

特別講演

1. 循環御制のシミュレーション——心不全の最適治療計画模索のために

佐藤 登志郎* 白鷹 増男** 笠内 昭博*

1. はじめに

循環系の制御——心不全，低容量性ショック，あるいは虚血性心疾患などの病態生理の解明や，治療計画——を考えると，循環系は循環しているがゆえに，直観的推論はむずかしい．簡単な例を掲げれば，血管抵抗を上昇させるいわゆる昇圧物質を用いたとき，流量が一定ならば，Poiseuilleの法則に従って，動脈圧は上昇するであろう．しかし，動脈圧上昇は心臓に対する後負荷増大のために心拍出量は低下するかもしれない．また抵抗の増大は，相対的に静脈側の血液量を減少せしめて，前負荷減少のためにやはり心拍出量は低下するかもしれない．そうすると動脈圧は流量恒常の条件から期待されるよりは低い値となるであろう．

そこで，Guyton¹⁾は，脈管系のパラメータを循環充満圧 (Pm) と静脈還流抵抗 (Rvs) であらわし，静脈還流曲線をつくり，これと Starling の法則による心機能曲線との交点から，グラフ上に心拍出量をもとめて，循環系の種々のパラメータの血圧，血流に対する関与について論じた，Grodins²⁾ はこれと同じ推論をグラフによらずに，代数式によって行っている．Grodins の論文の表題にもあるように，これらの理論は本質的に右（または左）心バイパス実験条件を仮定したもので，完全に閉じた循環系では，厳密には成立しない⁵⁾．

著者らは，かねてより末梢循環パラメータ（抵

抗，キャパシタンスなど）と心拍出量，各部血圧の関係を追求していたが^{3,4)}，これらのモデルには，後負荷の考慮がなされていなかった．

本稿では，前負荷，後負荷の左右それぞれの心機能に対する影響，および動静脈圧低抗，キャパシタンスなどの脈管パラメータを組み入れた，循環系モデルを作成し，これを基に，心不全の最適治療計画について考察した．

2. 心・循環系モデル

シミュレーションのために用いたモデルは解析的計算のために線型モデルを仮定した．したがって，モデル適用の範囲もこれに相応して制限される．心モデルには菅氏らの Emax モデル⁶⁾ の拡張期曲線を線型化したものを用い，循環系は，体・肺循環それぞれに動・静脈抵抗 (Ras, Rvs, Rap, Rvp)，ひとつのキャパシタンス (Cs, Cp)，unstressed volume (Vso, Vpo) を仮定した．正常状態における心拍出量 (Q)，1 回心拍出量 (SV)，心拍数 (f)；体循環動脈圧 (Pas)，静脈圧 (Pvs)，肺循環動脈圧 (Pap)，静脈圧 (Pvs)；循環血液量 (V) をそれぞれ 4.9l/min, 0.07l, 70/min; 100, 5, 15.8mmHg; 5l とした．なおここに述べるシミュレーションは平衡状態を想定したもので，心周期に応じた変動や，循環系パラメータの変化に対する動的応答は計算していない．したがって血圧は平均血圧である．

1) 心室のモデル

簡略化された Emax モデルを，図 1 に示す．

* 北里大学医学部内科学

** 同上 生理学

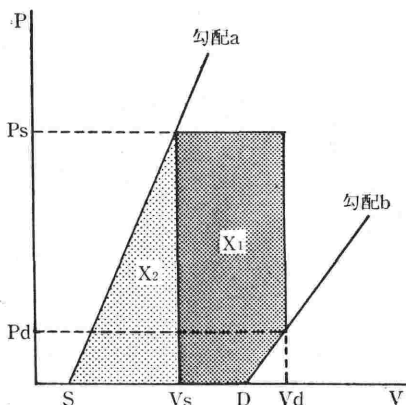


図 1. 線型化 Emax モデル

ここで、拡張終期の圧 (Pd), 容量 (Vd) の関係 $Pd=b(Vd-D)$, 収縮終期の圧 (Ps), 容量 (Vs) 関係 $Ps=a(Vs-S)$ から、1 回拍出量は、次のように求められる。

$$SV = Vd - Vs$$

$$= \frac{1}{b}Pd - \frac{1}{a}Ps + (D - S)$$

そこで、心拍出量は、

$$Q = f \cdot sv = \left(\frac{f}{b}\right) \cdot Pd - \left(\frac{f}{a}\right) \cdot Ps + f \cdot (D - S) \dots (1)$$

Pd, Ps すなわち前負荷, 後負荷を、それぞれ平均中心静脈圧, 動脈圧で代用し、パラメータを書き換えると、左右の心拍出量 (Ql, Qr) は、次のように表わされる。

$$Ql = kl \cdot Pvp - hl \cdot Pas + ml \dots (2)$$

$$Qr = kr \cdot Pvs - hr \cdot Pap + mr \dots (3)$$

ここに用いたパラメータの標準値は表 1 に示してある。このモデルによる心機能曲線 (直線) は図 2 のようである。

2) 循環系のモデル

循環系のモデルは、左右心室モデルにもっとも単純な脈管モデルを接続したものである (図 3)。Guyton の平均体循環圧 (Pms), 平均肺循環圧 (Pmp) を図のように定義すれば、次の式がえられる。

