

教育講座「心機能」3回シリーズ 第一回

国立循環器病センター研究所 所長

菅 弘之

1. はじめに

今回の連載講座の対象とする心機能とは、cardiac functionまたはcardiac performanceの和訳であり、血液ポンプとしての心臓(heart)の作用、機能、動作特性等を意味する。心臓機能あるいは心(臓)ポンプ機能とも言う。心臓ではなく心(mind)の機能という意味で使われる場合も稀にはあるが、もちろんここでは対象ではない。

心臓の周期的な拍動が止まり、そのポンプ機能が停止してしまうと、5~10秒ほどで意識がなくなり、30~60秒で呼吸が停止し、瞳孔が散大する。特に脳は酸素不足に弱く、3~5分で神経細胞の働きが不可逆の状態となり、死に至る。そこで心機能に焦点を絞る前に、念のため心機能によって維持されている循環の生理学的意義について触れておく。

1) 循環とは

循環(circulation)とは、広くは体液循環を意味し、血液循環のみならず、リンパ液や細胞外液(組織間液とも言う)の循環を含む。単細胞生物では直接外環境とのガスや物質などの交換や熱放散が出来るので、循環系は不要である。しかし多細胞動物になると個々の細胞と外環境との距離が増すために、全ての細胞が直接外環境とガスや物質の交換や熱放散を行うことが困難又は不可能となる。体液循環は、個体内の全ての細胞にとっての内部環境(milieu interieur)の恒常性(homeostasis、最近では動的平衡の意を込めてhomeodynamicsと言う場合もあり、さらにカオス的に

動的平衡が保たれていると言う意味でhomeo-chaosと言う場合もある)を維持する役割があり、酸素や代謝基質(脂肪酸、ブドウ糖など)の供給、二酸化炭素や代謝産物の除去、種々の液性調節物質や熱の運搬などを司っている。

2) 循環の原動力

この循環の原動力が正常には自己心臓(あるいは移植心臓、どちらの場合も自然の心臓)のポンプ機能である。そのポンプ機能が減弱したり停止しても、心臓マッサージや補助心臓、人工心臓などによってポンプ機能が代替維持が出来ていれば、ある程度の期間は、自己心臓が停止していても、心臓が摘出されていても、生存は可能である。しかし、それもせいぜい数年間である。今のところ健康長寿には健全な自然の心臓を欠かすことは出来ない。

3) 循環と医療

このような理由により、医療における心機能の意義は非常に大きい。具体的には、我が国の死亡率の30%はガン、15%が心臓病、同じく15%が脳卒中であり、両者合わせた循環器疾患死はガン死と同程度になる。ところが、患者数では、心臓病(200万人)と脳卒中(170万人)を合わせるとガン(130万人)の3倍弱となり、医療費の点でも心臓病と脳卒中はガンの数倍を占める。

4) 心臓研究の必要性

このような背景で、心機能が生理学的医学的に十分に解明できたとしても心臓病が克服できるとは限らない。しかし、心機能を解明し、それを理

解することが、心臓病の診断、治療、予防に役立つ事は言うまでもない。また、新しい診断治療予防法を開発する場合にも、動物実験から臨床応用までの様々な場面で、心機能の理解が必要である。心臓関連の遺伝子、蛋白（収縮蛋白、受容体蛋白など）などの要素の配列や機能や、それらが相互に有機的に統合された心筋細胞の構造と機能などが解明されても、心機能の完全解明には遠く、さらに有機的に高次統合された心臓の構造と機能や、あるがままに循環系に繋がったまま、個体内にあるがまま、さらには運動中など様々な生活環境下での心臓の動態機能の解明が必要である。

5) 連載の趣旨

この度は3回の連載で、心機能の生理学医学的意義、その研究と概念の歴史、現状、問題点、展望などについて、医学医療や健康科学などを学び始めた初心者にも分かりやすいように教育的な解説を試みる。それによって心機能の全体を要領よく理解するのに役立つことを目指している。従って、分かり易さゆえに、詳細を省いた箇所も多々あり、正確さを欠く場合もあるが、勘弁いただきたい。さらに心機能評価法そのものも完全なものとは未だなく、今後多くのことが残されている。本講座を読んで、疑問点を感じた読者には、更なる挑戦をお願いしたい。

和文英文の参考文献や書籍は非常に沢山あり、紙面の制約上一々列挙はしない。詳細を知りたい場合等には書店や図書館で生理学や循環器病や心臓病学の教科書やハンドブックを参照したり、インターネット検索で探索されることをお勧めする。また、それでも疑問が解け無い場合は、助言を求めて著者に問い合せさせていただいて結構です。

2. 心機能とは

1) 心停止と死

心（臓）ポンプ機能は、上にも述べたように健康個体において体液の循環（circulation）を維持する原動力として必須である。このようなポンプ機能を有する心臓が拍動を停止すれば、直ちに全身の循環が停止する。そのまま5～10分も放置

