総説

心弛緩の時定数に関する問題点とその解決法

松原広己*，荒木淳一*，清水壽一郎*
高木　都*，菅　弘之*

はじめに

心室の弛緩機能は，1970年代の後半から注目されはじめ，今日に至るまで多くの研究の対象となってきた．左室の弛緩機能が前負荷を規定し，ひいては心ポンプ機能をも規定しうることや，種々の心疾患において，収縮性の障害に先行して弛緩障害が生ずるという報告[1,2]が相次いだことなどがその理由として挙げられる．しかし，最大の理由は1976年にWeissらが左室弛緩の指標としての時定数を報告し[3]，一般に左室弛緩の定量評価が可能になったと考えられたためと思われる．Weissらの考案した，左室圧下降脚の指数関数モデルについては，これまでも様々な問題が指摘されてきているが[4~7]，20年もの間それらは放置されてきた．問題のあるモデルから算出された時定数が，当然包含するであろう問題もまた良く検討されないまま放置され，現在では時定数は弛緩機能の指標として，広く定着してしまった．

本稿では指数関数モデルとそこから算出される時定数の問題点を再検討し，その解決方法について考察する．

指数関数モデル

Weissらは交叉灌流イヌ摘出心標本において，peak－dP/dt以降の左室圧曲線の片対数プロットがほぼ直線となることを見いだした[3]．これは，peak－dP/dt以降の左室圧曲線（P(t)）が下記のモデルで表されることを示している．

$P(t)=P_0\exp(-t/T_E)$　(1)

P_0(mmHg) はpeak－dP/dtの際の左室内圧，t(msec)はpeak－dP/dtからの経過時間，T_E(msec)はこのモデルにおける時定数である．このモデルでは弛緩が進めば，左室圧は常に0 mmHgに漸近する事になるが，実際の心臓においては漸近値は負荷条件によって変化しうる．そこで漸近値（P_∞ mmHg）を考慮した，

$P(t)=P_0\exp(-t/T_E)+P_\infty$　(2)（図1A）

というモデルが一般に広く用いられてきている[5,6,8~10]．(2)式が正確なP(t)のモデルであるならば，P(t)の時間経過はP_0やP_∞に関わらず，T_Eのみで特徴づけられる．このため，時定数が左室弛緩の指標として有用と考えられたのである．現在は，実測のP(t)に対して，コンピュータを用いてnonlinear curve fittingを行って，簡単に時定数を算出できる[10]．ちなみに(2)式を変形し両辺の自然対数を取ると，

$\ln[P(t)-P_\infty]=\ln P_0-t/T_E$　(3)（図1B）

となりWeissらが見い出した，左室圧曲線の片対数プロットにおける直線関係の傾きの逆数が，時定数に当たることが理解できる．

(2)の両辺を微分すると，下記のようなdP/dtのモデルが得られ，

$dP/dt=-(P_0/T_E)\exp(-t/T_E)$　(4)（図1C）

指数関数モデルにおいては，dP/dt曲線もまた指数関数で表されることがわかる．

dP/dt－P(t)関係をphase－plane曲線と呼ぶが，指数関数モデルにおいては，これは(2)式と(4)式から，

$dP/dt=-1/T_E[P(t)-P_\infty]$　(5)（図1D）

となり，P_∞の有無に関わらず，直線関係であることがわかる．この関係でも傾きの逆数が時定数に当たるため，この関係からlinear fitによって時定数を算出する方法もしばしば用いられてき

*岡山大学医学部生理学第二講座

た[5,6,8]．

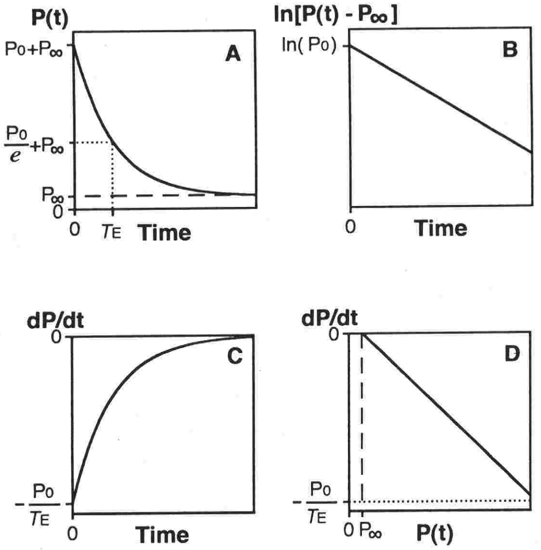


図１　指数関数モデルの模式図

A；P(t)はP_0+P_∞に漸近する．時定数 T_E は P(t)－P_∞が１/e（約0.33倍）まで低下するまでの時間である．

B；ln[P(t)－P_∞]はln(P_0)から直線的に減少する．

C；dP/dt 曲線はP(t)同様に指数関数曲線で，－P_0/T_E から単調増加し，０に漸近する．

D；dP/dt は－P_0/T_E からP(t)の減少と共に，０に向かって直線的に増加する．dP/dt－P(t) phase－plane 関係のP(t)軸との交点がP_∞である．

