

氏名(本籍)	吉池渡(東京)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第78号
学位授与の日付	昭和50年12月15日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	犬の心筋梗塞に関する実験的研究——心筋梗塞の臨床心電図学的研究——
論文審査委員	(主査) 教授 北 昂 (副査) 教授 齊藤保二 教授 藤岡富士夫

論文内容の要旨

小動物臨床における心疾患の診断治療に関しては、近年各種の検査法が開発または導入され、過去において発見し得なかつた心疾患の原因や治療法が解明されつつある。しかしながら、小動物臨床の分野においては、心筋梗塞ならびに冠不全に関する基礎的な研究が少なく、多くの症例が存在すると予想されながら、適当な診断基準が設定されていないために実際の臨床では見過がれているケースが多いと推察される。犬の心筋梗塞に関しての最近の報告例においても、病理学的な検討がなされたもので、生前における臨床診断については、あまりふれられていない。

そこで犬において非観血的または開胸によって人為的な心筋梗塞を作製し、犬における心筋梗塞について臨床心電図学的な検討を行なう目的をもってこの研究を計画した。

犬における心筋梗塞を正確に観察するには、まず犬の心臓における冠動脈ならびに冠静脈の分布状態とその血行を調べる必要があると考え、健康犬の摘出心臓の冠動脈ならび冠静脈にポリエステル樹脂を注入充填し、冠血管模型を作製して観察した。その結果は、右冠動脈は右バルサルバ洞から開口して、右心室基底部を横断しながら右心房枝を分枝し、さらに、右冠動脈と右冠動脈背側枝にわかれ、それぞれ右心室枝を分枝して右心室に分布し、その末梢部は緻密な毛細管叢を形成する。

左冠動脈は、大動脈のバルサルバ洞から開口し、直ちに中隔枝、回旋枝、前下行枝にわかれ、中隔枝は深く侵入して心室中隔に分布し、回旋枝は左心室心室基底部を回旋しながら、背側室間枝と左縁枝にわかれ、それぞれ多くの左心室枝を分枝する。前下行枝は右心室枝を分枝しながら、心室中隔を心尖方向に走り、腹側室間枝から中隔枝となって、多くの左心室枝を分枝し、その末梢部は緻密な毛細管叢を形成する。

これらの動脈は、左心室側で極めて発達し、また、多くの吻合がみられ、典型的な左型の冠動脈分布を示す。

冠静脈は、冠動脈と随行して分布しており、大心臓静脈と左心房斜静脈ならびに中心静脈によって冠静脈洞となり、右心房に開口する。また、右心房と右心室の小静脈が集合して小心臓静脈となり、右静脈洞に開口する。

このような冠血管の分布状態を観察したうえで、非観血的に心筋傷害を作製してその傷害部位を体表面心電図の電位差によって観察することを試みた。

◎フェライトによる心筋傷害

その方法は生体内では非溶解性でX線に不透過の酸化第二鉄(フェライト)をルンバール針を用いて左側胸部第5肋間より注入し、直接心筋内に注入して人為的に心筋傷害を作製し、15~20日間にわたって、各誘導法による体表面心電図を記録し、その経過を観察した。

その結果、直接心筋内にフェライトを注入して明らかな心筋傷害を作製したにもかかわらず、各誘導におけるST segmentの変化はそれほど著明ではなく、A—B誘導法のA—B II誘導、標準肢誘導法のII、III誘導、増高単極肢誘導の aV_R 、 aV_L 誘導、胸部単極誘導法の C_2 、 C_4 、 C_6 誘導、胸部単極補助誘導法の M_3 誘導などで0.2~0.3 mVの変動がみられたに過ぎなかった。このことは、おそらくフェライトが心筋内に直接注入されたことによって、かなり限局した心筋傷害であったことと、フェライトは心筋組織に対して非炎症性であることから、心臓全体からみれば局所の組織学的な傷害は比較的限局されたものであったことによるものと推察された。

