

## Review

〈スペシャリストシリーズ：6. 集中治療〉

## 急性期循環管理の基本原則：循環器集中治療のすゝめ

田邊 雄大<sup>1)</sup>, 大崎 真樹<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>宮城県立こども病院 集中治療科

<sup>2)</sup>東京都立小児総合医療センター 集中治療科

<sup>3)</sup>JCHO 中京病院 集中治療科

## Principles of Cardiac Critical Care: Shall we “CCU”?

Takehiro Tanabe<sup>1)</sup> and Masaki Osaki<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>Miyagi Children's Hospital, Department of Critical Care, Miyagi, Japan

<sup>2)</sup>Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Department of Critical Care, Tokyo, Japan

<sup>3)</sup>JCHO Chukyo Hospital, Department of Critical Care, Aichi, Japan

Patients with various heart diseases require treatment in the pediatric intensive care unit. However, hemodynamics, anatomy, and cardiac function vary widely. It is crucial to understand the basic concepts of circulatory physiology for perioperatively managing patients with severe heart failure or complex heart disease setting. Although this knowledge alone will not ensure a positive outcome, aiming for “physiologically correct” circulatory management is recommended. A cardiac care unit would provide the expertise needed for management.

Keywords: cardiac critical care, pressure-volume loop, oxygen delivery, oxygen consumption, low cardiac output syndrome

小児集中治療室 (pediatric intensive care unit: PICU) では、様々な心疾患患者が治療を必要としている。その血行動態や解剖、心機能は千差万別であり、同じ患者は存在しない。重症心疾患の集中治療において、何をすべきか、路頭に迷うことがあるかもしれないが、困った時こそ循環生理の基本概念に立ち返るとよい。普遍的な知識だけで全てが狙い通りの経過になるわけではないが、せめて「生理学的に正しい」循環管理を目指して欲しい。そこで、本稿では循環管理の基本原則について述べ、循環器集中治療の面白さを伝えたいと思う。

## はじめに

小児集中治療室 (pediatric intensive care unit: PICU) で診療する心疾患患者の解剖や血行動態などのバリエーションは豊富であり、個々の症例に対し、テーラーメイドな管理が求められる。血行動態などを無視した“ルーチン管理”に落とし込むことは、決して褒められたものではなく、「このような経過になる」「手術はうまくいっている」などの思い込みは判断の遅れを招き、最悪患者の死亡に繋がる。そのような“型に

はめ込む”管理では、複雑症例に対応できない。重症患者だからこそ、生理学に基づき、ベストな治療を患者毎に導き出す必要がある。循環器集中治療に関する総説のどれもが「酸素需給バランスの適正化」が循環管理の肝だと記す<sup>1-4)</sup>。本稿では更に深掘りし、「酸素需給バランスとは何か」「いかに酸素需給バランスを適正化するか」を、ミクロな視点からマクロな視点へと移して論じる。

著者連絡先：田邊雄大 (E-mail: takehiro.tanabe@gmail.com)

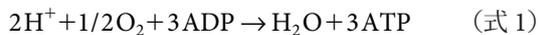
〒989-3128 宮城県仙台市青葉区落合 4-3-17 宮城県立こども病院 集中治療科

doi: 10.9794/jspccs.40.163

## ミクロな視点から考える“循環生理”

### 細胞内代謝（組織細胞内での酸素の利用 oxygen use） (Fig. 1)

生命活動のエネルギー源は、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) であり、解糖系から TCA 回路・電子伝達系への流れで、1 分子のブドウ糖 ( $C_6H_{12}O_6$ ) から、36 分子の ATP を合成する。特にミトコンドリア (mitochondria: Mt) 内での  $H^+$  の酸化過程で ATP が産生される (酸化リン酸化)。



この反応が Mt で生じるが、ここに酸素が欠かせない。この ATP がアデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate: ADP) へ変換される際に、約 7kcal ( $\approx 29300J$ ) のエネルギーを産生する<sup>5)</sup>。

心筋細胞には筋原繊維の束が無数に存在し、基本単位である筋節 (sarcomere) の中にアクチンとミオシンの 2 種類のフィラメントがある。両者はクロスブリッジで結ばれ、それが動くことで心収縮が生じる。ミオシン頭部を動かすのに、ATP が必要で、1 回のクロスブリッジサイクルに 1 分子の ATP が消費される。心筋は絶え間なく収縮と弛緩を繰り返しているため、膨大な ATP が必要となる。また心筋必要エネルギーの 60~70% の栄養素を脂肪酸の  $\beta$  酸化に依存し<sup>6)</sup>、その過程でカルニチンが必要であり、遊離カルニチン  $20\mu\text{mol/L}$  未満は補充が必要である。不全心ではより必要エネルギーが増えるため、心筋細胞への酸

素供給・栄養補給に関する意識が欠かせない。

循環管理の目的は、酸素を供給し、膨大な ATP を産生し続けることと言い換えられる。

### 酸素解離曲線 (oxygen dissociation curve: ODC)

ODC は、酸素分圧と酸素飽和度の関係を示す S 字曲線であり、縦軸にヘモグロビン (Hb) と結合している動脈血酸素飽和度 ( $SaO_2$ ) を、横軸に動脈血酸素分圧 ( $PaO_2$ ) を示す (Fig. 2A)。この ODC は、運動や  $CO_2$  増加、アシドーシス進行、体温上昇、2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate) 増加によって、右方偏位する (Bohr 効果)。これは細胞内の酸素需要が高い状況で、酸素分圧の低い末梢組織に、より酸素を切り離しやすくなる防御機構となっている。チアノーゼ性心疾患では右方偏位が強く、 $SpO_2$  が低い状態でも、末梢組織へ酸素を効率よく受け渡す。ODC の偏位を意識すると、目標  $SaO_2$  を想定しやすい。

