

Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, Washizuka T, Aizawa Y, Nakamura K, Ohe T, Aiba T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S.	Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan.	J Am Coll Cardiol	44	117-125	2004
Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Okamura H, Kurita T, Aihara N, Kamakura S.	Ventricular tachycardia with figure eight pattern originating from the right ventricle in a patient with cardiac sarcoidosis.	Pacing Clin Electrophysiol	27	561-562	2004
Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K.	Reconstruction of action potential of repolarization in patients with congenital long-QT syndrome.	Phys Med Biol	49	2103-2115	2004
Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S.	Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome.	Heart Rhythm	3	276-283	2004
Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T.	Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α .	FEBS Lett		in press	2005
Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T.	HIF-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis.	Nephron Exp Nephrol		in press	2005
Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T.	Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats.	Jpn J Physiol		in press	2005
Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sugiura T, Sato T	Effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5' AMP-activated protein kinase.	J Cardiovasc Pharmacol	44	S435-S438	2004
Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K.	Overexpression of Inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase	Circ Res	96	252-360	2005

	in oxidative stress.				
Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K.	Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo.	Circulation	110	3055-3061	2004
Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Yonemitsu Y, Sueishi K, Sata M, Shibuya M, Sunagawa K.	Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells.	Circulation	110	2444-2452	2004
Zhao Q, Egashira K, Hiasa K, Ishibashi M, Inoue S, Ohtani K, Tan C, Shibuya M, Takeshita A, Sunagawa K.	Essential role of vascular endothelial growth factor and Flt-1 signals in neointimal formation after periadventitial injury.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	2284-2289	2004
Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Kawada T, Ishida Y, Ohe T, Sunagawa K.	Diagnostic value of the recovery time-course of ST slope on exercise ECG in discriminating false-from true-positive ST-segment depressions.	Circ J	68	915-922	2004
Ito K, Hirooka Y, Sagara Y, Kimura Y, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K.	Inhibition of Rho-kinase in the brainstem augments baroreflex control of heart rate in rats.	Hypertension	44	478-483	2004
Ishibashi M, Egashira K, Zhao Q, Hiasa K, Ohtani K, Ihara Y, Charo IF, Kura S, Tsuzuki T, Takeshita A, Sunagawa K.	Bone marrow-derived monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is critical in angiotensin II-induced acceleration of atherosclerosis and aneurysm formation in hypercholesterolemic mice.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	e174-e178	2004
Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S.	Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone.	Pacing Clin Electrophysiol	27	901-909	2004
Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K.	Simultaneous monitoring of acetylcholine and catecholamine release in the in vivo rat adrenal medulla.	Neurochem Int	44	497-503	2004
Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K.	Effects of Ca ²⁺ channel antagonists on acetylcholine and catecholamine releases in the in vivo rat adrenal medulla.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	287	R161-R166	2004
Nishimura S, Yasuda S, Katoh M, Yamada KP, Yamashita H, Saeki Y, Sunagawa K, Nagai R, Hisada T, Sugiura S.	Single cell mechanics of rat cardiomyocytes under isometric, unloaded, and physiologically loaded conditions.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	287	H196-H 202	2004
Okada J, Sugiura S,	A 3D simulation of calcium waves and	American	288	C510-	2005

Nishimura S, Hisada T	contraction in cardiomyocytes using the finite element method.	Journal of Physiology –Cell Physiology		C522	
Watanabe H, Sugano T, Sugiura S, Hisada T	Finite Element Analysis of Ventricular Wall Motion and Intra-Ventricular Blood Flow in Heart with Myocardial Infarction.	JSME International Journal	47	1019-1026	2004
Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Kafuku H,	Multi-physics Simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method.	Biophysical Journal	87	2074-2085	2004
Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H et al	Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium.	Circ J		in press	2005
Yambe T, Abe Y, Imachi K, Shiraishi Y, Shibata M, Yamaguchi T, Wang Q, Duan X, Liu H, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Umezu M, Matsuda T, Nitta S.	Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of organ circulation	Artificial Organs	28	940-944	2004
Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Esashi M, Haga Y, Yoshizawa M, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Abe Y, Sasada H, Nitta S.	Component engineering for an implantable system	Artificial Organs	28	869-873	2004
Ono T, Miyamura M, Yasuda Y, Ito T, Saito T, Ishiguro T, Yoshizawa M, Yambe T.	Beat-to-beat evaluation of systolic time intervals during bicycle exercise using impedance cardiography	Tohoku J Exp Med	203	17-29	2004
Ueno H, Asanoi H, Yamada K, Oda Y, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Inoue H.	Attenuated respiratory modulation of chemoreflex-mediated sympathoexcitation in patients with chronic heart failure	J Cardiac Fail	10	236-243	2004
Oda Y, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Joho S, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Inoue H.	Pulse-synchronous sympathetic burst power as a new index of sympathoexcitation in patients with heart failure	Am J Physiol	287	H1821-H1827	2004

Yamada K, Asanoi H, Ueno H, Joho S, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Inoue H.	Role of sympathoexcitation in enhanced hypercapnic chemosensitivity in patients with heart failure	Am Heart J	148	964-970	2004
Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Inoue H.	Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure	Clin Exp Hypertens	2	245-253	2005

佐藤隆幸	神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御	循環制御	25	348-351	2004
佐藤隆幸	バイオニックラットからの提言：迷走神経の電気刺激療法	循環制御	25	23-27	2004
児玉逸雄, 本荘晴朗, 山本充 他	スパイラル・リエントリーとNaチャンネル遮断薬	心電図	25	3-12	2005
網野真理, 山崎正俊, 中川晴道 他	難治性致死性不整脈に対するlidocaine/nifekalantの併用効果。 -活動電位光学マッピングによる実験的検討-	Prog in Med	24	2114-2118	2004
中川晴道, 山崎正俊, 奥野友介 他	心室スパイラルリエントリーにおける興奮波面の分裂, 活動電位光シグナルマッピングによるアミオダロン急性効果の検討	Therap Res	25	1654-1656	2004
吉澤 誠, 杉田典大, 田中 明, 増田達哉, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一	Mayer波帯域における脈波伝播時間-心拍数間の相互相関を用いた情動反応の定量化	循環制御	25	41-49	2004
吉澤 誠, 田中 明, ポール・オレガリオ, 小川大祐, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一	生体情報を利用した人工心臓の循環制御	循環制御	25	342-347	2004
麻野井 英次	慢性心不全治療における心臓交感神経の意義	Mebio	21	116-118	2004

Ⅲ. 観血的検査法による心機能の評価

4. 左室圧容積関係からみた心機能の評価

はじめに

左室圧容積関係は、左室という袋の固有の特性(収縮性・拡張性)を表し、エネルギー効率・心室と動脈の結合などを評価することのできるきわめて有用な枠組みである。その基礎概念から臨床における左室機能評価への応用までを概説する。

1. 左室圧容積関係と心周期

左室圧容積関係は、左室容積を横軸に左室圧を縦軸にとり両者の関係をプロットしたものである(図1b)。1心周期に相当する圧容積関係の軌跡を圧容積ループと呼ぶ。左室圧と左室容積の時間変化(図1a)における心周期内の各時相点を圧容積ループ上にも示している。

2. 臨床において、いかにして左室圧容積関係を取得するか?

