

特 集

左心室時変エラスタンスと心収縮期時相の解析による
左心室—大動脈カップリング (Ees/Ea) の算定法重見 研 司*, 林 和 子*, 田 中 義 文*
宍 戸 稔 聡**, 砂 川 賢 二**

はじめに

手術室や集中治療室において症例の循環動態を適切に保つために必要とする情報は、慢性心不全症例のQOLの向上を企図するために必要なそれと根本的に違う。前者では、経過が非常に急性で、「正常」から死亡の危険を十分に含んだ「異常」に向かうことを未然に防止するために必要である。それゆえ情報のフィードバックにより、加療に対する反応をすぐ知る必要もある。現在、循環動態に関しては、心電計や動脈血圧が常時モニターされているが、生体が心拍量と末梢血管抵抗値の組み合わせを自律的に調節して血圧を一定の値に保つことから、他動的に循環を制御するためには、心拍量と末梢血管抵抗値をそれぞれ別々に制御する必要がある。換言すれば、心臓のポンプ機能は心収縮能と心拍出を受けとめる後負荷の組み合わせで評価されなくてはならない。そこで、肺動脈カテーテルによって心拍量や混合静脈血酸素飽和度がモニターされるが、これは侵襲度が高いので臨床应用到に制限がある。

本研究では、左心室—大動脈カップリングを、左心室収縮末期エラスタンス (Ees) と実効大動脈エラスタンス (Ea) の比 (Ees/Ea) として表す¹⁾。この利点は、図1に示すように、同じ平均動脈圧を示す場合でも複数の心収縮能と後負荷の組み合わせが存在するが、Ees/Eaは、それを識別し異なる数値として表示する。このように、心収縮能 (Ees) と後負荷 (Ea) のバランス (Ees/

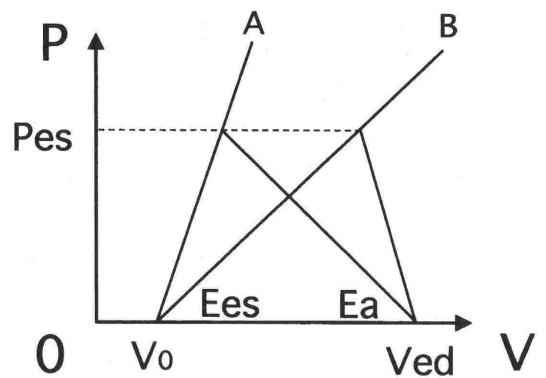


図1 Ees/Eaの概念図

左心室における収縮末期点と拡張末期点および V_0 の3点により Ees/Ea を略図で表した。収縮末期血圧 (Pes) は等しいが、心収縮能 (収縮末期左室エラスタンス, Ees) と後負荷 (実効大動脈エラスタンス, Ea) の結合状態 (カップリング, Ees/Ea) が異なる場合の代表例を図示した。臨床例では、細菌性ショックのハイパーダイナミック期 (A) と心原性ショック (B) の鑑別等が考えられるが、Ees/Eaは、それぞれの循環動態を数値として表示することができる。

Ea) をモニターすることは非常に有用である。しかし、これまではそれぞれ絶対値を測定してその比を求める方法しかなく、その侵襲の大きさから実用的ではなかった。また、一心拍から Ees を求める方法も提案されているが^{2,3)}、慢性心不全の診断を目的としており、加えて左心室の容量を侵襲的に測定しなくてはならないので、循環動態の監視が目的である場合には利用しにくい。本研究では、Eesを超音波画像やドップラー流量計などを用いることや、複数の内圧—容量関係を得る

*京都府立医科大学集中治療部

**国立循環器病センター研究所循環機能動態部

ために前負荷を操作することなどをしないで、左心室の収縮期時相の解析から、等容量収縮時間 (pre-ejection period (PEP)) と左心室駆出時間 (ejection time (ET)) の比 (PEP/ET) に大動脈圧の情報 (拡張末期圧 (Pad) と収縮末期圧 (Pes)) をあわせて検討することにより、高い精度で左心室-大動脈結合状態を Ees/Ea として算定することを目的とした。