### 酸素瀑布 (oxygen cascade)

大気から酸素を摂取し、Mt の電子伝達系まで運搬する経路に酸素分圧の低下を示したものを酸素瀑布 (oxygen cascade) と呼ぶ。Fig. 2B は健常者が大気から酸素を取り込み、 $100\text{mmHg}$  の酸素分圧の動脈血が細胞間質に酸素を受け渡し、最終的に Mt へ酸素を送り込む様子を示す。細胞間質の酸素分圧は  $5\sim 40\text{mmHg}$  と幅があるが<sup>7)</sup>、これは組織内の酸素分圧は不均一なため<sup>8)</sup>、組織深部での酸素分圧に余裕を持たせているからである。最終過程の酸化リン酸化

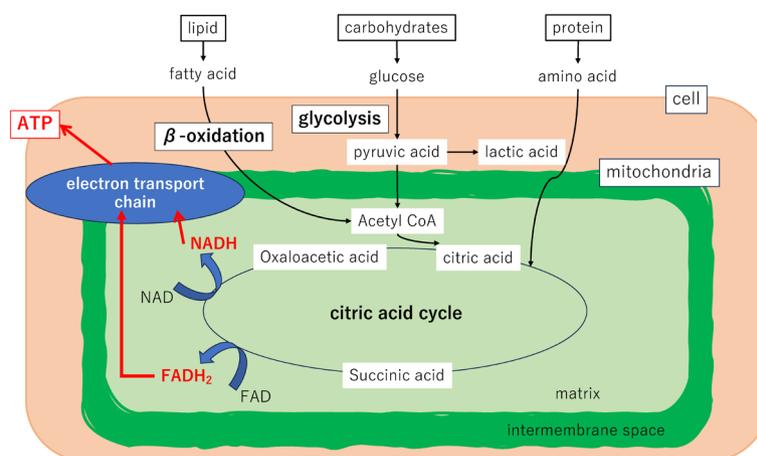


Fig. 1 ATP production within cells

ATP is not produced in the TCA cycle.  $FADH_2$  and  $NADH$  are used in the electron transport chain to extract electrons and accumulate them in the mitochondrial intermembrane space. When it flows instantaneously into the matrix, ATP is produced.

ATP, adenosine triphosphate; FAD, flavin adenine dinucleotide;  $FADH_2$ , Reduced flavin adenine dinucleotide; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide;  $NADH$ , Reduced nicotinamide adenine dinucleotide; TCA, Tricarboxylic Acid

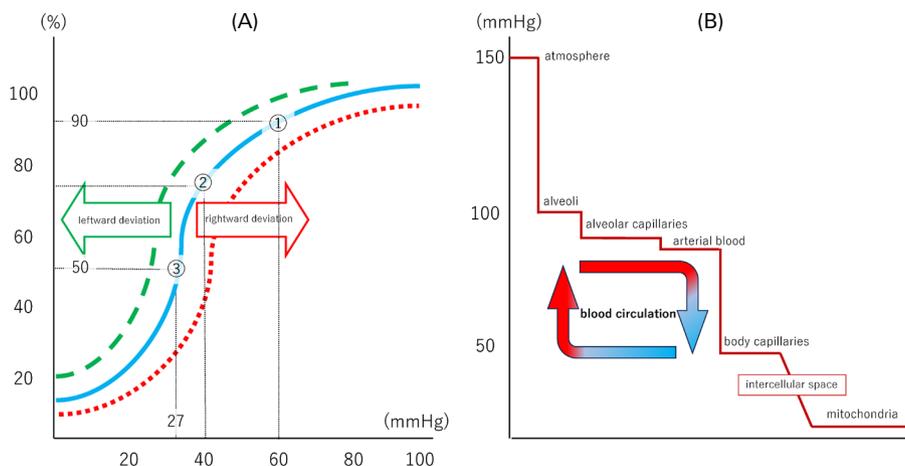


Fig. 2 ODC (oxygen dissociation curve) and oxygen cascade

(A) The red dotted line is the ODC when shifted to the right and the green dotted line is the ODC when shifted to the left. ② is the point which indicates the oxygen partial pressure in the capillaries. ③ is P50 which indicates the oxygen partial pressure at  $\text{SaO}_2=50\%$ . (B) is the diagram of oxygen cascade.

(式1)が行われるMt内酸素分圧はたった1 mmHgで十分とされている。この oxygen cascade を理解していると、吸入酸素濃度だけでなく様々なレベルで如何に介入して酸素分圧を上げるかを考えることができる。高濃度酸素には酸素毒性や吸収性無気肺、体血管収縮作用など多くの弊害もあり、適切な酸素投与を意識したい。

### 酸素含有量 ( $\text{CaO}_2$ )

こまでは酸素分圧の観点で考えてきたが、酸素は主に血液中のHbによって運搬されるため、血液に含まれる量、酸素含有量 ( $\text{CaO}_2$ ) を考える必要がある。これは血液 100 mL (1 dL) 内に含まれる酸素量で示され、以下の式で求められる。

$$\text{CaO}_2 (\text{ml/dL}) = 1.34 \times \text{Hb} (\text{g/dL}) \times \text{SaO}_2 + 0.003 (\text{ml/dL}) \times \text{PaO}_2 (\text{mmHg}) \quad (\text{式 2})$$

$\text{CaO}_2$ を増やすためには  $\text{SaO}_2$  (酸素飽和度), Hb,  $\text{PaO}_2$  (酸素分圧)を増加させればよいとわかる。Hb=7 g/dL,  $\text{SaO}_2=97\%$  ( $\text{PaO}_2=100 \text{ mmHg}$ ) の患者 A と, Hb=14 g/dL,  $\text{SaO}_2=90\%$  ( $\text{PaO}_2=60 \text{ mmHg}$ ) の患者 B を考えてみると、患者 A における  $\text{CaO}_2$  は約 9.5 mL/dL, 患者 B における  $\text{CaO}_2$  は約 17 mL/dL である。 $\text{SaO}_2$  は低い Hb が高い患者 B のほうが酸素含有量は多いのである。

