Guyton の静脈還流は医学部で教えるべきである

砂川賢二*

抄 録

昨今、ガイトンの循環生理学を医学部で教えるべきかどうかという議論が生理学専門誌においても取り上げられるようになってきた。ガイトンが行った実験結果の解釈が争点になっている。本総説では何が争点になっているかを明らかにし、その上で筆者の教えるべきであるという立場の根拠を説明したい。このような総説が読者の循環生理学の理解を深める一助になることを願っている。

1. はじめに

ガイトンが静脈還流と循環平衡の枠組みを提 唱して半世紀以上の時がたった。一旦受け入れら れたかに見えたガイトンの生理学も2000年前後 から批判の意見が相次ぎ、専門誌を賑わせている。 本稿では多くの賛否のある中、最も重要と思われ る論点の紹介と、筆者の考え方について説明した い。その上で、ガイトンの生理学の最近の展開に ついて解説したい。本文中聞き慣れない言葉が随 所に出てくるのではないかと思う。読者の理解を 容易にするために、一口メモ欄でその意味を説明 した。言葉の定義を理解しておられる読者は飛ば して読んでいただいて問題はない。また、ガイト ンの生理学で提案された基本概念がどのように 拡張され現代の静脈還流平面と循環平衡の新た な概念に発展してきたかの説明のために式を多 用した。読み辛ければ飛ばしていただいても構わ ないが、式を追うことでより本質的な理解に到達 できるものと信じる。8章から11章の内容は発展 的な内容なので、初学者の学生にはやや高度であ るが、ガイトン循環平衡の循環器疾患への応用に ついて指導する循環器内科指導医には有益な情 報を与えるものである。

2. ガイトンの静脈還流

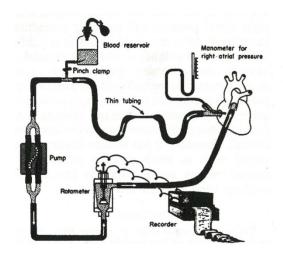
ガイトンが静脈還流や循環平衡を研究していた 1950 年代には、既に心拍出量の前負荷依存性は Otto Frank¹⁾²⁾や Ernst H. Starling^{3) 〜5)}らにより

確立されていた。しかしながら心臓ポンプ機能の 基本的な特徴が理解できても、心拍出量が確定す る血行動態の仕組みは未解決のままであった。

そのような時代背景の中で、Guyton は心臓に 血液が戻らないと駆出できないと考え、静脈が心 臓に血液を戻す性質を明らかにしようとした。 Guyton は中心静脈圧(以下、静脈圧)が上がると、 心臓に戻ってくる血液は減少するのではないか と考えた6)~10)。静脈圧と静脈還流量の関係を明ら かにするために、彼はいくつかの重要な実験を行 った。最も原理的な実験6は上大静脈と下大静脈 から脱血し、スターリング抵抗(一口メモ参照)が 入った回路を通し静脈圧を固定するとともに、集 めた血液はポンプを使って大動脈、あるいは肺動 脈に返血するという実験である(図1左)。この実 験ではスターリング抵抗の高さを変えることで 静脈圧を変えることができる。そこでガイトンは 最初に静脈圧を設定し、その静脈圧で血管内血液 量が変化しないようにポンプの流量、すなわち心 拍出量を調整した。この実験では心拍出量は当然 静脈還流に一致する。ガイトンはこの静脈還流を 縦軸、スターリング抵抗で決まる静脈圧を横軸に 取り、いわゆる静脈還流曲線を得た。図1右に示 すように、静脈還流は静脈圧を増加させると低下 する。その勾配の逆数は抵抗の次元をもち静脈還 流抵抗と定義した。ガイトンは静脈還流がゼロに なる圧に注目し、平均循環充満圧(MCFP)と定義 した。平均循環充満圧は静脈還流(心拍出量)がゼ ロになった際の血圧で血管系のすべてで同一圧 7/8/ になる。平均循環充満圧は有効血液量を全血管の コンプライアンスで除した値と考えた(一口メモ 参照)。一方、静脈圧を低下させると静脈還流は 増加するが、静脈圧を陰圧にしても静脈還流は増 えないことを観察した。

ーロメモ

スターリング抵抗(図1左参照):血液回路を構成する堅いチューブの一部を柔らかい素材で構成すると、その部分の管腔内圧は大気圧に近くなる。この性質を利用してスターリング抵抗を任意の高さに設



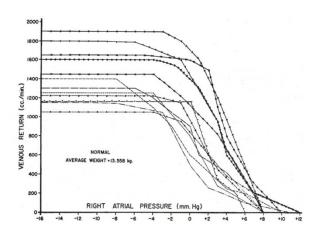


図1 ガイトンの実験モデルと静脈還流

(文献6より許可を得て引用)

