

乳牛の心房細動症における心電図学的
診断ならびに治療に関する臨床的研究

相子正隆

乳牛の心房細動症における心電図学的
診断ならびに治療に関する臨床的研究

相 子 正 隆

(麻布大学外科学第一講座)

(主 任 高 橋 貢)

目 次

第 I 章	緒 言	1
第 II 章	心房細動症の心電図学的診断	5
II - 1)	実験材料ならびに方法	5
II - 1 - (1)	実験材料	5
II - 1 - (2)	実験方法	5
II - 1 - (3)	測定項目	6
	1) 体表面心電図の記録	6
	2) 心・血管内圧の測定	7
	3) 先行 R - R 間隔の割合 (R - R Index)	7
	4) 心拍出量の測定	7
II - 2)	実験成績	8
II - 2 - (1)	臨床症状	8
	1) 固定性心房細動症	8
	2) 発作性心房細動症	10
II - 2 - (2)	心電図学的所見	11
II - 2 - (3)	先行 R - R 間隔 (R - R Index) と 心・血管内圧との関係	11
	1) 固定性心房細動症	11
	2) 発作性心房細動症	14
II - 2 - (4)	心拍出量	16
II - 3)	小 括	16

第Ⅲ章	心房細動症の治療	18
Ⅲ-1)	実験材料ならびに方法	18
Ⅲ-1-(1)	供試材料	18
Ⅲ-1-(2)	試験方法	19
	1) 硫酸キニジン漸減法	19
	2) 硫酸キニジン漸増法	19
Ⅲ-2)	試験成績	20
Ⅲ-2-(1)	硫酸キニジン漸減法の投薬群	20
	1) 治療経過および転帰	20
	2) 臨床症状の変化	23
	3) 血液性状の変化	25
	4) 心電図ならびに心音図の変化	26
	5) 硫酸キニジン経口投薬後の血清・乳汁中濃度 ならびに尿中排泄量	30
	6) 硫酸キニジン投薬後の泌乳量の変化	32
	7) 運動負荷による心拍数の変化	32
Ⅲ-2-(2)	硫酸キニジン漸増法の投薬群	33
	1) 治療経過および転帰	33
	2) 臨床症状の変化	35
	3) 血液性状の変化	37
	4) 心電図ならびに心音図の変化	39
	5) 硫酸キニジン経口投薬後の血清中濃度	41
	6) 硫酸キニジン投薬後の泌乳量の変化	42
	7) 硫酸キニジン投薬中および投薬後の運動負荷	43
Ⅲ-3)	小 括	44

第 IV 章	考 察	48
	1) 体表面心電図と f 波に関する考察	49
	2) 先行 R - R 間隔と心・血管内圧との相関に 関する考察	51
	3) 心拍出量に関する考察	57
	4) 心房細動症の治療	58

第 V 章	結 語	74
-------	-----	----

	謝 辞	77
--	-----	----

参考論文

第 I 章 緒 言

乳牛の生産性向上は、畜産学の分野だけでなく獣医学の分野においても重要な課題の1つとされ、その目標達成のためにはこれまでさまざまな改良が行われてきた。とくに体格や消化器、泌乳機能の向上は著しく、将来的には日量60kg程度の高泌乳能力を有する乳牛の改良が要求されようとしている現状にある。

しかしながら、近年、高泌乳能力を有する乳牛が突然、急激な泌乳量の低下を来す症例が多くみられ、生産農家ならびに獣医臨床においても大きな問題が提起されている。泌乳能の低下を来す原因はさまざまであるが、近年臨床的に注目されてきている疾患の一つとして、不整脈の一種である心房細動症 (atrial-fibrillation) が重要視されている。

心房細動症は、心房がきわめて高い頻度で不規則に興奮するため、心房がポンプ機能として全体的に効果的な収縮を行うことができない機能異常である。心房細動症では、心室の機能には異常はみられないが、心房機能の異常により心室収縮のリズムがきわめて不規則となり、心機能全体として異常をきたすようになる。また、心房細動症は、心房筋の細動が突然に発現し数秒、数分あるいは数日間持続したのちに自然に消退して正常の洞調律にもどる例と、細動が数カ月あるいは数年間にわたって持続する例の二種類があることが知られている。前者を一過性心房細動症 (transiente-atrial-fibrillation) もしくは、発作性心房細動症 (paroxysmal-atrial-fibrillation) とよび、後者は持続性心房細動症 (persistent-atrial-

fibrillation) もしくは固定性心房細動症 (established-atrial-fibrillation) とよばれている。

医学領域における心房細動症は弁膜症、高血圧性動脈硬化症、甲状腺機能亢進症など、人に多く見られる心臓の器質的障害や心不全において、最も頻繁に出現する不整脈であり、不整脈のうちでも重要視されている。とくに心房筋の細動は、生理学的にきわめて興味深い現象であり、古くから多くの生理学者の研究対象として注目されているが、人における心房細動症の病態生理ならびに臨床に関しては、多くの研究成果が報告されている。

一方、獣医学領域における心房細動症は、イギリスの心臓専門医 Lewisが、心電図による不整脈の研究に取り組み、心房細動症の疾患モデルとなる動物の探究に端を発し、1911年に、馬における自然発症の心房細動症を発見して、その心電図を報告した³⁶⁾。この報告が家畜における不整脈心電図の最初の報告であり、ついで、1924年 Roosにより、馬と犬における心房細動症の症例が報告された⁴³⁾。それ以来、心房細動症における心音の聴診ならびに脈拍の触診所見がきわめて特異的であること、犬の心房細動症では多くがうっ血性心不全を有すること、馬の心房細動症では運動耐性が減退していることが多いなどの特徴的な所見が見られることから、犬と馬を中心として数多くの心房細動症の症例が報告されている¹⁴⁾。

牛における心房細動症は、1957年に Brooijmans¹²⁾が報告して以来、Fisher²³⁾、Zerobinら⁶⁶⁾、Smetzerら⁴⁹⁾、DeRoth¹⁶⁾、Dussantら¹⁹⁾、McGuirkら³⁸⁾、本邦では、内野ら⁶²⁾、高橋ら⁵³⁾、戸尾ら⁵⁷⁾、南ら³⁹⁾、篠原ら⁴⁶⁾、

柳谷⁶⁴⁾、相子¹⁾の報告があるが、牛の心房細動症が問題視されてきたのは1970年以降であり、歴史的に非常に浅いものである。馬の心房細動症は、一見臨床的には健康なものがレースもしくはトレーニング中に突然発症し、著しい走速度の低下が認められ^{5、6、7)}、現在までに90例近い報告がなされている⁴⁾。牛では、偶発的または心臓の器質的障害の末期症状として起こるものと考えられていたことから、これまで臨床的にはあまり深い追及がなされなかった。しかし、内野らによって、乳牛では心房細動症によって顕著な乳量の低下がみられ、かつ、心臓の器質的障害がなくても発症していることが指摘された。また、心房細動症は治療により回復することが証明され⁶²⁾、積極的な治療が行われるようになってきた。