### 酸素運搬量 (oxygen delivery: $\dot{\text{D}}\text{O}_2$ )

ある瞬間を考えた時には、ODC や酸素瀑布の原理に基づいて、毛細血管内酸素濃度を維持することが

Mt への酸素運搬に重要である。しかし血液は常に動いており、毛細血管内酸素飽和度を維持するためには、Hb に乗せて酸素を運搬し続けなくてはならない。そのような循環“動態”を解釈するために時間の概念を加える必要がある。これが1分間に末梢組織に運搬される酸素量を示す酸素運搬量 ( $\dot{\text{D}}\text{O}_2$ ) であり、酸素含有量 ( $\text{CaO}_2$ ) と心拍出量 (cardiac output: CO) の積で表される。

$$\begin{aligned} \dot{\text{D}}\text{O}_2 (\text{ml/min}) \\ = \text{CaO}_2 (\text{ml/dL}) \times \text{CO} (\text{L/min}) \times 10 \quad (\text{式 3-1}) \end{aligned}$$

これに式2を合わせると、以下のようになる。

$$\begin{aligned} \dot{\text{D}}\text{O}_2 (\text{ml/min}) \\ = (1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + 0.003 \times \text{PaO}_2) \times \text{CO} \times 10 \quad (\text{式 3-2}) \end{aligned}$$

$0.003 \times \text{PaO}_2$  は非常に小さく、式3-2は以下のように簡略化できる。

$$\dot{\text{D}}\text{O}_2 = 1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times \text{CO} \times 10 \quad (\text{式 3-3})$$

CO は1回拍出量 (stroke volume: SV) と心拍数 (heart rate: HR) の積であり、式3-3は以下のように変換できる。

$$\dot{\text{D}}\text{O}_2 = 1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times \text{SV} \times \text{HR} \times 10 \quad (\text{式 3-4})$$

$\text{SaO}_2$  が低くても、 $\dot{\text{D}}\text{O}_2$  は SV や HR, Hb の増加によって代償できるが、個々のパラメーターには至適な範囲があり、無限に大きくできるわけではない。これについては後述する。

### 圧容量曲線 (Pressure-Volume loop: PV loop)

SVは、拡張末期容量 (end diastolic volume: EDV) と収縮末期容量 (end systolic volume: ESV) の差である ( $SV = EDV - ESV$ )。このSVを他のパラメータとともに把握するツールとして、PV loopがある (Fig. 3A)。拡張末期①→収縮早期②→収縮末期③→拡張早期④と変化させることで、loopが完成し、その横幅が、SVになる。ここで輸液などにより前負荷を変化させて様々なPV loopを作り、それらの複数の①をつなぐと、拡張能を示す曲線 (end-diastolic pressure-volume relationship: EDPVR) が現れる。複数の③を繋いだ線が、収縮能を反映し、EmaxやESPVR (end-systolic pressure-volume relationship) と呼ばれる。さらに拡張末期容量(⑤)と③を結んだ線の傾きは後負荷 (Ea) を表す。いかにSVを増やすかをこのPV loop上で考えてみると、Emaxを上げてEaを小さくすればよいことがわかる。ここでEDVを更大きくすれば、SVをより大きくできるはずだが、それが最善の策だろうか？

このPV loopは、心筋酸素消費量も間接的に示す。Fig. 3Aにおける赤枠内 (potential energy: PE) と緑枠内 (stroke work: SW) の和を圧容量面積 (pressure-volume area: PVA) と呼び、これは心筋酸素消費と比例する (Fig. 3B)<sup>9)</sup>。SW/PVA比は、心臓の仕事効率を示す。例えば、Fig. 3Cにおける不全心のPV loopでは、SW/PVA比が小さく、非効率な心拍出と言える。Fig. 3CにおけるSV③はsevere ASのPV loopである。後負荷が著しく高いので、ESPが高く、SVの

幅は狭い。SW/PVA比が小さく、またPVAも大きいので、酸素消費が多く、かつその効率が悪いことがわかる。また、VA-ECMO (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) 患者でもPV loopやPVAを考えることも可能である (Fig. 3C SV④)<sup>10)</sup>。急性心筋炎患者に対してVA-ECMOを導入した直後を考えるとわかりやすい。脈圧が一桁で、血圧は高いが心臓は大きい状態で、PVAが大きく、心筋酸素消費が多い。この状態では十分なcardiac restとは言えず、LV unloading (LV ventなど) をして心筋酸素消費を小さくしなくてはならない。近年、成人などで用いられるImpella+VA-ECMOは、PVAを小さくし、心筋酸素消費を抑える<sup>11)</sup>。

さて、生理学における前負荷の正確な定義は、「拡張末期における壁応力」である。Laplaceの法則 (Fig. 4) では、中空の球体における壁張力(T)と内圧(P)、球体の半径(r)の関係は

$$P = 2T/r \quad (\text{式 4-1})$$

と表される。壁張力(T)は、wall stress(S)と壁厚(w)の積であるが、このSこそが心筋への負荷であり、式4-1は以下に変換できる。

$$S = P \times r / 2w \quad (\text{式 4-2})$$

つまりwall stressは内圧と半径に比例し、壁厚に反比例する。心不全で心臓が拡張した状態では、半径が増大して、圧発生効率低下する。これはPV loopがFig. 3Cのように変化することを意味し、またSW/

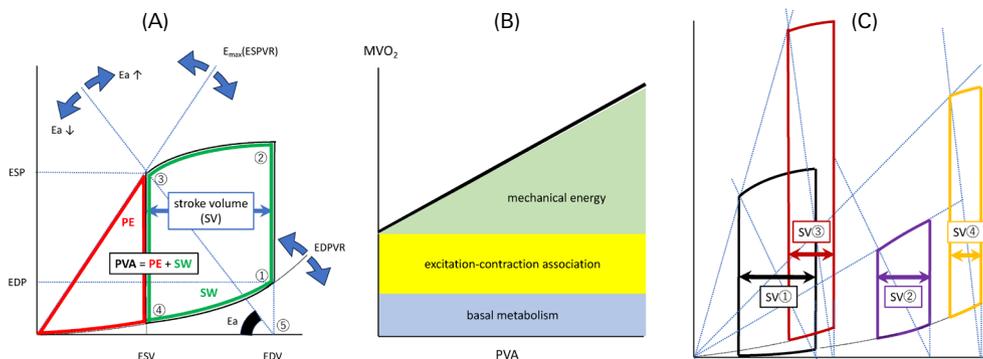


Fig. 3 Concept of PV loop

(A) ⑤ is the point that connects ① and ② and intersects with the horizontal axis indicating EDV. The area surrounded by the red line represents the potential energy (PE) and the area within the loop (the area surrounded by the green line) represents stroke work (SW). As PVA correlates with cardiac oxygen consumption, reducing PVA leads to cardioprotection. (C) SV① indicates the PV loop in steady state. SV② is a PV loop in heart failure. Emax has decreased and EDV has shifted significantly to the right. SV is smaller and blood pressure is lower. The SW/PVA ratio is assumed to change only slightly.

