

心不全とショックの分子薬理学

20200518

A. 心不全の病態生理と薬理 p2-72

B. ショックの治療・合併症 p73-116

(補) 設問 p118-120



東北大学

参照、機関リポジトリTOUR

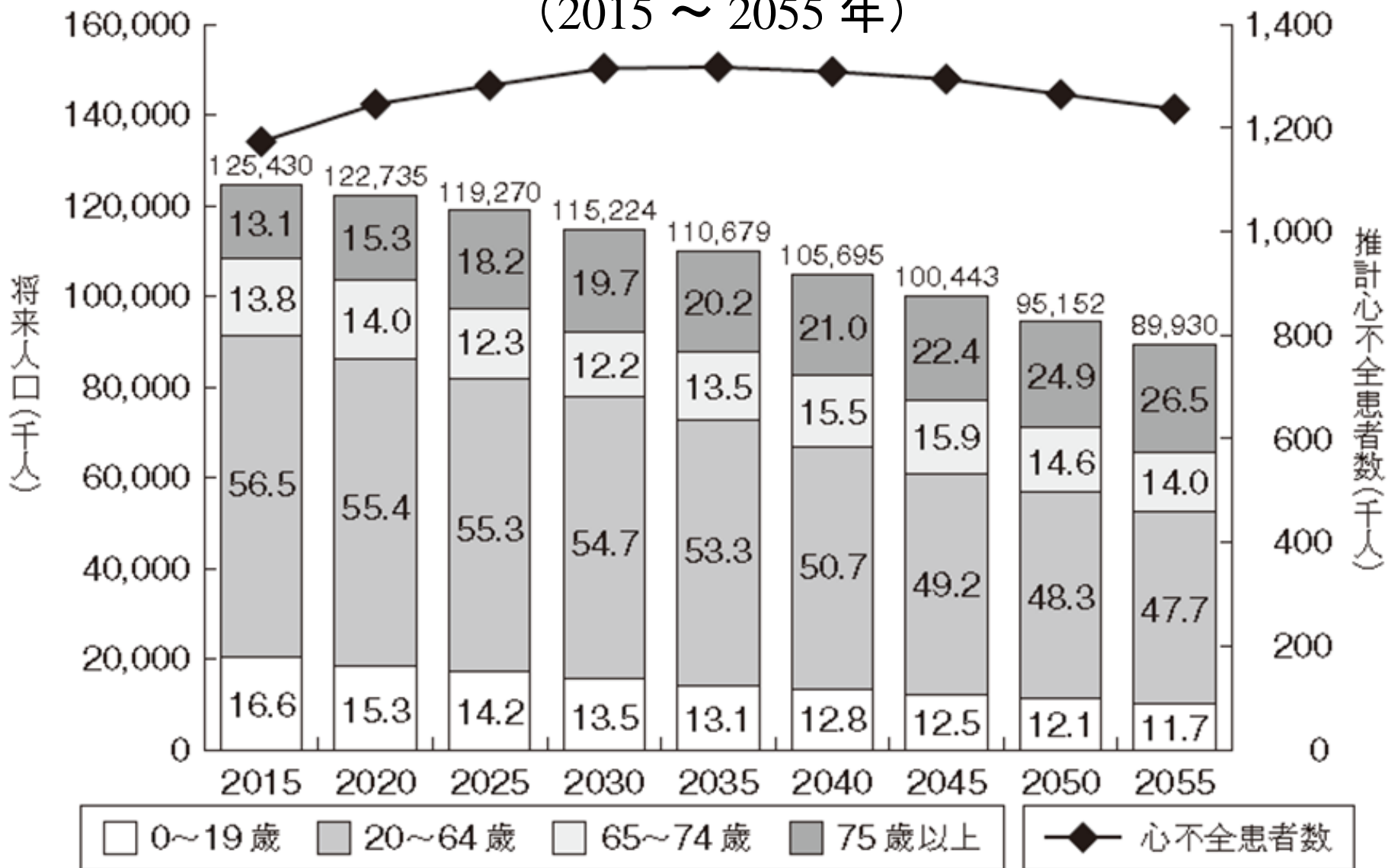
東北福祉大学 柳澤輝行 東北大学名誉教授

A. 心不全の病態生理と薬理

Heart Failure, Cardiac Dysfunction 20200518

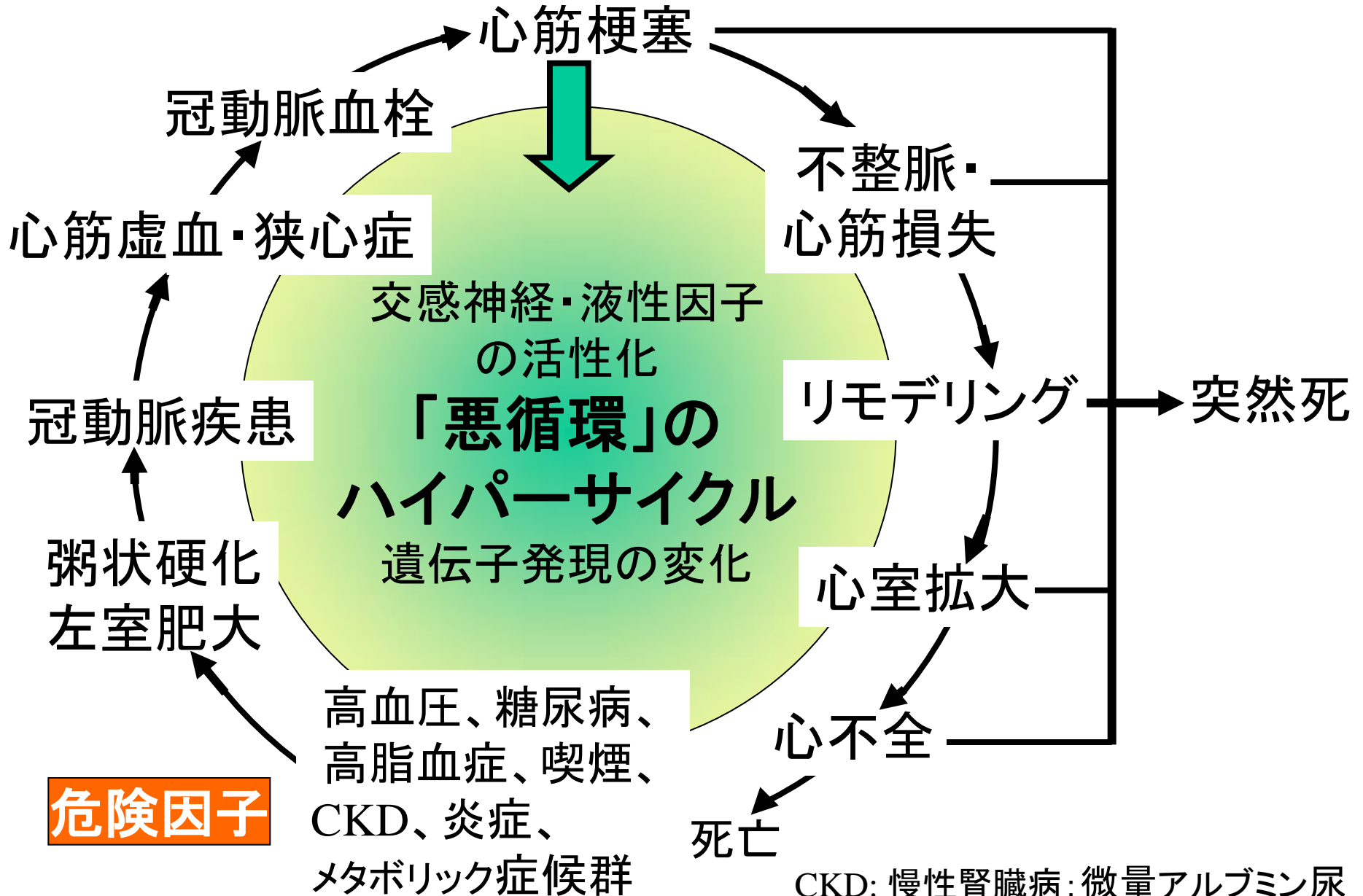
心不全の病態と治療原則	3
慢性心不全の病態に関する展開	18
心筋の興奮収縮連関ECC, Ca signaling	35
強心薬 cardiotonic agents	57
Catecholamines, Digitalis, Ca sensitizer	
(補)PDE3阻害薬やピモベンダンなどの有用性	
(補)バイオマーカーと非薬物療法	63
まとめ	70

人口、年齢構造と心不全患者数の将来推計 (2015 ~ 2055 年)



眞茅みゆき、筒井裕之; Okura Y, et al. Circ J. 2008; 72: 489-91.より

心血管疾患の連続性



慢性心不全

chronic (congestive) heart failure

“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し，末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり，肺または体静脈系にうっ血congestionをきたし生活機能に障害を生じた病態”

慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)

急性心不全 acute cardiac failure

“急性心不全は機能的・構造的異常が急激に発生し(例:心筋梗塞myocardial infarction), 低下した心ポンプ機能を代償する時間がないか, 代償が充分でない重篤な障害による病態である.

臨床的には 1) 心原性肺水腫pulmonary edema, 2) 心原性ショックshock及び 3) 慢性左室不全の急性増悪acute exacerbationの三状態を含む”

急性心不全治療ガイドライン Jpn. Circ. J., 64 (Suppl IV): 1129-65, 2000

右心不全と全身うっ血の症状 Right heart failure

頸静脈怒張jugular vein

静脈圧上昇

venous pressure

肝臓腫脹(腫大)

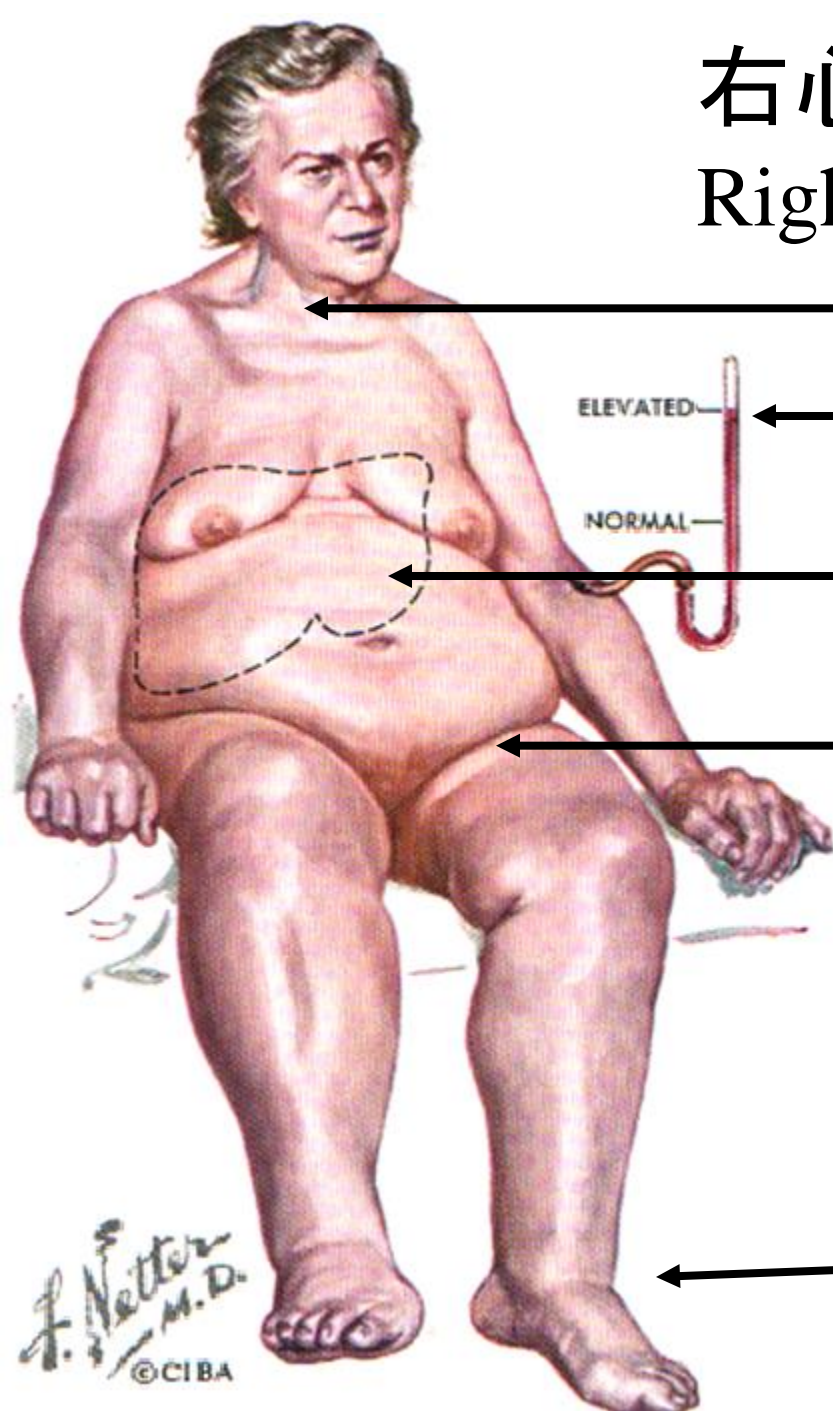
hepatomegaly

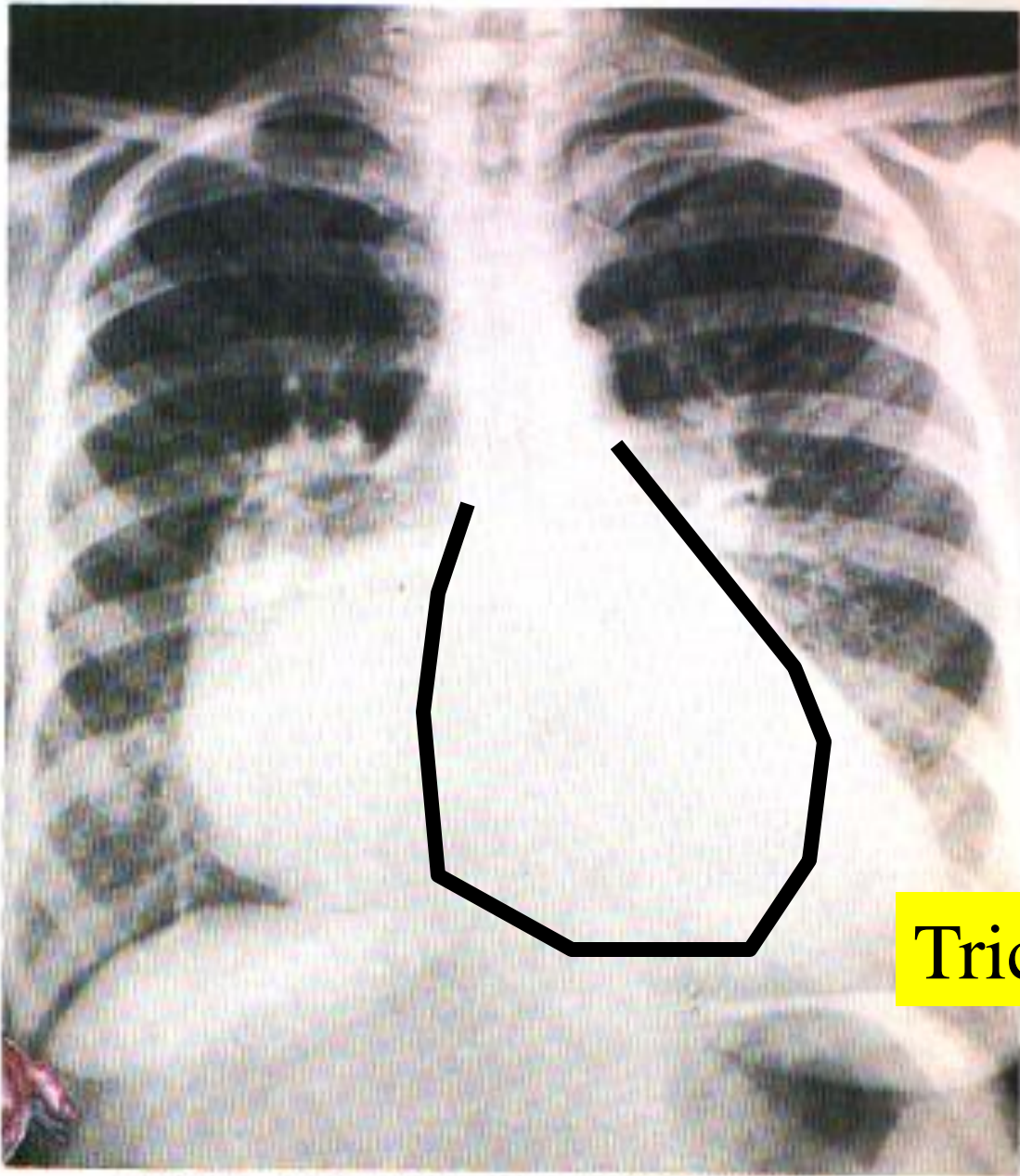
腹水acites

チアノーゼcyanosis; 還元Hb↑

乏尿oliguria

浮腫edema





Tricuspid valve

MARKED DILATATION OF RIGHT VENTRICLE
DUE TO MITRAL VALVULAR DISEASE RESULTING
IN RIGHT HEART FAILURE

左心不全と肺うっ血の症状

Left heart failure



呼吸困難Dyspnea

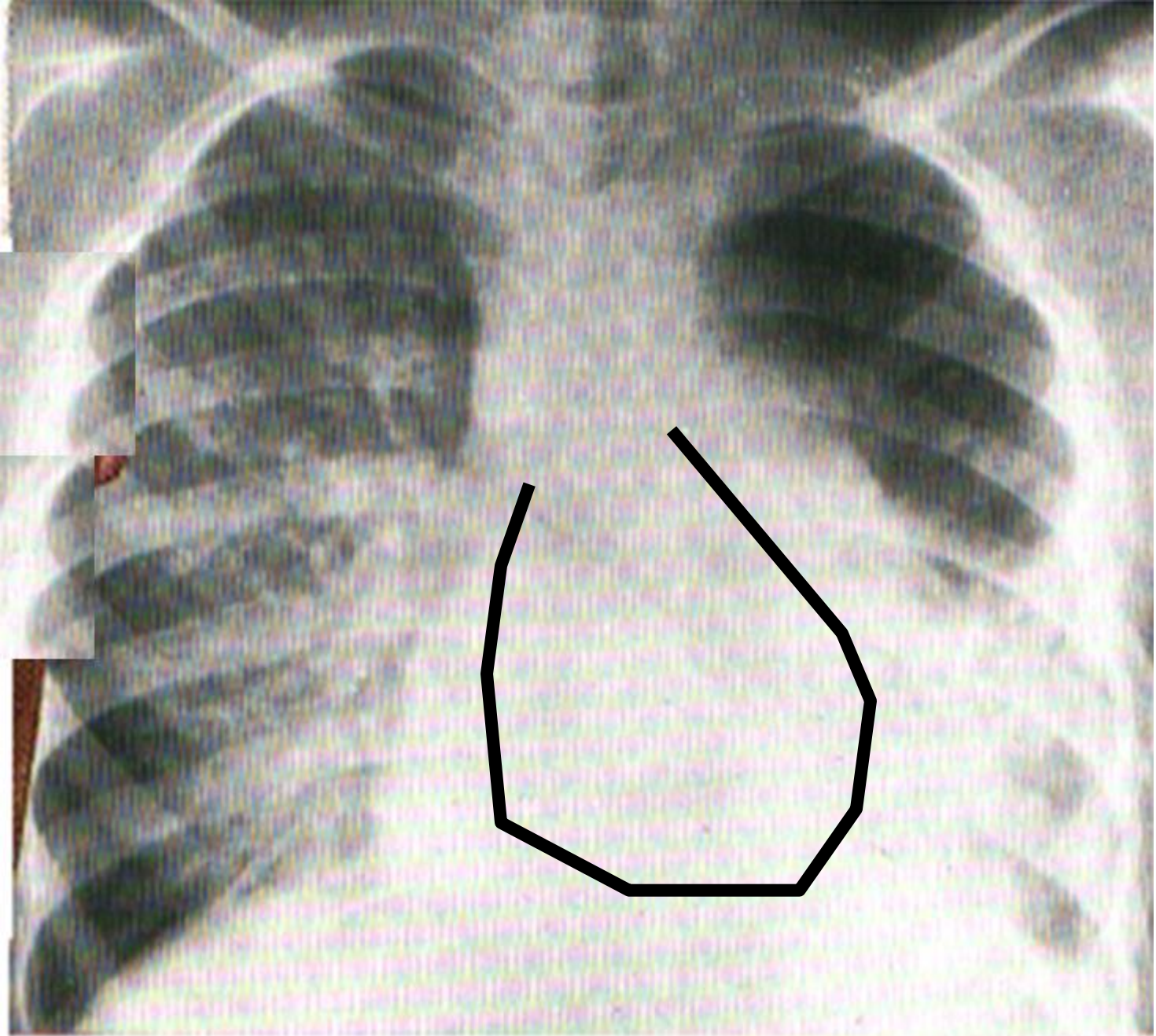
起座呼吸Orthopnea

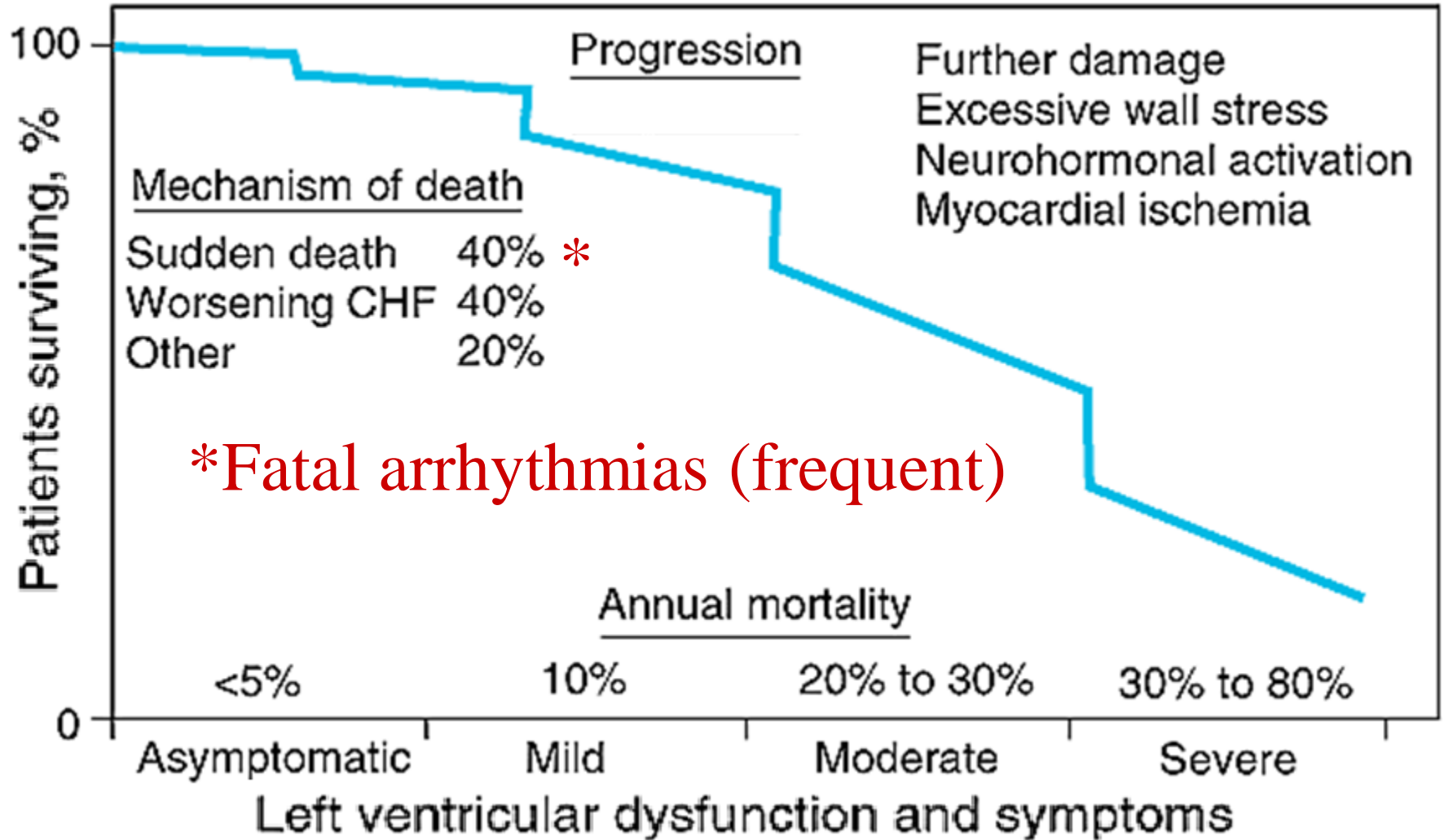
心臓喘息Cardiac asthma

(喘鳴、咳、ピンク色の痰)

肺う音Rales

末梢の静脈圧上昇はないが、
左室充満圧 >22 mmHg
(LV filling pressure: preload)

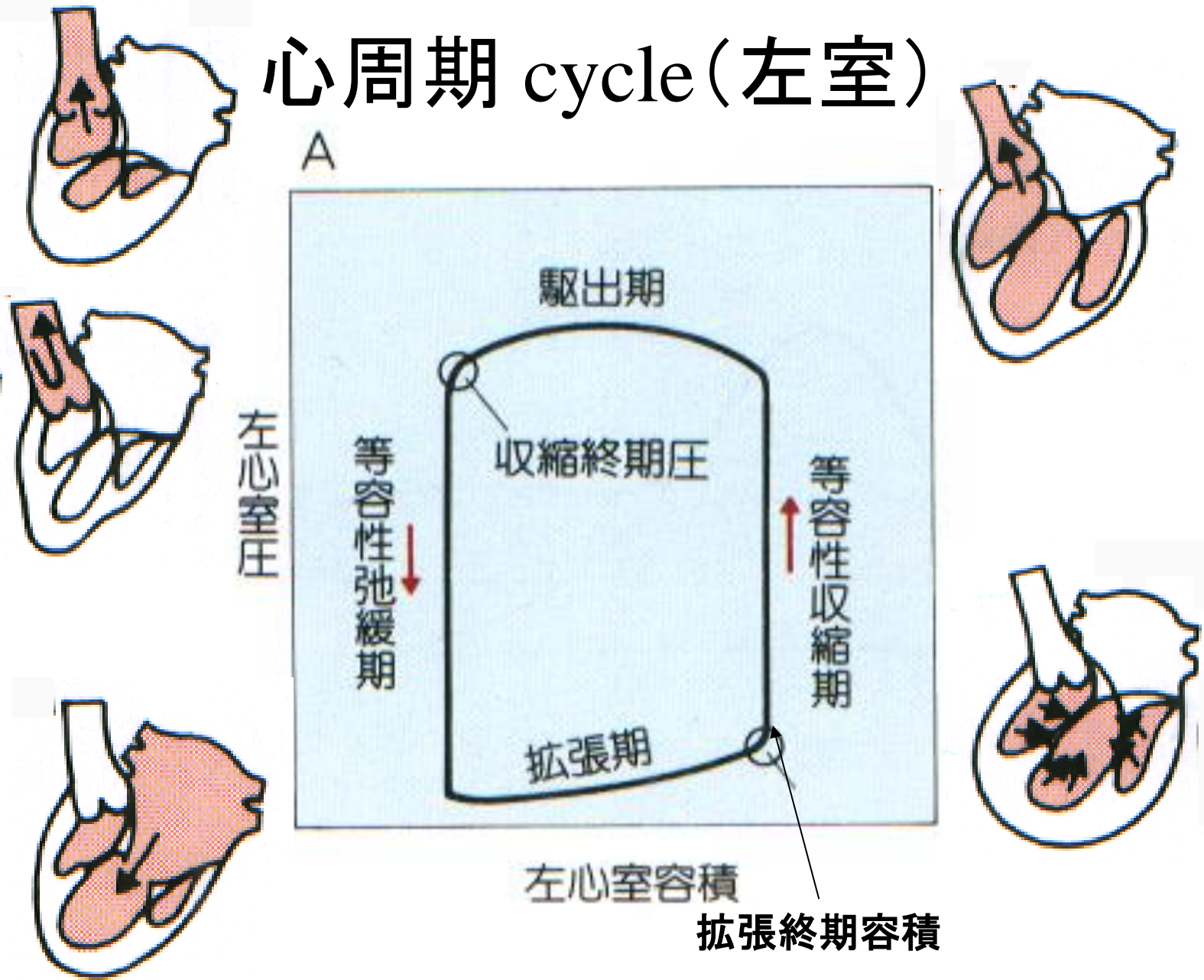




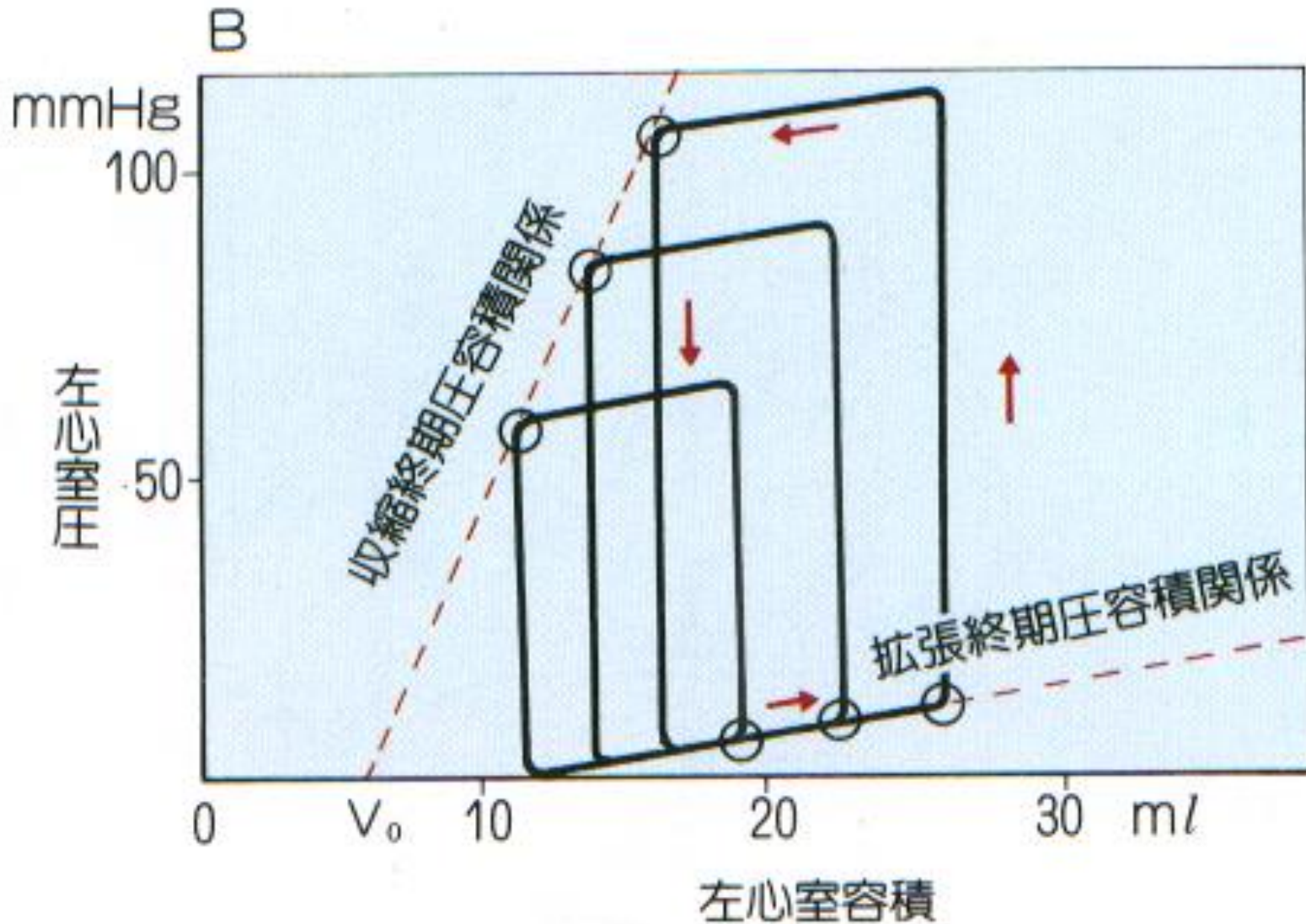
Natural history of congestive heart failure (CHF).

Once left ventricular systolic dysfunction is present, it usually progresses, albeit not predictably. As left ventricular dysfunction progresses and symptoms increase, mortality rate increase and the process becomes inexorable. **Myocyte loss and fibrosis** become irreversible. An effective preventive measure must be introduced before onset or early in the course of progressive left ventricular dysfunction.

