

教育講座「心機能」3回シリーズ 第三回

国立循環器病センター研究所 所長

菅 弘之

16. 前回からの引継

連載第一回では、心機能の概説の後、心室の圧容積図、スターリングの法則、心室機能曲線など、心臓という臓器レベルでの心機能研究に焦点を絞って、20世紀中期頃までの歴史的な心機能研究成果に解説した。第二回目である前回は、それ以後最近までの50年余の間に著しく進展した要素還元的研究成果である心筋力学と収縮蛋白力学等と、統合レベルにおける心室の時変弾性モデルとそれに基づく収縮性の指標である収縮期末最大弾性率 E_{max} と機械的エネルギー定量指標である収縮期圧容積面積PVA、さらに統合的解析法によるクロスブリッジやカルシウム動態評価法などに関して解説した。また、心臓と動脈との循環力学的結合に関する新しい概念 E_a についても解説した。これらの統合レベルでの新概念は、もはやそれまでの古典的な現象論ではなく、新たに理工学的概念との相似性(analogy)を持っている点が大きな違いである。

今回は連載の最終回となる第3回目である。歴史的には20世紀の中期に遡るが、これまで以上に統合的なガイTONの循環平衡、そのグラフ表示である戸川の4象限表示等について解説し、次いで人工心臓等補助循環と心機能との関係、心機能のシミュレーション等も解説して、幕を閉じたい。

17. ガイトンの循環平衡

1) 閉鎖系としての循環系

前回までの連載第一、二回目は閉鎖系の循環系から切り離された心肺標本、心臓、左室、乳頭筋

などの切り出し心筋等の収縮やポンプ特性を解説した。これらの心機能では、心臓の前負荷、すなわち、拡張期末圧あるいは容積を初めから与えたという条件で後負荷に対する拍出量などがどうなるかを論じてきた。しかし、生体内心を考える時、心拍出量は結局静脈を巡って心臓に帰ってくる血液であるので、循環が定常状態にある場合には、心臓からの毎分拍出量と心臓への毎分還流量とは一致しなければならない。心拍出量が多ければ、還流量も比例して多く、拍出量が少なければ、還流量はそれに比例して少なくなければならぬ。その毎分の循環血液流量を決める因子は何であろうか？もちろん、深呼吸や咳、力み、逆立ち、等の非定常な循環状態下では、心臓の拍出量と還流量は多少差が出て、その分だけ、末梢循環内の血液量が過渡的に変動することがある。その場合でも均してみると、心拍出量＝静脈還流量が維持されているのである。(但し、気管支動脈血流分だけ、静脈還流量が少い。その量は心拍出量の5%程度である。) 健常人が安静時は心拍出量＝静脈還流量が5L程度であるが、運動時には30Lにもなりうる。逆にショックや不全心ともなれば心拍出量＝静脈還流量が5Lから大幅に減少し、循環不全となる。

2) 循環血液量

健常人では血管内の血液量は体重の8%程度であり、60kg体重では5L位である。この血液量が出血で大量に失われれば、心機能自体が正常でも、ショックとなり心拍出量が著しく低下して、輸血や輸液を受けなければ、致命的となる場合もある。

従って、心拍出量を決めるのに、循環血液量が必要であることが理解できる。

循環系は閉鎖系とも言われるが、実際にはかなり開放形でもある。というのは、毛細管において血管内圧と組織圧との差および血管内外の膠質浸透圧の差によって水分とイオンなどの低分子物質が動脈側の毛細管壁から組織に漏出し、静脈側の毛細管壁から血管内に流入してくるからである。これも心臓法則を見出したと同じ Starling が見出したもので、スターリングの原理 (principle) とも言われる。この機序により、出血性ショックなどで循環血液量が減少すれば、血管外の組織液が毛細血管内に流入するし、心不全で尿量が減じて、静脈圧が高まれば、毛細血管から水分が組織中に流れ出して、浮腫が起きることになる。

3) 動静脈血管コンプライアンス

循環血液量が同じでも、循環系を構成する血管(あるいは脈管)のコンプライアンス (compliance, 伸展性, Δ 容積/ Δ 圧) が大きければ、血管内圧が低く、心臓を充満させ難く、逆にコンプライアンスが小さければ、心臓を充満させ易い。このコンプライアンスは血管容積の大小に比例するうえに、血管壁を構成する平滑筋の緊張度の増減に反比例する。平滑筋の緊張度は、直接的には交感神経興奮度、血中カテコールアミン濃度、カルシウム濃度、その他アンギオテンシン等の生理活性物質の濃度の増減に比例する。また α 遮断薬やカルシウム拮抗薬で平滑筋の緊張度は低下する。また体表面に掛かる圧力にコンプライアンスは反比例する。

血管のコンプライアンスは、動脈と静脈では大差があり静脈のコンプライアンスが動脈のその20—30倍前後も大きい。正常な循環状態では、動脈血圧が平均100mmHgであり、静脈圧数mmHgの何10倍もあるので、動脈のコンプライアンスが小さくても動脈内血液量は静脈内血液量と同程度か、やや少ない程度である。なお、微小循環系(細動脈、毛細血管、細静脈)のコンプライアンスは非常に小さく、内圧も低いので、循環平衡の観点ではほぼ無視できる。

4) 静脈還流量

心臓が安定に心拍出量を維持するためには、同量の静脈還流量が常時必要である。そのためには、静脈血が心臓を充満させる分量だけ、動脈から毛細血管を通して、血液が静脈に還流してこなければならない。この流量は、電気のオームの法則と同様に、 $\text{静脈還流量} = (\text{平均大動脈圧} - \text{平均静脈圧}) / \text{動脈抵抗}$ として表すことが出来る。心臓がこの静脈還流量に等しい心拍出量を維持すれば、 $\text{心拍出量} = \text{静脈還流量} = (\text{平均大動脈圧} - \text{平均静脈圧}) / \text{動脈抵抗}$ となって、安定な循環が維持される。動脈抵抗は総末梢抵抗から後述する静脈抵抗を差し引いたものである。

このような考え方をすれば、なるほどとも思えるが、実はこの式だけでは心拍出量を一義的に与えてはくれない。なぜならば、上式はどのような平均大動脈圧を与えても成り立つからであり、この式だけでは生体内で心拍出量を決める事は出来ない事が明白である。

米国の AC Guyton は、この問題を解決するために、1950年代に循環系から心臓(実際は心肺部分)部分を取り除いた系、すなわち、動脈、微小循環、静脈部分の圧流量特性を特徴付ける方法を考案した。しかし実験自体は閉じた循環系でなければならぬので、心臓も肺循環もあるがままの循環系を用いて、図3-1Aのように右心房と肺動脈の間に流量可変の流体ポンプを入れて、大動脈への流入血流量が心臓のスターリング法則で決まるのではなく、任意の流量に可変出来る流体ポンプの設定で自由に変えられる状態にした。もちろん狭い心拍出量範囲であれば、心臓の心拍数や収縮性を変えてやることも可能であるが、それでは広範囲の心拍出量変化を実現することは出来ないのである。その流体ポンプに直列に流量計や血液の加温器を入れている。また、右心房と流体ポンプの間に圧平可能 (collapsible) な管を入れているのが特徴である。その目的はポンプ流量が増えて行き、右心房圧からポンプの間の血圧が陰圧となると、その管が圧平されて、それ以上にポンプ流量が増えないようにしたのである。これは胸腔内にある上下大静脈が胸腔内が陽圧になった場