左:ガイトンの用いた実験系、スターリング

抵抗が用いられている

右:静脈還流曲線

定することで、静水圧を変え静脈圧を任意に変える ことができる。

ーロメモ

平均循環充満圧(mean circulatory filling pressure、MCFP)は、循環を停止したときに血管内圧が均一になった際の圧を意味している。有効血液量を全循環系のコンプライアンスで除した値になる。心臓等のコンプライアンスも含まれる。平均体循環充満圧(mean systemic filling pressure、MSFP)は体循環を停止し血管系への血液の出入りがない状態で到達する血管内圧を意味する。体循環の有効血液量を体循環の全コンプライアンスで除した値になる。コンプライアンスも血液量も圧倒的に体循環に多いことから、平均体循環充満圧のみならず平均循環充満圧も主として体循環の有効血液量と体循環の全血管コンプライアンスの比で決まる。値は何れも7mmHg近くになることが知られている。

3. 静脈還流、有効血液量、平均循環充満圧

ガイトンは輸液がどのように静脈還流を変化させるのか実験を行った。輸液をして有効血液量を増加させると、平均循環充満圧は増加し、静脈還流曲線は上方にほぼ平行移動することを示した(図2線)。逆に脱血すると静脈還流は下方に移動する(図2青)。これらの実験から、ガイトンは、静脈還流は平均循環充満圧と静脈圧の圧勾配で静脈還流抵抗を駆動することで決まっていると考えた。

ーロメモ

有効血液量(stressed volume)と無効血液量 (unstressed volume): ガイトンは血管内の総血液 量と有効血液量を明快に区別している。血流を途 絶した状態では血管は単なる閉じた袋になる。そ の袋に血液を入れると、ある血液量までは血管内 の血圧は増加しない。ある閾値を超えると血管内 圧の増加が始まる。閾値までの血液量を無効血液 量、閾値を超えてからの血液量を有効血液量と呼 ぶ。無効血液量と有効血液量の和が血管内の総血 液量になる。一般には総血液量の1/4程度が有効 血液量とされている。体重1kg あたりの血管コン プライアンスは 2.72 mL/mmHg とされている 11 。 平均循環充満圧を 7 mmHg とすると、有効血液量 は 2.72×7≈20 mL/kg 程度になる。無効血液量は 60 mL/kg 程度とされている。交感神経の緊張は血 管平滑筋とくに静脈の平滑筋を緊張させ、無効血 液量を著明に減少させ、その分、有効血液量を最 大で 8.7 mL/kg 程度増加させる 11)12)。体重を 60 kg とすると交感神経の緊張で 500 mL を超える有効 血液量の増加が起きることを意味している。その 際に血管のコンプライアンスは余り変化しないこ とが知られている。その結果、交感神経の緊張に よりもたらされた有効血液量の増加により平均 循環充満圧は増加する。平均循環充満圧の増加は 静脈還流曲線を上方に移動させる。

4. 電気回路による静脈還流のモデル化

ガイトンはこの議論をさらに強固にするために、単純な電気回路による理論解析をしている⁸。 図3にガイトンが用いた6要素の電気回路を示す。 ガイトンはこの電気回路を使って、静脈還流 CO

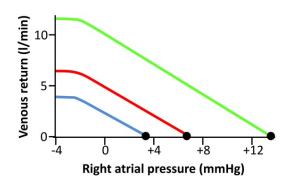


図2 静脈還流と有効血液量 静脈還流曲線、正常は赤線、 平均循環充満圧は7mmHg とされる

と静脈圧 PRA と有効血液量 V の関係を求めた。

$$CO = \frac{V - CP_{RA}}{R_1C_1 + (R_1 + R_2)C_2 + (R_1 + R_2 + R_3)C_3}$$
(1)

ここで $C=C_1+C_2+C_3$ である。また平均循環充満 圧 $P_m=V/C$ とすると、これを式(1)に代入して、

$$CO = \frac{P_{m} - P_{RA}}{\frac{R_{1}C_{1} + (R_{1} + R_{2})C_{2} + (R_{1} + R_{2} + R_{3})C_{3}}{C}} = \frac{P_{m} - P_{RA}}{R_{v}}$$
(2)

となる。これがガイトンの静脈還流の式である。 分母は静脈還流抵抗を表す。静脈還流抵抗は物理 的に存在する抵抗ではなく、抵抗とコンプライア ンスで構成された機能的な抵抗を示している。こ のことが、その後の様々な混乱を招く原因になっ た。一方、分子は平均循環充満圧から静脈圧を引 いた圧勾配を示している。ガイトンはこの圧勾配 で静脈還流抵抗を駆動することで静脈還流が生 じているという主張をした。同時に平均循環充満 圧は有効血液量を全血管のコンプライアンスで 除した値になるという直感的な解釈も合理的で あることが明解になった。

ガイトンの静脈還流の概要は上述のようなものである。ガイトンは静脈還流曲線を元に、心臓と血管がどのように相互作用して心拍出量が決定するのかという循環平衡の概念へ発展させていった。