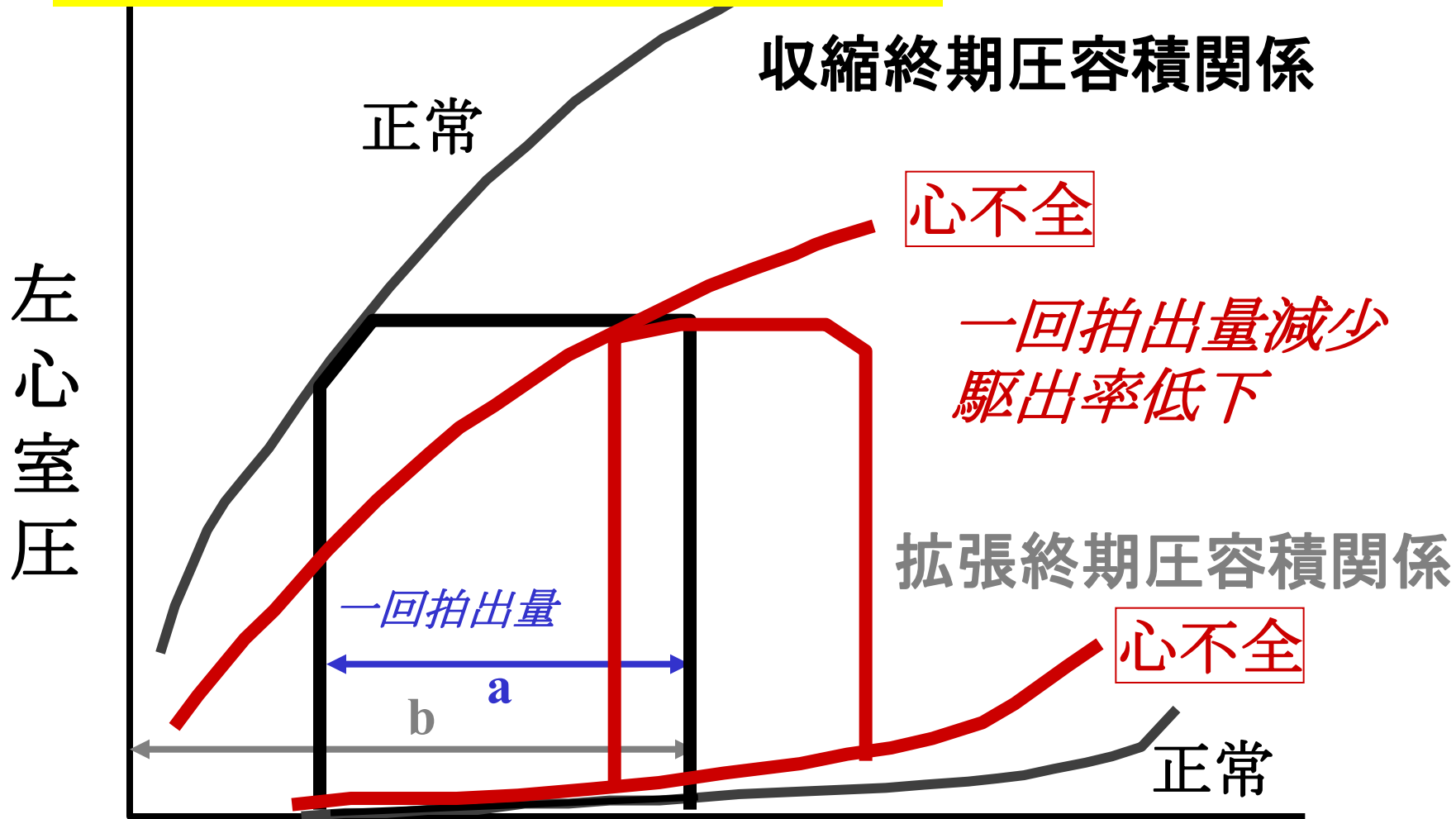
心周期 cycle (左室)



圧容積図の前負荷による変化



心室の圧容積関係←心周期



左心室容積: preload

$a/b = \text{Ejection fraction (EF 駆出率 \%)}$

Textbook, p.141; cf. 生理学テキスト第4版, p.270

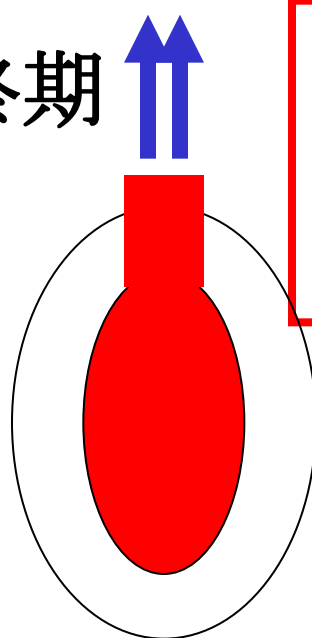
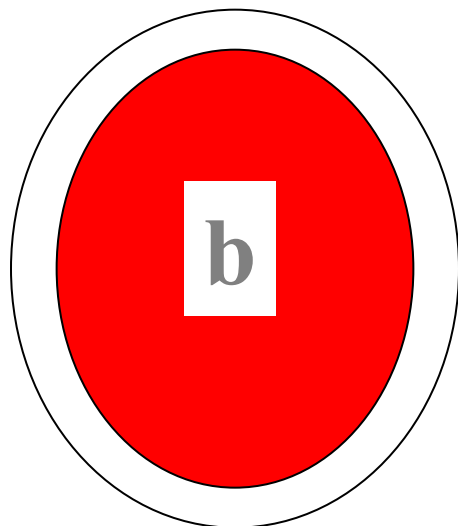
左心室

拡張終期

収縮終期

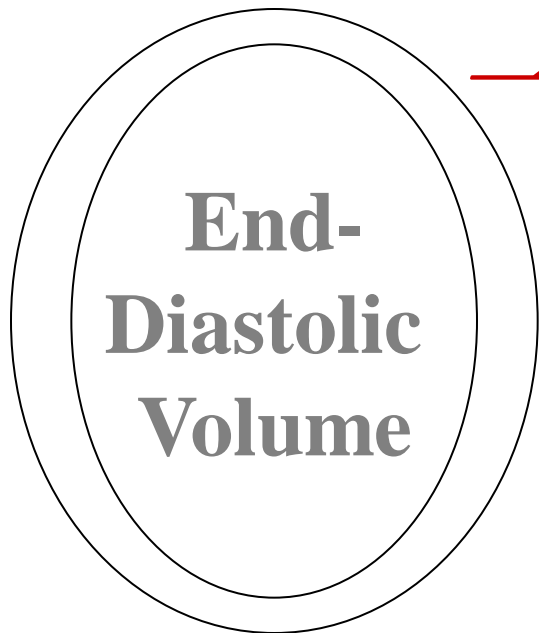
a: Stroke Volume
一回拍出量

正常

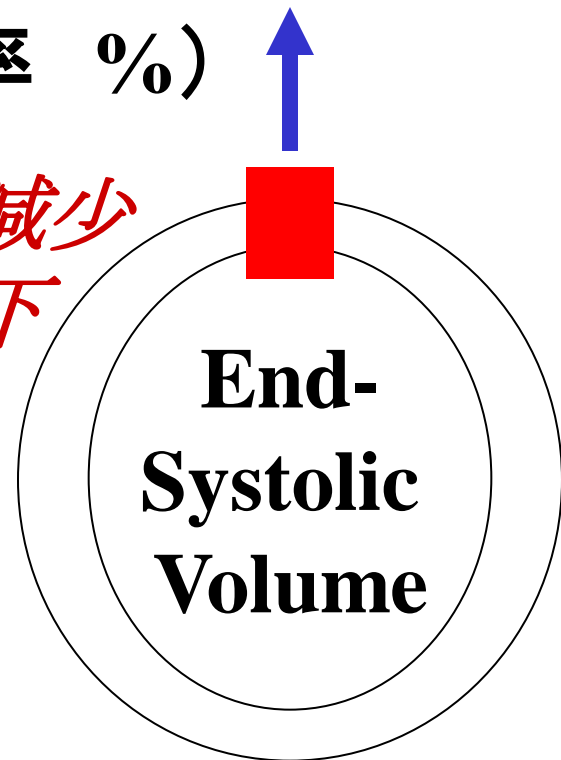


a/b = Ejection fraction (EF 駆出率 %)

心不全



一回拍出量減少
駆出率低下



貧血、甲状腺機能亢進症、発熱

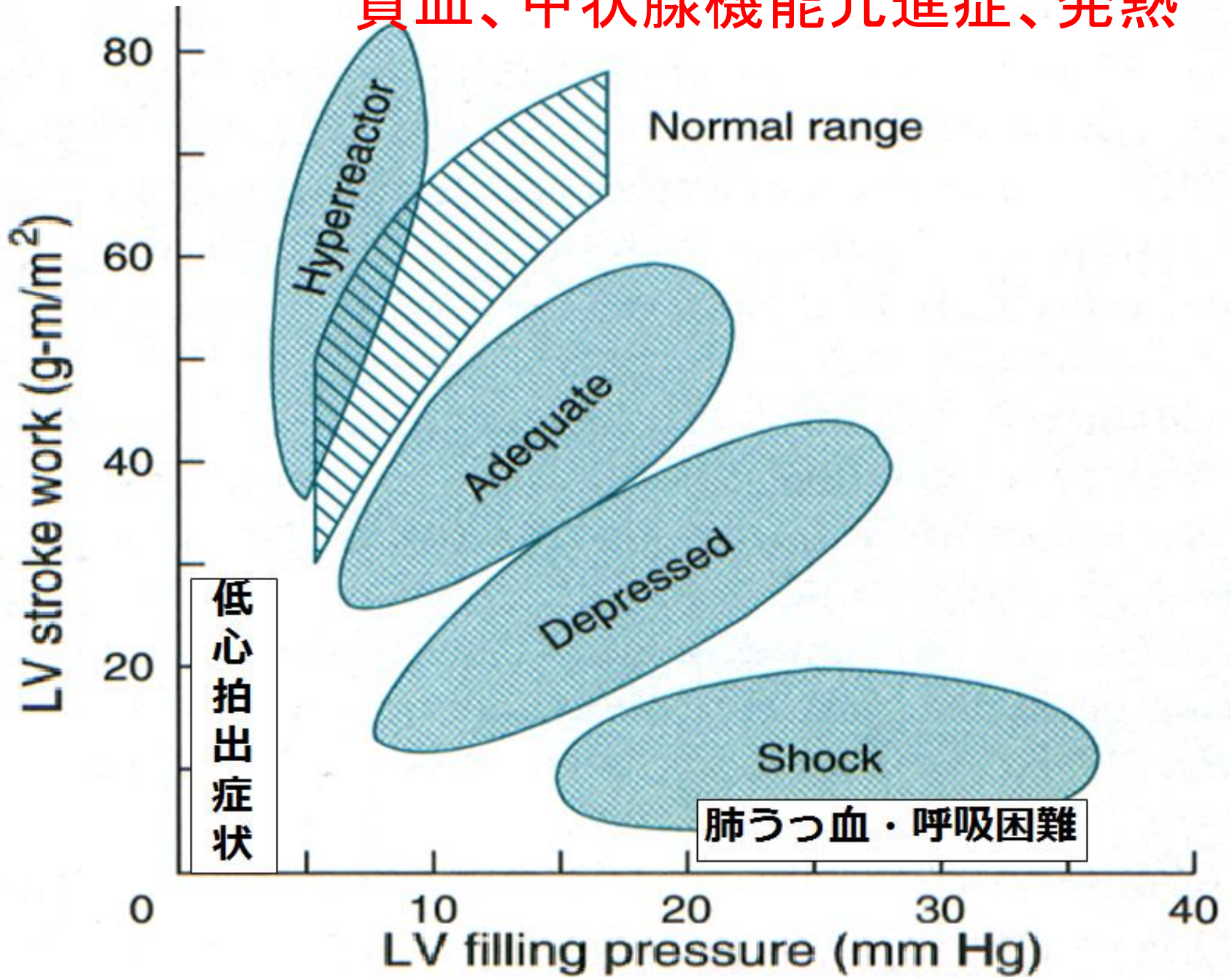
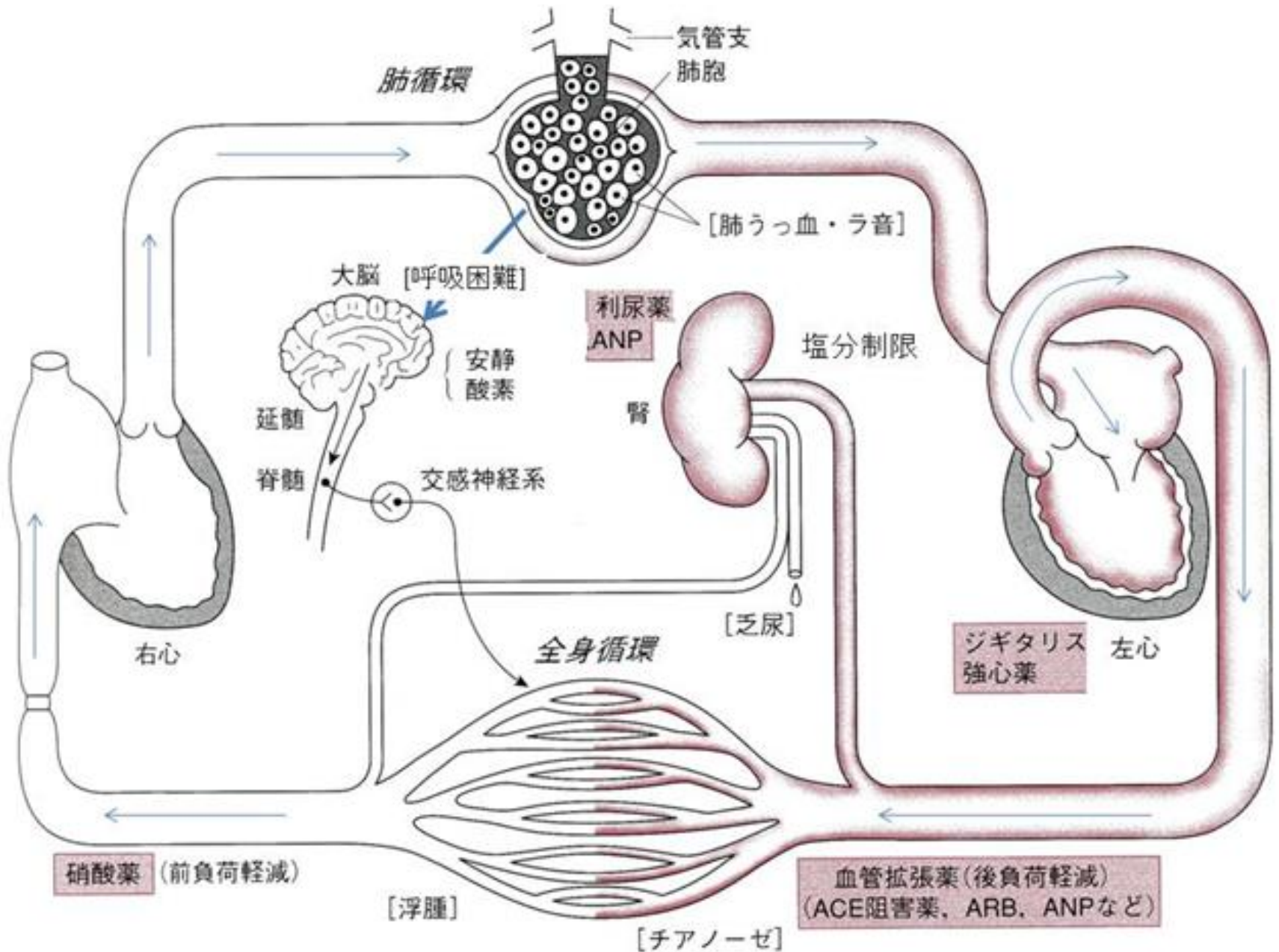


図4-13 慢性心不全の病態と治療



Heart Failure, Cardiac Dysfunction

心不全の病態生理と薬理

心不全の病態と治療原則

慢性心不全の病態に関する展開

心筋の興奮収縮連関ECC、Ca signaling

強心薬 cardiotonic agents

Catecholamines, Digitalis, Ca sensitizer

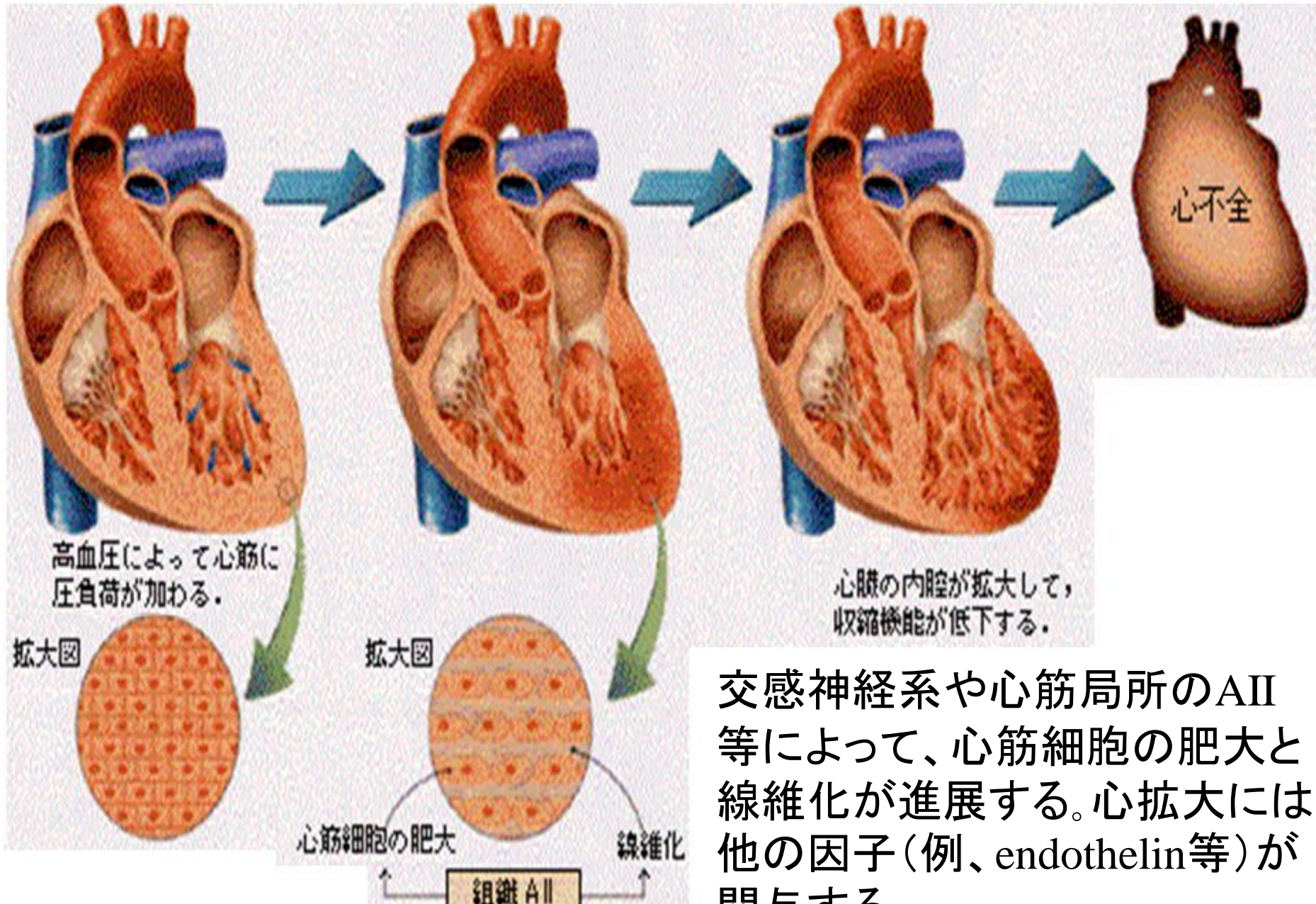
(補) PDE3阻害薬やピモベンダンの有用性

正常→高血圧

心肥大

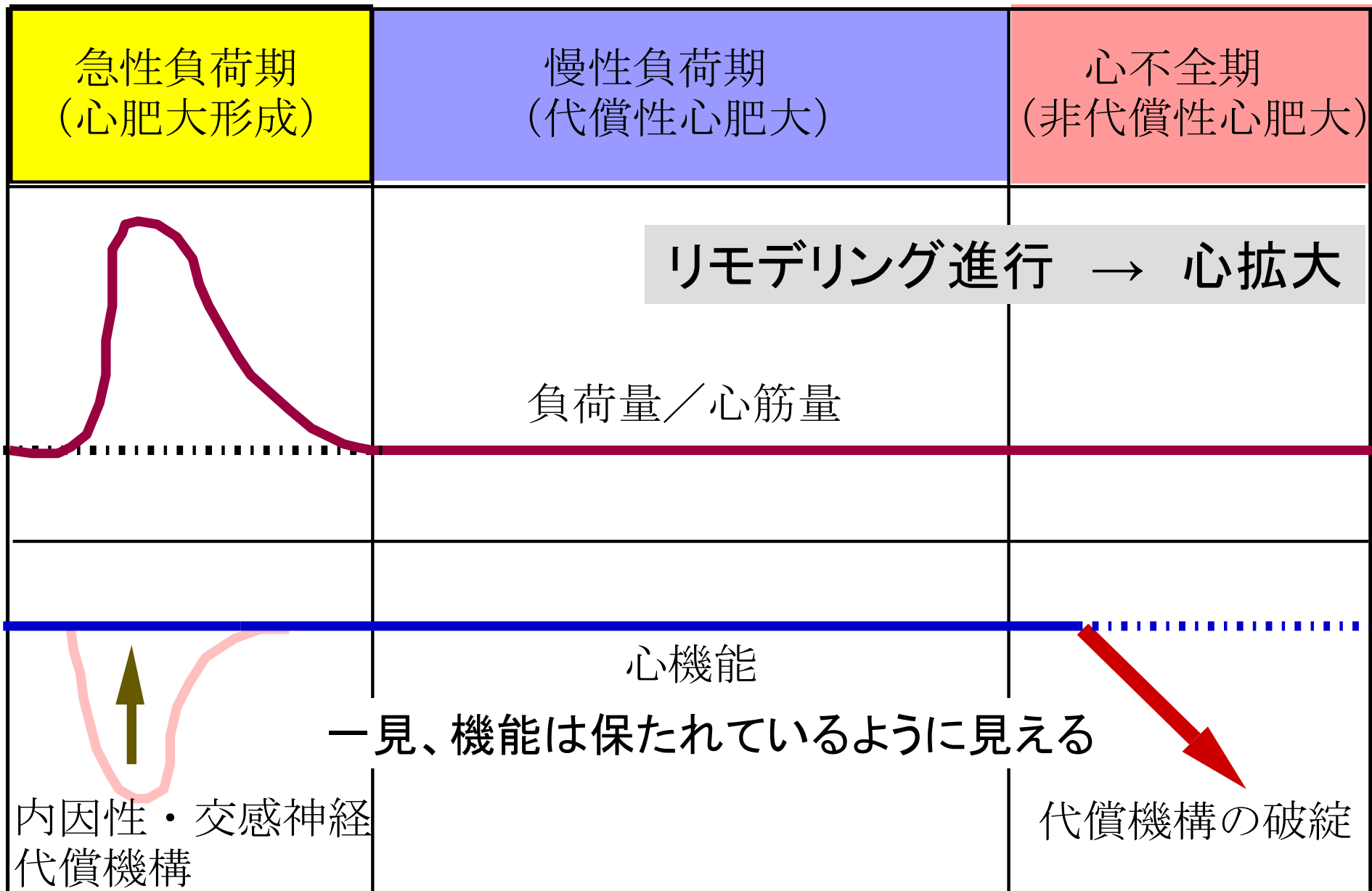
心拡大

心不全



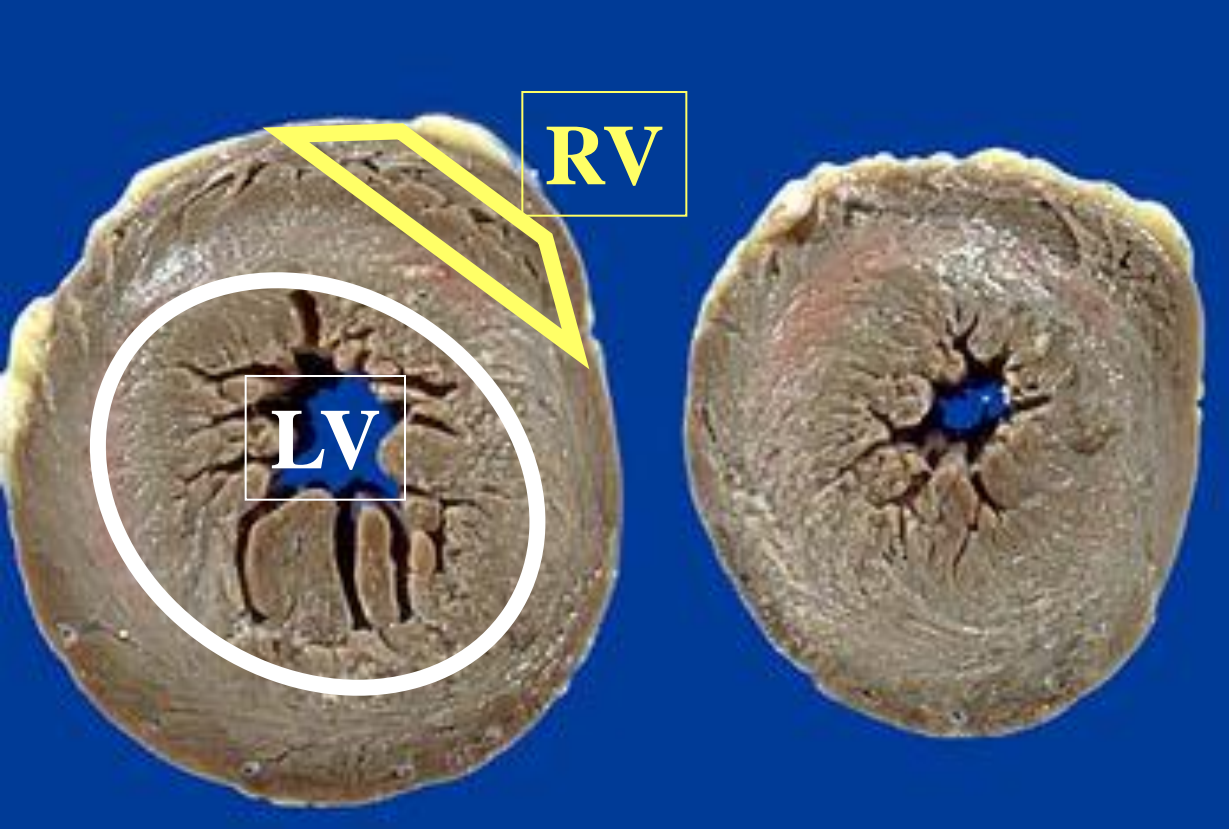
交感神経系や心筋局所のAII等によって、心筋細胞の肥大と線維化が進展する。心拡大には他の因子(例、endothelin等)が関与する。

心筋負荷に対する反応：肥大形成から心不全へ



心筋負荷に対する反応： 肥大形成から心不全へ

- 1)急性期、単位心筋量当たりの負荷量が増加し心筋の収縮能が低下するが、**内因性 (Starling's law of the heart)・交感神経系の活性化**により心機能は保持される。
- 2)持続する負荷により**心肥大**が形成されると、単位心筋当たりの負荷量が正常化してひとまず心機能は代償される。
- 3)リモデイングremodeling の進行
- 4)慢性的負荷、あるいは負荷が増強されると**代償機構**が破綻して**心不全**が発症する。



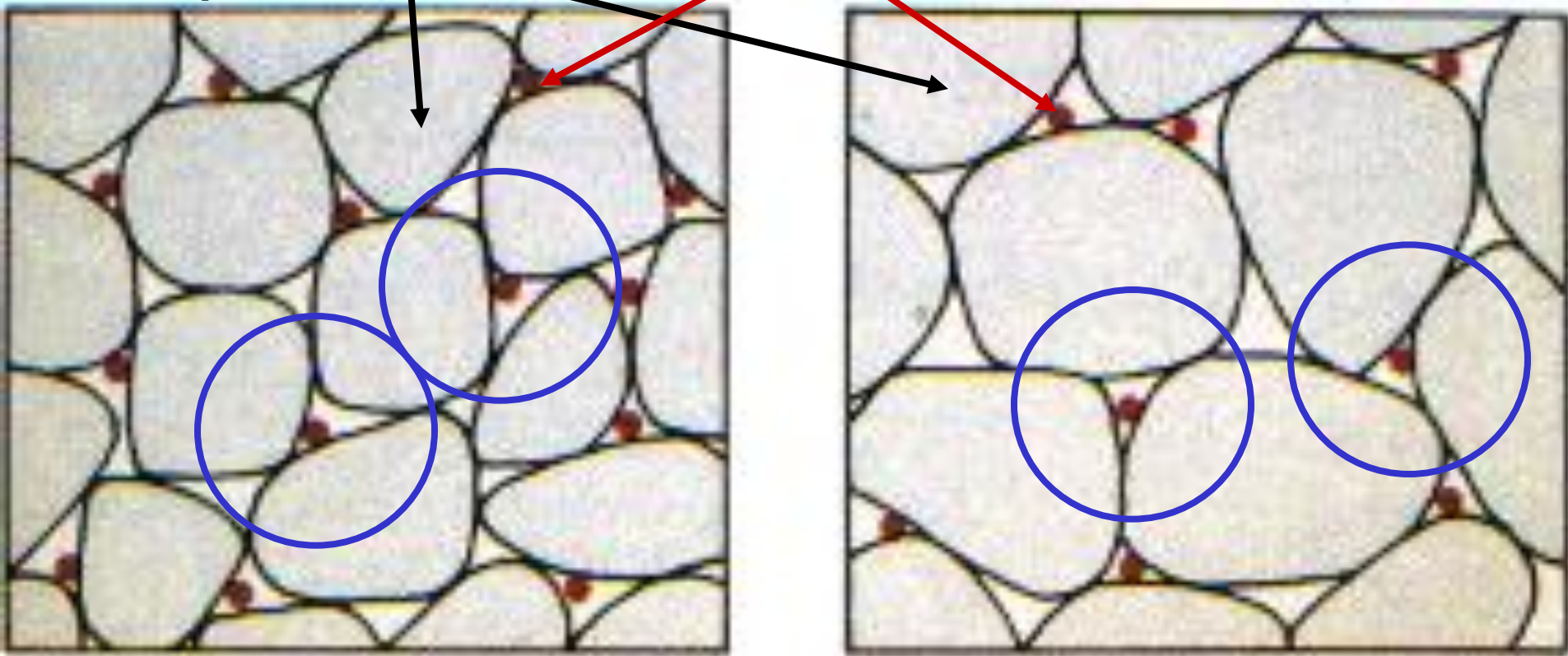
Concentric Left Ventricular Hypertrophy

Above are two cross sections of left ventricle from a patient with **severe long-standing hypertension**. There is severe left ventricular hypertrophy. The hypertrophy is designated concentric because the left ventricle and septum are of approximately equal thickness. The walls of the ventricles are thickened, but the cavity size is decreased. Left ventricular hypertrophy is a response to chronically **elevated afterload (high peripheral vascular resistance)**.

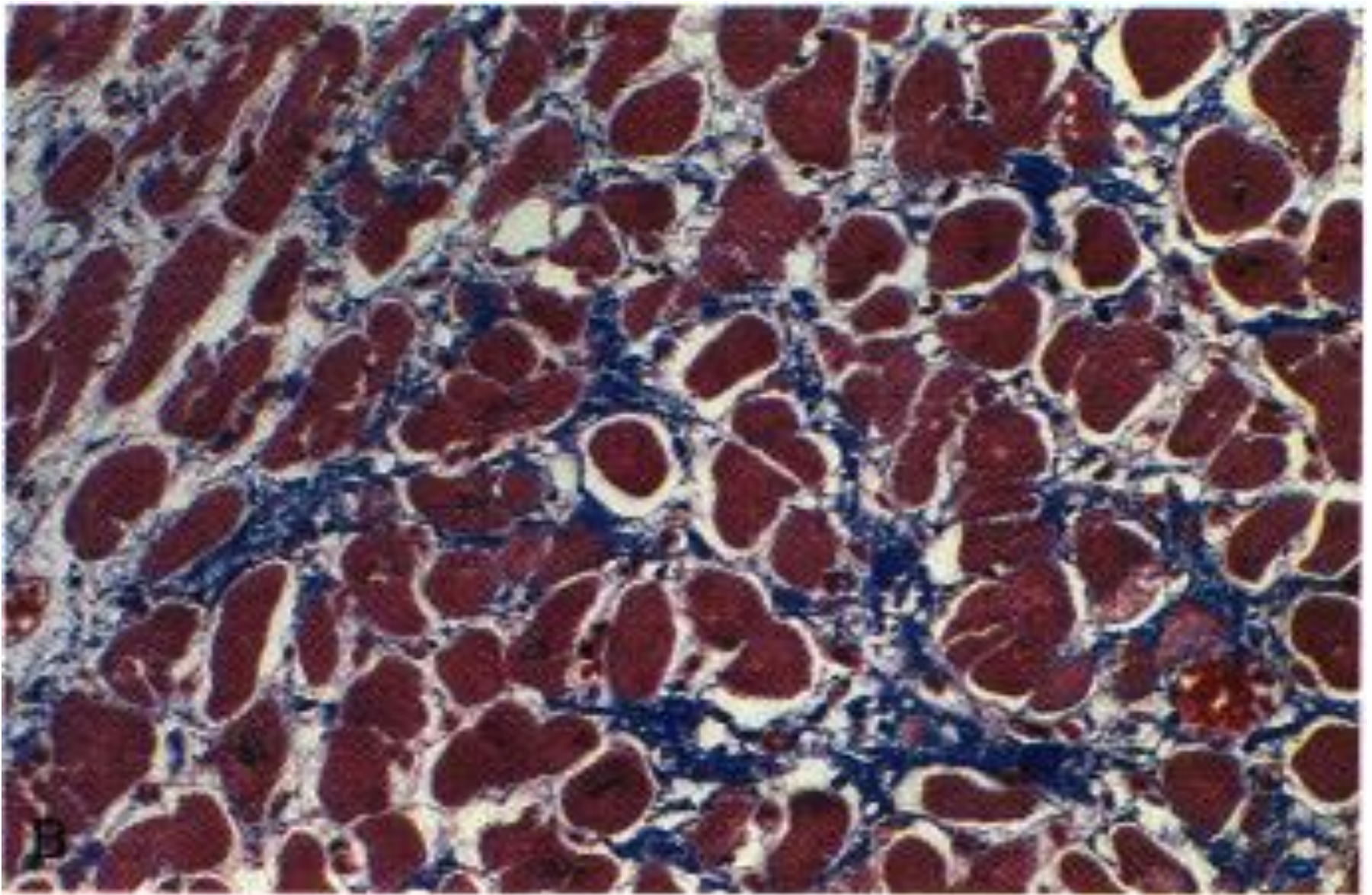
心筋細胞と毛細血管の分布

正常

肥大心



心肥大形成時に個々の心筋細胞は肥大するが、細胞数は増加しない。毛細血管が十分に増生せず、お互いの比は1:1のままである。酸素の拡散距離(半径 $10\mu\text{m}$)は不変なので、負荷時、特に**頻拍**などの場合は大きな問題となる。その上に血管周囲の線維化という現象が生じる。それゆえに、肥大した心臓は**相対的な虚血状態**にある。



Dilated cardiomyopathy. Histology demonstrating variable myocyte hypertrophy and interstitial fibrosis (collagen is highlighted as blue in this Masson trichrome stain).

