

特 集

包括的循環平衡モデルの開発とその有用性

上 村 和 紀*, 杉 町 勝*, 砂 川 賢 二**

はじめに

急性心筋梗塞や心臓外科手術後にみられる重症急性心不全において、血圧・心拍出量・左心室充満圧は予後規定因子として重要である。実際の循環不全管理においては、これらの血行動態指標の正常化を目的として輸液・心臓血管作動薬の投与・循環補助装置の導入などが図られる。この際、治療によりもたらされる血行動態を正確に予測していくことは必要不可欠であり、患者の予後改善にもつながる。このような背景から、包括的な血行動態解析の枠組みが求められていた。

古典的な血行動態解析の枠組みとして、Guytonら¹⁾が提唱した循環平衡理論がある。Guytonらは全循環を心肺部と体循環部の2区画に分け、それぞれの区画を、右心房圧と心拍出量、および右心房圧と静脈還流量の関係で特性化した(図1)。心肺部の充填圧である右心房圧が上昇すると心拍出量は増加する(فرانク-スターリング関係)。この関係を表わした曲線を心拍出量曲線と呼ぶ。一方、体循環部からの静脈還流量は右心房圧が上昇すると減少する。この関係を表わした曲線を静脈還流曲線と呼ぶ。体循環部と心肺部の特性を表わすこれら2曲線の交点(図1, 循環平衡点)で右心房圧と心拍出量が決定される。この概念は、生体の心拍出量制御機構を把握するうえで極めて有用であった。

しかしGuytonらの古典的循環平衡理論では、臨床において遭遇する選択的左心あるいは右心不全における血行動態を解析することはできない。これらの病態では、肺循環と体循環の間で血液移動

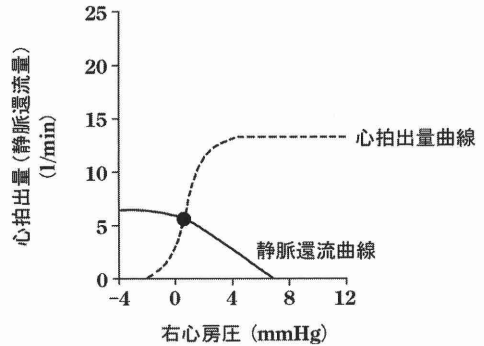


図1 Guytonの循環平衡理論

心拍出量曲線と静脈還流曲線の交点(循環平衡点)から心拍出量・右心房圧が決定される。

が起こるが、体循環の静脈還流曲線のみではこの移動を解析できない。また当然ながら、古典的循環平衡理論では左心充満圧(左心房圧)の予測を行うことはできなかった。この問題を克服するべくSunagawaらはGuytonの循環平衡理論を拡張した^{2,3)}。Sunagawaの理論では全循環を、左右心を統合した心臓部と、体循環・肺循環を統合した全血管部に分割する。ここでは心臓部の心拍出能と、全血管部の前負荷特性を、心拍出量(静脈還流量)、左心房圧、右心房圧の3次元座標軸上で解析する(図2)。前者は統合心拍出量曲線で、後者は静脈還流平面として表わすことができる。この曲線と平面の交点で個体の心拍出量、左心房圧、右心房圧が決定される。静脈還流平面は、Guytonらの静脈還流曲線を3次元座標上に展開したものであり、心機能とは独立した、全血管部固有の前負荷特性を表わしたものである。

Sunagawaの理論は妥当であり、全循環の統合的解析を可能にできることから臨床における高い有用性が期待されていた。しかしながら動物実験による理論の検証はなされておらず、また臨床応用の

*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

**九州大学大学院医学研究院循環器内科

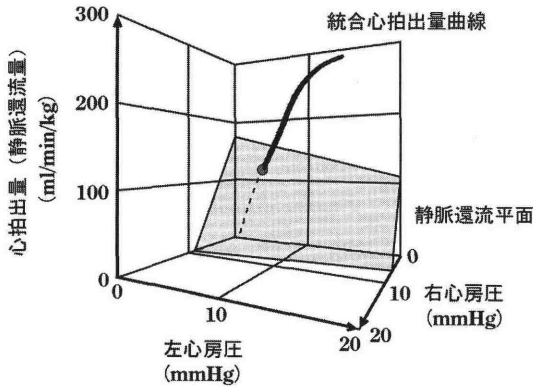


図2 Sunagawa の循環平衡理論

統合心拍出量曲線と静脈還流平面の交点から心拍出量・左右心房圧が決定される(文献4)より改変引用。

具体的な方法も確立されていなかった^{2,3)}。

今回我々は、Sunagawa の理論を基盤にし、様々な循環不全状態において血行動態を正確に予測しうる包括的循環平衡モデルを開発した⁴⁾。本稿では、モデルを構成する静脈還流平面および統合心拍出量曲線の基盤理論、動物実験による理論の妥当性検証、臨床応用の具体的な方法について概説する。