すれば脳神経細胞が不可逆的障害を受けると同時に、心拍動も自発的に再開できなくなり、救急救命を受けなければ死に至る。運良く停止心が数分以内に自発的に拍動を再開したり、心停止のままでも早期に心臓マッサージや補助循環を開始すれば、脳循環、冠循環が再開し、死を免れられることもある。場合によっては、心拍動が再開しても脳循環停止の後遺症で脳機能が回復せず、植物状態に陥ったり、さらに延髄機能も停止すれば、脳死となる場合もある。もちろん、死の三徴候（心拍停止、呼吸停止、散瞳で対光反射消失）が出現し、死亡宣告されても、個体内では数時間から半日位は生きている種々の細胞は存在するが、社会的通念として個体としては既に死である。但し、低温環境下では心停止後の不可逆的傷害の進行が遅く、時間が経っていても蘇生することもある。

2) 心不全

心臓のポンプ機能が弱れば心不全（heart failure, cardiac failure, その際弱った心臓そのものは不全心 failing heart と呼ぶ）あるいは心不全症候群（原因が様々なので症候群を付ける場合もある。）となり、先ず日常の運動に制約が来るが、心不全の程度が悪化すれば、起き上がることも苦しく、寝たきりとなる。さらに心不全が悪化すれば、補助心臓が必要となったり、心臓移植（heart transplantation）や完全人工心臓（artificial heart）が必要となる。最近は臨床研究的に細胞移植や遺伝子導入などにより不全心が治療できる成果も出つつある。また万能細胞や幹細胞の分化誘導により心筋再生医療へ向けての臨床応用研究も少しずつ前進している。しかしそれらが医療として定着するにはまだまだ年数がかかると考えられている。

3) 心臓ポンプ

健康人の運動中は、安静時に比べ心臓のポンプ作用が数倍（運動選手などでは最大10倍）増強する。逆にその予備力で最大運動強度が決まる。心臓ポンプ機能の上限は適切な運動トレーニングで増強する。それは心筋には力学的負荷に対しての適応能力があり、心筋張力が大きくなれば、心

筋は肥大し、心臓も肥大する。また、心筋が肥大せず筋が伸展されれば、心臓は拡張して適応する。過度のトレーニングでは心臓の肥大、拡張が過度となり、冠循環の適応が充分追従できなくなり、心機能が低下することにもなる。

4) 心臓の収縮性

心臓のポンプ機能に直接間接に関わる因子は非常に沢山あり、複雑であるが、心筋の収縮性 (contractility) が中心的因子である。心筋が刺激されても張力を発生したり、短縮をしない場合、すなわち収縮しない場合には、心筋の収縮性が無いという。収縮して、張力を発生したり、短縮する場合には、収縮性が有るという。その収縮性には大小があり、発生張力、短縮量、短縮速度が大きければ、収縮性が大きであり、逆の場合は収縮性が小という。心臓の場合にも、この収縮性の考え方は基本的に当てはまり、健康人の心臓の収縮性は正常であり、心筋が弱って不全心となると心臓の収縮性は低下する。逆に、運動中の心臓の収縮性は亢進する。ただし、心筋の収縮性が正常であっても、心臓弁の狭窄や逆流、不整脈などがあると、心機能は低下し、不全心ともなるので、直ちにこのような心臓の収縮性が低下しているとは言えない。

但し、心筋の発生張力と短縮速度との間には、骨格筋（ノーベル賞の受賞対象となった A.V. Hill の特性方程式）に類似の反比例関係があり、大動脈圧、肺動脈圧などの後負荷の増大により心筋の張力負荷が増大すると、心筋の短縮速度が低下し、心臓拍出量が低下する。逆に後負荷の低下により心筋の張力負荷が減少すると、心筋の短縮速度が増加し、心臓拍出量も増加する。左右の動脈弁および左右の房室弁の閉鎖開放特性も後負荷の変化として作用する。

従って、心筋の収縮性を評価する場合に、心筋の発生張力の大小だけでも判定できず、心筋の短縮速度の大小だけでも判定できないことになる。さらに、心臓内の心筋の収縮性を評価する場合でも、心臓の後負荷の大小、心拍出量の大小からだけで判定することは出来ないことになる。

また、後で述べるが、心臓の充満度を決める前

負荷（後に述べるスターリングの心臓法則）も重要な因子である。その理由は、心筋は収縮するとき筋長が長ければ、発生張力も短縮速度も大きくなり、筋長が短ければ、発生張力も短縮速度も小さくなる。心臓の収縮性についても同じ事が言え、収縮するときの充満度が大きければ、後負荷が高くても、心拍出量が大きくなり得るし、充満度が小さければ、後負荷が低くても、心拍出量が小さくなる。

このような理由により、心臓やそれを構成する心筋の収縮性を定量評価することの難しさが理解できる。この難しさが、心機能が科学的に研究対象となって1世紀余の間多くの研究者が様々な概念、評価法、評価指標などを提案したにもかかわらず、未だに完璧なものが出てきていない原因でもある。

しかし、臨床の場では、心機能、中でも心臓の収縮性を評価するために、少しでも簡便な検査法が必要であり、心胸郭比 (CTR)、駆出率 (EF)、Vcf (心臓周径あるいは短径の最大短縮速度)、max dP/dt (収縮期最大圧増加率) などが使われている理由である。また、臨床的にも心不全症状に依存した幾つかの重症度分類があり、簡便に使われている。最近では、心収縮不全の進行に連れて、血液中の利尿ホルモン BNP の濃度が上昇することから、心機能評価の有無に関わらず、不全心の診断に簡便な検査として普及している。ただし、臨床的に不全心の診断が容易に出来ることは望ましいことではあるが、それでもって心機能が十分に解明されてきたとかということそうではない。