キーワード：等容量収縮時間，左室駆出時間，左室収縮末期エラストランス，実効動脈エラストランス

方 法

理論的根拠

仮定

本算定方法では合理的な仮定を二つ設けた。一つは、左心室拡張末期圧を 0 とした。もう一つは、等容量収縮期と駆出期のそれぞれの期間における左心室の収縮速度を一定とし、その速さの比を定数 k と置いた。後者の仮定は、左心室のエラストランスの変化の時間経過について記述したもので、「左心室時変エラストランス曲線を 2 直線で近似し、その傾きの比を定数 k と置く」と換言できる。

Ees/Ea の算定方法

図 2 に左心室の一拍分の内圧と容積の関係を示

す。それに対応した時変エラストランス曲線を 2 直線で近似した略図を描いた。Ees/Ea は、ループの左肩と収縮期末期の無負荷状態を仮定した容積 (V0) を結んだ、左心室の収縮能を表す直線の傾き (Ees) と、ループの左肩と拡張末期の容積 (Ved) を結んだ、後負荷を表す直線の傾き (Ea) の比である。この比は、収縮末期圧 (Pes) を高さとして共有する直角三角形の底辺の長さの比 ((Ved - Ves) / (Ves - V0)) と同値である。Ves は、収縮末期左心室容量を表す。次に、左心室容量を Ved に保ったときの収縮末期左室内圧を Pmax と表すと、Pmax と Pes の差を高さとする直角三角形と Pes を高さとする直角三角形は相似であり、底辺の長さの比は、高さの比 ((Pmax - Pes) / Pes) と同値である。以上より次の等式を得る。

$$Ees/Ea = (Pmax - Pes) / Pes \dots\dots\dots \text{等式 1}$$

次に、左心室時変エラストランス曲線を 2 直線で近似し、その傾きの比を定数 k と置くので次の等式を得る。

$$k = ((Pmax - Pad) / Pad) \cdot (PEP / ET) \dots\dots\dots \text{等式 2}$$

等式 1 と等式 2 から Pmax を消去すると Ees/Ea を k と PEP/ET, Pad/Pes から求める計算式が得られる。

$$Ees/Ea = Pad/Pes \cdot (1 + k \cdot ET/PEP) - 1 \dots\dots\dots \text{等式 3}$$

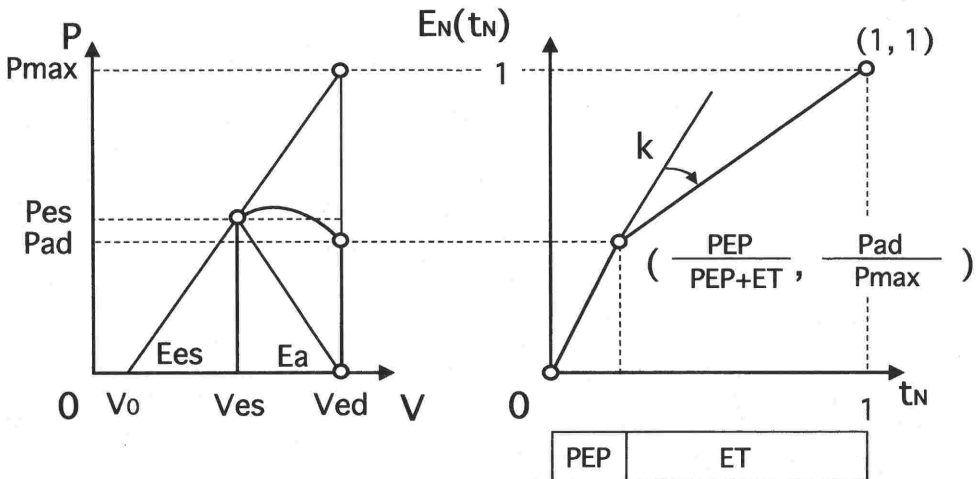


図 2 左室の内圧-容積関係とそれに対応した収縮期時変エラストランス
 収縮期時変エラストランス曲線を収縮時間とエラストランスの最大値で規格化し、等容量収縮期と駆出期をそれぞれ直線回帰し、その 2 直線の傾きの比を定数 k とすると、Ees/Ea が、k, Pad/Pes, ET/PEP の関数として記述できる。詳細は本文に記載した。

