

心臓の拡張期動態

芹澤 剛*

心臓の拡張障害が生ずると、臨床的には、流入圧の上昇によるうっ血と、心室充満量の低下による低心拍出量が生じ、進行すれば、まさしく“うっ血性心不全”の病態となる。

しかし、心臓の拡張障害（以降は左室拡張期伸展性の障害と表記する）は周知のごとく表1に示す様な様々な機序で出現するものであり、必ずし

も総てが左室の収縮不全に伴うものではないし、また心筋自体の硬さ（スティフネス）の上昇によるものでも無い場合がある¹⁾。

心臓は固く厚い心膜に包まれているので、心膜腔に急速大量の液体が貯留（心タンポナーデ）したり、心膜の肥厚・繊維化（収縮性心膜炎）が起ると、左室の拡張期伸展性は障害される。また、右室が拡張すると、中隔を介して直接左室を拡張期に圧迫するだけでなく、固く狭い心膜腔内で右室が拡張することで、心タンポナーデ類似の状況となり、左室伸展性を障害する。この関係は、右房、左房の拡張が起り、心膜の伸展が追従できない場合も同様である。

心室壁内は血管系が非常に発達しているため冠血流量が増加して小血管が怒張すると結果として心室壁の硬さが増加する。臨床的には労作狭心症発作時の肺うっ血に関与すると考えられている。

以上が、左室以外の要因による左室拡張期伸展性障害の概略であるが、左室自体に原因がある場合は、心筋自体または心室壁の硬さが増して左室伸展性の障害が生じている場合と、心筋の硬さは正常であるが、左室としては伸展性が障害されている場合がある。前者は、拘束型心筋症、アミドシスやヘモジデリ沈着などの二次性心筋症、梗塞や炎症後の繊維化などがあげられ、後者は代償されている心肥大である。

左室の拡張期動態を考える場合に、もう一つ重要な要素は、心筋の弛緩特性であるが、この弛緩特性の変化が直接心筋の拡張期の硬さに影響を与えるか否か、については現在明確な結論は得られていない。

また、心筋の粘弾性が心室の拡張期伸展性に影響を与えたり、心筋の弛緩と弾性反跳は交互に影

表1 左室拡張伸展性に影響する要因

-
- I. 左室性要因
- A. 心嚢の拘束
 - B. 右室負荷
 - C. 冠動脈の緊満 (erectile effect)
 - D. 腫瘍、胸腔圧等における外部からの圧迫
- II. 左室内要因
- A. 左室壁の受動的な弾性〔心筋が完全に弛緩しているときのスティフネス（硬さ）あるいは、コンプライアンス（柔軟性）〕
 1. 左室壁厚
 2. 心内膜と心筋の両者を含む左室壁の構成（筋、繊維、アミロイド、ヘモジデリン）
 3. 温度、浸透圧
 - B. 拡張期の一部あるいは全体にわたる残存クロスブリッジ活性（周期的なものとかけがねがはまっているような状態）による左室壁の能動的な弾性
 1. 弛緩の遅延（拡張早期にのみ影響）
 2. 不完全弛緩（拡張早期、中期、終期の伸展性に影響）
 3. 拡張期緊張力、拘縮、あるいは硬直 (contracture)
 - C. 弾性反跳 (elastic recoil) (拡張期吸引)
 - D. 粘弾性（応力緩和、クリープ）
-

文献1より改変引用

*東京大学医学部第二内科

響し合っている可能性があるが、これらの関係についてはほとんど明らかにされていない。

I. 拡張期動態解析に用いられる指標とその意義

a. 圧-容積関係

一心拍の左室圧-容積曲線を描くと図1のようになる。一般に拡張期(左室流入期)の部分の曲線が、上方に扁位すれば、左室拡張期伸展性が低下したと考え、下方に扁位すれば伸展性が大きくなったと評価するが、この関係は上述した様に、左室以外の様々な要因によっても影響を受ける。

