

一 文献紹介

I

Remote preconditioning 効果の機序には, κ -opioid receptor およびミトコンドリア permeability transition pore 開口抑制が重要な役割を果たす
Zhang SZ, Wang NF, Xu J, Gao Q, Lin GH, Bruce IC, Xia Q. κ -opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology*. 2006; 105: 550-6.

心筋梗塞領域以外の先行虚血で心筋の虚血耐性が生じることが報告されており, この現象は ischemic preconditioning (IPC) とは別に remote preconditioning (RPC) と呼ばれている. RPC は腸管, 腎臓および四肢の虚血でも生じる. RPC の機序は現時点では明確ではない. 今回著者らは, より臨床応用が可能と考えられる四肢の RPC の機序について, Opioid receptors, その下流にはミトコンドリア permeability transition pore (mPTP) に焦点をあててラットを用いて検討した. その結果, RPC は κ -opioid receptors 拮抗薬で消失するが, δ -opioid receptors 拮抗薬では影響を受けなかった. また, RPC により内因性の κ -opioid receptor 作動物質 (dynorphin) の血漿濃度が増加した. さらに, dynorphin の投与により RPC 効果が再現された. 単一心筋での検討では, κ -opioid receptor 作動物質による mPTP 開口抑制効果が認められた. 結語として, 四肢の RPC は, κ -opioid receptor-mPTP 経路が重要な役割を果たすことが示唆された.

$\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換系抑制は Anesthetic preconditioning を増強する

An J, Rhodes SS, Jiang MT, Bosnjak ZJ, Tian M, Stowe DF. Anesthetic preconditioning enhances Ca^{2+} handling and mechanical and metabolic function elicited by $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchange inhibition in isolated hearts. *Anesthesiology* 2006; 105: 541-9.

(背景) 麻酔薬によるプレコンディショニング (Anesthetic preconditioning: APC) は心筋虚血再灌流傷害に対して保護的に作用することが知られている. 一方 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換抑制の虚血再灌流傷害に

対する恩恵的な効果も示されている. 本研究では APC に加えて $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換抑制薬を再灌流時に投与すると心筋保護効果が相加的に増強するか調査した.

(方法) 細胞内カルシウム濃度は indo-1 を用いてモルモット摘出心の左心室壁の蛍光強度を測定して求めた. 小胞体カルシウムサイクルに関連する蛋白, すなわちリアノジン受容体, 小胞体カルシウムポンプ ATP アーゼ, ホスホランパンはウエスタンブロット法で定量評価した. 心臓は次の7つのグループに分けられた(それぞれ $n=8$). ①タイムコントロール, ②虚血再灌流のみ, ③④ $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換抑制薬である KB-R7943 (KBR) $10\mu\text{g}$ または同じく SEA0400 (SEA) $1\mu\text{g}$ を再灌流最初の10分間投与, ⑤ APC: セボフルラン 2.2% 相当を15分間投与し, 15分間洗い流した後虚血再灌流, ⑥⑦ APC + KBR および APC + SEA

(結果) APC は再灌流時, 収縮期の細胞内カルシウム濃度上昇を減弱し, 一方 KBR および SEA は拡張期のカルシウム濃度上昇を軽減した. これらの手技は左室機能の回復を促進した. さらに, APC + KBR および APC + SEA の心臓はそれぞれ APC, KBR, および SEA 単独を施した心臓より優れた心機能改善を示した. 虚血再灌流で誘発される小胞体カルシウムサイクルに関連する蛋白の退行は APC で減少したが, KBR および SEA では変化しなかった.

(結論) APC に加えて $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交換抑制を施すと虚血再灌流の間, 収縮期および拡張期のカルシウム負荷を軽減し相加的に心筋保護を発揮する. 小胞体カルシウムサイクルに関連する蛋白の退行の減少は心筋保護に貢献している可能性がある.