EDP, end diastolic pressure; EDV, end diastolic volume; ESP, end systolic pressure; ESV, end systolic volume; SV, stroke volume; SW, stroke work (cardiac work); VA-ECMO, veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

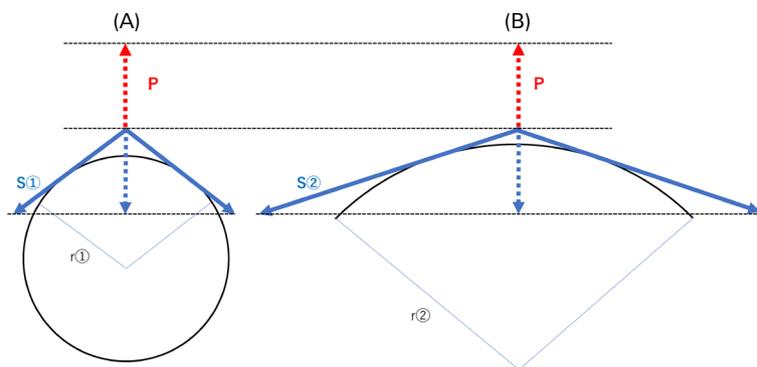


Fig. 4 Laplace's law

Consider a situation where the radius ( $r$ ) increases from (A) to (B) ( $r_1 \rightarrow r_2$ ). Considering the case where the same pressure ( $P$ ) is generated, the wall stress increases because the curvature decreases. Conversely, if the wall stress remains the same even though the radius increases, the generated internal pressure ( $P$ ) will decrease.

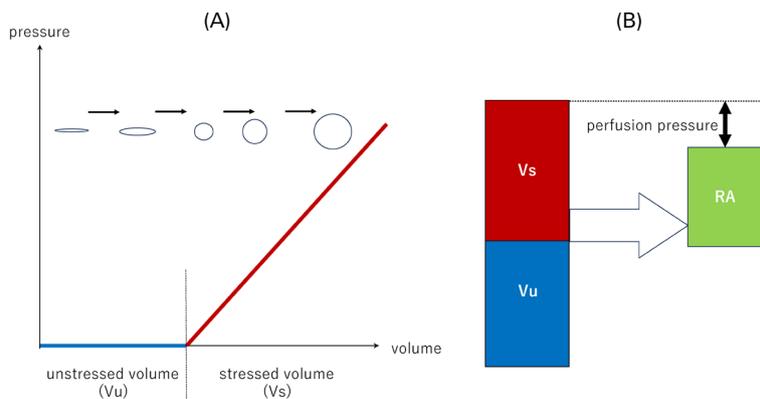


Fig. 5 "Stressed volume ( $V_s$ )" and "unstressed volume ( $V_u$ )"

(A) When blood is pumped into collapsed blood vessels, the intravascular pressure does not increase until a certain point. The amount of blood up to this point is called  $V_u$  and that beyond the point is called  $V_s$ . (B) The difference between the intravascular pressure and right atrial pressure due to  $V_s$  is the driving force for venous return. Additionally, the vena cava is present as resistance.  $V_s$  increases when vasoconstrictors are administered.  
RA, right atrium

PVA 比が小さくて効率が悪く、心負荷が大きいことと合致する。この状態で健常な心臓と同じ圧を発生させるためには、より高い壁張力を必要として酸素消費が増える。心不全で心臓が拡大している場合、利尿剤投与によって心室内圧の上昇効率を改善する<sup>12)</sup>のはこのためである。闇雲に EDV を増やすのではなく、心筋酸素需要や効率とのバランスを考慮することが重要である。

#### 静脈還流 (venous return: VR) について

ここまで心拍出(≡心臓から送り出される血流)に着目して、循環を概観した。しかし、全血液量の約 60~70% は静脈系にプールされ<sup>13)</sup>、循環血液量の変化に対応している。ここから静脈還流 (VR) にも目を向けてみる。

VR は循環に寄与している血液量 = stressed volume ( $V_s$ ) とそれ以外の血液量 = unstressed volume ( $V_u$ ) に分けて考える (Fig. 5)。 $V_s$  と  $V_u$  の和を総血液量 (total volume:  $V_t$ ) と呼び、 $V_s$  は静脈圧に寄与し  $V_t$  の 20~30% を占める。 $V_u$  は血液のリザーバーであり、交感神経賦活化により、 $V_u$  から  $V_s$  へのシフトをする代償機構を持つ。大量出血時には内因性カテコラミンにより  $V_u$  から  $V_s$  へシフトし、循環血液量を保つ。

VR における重要な概念として、Guyton の VR 曲線がある (Fig. 6A)<sup>14, 15)</sup>。横軸に右房圧、縦軸に VR を置き、 $VR=0$  になったときの圧を、平均体血管充満圧 (mean systemic filling pressure:  $P_{msf}$ ) と定義する。これは Fig. 6A の赤丸で示される。 $P_{msf}$  は循環停止下の血管内圧が一定になった時の圧で、通常は 7~8 mmHg 程である。血管コンプライアンス (C) は血管内

