

特 集

心不全の制御：
急性心不全と慢性心不全の治療戦略杉 町 勝*, 上 村 和 紀*, 神 谷 厚 範*
清 水 秀 二****, 宍 戸 稔 聡*

はじめに

循環器系の最適な制御は、生体内の恒常性維持に極めて重要である。そのために生体自身にも数多くの制御調節系が存在して恒常性維持に関与している。しかしながら循環器系の疾患では、生体による制御が破綻し、あるいは異常化して最適な制御を行うことができない。異常な制御が持続することは逆に循環器系に過度の負荷をかけ、悪循環を形成して最終的には生存期間の減少をもたらしている。そのため、人工的な手段により異常な制御を正常化する(再制御する)ことは循環器系疾患の重要な治療手段のひとつである。

本稿では、近年我々が開発した、急性および慢性心不全の各々に対する再制御による治療戦略について概説する。急性心不全と慢性心不全では制御の目標が全く異なるために別項にて治療戦略を述べる。急性心不全においては短期的な循環動態の正常化を主目標にするのに対し、慢性心不全では過度の交感神経刺激を抑制して心臓を保護することを主目標とする。

急性心不全の制御

急性心不全治療の主たる目標は循環動態の正常化であり、これまでもこれを目指して薬剤治療を行ってきた。しかしながら生命維持に最低限必要な循環動態の条件は単一ではないこと、測定した異常な循環動態変数(数値)を直接に治療薬剤の投

与量(数値)に定量的に結びつけることができなかったことから、経験的要素を加味し試行錯誤により循環動態を徐々に安定化させていた。

我々は生命維持に必要な循環動態は血圧、心拍出量、左心房圧の3つであると考え、これらを同時に定量的に制御(正常化)する方法を開発した。制御は迅速、安定で精度のいいものをめざした。この制御方法は実際的にはコンピュータ自動制御による循環動態管理を実現させることになった(図1)。

循環生理学にもとづく循環器系の包括的モデル化

生命維持のためには3つの循環動態変数を正常化する必要があるが、これは工学的にも容易な制御ではない。3つの循環動態変数(入力)を正常化するために最低限3種類の循環器系作動薬の投与(出力)が必要である。しかしながら各作動薬が循環動態変数のすべてに影響する(循環器系作動薬の主たる作用機序と循環動態変数が直接に1対1に対応しない)ことが制御を困難にする。3つの入力と3つの出力の組み合わせを制御する3×3の複雑な制御が必要であるからである。

そこで我々は循環動態の測定値(変数)を作動薬の作用機序に直接に関係する循環器系の特性に翻訳することで、3×3の複雑な制御を3つの独立した制御に置き換えることを試みた。そのためには我々は循環生理学の知識に基づき、循環器系の包括的モデル化を行うことが必要であった。ここで循環器系の特性とは他に影響されることなく、それ自身の変化のみによって変化する指標を表わす。以下で明らかになるが特性の例としては血管抵抗、