$$Pms = (Vs - Vs_0) / Cs \dots (4)$$

$$Pmp = (Vp - Vp_0) / Cp \dots (5)$$

$$Pas = Pms + Ras \cdot Q \dots (6)$$

$$Pvs = Pms - Rvs \cdot Q \dots (7)$$

$$Pap = Pmp + Rap \cdot Q \dots (8)$$

$$Pvp = Pmp - Rvp \cdot Q \dots (9)$$

表 1. 循環系パラメータと設定した正常値

記号	名称	正常値
kl	左心前負荷係数	• 4105 l/min mmHg
hl	左心後負荷係数	• 01471 "
ml	左心定数	3.081 l/min
kr	右心前負荷係数	• 6089 l/min mmHg
hr	右心後負荷係数	• 09807 "
mr	右心定数	3.327 l/min
体循環:		
Ras	動脈抵抗	19.06 mmHg min/l
Rvs	静脈抵抗	• 340 "
Cs	キャパシタンス	• 235 l/mmHg
Vs0	unstressed vol.	2.925 l
肺循環:		
Rap	動脈抵抗	1.22 mmHg min/l
Rvp	静脈抵抗	• 21 "
Cp	キャパシタンス	• 0361 l/mmHg
Vp0	unstressed vol.	• 175 l

$$V = Vs + Vp \dots (10)$$

脈管系のより複雑なモデルについては、文献参照 3.4)。循環パラメータの標準値は、表 1 にある。この場合平均循環充満圧 mean circulatory filling pressure (Pm) は、

$$Pm = (V - V_0) / (Cs + Cp) \dots (11)$$

$$\text{ただし、} V_0 = Vs_0 + Vp_0 \dots (12)$$

表 1 のパラメータを入れると、Pm は 7mmHg と計算される。

3) 循環方程式の解

循環系の方程式 (2)~(10), (12) で $Ql = Qr$ として、この線型連立方程式を解くと、

$$Q = (V - V_0) \cdot (kl - hr \cdot hl) + ml \cdot C + mr \cdot D / (A \cdot C + B \cdot D) \dots (13)$$

$$Pms = (V - V_0) \cdot (hr \cdot A + kl \cdot B) - Cp (mr \cdot A - ml \cdot B) / (A \cdot C + B \cdot D) \dots (14)$$

$$Pmp = (V - V_0) \cdot (kr \cdot A + hl \cdot B) + Cs (mr \cdot A - ml \cdot B) / (A \cdot C + B \cdot D) \dots (15)$$

ただし、

$$A = 1 + Ras \cdot hl + Rvp \cdot kl$$

$$B = 1 + Rap \cdot hr + Rvs \cdot kr$$

$$C = Cp \cdot kr + Cs \cdot hr$$

$$D = Cs \cdot kl + Cp \cdot hl$$

Pas, Pvs, Pap, Pvp は、(13), (14), (15) 式をそれぞれ、(6), (7), (8), (9) 式に代入して求められる。(14), (15) 式から明らかのように、Pms, Pmp は Pm (式 (11))

