器の可塑的变化が起こっているのではないかと考えた。そこでラットの頭に 3 軸加速度センサーを搭載し、24 時間の頭

部運動量と起立回数を調べた。1 G 環境下では、1 日当たり約 400 回程度起立し(図 5C)、暗期での頭部運動量増加がみられた(図 5A)。一方、3 G 環境下では、1 日当たりの起立回数は有意に減少し(図 5C)、頭部運動量も有意に減少した(図 5A、B)。次に、3 G 環境下で減少する前庭器への入力を補うために、微弱な前庭電気刺激(galvanic vestibular stimulation: GVS; 10 μA, 500 ms, 1 Hz)を行いながら 3 G 環境下で飼育した。6 日間の 3 G 環境下飼育によって、直線加速に対する昇圧応答は有意に抑えられたが、この応答は微弱電流 GVS により回復した(図 6)。このことから、3 G 環境

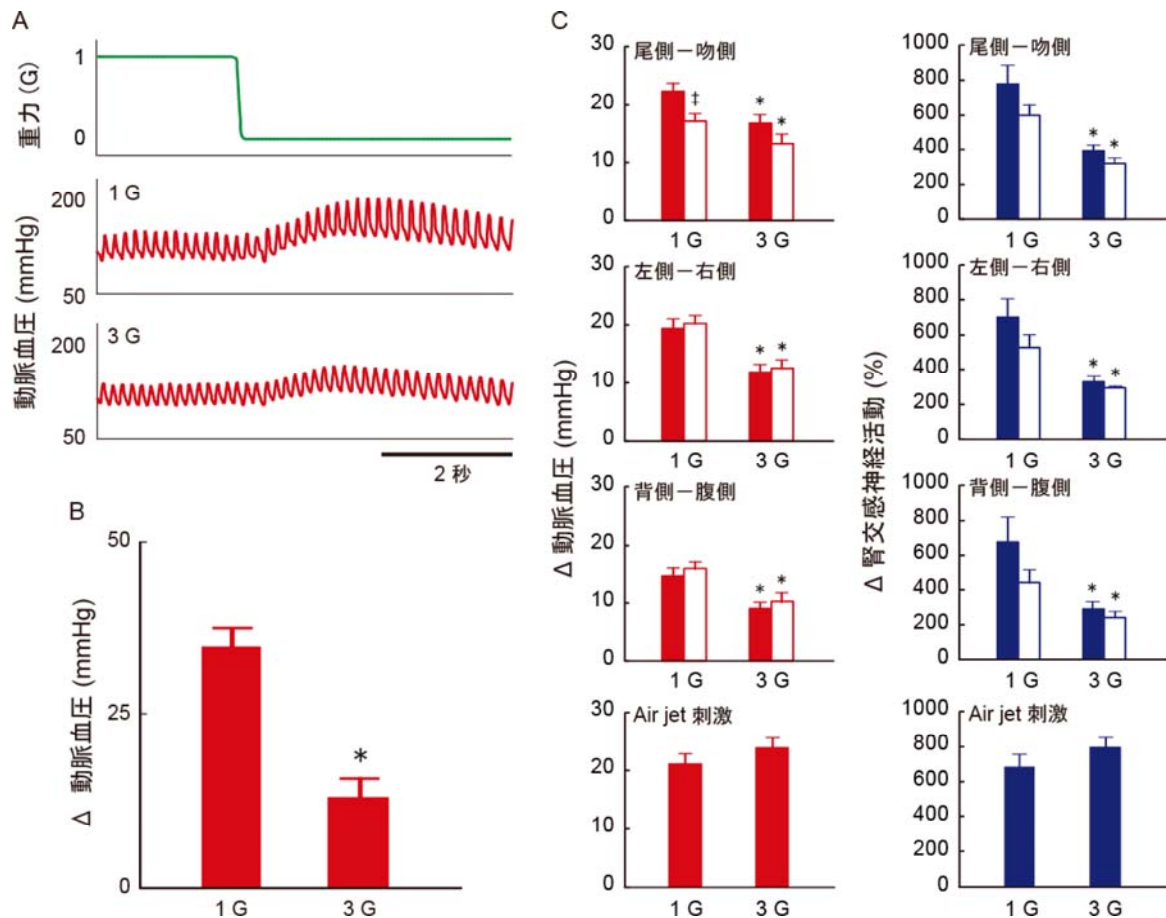


図4

(A) 約4.5秒間の微小重力曝露に対する1Gおよび3G環境で飼育したラットの動脈血圧応答の典型例。(B) 昇圧応答(微小重力曝露2秒前と微小重力曝露4秒間の動脈血圧平均値の差)をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 1G。(C) 直線加速{尾側→吻側、左側→右側、背側→腹側(塗)、吻側→尾側、右側→左側、腹側→背側(白)}およびAir jet刺激に対する昇圧応答(赤、直線加速4秒前と直線加速中最大値1秒間の動脈血圧平均値の差)と交感神経活動変化率(青、直線加速4秒前と最大腎交感神経活動の比)をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 1G。‡ $p < 0.05$ vs 尾側→吻側。

下飼育による前庭-動脈血圧反射のゲイン低下は、活動量減少に伴う前庭器への入力減少が原因である可能性が考えられる。

前庭電気刺激(GVS)の応用

生体内における反射(受容器→中枢→効果器)の存在を確かめる手段として、1)テスト入力を用いる方法、2)反射弓の途中経路の一部を破壊する方法、がある。前庭-動脈血圧反射の存在を調べる場合、前者の方法は前に述べたRayの実験であり、後者の方法は我々が用いてきた前庭器破壊に相当する。ヒトを対象に実験を行う場合、前庭器破壊は侵襲的かつ不可逆的であるため用いることができない。そのため、ヒトを対象に実験を行う場合代替方法が必要になる。ここでは、我々が前庭器破壊の代替方法のひとつとして用いてきたGVSの実験例を紹介する。

GVSは前庭器を外部から電氣的に刺激する方

法で、1820年にJohann Purkyneにより考案されたとされている¹³⁾。以来、長年にわたりGVSは前庭-動眼反射や前庭-脊髄反射などの機能を調べるために、主にテスト入力として用いられてきた。我々は、このGVSを「前庭入力の遮断」として用いることができないかと考えた(図7A)。ジャミング(通信障害)のようなイメージを持っていただけならと思う。ラットを用いた実験結果を図7Bと図7Cに示す。自由落下に対するラットの昇圧応答は、GVS(0.5 mA、500 ms、1 Hz)により有意に抑えられ、この抑制効果は、前庭器破壊時の抑制効果とほぼ同程度になった¹⁴⁾。この結果から、GVSを前庭入力遮断に用いることができることが明らかになった。このように、GVSは刺激強度が大きければ、重力変化に基づいた前庭への入力を遮断し、刺激強度が小さく感知閾値以下であれば、前述(図6)のように前庭機能を強化する。使い方によっては結構面白いツールとなるか

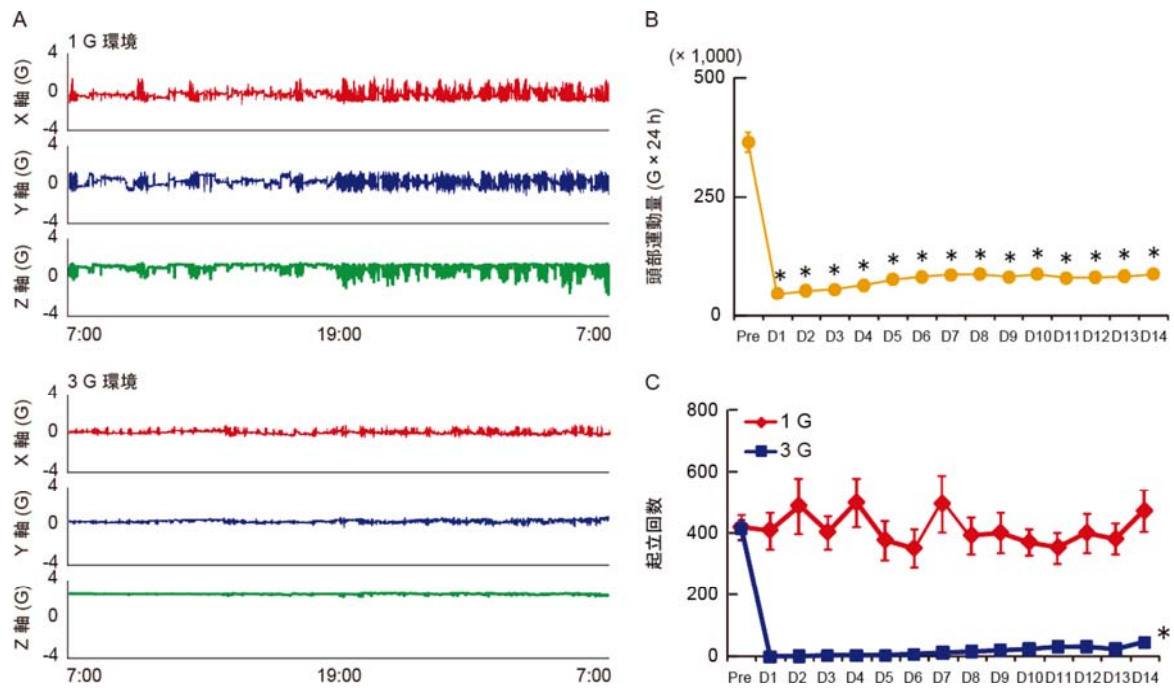


図5

(A) 1 G および 3 G 環境 (D1) における、24 時間の頭部運動量変化の典型例。(B) 14 日間の X、Y および Z 軸の合成ベクトルの変化量をまとめた図。* $p < 0.05$ vs Pre。(C) 1 日当たりの起立回数をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 1 G。

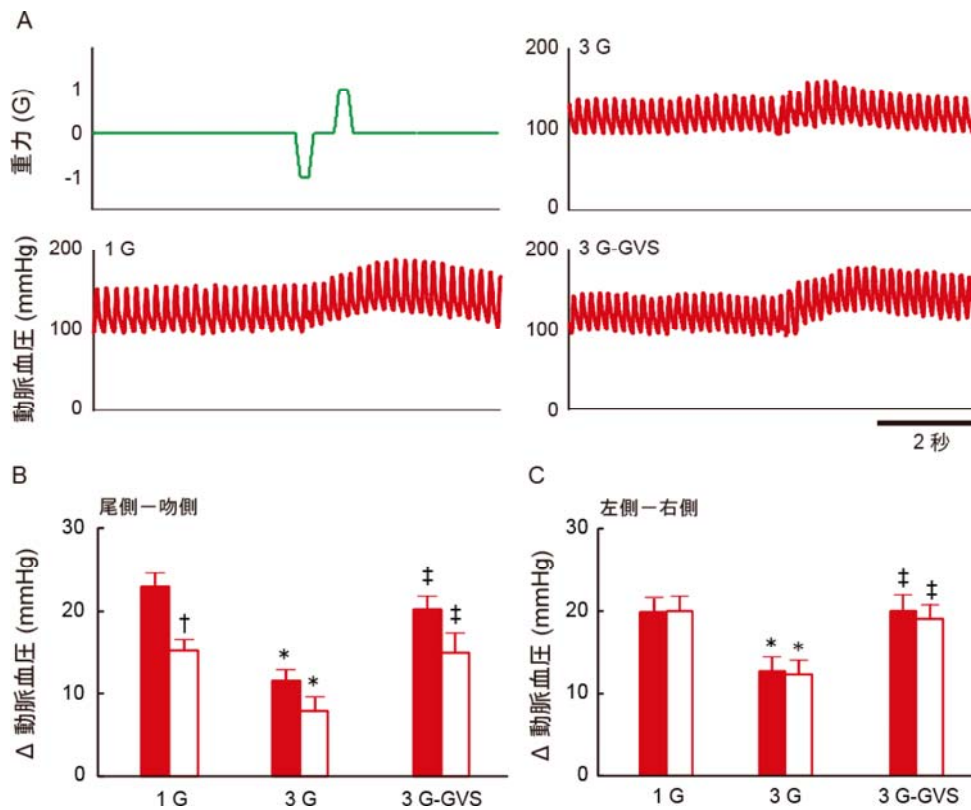


図6

(A) 尾側から吻側方向への直線加速に対する 1 G 環境下飼育 (1 G)、3 G 環境下飼育 (3 G) および 3 G 環境下飼育 + 電気刺激 (3 G-GVS) の動脈血圧応答の典型例。(B) 直線加速 (尾側→吻側、左側→右側 (塗)、吻側→尾側、右側→左側、(白)) に対する昇圧応答 (直線加速 4 秒前と直線加速中最大値 1 秒間の動脈血圧平均値の差) をまとめた図。* $p < 0.05$ vs 1 G、† $p < 0.05$ vs 尾側→吻側、‡ $p < 0.05$ vs 3 G。

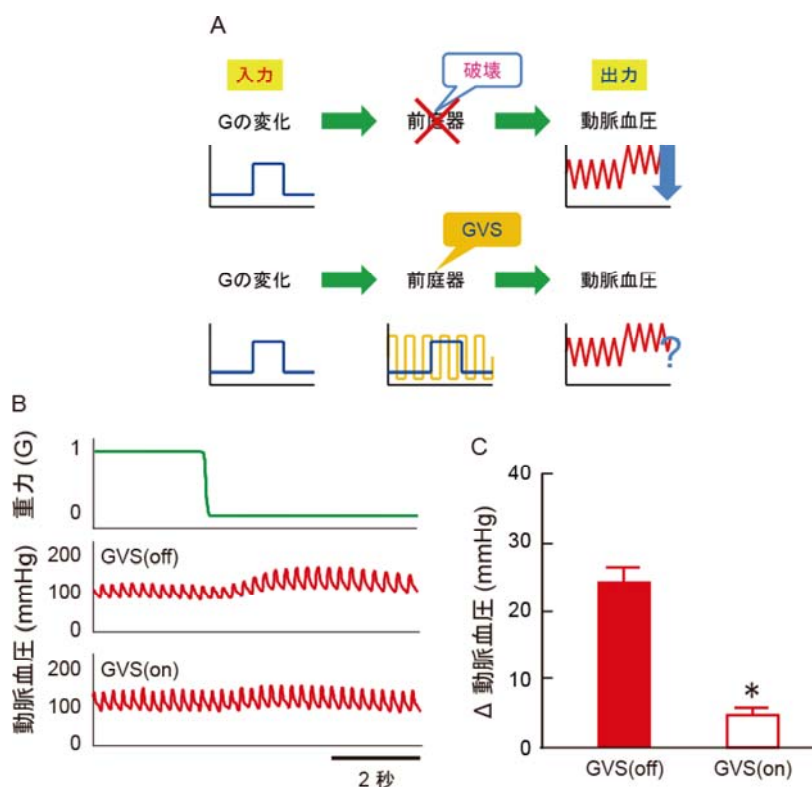


図7

(A) 前庭入力への遮断としての GVS の概念。(B) 約 4.5 秒間の微小重力曝露に対する GVS(off) および GVS(on) ラットの動脈血圧応答の典型例。(C) 昇圧応答(微小重力曝露 2 秒前と微小重力曝露 4 秒間の動脈血圧平均値の差)をまとめた図。* $p < 0.05$ vs GVS (off)。

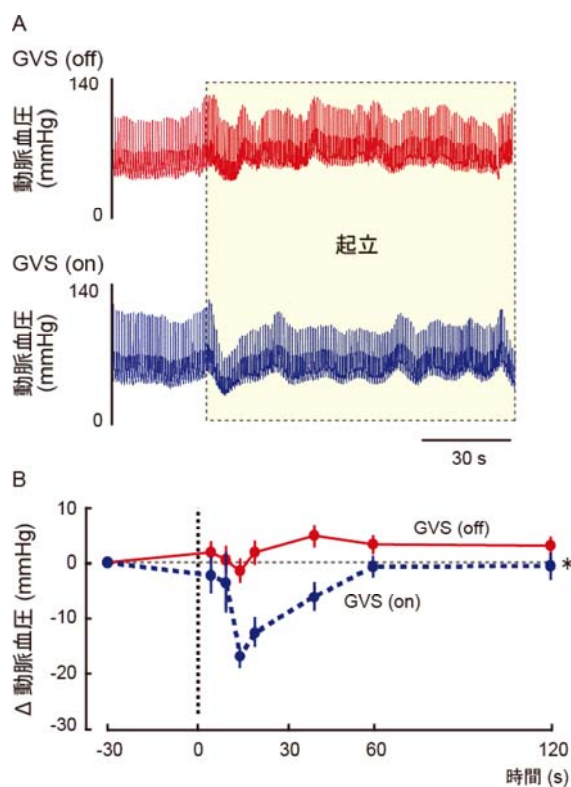


図8

(A) GVS(off) および GVS(on) 時のヒトにおける起立時の動脈血圧応答の典型例。(B) 経時的動脈血圧変化量をまとめた図。破線は起立開始時間を示す。* $p < 0.05$ vs GVS (off)。

もしれない。

次に、ヒトで GVS (2 mA, 500 ms, 1 Hz) の効果確かめた。ヒトの 60° head up tilt 時の動脈血圧変化を GVS (on) と GVS (off) で比較すると、GVS (off) では動脈血圧の変化は見られなかったのに対し、GVS (on) では、動脈血圧が一過性に有意に低下した (図 8)。このことから、ヒトでも起立時の動脈血圧応答に前庭系が関与していることがわかった。

さいごに

宇宙の微小重力環境では、活動に伴う前庭系への入力低下する。このような状況では、前庭-動脈血圧反射のゲインが低下する可能性が考えられる。この仮説を証明し、宇宙から帰還後の起立性低血圧の仕組みと対策を考えるために、現在、宇宙飛行士を対象にした実験を行っている (V-C Reflex <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/lifeintao2009/v_c_reflex/>: 研究者代表: 森田啓之)。実際に前庭系を介する動脈血圧応答のゲインが低下しているのであれば、筋萎縮を防ぐ筋肉トレーニング同様、前庭器トレーニングなるものが必要になってくる。意図的に頭部を動かして前庭器への入力を増加させる方法や、ラットの試験で示したような微弱電流 GVS が対策の候補になるのではないだろうか。

文 献

- 1) Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, et al: Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 81: 7-18.
- 2) Meck JV, Reyes CJ, Perez SA, et al: Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. *Psychosom Med* 2001; 63: 865-73.
- 3) Broskey J, Sharp MK: Evaluation of mechanisms of postflight orthostatic intolerance with a simple cardiovascular system model. *Ann Biomed Eng* 2007; 35: 1800-11.
- 4) Waters WW, Ziegler MG, Meck JV: Postspaceflight orthostatic hypotension occurs mostly in women and is predicted by low vascular resistance. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 92: 586-94.
- 5) Abe C, Tanaka K, Awazu C, et al: Impairment of vestibular-mediated cardiovascular response and motor coordination in rats born and reared under hypergravity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R173-80.
- 6) Abe C, Kawada T, Sugimachi M, et al: Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111: 1614-21.
- 7) Kenyon RV, Young LR: M.I.T./Canadian vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 5. Postural responses following exposure to weightlessness. *Exp Brain Res* 1986; 64: 335-46.
- 8) Vogel H, Kass JR: European vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 7. Ocular counterrolling measurements pre- and post-flight. *Exp Brain Res* 1986; 64: 284-90.
- 9) Ray CA: Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2399-404.
- 10) Petrak J, Mravec B, Jurani M, et al: Hypergravity-induced increase in plasma catecholamine and corticosterone levels in telemetrically collected blood of rats during centrifugation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1148: 201-8.
- 11) Abe C, Tanaka K, Iwata C, et al: Vestibular-mediated increase in central serotonin plays an important role in hypergravity-induced hypophagia in rats. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 109: 1635-43.
- 12) Abe C, Iwata C, Shiina T, et al: Effect of daily linear acceleration training on the hypergravity-induced vomiting response in house musk shrew (*Suncus murinus*). *Neurosci Lett* 2011; 502: 138-42.
- 13) Purkyne J: *Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei*. Spolek ceskych lékaru 1819.
- 14) Abe C, Tanaka K, Awazu C, et al: Strong galvanic vestibular stimulation obscures arterial pressure response to gravitational change in conscious rats. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104: 34-40.

特集

「宇宙医学」

3. 宇宙環境による循環と自律神経の変化と、 遠隔自動治療システム

神谷厚範*

はじめに

地球は、これまで幾多の環境変動を経験してきた。現在の地球に繁栄する多種多様な生物は、その地球環境変動に適応すべく神秘的な形態や機能の変化を遂げて、進化・発展してきた。しかし、地球型生物の経験したことのない環境が、地球の周りに広がっている。宇宙である。重力が無視できるくらい微小で、宇宙放射線に晒されている等、地球上にはあり得ない特殊な環境—宇宙—において、地球型生物は生存できるのだろうか？

20世紀後半、人類は宇宙環境への進出を果たした。宇宙飛行士の宇宙滞在期間は、スペースシャトルの場合10日から14日、宇宙ステーションの場合3ヶ月前後であるが、最長ではロシア宇宙飛行士の約400日の例がある。しかし、これら宇宙飛行士は、宇宙環境における健康を保証されている訳ではない。宇宙に滞在すると、人体には様々な変化が生じる。筋肉は徐々に萎縮し、重量変化で1日1%ずつ軽くなってしまふ。骨も萎縮する。免疫力も低下すると言われている。さらに、生命維持に最も重要な、心循環器系(心臓や血管の働きで血圧を維持するシステム)にも複雑な変化が生じる。これら宇宙における人体の変化は、まだ殆ど解明されていないと言って過言ではない。宇宙飛行士は、健康に関する不安を抱えながら、身体の変化を抑えるために1日数時間の運動トレーニングを宇宙で行っている。しかし、その医学的裏付けは十分ではない。さらに、2030年頃に予定されている有人火星飛行は、1年半以上の宇宙滞在となるが、そんな長期滞在中で人体に何が起こるのか、果たして健康に地球に帰還できるのか、人類は答えを持っていない。

宇宙環境における人体の真の変化は、宇宙滞在中でないと分かり得ない。しかし、実際の宇宙飛行・宇宙ステーション滞在中は、様々な人的・物的制約を伴うため、質・量ともに十分な医学的科学的データを取得しにくい状況にある。そこで、地

上において、宇宙環境の一部の側面をシミュレーションし、宇宙が人体に及ぼす影響を知ろうとする実験が多く行われてきた。この最も一般的なシミュレーション法が、ヘッドダウンベッドレスト法(HDBR法)であり、宇宙滞在中と同様な筋萎縮、骨萎縮、心循環器系、自律神経系等の変化をヒトに生じさせると考えられている。この一部を紹介しよう。

宇宙滞在中による心循環・自律神経系の変化(1) —起立性低血圧—

地球には重力があるため、立ち上がった姿勢では、血液が足の方に溜まってしまふ。水に浸したスポンジを水から出して立てると、高い場所から低い場所へ水が滴るのと同じである。すると、血圧が低下し、最も高いところにある脳に血液が回らなくなる。脳は血液不足に極めて弱い臓器であり、立ちどころに機能不全に陥る。これが起立性の失神(低血圧)である。この失神を防ぐことが出来なければ、頭を起こして立ち上がることは出来ない。東南アジアには、これを経験的に知っていて、蛇を捕獲する時に蛇の頸部を掴んで持ち上げる猟がある。蛇は数分で失神してしまふ。幸い、我々ヒトは、進化の歴史の中で、立ち上がった後も、重力による血液の下方貯留を防ぎ、血圧を保つ仕組みを獲得してきた。頸部の脳へ血液を流す血管に、血圧(血液の圧)を感知するセンサーがあり、そのセンサー情報が神経を用いて脳へ伝えられる。もし、血圧が低いという情報が脳へ伝えられた時には、脳は、脳から心臓・血管・腎臓等の循環器系臓器へ繋がる神経に、交感神経という指令を、普段よりも多く流す。すると、心臓は強く早く打ち、血管はその径が狭まり、腎臓は体液量を増やす。その結果、血圧は上昇し、事なきを得る。

さて宇宙の話に戻そう。不思議なことに、宇宙飛行士は、宇宙滞在中を終えて地球に帰還する時に、立ち上がった姿勢で血圧が低下してしまふ。この起立性低血圧の発症率は30~80%と報告されて

*国立循環器病センター研究所 循環動態制御部

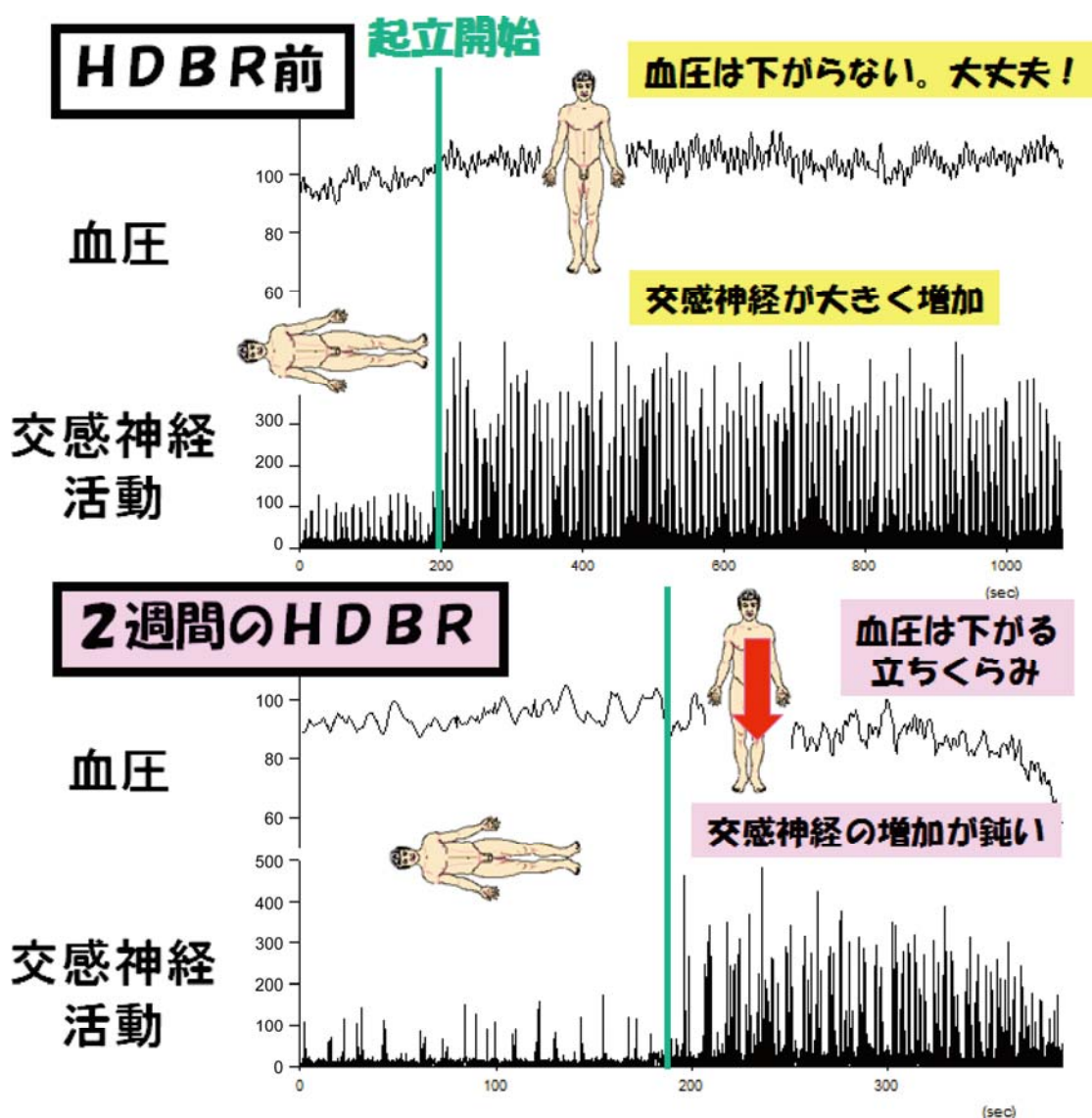


図 1

いる。この原因は長らく不明であったが、最近のHDBR研究によってかなり解明されてきた。

起立時の血圧維持には、①血圧センサーによる交感神経活動調節機能、②起立時の交感神経増加反応、③交感神経活動に対する循環器系臓器の反応、④循環血液量、などが重要である。このどれが不具合でも、血圧を維持できない危険が生じる。

従来の研究では、①の血圧センサーによる交感神経活動調節機能の低下が疑われていたが、確かな証拠をつかめずにいた。宇宙環境やHDBR中には、重力による血圧変動が小さい。この状況が続くと、血圧センサーで圧を感知し、交感神経活動を調節する機能が低下してしまう可能性がある。この機能が低下すると、立ち上がっても交感神経活動が増加しないため、血液が足に貯留し血圧が低下してしまう。しかし、実験結果はこの仮説を支持しなかった。薬剤や息こらえ試験などで血圧を人為的に変化させた時の、ヒト交感神経活動を

マイクロニューログラフィー法で記録してみた所、2週間のHDBRを経ても血圧変化—交感神経応答は正常に保たれることが判明した¹⁾。

次に、②の起立時の交感神経増加反応の異常について検討した(図1)¹⁾。ヒトを水平位から体位60度に傾斜する起立負荷をかけると、交感神経活動が500%ほど増加する。しかし、2週間のHDBR後に同じ起立負荷をかけた時、交感神経活動は200~300%くらいしか増加しなかった。これは起立性の交感神経増加反応が弱くなっていることを示し、血圧維持に不利に働く。さらに興味深いことに、この交感神経増加を持続させられずに、血圧低下を招いていた。つまり、起立性の交感神経増加反応の異常が、宇宙滞在やHDBR後の起立性低血圧の1要因であると言える。

さらに、③の交感神経活動に対する循環器系臓器の反応性の低下について検討した(図2)²⁾。臓器反応のうち、急性の血圧維持に最も重要な血管

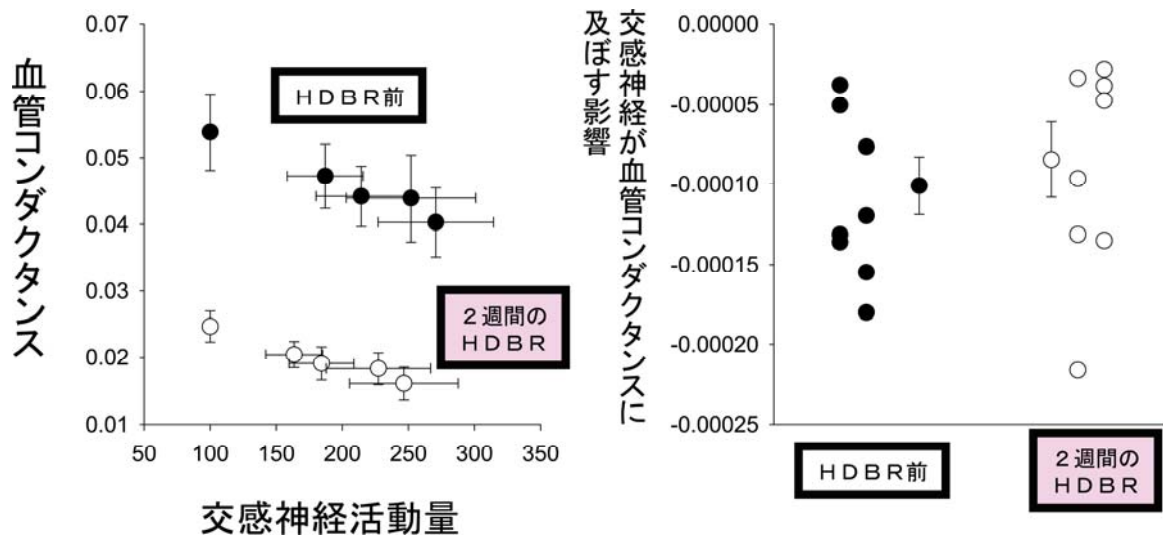


図2

の収縮反応に焦点を合わせ、交感神経活動が増加した時の血管反応が障害されるかどうかを調べた。もし、交感神経活動が増加しても、それに血管が応答しなければ、血圧は低下してしまう。動物実験で血管を切り出して薬剤に対するその収縮反応を調べた研究では、血管反応が低下していることを示すものもある。そこで、様々な方法で交感神経を刺激し、交感神経活動の増加に対する、血管トーンの変化を調べた。すると、従来の予想に反して、HDBR後の血管は交感神経に正常に収縮応答することが判明した。しかし、安静時でも、末梢血管抵抗は増加しており、心臓の負担が増えていることを示唆した。

最後に、④の循環血液量の低下について検討した。この循環血液量が少なくなると、血圧は低下する危険がある。そこで、この循環血液量を評価してみた所、14日間のHDBRで、循環血液量が13%低下していた¹⁾。これは血圧を維持するのに不利な変化であり、宇宙滞在やHDBR後の起立性低血圧の1要因であると言える。

以上の実験結果より、起立性の交感神経増加反応の異常と、循環血液量の低下が、この起立性低血圧の病因であると考えられた。この他に、心臓ポンプ機能自体が低下するという報告もある。

宇宙滞在による心循環・自律神経系の変化(2)

一筋力低下と運動時交感神経緊張の異常一

宇宙滞在やHDBRは、骨格筋、とりわけ重力に抵抗して身体を支えている抗重力筋に萎縮をきたす。例えば、ふくらはぎは細くなり、最大随意筋力(本人が最大に努力して発揮できる筋張力)は低下する。2週間のHDBRでは10%くらいの低下である。この時、筋だけでなく、筋収縮に伴う自律神経反応も変化してしまっていることが判明してきた。通常、運動時に筋を収縮させると、

交感神経活動が増加したり、迷走神経活動が低下したりする自律神経系の反応が起きる。これは、運動中に血圧を上昇させたり、心臓から全身に駆出される血液量を増加させて筋に酸素を多く運ぶこと、筋にたまった疲労老廃物を筋から除去するのに役立つ。しかし、2週間のHDBR後でふくらはぎを用いた運動を行っても、交感神経活動や血圧はあまり増加しなくなってしまう(図3)³⁾。これは、おそらく運動に不利な心循環・自律神経反応であると考えられる。従って、宇宙滞在やHDBRは筋を萎縮させるだけでなく、筋収縮(運動)に必要な心循環・自律神経応答も障害させる。

宇宙滞在による心循環・自律神経系の変化(3)

一体温調節機能の異常一

ヒトは自分を取り巻く環境温が変化しても、体温を一定範囲内に調節するシステムを持っている。例えば、環境温が高くなった場合は、皮膚温や中枢温(身体の深部の温度)がある温度以上になると、発汗や皮膚紅潮が起こり、身体から熱を外へ放散して、体温が過剰に上昇するのを防ぐ仕組みである。最近の研究より、宇宙滞在やHDBRは、この体温調節機能を変化させることが分かってきた。2週間のHDBRの前には、環境温が増加した時、中枢温が36.6°Cまで高まると、発汗と皮膚紅潮が起こった。しかし、2週間のHDBRの後には、中枢温が36.7°Cまで高まらないと、発汗と皮膚紅潮が起こらない(図4)⁴⁾。これは、宇宙滞在やHDBRの後には暑熱環境下における放熱機能が低下することを示す。これと一致して、運動中の体温上昇も、宇宙滞在やHDBRの後には大きくなる。この放熱機能の低下には、循環血液量の低下が深く関与しているが、それ以外の要因も含めた複雑な変化だと考えられている。

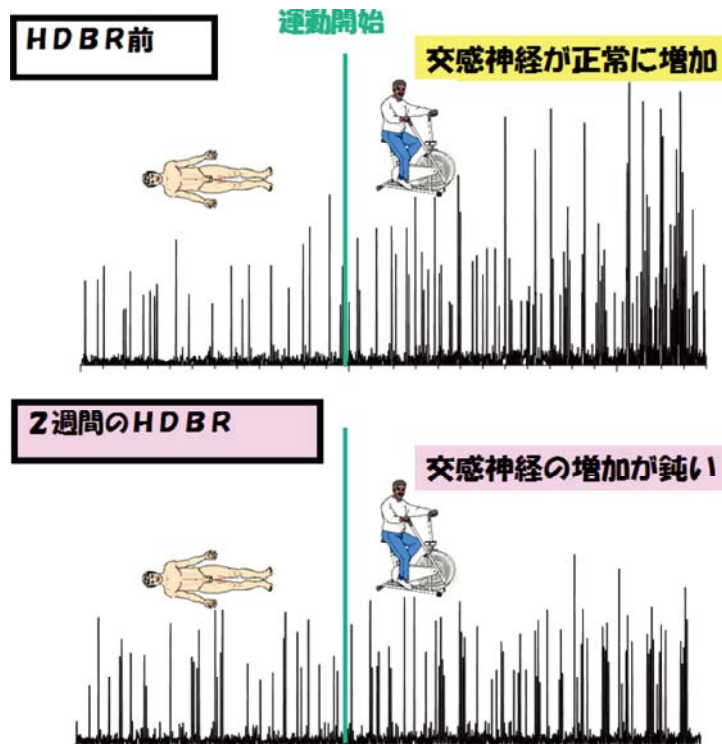


図3

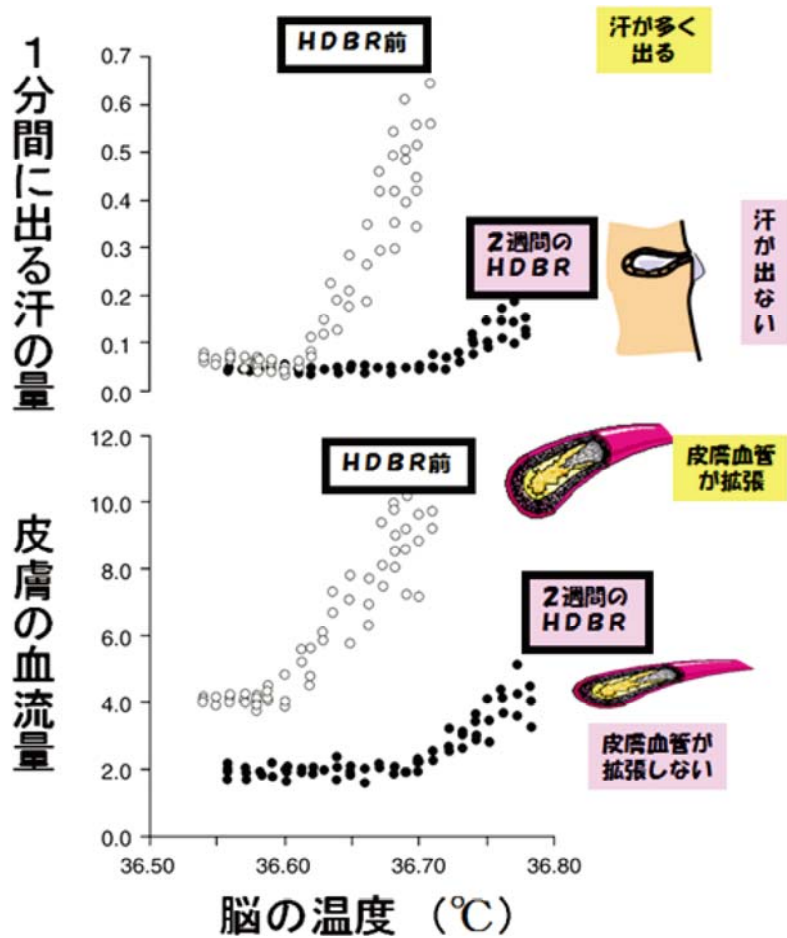


図4

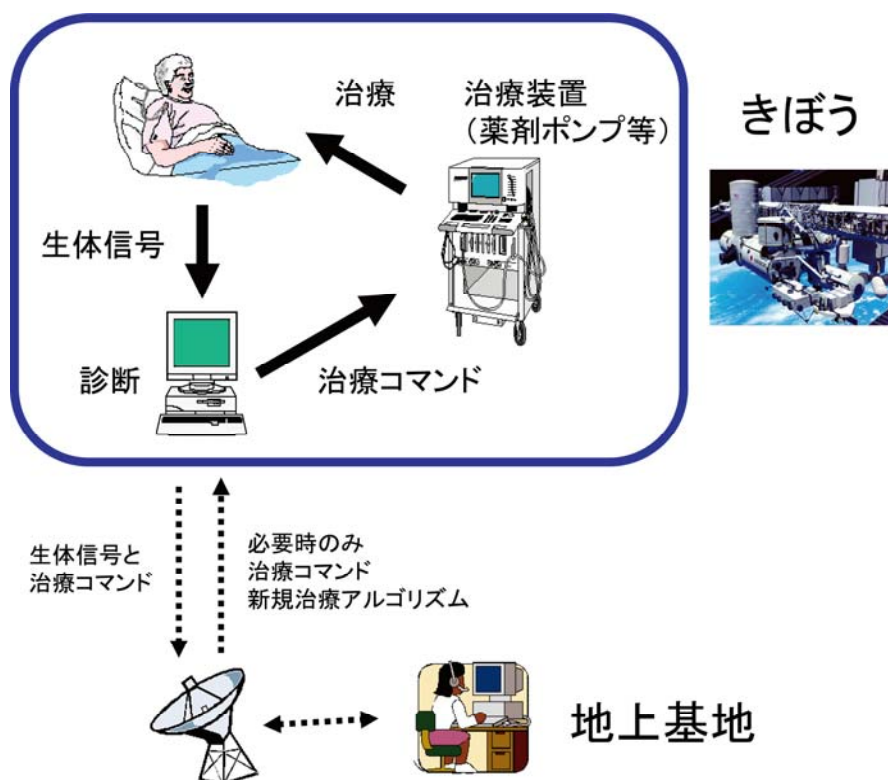


図5 宇宙環境における遠隔自動治療システム

宇宙における遠隔自動治療システムの開発

21世紀に入り、国際宇宙ステーションをはじめとして、宇宙開発はどんどん進んでいる。その宇宙開発を支えているのは、宇宙飛行士である。厳しいメディカルチェックを受けてきたとはいえ、宇宙滞在が人体に及ぼす影響は、未だ不明な点が多く残されている。とりわけ、有人火星飛行のような長期間滞在中に、どんな変化が起こるかは、実際に行ってみないとわからない。宇宙という過酷かつ特殊な環境下で、宇宙飛行士が病に倒れる危険は決して小さくないと思われる。例えば、宇宙飛行士の任務遂行には、船外活動など危険を伴うものもあるが、その事故による外傷、出血、感染などを如何に医学治療するか？ 地上では治療できる疾患は、宇宙でも治療できることが望ましいだろう。しかし、医学の専門知識や技術は高度で習熟を要するため、宇宙飛行士がそれを習得するのは容易でない。また、現在の国際宇宙ステーションでは、おおかた医師は不在である。この状況で、如何にして宇宙飛行士の健康を管理するか、これは未来に続く、重要な課題である。