5. 循環平衡

静脈圧と心拍出量の関係を記述する心拍出量 曲線と、静脈圧と静脈還流の関係を記述する静脈 還流曲線は同じ変数(静脈圧と心拍出量)で記述 されている。そのため、2つのグラフを重ねて得 られる交点は、心拍出量と静脈還流が平衡に達す る動作点を示すはずである。図4左に心拍出量曲 線と静脈還流曲線の重ね書きを示す。ガイトンは この交点を循環平衡と呼び、循環平衡が心拍出量 を決定する生理学的な機序と考えた⁹¹⁰⁾。この循 環平衡の概念は循環ループを静脈で開くことで 心拍出量を決定する仕組を説明することができ、

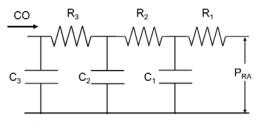


図3 ガイトンが理論解析に用いた単純な血管モデル

循環生理学史上の画期的な成果であった。

図4左に輸液に対する応答を示す。輸液をする と、有効血液量の増加に伴い平均循環充満圧が増 加する。そのため、静脈還流はすべての静脈圧に おいて増加し(図4左、静脈還流曲線の緑⇒青)、 心拍出量曲線は変化していなくても、交点の心拍 出量は増加し(青中抜き丸)、静脈圧も増加する。 一方、心拍出量曲線が心収縮性や脈拍の増加によ り急峻になっても(図4左、心拍出量曲線の緑⇒ 青)、静脈圧は既に低いので、それ以上静脈圧が 下がっても静脈還流は増加せず、心拍出量はあま り増えない(緑中抜き丸)。実際に、実験的に心拍 出量曲線だけを修飾しても心拍出量は増えない ことが知られており、生理学的な観察を充分に説 明している。これらのことより、ガイトンは生理 学的には心拍出量は心臓ではなく、血管の特性で ある静脈還流が決めているとした。スポーツにお いては交感神経の活性化で有効血液量が増加し、 平均循環充満圧が著明に増加する。一方、心拍出 量曲線も血管抵抗の低下、収縮性の増加、あるい は脈拍の増加で急峻になる。その結果、心拍出量 は著明に増加するが、静脈圧の変化は少ない(青 丸)としている。

さらに、ガイトンは心不全の血行動態にも言及しており、図4右に示す。心不全では心拍出量曲線の傾きが低下するため、心拍出量は低下する(緑中抜き丸)。多くの心不全で心拍出量が比較的保たれる理由は有効血液量が増えることで、静脈還流量が増え、結果として心拍出量が維持されるとした(赤丸)。その際、静脈圧は増加しており、心不全の血行動態に矛盾しない。

以上のようにガイトンの主張した静脈還流の枠組み、さらに循環平衡の枠組みは循環生理学の理解を飛躍的に進歩させた。その結果、ガイトンの循環生理学書は医学書のベストセラーになり、世界中の医学部で教えられるようになった。このことはガイトンの主張した静脈還流と循環平衡の概念が、血行動態の理解に不可欠という共通認識があったゆえのことと思う。しかしながら、ガイトンの生理学は基本的に難解であり、講師も含め必ずしも医学生が深い理解に到達していたとは考え難い。その中で、ガイトンの静脈還流や循環平衡の提案から半世紀近くたった今日、ガイト

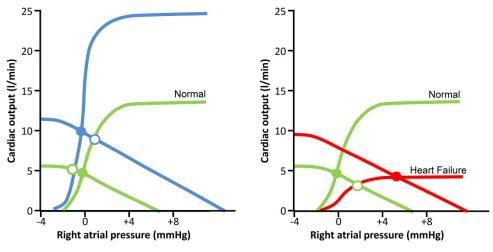


図4 循環平衡

左:静脈還流曲線と心拍出量曲線(詳細は本文参照のこと)

右:心不全における静脈還流曲線と心拍出量曲線(詳細は本文参照のこと)

ンの生理学は学生を混乱させるばかりであるから、医学部では教えるべきでないという議論が公然と権威のある生理系の専門誌でなされるようになってきた。以下、その主張をまとめて見たい。

6. ガイトンの静脈還流に対する批判と支援

批判は以下の2点に集約されるものと思う。第 1点はガイトンの静脈還流の実験において、静脈 圧は独立変数ではないという考え方である。前述 の如くこの実験では静脈圧をスターリング抵抗 で決めてポンプ流量を調整したとしているが、実 際はポンプ流量に対して静脈圧が確定している という立場である。後に行われスターリング抵抗 を用いない単純な右心バイパス実験 13)14)でも、心 拍出量と静脈圧関係はガイトンの静脈還流曲線 と類似したものが得られることが知られている。 そのため、静脈圧はあくまでも心拍出量が変化し たから変わったに過ぎず、静脈圧は従属変数でポ ンプ流量が独立変数という立場である13)~16)。実 験内容を考えると、このような解釈も成立する。 その結果、この説を唱える研究者らは心拍出量は 独立変数なので横軸、静脈圧を従属変数なので縦 軸に取るべきであると主張している。この点に関 してはガイトンの生理学の理解者からも賛同す る意見が出ている¹⁷⁾。