脳卒中

飲水、食塩摂取
ADH分泌
脳血流調節

**動脈硬化
PTCA後再狭窄**

平滑筋細胞増殖
細胞外基質増加

**アンジオテンシンII
の生理・病態作用**

収縮力増加
肥大
細胞外基質増加

心不全

Na再吸収
輸出細動脈収縮
メサンギウム細胞増殖

腎障害・腎不全

Cf. Textbook, p.130

the transverse aorta constriction (TAC) model

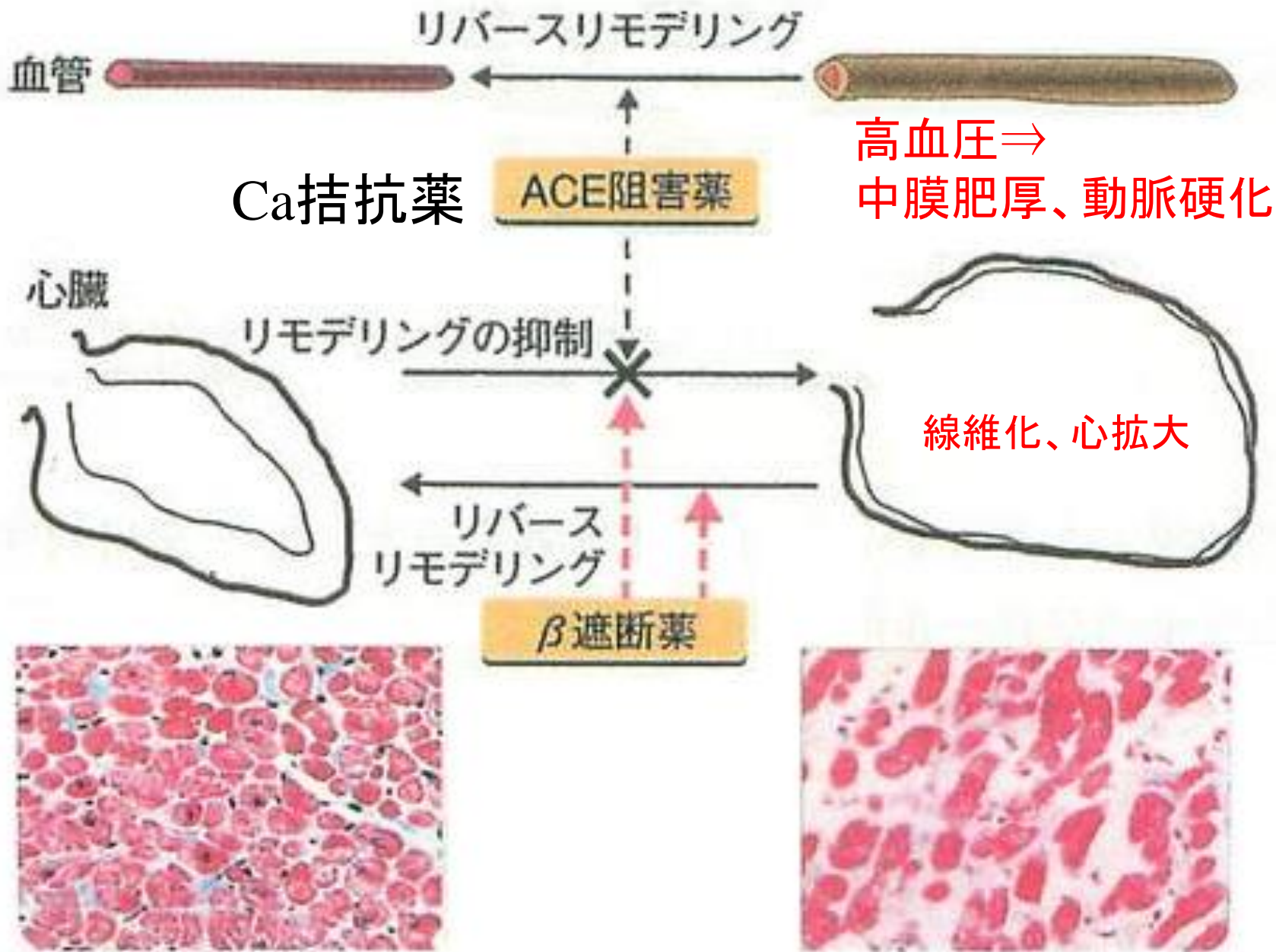


Perivascular fibrosis

Control

Candesartan (AT₁ blocker)

β 遮断薬とACE阻害薬の左室リモデリングに対する影響

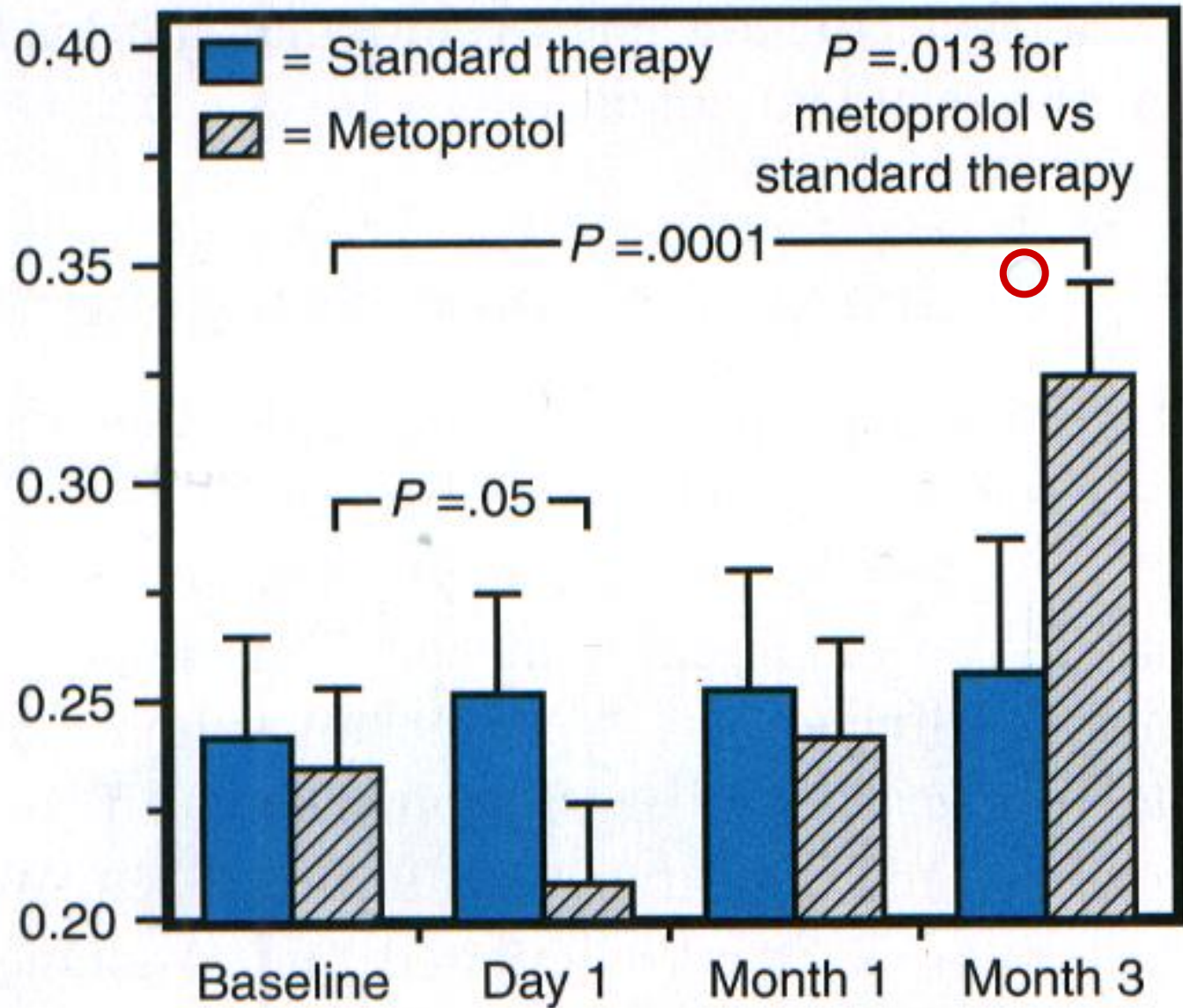


Time-dependent effects of metoprolol on LVEF in patients with HF.

left ventricular ejection fraction

Carvedilol, bisoprolol

LVEF
(%)



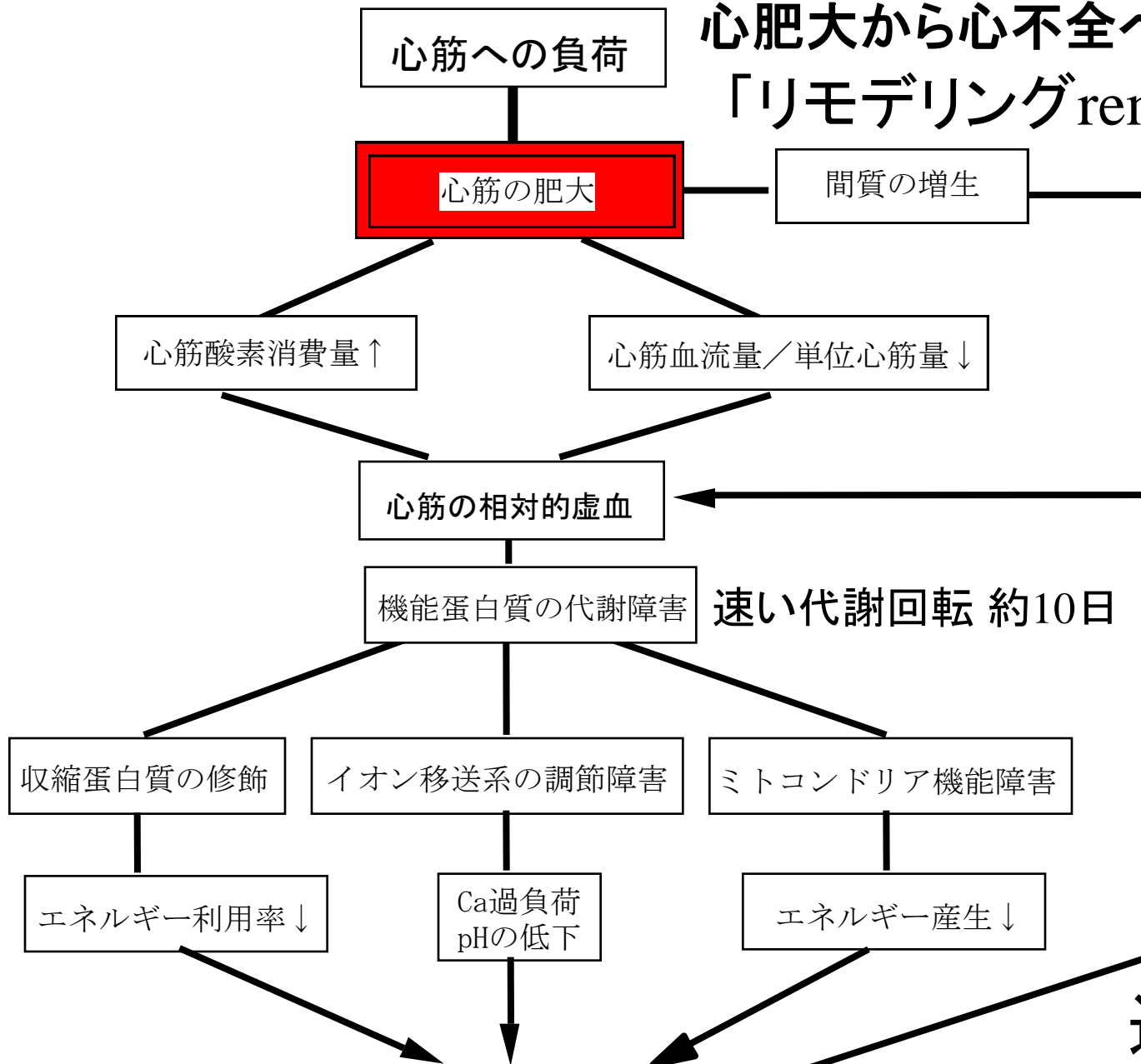
β遮断薬の心不全治療機序

適応: EF<35%、NYHA II, III

+ Diuretics + ACEInhibitor, ARB

- 心拍数減少bradycardic作用
- 抗不整脈作用（悪性の心室性）
- 抗病的リモデリング作用
 - 心室容積減少、EFの改善
- 代謝的改善作用（+酸化ストレス減少）

心肥大から心不全へのメカニズム 「リモデリングremodeling」



心筋の収縮・拡張不全

遺伝子発現
の胎児化

心肥大から心不全へのメカニズムである「リモデリング」

- 心筋が圧負荷や相対的虚血などの病的ストレスにさらされると、心筋の形態学的、機能的な変化である心筋リモデリングが重要な役割を果たすようになる。
- 心筋細胞において一連の遺伝子発現変化が起こり、それらが心臓組織形態の変化とともに心機能低下が生じ、さらに心不全の進行に拍車がかかる。

病的な心筋リモデリング過程での 心筋遺伝子発現変化

- 生後心臓の成熟と共に低下する胎児期の心室に認められる一連の遺伝子発現プログラムが再誘導されることです。すなわち、心筋胎児型遺伝子再活性化です。
- 心筋収縮力の低下とCa濃度調節能の低下、カリウムチャネル発現低下などが生じます。そして、心不全の病態進行と相関し、心不全の進行そのものにも関与している。

左心不全

心拍出量↓

圧受容器反射↓

肺うっ血

交感神経↑ #

RAA系↑ #

心筋NA_d↑
β受容体↓

心応答↓

血管収縮

後負荷不均衡

右心不全

末梢浮腫

腎血流↓

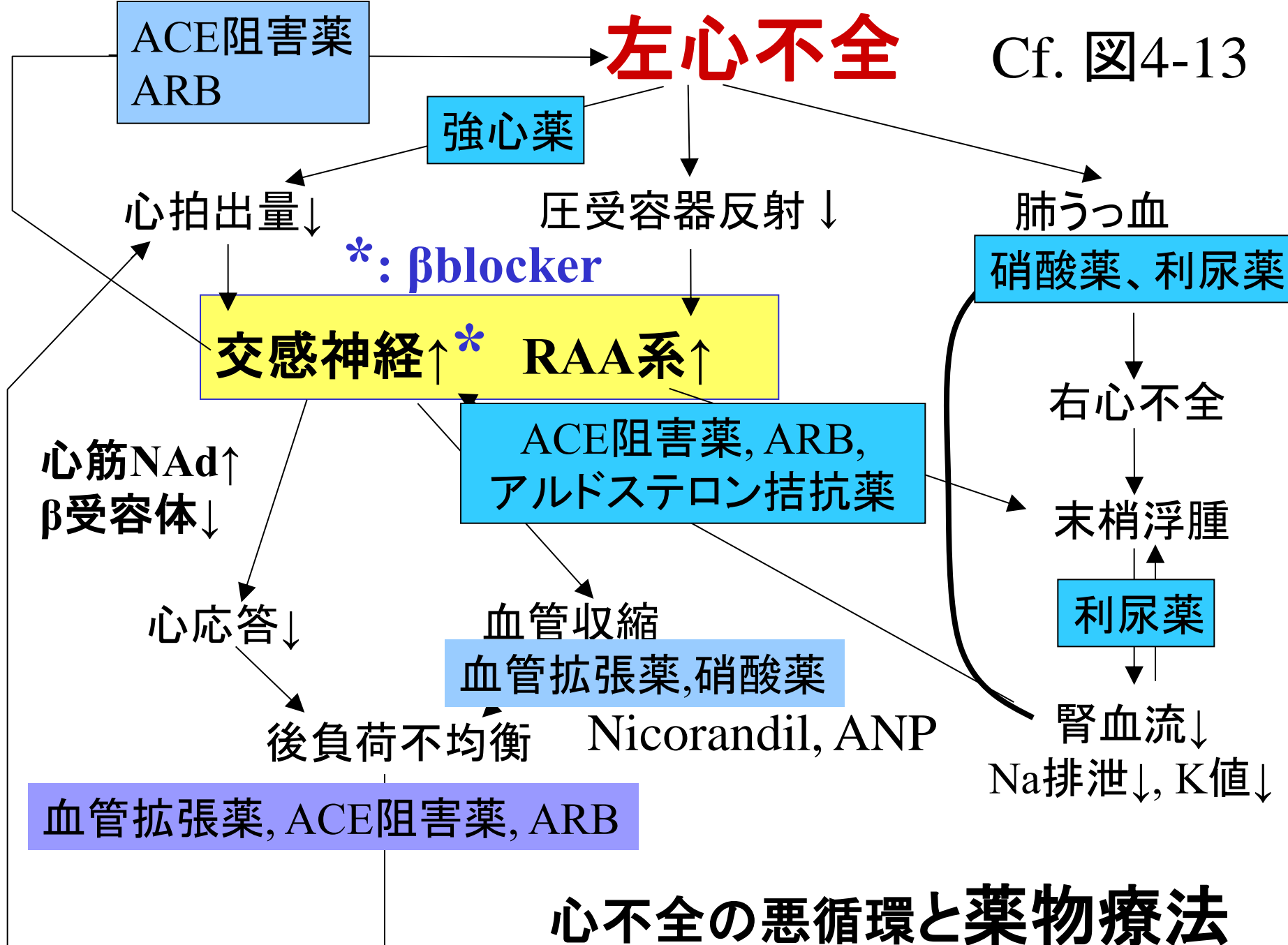
Na排泄↓, K値↓

#: 心臓remodeling

慢性心不全における種々の悪循環

左心不全

Cf. 図4-13



心不全の悪循環と薬物療法

慢性心不全の病態に関する展開 まとめ

交感神経系とRAA系の関与

β 遮断薬の有用性

RAA系を遮断する薬物の有用性

ACE阻害薬

AT₁受容体遮断薬 (ARB)

Aldosterone拮抗薬

spironolactone, eplerenone

強心薬の必要性と強心薬

薬物治療

(慢性心不全の管理、%)

ACE 阻害薬	44.6	急性心不全と慢性心不全(特に急性増悪時)に対して主に心筋に対する効果により強心作用をもたらす薬物(強心薬)が必要となる。
ARB	31.8	
β 遮断薬	49.0	
ループ利尿薬	50.9	
ジギタリス	23.5	
硝酸薬	26.3	

(CHART-2 Circ J. 2011;75:823-33.)

強心薬の作用機序

- 細胞内Ca増強薬

Naポンプ抑制 ジギタリス(ジゴキシン)

β 1受容体刺激薬 アドレナリン、ドパミン、ドブタミン

PDE-3阻害薬¹⁾ ミルリノン、オルプリノン

- 細胞内Ca回転亢進薬²⁾ イスタロキシム

- 収縮タンパク質発生張力増加

Ca感受性増強薬 ピモベンダン³⁾、レボシメンダン⁴⁾

ミオシン活性化薬 オメカンチブ・メカルビル

1) 血管平滑筋のcAMPも増加させ、血管拡張作用が強い。

2) Naポンプ抑制+SRCaポンプ亢進のハイブリッド薬。

3) アクチン上のトロポニンCに結合して、同じCa濃度でも強い収縮力が得られる。PDE-3阻害作用も併せ持つハイブリッド薬。

4) ATP感受性カリウムチャネル開口作用も持つ。



ジギタリスdigitalis

18世紀末、イギリスのウィザリングが浮腫の治療に葉を利用、その後、慢性心不全治療薬(強心薬)として用いられてきた。ただし、劇薬。量を間違えると主に不整脈で死に至る。英名はフォックスグローブfoxglove。ジギタリスは指の花の意。

当時も、これまでも、多くの患者がジギタリスを用いたために死んだ。

「ジギタリスはボスの親の仇」

強心配糖体 cardiac glycosides 、 ジギタリス digitalis p146

a. 存在と化学構造 (図4-15)

b. 薬物動態

c. 作用機序

1) Na pumpの抑制と $[\text{Na}^+]_i$ 上昇

2) Na-Ca交換体の抑制と $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇

イオンのホメオスタシスの観点

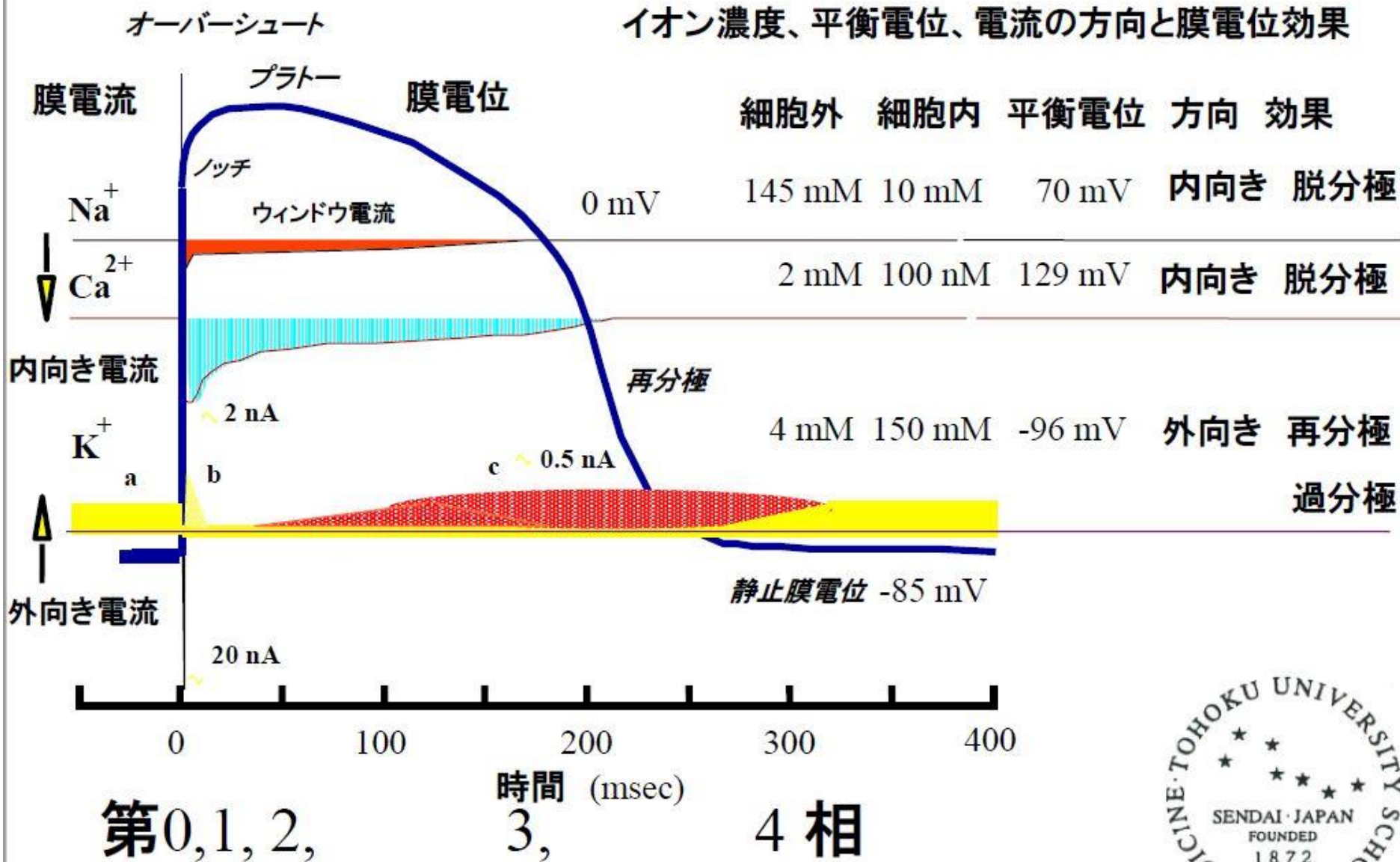
エネルギー消費(張力・時間積分値が2倍時)

ジギタリス, ドブタミン, ピモベンダン

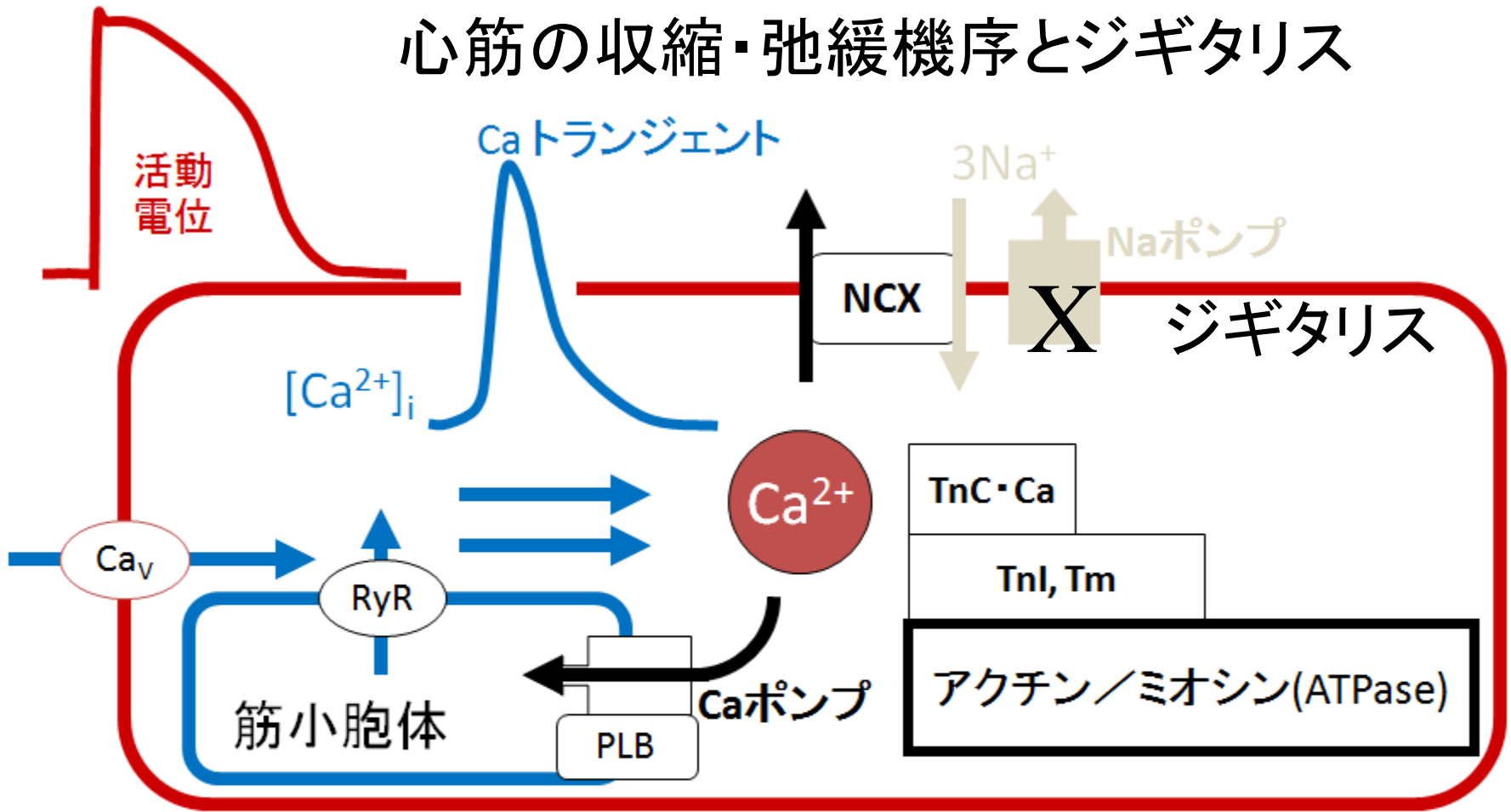
1.5; 3.9; 1.6倍(後述)

心筋の膜電位・膜電流・イオンチャネル概観 図2-5

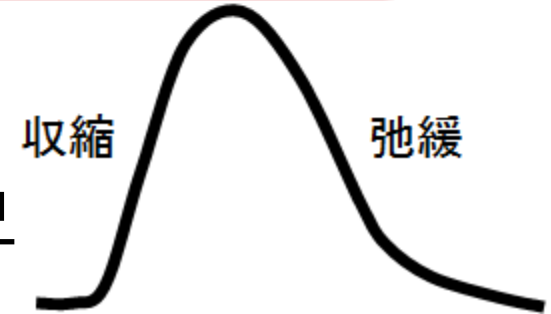
イオン濃度、平衡電位、電流の方向と膜電位効果



心筋の収縮・弛緩機序とジギタリス

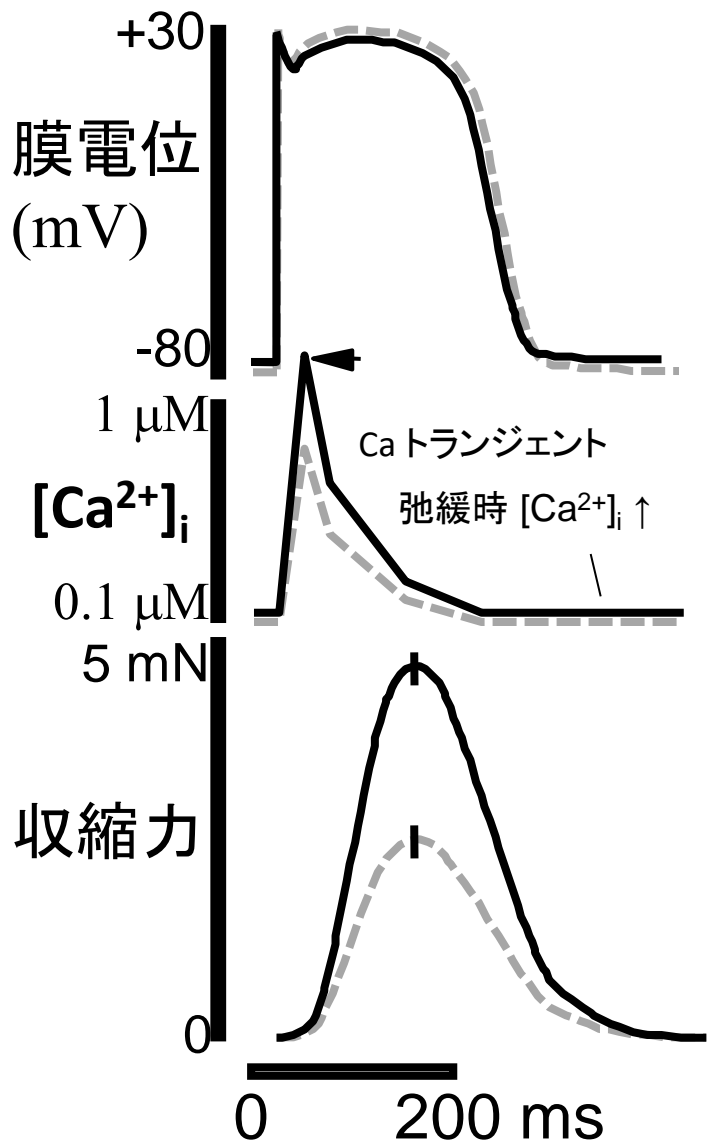


- 1) Na pumpの抑制と $[Na^+]_i$ 上昇
 - 2) Na-Ca交換体の抑制と $[Ca^{2+}]_i$ 上昇
- イオンのホメオスタシスの観点