指数関数モデルの問題点

上記の指数関数モデルは，基礎から臨床に至る多くの研究において広く用いられてきた．確かに図２Ａに示すように，この指数関数モデルは実験的に得られたP(t) 曲線を良く近似するので，指数関数モデルがP(t) のモデルとして，必要十分なものと考えられてきたのも理解できる．しかし，指数関数モデルの問題点はかなり早い時期から認識されてきている．

第一に，もし指数関数モデルが正しいモデルであるならば，(3)式に示すように，P_∞補正後のP(t)の片対数プロットは直線関係を示すはずである．しかし現実には，図２Ｂに示すように直線とはいいがたい．1986年にYellinらもこのプロットが上に凸の曲線となることを指摘しており[6]，P(t)は本質的に指数関数的ではないと結論している．

第二に，もし指数関数モデルが正しいモデルであるならば，(4)式に示すように，dP/dt 曲線もまた指数関数で近似されねばならないが，実験的に得られるdP/dt 曲線は，図２Ｃに示すように，peak－dP/dt 付近では指数関数モデルほど鋭くはない．1978年には既に，Frederiksenらがこの点を指摘し，生体内で駆出収縮をしている心臓の大動脈弁が，閉鎖後に左室側に膨隆するためと考え，peak－dP/dt 以後10～20ms 間のデータを除いて時定数の算出を行った[4]．しかし，この傾向は交叉灌流摘出心標本で等容性収縮をさせても明らかに認められ，やはり指数関数モデルの本質的な問題点と考えざるを得ない．

第三に，もし指数関数モデルが正しいモデルであるならば，(5)式に示すように，dP/dt－P(t) phase－plane 曲線は直線にならなければならない．しかし，実験的に得られたdP/dt－P(t) phase－plane 曲線は，図２Ｄに示すように，下に凸の曲線を示す．1989年にSysらは猫乳頭筋を用いた実験でこの点を指摘し，やはり弛緩の時間経過は指数関数的ではないと結論している[7]．

以上から，P(t) は指数関数的でないと考えられるが，時定数に代わる弛緩機能の評価指標が見あたらなかったことと，モデルが多少不正確であったとしても弛緩機能変化の傾向をつかむ上で時定数には問題がないとの考え[5,6]から，T_E は広く普及してきた．では指数関数モデルは正確でなかったとしても，T_E は弛緩機能の評価指標として本当に問題ないのであろうか．

指数関数モデルの時定数の問題点

最近の我々の検討で，T_E には大きな問題があることが明らかとなった[10]．Weissの最初の報告以来，T_E の算出に用いるP(t) の開始点はpeak－dP/dt の時点が用いられてきたが，P(t) の終点はどこにするかということについては，一般的な合意はない．等容性収縮の心拍においては，当該心拍の拡張期末圧（EDP）まで左室圧が降下した時点が終点として良く用いられてきたが[3,4]，駆出収縮の場合，この時点では既に左室充満が開始してしまっているため，EDP＋５[5]あるいはEDP＋10mmHg[8]まで左室圧が降下した時点が，しばしば終点として用いられてきた．図３は図２

Dに示したのと同じ等容性収縮下の心拍で，これら3つの終点を用いてカーブフィットを行ったモデルを，phase−plane 曲線上に重ね書きしたものである．上述したごとく，指数関数モデルではphase−plane は直線であり，これを無理矢理下に凸の曲線にフィットするわけであるから，モデルは曲線を貫くような格好となる．P(t) の終点がEDP から EDP＋5，EDP＋10mmHg と進んでいくと，カーブフィットに使われる曲線の長さが減少してくるため，当然ながらモデルの傾きは図3に示すごとく徐々に寝てくる．既に述べたように，傾きの逆数が T_E に相当するので，同一心拍内に

