

第 1 章 心臓の収縮と弛緩のメカニズム

1. 生理学的観点から

take home messages

- ①左室は時変弾性体で巨視的にモデル化できる.
- ②巨視モデルで血行動態や酸素消費量を予測できる.
- ③強心作用による拍出量増加は、不全心でより効果的である.
- ④強心薬の酸素浪費効果は徐脈により打ち消すことができる.

1 時変弾性モデルによる巨視的理解

心臓の各心腔の機械物理学的特性は、精度を失うことなく巨視的に理解することが可能であり、このことは臨床での直感的な理解を可能にしている。心腔は拡張末期に最も柔らかく収縮末期に最も硬い、心周期内の時相によりその弾性を変える性質によって特徴づけられる。これは細胞内カルシウム濃度の周期的な変化により惹起されるが、現象論的には心周期ごとに弾性（エラストランス）が変化する血液を貯留する袋と捉えてよい（図 1 左）¹⁾。この定式化のうえで、（巨視的指標を用いるにもかかわらず）血行動態や心腔酸素消費量の変化について、精度良く定量的に評価できることが知られている。以後の議論では血行動態や心臓酸素消費量に最も影響の大きい左心室について主として述べる。

心室の弾性は心室圧を心室容積で除して概算できる（正確には無負荷容積

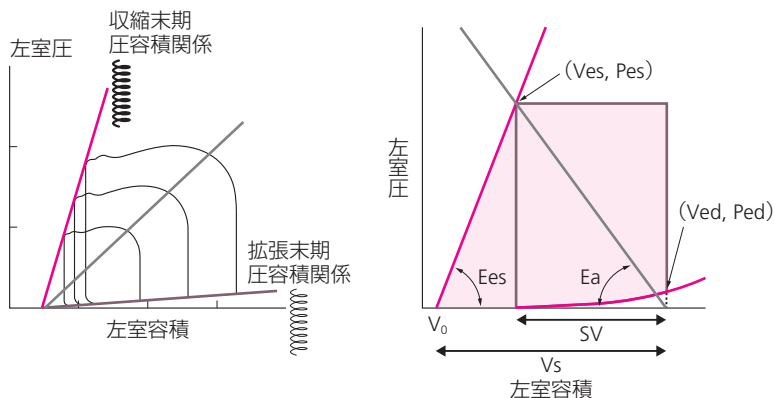


図1 時変弾性体による左室モデル

左: 心臓を構成する心腔は、心周期内の時相によりその弾性(エラストンス)が変化する血液を貯留する袋と特徴づけられる(時変エラストンスモデル)。弾性の最大値(収縮末期エラストンス)は収縮性の特性値、弾性の最小値(拡張末期エラストンス)は拡張性の特性値とされる。

右: 収縮末期の左心室 (E_{es}) を動脈実効エラストンス (E_a) とカップリングさせることにより、負荷容積 (V_s) から1回拍出量 (SV) を精度よく求めることができる。 $V_{ed} \cdot P_{ed}$ 拡張末期容積・圧、 $V_{es} \cdot P_{es}$ 収縮末期容積・圧、 V_0 無負荷容積、 V_s は V_{ed} から V_0 を引いたもの。

を差し引いて除算する)。弾性は拡張末期から収縮末期に向けて連続的に増加し最大値(収縮末期エラストンス)を示した後に、また減少して最小値(拡張末期エラストンス)に復する(図1左)。しかしながら血行動態や酸素消費量の定量化に最も重要なのは弾性の最大値および最小値の2点のみである。さらに簡略化すれば弾性の最大値/最小値比が最も重要である。弾性の時間経過や最大値を示すまでの時間が大きく影響しないことは、強心薬の効果を見積もる際に重要である。

強心薬の最も大きな効果は、収縮末期エラストンスの増加である。一方で拡張末期エラストンスに与える影響は少ない。しかしながら頻脈時など心室の完全な弛緩が起きていない場合には、強心薬によって活動電位持続時間や心室収縮時間が短縮すると、不完全弛緩が解消して見かけ上、拡張末期エラストンスが減少することがある。強心薬の種類(カテコールアミンは時間を短縮する)や頻脈の程度によってはこの効果は十分に起こらないことがある。

