

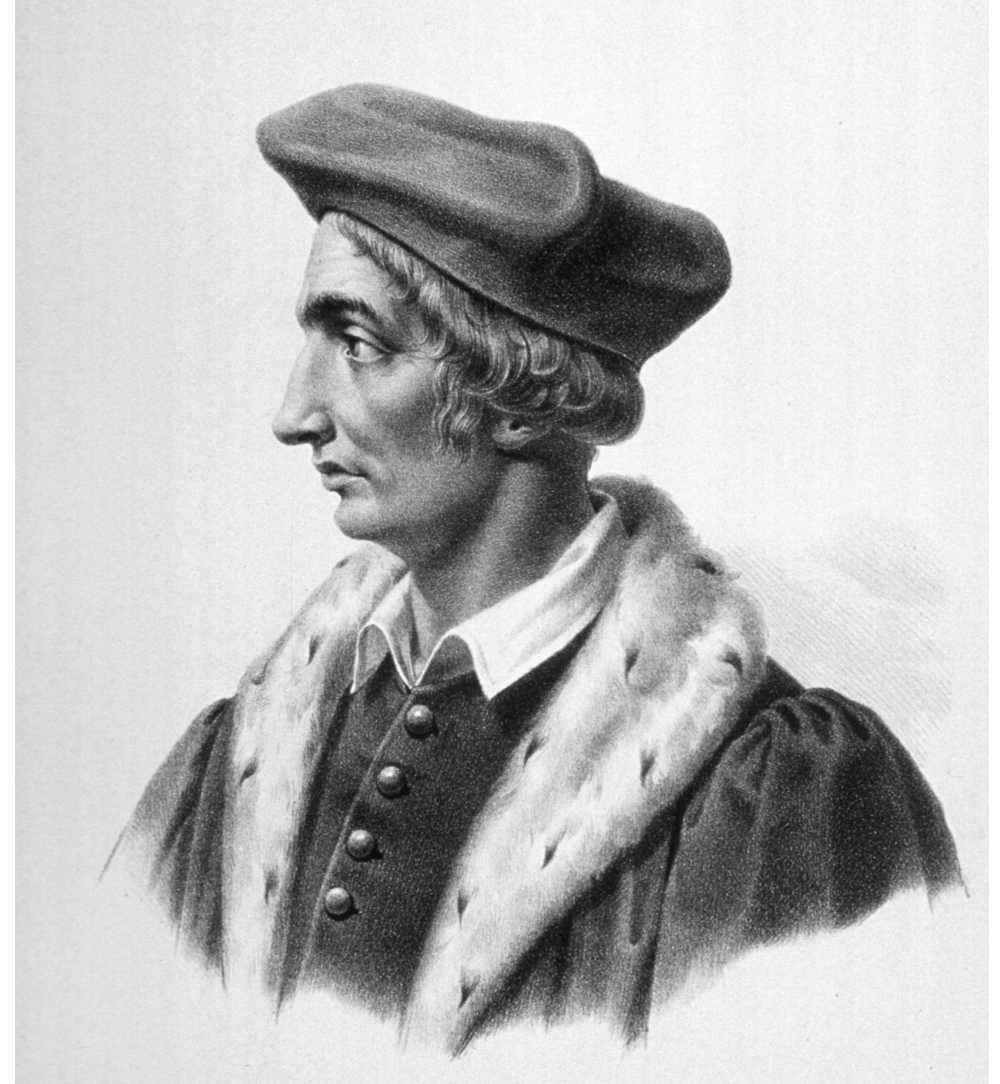
循環の解剖・生理と 循環器作動薬

Dpt. Anaesthesiology and Critical Care

Junji Shiotsuka, MD

なぜ生理学は必要か？

- 生理学Physiology
 - 生命現象を機能の側面から研究する生物学の一分野。 - wiki
- 病態生理学Pathophysiology
 - 人体の正常な機能が異常をきたしたり、調節機能が破綻した病気の身体機能の状態と破綻をきたす原因を解き明かす学問。 - wiki



- 生理学を理解するということは、目の前の患者の変化を認識し、それが生理学的な範囲（正常な範囲）での反応なのか、正常を逸脱した反応（病態生理学的）なのかを把握する。
- 更に生理学、病態生理学に基づいて、患者を少しでも良い定常状態へと導くことに役立つかもしれない

Introduction

- まずは基本的な話から
 - なぜ循環器は必要なのでしょう？
 - 循環器の仕事は、
 - 組織への酸素・栄養の供給
 - 不要物の回収
 - を速やかに行う。

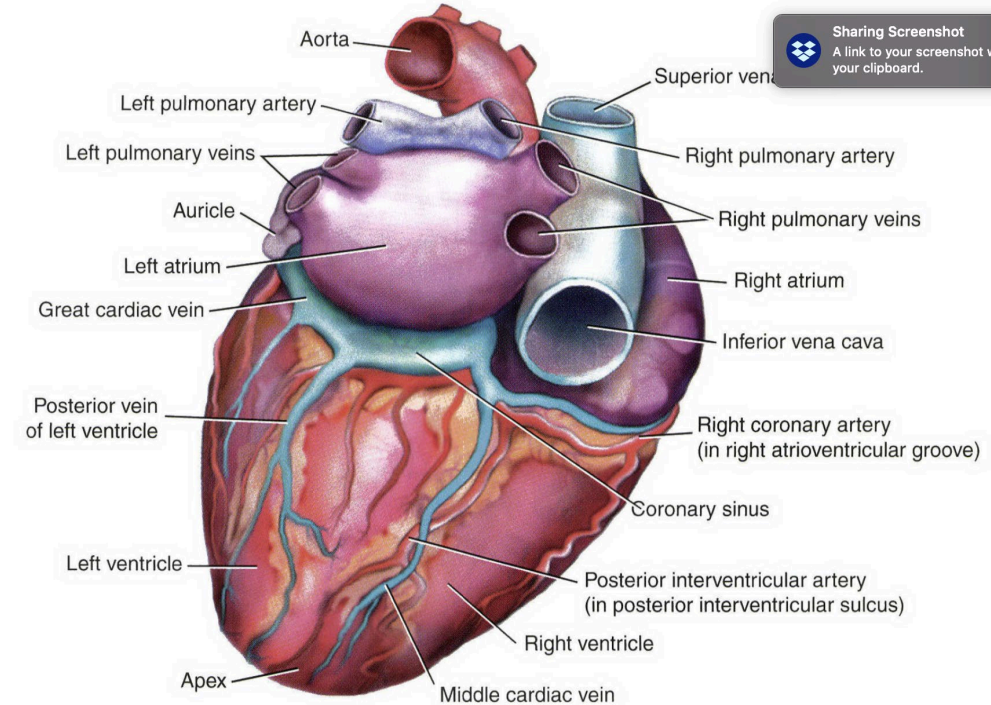
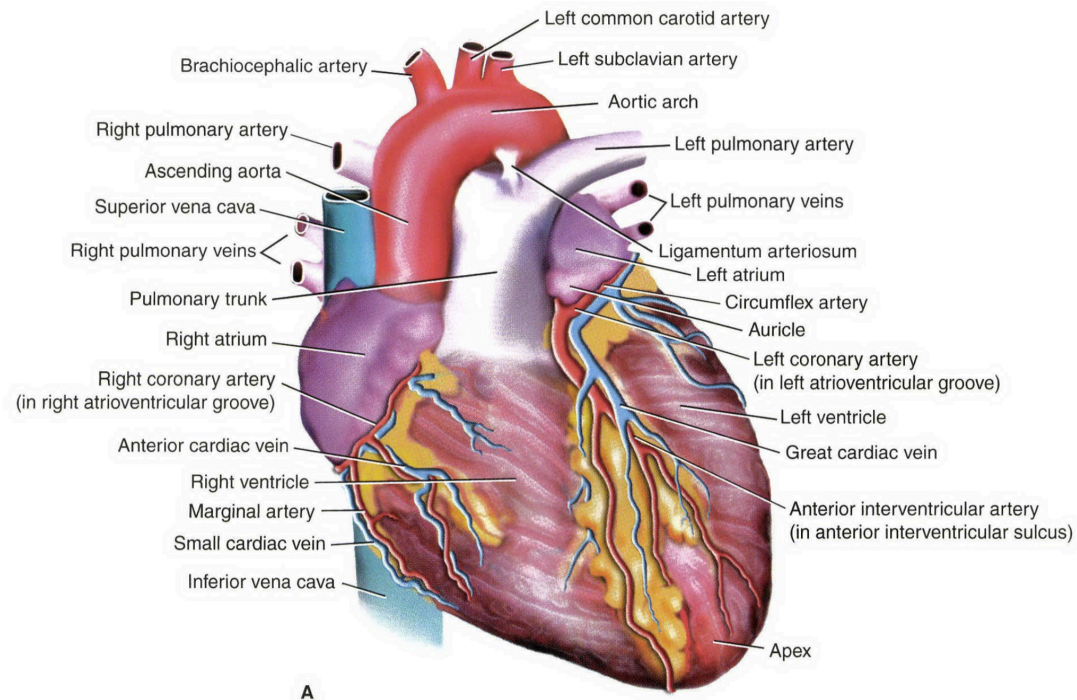
- もし循環器がなければどうするのでしょうか？
- 一つの方法は『拡散』です：肺、組織
- 濃度が高い方から低い方へ受動的な移動に任せます
- この方法の欠点は
 - 移動距離が伸びると劇的に速度が落ちます
(例えば1cmの移動に半日→心筋梗塞)

- 循環器系は、
 - 組織にすばやく必要物質を供給し、不要な物質を回収する
 - 組織の制御系として、ホルモンの運搬、分泌（**ANP**など）、分泌刺激を行う（レニン、一酸化窒素、エンドセリンなど）
 - 体温制御系として、体内奥深くの血液を皮膚表面に運び熱交換を行う
 - （おまけ）油圧系