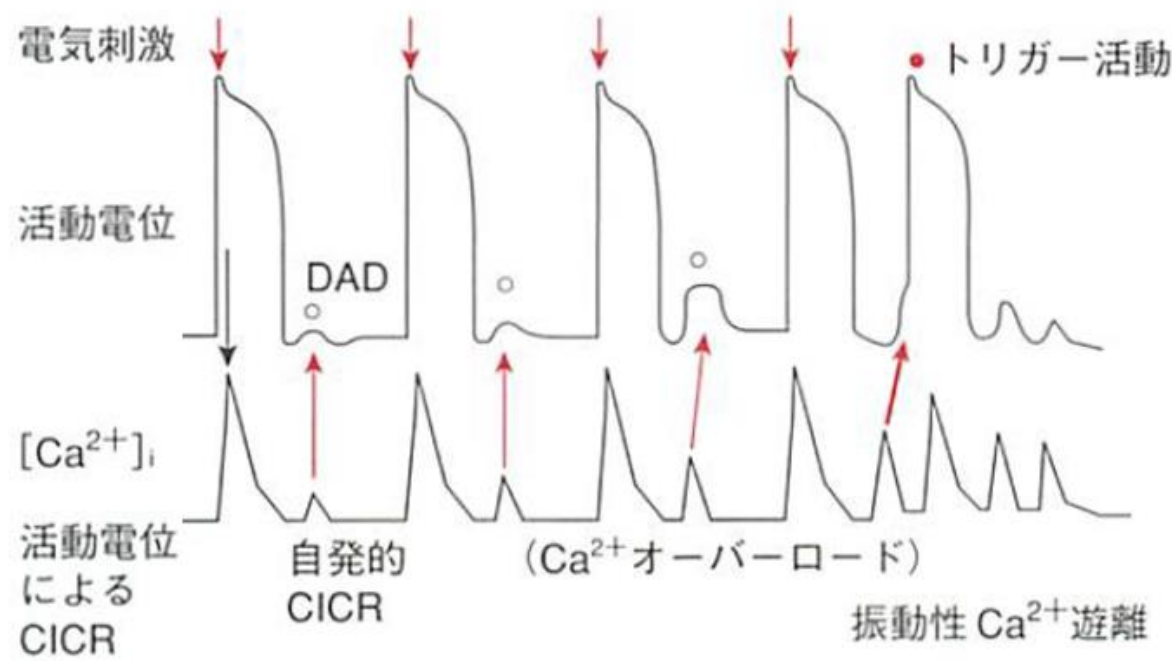
ジギタリス

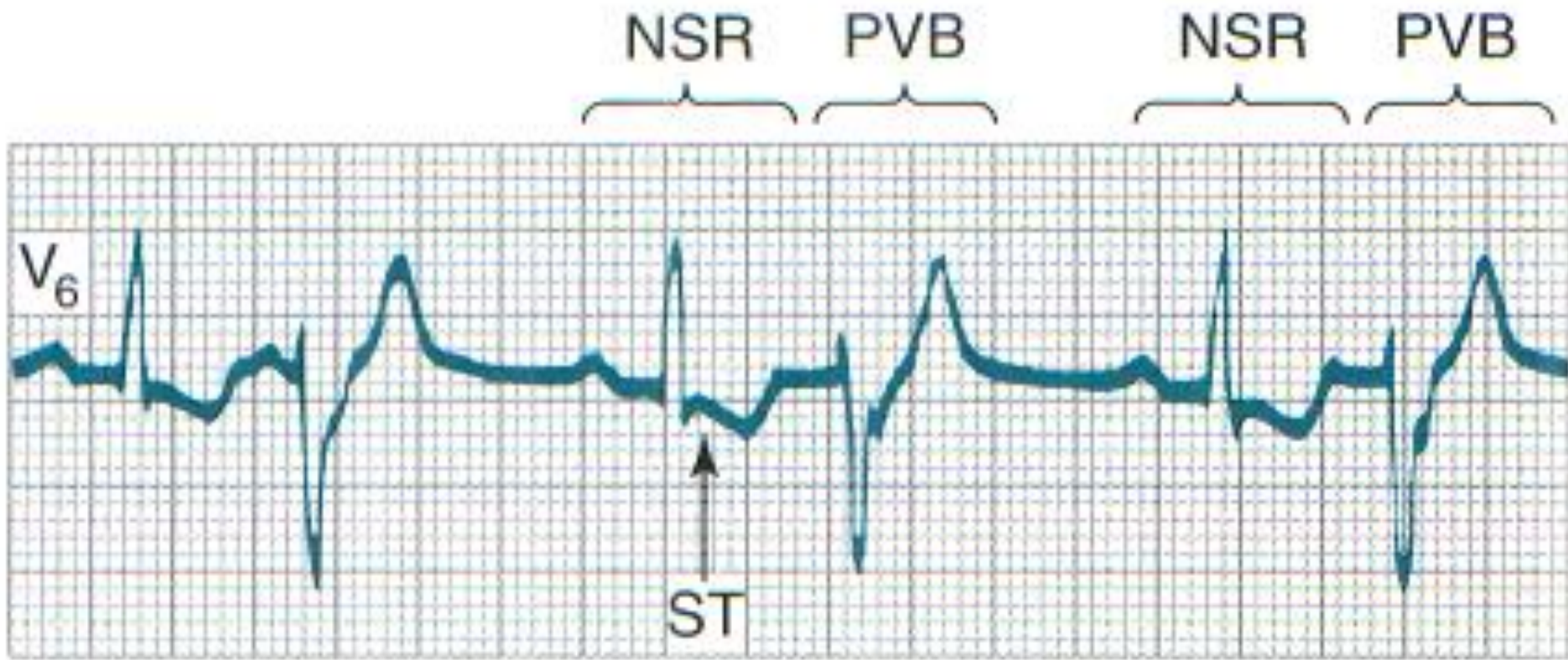
治療濃度の2倍で中毒



コントロール(点線)

DADによるトリガー活動

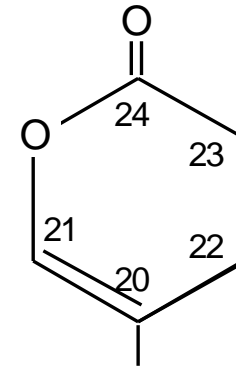
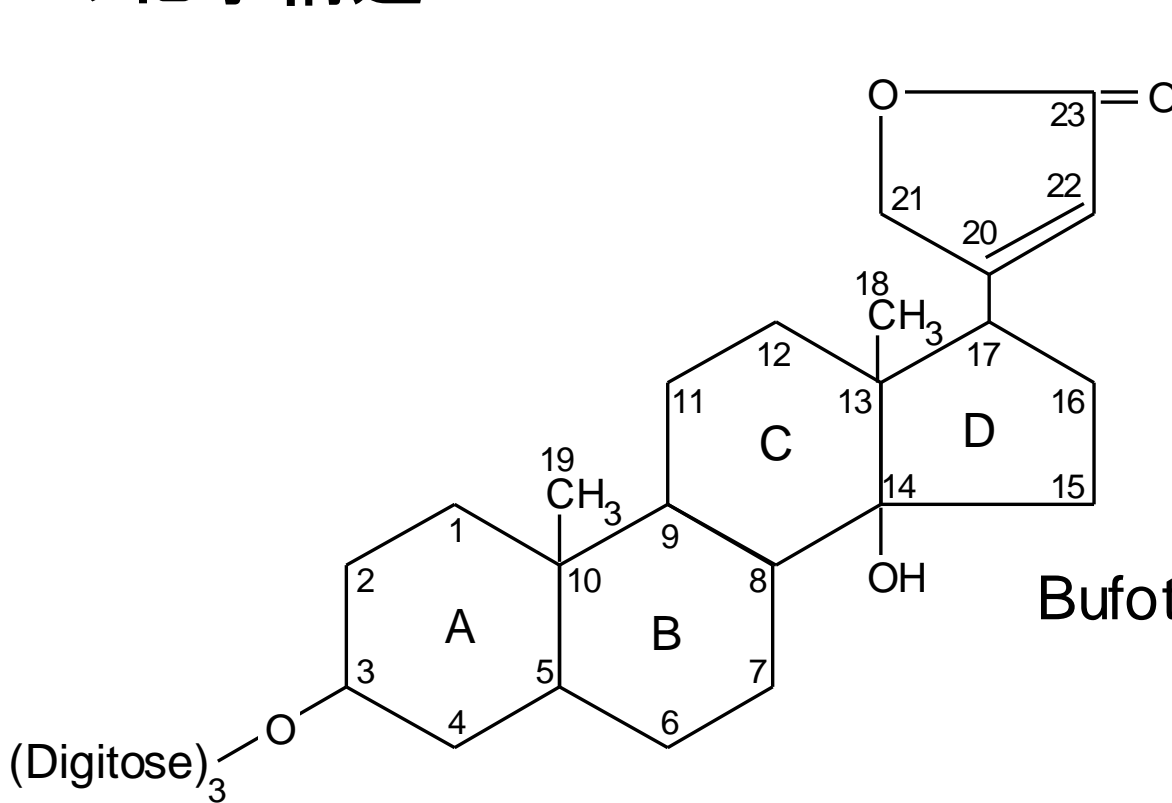




盆状降下

Figure 13-5. Electrocardiographic record showing digitalis-induced **bigeminy**. The complexes marked NSR are normal sinus rhythm beats; an inverted T wave and depressed ST segment are present. The complexes marked PVB are premature ventricular beats.

強心配糖体 (ジギトキシン、ブフォトキシン) の化学構造



Steroid (16-Actyloxy)

Bufadienolide

Bufotoxin = Suberoylarginine
+ Bufadienolide

救心[®] の成分

Digitoxin = Tri-digitoxose + Digitoxigenin

Digitoxigenin = Steroid + Lactone
(Aglycone)

強心配糖体、ジギタリス

薬理・有害作用 p147

1) 心臓作用(直接作用)

- a) 陽性変力作用 **positive inotropic**
- b) 活動電位持続時間(APD)の短縮
- c) Ca過負荷(Ca^{2+} overload)
- d) 房室ブロック AV block; **negative dromotropic**

強心配糖体、ジギタリス

薬理・有害作用 p147

2) 心臓作用(自律神経を介する間接作用)

3) 血管作用

直接作用と代償機構を介する間接作用

4) その他の臓器に対する作用

消化器

視覚

精神神経系

e. 電解質異常と ジギタリスの相互作用 p147

- 1) 低カリウム (K) 血症
- 2) 高カリウム (K) 血症
- 3) 高カルシウム (Ca) 血症
- 4) 低マグネシウム (Mg) 血症

どのような利尿薬があるか？

Spirolactone (p.142, 166-167)

ANP

治療 p148

ジギタリス中毒とその対応

1) うっ血性心不全

2) 不整脈（心房粗動→心房細動）

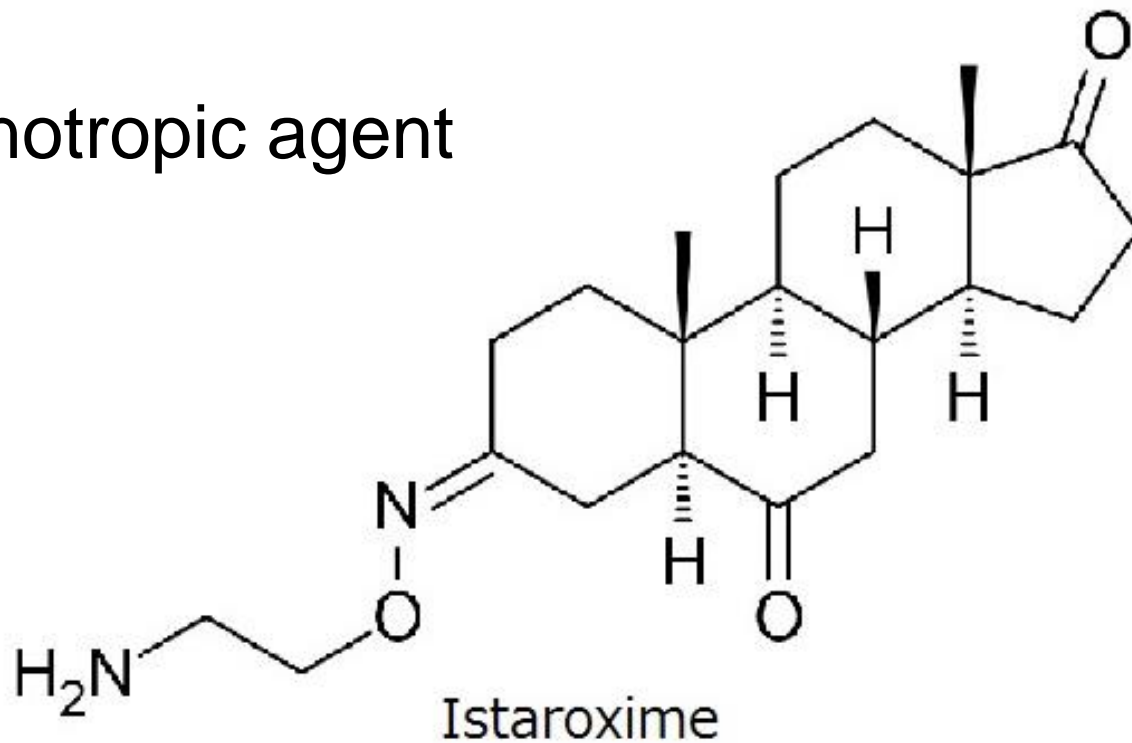
二段脈や徐拍（脈） [迷走神経, ACh]

重篤なのは多源性心室性期外収縮から心室
頻脈、心室細動（:死）

K⁺

抗不整脈薬

Iuso-inotropic agent



Na pump inhibitor + SRCa pump activator

ジギタリスで問題となる弛緩期の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇をもたらさずに, Caトランジェントの増加と陽性変力作用を示す。DADが生じにくい。さらに弛緩亢進効果ももつ。

柳澤輝行:薬理的視点からみた各種強心薬の特徴. in『強心薬のさじ加減』北風政史(監修), 中外医学社, 東京, pp. 73-84, 2016年3月18日

急性心不全 その他の強心薬 図4-17

a. 交感神経アミン類

ドパミン、ドブタミン、デノパミン

b. 選択的PDE3阻害薬

アムリノン、ミルリノン、オルプリノロン、ベスナリノン

c. Ca感受性増強薬Ca sensitizer

ピモベンダン

cf. 東北大学機関リポジトリTOUR

Stimulation of β 1-adrenergic receptors

Dopamine
Dobutamine
Denopamine

↓
Gs protein coupling

↓
Activation of adenylyl cyclase

↓
Increase in cyclic AMP

**Inhibition of
cAMP PDE
(PDE3)**

↓
Activation of A kinase

↙
**Phosphorylation of
Ca²⁺ channels**

↓
**Phosphorylation of
phospholamban**

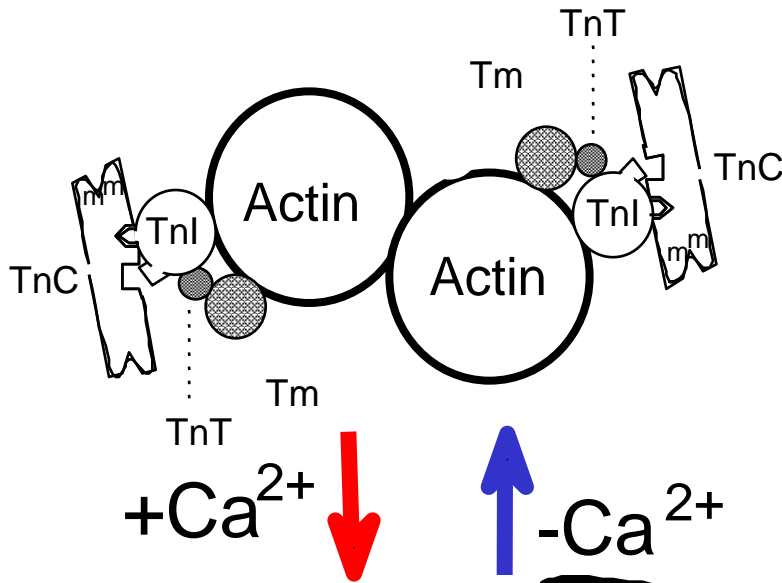
↘
**Phosphorylation of
Troponin I**

↓
**Positive chronotropic
& dromotropic**

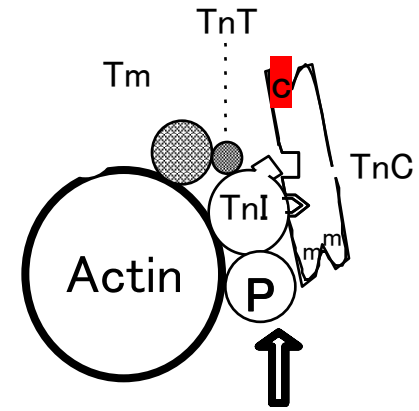
↘
Positive inotropic

↓
Positive lusitropic

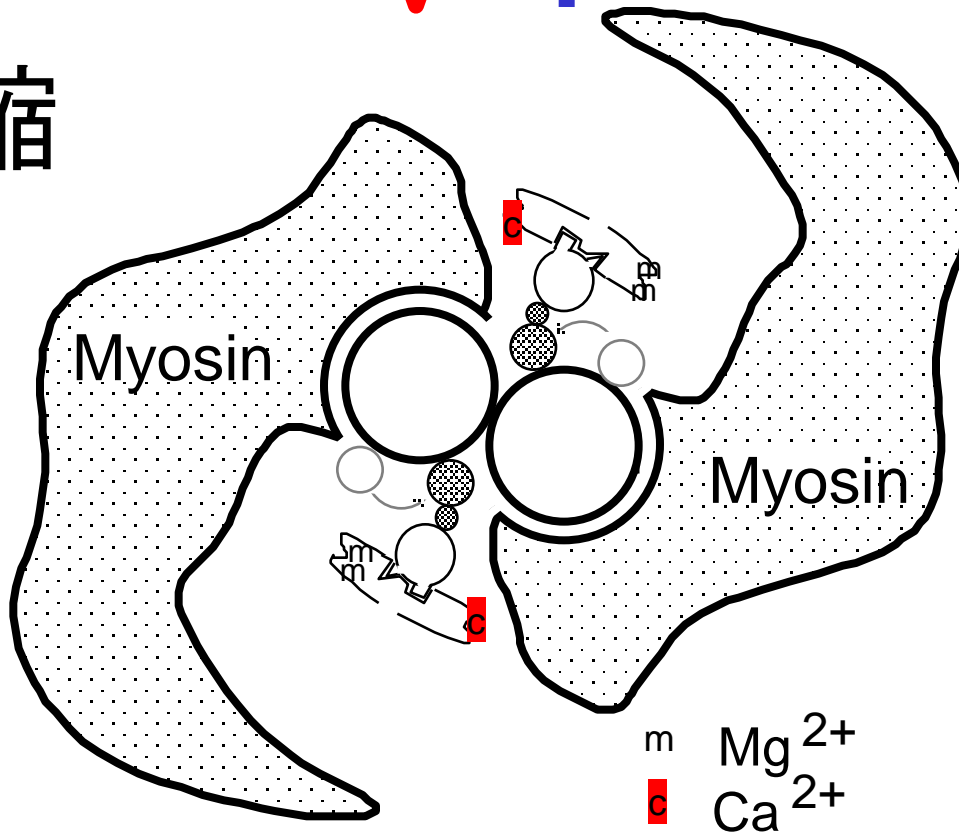
弛緩



cAMP → A kinase

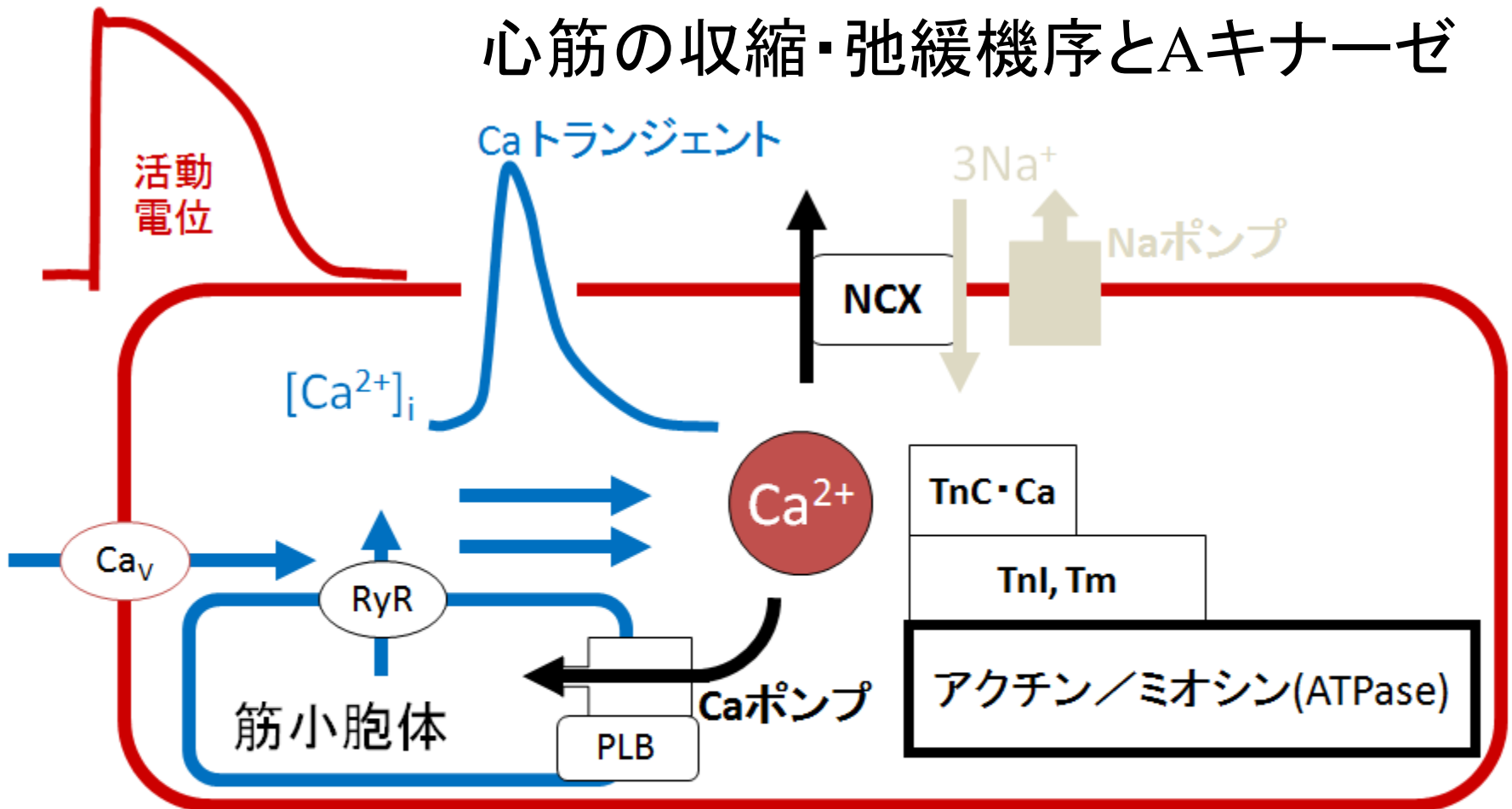


収縮



Ca感受性低下
速い弛緩速度
弛緩不全
に有用

心筋の収縮・弛緩機序とAキナーゼ



(-P: Aキナーゼによるリン酸化、機能変化)

Ca_v: 電位依存性L型Ca²⁺チャネル -P (Ca²⁺流入↑、[Ca²⁺]_i↑)

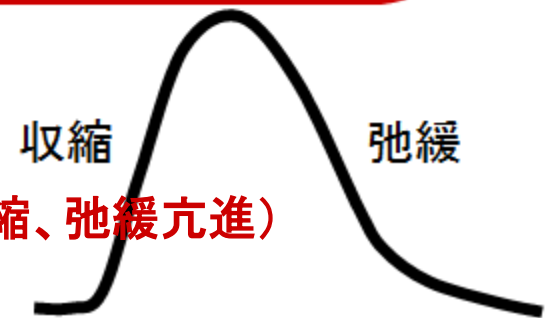
NCX: Na/Ca交換体

PLB: ホスホランバン -P (SR Caポンプ機能↑、Caトランジェント短縮、弛緩亢進)

RyR: Ca²⁺遊離チャネル -P (Ca²⁺遊離↑、[Ca²⁺]_i↑)

Tm: トロポミオシン

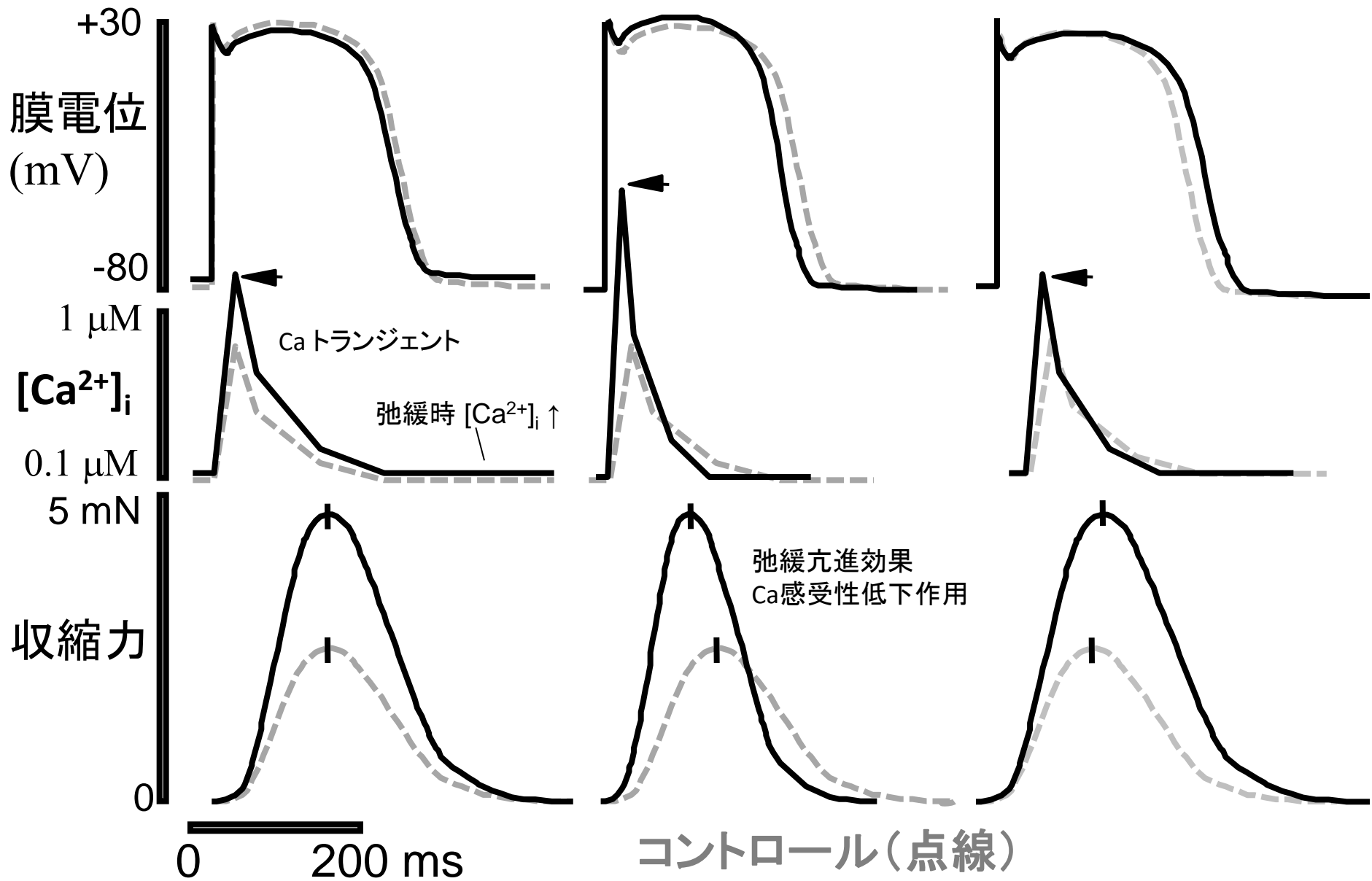
Tn: トロポニン, トロポニン -P (Ca感受性低下、弛緩亢進)



ジギタリス

ドブタミン

ピモベンダン



ジギタリス

ドブタミン

ピモベンダン

酸素消費(積分収縮力2倍時)

1.5,

3.9,

1.6倍

膜
(mv)

-80
1 μ M

[Ca²⁺]_i
0.1 μ M

5 mN

収縮力

0

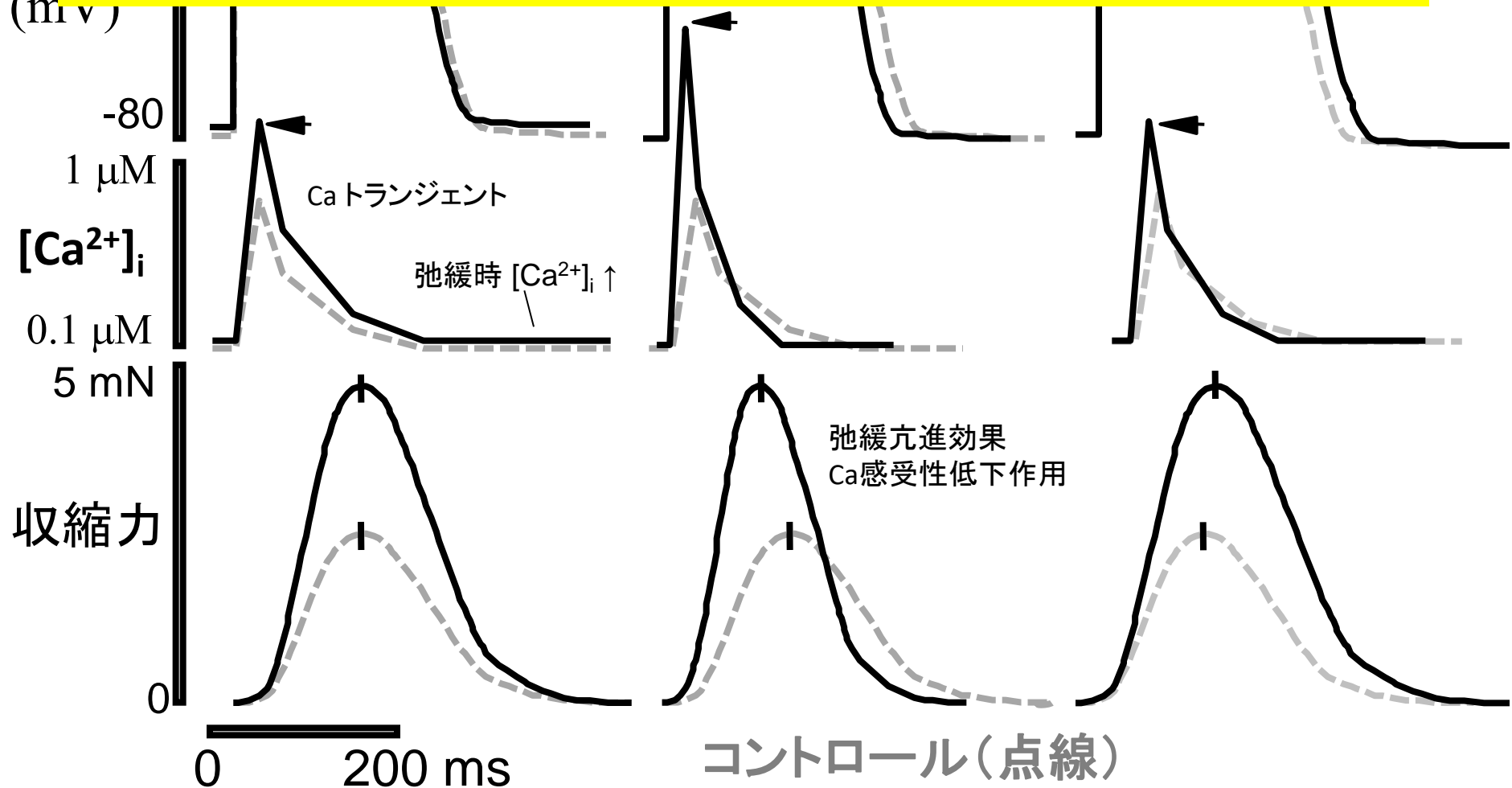
0 200 ms

コントロール(点線)

Caトランジェント

弛緩時 [Ca²⁺]_i ↑

弛緩亢進効果
Ca感受性低下作用



Heart Failure, Cardiac Dysfunction

心不全の病態生理と薬理

心不全の病態と治療原則

慢性心不全の病態に関する展開

心筋の興奮収縮連関ECC、Ca signaling

強心薬 cardiotonic agents

Catecholamines, Digitalis, Ca sensitizer

(補) PDE3阻害薬やピモベンダンの有用性

静注用心不全治療薬の特徴

収縮性 前負荷 後負荷 意義

DA	↑	↑	↑	血圧を上げる
Dobutamine	↑	↑	→	心拍出量を増やす
Milrinone	↑	↓	↓	EDPを下げ、心拍出量を増やす
hANP, Nicorandil	→	↓	↓	EDPを下げ、心拍出量を増やす

Milrinone (PDE3阻害薬) が活きる急性心不全の症例とは？

- 1) 右心不全を伴い、同時に低心拍出量が予測される患者
- 2) ドブタミンを中心に治療を開始し、ドブタミンに対する反応が不十分な患者(脱感作)
- 3) β 遮断薬使用中の患者(中断は危険)

