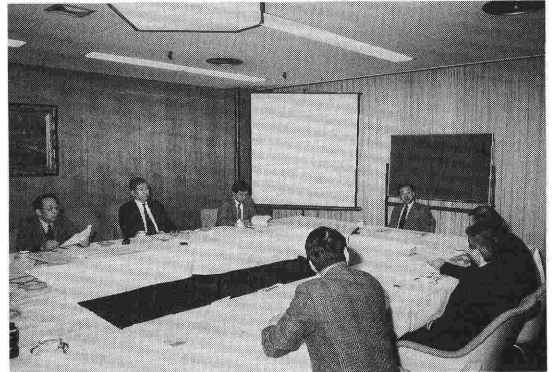
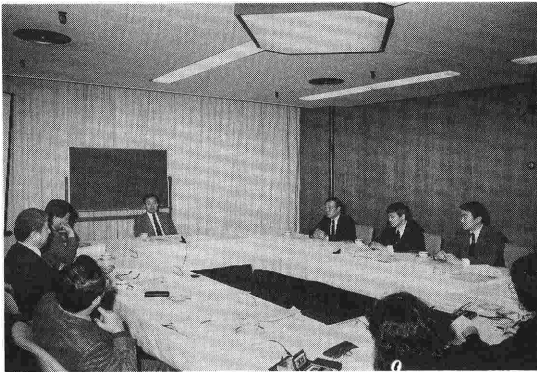


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 心 不 全 ＝

討 論 風 景



| | |
|--------|------------|
| シンポジスト | 芹 澤 剛 先生 |
| | 麻野井 英 次 先生 |
| | 伊 東 春 樹 先生 |
| | 堀 正 二 先生 |
| | 尾 本 良 三 先生 |
| モデレータ | 谷 口 興 一 先生 |
| オブザーバ | 岡 田 和 夫 先生 |

日 時：昭和63年1月23日（土）
 場 所：経団連会館



芹澤 剛 先生

谷 口 (東京医科歯科大学・内科) これから「心不全」をテーマとして紙上シンポジウムを開催させていただきます。先生方、お忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

最初に『循環制御』という雑誌について簡単にご紹介します。麻酔科領域で循環を担当している先生方が中心につくられた雑誌で、編集委員は帝京大学の岡田先生、岐阜大学の山本道雄先生、徳島大学の斎藤隆雄先生、北海道大学の剣持修先生、川崎医科大学の高折益彦先生、日本大学の山本亨先生、国立循環器センターの田中一彦先生、それに心臓外科では東京女子医科大学の小柳仁先生、薬理学では旭川医科大学の安孫子保先生で、内科は私が編集委員でございます。紙上シンポジウムが年に2回生まれ、今回は私がその担当を命ぜられたので、先生方にご無理をお願いした次第であります。

まずきょうお集まりの各先生方に自己紹介をお願いしてからシンポジウムに入りたいと思います。

私は東京医科歯科大学第2内科の谷口でございます。

芹澤 (東京大学医学部・第二内科) 東京大学第二内科の芹澤です。

麻野井 (富山医科薬科大学・第2内科) 富山医科薬科大学第2内科の麻野井です。

伊東 (東京医科歯科大学・第二内科) 東京医科歯科大学第二内科の伊東です。よろしくお願ひします。

尾本 (埼玉医科大学・第一外科) 埼玉医科大学第一外科の尾本でございます。どうぞよろし

く。

堀 (大阪大学医学部・第1内科) 大阪大学医学部第1内科の堀でございます。よろしくお願ひします。

谷 口 ありがとうございます。

心不全で日ごろ余り話題にならない分野、最近注目されている分野、あるいは今後検討しなければならない問題点などを討論したいと思います。芹澤先生には拡張期特性の問題、麻野井先生には静脈還流の問題、伊東先生には Anaerobic threshold の問題、堀先生はカテコールアミンの問題、最後に尾本先生には補助循環の問題を話していただきます。

このシンポジウムはあらかじめ原稿をシンポジウムの先生方のお手元にお渡しして、それを読んでいただいた上での討論の場となっています。ただし原稿の中に書き切れなかった部分や、追加したい部分があると思いますので、最初にそういう部分からお話し願ひしたいと思います。

この紙上シンポジウムでは後から訂正することは十分に可能ですので、Speculation で述べられ、校正の際にそれを修正されても結構です。ですから、できるだけおもしろくやっていたいただければありがたいと思います。

芹澤先生のテーマからお願いします。

最初に原稿に書けなかったこと、追加したいことがございますか。

芹澤 心筋の拡張期の stiffness の問題を主に書いたのですが、心臓の流入は実際には正常では a-kick による流入が全体の25%程度と言われており、それ以外の部分はほとんどラピッド・フィリング (rapid filling) 期に流入します。したがって心筋の硬さがどれだけ実際の拡張動態に効いてくるかはこれから検討しなければいけない問題だと思います。その意味では、実際の拡張期流入を規定しているものとしては上流の圧、左房圧が大事になってきます。これは書かなかったことです。

谷 口 原稿に拡張期伸展性の問題が取り上げられています。伸展性はもともと物理学の Hooke の法則に端を発しているものだと思いますが、心臓にこれを適応する場合の定義はどう考えるべきでしょうか。

芹澤 心筋はフックの原理に一致しないもの

なのでいろいろな計算方法が出るわけです。実際に臨床で問題になるのは心室としての伸展性で、1つは心室がどれだけ拡張し得るか、もう1つは筋肉としてそれをどう持っていきかになります。心室として見る場合には compliance で、圧の変化に対する容積の変化で見っていますが、これは心室の大きさによって変わります。これはフックの法則のように直線関係にはなく、指数関数に近似される関係になっているので、容積がふえたところでは立った, compliant でない状態になります。したがって1つの心臓でも測る時点によって compliance の値が違ってくるとい問題があり、個体間の比較が困難です。いろいろな修正の方法がありますが、一長一短である感じがします。ですから心室の伸展性と心筋の伸展性は分けて考えなければいけません。

谷 口 伸展性を心室と心筋に分けて考える場合に、心室の場合には個体の持っている容積、心筋の場合には心筋の持っている量が最初に規定され、それで補正をする形でないとは普遍性がないということですか。

芹 澤 心室の場合は拡張末期容量を使って修正していますが、これは個々の心臓で全部違うのでばらついてくるし、比較をするのが難しいのです。心筋に関しては、より客観的に取り扱えるように stiffness を計算する式があります。これはストレスと同じ単位で、stress の変化を、strain の変化で割ったものでして、この場合には直線関係になると今は一応言われています。

ところがこれも同じことで、容積が違う心臓では、傾きだけで比較するのはよくない、共通する部分の応力 (stress) の段階でそれぞれの stiffness を計算して、それで比較をすべきだと言います。そういう方法を使っても容積がかなり違ってきた場合は比較の意味をなさない感があります。

谷 口 すなわち、心室の場合は拡張期末期の容積で補正をしておいた方がいいわけですね。

芹 澤 心室としてする場合にはそうです。

谷 口 心筋の場合はどうですか。

芹 澤 心筋の場合最初から計算に容積・心筋量の項が入ってきます。この場合、容積の変化比である strain を出しますが、その場合にどこを基準または100%とするかが難しいわけですが、その基点が決められれば割算をして無次元化して



麻野井 英次 先生

しまうので普遍性はあることになると思います。

谷 口 レオロジー学では、「長さ、あるいは容積の変化を最初の V_0 、あるいは L_0 として微小部分に関して求めて、それを積分する形をとるとすべて対数に還元できる。そうすればエントロピーの式が使える」と伸展性のところに書いてあります。確かに心室の場合には容積である程度目安が出るからいいのですが、心筋の場合はそういう形で考えるのは難しいのではないかと考えるのですが。

もう1つ、先生も触れていられたましたが、心筋の弛緩と伸展性を分けて考えると、伸展性の方は受動的な特性、弛緩は能動的な特性と見ていいわけですね。すると弛緩と伸展性はある程度関連があるものでしょうか、あるいは全くないのでしょうか。

芹 澤 そこは議論のあるところで、虚血心などで言う場合には弛緩が心筋の stiffness を決めてしまうと Weisfeld などは言っています。しかし実際はそういうことでなく、分離して考えるべきだと私は考えています。ただ機序としては弛緩は能動的なもので、Ca の収縮蛋白からの離脱の速度をあらわす指標だと考えていますが、収縮蛋白の Ca が十分に離脱できなければ同時に収縮蛋白、cross bridge のところに Ca がまだ残ってしまい、拡張期に実際に収縮状態が存在することが考えられます、少し推測的なことですが。

最近の X 線解析の報告を聞くと拡張期にも cross bridge のところに50~60%の Ca が残っていることがあるので、Ca のそのようなやり取りを介して能動的な弛緩と受動的な stiffness が関



伊東春樹先生

与しているのではないかと考えています。したがって Weisfeld が言っていることは一元的に間違いではないと思います。

ただ、それだけでいくわけではなく、また別に、stiffness に関しては収縮蛋白の Ca の感受性の問題等がかなり関係してくるのではないかと考えています。

谷口 大ざっぱに考えると、弛緩は主として心筋の機能的な意味を含めた性状を表わし、伸展性は間質の線維化、脂肪変性など、筋そのもの以外の変化との関連が強いと考えていいのでしょうか。

芹澤 病的心になるわけですから、Ca 過荷重の状態になれば、必ずしも線維化等がなくても stiff になり得ると考えています。ただ、確かにおっしゃるとおり、線維化等は大事な問題だと思います。

谷口 その点については完全に分けられないということですね。

それから、今から十数年前に私は negative dP/dt について話をしたところ、指標にならない、と怒られたことがあります。最近は広く使われていますが。現在、弛緩特性を見るのに、time constant や negative dP/dt を使うのが一般的だと思いますが、positive の maximum dP/dt がいいものは negative もいいという相関はどうでしょうか。

芹澤 弛緩特性は収縮特性にかなり影響されるもので、特にカテコールアミンなどを使った場合には dP/dt の positive は大きくなります。negative も大きくなりますが、あれは細胞内の

Ca の動きの速度を反映するわけですから、相関の強いものと考えていいと思います。

ただ、negative dP/dt の問題は、positive もそうですが、後負荷に敏感な指標なので、それで変えられることがあるのと、等容弛緩、心臓全体として不均一な弛緩をした場合には negative dP/dt が対象性のきれいな格好にならず、偏曲した格好になり、それによって negative dP/dt の値が小さく出てくることがあるので、そういう条件は考えておかなければいけないと思います。

谷口 negative dP/dt と time constant は大体相関があると見ていいでしょうか。

芹澤 負荷が変わらない状態であれば、かなりの相関があると考えていいと思います。

谷口 ほかの先生方は拡張期の伸展性と弛緩の問題について何かご意見がありますか。

尾本 今のお話は大変興味がありました。収縮特性は随分前に議論を大抵やってしまった感じですが、拡張の方はまだ色々と問題が残っていると感じております。

私どもは、今ではドップラーで僧帽弁流入、血流パターンのかかなり詳細な分析が出来るようになっております。左室流入パターンからいろいろなパラメーターが使われておりますが、急速流入ピークの R 波と心房収縮血流の A 波は拡張期特性のパラメーターとしてどうでしょうか。

冠動脈狭窄部を PTCA で修復して治療効果がよかったものは A/R 比が下がる傾向にあることを私どもは観察しております。

ただ一方、これは個体間で比較が困難なパラメーターかもしれません。同一個体の比較では例えば治療の前後で一応使っているパラメーターではないかと内心では思っています。このパラメーターには心臓外科医も大分興味を持っています。補助人工心臓や激しい治療の前後で、治療効果の良かったものにおいて、心室の compliance が大きくなり、だめなものは小さくなるとの報告もあります。この場合の心室の compliance とはドップラーによる A/R 比のことです。

ここで注意をしなくてはいけないのは、A/R 比は加齢で変わりますね、40~50歳以上では皆1.0より大きくなります。即ち A 波の方が R 波よりも高くなる。又、心筋症、AS など心筋の厚みが増す疾患は A 波が高いです。このパラメーターは

特異的ではなく、一般的な特徴の1つだと思っています。

芹澤 今のことで、私が最初に申したように、拡張期で実際に血液が充満するのを見ると、ほとんどが急速充満です。すると虚血で弛緩が落ちている状態では流入は落ちてくるのだと思います。虚血状態が解放されて弛緩特性がよくなってくれば急速充満期に入る量がふえてくると考えていいのだと思います。

尾本 A波が高いのは流入血流を待ち構える左室壁が硬いからとは言えませんか。

芹澤 A波のところは速度を見えています。

尾本 僧帽弁口の面積が一定ならば、この弁口面積と血流速度の積を時間で積分すれば血流量にはなるはずですが……。

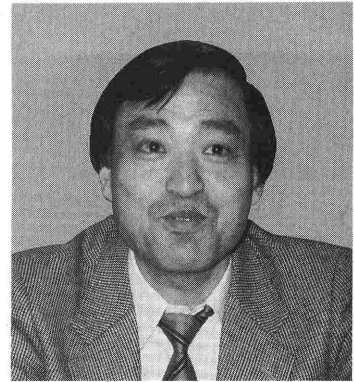
堀 今のAR波の話ですが、私どもが心筋梗塞の対象で見ていると、少し心機能が障害されてくると急速流入が障害されるために、それを補う形で atrial kick が相対的に増加してくるのですが、心室が非常に stiff になるとまたA波の部分が小さくなる、すなわち心房から心室への後負荷が上がると相対的にまた比率が下がってきますので、軽症中等症の障害ではA波が、相対的に大きくなりますが重症になるとかえってまた落ちてきます。左室流入は左房圧の影響を受け、圧の増減率で決まるので、左房圧が高ければ、拡張期の左室圧が少し高くてもΔ分としては大きくなり流入は稼げることになります。

ただ私どもは臨床で左房圧を同時に見ながらドップラー計測をやっているのではないので、左房圧は余り大きく変わっていないだろうとの仮定を頭の中で置いているのではないのでしょうか。左房圧を時々刻々測っていればその辺の説明がついてくるのではないかと思います。

尾本 今のお話はすごく大事な点をついていると思います。私どもは必ずしも十分な根拠なしにA波が高いものは stiffness が上がったのではないかと考えがちですね。しかし、心筋の灌流がよくなれば心筋は軟らかくなり、A波が下がるというのは状況によっては起こって良いのですね。