5) 変力作用

心筋の収縮性は、心筋固有のものではなく、急性には交感、副交感神経によっても、血中のエピネフリン、ノルエピネフリンやCaイオンなどの体液性因子や、種々の薬物（カテコールアミン、ベーター遮断薬など）などによっても大幅に増減する。また慢性的には力学的負荷、熱ショック、心筋虚血、種々のホルモンその他の生理活性物質（アンギオテンシン、グレリンなど多数）によって受容体を介してあるいは遺伝子発現調節を介し

て心筋肥大、伸長、萎縮、アポトーシスが起き収縮性が大幅に増減する。酸欠やシアンによってミトコンドリアでの酸化的磷酸化が低下してもATP産生抑制により収縮性が減ずるし、細胞内のHイオン濃度(pH)によっても収縮性が増減する。さらに、筋小胞体のCaポンプやCa放出チャネルの障害によっても収縮性は低下する。収縮蛋白変性や細胞内骨格障害によっても収縮性は低下する。

このように心筋の収縮性を変える作用を変力作用(inotropism, inotropic action)と言う。収縮力を上げる(収縮性亢進)作用を陽性(positive)変力作用、下げる(negative)作用を陰性変力作用と呼ぶ。

6) 心拍数

心拍数も心臓のポンプ機能に重要な因子である。同じ毎分心拍出量でも、心拍数が低ければ、一回拍出量は大きいので、心筋の収縮性が変わらなければ、心臓は先ず大きく充満され、心筋が伸長されなければならない。逆に心拍数が高ければ、一回拍出量は小さいので、心臓はそれほど大きく充満されなくても良く、心筋の伸長も必要ないことになる。また心拍数が高くなるに連れて、心筋収縮性が高まり、心拍数が低くなるに連れて、心筋収縮性が低くなる現象(Bowditch効果)もあり、その程度も心拍数の動作範囲で異なり、単純ではない。心筋虚血などの病的心だと、心拍数が高まると心臓酸素消費量が生理的には増加するが、その増加に冠循環血流が十分に対応できなくなると、逆に心筋収縮性が低下する事にもなり、Bowditch効果とは逆の効果が出る。心拍数を変える作用を変時作用(chronotropism, chronotropic action)と呼ぶ。交感神経は陽性変時作用を、副交感神経は陰性変時作用を、様々な体液性因子が陽性、陰性の変時作用を持つ。

7) 興奮伝導

また、心房内や心室内の心筋の興奮伝導速度や同期性なども重要な因子である。心筋細胞は個々の細胞に膜興奮により機械的に収縮する性質がある。心臓内では、そのような心筋細胞が寄り集まり、Naイオンが通りうるギャップ・ジャンクシ

ョンで相互に繋がり機能的には合胞体(syn-cytium)を形成する。従って、正常には心筋組織の一カ所を刺激すると、組織全体に興奮が広がり収縮が起きる(all or none)。但し、伝導速度は有限であり、心室全体に興奮伝搬するのは瞬時ではなく、数10 msかかるのが正常である。それらに関わる変伝導作用(dromotropism)と変閾作用(bathmotropism)は、交感神経は陽性、副交感神経は陰性である。

心室内興奮伝導系に異常が出ると、心室各部の心筋の収縮性が変わらなくても、それらの同期性が低下するために、心室全体としての収縮性は低下する。その同期性を回復させると心室の収縮性も回復する。

特に、致命的なのは心筋の収縮性自体は正常でもその同期性が全く消失して、心室を構成する心筋が全くお互いに非同期的に収縮弛緩を繰り返すいわゆる心室細動の場合である。この場合には心機能あるいは心ポンプ機能としては完全に消失する。直ちに除細動をすれば問題なく心機能が回復するが、数分も放置すれば虚血心筋となり回復が遅れるか、全く回復しないで致命的になる場合もある。

8) 心拍出量

心臓は健常人では安静時毎分50~80回程度収縮弛緩(心周期cardiac cycle)を繰り返(拍動)している。1日当たり約10万回である。これが一生涯昼も夜も休む事無く続く。安静時健常人だと1拍毎にコーヒークップ約半分90 ml程度の血液を心臓が拍出する。(但し、ほぼ同量の拍出が左右心室でなされるので、心臓全体としては1拍でコーヒークップ約1杯分180 mlもの血液が拍出されることになる。)従って心臓は1分当たり約5 lの血液を拍出するが、これは個体内の血液総量の約5 lを一回体内を循環させる程度である。最大運動時には30~50 l/minにまで増加しうるので、同じ血液が6~10回体内を巡ることになる。比較として、ガソリンスタンドで普通自動車を満タンにするために30~70 lのガソリンを注入するのに数分かかるが、その時のガソリン流量は見てみると結構多い。心臓の方が最大限その2~3