そこで、非観血的に冠動脈の閉鎖梗塞を人為的に作製して、心電図学的な検討をすることにした。

◎ボールベアリングによる心筋梗塞

その方法は非腐蝕性でX線不透過の金属であるボールベアリングを用意し、実験犬を麻酔下で、X線透視をおこないながら、股動脈から心臓カテーテルを逆行性に挿入し左冠動脈内に先端を嵌入させ、ボールベアリングをカテーテル内に入れ生食液で圧出注入した。ついでボールベアリングによる冠動脈の閉鎖梗塞部位をX線撮影をおこなって確認し、発現した虎血性心筋梗塞を体表面心電図で15~16日間にわたって観察した。その結果閉鎖梗塞を発現させて3日頃までは、明らかにST segmentの上昇または降下が認められ、体表面心電図波形のtypeが変化すると同時に、R棘の減高、PQまたはQT intervalの延長ならびにQRS complexのintervalが短縮または延長する所見がみられた。この場合、梗塞部の電位変化を表わすST segmentの変化は、A—B誘導より標準肢誘導において、より明瞭に現れ、胸部単極誘導では右心室側の誘導より左心室側の誘導で、より明瞭に表現された。また胸部単極補助誘導では M_3 ならびに M_4 の心尖部誘導でST segmentの変化が明瞭であったが、閉鎖梗塞部位が心尖部に近く限局性であるため体表面心電図の電位変化はあまり著明には観察されなかった。

これらの実験から、電位変化をもう少し明瞭に観察するには、比較的広範囲で明瞭な梗塞を発現させ、体表面心電図における明瞭な電位変化を観測する必要があると考え、直接冠動脈を結紮閉鎖して心筋梗塞を発現させることにした。

◎対照実験

実験犬を開胸して心臓を直視下に露出し、冠動脈の結紮梗塞を作製して、心筋梗塞による電位変化を体表面心電図で検討するにさきだって、開胸・閉胸ならびに術後経過における影響を検討するために、冠動脈の結紮を行わずに、全く同一の条件でpremedication、麻酔、人工呼吸、開胸、閉胸ならびに術後管理と検査を行なって対照実験をおこなった。

その結果では、開胸または閉胸の手術侵襲による各棘波に対する影響は特に著変が認められなかった。

そこで開胸を行ない、直視下に心臓を露出したうで、心臓におけるそれぞれの冠動脈枝を直接的に結紮することによって、その動脈枝支配下の心筋梗塞を発現させ、梗塞部位と体表面心電図の電位変化との対応を観察することにした。

◎右冠動脈の結紮梗塞

実験犬をバルビツール酸剤で静脈麻酔を行い、左側第4肋間を開胸し、人工加圧呼吸を行いながら心膜切開を行って、心臓を直視下に露出して、右冠動脈右縁枝を硬く結紮し、人為的に右心室遊離壁部の心筋梗塞を作製した。ついで閉胸して、術後35日間にわたり体表面心電図の変化を観察し、心筋梗塞の部位と体表面心電図の電位差との関連性を観察した。

その結果、心筋梗塞の最も特徴的な変化であるST segmentの上昇または降下にとくに注意を払って観察した結果では、A—B誘導法のA—BⅡ誘導、A—B_{aV_L}誘導、標準肢誘導法のⅡ誘導、_{aV_L}または_{aV_F}誘導、胸部単極誘導法のC₃またはC₆、C₁の誘導部位、胸部単極補助誘導法ではM₃、M₄またはM₂誘導などでST segmentの明瞭な上昇または降下がみられた。これらの誘導部位のうちで、とくに右心室遊離壁部の心筋梗塞による電位変化としてのST segmentの変化がみられた誘導部位は、A—B誘導法のA—BⅡ誘導、標準肢誘導法のⅡ誘導、胸部単極誘導法のC₆誘導であった。

これらの誘導部位は、人為的に作製した結紮梗塞の部位に最も近い位置の誘導部位か、またはその面に対応した電場をもつ誘導部位である。したがって梗塞部位と体表面心電図とは比較的よく対応する関係にあることが判明した。

◎左冠動脈回旋枝の結紮梗塞

実験犬をpremedicationを行なったのち、バルビツール酸剤で静脈麻酔を行ない、人工呼吸下で左側第4肋間を開胸して心臓を直視下に露出したのち、左冠動脈回旋枝を結紮し、左心室遊離壁部に、人為的な心筋梗塞を作製し、術式にしたがって閉胸を行なった。術後25～35日間、心電図学的変化について観察した。

その結果、体表面心電図のA—B誘導法ではA—BⅠ、A—BⅡ誘導、A—B_{aV_R}誘導で、著明なST segmentの変化がみられた。これらの誘導部位は、左心室遊離壁部に最も近い誘導部位かまたはその部位に直面した電場をもつ誘導部位である。

胸部単極誘導ではC₃、C₄、C₅の順で、左心室遊離壁部の心筋梗塞を表現するST segmentの電位変化が観測された。標準肢誘導法ならびに増高単極誘導法ではST segmentの変化が極めて軽微であった。胸部単極補助誘導法では、いずれの誘導部位においても、ST segmentの変化は著明ではなかった。