解剖

- 心臓

- 重さ 250-350g
- 左室心筋厚：10mm
- 右室心筋厚：3mm



- 心膜

- 心膜と呼ばれる2重の袋に心臓は包まれている
- 外層は線維性の膜：強くて密な結合組織繊維

1. 心臓の保護

2. 心臓を他の臓器（横隔膜、大血管などに固定する）

3. 心臓が過剰に充満するのを防ぐ

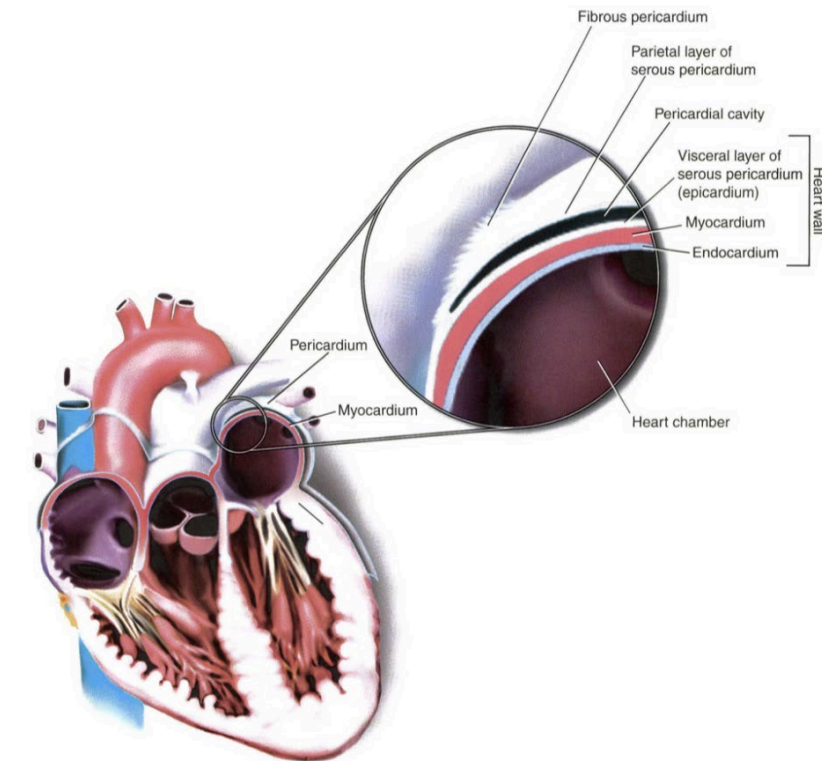
- 内層は漿膜：柔軟で滑りが良く出来ている

- 壁側層

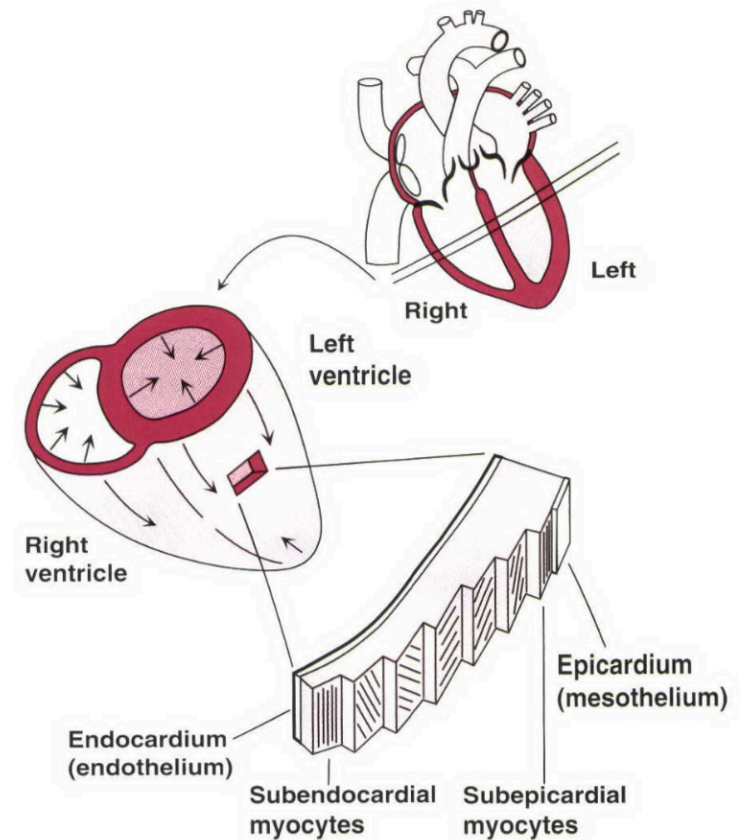
- 臓側層

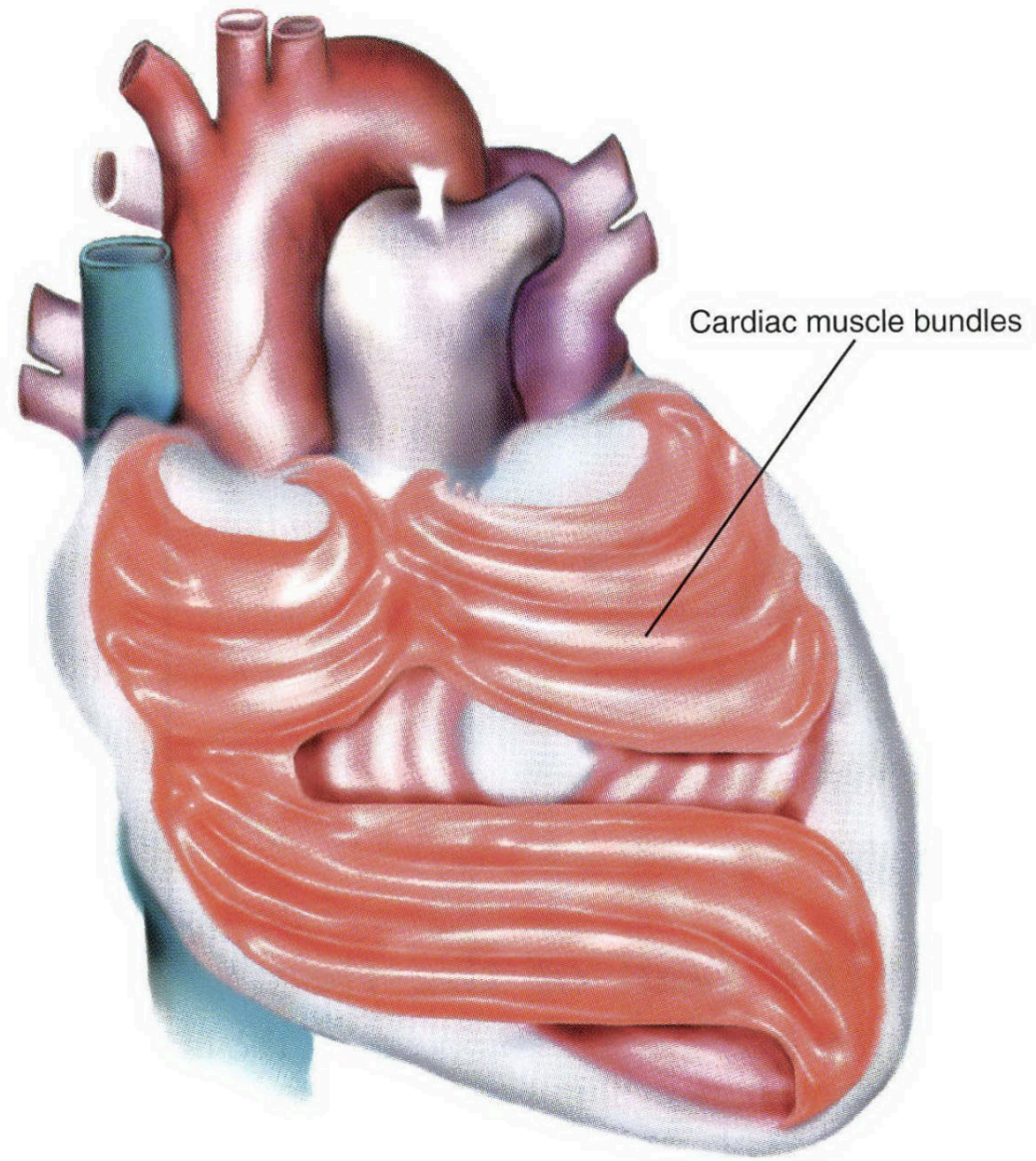
- 心嚢液はこの2層の間に存在する

- 心臓は低い摩擦環境



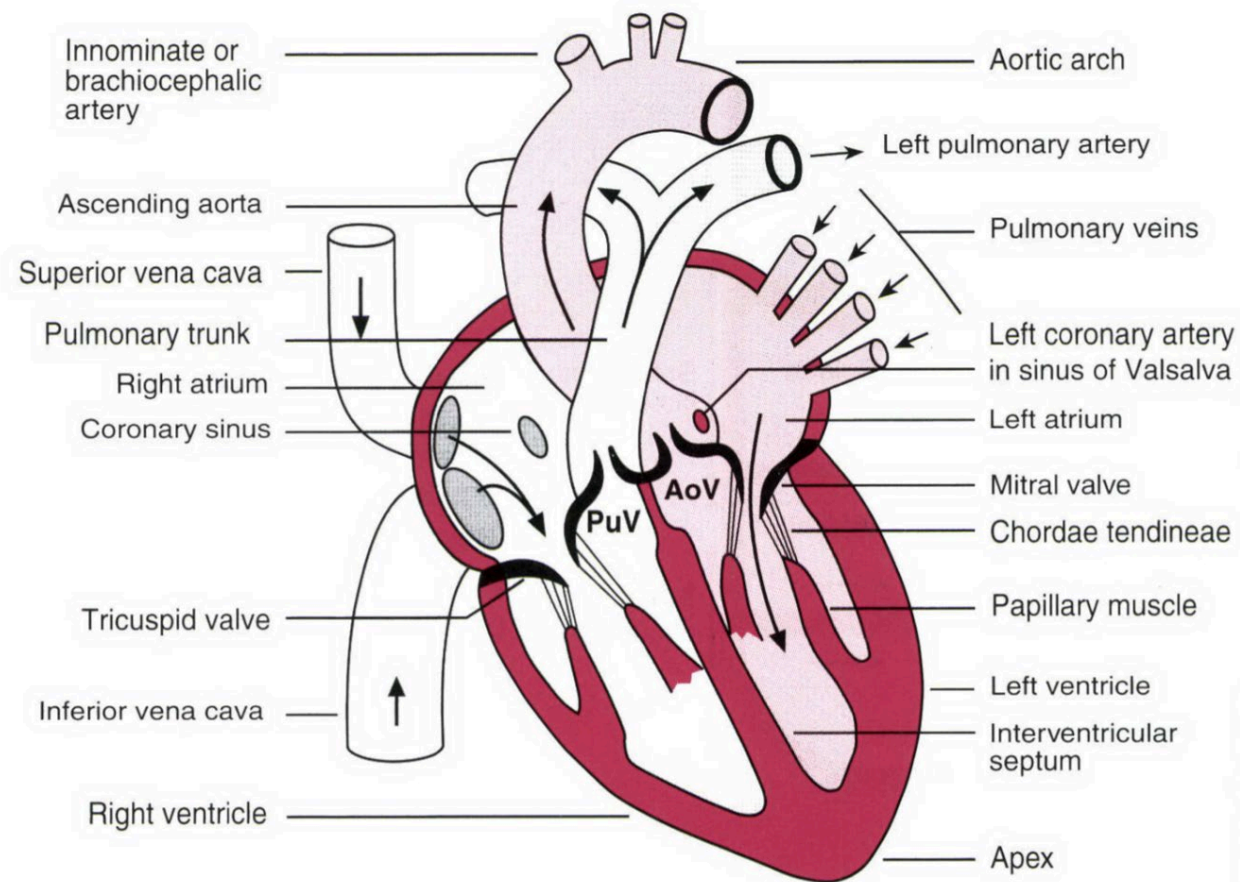
- 心臓
 - 短軸方向の収縮(SVの約40%)、長軸方向の収縮 (SVの約60%収縮) で血液を送り出す
 - 最も内側の筋肉は心基部～心尖部へ
 - 中間層の筋肉は円周方向
 - 最外層の筋肉は心基部～心尖部へ
 - 長軸方向の筋肉は斜走するためTwistingする。



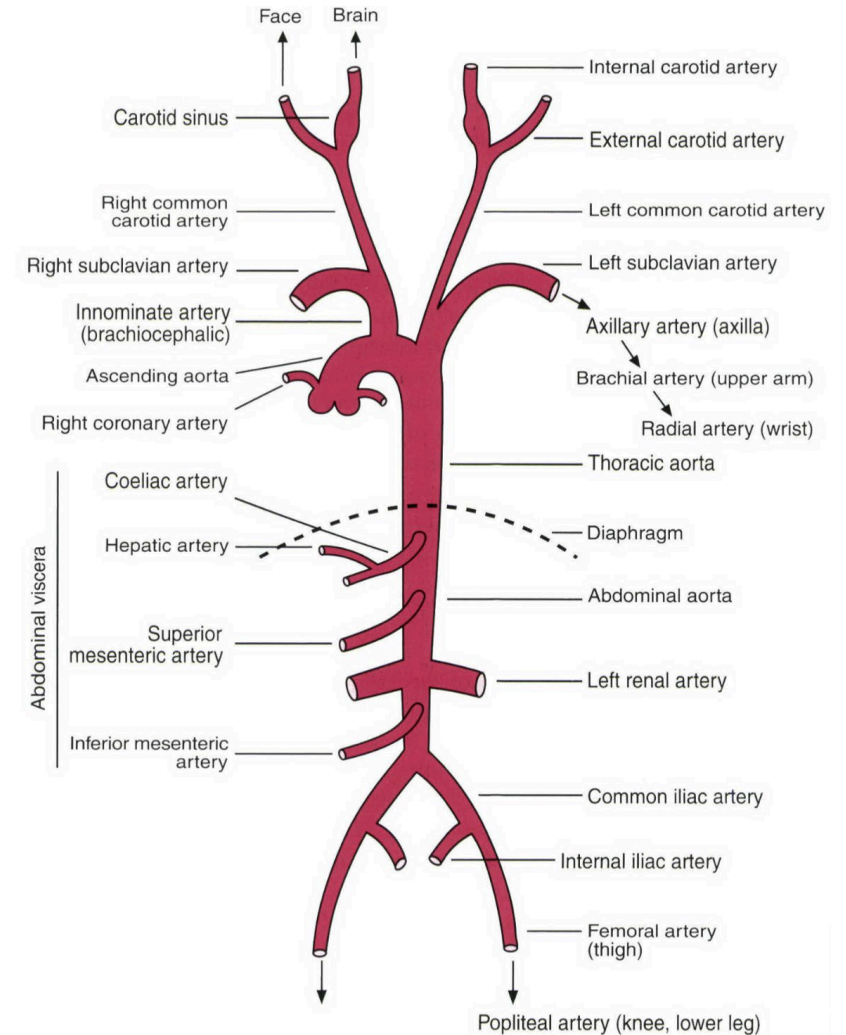


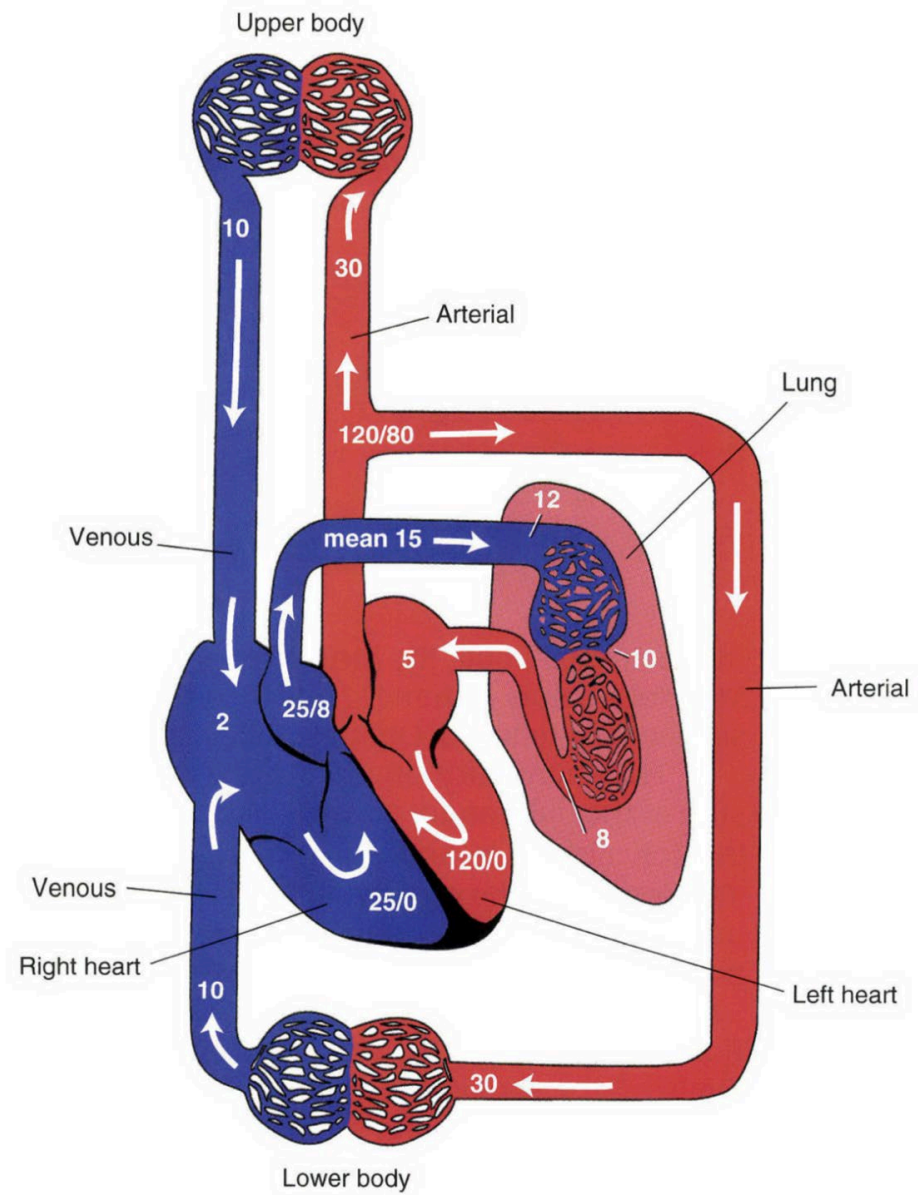
生理

- 循環系
 - 体循環系
 - 肺循環系

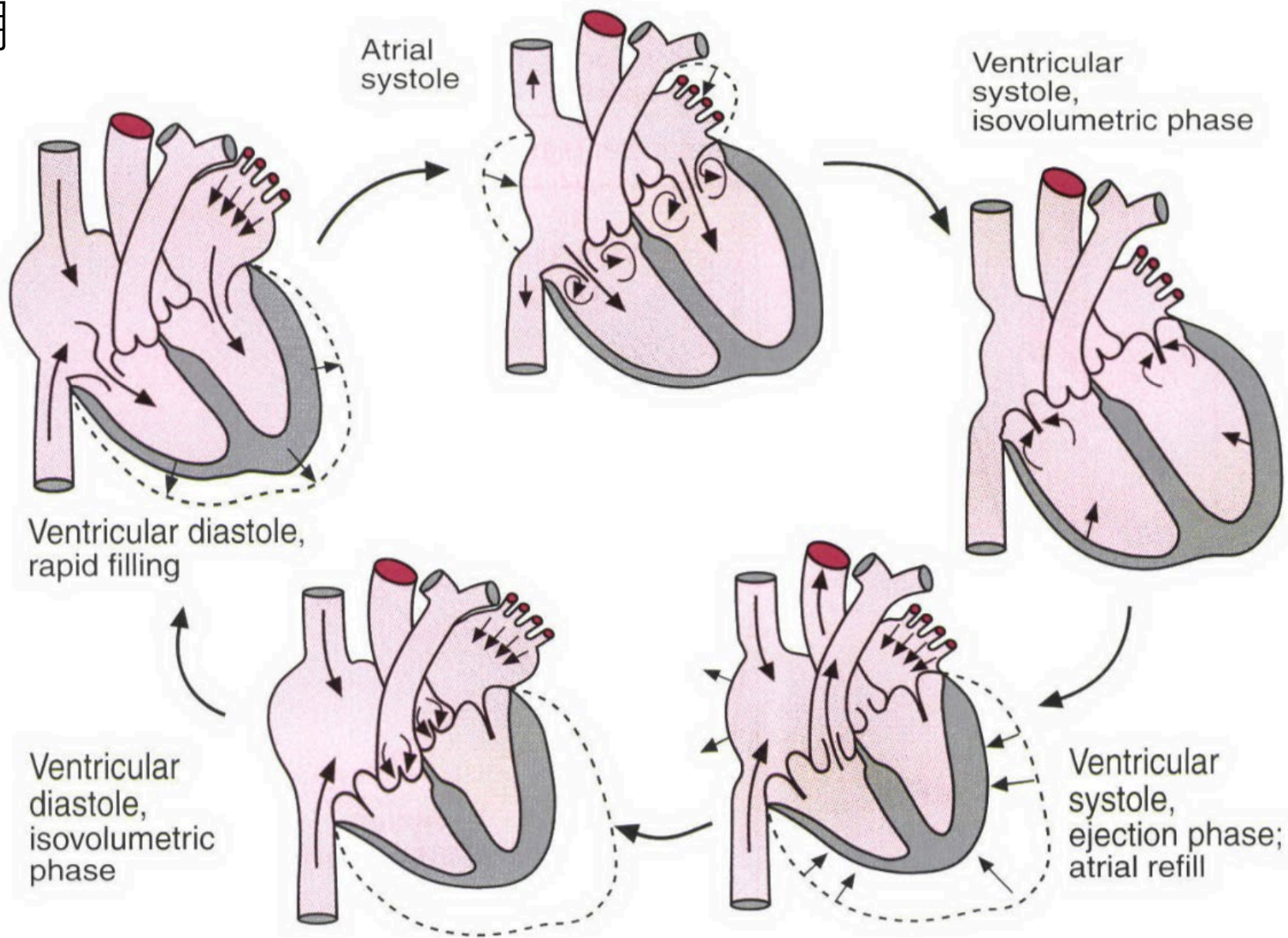


- 肺循環系
 - 低圧系
 - 毛細血管系までは循環器による運搬
 - 毛細血管系では肺胞との間で拡散を行う
- 体循環系
 - 肺以外（厳密には肺毛細血管以外）への運搬
 - 組織への運搬は拡散