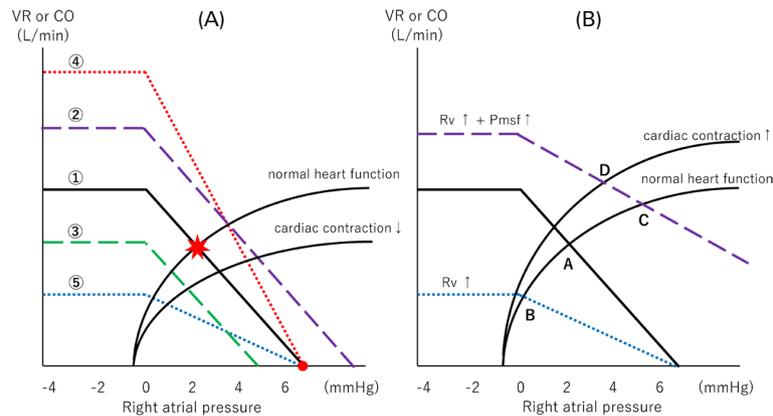


Fig. 6 Physiology of venous return

(A) ① indicates normal condition. VR is the value obtained by dividing  $(Pmsf - Pra)$  by  $R_v$  (venous return resistance) ( $VR = (Pmsf - Pra) / R_v$ ). The slope of the VR curve is  $slope = 1/R_v$  from the relationship  $\Delta V / \Delta P = VR / (Pmsf - Pra)$ . Considering this, as  $R_v$  increases, the slope of the VR curve decreases (change in ⑤) and conversely, as  $R_v$  decreases, the slope of the VR curve increases (change in ④). Furthermore, the VR curve moves horizontally as  $Pmsf$  increases or decreases. If  $Pmsf$  is increased, the VR curve will move upward (change ②) and if  $Pmsf$  is decreased, the VR curve will move downward (change ③). An increase in  $Pmsf$  is caused by fluid or sympathetic stimulation. (B)  $R_v$  increases and changes from A to B. Furthermore,  $V_s$  and  $Pmsf$  increase and  $Pmsf$  shifts from B to C. Due to  $\beta$  effect, cardiac contraction is accelerated and changes from C to D. Thus, administration of Noradrenaline increases CO and venous pressure (A→D). VR, venous return; CO, cardiac output

圧変化 $\Delta P$ に対する血管内容量変化 ( $V_t - V_u = V_s$ ) であり、 $V_u$  分は圧変化に寄与しないので、 $C = V_s / \Delta P$  が成り立つ。  $Pra = 0 \text{ mmHg}$  からの変化は、 $\Delta P = Pmsf$  と代用でき、 $Pmsf = V_s / C$  となる。血管が収縮すると  $V_u$  から  $V_s$  へシフトし、また  $C$  も低下するので、 $Pmsf$  は増加する。ここで静脈圧と心拍出量の関係を示す、Frank-Starling の法則による CO 曲線を見てみると、VR 曲線と同じ変数を扱っていることに気づく<sup>16)</sup>。よって、これら 2 つの曲線を同一平面上に記載すると、Guyton の平衡図となる。この交点 (Fig. 6A における星印) を循環平衡と呼び、実際の心拍出量を示す。様々な病態や、薬剤の使用で、この Guyton の平衡図は様々な変化を示す<sup>14, 15)</sup>。Noradrenalin 使用により Guyton の平衡図が変化をするのかを Fig. 6B に提示する。血管収縮作用と心収縮亢進作用により、なぜ CO が増えるのかわかる。restrictive RV physiology を呈する術後症例に Noradrenalin を投与し、 $V_u$  から  $V_s$  に shift させることが有効であったと思われる実例を Fig. 7 に示す。同様に Fontan 手術周術期や failed Fontan 患者の循環不全に対して、 $V_s$  (≡循環血液量) の増加を企図して Noradrenalin を使用することは生理学的に理にかなう。また心機能が低下すれば、右房圧が上昇し、前負荷が増加することも VR 曲線の変化からわかる。PV loop において、 $E_{max}$  低下時に輸液負荷をしていないにもかかわらず、loop 全体が右方

へ偏位することと一致する (Fig. 3C における SV ① → SV ② の変化)。

### 酸素消費量 (oxygen consumption: $\dot{V}O_2$ )

ここで視点を変えて、実際に細胞がどれほどの酸素を必要としているのか、考えてみたい。Mt 内酸素分圧は  $1 \text{ mmHg}$  で十分だが直接モニタリングできない。それを評価するためにはどれだけの酸素を心臓から送り込む必要があるのかを知る必要があるが、これは末梢組織で酸素をどれだけ消費したのか、を評価することが最適である。これが酸素消費量 (oxygen consumption:  $\dot{V}O_2$ ) であり、以下のように計算される。

$$\dot{V}O_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (\text{式 5-1})$$

となる。 $CvO_2$  は混合静脈血酸素含有量であり、ベッドサイドでは SVC 血で代用できる。 $SvO_2$  を混合静脈血酸素飽和度として、式 5-1 は以下のように変換できる。

$$\dot{V}O_2 = CO \times 1.34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) (\text{ml/min}) \quad (\text{式 5-2})$$

この  $\dot{V}O_2$  は安静時から運動時にかけて大きく変化する<sup>7)</sup>。その  $\dot{V}O_2$  の増加に対して、換気量と CO の増加で対応するが、換気量の増加に対する CO の増加の



いけない。また、病態によっては、 $\dot{V}O_2$ が $\dot{D}O_2$ に比例するように変化するcritical  $\dot{D}O_2$ の位置は変化する<sup>18,20)</sup>。特に敗血症性ショックの患者では、 $\dot{D}O_2$ が正常域にあると思われても、 $\dot{V}O_2$ が増減する可能性が指摘されており<sup>21)</sup>、critical  $\dot{D}O_2$ を推定するには、 $SvO_2$ の変化・推移を追うことが有用である。チアノーゼ性心疾患ではODCが右方偏位して、 $O_2ER$ の代償機転が働き、 $SvO_2$ が50~60%でも乳酸アシドーシスには進行しにくい。 $SaO_2$ が70%前後でも、乳酸アシドーシスにならないlow flowのBTシャント患者を考えれば、納得だろう。