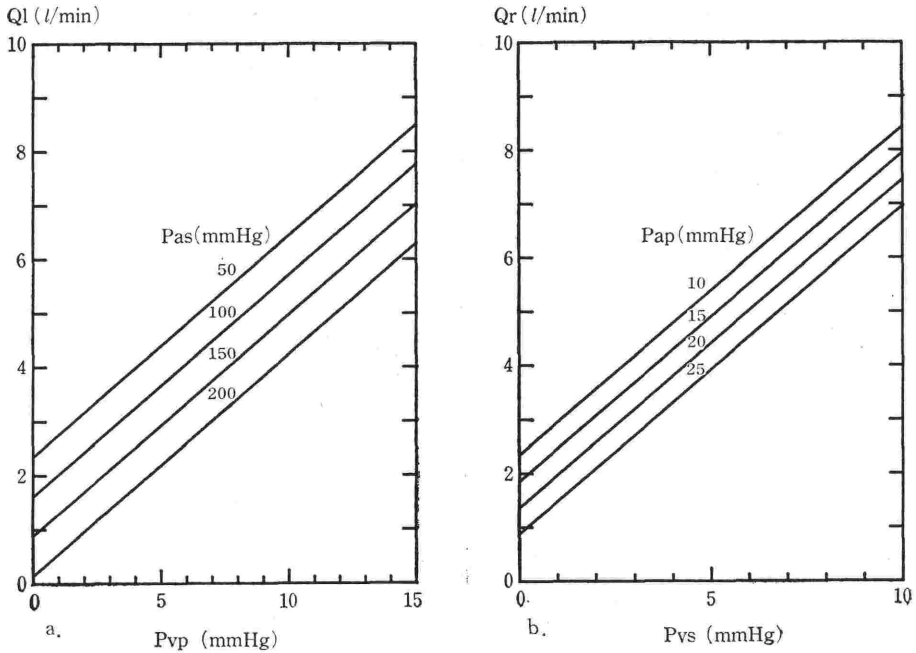


図 2. 線型モデルによる心機能曲線

a : 左心室 b : 右心室

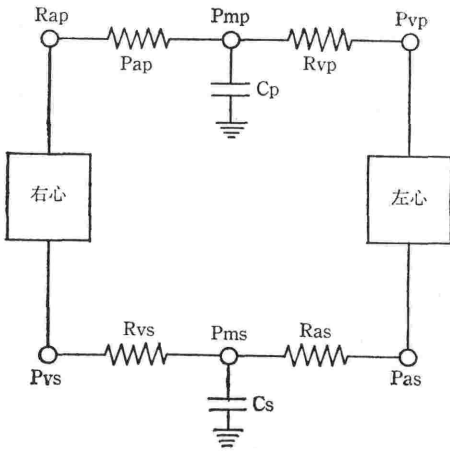


図 3. 循環系モデル

と異なり、脈管のみでなく、心臓のパラメータによっても変化する量である。

4) 酸素消費量と虚血領域

心室の仕事量 (CUO) は図 1 の斜線部分に対応する動的仕事量 (X1) と網目部分に対応する静的仕事量 (X2) の和と考えられる (mmHg・l/min).

$f \times 1$ 回拍出量に対する動的仕事量は、図から $f \cdot (SV \cdot Ps - (Pd \cdot Pd/b)/2) = Q \cdot Ps - 1/2(f/b)Pd^2 = Q \cdot Ps - 1/(2k) Pd^2$ となり、左右心室分時拍出

量に対する仕事量 (X1) は結局、

$$X_1 = Q(Pas + Pap) - 1/2(k/Pvp^2 + krPvs^2) \dots (16)$$

静止状態を保持するための仕事量は、図から、 $f \cdot (Ps \cdot Ps/a)/2 = 1/2(f/a)Ps^2$ となり、X2 は、

$$X_2 = 1/2(hl Pas^2 + hr Pap^2) \dots (17)$$

したがって、(16), (17)式から、

$$CUO = X_1 + X_2 = Q(Pas + Pap) + 1/2(hl Pas^2 + hr Pap^2) - 1/2(kl Pvp^2 + kr Pvs^2) \dots (18)$$

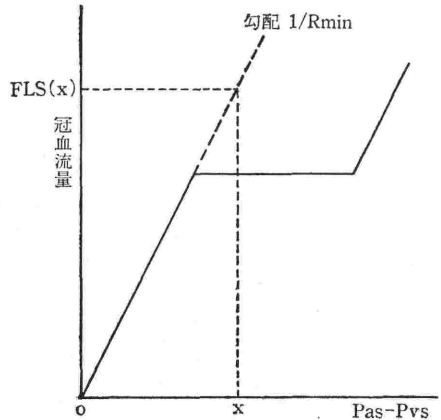


図 4. 循環の自己調節モデル

実線が血圧勾配—血流関係を示す。ある血圧勾配値 x に対する最大冠血流量は FLS(x) として求められる。

酸素消費量 (OXD, l/min) は CUO の一次式と仮定し,

$$\text{OXD} = a' \cdot \text{CUO} + b' \quad \dots\dots\dots(19)$$

($a' = 1.4 \times 10^{-2}$, $b' = 1.4$ とする⁷⁾)

この酸素消費量に相応した, 必要冠血流量 (FLD, ml/min) は, 血液酸素含有量 (cO_2 , l/l), と酸素摂取率 ($up O_2$) から,

$$\text{FLD} = \text{OXD} / (cO_2 \cdot upO_2) \quad \dots\dots\dots(20)$$

と表わされる. cO_2 は (酸素飽和度 $\times \text{Hb} \times 1.34 + \text{Pa}O_2 \times 0.003$)/100とし正常状態では $(0.95 \times 14 \times 1.34 + 95 \times 0.003)/100 = 0.18107$. upO_2 は 0.6 とする.

