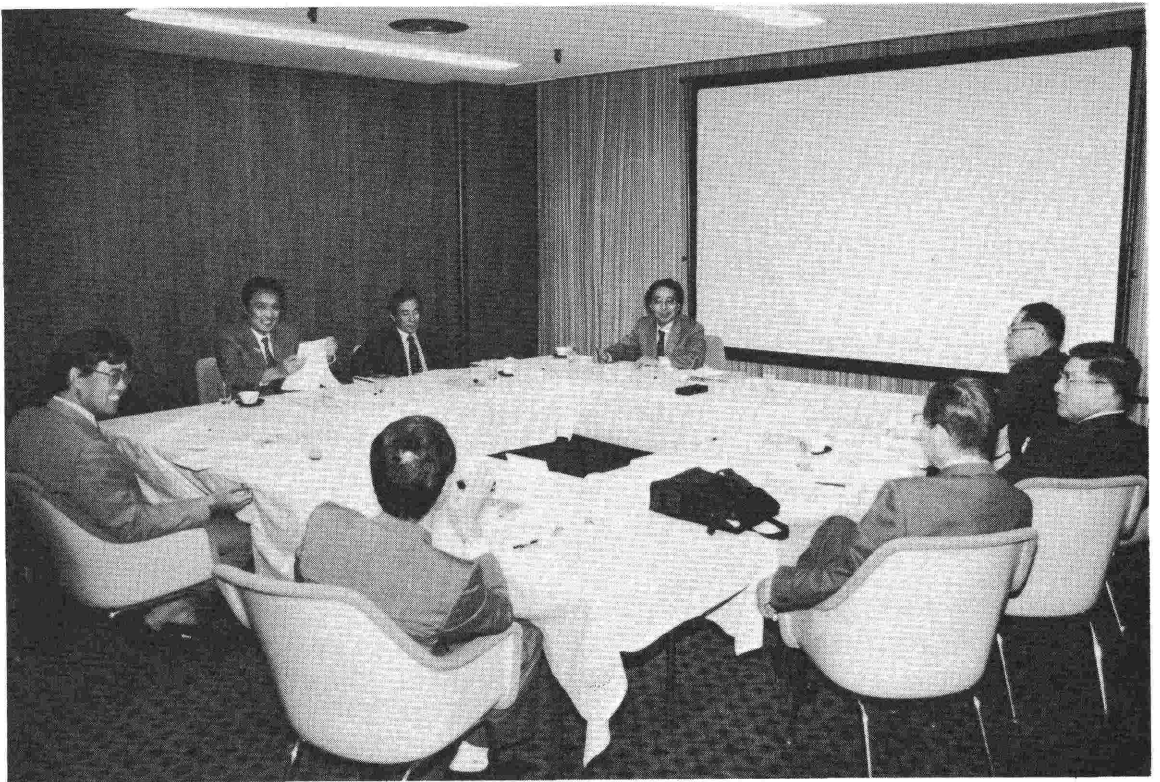


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝心機能をめぐって＝

討 論 風 景



と き 昭和61年9月27日(土)  
と ころ 経団連会館・1102号室



遠藤 政夫 先生

座長(岡田) 先生方にはお忙しいところ、「循環制御」の誌上シンポジウムにご執筆いただき、また本日はシンポジウム自身に参加いただきまして、どうもありがとうございます。

本日のテーマの「心機能をめぐって」というのは、「循環制御」の編集委員の1人として、こういうテーマをとれば、いろいろなことがテーマとして扱えるだろうと思って取り上げたのですが、その分野における日本の第一人者と思われる先生方がご執筆及び討論に参加して下さい、「循環制御」の雑誌の評価を高めると信じている次第でございます。私自身は、循環の専門家ではなく、麻酔科医として循環に興味を持っている者でございますが、この討論会を何とかまとめたと思っていますので、よろしくご協力をお願いいたします。

あらかじめお断りさせていただきたいと思いますが、「循環制御」の編集委員の徳島大斎藤教授と川崎医大高折教授がオブザーバーとして参加していただいています。

最初に、参加者の自己紹介をお1人ずつやっていただいて、その後菅先生から順番に、スライドをお持ちの先生はスライドで話しをしていただいて、そこで討論をやっていただくと思っております。もう一度申し上げますけれども、この会は麻酔という領域ではなくて、基礎のトップレベルの先生方と、臨床から循環器領域の巾広いレパートリーをお持ちの安田先生に加わっていただき、その接点として麻酔科の私どもの帝京大学の森田先生に加わっていただくということで、バランスのとれたディスカッションができるかと思っ

ております。

最初に、菅先生の方から自己紹介だけやっていたいただきます。

菅 国立循環器病センターの研究所におります菅と申します。よろしく申し上げます。

私は、岡山大学41年卒業で、ちょうどインターン闘争のころですが、基礎を目指しまして、MEが好きだったものですから、東大の医用電子研究施設の大学院生になりまして、大島正光教授のところをいろいろご指導を受けまして、心臓力学、循環力学、あるいは電磁流量計などによる循環計測に興味があったものですから、次に東京医科歯科大学の戸川達男教授のところ助手としておらせていただきました。その間話しがありまして、米国ジョンスホプキンス大学の佐川喜一教授のところをポストドクトラルフェローということで行きて、研究を続けていたわけです。きょうお話しする Emax 云々というのは、大学院のドクター論文のときの着想が実って、佐川先生の御卓見で非常に援助をいただきまして、その後ずっとやってきている仕事です。

それからまた今度は点々としているのですが、東大の第二生理の内菌教授のところ助手として拾っていただきました。その間佐川先生のところにもう一度来ないかということで、2度目の留学をして、Emax 及び酸素消費量の仕事を向こうでしまして、それで国立循環器病センター研究所がタイミングよくできたので、向こうからこちらに帰ることができたわけです。はじめは心臓生理部へ所属したんですが、そこの二宮石雄部長にまたこの辺をいろいろ援助いただきまして、その後循環動態機能部に部長として移り、段々と若い人が加わりまして、この仕事を今発展させている最中でありまして。そういうことで、最初 ME へ行きましたけれども、医用電子というか、生体工学というか、あちこちで得たフィロソフィーが生理学とコンバインした形で研究の中に出てきているのではないかと考えております。そういうことで、本日のテーマについてはまた後ほど説明をさせていただきます。

梶谷 私は昭和40年、阪大の医学部を卒業いたしました。インターン修了後第一内科、(阿部教授)へ入局し、42年に助手にさせていただきました。阿部教授のメインのテーマが ME でしたの

で、工学部へ行って勉強してこいということになり、工学部の電子工学科（宮脇教授）助手を併任しました。そこでの主な仕事は、コンパーメントアナリシスで、具体的には体液のシミュレーション、冠循環のシミュレーション、計量診断などをやっておりました。いつか計測をやってみたくてしようがなかったわけですが、その後、52年に高折先生がいらっしゃる川崎医大のME教室へ参りました。

その当時、光ファイバーがちょうど実用化された時期でしたので、光ファイバー型のドップラー血流計の開発を手がけました。今も続けておりますが、主な計測ターゲットは冠循環です。モデルにもノスタリジアがありまして、常に頭の中ではモデルをいつも考えてしまいます。もともとクリニックにおりましたので、臨床的な計測もぜひやってみたいと思ひまして、数年前から高周波数（20メガヘルツ）の超音波ドップラー、80チャンネルございますが、その開発に取り組みました。一昨年ぐらいからうまくいくようになりました。今日も術中に計測した冠動脈の狭窄時の流れを少しお見せしたいと思います。

遠藤 山形大学医学部薬理の遠藤です。

昨年の9月に山形大学に移りましたけれども、菅先生と同じで昭和41年に東北大学の医学部を卒業しまして、ずっと東北大学におりました。卒業して胸部外科をやりたいと思ひまして、外科に入ったんですけど、Pharmacologyが大切だということで、2年間の予定で薬理に行きました。薬理がおもしろかったということもありまして、そのままずっと薬理学を専攻しております。私が薬理学教室に入りましたときは、橋本虎六先生が東北大学医学部薬理の主任教授でして、そこで循環器系の薬理学、ことに私は心筋収縮性の薬理を一貫して研究してきております。学位をとりましてから、西ドイツエッセン大学では医学部のヨアヒム・シューマン教授のところ留学しました。カテコールアミンではドイツの先駆的研究者のかたですけれども、そこでアドレノセプター（交感神経受容体）を介する心筋収縮性の制御研究を、cyclic AMPとの関連性を中心に3年ぐらいやりました、日本に帰ってきてからもその研究をずっと続けております。

1983年に Mayo Clinic の J. R. Blinks 教授のと



梶谷文彦先生

ところで、cyclic AMPによる細胞内カルシウム変化と収縮性の関係を研究したいということで1年間留学しました。現在山形大学でカルシウム感受性発光蛋白エクオリンを用いた実験装置を組み、実験がやっと始まるころだという状態です。今日は心筋収縮性と cyclic AMP、それから細胞内カルシウム動態に対する強心薬の影響、という観点から私のプレゼンテーションをさせていただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

森田 帝京大学医学部市原病院麻酔科の森田と申します。

私は、1974年に東大医学部を卒業しました。1977年からアメリカのマサチューセッツ総合病院のレジデント、フェローなど、約4年間臨床医としてハーバード大学に勤務しました。その間、東大第二内科の芹沢先生が、同じハーバード大学に留学しておられて、いろいろ相談にのって下さったりしてご指導をして頂きました。それに加え、心臓麻酔では当時米国で第一人者であられた、故 Laver 教授から、臨床を含めて直接指導して頂き、麻酔科領域の循環学を勉強するうえで恵まれた環境で過ごすことができました。帰国後、東大麻酔科にて稲田教授の御指導を得、更に、心臓外科の泰斗であられる浅野献一教授の御指導を得、浅野教授の手術のほとんどにおつきあいさせていただきました。その間、臨床的にいかに循環学をやっていたらいいか、麻酔科独自にやる必要もあるんじゃないか、などと考えておりました。

本年1月より帝京大学市原病院に赴任いたしましたが、ここに同席なさっておいで岡田先生、斎藤先生、高折先生のご指導のもとに、今後麻酔



森田茂穂先生

科領域、あるいは救急領域における循環学を推し進めていきたいと思っております。今日、このような世界的な方々がいらっしゃる中になぜ私が呼ばれたのか、いささか疑問に思うところであります。これは、私が岡田先生の弟子ということで、参加させていただき、今後、諸先生のご指導のもとに麻酔科領域の循環学を高めるための一つのきっかけ、一つの刺激として努力しなさいということだと思っております。本日は、そういう意味でよろしく願いいたします。

安田 私は、東京大学、昭和27年卒業でございます。卒業後、第二内科、当時の美甘内科でございますけれども、そこへ入局させていただき、美甘先生、小林太刀夫先生のもとで心臓病学を勉強したわけでございます。学位は人体冠静脈カテーテル法による冠循環調節ならびに冠拡張剤作用機序に関する研究、そういうことでございましたが、昭和33年だったと思いますけれども、美甘先生が定年退官されて、後任の上田英雄先生に御指導いただいて、少し研究の方向が変わったわけでございますが、東大紛争も経験いたしました。昭和46年第二内科の助教授になりました。そのちょっと前に上田英雄先生から村尾先生に代が変わったわけでございます。そして49年、北海道大学に循環器内科が新設されて、そこへ初代教授として赴任し、今日に至ったわけでございます。

私の研究歴は、皆さん、多岐に渡るとか、幅広い研究をしているとかよく言われますけれども、その裏を返せば、色気があり過ぎて、どれもこれもまともなものはないということになるわけでございますが、私は私なりに一応研究の一貫性も

たせてやっているつもりです。

最初に、小林先生の下で心臓カテーテル法を、当時はこういう方法が導入された初期の時代だったわけですが、先天性心疾患や弁膜症、そういうものの診断、血行動態、病態の解明、そういうものをお手伝いしておりました。それから一方、小林先生は、冠静脈カテーテル法による心筋代謝の研究ということで、それを大きな柱にしてやっておられまして、私も、学位論文はそちらの方でつくらせていただいたわけでございますが、その他に冠動脈カテーテル法という新しいテクニックが導入されまして、その方法を使って、動物で冠循環動態の研究を平行して行いました。

代が変わりまして、上田英雄先生になったわけでございますが、そこで上田先生の御指示でクリブランド・クリニックのリサーチビジョン、当時 Page が主宰しておりましたが、留学いたしまして高血圧の成因とか循環調節、renin-angiotensin 系、そういうものの研究をして帰ってまいったわけです。

帰国後は東大の第二内科で高血圧研究、当時金子好宏先生が高血圧の主として臨床研究を担当しておられたわけですが、私は、循環調節機序の解明という面で上田先生のもとで勉強させていただいたわけでございます。

それからもう一つは、小林太刀夫先生が、心臓カテーテル法を日本で初めて導入された一つの動機は、心不全の機序解明ということにあったわけでございますが、私はそのお仕事も手伝わせていただき、心臓外科で多くの心不全をみることができ、心不全の病態に興味を持ち、かつそれが高血圧と似通ったような共通の機序を持っているということで、高血圧、心不全、そういう病態に関連した循環調節機序に興味を持って勉強してきたわけでございます。

それで、上田先生が定年退官になってから、日本医学会総会が東京でありまして、心機能に関するシンポジウムがありまして私に心力学・心筋の収縮性というテーマが与えられました。そこであわててそちらの方の勉強をして、収縮性とは何ぞやと、きょうの一つの話題でもあるわけですが、そういう面の勉強をやりまして、以来、そちらの方にも興味をもつようになったということでございます。

昭和49年北大に移ったわけですが、北大では新設ということで、鉛筆一本、試験管一本整えるのでも、非常に容易でないという状況で、数年は教室づくりに苦勞したわけでございます。随分苦勞いたしました。が、やっと最近になって教室の体制も整ってきましたし、現在私が主にねらっているところは、心不全の機序の解明ということと、いろいろな循環不全の病因を明らかにすること。それが臨床家として将来治療に直結すれば幸いであると考えているわけです。

またその頃厚生省の特発性心筋症の調査研究班の一員に加えていただきまして、そちらの方の仕事もやり、ことしから私は特発性心筋症調査研究班の班長として成因の解明・治療法の開発に向かって努力するつもりでおります。本日新進気鋭の諸先生方にお集りいただきましたので、いろいろ勉強させていただければ幸いと存じております。

岡田 どうもありがとうございます。

今、お話を聞いていまして、お1人お1人のキャリアはすばらしいし、将来の展望、過去の歴史、自分の哲学、そのお話を聞いて大いに感銘を受けた次第でございます。これからの討論の進行といたしまして、1つ1つテーマが違いますので、菅先生から順番にサマリーをやっていただいて、その後で討論を行うという方式で進行させていただこうと思います。

まず菅先生よろしくお願いたします。

菅 では、早速ですけれども、お話をさせていただきます。

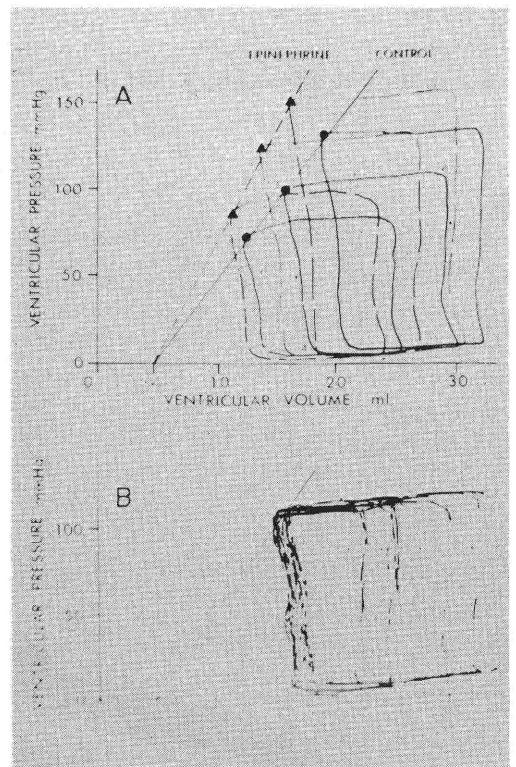
今、安田先生がちょっとお話しなさいましたけれども、前から心機能評価をどうするかということは大きな問題でありまして、私もちようど大学院生のころ、丁度電磁流量計の回路を自分で組んでつくったころですが、心機能をどういうふうに評価したらいいんだろうかということで  $V_{max}$  が全盛でありましたが、読んでもなかなかわからないので、私なりにわかるような形で、しかも物理的に意味のある形で理解してみたいというのが最初のきっかけでありました。きょうお話しする  $E_{max}$  という概念はそのような経過ででてきた収縮性を定量的に記述する一つの指標だと考えていただきたいと思います。

それからもう一つ、心筋酸素消費量の規定因子に関してですが、これは一見  $E_{max}$  と無関係の



岡田和夫先生

ようですけれども、実は  $E_{max}$  の根底にある考え方から非常に logical に演繹できるという仮説をもとに、実験で検証したら非常にうまくいったというお話であります。そういうことで、心機能評価という大きな目から見ますと、ある時点における一つの考え方であって、どこまでいけるかということは、私並びに今一緒にやっている若い人が、これからさらにチャレンジしていかなければ



スライド1



安田 寿一 先生

いけない問題です。きょうは、そういうところをかいつまんでお話しさせていただきます。最初にスライドでお見せいたします。

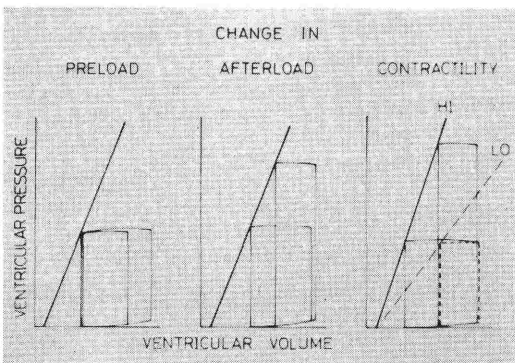
(菅先生) スライド1はイヌの左心室の圧容積関係でありまして、一見非常にクラシックなFrankの時代を思わせるようなものでありますが、縦軸は圧力、横軸は容積であります。カジオメーターを使って圧容積ループを描きますと、いろいろな収縮のループが描けるんです。負荷をいろいろ変えますと、ループが右や左へ移ったり、高さが変わったり、幅が変わります。ループの右下角がpreload(前負荷)に相当するわけですが、afterload(後負荷)は実験的に余り変えないでおきますと、Bに見られますように圧容積ループの収縮末期と考えていい左上角の点がわりあいよくそろいます。Aには実線のループが3つ書いてありまして、それぞれの左上角に黒丸印が打ってあるわけですが、これは同じような収縮性のもとで、afterloadもpreloadも両方変わっている状

況で圧容積ループを描いたものです。preload, afterloadを上げていくと、全体が右上へ動くし、逆に両方小さくしていくと全体が左下へ動くというので、このend systole(収縮末期)の動きは、こういう直線上を動くというふうに観察できたわけです。

ここでepinephrineを使ってcontractility(収縮性)を変えると、収縮末期点が全部左上に動いて、収縮末期は容積軸上の共通点(vd)を通る勾配が急な線上にきているわけです。いろいろ実験をやりますと、基本的にはこういう特性が観察されるので、結果から申しますと、このスロープが収縮性にsensitiveに変わるということです。圧容積関係は物理学的に言うとも、その勾配はエラストランスをあらわすわけですから、要するにstress-strain関係と言ってもいいんです。収縮していく最中に、エラストランスがどんどん上がって行って収縮末期に最大になるということでEmaxと呼ぶようになったわけです。EmaxはdimensionとしたらmmHgをmlで割るわけですが、これは体積弾性率のdimensionになります。

こういうことから、概念としてスライド2に示すようなことが得られてくるわけです。縦軸が心室圧、横軸が容積であります。

afterloadを変えないで、かつ収縮性も変えないで、preloadだけ変えると、stroke volumeがふえるわけですが、それはpreloadがふやした分にほぼ比例するということがまず得られるわけです。(スライド2の左パネル) preloadは余り変えないで、afterloadだけ変えるとすると、end systoleの点はEmax線上を動きますので、afterloadが上がるとstroke volumeが小さくなる。逆にafterloadを下げると、stroke volumeは大きくなるという特性が見えるわけです(スライド2の中パネル)。収縮を変えたときにどうかと言いますと(スライド2の右パネル)、収縮性が低いときのLoは小さいEmaxのライン、HIは収縮性が高くて、大きいEmaxのラインとしますと、preloadとafterloadを固定しておきますと、収縮性が低いときには、破線のようなループしかとれないんです。収縮性を亢進する際に、preloadとafterloadを変えないでおきますと、今度は、収縮末期の点はずっと伸びてきて、この大きなEmaxラインにぶつかるまで



スライド2

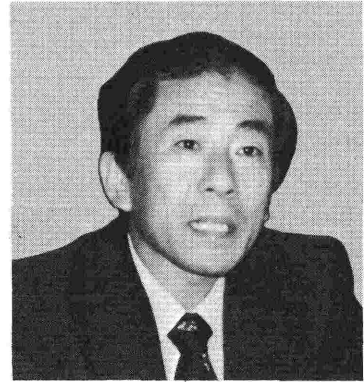
きて stroke volume は非常に大きくなります。

今度は逆に、preload を固定して、stroke volume を一定の条件にしますと、収縮性が上がりますと、ループの幅は変わりませんが、高さが高くなるわけです。逆に言いますと、収縮性が亢進すると高い afterload に対して同じだけの一回拍出量が出るのが、模式的に説明が可能なのです。Emax を介在させると心臓の収縮性と心臓のポンプとして見たときの特性とが非常によく結びつくということが概念的に示せます。

スライド3は、今のことを変数を与えて式(枠内)としてあらわしてみただけですが、要するに1回拍出量は preload に比例して、afterload には逆比例しまして、収縮性というのは、Emax を使っておりますが、afterload の項の分母にくるわけです。1回拍出量に心拍数を掛ければ、毎分心拍出量になりますから、この式に心臓のポンプとしての基本的な特性が全部込められているということになってくるわけです。ただ、時間の概念がこの式には入っておりませんので、一拍内の時間経過がどうだということはわかりません。

スライド4の式には前と同じことを書きました。stroke volume は preload - afterload ÷ contractility, そうすると、左パネルのように preload と stroke volume は比例するという直線関係が出ます。これは心室自体のスターリング曲線とも考えられます。

それから、afterload と stroke volume は、afterload の前にマイナスがついていますから、中パネルに示すように逆比例しまして、勾配は Emax 分の1になるわけです。要するに afterload を上げると stroke volume は下がる。

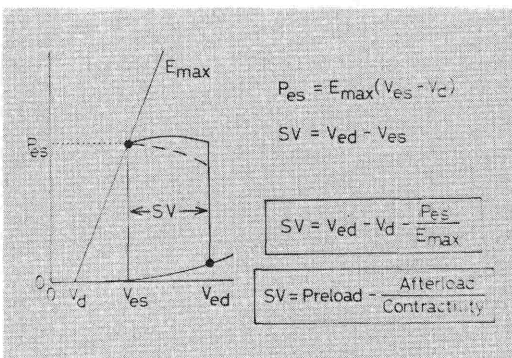


菅 弘之 先生

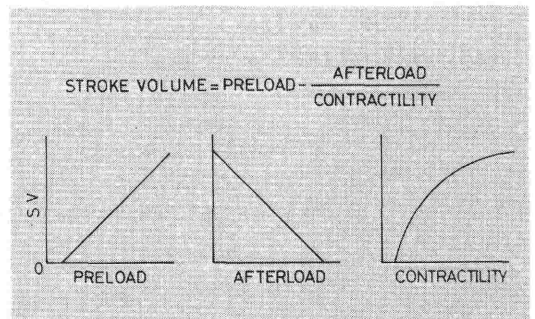
これも別の実験で同様なことが確かめられています。これは、afterload reduction therapy の一つのメカニズムとしてよく使われるわけですが、本当にどの程度効いているかというのはよく判っておりません。

それから stroke volume と収縮性との関係であります。収縮性は分母に来て、かつその前にマイナスがついているので、非線形になって、上に凸の hyperbolic になります。収縮性を上げていきますと stroke volume は上がりますが、収縮性が高いと、さらに収縮性を上げてあまりポンプ機能は改善しないが、弱いところではちょっと収縮性を上げてやると、非常によくポンプ機能は改善するということがここで出てきて、これもやはり心不全の治療と非常に関係があるんじゃないかと思っております。そういうことで、Emax の概念は、このようにいろいろ応用が可能であるということ、あるいはこういう特性の中に潜んでおるといえることが言えます。