現在、乳牛における心房細動症の治療については、心臓に器質的な障害がなく、搾乳牛として飼養する限りにおいては積極的に試みるべきであると報告され、強心配糖体や硫酸キニジンの経口投与が行われている。しかしながら、心房細動症の診断法ならびに除細動効果を客観的に判定する方法が確立されておらず、除細動後に運動負荷を行って心拍数の増加度と、その回復時間を一つの指標としているが、必ずしも正確な診断指針とはならないことから、実際の臨床においては心房細動症の臨床診断ならびに除細動効果の判定法を確立することが強く望まれている現状にある。

心房細動症が発現した場合の血行動態を詳細に把握することは、必ずしも容易なことではないが、この場合の血行動態を詳細に観察することは、心房細動症の臨床診断ならびに除細動効果の判定と日常臨床において心機能を評価する上で極めて重要であると考えられる。

そこで著者は、乳牛における心房細動症の臨床心電図学的な診断指針を得ること、心房細動時における血行動態を把握することならびに心房細動症の治療法について検討する目的で主題の研究を企図した。

II-1) 実験材料ならびに方法

II-1-(1) 実験材料

実験には、千葉県農業共済組合連合会より搬入された固定性心房細動症 5 例と、発作性心房細動症 2 例を供試した。供試した乳牛は、ホルスタイン種の 4～9 歳までの牝牛で、体重 400～590 (平均約 480) kg であり、聴診ならびに心電図検査において明瞭な心房細動症と診断されたものである (表 1)。

II-1-(2) 実験方法

供試例は実験前に一般臨床検査、血液検査、心電図ならびに心音図検査を行った。開胸手術による心内圧測定のために、実験の 24 時間前より絶食させた。麻酔前処置として、硫酸アトロピン 0.02mg/kg を筋肉内に投与し、その 15 分後にキシラジン 0.05mg/kg を静脈内に投与した。導入麻酔による低酸素状態を避けるために、導入麻酔前にマスク法によって少なくとも 5 分間、100% O₂ の吸入を実施した。ついで、チオペンタールナトリウム 5～7 mg/kg を静脈内投与により導入麻酔を行い、ただちに気管挿管を実施し、吸入麻酔器に接続したのちフローセンによる維持麻酔 (OF 麻酔) を行った。

供試牛は、右側横臥位に保定し、心電図 (A-B 誘導) の監視下で体表面心電図を記録した。その後頸動脈を露出し、大動脈圧用 (血圧モニター用) のカテーテルを

挿入した。ついで、心内圧を測定するため開胸手術を行った。開胸は、第4肋間を中心にして肩甲骨下端から肋々軟骨結合部の下方まで皮膚切開を行い、胸鋸筋を第5肋骨骨膜と同時に一気に切開した。つぎに、骨膜剥離子を用いて肋骨骨膜を剥離した。外側骨膜の剥離が終了したのち、手指が十分に通過できるように内側面の骨膜を剥離した。肋骨が骨膜から遊離されたことを確認したのち、線鋸を用いて肋骨の上端を切断し、続いて下端を肋々軟骨接合部で切離した。第5肋骨を切除したのち、続いて第4肋骨を同様の方法で切除した。第4肋骨部で開胸したのち、開胸器を装着してウェットタンポンで包み保護してから、これを上方へ押し上げて心膜を露出し、外科尖刃刀で心膜に小孔を開け、さらに外科剪刀により大きく切開して心臓を露出した。心臓を露出したのち心内圧測定、心拍出量の測定を実施し、カウンターショックを用いて除細動を試みた。

II - 1 - (3) 測定項目

1) 体表面心電図の記録

心房細動症の心電図学的診断として、心電図所見の三条件すなわちP波の欠如、R-R間隔の絶対不整、f波の出現があげられるが、乳牛では体表面心電図におけるf波が明瞭に出現することが少ないことから、f波が明瞭に出現する体表面の心電図誘導部位を見出すために標準肢誘導法、単極肢誘導法、A-B誘導法の他に、図1に示したような胸部単極誘導部位に針電極を置き、胸部単極誘導を用いて20ヶ所から体表面心電図の記録を実施した。使用した心電計は、フクダ社製FD-21Pである。

2) 心・血管内圧の測定

左側第4肋間の開胸後に心膜を切開し、図2に示した方法によって心・血管内圧、心拍出量、心電図ならびに体重を測定した。この場合、心電図と心・血管内圧は同時記録を行い、5秒間における心電図の先行R-R間隔と心・血管内圧との相関関係を解析した。

測定した心・血管内圧から左心系と右心系のパラメーターとして次の項目を計測した。

- ・左心室最大収縮期圧（以下 LVSP と略す）
- ・大動脈収縮期圧（以下 AOsと略す）
- ・左心房圧（以下 LAPと略す）
- ・肺動脈収縮期圧（以下 PAsと略す）
- ・右心室最大収縮期圧（以下 RVSP と略す）
- ・右心房圧（以下 RAPと略す）

3) 先行R-R間隔の割合（R-R Index）

先行R-R間隔の割合（R-R Index）は、図3に示すように、5秒間のR-R間隔数をnとし、5秒をnで割った秒数、すなわち平均R-R間隔値に対するそれぞれのR-R間隔の秒数の比として表した。

4) 心拍出量の測定

心拍出量（以下COと略す）については、循環動態の研究において最も広く応用されている指示薬希釈法(Dye dilution method)により測定を行った。CO測定の

指示薬として、インドシアニングリーンを用い、注入量は50mgとした。測定は、肺動脈起始部に留置した色素注入用カテーテルより指示薬を急速に注入すると同時に、大動脈弓の腕頭動脈分岐部に留置したカテーテルから動脈血をキュベットに吸引し、心拍出量計（エルマ光学社製 Cardiac Output Computer Dye Mac EW-90）により測定した。

II-2) 実験成績

II-2-(1) 臨床症状

1) 固定性心房細動症

5例の固定性心房細動症の症例は、いずれもホルスタイン種の牝牛で、年齢は、2歳から9歳、体重約400~590kgであった。これらの症例は長期にわたって心房細動症の病歴を有するものであった。

(症例1)

数年前から心房細動症と診断され治療を行っていたが、再び食欲不振に陥り廃用となった症例である。初診時は、全身状態がかなり悪化しており被毛粗剛、可視粘膜蒼白、心電図検査所見ではR-R間隔の不整ならびにP波の消退がみられ、心音図検査所見では、第I音の強弱が認められたが心雑音は記録されなかった。血液検査所見では、とくに大きな変動はみられなかった。供試後における病理解剖の結果、拘束型心筋症の所見がみられた。

(症例 2)