静脈還流平面

A. 静脈還流平面の基盤理論

体循環を血管抵抗と血管容量が分布するシステムとしてモデル化する。体循環の負荷血液量*を V_s 、体循環からの静脈還流量を CO_v 、右心房圧を P_{RA} とするとこれらの関係は

$$V_s = CO_v C_s R_{vs} + P_{RA} C_s \dots\dots\dots ①$$

と表わされる。ここで C_s は体循環の総コンプライアンス、 R_{vs} は体循環の静脈還流に対する抵抗である。同様に肺循環も

$$V_p = CO_v C_p R_{vp} + P_{LA} C_p \dots\dots\dots ②$$

と表わされる。ここで肺循環の負荷血液量を V_p 、左心房圧を P_{LA} 、総コンプライアンスを C_p 、静脈還流に対する抵抗を R_{vp} とする。

全循環の負荷血液量 $V_T (=V_s + V_p)$ が一定であるとき、①と②から

$$CO_v = V_T / W - (G_s P_{RA} + G_p P_{LA}) \dots\dots\dots ③$$

と表わされる。ここで $W = C_s R_{vs} + C_p R_{vp}$ 、 $G_s = C_s / W$ 、 $G_p = C_p / W$ である。この式から、静脈還流量と左心房圧、右心房圧は線形相関し、3次元座標上ではひとつの平面上で関係づけられることがわ

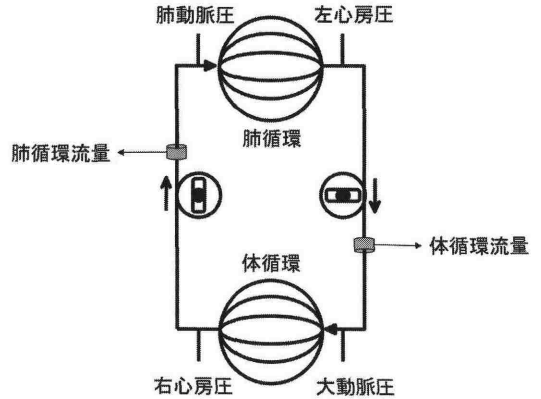


図3 静脈還流平面を検証するための実験回路

かる。全血管部の前負荷特性はこの平面、すなわち静脈還流平面で表わすことができると考えられた^{2~4)}。

*負荷血液量とは：心拍動が停止した動物では動脈圧および静脈圧は等しくなるが、このとき血管から血液を徐々に引き抜いていくと、血管内血液量が0になる前に圧は0mmHgになる。これは、全身の血管内腔は、それ自体がある容量を有していることによっている。この血管内腔以下の血液量では血管内圧を生じない。内腔自体の容量に相当する血液量は圧負荷を生じないのでこれを無負荷血液量(Unstressed blood volume)という。この無負荷血液量に上積みして血液を戻していくと圧が生じてくる。この上積みされた血液量を負荷血液量(Stressed blood volume)という。このように血管内血液量は負荷血液量と無負荷血液量にわけて考えることができる。

B. 動物実験による静脈還流平面理論の妥当性評価

実験は麻酔開胸犬7頭にて行った⁴⁾。交感神経活動を一定にするため、左右の迷走神経・大動脈減圧神経を切断し、頸動脈洞は体循環から分離したのち120mmHgの一定圧を持続的に印加した。図3のように心臓をポンプで代替する体外循環回路を作成した。両循環の流量(つまり静脈還流量： CO_v)は、二つのポンプの流量を平衡させ、40~100ml/min/kgの範囲で変化させた。また、両ポンプ流量を一時的に不均衡させることで血液を両循環で再分布させ、右心房圧(2.91~5.97mmHg)、左心房圧(2.69~12.94mmHg)を様々に変化させた。

