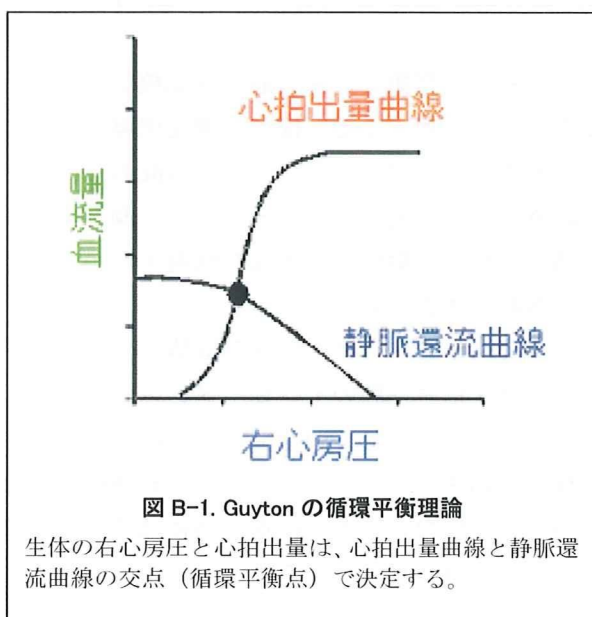


見も聞かれる。

そこで本研究では上記の反省をふまえ、患者の病態を総合的に診断するに足る血行動態のモニタおよびその解析法を開発することを目的とする。これまでの反省結果から明らかなことは、①右心系圧や肺インピーダンスの測定結果は（体重の変化と同じく）心不全における種々の病態が複雑に関係した指標であるので、どのような治療を行うべきかという診断結果に直結しない、②測定結果を解析して病態を総合的に判定するには測定項目が不足している（単独の測定では対応できない）、③測定結果から心臓ポンプ、血管抵抗、有効循環血液量を解析する血行動態のマクロな枠組みや実際の解析方法がないという3点である。

本研究ではこれらを解決する方法を提案する。特に微小植込み装置が肺インピーダンスのような離れた場所での測定を必要とする測定方法には不適であるという条件を課した上で、これらの検討を行う。

まず、血行動態の新しい解析法（血行動態を解析するマクロな枠組み）を提唱する。次にこの新しい枠組みを動物実験により検証を行い、次に臨床応用が可能であるか検討を加える。



B. 研究方法

B-1. Guyton の循環平衡理論

血行動態を解析するマクロな枠組みの検討がこれまで行われていないわけではない。1955年に Guyton は循環平衡理論を提唱し、多くの生理学の教科書には記載されている。しかしながらこの理論では重症心不全や急性心筋梗塞に起因する左心不全における左心房圧の管理ができない（後述）ことから広く臨床の現場で普及するに至っていない。

Guyton は循環器系全体を（左右の心ポンプと肺循環系を含む）心肺区画と体循環系区画の2区画に分けた。それぞれの区画の特性を、右心房圧と血流量（心拍出量または静脈還流量）の関係で表した（図 B-1）。心肺区画ではその充満圧（右心房圧）の上昇にともない血流量（＝心拍出量）が増加し（スターリング特性）、右上がりの曲線が得られる。この関係を表した曲線を心拍出量曲線と呼ぶ。一方、体循環区画ではその上流圧（右心房圧）の上昇に伴い、血流量（＝静脈還流量）が減少し、右下がりの曲線が得られる。この関係を表した曲線を静脈還流曲線と呼ぶ。

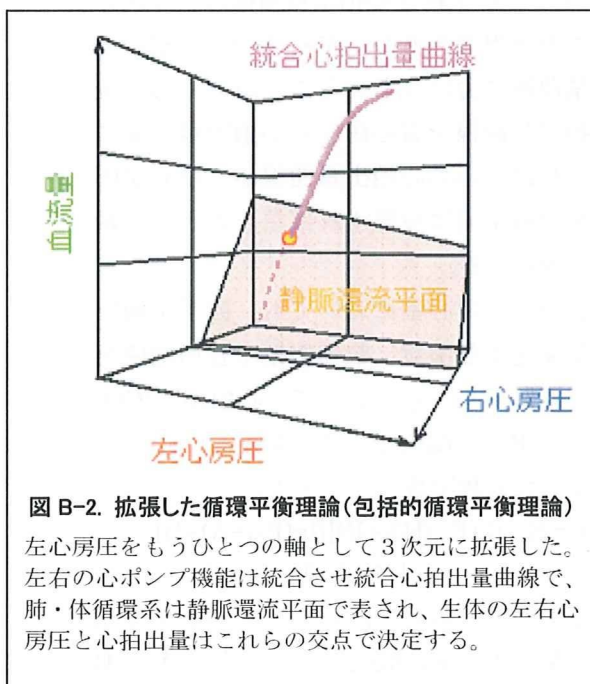
結果的に、心肺区画と体循環系区画では右心房圧、血流量（心拍出量＝静脈還流量）は一致するので、Guyton の循環平衡理論では心肺区画と体循環系区画それぞれの特性を表すこれら2曲線の交点（図 B-1、循環平衡点）で右心房圧と心拍出量が決定される。この概念は、循環器系を大きくポンプと導管に分け、導管特性のうち容量血管の重要性を示した点、生体の血行動態（右心房圧と心拍出量）の決定機構を把握した点で重要である。

B-2. 循環平衡理論の拡張

しかしながら Guyton の循環平衡理論には、以下の3つの問題点がある。①先に述べたようにこの枠組みでは左心房圧を直接に求めることはできない。左心房圧は肺鬱血すなわち血液の酸素化能の主たる決定要因であり、臨

床的にきわめて重要である。②また現代においては、重症心不全の原因のひとつとして虚血性心疾患の関与が大きい。虚血性心疾患において心筋梗塞は心機能を悪化させるが、その部位により左心または右心の心機能が選択的に悪化する。従来の枠組みでは、左心および右心の心ポンプ機能を分けて解析することはできない。③静脈還流曲線は、有効循環血液量の多寡により変化する。しかし選択的左心、右心不全では、肺循環と体循環の間で血液移動がおこる。従来の枠組みの体循環系の静脈還流曲線は、体内の全有効循環血液量が変わらなくても、肺・体循環系間での血液再分布によっても変化してしまう。

これらの問題を克服するために Sunagawa らは理論的な検討によって Guyton の循環平衡理論をどのように拡張すべきかという検討を行った。Sunagawa らのオリジナルの検討では、①2次元座標系で検討した Guyton 理論を拡張するために3次元座標系を導入し、その3軸を右心房圧、左心房圧、血流量とした。また②左心ポンプ機能は（3次元座標上の）左心ポンプ曲面、右心ポンプ機能は右心ポンプ曲面で表現し、疾患による各々のポン



プ機能低下はそれぞれの曲面の変化として表した。③3次元座標系では、静脈還流特性は静脈還流曲面（平面）で表現した。静脈還流曲面は肺循環・体循環双方の血液量の影響を受け、肺・体循環系間での血液再分布はこの曲面に沿った移動となり、曲面自体は変わらない。

本分担研究課題で提唱する枠組みでは、左心の拍出量と右心の拍出量が一致することから、左心ポンプ曲面と右心ポンプ曲面を予め統合して、すなわち左右の曲面の交線で表される統合心ポンプ曲線（統合心拍出量曲線）として扱い、静脈還流平面と結合させる（その結果、左右心房圧、心拍出量が決定される）枠組みを用い（図 B-2）検討を行った。

B-3. 静脈還流平面の定式化と動物実験による検証

静脈還流平面は肺循環系・体循環系の双方を含むシステムのものであるが、まず体循環系の定式化を行う。

体循環系は図 B-3-1 で示すように、動脈側から静脈側に向けて部位ごとに異なる血管抵抗と血管容量が分布するシステムである。血管の伸展圧に寄与しない無負荷血液量を除いた血液量を負荷血液量 V_S と定義し、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