*国立循環器病センター研究所・先進医工学センター・
循環動態機能部

**医療機器センター

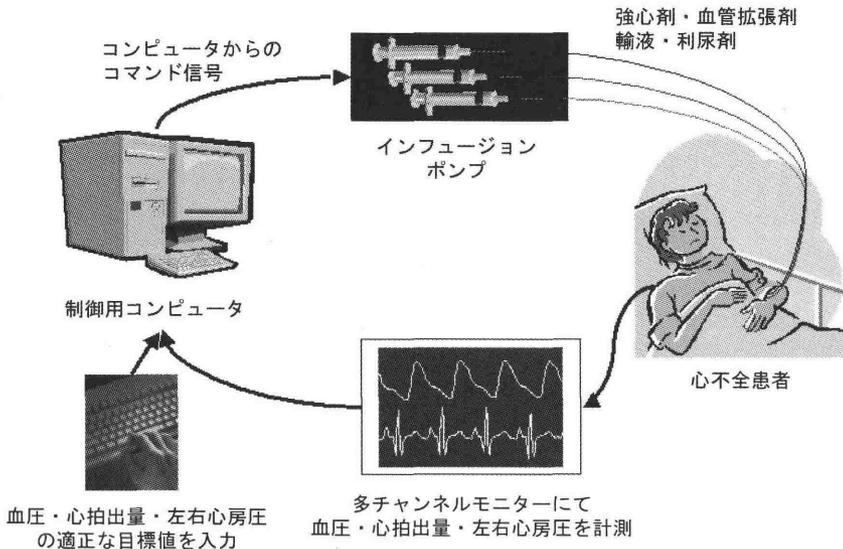


図1 急性心不全に対するコンピュータ自動制御による循環動態管理の概念

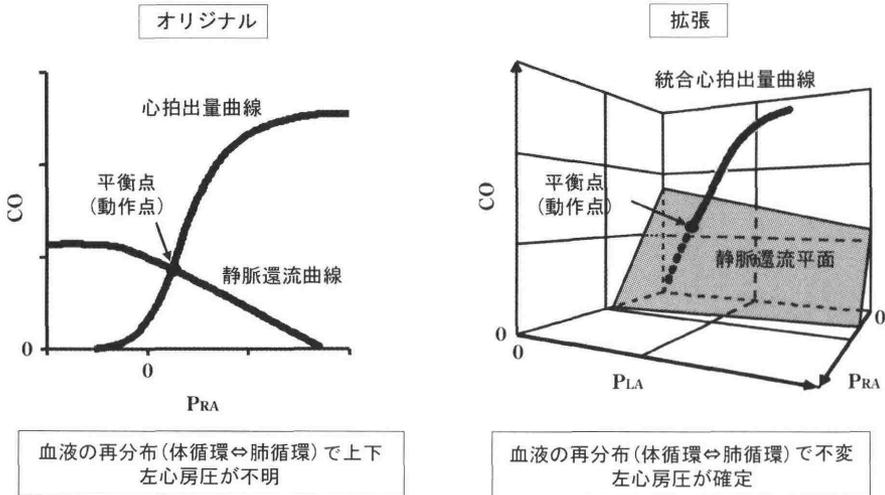


図2 オリジナルの Guyton 循環平衡モデルと筆者らによる拡張モデル

心室エラストランス、有効循環血液量などが挙げられる。一方、血圧、心拍出量、左心房圧などはいずれも特性ではない。

循環器系の包括的モデル化はすでに Guyton により試みられている。彼は循環器系を心肺コンパートメントと体血管系の2つに分け、これらを各々右心房圧と心拍出量の関係で記述した(図2左)。心肺コンパートメントは前負荷である右心房圧の増加により心拍出量を増加させる(心拍出量曲線, Frank-Starling 特性)。一方、上流圧である右心房圧が増加すると体血管系から還流する静脈還流は減少する(静脈還流曲線)。循環平衡(動作点)はこれ

らの曲線の交点で決まる。

しかしながら心筋梗塞などの左心を主体とする心不全では体循環系から肺循環系に血液の再分布が起こり、(全身有効循環血液量が不変にも拘らず)体循環系の静脈還流曲線は上下に移動する。また左心不全で重要な治療対象である左心房圧は直接に求めることはできない。そこで筆者らの研究室では左心房圧軸を追加した3次元空間内での循環器系モデルの拡張を行った(図2右)¹²⁾。

拡張モデルでは血管系の特性は静脈還流平面で表わされ、(全身有効循環血液量が不変であれば)肺・体血管系間で血液の再分布があっても同一平

面内で表わされる。イヌを用いた動物実験の結果、静脈還流平面は全身血液量の多寡によって上下に平行移動し、その傾きは個体間、個体内の条件等によってあまり変化しないことが明らかになった。

一方、心拍出量曲線は(定常状態では両拍出量は一致するため)右心房圧に対する右室拍出量、左心房圧に対する左室拍出量の関係を統合的に表わす 1 つの曲線で表現することができる。拡張末期圧容積関係を指数関数で近似すると心拍出量曲線は対数関数で表わされ、実験的にも確認された(図3)。またポンプ機能の良否は対数関数の係数(心拍出量曲線の傾き)により主として表わされることが明らかとなった。

