

Review

【特集：日本小児循環器学会第 16 回教育セミナー】

循環生理をわかって評価と治療：循環不全の管理

齋木 宏文

岩手医科大学小児科学講座

Hemodynamic Analysis-Based Therapeutic Intervention for Circulatory Failure in Pediatric Patients

Hirofumi Saiki

Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, Iwate Medical University School of Medicine, Iwate, Japan

Circulatory failure is a life threatening condition for which every pediatric cardiologist should be prepared to perform physiological analyses, make optimal therapeutic decisions, and secure the best outcome. The correct approach for determining the cause of circulatory failure can accelerate the patients' recovery from a critical condition, as well as mitigate in allowing their outcome, whereas patients can rapidly deteriorate if their management is inadequate. The integrated concept of cardio-vascular interactions, the pressure-volume relationship, is not novel, but it is vital in allowing clinicians to understand the underlying physiology of circulatory failure. Furthermore, the pressure-volume relationship has the advantage of describing both cardiac function and its loading condition in the same dimension. Accordingly, the pressure-volume relationship can help clinicians to determine the best available therapeutic intervention. This review aims to convey the initial steps involved in assessing hemodynamic issues in children with circulatory failure.

Keywords: circulatory failure, heart failure, Fontan circulation

循環不全は生命の危機に瀕した病態であり，“適切な治療によって循環動態を改善させること”は、小児循環器医師にとって最も重要な任務の一つである。不適切な治療戦略は循環を増悪させ、緊急手術や補助循環による治療を余儀なくする一方、適切な管理は、予後改善に直結する。心室血管統合関係の概念は、Frank–Starling の心臓法則として心機能と前負荷の関係で論じられてきた循環管理の概念を、具体的に図示し、更に後負荷や拡張機能“同じ次元で考えられること”を明らかにした点で画期的である。この概念を用いることによって、数ある治療方針のなかで最も効率の良い治療を選択する根拠を示すことが可能となる。本稿では小児循環器病学の初学者を対象として、循環管理の考え方を症例とともに提示する。

はじめに

心血管系は身体の諸臓器を有機的に連結する交通機関であり、その機能障害は各末梢臓器の機能障害に直結する。循環不全徴候は心血管系の代償機構が諸臓器の要望に応えられないときに表出する症状であり、全身臓器の機能障害・破綻や生命維持が困難な病態が差し迫っていることを示す。適切な治療選択が臓器障害を

最小限にし、また回復過程を促進する一方、不適切な病態解釈は循環不全を増悪させ、医原性に生命の危機に陥れることもある。したがって、迅速かつ正確な病態把握とタイミングを逃さない適切な治療選択は小児循環器医師にとって極めて重要な任務である。本稿は、読者が心拍出量を規定する心室血管特性の考え方を大まかにイメージできることを目的とする。例示する種々の病態の詳細は成書や参考文献を参照いただきたい。

経験に基づいた循環管理とその問題点

循環の基本となる心拍出量は1回拍出量と心拍数の積で表される。したがって、生理学の基本に立ち返り、1回拍出量が決まる機序を考える。Otto Frankはカエル摘出心を用いて「収縮直前の心筋長が大きければ収縮期に発生する最大圧が大きくなる」ことを見いだし、更に Ernest H. Starling は「心筋が収縮により発生するエネルギー energy of contraction は、筋長に依存して決まり、生理的範囲内では、筋長が増えるにしたがい、発生エネルギーも増加する」という心臓法則を定義した。この法則を生体内の心臓に適応すると、心室内にある血液分だけ心筋は3次元方向に伸展し、およそ比例して1回仕事量の指標である“血圧×拍出量”を増やすことがわかる。Fig. 1 は心臓法則を心臓全体に当てはめた、Frank-Starling 曲線である。心収縮能が保たれている (black)，そうでない (red) にかかわらず、血管特性が一定なら、前負荷増加 (A→B) に伴い拍出量は増加する。

一方、輸液過剰のために循環不全に至った症例をしばしば紹介される。Frank-Starling 曲線の説明でしばしば省略されがちであるが、Fig. 1 に示すように、容量負荷が一定量を超えると心拍出量は増加しない (C)。つまりこの曲線は、“心臓は容量負荷に伴って、ある範囲では心拍出量が増え、血圧も上昇する”，しかし“過剰になるとそれ以上増えない”，という情報を提供している。

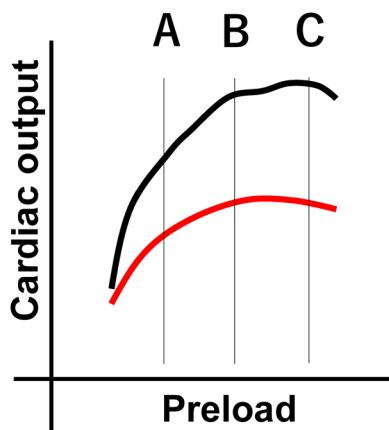


Fig. 1 Frank-Starling curve

The relationship between ventricular preload and cardiac output is shown. Cardiac output increases (A→B) with increasing ventricular preload, whereas it is no longer the same as before with excessive ventricular preload (B→C). Black line: heart with normal contractile function, red line: heart with impaired contractile function

したがって心臓法則のみに基づく管理は、容量負荷をはじめとする循環への介入によって“改善しない状況が近づいた”，あるいは“有効ではない”ことを経験等に基づいて感知し、治療介入を調整する管理が原則となる。たとえば、容量負荷（前負荷）に対する心臓の限界を推定する方法として、肺動脈楔入圧や左房圧、中心静脈圧を用いた Forester 分類や Nohria-Stevenson 分類が考案されているが、Forester 分類は小児には侵襲性の高い指標であり、Nohria-Stevenson 分類は周辺環境に影響を受けやすい小さい体格の症例において、客観性に乏しいことが問題である。