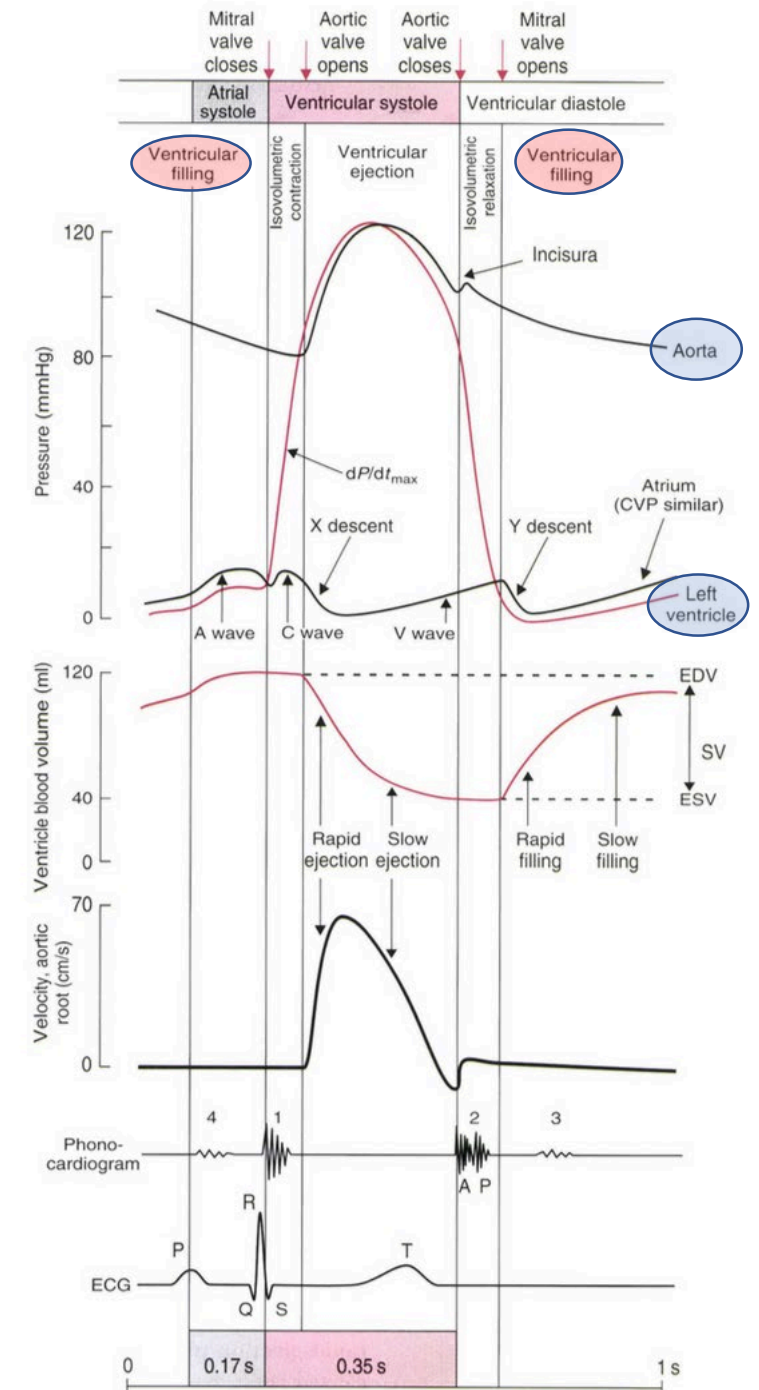


- 心周期

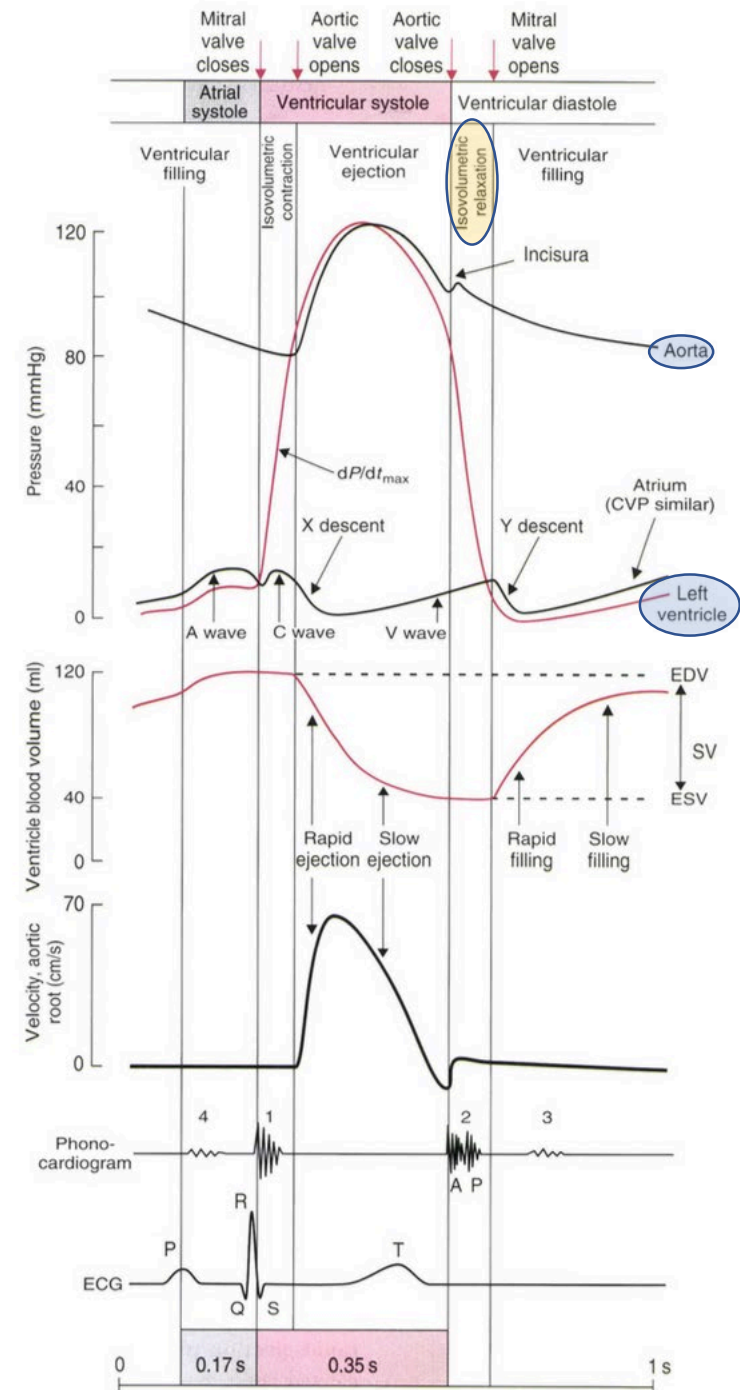


- 心周期

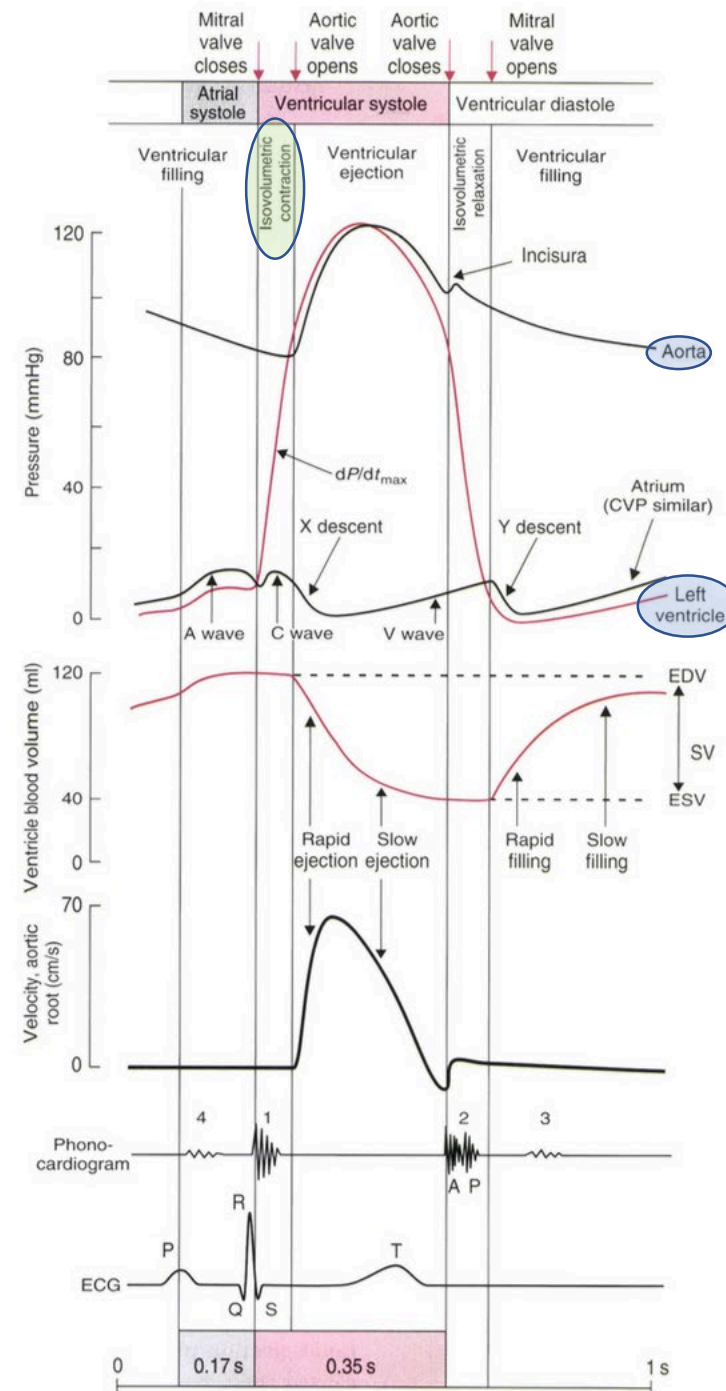
- 急速充満期: 0.5sec（安静臥床時）
 - 心筋の急速な拡張により血液を心室に吸い込む
- 心房収縮：10-30%の心拍出を賄う。年齢とともに増加し、80台では45%程度とも。運動時にも重要。
- 拡張末期：立位で120ml、臥位で150ml



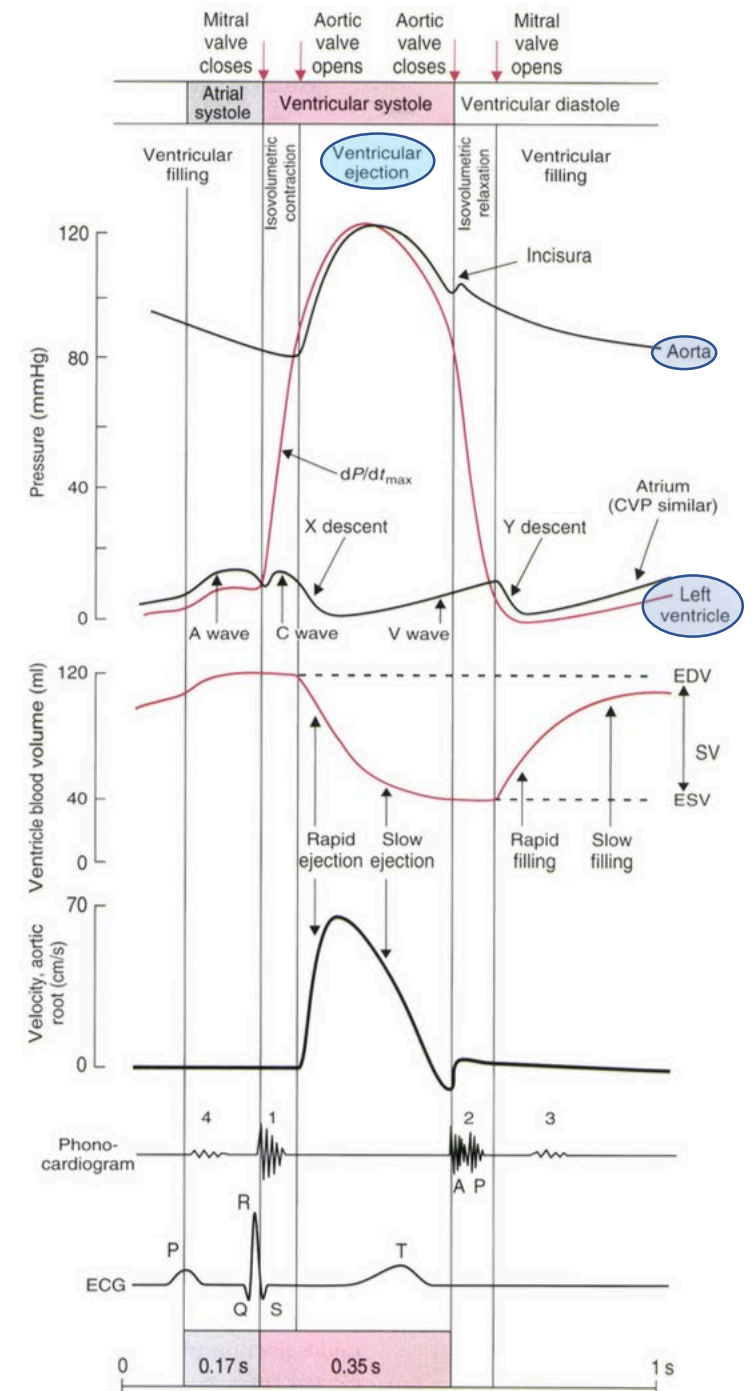
- 心周期
- 等容収縮期: 0.08sec
 - 等容拡張期：急速に左室圧が下がり、左房圧を下回ると急速充満が始まる



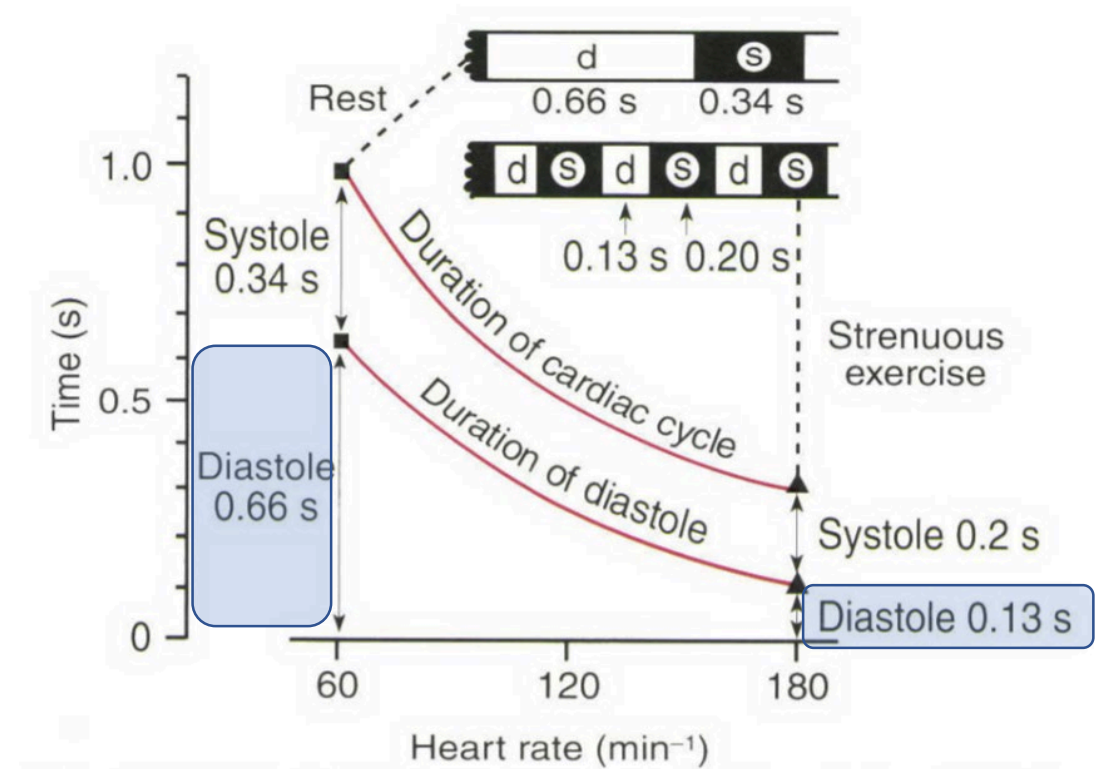
- 心周期
- 等容収縮期: 0.05sec
 - この時期の $dp/dt_{\max}$ が心筋収縮力の指標として用いられる



- 心周期
- 収縮期: 0.3sec
 - 急速駆出期：全拍出量の3/4が最初の1/2の時間で駆出される。これだけの血液を全身に送り出すことはできないので血管の拡張によって賄われる。
 - 収縮期に送り出される血液は70-80ml、残りの50ml前後は収縮末期容積となる。



- 心拍数が変わると、、、
- 心拍は**180-200bpm**程度まで上昇することができる
- 心周期の各相は等しく時間が変わるわけではない
 - 心拍数が上昇すると
 - 拡張時間が著しく短くなる
 - 心房の能動収縮への依存度が大きくなる
- 有効な拍出には**拡張時間の確保**が必要



- 心拍出量(Cardiac Output: CO)
 - 1回拍出量(Stroke volume: SV) x 心拍数(Heart Rate: HR)
 - 正常値: SV 70-80ml
CO 4-5L/min

