

特集

心臓機能と循環の統合的理解の進歩—コンピュータ制御が可能になった血行動態と心臓エネルギー代謝

上村和紀*, 杉町 勝*, 砂川賢二**

はじめに

周術期・心疾患急性期の循環管理において、厳格な血行動態モニター、血行動態変化への迅速な対応が必要であり、熟練した麻酔科医・循環器内科/外科医・コメディカルスタッフのチームがこれにあたる。しかし血行動態が不安定な重症患者管理ほど彼らの負担は大きく、このような臨床に従事する者の疲弊の一因・医師不足の遠因にもなっている。我々は、このような問題を克服すべく循環管理を支援するシステムを開発してきた。図1に示すように、我々のシステムは心血管作動薬投与をコンピュータ制御することで血圧・心拍出量・左心房圧を好適な状態に自動的に維持するこ

とを目的とする。システムの制御用コンピュータに血圧・心拍出量・左心房圧の目標値をいったん入力すれば、システムはその目標値にあわせ薬剤投与量を自動的に調節する。我々のシステムは心臓・動脈・静脈の機能を統合的にとらえ、その機械的特性を直接制御するという極めて独創的な手法を執る。本稿ではこのシステムの基盤理論となる包括的循環平衡理論の確立、理論をくみ入れた循環管理システムの開発までを概説する。

包括的循環平衡理論の確立

血行動態解析の枠組みとして、Guytonら¹⁾が提唱した古典的な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

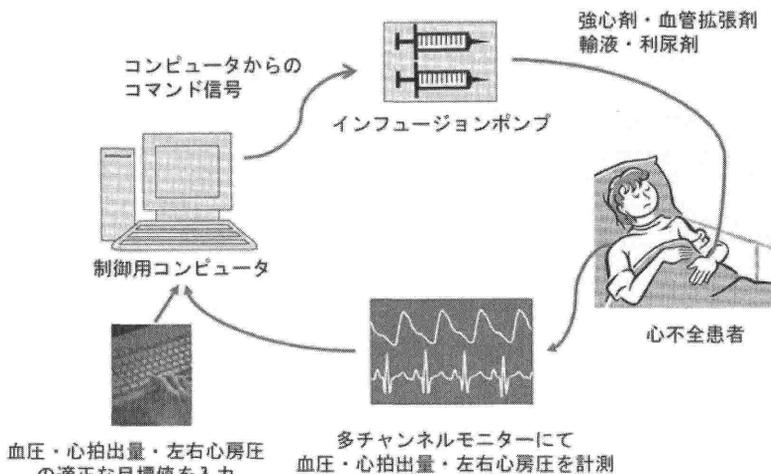


図1 コンピュータ制御による循環管理

*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

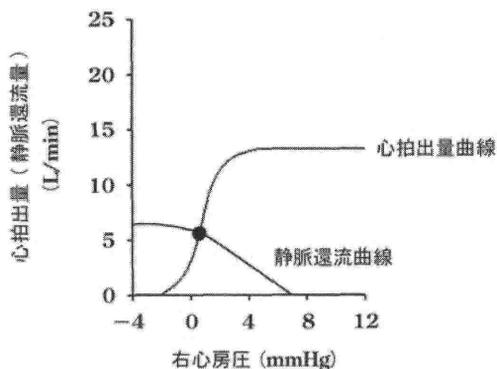


図2 Guyton の循環平衡理論

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。

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2)。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(フランク-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2, 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、左心房圧(肺動脈楔入圧)の予測を行うことはできなかった。Sunagawa は、血圧・心拍出量・左心房圧が生体内でどのように決定されているかを数学的にモデル化するため、Guyton の理論を拡張した包括的循環平衡理論を提唱した^{2,3)}。このモデルは、心拍出量・左心房圧・右心房圧からなる3次元座標上で解析する。循環系を、左右の心臓部と全身・肺血管系に分離し、前者が全身・肺血管系へ血液を拍出する機能を統合心拍出量曲線で表わし、後者が左右の心臓部へ血液を還流させる機能を静脈還流平面で表わす(図3)。統合心拍出量曲線と静脈還流平面の交点(循環平衡点)で個体の心拍出量・左心