このような心電図変化と、X線または梗塞部位の剖検ならびに病理組織学的な変化とを対応させて検討してみると、X線所見ではあきらかに左冠動脈回旋枝の血行が遮断され、その血管分布領域には、側枝血管の新生または増生が明瞭であり、梗塞部位の剖検では、心内膜側の肝臓化がみられ病理組織学的には、肉芽組織または膠原線維によって壊死部が置換された所見がみられた。したがって、左心室遊離壁部の虚血性心筋梗塞の電位変化は、体表面心電図の左心室側における誘導のST segmentに、明瞭に表現されることが確認された。

◎左冠動脈前下行枝の結紮梗塞

実験犬を、静脈麻酔下で開胸したのち、直視下で冠動脈前下行枝を結紮して、人為的に心室前壁面の心筋梗塞を発現させ、体表面心電図によって心筋梗塞部の心電図学的な変化を経時的に観察した。その結果、A—B誘導法ではA—BⅠ誘導、A—B増高単極誘導法のA—B_{aV_R}誘導、胸部単極誘導法ではC₅誘導において明瞭なST segmentの変化が観察された。しかしながら、標準肢誘導法、増高単極誘導法ならびに胸部単極補助誘導法では、ST segmentの変化はそれほど明瞭ではなかった。

このような心電図変化と、X線所見ならびに剖検または病理組織学的な変化とを対応させて検討してみる

と、X線所見は、あきらかに冠動脈前下行枝の血行が遮断され、その血管分布領域には、側枝血管の新生または増生が明瞭であった。この部位の剖検では、肉眼的にあきらかな梗塞像が観察されると同時に、病理組織学的にも梗塞部位の壊死から癒着化の過程を示す組織像の変化が認められた。したがって、心室前壁面の心筋梗塞を判断するのに十分な ST segment の電位変化が観測された誘導部位は心室前壁面に対応する単極誘導か、または心室前壁面に電場をもつ双極誘導法で、心室の電位変化を反映する体表面心電図の理論に一致した所見であることが確認された。

これらの冠動脈結紮による心筋梗塞は、結紮直後から、3日目を中心として、梗塞部の電位変化が最も著明であり、時日を経過するにしたがって、しだいにその電位変化が減少する。このことは、梗塞部位の病理組織学的な所見または冠動脈造影によるX線検査所見においても証明されたように、梗塞部の心筋は時日を経過するにしたがって、逐次壊死から肉芽組織または膠原線維によって置換され、壊死部の修復が行われる結果であり、この修復機転は人や他の動物の心臓と異なっており、犬では冠血管の側枝血行が極めて迅速に発達し、これを助長するものと考えられた。

これらの実験結果から、犬における心筋梗塞は、体表面心電図に於ける ST segment の電位変化が臨床診断にきわめて有力な手掛りとなることが立証された。そして、それぞれ梗塞部位に対面する単極誘導法または梗塞部位に対応した電場を有する双極誘導法で最も明瞭な ST segment の電位変化として表現されることが確認された。

論文審査の結果の要旨

著者は予てより小動物の臨床に従事してその間、患犬の各種心疾患につき特に興味をもって注目していたが、後天性の心疾患として冠血管または冠循環の異常に基く心疾患はヒトにおいてはいわゆる心筋梗塞として古くから一般に知られているにも拘らず小動物、とくにイヌにおいてはその発症例についての報告は少なく、多くは心筋梗塞に類似した疾患として取扱われしかも他の感染症に併発するものとされており、木本らの報告においてはその理由としてイヌでは冠動脈の発達が極めて緻密であり例えば異常があったとしても側枝血行が極めて早期に発生するため梗塞部位に機能的異常が発生しがたいためであると説明されていた。

しかし著者は小動物臨床においても経験上イヌの心筋梗塞は発生頻度においても高いものがあることを推察し本症の診断に心電図検査法を活用してその実態を解明し得るものと確信し本研究を進めて来た。このことはヒトの心筋梗塞においてもその心電図診断にあたって心筋梗塞においては特異な梗塞曲線が現われることが知られていて、I, III, aV_F 誘導によって ST 部分の上昇、Rの下行脚から同部への移行、I, III での鏡像形成、深いQの出現、鋭く尖った冠状Tなどの特徴があげられ、またレ線検査でも梗塞部位の異常運動の存在などがあげられている。しかし、これらの諸事項がイヌの心疾患において如何様な状態で出現するか、またその結果はイヌの心筋梗塞の心電図学的診断法に直ちに通ずるや否は疑問であって未知の分野に属するものである。