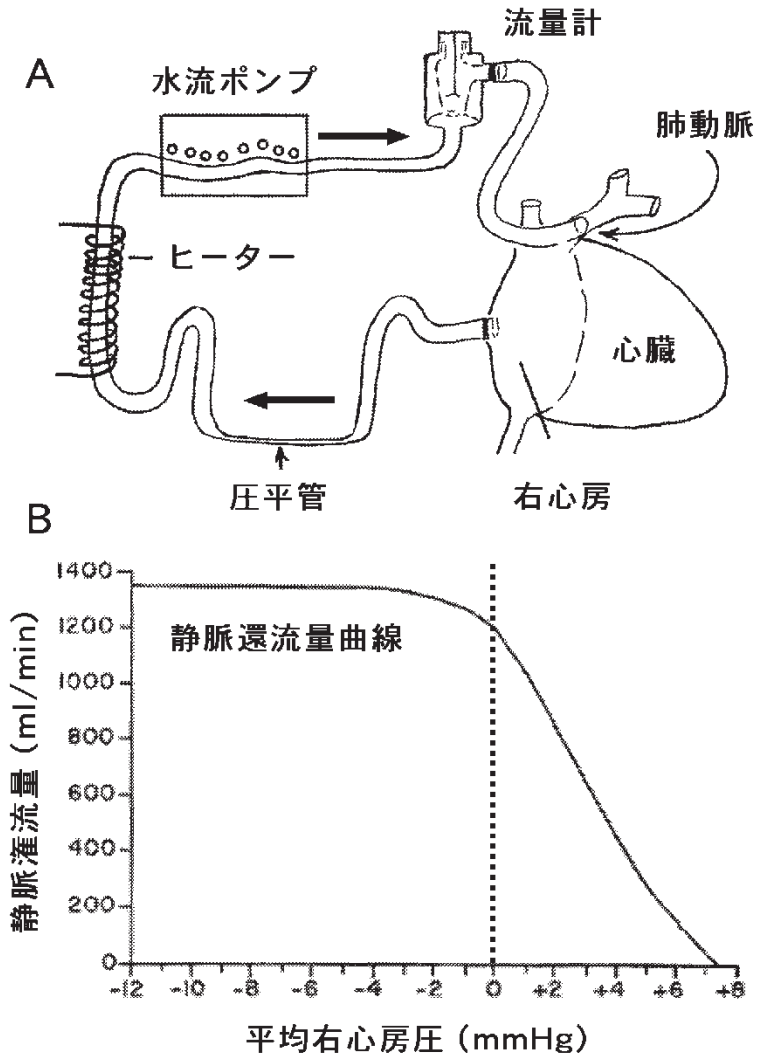


図3-1. 静脈還流量曲線

A. 右心房と肺動脈の間に流量可変の流体ポンプを入れて、流量すなわち静脈灌流量=心拍出量を変えながら、平均右心房圧の変化を計る。B. それによって得られた静脈還流量曲線。静脈灌流量を増すと、平均右心房圧がどんどんと低下してゆき、平均右心房圧がゼロ、すなわち大気圧に等しくなる当たりから、圧平管が圧平されて、静脈灌流量が頭打ちになる。(Guyton AC: Circulatory Physiology: Cardiac output and Its regulation. Saunders, Philadelphia, 1963, Figs. 76 and 82を転写改変)

合に圧平される状況を模擬するためである。この実験条件では、ポンプ流量は心拍出量を決めると同時に静脈還流量をも決めることになる。

5) 静脈還流量曲線

この実験系で、ポンプを一時的に止めて、心拍

出量をゼロにすると、動脈圧は低下し、それに連れて静脈圧も右心房圧も増加して、全てが一定の血圧に収束する。この圧力を平均体循環充満圧 (mean systemic filling pressure) と呼ぶ。この状態から、ポンプ流量を段々と増加させて、心拍

出量 = 静脈還流量を増加させてゆくと、静脈、右心房圧が低下してくる。さらにポンプ流量を増加させてゆくと、静脈、右心房圧がゼロになるとそれ以上にはポンプ流量と心拍出量が増加しなくなり、圧平管以後の内圧がマイナスになってくる。この状況が図3-1Bに描かれている。ガイトンはこの曲線を静脈還流量曲線 (venous return curve) と呼んだ。

6) 循環平衡点

図3-2は、心臓以外の循環系が持つ特性を示す静脈還流量曲線と、心臓のポンプ機能を表す心拍出量曲線を同一図面に示したものである。縦軸は静脈還流量および心拍出量で、同じ目盛で示されている。横軸は右心房圧である。この場合に、右心房圧は心臓に対してはその前負荷である右心房さらには右心室の充満度を決めて、スターリングの法則に則って心拍出量までを決めることになる。同時に、同じ右心房圧は末梢循環系の下流圧として静脈還流量を決める事にもなる。

心拍出量曲線と静脈還流量曲線が途中で交差しているが、これは右心房圧が決める心拍出量と静脈還流量が等しくなっている点である。ここでは、右心房圧が一定で、心拍出量 = 静脈還流量であり、この循環状態が安定に保たれている、すなわち循環平衡 (circulatory equilibrium) であることになる。ガイトンはこの交差点を循環平衡点 (circulatory equilibrium point) と呼んだ。

何らかの理由により、右心房圧が増加すると、心拍出量は増加するが、それと同時に静脈還流量は減少せざるを得ない。そうなると、右心房圧は減少せざるを得なくなり、今度は心拍出量が減少に転じ、それと同時に静脈還流量は増加する。このようにして、循環平衡が一時的に乱れても、また循環平衡点に戻ろうとする機序があり、その結果循環平衡点は一番安定な動作点と言うことが出来る。但し、個体内では呼吸により胸腔内圧が増減するので、それに連れて右心房圧も、心拍出量、静脈還流量も平衡点の前後を僅かであるが増減をする。完全な平衡状態を実現するには、一時的に呼吸を停止すると良い。

図3-3に幾つかの心拍出量・静脈還流量曲線の

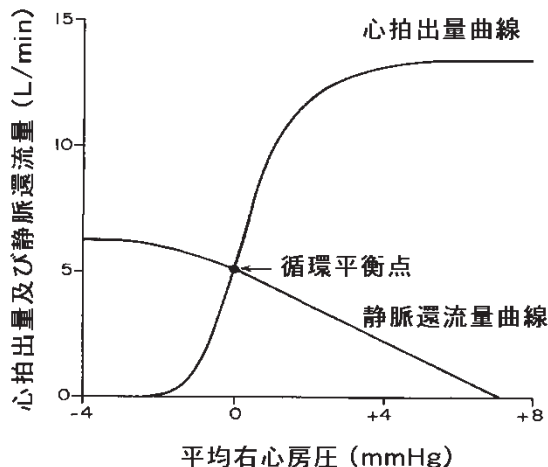


図3-2. 循環平衡

心臓以外の循環系が持つ特性を示す静脈還流量曲線と、心臓のポンプ機能を表す心拍出量曲線を平均右心房圧に対して同一図面に描いたもの。それらの交点を循環平衡点と呼ぶ。生体内心臓では大気圧ではなく、胸腔内圧以下の平均右心房圧で、静脈還流量が頭打ちになる。(Guyton AC: Circulatory Physiology: Cardiac output and Its regulation. Saunders, Philadelphia, 1963, Fig. 105を転写改変)

組み合わせを示す。Aでは心拍出量曲線のみが急峻になった場合を示す。これは心機能が亢進した場合である。循環平衡点は、静脈還流量曲線を左やや上に移動して、より低い右心房圧から若干心拍出量を出すことができるようになっていく。左方か左上方かは、対照の動作点がそれぞれの曲線の水平部分にあるか勾配部分にあるかによって決まってくる。この例では、対照の動作点が静脈還流量曲線の水平部分と勾配部分の間にあり、動作点の移動が主として左方であり、上方への移動は僅かとなっている。

Bでは静脈還流量曲線のみが急峻になった場合を示す。これは静脈還流が亢進した場合である。循環平衡点は、心拍出量曲線を右上に移動して、より高い右心房圧からより多い心拍出量を出すことができるようになっていく。Cでは両曲線が急峻になっている場合である。循環平衡点が主として上方へ移動するために、右心房圧が殆ど変わらなくても、心拍出量が増加する。Dでは両曲線が緩やかになっている場合である。循環平衡点が主

として下方へ移動するために、右心房圧が殆ど変わらなくても、心拍出量が減少する。さらに、Eでは、心拍出量曲線が急峻になり、静脈還流量曲線が緩やかになった場合である。循環平衡点が主として左方へ移動し、低い右心房圧からほぼ同じ心拍出量が出る。Fでは、心拍出量曲線が緩やかになり、静脈還流量曲線が急峻になった場合である。循環平衡点が主として右方へ移動し、高い右心房圧からほぼ同じ心拍出量しか出ない。このように循環平衡点は対照の位置から心拍出量・静脈還流量曲線の移動の組み合わせによって全方向に移動し得る。

さらに、図3-3にはG, H, I, J, K, Lを示す。これらの場合にはA-Fとは異なって、それぞれの曲線の勾配は変わらずに曲線自体が上下左右に平衡移動をした場合である。Gでは心拍出量曲線のみが左上方へ移動した場合を示す。これも心機能が亢進した場合である。循環平衡点は、Aの場合に似て、静脈還流量曲線は左上に移動して、より低い右心房圧からほぼ同じかやや多い心拍出量を出すことができるようになってきている。Hでは静脈還流量曲線のみが右上に移動した場合を示す。これは循環血液量が増して静脈還流が亢進した場合である。循環平衡点は、Bの場合と同様に、心拍出量曲線を右上に移動して、より高い右心房圧からより多い心拍出量を出すことができるようになってきている。Iでは両曲線が上方へ移動している場合である。循環平衡点が主として上方へ移動するために、右心房圧が殆ど変わらなくても、心拍出量が増加する。Jでは両曲線が下方に移動している場合である。循環平衡点が主として下方へ移動するために、右心房圧が殆ど変わらなくても、心拍出量が減少する。Kでは、心拍出量曲線が左上方へ移動し、静脈還流量曲線が左下方へ移動した場合である。循環平衡点が主として左方へ移動し、低い右心房圧からほぼ同じ心拍出量が出る。Lでは、心拍出量曲線が右下方へ移動し、静脈還流量曲線が右上方へ移動した場合である。循環平衡点が右方へ移動し、高い右心房圧からほぼ同じ心拍出量が出る。