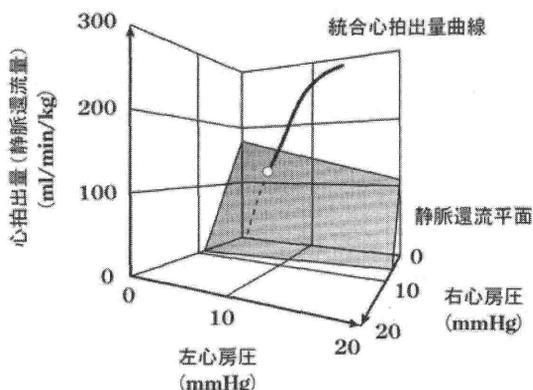


図3 Sunagawa の提唱した包括的循環平衡理論

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)

房圧・右心房圧は決定される。我々は、Sunagawa の理論をさらに発展させ、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理論を確立した⁴⁾。

成犬を用いた実験で、我々は静脈還流平面を実測した⁴⁾。静脈還流量(COv)、右心房圧(RAP)および左心房圧(LAP)は、少なくとも成犬においては以下の式で近似することができた。

静脈還流平面：

$$COv = V/0.129 - 19.61 \text{ RAP} - 3.49 \text{ LAP} \dots \textcircled{1}$$

ここでVは全循環の有効循環血液量を表わし、輸液や輸血により増加し、利尿剤投与や出血により減少する。

統合心拍出量曲線は左心と右心の拍出量曲線からなる。各曲線における心拍出量(CO)と左右心房圧の関係は、成犬を用いた実験では以下の式で近似することができた⁵⁾。

左心拍出量曲線：

$$CO = SL \times [\ln(LAP - 2.03) + 0.8] \dots \textcircled{2}$$

右心拍出量曲線：

$$CO = SR \times [\ln(RAP - 2.13) + 1.9] \dots \textcircled{3}$$

ここでSL・SRは心拍出量曲線(フランク-スターリング曲線)の傾きすなわち左・右心拍出能を表わし、理論的に心室自体の収縮能・拡張能そして心拍数に依存する。

①式からわかるように静脈還流平面は有効循環血液量：Vで特性化でき、また②・③式からわかるように統合心拍出量曲線は左・右心拍出能：SL・SRで特性化できる。また式を変形することで、

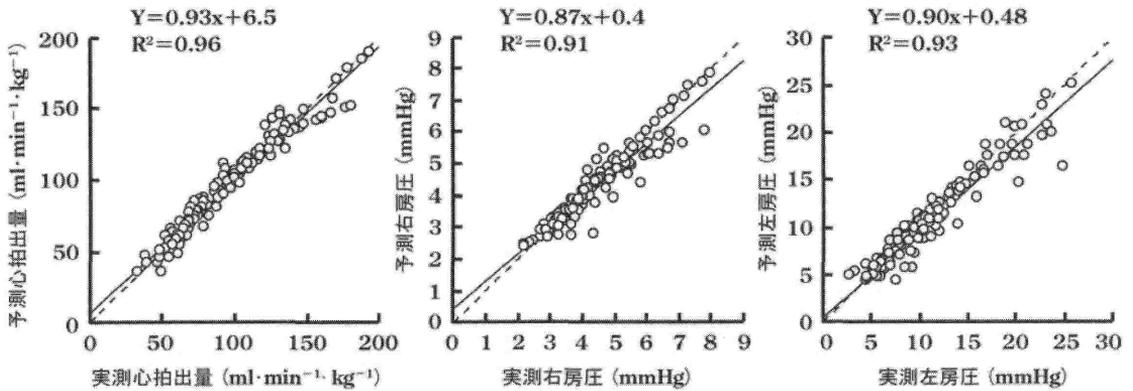


図4 包括的循環平衡理論を用いた心拍出量・左右心房圧の予測

基準血行動態から静脈還流平面と統合心拍出量曲線を規定．輸血・脱血後の予測静脈還流平面と心拍出量曲線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)