本症例は 1 カ月前に 3 産目の双仔を出産したが後産停滞となり、その 2 日後に心房細動症と診断され、10 日後にジゴシン 70g を投与したが、効果が認められず廃用となった。初診時の現症としては、心房細動症以外に異常は認められなかった。心電図検査所見としては、R-R 間隔の不整ならびに P 波の消退がみられ、血液検査所見ではとくに異常はみられなかった。

(症例 3)

出産歴は 2 産、初産時に誤嚥性肺炎で 4 ヶ月間の治療を行った。約半年前に心房細動症と診断され、その 3 ヶ月後に硫酸キニジン漸増法による除細動が試みられたが、呼吸速迫がみられたことから中止された。搬入時の現症は被毛粗剛、心電図検査所見では、R-R 間隔の不整ならびに P 波の消退がみられた。血液検査所見では、分葉好中球の増加とリンパ球の減少がみられた。供試後における病理解剖の結果、心室中隔欠損 (VSD) が確認された。

(症例 4)

出産 5 日後に、後産停滞のため診療中、聴診時に心音の結滞が聴取され、心房細動症と診断された。その時点では食欲不振、第 1 胃運動の減弱、乳房の張りが悪かった。心拍数は、100 ~ 132 と頻脈であり、数日後には心衰弱をきたしてジギタリス 30g/day の投与により治療が行われた。その後、起立不能状態となり前十字靭帯の断裂も疑われた。全身状態は不良で、被毛粗剛、起立不能の状態であった。心電図検査所見では、A-B 誘導で f 波が認められ、他のすべての誘導で、R-R 間隔の

不整ならびに P 波の消退がみられた。聴診所見では、第 II 音が不明であった。血液検査所見では、とくに異常は認められなかった。

(症例 5)

1 カ月前より心房細動症と診断され、ジギタリスによる治療が行われたが改善が認められず廃用となった症例である。現症では元気食欲があり、全身状態はとくに変化はみられなかったが、聴診により心音の不整結滞ならびに心電図検査所見により、R-R 間隔の不整および P 波の消退が認められた。血液検査所見では、とくに異常は認められなかった。

2) 発作性心房細動症

発作性心房細動症の 2 例は、開胸によって心・血管の血行動態を測定中に、発作的に心房細動が発現した症例である。

(症例 6)

心・血管内圧の測定中、開胸してから約 30 分後の心表面心電図で f 波が記録され、発作性に心房細動症を発現した例である。この発作性心房細動症は、そのまま持続させた状態で心・血管内圧を測定し、すべての計測を終了したのちに、カウンターショックで除細動を試みたが洞調律に復帰しなかった。

(症例 7)

症例 6 と同様に心・血管内圧を測定中に、開胸してから約 1 時間後に、発作性の心房細動を発現した症例である。この症例は発作性心房細動が持続している状態で、心電図ならびに心・血管内圧を測定したのち、カウンターショックにより除細動を

試みた結果、洞調律に復帰した。

II - 2 - (2) 心電図学的所見

No. 1～6までの症例における標準肢誘導法、単極肢誘導法、A-B誘導法の他に胸部単極誘導20カ所の体表面心電図、症例7における標準肢誘導法の第II誘導の心電図について心電図学的に検討した。その結果、固定性ならびに発作性心房細動症の心電図ではP波の欠如、R-R間隔の絶対的不整が、全症例の全誘導に認められた。また、f波の出現は、症例1では図1に示した体表面心電図のIII-1で、症例2では、III-1、IV-1、IV-2、IV-3で、症例3ではIII-3で、症例4、5、6、7ではA-B誘導とIII-1、III-2で認められた〔図4-1、4-2〕。

II - 2 - (3) 先行R-R間隔 (R-R Index) と心・血管内圧との関係

心臓カテーテル法によって得られた心・血管内圧と心電図の同時記録から、まず、5秒間のR-R間隔数をnとし、5秒をnで割った秒数、すなわち平均R-R間隔値に対するそれぞれのR-R間隔の秒数の比を算出しR-R Index とした（正常値0.9）。そして、R-R Index と、それに対する心・血管内圧との相関について比較検討した。R-R間隔の測定は精度を増すため、できるだけ多く6～9カ所の部位で測定した。

1) 固定性心房細動症

(症例1)

表2-1、2-2に示すように、症例1において左心系ならびに右心系の機能を示すパラメーターとして心臓カテーテル法によりAos、LVSP、LAP、PAs、

R V S Pを計測し、それぞれの計測値とそれに対応するR - R Indexを算出した。この場合、A o sについては7～8ヵ所を選び異なる部位で4回繰り返して測定し、その平均値を求めた。L V S Pは9ヵ所を選び異なる部位で2回繰り返して測定し、その平均値を求めた。L A P、P A SならびにR V S Pは8ヵ所を選び、それぞれ異なる部位で2回ずつ繰り返して測定し、その平均値を求め、各パラメーターとR - R Indexについて、それぞれの相関関係を比較検討した。その結果、図5に示すようにR - R Indexと各パラメーターとの間に正の相関がみられたものは、A o s、L V S P、P A s、R V S Pであり、相関係数はそれぞれ $r = 0.696$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.713$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.681$ ($P < 0.01$)、 $r = 0.626$ ($P < 0.05$)であった。負の相関がみられたものは、L A Pで相関係数は $r = -0.774$ ($P < 0.001$)であった。したがって、A o s、L V S P、P A s、R V S Pにおいては、R - R Indexが増加するにつれて圧の上昇を示し、L A Pにおいては、R - R Indexが増加するにしたがって圧が下降する傾向が認められた。

(症例2)

表3に示したように、症例2においてA o s、L V S P、L A P、P A s、R V S Pの各パラメーターの測定と、それに対応するR - R Indexを算出した。この場合、A o sとL V S Pは7ヵ所を選び異なる部位で2回繰り返して測定し、L A PならびにP A sは6ヵ所でそれぞれ1回の測定、R V S Pは6ヵ所を選び2回繰り返して測定し、それぞれの平均値を算出し、各パラメーターとR - R Indexについて、それぞれの相関関係を比較検討した。その結果、図6に示すように、R - R

Index と各パラメーターとの間に正の相関のみられたものは、A o s、L V S P ならびに R V S P であり、相関係数はそれぞれ $r = 0.897$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.876$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.882$ ($P < 0.001$) であった。負の相関のみられたものは、L A P で $r = -0.857$ ($P < 0.05$) であり、P A s に関しては相関が得られなかった。したがって、A o s、L V S P ならびに R V S P においては、R - R Index が増加するにつれて圧が上昇し、L A P では、R - R Index が増加するにしたがって圧が下降する傾向が認められ、P A s では変化がみられなかった。

(症例 3)

表 4 に示すように、A o s、L V S P、L A P の各パラメーターと、それに対応する R - R Index を測定した。この場合、A o s と L A P については 7 ヶ所を選び、それぞれ異なる部位を 2 回繰り返し測定し、L V P S は 7 ヶ所で異なる部位を 3 回繰り返し測定した。P A s ならびに R V S P は測定できなかった。これらの平均値によって、各パラメーターと R - R Index の相関関係について検討してみた。その結果、図 7 に示すように、R - R Index と各パラメーターの間には相関関係は認められなかった。