スライド5はアメリカの Grossman らのデータ



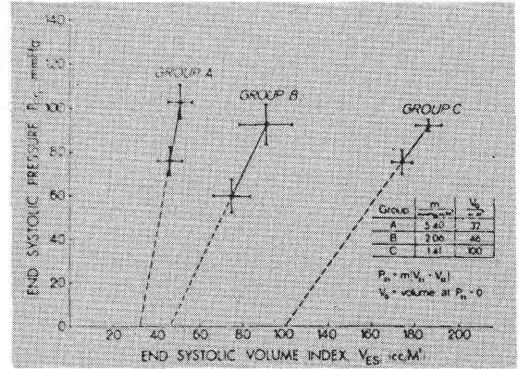
スライド3



スライド4



高折益彦先生

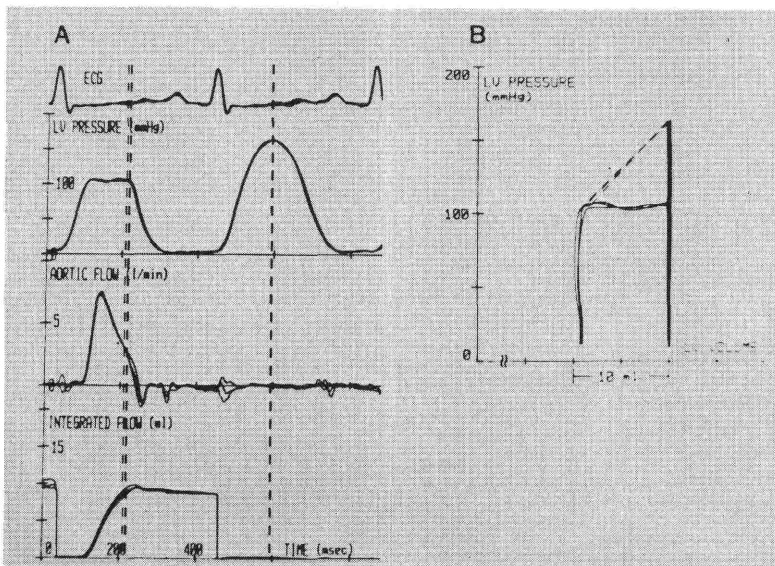


スライド5

ありますが、ヒトでも Emax の概念を当てはめてみれば、このように end systolic P-V 関係が非常によく変化することが報告されています。スロープも変化するが、かつ横軸の  $V_0$ 、あるいは  $V_d$  と言われる値が不全心の程度によってよく移動するということが報告されて、臨床でも、これをきっかけに Emax の応用性がかなりあるということで検討が進められています。ただ、安田先生も述べておられますように、Emax にはいろいろ計測上の問題点があるということで、これらの問題点を今後解決していかなくてはいけないと思います。

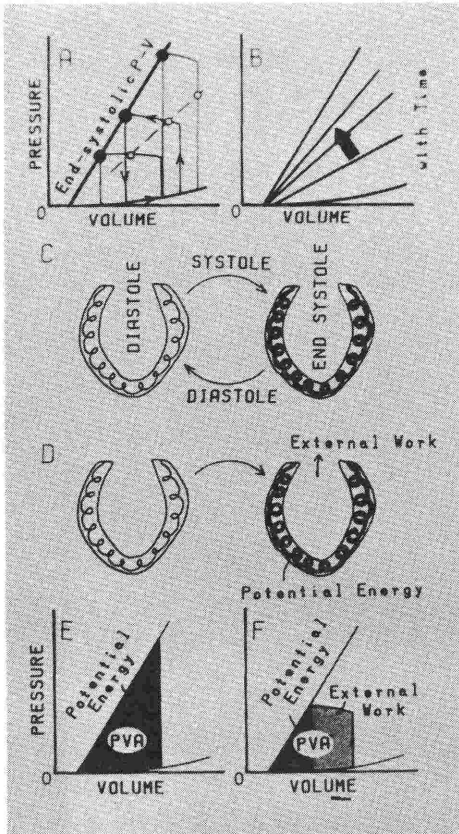
この点に関して最近我々のところで五十嵐祐一

郎君がやったんですが、保存心とか、あるいは心移植とかが、将来起こってきたときに、その場ですぐ心機能、心収縮性を判断したいが、Emax をその場ですぐ短時間にはかる方法はないかということで考えた方法があります。スライド6に示すように、パネルAの左半分はずっと定常的に拍出収縮してきている心室圧、一回心拍出量、大動脈血流であります。拍出してきているものを一発だけ aorta をつまみ、パネルAの右半分のような等容性収縮を一発だけつくると、一回拍出量がとまります。そのときには、拍出収縮の開いたループを描いていた圧容積図(パネルB)が、急に拍出をとめると、当然同じ preload から等容性収縮



スライド6





スライド 7

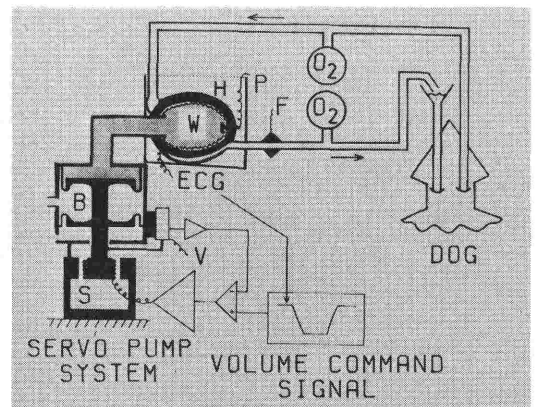
が起こります。

定期的な拍出収縮の左肩の end systole と一発だけ起こした同じ preload からスタートとした等容性収縮のピークを結びますと、その線の勾配が  $E_{max}$  になります。この方法もいろいろ問題はあるんですが、かなり sensitive にそのときの収縮性を反映するというものでありまして、結構使えるのではないかと思います。

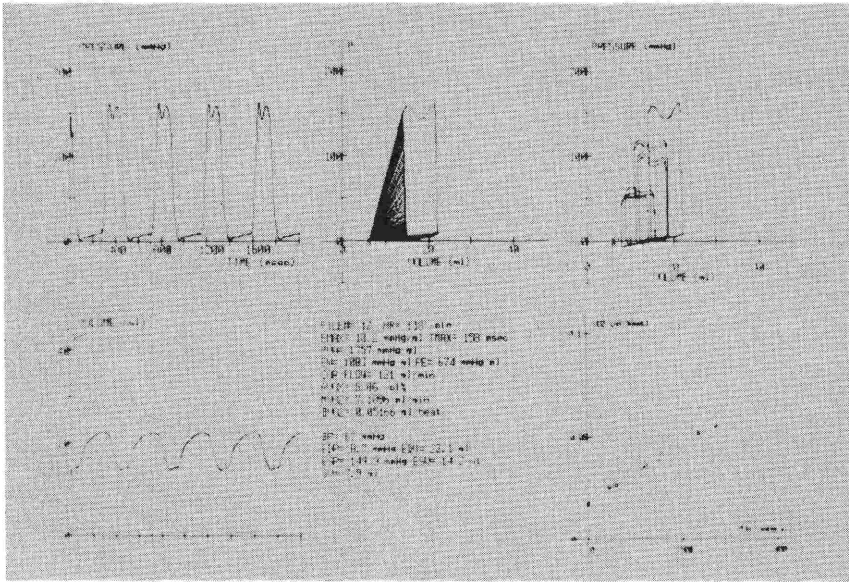
次に  $E_{max}$  の概念から酸素消費の概念に移ります。 $E_{max}$  の概念をもう一度スライド 7 でまとめますと、左心室の圧容積図（パネル A）で圧容積ループが描かれると、その左肩を結ぶと end systolic P-V 関係ができ、このスロープを  $E_{max}$  と言うことでした。時々刻々圧容積点がループの上を動きますが、これを end systole 以外の点、例えば end diastole から 100 ミリ秒ぐらいの点を仮にパネル A の丸印としますと、その点は、end diastolic P-V 関係と end systolic P-V 関係の間にありまして、かつそれらの点もまた別の線上に乗っているように見えます。収縮

期間中に時々刻々この圧容積関係が急になって  $E_{max}$  に到達し、次に弛緩してくるという一つのモデルが心臓のできるわけです。これを可変弾性モデル、time-varying elastance model と呼んでおりまして、その可変弾性の時間経過をいろいろ研究してきましたが、その結果心臓はこういうモデルとして考えることができるということになったのです。可変弾性モデルというのは、パネル C に示されますようにあたかも心臓の壁が非常に柔らかい elastic な、コンプライアントなものから、収縮によって非常に stiff な、コンプライアンスが減ってきたものによって変わっているということが、この圧容積関係から出てくるのです。そうなりますと、パネル D にみられるように、可変弾性が変わるときに、弾性エネルギーのレベルが変わってくる。potential energy が増し、心臓から外に駆出がされれば、外的仕事もされるということでありまして。本当に心臓の中でこれが起こっているかどうかというのは別問題でありまして、一応モデルとしてはこういうことでシュミレーションできると考えられます。

このモデルでは、エラストランスが拡張期の小さな値から収縮末期の  $E_{max}$  になる間に、どれだけ機械的エネルギーがふえるかが物理学的に計算できます。ありがたいことには、圧容積図を書きますと、その中のある特定の面積でこのエネルギーが定量されます。特定の面積とはパネル E あるいは F にみられるように end diastolic P-V 関係に相当する線と end systolic P-V 関係に相当する線と収縮期の左容積軌跡とに囲まれる面積で



スライド 8



スライド9

す。等容性収縮では、パネルEのように等容性に圧が上がってきますと、この黒い三角形の面積、これは pressure-volume area あるいは圧容積面積と呼びますが、この面積がちょうど potential energy の増加分に相当するといえるわけです。この場合外的仕事はゼロです。

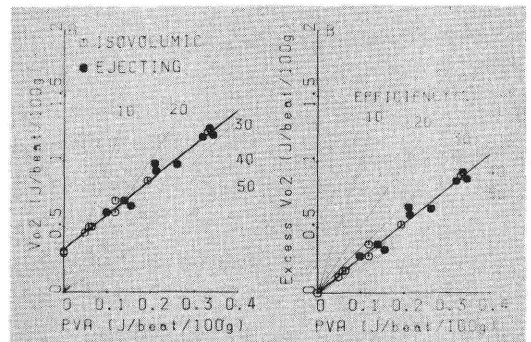
拍出収縮の場合には、パネルFのようにこの preload の end diastolic volume から isovolumetric、さらに ejecting になって、end systole に来たとしますと、斜線を引いた長方形の部分が昔からよく知られている外的仕事、あるいは1回仕事量でありまして、end systole の左側の小さな三角形が potential energy ということになります。全部のエネルギー変化は、両者を加えたもの、三角形と四角形を加えたことになりまして、やはりトータルのエネルギーは pressure-volume area と呼ぶ面積であらわされます。両方合わせますと、結局外的仕事があろうがなかろうが、その面積と三角形の分、end systole から垂線をおろした左側のポテンシャルエネルギーに相当する面積を加えたものが圧容積面積と言われるもので、それは心臓がこういうモデルであらわされたときのトータルの mechanical energy の増加分をあらわすということが演繹の結果として得られます。

次いで実験のお話になりますが、この圧容積面積がトータルの機械的エネルギーをあらわすすれば、当然酸素消費と何らかの関係があっている

んではないかという作業仮説ができてきて、実験を進めたわけです。

スライド8は、交叉灌流心臓標本で、1匹のイヌの頸動静脈に cannulation しまして、別のイヌの左心室を交叉灌流いたしまして、その左心室の圧容積関係を求めながら、機械的負荷を別の特殊なポンプで変えまして、冠動静脈酸素較差と冠血流量から酸素消費もはかります。

スライド9は実験のデータの一部ですが、左側パネルに心室圧と心室容積波形が示されており、これから得られた圧容積ループが中パネルに示されています。ループ中の面積は、先ほど申し上げた外的仕事、斜線を引いた三角形の部分が potential energy で、両者を合わせますと、圧容積面積 PVA となります。



スライド10

実験中、オンラインでこの PVA を計算しまして、右下パネルの横軸にとっていきます。縦軸にそのときの酸素消費をとりますと、酸素消費と PVA との相関が求まってゆきます。安定な収縮性のもとでいろいろ負荷を変えますと、図にみられるように非常にいい相関があるということがわかります。

スライド10は実験結果の一例であります。縦軸酸素消費と横軸 PVA との間に、非常にいい相関が、等容性、拍出性などの収縮の様式にかかわらず、得られます。

図中のパーセントが書いてありますが、これは酸素消費もエネルギーの単位、ジュールに直せますし、PVA も同じくジュールに直せますので、エネルギー効率を表しています。これらのパーセントに対応する直線を等効率線、isoefficiency line と呼びます。

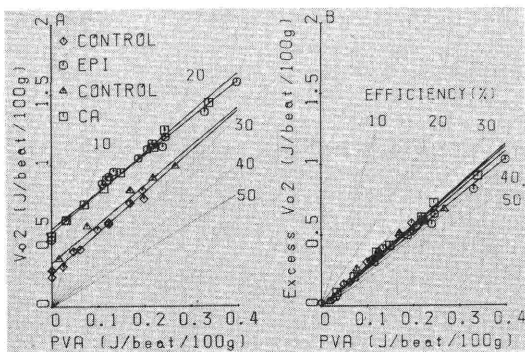
縦軸の切片は PVA がゼロ、すなわち心臓が空打ちしているときの酸素消費量を示しております。これは基礎代謝と、きょうの遠藤先生の話にも出てまいります。カルシウムを動かすためのエネルギー消費であろうと推測しています。このような酸素消費の部分は非機械的な活動のための酸素消費と考えられます。そこから上が機械的な、PVA を発生するためのエネルギー消費と考えます。そうしますと、酸素消費軸切片以下の部分は PVA に直接関係ないので差し引きますと、右パネルのように、縦軸が excess 酸素消費となります。この excess 酸素消費と PVA との関係は、収縮機構のエネルギー効率をかなりよく反映していると考えられます。この右パネルから、その効率が38%ぐらいと考えられます。これは負荷によ

らず、ほぼ一定であります。

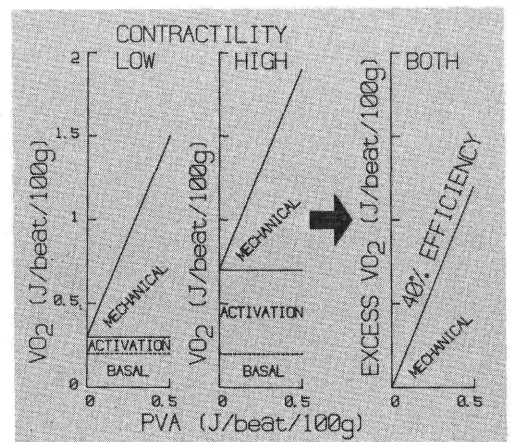
スライド11はカテコールアミンあるいはカルシウムによって、収縮性を上げますと先ほどの関係が上に平行移動することを示しています。平行移動の原因として無負荷、すなわち PVA がゼロのときの酸素消費量が随分ふえているわけです。これは何によってふえているかと言いますと、basal metabolism はほとんどこういう陽性の変力剤によって変わりませんので、カルシウムを移動する EC カップリング（興奮収縮連関）に費やされるエネルギーが随分ふえているのではないかと結論しています。Emax を上げていきますとそれに比例して上に平行移動してくるようです。そういうことで、この上昇分は Emax に比例するような関係があるわけです。

前のスライドの場合と同じように、無負荷の酸素消費量を両方からそれぞれ差し引きますと、結局右パネルのように excess 酸素消費量と PVA の関係は原点を通る線になりまして、しかもスロープが等しいので、2本の線は全く重なってきます。酸素消費量から PVA までの効率が、この例では38%ぐらいということで、一般に30から50%ぐらいの間に落ちてきます。収縮性によらないで、こういう効率が決まってくるのは非常におもしろいと思っております。

これらの実験結果から、概念としてはスライド12に示すようなことを考えています。左パネルは収縮性が低い場合、中パネルは高い場合ですが、縦軸を酸素消費量としますと、basal metabolism は PVA や心臓の負荷を変えても変わらないであ



スライド11



スライド12

ろう。収縮性を増すと EC カップリングの activation エネルギーが随分ふえるのであろうと考えられます。これは遠藤先生のお話にも出てくるとおもいますが、傍証がありまして、収縮性を上げると、収縮に関与するフリーカルシウムの濃度がかかなり上がる。そうすると筋小胞体はより多くのカルシウムイオンを取り込まなくてはいけないということで、より多くのカルシウムの移動により多くのエネルギーを食うことは予想されるわけで、話が合ってきます。機械的な収縮の部分、すなわち PVA に対しての酸素消費が余りふえないということは、basal metabolism と activation の両方を差し引いて重ね書きしますと、右のパネルのようになり機械的収縮部分の効率はほぼ40%となります。この40%の一定の効率の意味は、PVA がふえる分に応じての酸素消費の増加分は収縮性にほぼ無関係に一定であるということです。ですから、収縮性を上げるときに、activation の部分を余り上げなければ全体として効率が悪くならないのではないかと考えられます。果たしてカルシウムの移動量の増加をなしにして収縮性を上げるようなことができるかというのが、今後大変興味がある点で、きょう遠藤先生のお話の中に出てくるのではないかと楽しみにしています。

最後のスライド13は、今までのまとめで、block diagram でちょっとまとめてみたんですが、通常は酸素消費から外的仕事までの効率を考えます。きょうお話ししたのは、酸素消費から総機械的エネルギー (PVA) までの効率でありまして、この効率は、スライドに書きましたように30%から50%ということでありまして、ところが酸素消費は ATP をつくるときにエネルギーロスが

ありますし、一部の ATP は基礎代謝で熱になってきますし、興奮収縮連関で熱になってきてまして、ATP のかなりの部分も直接収縮と関係ないところに使われてしまう。その残りの部分が、大体効率が六、七十%と考えられるのですが、機械的エネルギーになります。このうちかなりの部分は potential energy として熱になって逃げていきまして、無駄になっています。機械的エネルギーから機械の仕事になる効率は非常に variable でありまして、負荷を変えれば、例えば等容性収縮にしまえば全くゼロでありますし、条件を整えてやれば9割ぐらいは外的仕事になるんじゃないかということがわかってきております。

今回は、ATP については私は全くやっておりませんのでわかりませんので、酸素消費から PVA、すなわち機械的エネルギーまでのトータルとして効率が40%平均であること、この効率は収縮性によってほとんど変わらないこと。収縮性によって変わるの、主としてこの activation のための酸素消費だということをお話ししたわけで、収縮性の指標の Emax と酸素消費量との相関ということに一応なったと思います。

以上で終わります。

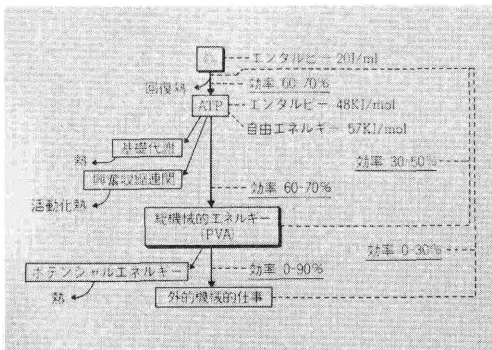
岡田 ありがとうございます。非常にホットなお仕事を拝見させていただきまして、私も非常に勉強になったんですけれども、先生方、どうぞフリーにディスカッションしてください。

遠藤 先生のお話の前半の部分で、心筋収縮性を变化させた時に、pressure-volume 関係のグラフで Emax を表わす直線と横軸との交点 -Vd- は变化せずに、ほぼ同じところにくるわけですね。

菅 ほぼ同じところですね。あれは、スライド I では全く同じように書いていますが、実際にもほぼ同じです。

遠藤 先生が引用された、Grossman の心不全患者の pressure-volume 関係では Vd が、非常にずれていましたが、あれはどういうふうに解釈すればよろしいんですか。

菅 私の説明不足でした。私の実験はすべて急性実験でありまして、acute にその場で薬物なり、あるいは虚血によって収縮性を変えます。ところが Grossman の臨床例は、chronic の failure の患者さんでありまして、心臓の拡大が起こっているわけです。そうしますと、同じ心臓が acute に



スライド13

収縮性が落ちたのではなくて、形態とか、collagenとか、それからpericardの変化がchronicに起こったあげくの変化なんです。

それで、我々も恐らく慢性にやれば、イヌでもGrossmanが示したようになるんじゃないかと思えます。当然ノーマルな成長をしていく心臓を考えますと、子供の心臓と大人的心臓では、当然無駄になる容積、私はVdと申し上げましたが、あれは大人の方が大きいです。

そういうことで、心臓自体が大きくなればVdは変わり得る。ですから正規化すればひょっとしたら同じになってくるかもしれません。慢性のfailingではやはり大ききにかかわらず右に行くのかどうか。一応はindex化して臨床的な正規化はされておるわけですが、それでも動いています。

遠藤 薬理学的に見ると非常に重要な点なんですけれども、我々が強心薬の作用を見るときに、どういう心不全モデルでやったら臨床的に心不全に陥っている心臓に近い状態で強心薬が効くか効かないか見ることができるかということがあります。一般的には菅先生が言われたように急性に、heart-lung preparation(心肺標本)でペントバルビタールで、急性収縮性を抑制して、それをもとに戻すという形で見のが一般的です。最終的には慢性の、本当に悪くなった心筋で見なければいけないんでしょうが、薬理学的には非常に困難な問題です。

岡田 心不全のモデルは、生理学の分野でも薬理学の分野でも同じような定義の上でスタートしているんでしょうか。

菅 生理学では、心不全モデルをまじめに論議する機会がないですね。ですから我々は、収縮不全という形をacuteモデルに薬物なり、虚血でつくりますが。

遠藤 そのモデルが、心不全の患者さんの心臓とは非常にかげ離れている可能性が有ると思えます。その辺のところは、安田先生が臨床の方で専門なんでしょうけれども、現在知識が一番不足しているところじゃないかと思えます。

岡田 Emaxという収縮性のindexとしての評価の前に、非常に重要なトピックの心不全のモデルということで、安田先生いかがですか。

安田 心不全のモデルについては時間があればまた後で申し上げたいと思うんですけれども、

まずEmaxの問題ですね。これは、全くきれいな立派なお仕事です。ただ、先生もおっしゃっているように、これはあくまでも生理学的な範囲内の条件のもとで成り立つ考え方であって、臨床的な条件下ではいろいろ問題が出てきているということです。さっきGrossmanのVdが、心不全でだんだん右側に移行していくという問題もござえますし、つまり臨床では、心拡大とか、心肥大があり、個々の症例で心臓の容積はいろいろであります。そこに心臓肥大という問題が絡んできますから、なお一層複雑になってくるわけですがけれども、どのくらいの条件でこの概念が当てはまるのか。これを超えればその概念は当てはまらないとか、いろいろ問題があると思います。ただそれは想像しているだけの話で、実際そういうことがあるかどうか当たってみないとわかりませんけれども、臨床的な場合に、果たしてpreload, afterloadに完全にindependentであると言えるかどうかという問題、それから、個々の症例におけるvolumeの違いをどうやって正規化するか。私たちはvolumeを体表面積で割って、心拍出量が体表面積に比例するからということで、その延長上での心室容積も体表面積にほぼ比例するという形で補正しているわけですがけれども、果たしてそれでよいのかどうか。根本的に言いますと、心拍出量は、本当に体表面積に比例して変化するのかどうかという問題が生じてくると思うんです。

それともう一つは、同じ症例で経過を追って見る場合、心室容積がわずかに変わっても、ほとんどコンスタントである看做して、Emaxを比較できると思うんですけれども、容積が大きく変化した場合、それがどういうふうに関係してくるのかという問題、それからVdに関しても同じことが云えるかと存じますが他の指標についても同じことが問題となるので一寸と気にかかります。

それからもう一つ臨床で問題になるのは、心臓が存在するというので、外から緊縮している場合、左室の容積・圧関係がどういふふうになるか。それから心筋にischemiaがおこる、あるいは心筋症で、心筋壁のcomplianceが変わったときに、それがどういふふうに影響するか。つまり私たちが知りたいのは、個々の心臓を比較した場合に、心筋の絶対的な収縮性が評価できるのか。

同一の症例で経過を追って見る場合と異なり、いろいろな心臓について収縮性の尺度が統一的に比較できるかどうか。

それからもう一つは、測定上の難易度、つまり  $E_{max}$  を出すには、afterload なり preload なりを何段階か人為的に変えてやらなければならない。それから先生がさっき言われた大動脈にクランプをかけて、isovolume contraction を起こさせる方法ですが、開胸の場合にはそれでよいですけれども、臨床例でそれと同じような操作ができるか。そういう臨床上的の問題点があるということを上記して、何かそれについてのコメントをいただければ幸いです。