このように、循環平衡点は実に様々な条件下で

移動し、心拍出量＝静脈還流量に対応する右心房圧も様々に変わりうる。逆に、循環平衡点と同じであっても、心拍出量曲線と静脈還流量曲線がその点で交差することを意味するだけで、それらの曲線が同じであるという保証は無いことになる。

これまでは心肺部分を心機能曲線一本で特徴付けたが、心臓を右心、左心に分けて考えることも出来る。その場合には動静脈部分も体循環と肺循環に分けることになる。その場合には、循環平衡図面が体循環と右心、肺循環と左心の2面となる。その2面の共通変数は、右心拍出量＝肺静脈還流量＝左心拍出量＝体静脈還流量である。また循環血液量は体循環血液量と肺循環血液量とに分け、循環血液量＝体循環血液量＋肺循環血液量となる。

7) 循環平衡の理論的背景

このように心拍出量曲線や静脈還流量曲線の位置や勾配が循環平衡点を定める訳であるが、では何がそれらの曲線の位置や勾配を決めるのであろうか。心拍出量曲線については、前回（第二回連載）、前々回（第一回連載）からも分かるように、その勾配は心臓の収縮性を反映する。しかしその左右の位置は、心臓に掛かる外圧による。胸腔内の陰圧が呼吸と共に変わるが、陰圧が増せば左に、陰圧が減れば、さらに陽圧になれば右に移動する。陰圧が増せば、心房心室のそれらの内圧が同じでも外圧が低いために内容積が多く、その分だけ充満度が増したことになる、収縮性が同じなら、心拍出量が増すことになる。陰圧が減れば、あるいは陽圧が増せば、その逆である。また、心房や心室のコンプライアンスが増せば、低い心房圧でも心房、心室容積が増し、収縮性が同じでも、心拍出量が増加しうる。

理論的考察を単純にするために仮に、心拍出量曲線が直線と仮定すると、

心拍出量＝勾配×(平均右心房圧－平均右心房圧軸切片)

で表せる。平均右心房圧軸切片は心拍出量がゼロとなる平均心房圧である。この式を図3-4に右上がりの直線として描いてある。この勾配は心機能の良否を表すが、勾配だけでなく最大心拍出量を

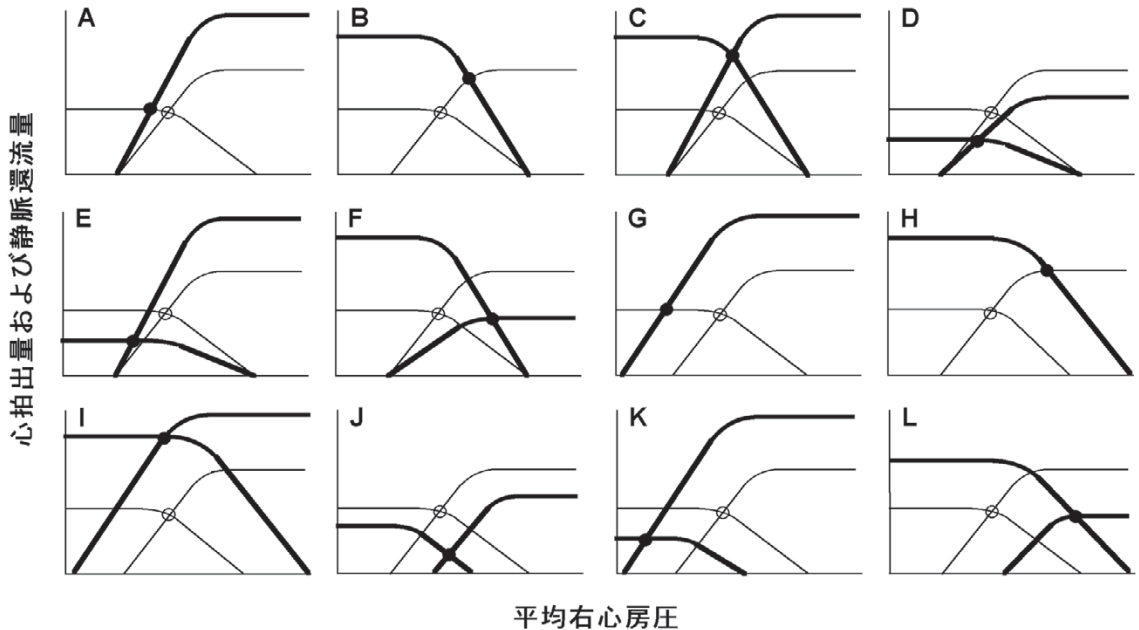


図3-3. 心拍出量曲線と静脈還流量曲線の様々な変化による循環平衡点の移動. A-Fはそれぞれの曲線の勾配が様々に変わった場合. G-Lはそれぞれの曲線が勾配を変えずに左右に移動した場合. Aでは心拍出量曲線のみの勾配が増した場合(太線). 循環平衡点が同一の静脈管流量曲線を左方へ移動(○から●へ, 以下同様). Bでは静脈還流量曲線のみの勾配が増した場合. 循環平衡点が同一の心拍出量曲線を右方へ移動. Cでは心拍出量, 静脈還流量両曲線の勾配が増した場合. 循環平衡点は上方へ移動. Dでは心拍出量, 静脈還流量両曲線の勾配が減した場合. 循環平衡点は下方へ移動. Eでは心拍出量曲線が勾配を増し, 静脈還流量両曲線の勾配が減した場合. 循環平衡点は左下方へ移動. Fでは心拍出量曲線が勾配を減じ, 静脈還流量両曲線の勾配が増した場合. 循環平衡点は右方へ移動. 移動方向の詳細はそれぞれの曲線の対照位置と勾配変化の程度によって異なる. 図3-4で説明するが, 心拍出量曲線の勾配は心臓収縮性の良否を表す. 静脈還流量曲線の勾配の逆数は静脈還流抵抗の大きさを表す. A-Fと異なって, Gでは心拍出量曲線のみが左上方に移動した場合. 循環平衡点が同一の静脈管流量曲線を左方へ移動. Hでは静脈還流量曲線のみが右上方へ場合. 循環平衡点が同一の静脈還流量曲線を右上方へ移動. Iでは心拍出量曲線が左上方に, 静脈還流量曲線が右上方に移動した場合. 循環平衡点は上方へ移動. Jでは心拍出量曲線が右下方に, 静脈還流量曲線が左下方に移動した場合. 循環平衡点は下方へ移動. Kでは心拍出量曲線が左上方に, 静脈還流量曲線が左下方に移動した場合. 循環平衡点は左下方へ移動. Lでは心拍出量曲線が右下方に, 静脈還流量曲線が右上方に移動した場合. 循環平衡点は右方へ移動. これらの場合も移動方向の詳細はそれぞれの曲線の対照位置と勾配変化の程度によって異なる. 心拍出量曲線の平行移動は胸空内圧変化のみならず心臓収縮性の良否も表す. 静脈還流量曲線の平衡移動は静脈還流抵抗一定の元での循環血液量の増減を表す.

示す飽和レベルの高さや勾配部分の左右の位置も心機能の良否を表す. 高く, 急峻で, 左方にあるほど心機能は良と言える.

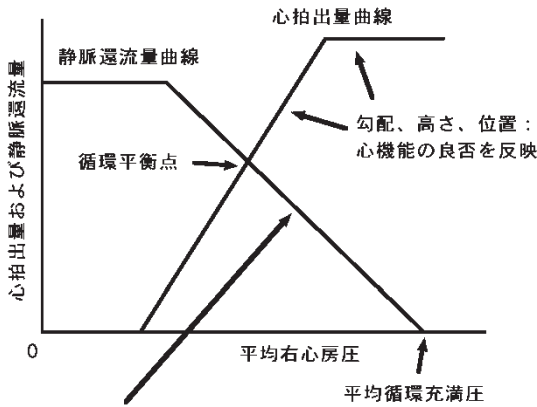
また図3-4に右下がりの直線として描いてあるのが静脈還流量を表す. この関係は, 途中は省略して最終的に, その平均右心房圧軸切片=平均循環充満圧であり,

$$\text{静脈還流量} = (\text{平均循環充満圧} - \text{平均右心房圧}) / \{ \text{静脈抵抗} + \text{動脈抵抗} \times [\text{動脈コンプライアンス}] \}$$

$$\text{ス} / (\text{動脈コンプライアンス} + \text{静脈コンプライアンス}) \}$$

で表せる. この関係を表す直線の勾配の逆数が, 上式の分母である静脈抵抗+動脈抵抗×[動脈コンプライアンス/(動脈コンプライアンス+静脈コンプライアンス)]である. ガイトンはこの分母をまとめて静脈還流抵抗(venous return resistance)と呼んだ.