$$V_S = CO_V C_S R_{VS} + P_{RA} C_S$$

と表される。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

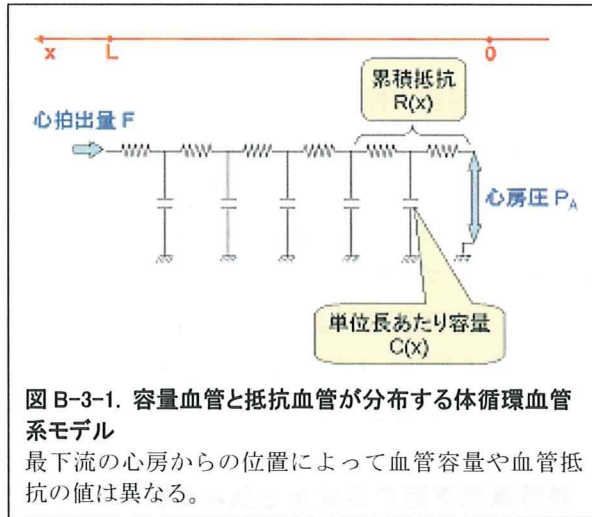
$$V_P = CO_V C_P R_{VP} + P_{LA} C_P$$

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上述の2つの式から

$$CO_V = V_T / W - G_S P_{RA} - G_P P_{LA}$$

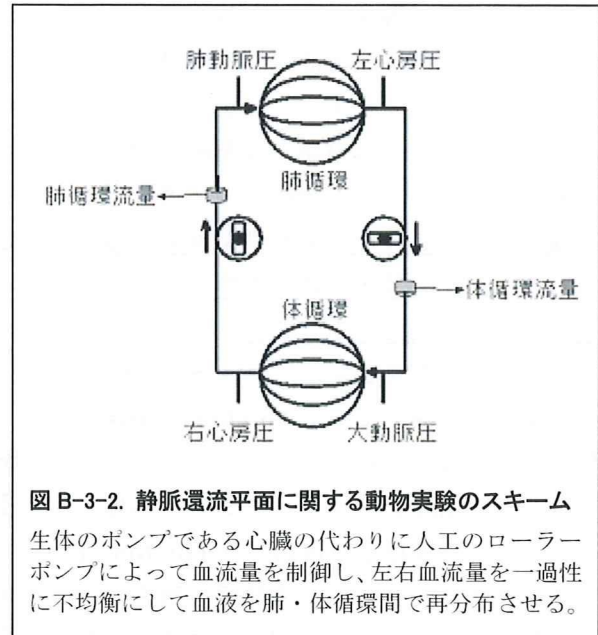
(ただし $W = C_S R_{VS} + C_P R_{VP}$ 、 $G_S = C_S / W$ 、 $G_P = C_P / W$) が得られる。この式は静脈還流量(血流量)と左心房圧、右心房圧の線形相関を示すもので、3次元座標における平面で表される。



動物実験には麻酔下のイヌ7頭を用い開胸下で行った。無負荷血液量の変化は負荷血液量を変化させるが、この変化は交感神経活動の影響を最も受けやすい。そのため動脈圧反射系の受容器が存在する頸動脈洞を他の血管系から分離して一定圧(120mmHg)を印加した。また左右の迷走神経・大動脈減圧神経を切断し動脈圧反射系の他の受容器からの入力を遮断した。左右心房圧は大静脈と右心房の接合部を基準とし、体外のトランスデューサと該当部位を水で満たしたカテーテルで接続して測定した。血流量はインライン型電磁血流計を用いて測定した。

実験スキームを図 B-3-2 に示す。血管系の特性を明らかにするために、動物自体の心臓を用いず、人工のローラーポンプで左右のポンプを代替しその流量を自由に変えることによって、幅広い条件下での血管系の特性を明らかにした。そのために人工のローラーポンプを動作させるために体外循環回路を作成した。両心の血流量(=静脈還流量)を変化させるため、左右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、両ポンプの血流量を一時的に不均衡にさせて再度平衡させることで、血液を両循環間で再分布させた。その結果、右心房圧(2.91~5.97 mmHg)、左心房圧(2.69~12.94 mmHg)と広い範囲で変化させることができた。



B-4. 統合心拍出量曲線の定式化と動物実験による検証

図 B-2 に示す統合心拍出量曲線は、3次元座標内の曲線であるが、左右2つの心室の心拍出量曲線に分けて考えることができる。統合心拍出量曲線を右心房圧-心拍出量平面に投影すれば右心の心拍出量曲線が、左心房圧-心拍出量平面に投影すれば左心の心拍出量曲線が得られる。

左右いずれの心室においても、拡張末期圧容積関係を指数関数、収縮末期圧容積関係を直線で近似することによって、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。

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

ここで E_{es} は心室収縮末期エラストランス、 k は拡張末期圧容積関係における弾性定数、 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。括弧の外の定数を D としてまとめると

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

で表される。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ることが明らかである。そこで D、心拍出量曲線の傾きを心ポンプ機能として指標化し、定量化のために用いる。

動物実験には麻酔下のイヌ 7 頭を用い開胸下で行った。前項と同じように、頸動脈洞を分離して一定圧 (120mmHg) とし、左右の迷走神経・大動脈減圧神経を切断した。左右心房圧、血流量は前項と同様に測定した。ただし血流量は大動脈基部に装着した超音波血流計によって測定した。

両心のポンプ機能を測定するために、それぞれの充満圧を変化させた際の心拍出量の変化を測定した。両心の心拍出量は同じであるので、左心、右心のポンプ特性は同じ実験で同時に求められる。低分子デキストラン 250ml を点滴し総負荷血流量を増加させた後、血液を 2 ml/kg ずつ段階的に脱血して、左右心房圧と心拍出量の実測した。

B-5. 拡張循環平衡理論の臨床応用のためのパラメータ調整

統合心拍出量曲線：

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

のうち、A、B は主として拡張特性によって影響されるものであることは理論的に証明できる。すなわち、心拡張特性を表す拡張末期圧容積関係を、

$$P_{ed} = \alpha \cdot e^{k \cdot V_{ed}} + \beta \quad (P_{ed} : \text{拡張末期圧})$$

で近似し、

$$P_{ed} = \gamma P_{At}$$

で近似すると、理論的には各定数は以下の式で表される。

$$A = -\beta/\gamma$$

$$B = \ln(\gamma/\alpha) - kV_0$$

また、B-3 で述べたように、静脈還流平面：

$$CO_V = V_T / W \cdot (G_S P_{RA} + G_P P_{LA})$$

のうち、 G_S 、 G_P 、 W は、理論的に血管床の抵抗及びコンプライアンスから以下の式で表すことができる。

$$W = C_S \cdot R_{VS} + C_P \cdot R_{VP}$$

$$G_S = C_S / W$$

$$G_P = C_P / W$$

これらの式と、臨床例で測定された文献上の標準値から、これらの値を算出して、臨床応用のためのパラメータ調整を行った。

B-6. 臨床例における包括的循環平衡理論に基づく左右ポンプ機能、有効循環血液量等態パラメータの変化

B-5 で求めた標準値を用いた包括的循環平衡理論を用いることによって、重症心不全症例に対する薬物応答を検討した。具体的には、非代償性鬱血性心不全症例で、急性増悪にて入院し、急性期治療として phosphodiesterase 3 (PDE3) 阻害薬を投与した 22 症例における、PDE3 阻害薬による病態パラメータの変化を検討した。

プロトコルは、入院直後に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、右房圧 (P_{RA})、肺動脈圧 (P_{PA})、肺動脈楔入圧 (P_{PAW})、血圧 (BP)、サーモダイリューション法または Fick 法による心拍出量 (CO) を計測し、その後 PDE3 阻害薬であるミルリノン (50μg/kg) を静注、15 分後に再度、右心カテーテル等血行動態を評価し、ミルリノン投薬前後の変化を計測した。これらの計測値から拡張循環平衡理論を用いて、左右ポンプ機能 (D_L、D_R)、有効循環血液量 (V_T)、肺血管抵抗 (PVR)、体血管抵抗 (SVR) を求め、ミルリノン投薬前後の比較を行った。なお、左心房圧の代用として肺動脈楔入圧を用いて評価を行った。

C. 研究結果

C-1. 静脈還流平面の動物実験による検証

図 C-1-1 は典型例における実験結果と解析結果を示すものである。ここに示すように、ローラーポンプの流量や血液の再分布にかかわらず、得られた6つの条件での血行動態を（右心房圧、左心房圧、循環流量）の3つの座標値とする点で3次元座標内にプロットしたところ、これらは単一の平面上に位置した。図の右上には3次元座標の視線方向を変えて平面に平行な方向から見たものをあわせて示しているが、6点が平面上に位置していることが明らかである。

これらの6つの条件より、重回帰式

$$COV = 191.5 \cdot 20.99 P_{RA} + 4.04 P_{LA}$$

$$R^2 = 0.97, SEE = 3.7 \text{ ml/min/kg}$$

が得られた。この式から、

$$V_T/W = 191.5 \text{ ml/min/kg}$$

$$G_S = 20.99 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$G_P = 4.04 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

であることが示された。

他の6例でも同様の結果が得られ、7例の結果を平均すると、

$$V_T/W = 178.7 \pm 22.2 \text{ ml/min/kg}$$

$$G_S = 19.61 \pm 2.32 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$G_P = 3.49 \pm 0.61 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

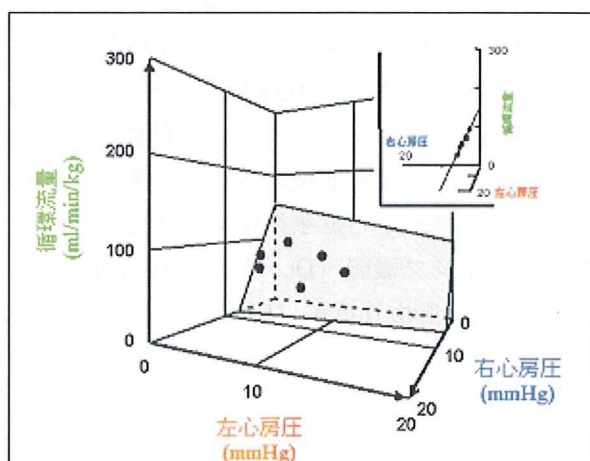


図 C-1-1. 典型例での静脈還流平面に関する動物実験の結果

ローラーポンプの流量や血液の再分布にかかわらず、循環平衡点は単一平面上に位置する。

$$R^2 = 0.97$$

$$SEE = 3.4 \pm 2.6 \text{ ml/min/kg}$$

であった。

さらに、輸血および脱血にともなう静脈還流平面の変化を求めた。輸血や脱血により静脈還流平面は傾きを変えず平行に上下した。すなわち G_S と G_P に有意な変化はなく、 V_T/W が増減した。この結果と実際に行った輸血や脱血量（この量のすべてが負荷血液量に影響すると仮定）から計算すると、血液量切片と実際の負荷血液量を対応させることができ、 $W = 0.129 \pm 0.051 \text{ min}$ が得られた。