菅 afterload, preload から完全な independency ということをおっしゃったんですが、実験でも、完全という言葉は使わない方がよろしいので、いろいろと問題が出てくる、限界があるということです。それは私がこちらへ帰ってから後、九大循環器内科の中村教授のところから砂川賢二さんが引き継いでいかれて、かなりいろいろ仕事をされて論文が出ておりますが、preload, afterload から完全に independent ではなくて、やはり depend するということです。それから特に in situ では afterload を変えますと coronary perfusion pressure も変わってまいりますので、今度はそういう inotropic なバックグラウンドとしての coronary perfusion が変わると、それによって  $E_{max}$  が影響を受けるとか、それから transient と steady state でまた多少違うとか、厳密に見ていきますと、いろいろ問題が出てきています。臨床上でどこまで影響があるかというのはこれからの問題でして今は確定的なお答えはできないんですけれども、少なくとも完全に independent ということではないようです。

それから volume とか、そのほか正規化の問題ですが、これも随分大きな問題で、いつも東大の飯塚昌彦先生にもよく言われてまして、まじめに考えていたんですが、Mirsky なんかも会う機会があったりして、正規化をやらなくちゃいかんということで、いろいろ考えている最中でありまして、そのうちきれいな形で出ればと願っておるわけです。

それから volume が大きく変化した場合とか、心膜の存在云々ということですが、これも臨床上

考えられるのは、非常に overload になったときは、やはり心膜の存在が acute に出てくるでしょうし、それから心臓の灌流条件が非常に悪くなってまいりますと、先ほど申し上げた preload によっても coronary perfusion の状況、特に endocardial の領域の ischemia とか起こってまいりますと、当然 preload とか afterload の perturbation というか、外乱で  $E_{max}$  を調べようというそのものが  $E_{max}$  を変えてしまうということになってきてまして、非常にジレンマになってしまう。

それから、あと daroreceptor reflex(神経圧反射)の存在がありまして、afterload を変えますと、当然心収縮性に影響を与えてしまうということがあります。そんなことで、問題はいろいろ山積しておるんですが、私はやはり  $E_{max}$  は basic にはかなり心臓の特性をよく表わすのではないかと思っています。今後もその応用性と限界の両方をはっきりさせていこうと思っています。

安田 今、臨床的にいろいろと篠山先生達が行われていますけれども、不都合な点は今のところ出ていないようです。ただ、理論的にはそういう問題点が考えられるのではないかということです。

その次にちょっとお聞きしたいのは、さっきの先生の図で言うと、1 図の B です。時間とともに直線が上の方に移動していくと、収縮時間は、大体一定と考えるわけですか。

菅 1 図の A に 3 つのループを書いておりますが、左肩に黒丸が書いてありますが、これらは End-systolic P-V 直線にのっかっています。これらの時間は厳密には同じではありません。かなり近いことは近いんですが、負荷を変えますと 10%、15% 変わってくるのがございます。収縮性をカテコールアミンで上げますと、非常に収縮時間が短くなってまいりまして、この End-systole までいく時間、我々はこれを、 $E_{max}$  までの時間ということで、 $T_{max}$  と呼ぶんですが、これもやはり収縮性の関数として変わってきます。ただ、カルシウムなんかでは余り短くなってこないです。ただ、収縮性が同じでも一定ということは厳密には成り立ちません。

安田  $E_{max}$  の概念の中には、時間的な要素が含まれていないと先生はさっきおっしゃいましたね。ところが、そのほかの収縮性の指標の多く

は収縮のスピードつまり時間をかなり問題にしておりますね。

菅 これも私の説明不足ですが、先ほど申し上げたのは、 $E_{max}$  をポンプ機能と関連をつけるときには、時間の概念が入ってこないのです、 $E_{max}$  というもの、あるいはそのもとなる可変弾性には、時間の概念が入っておりまして、これは  $V_{max}$  とか、 $dp/dt$  とかなりロジカルに結びつけることができまして、基本的には時間の概念が入っています。

最近、論文では、Little という方がその辺の問題に興味を持って、 $E_{max}$  あるいはその前にある時間関数としての  $E(t)$  と  $dp/dt$  との関連とかを、理論的にやったり、実験的に示したりしております、そういうのに興味を持っておられる方もおられます。

森田 菅先生がおっしゃった、心膜の影響に関しては、「Circulation Research<sup>1)</sup>」によると、心膜のないときには、運動を負荷した場合、かなり酸素消費量は上がると報告されております。臨床の場では、弁の機能異常などによって酸素消費量が制約されることもあると思います。ただ、私が世界の菅先生に、この際何も言うものはありません。むしろこのように混乱した心収縮ということの概念の中に、一つのはっきりとした指標を打ち出してくださり、日本人として、大変誇りに思っています。

さて、酸素消費量は、重要な概念ですが、同時に酸素供給という面を考え合わせた虚血という方がより臨床に直結するよう思われます。虚血が起こりますと、当然心筋の発生張力が減弱します。そしてそれによってショックに陥ったりするわけです。安田先生がおっしゃいましたような preload, afterload など心挙動を決定する因子そのものが心筋酸素需要供給に影響を持つことが知られています。例えば preload が上がると、心筋酸素消費量は増大し、心筋への perfusion は下がる方向にあります。preload が上がることによって、心筋の張力が上がり、結局 perfusion pressure である大動脈圧マイナス心筋張力の関係のうち心筋張力を上げる方向で perfusion pressure が下がってしまいます。つまり、酸素供給需要の両面から虚血が生じやすくなります。

一方 afterload が増大する場合は、心筋の酸素

消費量は増大するけれども、perfusion pressure も増大する、つまり酸素需要は増大しますが、供給も増える傾向にあります。生じた虚血によって心筋の発生張力が減退し、心機能にも異常をきたす、というように臨床の場合では、単に酸素消費量ということよりは、むしろ供給を含めた上での虚血というものに焦点を合わせた方が実際的であるように思います。ただ、そういうものを考える上でも、基本となる酸素消費量の考えというのは大事なことで、こういうことを教えていただけるということは大変光栄に思います。

菅 虚血に関しては、循環器病センターにおりますと、どうしてもそういうことを聞かれるんですね。私も、やはりそういうこともやってみなくちゃいかんと思ひまして、若干はやってみたことがあるんです。coronary perfusion を limit しまして、例えば coronary flow をグローバルに半分とか3分の1ぐらいに落としますと、かなり酸素消費量も減ってきますし、収縮性も落ちてきます。そして先ほどお示しした酸素消費と PVA という関係が、あたかも収縮性を落としかのごとく下へおりてくるんです。そういうことで、酸素消費と PVA の関係から見る限り、あたかも verapamil とか  $\beta$ -blocker で収縮性を落としかのかなり似ているんですね。

ただ、非常に overload に弱いんで、負荷をかけていきますと、ますます vicious cycle になってしまつて、収縮性が落ちると同時に酸素消費量もどんどん落ちてくるというようなことになってきます。

それから regional ischemia も、これからやろうかということで、私のグループの後藤葉一君が少し手がけているところです。

森田 心筋虚血といっても、例えば虚血性心疾患の場合は、その当初はグローバルな虚血が発生するというよりも心筋局所に発生する場合がほとんどですから、心筋局所の指標の変化は、グローバルな指標に異常が現れる以前にあらわれます。わたしたちも実験で、それら心筋局所の指標を用いて薬剤の効果をみております。

それから、心筋の酸素消費量を上げるような薬、例えば afterload を上げる作用を有するフェニレフリンなどは、病態によっては逆に心筋の酸素消費量を下げるといった効果を持つことが臨床でみら

れることがあります。

何等かの原因で血圧が低下し、その結果 perfusion pressure が落ちて、虚血に陥った場合、それが原因で心筋のポンプ力が低下し、心拡大が生じる、つまり preload が増大してしまう。その結果、更に心筋虚血が進行し、LVEDP で見る限りそれが増大してくるというようなときに、フェニレフリンを使うと、coronary の perfusion pressure が上がり、perfusion が増して、心筋虚血が改善され、弱った心筋がまた生き返り、心拍出量が増して、心臓が小さくなるという具合です。その結果、壁張力が下がり、その効果の方が強く出て、全体として心筋の酸素消費量が減り、心臓が生き生きとしてくることがあります。つまりフェニレフリンは afterload を増大させ、健康人に対しては、心筋酸素消費量を増大させるのに、病態によっては増大した酸素消費量を減少させることができます。これらは、実際の心臓麻酔でよく見られるわけです。総じて臨床の場では、常に需要と供給のバランスに従ってやっていっているという印象を持っています。

岡田 今の森田先生の話伺いますと、例えば従来 rate pressure product とか triple product とか、そういうことで酸素消費は決定されるので、それを下げる面が強調されていたのが、他方 preload を下げて tension が下るとこの影響でもって酸素消費が減少してきて心筋の  $O_2$  デマンドが下げられるんだというような話だと思いますが、 $O_2$  と  $E_{max}$  の関係、遠藤先生がこれからお話になると思いますが、どうお考えですか。

菅 それも非常に興味があるところなんです。循環系全体として、酸素消費を少なくするにはどうしたらいいかということに対してはまだ答えられないんですが、きょうお話したような実験結果から、一応どういう状況になったら酸素消費がどのように変わるかということは、理論的に計算ができるんです。

それでやってまいりますと、例えば 100 mmHg という afterload に対して、一定の cardiac output を出すような状況を考えたら、収縮性が高い方がもちろん酸素消費は多いんですが、収縮性を落としてきても、なかなか酸素消費が逆にふえていくところが出てこないんです。収縮性を落とすと、酸素消費量も減ってくる方向は非常によく出

るんです。ところが、先生が今おっしゃった distension によって、今度はラプラスの法則によって tension が上がったことによる酸素消費の増加がなかなか計算上は見つからない。果たして実際の場合にどうだろうかということですが、実際の場合には afterload で固定されているわけではないし、cardiac output も固定されているわけではないので、いろいろ状況が変わってきまして、ちょっと予測が難しいんです。本当に収縮性を高めたときと、低めて wall tension が上がったときの中ほどに、minimum な酸素消費、あるいは optimal な収縮性があるのだろうかということが、ちょっと疑問になるような計算結果が出ているんですね。それについては実験をしてみないと、ちょっとわかりませんので、またやってみたいと思うんですけど、今のところは、確かに言われているように、本当になるのだろうかということをもう一度考えてみたいというふうに思っています。

安田 そのことに関連するわけなんですけれども、先生が basal の酸素消費と、activation の酸素消費量と、外部仕事に必要な酸素消費量と、3つに分けたのは、非常に reasonable だと思うんです。

私たち、人間の静脈カテーテルで心筋酸素消費量をはかって、いろいろ薬物の効果を見ていたんですけども、アミノフィリン、これは phosphodiesterase inhibitor ですね、それから、エピネフリンにしても、心仕事量は確かにふえるんです。しかし心筋の酸素消費量も同時にふえます。それで、割り算をして、心仕事量対心筋酸素消費量という形で、その効果を計算しますと、みんな下がってしまうのです。決してよくならないんです。ジギタリスだけが、不変かわずか上がるぐらいで、そのほかの強心薬というのは、みんな効果を下げるんです。その頃橋本虎六先生は、心室細動を起こした心臓について、心筋酸素消費量を測定し、それをもって basal state の心筋酸素消費量と考えられました。それを実際に活動しているときの心筋酸素消費量から差引いて効率を計算すると、不変と、今のお話とよく合うかも知れませんが。

岡田 遠藤先生、酸素消費量についてのコメントがおりますか。

遠藤 その前にひとつお聞きしたいのです



が、安田先生の話しにも出ましたが、ジギタリスはやられましたか。

菅 ジギタリスは、ウワバインで2例ほどやっておりますが、わずかに収縮性が上がります。Emax を見てもわずかに上がって、わずかに酸素消費も上がるんです。そういう結果しか今出しておりません。それ以上はやっておらないんです。思ったほど収縮性も上がってくれなかったものだから、我々のモデルでは、

遠 藤 差がないというのは、カルシウムとエピネフリンで差がないというのと同じ意味ですか。

菅 Emax の上がりぐあいに比べて、酸素消費のふえ方を見ますと、それほど違わないんじゃないかという気がするんですが、まだまとめていないので、これからもう少しやってみるかなという気もしているんですけどもね。

遠 藤 もうひとつお聞きしたいのですが、activation energy というのは、概念としてはわかるんですけども、実際に心臓はその状態では活動はしていないわけですね。

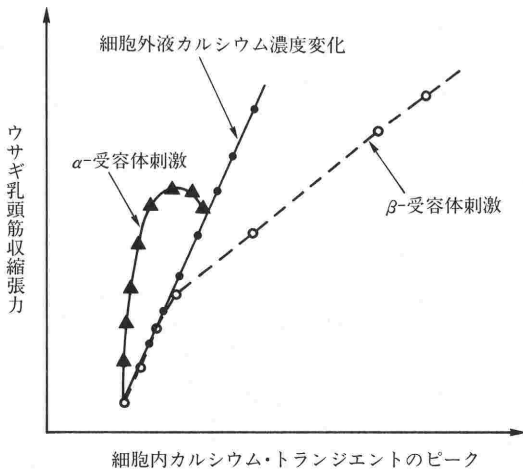
菅 きょうお話ししたのは、無負荷ですから、心臓は一応中の容積は minimum で negative pressure を出しているという例で、positive には

全然 pressure を出していません。だから、心臓はほぼからっぽと考えていただきたい。そうしますと、肉眼的には収縮しているわけですから、心臓は若干の変形はありますね。ですから、少なくとも興奮収縮連関が起こっているし、無負荷での機械的な収縮というのは存在している状況なんです。そういう状況で、高張のマニトールか何かで、機械的収縮をとめれば乳頭筋で Alpert たちがやっていますが、EC カップリングは残して、mechanical contraction はとまるんですが、我々残念ながら、交叉灌流でありますので、そういうことはできません。だから、Tyrode 液と Langendorf 心筋標本を使ってやれば、できるだろうというふうに思っています。今のところは、無負荷での機械的収縮はわずかに残っております。

遠 藤 タイロードを使うとそれに伴ったいろいろな問題が出てきますね。私が非常におもしろいと思いましたが、activation energy が、カルシウムのトランスポートというか、カルシウム動態と関連性を持っていそうだという点です。

菅 私はカルシウムの動きは全く見ておらないわけですが、実験的にはそういうところのふえ方と、合うんじゃないかということで。

遠 藤 私はカルシウム動態と縮張力との関係を研究しておりますので、その点について少し述べさせていただきます。実験方法については後程詳しくお話ししたいと思います。黒板にちょっと図を書かせていただきます。縦軸に収縮張力を、横軸に細胞内カルシウム・トランジェントのピークを目盛りますと、細胞外液のカルシウム濃度を正常生理的塩類溶液中の濃度の 2.5 mM から変化させたときには、両者の関係は直線になります。エピネフリンやイソロテレンールなどのカテコールアミンで  $\beta$ -受容体を刺激しますと、両者の関係は中等度の濃度のところまでは細胞外液カルシウム濃度を变化させた際の関係と非常に良く重なりあうのですが、ある程度以上の濃度になりますと、このように、右の方に直線からずれてきます。これは心筋の "skinned fiber" や Ca で活性化される actomyosine ATPase の Ca 感受性が  $\beta$ -受容体刺激で下がるという他の実験系の結果と比較的良く合うわけですが、菅先生の実験で使用されたカルシウムとエピネフリンの濃度が私の実験系のどの程度の濃度に相当するのかは分かりません



エクオリン注入ウサギ乳頭筋標本 (37.5°C 1Hz) で刺激における細胞外液カルシウム濃度変化 (●),  $\beta$ -受容体刺激 (○: イソプロテレンール),  $\alpha$ -受容体刺激 (▲:  $\beta$ -底断薬存在下におけるフェニレフリン投与) による収縮張力変化の際の収縮張力と細胞内カルシウム・トランジェントのピーク値との関係

が、もし比較的低い濃度のところであると仮定すると、両薬物によって、細胞内カルシウム・トランジェントと収縮張力との関係は変わっていないと考えてよろしいのではないかと思います。

一方、ある種の哺乳類の心筋では、 $\beta$ -受容体の他に、 $\alpha$ -受容体刺激も収縮張力を増強するのですが、興味深いことに、 $\alpha$ -受容体刺激では、細胞内カルシウム・トランジェントと収縮張力との関係を表わす直線は、このように、左の方に移動して、 $\beta$ -受容体刺激とは逆に、 $\alpha$ -受容体刺激は収縮タンパクのカルシウム感受性を増強するのではないかという結果が同様の実験系で得られております。

これと、それじゃあエピネフリンをやったときに、この関係がもし変わってくれば、恐らく効率が変化している可能性が考えられますし、これが全然変わらなければ、恐らく全く同じだろうということが考えられるんですが、ウサギでやりますと、これが、私たちはイソプロテレンールを使ったんですけども、比較的、非常によく合って、途中からずれてくるんです。

どういうことかといいますと、濃度が比較的低いところでは、非常にカルシウムとピークの関係は変わらないんですけども、濃度が上がってくると、こっちにずれてくるんです。細胞内のカルシウムがうんと上がる割には、Force がそれほど出ない。こういうことが出てくるんです。この出方が標本によって、あるものでは比較的低いところで出てきますし、これがどうしてそうなのかというのはわからないんですけども、あるものではほとんど、このぐらいですね。このブルーのやつだと、ほとんどこの関係は変わらないということで、もし菅先生のはかられているところが、この辺のところだとしますと、非常にカルシウムと $\beta$ 刺激というのが、外液のカルシウムとの関係を変えない。こういった非常に特殊なんで、もしこっちにきた場合、非常に効率が上がる。ウサギの場合には、 $\alpha$ 刺激をやると、これがものすごくこっちにきれいにこうなるんですね。ということは、細胞内のカルシウムが少ししかふえない割に、収縮が非常によくふえてくれる。ですから、 $\beta$ というのは、多かれ少なかれ $\beta$ 状態にすることです。それから、強心薬の中でも、こっちに持つてくるものは、効率を高める可能性があるんですけども、こっちによこすものもありますし、ほとんど

のものはこっちによこす。殊にサイクリックAMPを目指すようなものは、こちらに持つてくるということです。ですから、そのところはまだわからないと思うんですけども、カルシウムと、それからカルシウムがふえた後の収縮性の関係ということで見た場合に、ある面からは菅先生の観察が非常に reasonable なんじゃないかと思えます。

梶谷 ちよつと質問させていただきます。

菅先生、一つは先ほどの無負荷ということに関してですが、beating empty heartの冠動脈血流は、やっぱり diastolic dominant ですね。心筋内圧なんかはかかって、空の心臓でもやはり収縮期の心筋内圧が高い。もちろん心筋内圧の計測には問題はありますが、その無負荷の意味について少し。

菅 それは非常にいい質問なんです。私も実は非常に興味がありまして、前にジョン・ホプキンスの大学の Weisfeldt から聞かれたことがあったんですけども、答えられなくて、今も答えがないんですが、無負荷といっても、実際には negative な領域での心室の developed pressure というのはあるんですね。で、変形しておりますからね。

もう一つは、心筋の中の tension が Fung あたりが言うのは、無負荷でも中には residual な stress があるということで、心室壁をはさみでちよん切ってみると開いてきます。そういうことで、幾ら負荷でも変形があれば、心筋の中で仕事があるのではないかということで、それをどうやって定量したらいいか悩んでいるところです。

ですから、先生のおっしゃるように、きょうは無負荷というふうに言いましたが、あのうちのどれくらいかは、カルシウム以外に、そういう mechanical な、residual な、何かの仕事に使われているんだろうと。その評価はぜひしたいんですが、知恵があつたら教えてください。

梶谷 私はモデルをやっておりました関係で、モデルに関して一言つけ加えたいと思います。菅先生のモデルというのは非常に simple でわかり易い。一般的にいつて、複雑なモデルというのは、余り示唆的でないと常々思っております。やはり simple で linear というのは、非常に大事なことだと思います。

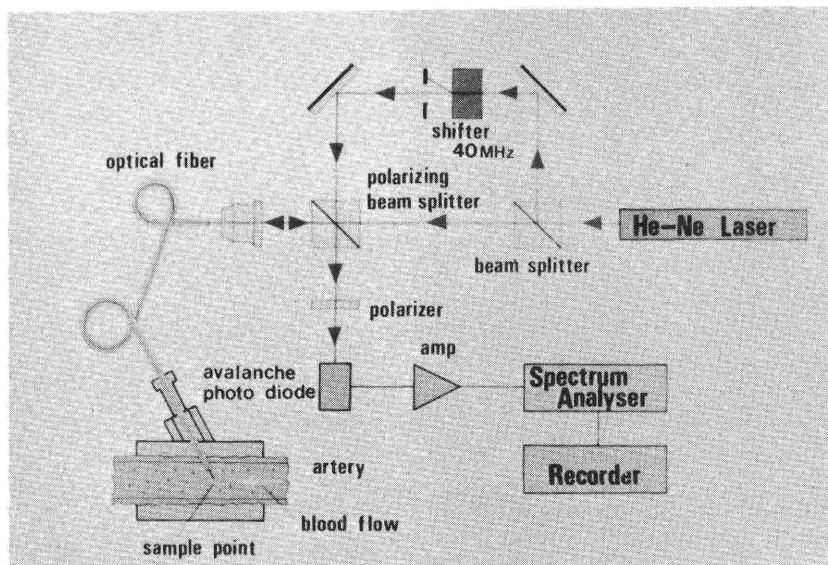


Fig. 1

森田 安田先生がおっしゃいましたように、 $E_{max}$ には時間因子がないというところに、梶谷先生が御質問されたことと関係あるのではないかと思います。時間因子が関係ないということは、カルシウムの取り込み、カルシウムがトロポニンと結合して、アクチンとミオシンの軸が変わって、アクチン、ミオシンの interaction、つまりクロスブリッジがかかる。そのクロスブリッジがかかった数に比例してくるのは発生張力ですから、発生張力に  $E_{max}$  が非常に linear に関してくる。一方、その時間因子と関係ある張力発生速度に関しては、例えば、ミオシン ATPase 活性とかが関係してくる。それにも、酸素消費量というのは関係してくる。つまり酸素消費は張力発生とその発生速度などに同時に依存するため時間因子をもたない張力発生に關係のある  $E_{max}$  と酸素消費量は全く平行でなくていいんじゃないかと、考えられるのですが。

岡田 それでは梶谷先生のお話の方に移らせていただきます。

梶谷 本題に入ります前に、我々の計測法であります Laser Doppler というのを少し説明させていただきます。

Laser Doppler というのは、おまわりさんがネズミとりする原理と同じでドプラ効果を応用したものです。赤血球に光を当てて、反射してきた光

が、その赤血球のスピードに応じて周波数がずれるわけです。ただ、光は、非常に周波数が高いものですから、なかなか周波数シフトをとり出しにくいという訳です。そのため光のビートをとって、ドプラシフトを取り出します。もう一つの問題は、血管壁は光透過性が極めて悪いわけです。ですから、ファイバーを血管の中に入れて、それを通して光を血流の中に入れるようにしました。

簡単に説明しますと、ファイバーの中に赤い HeNe レーザー光を入れて、血管の中へ光を導いてやる。そして、赤血球のスピード情報を含んだ散乱光を、同じファイバーで受けてやる。そして、もとに戻ってきた光のビート信号をとって周波数

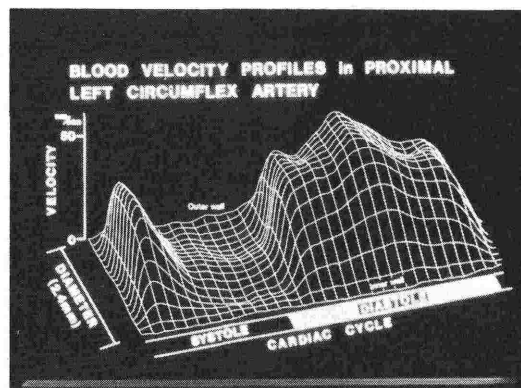


Fig. 2

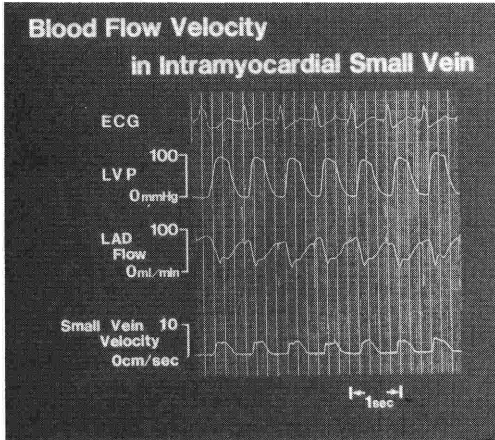


Fig. 3

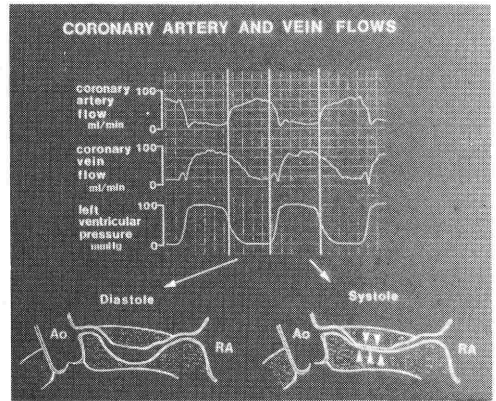


Fig. 4 冠動脈と冠静脈の血流波形.