著者はこの点に着目し実験的に非観血的、または開胸によって人工的にイヌ心筋梗塞を作り、その梗塞部位における電位変化を心電図学的に解析し梗塞部位の電位変化が体表面心電図の各誘導法におけるそれぞれの誘導部位に如何なる電位変化として反映されてくるか、また反映された体表面心電図の電位変化と実験的に発現させた心筋梗塞の病変との相関を確認し、その結果によってイヌの体表面心電図をもって、その心筋

梗塞の心電図学的診断を確立しようと試みたのである。

このために以下述べる主要な実験を行った。

1. 一般に心筋梗塞の発現の部位として冠動脈があげられているがイヌにおける冠動脈の詳細な分布状態を知る必要があり健康なイヌの心臓を摘出して冠動脈および冠静脈にポリエステル樹脂を注入充填し冠血管の標本を作製してこれを観察して、右冠動脈は右バルサルバ洞から開口し右心室基部を横断して右心房枝を分枝し、さらに右冠動脈と右冠動脈背側枝に分れ、それぞれ右心室枝を分枝して右心室に分布し、その末梢部は緻密な毛細管叢をなしている。また左冠動脈は、大動脈のバルサルバ洞から開口し、直ちに中隔枝、回旋枝、前下行枝にわかれ、中隔枝は深く侵入して心室中隔に分布し、回旋枝は左心室心基部を回旋しながら、背側室間枝と左縁枝にわかれ、それぞれ多くの左心室枝を分枝する。前下行枝は右心室枝を分枝しながら、心室中隔を心尖方向に走り、腹側室間枝から中隔枝となって、多くの左心室枝を分枝し、その末梢部は緻密な毛細管叢を形成している。冠動脈は左心室側での発達が良好で、多くの吻合がみられ、典型的な左型の冠動脈分布を示している。

冠静脈は冠動脈に随行していて、大心臓静脈と左心房斜静脈および中心静脈によって冠静脈洞となり右心房に開口する。また、右心房と右心室の小静脈が集合して小心臓静脈となり、右冠静脈洞に開口する。

以上の如き冠血管の分布を知悉した後に、人工的に非観血的な心筋傷害を発現させて、次の実験を行い観察した。

2. 心筋に傷害を加えるために心筋組織に非炎症性であるフェライト(酸化第二鉄)を直接心筋に左胸部第5肋間から注入した。しかる後15~20日間におよび、これを心電図学的に体表面心電図の電位差により観察した結果はA-B誘導法のA-BⅡ誘導、標準肢誘導法のⅡ、Ⅲ、増高単極肢誘導法の aV_R 、 aV_L 、胸部単極誘導法の C_2 、 C_4 、 C_6 、胸部単極補助誘導法の M_5 等の誘導部位で測定したST segmentの変化は余り著明ではなく、0.2~0.3 mVの範囲の電位変動が見られたにすぎないのを認めたが、フェライトの心筋内注入は限極した傷害を心筋にもたらしたもので、心全体に対しては局所的な傷害にとどまった故と思考した。

次に冠動脈の閉鎖梗塞を人工的に行なってこの際における、心機能の状態を心電図的に追求したが、その成績は次の通りである。

3. 非観血的にこれを行なうために非腐蝕性のボールベアリング球(直径1.0 mm, 1.2 mm)をレ線透視のもとに股動脈より心臓カテーテルを逆行性に挿入し、左冠動脈内に嵌入させ次でボールベアリング球をカテーテルを通して冠動脈内に到達させて閉鎖梗塞をなさしめてその位置をレ線透視により確認した。その結果発現した虚血性心筋梗塞を体表面心電図により15~16日間にわたり観察した。ST segmentは最初より3日目頃までは上昇、又は降下が認められ、R棘の減高、PQまたはQT intervalの延長、QRS complexのintervalの短縮又は延長が観察されている。ST segmentの電位変化はA-B誘導よりも標準肢誘導でより明らかに発現し、胸部単極誘導では右心室側の誘導より、左心室側の誘導でより明瞭に表現された。また胸部単極補助誘導の M_3 、 M_4 の心尖部誘導でもST segmentの変化は明らかであった。しかし閉鎖梗塞部位が心尖部近くに限局しているため、体表面心電図の電位変化は著明ではない。