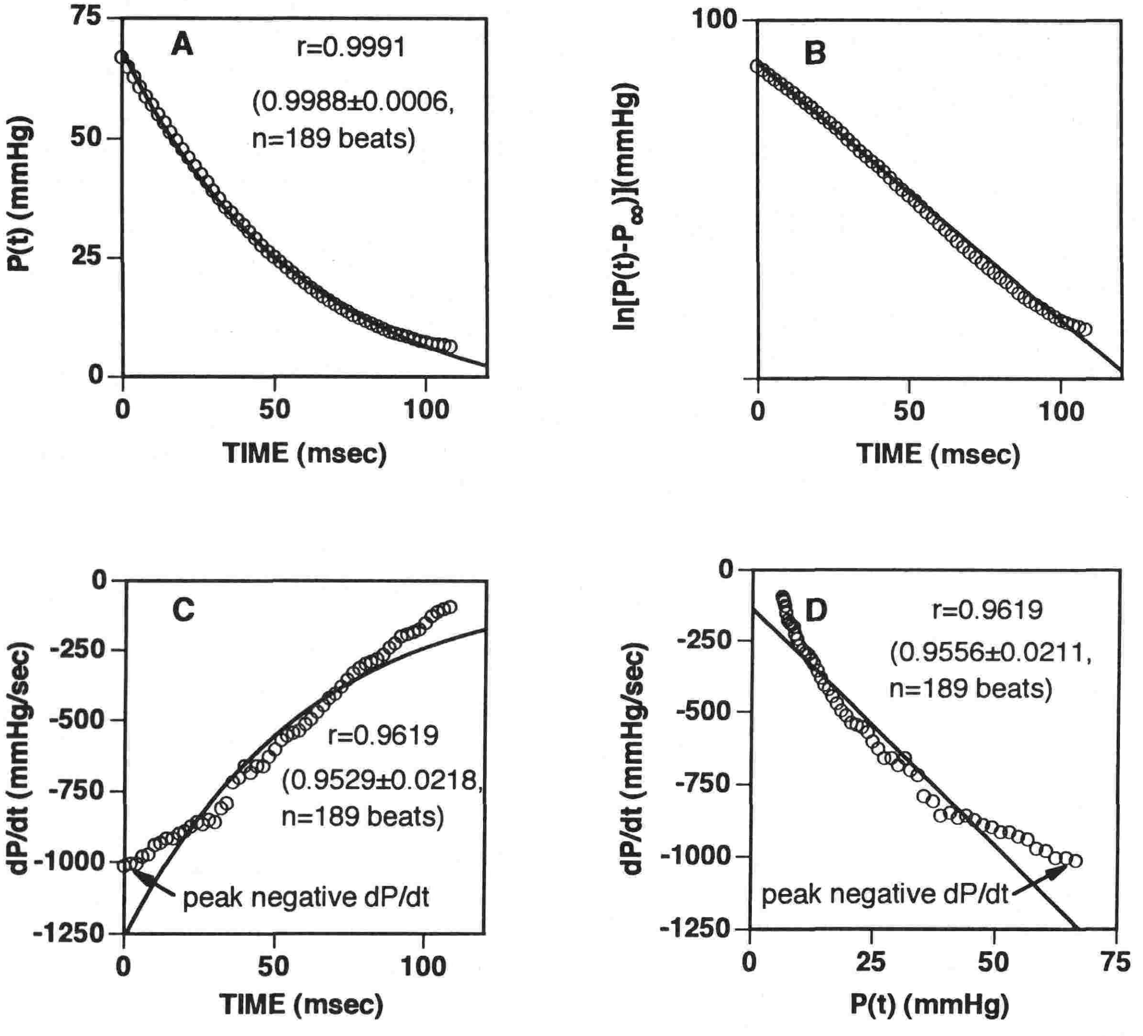


図2　実測値の P(t)，ln[P(t)−P∞]，dP/dt および dP/dt−P(t) phase−plane 各曲線とベストフィットさせた指数関数モデル

実測値は 2 msec ごとに○で表示し，指数関数モデルは実線で表示してある．モデルは P(t) に対し nonlinear curve fitting して各パラメータを算出し（この心拍では P_0＝76.3 msec，T_E＝60.4 msec，P_∞＝−8.2 mmHg），本文中の(3)～(5)式に代入してパネル B～D のモデルを求めてある．各パネル内に各々の曲線での相関係数と全189心拍で求めた相関係数の平均値を示した．A；P(t) に対しては比較的良好なフィットが得られる．B；実測の ln[P(t)−P∞] は直線とはいいがたい．C；dP/dt では peak−dP/dt 付近での差が顕著である．この部分では，実測の dP/dt はモデルほど鋭くはない．D；実測の phase−plane 関係は下に凸の曲線となり，直線を示す指数関数モデルとは明らかに異なる．