分析して血流速度を求めます。レザードプラ法の特徴は、サンプルボリュームが小さいことで、その大きさは大体100ミクロンといった所です。ですから、血管の中の血流プロフィールを詳細に計ることができます。(Fig. 1)

Fig. 2 は冠血管の中の様子を細かく見たものなんですけれども、向う側が冠血管の outer wall で、胸腔側です。手前が inner wall ですから、心筋にくっついた部分ですね。時間軸では前半が systole, 後半が diastole です。冠動脈特有の diastole dominant な流れを示しています。又, systole に少し順流があります。血管断面でみま

すと、管中央で flat で、壁のところではストンと落ちるといったパターンを示します。このような血流プロフィールは、動脈硬化と関係が深いとされているツリ応力などの計測に大切ですが、ここでは省略させていただきます。

冠血管の大きな topic の一つに、心筋の中の流れがどうなっているかということがあります。現在、世界の数ヶ所で顕微鏡映画法を用いて心筋表面近くの流れを計っておりますが、我々はファイバーを心筋の中の冠血管に突っ込んで計測を進めているんです。成功率が低くて困っているんですが、あまりお見せしたことがありませんのでお示

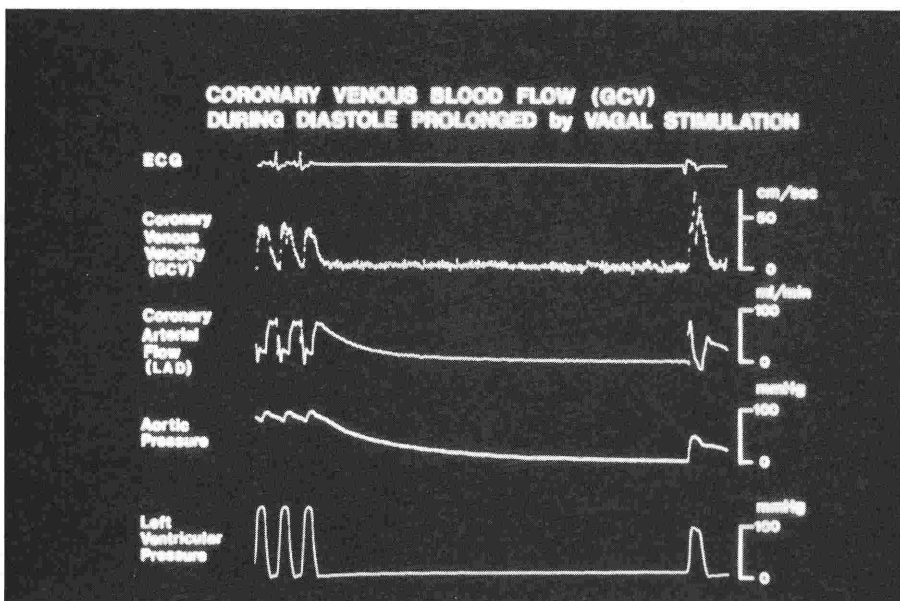


Fig. 5

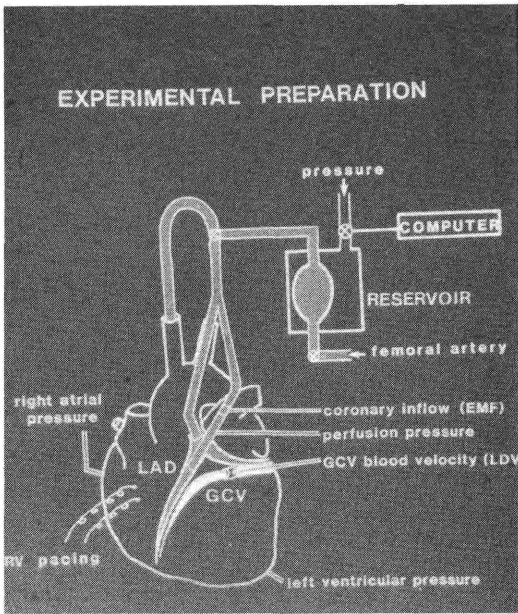


Fig. 6

しします。

Fig. 3は、心筋の中の小さい冠静脈に、ファイバーを突っ込みましてはかった例であります。small vein velocityと書いてあるのがそうで、こういった冠静脈では、冠動脈とは逆に systole dominantで、収縮期に主に流れる、あたかもほかの動脈のような血流をします。

今まで光ファイバレーザードプラについて話をしましたが、これから本題である心筋内容量血管とその役割りについて述べます。既に話したように、またこの図をみてもわかるように冠動脈の流れは、拡張期に有意な流れで、収縮期にはほとんど流れません。ところが、冠静脈になりますと、収縮期にどっと流れます。すなわち、diastoleに心筋を締めつける力がなくなったので、冠動脈血流が流れ込む、これが収縮期に冠静脈へ絞り出されるというわけです。これから見ても、心筋の中の冠血管というのは、大きな capacitanceがあるということが予想がつくわけです。ところが、今まで心筋内容量血管に関するデータがほとんどなかったわけです (Fig. 4)。

我々は、幸いレーザードプラ流速計を持っておりましたので、心筋への in flow と out flow をはかってやって、心筋の中の容量血管の特性を探ってみよう。そして、それが冠血流にどのように影響しているのだろうかについて研究してみた訳です。

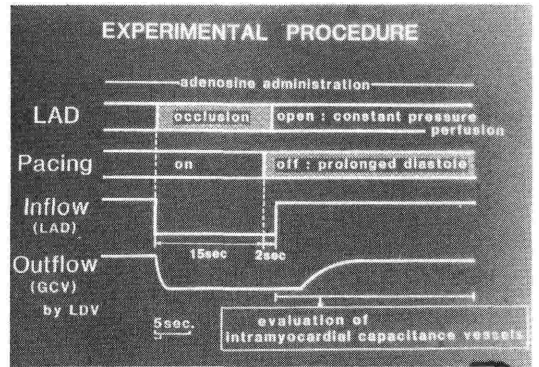


Fig. 7 心筋内容量血管の機能的特性を評価するための実験プロトコール

Fig. 5は心筋内容量血管の capacity が十分あることの一つの証明です。迷走神経を刺激して、長い拡張期を得ている訳ですが、拡張期ですので冠動脈血流は、しばらく流入が続いております。ところが、冠静脈血流は、ゼロのままどまっている。ということは、その冠動脈血流は心筋の中

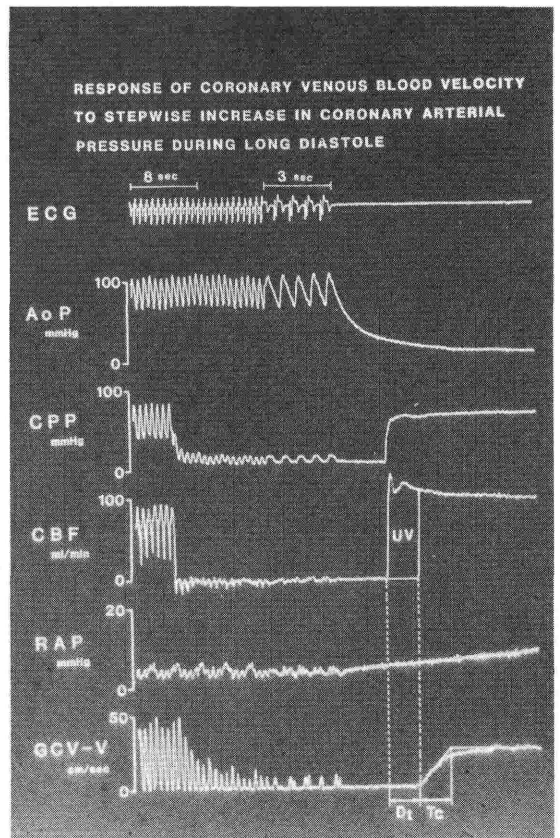


Fig. 8

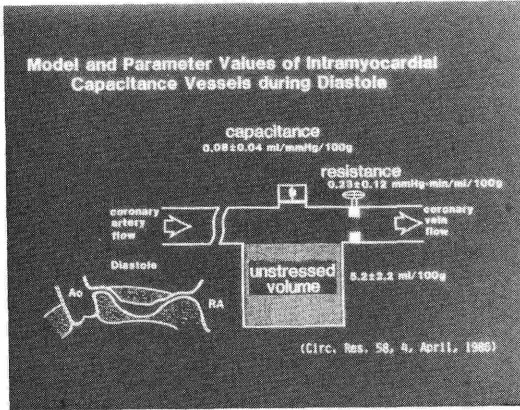


Fig. 9 心筋内容量血管の機能的特性のパラメータ  
値心筋内容量血管は unstressed volume と通常のキャパシタンスからなる

にためられたということです。ですから、心筋の中にどの程度の血管容量があるだろう、その特性はどうだろうということ、を、まずやってみなければなりません。

Fig. 6 はやり方でありましてけれども、AV ブロックを作った開胸犬の LAD と左の冠動脈主幹部に Y 字状のカニューレを挿入し、圧制御用のリザーバに連結します。これは、冠動脈の input の制御のためです。

output 側は、大心静脈 (GCV) の流れをはかってやる。静脈は、collapsible である上に心臓と一緒に動いていますからなかなかはかりにくいんです。だから、ファイバーを突っ込んで計っている訳です。

プロトコールは簡単でありまして、まず、LAD を occlusion してやる。(Fig. 7) 拍動は続けるわけです。これによって、心筋の中にあつた血液を、可能な限り静脈へ押し出してやります。そうすると、GCV 血流は、だんだん少なくなってやがて minimum になる。そしてここで pacing をとめて長い拡張期を作ります。そこで、LAD の inflow 側をステップ状に上げる。そうすると、outflow 側である GCV 血流は、それを追っかけて、上がってくるわけですが、その応答パターンから心筋の中の容量血管の特性を見てやろうというわけです。

Fig. 8 は、実際のトレース例です。CBF(冠動脈血流) がゼロになっている所で LAD を occlusion しています。そうすると、動脈圧 AOP も速

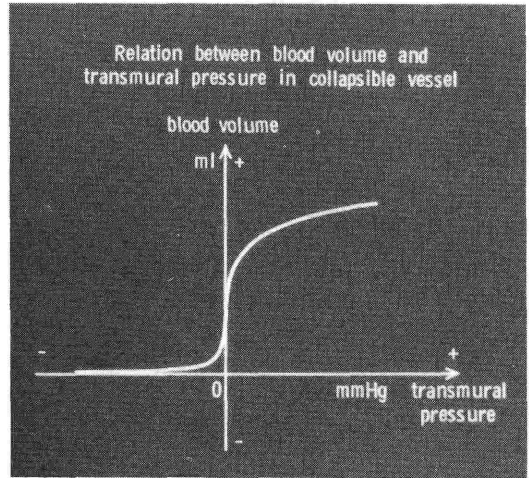


Fig. 10 Unstressed volume の意味、unstressed volume は transmural pressure がゼロの時に四管内に貯めうる血液量

やかに落ちてきます。GCV 血流はだんだんと絞り出されまして減少してきて minimum になってくる。ここで pacing をとめて、arrest を起こすわけですね。長い拡張期を作った後、冠動脈圧 CPP をステップ状に上げてやる。そうしたら、当然 LAD 血流もステップ状に上昇する。しかし、しばらく GCV 血流は出ないわけですね。Dt と書いてあるのが、この dead time です。

その後、GCV 血流は一時おくれで増えてきて定常状態になってきます。

dead time があるということは、ちょうど心筋の中に血液を入れる unstressed volume があるこ

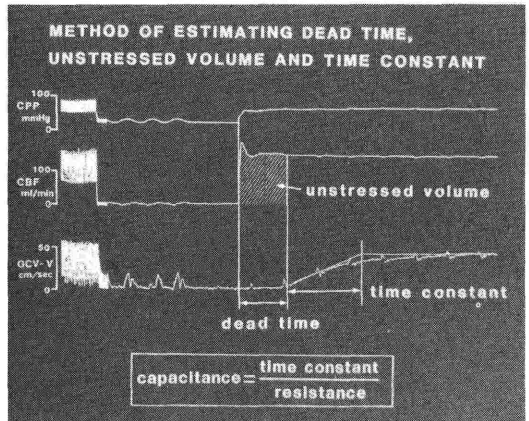


Fig. 11 Unstressed volume と通常のキャパシタンスを求める図式

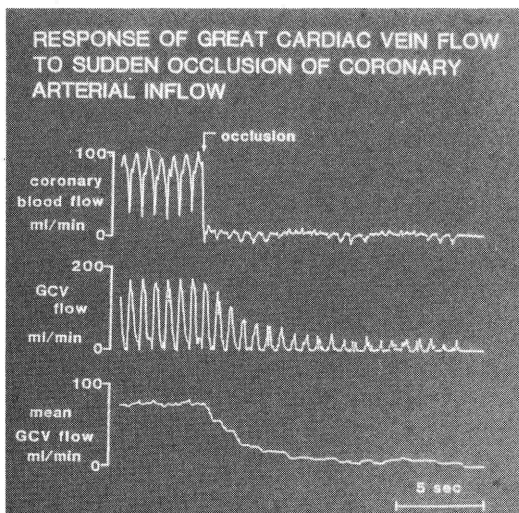


Fig. 12 冠動脈流入遮断後の大心静脈血流の応答。一次遅れで減少する

とを示しています。それは血管内圧（正確には transmural pressure)の変化をほとんど伴わないで血液をためる相であります。一次遅れは、通常の capacitance があるということを意味します。すなわち、心筋内冠血管は機能的に unstressed volume と通常の capacitance からなることがわかります (Fig. 9)。

それでは、unstressed volume の量はどれだけあるかということになりますが、そのためには dead time の間の LAD よりの in flow の量を積

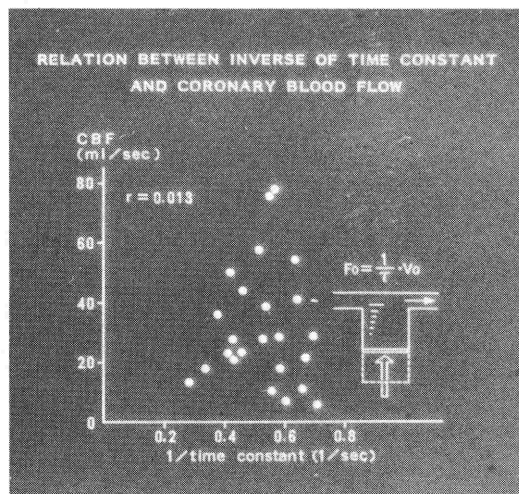


Fig. 14

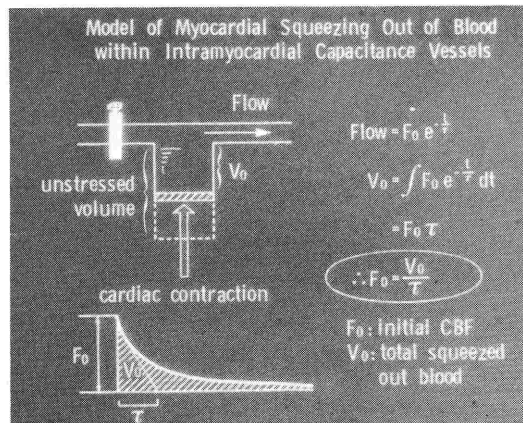


Fig. 13 冠動脈遮断後の大心静脈血流の応答を表わす簡単なモデルとそれを表現する数式

分すればいいわけです。ですから、図で斜線で示した所が unstressed volume になります (Fig. 10)。

それから、その後の時定数、この時定数がちょうど capacitance と resistance の積になっております。ほんとうの所、resistance の定義はむつかしいので、正確な capacitance を求めることは困難ですが、一応ここでは LAD 血流と冠動脈圧と右房圧の差から resistance を求めました。そして、time constant を resistance で割って、通常の capacitance の値を出しています。

では、unstressed volume は何だろうということでもありますけれども、通常、静脈の圧、容積関係は、Fig. 11 のようになっております。transmural な圧が小さい時は、わずかな圧変化でも容積が大きくふえる領域があります。unstressed volume が満されると通常のコンプライアンスの特性を示してくれる。私もは、このような vein の特性が、unstressed volume に大きく寄与しているんだろうと考えております。

Fig. 9 の中に書きこんだ値が我々が求めものです。通常の capacitance は 0.08 ml/mmHg・100 g、これはどういうことかといいますと、diastole の間に仮に 10 ミリ血圧が下ると約 1cc の血液が discharge されるという意味であります。拡張期における unstressed volume の大きさは、100 g 心筋当たり 5.2 ml でありまして、大体心筋重量の 5% ぐらいの容量が圧をほとんど感じることな

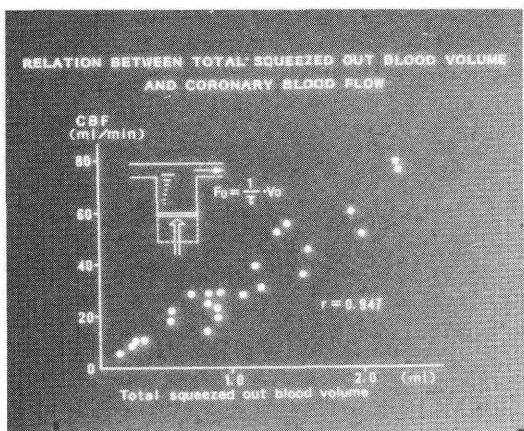


Fig. 15

く、心筋の中へためれる血液量であります。

今までは拡張期のお話をしましたが、では次のプロトコルである収縮期に心筋内容量血管内の血液がどのように静脈系に絞り出されるかについて話をします。その為には LAD の occlusion 後の GCV 血流の応答をみてやればよい訳です。そうしますと、GCV はこのように exponential に減ってまいります (Fig. 12)。

このように絞り出された血液量を全部積分したものが total squeezed out volume であり、occlusion する前に心筋の中に貯えられていた絞り出し

可能な血液量です。

Fo とありますのは冠血流量で、通常では in-flow と outflow は等しいですから、どちらと考えてもいい訳です。Flow は、occlusion 後、exponential に減るということですから、 $Fo e^{-\frac{t}{\tau}}$  で表すことができます。これを積分してやりますと total squeezed out volume (Vo) になります。この積分は簡単で、 $Vo = Fo\tau$  になる。逆にいいますと、Fo は Vo を  $\tau$  で割ったものになるんです。そうしますと問題は、冠静脈血流 (= 冠動脈血流) は、心筋の中に貯っていた量である total squeezed out volume が規制しているのか、あるいは特定数  $\tau$  が規制しているのかということになってきます。

これで何をしたかといいますと、adenosine で一応冠血管は拡張させておいて、冠動脈圧をいろいろ変えてやったわけであり (Fig. 14)。

そうしますと、total squeezed out volume をいろいろ変えることができます。そして、total squeezed out volume、すなわち心筋の中に貯っている量ですけども、これと冠血流量の関係をプロットしました。そうすると、きれいな直線性が得られます。これは、一見心室のスターリングカーブに似ているわけであり (すなわち、左室拡張末期容積が増加すると stroke volume が増えるという。ですから、冠血管の中にためられた絞り

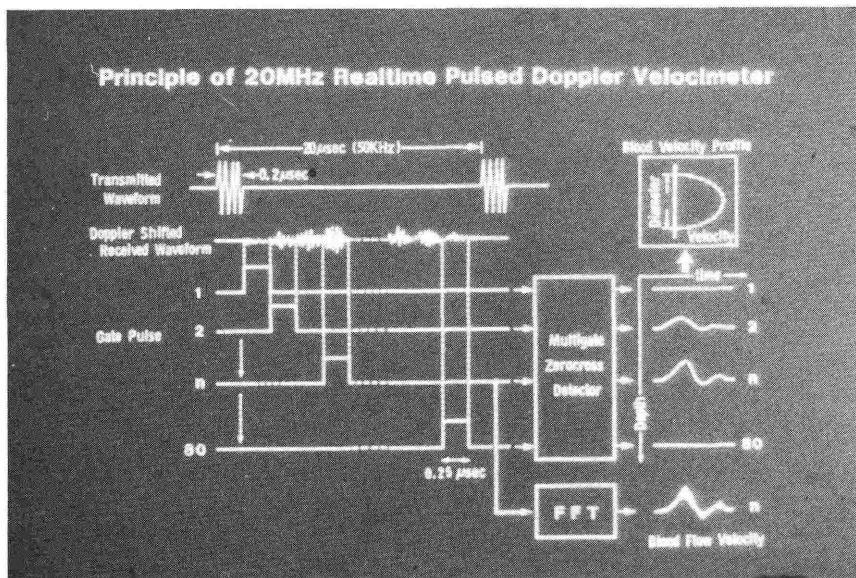


Fig. 16



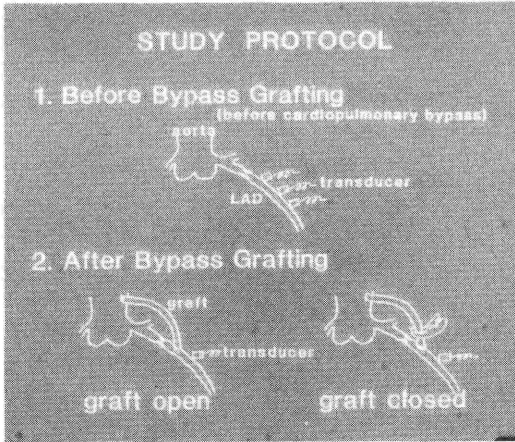


Fig. 17 冠動脈バイパス術中冠動脈血流計測のプロトコール

出し可能な血液量と冠血流は密接に関係するといえます。少なくとも冠静脈血流を規制する大きな要因であるといえます。

そこで今度は、time constant を変えたわけです。time constant を変えて、それから冠血流との関係を見ますと、その間には相関がほとんどありません (Fig. 15)。今までの実験結果をまとめてみますと、拡張期心筋内容量血管の機能的特性は、unstressed volume と、それから普通の capacitance よりなっていることが一つです。次には、収縮期ですけど、冠血流の outflow を規制している大きな要因は、冠血管の中にためられていた絞り出し可能な血液量であるということです。これから、心筋の収縮性とか、あるいは

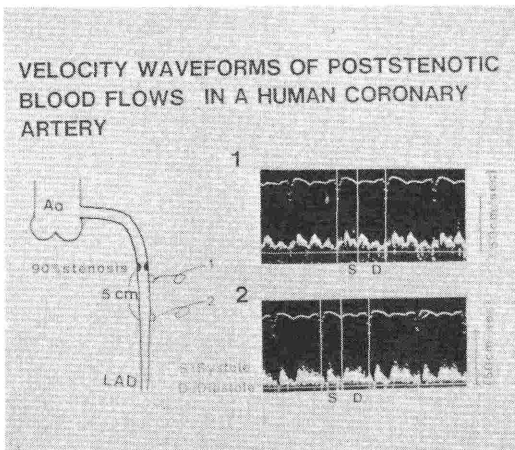


Fig. 18

heart rate との関係を探めていこうと思っております。

今までは心筋内容量血管の話でありましたが、話が大変飛びますけれども、恐らく来年あたりからは、coronary のドプラカテーテルが日本でも普及すると思います。そうした場合には、冠動脈狭窄をどうして評価したらいいかということが大切になりますので少しお話しします。

Fig. 16 は、我々が開発し 20 MHz, 80チャンネル超音波 doppler 血流計です。レーザーではありません、20 MHz ですから精度はいいんですけど、1.5 cm しかとどかないんです。だから、もっぱら術中に冠動脈血流を計測しております。

Fig. 17 は我々の大学の外科の藤原教授との共同研究であります。バイパス術中の計測を行っておりますが、プロトコールを説明しますと、まず graft を植える前に、狭窄部末梢の血流を丹念にはかかっていきます。それから graft を植えた後に graft 吻合末梢部の血流をはかります。次に graft を一時的に cramp して本来の狭窄部からの流れにした時の流れをみて、それと graft が開いているときを比較してやるわけです。

Fig. 18 に示しましたのが、graft を植える前に狭窄部の末梢部をはかったものです。上が狭窄直後、下が狭窄部から 4~5 cm 離れた部位で計ったものです。これから判ることは、狭窄部よりの血流は収縮期成分が多いということ、4~5 cm 離れた部位でも速度のスペクトルは拡がっており、流れの乱れがかなり末梢まで波及して流れエネルギーが損失していることなどです。