更により明瞭な電位変化を観察するために、開胸して直接冠動脈を結紮して、実験的により広範囲におよぼし心筋梗塞を発現させることを考えた。この実験に先だて、対照実験として一般の開胸手術をおこなって、心臓を直视下に露出した際の開胸、閉胸および術後管理の影響が心機能に及ぼす状態を心電図において検査

し、特にこれらによる影響は認められなかったのでイヌに開胸実験を行ない直視下で心臓を露出して、下記に述べる冠動脈の各部位を結紮して、その冠動脈支配下の心筋梗塞を発現させ、これを体表面心電図の電位変化との関連を明らかにする実験を行なった。

4. イヌに開胸術を行なって、直視下で右冠動脈右縁枝を堅く結紮し人工的に右心室遊離壁部の心筋梗塞を作成し、次いで閉胸をなし術後35日間にわたり、体表面心電図を観察し梗塞部位と電位差の変化の関係を主としてST segmentの上昇、下降を中心に検討した結果、各種誘導法のうち、とくに右心室遊離壁部の心筋梗塞による電位変化としてST segmentの変化が著明に見られたのは、A—B誘導法のA—B II誘導、標準肢誘導法のII誘導、胸部単極誘導法のC₅誘導であって、他の誘導法でもその変化は一応は認められている。しかも何れも梗塞部位に最も近い誘導部位か、その面に対応した電場をもつ誘導部位にしたときが最も良好に観察し得ることを知り、梗塞部位と体表面心電図はよく対応することが判明した。

次いで同様の実験方法で左冠動脈回旋枝の結紮梗塞を行なった。

5. 上記と同様に開胸術を行ない、直視下で左冠動脈回旋枝を結紮し、左心室遊離壁部に実験的な心筋梗塞をなし、閉胸して25~35日間心電図学的変化を観察した。その結果、著明なST segmentの変化はA—B I, A—B II誘導, A—B_aV_R誘導, 胸部単極誘導のC₃, C₄, C₅において認められ、標準肢誘導法, 増高単極肢誘導法, 胸部単極補助誘導法では、いずれの誘導部位でも変化は著明でなかった。著者はこれらの心電図学的検索と並行して、梗塞部位のレ線検索、および病理組織学的な変化と対応させて検討し、レ線所見で明らかに左冠動脈回旋枝の血行遮断、およびその血管の分布領域に側枝血管の新生、増生が明瞭であり、梗塞部位の心内膜側に肝臓化が見られ、病理組織学的には肉芽組織または膠原線維によって壊死部が置換された所見を認めている。従って、この心筋梗塞の電位変化は体表面心電図の左心室側における誘導のST segmentによって明らかにされていることを確認している。

6. 同様の実験を左冠動脈前下行枝を結紮して、心筋梗塞を作成して心電図学的な変化を観察しA—B誘導法のA—B I, A—B増高単極誘導法のA—B_aV_R, 胸部単極誘導法のC₅でST segmentの明瞭な変化を認め、標準肢誘導法, 増高単極肢誘導法, 胸部単極補助誘導法などではなかったことを知った。これらの差異は梗塞部位のレ線所見、同部位の病理組織学的検索により前述の実験成績と全く同様であって、その誘導法においては、ST segmentの電位変化は梗塞のある心室前壁面に対応する単極誘導か又はそこに電場をもつ双極誘導法で観察され、心室の電位変化を反映する体表面心電図の理論と一致した所見を示している。

また結紮直後3日目を中心として梗塞部の電位変化が著明であって爾後経日的に変化の程度は減少する事実に対して、著者は梗塞部の病理組織学的検索を行なって、変化を起した梗塞部の心筋は逐次壊死から肉芽組織または膠原線維に置換されて壊死部の修復が行なわれて旧に復しつつあり、この修復機転はセトおよび他の動物と異なり、イヌでは冠血管側枝血行が極めて迅速に増生されて、これを助長する事実をも確かめた。

著者の以上追求した、イヌの心筋梗塞に関する実験的成果に基き、イヌの心筋梗塞の診断において、ヒトの場合にのべられていると同様に心電図学的診断は十分に信頼するに足るものであり、特に著者の行なった実験結果である体表面心電図におけるST segmentの電位変化の状態は今後臨床診断に有力な基準を与えるものであり、その心電図誘導法においても、梗塞部位に直面する単極誘導法および梗塞部位に対応した電場を有する双極誘導法は本症の診断に対して最も適したものであることを確認したものであって、著者の本研

究はイヌの心機能異常中，心筋梗塞に対する心電図学診断を確立したものと考えられ，今後小動物臨床に貢献するところは大きであって，獣医学博士の称号を与えるに应しいものと信ずる。