(症例 4)

表 5 に示すように、A o s、L V S P、L A P、R V S P の各パラメーターの測定値と、それに対応する R - R Index を算出した。この場合、A o s は 6 ヶ所を選んで測定し、L V S P は 7 ヶ所を選び異なる部位で 3 回繰り返し測定した。L A P ならびに R V S P は、7 ヶ所を選び異なる部位で 2 回測定した。P A s は測定できなかった。

た。これらの平均値によって R-R Index と各パラメーターとの相関関係について検討した。その結果、図 8 に示すように R-R Index と各パラメーターとの間に正の相関がみられたものは RVSP で、相関係数は $r = 0.612$ ($P < 0.05$) であった。

Aos、LVSP、LAP と R-R Index の間には相関関係は認められなかった。

(症例 5)

表 6-1、6-2 に示すように、Aos、LVSP、LAP、RVSP の各パラメーターと、それに対応する R-R Index を測定した。この場合、Aos は 7~9 ヶ所を選び異なる部位を 2 回繰り返して測定し、LVSP は 7~9 ヶ所を選んで異なる部位を 3 回繰り返して測定した。LAP、Pas ならびに RVSP は、7~8 ヶ所を選んで異なる部位をそれぞれ 2 回繰り返して測定した。これらの平均値によって、R-R Index と各パラメーターの相関関係について検討を行った。その結果、図 9 に示すように、R-R Index と各パラメーターとの間に正の相関のみられたものは、Pas、RVSP であり、相関係数はそれぞれ $r = 0.668$ ($P < 0.01$)、 $r = 0.637$ ($P < 0.05$) であった。負の相関がみられたものは、LVSP で相関係数は $r = -0.422$ ($P < 0.05$) であり、Aos、LAP では相関関係がみられなかった。したがって、Pas、RVSP においては、R-R Index が増加するにつれ圧が上昇し、LVSP では圧が下降する傾向が認められた。しかし、Aos、LAP については変化がみられなかった。

2) 発作性心房細動症

(症例 6)

表 7 に示すように、Aos、LVSP、LAP、RVSP の各パラメーターを測定

し、それに対応する R-R Index を計測した。この場合、Aos は 8~9 ヶ所を選び異なる部位で 4 回繰り返し測定し、LVSP では 8~9 ヶ所を選び異なる部位で 3 回繰り返し測定した。LAP と RVSP では、8~9 ヶ所を選びそれぞれ異なる部位で 2 回繰り返し測定を行った。これらの平均値によって R-R Index と各パラメーターとの相関関係について検討した。その結果、図 10 に示したように、R-R Index と各パラメーターとの間に正の相関がみられたものは Aos、LVSP、RVSP であり、相関係数はそれぞれ $r = 0.711$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.745$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.642$ ($P < 0.01$) であった。LAP では、相関が認められなかった。したがって、Aos、LVSP、RVSP においては R-R Index が増加するにつれて、圧が上昇する傾向が認められたが、LAP では変動がみられなかった。

(症例 7)

表 8 に示すように、LVSP、LAP、RVSP、RAP の各パラメーターと、それに対応する R-R Index を算出した。この場合、LVSP、LAP ならびに RAP は 8 ヶ所を選びそれぞれ 1 回測定し、RVSP は 7~8 ヶ所を選んで異なる部位を 2 回繰り返し測定した。これらの平均値と R-R Index と各パラメーターとの相関関係について検討した。その結果、図 11 に示したように R-R Index と各パラメーターとの間に正の相関がみられたものは、LVSP、RVSP であり、相関係数はそれぞれ $r = 0.848$ ($P < 0.01$)、 $r = 0.751$ ($P < 0.01$) であった。LAP、RAP では、相関はみられなかった。したがって、LVSP ならびに RVSP においては、R-R Index が増加するにしたがって圧の上昇がみられ、RAP と LAP では変化が認められなかった。

II-2-(4) 心拍出量

固定性心房細動症の2例（症例2、症例4）と、発作性心房細動症の1例（症例6）の計3例について心拍出量を測定した。その結果、固定性心房細動症の症例No. 2では、体重480kgで心拍出量は43.9ml/kg/min.であり、症例No. 3では体重590kgで心拍出量が64.8ml/kg/min.であった。発作性心房細動症の症例No. 6では、体重450kgで、心拍出量47.1ml/kg/min.であり、同じ程度の体重ではCOもほぼ同程度であったが、体重が多い例ではCO値が高かった（表9）。

II-3) 小 括

乳牛の心房細動症7例を供試し、フローセン麻酔下で体表面心電図ならびに開胸によって心・血管内圧を測定し、心電図学的ならびに血行動態的な吟味を行った。その検査成績によって、本症における心電図学的な診断指針ならびに心機能を把握する指標と、除細動効果の判定に役立つ指針が得られた。その成績は以下の通りである。

1. 乳牛の心房細動症では、通常的心電図誘導法においてf波の表現が不確実で、心電図学的に正確な診断指針が得にくかった。そこで5例の固定型心房細動症と2例の発作性心房細動症について標準肢誘導法、単極肢誘導法、A-Bならびに体表面20ヵ所の胸部単極誘導法で体表面心電図を記録し、心電図学的に検討した。その結果、第4～6肋間における心基底部領域の胸部単極誘導法で最も明瞭で確実なf波が記録され本症の臨床心電図学的な診断指針が得られた。

2. 乳牛の心房細動症では、心房の効果的な収縮がみられないことから、心房と心室の血行動態が一致しない。したがって、心房細動時における血行動態の観察は、通常の心機能評価法では観察できないことから、心室の収縮間隔すなわち心電図の R-R 間隔の増減が、心・血管内圧ならびに心拍出量に影響するものと考え、R-R indexと心・血管内圧の各パラメーターとの相関を求めた結果、心房細動症における血行動態を把握することができた。すなわち、R-R index（正常値 0.9）を指標とすれば、心房細動時における血行動態を推定できることがわかった。すなわち、R-R indexが増加するにしたがって左室圧、右室圧、大動脈収縮期圧、ならびに肺動脈収縮期圧が高くなり、左房圧ならびに右房圧は変化がみられないかまたは減少することがわかった。

3. 乳牛の心房細動症においては、心房の収縮機能が不確定であり、それによってもなつて、心拍出量に変化して体循環が阻害される結果、泌乳能力の低下が招来されると考えられてきた。そこで、固定性ならびに発作性心房細動症の心拍出量を計測した結果では、心拍出量が正常牛の約半であり、心房細動によって明らかに体循環血液量の減少がみられることがわかると同時に、乳牛の心房細動症における泌乳量の減少は、体循環血液量の減少に起因するものであることが推測された。また、固定性心房細動症と発作性心房細動症の心機能は、あまり大差が認められなかったことは、心房細動症の病態把握のうえで貴重な資料となった。