ただし、等式3では、PEP/ETが逆数の形で表示される。そこで、定数 k の値を実験的に求めれば、その他は日常的にすでにモニターできる値であるので、Ees/Eaが簡便に計算できる。

実験方法

実験準備

雑種イヌ11頭(体重 20.0 ± 3.0 kg (SD))をペントバルビタール $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脈内投与により全身麻酔し、パンクロニウムにて筋弛緩を得、定容量人工呼吸器にて空気を用いて換気し、胸骨正中切開にて開胸し、心尖部よりカテ先圧トランスデューサ(Millar Instruments, PC-751, Houston, アメリカ合衆国)とコンダクタンスカテーテル(Leycom, Sigma5DF, Oegstgeest, オランダ)を挿入して左心室内圧と左心室容積を測定し、右総頸動脈からカテ先圧トランスデューサを挿入して先端を大動脈弁直上に位置させて大動脈圧を測定した。コンダクタンスカテーテルによる測定値は、測定条件が変更される毎に高濃度食塩水にて校正し、心臓全体を薄いビニルシートで包み胸腔内容物による影響を防止した。両側星状神経節の中樞側を切離し、交感神経心臓枝である末梢側に白金電極を装着して電氣的に刺激し、心収縮力を増加させた。右心房の洞房結節を機械的に破壊し、右心耳にペースング用電極を装着し、心拍数を任意に設定すると同時に、交感神経心臓枝を電気刺激したときは心拍数変化の影響を除外した。複数の左室の内圧と容量の関係を示すループを描くために、上下大静脈と右心房の接合部周囲に細いポリエチレンチューブを回し、これを約10秒間引き上げて絞扼し静脈還流を阻害して心拍出量を減少させた。

プロトコール

対照群として、上下大静脈周囲に巻いた細いポリエチレンチューブを約10秒間絞扼することにより、複数の左心室内圧-容量関係のループを描き、左心室収縮末期点を直線回帰してEesを求めた。上下大静脈を絞扼する直前の一回拍出量と左心室収縮末期圧の関係からEaを求めた。

心拍数を変化させるプロトコール ($n = 7$)

右心耳に装着したペースング電極による刺激を60 bpmから200 bpmまで順次変化させて対照群と同

様にEesとEaを実測した。各測定は刺激回数を変化させてから5分以上経過してから行った。

心収縮能を変化させるプロトコール ($n = 7$)

本プロトコールでは、交感神経心臓枝を1または2、5 Hz、1.0ボルト、2 ms間隔の電気刺激にて心収縮能を順次増加させ、EesとEaを実測した。また、心収縮能抑制のプロトコールのために、 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ のプロプラノロールを静脈内投与し、同様にEesとEaを実測した。

後負荷を変化させるプロトコール ($n = 7$)

まず、ヘキサメトニウムを $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脈内投与して自律神経節を遮断した上で、メトキサミンを $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脈内投与して後負荷を増加させてEesとEaを実測し、その後、ニトロプルシッドを $3 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脈内投与して後負荷を減少させて同様にEesとEaを実測した。

解析方法

左心室内圧や容量、および大動脈圧は、1 kHzにて12ビットのアナログ/デジタル変換器を通してパーソナルコンピュータのハードディスクに記録した。左心室内圧と容量を示す複数のループから、それらの左肩を直線回帰した傾きをEesとし、この直線を外挿して内圧が0となる時点での容量を V_0 とし、絞扼前10心拍の一回拍出量とPesの比の平均をEaの実測とし、その比をとってEes/Eaの実測値とした。また、コンダクタンスカテーテルで実測した容量から V_0 を差し引いた体積と、その体積に対応した内圧の関係からその時点における左室のエラスタンスを計算し、その経時的変化を求め、時変エラスタンス曲線とした。等容量収縮期における時変エラスタンスと駆出期におけるそれをそれぞれ直線回帰し、それぞれの傾きの比を定数 k の実測値とした。