このようにして、典型例において6時点で得ら

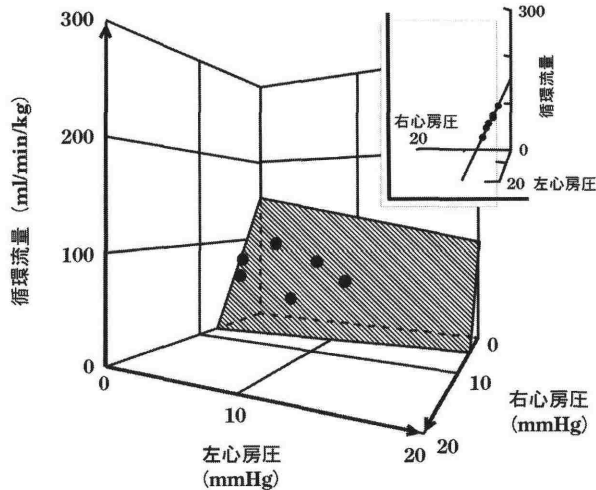


図4 典型例における静脈還流量と左右心房圧の関係

3次元座標にプロットされた6点の静脈還流量と左右心房圧の関係は式④の1次式で良好に近似できる。式④は図中の平面(静脈還流平面)で示される。挿入画は、平面を平行方向から俯瞰した図で、6点が平面上に位置しているのがわかる。(文献4)より改変引用)

れた(右心房圧, 左心房圧, 循環流量)を3次元座標軸上にプロットした(図4)。この6点の右心房圧, 左心房圧, 循環流量を重回帰分析を行うとこれらは以下のように良好に線形相関した。

$$CO_V = 191.5 - 20.99P_{RA} - 4.04P_{LA}, R^2 = 0.97, \\ SEE = 3.7 \text{ ml/min/kg} \dots\dots\dots \textcircled{4}$$

式④を式③に対応させると $V_T/W = 191.5 \text{ ml/min/kg}$, $G_S = 20.99 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $G_P = 4.04 \text{ ml/min/kg/mmHg}$ となる。

図4の平面はこの式④を表わしたものである。各測定点と平面の関係を検討するために、この平面に平行な方向から6点を俯瞰したものを、図4右上の挿入画に示す。6点の循環流量, 左右の心房圧は比較的広範囲に分散しているにも拘らず、6点はこの平面上に一致して存在していた。

7例全例で同様に右心房圧, 左心房圧, 循環流量は式③のように線形相関していた。線形回帰の結果を平均すると、 $V_T/W = 178.7 \pm 22.2 \text{ ml/min/kg}$, $G_S = 19.61 \pm 2.32 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $G_P = 3.49 \pm 0.61 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $R^2 = 0.97$, $SEE = 3.4 \pm 2.6 \text{ ml/min/kg}$ であった。

輸血・脱血により V_T を増減させ1個体において複数の静脈還流平面を求めた。 V_T の変化によって、 G_S と G_P に有意な変化はなかった。 V_T の増減に伴い、平面は傾きを変えず平行移動したと言える。既知の輸血・脱血量と V_T/W 変化量から $W = 0.129$

$\pm 0.051 \text{ min}$ が得られた。

以上から、全血管部の静脈還流特性は式③で表わされる静脈還流平面で、全負荷血液量 V_T が与えられればその3個の独立変数(G_S , G_P , W)により一意に特性化しえることが実験的に示された³⁾。

G_S , G_P , W は個体間でのばらつきが比較的小かったため、異なる個体においても、平均的な値($G_S = 19.61 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $G_P = 3.49 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $W = 0.129 \text{ min}$)をとると仮定した。すると式③より、ある1時点の心拍出量・左心房圧・右心房圧が得られれば全負荷血液量が逆算できる。よってこの時点からの輸血・脱血量があらかじめわかっているならば全負荷血液量の推移がわかるので静脈還流平面の動きも予測できる。このようにして予測された静脈還流平面と、実測された統合心拍出量曲線の交点は実測の心拍出量・左心房圧・右心房圧を高い精度で予測しえた(図5)⁴⁾。