心室圧容積関係の概念

上記のような問題点を踏まえ、心室圧容積関係の概念と利点を概説する¹⁾。まず心臓法則を片隅において

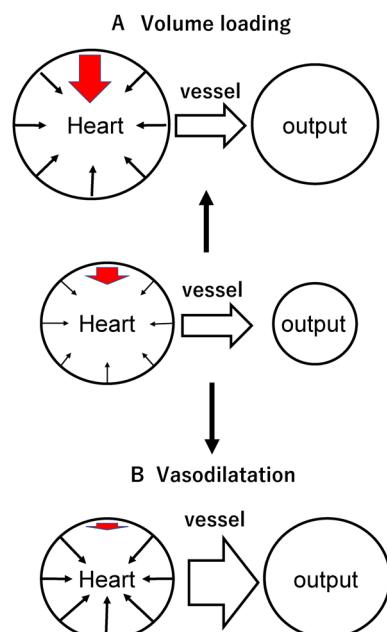


Fig. 2 Simplified conceptual model of interactions among the heart, blood vessels and the systemic body

A: Circulatory response to volume load. With increasing ventricular preload, cardiac ventricular movement (i.e., cardiac output) and pressure increases, assuming vascular properties remain the same. Corresponding to the increase in cardiac output, systemic body perfusion increases. B: Circulatory response to vascular dilatation. With vascular dilatation, ventricular movement increases as blood pressure decreases, resulting in increased cardiac output. Red arrow: ventricular pressure, black arrow: ventricular wall motion

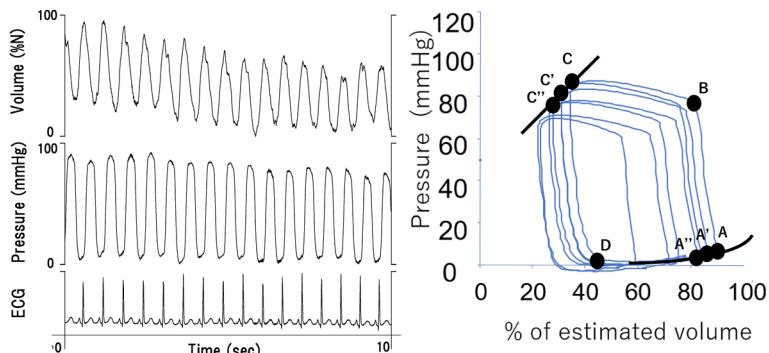


Fig. 3 Simultaneous measurement of ventricular pressure and volume constructs pressure volume loops

Left: Simultaneous measurements of ventricular pressure and volume. Right: Pressure-volume loops are shown. As the volume load reduces, the pressure-volume loops shift to the left and a lower position. The end systolic points also linearly shift to the left and a lower position ($C \rightarrow C' \rightarrow C''$), to give the end-systolic pressure-volume relationship line. Similarly, the end diastolic point produces a curve, and also shifts to the left and a lower position ($A \rightarrow A' \rightarrow A''$), to give the end-diastolic pressure volume relationship curve. A: end-diastolic pressure-volume, A'→B: isovolumic contraction, B→C: ejection from ventricle to the blood vessels, C→D: end-systolic pressure-volume, C→D: isovolumic relaxation, D→A: diastolic filling the ventricle

て、心臓と臓器を血管が結ぶ単純なアナロジーをイメージする (Fig. 2). ①血管特性が不变と仮定すると、心臓容積の増加に伴って心拍出量が増加し、血圧も心室内圧も上昇する (Fig. 2A: 容量負荷). これは心収縮力が低下した心臓でも同様だが、心拍出量および血圧上昇は緩やかとなる (Fig. 1). ②心収縮性が一定かつ心容積も一定の場合に血管拡張が起きると血圧は低下し心拍出量は増加する (Fig. 2B: 血管拡張). 反対に血管が収縮すれば血圧は上昇し、心拍出量は低下する. このことは1回拍出量と血圧が心臓特性 (収縮性=縮むときに出せる力・拡張性=血液がどのくらい入れられるか), 前負荷 (与えられた心室容積), 後負荷 (血管収縮度) に規定される特徴があることを示す.

それでは心収縮が低下した症例 (収縮不全心) に対して血管収縮薬・拡張薬を使用すると心拍出量と血圧の変化は正常心と比較してどのような反応示すだろうか? 以下の選択肢から適切と思われるものを選んで以下を読み進めていただきたい.

選択肢:

- 正常心と比較し、血管収縮に伴う血圧上昇は小さく、血管拡張に伴う血圧低下は大きい
- 正常心と比較し、血管収縮に伴う血圧上昇は大きく、血管拡張に伴う血圧低下も大きい
- 正常心と比較し、血管収縮に伴う血圧上昇は小さく、血管拡張に伴う血圧低下も小さい
- 正常心と比較し、血管収縮に伴う血圧上昇は大きく、血管拡張に伴う血圧低下も大きい