左室圧容積関係を取得し、心室最大弾性率 E_{max} (maximum elastance) を算出するためには、高い時間分解能での左室の内圧と容積の同時記録が必要である。

心室内圧の計測にはカテーテル先端にじかに圧トランスデューサを搭載し、圧波形の歪みや遅れを無視できるカテ先血圧計(マイクロマノメータ

一)を用いる。これを大動脈弁から逆行性に挿入する。

心室容積を計測する方法として従来から左室造影が用いられてきた。しかし時間分解能は20~30フレーム/秒程度であり圧容積関係の解析には不十分である。実時間での評価もできず煩雑である。心エコー法も同様に時間分解能が低く実時間での評価ができない。

■コンダクタンスカテーテル法

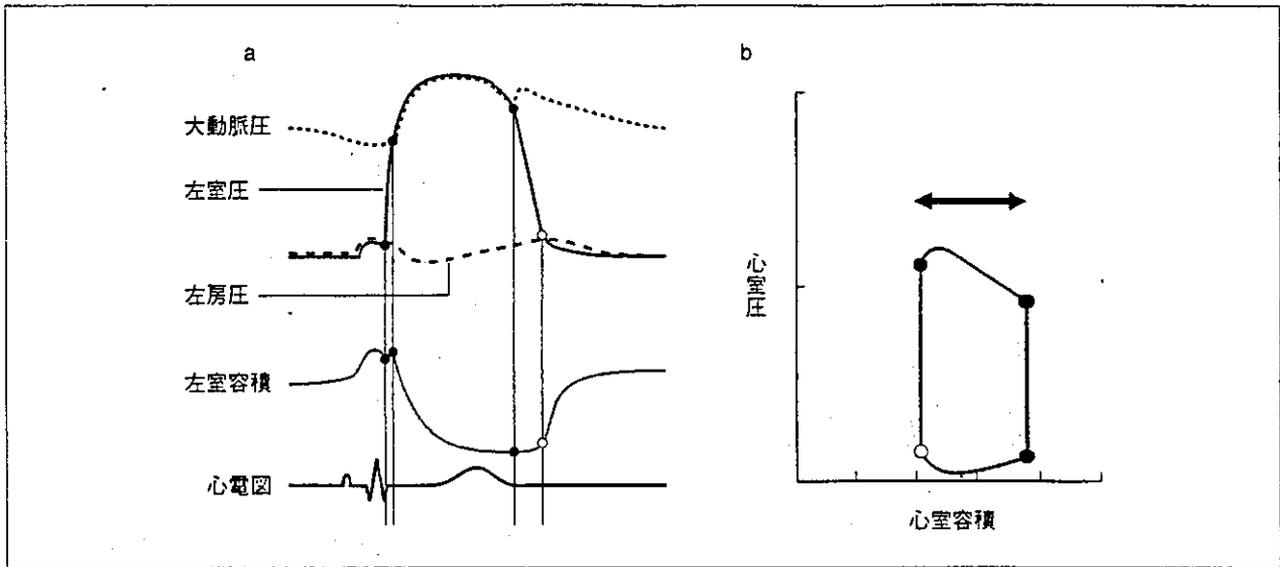
現在、臨床で使用でき、高い時間分解能で心室容積を連続して計測できる方法として、Baanらが開発したコンダクタンスカテーテル法がある¹⁾。コンダクタンスカテーテルには先端から8~9mm間隔で10個の電極が装着されている(図2a)。このカテーテルを心室造影用ピッグテールカテーテルと同様の方法で左室長軸に沿って留置し、両端電極間に20kHz、実効値30 μ Aの微弱定電流を流す。この微弱定電流は心室腔内の血液を媒体として三次元的な電場を形成する。電極間の電圧を測定することにより、血液のコンダクタンス(抵抗値の逆数)を知ることができ、容積を求めることができる(図2b~d)。最近、筆者らはコンダクタンスカテーテル法で較正に必要な血液抵抗率とパラレルコンダクタンスの測定を体外作業なしに、コンダクタンスカテーテル自身にて行う方法を開発した。これによりコンダクタンスカテーテル法に付随する煩雑な較正作業を自動化することができ、臨床への応用が促進されることが期待される³⁾。

3. 心室最大弾性率 E_{max} とは?■ E_{max} の基本理論、時変弾性モデル

Sugaらは、イヌ摘出交差灌流心の左室内圧 $P(t)$ と左室容積 $V(t)$ の関係を詳細に検討し次の式で近似できることを示した。

$$P(t) = E(t) \cdot (V(t) - V_0)$$

収縮の開始(拡張末期)から同じ時間後の左室内圧と左室容積は、さまざまに動脈圧や拡張末期



【図1】心周期と圧容積関係の対応

a 1心周期内の左室圧、左室容積の時間変化。

b 左室圧容積ループ。矢印の長さが一回拍出量であり、これを拡張末期容積で除したものが左室駆出率 ejection fraction となる。

【図2】コンダクタンスカテーテルによる心室容積計測

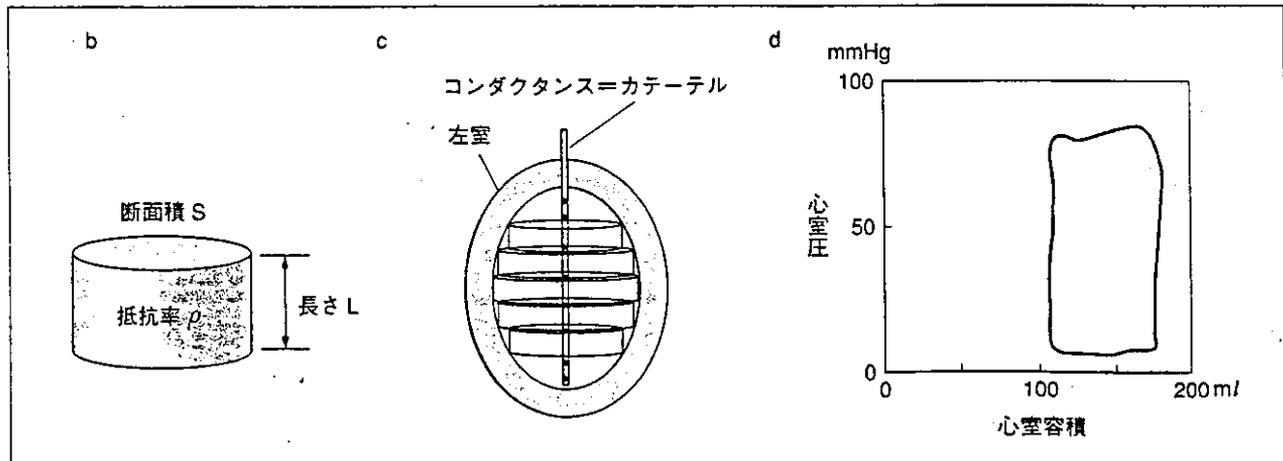
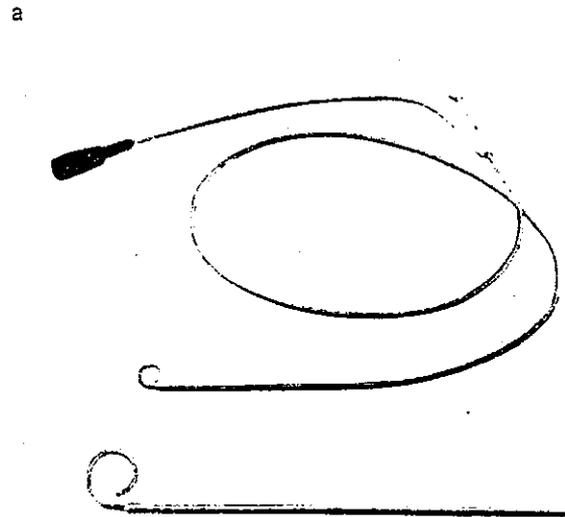
a ビッグテール型ヒト用コンダクタンスカテーテル。(大正医科器械のホームページより引用改変)

b コンダクタンスカテーテル容積計測法の原理。

円柱形の導体の断面積 S 、長さ L 、抵抗値 R 、抵抗率 p の間には $R = p \cdot L/S$ の関係がある。よって導体の体積 V は $V = S \cdot L = p \cdot L^2/R = p \cdot L^2 \cdot G$ となる。 G はその導体のコンダクタンスであり抵抗値の逆数である。

c 心室容積を極間ごとに小円柱に分割し、コンダクタンスカテーテル上の多電極にて測定される総コンダクタンス $G(t)$ から容積絶対値 $V(t)$ を算出するには $V(t) = 1/\alpha \cdot L^2 \cdot (G(t) - G_p)$ の式を用いる。 α は電場の不均一分布を補正する因子(通常1が使用される)、 L は電極間距離である。抵抗率 p は採血し専用キュベットで計測する。パラレルコンダクタンス G_p は右室内血液や心室壁に由来するコンダクタンスで左室圧および容積を記録しながら高張食塩水を静注して推定する。

d ヒトにおいてコンダクタンスカテーテルを用いて得られた左室圧容積ループ。(文献2)より引用)