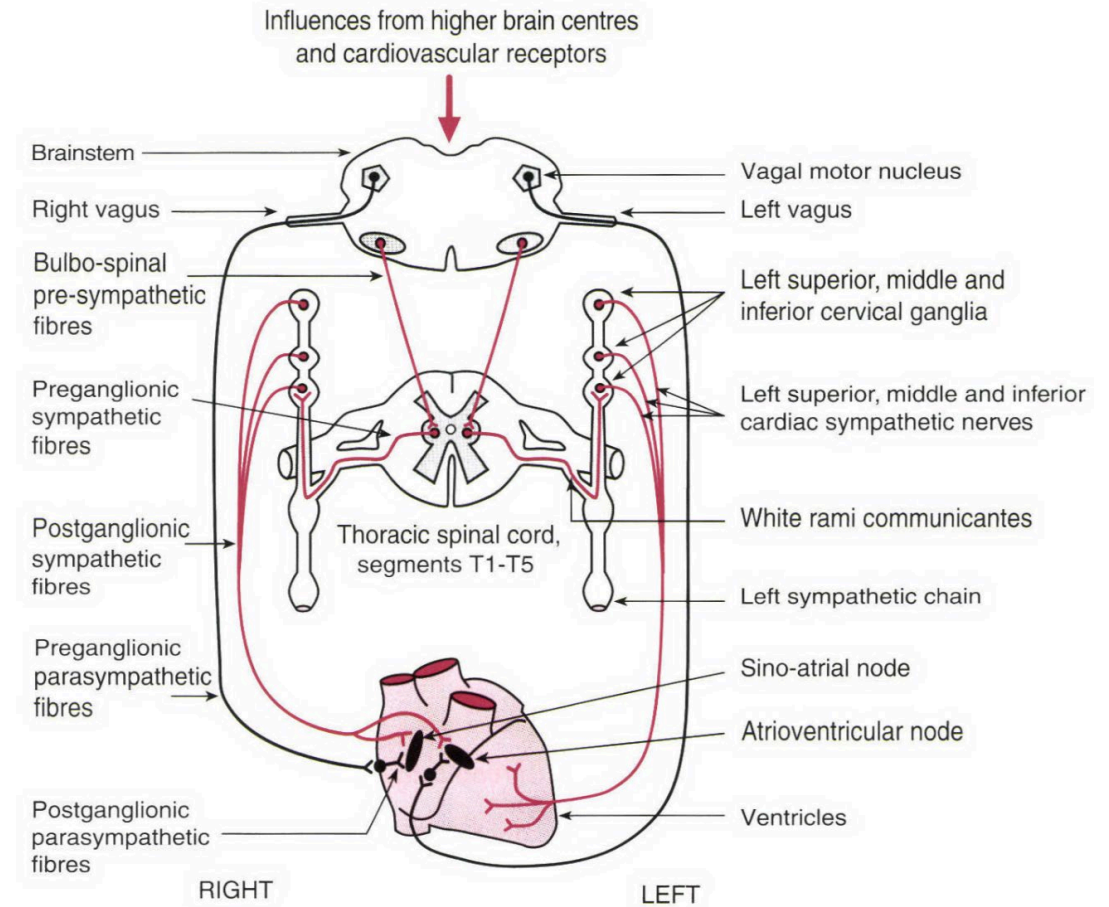
- 心拍出量(Cardiac Output: CO)
 - 4-7l/min
 - 代謝量により調節される。睡眠時は~10%程度減少、精神的興奮時は20-30%、妊娠で40%、激しい運動時には4-6倍にまで増量する
 - 心係数：体表面積で割った値:3l/min/m²程度。
 - この調節は心拍数と1回拍出量で賄われる

- おまけ
 - 一生の間に約200万回の心拍出量と30億回の心拍数
 - トガリネズミの心拍数600/min
 - 🐘の心拍数25/min



循環器作動薬

- 心拍数の制御
 - 延髄のPresympathetic nerve
 - T1-5の脊髄から分枝した交感神経節前線維→交感神経幹
 - 延髄のvagal motor nucleusから発した副交感神経繊維



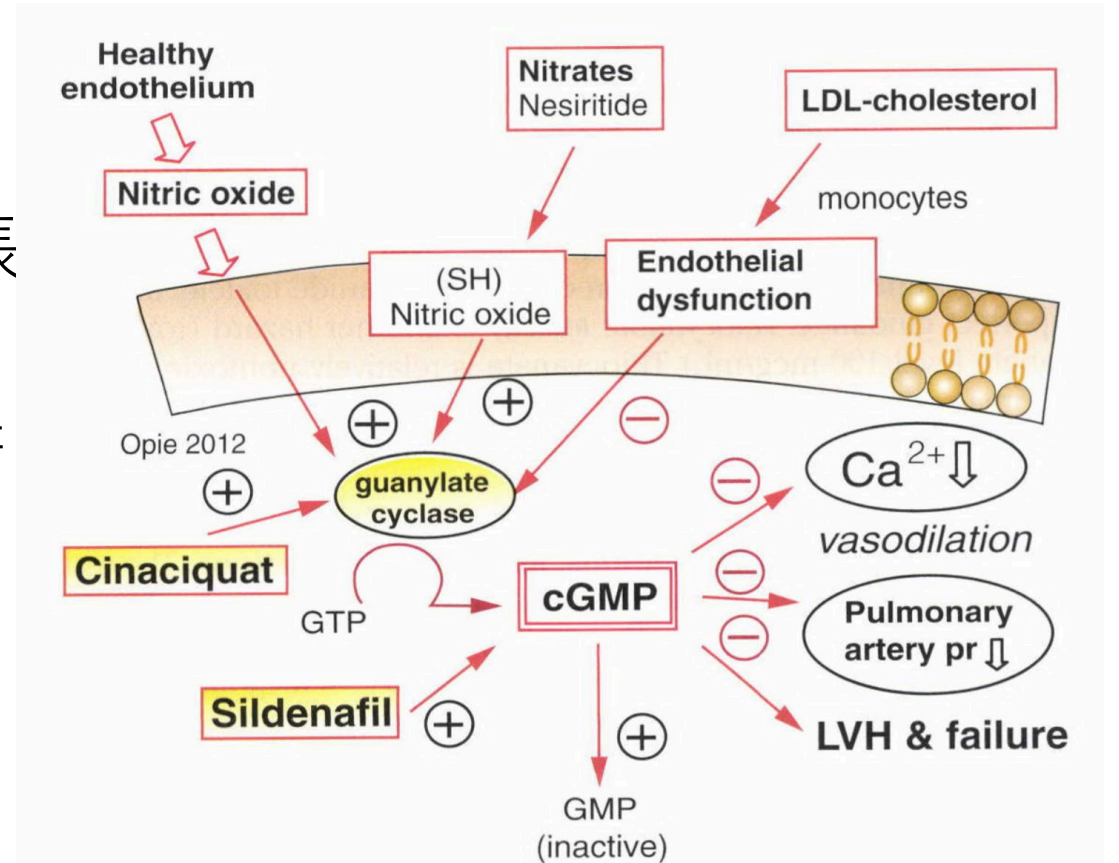
Alpha Receptors		Beta Receptors	
1. Vasoconstriction of - Coronary arteries - Veins 2. ↓motility of GIT smooth muscle cells			
α1 (postsynaptic)	α2 (presynaptic)	β1 (postsynaptic)	β2 (postsynaptic)
Gq protein coupled Activates Phospholipase C PIP2 → IP3 + DAG	Gi protein coupled Inhibits Adenyl Cyclase ATP → X → cAMP	Gs protein coupled Activates Adenyl Cyclase ATP → cAMP	
1. Vasoconstriction of blood vessels of - Skin - GIT - Kidney - Brain 2. Contraction of smooth muscles of - Ureter - Vas deferens - Urethral sphincter - Uterus - Ciliary body (mydriasis) 3. Glucose metabolism - Gluconeogenesis - Glucolysis	1. Glucose metabolism - Inhibits insulin release - Stimulates glucagon release 2. Contraction of anal sphincter 3. Inhibits release of Norepinephrine	1. The heart ↑heart rate (+ chronotropic) ↑impulse conduction (+dromotropic) ↑contraction (+ inotropic) ↑ejection fraction 2. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 3. ↑hunger ↑ghrelin release by stomach	1. Smooth muscle relaxation of - Bronchus - Bronchioles - Detrusor muscle - Uterine muscle 2. Contraction of urethral sphincter 3. ↑renin release by Juxtaglomerular cells 4. Glucose metabolism - Inhibits insulin release - Stimulate - Gluconeogenesis - Glucolysis 5. Lipolysis 6. Thickened salivary secretion

- よく使う循環器作動薬
 - 血管拡張薬
 - カルシウム拮抗薬
 - 平滑筋のL型チャネルに結合して作動する
 - Dihydropyridines (DHPs)とnon-DHPsに分けられる
 - DHPsは血管選択性が高く
 - Non-DHPsはnodal inhibition（洞房結節・房室結節の抑制）作用が強い

Table 3-1

Binding Sites for CCBs, Tissue Specificity, Clinical Uses, and Safety Concerns				
Site	Tissue Specificity	Clinical Uses	Contraindications	Safety Concerns
DHP Binding				
Prototype: nifedipine Site 1	Vessels > myocardium > nodes Vascular selectivity 10× N, A 100× Nic, I, F 1000× Nis	Effort angina (N, A) Hypertension (N,* A, Nic, I, F, Nis) Vasospastic angina (N, A) Raynaud phenomenon	Unstable angina, early phase AMI, systolic heart failure (possible exception: amlodipine)	Nifedipine capsules: excess BP fall especially in older adults; adrenergic activation in ACS Longer acting forms: safe in hypertension, no studies on ACS
Non-DHP Binding				
"Heart rate lowering" Site 1B, D Site 1C, V	SA and AV nodes > myocardium = vessels	Angina: effort (V, D), unstable (V), vasospastic (V, D) Hypertension (D,*V) Arrhythmias, supraventricular (D,† V) Verapamil: postinfarct patients (no US license)	Systolic heart failure; sinus bradycardia or SSS; AV nodal block; WPW syn- drome; acute myocardial infarction (early phase)	Systolic heart failure, especially diltiazem. Safety record of verapamil may equal that of β-blockade in older adult patients with hypertension
FDA-approved drugs for listed indications in parentheses.				
A, Amlodipine; ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; AV, atrioventricular; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; D, diltiazem; DHP, dihydropyridine; F, felodipine; FDA, Food and Drug Administration; I, isradipine; N, nifedipine; Nic, nicardipine; Nis, nisoldipine; SA, sinoatrial; SSS, sick sinus syndrome; V, verapamil; WPW, Wolff-Parkinson-White syndrome.				
*Long-acting forms only.				
†Intravenous forms only.				

- ニトロプルシド塩酸塩
- NOの供給により血管拡張
- 長時間、高容量、腎・肝機能低下では**cyanide**中毒
(細胞の有酸素代謝を抑制→乳酸貯留)



- **Beta遮断薬**
 - 選択的**Beta1**受容体遮断薬
 - **Beta1**受容体は主に心筋に分布
 - 心拍数を増加、心筋収縮力を増大
 - 気管支攣縮を起こしにくい
 - 非選択的**Beta**受容体遮断薬
 - **Beta2**受容体は心筋・気管支・血管平滑筋に分布
 - 気管支拡張作用・血管拡張作用を有する
 - 非選択的遮断薬は喘息、末梢血管疾患の患者では禁忌