この FLD に対応する, 心筋血液灌流量を考えると, 周知の冠血流の自己調節機構を図4のよう

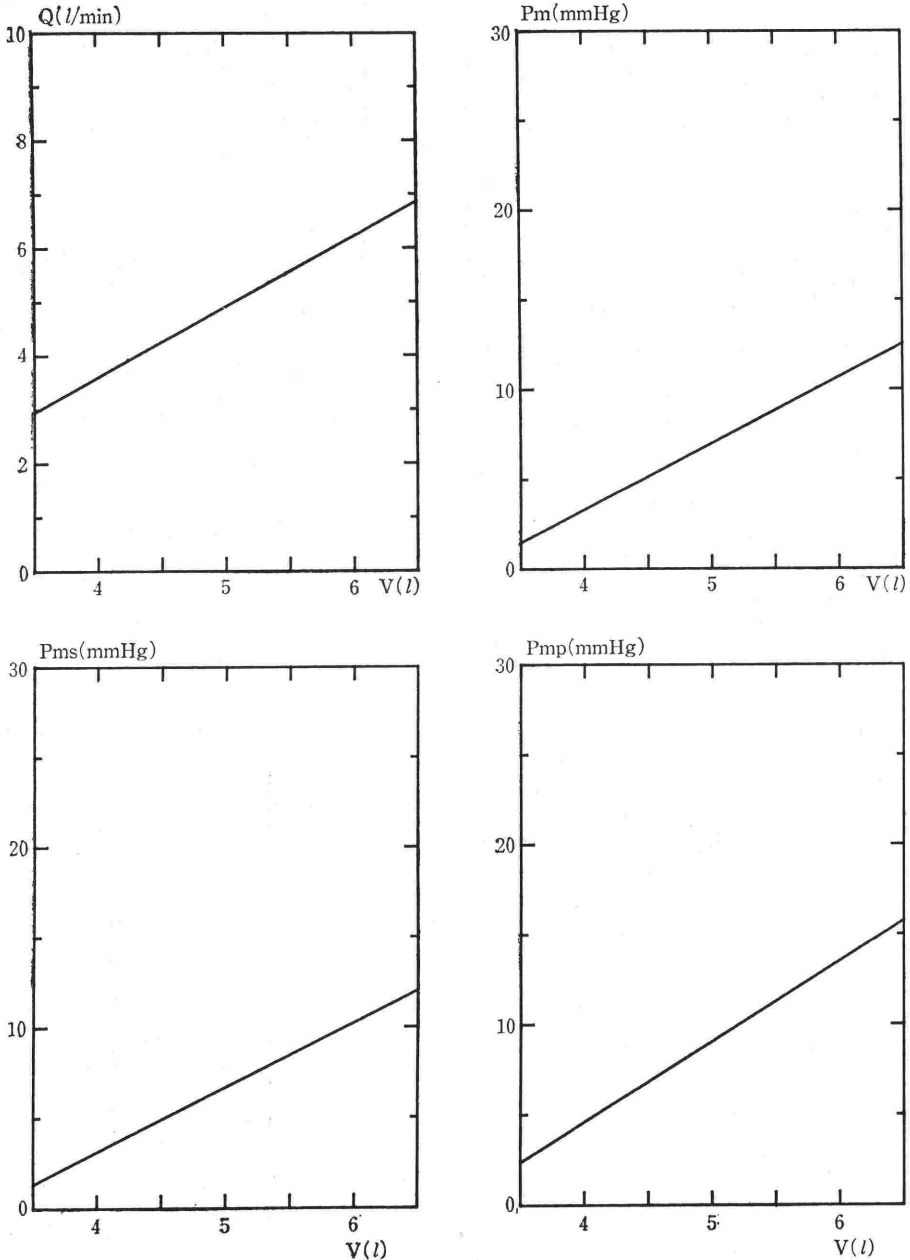


図 5. 血液量 (V) の変化に対する

に仮定して、与えられた血圧勾配に対する最大灌
流量 (FLS, ml/min) は、最小抵抗(Rmin 図4)
から、

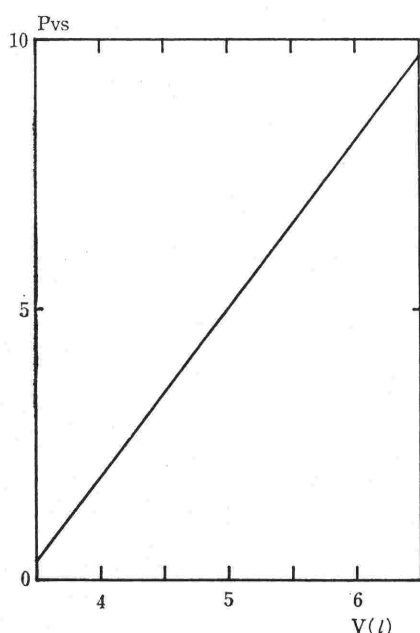
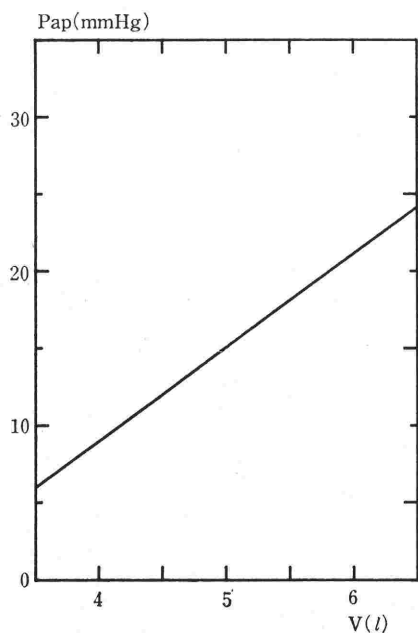
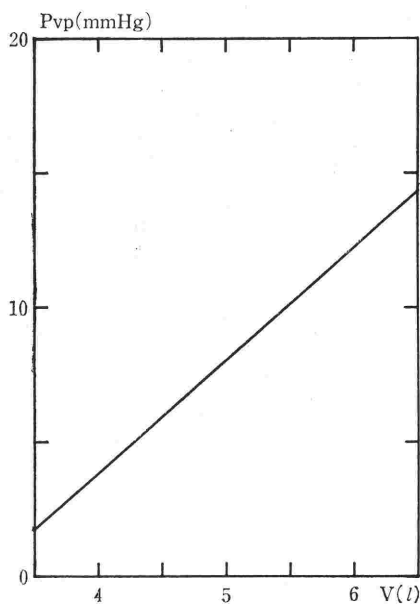
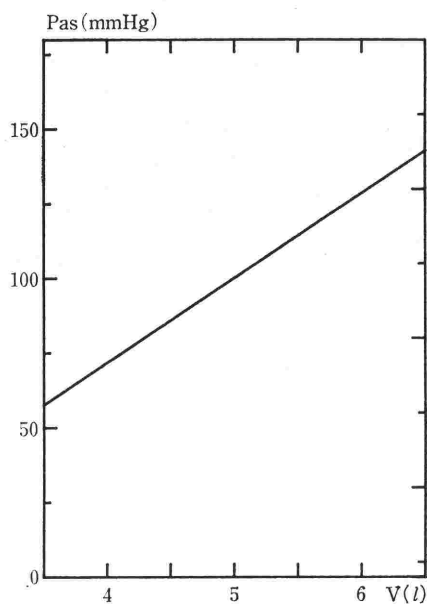
$$FLS = (Pas - Pvs) / Rmin \dots\dots\dots(21)$$