左心室収縮期開始時点は、左心室圧の微分波形の最高値の10%に達した時点を用い、PEPの始点とした。PEPの終点は、ETの始点とし、それは、大動脈圧波形の最低圧を示す点、ETの終点は、左心室圧波形と大動脈圧波形が解離する点とした。それぞれの時刻における大動脈圧をPadとPesとした。代表的な測定結果とその解析方法を図3に示した。

実測値と算定値の整合性は、相関係数 (r) と残差の標準偏差 (SEE) で示した。

結 果

測定された心拍数, 心収縮能および後負荷の変化の範囲を図4に示す。心拍数は60bpmから180

bpmまで変化させた(図4-A)。Eesは、約0.3 mmHg・ml⁻¹から3 mmHg・ml⁻¹まで(図4-B)、Eaは、約0.6 mmHg・ml⁻¹から4 mmHg・ml⁻¹まで(図4-C)変化させることができた。

等式3から定数kを消去するために、定数kとEes/Ea, ET/PEP, およびPad/Pesとの関係を

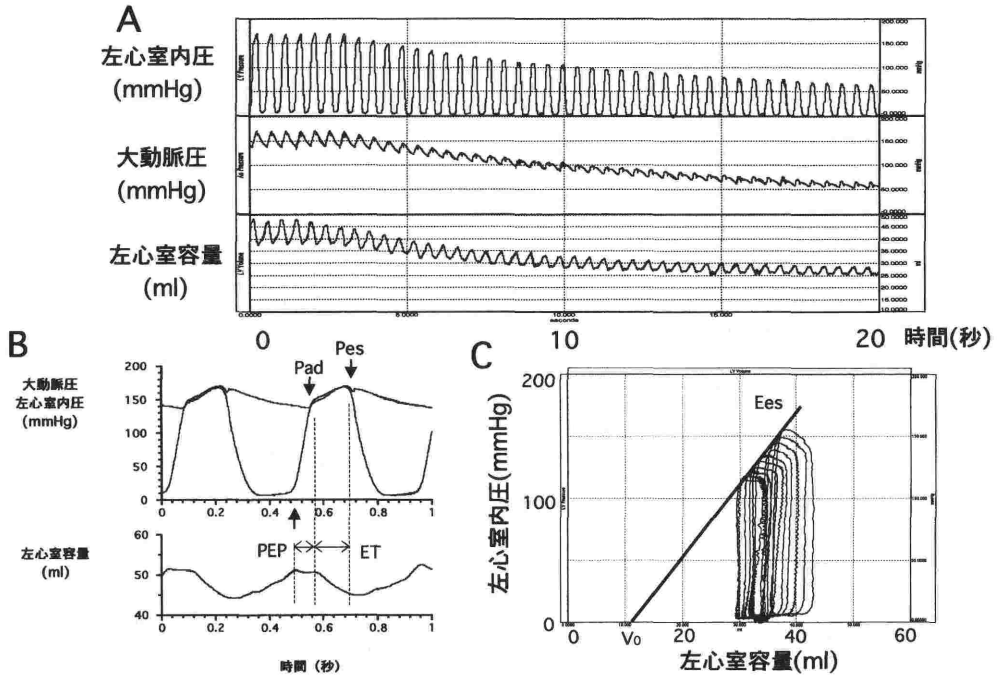


図3 代表的な実験結果とその解析方法

A: 上下大静脈絞扼前後20秒間に得られた代表的な実験結果。B: 絞扼前10拍分の波形から, Pad/PesとET/PEP, および, 一回拍出量とPesからEaを平均値として求めた。C: 絞扼中に得られた複数の内圧-容積関係のループからEesとV₀を求めた。