近赤外線分光法により測定される rSO_2 はヘモグロビン濃度, 頭蓋骨の厚さ, 脳脊髄液層の面積に影響を受けたが, Tissue Oxygen Index は影響を受けなかった

Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007;106: 458-62.

(目的) 以前の研究により, 近赤外線分光法 (Near-

infrared spectroscopy: NIRS)の値はヘモグロビン濃度、頭蓋骨の厚さ(Skull thickness: t-skull)、脳脊髄液層の面積(Area of the cerebrospinal fluid layer: a-CSFL)などの因子に影響を受けると報告されている。近年、NIRO-100(Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan)により理論的にこれらの因子に影響を受けないとされている Tissue Oxygen Index (TOI)が測定可能となった。

(方法)対象は心臓手術または脳外科手術が予定された103症例(65 men, 39 women, 63±14 yr)。TOIとRegional cerebral oxygen saturation: rSO₂(INVOS 4100; Somanetics, Toroy, MI)を安定した状態で測定した。t-skullとa-CSFLはセンサー付近のCT画像から計測した。t-skull、a-CSFL、ヘモグロビン濃度、平均動脈圧とTOI、rSO₂との関係を直線回帰で調べた。

(結果)平均動脈圧($r=0.27$, $P=0.008$)、t-skull($r=0.22$, $P=0.034$)、a-CSFL($r=0.26$, $P=0.012$)、ヘモグロビン濃度($r=0.42$, $P<0.0001$)はrSO₂と有意な相関関係を示した。多変量解析にてヘモグロビン濃度($r=0.34$, $P<0.001$)、a-CSFL($r=-0.252$, $P=0.012$)、t-skull($r=0.22$, $P=0.037$)はrSO₂の有意な決定因子だった。一方、これらのパラメータはTOIの決定因子ではなかった。

(結論)rSO₂はヘモグロビン濃度、a-CSFL、t-skullに影響を受けたが、TOIは影響を受けなかった。

肺高血圧症の合併を有する小児には、心静止と肺高血圧クリーゼを含む重大な周術期合併症の危険がある

Carmosino MJ, Friesen RH, Doran A, Ivy DD. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. Anesth Analg 2007; 104: 521-7.

(背景)肺高血圧症(PAH)は重大な心機能不全に至る可能性があり、周術期心血管系合併症のリスク増加に関連すると考えられる。

(方法)1999年から2004年までに非心臓性外科的処置あるいは心カテーテル検査のために麻酔または鎮静を受けたPAHを有する小児のカルテを検討し、術中から術後48時間までに生じた合併症の発生率、種類、関連因子について調べた。

(結果)156名の患者で256の処置が施行された。PAHの病因は、56%が特発性、21%が先天性、14%が慢性肺疾患、4%が慢性気道閉塞、4%が慢性肝疾患であった。基準の肺動脈圧は68%の患者がsubsystemic、19%がsystemic、13%がsuprasystemicであった。麻酔方法は、22%が鎮静、58%が吸入麻酔主体、20%が完全静脈麻酔法であった。軽度の合併症は8名の患者(患者の5.1%、処置の3.1%)で起こり、重大な合併症(心静止と肺高血圧クリーゼを含む)は心カテーテル処置時、7名の患者(患者の4.5%、心カテーテル処置の5.0%、全ての処置の2.7%)で起こった。肺高血圧クリーゼ(患者の1.3%、処置の0.8%)に伴い2人が死亡した。suprasystemic PAHは多変量回帰分析による重大な合併症の重要な予測因子であった(OR=8.1, $P=0.02$)。合併症は年齢、PAHの病因、麻酔法、気道確保の方法に有意に関連しなかった。

(結論)suprasystemic PAHを有する小児には、心静止と肺高血圧クリーゼを含む重大な周術期合併症の危険がある。

(徳島大学医学部麻酔科 大下 修造)

II

エリスロポエチンで治療している腎性貧血患者の死亡率と目標ヘモグロビン：メタ分析
Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 381-8.