おいても，P(t) の終点を進めるだけで，T_E は徐々に増大することがわかる．図3に示した心拍では，P(t) の終点が EDP＋10mmHg の時の T_E は EDP が終点の時の約1.5倍に増大している（図8）．これでは従来なされてきた様々な終点を用いた研究の結果を比較することは不可能である．

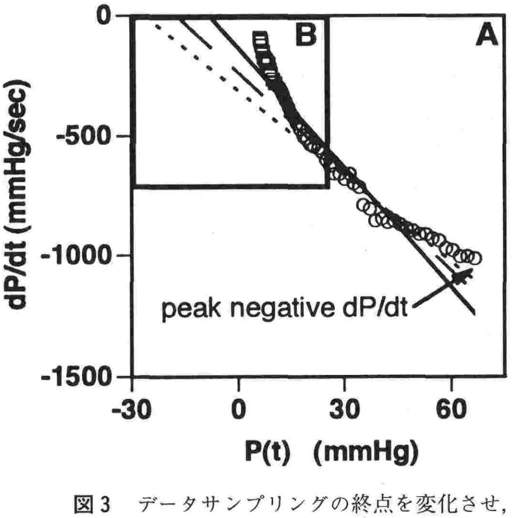
以上の問題は，P(t) の終点をいずれか一点に固定すれば解決できるように思われるかも知れない．しかし，臨床でしばしば用いられる4～5 msec の左室圧サンプリングレート[11,12]では，P(t) の終点を上記の値ぴったりにすることは困難である．我々の経験では，終点を決定するに当たって，最後の一点を P(t) に加えるか否かだけでも，T_E には5～8 msec と大変大きな差を生じる．

問題点の解決法

カーブフィットを行って T_E を算出しているわけであるから，できるだけ外挿しなくてすむようにした方が正確であるし，上記のような P(t) の終点にまつわる問題も回避できる．従って，問題の解決法の第一は，P(t) の終点として，当該心拍の EDP まで，あるいは完全に弛緩しきった状態まで左室圧が低下した時点を用いることである[6)]．しかしながら，この方法は駆出収縮を行っている際には，上述した左室充満の問題があるため使用できない．

図3でも明らかなように，P(t) の終点を進めた際には，モデルの傾きだけでなく，P∞も同時に変化している．特に P(t) の終点を EDP＋10mmHg としたときには，P∞は非現実的に低い値を取っている．従って，第二の方法として，この P∞を固定してしまえば，P(t) の終点の変化に対する T_E の依存も最小にとどめられることが予測される．実際の P∞は駆出収縮下ではやはり計測困難なので，P∞を0に固定してしまった Weiss の原法を用いるのも一つの手である．しかしながら，この方法では同一心拍内での T_E の誤差が小さくなる代わりに，モデル自体が大変不正確なものになってしまう．

このように，指数関数モデルを用いて左室弛緩を正確に定量評価する事は大変困難である．Weiss 自身が記しているように指数関数モデルは経験的なもので，なんらの根拠があるものではないし[3,5,6)]，上述したように P(t) は本質的に指数関数的でないと考えられるわけであるから，いつまでも指数関数にこだわる必要はない．そこで第三の方法は新しいモデルと新しい指標を考案することである．



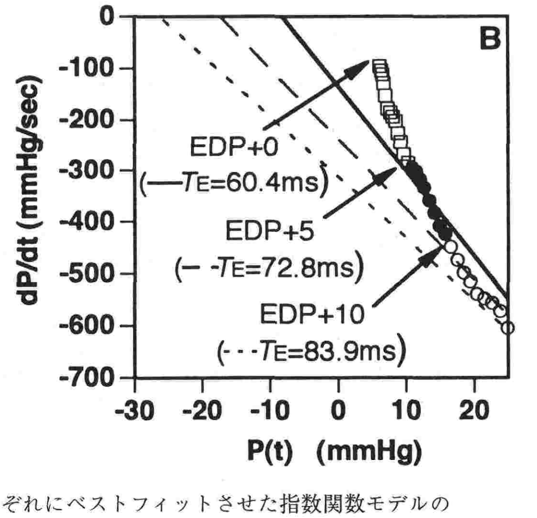


図3　データサンプリングの終点を変化させ，それぞれにベストフィットさせた指数関数モデルの dP/dt－P(t) phase－plane 曲線
A；データサンプリングの終点を当該心拍の EDC (○●□)，EDP＋5 (○●) および EDP＋10 (○) mmHg とし，それぞれにベストフィットさせた指数関数モデルをそれぞれ実線，破線および点線で示した．終点を進めるにつれて，P(t) 軸との交点 (P∞) は減少し，モデルの傾きは緩やかになる．傾きの逆数が T_E に相当するので，すなわち終点を進めるにつれ T_E は増大する．B；phase－plane 曲線の終末部分の拡大．3通りに算出したモデルの差がはっきりとわかる．