臨床でしばしば遭遇するこの問い合わせには心室圧容積関係の概念を理解すると容易に答えることができる^{1,2)}. まず心室圧と容積を同時に測定し (Fig. 3 left), 心室圧を縦軸に、容積を横軸にとって心室周期を描いてみると平面上に1回拍出量と血圧 (心室圧) の変動を示すループができる (Fig. 3 right, 拡張末期 A→B→収縮末期 C→D). 心室圧・容積を同時に計測した定常状態から、たとえば下大静脈を閉塞して心室容積を短時間に減少させ、連続したループを描いてみると (Fig. 3 left) と、それぞれのループは瞬時に容積 (前負荷) が主に変化したもの (Fig. 3 right) であり、各時相において収縮性・拡張性で定義される心臓の特性が変化するには充分に短い、すなわち心臓特性はほぼ不变と考えられる. ここで各ループの左肩 ($C \rightarrow C' \rightarrow C''$) の点を結んだ線は直線を示し、固有の心室収縮特性を示す収縮末期容積関係と呼ばれる (Fig. 4: a solid line, 収縮末期圧 : $ESP = Ees \times (ESV - V_0)$). 心収縮性の高い心臓では傾き (Ees) が急峻 (Fig. 4: a dotted line), 低い心臓では緩慢となり、負荷条件に影響を受けにくい収縮性指標 (Fig. 4a: end-systolic pressure-volume relationship, ESPVR) であることが明らかとなっている. また右下の点を結んだ線は指数関数 (Fig. 3 right, A→A'→A'', 拡張末期圧 : $EDP = \alpha \times e^{\beta \times EDV}$) に近似することができ、拡張末期圧が上がりやすい拡張能の低下した心臓は急峻に、拡張末期圧が上がりにくい柔らかい心臓は平坦に近づき、負荷条件に影響を受けにくい拡張性の指標 (Fig. 4a: end-diastolic pressure-volume relationship, EDPVR) である. では心臓に対する前負荷および後

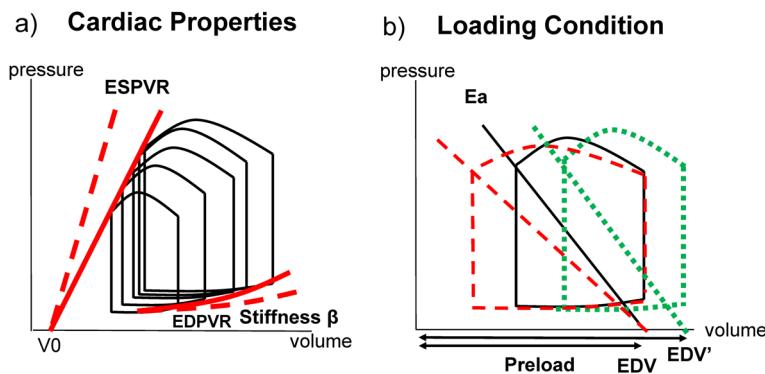


Fig. 4 The concept of the pressure–volume relationship

a) Ventricular properties in the pressure–volume curves are shown. The volume axis intercept of the ESPVR indicates volume V_0 where the ventricular pressure approximated to zero. With increasing ventricular contractile function, ESPVR becomes steep (solid line→dashed line). With decreasing ventricular stiffness, the EDPVR becomes flat (solid line→dashed line). b) Loading conditions in the pressure–volume curves are shown. In the solid pressure–volume loop, E_a , the surrogate of ventricular afterload, is represented by the slope calculated as ESP/SV , which is shown as a solid line. The intercept of the volume axis represents the ventricular preload, which is equivalent to EDV . With decreasing afterload, the slope of E_a becomes shallow, as shown by the red dashed line. The example of a decreased afterload is shown as a red dashed loop. The preload for this loop was the same as for the solid loop (EDV). With increasing preload and the same afterload (dotted loop), E_a shifts as shown by the green dotted line. The increase in preload is shown by the rightward shift of the E_a slope. The afterload is preserved as represented by the same slope as the solid line. The ventricular preload is the EDV , which is described as the intercept of the volume axis by the E_a line. E_a : effective arterial elastance, EDPVR: end-diastolic pressure–volume relationship, EDV: end diastolic volume, ESP: end systolic pressure, ESPVR: end-systolic pressure–volume relationship, SV: stroke volume.

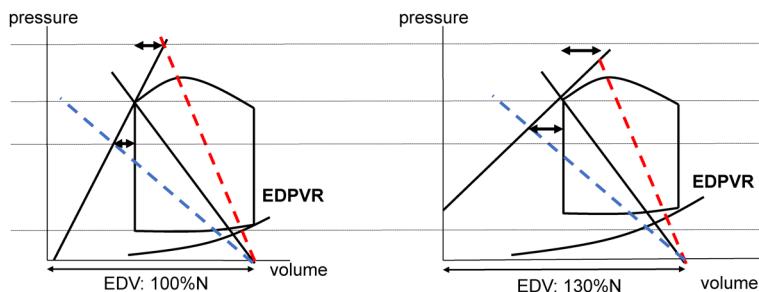


Fig. 5 Integrated ventricular-arterial relationships in a healthy individual (left) and a patient with suppressed contractile function (right) are shown

As shown in both graphs, ventricular end-systolic pressures and stroke volumes are the same, whereas eccentric remodeling with reduced EF is observed in the patient shown on the right as compared with the results of the patient shown on the left. Although the EDPVRs and effective arterial elastance in both models are the same, EDP increases with increasing preload (EDV). As the contractile function in the patient shown on the right is assumed to be suppressed, the ESPVR on the right is less steep. In this setting, afterload augmentation (i.e., E_a , solid black line→dotted red line) increased ESP less and ESV (and thus reduced EF as well) more markedly in the right as compared with the left. Similarly, afterload suppression (i.e.: E_a , solid black line→dotted blue line) decreased ESP less and ESV (and thus reduced EF as well) more markedly in the right as compared with the left. These findings suggest similar vasodilatation in the individuals with suppressed cardiac contractile function possess a greater advantage in increasing SV with less suppression of blood pressure. Conversely, afterload augmentation had a less significant effect in increasing blood pressure and strongly suppressing SV in the right as compared with the left. E_a : effective arterial elastance, EDPVR: end-diastolic pressure–volume relationship, EDV: end-diastolic volume, EF: ejection fraction, ESP: end-systolic pressure, ESV: end-diastolic pressure, SV: stroke volume.