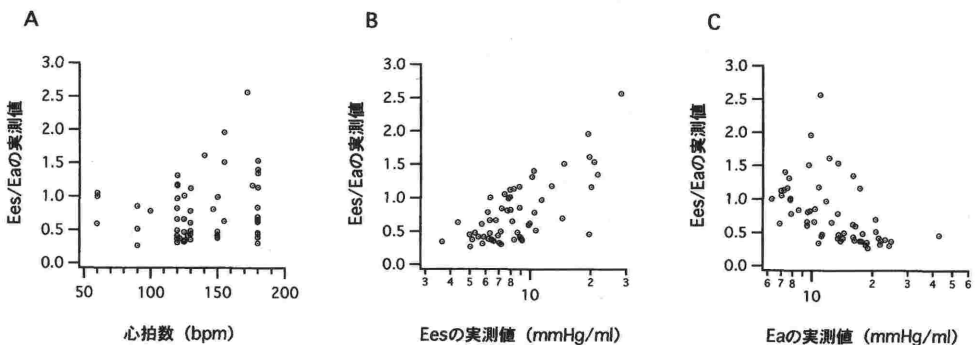


図4 各プロトコルの実験結果

心拍数を変動させた場合(A), Eesを変動させた場合(B), およびEaを変動させた場合(C)のEes/Eaの実測値。

調べ (図5-A, B, C), その中から最も相関の高かった定数 k と Ees/Ea について次に示す回帰式を得た.

$$k = 0.53 \cdot (ET/PEP)^{0.50}, \quad (SEE = 0.03)$$

.....等式 4

定数 k の実測値と等式 4 によって計算された定数 k の算定値の整合性 ($[k \text{ の実測値}] = 1.05 \cdot [k \text{ の算定値}] - 0.01$, $r = 0.93$, $SEE = 0.05$) は図 6-A に示した. 図 6-B に示したように, 算定値と実測値の誤差は 21% 以内 (危険率 5%) であった. 次に, 等式 4 を等式 3 に代入して定数 k を消去し, Ees/Ea について非線形等式 (等式 5) を得た. これに ET/PEP と Pad/Pes の実測値を代入し, イ

タレーション (ニュートン法) を用いて解いた.

$$Ees/Ea = (Pad/Pes) \cdot (1 + 0.53 \cdot (ET/PEP) \cdot (Ees/Ea)^{0.50}) - 1$$
等式 5
 その結果, 4 組の ET/PEP と Pad/Pes の組み合わせで実数解が得られず虚数解となった. これを除いた 59 組の Ees/Ea の実測値と算定値の相関 ($[Ees/Ea \text{ の実測値}] = 0.92 \cdot [Ees/Ea \text{ の算定値}] + 0.10$, $r = 0.91$, $SEE = 0.06$) を図 7-A に示した. 実測値と算定値の誤差は図 7-B に示したように 50% 以内 (危険率 5%) であった. 実数解が得られなかった 4 組の Ees/Ea の実測値は, 0.51, 0.35, 0.30, 0.35 であった.

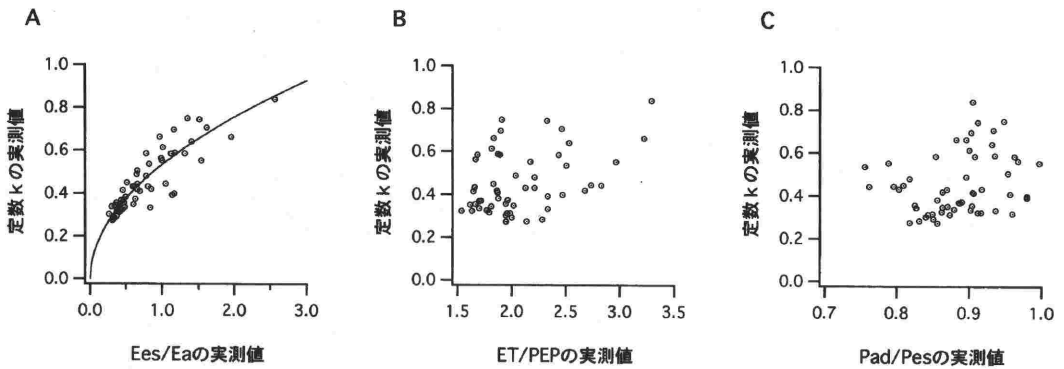


図5 定数 k と各パラメータの関係
 定数 k と Ees/Ea の実測値との関係を, 指数関数にて近似した (A). 定数 k と ET/PEP の実測値 (B) および定数 k と Pad/Pes の実測値 (C) では相関が低かった.