芹澤 心筋の灌流がよくなれば軟らかくなるのは確かだと思います。

谷口 そういう印象を私も持っています。Doppler echo でみると例えば心尖部に病変があ



堀 正二 先生

る梗塞で弁口部の流入は代償的に過度になっており、僧帽弁口流入波形は非常に早い。よく見ると、途中までは確かに流速を認めるが、心臓が大きいせいもあって、心尖部の付近まで流速は達していない。健常例では急速充満のときの血流が心尖部まで一気に達するという違いがみられます。全体としてみれば、血液流入がよく代償されている場合には、心室瘤があっても駆出率がよいという症例を見ることがあります。そういう場合には、健常部の hyperfunction により病変部の hypofunction がマスクされてしまう場合があります。堀先生いかがでしょうか。

堀 2つの要因があって、1つは心室の大きさと asynergy, 特に dyskinesia が心尖部にある場合には必ずしも僧帽弁を通る流量が心筋の左室全体の流入を反映しないことが当然起こってきます。そのときには心尖部付近で乱流ができたり、流入の軸方向が少し変わってくるという問題が出てくるので、局所的なものを僧帽弁を通る流速だけで評価してしまうのはやはりちょっと冒険ではないかと思っています。

またドップラーそのものが、例えば A/R 比という単純化した指標を持ってきた場合に、局所的な情報は無視されているのでやむを得ないのではないかと思います。

谷口 しかし非常に簡単で、臨床に役立つ指標の一つではあるということですね。

編集委員の岡田先生が、オブザーバとして参加していただくことになっており、今お見えになりましたので、ご紹介します。

岡田 (帝京大学医学部・麻酔科) 『循環制



尾本良三先生

御』は麻酔の先生が中心になって発足した雑誌ですが、その中で幅広い意味の循環を見るために谷口先生、小柳先生など循環器または心臓外科の方に入ってくださいました。本日も谷口先生の企画でやらせていただいたわけです。麻酔の分野ではなく、各科、特に循環器の先生方のお話が聞けるのは私自身勉強になると思いますし、また『循環制御』の雑誌の中に新しい一つの視点ができるのではないかと、本日のシンポジウムを楽しみにして来たわけです。谷口先生の方で立派な紙上シンポジウムにさせていただけることを期待しています。

よろしくお願ひします。

谷口 次に移らせていただきます。芹澤先生も触れておられた、心筋には弾性のほかに粘性もあるということです。粘性ももともと物理学から出た言葉ですから、粘性があるとなるとずり応力(せん断応力)とずり速度の問題が出てきます。実際に動物実験などで見ていると確かに弾性以外のものがあるだろうと考えられますが、粘弾性の中の粘性部分はどの程度にあるものでしょうか。

芹澤 心筋の状態によっても随分違うと思います。線維化してくればずれは出てこず、健常な者ほどあるかもしれませんし、どうこれを扱って、どう定量するかはほとんどやられていないのではないかと思います。

谷口 言葉には使われていても、実際にそれを数値として取り扱われた論文を見たことがないのですが、先生は見かけたことがございますか。

芹澤 stiffness の変化の微分をとったりした論文を2~3見たことがあります、非常に難解です。

谷口 stiffness の微分を見た場合、粘性の一部は含んでいるかもしれませんが、粘性そのものを示しているかは難しいですね。

堀 私も余り勉強していないので詳しくは申せませんが、粘性は速度を反映する項です。私は以前摘出心で、サーボ・コントロールで流量を制御して、そのときの圧-容量関係を見ていました。実際問題としてさほど急激に拡張することは生理的にはないのですが、ある程度流量を制御して、非生理的な拡張をつくることができます。

そこで速度を変えてみて、いわゆるヒステリシスのような PV 関係のずれが起るかを見たことがあります、ブラウン管で探索できるほどの数値が出ないので、実際にはさほど大きく効いていないのではないかと思います。

谷口 それは正常な心筋ですか。

堀 非虚血下のイヌで、拡張のところはさほど速い充填ではありません。大変速いパターションをかけると、この効果が出てくるのではないかと思います、拡張ではそれほど効かないのではないかという印象があります。

芹澤 一般にあるだろうと言われているので。

谷口 芹澤先生は、不全心の場合に粘性がどう効いているのかという意味のことを触れておられますね。

芹澤 確かに多少は効くだろうということですよ。

もう一つつけ加えると、血管の場合は明らかにあって、冠血管の直径と圧を測って PV ループをかかせていると、本質的には心筋と同じような圧・直径の関係がかけるのですが、収縮期の立ち上がりのところと下がってくるときに明らかにヒステリシスができます。これは血管そのものは収縮能を持っておらず、受動的なはずですから、粘性がなければ同じ線の上で上がったたり下がったりするはずですが、やはりループをつくるので、あることは事実だと思います。

谷口 心筋にもあるのだろうということですね……。

芹澤 心筋にあるのはループをつくる格好ではなく、拡張期圧-容積曲線が少しずれる程度の問題です。

谷口 確かに難しい問題ですね。

また拡張期特性の指標を扱う場合に圧・容積関

係がよく指数関数として扱われていますが、あれは病的心、不全心、心筋硬塞のように部位的にいろいろと構造の違ったものが複雑に含まれている場合でも当てはめていいものか、その辺はどうお考えですか。

芹 澤 心室量積として扱えば、その様な状態でものると考えていいのではないかと思います。すべてのものを含んだものとしてのことから。

谷 口 余り大きな外れはないということですか。

芹 澤 ただ、これを実際に指数関数としてK値を求めこれを使って個々を比較するのは、心臓の大きさの差などを考えると、まずいだらうという指摘はされています。

谷 口 拡張期特性をあらわす指標はほかにもいろいろありますが、実験の場合と臨床の場合では指標を用いる重要性が違って来るかもしれません。一般には先ほど尾本先生から Doppler echo の速度指標を問題にされましたがいかがでしょうか。

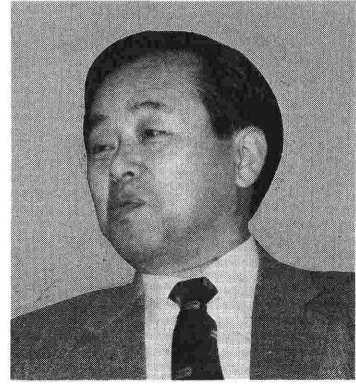
芹 澤 確かにあれが臨床で今使われている指標だと思います。

尾 本 さきほどのドップラー波形のパラメーターを使うときは、充分の注意深さは要るだろうと思います。ただトランスデューサを胸に当てればデータはとれるという有利さは強調されて良いでしょう。例えば僧帽弁口から心尖部まで3~5点、あるいは連続的に丁寧に流入速度波形をとれば、ともかく拡張特性に関与したデータを具体的にとれるので便利ではあります。

芹 澤 うちの研究室でやったデータはあります。流入速度は確かに弛緩の指標であるTとの多少の相関はありますが、むしろ左房圧の影響を非常に受けます。もう1つは、収縮がよければ弛緩もいいわけですが、収縮そのものも影響を受けるようです。

谷 口 すると、臨床の立場に限定すれば、拡張期特性の指標として先生はどういうものを推奨されますか。

芹 澤 左心カテーテルがやってあれば、時係数Tを計算するのが一つの方法だと思います。圧-容積曲線が書ければ最善ですが、あと非観血的にできる方法としては先ほどのドップラーが有用



谷 口 興 一 先生

だと思います。あとは、Mモードで撮ったエコーで心筋の厚さの変化を微分して出す、ないしはその厚さが半分になる時間を出すことなどでも弛緩特性の一つの表現になると思います。

また最近ではRIを使った心室容積曲線を書くことをかなりやるので、急速充満期を微分して最大充満値を出すことはやります。

ただ流入動態に限れば左房圧にかなり規定されてくるので、それを測って必ず流入動態がわかるわけにはいきません。

谷 口 一つの指標のみで拡張期特性を結論するのは難しい。再現性のあるものならば、非観血的な指標を臨床的に追跡するには、先ほどの尾本先生のいわれた指標などは便利です。同一の個体をずっと見ていくわけですから、最初の観測点からある期間にわたっての経時的な変化は意味があると見てもよろしいでしょうか。

芹 澤 それも、1つの心臓で容積が大きくなってくる、病気が進んでいく場合は問題があるのではないかと思います。

谷 口 他に先生方で不全心の拡張期特性に関して何かご発言はありませんか。

堀 慢性心不全の拡張特性について、弛緩特性も含めて、どのあたりまでわかっていると考えていいのでしょうか。

芹 澤 慢性心不全の場合には、1つはCa過負荷があり、当然心筋の中のCaが多いわけなのでstiffnessが上がってくる格好になると思います。それと同時に、実際に臨床的に見る例ではSRの機能不全があるわけですから、弛緩も悪くなっていくことになると思います。圧負荷などは、



岡田和夫先生

肥大心の場合には stiffness が上がってくると直観的にも想像が付きませんが、心不全になり、心臓がどんどん大きくなってくると、一見 compliant に見えます。筋肉の方としては stiffness がだんだん上がってくると考えますが、心不全で大きくなった場合に、compliance が一見よくなっても拡張障害があると言えるのか、かなり矛盾した考え方で、なかなか直観的にとらえにくいことですが、実際問題として、心筋の段階では拡張障害が起きていると考えていいと思います。

拡張障害が起きても、左房圧が十分に効いて十分に充満されれば臨床的には余り問題がないのではないかと思います。ただ、左房圧が上がるには限度がありますから、それで問題が出てくるわけです。

谷口 最後に、心不全の治療を行って、その効果を見ていく場合、収縮期の問題は今まで結構データがあると思いますが、拡張期の機能を見ながら治療効果を云々する場合には、先生はどういうものを主に見られますか。

芹澤 臨床的には左室拡張終期圧ないし PC Wedge 値で見るとは思いません。すると最初の表で示したいろいろな要素で治療効果が上がってくるわけですから、その薬剤が本当に心筋の拡張特性をよくして効いたかは難しい問題です。ただ最近出てきている強心薬ミルソノンなどを使うと実際に拡張期特性がよくなっているという報告も2~3出ており、薬物によって収縮力がよくなることにもよっているのかもしれませんが、それ以外の要素による拡張機能の改善は見られるのではないかと思います。

尾本 先生のお話では、PA の wedge pressure か、あるいは拡張末期圧で拡張期特性をみるとのことですが、本当にそれが拡張特性を特に反映するデータと考えて良いでしょうか。同じ外仕事をしていながら低い楔入圧で働くのは心臓全体の機能としては大変いいことではありますが、楔入圧が拡張特性を反映するのでしょうか。例えばジギタリス、あるいはほかの薬剤を使っても、心臓がよくなってくると楔入圧が下がってきますね。それは一般的な機能として収縮能の評価に使われているのではないのでしょうか。

芹澤 拡張動態の変化をどこでとらえるかということになると思います。1つは、拡張期の圧・容積曲線が下に動けば拡張動態もよくなったとの考え方もあります。

尾本 私はそちらは納得できるように思います。やはり拡張能というか、圧の微小変化に対する容量の微小変化がもともと定義ですからね。

芹澤 実際問題としては、そういう PV 曲線を書いて、それで並行移動なりをすれば、心室の段階では拡張性がよくなったという考え方がありますから、並行移動をしていけば拡張末期圧も下がっていいだろうということです。

尾本 微小変化に対応する変化の部分がないとなかなか出せないパラメーターではないでしょうか。通常的心機能の機能曲線の横軸を示すのではないかと思います。

堀 先生のおっしゃるとおりだと思います。ただ、経時的に PV 曲線を臨床で追って本当に微妙な差を比較するのは実際的には無理ということので、芹澤先生は……。

尾本 さて臨床で何を拡張期特性のパラメーターとするかとなると、実際はどんなに難しいかがわかったという感じです。

谷口 討論の最後になりましたが、芹澤先生が、本当なら PV 曲線の形で見なければならぬと言われました。物理学者はわれわれが compliance として使う $\Delta V/\Delta P$ は見せかけだと言われます。つまりもとの容量がどれだけあり、それに対して ΔV がどれだけ動いたかがないと弾性にはならないということです。

尾本 全体のケイがノンインジャンなのですね。

谷口 そういう場合に曲線をそのまま見せると、これならわかるとおっしゃいます。

尾 本 全体の量を何かで標準化しなければ比べられない、わかりました。

芹 澤 それでストレス, strain などが都合よく測れたらですね。

麻野井 臨床的にベッドサイドで PV 曲線を求めるのは難しいけれども, スワングantz・カテーテルが入っていればかけないことはないと思います。というのは, 下半身陰圧法により静脈還流を減らすことができるので, スワングantz・カテーテルによる肺動脈楔入圧と心エコーによる左室 dimension を同時記録することにより, 幾つかの拡張期の点をとることができます。ただ左心カテーテルなどで得られるだけの感度を果たして持っているかは難しいと思います。

谷 口 つまり AMI のように, CCU に入院して Swan-Ganz カテーテルを 3~4 日入れられる範囲内においては, ある程度見られますね。長期になるとまた入れ直さなければならぬので, 測定を長期に何回も行うのは患者に対するストレスも大きくなりますから問題でしょう。

堀 dimension 自体もそこまで敏感ではなく, 誤差が非常に大きいでしょう。肺動脈楔入圧も LVEDP 自体とのずれは多少あると考えられますね。するとこういう拡張の PV 曲線を解析するにはむずかしいですね。実際にやっておられて, できそうですね。

麻野井 心筋症の患者にスワングantz・カテーテルを入れると肺動脈楔入圧が高いけれども左室拡張期 dimension はそれほど大きくない。そういう人ではさきほどの方法で作成した拡張期 PV 曲線は非常に急峻です。従って, 疾患によってはかなり分けられる。1 人の人について薬の影響を見るだけの感度があるかという点では難しいかもしれません。

谷 口 岡田先生は何かございますか。

岡 田 治療のことを聞こうと思ったのですが, 拡張期だけを治す薬はありますか。収縮期を治すにはいろいろな薬がありますが, 拡張期は機能を悪くするとして……。左房圧を調節してもいいとおっしゃいましたが, 選択的にそこを標的にした治療法はありますか。

芹 澤 薬物は拡張機能ではミリノンぐらいですが, これは強心, 収縮にもよく効く薬なので, 実際に収縮と拡張を分けてどちらに効いていると

は言えないと思います。拡張によく効いているとは必ずしも言えないのではないかと思います。現在悪くすることはできますが, よくすることはちょっとできないのではないかと思います。

岡 田 心臓疾患全体として, 先生の拡張期の因子がどれぐらい心不全発生に影響していますか, 一番大きな因子を拾えば。

芹 澤 大きく働いているのは虚血性心疾患と, もう 1 つは肥大心です。肥大して心筋がどんどん厚くなっていく病態の場合には, stiffness が上がってくることで拡張期圧が上がってきて, 鬱血状態をきたしやすいことになります。肥大型心筋症などでは厚くもなるし腔も小さくなり, 流入障害が強くなります。あとは拘束性心筋症ですか。拡張機能だけがやられるのは確かに特殊な病態と言うことはできると思います。