これらの特性は心拍出量・左心房圧・右心房圧から逆算することができる。

成犬を用いた実験で、輸血・脱血により循環血液量を大きく増減させた際、この理論を用い血行動態の予測を行った。ある基準となる血行動態(基準の心拍出量・左右心房圧)から $V \cdot SL \cdot SR$ が算出される。輸血および脱血量は既知なので、 V がいくらかになるかあらかじめ予測しうる。この予測 V により規定される静脈還流平面と、 $SL \cdot SR$ で規定される統合心拍出量曲線の交点から輸血・脱血後の心拍出量・左右心房圧は予測できる。このようにして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(図4)⁵⁾。このことは、包括的循環平衡理論の妥当性を実証しているのみならず、その理論が循環管理において高い有用性を持つことを示唆している。例えば循環血液量の減少が考えられる場合、輸液負荷により血行動態の反応を見る所謂“Volume challenge”が行われる。しかしこのような盲目的輸液負荷は、時として過負荷により肺うっ血などを来す危険性がある。我々の理論によれば輸液後の血行動態(左心房圧が何 mmHg になるか)は正確に予測できるので、過負荷の危険を回避しうる⁵⁾。

血行動態自動制御システムの開発

包括的循環平衡理論に基づけば、ある循環不全に陥った個体で心拍出量と左心房圧を正常値へ制御するためには、その正常値で統合心拍出量曲線

と静脈還流平面が交わるように左心拍出能と有効循環血液量を各々制御するとよいことになる。血圧は、心拍出量と、動脈系の機械的特性である血管抵抗により決定される。よって、循環平衡点で心拍出量がきまれば、あとは目標とする血圧にみあうように血管抵抗を制御するとよい。この理論に基づき我々は図5に模式的に示すような血行動態自動制御システムを開発した⁶⁾。このシステムの制御用コンピュータに、目標とする血圧・心拍出量・左心房圧を入力すると、それらに対応する機械的特性、すなわち目標とする左心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗が①～③式により算出される。制御対象からは時々刻々の血圧・心拍出量・左心房圧が測定され、それらから時々刻々の左心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗がやはり①～③式により算出される。左心拍出能の目標値と測定値の誤差に基づき強心薬の投与量が調整され、血管抵抗の誤差に基づき血管拡張薬、有効循環血液量の誤差に基づき輸液剤・利尿剤の投与量が各々調整される。このようにして制御対象の循環系の機械的特性を目標とする正常値へ到達させ、その結果として血圧・心拍出量・左心房圧が目標値へと制御される。

図6に、心不全犬における典型的な制御例を示す。時間0分に制御を開始すると、システムは強心薬(ドブタミン)・血管拡張薬(ニトロプルシド)・輸液剤(デキストラン)の投与量を自動的に調整し、左心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗を