そこで、筆者らの研究グループは、地上医学を宇宙環境に展開する遠隔自動治療システムの開発を始めている。宇宙環境に地上医学全体を再現するのは不可能であり、その必要もないように思われる。まずは、生体の最も重要な恒常性維持機構である心循環系に焦点を合わせ、地上における

循環器病医学の一部を宇宙ステーションに展開して、宇宙飛行士の健康を管理し、必要があれば自動治療マシンで自動的に治療するシステムの開発に取り組んできた。これは、映画やSFのようであるが、昨今のテクノロジーや通信技術の発達を医学に取り入れれば、可能なように思える。そこでまず、生命に直結する心循環系に焦点を当てた。宇宙環境における心循環器病医学の主な治療対象疾患は、宇宙環境曝露による心循環デコンディショニング、および不測の事態によるショックであると考えられる。従って最初の課題として、これらの克服に焦点を合わせた遠隔自動治療システムの基盤技術を開発することとした。

地球-宇宙環境間の通信には数分の遅れ時間が生じるため、一刻を争う状況では地上基地からの指令では治療が間に合わず、単に遠隔地で診断等を補助するテレメディシンでは対応できない。そこで、宇宙ステーション内に閉ループ制御自動治療装置(患者生体信号を受けてパソコンで病態を自動診断し、算出した治療コマンドで治療装置を外部制御して自動治療し、治療効果を生体信号変化で捉えて診断治療を時々刻々更新するような、閉ループ型の自動治療)を設置して自動的に医療を行い、さらに、病態(患者生体信号)や治療の様子を地上基地で監視でき、また必要があれば地上基地からも治療に介入できるシステムを考案した(図5)。

コンピューターによる自動診断自動治療では、

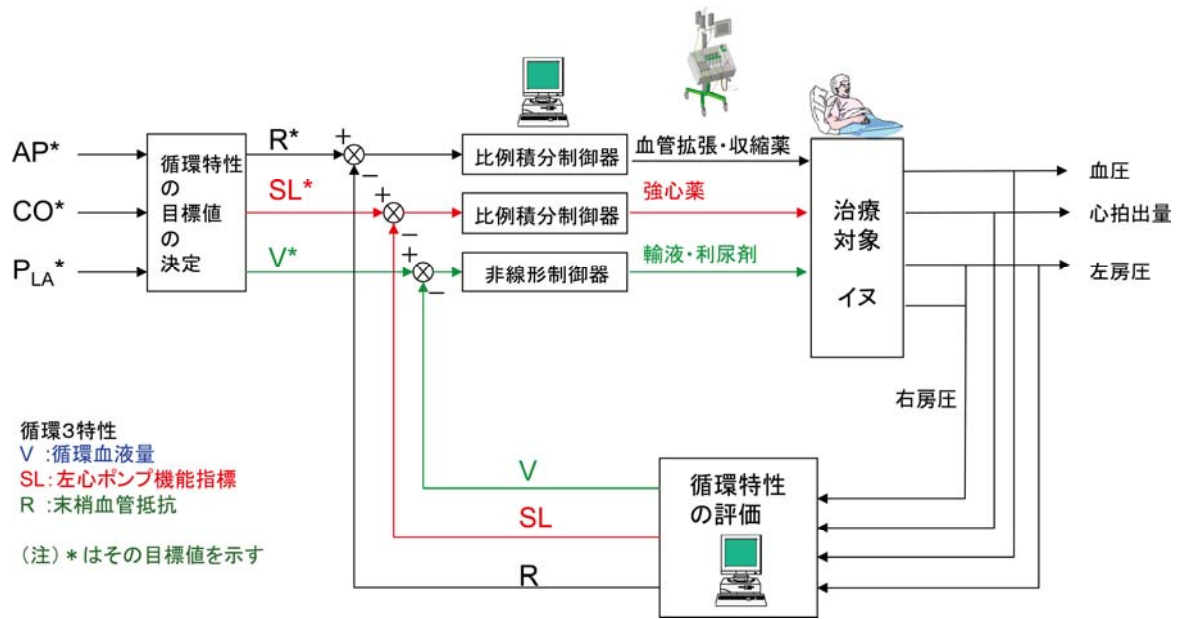


図6 自動治療システムの概要

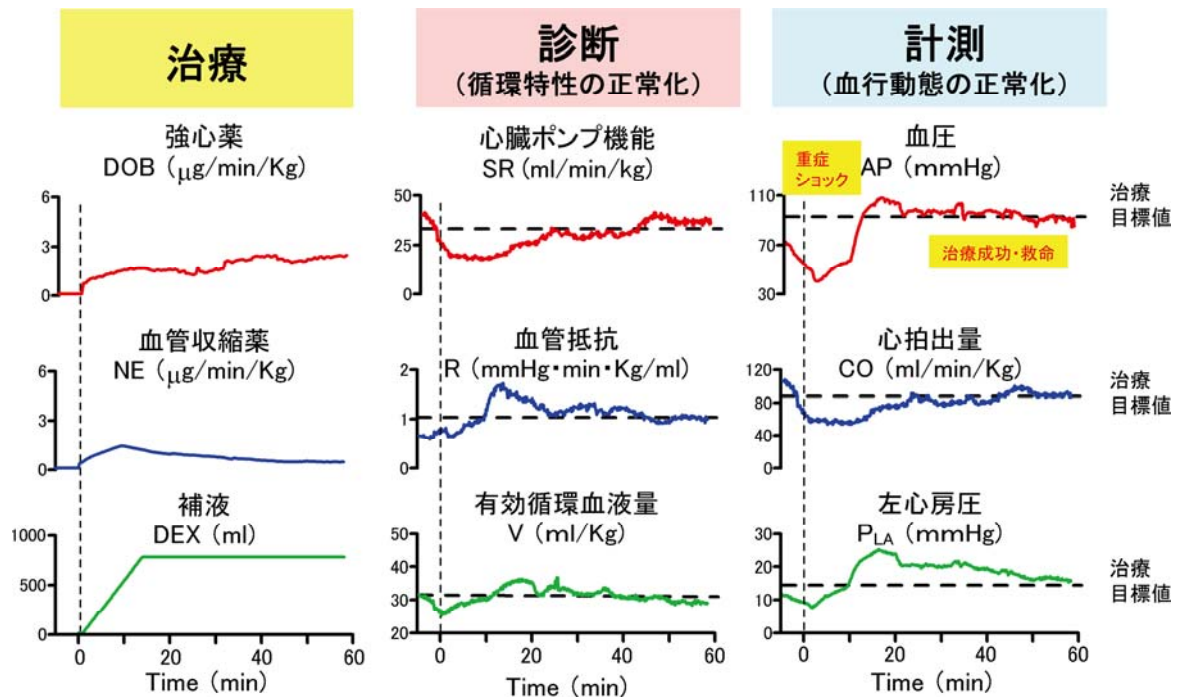


図7 ショック(低血圧)自動治療の実例

生理や病態のモデルが必要である。そこで、血行動態(心拍出量・心房圧・血圧)が循環3特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・末梢血管抵抗)から決定される心循環系システムの機能構造のモデル(循環平衡理論)を用いて、血行動態実測値をパソコンに送信して循環動態を自動診断するシステムを開発した。次に、薬剤治療に対する循環3特性の応答特性を実測してシステム同定し、複数の薬剤による治療が血行動態の全体に及ぼす影響のシミュレーターを開発し、閉ループ治療のア

ルゴリズムを開発した。これは循環3特性を制御し、結果として血行動態3パラメータをすべて正常化する仕組みであり、心ポンプ機能指標と末梢血管抵抗はそれぞれ強心薬と血管拡張(収縮)薬による比例積分制御、循環血液量は輸液と利尿剤による非線形制御によって目標値に制定する。この治療アルゴリズムに基づいて治療コマンド(薬物投与速度など)を算出し、これによって治療装置(薬物注入ポンプなど)を外制御して治療するような遠隔自動治療システムの基盤技術を開

発した(図6)。必要に応じて、治療アルゴリズムを随時更新することも可能である。この自動治療システムを用いて、心循環デコンディショニングに似た心不全血行動態異常や、不測の事態に起こり得る心原性・出血性ショック(低血圧)を治療する動物実験(イヌ)を行い、病態を自動診断し、自動治療することに成功した(図7)。

この研究は、宇宙環境での遠隔自動治療の基盤技術を、まずは循環器医学領域において開発を図ったものである。人類の本格的な宇宙進出をサポートする宇宙遠隔医療の幕開けである。宇宙医学は、宇宙環境における人体の変化を解明するステージから、宇宙環境において疾患を治療するステージに踏み出そうとしている。

一方、この遠隔自動治療システムは地上においても大活躍する潜在力を秘めている。昨今の遠隔医療として、遠隔地と医療センター間の通信による専門医による画像診断などが開発されつつある。しかし、この遠隔自動治療システムは、医師の診断治療の論理を装置内に具備する点でまったく異なる。つまり、自ら考え、行う装置である。テクノロジーの進化を背景として、21世紀の間には、医師が自動治療システムを手足のように使う未来が訪れるに違いない。

尚、この研究は(財)日本宇宙フォーラムの公募地上研究事業および、科研費の支援を受けました。ま

た内容の一部は、Biophilia2等への寄稿やその改訂を含んでいます。

文 献

- 1) Kamiya A, Michikami D, Fu Q, et al: Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(3): H1158-67.
- 2) Kamiya A, Michikami D, Iwase S, et al: Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(1): R151-7.
- 3) Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, et al: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(5): R844-50.
- 4) Michikami D, Kamiya A, Fu Q, et al: Attenuated thermoregulatory sweating and cutaneous vasodilation after 14-day bed rest in humans. *J Appl Physiol*(1985) 2004; 96(1): 107-14. Epub 2003 Aug 29.

特集

「宇宙医学」

4. 宇宙における脳循環調節の変化

岩崎賢一*

はじめに

地球上の生物は、長く1Gという地球重力の環境に適応して進化してきた。そのため微小重力（無重力）の宇宙に滞在すると様々な変化が起こる。とりわけヒトは通常、生活の約3分の2以上の時間を、立位もしくは座位で過ごすため、微小重力環境への曝露の影響は、他の生物にくらべ大きい。例えば循環系において、4足歩行動物は立位で、大半の血液（約70%）は心臓の上方に分布するが、ヒトでは逆に、立位や座位で大半の血液（約70%）は心臓の下方に分布する¹⁾。つまり人体では、頭一足方向（Z軸）の重力負荷は、心臓に血液を戻りにくくさせるように働き、地球重力の影響が顕著にあらわれる。この地球重力により下肢の血液量が増え心臓に血液が戻りにくくなることに対処するため、下肢筋ポンプ作用や自律神経制御などの機構を発達させてきた。逆にそれらの機構が発達しているため、ヒトでは微小重力環境に曝露された際に、状況変化の落差も大きい。最重要臓器である脳の循環調節においても同様である。

微小重力環境では、下へ引っ張る地球重力の影響がなくなるため、体液の分布が頭部方向へシフトすると考えられている。実際、微小重力環境曝露の初期には、地上仰臥位の値を超えて左室拡張末期径が拡大することが超音波エコーにより認められており²⁾、また、肺毛細血管血液量が地上仰臥位程度に増加するとの報告もなされて³⁾、心臓周囲の中心血液量は増加していると考えられる。さらに、顔貌も丸みをおび、顔面浮腫が起きて頭部の体液量が増加していると言われている⁴⁾。ただし残念ながら、顔貌の画像上の変化や、鼻閉、頭重感などの宇宙飛行士の自覚症状以外で、この宇宙における頭部の体液量の増加を直接的に明確にとらえた研究結果は現在まで存在しない。しかしながら、少なくとも微小重力曝露初期には上半身方向に体液がシフトしており^{2,3)}、その影響で宇宙において脳循環にも変化が起こっている可能性が考えられる。

ヒトが宇宙に進出するに際しては、長い年月を

かけて適応と進化が十分に進むまでは、医学により宇宙での健康被害に対処しなくてはならない部分がある。それを実践する宇宙医学と言う分野においては、循環系の変化、とりわけ脳循環調節の変化は重要な課題の一つと思われ、本稿では、これまでの関連する研究成果について自験例を含め概説する。

Key words; Space flight (宇宙飛行)、International space station (国際宇宙ステーション)、Optic disc edema (視神経乳頭浮腫)、Intracranial hypertension (頭蓋内圧亢進)、Cerebral circulation (脳循環)

宇宙飛行中の「静的な脳血流量」の変化

宇宙飛行士を被験者とした宇宙実験には、侵襲的な方法は望ましくないなどの制約もあり、宇宙飛行による頭蓋内血流の変化や、脳循環調節の変化を調査した研究は、現在まで、あまり多くは行われていない。

「静的な脳血流量」に関しては、経頭蓋ドプラ血流計などの超音波ドプラにより安静時の中大脳動脈血流速度や頸動脈血流速度を宇宙飛行中に測った研究が散見される^{5~8)}。それらのうち、症例報告的なものにおいては、その結果はあまり明瞭ではない。例えば、宇宙滞在開始半日以内に4人中1人にだけ一過性に脳血流速度の増加を認めたとの報告があったり⁵⁾、宇宙滞在開始初期(2~4日)に一部の飛行士に有意な脳血流速度の増加を認めたが、その変化は飛行前と比べて+15%以内の小さなものであったとの報告がある⁶⁾。一方、同一飛行条件の複数例を1グループの被験者とし、中大脳動脈の血流速度を経時的に追跡した研究においては、グループ平均では、スペースシャトルの約2週間の短期飛行中でも⁷⁾、Mir(ロシアの宇宙ステーション)の6か月の長期宇宙滞在中でも⁸⁾、有意な変化は示さなかったと報告されている。つまり、宇宙飛行により頭部方向への体液シフトが起きていたとしても、それは「静的な脳血流量」には大きな影響を示さず、宇宙飛行により脳血流量が極端に変化することはないようである。

*日本大学医学部社会医学系衛生学分野

表1 地球帰還時の起立耐性低下に寄与する可能性のある循環系変化

血漿量の減少、赤血球量の減少
Bezold-Jarisch反射の閾値低下
心筋萎縮
血管収縮機能の減弱
自律神経性の心臓調節機能の減弱
筋ポンプ作用の減弱(下肢筋の萎縮)
下肢血管の透過性亢進(血管外体液の漏出)
前庭一心血管反射の減弱
脳循環調節機能の減弱

ただし、宇宙飛行中の脳血流量の変化というシンプルな現象に関してでさえ、現時点の研究はいずれも少数例を対象にしたものに限られる。また、経頭蓋ドプラの間隔を空けた繰り返し測定実験においては、ドプラプローブの固定位置と固定角度の再現精度を高める特殊手技の応用が重要となるが^{9,10)}、前述の先行研究のうち^{5~8)}、実験に用いた特殊手技と、その測定値の再現精度についてもデータを示している研究は、残念ながら1つだけである⁷⁾。つまり、これまで行われた宇宙実験は、全般的には地上実験に比較して測定精度が高いとは言えない。そこで、実験結果の信頼性のことを考えると、今後将来、より多くの被験者を対象にして、比較的コントロールされ揃えた条件下で、精度を向上させた測定手技を用いて、脳血流量を測定する実験が宇宙飛行中に実施され、より確からしい検証が行われることが待たれる。

また、宇宙滞在が長期になるほど、中心血液量の増加への適応的变化で、循環血液量の減少を起こす例が増え^{11~13)}、その影響で長期宇宙滞在中に徐々に脳血流量が減る可能性もある⁸⁾。現在、将来の火星探査や月基地開発をめざして¹⁴⁾、国際宇宙ステーションでも1年滞在が開始されるなど、より長期の宇宙飛行ミッションの頻度が上がるなかで、長期宇宙滞在中の脳血流量の変化をとらえる研究の重要性は増してきていると思われる。

宇宙飛行後の起立耐性低下と「脳循環調節機能」の変化

もともと健康であった宇宙飛行士達であっても、地球帰還直後に立位になると失神様発作を起こす場合があり、これを起立耐性低下と呼んでいる。起立耐性低下の発生は高頻度であるとの報告が多い。例えば、スペースシャトルで2週間以内の宇宙飛行を行った飛行士に帰還直後にヘッドアップティルトテストを行った際に立位を維持できなかった例の発生頻度は25~64%である^{15~18)}。さらにまた、Mirに100日以上滞在した宇宙飛行士ではヘッドアップティルトテストの不完遂率が83.3%と報告されており¹⁷⁾、滞在が長期になるほど発生頻度が増すと考えられる。

地球帰還直後に立位で宇宙飛行士が失神様症

状を起こす際に、血圧・心拍の変化には幾つかのパターンがあるとされる^{15,18)}。例えば、徐々に血圧が下降し低血圧となる例がある一方、起立後に頻脈で血圧を維持していたが突然の迷走神経反射により急激に徐脈となり低血圧を発症する例も認められている。この両者はともに、起立耐性低下の主たるメカニズムは、立位時の血圧調節が不十分なことにより低血圧となって脳灌流圧が低下し、脳血流量が不足して失神様症状を呈したと考えられる。宇宙飛行後にこのように起立性低血圧を起こしやすくなるメカニズムとして多くの可能性が指摘されているが(表1)、未だに議論もあり研究が行われている。いずれにせよ、様々な動脈圧調節に関与する変化が複雑に絡み合った多因子性のメカニズムであることは多くの研究者が認めているところである。まず、宇宙飛行が長期になるほど、先に述べた微小重力に伴う中心血液量の相対的増加に対して適応的变化が生じて、血漿量や赤血球量が減少し循環血液量が減少する。その量は2週間の宇宙飛行で約10%と報告されている^{11~13)}。この程度の循環血液量の減少だけでは起立耐性への影響は顕著ではないと思われるが、誘因の一つとは考えられる。また、宇宙飛行にともなう身体活動度の低下の影響で生じていると考えられる、心筋の萎縮¹⁹⁾や、血管収縮機能の減弱など^{16,18)}、心臓調節機能の減弱^{20~22)}なども関係していると考えられている。また、前庭系への刺激は、体の多くの器官に影響を及ぼし、特に前庭自律神経反射を介する循環系への影響は大きいと考えられるが、宇宙での前庭系への入力減少は、自律神経を介した前庭一心血管反射の調節力を低下させる可能性がある²³⁾。脳循環においても、特に動的脳血流自動調節は自律神経系の影響を受けることが、自律神経節遮断薬を用いた実験にて示唆されているので²⁴⁾、微小重力による前庭系の変化が脳循環調節にも影響を及ぼしている可能性が考えられる。

さらに、前述した失神様症状発生時の血圧変化のパターンのなかには、明らかな低血圧は示さないにもかかわらず、起立位を維持できなくなる例も認められている¹⁵⁾。このパターンにおいては、宇宙飛行により脳血流自動調節機能が障害され、

たとえ血圧の低下が軽度で一過性であったとしても、脳に十分な血流を供給することができず、失神前症状を起こしていた可能性が考えられる。つまり、宇宙飛行により、脳血流を一定に維持する脳血流自動調節機能が障害されている可能性が疑われる。

宇宙飛行による「脳循環調節機能」の変化

脳循環調節機能(脳血流自動調節機能)とは、灌流圧の基となる動脈圧の変動に影響されて脳血流が変化してしまうのを抑制するために、脳抵抗血管の血管径を適切に制御して、脳代謝量に相応しい量の血液を安定して供給する機能と言える。過去の調査において¹⁸⁾宇宙からの帰還時のティルトテストで明らかな低血圧は示さないにもかかわらず起立位を維持できなくなる例が認められ、この脳循環調節機能が宇宙飛行により障害されている可能性が疑われた。そのため、我々の研究グループでは、スペースシャトルのニューロラボミッションにおいて、脳血流量の経時的变化だけでなく、宇宙飛行中と地上帰還直後の脳循環調節機能の変化も検討した⁷⁾。しかしその結果は、仮説に反して、宇宙飛行中も地上帰還直後も脳循環調節機能が良好になっていることを示していた。例えば、この研究において、水平位において起立様の循環負荷を行える下半身陰圧負荷を飛行前、中、後で用いた。その下半身陰圧負荷時の脳血流速度の低下は、飛行前よりむしろ16日間のスペースシャトルの飛行中および地球帰還直後の方が軽度であった。さらにこの研究においては、血圧変動と脳血流速度変動の間の伝達関数解析を用いて、血圧の急速な変動による脳血流の変化を抑制する度合い(動的脳血流自動調節機能)を評価した。その結果も、宇宙飛行中から、脳血流変化を抑制する度合いが増し、調節機能が維持もしくは亢進したことを示していた。ただしこの研究の被験者となった6名の宇宙飛行士は、宇宙飛行後の60度ヘッドアップティルト10分の検査において脳血流量の低下の程度が宇宙飛行前より軽度で、全例が10分の検査を完遂した。そのことから、宇宙飛行後に立位をある程度維持できる例では脳循環調節機能の亢進による代償作用が十分に働いている可能性も考えられた。実際その後、他の研究グループが、8~16日間の幾つかのスペースシャトルミッションにおける、10分の起立テスト時の脳血流速度の変化を、完遂者と非完遂者(起立耐性低下)に分け比較し、非完遂者でのみ脳血流自動調節機能が宇宙飛行後に障害されていたと報告している²⁵⁾。

また、長期宇宙飛行においては、国際宇宙ステーションに58~199日(平均147日)滞在した宇宙飛行士において、飛行前後で二酸化炭素吸入など

を行い、動的脳血流自動調節機能の評価を行った研究がある²⁶⁾。この研究においては、低強度の下半身陰圧負荷に対する脳血流の反応は飛行前後で変化を認めなかったが、動的脳血流自動調節機能と二酸化炭素反応性は減弱しており、その個人差が大変大きかったと報告している²⁶⁾。

このように、宇宙飛行による「脳循環調節機能」の変化を評価した研究は少なく、今後の実験実施と研究成果の発表が待たれるが、現在までの少ない研究から推測すると、起立耐性低下を発症するほどの宇宙デコンディショニングになっているか否かということにより、「脳循環調節機能」の変化に違いがある可能性がある。つまり、地球帰還後に起立耐性低下を示さない飛行士では、血圧低下に対する脳血流自動調節機能が宇宙飛行中に維持もしくは亢進され、帰還後に地上で十分にこの機能が働いている可能性がある。また、宇宙飛行では、滞在期間や、カウンターメジャーの差、個体差などにより、血球成分の減少を伴わない血管内脱水(血漿量の減少)を起こす場合や、血球成分を含めた血液量の減少を起こす場合がある。我々が行った地上の急性実験においてではあるが、血管内脱水によって動的脳血流自動調節能は亢進するが、血球成分を含めた中心血液量の減少は、動的脳血流自動調節能を変化させないことを認めており^{27,28)}、短期宇宙滞在実験で認めた動的脳血流自動調節能の亢進は⁷⁾、この機序が関連している可能性が考えられる。つまり、宇宙飛行中の血液性状の変化の違いが脳循環調節機能の変化に影響している可能性も考えられる。

視機能障害と頭蓋内圧亢進、脳循環調節

2011年7月に完成した国際宇宙ステーションは、現在は大半の宇宙飛行士が約半年の滞在を行っている。そして、その中に、「視神経乳頭浮腫」を含む視機能を障害した例が見つかってきた²⁹⁾。今後の宇宙開発は、国際協力により月基地の建設や火星の有人探査を目指しており¹⁴⁾、宇宙での滞在がより長期化してくると考えられる。この国際宇宙探査時代に向けて、長期宇宙滞在による視神経乳頭浮腫を含む視機能障害は、ミッションの失敗、さらに生命危機のリスクにもつながる深刻な問題で、早急に解決しなければならないとされ、VIIP(Visual Impairment & Intracranial Pressure, Risk of Spaceflight-Induced Intracranial Hypertension/Vision Alterations)と略称がつけられている³⁰⁾。

宇宙滞在の影響によると思われる視覚の異常は多岐に渡るが、視神経乳頭浮腫の例が含まれることから、多くの宇宙医学研究者が第一に想起したのは、頭蓋内圧の亢進である。つまり、微小重力環境曝露に伴い体液が上半身へシフトし、頭蓋内圧が亢進し、その状態が長期に持続することが、

表2 宇宙飛行による視神経乳頭浮腫の発症の原因として推測されているもの

頭蓋内圧亢進 (脳循環変化、脳脊髄液代謝変化、二酸化炭素の影響、運動による影響)
眼圧の低下
眼循環の変化
眼の解剖学的個体差
局所の脳脊髄液の動態の変化
One carbon metabolismの変化

発症機序と疑っている。実際、視神経乳頭浮腫を示した4例の宇宙飛行士に、帰還後しばらくして脊椎穿刺を行ったところ、オープニングプレッシャーが21~28.5cmH₂Oと上昇していたと報告されている²⁹⁾。しかし、いまだ宇宙飛行中に、頭蓋内圧や脳脊髄液圧が測定されたことはなく、また、これら「VIIP: 視機能障害と頭蓋内圧亢進」に関する前向き研究は始まったばかりで、様々な関連する因子が想定されていて(表2)、現在、盛んに宇宙実験が行われている。我々も、この疾患の機序の解明や、非侵襲的スクリーニング早期発見法を開発するために、国際宇宙ステーションに長期滞在する宇宙飛行士を対象とした研究を実施中である³¹⁾。この研究では、宇宙飛行の前後に、高時間解像度で動脈圧波形と脳血流速度波形を、非観血的連続血圧計と経頭蓋ドプラを用いて非侵襲的に記録し、両波形の数理モデル解析等³²⁾から、頭蓋内圧値の推定を行うことを目的としている。

この「VIIP: 視機能障害と頭蓋内圧亢進」と宇宙での脳循環調節の変化は、密接に関係している可能性が高い。脳灌流圧は「動脈圧から頭蓋内圧を引いたもの」で概算できる。つまり、もし宇宙飛行中に頭蓋内圧が亢進していた場合、そのぶん動脈圧が上昇しなければ、脳灌流圧が低下し、脳血流量は低下してしまうことになる。しかし前述のごとく、宇宙飛行中、少なくともある程度の時期までは「脳血流量」は大きな変化を示していない。つまり、宇宙飛行中も脳循環調節機能が良好で、頭蓋内圧が亢進しても、脳の細動脈を拡張し血管抵抗を低下させ、脳血流量が変化しないよう維持しているとも考えられる。この場合は、頭蓋内圧が亢進しているにもかかわらず細動脈が拡張するので、頭蓋内の動脈系の血液量(動脈血管の容積)が増加し、頭蓋内圧亢進に拍車をかけるか少なくとも頭蓋内圧亢進を維持する方向に働く可能性がある。このように、現在宇宙医学の分野で、重要な問題とされる「VIIP: 視機能障害と頭蓋内圧亢進」に、脳循環調節は深く関連している可能性が強く、まだ十分に解明されていない分野として、今後の宇宙開発の発展に向けて、研究すべきことが多いと思われる。

文献

- 1) Rowell LB: Passive Effects of Gravity. In: Rowell LB editor, Human Cardiovascular Control. New York: Oxford University Press; 1993. p.5.
- 2) Buckley JC Jr, Gaffney FA, Lane LD, et al: Central venous pressure in space. J Appl Physiol(1985) 1996; 81: 19-25.
- 3) Prisk GK, Guy HJ, Elliott AR, et al: Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume, and cardiac output during sustained microgravity. J Appl Physiol(1985) 1993; 75: 15-26.
- 4) Thornton WE, Hoffler GW, Rummel JA: Anthropometric Changes and Fluid Shifts. In: Johnston RS, Dietlein LF editors. Biomedical Results From Skylab. Washington, DC: NASA; 1977. p.330-8. (NASASpec. Rep. SP-377)
- 5) Bagian JP, Hackett P: Cerebral blood flow: comparison of ground-based and spaceflight data and correlation with space adaptation syndrome. J Clin Pharmacol 1991; 31: 1036-40.
- 6) Arbeille P, Fomina G, Roumy J, et al: Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short- and long-term head-down tilt and spaceflights. Eur J Appl Physiol 2001; 86: 157-68.
- 7) Iwasaki K, Levine BD, Zhang R, et al: Human cerebral autoregulation before, during and after spaceflight. J Physiol 2007; 579: 799-810.
- 8) Herault S, Fomina G, Alferova I, et al: Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). Eur J Appl Physiol 2000; 81: 384-90.
- 9) Giller CA, Giller AM: A new method for fixation of probes for transcranial Doppler ultrasound. J Neuroimaging 1997; 7: 103-5.
- 10) Brodie FG, Atkins ER, Robinson TG, et al: Reliability of dynamic cerebral autoregulation measurement using spontaneous fluctuations in blood pressure. Clin Sci (Lond) 2009; 116: 513-20.
- 11) Alfrey CP, Udden MM, Leach-Huntoon C, et al: Control of red blood cell mass in spaceflight. J Appl Physiol(1985) 1996; 81: 98-104.

- 12) Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D: Plasma and blood volume in space. *Am J Med Sci* 2007; 334: 80-5.
- 13) Smith SM: Red blood cell and iron metabolism during space flight. *Nutrition* 2002; 18: 864-6.
- 14) 国際宇宙探査ロードマップ(第2版), 国際宇宙探査協働グループ, 2013.
<<http://www.jspec.jaxa.jp/enterprise/international.html>> (2015年7月1日閲覧可)
- 15) Buckey JC Jr, Lane LD, Levine BD, et al: Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol*(1985) 1996; 81: 7-18.
- 16) Fritsch-Yelle JM, Whitson PA, Bondar RL, Brown TE: Subnormal norepinephrine release relates to presyncope in astronauts after spaceflight. *J Appl Physiol*(1985) 1996; 81: 2134-41.
- 17) Meck JV, Reyes CJ, Perez SA, et al: Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. *Psychosom Med* 2001; 63: 865-73.
- 18) Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, et al: Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension: low alpha1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1486-95.
- 19) Perhonen MA, Franco F, Lane LD, et al: Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol*(1985) 2001; 91: 645-53.
- 20) Hughson RL, Shoemaker JK, Blaber AP, et al: Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station. *J Appl Physiol*(1985) 2012; 112: 719-27.
- 21) Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, et al: Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R2189-99.
- 22) Iwasaki K, Zhang R, Perhonen MA, et al: Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1256-62.
- 23) 森田啓之, 安部 力:宇宙から帰還後の起立性低血圧. *医学のあゆみ* 2012; 243: 425-31.
- 24) Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, et al: Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1814-20.
- 25) Blaber AP, Goswami N, Bondar RL, et al: Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight. *Stroke* 2011; 42: 1844-50.
- 26) Zuj KA, Arbeille P, Shoemaker JK, et al: Impaired cerebrovascular autoregulation and reduced CO₂ reactivity after long duration spaceflight. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H2592-8.
- 27) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al: Dynamic cerebral autoregulation after mild dehydration to simulate microgravity effects. *Aviat Space Environ Med* 2009; 80: 443-7.
- 28) Ogawa Y, Aoki K, Kato J, et al: Differential effects of mild central hypovolemia with furosemide administration vs. lower body suction on dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol*(1985) 2013; 114: 211-6.
- 29) Mader TH, Gibson CR, Pass AF, et al: Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology* 2011; 118: 2058-69.
- 30) <<http://humanresearchroadmap.nasa.gov/risks/risk.aspx?i=105>> (2015年7月1日閲覧可)
- 31) <http://iss.jaxa.jp/kiboexp/participation/application/app_fy24general_selection.html#selection03> (2015年7月1日閲覧可)
- 32) Kashif FM, Verghese GC, Novak V, et al: Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure. *Sci Transl Med* 2012; 4: 129ra44.

特集

「宇宙医学」

5. 宇宙飛行士の体温制御と
神経系、循環器系の相互作用

岩瀬 敏*

はじめに

国際宇宙ステーションや火星航行など、宇宙飛行士は閉鎖空間における空調のもとで、生活を強いられる。閉鎖室内においては、中立温(熱流束が生じない外気温)および50%の相対湿度という一定条件のもとで生活するが、体温調節の詳細はあまり研究が進んでいない。本論文においては、体温調節を循環系と神経系の相互作用として考え、ヒトにおいて時系列解析を行うことでその周期性を見だし、環境温変化時における体温調節に新たな展開を開くことを目的とする。われわれ

はこれまでにヒトにおいて体温調節を行う上で重要な皮膚支配の交感神経活動、皮膚交感神経活動をマイクロニューログラフィで記録し、同時に発汗、皮膚血流量、皮膚温、鼓膜温を記録してきたが、以上のパラメーターを時系列解析し、それらの相互作用を検討し、空調の制御における周期性を提唱したい。

記録するパラメーター

A. 皮膚交感神経活動(図1)

皮膚交感神経活動は、体温調節に寄与する。その支配は、皮膚血管、立毛筋、汗腺に及ぶ。制御

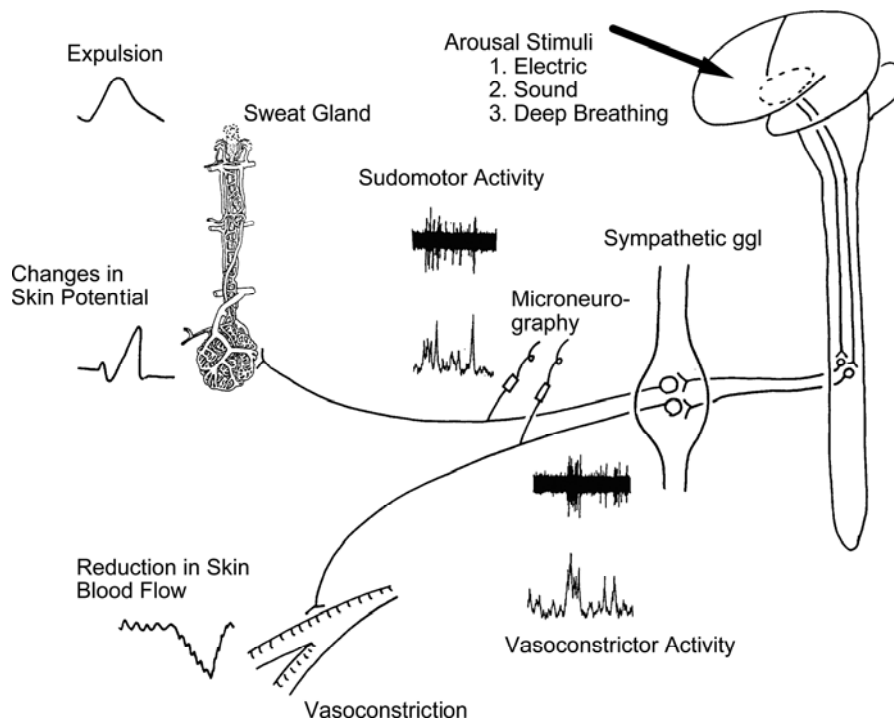


図1

皮膚交感神経活動には汗腺を支配する発汗神経活動と皮膚細動脈括約筋を支配する血管運動神経活動が確認されている。汗腺内への水分の移動により交感神経皮膚反応が生ずると考えられ、皮膚開口部への汗の拍出により発汗波が生ずる。また血管運動神経活動への賦活化により皮膚血流量に凹型の低下が観察される。(文献3より引用)

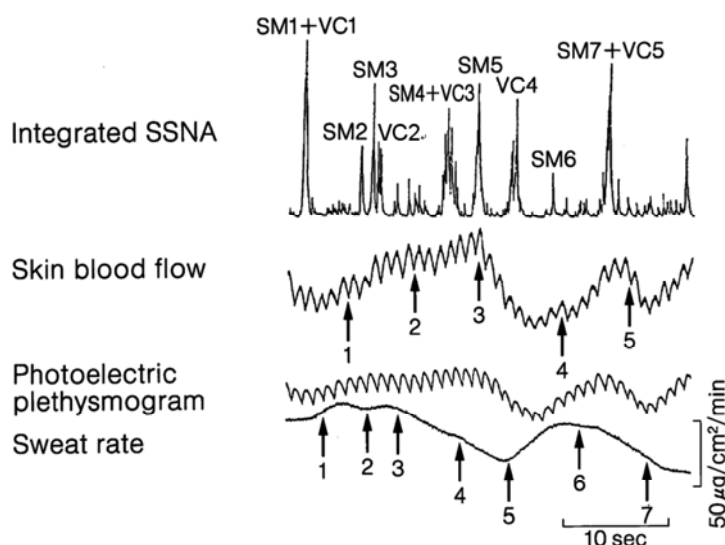


図2 皮膚交感神経活動中の発汗神経活動および血管収縮性神経活動

上から皮膚交感神経活動の積分波、レーザードプラー法による皮膚血流量、光電反射式による指尖容積脈波、カプセル換気法による発汗量を示す。発汗神経活動バーストから発汗波までの潜時および血管収縮性神経活動から皮膚血流量低下までの潜時から、それぞれ発汗神経バースト、血管運動神経バーストが同定される。皮膚交感神経活動における添字は、それぞれ皮膚血流量低下の数字、発汗波の数字と対応し、発汗神経バースト SM、血管収縮性神経バースト VCであることをしめす。(文献3より引用)

範囲を外れた温度感覚の入力に対し、前視床下部ニューロンは、このような末梢標的機関を作用させて制御範囲内に維持しようとする。それには feedback 機構を利用した帰還系制御と feedforward 機構を使用する予測性制御がある。

皮膚交感神経活動は、末梢神経の皮膚神経束から記録される^{1,2)}。その支配領域は全身に及ぶが、体表面一般の有毛部と手掌、顔面は異なる。有毛部では血管収縮神経活動、血管拡張神経活動、発汗神経活動、立毛筋支配交感神経活動が記録されるが、無毛部では血管拡張性と立毛筋支配の交感神経活動は記録されない。顔面は特殊なので、報告が少ないが、副交感神経活動を血管拡張性交感神経活動として含むという報告もある。本稿においては、有毛部及び無毛部皮膚支配について詳説する。

