

亡・塞栓イベントの複合リスクを低下させた。

感染性心内膜炎患者における全身塞栓症のリスクを予測することは極めて難しく、塞栓症予防のための手術適応時期については未だ明確ではない。本研究は、左心系の感染性心内膜炎で重度の弁疾患および10mm超の疣腫を有する患者を、早期手術群(37例)と従来治療群(39例)に割りつけた前向き無作為化試験である。早期手術群は無作為化後48時間以内に手術治療が施行された。従来治療群は合併症により緊急手術が必要になった場合や抗菌剤治療後も症状が持続する場合に手術治療が施行され、27例は初回入院中に、3例はフォローアップ中に手術施行された(計30例)。一次エンドポイントである、無作為化後6週間以内の院内死亡および塞栓イベントの複合は、早期手術群で従来治療群に比し有意に低かった。6ヶ月後の全死因死亡は両群に有意差はなかったが、二次エンドポイントである、6ヶ月後の全死因死亡、塞栓イベント、および感染性心内膜炎の再発の複合については、早期手術群で有意に低下していた。著者らは、感染性心内膜炎の診断後1週間以内の塞栓症リスクが高いという過去の報告と併せて、本研究における早期手術治療の有用性を説明している。

**Renal denervationの腎循環、腎機能、アルブミン尿に対する影響**

**Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al: Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 2012; 60: 419-24.**

**要約:** 治療抵抗性高血圧患者における renal denervation は血圧とともに renal resistive index を低下させアルブミン尿患者数を減少させる。

治療抵抗性高血圧患者に対する経カテーテル的 renal denervation (RD) が近年注目されている。本研究は治療抵抗性高血圧患者を RD 群(88例)と対照群(12例)とに割り付け、RDの腎循環、腎機能およびアルブミン尿に対する影響を治療6ヶ月後まで検討した前向き無作為化試験である。RDによ

り血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)および脈圧は低下し、腎循環障害ならびにその他の高血圧性臓器障害の指標である renal resistive index (RRI) は低下した。腎機能の指標である GFR に有意な変化はなかった。クレアチニン補正した尿中アルブミン排泄量の平均値は RD により有意な変化を認めなかったが、grading によるアルブミン尿患者数は RD により有意に減少した。興味深いことに、血圧の低下と RRI 低下との間に相関関係はなかった。モキシジジンなどの中枢性交感神経抑制薬による治療が、血圧低下とは独立して腎臓病の進行抑制やアルブミン尿患者数の減少をもたらすことが報告されており、本研究においても RD による交感神経抑制作用が血圧低下とは独立して RRI を低下させた可能性が示唆された。

治療抵抗性高血圧患者に対して、RD により長期降圧作用や心肥大抑制作用を得られたという報告もあり、今後も注目の集まる治療である。

(九州大学大学院医学研究院循環器内科学  
篠原 啓介)

## II

**心臓外科術後の輸液管理：膠質液と晶質液使用に関する pilot study**

**Magder S, Potter BJ, Varennes BD, et al: Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. Crit Care Med. 2010 Nov; 38(11): 2117-24.**

**目的:** 既定のフローチャートに従って血管内容量補充を行う際、デンプン製剤を使用する方が晶質液を用いるよりも循環動態を改善するかどうかに関して検討を行った。循環動態安定は、術翌日朝のカテコラミン投与の有無で判断した。また、デンプン製剤の投与によって死亡率が増加しないかどうかについても検討した。

**対象:** 単独施設において心臓外科手術施行予定で、術前日に説明・同意が得られた患者609名中、14時30分までにICUに入室し、輸液補充療法を施行した237名(CABG単独130名、弁膜症単独52名、弁膜症+CABG34名、その他21名)。各症例をヒドロキシエチルデンプン製剤(HES)群(119名)、または生理食塩液(生食)群(118名)にランダムに

割り付け、あらかじめ設定されたプロトコルにより輸液が必要と判定されたら、肺動脈カテーテルから得られた中心静脈圧と心拍出量のデータに基づき HES または生食を 250mL 投与、その後循環動態を再評価することを繰り返した。

