

心臓収縮期に於ける 容積加速度概念の導入と 新たな心機能についての考察

城南内科クリニック 鈴木紘一

<緒言>

現在まで多くの心機能指標が提唱され考察されて来たが、それらは日常の診療にどれほど活用されているかいささか疑問を感じる。

筆者は永年この問題に取り組み研究を行ってきた。

その結果心臓収縮力とその際に生じる特殊な加速度を容積加速度と理解すべきとの結論に達した。

$$F=ma$$

上記は言うまでもなくニュートン力学の第二法則である。

この方程式は心臓収縮時の力学に応用可能であろうか？

心臓には力が働き心筋が収縮し血液を全身に駆出する。だがニュートン力学の第二則で考察されるのは質点における力学である。

しかし心臓は明らかに質点ではない。

心臓は左室内腔に充満させた血液を心筋の収縮力により拍出する。この特異なポンプ作用を行う事が心臓の仕事である。質点の運動における変化は距離の変動であるが、心臓の運動は質点とは全く異なり心室の運動は容積変化を引き起こす運動である。

容積変動であるからそこに働く力の加速度は質点における距離変動の加速度と異なり「容積加速度」として考察されるべきであろうとの結論に至る。

加速度を容積加速度と仮定すれば $F=ma$ は心臓収縮期運動に対しても成立するはずである。

容積加速度の概念が正しければ、収縮期に於ける容積変化は質点における運動が時間と距離の2次関数で表されると同じく、時間と容積による2次曲線として表されると推測される。

しかし容積加速度の概念は多くの文献を渉猟してみても皆無である。それならば容積加速度の存在をどのように実証すべきかが次の問題となる。

我々が日常routineに行う心臓エコー検査がそれに大いに役立つであろう。

心エコー検査でLVEFは収縮前と収縮後の容積変化より求める。その容積変化は縦軸に容積、横軸に時間経過を表示するBモードで記録される。

この記録において収縮期内で、もう一か所観測点を設けてその3点の座標より心臓収縮の2次曲線を求める。これはすでに鈴木の前論文において実証されその意義も考察されている。

この2次曲線を解析することにより新たな心機能体系を見いだすことが可能となる。

従来まで心機能指標として最も多く用いられてきたのはLVEF(以後EF)である。しかし多くの臨床の場でEFの正常値範囲内においても心不全患者を見いだすことは少なくない。そしてそれはEF正常な心不全(HF pEF)と表現される。

だがそれはEFを重要視しすぎたためのあいまいな表現ではないだろうか。

本研究において時間因子を加味した収縮期2次曲線化の解析により新たな心機能を導出して、従来のあいまいな表現を取り去ることが可能となった。

EF検出には時間的要素が全く考慮されていない。その故にあいまいさを生じたのだと筆者は考えている。

本研究において収縮期心機能解析に2次関数を応用し時間的要素を取り入れる事に大きな意義を見出した。それによりstaticな概念であったEFにdynamicな要素が加わり生まれ変わり他の新指標を考察出来る結果となった。

<方法>

従来の心エコーBモード法での収縮期観測において3点の観測点を取り2次関数化を行う。この際可能な限り正確な2次関数化を行う点に注意すべきである。

最も考慮される点は等容収縮期の考慮である。そのためejection time より等容収縮期を取り除くべきである。

実際には左室後壁運動を注視して左室が真に立ち上がる位置を収縮開始点と位置付ける事が肝要である。従来のごとく心電図R波頂点を開始点と定めるのではないので注意を要する。

また著者のこれまでの多数の症例観察によれば、正常心機能を有する心臓では血液駆出量の半分以上を収縮開始から1/3程度の時間帯で駆出していると観察できる。それ故、新たに設ける観測点は収縮期開始点から1/3当りにするのが適当である。しかし必ずしも厳密に定める必要はない。ただ収縮期の後半に新たな観測点を選択するのは避けるべきである。

収縮期の終了点は従来通り心電図T波終了点でよいと思われるが、時には心室中隔が激しく上下する症例があり、そのような場合これを避けるべきである。検者の注意深い観測で良好な2次曲線を得る工夫が必要である。