B. マイクロニューログラフィ^{3,8)}

皮膚交感神経活動の記録には、マイクロニューログラフィ(微小神経電図法)を用いる。本法は軸直径 100~150 μm、先端直径 1 μm、インピーダンス 3~5 MΩあるいは 10~15 MΩのタングステン微小電極を用い、直接末梢神経の皮膚神経束に刺入して、その活動を導出するものである。末梢神経内では発汗神経活動と血管運動神経活動は、混ざり合って走行しており、記録時には分離できない。効果器反応により分離することで、バーストの性質が明らかにされている。その性質は、①自発性の非律動的な速心性のバースト発射で、皮膚神経束から記録される、②バースト発射の後に末梢血管収縮・発汗を伴う、③一定の潜時をもって

精神的ストレスあるいは音、痛み、電気刺激により誘発される、④バーストの持続時間が筋交感神経活動バースト(~200 ms)に比較して長い(~300 ms)、⑤急激な吸気の一定時間後にバーストが誘発される、であって、これをもとに同定される。

マイクロニューログラフィにより記録された皮膚交感神経活動のうち、発汗神経活動の積分バーストとカプセル換気法により記録された発汗波の傾きとの間には良い相関が、また血管収縮神経活動の積分波形の大きさとレーザードプラー法により記録された皮膚血流量の血流低下の割合(パーセンテージ)の間にも良い相関が得られる。

環境温を変化させた際の皮膚交感神経活動の変化は、記録神経によって異なる。有毛部支配の腓骨神経における変化は、中立温で最低で、18°Cにおいては血管収縮性神経活動が多くを占めるようになる。一方、34°Cにおいては発汗神経活動が多くを占め、再び活性化する。無毛部支配の脛骨神経における変化は、18°Cにおいて最大で34°Cにおいては最低となる(図2~4)⁴⁾。

C. 皮膚血流量

皮膚血流量は、レーザードプラー法により、連続的に測定する。皮膚血流量が増加すると、皮膚からの放熱量が増加し、核心温が下がる。核心温が低下すると、皮膚血管は収縮して放熱を抑制し、逆に核心温は上昇する。というように皮膚血流量と核心温は相反的に変化する。動物実験においては、この相反的なフィードバック機構による変化

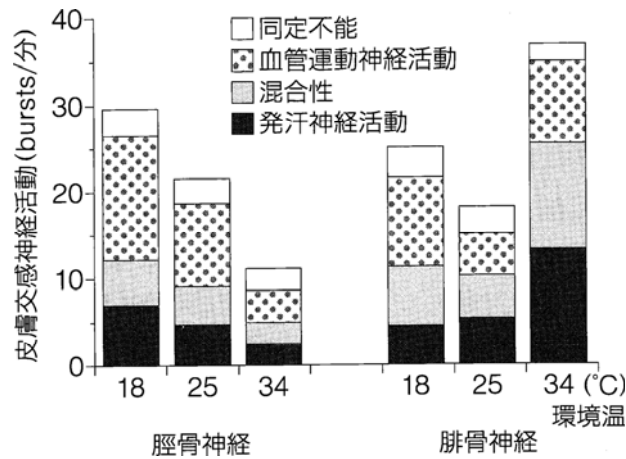


図3 温度依存性に变化する皮膚交感神経活動の成分の変化

環境温の変化に伴い、無毛部を支配する胛骨神経における皮膚交感神経活動と有毛部を支配する腓骨神経における皮膚交感神経活動の発汗神経活動成分と血管収縮性神経活動成分の割合が温度依存性に变化する。(文献4より引用改変)

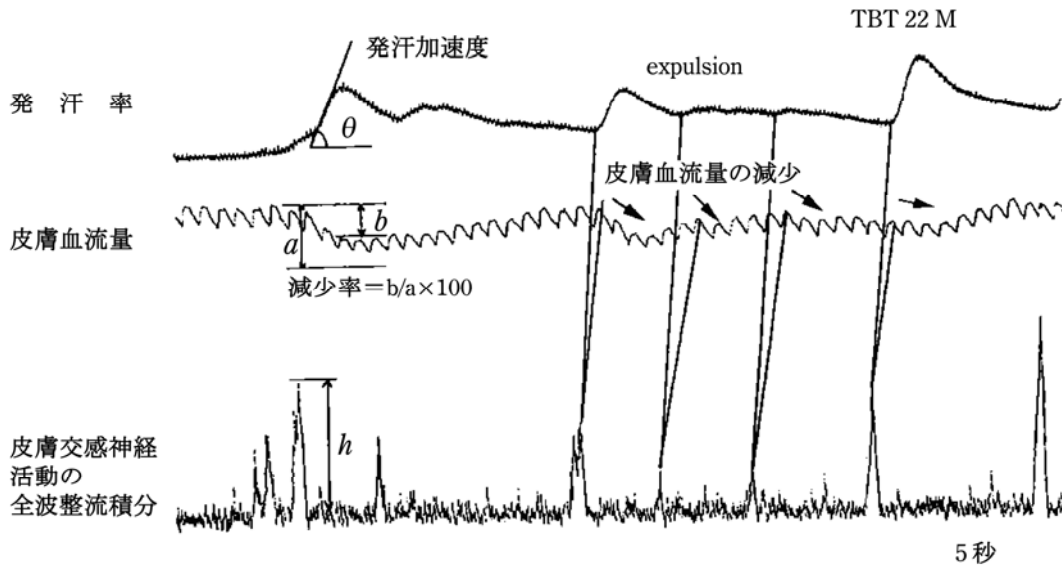


図4 皮膚交感神経活動と皮膚血流量との関係

皮膚交感神経活動の積分波形の振幅(h)と皮膚血流量の低下率($b/a \times 100$)の間には、後者の対数との間に正の相関が成立する。(文献3より引用)

が中心を占めているので、体温調節変化は単純であるが、ヒトの場合、精神的な刺激によるフィードフォワード機構による血管収縮も予測制御的に混入するので、複雑な変化を呈する。

D. 発汗量と皮膚電位

発汗量は、カプセル換気法により連続的に測定する。発汗は波のようにうねりをもって発射され(発汗波)、これは皮膚交感神経活動中の発汗神経成分を反映する。発汗は霊長類とくにヒトを中心とした一部の種にしか見られない有効な体温調節法で、全身に分布する汗腺から分泌される汗の蒸散熱を利用した冷却法である。

発汗活動も、皮膚血流量と同様に精神性と温熱

性があり、精神性発汗は手掌、足蹠を中心として、全身に生ずるが、温熱性発汗は有毛部にみられる。発汗は核心温がある閾値を超えると汗腺から汗滴が分泌されることにより生ずる。その汗滴が汗腺を移動する際に生ずるのが、皮膚電位(electrodermal potential, sympathetic skin response)である。発汗量と線型ではないが、汗滴の汗管内の移動のみで生ずるので、詳細な変化を解析する際に重要である。

E. 皮膚温と鼓膜温

皮膚温および鼓膜温は、サーミスターにより0.01°Cの分解能で測定する。皮膚温は自律神経、皮膚循環、発汗の総合的出力であり、表在温、殻

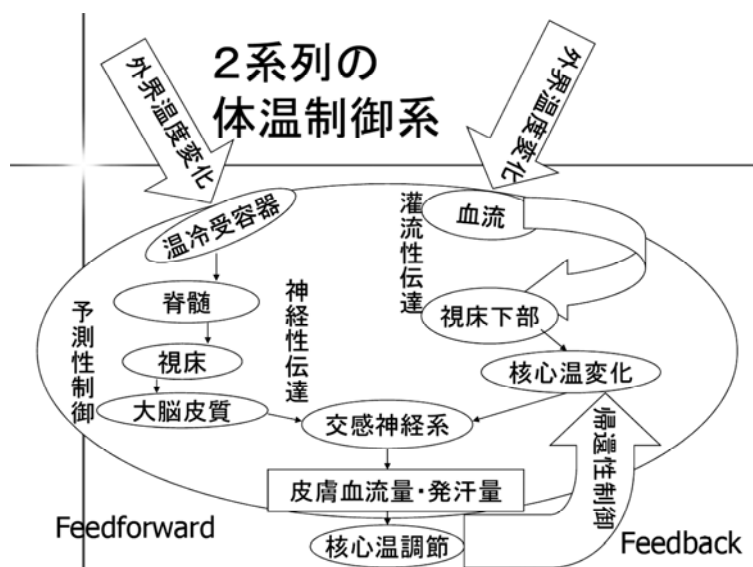


図5 体温調節の周期性

外界温度変化に対し、温度を伝達する2つの経路により、予測性制御と帰還性制御が行われる。これらの回路により、体温調節の周期性が発生する。

温 shell temperature、外殻温ともいう。一方、身体の中心部の温度は、ホメオスターシスにより一定に保たれており、これを核心温 core temperature と呼ぶが、深部温という表現も用いられる。核心温としては従来から直腸温、食道温が用いられてきたが、より脳温を反映する温度として、鼓膜の内側に内頸動脈の最初の側枝である内耳動脈が走行しているため、鼓膜温が用いられている。ヒトの身体は核心温を、各種系を総動員して一定に保持しようとする(図5)。

解析法

このようにして得られた皮膚交感神経活動(血管収縮神経活動と発汗神経活動に分離する)を積分値として、皮膚血流量、皮膚電位、発汗波、皮膚温、鼓膜温を500 Hzでサンプリングし、1分ごとの平均値を求め、相互相関を解析した。

条件設定とその結果

健康な成人男女を被験者として、局所冷却⁵⁾、全身冷却⁵⁾、局所加温⁶⁾、全身加温⁷⁾の実験を行った。被験者の性別、年齢、身長、体重(平均±標準誤差)は、局所・全身冷却実験でそれぞれ男7名、女3名、23.2±1.9歳、168.3±2.2cm、61.2±1.7kg、局所加温実験で男14名、21.6±0.6歳、171.2±1.6cm、63.7±1.4kg、全身加温実験で男13名、22.5±0.8歳、169.2±1.3cm、63.4±0.9kgである。十分な説明と書面による承諾を得たのち、実験を行った。

A. 局所冷却(図6)⁵⁾

両手部をドライアイス入り冷却箱に挿入し、冷気に手部を10分間曝露させた。皮膚交感神経活動は、14.3±1.4から31.8±4.1バースト/分に増加

し、血管収縮神経活動も1.7倍に増加した。発汗神経活動は曝露後半で8倍に増加した。皮膚冷却曝露部温は、時間とともに20°C低下し、非曝露部も同時に1.5°C低下したが、これは血管収縮により非曝露部の皮膚温も低下したことを示す。これにより熱放散が低下し、3.3分の潜時で鼓膜温の上昇を招いた。ここで血管収縮神経活動と鼓膜温との相互相関を取ると、1分後に $r=-0.931$ とボトムを、10分後に $r=0.936$ とピークを示した(図7)。10名で血管収縮神経活動の増加と鼓膜温上昇の間には有意な相関が成立し、局所冷却により血管収縮神経活動を増加させる能力を有する被験者ほど、核心温の上昇が大きいことが判明した。

B. 全身冷却(図8)⁵⁾

全身冷却は、人工気候室内において26°Cから17°Cまで冷却した。8名で最後まで遂行でき、ふるえはなかった。冷却の過程で、早期に血管収縮神経活動が増加し、鼓膜温が徐々に上昇する型(早期賦活型)と血管収縮活動が徐々に増加し、鼓膜温が低下する型(晩期賦活型)に分かれた。以前に観察したスウェーデンのイエーテボリからの留学生とアフリカのセネガルからの留学生を比較すると、スウェーデン人は早期賦活型、セネガル人は晩期賦活型と分類されたことから、早期賦活型は寒冷順応を起こしていることがわかる。血管収縮神経活動と鼓膜温との間の相互相関を取ると、0分でボトムが、15分でピークが認められた。これは鼓膜温と血管収縮神経活動が逆相関の関係にあり、逆に血管収縮神経活動が賦活化してから、鼓膜温が上がるピークが15分後に認められることを意味する。局所冷却のように急速で大幅な賦活化と比較すると10分で迅速に上昇す

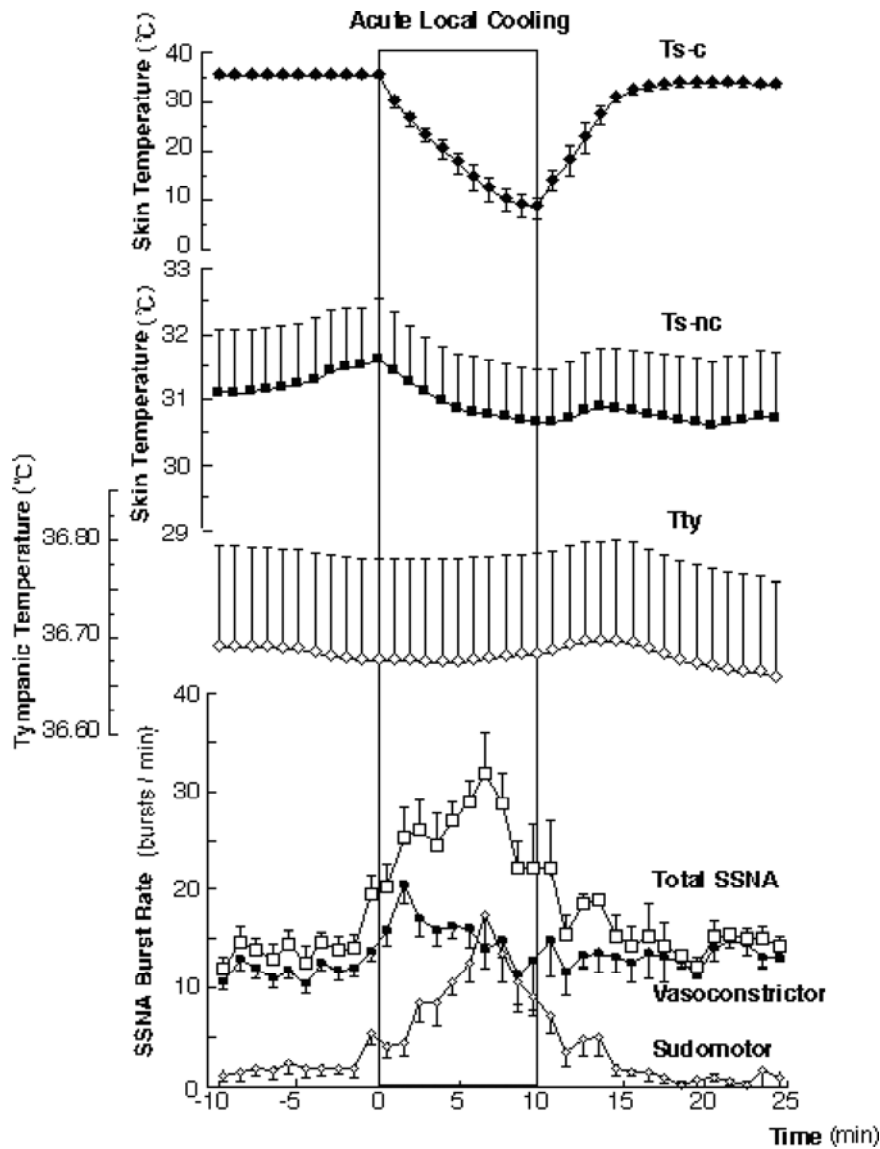


図6 局所急激冷却に伴う体温、皮膚交感神経活動の変化

上から冷却部の皮膚温、非冷却部の皮膚温、鼓膜温、皮膚交感神経の総活動と血管収縮性神経活動および発汗神経活動に分けた場合のバースト数を表す。局所急激冷却(ドライアイスにより冷やされた冷気)により両手部を冷却した。(文献5より引用)

る鼓膜温が、緩徐冷却であると15分かかるとが判明した。

C. 局所加温⁶⁾

局所加温として、片側の足底をヒーターにて36°Cから39°Cまで加温した。加温に伴い、全身の皮膚血流量は増加し、皮膚からの放熱が増加したため、鼓膜温は低下したが、その後、皮膚血管収縮神経活動の増加に伴い、放熱が減少し、鼓膜温は上昇した。局所加温により起こる血管収縮神経活動の変化では、血管収縮神経活動抑制から鼓膜温低下までの潜時は約4分、血管収縮神経活動賦活化から鼓膜温上昇までの潜時は約11分であった。局所/全身冷却と同様に血管収縮性皮膚交感神経活動の上昇度と鼓膜温上昇との間には、有意な

正の相関が成立した。

D. 全身加温(図9)⁷⁾

全身加温としては、15°Cまで冷却した人工気候室を25°Cまで加温した。加温により血管収縮性皮膚交感神経活動は半分に抑制され、それとともに鼓膜温は7分ほどの潜時をもって低下した。30分ほどの血管収縮神経活動の低下の後に、その後、鼓膜温の低下に伴い、血管収縮神経活動は賦活化し、60分ほど経過して、鼓膜温は上昇した。相互相関解析により、血管収縮神経活動の賦活化と鼓膜温との間の時間差は、7分であった。局所/全身冷却と同様に血管収縮性皮膚交感神経活動の抑制度と鼓膜温低下との間には、有意な正の相関が成立した。

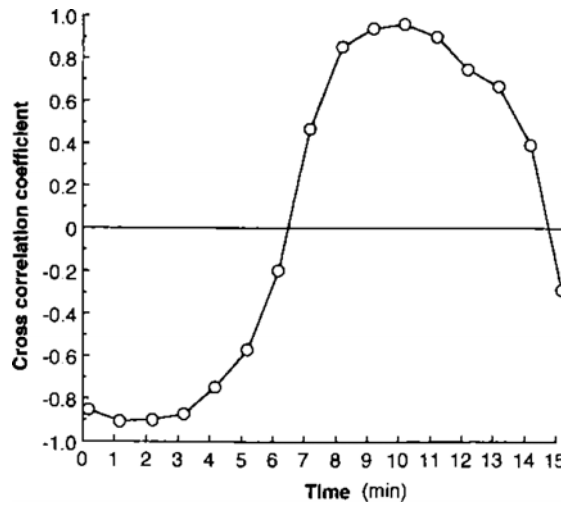


図7 皮膚交感神経活動と鼓膜温の間の相互相関
皮膚交感神経活動と鼓膜温との間の相関係数が10分後に最大となり、これは皮膚交感神経活動が発射されてから10分後に鼓膜温の増加が最大になることを示す。(文献5より引用)

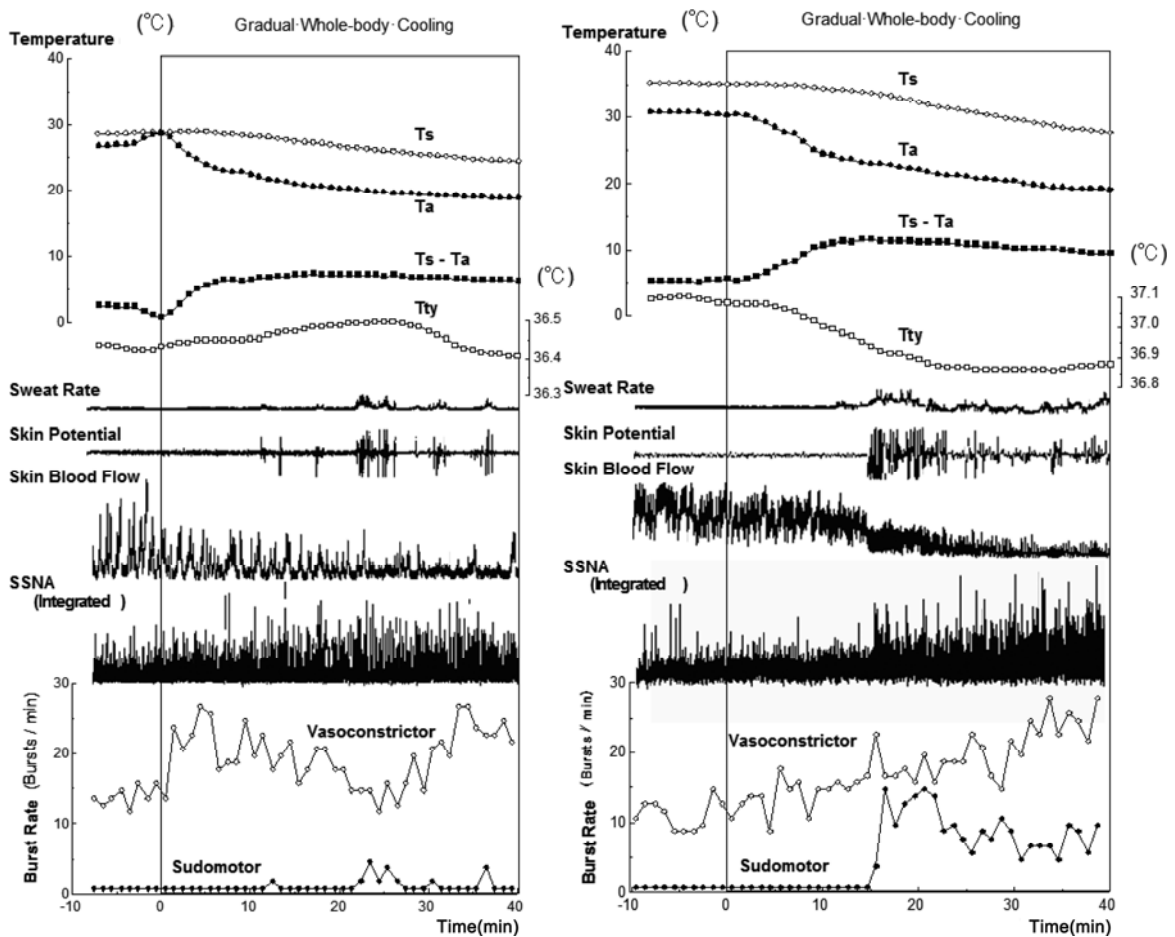


図8

早期賦活型(左)と晩期賦活型(右)の被験者における全身冷却時の各種パラメーターの変化。Ts: 皮膚温、Ta: 環境温、Ts-Ta: 皮膚温と環境温の差、Tty: 鼓膜温、Sweat Rate: 発汗量、Skin Potential: 皮膚電位、Skin Blood Flow: 皮膚血流量、SSNA (Integrated): 皮膚交感神経活動の積分値、Vasoconstrictor: 血管収縮神経活動、Sudomotor: 発汗神経活動、を示す。

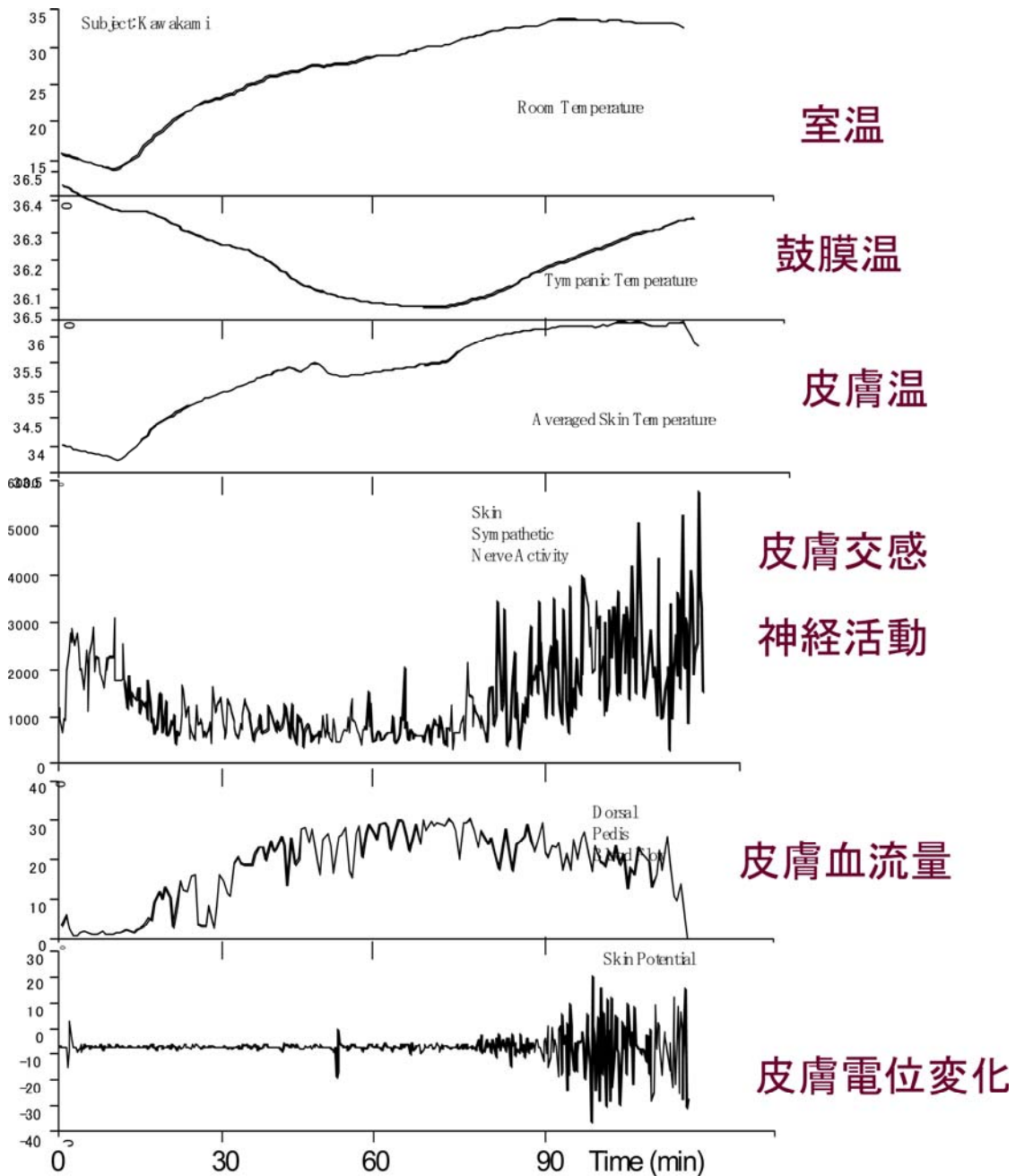


図9 全身加温時における各種パラメーターの変化

室温を変化させた際における典型的な鼓膜温、皮膚温、脛骨神経からの皮膚交感神経活動積分値、足背部の皮膚血流量、足背部の皮膚電位変化を示す。室温が上昇すると、血管収縮性皮膚交感神経活動は抑制され、皮膚血流量は増加する。それとともに皮膚からの熱放散が増加し、それに伴って、鼓膜温は低下する。70分ほどで鼓膜温はボトムに達し、徐々に増加し始める。それとともに皮膚血流量は減少し始め、発汗も増加する。(文献7より引用)

E. 皮膚交感神経活動と核心温との関連

これらの結果から、皮膚交感神経活動を賦活化、あるいは抑制化する能力に依存して、核心温を大きく変化させることが可能であると考えられる。このようにして暑熱順化や寒冷順化という現象が起こると思われる。さらに相互相関解析から、皮膚交感神経活動と鼓膜温との間の時間差は、逆相関では1分以内、正相関では7~14分であるこ

とが判明した。これは鼓膜温の変化から、逆方向へ皮膚交感神経活動が変化する、つまり鼓膜温が上昇して皮膚交感神経活動が減少する、あるいは鼓膜温が低下して皮膚交感神経活動が増加するのにかかる分数は1分以内と迅速であること、そして皮膚交感神経活動が減少してから鼓膜温が低下するまでに、あるいは皮膚交感神経活動が増加してから鼓膜温が上昇するまでには、交感神経

の賦活/抑制能力あるいは体型により個人差があるものの、おおよそ10分(7~14分)を要することを意味する。体温調節系の制御は、循環器系の制御に比較すると、非常に緩徐な制御機構と言える。

環境温度と伝達(図5)

以上のように、体温調節に長時間かかる理由として、環境温が中枢神経に伝達される機構に2種類あり、それが意識に上るか上らないかで差が生じることが推定される。環境温度がヒトの中枢へ伝達される場合、意識に上る場合には、末梢神経により脊髄から視床に温度覚伝達され、その情報が前視床下部の温・冷ニューロンに伝達される神経性伝達が使用され、意識に上らない場合には、環境温により暖められたあるいは冷やされた血液が視床下部に循環し、その血液温が温・冷ニューロンを刺激する灌流性伝達を使用されるためである。温ニューロンが刺激された場合、体温を下げようと交感神経により発汗、血管拡張が生じ、冷ニューロンが刺激された場合、体温を上げようと交感神経による血管収縮が生ずる。

A. 神経性伝達

神経性経路の場合、皮膚温冷受容器に温冷情報が神経情報として伝わる。皮膚温冷受容器から末梢神経内のA δ 有髄線維を伝わり、脊髄内では膠様質においてニューロンを替え、対側の外側脊髄視床路を上行し、視床に到達する。視床腹側基底核群である後外側腹側核あるいは後内側腹側核固有部においてニューロンを替え、大脳皮質の体性感覚野(Brodmannの1、2、3野)に終末し、温度としての感覚を生ずる。

この温度としての感覚は、視床基底核から視床下部の体温調節中枢に伝達され、視床下部の視索前野・前視床下部に位置し、特に視索前野が重要である。この領域を加温すると、熱放散が促進され、冷却すると熱産生反応が起こる。ここに存在する温度感受性ニューロンには、温ニューロンと冷ニューロンがあり、両者に伝達された温度上昇・低下により、体温調節反応としての発汗や血管拡張または血管収縮が起こる。温ニューロンが賦活化されると血管拡張や発汗に働き、冷ニューロンが賦活化されると血管収縮や代謝増進に働く。これらのニューロンは特別な温度受容器を形成せず、かつニューロン自体に温度感受性を有し、皮膚の温度受容器のような動的特性を有さず、絶対温度をモニターしている。

B. 灌流性伝達

灌流性経路の場合には、環境温により暖められた、あるいは冷やされた血液が、視床下部に循環し、その血液温が、温・冷ニューロンを刺激する。暑熱環境により血液が加温され、温ニューロンが賦活化されると、血管拡張、発汗が起き、逆に寒

冷環境により血液が冷却され、冷ニューロンが賦活化されると、血管収縮が起こる。

灌流性経路の場合、皮膚血流量の増減や発汗による蒸散熱などが、放熱を決定する。そのため、体表面積の大きさがかなり放熱能に大きな影響を与える。体表面積の広い個体ほど、放熱量が多くなり、核心温の上昇速度、下降速度を速める。一方、body mass indexが大きい皮下脂肪の多い個体ほど、放熱の遮蔽度が高くなり、核心温の上昇速度、下降速度を低下させる。このような身体特徴による要因のほかに、交感神経を賦活化させる能力、あるいは抑制する能力が、核心温の上昇速度、下降速度に影響を及ぼし、体温制御の周期性を変化させる。

交感神経活動と核心温のようなreciprocalな変化をする2つのパラメーターの場合、周期性を有するようになり、ヒトの体温は、周期性は遅延を2回繰り返すため、(10分前後+1分前後) $\times 2$ で20分前後の周期的な変動を有することになる。この値は、動物実験では得られないため、本研究により初めて明らかになったといえる。

C. 視床下部から交感神経活動の賦活化経路

前視床下部における温・冷ニューロンの活性化は、交感神経活動の賦活化を促す。視索前野と前視床下部のニューロンが温度受容を行った後、快適感、不快感の発生に関与する脳部位は、扁桃体、眼窩前頭皮質、帯状回皮質などである。その後、中脳水道周辺灰白質(periaqueductal gray: PAG)を経由して、延髄の縫線核raphe nucleusを経由し、交感神経プレモーターニューロンとして、中間質外側核で交感神経節前ニューロンにシナプス結合する。血管運動神経は、ある程度の地域性をもって、延髄吻側腹外側野(rostral ventrolateral medulla: RVLM)を経由して、やはり中間質外側核で交感神経節前ニューロンにシナプス結合する。両者は交感神経節レベルで交感神経節後ニューロンにシナプス結合し、混合して交感神経として皮膚神経束内を走行し、効果器(汗腺、皮膚血管)を支配する。

視床下部から交感神経の賦活化まで

A. 予測制御と帰還制御

冷ニューロンの刺激により血管収縮性交感神経活動が生じてから、血管収縮が起き、灌流性伝達により深部体温(核心温)が上昇するまでの時間は、個人差はあるが、約7~14分かかる。温ニューロンの刺激により発汗あるいは血管拡張性交感神経活動が生じ、灌流性伝達により深部体温が低下するまでの時間もやはり7~14分かかる。このように帰還性制御を用いると、10分ほどの時間がかかることになり、より迅速に体温調節を開始するためには、予測性制御を使用する方が有利

である。一方、環境温の変化が皮膚交感神経活動に影響を及ぼすまでの時間は1分以内と迅速であるため、このように予測制御により予め体温調節を始めておくことが有利となる。これは、暑い、寒いという感覚を受けると、それに応じて皮膚交感神経活動を賦活化することになるため、暖められたり冷やされたりした血液が灌流して視床下部を刺激するまでの約10分に比べれば、きわめて早い。このような交感神経活動の賦活化による体温調節能は、賦活化の程度に比例し、交感神経活動が大きく変化する個体ほど、体温調節能に優れている。

神経性経路と灌流性経路の違いは、温度情報が視床下部に伝達されるまでの時間にある。皮膚交感神経活動 SSNA、発汗量、皮膚血流量、皮膚温、核心温(深部体温、鼓膜温)を同時記録し、時間的關係を解析すると、交感神経活動の賦活化に伴う発汗をカプセル換気法による発汗波の測定により計測すると約2秒、皮膚血管の収縮をレーザードプラー皮膚血流量計による計測で測定すると血管収縮には4~5秒かかる。環境温度の変化とマイクロニューログラフィによる皮膚交感神経活動の賦活化との時間差を測定すると、環境温の変化が皮膚交感神経活動に影響を及ぼすまで1分ほどかかることが判明した。

つまり灌流性温度伝達により、帰還制御を利用して体温調節を行うためには、時間がかかる。そのため、より迅速に体温調節を行うために神経性温度伝達を利用した予測制御を利用すると有利である。

B. 系統発生学的考察⁹⁾

ヒトではなぜこのような2つの経路が発達したのだろうか。それは、系統発生学的にもともとあった帰還制御的な灌流性温度伝達では、体温調節に時間がかかりすぎるためではないかと考えられる。そのため、迅速な体温調節を行う予測制御的な神経性伝達が発達したのではないのだろうか。とくに発汗による体温調節は、霊長類にしか認められておらず、かなり高等なレベルの体温調節機能と言えよう。

マイクロニューログラフィによる皮膚交感神経活動の発汗運動成分と血管収縮成分を分離し、それらと脳波上の誘発電位のどの成分が関連するかを検討すると、認知電位と皮膚交感神経活動発汗神経成分、また運動電位と発汗神経成分の間に関連が認められる。また、体性感覚電位、運動準備電位、運動電位と皮膚交感神経活動血管収縮成分の間にも関連が認められている。この知見は、神経伝達に反応して生ずる発汗が、認知と行動という系統発生学的に高度のレベルの脳活動と関係しており、単なる皮膚への刺激に対して出現する体性感覚電位と寒冷に対し出現する血管

収縮性神経活動よりも、系統発生学的に高度のレベルの予測制御的体温調節能であることを示しているといえる。

この「発汗には認知が必要であるが、血管収縮には体性感覚刺激が重要」という概念は、麻酔時には精神性発汗が消失するが、血管収縮は認められる、とか、脳梗塞で感覚消失のある皮膚に冷刺激を与えると、血管収縮が起きる、という知見により支持される。

ヒトでは、それ以外の哺乳類と異なり、神経性温度伝達による体温の予測制御を用いて、より早い体温調節を行うことで、極度の体温上昇、体温下降を防止し、様々な温度環境下において、その活動領域を広げることで、文明を築き上げていったものと考えられる。

このように循環系に呼吸性変動や10秒周期のMeyer rhythmがあるように、体温調節を司る皮膚交感神経活動や皮膚血流量、発汗量にも、個人差はあるが、個体に固有の10分前後の遅延を持って交感神経活動と核心温との間に振動がある、言い換えれば20分前後の周期があることが推測される。その周期を決定する要因としては、身体特徴やbody mass indexなどがあげられるが、個体が交感神経活動を賦活/抑制する能力もその1つとしてあげられる。

おわりに

以上、閉鎖環境内における環境温変化時の交感神経系と循環器系の相互作用に伴う体温調節機構の周期性について述べ、体温調節における皮膚支配交感神経活動の役割について概説した。宇宙ステーション内や火星往復の宇宙船内における宇宙飛行士の体温調節には、このようなヒトの体温調節における個々の特徴と周期性を考慮して、空調設定を考える必要がある。体温調節能の臨床神経生理学的解析を行うことで時系列解析が可能となり、系統発生学的考察も可能となったことは、興味ある知見と考えられる。

文献

- 1) Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, et al: Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J Physiol* 1980; 306: 537-52.
- 2) Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, et al: Regional similarities and differences in thermoregulatory vaso- and sudomotor tone. *J Physiol* 1980; 306: 553-65.
- 3) 岩瀬 敏. 皮膚交感神経活動の臨床応用. *Brain Nerve* 2009; 61: 243-53.

- 4) Okamoto T, Iwase S, Sugenoja J, et al: Different thermal dependency of cutaneous sympathetic outflow to glabrous and hairy skin in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 68: 460-4.
- 5) Sawasaki N, Iwase S, Mano T: Effect of skin sympathetic response to local or systemic cold exposure on thermoregulatory functions in humans. *Auton Neurosci* 2001; 87: 274-81.
- 6) Michikami D, Iwase S, Kamiya A, et al: Interrelations of vasoconstrictor sympathetic outflow to skin core temperature during unilateral sole heating in humans. *Auton Neurosci* 2001; 91: 55-61.
- 7) Iwase S, Cui J, Wallin BG, et al: Effects of increased ambient temperature on skin sympathetic nerve activity and core temperature in humans. *Neurosci Lett* 2002; 327: 37-40.
- 8) Mano T, Iwase S, Toma S: Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2357-84.
- 9) Kuwahara Y, Tsukahara R, Iwase S, et al: Arousal electrical stimuli evoke sudomotor activity related to P300, and skin vasoconstrictor activity related to N140 in humans. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 933-42. doi: 10.1016/j.clinph.2014.08.018. Epub 2014 Sep 15.