新しい左室圧下降脚のモデル

最近，我々は等容性収縮下の左室圧曲線全体のモデル化に成功し[13]，その一部分を用いて以下のような P(t) のロジスティックモデルを考案した[10]．

$P(t)=P_A/[1+\exp(t/T_L)]+P_B$ (6) (図4 A)

P_A(mmHg) は peak−dP/dt の際の左室内圧の2倍，t (msec) は peak−dP/dt からの経過時間，T_L (msec) はこのモデルにおける時定数，P_B(mmHg) は漸近値である．ロジスティックモデルは(2)式の指数関数モデルと同様の意味を持つ同数のパラメータを持ち，図4 Aに示すように，このモデルの P(t) は指数関数モデルのそれに非常に良く似ている．

このモデルで(3)式のように自然対数を取ると，

$\ln\ [P(t)-P_B]\ =$
$\ln P_A-\ln\ [1+\exp\ (t/T_L)]$ (7) (図4 B)

となり，このプロットは Yellin らが指摘したと同じように[6]上に凸の曲線となる．

(6)の両辺を微分すると，下記のような dP/dt のモデルが得られ，

$dP/dt=-\exp(t/T_L)\ (P_A/T_L)$
$/\ [1+\exp(t/T_L)]^2$ (8) (図4 C)

Frederiksen らが指摘したと同じように[4]，このモデルにおける dP/dt 曲線は peak−dP/dt 付近では，指数関数モデル（図1 C）と比較してやや鈍くなっている．

ロジスティックモデルにおける phase−plane 曲線は，(6)式と(8)式から，

$dP/dt=-(1/P_AT_L)\ [P(t)-P_B]\ [P_A+P_B-P(t)]$ (9) (図4 D)

となり，Sys らが指摘したと同じように下に凸の曲線となる[7]．

このように，ロジスティックモデルにおいては，過去に指摘されてきた指数関数モデルの問題点はほぼ全てクリアされている．(6)式から(9)式までの実際の曲線に対するフィットは図5に示すように大変良く，いずれの場合も指数関数モデルより良好なフィットであった．上述したように，ロジスティックモデルは指数関数モデルと同様の意味を持つ同数のパラメータしか持たないので，ロジスティックモデルの方が指数関数モデルよりも優れた P(t) のモデルであると結論できる．それでは，

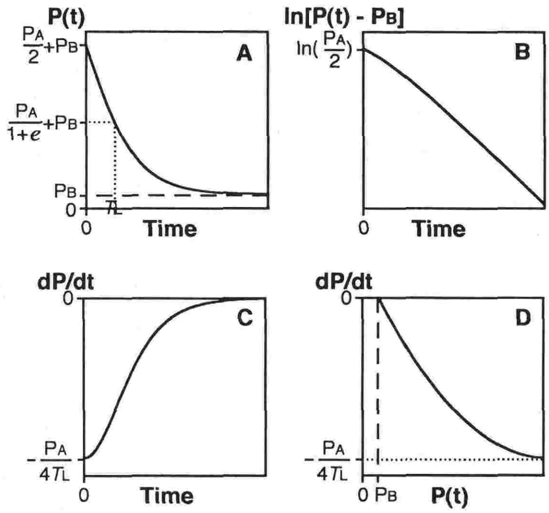


図4 ロジスティックモデルの模式図

A；P(t)は $P_A/2+P_B$ から単調減少し P_B に漸近する．時定数 T_L は $P(t)-P_B$ が $2/(1+e)$(約0.54倍)まで低下するまでの時間である．B；ln $[P(t)-P_B]$ は $\ln(P_A/2)$ から単調減少するが直線関係ではない．C；dP/dt 曲線は $-P_A/4T_L$ から単調増加し，0に漸近するが，指数関数モデルと異なり peak−dP/dt 付近でやや鈍くなる．D；dP/dt は $-P_A/4T_L$ から P(t)の減少と共に，0に向かって増加するが下に凸の曲線となる．dP/dt−P(t) phase−plane 関係の P(t)軸との交点が P_B である．

ロジスティックモデルにおける時定数である T_L は，T_Eより優れた左室弛緩の時定数たりうるであろうか．

P(t) の終点を当該心拍の EDP として算出した T_Lと T_Eに，様々な負荷条件が及ぼす影響を検討した[10]．前負荷の増加は，図6 Aに示すごとく，両時定数を有意に増大させた．心拍数の増加と駆出率の増加は，それぞれ図6 BとCに示すごとく，両時定数を有意に減少させた．従って，両時定数は同様に左室弛緩の変化を反映できるものと判断された．