2 強心薬による血行動態への影響のシミュレーション

左心室-動脈結合の枠組み (図 1 右)²⁾を用いると, 1 回拍出量を精度良く予測できるので, 血行動態シミュレーションを行うことができる. このシミュレーションは強心薬がどのように効果を発揮するのかを考察するうえで重要である. 左心室-動脈結合の枠組みでは, 1 回拍出量は以下のように計算できる.

$$SV = V_s \cdot E_{es} / (E_{es} + E_a)$$

ここで V_s は左室負荷容積 (拡張末期左室容積から無負荷容積を引いた容積), E_{es} は収縮末期エラストンス, E_a は実効動脈エラストンス (後負荷の指標, 体血管抵抗と心拍数の積で近似できる), SV は 1 回拍出量である.

正常の左心室を $E_{es}=3.5 \text{ mmHg/mL}$, $E_a=1.1 \text{ mmHg/mL}$, $V_s=120 \text{ mL}$ で表すと, SV は 91 mL , P_{es} (収縮末期圧) は 100 mmHg と算出される. EF (駆出率, 無負荷容積を無視して計算) は 76% である. 正常心に強心薬を用い,

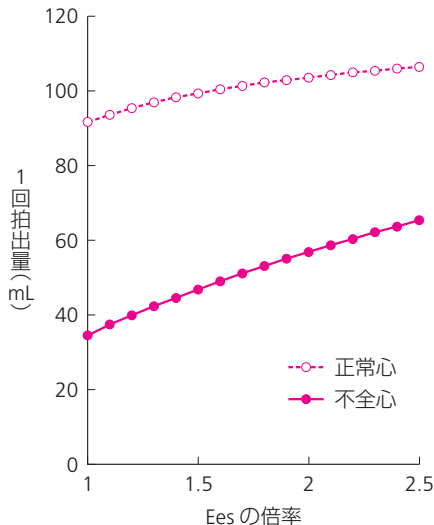


図 2 強心効果による心ポンプ能の増加
心拍数, 収縮末期圧を一定にした条件で強心薬により収縮性 (E_{es}) を増加させた場合の 1 回拍出量の変化. 正常心 (駆出率 76%) と不全心 (駆出率 22%) では 1 回拍出量の改善率が異なる.

Ees のみを増加させ心拍数の変化はない場合を想定し、さらに圧反射により Pes が変わらないと仮定して、血管抵抗を減少させ (Ea を減少させ)、SV を推定した。Ees を 1.5 倍 (5.25 mmHg/mL), 2 倍 (7.0 mmHg/mL) にすると、Ea は 1.01 mmHg/mL, 0.97 mmHg/mL と減少し、その結果、EF は 89%, 93% に改善する。しかし SV は 99 mL, 103 mL とその増加は 9%, 14% に過ぎない (図 2, ○点線)。

一方で、不全心を Ees=0.8 mmHg/mL, Ea=2.9 mmHg/mL, Vs=160 mL で表すと、SV は 35 mL, Pes は 100 mmHg となる。EF は 22% である。同様に心拍数の変化はなく Pes も一定に保たれる条件で、強心薬により Ees を 1.5 倍 (1.2 mmHg/mL), 2 倍 (1.6 mmHg/mL) にすると、Ea は 2.14 mmHg/mL, 1.76 mmHg/mL と減少し、その結果、EF は 46%, 64% に改善する。SV も 47 mL, 57 mL となり増加率は 35%, 64% に達する (図 2, ●実線)。相対的な Ees 増加に対する SV の増加は不全心でより機能することがわかる。

3 強心薬と心筋酸素消費

強心薬が心筋酸素消費量を増加させることはよく知られている。1 心拍当たりの酸素消費量は、PVA (圧容積面積, 図 1 右で影をつけた部分の面積) に比例して増加し、強心薬で収縮性 (Ees) を増加させるとその直線が上方に平行移動することが知られている (酸素浪費効果)³⁾。しかし上述のように、強心薬で収縮性を増加させることにより 1 回拍出量を増加できるので、それに応じて心拍数が減少すれば、単位時間当たりの酸素消費量は増えず、酸素浪費効果を打ち消すことができる可能性もある。