総説

心不全と低酸素ストレス —睡眠呼吸障害における間断的低酸素負荷の影響—

林 哲也*、加藤 隆 児*

はじめに

欧米の多くの先進国では、国民の死因の第一位は心不全と報告されている。心不全は高齢者に多い疾患であり、人口の高齢化が進む我が国では心不全患者の著しい増加が予想され、社会経済的にも重要な問題である。一方、心不全にチェーン・ストークス呼吸を代表とする睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing: SDB) を合併する場合には、患者予後が不良とされている¹⁾。心不全患者における SDB の発症メカニズムは複雑であるが、1) 頸動脈小体や延髄呼吸中枢における二酸化炭素に対する感受性の増大、2) 心不全による左室駆出率の低下に伴う循環時間の延長、3) 肺うっ血による迷走神経刺激などが関与する^{2~4)}。その結果、各種臓器において低酸素状態が問題となるが、本稿では SDB に関連する低酸素ストレスが心血管系に及ぼす影響に注目して、最近の研究成果や新たな治療法の可能性について解説する。

睡眠呼吸障害 (SDB)

SDB とは、自覚症状の有無を問わずに無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) ≥ 5 であって、そのうち閉塞型呼吸イベントが優位なのが閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA)、中枢型呼吸イベントが優位なのが中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea: CSA) と定義される。具体的に、無呼吸とは 10 秒以上呼吸が停止し、中途覚醒を伴うものであり、低呼吸とは 30% 以上の気流低下を伴う浅い呼吸が持続するために、酸素飽和度の低下や中途覚醒が起こる。何れの場合も SDB は患者の睡眠パターンを妨げ多彩な影響を及ぼすことが知られている。一方、チェーン・ストークス呼吸 (Cheyne-Stokes respiration: CSR) は、繰り返される無呼吸、低呼吸、そして過呼吸からなり、10 分以上持続する漸増漸減の呼吸パターンを示す CSA である (CSR-CSA、[図 1](#))⁵⁾。正確には、John Cheyne や William Stokes らの報告よ

り 30 年以上前に英国人医師 John Hunter が漸増漸減型の低呼吸について報告しており、Hunter-Cheyne-Stokes 呼吸と記載する教科書も多い⁶⁾。

疫学データ

各心血管疾患における SDB 合併頻度は、海外では薬剤耐性高血圧症が 80% と最も高く、次いで心不全 76% と報告されている。心不全患者における SDB の特徴は、OSA に加え、CSR を伴う CSA (CSR-CSA) を高率に認めることである。

Oldenburg らは、ガイドラインに従った適切な治療を受けている症候性心不全患者 (NYHA クラス II 以上、左室駆出率 LVEF 40% 以下) 700 名を対象に、睡眠ポリグラフ検査を行い SDB の有無について検索した⁷⁾。その結果、76% の心不全患者に SDB が認められ、そのうち CSA が 40% に対し OSA は 36% であり、CSA 患者の方が OSA 患者より心不全症状が強く、また左室駆出率もより低値を示した。これらの事実より、心不全患者における SDB、とくに CSA が重症度のマーカーとなる可能性が示唆される。したがって、SDB のスクリーニングは心不全患者の評価およびフォローアップにおいて重要であり、定期的実施されるべきである (治療アルゴリズム、[図 6](#) 参照)。

循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究報告) によれば、心不全患者における CSA 合併率は 21~40% であった。また、心不全患者における CSA の危険因子は、男性、心房細動、年齢 ≥ 60 歳、低二酸化炭素血症 (≤ 38 mmHg) と報告されている⁸⁾。

病態生理

繰り返される無呼吸は間断的な低酸素負荷となり、低酸素状態と再酸素化の反復が生じるために心筋細胞をはじめ多くの臓器で活性酸素種 ROS 産生が増加する⁹⁾。ROS にはスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカル、一重項

*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

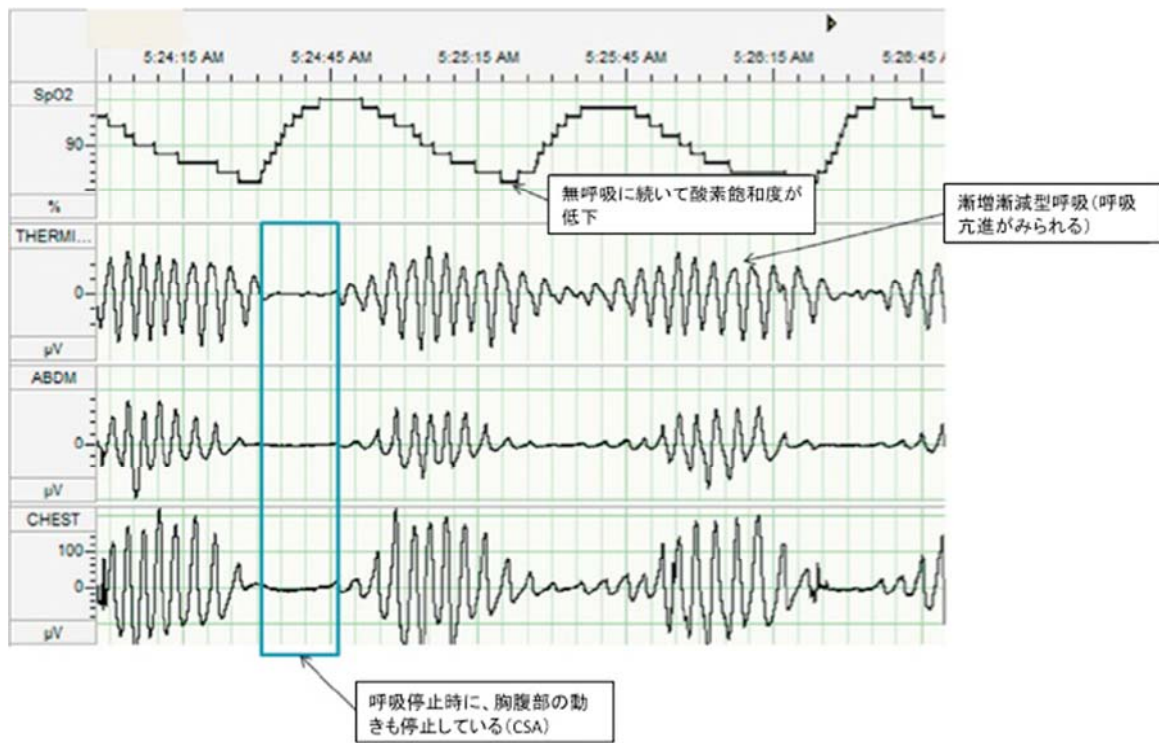


図1 チェーン・ストークス呼吸を伴う心不全患者の睡眠ポリグラフ⁵⁾

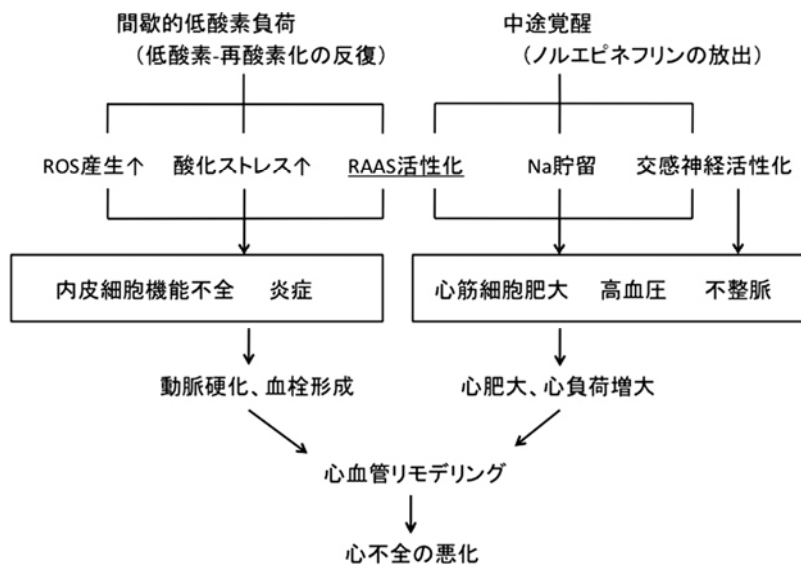


図2 間欠的低酸素負荷ならびに中途覚醒に伴う病態の変化と心不全の悪化

酸素が含まれるが、ROSの過剰な産生は酸化ストレスの増加につながり、連鎖的脂質過酸化反応が起こる。同時に、SDBにおいては中途覚醒による交感神経系の活性化が重要であり、不整脈や血圧上昇に関与している。さらに、間欠的低酸素負荷により組織レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の活性化が報告されており心血管リモデリングに極めて重要な影響を与えていると考えられる(図2)^{5,10~12)}。

ROS産生系については多くの報告があるが、そ

のなかでもNADPHオキシダーゼが重要なROS産生源と考えられている。NADPHオキシダーゼには7つのサブユニットが存在し、心血管系ではNOX2ならびにNOX4が発現しており各サブユニット間でクロストークが存在する。最近ではROS産生過剰による酸化ストレスがアポトーシス、心筋細胞の肥大や間質の線維化にまで影響を及ぼすことが報告されており、高血圧や心不全における病態に深く関与することが知られている^{13,14)}。

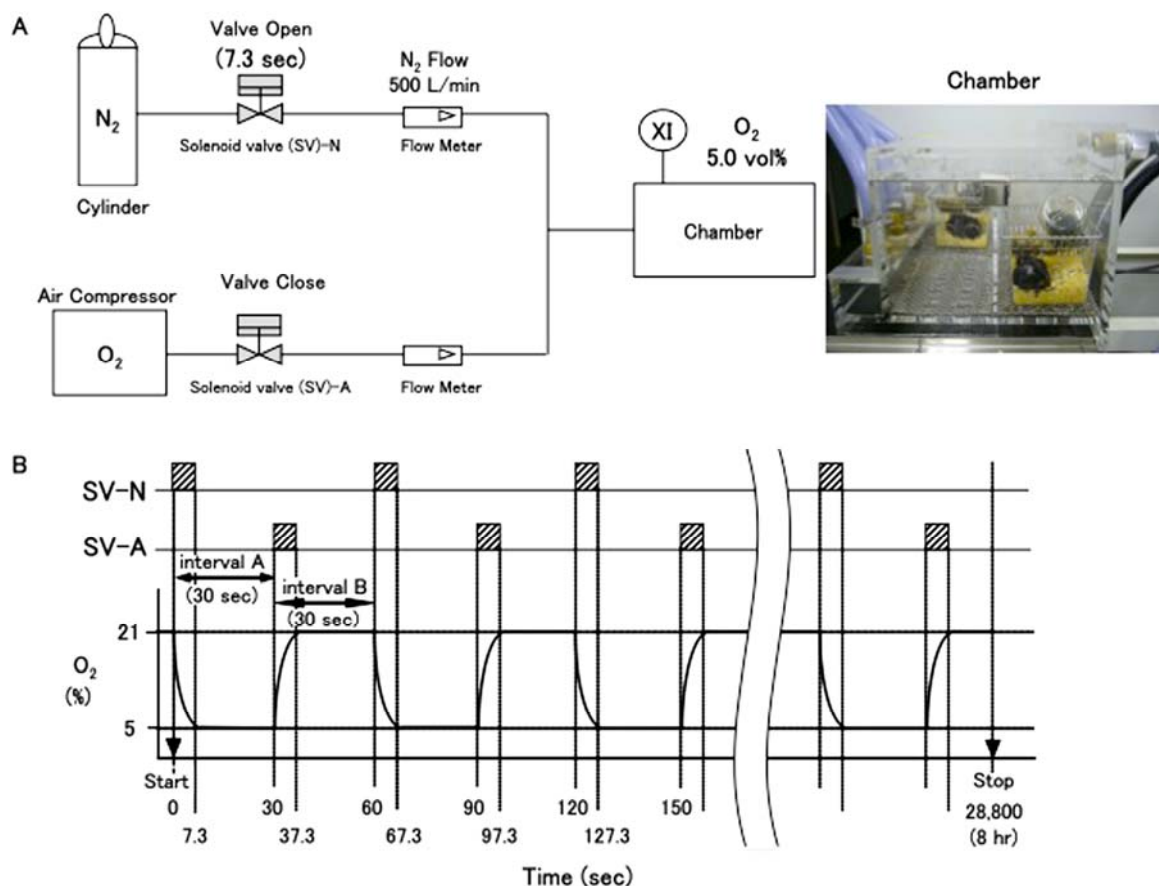


図3 間歇的低酸素曝露装置¹⁵⁾

本装置は主に流量制御ユニット、アクリルチャンバー、窒素ガスボンベ、空気圧縮機から構成され、アクリルチャンバー内は圧縮空気と窒素ガスが交互に供給される。水素ガス投与実験ではあらかじめ定められた濃度の水素ガス、窒素ガスなどを混合して使用した。

低酸素と酸化ストレス

我々は独自に開発した間歇的低酸素負荷装置(図3)を用い、NADPHオキシダーゼ膜分画 gp^{91phox} のノックアウトマウスとwild-typeマウスに対し、酸素濃度5%と20%を30秒間隔で繰り返す間歇的低酸素状態をマウスの睡眠時間となる日中8時間連続して負荷した¹⁵⁾。その結果、wild-typeでは左室心筋細胞横径や間質線維化が有意に増加したのに対し、 gp^{91phox} ノックアウトマウスではそのような変化を認めなかった(図4)。さらに低酸素負荷したwild-typeで認められた酸化ストレスの上昇やNF- κ Bなどの上昇も有意に抑制されていた(図5)。以上の結果より、間歇的低酸素負荷に伴う酸化ストレスの上昇にNADPHが重要な役割を果たしていることが理解できる。

治療アルゴリズム(図6)

慢性心不全で通院中の患者や心不全で入院加療中の患者には、心不全治療の最適化を行った上で、簡易モニターを用いて積極的にSDBのスクリーニングを行うことが推奨される(クラスI、

エビデンスレベルC)。OSAの治療方針は、心不全の有無に関わらずほぼ確立されている。肥満患者には減量を指導し、飲酒や睡眠薬の制限などの一般療法を行い、中等度以上のOSAを有する患者にはCPAP(continuous positive airway pressure)治療を検討する。我が国におけるCPAPの健康保険適用は、睡眠ポリグラフ検査(PSG)ではAHI 20以上、簡易診断装置ではAHI 40以上である。一方、CSR-CSAを合併する場合の治療としては薬物療法、CPAP、その他の陽圧療法などがあるが指針は確立されていない⁸⁾。

現在のガイドラインでは、ASV(Adaptive Servo Ventilation)はCPAPやbi-level PAPよりもAHIの改善に効果的であり、CPAPやbi-level PAPの継続が困難な症例や治療不十分な症例でも効果的としている(クラスI、エビデンスレベルA)⁸⁾。海外で実施された14件の臨床研究(538症例)を系統的にreviewしてメタ解析を行った結果、心不全患者に対するASV治療はAHIの減少、心機能の改善ならびに6分間歩行において、ASVを使用しない対照群に比して有意に有効であった¹⁶⁾。

しかしながら、多国籍かつ複数施設で実施した

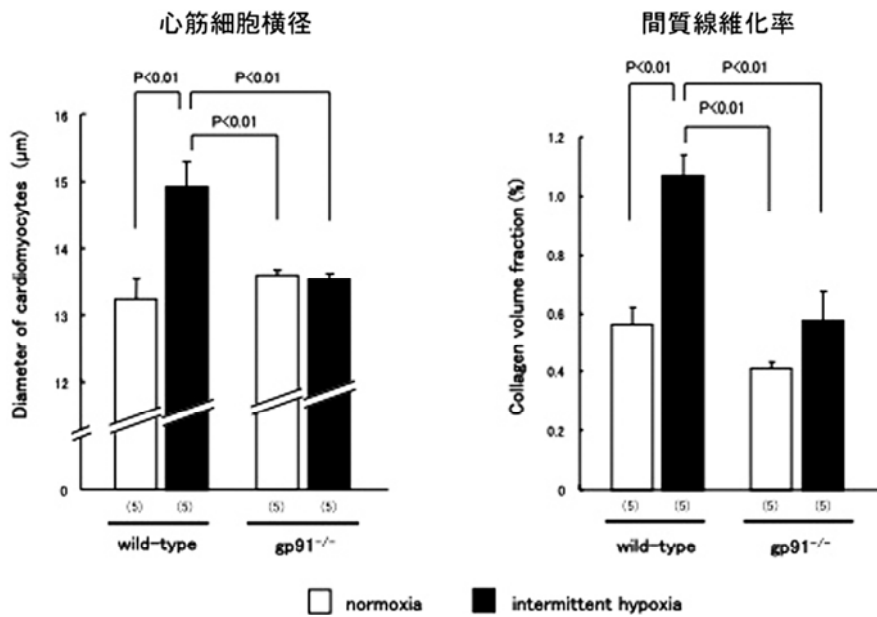


図4 間歇的低酸素負荷による心筋細胞横径と間質線維化率の変化¹⁵⁾
 NADPHオキシダーゼ膜分画gp^{91phox}ノックアウトマウス(gp91^{-/-})ではwild-typeで見られるような変化を認めない。

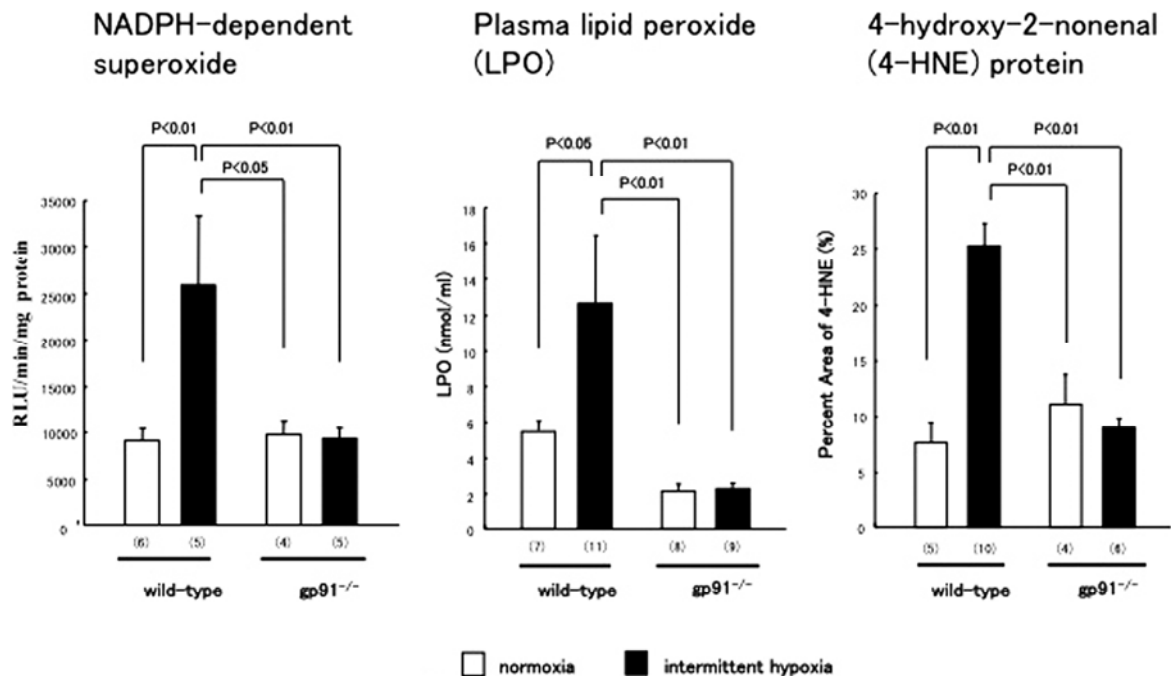


図5 間歇的低酸素負荷に伴うスーパーオキシド産生量、血漿脂質ペルオキシダーゼならびに左室心筋における酸化ストレス蛋白(4-HNE)の変化¹⁵⁾

SERVE-HF のランダム化比較試験の中間分析結果が 2015 年に発表され、全死因死亡率や心不全悪化による予定外の入院といった主要エンドポイントについて、ASV 治療を適用した患者群と対照患者群の間に統計的に有意な差は認められず、最終報告を待つことになった{ハザード比[HR]=1.136、95%信頼区間[CI95]=(0.974、1.325)、P値=0.104}¹⁷⁾。

我が国でも同様に、CPAP と ASV を比較した多施設前向き無作為化試験で、ASV 群では治療コンプライアンスがより良好で、3 ヶ月後の左室駆出率、血中 BNP、6 分間歩行距離、QOL がより改善するなどの結果が得られている。ただし、39 施設、213 名の心不全患者(EF<40%)を対象として、ガイドラインに従った内科的治療群(対照群)とさらに ASV を導入した患者(ASV 群)を 24 週間を比

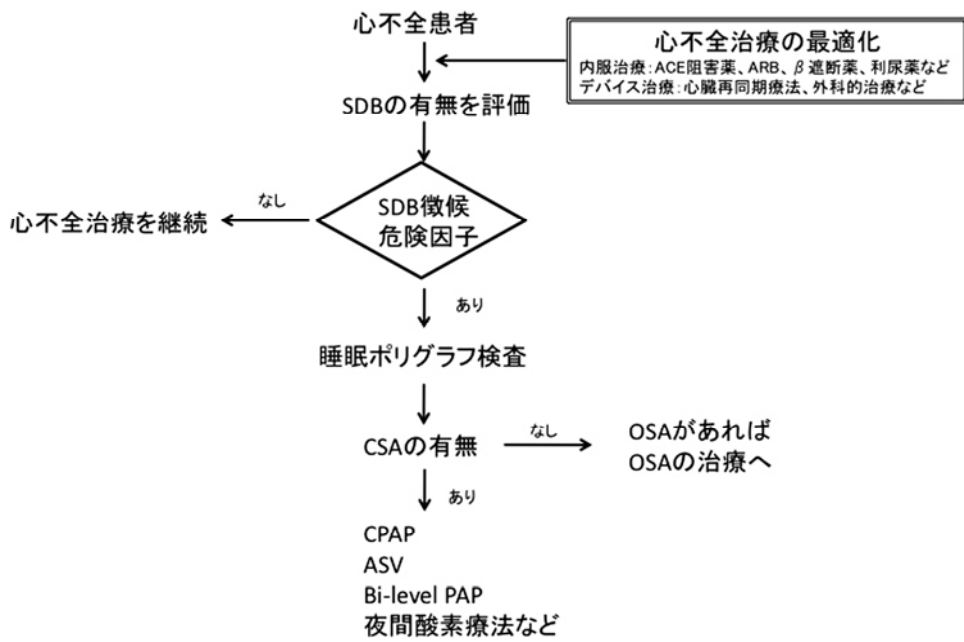


図6 心不全に合併する睡眠呼吸障害治療アルゴリズム

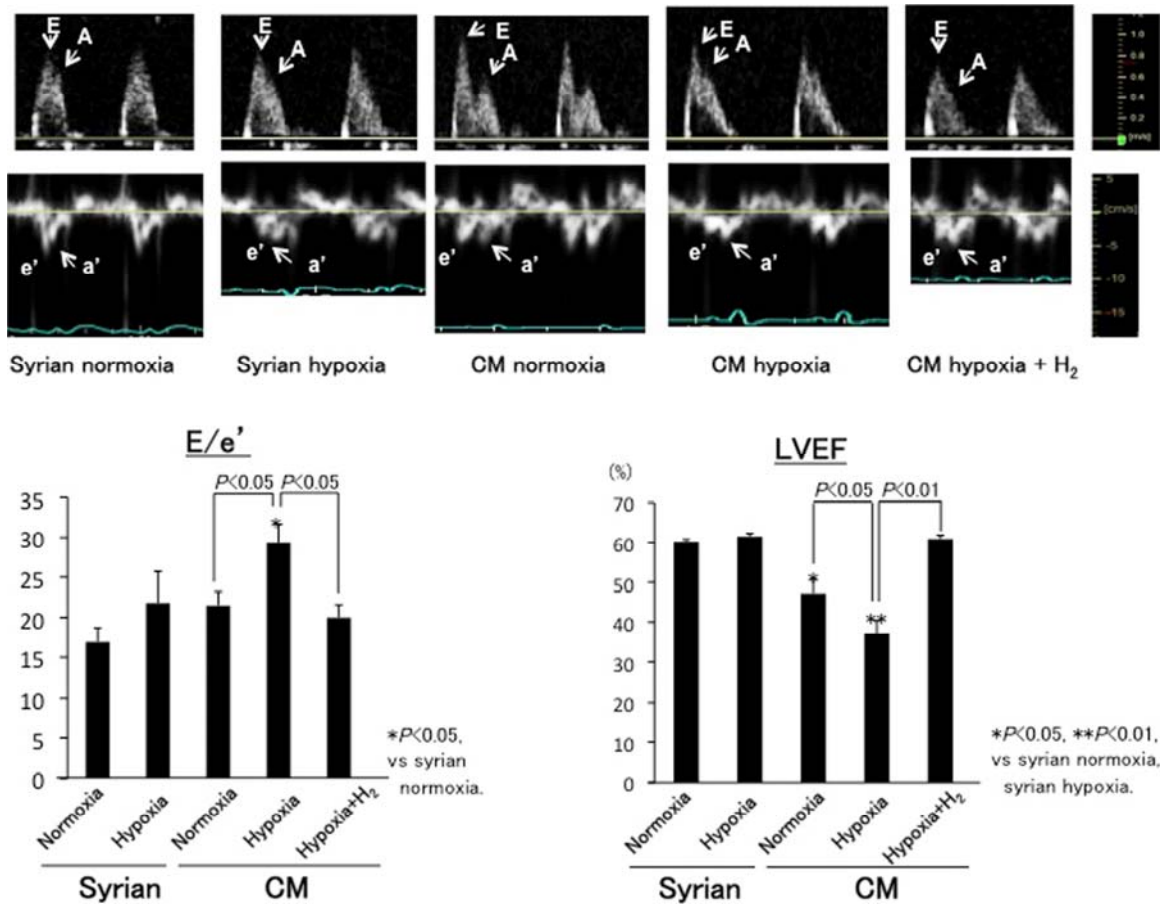


図7 間歇的低酸素負荷が BIO14.6 心筋症ハムスター (CM) の心機能に与える影響²⁹⁾

パルスドプラならびに組織ドプラによる左室拡張能の評価ならびに M モードエコーより算出した左室駆出率 (EF)。心筋症ハムスターは、低酸素負荷により拡張能および収縮能の有意な低下が認められたが、それらの変化は水素ガス吸入 (H₂) にて有意に改善された。

E, early rapid filling wave of mitral inflow; A, atrial contraction wave of mitral inflow; e', early velocity of the mitral annulus; a', late velocity of the mitral annulus.

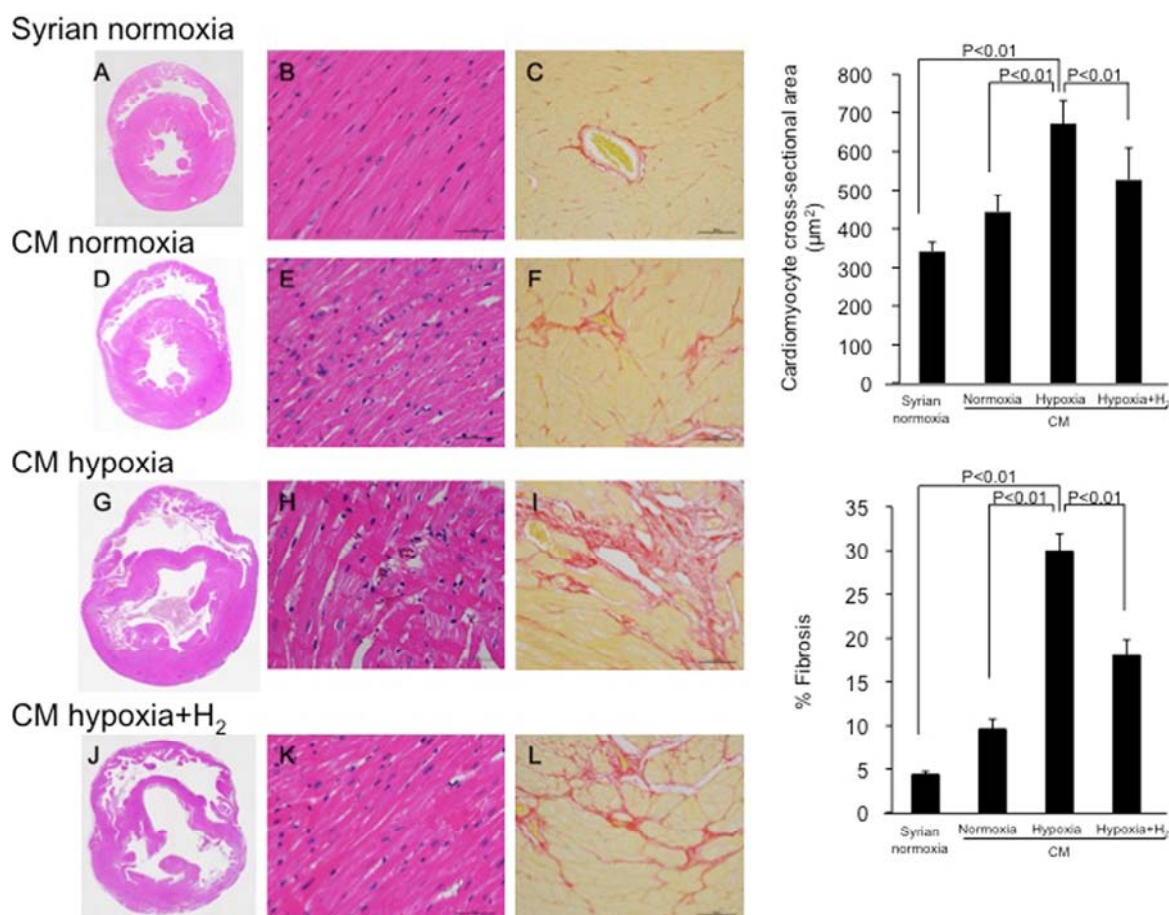


図8 間歇的低酸素負荷が BIO14.6 心筋症ハムスターに与える形態学的変化と水素ガスによる組織保護効果²⁹⁾
 Syrian, normal control hamster. CM, BIO14.6 cardiomyopathic hamster.

比較検討した最近の研究では、ASV 群で心不全の悪化は対照群に比して有意に少なかったものの、治療効果の優位性は示されなかった¹⁸⁾。以上のように、一部の心不全患者に対する有効性が証明されているが、ASV 使用においては先ず CPAP タイトレーションを行った上での慎重な導入が必要であり、今後更なる臨床研究が期待される。その他、57 名の心不全患者において、経静脈的に感知電極を奇静脈、刺激電極を心膜横隔静脈に配置して無呼吸時に横隔神経刺激を 3 ヶ月間行うことにより CSA が改善し、6 ヶ月後に行った聞き取り調査でも QOL が改善したとする臨床研究もある¹⁹⁾。

最近の話題

我々はこれまでに低酸素ストレスが糖尿病における心血管合併症や動脈硬化病変を増悪させ、その機序にはレニン・アンジオテンシン系の関与や酸化ストレスが関与することを報告してきた^{20~23)}。さらに、スタチン系薬剤などを用いる抗酸化療法が病変進展を抑制する可能性について検討している²⁴⁾。

近年、水素ガスはヒドロキシルラジカルを選択

的に消去し、ラットの脳梗塞や心筋虚血再灌流後の梗塞サイズを減少することが知られている^{25,26)}。さらに小児に対する麻酔薬の副作用を水素ガスが軽減する可能性も報告されている²⁷⁾。我々の研究では、水素ガス吸入が間歇的低酸素負荷にて惹起される脂質代謝異常を改善し、酸化ストレスを軽減した²⁸⁾。さらに心不全動物に対する間歇的低酸素負荷と水素ガス吸入治療について興味深い結果が得られたので簡単に解説する。

心不全ハムスターと間歇的低酸素負荷

心筋症の代表的モデル動物である BIO14.6 心筋症ハムスターに間歇的低酸素負荷を行い、その影響について、機能形態学的、分子生物学的検討を行った。前述の低酸素チャンバーを用い(図 3)、日中 8 時間に 5%酸素濃度 1.5 分、21%酸素濃度 5 分を反復させるものとし、14 日間飼育を行った。水素ガス治療群では、間歇的低酸素負荷時に水素ガス(3.05%)吸入を行った。心筋症ハムスターは、低酸素負荷により拡張能および収縮能の有意な低下が認められたが、それらの変化は水素ガス吸入にて有意に改善された(図 7)²⁹⁾。また、間歇的

低酸素負荷により心肥大や血管周囲間質の線維化が増加、TUNEL 陽性でアポトーシスが誘導されたと考えられる心筋細胞も認められた(図8)。さらに電子顕微鏡所見では、心筋症ハムスターに特徴的なZ帯のstreamingが増加し、酸化ストレス関連4-HNEタンパク産生量が増大した。mRNA発現量の検討においては、心筋症ハムスターの間歇的低酸素負荷群で心筋リモデリングと関連していると報告されているembryonic geneであるc-fosおよびc-jun mRNA発現量も増加していた。水素ガス吸入は、c-fosおよびc-junのmRNA発現量ならびに酸化ストレスの上昇を抑制し、間歇的低酸素負荷に伴う心筋リモデリングを軽減した²⁹⁾。本研究で検討を行ったc-fosおよびc-junは、activator protein 1 (AP-1)の構成因子であり、AP-1の活性化でaldose reductase-like geneが活性化されることが報告されている。さらに、aldose reductase-like geneはsarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2 (SERCA2)の発現を抑制するPGF2 α の産生に関与することが報告されており、この一連の流れが心不全進展の原因の一つと考えられた。また、水素ガスの吸入は心不全治療に有効であり、ASV使用時に低濃度の水素ガスを併用することで、心不全進展に対する効果的な対策と成り得る可能性が示唆された。

まとめ

心不全に合併する睡眠障害の頻度は高く、その予後に密接に関係する。睡眠障害における間歇的低酸素負荷に伴う酸化ストレスの増大が心血管病変に直接影響を及ぼすことが証明され、心不全増悪に関係する一部の病態が明らかとなっている。一方で、ASVなどの呼吸補助装置の有効性、認容性が高く評価されており積極的な導入が期待される。さらに、水素ガスを利用したラジカスカベンジ療法の臨床応用が開始され、今後ASVとの併用が期待される。先進国においては、心不全は依然として主要な死亡率の一つであり、睡眠障害を適切に評価して治療することが心不全の進行を予防するために極めて重要である。

文 献

- 1) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al: Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-34.
- 2) Javaheri S: A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-54.
- 3) Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al: Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 900-4.
- 4) Solin P, Bergin P, Richardson M, et al: Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-9.
- 5) Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al: Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 72-84.
- 6) Javaheri S: Heart Failure. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC editors, *Principles and Practice of Sleep Medicine*, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2011. p.1400-15.
- 7) Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al: Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-7.
- 8) 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン (2008-2009 年度合同研究班報告) 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2010; 74(Suppl II): 1053-84.
- 9) Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Shah AM: Novel aspects of ROS signaling in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 359.
- 10) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.
- 11) Lavie L, Lavie P: Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-84.
- 12) Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J: Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24: 202-5.
- 13) Octavia Y, Brunner-La Rocca HP, Moens AL: NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the failing heart: from pathogenic roles to therapeutic approach. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 291-7.
- 14) Sinha N, Dabla PK: Oxidative stress and antioxidants in hypertension: a current review. *Curr Hypertens Rev* 2015; 11: 132-42.
- 15) Hayashi T, Yamashita C, Matsumoto C, et al: Role of gp91^{phox}-containing NADPH oxidase in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

- 2008; 294: H2197-203.
- 16) Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al: Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure. a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211-21.
 - 17) Cowie MR, Woehrie H, Wegscheider K, et al: Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 937-43.
 - 18) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al: Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-90.
 - 19) Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, et al: Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 360-9.
 - 20) Inamoto S, Hayashi T, Tazawa N, et al: Angiotensin-II receptor blocker exerts cardioprotection in diabetic rats exposed to hypoxia. *Circ J* 2006; 70: 787-92.
 - 21) Nakano D, Hayashi T, Tazawa N, et al: Chronic hypoxia accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2005; 28: 837-45.
 - 22) Yamashita C, Hayashi T, Mori T, et al: Angiotensin II receptor blocker reduces oxidative stress and attenuates hypoxia-induced left ventricular remodeling in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertens Res* 2007; 30: 1219-30.
 - 23) Matsumoto C, Hayashi T, Kitada K, et al: Chymase plays an important role in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Hypertension* 2009; 54: 164-71.
 - 24) Inamoto S, Yoshioka T, Yamashita C, et al: Pitavastatin reduces oxidative stress and attenuates intermittent hypoxia-induced left ventricular remodeling in lean mice. *Hypertens Res* 2010; 33: 579-86.
 - 25) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13: 688-94.
 - 26) Hayashida K, Sano M, Kaminura N, et al: Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation* 2014; 130: 2173-80.
 - 27) Yonamine R, Satoh Y, Kodama M, et al: Coadministration of hydrogen gas as part of the carrier gas mixture suppresses neuronal apoptosis and subsequent behavioral deficits caused by neonatal exposure to sevoflurane in mice. *Anesthesiology* 2013; 118: 105-13.
 - 28) Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, et al: Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1062-9.
 - 29) Kato R, Nomura A, Sakamoto A, et al: Hydrogen gas attenuates embryonic gene expression and prevents left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in cardiomyopathic hamsters. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H1626-33.

原著

Effect of age difference of cerebral oxygen saturation to predict early outcome in pediatric cardiac surgery for ventricular septal defect

Noriaki Fujita*¹, Yasuteru Meguro*¹, Hitoshi Saito*¹,
Hideo Tokuyama*¹, Yuji Morimoto*¹, Tsuyoshi Tachibana*²

Abstract

Purpose

In small children, we sometimes observe lower absolute values of cerebral oxygen saturation (rSO_2) than in older children. In this study, we measured rSO_2 values before cardiopulmonary bypass (CPB) in pediatric cardiac surgery for ventricular septal defect (VSD) and evaluated the differences of the absolute values according to age. Next, we studied the significance of rSO_2 to predict early outcomes by taking the effects of age into account.

Methods

Fifty children who underwent closure of VSD were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups: an infant group (< 1 year old) and a child group (from 1 to 12 years old). The rSO_2 was measured with an INVOS 5100B. The average rSO_2 value from the start of surgery until just before the initiation of CPB (preCPB rSO_2 value) was calculated. As early outcomes, the intubation time after surgery and the number of nights of ICU stay were evaluated. The odds ratios used to predict early outcomes were obtained from logistic regression analysis.

Results

The value of preCPB rSO_2 in the infant group was significantly lower than those in the child group. Even after adjusting the odds ratios by age, the preCPB rSO_2 values were significantly related to longer ICU stays (odds ratio; 0.86, confidence interval; 0.77–0.96).

Conclusions

Although the preCPB rSO_2 values in pediatric

VSD surgery were significantly lower in infants than in older children, these values were significantly related to early outcome even after excluding the effect of age. The cause of the lower value in the infants and the significance of the preCPB value in pediatric cardiac surgery need to be further evaluated.

Key words; cerebral oxygen saturation, pediatric cardiac surgery, ventricular septal defect, outcome, age

Introduction

Recently, cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy (NIRS) is widely used in pediatric cardiac surgery¹⁾. However, the clinical significance of this technique has not been determined yet^{2,3)}. In small children, we sometimes observe lower absolute values of rSO_2 than in older children. Thus, the difference of age may affect absolute rSO_2 values, which may be one of the reasons for the low reliability of rSO_2 monitoring.

In this study, we measured rSO_2 values before CPB in pediatric cardiac surgery for ventricular septal defect (VSD) and evaluated the differences of the absolute values according to age. The reasons why we chose the value before CPB were: 1) to avoid the effects of CPB and post-CPB management and 2) a recent study on adult cardiac surgery with CPB reported that the preoperative rSO_2 value was reflective of the severity of cardiopulmonary dysfunction, as well as being associated with short- and long-term mortality and morbidity⁴⁾. Next, we also evaluated the causes of the differences considering

*¹Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine

*²Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

the physiological variables before CPB. Finally, we studied significance of rSO₂ before CPB to predict early outcomes by taking the effects of age into account.

Methods

We obtained institutional review board approval (012-0296) to retrospectively review all available rSO₂ data as well as the perioperative clinical records of 50 children (12 years old and younger), who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) for VSD in Hokkaido University Hospital. Patients requiring aortic arch reconstruction such as aortic coarctation were excluded. The patients were divided into two groups: an infant group consisting of 28 patients under 1 year old and, a child group consisting of 22 patients from 1 to 12 years old.

Anesthesia and perioperative management including ICU care were conducted according to our institutional practices regardless of age differences. Fentanyl (15–25 µg/kg) and remifentanyl (0.1–0.5 µg/kg/min) were supplemented with midazolam (0.2–0.5 mg/kg) and sevoflurane (1–2%) as tolerated, and neuromuscular blockade was achieved with rocuronium. Standard monitoring was used, including a femoral artery catheter for measurement of systemic arterial blood pressure and intermittent blood sampling and an internal jugular catheter for measurement of central venous pressure. In the CPB, a nonpulsatile roller pump with a membrane oxygenator (Oxia, JMS, Tokyo, Japan) was used at a flow rate of 150 mL/min/kg. The α-stat strategy was used during core cooling. The techniques of deep hypothermic circulatory arrest and regional low-flow cerebral perfusion were not used.

Regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) was measured with an INVOS 5100B (Somanetics, Troy, MI). After induction of anesthesia, Pediatric SomaSensors® (Somanetics, Troy, MI) were placed on the right and left sides of the forehead (or right only in the smaller patients) according to the manufacturer's guidelines. After an accommodation period, data collection was begun and the data from the right side were downloaded to a storage disk every 5s throughout the surgery for further analysis. The average rSO₂ value from the start of surgery until just before the initiation of CPB (preCPB rSO₂ value) was calculated. Physiological data (mean arterial pressure, arterial oxygen saturation [SaO₂], PaCO₂, rectal temperature and hemoglobin concentration) were collected at the start of surgery. As the early outcomes, the length of intubation after surgery, nights of ICU stay and mortality 1 month after surgery were evaluated.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS (ver.20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Excel-Statistics 2012 (Social Survey Research Information, Tokyo, Japan). The normality of distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Because most of the relevant data were not normally distributed, values were expressed as medians (interquartile range). $P < 0.05$ was considered significantly different.