容積を変えても同一の直線上にある (図 3a)。この直線を等時線といい、その傾き $E(t)$ (弾性率) は時間ごとに化する。 $E(t)$ の最大値を E_{max} と呼ぶ。心室の収縮は、傾き $E(t)$ が拡張末期から収縮に伴い増加し、収縮末期に最大値 (E_{max}) に達したのち拡張末期の値にまで減少することの繰り返しと考えることができる (時変弾性モデル、図 3b)⁵⁾。エピネフリン、イソプロテレノールやカルシウムなどの陽性変力作用を有する薬剤の投与により心室収縮性を増加させると E_{max} は増加し (図 4)、プロプラノロールなどの陰性変力作用薬の投与により E_{max} は低下する。

■生体位心における E_{max} 算出法

E_{max} 算出には負荷条件変動下での、複数心拍の圧容積ループが必要である。臨床において負荷を変動させるためには下大静脈閉塞法を用いる。下大静脈を血管内バルーンにて瞬時に閉塞して前負荷を減じ、負荷状態の異なる複数個の圧容積ループを計測する (図 5a)。複数個の圧容積ループの左肩の点がほぼ収縮末期に相当するため、この点を直線回帰することによりその傾きから E_{max} が、また容積軸との交点から V_0 が求められる。生体位心における拍出心拍の収縮末期と、摘出心で行う等容性収縮における収縮末期のタイミングおよび弾性率は厳密には一致しない。そこで生体内の収縮末期圧容積関係の傾きを E_{es} (end-systolic elastance) と呼び E_{max} と区別する場合もある。下大静脈閉塞により血圧低下が長引くと動脈圧受容器反射をひき起こし心室の収縮性自体が変化する (図 5b)。また血行動態にも悪影響をきたすので閉塞後 5～7 秒間にて複数個の圧容積ループを取得した後は速やかに閉塞を解除する。血行動態が不安定な患者においては、このような負荷条件の変動は致命的にもなりうる。このような症例でも E_{max} を測定できるようにするため、最近、筆者らのグループは単一心拍の圧容積関係から E_{max} を推定する方法を開発している⁷⁾。

4. E_{max} による心室機能評価

■ E_{max} により心室機能を評価する有用性

多くの心室収縮性の指標 (dp/dt_{max} 、内径短縮率、左室駆出率、PEP/ET など) は動脈圧などの後負荷、心房圧などの前負荷に依存し、同じ収縮性でも負荷の状態により異なった値をとることがある。これに対し生理的な前負荷や後負荷の範囲では E_{max} は負荷の影響をほとんど受けず、左室の固有の収縮性を的確に評価できる。

■ E_{max} により心室機能を評価する際の注意点

収縮末期の圧容積関係は弾性率が生理的範囲を外れて増加または減少すると非線形になることが報告されている (図 6)。非線形の収縮末期の圧容積関係を、限定した負荷の範囲内で直線回帰すると容積軸との切片 V_0 が負になることもあり解釈に注意を要する。

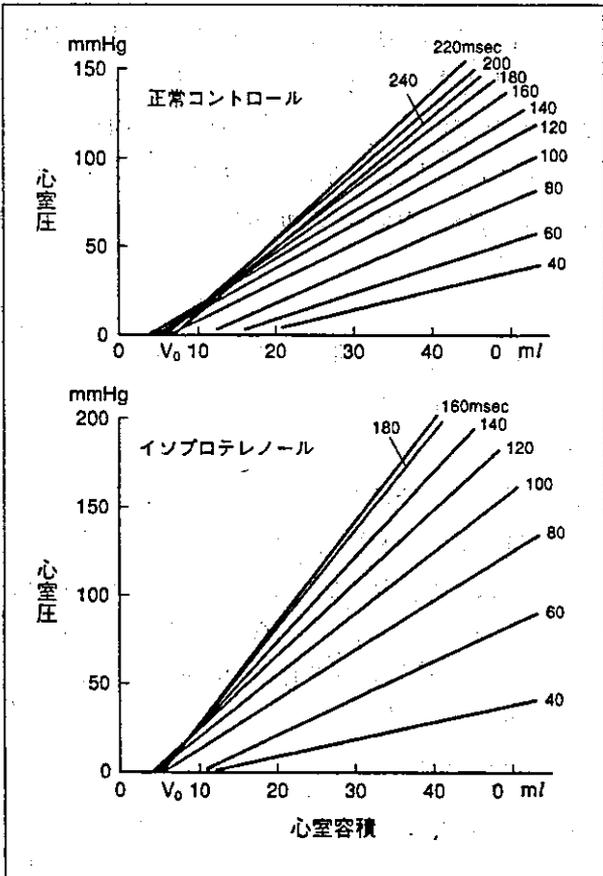
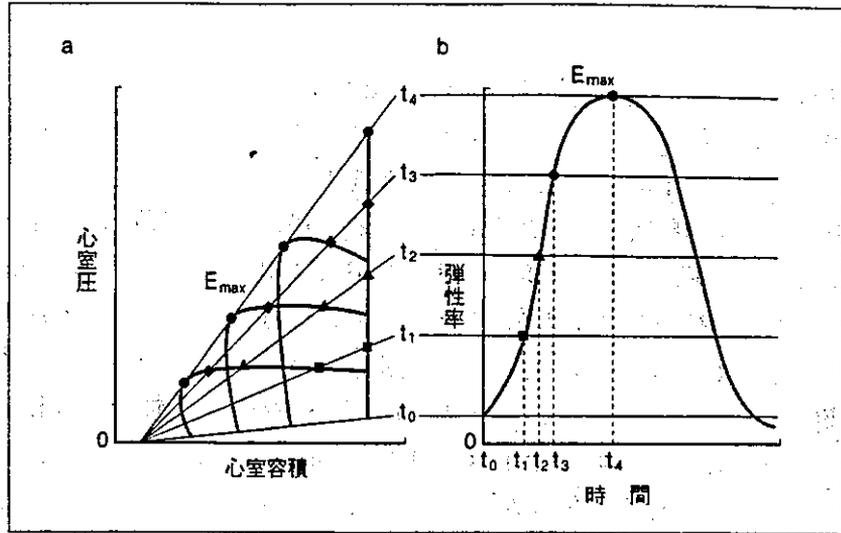
また心筋の収縮性が同じでも心室サイズが異なると E_{max} は異なる値となる。理論的に E_{max} は心室サイズが小さくなるほど大きくなる。 E_{max} は心室全体の収縮性の良否を示しているが、心筋の収縮性の良否をそのままでは知ることはできない点に注意しなければならない。

5. 左室圧容積関係に基づく心臓の機械的エネルギーと酸素消費量の評価：圧容積面積 pressure-volume area (PVA)