Fig. 19 は graft 術後に、graft 部よりの流れと、

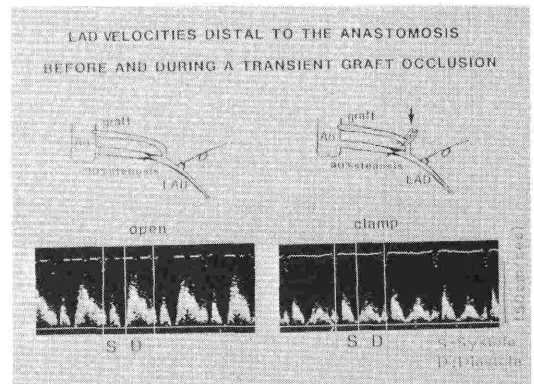


Fig. 19

## MAIN CAUSE OF THE CHANGE IN SISTOLIC/DIASTOLIC FLOW RATIO BEFORE AND DURING TRANSIENT GRAFT OCCLUSION

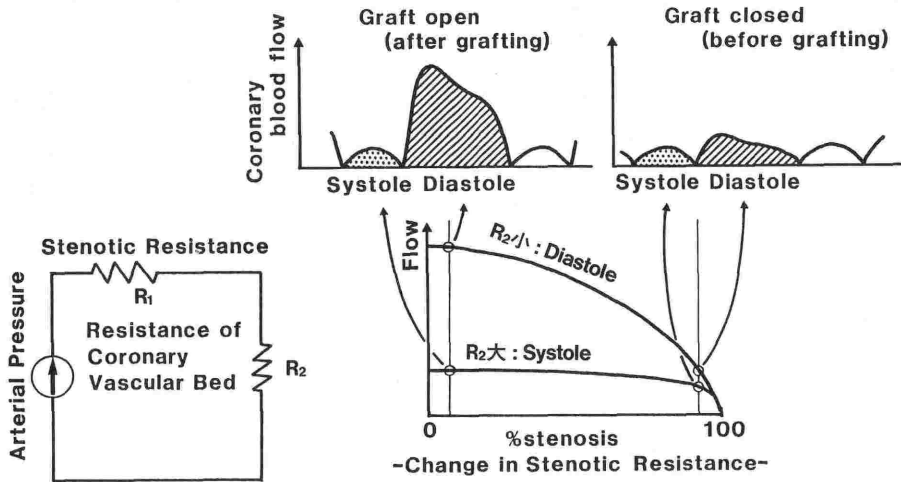


Fig. 20 バイパス術後バイパスを一時的にクランプした時、収縮期/拡張期血流比が変化する主な理由についての説明図 (Logan の実験結果を参考に作図)

graft を一時クランプして狭窄部よりの流れにしたものの比較です。グラフトをクランプすると拡張期成分が大きく減少しています。もちろん、心周期全体での血液の減少もありますが、では、なぜ拡張期成分が大きく変り収縮期成分は変わらないのでしょうか。クランプ前とクランプ中で心拍数は変化していませんし、拡張末期などの変化もほとんどありませんので、これらの因子について考える必要はなさそうです。そこで、Fig. 20 下左に示しましたモデルを考えてみましょう。冠循環を簡単に、流入圧、狭窄部抵抗  $R_1$ 、心筋内にある末梢抵抗  $R_2$  で表現してあります。Logan は、ヒト死後狭窄冠動脈の末梢抵抗を変えて、狭窄度と冠血流の関係をプロットしました。すると、図下右に示しましたように、末梢抵抗  $R_2$  が低い時は、狭窄度に応じて冠血流が減少する。ところが、末梢抵抗  $R_2$  が高い時は、軽度の狭窄部抵抗の増加では、全体の抵抗としての寄与が少く流れはほとんど変化しません。高度の狭窄になってはじめて冠血流が減少します。さて、収縮期と拡張期は、心筋の血管締めつけ力が異なり、収縮期は末梢抵抗が高く、拡張期は低いといえます。だから、拡張期は、末梢抵抗が比較的小さいため、図上に示

したように狭窄の変化によって大きく流れが変わる。これに対して、収縮期は末梢抵抗が高く狭窄部抵抗の寄与が相対的に小さいためバイパスのクランプを行って本来の狭窄部よりの流れにしても流量の変化がほとんどありません。むしろ、クランプによる末梢抵抗の減少のため流量が増加することが多いくらいです。心筋内容量血管の特性と機能の話が、私の本題でしたが、冠循環の臨床にとって重要だと思ったものですから脇道に外れました。以上です。

岡田 ありがとうございます。

先ほどの心臓の収縮というところから、冠血管の話に移ったわけですが、いかがでしょうか。

梶谷先生は、今の冠血流の計測ということ、もう一つはそのモデリングということ、ずっとおやりになっていたと思うんですけれども、特に intramyocardial flow ですか、epicard から endocard への flow の問題など非常に興味のある点だと思うんですけれども、いかがでしょうか。

菅 一つ、お話になったことでちょっとわからないことがあったんですが、冠血流量と、squeezed out volume との非常に相関がよろしいという

ことで, squeezed out volume が冠血流の規定因子になっているようなお話ですが, その因果関係に持っていかれたのが, ちょっと理由がのみ定めなかったんです。

**梶 谷** 因果というのは, 一般的に非常に難しいと思います。我々がみているのは, 心筋内の絞り出し可能な量(心筋の中に貯っていた血液量)と outflow(静脈流)の関係です。この間にきれいな直線関係があります。steady state での flow は, 静脈と動脈が同じなわけですね。それで, 入ったものがたまり, たまった量に応じて静脈から出るということです。後者に関しては因果をいうことができます。

**菅** ワン・ステップ置いてこういつている, たまっては出る, そういうことですか。

**梶 谷** そういうことなんです。動脈の inf-low と心筋に貯った量の間を直接みていませんので, この間に因果が本当にあるかどうかはまた難しい話なんです。これをみるためには, 心筋に貯った量が冠動脈流入に及ぼす影響をみる必要があります。現在実験を進めています。

**菅** 私は通常に流れているから, その分にとまり得たんで, 結果としてたまったのではないから, どっちを先に考えるかで。

**梶 谷** そうですね, たまった方がそのままではありませんが, たまった量に応じて静脈へ出ていくことになります。

**菅** それからもう一つお伺いしたいのは, 私の研究において, 酸素消費量をやっている場合, 静脈で coronary sinus から出てきたものの酸素の濃度ををはかっていくわけですが, regional な mechanics をやろうとすると, どうしても静脈, 動脈の regional な flow と, 酸素の濃度の差をとっていかなくちゃいけないんですが, ある程度の細さのところまでは, cannulation できるんですが, 最終的には先生のような methodology の進歩によって, かなり regional なところに, wedging しちやいかんわけですけれども, 近いところまで glass fiber か何かで持っていって, flow 並びにその oximetry をやらなくてはいけないだろうと思いますが, 現状ではどの辺までいけそうですか。

**梶 谷** 先生のおっしゃるように local な機能と酸素消費量を論ずるためには local にそれを評

価することが大切ですね。ただ, 心筋の中の血管へ fiber を突っ込むというのはかなり難しく, 我々の所での成功率も高くありません。

**菅** 血管を逆のぼってというか。

**梶 谷** Vein の場合は, 血管に逆のぼってということになります。血管を追っかけることになる動脈系に比して, 逆のぼって突き刺すということはそんなに難しくありません。それで, vein への灌流域の specificity の問題ですが, 厳密にいうと, vein は, 心筋内外での veno-venous anastomosis が豊富ですから, 必ずここで得られた血液がこの領域だと断言するのは難しい点があると思います。しかし, ローカルに見ればそれだけローカルな寄与は大きいですから, ローカルになるべく見るというのは大事でしょうね。

**菅** ぜひその辺を解決していただけると。

**岡 田** 非常に素人的な質問なんですけれども, unstressed volume とおっしゃった実体の morphology は何なのでしょう。

**梶 谷** 主に静脈系に当たると思いますね。心筋内の vein, venule が寄与していると思います。我々の実験は, 心筋へのインプットとアウトプットで見て, 心筋の中のブラックボックスをみようということですから, 場所をここどとはっきり言えません。けれども, 得られた圧, 容量関係が, collapse するなど vein の特性によく似ているということで, 静脈系であろうと思っているんです。しかし, capillary も数が随分多いですから, 関係しうと思います。capillary というのは, 圧がかかっても, 非常に rigid であるといった考えもあるんですが, Spaan なども capillary はある程度変形し得て容量血管としてもかなり機能し得るだろうとっております。数が多いだけで contribute してくるのではないかと私も考えております。しかし, メインは vein だろうと思います。

**遠 藤** 非常にテクニックが難しいと思うんですけど, vein に刺されるわけですか。

**梶 谷** はい。心筋内容量血管の特性の解析のためには, epicard の動脈でのインプットと静脈でのアウトプットを計測しています。その時は, epicard の vein に支えをおきまして, ファイバーを刺すわけです。先生の御質問の心筋の中の冠静脈血流を計るときは, 支えなしでいきなり vein に刺していきます。

遠藤 veinに入ったかどうかというのは、どのようにして確認されるのですか。

梶谷 心筋外の vein は見えますから、見るところに刺して、心筋内へ逆行性に入れるんです。それで安定した flow が得られることを確認してから、ファイバーをアロンアルファで心筋に固定するんです。

遠藤 その見えるぐらいの太さの vein という、どの位の太さなのでしょう。

梶谷 心筋の上に見える静脈は 1 mm 程度あります。そこから、心筋の中へ入れていくわけです。心筋の中でのオーダーは数百マイクロンぐらいです。ファイバーは細くて鋭利ですから、刺していく途中でしばしば壁を突き破ります。そうすると、すぐ信号が消えてしまいます。

遠藤 vein は恐らく非常に flexible というか、collapsible だと思うのですが、刺したことによる影響というのはないわけですか。

梶谷 刺したことというのは心筋の中という意味ですね。

遠藤 ええ、そうです。

梶谷 心筋の中に入りますと、静脈はだんだん径が細くなってきます。ファイバーの太さは約 100  $\mu\text{m}$  ですから、この大きさに血管内径が近づいてくると問題になります。内径と内面積は 2 乗の関係にありますから血管内径が 4 ~ 5 倍あれば、あまり問題はない。しかし 2 ~ 3 倍程度になってくると小さな部屋に電信柱が刺さったような状態になる。但し、この場合でも血流のパターンを問題にする場合はある程度許容できると思います。パターンの方がむしろ大切ですし、又心筋の比較的深い所の血流はこれまで計れませんでしたから、細い所でも計っている訳です。

遠藤 私、ずっと以前に東北大学の橋本虎六先生のところで、blood perfused papillary muscle preparation を作って実験していたんですけども、そのときに、anterior descending artery に cannulation して、そこから Ringer 液を注入しますと、心室内にかなりの血液の流れがあるんです。先生の実験では、そういう心室内への flow というのは無視していいぐらい少ないものなんでしょうか。

梶谷 先ほど言いましたように、vein は anastomose が大変多い。それに個体差が多い。

心室との直接のチャンネルもあり、その寄与も大きいです。左の冠動脈の静脈帰還でも、約 15 ~ 20 % は、右室へ入りますので先生のおっしゃった様なことが生じる訳です。GCV を occlusion なんかしますともっと出ます。しかし、イヌのデータですけど、大心臓静脈 (GCV) の大部分 (95%) は前下行枝 (LAD) 由来といわれています。逆に、前下行枝の 65% 程度しか GCV には行きませんですけど。これは、Kloche の所で中沢さんらがやられた仕事です。だから、GCV で、LAD の outflow をみるのはいい訳です。

遠藤 私は右心室筋だけしか経験がなく、自分の目で見て、かなりの心室内に流れるのではないかなと思っていましたから、ちょっとお聞きしたかったわけです。

梶谷 GCV から LAD を窺うことはできる訳ですが、LAD の方は GCV 以外右室などへもかなり分配するということですね。

菅 いわゆる thebesian なのは左室では全体の 1% か 2% ですね。右室はものすごく多いですね。

岡田 安田先生、いかがですか。

安田 私も動脈系と静脈系とを分けて考えて、静脈系について非常に細かく検討されたということで、大変興味深く伺ったんです。一つ、技術的な問題で、最初 perfusion pressure を下げて、またそれを解除して、そのときの pressure volume から unstressed volume というのを出しておられますね。そのときに、動脈系の flow がほとんど coronary perfusion pressure にほぼ並行して動いているようなんですけども、ああいふ状態のときには一般にはかなりの reactive hyperemia が起こって flow は大量に流れると思われるのですけれど……。

梶谷 私の説明不足で申しわけないですけども、実験中 adenosine をずっと入れっ放しにしているわけです。途中で冠動脈の occlusion をしていますが、これらも血管を開く動作につながりますから、実験を通して血管は最大に開いていることになります。ですから、圧を数段階変えているのですけれども、圧と流量は全く linear です。ということは、もともと reactive がない状態に血管を拡張している訳です。

安田 動脈系の方も全く……。

梶谷 動脈系の圧を変えますと、動脈の

flow が全く parallel に動きます。

安 田 adenosine を入れても開きっ放しにしているから、もうそれ以上起こらないということですか。

梶 谷 それ以上というのは、ディスカッションがあるところだろうと思いますけれども、ほぼ maximum に開いていると考えていいと思います。各実験の前に reactive がないことを確かめております。実は、adenosine を入れないときの unstressed volume を本当は知りたいんです。ところが、adenosine を入れませんと、先生がおっしゃるように、心筋内血管のトーンが変わって reactive などが起こってくる。そうすると、中の条件づけが困難になるわけです。本当はそこが知りたいんです。

安 田 それからもう一つお聞きしたいのは、unstressed volume と、compliance を分けてお考えになったんですけども、一緒に考えられないんでしょうか。もう一つは、私も昔 coronary flow を測ったのですが、inflow ではなくて私たちはモラビッツのカテーテルを冠静脈洞に入れまして、outflow を測定したんです。その場合、冠静脈を洞の近辺を肉眼で確かめながらやっているんですけども、ふだんは確かにへっこんだり、collapse の状態で、coronary flow がふえるとだんだんばんばんにふれてくるんです。普通の何もしない basal な状態では、冠静脈というのはもともとはそういうぺちゃんこにつまり collapse の状態にあるんでしょうか。

梶 谷 普通の状態で心拍動下に、冠静脈を測ってみますと、systole の開始とともに冠静脈血流は出てくるんですけども、diastole になったら急に減少しはじめてやがて全然流れなくなりまから、心筋内の冠静脈系は collapse あるいは semicollapse になっていると思います。

安 田 ふだんは unstressed volume の範囲内にあるんですか。

梶 谷 心筋の外冠静脈の話ではなく、心筋の中の冠血管の話ですけども、ふだんは拡張期には unstressed volume が充たされていないと思います。

安 田 先生のお話は、心筋内の……。

梶 谷 心筋内の話です。心筋外のところはなるべく末梢に針を刺しまして、心筋へ入る動脈と、

出てきた静脈を測って心筋内の冠血管特性をみた訳です。容量血管としての寄与は、恐らく venule とかその辺のが一番多いと思います。

安 田 Vein も含めたらどうでしょうね。

梶 谷 心筋外の vein のキャパシタンスとしての寄与はあります。非常に collapsible ですから。我々が冠動脈にステップ圧を加える前と加えた後で冠静脈圧変化は 2 mmHg のオーダーですが、それでも数%以上効いてくると思います。

岡 田 心筋内の動脈や静脈にファイバーを刺す実験で10例やって1例というのは、成功するのが大変な実験だと思うんです。

梶 谷 あまり scientific ではありませんね。

岡 田 やはり、いい仕事というのは、苦勞に耐えていくことがないと、途中でやめたと云ったら成功しないわけですから、そういう意味では、大変な努力だと思います。感心しました。

それでは、遠藤先生、よろしく願いいたします。

遠 藤 私の心機能測定は、きわめて基礎的な非常に単純な方法で行っております。すなわち、実験動物から切り出した心室筋を organbath 中に固定して、等尺性収縮張力を測定して、そのピークと収縮曲線の time course を観察して、薬物を投与したときにその心筋内の cyclic AMP, cyclic GMP レベル、あるいは Ca-transient がどういうふうに変ったかということから、心筋収縮性に作用する薬物の薬理学的な分析をしているわけです。

○ Milrinone(ビピリジン誘導体)は、amrinone が副作用のために、経口投与薬としては投与できないということでそれに代わって開発された薬物です。まず薬理的に、dose-response relation を分析します。用量を上げていくと、収縮張力がふえます。収縮張力の rate of rise(+dF/dt max)も relaxation(-dF/dt max)も促進されます。これは収縮曲線の time course を見たものですけども、収縮の duration(TDC)が短くなってきます。それから、time to peak(TTP)はほとんど変わらないですけども、relaxation time(RT)が短縮されます。

大体こういうタイプの強心薬を見ると、すなわち、relaxation time が短縮され、それから収縮の duration が短くなるというあたりから、cyclic

AMP が関与しているのではないかということの推測はある程度つきます。

○ Amrinone ですがけれども、作用機序は milrinone と同じと考えていただいてもいいと思います。10<sup>-3</sup>M の amrinone を投与しますと、時間経過とともに比較的ゆっくりと収縮張力は上がって、5分位で定常状態になります(本文中の図1 A参照)。そのときに、いろいろな時間のところで、心筋標本を液体窒素で急速に凍結しまして、homogenize して、その組織の収縮張力が変わった時点における組織の cyclic AMP のレベル、cyclic GMP のレベルを測ってみますと、amrinone の場合には、収縮張力の増強とほぼ同じような時間経過で cyclic AMP のレベルが上昇します。

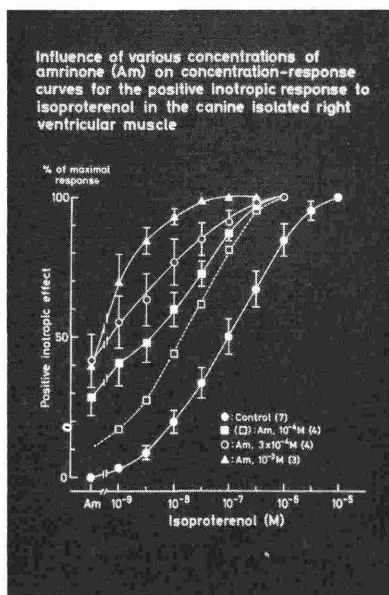
○ Amrinone 投与後5分のところで、収縮張力の変化と、cyclic AMP レベルの変化、それから cyclic GMP の変化を見ていきますと、amrinone の場合には用量に依存して、収縮張力と組織の cyclic AMP のレベルがふえます(本文図1 B)。こういうはっきりとした結果を見ると大体皆さんは、cyclic AMP がふえて収縮張力がふえるんだろうと、因果関係を納得してくれるんです。ところが、いろいろな薬物をやってみますと、このように、きれいにふえてくれる強心薬はいいんですけども、ふえるようだけれども、どうもよくわからないということが出てきます。そういう薬物で収縮張力増加に本当に cyclic AMP が involve されているかどうかを見きわめるのが非常に重要なことになっています。

○ Pharmacological にこれを何とかできないかということで、いろいろ考えたんですけども、ひとつ、非常に有用な方法として、muscarinic 受容体を刺激してやります。心筋の定常状態、すなわち、強心薬を投与する前の状態で carbachol をやって、muscarinic receptor を刺激しても、心室筋収縮張力にはほとんど何も起こりません。ところが、amrinone をやって収縮を上げておきますと、amrinone による増加は非常にきれいに carbachol で抑制されます(本文中図3)。Carbachol が amrinone の陽性変力作用を抑制したときに、組織の cyclic AMP レベルはもとに戻っています。こういうことから、cyclic AMP が関与していることを証明するための、ひとつの補助的

な手段として、muscarinic receptor の刺激が非常に有益であります。例えば、ジギタリスや、calcium agonists や Bay k 8644 のように、cyclic AMP の関与していない陽性変力作用は carbachol で全く拮抗されません。今までのところ、例外なく muscarinic receptor の刺激は、cyclic AMP の関与のある陽性変力作用を特異的、選択的に抑制するので、ひとつの補助的な手段として使っております。

○ 次に、amrinone が cyclic AMP レベルをふやすのはどういう機序によるかという問題に移ります。cyclic AMP というのは、心筋細胞内で常に合成され、分解されていて、非常にダイナミックに変化しているものですから、つくる方を増すか、壊す方を抑えるか、すなわち、adenylate cyclase を刺激するか、あるいは cyclic AMP phosphodiesterase を阻害して、break down を抑えるかということになるわけです。

犬の心筋から phosphodiesterase を抽出します。Theophylline というのは、先ほど安田先生から aminophylline の話が出ていましたけれども、古典的な phosphodiesterase 阻害薬として知られています。縦軸に酵素の% inhibition, 横軸に薬物濃度をとると、amrinone というのは、theophylline と同じぐらいの濃度範囲で、PDE を阻害します



スライド1

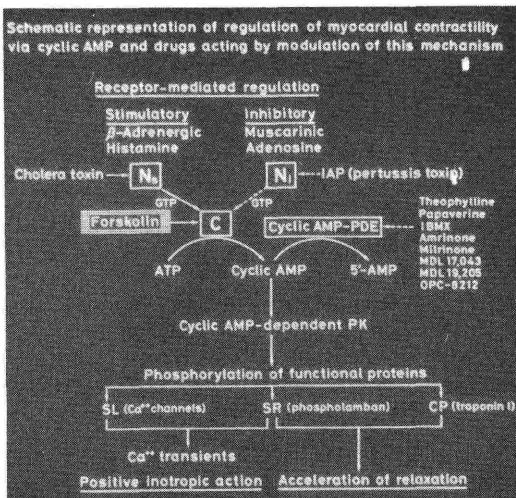
(本文中の図4). 心筋の PDE は少なくとも三つの fraction に分けられるのですが、この場合には、PDE の fraction 3 すなわち、low Km で cyclic AMP に specific な phosphodiesterase で、この F3 の inhibition が強心薬の陽性変力作用とかなり相関することはわかっています。

次に、それでは、amrinone による PDE 阻害作用の isoproterenol の陽性変力作用の用量反応曲線に対する影響を観察してみます。amrinone 自身が positive inotropic action を出すので説明は非常に難しくなってくるのですが、ただ単に相加的になるというよりも、isoproterenol の作用が幾分かは増強されているように見えるわけです。これを薬理的にどういうふうに分析するかといいますと、amrinone でふえた分を差し引きまして、isoproterenol 投与直後のここから isoproterenol の dose-response curve が始まったとして normalize しますと、点線のように isoproterenol の curve が左にシフトして、これで本当に増強があるんだらうということが推定されます。例えば、calcium で amrinone と同じレベルまで収縮張力を上げてやっても、normalize しますと dose-response curve は control と全く同じところにいきます (スライド 1)。

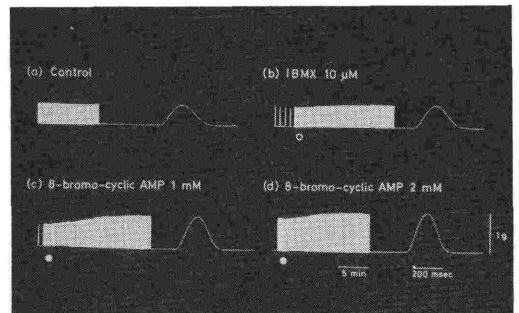
○ Amrinone だけを投与したとき、それから amrinone と isoproterenol を同時に投与したとき、それから amrinone と carbachol を投与したとき、そういうときの収縮張力と組織の cyclic

AMP レベルの相関関係をとってみますと、かなりばらつきますけれども、非常にいい相関関係が見られます (本文図5)。ただ、ここで大事なことは、この結果は cyclic AMP と収縮張力の因果関係をあらわしているわけではないということです。cyclic AMP 関与のひとつの傍証にはなりません。しかし、測定している組織の cyclic AMP レベルというのは、あくまでも見かけ上の cyclic AMP レベルでありまして、実際に functional に意味のある compartment における cyclic AMP の上昇というのは、恐らくこんなに大きくはないのではないかと考えています。そうではありますけれども、これらの結果は indirect ではありますが、薬物の強心作用に cyclic AMP が関与していることのひとつの evidence になると思われます。