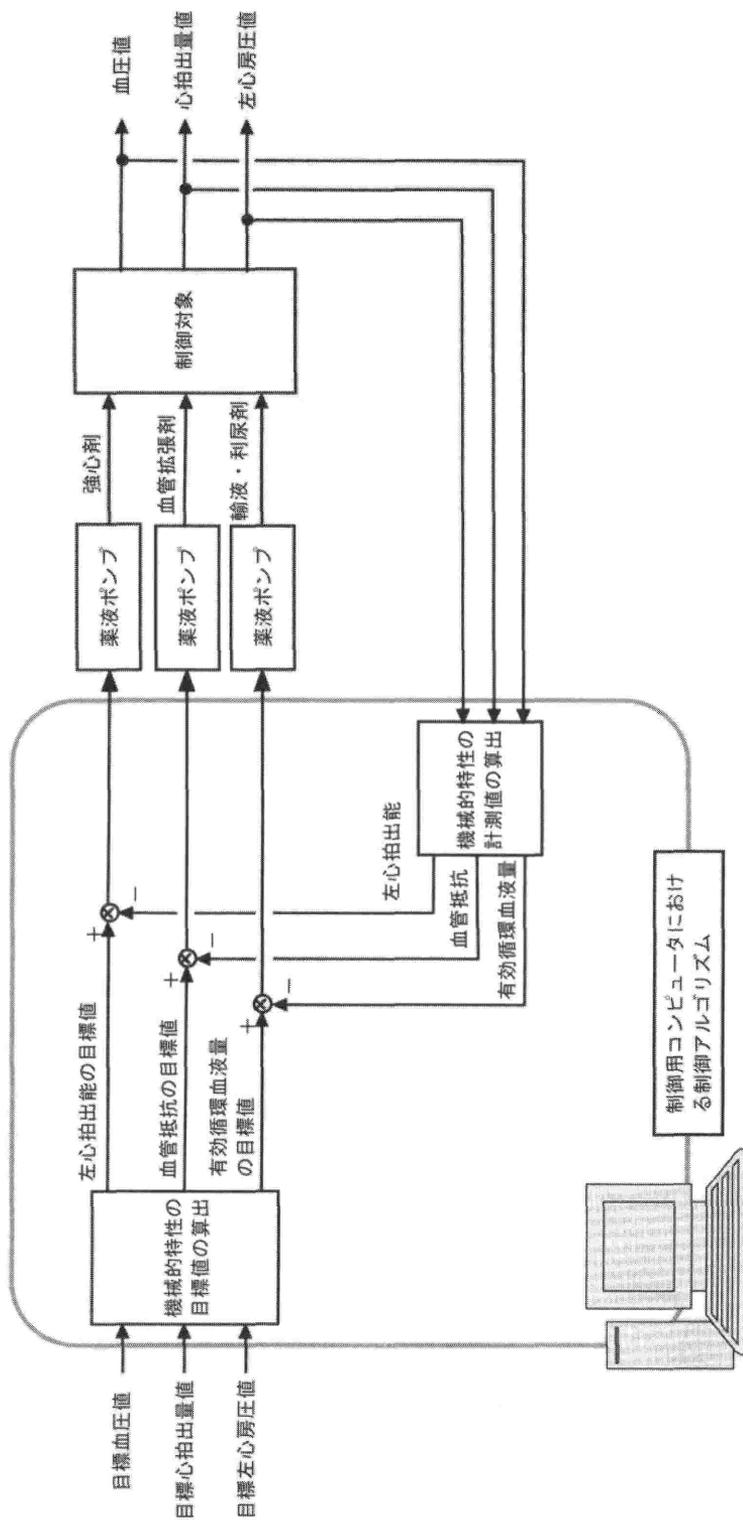


図5 血行動態自動制御システムの模式図

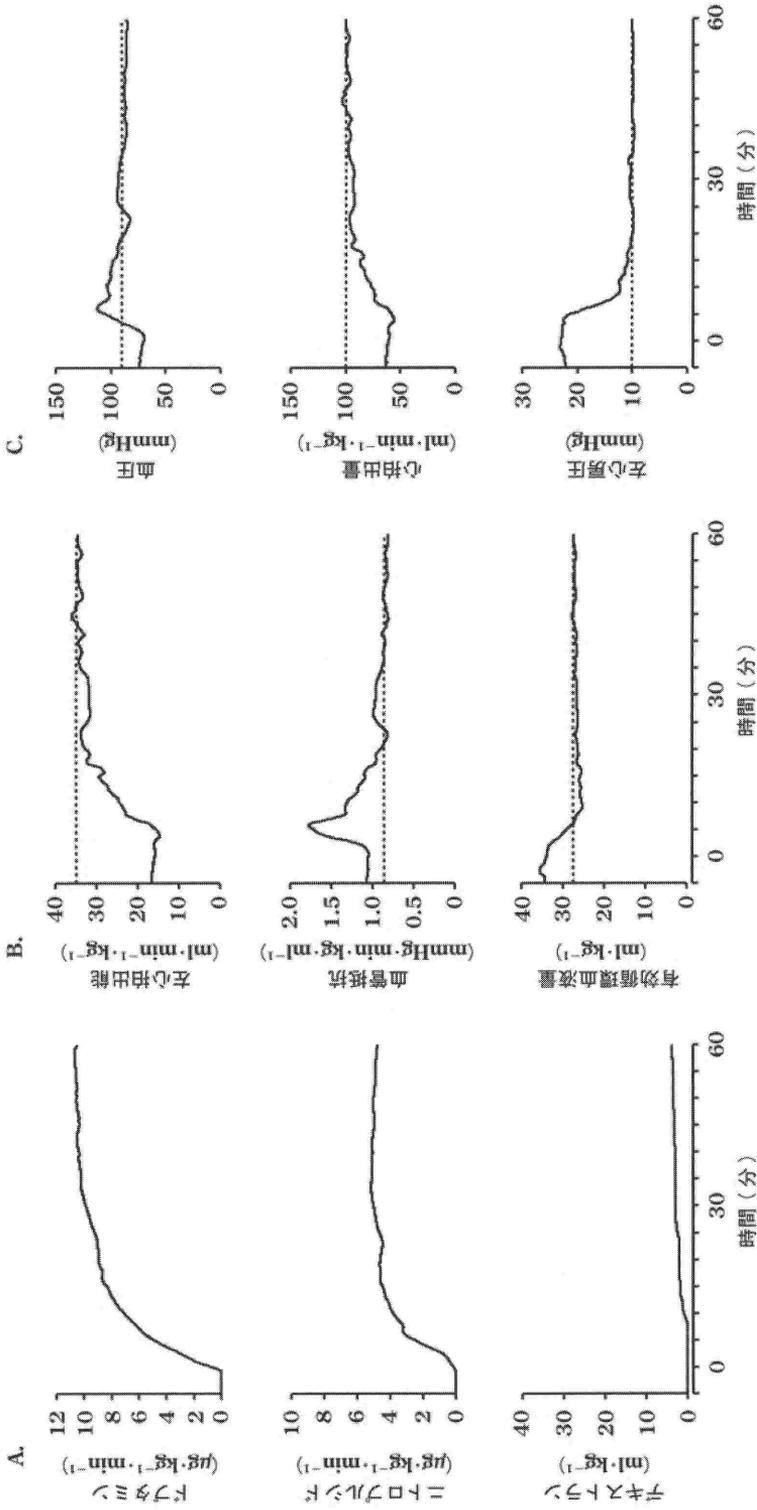


図6 血行動態自動制御システムによる血圧・心拍出量・左心房圧の同時制御
 時間0分でシステムを起動。B列とC列の図中、横点線は目標値を示す。(文献6より改変引用)

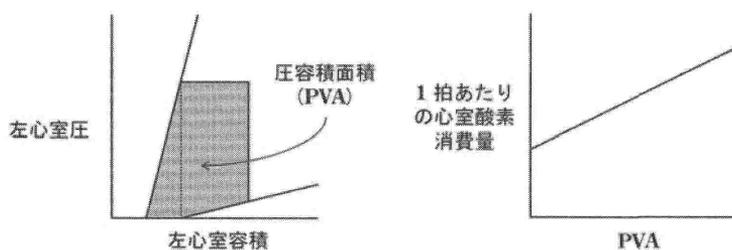


図7 左心室圧容積関係と心臓酸素消費量

心室圧容積面積(PVA)と1心拍あたりの心室酸素消費量は線形相関する。

目標とする正常値へ回復させた。この結果、低かった血圧・心拍出量は正常な目標値まで回復し、肺水腫状態まで異常に上昇していた左心房圧は正常な目標値まで低下した。このように我々の循環管理システムは、心不全において血圧・心拍出量・左心房圧を同時に、正確に、安定して正常値へと制御することを可能にした⁶⁾。