これらの結果をまとめると以下ようになる。全血管部の前負荷能は以下の式で規定される標準的な静脈還流平面で特性化できる。

静脈還流平面：

$$CO_V = V_T/0.129 - 19.61P_{RA} - 3.49P_{LA} \dots\dots\dots \textcircled{5}$$

この標準静脈還流平面の式と一組の心拍出量・左右心房圧から V_T を逆算することにより、ある個体の静脈還流平面を高い精度で推定できる。

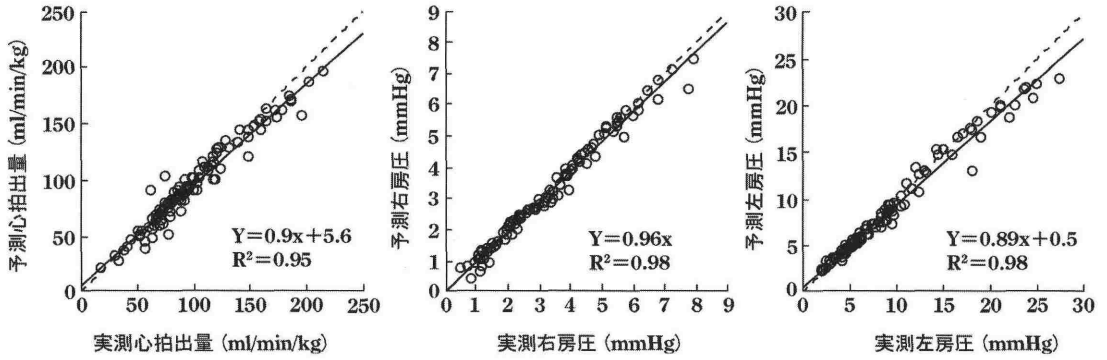


図5 心拍出量・左右心房圧の予測

推定された静脈還流平面と、実測された統合心拍出量曲線の交点から予測された心拍出量・左右心房圧は実測値と良好に一致していた。(文献4)より改変引用)

統合心拍出量曲線

A. 統合心拍出量曲線の基盤理論

図2の統合心拍出量曲線は、左右心室の心拍出量曲線からなっている。左右心室のいずれにしても、心拍出量(CO)と心房圧(P_{At})の関係を示す心拍出量曲線は以下のような対数関数にてモデル化できる⁵⁾。

$$CO = E_{es} / [k \cdot (E_{es} / HR + R)] \times [\ln(P_{At} + A) + B] \quad \text{⑥}$$

ここで E_{es} は心室収縮末期弾性率で心室固有の収縮能、k は拡張末期圧容積関係における硬度定数で心室固有の硬さを表わす。HR は心拍数、R は血管抵抗を示す。また A と B は、心室拡張末期圧と心房圧の関係、拡張末期圧容積関係により決定される定数である。

R までの定数を D としてひとつにくくと式⑥は

$$CO = D \times [\ln(P_{At} + A) + B] \quad \text{⑦}$$

と簡単になる。D は心室の収縮能、拡張能、心拍数、末梢血管抵抗により決定され、異なる患者間で、また一人の患者においても時々刻々様々に変化する。D は式⑦の対数関数の傾き(つまり心拍出量曲線の傾き)を決定しており心室の血液拍出能力を総合的に表わす指標となる。全心臓部の心拍出能は、式⑦で表わされる左心と右心の心拍出量曲線からなる統合心拍出量曲線で表わすことができると考えられた⁵⁾。

B. 動物実験による統合心拍出量曲線理論の

妥当性評価

実験は麻酔開胸犬7頭にて行った⁵⁾。前述の静脈

還流平面-B.と同様に、左右の迷走神経・大動脈減圧神経を切断し、頸動脈洞は体循環から分離したのち120mmHgの一定圧を持続的に印加した。左心房圧、右心房圧、大動脈圧を計測した。心拍出量は上行大動脈に装着した超音波血流計にて計測した。低分子デキストラン250mlを点滴し全負荷血液量を増加させた後、2ml/kgずつ段階的に脱血していき心拍出量曲線を実測した。1頭の犬で、各段階の心拍出量と左右心房圧をプロットすると図6のようになった。

この犬で、心拍出量と右心房圧の関係は以下の対数関数に近似できた。

$$CO = 112.7[\ln(P_{RA} - 1.39) + 0.19], \quad R^2 = 0.98, \quad SEE = 5.5 \text{ ml/min/kg} \quad \text{⑧}$$

心拍出量と左心房圧の関係も同様に以下の対数関数に近似できた。

$$CO = 66.7[\ln(P_{LA} - 2.08) + 0.1], \quad R^2 = 0.98, \quad SEE = 5.9 \text{ ml/min/kg} \quad \text{⑨}$$

図6中の実線は式⑧と⑨で表わされる対数関数を示しているが、心拍出量と左右心房圧のプロットにはほぼ重なっている。つまり心拍出量と左右心房圧の関係は、式⑦で示された対数関数に高い精度で近似しえることがわかる。この例で式⑦の定数は、D_R=112.7, A_R=-1.39, B_R=0.19, D_L=66.7, A_L=-2.08, B_L=0.1となる。