この静脈還流抵抗の成分としての動脈抵抗は総



勾配の逆数：静脈還流抵抗 =
 静脈抵抗 + 動脈抵抗 × コンプライアンス比
 但し、コンプライアンス比 = [動脈コンプライアンス / (動脈コンプライアンス + 静脈コンプライアンス)] ≈ 約1/30 ~ 1/20

図3-4. 静脈還流量曲線の理論的背景. 右上がり曲線(飽和レベルまで直線近似)は心拍出量曲線. この直線の勾配は心臓収縮性の良否を表す. 左上がり曲線(飽和レベルまでは同じく軸直線近似)は静脈還流量曲線. この直線の勾配の逆数は静脈還流抵抗を表す. 静脈還流抵抗は静脈抵抗と動脈抵抗の和で決まるが, 動脈抵抗は動脈それぞれのコンプライアンスによって重み付けられる. 動脈コンプライアンスは静脈コンプライアンスの20—30分の1程度なので, 静脈抵抗の20倍程度の動脈抵抗にそれが掛かることになり, 静脈還流抵抗は, 静脈抵抗と動脈抵抗の2/3—1倍の和となる.

末梢抵抗と同じものである. ここで初めて出てきた静脈抵抗は, 静脈コンプライアンスにおける静脈圧と右心房圧との差圧を静脈還流量で除したものである. 動脈抵抗と静脈抵抗とは同じ心拍出量と静脈還流量が流れるが, 動脈圧(100mmHg前後)と静脈圧(5mmHg前後)間の差圧(95mmHg前後)の方が, 静脈圧(5mmHg前後)と右心房圧(0mmHg前後)間の差圧(5mmHg前後)より20倍位も大きい. ところが, 静脈コンプライアンスは, 動脈コンプライアンスに比べて20—30倍位も大きい. 従って, 上式にある動脈抵抗 × [動脈コンプライアンス / (動脈コンプライアンス + 静脈コンプライアンス)] は静脈抵抗に比べて3分の2程度の大きさにしかならない. このことは, 静脈抵抗そのものは動脈抵抗の20

分の1程度にしかならないが, 静脈還流抵抗においては予想外に大きい影響力を持っていることを示している. 直感的には, 右心房直前の上下大静脈部分の一寸した抵抗が, 静脈還流量, ひいては心拍出量を敏感に減少させるというものである.

静脈コンプライアンスは静脈還流量の決定に更に重要な意味を持っている. 静脈還流量の式の分子にある平均循環充滿圧は, 循環血液量(60kg体重の健常人で約5L)を循環系の動静脈コンプライアンスの和である総コンプライアンスで除して求められるが, 総コンプライアンス内に占める静脈コンプライアンスの割合は動脈コンプライアンスの20—30倍位もあるので, 静脈コンプライアンスが増せば, 平均充滿圧が敏感に低下する事になる.

このような考え方は, 循環平衡の概念を経由して, 心不全患者で身体活動を維持するために必要な心拍出量を維持するにはどのような手段があるかを論理的に考察する場合に便利である. 図3-4には式の単純化のために両流量関係を直線で描き, 高い縦軸値で突如飽和させたが, 当然ながら両流量関係は曲線でも問題ない. その場合には, 収縮性指標と静脈還流抵抗とが一定ではなく, 共に平均心房圧の非線形関数となる.

この理論を両心を考慮した静脈還流量平面にまで発展させたのが砂川賢二(佐川喜一教授の元に留学後, 現国立循環器病センター研究所循環動態機能部長)である. 図3-5にそれを示す. 理論の詳細は省くが, 循環血液量が一定の条件で, 生理的動作範囲で系の線形性を仮定すれば, 図のような静脈還流量平面が作図できる. この平面の意味することは, 静脈還流量は平均左右心房圧の組み合わせによって決まると言うことである. 左右両心拍出量曲線を合成した心拍出量曲線が図中に得られれば, それがこの平面を貫く点が循環平衡点として得られ, その時の平均左右心房圧の組み合わせは一つに決まると言うことである. 循環平衡の概念を臨床応用するためには必須の図面と概念であろう.

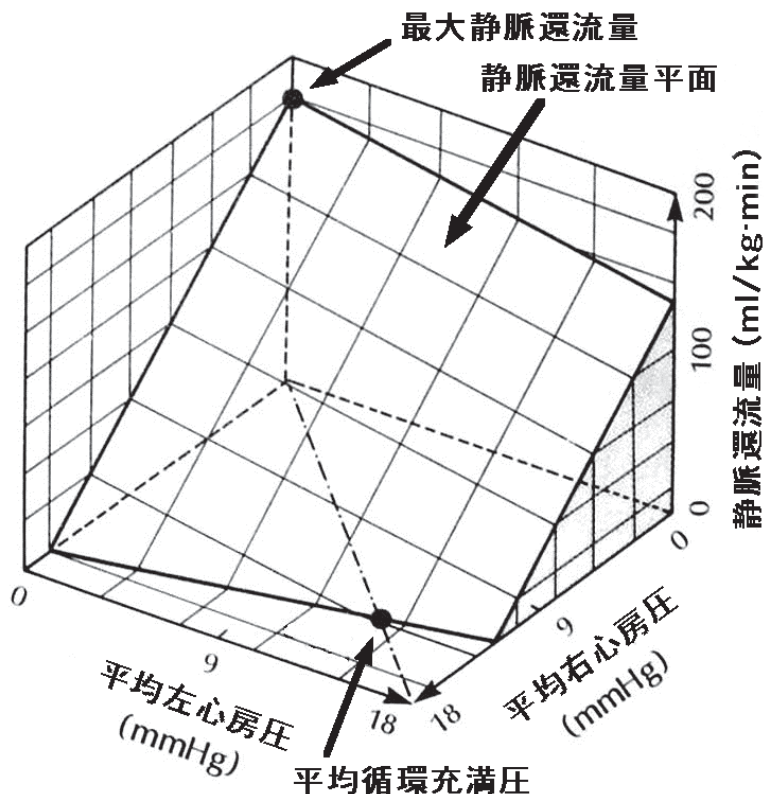


図3-5. 両心を考慮した循環平衡理論から得られる砂川の静脈還流平面 (venous return surface). 線形仮定の下ではこのsurfaceは平面となる. また実験的にも生理的動作範囲では平面と考えて良い結果が出ている. (Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K: Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship. Oxford Univ Press, New York, 1988の Fig. 5—37を転写改変)

18. 循環平衡4象限表示法

1) 4象限表示

ガイトンの循環平衡の概念はなかなか理解し難い面もあるが、それを一挙に解決したのが戸川達男 (当時東京医科歯科大学医用器材研究所教授) の考案になる4象限表示法である. 図3-6Aにそれを示すが、第1象限 (縦軸は心拍出量と静脈還流量, 横軸は平均右心房圧) に心拍出量曲線を描く. 第2象限 (縦軸は第1象限と共通, 横軸は平均動脈圧) に総末梢抵抗曲線を描き, 第3象限 (横軸は第2象限と共通, 縦軸は動脈血液量) に動脈コンプライアンス曲線を描き, 第4象限 (縦軸は逆向きに静脈血液量 = 循環血液量 - 動脈血液

量, 横軸は第1象限と共通) に静脈コンプライアンス曲線を描く. この段階では, まだ静脈還流量曲線は描かれていない.