我々の制御システムのアルゴリズムは従来の循環管理システムと根本的に異なり、循環系の機械的特性を制御し、その結果血圧などの血行動態指標を制御するという枠組みをとっている。一見、回りくどい方法にみえる。しかしながら、このように制御することにより薬剤に対する生体の応答を単純化できる。すなわち強心薬は、左心拍出能に強く作用するが、血管抵抗・有効循環血液量への作用は小さく、それらへの作用を無視しても制御に支障を来たさない。同様に、血管拡張薬は血管抵抗に、輸液・利尿剤は有効循環血液量に強く作用するが、その作用は限定的であり、ほかの特性への作用は無視できる。この結果、制御システムは、強心薬-左心拍出能・血管拡張薬-血管抵抗・輸液・利尿剤-有効循環血液量の3個の制御ループだけで構成しえる。なおかつ、これら薬剤-機械特性の入出力関係は個体ごとのばらつきは少ないため3個の制御ループは、平均的な入出力関係に基づき容易に設計できる。従来の循環管理システムはその多くが制御工学専門の研究者たちによって開発されてきており、その制御性能の大部分を適応制御などの高度な制御アルゴリズムに負ってきた。我々の循環管理システムは、制御工学理論と、循環生理学的知見を有機的に統合することで、工学的制御理論のみでは達成し得なかった血行動態全体の制御を実現した⁶⁾。

血行動態と心臓エネルギー代謝の同時適正化

重症心不全患者の循環管理においては、血行動態と同時に心臓エネルギー代謝の適正化が重要である。Kimらは心不全患者において、心室の外的仕事(SW)を心筋酸素消費量で除した心室機械効率が良いほど予後が良好であることを報告している⁷⁾。

左心室の圧容積関係から心臓エネルギー代謝、すなわち心筋酸素消費量を予測する枠組みをSugaは確立した⁸⁾。図7に示すように左心室の収縮末期圧容積関係・拡張末期圧容積関係・収縮期軌跡により囲まれる圧容積面積(PVA)が心筋酸素消費量と相関する。この枠組みを循環平衡理論へ統合解析すると、心拍数低下と同時に心室収縮能を正確に増強させ左心拍出能を維持することで、血圧・心拍出量・左心房圧を維持し、心筋酸素消費量を減少できることが示唆された。そこでこのような循環制御が我々のシステムを応用することで可能であるか検討した⁹⁾。

図8に、心不全犬における典型的な制御例を示す。時間0分に制御を開始すると、システムは強心薬(ドブタミン)・血管拡張薬(ニトロプルシド)・輸液剤(デキストラン)の投与量を自動的に調整し、左心拍出能・有効循環血液量・血管抵抗を目標とする正常値へ回復させた。この結果、血圧・心拍出量・左心房圧は正常目標値まで回復した。システム作動下に、心拍数を特異的徐脈薬(UL-FS49, ザテプラディン)にて段階的に約30%低下させると、システムは左心拍出能を維持するためにドブタミン投与量を増加させ血圧・心拍出量・左心房圧は維持された。同様な制御を心不全犬7頭において行い、制御前の心不全状態、制御中の基準心拍状態、心拍数を低下させた最低心拍