実際問題として, そういうものに対する特定の治療はないのではないかと思います。肥大などの場合に負荷をとることによって減少を期待するぐらいではないですか。

谷 口 このテーマは難しい問題を含み, 議論の多いところですが, 次の問題に移らせていただきます。

麻野井先生の静脈還流の問題です。従来, 心不全に対しては心収縮力を増す強心薬をもっぱら使ってきたわけですが, 心収縮力を増すといっても実際 2 倍に収縮力を増しても心拍出量を 2 倍にふやすことは容易な技ではありません。先生の話はむしろ前負荷と血管を広げる話題になって, 末梢血管抵抗を下げた静脈還流をふやせば当然後負荷が取れ, Starling 効果が効けば心拍出量はふえると思います。実際にそういう治療を行っても必ずしも心拍出量の増大に余り貢献しない疾患があるでしょうか。

麻野井 後負荷を落とすことが流量にどの程度影響するかは, 血圧の面で見た場合には, 心収縮性がかなり大きな意味を持っているのではないかと思います。心収縮性のいいものは血圧を下げてやっても収縮末期の容積が余り小さくなりません。また血管拡張薬の多くは静脈にも作用し, 静脈容量の増大により前負荷の減少をもたらす, 結果的に心拍出量がふえないことが正常者ではよく見られます。心不全においては循環血液量が比較的多いことと, 前負荷が限界まで動員されている

ので、血管拡張作用が後負荷軽減による送血量の増大に結びつきやすいわけです。

もう1つは、血管拡張薬そのものの効果で見た場合には、同じ血管拡張薬を使ってどのくらい血管が開くかという問題があると思います。一般的には血管抵抗の高いものほど血管抵抗の下がり大きいので、その効果が出やすく、収縮性が落ちて末梢血管抵抗の上がっている不全心に血管拡張療法が効を奏すのだと思います。

谷口 申し遅れましたが、先生がお書きになった論文に追加したい、あるいは言い足りなかったことを先にお聞きすべきでした。何かございますか。

麻野井 静脈還流と心不全を結びつけた場合に、静脈還流を維持するのが血流量を維持するのに重要であり、静脈還流を維持するためには末梢の静脈圧が高いことが必要です。そのために生体は血液量をふやすか、血管の緊張を増加しているわけです。

最近注目されている点として、静脈圧が上がることが逆に動脈と静脈の圧較差を小さくするので、それによってかえって末梢の例えば運動筋の血流が障害されることも報告されています。ですから末梢静脈圧の増加が鬱血の問題だけではなく、逆に末梢循環の面にマイナスに効いてくる。例えば、運動をしても運動筋の血管抵抗が下がりにくいことが、そこへの循環障害を起こしているとの意見があります。しかし、血管はちゃんと開いても静脈圧が高いために動静脈圧較差が小さくて、それによる血流の障害が出てくるという可能性も考えられます。その意味でも静脈圧の増加は両刃の剣という意味を持っているのではないかと思います。

谷口 堀先生どうぞ。

堀 心不全で血管拡張のときに動脈側に主に効く薬剤と静脈側に主に効く薬剤があります。心不全における血管収縮は動脈側も縮めているし、静脈側も緊張度が上がっている。そのときのバランスにはどういう薬剤の方がいいですか。

麻野井 目的によるのではないかと思います。末梢循環をよくする面で考えるか心臓を守るように考えるかによってかなり意味が違ってくるのではないのでしょうか。実際に多くの血管拡張薬と利尿薬はむしろ心臓の負荷を取る形で使われてきて

いるので、静脈還流を減らして前負荷を落とし、駆出しやすくするために後負荷を落とす点では心臓を主に考えているわけです。ただ末梢循環をよくすることを考えると、むやみに血管を開いても運動筋への血流はふえません。心臓を守らねばならない状況においてはやはり動脈を開き、それから静脈を開くことを主体に考えていくのが大事ではないかと思います。

私は個人的には静脈側により作用する薬剤が心不全の治療としてはいいのではないかと思います。駆出の面では後負荷を下げるのはいいのですが、心臓への前負荷を減らして負荷を軽くする面と、もう一つは静脈圧を下げることによって、動静脈の圧較差をもう少し大きくする意味もありますので、そう思っています。

堀 例えば硝酸剤で静脈系を主として開きますと静脈還流は少し落ちるけれども、心臓にとって肺うっ血が防げる。また LVEDP が下がることによって心臓の容量が少し小さくなり、冠灌流はよくなる。

逆に動脈側を拡張しますと、動脈側の灌流圧は落ち、運動筋への血流の供給が減ってしまい、運動耐容能の改善の意味では余り働かないと解釈していいわけですね。

麻野井 そうです、運動筋への血流を維持するにはその運動筋の血管がよく開くことと、そこへの灌流圧が高く維持されることが重要なので、むやみに血管を開くことは灌流圧を落とすのでかえって悪い。その点、静脈を開いてやれば静脈側の圧が下がるため、圧較差が大きくなり、また心臓への負担も軽減します。亜硝酸薬の長期予後が割合いいと出ている背景にはそういうこともあるのではないかと考えています。

芹澤 硝酸薬もそうですが、長期に考えた場合はむしろヒドララジンを併用した方がいいわけですね。筋肉の運動圧も大事でしょうが、流出がふえてくるのがやはり一つは大事なのではないのでしょうか。

それと、末梢動脈の方を開いて後負荷の取ってやることによって心筋の酸素消費量を少なくする面もかなり効いてくるのではないかと思います。病態が進んでうっ血が非常に強い場合には亜硝酸で静脈系を開くのは大事だと思いますが。

麻野井 おっしゃるように流出量の増加は重要

だと思います。運動時に血圧が高い形で維持されるためには、運動器官以外の血管が縮んでいる。それと流出がふえる。この2つの条件が必要です。機能が割にいい心臓であれば圧が上がっても駆出特性は余り落ちませんが、機能が悪いと血圧が上がった分、また流出が落ちて、結局血圧はそれによって上がらない形になってしまいます。どのようにこれらをコントロールするか難しいところだと思います。

谷 口 麻野井先生は血管拡張に主眼を置きたい、芹澤先生はバランスのとれた拡張の方がいいということでしょうか。

芹 澤 ヒドララジンと亜硝酸剤の併用はそういうことです。

谷 口 麻野井先生も動脈系の拡張を否定はしておられないが、重きを静脈側に置くということですね。

麻野井 そうですが、心不全では交感神経系による代償機序が働いて、再分配のために血管を縮めています。心不全で動脈を開く場合、平滑筋に直接作用するもの、あるいは α 遮断薬はそこを遮断してしまう。最近カプトプリルなどがいいと言われているのは、交感神経系の代償機序には余り触らずに、血管を開く形で過剰代償をとるためではないかと思っています。

谷 口 つまり動脈系を開いてもこちらがねらったとおりに血流の配分はいかないかもしれないというわけですか。

麻野井 その辺がちょっと難しいところだと思います。動脈を開いても血流量がふえて同じ血圧が維持されていれば、そういう形に持っていく方がいいと思います。同じ圧でも流量が多い圧がいいと思いますが。

芹 澤 心不全の場合は動脈を開いても血圧は余り落ちませんね。落ちるのは非常に心機能が悪いということなのだと思います。

堀 今のお話は恐らく運動耐容能と死亡率に関するものが混ざっているのです、どちらがいいかと問い詰められたときに答えづらいのだと思います。例えば芹澤先生のおっしゃった V-HeFT J. Cohn の研究は死亡率を標的にして ISDN + ヒドララジンの評価をしている。心筋の保護の意味ではできるだけ負荷を取ってやった方がいいのではないかと私も思います。心臓の後負荷を全部と

ると、麻野井先生が今ご指摘になった灌流圧も落ちてしまうので、運動筋への血流の供給が落ちて耐性も落ちるのではないか。その2つの標的にかけるジレンマがあるのではないかと思います。

伊 東 1つは心不全の程度によって違うと思います。「心不全」という言葉の定義が、末梢が要求している酸素需要が十分に満たすだけの心臓からの血流供給が得られないということですが、例えば NYHA のIV度で、安静時でも末梢循環不全が起こっている、または心臓がダウンしてしまいそうな時には、とりあえず末梢循環を改善して後負荷も十分に取らなければいけない。後負荷を取れば同時に心拍出量がふえ心仕事量が減少して心不全の改善、長期的に見れば予後の改善がもたらされると思います。

逆に NYHA のI度、II度で運動時に心不全の状況が起こってくる場合には、前述の場合と異なり、運動時の活動筋への酸素供給が重要ですので、さっき麻野井先生が言ったような動脈圧の問題、血流の分配の問題等が絡んでくると思います。ですから、運動時ではなく安静時にみられる強い心不全に対してはとりあえず末梢循環を改善して心臓の負荷を減らすことをねらい、やはり後負荷も同時に減らした方が有効ではないかと考えます。

谷 口 麻野井先生の原稿には前負荷の予備能が低下している場合に afterload mismatch という現象が起きるとありますが、これを具体的な例を挙げて説明していただけますか。

麻野井 具体的な例としては、重症 AS の症例で、駆出特性が落ちている場合に、長期にわたった圧負荷のために心収縮性が低下して、そのために EF が落ちてきているのか、それとも過大な左室壁ストレスにより EF が落ちているのかを判別するのにストレスと駆出特性の関係を見たのがあると思います。

もし正常な人で血圧を上げた場合にその後負荷の増大によって落ちるであろうと予測される線上に EF が乗っていれば、手術で後負荷を軽減してやることにより見かけは非常に悪い AS でも大変よくなる。しかしその線よりも EF が明らかに低下しているものでは後負荷の増大を取ってやっても、もともとの心筋の収縮性が落ちているので、手術をしてもうまくいかないというわけです。

谷 口 その場合に拡張期特性はかなり絡んで

きているわけですね。

麻野井 実際には、血圧、または血管抵抗を上げた場合に、その代償として前負荷予備力で駆出を維持しようとするので、compliance が低下している場合などには左室が大きくなれないので、そのときには確かに駆出特性は落ちやすいと思います。

また実際に血管抵抗を上げた場合は、それにより静脈還流が逆に減ってしまう。十分な静脈還流が維持できなければ、たとえ心臓が幾ら伸びやすくとも大きくなれないので、心機能が正常な人でも同様な現象は起こってくると思います。

谷口 ほかにご意見、ご質問がございますか。

堀 今の afterload mismatch は主として急性の変化を説明するのに出てきている言葉で、実際の AS の患者のそれなりに安定した状態は、心室そのものはそれほど大きくなく、むしろ心室の壁の病変の方が大きい。後負荷を代償するために厚くなり、心筋当たりのストレスは一応緩和できるようになっている。そのときに、それを十分に使おうということではなく、単位当たりで考えれば心筋の前負荷を使っているとは別に考えなくていいのですか。というのは、拡張末期圧がどうなるかが一つの指標になるかと思いますが、そんなに高くないですね、代償されている場合は……。

麻野井 左室が急性に拡大したのでないときには、単位心筋当たりの前負荷はそれほど多くかかっていない。

堀 慢性の変化は別に前負荷を代償しようとはしませんね。今のは恐らく急性の話で、急性に後負荷があった場合には瞬時に前負荷も増大しますが、AS があっても慢性の場合は……。

麻野井 肥大で適応しますから……。

堀 前負荷の予備を使うことは実際には起こっていないですね。

谷口 MS などでも急に血圧が上がった場合はどうなりますか。

麻野井 左室がどうなるかですが。

谷口 MS では前負荷が低下し、Starling 効果が余り効かない状態になっています。例えば腎に血栓が飛んだときなどに急に血圧が上がることがあります。このような場合はどうでしょうか。

堀 MS の場合は前負荷の代償が弱いですが、後負荷の上昇は outflow の減少にそのまま効

くのではないですか。

谷口 結果的に心拍出量が減少し、その分前負荷、左房にますます負担がかかってくることになるでしょうか。

堀 何とか安定しようとするでしょうから、左房圧は上がることになるでしょうね。

谷口 尾本先生は経験がおありかと思いますが、かつて私が外科の山田崇之先生（現、独協大学胸部外科）と一緒に MS の手術を行っていた頃、十分に弁口を開いて、digitalis を投与しても、手術ストレスに伴いカテコールアミン増加などが関係しているためか、色素稀釈法で求めた心拍出量は術後すぐには増加しません。その際、chlorpromazine を静注すると直ちに末梢が暖かくなり、10～20分で心拍出量が増大してきます。あくまでも術後急性という条件下で、末梢血管系を拡張する治療がいいという印象を受けておりました。

尾本 人工心肺による体外循環は一つの異常状態です。そして、人工心肺の回転中あるいは、終了時に患者にもよりますが、血管収縮時に働く場合があります。それで我々は開心手術終了時にしばしば血管拡張剤を使うので、結果において先生が今言われたようなことがルーティンのように行われます。心臓外科領域では、最近、血管抵抗を管理するのがはやりのように考えられています。麻野井先生におききしたかったのですが、先ほど静脈系に特に効く拡張剤を使って還流に対する心室内鬱血を除くようにするとのことでしたね。そのときにさらに血液量を増やして Starling 法則の効果を稼ごうとするのは邪道ですか。

尾本 それもちよっと余計かもしれませんが、ある種の静脈系内を調節する薬で。そういうときは薬だけで、あとは推移を見るということですか、それとも量に具体的に手を加えますか。

麻野井 循環血液量は大変に重要な問題だと思います。利尿薬を使う形で手を加えることが多いと思います。

尾本 何かを抽出するのではなく、利尿剤で容量を少し減らすなどですか。

麻野井 静脈の伸展性そのものも、血管の中の容量を減らした方が大きくなります。また利尿薬を使うと、間質や血管壁内の水・Nの含量が変化し、血管が開きやすくなるといわれています。流量は何とか維持されている場合鬱血を取るには、

利尿薬で体液を減らすことがまず重要な問題だと思えます。

尾 本 さきほども申しましたが私どもが拡張剤を使うときは人工心肺というかなり異常状態においてです。人工心肺を低体温で使っているの、血管抵抗が小さくなる状況とか収縮した状況とかが極端になっていると思えます。そういうときには、血管抵抗のコントロールがしばしば劇的に有効です。そのときには、当然のことながら量のコントロールも必要とします。急速に血液量を補って高値安定へ持っていき、心拍出流量が結果的に多くなるように……。人工心肺終了時はやはり内科的な状況とは違ってきわめて異常ですね、めっちゃくちゃなことをやった後だから。