第2点は静脈還流が平均循環充満圧と静脈圧の差で駆動されているという考え方である。あくまでも静脈還流を可能にしているのは心臓が駆出するからであり、平均循環充満圧と静脈圧の圧較差が静脈還流を駆動している訳ではないとしている¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹。彼らも平均循環充満圧が有効血液量と血管床の全コンプライアンスの比で決まることは受け入れている。しかしながら、ガイトンの主張である平均循環充満圧が静脈還流を駆動す

るという考えに対しては、平均循環充満圧は数学的な世界での抽象的な量に過ぎず、物理的な駆動圧として存在しないというのが論点である。さらに静脈還流抵抗は抵抗の単位を持つが、そのような抵抗が静脈にあるわけではなく、抽象的な量であり、医学生に教えることは混乱を招くばかりだという主張である160。

一方、ガイトンの生理学を医学校で教えるべきであるという支持者の最大の論点は、静脈還流曲線を受け入れることで循環平衡の概念の導入が出来ることである¹⁷⁾²⁰⁾。その結果、臨床で遭遇する様々な病態における心拍出量や静脈圧を単純なグラフで本質的に記述することが可能になる。この点はガイトンの生理学の最大の特徴であり、医学生の教育においてこそ最も重要であると主張している。

7. ガイトンの静脈還流に関する筆者の考え方

前述のガイトンの静脈還流に対する批判の1点目としてあげられた、静脈圧は心拍出量の従属関数という考え方に一理はある。しかしながら、ここで最も重要なことは有効血液量が一定という条件で実験がなされたことである。この条件下では、静脈圧と静脈還流は相互に依存し、一方が決まると他方は一義的に確定する。その結果、両者は直線関係になる。従って、一方が独立変数で他方が従属変数という考え方は成立しない。どちらが独立変数かという議論は不毛であり、議論をすることそのものに意味が無いと考えている。

批判の第2点は静脈還流は平均循環充満圧と静脈圧の圧較差で駆動されているという立場である。実際に平均循環充満圧という圧源が物理的に存在しているわけではない。有効血液量が一定という条件のもとでは、既に示したように静脈還流

はあたかも平均循環充満圧と静脈圧の較差で静 脈還流抵抗が駆動されるように振る舞う。平均循 環充満圧はあくまでも有効血液量と血管床のコ ンプライアンス比で得られる量であり、物理的に そのような圧源が血管床の中にあるわけではな い。静脈還流抵抗は血管抵抗とコンプライアンス の複雑な組み合わせで確定して(詳細は後述)お り、そのような物理的な粘性抵抗があるわけでは ない。しかしながら、これらの静脈圧と静脈還流 の関係はコンプライアンス(蓄える血液量は圧に 比例)と抵抗(圧に比例して血流が流れる)の組み 合わせで記述された血管系を、有効血液量を一定 にして駆動した場合の数学的な必然であり、議論 の余地はない。筆者は導入することで理解が深ま る概念や、それで導出される生理学的な特徴量は 躊躇無く活用するべきと考える。

ガイトンの言う、静脈還流は平均循環充満圧と 静脈圧の圧較差で静脈還流抵抗を駆動して決ま るという考え方は、有効血液量が一定のもとでは 必然的な関係を説明しているに過ぎない。従って、 筆者はガイトンのこの考え方に問題はないと考 えている。繰り返すが、静脈還流は動脈圧が静脈 圧よりも高いから生み出されていることに間違 いはない。しかし有効循環血液量を一定に保つと、 静脈圧と静脈還流の間に拘束関係が生じ、両者の 関係は一義的に決定される。抵抗が決まると、電 圧と電流関係が一義的に決まるオームの法則と 等価であり、どちらが独立変数でどちらが従属変 数かという議論は不毛である。平均循環充満圧で 実際に血液が駆動されるわけではないが、機能的 (数学的)にはそのような関係が成立する。機能的 な抵抗を考慮することで循環平衡などの合理的 な説明が出来るのであれば、例え抽象的であって も導入することで普遍性が出でくるので、静脈還 流の理解がより深化すると考えている。

8. ガイトンの静脈還流の限界とその克服

ガイトンの静脈還流の有用性について既に説明したが、一方で重大な限界があることも指摘しておきたい。筆者が考える最大の限界は、ガイトンの静脈還流曲線と循環平衡だけでは、左心系の前負荷について記述できないことである。そのた

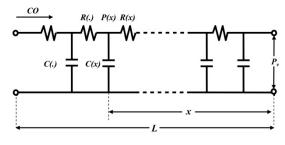


図 5 分布定数系の血管モデル

め、臨床で最も問題になる左心不全の循環平衡を議論することができない。そこで我々はガイトンの静脈還流の限界を超えるために、右房レベルだけではなく、左房レベルでも循環ループを開き、静脈圧と静脈還流の関係を理論的に誘導し実験的に確認しているので、静脈還流に対する理解を深めるために紹介する^{21)~23)}。