定量的に伸展性の変化を評価する方法として、左室拡張期コンプライアンス ($\Delta V/\Delta P$) およびその逆数である左室拡張期スティフネス ($\Delta P/\Delta V$) を計算することが行なわれるが、拡張期圧-容積曲線は、指数関数で近似できることから明らかな様に、容積が大きくなればなるほどその部の曲線の立ち上がりが急峻となるので、計算上のスティフネスは上昇する。この事実は一個体において左室容積に変化が生じた場合や、左室容積の異なる個体間におけるスティフネスの比較を無意味なものとしてしまう。

また、圧-容積曲線が上下に扁位して明らかに左室拡張期伸展性に变化が生じたにも懸わらず、この扁位が平行移動のため勾配の変化を伴わず、しかも左室容積の変化が小さければ、この方法で計算したスティフネスは不変となる。

Mirsky はこれらの矛盾を解消するため、同一の圧で比較し、しかも、その圧における左室容積でスティフネスを補正した volume elasticity, $dP/(dV/V)$ を用いることを勧めている²⁾ (図1)。

拡張期圧-容積曲線が指数関数 ($P=A \cdot e^{kV}$) に近似できることは既に述べた通りである。この勾配 K をスティフネスの指標とする試みが当然なされてきたが、1) 必ずしも単一項指数関数に完全に近似できないこと、2) 個体間の比較、特に容積の異なるものについては不適切、3) 単一項指数関数とすると、圧が 0 mmHg の時の容積が得られない、などの点により、慎重に扱う必要がある。

b. 拡張期心筋スティフネス

左室圧・容積・壁厚より、心筋の応力 (σ) と歪 (ϵ) が求められ、それから心筋スティフネスが $d\sigma/d\epsilon=k \cdot \delta+c$ として求められる。計算の詳細については参考文献ならびに成書を参考にされたい。

心筋スティフネスを算出して、個体間の比較を行なう場合には、単に勾配で比較するのではなく、共通の応力において比較する必要がある²⁾。

c. 拡張期心筋スティフネスと左室スティフネスの関係

左室スティフネスの上昇と心筋スティフネス上昇は必ずしも直接結びつかないことを指摘したが、左室スティフネスと心筋スティフネスの間には次の関係が成立する。

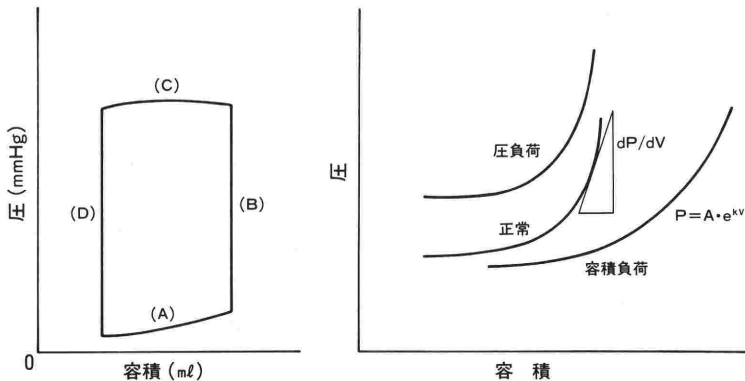


図1 左室一心拍の圧-容積曲線、縦軸を圧・横軸を容積とする。(A)拡張期、(B)等容収縮期、(C)駆出期、(D)等容弛緩期
 右: 拡張期圧-容積曲線、曲線は指数関数 $P=A \cdot e^{kV}$ に近似できる。同一曲線でも左室容積が変われば左室拡張期スティフネス ($\Delta P/\Delta V$) は変わる。
 圧-容積曲線は容積負荷のある心臓では右方へ扁位する。

$$dP/dV \sim (4/9)E_s/V(1+V/V_w) \quad (1)$$

または

$$dP/(dV/V) \sim (4/9)E_s/V(1+V/V_w) \quad (2)$$

つまり、心室スティフネス (dP/dV) も volume elasticity も心筋スティフネス (E_s) の一次関数になるが、一方で左室容積 (V) と左室心筋容積 (V_w) により修飾されるので、一致することも乖離を生ずることもある。

d. 最大左室圧下降速度 (最大陰性 dP/dt)