岡 田 急性心不全のニュアンスと人工心肺をやっている先生が使われる LOS (low output syndrome) では差があると思えます。LOS についての循環器の先生の話の話を聞くとちょっと差があります。先生はなるべく流入を絞っておいて CVP の方に水をためない方がいい。尾本先生の場合は量を負荷しておき、その上で血管拡張剤で与えやれば流量もよくなるだろうし灌流もよくなるだろうと。LOS で人工心肺からの離脱ができず、また術直後に、人工心肺を外した後でもおこります。埼玉医科大学でどういふ機械を使われているか知りませんが、心臓外科の先生がカクテルみたいにして使っておられると思えます。先生のところではいかがですか。

尾 本 うちにはニトログリセリンです。心臓手術をする前には大きな瓶にニトログリセリン溶液を用意しています。

ただ、それは人工心肺離脱という、一時的に死んだ心臓が再び生きかえる状況における血管拡張剤の適応です。そのときには末梢はまさに死にかかっているかもしれません。

岡 田 冷たいですからね。

尾 本 ただそのときには、弛緩した末梢という状況もあります。それに対しては、逆に末梢を締めてやらないといけない。そのときには心機能には一切影響のない末梢だけに短時間作用するもの、例えばネオシネフィリンなどをちょっと使います。

岡 田 一番最後のネオシネフィリンについてですが市場から消えることになったのですね、1

本が20円ぐらいの薬は製薬会社としてはやめたいと言うのです。すると心臓外科を中心とする先生方から、それが消えてしまうと今のお話のようにときに治療に困るという状況になるので、製薬会社が製造を続けることになったのだそうです。それほど、今みたいに、ちょっと、という薬の匙加減でこれほど劇的に効くのがこの循環動態の激しい時期だということです。ネオシネは決して長期に使うことはないわけです。

尾 本 ところで麻野井先生のお話で、量のことをもう少し教わりたいのですが……。

麻野井 お話を聞いて思ったのは、それは心不全の運動時の血行動態に似た状況ではないか。不全心ですから、収縮性の予備力が余りない。だから収縮力の増加で流量をふやすことができない心臓では、結局は静脈灌流をふやすことと動脈の血管抵抗を落とすことで送血量を増加させます。そういう不全心の運動中の流量の維持が、今の、血管拡張剤を使いながら輸液をするのに似ているとの印象を持ちました。

尾 本 それは拡張剤使用の前段階が正常よりはるかに血管が締まっている状況であることを言っておかないと、読まれた人はびっくりするかもしれません。

谷 口 尾本先生の補助循環との絡みで、静脈還流を考える場合には Guyton の図が必ず出てくると思いますが、Starling 曲線と静脈還流曲線の関係は実際に臨床でうまく調べることができるのでしょうか。

麻野井 非常に難しいと思えます。

谷 口 尾本先生、体外循環などをやっておられるときは VF です。そこで測った *pressure* は体平均充満圧というわけにはいかないのでしょうか。

尾 本 10年以上前にグループをつくって Guyton を特に勉強をしたことがあります。心機能の表が Starling 曲線で循環動態の裏が Guyton 曲線と理解しております。私どもは日頃、裏の曲線は余り頭に描かないで、つい表の曲線で勝負をする治療をやっています。循環動態の基本的な考えからは、多分我々は大事な半分を頭で描いていないのだろうと思っています。確かに心室細動を起こして何もしなければある平均的圧(体平均充満圧)におさまるはずですが、現実にはそれを数

値化しては使っていません。

麻野井 実際には末梢の毛細管圧が測れないということで、それにかわる形での上流、駆動圧としてそういう圧が想定されて測られたわけですが、臨床的に測定するのは難しいと思います。ただあれのいいところはいろいろなことを予測したり、流量の変化と心房圧の変化の関係を平衡線図を仮定しながら理解していける点です。

尾本 恐ろしい思いをしたことがあります。今、思い出しました。心室細動を起こして、何秒も見ているのは恐いですから、何秒か見てすぐにカウンター・ショックを起こすと、リズム変換を猛烈に与えるのは今先生がおっしゃった、人工心肺終了時などです。平均循環圧は動脈圧がずっと下がってきて静脈圧がぐっと上がって、大体平らになります。この曲線になりそうなところでもとへ戻さないと患者がぐあいが悪いので、そういうことでやったことがありました。今筑波大学にいる堀原一先生と一緒に勉強したことを思い出します。

谷口 私はその堀先生の論文をいただいたことがあります。本当にうまく測れるのかなと考えていたのです。

尾本 あれが大事なパラメーターであるとのことでやっていたのですが、臨床の場での数値化が難しくして……。

谷口 考え方として大切なことでありますが、実際に、臨床でどこまでその状態がつかれるかは難しい問題だと思います。

それから、佐川先生の模式図を少し改変された形で図2を提示しておられましたが、この辺で静脈還流の問題を総括的に話していただけますか。

麻野井 静脈還流の重要性は、やはり心拍出量維持の面で、その貢献度が大きいことです。**Guyton** が示したように、静脈還流は、先ほどの体平均充満圧が高いほど、また平均右房圧および静脈還流抵抗が低いほど増加します。ここで、体平均充満圧は、血液量と主に静脈のキャパシタンスにより規定されるので、心不全にみられる血液量の増加と、静脈緊張度の増加は、静脈還流すなわち心拍出量維持の重要な代償機転であるわけです。一方心房圧を規定するものは3つあり、1つは心房圧が高ければ **Frank-Starling** 機序により心拍出量がふえこれが右房圧を下げるように働く

ことともう1つ心房圧に対してフィードバックで効いてくるのは、心房圧が高ければ静脈還流が減り、そのために心房圧の上がり方が防がれること、第3は心房にある血液量と心臓の圧・容積関係によって心房圧が決められることです。先ほど **compliance** の問題のときに拡張期の圧・容積関係だけではなく、心臓の収縮性や静脈還流が心房圧に非常に大きく影響してくる。つまりたくさん因子が一度に効いてくるということで、意味づけが難しいということだったと思います。

谷口 その場合、静脈の **conductance**、逆数をとれば **stiffness** ですが、臨床的に数値で示すことはできないまでも、実際に指標的に静脈還流の中でどれぐらい効いているのか、心不全の場合を含めてどうでしょうか。

芹澤 心不全の場合は静脈が締まっているのですが、正常者は亜硝酸剤を投与してもほとんど開かない。つまり完全に弛緩している状態に近いと考えています。心不全で右房圧が上がってきている状態では静脈が締まることによって前負荷を維持して心拍出量を保っているわけで静脈の **stiffness** はかなり効いていると考えます。

谷口 緊張状態にあるということですね。

麻野井 今まで報告されているのでも、心不全で交感神経が緊張している状況の一つは血管を締めている要因になっていると思います。 α 遮断薬で遮断したときに逆にどのぐらい開くと見て、恐らく交感神経が静脈を締め静脈還流をふやそうとしている要素は20%前後ぐらいであり、あとは間質など血管外からの圧力が結構静脈還流を維持するのに効いているのではないかといわれています。

谷口 先生は下肢の陰圧による血行動態を測定しておられますね。それで静脈還流を変えると心不全の場合にはどういう結果になりますか。

麻野井 症例によって違うと思います。普通は下半身を陰圧にすると大体 -40 mmHg ぐらいの陰圧で、 $0.5 \sim 1$ l ぐらい心拍出量が落ちてくるので、そのぐらいは貯留されるのだらうと思いますが、心不全の人でやると余り心拍出量が落ちない人がいます。その理由は、静脈の緊張度が強いために陰圧のときに貯留の量が少ない可能性もあるのではないかと思います。アブードのグループでは、中心静脈圧が正常と同じぐらい落ちるので貯

留の量には差がないとの考えを出していますが、心房圧は圧・容積関係とその血液量によって決まるので、中心静脈圧が同じぐらい落ちたことが前負荷をそれだけ減らしたことに必ずしも結びつきません。心不全の人ではああいふ機械的な方法では血管があまり伸びにくい状況もあるのではないかという気はしています。

芹 澤 非常に重症の人にやると静脈が緊張して前負荷がフルに効いている状態ですから心房圧は余り落ちないのかもしれませんが、実際の拍出を見ると、圧でまず alternans が起きています。更に陰圧を強めて心房圧を下げますと1拍置きにしか拍出しなくなるような例があります。

先日も重症の DCM でニトログリセリンを使って後負荷を下げました。心拍出量は段階的に増加してきて当然前負荷も下がってくるわけです。するとやはり alternans が起きてくるということですから実際の圧としてはそれほど下がらないのかもしれませんが、そういう非常に病的な状態は前負荷が大事だという印象はあります。

谷 口 約20年前、私が結核病棟に勤務していたところに、肺性心で頸静脈の怒張が著しくなると、よく脱血をしていました。脱血するとしばらくよくなり、悪くなるとまた脱血をし、前負荷を取ることに一生懸命でした。右心不全が主体の場合、急場凌ぎとしては確かに有効ですが。

麻野井 最近、MS と TR があり、CTR が80%ぐらいの人に下半身陰圧法をやっていると、その最中は楽だと言いますが、圧を戻すと苦しくなりました。私は、この方法を最初は、心不全の治療に使えるのではないかと考えてやってみたのですが、そういう人は実際にはあまりいませんでした。むしろ不快で、ストレスがかかって、かえって苦しいと言う人の方が多かったのですが、効果のある人もあると思いました。

谷 口 脱血は中世から行われていたといわれています。有名なヘンリー二世の侍医達は状態が悪くなると脱血をした。それは多分静脈緊張が生じると、頸静脈から抜いていたらしいのですが、確かに脱血すると怒張が取れる。循環の概念がないころですから、黒い悪い血が患部にたまり、それを抜くと楽になったということらしいのです。今で言う前負荷を取る概念とは違いますが、かなり前から行われていたということをおもしろいと

思いました。

下半身の陰圧法について、心不全の研究、治療も含めて、今後の発展については何か考えをお持ちですか。

麻野井 おもしろいのは、前負荷を任意に調節できるので、1つは心機能評価に使えます。また心房圧を変えられることも大きな特徴で、最近では、ANP に関係して使えるのではないかと思います。もう1つは低圧系のパロリフレックスの感度を評価し、それが薬によってどう変わるか。ジギタリスがそれを短時間でよくすることがわかっていますが、そういう病態の評価に使っていくことができると思っています。

谷 口 薬効評価に使えるということでしょうか。

麻野井 むしろ低圧系の圧反射を見られるのがおもしろいところではないかと思います。

谷 口 どうもありがとうございました。それでは、最近注目されている Anearobic Threshold (AT) に移らせていただきます。

最初に AT の定義はいかがでしょうか。

伊 東 “Anearobic Threshold” という言葉自体は古くからあった言葉だそうですが、われわれ心臓を扱っている人間が目にしたのはそれほど古いことではありません。

例えば我々が 2~3 km/H. の速度で歩く場合には何時間でも歩けます。歩きなれない場合には足が痛くなって歩けなくなることもあります。理論的にははずっと続けられる運動です。ところが 8 km/H. で歩くことは普通の人では無理で、短時間で足が疲れて歩けなくなってしまいます。このずっと続けられる運動量から、続けられなくなる運動量のどこかに移行点があるであろうということです。つまりこの点が低いということは運動制限を意味しております。最近流行しているエアロビックスは基本的には有酸素運動がずっと続けられる運動量を意味しており、ここで言う Anearobics はそれ以上の運動量、またはその時の代謝を意味しています。肺から血中に酸素を取って心臓が運動筋にその酸素を送っていますが、その酸素で続けられる運動量を超えると、今度はそれに無気的な代謝が加わってエネルギーを産生するわけで、運動負荷が増強していく過程において、運動筋における必要なエネルギーが有気的な代謝だけでは

賄い切れなくなり、無気的な代謝が加わる、そういう点を概念として“Anaerobic threshold”と呼んでいると考えています。

谷口 Wasserman の定義をほとんどの人が使っていると思いますが、「嫌気性代謝閾値」という訳語に対しては反論が多く、最近では anaerobic threshold (AT) をそのまま使うか、さもなくば「有気的代謝閾値」、あるいは「有酸素閾値」という言葉の方がいいと言う意見もあり、訳語すらまだ一定ではありません。

概念に対してもいろいろな考え方があり、乳酸がある程度以上蓄積しなければ無気的な代謝が始まったことにならないとの意見もあるようで、なかなか難しいところです。心肺運動負荷試験を Wasserman が提唱し、それで AT を測定する。しかしもともとは「乳酸が安静レベルから急に上昇し始める点の運動強度またはその時点の酸素摂取量」と定義されているので、乳酸値の推移を指標とした成績は今世紀の初めごろからあったと思います。それが呼気ガスで測れるということになり、非侵襲的にできる点で有用であり、運動生理学でも使えるようになったということです。呼気ガス法の妥当性はどうか。

伊東 活動筋における代謝で、酸素が十分それに見合うだけ入ってこなくなると、TCA 回路の反応速度が規定されてしまうので、解糖系の最後のピルビン酸が蓄積してくる。するとこれは TCA に入っていけなくなり、乳酸という形になり、それが HCO_3^- の緩衝を受けて、結局は CO_2 が産生されてくるわけです。ですから、一番最初の時点の乳酸ないし乳酸/ピルビン酸比の上昇点が、概念的な意味では一番 AT に近いのかもしれませんが、ただこれを運動中にモニタリングをするのは難しく、実際には30秒や1分ごとの計測になってしまうので、その時点をきっちりとらえることもできません。また乳酸は指数関数的に増加していくので特定の点を決定できないと言う報告者もあります。

CO_2 産生が高まると、今度は換気が推進され、 $\dot{V}\text{E}$ が上がってきます。ですから $\dot{V}\text{O}_2$ と $\dot{V}\text{CO}_2$ の比を見たり、または $\dot{V}\text{O}_2$ と $\dot{V}\text{E}$ の比が急激に上がってくる点は比較的 AT を反映している点だと考えられます。厳密にそうであるかはわからないのですが、例えば $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$ が非直線的に上

昇する点はある特定の個人で測ってみると再現性が良く、無気的な代謝が加わるという AT と極めて関連が深い点と言えると思います。ですからこれを指標として非観血的に AT を決定することは一応妥当ではないかと考えられていると思います。

谷口 麻野井先生もやっておられますが、どうですか。

麻野井 私も最初は余りいい負荷方法は使っていなかったのですが、それでも1分ごと程度に採血し、乳酸が上がり出した最初の点と $\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$ の偏曲点をとって見ました。そのときの酸素消費量で比較すると0.8余りの相関があり、このときの動脈血中の乳酸が $16 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ぐらいだったと思います。このように両者が比較的一致しているので、呼気ガス分析による AT は使えるのではないかと考えています。