少し、ややこしくなるが、その数学的な課程を紹介したい。ここでは、血管床は図5に示すように動脈から静脈まで抵抗とコンプライアンスが連続的に繋がった分布定数系で構成されていると考える。血圧血流関係はオームの法則に従い、コンプライアンスに蓄えられる血液量は血圧に比例することを仮定する。この仮定は循環生理学や循環力学の世界では一般的なものであり、実験データとも大きな食い違いはない。この血管モデルを用いて、血流量と有効血液量、平均循環充満圧、静脈還流抵抗などを求めていく。その上で、血管系を体循環と肺循環に拡張し、全循環の静脈還流特性を明らかにする。

静脈端から距離 x の血管コンプライアンスを C(x)、そこから静脈の末端までの抵抗を R(x)、そこでの血圧を P(x)、静脈端の血圧を P_v とする $^{21)}$ 。流れている心拍出量を CO とする。血管系全体に蓄えられる有効血液量 V は

$$V = \int_0^L P(x)C(x)dx \tag{3}$$

で与えられる。ここで $P(x) = R(x)CO + P_v$ であるから、式(3) に代入すると

$$V = \int_0^L \{R(x)CO + P_v\}C(x)dx \tag{4}$$

が得られる。x に非依存の CO と P_v は積分されないので、式(4)より、

$$V = CO \int_{0}^{L} R(x)C(x)dx + P_{v} \int_{0}^{L} C(x) dx$$
 (5)

となる。ここで全血管床のコンプライアンスを C、 規格 化されたコンプライアンスの分布を $C_d(x)$ (積分すると 1 になる)とすると、

$$V = CO C \int_0^L R(x)C_d(x)dx + CP_v$$
 (6)

が得られる。これを CO について V=CPmを考慮 しながら整理すると

$$CO = \frac{V - CP_{v}}{C \int_{0}^{L} R(x)C_{d}(x)dx} = \frac{P_{m} - P_{v}}{\int_{0}^{L} R(x)C_{d}(x)dx} = \frac{P_{m} - P_{v}}{R_{v}}$$
(7)

となる。式(7)より、静脈還流を駆動する圧は分子に示す平均循環充満圧と静脈圧の差になる。静脈還流抵抗 Rvは分母で定義される。静脈還流抵抗は血管床のあらゆる点における静脈端までの抵抗値に、その場所におけるコンプライアンスで重み付けをした量を全血管床にわたり積分することで得られることを意味している。コンプライ

アンスは圧倒的に静脈に集中していることから、 実際の静脈還流抵抗は静脈抵抗に大きな影響は 受けるが動脈抵抗の影響は受けにくいことが分 かる。式(11)はガイトンが6要素電気回路モデル から求めた式(2)に相当する。この事実は、ガイ トンは単純なモデルで式(2)を誘導したが、より 一般化した分布定数モデルでも同様の結果にな ることを示している。ガイトンモデルの汎用性の 一面が現れている。

この結果を体循環と肺循環を合わせた静脈還流に拡張する。体循環と肺循環の有効血液量、コンプライアンス、静脈還流抵抗をそれぞれ下付き文字 s と p で表記する。式(6) より

$$V_s = CO C_s R_{vs} + C_s P_{RA}$$
 (8)

$$V_{p} = CO C_{p} R_{vp} + C_{p} P_{LA}$$

$$\tag{9}$$

が得られる。体循環と肺循環を合わせた有効血液量 V=V_s+V_pは一定で、かつ心拍出量も同じと考えると、式(8)、式(9)の両辺を足すことにより

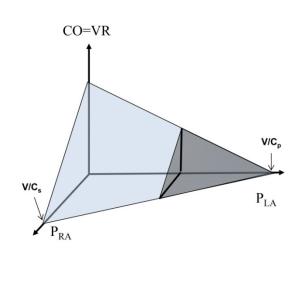
$$V = CO(C_{s}R_{vs} + C_{p}R_{vp}) + C_{s}P_{RA} + C_{p}P_{LA}$$
 (10)

となる。ここで体循環の血管抵抗、コンプライアンスともに肺循環の $7\sim 8$ 倍あることから $^{11)}$ 、 $C_sR_{vs}+C_pR_{vp}\approx C_sR_{vs}$ で近似しても誤差は 2%程度である。さらに $V=(C_s+C_p)P_m$ として式 (10) を心

拍出量について整理すると、

$$CO \approx \frac{V}{C_s R_{vs}} - (\frac{1}{R_{vs}} P_{RA} + \frac{1}{\frac{C_s}{C_n} R_{vs}} P_{LA})$$
 (11)