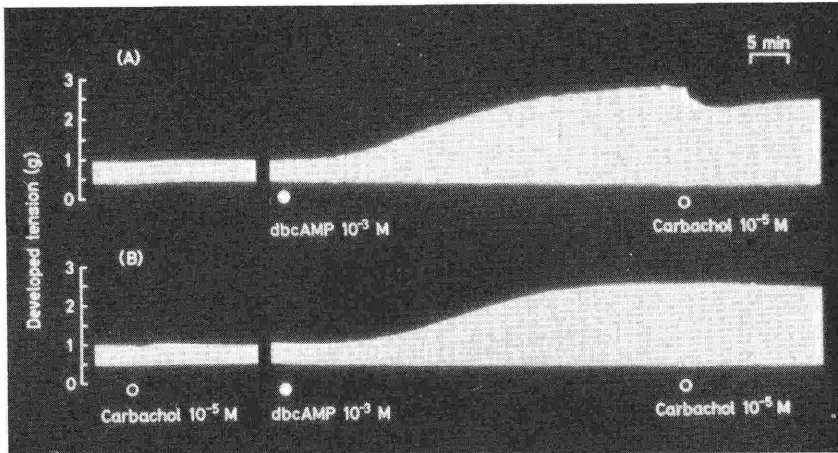
cyclic AMP がふえて収縮張力が増すわけですが、その間に、当然細胞内のメッセンジャーとして、calcium ion が関与しているわけです。次にカルシウム感受性発光タンパク・エクオリンを用いて測定した細胞内カルシウム・トランジェントに対する amrinone の効果を示します。(本文図 6 A 参照) エクオリンを注入したイヌの右心室筋肉柱から得られたデータですけれども、非常に noisy な signal が Ca transient で、スムーズな signal が収縮張力です。エクオリンは、分子量 21,000 ぐらいの巨大分子ですから、細胞内に入りませんので、microinjection します。一度、microinject されますと、エクオリンは心筋細胞内にずっととどまっているわけです。生体内にあるタンパクですので注入された細胞は死にもせず、そのタンパクを保持したままずっと生き続けます。このエクオリンからの発光強度は、特異的に calcium 濃度に依存して変化します。電気刺激による興奮に引き続いて、細胞内に calcium が入



スライド 2



スライド 3



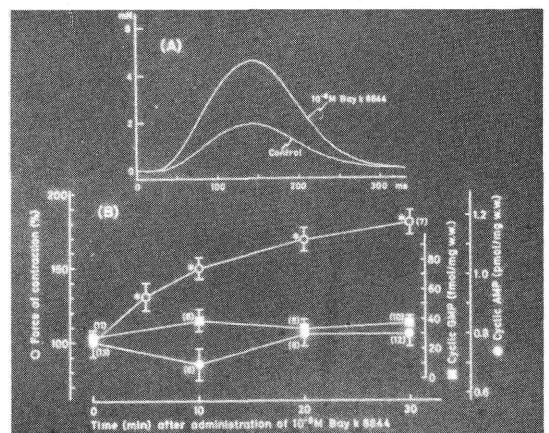
スライド4

ってくると、ミリ秒のオーダーで発光が起こります。そして 50 ms 位でピークに達した後、細胞内 calcium が再び下がると、発光ももとのレベルに下がります。Amrinone が収縮張力を増すときには、Ca transient のピークもふえます。ですから、先ほどもお話ししましたように、収縮張力と Ca transient のピークとの関係を見ることによって、ある程度、calcium と収縮張力の関係を分析することができるわけです。

また前述の薬理的な方法ですけれども、amrinone で起こった細胞内の Ca transient の上昇は、carbachol を投与すると完全に遮断されます(本文図6B)。このことも、amrinone による Ca transient の上昇が cyclic AMP の蓄積で起こっているということの evidence であると考えています(スライド2)。その他にも、いろいろな強心作用薬が cyclic AMP レベルをふやします。β-刺激, histamine, cholera toxin, forskolin などは cyclic AMP の生成を促進します。今日、お示ししましたのは、amrinone と milrinone でしたけれども、最近の新しい強心薬の中で amrinone milrinone, エノキシモン, ピロキシモン, OPC 8212, こういうものは全て cyclic AMP レベルを上昇させるわけですけれども、これらの強心薬は PDE 阻害により cyclic AMP の break down を抑えます。その結果として、cyclic AMP が蓄積し、cyclic AMP 依存性 protein kinase が活性化されて、収縮性が変わると考えられて居ります。そのときには、現在大体3つの

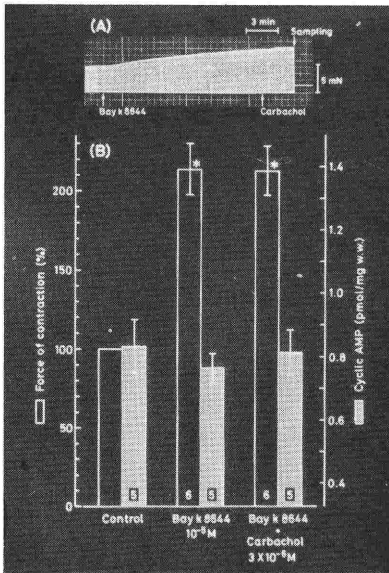
functional proteins, すなわち Ca channel protein, 阪大の多田道彦先生が命名されました phospholamban それから収縮タンパク系のトロポニン I のリン酸化が起こります。これらのリン酸化が機能的タンパクの conformation を変えて、それによって収縮性が変化してくるわけです。前二者は、Ca transient の変化に非常に影響しますが、トロポニン C のリン酸化は Ca transient と収縮性の dissociation すなわち、Ca sensitivity の減少を起こすと考えられております。こういうことで、cyclic AMP を介する薬物は興奮・収縮関連の種々のレベルで収縮性の修飾を行っていることとなります。

○ 同様の強心薬に actosin (dibutyryl cAMP) があります。cyclic AMP は、非常に水溶性で、



スライド5





スライド 6

脂溶性の低い化合物なので、心筋細胞膜を通過して細胞内には入れないわけですが、脂溶性の高い cyclic AMP 誘導体である dibutyryl cAMP,あるいは 8-S-benzyl cAMP は細胞膜を通過して細胞内に入って、cyclic AMP 依存性 protein kinase を活性化して、収縮張力をふやします。ですから、cyclic AMP をふやす物質と全く同じような陽性変力効果があるわけです。

○ Actosin および 8-S-benzyl cAMP は milrinone と同じように、収縮張力、+dT/dt max それから -dT/dt max を同じように促進します (本文図 7 A)。

○ これらの cyclic AMP 誘導体は収縮時間、

time to peak tension, relaxation time も短縮しますので、cyclic AMP 生成、分解に関係していないけれども、cyclic AMP と同じような心筋収縮性制御作用を惹起します。一方では、これらの cyclic AMP 誘導体の強心作用には一部 endogenous な cyclic AMP も関与しているのではないかという evidence があります。

8-bromo-cAMP は、PDE inhibitor の isobutylmethylxanthine の非存在下では、全く陽性変力作用を出しません。8-bromo-cAMP も、脂溶性 cyclic AMP 誘導体のひとつで PDE には抵抗性です。イヌの心室筋に、これだけを投与したのでは収縮は増しませんけれども、PDE を阻害してやるとはっきりと陽性変力作用がでます。したがって cyclic AMP の誘導体の陽性変力作用にも、何か endogenous なものとの interaction があるということが言えると思います (スライド 3)。

もう一つの evidence は次の様なものです。先ほど cyclic AMP 依存性の陽性変力作用は muscarinic receptor の刺激で非常によく inhibit されると言いましたが、dibutyryl cAMP 陽性変力作用は、(A)に示すようにそれほど抑えられません。(B)で明らかのように、carbachol を前投与しておいても、dibutyryl cAMP は非常にはっきりとした陽性変力作用を出します。私は、carbachol で inhibit される部分は、endogenous な cyclic AMP の蓄積によって起こり、そして、carbachol で inhibit されない部分が dibutyryl cAMP の真の作用ではないかと考えています (スライド 4)。

cyclic AMP に関係ない陽性変力作用の例として、Bay k 8644 が有ります。収縮張力の変化を

スライド 7 Patterns of changes in Ca<sup>++</sup>transient, isometric contraction, and cyclic nucleotide levels in response to new positive inotropic agents in dog ventricular muscle.

	Ca <sup>++</sup> transient		Isometric contraction		Cyclic AMP	Cyclic GMP
	Peak	Duration	Peak	Duration		
Milrinone	↑↑	↔	↑↑	↓	↑↑	↔
Amrinone	↑↑	↔	↑↑	↓↑	↑↑	↔
MDL 17,043	↑↑	↔	↑↑	↓	↑↑	↔
MDL 19,205	?	?	↑↑	↓	↑↑	↔
OPC-8212	↑↓	↔	↑↑	↑↓	↑↑	↔
forskolin	↑↑↑	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	↔
Sulmazole	↓↑↑	↑↑	↑↑↑	↓↑↑	↑↑↑	↔
Bay k 8644	?	?	↑↑	↔	↔	↔

見てもらえばわかりますけれども、全く対照の形で収縮張力がふえています。cyclic AMP レベルはもちろん変わりません。cyclic AMP も変わりません (スライド5)。

Bay k 8644 の陽性変力作用は、carbachol で全く遮断されません。そのときに、cyclic AMP レベルの変化も当然のこととしてありません (スライド6)。

新しい陽性変力作用薬の Ca transient に対する作用、収縮張力に対する作用、cyclic AMP に対する作用を全部調べますと、大部分のものは cyclic AMP レベルを上昇させます。cyclic AMP レベルを上げないで作用すると考えられるものはこの中に3つありまして、高用量の OPC-8212、それから Sulmazole には、用量がふえてきますと、Ca transient のピークを下げるにもかかわらず、収縮の張力を上げる作用があります。Bay k 8644 は、Ca transient も上げますし、cyclic AMP レベルを全く変えないで、収縮張力

#### 新しい強心薬

1. デノバミン (TA-064) ベータ 1  
ザモチロール (ICI118,587) ベータ 1. p. a.  
ビルブロール ベータ 2. 1  
ブレナルテロール ベータ 1
2. 環状ヌクレオチド・ホスホジエステラー阻害薬
  - ① ビビリジン誘導体  
アムリノンハ  
ミルリノン
  - ② イミダゾロン誘導体  
フェノキシモン (MDL-17,043)  
ピロキシモン (MDL-19,205)
  - ③ キノリノン誘導体  
OPC-8212
  - ④ イミダゾリジン誘導体  
サルマゾール (AR-L 115 BS)
  - ⑤ イミダゾピリミン誘導体  
UDCG-115 BS
  - ⑥ イミダゾキナゾリン誘導体  
Ro 13-6438
3. アデニル酸シクラーゼ刺激薬  
グルカゴン  
ホルスコリン
4. 収縮蛋白カルシウム感受性増強薬  
サルマゾール (AR-L 115 BS)  
OPC-8212
5. カルシウム・アゴニスト  
BAY k 8644

をふやします (スライド7)。

このようなことから、現在出ている新しい inotropic agent を分類したのがこの下の表です。まず、経口投与で effective な  $\beta$ -受容体刺激があります。次に、cyclic AMP phosphodiesterase 阻害薬、それから、それほど新しくはありませんが、adenylate cyclase を刺激する glucagon, folskolin が有ります。これらの強心薬は cyclic AMP を介する作用機序によって収縮張力を増強します。それから、恐らく収縮タンパクの calcium 感受性を増強するであろうと考えられる陽性変力作用薬に、Sulmazole と OPC-8212 があります。それから最近スイスで DPI-201-106 という新しい強心薬が開発されていますけれども、まだ実験段階です。しかし、徐々に4の機序によるものが出てきています。5の calcium antagonist の作用で、一番具合が悪いのは、冠血管を収縮するという事です。現在臨床的トライアルもされているようですけれども、本当に心不全治療薬になるかどうかは、わかっていません。

岡田 ただいまの遠藤先生のお話は、cyclic AMP, catecholamine の  $\beta$ -刺激の面からいろいろお話になったのですが、calcium の話の続きはよろしいですか。

遠藤 先ほど  $\alpha$ -受容体を介する陽性変力作用についてちょっとお話ししましたが、現在、心筋  $\alpha$ -受容体の physiological な役割はわかっておりません。それは、哺乳類でも、かなり species difference があるということです。ヒトでは心筋  $\alpha$ -受容体があり、陽性変力作用を出しますけれども、イヌはありません。ですから、まだこれからの課題だと思いますので、また機会があるときにお話ししたいと思います。今日は、inotropic agents で臨床に使われる可能性があるものを中心に、話をさせていただきました。

岡田 薬理の方にぜひ入っていただこうというので、遅くお願いしたのに、ちゃんとまとめていただきまして、ありがとうございました。

菅 最初書かれたものも含めて、非常に興味があるんですけども、確かに calcium の濃度、あるいは収縮にかかわる calcium の動く絶対量を少なくして収縮が上がれば、非常に activation の energy は少なくて済むだろうという単純な予想があるわけですがけれども、先生の Ca transient で

測られた濃度の過渡的な変化と、そのときに SR ないしサルコレンマを通して energy を食って輸送する calcium の量とがかなり dissociation し得るのではないかという気がします。transient はあくまである compartment を素通りした量が出てきていると、絶対量は恐らく 1 対 1 の関係ではないんだろうと。その辺で、全く素人でわかりませんが、force と Ca transient の dissociation が、例えば  $\alpha$  のときに本当に calcium が少なくて力が出ているのか、transient がたまたま少なかったのか、それはどういうふうに解釈したらよろしいでしょうか。

遠藤 それは非常に重要な問題です。私たちが一番見たいのは、troponin C 近傍の calcium 濃度ですけれども、私たちが今、見ている Ca transient は cytosol 中で passive に変化している calcium 濃度変化の総和であると考えられます。どの様な因子により影響を受けているかといいますと、ひとつは、細胞外液からの Ca influx であります。それから、SR から遊離されて reuptake される Ca、それから calmoduline などの細胞内のタンパクに結合・解離する Ca、それからミトコンドリアがあります。ミトコンドリアの役割は、beat-to-beat の収縮性の制御には関与していませんけれども、恐らく pathophysiological な状態のときには、ミトコンドリアによる Ca uptake は cytosol 内 Ca 濃度制御に重要であろうと考えられます。このような種々の因子によって細胞内 Ca は変化するわけですが、その濃度に応じて troponin C が活性化されるということだと思えます。それらの結果が私たちが観察した extracellular calcium を変化させたときに Ca transient と収縮張力の関係が直線関係になるということだと思うんです。ですから、実験データの注意深い観察から真に何が起こっているのかを推察して行かなければならないと思います。

それで、先ほどの Sulmazole で Ca transient のピークが減って収縮張力がふえる場合に私たちは何をみているのかということになるわけです。非常に説明は難しいし、他の可能性も勿論除外できないのですけれども、ひとつの可能性は、Sulmazole によって troponin C に対する calcium の親和性が非常に高まるので troponin C は calcium を持続的に結合する。その結果収縮

張力は増強され、エクオリンに到達する Ca が減少して、それが実際に見ている Ca transient の減少として観察されるのではないかということです。

ただ、そのときに Ca transient の duration がちょっと伸びるので、その duration の伸びが非常に収縮張力の増強に重要に反映されているという可能性があります。心筋は生理的な状態では “tetanize” されないのですが、W. Gil. Wier のグループ (Yue, et al., J. Gen. Physiol. 87:223-242, 1986) は、心筋が “tetanize” する実験条件を作って、定常状態における細胞内 Ca と収縮張力との関係を観察して居ります。この状態では細胞内 Ca と troponin C に結合する Ca が equilibrium になっていると考えられます。そういう状態で force と細胞内 Ca との関係を求めて、Ca transient と収縮張力の関係を比較すると transient の場合はその関係がずっと右に shift していると言うんです。すなわち、本来、あの高さの Ca transient が equilibrium まで持続すれば、もっと force のピークはずっと高くなるはずなのに、Ca uptake が早期に始まるので、troponin C が十分に calcium を結合する前にもう細胞内 Ca が下がってきてしまう。ですから、分析の方法として何が一番いいのかわかりませんし、それから菅先生が質問された、実際に Ca transient がふえないで収縮がふえている場合に何が起きているのかは、まだ speculation の段階で、実験を重ねて明らかにして行かなければならないこれからの課題だと考えています。

岡田 dibutyryl cAMP で、endogenous の cyclic AMP の作用もあるけれども、それ以外の作用がメインだと先生はおっしゃったと思うんですけれども、それには Ca transient なども関係しているんですか。

遠藤 Dibutyryl cAMP やその代謝産物の monobutyryl cAMP も、細胞内では cyclic AMP 依存性 protein kinase を cyclic AMP と同じぐらいの affinity で、activate できるわけですから、脂溶性の cyclic AMP 誘導体が細胞内に入ったら、恐らく endogenous な cyclic AMP がふえたのと同じようなプロセスで protein kinase を活性化、それ以降の機構は endogenous な cyclic AMP をふやした場合と全く同じようにいくのではないかと思います。

岡田 これが日本のマーケットに出たときに、日本でできた薬としてかなりユニークな薬だと注目されていたんです。ところが実際マーケットに出て使い始めてみると、とうも使い勝手が悪いというのが臨床家の立場なんです。細胞内に入り inotrope positive に働くのかどうか、使ってみるとあまり効果が見られない。その辺のコメントをいかががお考えですか。

遠藤 cyclic AMP がふえる場合には、心臓だけでふえるのではなくて、全身でふえるわけです。そうすると、私たちは心筋だけで見えていますから、その話だけしませんが、実際に丸ごとの動物の全身で cyclic AMP がふえた場合に、何が前面に出てくるかということが問題だと思います。血管平滑筋でふえれば vasodilatation で、かなり血圧も下がってきますでしょうし、気管支平滑筋でふえれば、気管平滑筋が弛緩して、呼吸の効率はよくなるんじゃないかと思います。

もう一つは、heart rate が上がる危険性が非常にあるということです。まず血圧が下がって、反射性に上昇する。また sinus node の pace-making cell に cyclic AMP が上がれば、heart rate は上がります。それと同時に当然収縮張力も上がります。そのほかに、先ほど菅先生が metabolic action は心臓ではあまり重要ではないよだということを示されましたけれども、脂質代謝や糖代謝も activate されるということで、そのような全身的作用が組み合わさって最終的に症状として出てくるわけでしょう。ですから、恐らく inotropic action というのは、ほかの作用に隠されてしまって、そうよく見えないということが十分考えられると思います。

岡田 catecholamine を使っていると次第に増量しないと効かなくなってくる。そのようなときにこれを使えばいいというデータもあるし、理論的な説明もしているんですけれども、それはいかがですか。

遠藤 catecholamine がどうして長期に使えないかという、tachyphylaxis があるからだと思います。tachyphylaxis の本体が何かというのも、非常に重要な問題ですけれども、一つは、あまり長く使っていると、receptor down regulation が起りまして、receptor 数が減ってしまうということがあります。さらに、coupling protein

の機能の低下が起るといことも有ります。そうすると同一の反応を得るためには、ますます catecholamine の量を増さなければいけない。そういう状態でも、脂溶性 cyclic AMP 誘導体は細胞内に入って protein kinase を直接刺激するというので、cyclic AMP をふやすことが本当に必要な場合には、catecholamine の代用になり得ると思います。

岡田 amrinone にも同じことが言えるわけですね。

遠藤 そこにまた重要な問題があるんですけど、amrinone の場合には、species difference が非常に大きいんです。Circulation Research (Katzetal., 49:887, 1980) に species difference が非常に大きくて、ある動物がほとんど陽性変力作用が出ないという論文も有ります。それから、心不全の患者さんに投与すると強心作用が出にくいという論文も有ります。(Cardiovasc. Res., Wilmshurst et al., 18:302-309, 1984) それは、cyclic AMP の代謝の過程が、心不全のときに変わってきているためではないかと考えられるんですけども、そのところは、現象はわかっているんですけども、まだその機序の分析が進んでいません。ですから、amrinone はこれから臨床的に、本当に一例一例、実際に効くか効かないかを見きわめていただかないと結論が出ないのではないかと考えます。

安田 今、細胞内の cyclic AMP が問題になったわけですけども、最近、細胞内の cyclic AMP を介して心筋の収縮力を高めるということが、果たして臨床的に有用であるかどうかということが大問題になってきているわけです。むしろ、細胞内の過剰の cyclic AMP は、cytotoxic に働く。ですから、そういった pass way を介する強心効果を期待するのは、ちょっとむずかしいのではないかということです。そういう薬が後から後から開発されておりますけれども、……。cytotoxic に働くということですけども、その一つは、催不整脈作用があるということです。心筋の酸素消費量をふやすということと催不整脈作用との関係ですが、機序の詳細はまだわかりません、とにかく催不整脈性であるということが指摘されているわけです。今、DB-cAMP が問題になりましたけれども、DB-cAMP がどれだけ細胞内

に浸透するか、本来、脂溶性にして細胞内に非常に侵入しやすくしたということ、ですけれども、実際は、普通の cyclic AMP に比べて浸透性がよくないということもいわれています。心不全では catecholamine,  $\beta$ -agonist に対しては心筋は down regulation の状態になっている。従って、receptor を介して細胞内 cAMP をふやそうとする passway はどうも有効でない。ですから、途中から DB-cAMP を入れて、収縮性を高めようと。意図するところは大変にいいんですけれども、実際は細胞内 cyclic AMP をあまりふやすこと自体はあまり得策でないということです。しかし実際には DB-cAMP を使って、臨床症状が確かに改善するケースがあるわけです。それはもう否定できません。その作用機序ですが、実はこれは心筋の収縮性を高めるのではなくて、末梢血管を広げることにあると考えられます。末梢血管を広げることによって、つまり afterload が減ることによって心筋収縮性の指標である dp/dt が変化するわけです。見かけ上、心筋の収縮力は高まっているように見えるけれども、実はそうではなくて、後負荷減少のためである。それは、最近 coronary artery に選択的に薬物を入れて、心筋収縮性が高まるかどうか。それから全身に投与した場合の効果と比較してみると、選択的に投与した場合は全く effect がない。全身に投与すると、初めて一連の血行動態指標が動くという結果が出されております。心筋内の cyclic AMP をあまり高めないという意味では、皮肉なことですが安全性が期待できるということにもなります。少量の範囲内で末梢血管作用をねらって投与すれば、ある程度の効果が期待できるだろうという方向に、今移りつつあると私は思います。

岡田 遠藤先生の strip に関する実験では確かにそうであると。今の全体に関してのところは安田先生の方から私が疑問に思ったところを、説明いただけました。

安田 もう一つそれを裏付けることとして、これは動物実験ですけれども、心筋内の DB-cAMP の濃度は、意外と上がらないんです。血中の濃度とほとんど同じか、あるいはわずかに上る位です。末梢の血管、殊に mesenteric artery とか、腎とか、そういうところの濃度があるんです。腎の血管は恐らく開いて、利尿はか

なり著明となりますが、そういうふうに臓器特異性があるということにも問題があると思います。

遠藤 cyclic AMP が cytotoxic であるという話ですけれども、一概にはそういうふうには言えません。それはどういうことかと言いますと、濃度の問題があります。濃度がふえ過ぎれば、本当に効果の有る薬物はすべて cytotoxic ですから、非常に simple な schema としてそう簡単にはいかなないと私は考えています。それから、arrhythmogenic action の問題にしても確かにある薬物は、殊に  $\beta$ -刺激薬は非常に arrhythmogenic action があるというのが知られています。しかしながら、新しい強心薬の中で、例えば OPC-8212 は、tachycardia を抑える作用があります。ですから、 $\beta$ -刺激で tachycardia があるときに投与しますと、収縮性は上げますけれども、heart rate は抑えるということになります。それから、amrinone や milrinone に関しても、実験的に arrhythmia をなかなか起こさないという性質があります。ですから、安田先生が言われましたけれども、cyclic AMP の sinus node と収縮性に対する識別作用も注意深く見きわめなければいけない課題で、結論にはほど遠い状態ではないかと思えます。

安田 PD-inhibitor の中にいろいろな種類があつて、この薬に関しては心筋の酸素消費量をあまりふやさないと、arrhythmogenic ではないなどということによって新しい薬がどんどんできています。ですから、それは結局末梢作用と心筋作用との兼ね合いで決まってくるんだと思います。末梢が強く開けば心臓の負荷は減るわけです。そして、酸素消費量は減るんです。ですから、末梢作用が強くなれば心筋の酸素消費量はふえません。心臓作用が強ければ、心筋の酸素消費量は本来的に増加するわけです。その両方の兼ね合いで、いろいろの場合がでてくるとおもいます。

遠藤 ただ、適出心臓の標本で、末梢を取ってしまつて実験しても、catecholamine なんかと比べると、どうも PDE inhibitor の方が arrhythmia が出にくいということが有ります。ですから、ファクターとしては、恐らく今安田先生が言われたようなファクターと、それからもう一つ、cyclic AMP をつくる方をふやすのと、壊れる方をとめるのと、あるいは代替の dibutyryl

cAMP みたいなものをやるのとでは, arrhythmogenic action と contractility の修飾の関係が微妙に違うのではないかとということも考えられます。

安田 今まで、観念的に考えていた量よりは、ずっと少ない量を使おうということが言われて、それが新しい使い方と言うんですかね。

岡田 DB-cAMP ですか。

安田 DB-cAMP にかかわらず、phosphodiesterase inhibitor、みんなその系統の薬を今まで少し大量に使い過ぎていた。もっと少量を使えば、別の効果が期待できるのではないかと。

もう一つは、OPC 8212 でもそうですけれども、これが PD-inhibitor なのか、それとも Ca transient を促進するのか、あるいはどちらが有効なのか、そういうことが一つ問題になると思います。