Comparisons of the patients' characteristics, physiological data at the start of surgery and preCPB rSO₂ values between the groups were made using the Pearson chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables (Table 1).

The associations between average rSO₂ and poor

Table 1 Patient characteristics and physiological data at the start of surgery

	Infant	Child	P
Number	28	22	
Age (months)	3.5 (2–6.5)	44 (25–81)	
Body weight (kg)	5.6 (3.8–6.5)	14.8 (11.4–16.7)	
Sex (Male/Female)	13/15	11/11	0.80
Operation time (min)	161 (133–188)	139 (118–188)	0.24
Physiological data			
Mean arterial pressure (mmHg)	48 (43–53)	60 (51–66)	<0.01
SaO ₂ (%)	99 (97–100)	99 (99–100)	0.05
PaCO ₂ (Torr)	46 (40–50)	39 (36–42)	<0.01
Rectal temperature (°C)	36.8 (36.5–37.0)	36.9 (36.6–37.0)	0.50
Hemoglobin (g/dL)	9.5 (9.0–10.8)	10.7 (10.1–11.1)	<0.01

Values are expressed as medians (interquartile range). P values were determined by the Mann-Whitney U test for continuous variables and the Pearson chi-square test for categorical variables.

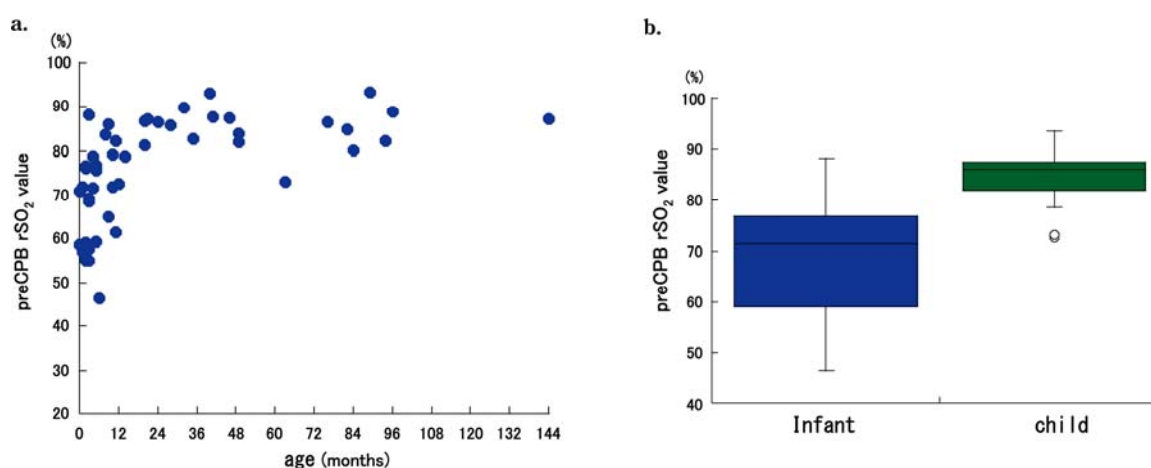


Figure 1

- a. Distribution of preCPB rSO₂ against age
 b. Comparison of preCPB rSO₂ values between the infant and child groups
 P was <0.01 by the Mann-Whitney U test between the groups.

Table 2 Association between the preCPB rSO₂ values and the early outcomes

Outcomes	unadjusted OR (P) [95% CI]	Adjusted OR by age (P) [95% CI]
Postoperative intubation for more than 6 hours	0.87 (<0.01) [0.80-0.94]	0.92 (0.06) [0.84-1.00]
ICU stay for more than 2 nights	0.83 (<0.01) [0.75-0.91]	0.86 (<0.01) [0.77-0.96]

OR; odds ratio, CI; confidence interval

Odds ratio is shown as a 1% change in rSO₂.

early outcomes (the incidences of intubation for more than 6 hours after surgery or of more than 2 nights in the ICU) were examined by binomial logistic regression analysis. To adjust one variable (age), we would need around 20 eligible patients with poor outcomes. Actually, the number of the patients who were intubated for more than 6 hours after surgery was 19 and the number of the patients who stayed more than 2 nights in the ICU was 17.

The receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to determine the area under the curve (AUC) and optimal cutoff values of preCPB rSO₂ for longer ICU stays (more than 2 nights). The cutoff value was determined as the point of the ROC curve closest to the upper left corner.

Results

As shown in **Fig. 1a**, 13 of the 28 infants showed preCPB rSO₂ values below 70%, whereas the values in all the patients in the child group were over 70%. The median values were 72% (59-77) and 86% (82-88) in the infant and child groups, respectively (**Fig. 1b**). Physiologic data at the start of surgery

are shown in the table. The mean arterial pressure and hemoglobin concentrations were significantly lower in the infant group, whereas PaCO₂ was significantly higher.

There were no patients who died within 1 month after surgery. In the binomial logistic regression analysis used to examine the association between the average rSO₂ value and poor outcomes (**Table 2**), significant relations were observed for crude odds ratios. After adjusting these odds ratios by age, preCPB values were significantly related to longer ICU stays.

The value of the AUC in the ROC curves of preCPB rSO₂ values for predicting whether the patients would stay for more than 2 nights was 0.89 (95%CI, 0.78-1.0) (**Fig. 2**). The cutoff value for the longer intubation time was 73% (sensitivity 88%, specificity 91%).

Discussion

We found that the absolute values of rSO₂ before CPB was significantly lower in the patients under 1 year old. A previous study of children scheduled for elective surgery with combined regional and

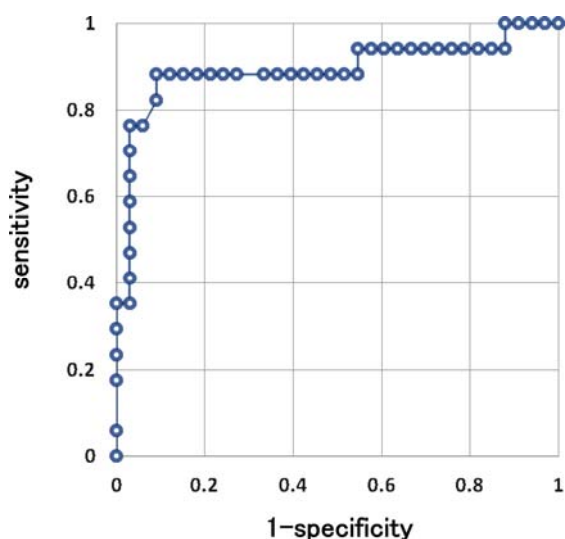


Figure 2 ROC curves of preCPB rSO₂ values for predicting whether ICU stay was more than 2 nights.

general anesthesia (the kinds of surgery are unknown) reported that rSO₂ values measured using an INVOS 5100 in children weighing more than 40 kg were about 10% higher than in those weighing up to 40 kg⁵. Another study during aortic cross-clamp of isolated aortic coarctation repair without CPB reported that changes in thoracodorsal rSO₂ measured with the INVOS 5100 were significantly greater in infants than in older children⁶. However, as far as we know, this is the first report to evaluate the relationship between the absolute rSO₂ values before CPB and postoperative outcomes by taking the effects of age into account.

The causes of the differences may be divided into the factors related to the patient and the apparatus. As a patient factor, the mean arterial pressure and hemoglobin concentration at the start of surgery in the infant group were significantly lower than those in the child group. It has been reported that the value of rSO₂ is influenced by changes in the cerebral blood flow (CBF), cerebral metabolic rate, SaO₂, and hemoglobin concentration⁷. It is also reported that cerebral autoregulation is immature in infants⁸. Accordingly, low arterial pressure may cause low CBF. Thus, the low mean arterial pressure and hemoglobin concentration seen in the infant group might contribute to the lower preCPB rSO₂. On the other hand, the higher PaCO₂ seen in the infant group might not affect the rSO₂ values, because high PaCO₂ rather increases CBF.

With regard to the apparatus, the rSO₂ value measured with the INVOS 5100 is calculated on the basis of the modified Beer-Lambert law⁹. In this

law, optical path length, which is one of the most important factors to calculate the rSO₂ value, is related to the hemoglobin concentration, skull thickness and the cerebrospinal fluid layer⁹. Indeed, it has been reported that the rSO₂ value measured with the INVOS 4100 is affected by these factors in cardiac surgical and neurosurgical patients¹⁰. Accordingly, the difference of skull thickness and the cerebrospinal fluid layer may affect the values when comparing patients whose age is under 1 year and those more than 1 year old. In addition, we used the same INVOS 5100 pediatric sensor for all the children. There is a possibility that a difference in the size of the head might influence the absolute rSO₂ value. Actually, it has been reported that the INVOS 5100 pediatric sensor shows rSO₂ values around 10% higher than an adult sensor in the same pediatric surgical patients⁵. This finding suggests that a relatively larger sensor may give lower values as shown in our infant group. Recently, the INVOS 5100 neonatal sensor has become available for infants weighing under 5 kg. However, it was reported that the rSO₂ values were almost the same when the INVOS 5100 pediatric and neonatal sensors were used for the same neonates¹¹.

Even after adjusting for age, the preCPB rSO₂ value was significantly related to the early outcome, that is, longer ICU stay in the logistic regression analysis. Moreover, the AUC value for the ROC curves of the preCPB rSO₂ value used for predicting longer ICU stay was 0.89, which indicated that the rSO₂ value before CPB was highly associated with the early outcomes in pediatric VSD surgery. A previous study of 143 pediatric patients who underwent repair of congenital heart disease with CPB also demonstrated that perioperative death was related to the rSO₂ value before induction of anesthesia¹². A recent study on adult cardiac surgery with CPB reported that the preoperative rSO₂ value was reflective of the severity of cardiopulmonary dysfunction, as well as being associated with short- and long-term mortality and morbidity (the cut-off level was equal to or below 50%)⁴. This is because rSO₂ indirectly reflects the adequacy of the systemic circulation and cardiopulmonary function. These findings suggested that the rSO₂ value before induction of CPB may be related to postoperative outcomes, assuming that it continuously reflects the primary cardiopulmonary function after anesthesia.

The cutoff value of preCPB rSO₂ for the longer

intubation time was 73%, which seems high. Indeed, a previous study reported that baseline rSO_2 breathing room air was approximately 70% in acyanotic patients¹⁾. However, the normal rSO_2 values are still unknown, especially in pediatric patients with congenital heart disease as shown in this study: The median values were 72% in the infants and 86% in the children more than 1 year old. Accordingly, the normal value and cut-off level will be revised as evidence is accumulated in the future.

A limitation of this study is that it is a retrospective study with a small number of patients, although there have been few studies evaluating the significance of rSO_2 monitoring in congenital heart disease monopathy as in our study. A prospective study with large number of subjects will be necessary to evaluate the significance of the preCPB rSO_2 value to predict the outcomes, including longer and cognitive ones. We must also verify the present findings in other types of congenital heart disease. The causes of the lower value in the infants will be also examined by further studying the physiological differences. Another principal used to measure rSO_2 is spatially resolved spectroscopy methodology. When a machine employing this methodology was used, it was reported that rSO_2 values were not affected by the hemoglobin concentration, skull thickness or cerebrospinal fluid layer¹⁰⁾. Accordingly, we will use such a machine to distinguish the causes of age differences, considering factors related to the apparatus.

In conclusion, the preCPB rSO_2 value in pediatric VSD surgery was significantly lower in infants than in older children. The causes of the differences were not elucidated in this study, however, they may be related to factors involving the patient and/or apparatus used. Even after excluding the effect of age, the preCPB rSO_2 values were significantly related to the early outcome. The cause of the lower value in the infants and the significance of the preCPB value in pediatric cardiac surgery need to be further evaluated.

References

- 1) Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, et al: Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 1365–75.
- 2) Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, et al: Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; 13: 51–4.
- 3) Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, et al: Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know—a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 154–9.
- 4) Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, et al: Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 58–69.
- 5) Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, et al: Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 384–91.
- 6) Berens RJ, Stuth EA, Robertson FA, et al: Near infrared spectroscopy monitoring during pediatric aortic coarctation repair. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 777–81.
- 7) Morimoto Y, Niida Y, Hisano K, et al: Changes in cerebral oxygenation in children undergoing surgical repair of ventricular septal defects. *Anaesthesia* 2003; 58: 77–83.
- 8) Hayashida M, Kin N, Tomioka T, et al: Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2004; 92: 662–9.
- 9) Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, et al: Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999; 82: 418–26.
- 10) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, et al: Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007; 106: 458–62.
- 11) Morris N, Pichler G, Pocivalnik M, et al: Cerebral regional oxygen saturation ($crSO_2$): are different sensors comparable? *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 1132–4.
- 12) Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, et al: The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg* 2005; 190: 260–3.

関連学会印象記

International Anesthesia Research Society
(IARS) 2015

赤堀 貴彦*

3月21日から24日まで米国ハワイのホノルルで開催された International Anesthesia Research Society (IARS) 2015 年次集会に参加した。出発前は他の学会抄録の締め切りに追われたものの、追加データ取得後になんとかぎりぎりで登録することができ、少々晴れやかな気持ちで参加することができた。今回の IARS Annual Meeting は、開催地がハワイで日本の春休み期間中ということもあり、私のモチベーションは非常に高く、妻や娘達も楽しみにしていた。そのため演題不採択の場合は、私が家庭内で信頼をなくす可能性があった。正月休み中に演題採択が無事決まった時は、正直胸をなでおろした。

ハワイと日本の時差は 19 時間で、日本時間で午前 2 時に到着したが、現地時間は朝 7 時となる。空港内は冷房で寒かったが外に出るとすでに日差しが強く、さっそくハワイに来たことを実感できた。ハワイ到着後、電子メールで学会アプリの

案内がきたためさっそく携帯電話からダウンロードした。最近、日本の学会でも頻用されている学会アプリであるが、同様にタイムテーブルの確認などができた。われわれのように移動手段をレンタカーにする場合、カーナビや簡単な調べものもできるスマートフォンは、海外の学会参加時も必須アイテムだと感じた。今回、学会の雰囲気を感じたいと学会参加のためにドレスアップした時の暑さを考えて、敢えて開催会場のヒルトンハワイアンビレッジに宿泊した。ヒルトンハワイアンビレッジは 9 つの棟とレストラン、バー、バザール、プール、ビーチのあるまさにビレッジで、学会会場は同じ敷地内ではあるが離れており、学会の雰囲気を味わった直後にリゾート気分を味わえるという一挙両得な環境であると感じた。学会会場は 1 フロアを使用しており、広大なロビーには数社による機械展示が行われていた。ポスター発表などは 5 部屋を使って行われた(写真 1~3)。



写真 1

*愛知医科大学麻酔科



写真2

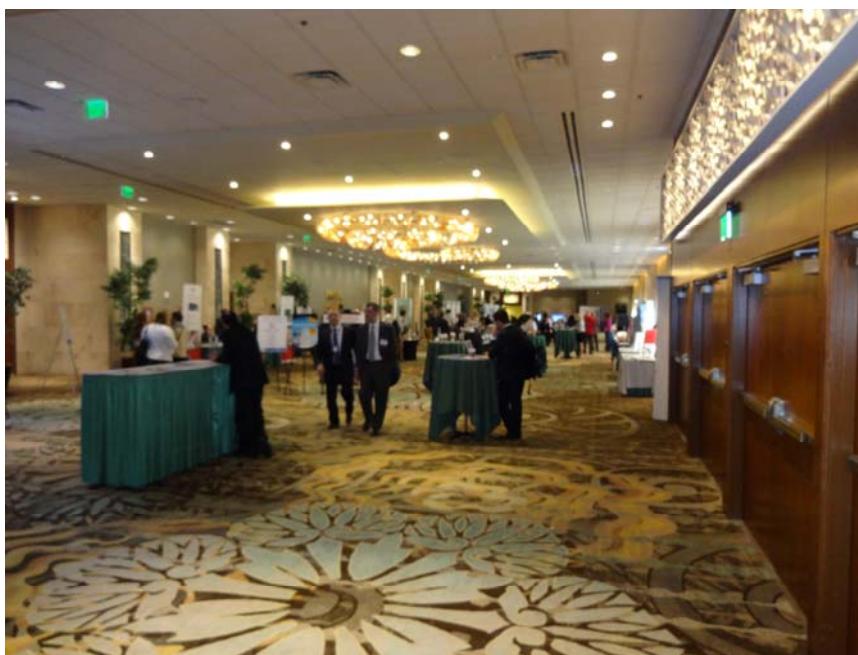


写真3

学会は昼過ぎには終了してしまう日が多く、「ハワイをエンジョイしろ」という学会からのメッセージだと勝手に解釈した。実際発表の前日に私はサーファーの聖地ノースショアの砂浜でのびのびと発表の練習をすることができた(写真4)。

発表の日にはアクシデントが起こった。海外での発表の経験の少ない未熟な私の助けをしてくれるはずであった直属の上司が、急遽ほかのセッションの座長をしなくてはならなくなった。元々の座長は『Family emergency』で帰ったらしい。

開催地がハワイであるだけに疑りたくもなるが、とにかくそうらしい。発表の練習はそれなりにし、想定される質問の答えも準備はしてきたが質問そのものを聞き取る自信はあまりなかった。そんな困っている私に助けの手を差し伸べてくださったのが、名古屋大学(発表当時)の足立先生である。私とは初対面であるにも関わらず、急なお願いを聞き届けてくださった足立先生には感謝してもしきれない。この場をお借りして重ねて御礼申し上げます。多少の緊張もあり、練習通りとは



写真 4

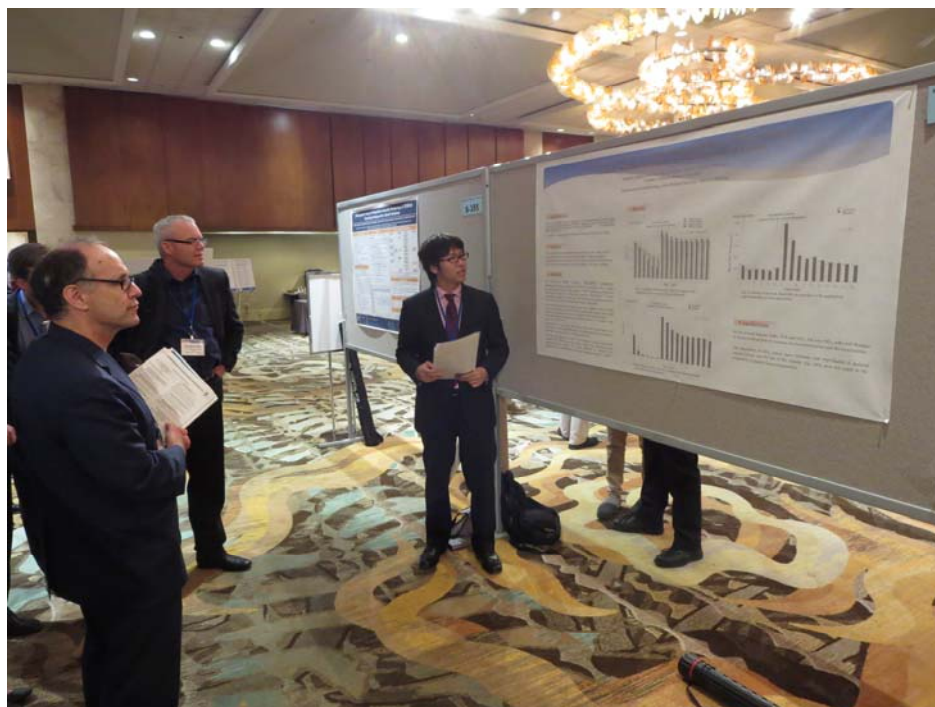


写真 5

いかなかったが、発表は何とか満足いくできであった(写真5)。質問の内容はなんとか聞き取ることができたが、用意していた答え以外のことはすぐに英語で答えられず足立先生に助けていただいた。次の国際学会発表の際は、自分で回答できるようにならなければと感じた。今回の発表は、若い麻酔科医や研修医によるボランティアからデータを取得した臨床研究についてであった。余談になるが、麻酔科医不足と言われる東海地方は常にぎりぎりの人数で臨床の現場を維持しているため、被験者の確保も今回の発表に至る過程で最も苦勞した点であり、その研究成果を今回発表

でき、一区切りがついた印象を持った。

今回、私の発表は従前からの紙ポスターで行ったが、一部は E-poster であった。これはアメリカ麻酔学会 (ASA) 年次集会では 2 年前から完全導入されており、紙製等のポスターを持参しなくても事前に Web 登録しておいた自分のポスターが会場で使用できるというシステムである。遠方からの参加者にとって、大変助かるシステムである。ASA 年次集会のそれは、発表順に時間がくると自動的に画面が切り替わる。一見すばらしいシステムであるように思えるが、自分のポスターの確認が直前にできないし演題ごとに座長が発表時間

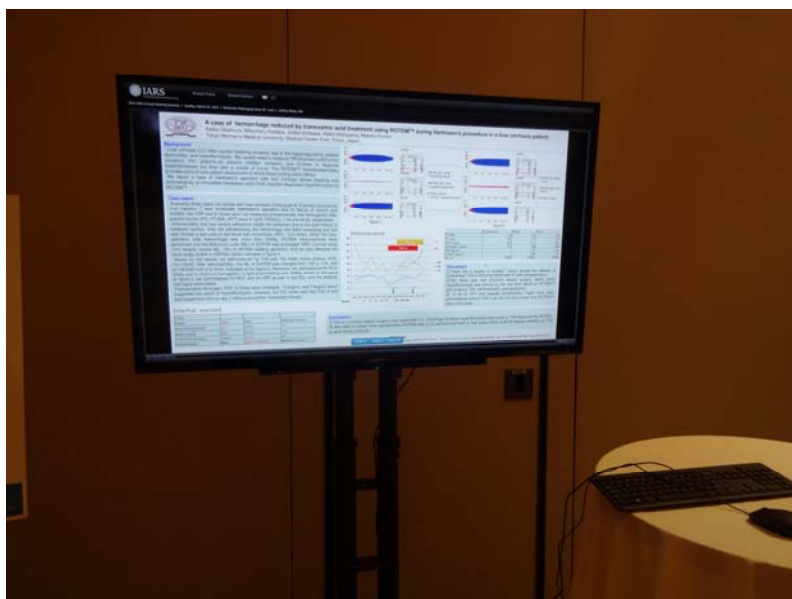


写真6



写真7

を調整するということができないという欠点がある。しかし、今回の IARS 年次集会の E-poster では、座長が画面を切り替えることができ、セッション中以外は、誰でも画面を切り替えてポスターを閲覧でき大変使い勝手良かった(写真6)。日本の学会ではまだまだあまり使用されていないが、すばらしいシステムであり今後広まっていく可能性を感じた。

発表後は解放感で満たされ、その状況で味わうシーフードとワインは最高であった。帰国は学会終了の翌日であったので、その間は全力で家族サ

ービスに徹した。ホテルも移動し、アウラニのディズニーホテルに宿泊した。ホテルのサービスもこれ以上ないほど良く、プールやイベントも充実していた。東京では何時間も待つて会うことのできるキャラクターがガーデンやプールサイドを普通に歩いており、ディズニーファンである私達一家にとっては感動の極みであった(写真7)。

帰国すると日本はまだ肌寒く、翌日からすぐに手術室業務に集中治療室当直と、一気に日常に引き戻されたが、楽しく学問的にも充実したハワイでの1週間であった。

関連学会印象記

日本麻酔科学会第 62 回学術集会

楠 本 剛*

日本麻酔科学会第 62 回学術集会が京都大学大学院 医学研究科 侵襲反応制御医学講座教授、福田和彦先生を大会長として、2015 年 5 月 28 日から 30 日まで日本麻酔科学会の本拠地である神戸市の神戸ポートアイランドで開催された(写真 1)。本学会は麻酔科学の最も主要な学会であり、今回も 9,000 人を超える参加者が集まった。今大会のテーマは「麻酔科学を考え、麻酔の将来を拓く」である。テーマから今大会の主旨を「麻酔科医師に必要な麻酔科学という学問を臨床・研究・教育という柱を軸に基礎から応用まで発展させることである」と自己解釈した。演題のカテゴリーは麻酔科学の歴史から臨床・研究・教育と多彩であり、約 1,070 の一般演題から約 900 演題が採択された。その中から優秀演題セッション、ポスター

ディスカッション、ポスター発表などが行われた。また、これから専門医を目指す若手医師と専門医取得者を対象とするリフレッシャーコースは 45 講演行われた。特にリフレッシャーコースでは、重要と思われるテーマは毎年繰り返し企画されており、また現時点でトピックとなるテーマが組み込まれているように思われた。今回の学会ではたくさんの興味深い演題やシンポジウム、企画が準備されていたが、同時に 20 以上の会場でセッションが進行していたため、興味のある全てのセッションに参加することができなかった。今回、麻酔科学会のトピックと考えられるものや、特に興味深かったセッションを紹介する。

麻酔科学会のトピックとして、「最新のバイオマーカーを治療と研究に取り入れる」では、バイ

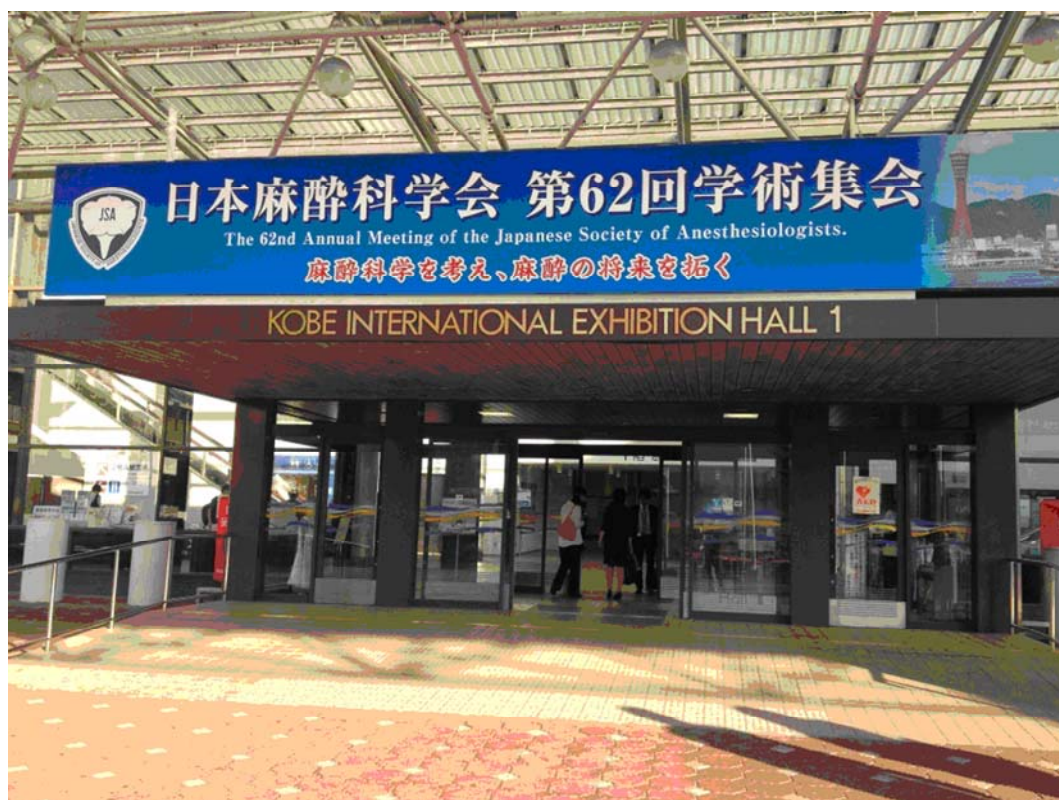


写真 1

オマーカーを指標にした心臓、腎臓、脳等の重要臓器障害に対する治療の意義、現状、問題点の発表があった。特に「敗血症性凝固異常の早期診断と治療に関する提言」では、敗血症患者がDICを合併した場合に高死亡率となる背景から、敗血症診断マーカーであるPresepsinとProtein C活性を用いて敗血症性凝固異常の診断基準を講演者らが独自に作成した。また、静注用免疫グロブリンが炎症性マーカーを有意に低下させ、急性期DIC診断基準スコアや凝固系のマーカーを制御した事を示した。敗血症性凝固異常患者の予後改善を期待させる発表であった。

次に、「救命士の気管挿管(救命率を上げるためのシステム)」では、福島県における救命救急士による気管挿管の教育体制の発表であった。十分な知識を習得させるために筆記試験の合格ラインを高く設定し、実習の終了条件に挿管が成功した回数を設けていた。「院外心停止症例における救急救命士による気管挿管は救命率向上をもたらしたかー全国ウツタイン様式登録の解析からー」では、救急救命士と医師の連携のもとで病院前医療体制の整備・強化が進んでいる背景から、救急救命士による気管挿管の使用状況と救命効果の発表であった。上記の発表から、救命救急士は状況に応じて気管挿管に時間をかけるよりは、胸骨圧迫や除細動をしながら早く医療機関へ移送することを求められていると考えられた。

興味深かったセッションとして一つ目は、「循環領域研究によるキャリアアップ～スタートアップからキャリアデザインまで～」である。循環領域の研究は多岐に渡る。「腎移植レシピエントにおける術前の左室拡張能と術後の肺水腫発症との関連性についての検討」では、腎移植患者が術前に左室拡張能障害を合併した場合、術後肺水腫を発症する危険因子となるという発表であった。「心臓血管手術後の視覚機能障害」では、前向きに術前に視覚検査を行い術後視覚障害の発生頻度の発表であった。また、心臓血管手術後の視覚障害の原因として塞栓や虚血があることを示すデータや、視覚障害が発症した場合にいかに関与するかの術後の生活の質を低下させるかを認識させられた。「低用量カルペリチドによる腎保護作用」では、弓部大動脈血管置換術における低用量のカルペリチドが術後腎障害の発生率を低減させるという発表があった。また、カルペリチドの使用に伴う低血圧の発生率も増加しなかったことで心臓大血管手術の腎障害に対する治療戦略の一助となると思われた。「小児における超音波ガイド下末梢血管カテーテル留置」、「血行動態モニタリングに関する研究」、「脈波伝播時間を用いた心拍出量測定」についても日常の麻酔に密接に関連した有用な発表があった。演者の先生方

の講演を聞いて、とてもよく普段の麻酔を観察し、熟慮され、疑問点を明確にされているように思われた。昨今までに循環領域研究は出尽くした感があるが、まだまだ研究の材料はあるように思われた。その研究材料の発見の基礎にあるのが普段の臨床麻酔にあるように思われ、日常の麻酔計画から麻酔後の患者観察までを真摯に取り組むことの重要性を強く認識させられた。

二つ目は、「高齢者の周術期循環管理」である。「循環器系の加齢変化と老年症候群」では、加齢による循環器系の生理的变化とそれに伴う様々な症候群について詳細な解説があった。「高齢者の周術期循環管理(拡張能評価を中心に)」では、近年高齢者に収縮能が保たれているが拡張能が低下した心不全患者が増加していること、診察で拡張能低下の存在を認識することの重要性、超音波検査の組織ドプラーを使用した診断法、病態生理、治療戦略についての解説があった。「高齢者の非心臓手術における循環管理：区域麻酔 vs. 全身麻酔」では、高齢者の循環管理における麻酔法の選択についての注意点の解説や、区域麻酔が医療経済的にも第一選択とすべきとの結論であった。麻酔方法の選択については患者の状態は勿論、医療経済的にも苦慮することがあるが、今後の臨床麻酔への光明となるような講演であった。「高齢者の心臓手術の循環管理(カテーテル治療を含めて)」では、2年前に保険適応となった経カテーテル大動脈弁植え込み術で管理に難渋した麻酔経験の症例提示があり、近未来に訪れる超高齢化社会における高齢患者の循環管理において、基礎知識の重要性と新たな治療戦略に習熟する必要性を再認識させられた。

三つ目は、「周術期における血中乳酸値測定の意義」である。乳酸値の生理学的変化と血中乳酸値測定が様々な臨床での循環管理の指標になり得ること等の解説があった。私も日常の臨床麻酔で乳酸値の測定の重要性は知りつつも、その位置づけについては戸惑いを覚えていた一人である。最近、簡便に乳酸値を測定できる医療機器が普及し始めたこともあり、今後は乳酸値に関連した循環管理の臨床研究が活発になると思われる。

また、我々の麻酔科教室から4名が一般演題を発表した中で、「カテーテル関連感染の研究のための新しい評価法：カテーテルの往復運動の重要性」(原賀勇壮)が最優秀演題賞を受賞した(写真2)ことは荣誉なことであった。来年は我々の教室からもっと多くの演題を発表できるように努力していきたい。

今年の学会会場は、神戸ポートアイランドに立つ神戸ポートピアホテルと神戸国際展示場で行われたが、ここは大阪湾に面して風光明媚であり、神戸の市街地までのアクセスも良好であり、昼間



写真2

の学会だけでなく学会後の夕食会も含めて有意義な時間を過ごすことができた。来年度は九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学の外須美夫教授を会長として第63回学術集会が5月26日から5月28日まで福岡県の福岡国際会議場、マリニメッセ福岡、福岡サンパレスホテル&ホールで開催

される。福岡は学術集会の開催地としては特に人気のある都市の1つであり、多数の参加者が参加するものと思われる。昼間は積極的な意見交換を行い、夜は日本有数の繁華街である中洲で旨い料理を食べながら充実した学会期間を過ごしたい。

関連学会印象記

第79回日本循環器学会学術集会

坂本 隆史*

4月24～26日の3日間、熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学教授と国立循環器病研究センター副院長を兼務されている小川久雄先生を会長として第79回日本循環器学会学術集会が大分で開催された(写真1)。「日本初—最新の循環器病学、Late-breaking Cardiovascular Medicine From Japan」がテーマであり、参加者は18,287名にのぼった。今回は大阪国際会議場、リーガロイヤルホテルなどの中之島会場に加えてグランフロント大阪が会場として用いられており、国内最大規模の学会であることを象徴していた。学会は海外からの招待演者による特別講演、プレナリセッション、シンポジウム、Late Breaking Clinical Trials (LBCT)などを中心に多くの発表、議論が行われた。

まずは学会の花形であるLBCTの中で循環制御に関わるtrialを紹介したい。

①SYMPPLICITY HTN-Japan

自治医科大学の苅尾七臣教授より日本で行われた難治性高血圧症に対する腎除神経治療の結果が報告された。腎除神経治療は腎動脈血管内より低周波エネルギー出力デバイスで腎交感神経を除神経することで血圧を低下させることを目的とした新規治療法であり、本邦発のエビデンスとなるということで注目を集めていた。しかし米国で同時期に行われていたSYMPPLICITY HTN-3で腎除神経治療の有効性が示されなかったため、本試験も当初100名の参加を予定していたが41名(腎除神経治療群22名、コントロール群19名)の登録で早期中止となった。この2群を6か月間観察したが、主要有効性エンドポイントである外来での収縮期血圧の変化は腎除神経治療群とコントロール群で有意差は認めなかった。また24時間血圧も有意差を認めなかった。その理由の一



写真1

*九州大学病院循環器内科

つとして試験の早期中止が考えられ、悔やまれる結果であった。

②AQUAMARINE 試験

近年心不全治療において新しい機序の利尿薬としてバズプレッシン V2 受容体阻害薬である tolvaptan (TLV) が使用されている。推定糸球体濾過量 15~60mL/分/1.72m² の腎機能障害を合併した急性非代償性心不全に対する TLV の急性効果について多施設で検討した AQUAMARINE 試験の結果がフローニンゲン医科大学の末松祐哉先生より報告された。急性心不全で入院した患者を 6 時間以内に TLV 群(108 名)と通常治療群(109 名)に無作為に割り付けた。主要エンドポイントである 48 時間で得られる尿量は、TLV 群では通常治療群と比較して有意に増加していた。副次エンドポイントの一つである呼吸苦も TLV 群で有意に改善していた。また TLV 群は有意に体重減少をきたすが血圧の低下は少なかった。一方で腎機能の悪化(血中クレアチニン値が 0.3mg/dL 以上上昇と定義)は TLV 群と既存治療群で有意差を認めなかった。以上より腎機能障害を合併した急性非代償性心不全への TLV の有用性を示唆する報告であった。

③SUPPORT 試験

高血圧の既往のある心不全に対して既存治療法への ARB である olmesartan を追加することの有効性を多施設で検討した SUPPORT 試験の結果が東北大学循環器内科の坂田泰彦先生より報告された。NYHA II-IV 度の安定した心不全で、ACE 阻害薬±β遮断薬を服用している患者を無作為に olmesartan 追加群と対象群に割り付け、4.4 年間(中央値)の観察が行われた。左室駆出率は 50% 強と比較的保持された患者群であり、クレアチニン 3mg/dL 以上は除外された。主要エンドポイントは全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全増悪による入院の複合エンドポイントであり、観察期間中に olmesartan 群で 33.2%、コントロール群で 29.2%にイベントが発生したが有意差は認めなかった。一方で腎機能の悪化は olmesartan 群で有意に高率であった。サブ解析では ACE 阻害薬と β 遮断薬の両薬剤を服用している症例への olmesartan 追加は有意に主要エンドポイントを増加、全死亡を増加させるとの結果であった。以上より高血圧の既往のある既存薬服薬中の心不全に対する olmesartan の追加は、臨床経過を改善せず、腎機能を悪化させ、ACE 阻害薬+β遮断薬への olmesartan の追加は心血管イベントの増加と関連する可能性を示唆すると結論されていた。

今回の学会ではプレナリーセッションとシン

ポジウムで基礎研究を重視したセッションが数多く企画されていたことが大きな特徴の一つであった。心不全、動脈硬化、不整脈、急性冠症候群、高血圧症の各領域について基礎から臨床までの最新知見を元にした議論がなされていた。筆者は自治医科大学の苅尾七臣教授が企画された「循環器領域の交感神経 副交感神経へのデバイス治療にむけて：基礎から臨床への最先端」というプレナリーセッションでの発表の機会をいただいたので、セッションの概要について触れたい。

近年治療抵抗性高血圧や心不全を対象として、腎除神経治療や圧受容器刺激療法などの局所の自律神経にアプローチすることにより降圧や心血管保護効果を狙う非薬物治療法が臨床応用されてきている。このような背景のもと、自律神経を標的とした新規デバイス治療に関する動物実験や臨床試験の有効性や安全性に関する最新情報を総括し、今後の展開を議論することが主旨であった。まず SYMPLICITY HTN-3 の主導医師であるシカゴ大学の George Bakris 教授がセッションの state-of-the-art として難治性高血圧へのデバイス治療の現状について講演された。難治性高血圧に対する腎除神経治療は 3 年以上にわたって外来血圧を 20~25mmHg 低下させると報告されてから、全世界で 6,000 名以上に行われている。前述したように対照群としてシャム手技群を置いた初めての比較試験である SYMPLICITY HTN-3 で、「難治性高血圧症に対する腎除神経治療は安全性には問題ないが、有効性は示せなかった」との衝撃的な結果が発表された。その結果から腎除神経の焼灼部位や焼灼されていることの確認方法などの問題点が浮き彫りとなり、有効な患者群の抽出方法などを含めて今後の課題であるとされた。また、自治医科大学の苅尾七臣教授は SYMPLICITY HTN-Japan の結果を元に、病態生理に基づいた患者選択、治療デバイスや手技の改良、24 時間血圧測定による治療効果判定の重要性について提言された。また Baker IDI Heart & Diabetes Institute の佐田悠輔先生は腎除神経の臨床データおよび基礎実験の結果から慢性腎臓病を有しない患者群の方がより腎除神経治療の恩恵を受けられる可能性があるとして報告し、腎除神経治療の患者選択手法の一つを示唆した。

九州大学の廣岡良隆教授は心不全での自律神経のアンバランスが病態形成に重要であることを背景に慢性心不全に対する動脈圧反射賦活化療法や迷走神経刺激療法の現状を総括され、今後の期待について述べられた。国立循環器病研究センターの杉町勝先生からは慢性心不全に対する迷走神経刺激療法について、臨床応用の礎となったラットを用いた自験例の振り返りから、迷走神経治療の臨床試験結果および今後の期待につい