となる。この関係を図6左に示す。静脈還流は左 房圧、右房圧の増加に伴い減少する平面、静脈環 流平面を構成する。この面の傾きは右房圧に対し ては体循環の静脈還流抵抗 Rvs の逆数で決まり、 左房圧に対しては体循環の静脈還流抵抗の Cs/Cp 倍の逆数、すなわち傾きは1/7~1/8倍の値になる。 右房圧の切片は血流が途絶した際に全血液が体 循環に集まった時に発生する平均体循環充満圧 になり、Pms=V/Csで与えられる。左房圧の切片 は全血液が肺循環に集まった時に発生する平均 肺循環充満圧を意味しており、Pmp=V/Cpで与え られる。当然肺血管のコンプライアンスのほうが 体血管よりも遙かに小さいので Pmp>>Pms であ る。また静脈還流軸の切片は体循環平均充満圧を 体循環静脈還流抵抗で除した値になり、与えられ た有効血液量に対する最大静脈還流を意味する。 実際の生理学的な左房圧の増加は限られること から、生理的な静脈還流平面は図6左のように三 角錐の一部を切り取った形になる。図6左はガイ トンの静脈還流を体循環と肺循環に有効血液量 が一定という条件のもとで拡張したものであり、 静脈還流と静脈圧関係を普遍的に記述している。



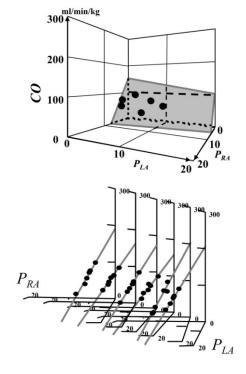


図6 静脈還流平面

左:静脈還流平面、左房圧方向に伸びた三角錐をなす

右:静脈還流平面の実験データ

静脈還流平面を誘導するにあたり、血管抵抗と コンプライアンスに対する緩やかな仮定をおい た。誘導された静脈還流平面の正しさを確立する ためには当然実験的検証が必要になる。実験は左 心室、右心室ともにバイパスしてポンプで体循環、 肺循環を潅流して行った。静脈還流平面を確定す るために、有効血液量を固定し、体循環と肺循環 の血液分布を変え、実際の動作点が平面を構成す るかどうかを調べた²²⁾。図6右に示すように静脈 還流と両心房圧は平面を構成した。どれだけ正確 に平面を構成しているかを確認するために、平面 に沿って動作点の分布をみた。厳密に平面を構成 しているのであれば、動作点は直線上に分布する ことになる。図6右に示すように何れも正確に直 線上に分布しており、静脈還流平面は数学的に正 確な平面を構成していることが示された。また、 有効血液量を変えると、平面は上下方向に平行移 動することも確認され、数学的に導出された静脈 還流平面の特徴が実験的に再現された。

9. ガイトンの心拍出量曲線と循環平衡の限界とその克服

ガイトンの循環平衡は前述のように様々な病態を巧みに説明した。しかしながら、2つの大きな限界を有している。第1点は右心と左心の心拍出量曲線が独立して描かれていない。この区別なくして、左心不全や右心不全にともなう血行動態の変化を理解することは困難である。この問題に成め、その両者を合わせた統合心拍出量曲線を右心房圧と左心房圧の関数として描けば解決する。図7左にガイトンの静脈還流と心拍出量曲線、図7右にこのようにして描かれた統合心拍出量曲線と静脈還流平面による循環平衡を示す。この枠組みを用いると、平衡点から心拍出量のみなら

ず、両心房圧を確定することができる。左心不全 になると、左心の心拍出量曲線が平低化するため、 平衡点の心拍出量は低下するが、左房圧は顕著に 増加する。右心不全では逆に心拍出量の低下に伴 い右房圧が上昇することが分かる。従って、統合 心拍出量曲線と静脈還流平面を用いることで、ガ イトンが行っていた各種の病態における循環平 衡をグラフで単純に表記することが可能になる。 第2点目の限界は Frank-Starling 以来求められて きた心拍出量曲線はどのような心臓や血管の特 性で影響を受けるのか定量的な説明がなされて いない点である。病態を理解するためには心臓や 血管の力学的特性がどのように心拍出量曲線に 影響を与えるか定量的に知る必要がある。そこで 我々はその入り口となる心臓動脈結合の枠組み を確立した。

10. 心臓動脈結合の拡張による心拍出量曲線の 定量的な表記

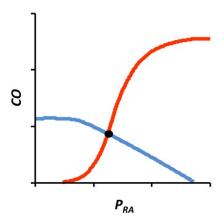
1980 年代に Suga らにより、心室の力学特性は時変エラスタンスで正確に表記できることが示された $^{24)^{\sim}26)}$ 。特に収縮末期エラスタンス (Ees) は心収縮特性を負荷非依存に表すことが示された。この考えを用いると、収縮末期圧 Pes と拡張末期容積 V_{ed} 、一回拍出量 SV、無効容積 V_{o} は以下の関係で記述できる。

$$P_{es} = E_{es}(V_{ed} - SV - V_0)$$

$$(12)$$

一方、Sunagawa らは平均動脈圧と収縮末期圧が近いことに着目し、動脈系が構成する後負荷は血管抵抗 R を心周期 T で除した実効動脈エラスタンス $E_a \approx R/T$ で近似出来ることを示した $^{27)\sim 29)}$ (図 7 左)。これを用いると動脈系は

$$P_{es} = E_a SV = \frac{R}{T} SV \tag{13}$$



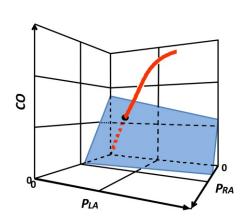


図7 静脈還流曲線と静脈還流平面

左:ガイトンの静脈還流曲線と心拍出量曲線

右:静脈還流平面と統合心拍出量曲線

と記述され、エラスタンスで表記される。式(12)、式(13)をSVについて解くと

$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + E_a} (V_{ed} - V_0)$$
 (14)