### ミクロ循環 (microcirculation)

末梢組織への酸素の拡散・抽出の場として、ミクロ循環という概念がある<sup>22)</sup>。径100 $\mu m$ 未満の細動脈・毛細血管・細静脈から構成され、それらは血管抵抗を規定する「抵抗血管」である小動脈や細動脈より細い<sup>18)</sup>。敗血症などの重症患者ではこのミクロ循環を対象にした研究が多く存在し、循環器集中治療の現場でも近年注目されている。新生児の開心術後に心臓は過収縮なほどよく動いているにもかかわらず、末梢循環が悪く乳酸値が下がらないことをしばしば経験するが、この病態はミクロ循環の概念で説明可能である。

ミクロ循環は、diffusive component (毛細血管密度 capillary density) と convective component (流量 flow) の2つの概念で構成される。安静時には全ての毛細血管が開存しているわけではなく、終末細動脈の収縮・弛緩で調整され、酸素需要が増加した時に毛細血管への血流が増加する(毛細血管密度の変化)。また、毛細血管における血液流量の低下は、末梢組織への酸素供給の減少に直結する。Poiseuilleの法則で考えると、毛細血管血流量(F)は以下ようになる( $r$ : 毛細血管径,  $\Delta P$ : 駆動圧,  $L$ : 毛細血管長,  $\eta$ : 血液粘度)。

$$F = \pi r^4 \Delta P / 8L\eta \quad (\text{式7})$$

毛細血管径や長さを変化させることは難しいが、臨床医が容易にコントロールできるのは、毛細血管にかかる駆動圧と血液粘度である。駆動圧は、体血圧と静脈圧の差で規定され、血液粘度は、主にHb値で考えることができる。

このようなミクロ循環をターゲットとした様々な治療方法( $\beta$ 刺激薬<sup>23)</sup>や血管拡張薬<sup>24)</sup>、輸液<sup>25)</sup>など)が模索されているが、いずれも現時点での推奨レベルは高くない。

### Perfusion と 灌流圧について

ミクロ循環は、組織灌流(perfusion)と同義であり、末梢細胞へ酸素を送り込む原動力である。その血流量はPoiseuilleの法則(式7)に基づくが、ミクロ循環を構成する毛細血管は5~100 $\mu m$ ほどで、 $r^4$ は小さくなるため、perfusionはほぼ $\Delta P$ に規定される。この $\Delta P$ は体血圧と静脈圧の差であり、perfusionには体血圧維持が必須である。最低限の体血圧(critical closing pressure: Pcc)は、臓器ごとに異なるが、平均体血圧は、新生児で35~45 mmHg、乳児で40~45 mmHg、幼児で45~55 mmHg、学童で50~65 mmHgを目安とする<sup>26)</sup>。臨床ではこれらの数値を目安にCOを保ちつつ、血管収縮/拡張薬での調整をすることになる。perfusionの判断には尿量のモニタリングが簡便であり、最低でも0.5 mL/kg/hの尿量を維持したい。

### 治療効果判定としての乳酸

循環評価の一つとして、乳酸(Lactate: Lac)を用いることが多い。嫌氣的解糖の亢進で増えると思われるが、実際にはかなり複雑で、「体内におけるLacの産生と代謝・排泄のバランス」によって決まる。頻繁に遭遇するLac上昇の原因としては、ショック・低灌流・重度低酸素・ $\beta_2$ 受容体刺激・シアンなどがある。しかし、低酸素血症が単独でLacを上昇させるには、 $PaO_2 < 35$  mmHg ( $SaO_2$  67%ほど)と言われており<sup>27)</sup>、極端なチアノーゼ以外では低灌流など他の原因を探る必要がある。また代謝・排泄には肝臓と腎臓が関与しており、臓器障害の結果を見ていることもある。

### “循環生理”に基づく循環管理

ここまでの循環生理の知識を、臨床の現場に落とし込んでみたい。我々が扱う疾患は、単純な二心室疾患ばかりではないが、可能な限り普遍的な話を進めていく。

### 低心拍出症候群 (low cardiac output syndrome: LCOS) について

LCOSの明確な定義は定まっていない<sup>28)</sup>ものの、「心臓のポンプ機能の低下による酸素供給量の低下・組織低酸素」というのが一般的な定義である。これに対応するため「 $\dot{D}O_2/\dot{V}O_2 > 2$ とperfusionを維持し続けながら、心筋のwall stressを可能な限り減らすこと」が本稿を踏まえたLCOS管理の肝となる。



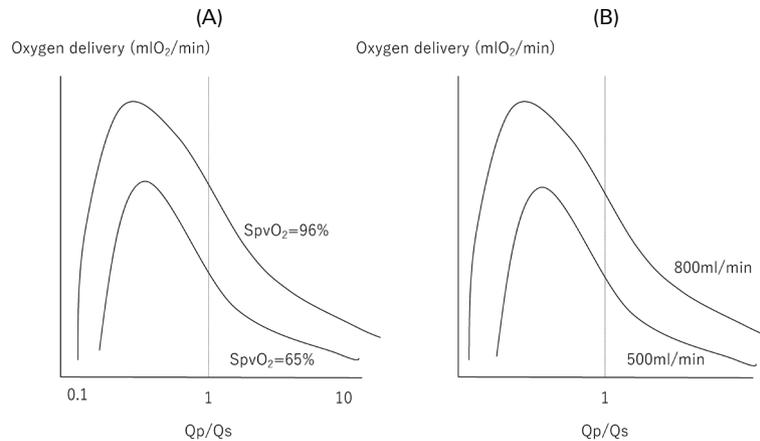


Fig. 10  $\dot{D}O_2$  simulation by Barnea et al.<sup>34)</sup>

(A)  $\dot{D}O_2$  becomes maximum when  $Qp/Qs < 1$  and CO is constant. Moreover, the higher the  $SpvO_2$ , the lower the  $Qp/Qs$ .  
 (B) When the oxygen consumption and pulmonary venous oxygen saturation are held constant and  $Qp/Qs < 1$ ,  $\dot{D}O_2$  reaches its maximum. The greater the amount of CO, the lower the  $Qp/Qs$ . (modified from Reference 34).  
 CO, cardiac output; Qp, pulmonary blood flow; Qs, systemic blood flow