となる。Rmin は通常0.65くらいであるという。
そこで、虚血閾値関数を $ZSC = FLD / FLS$ と定義
すると、ZSCが1より大きければ虚血領域1以下

ならば安全域ということになる。そこで、(19)~(21)
式を用いて、

$$ZSC = FLD / FLS = (a \cdot CUO + b) / (Pas - Pvs) \cdot (Rmin / (cO_2 \cdot upO_2)) = Kc \cdot (CUO \times 100 + 1) / (Pas - Pvs) \dots\dots\dots(22)$$

上記の数字から $Kc = 8.9543$ と計算されるが Kc
の値は冠血管の収縮(弛緩)によって大きく(小



る循環諸変数の応答 (定常状態)

さく) なる。

3. シミュレーションの結果

この計算は解析的に行えるが、本研究ではミニコンシステム (Hp 1,000) を用いて計算し、プロッター (Hp 9827 B) に出力した。プログラムは FORTRAN で書いた。

1) 循環血液量の増減に対する、圧、流量の変化 (図 5)

循環血液量 (V) が $3.5 \sim 6.5l$ のあいだを変動したときの諸変数の計算値を図 5 に示す。これは、この線型モデルの適用可能範囲をおおよそ読みとるためのものである。正常の $V=5l$ のとき、 $P_m=7\text{mmHg}$ に対して $P_{ms}=6.68$, $P_{mp}=9.06$ である。Guyton¹⁾ は P_{ms} は P_m と 1mmHg も異なることがないからという理由で、 P_{ms} のかわりに P_m を用いて、グラフによって、いわゆる静脈還流直線と。心機能曲線の交点を求めて、心拍出量を計算している。 $P_{ms}=P_{mp}=P_m$ の条件は、実験的には、片側の心臓をポンプでバイパスすれば実現できる。このモデルで、バイパス実験をシミュレートすると、 $V=5l$, $P_m=7\text{mmHg}$ の場合、右心バイパスでは $Q_l=4.28$, 左心バイパスでは、 $Q_r=5.20$ と計算される。閉循環の場合の $Q_r=Q_l=Q=4.9$ に対して、かなりの違いがある。すなわち、 P_m は確かに、脈管系の物理的性質のみによって決まる量であるが、これを心拍出量の推定や、静脈還流抵抗の計算などに用いると、結論を誤る可能性がある⁵⁾

2) 脈管系の物理的性質による循環系諸変数の変化

急性心不全などの循環の病的状態に対して種々の血管作動性物質がしばしば用いられる。これらの薬理学的作用は、不明な点も多いが通常抵抗血管におもに作用するものと、容量血管におもに作用するものに分類される。しかし、これら抵抗、キャパシタンスと圧、流量との関係は、閉循環系では直観的に把握しにくいので、キャパシタンス、抵抗を同時に変化させた場合の諸変数の等値曲線を描いてみた (図 6)。ここでは、体・肺循環系のキャパシタンス (C_s , C_p)、動脈抵抗 (R_{as} , R_{vs} , R_{ap} , R_{vp}) がそれぞれ同率で変化すると仮定している。この二次元図の上に、それぞれの変

数の最大に変わるべきパラメータベクトルの方向を、正常値 ($1, 1$) を中心として矢印で示した。もし、薬剤のカクテルによって、このベクトルの方向が自由に変えられるとすれば、変数 (たとえば心拍出量) をもっとも効率よく増大 (あるいは減少) しようとするれば、矢印の方向に、なるべく変化させたくなければ、矢印の直交方向にパラメータを動かせばよいはずである。

そこで、これらのシミュレーションの結果から、最適治療計画の一例を考えてみる。すなわち拘束条件として、 $P_{as}=70 \sim 150\text{mmHg}$, $P_{ap}=8 \sim 30\text{mmHg}$, $P_{vs} < 10\text{mmHg}$, $P_{vp} < 17\text{mmHg}$ 以下、そして $ZSC < 1$ の範囲で、心拍出量 (Q) が最大になるような治療を血管作動物質のみによって行うとする。図 7 から明らかなように矢印で示したような点まで、パラメータを変化させることができれば、この目的が達成されたことになる。

3) 心臓のパラメータと循環系諸変数との関係 (図 8)。

この心臓モデルのパラメータである k_l, k_r は、前負荷に対する反応性を、 h_l, h_r は後負荷の影響の程度を表わしている。いわゆる E_{max} という心収縮性 (contractility) の指標は、このモデルでは h_l, h_r の逆数である。