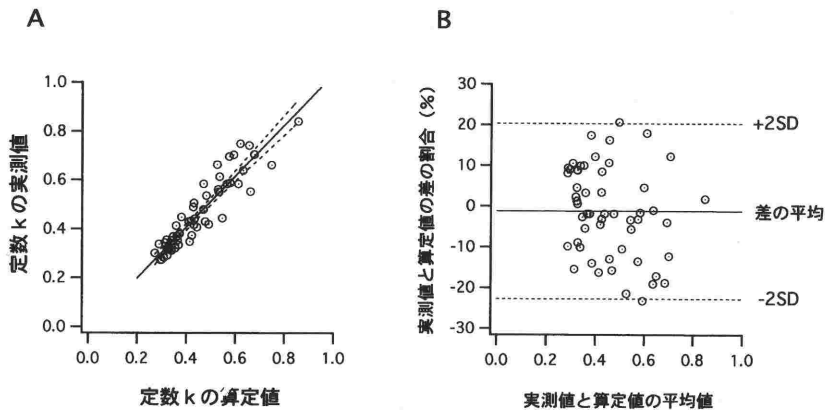


図6 定数 k の実測値と算定値
 A: 定数 k の実測値と Ees/Ea から近似して計算した算定値の相関図. B: 実測値と算定値の誤差とそのばらつき.

考 察

Ees/Ea 算定値の評価

図7に示したように、本方法によって算定された Ees/Ea は0.3~3.0の範囲で実測値と良く一致した。Ees/Ea の正常値については、まだ確立された値はないが、機械的な駆出の効率や、酸素消費量から勘案された代謝面での収縮の効率から検討すると、 $1 < Ees/Ea < 2$ が予想される^{4,5)}。本方法は、この正常値を十分にカバーしており、本方法により Ees/Ea をモニターすることで、正常範囲から異常値へ変化する循環動態を的確に捉えることができる。また、計算上、虚数解を与える PEP/ET と Pad/Pes の組み合わせは、現実臨床にもあり得るが、実験的に実測された Ees/Ea の値は、結果の項目でも述べたように、最大値で0.51であり、いずれも結合状態は「悪い」と判断できた。すなわち、虚数解を与える状態は、Ees/Ea の値は少なくとも0.51以下であると判断できる。

Ees/Ea の臨床応用

収縮末期における左室の無負荷状態での容積 (V₀) を0と仮定すると、左室駆出率(EF)は Ees/Ea を用いて以下のように表される。

$$EF = 1 / ((Ea/Ees) + 1)$$

ここでは Ea/Ees が逆数になっているが、Ees/Ea

の値を検討するときに EF の考え方がそのまま使用できる。

結果の項目で明らかとなったように、本方法は、正常値の近傍で正確な近似値を与えるので、たとえば慢性心不全症例のように、Ees/Ea の値が0.3以下を示す場合において、その程度を検出する必要があるときは使用できない。しかし、手術室や集中治療室等にて正常域から逸脱することを監視する場合や、健康診断やたとえば全身麻酔の術前検査として Ees/Ea の測定を行って対象が正常範囲に保たれていることを確認する場合などに本方法は非常に有用である。

収縮期時相解析 (PEP/ET) と駆出率 (EF) の再評価

過去20余年以上にわたり、等容量収縮時間 (PEP) と駆出時間 (ET) の比である PEP/ET が心機能の指標として用いられてきた。経験的にこの指標は、心機能に変化がなくても血圧によって値が変化するので、徐々に心機能の指標として用いられることが少なくなってきた。一方、左室駆出率は、心機能を示す指標として現在も広く用いられているが、多くは血圧が正常値に保たれた上での測定値の評価であり、循環動態監視装置として装備するには、測定方法の問題に関する議論を除いても、その測定値の検討に注意を要する。PEP/ET も EF も、心収縮能と後負荷の釣り合い