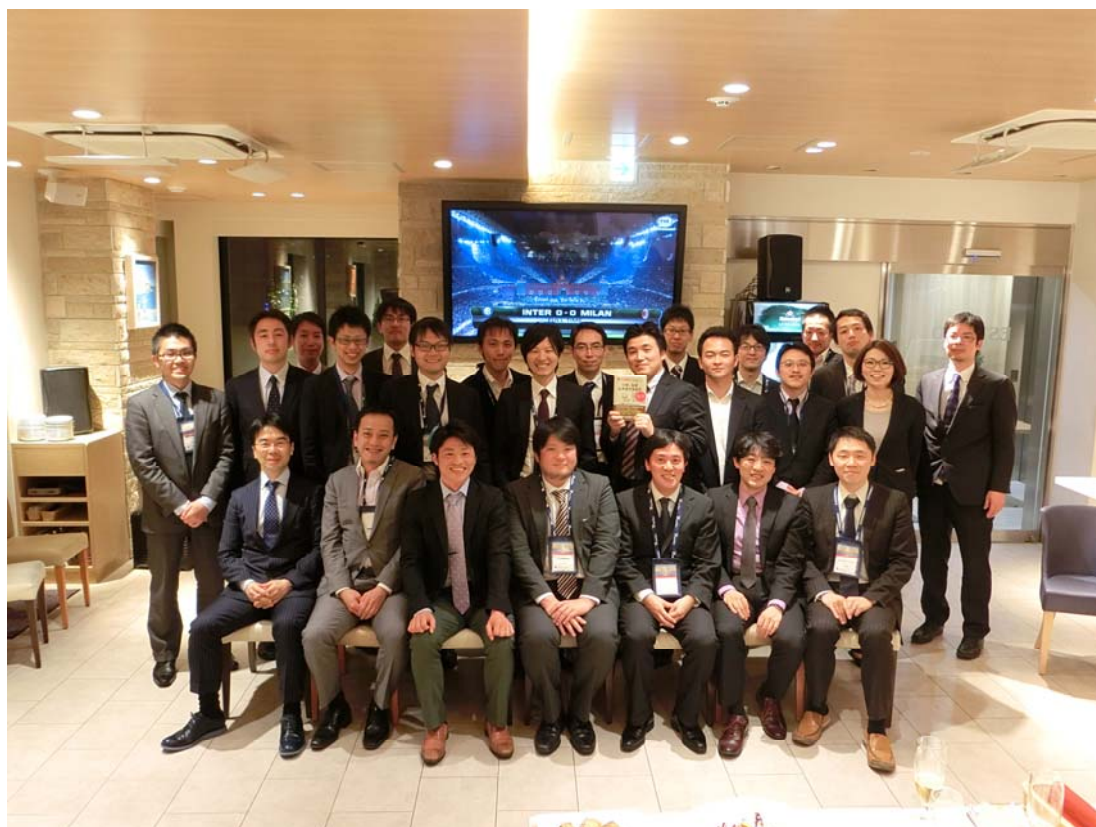


写真2

て報告された。筆者は急性心不全に対する動脈圧反射賦活化療法は賦活化した交感神経活動を中枢から強力に抑制することにより、血行動態を劇的に改善することを報告し、新しい治療ターゲットとなる可能性について示唆した。以上より循環器疾患における自律神経の重要性および治療標的としての可能性を再認識し、今後の展開を期待させる非常に有意義なセッションであったと感じた。

日中の熱いセッションの終了後には大阪の各地で様々な会合が開かれており、学会参加の楽しみの一つである。近年、質の高い心不全診療を志す40歳以下の若手医師の集まりとしてU-40心不全ネットワークが立ち上がっており、筆者もその会合に参加した(写真2)。大学の垣根を越えた同

世代の循環器内科医との横のつながりは、深夜までやまない心不全談義から臨床試験の立ち上げまでその活動が広がっており、筆者自身も大きな刺激を受けている。このネットワークは現在もメンバー募集中であり、希望される方はホームページやfacebookを参照していただきたい。

第80回日本循環器学会学術集会は東北大学大学院医学系研究科循環器内科学の下川宏明教授を会長として仙台市で開催される予定である。テーマは「日本の循環器病学の過去 現在 未来—東日本大震災復興5周年—」であり、80回の節目を記念した企画や東日本大震災から得た知見についての企画がなされているようである。学会での熱い議論もさることながら東北のグルメや観光も含めて今から非常に楽しみである。

関連学会印象記

第 92 回日本生理学会大会

福 家 聡一郎*

第 120 回日本解剖学会総会・全国学術総会 第 92 回日本生理学会大会合同大会が 2015 年 3 月 21 日から 23 日の 3 日間、神戸国際会議場・展示場で開催されました。日本生理学会大会の大会長は大阪大学医学部統合生理学の岡村康司教授で、テーマは「からだのフロンティア～知る・深める・極める」でした。

私は市中病院で循環器内科医として勤務していますが、縁あって「生理学モデルを基礎とした循環器病診断・治療」のシンポジウムに呼んでいただき、生理学大会には初めて参加しました。シンポジウムの中には宇宙医学をテーマにしたものもあり、こういった基礎研究があつてこそ未来の我々の生活や医療が支えられていくのだろうと漠然と感じました。解剖学や生理学が重要であることは重々承知しているのですが、日常診療では自分の関連分野以外はほとんど医学生のとくに習ったレベルのことしかわかりませんので、様々な分野の多岐にわたる基礎研究に関しては全く自分の理解が追いつかない状態で、

ベンチとベッドサイドの距離をあらためて実感しました。

ポスター会場の先頭に、受賞演題が全会期にわたって掲示されていました(写真 1)。我らが循環グループからも受賞された演題もあり、うれしい限りです。受賞演題としては、入澤記念若手賞に国立循環器病研究センター、清水秀二先生の「心房マイクロダイアリシス法による心臓自律神経活動の定量化と心不全治療のための心臓保護薬の検索」、大阪大学、古谷和春先生の「ムスカリン M2 受容体依存的 GIRK チャンネル活性化におけるパーシャルアゴニスト作用の分子機構と制御」、広島大学、石井圭先生の「ヒト片腕運動時にみられる骨格筋コリンおよびβアドレナリン作動性血管拡張」の三題が受賞されていました。また、入澤記念循環賞に広島大学、松川寛二先生の「動脈血圧受容器の昇圧に対する反応性：自発運動時およびフェニレフリン投与時の比較」が受賞されていました。受賞された先生方、大変おめで

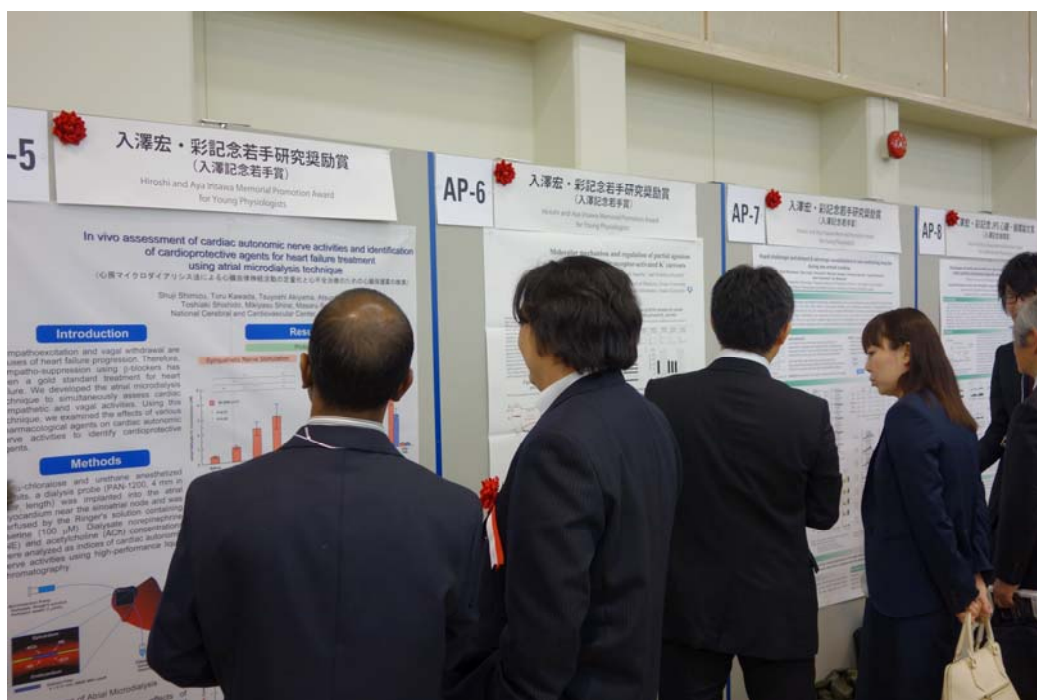


写真 1

*岡山赤十字病院循環器内科

とうございます。

専門的な話についてはゆけないので、教育講演の聴講が良いのではないかと思います、合同教育プログラム4を聞いてみました。順天堂大学、坂井建雄教授の「西洋医学における解剖学と生理学の系譜」という講演でしたが、ギリシア時代はおもに哲学と解剖学を母体としていた西洋医学が、中世から近代になって機能を実証するようになり生理学が分かれてきたことを、多くの医学書古典の記載や挿絵などを示された内容の濃いお話でした。古代から中世は、昔から伝わる成書の記載は絶対に間違っていないと考えていたようですが、これだと学問の発展としては遅くなります。現代のように、多くの医学者が自由に仮説を立てて自由に研究できる時代は、恵まれていると感じました。

3日目のシンポジウムで、やっと出番です。テーマは「生理学モデルを基礎とした循環器病診断・治療」で、国立循環器病研究センターの杉町勝先生と清水秀二先生がオーガナイザーを務められました。シンポジウムの概要としては、循環器疾患において、血圧・血流などの実測できるデータから心・血管の生理機能をどのように評価し、治療介入すべきかを生理学的観点から議論することです。

まず1題目は福井大学、重見研司教授の「左心室大動脈結合状態のモニタとその臨床応用」でした。Cardio ankle vascular index (CAVI)の健診データから、収縮末期エラストランスや左心室大動脈結合状態を概算できることを示されました。それを応用し、周術期や集中治療領域でのモニタリングに応用する準備をされているとのこと。臨床に使用されれば、強心剤や血管作動薬の調節をするのに大変役立つに違いないと思いました。

2題目は自治医科大学、宮下洋先生の「脈波解析による中心血圧推定の臨床応用：現状と課題」でした。中心動脈圧の推定に関して、臨床使用されている2種類の測定原理の機器の計測の妥当性と問題点を論じられました。推定の前提として大動脈から橈骨動脈の血管特性が一定であることですが、その血管特性が西洋人と日本人では異なることや、圧較正に上腕動脈のカフによる圧測定を使用していることが、中心動脈圧推定の正確度を落とすということでした。

3題目は国立循環器病研究センター川田徹先生の「動脈圧反射の圧入力に対する方向依存性と動脈圧反射活性化治療」でした。動脈圧反射受容体への圧入力を、漸増型と漸減型にした場合の動脈圧低下効果について述べられていました。漸増型とした場合により動脈圧低下効果が高いとのこと、高血圧治療に対する植込み型頸動脈洞刺激デバイスの効果をより高める可能性があります。

4題目は私の「低周波領域での肺動脈入力インピーダンス上昇により、右室-肺動脈カップリングが悪

化する」でした。ヒトで肺動脈幹の圧と流速を同時収集して、圧増大係数と肺動脈の入力インピーダンスを検討し、また右心室の圧と流量を計測して右室-肺動脈カップリングを推定し、それらの関係を見たものです。肺高血圧では正常に比べ第1ハーモニック、第2ハーモニックのインピーダンスが上昇していました。また、圧増大係数の上昇に伴って右室-肺動脈カップリングの低下が認められました。肺高血圧では低周波領域の入力インピーダンスが上昇し反射波の増大をきたし、それにより一層、右室-肺動脈カップリングの低下をきたしていると考えられました。肺高血圧の治療において、反射波の影響も十分考えてゆかなければならないと思います。

5題目は大和成和病院、畝大先生の「CABG術中グラフト流量計測と壁応力：生理学と解剖学から術後成績を予測できるか？」でした。冠動脈バイパス術中における、大伏在静脈グラフトの流速を計測することにより、1年後のグラフト開存を予測できるかどうかを検討されていました。1年開存率は65%で、グラフト流速のみが独立した予後予測因子であり、ROCプロットからはcut off値は31mL/分とのことでした。しかし感度、特異度ともに約65%と低く、ほかの要因も影響していそうです。

6題目は九州大学、朔啓太先生の「左室補助装置による完全機械的減負荷は虚血再灌流モデルにおける梗塞サイズを最小化する」でした。イヌの心筋梗塞モデルに左室補助人工心臓(LVAD)による補助を行い、補助の程度による心筋梗塞縮小効果を検討されていました。部分補助では31%の梗塞縮小効果が得られましたが、完全補助では88%の梗塞縮小効果が得られたとのこと。重症心筋梗塞の急性期治療戦略は現在は早期再灌流療法第一で薬物での心筋保護効果に期待するのみですが、経皮的LVADが使用可能になれば治療戦略のパラダイムシフトが起こるかもしれません。

シンポジウムの聴衆は顔見知りも多く、和やかな雰囲気ではありましたが、活発な討論もあり、非常に聞きごたえがありました。オーガナイザーおよびシンポジストの皆様、お疲れ様でした。

レクリエーションとしては、3月21日の夜に第37回循環グループディナーが南京町で開催されました(写真2)。世話人は岐阜大学の森田啓之教授で、学生時代は神戸で過ごされたとのこと、満を持してのディナー会場だったようです。中華料理でしたので円卓でのディナーとなり、大学生以来25年ぶりぐらいに紹興酒を飲みましたが、同じ卓の先生方ともお酒を酌み交わしながら与太話や学問の話をしていただき大変有意義な会となりました。私の話に付き合っていたいただいた先生方、大変ありがとうございました。

神戸は学会出張に来るぐらいで、岡山からも近くいつもはとんぼ返りですが、今回は時間もあったの



写真 2



写真 3

で少し観光してみました。灘の酒蔵の利き酒コーナーでは数種類のお酒を飲み比べることもでき、端麗辛口のお酒が多く、大変満足しました(写真3)。また、旧道が東西にはしっており、そこをてくてく歩くと、約1kmごとに酒蔵が続きます。天気の良いと気持ちよく「利き酒・ぶら散歩」ができて、お酒が好きな方にはとてもおすすめです。

来年の第93回日本生理学会大会は、2016年3月22日から3月24日に札幌コンベンションセンターで開催されるとのことです。まだ寒い北の大地でしょうが、寒さを吹き飛ばすような熱い大会になるのではないかと思います。私もぜひ参加したいのですが、平日ですので外来が休めるかどうか、今から心配です。

留学速報**留 学 記**

尾 前 毅*

はじめに

フロリダ州マイアミ市は、北米大陸の南に位置するため、古くから中南米への玄関口として栄え、現在ではアメリカ有数の都市となっています。一年を通して気候が温暖であり、背後に美しいビーチを持つことから観光客も多く、世界有数の観光地となっています。現在はパナマ運河の拡張も控え、街のいたるところで工事が続いており、活気に満ちあふれています。

私は、このマイアミにあるマイアミ大学麻酔科に留学いたしました。マイアミ大学の医学系キャンパスはマイアミ市の北東部にあります。マイアミ大学は4つの病院を抱えており、巨大な敷地の中では多くの学生が学び、医師が臨床業務に携わっています。そして大学では多くの留学生在が学んでいます。日本だけでなく中国、韓国などのアジアからの留学生も多いのですが、地理的に近い中南米からの留学生が多いのもマイアミ大学の特徴の一つです。

留学まで

私は、以前より海外への留学を希望していましたが、米国麻酔学会で発表する機会を得て、世界の麻酔科医と交流したことをきっかけに、ますますその希望は強まりました。そして同時期に海外留学を経験した同級生や先輩の話を伺ったのも私の留学への気持ちを後押ししてくれたように思います。

そんな折、鹿児島大学麻酔科の上村裕一先生よりマイアミ大学麻酔科のDavid A. Lubarsky教授を紹介していただきました。以前より私は臨床麻酔、特に心臓血管麻酔を題材とした研究を行っていました。マイアミ大学でも臨床研究が盛んに行われています。私が強く関心をもっていた経食道心エコーによる周術期の心臓の形態に関する研究、そして膨大なデータベースを使用した観察研究やコホート研究が行われています。興味深い研究も行われていることからマイアミ大学への留学を希望いたしました。

マイアミ大学での研究

マイアミ大学では、主に臨床において研究を行いました。私は虚血性心疾患合併患者における周術期の僧帽弁の形態学的変化について検討しました。虚血性心疾患に伴い僧帽弁逆流症(Mitral regurgitation; MR)を認めることがあります。乳頭筋断裂をきたしてMRを発症する症例もありますが、乳頭筋断裂を認めないにもかかわらずMRが出現する症例も多く、この虚血性MRは心筋梗塞例の約20%にみられます¹⁾。虚血性MRは梗塞後リモデリングによって乳頭筋が外側に変位し弁尖を強く牽引することによって僧帽弁が弁輪位まで戻れずに弁接合が悪化することによって生じます。一方で、周術期、特に術中は麻酔薬の血管拡張作用によって後負荷が減少するためMRの程度が過小評価される傾向にあります²⁾。しかし、虚血性MRは逆流が軽度から中等度であっても、生命予後の独立危険因子であり、軽度の虚血性・機能性MRであっても生命予後は有意に悪化すると報告されました³⁾。このため、僧帽弁の形態を心臓術中経食道心エコーによる監視の下で膠質液を用いた容量負荷、または血管収縮薬を用いた圧負荷を行い、術前と同程度のMRが生じるまでの程度の容量負荷・圧負荷が必要であるか検討を行いました。虚血性MRは僧帽弁尖だけでなく、腱索・乳頭筋・左室を含めた僧帽弁複合体全体の疾患であることが明らかになってきました。手術法も僧帽弁輪形成術だけでなく多岐にわたっています。現在は、虚血性MRに対する手術の術後MRの程度、生命予後に与える影響についても検討を行っています。

マイアミ大学はデータベースを用いた臨床研究も盛んに行われています。私はデータベースを用いて周術期心房細動の予防法、予後に与える影響について検討をいたしました。

周術期心房細動は呼吸器外科手術や心臓血管手術において周術期における最も頻度の高い合併症です。再発率も高く、一度発症すると40%で再発すると報告されています⁴⁾。慢性心房細動を

*順天堂大学医学部附属静岡病院麻酔科

発症すると脳梗塞や心不全などの心血管系イベントは約2倍に増加することが知られていましたが⁵⁾、この術後心房細動は周術期に一時的に発症するだけで生命予後に影響を及ぼすことは少ないとされていました。しかし、発症すると在院日数の延長だけでなく脳梗塞発症率は3倍になり、周術期死亡率も悪化し、また周術期だけでなく遠隔期予後も悪化します⁴⁾。このため、周術期心房細動の制御は麻酔科医、集中治療医にとって急務であり、危険因子の特定、予防法の確立が期待されています。我々はこれらの危険因子、予防法について検討を行いました。マイアミ大学は高度なデータベースを所有しているため、それらを用いて前向き、後ろ向きの研究を進めました。マイアミ大学はそのキャンパス内に複数の病院を所有するため多施設共同研究も走らせることが可能です。その結果、以前より報告されていた高齢者だけでなく、糖尿病、肥満、メタボリック症候群とも有意な関連を認めています。

予防法についても検討を行いました。従来、周術期心房細動に対しては非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ジギタリスが使用されてきました。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は上室性頻脈に有効であるとされる一方で、房室ブロック、心不全などの副作用が多いことも問題になっています。ジギタリスもその予防効果に疑問が投げかけられています。周術期心房細動は交感神経系の緊張が一因で発症するとされるため、副交感神経に作用するジギタリスでは予防効果が得られにくいことが理由として挙げられています。我々はデータベースの解析を通して、スタチン、アミオダロンの有用性を確認しています。スタチンは血管内皮細胞の機能を改善し、炎症を抑えます。その結果、周術期心房細動、生命予後を改善すると考えています。アミオダロンは α 遮断、 β 遮断、Kチャンネル遮断、Na、Ca遮断作用を持ったいわゆるマルチチャンネルブロッカーであり、Vaughan Williams分類Ⅲ群の抗不整脈に分類される薬剤です⁶⁾。本邦においては薬剤不応性の不整脈、肥大型心筋症に伴う心房細動に対して使用されていますが、アメリカでは術後心房細動予防に対しても使用されています。ACC/AHA/ESC心房細動治療ガイドライン⁷⁾でもアミオダロン投与は高リスク症例への予防法として適切であると推奨されていますが、それを裏付ける結果となりました。今後は抗炎症薬をはじめとするいくつかの薬剤の投与による介入研究も計画しています。

治療法の効果についても研究を計画しています。周術期心房細動発症時には循環に対する治療(心拍数維持療法または洞調律維持療法)⁸⁾、血栓に対する治療(抗凝固療法)⁴⁾が治療の柱となります。周術期心房細動においても慢性心房細動と同様に血栓による脳梗塞が問題となっていること

から抗凝固療法の使用薬剤、容量について検討しています。周術期心房細動は多くが術後2日目から7日目までに発症しているため、その間の抗凝固療法の用法や容量設定について今後報告できればと思っています。

最後に

現在、日本に帰国し、臨床麻酔の傍ら経食道心エコーの周術期への応用を中心に研究を行っています。アメリカ在住時はつらいこともしばしばあり、日本に帰りたいと思ったこともあるのですが、帰国してみるとマイアミにおける留學生活がとてよい思い出になり、懐かしく思う毎日です。今後の抱負ですが、マイアミ大学で学んだデータベースを日本でも構築し、臨床研究、前向き、後ろ向きの多施設共同研究を行うことによって留學で培った成果の発信に貢献したいと考えています。

この度の留學に際して様々な形でご助力を賜った鹿児島大学麻酔・蘇生学教室、上村教授に感謝申し上げます。最後になりましたが、留學速報執筆の機会を下さった杉町勝先生をはじめ、循環制御編集室の皆様には御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Chaput M, Handschumacher MD, Guerrero JL, et al: Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: prospective changes in a model of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2009; 120(11 Suppl): S99-103.
- 2) Otsuji Y, Levine RA, Takeuchi M, et al: Mechanism of ischemic mitral regurgitation. *J Cardiol* 2008; 51: 145-56.
- 3) Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al: Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
- 4) Omae T, Kanmura Y: Management of postoperative atrial fibrillation. *J Anesth* 2012; 26: 429-37.
- 5) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- 6) Patel AA, White CM, Gillespie EL, et al: Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 829-37.
- 7) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated

into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269-367. A comparison of rate control and

rhythm control in patients with atrial fibrillation.

- 8) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.

一 文 献 紹 介

I

Kv7 チャンネルは冠動脈反応性を決定する大きな要因である：左右冠動脈の相違と高血糖によるダウンレギュレーション

Morales-Cano D, Moreno L, Barreira B, et al: Kv7 channels critically determine coronary reactivity: left-right differences and down-regulation by hyperglycemia. *Cardiovasc Res* 2015; 106: 98-108.

KCNQ 遺伝子でエンコードされた電位依存性カリウムチャンネル(Kv7 チャンネル)は、血管トーン制御に役割を果たすことが明らかになってきた。本研究では、低酸素やサイクリック AMP 経路活性化によって引き起こされる冠血管拡張反応における Kv7 チャンネルの役割を検討することを目的とした。さらに、これらの反応の部位差および糖尿病による抑制の可能性も調べた。

われわれは、ラット左および右冠動脈で、カリウム電流や血管反応性におよぼす各種 Kv7 チャンネル制御薬の効果を検討した。左冠動脈でのカリウム電流は、Kv7 チャンネル阻害薬(XE991、リノピルディン)および同活性薬(フルピルティン、レテイガピン)に対し、右冠動脈より感受性が高かった(すなわち、阻害薬では脱分極反応、活性薬では過分極反応を引き起こす)。また、左冠動脈は、右冠動脈よりも Kv7 活性薬による血管拡張反応も強かった。同様に、アデニレートシクラーゼ活性薬フォルスコリンおよび低酸素による冠動脈拡張反応も、右冠動脈に比べ左冠動脈でより強度であった。KCNQ1 および KCNQ5 タンパクは、左冠動脈で右冠動脈より強く発現していた。高濃度 D-ブドウ糖 (30 mmol/L) 暴露後の平滑筋細胞では、左冠動脈のものが右冠動脈のものに比し、より強く脱分極しており、Kv7 電流減弱の程度も強かった。同様に、高濃度 D-ブドウ糖処置左冠動脈では、各種 Kv7 制御薬およびフォルスコリンに対する反応が減弱しており、これは、KCNQ1 および KCNQ5 タンパク発現の減弱を伴っていた。さらに、1 型糖尿病ラット左冠動脈では、各種 Kv7 チャンネル制御薬に対する血管反応が減弱していたが、これらは、右冠動脈では認めなかった。

以上の結果は、左冠動脈での Kv7 チャンネルの高度発現と同チャンネルの血管機能での重要性を明らかにした。糖尿病によるこれらチャンネルの機能不全は各種制御因子への感受性を低下させ、この変化は、冠動脈トーンを決定する大きな要因となると考えられる。

減弱したオートファゴゾームクリアランスは局所麻酔薬ブピバカイン誘発性マウス心筋芽細胞障害に関与する

Li R, Ma H, Zhang X, et al: Impaired autophagosome clearance contributes to local anesthetic bupivacaine-induced myotoxicity in mouse myoblasts. *Anesthesiology* 2015; 122: 595-605.

本研究は、マウス心筋芽細胞 C2c12 でブピバカイン誘発性心筋障害におけるオートファジーの役割を明らかにすることを目的とした。

C2c12 細胞は、ブピバカイン処置を受け、心筋毒性を 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diohenyl-tetrazolium bromide assay, MTT 試験、n=3~30)、細胞形態変化(n=3~4)および LIVE/DEAD 細胞生存率アッセイ(n=3)で評価した。オートファゴゾームの形成は、microtubule-associated protein light chain 3(LC3, n=4~12)と LC3 点刻(n=4~5)の存在で判定した。一方、オートファゴゾームクリアランスは、p62 タンパク(ユビキチン化されたタンパク質をオートファゴゾームへと運ぶため、オートファジーが阻害されたときに顕著に増加)レベル(n=4)とオートリソゾーム形成(n=3)で評価した。

ブピバカイン(100~1200 μ M)は、有意に細胞障害を惹起した。この際、オートファゴゾーム形成は増加した(LC3 点刻は 2.1 ± 1.2 から 72.7 ± 6.9 へ、LC3 変換は 0.33 ± 0.04 から 2.16 ± 0.15 へそれぞれ増加)。ブピバカインは、プロテインキナーゼ B/mTOR/p70 リボゾームタンパク S6 キナーゼ経路を不活化したが、細胞内 p62 タンパクは有意に増大させた(1.00 ± 0.15 に対し 1.29 ± 0.15)ことから、ブピバカインによりオートファゴゾームクリアランスが低下したことが示唆された。さらに、ブピバカインは、オートファゴゾームとリソゾームの融合を阻害した($32.94\% \pm 4.22\%$ に対し $10.87 \pm 1.48\%$)。ラパマイシン(mTOR 阻害薬)は、オートファゴゾームクリアランスを増大させ、ブピバカイン誘発細胞死を有意に減少させた。しかしながら、オートファジー関連タンパク 5 ノックダウンは、ブピバカインで誘発されるオートファゴゾームクリアランスの抑制をさらに悪化させ細胞死も増加させた。

本研究結果から、オートファゴゾーム形成はブピバカイン暴露後にストレス反応として発生し、ブピバカインによりオートファゴゾームとリソゾームの融合が不十分となりオートファゴゾームクリアランスが低下することが、心筋芽細胞で明らかとなった。オートファゴゾームクリアランスの低下は、ブピバカイン心毒性の新しい発見された機序であると考えられる。

※注釈

MTT 試験 : 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diohenyltetrazolium bromide や類似の色素をホルマジン色素や還元する酵素活性を測定する比色定量法を指す。培養細胞の生存率や増殖率を評価するのに用いられる。

LIVE/DEAD 細胞生存率アッセイ : 青色から近赤外波長の蛍光色素を用いて細胞生存率、細胞活性、化合物の細胞毒性などを簡便かつ高感度で検出できる。

Microtubule-associated protein light chain 3 (LC3): LC3 は、およそ 17 キロダルトンの可溶性タンパクでは乳類の組織に広く分布する。オートファジーに際して、オートファゴゾームは細胞質内タンパクや細胞内小器官を貪食することにより LC3 を産生する。細胞内 LC3 (LC3-I) は、ホスファチジルエタノールアミン抱合を受け LC3-II となり、オートファゴゾーム膜上へ移動する。オートファゴゾームはリソゾームと結合しオートリソゾームとなり、リソゾーマルヒドロラーゼにより分解される。このとき、オートリソゾーム内に存在する LC3-II も同時に分解される。したがって、LC3-II のターンオーバーはオートファジー活性を反映している (Methods Mol Biol 2008; 445: 77-88)。

イソフルランの心筋細胞保護作用はマイクロ RNA-21 アップレギュレーションを介する
Olson JM, Yan Y, Bai X, et al: Up-regulation of microRNA-21 mediates isoflurane-induced protection of cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2015; 122: 795-805.

麻酔薬の心筋保護作用は虚血再灌流後の心筋梗塞サイズを低下させる。しかし、この麻酔薬作用に及ぼすマイクロ RNA の役割は未知である。マイクロ RNA は、短い非コードヌクレオチド配列を持ち、伝令 RNA の分解や作用抑制を介して遺伝子発現を制御している。本研究では、麻酔薬の心筋保護作用でのマイクロ RNA-21 のアップレギュレーションの機能的役割について明らかにした。

イソフルラン暴露後の心筋細胞で、リアルタイム PCR を用い、マイクロ RNA および伝令 RNA 発現を解析した。マイクロ RNA-21 抑制後に、LDH 遊離アッセイおよび死細胞の核酸染色色素である propidium iodide 染色で心筋細胞死を評価した。マイクロ RNA-21 のターゲットタンパクの発現はウエスタンブロッティングで調べた。マイクロ RNA-21 の機能的役割は、正常およびマイクロ RNA-21 欠損マウスで比較検討した。

イソフルランは、*in vivo* (イソフルラン 1 MAC、

30 分間暴露) および *in vitro* (0.5 mM、30 分) ラットモデル心筋細胞を用いた急性期実験で、マイクロ RNA-21 をアップレギュレーションした (n=6、それぞれ 247.8±27.5%あるいは 258.5±9.0%に増加)。これは、programmed cell death タンパク 4 のダウンレギュレーションを伴っていた (n=3、コントロールの 82.0±4.9%まで低下)。これらの結果は、*in vitro* でのマイクロ RNA-21 および programmed cell death タンパク 4 のノックダウン実験で確かめられた。さらに、マイクロ RNA-21 遺伝子欠損マウスでは、イソフルランの心筋細胞保護作用は失われていた (すなわち、コントロールマウスと比較して心筋梗塞サイズの低下は認めなかった)。

本研究で、イソフルランがマイクロ RNA-21 および programmed cell death タンパク 4 経路を介する酸化ストレスから心筋細胞を保護することが初めて明らかとされた。さらに、本研究結果は、虚血再灌流で引き起こされる心筋細胞障害の新しい機序も明らかにした。

(愛知医科大学医学部麻酔科学講座 木下浩之)

II

遺伝的危険因子を持った冠動脈性心疾患に対するスタチンの予防効果についての検討

Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al: Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015; 385: 2264-71.

遺伝的変異が冠動脈性心疾患のリスクに関連していることはよく知られている。この研究においては、スタチンがこれらのリスクに対してどの程度有益であるかをメタ解析により研究した報告である。対象として1つの地域をベースとした調査(The Malmo Diet and Cancer Study)、4つのランダム化試験のうち1次的な予防効果の調査である JUPITER と ASCOT、2 次的な予防効果の調査である CARE と PROVE IT-TIMI 22 について解析した。合計で 48,421 人の個人、3,477 のイベントが調査対象となった。今回の調査では 1 回、および再発の冠動脈性心疾患に対し 27 の遺伝子変異についてリスクを点数化し、他の臨床的なりスクファクターにより修正し、スタチンの効果について検討した。

対象者のリスクをもとに集団を 5 分割し、さらにこれらを低リスク群(グループ 1)、中等度リスク群(グループ 2~4)、高リスク群(グループ 5)に分類したところ、冠動脈性心疾患のリスクは群間で有意な傾きを示した (13, 29, 48%, p=0.00277)。

低リスク群を基準として、中等度リスク群、高リスク群の冠動脈性心疾患発生リスクはそれぞれ、ハザード比で 1.34 (95% CI 1.22~1.47, $p < 0.0001$)、1.72 (1.55~1.92, $p < 0.0001$) となった。スタチンは特に高リスク群でリスク低下作用が認められた (ハザード比 0.52, 95% CI 0.37~0.71)。中等度リスク群、低リスク群ではハザード比はそれぞれ 0.87, 0.71 であった。また 4 つのランダム化試験すべてで同様な傾向が見られた。

遺伝子変異の解析による冠動脈性心疾患発生リスクのスコアリングは今回の調査において有効であったとともに、高リスク群においてはスタチンの効果が最も大きく現れるものと考えられた。

脊髄くも膜下麻酔による帝王切開時の血圧維持に対するノルエピネフリンとフェニレフリンの比較検討ランダム化試験

Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, et al: Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015; 122: 736-45.

脊髄くも膜下麻酔による帝王切開において、しばしば低血圧が発生し、そのために昇圧薬が必要となる場合があるが、 α 刺激薬であるフェニレフリン (P) は反射性に母体の心拍数と心拍出量を減少させる作用がある。一方、ノルエピネフリン (NE) は強い α 刺激作用に加え、弱い β 刺激作用を併せ持つため、P と比較して心拍数や心拍出量の減少といった副作用を回避できる可能性がある。そこで 104 人の帝王切開を受ける患者に対してランダムにこれらの薬剤を投与し、心拍出量、血圧、心拍数および娩出児の状態について比較検討を行った。昇圧薬の注入はコンピュータ制御のシリンジポンプを用い、くも膜下腔への局所麻酔薬投与から、児娩出までの間注入された。開始時は NE 2.5 μ g/分 (5 μ g/mL)、P 50 μ g/分 (100 μ g/mL) の速度で開始し、初回血圧測定以降は、 $(10 - \text{error}\%) \times 3$ の速度 ($\text{error}\% = (\text{測定された収縮期血圧} - \text{基本収縮期血圧}) \div (\text{基本収縮期血圧}) \times 100(\%)$) で注入された。

標準化された導入 5 分後の心拍出量は NE 群 (102.7%) が P 群 (93.8%) より有意に高かった ($p = 0.004$)。以後、子宮切開までの間、NE 群で収縮期血圧と一回拍出量は P 群と同様、心拍数と心拍出量は P 群より増大、徐脈となった患者は P 群と比較して少なかった。娩出された児の Apgar スコア一や予後に変化は見られなかった。血圧を基にしたコンピュータ制御のシリンジポンプによる昇圧剤の投与では、NE は P と比較して血圧の維持

では同様の効果を示し、心拍数と心拍出量ではより優れた効果を示した。このことが帝王切開時における安全性や有効性にどのように結びつくかについては、今後の検討が必要である。

急性心筋梗塞による病院内 30 日死亡率と血清脂質との関係

Cheng KH, Chu CS, Lin TH, et al: Lipid paradox in acute myocardial infarction—the association with 30-day in-hospital mortality. *Crit Care Med* 2015; 43: 1255-64.

一般的に、血清 LDL コレステロールやトリグリセリドの上昇は冠動脈性心疾患発生の主要な危険因子である。一方で、脂肪酸やトリグリセリドは生体のエネルギーに、また LDL コレステロールは細胞膜の合成に必要であり、重要な役割を果たしている。本研究では 724 人の急性心筋梗塞患者において来院時脂質のプロファイルと Killip スコア (クラス I: 心不全の臨床的な兆候なし、クラス II: S3 (III 音) や肺のラ音やクラックル音、中心静脈圧の上昇、クラス III: 明らかな急性肺水腫、クラス IV: 心原性ショック、あるいは末梢血管収縮を伴った低血圧)、30 日死亡率との関係についての解析を行った。

LDL コレステロールとトリグリセリドは高 Killip 群 (III+IV) において、低 Killip 群 (I+II) より低かった ($p < 0.001$)。また 30 日以内に死亡した患者についても LDL コレステロールと中性脂肪は低値をとった ($p < 0.001$)。他の危険因子により調整すると、LDL コレステロールが 62.5 mg/dL、トリグリセリドが 110 mg/dL 以下になると 30 日以内死亡の可能性が高くなることが分かった (ハザード比: 1.65, および 5.05)。実際の死亡率は LDL コレステロールについては低値群では 23%、高値群では 6% であり、トリグリセリドについては低値群で 14%、高値群で 3% であった。さらに、高 Killip 群の患者で LDL コレステロールが 62.5 mg/dL 以下で、かつトリグリセリドが 110 mg/dL 以下の場合、低 Killip 群で LDL コレステロール、トリグリセリドが基準値以上の場合と比べて、死亡率が 10.9 倍高くなることが分かった ($p < 0.001$)。以上より、急性心筋梗塞において来院時の脂質データが、予後予測する手段の一つとなる可能性が示唆された。

(愛知医科大学医学部麻酔学講座
周術期集中治療部 島山 登)

III

＜新規サイクリック AMP 活性化因子 Epac の心筋ならびに骨格筋における役割＞

サイクリック AMP (cAMP) により活性化される標的因子として、従来 protein kinase A (PKA) が知られていたが、PKA とは独立して、cAMP により活性化される因子として Epac (exchange protein directly activated by cAMP) が 1998 年に Nature 誌 (de Rooji et al. Nature 1998; 396: 474-7) と Science 誌 (Kawasaki et al. Science 1998; 282: 2275-9) に別々の施設から同時に報告された。Epac には 2 種類のサブタイプ (Epac1, Epac2) が報告され、Epac1 は心臓を含めた全身の臓器に広く発現しているが、Epac2 は主として中枢神経系と副腎に発現し、心臓、消化管、精巣にもわずかであるが発現している。

循環器領域における Epac の役割については、心筋細胞培養を用いた *in vitro* 実験で、心肥大を誘導することが報告 (Morel et al. Circ Res 2005; 97: 1296-304; Métrich et al. Circ Res 2008; 102: 959-65) されていたが、長らく *in vivo* 実験での報告はなかった。最近 Epac1 欠損マウス (Epac1KO) と Epac2 欠損マウス (Epac2KO) を用いて、心筋ならびに骨格筋における Epac の役割を解明した報告が相次いで報告された。

新規サイクリック AMP 活性化因子 Epac1 によるホスホランバンのリン酸化はストレスに起因する心不全ならびに不整脈を誘発する

Okumura S, Fujita T, Cai W, et al: Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest* 2014; 124: 2785-801.

本論文では、心臓に発現する主要なサブタイプである Epac1 のノックアウトマウスを作成して、これらのマウスモデルを用いて慢性カテコラミン刺激、慢性圧負荷刺激、加齢による心不全モデルと経食道頻回刺激による一過性心房細動 (Paroxysmal atrial fibrillation: Paf) モデルを作成したところ、Epac1KO を用いた心不全モデルでは心臓リモデリング (心臓線維化、心筋細胞アポトーシス) が抑制され、また Paf の持続時間も、コントロールマウス (wild-type; WT) に比較して顕著に抑制されていた。ところが Epac2 のノックアウトマウスを用いた慢性圧負荷刺激による心不全モデルでは、Epac2KO では Epac1KO にみられた心臓保護効果は見られなかった。

Epac1KO で見られた心不全ならびに一過性心房細動保護効果のメカニズムとして、ホスホランバンのリン酸化 (Serine 16) が Epac1KO では、WT

に比較して約 50% 低下していることから、ストレス負荷状態での細胞内 Ca^{2+} の過剰な上昇が、Epac1KO では抑制されることが主要な要因であることを明らかにしている。

Epac2 は、ベータ 1 アドレナリン受容体刺激によるリアノジン受容体のリン酸化を誘導してカテコラミン誘発性の心室性不整脈を誘導する

Pereira L, Cheng H, Lao DH, et al: Epac2 mediates cardiac β 1-adrenergic-dependent sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and arrhythmia. *Circulation* 2013; 127: 913-22.