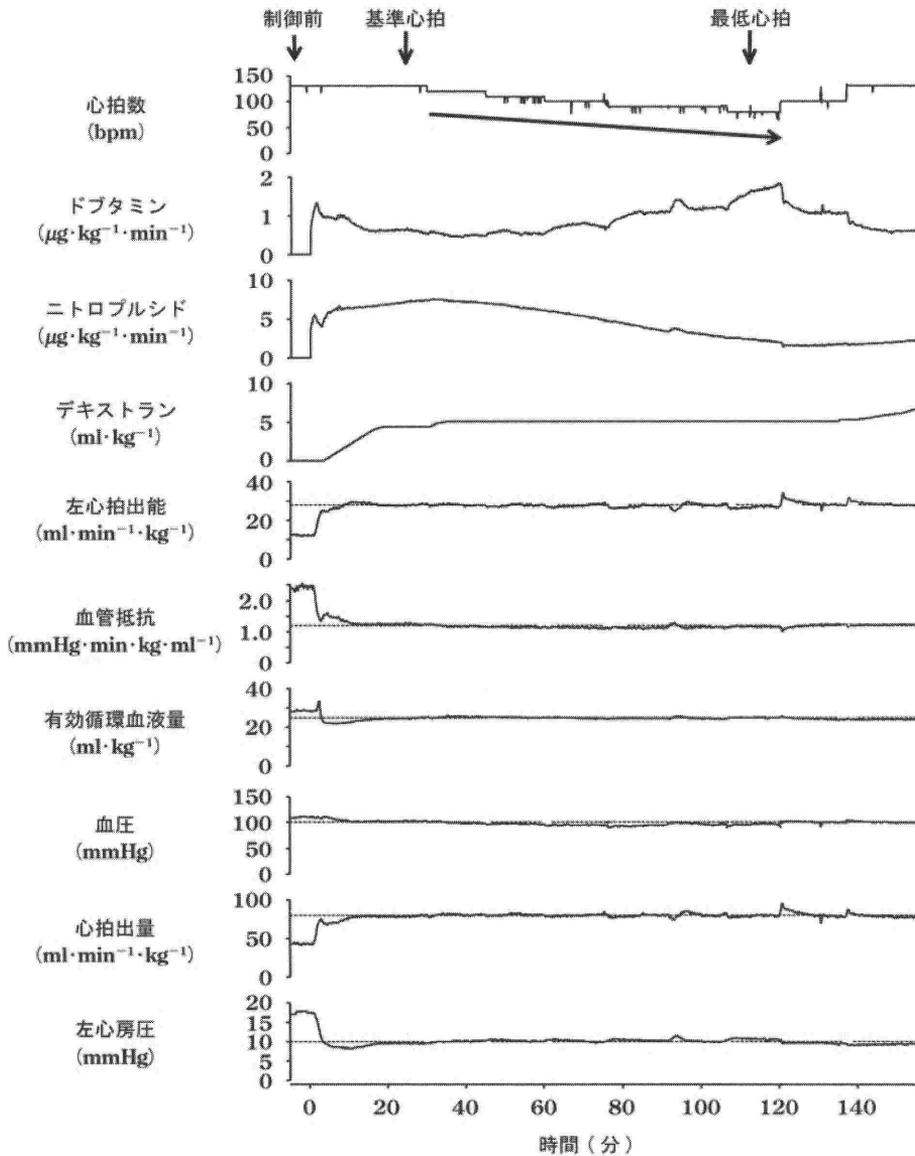


図8

血行動態自動制御システムにより循環維持を行いつつ、特異的徐脈薬(UL-FS49)投与と心房ペーシングで、段階的に心拍数を低下させた(矢印)。横点線は目標値を示す。(文献9より改変引用)

状態において心臓エネルギー代謝を比較した(図9)。我々のシステム制御により血圧・心拍出量・左心房圧の正常値を維持したまま、心筋収縮能は心拍数低下に対応し正確に上昇され、心室機械効率は改善し、心筋酸素消費量は最低心拍において基準心拍と比較すると約20%低下させることができた。このように循環系の機械的特性を直接制御することで、血行動態のみならず心臓エネルギー代謝までも安定して制御可能なことが示された⁹⁾。