この2種の心筋能に関するパラメータを左右同率に $0.3 \sim 3.0$ 倍の間変化させたときの循環系諸変数を図に示す。この場合、心不全あるいは、心機能亢進は、左右同率であるので、静脈圧の変化は比較的少なく、おもな動きは心拍出量と動脈圧である。心拍出量はパラメータ h (E_{max} 逆数) よりも k に対してより敏感に反応する。このことは、一方において、1回心拍出量が、後負荷より前負荷に支配されているという Starling の心臓の法則を表わすものである。しかし図 1 のような心周期に対応する容量・圧関係で考えると、拡張期の特徴が、収縮期の特徴より重要であるようにみえる。正常点の近傍での「収縮性」測定の意義についても幾分疑問が投げかけられる。最近、拡張期の心室キャパシタンスが、臨床的にも追求されるようになったので、これらの問題は実際の観察からも明らかになってくるであろう。

心筋虚血域との関連についても k が大きくなると、虚血域に急速に近づくが、 h の関与は比較的

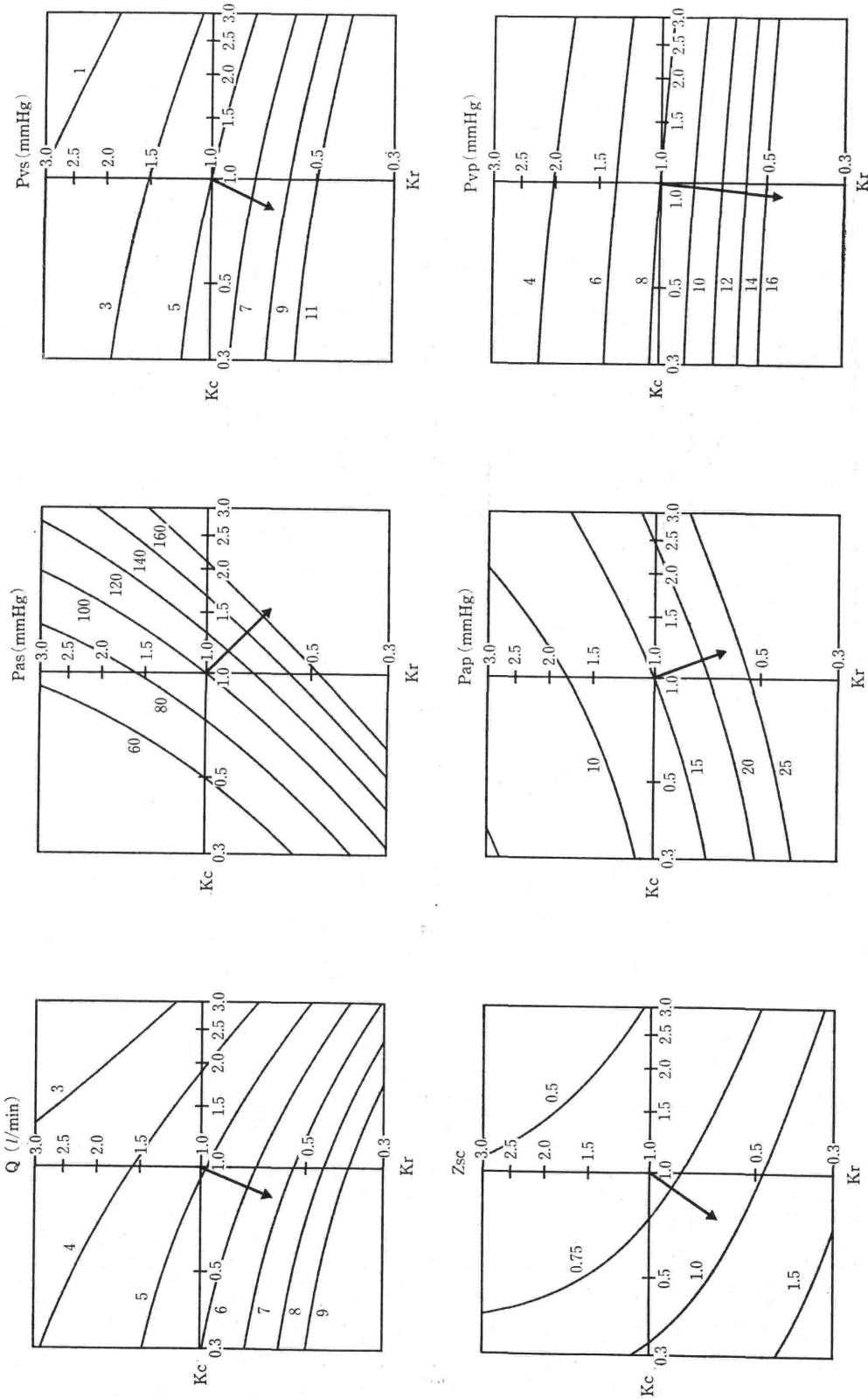


図 6. 脈管のパラメータである抵抗 (Ras, Rvs, Rap, Rvp) およびキャパシタンス (Cs, Cp) がそれぞれ等倍率 (Kr, Kc) 変化したと仮定したときの循環諸変数の等値線図

Kr, Kc軸は同対数座標. 各変数の陽性方向の変化が最大のベクトルを矢印で示す.