谷口 心不全の臨床症状としてわれわれが最も遭遇するのは労作時息切れと易疲労性です。AT を行う一つの目的は、こういう心不全の臨床症状を定量化することにあると思います。臨床症状と AT の関係はかなりよく一致するものでしょうか。

伊東 基本的には NYHA のIV度を別として、運動制限が心不全の特徴的な臨床所見です。では運動制限はどういうことで起こるかを考えると、呼吸-循環-代謝系を動いてくる酸素の代謝の予備能力の低下により表われる臨床症状だと考えられますから、AT は理論的には非常にいい指標であると考えることができると思います。

ところが心不全の重症度を評価するいい指標が今まで余りありません。安静時の心機能を表わすいろいろな指標は運動耐容能とは相関がないというのが一般的な考えです。したがって NYHA の機能分類自体は心不全の分類ではありませんが、ああいうもので代表されるような、自覚症状を中心とした分類が比較的よく使われています。つまり絶対的な基準がないので、この指標の妥当性をはっきりと証明することは難しいのですが、例えば NYHA の機能分類との相関をとってみると、全体としては重症度が高くなるに従って有意に AT の値は低くなってきます。ですから NYHA の分類を基準とすることが妥当かは別として、自覚症状を中心を決められた心不全の分類とは比較

的良い相関があると言えると思います。したがって心不全の重症度評価にある程度耐え得る指標であると考えています。

谷 口 非常に難しい問題ですが、臨床で心不全の重症度分類が幾つか使用されています。先生がたはどのような重症度分類がいいか、今までであるのではすべてだめである、修正すべき点があるなど、いろいろとご意見があると思いますが、その点に関してはいかがでしょうか。

堀 重症度分類として何を一番問題にするかですが、心臓がどれだけ弱っているかがほぼ死亡率と平行に動くと言われてます。その意味から、心ポンプ機能をどう見たらいいのかという見方があります。その中に安静時ではわからないから負荷をかけたときの心ポンプ機能の予備を見る方がいいのではないかとこの考え方があってと思います。実際に心不全の患者の重症度は、少なくともその時点においては、その患者の運動閾値が重症度をあらわしています。その人があと何年生きるかをまず考えるのではなく、心不全症状がつかいから医者の前にいる。それを何とかしてほしいという気持ちがまずあるわけですから、その意味では一番症状に近くかつ客観的なパラメーターを求めることが1つあると思います。

もう1つは、予備に関係しますが、心不全の長い病歴の中でその患者が今どこにいるのかわかれば、予後と関連して、その人が NYHA II度であっても予後の中でかなり死に近いところに来ているのか、まだほとんど変化がないのかということがあると思います。

現在使われている指標の中ではっきりしていないのは、代償機転を見ているパラメーターです。AT にしても直接的に運動をさせて見えていますね。まだ私もわからないのですが、例えば心不全では受容体の感受性が落ちていることがかなり重要な因子だと思いますが、先ほど麻野井先生が言われたように、その人の症状と無関係にどの程度感受性が落ちているかを見るのも一つの方法であり、カテコールアミンのような代償機転がどういふときにどの程度その患者で出ているのかを見るのも一つの手ではないでしょうか。

私が3番目に言ったものを臨床の指標に持ってきて評価しようとする試みは、今のところ、まだあまりされていませんね。AT は患者の症状を客

観的に見るために提唱された一つのいい方法だと思いますが、予後の評価のために今いわれているのは駆出率 (EF) という普遍的な指標です。もう少しいいものはないか、我々がこれから模索していかないとけないのではないかと思います。

谷 口 心肺運動負荷試験における AT の場合は少なくとも NYHA の分類のIV度は測定できないと思います。NYHA のIV度は、先ほどの代償機転の観点からいくと、それが破綻を来した状態のもの、代償機転がまだ働いているもの、あるいは両方を含んでいるもの、の3者のなかでどちらが多いという印象をお持ちでしょうか。

堀 IV度は非常に予後が悪いことから言えば、十分に代償しきれていないのは事実ですね。少なくとも、安静時で、負荷をかけない状態でそれだけの心拍出の不足が出ているわけですから、代償は限度までやっているけれどもそれが十分にカバーされていないと考えるのが妥当かと思います。

そうだとすれば、問題は、生体の代償が一番いいところへ来ているのだから、医者が治療と称してこれに触ることが非常に悪いのではないかとこの考え方になると思います。ところが実際はそうではなく、まだ我々がやるべきことは残っているのではないかとこの立場をとりたいです。生体が代償しているのは本当に100%うまく代償できているのではなく、間違った代償機転が働いているのではないか、それが医者が治療ができる唯一の隙間ではないかと思っています。

麻野井 私もIV度はちょっと特殊な状態ではないかと思っています。というのは、そういう状態を起こしてきたものが何か。増悪因子がそこにあって、慢性心不全で長くII度かIII度できたひとが急激にIV度になり、その急性増悪のところだけを治すとまた案外元気でいく形と、本当に終末のIV度の形があると思います。

私は E_{max} を臨床例でみていますがIV度でもそれほど落ちていない人がいます。つまり負荷がかかり過ぎてIV度になっている人は、これを取ってやるとすぐによくなる。そのときには確かにカテコールアミンも大量に出ています。

谷 口 AT を使って心不全を診断するのは、安静時のデータは見かけ倒しの可能性がある。運動してみると患者の本当の機能がわかるという考え方が1つはあると思います。もう1つは AT

そのものの存在を信頼するならば、少なくとも NYHA のⅡ度、Ⅲ度には大きな幅があり、同じ症例でも診る医師によってはⅡ度といたりⅢ度といたりする場合があるので、100人の医師が診たら100人とも同じ重症度をつけるためには何らかの客観的指標として使えるという考えであります。

その辺について、今までの経験からどうですか。

伊東 AT 自体が客観的な指標になり得るかは先ほど申したように絶対的な基準がないために証明は簡単ではありません。我々が日常診療で心不全の程度を決定する上で参考にしていて身体所見、自覚症状など、全体としてのデータと合わせていくしかないのが現段階の状況です。肝腫大、CTR、Ⅲ音の出現、浮腫などの身体所見、患者が駅の階段を上がるときに途中で休むのか、上まで上がるけれども息切れがするのかなどの自覚症状を併せて考えていかないと難しいと思います。

ただしそういう指標は原疾患によっても非常に変わります。例えば TR を合併した僧帽弁疾患では肝腫大は高率にかつ程度が強くなってきますし、同じ肝臓が3横指触れる状況でも虚血性心疾患の心不全の場合と弁膜症の場合ではその重みは違ってきてしまうこともあり、非常に難しいことだと思います。

ただこの AT という指標の本来持っている性格からして、心疾患患者ないし心不全患者の quality of life を全体としてあらわし得る指標であるとは言えるのではないかと思います。例えば治療効果、重症度評価に今後使える可能性は極めて高いと考えています。

谷口 そうだとすると、1つは心不全治療薬の効果判定にどこまで応用できるか、もう1つは、quality of life の水準を評価できるかということでしょうか。患者の持っている運動能力をあげるために運動処方をして心不全患者のリハビリテーションの効果を見るのがどこまでできるかということになります。それからもう1つ心不全患者の予後 AT から予測できるかということも含めていかがでしょうか。

伊東 心不全に対する薬効評価や、治療効果の判定に関しては心肺運動負荷の方法や用いる機器、また得られたデータからの AT の決定方法などいろいろな問題が絡んでおり、単純にはいか

ないと思います。この論文に載せましたが、ISDN と Hydralazine で同様に後負荷が下がる量を単回で急性投与し、その後に同じ運動負荷試験をやってみると、ヒドララジンでは AT の改善はない、むしろ悪くなる症例も散見される、しかし ISDN ではよくなるという結果が得られました。Hydralazine は運動耐容能を増加させないことは以前から報告されており、先ほどから何回か話題が出ている活動筋への血流の分配の問題もこの一つの大きな要素として考えられていると思います。したがって同じ血管拡張薬でも結果が違うものがあることは、逆に言えば、そういうものの薬評価にこの指標は十分に使える可能性があると考えられると思います。

また、一人の患者にある強心薬を慢性投与して自覚症状の推移とこの AT の動きを見ていくと、かなり並行に動きます。その意味で、長期にわたる治療の効果もある程度評価できる可能性はあると思います。ただ、AT 自体は極めて客観的な概念から出ている指標だと思いますが、それを決める上でまだいろいろな問題があり、それらを確実に証明するには二重盲検の試験が必要だろうと考えています。

また、quality of life の問題を考えると、一つは心臓の手術前後で患者の活動能、quality of life がどう変わったかを評価するには非常にいい指標ではないかと考えています。今、どの程度まで心臓が運動負荷に対してついていっているか、またついていくためにどういう代償が行われているかはある程度は推測できます。例えば、心不全の重症度が高くなるにしたがって、血中のカテコールアミンの安静時のレベルも上がっていくし、運動をした場合に重症度が高いほど立ち上がりの時間が早くなってくるわけです。これは少ない心拍出量の増加をいかに運動筋に集中的に分配するかという代償機転だと思います。

レベルの低い仕事率で運動をさせておき、1w 当たりの酸素消費量を測ると、心不全の重症度が高いほど同じ仕事をするのでも $\dot{V}O_2$ が少なくて済むというデータを得ております。それで見ると、同じ仕事をするのでもわずかの酸素消費量で済むことは、それだけ神経-内分泌系を中心とした代償機転が働いている証拠になるわけで、その意味では、心不全に対する代償機転はとらえることが

できます。ただ、決して長期予後を直接占う指標ではないと考えています。

谷 口 例えばある患者に治療やリハビリテーションを実施していきながら、ある時点で AT を測り、それが開始時点に比べてよくなっていれば、その患者の心機能は確かによくなったけれども、長生きできる指標にはならないと考えていいのですか。

伊 東 AT がよくなることは心機能もいいわけですから、よくなる人に比べればいいはずですが、AT がいいからこの患者は長生きできるというように直接に理論的に結びつくような指標ではないと考えております。

尾 本 私どもでは AT を臨床的な評価法としては使っていないのでただ感想ですが、先生がおやりになった仕事は大変おもしろいと思います。呼吸、循環、代謝の3つにまたがるようなパラメーターで、幾つかの因子が一緒になっているように思われますが、やはり心臓の指標として良いと思います。

岡 田 AT に対してのコメントではなくて、これは別のことに使えるのではないかと思いついていました。

私もショックのことをやっているのですが、ショックのときによく、Peretz, Huckabe らが L/P 比, excess lactate を提唱しこれがいわゆる嫌気性代謝の出発点の指標になるということで、その比を幾らにしたらいかなどと前から言っていました。この場合は $\dot{V}O_2$ は正常で、流出が下がる。その下がりぐあいによって供給と需要がこれだけくずれたらこの患者は元へ戻らない非可逆性だろうということで、血中乳酸値の変動で話が終わっていたわけです。

ところが今の先生の方法を見ると、マイコンを使っての方法だと思いますが、確かにミキシング・チェンバーが使われて、10 sec. ごとに O_2 と CO_2 を全部平均としてとってしまう。非侵襲的に、例えば術後の患者の流出を見たいときに緊急代謝をこれで見られます。このマイコンは日本のメーカーでつくられたもので、コストは知りませんが、臨床の場でモニターの一つとして使えるのではないかと思いついて興味深く聞いていました。

それから、そのときに先生の表で見ると O_2 も急激な勢いでふえているのですね。

伊 東 AT 付近では $\dot{V}O_2$ は直線的に増加しています。

岡 田 そのときに CO_2 はもっとふえているわけでしょう。

伊 東 AT までは並行に増加します。そこから先は CO_2 の方が増加の割合が多くなります。

岡 田 教えていただきたいのですが、血液ガス、pH はどう動いていますか。

伊 東 動脈血の pH は AT のところまでは変化せずさらに運動強化をふやすと、 CO_2 産生増加がおこるので HCO_3^- で緩衝されますが場合によってはわずかに、アシドーシスになってきます。そこまでは一応 isocapnic buffering が行われている部分です。ですから、そのグラフを見ていくと、 $\dot{V}O_2$ は運動強度を直線的に上げるので直線的増加を示し、換気と $\dot{V}O_2$ の比を見ていくと AT のところで立ち上がってきます。さらにいくと、今度は $\dot{V}E$ と $\dot{V}CO_2$ の比が上がってきます。これは過換気でアシドーシスを補正しようとする respiratory compensation が始まるわけです。その時点でアシドーシスが起ってくると考えていいと思います。

一般的にはアシドーシスが発現するのは AT より後です。isocapnic buffering ができなくなった時点でアシドーシスがさらに進行するという考え方です。

麻野井 重炭酸が減ってくる方が早いですね。

岡 田 外科の先生方は BE, 内科の先生は重炭酸という言葉を使うが、いずれにしてもそれでバッファリング action がどうなっているかのいい指標になるのではないかという気もします。

麻野井 それが AT のところから減ってくるかもしれません。

岡 田 患者管理の上でこの概念は使えると思っておもしろく聞いていました。

麻野井 臨床的に心不全の重症度評価や薬の効果にこれを使うのに、可能性としてかなりいい指標ではないかと私も思いますが、どのように精度よく検出するかということと、Ⅲ度の人でどの程度検出できるかが大きな問題ではないかと思えます。エルゴメーターでも 50 w ぐらいで足が疲れてだめだと言う人で、実際にエルゴメーターを漕ぎ出したら 20 w ぐらいで既に AT になっていて、AT がこれ以前にあるだろうとはわかってても、

AT として検出できないような人が結構います。もう少し運動耐容能の低い人でもうまく検出できるような工夫をしたらかなりいいのではないかと思います。

谷 口 それは極めて適切な助言だと思います。

AT は概念的には客観的指標と思いますが、測定上にいろいろな問題があります。ロサンゼルス・オリンピックの女子マラソンで優勝したアメリカ選手について、運動生理学者が AT を測ったところ、ほかの選手に比べて極端に高かったので、その選手がオリンピックで必ず優勝すると予言した。その予測は完璧的中し2位を圧倒的に離して優勝した。このような理由もあって、最近運動生理学でも AT が見直されてきたようです。

競輪の選手とマラソンの選手を比較すると、マラソンの選手をトレッドミル負荷で AT を測ると AT 値が著しく高くなり、それをエルゴメーター負荷で行くとそれより低くなる。これに対して競輪選手にエルゴメーター負荷を行うとマラソン選手より明らかに高い AT を示し、トレッドミル負荷で行くとマラソン選手より低い値になる。このように AT はトレーニング効果が明らかであります。運動負荷法についてエルゴメーター負荷とトレッドミル負荷のどちらがいいかに関しては賛否両論があるようです。