β -BLOCKING EFFECTS

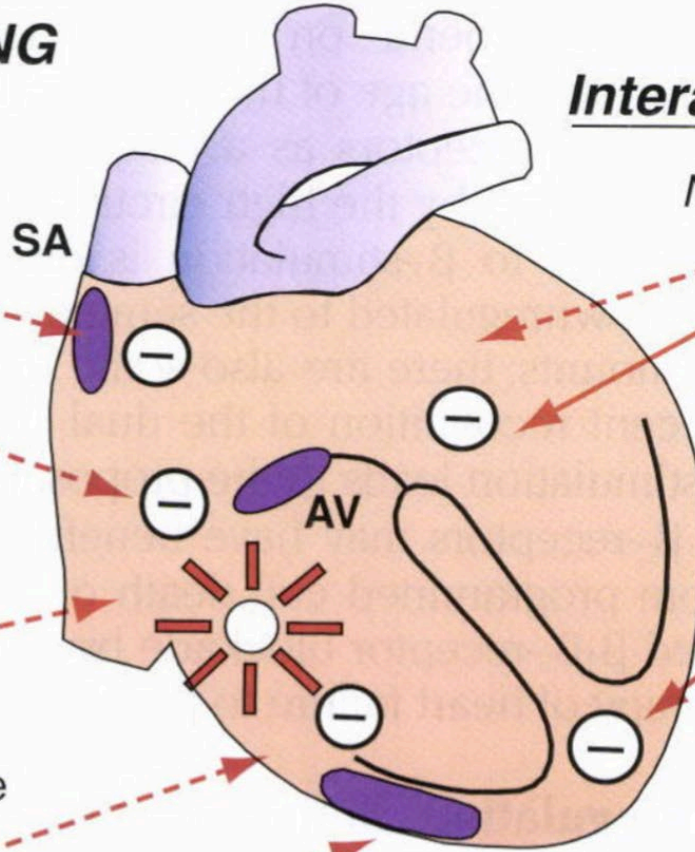
1. Negative chronotropic

2. Negative dromotropic

3. Anti-arrhythmic

4. Negative inotropic

5. Anti-ischemic



Interacting drugs

Nodal depression by

- Verapamil
- Diltiazem
- Digoxin
- Amiodarone

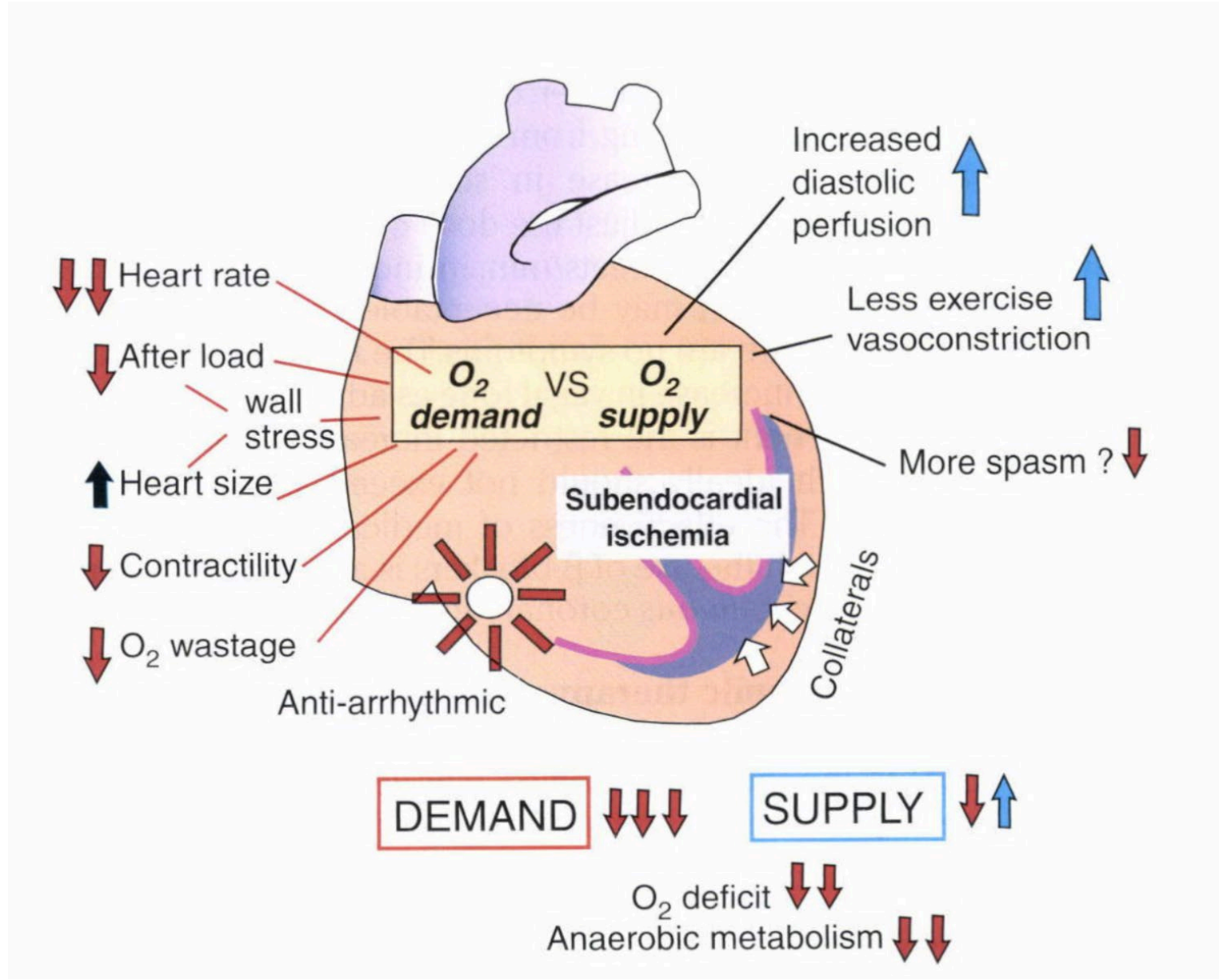
Other negative inotropes

CCBs
Anti-arrhythmics
Anesthetics

Opie 2012

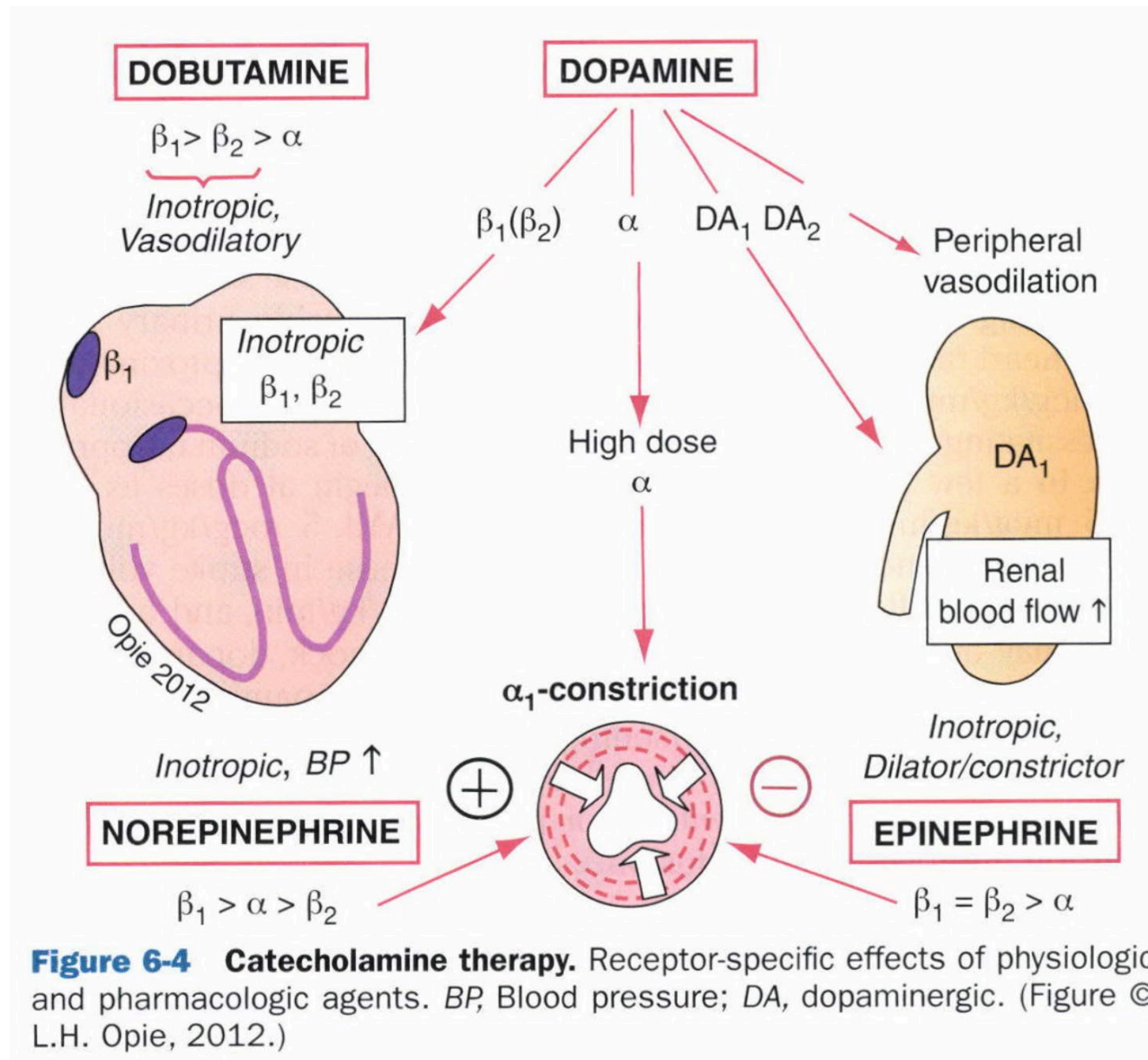
Figure 1-3 Cardiac effects of β -adrenergic blocking drugs at the levels of the sinoatrial (SA) node, atrioventricular (AV) node, conduction system, and myocardium. Major pharmacodynamic drug interactions are shown on the right. (Figure © L. H. Opie, 2012.)

- 血管収縮薬
 - ノルアドレナリン
 - Alpha受容体作用+Beta1受容体作用
 - フェニレフリン
 - Alpha受容体作用
 - バソプレッシン
 - Vasopressin あるいは抗利尿ホルモン(ADH)とも言われる
 - 浸透圧調節と血管収縮作用



- 心筋収縮力増強作用
 - ドブタミン
 - Beta1>Beta2>Alpha
 - 心拍出量増大、心拍数増加、血管拡張作用、血管収縮作用（少し）、肺血管拡張作用？
 - ドパミン
 - ノルアドレナリン前駆体として心臓神経終末からノルアドレナリンの放出をする
 - ただし、ドパミン受容体作用で上記は打ち消され、血管拡張作用もある
 - Beta受容体作用もある
 - 近年予後の悪化との関連が多く報告されている

- アドレナリン（エピネフリン）
 - **Beta-1**受容体作用、**Beta-2**受容体作用、**Alpha**受容体作用
 - 少量では血管拡張作用(<0.01mcg/kg/min)
 - 0.2mcg/kg/min以上では血管収縮
- イソプロテレノール
 - 概ね純粋な**Beta1**受容体作用(**Beta-1**>**Beta-2**)
 - 理論的には心拍出量減少＋心拍数減少の状態



- ミルリノン

- **Phosphodiesterase-3**阻害薬→心臓と末梢血管の**cAMP**の分解を抑制し、心筋収縮力を増強、心拍数増加、血管拡張を起こす。
- 体血圧は下がる
- 長期の投与では催不整脈作用（心室性）、死亡率増加と関連する。
- **OPTIME-CHF trial**では慢性心不全の急性増悪に対して投与した場合に、プラセボと比較して心房細動や低血圧をより多く起こしたが、死亡率減少の効果はなかった

• 各種血管収縮薬・強心薬の比較

Sympathomimetic Inotropes for Acute Cardiac Failure Therapy

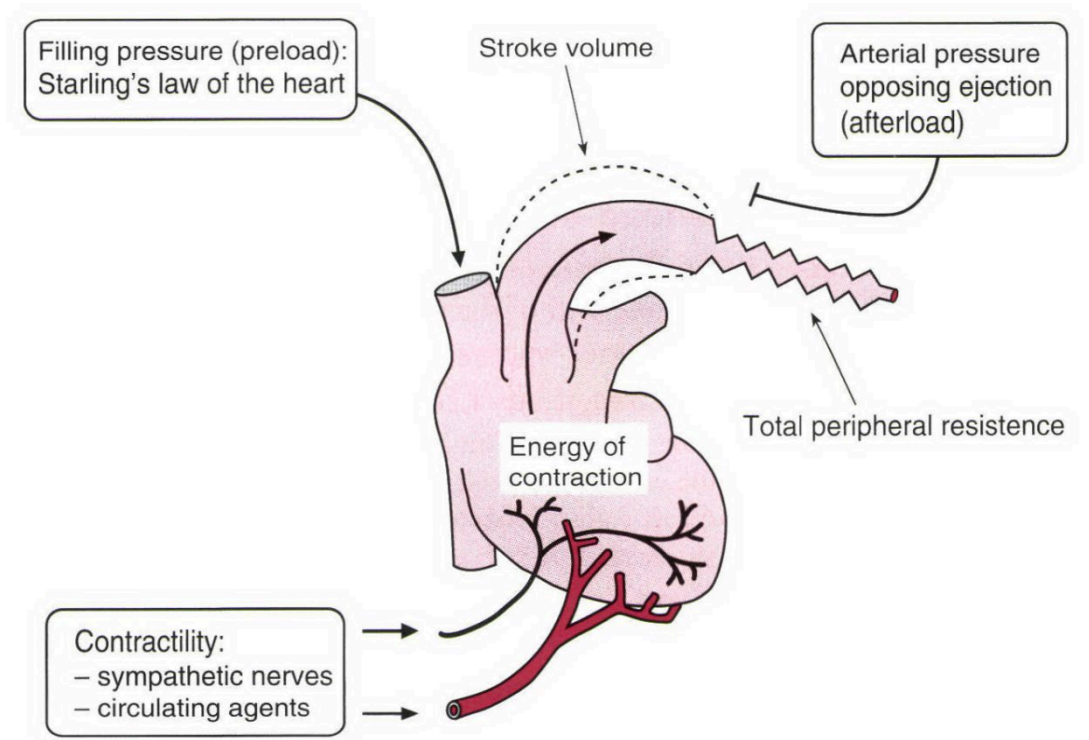
Drugs and Mediating Receptors	Dobutamine $\beta_1 > \beta_2 > \alpha$	Dopamine (Dopaminergic > β ; High Dose α)	Norepinephrine $\beta_1 > \alpha > \beta_2$	Epinephrine $\beta_1 = \beta_2 > \alpha$	Isoproterenol $\beta_1 > \beta_2$	Milrinone PDE inhibitor	Phenylephrine α -agonist
Dose infusion mcg/kg/min	2-15	2-5 renal effect 5-10 inotropic 10-20 SVR $\uparrow$	0.01-0.03 max. 0.1	0.01-0.03 max. 0.1-0.3	0.01-0.1	Bolus 50-75 (10 min) Drip 0.375-0.75	0.2-0.3
Elim $t_{1/2}$ minutes	2.4	2.0	3.0	2.0	2.0	150	20
Inotropic effect	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	0
Arteriolar vasodilation	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	0	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\downarrow$
Vasoconstriction	HD $\uparrow$	HD $\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	HD $\uparrow$	0	0	$\uparrow\uparrow\uparrow$
Chronotropic effect	$\uparrow$	0, $\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	0	0
Blood pressure effect	$\uparrow$	HD $\uparrow$	$\uparrow$	0, $\uparrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$
Diuretic effect (direct)	0	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	0	0	0	$\downarrow$
Arrhythmia risk	$\uparrow\uparrow$	HD $\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	0

Elim $t_{1/2}$, Elimination half-life; HD, high dose; PDE, phosphodiesterase; SVR, systemic vascular resistance.
 $\uparrow$, increase; 0, no change; $\downarrow$, decrease.

- 心拍出量の決定因子
 - 前負荷
 - 後負荷
 - 心筋収縮力
 - 心拍数（リズム）

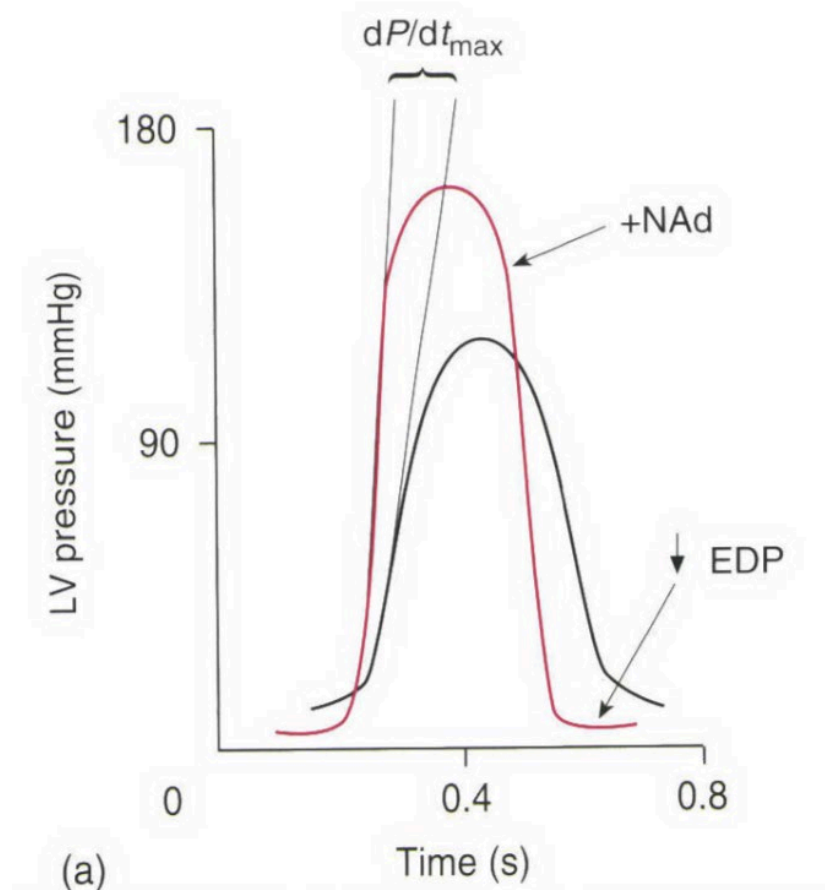
心筋収縮力・1回拍出量

- 1回拍出量(SV)の制御
- 収縮に必要なエネルギーの制御
- 拡張末期の心筋の伸展(スターリングの法則)
- 交感神経系刺激と血液中のアドレナリンによる刺激
- 血液駆出のために乗り越える大動脈圧

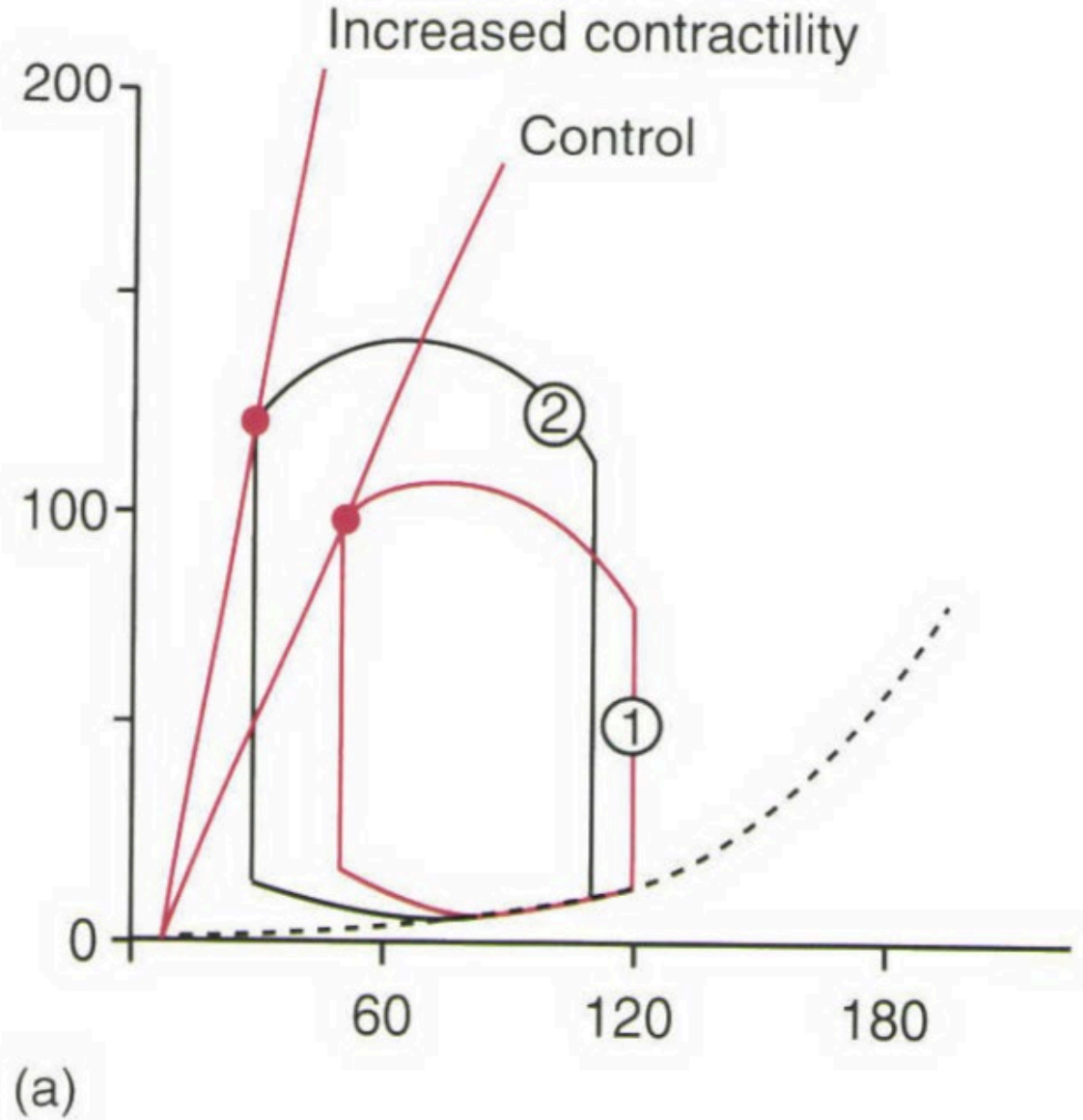


- どうする？
 - 薬物的対応
 - Dobutamine
 - Epinephrine
 - PDE-3阻害薬

- 交感神経刺激により収縮時間は短縮する (Figure 6.18a).
- これにより、過剰に拡張期充満時間が心拍数の増加により過剰に短縮するのを抑制している。
- 収縮速度の上昇により一回拍出量を短時間で駆出させるようにしている。

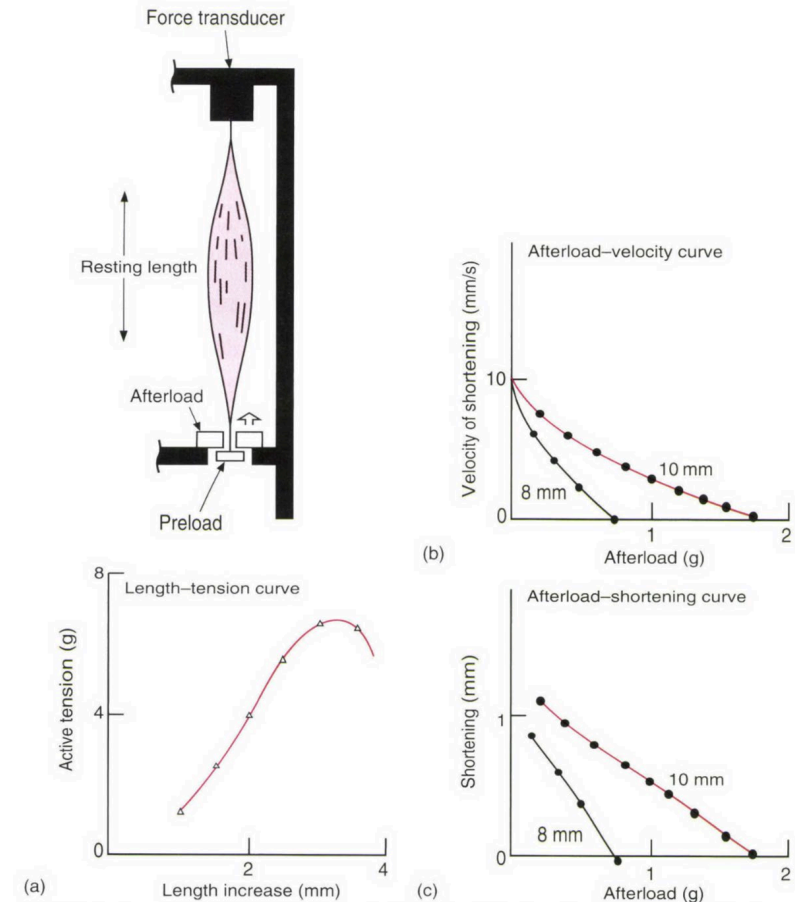


- 交感神経刺激により pressure-volume loop の上限値を上昇させる。すなわち、isovolumetric systolic pressure line. の傾きも変える。
- Peak pressure (loop height), stroke volume (loop width) and stroke work (loop area) のすべてが上昇した境界の中で増加する。