心筋弛緩速度が増大すると、陰性 dP/dt の絶対値も増加し、弛緩が障害されると絶対値が減少する。したがって、最大陰性 dP/dt は心筋弛緩能の指標となりうるが、同時に負荷によっても変化し、特に大動脈圧の影響を受ける (動脈が上昇すると絶対値が増加する) ため評価に当っては慎重である必要がある。

e. 時定数 T

左室等容弛緩期における圧下降曲線が指数関数曲線に近似できることを仮定して、時定数 T が計算できる。この場合 T は圧がその 1/e に低下するまでの時間 (msec) となる。Weiss の原法では、下降していく圧の漸近線となる圧を 0 mmHg と仮定 ($P = P_0 \cdot e^{-\frac{t}{T}}$) していたが、近年、変化する漸近線に相当する圧 P_B を同時に計算することが行なわれている ($P = P_0 \cdot e^{-\frac{t}{T}} + P_B$)。

等容収縮心では、この様にして求めた圧 P_B の変化と、心筋スティフネスの変化の間に良好な相関がみられている⁵⁾ が、駆出心における意義は解明されていない。しかしながら、Weiss の原法で計算すると、左室拡張期圧が上昇していると計算上 T が延長してくるので、左室拡張終期圧が高い場合や、大きく変動する場合は、漸近線の圧 P_B も同時に計算する、いわゆる best fit method を用いるべきである。

f. 左室最大充満速度

左室の容積変化を連続的に記録すると、流入期は、急速充満期、緩徐充満期、心房収縮期に分けられる。急速充満期の最大充満速度 (Peak Filling Rate, 容積-時間曲線を連続的に微分して最大値を求める) は、左室拡張期伸展性の指標となりうるもので、ラジオ・アイソトープによる左室容積測定が簡単に行なわれるようになったこともあって、近年比較的良く使われる。最大充満速度に達するまでの時間または一定の充満量に達する

までの時間 (例えば一回充満量の1/2) も検討の対象となる。これらの指標は、左房圧に大きく影響されるほか、心拍数、左室拡張終期容積で補正する必要がある。

8. 最大僧帽弁血流速度

ドップラー法で求めた、僧帽弁血流速度も左室拡張期伸展性・弛緩能によって規定されているが、左室最大充満速度と同様に前負荷に大きく影響される。

h. 壁厚減少速度

拡張期における左室壁の減少速度であるが、最大充満速度とは鏡像関係にある。エコーカルディオグラムで求めた左室壁厚を連続一次微分して算出する。

II. 病的心における左室拡張動態

a. 圧負荷

心臓に対して圧負荷が加わると、収縮期の壁応力を正常に保つための適応機序として、壁の肥厚が起これ、心筋重量は増加する。そのために、左室拡張期伸展性が障害されて拡張期圧-容積関係は上方へ移動する。

しかし前述した様に、拡張期左室スティフネスの上昇は必ずしも心筋スティフネスの上昇によらない。図2は生後4.5週の子イヌの大動脈起始部をゆるく狭窄し、9カ月後に心筋スティフネスを

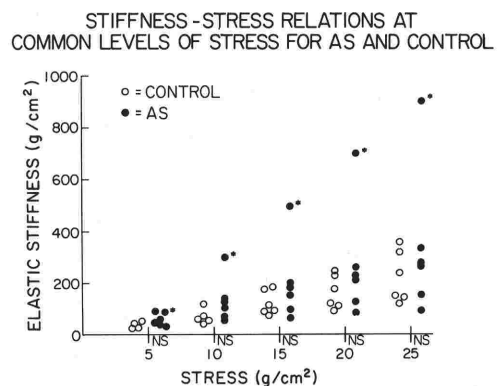


図2 圧負荷肥大心における左室拡張期心筋スティフネス

CONTROL 対象群, AS 大動脈弁狭窄群, 5~20 g の応力の範囲で心筋スティフネスは両群間で差がなかったが、肥大群で一頭 (*印), 著明にスティフネスが上昇した例が認められた。

測定した結果である。測定時、大動脈弁圧較差は 25 mmHg と軽度であったが、心筋重量は対照群に比して 27% ($p < 0.05$) 増加していた。収縮機能は良好で対象群と差が無かった³⁾。5~25 g の応力の中で、1頭を除くと心筋ステッフネスの上昇は認められず、慢性の圧負荷で軽中等度の肥大が生じた場合は心筋の伸展障害は出現していないと結論できる。しかし、負荷が長期かつ高度の場合は障害が生じ得ることを示唆する結果でもある。