G_S 、 G_P 、 W は個体間でのばらつきが比較的小さかったため、異なる個体においても、平均的な値 ($G_S = 19.61 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $G_P = 3.49 \text{ ml/min/kg/mmHg}$, $W = 0.129 \text{ min}$) を用いることによって、(平均) 左心房圧、(平均) 右心房圧、心拍出量（または一回拍出量 × 心拍数）から総負荷血液量を算出することができる。この解析は一拍ごとに行うことができるので、体液量の変化をモニタすることが可能となる。

本法によって輸血や脱血した際の静脈還流平面を予測することもできるので、このような治療を行った際の新しい血行動態（左右心房圧や心拍出量）の変化を定量的に予測することも可能となった（図 C-1-2）。

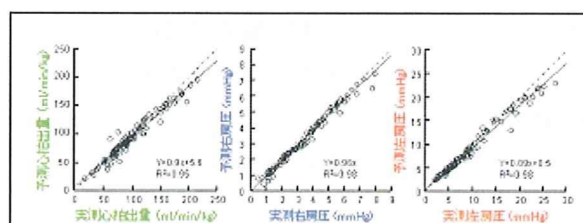


図 C-1-2. 拡張した循環平衡理論を用いた輸血・脱血後の血行動態各変数の予測

静脈還流平面の平均的な G_S 、 G_P (平面の傾き) と W (負荷血液量・血液軸切片関係の定数) を用いて平面の変化を予測した。統合心拍出量曲線の変化がないと考えて血行動態を予測したが、良好な予測が得られた。

C-2. 統合心拍出量曲線の動物実験による検証

図 C-2-1 に典型例における各段階での右心房圧と心拍出量、左心房圧と心拍出量の関係を示す。これらに対数関数 (ln は自然対数) により近似すると、

$$CO = 112.7 [\ln(P_{RA} - 1.39) + 0.19]$$

$$R^2 = 0.98, \text{SEE} = 5.5 \text{ ml/min/kg}$$

および

$$CO = 66.7 [\ln(P_{LA} - 2.08) + 0.1]$$

$$R^2 = 0.98, \text{SEE} = 5.9 \text{ ml/min/kg}$$

の関係が得られた。図 C-2-1 で示されるように測定点 (白丸) は対数関数 (実線) によく一致した。対数関数から、 $D_R=112.7$ 、 $A_R=-1.39$ 、 $B_R=0.19$ 、 $D_L=66.7$ 、 $A_L=-2.08$ 、 $B_L=0.1$ が得られた。

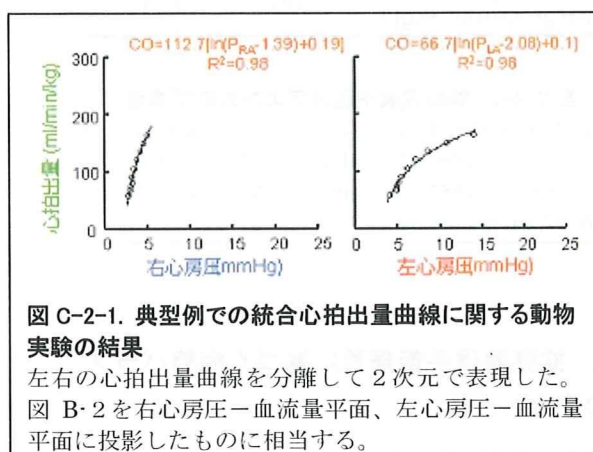


図 C-2-1. 典型例での統合心拍出量曲線に関する動物実験の結果

左右の心拍出量曲線を分離して2次元で表現した。図 B-2 を右心房圧-血流量平面、左心房圧-血流量平面に投影したものに相当する。

これらの定数のうち、A、B は主として拡張特性によって影響され、D に比較し個体間のばらつきは少ないと考えられる。また収縮特性は主として D を介してポンプ機能に寄与していると考えられるため、A、B は標準値 (7 例からの標準値: $A_R=-2.13$ 、 $B_R=1.90$ 、 $A_L=-2.03$ 、 $B_L=0.80$) を使用することとした。この方法を用いれば一点の血行動態から D を定量化することができ、心ポンプ機能のモニタを行うことが可能となる。

図 C-2-2 に標準定数を用いることにより 1 点の (基準) 血行動態から再現した心拍出量

曲線を、実際に前負荷を変化させて測定した心拍出量曲線と比較して示す。基準状態から離れるにつれ、誤差を含むようになるが局所的にはいい近似となっている。

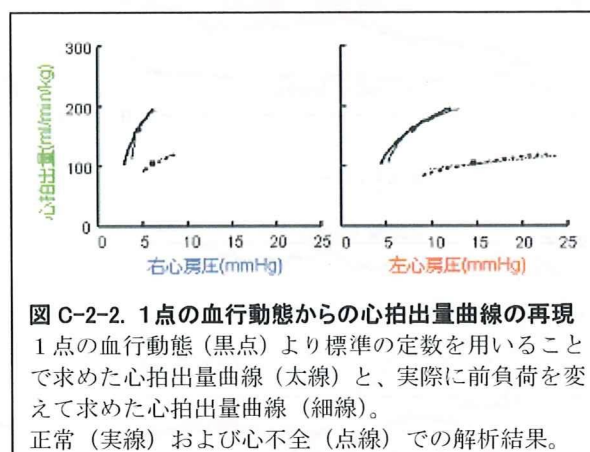


図 C-2-2. 1点の血行動態からの心拍出量曲線の再現
1点の血行動態 (黒点) より標準の定数を用いることで求めた心拍出量曲線 (太線) と、実際に前負荷を変えて求めた心拍出量曲線 (細線)。
正常 (実線) および心不全 (点線) での解析結果。

C-3. 拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタ (左右心臓ポンプ機能、血管抵抗、有効循環血液量) のモニタ

上記で示すように、拡張した循環平衡理論を用いることによって、各心拍ごとの血行動態測定値から左右の心ポンプ機能、有効循環血液量 (= 総負荷血液量) が定量化できる。また血管抵抗は平均血圧と右心房圧、血流量から同様に心拍ごとに計算できるので、循環器疾患の病態を規定する主要な病態パラメタはすべて心拍ごとにモニタできることが明らかとなった。

図 C-3 は、冠動脈内にガラス微粒子を注入することによって作成した心筋梗塞の進展にともなう病態パラメタの変化の様子をモニタしたものである。これらのパラメタの変化 (左右心ポンプ機能の低下、総負荷血液量の増加) が定量的かつ経時的にモニタ可能であることが示されている。

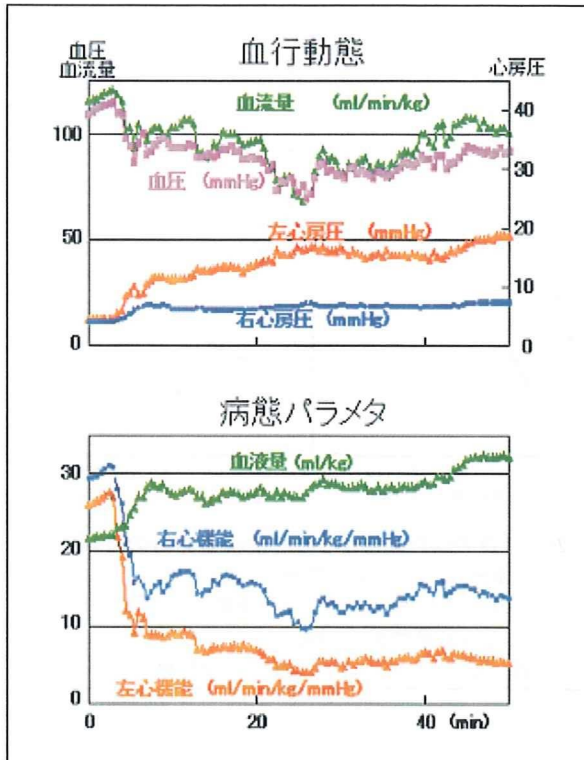


図 C-3. 拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタ(左右の心臓ポンプ機能、有効循環血液量)のモニタの一例
冠動脈への微粒子注入による心筋梗塞後の左右心ポンプ機能の低下(悪化)、総負荷血液量の増加が経時的にモニタできる。血管抵抗の変化もモニタ可能(ここでは示さない)。

$$A_R = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_R = 1.11$$

$$A_L = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_L = 1.13$$

(R と L はそれぞれ右心系、左心系を示す)

C-4-2. 静脈還流平面の臨床用パラメタの決定

同様に静脈還流平面の定数も文献上の標準値(表 C-1-2)を使用して決定した。

$$G_S = 19.37 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$G_P = 2.53 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$W = 0.12 \text{ min}$$