以下に詳細を紐解く<sup>34)</sup>。

まず、体循環で考えると、酸素供給と酸素消費の差は、体静脈血酸素含有量 ( $CsvO_2$ ) と  $Qs$  の積に等しくなる。

$$CaO_2 \times Qs - CVO_2 = CsvO_2 \times Qs \quad (\text{式 8-1})$$

また肺循環で考えると、肺へ送られた血液に、酸素が取り込まれて、肺静脈血になるので、以下の式が成り立つ。

$$CaO_2 \times Qp + SVO_2 = CpvO_2 \times Qp \quad (\text{式 8-2})$$

さらに、

$$CO = Qp + Qs \quad (\text{式 8-3})$$

でもあり、安静時には酸素摂取と酸素消費は同じになるので、

$$SVO_2 = CVO_2 \quad (\text{式 8-4})$$

もまた成り立つ。式 8-1~8-4 までを合わせて  $CaO_2 \times Qs (= \dot{D}O_2)$  を考えると、

$$\begin{aligned} \dot{D}O_2 &= CaO_2 \times Qs \\ &= \frac{1}{1 + \frac{Qp}{Qs}} \times CO \times C_{pv}O_2 - \frac{1}{\frac{Qp}{Qs}} \times CVO_2 \end{aligned} \quad (\text{式 8-5})$$

となり、 $\dot{D}O_2$  は  $Qp/Qs$  と CO,  $CVO_2$ ,  $CpvO_2$  の変数によって規定されることがわかる。 $Qp/Qs$  と  $CVO_2$  は小さいほうが、CO と  $CpvO_2$  は大きいほうが  $\dot{D}O_2$

を増やす、という直感的に当たり前だと感じるものが論理的に示される。

Barnea らは  $\dot{D}O_2$  を最大化するために、どうすべきかとシュミレーションして、Fig. 10 のような結果を示した<sup>34)</sup>。これによると、 $Qp/Qs < 1$  のときに  $\dot{D}O_2$  は最大化するが、CO が多ければ  $Qp/Qs$  はより小さくてもよい。つまり最大  $\dot{D}O_2$  を獲得するには  $Qp$  は少ないほうがよい。しかし、 $SaO_2$  が低くなりすぎても、好気性代謝を維持できなくなる可能性があるので注意が必要である。

$Qp/Qs$  は体血管抵抗 (systemic resistance:  $R_s$ ) と肺血管抵抗 (pulmonary resistance:  $R_p$ ) のバランスで変化する。 $R_p$  を上げるには  $CO_2 \uparrow$  やアシドーシス、低酸素換気療法 (窒素 ( $N_2$ )),  $R_p$  を下げるには酸素や一酸化窒素 (NO) の吸入、 $CO_2 \downarrow$ 、肺血管拡張薬などが有効である<sup>35)</sup>。特に  $R_p$  を変化させる医療ガス (NO や  $N_2$ ) の使用方法は熟知しておくべきである。 $N_2$  に関しては、低酸素による  $Qp/Qs$  の低下が生じれば心負荷軽減になるが、同時に  $CaO_2$  の低下により、酸素需給バランスを安定化させられない可能性がある<sup>36)</sup>。さらには、Dobutamine は  $R_s$  を低下させると言われているが、 $Qp/Qs$  を増加させて、 $\dot{D}O_2$  を減少させる報告もある<sup>37)</sup>。臨床現場では  $R_s$  のコントロールが有効なことのほうが多く、 $R_p$  のみにこだわるのではなく体血管拡張/収縮薬を有効に使いたい。

実際には多くのパラメータが複雑に絡み合って  $SaO_2$  や  $Qp/Qs$  が変化する。房室弁逆流や心収縮力、心拍数により  $\dot{D}O_2$  も変化する。心内でのミキシング具合によっては、非効率な血流になることもある。複

雑な症例では目先の  $\text{SaO}_2$  や血圧などだけで判断しがちだが、 $\text{Lac}$  や  $\text{SvO}_2$  ・尿量の経時変化が重要である。生理学的に正しい治療・介入をしていれば「この後良くなるはず」と静観することもできる。また、肺血流過多への意識が強すぎるあまり、体血流が十分かどうか、の意識が弱くなっていないだろうか？ 単心室循環においても  $\text{DO}_2$  が十分か、の視点が重要である。時に意図して肺血流を多めにする治療戦略になることもあるが、その場合には高肺血流を許容しつつ、 $\text{DO}_2$  が十分かどうか、心筋酸素消費や wall stress は許容されうるかを考えてほしい。

### 小児循環器集中治療の課題

上記のような循環生理を踏まえた治療でも、狙い通りの経過を辿ることは少ない。生理学・生化学などの普遍的な知識だけでは解決しきれない問題・課題が多く残されている。以下、特に重要と考えられる課題について論じる。

まずは、高度医療の結果として生じる合併症である。神経発達、脳合併症、乳糜胸、壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis: NEC)、反回神経麻痺、横隔神経麻痺、縦隔炎などの感染症が代表的である。特に急性期の合併症である乳糜胸や NEC、脳合併症は予後に大きく影響するが、その解決策や治療方法は定まっておらず、今後の課題である。生命予後だけでなく、合併症を減らして子供の QOL をよりよいものにしてこそ、集中治療の成功と言える。

もう一つの課題は、エビデンス不足である。この領域の治療では、カテコラミンの選択や至適酸素濃度、至適 Hb 値、Ca 投与など、医師個人や施設の好みの影響を大きく受ける項目が多く、時に職人技のような治療方法や、その真意がわからない治療をみかける。疫学データが不足している領域も多く、今後日本からも発信していきたい。

教育体制も懸案事項である。原稿執筆時点で日本国内で小児循環器集中治療に関して、欧米のような教育プログラムがある施設<sup>38)</sup> は皆無である。循環器集中治療を専門とする PICU 医がいる施設で徒弟制度的に学ぶしかないのが現状であり、教育プログラムの確立および教育可能施設の集約化が必要である。