本論文では、心臓に発現する Epac のマイナー成分である Epac2 の欠損マウス (Epac2KO) を用いて、慢性圧負荷刺激心不全ならびにカテコラミン誘発性の心室性不整脈の発症における Epac2 の役割について検討している。Epac2KO を用いて作成した大動脈縮窄による慢性圧負荷刺激心不全マウスモデル実験では、Epac2KO は WT とほぼ同様の心不全症状を示した。しかしながら Epac2KO を用いて作成した、イソプロテレノール投与後 (0.5mg/kg 腹腔内投与) に心室ペーシングを行う持続性心室性頻拍 (sustained VT) モデルでは、Epac2KO で誘発される sustained VT は、誘発率と持続時間のいずれも、WT に比較して有意に低値を示した。Epac2KO の不整脈保護効果のメカニズムとしてベータアドレナリン受容体刺激によるリアノジン受容体のリン酸化 (Serine 2814) が、Epac2KO では有意に抑制されているため、交感神経刺激下での筋小胞体からの Ca^{2+} の放出が抑制され、ストレス負荷による細胞内の過剰な Ca^{2+} の上昇が抑制されることが、Epac2KO の不整脈保護効果の主要な要因であることを明らかにしている。

ベータ 2 受容体刺激による咬筋 (骨格筋) 肥大と myosin heavy chain の速筋化における新規サイクリック AMP 活性化因子 Epac の役割

Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, et al: Role of cyclic AMP sensor Epac1 in masseter muscle hypertrophy and myosin heavy chain transition induced by β 2-adrenergic stimulation. *J Physiol* 2014; 592: 5461-75.

本論文は、Epac1KO を用いて、 β 2 特異的刺激性薬であるクレンプテロールの慢性投与による骨格筋肥大モデルを作成して、骨格筋肥大における Epac1 の役割について咬筋を用いて調べた研究である。心筋に発現する主要な β 受容体は、 β 1 であるのに対して、骨格筋に発現する主要な β 受容体は β 2 である。先に紹介した論文 (Okumura et al. J

Clin Invest 2014)では、Epac1KOでは慢性圧負荷刺激、イソプロテレノールによる慢性カテコラミン刺激のいずれのマウスモデルでも心筋の肥大に関してはWTと有意差を認めなかった。

本論文中ではクレンブテロールを用いた慢性カテコラミン刺激により、WTでみられた心筋肥大が、Epac1KOでは生じなかったことから、 β 2選択的刺激による骨格筋肥大に関しては、Epac1は重要であることが示唆された。また骨格筋肥大のメカニズムとして、Epac1/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway ならびに Epac1-

calmodulin kinase II (CamKII)-histone deacetylase 4 (HDAC4) pathway の活性化が重要であることを明らかにしている。

β 2 受容体を主要なサブタイプとする骨格筋の肥大における Epac1 の役割を調べた本論文と、 β 1 受容体を主要なサブタイプとする心筋の肥大を調べた論文 (Okumura et al. J Clin Invest 2014) から、Epac1 は、 β 2 受容体刺激による骨格筋肥大には重要であるが、 β 1 受容体刺激による心筋肥大には重要でないことが示唆される。

(鶴見大学歯学部生理学講座 奥村 敏)

新著紹介

Essential Manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From Morning to Nocturnal Hypertension

Kazuomi Kario

Wiley-Blackwell; 152×229mm/150 頁/2015 年(\$60)

本書は早朝高血圧、夜間高血圧を含む血圧変動性の議論を中心とし、主にパーフェクト 24 時間血圧コントロールの重要性についてまとめている。全 12 章で構成され、血圧変動性に関する最新エビデンスに加え、夜間家庭血圧を半自動式に測定する IT 夜間血圧計など、最新の技術を紹介するとともに、著者の多岐にわたる研究活動、たとえば災害時循環器予防ネットワーク (DCAP) システムの構築などについても述べている。また、家庭血圧を基礎とした個別高血圧治療に役立つ薬物療法など、臨床に役立つ情報も紹介している。

第 1 章では心血管イベントや高血圧性臓器障害における最重要リスクの一つ、早朝高血圧を取り上げている。夜間から早朝にかけての昇圧により心血管イベントが早朝に好発することはよく知られており、自由行動下血圧測定 (ABPM) や家庭血圧測定を用いた研究によって、早朝血圧や血圧モーニングサージが、診察室血圧よりもより密接に心血管リスクに関連することが明らかになっている。また 24 時間にわたる血圧コントロールが、臓器障害や心血管イベントリスクの抑制に重要であることは、これまでの研究エビデンスが示すとおりである。しかし、24 時間血圧の平均値を低下させるだけでは十分でなく、“パーフェクト 24 時間血圧コントロール” の達成には、血圧サーカディアンリズムの回復と、過度の血圧変動性の抑制が重要であることを、本章では強調している。

第 4 章では著者が提唱している新しい病態概念、全身血行動態アテローム血栓症候群 (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome: SHATS) を紹介している。SHATS とは、血行動態ストレスと血管疾患が悪循環を形成して増悪し、心血管疾患と臓器障害のリスクファクターとなる病態である。血圧変動性の増大、中心血圧の上昇、圧受容器感受性の障害が、SHATS の血圧 3 指標である。この病態概念の新規性は、血管疾患に関連する様々なタイプの血圧変動性や、血行動態ストレスによる相乗効果を考慮している点にある。血

管 (臨床/無症候性の血管疾患が 1 以上) および血圧コンポーネント (血圧変動の表現型が 1 以上) の両方で定義されるが、さらに厳密な定義や基準の確立には今後の研究成果が待たれる。SHATS のもつ臨床意義は年齢層によって異なり、若年者においては将来の持続性高血圧を予測するという点で重要であり、高齢者においては心血管イベントをトリガーする直接的なリスクになるという点で重要である。過度の血圧変動性と血管障害が相乗リスクとなることを臨床医に認識してもらうという点においてもこの概念は重要である。

第 6 章では、情報技術を利用した最新の血圧測定を紹介している。その一つが前述した DCAP ネットワークである。著者は阪神淡路大震災の折に震源に近い診療所に勤務しており、大災害時には災害関連の昇圧がみられることを経験していた。その経験から、2011 年の東日本大震災発生時にはいち早く企業と連携し、避難所や自宅において自己測定した血圧をサーバーに転送してモニターするシステムを構築し、DCAP リスク 予防スコアによる評価とあわせ、心血管リスクを評価 抑制するためのネットワークを立ち上げた。このネットワークを用いれば、白衣効果を除外した自己測定血圧を基に、被災地において高リスク患者を速やかに同定して必要な治療を行うことができる。

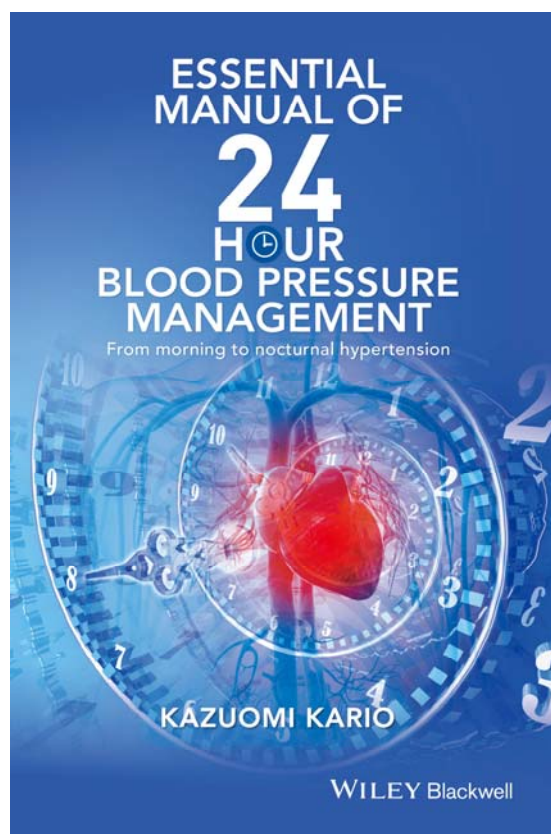
もう一つの最先端血圧測定として、一定間隔で半自動的に夜間血圧を測定する夜間血圧計を紹介している。本血圧計を用いて家庭血圧を集積した国内最大のコホートである J-HOP 研究において著者らは、夜間家庭血圧と臓器障害との間に、診察室血圧、早朝血圧、就寝時血圧とは独立した有意な相関を確認している。さらに同研究のサブ解析においては、夜間家庭血圧が ABPM で測定した夜間血圧とほぼ同等で、臓器障害 (左室肥大、微量アルブミン尿) との関連は夜間家庭血圧のほうが ABPM で測定した夜間収縮期血圧よりも強力であることを明らかにした。

この他にも、家庭血圧と季節の気温変化の関連を評価するサーモセンサー内蔵の血圧計や、これを利用した“気温感受性高血圧”の概念、さらに酸素飽和度の低下および最低心拍数でトリガーして夜間家庭血圧を測定し、3G 回線とウェブシステムを利用して血圧データを集積する IT 夜間トリガー血圧測定 (ITNP) システムや、これを利用した“夜間血圧サージ”の検出と臨床的意義などを紹介している。ITNP システムでは、早朝血圧と夜間血圧、さらには睡眠時無呼吸発作による夜間血圧サージの日間変動を繰り返して検出することが可能である。入院して禁酒状態にて行う睡眠ポリグラフィーでは、睡眠時無呼吸の重症度が過小評価される可能性もあり、ITNP を用いて実生活における睡眠時無呼吸を繰り返し評価することによって、睡眠時無呼吸の診断感度が向上する可能性が示唆されている。ITNP を用いて閉塞性睡眠時無呼吸患者の夜間血圧ならびに低酸素状態によって生じるピーク血圧を含む 24 時間血圧を厳格にコントロールすれば、同患者群の臓器障害の進展と心血管イベントを抑制できると考える。

これらの研究成果から、本書は「家庭血圧と自由行動下血圧プロフィールを基礎とした“パーフェクト 24 時間血圧コントロール”を達成する個別高血圧治療は、高血圧性臓器障害や心血管イベント予防に有効である」と、結論付けている。今後、最新技術を利用して集積した血圧ビックデー

タを解析し、その成果を臨床に生かすことで、よりよい個別高血圧治療が実現できるであろう。

(自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門 主任教授 荻尾七臣)



施設紹介

北里大学病院

小坂 康晴*

はじめに

北里大学病院は新宿から急行で40分・横浜から30分の神奈川県北西部、相模原市に位置する都会的な一面を持つ自然に囲まれた病院です。当院を含め近隣の北里東病院、北里研究所病院(東京都・白金)、北里メディカルセンター(埼玉県・北本)、北里大学及び大学院、北里生命科学研究所、東洋医学総合研究所等は学校法人北里研究所に属しています。北里大学病院の開院は1971年7月であり、マクドナルド1号店が銀座に開店した時とほぼ同時期、その当時の大学・大学病院周辺は野原が広がり何もありませんでした。現在では最寄駅である小田急線相模大野駅周辺の開発も進み、伊勢丹をはじめ商業施設も充実し急速に人口増加が進んでいます。

大学病院本館完成

1971年に開院した北里大学病院は、1983年に救命救急センター棟、1998年に新棟が増設されました。その後、北里研究所創設100周年・北里大学創立50周年の記念事業の一環として新病院プロジェクトを開始、2014年5月に地下1階、地上14階、屋上ヘリポートを有する免震構造の大学病院本館が完成しました(写真1)。北里大学病院本館は、6階までの低層階が縦横約100メートルという巨大な建物、その上には7階から14階まで4つの菱形が組み合わさった形の病棟がある非常に特徴的で印象的な形状の病院です。大学病院本館では、特定機能病院、救命救急センター、災害拠点病院、総合周産期母子医療センター、地域がん診療連携拠点病院としてのこれまでの役割を



写真1

*北里大学医学部麻酔科学教室



写真 2

さらに整備し、低層階の3階までの部分に外来、検査、放射線治療、集学的がん診療センターの通院治療室、血液浄化センターが配置され、4階から6階は急性期医療に特化する部門である総合手術センター、EICU (Emergency ICU)、GICU (General ICU)、NICU (Neonatal ICU)、PICU (Pediatric ICU)、周産母子成育医療センター、リハビリテーションセンター等が配置されています。1階ホールには緑に囲まれた吹き抜けのある洒落たカフェスペースがあり、時間がゆったりと流れ我々の心を豊かにしてくれる憩いの場となっています(写真2)。また災害時の備えも万全で、この憩いの空間が巨大な救急処置室になるように配管等設置されており地域医療貢献が可能です。

この新病院プロジェクトには大学病院本館完成だけでなく機能集約・機能分担をするための北里大学病院・北里東病院の統合及び再編、北里大学東病院の全面改修を行いました。異なる病院の異なる考え方を持つ職員の統合・再編に生じる多くの障害を円滑に乗り越えるため、職員一人一人の病院改革の方向性の共有が必要でした。特に両手術室の統合には安全・効率・教育・チーム医療の4つの柱をバランスよく改善するBalanced Scorecard (BSC)を導入、“人が集まる手術室”、“人に易しい手術室”、“人を育てる手術室”を組織の近い将来のビジョンとし、業務の数値化・見える化の実現によりコスト削減や手術室稼働率の上昇が実現しました。加えて、全職員のコミュニケーション意識向上のため、Team STEPPS (Team

Strategies and Tools to Enhance Performance and Patient Safety)を導入し、リーダーシップ・状況把握・評価・相互支援を行う能力、コミュニケーション力に磨きをかけています。さらに北里大学東病院は精神疾患治療センター、回復期リハビリテーション部門、健康科学センター(人間ドック)、在宅・緩和支援センター等が設置されポスト急性期医療に特化した入院施設を整備しました。これにより急性期から慢性期まで幅広く対応することが可能となり、高度先進・急性期医療と地域とをつなぐ役割を担っています。

麻酔科学教室

北里大学医学部麻酔科学教室は、1971年に初代教授の田中亮先生、2代目の後藤文雄先生、3代目には現在日本麻酔科学会理事長である外須美夫先生、2008年から現在まで4代目として岡本浩嗣先生が主任教授を務めています。総合手術センターは一般手術室20室、外来手術室7室の合計27室から構成されており、階を同じくして隣接する麻酔科術前外来、ペインクリニック緩和ケア外来、GICU (10床)、EICU (20床)、IVR (Interventional Radiology)センターがあります。教室員は手術麻酔部門を中心として心臓麻酔部門、集中治療部門、ペインクリニック緩和ケア部門、産科麻酔部門で診療活動を行っています(写真3)。

総合手術センターでは年間約12,000件の手術が行われており、高度先進医療を含めた多種多様の手術に伴う麻酔管理を行っています。CT室も



写真3



写真4

総合手術センター内にあり、脳神経外科術後のCT検査に限らず予期せぬ重症手術患者、同階に位置するGICU・EICU患者のフォローアップ検査にも迅速にできる体制です(写真4、5)。心臓麻酔部門は新生児・小児をはじめ成人心臓手術麻酔を岡本教授の指導を受けながら行っております。経食道心エコー装置による3D画像構築による病態の評価を行い、治療戦略を心臓血管外科医と共

にディスカッションします。またハイブリッド手術室も整備されているため数多くの血管内治療が行われております。集中治療部門は、内科系および術後重症患者を収容するGICUを麻酔科中心に運用しています。さらにRespiratory Support Team(RST)とRapid Response Team(RRT)の活動も活発で、RSTは病棟での呼吸療法患者の横断的ケアを行い、国内有数の出動件数を誇るRRTは



写真5

重症化となる前に患者早期介入が実現し医療安全に大きく貢献しています。“不安な時、困った時の RRT”は当院医療スタッフの口癖ではないでしょうか？ ペインクリニック緩和ケア部門は総合的な診察アプローチをもとに全人的な診察を行い、薬物療法・神経ブロックを用いた治療を積極的に行っています。がん性疼痛患者に対して永久サポートを用いた持続脊髄くも膜下麻酔を通常の治療に加えて行うことにより、苦痛の少ない安心した終末期を過ごす手伝いを実現しています。産科麻酔部門は、無痛分娩や帝王切開の麻酔の管理にとどまらず周産期管理を産科医と共に幅広く行っています。無痛分娩による和やかな出産風景は何度経験しても心温まるものがあります。主な活動範囲である分娩室は総合手術センターのすぐ上の階に位置し、母胎の急変時には直ちに緊急帝王切開ができるシステムが構築されています。

教育・研究活動は、豊富な症例数と幅広い診療活動を基に質の高い麻酔科医を養成することを第一に教室員全体が協力しています。手術室ではチーム編成し日々の麻酔管理症例のデブリーフィングを行っています。これにより知識を広げ裾野の広い麻酔科医を育てることが実現します。ま

た医学部学生実習にも重きをおき、学生グループごとに専門医レベルのアテンダントを配置し継続的なサポート教育がとれるようにしています。研究活動においては臨床研究はもちろん基礎系研究室と共同で行い、アメリカ麻酔科学会、ヨーロッパ麻酔科学会などに成果を発表しています。主な基礎研究テーマは、ラット中大脳動脈閉塞モデルを用いた脳虚血再灌流障害、マウス心肺停止モデルを用いた臓器虚血再灌流障害、ラット脊髄モデルを用いた局所麻酔薬作用、妊娠ラットにおけるオキシトシンの影響等があります。また、教室の行事活動としては、同門会、医局旅行、忘年会、竹の子掘り大会があります。有志によるゴルフコンペやサイクリングツアーなども定期的開催されており、余暇のレクリエーションも活発です。

さいごに

新北里大学病院本館が完成し、新しい仲間も増え病院全体に活気が溢れています。手術部門をはじめ各関連部門にもスペシャリストを備え、診療活動の先進性及び多様性が北里大学病院の持ち味です。是非一度遊びに、見学に、臨床に、研究にいらしてください。

薬剤紹介

局所麻酔時におけるデクスメトミジン塩酸塩 (プレセデックス)

稲垣 喜三*

はじめに

手術室や処置室での処置や内視鏡検査室での検査、CTやMRIの撮影時に鎮静や鎮痛を求められる機会が増加してきている。適切な鎮静と鎮痛は、患者の処置や検査中の快適性を向上させて、患者の満足度を高める重要な要因である。これまで上記のような場合の鎮静には、ベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム)やバルビタール系薬剤(チオペンタール、チアミラール)、プロポフォールなどの静脈麻酔薬が使用されてきた。これらの薬剤は、効果発現時間が早く、血中半減期が短いことから、短時間の処置や検査に頻用されている。しかし、上記の薬剤の適応は、全身麻酔の導入維持や集中治療における人工呼吸中の鎮静に限定されており、短時間の無麻酔あるいは局所麻酔や区域麻酔下で実施される処置や検査の鎮静は、適応外となっている。さらに、これらの薬剤は呼吸抑制や呼吸停止という負の効果を有しているため、その使用の際には呼吸や循環の連続的な監視が求められている。

α_2 アドレナリン受容体作動薬であるデクスメトミジンも、これまでは集中治療における人工呼吸中および人工呼吸器からの離脱後の鎮静に適応が限定されていた。しかし、2013年6月から、局所麻酔下あるいは区域麻酔下で非挿管下を実施される手術や処置、検査における鎮静、および患者移送中の鎮静の適応が追加された。オフラベ

ルでの使用であったデクスメトミジンを用いた鎮静が、適正な使用環境下で実施できるようになった。本稿では、デクスメトミジンを用いた局所麻酔下あるいは区域麻酔下手術時の鎮静について概説する。

デクスメトミジンの薬理作用

デクスメトミジンは、**図1**に示すようにイミダゾリン基を内包する構造で、 α_2/α_1 選択性が1600:1とクロニジンの約7倍であり、 α_2 アドレナリン受容体への親和性が極めて高い薬剤である¹⁾。 α_2 アドレナリン受容体リガンドへの親和性の相違から α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} の3つのサブタイプから構成されている²⁾。いずれのサブタイプもG-プロテインを介して細胞内情報伝達を行っている。 α_{2A} 受容体は鎮静、鎮痛、抗不安の効果発現と交感神経遮断に関与する。さらに、脊髄における鎮痛効果も、シナプス後膜に分布する α_{2A} 受容体を介している。鎮静効果は脳幹に存在する中枢性ノルアドレナリン関連核である青斑核を介して、交感神経抑制作用は青斑核と延髄弧束核の発火の抑制、神経終末と効果器との間でのノルアドレナリンの放出の抑制によって引き起こされる。この交感神経抑制作用は低用量のデクスメトミジンで達成されるため、デクスメトミジンの使用時には血管拡張による低血圧と副交感神経優位による徐脈が容易に発現する。また、この効果は、神経節伝達の抑制により増強される³⁾。一方、高用量

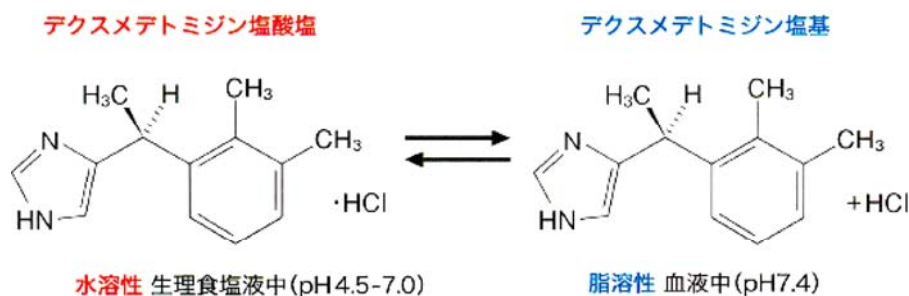


図1 デクスメトミジンの構造(文献9から引用)

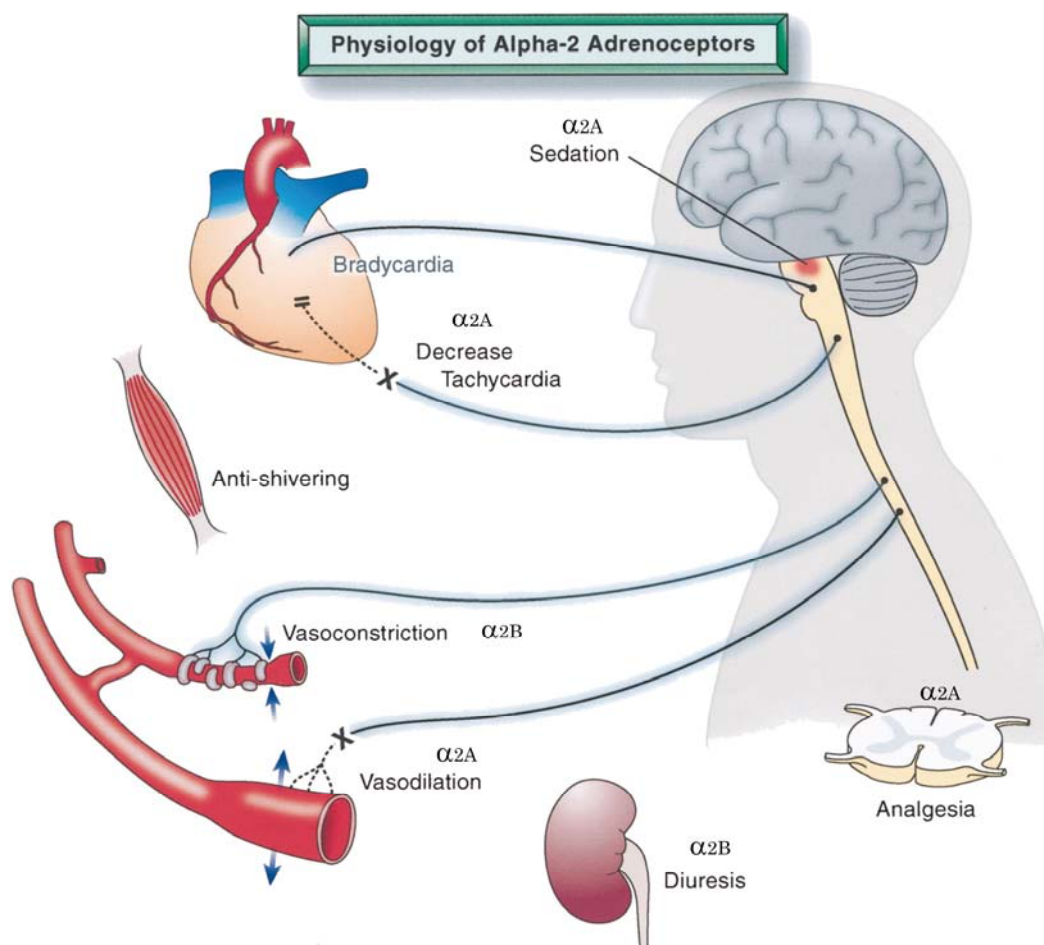


図2 デクスメデトミジンのサブタイプの作用部位と効果(文献2から引用改変)

のデクスメデトミジンは、血管平滑筋に分布する α_{2B} 受容体を活性化させて、血管平滑筋収縮による血管収縮を引き起こす。 α_2 アドレナリン受容体作動薬による短期間の高血圧反応は、 α_{2B} 受容体を介して発現していると考えられている。また、 α_{2B} 受容体は腎臓にも分布し、利尿効果をもたらす(図2)²⁾。 α_{2C} 受容体は、副腎からのアドレナリン分泌を抑制し、鎮痛、行動調節、インスリン分泌制御にも関連している。

デクスメデトミジンには、中枢神経保護効果が確認されている^{4,5)}。デクスメデトミジンは、ラット幼若脳における興奮性アミノ酸であるグルタミン酸過剰放出による虚血低酸素状態下の神経脱落を減少させる。その機序として、障害される神経細胞の α_{2A} 受容体への直接作用と、星状細胞(アストロサイト)上に存在する α_{2A} 受容体を介してBDNF(Brain-derived neurotrophic factor)を放出して障害される神経細胞を保護する間接作用が提唱されている(図3)。

デクスメデトミジンは、優れた鎮静効果を有すると同時に、呼吸抑制が軽微であるという利点も有している⁶⁾。鎮静の基本は自発呼吸の温存であり、患者の手術中や処置中の快適性の確保の点で

も、気道確保のための処置や器具の使用を避けることが望ましい。

デクスメデトミジンの薬物動態

デクスメデトミジンの薬物動態は、血中濃度を $0.1\sim 1.25\mu\text{g/mL}$ に維持した時に、血中消失半減期($T_{1/2\beta}$)が 2.39 ± 0.71 (mean \pm SD)時間、クリアランス(CL)が 35.47 ± 11.95 L/hr、全身の分布容量(Vss)は 1.54 ± 0.983 L/kgである⁷⁾。一方、分布相半減期($T_{1/2\alpha}$)は約6分と短い。脂溶性の高いデクスメデトミジン塩基は、速やかに脳血液関門を通過して中枢神経に分布する。肝機能障害患者におけるデクスメデトミジンの薬物動態では、血中消失半減期が遅延し、クリアランスが減少するので、体内残存時間が延長してデクスメデトミジンの薬物効果が遷延することが容易に予想される。肝機能障害患者へのデクスメデトミジンの使用では、個々の患者の肝機能に応じた投与量の設定と投与時間(あるいは中止する時期)を考慮することが肝要である。反対に、腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス $<30\text{mL/分}$)におけるデクスメデトミジンの薬物動態指標(C_{max} [最高血中濃度]、 T_{max} [最大血中濃度到達時間]、AUC[曲

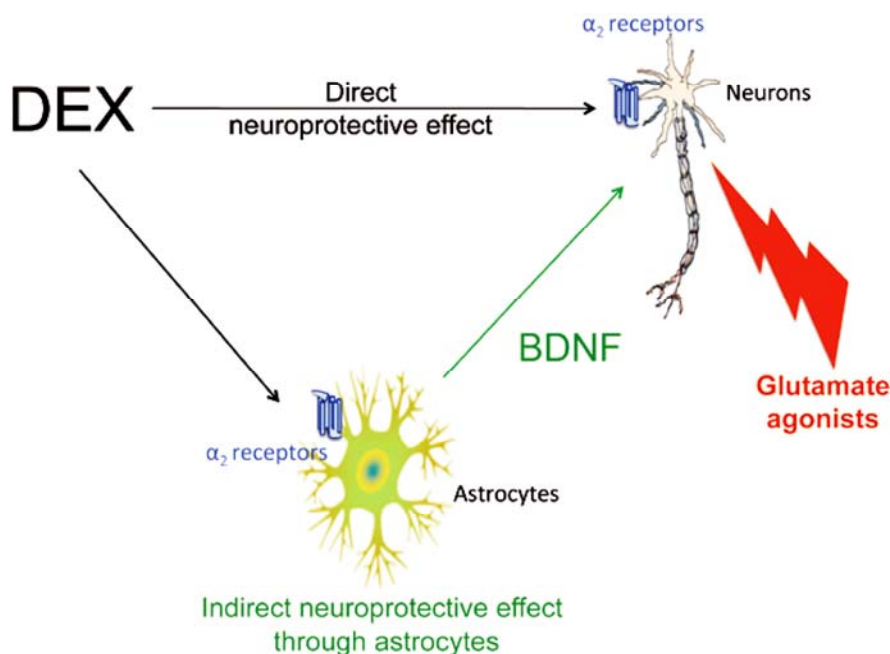


図3 デクスメドトミジンによる神経保護効果の作用機序(文献5から引用改変)

DEX: dexmedetomidine, BDNF: brain-derived neurotrophic factor

表1 鎮静評価尺度の Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale(文献8から引用)

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

線下面積]、 $T_{1/2\beta}$ 、CL、Vss)は、健康被験者と同様の値であった。

デクスメドトミジンの通常投与方法でその血中濃度をシミュレーションすると、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で10分間の初期負荷投与後に $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で維持投与すれば、投与開始10分後には $1.92\text{ng}/\text{mL}$ に到達し、20分後には $0.8\text{ng}/\text{mL}$ に減少し、40分後に $0.6\text{ng}/\text{mL}$ で定常状態となる。集中治療室における鎮静に必要とされるデクスメドトミジンの血中濃度が $0.7\text{ng}/\text{mL}$ であることを考慮すれば、維持投与量を $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ に増量することも必要かもしれない。デクスメドトミジンの有効血中濃度は $0.3\sim 1.25\text{ng}/\text{mL}$ であり、 $0.4\sim 0.8\text{ng}/\text{mL}$ で適正な鎮静が得られるとされている。

デクスメドトミジンの臨床試験成績

デクスメドトミジンの局所麻酔あるいは区域麻

酔下手術や処置時の鎮静への適応拡大を目的として、デクスメドトミジンによる鎮静の有効性を検討するために、国内第III相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。局所麻酔下手術や処置の鎮静に関する試験の対象患者数は162名であり、区域麻酔下手術や処置に関する試験の対象患者数は119名であった。鎮静レベルは、OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) Scale[®] (OAA/Sスコア)を用いて評価した(表1)。手術中と処置中の鎮静はOAA/Sスコアで3~4に維持されるように、デクスメドトミジンの維持投与量(初期設定： $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)を調節した。この鎮静レベルは「意識下鎮静」と呼称され、患者に不快感や苦痛がなく、かつ患者と十分な意思疎通が可能で、手術や処置中に患者の協力が得られる状態である。患者が設定された鎮静レベルに到達しない、あるいはレベルを維持できない時には、レ

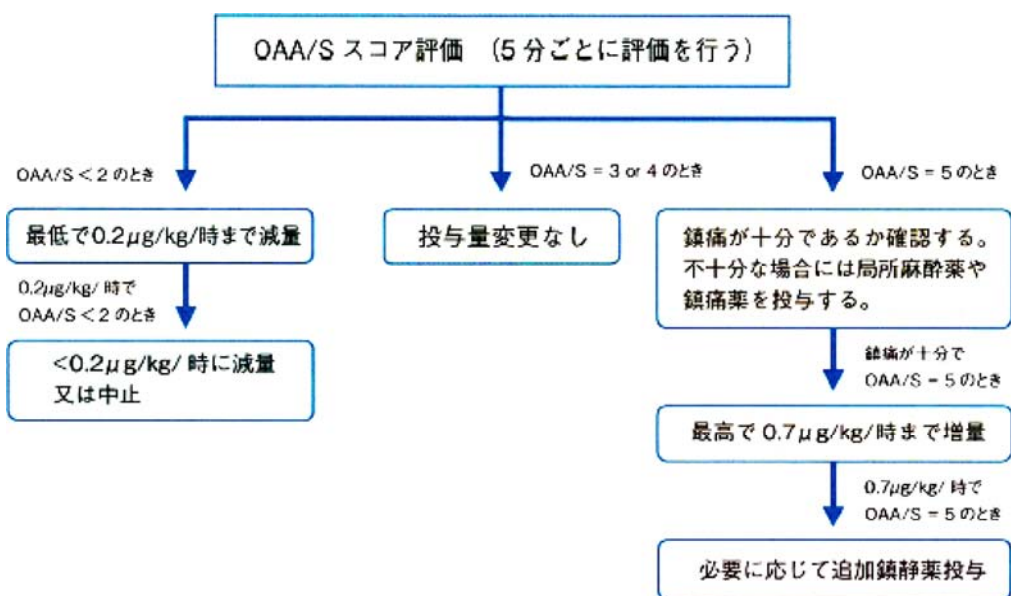


図4 デクスメドミジンを使用した鎮静の手順

スキューとしてプロポフォール 0.2mg/kg を単回投与して鎮静を確保した。プラセボ群では、98.1%の患者で平均 11 回のプロポフォールの投与を必要としたが、デクスメドミジン群では高用量初期負荷群(6μg/kg/hr で 10 分間投与)で 42.9%の患者に 0.8 回、低用量初期負荷群(3μg/kg/hr で 10 分間投与)で 47.2%の患者に 1.5 回の使用であった⁹⁾。この結果は、先に米国で実施されたミダゾラムをレスキューとした第 III 相試験の結果¹⁰⁾と類似しており、デクスメドミジンの基礎鎮静薬としての有効性を示した。また、不十分な鎮痛に対しては、フェンタニル 0.5μg/kg の単回投与で対処した。フェンタニルの使用頻度はプラセボ群で 1.4±2.2 回(mean±SD)であったが、デクスメドミジン群では 0.4±0.7 回と有意に(p<0.01)に減少した⁹⁾。この結果は、デクスメドミジンの鎮痛効果を間接的に証明したものと考えられる。

硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔下での手術や処置中のデクスメドミジンによる鎮静の有効性も、国内第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験で検討した。デクスメドミジンの投与量や投与方法は、局所麻酔下手術や処置と同様のプロトコルに従って決定された。レスキューのプロポフォールの使用は、プラセボ群で 77.3%の患者に平均 5 回であったが、低用量初期負荷群で 32%の患者に 0.8 回、高用量初期負荷群で 20%の患者に 0.5 回と、デクスメドミジン群で有意に(p<0.005)少なかった⁹⁾。図4に、局所麻酔下あるいは区域麻酔下での手術や処置中の鎮静にデクスメドミジンを使用する際の手順を示す。高用量初期負荷群では鎮静レベル4に到達するのに約 10~15 分を要し、低用量初期負荷群では約 25 分を要する。初期負荷量を増加させることが速や

かな鎮静をもたらす重要な因子であるが、前述したように高用量のデクスメドミジンは血管平滑筋を収縮させて高血圧を引き起こすことがあるので注意が必要である。

鎮静からの回復は Aldrete Score¹¹⁾で評価し、9 点以上で回復したと判定した(表2)。両臨床試験において、デクスメドミジンの持続投与中止から同スコアが9 点以上に到達するのに要した時間は、それぞれプラセボ群で 15 分、低用量初期負荷群で 30 分、高用量初期負荷群で 45 分であった。デクスメドミジンの血中消失半減期の長さ(約 2~2.5 時間)が回復過程を遅延させているので、速やかな回復を期待するならば、手術終了 15~30 分前にデクスメドミジンの持続投与を中止するのがよいと思われる。

主な副作用は、低血圧(47%)、呼吸抑制(42%)、徐脈(23%)、高血圧(12%)であった⁹⁾。これらは、α₂ アドレナリン受容体作動薬に特徴的な副作用である。呼吸抑制は、投与前の呼吸回数の 25%以上の呼吸数の低下も定義として加えた関係で、発現頻度が増加した。デクスメドミジン投与群で呼吸数が 8 回/分未満となった患者は、1 名であった。低血圧や徐脈に対しては、昇圧薬や抗コリン薬を投与することで対応可能である。

デクスメドミジンの局所麻酔や区域麻酔効果に及ぼす影響

末梢神経ブロックの局所麻酔薬にデクスメドミジンを添加すると、末梢神経ブロックの効果持続時間が延長することが知られている¹²⁾。この局所麻酔薬の効力を増強させる機序として、末梢神経の I_h 電流に対するα₂ 受容体作動薬の抑制効果による神経線維の過分極状態の形成(興奮性の

表2 回復尺度の Aldrete Score (文献 11 から引用改変)

		スコア
活動性	四肢すべてを自発的又は命令に応じて動かすことができる＝	2
	二肢を自発的又は命令に応じて動かすことができる＝	1
	いずれも自発的又は命令に応じて動かすことができない＝	0
呼吸	深呼吸と咳嗽が自由にできる＝	2
	呼吸困難あり、浅い又は抑制された呼吸状態＝	1
	無呼吸＝	0
循環	血圧がベースライン血圧±20%＝	2
	血圧がベースライン血圧±21～49%＝	1
	血圧がベースライン血圧±50%＝	0
意識	完全覚醒＝	2
	呼びかけにより覚醒＝	1
	無反応＝	0
酸素飽和度	ルームエアで SpO ₂ >92%＝	2
	酸素吸入して SpO ₂ >90%＝	1
	酸素吸入しても SpO ₂ <90%＝	0

低下)とデクスメデトミジンの抗炎症効果が提唱されている¹³⁾。局所静脈内麻酔法においても、デクスメデトミジンの局所麻酔薬への添加が効力の高いブロックを作り出している¹⁴⁾。また、デクスメデトミジンの持続静脈内投与も、超音波ガイド下尺骨神経ブロックの感覚神経遮断時間と運動神経遮断時間を有意に延長させる¹⁵⁾。

脊髄くも膜下麻酔中のデクスメデトミジンによる鎮静の影響を検討したメタアナリシス¹⁶⁾によれば、デクスメデトミジンを用いた鎮静では、ミダゾラムやプロポフォールによる鎮静も含めた対照群と比較して、感覚神経ブロック時間(184分 vs. 130分)と運動神経ブロック時間(200分 vs. 165分)、術後最初の鎮痛薬投与までの時間(277分 vs. 131分)が有意に($p < 0.00001$)延長した。合併症として、徐脈の発現頻度がデクスメデトミジン群で対照群と比較して有意に($p = 0.004$)高かった。しかし、デクスメデトミジンの投与により、麻酔高の増高および低血圧や術後過鎮静の発生頻度は増加しなかった。これらのことから、脊髄くも膜下麻酔中のデクスメデトミジンの使用は、徐脈に対して適切な対応をするならば、麻酔の質を向上させて術後の快適性を患者に提供しうる有用な鎮静法であることが示唆される。

消化管内視鏡処置時のデクスメデトミジンによる鎮静

デクスメデトミジンの新たな適応として、内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic mucosal resection: EMR)と内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: ESD)時の鎮静が加えられた。内視鏡検査におけるデクスメデトミジンによる鎮静は、局所麻酔下手術時の鎮静と同様の投与量と導入方法を用いる。上部消化管検査やEMR・ESD中の鎮静では、デクスメデトミジンを6 μ g/kg/hrの10分間の初期負荷投与後に

0.2 μ g/kg/hrで維持した患者群の方が、0.07mg/kgのミダゾラムの単回投与の患者群に比べて、内視鏡操作中の嘔気・嘔吐が有意に少なく、内視鏡医の満足度が高かった¹⁷⁾。処置中の末梢動脈血酸素飽和度(SpO₂)は、デクスメデトミジン群では95%未満に低下した患者は皆無であったが、ミダゾラム群では92%まで低下した。回復の過程は、両群間で同様であった。同様に、デクスメデトミジンを使用したESD中の鎮静は、ミダゾラムやプロポフォールを用いた鎮静と比較して、有意に処置中の体動が少なく、処置時間が短縮し、追加の鎮静薬の使用回数も減少したことが報告されている¹⁸⁾。呼吸抑制が他の鎮静薬と比較して軽微であるデクスメデトミジンの利点は、重症の慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器合併症を有する患者のESD中の鎮静にも有用である¹⁹⁾。

一方、大腸内視鏡検査やEMR・ESDにおけるデクスメデトミジンを単独で使用した鎮静は、メペリジンとミダゾラム併用の鎮静と必要時のフェンタニル単回投与の鎮静と比較して、循環動態の不安定性と回復時間の延長の点で有用でない²⁰⁾とする報告と、ミダゾラム0.05mg/kgとフェンタニル1 μ g/kgの単回投与での鎮静と比較して、鎮痛と鎮静の維持やSpO₂の担保の点で有益性が高い²¹⁾とする報告があり、議論の余地がある課題となっている。

まとめ

デクスメデトミジンは、中枢神経系において α_2 受容体を介した作用を有しており、その虚血低酸素状態でのプレコンディショニングとポストコンディショニングを併せ持つ神経保護効果は臨床に有益である。局所麻酔下や区域麻酔下手術時や処置時の不慮の事態においても、中枢神経系の保護が期待できる点で、他の鎮静薬よりも有用かもしれない。また、デクスメデトミジンの呼吸抑

制が軽微であるという利点は、内視鏡検査や透視下処置時の患者の酸素化と安全を担保できる有益な点となる。デクスメドミジンを区域麻酔や末梢神経ブロック時の鎮静に全身投与すると、神経ブロック効果持続時間の延長が期待される。

デクスメドミジンはその投与方法の煩雑さに難点はあるが、その使用でもたらされる臨床上の利益が欠点を補って余りある鎮静と鎮痛の両方の効果を併せ持つ薬物である。

文 献

- 1) Virtanen R, Savola JM, Saano V, et al: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.
- 2) Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9.
- 3) McCallum JB, Boban N, Hogan Q, et al: The mechanism of α_2 -adrenergic inhibition of sympathetic ganglionic transmission. *Anesth Analg* 1998; 87: 503-10.
- 4) Paris A, Mantz J, Tonner PH, et al: The effects of dexmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the α_{2A} -adrenoceptor subtype. *Anesth Analg* 2006; 102: 456-61.
- 5) Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al: Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression. *Anesthesiology* 2013; 118: 1123-32.
- 6) Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al: The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg* 2009; 109: 1811-5.
- 7) 稲垣喜三: 局所麻酔下手術中のデクスメドミジンによる鎮静と鎮痛. *臨床麻酔* 2014; 38: 199-207.
- 8) Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al: Validity and reliability of the Observer's: Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with: intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
- 9) 国内臨床試験成績 (DEX-301 試験及び DEX-303 試験), 吉矢生人 監修, プレセデックス® 適正使用ガイドブック. 大阪: ホスピーラ・ジャパン株式会社, 丸石製薬株式会社; 2013. p.43-53.
- 10) Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al: Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 47-56.
- 11) Aldrete JA, Kroulik D: A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49: 924-34.
- 12) Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, et al: Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009; 111: 1111-9.
- 13) Brummett CM, Hong EK, Janda AM, et al: Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology* 2011; 115: 836-43.
- 14) Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al: Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 835-40.
- 15) Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, et al: Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth* 2013; 110: 438-42.
- 16) Abdallah FW, Abrishami A, Brull R: The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2013; 117: 271-8.
- 17) Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, et al: The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 25-9.
- 18) Takimoto K, Ueda T, Shimamoto F, et al: Sedation with dexmedetomidine hydrochloride during endoscopic submucosal dissection of gastric cancer. *Dig Endosc* 2011; 23: 176-81.
- 19) Iizuka T, Shimoyama N, Notoya A: Dexmedetomidine for endoscopic submucosal dissection in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Masui* 2011; 60: 96-9.
- 20) Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, et al: Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy. *Anesthesiology* 2005; 103: 269-73.
- 21) Dere K, Sucullu I, Budak ET, et al: A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 648-52.