式⑦の定数AとBは、定数Dに比較し個体間のばらつきは少ないと考えられる。よってAとBは個体間でも一定と仮定し、標準値をあらかじめ実験的に求めておけば、心拍出量曲線はDを求めるだけで推定可能になる。図6の場合と同様にして

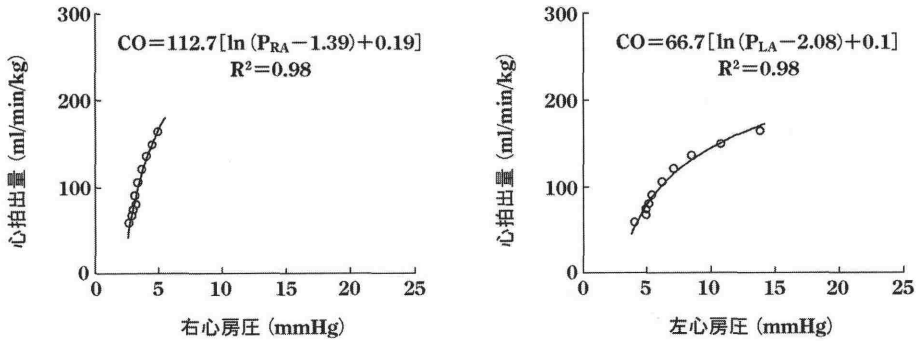


図6 典型例における心拍出量と左右心房圧の関係
これらの関係は式⑧と⑨の対数関数で良好に近似できた。(文献5)より改変引用)

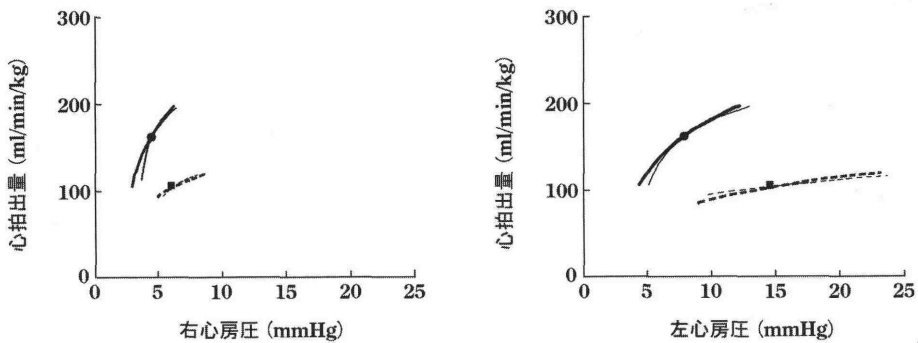


図7 正常時および左心不全時の心拍出量曲線
●：正常時の基準血行動態；■：左心不全時の基準血行動態。基準血行動態から推定された心拍出量曲線は正常時(太実線)，左心不全時(太点線)とも，計測された正常時(細実線)あるいは左心不全時(細点線)の心拍出量曲線に良好に一致していた。

得られた，全7頭におけるAR, BRおよびAL, BLの平均値から，標準値をAR=-2.13, BR=1.90, AL=-2.03, BL=0.80と規定した。

一頭の犬において，脱血量が約半分の段階の心拍出量・左右心房圧を基準血行動態とした。この基準血行動態と標準値のAR, BRおよびAL, BLを用いDRとDLを逆算し，左右の心拍出量曲線を推定した。図7は，このようにして推定された心拍出量曲線と，実際に計測された心拍出量曲線の関係を示している。推定された曲線は計測された曲線とほぼ重なっており，高い精度でこの犬の心拍出量曲線を推定できていることがわかる。

全7頭にて，このようにして推定した心拍出量曲線上の心拍出量と，実測された心拍出量を比較した。右心拍出量曲線($y=x+2.6, R^2=0.85$)，および左心拍出量曲線($y=0.95x+7.2, R^2=0.89$)のいずれにおいても，推定心拍出量と実測心拍出量

は良好に一致していた。

これらの結果をまとめると以下のようになる。左右の心拍出量曲線は式⑦で示されたA, B, Dの3個のパラメータで規定される対数関数で表わすことができる。3個のパラメータのうち左右心機能を示すD以外の2個のパラメータについては標準化でき，心臓部の心拍出能は以下の対数関数で規定される標準的心拍出量曲線で表わされる。