ピモベンダン、経口投与薬、 ハイブリッド薬（Caセンサー＋PDE3阻害薬）

- ピモベンダンはそれぞれの機序が強心作用を生じ、後者の機序が弛緩亢進効果あるいは弛緩遅延の予防的効果を持っている。
- 平滑筋弛緩（後負荷軽減）作用も持つ。
- 慢性閉塞性肺疾患COPDなどの合併症を有しβ遮断薬不耐性の慢性心不全患者やβ遮断薬導入困難例，インフォームドコンセントの得られたQOLを重視する患者に用いてもよい薬物と考える。

新作用機序：心筋ミオシン活性化薬

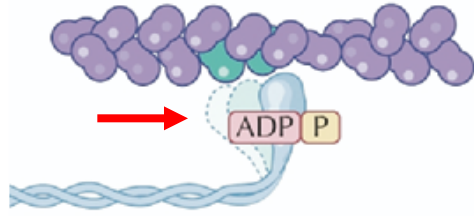


Omecamtiv mecarbil (CK-1827452)
myosin activator

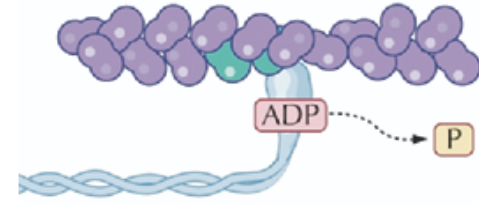
収縮力を生じる強固な結合時間を延長させる。PDE-3阻害作用をもたず，Caトランジェントや弛緩時の $[Ca^{2+}]_i$ には影響しない。この効果はcAMP上昇の機序を持つほかの強心薬で見られる催不整脈作用が少ない。総和として単位ATP消費に対して単位収縮力を高め，心筋の酸素消費の著しい上昇はない。

柳澤輝行：薬理学的視点からみた各種強心薬の特徴. in『強心薬のさじ加減』北風政史(監修)，中外医学社，東京，pp. 73-84，2016年3月18日

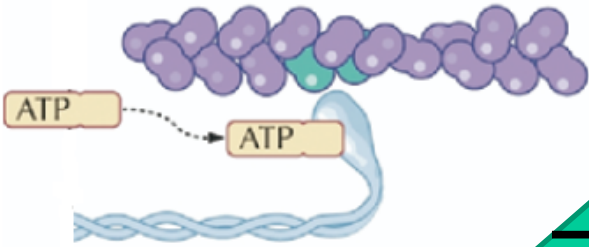
②ATP加水分解とミオシンヘッド運動



③アクチン-ミオシン弱い結合とリン酸遊離

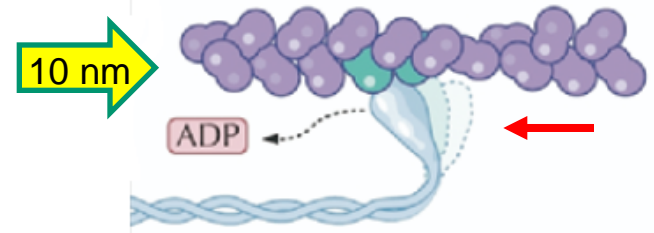


①ATPの結合とアクチンからの解離

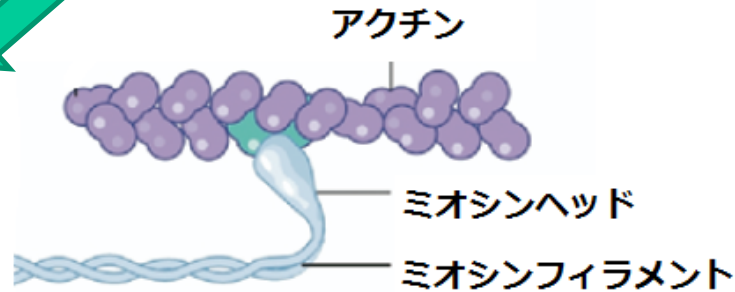


ミオシン活性化薬
omecamtiv mecarbil

④ミオシンヘッド運動とアクチン移動



収縮力発生



⑤ミオシン-アクチン強い結合(硬直)

Heart Failure, Cardiac Dysfunction

心不全の病態生理と薬理

心不全の病態と治療原則

慢性心不全の病態に関する展開

心筋の興奮収縮連関ECC、Ca signaling

強心薬 cardiotonic agents

Catecholamines, Digitalis, Ca sensitizer

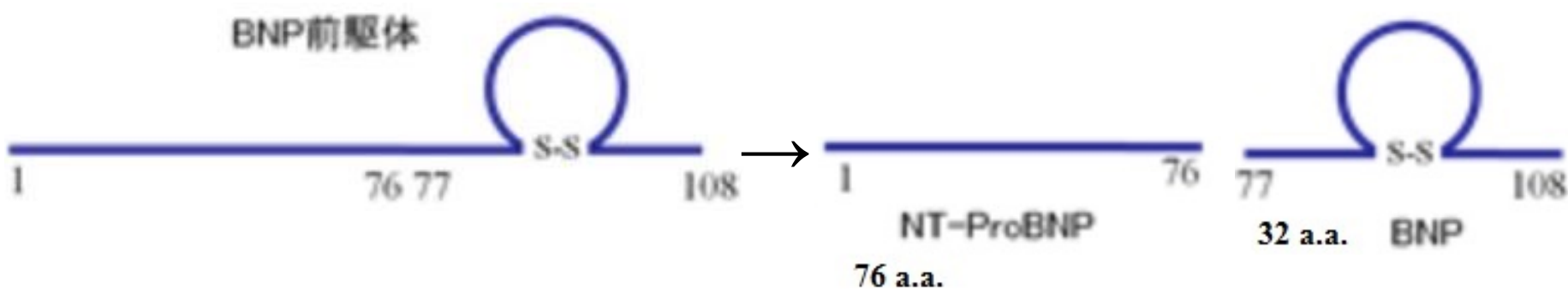
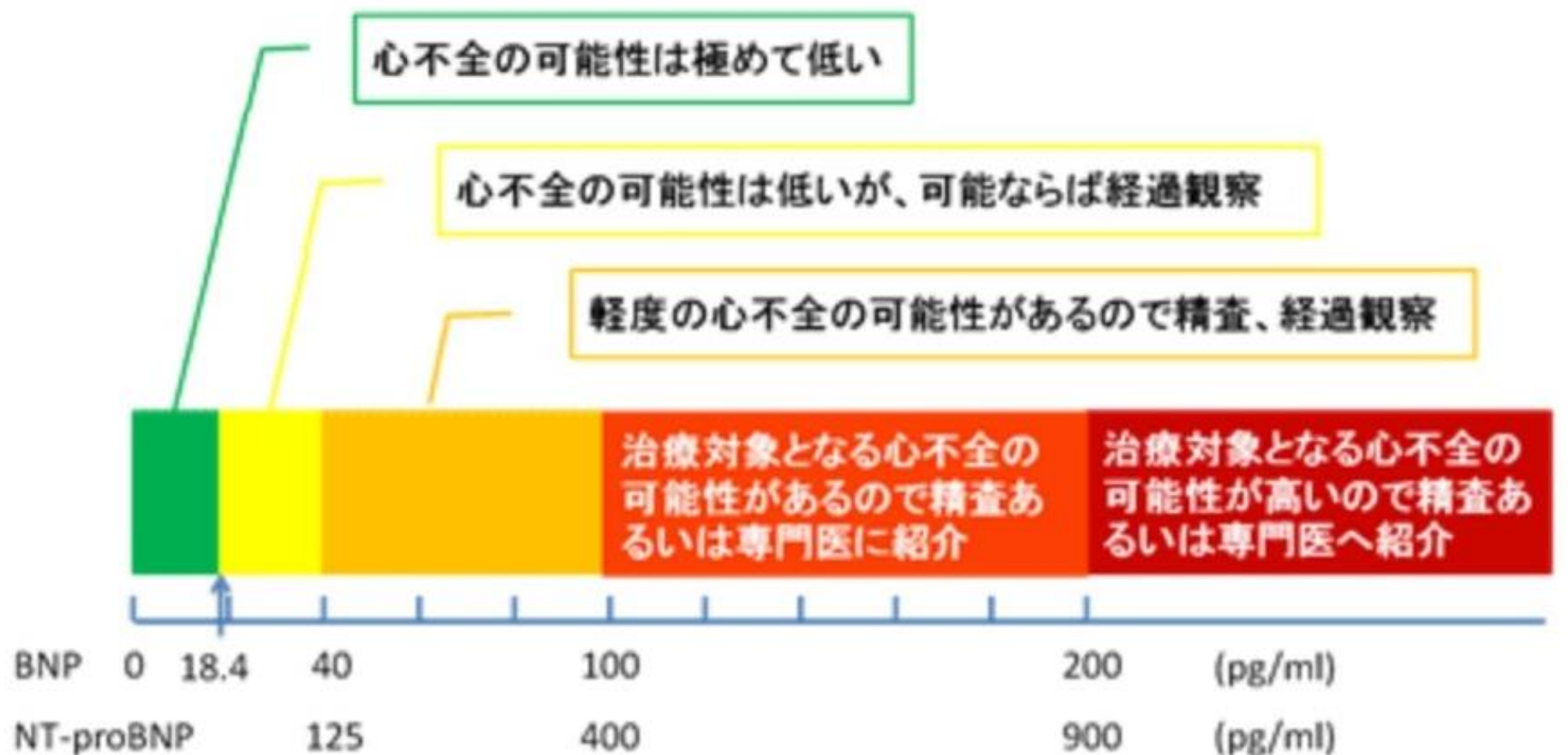
(補) PDE3阻害薬やピモベンダンの有用性

(補) バイオマーカーと非薬物療法

経口強心薬について

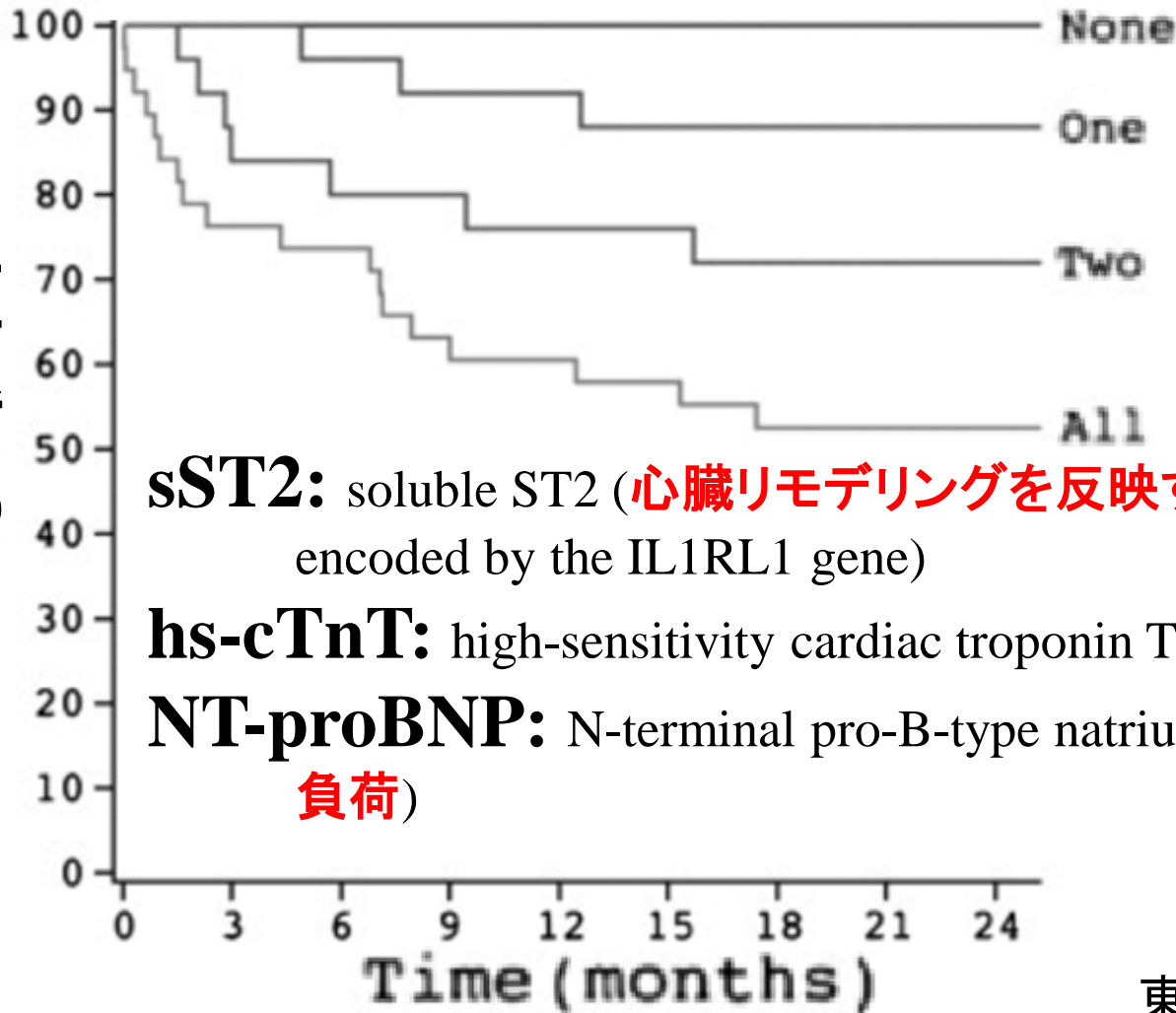
- 心不全治療薬としてジギタリスに代わる新規強心薬の研究に没頭したのは1980年代前半の自分が三十代前半であった。薬物開発がある程度成功し、臨床に登場してきたのは1980年代末であった。
- しかしながら、「たしかに心不全の症状は軽くなりQOLは向上し患者は大いに歓迎するが、残念ながら延命効果がない」と、一部を除いて顧みられなくなった。
- 高齢の慢性心不全患者数が爆発的に増加して社会と臨床医の意識が変化してきた。新規経口強心薬のニーズが高まり、その上に検査・診断法などが進歩して患者状態や病状の趨勢の把握が簡便化、適切化してきた中で、かつては評価の低かった薬物が見直されている。
- 慢性心不全の患者に対する採血で行える継時的に非侵襲的な検査として、血中BNP値の測定はすでに定着している。有望なバイオマーカーとして、...

図2 BNP, NT-proBNP値の心不全診断へのカットオフ値



3種のバイオマーカーによる慢性心不全(急性増悪)のリスク階層化; 各指標でハザード比は2.64

生存率(%)



心不全の増悪には種々の因子が関与しているので、患者に合わせた個別治療にはバイオマーカーを用いる。

sST2: soluble ST2 (心臓リモデリングを反映する炎症ストレス; encoded by the IL1RL1 gene)

hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T (心筋壊死)

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (心筋伸展
負荷)

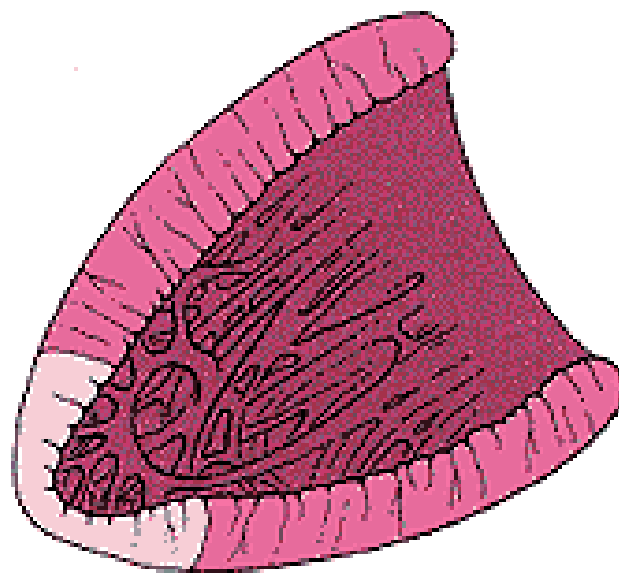
東北福祉大学機関リポジトリ

Pascual-Figal, DA et al. Eur J Heart Fail. 2011;13:718–25.

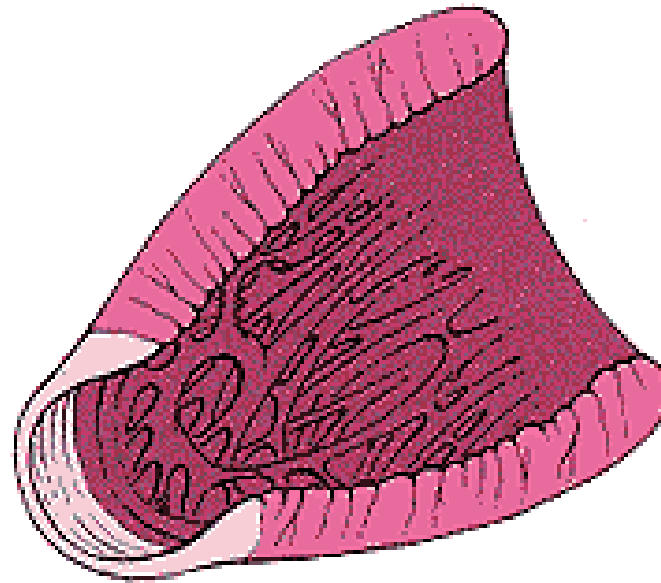
バイオマーカーなどで病態を見極めて強心薬を低用量で用いることで患者のQOLを改善できる。

- でも、自分が関与した強心薬はもはや新薬とはいええず、自分としては30年以上も待たされた感がある。
- ありがたいことに、細胞内情報伝達系や小器官の機能と病態に関する研究の進展とともに、新機序を有する有望な薬が特徴的なハイブリッド薬として登場してきている。

(柳澤輝行:薬理学的視点からみた各種強心薬の特徴
『強心薬のさじ加減』 北風政史(監修), 中外医学社, 2016年より)



Acute infarction
(hours)

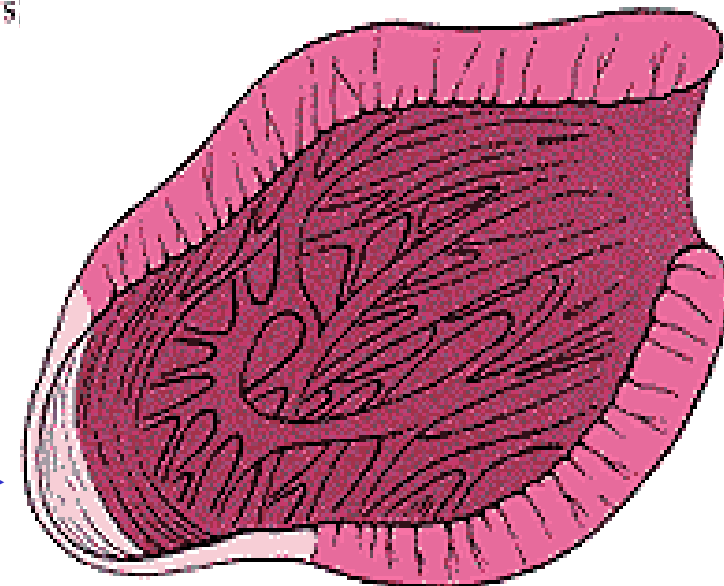


Infarct expansion
(hours to days)



Left ventricular remodeling after
myocardial infarction (MI).

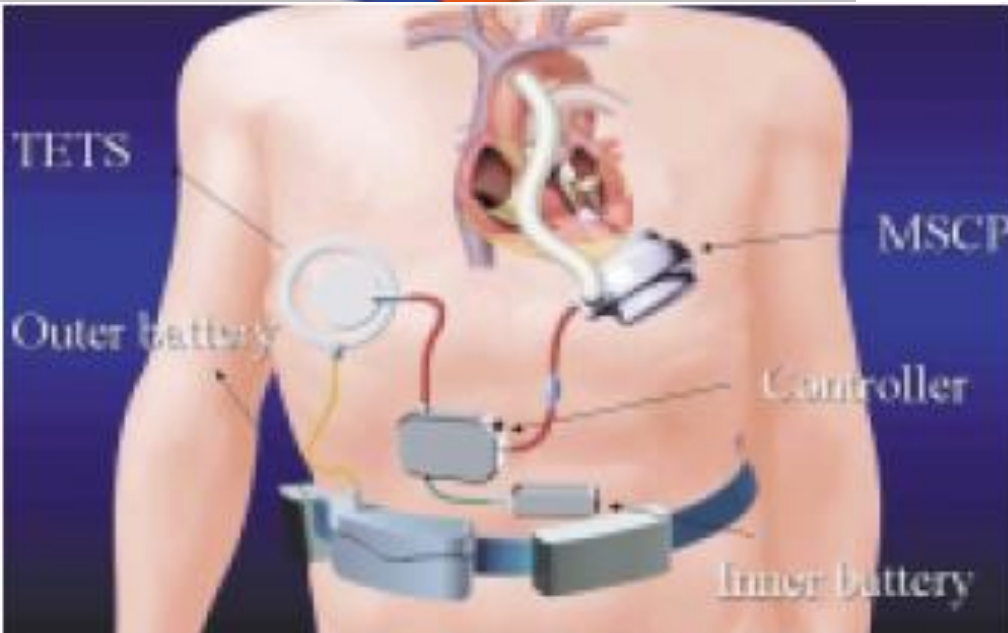
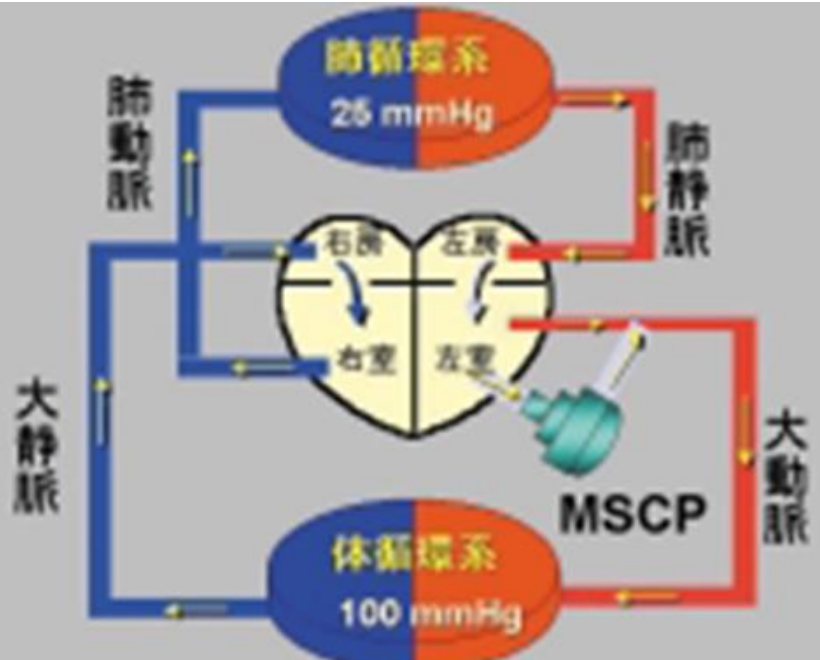
左室リモデリング手術
(Dor, Batista; Mitral Valve)

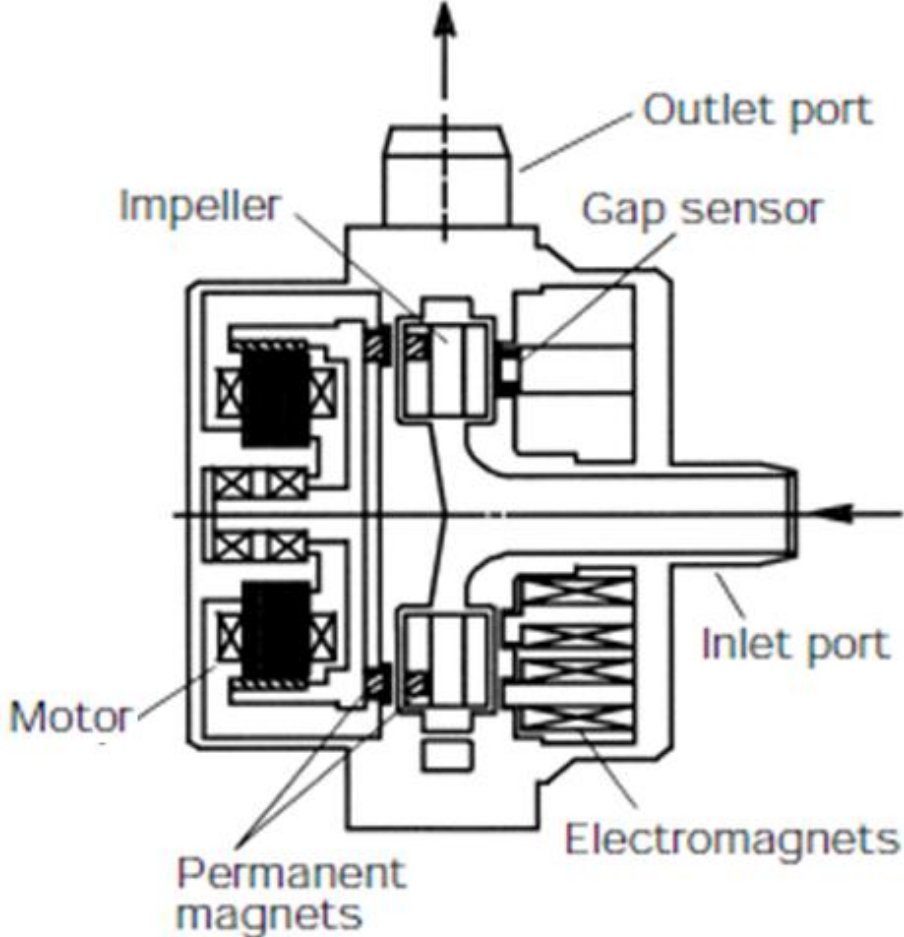


Global remodeling
(days to months)

補助人工心臓(VAS) 磁気浮上型左心補助人工心臓

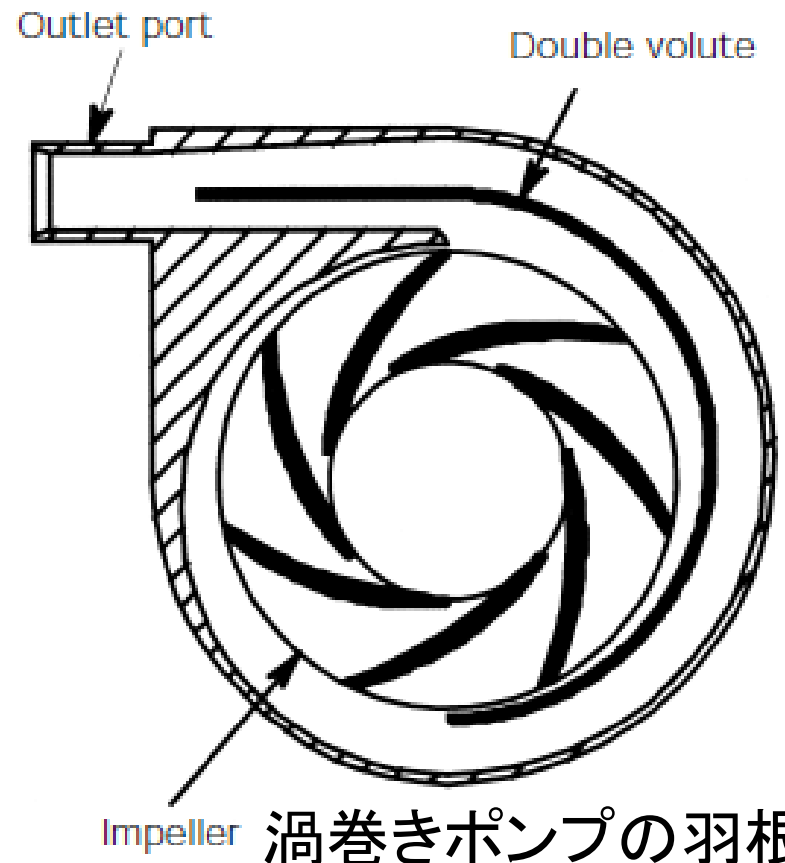
磁気浮上型遠心血液ポンプ
〈渦巻きポンプの一種〉





血液ポンプの断面図

Schematic cross section of the blood pump



渦巻きポンプの羽根車

Volute pump

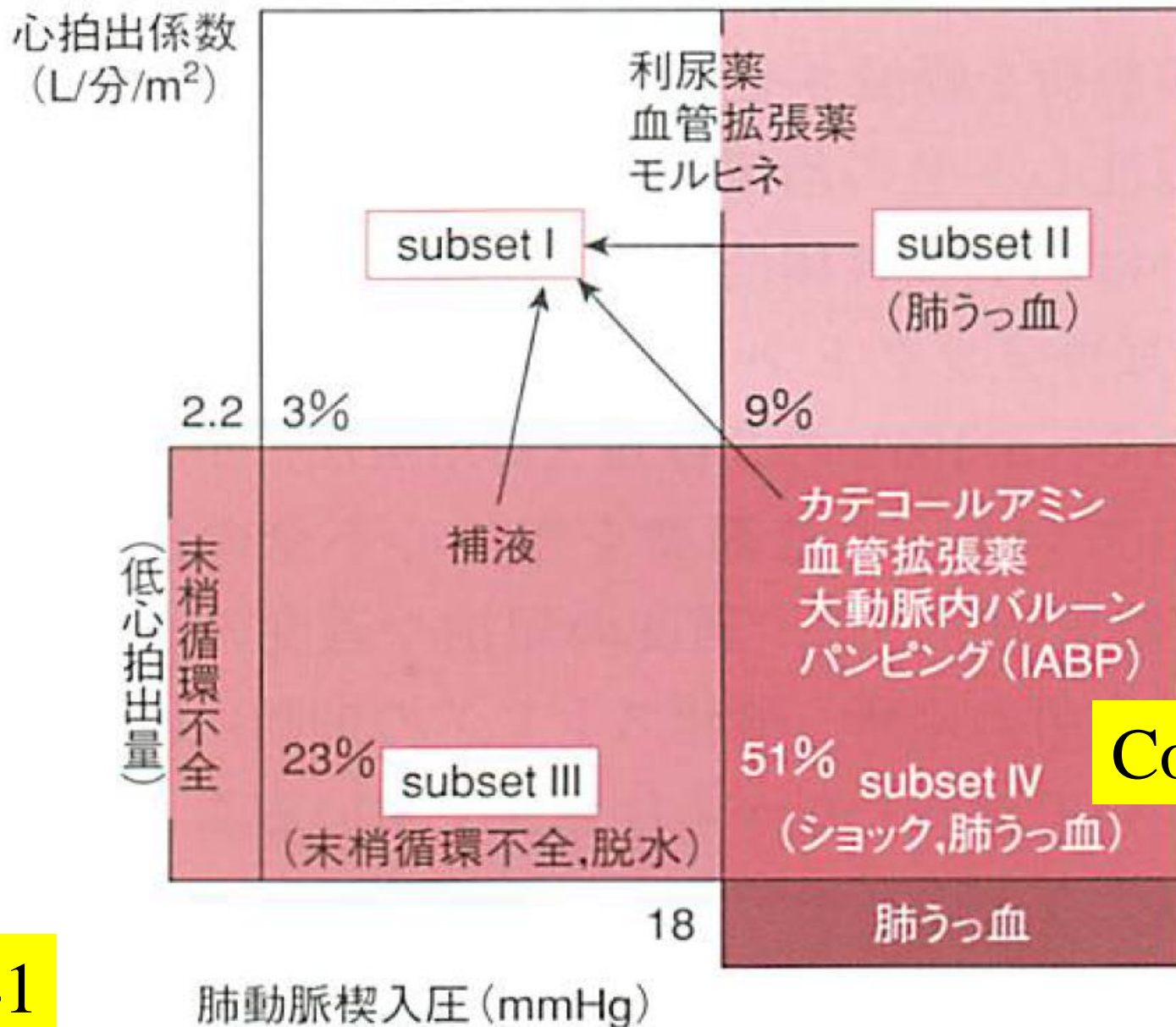
表1 ポンプの動作仕様

MSCP requirements for left ventricular assist system

	標準動作点	最大動作点
流量 (L/min.)	5	10
圧力 (mmHg)	100	150

急性心不全の治療指針 (Forresterの分類) 図4-12d

Swan-Ganzカテーテルを用いて2つのパラメーターを測定



Cold & Wet

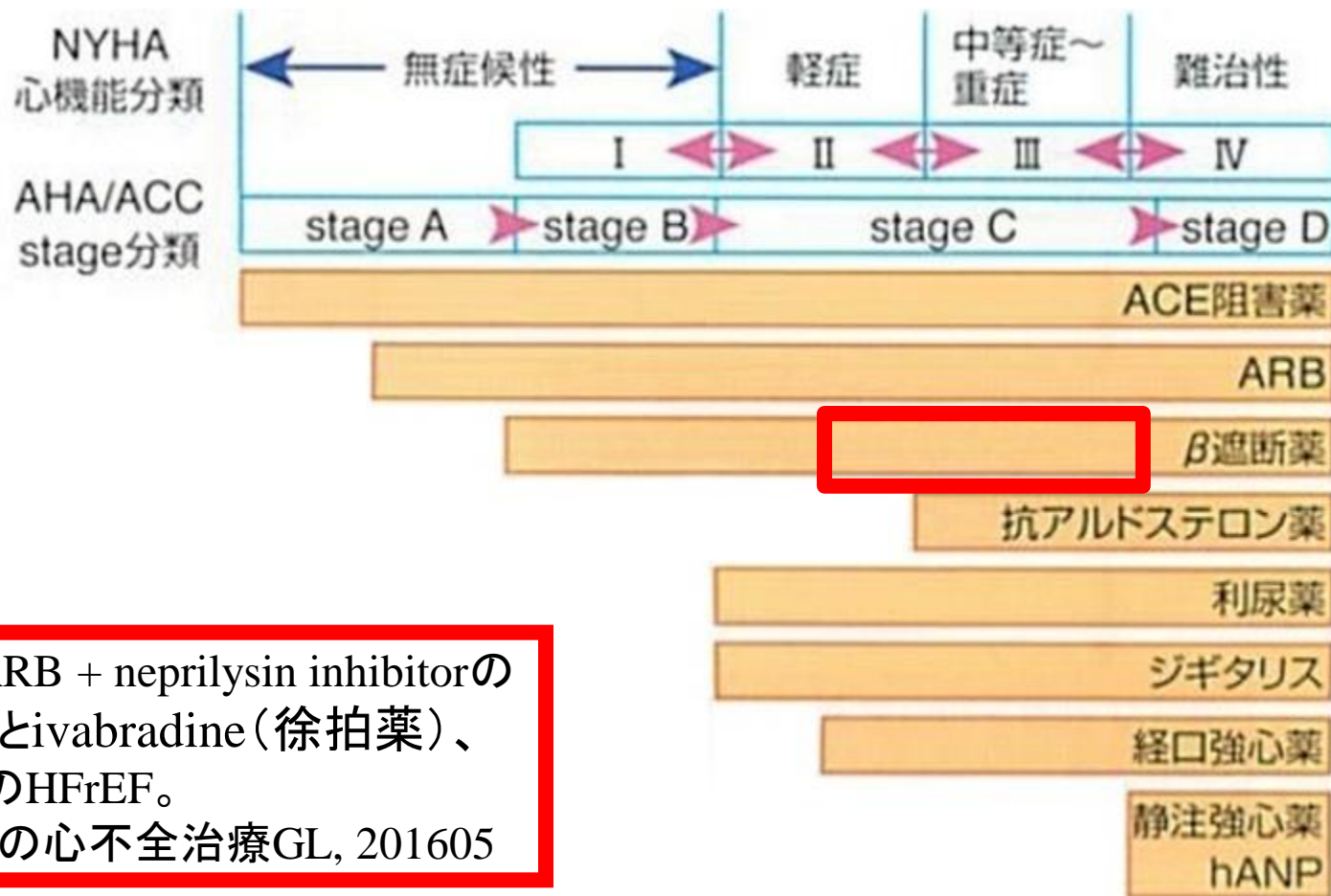
急性非代償性心不全

(ADHF: acute decompensated heart failure)

- 標準的な治療、(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、カルペリチドhANP、ニコランジルなど)
- +トルバプタンにより腎機能悪化(WRF)予防？
 - 高ナトリウム血症に注意
- 少量の高張食塩水とフロセミド投与
 - 浮腫の軽減、糸球体濾過率の改善
 - アルドステロン値低下作用
 - タンパク尿陽性患者には無効
 - 低カリウム血症注意

心不全の重症度からみた薬物治療指針

(日本循環器学会:『慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)』p.26, 図4より)



ARNI(ARB + neprilysin inhibitorの配合薬)とivabradine(徐拍薬)、Stage CのHFrEF。
米3学会の心不全治療GL, 201605

Neprilysin=ANPを分解する膜貫通型中性エンドペプチダーゼ

NYHA: ニューヨーク心臓協会, AHA: 米国心臓協会, ACC: 米国心臓病学会,
ACE: アンジオテンシン変換酵素, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬,
hANP: ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

B. ショックの治療・合併症

20200518

1. 種々の略語 ; Basic Principle

p74

Swan-Ganz catheter

2. ショックshockの病態・治療

p85

エンドトキシンショック ; 敗血症性DIC

3. 薬物ショックと麻酔薬事故

p101

4. ショックと臓器

p106

a. ショック腎 ; カリウム (K) バランス

b. ショック肺 (ARDS)

c. ストレス潰瘍



種々の略語

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

CO: cardiac output

SVR: systemic vascular resistance

RA, RV, LV: right atrium, right ventricle, left ventricle

CVP: central venous pressure

ICU monitoring: intensive care unit;

MAP: mean arterial pressure;

Hb: hemoglobin;

SaO₂: arterial oxygen saturation

CI: cardiac index

PaO₂: arterial oxygen pressure;

CNS: central nervous system;

s.c.: subcutaneously

Basic Principle:

Fluids, Pressure, Flow & Resistance

- The mechanisms by which the **HR** & **SV** can be altered → to change **CO**
- A normal functioning heart will pump out all of the blood that is returned to it from the veins.
- Therefore **Venous Return** is the prime factor in determining **Cardiac Output**, and vice versa.