結果：術翌日の朝 8 時から 9 時の間、カテコラミンによる循環サポートが必要であった症例は HES 群では 13 名 (10.9%) と、生食群 34 名 (28.8%) と比較して有意に少なく、肺炎や縦隔感染、心臓ペースングの割合も有意に低かった。日毎のクレアチニン値や入院中の RIFLE 分類、新たな透析導入率に関して群間に有意差はなかったが、HES 群では血漿製剤輸血を受けた患者が有意に多かった。

結論：血管内容量補充として、肺動脈カテーテルから得られたデータも使用したフローチャートに基づいて膠質輸液を行うことは、集中治療室からの退室基準において重要な循環動態を有意に改善した。

#### 心臓外科手術中の電解質補正ヒドロキシデンプン製剤の有効性と安全性の検討

Base EM, Standl T, Lassnigg A, et al: Efficacy and Safety of hydroxyethyl starch 6% 130/0.4 in a balanced electrolyte solution (Volulyte) during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Jun; 25 (3): 407-14.

目的：生理食塩液を主体とする輸液を大量に行った場合、高クロール性代謝性アシドーシスをきたす可能性があるが、電解質を補正した膠質液を使用することで術後の酸塩基平衡を改善しうる。著者らは、心臓外科手術症例における溶媒以外は同等の 2 種類のヒドロキシデンプン (HES) (130/0.4) 製剤の影響に関して検討を行った。

対象と方法：大学病院 2 施設で心臓外科手術 (弁膜症および冠動脈バイパス術) を予定され、事前に説明・同意を得ることができた (体重 55~100kg, BMI 19~35, 予想人工心肺時間 30 分~3.5 時間の範囲を満たす) 81 症例。重症心不全 (左室駆出率 25% 未満), ヘモグロビン 12g/dL 未満または 17g/dL を超える場合, HES に対するアレルギーを有する場合, 腎機能低下症例 (血清クレアチニン > 2.5mg/dL), 明らかな肝疾患 (肝機能検査値が正常値の 3 倍を超える) を有する場合, 凝固障害の既往

がある場合は対象から除外した。使用した HES 製剤は、電解質補正液ベースが Volulyte, 生理食塩液ベースが Voluven. 術後 6 時間までに投与可能な HES 製剤の最大量は一定 (50mL/kg) とした。

結果：血行動態を維持するために必要な HES の量は両群間で差はなかったが、手術終了時の血清塩素イオンレベルは Volulyte 群が Voluven 群に比して有意に低く、動脈血 pH は有意に高かった。Base Excess は経過を通して有意に低かった。

心臓外科手術時、電解質補正ヒドロキシエチルデンプン製剤は他の膠質輸液よりも凝固系に与える影響が小さいか？

Raja SG, Akhtar S, Shahbaz Y, et al: In cardiac surgery patients does Voluven® impair coagulation less than other colloids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Jun;12 (6): 1022-7.

ヒドロキシエチルデンプン (HES) 製剤は、心臓外科手術中の血管内容量補充を目的として広く使用されている。HES 製剤が生体に与える影響は、その分子量と置換率に大きく依存する。数字の上から判断すると、分子量 130/置換率 0.4 の HES 製剤 (Voluven) は、分子量 200/置換率 0.5 の製剤 (HAES-steri) と比較して分子量・置換率ともに小さいため、生体に与える影響が小さいことが想定される。著者らは、確立されたプロトコルに従って行われた論文を検証することで、心臓外科手術時の輸液製剤選択に関する高いエビデンスを得られると考え、心臓外科手術を受ける患者の血管内容量補充に HES 130/0.4 を使用した場合、他の膠質輸液製剤よりも凝固能に与える影響が小さいか否か、に関して検討した。この臨床的な疑問を解決するために対象とした論文は 12 本 (in vitro 3 本, 臨床研究 9 本) で、臨床研究論文はいずれも無作為比較対象研究であった。著者、ジャーナル、データ、出版国、対象患者群、研究タイプ、評価と結論の妥当性を一覧にまとめた。In vitro 研究では、HES 130/0.4 は他の HES 製剤と比較して、血小板機能に与える影響は小さく、血餅形成時間は速く、血餅退縮も良好だった。一方、現状では最も高いレベル (1b) のエビデンスを有する臨床研究においては、HES 130/0.4 は HES 200/0.5 やゼラチンなどの膠質輸液製剤と比較しても、凝固能や出血量に与える影響