図3-6B-Dに静脈還流量曲線の求め方を示す. 先ず図3-6Bでは第1象限の縦軸上の任意の心拍出量から水平線を左右に引く. それが第2象限の総末梢抵抗曲線と交わる点から, 垂直線を下に引く. それが第3象限の動脈コンプライアンス曲線と交わる点から, 水平線を右に引く. それが第4象限の静脈コンプライアンス曲線と交わる点から, 垂直線を上に引き, 第1象限で最初に描いた水平線との交点を求める. この作業を, 図3-6Cのように異なる心拍出量を起点として描くと, 第

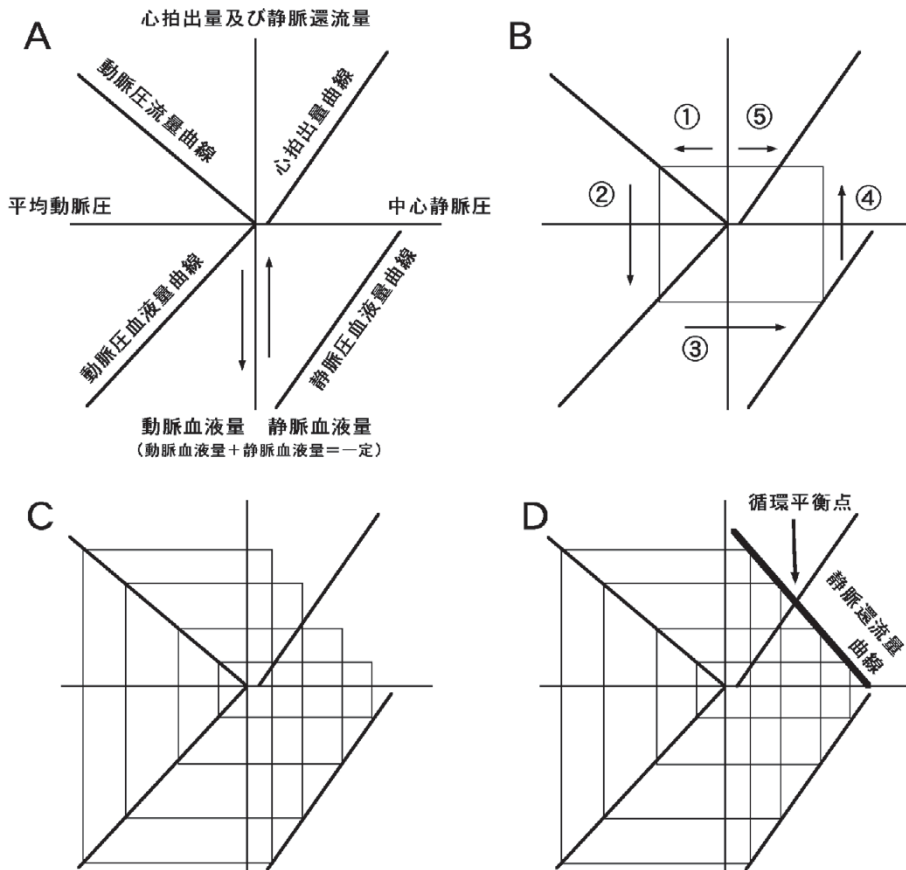


図3-6. 循環平衡を表す戸川の4象限表示. A: 第1から4象限における心拍出量曲線, 動脈篤流量 (従って抵抗) 曲線, 動脈及び静脈の圧血液量 (従って容量) 曲線を単純化のために直線で表したもの. それぞれの象限の縦軸横軸は隣同士で共通. 但し, 第3, 4象限の縦軸は矢印向きの座標を持ち, 向かい合う値の和は一定の循環血液量を表す. B: 4象限表示法における静脈還流量曲線の求め方の第1ステップを示す. 任意の心拍出量から①②③④の順に水平線, 垂線を班時計方向に描き, 水平線⑤との交点を求める. C: 幾つかの異なる心拍出量からBと同様に交点を求める. D: それらの交点を結ぶ線が静脈還流量曲線を表す.

1象限に次々と交点が描かれる. 図3-6Dのように, これらの点を結ぶ線を求めると, それが静脈還流量曲線となる. この曲線が心拍出量曲線と交わる点が循環平衡点である.

この4象限表示法を用いると, 第2, 3, 4象限の曲線を動かすことに対応して, 第1象限の静脈還流量曲線がどのように変わるかを作図で容易に見られるという利点がある. また, 逆に, 静脈還流量曲線を変えてみて, 第2, 3, 4象限の内の2つの象限の曲線を変えないで, 残りの1つの象限

の曲線がどう変わっているべきであることを求めることも可能である.

2) 筆者菅による改良

4象限表示法で得られた静脈還流量曲線とガイトンのそれと大きく違う点は, 4象限表示には静脈抵抗特性がどこにも描かれていないことである. 図3-7は筆者による静脈抵抗の追加法である. それは, 図3-5Bの方法で静脈還流量曲線を描く折りに, 第4象限から垂直線を第1象限の横軸を越えるまで描く. そこから第1象限内に左上方へ

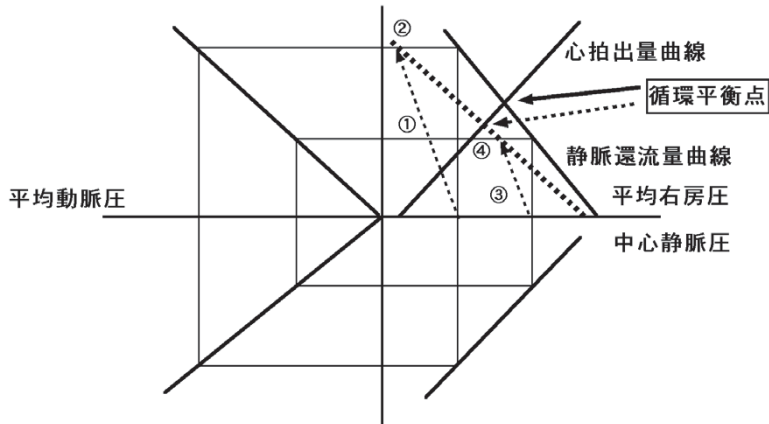


図3-7. 4象限表示法では欠けていた静脈抵抗を加える方法. 第4象限から上方へ描く垂線を第4, 1象限の横軸を越えてから, 左方に傾けて描き (①, ③), 心拍出量=静脈還流量を表す水平線との交点を求める (②, ④). これらの交点を通る右下がりの斜線が, 静脈抵抗を考慮した静脈還流曲線となる. 斜線①, ③は平衡であり, その勾配の逆数が静脈抵抗を表す.

斜線を引き, 起点の心拍出量から右に引いていた水平線との交点を求める. その斜線の勾配を静脈抵抗の逆数に等しくすると, 静脈還流量に応じて静脈抵抗だけ低い圧の右心房圧が得られる. このようにして得られた静脈還流量曲線を得てから, 心拍出量曲線との交点を求めれば, 循環平衡点を得られる. この場合には, 第1象限の横軸は右心房圧, 第4象限の横軸は静脈コンプライアンスの静脈圧と考えられる.

3) 水流模型

ガイトンの循環平衡の概念の理解を進めるのに便利な水流モデルがある. 元は筆者が留学していた Johns Hopkins 大学の佐川教室の医学生実習で用いていたものであるが, それを筆者が岡大生理教授に転任した機会に導入したものである. 図3-8A にそれを示す. 心臓を水流ポンプで代用し, 動脈コンプライアンスを断面積の小さいメスシリンダーで, 静脈コンプライアンスを断面積の大きいビーカーで代用した. また動脈抵抗をスクリークランプで抵抗が変えられる管をメスシリンダーとビーカーとの間に入れて代用した.

閉鎖系に一定量の水を注ぎ, その中を流れる水流量を流量計で計測しながら, ポンプ流量をゼロから増加させて, メスシリンダーとビーカー内の

水位の変化を記録する. そして, そのデータの例を4象限表示したものが図3-8Bである. 動静脈コンプライアンスはそれぞれの容器の断面積で与えられる. それぞれの容器に断面積が分かっている円柱や角柱を垂直に差し込むと, 容器の断面積が小さくなる分だけ動静脈コンプライアンスも減り, 動脈抵抗用クランプの締め付けを変えてやると動脈抵抗も変わり, 総水量を変えれば循環血液量も変わり, 定量的に異なった結果が得られる. ガイトンの循環平衡を理解するには便利な水遊びである.