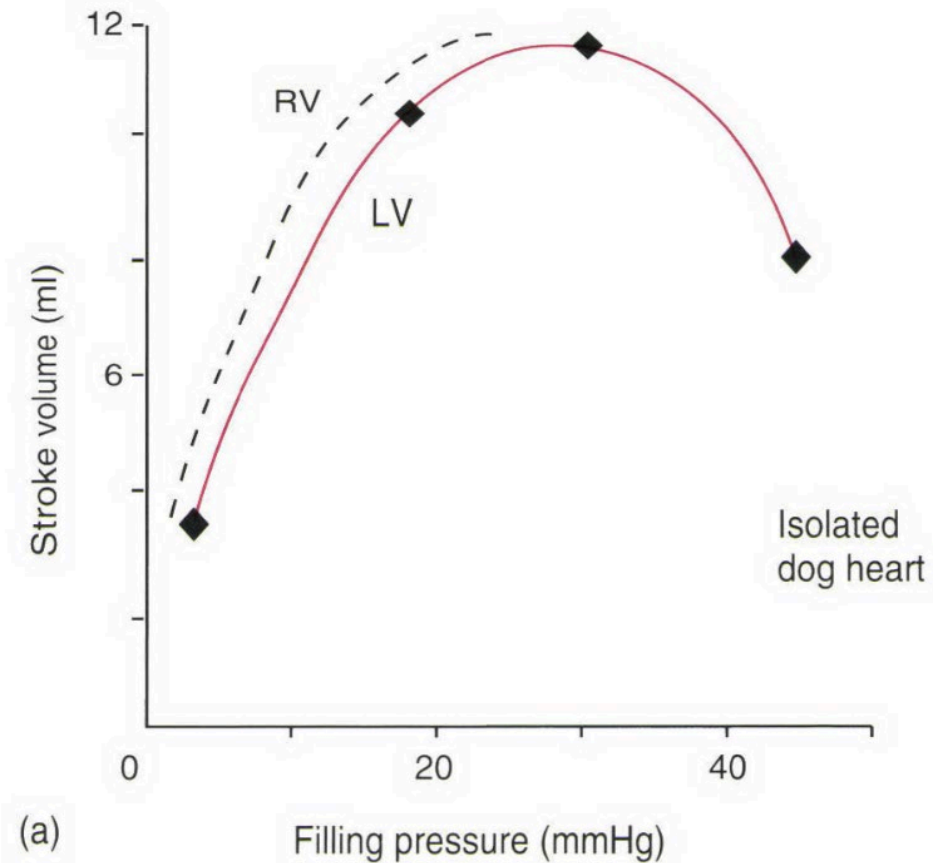
前負荷（心筋が収縮する直前の心臓にかかっている負荷）

- スターリングの法則
 - a) 初期長が長いほど張力が強くなるが限界がある
 - b) , (c) 初期長が長い方が収縮速度も収縮率も大きく、後負荷が大きくなるほどそれらが小さくなる。



- 臨床的には左室拡張末期容積を指すが、計測が容易では無いので左室拡張末期圧、更にはそれを近似した**肺動脈楔入圧**で代用する。（詳しくは肺動脈カテーテルの講義で）

- 前負荷が多ければ**stroke volume**が上昇し続けるわけではない
- 充満圧が上昇しすぎると房室弁のリークが起こる
- 心筋壁の曲率の減少により**wall stress**が減少する (Laplace's Law)



- 前負荷に影響を与える因子
 - 循環血液量
 - 減少：出血、脱水
 - 増加：輸液過剰、腎不全、塩分過剰摂取など
 - 体内血液分布
 - 体静脈トーン（交感神経緊張）
 - 静脈灌流量
 - 骨格筋ポンプ（運動）、胸腔内圧（呼吸）
 - 左室コンプライアンス
 - 心室壁特性（肥大、線維化、虚血）、
 - 心膜疾患（心タンポナーデ、収縮性心膜炎）、
 - 右室の影響

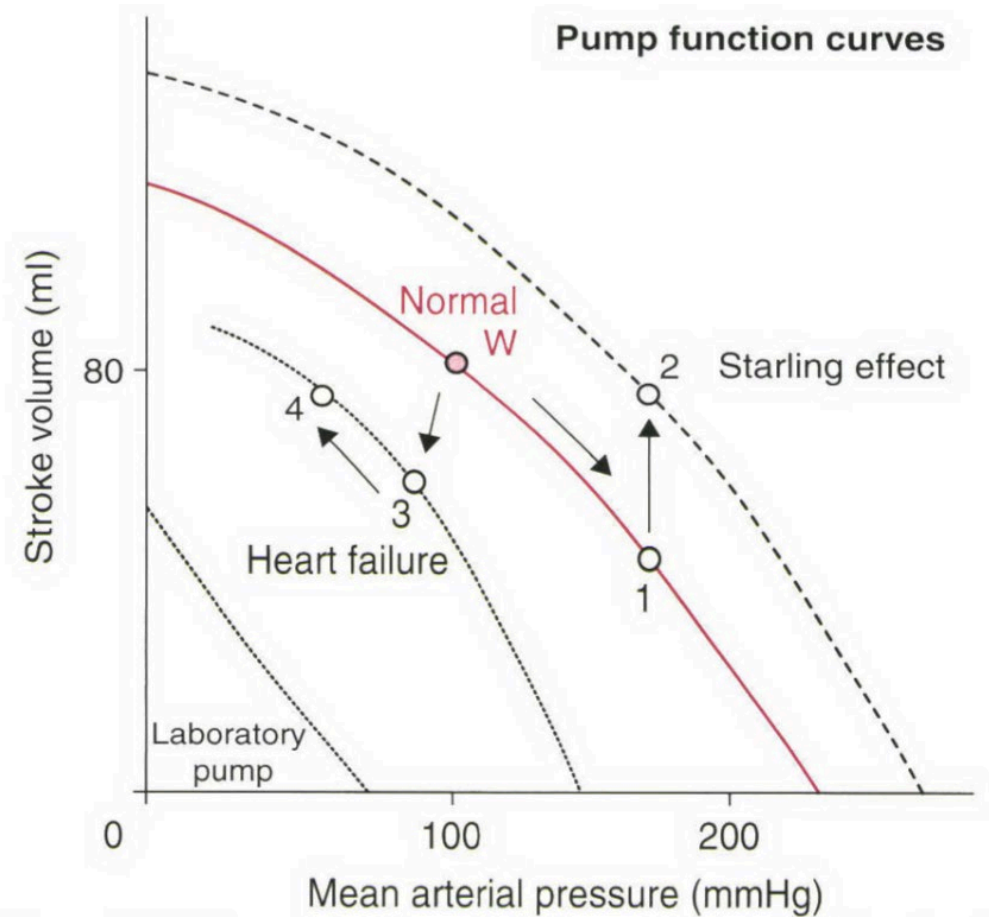
- どうする？
 - 当然輸液！
 - 輸液しても血圧が上がらない
 - 心機能が低下：敗血症性心筋症？虚血性心疾患？
 - Dobutamine
 - Epinephrine
 - PDE-3阻害薬
 - 血管拡張が著しい：敗血症？アナフィラキシー？脊髄損傷？
 - Noradrenaline
 - Phenylephrine
 - Epinephrine（アナフィラキシーのとき）
 - 出血源がある：輸液、IVR、手術



- 呼吸と心拍出量
 - 心室充満圧は左室内外の圧較差(transmural pressure)によって決まる。
 - 自発呼吸下の胸腔内圧は-5~-10cmH₂O
 - 吸気時には腹腔内圧が上昇し胸腔内圧が低下することにより右室のSVが上昇する。
 - 一方で、肺の膨張により肺毛細血管に血液の貯留が増量するため、左室のSVは低下する。
 - 呼気時には逆の現象が起こる
 - 呼吸による動脈圧の同期性oscillationをTraube-Hering waveと呼ぶ

後負荷(心筋短縮（血液駆出）開始後に心筋にかかる負荷)

- 後負荷と心拍出量
 - 急な血圧の上昇→point 1へ移動（SVの減少）
 - 左室内への血液の貯留→point 2へ移行（SVの増加: Frank-Starling's law）（数心拍で起こる）



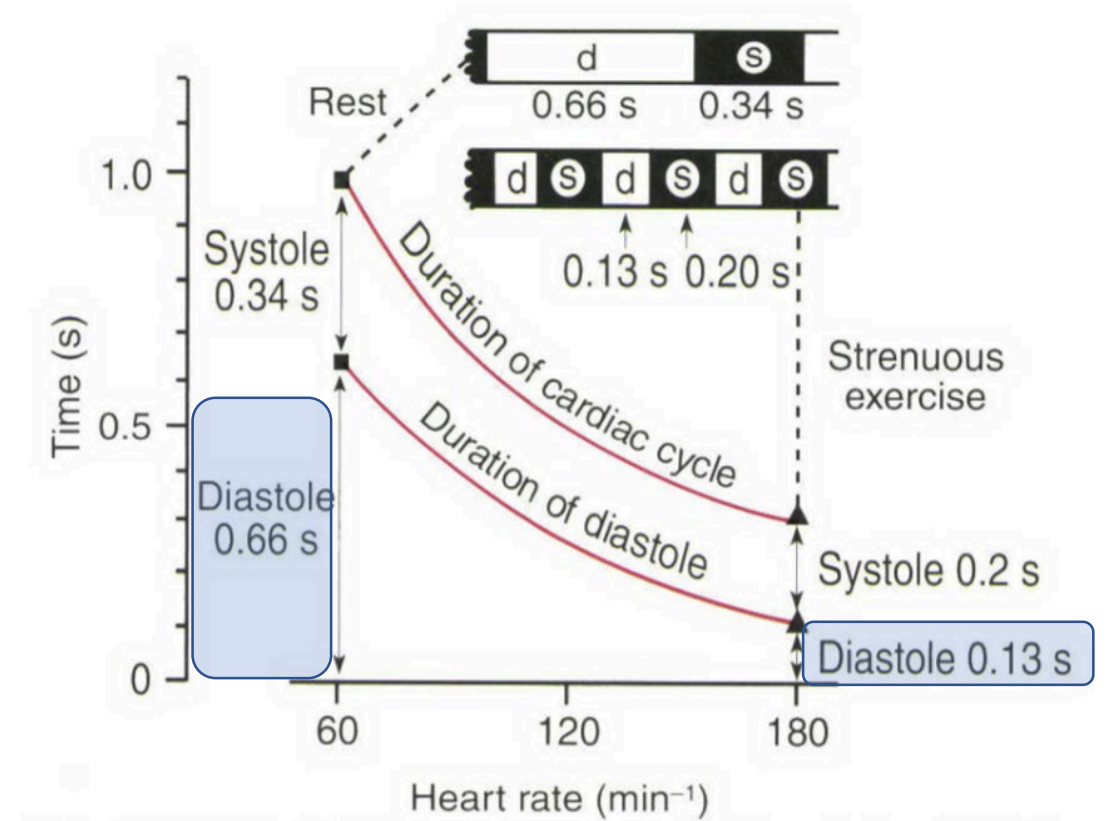
- 指標は目的により変わる。
 1. 収縮期間中に心室壁にかかる張力としての後負荷を評価
 - 収縮期壁応力(wall stress)を用いる。wall stressは左室内圧(BP)、半径(r)、壁厚(t)からLaplaceの法則($\rho = BP * r / [t * 2]$)より算出。
 2. 心室レベルで評価
 - 左室圧-容積関係において前負荷（拡張末期容積）が与えられた時に一回拍出量を規定する因子としての後負荷は収縮末期圧。
 3. 圧 - 容積平面上で動脈系の特性を表現する指標として、収縮末期圧を一回拍出量で除した動脈実効エラスタンス(Ea)。

- 後負荷に影響を与える因子
 - 末梢血管抵抗
 - 交感神経緊張、高血圧症、血管拡張薬
 - 動脈コンプライアンス
 - 加齢、人工血管
 - 大動脈部分狭窄
 - 大動脈弁狭窄、大動脈縮窄
 - 血液粘稠度
 - ヘマトクリット上昇
 - 胸腔内圧
 - 心室壁の貫壁圧を下げる

- どうする？
 - 正常な心収縮力なら後負荷の増加は心拍出量に影響を与えない、はず。
 - 後負荷が心拍出量に影響与える人＝心収縮力が低下している人
 - **Dobutamine**
 - **PDE-3阻害薬**（血管拡張作用が**Dobutamine**より強いので、後負荷減少作用も強い→血圧も下がるかもしれない）
 - 上記+**Ca拮抗剤**、**硝酸剤**

心拍数、リズム

- 心拍数が変わると、、、
- 心拍は**180-200bpm**程度まで上昇することができる
- 心周期の各相は等しく時間が変わるわけではない
- 心拍数が上昇すると
 - 拡張時間が著しく短くなる
 - 心房の能動収縮への依存度が大きくなる
- 有効な拍出には**拡張時間の確保**が必要



- どうする？
 - 心拍数が早いだけなら
 - B遮断剤
 - Ca拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル）
 - 心拍数が早く心収縮能も弱い
 - アミオダロン（心拍数コントロール目的）
 - B遮断剤+PDE-3阻害薬（血圧下がるかも）
 - 心拍数の早い心房細動
 - 抗不整脈薬（ただし、アミオダロン以外は心拍出力抑制）
 - B遮断薬、Ca拮抗薬（心拍出力抑制、心房拍出は期待できない）
 - 電氣的除細動

生体ではこれらの効果が複雑に絡み合う

- 交感神経刺激により一回拍出量は上昇する。体外に取り出された心臓モデル（**an isolated preparation**）では同時に起こる左室拡張末期容積の減少により、一回拍出量はその後減少し(the Frank-starling effect) 血圧は上昇する (the afterload effect)。
- 一回拍出量が最大限に増加するためには、これらの逆方向の変化が末梢循環により予防されるか最低限に抑えられる必要がある。
- 例えば、運動中は末梢血管による調整により左室拡張末期容積の減少と血圧の上昇を最低限に抑え、適切な一回拍出量の上昇を得る。

- 例えば、
 - こんなときどうする？
 - 低左心機能の患者が術中の心筋保護がうまく行かずに右心不全になり、帰室してから覚醒してきたら痛みで肺血管抵抗が上がり、更に心拍数が上昇してしまい、あっという間に心房細動になってしまった。術中出血は3500mlに対して輸液量は輸血を含めて5500ml。
 - 時間があったら一緒に考えましょう

- おまけ
 - クマは冬眠の際
 - 心拍数は10bpm（通常60bpm程度）
 - 体温は33°C
 - 代謝は通常の1/4
 - 排尿・排便一切なし（膀胱から尿を再吸収してタンパクを再利用）