に影響を与えたものは少なく、in vitro 検討の結果とは大きく異なるものであった。これは、手術を受けた直後の患者は過凝固状態になることや、止血・凝固に重要な役割りを果たしている血管内皮の機能が、in vitro の実験系では存在しないこと、実験系における結果は単純な条件下での一面に過ぎないことなどが原因と考えられた。

(九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 神田橋 忠)

### III

マクロファージ RAW264.7 における *Streptococcus mutans* における TNF- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  産生経路

**Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  expression pathway induced by *Streptococcus mutans* in macrophage cell line RAW 264.7. Mol Oral Microbiol. 2012; 27(3): 149-59.**

グラム陰性菌である *Streptococcus mutans* は虫歯の主要な病原因子であり、血流に入るとしばしば全身性の亜急性心内膜炎を引き起こすといわれている。しかしながら、*Streptococcus mutans* がそのような病気の原因となる正確な機序はよくわかっていない。本研究では、その原因となる機序を明らかにするために、*Streptococcus mutans* によって誘導される炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) および interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の産生経路を real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) および enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) によって検討した。その結果、*Streptococcus mutans* は TLR2, TLR4 を介して MAPK および NF- $\kappa$ B を活性化し、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  の産生を誘導している可能性が示された。本結果から、口腔内感染だけではなく、心内膜炎のような非口腔感染における *Streptococcus mutans* およびその宿主細胞への作用による免疫反応に対して多くのことが明らかとなった。今後は TLR を介した MAPK シグナル経路にかかわるキナーゼの役割を解明することで、*Streptococcus mutans* の感染機序の解明が進むと考えられる。

まとめ：*Streptococcus mutans* は TLR2, TLR4 を介して MAPK および NF- $\kappa$ B を活性化し、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  の産生を誘導する。

**SIRT3 依存性の脱アセチル化はアセトアミノフェン誘発肝障害を悪化させる**

**SIRT3-dependent deacetylation exacerbates acetaminophen hepatotoxicity. EMBO reports. 2011; 12: 840-6.**

ミトコンドリアに豊富に存在する脱アセチル化酵素 SIRT3 は酸化還元などの過剰ストレスに逆らい保護を促進することが知られている。さらに、酸化還元ストレスによる SIRT3 の減少は、絶食またはカロリー制限によって増大されることが知られている。APAP は薬物性肝障害を起こす薬物として知られている。APAP の有毒な代謝物質である N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) は、用量依存的に肝臓グルタチオンを枯渇する。そして非抱合型の NAPQI は酸化性ストレス、ミトコンドリア破壊、肝毒性が原因によりシステイン残基と結合することが報告されている。N-アセチルシステインを用いた治療法はあるが、APAP 誘発性肝障害 (AILI) に対する効果については不明な点が多く、有力な代替治療は存在していない。NAPQI はリジン残基に結合するにもかかわらず、この相互作用の機能的な影響はあまり検討されていない。本研究では、アセチル化によってリジン残基の占有率が NAPQI 結合にどのように影響するか検討し、リジン残基のアセチル化が AILI の病態を改善するかについて検討を行った。その結果、ミトコンドリアのアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) 2 に対する Lys377 位置での SIRT3 依存的なアセチル化により、NAPQI 結合量の減少が確認された。

まとめ：ミトコンドリア ALDH2 の Lys377 位置での SIRT3 依存的なアセチル化により NAPQI の結合性が減少した。

**虚血心筋に対する選択的 COX-2 および非選択的 COX 阻害薬の効果**

**Effects of selective cyclooxygenase-2 and non-selective COX inhibition on ischemic myocardium. J Thorac and Cardiovasc Surg 2010; 140(5): 1143-52.**

選択的 COX-2 阻害薬は心筋梗塞などの有害な心血管イベントのリスクを増大するといわれている。また、細胞培養における COX-2 阻害は血管新生を減少させるという報告がある。一方で、冠血管側副の発達は冠動脈閉塞後の心筋傷害のリスクを減