心房細動症例ではなるべく正常収縮に近い状態を選べば参考値として用いてよいと考えている。

<結果>

心エコー検査のBモード法の収縮期測定において、従来の収縮開始点と収縮終了点に加え、任意の時間点でもう一点の観測点を取りこの3点においてそれぞれ時間と心容積による座標を定める。下記の方程式に3点の観測点座標を入力し容積と時間の方程式を建てる。

$$f(t) = at^2 + bt + c$$

よって次の連立方程式が得られる。

$$f(t_0) = at_0^2 + bt_0 + c$$

$$f(t_1) = at_1^2 + bt_1 + c$$

$$f(t_T) = at_T^2 + bt_T + c$$

ここで定数aは2次関数から得られる容積加速度でありbは容積速度として求められる。cはLVEDに等しく既知である。

時間 t_0 は収縮開始点であり t_1 は新たに考慮された収縮中間点であり t_T は収縮終了点である。

この連立方程式から得られる数値と実測値とがほぼ等しくなる証明は鈴木の旧論文にて実証されている ($r > 0.94$)。またその論理的実証も述べられているので参考にされたい。

ただし収縮開始点はLVEF測定では心電図R波の頂上と定めているが、等容収縮期の存在を考慮して左室壁が実際に収縮を開始した点に定めることが肝要である。この点は従来の方法と異なるので重ねて注意する。これが正確な2次関数を導くために重要である。

途中の新たな観測点についても論理的には収縮期中どこに取っても可能のはずだがすでに述べた事実より収縮開始から1/3程度の時間が良いと思われる。検査に習熟してくれば、この1/3の時点での血液拍出量の多寡を見ればおおよその心機能の程度の良否を知ることができるであろう。

また等容収縮期(心電図R波頂点から真の心臓収縮開始点までの時間で代用する)は後程考察される新指標導入に必要となるので別に測定しておく。

<研究対象>

城南内科クリニック(東京都大田区久が原3-37-8)で上記に述べた方法で検索した症例を元に検討を行った。

心エコー検査を行った人々をそれぞれ64歳以下の群(若年者群)と65歳以上の群(高齢者群)に分け2次関数化により導かれた各指標を比較した。

各群ともに262名の症例数である。

容積加速度a(単位: cm^3/sec^2)と容積速度b(単位: cm^3/sec)を比較するとaとbともに圧倒的な有意差を以て若年者群が勝っていた。

またaを左室重量LVMで除した指標 $a/LVM(\text{cm}^3/\text{sec}^2)/\text{g}$ とbをLVMで除した $b/LVM(\text{cm}^3/\text{sec})$ の両群においても同様に大きな有意差があった。これらはそれぞれ心筋1g当りの容積加速度と容積速度を示している。

次に新たに得られたa,bによりa/bの心機能指標を考慮した。

この指標は心機能の状態を端的に示す最も有効な指標と思われる。

単位は sec^{-1} であり時間の逆数であるがa,bの条件下において心臓が収縮可能な回数を示すと解釈出来るであろう。この指標も若年者群において優位に優っている。

EFrefは2次関数曲線が示す1次式的指標であるEFと同義でありEFrefineの意義である。この指標も若年群にて大きな有意差を示して勝っている。

旧論文からPは従来の一次式的（直線的）観察によるEFと2次曲線から得られる利得の差（面積として表現される）として表現された。Pの利得点を端的に表現した指標が $P/(SV*TL)$ である。これも若年者群が有意に優っている。

EDVmaxなる概念は2次関数曲線を左室の立ち上がり以前すなわち等容収縮時間分をグラフの左側に延長して得られる架空の数値である。この時EDVmax/EDVも架空の利得であるが、従来の心臓予備力を表していると考えられる。例えばこの数値が1.255であるなら25.5%の予備力を有すると考えられる。これも若年者群で有意に大である。

$a/(SV/LVM)$ はその単位が g/sec^2 で表されるがその意義は考察で論じる。

また $a*LVM$ についても考察で論じたい。やはりこの両者も若年群で有意に大である。

$a*LVM$ ($\text{N}*\text{cm}^2$)は古典的ニュートン力学の力Fに対応する概念である。Nに心筋の表面積を乗じた指標となる。これも若年群で明らかに有意に大である。

<考察>

1. a/b は最も端的に心機能を表す指標といえる。容積速度bは初速が最大でその後徐々に速度を減じるから常にマイナスで表示される。容積加速度aは通常はプラスの値であるから a/b は通常マイナス表記されることが多い。
2. 単位は sec^{-1} であり物理学的には周波数であるが、 a/b の絶対値はa,bの条件下で心臓が何回収縮可能かを表していると解釈できるであろう。