以上のことから Swan-Ganz カテーテルなどで心拍出量、両心房圧、動脈圧を測定すれば両心の心拍出量曲線の傾き(ポンプ機能)、有効循環血液量(肺+体血管系)、体血管抵抗を知ることができる。これらはいずれも循環器系の特性と考えられる。このことを用い、次項で説明する自動治療では、左心ポンプ機能、有効循環血液量、体血管抵抗を制御することにより心拍出量、左心房圧、動脈圧を目標値に達することができた。

血行動態の自動治療

図4は包括的循環器系モデルを用いた血行動態の自動治療の枠組みを図示したものである。すでに述べたように心拍出量、左心房圧、動脈圧(血行動態)を直接制御するのではなく、循環器系モデルを用いこれらを左心ポンプ機能、有効循環血液量、体血管抵抗(特性)に変換し、これらを各々ドブタミン、輸液・フロセミド、ニトロプルシドで目標値へ向け制御した。制御には古典的な PI 制御および非線形制御を用いた。結果的に特性が正常化することによって血行動態も正常化した。

自動治療の実験は左冠動脈主幹部よりガラス微粒子を注入して作成した虚血性急性心不全のイヌを用いて行った。微粒子塞栓により心拍出量は正常時の 60% に低下し、左心房圧は 18mmHg 程度に増加した。動脈圧は軽度低下した。これらから計算した特性は、左心ポンプ機能が 1/3 に低下し、体血管抵抗が 30% 増加した。有効循環血液量はほとんど変化しなかった。

代表的な 1 例での自動治療経過を図5に示す。治療開始間もなくよりドブタミン、ニトロプルシド、デキストラン輸液の最適量が時々刻々計算さ

$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + E_a} (V_{ed} - V_0)$$

$$CO = \frac{1}{(R/E_{es} + 1/HR)} (V_{ed} - V_0)$$

$$CO = \frac{1}{E_{ed} (R/E_{es} + 1/HR)} [\log(P_A - P_0) + E_{ed} (V_u - V_0)]$$

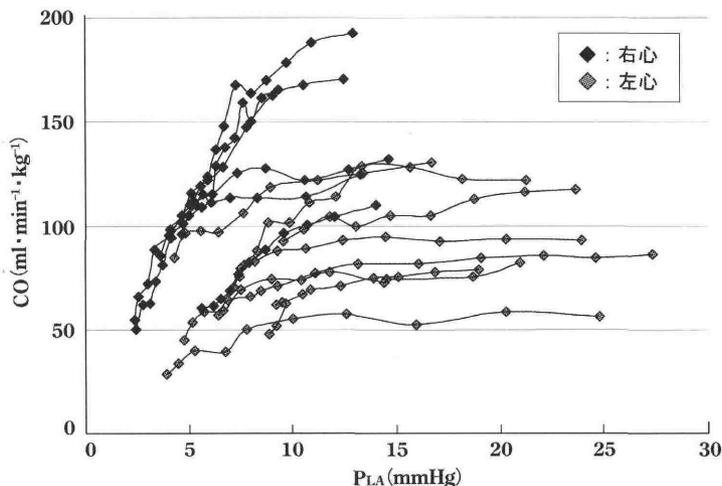


図3 統合心拍出量曲線の対数関数近似(上: 理論的解析, 下: イヌ実験)