負荷はこの平面で表すことができるだろうか？ 全身に一定の血液を送り出すのに要する血圧を血管特性であると定義すれば、図示された直線の傾き=実効

動脈エラスタンス (Fig. 4b, effective arterial elastance: E_a =収縮末期圧/1回拍出量) で後負荷としての血管特性を表現することができる。 E_a の X 軸との交点=

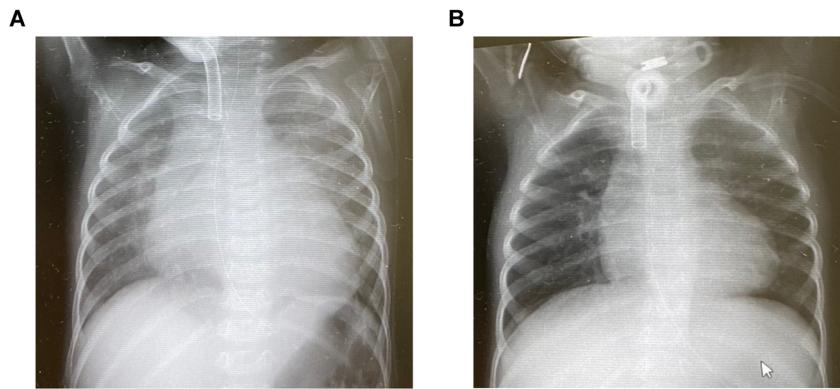


Fig. 6 Chest X-ray images before (left) and after (right) treatment

A patient with dilated cardiomyopathy, who was refractory to medications including diuretics, enalapril and carvedilol, was treated with digoxin, pimobendane and water restriction based on the concept of the pressure–volume relationship. Reverse remodeling, of which there was much more than expected, was introduced, as shown in the chest X-ray.

ループの最も右側の心室容積が拡張末期容積=心室前負荷である。したがって、循環を規定する要素のうち心拍数以外のもの、拡張末期心室容積（前負荷）、体血管特性（後負荷）をFig. 4bに、心臓収縮・拡張特性をFig. 4aに、つまり同じXY平面上に表現することができ、これらを統合して考えることが可能となる。

次に心収縮が低下した状態、すなわち緩やかな傾きの収縮期末圧容積関係を想定してみる（Fig. 5 right）。Fig. 5 leftに心拍出量と血圧、後負荷 Ea が同じであるが、心収縮に低下がない症例を示す。血管を拡張させる、すなわち Ea の傾きを緩やかすると（Fig. 5: blue dotted line）、収縮末期の圧・容積点（交点）は左下に移動し、両者とも血圧は低下し、心拍出量は増加することがわかる。収縮性の良い症例（Fig. 5 left）と比較して収縮性の低下している症例（Fig. 5 right）では血圧が低下しにくく、心拍出量はより増加する。逆に後負荷を増加させる（red dotted line）と収縮末期圧・容積点は右上に移動し、血圧は上昇しにくい一方で、心拍出量は著明に減少する。したがって設問の正答はcとなる。つまり、心収縮能の低下した症例では血管収縮・拡張に伴う心拍出量の変動が大きい。したがって収縮性の低下した心臓では、後負荷を低下させる治療の有用性が極めて高く、後負荷増強が心臓にとって強大な負荷となることもわかる。心室圧容積関係を考慮すると、血圧だけでなく心拍出量の変動も推定できることに是非注目してほしい。

心室圧容積関係に基づいた管理方法の決定

Forester 分類や Nohria–Stevenson 分類に基づいて

判断されてきた循環に対する介入はしばしば判定が困難であり、臨床的有用性には疑問があった。循環管理における心室圧容積関係の導入は、循環が非常に論理的で議論が可能なものであることを明確に示した。下記に一例を提示する。

症例1：心筋緻密化障害の2歳男児。心収縮性の低下により、うっ血性心不全に至った症例である。末梢血中ナトリウム利尿ペプチドは上昇（7,879 pg/mL）し、胸部レントゲン写真では心拡大と肺うっ血像を認めた（Fig. 6A）。心拍数は130/分、末梢血圧は90/40 mmHg、超音波検査では左室拡張末期径35 mm（正常値の135%）、容積換算でおよそ正常値の200%、駆出分画（Simpson）30%であった。プロセミド/アルダクトン2 mg/kg/day、マレイン酸エナラブリル0.2 mg/kg/day、カルベジロール0.4 mg/kg/dayを内服していたが、心拡大進行し、管理を検討することとなった。

まず、縦軸に血圧、横軸に心室容積を取るグラフを作成する（Fig. 7A）。上記の情報からおよその収縮末期圧容積点を記載する。肺うっ血像があり、僧帽弁閉鎖不全の血流速度が最大でも4m/sec程度と低下していることから左室拡張末期圧は低くないことが想定される（推定左房圧=90-4*4²=90-64=26 mmHg, Fig. 7B 拡張末期圧容積点）。超音波検査から1回拍出係数が30 mL/m²（左室流出路断面積×velocity-time integral）、駆出率が30%と推定されるため、左室拡張末期容積は100 mL/m²（拡張末期容積係数=1回拍出係数/駆出率=30 mL/m²/0.30）、実効動脈エラスタンスは大まかに推定できる（Ea=収縮末期圧/1回拍出係数）³⁾。これらをグラフに記載するとFig. 7Bとな