19. 心臓拡張機能

これまでは心機能を主としてその収縮性の観点から解説してきたが, いくら収縮性が強くても, 心臓が拡張期に充満されて心筋が伸展されない限り, 心筋の張力発生や短縮, 心臓の拍出が起き得ない. 心臓拡張障害は, 具体的には心嚢内出血による心タンポナーデ, 心膜炎での心嚢液貯留, 急性心膜炎の回復過程で癒痕化や石灰化が起こった収縮性心膜炎, 肥大型心筋症などである. これによる心嚢腔圧上昇が心房のみならず心室の充満に対して拮抗するために, 拡張期充満が抑制され, スターリングの法則により心機能が抑制されるこ

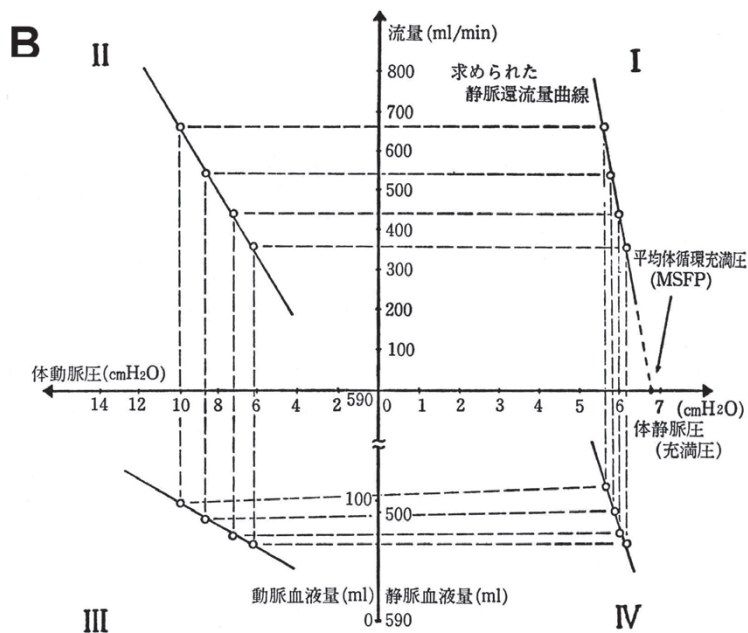
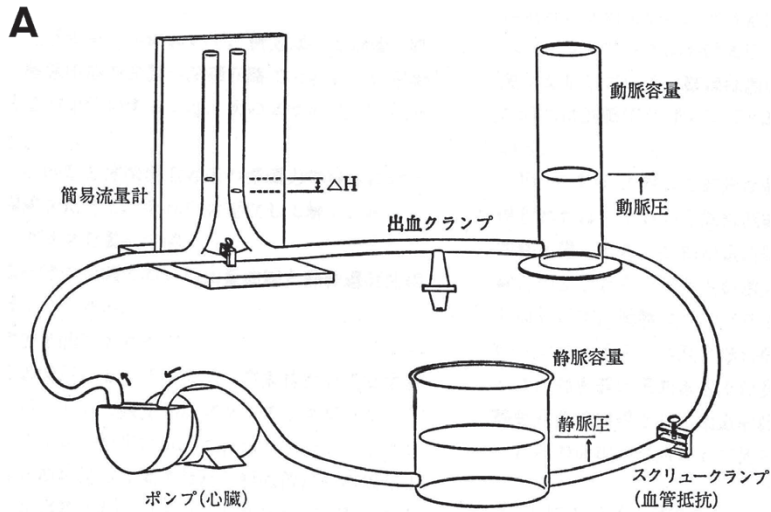


図3-8. 循環平衡を学習するに相応しい水流モデル (A) とその結果の4象限表示 (B). 可変流量ローラーポンプが心臓を、細くて長いメスシリンダーと太くて短いビーカーが動脈及静脈のコンプライアンスを、これらの間だのスクリュウクランプが動脈抵抗 (総末梢抵抗) を表す. 流量計はベルヌーイの法則を利用した簡易型で、これも学習に有用. ポンプ流量がゼロなら、メスシリンダーとビーカーの水位は等しく、その高さは、この閉じた系に入れる水量に比例する. この時の水位が平均循環充満圧に相当する. ポンプ流量を増すに連れて、メスシリンダー内の水量が増し、水位も増し、ビーカー内の水量が減り、水位も下がる. それらをプロットしたものがBである. Bの第3, 4象限の水平線であるべき線がやや右上がりになっているのは、簡易流量計内の水量がメスシリンダーの水圧に比例して若干増加するため、循環血液量を表す実効の水量がやや減るためである.

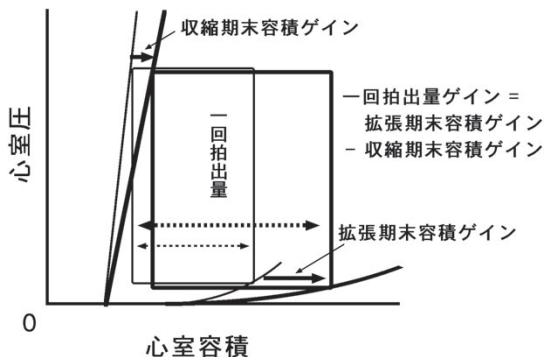


図3-9. 拡張期末容積ゲイン (gain), 収縮期末容積ゲイン, 一回拍出量ゲインの説明. 心室圧容積図中に拡張期末, 収縮期末圧容積曲線, 及び圧容積軌跡が2組み描かれている. (詳細は Takasago T, Goto Y, et al (include. Suga H) : Ejecting volume, filling volume and stroke volume gains: New indexes of inotropism and lusitropism. Heart Vessels. 7: 57-65, 1992.)

となる。最近では心不全においても、収縮性が低下し始める前に、拡張障害が起きる場合も多いことで、心臓の拡張障害にも関心が高まっている。

これを分かりやすく理解するには、筆者らが提案している圧容積図面を用いる方法を図3-9に示す。例えば拡張期末と収縮期末の圧容積関係が共に右下方に移動する場合を考える。条件を単純化して、拡張期末圧と収縮期末圧は変わらないと仮定する。そうすると図に見られるように、拡張期末と収縮期末の容積は共に増加(ゲインはプラス)する。ところが一回拍出量=拡張期末容積-収縮期末容積なので、拡張期末容積増で増加するが、収縮期末容積増で減少となる。そのゲインのプラスマイナスの差が一回拍出量の変化分すなわちゲインであるが、これはこの具体例ではプラスである。

この図でも分かるように、拡張期末圧容積関係は圧容積図では容積軸に近く勾配は緩やかであり、収縮期末圧容積関係は圧容積図中に対角線のように位置して勾配も急であり、一回拍出量を決定する重要な因子としての印象を持たせられるが、実際の心臓ポンプ機能上では、拡張期末圧容積関係の方が、遙かに重要な役割を担っているこ

とが分かる。ただし、前回(連載第二回目)でも述べたように(図2-5)、 E_{max} が低下してきた不全心では E_{max} の僅かの変化が収縮期末容積ゲインを敏感に変えるようになり、一回拍出量ゲインに大きく響くことになる。

20. 補助循環, 人工心臓, 心臓移植, 心筋再生

連載第一回目に書いたように、心機能の最重要な役割は全身循環を維持し、自律的及び随意的心身活動を可能とし、生体内部環境の恒常性(homeostasis, homeodynamics)を維持する事である。自然の心臓のポンプ機能が低下してきて、慢性的に心拍出量が不十分となると、その心不全の病態に依って先ず様々な強心薬、 β 遮断薬、末梢血管拡張薬、心室ペーシング等の内科的治療で心拍出量を正常化しようと試みる。しかし、それでも不十分だと、大動脈バルーンポンピング(IABP: intra-aortic balloon pumping, 大動脈に気体駆動の風船を入れて、心周期に同期させ、心駆出期に減圧し、拡張期に増圧して、心臓負荷を減じながら、心拍出量と冠循環を確保する方法)や左右室の一方または両方に補助循環装置(ventricular assist device and system)を装着して、不全心室のポンプ機能低下を補う事が出来る。この際には心房、心室に還流してきた血液を拍動型あるいは連続流型ポンプに吸い、動脈に送り込むもので、動脈圧と循環血流量さえ生理的に保たれば、送血波形や拍動数などを特別に限定する必要はない。それでも心拍出量の維持が困難となると、体外型や体内埋め込み型の完全置換型人工心臓(artificial heart)を用いる場合がある。この生存世界記録は数年であり、心臓移植に比べて短い。

現実的に有望なのは心臓移植(heart transplant)である。世界的には心臓移植は5万例を越え、5年生存率は66%, さらに最高生存記録も24年であり、自己心臓以外のポンプでの生存最長記録を作っている。日本は世界に遅れること数十年、今や国内でも20余例となり、全例手術も成功している。

今後さらに期待が出来るのは、心筋細胞や心筋

組織、さらには心臓の再生 (regeneration, tissue engineering) である。受精卵の胚性幹 (ES: embryonic stem) 細胞や、骨髄、胎盤、末梢血などにある幹細胞 (stem cell) 等を増殖させたり、分化誘導によって収率を増やしたりして、収縮不全や梗塞心臓壁内に直接注入したり、膜状に増殖させたものを心臓外膜に張り付けたりして、収縮性が正常な心筋を増やしてやろうというものである。既に骨髄細胞を直接心臓壁内に注入して心機能が改善されたという報告が出てきている。この分野は様々な問題点があるにせよ、日々新聞を賑わすほど急速な進歩が見られ、今後大いに期待できる。

21. 心臓モデルと循環シミュレーション

実際の心機能をより良く理解するには、心臓のモデルやそのシミュレーション (simulation) が便利である。先ず心臓の最も簡単なモデルは、水モデルである。図3-10Aには水を満たした風船とそれに繋がった透明なパイプが垂直に立てられている。風船内の水圧は低く、パイプ内の水柱レベルも低い。この風船を手で握ると、風船内の水圧が高まり、水がパイプを登ってゆく。更に握力を強めると、パイプの上端から水が溢れ出す。これらが、正に心室の拡張期、収縮期、拍出期に対応する。パイプの高さを1 m 36 cmにしておくと、水がパイプ上端から漏れ出す時の手で感じる水圧が100 mmHgに相当する。結構な圧であることが実感できる。これが健常人の平均動脈圧相当である。