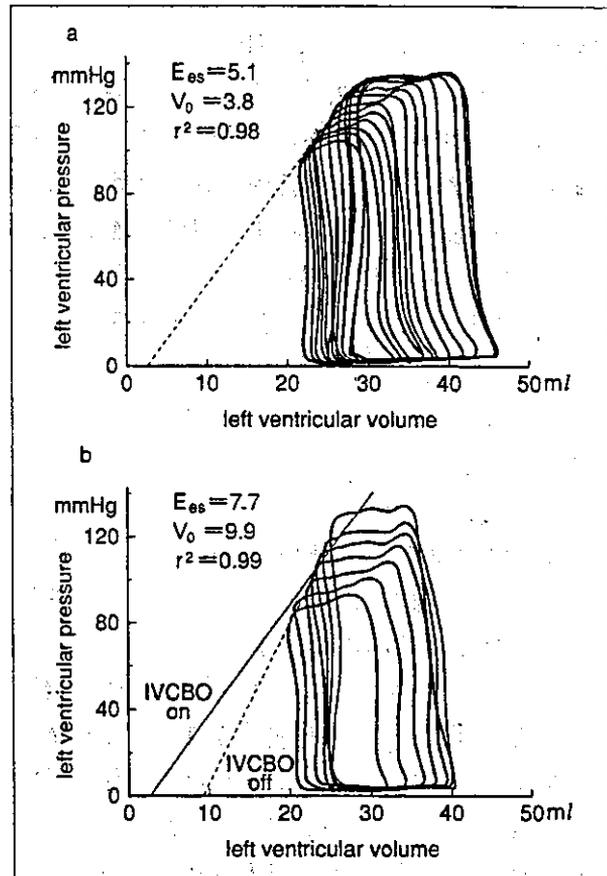
■心臓酸素消費量

心臓活動のエネルギーの直接の供給源はアデノシン三リン酸 (ATP) である。ブドウ糖、乳酸、脂肪などの代謝基質からクエン酸回路を経て酸化リン酸化により ATP が産生される。心筋で産生される ATP 分子数と消費される酸素原子数の比 (P:O 比) はほぼ一定であるので、心臓の酸素消費量を測定することで ATP 消費量を推定することができる。通常、心臓酸素消費量は、冠動脈の酸素含有量の較差と冠血流量の積として求められる。

【図3】 時変弾性モデルと E_{max}
 a Suga らの $E(t)$ の概念。
 b $E(t)$ は拡張末期から上昇し、
 収縮末期に最大値 (E_{max}) に達する。



【図4】 収縮開始後の同じ時間の圧と容積の関係を表す等時線を 20msec 間隔で表示したもの
 上図はコントロール状態, 下図は収縮性をイソプロテレノールにて亢進させた状態を表す。収縮開始後の時間を各等時線の右端に示す。(文献4) より引用)



【図5】 生体位心における E_{max} の計測
 a 下大静脈閉塞による収縮末期圧容積関係の計測の実例 (イヌ左室)。傾き (E_{es})、容積軸切片 (V_0) および直線回帰の決定係数 (r^2) を示す。
 b 閉塞解除による前負荷回復時の収縮末期圧容積関係。 E_{es} による傾きは閉塞時に比較し大きくなっている。(文献6) より引用)

■PVAと収縮効率

Sugaらは、心臓酸素消費量の決定因子を時変弾性モデルに基づき次のように解析した(図7A)。1拍内に消費される総機械的エネルギーは、abcdで囲まれる外的仕事 external work (EW) と dceで囲まれる潜在エネルギー(弾性体に蓄えられるエネルギー potential energy (PE))の和になる。潜在エネルギーの一部は外的仕事に変換できることからこれらは一括して取り扱うことができ、彼らはabcdで囲まれる面積を pressure-volume area (PVA) と名づけた。イヌの摘出交差灌流心において、収縮性一定のもとで負荷を変化させて、PVAと1拍当たりの酸素消費量(VO_2)の関係調べたところ、それらの間に密接な直線関係があることを見出した(図7B)。

$$VO_2 = \alpha PVA + \beta \quad (\alpha, \beta \text{ は定数})$$

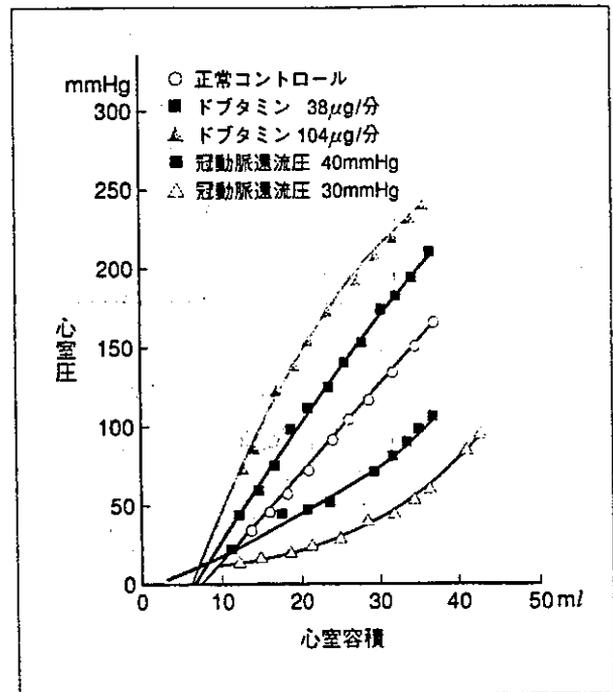
VO_2 切片(β)を除く酸素消費量はPVAの大きさによって変化し、心臓の機械的活動(クロスブリッジ)に用いられると考えられている。そのため VO_2 -PVA関係の勾配(α)はPVAの酸素コストと呼ばれている。この勾配はイヌ左室で約2.5であった。この勾配の逆数は酸素消費量から総機械的エネルギーであるPVAへの変換効率を表す(収縮効率 contractile efficiency)ので、収縮効率は約40%である。

■ E_{max} の酸素コスト

E_{max} を広範に変化させてそれぞれの E_{max} で VO_2 -PVA関係をみると対照時の関係と平行なまま上下にシフトすることが明らかになった(図7C)。 VO_2 切片は E_{max} 増加で増加し、 E_{max} 低下で低下した。 VO_2 切片に相当する酸素消費量はPVAの大きさとは無関係であり、心臓の非機械的活動すなわち基礎代謝および興奮収縮連関(E-C coupling)に用いられると考えられている。 VO_2 切片(β)と E_{max} には正の相関関係がある(図7D)。