倍流量が多いのである。平均寿命の一生で20万トンタンカーが満杯になるほどの量である。

9) 心臓の酸素消費量

心臓がそのポンプ機能を発揮するためには、心筋細胞内の太細両フィラメントにあるミオシンとアクチンという収縮蛋白が形成するクロスブリッジ（連結橋, crossbridge）の滑走が必要である。その滑走は、クロスブリッジがATPの高エネルギー燐酸結合の化学エネルギーを張力発生と短縮という機械的エネルギーに変換することで実現される。その際ATPは燐を離してADPになるが、そのADPからATPを再合成するのが、ミトコンドリアにおける酸化的燐酸化である。心筋内ではATPは1モル当たり57 kJの自由エネルギーを持ち、その60%位が機械的エネルギーに変換される。ADPに燐を付けてATPに変換するのに酸素消費が必要であり、 O_2 分子当たり6分子のATPが産生される。ブドウ糖や脂肪酸を基質として代謝する場合には O_2 の1ml当たり20ジュールのエネルギーが産生されるので、 O_2 からATPの産生効率もほぼ60%である。（炭水化物、蛋白質、脂肪の1g当たりの熱量はそれぞれ4, 4, 9kcalと異なるが、酸素消費量から見ると1ml O_2 の当たり19~21ジュールとほぼ等しいのである。）

心臓収縮は、基礎代謝に加えて、興奮収縮連関におけるCaの除去および上記のクロスブリッジ運動にATPが使われるが、それに対応する酸素消費量は、正常心筋100g当たり毎分8ml位になる。もちろん、心臓の心拍数、収縮性や前後負荷が大きければ、酸素消費量は増大する。その詳細は後の連載で説明する。

10) 冠循環

骨格筋とは異なって、心筋は95%のATPが好氣的代謝で維持されるので、冠循環による O_2 の連続供給が必要である。そのため、冠循環が動脈硬化、攣縮、血栓などで狭窄や閉塞すると、狭心症や心筋梗塞となり、重症だと不全心や、致命的な心室細動や心停止が生じ、救急救命を受けなければ死に至る。その死亡原因の割合は、第一のガンの半分程度で、脳卒中と同程度であり、第二、

第三位を分け合っている。心筋梗塞は、生活習慣病の一つでもあり、遺伝子要因、食事、飲酒、運動、ストレス、高血圧などの要因の複雑な組み合わせが原因となっている。

11) 心理・文化・社会面

緊張等によって心拍動が亢進したり、不整脈を感じたりすると、それによって精神的興奮が起き、心理的に揚がる状態になる作用もあり、さらにそれが交感神経経由で、心臓の収縮性や心拍数を高めたり、不整脈の頻度を増加させたりして、ポジティブ・フィードバックが起きることもある。また、文化・社会的には心臓は心（heart）の臓器であり、心を込めていることを表すために心臓の丁度前の左胸に手を当てる動作が伴うことも多い。また、脳死の場合でも人工呼吸下で心臓が拍動している限り体温も保たれ、個体の死と認めがたい心情もあり、心臓移植に対する心理的抵抗が出てくる心情も理解できる。

心臓は、日本語でも中国語でも心の臓器という意味である。心臓のラテン語はcorであるが、これは英語のcoreの語源でもあり、やはり人の中心的存在を示す臓器と言うことでcorとなったのであろう。ドイツ語のHerzも、英語のheartも心を表すので、これも人で最も重要な心（heart）のシンボリック臓器との考えでそう呼ばれたのであろう。欧州で教会を訪れて、王家や聖職者やシヨパンの心臓が死後摘出保存されているという事を聞いたことがある。日本の寺社ではそのようなことは聞いたことがない。この差異にも文化や宗教において心臓に対する思いが異なっているからであろう。

3. 圧容積図と心仕事

1) 圧容積図と圧容積関係

W. Harveyが18世紀に循環の本質を科学的に記述するまでは、心臓には心が宿るとか、空気が流れるとかが信じられて、生命と密接な関連がある臓器との認識があった。しかしその後も3世紀にわたって、心臓のポンプ機能の科学的研究はなされてこなかった。

心機能の生理学的研究は、1895年にドイツの

O. Frankが初めてカエルの単心室の収縮弛緩中の圧容積軌跡を圧容積図 (pressure-volume diagram) に示し、その軌跡内の面積を外的機械的仕事 (external mechanical work) として定量した時に始まった (図1-1)。Frankは等容性収縮 (isovolumic contraction) の拡張期末容積 (end-diastolic volume) を変えて、収縮期末圧 (end-

systolic pressure) をとった場合の収縮期末圧容積関係 (end-systolic pressure-volume relation) と、拡張期末容積を変えて等圧性収縮 (isobaric contraction) の心室圧を変えた場合の収縮期末圧容積関係と、その中間的な生理的駆出収縮時の収縮期末圧容積関係を描いている。①, ②, ③はそれらの代表的圧容積軌跡を示す。軌跡③の幅や面積については図説に記載した。

この結果明らかにされたことは、その関係の内、等容性収縮期末圧容積関係の方が等圧性収縮期末圧容積関係に比べて遙かに高く、その両者には大きな違いが見られている。さらに生理的駆出収縮時の収縮期末圧容積関係が、その両者の中間に位置することも明確である。このような収縮期末圧容積関係の負荷依存性は後述する哺乳類の心臓の場合と大きく異なる。

2) 外的仕事

機械的仕事は力とそれによって物体が移動する距離との積あるいは圧力とそれによって移動する気体や液体の容積との積に等しい。厳密には力あるいは圧力と移動速度あるいは流量との積の時間積分である。心臓の場合は心室内圧とそれによって拍出される血液の量との積、あるいは厳密には心室内圧と拍出流量の積の1拍内の時間積分を外的仕事量と呼ぶ。これが圧容積図内に描かれた圧容積ループ内の面積に等しい。図1-1では、生理的な軌跡③の場合にのみその面積が正の値であるが、軌跡①や②では面積はゼロであり、そのような収縮は実験的にはあり得ても、生理的にはあり得ないものである。