	肺循環系	体循環系
コンプライアンス ($\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.3	2.3
血管抵抗 ($\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}$)	0.035	0.110

表 C-4-2. 静脈還流平面決定のための標準値

Echt M et al. Circ Res. 1974; 40: 61, Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, GUYTON AC et al. Am J Physiol. 1957; 189: 609, Iida M et al. J Cardiol. 1996; 27: 21 より算出

C-4. 臨床応用のためのパラメタ調整

C-4-1. 統合心拍出量曲線の臨床用パラメタの決定

統合心拍出量曲線の定数は文献上の標準値(表 C-4-1)を使用して決定した。

	右室	左室
$k \text{ (ml}^{-1}\text{)}$	0.023	0.033
$\alpha \text{ (mmHg)}$	0.35	0.35
$\beta \text{ (mmHg)}$	1.7	1.7
γ	1.5	1.5
$V_0 \text{ (ml)}$	15	10

表 C-4-1. 統合心拍出量曲線決定のための標準値

Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, Kass DA et al. Circulation. 1990; 81: 447, Ohno et al. Circulation. 1994; 89: 2241 より算出

C-5. 拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタの変化

	n = 22
男性(%)	77
年齢(歳)	49 ± 17
基礎疾患	
拡張型心筋症	13
虚血性心筋症	2
肥大型心筋症(拡張相)	2
その他	5
投薬内容	
利尿剤(%)	100
β遮断剤(%)	50
ACE阻害剤・ARB(%)	91
ジギタリス製剤(%)	82
経口強心剤(%)	27
アミオダロン(%)	18

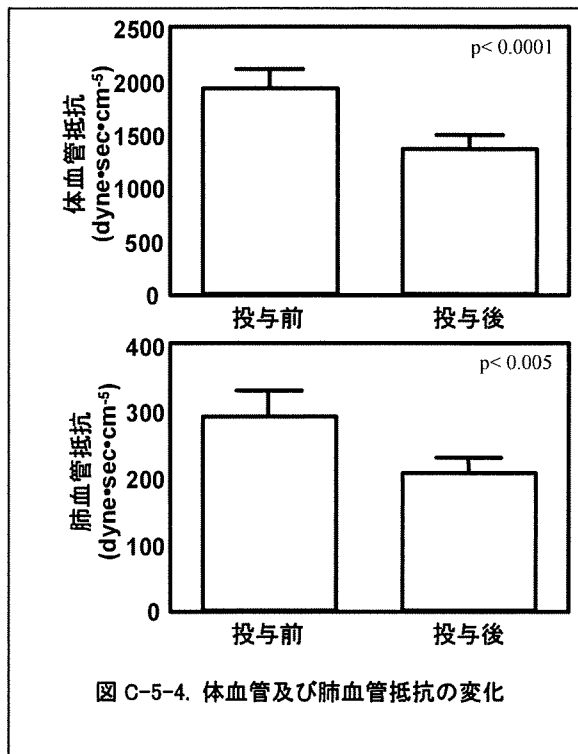
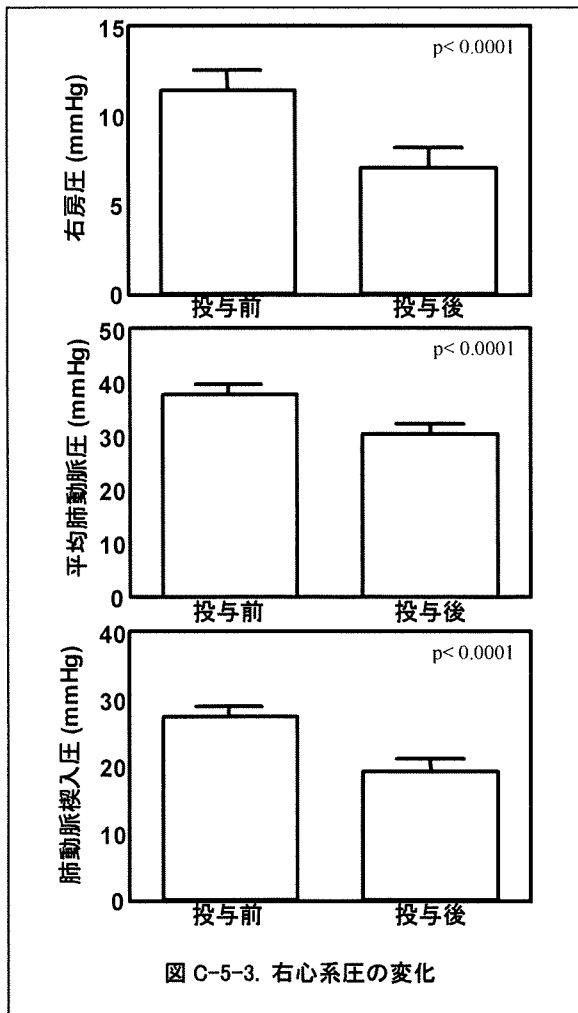
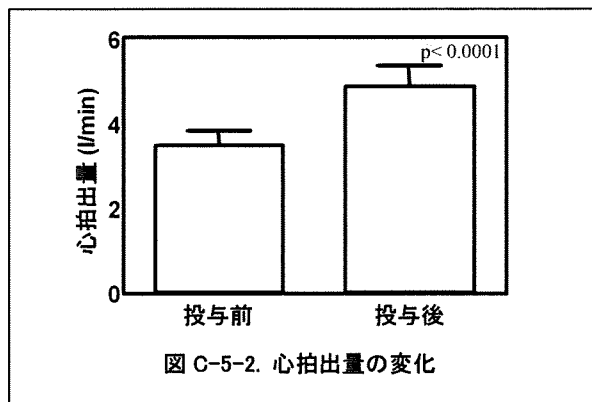
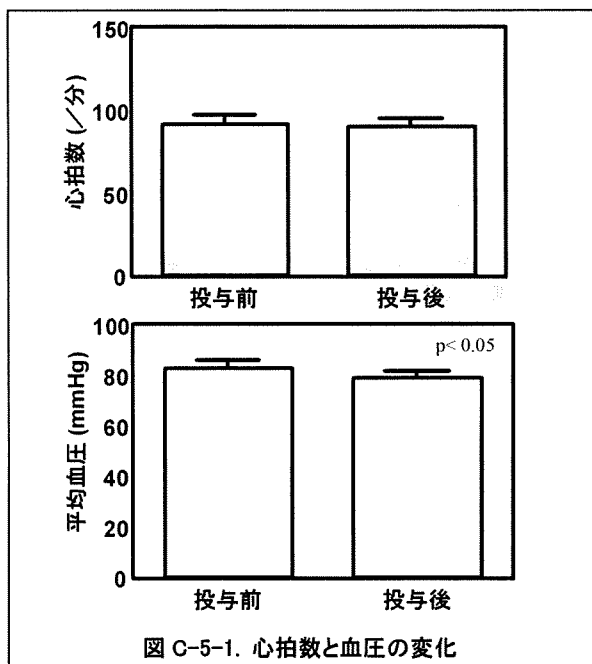
表 C-5. 患者背景

ミリリノン静注を受けた患者 (22 例) の背景を表 C-5 に示す。約 8 割が男性で、約 6 割が特発性拡張型心筋症であった。

G-5-1. PDE3 阻害薬による血行動態の変化

非代償性鬱血性心不全の急性増悪時のミリリノン静注では、心拍数は投与前 91 ± 6 bpm、投与後 90 ± 5 bpm とほとんど変化させなかった (図 C-5-1 上段)。また、平均血圧は 83 ± 3 mmHg から 79 ± 3 mmHg と 5%低下した ($p < 0.05$ 、図 C-5-1 下段)。

右心カテーテルデータでは、心拍出量は 3.45 ± 0.35 l/min から 4.86 ± 0.49 l/min へ有意に増加した ($p < 0.0001$ 、図 C-5-2)。また、右房圧は 11 ± 1 mmHg から 7 ± 1 mmHg へ、



平均肺動脈圧は 38 ± 2 mmHg から 30 ± 2 mmHg へ、肺動脈楔入圧は 27 ± 1 mmHg から 19 ± 2 mmHg へいずれも有意に低下した ($p < 0.0001$ 、図 C-5-3)。

また、これら心拍出量及び測定圧から計算される体血管抵抗は 1925 ± 174 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ から 1360 ± 120 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ へ、肺血管抵抗は 290 ± 38 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ から 206 ± 11 dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ へいずれも約 30%程度有意な低下を認めた (図 C-5-4)。

C-5-2. PDE3 阻害薬による拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタ (左右心臓ポンプ機能、有効循環血液量) の変化

C-4 で求めた臨床例におけるパラメタを用いて拡張した循環平衡理論から、ミルリノン静注による左右の心ポンプ機能、有効循環血液量 (= 総負荷血液量) を血行動態測定値から定量化した。

右心ポンプ機能 (D_R) は 16 ± 2 ml/min/kg から 28 ± 4 ml/min/kg へ約 70%の有意な増加を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-5-5 上段)。同様に、左心ポンプ機能も 12 ± 1 ml/min/kg から 19 ± 2 ml/min/kg へ約 60%の有意な増加を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-5-5 中段)。また、有効循環血液量は 32 ± 2 ml/kg から 25 ± 2 ml/kg へ約 20%の有意な減少を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-5-5 下段)。