遠藤 基礎的な立場で言いますと、calcium に対する感受性を上げるのは、かなり高濃度ですから、臨床的に使う量では、cyclic AMP 関与のメカニズムが重要なのではないかと考えています。実際に、臨床の先生方に使っていただいて、本当にそうなのかどうかというのは、患者さんに投与して見きわめていただくことが大切だと思います。

森田 安田先生がおっしゃられる濃度というのは、臨床上非常に大切なことで、例えばドパミンとドブタミンなどは、濃度によって作用が変わってくるということが知られています。話はかわりますが、cyclic AMP の dual action に関して、Circulation Research の 5 月号の special article<sup>2)</sup> として論文が出ていますが、このように一つの薬物で別な作用を両方持っている、濃度依存性にそれぞれどちらかの作用が出てくる場合があるのではないのでしょうか。

遠藤 PDE-inhibitor というのは、どうしてそうなのかかわからないんですけども、ほかの作用を併せ持っている化合物が非常に多くて、ほとんど全ての PDE-inhibitor がそうであると云って良いと思います。例えば、一番古典的なのが methylxanthine ですが、adenosine 受容体を遮断しますし、それから SR における calcium の transport に対する影響もあります。ですから、新しい化合物も pure な PDE 阻害作用というよりも、むしろ 2 つか 3 つ作用を持っていて、それ

らの作用が濃度によっていろいろ組み合わせられてくると考えられた方がいいのではないかと思います。Milrinone については、私は、PDE-inhibitor であると言っているんですけども、アメリカの研究者は、PDE-inhibitor だけではないと言っています。私の実験系では、muscarinic receptor 刺激で完全に遮断されるので、私は cyclic AMP が非常に重要なのではないかと強調しています。私の実験系では、muscarinic receptor 刺激で完全に遮断されるので、私は cyclic AMP が非常に重要なのではないかと強調しています。私の実験系では、muscarinic receptor 刺激で完全に遮断されるので、私は cyclic AMP が非常に重要なのではないかと強調しています。私の実験系では、muscarinic receptor 刺激で完全に遮断されるので、私は cyclic AMP が非常に重要なのではないかと強調しています。

森田 例えば、カルシウムの作用は、1960年代、江橋先生が発見したころにはトロポニンと結合して筋肉の収縮を起こすということが主とした作用だったらしいのですが、現在では、カルシウムは細胞の機能の調節にも関係していることが知られてきました。たとえばカルシウムは、phosphorylase b kinase を介して、細胞の代謝機能調節に関係しているということです。このように一つのものがいろいろな作用を持ち、いろいろな現象に関係してきます。これからは我々にとっては非常に難しい分野で、他の専門の先生方の知識をお借りするしかないような気がします。それが発端で、今のような質問をさせていただきました。

遠藤 確かに calcium は細胞機能制御に非常に重要ですけれども、細胞内 calcium がふえ過ぎれば、cytotoxic で細胞は死んでしまいます。ですから、calcium をあまりふやすような制御の仕方は、やはり賢明ではない。なるべく calcium をふやさないで、ちょっとふえた calcium の signal を amplify して機能を修飾できれば、生体にとっては一番いいのではないかと思います。

菅 先生がこの前書かれていたのに、Blinks が down stream regulation とかいうことを言われたというのをお書きになっていましたけれども、あれはその後、おもしろい進展はあるんですか。今言われた calcium をふやさずに、トロポニン以後のところでは収縮力を増そうと。

遠藤 最近では、myosin の isozyme がかなり注目されてきています。同じ刺激をやっても、細胞内 calcium がふえた後で、myosin 自身の isozyme の比率で機能的変化が修飾されます。V1、V2、V3 という isozyme の比率が病気とか、加齢とかいう状態が変わってしまっていて、ある状態

では当然出ると予想される薬物の作用が出ないということが解ってきて居ります。まだ考え方がどんどん進んでいて進展の著しい分野ではないかと思えます。

菅 acuteに何かそういうことを、似たような操作を起すようなものは特に……。

遠藤 acuteというところとちょっと解りませんが、甲状腺ホルモンなどは、その比率を非常に著明に変えることが示されて居ります。

菅 あれは chronicな、タンパク合成されてからということ、いわゆる acuteに実験経過は出ないと思うんですね。その辺は何かありますでしょうか。

遠藤 例えば、ラットを泳がせていると、比率が変わるといふ報告もありますが、これもどっちかというところ、subacuteから chronicだと思えます。ischemiaですぐ変わるのかどうかとか、そういう報告は私はまだ見て居りません。

梶谷 先生、actosinを投与されていたときに、途中でcarbacholを入れられて、陽性変力作用の落ちがある程度ありましたね。あれは内因性のcyclic AMPがブロックされたためではないかということ、speculationなさったんですけれども、それ以外の可能性というものはあるんですか。

遠藤 Biochemicalな実験でdibutyryl cAMPはPDEでは加水分解されないことが示されて居ります。PDEにresistantだということです。ですから、PDE resistantな化合物がどうしてresistantで、ある酵素を阻害したらその作用が増強されるのだろうということが第一点であります。それから、carbachol自身がcyclic AMPの作用を遮断する機構として、現在3つぐらいの機序が考えられています。一つは、Niすなわちguanine nucleotide binding regulatory protein(最近GTP-binding proteinと呼ばれる)を介するcyclic AMPの生成の抑制がありますが、carbacholはPDE inhibitorの作用も抑えますので、その機序だけでは説明できていません。今私が非常に興味を持っている点ですけれども、恐らく心筋でもPDEのactivationのプロセスがあるのではないかと考えています。

もう一つは、carbacholがphosphataseを刺激して、cyclic AMPでphosphorylationが起こったfunctional proteinのPを外して元に戻すんだ

ということを行っているグループもあります。Dibutyryl cAMPの作用がcarbacholが切れないというのは、その説に対する反証でも考えています。

岡田 それでは臨床からの発表として、安田先生には最後に循環器全般のお話をいただこうと思うんですけども、森田先生に、その中のショックという、どちらかといえば非常に特異であるけれども、また逆に、flowをいかに維持するかが問題のある場面で、心機能を見ていただいたものをお話ししたいと思います。

森田 私たちは、医学の分野でもかなりacuteなものを扱う臨床分野であります。スワン教授が講演で、麻酔医のことをacute internistという言葉で表現したこともありました。我々麻酔医は、秒単位の循環を扱う面が非常に多いのであります。今までは、主として生理学、あるいは内科学の知見をもとに、いろいろ試行錯誤をやっていたと言いつい過ぎになりますが、我々の基本的な知識は、内科学、あるいは生理学方面の方々の業績に負うところが多いことは否定できません。但し、そのままでは、実際の場でうまくいかない場合が少なからずあります。そういう意味で、acuteな変化の病態としてショックを取り上げて、それにいかに対処していくかを検討しておくことは、我々にとって非常に大切であります。病態のmechanismは当初わからなくても、とにかくその場で何とかしなければ患者さんが死んでしまうという状況に直面してしまうことが多々あります。そのような事態に即応する、今までとは別な観点からみた循環学があってもいいのではないかと手前みそに考えて、あえてこういうものを書かせていただきました。

ショックといひましても、いろいろな病因があることが知られています。その分野を、cardiogenic shock, hypovolemic shock, septic shock, neurogenic shockとするのが今までの一般でありました。しかし、循環学の有名な教科書でありますBraunwaldの教科書“Heart Disease”では、そういうふうに分類せずに、Cardiogenic shock, Obstructive shock, Oligemic shock, Distributive shockと分類しています。また、Hurstの循環学教科書である“The Heart”ではまた別な分類をしております。そこでは

Decreased intravascular volume, Decreased cardiac output, Microcirculatory failure, Cellular membrane injury と分類しています. このようにショックの分類は現在においてもまちまちであります. しかしながら, それはそれなりの目的や見解を持った分類でありますので, それぞれの長所を持っているようです. ところで我々の領域において, すぐ処置をしなければいけないという観点から見ますと, cardiac performance を決定する因子で分類した方が実際的ではないかと考えておりました. 多少無理があることは否定できませんが, その考えに立脚して分類すると, 御手元の handout のようになり, 御参照下されれば幸いです.

cardiac performance を規定する因子としては, 従来から, preload, afterload, contractility, heart rate と, 4つ言われていますが, heart rate の中に rhythm disturbance を入れた方がいいのではないかと思ひ, heart rate の異常を含んだ意味で調律異常を入れました. さらに contractility とは別な概念であります心室の壁運動の異常によってもポンプ力の異常が起こりますから, それも一つ加えました. そういう観点から見たショックを列挙いたしますと, 御手元の handout のようになります.

従来から心機能を, whole heart としてのポンプ機能 (pump function) と, それとは別に, 心筋機能 (myocardial function) とに分けて論じるのが一般的です. 今日, 心機能のパラメータについては, 安田先生がいろいろお書きになっておいでですので, 私が述べるには及びませんが, やはり菅先生の考案なされた end systolic pressure volume relationships というのが, 今日世界的に最も支持されているようです. その観点から見る限りにおいては, ショックのごく末期に至るまで, 収縮機能は維持されていると報告されております. 一方, 拡張期 compliance の変化などが起こり, 拡張機能は必ずしも維持されないと報告されております. ただ, 死亡直前になるまで収縮機能に異常が見られないといっても, どの時点のことを言っているのか, あるいは収縮機能と拡張機能というのはそんなに解離することがしよつちゅうあるのかということが, 私自身疑問であります. 心筋代謝異常とマクロの心筋収縮機能が時間的に並行していない時期があるのではないかと考えられま

す.

細胞レベルから見たショックの心機能を見ますと, 今日 free radical の関与が注目されております. これは, endotoxin, あるいは出血ショック, アナフィラキシーショックにおいても, 補体の活性化などが起こり, 好中球などが関与して free radical, いわゆる  $O_2$  radical が産生する, そしてそれによって細胞膜の全般的な障害, あるいは酵素機能障害などが起こり, ひいては心筋の収縮, 弛緩機能が障害されるのではないかと報告されております.

一方, calcium ion は単にトロポニンを介して収縮機能に関与するだけでなく, 例えば, phosphorylase b kinase などによって細胞代謝を活性化することが知られています. そのような代謝機能をつかさどるといふ面からもショックを考え, ショック時の心機能を考えていかなければならないのではないかと. 結局ショック時の心機能も, 単一の機序では到底説明し尽くされないのではないかと考えております.

近年, circulatory shock 誌, 麻酔学会誌で, M 6434 という薬がショック時において生存率を改善するという報告が出ております. そこで我々は, どういう機序で生存率が改善されるのであろうかということを知りたいために, preliminary な実験を行いました. それがすなわち, どういう治療をしていったらいいかに直接結び付くのではないかと考えたからです.

Handout の図を参照して頂きたいのですが, ラットの摘出心を用いた Langendorff の preparation において, M6434 を投与すると陽性変力作用を示しました (図2). また, ラットの摘出乳頭筋に isometric contraction を行わせた場合, 本剤投与によって収縮力増大が認められました (図1). 一方 in vivo 系で, 犬において脱血ショックを起こさせ, 本剤を投与しましたところ, 心収縮性については明確な回答が得られず, 心係数も増大しませんでした. 冠血流の増大が認められました (図3, 4). ショックからの生存率を考えるに当たって, 当初は必ずしも心収縮力を増すことに力を注がなくていいのではないかと, それよりはむしろ心筋保護という観点から処置をしてもよいのではないかと考えております.

ショック時, 本剤投与により, coronary flow



がふえていますが、この coronary flow の増大は、一回投与でも持続投与においても持続しています。脱血性ショックの場合には、輸血するとか、輸液するとかボリュウムを入れなければなりません、それが間に合わないときは薬を使うこととなります。そういうときの薬は、ショック時の心収縮力を増すというよりは、むしろ重要臓器を保護する方向に効力を発揮すれば、実際、輸血、輸液したときに、心臓の反応がよく、2分とか3分とかではなくて、一日、二日、あるいは1週間以上の長期の生存が可能になるのではないかと思います。心筋保護を行うべきときに行わないと、たとえその後に輸血、輸液等で治療がなされても、不可逆性ショックに早期に移行してしまうのではないかと考えられます。

なお、話はかわりますが、麻酔科領域には他の領域には見られない特殊なショックがあります。たとえば手術中、手術操作によっていろいろなショック状態が起こります。それから、病態によっては、例えば麻酔の導入、その他によってストレスを加えると、状態が急変し、ショック状態に陥ることがよくあります。そのような時、即座にいかに対処していくかということは、内科の教科書、その他から学ぶことは難しいことがあります。これは我々麻酔医が麻酔科領域で独自に確立しなければならぬ問題であると思います。

よく手術の麻酔の時に言われることですが、術前が一番参考になる心機能検査として、運動負荷試験が挙げられます。これは我々麻酔医は、患者のリスクが高いとか、術中死の可能性とかに関しては当然関心をもっているわけですが、そういうものを評価するにおいて、例えば階段をどのくらい登れるかとかの、exercise tolerance を一番重要視する由縁であります。但し、手術においては、exercise tolerance, あるいは運動負荷試験から予想できないようなことも起こり得ます。運動負荷では、大抵きつくなるとやめるわけですが、手術の場合は途中でやめられなくなる場合がよくあるわけです。大血管が破裂したり、あるいはどうしても大血管をつかんで抑えなければならぬ、そういう状況もあるわけで、そういうことは、やはり運動負荷からは逸脱したものであると思います。

また、rate pressure product というような指標

も、一拍一拍毎に変わってくるような状態では、あまり有用ではないことがあります。

まことにまとまりのない話で申し訳ございませんが、今後はビートビートであるいは、数秒、数分のオーダーで何とかしないと、患者さんが不慮の転帰をしてしまう状況でも役に立つ知見を模索してゆきたいと思っています。変な言い方になりますが、正解があっても、翌日わかったのでは既に正解でなくなってしまうような状況は我々の領域ではよくあります。そういうものに合った循環学も循環学の一分野としてあってもいいのではないかと思います。今回の発表では今までの経験を踏まえて我々の領域の特殊性を考慮しつつ、今後どうしていったらいいのかについて問題を提起し、諸先生の御指導を仰ぎつつ、今後さらに検討し、努力していきたいと思っています。

岡田 麻酔科の医師は循環動態の急変に対応をせまられることが多いのですが、そのときの治療法は chronic に起った変動とは対応が違うではないか、例えばM6434というのは、 $\alpha$  の作用が非常に強く、どっちかといえば  $\alpha$  dominant であって、なおかつ利尿作用があるという変わった薬なのに有効だという成績です。 $\alpha$  の作用が強いのに生存率が高いという発表があったのにその機序がわからないので、この実験を始めたわけですがその辺のご批判をいただきたいと思っています。

次に私の方からおききたいのは麻酔科としては、どういう tolerance を患者にやってあげれば、術中耐え得るかという循環面の評価を、安田先生からおしえていただければと思いますし、基礎の先生方からもコメントいただければ。

安田 大変興味深く伺いました。今、 $\alpha$ -作用の問題が出たので、この  $\alpha$ -作用は、昔は末梢血管収縮血圧上昇ということで、使ってはならないと考えられていたわけですが、最近、 $\alpha$ -作用は動物の種によって非常に違いがあって、ウサギとかラット、心筋には  $\alpha$ -receptor があって、心筋の収縮力を高めることが言われ出してきたんです。その場合の、収縮のパターンが、さっきの  $\beta$ -agonist は収縮の時間を短縮し、弛緩を早めるんですが、 $\alpha$ -作用については、収縮のパターンが変わるんです。収縮の持続がむしろ長くなって、tension も高まり、弛緩は遅れるということ、今までの強心薬とは違った効果を持っている

らしいということで注目されるわけです。ただ、末梢血管作用があるので、末梢血管収縮作用を何かの形で抑えられれば、あるいは今までの cyclic AMP を介するような強心薬とは違った効果が期待できるのではないかと考えられます。

その次に、収縮機能と拡張機能と、実際解離がおこるのかというお話ですけれども、高血圧性心肥大について、心筋重量と、心筋収縮力・心拡張機能との対応を見ると心筋肥大がある程度起こりますと、まず最初にやられてくるのは拡張機能です。収縮機能は、まだその状態では正常と同じ程度に保持されています。しかし、重症の高血圧心では、収縮機能も拡張機能も同時に冒されます。なぜ拡張機能が早期から低下するのかわかりませんが、やはり心筋壁の肥大による、あるいは fibrosis に伴う compliance の変化、拡張機能は主に filling rate みていますけれども、そういう意味で解離する場合があると考えております。

また、心筋梗塞、心筋 ischemia のときに、収縮機能と拡張機能とかがまた解離することがあります。

従って心不全の治療を考える場合に、従来はもっぱら収縮機能を考えて、収縮力をいかに高めるかを問題にしてきたわけですけれども、やはり拡張機能の改善も同時に考えなくてはならない。それが患者の延命にもつながるのではないかとということです。では、具体的に拡張機能をどういう薬で改善するのが問題になるわけですけれども、現在、俎上に載っているのは、 $\beta$ -遮断薬とか、calcium blocker とかいう一連の薬です。これは本来的には弱心効果があるわけで、そういう場合に問題ではないかということですけれども、実際使ってみて肥大型心筋症の治療にこういう薬物がある有効であるということです。

収縮力を改善するというわけですけれども、虚血心筋とか障害心筋が存在する場合に、幾ら心臓をたたいても、障害心筋の収縮力は期待するほど高まるはずはないので、残された、それ以外の場所の心筋の収縮力を高めることをねらうわけです。従って、障害部位と非障害部位との割合がどのくらいかということで強心薬の効果も変わってくると思います。障害部位にかなり疲労があつて、健全心筋はわずかしかなかった場合に、幾ら

強心薬でたたいても、それほど心臓全体その機能は回復しないと思います。それよりもむしろ、森田先生がおっしゃったように、myocardial protection が問題で、どうやって心筋を protect するかということです。時には血管拡張薬を使って、心臓の負荷をとってやるのが機能の改善につながるのではないかと、むしろ血管拡張薬を進んで使うことが試みられているわけです。

岡田 菅先生は、Emax を収縮力のよい指標とされていますが、拡張に関していい suggestion はありませんか。

菅 拡張に対しての suggestion といいますと、安田先生のところでも、どなたかやっていたらしゃいましたが、心臓の影響とか、それから右室の filling の影響が diastole と systole で関係するかどうかということですが、やはり diastole にはそういう factor が非常によく効いてきます。心筋固有の relaxation の property と、外からの factor を十分分けて考えられなくてはいけないと思います。ただ、指標で何だと言われると、私よくわからないんですが、最近やっていることは、diastolic suction の問題が古くからある問題で、それをやっているんです。やはり suction という問題は、あまり systole property を変えてもそれほど変わってこないんですが、diastole property に非常に depend して、suction volume が大きくなってきます。

それは、心臓を私の実験系でどっぷり血液の中につけて、filling pressure と intraventricular pressure がいつも一緒になるような状況での血液の出入りを電磁流量で測っているんです。そうしますと、bradycardia にしてやると filling が非常にいいんです。catecholamine とか何かで tachycardia にすると、tachycardia によって filling volume が減ってくる効果が非常に強い。逆に、 $\beta$ -blocker なんかで bradycardia にすると、収縮性が弱った以上に filling がよくなってきます。そういうことがありまして、filling という現象は非常にデリケートな問題だろうと思っております。特に指標は今のところございません。

岡田 coronary の flow に関しましては、梶谷先生のお立場でどうですか。今問題になっている拡張期の意義をどうみるかなど……。

梶谷 冠動脈血流は拡張期優位ですから、拡

張期が長ければ、coronary にとっては非常に有利なことです。ですから、冠血流の heart rate dependency に関しては、昔から色々言われております。しかし、正常心では heart rate をかなり変えても、何ともないという事実も一方にあるんです。頻脈に対して tolerable である。学生に言う場合は、diastole の長さは大事だと言っているんですけども、これも事実ですが、実際は頻脈に体は良く耐えられます。これは、心筋内細動脈などに冠予備があるためです。正常では冠血管を4~5倍に開きますから何ともない。ところが、冠動脈狭窄や肥大が生じると耐えにくくなっていくんです。それから、diastole における心筋内圧、左室の圧と考えても大凡の所は正しいと思います。それも冠流入に対する阻止力として大事なものだし、それから diastole の動脈圧も流入圧として大事なものになります。ですから、duration と、冠流入圧、心筋内圧、それに冠予備を十分考えていく必要があるだろうと思います。それにプラスアルファとして、場合によっては静脈系の圧と血管トーンが効いてくる可能性がございます。

岡田 遠藤先生、薬理学では、今の dilatation とか relaxation の面の検討というのは、注目されているのでしょうか。

遠藤 薬理学の面からですと、そこまでは分析されていないのではないかと思います。今、安田先生のお話を非常に興味深く伺ったんですけども、filling を悪くする mechanism は何だろうかということ、菅先生は heart rate を言われましたけれども、安田先生は fibrosis のことを言われました。もし fibrosis でしたら、薬は効かないのではないと思うんです。calcium 拮抗薬とか、 $\beta$ -遮断薬が効くことを考えますと、これらの薬物に共通の作用が重要なのではないかと考えます。細胞膜の voltage-dependent calcium channel を通って流入する calcium を減らす作用ではないかと思われま。けれども、その作用はむしろ systolic の function に関係すると考えられていますから、systolic と diastolic の function が全く分離して、しかもこういう薬が効くというのは、薬理的には非常に説明が難しい現象です。一つの可能性としては、diastolic の細胞内の calcium 濃度が、心筋の diastolic の function が悪くなっているときに上がりっ放しというか、要するに S

R の uptake 機能とかが悪くなって、そういうことが実際に filling を起りにくくしているようなことがあるのかどうか、そのところに非常に興味があります。ですから、薬が効くというのは、一つは fibrosis とか、器質的なものではなくて、何か functional なもので、さらに functional なものだったら対応の仕方もあるわけですけども、fibrosis ということになる現状では我々の出る幕はないわけです。

安田 なぜ  $\beta$ -blocker や、calcium blocker が効くのか、これはまだよくわかっていないわけですけども、仮設としてはいろいろなことがいわれています。一つは、心拍数を落とすということで、これは疾患によるんですけども、例えば、mitral stenosis みたいな症例ですと、mitral valve がかちっと抑えていますから、tachycardia になると、拡張充満時間が減るので、左室充満が悪くなるわけです。それを徐脈にかえれば、きめんに流入がよくなる。ですから、薬理的な機序ではなくて、ある程度 mechanical な機序からそういう効果が考えられるのです。

もう一つは、今先生が言ったように、 $\beta$ -blocker にしろ、calcium blocker にしろ、いずれも拡張期の特性をよくするんですがこれらは収縮特性を悪くするのですから、どちらを優先するかというジレンマにおちいるわけです。従って使い方がむずかしいということになります。

もう一つは、心不全では、一般に血中の catecholamine は増加します。しかし、細胞内の catecholamine は減少し、receptor の密度は down regulation を起こしてくるわけです。ですから、そういうときに  $\beta$ -blocker を投与すると、それが up regulation 変わってくると。つまり、今まで catecholamine に対する反応性が減少していたのが回復して、catecholamine、その他に対する反応性が戻って、収縮力がよくなるということ、そのほか、心筋代謝にいろいろ直接関係するという説もあるわけですけども、まだどれが有効かはわかってはおりません。

梶谷 先生がお話になってからお伺いした方がよかつたんだと思うんですけども、down regulation が起って、また出てくるということですけども、心不全の場合は、receptor の絶対量はどうなっているのでしょうか。ただ表面に出て

いる数だけではなくて、全体量自体も減っているような想像をするんですけれども。

安田 私たちは動物でしか測っていないんですけれども、今までの報告を見ますと、リンパ球とか、心臓の手術にとった心筋標本の receptor 密度を測定して、いずれも減少しているという報告があります。

岡田 その場合でも、up regulation で、上へ出て実効的な効果がでるものでしょうか。

安田 あるだろうと思います。しかし、それは考えの上であってまだ議論のあるところだと思います。どれくらい信用していいか。

岡田 receptor というのは、感受性自身もまた変わってくるんじゃないかなと私ども気になってくるんです。

安田 catecholamine に対する反応性は確かに減少いたします。

岡田 数の問題はどうかですか。

遠藤 反応性の減少がどういう段階で起こるかということですが、いくつかのステップが考えられると思います。receptor の数が減れば、agonist と receptor の比率が下がってくるわけですから、これは反応性の減少につながります。もう一つは、receptor からの coupling の過程が有ると思います。ことに  $\beta$ -receptor には、Ns、あるいは stimulatory guanine nucleotide binding regulatory protein を介して、adenylate cyclase の catalytic subunit への coupling が起こるわけですが、その coupling のプロセスが悪くなるという段階も、感受性の低下に関与しますので恐らく幾つかのステップの関与が有ると思います。