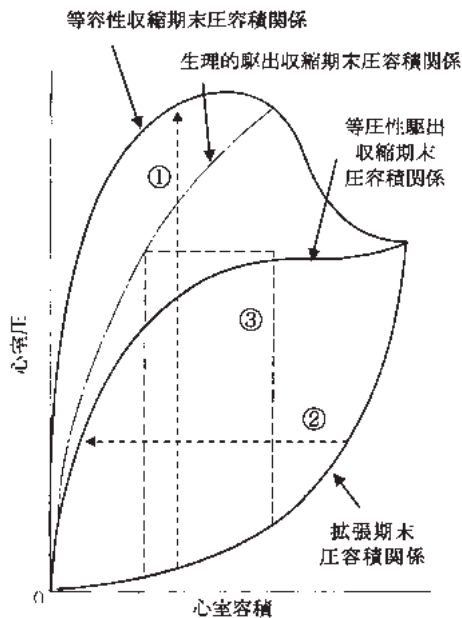


図1-1 Frankのカエル心室の圧容積関係

哺乳類のイヌと異なって、両生類のカエルの心室の圧容積関係は、収縮様式に大きく依存している。①は等容性収縮の圧容積軌跡の一例で、容積軸に垂直の軌跡を描く。容積を変えて複数の軌跡を描き、それらの最大圧の点を結んだものが、等容性収縮期末圧容積関係曲線として描かれている。②は等圧性収縮の圧容積軌跡の一例で、容積軸に水平の軌跡を描く。容積を変えて複数の軌跡を描き、それらの最小容積の点を結んだものが、等圧性収縮期末圧容積関係曲線として描かれている。③は生理的条件下での駆出収縮時の圧容積軌跡で、変形した四辺形で、反時計方向に動作点が動く。この四辺形の幅が一回拍出量となる。四辺形の面積が一回仕事量を表す。負荷を変えて同様な軌跡を描き、それらの左肩を結んだものが、生理的駆出収縮期末圧容積関係として描かれている。(Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K: Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship, Oxford University Press, New York, 1988の8頁のFig. 1-3を転写改変)

脚注： この連載で統一して用いられている収縮期末の“期末”について触れておく。end systole, end-systolicの“end”が最初に和訳された頃は、収縮期の終わりの特定の時点ではなく、ある程度の幅を持った終わりの時期を意味していたので、endの和訳は末期 (又は終期) で特に問題はなかった。しかし、後述するように筆者が提案したEmaxの概念によってend point of systoleを特定することが可能となった。その結果、endに時期ではなく、時点の意味を持たせるために、末期では曖昧であり、期末という和訳が必要となった経緯がある。これは収縮期末においてだけでなく、拡張末期と拡張期末、駆出末期、駆出期末に付いても同様である。

Frankは心室の充満の度合いすなわち拡張期末容積が増すと、外的仕事量が増すことを始めて観察した。その後、この点は、後述するようにStarlingがイヌ心臓で見いだした心拍出量並びに外的仕事量が拡張期末容積の増加関数である事と定性的には同様なので、フランク・スターリングの心臓法則として知られるようになった。それによってドイツの生理学教科書では今でもカエルの心室圧容積図が心臓生理の基本とされている(図1-1)。しかし、両生類のカエルの心筋と哺乳類の心筋とは、興奮収縮連関におけるカルシウム動態やその結果としての心機能やその負荷依存性も大きく違うことが分かってきているので、カエルの結果をそのまま哺乳類に適用するのには問題がある。

4. スターリングの心臓法則

1) 心臓法則

1920年代に英国のE.H. Starlingがイヌの心肺標本(これを最初に完成させたのは英国から米国のJohns Hopkins大の初代生理学教授になったH.N. Martin)を用いて(図1-2)、静脈血液溜の高さを増加させながら、右心房の平均充満圧を増して行くに連れて、心臓の拍出量が増加してゆくことを見いだした。しかし右心房の平均充満圧をある程度以上に増加させると、心拍出量は逆に減少することも見いだした。これら両者を合わせて心拍出量曲線(cardiac output curve)と呼ぶ(図1-3)。増加関数部分を上行脚、減少関数部分を下降脚と呼ぶ。そしてこのような関係を自分で心臓法則(law of the heart)と名付けた。これが有名なスターリングの心臓法則である。欧州ではFrankの名を付け加えて、フランク・スターリングの心臓法則とも呼ぶ。

2) 後負荷

Starlingは心拍出量に変化しても、左心室の負荷である大動脈圧が変化しないように心肺標本の大動脈にスターリングの抵抗と言われる装置を取り付けていた。従って心拍出量と心臓の外的機械の仕事が比例していた。これは、Starling自身が心臓の総機械的エネルギーを定量しようと試みた

が、当時は総機械的エネルギーと呼ばれるものが一体何なのか、どうすれば計測できるのか判らないまま、心臓出力を求めなくてはならなかったことと、すでに心臓機械の仕事と心臓酸素消費量とが比例関係ではなかったことを自分の研究室での実験結果から知っていたからであった。そのため、右心房圧を変えながら、心臓の機械的工作を測定することはせず、動脈圧を固定しておいて、心拍出量を測定した方が、実験結果を理解しやすいと考えてのことであった。