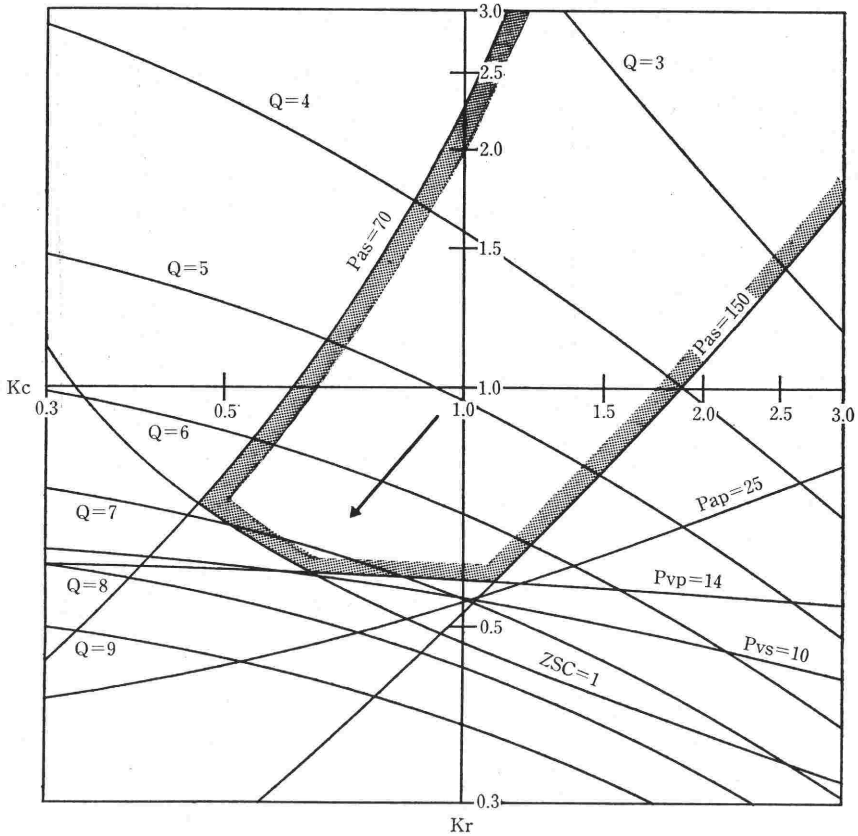


図 7. 脈管系パラメータによる最適治療計画の一例
 網目部分が血圧，虚血領域の拘束条件，心拍出量を最大にする治療ベクトルが矢印で示されている。

少ない。このモデルで、左心のパラメータだけを変化させると、 h が大きくなると（左心収縮性が低下すると）虚血領域に近づいた。その理由は、後負荷に対する感受性が大きくなって、心拍出量の割合に動脈圧が下がり、したがって冠灌流圧が低下するからである。

このような結果は、虚血性心疾患の治療においても考慮され、また実験的にも追求されるべきであろう。

4. 考察とまとめ

心不全の治療もいわゆる心筋変力作用を示す薬剤（ジギタリス， β_1 刺激剤），虚血性心疾患に対する冠拡張剤，前負荷，後負荷に作用すべき，血管作動性物質（いわゆる抵抗血管あるいは容量血管拡張剤），輸液または利尿剤など多岐にわたって

いる。これらはシミュレーション上、上述のモデルのパラメータを種々の程度に変化させる。この用量～作用曲線が分かれば、シミュレーションによって、それらの薬剤の生体内の循環系に対する作用を統合 integrate して推定することができる。またある病的状態の再現、その治療のための最適治療計画をたてる理論的根拠となる。最適治療とは、数学的には、多数の変数がある範囲内において（拘束条件という）、あるひとつの変数またはそれらから計算された関数（コスト関数という）を最大または最小に変化せしめる方策として組立てられる。図7に示したのは、血圧，虚血領域の拘束条件の下に心拍出量を最大にすることを目的としたのであるが、ある種の心不全状態では、心拍出量，動脈圧を一定範囲に保ちつつ静脈圧をできるだけ低下せしめるという治療目標が立てられる