### 結 論

集中治療室における循環管理の概略について論じた。小児循環器集中治療は応用問題の連続で、同じ症

例は存在しない。全患者において、細胞生理まで踏み込み、 $\text{DO}_2$  が十分かを徹底的に考えてほしい。

昨今、様々な分野で“less is more”、「より少ないもので最大効果のために、最小限の要素だけに絞り込む」という考え方が広がっている<sup>39)</sup>。過剰な医療、根拠のない職人技のような全身管理ではなく、循環生理に基づいた誰でも実践できる循環管理 (=最低限の要素) が求められている。シンプルかつ普遍的な考え方で、複雑症例に対峙してほしい。今行っている循環管理は果たして「生理学的に正しい」と自信を持って言えるだろうか？ 本総説がその一助になれば幸いである。

### 利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

### 著者役割

田邊雄大：論文の構想，文献集積に関与し，論文を執筆した。

大崎真樹：論文指導を行い，最終的な投稿の決定を行った。

### 引用文献

- 1) 大崎真樹：小児の急性期循環管理. *Intensivist* 2012; **4**: 499-510
- 2) 大崎真樹：心疾患患児の急性期循環管理. *日小児循環器会誌* 2019; **35**: 153-163
- 3) 大崎真樹：循環生理を踏まえた呼吸管理，呼吸生理を踏まえた循環管理. *日小児循環器会誌* 2020; **36**: 178-185
- 4) 齋木宏文：循環生理をわかって評価と治療—循環不全の管理—. *日小児循環器会誌* 2020; **36**: 192-201
- 5) 上代淑人：イラストレイテッド ハーパー生化学 27 版. 丸善
- 6) Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, et al: Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992; **72**: 881-940
- 7) Hall JE: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010
- 8) Ince C, Mik EG: Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* 2016; **120**: 226-235
- 9) Suga H: Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* 1917; **236**: 498-505
- 10) Rao P, Khalpey Z, Smith R, et al: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. *Circ Heart Fail* 2018; **11**: e004905
- 11) Zein R, Patel C, Mercado-Alamo A, et al: A review of the impella devices. *Interv Cardiol* 2022; **17**: e05
- 12) 岡田隆夫：心臓・循環の生理学. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*
- 13) Levick JR: An Introduction to Cardiovascular Physiology. 5th ed. London, Hodder Arnold, 2010
- 14) Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A: The role of venous return in critical illness and shock—part I: Physiology.

- Crit Care Med 2013; **41**: 255–262
- 15) Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A: The role of venous return in critical illness and shock—part II: Shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2013; **41**: 573–579
  - 16) 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**: H301–H307
  - 17) West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
  - 18) Leach RM, Treacher DF: The pulmonary physician in critical care • 2: Oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Thorax* 2002; **57**: 170–177
  - 19) Lookinland S, Shoemaker WC: Comparison of cardiorespiratory response to sudden progressive hypoxia in an animal model with and without respiratory failure. *Crit Care Med* 1990; **18**: 989–994
  - 20) Vincent J-L, De Backer D: Oxygen transport: The oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 1990–1996
  - 21) Suetrong B, Walley KR: Lactic acidosis in sepsis: It's not all anaerobic: Implications for diagnosis and management. *Chest* 2016; **149**: 252–261
  - 22) 古川 拓: ミクロ循環の生理学. *INTENSIVIST 生理学* 2020; **45**: 131–140
  - 23) Secchi A, Wellmann R, Martin E, et al: Dobutamine maintains intestinal villus blood flow during normotensive endotoxemia: An intravital microscopic study in the rat. *J Crit Care* 1997; **12**: 137–141
  - 24) De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, et al: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 98–104
  - 25) Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al: Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; **36**: 949–955
  - 26) Muñoz RA, Morell VO, da Cruz EM, et al (eds): *Critical Care of Children with Heart Disease: Basic Medical and Surgical Concepts*, Springer, 2021
  - 27) Hobler KE, Carey LC: Effect of acute progressive hypoxemia on cardiac output and plasma excess lactate. *Ann Surg* 1973; **177**: 199–202
  - 28) Schoonen A, van Klei WA, van Wolfswinkel L, et al: Definitions of low cardiac output syndrome after cardiac surgery and their effect on the incidence of intraoperative LCOS: A literature review and cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 926957
  - 29) Namana V, Gupta SS, Sabharwal N, et al: Clinical significance of atrial kick. *QJM* 2018; **111**: 569–570
  - 30) Shapiro H, Stoner EK: Body temperature and oxygen uptake in man. *Rheumatology (Oxford)* 1966; **8**: 250–255
  - 31) Dalrymple-Hay MJ, Deakin CD, Knight H, et al: Induced hypothermia as salvage treatment for refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **15**: 515–518
  - 32) Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, et al: Are the effects of noradrenaline, adrenaline and dopamine infusions on  $VO_2$  and metabolism transient? *Intensive Care Med* 1995; **21**: 50–56
  - 33) Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ, et al: *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*, 9th ed., Wolters Kluwer, 2016
  - 34) Barnea O, Austin EH, Richman B, et al: Balancing the Circulation: Theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 1376–1381
  - 35) Burrows FA, Klinck JR, Rabinovitch M, et al: Pulmonary hypertension in children: Perioperative management. *Can Anaesth Soc J* 1986; **33**: 606–628
  - 36) Tabbut S, Ramamoorthy C, Montenegro LM, et al: Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation. *Circulation* 2001; **104** Suppl 1: 1159–1164
  - 37) Riordan CJ, Randsbaek F, Storey JH, et al: Inotropes in the hypoplastic left heart syndrome: Effects in an animal model. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 83–90
  - 38) Tabbutt S, Ghanayem N, Almodovar MC, et al: Training fellows and residents in paediatric cardiac critical care. *Cardiol Young* 2016; **26**: 1531–1536
  - 39) Auriemma CL, Van den Berghe G, Halpern SD: Less is more in critical care is supported by evidence-based medicine. *Intensive Care Med* 2019; **45**: 1806–1809