III-1) 実験材料ならびに方法

野外における乳牛の臨床例について、臨床的な聴診法ならびに心電図検査法によって抽出した24例の心房細動症を対象に、硫酸キニジンを用いて除細動による治療試験を行った。

III-1-(1) 供試材料

千葉県館山市、安房郡ならびに君津市管内で飼養されている搾乳牛（ホルスタイン種、ホルスタイン種系）のうち聴診で不整脈を聴取し、心電図で心房細動症（Atrial fibrillation）と確認された24例について治療を行った。症例は表10に示したように、年齢は2～10歳であるが、大部分のものが3～7歳（22例）であった。経産歴は初産～7産であるが、大部分のものが2～5産（21例）であった。また、育成時の飼養形態では放牧牛が8例で、舎飼牛が16例であった。分娩経過日数は、分娩前194日目ものから分娩後231日を経過したものまでさまざまであったが、分娩前のもの4例、分娩後10日以上のもの8例、30日以内のもの7例、その他5例であり、主として分娩後のものが多くみられた。この24例の臨床例は、心房細動症の発現時に合併症としてケトージス6例、第1胃食滞、産褥熱、腰痠各2例、産後起立不能症、急性第1胃食滞、火傷、熱射病、難産、乳房炎、胃腸カタルの各1例と、診断名の不明なもの4例であった。これらの症例に対して、通常的一般臨床検査を

行うと同時に、定められた方法によって血液ならびに血液生化学的検査を実施した。

また、聴診によって心音の不整または結滞が聴取された症例については心電図検査（A-B誘導法）を行い、心房細動症を確認した。

III-1-(2) 試験方法

治療試験には、抗不整脈剤である硫酸キニジン純末を用いた。その投薬法は、所定の投薬量を水溶剤とし、ビール瓶で経口投与した。また、大部分の症例には、本剤投与前に強心配糖体（ジゴキシン1000倍散）を投与して心機能の改善を図った後に治療試験を行った。24例の心房細動症を示した症例を、次の2群 1) 硫酸キニジン漸減法（12例）、2) 硫酸キニジン漸増法（12例）に分けて薬物投与を行った。2群ともに大部分の例で投薬前日に test doseとして5~10g/headの硫酸キニジンを投与し、副反応を観察してから硫酸キニジンによる除細動を行った。

1) 硫酸キニジン漸減法

この方法は、24時間以内の短時間で集中的に硫酸キニジンの投薬を行う方法で、初回投薬量を30~50g/headとし、次後4~6時間毎に30, 25, 20または10g/headと漸時薬剤を減じて投与する方法である（表11）。

2) 硫酸キニジン漸増法

この方法は、1日1回、4日間にわたって硫酸キニジンを投与する方法で、初回投薬量を10g/headとし、次後、日を追って2回目の投薬量を20g/head、3日後3回目の投薬量30g/head、4日後4回目の投薬量40g/headを投薬する方法である。いずれの方法も全投薬量の限度は125g/headとした（表12）。

Ⅲ-2) 試験成績

心電図検査によって、心房細動症と確認された24例のうち、その代表例を図12に示した。心房細動症における心電図所見ではおおむね規則的なf波の出現がみられ、このf波は心室伝導とは無関係に出現していることから、明らかに心房細動症によるf波と確認された。心音図所見では、大動脈弁口部の低音域で正常心音に比較して第I、II音ともに減衰がみられるが、とくに第II音の減衰が著明であった。また、中音域の大動脈弁口部では、第I音が強勢であり、反対に第II音の減衰がみられた。このような心房細動症を示した24例の症例に対して、硫酸キニジン漸減法ならびに硫酸キニジン漸増法による治療法に、一部運動負荷を加えて行った治療成績は、おおむね次の通りであった。

Ⅲ-2-(1) 硫酸キニジン漸減法の投薬群

1) 治療経過および転帰

硫酸キニジンを単味で投薬した3例では、投薬方法が個体によって多少異なるものが2例(No. 6, 9)で、test doseとして硫酸キニジン5g/headを投薬したのち、初回の投薬量を50g/headとした。ついで、6時間を経過した時点で30g/headを投薬し、そのうち1例(No. 6)では、さらに10時間を経過した時点で20g/headを投薬した。その結果、1例(No. 6)では、投薬後12時間50分を経過して除細動され、心房細動が消退し、他の1例(No. 9)では、投薬後24時間50分を経過して除細動された。しかし、この症例では第2回目の投薬後、約1時間半を経過して発作性頻拍を呈し、

全身性の振戦や一過性の失神様症状が認められた。他の1例 (No.12)は、test dose を投薬せず、初回投薬量45g/headを投薬したのち、6時間を経過して30g/head、10時間を経過した時点でさらに20g/headを投薬した。その結果、投薬開始から10時間30分を経過して除細動された。本例は、さらに維持量として硫酸キニジン10g/head/dayを3日間連続投与した。

このように硫酸キニジンを単味で経口投薬した3例では、test dose を除いて、20~50g/headの硫酸キニジンを4~6時間の間隔で2~3回投与することによって、投薬後10時間30分~24時間50分を経過する間に除細動された。しかしながら、そのうちの1例では発作性頻拍がみられた。

心不全の状態にある症例については、あらかじめ強心配糖体（ジゴキシン1000倍散）を5~10g/head/dayを連続3~5日間投薬したのち、心機能の改善をはかってから硫酸キニジンを投薬した。この投薬法で行った9例のうち、No. 1、2、3、4、7、11、の6例では、test dose として硫酸キニジン5g/head/day を前日投薬したのち、初回投薬量を30~50g/headとした。つぎに4時間を経過した時点で No. 1、2、3、4の4例に20g/head投薬し、6時間経過した時点で、No. 2には10g/head、No. 7には30g/head投薬した。さらに8時間、12時間、16時間、20時間を経過したそれぞれの時点で、No. 3、4の2例には10g/headを投薬し、最後の24時間を経過した時点で No. 3、4の2例には20g/headを投薬した。また、No. 2、No. 7には8時間経過した時点で、それぞれ10g/headと25g/head投薬し、No. 2には18時間経過した時点で20g/headを投薬した。他の No. 5、8、10の3例では、test dose として硫酸

キニジン10g/head/dayを前日に投薬したのち、初回投薬量を30~40g/headとした。ついで6時間経過した時点で25g/head投薬し、さらに No. 5には8時間を経過した時点で25g/headを投薬した。最後に16時間を経過した時点で20g/headを投薬した。その結果、test dose 5g/head を投薬した例の No.11では、投薬後4時間、No. 1では7時間50分、No. 7では16時間、No. 2では21時間30分、No. 3では26時間50分を経過した時点で除細動された。また、No. 4では48時間を経過した時点でも除細動されなかった。除細動された5例のうち1例(No. 2)は、除細動された翌日に再発し、さらに硫酸キニジン 20mg/kg投薬により再除細動されたが、翌々日に硫酸キニジンの血中レベルが低下すると、再び心房細動が再発したために、硫酸キニジンの投薬を中止して不治とした。test dose 10g/headを投薬した例の、No. 8では7時間、No.10では7時間40分とそれぞれの時間を経過した時点で除細動された。また、No. 5は48時間を経過した時点でも除細動されなかった。