(背景)組換え人エリスロポエチンは貧血の治療に一般に使われている。そのような治療の目標とするヘモグロビン濃度の相異が慢性腎不全に起因する貧血を持つ患者において死亡率と心血管事象の変化を伴うかを明らかにすることを目的とした。

(方法)医学データベースや試験登録ウェブサイトを確認された無作為コントロール試験のメタ分析を行った。組換え人エリスロポエチンを用いての治療が無作為に割り当てられ、少なくとも100人の患者を対象とし、追跡期間は最低12週間の慢性疾患が原因の貧血を持つ患者において目標とするヘモグロビン濃度の相異の影響を評価した試験を

適当なものとして包括した。

(結果)5143人の患者が含まれる9つ(255論文の中から抽出)の無作為コントロール試験を分析した。研究間の異質性がない固定効果モデルにおいて、高いヘモグロビンを目標とした群(目標120~160g/l, 達成121~143(mean)g/l)において低いヘモグロビン目標群(目標90~120g/l, 達成104~117g/l)にくらべて原因を問わない死亡率(risk ratio: 1.17, CI: 1.01~1.35; p=0.031)および動静脈アクセスの血栓症(risk ratio: 1.34, CI: 1.16~1.54; p=0.031)は有意に高かった。不十分な血圧コントロールの危険性も固定効果モデルでは高ヘモグロビン群で有意に高かったが(1.27, 1.08~1.50; p=0.0001), 不規則効果モデルでは有意でなかった(1.31, 0.97~1.78; 0.075)。心筋梗塞の発生頻度は両者間で同様であった。

(解釈)慢性腎不全が原因の貧血を組換え人エリスロポエチンで治療する際に高ヘモグロビン濃度を目標にすれば死の危険性を高めることになる。現時点のガイドラインは目標ヘモグロビンの上限を含んでいない。今後の推奨にはそのような上限を考慮すべきである。

この論文に対してLancetにHemoglobin targets: we were wrong, time to move on(目標ヘモグロビン: われわれは間違っていた, 考えを変える時だ)と題したcomment(Lancet 2007; 369: 346-50)が掲載されており, 種々の論文を引用し高ヘモグロビン濃度を目標とする組換え人エリスロポエチンを用いた治療が心血管事象を介して死亡率を上げることがを示し, 貧血の完全回復よりも部分回復が適切で従来の正常レベルまで上げる治療を考え直す時であることを強調している。

妊娠中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群: 主症状の有病率と妊娠高血圧および子宮内発育遅延との関連
Calaora-Tournadre D, Ragot S, Meurice JC, et al. **Obstructive Sleep Apnea Syndrome during pregnancy: prevalence of main symptoms and relationship with Pregnancy Induced-Hypertension and Intra-Uterine Growth Retardation. Rev Med Interne 2006; 27: 291-5.**

(目的)閉塞性睡眠時無呼吸症候群の主症状の頻度と最近の研究で示唆されている妊娠誘発高血圧(pregnancy induced hypertension: PIH)および子宮内発育遅延(Intrauterine Growth Retardation: IGR)との関連について調査することであった。

(方法)多胎妊娠を除いて出産後に記入された調査票138を分析した。集計データは, 統計学的特長, 産科的有害事象, 妊娠最後の3ヵ月間の睡眠障害, いびきのスクリーニングおよびEpworth scoreを用いた不眠の問題についてであった。

(結果)45%に妊娠中習慣性のいびきがあった。内85%は妊娠前にいびきはなかった。この集団の84.5%に日中の傾眠が認められEpworth scoreの有意な上昇(p<0.0001)。PIHは4.5%に認められ, BMI(OR=1.1)およびいびきと不眠問題の増加(OR=2.6)の2つの独立した危険因子があった。IGRに関しては統計的な差は認められなかった。