循環機能を直接に左右している4因子

1) **心臓のポンプ作用**と循環系を満たしている 2) **循環血液量**および 3) **血管系の緊張** 4) **圧**である。

心拍出量（=1回心拍出量×心拍数）

血圧（=心拍出量×全末梢血管抵抗）

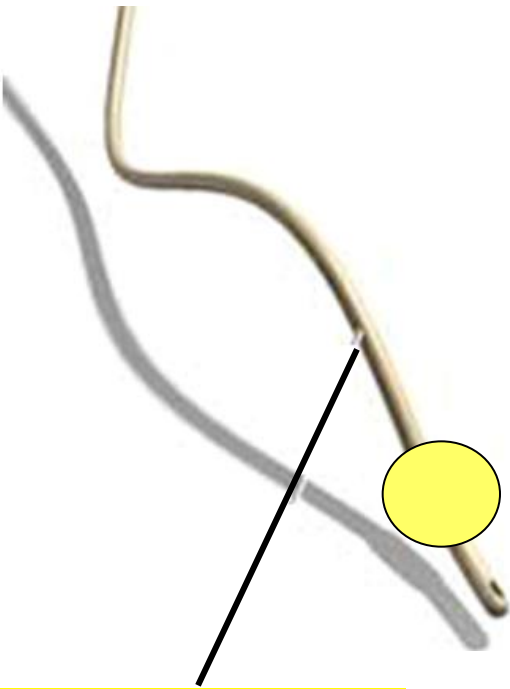
これらの4因子がどのように変化しているのかの鑑別には、**中心静脈圧**と**肺動脈楔入圧**(キツニューアツ)が重要である。これらの圧は循環血液量と右室機能(**中心静脈圧**)ならびに左室機能(**肺動脈楔入圧**)の指標となる。

TABLE 264-2 NORMAL HEMODYNAMIC PARAMETERS

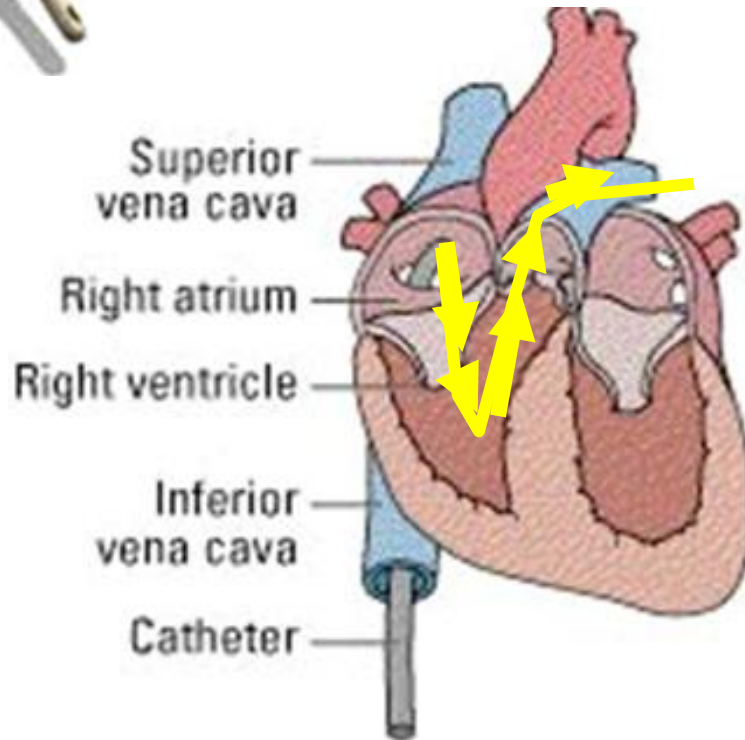
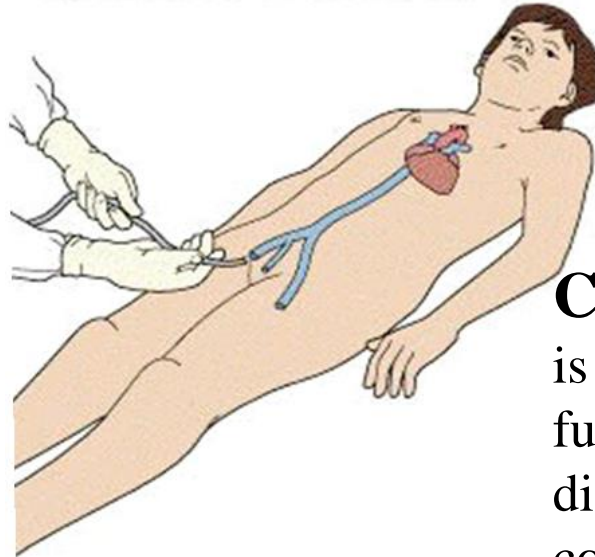
Parameter		Calculation	Normal Values
Cardiac output (CO)	○	$SV \times HR$	4–8 L/min
Cardiac index (CI)	○	CO/BSA	2.6–4.2 (L/min)/m ²
Stroke volume (SV)	○	CO/HR	50–100 mL/beat
Systemic vascular resistance (SVR)		$[(MAP - RAP)/CO] \times 80$	700–1600 dynes · s/cm ⁵
Pulmonary vascular resistance (PVR)		$[(PAP_m - PCWP)/CO] \times 80$	20–130 dynes · s/cm ⁵
Left ventricular stroke work (LVSW)		$SV(MAP - PCWP) \times 0.0136$	60–80 g-m/beat
Right ventricular stroke work (RVSW)		$SV(PAP_m - RAP)$	10–15 g-m/beat

Note: HR, heart rate; BSA, body surface area; MAP, mean arterial pressure; RAP, right atrial pressure; PAP_m, pulmonary artery pressure—mean; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

Swan-Ganz catheter Cardiac Catheterization



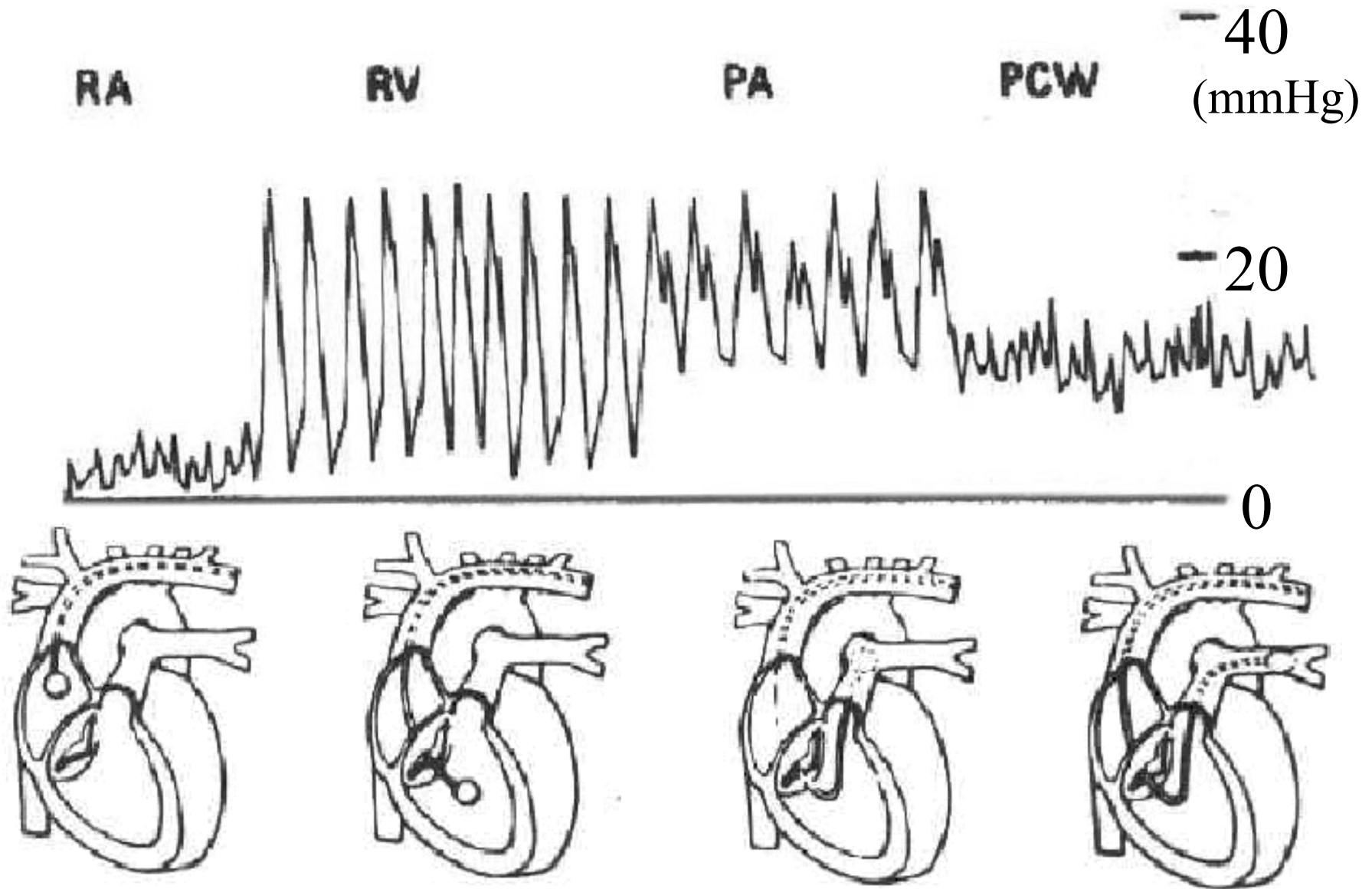
Balloon-tipped catheter on blood flow



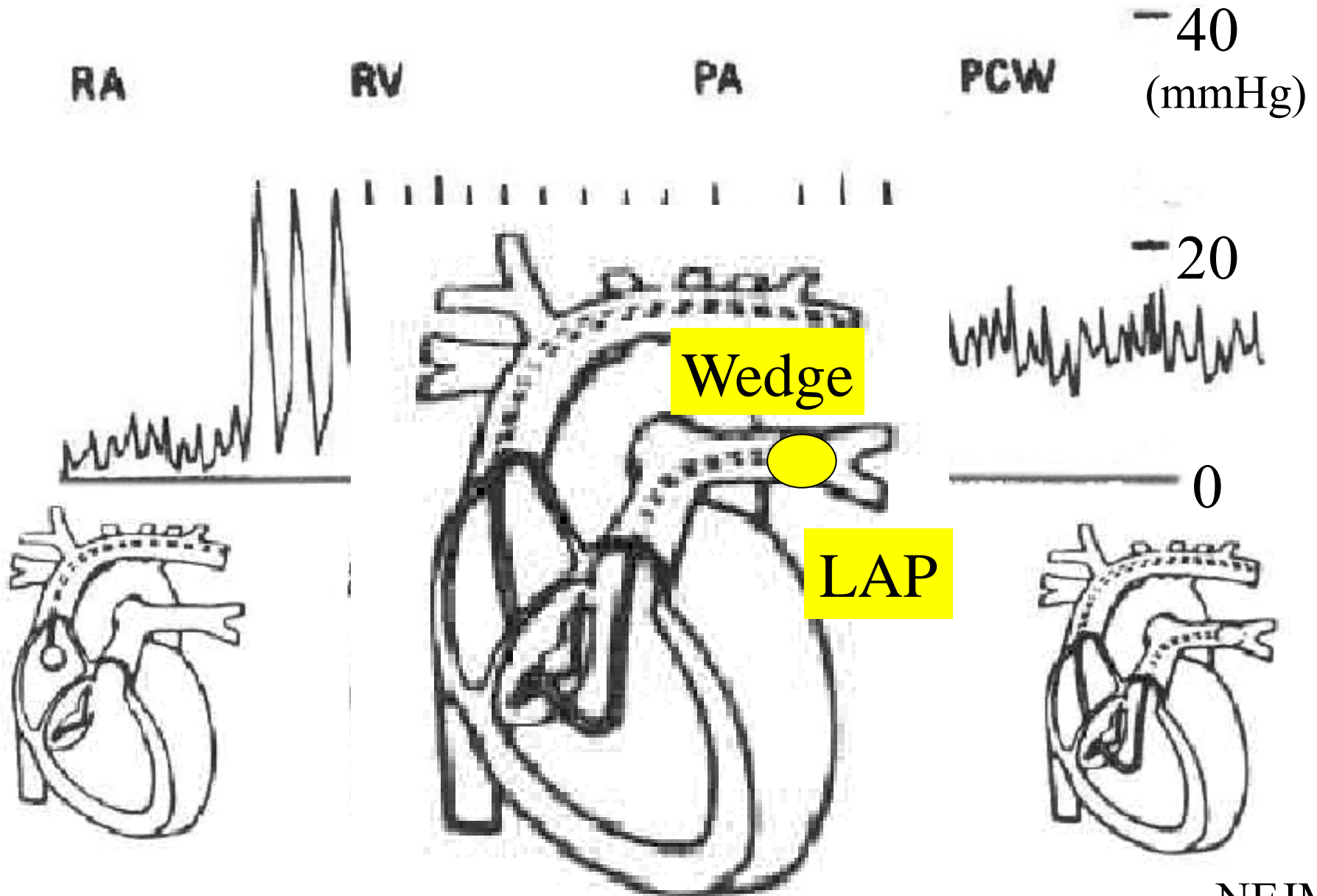
Cardiac catheterization

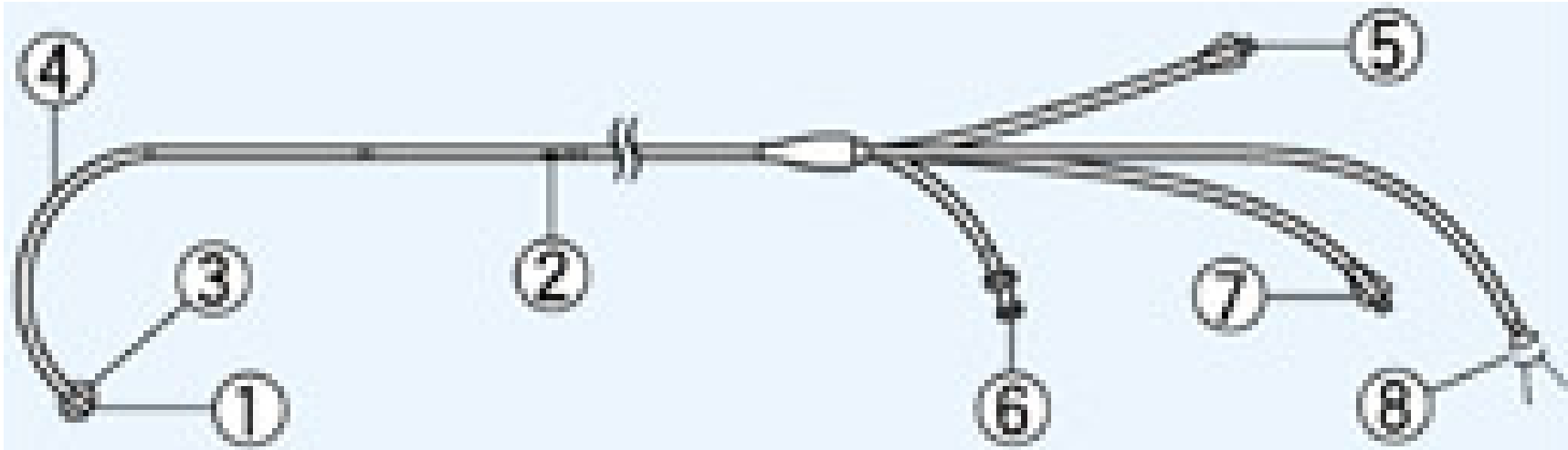
is used to study the various functions of the heart. Using different techniques, the coronary arteries can be viewed by injecting dye or opened using **balloon angioplasty**. The oxygen concentration can be measured across the valves and walls (septa) of the heart and pressures within each chamber of the heart and across the valves can be measured. The technique can even be performed in small, newborn infants.

Intracardiac pressure wave forms



Intracardiac pressure wave forms





肺動脈カテーテル pulmonary artery catheter

スワン-ガンツ・カテーテル Swan-Ganz catheter

先端孔(①), 先端から30cmの側孔(②), バルーン膨張用内腔, 熱希釈法による心拍出量測定用のサーミスターケーブルの4つの内腔からなる。中心静脈カテーテルと同様に大静脈に挿入後, バルーン(③)を膨らませ血流に乗せて肺動脈まで送り込む。右房圧, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧の測定, 心拍出量測定, 混合静脈血採血が可能である。感染の危険から留置は3~5日以内に留める。(④サーミスター, ⑤先端孔用ハブ, ⑥バルーン膨張用ハブ, ⑦側孔用ハブ, ⑧サーミスター用コネクター)

ショックの定義・病態

ショックは、大出血・心筋梗塞・敗血症などさまざまな原因で起こる。急性の全身性循環障害のため、動脈圧低下を主症状に発症し、主要臓器への有効血流が減少して組織代謝に異常を来し、エネルギー不足のために細胞機能が保てなくなり、組織や臓器の機能に障害が生じる。悪循環を適切に遮断しなければ患者が死亡する症候群である。

vicious cycles; multisystem hypoperfusion

Impaired perfusion is responsible for cellular injury which causes **maldistribution of blood flow**, further compromising cellular perfusion →

{if the process is not interrupted}

→ → multiple organ failure

→ → the death of the patient.

Shock-induced vicious cycles

Diffuse bystander cell injury/
multiple organ dysfunction
syndrome (MODS)

サイトカインストーム

Proinflammatory phenotype/
inflammatory mediators

Innate immune
activation

Cell damage/damage
associated molecular
patterns (DAMPs)

Hemorrhage
Capillary leak

Hypovolemia

Interstitial edema
↓ Cardiac compliance

↓ Cardiac output
hypoperfusion

Apoptosis/
organ injury

Hypoxia

Dysregulated sympathetic/
neuroendocrine activation
Endothelial cell activation/damage

Microvascular stasis/
thrombosis

Fibrinolysis/
reperfusion

Consumptive
coagulopathy

shockの分類

- ①血液分布異常性ショックdistributive shock: 感染性ショック, アナフィラキシー・ショック, 神経原性ショック
- ②循環血液量減少性ショックhypovolemic shock: 出血性ショック, 体液喪失
- ③心原性ショックcardiogenic shock: 心筋性(心筋梗塞, 拡張型心筋症), 機械性(僧帽弁閉鎖不全症, 心室瘤, 心室中隔欠損症, 大動脈弁狭窄症), 不整脈
- ④心外閉塞・拘束性ショックobstructive shock(圧迫性心原性ショック): 心タンポナーデ, 収縮性心膜炎, 重症肺塞栓症, 緊張性気胸

■ 正常

循環血液量
と
右室機能
(中心静脈圧)

組織灌流

体血管抵抗
afterload

中心静脈圧
(cmH₂O)
CVP

容量血管

尿量

抵抗血管
心拍出量

動脈血圧

(mmHg)

肺動脈楔入圧

左房圧

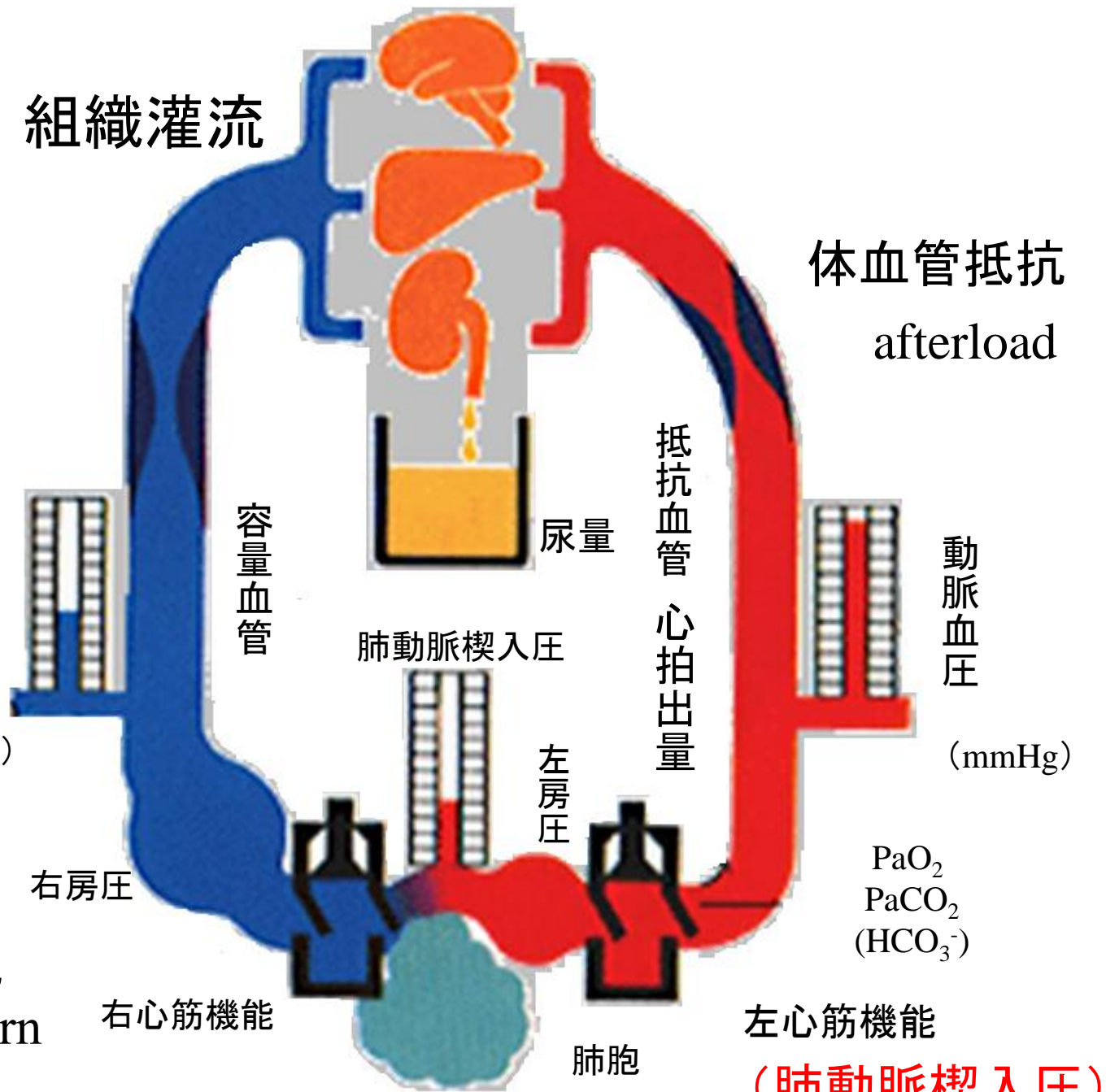
PaO₂
PaCO₂
(HCO₃⁻)

静脈還流
venous return

右心筋機能

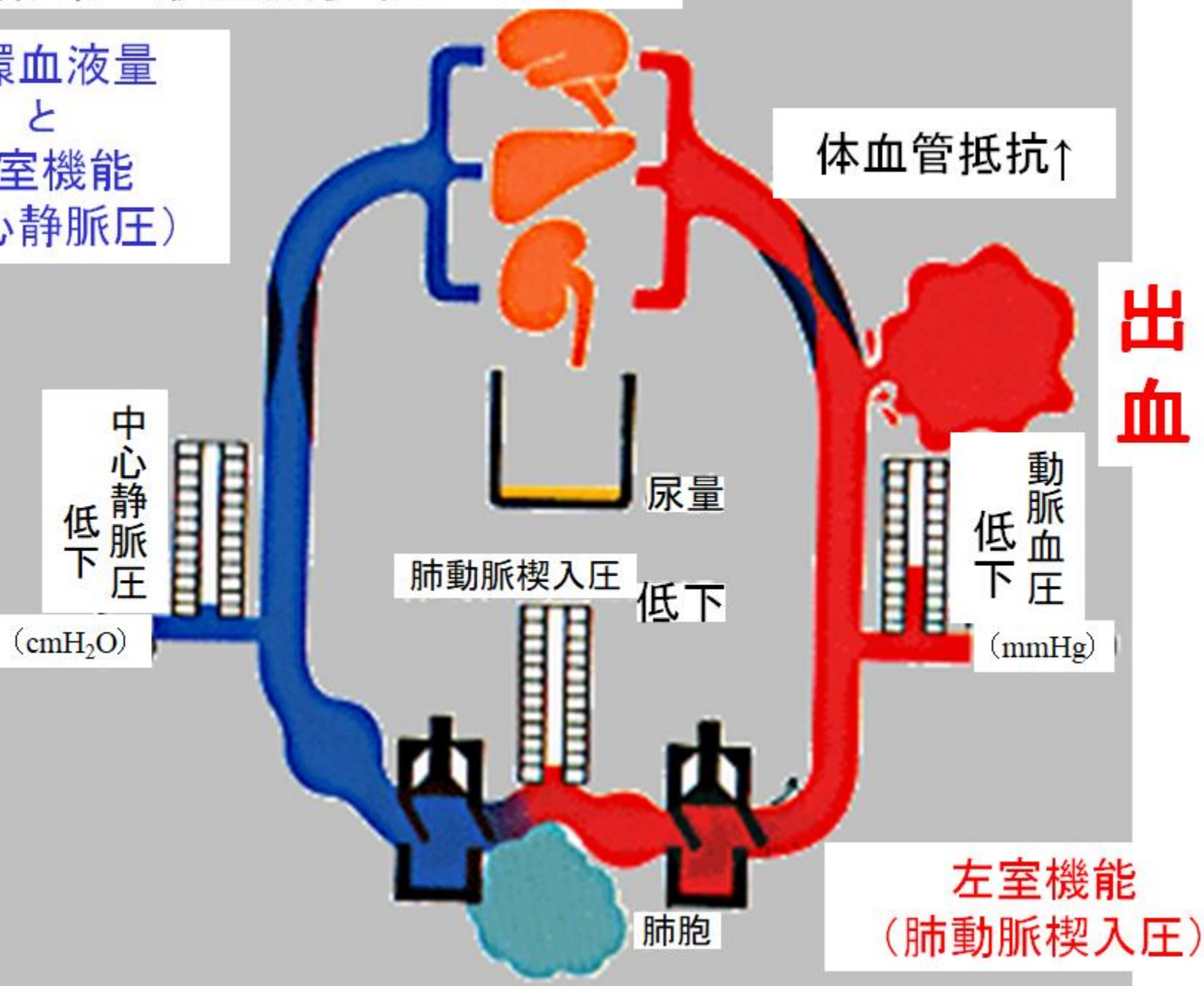
左心筋機能

(肺動脈楔入圧)



■ 循環血液量減少性ショック

循環血液量
と
右室機能
(中心静脈圧)



循環血液量減少性ショック hypovolemic shock

何らかの理由により循環血液量が著しく減少したために生じる急性循環不全。循環血液量減少の原因としては、出血が最も多い(出血性ショック)が、そのほかに体液喪失によるものとして、血管壁透過性亢進(広範囲熱傷, 熱中症, 急性膀胱炎, 特発性全身性毛細管漏出症候群 idiopathic systemic capillary leak syndrome など), 脱水(食中毒などによる下痢・嘔吐, 血液透析時の急激な除水, 尿崩症など)などがある。

前負荷減少による1回心拍出量の減少, 心拍数の増加, 脈圧の狭小化, 末梢血管抵抗の上昇を特徴とする。

進行すると心拍出量(=1回心拍出量×心拍数)さらに血圧(=心拍出量×全末梢血管抵抗)が低下し,

典型的なショック症状(冷たく蒼白な皮膚, 冷汗, 口唇のチアノーゼ, 呼吸促迫, 乏尿など)を呈する。

出血では血液は希釈(代償および輸液療法により)されるが, 血管壁透過性亢進・脱水では血液は濃縮される。

■ 心臓[原]性ショック

循環血液量
と
右室機能
(中心静脈圧)

中心静脈圧
上昇
(cmH₂O)