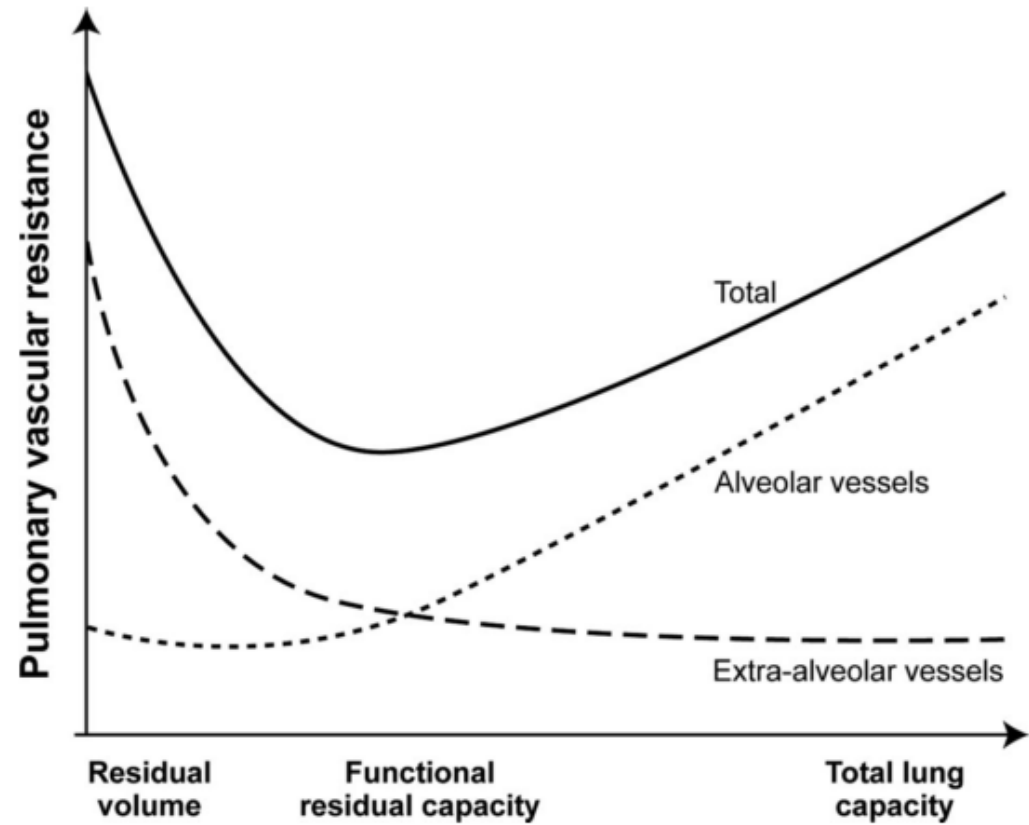


右心系・心膜

- 右心系
 - 胸骨下の最も前面に位置する
 - 拡張末期容量はRV(50-100ml)>LV(45-90ml)
 - **RVEF<LFEV**
 - 左室のような長軸方向の収縮や回転方向の収縮は重要でなく、ふいご様の単軸方向の収縮がメイン
 - 壁厚はRV 3mmに対してLV 10mmで中隔を共有して、心膜腔内で収縮拡張することが特徴的な相互作用を呈する（後述）
 - 壁厚が薄いため後負荷に対する感受性が非常に高い（なぜ術後肺高血圧を治療したいのか？）

- 肺血管抵抗（RVの後負荷を規定）に影響する因子
 - 低酸素血症（Hypoxic vasoconstriction）
 - 高二酸化炭素血症
 - 酸塩基平衡($\text{PH} \downarrow \rightarrow$ 肺血管抵抗 $\uparrow$)
 - 肺血流量・肺血圧
 - 一酸化窒素（肺血管拡張）、プロスタグランジン類（血管拡張）、エンドセリン（肺血管収縮）

- 肺の過膨脹も肺血管抵抗を上昇させ後負荷を上昇させる
- 一方で肺の虚脱も肺血管抵抗を上昇させる
- 機能的残気量付近が最も肺血管抵抗が低い



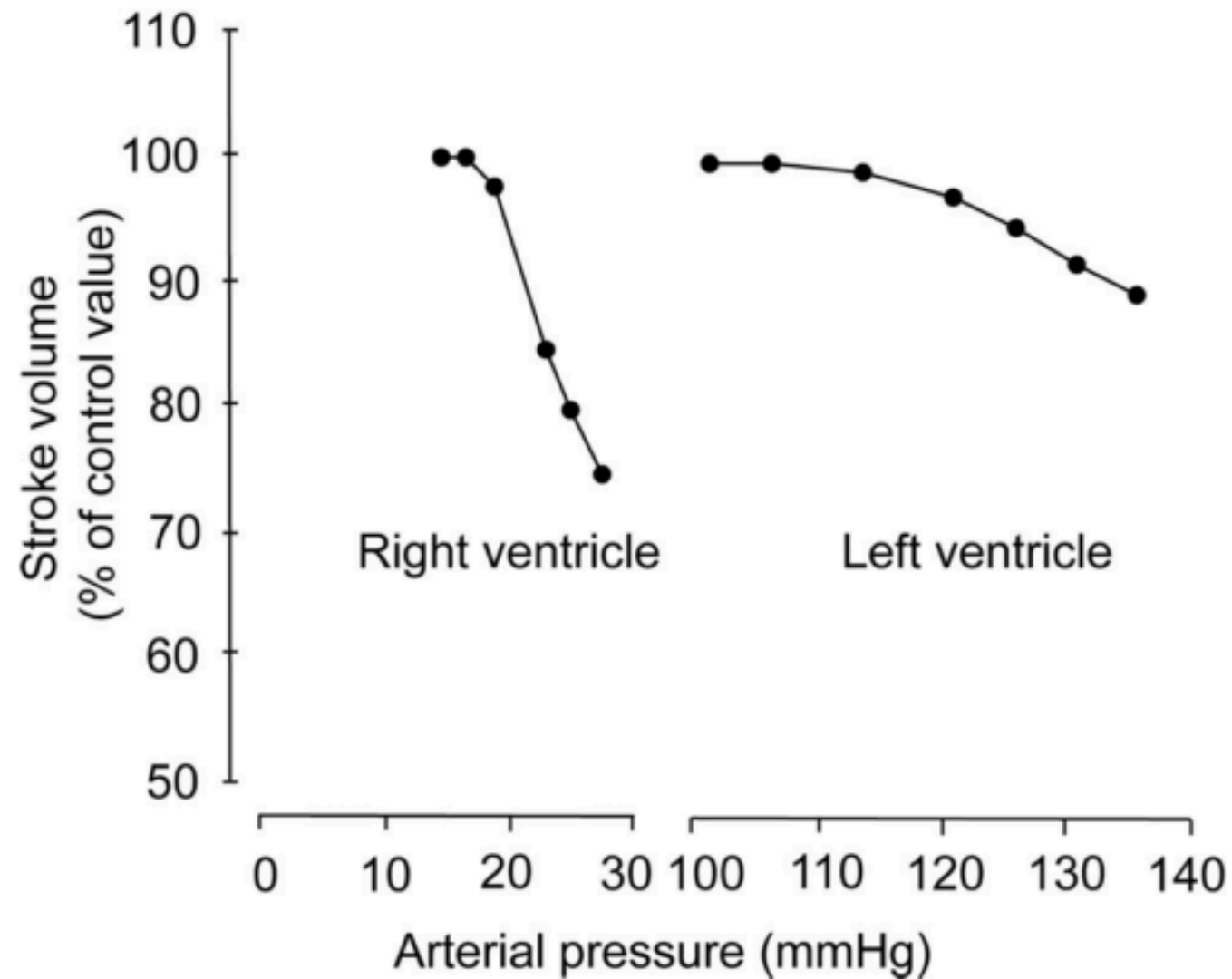


Figure 3. The response of the right and left ventricle to experimental increase in pressure or afterload. Adapted from MacNee et al.¹⁸

- どうする？
 - 右心系は後負荷の上昇に弱い
 - 右心系の駆出が減ると左心系の前負荷が減る
 - 肺血管を拡張させる
 - **PDE-3阻害薬>Dobutamine**（ともに強心薬だが血管拡張作用は前者のほうが強い）
 - 硝酸剤（体血圧も下がる）
 - 塩酸モルヒネ
 - 一酸化窒素（体血圧は下がりにくい）
 - 肺血管攣縮を起こす原因を除去（後述）

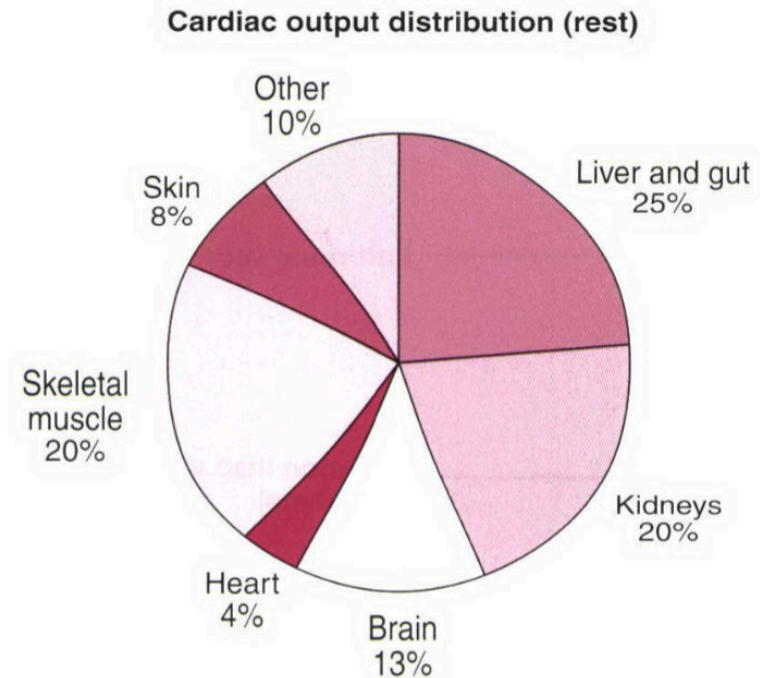
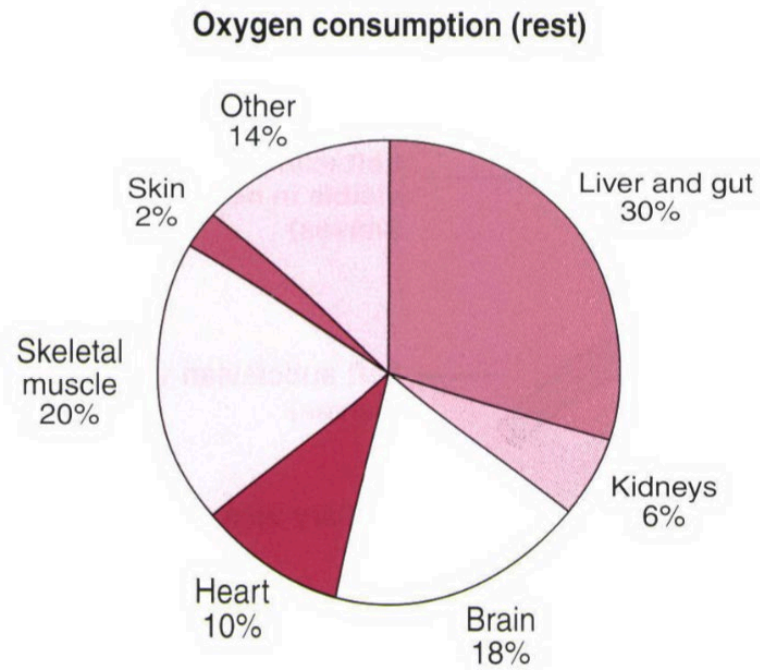
- 心室間相互依存(Ventricular Interdependence)
 - 両心室が心膜内というスペースを共有している
 - 両心室は共通の心筋によって構成されている
 - 心室中隔を共有していることから起こる特徴的な血行動態の変化

心膜の異常、心嚢液、異常な右心系の拡大などで顕著になる。



重要臓器の循環動態

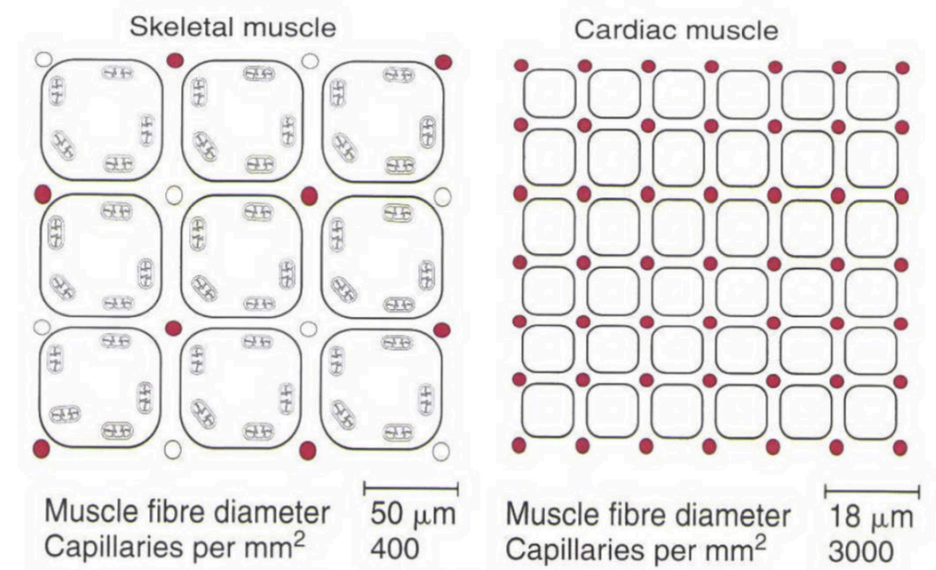
- 各臓器への心拍出量の分配と酸素消費量の割合



- 冠動脈血流
 - 安静時の血流速：70-80ml/min/100g
 - 激しい運動時：300-400ml/min/100g
 - 心筋の基礎酸素消費量：8mlO₂/min/100g（骨格筋の20倍）

- Structural adaptation

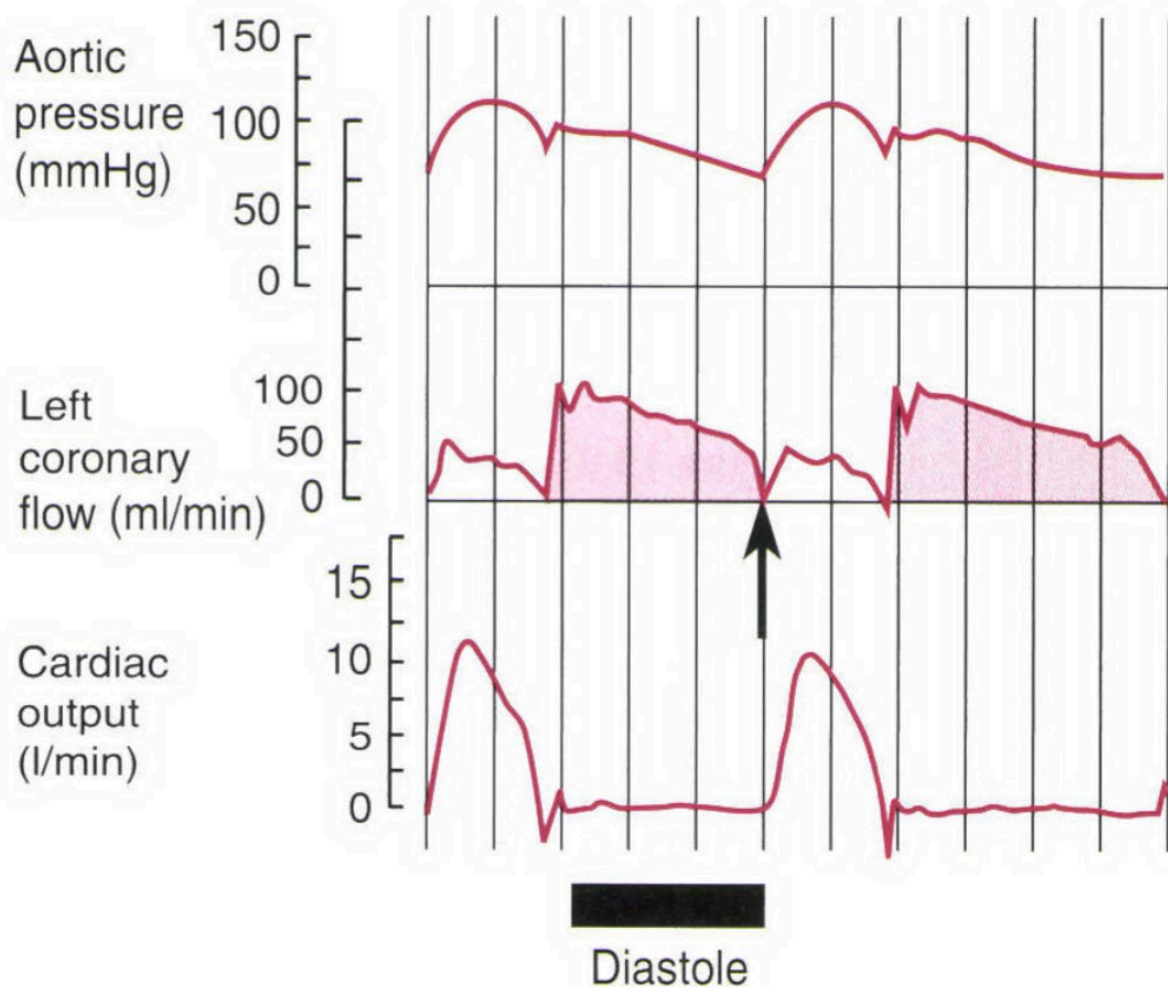
- 心筋の毛細血管は他の臓器よりも密に分布している
- これにより、拡散距離を $9\mu\text{m}$ 以下にし、酸素・栄養の供給を促進している
- ミオグロビンも心筋内での酸素の供給を促進する



- Functional adaptation

- 心筋1グラムあたりの冠動脈血流は体全体の平均の約**10倍**
- 心筋の酸素抽出率は**65-75%**（体全体の平均は**25%**）
- 激しい運動時にはこの抽出率は**90%**にもなる
- 脂肪酸の抽出率は**40-70%**に対して、グルコースの抽出率は**2-3%**。

- 心筋収縮は元
- 冠動脈系
- 収縮期、
排される
- 冠動脈
(~240
- このとき、
- このため、
- 冠動脈血
- Beta遮断薬
による拡張
もあるとシ