(結論)SASの症状は妊娠中に頻繁に起こり, いびきはPIHと関連しているようである。しかしながら終夜睡眠ポリグラフ(PSG)のデータは病態生理学的機序を説明することと妊娠中の適切な診断的指標を見出すに至っていない。

ケニヤ, キスムにおける青年男子におけるHIV予防のための男性割礼: 無作為コントロール試験
Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. **Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 643-56.**

(背景)男性の割礼は後天HIV-1感染似に対して実質的に予防する可能性がある。本研究者らの目的は男性の割礼がHIV感染に対して防止的効果をもつかを決定することとこの介入に関連する安全性と性的行動の変化を評価することであった。

(方法)Kisumu, Kenyaの18~24歳の男性2754人の無作為コントロール試験を行った。男性は無作為に介入群(割礼; n=1391)あるいはコントロール群(遅らせた割礼, 1393)に割り当てられ, HIV検査, 診察および行動に関するインタビューで評価され1, 3, 6, 12, 18, 24月に追跡調査された。HIV血清発現率は治療企図解析で評価された。臨床研究番号NCT00059371として登録された。

(結果)データと安全監視委員会によって審査された3回目の中間分析を経て試験は2006年12月に中止された。追跡期間の中央値は24ヵ月であった。HIV状態に対する追跡は240(8.6%)人の参加者で不完全であった。介入群の22人、コントロール群47人で研究中止時にHIV陽性であった。2年間のHIV発生頻度は割礼群で2.1%(95% CI 1.2~3.0)、コントロール群で4.2%(3.0~5.4)であった($p=0.0065$): 割礼男性のHIV感染の相対的危険度は0.47(0.28~0.78)でこのことはHIV感染にかかる危険性を53%(22~72)減ずることに相当する。取り扱いに固守せず登録時にHIV陽性であったことが判明した4人を除いて調整すれば、割礼のHIV防御効果は60%(32~77)であった。介入に関連する有害事象(21事象で割礼者の1.5%)は速やかに解消された。割礼後の危険な代償行動は認められなかった。

(解釈)男性の割礼はアフリカの若い男性のHIV感染の危険性を著しく減少させる。そこでは適切で無償で安全で付与的な割礼の公益事業を他のHIV防止介入と合体させできるだけ早く供給すべきである。

ウガンダ、ランカイにおける男性におけるHIV予防のための男性割礼：無作為コントロール試験
Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision for HIV prevention in Rankai, Uganda: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 657-66.

(背景)経済的、観察的研究が男性の割礼が男性におけるHIV獲得の危険性を減少させることを示唆している。この研究の目的は男性割礼が男性のHIV発生頻度に及ぼす影響を調査することであった。(方法)ウガンダの農村ラスカイ地方において、HIVテストとカウンセリングに同意した15~49歳の男性で4996名の割礼していなくてHIV陰性の男性がこの無作為試験に登録された。男性は直ちに割礼をうける群($n=2474$)と24ヵ月後に遅れて割礼を受ける群(2522)に無作為に割り当てられた。HIV検査と身体診察および面接は6、12および24ヵ月の追跡訪問で繰り返された。第1次結果はHIV発生率であった。解析は修正された治療企図基準で

行われた。この試験は臨床研究番号NCT00425984として登録された。

(結果)介入群とコントロール群の男性の基準となる特徴は登録時には同一であった。保持率は両群で同等であり、すべての時点で参加者の90~92%が保持された。修正治療企図解析では24ヵ月にわたるHIV発生率は介入群で100人1年当たり0.66事例、コントロール群では1.33事例であった(介入の推定有効性は51% 95% CI16~72; $p=0.006$)。付加処理有効性は55% CI 22~75; $p=0.002$); カプランマイヤー時間-HIV同定付加処理解析ではその有効性は60%(30~77; $p=0.003$)であった。HIV発生率は、社会統計学的、行動的および性感染症症状のいずれのサブグループにおいてもコントロール群に比べて介入群が低かった。中等度~重度の有害事象が84(3.6%)の割礼に起こったがすべて治療によって解消された。追跡期間中の行動は両群において同等であった。