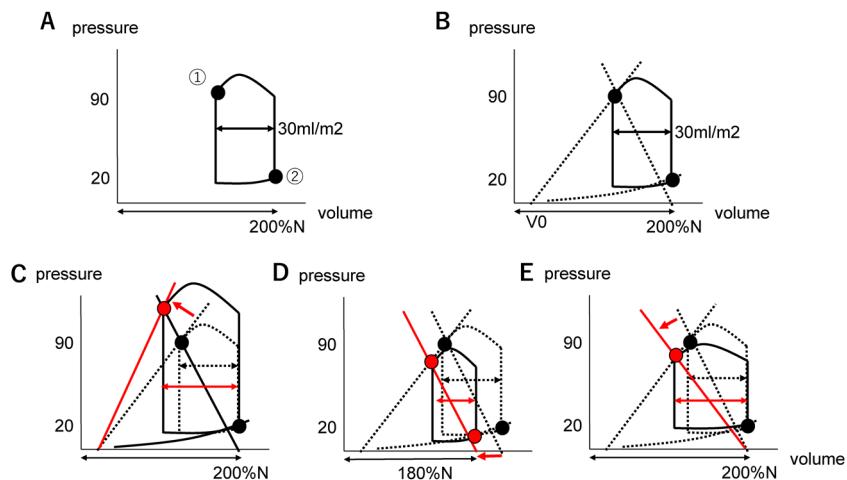


Fig. 7 How to assume the pressure-volume relationship in the clinic (Case 1)

A: End-systolic blood pressure coupled with an echocardiogram suggested the idea of ESV and ESP (①). Based on an echocardiogram, increased EDV with augmented EDP was also suspected (②). B: The concept outlined above allows physicians to draw an Ea line (EDV and slope of ESP/SV). The lines for ESPVR and EDPVR can also be assumed. For trainees, the additional point(s) of both lines can be obtained using a mild volume loading or mild abdominal compression. Alternatively, any echocardiographic index can be utilized including tissue Doppler images, tissue tracking images, or even the single beat elastance method 4, 6). Clinicians should reassess the response of hemodynamics once therapeutic interventions have been made. C: Cardiovascular response to inotropes is shown. With the increase in steepness of the Ees, end-systolic pressure-volume point shifts to the left and a higher position, resulting in increased stroke volume and blood pressure. D: The cardiovascular response to volume reduction is shown. With the leftward shift of the Ea slope, end systolic and diastolic pressure-volume points transit downward with a shift to the left, resulting in the marked suppression of both stroke volume and systolic pressure. The advantage of this intervention is the reduction in EDP, which may ameliorate respiratory conditions. E: The cardiovascular response to afterload reduction is shown. With a milder transition of the Ea slope with the same volume axis intercept, a marked increase in stroke volume with mild suppression of blood pressure is anticipated. Ea: effective arterial elastance, EDPVR: end-diastolic pressure-volume relationship, EDP: end-diastolic pressure, EDV: end-diastolic volume, EF: ejection fraction, ESP: end-systolic pressure, ESV: end-diastolic pressure, SV: stroke volume.

り、想定される仮想心室圧容積関係を点線で記載する（便宜的に心室圧が0mmHgに近似されるときの心室容積： $V_0=0\text{ mL}$ としてもよいし、概算しても良い⁴⁻⁶）。

次に、循環変化を推定・考察する。心収縮性を改善できれば1回拍出量は増加し、血圧も上昇する（Fig. 7C）。しかし、本疾患が慢性心不全を発症した心筋症であることを考慮すると、循環作動薬で著明な改善は得られない可能性が高いことも想像に難くない。容量負荷を行えば心拍出量は増加するが、拡張末期容積増加に伴う拡張末期圧上昇をきたし、肺うっ血はいくらか増悪する（Fig. 7D）。血管拡張薬を用いると血圧低下の代償に心拍出量は増加する（Fig. 7E）。特に収縮期末圧容積関係が急峻でない（心収縮能が低下している）本例では1回拍出量増加に比した血圧低下は大きくないはずである。利尿薬で容量負荷を軽減できれば心拍出量の低下は無視できないが、肺うっ血の軽減が期待できる（Fig. 7D）。これらを念頭に置き、少量の容量負荷や血管拡張薬でどのような変化を示すかを

考え、観察し、実際の心室圧容積関係を更に細かく推定・確定していく作業を行っていくと、詳細な循環管理が可能となる。

本症例では高度心不全治療への移行を希望されず、自宅で安寧に過ごすことが第一目標であった。呼吸状態が改善すれば希望が叶えられると判断し、拡張末期圧を極力下げることに主眼を置いて、脱水徵候に注意しながら水分制限を行った。水分制限に伴う血圧・心拍出量の低下は少しでも心室収縮性を改善させて補うことができればと考え、昨今のエビデンスに基づいて、少量ジゴキシンとピモベンダン 0.1mg/kg/day を開始した。

これらによって、全身状態が改善し、在宅管理が可能となった。次の段階として、心筋のリバース・リモデリングが見込めないかと考えた。心筋酸素消費はESPVR, EDPVR および心室圧容積ループで囲まれた面積に正相関する⁷ことが知られている。心筋収縮改善に伴い、心筋酸素消費は増加に転じるため、ヘモグロビン値 12g/dL を下限として輸血をためらわない

こと、拡張末期圧上昇は冠血流増悪に関わることから体重を連日自宅で測定する水分管理を導入した。幸運なことに約半年の経過でリバース・リモデリングを導入することができ、BNPは11pg/mLまで低下した。この症例では、心拡大は改善したが、依然少量の水分負荷で浮腫増悪をきたすことから、感染症・貧血に注意しつつ脱水気味のバランスで慎重に管理を継続している (Fig. 6B)。

心臓容積（前負荷）と心臓拡張機能

Fig. 1 に示されるように、心不全が代償されていれば、前負荷動員によって心拍出量を増やすことができる。しかし非代償性心不全に至ると Frank-Starling 機序は破綻を始め、前負荷に見合った拍出量増加が期待できず、更に前負荷を動員する生理反応が起き続ける（利尿低下・口渴増強等）悪循環に至る。この背景には心筋エネルギー効率の悪化、Laplace の法則に基づく収縮性の低下、冠血流不全など様々な影響がある。このような Frank-Starling 機序の破綻には収縮不全に起因する容量負荷動員・過剰の病態だけではなく、基本病態としての心室拡張機能障害の存在も鑑別である (Fig. 8)。一般に、心室拡張末期容積は静脈還流増加に伴って増加するが、心室容積が大きい状態（グラフの右方）では、拡張期末圧容積関係が急峻になり、