$$\beta = \gamma E_{max} + \delta$$

この直線関係の勾配(γ)は E_{max} の酸素コスト(O_2 cost of E_{max})と呼ばれ、 E_{max} 切片(δ)を除く

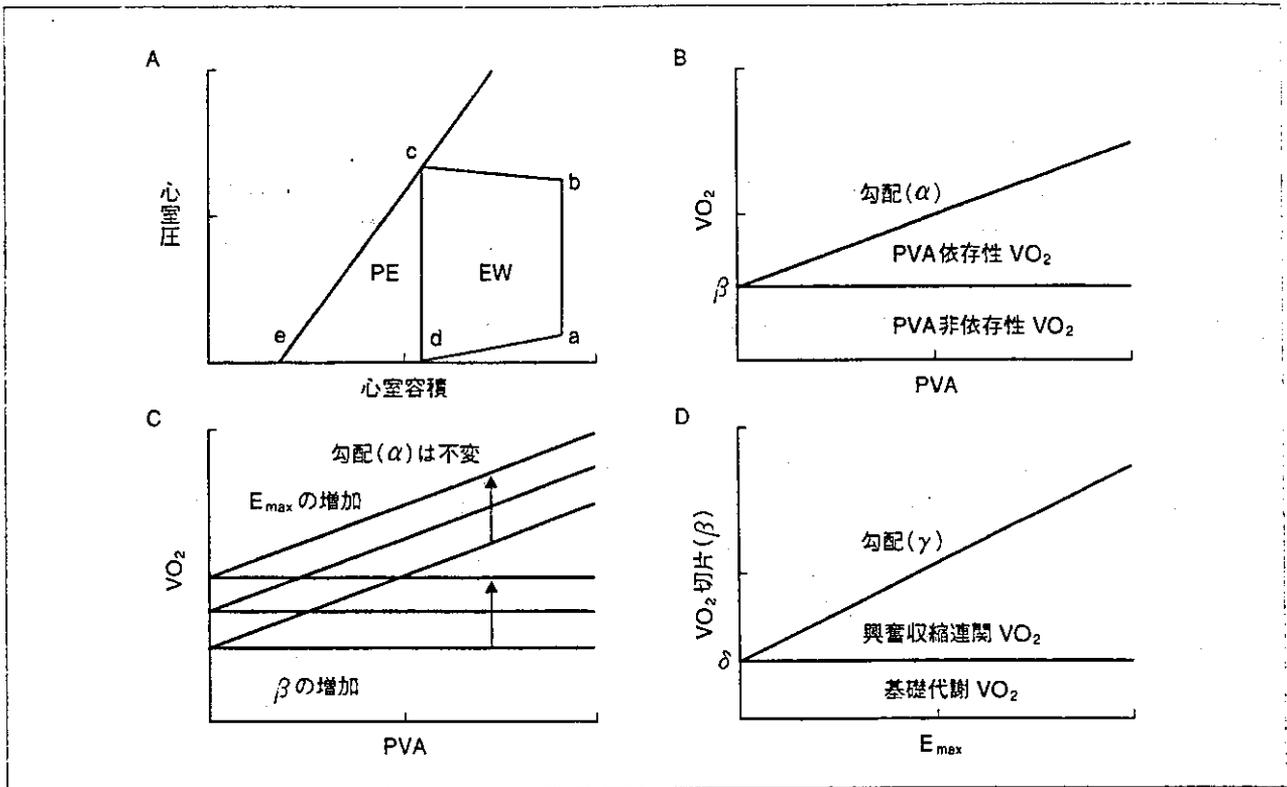


【図6】イヌ摘出心における収縮末期圧容積関係の非線形性収縮性亢進(ドブタミン投与)により関係は上に凸となり、収縮性低下(冠動脈灌流圧低下)により下に凸となる。(文献8)より引用)

酸素消費量は興奮収縮連関に用いられると考えられている。また β 切片(δ)に相当する酸素消費量は心臓の基礎代謝に用いられると考えられている。

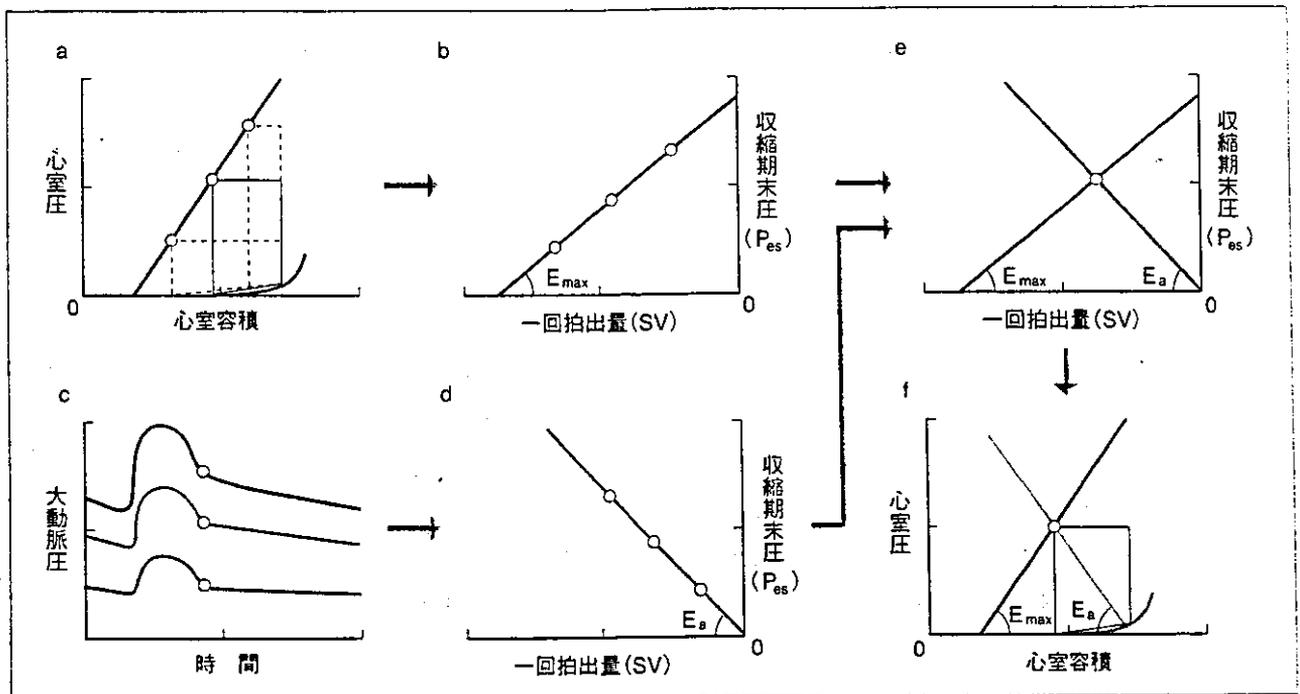
■臨床におけるPVAからの酸素消費量の推定

Takaokaらは臨床例において、PVAを実測した VO_2 と比較検討した¹⁰⁾。左室へ挿入したマイクロマンノメーターつきコンダクタンスカテーテルにより得られた圧容積データからPVA, tension time integral (TTI), rate-pressure product (RPP, 収縮期動脈圧と心拍数の積)を測定した。 VO_2 は冠静脈洞へ挿入したウェブスターカテーテルを用いて求めた。 VO_2 -PVA関係は13例中全例で直線相関($r=0.908$)が認められた。 VO_2 との相関はTTI, RPPなどに比べてPVAが最も優れていた。また VO_2 -PVA関係の勾配から求められる収縮効率は平均44%であった。このように臨床例においてもPVAが VO_2 の優れた指標であることが明らかにされた。



【図7】イヌ左室の1拍当たりの心臓酸素消費量 (VO_2) とPVAとの関係

- A 圧容積図に表現した外的仕事 (EW) と潜在エネルギー (PE).
- B 収縮性 (E_{max}) が一定の場合の VO_2 -PVA 関係
- C 収縮性 (E_{max}) が段階的に増加した場合の VO_2 -PVA 関係、勾配 (α) は不変で β が E_{max} につれて増加。
- D β と E_{max} の関係、
(文献9) より引用改変)



【図8】心室動脈整合

左室 (a) と動脈系 (c) の特性は収縮末期圧と一回拍出量の関係で表すことができる。交点にて左室と動脈系はつりあい一回拍出量が決定される (e)。e での解析はそのまま心室圧容積図上に置き換えて解析できる (f)。(文献11) より引用改変)

6. 圧容積関係に基づく後負荷の評価

■実効動脈エラスタンス effective arterial elastance (E_a) と心室動脈結合 ventriculoarterial coupling

Sunagawa らは、左室からの一回拍出量 (SV) を左室圧容積関係に基づいて解析的に予測する枠組みを確立した。

既知の E_{max} および V_0 を有する左室が拡張末期容積 (V_{ed}) まで充滿された場合、収縮末期圧 (P_{es}) と一回拍出量 (SV) の関係は負の直線関係となる。 P_{es} が高いほど SV は減少し、 P_{es} が低いほど SV は増加する (図 8a)。収縮末期の圧容積関係を用いると P_{es} と SV の関係は、

$$P_{es} = E_{max} \cdot (V_{es} - V_0) = E_{max} \cdot (V_{ed} - SV - V_0) \quad (\text{式 1})$$