が得られる。式(14)を用いることで心室と動脈の特性から求められた SV は極めて正確に実測値に一致することが確認され、動脈血管結合の枠組みが確立した。式(14)に脈拍をかけて心拍出量に拡張すると、

$$CO = \frac{60}{\frac{60}{HR} + \frac{R}{E_{es}}} (V_{ed} - V_0)$$
 (15)

となる。実際の心臓では拡張末期容積は静脈圧で決まること、また拡張末期圧容積関係は単純な指数関数に従うこと(特に心室容積が大きい場合)が知られている。そこで、拡張末期圧 P_{ed} 、拡張期の心臓の硬さを E_{ed} とすると、

$$P_{ed} = e^{E_{ed}(V_{ed} - V_u)} + P_0 \tag{16}$$

となる。式(16)より左室容積が生理的な範囲では、

$$V_{ed} \approx \frac{1}{E_{ed}} \ln(P_{ed}) \tag{17}$$

で近似される。式 (15) に式 (17) を代入することにより、CO は

$$CO \approx \frac{60}{\left(\frac{60}{14D} + \frac{R}{E}\right)E_{ed}} \ln(P_{ed})$$
 (18)

で近似できる。式(18)は心拍出量は前負荷の増加に対して対数関数の関係で増加し、その曲がり方は拡張特性の指数関数特性(の逆関数)に由来することが分かる。また分母分子にある心臓、血管パラメータをみることにより、心拍出量曲線がこれらの要因によりどのような定量的な修飾を受けるかが分かる。図7右に心室、血管のどのよう

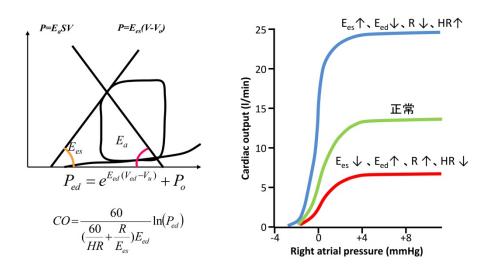
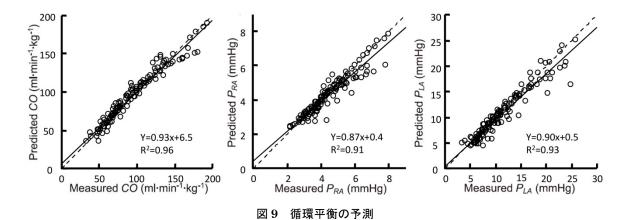


図8 心拍出量曲線の解析解

左:心血管結合とその拡張(詳細は本文参照のこと)

右:心拍出量曲線の決定要因



左:心拍出量の予測、中:右房圧の予測、右:左房圧の予測

な性質が心拍出量曲線を修飾するのか定性的に示す。Uemura らは実験的にこの式で心拍出量曲線が近似出来ることを示している²³。左右心の何れについても式(18)による心拍出量曲線を定義することができ、両者を同時に記述した心拍出量曲線を統合心拍出量曲線と定義した(図 8)。

11. 統合心拍出量曲線と静脈還流平面による 循環平衡

図9に拡張された循環平衡の概念を用いて、統合心拍出量曲線、静脈還流平面が既知の場合に有効血液量の変動に対する循環平衡の予測値と実測値の関係を示す。有効血液量の広い範囲において、心拍出量、右房圧、左房圧が精度良く推定されているのが分かる²³。

これらのことより、現代においては統合心拍出 量曲線と静脈還流平面による循環平衡の枠組み は、古典的なガイトンの循環平衡の優れた特徴を 生かしつつ、より一般化し体循環、肺循環、右心 不全、左心不全を系統的に考えることのできる極 めてパワフルな解析の枠組みになっている。この ような概念の拡張が可能であったのも、ガイトン が循環ループを静脈で開け、心拍出量曲線と静脈 還流で循環平衡を定義するという先行研究があ ったからに他ならない。