代償されている肥大心では、収縮能は良く保たれていて、早期には心筋弛緩速度も正常であるが、肥大が進行すると弛緩の障害が先ず生ずる。その原因としては、1) 壁厚の増加、2) 壁応力の増加 (afterload mismatch)、3) 線維化、4) 心筋の不活性化の障害、A: 心内膜下虚血、B: 肥大に伴う拡張期の Ca^{++} 過剰があげられるが、実際は4)の要素が重要と考えられる。

心筋の弛緩速度は、心筋筋小胞体による収縮蛋白からの Ca^{++} 離脱ならびに取り込み速度を反映しているものであり、エネルギーを必要とするため、虚血には極めて鋭敏である。肥大心では、冠血流の予備能が低下するほか心内膜側の血流が低下することが知られており虚血になり易い。また進行した肥大心では筋小胞体自体の機能が障害されており、いずれも心筋弛緩の障害をもたらす。

この様に筋小胞体による Ca^{++} 取り込みが不十分になると、拡張期における細胞内遊離 Ca^{++} お

よび、収縮蛋白から拡張期に離脱できない Ca^{++} が増加し、拡張期に張力が発生し、そのために心筋の拡張期ステッフネスが増加すると考えられている。

b. 容積負荷

左室の拡張を反映して、拡張期圧-容積曲線は右方へ扁位し、左室拡張期伸展性は増加する。容積負荷は、逆流性弁疾患のほか、収縮不全を Starling 機序で代償するためにも生じ、圧負荷同様収縮期壁応力を正常に保つため壁厚の増加と心筋重量の増加が起こる。

式(1)に見られるように、心筋ステッフネスの変化が小さければ、容積の増加は心室ステッフネスの低下を招くが、収縮不全の強い重症の拡張型心筋症では、左室容積の増加にもかかわらず、心室ステッフネスが上昇していると報告されている⁴⁾。このことは、容積負荷においても進行すると拡張期心筋伸展性が障害されることを示している。

弛緩速度の障害は早期より著明に出現しており、糖尿病ラットによる検討では、時定数Tが心筋ステッフネスに変化が見られない時点で既に62%延長していた。

障害発生の機序は圧負荷心と同様と考えている。

c. 虚血性心疾患

虚血による拡張動態の変化は臨床的には二つの面から捕えられる。

1つは急性心筋梗塞で、収縮心筋の脱落量が大き

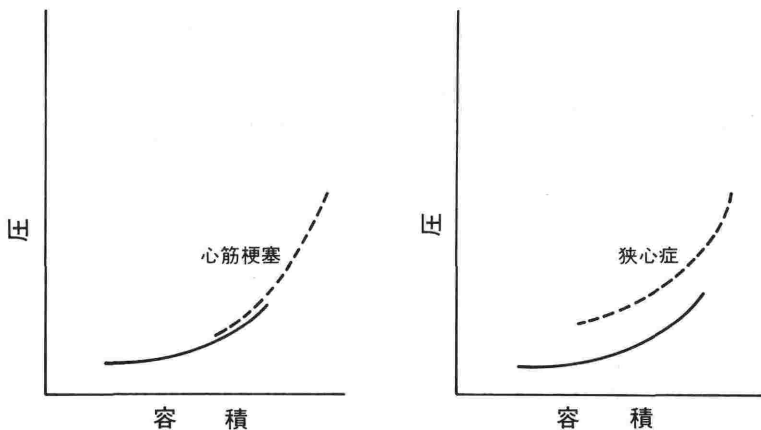


図3 虚血性心疾患における拡張期圧-容積曲線
 左：心筋梗塞，同一曲線上を右上方へ扁位する。
 右：狭心症発作，上方へ全く異なった曲線として扁位する。
 狭心症発作時は、心室の伸展性が障害されていると言える。