と表すことができる (図 8b)。

一方で、左室が血液を駆出する動脈系では、心臓からの SV が多いほど圧が高くなる (図 8c)。この関係は、動脈系の性質を P_{es} と SV という圧容積関係で表したものである。その傾きは動脈系の実効的な弾性を示し、実効動脈エラスタンス (E_a) と呼ばれている (図 8d)。 E_a は、全身の血管抵抗 (R) と、心周期 (T) により、 $E_a \approx R/T$ と近似的に求めることができる。Sunagawa らは図 8b と図 8d の 2 直線の交点 (図 8e) から予測された SV が、実測された SV と一致することを実証した。この枠組みは心室動脈結合 ventriculoarterial coupling と呼ばれている。ここで、

$$P_{es} = E_a \cdot SV$$

であるので、(式 1) との間で P_{es} を消去すれば SV は、

$$SV = E_{max} \cdot (V_{ed} - V_0) / (E_{max} + E_a)$$

と表される。この式から、左室および動脈系の力学的特性がそれぞれどのように SV に寄与しているかが数式的に解析できる。

またこの解析は左室圧容積ループを用いて図の上で簡便に行うことができる。動脈系の圧容積関係は圧 0 mmHg、容積が拡張末期容積の点と収縮

末期の点を結んだ直線で表すことができる (図 8f)。前負荷、後負荷、収縮性の変化による心室動脈結合の変化を、図を用いて解析した例を図 9a ~ c に示す。

■心臓エネルギー消費からみた至適な心室動脈結合

Sunagawa らは既知の E_{max} および V_0 を有する左室が拡張末期容積 (V_{ed}) までが充滿された条件下では、 E_{max} と等しい E_a の動脈系を結合させた ($E_a/E_{max}=1$) とき、外的仕事 (EW) が最大になることを示した¹³⁾。このとき駆出率は約 50% になり、EW は PVA の約 67% となる。

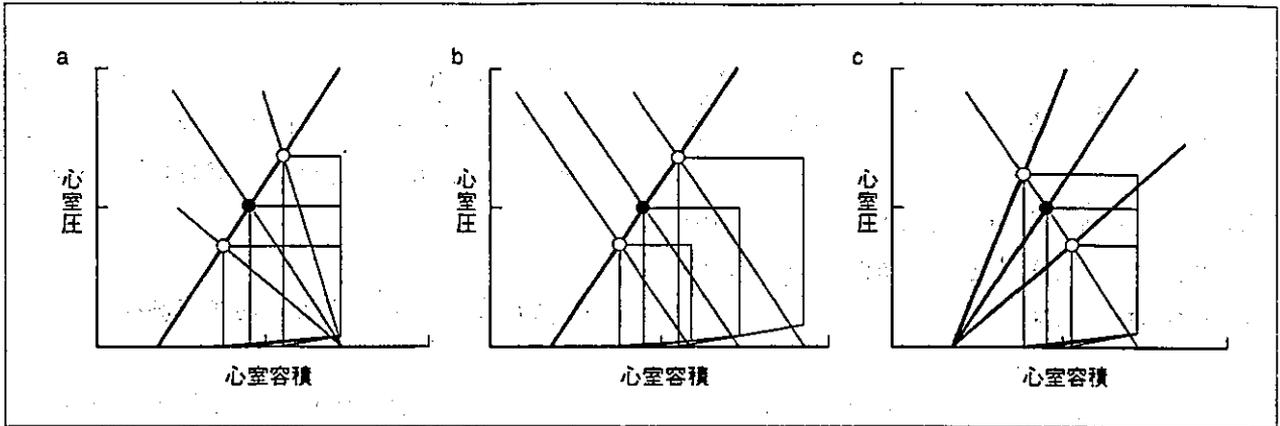
心臓の機械的効率 mechanical efficiency を、外的仕事 (EW) を心臓酸素消費量 (VO_2) で除したものと定義すると、

$$\text{mechanical efficiency} = EW/VO_2$$

機械的効率には EW/PVA 、 PVA/VO_2 の二つの要素が関係する。 E_a を変化させたときに EW とともに PVA も変化するために、EW が最大となっても EW/PVA は最大であるとは限らない。また前述したように機械の仕事に關係する酸素消費量から PVA への効率 (収縮効率) は約 40% であるが、酸素消費量には基礎代謝や興奮収縮連関に必要な部分があり PVA/VO_2 は 40% より低い。これらの要素を統合して解析した結果、Burkhoff らは機械的効率が $E_a/E_{es}=0.5$ 前後で最大 (18 ~ 19%) になることを示した¹⁴⁾。また機械的効率は外的仕事に比して E_a の変化により鋭敏であり、さらに収縮力が低下した心室の機械的効率と外的仕事は正常心に比しより E_a の影響を受けやすいという結果が得られたと報告している。

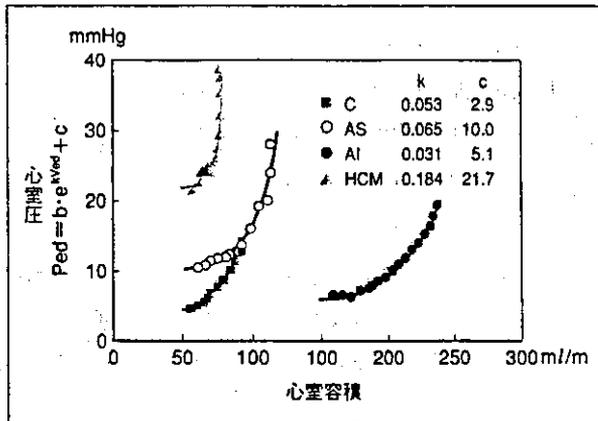
■臨床例における心室動脈結合

Asanoi らは臨床例で心室動脈結合について検討し、心室動脈結合の指標 E_a/E_{max} は正常心機能例では約 0.5、中等度の心機能低下例では約 1、高度の心機能低下例では 1 以上であることを報告した¹⁵⁾。このことから正常人では心室動脈結合は機械的効率がほぼ最大な条件で動作し、中等度ま



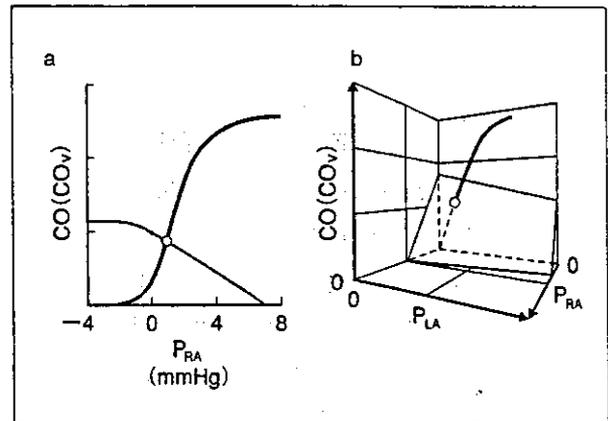
【図9】心室動脈整合を用いた血行動態の解析

- a 実効動脈エラストンスの変化による血行動態の変化。実効動脈エラストンスを増加させると収縮末期圧は増加し一回拍出量は減少する。実効動脈エラストンスを低下させると収縮末期圧は低下し一回拍出量は増加する。
 - b 左室拡張末期容積の変化による血行動態の変化。左室拡張末期容積を増加させると収縮末期圧は増加し一回拍出量も増加する。左室拡張末期容積を減少させると収縮末期圧は低下し一回拍出量も減少する。
 - c 収縮性 (E_{max}) の変化による血行動態の変化。収縮性を増加させると収縮末期圧は増加し一回拍出量も増加する。収縮性を低下させると収縮末期圧は低下し一回拍出量も減少する。
- (文献 12) より引用改変)



【図10】拡張末期圧容積関係の例

Cはコントロール、ASは大動脈弁狭窄症、AIは大動脈弁逆流症、HCMは肥大型心筋症を表す。拡張末期圧容積関係はAS、HCMの症例で上方に移動しており、一方、AIの症例では右方に移動している。心室の硬さを示すkはAS、HCMの症例で増加し、AIの症例で減少している。(文献 17) より引用)