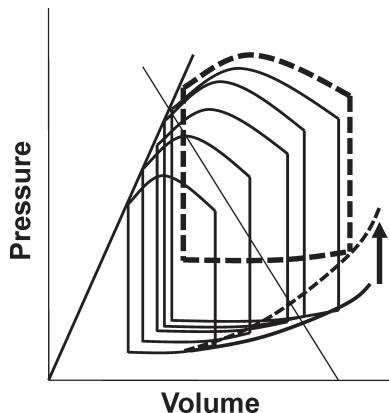


Fig. 8 Pressure–volume relationship with diastolic dysfunction

Diastolic dysfunction is a type of cardiac dysfunction where proper ventricular preloading cannot be assured with operable end-diastolic pressure, due to stiffness in the ventricle. In the pressure–volume relationship, a steeper EDPVR represents increased ventricular stiffening (solid line→dashed line). One must consider the contribution of ventricular relaxation, which is often delayed in systolic heart failure, to the diastolic stiffening.

心房還流圧上昇が心室拡張末期容積（前負荷）増加に寄与しにくい。結果として、心室の手前、すなわち心房や肺のうつ血増強が顕著となる。一方、拡張機能障害は正常以下、あるいはやや多い心室容積において、拡張期末圧容積関係が急峻となる病態を主に示す。心室拡張機能障害の診断は時に困難であるが、容量負荷に呼応した心室拡張末期容積（前負荷）増加が得られず、うつ血症状を呈する際に疑う⁸⁾。そのメカニズムには心筋線維化に加え、慢性炎症等による微小血管障害、微細な虚血性変化が関わっていると考えられているが、不明な点も多い⁸⁻¹⁰⁾。小児においても拡張機能障害は時に認められ¹¹⁾、ファロー四徴症や大動脈縮窄症などの術後症例に頻度が高い。開心術後の症例では収縮性心膜炎等の物理的な拡張障害も鑑別にあがる¹²⁾。

肺循環側心室を欠くフォンタン循環では、循環血液量を増加させても、筋肉ポンプや静脈機能が還流を維持できず、心室拡張末期容積拡大に寄与できないことがある。すなわち、肺循環が律速段階となって、あたかも拡張機能障害に類似した病態を元来保持する循環であるが¹³⁾、後に述べるように、本当に心室拡張機能障害が併存することも珍しくない。

このように、循環不全の症例に対する容量負荷では、拡張期心室圧容積関係を常に想定し、心室前負荷増加の程度と拡張末期圧・容積がどのような関係にあるかを想像する習慣をつけたい。発展的な内容であるが、心室圧容積関係を考慮しても有効な管理が提案できない場合、以下に示すような介入があることを合わせて紹介する。

フォンタン循環不全と心室拡張機能障害

先天性心疾患の循環管理でしばしば問題となるのがフォンタン循環である。フォンタン循環は肺循環と体循環を直列につないだ循環系を一つの心室で回す特異な循環であり、2心室循環と比較し、前述のように前負荷が増加しにくいこと、後負荷上昇に起因する低心拍出量をきたしやすいことの2点が特徴である^{2,14)}。この循環特性に加え、生後早期からのチアノーゼや圧負荷、右心バイパス後の高いレニン-アンジオテンシン系活性^{13,15)}、相対的に低いナトリウム利尿ペプチドの影響を受け、更に心血管系硬化をきたす悪循環を形成する¹³⁾。そして遠隔期に至ると“静脈うつ血”によるうつ血性末梢臓器障害を背景に、血管抵抗が低下を始めることが推定されている^{6,16)}。その結果、フォンタン術後早期から形成された硬い心血管系に対

して、遠隔期の血管抵抗低下に伴う容量負荷需要がフォンタン不全発症に寄与する可能性が示唆されている^{6, 16-19)}。フォンタン不全の予防における血行動態管理の重要性が近年指摘されており¹⁹⁾、フォンタン術後早期からフォンタン関連臓器障害が発症する前段階において、前負荷予備能低下の管理が極めて重要である²⁰⁾。

症例2：1歳4か月、フォンタン術後左心低形成症候群の男児である。この症例は開窓型フォンタン手術を行ったが、術後1日目には開窓が閉鎖した。術後2か月で蛋白漏出性胃腸症を発症し、CVPを下げる目的で強制的に体重を15%ほど減少させるドライサイド管理を行って緩解に導入した後、心臓カテーテル検査を施行した。腹部圧迫中の心室・下大静脈圧同時測定を示す(Fig. 9)。軽い腹部圧迫によって拡張末期圧は20mmHg付近から容易に中心静脈圧に近接した。すなわちドライサイド管理中の心室においてもわずかな容量負荷で拡張末期圧容積関係の急峻な心室容積域(容積変化あたりの心室圧上昇が大きい)に入る、硬い心臓が示唆された。この所見から、開窓が早期に閉鎖した原因是、周術期の水分負荷・3rdコンパートメントからの血管内回帰等によって左房-下大静脈圧較差低減が生じたと考えられた²⁰⁾。この知見に基づき、早期に再開窓手術を行い、合併した肺動脈狭窄の

解除とともに容量負荷を最小限にした管理を行ったところ、開窓閉鎖をきたすことなく管理ができた。従来開窓の自然閉鎖は良好な循環を背景に起こると考えられてきたが、我々の検討では循環指標が必ずしも良好でない症例も多く自然閉鎖しており²⁰⁾、そのメカニズムを示唆する重要な症例である。