D. 考察

重症慢性心不全では投薬治療に加えて、植え込みデバイスによる治療が効果をあげることが知られている。投薬治療は間欠的 (たとえば朝 1 回投与) に治療を行い、デバイス治療は実時間で治療を行う点での差異はあるものの、どちらの治療法も継続的に治療を提供し心不全患者の予後改善に寄与している。

一方で、診断に関しては継続的に行われる

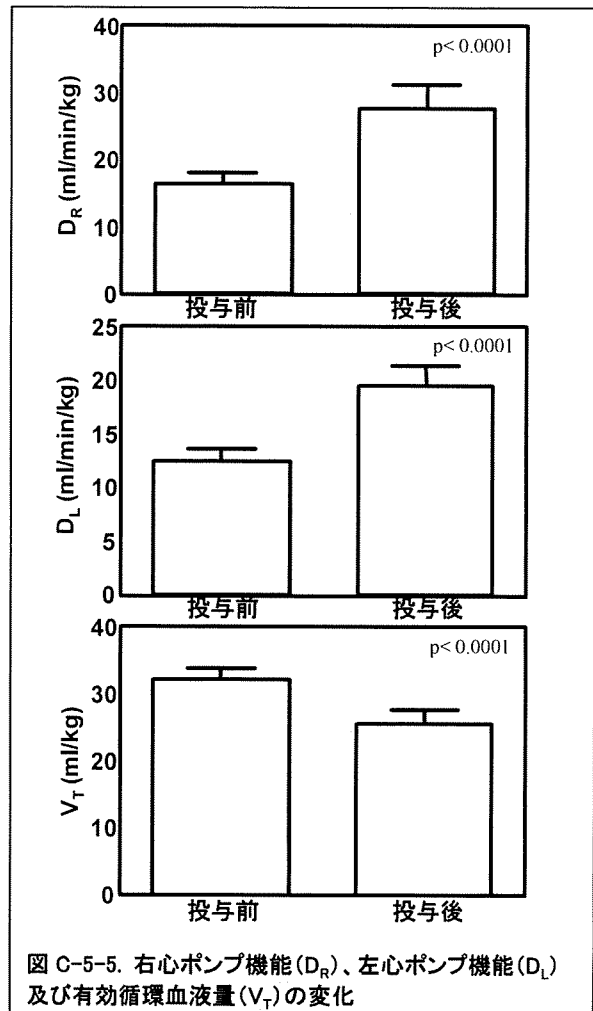


図 C-5-5. 右心ポンプ機能 (D_R)、左心ポンプ機能 (D_L) 及び有効循環血液量 (V_T) の変化

ことは皆無に近く、実時間で行われることはさらに少ない。唯一の例外は致命的な不整脈の実時間診断であり、その結果を除細動治療に利用している。しかし他の多くの診断は患者が外来受診した際に限られ、その結果、病状が悪化してからの診断となってしまふ。

重症心不全では、血行動態の急速な悪化により頻回の入院が必要であり、そのために医療費を大きく消費していることを考えれば、継続的かつ可能であれば実時間の血行動態モニタを行うことは意義深いことと考えられる。特にすでに植え込み機器を植え込んでいる患者では同様の機器で治療と診断の両方が行われることの利点は大きい。

本研究では、慢性心不全の病態を包括的に把握するためには、左右の心ポンプ機能、血

管抵抗、総負荷血液量（＝有効循環血液量）の4つの指標が必要であることを明らかにした。またこれらを通常の血行動態測定値（各回の1回の測定値）からどのようにして計算することができるかを明らかにした。

次にこれらのパラメタについて、実験動物による心筋梗塞モデルにて、心筋梗塞の進展にともなう変化を定量的かつ経時的に追従してモニタできることを明らかにした。さらに、臨床用にパラメタを調整し、重症心不全急性増悪時に PDE3 阻害薬が投与された時の病態情報の変化についても、定量的に評価できることを明らかにした。臨床用のパラメタの調整は、実際の臨床例から測定することは倫理的にも現実的ではないため、論文発表された臨床データと循環平衡理論の基礎となっている理論式から推定したもので、バイアスが含まれている可能性は否定できないが、それでも強心作用と血管拡張作用を定量化することに成功した意義は大きいものと思われる。

臨床例での検討は、今回は単に PDE3 阻害薬に対する病態パラメタの変化についてであるが、他の循環器系の薬剤も含めて、薬剤毎の左右の心ポンプ機能、有効循環血液量及び血管抵抗の4つの指標の変化を定量化しておくことにより、薬剤に対する反応を投与する前に、血行動態を予測することが将来的に可能となる。すなわち、各薬剤の応答を単一ユニット当たり規格化し各病態パラメタに対するゲインを求めておくことで、薬剤投与後の定常状態における血行動態を予測することができるようになり、新たな循環器系薬剤の治療戦略のツールとなる可能性を持っている。

また、右心カテーテルを留置しているような症例では、継続的かつ実時間で病態パラメタを計測することで、リアルタイムに病態診断を行うことが可能で、病態の変化に追従した薬剤の増減・追加を行うことが可能となり、心不全治療に与える利点は大きいものと考えられる。

在宅での血行動態モニタの実現には、植込み型の圧モニタ（血圧、左右心房圧）、流量モニタ（血流量）が必要である。圧モニタを校正することなく、その精度を維持することは現在の技術ではまだ不十分であり、特に低圧系の左右心房圧に関しては（基準点の設定や体位の影響を含め）さらなる技術開発と検討が必要である。また、植込み型デバイスの電源の問題を考慮すると、血圧、血流センサともに現在のものをはるかに低消費電力化したものが必要である。さらに血圧を直接に血管内で測定することは、血栓形成の問題から難しい。近年、数ヶ月間血栓形成を抑えることのできる表面処理技術が開発されているが、さらなる開発が必要である。また血液に直接にふれないで同等の精度での血圧測定方法を開発する必要がある。今後これらの問題点をクリアしたナノデバイスの開発が必要であろう。

E. 結論

心不全の再入院を減らし在宅での継続的な管理をするためには、血行動態の継続的モニタが必要である。植込み機器をすでに植え込んでいる患者にはデバイスにこの機能を追加する意義は大きい。そのために心不全の血行動態を包括的に把握するために必要な指標、その指標を血行動態測定値から計算する方法について検討した。

古典的な Guyton の循環平衡理論を、左心房圧を第3の軸とする3次元座標系において拡張した。その結果、体循環と肺循環をあわせた静脈還流特性は静脈還流平面で特性化され、左心と右心のポンプ機能は統合心拍出量曲線でまとめて特性化された。この平面と曲線の交点で心拍出量、左右心房圧が決定される。

動物実験では、式 $CO = V_T / 0.129 - 19.61 P_{RA} - 3.49 P_{LA}$ 、 $CO = D_R [\ln(P_{RA} \cdot 1.39) +$

0.19]および $CO = D_L [\ln(P_{LA} \cdot 2.08) + 0.1]$ を用いることにより、実測した心拍出量、左右心房圧から左右の心ポンプ機能、総負荷血液量、血管抵抗を算出し、心筋梗塞急性期の病態変化を定量的かつ継続的に評価できることを明らかにした。

さらに臨床例では、式 $CO = D_R [\ln(P_{RA} - 1.13) + 1.11]$ 、 $CO = D_L [\ln(P_{LA} - 1.13) + 1.13]$ 、 $CO = V_T / 0.12 - (19.37 P_{RA} + 2.53 P_{LA})$ を用いて、慢性心不全急性増悪時にミルリノン静注が施行された際の、左右のポンプ機能、有効循環血液量、血管抵抗の変化について定量的に評価できることを明らかにした。

今後は、他の循環器系の薬剤も同様に循環特性に与える影響を定量化することで、薬剤投薬前にその応答を予測するという可能性が見えてきた。また、単に血行動態の解析だけでなく、重症心不全患者における連続測定によって、早期病態診断による早期治療が可能となるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 137: 44-50, 2007.
2. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2516-H2522, 2007.
3. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 58: 381-388, 2008.
4. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1081-H1089, 2008.
5. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 2010. [in press]
6. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, Shishido T, Komamura K. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010. [in press]
7. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 152: 115-118, 2010
8. Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato TS, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T. *J Cardiol* 53: 301-305, 2009.

9. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Circ J* 73: 851-859, 2009.
10. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 148: 44-49, 2009.
11. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 2365-2368, 2009.
12. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 2030-2032, 2009.