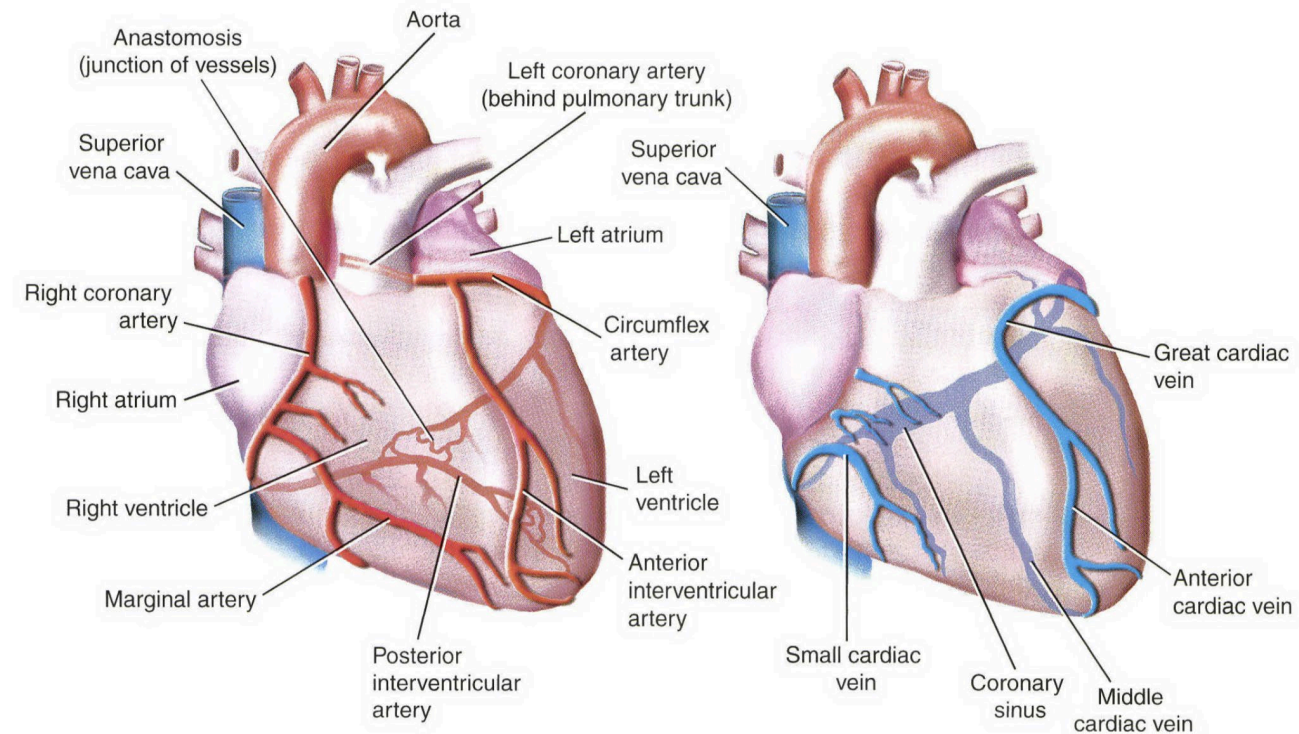


心筋により圧

最大値

心拍数低下
冠動脈血流の増加

- ヒトの冠動脈は機能的終末動脈
 - 有効なanastomosisを伴わない
- イヌなど他の多くの動物では有効なanastomosisをもっており、虚血に強い。
- ヒトにもarterio-arterial anastomosisは存在するが20-350 μ mと細く、十分な血流を送ることが出来ない



- 脳循環

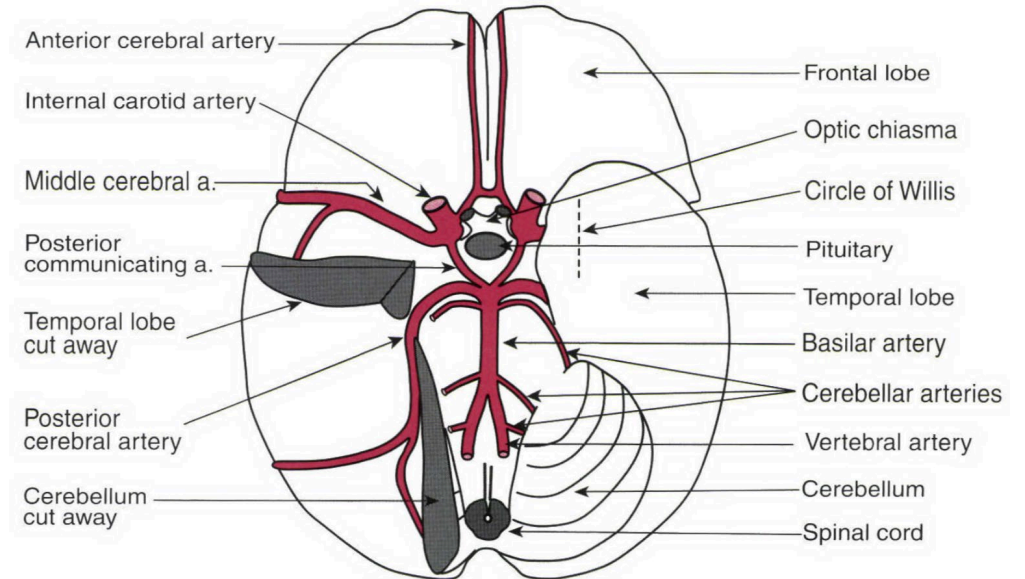
- 脳神経系は体全体の2%に過ぎないが、安静時に14%の血流を受ける
- 酸素消費量としては体全体の20%に達する
- ニューロンが豊富な灰白質に40%の血流が供給される
- 脳神経系の小動脈は短く薄い動脈壁で構成されている。このため、脳血管の血管抵抗は太い動脈系のみで40-50%が形成され、自律神経系の支配も多い。

- 脳全体の平均血流量
 - 55ml/min/100g
- 灰白質の基礎血流量
 - 100ml/min/100g

- 酸素供給の維持
 - 灰白質では非常に高い割合のoxidative metabolismが起こっている($\sim 7\text{mlO}_2/\text{min}/100\text{g}$)
 - このため内頸静脈の血流は 0.3°C 程度温度が上昇している
 - 灰白質は酸素需要が多く、低酸素に弱い。

- Structural adaptation

- Willis動脈輪：脳動脈血流のセーフガード
- 高齢者においてはこのanastomosisは必ずしも有効に働かないこともある
- 主な脳動脈系は軟膜動脈へと分枝し、脳の表面を走行する
- 軟膜動脈系は体血圧の50%程度の血圧。この血管系はさらに分枝して脳実質へと穿通する。



- おまけ
 - Willis動脈輪をThomas Willisに指示されて描いたのが、彼のアシスタントとして雇われていたChristopher Wren
 - 後にロンドン大火災の後の都市計画を行い、現在のロンドンの基本的な構造をデザインしたと言われている
 - St Paul's Cathedralの設計で有名



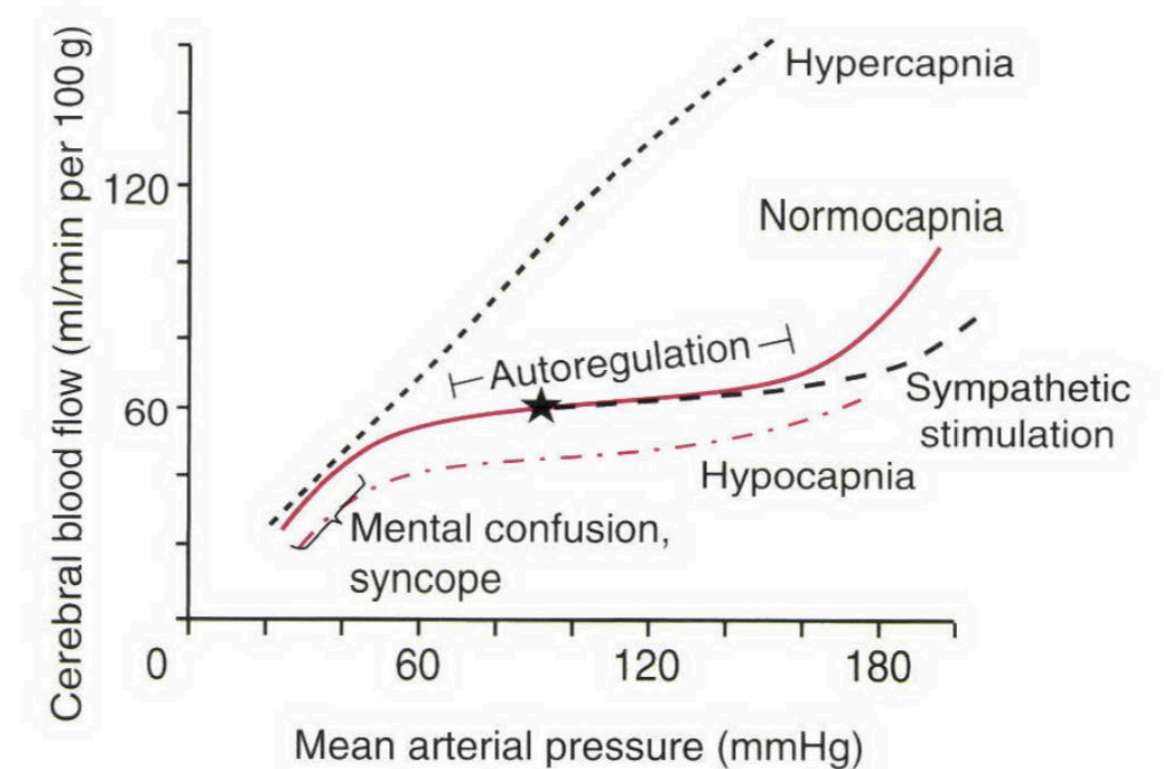
- 灰白質は心筋同様に血管の分布密度が高い
- これによりO₂の血管外での拡散距離を短くし(<10μm)広範囲の脳に効率よく酸素を供給する

- Functional adaptation

- 体全体の平均血流量（100g組織あたり）の10倍の血流を受ける
- 酸素抽出率35%は他の組織の平均より高い（心筋を除く）

- Autoregulation

- Redistribution



- 血中二酸化炭素濃度
 - 大脳の抵抗血管は二酸化炭素に反応性
 - 高二酸化炭素血症は血管拡張を起こす。こうして、酸素供給を維持しようとする。
 - 一酸化窒素やpHの変化も血管拡張に関与する
 - 逆に低二酸化炭素血症は血管収縮を起こす
 - PCO2 15mmHgになると脳の血流を半分にする

- 低酸素症
 - 局所的な低酸素症は脳の血管拡張を起こす
 - 一方で、全身性の低酸素症では過換気となり、血管収縮を引き起こす。このため、局所の低酸素症による反応と全身性の低酸素症は打ち消し合う。

- 血液脳関門の機能不全
 - 重症急性高血圧
 - 脳出血
 - 脳梗塞
 - 低酸素症（高緯度）
 - 炎症（髄膜炎・脳炎・MSなど）
- 脳の浮腫を引き起こす。

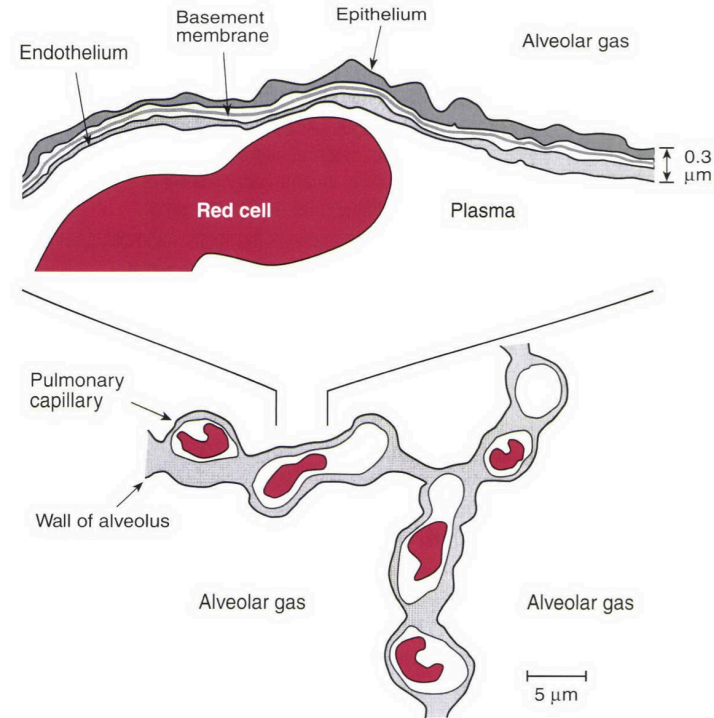
- Space Occupying lesion

- 頭蓋内の占拠性病変による圧上昇
- 圧の逃げ場はForamen magnum→脳幹の圧排
- 脳幹は血管運動反射のコントロール部位→血管収縮の促進
- 血圧上昇指圧の上昇した頭蓋内に血流を維持しようとする
- 同時に心拍数も低下。血圧↑+心拍数↓：Cushing現象

- 肺循環
 - 血流量=心拍出量：4-6L/min
 - 最大血流量（non-athlete）：20-25L/min
 - 低圧・低血管抵抗
 - 血流の自己調節能に乏しく basal tone も低い
 - 代謝需要に対する供給は肺循環と気管支動脈（肋間動脈の分枝）による体循環により賄われる→基本的に供給が大幅に上回っている

- Structural adaptation

- 肺胞壁に分布する血管の密度は非常に高い
- Plasmaと肺胞内を隔てる肺胞上皮・内皮による層構造が非常に薄く出来ている~0.3 μm
- 非常に広い表面積(90-126 m^2)と拡散距離が短いことが酸素の運搬能を高めている。



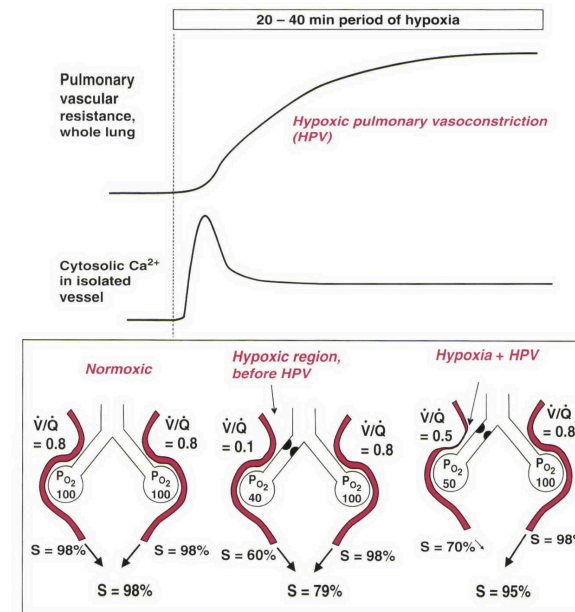
- 肺動脈・細動脈は体循環系と比較して壁が薄く短い。
- これにより血管抵抗を低く保っている
- 動脈抵抗が低いことにより、肺毛細血管系は拍動流を維持しており、**pre/post capillary resistance ratio**が~1前後と、体循環系の 4と比較して非常に低く保たれている。
- **pre/post capillary resistance ratio**が**capillary pressure**を規定しており、1という数字は動脈系と静脈系の中間。

- Functional adaptation

- 安静時の肺毛細血管内の容量は100ml
- 肺循環血液量は5000ml/min
- したがって、 $100/5000 = \text{約}1\text{秒}$ がtransit time（肺を血液が通り過ぎる時間）
- 運動時にはこれが0.3secにもなるがそれでも酸素化の完了が出来る
- したがって、酸素の取り込みは純粹に肺血流量により規定される（拡散障害を除く）

- Pulmonary vasoconstriction

- 体循環系では局所の低酸素血症は血管拡張を起こす
- 一方で、肺循環系では局所の低酸素血症は血管収縮を起こす。(Hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV)
- HPVの目的は換気/血流比の適正な維持（正常のV/Q比は4L/minの肺胞換気量に対して、5L/minの心拍出量=0.8程度）



- 肺血管抵抗（RVの後負荷を規定）に影響する因子
 - 低酸素血症（Hypoxic vasoconstriction）
 - 高二酸化炭素血症
 - 酸塩基平衡（ $\text{PH} \downarrow \rightarrow$ 肺血管抵抗 $\uparrow$ ）
 - 肺血流量・肺血圧
 - 一酸化窒素（肺血管拡張）、プロスタグランジン類（血管拡張）、エンドセリン（肺血管収縮）

Take Home Message

- 集中治療チームの究極の目標は重要臓器に適切な酸素・血液を供給すること。
 - それを効率良く行うにはどうするか（前負荷・後負荷などの適正化）
 - それを破綻させる因子をなにか（pH、高二酸化炭素血症、低酸素血症、、、）
 - 各臓器の血流のコントロールはどのようにされているか
 - 時にすべての臓器は保護できないことがある。では最も重要度が高いのは？

- 正常を今日は学びました
- 次は異常（病態生理）の番です！

Thank you for your attention!