次に図3で行ったと同様に，P(t) の終点が T_L に及ぼす影響を検討した．図7に示すごとく，ロジスティックモデルは P(t) の終点に影響されず，常にほぼ同一のフィットを示した．当然のことながら，T_Lはいかなる終点に対してもほぼ同一の値を示した（図8）．

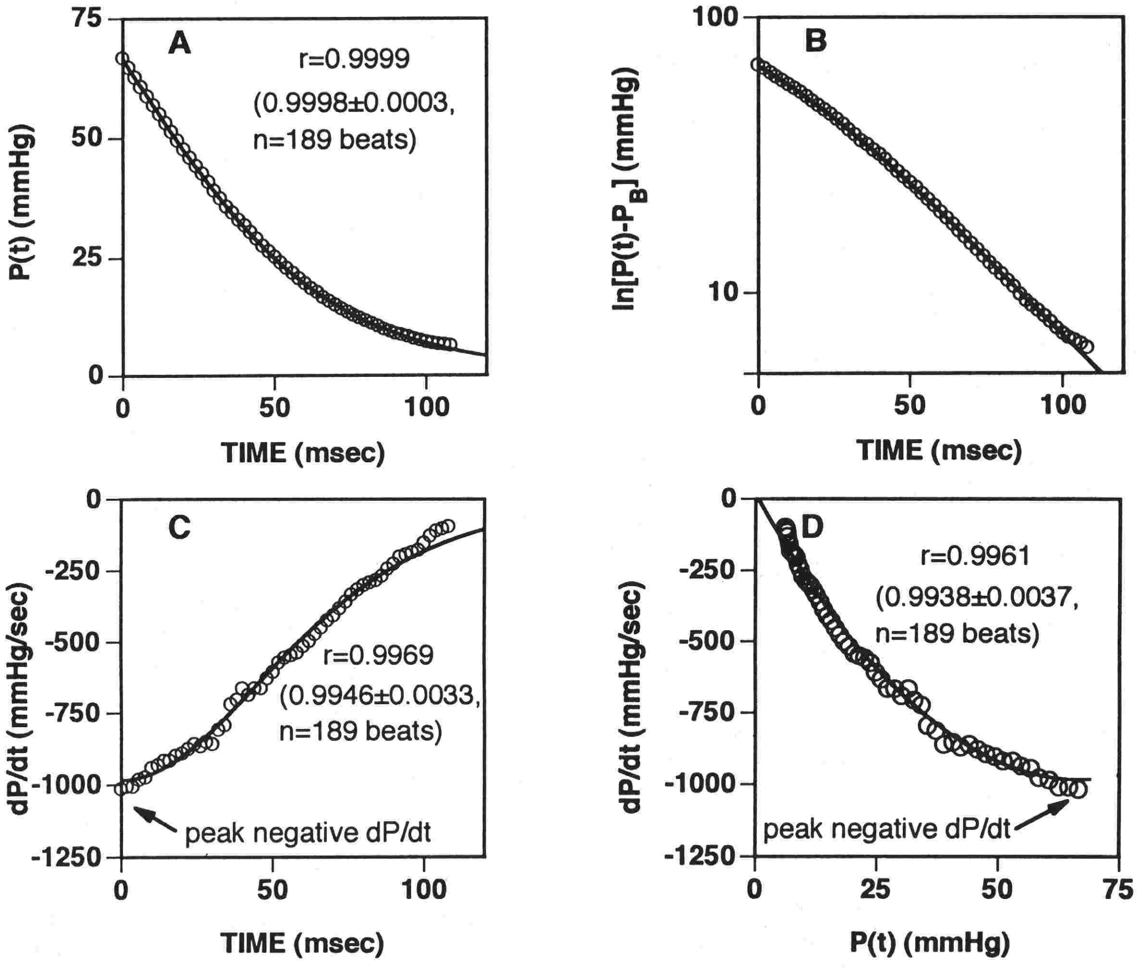


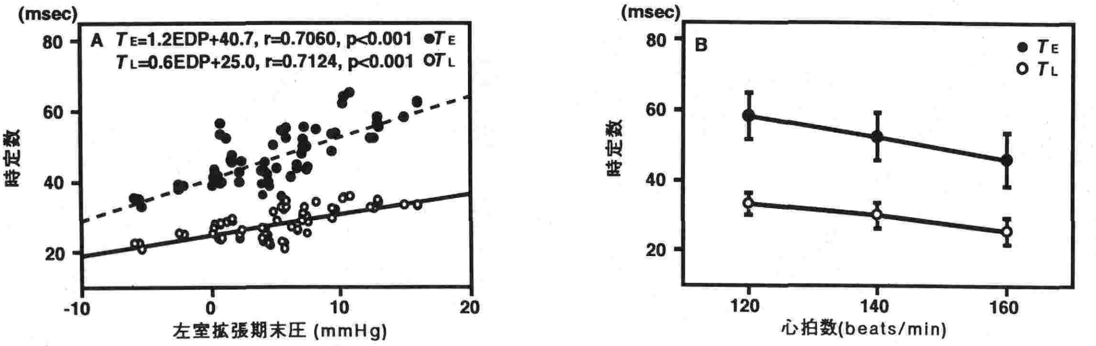
図 5　実測値の P(t)，ln[P(t)－P_B]，dP/dt および dP/dt－P(t) phase－plane 各曲線とベストフィットさせたロジスティックモデル

実測値は図 2 と同じものを 2 msec ごとに○で表示し，ロジスティックモデルは実線で表示してある．モデルは P(t) に対し nonlinear curve fitting して各パラメータを算出し (この心拍では P_B＝132.0 msec，T_L＝34.0 msec，P_B＝－0.6 mmHg)，本文中の(7)～(9)式に代入してパネル B～D のモデルを求めてある．各パネル内に各々の曲線での相関係数と全189心拍で求めた相関係数の平均値を示した．A ; P(t) に対して，指数関数モデルに比し有意に良好なフィットが得られる．B ; 実測，モデルとも ln[P(t)－P_B] は上に凸の曲線となる．C ; peak－dP/dt 付近でもモデルは dP/dt 曲線を良くフィットする．D ; 実測，モデルとも phase－plane 関係は下に凸の曲線となり，全域にわたって良好なフィットを示す．