G-2. 学会発表

1. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシンIIは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第84回日本生理学会大会
2. 川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔、杉町 勝 小動物における Bluetooth 圧容積テレメトリの試作 第46回日本生体工学会大会
3. 清水 秀二、宍戸 稔、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第46回日本生体工学会大会
4. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第46回日本生体工学会大会
5. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第28回日本循環制御医学会総会
6. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔、佐藤 隆幸、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する 第28回日本循環制御医学会総会
7. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure *Experimental Biology 2007*
8. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Syunji Sano, Masaru Sugimachi Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is beneficial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussig shunt: an in-silico analysis *European Society of Cardiology 2007*
9. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔、杉町 勝 ムスカリン性 K⁺チャネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に貢献している 第85回日本生理学会総会
10. 川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔、杉町 勝 血圧フィードバックによる電気鍼を用いた交感神経抑制システムの開発 第85回日本生理学会総会
11. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori

- Uemura, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Both acute and chronic-phase vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented remodeling in rats after large myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
12. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Addition of acetylcholinesterase inhibitor, donepezil improves neurohumoral states further than losartan alone in rats with extensive myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 13. Dai Une, Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Hidenori Yoshitaka, Masaru Sugimachi, Masahiko Kuinose Variable flow of successful LITA graft for proximal LAD lesion can be almost exclusively explained by double product *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 14. 畝 大、清水 秀二、宍戸 稔聡、杉町 勝、吉鷹 秀範、杭ノ瀬 昌彦 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか? 第47回日本生体医工学会大会
 15. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリン K⁺チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第47回日本生体医工学会大会
 16. 清水 秀二、宍戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein 奇形における右房化右室が2心室修復術後の心機能に与える影響 第47回日本生体医工学会大会
 17. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第47回日本生体医工学会大会
 18. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. *43rd Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology*
 19. 川田 徹、日高 一郎、宍戸 稔聡、杉町 勝 神経刺激と循環調節 第23回生体・生理工学シンポジウム
 20. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kenji Sunagawa. Theoretical and experimental demonstration of minimizing O₂ consumption under preserved hemodynamics in heart failure. *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 21. Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Yuichi Baba, Tomoko-Sugiyama Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Masaru Sugimachi. It is possible to predict hemodynamic response to phosphodiesterase 3 inhibitor in patients with heart failure? *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 22. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答 第101回近畿生理学談話会
 23. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心臓マイクロダイアリシス法による心房アセチルコリン濃度の定量化 第101回近

歳生理学談話会

24. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、宍戸 稔聡、秋山 剛、杉町 勝 Blockade of α 7-nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会
25. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 In vivo direct monitoring of postganglionic vagal nerve activity on the sinoatrial node 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会
26. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、宍戸 稔聡、杉町 勝. アンジオテンシン II が動脈圧反射系の開ループ静特性に及ぼす影響 第 48 回日本生体医工学大会
27. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝. 心臓マイクロダイアリシス法による洞房結節における交感・副交感神経活動の定量化 第 48 回日本生体医工学大会
28. 川田 徹、李 梅花、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. 心筋梗塞後心不全ラットにおける開ループ動脈圧反射特性 第 30 回日本循環制御医学会総会
29. 李 梅花、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ドネベジル)投与による心筋梗塞後重症心不全治療における α 7-ニコチン性アセチルコリン受容体 (α 7 nAChR) の関与 第 30 回日本循環制御医学会総会
30. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、清水 秀二、上村 和紀、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、杉町 勝. 重症心不全症例における phosphodiesterase 3 阻害薬投与の血行動態改善効果は予測できるか? 第 30

回日本循環制御医学会総会

31. Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Effects of angiotensin II on open-loop carotid sinus baroreflex function. *The 36th CIUP 2009*
32. Baba Y, Shishido T, Uemura K, Kato T, Hashimura K, Yasumura Y, Doi Y, Sugimachi M. Right heart with relatively preserved pump function is necessary to improve hemodynamics with milrinone in patients with advanced heart failure. *ESC Congress 2009*
33. 宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、川田 徹、杉町 勝. 重症心不全に対する迷走神経刺激療法 第 24 回生体・生理工学シンポジウム
34. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、土居 義典、杉町 勝. 右心機能が比較的保たれた重症心不全症例では、PDE3 阻害薬による血行動態改善が期待できる 第 57 回日本心臓病学会学術集会
35. 村田 欣洋、築瀬 正伸、加藤 倫子、藤田 知之、戸田 宏一、宍戸 稔聡、小林 順二郎、中谷 武嗣. 心室細動下に L V A S による Fontan 循環管理を行っている一例 第 57 回日本心臓病学会学術集会
36. Kawada T, Li M, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Shishido T, Yamamoto H, Sugimachi M. Rapid baroreflex neural arc compensates for blunted arterial pressure response to sympathetic nerve activity in chronic heart failure rats. *The 74 th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
37. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Inagaki M, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, directly activates cardiac parasympathetic

nerve. *The 74 th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

38. Murata Y, Shishido T, Nakajima I, Seguchi O, Yanase M, Kato T, Fujita T, Toda K, Uemura K, Sugimachi M, Nakatani T. Preoperative right ventricular pump function determines the feasibility of weaning from inotropic infusion after implantation of left ventricular assist system. *The 74 th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨：

心不全の再入院を減らして医療資源を保持し、サステイナブルな医療を実現するためには、在宅医療の充実が必要である。なかでも血行動態の継続的モニタの測定項目から、心不全の病態を包括的に把握することが必要である。すでに Sunagawa の拡張循環平衡理論を用い、実測した心拍出量、左右心房圧、平均血圧から左右の心ポンプ機能、有効全身循環血液量、体血管抵抗を算出することが可能となった。さらに、これらの測定項目を用いることによって心筋酸素消費量を推定できるようになった。原疾患の種類にかかわらず、すでにアンバランスとなっている心筋の酸素需給を正常に少しでも戻す治療法を開発するには、心筋酸素消費量の継続的なモニタが必要である。またこれらの理論的循環管理を実現するためには、非侵襲的な心拍出量モニタが望まれていた。本研究はこれらに資するものである。

A.研究目的

重症慢性心不全ではいかに在宅での管理を綿密に行き、血行動態の増悪と再入院を防ぐかが重要である。血行動態の増悪と再入院は多大な医療リソースを消費し、金銭的にも施設の患者収容能力や人的能力から見ても、医療全体を疲弊させかねない。このような状況を改善させることが、サステイナブルな（持続可能な）医療体系の構築にも求められている。とりわけ、植え込み機器やそれに付随するセンサと無線通信を用いた e-health や u-health が有望視されている。

そこで、分散型ナノ植え込み機器の開発においても、いかに慢性心不全の悪化を早期に的確に把握するかが重要な課題のひとつになっている。

これまでの研究では、①測定した情報そのものではなく、患者の心臓血管系の状態（病態指標）をいかに体系的包括的に評価するかについて検討した。また②病態を総合的に判定するに必要な最小限・複数の測定項目を選択し、③病態を数値化した指標で表すために複数の測定項目から病態の指標を数値的に計算

する方法を開発した。

これはすでに欧米で行われている、植え込み機器による右心系の血圧信号や肺のインピーダンスのモニタリングを超えるものであり、その価値は大きいものと考えられる。

20年度は、これまでの研究を発展させ、心疾患の病態に大きく関与している心筋酸素消費量を推定する方法を検討した。心不全の原疾患としては虚血性心臓病も多く、他の原疾患でもいったん心不全の状態になると心筋酸素消費量は増加する。このような場合でも少しでも心筋酸素消費量を増加させない治療法を選択する必要があり、心筋酸素消費量の継続的な推定法、モニタ法は心不全患者の管理に重要である。

心不全患者管理において、血圧は容易に計測できるが、心拍出量と左心房圧は、現状では肺動脈カテーテルによりきわめて侵襲的にしか計測できない。心不全患者管理において、特に心拍出量を連続的かつ低侵襲に計測できる方法が求められていた。21年度は、心拍出量を、末梢動脈の血圧波形と血流波形から非侵襲的にモニタ可能なシステムを開発した。

B.研究方法

B-1 心筋酸素消費量の推定

B-1-1. 理論背景

Sunagawa は Guyton の循環平衡理論の問題を克服するために、拡張循環平衡理論を提唱した。私たちはこれを実験的に確立し、患者病態を体系的包括的に評価する方法を確立した。

Guyton の循環平衡理論では循環器系全体を心肺区画（左右の心ポンプ、肺循環系）と体循環系区画の2区画に分け、それぞれの区画の特性を、心拍出量曲線と静脈還流曲線で表した。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た。

しかしながら Guyton の循環平衡理論には、①左心房圧を直接に求めることはできない、②左心および右心の心ポンプ機能を分けて解析することはできない、③静脈還流曲線は、体内の全有効循環血液量が変わらなくても、肺・体循環系間で血液再分布によっても変化してしまう、の3つの問題点がある。

そこで Sunagawa は Guyton の循環平衡理論を拡張し、①3次元座標系を導入し、その第3軸を左心房圧とした。また②左心ポンプ機能、右心ポンプ機能の変化は、左心ポンプ曲面と右心ポンプ曲面を予め統合し、2曲面交線の統合心ポンプ曲線で表現した。③静脈還流特性は静脈還流平面で表現した。静脈還流平面は肺循環・体循環双方の血液量の影響を受け、肺・体循環系間での血液再分布はこの平面に沿った移動となり、平面の特性自体は変わらない。

B-1-2. 心不全の病態把握に必要な測定項目、病態指標とその定量的計算方法

これまでの検討より、心不全の病態把握に最低限必要な測定項目は、

心拍出量 (CO)、
平均左心房圧 (PLA)、
平均右心房圧 (PRA)、
平均血圧 (Pa)