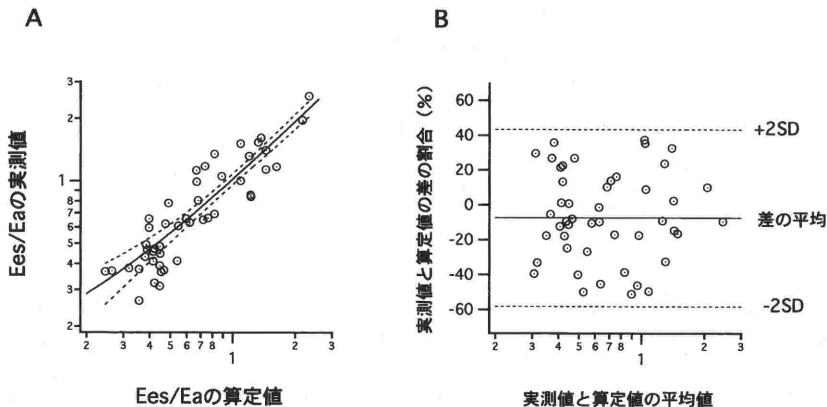


図7 Ees/Ea の実測値と算定値

A : Ees/Ea の実測値と本研究によって得られた近似式による算定値の相関図。
 B : 実測値と算定値の誤差とそのばらつき。

を評価する指標であることに留意しなくてはならないことはあらためて言うまでもない。

左室時変エラストランス曲線の後負荷依存性

本研究の当初では、一心拍の長さで Ees で規格化した左室時変エラストランスは一定であるとの過去の複数の報告^{3,6)}から、文献のデータを解析し、定数 k は一定でその値は 0.65 であろうと考え、臨床例の測定値を集積した⁷⁾。しかし、本研究の結果に示されたように、定数 k は Ees, Ea, Ees/Ea の変化に応じて変化した。そこで、定数 k を 0.65 にて一定であると仮定することの適否を検討すると、Ees/Ea の正常値と考えられる $1 < Ees/Ea < 2$ の範囲で実測した定数 k の平均値と標準偏差は 0.62 ± 0.09 であった。また、実験的に得られた定数 k の算定式である等式 4 から、 $1 < Ees/Ea < 2$ に対応する定数 k の範囲は、 $0.50 < k < 0.75$ と計算された。以上より、Ees/Ea が正常範囲であれば、定数 k は、0.65 と近似して Ees/Ea を算定して構わないと考える。一方、本研究では、定数 k は Ees/Ea に応じて変化する (等式 4) と考えて検討を重ねたが、より精度の高い Ees/Ea 算定のために、より精度の高い定数 k の近似式を求めることも重要であると考ええる。

本方法の限界

本研究で開発された Ees/Ea の新しい算定方法は、正常範囲で高い精度を持っているが、異常値を示した場合、その異常の程度は正確に把握することはできない。しかし、異常値を示した場合や、虚数解を得た場合は、左心室-大動脈カップリングが適切でないと判断し、精査・加療しなくてはならないと考える。

本研究では、Pad/Pes に大動脈圧を使用した、臨床応用にのぞんだ場合、橈骨動脈等末梢動脈圧を使用することになる。収縮期血圧に比較して Pad や Pes の値は中枢圧と末梢圧で較差は少なく、ここでは比を使用するのでなお差が少なくなると考える。しかし、その誤差の程度は確認していないので、今後この圧較差の問題を検討する必要がある。また、あらためて言うまでもないが、大動脈弁狭窄症など、左室内圧と大動脈圧に大きな較差のある場合は、本方法は使用できない。

本方法では、左室拡張期内圧を 0 と仮定しているので、この仮定が成り立たない症例では、その算定精度は確認されていない。同様に、左室収縮期時変エラストランス曲線が、2 直線で近似できな