(解釈)男性の割礼は行動的な抑制欠如を伴わず、男性におけるHIV感染を減少させる。割礼は男性におけるHIV予防に推奨できる。

上記2つ文献は循環には関係ないが、極めて興味深い論文として編集委員長の内諾を得て紹介した。割礼のHIV防止効果の真実味のある機序として、生物学的研究で示されている勃起時に剥き出しになる人間の包皮の内側の粘膜面には亀頭頸部組織の約9倍高い密度のHIV標的細胞(ランゲルハンス細胞、CD4+T細胞およびマクロファージ)があることが関与しているようである。旧約聖書(The Old Testament)の創世記(Genesis) 17: 割礼と契約(Circumcision, The Sign of the Covenant)において全能の神がアブラハムに伝えた契約が彷彿される報告である。God said to Abraham, "You also must agree to keep the covenant with me, both you and your descendants in future generations. You and your descendants must all agree to circumcise every male among you. ----"

(姫路聖マリア病院 公文 啓二)

III

Douglas Chamberlain は CPR に全生涯をかけた Baskett P. Resuscitation great. Douglas Chamberlain CBE DSc(Hon) FRCP FRCA FACC FESC—A man for all decades of his time. Resuscitation 2007; 72: 344-49.

Resuscitation Great は蘇生学に貢献した人物を“Resuscitation”誌に毎号紹介するシリーズである。著者の P. Baskett は Resuscitation 誌の Chief Editor でもあるが、彼はこのシリーズにこれまで多くの CRP に貢献した人を紹介している。印象に残ったのは、故 Safar 教授についての論文で、愛情と尊敬に満ち、近代蘇生学での偉大な足跡を残した故人への追悼文ともなっていた。

Chamberlain 教授の足跡を紹介した本論文も岡田がたまたま 2001 年の ILCOR 会議 (Norway の Utstein) ではじめて彼に逢った時から交流を続けているので非常に親しみをもって読了できた。

人の一生である時期での評価はいかに信用にならないかが彼にもあてはまる。もし外科解剖学の教授が試験に合格としなかったら医学部を卒業できず、現在の CPR の分野に彼は存在しなかったとの若い時の経歴は胸を打たれる。

循環器医として臨床に入り、1967年に β -ブロッカーの効用(重症不整脈)やアトロピンによる心臓の迷走神経完全ブロックには3mgが必要なことを発表した。これは今日、ガイドラインに採用されている用量である。1979年はアミオダロンの抗不整脈作用を Brit Heart J に発表している。

1970年に救急車に乗り病院外での治療にのり出した。除細動器は院外での使用は考えられていないのに、これを患者の自宅に持ち込んでスイッチを入れたら発火してしまったという体験から、除細動器の院外での使用を工夫して、今日の AED の原型になるものを初めて導入し、Public Access Defibrillation (PAD) の概念も提唱した。

ロンドンの最大の駅のピクトリア駅、British Caledonia 航空、Brighton、Hove サッカー場などに AED を設置した。次に CPR (AED を含めた) には訓練が必須だと信じて Resuscitation Training Officer の養成を開始して、イギリスだけでなく他のヨ

ーロッパ諸国でも続々養成させてきた。1970年代に入り市民の CPR 教育が大切でこれが不十分な現状をみて、St. John 協会、英国赤十字社とカリキュラムを作成し、また多方面の CPR に関心のある医師に声をかけて Community Resuscitation Council を立上げた。“Resuscitation for the citizen”を刊行し、1981年には Resuscitation Council UK に名称を変えイギリスで CPR ガイドラインを初めて出版した。これが今日まで版を重ねて“バイブル”として尊重されている。1988年には European Resuscitation Council (ERC) の設立を提唱して、この学会誌として“Resuscitation”を刊行し編集長の役を長くつとめた。

1992年にはこの ERC を母体として ILCOR (国際蘇生連絡委員会) を立上げた。

この ILCOR はガイドライン 2000, CoSTR 2005 の作成の母体として現在にいたっている。

岡田は 2001 年の ILCOR 会議での彼のイギリス紳士の理性とユーモアにとんだ人間味あふれる人柄に接して、まさに彼は Resuscitation Great であると信じてこの本文を紹介する次第である。

胸骨圧迫のみによる市民の心肺蘇生法 (SOS-Kanto) SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. Lancet 2007; 369: 920-6.