の4つであると考えられた。これらは経時的に変化するので、ほぼ同時に計測することが必要であり、4つの計測値から病態指標が計算される。

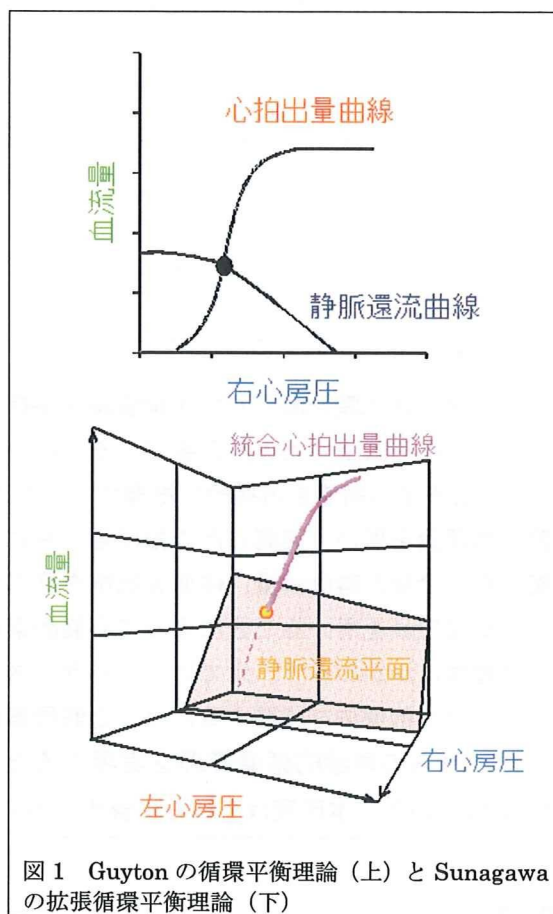


図1 Guyton の循環平衡理論 (上) と Sunagawa の拡張循環平衡理論 (下)

左記の測定項目から計算される病態指標は、

左心ポンプ機能 (SL)、
右心ポンプ機能 (SR)、
有効全身循環血液量 (VT)、
体血管抵抗 (RS)

の4つである。これらの4つの数値ですべての心不全患者の病態は表現される。

左心ポンプ機能 (SL) は、

$$SL = CO / [\ln(PLA + AL) + BL]$$

$$AL = -2.08 \text{ mmHg}, BL = 0.10$$

によって、右心ポンプ機能 (SR) は、

$$SR = CO / [\ln(PRA + AR) + BR]$$

$$AR = -1.39 \text{ mmHg}, BR = 0.19$$

によって求められる。また、有効全身循環血液量 (VT) は、

$$VT = (CO + G_S PRA + G_P PLA) \cdot W$$

$$G_S = 19.61 \text{ ml / min / kg / mmHg},$$

$$G_P = 3.49 \text{ ml / min / kg / mmHg},$$

$$W = 0.129 \text{ min}$$

によって求められる。体血管抵抗 (RS) は、通常通り、

$$R_s = (P_a - P_{RA}) / CO$$

で求められる。

B-1-3. 心筋酸素消費量の推定戦略

本研究で心筋酸素消費量の推定に用いる測定項目は、B-1-2 で述べた心拍出量 (CO)、平均左心房圧 (PLA)、平均右心房圧 (PRA)、平均血圧 (P_a) の4つとする。また病態指標である左心ポンプ機能 (S_L)、右心ポンプ機能 (S_R)、有効全身循環血液量 (V_T)、体血管抵抗 (R_s) も用いることができるが、これらはすべて測定項目から計算することができる量であるので、結局は4つの測定項目から心筋酸素消費量を計算して推定することになる。

心筋酸素消費量の決定因子は Suga らによって精力的に研究され、心室の総機械的仕事と心室の収縮性指標である収縮末期心室エラストランスで既定されることが明らかとなった (図2)。ここでは臨床的に重要な左室の心筋酸素消費量を推定するので、左室の総機械的仕事と収縮末期エラストランスの値が必要である。

図3は左室の一心周期にわたる圧と容積の関係を描いた圧容積ループ、左室の負荷条件が変化しても収縮末期に相当する点 (圧容積ループの左上の点) が必ず通過する収縮末期圧容積関係、拡張末期に相当する点 (圧容積ループの右下の点) が必ず通過する拡張末期圧容積関係、圧容積ループに囲まれた面積に相当する外部仕事 (EW)、外

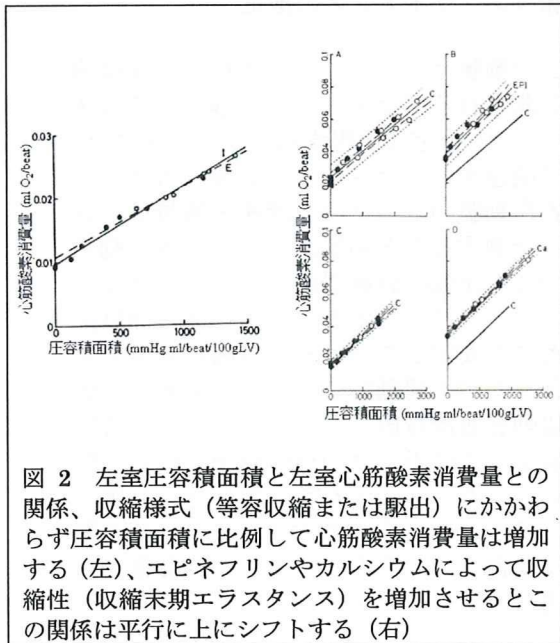


図2 左室圧容積面積と左室心筋酸素消費量との関係、収縮様式 (等容収縮または駆出) にかかわらず圧容積面積に比例して心筋酸素消費量は増加する (左)、エピネフリンやカルシウムによって収縮性 (収縮末期エラストランス) を増加させるとこの関係は平行に上にシフトする (右)

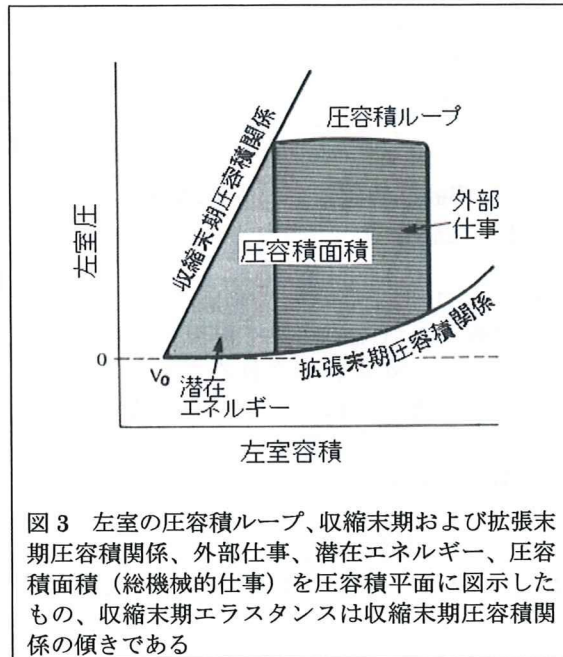


図3 左室の圧容積ループ、収縮末期および拡張末期圧容積関係、外部仕事、潜在エネルギー、圧容積面積 (総機械的仕事) を圧容積平面に図示したもの、収縮末期エラストランスは収縮末期圧容積関係の傾きである

部仕事にはならないが心室内に一時的に貯蔵された潜在エネルギー (PE)、外部仕事と潜在エネルギーの和である圧容積面積 (PVA、総機械的仕事) を表したものである。

収縮末期エラストランス (E_{es}) は収縮末期圧容積関係の傾きを数値化したものであり、左室収縮性の重要な指標である。収縮末期エラストランスは各種の方法で収縮性を変化させた場合に鋭敏に変化し、一方、負荷条件の変化では大きくは変化しない。

まず外部仕事を以下のように推定する。外部仕事は一回駆出量 (SV) と平均動脈圧の積で表される長方形の面積で近似する。拡張末期圧容積関係より下の面積は小さいので、特に減算処理はしない。また収縮末期の左室圧 (P_{es}) が平均動脈圧で近似できることはよく知られている。

次に収縮末期エラストランス (E_{es}) を以下のように推定する。 S_L と収縮末期エラストランスの間には

$$S_L = E_{es} / [k \cdot (E_{es} / HR + R_s)]$$

の関係がある。HR (心拍数) や R_s (体血管抵抗) は既知であり、 k (拡張末期圧容積関係における弾性定数) は個人内では比較的一定の値を示すので、この関係から収縮末期エラストランスを推定することができる。

これらから、収縮末期負荷容積 ($V_{es} - V_0$) は平均動脈圧と収縮末期エラストランスの比として求められ、潜在エネルギー (PE) は収縮

末期負荷容積と平均動脈圧を二辺とする直角三角形の面積で近似できる。

最後に圧容積面積（外部仕事と潜在エネルギーの和）と収縮末期エラストランスから心筋酸素消費量を推定する。

B-2 非侵襲的心拍出量モニタの開発

B-2-1. 理論背景

大動脈の入口部(左心室と大動脈の接合部)における動脈圧と血流の関係を再現する数学的モデルとして、図4に示されるウインドケッセルモデルが確立されている。最も基本的なタイプが図にしめす特性インピーダンス、末梢動脈抵抗と動脈コンプライアンスからなる3要素モデルである。