64歳以下と65歳以上の比較

index	unit	under64y	SD	number	over65y	SD	number	p value
a	cm ³ /sec ²	560.6	373.8	262	372.4	349.3	262	p<0.00005
b	cm ³ /sec	-407.3	-159.6	212	-330.8	-142.8	212	p<0.00005
a/LVM	cm ³ /gXsec ²	3.933	2.424	210	2.416	2.428	210	p<0.00005
b/LVM	cm ³ /gXsec	-2.835	-1.058	182	-2.171	-1.015	181	p<0.00005
a/b	sec-1	-1.321	0.542	228	-0.935	0.721	228	p<0.00005
EFref		0.434	0.071	220	0.394	0.083	220	p<0.00005
P/(svXtl)		0.2078	0.14	204	0.1466	0.12	204	p<0.00005
EDVmax/EDV		1.274	0.11	210	1.205	0.094	210	p<0.00005
P/(SV*T)/EFref		0.191	0.13	221	0.132	0.129	221	p<0.00005
EFref/EF		0.625	0.075	205	0.578	0.076	205	p<0.00005
a/(svXLVMg/sec ²)		1529.1	1638.3	239	1000.3	993.9	239	p<0.00005
aXLVM NXcm ²		1.2218	252.6	240	0.6299	67.4	240	p=0.0005
EF	%	69.596	7.702	198	68.023	9.604	198	p=0.0729

高齢者 70~79 over80 の比較

index	unit	70~79	SD	number	over80	SD	number	p value
a	cm ³ /sec ²	511.4	438.5	100	395.8	376.6	100	0.0468
b	cm ³ /sec ²	-368.8	162.3	100	-339.6	141.6	100	0.176
EFref		0.41	0.085	100	0.384	0.083	100	0.0278
P/(SV*T)		0.0983	0.0728	100	0.0829	0.0768	100	0.149
EDVmax/EDV		1.27	0.1315	100	1.242	0.1072	100	0.0937
P/(SV*T)/EFref		0.225	0.1658	100	0.179	0.2007	100	0.0826
EFref/EF		0.598	0.075	100	0.585	0.077	100	0.2394
a/(SV*T)	g*sec ²	1200.4	1082.6	100	987.6	959.7	100	0.1442
aXLVM	N*cm ²	0.8331	0.9013	100	0.6233	0.6811	100	0.0658
a/b	sec-1	-1.092	0.889	100	-0.846	1.772	100	0.216
EF		68.4	10.01	100	65.59	10.31	100	0.0511

例えばa/b値が-1.530であれば心臓がa,bの条件下で1.530回収縮が可能であることを意味している。

しかし稀に容積加速度aがマイナス値を取る症例がある。それは明らかに異常を示している。この時a/bはプラス表記となる。このような状態はすでに早期の心不全状態に陥っていると解釈できよう。

aがマイナスを示す頻度は断定的ではないが30~40症例に一人くらいの割合であろうか。高齢者になるほどその出現率は高くなる。

またa/bが-0.5より大であるならばかなり心機能が低下していると判断してよいであろう。これらの場合再検査をして同様な結果であれば薬物治療の対象となると考えている。健康保険にて心エコー検査は月に一度のみと定められているので月を改める必要がある。

a/bは-1.000以下であれば正常と考えてよいと思われる。心臓が一収縮に足りる条件を満たしているからである。

-1.5以下であれば非常に良好な心機能状態と判断されるだろう。

しかし高齢者群のこの指標の平均値は-1.000より大であり高齢者では心機能が明らかに低下していることを示す傍証となった。

この際プラス、マイナス表記を間違わないように注意が必要である。aがマイナス値を取るときはa/bがプラスとなるので、その表記は+0.564のごとく測定値に+を付す事とした方が良いであろう。心機能低下例を誤って見逃してしまう恐れがあるからである。

3. EFref/EFも心機能を簡便に表す有力な指標である。EFrefは2次曲線化により得られたEFと考えてよい。この時EFもEFrefも%表示ではなく小数点表示で表記している。

この指標の観測値が0.5以下であれば心機能は低下していると見るべきである。また0.6以上であればかなり良好な心機能といえる。

この指標は1次関数（直線）により得られた従来のEFと2次曲線より得られた新たなEFrefとの開きを意味している。0.5以上大であるならEFrefがEFの50%以上を獲得している事を示している。