安田 私たちはラットの実験ですけれども、カテコラミンを持続投与しておきますと receptor は明らかに減ってきますし、G 蛋白も減ってまいります。ただ、触媒タンパクの C はあまり減ってきません。フォルスコリンで刺激したときの反応性は十分にみられます。

つまり、receptor や GTP 結合蛋白にのみ異常がおこると考えております。

遠藤 フォルスコリンというのは、C(caFalyFic subunit) を直接的に activate しますので、coupling protein をスキップして cyclic AMP のフォーメーションを行いますので、reasonable な結

果だと思えます。

岡田 では、安田先生、最後になりましたが、お願いします。

安田 私の与えられたテーマは、循環器領域での心機能の評価とその進歩ということでございましたが、前半はそのようなテーマに従って、いくつかの心機能の指標を挙げて論じ、後半は、私たちが独自にやっております運動負荷試験の成績を紹介させていただきました。

循環器領域で心機能の評価するためのいろいろな指標が考えられていますが、それは臨床的には心臓疾患の重症度を判定するとか、予後を占うとか、手術適応の決定、もちろん麻酔の適応の決定、薬物効果の評価、治療方針の決定にも使われるものと思います。しかし、それぞれの指標についてはどれもこれも一長一短あって、現在、これが一つ一つですべてを代表できるような指標はないと思います。いずれも preload, afterload の影響を多少なりとも受けます。しかし、その中でも Emax は今まで討論がございましたように、すぐれた指標であるといえます。しかし、臨床家というのは非常に面倒くさがりやでして、簡単に測れるかどうかを問題にいたします。どんなに正確であっても複雑な手順をふむような方法は敬遠されてしまいます。しかも、あまり患者に苦痛を与えないで、non invasive に測定できるということが優先されます。そういった意味で今一番よく使われているのは ejection fraction だろうと思うんです。ところが、ejection fraction は全く preload, afterload に影響されないで本来の心機能や収縮性をよく反映しているかどうかということになると非常に問題があるわけです。心機能の評価に当っては、くれぐれも注意しなければなりません。例えば、大動脈弁鎖不全症とか、逆流性の弁膜疾患の場合、大きく出やすいとか、心拡大のある場合には小さ目に出てくることがあるわけです。従って ejection fraction そのもので収縮性がいいとか悪いとかということは、あまり強くは言えないわけですが、臨床の場合には 0.2 とか 0.7 とか 0.9 とか、そういう大きな変化を問題にしているので、その限りにおいてはあまり大きな誤りがないのではないかと考えております。非常に雑な考えで、生理をやっている先生方には非常に申しわけないんですけれども、そういうことで使っ

いるわけでございます。

それから、森田先生から、beat to beat で変化する指標が欲しいんだということでもございましたけれども、そういう場合には、一番簡略なのは左室圧の一次微分である  $dp/dt$  を使うことで、それでも十分役に立つ場合もあります。ただ、それが本当に contractility の指標になるかどうか、やはり限界があるわけです。その限界を十分きわめて、つまり測定している間に容積があまり大きく変わらない。それから afterload、血圧が大きく変動しないということをチェックする必要があるかと思えます。

それから、菅先生にお聞きしたいんですけれども、contractility とは一体何であるのかということです。これは心筋組織の内部特性、骨格筋にはみられない心筋に proper な特性であるということですが、私達の了解しているところでは、actin と myosin との反応というのか、active state をある程度反映するものであろうということです。それにはその物質代謝とかエネルギー代謝なども関係してきますし、最近特に心筋構造タンパクの問題、今言われました isozyme の問題も含まれてくるわけで、われわれが扱っているような指標でもって絶対的な収縮性を論ずるのは極めて難しいのではなからうかということです。

もう一つ、我々はある程度 performance で見ているわけですが、その場合に、elastic component が絡んでくるだろうと思われまます。特に臨床の場合に、fibrosis もありますし、そういうものを全部総合するただ一つの指標は、今の段階ではなかなか存在しないのではないかと思います。

それから、一番最初に心不全のモデルの話が出されましたけれども、心不全をどういうふうにか考えるか。心収縮力が低下しそのために心拍出量が減少し、心室拡張末期圧が上昇する。こういった血行動態指標の低下をもって心不全とする。そういう病態が実験的にできれば、それを心不全モデルと言おうという考え方があるわけでありまます。これはあくまでも力学的現象の一つであって、臨床で一番大切なのは、結果としておこってくる循環不全であって、臓器の代謝が障害されるということが問題なわけです。つぎに心不全と循環不全、あるいはショックとどう違うのかということであ

りますが、ショックでも心臓がある程度関与するということですが、やはり心不全というのは、primary に心臓が障害されている。それによって、結果として循環不全を生じてきたと考える。ショックは、少なくとも primary には心臓の障害はない。その違いがあるのではないかと思います。

動物ではいろいろ、薬物とか、あるいは機械で障害を与えて心不全モデルをつくるわけですが、これも急性心不全のモデルかと思うんですけれども、必ずしも内科領域で扱う慢性心不全のモデルにはなりません。どこが違うのかといいますと、心臓障害があるけれども、慢性心不全になりますと、生体にはいろいろな代償機序が働いてきて、例えば catecholamine、交感神経系、それから副腎、renin-angiotensin-aldosterone 系、vasopressin、prostaglandin 系、そういうものが全部動員されお互いに複雑にからんだ心不全という病像がつくられる。そうすると、でき上がった臨床像は、本来の心臓障害から離れて、全く別個の病態を示すことになる。そこが急性心不全と慢性心不全との大きな違いだと思います。単なる血行動態の変化だけではない。

治療の場合に、急性心不全では、血行動態を改善するような方策をとれば、ある程度回復しますが、慢性心不全では、心臓だけアプローチしても、決して臨床症状は改善しないんです。むしろ、心臓外のいろいろな出来事が前面に出てきていますから、心臓外のいろいろな出来事に対しての注意を払う必要があります。しかも薬物療法にしても、心臓だけをターゲットにするのではなくて、末梢循環系についてもいろいろ配慮する必要があるということが、強く言われてきています。

慢性心不全の治療の目的は、血行動態を改善するというだけではなくて、生活の質を改善する。それから、寿命を延長するということであって、もちろんそれは心機能や心筋の contractility をよくするというにも関係しますが、それだけでは不十分であって、そういった全体像をとらえてアプローチすることが必要です。それで、初めて quality of life が改善します。それから寿命の延長が得られます。quality of life と血行動態のいろいろな指標とは、必ずしも parallel ではないんです。それが最近問題になってきている。薬物によって血行動態の指標を改善しても、

必ずしも quality of life は改善しない場合がある。

それはなぜかといいますと、例えば、心拍出量は一時減ったけれども、薬物によってふえた。それで、quality of life はよくなるか、必ずしもそうではない。なぜかという、一つ問題にされているのは、血流分布なんです。薬物で血管を拡張して、心拍出量をふやしても、それが肝心の重要臓器に配分されないで、皮膚とか、あまり生活に重要でない臓器へ流れて、つまり心拍出量はふえるけれども、決して重要臓器への perfusion は増加していない。それでは意味がないわけです。それでは quality of life は改善しないわけです。ですから、末梢循環系、あるいはいろいろな調節系にも目を向ける必要があるということで、薬物療法の目的も少しずつ昔と変わってきています。

それでは、quality of life を何で見るか。それはなかなかむずかしい問題です、しかし、それに一番近いと思われるのは運動機能です。それでは、運動機能をどうやって評価するかということですが、いろいろな運動機能の見方があるわけですが、運動時間、どれだけ運動できるか、一番シンプルな方法ですけれども、その患者が症状を訴えるまで運動させて、症状が出たところで運動をやめ、どれだけ運動ができたか運動の限界を知る方法です。運動にはいろいろな機械を使って、またそのさまざまな modification があるわけです。あるいは、最大酸素消費量、最大限どれだけ酸素を消費することができたかということ、それから、血液ガスの代謝性変化、血中の乳酸値が上昇してきたかどうか、あるいは血圧、心拍数、血行動態諸量、そういうものが運動でどういうふうに変化したかということで、運動能力を判定しようという試みです。symptom limited の exercise と申しますけれども、どのくらいの運動に耐え得るか。これは実は非常に主観に左右されるんです。それをもう少し客観的な指標を使って把握できないかということで考えたのが、Anaerobic Threshold です。これは従来運動生理学の方で主にやられていたことで、つまり、運動の初期の段階までは好気性代謝です。それは運動量に応じて、心拍出量がふえていくからです。ところが、ある程度以上の運動強度になると、心拍出量が骨格筋での酸素消費に追いつかなくなって、そこでの代謝が嫌気性に移行していく。嫌気性に变化したと

いうことは、局所で乳酸が産生され血中の乳酸が上昇してくることで分かる。その上昇してくる時点の運動強度（酸素消費量で示される）をもって、嫌気性代謝閾値としているわけです。それが図3でございます。図3の下の方、横軸に酸素消費量、縦軸に血中乳酸値が出ております。運動強度を増していつてあるところから急に血中の乳酸がふえて勾配が変わってきます、これをもって Anaerobic Threshold (AT) というわけです。

それを肺換気の面からその時点をおさえられないかということで、換気量と対比しますと、ちょうど下の AT に一致して、上の方の換気量がある時点から急に増加して直線性が失われます。従ってこれを利用し換気の面からの AT が測定できます。現在、換気量と酸素消費量とを30秒おきに測定できる機械を持っておりまして、それで AT を計測するというをやっております。

図2が私達が採用しております運動の様式です。段階的に運動強度を上げていく方法で、トレッドミルを使っているわけです。

こうやって換気から得られた Anaerobic Threshold と乳酸測定から得られた Anaerobic Threshold との相関が図4です。非常によく相関するというので、どちらを代用してもよろしいということです。Anaerobic Threshold は、年齢によって強い影響を受けます。だんだん年をとると、この閾値が減少してきます。

図6を見ていただきますと、NYHA の心機能分類で、I, II, III, それから Normal control を見ますと、それぞれの群の平均値には有志の差がみられております。そして、心機能が低下するにつれて Anaerobic Threshold も低下します。

図7は、Anaerobic Threshold と、maximum exercise、患者さんが耐え得る限界まで運動したときの酸素摂取量と比較しますと、Anaerobic Threshold は最大酸素摂取量の70%ぐらいであるということが分ります。本来は患者さんの限界まで運動させれば、運動耐用能は分るわけですが、心臓病の患者さんを限界まで運動させるのは酷なので、その手前の運動量で測定できるという利点があります。

もう一度図3を見ていただくと、果して AT は客観的にかつ正確に測定できるのか、かなりの observer variation が出てくるのではないかと心

配されるかも知れません。乳酸の plot は、数が少ないので、実際にはもっと細く測定しておりますけれども、こういう変曲点をどうやって検出するのか疑問をもたれると思います。私達は最近コンピュータを使いまして、これを客観的に判定する方法を考えました、その代表例が、図8に示してあります。今はそういう方法を使って測定しております。

岡田 ご討論をいただければと思いますが、いかがですか。

梶谷 最後の図、最後にお聞きしましたので一番印象に深いところがあるんですけども、嫌気性代謝閾値を大きな丸で書いておられるんですけども、具体的にはどういう判断基準で求められているのでしょうか。

安田 一番の過程は、初期の段階、つまり Anaerobic Threshold に達する前の運動量では、換気量は直線的にふえていくという仮定がありまして……。

梶谷 一番最初に discrete になっていく点をポイントとされたんですか。

安田 ええ。

高折 もう一つは、直線の方の方程式をつくっておいて、曲線部分の方程式を使って、その両方の交点を求めるという方法もありますね。

安田 今は最小自乗法で直線を決定して……直線からはずれるところが自動的に求められるようにソフトが組まれております。次に曲線を仮定しておいてやると。

高折 私は、オブザーバーとして出席させていただいた、非常におもしろかったんですが、菅先生にぜひ教えていただきたいと思っているのは、心容量をいかにして臨床で測るかということです。

菅 それは非常に私には難しい問題で、実験的にはいろいろなものを試してみたんですが、それが私が大学院に入ってから今日まで20年ぐらいいつもやっていることだということです。心機能の研究はいかにボリュームを測るかということです。実験モデルでいかに精度よく測るかということで、きょうのお話をしたんですけども、臨床的にどうだと言われますと、私はむしろお門違いで、専門でないのでお答えは非常に難しいので、むしろ ME 関係の梶谷先生の方が分野としては

近いんです。

ただ、いろいろ私伺って、耳学問的な範囲では、今の場合いろいろな精度の問題で限界があって、今後 MRI のもっと時間分解の短いものができれば、各時点で freeze したのができる可能性もありますし、real time で出てくるような可能性も出るでしょうし。それから technical には Mayo Clinic の、どこまで実現するかは知りませんが、dynamic space recontraction とかいうもので、原理的には非常にいいわけです。ただ、巨額なものと、スーパーコンピュータが要するという事です。ですから果たして臨床で、どこまで行けるかはわかりません。前に Mayo の Ritman と話したんですけども、今のところ、どうも我々が実験系でやるほどの精度は出ていないんです。ではどうしたらいいかという、これから待たなくてはいけない。

梶谷 clinical で一般的にということになると、なかなか難しいでしょうね。安田先生のレポートにもいくつか方法が書いてありましたね。

高折 これは、例えばエコーを使うという方法ですね。

安田 非常にグローブな方法ではあると思いますが例えばMモードエコーを使って計測いたします。同時に、心内圧を測定するんです。その心内圧を測定するのも、invasive で大変だから、そのかわりにカフ圧で systolic pressure を測って代用する。それから核医学的にボリューム曲線を出すこともできる、臨床的にはあまり細かいことを言っても仕方がない。核医学や心エコーを使っての方法でも結構役に立つのではないかと思います。

菅 別に私は、こういうことをやっているから、臨床の方の精度が気にいらないというわけではありません。むしろ我々としたら、本質的なところへ、本質といってももっとマイクロな本質もあるわけですが、medical physiologie 的なレベルで本質的なものを、法則とか規則が出ればいいということで、より精度を上げるような努力をしているわけです。ただ、患者さんの立場になって考えると、あまり invasive なものは嫌いなので、やはりある程度の許容度を持った方法で、かなりスクリーニング的に、何十%か違ったら、その差が有意に出てくればいいのではないかと。ただ、臨床のデータで出てきたのが、20%変わりましたといっても、

全く random な noise によるものか、本質的に変わったものを判定できなければ、意味がないだろうと思います。それをどうしたらいいかは、基礎の方からでももちろん十分興味を持って見えています。ですから、今後、エンジニアリングの進歩で、より精度よく、non invasive に圧と容積が測れれば、非常にいいのではないかと期待しております。

安田 核医学的な方法で容積時間曲線を出して、それからカフ圧を測って、Emax まがいの指標を出しておりますけれども、結構 reasonable なデータは出ております。予想される方向に動いているので、役に立つのではないかと思います。

高折 もう一つは、安田先生がお話の中に、contractility とは何かというお話があったんですが、どうなんでしょうか。私は、Emax である程度それをあらわしているのではないかなと思うんです。というのは、Emax が O<sub>2</sub> consumption と非常に密接な関係があるのははっきりお示しになっています。ところが、contractility というのは、細胞の contractility が基本にあるわけですから、この細胞の contractility は all or non で contraction を起こしているわけで、そうすると oxygen consumption はそれで規定されていると私は思います。したがって、contractility の指標として私は Emax で十分にできるのではないかなと感じたんです。

菅 確かに指標としては、安田先生がレビューされましたように、いろいろな特質がありまして、収縮の速さを見るのと強さを見るのといろいろあるわけですが、contractility と言われますと、やはり非常に原点に帰らして、収縮性というものだ。収縮性があるかないかがまず原点になります。

高折 そういうことと、もう一つ能率ということとはかかかってきませんか。

菅 収縮性の中には、能率というか、efficiency とか、それはあまり普通含めないで考えます。収縮性があるかないかという上に、今度は収縮性の強さはどうだということ、いろいろ指標が出てきているわけです。ですから、指標によりまして、どういうものかを見るかというので、たくさん出てくるわけで、cross-bridge の数とか、その cycling rate、Alpert たちがやっているようなと

ころを見たいという人と、いやマクロでいいという、ポンプ機能でいいという見方があって、やはり何が見たいか、どういうレベルの機能を見たいかということで、当然収縮性の index は変わってくるだろうと思います。ただ、どれで見ても基本的には収縮性の何か本質的なものがあるのであって、それを何で表現するかというと、今のところ十人十色ではないかという気が私はいたします。

高折 それが臨床的な面で見ると変わってくると思うんです。お話になったように、例えば肥大型心筋症のような場合に見る収縮性の指標は違うと思います。それから、ショックレベルで見た収縮性の指標は、またそれとは違ってくると思うんです。ですから私は、今のショックレベルもそうでしょうし、myocard infarct のような場合、心筋梗塞があった場合に見る収縮性とは違っているのではないかと思います。その考え方はいかがでしょうか。

安田 菅先生が言われたように、いろいろな段階があり得るわけです。例えば、肥大型心筋症では、心臓全体としての performance は決して落ちていない、むしろ hyper active です。しかし、取り出した心筋について、これが収縮性が落ちているのか、あるいは上がっているのかということになると、わかりません。ですから、細胞レベル、あるいは分子レベルの尺度をとるか、あるいは whole heart で物の尺度をとるかということ、多少違いがでてきてもいいのではないのかな。

菅 基礎の方でよく例に出すのは、ラットの心臓とイヌの心臓と、どちらが収縮性が高いかといったとき、やはりポンプで見るとイヌの心臓の方がうんといいんですが、心筋とか Myosin ATP アーゼ活性とか、そういう cross-bridge の辺で見ますと、速さとかいうものに関しましてはラットの方が一見収縮性が高いんです。ただエネルギーになりますと、ラットの方が非常に効率が悪くて、エネルギーを食いながら速くして、イヌの方はゆっくりということ、やはり明らかに何で見るとかということによって、どちらがいいということ、その中間がいろいろあり得るだろうと思います。

高折 もう一つそこで問題になってくるの



が、 $\beta$ -blocker で bradycardia を起こしておいて拡張効率をよくするということが起こってきたときも、ラットでやるのか、イヌでやるのかということが、少し変わってくると思うんです。さらに各種族、species によって maximum の点が違うということです。だから他の種族に演繹することはできるかどうかということはかなり難しい問題のように、私は感じていました。

遠藤 非常に重要なポイントだと思います。従来の実験は、どちらかということと便宜的に biochemical な実験をやるにはラットの方がやりやすいとか、循環の実験は大きいからイヌの方がやりやすいとか、そういうことで出てきたデータが一語になっていろいろ作用機序が考えられているわけです。さらに、心筋収縮といった場合に、atrial muscle をとってきてやったのも、Purkinje fiber をとってきてやったのも、ventricular muscle をとってきてやったのも、みんな一緒にして、討論するような傾向が有り、それはこれからもっとも注意しなければいけない問題だと思います。ことに pharmacology といった場合には、最終的な目的は人で、しかも pathophysiological な状態のときに、薬物がどのような機序で効いているかということをはっきりさせるのがゴールだと思いますので、そういう意味では、まだまだゴールは遠いと思います。species とか、tissue とかということに今まであまり無頓着であり過ぎたのが、そういうことも考えに入れて、すべてのことを考えていかなければいけないのだという段階までは、少なくとも随分進歩してきたのではないかと思います。

岡田 私は、これまで薬理学の先生方は、あまりこの点は考えていらっしやらないと思っていたんですが、この考えを改めさせられました。これからますますそういう点を考慮された上でのデータをいただいて、臨床で trial ができるということで、ありがたいと思います。

最後に、安田先生が low output の血行動態のときに、output をふやす努力だけでは必ずしも改善されず全身症状との dissociation が起こると言われました。output がふえても必ずしも重要臓器の血流が増加するとは限らないという点を強調されました。私どもはショックのときに、その逆を経験しています。output が下がったショッ

クのときには、重要臓器の機能を保とうとして、生体では脳や coronary の flow が保たれています。これは血流分布の centralization と呼ばれていますが、そういうときに  $\beta$ -刺激薬で pharmacological に output をふやしても、重要臓器の血流を増やさない薬が同じ  $\beta$  刺激薬の中にあります。例えば、isoproterenol というのは皮膚とか筋肉の血流を増やしますが、必ずしも重要臓器の血流は増やさない。

ところが dopamine で  $\beta$ -作用を期待して使う時や dobutamine で心拍出量を増加させた場合は重要臓器の血流の増加度は心拍出量の増加度と同じかそれよりも多くなり合目的な薬だと評価されています。本日私が意を強くしたのは血流分布の研究を長い間やっていたし、安田先生が臨床での血行動態という概念の中に血流分布という面を含められたことです。

お話が尽きないんですけども、予定の時間かなりオーバーしましたのでこれ位で終りたいと思います。本日は本当にホットなお話をきくことができ、まさに基礎と臨床の学際的なディスカッションだったと思います。先生方どうもお忙しいところ、ありがとうございました。

#### ま と め

「心機能をめぐって」の誌上シンポジウムのまとめを行ってみる。かねがね循環器病学をめぐっての研究者の層が厚いことは承知していたが、今回はまさに生理、薬理、ME、循環器科、麻酔科の油の乗りきった方々の登場という豪華版で、誌上シンポジウムの討論の頁も予定をかなりオーバーしてしまい、はしよるのがもったいないような内容となった。

菅氏は Sagawa, Suga の名前で Cir. Res. その他超一流の雑誌にオリジナルをどんどん発表されてきた研究の続きを発表されたが、Emax の概念とそれが心収縮力を示す指標として有用なことと  $\dot{V}O_2$  との相関性を論じられた。梶谷氏や遠藤氏とのホットな討議も実のある内容で読みごたえのある部分となった。

梶谷氏は冠循環のモデルとその計測について述べられたが、根気のいる研究の成果をわかりやすく解説いただき、冠循環のモデリングの提案も興味深く拝聴できた。

遠藤氏は「新しい inotropic agent と心機能」

という主題で薬理学の面から心収縮を分析したが、アムリノン、ミルリノンのピペリジン誘導体、cyclic AMP 誘導体の dibutyl AMP について前者の作用は cyclic AMP 上昇、Ca transient ついで心収縮がくるというプロセスで説明ができるし、後者は膜を通過して、cyclic AMP 依存性プロテイン・キナーゼを活性化することで cyclic AMP と同様の機序が期待できることを示した。

$\alpha$  作用、 $\beta$  作用、収縮と拡張機能の差などカテコラミン全般にわたっても話題が広がって興味ある討論がなされた。

森田氏は麻酔科医は acute internist のニュアンスを持って循環管理にあたるべきと強調したが、ショックでの心機能の変化は心臓身体の異常によって生じるが、冠灌流の低下により二次的に生じる因子も大であること、この対策として冠灌流を回復させるために末梢を収縮させる薬剤も有用である点を示した。ショックの心機能はエンドトキシン・ショックで特に注目され、エンドトキシン・モデルの心筋での *in vitro* での成績では抑制、*in vivo* では正常という報告が多いし、hyperdynamic type の敗血症ショックでも ejection fraction の減少が臨床でみられるという報告、最近ヒトの敗血症ショックで心筋抑制因子が存在するのではないかという報告 (Parrillo J. E. et al.: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patient with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses *in vitro* myocardial cell performance. J. clin. Invest. 76:1539, 1985), Emax からみて *in vivo* では心機能の抑制は少ないのではないかなど多くみられるが、今後さらにショックの循環不全の発生と対策に対しよ

り幅広い循環器病学を展望した立場が求められることになることを示唆していた。

安田氏はこの討論で多方面にわたって蘊蓄をかたむけられたが、循環器領域での心機能評価の進歩という線に沿って討論を進めた。そもそも心不全とはどう定義するか? この急性と慢性とでは対策も生体の代償機点も異なっていることを浮きぼりにした。急性心不全では血行動態改善、慢性心不全では心臓外の現象に対する対策が大切で、末梢循環系への配慮の重要性なども指摘された。

“quality of life” を考えての医療という点で心拍出量を増加させても “quality of life” は改善されない。この面で心臓から拍出される増加した血液の体内での分布が重要で、重要臓器の灌流の回復を念頭におくことを強調し、最後に嫌気性代謝への移行でもって cardiac performance の良否を判定するという所見でしめくくった。

以上のような内容を学際的に専門分野の異なったシンポジストが全く異和感なく充実して討論ができたが、この内容はこれからの研究の進展にも大いに役立つものと確信している。このように本シンポジウムがもりたてられたことは各シンポジストに負う所大であり、心から謝意を述べてまとめとしたい。

—了—

## References

- 1) Stray-Gundersen J. et. al. The effect of pericardiectomy on maximal oxygen consumption and maximal cardiac output in untrained dogs. Circ. Res. 58:523-530. 1986.
- 2) Burnstock G., Kennedy C. A dual function for adenosine 5'-triphosphate in the regulation of vascular tone. Circ. Res. 58:319-330, 1986.