3) 収縮性

その後、運動中は心拍出量が安静時に比べて増加するが、心臓は安静時に比べてやや小さくなり、右心房充満圧もやや低下する研究成果が出始めた。これはスターリングの心臓法則に反するのではないかということで、心臓法則の真偽も議論された。

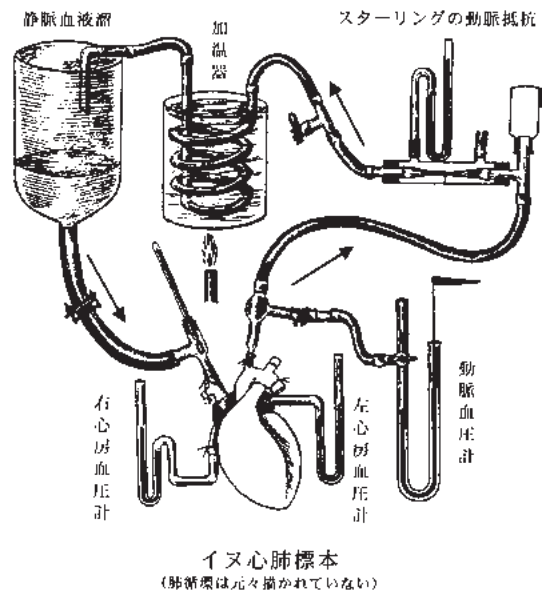


図1-2 スターリングの心肺標本

イヌで作成した心肺標本の動脈を、Starling自身が考案した動脈圧制御用抵抗に繋ぎ、静脈血液溜を上下させて心臓の充満度を変化させながら、心臓の圧負荷一定条件下での心拍出量を計測した。血液は矢印方向に流れる。(Patterson SW, Starling EH: On the mechanical factors which determine the output of the ventricle. J Physiol 48: 357-379, 1914.の363頁のFig. 1を転写改変)