4. a/LVMとb/LVMはそれぞれ左室心筋1gが獲得する容積加速度と容積速度を表している。単位は $(\text{cm}^3/\text{sec}^2)/\text{g}$ と $(\text{cm}^3/\text{sec})/\text{g}$ である。
5. 前述のごとくEFrefは2次曲線により得られたEFである。一次関数的EFより小さい数値となる。

一次式的観測から得られるEFは若年群と老齢群に有意差が見られないことが多い。しかし2次曲線から得られるEFrefでは若年群と老齢群の比較において明確な有意差を示す。2次曲線化して両者を比較することの意義が明確である。

EFrefの値が0.4以上であれば良好な結果である。

6. 直線的な一次式より2次曲線化により利得された面積をPとする。Pが大であるほど心機能は良好であるが、それは心筋のrigidityにも関与しているとも考えられるが更に研究を要する課題である。

観測結果は当然若年群の方で大となる。また高齢者ではかなり小さな数値を示すこともあるので、この指標においては小数点4桁まで表記する必要がある。

7. 2次曲線により利得された面積PがEFrefにおいてどれほどの割合を示すかを見た数値が $P/(SV \cdot t) / EFref$ である。当然ながら若年者群において優

位であった。

8. 2) から6) で述べた指標は心筋のrigidityを表していると解釈できる。これらの数値が大であるほど心筋がしなやかで若々しいと言えるであろう。
9. EDVmax/EDVは架空の指標である。EDVmaxの概念は2次関数が等容収縮期を含む時点までグラフを左側に延長した時に示す容積値である。これは架空の数値であるが得られた2次関数の条件下で示す最大の左室容積値と解釈できる。これを左室収縮を開始する時点での容積EDVで除した指標がEDVmax/EDVである。これにより得られる数値は心予備力を表すと考えて良いであろう。
例えばEDVmax/EDVが1.255を示すならば、その心臓は25.5%の心予備力を備えていると考えられるであろう。
しかしこの指標については今後の検討課題となる。
10. 心筋1gから発生する容積加速度a/LVMを計算し、その時の拍出量SVを乗じてa*SV/LVMを考える。単位はg/sec²となる。しかしこの時の物理学的意味合いが不明である。重量の加速度を表すことになるのだろうか？この指標はまだ十分に解析されていない。

11.古典的ニュートン力学第二則 $F=ma$ に於いて容積加速度aが質量LVM(g)の左室心筋に働いて発生する力Fを算出した。その時の指標を $a*LVM$ と表す。

しかしこれは物理学的に正しい概念であるかを実証されねばならない。単位はN*cm²となる。力の単位Nが心筋の表面積に及んでいると解釈できる。結果は若年群に有意に大となる。

12. 本研究において64歳以下と65歳以上の群を比較検討したが、若年層では年齢をより細分化したデータが欲しいが、症例数が少なく行えなかった。また高校生、大学生等のスポーツ選手のようなsuper normalな心機能の人々の検討も非常に興味があるが、これも行う事が出来なかった。
13. 更に高齢者を70歳代の症例100名と80歳以上の超高齢者100名との間で心機能諸指標の比較検討を行った。
平均値はほとんどが70歳代で優っていたが、明らかな有意差がついた項目は容積加速度aと2次曲線化によって得られたEFrefの二つの指標のみであった。
しかし高齢者群でもより加齢が進むことにより心臓のパワーとrigidityの両面において衰えが生じて行くことを推測できた。超高齢者群では心不全発症の危険性が更に増すと推測できる。

しかしその差異は64歳以下群と65歳以上群で見られたほど圧倒的な差異ではない。

pimobendan投与による心不全改善

index	unit	before	SD	number	after	SD	number	p value
a	cm ³ /sec ²	-113.2	179.7	41	619.1	296.1	41	0
b	cm ³ /sec ²	-215	100.1	41	-388.7	111.3	41	0
a/LVM	cm ³ /sec ² /gXsec ²	-0.642	0.998	41	4.275	2.369	41	0
b/LVM	cm ³ /gXsec ²	-1.338	0.655	41	-2.687	1.105	41	0
a/b	sec-1	1.511	4.018	41	-1.545	0.456	41	0
EFref		0.304	0.063	41	0.415	0.083	41	0
P/(svXtl)		-0.025	0.039	41	0.124	0.052	41	0
EDV/EDVmax		1.116	0.055	41	1.294	0.103	41	0
P/(SV*T)/EFref		-0.113	0.239	41	0.299	0.166	41	0
EFref/EF		0.47	0.047	41	0.625	0.054	41	0
a/(svXLVM)	g/sec ²	-343.4	656	41	1784.3	1594.3	41	0
aXLVM	NXcm ²	-2.199	381.2	41	9.958	625.8	41	0
EF		63.7	12.01	41	66.6	12.65	41	0.0894