機器紹介

sepXiris™ (セプザイリス™)

江口 豊*

はじめに

重症敗血症・敗血症性ショックの死亡率を25%減少させることを目的に、2004年世界的ガイドラインともいえるべき Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) が提唱され、2012年改訂版¹⁾が報告された。この過程で全体的な死亡率の改善は得られているものの、2014年、SSCGでの治療の根幹である初期蘇生(early goal-directed therapy)では敗血症性ショックの予後を改善しないことが報告²⁾された。一方、本邦では2013年、日本集中治療医学会がSSCGでは取り上げられていない本邦独自や欧米で見解の相違がある治療法を含めた敗血症治療ガイドライン³⁾を提唱している。この中で、SSCGでは述べられていない血液濾過(透析)について、生命予後を改善するエビデンスはない(2C、弱い推奨・弱いエビデンス)ものの、サイトカインなどのメディエータ除去を行うには吸着特性を有する膜の選択などの方法が必要である(2C、弱い推奨・弱いエビデンス)と記されている。2014年7月、サイトカイン吸着能を有する sepXiris™ (図1) が保険収載され臨床応用可能となった。本稿ではその特徴と臨床成績について解説する。

AN69ST膜の特徴

AN69ST膜(sepXiris™)は、アクリロニトリル・

メタリルスルホン酸ナトリウムの共重合体で陰性荷電膜であるAN69膜の膜表面にポリエチレンイミンで表面処理を行い中性荷電としたものである。このことにより、AN69ST膜はAN69膜のブラジキニン産生作用や抗凝固薬であるメシル酸ナファモスタット(酵素阻害薬・凝固防止薬)吸着の反応を減少させることができるとともに、膜素材内部の陰性荷電は保たれているのでAN69膜特異的なイオン結合による分子吸着能機能は温存されている。また、ヘパリン添加生理食塩水でプライミングすることにより、600 IU/m²のヘパリンがコーティングされる(図2)。

保険適用

AN69ST膜は重症敗血症及び敗血症性ショックを対象とした治験でサイトカイン吸着能が認められた⁴⁾ことにより、重症敗血症及び敗血症性ショックを適用とする特殊型として新たな持続緩徐式血液濾過器の保険区分となった。これまでの腎補助を目的とした腎代替療法に加え、重症敗血症及び敗血症性ショック患者も適用となった。このことにより、重症敗血症及び敗血症性ショック患者で腎不全となる前の早期から治療開始できることが大きな利点である。使用本数については一定した見解はなく都道府県によって対応が違ふ可能性があるものの、一応の目安は7本程度と思われる。



図1 AN69ST膜(sepXiris™)の品目

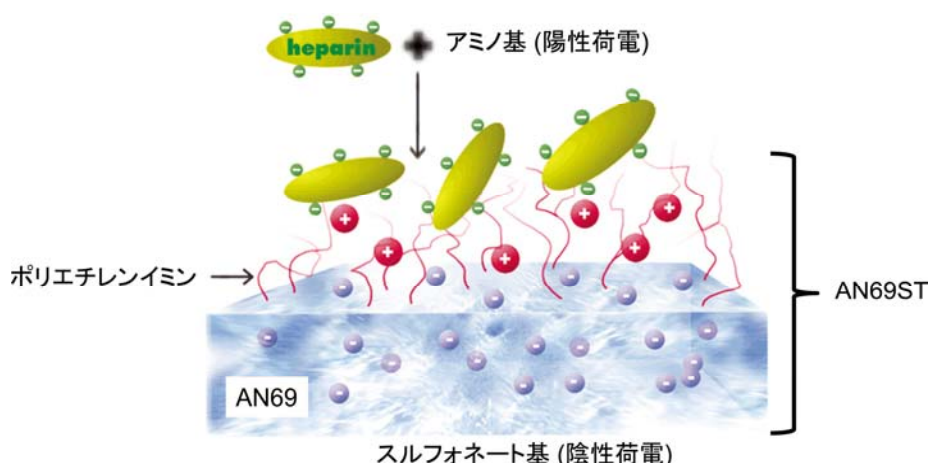


図2 AN69ST膜の構造

注意点

A. プライミング時

プライミング時には未分画ヘパリン 5,000IU/Lで1,500mL洗浄する必要がある。我々の施設では、出血傾向がある場合にはプライミング時の未分画ヘパリンが体内に入らないように、メシル酸ナファモスタットを20mg添加した生理食塩水1Lで追加洗浄を行っている。

B. 静脈内チャンバーでの凝固

AN69ST膜の予期せぬ回路内凝固を経験したことから、我々の施設ではメシル酸ナファモスタット投与量を従来の約2割増しで行っている。志賀らは静脈側のチャンバーが凝固してしまうことから、メシル酸ナファモスタットを抗凝固薬ラインと静脈側のチャンバーに10mgずつ投与している⁵⁾。しかしながら、24時間継続不能な症例も存在していることから抗凝固薬ラインを20mg/hに増量することが検討されている。

C. 副作用と安全性

アンジオテンシン変換酵素阻害剤を使用している患者さんについては特別な注意を払い、観察を十分に行い異常が認められた場合は速やかに治療を中止して適切な医療処置を行うことと添付文書に記されている。アルブミンのふるい係数は0.1以下で、アルブミンのふるい係数の評価は34例で検討されており問題は認められていない。治験中に認められた有害事象は34例で延べ506件報告されているが、概括安全度としては問題なしが91.2%、ほとんど問題なしが8.8%であった。

D. life-time

使用中は回路内圧を監視し必要に応じて本品を交換すること、さらに十分なフィルタ性能を保証するため本品は24時間ごとに交換することを推奨すると添付文書に記されている。我々は、使用本数の制限から、回路閉鎖が認められない場合には48時間を目安に回路交換を行っている。我々

のICU入室症例で重症敗血症5例の経験では、AN69ST膜のlife-timeは施行開始後2時間で閉塞した1症例を除いて4例で平均34.4±14時間(17.5～47.5時間)で、小林らの報告では35.8±19.4時間であった⁶⁾。

成績

A. サイトカイン吸着能

AN69ST膜の承認にむけて施行された臨床治験では、敗血症で血中乳酸値が36mg/dL以上の症例(年齢67.1±12.1歳、男女比19:15)を対象として、1.5m²AN69ST膜でQb(血液流量)100mL/min、Qd(透析液流量)500mL/h、Qf(濾液流量)600mL/h、抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットで施行された。施行後3時間後で、施行前に比してIL-6、TNF- α 、IL-8、IL-10、HMGB-1は全ての項目で有意(P<0.01)に低下した。施行前値が低値の症例が除外されているものの、各々のクリアランス(CL)値(mL/min)は11.0±41.7、35.4±13.7、55.0±41.7、21.7±17.0、6.44±63.6であった⁴⁾。また、*in vitro*のデータでQb(血液流量)100mL/min、Qf(濾液流量)1,000mL/hの条件でHMGB-1のCL(mL/min)は、AN69ST膜で60.8±5.0、Polymethyl methacrylate (PMMA)膜類で23.3±8.3から25.8±4.8とAN69ST膜の方が良好であった⁷⁾。

B. 予後

重症敗血症でAPACHE IIが32.5±10.2の重症症例34例にAN69ST膜でCHDF(持続的血液濾過[continuous hemodiafiltration])を施行し、28日生存率が73.5%で、予測生存率である22.7%より著しく良好であった。さらに、APACHE IIで25点以下、26～30点、31～35点、36点以上で層別解析したところ、25点以下と26～30点では生存率100%(各々予測死亡率は58.4%と36.2%)で、31～35点で66.7%(予測生存率20%)、36点以上で46.1%(予測生存率5.3%)と重篤な症例でも有効であった(図3)⁸⁾。本学ICUで2014年10月からAN69ST

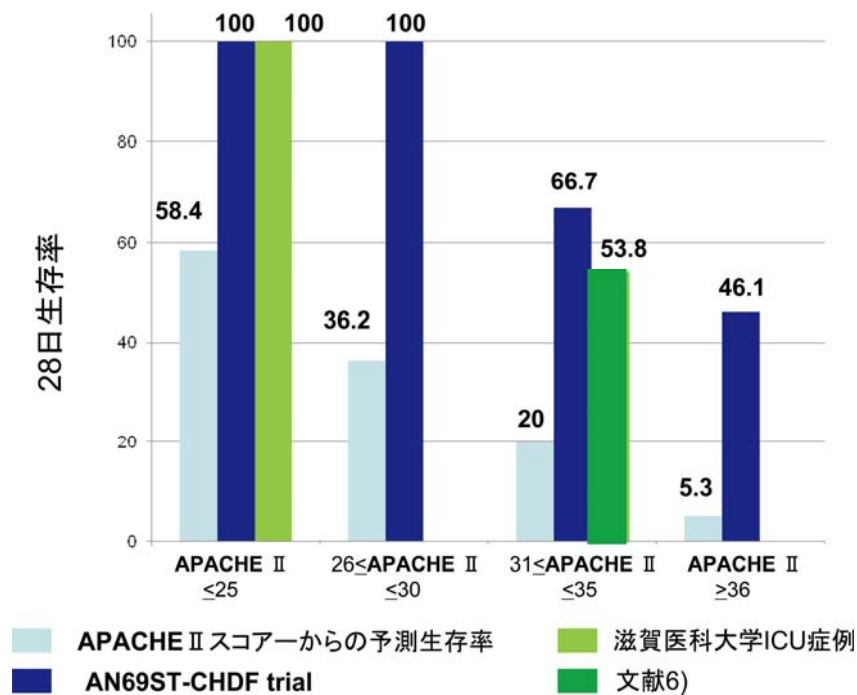


図3 APACHE II スコア別 28 日生存率 (文献 8 を一部改変)

膜を使用開始し、2015 年 1 月末までの重症敗血症 5 例 (年齢 76 ± 7.3 歳、施行前 APACHE II スコア ; 21.8 ± 3.8) の 28 日生存率は 100% であった。また小林らは 13 例の重症敗血症で生存 7 名 (生存率 53.8%)、死亡 6 名で、各々の施行前の APACHE II スコアは 24.9 ± 6.9 と 33.7 ± 5.1 と死亡群で有意に高かった ($p=0.02$)⁶⁾ と報告している。

C. 症例呈示

症例は本院で初めて AN69ST 膜を使用した 73 歳男性である。小腸穿孔性腹膜炎術後に AN69ST-CHDF を施行し、DIC や ARDS に進展することなく ICU 入室後 4 日目で抜管できた。図 4 で示すように、ノルアドレナリン (NA) とドーパミン (DOA) の投与量の増量を必要としたため、術後 2 日目より AN69ST-CHDF を開始した。開始後は NA と DOA はともに減量でき、自尿も増加して水分バランスはマイナスとなった。day4 に抜管・退室できたことから、AN69ST 膜の効果を実感した。

D. 大口徑 PMMA 膜-CHDF との比較

サイトカイン吸着 hemofilter として大口徑 PMMA 膜による CHDF が重症敗血症/敗血症性ショックに有効であることが報告されている⁹⁾。AN69ST 膜-CHDF との比較では、AN69ST-CHDF の生存率は 73.5% で大口徑 PMMA-CHDF の 49.5% より有意に高値であった ($p < 0.05$)。APACHE II で層別解析すると、36 点以上の重症症例で有意に AN69ST-CHDF の生存率が高かった (53.8% vs 22.9%, $p < 0.05$) ことから、最重症症例では AN69ST 膜がよい結果であった⁵⁾。

PMX との位置づけ

エンドトキシン吸着フィルターである PMX の保険適用は、エンドトキシンあるいはグラム陰性桿菌に起因するショックである。臨床応用されているエンドトキシン測定キットは感度が著しく低いことから、エンドトキシン陽性で PMX 施行の有無を決定することはできない。AN69ST 膜はエンドトキシンを吸着できないことから、グラム陽性菌による重症敗血症や敗血症性ショックが AN69ST-CHDF と考えられる。しかしながら、エンドトキシンの高感度測定法による解析から、原因菌がグラム陰性菌と陽性菌でその検出率は変わらないこと、エンドトキシン高値群は有意に血管収縮薬の投与量が多かったことが報告された¹⁰⁾。臨床現場で高感度のエンドトキシン測定法が一般的になっていない本邦では、原因菌にかかわらず血管収縮薬の投与量が多い場合にはエンドトキシン陽性と推定して PMX を施行する方法も考えられる。PMX と AN69ST 膜の位置づけについては今後の課題であると考えられる。我々はノルアドレナリンの投与量が比較的多い症例には PMX から、少ない場合は AN69ST 膜から急性血液浄化法を開始している。

おわりに

重症敗血症/敗血症性ショックの予後は急性期の循環不全とその後の多臓器不全に規定されている。AN69ST 膜による CHDF は腎障害併発前の早期から開始できることから、サイトカイン早期

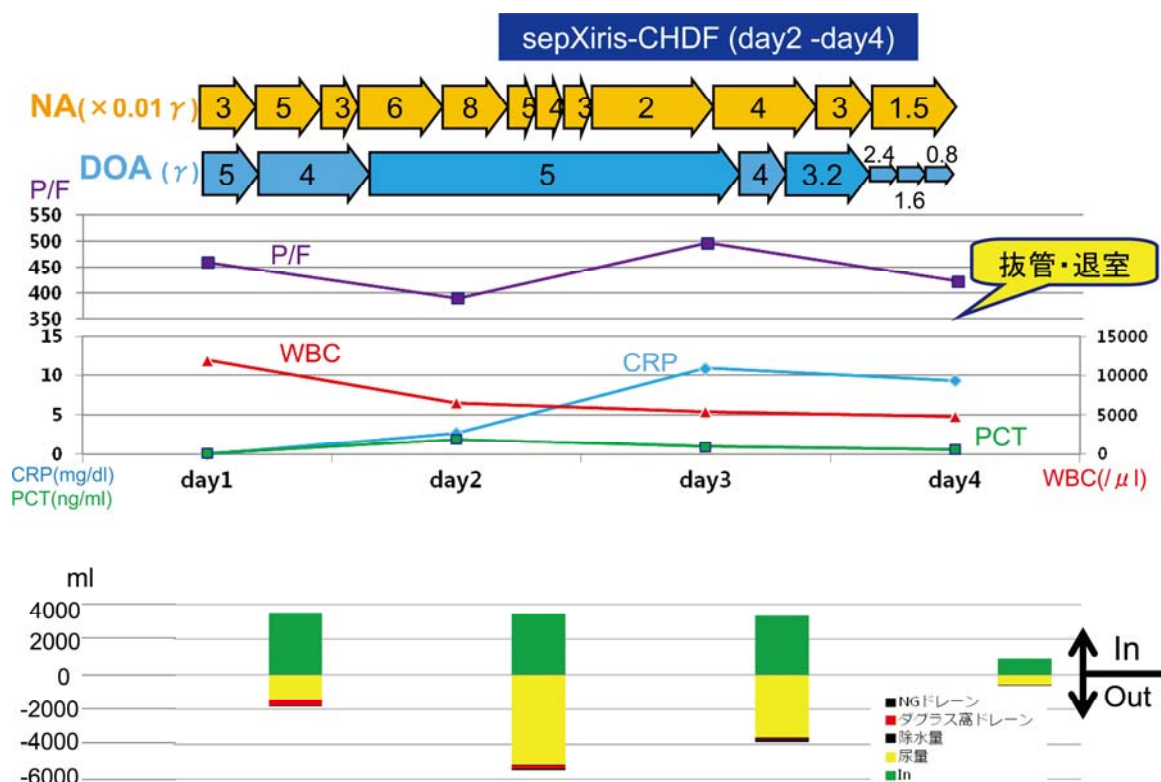


図4 小腸穿孔性腹膜炎術後 AN69ST-CHDF 施行症例

NA: ノルアドレナリン、DOA: ドーパミン、P/F: PaO₂/FIO₂比、PCT: プロカルシトニン (procalcitonin) = 全身性 (特に細菌) 感染症で上昇、敗血症 (細菌性) で >0.5、重症度例で >2.0

除去による多臓器不全進展を防ぐ治療法として予後改善に直結するものと考えられる。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.
- 2) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014; 371(16): 1496-506.
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン: The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. 日集中医誌 2013; 20: 124-73.
- 4) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. Blood Purif 2014; 38: 211-8.
- 5) 志賀英敏, 平澤博之: 新しい cytokine-adsorbing hemofilter (セプザイリス, SepXiris: AN69ST)-CHDF の使用経験. 日本透析医会雑誌 2015; 30: 134-8.
- 6) 小林利道, 芝田正道, 川名由浩ら: 新しい持続緩徐式血液濾過器 sepxiris の臨床使用経験. 日本 shock 学会雑誌 (会議録) 2015; 30: 52.
- 7) 湯本美穂, 西田 修, 森山和広ら: 国内外で使用可能な各種血液濾過膜による high mobility group box 1 (HMGB1) 除去のメカニズムの検討. 2011; 2(1): 97-103.
- 8) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. Blood Purif 2012; 34: 164-70.
- 9) 平澤博之: 敗血症の病態生理と Cytokine Adsorbing Hemofilter-CHDF を用いたその制御 -up-to-date 2011. 日急性血浄化会誌 2011; 2: 143-51.
- 10) Monti G, Bottiroli M, Pizzilli G, et al: Endotoxin activity level and septic shock: a possible role for specific anti-endotoxin therapy? Contrib Nephrol 2010; 167: 102-10.

質疑応答

抗菌薬の TDM について教えてください

(大阪府：T. K.)

(回答) 木村利美*

感染症における抗菌薬の不十分な治療は生存率を低下させるため、早期に適切な治療が必要であり、起因菌に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) を考慮した投与が重要となる。また、感染症発症時には循環動態の変動が激しく、抗菌薬の薬物動態もバラツキ易いことから、十分な血中濃度が維持されないことが多く、抗菌薬の血中濃度をモニタリングしながら投与することが望まれる。血中濃度コントロールが不良であった場合、有効性ばかりではなく安全の問題、耐性菌を生じることにも繋がり、抗菌薬の投与にあたっては PK-PD 理論に基づき、①有効性の確保、②副作用の防止、③耐性菌の制御の3つの視点から TDM (therapeutic drug monitoring) が必要とされている。

TDM の対象にはどのような抗菌薬がありますか

救命救急や集中治療領域では循環動態変化が激しく、βラクタム系抗菌薬等の血中濃度測定が重要であることも報告されているが、日常的に血中濃度が測定されているわけではない。簡便な測定キットなどがあり、血中濃度を測定し、その結果に基づいて投与設計を行うことで特定薬剤治

療管理料が算定可能な抗菌薬は限られている。現在、アミノグリコシド系抗菌薬 (ゲンタマイシン、トブラマイシン、イセパマイシン、アミカシン、パニマイシン、アルベカシン)、グリコペプチド系抗菌薬 (バンコマイシン、テイコプラニン) が、また抗真菌薬ではあるがボリコナゾールも診療報酬算定の対象となっている。

抗菌薬の PK-PD パラメータについて教えてください

抗菌薬が治療効果を発揮するには、感染部位において MIC 以上の抗菌薬の濃度が必要となるが、更に MIC を超える時間が長い場合に有効性を示すもの、時間よりも濃度依存的に効果を示すものと様々である。それらの特徴は、血中ピーク濃度 (C_{peak} ; Peak concentration) や AUC (area under the concentration-time curve: 薬物血中濃度-時間曲線下面積) などの薬物動態 (PK) パラメータと MIC を関連付けた指標を用いて表すことが可能であり、その指標を PK-PD パラメータと呼ぶ。

臨床で汎用される PK-PD パラメータには $T > MIC$ (time above MIC)、 C_{peak}/MIC または C_{max}/MIC (Inhibitory Ratio)、 AUC/MIC (Ratio of total AUC to MIC) がある (図 1)。

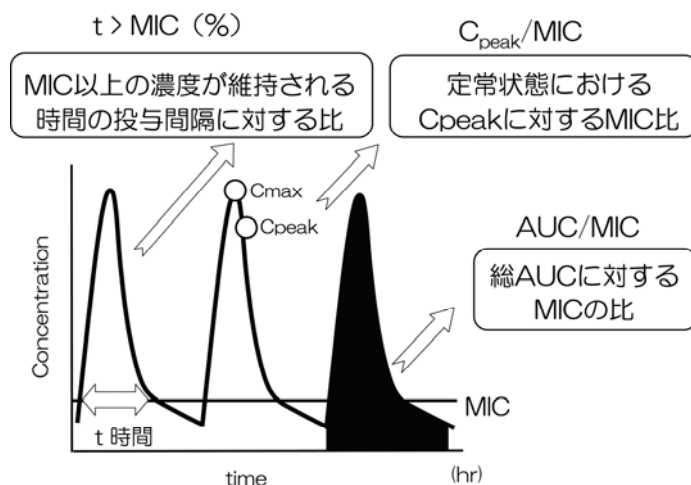


図 1 臨床で汎用される PK-PD パラメータ

①T>MIC: 定常状態において、投与間隔に対する MIC 以上の濃度が維持される時間 (t) の割合 (%) を示し、例えば投与間隔が 8 時間で MIC 以上の濃度が 4 時間持続していた場合、T>MIC は 50% となる。T>MIC は、主に β ラクタム系抗菌薬の投与指標となっており、表 1 が T>MIC の目標値となっている。

②Cpeak/MIC または Cmax/MIC: 定常状態において、Cpeak または Cmax に対する MIC の比率を示し、例えば Cpeak が 10mg/L で MIC が 1mg/L の場合、Cpeak/MIC は 10 となる。Cpeak/MIC または Cmax/MIC は主にアミノグリコシド系抗菌薬やキノロン系抗菌薬の投与指標となっている。アミノグリコシド系抗菌薬の投与においては、この濃度依存的な効果を活用し、腎毒性の発現を軽減するために、近年、1 日 1 回投与が推奨されている。一方で、Jürg Blaster²⁾ は *in vitro* 試験において、不十分な Cpeak/MIC であった場合、24 時間菌の増殖を抑制することができず菌が再増殖を示し、再増殖した菌の MIC が高いことを報告しており、Moore ら³⁾ は 4 つの臨床試験の成績を解析し、90% 以上の臨床効果を得るには、Cpeak/MIC が 8~10 以上必要であることを報告している (図 2)。

③AUC/MIC: 定常状態における 24 時間あたりの AUC に対する MIC の比率を示し、例えば AUC が 400mg・h/L で MIC が 2mg/L の場合、AUC/MIC

は 200 となる。AUC/MIC はバンコマイシンの投与指標となっており、Moise ら⁴⁾ は臨床的治療成功率は AUC/MIC ≥ 350、細菌学的評価では AUC/MIC ≥ 400 において、より早期に菌の消失が認められることを報告しており、現在、バンコマイシンの治療目標値は AUC/MIC ≥ 400 とされている (図 3)。

抗菌薬を投与する場合には、それぞれの抗菌薬に目標とされる PK-PD パラメータ値を達成することが重要であり、TDM が実施された場合には観測された実測値に基づき投与設計を行う。

各 TDM 対象薬の採血のタイミングと臨床的意義について教えてください

採血ポイントは抗菌薬の血中濃度と有効性・安全性との関係によって異なり、投与開始からのタイミングは原則として定常状態で採血することが推奨される。定常状態とは一日に投与した薬物量と排泄量が等しくなった状態を示し、血中濃度の蓄積がなく、一定の濃度レベルに到達した状態であり、半減期の 4~5 倍で定常状態の 95% 程度に到達する。定常状態で採血が推奨されるのは、血中濃度と投与量は投与間隔が同じ場合、比例関係にあるため、採血ポイントを最小限にし、投与設計が簡便になることが理由である。

①アミノグリコシド系抗菌薬：アミノグリコシド系抗菌薬は Cpeak と Ctrough (投与前 30 分以内) の 2 ポイントの採血が必要となる。腎機能正常患者においては投与開始 2 日目の採血が可能である (定常状態)。Cpeak は有効性の指標に、Ctrough は腎毒性の指標となる。

アミノグリコシド系抗菌薬の Cpeak は点滴開始後 1 時間とされており、一般的に 30 分 (20~40 分を許容範囲) で点滴を行い、点滴終了後、更に 30 分経過した時点で採血する。点滴終了直後が Cmax (maximum concentration: 最高血中濃度) と呼ばれ最も血中濃度が高い値を示すが、その後

表 1 各 β ラクタム系抗菌薬の目標 T>MIC (文献 1 一部改変)

β ラクタム系の分類	目標 T>MIC
カルバペネム系	20%以上 (静菌作用)
	40%以上 (殺菌作用)
ペニシリン系	30%以上 (静菌作用)
	50%以上 (殺菌作用)
セフェム系	40%以上 (静菌作用)
	60%以上 (殺菌作用)

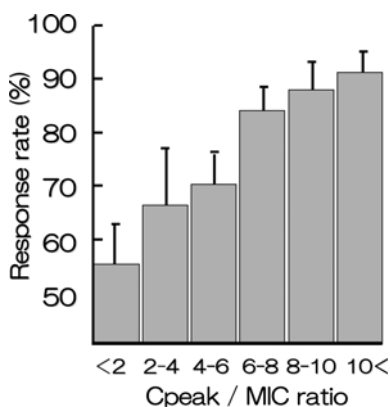


図 2 4 つの臨床試験から得られた Cpeak/MIC と有効率 GM, TOB, AMK ; n=236

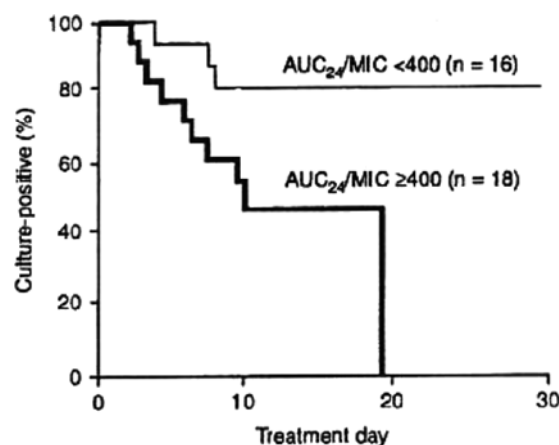


図 3 AUC/MIC ≥ 400 と細菌培養陽性率

表2 各アミノグリコシド系抗菌薬の目標血中濃度(文献5 一部改変)

薬品名	採血ポイント	目標血中濃度
ゲンタマイシン/トブラマイシン	Cpeak	20 (15~25) mg/L 3~5mg/L(ゲンタマイシンのIE*治療)
	Ctrough	<1mg/L
アミカシン	Cpeak	56~64mg/L
	Ctrough	<4mg/L
アルベカシン	Cpeak	15~20mg/L
	Ctrough	<1mg/L

*IE: Infective endocarditis; 感染性菌性心内膜炎

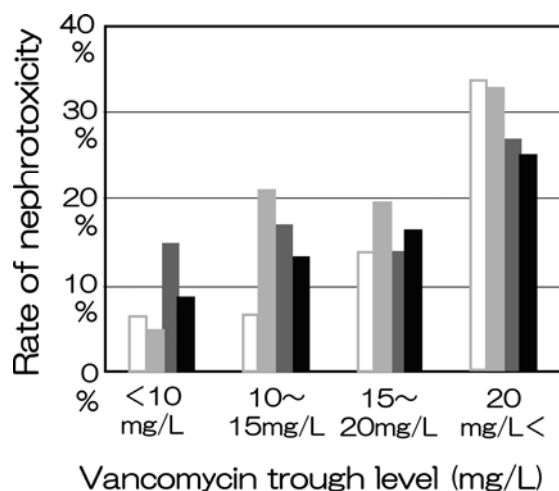


図4 トラフ濃度別腎毒性発生率(文献6より引用改変)、縦棒の色は4つの異なる研究からの結果を示す

組織に分布するため、Cmax は組織濃度を十分に反映していないこと、点滴終了直後の採血は臨床的に煩雑であり、採血時間のずれが測定値に大きなバラツキを与えることからCmaxはアミノグリコシド系抗菌薬のTDMに適していない。また、アミノグリコシド系抗菌薬はほぼ100%が尿中に排泄され、尿細管上皮細胞への取り込み率も高い。尿細管上皮細胞内では、アミノグリコシド系抗菌薬がライソゾームを遊離させ細胞傷害を来すため、細胞内濃度を一定以下に低下させることが腎機能障害発現の予防に重要である。そのため、濃度が低下していることを確認する目的でCtroughの採血を行う。各アミノグリコシド系抗菌薬の目標Cpeak、Ctroughを表2に示す。ゲンタマイシンの感染性心内膜炎(Infective endocarditis; IE)の治療においては、低用量での併用における相乗効果を期待した投与であり、目標血中濃度も低い。

②バンコマイシン：バンコマイシンは腎機能正常患者において、投与開始3日目の採血が可能であり、Ctroughを採血する(定常状態)。バンコマイシンの有効性の指標となるPK-PDパラメータはAUC/MIC \geq 400であるが、AUCの算出には

複数ポイントの採血が必要であり、臨床におけるAUCの算出は困難を伴う。一方AUCとCtroughには相関性が認められるため、CtroughをAUC/MICの代替指標とすることが推奨されている⁵⁾。

バンコマイシンCtroughの目標値は10~20mg/Lである。バンコマイシンが10mg/L以上の濃度を保たなければならない理由は、MRSAの細胞壁が肥厚しバンコマイシンの細胞壁通過性が低下したバンコマイシンの中等度耐性株(Vancomycin Intermediate *S. aureus*; VISA)の存在である。具体的には、VISA株を10⁶個に1個以上含んだheteroresistant VISA(hVISA)の存在が問題視されており、hVISAが低濃度のバンコマイシンに曝露されるとVISAが選択され、治療失敗に陥ることが報告されている。また20mg/Lを超えないとするのは、腎機能障害の発生防止を目的としている。図4にCtrough濃度域別腎機能障害発生率の関係を示す⁶⁾。濃度依存的に腎機能障害の発現頻度が高くなり、特にCtrough>20mg/Lで顕著であることがわかる。

菌血症や骨髄炎、肺炎、重症皮膚軟部組織感染症、IEの場合には良好な臨床効果を得るために

15~20mg/L が推奨されるが⁵⁾、治療期間が4週間以上の場合には腎毒性のリスクが増加することも報告され^{6,7)}、腎機能のモニタリングを充分に行いながら、これらのリスクをふまえての投与設計が必要である。

③テイコプラニン：テイコプラニンは3相性の消失を示し、最終相の半減期は100時間近くになるため、定常状態での採血を行った場合、感染症治療が失敗に陥ることがある。そのため定常状態を待たず、濃度低下の無いことを確認するため、投与開始4日目でのC_{trough}を採血することが推奨されている(非定常状態)。

テイコプラニンのC_{trough}の目標値には十分なコンセンサスは得られていないが専門家は15~30mg/Lを推奨している⁵⁾。有害事象と血中濃度との関係ではC_{trough}が40~60mg/L以上において腎機能障害や血小板減少症、肝機能障害などとの関連性が報告されている。また、テイコプラニンは定常状態に到達するまでに時間を要することから必ずローディングドーズ(負荷投与量)が投与されなければならない。また、ローディングドーズで1日2回投与を行った次の投与前に採血をする場合には、分布相の影響で血中濃度が過大評価される可能性があるため、最終投与から18時間以上経過してから行う必要がある。

抗菌薬のローディングドーズとTDMを行う場合の注意点は何か

感染症治療においては、抗菌薬が速やかに有効濃度に達することが必要である。テイコプラニンや腎機能障害時のバンコマイシン投与においては定常状態への到達が1週間を超えてしまうため、維持投与量で治療を開始した場合、効果が期待できないこととなる。このような場合や重症感染症で早期に血中濃度を上昇させたい場合にはローディングドーズを用いることが必要である。腎排泄型の抗菌薬であっても、腎機能の低下に関わらず一定の投与量を初期に投与する。具体的にはバンコマイシンは投与初日に最低量として15~20mg/kgが必要であり、重症感染症においては25~30mg/kgを投与する。テイコプラニンにおいては幾つかのレジユメが報告されており、〔初日12mg/kg×2、2~3日目12mg/kg×1〕や〔初日・2

日目10mg/kg×2、3日目12mg/kg×1〕等が知られている。

ローディングドーズの後に採血が行われた場合、維持投与量の評価ではないため、血中濃度が治療域であっても、その後、増減が見られることがあり、最低でも1週間以内に血中濃度の再評価が必要である。

文献

- 1) 三嶋廣繁: 抗菌薬のPK/PDデータブック. 東京: ユニオンエース; 2007. p.18(一部改変)
- 2) Blaser J, Stone BB, Groner MC, et al: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1054-60.
- 3) Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9.
- 4) Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-42.
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会・他: 抗菌薬TDMガイドライン. 杏林舎, 2012.
- 6) van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 734-44.
- 7) Nakayama H, Echizen H, Tanaka M, et al. Reduced vancomycin clearance despite unchanged creatinine clearance in patients treated with vancomycin for longer than 4 weeks. *Ther Drug Monit* 2008; 30(1): 103-7.

第37回 日本循環制御医学会総会

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

(東京駅八重洲北口隣接)

会長:熊谷 裕生 (防衛医科大学校 腎臓内分泌内科)

◎特別講演

「宇宙生理学とNASA」

森田 啓之 教授 (岐阜大学生理学)

「心筋細胞の再生」

福田 恵一 教授 (慶應大学循環器内科)

「不整脈と交感神経」

大坂 元久 教授 (日本獣医生命科学大学)

「循環ホルモンの血管反応性」

恒吉 勇男 教授 (宮崎大学麻酔生体管理学)

「心不全と圧受容器」

坂本 隆史 先生 (九州大学循環器内科)



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



テーマ 「交感神経研究の成果を臨床に生かす」

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

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

E-mail : jscm37@pcojapan.jp

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

日本循環制御医学会会則

第1章 総 則

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

第2条 本会は、主たる事務局を東京都新宿区におく。

第2章 目的および事業

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

第4条 本会は、第3条の目的を遂行するために、次の事業を行う。

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

第3章 会 員

第5条 本会の会員は次の4種類とする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する医師または研究者
2. 名誉会員 本会の目的に関して多年功勞のあった個人で、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>

「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

去る2015年6月4～5日、第36回循環制御医学会・総会(於；名古屋)は木下浩之会長(愛知医科大学)のご尽力により、成功裡に幕を閉じた。総会期間中、いくつかの課題と遭遇した。先ず、前日に行われた編集会議で、本誌への原著論文投稿数が少ないことが話題となった。一方で本会は、循環器内科医、麻酔科医、心臓外科医、そして基礎医学研究者が集まる学会であるため、発表された基礎研究を基盤とした橋渡し臨床研究(トランスレーショナルリサーチ)が行える可能性があることを感じた。

このようにすばらしい総会の発表の中から、あるいは読者の皆様からの本誌への論文投稿を切に願いたい。特に、総会での発表をブラッシュアップし、「原著論文」、「症例報告」として本誌に投稿していただきたい。また、会員間で多施設共同研究を行うための情報も本誌の「総説」、「特集」、「講座」、「薬剤紹介」、「機器紹介」、「質疑応答」の中に盛り込んでいきたいと考えている。

重見理事長、杉町編集委員長の元、さらなる努力を重ねて行く所存である。読者諸氏も装丁、内容など、お気づきの点があれば是非ご意見をお寄せいただきたい。

(井尻好雄)

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

ISSN 0389-1844

循環制御

第36巻 第2号 (2015)

- 公開日／ 平成27年9月25日
- 編集／ 「循環制御」編集委員会
- 発行所／ 日本循環制御医学会
- 発行人／ 杉町 勝
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3
福井大学医学部器官制御医学講座麻酔・蘇生学領域内
電話 0776-61-8391
ファクシミリ 0776-61-8116
電子メール echizen@ml.cii.u-fukui.ac.jp
- 印刷／ (株)宇宙堂八木書店
〒104-0042 東京都中央区入船3丁目3番3号
電話 03-3552-0931
ファクシミリ 03-3552-0770
- 原稿投稿先／ submit.jsccm@ncvc.go.jp