このモデルでは、動脈圧(P)と血流(Q:すなわち心拍出量)の関係は微分方程式により次式で表される。

$$\frac{dP}{dt} = \frac{R_p + R_c}{R_p C} Q + R_c \frac{dQ}{dt} - \frac{P}{R_p C} \quad \text{式1}$$

動脈血圧波形は一般的に図5のような形をとる。ここで A_s と A_d はそれぞれ収縮期(駆出期)および拡張期における動脈圧の積分である。拡張期には流入する血流 $Q=0$ であるので、式1の両辺を拡張期積分することにより $R_p C$ は以下のように表される。

$$R_p C = \frac{A_d}{P_{es} - P_{ed}} \quad \text{式2}$$

式1を収縮期積分すると、 Q を収縮期積分した値は一回拍出量(SV)に等しいので、

$$P_{es} - P_{ed} = \frac{R_p + R_c}{R_p} \frac{SV}{C} - \frac{A_s}{R_p C} \quad \text{式3}$$

式2の $R_p C$ を式3へ代入すると、

$$(P_{es} - P_{ed}) \times \left(1 + \frac{A_s}{A_d}\right) = \left(\frac{R_p + R_c}{R_p}\right) \cdot \frac{SV}{C} \quad \text{式4}$$

式4の左辺は動脈圧波形から求められ、これを ΔP とおく。右辺のカッコ内は特性インピーダンスと末梢動脈抵抗の比により決定されるが、この比は同一個体内では一定であると報告されているので、これを $1/k$ とおくと、式4は以下のように変形できる。

$$\frac{SV}{\Delta P} = k \cdot C \quad \text{式5}$$

式5より動脈のコンプライアンス： C が分かれば ΔP は血圧波形から算出できるので、相対的SVがわかり、SVが分かれば心拍数を

掛け合わせることで心拍出量(CO)は算出できる。 C を推定する方法を検討した。

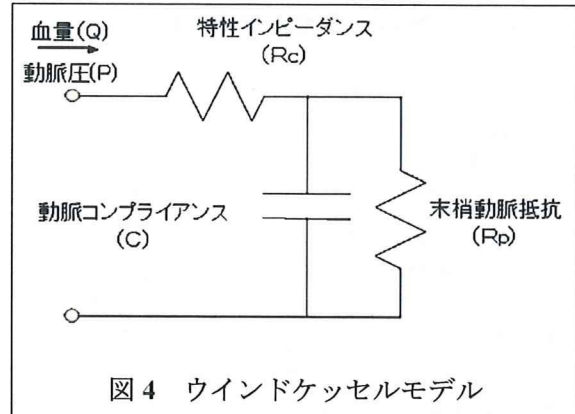


図4 ウインドケッセルモデル

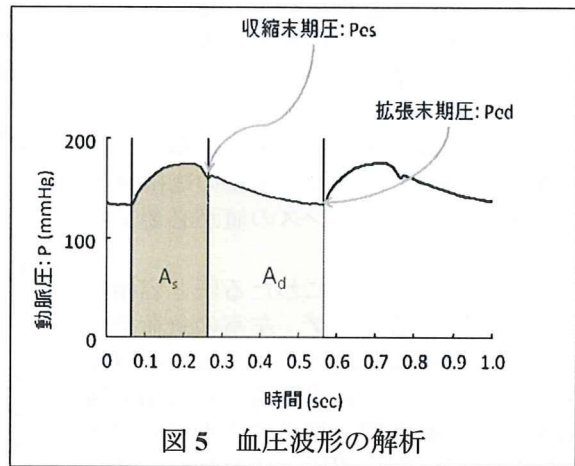


図5 血圧波形の解析

B-2-2. 大腿動脈血流波形を用いた相対的動脈コンプライアンスの推定

式5の動脈コンプライアンス: C を、非侵襲的に計測されるパラメータから推定する方法を検討した。推定に使用するパラメータには、血流に関連するパラメータが必要と考えられた。表在動脈のドップラー流速・流量は、臨床的に計測することが容易である。表在動脈のなかでも比較的動脈径が大きくドップラー信号のサンプリングが安定して行え、仰臥位の患者にも安定してプローブが固定可能と考えられたのが大腿動脈である。大動脈血圧値と大腿動脈血流量値、およびそれぞれの時間微分値を式1に当てはめ近似算出される大腿動脈レベルのコンプライアンス C_f と、動脈コンプライアンス: C が相関すると仮定、その関係から動脈コンプライアンス: C が逆算推定可能か検討した。

B-2-3. 実験方法

雑種成犬計 18 頭を用い実験した。実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（平成 18 年文部科学省告示第 7 1 号）」に則って行った。麻酔(静脈麻酔+吸入麻酔)下に、犬は気管内挿管し人工呼吸管理を行った(図 6)。

犬の大腿動脈のドップラー流速を、ドップラー流速計(SCPD-10, プライムテック)を用いて計測し、大腿動脈血流量を算出した。

血圧は、高精度カテーテル血圧計を、下行大動脈、橈骨動脈に留置し計測した。胸部正中切開により心臓に到達し、上行大動脈に超音波流量計(Transonic)を装着し大動脈血流量を計測した。

①低分子デキストラン投与による容量負荷・脱血による容量減少、②特異的徐脈薬投与と心房ペーシングにより心拍数を広範囲に変化、③血管拡張剤(SNP)投与による後負荷減少、④強心剤(Dobutamine)投与による心機能増強、などを施行して心拍出量を大きく変化させデータを採取した。

実験方法

犬 18頭 20 - 25kg
麻酔・開胸・人工呼吸

- 心電図
- 胸部下行大動脈血圧 (ミラーカテ)
- とう骨動脈血圧 (ミラーカテ)
- 上行大動脈流量 (超音波伝播時間血圧計)
- 大腿動脈流量 (超音波流量計：埋め込み型プローブあるいは体表プローブ)

図 6 実験方法

B-2-4. データ解析方法

式 5 左辺の分子 SV は、時間平均大動脈流量を心拍数で除して算出した。

式 5 左辺の分母 ΔP は、血圧波形から、式 1-4 を用いて算出される。実際の臨床現場では、図 4 のウインドケッセルモデルに規定される大動脈入口部の大動脈血圧は得られず、橈骨動脈血圧のみとなる。しかしながら大動脈血圧波形と橈骨動脈圧波形は大きく異なっていることが知られている。よってまず橈骨動脈血圧から中枢大動脈圧を推定するアルゴリズムを確立した。アルゴリズムは ARX モデルに準拠し、線形回帰モデルにより作成した。AD

サンプリングは 200Hz で行っている (5 ms) ので、各時点の中枢大動脈圧: AoP(t) と、その後 10 時点の橈骨動脈圧: RaP(t) を以下の式 6 で関係づけた。

$$AoP(t) = \sum_{n=0}^{40} C(n) \cdot RaP(t+n-20) \quad \text{式 6}$$

各時点の係数 C(i) は、同時に記録される大動脈圧波形および橈骨動脈圧から最小二乗法を用い求めることができる。この係数を用い橈骨動脈圧から推定された大動脈圧は、高い精度で中枢大動脈圧波形を推定し得た。

臨床では、個々の例で大動脈圧と橈骨動脈圧を同時記録し係数 C(i) を決定することはできない。係数 C(i) は、個体間の平均的係数を用いても個々の例において比較的良好な推定精度で中枢動脈圧を推定しうる。犬 9 頭において C(i) の平均値を算出し、その平均係数を用い橈骨動脈圧波形から大動脈圧波形を推定すると、良好な精度で中枢大動脈圧波形を推定し得ることを確認した。

9 例における推定大動脈圧と実測値の誤差の平均値は 0.02±4.23 mmHg であり、平均的係数 C(i) を用いることとした。また 9 例においてこのようにして橈骨動脈圧波形から算出された大動脈圧波形から式 1-4 を用いて算出される ΔP は、実測大動脈圧波形から算出した ΔP と良好に一致していた。

以上より、SV と ΔP は算出することができ、相対的動脈コンプライアンス: kC が得られる。

橈骨動脈血圧波形から推定される大動脈血圧値と大腿動脈血流量値、およびそれぞれの時間微分値を式 1 に当てはめ、最小二乗法により近似し、大腿動脈レベルのコンプライアンス C_f を算出した。

6 例において、心拍数は 73-157 bpm の範囲で変化させ(平均値 100±15 bpm)、橈骨動脈圧は 58-179 mmHg の範囲で変化させ(平均値 107±17 mmHg)、心拍出量は 1712-5454 ml/min の範囲で変化させた(平均値 3001±635 ml/min)。時系列データは 30 秒間を一区切りとし、それぞれのパラメータは心電図 R 波に基づき同期加算し ΔP、SV、C_f を算出した。1 例あたり平均 105 個のデータセットで解析、6 例で 631 個のデータセットで解析した。

最終的な CO の推定精度は、Bland-Altman 解析を用い検討した。横軸に推定された CO(CO_{est}) と実測 CO の平均値、縦軸に推定誤差(CO-CO_{est}) をプロットした。誤差の標準偏差の 2 倍(2SD) の平均 CO に対する割合