digoxin 投与による心不全改善

index	unit	before	SD	number	after	SD	number	p value
a	cm ³ /sec ²	-78.9	215.6	14	759.6	162.2	14	0
b	cm ³ /sec	-196.6	87	14	-461.5	172.3	14	0
a/LVM	cm ² /sec ² Xg	-0.611	1.251	14	4.554	2.487	14	0
b/LVM	cm ³ /sec	-1.31	0.601	14	-2.848	0.972	14	0
EFref		0.304	0.065	14	0.443	0.082	14	0.0002
P/(svXtl)		0.0164	0.137	14	0.137	0.133	14	0
EDVmax/EDV		1.311	0.1	14	1.311	0.108	14	0.0001
P/(SV*T)/EFref		-0.089	0.199	14	0.309	0.177	14	0
EFref/EF		0.495	0.049	14	0.632	0.133	14	0
a/(svXLVM)	g/sec ²	-228.9	649.9	14	1866.7	1261.1	14	0
aXLVM	NXcm ²	-1.029	408.5	14	1.353	112.8	14	0.0001
a/b	sec-1	0.969	1.71	14	-1.545	0.347	14	0.0001
EF		61.2	11.25	14	70.2	11.62	14	0.0537

<臨床的応用>

次に今回の方法でごく早期に心不全と診断した症例に薬物投与を行い、治療前後に検査を行い指標の変化を観察して各々の心機能諸指標の臨床応用と有効性を検討した。

これらの症例に対して用いた薬物はpimobendanとdigitalisである。

pimobendanは高齢者と小柄な患者には1.25mg/dayを投与し、男性と女性でも体格の大きな人には2.5mg/dayを投与した。

またdigitalisはgigoxinを用いているが、ハーフジゴキシンから投与し効果が十分でない場合はジゴキシンに変更した。それ以上の増量は行っていない。

両群共に薬物投与前と投与後1～3ヶ月で再検査を行い効果を比較検討した。

Pimobendane,digitalis共に極めて明瞭な有意差を示して心機能を改善した。

これらの薬剤は進行した心不全では効果が十分期待出来ないため、治療に使用されることは稀である。しかし本研究のごとく早期発見された心不全治療においては十分に効果を認める事が出来た。

以上より心臓容積加速度とそれから導かれる多くの新指標はごく早期に心不全を診断し、かつ早期に少量の薬物投与により改善させる事を証明した。

心不全早期発見と早期治療に対して極めて有効な手段として報告したい。

例えば慢性疲労症候群のような原因不明の疲労を訴える患者群には早期の心不全患者も隠されているのではないかと考えられるが、このような症例においても今後ぜひ検査を行い確かめたい。

今回多くの心機能指標を得る事が出来たが、それらは①心臓の力学的機能に係るものと②心筋のrigidity に関与する指標の2群に分類される。

未だこの研究は端緒に付いたばかりであり、多くの研究者が更に広く深く研究・考察を重ねることを祈る。

<結語>

本研究において心臓収縮期動態を2次関数化して容積加速度の新たな概念を導き、さらに多くの新たな心機能諸指標を導出した。

これらを応用して若年者群と高齢者群の比較検討を行い両者間に有意な差を見出した。またこれらの指標により極めて早期に軽度な心不全を診断する事が可能になり早期の治療を行い、治療前後で新たな心機能が改善する事実を確認しえた。

<参考文献>

Mモード法心エコー図による駆出期左室容積曲線の二次関数による解析と新パラメータに及ぼすB-methldigoxin、nifedipine、運動負荷ならびにpropranololの作用：鈴木紘一 日本医科大学薬理学教室（日医大誌 第6号（1988）

<付言>

本稿は論文ではなくいわばLehnbuchとして記した。本稿に於いて述べられた内容・知見は全くneuesであり、方法等を詳細に述べる必要があると考えたからである。今後多くの研究者が活用してお役に立てば幸甚である。