100 mmHgでは1 cm²当たり136 gの力が掛かるので、掌がほぼ100 cm²であれば13.6 kgもの大きな力を受けることになる。毎秒一回ずつ風船の圧迫弛緩を繰り返すと数分もすれば手の骨格筋に疲労を感じるであろう。心臓はこれを毎日10万回づつ休むことなく繰り返しているのである。それにもかかわらず心筋は疲労しない。ここで骨格筋を越えた機能を持つ心筋のすばらしさを実感する事が出来る。このような実体験は、コンピューター・シミュレーションでは得られない。

この手で圧迫する風船部分を空気圧やシリンド

ーポンプで置き換えれば、補助心臓となる。この点で、補助心臓は一種の心臓モデルである。収縮弛緩とそれに伴う一回拍出量や脈動を無視すれば、上記バイオニック・ラビットに用いた連続流ポンプも一種の心臓モデルとも言える。

コンピューター・シミュレーションにおいては、心機能を何らかの電機部品 (アナログ・シミュレーション) や数式 (デジタル・シミュレーション) で表す必要がある。もっとも単純な心臓モデルは図3-10Bに示す起電力 (電池) と直列出力抵抗である。これだと、出力に繋がる負荷すなわち総末梢抵抗に反比例して電流すなわち心拍出量が変わることをシミュレート (模擬) できる。心拍出による拍動流をシミュレートするには、このモデルの起電力を一定の電圧でなく正弦波状の電圧にすることで近似できるが、その場合には出力抵抗値も時変にする必要があり、実際の心臓特性との食い違いが大きい。

動作特性がより現実的な拍動心モデルとして、図3-10Cのような可変コンデンサーが使われ始めた。最初はキャパシタンス (電気容量) として矩形波が仮定されていた。収縮期にはキャパシタンスが小さくなり、拡張期に元に戻るというものであった。その後、より現実的にするために直感的にキャパシタンスの逆数であるエラストランス (弾性) ・モデルが使われ、その波形として生理学的実験による検証もなく単純に正弦波が仮定されていた。

後に (1968—73年) 筆者によってより現実的なエラストランス波形 $E(t)$ が実験的に求められて、図3-10Dの時変エラストランス $E(t)$ モデルが完成した。さらに心室の $E(t)$ の若干の負荷依存性が明らかになって、図3-10Eのモデルになった。並列粘性抵抗 (ダンパー) により、時変エラストランスからの流量が増すに連れて、心室圧がエラストランスから予想される値より低下することになる。注意しなくてはならないのは、抵抗はエネルギーを消費する要素であるが、実際の心収縮では、それ相当の圧損失は起きても、エネルギー損失に至らず、むしろ心臓エネルギーの節約となる。このような一見相似性のあるシミュレーションでの予

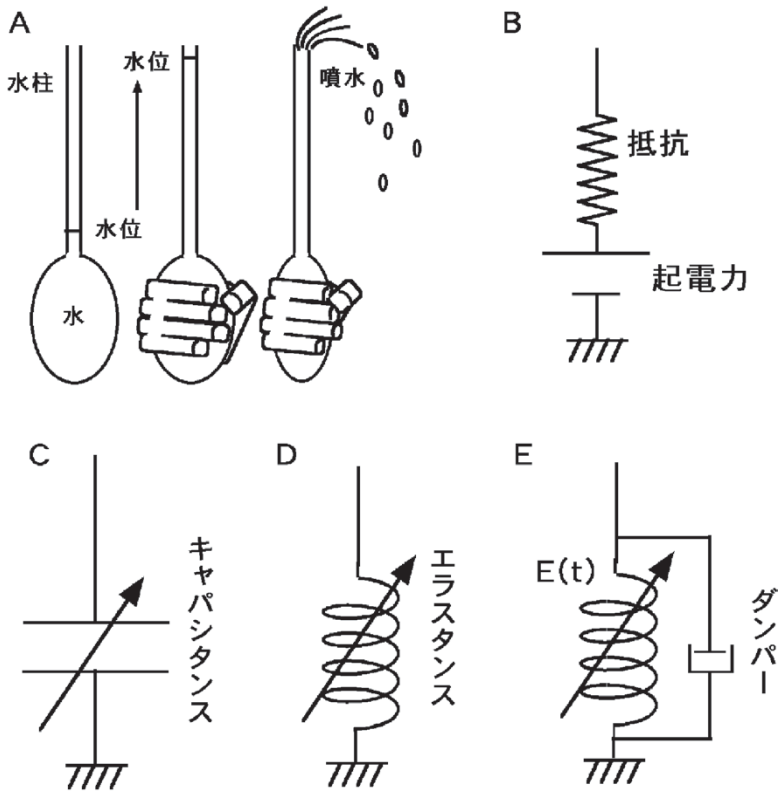


図3-10. 心機能を表す種々のモデル. A: 流体モデル. 風船に水を入れ, それを手で握り, 圧迫したり緩めたりすると水中が上下したり, 圧迫を強めると水が噴き出すが, これが最も単純な心機能モデルである. B: 等容性心室内圧と拍出すると低下する心室内圧を起電力 (電池) と直列抵抗で表すモデル. C: 心室可変コンデンサーまたはキャパシタンス (コンプライアンスと等価) C (t) を拡張期に大きく, 収縮期に小さくすると, クーロンの法則に従って, コンデンサーの電圧が変わり, 収縮弛緩に応じて周期的に変化する心室圧を模擬できる. D: コンプライアンスの逆数のエラストランスを正弦波様に変化させると (時変弾性 E (t)), 等容性収縮や拍出収縮の心室内圧を模擬できる. E: E (t) の若干の負荷依存性を模擬するための並列ダンパー.

想と現実の観察結果との食い違いには常に気を付けておかなければならない. この問題は, シミュレーションに現象の相似性だけでなく, どこまで実体や機序を相似的に組み込むかに依存している.

ここまでの心臓モデルは, 全て心室, 心臓を集中定数化して, それを構成する心筋などには関心を示さないモデルである. 集中定数化心臓モデルでは, 心室壁局所毎の心筋の収縮特性や, 心筋間の興奮伝導の変化に対応してポンプ特性を変える

ことが出来ないと言う限界がある. そこで, 心臓壁を非常に多くの要素に還元し, それぞれの部分の電気特性, 力学特性から心臓全体の機能を合成する様々なモデルが作られてきた. 最近では, 心筋細胞レベルでの様々なイオンチャンネル, ポンプ, 交換機構やミオシン・アクチンから形成されるクロスブリッジなどを微分方程式で表した要素を心臓の構造に従って1千万個も配置して, 心臓の興奮伝導から収縮弛緩までのシミュレーションをスーパーコンピュータで走らせる事も出来る

ようになっている。このようなシミュレーション心臓を、バーチャル（事実上の、仮想の）・ハートとも呼ぶが、現実との格差は小さくなってきたとはいえ、未だ大きい。

近年、究極の要素還元研究であるゲノム情報やその多型から得られたマイクロレベルの知識を、それまでに明らかにされてきた様々な要素集合レベルでの構造と機能に基づいて、丸ごとの臓器レベルにまで統合したモデルを作り、シミュレーションすることが必要とされている。その理由は、いずれオーダーメード医療になると、これらの計算の元になる遺伝子多型、蛋白や心筋に関するパラメータを個人に合わせるが必要になると思われるからである。具体的には、蛋白を構成するアミノ酸を遺伝子研究の結果明らかにされたSNP（一塩基多型）などによって変えた場合に、臓器レベルの統合機能にどのように表れるかの研究や、ゲノム創薬などにより開発された物質がいかなる機序で臓器レベルに効果をもたらすかなどの研究に、有力な方法論を提供すると期待されるからである。

しかし、現在解明されている要素に関する知識も、全体にまで統合するのに必要な、要素間の相互作用や、要素と全体との間の統合の論理などが少しずつ解明されてきている段階であり、統合の多段階で非常に多くの事項や要因を仮定せねばならない。それが現実と異なれば、要素から全体への因果関係において現実離れしたことが起きることになる。そのためには、要素還元研究で急ぎ過ぎて見過ごしてきた様々な部分的統合レベルでの生理学的研究がなされなければならない。この部分的統合レベルとは、遺伝子、蛋白、単分子から複数分子、様々なレベルの細胞下、細胞、組織と全体にまでにわたる全てのレベルである。そのような研究には、複雑系の統合機能と同時に、構成する全ての要素機能も観察・制御の対象とならなければならないので、非常に難しい研究となろう。要素の観察をする事で、その要素の機能に大きく影響することも考えられ、生命体という複雑系での不確定性原理（uncertainty principle）であるとも言えよう。従ってあるがままの全体の中で、