先ほど伊東先生の意見にもあったように、呼吸ガスによる AT の測定は運動強度と酸素摂取量が直線的に増加しなければならないということです。また毎日自転車に乗っている人が心不全になりエルゴメーター負荷で AT を測定すると、思ったより高く出ることがある。すなわち運動負荷の方法とトレーニング効果の問題は無視できないかと思います。麻野井先生、あまり運動ができない患者でも AT の検出ができないだろうかということでしたが、何かよい工夫がありますか。

麻野井 困っているのですが、その理由の一つは、たくさん運動のできない人でチェーン・ストーク呼吸と同じような呼吸が出る人が非常に多いのです。重症な心不全の人は安静時にチェーン・ストーク呼吸が出ますが、Ⅲ度ぐらいの人の中に運動をちょっと始めるとそれと同じような現象が出てくるので、揺れてしまって検出ができないことがあります。そういう人では AT 検出は無理です。

今一つ考えているのは、運動耐容能の非常に低い人ではもっと軽いトレッドミル負荷を使うか、またはエルゴメーターのスイッチを切ってしまう、負荷をかけない、むしろ足を動かさず速度を変えるような工夫をしないと AT は検出できないと思います。

伊 東 NYHA のⅢ度の上の方やⅣ度の心不全の患者に対する治療効果ないし心不全の重症度の評価の場合には CTR や肺うっ血なり駆出率なり、安静時のいろいろな心機能指標で十分に使えるものがあると思います。そういう人の quality of life といってもほとんど寝たきりないしほんのわずかの運動しかしませんので判定はむしろ楽です。AT はもうちょっと軽い人たちに対して適応していくべきだろうし、またそういうところで初めて意味が出てくる指標だと考えます。そもそも負荷試験とは、安静にしているだけでは十分に異常が検出できない病態に対して行って予備能力などを評価できる、心肺運動負荷試験を心不全例に行うことが重要であって、AT は運動負荷試験から出てくる一つの指標にすぎないわけです。今までやられていたような peak $\dot{V}O_2$ なども、心不全患者にそこまでやらせるのは問題はありますが、指標の一つとしては十分意義のあるものですし、先ほど麻野井先生がおっしゃった、ごく軽い運動で AT を越えてしまう人にはむしろ非常に軽い、1段階のスクウェア・ウェーブの運動負荷をかけてやり、その仕事率が AT 以下であれば3~4分ぐらいでいろいろな指標が steady-state に入ってくるわけですが、AT を超えていると steady-state にはならないわけで、例えば3分と6分の $\dot{V}O_2$ の差を見るとか、軽い運動で得られる AT 以外の指標も十分に使える可能性が残っているのではないかと考えています。

谷 口 結論は、軽症あるいは中等症の心不全例では AT の測定が可能であるが、NYHA 機能分類Ⅲ度の例でもⅣ度に近い場合は AT にこだわらずに、AT に関連した指標で見る可能性はないかということになるわけですね。それでは、次の問題に移らせていただきます。

堀先生はカテコールアミンと心不全ということで、心不全の代償機転が問題になるかと思いますが、カテコールアミンの話に入る前に心不全の代償機転として重要なものを整理して述べていた

き、また先生が書きたりなかった部分などがあれば、それも含めて総論的なことから始めていただきます。

堀 まず、代償不全の中で急性の代償不全と慢性の代償不全に分けて考えると、急性の代償不全は急に静脈還流がふえた、あるいは何らかの理由で収縮能が落ちた場合には Frank-Starling の法則が効いてきます。これは心拍毎の代償機転と考えることができます。

もう少し時間を長く、分単位から時間単位では、まずカテコールアミンの代償機転があると思います。これは人間も含めて、動物が急に走り出す、すわ一大事と言って逃げるときにせいぜい30分～1時間の亜急性の代償機転であり、これには交感神経系の代償機転が大事であろうと思います。

もう少し長時間に、例えば弁膜症で機械的な循環不全起こる、あるいは高血圧があることに対しては心筋の構成蛋白の変化が起こります。それは心肥大及び心拡大の2つの因子があります。これは心臓を構成している蛋白そのものに変化が起こる。1つは蛋白の量的な変化であり、今一つは質的な変化としてのミオシンのアイソザイムの変化などです。人間での役割がどれほど大きいかはまだ多少問題があるにしても、圧負荷によってV1型からV3型、すなわちエネルギー効率のいい蛋白質に変わっていく。教科書的には大きくこの3つが書かれています。

ところがちょっとつけ加えて考えておかないといけないのは、心不全のように慢性化した場合にそれですべて説明がつくのかという問題があります。その中で特に慢性的な交感神経活性の亢進は恐らくは急性の、数分単位の交感神経活性の亢進状態とは違った誘因で起こっているのではないかと。また先ほど来議論になっている血流の再分布はまだよくわかっていないのですが、臓器血流の分配を変えることによって少ない心拍出を有効に利用しようという体の代償機転が働いていると思います。

もう一つ、交感神経活性の情報を受ける受容体の方にも恐らく代償機転と考えられる変化が起こっているということです。

これらが交感神経をめぐる代償機転であると考えられると思いますが、これは現在わかっている範囲で議論をしているだけで、まだペプ

タイドなど、測れないものがたくさんあり、すべてがカテコールアミンだけで説明がつくと思うのはむしろおこがましいことになると思います。もっといろいろな神経体液性因子が複合的に関与しているとは思いますが、まだわからない因子がたくさんあります。

例えば血流の再分布にしても、カテコールアミンだけで説明できるのか。現在教科書的に挙げられているのはカテコールアミンの中のノルエピネフリンとレニン・アンギオテンシン系とアルギニン・バゾプレシンの3つですが、それぞれがどういう配分でどういう特性の違いを持っているのかはまだわかっていません。まだほかにもわからないものがあるはずです。

そういうものが総合的に絡んで病態をつくっているんで、一つの因子ですべてを説明することはできないと思います。

谷 口 心不全の代償機転は、興味ある問題ではあるけれども、難しい問題をたくさん含んでいます。先ほどから話題に出ている、代償されている心不全と、代償機転は働いているが不十分である心不全、あるいは非代償期にある心不全の違いは、カテコールアミンを中心とした立場から見ればどう異なるのでしょうか。

堀 病状の進展とともにほぼ直線的に、並行に代償しているものと非直線的に、どこかに切りかえが起こるものがあると思います。血中のカテコールアミン、特にノルエピネフリンは交感神経の活性をあらわす指標と考えていいと多数の人は思っています。血中のカテコールアミン、特にノルエピネフリンは交感神経末端のベジクルから放出されるカテコールアミンの数%以内で、放出されたもののほとんどは reuptake されてしまいます。漏れ出て血中のカテコールアミンになっているものはごく一部ですが、それを取ってきて全体を見ようというわけです。その間にほぼ相関関係があるとは言われているので、それで代用しているわけですが、それは病状の変化が強くなるほど高くなります。

NYHA II度では安静の状態では高くありません。しかし、NYHA III～IV度になると血中のノルエピネフリンが高くなります。ところがII度でも運動負荷をかけたときには軽い運動の割に多くのカテコールアミンが出ます。

カテコールアミンは基本的な状態では余り作用していません。元気な人に β 遮断剤を投与しても急に心不全が出ることはまずありません。例えば意識犬に β 遮断剤をしてもそれほど心機能が落ちるわけではありません。ところが麻酔開胸犬にそれをやると急に落ちます。カテコールアミンで代償している状態に β 遮断剤を与えると落ち込む率が多いわけです。心不全の場合には基本的な、交感神経活性では十分な心拍出が出せないという事で、交感神経の活性がかなり高い状態で代償している状態があります。

後者の非直線的な代償は受容体の変化です。直線的に受容体もふえていけばいいのですが、実際はそうではなく、受容体は agonist が過剰に入ってくると down regulation をしてしまう性質があるので、重症な心不全になってカテコールアミンが高くなると受容体下がってしまいます。鞭を打つ方はどんどん病状に応じて強くなるが、受ける方がそれを拒否してしまって情報が伝達されない。そのために生体としては中枢が頑張っている割には心臓が動いてくれない状態にあるので、心不全症状が急激に表に出てくるわけです。

谷 口 バランスの崩れということですね。非常に明快な説明でした。具体例を挙げてみますが、心不全で頰脈を伴っている例はともかくとして、徐脈性心房細動で心不全になった場合はカテコールアミンについてみると後者に属するのでしょうか。

堀 一般には心房の方は余り損傷を受けません。ですから受容体段階で考えても、カテコールアミンに対する感受性は普通は余り落ちません。例えば洞結節の器質的な異常が何らかの原因で起こっている場合には感受性が落ちるので、カテコールアミンが出ててもそれに心拍数として反応しないのが出てくると思いますが、強い器質的な変化が起こってこない範囲においては、心拍数は大体カテコールアミンに反応して上がっていくのが普通だと思います。

ただ極めて重症型になり、安静時のカテコールアミンが高くなると、心房の受容体にも down regulation が起こるので、我々も経験がありますが、外からイソプロテレノールの薄いものを入れると、それに対する心拍数の反応は落ちます。

伊 東 例えば心不全で心筋の β_1 受容体と β_2

受容体の比を見ていくと、 β_1 受容体の down regulation が多く、 β_2 受容体が比率で言えばふえてきた格好になり、inotropic action にかなり絡んでいるのではないかという論文があります。一方で、心筋組織では見られないので、リンパ球の β_2 受容体で down regulation を見ているという論文があります。

β_1 受容体の方が down regulation を受けやすく、 β_2 受容体は受けにくいという事実と、同時に β_2 受容体で心不全例の down regulation ないし治療による up regulation を推測している方法論にちょっと疑問がありますが、その辺はいかがですか。

堀 そのとおりだと思います。本質的に心筋の β 受容体の中で収縮能に主に効いているのは β_1 受容体だと考えられているので、 β_1 受容体を測るのが正規のやり方だと思います。ところが現在の段階では心筋を生検で測るとすればかなりの量が必要になるので、便宜的にリンパ球の β_2 受容体で測っているわけです。ただ移植心等で、心筋とリンパ球の β_2 受容体は相関するというデータがあります。データを見てもきれいな線の上に乗っているわけではありませんが目安としては使えるのではないかと考えられています。しかし心筋で β_1 受容体を測るのが本来が一番いいので、将来は生検の少量の標本で測れるようになる、あるいは抗体のようなもので染める方法などが確立すれば、より直線的な評価ができると思います。

伊 東 心筋の β_2 受容体とリンパ球の β_2 受容体が本当に同一かはまだ問題があると思いますが、心不全で、少なくとも心筋の β_2 受容体の方が残っていることから考えると、検討の余地のある指標と言えそうですね。

谷 口 もう少し受容体の話を続けましょう。

岡 田 先生の今おっしゃった down regulation がどの程度の重症度で、それがどのぐらいの時間過ぎたときに起こってきますか。

堀 例えば down regulation の説明は難しいのですが、どの程度と言われると……。

岡 田 カテコールアミンがどの程度血中にレベルが上がっており、その上がったレベルがどの程度続いたときにそうなるか。

堀 臨床のデータはまだ少ないのです。それでまず in vitro では受容体の変化は30分で起こりま

す。ですから1時間もあれば十分に起こるとい
ことです。しかしそれは agonist を薬理量つまり
非常に高濃度に使うので、低濃度であればその変
化は時間がかかると思います。

実際に今臨床でも時間のオーダーから日のオー
ダーで実際に変化することは大体推定されていま
す。私どもの血中のリンパ球の β_2 受容体では、 β
遮断剤を投与したときと投与しないときで比べ
ると大体3日で変化します。ですから β 遮断剤を
投与して3日たつと血中のリンパ球の β_2 受容体
は上がり、逆にそれを切ると3日ほどたつと下が
ってきます。だから我々が薬で揺さぶる範囲にお
いては数日ぐらいで起こる現象であろうと考えて
います。

岡 田 私がお聞きしたのは、心不全とは逆か
もしれませんが、動物に出血性ショックを続け
ると、カテコールアミンを増量しないとショックに
だんだん効かなくなります。この時に受容体の数
 B_{max} が問題なのか、KD が低下したのかを見た
のですが、6時間のショックでみますと、カテコ
ールアミンは1時間もしないうちに異常に上がり、
その高いレベルがつづきます。6時間経過した時
に B_{max} が下がっていて KD は変わっていない。

そのようなことで、心臓の不全で起こったカテ
コールアミンの上昇と出血でカテコールアミンが
ふえた場合とは同じ反応だけれども、どの程度の
時間で……。1時間ぐらいでは B_{max} が下がら
ないと思って見ていないのですが、先生の方は in
vivo では見てられないわけですね。

堀 見ていません。

岡 田 in vitro で30分ぐらいで起こるとい
うことですね。予想ではどうでしょうか。

堀 結局非依存的なのではないかと思
います。in vitro で30分で起こるとい
うことは、生体でも、死んでしまうぐらいの非
常に濃い濃度でやれば30分ぐらいからでも十分
に動き得るものだという
こと。

岡 田 ショックになったヒトの血中のカテ
コールアミンが上がっていた。そこでイヌの実験
で6時間後の心臓での down regulation を確認
したということです。

堀 恐らくその6時間が、もうちょっと濃い濃
度でやれば4時間であるとか、それぐらいのレ
ベルではないかと思
います。

岡 田 そのようにカテコールアミンの受容体
に対しての感受性が効かないときには先生のデー
タでの心不全と私どものショックで効かなくな
ったのとを、同じ down regulation だけで考
えているのでしょうか。

堀 それは難しい問題があります。急性期に起
こる現象に down regulation ともう1つ非共役反
応があり、ligand で測った受容体そのものは、変
わらなくてもその下の情報伝達機構に異常が起
こっていることがあります。例えばG蛋白に変化が
起こるとか、アデニル酸シクラーゼとの共役が悪
くなるとかです。この細かい機序はわかっていま
せんが、膜の損傷などで変化してくる可能性があ
ります。

ですから、数そのものは減っていても、減
感作という現象は起こっていて実際問題としては
非共役反応が起こっていることは十分に考えられ
るわけです。

では心不全のときにどちらなのかときか
れても全くわかっていません。 β 受容体が下が
っていることは事実としてはわかっています。私
どもはイヌの実験ですが、虚血性の心不全の代償
モデルを作製すると、ここにもいわゆる非共役反
応が起こっています。アデニル酸シクラーゼを活
性化するフォルスコリンでは活性化されにくい
がイソプロテノールに対しては充分反応する状
態がつかれるわけ
です。