このように、心不全の状態にあった症例に対し、あらかじめ強心配糖体(ジゴキシン1000倍散)を5~10g/head/dayを3日間投薬したのちに、10~50g/headの硫酸キニジンを4~6時間の間隔で1~7回の投薬を行うことにより、4~7時間50分の時間経過で除細動されるものと、16~26時間50分の時間経過で除細動されるものあるいは除細動されなかったものとのわかれた。比較的短時間で除細動されたグループは、硫酸キニジンの投薬量が55~75g/headで比較的少なく、長時間で除細動されたグループは、硫酸キニジンの投薬量が105~125 g/headで比較的多かった(表11)。

2) 臨床症状の変化

漸減法による硫酸キニジン投与における臨床症状は、初回の硫酸キニジン投薬後、2～4時間を経過した時点から食欲の減退がみられ、第2～3回と投薬回数が多くなるにしたがって、食欲はほとんど消退した。しかしながら、投薬後14時間を経過する時点から次第に食欲が発現し、20時間経過する時点では、全症例で投薬前の食欲状態に回復した。また、第1胃の運動は、初回の硫酸キニジン投薬前には2～5回/3minが認められたが、投薬後2時間を経過した時点から1回/3minと減少し、以後各症例ともに最終投薬後から5～7時間経過した時点で2回/3minとなり、10～12時間を経過した時点で2～5回/3minと投与前に回復した。

糞便の状態は、硫酸キニジン投与後2時間を経過した時点から軟便となり、初回投薬より4～6時間を経過した時点では、滞黄色水様性下痢便となり、多少異臭の認められるものもみられた。各症例とも硫酸キニジンの最終投薬後5～6時間を経過した時点より軟便となり、12時間経過した時点では硫酸キニジン投薬前の正常な糞便に回復した。

体温は、硫酸キニジン投薬前では38.5～39.2℃で、投薬後2時間を経過した時点で2例(No. 10、11)、4時間を経過した時点で2例(No. 9、10)、6時間を経過した時点で4例(No. 1、9、10、11)、8時間を経過した時点で6例(No. 1、8、9、10、11、12)、10時間を経過した時点で5例(No. 1、6、8、10、12)、12時間を経過した時点で3例(No. 1、8、12)が、それぞれの時点で37.2～37.9℃となり、やや体温の下降がみられた。また、4～6時間を経過した時点で1例(No.

11)、10～14時間経過した時点で2例(No. 9、10)で35.0～36.8℃に体温が下降した症例がみられた。それ以外の症例では、2～28時間の経過中に、38.0～38.9℃であり、硫酸キニジン投薬による影響はあまりみられなかった(表13)。

心拍数は、硫酸キニジン投薬前では60～115回/minと幅広い変動であったが、No. 1、12の2例では110～115回/minを示した。硫酸キニジン投与後2～4時間を経過した時点ではNo. 8、9の2例で、167～172回/minと正常の2倍以上に増加した。また、No. 1、2、4、5、6、10、11、12の9例では、やや増加しNo. 3、7の2例ではやや減少、6時間を経過した時点でNo. 2、3、4、6、7、8、9、10、11の9例では82～102回/minと増加し、No. 1、5、12の3例では95～102回/minと減少した。8～10時間を経過した時点ではNo. 2、6、11、12の4例で82～128回/minと増加し、No. 1、5の2例が66～98回/minと減少した。8～16時間を経過した時点でNo. 9が144～190回/minと異常に増加し、発作性頻拍を示した。10時間を経過した時点以後においては、No. 7が10～16時間を経過した時点で96～110回/minを示した以外は、ほぼ80～90回/minと正常な拍数に回復した(表14)。

硫酸キニジン投与前の呼吸数は、症例No. 3で30回/min、それ以外の症例では12～20回/minと正常範囲内であった。全体的に投薬を増すことにより、経時的な観察を試みたが、その影響はほとんど認められず、投薬開始から24時間以内の観察では、むしろ、呼吸数の減少傾向がみられた。2日～6日まで観察した結果、一過性であるが、3日目で症例No. 10が28回/minとなった(表15)。

3) 血液性状の変化

赤血球数の平均値は、硫酸キニジンの投薬前、投薬中および投薬後4日までの期間を通じて正常値の範囲内で推移しており、その最小値は28時間を経過した時点で 568 ± 92.2 ($\times 10^4$ / mm^3)、その最大値は、3日を経過した時点で 736 ± 166.4 ($\times 10^4$ / mm^3) であった (表16)。

白血球数の平均値は、投薬前、投薬中および投薬後4日迄の期間を通じて正常値の範囲内で推移しており、その最小値は20時間を経過した時点で 71.7 ± 18.2 ($\times 10^2$ / mm^3)、最大値は16時間を経過した時点で 80.9 ± 28.8 ($\times 10^2$ / mm^3) であった (表17)。

ヘマトクリットの平均値は、投薬前、投薬中および投薬後4日迄の期間を通じて、正常値の範囲内で推移しており、その最小値は24時間を経過した時点で 26.7 ± 2.6 (%) で、その最大値は4日を経過した時点での 31.6 ± 4.7 (%) であった。3日後には投薬前の数値に回復した (表18)。

ヘモグロビン量の平均値は、投薬前、投薬中および投薬後4日迄の期間を通じて、正常値の範囲内で推移しており、その最小値は投薬後3日を経過した時点で 9.3 ± 1.9 (g/dl) で、その最大値は、12時間を経過した時点で 10.9 ± 2.0 (g/dl) であった (表19)。

血小板数の平均値は、投薬前、投薬中、投薬後24時間を通じて、正常値の範囲内で推移しており、その最小値は12時間を経過した時点で 43.7 ± 15.9 ($\times 10^4$ / mm^3)、最大値は、投薬前の 50.3 ± 17.5 ($\times 10^4$ / mm^3) であった (表20)。

血清総蛋白量の平均値は、投薬前、投薬中、投薬後4日迄の期間を通じて、正常値の範囲内で推移しており、投薬後24時間および2日を経過した時点で、それぞれ 7.3 ± 0.2 、 7.1 ± 0.5 (g/dl) と正常値範囲の下限となった。その最小値は2日間を経過した時点の 7.1 ± 0.5 (g/dl) で、最大値は投薬前の 7.9 ± 1.3 (g/dl) であった(表21)。