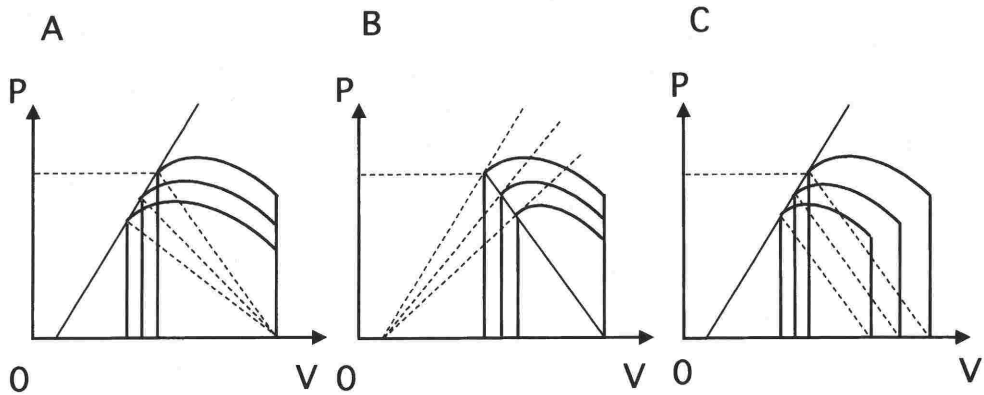


図8 Ees/Ea と動脈血圧の関係

収縮末期圧の決定因子を大動脈エラストランス (Ea) と左心室収縮末期エラストランス (Ees) および左心室拡張末期容量として考察した結果を図示する。A: Ea のみが変化した場合の概念図。Ees/Ea も大きく変化して血圧が変動する。B: Ees のみが変化した場合の概念図。Ea のみが変化した場合と同じく、Ees/Ea も変化して血圧も変動する。C: 前負荷である拡張末期容量のみが変化した場合の概念図。Ees/Ea は変化しないで血圧が変動する。換言すれば、前負荷が変化した場合その変化に応じて Ees と Ea が同程度に調節されれば、結果的に血圧も Ees/Ea も維持される場合があり得る。

い場合についても今後の検討が必要である。

最後に、図8に示したように、 E_{es}/E_a は、左心室と大動脈の結合状態を表すもので、左心室収縮能や後負荷が変化したときは敏感に反応するが、循環動態を決定するもう一つの重要な因子である前負荷についてはその感度がやや鈍ると考える。理論的には、前負荷が減少しても、自律的に心収縮能が増加し、同程度に後負荷も増加して、結果として E_{es}/E_a も平均動脈血圧も変化しない場合が考えられる。

ま と め

本研究により、左室の容積の測定や、複数の内圧-容積関係のループを描くための前負荷を変化させる処置など、侵襲的で煩雑な操作をしないで、一心拍の収縮期時相解析 (PEP/ET) と圧 (Pad/Pes) の測定値から E_{es}/E_a が算定できることが示された。

文 献

- 1) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al : Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 245 : H773-H780, 1983
- 2) Takeuchi M, Igarashi Y, Tomimoto S, et al : Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle. *Circulation* 83 : 202-212, 1991
- 3) Senzaki H, Chen CH, Kass DA : Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 94 : 2497-2506, 1996
- 4) Burkhoff D, Sagawa K : Ventricular efficiency predicted by an analytic model. *Am J Physiol* 250 : R1021-R1027, 1986
- 5) Sugimachi M, Sunagawa K : Optimal afterload that maximizes external work and optimal heart that minimizes O_2 consumption. In: Maruyama Y, Hori M, Janicki JS eds, *Cardiac-Vascular Remodeling and Functional Interaction*, Tokyo, Springer-Verlag, 1997, pp.189-202
- 6) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA : Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32 : 314-322, 1973
- 7) Hayashi K, Shigemi K, Tanaka Y : Clinical monitoring of vascular arterial coupling as a new index for the cardiovascular condition based on left ventricular time-varying elastance. *Circ Cont* 19 : 529-537, 1998