【図11】循環平衡の概念

a Guytonらの循環平衡。体血管系がある右心圧 (P_{RA}) のもとでどれだけ血流量を心臓および肺血管系に戻すことができるか(静脈還流量, CO_v)を表したものが静脈還流曲線である。右房圧が増加すると静脈還流量は減少する。一方、心臓および肺血管系がある右房圧によってどれだけ心拍出量(CO)を全身へ送り出すかを表したものが心拍出量曲線である。Frank-Starling機構により右房圧が増加すると心拍出量は増加する。両曲線の交点(循環平衡点)から心拍出量と右房圧が決定される。

b 筆者らの提唱する循環平衡。体血管系と肺血管系がある左右の心房圧 (P_{LA} , P_{RA}) に対してどれだけ血流量を心臓に戻すことができるか(静脈還流量, CO_v)を表したものが静脈還流平面である。一方、左右心室がある左右の心房圧に対してどれだけ心拍出量(CO)を全身へ送り出すかを表したものが統合心拍出量曲線である。平面と曲線の交点から心拍出量と左右の心房圧が決定される。

(文献 19) より引用)

での心不全では機械的効率は低下するが外的仕事はほぼ最大な条件で動作していた。心不全が重症化すると外的仕事も機械的効率も低下した。Kimらは拡張型心筋症の臨床例において予後と心室機能の関係を検討した¹⁶⁾。機械的効率、左室駆出率、拡張末期圧が単変量解析で予後との相関が強く、多変量解析では機械的効率が予後との相関が最も強かった。機械的効率が11%を下回ると生命予後が悪くなると報告している。

7. 圧容積関係による拡張期心室特性の評価

■拡張末期圧容積関係

拡張期心室特性として拡張早期の能動的な心室弛緩特性と拡張末期の心室の受動的伸展特性が重要である。前者は主に等容性弛緩期における心室内圧下降の時定数により評価される。一方、後者は拡張末期圧容積関係 end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR) によって評価される。EDPVRは非線形であり、以下のような指数関数に近似されることが多い。

$$P_{ed} = b \cdot e^{kV_{ed}} + c$$

ここで、 P_{ed} は拡張末期圧、 V_{ed} は拡張末期容積、 b は圧のゲイン、 c は圧のオフセット、 k は非線形性の程度を表し心室の硬さである材料特性を表す定数である。これを V_{ed} について解くと対数関数が得られる。

$$V_{ed} = \frac{1}{k} [\ln(P_{ed} - c) - \ln(b)] \quad (\text{式2})$$

図10にさまざまな心疾患における左室のEDPVRの例を示す。

8. 心室圧容積関係に基づく血行動態の予測—Guytonの理論を拡張した新しい循環平衡の枠組み—

■循環平衡

心拍出量と左房圧は、Forresterの分類にも示されているように、心不全管理において重要である。治療によりこれらがどのように変化するかを定量的に予測できれば、心不全管理のうえできわめて有用である。心拍出量の制御メカニズムを解

析するためGuytonらは、循環平衡の基本的枠組みを確立した¹⁸⁾(図11a)。筆者らはこの枠組みを拡張し、心拍出量、右房圧に加え左房圧を変数とする新たな循環平衡の枠組みを考案し、麻酔下のイヌにてこの枠組みの妥当性を実証した。この枠組みでは、静脈還流量は肺血管系および体血管系の有効血液量の和によって変化し、心拍出量、右房圧、左房圧を三つの軸とする3次元図表上で一つの平面(静脈還流平面)として表される(図11b)。この静脈還流平面に、左右心室の心拍出量曲線を統合した曲線(統合心拍出量曲線)を交差させることで平衡点の心拍出量、左右の心房圧を求めることができる。

■圧容積関係に基づく統合心拍出量曲線の同定と血行動態の予測

筆者らは圧容積関係に基づいて心拍出量曲線をモデル化しそのパラメータを推定する方法を考案した。心拍出量(CO)は一回拍出量(SV)と心拍数(HR)から計算でき、(式2)の対数関数を用いると、COは次のように左房圧(P_L)の対数関数となる。

$$CO = S_L \times [\ln(P_L - F_L) + H_L]$$

定数 S_L は曲線の傾きを規定しており、ほかの2係数は標準値を用いることで、一組の心拍出量、左房圧から S_L を求めることができる。この方法によって良好な精度で心拍出量を推定することができた²⁰⁾。また同定された統合心拍出量曲線と静脈還流平面を交差させることにより正確に心拍出量および左右の心房圧の変化を予測することができた。この結果はスワンガンツカテーテルにて計測される血行動態から静脈還流平面と心拍出量曲線、治療による血行動態の変化を定量的に予測できることを意味する。この枠組みは強力な循環不全の管理指針として今後展開するものと期待される。

おわりに

以上に述べたように心室の圧容積関係を用いる

ことにより、収縮性、心室動脈結合、拡張性の評価、さらには収縮効率、外的仕事、機械的効率の検討が可能となった。また循環平衡理論により血行動態の定量的予測が可能となった。今後これらのアプローチが、種々の病態の理解や適切な循環管理、新たな治療法の進歩に貢献することが期待される。

文献

- 1) Baan, J et al : Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 1984 ; 70 : 812-823
- 2) Tulner SA et al : Perioperative assessment of left ventricular function by pressure-volume loops using the conductance catheter method. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 950-957
- 3) Uemura, K et al : Self-calibratable ventricular pressure-volume telemetry system for rats. (abstract) *Circulation* 2003 ; 108 : IV-37
- 4) Suga, H et al : Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974 ; 35 : 117-126
- 5) Suga, H et al : 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* 1973 ; 32 : 314-322
- 6) Kass, DA et al : Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* 1986 ; 73 : 586-595
- 7) Shishido, T et al : Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation* 2000 ; 102 : 1983-1989
- 8) Burkhoff, D et al : Contractility-dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations. *Am J Physiol* 1987 ; 252 : H1218-H1227
- 9) Suga, H : Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990 ; 70 : 247-277
- 10) Takaoka, H et al : Comparison of hemodynamic determinants for myocardial oxygen consumption under different contractile states in human ventricle. *Circulation* 1993 ; 87 : 59-69
- 11) Sunagawa, K et al : Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983 ; 245 : H773-H780
- 12) Sagawa, K et al : *Cardiac Contraction and Pressure-Volume Relationship*, Oxford University Press, New York, 1988, 232-298
- 13) Sunagawa, K et al : Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res* 1985 ; 56 : 586-595
- 14) Burkhoff, D et al : Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : R1021-R1027
- 15) Asanoi, H et al : Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* 1989 ; 65 : 483-493
- 16) Kim, IS et al : Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1264-1268
- 17) Mandinov, L et al : Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 ; 45 : 813-825
- 18) Guyton, AC : Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955 ; 35 : 123-129
- 19) Uemura, K et al : A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 ; 286 : H2376-H2385
- 20) 上村和紀ほか : 心不全において血行動態を予測する新たな循環平衡の枠組み. 第18回生体・生理工学シンポジウム論文集, 2003, 379-380

(上村和紀・杉町 勝)

**Prediction of circulatory equilibrium
in response to changes in stressed blood volume**

Author: Kazunori Uemura¹, Toru Kawada¹, Atsunori Kamiya¹, Takeshi Aiba^{1,2},
Ichiro Hidaka^{1,3}, Kenji Sunagawa⁴, and Masaru Sugimachi¹

Affiliations: ¹Department of Cardiovascular Dynamics,
National Cardiovascular Center Research Institute,
Suita 565-8565, Japan
²Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo 100-0013, Japan
³Japan Association for the Advancement of Medical Equipment, Tokyo
113-0033, Japan
⁴Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate
School of Medical Science, Fukuoka 812-8582, Japan

Running Head: Estimating cardiac output curve by single hemodynamics

Word count: 5050

Correspondence: Kazunori Uemura, MD
Department of Cardiovascular Dynamics
National Cardiovascular Center Research Institute
5-7-1 Fujishirodai, Suita 565-8565, Japan
TEL +81-6-6833-5012 (Ext. 2466), FAX +81-6-6835-5403
E-mail: kuemura@ri.ncvc.go.jp