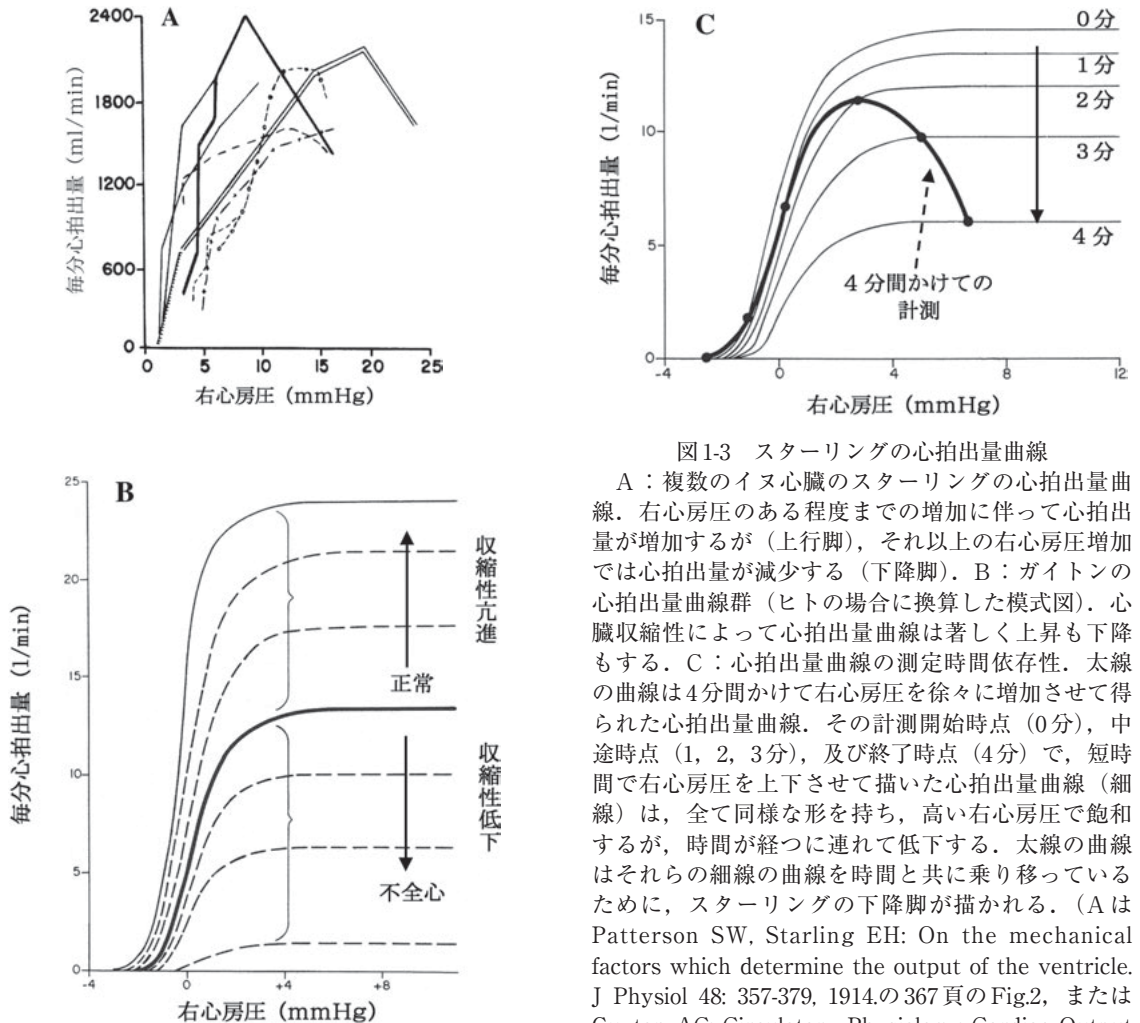


図1-3 スターリングの心拍出量曲線

A：複数のイヌ心臓のスターリングの心拍出量曲線。右心房圧のある程度までの増加に伴って心拍出量が増加するが（上行脚）、それ以上の右心房圧増加では心拍出量が減少する（下降脚）。B：ガイトンの心拍出量曲線群（ヒトの場合に換算した模式図）。心臓収縮性によって心拍出量曲線は著しく上昇も下降もする。C：心拍出量曲線の測定時間依存性。太線の曲線は4分間かけて右心房圧を徐々に増加させて得られた心拍出量曲線。その計測開始時点（0分）、中途時点（1、2、3分）、及び終了時点（4分）で、短時間で右心房圧を上下させて描いた心拍出量曲線（細線）は、全て同様な形を持ち、高い右心房圧で飽和するが、時間が経つに連れて低下する。太線の曲線はそれらの細線の曲線を時間と共に乗り移っているために、スターリングの下降脚が描かれる。（Aは Patterson SW, Starling EH: On the mechanical factors which determine the output of the ventricle. J Physiol 48: 357-379, 1914.の367頁のFig.2, または Guyton AC: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. WB Saunders Co, Philadelphia, 1963の142頁のFig. 58を転写改変。Bは Guyton ACの前書の226頁のFig. 106の転写改変。Cは同じく Guyton ACの前書の147頁のFig. 61の転写改変）

それと同時期の1950年代に収縮性の概念の必要性が認識されだした。この点に関しては、Starlingは1920年代にすでに収縮性の概念をtone（調子）と言う用語で提案していたが、残念ながらこの概念はその後ほとんど普及していなかった。このような問題点を解決するために、後述するサーノフの心室機能曲線群が提案されたのである。

4) 鋭い洞察

Starlingが偉大なのは、心臓法則を提案した背景に、その機序に関する深い考察があった点である。心臓法則は、心臓の充満に伴って心臓壁内心筋の伸展が起きるが、それによって心筋内にある

何らかの活性面（active surface）が伸展されて、より多くの収縮エネルギー（energy of contraction）が産生されるようになるという機序を提案している点である。この考えは後にHuxleyが骨格筋収縮における機序として提案したミオシン・アクチン・フィラメント間の連結橋形成による滑走説とも共通する概念である。また、筆者が提案した心臓の時変弾性モデルともよくマッチする概念である。そのような理由で、スターリングの心

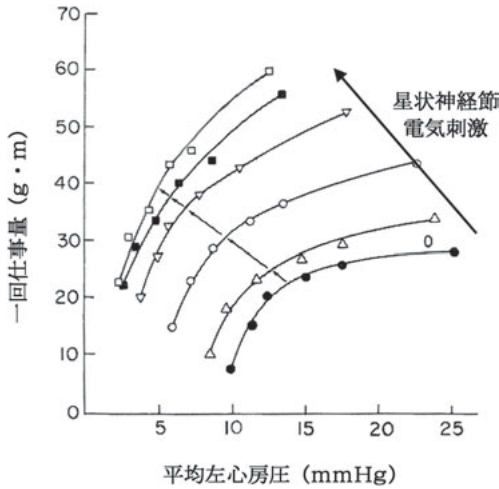


図1-4 サーノフの心室機能曲線群

Sarnoffはスターリングの心拍出量の代わりに一回心仕事量を縦軸に描き、右心房圧の代わりに左心房圧を横軸に採った。それぞれの曲線を心室機能曲線と呼んだ。陽性の変力作用を有する交感神経の星状神経節の電気刺激頻度を数段階に増加して行くに連れて、その曲線は勾配を増加させながら左上方へ移動した。これをまとめて心室機能曲線群と呼んだ。(Sarnoff SJ, Mitchell JH: The control of the function of the heart. Chapter 15, Handbook of Physiology, Circulation Vol 1, American Physiological Society, 489-532の506頁の図14の一部を転写改変)

臓法則は、ノーベル賞こそ逃したが、現代においては正にお釈迦様の手のひらのようで、これからなかなか逃れられないパラダイムである。

5. 心室機能曲線

1) 1回心仕事量

収縮性 (contractility, contractile state) を明確に心機能に組み込んだのは、1955年米国NIH (国立健康機構) のS.J. Sarnoffであった。彼はスターリングの心拍出量の代わりに、一回拍出量と動脈圧の積である一回心仕事量 (stroke work) を縦軸にとって、横軸に平均右心房圧ではなく左心房圧か心室拡張期末圧をとって、心室機能曲線 (ventricular function curve) として描いた。そしてその勾配が心収縮性で大きく変わるので、それらを纏めて心室機能曲線群 (a family of ventricular function curves) と呼んだ (図1-4)。