全ての要素と統合機能を関連付ける研究では、夢と困難が待ち受けている。

22. 機能画像

これまで一貫して心臓や心室全体あるいは特定の心筋の機能をポンプ機能をその生理学的観点から概説してきた。その際に、これまではどうしても要素還元的機能分析法は、あるがままの心臓においては観察計測の限界があり、心臓を観察するレベルにまで物理的に分解する必要があった。ところが、有機的統合体である個体を、循環系、心臓、心筋、自律神経、受容体、収縮蛋白と順に要素に向かって分解して行くと、当然の事ながら、物理的に切り離された部分とその他の部分との生理機能的相互作用は消失するわけである。単にそれだけでなく、研究対象とするのは全体の本の一部となり、その部分の環境は、切り離される前の自然のままの環境とは大違いになる。

具体例として、切り出し心筋標本の場合には、心筋の生きの良さを長時間保つために故意に心筋の温度を体温から20度台にまで下げ、微小循環を介しての血液灌流から人工灌流液による心筋表面灌流を行い、心筋興奮頻度をやむを得ず毎分60—100回から10回程度にまで減じる。さらに人工灌流液成分に生体内心臓では主要な代謝基質となる脂肪酸を入れないなど、いわば研究者の都合で観察対象の環境が勝手に変えられてしまっている。例えば正常と思われる環境に合わせた実験条件でも自然の条件とは相当に異ならざるを得ない。心筋にしてみると、自然淘汰の結果代々受け継がれてきたゲノムによって設計されてきた生体部分が、まさか出会おうとは予期しない環境に突如として投入されることになる。このような条件下で観察された生理的機能が果たして生理的と言えるのかという深刻な問題に遭遇する運命にある。このような問題は、要素そのものを発見したり、その原理的形態や機能を解明するには、賢明で、手っ取り早い方法であるが、全体の統合機能の中での要素機能を解明するには、問題が大きい。

そこで出てきたのが、有るがままの統合体において、それを分解することなく極力非侵襲的に、

心機能を介してのマクロミクロ連関

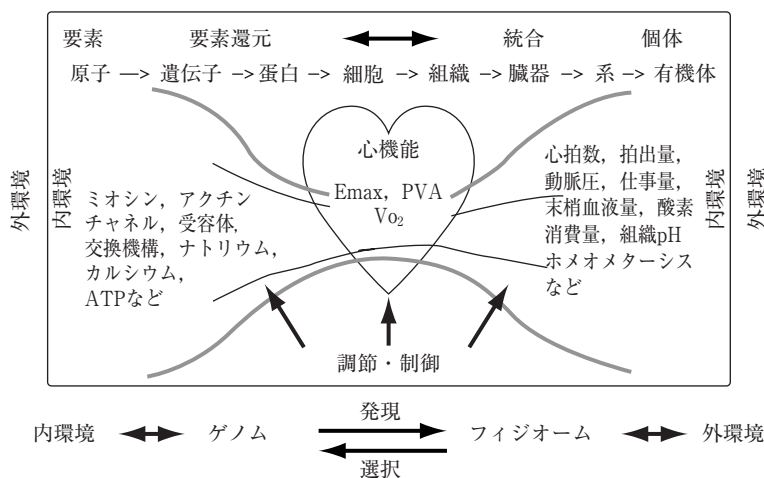


図3-11. 心機能を介してのマクロミクロ連関

内外環境の条件下での個体において、心機能を介してマクロ（統合系）ミクロ（要素群）連関が成立している。要素還元の究極にあるゲノム（遺伝子全体）と統合系の究極にあるフィジオーム（生理機能全体）とは、持ちつ持たれつに関係にあり、まさに“遺伝子は機能を定める義務あれど、遺伝子選別は機能と環境である。”

構成する様々な要素の機能を有るがままに測定解析する手法である。従来種々の電極等を差し込んだりして電位や他の機能を測定する方法もあるが、統合体を一部破損したり、多点を同時に測定することなど困難な場合がある。そこで登場してきたのが、機能画像（functional imaging）である。先にも述べた丸ごと心臓での収縮蛋白挙動のX線回折などもその一つである。

現在の医療における主流は、超音波CT、X線CT（computer tomography）、MRI（磁気共鳴画像法）、PET（ポジトロンCT）、SPECT（single photon emission CT）などである。心臓内の力学的歪みや種々の生化学的反応（酸素摂取量、酸素飽和度、種々の酵素反応）などを経時的空間的に高分解能画像として撮れるようになってきた。これらを適宜組み合わせることにより、生体内の心臓の左心室壁局所毎の力学的物性とエネルギー代謝などがあるがままに観察、分析可能となってきた。この方法がさらに進むと、正に“黙って座れば、ぴたりと当たる”心機能診断が可能となるであろう。

では、全ての機能を非侵襲的な機能解析でやれば臨床でも動物実験でも問題が無いのではと思えるが、そうではない。その単純な例は心室容積計測である。最新の技術でも拍動駆出心室容積精度は10%位の誤差があり、これ以上精度を上げるのは難しいと言われているが、筆者らが用いているイヌ摘出心の心室に水を満たしたゴム袋を入れる方法では数%の誤差で計測できる。それにより前回のEmaxやPVAの概念が自信を持って提案できたのである。ところがこれらの原理的に有用な概念を臨床に応用するのは容積計測精度に阻まれている現状である。

23. おわりに

今回でもって心機能生理学に関する三回の連載講座を終了するが、心機能も分かったようでまだまだ分からないことが多い。臨床的には、心機能を詳細に定量するより、先ずは大まかな診断基準（NYHAの心機能分類、Killipの分類、Forresterの血行動態分類など）や、胸部X線撮影による心胸郭比（CTR）、超音波検査によるエコー画像

や駆出率 (EF), 運動負荷試験, 血中BNP (利尿ペプチド)濃度などの非侵襲検査の結果を見て, 経験に基づき診断治療を開始する機会が多い。ただ, このような臨床検査による診断だけでは心不全症候群であることと, その重症度などは容易に診断できるが, 心不全の病因, 病態は様々であり, 治療方針を evidence-based に立てるには, まだまだ解明されなければならない問題点が多い。その点でも, 今回の講座で解説した種々の力学やエネルギー学面における心機能の概念, その評価方法や指標も, まだまだ不完全であり, 心機能関連の遺伝子やその発現解析, バイオプシーによる病理診断, 冠循環造影, X線CT (コンピュータ断層撮影), MRIによる心臓画像解析, PETによる心筋代謝解析なども組み合わせて, より正しい診断がなされる必要がある。

最後に心機能と個体全体との関係に触れる。図3-11は心機能を取り囲む要素群と心機能を要素とする個体における多段階の統合系を描いている。更に個体も要素も共に内外環境下で機能している。現在の環境下で正常である心機能も, 内外環境因子が変われば途端に十分でなくなる場合や余分になる場合が多々考えられる。例えば, 空気中の酸素分圧が数分の一に低下した場合, 高熱の場合, 重力が数倍以上に増加する場合などである。それに耐えられる心機能でないと短時間で致命的であったり, 場合によっては遺伝子の子孫への引き渡しも不可能となる。また生活習慣も心機能に大きな影響を与える。このような観点から, 今後の心機能研究やその医療面への応用は要素面からだけでなく個体全体機能と環境面から大きく展開

することが期待されている。

主要参考文献 (1—6及び8は前回と同じ)

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.
7. Guyton AC : Circulatory Physiology : Cardiac output and Its regulation. Saunders, Philadelphia, 1963.
8. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K : Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship. Oxford Univ Press, New York, 1988.
9. 戸川達男 : 循環系の特性の4象限表示法. 臨床生理. 2 : 97-101, 1972.
10. 菅 弘之 : 心不全の生理学的基礎. 臨床科学. 27 : 313-320, 1991.
11. 高木 都, 明石拓爾, 荒木淳一, 菅 弘之 : 生理学実習における新しい試みについて. 日本生理学会雑誌. 54 : 333-336, 1992.
12. 菅 弘之 : フィジオーム時代の心機能研究. 飛翔. No.106, 4-5, 2001.
13. 菅 弘之 : COE シンポジウム “心機能 : ゲノム, 蛋白, 機能におけるトピックス” を開催して. 日本生理学雑誌. 63 : 165-168, 2001.
14. 菅 弘之 : 心機能研究の過去・現在・未来 (連載第1回). THE CIRCULATION FRONTIER. 7 : 70-73, 2003 (第2—4回は順次連載).