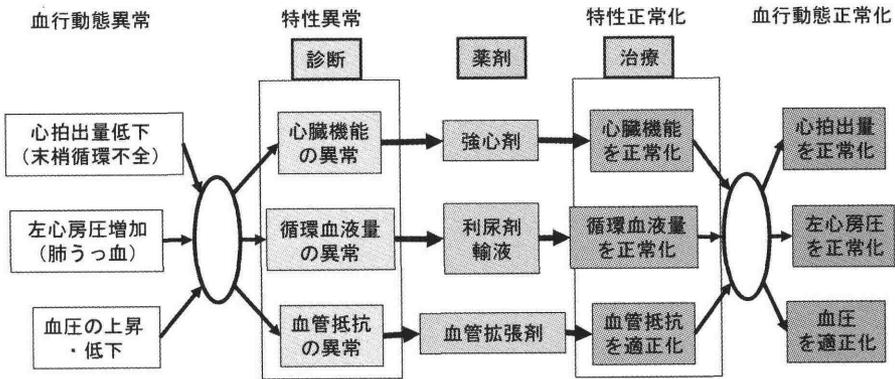


図4 包括的循環器系モデルを用いた血行動態自動治療の枠組み

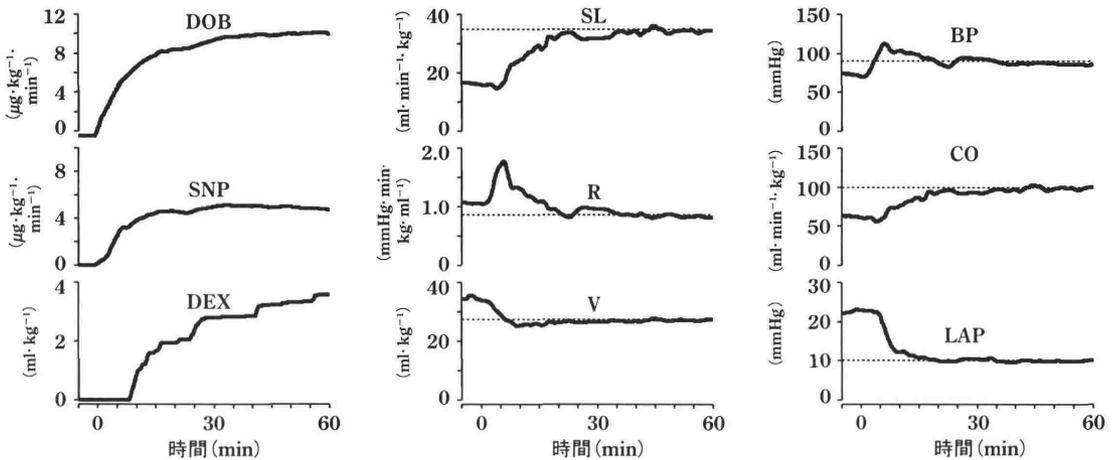


図5 イヌ虚血性急性心不全における血行動態自動治療の一例

DOB=ドブタミン, SNP=ニトロプルシド, DEX=デキストラン輸液, SL=左心ポンプ機能, R=体血管抵抗, V=有効循環血液量, BP=動脈圧, CO=心拍出量, LAP=左心房圧

れ同時に投与された。その結果、循環器系モデルの特性値はいずれもほぼ30分以内に目標値に達した。さらに、血行動態も30分以内に目標値に達した。特に左心房圧は15分、心拍出量は20分程度で目標値に達し、制御の迅速さ、精度(目標値まで達する)、安定性(大きな振動がない)のいずれにおいても満足すべき結果を得た。また困難が予想された3変数の目標への同時制御も可能であった。同様の結果は12例すべてで得られた(図6)³⁾。

慢性心不全の制御

慢性心不全の治療では全身循環の維持よりも過度の交感神経刺激を抑制して心臓を保護することが必要である。実際、心不全の慢性化過程において交感神経刺激、体液貯留などにより安静時血行動態は是正されている。しかしながら過度の交感