終わりに

我々のシステムを臨床現場に導入することで、心不全患者の循環管理を行う医師・看護師の負担を大幅に軽減し、彼らがほかの重要な医療行為に労力を振り向ける余裕を与えることができ、臨床現場において極めて有用と期待される。しかし残念ながら、血圧のみ、あるいは血圧と心拍出量をコンピュータ制御する循環管理システムは古く

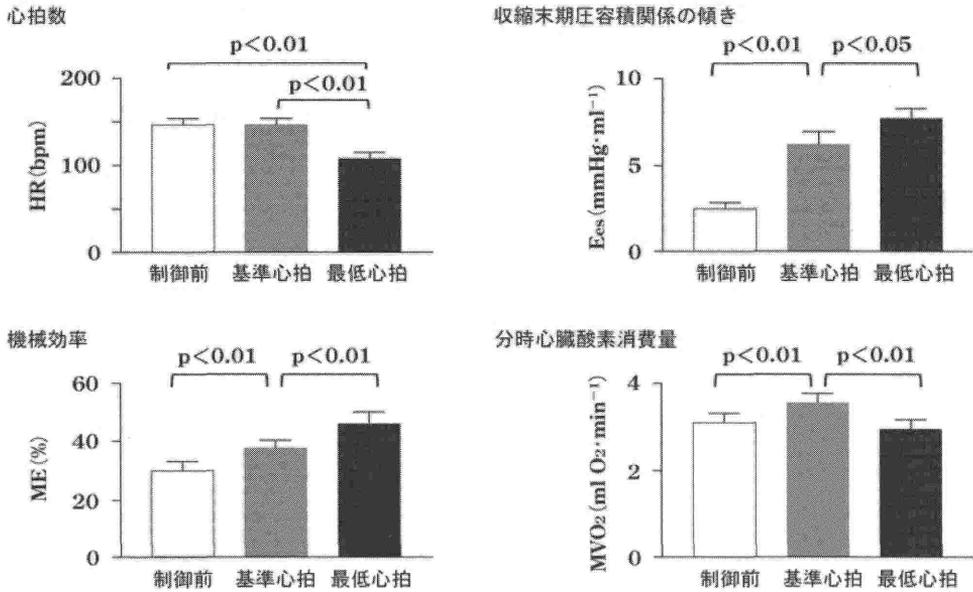


図9 心不全犬7頭における、システム制御前、制御中の基準心拍状態、心拍数を低下させた最低心拍状態での心拍数・心室収縮能(収縮末期圧容積関係)・心臓機械効率・分時心臓酸素消費量

からあるものの、臨床の現場にはほとんど普及していない。臨床使用に完璧に耐えるシステムが存在しないというのが第一の理由であろう。またこのような循環管理に携わる臨床従事者がコンピュータに自分の仕事を任せてしまうということへの抵抗感もあるのかもしれない。

術後の血圧を正確に自動制御することで心臓外科術後成績を有意に改善しえたという報告もあり¹⁰⁾、コンピュータ制御による循環管理は様々な領域で潜在的に有用であると期待される。医師不足が叫ばれる昨今、特に血行動態が不安定な患者に接することが多い救急医療・集中治療領域からの医師離れは深刻な問題である。医療事故が頻発し、医療訴訟も絶え間ない現在の医療現場を取り巻く状況は厳しい。今回示したようなコンピュータによる正確な制御をうまく循環管理に取り入れることで、医師不足問題の解消・医療事故の減少にもつながるかもしれない。今後、この領域のさらなる発展が望まれる。

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.
 6) 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.
 7) Kim IS, Izawa H, Sobue T, et al: Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1264-8.
 8) Suga H: Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70: 247-77.
 9) Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M: Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng* 2009; 37: 82-93.
 10) Chitwood WR Jr, Cosgrove DM III, Lust RM: Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension. Titrator Multicenter Study Group. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 517-22.