このように拡張機能障害が示唆された際には、拡張期心室圧容積関係を想定し、主心室が対処できる範囲の血管内容積・循環血液量で循環を維持する方法を模索することにより、フォンタン不全の予防に寄与できる可能性がある。また、下記のように刺激伝導系に対して介入することで機能的に容量負荷が可能となる症例もある。

症例3：無脾症候群、単心房・単心室に対して開窓型フォンタン手術を施行した、術後2週間の1歳男児。いったん集中治療室に帰室したが、術後に発症した高度房室弁閉鎖不全に対して緊急体外式膜型人工肺(ECMO)管理を行い、1週間後に房室弁形成術を施行してECMO管理を離脱した。その後、中心静脈圧20~25mmHgから1週間以上低下せず、浮腫の管理が困難で集中治療室を退室できなかった症例である。開窓はECMO前から確認できなかった。一酸化窒素吸入療法に加えシルデナフィル2mg/kg/day、マシテンタン0.4mg/kg/dayを使用したが、利尿に伴い血圧

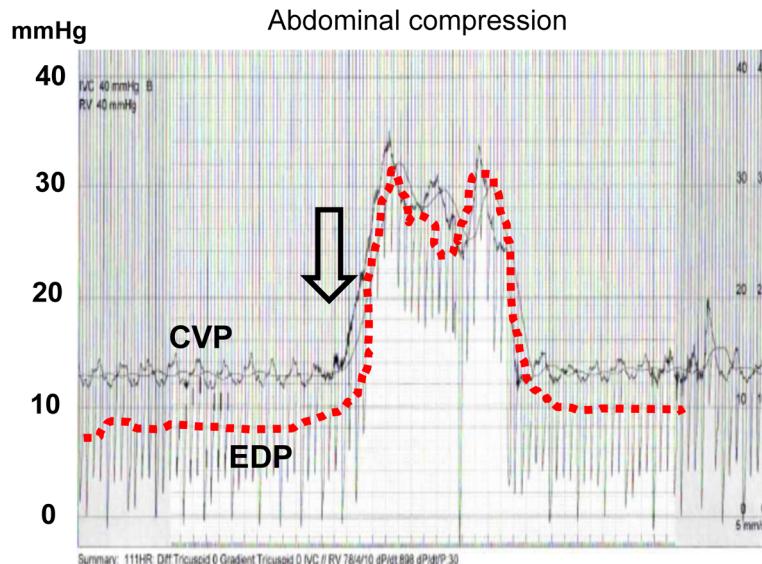


Fig. 9 Simultaneous measurement of ventricular diastolic pressure and central venous pressure during abdominal compression in Case 2

With abdominal compression, which mobilizes the hepatic blood pool to the systemic circulation, a marked increase in EDP (dotted red line) close to the level of CVP (dotted black line) was observed, suggesting a markedly decreased pressure gradient between the ventricle and the central vein under an excessive volume load. CVP: Central venous pressure, EDP: end-diastolic pressure.

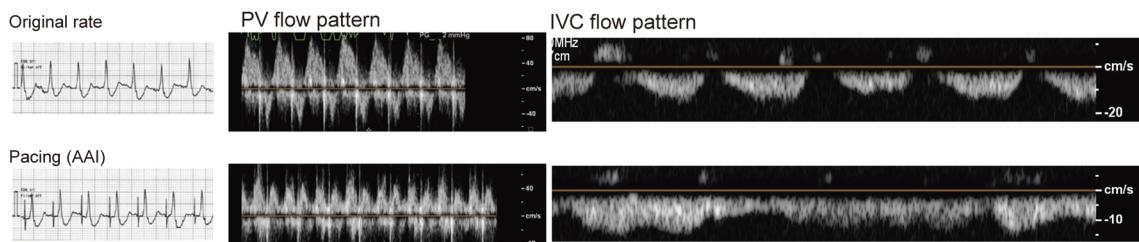


Fig. 10 Blood flow patterns before and after atrial pacing in Case 3

In Case 3, atrial pacing markedly improved pulmonary venous (PV) as well as inferior vena cava (IVC) flow patterns while central venous or systemic blood pressures were unchanged. IVC: inferior vena cava, PV: pulmonary venous.

低下が著しく、セレキシパグ導入を開始したが経過は安定しなかった。心拍数は120～140 bpm、血圧は90/50 mmHgとほぼ変動ないが、利尿の都度、容量負荷を要した。利尿・容量負荷に伴う血圧の乱高下、胸部レントゲン写真の小さい心臓 (CTR40%前後)、全身性浮腫を伴う高中心静脈圧、駆出分画65%を超える良好な収縮機能は心室拡張機能障害を示唆した。一時的心房ペーシングによって心拍数を10～20/分増加しても、血圧・中心静脈圧とも変化は認めなかつた。心電図では接合部調律か、上室性調律か判断が困難であった。当科コンサルトに際し、心収縮は非常に良好であったが、超音波検査時に心房・心室収縮タイミングが近接して見えたため、超音波検査で確認しながら一時的心房ペーシングを行つた。やはり血圧・中心静脈圧ともペーシングによる変化は認めなかつたが、心房・心室収縮のタイミングが乖離し、下大静脈波形・肺静脈波形とも改善を認めた (Fig. 10) ため、ペーシング下に循環管理を継続する方針とした。心筋肥厚や拡張末期容積に変化はなかつたが、利尿に伴う血圧低下は軽減した一方、ペーシングを中止すると容量負荷依存性が再燃したため、恒久的ペースメーカーの適応と判断した。退室後1か月で心臓カテーテル検査を行つたところ、ペーシング可能な最低心拍数と自己調律との間に著明な循環指標の変化を認め、前負荷確保に心房ペーシングが有効であることが確認された (Table 1)。面白いことに術後1年の検査ではペーシングによる循環のメリットは完全に消失し、循環不全に際して需要が高まることが確認された。本症例はフォンタン手術前に想定したとおり、中心静脈圧10 mmHg前後で心拍出係数3.0 L/min/m²以上が確保できる良好な循環が維持できていた。