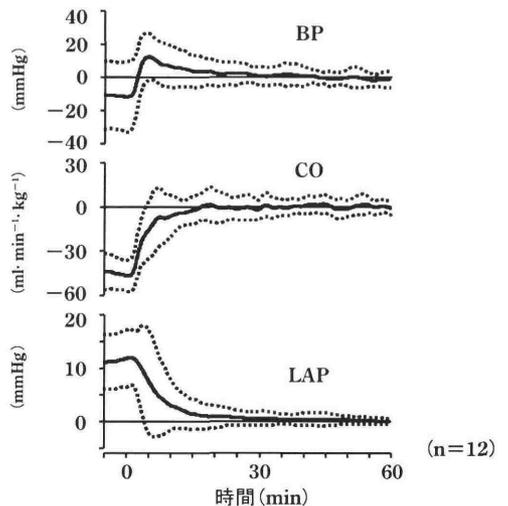


図6

12例における血行動態自動治療の結果、動脈圧、心拍出量、左心房圧の変化は目標値からの偏差で示す。(n=12)

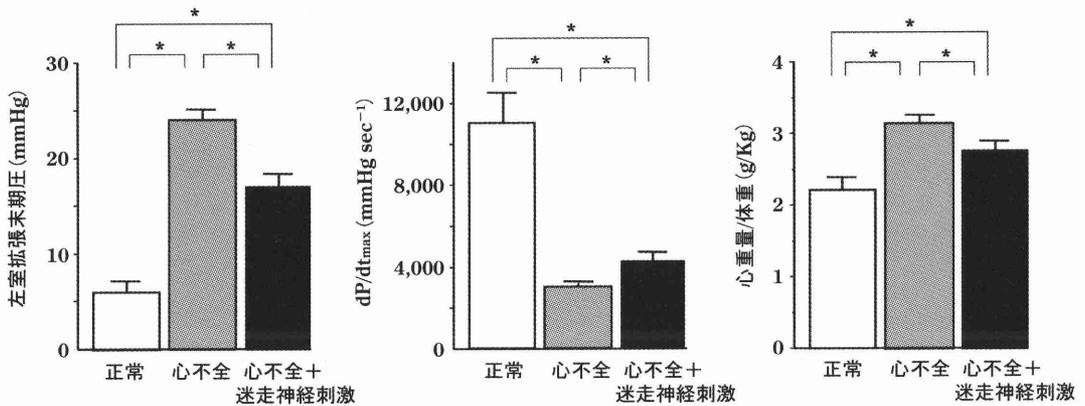


図7 慢性心不全ラット(心筋梗塞後)における長期迷走神経刺激の心保護効果

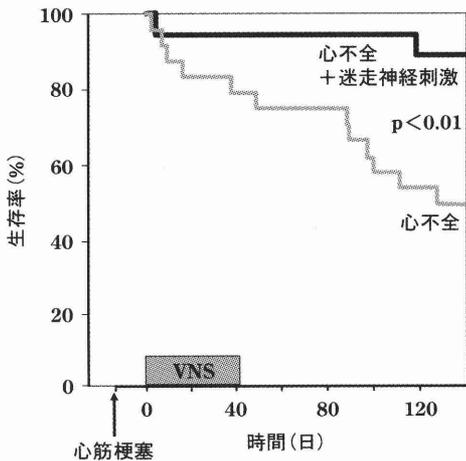


図8 慢性心不全ラットにおける迷走神経刺激の生存率に対する効果

神経刺激や体液貯留は心臓に過度の負荷をかけ、心臓リモデリングをとおして悪循環へと陥っている。もし交感神経緊張の是正により悪循環を脱することが可能であれば、慢性心不全治療に新たな可能性がもたらされる。

我々は広範な心筋梗塞をラットに作成し、心筋梗塞後慢性心不全ラットに迷走神経の電気刺激を行うことで交感神経緊張の悪循環を断つことができるかどうか検討した。その結果、左室充満圧の増加、収縮性の低下、心肥大(リモデリング)が抑制され、生存率も劇的に改善した(図7, 8)。

まとめ

急性心不全と慢性心不全では目標は異なるものの、いずれも再制御による治療が有効である。制御方法の開発によりさらに新しい治療目標の検討や個人別の適応的制御が可能となるものと考えられる。

文献

- 1) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 2) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, et al: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H301-7.
- 3) Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, et al: Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1278-86.
- 4) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.