血清C_a値の平均値は、投薬前、投薬中および投薬後4日迄の期間を通じて、正常値の範囲内で推移しており、その最小値は16時間を経過した時点で 7.0 ± 1.6 (mg/dl) で、その最大値は3日を経過した時点で 10.4 ± 1.3 (mg/dl) であった(表22)。

血糖値の平均値は、投薬前、投薬中および投薬後4日迄の期間のすべての時点で、正常値の範囲内で推移しており、その最小値は、投薬後2日を経過した時点で、 67.9 ± 12.0 (mg/dl) で、最大値は12時間を経過した時点で 96.9 ± 27.9 (mg/dl) であった(表23)。

4) 心電図ならびに心音図の変化

正常牛の心音・心電図所見と心房細動症における心音・心電図所見を図12に示した。また、硫酸キニジンを単味で投与した症例の代表的な2例の心電図所見について観察してみると、症例 No. 6 は、硫酸キニジン投与前の心拍数が88回/min で、P波は欠如し、QRSはrS型で不規則なQRS群を示し、f波は不明瞭であるが絶対不整脈であった。QRS群の振幅は0.81mVで間隔は0.08secであった。T波の振幅は0.81mVで間隔は0.09secであり、Q-T間隔は0.30secであった。投薬後4時間を経過し

た時点では、心拍数は 160回/min と増加し、QRS群の振幅は0.94mV、間隔は0.08 sec となり、T波の振幅は0.73mV、間隔は 0.13secとなった。Q-T間隔は 0.03sec であった。投薬後8時間~12時間を経過した時点で心拍数が 160~130 回/min、QRS群の振幅は1.25~1.13mVで間隔は0.10sec、T波の振幅は0.73mV、その間隔は 0.13~0.08sec、Q-T間隔は0.30~0.25 secで、心房細動症は消失せず、絶対不整脈の持続状態にあった。投薬後12時間50分を経過した時点で、心拍数が 112回/min となり、P波が出現し、QRS群は規則正しく絶対不整脈が消退し、いわゆる洞調律となり明らかに除細動された。この場合のP波は膨大な二峰性P波であった。Q-T間隔は 0.35sec、R-R間隔は 0.68sec、P-Q間隔は 0.18secであった。投薬後4日間を経過した時点においても心房細動は再発せず、洞調律で心拍数は82回/min、二峰性P波の間隔は 0.13secで、その振幅は0.5mV、P-Q間隔は0.20sec、Q-T間隔は 0.40sec、R-R間隔は 0.88secであった。投薬後7日間を経過した時点では、洞性調律で心拍数88回/min、P波は二峰性でその振幅は0.25mV、間隔は 0.13sec であった。Q-T間隔は 0.38sec、R-R間隔は 0.83sec、P-Q間隔は 0.23sec、QRS群の波形はrS型で、その振幅は0.75mV、間隔は 0.08secであった。T波の振幅は0.38mVで、その間隔は 0.13secであった(図13、表24)。

症例 No. 9の投薬前では症例 No. 6とほぼ同様に、心拍数は90回/min、P波の欠如、QRS群はrS型でその振幅は1.00mVであり間隔は 0.06secであった。T波の振幅は、0.63mVで、間隔は 0.08secであり、Q-T間隔は 0.35secで絶対不整脈の心房細動症であった。投薬後4時間を経過した時点で心拍数は 138回/min となり、

QRS群の振幅は1.63mVで、その間隔は 0.09sec、T波の振幅は0.50mVで、その間隔は 0.13secであった。Q-T間隔は 0.35secで投薬前と変わらず心房細動症の状態が持続した。投薬後8時間を経過した時点から発作性頻拍となり、12時間を経過した時点まで持続した。この間、心拍数は 209回/min と最高となった。16時間を経過した時点では、発作性頻拍は消退し、心拍数は 125回/min とやや低下したが、心房細動の状態は続いた。25時間を経過した時点でP波が出現し、洞性調律となって心房細動症は消退した。心拍数は 100回/min となり、QRS群はrS型でその振幅は1.10mV、間隔は0.10sec で、T波の振幅は0.38mV、その間隔は 0.10secとなり、Q-T間隔は0.43sec、R-R間隔は 0.54sec、P-Q間隔は 0.20secであった。しかしながら、二峰性のP波を示し、T波とP波を明確に判別できない状態であった。29時間後では心拍数が 110回/min、QRS群の振幅は1.50mVで、Q-T間隔は0.36secを示し、R-R間隔は 0.53secであった。それ以外の波形の変化は25時間後と同様であった。投薬後2日を経過した時点でP波が明確となり、T波とP波は明確に分離した。この時点における心拍数は84回/min と安定し、洞性調律が持続した。投薬後4日目では心拍数が77回/min、QRS波はrS型を示し、振幅は1.25mVで、その間隔は0.10sec、Q-T間隔は 0.39sec、R-R間隔は 0.80sec、P-Q間隔は 0.25secで安定した洞性調律が持続した。投薬6日後には、心拍数が74回/min、P波の振幅は0.38mVでその間隔は 0.13sec、QRS群の振幅は1.13mVでその間隔は 0.10secであった。T波の振幅は0.62mVでその間隔は 0.10sec、Q-T間隔は0.39sec、R-R間隔は0.80sec、P-Q間隔は0.28secを示し、洞性調律であった(図14、表25)。

ジキタリス製剤の投薬によって心機能を改善したのち、硫酸キニジンを投薬した症例は9例であった。その代表的な No. 4 の症例では、投薬前の心拍数は78回/min でP波が欠如し、QRS群はrS型で、T波は二相性(±型)を示し、f波は不明瞭であるが絶対不整脈であった。QRS波の振幅は0.9mVで、その間隔は0.08sec、T波の振幅は0.3mVで、その間隔は0.06secを示し、明らかな心房細動症であった。投薬後4時間を経過した時点では、心拍数が80回/min で多少増加した。投薬後8~12時間を経過した時点でも、心拍数やQRS群の電位(0.90~0.08mV)と間隔は(0.08~0.01sec)あまり変化なく心房細動の状態が持続した。投薬後18~19時間を経過した時点では、心拍数に変化は認められないが、QRS波の振幅は1.20~1.30mVと高電位でT波は不明となりf波が確認された。投薬後27~30時間を経過した時点では、心拍数が90~95回/min で絶対不整脈を示し、P波は出現せずT波は不明瞭となりf波が認められ心房細動症の状態が持続した(図15, 表26)。

症例 No. 7 では、投薬前および投薬時の心拍数は80~86回/min で、P波が欠如し、QRS群はQS型で不規則な波形を示し、f波は不明瞭であるが絶対不整脈の心房細動症であった。QRS群の電位は1.1mVで、その間隔は0.08secであった。投薬後4時間を経過した時点で、心拍数が86回/min、QRS群の振幅が1.60mV、T波の振幅が0.40mVと、やや高電位を示した以外は特に変化は認められず、心房細動は持続した。さらに投薬後12時間を経過した時点では、心拍数が98回/min で変化はなく、心房細動の状態が持続した。投薬後16時間を経過した時点で、二峰性P波が出現して洞性調律となり、明らかに除細動された。ときにはT波とP波が不明瞭となる