体血管抵抗↑

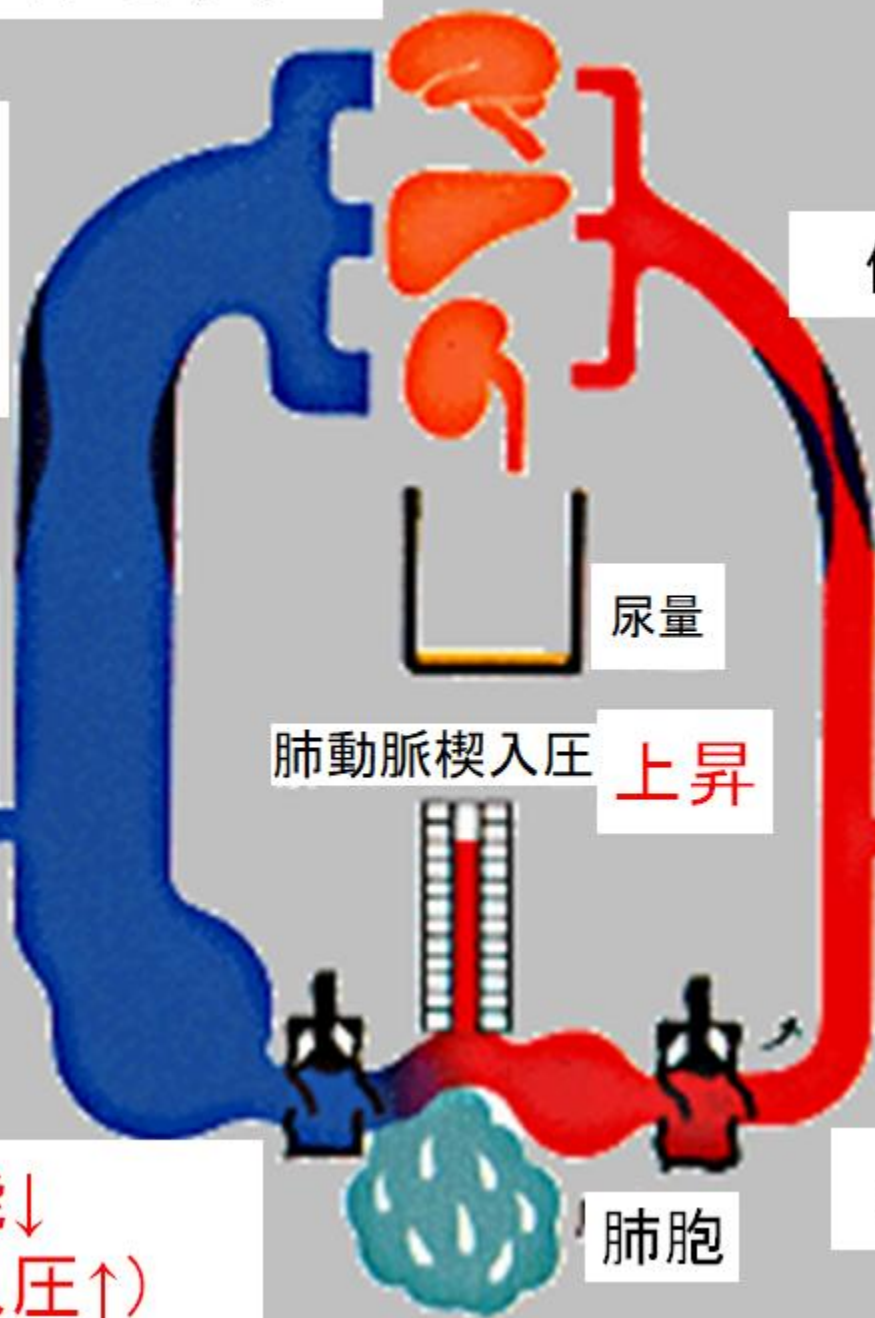
尿量

肺動脈楔入圧 上昇

動脈血圧
低下
(mmHg)

左室機能↓
(肺動脈楔入圧↑)

心拍出量↓



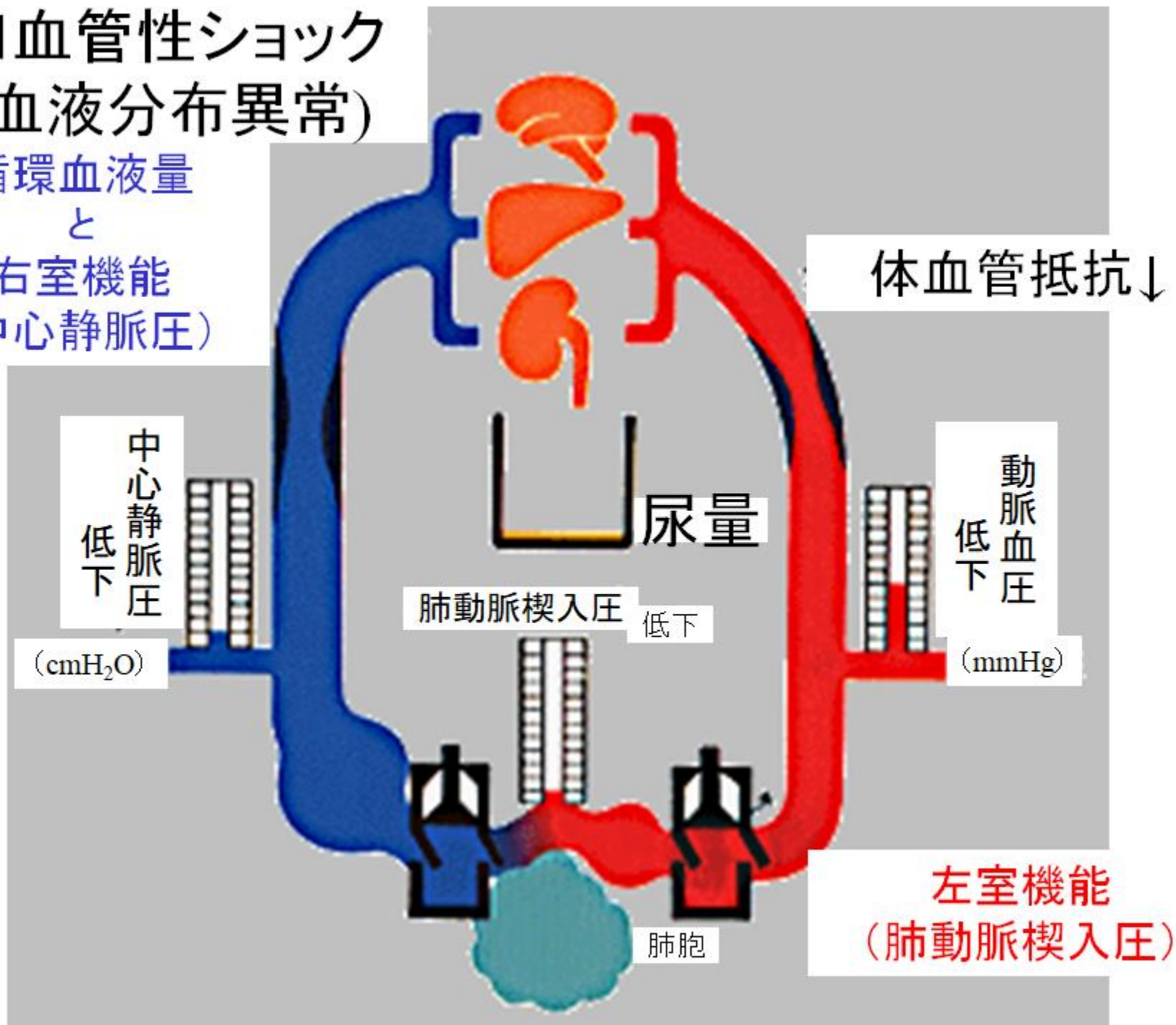
心原性ショック cardiogenic shock

急激な心ポンプ機能低下によって起こる末梢臓器・組織の灌流不全の病態。基礎疾患によって、広範囲の急性心筋梗塞、重症心筋炎、急性弁不全などによる**駆出不全型**と、急性心タンポナーデや緊張性気胸などによる**充満不全型**に分類できる。心拍出量の減少により血圧が下降し、さらに末梢組織への血液灌流が障害され**乳酸アシドーシス**を生じる。しかし出血性ショックと異なり、心臓ショックではうっ血を伴う。臨床的には低血圧、頻脈、蒼白、冷汗、末梢のチアノーゼ、意識混濁、乏尿など心拍出量の低下に基づく症状と、肺うっ血による呼吸困難を呈する。短時間では原因治療は困難な場合が多く、不可逆性ショックへと進展しやすい。

心筋梗塞による心原性ショックの死亡率は高く、薬物療法に加えて、循環補助法(大動脈内バルーンパンピング法、経皮的心肺補助装置、補助人工心臓)や再疎通療法(冠状動脈内血栓融解療法、経皮的冠状動脈形成術)が試みられている。

■血管性ショック (血液分布異常)

循環血液量
と
右室機能
(中心静脈圧)



体血管抵抗↓

中心静脈圧
低下

(cmH₂O)

肺動脈楔入圧

低下

動脈血圧
低下

(mmHg)

肺胞

左室機能
(肺動脈楔入圧)

アナフィラキシー anaphylaxis

[Greek, ana- 再びの、過剰な + (pro)phylaxis 予防]

特定の物質によって惹起されるIgE抗体を介したI型アレルギー反応(即時型アレルギー反応)で生じる重篤な病態をいう。

全身性蕁麻疹, 循環不全, 気道狭窄が起こる。さらに血圧低下, チアノーゼ, 意識障害に陥ればアナフィラキシー・ショック(anaphylactic shock)となる。

全身性に発症するので全身アナフィラキシーと呼ばれるが, 同じ反応でも局所に局限している場合は局所アナフィラキシーという。

抗生物質, 造影剤, 異種抗血清, ホルモン, 非ステロイド系抗炎症薬, 吸入アレルギーワクチン, ハチ毒, 蛇毒, エビやカニなどの食物, 運動, 寒冷などが原因となる。

抗原に対するIgE抗体が産生され抗原の再侵入によって活性化された肥満細胞, 好塩基球が, ヒスタミン, ロイコトリエンなどの炎症性ケミカル・メディエーターを遊離し生じる。(参照 教科書 図 6-1)

アナフィラキシーに類似するがIgE抗体を介さない反応にアナフィラキシー様反応(anaphylactoid reaction)がある。

アドレナリン(エピネフリン)静注が治療の第一選択であり, 気道確保, 血圧維持などが必要となる。

感染性ショック infectious shock

敗血症，菌血症，膿瘍などの重症感染症により発生する急性循環不全。

原因として，消化管穿孔，急性胆管炎などの感染症，術後感染症，外傷，熱傷後感染などがある。

感染性ショックの発生には細菌由来の毒素，あるいは産生する種々の病原因子が関与している。

グラム陰性桿菌のエンドキシンは，感染性ショックの重要な病因物質である。

感染性ショックにおける循環障害と臓器障害の発生には体内で活性化されるサイトカイン(腫瘍壊死因子(TNF)，インターロイキン1などの炎症性ケミカル・メディエーター)が関与する。過剰であれば、サイトカインストーム。

感染性ショックは循環障害，臓器不全に加え，免疫不全，栄養不全などの全身性因子が関与している。

感染性ショックの特徴的な循環動態としてはハイパーダイナミックhyperdynamic状態であり，末梢血管の拡張が著明で心拍出量は正常以上に増加する。

約40%にはエンドキシンにより、septic cardiomyopathy(ミトコンドリア機能障害)を合併し、ドブタミン点滴を要する。(ER Dr. 野村亮介、分子薬理学で学位)

また，血小板の凝集，毛細血管壁の透過性の亢進により血漿成分の血管外移行が増加し，病態が悪化する。

TABLE 264-4 **PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS OF THE VARIOUS FORMS OF SHOCK**

Type of Shock	CVP and PCWP	Cardiac Output	Systemic Vascular Resistance	Venous O ₂ Saturation
Hypovolemic	↓	↓	↑	↓
Cardiogenic	↑	↓	↑	↓
Septic				
Hyperdynamic	↓↑	↑	↓	↑
Hypodynamic	↓↑	↓	↑	↑↓
Traumatic	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogenic	↓	↓	↓	↓
Hypoadrenal	↓↑	↓	=↓	↓

Note: CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

エンドトキシン・ショック endotoxin shock

敗血症性DIC: 全身性炎症反応症候群(SIRS)に伴う凝固障害(SIRS-associated coagulopathy; SAC)

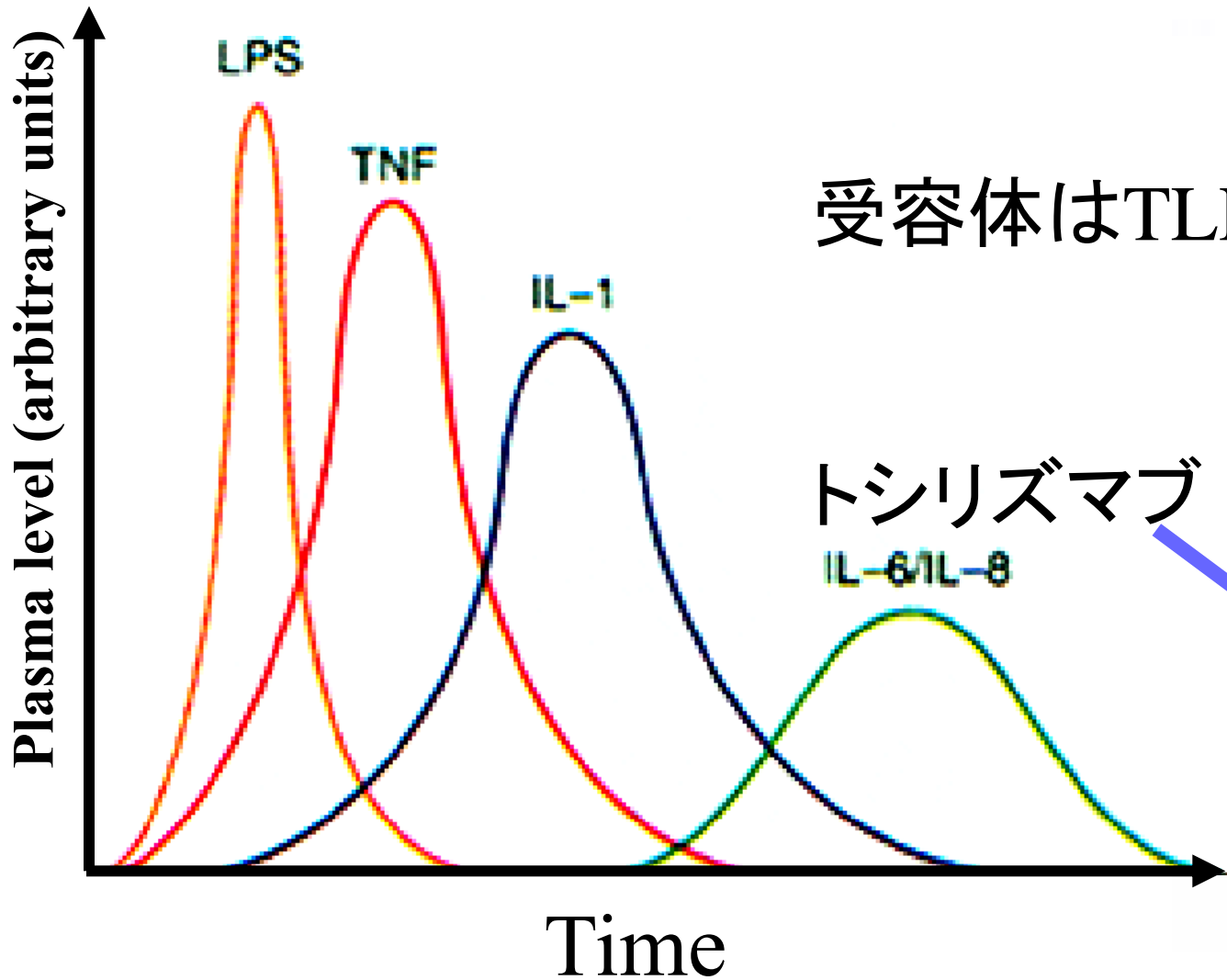
グラム陰性桿菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖類(LPS; エンドトキシン, 細菌内毒素)により引き起こされる全身性の臨床徴候。

敗血症に伴うことが多く, 悪寒戦慄, 発熱, 頻脈, 低血圧, 呼吸促迫などの症状がみられる。

LPSはリポ多糖結合蛋白質を介して単球・マクロファージを活性化し, サイトカイン(組織壊死因子(TNF- α)やインターロイキン1(IL-1), IL-6, IL-8など)のほか, プロスタグランジンなど炎症性のメディエーターを産生させる。

これらが互いに作用し合い血管内皮障害, 血管透過性亢進、敗血症性DICを来し, ショックやさらには多臓器不全を引き起こす。

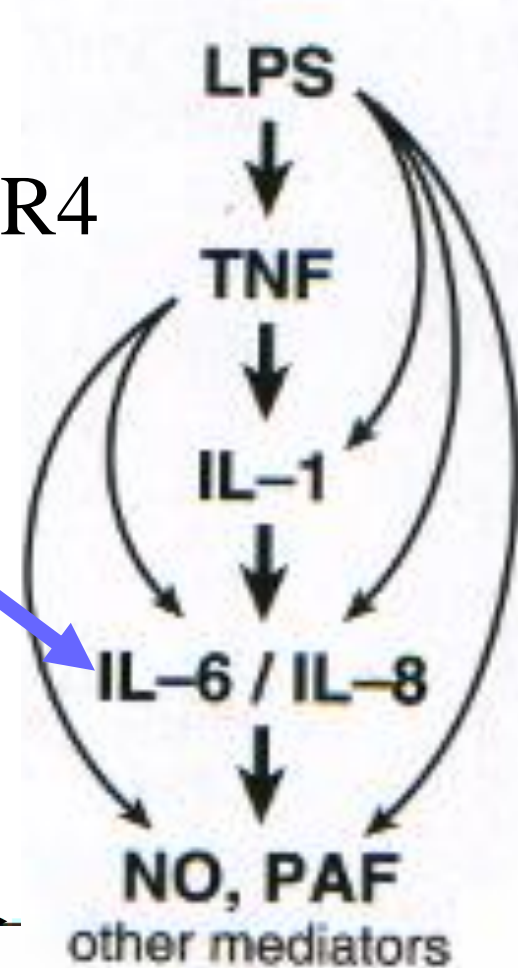
Cytokine cascade in sepsis (Robbins 7th, p.141-2)



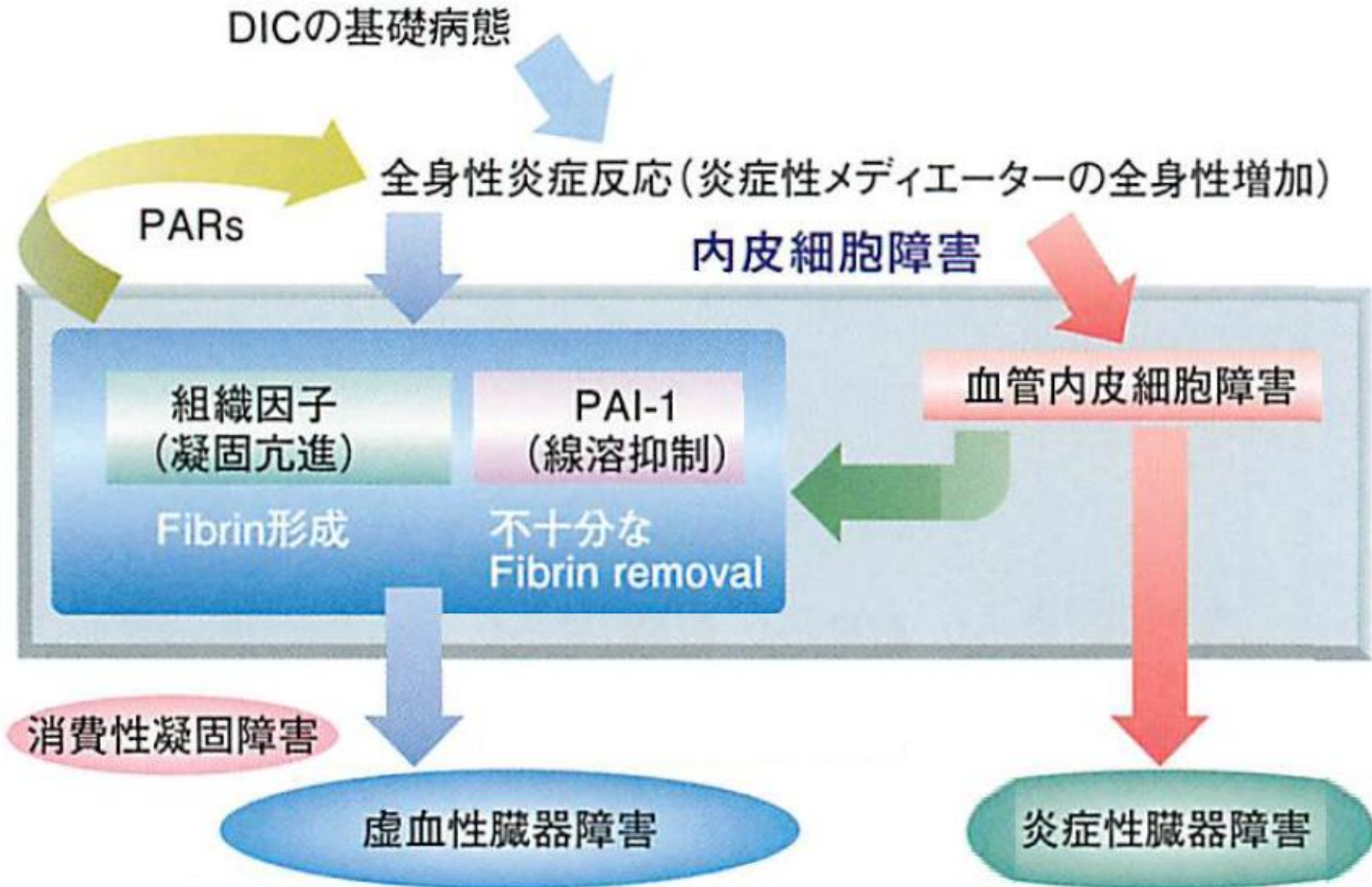
受容体はTLR4

トシリズマブ

IL-6/IL-8

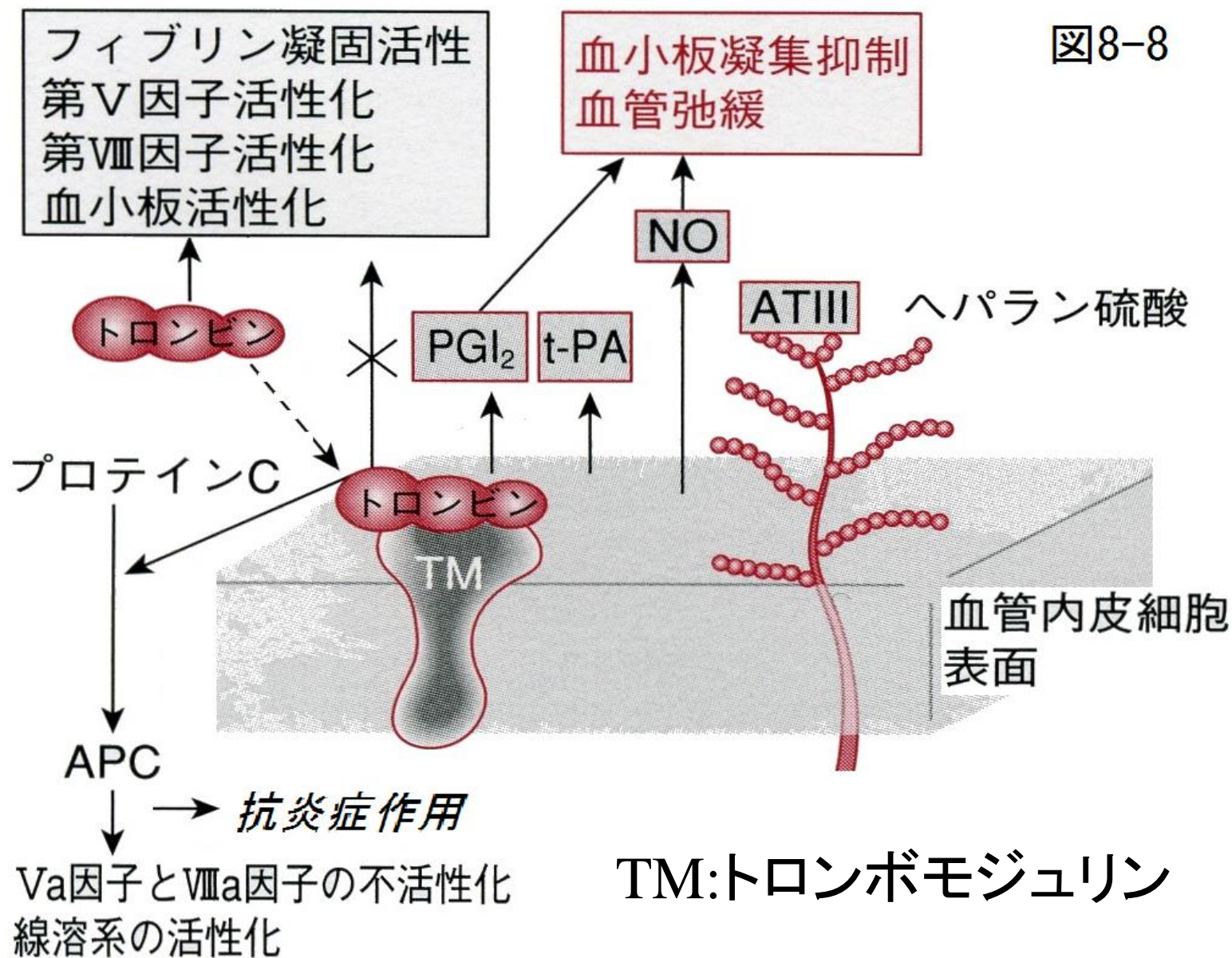


敗血症性DICの進行と炎症による増悪



再試験問題 (2) 血管内の循環血液は凝固しない。 Endogenous endothelial substancesで簡潔に説明せよ。

図8-8



治療のガイドライン

SBP > 90 mmHg
10 < CVP < 12 cmH₂O
尿量 > 30mL/h

異常	治療・処置 intervention	治療のゴール
低血圧	ICU 輸液、昇圧薬	MAP > 60 mm Hg, 14 < PCWP < 18 mm Hg
組織低灌流	ICU 輸液、昇圧薬、強心薬	Hb > 10g/dL, SaO ₂ > 92%, CI > 2.2 (L/min)/m ² , 正常乳酸値
臓器機能障害	ICU 輸液、昇圧薬、強心薬	腎機能、尿量、肝(ビリルビン値)、 肺(PaO ₂)、CNS(意識レベル)
感染	適切な抗生物質、外科的ドレナージ	感染根絶

汎発性血管内血液凝固症(DIC) ヘパリン、ガベキサート、ナファモスタット、アンチトロンビンIII(ATIII)、トロンボモジュリン α (TM, 遺伝子組換え; 血管内皮細胞の膜にあるトロンビン結合・機能変換タンパク質。)、活性化プロテインC (APC)

交感神経作動薬の用量と相対効力

作動薬	用量 (μ g/kg)/min	心臓 (β_1)		末梢血管		
		心拍数	収縮性	収縮(α)	拡張(β_2)	D ₁ ^a
Dopamine	1-4	+	+	0	+	++++
	4-20	++	+++	++	0	++
Dobutamine	2.5-15	++	++++	0	++	0
Noradrenaline	2-20 μ g/min	+ ^b	++	++++	0	0
Adrenaline	1-20 μ g/min	++++	++++	++++	+++	0
Phenylephrine	20-200 μ g/min	0 ^b	0	+++	0	0

Isoproterenol ^c	1-5 μ g/min	++++	++++	0	++++	0

原則として注射で用いられる。

^aDopamine D₁作用: 腎血管拡張作用、利尿作用。

^b動脈圧受容器反射による徐拍作用が前面に出ることが多い。

^c血管弛緩作用、心筋酸素消費増加、催不整脈作用など急性心不全には用いにくい。

薬物ショックと麻酔薬事故

薬物ショック死をきたす原因薬剤としては、麻酔薬、抗生物質、ヨード造影剤の3者の頻度が最も高い。ショック死の機序は、

- (1) アナフィラキシー(様)反応と
- (2) 過量投与に大別される。

薬物ショック死の原因

1. 麻酔薬＜過量投与＞

- 1) 局所麻酔薬
- 2) 静脈麻酔薬
- 3) 吸入麻酔薬

2. 抗生物質＜アナフィラキシー反応＞

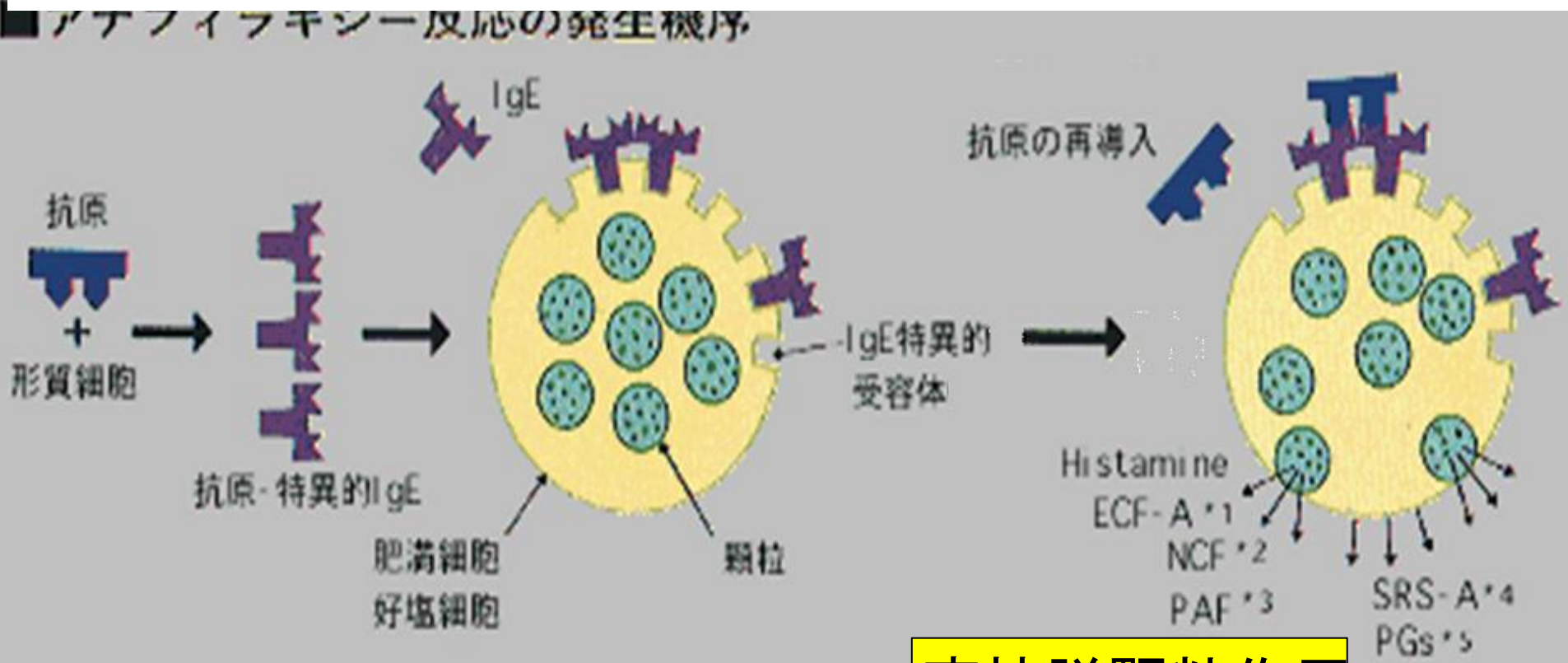
- 1) ペニシリン系
- 2) セフェム系

3. 解熱鎮痛薬

- 1) ピリン系
- 2) ピリン系以外

4. ヨード造影剤＜アナフィラキシー様反応＞

アナフィラキシー反応の発生機序 (図6-1 参照)



直接脱顆粒作用

↓
アナフィラキシー様反応

* 1 eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis

* 2 neutrophil chemotactic factor

* 3 platelet activating factor (PAF)

* 4 slow reactive substance of anaphylaxis (LTs: Leukotrienes)

* 5 prostaglandins (PGs)