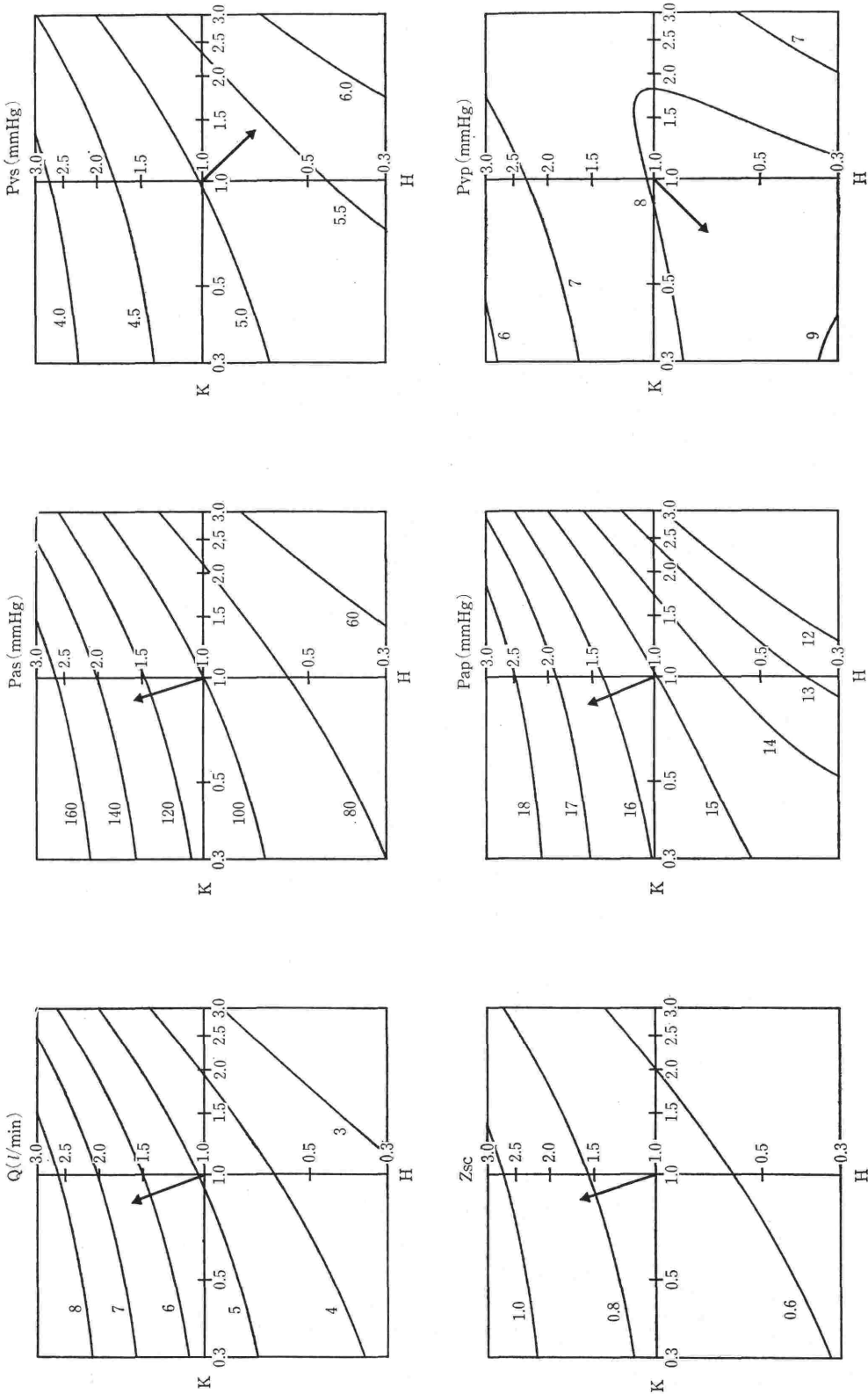


図 8. 心機能のパラメータである前負荷反応性(kr, kI), および後負荷感受性(hr, hI)がそれぞれ等倍率(K, H)で変化したと仮定したときの循環諸変数の等値線図
KH軸は両対数座標、各変数の陽性方向の変化が最大のベクトルを矢印で示す。

場合も考えられよう。

ここに示した、シミュレーションのモデルは、簡単な線型モデルで、より真実に近いモデルで検討することも必要である。しかし、線型モデルは、解析的に解くことができ、モデルと実際との違いを検討するのに容易である。したがって、この段階で、生理学的、薬理学的実験事実とモデルをつき合わせて、モデルを完成させてゆくとともに、シミュレーションの結果と、臨床症例の分析の結果を比較しなければならない。

このような循環モデルが、真に診断・治療のシミュレーターとなるのには、なお日時がかかりそうであるが、作業仮説の段階でも、基礎研究と臨床的実践を繋ぐ掛け橋として立派な役目を果たしているように思われる。

謝辞 稿を終わるに臨み、第4回循環制御研究会で特別講演の機会を与えて下さり、また拙稿掲載をお許し頂いた、同研究会会長田中 亮教授（北里大学医学部麻酔科）に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Guyton, A. C. : Venous return in W. F. Hamilton & P. Dow (Eds.) : Handbook of physiology, sect. 2. Circulation 2:1, 099~1, 123, Amer. J. Physiol. Soc., 1963.
- 2) Grodins, F. S., Stuart, W. H. and Veenstra, R. L. : Performance characteristics of the right heart bypass preparation. *Am. J. physiol.* **198** : 552~560, 1960.
- 3) 佐藤登志郎 : 体循環の力学的特性による心拍出量の制御——とくに並列血行路の意義について. 医用電子と生体工学 **13** : 26~34, 1975.
- 4) Sato, T., Yamashiro, S. M., Vega, D. and Grodins, F. S. : Parameter sensitivity analysis of a network model of systemic circulatory mechanics. *Ann. Biomed. Engng.* **2** : 289~306, 1974.
- 5) 佐藤登志郎, 竹内昭博, 白鷹増男, 池田憲昭 : 平均循環充満圧と循環系モデルとの関係. 医用電子と生体工学 (投稿中)
- 6) 菅 弘之 : 左心室の圧力-容量係数によるポンプ作用の解析. 医用電子と生体工学 **7** : 406~415, 1969.
- 7) 菅 弘之 : 心室の変容容量模型の駆動エネルギーと心臓酸素消費量との相関. 医用電子と生体工学 **17** : 39~43, 1979.