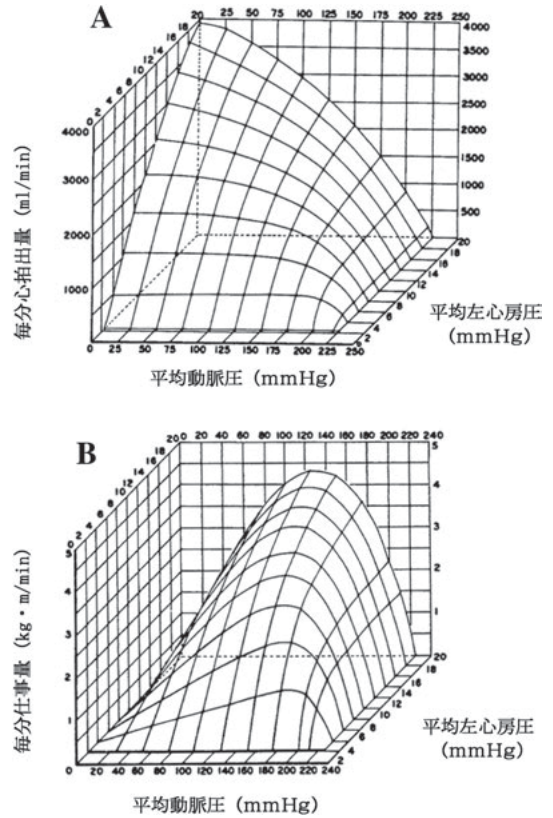


図1-5 佐川の心仕事量の後負荷 (動脈圧) 依存性

Guytonに弟子入りした佐川はスターリングの心拍出量曲線及びサーノフの心室機能曲線に問題点を感じ、動脈圧一定の条件下で心臓の充満圧に対して心拍出量と毎分仕事量を関係付けるだけでなく、動脈圧をも変化させたところ、心拍出量曲線も心室機能曲線も共に心臓充満圧だけの関数ではなく、動脈圧にも大きく依存する事を初めて明らかにした。(Sagawa, K: Analysis of the ventricular pumping capacity as a function of input and output pressure loads. In: Reeve, EB and Guyton AC (eds): Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange. Philadelphia, Saunders, 1967. Chap 9, pp 141-149, または Braunwald E, Ross J, Sonnenblick E: Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart. Little, Brown and Co, 1976.の118頁の Fig. 4-12から転写改変)

2) 後負荷依存性

この心室機能曲線群の概念は1960年代一世風靡し、縦軸にスターリング曲線の場合の心拍出量でなく、一回心仕事量をとらないと、著名誌に心

機能の論文が採択されないこともあったとか。だが、1960年の終わり頃、心室機能曲線群の概念に大きな問題があることが判った。それは、心拍出量が増加してゆく場合に、大動脈平均圧を一定にするか、総末梢抵抗を一定にするかで、同じ左心房圧に対しての心仕事量が異なるからである。この点は、K. Sagawaが明解な結果を報告している(図1-5)。

後になって心室機能曲線群の臨床応用版として1985年にD. Glowerらが前負荷動員一回仕事量(PRSW: preload-recruitable stroke work)として、生体内拍出心の拡張期末容積と一回仕事量との間に直線関係を認め、その勾配を収縮性の指標として提案した。この場合は、生体内であるがままに変化してる大動脈圧や総末梢抵抗には特別な考慮を払わないで、一回仕事量を求めている。これも心室機能曲線の場合と同様に、一回仕事量の後負荷依存性が内在されており、一般論としては成り立たないが、臨床検査では、便利な心室収縮性の指標として使われている。

6. 次への繋ぎ

心機能に関わる基本的な事項を説明した後、歴史的に有名かつ影響力が大であった3つの心機能の概念について要点を分かりやすく述べた。これらは、今でも歴史的な事実として生理学や心臓病学の教科書に先ず紹介されているものである。但し、臨床検査ではこれらの測定は、圧や血流の測定用のカニューレーションが必要な上に、前後負荷を変える必要があり、それによる侵襲が避けられ

ず、余程のことがなければ用いられることはない。しかし、これらの概念は、非侵襲的な生理検査法の進歩により、生体内にあるがままの心臓にでも概念的かつ間接的には適用出来るようになっていく。例えば臨床の場では心臓超音波検査法で駆出率(ejection fraction)の大小が容易に求められて、その大小で不全心の程度が診断に役立つが、その背後にはフランク・スターリングの法則が存在するのである。従ってこれらの歴史的な心機能の概念の内容を知らないで心機能を考えることは考察に制約をもたらし、好ましくない。

次の連載では、1960年代以降の心機能研究の飛躍的進歩による成果を分かりやすく纏める予定である。

文 献

1. 本郷利憲, 広重 力(監修): 標準生理学. 医学書院, 2000.
2. 菅 弘之, 他: 心臓力学とエナジェティクス. コロナ社, 2000.
3. 早川弘一(監訳): ガイトン 臨床生理学. 医学書院, 1999.
4. Katz AM: Physiology of the Heart. Lippincott, Philadelphia, 2001.
5. Page E, Fozzard HA, R. Solaro J (eds): Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. Volume 1: Heart. Oxford Univ Press, New York, 2002.
6. Braunwald E et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. McGraw-Hill, New York, 2001.

連絡先: 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病センター研究所 菅 弘之(すが ひろゆき)
Tel: 06-6833-5211, Fax: 06-6833-1421
e-mail: hsuga@ri.ncvc.go.jp