また、心不全でG蛋白が減ってくるという報
告を出しているところがあります。

岡 田 そういうことが起こるのはカテコ
ールアミンの血中レベルが主な決定因子だと言
われたね。その他にどんな因子があるのでしょうか。

堀 心不全のときには de novo の蛋白合成
自体も悪いのではないかと思
います。受容体は動的な動きをしており、膜
の中に固定しているものでは
ありません。agonist が来ると細胞質の方に
移動します。ゴルジ体でつくられた新しい受容
体とまた一緒になって膜の方へ戻っていきま
す。またライゾゾームによって何%かが壊さ
れます。その増減の率を何が決めているかは
私も知りませんが、余り研究されていない
と思
います。

ですから心不全のときに産出されるものと
壊されるのと、agonist による down regulation
の3つの要素が変化している可能性があ
ります。

岡田 私は receptor が internalization の形になっていて、カテコールアミンが減ったらまた出てくるのではないかと思っていたのですが、そうではなく破壊ですか。

堀 internalization が起こって、その一部がライゾームに異物として食われてしまうのがあります。

伊東 薬理的には、down regulation がおこり例えば受容体の数が99%落ちて1~2%しか残っていない状態でも、full agonist であれば、ある濃度がいけば peak effect はかなり保たれています。しかし、partial agonist の場合にはほとんど効果は出てこない。full agonist の場合でも用量作用曲線が右へ偏位はしますが、用量さえふやせば効くわけです。ですから down regulation が起こってもある程度の量をやれば臨床的な効果は得られる可能性があることが1つです。

もう1つは、我々もドパミンを繁用しますが、あれば間接型交感神経刺激様作用が全作用の半分ぐらいあり、内因性カテコールアミンの分泌を介しての作用が強いので、例えば心臓の手術直後や非常に強いショックの後で、カテコールアミンが枯渇ないしそれに近い状態では、極めて効きが悪くなる場合があると思います。ですから down regulation だけではないような気もしています。

岡田 私はドパミンはそう思っていませんでしたが。

堀 ドパミンはカテコールアミンを放出する作用があります。

伊東 実験的に methylphenidate など uptake を遮断すると、強心作用は約半分になってしまいます。

岡田 では、量によってドパミンの作用が変わってくるということはどう説明するのですか。

伊東 先生がおっしゃるのは少量では DA₁ とか presynaptic の α₂、DA₂ 作用が前面に出て、中等量では β₁、大量では α₁、postsynaptic α₂ 作用が主体となることだと思いますが薬理的には十分検討されていないと思います。ただ、おっしゃるように、投与量によって前面に出てくる作用が違うのは事実と思います。

岡田 内因性に放出する機序とドパミンが量によって作用が変わることについての考えは……。

伊東 それはわかりません。関係あるかもし

れませんがそれを検討した論文は出ていないと思います。

麻野井 カテコールアミンとの関係が出てくるといつも頭の中が混乱するのは、カテコールアミンが血中にふえてくことと心機能が障害されていることのどちらが原因になり、どちらが結果になっているかがわかりにくいことだと思います。

事実として今わかっていることは、最大運動をさせたら正常者の方が血中カテコールアミンが高くなる、心不全の患者の方が最大運動のときのカテコールアミンは低い。つまりカテコールアミンの放出が心不全ほど少ないという事実です。同じ運動量で比較すれば、例えばエルゴメーターを50w やった場合のカテコールアミンを比較すれば、心不全の人の方が高い。そのときの血行動態を比べると、今度は心不全の人の方が心拍数や心拍出量が少ないという結果が出ています。

すると一つ考えられることは心拍出量が少ないから、心機能がそれに応じ切れないから、早く運動筋の虚血が起こる。それによって交感神経が刺激されて高くなる。けれども心臓の β 受容体の感受性が低下して反応しないという形になるかと思います。一方最大運動のときにカテコールアミンの出が悪いことを考慮に入れると、カテコールアミンの放出がもっと多くなれば運動中の心拍数の反応ももっとよくなり、血圧も上がり、心拍出量もふえ、よくなるのではないか。そこが難しい。

堀 私どもはカテコールアミンが心不全患者及び正常な患者でどういう機転で出てきているのかについて、混合静脈血の酸素を測ると心不全や心機能にかかわらず、PvO₂ が下がってくるとそれに比例して出てきます。心不全でも何でも、血管運動中枢はその酸素濃度を受感し、それが低ければ交感神経系が刺激されます。同じ負荷量であれば心不全の人の方が早く運動筋の虚血が起こってきますので、カテコールアミンの動員がかかりやすいわけです。しかし先生がおっしゃるように、β 受容体が下がっているので、それに対する反応は悪いわけです。

心不全の人は交感神経末端のカテコールアミンの貯蔵は枯渇しています。ですから最大放出能力は、落ちているだろうと思います。けれども同じ負荷量のときには早く虚血が起こるので、それに

対して動員が先にかかるので血中のカテコールアミンは高くなりますが心筋の反応性は悪いと私もは理解しています。

麻野井 そのことに関しては動脈血中の乳酸の増加とカテコールアミンの増加は非常にいい関係にあるので恐らく同じことなのだと思いますが、フランスなどが出しているデータでは、最大運動を100%として最大下運動を%で表示すれば、心不全の人は安静時は高いけれども強い運動中はむしろ正常者よりも低くなってしまいます。そこである意味では心臓への代償が不十分であるという考えもあり得るのではないかと思います。

ですから、運動筋への酸素の供給が十分でないことによって起こってきているカテコールアミンの増加にもう一つ何かカテコールアミン放出のための障害が加わっているのではないかという感じがします。

堀 その最大まで PvO_2 は比例しています。ですから、日常やっている運動の反応の範囲ではそれで解釈できるのではないかと思っています。ただ枯渇しているのは事実ですが、枯渇と放出が並行かは疑問があります。Swedberg は心不全で枯渇していると思われる人の方が放出が高いという論文を出しています。貯蔵されている量と最大限に放出する量が相関しているかについては私はまだ何とも言えませんが、恐らく貯蔵されている量が減れば放出するのも少ないのではないかと思います。

実際に出る量と uptake で血中に漏れ出る量が決まってくるので、心不全のときには reuptake の方も抑制されることが起こると modification が起こってくる可能性はあると思います。

岡田 今先生がおっしゃった乳酸値の上昇と VO_2 の低下の因子以外に、私どもはよくアシドーシスの患者に遭遇しますが、アシドーシスはカテコールアミンの効果に何か影響がないでしょうか。

堀 アシドーシスは恐らく化学受容体を介して交感神経の動員を図るでしょう。

岡田 ふやしますね。では、もし心筋でアシドーシスがあると、受容体の関係で、カテコールアミンの効果を抑えることはありますか。

堀 受容体とアシドーシスの関係は知りませんが、受容体の数は変わらなくても、アシドーシスになれば反応は落ちるのではありませんか。

芹澤 心筋の働きは落ちます。

岡田 私共も臨床でこれを経験しているので循環器の先生方から……。これは定説と考えていいですか。

堀 まず間違いないと思います。

岡田 では放出はふえる、感受性、活性は落ちると考えていいわけですね。

芹澤 down regulation の場合は本来起こってはいけないことが起こるわけですが、逆に考えるとカテコールアミンによる細動脈の微小痙攣などで心不全が進行するといわれていますが、もしそうだとするならば down regulation は心臓の一つの防衛作用とも考えるのですが、どうなのでしょう。

堀 そう思っています。受容体はそもそも心不全のときに働くようにと思って生体がつくったものではないと思います。カテコールアミンも、すわ一大事で逃げる時、あるいはライオンが何かを追いかけるときに最大限血圧を挙げ、血流をよくし、心拍数を最大にして心拍出量を多くしようとする、非常に短期的な regulation の機序だと思います。それが何年も続くように生体は元来つくっていなかったのですね。

芹澤 そのようですね。代償機序が破綻すると言いますが、破綻するのではなくて、慢性的に最大限にいつているために悪い結果が出てくると考えた方がいいと思いますね。

岡田 先生のお原稿の14ページに今芹澤先生がおっしゃったようなことを書いてられるのではないのでしょうか。きょうはこれも非常に興味のある話だと思って来たのですが。

谷口 子供の場合、老人の場合など、年齢的なものはどうでしょうか。

堀 受容体の数は、ヒトの例ではよく知りませんが、 α 受容体は加齢に応じて少し落ちていきます。生まれたばかりの動物では α 受容体は β 受容体と同じぐらい収縮能に対する作用を持っています。生後1週間ぐらいのときに α 受容体が収縮能を増強する作用を失っていきます。理由はわかりませんが、心臓と血管系は発生のときには同じ循環系の管みないところが、脹れて心臓になっていく。そこにもともと α 受容体も β 受容体も大体等量に存在しており、生まれてからごく短い間に血管に α 受容体が行き、心臓に β 受容体

が行くという機能分化が起こるようです。

ところが生体が遺伝物質として出すのは両方を刺激するノルエピネフリンだけです。α 刺激剤、β 刺激剤という形では決して出てきません。ですから鞭を打つ方は全然分化しません。受ける方が全部分化していきます。生体が思い切り走らなければならないとき β 受容体を介して心拍数を早くし α 受容体は血圧を上げて運動筋への灌流を上げている。そのかわりに、我々も食事をしてすぐに走ると消化が悪いように、消化器系統等の内蔵血管は極度に締めるわけです。走ることに對してカテコールアミンは最大限効率がいいようにしている。それが慢性的に起こると何故悪いかはむずかしい問題ですが恐らく心筋に対する直接的な損傷があるのではないかと考えていますが、カテコールアミン傷害が本当に起こっているのかについてはどうでしょうか。

谷 口 不全心筋ではカテコールアミンの枯渇がある。もし心不全がよくなればまたもとへ戻ると見ていいのですか。

堀 原則的には可逆的です。ただ組織的な変化を起こしてきて、線維症などが起こってくると、枯渇したものは戻ってこないと考えていいと思います。

谷 口 down regulation が起きている場合に β 遮断薬を使った治療が試みられていますが、up regulation にはほかの方法はないのでしょうか。

堀 今のところは知りませんが、受容体キナーゼがリン酸化されることによって down regulation が起こることが最近わかってきたので、受容体キナーゼのリン酸化を何らかの薬剤で遮断しただけで down regulation は起こさなくなるわけです。すると、down regulation の率を遅くするだけで、結果的にはふえることが起こってくると思います。ですから可能性はあると思います。

芹 澤 堀先生がここに書いていますが、新しい phosphodiesterase 阻害剤を使って少し休めるのも一つの手ではないですか。それで iso などをとめておけば上がってくるだろうということですか。

堀 in vitro の実験では phosphodiesterase もやはり down regulation をします。DBcAMP はふえます。cAMP を外から与えた場合には上がります。内因的にふえてくるものはイソプロテレ

ノールにしても IBMX (phosphodiesterase の阻害剤) にしてもフォルスコリンにしてもおこります。機序はまだわかりませんが、拮抗剤以外のものでも受容体がふえる現象は起こり得ます。

芹 澤 動物実験では見たのですが、α 受容体でも収縮力を増す現象が見られます。ただし種差があります。

堀 α 受容体は収縮力を増強させるのはヒトでもデータが出ています。これまで α 受容体は収縮力をふやすのに余り役に立っていないのではないかと言われていたのは、イヌが α 受容体に対して収縮力が増強されないからです。これまで実験はイヌを使うことが多いので、α 受容体に収縮増強作用がないように思われているのですが、必ずしもそうでなく、先生が今おっしゃったような種差がかなり大きいのです。

谷 口 先生の今までのお話から判断すると、心不全の患者にカテコールアミン製剤を使うことは余りよくないということになりますか。

堀 ところがまだわからないところがあります。β₁ は刺激剤のデノパミンが出ています。私どもはまだやっていないし、はっきりとは研究されていませんが、down regulation は余り起こらないと聞いています。もしそういうことがあると、先ほど言われた β₁ と β₂ の作用の差があれば新しい展望が開ける可能性があると思います。α 受容体は down regulation はほとんど起こらない。イソプロテレノールは β₁ と β₂ は両方の作用を持っているものですから、選択的にどちらかを刺激した場合に、down regulation が起こらないことになれば、一概に agonist はいけないとも言えないと思います。

岡 田 デノパミンというのは経口薬として導入されたものですね。おもしろいですね。

谷 口 心不全から離れますが、肝硬変に伴う食道静脈瘤の出血予防の意味でプロプラノールが使われています。この治療に伴って血圧低下と心拍出量減少をきたして門脈圧と門脈血流が減り、出血も予防されるといわれています。これを続けていることは、ある意味では肝臓の働きを休めることになり、肝機能がある程度よくなっていくという論文があるのです。心不全の治療には強心薬を駆使して、心臓の収縮力を強くするという考え方でいいのか、あるいはむしろ心臓の負担を軽減

し、心拍出量が減っても、末梢への酸素供給だけは十分できる対策を考えて、むしろ心臓を休ませる治療方法を実施するのとどちらがいいかということです。

堀 休ませることができるのであれば、それにこしたことはありません。例えば今アンギオテンシンの変換酵素阻害剤が注目されています。これは幸運にも運動耐容能もふやし予後も改善するらしいというデータが出ていますが、この両方ができれば一番いいわけです。もし片方をとるとすれば、多少は運動耐容能が落ちてでも本当に長生きできるなら……、という気もします。ゴルフができなくて2年生き延びても何になるかという意見もあるとは思いますが、極端な運動制限を強いられないで済むのであれば、心筋を保護して予後を改善するのが今後かなり提唱されていくのではないかと考えているのですが。

芹 澤 負荷を取ることが一番大事だと思います。

麻野井 循環を守るか心臓を守るかという問題だと思いますが、循環が維持できないときには心臓にある程度鞭を打つけれども、循環が維持できる限りはできるだけ心臓を休ませる方向でいかにざるを得ない。

谷 口 そういう点から考えると、先ほど拡張期特性に対して効く薬は現在のところはないと言われましたが、そういう薬剤の開発がもし可能であれば、拡張期特性がよくなることによって、心収縮力の鞭打ちをそれほど強くしなくても、心機能はよくなる可能性はあり得るわけですね。

芹 澤 そうなると心筋の内部エネルギーを使うのだと思います。するとやはり同じような問題が起こってくるのではありませんか。

谷 口 やはり難しい問題が残るようです。それでは、この問題は一応終わりにして、最後は内科で十分処置ができない場合に外科の応援を受けて患者を救命しなければならぬ場合があります。しかもある期間を乗り切れば患者が救われる場合を経験します。尾本先生を除いてシンポジストは皆内科ですから、先生には補助循環の定義・方法・種類などをまずお話いただけますか。