以上よりロジスティックモデルにおける時定数である T_Lは，T_Eより優れた左室弛緩の時定数であると結論できる．

おわりに

従来用いられてきた，左室弛緩の指数関数モデルの時定数の問題点と，その解決法として特に最近我々が考案したロジスティック時定数について記した．左室弛緩の時定数を算出するモデルは他にも多数存在するが[12,14～16]，現時点で明らかに我々のモデルより優れたものは見あたらないため，本稿では触れなかった．一方，我々のモデルもまた Weiss の指数関数モデル同様経験的なものであり，理論的裏付けを持つわけではない．従って，このモデルを越えるモデルが存在する可能性は否定できず，更なる研究が必要である．



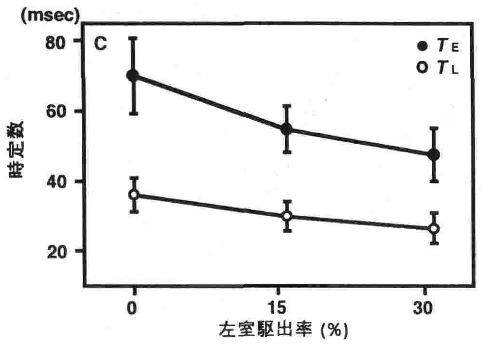


図6　T_E と T_L に負荷条件の変化，心拍数および左室駆出率の変化が及ぼす影響

A；前負荷(左室拡張期末圧)の上昇は T_E，T_L とも有意に増大させる．T_E の方が T_L より低い圧まで低下する時間なので(図1，4参照)，常に T_L の方が小さくなるが，両時定数の増加率はほぼ同じである．B；心拍数の増加は T_E，T_L とも有意に減少させる．C；左室駆出率の増加は T_E，T_L とも有意に減少させる．