アナフィラキシー(様)反応の病態生理

呼吸系

気管支攣縮 上気道浮腫 肺浮腫 肺気腫

循環系

ごく早期; 心拍出量増加(一過性) 血管拡張
その後; 心拍出量低下 血管内容積・血漿量の減少
血液濃縮 頻脈 不整脈 CVP、PCWPの低下

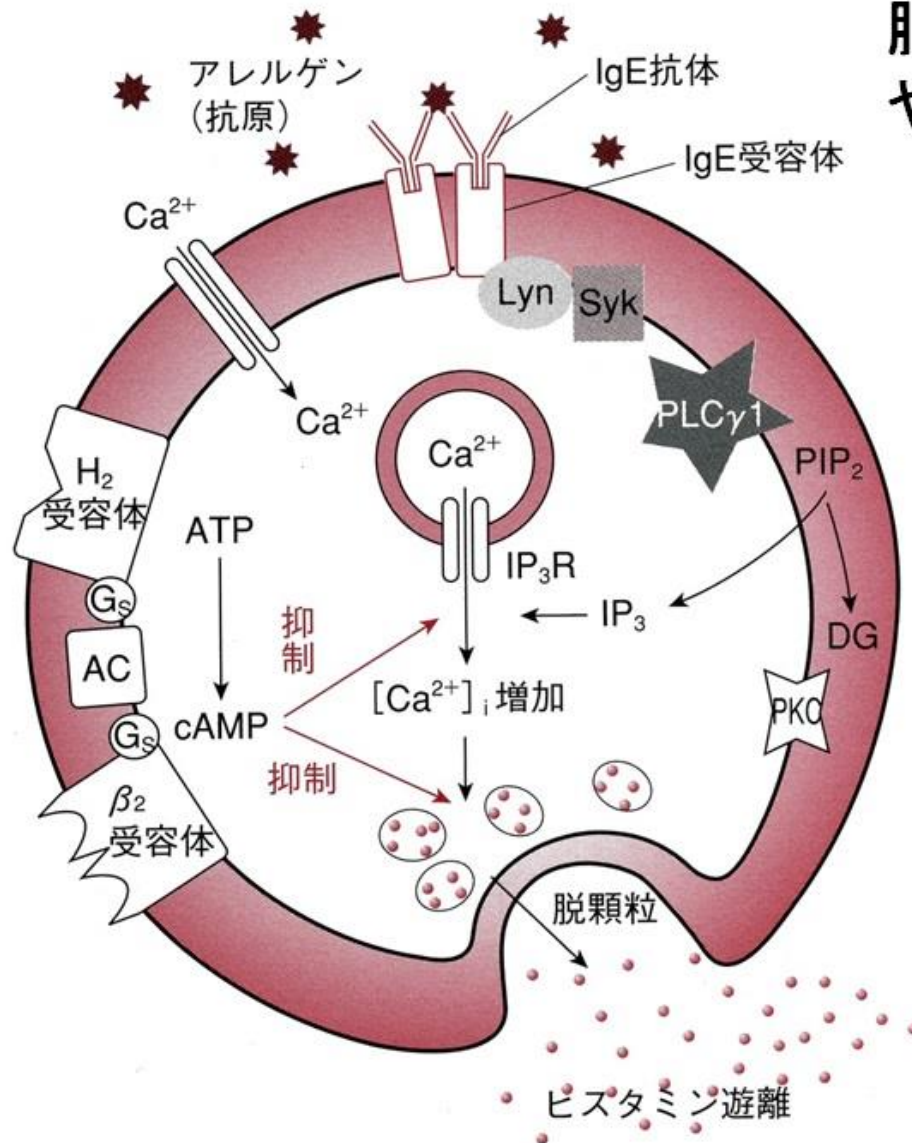
病態の中心は

血管透過性の亢進に伴うHypovolemia、
気道浮腫と気管支攣縮(spasm 痙縮ともいう)

cAMPによる脱顆粒の抑制

図6-1『新薬理学入門』

肥満細胞からのヒスタミン
やその他のメディエーター
遊離



細胞内Ca²⁺濃度増加

ヒスタミン、セロトニン
PGD₂, LTC₄, LTD₄, PAF
プロテアーゼ、ヘパリン、TNF α
インターロイキン
(特にIL-5:好酸球走化因子)

PG:プロスタグランジン
LT:ロイコトリエン

治療

気道浮腫に対する気道確保とhypovolemiaに対する輸液療法が最優先される。さらに、病態の中心が肥満細胞や好塩基球内からの内因性化学伝達物質の放出にあり、cyclic AMPは抑制的に、細胞内のCa²⁺は促進的に働くことから、cyclic AMPの産生を増すアドレナリンの投与（主に筋注、高度のショックでは静注）を行う。

心収縮力の増強を期待して塩化カルシウムを投与すべきではない。病態悪化の危険性がある。また、ステロイドには即効性はないが、β受容体作動薬の作用増強やヒスタミン代謝の抑制が期待できるので、バイタルサインの安定後に使用する。

β遮断薬内服患者でアドレナリン抵抗性の場合、グルカゴンを静注する。

ショックの治療・合併症

1. ショックの病態・治療

2. 薬物ショックと麻酔薬事故

3. ショックと臓器

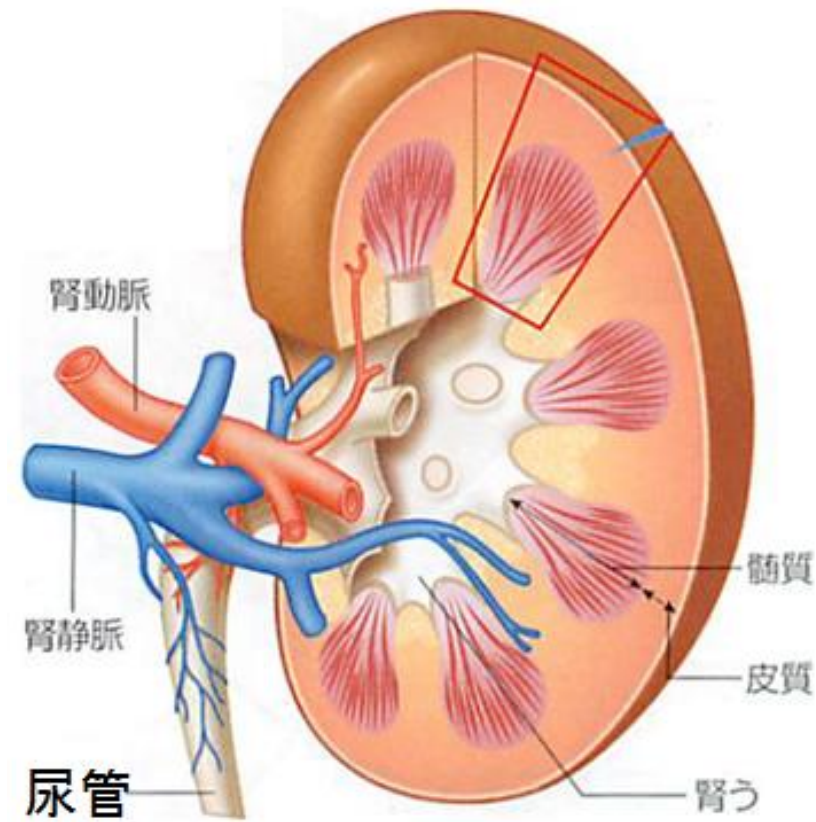
a. ショック腎; カリウム (K) バランス

b. ショック肺 (ARDS)

c. ストレス潰瘍

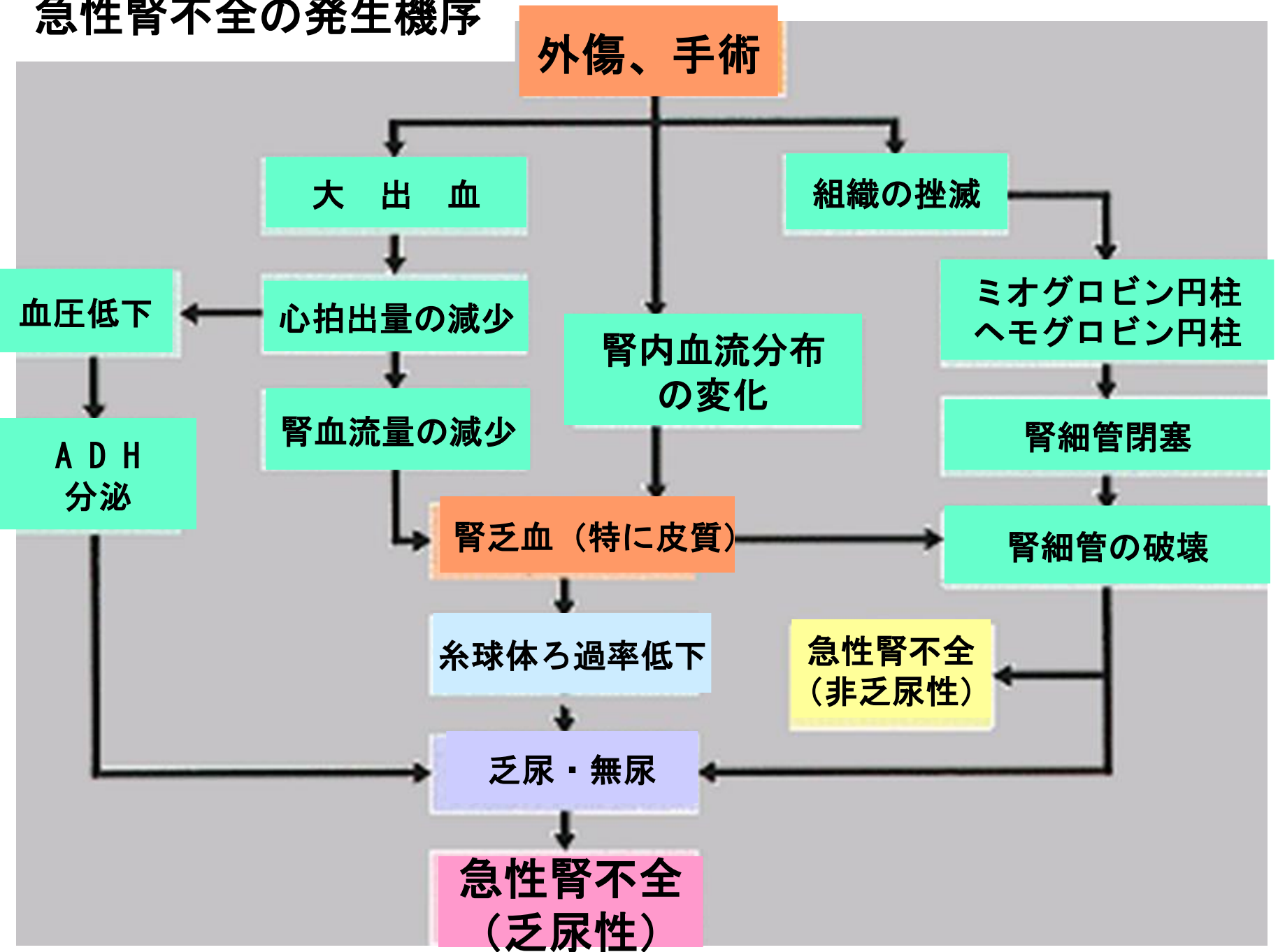
ショックの間の血流障害や毒性物質により臓器障害が起こる。これをショック臓器と呼ぶ。人間の場合は、腎と肺がその代表で、回復後も、その監視を怠ってはならない。

Kidney, Renal Tubular Necrosis Due to Shock - Gross



Cortex
Medulla
Calyces

急性腎不全の発生機序



急性腎不全 (乏尿性)

一時的な乏尿は原因が除かれると回復するが、急性腎不全によるものは腎組織の破壊によるものであるから、回復には数週間を要し、人工透析を行わない限り死亡する。



高カリウム血症

尖鋭T波

高窒素血症

急性腎不全が発生した場合、直接に致死的となるのは血清 K^+ の上昇であり、次に代謝産物の蓄積によるアシドーシスの発生である。 $K^+6\text{mEq/L}$ 以上、 $\text{pH}7.2$ 以下は危険値であり、直ちに対処しなければならない。血清 K^+ が上昇すれば心電図上にもその変化があらわれるので、その特徴的な尖鋭T波に注意しなければならない。治療は血液透析である。インスリン加高張ブドウ糖液の点滴によって血清 K^+ を下げ、アルカリ化剤 (NaHCO_3) の投与によってアシドーシスの補正を行う。また、グルコン酸Ca静注による過分極効果を期待する。(新薬理学入門, p159)

カリウム (K) バランス

低カリウム血症

3~5mEq

高カリウム血症

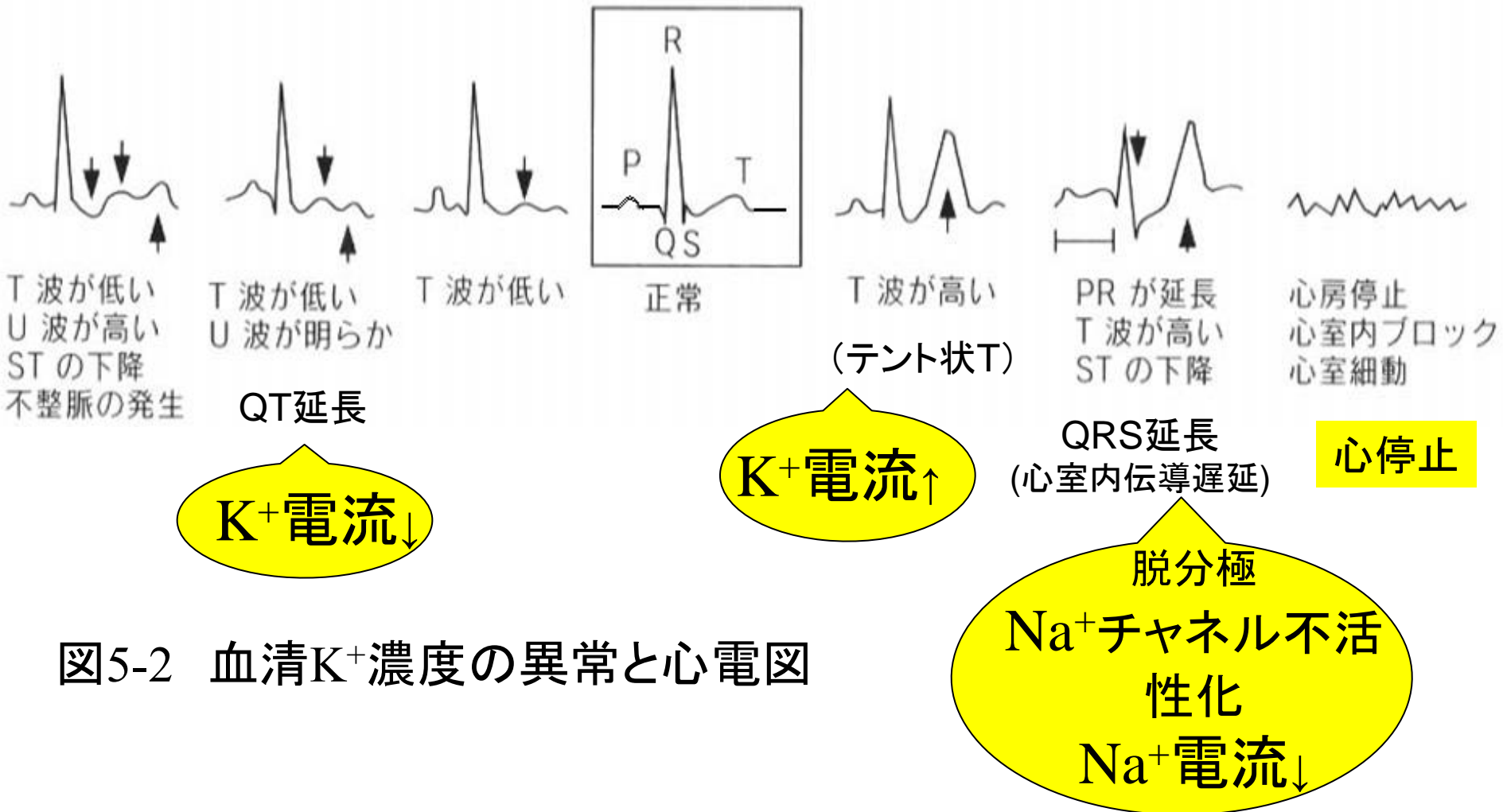


図5-2 血清K⁺濃度の異常と心電図

ショックの治療・合併症

3. ショックと臓器

a. ショック腎;カリウム(K)バランス

b. ショック肺 (ARDS)

c. ストレス潰瘍

肺が直接の損傷を受けていなくても、ショックや重度外傷後に急激な肺機能の低下が、しばしば認められる。この急性肺不全の代表的な呼び名が**急性呼吸窮迫症候群**ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)である。

ARDS急性呼吸窮迫症候群

従前に特別な肺疾患を有さなくても、外傷、手術などの肺以外の遠隔臓器への外科的侵襲、肺あるいは他部位における感染、敗血症、誤嚥を契機に発症する重篤な急性呼吸不全。

肺胞隔壁、特に血管内皮の損傷と血管透過性亢進肺水腫を特徴とする*

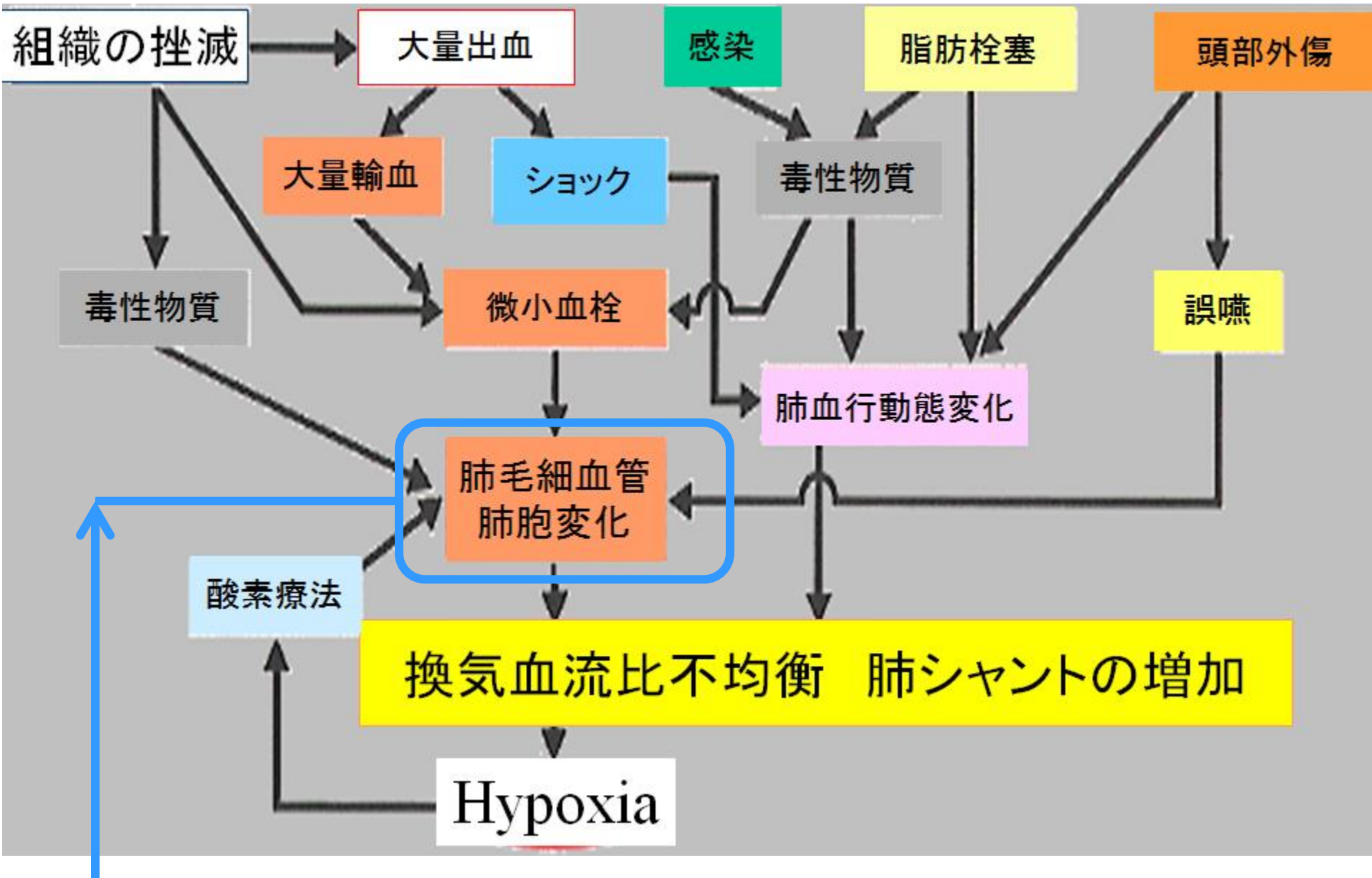
病理学的には初期に好中球の浸潤がみられ、硝子膜形成うつ血性無気肺、肺胞出血、浮腫を伴うびまん性肺胞障害を呈する。肺胞隔壁、特に血管内皮の損傷と血管透過性亢進肺水腫を特徴とする

心不全を合併していない急性発症の酸素投与に反応しない低酸素血症、胸部X線写真上びまん性の浸潤影、肺酸素化能の障害 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$)、肺コンプライアンスの低下 ($< 50\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$)

治療方針:人工呼吸管理と原因疾患への対応に重点

*肺毛細血管漏出症候群alveolar capillary leak syndrome

ショック肺(ARDS)の発生機序



急性肺障害やARDSの改善に好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタット sivelestatが有効か?

ショックの治療・合併症

1. ショックの病態・治療

2. ショックと臓器

a. ショック腎;カリウム(K)バランス

b. ショック肺(ARDS)

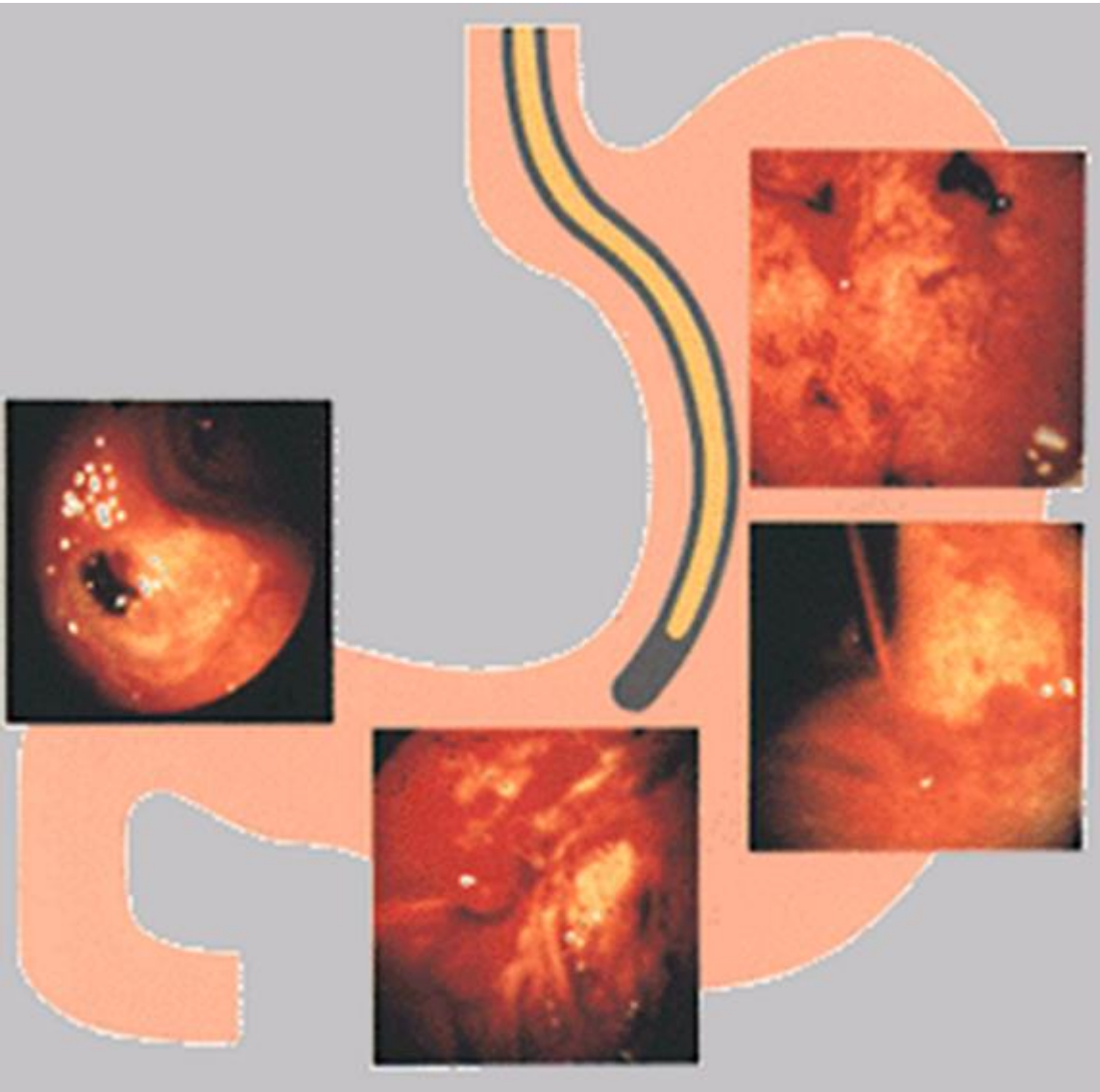
c. **ストレス潰瘍 stress ulcer**

精神的ストレス、中枢神経障害（Cushing's ulcer）、熱傷（Curling's ulcer）、術後、外傷、敗血症、ショックなどのストレス状態下に発生する。主として、消化管出血を初発症状として発症する。

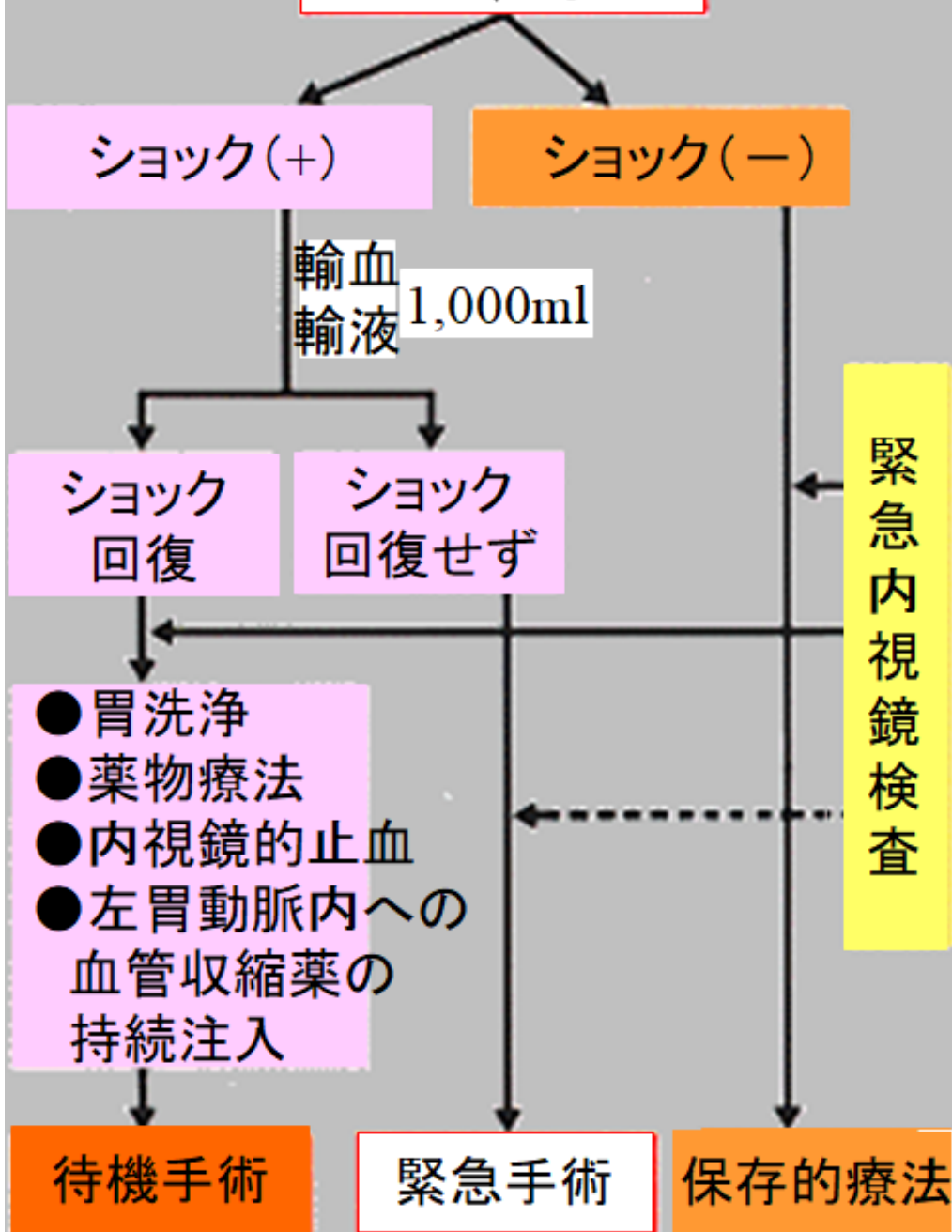
ストレス潰瘍(内視鏡所見)

診断には緊急内視鏡検査が必須である。病変は出血性胃炎および急性胃・十二指腸潰瘍が多くを占め、複数病変がみられることが多い。

病変の発生部位は胃が圧倒的に多く、ストレスの格好の標的臓器であり、次いで十二指腸、食道の順である。幽門前庭部から体部にかけての、浅い多発する小潰瘍や出血性びらんを特徴とする。



吐血、下血



出血性胃炎出血に対しては薬物療法が第一選択となる。露出血管を有する潰瘍出血例は薬物療法のみでは限界があり、内視鏡的止血法が試みられる。又、噴出する動脈出血例では内視鏡的止血法とともに血管栓塞術も適応となる。予防こそ最高の治療である。

ストレス潰瘍発生の危険が高い患者では予防的に**プロトンポンプ阻害薬**の投与を行う。

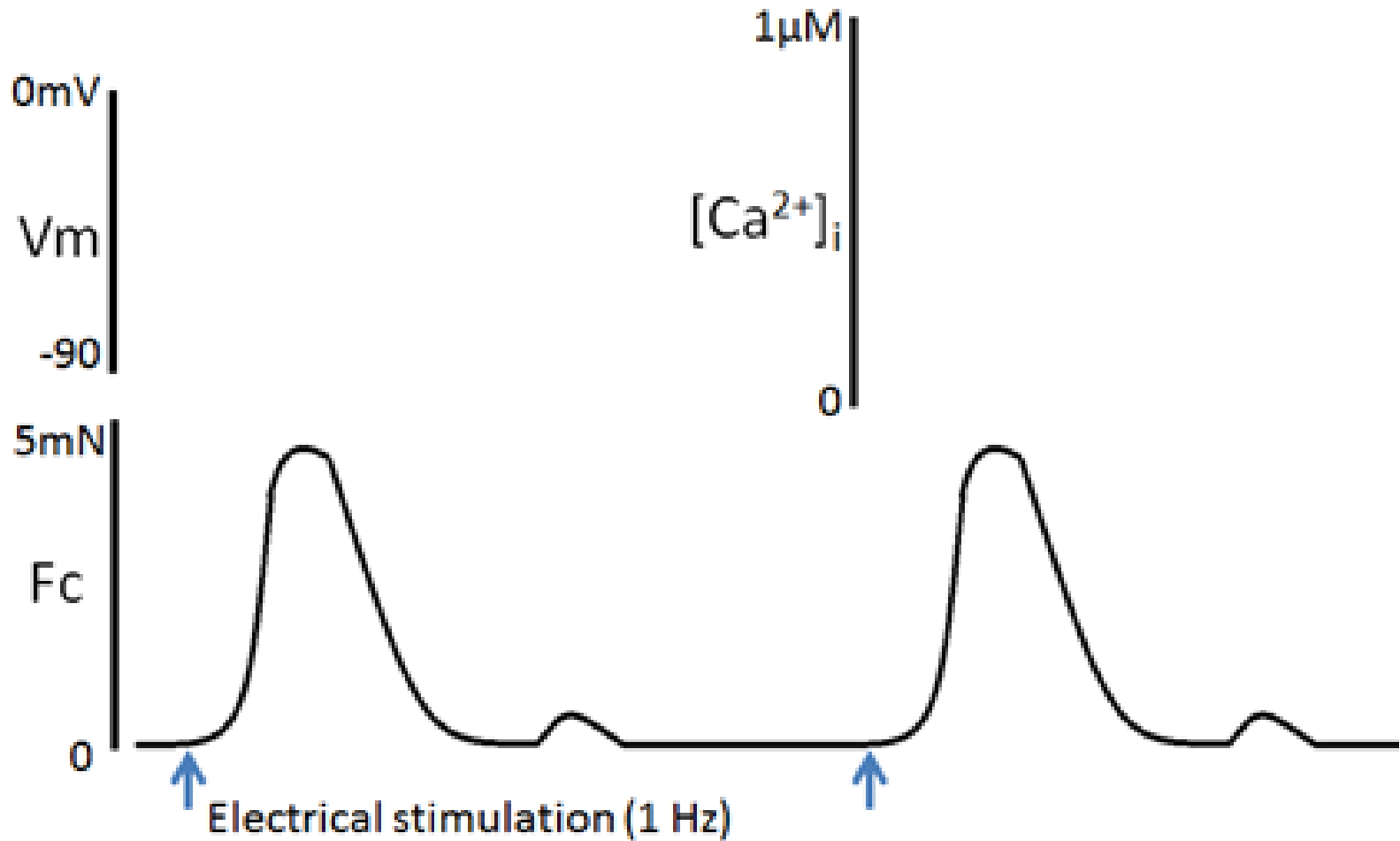
(補)設問

学籍番号と氏名を書きなさい。

問題1. ヒト心室筋細胞内外のイオン濃度 (mM) について以下の表を作成しなさい。

イオン	細胞外	細胞内 (mM)
Na^+		
K^+		
Ca^{2+}		(拡張期) (ピーク時)

問題2. 以下の図はイヌ右心室肉柱組織の収縮を記録したものである。膜電位 (V_m 、左) と $[Ca^{2+}]_i$ (右) の図を収縮力 (F_c) にあわせてそれぞれ描きなさい。



設問 4)に記述

- a)**慢性心不全治療薬ではあるが、急性心不全には禁忌である薬物、
- b)**急性心不全治療薬ではあるが、慢性心不全には禁忌である薬物を挙げ、理由を医学生らしく簡潔に説明せよ。