12. まとめ

近年、ガイトンの生理学の功罪が色々と議論さ れている。しかしながら、その論点を整理してみ ると、実験事実について疑義を呈した論文は見当 たらなかった。その結果、グラフ的に循環平衡が 求まり臨床に応用できるというガイトン生理学の 最も美しい成果に関しての疑問は少なかった。一 方、多くの疑問は実験結果の解釈に向けられた。 平均循環充満圧で静脈還流は駆動されるのか、静 脈還流抵抗とは何なのかなどである。何れも、あ る種、抽象的な量であるが、有効血液量が不変だ と静脈圧と静脈還流の関係は一義的に確定する という数学的な拘束関係を示す。筆者はたとえ抽 象的であっても理解が深まるものであれば、その 考え方や、そこから導出される機能的な量(静脈 還流抵抗や平均循環充満圧など)は積極的に受け 入れるべきではないかと考える。筆者の世代がガ イトンと直接会話したことがある最後の世代で はないかと思う。直接討論した筆者の経験からは、 ガイトンは異様に研ぎ澄まされた感性をもとに 数学的合理性を武器に、循環生理学に切り込んだ 稀有な学者だと感じた。その成果はあまりにも大 きく紛れもなく人類史上最大の生理学者である。 私の立ち位置は、ガイトンの生理学は循環生理学 の根源であり、拡張性を有している。医学部で教 えるべきであり、その教えを受けた世代から、さ

らに優れた循環生理学が誕生することを信じて 疑わない。

利益相反状態:特にない。

油 文

- 1) Frank O: Zur Dynamik des Herzmuskels. Z Biol 1895; 32: 370-437.
- Frank O: Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. Z Biol 1898; 37: 483–526.
- 3) Patterson SW, Piper H, Starling EH: The regulation of the heart beat. J Physiol 1914; 48: 465–513.
- Patterson SW, Starling EH: On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. J Physiol 1914; 48: 357–79.
- 5) Starling EH, Visscher MB: The regulation of the energy output of the heart. J Physiol 1926; 62: 243-61
- Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Venous return at various right atrial pressure and normal venous return curve. Am J Physiol 1957; 189: 609–15.
- Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG: Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. Am J Physiol 1954; 179: 261–7.
- Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filing pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. Am J Physiol 1955; 180: 463–8.
- 9) Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 1955; 35: 123–9.
- 10) Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Mechanism of the increased venous return and cardiac output caused by epinephrine. Am J Physiol 1958; 192: 126–30.
- 11) Shoukas A: Carotid sinus baroreceptor reflex control and epinephrine. Influence on capacitive and resistive properties of the total pulmonary vascular bed of the dog. Circ Res 1982; 51: 95–101.
- 12) Shoukas A, Connolly Brunner M: Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex. Influence of capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog. Circ Res 1980; 47: 249-57.
- Grodins FS, Stuart WH, Veenstra RL: Performance characteristics of the right heart bypass preparation. Am J Physiol 1960; 198: 552–60.

14) Levy MN: The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. Circ Res 1979; 44: 739–47.

- 15) Beard DA, Feigl EO: Understanding Guyton's venous return curves. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 301: H629–33.
- Beard DA, Feigl EO: Guyton's venous return curves should not be taught. J Physiol 2013; 591.23: 5795-7.
- 17) Andrew P: Guyton's venous return curves should be taught. J Physiol 2013; 591.23: 5791-3.
- 18) Brengelmann GL: Critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. J Appl Physiol 2003; 94: 849–59.
- 19) Brengelmann GL: Counterpoint: The classical Guyton view that mean systemic pressure, right arterial pressure and venous resistance govern venous return is not correct. J Appl Physiol 2006; 101: 1525–6.
- 20) Magder S: The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is correct. J Appl Physiol 2006; 101: 1523–5.
- 21) Sagawa K, Maughan WL, Suga H, et al: Cardiac contraction and pressure-volume relationship. Oxford, UK: Oxford Univ Press, 1988, p232–98.
- 22) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286 (6): H2376–85.

- 23) Uemura K, Kawada T, Kamiya A, et al: Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289 (1): H301–7.
- 24) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ Res 1973; 32(3): 314-22.
- 25) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised supported canine left ventricle. Circ Res 1974; 35: 117126.
- 26) Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, et al: End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. Am J Cardiol 1977; 40: 748–53.
- 27) Sunagawa K, Burkhoff D, Lim KO, et al: Impedance loading servo pump system for excised canine ventricle. Am J Physiol 1982; 243: H346-50.
- 28) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, et al: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol 1983; 245: H773–80.
- 29) Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K: Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. Circ Res 1985; 56: 586–95.

Guyton's venous return curves should be taught at medical schools

Kenji SUNAGAWA, MD, PhD*

*Center for Disruptive Cardiovascular Medicine, Kyushu University

Guyton's most significant contributions are the exploration into the development of venous return and circulatory equilibrium. Recently, several physiologists challenged the validity of venous return as a function of venous pressure. The Guyton's experiment in effect controlled venous pressure by changing cardiac output. Thus they claimed that cardiac output is the determinant of

venous pressure. This claim is true, however, in the presence of constant stressed volume, venous return and venous pressure have a fixed reciprocal relationship. Thus, it is meaningless to argue which one is independent variable. I fully support Guyton's venous return and in particular circulatory equilibrium. The Guyton's framework should be taught at medical school worldwide.

Keywords: venous return curve, venous return surface, circulatory equilibrium, stressed volume, cardiac output curve

(CircCont 37: 168~177, 2016)