本論文ほど日本発の CPR に関する原著論文で世界中を騒然とさせた論文はない。この 3 月 16 日号が発行されると、世界中で mail が飛びかかってこの論文に対する賛否が入り交じって各国が現在のガイドラインを変更しなければならぬかと ILCOR の BLS 委員長はじめヨーロッパ、アジアからも小生にも質問が殺到した。日本では市民の CPR を胸骨圧迫のみとして、人工呼吸と胸骨圧迫の組み合わせ方式は中止する方向かとの問い合わせが中心であった。

市民が心肺停止者を発見した時、人工呼吸 2 回、胸骨圧迫 30 回の組み合わせで蘇生を実施するのが 2005 年の CoSTR で推奨されていた。

これに対して本論文は胸骨圧迫のみで市民の CPR が人工呼吸と胸骨圧迫の組み合わせ方式より

も、呼吸停止群、除細動適応のリズム群、4分以内に蘇生を開始した群のいずれでも神経学的予後が良好であったことを示した。

人工呼吸を口吹きこみで行うと感染の危険があり、身内でない他人に実施するのを躊躇する状況が多いし、胸骨圧迫法に比べ口吹きこみ法を市民が完全にマスターして、現場で実施することが必ずしも日常で行われてないことなどが胸骨圧迫のみの蘇生法の背景にあった。

CoSTAR 2005 でも 119 番に電話したら、胸骨圧迫のみの方法を推賞するし、救助者が口吹きこみ法を拒否または実施できない時には、胸骨圧迫法のみも可という解説になっている。

この論文は 2002 年 9 月～2003 年 12 月のデータを集計したので胸骨圧迫対人工呼吸の比が 15 : 2 であったのではないか。もし 30 : 2 の 2005 年の最新版の方式なら胸骨圧迫の中断時間が短縮され、冠血流、脳血流の維持は良好ではないかとの指摘が長尾氏だけでなく筆者にも mail で寄せられた。

筆者は ILCOR のアジア(日本)代表のために、筆者にまで反論も来たほど本論文のインパクトは大であった。あらためて BLS での胸骨圧迫の質(Quality)がみなおされた論文でもあり、胸骨圧迫の push hard, push fast にあらためて注意が喚起された。4 月 15 日に ILCOR の Co-chair の J. Nolan

氏が来日した時にもこの点にふれていた。もし本論文がこの点にふれていれば、evidence として評価が高くなるとコメントしていた。

心停止ガイドラインは大至急改訂せよ

Ewy GA. Cardiac arrest—guideline changes urgently needed. Lancet 2007; 369: 882-4.

上の長尾氏の論文に緊急コメントとして掲載された。この筆者の GA Ewy は心肺蘇生法(Cardio-pulmonary Resuscitation)から進んで心脳蘇生法(Cardio-cerebral Resuscitation)を提唱している。これは胸骨圧迫のみの蘇生法であった。長尾氏の論文を強力に推賞しているが、Ewy の説がヒトで証明されているからでもある。だがこのコメントは Ewy の論文の他には長尾氏の論文が主になっていて、現在の 30 : 2 の胸骨圧迫—人工呼吸の組合わせを全く否定するには evidence が足りないのではないかと思う。だが心停止の現場で 1 人しかいない時、CPR を全く施さないよりも、胸骨圧迫のみで CPR が実施されれば救命できる可能性が高まることは確かである。

(岡田 和夫)