最後に

本稿は“循環生理をわかって評価と治療”というテーマの教育講演を執筆したものであるが、限りなく広が

Table 1 Hemodynamic response against atrial pacing

	PMR 130 bpm	PMR 100 bpm	SR 95 bpm
CI (Fick), L/min/m ²	3.00	2.74	2.20
LVp, mmHg	77/EDP 6	80/EDP 8	72/EDP 8
PA wedge, mmHg	4	6	7
CVP, mmHg	7-8	8	10
SvO ₂ , %		55	45

CI: Cardiac Index, CVP: central venous pressure, LVp: Left ventricular pressure, PA: pulmonary artery, PMR: pacemaker rhythm, SR: sinus rhythm, SvO₂: central venous pressure in central vein.

る循環生理のマクロのほんの一面を解説したに過ぎない。中枢神経循環と腎循環が個別に循環調節を行う、両側肺動脈絞扼術後やグレン循環のような病態の中枢神経系循環^{21,22)}改善には、中枢神経循環に関する知識も必要となるため、心拍出量を規定するメカニズムの解析に加えて、中枢神経系と全身循環系の調節機構の強弱について思いをはせる必要がある。また、心室圧容積関係に基づく管理はその瞬間のマクロのメカニズムを解析して治療を検討する手段であるが、その循環は神経内分泌系、自律神経系が複雑に絡み合つたネットワークの結果であり、それらの影響を受けた心筋細胞や細胞内・細胞間伝達系、エネルギー代謝のバランスを取ろうとした生体反応の結果もある。したがつて、危急的状態である循環不全を回避した後には、再度循環の危機に瀕する事がないよう“背景の循環生理”、“背景の更に背景にある循環生理”にまで思いを巡らせて治療を検討することが重要である。心室圧容積関係の概念や次々に明らかとなる先天性心疾患の循環特性を理解すると、これまで判明していなかった重症疾患の病態生理や有効性の高い治療が見えてくる。本稿が、幅広く科学的なディスカッションができる、小児循環器研究医の育成に寄与すれば幸いである。

利益相反

本稿について、申告すべき利益相反（COI）はない。

引用文献

- 1) 斎木宏文, 先崎秀明: 小児循環器領域における循環生理学の基礎—圧容積関係から見た血行動態の解釈—. 日小児循環器会誌 2011; **27**: 76-87
- 2) 先崎秀明: 心室圧断面積関係による小児心疾患の血行動態評価. 日小児循環器会誌 2002; **18**: 546-553
- 3) Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al: Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992; **86**: 513-521
- 4) Chen CH, Fetis B, Nevo E, et al: Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. J Am Coll Cardiol 2001; **38**: 2028-2034
- 5) Senzaki H, Chen CH, Kass DA: Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: A new method with the potential for noninvasive application. Circulation 1996; **94**: 2497-2506
- 6) Saiki H, Eidem BW, Ohtani T, et al: Ventricular-arterial function and coupling in the adult Fontan circulation. J Am Heart Assoc 2016; **5**: e003887
- 7) Suga H: Cardiac energetics: From E (max) to pressure-volume area. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003; **30**: 580-585
- 8) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; **289**: 194-202
- 9) Paulus WJ, Tschope C: A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013; **62**: 263-271
- 10) Saiki H, Moulay G, Guenzel AJ, et al: Experimental cardiac radiation exposure induces ventricular diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017; **313**: H392-H407
- 11) Masutani S, Saiki H, Kurishima C, et al: Heart failure with preserved ejection fraction in children. Circ J 2013; **77**: 2375-2382
- 12) Saiki H, Masutani S, Tamura M, et al: Constrictive peri-
- carditis developed after childhood repair of ventricular septal defect. Pediatr Int 2013; **55**: 512-516
- 13) Sugimoto M, Saiki H, Tamai A, et al: Ventricular fibrogenesis activity assessed by serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide during the staged Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 2016; **151**: 1518-1526
- 14) Senzaki H, Masutani S, Ishido H, et al: Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. J Am Coll Cardiol 2006; **47**: 2528-2535
- 15) Saiki H, Kuwata S, Kurishima C, et al: Aldosterone-cortisol imbalance immediately after fontan operation with implications for abnormal fluid homeostasis. Am J Cardiol 2014; **114**: 1578-1583
- 16) Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, et al: High-output heart failure: A 15-year experience. J Am Coll Cardiol 2016; **68**: 473-482
- 17) Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing: Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019; **140**: CIR0000000000000696
- 18) Suda K, Matsumura M, Miyanish S, et al: Increased vascular endothelial growth factor in patients with cyanotic congenital heart diseases may not be normalized after a Fontan type operation. Ann Thorac Surg 2004; **78**: 942-946, discussion, 946-947
- 19) Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al: Fontan-associated liver disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. J Am Coll Cardiol 2017; **70**: 3173-3194
- 20) Saiki H, Kuwata S, Iwamoto Y, et al: Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection. Heart 2019; **105**: 1266-1272
- 21) Saiki H, Kurishima C, Masutani S, et al: Impaired cerebral perfusion after bilateral pulmonary arterial banding in patients with hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 2013; **96**: 1382-1388
- 22) Saiki H, Sugimoto M, Kuwata S, et al: Novel mechanisms for cerebral blood flow regulation in patients with congenital heart disease. Am Heart J 2016; **172**: 152-159