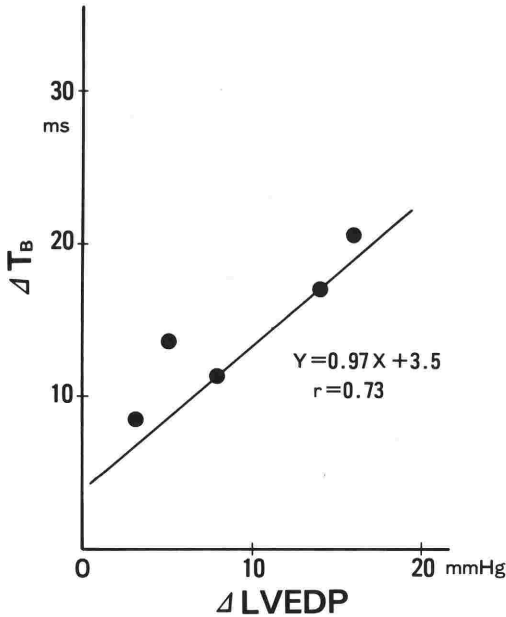


図4 低酸素による時定数 T_B と左室拡張終期圧の変化量の関係
 等容収縮なので左室拡張終期圧 (LVEDP) は左室拡張期心筋スティフネスの指標となる。
 ΔEDP と ΔT_B の間には良好な相関が見られた。

きいと収縮不全となり Staring 機序が働いて左室容積が増加して拡張終期圧が上昇するが、この場合拡張期圧-容積曲線は同一曲線上を連続的に右上方に延長するにすぎない。梗塞部位は血流が途絶するのでむしろ硬度が低下している。

梗塞巣が治癒して繊維化すれば硬度は増加し、広範ならば心室の伸展性は障害される。また周辺部に残存した虚血巣も障害を与える。

二つ目は狭心症発作時の拡張動態で、現状では虚血による心筋伸展性の障害と考えられていて、拡張期圧-容積曲線は上方へ扁位する。

図4は、ウサギ等容収縮標本に低酸素灌流と、更に強心薬 DPI 201-106 を加えた時の左室拡張期圧と左室圧下降曲線の時定数 T_B の関係を示したものである。等容収縮心で左室容積は実験中一

定なので拡張期圧の変化は心筋拡張期スティフネスを反映していると考えて良い。時定数 T_B は弛緩速度を反映する。

低酸素により、左室拡張期圧と時定数は共に増加し、その変化量の間強い相関が見られたが、DPI (収縮蛋白の Ca^{++} 感受性を亢進させるが、筋小胞体への作用は無い) は拡張終期圧のみを増加させ T_B には影響を与えなかった。

この結果は、既に圧負荷の項で述べた、筋小胞体の機能不全による弛緩の延長と、拡張期における収縮蛋白の活性化に伴う張力発生の説明を裏付けるものであると同時に、弛緩障害が無くても心筋伸展性の障害がおりうることを示している⁵⁾⁶⁾。

文 献

- 1) Grossman, W.: Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium. Grossman, W. edit. Cardiac catheterization and angiography p. 301-319 Lea & Febiger, Philadelphia 1986.
- 2) Mirsky, I.: Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations *Circulation* 69:836-841, 1984.
- 3) Serizawa, T., Mirsky, I., Carabello, B. A., Grossman, W.: Diastolic myocardial stiffness in gradually developing left ventricular hypertrophy in dog. *Am J Physiol* 242:H633-637, 1982.
- 4) Grossman, W., McLarin, L. P., Rolett, E. L.: Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Research* 13:514-522, 1979.
- 5) Kohmoto, O., Serizawa, T., Tizuka, M., Ohya, T.: Asymptote in the calculation of left ventricular pressure fall exhibits myocardial diastolic stiffness in isolated rabbit heart: separation of impaired myocardial relaxation from increased myocardial stiffness. *Circulation* 74:Supp 2-165, 1986.
- 6) Serizawa, T., Momomura, S., Kohmoto, O., Ohya, T., Sato, H., Takahashi, T., Mochizuki, T., Iizuka, M., Sugimoto, T.: Mechanisms of abnormal myocardial relaxation induced by ischemia: comparison of low flow ischemia and hypoxia in isolated rabbit heart. *Jap Circulation J* 51:90-97, 1987.