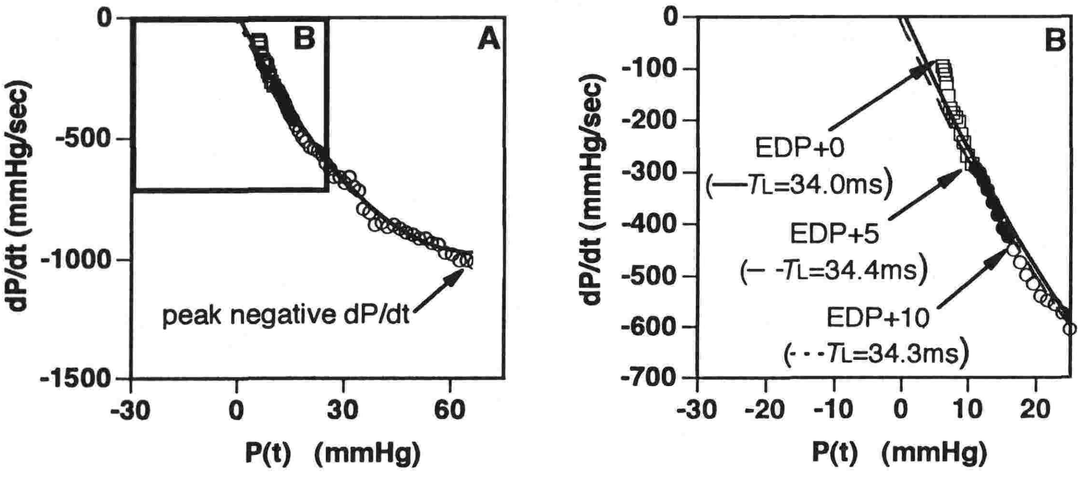


図7　データサンプリングの終点を変化させ，それぞれにベストフィットさせたロジスティックモデルの dP/dt－P(t) phase－plane 曲線

A；データサンプリングの終点を当該心拍の EDP (○●□)，EDP＋5 (○●) および EDP＋10 (○) mmHg とし，それぞれにベストフィットさせたロジスティックモデルをそれぞれ実線，破線および点線で示した．終点の変化に関わらずモデルはほぼ同一であり，当然 T_L もほぼ同一である．B；phase－plane 曲線の終末部分の拡大．3通りに算出したモデルは拡大してもほぼ同一である．

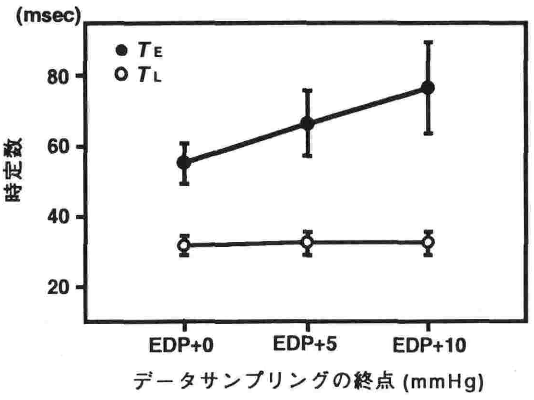


図8　T_E と T_L にデータサンプリングの終点の変化が及ぼす影響

全14心拍での平均を示した．T_E は終点を進めるにつれて有意に増大するのに対し，T_L は終点に関わらずほぼ同一である．

文　　献

1) Hirota Y : A clinical study of left ventricular relaxation. Circulation 62 : 756-763, 1980
2) Grossman W : Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Eng J Med 325 : 1557-1564, 1991
3) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML : Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. J Clin Invest 58 : 751-760, 1976
4) Frederiksen JW, Weiss JL, Weisfeldt ML : Time constant of isovolumic pressure fall: determinants in the working left ventricle. Am J Physiol 235 : H 701-706, 1978
5) Raff GL, Grantz SA : Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate: evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. Circ Res 48 : 813-824, 1981
6) Yellin EL, Hori M, Yoran C, et al : Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. Am J Physiol 250 : H 620-629, 1986
7) Sys SU, Brutsaert DL : Determinants of force decline during relaxation in isolated cardiac muscle. Am J Physiol 257 : H 1490-1497, 1989
8) Hori M, Kitakaze M, Ishida Y, et al : Delayed end ejection increases isovolumic relaxation rate in isolated perfused canine hearts. Circ Res 68 : 300-308, 1991
9) Gilbert JC, Glantz SA : Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure volume relation. Circ Res 64 : 827-852, 1989
10) Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, et al : Logistic time constant of isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle. Better alternative to exponential time constant. Circulation 92 : 2318-2326, 1995
11) Thompson DS, Waldron CB, Coltart DJ, et al : Estimation of time constant of left ventricular relaxation. Br Heart J 49 : 250-258, 1983
12) Rousseau MF, Pouleur H, Detry JMR, et al : Relationship between changes in left ventricular inotropic state and relaxation in normal subjects and in patients with coronary artery disease. Circulation 64 : 736-743, 1981
13) Matsubara H, Araki J, Takaki M, et al : Logistic characterization of left ventricular isovolumic pressure-time curve. Jpn J Physiol 45 : 535-552, 1995
14) Mirsky I : Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. Circulation 69 : 836-841, 1984
15) Nwasokwa ON : A model of the time course of myocardial dynamics: use in characterisation of relaxation and evaluation of its indices. Cardiovasc Res 27 : 1510-1521, 1993
16) Tamiya K, Beppu T, Ishihara K : Double-exponential curve fitting of isovolumic relaxation: a new measure for myocardial lusitropism. Am J Physiol 269 : H 393-406, 1995