心不全においては交感神経緊張と迷走神経抑制が持続し、強心薬の投与だけで頻脈が抑えられることを期待するのは困難である。これまでに積極的に頻脈を抑制する方法としては、 β 遮断薬や非ジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬などが用いられてきたが、これらは強心薬の作用と拮抗するために両者の効果を両立させるのは難しかった。また著者らは迷走神経の電気刺激によりこれを達成しようとしたが、これも収縮性を大きく低下させた。近年になり、特異的徐脈薬が開発され、収縮性を下げずに頻脈を抑制できる可能性が生じてきた。

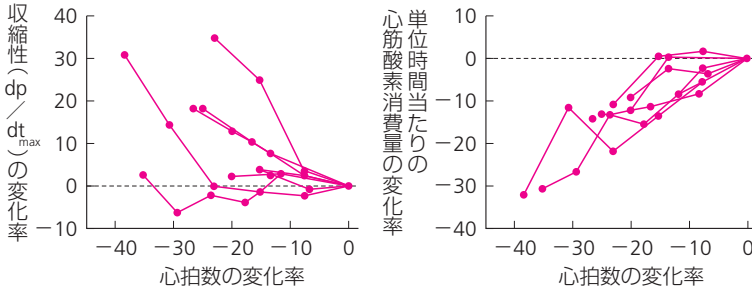


図3 強心薬と徐脈による心筋酸素消費低減効果

微小冠塞栓によるイヌ急性心不全モデルにおいて、徐脈薬により心拍数を減少させた。強心薬などを併用して平均血圧・心拍出量・平均左房圧を正常に近い一定値に維持した。心拍数を減少させると強心薬で収縮性（左）を増加させて血行動態を維持する必要があったが、徐脈による酸素消費量の低減効果が大きく、単位時間当たりの心筋酸素消費量は減少した（右）。

また著者らは心拍数を変化させた場合にでも、平均血圧・心拍出量・平均左房圧を正常値に近い一定値に保つことのできる自動薬剤注入装置を開発し、強心薬の投与量を最適な最低値に保つことに成功した^{4,5)}。

そこで、著者らはこのことを理論的および動物実験で検討した。理論的検討^{5,6)}では、かなりの徐脈にならない限り、強心薬と徐脈薬を使って1回拍出量を増加させ頻脈を抑えることにより単位時間当たりの心筋酸素消費量は減少できることが明らかになった。動物実験⁵⁾では、冠動脈内微小塞栓で作成したイヌ急性心不全モデルで、特異的徐脈薬、ペーシング、自動薬剤注入装置を組み合わせ用い、徐脈薬で実現可能な心拍数の範囲では常に、（強心薬を適切に用いても）1回拍出量を増加させ心拍数を減少させるほど酸素消費量は減少した（図3）。

心不全の治療において、今後、心拍数を適切な範囲に制御すること（積極的な徐脈薬の使用）の必要性和、強心薬による酸素浪費効果の定量的な評価が臨床においても必要になるものと思われる。

4 おわりに

左心室の巨視的なモデルである時変弾性モデルによる検討で、強心薬による血行動態や心筋酸素消費量の定量的な変化を予測することができる。拡張

期の不完全弛緩による左室充満圧の上昇を避け、心筋酸素消費量を減少させて、強心薬の効果を最大限に発揮するためには、心拍数の制御が重要であることが示唆される。近年開発された徐脈薬を併用する臨床での検討が進むことを期待する。

【参考文献】

- 1) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. 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: 314-22.
- 2) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol.* 1983; 245: H773-80.
- 3) Suga H, Hisano R, Goto Y, et al. Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res.* 1983; 53: 306-18.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Sugimachi M, Todaka K, Sunagawa K, et al. Optimal afterload for the heart vs. optimal heart for the afterload. *Front Med Biol Eng.* 1990; 2: 217-21.

〈杉町 勝〉