右心拍出量曲線：

$$CO = DR \times [\ln(P_{RA} - 2.13) + 1.9] \dots\dots\dots \textcircled{10}$$

左心拍出量曲線：

$$CO = DL \times [\ln(P_{LA} - 2.03) + 0.8] \dots\dots\dots \textcircled{11}$$

この対数関数と一組の心拍出量・左右心房圧から左右の心拍出能DRとDLを逆算することにより，ある個体の左右心室の心拍出量曲線を高い精度で推定できる，つまり統合心拍出量曲線を高い精度で推定できる⁵⁾。

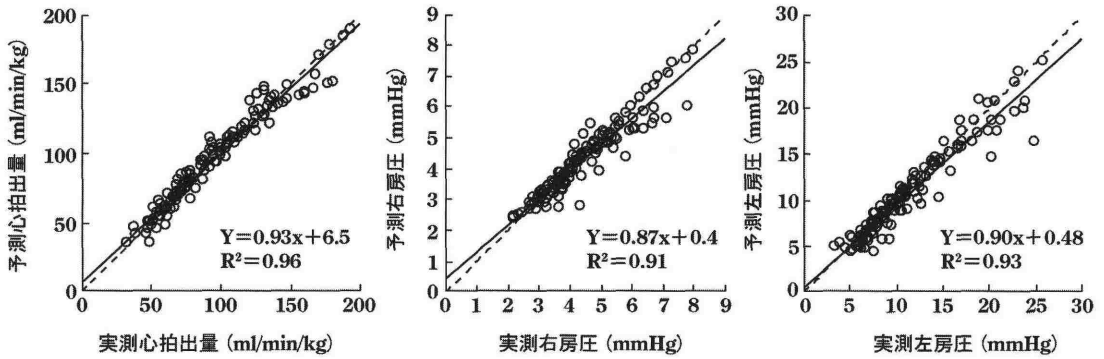


図8 心拍出量・左右心房圧の予測

基準血行動態から静脈還流平面と統合心拍出量曲線を推定し、それらの交点から心拍出量・左右心房圧を予測。予測された心拍出量・左右心房圧は実測値と良好に一致していた。(文献5)より改変引用)

静脈還流平面と統合心拍出量曲線の交点から血行動態を予測する一モデルの臨床応用へー

これまで述べたように、体循環と肺循環を統合した全血管部の前負荷能は、式⑤で示される静脈還流平面で特性化され、左心室と右心室を統合した心拍出能は式⑩と⑪で示される統合心拍出量曲線で特性化される。そしてこれら平面と曲線の交点で心拍出量・左右心房圧が決定される。

静脈還流平面と統合心拍出量曲線は一組の心拍出量・左右心房圧から、その全体を推定することが可能である。そこでこのようにして推定された平面と曲線を用い、逆に心拍出量・左右心房圧が前方向視的に予測できるかを検討した。

麻酔開胸犬8頭においてある基準の心拍出量・左右心房圧からその個体の V_T , D_R , D_L を算出した。輸血と脱血によって負荷血液量を段階的に大幅に変えた。輸血・脱血の血液量は既知なので各段階の V_T は算出され、静脈還流平面がどのように平行移動したかがわかる。 D_R , D_L から、統合心拍出量曲線がわかる。このように推定された平面と曲線を用い、各段階で、それらの交点から心拍出量・左右心房圧を予測した。正常心機能時と左心不全状態で検討したが、図8に示すように、心拍出量・左右心房圧を広範囲にわたり、極めて高い精度で予測可能であった⁵⁾。

臨床において、輸液量の設定などは多分に経験に頼っている部分があるが、我々のモデルを応用

すれば、最適な輸液量の設定が可能になる。過剰輸液により肺水腫や浮腫を来たすというような危険性も回避できると期待される。

最後に

我々が開発した包括的循環平衡モデルは全循環系を包含しており、各構成要素(左心, 右心, 体循環, 肺循環)が血行動態形成にどのように寄与しているかを統合的に解析することを可能にする。また単なる血行動態の解析のみならず、血行動態推移の予測も可能にする。臨床的にも有用なモデルと考えられる。

文 献

- 1) Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35: 123-9.
- 2) Sagawa K, Maughan WL, Suga H, et al: *Cardiac Contraction and Pressure-Volume Relationship*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press; 1988. p.232-98.
- 3) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984; 12: 163-89.
- 4) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 5) 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.