尾 本 こういうチャンスを得て本当にありがとうございました。

いよいよ内科でダメなら外科でというお話でし

たが、ここのところが多少変わってきたように思います。内科の病室 (CCU) で補助循環が内科の手によってやられていることもあるので……。

また先ほど来、心不全に関わる病態生理の問題が色々とありましたが、今ここで問題になる補助循環というのは極めて重症な急性に惹起された心不全が相手です。心臓性ショック (cardiogenic shock) という言葉がありますが、その応用は心筋梗塞によって惹起された心臓性ショックを代表的な例として頭に描いていただいていたと思います。

補助循環とは、一言で言うと何らかの機械的な方法で一時的に循環を補助するものです。その条件としては、内科的な最も強力な治療法を全部やっつて、なお無効で、このままではただ死を待つような場合、そのままでは100%死亡するときに登場するのが補助循環というのが最初の考え方でした。——後で適応の拡大について述べます。ですから通常は内科の先生が放棄して我々の手に渡るという段階です。ですから補助循環の1つの定義として重要なのは、「強力な内科治療の後になお改善が得られない患者」、もう1つは、「補助の方法は機械的なもの」ということです。期間としては最大1週間以下です。しかし、一時的な代行によって生存を期待し得るときに行うものです。したがってそれを超える3カ月、または1年もたせるものは補助循環とは言わないということです。

具体的な方法としては、大動脈内バルーン・ポンピング (IABP) で、これが実際はほとんどです。補助循環の分類だけでも論文が1つ書けるほど色々ありますが臨床に使われるのは90%以上がIABPです。残りの数%が、人工心肺で手術をするのとちょうど同じですが、静脈血を体の外にとり出して人工肺で酸素化して患者に戻す、VA バイパス (VAB) です。さらにわずかですがLVAD (left ventricular assist device)、いわゆる補助心臓が使われることがあります。これは現在臨床試験をしております。

現在の私どもの考え方は、『大量カテコールアミン投与になる以前に機械的な補助をやれ』ということです。

IABP 開発の当初は、IABP の適応はそのままでは100%死亡するような重症例が母集団であり

ました。IABP によって10%ぐらい生存すればいいというのがその頃の考え方です。今はもうちょっと適応を拡大しております。例えば切迫梗塞、梗塞領域の縮小、大量カテコールアミンが必要な前にバルーンで補助をするなど、かなり広範囲なので、IABP 使用後の全体の死亡率は約50%位です。

もう一つ重大なことは、さきほども申しましたが5年ぐらい前から外科的挿入から内科的 IABP に変わったことです。ほとんど全部が穿刺法です。私のところもバルーンを入れるのは主として循環器内科医です。入れやすくなり、抜きやすくなったということで、手技それ自身が内科医の手に移ってきたのです。

谷 口 IABP の対象と適応が拡大されたとのことですが、CCU などでの処置を見ると、施設によっては大幅に適応を拡大しているところもあるようです。負荷を取ることによって心室瘤を予防するため救急車で来院した急性心筋梗塞患者に PTCR を行い、ついでにそのまま入れてしまうということもあるようですが、先生の方ではいかがでしょうか。

尾 本 それは新しい考えだと思います。魅力的ですが、我々は適応には今は入れておりません。

ここで興味ある数値を示したいと思います。Leinbach の古いデータですが、急性心筋梗塞の梗塞のサイズと血行動態との関係です。血圧に動揺がくるのは左室重量の20%以上の壊死のあるときで、40%以上の壊死で心臓性ショックになり、60%以上の壊死で生存はないというものです。すると40~60%の間が IABP による生存のチャンスがあるということになります。

そうすると IABP の適応とは何かということになります。心筋梗塞領域の縮小のために、安定していない狭心症を安定させるために、重症の心室性不整脈の治療などにも使うやり方が試みられており IABP の適応は拡大しつつあります。死亡率は大体50%です。

谷 口 適応を拡大したのは内科医ですね。

尾 本 それでも半分は死んでいるところを見ると、間違った使い方ではないと思います。すると助かったのは軽かったのではないかということが云われかねませんが……。それはバルーンで助けたと考えたい……。

谷 口 補助循環に関してほかの先生方から質問、あるいは経験のお話はありますか。

堀 私も MGH から出たときに見学に行ったことがあります。coronary を急性期にやるのが初めは禁忌と言われて、今は常識になっているのと同じように、バルーン・ポンプそのものが理論的に悪いところがない。手技的に簡便であって、気軽にできて、事故がなければ、ゼロカプラスの効果であればやった方がいいことに基本的になると思います。

ですからやることには全くやぶさかではないのですが、systolic unloading, systolic augmentation で理論的でよいなら、もっと劇的な効果であると思ったのですが、それほどではなかったという印象です。

尾 本 その最後の運命を決するのは病理学です。バルーンはいろいろな点で20%ぐらい心拍出流量をふやすのできわめて強力な補助手段です。その効果は劇的なのですが生存を決定するのは、心筋梗塞の重量ということです。ある程度以上の心筋壊死では結局、バルーンに依存して死ぬのです。バルーンをうつと患者は楽で、顔は緩みます。事情があって短時間でも、バルーンをとめると顔をしかめて、バルーンを求めます。

堀 原因療法ではない。

尾 本 見かけ上、ちょっと機械的に背伸びをさせてあげているだけです。台を取ればまた急降下してしまうわけで、“balloon depend”という状態です。今、私のところでは balloon depend になりそうなものを早々と見抜いて、打てる手は打とうということを積極的に行なっております。ですから心内修復、心室中隔の穿孔、MR があつたり、graf-table なものがあれば急性期の冠動脈バイパス術をやってしまうことを考えます。

ですから、補助循環は本当の原因治療とはまるで無縁の機械的なものです。極端なことを言えば、心臓の自己拍動はなくても、両側に補助人工心臓をつけて生存をつづけることが出来ます。もちろん時間的な限界はありますが……。くりかえしますが、補助は全くの機械的補助で、原因療法ではないことは堀先生のおっしゃるとおりです。

ただその間に修復の可能性があればチャンスはあります。ですから私どもでは、ある程度重症で、血圧が落ち、心拍出量が減り、心臓性ショックに

近く、楔入圧が 18 mmHg 以上、尿量は 20 ml/時 以下などと基準に合えば黙って IABP を入れてしまいます。IABP を考えたときがその適応かもしれません。

谷 口 適応として先生が考えておられるのはどういうものですか。

尾 本 急性心筋梗塞に伴って心臓性ショックか、ショックに近い状態です。このようなときはためらう必要は全くありません。前にも申しました通り強力な内科治療を前提としますが、カテコラミンの増量はある限度以内にした方が予後が良いと思います。

合併症の統計を全国のたくさんやっている施設を調べました。大体似ていますが、日本も外国も同じで、15%位でした。

谷 口 合併症としては何が多いのでしょうか。

尾 本 血栓があって血栓除去を行ったというのが多いです。

堀 死んでいる中でも合併症を起こしているのがある。だから15%というのは決して少なくはないですね。薬の副作用で15%副作用があるとすれば絶対薬にはならないでしょう。だから内科医が頭を痛める一つの理由になっている。

尾 本 どこの施設も15%位の IABP 合併症があるようです。限りなく100%に近い死亡率の患者が IABP の適応になります。その結果が50%生存である、よかったということですから、15%の血管系の合併症は無視できるような状況で IABP の適応になるということです。

ただ48時間以内に抜去した場合は合併症が少ないです。ですから余り長く入れないで、入れて、よくなったら抜いて、また必要なら再び入れていだろうと思います。

谷 口 長い例でどのくらいの期間 IABP を入れておられますか。

尾 本 2週間というのがあります。

谷 口 LVAD と VAB などの適応はどうですか。

尾 本 バルーンでだめなら VAB をやるわけです、原理的には人工心肺を部分的に回すわけですから。

谷 口 実際に臨床で行う場合に順序があるわけですね。

尾 本 第1選択が IABP です。今はどんな

心臓外科医でも人工心肺から離脱が困難なとき、1時間以内にバルーンを入れると思います。バルーンを入れて人工心肺を外すのが教科書的なやり方です。ですからバルーンのない心臓外科施設は今日はないと思います、責められますから。それでも離脱できないときには VAB をやります。ですから人工心肺で 1,000~1,500 ml/分 ぐらい回しておくわけです。最終的な生存をうるという点からは、一般的に VAB の成績は不良です。我々も20例ほどやって、生存は2例だけです。惨憺たるものです。

それでだめなら LVAD です。これは拍出流量を100%出せますから、左心室がなくても、心室細動でも循環の維持が可能です。IABP を72時間やって、次に VAB をやって、それから LVAD という3段階構えはだめだというのがわかってきました。今全国で50例ぐらい LVAD をやっておりますが20%の生存をえております。早く LVAD の適応を決定出来れば成績は更に少しはよくなるかもしれません。

LABP の生存を決めるのは心臓の病理だと申しましたが、LVAD の生存を決めるのは、心臓の病理のほかに末梢臓器不全の関与です。黄疸などの臓器不全が先にきてしまうと全部だめです。現在のところ LVAD では、離脱できるのが5割で、生存2割を目指しています。ですから10例やって5例が補助心臓から離脱し、2例が何とか退院してくれないかということところです。今のところ、ありがたいことになんとかその比率になっています。

谷 口 結局、今のお話を総括すると、離脱成功例と不成功例は傷害心筋の広さで決まるということですか。

尾 本 CCU や ICU が出来て、心筋梗塞では不整脈死がなくなっても、最後にポンプ不全のために ICU で死ぬ比率は変わらないですね。あれと似ています。CCU ができて死亡率が減ったと言うけれども、実際にポンプ不全のためには全く減らないです。もし心内の修復を考えると少しはよくなります。

それから先生が最初におっしゃった、負荷を取ることによって合併症を減らすことは IABP の適応と将来は充分考えられると思います。梗塞に続く MR を多少でも軽くする、左右シャントを減らし、慢性期まで手術をもたせることができるかもしれ

ない。

堀 ただ、今のお話で、オブザーバー的でないのですが、理論的に、補助循環をしないと死ぬ患者に補助循環をやって、その間に何も介入をしないでどうして離脱することができるのかをまじめに考えないといけないと思います。心臓そのものが同じであれば、補助循環を、離せば、もとの状態に戻り必ず死ぬわけでしょう。では2日間やっている間に心臓がどう再建されるのかが問題だと思います。

尾本 それは2つ考えられます。具体的にはバルーンでしか血圧を維持できない患者がバルーンで血圧が維持されて、現に離脱し、半分近くが生きています。IABPで助かる人の68%は72時間以内のサポートで助かっているのですが、その間に何らかの潜在的な冠動脈の側副血行路が少しは開くのではないか、あるいは傷の修復が少しは行なわれて心機能が改善してきたのではないかと考えられています。

LVADの癍痕のでき方については、国立循環器センターの高野先生から報告が出ています。LVADによって左室の負荷を取って1週間待つと相当早期に心筋の再構築がなされ、同じ癍痕でも質がいい。1週間単位で考えると心筋の修復も考えていいのではないか。2日ぐらいでもある程度の心機能の回復を期待して良いのではないだろうか。そうして薬との置換をできるだけ早くしたいわけですね。補助循環をしている間は我々に責任があっていつでも呼ばれます。ですからできればはやく内科におまかせしたい……。

もう一つは外科手術の介入です。IABPから離脱ができないでgraftableであれば、バイパス手術を行なうチャンスがあります。私どもでは35例ほどそういう症例でやっていますが、全体の死亡率は16%です。このデータは少しよすぎますが、ショックでないのも入っているからです。急性期のPTCA、あるいはPTCR後に引き続いてバイパス手術を行ったものは半分ぐらいははじめからバルーンが入っています。

絶対に万能ではないし、やっている間は動いているけれども……。一番情けないのはIABPをとめられないときです。

堀 バルーンをやっている間に心臓に何らかの再建がないと……。その可能性は私もあると思

います。将来は補助循環をやって、例えば β 遮断剤やCa遮断剤を投与するとかして完全に休ませる。例えばショックになり、カテコールアミンが非常に出るのが心筋傷害になるのであれば、心臓を完全に防御してやり、完全に補助循環で5日間休ませてもらうようになれば、助かる率が出てくる可能性もあると思います。そこまでいければ。

尾本 Austen教授の心臓外科の患者管理の教科書には大量カテコールアミンは絶対だめだ、患者が生きてても最終的な生存は得られない、なぜならMOFだとはっきり書いてあります。

谷口 私達の関連病院で、血圧が90 mmHg以下になると、とにかくIABPを入れる。それもいつでも中止できるように、心拍の2拍、3拍、4拍に1回と漸次減少して行って、中止するわけです。心カテーテル法と同じに穿刺法でできるからというので行っている。その間心臓を休ませるという意味です。

尾本 それはいいのではないですか。

谷口 理由は一応ありますが、絶対必要な症例であるかいなかはまだ疑問が残ります、ほとんど死なないのですから。

尾本 すると、それは拡大のしすぎかもしれません。

谷口 けれどもその期間は心臓を休めているのです。

尾本 バルーンを、死を賭して使う道具ではなく、心筋の保存、あるいは損傷の大きさの縮小、impanding expansionを防ぐなど、新しい考えだと思います。

谷口 したがって、カテコールアミン類は余り使わないで済む。3日間維持できたら抜去すると言います。もちろん血圧が下がる例のみに行っているようです。

尾本 それはいい適応と大変いいことを伺いました。もっと使おうという意味ではありませんが、だめな患者を相手にした補助循環は多分伸びないと思います。

谷口 ほかに補助循環に関してお聞きしておきたいことがありますか。

岡田先生はございますか。

岡田 とときどきそういう麻酔をかける立場で、ballon pumpingを行ってる人を麻酔することも経験します。緊急手術なのでほうっておいても死

ぬし、やっても死ぬかもしれない生々しい現場と一緒にいて身にしみて感じましたが、その中で一つ、逃げ道として手術があるからこそ IABP をやっている意味があると思うし、場つなぎとして意味があるのではないかという気がします。全例助かるものでもないにしてもです。

それから先生のカテコールアミンの話で、軽いから全部助かったということと、堀先生のおっしゃった心臓を積極的に休ませながらという考えは

尾本先生の今後のお仕事にも非常に役に立つ話ではないかと思って聞いていました。

谷 口 心不全を取り上げれば、数限りなくいろいろな問題があると思いますが、今回は5つの主題に絞って討論していただきました。おもしろい内容の話に花が咲き、私自身にとっても大変勉強になりました。

本日はどうもありがとうございました。