ABSTRACT

Accurate prediction of cardiac output (CO), left atrial pressure (P_{LA}) and right atrial pressure (P_{RA}) is a prerequisite for the management of patients with compromised hemodynamics. In our previous study (*Am J Physiol* 286; H2376, 2004), we have demonstrated a circulatory equilibrium framework, which permits the prediction of CO , P_{LA} , and P_{RA} once the venous return surface and integrated CO curve are known. As we have also shown that the surface can be estimated from single-point CO , P_{LA} , and P_{RA} measurements, we hypothesized that a similar single-point estimation of the CO curve would enable us to predict hemodynamics. In 7 dogs, we measured the P_{LA} - CO and P_{RA} - CO relationships and derived a standardized CO curve using the logarithmic function $CO=S_L[\ln(P_{LA}-2.03)+0.80]$ for the left heart and $CO=S_R[\ln(P_{RA}-2.13)+1.90]$ for the right heart, where S_L and S_R represent the preload sensitivity of CO , i.e., pumping ability, of the respective hearts. To estimate the integrated CO curve in each animal, we calculated S_L and S_R from single-point CO , P_{LA} and P_{RA} measurements. Estimated and measured CO agreed reasonably well. In another 8 dogs, we altered stressed blood volume (-8 to +8 ml·kg⁻¹ of reference volume) under normal and heart-failing conditions, and predicted the hemodynamics by intersecting the surface and the CO curve thus estimated. We could predict CO ($y=0.93x+6.5$, $r^2=0.96$, $SEE=7.5$ ml·min⁻¹·kg⁻¹), P_{LA} ($y=0.90x+0.5$, $r^2=0.93$, $SEE=1.4$ mmHg), and P_{RA} ($y=0.87x+0.4$, $r^2=0.91$, $SEE=0.4$ mmHg) reasonably well. In conclusion, single-point estimation of the integrated CO curve enables accurate prediction of hemodynamics in response to extensive changes in stressed blood volume.

Key words: logarithmic function, venous return surface, heart failure, stressed blood volume

INTRODUCTION

Accurate prediction of cardiac output (CO) and cardiac filling pressures following therapeutic interventions is indispensable for optimal management and improving prognosis of patients with compromised hemodynamics (4, 5, 13, 23). In the 1980's, Sunagawa's group (20, 27) extended Guyton's (9, 10) framework of circulatory equilibrium to analyze complicated hemodynamic conditions such as left-sided heart failure. The extended framework is composed of a venous return surface representing the venous return of the systemic and pulmonary circulations, and an integrated cardiac output curve representing the pumping ability of the left and the right heart (Fig. 1) (27). The intersection point of the venous return surface and the integrated cardiac curve gives the equilibrium CO , left atrial pressure (P_{LA}) and right atrial pressure (P_{RA}). Changes in stressed blood volume shift the venous return surface upward or downward, altering the equilibrium point accordingly.

Our previous study (29) experimentally validated that venous return is a linear function of both P_{LA} and P_{RA} , and that this relationship is expressed by a flat surface, i.e., the venous return surface (Fig. 1). In addition, due to the small intra- and inter-animal variability in the slope of the surface, only a single set of CO , P_{LA} and P_{RA} values is sufficient to estimate the venous return surface. Furthermore, it is possible to predict how the venous return surface shifts in response to a known amount of change in the stressed blood volume. These findings suggest that if the integrated cardiac output curve can be estimated from a single set of CO , P_{LA} and P_{RA} values, it is possible to predict hemodynamics in response to various therapeutic interventions, which induce changes in loading condition or changes in the pumping ability of the heart (29). The present study was therefore undertaken to develop a method to estimate the integrated cardiac output curve from a single set of CO , P_{LA} and P_{RA} values, and to examine whether intersection of the

integrated cardiac output curve and the venous return surface thus estimated predicts hemodynamics in response to extensive changes in the stressed blood volume. Using our model, we were able to estimate the cardiac output curve and predict the hemodynamics in anesthetized, open-chest dogs under conditions of left heart failure as well as normal cardiac function.

METHODS

Integrated cardiac output curve

In our previous study, we showed that CO is closely related to P_{LA} or P_{RA} by a three-parameter logarithmic function (29):

$$CO = S_L \times [\ln(P_{LA} - F_L) + H_L] \quad (1)$$

$$CO = S_R \times [\ln(P_{RA} - F_R) + H_R] \quad (2)$$

where S_L , F_L , H_L , and S_R , F_R , H_R are parameters.

To estimate the integrated cardiac output curve from a single set of CO , P_{LA} and P_{RA} values, we fixed the F and H parameters according to the following rationale. It is well known that cardiac output curve varies widely with changes in ventricular contractility, heart rate, vascular resistance and diastolic stiffness (8, 10, 20, 21, 24, 30). As shown in Appendix, these factors are mainly included in the S parameter rather than the F or H parameters. The S parameter thus comprehensively represents the pumping ability of the left heart or the right heart. Therefore, we hypothesized that variations in the cardiac output curve can be explained exclusively by the S parameter. Once standard values of F and H parameters are determined, we can estimate the integrated cardiac output curve by calculating the S parameter from a single set of CO , P_{LA} and

P_{RA} values.

Animal preparation

We used 15 adult mongrel dogs (both sexes, weight 20-30 kg). Care of the animals was in strict accordance with Guiding Principles for the Care and Use of Animals in the Field of Physiological Sciences, approved by the Physiological Society of Japan. Anesthesia was induced with sodium pentobarbital (25 mg/kg) and endotracheal intubation was performed. Isoflurane (1.5 %) was continuously inhaled to maintain an appropriate level of anesthesia during the experiment. Catheters (6F) were placed in the right femoral artery and vein for withdrawal of blood and for administration of drugs and fluids. To stabilize autonomic tone, we isolated the carotid sinuses bilaterally and maintained the intrasinus pressure constant at 120 mmHg (22). The cervical vagosympathetic trunks were cut. Systemic arterial pressure was measured by a catheter-tipped micromanometer (PC-751, Millar Instruments, Houston, TX) placed in the ascending aorta via the right carotid artery. After a median sternotomy, a small pericardial incision was made at the level of the aortic root. An ultrasonic flow-meter (20A594, Transonics, Ithaca, NY) was placed around the ascending aorta via the incision to measure CO . Fluid-filled catheters were placed in the left and right atria via the incision to measure P_{LA} and P_{RA} , respectively. They were connected to pressure transducers (DX-200, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). The junction between the inferior vena cava and the right atrium was taken as the reference point for zero pressure (22).

Experimental protocol

Under normal control conditions, we first infused about 250 ml of 10% dextran solution via the right femoral vein. We withdrew blood from the femoral artery in steps of $2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ up to a total volume of 16 to $22 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ (8 to 11 steps per animal). In each step, after waiting for 1 min, we recorded CO , P_{LA} , and P_{RA} for about 10 sec (Fig. 2). We assumed that this volume reduction alters only the stressed blood volume of the systemic and pulmonary circulation. Because we isolated the baroreceptors, baroreflex-related changes in unstressed blood volume were negligible. We defined the reference values of CO , P_{LA} and P_{RA} when half of the volume reduction was attained.

To create left ventricular failure, we embolized the left circumflex coronary artery with glass microspheres (90 μm in diameter) (28). We adjusted the amount of microspheres injected so as to increase P_{LA} by 20 mmHg. We then volume loaded the animals and repeated the above protocol.

The data recordings were done while respiration was temporarily suspended at end-expiration. All analog signals were digitized at 200 Hz with a 12-bit analog to digital converter (AD12-16UE, Contec, Osaka, Japan), using a dedicated laboratory computer system (MA 20V, NEC, Tokyo, Japan) and stored on a hard disk for subsequent analysis. All the recorded data were averaged over 5 seconds. All data presented, except for pressure data, were normalized to individual body weight.

Data analysis

Determination of standard values of F and H parameters We determined the standard values of F and H parameters in 7 randomly selected dogs (*Group 1*). We fitted the $P_{LA}\text{-}CO$ and $P_{RA}\text{-}CO$