が、QRS群の振幅は1.20mVでその間隔は0.80sec、T波の振幅は0.40mVで、その間隔は0.12secであった。QT間隔は0.38sec、R-R間隔は0.62sec、P-Q間隔は0.20secであり、QRS波の電位に多少の変化が認められた。投薬後24~48時間を経過した時点で、心拍数は74~80回/minと安定した波形となり、T波とP波は明確に分離した。QRS群はQS型を示し、投薬後24時間の時点では、その振幅が0.90mV、間隔は0.10secとなり、48時間では1.5mVと高電位となった。さらに投薬後13日を経過した時点で心拍数は80回/min、P波の振幅は0.30mVでその間隔は0.10sec、QRS群の振幅は1.10mVで間隔は0.06sec、T波の振幅は0.60mVでその間隔は0.10secであった。Q-T間隔は0.40sec、R-R間隔は0.74sec、P-Q間隔は0.02secで安定しており、洞性調律が持続した(図16, 表27)。

心音図所見についてその代表的な症例 No.10の僧帽弁口部領域で、除細動前、除細動30分後、90分後の所見では、除細動前の低音域では、第I、II音ともに減衰がみられた。中音域では第I音が強勢であり、第II音の減衰がみられた。除細動30分後の所見では、低音域で第I音が強勢であり、第II音の減衰と明瞭な第II音がみられた。中音域では第I、IV音の減衰と、さらに減衰した第II音がみられた。除細動90分後の所見では、低音域で第I、II音がともにやや強勢であり、減衰した第IV音がみられた。中音域では第I音の減衰と第II音の強勢がみられ、極度に減衰した第IV音がみられた(図17, 18, 19)。

5) 硫酸キニジン経口投薬後の血清・乳汁中濃度ならびに尿中排泄量

硫酸キニジンの血清・乳汁ならびに尿中排泄について、その代表的な症例について

観察してみると、血清中の硫酸キニジン濃度は、投薬後4時間を経過した時点で、症例No. 1は3.9mg/ℓ、症例No. 2は0.8mg/ℓ、投薬後8時間を経過した時点では、症例No. 1は7.5mg/ℓ、症例No. 2は1.2mg/ℓであった。12時間を経過した時点では、症例No. 1は6.7mg/ℓ、症例No. 2は1.8mg/ℓ、24時間を経過した時点では、症例No. 1は7.1mg/ℓ、症例No. 2は3.3mg/ℓであった。また、除細動時は、症例No. 1で約7.5mg/ℓ、症例No. 2で約3.6mg/ℓであった。乳汁中の硫酸キニジン濃度は、投薬後4時間を経過した時点で、症例No. 1は9.0mg/ℓ、症例No. 2は、2.3mg/ℓ、8時間を経過した時点で、症例No. 1は、22.8mg /ℓ、症例No. 2は、1.7mg/ℓ、12時間を経過した時点で、症例No. 1は、1.6mg/ℓ、症例No. 2は、1.6mg/ℓであった。24時間を経過した時点で、症例No. 1は、36.6mg /ℓ、症例No. 2は、4.4mg/ℓ、28時間を経過した時点で、症例No. 1は、26.2mg /ℓ、症例No. 2は5.2mg/ℓであった。また、除細動時は症例No. 1で約22.8mg /ℓ、症例No. 2で約3.6mg /ℓであった。

硫酸キニジン投薬後の尿中排泄量は、4時間を経過した時点で、症例No. 1では、28.3mg /ℓであり、8時間を経過した時点では、症例No. 1で121.3mg /ℓ、症例No. 2で33.3mg /ℓ、12時間を経過した時点で、症例No. 1では89.8mg /ℓ、症例No. 2で42.8mg /ℓとなり、症例No. 2の16時間では23.8mg /ℓ、24時間では34.3mg /ℓであった。除細動時の排泄量は、症例No. 1で約120mg/ℓ、症例No. 2で約30mg /ℓであった(図20, 21)。

6) 硫酸キニジン投薬後の泌乳量の変化

心房細動症の症例で、硫酸キニジンの投与によって除細動された12例における泌乳量の変動はおおむね同様の変動であった。その代表例の症例 No.10における泌乳量の変化について観察してみた。心房細動の状態から心不全を改善する目的で、ジゴキシン5 g/day を3日間連続投与、以後ジゴキシン3 g/day を6日間投与したところ、初回ジゴキシン投薬時の泌乳量は、9.2kg/dayであったが、翌日には12.8kg/dayと漸次増量し、7日目には15kg/dayとなった。つぎに3日間ジゴキシン投与を中止した結果、やや乳量は低下し(13kg/day)再度3日間のジゴキシン投与(3 g/day)により、やや乳量が増加する傾向を示した。ジゴキシン投与開始後12日目に硫酸キニジンの投薬を開始した。Test-dose は10g/dayとし、初回投与25g/day、第2回投与30g/dayと3回の投薬量は65gであった。硫酸キニジン投薬開始前日の乳量は14.6kg/dayで、硫酸キニジン投薬当日は8.0kg/day、翌日は4.9kg/dayと急激に減少した。投薬後3日目からの泌乳量はやや漸増して、7.0kg/day、4日目には硫酸キニジン投薬前の泌乳量にほぼ近い13.5kg/dayに回復した。以後、日を経過するごとに13~14kg/dayをくり返し、除細動から12日後には、16.5kg/dayと硫酸キニジン投薬前の泌乳量より1.9kg/day増加した。以後10日間は、15~16kg/dayで推移した(図22)。

7) 運動負荷による心拍数の変化

心房細動症における心機能を観察する目的で、心房細動発現時、硫酸キニジンによる除細動直後、ならびに除細動7日後において運動負荷時の心拍数について検討した。運動負荷の方法は、平地での3分間速歩とした。心拍数の変動は各個体によって

多少の変化がみられたが、おおむね同じ傾向を示したので、その代表的症例 No. 6 について観察してみた。

心房細動発現時における運動負荷直前の心拍数は、120回/minであった。3分間の速歩による運動負荷後2分の心拍数は280回/minとなり、7分を経過した時点で心拍数は200回/min、8分を経過した時点では160回/minとやや回復し、15分を経過した時点では120回/minとなり、運動負荷直前の心拍数に回復した（図23）。

同じ症例の除細動直後における運動負荷直前の心拍数は、105回/minであった。運動負荷後9分を経過した時点では、心拍数が160回/minとなり、運動負荷10分を経過した時点の心拍数は140回/min、運動負荷開始より12分経過した時点で、心拍数は110回/min、30分を経過した時点で心拍数は105回/minと運動負荷直前の心拍数に回復した（図24）。

同じ症例で除細動7日目における運動負荷直前の心拍数は73回/min、運動負荷3分を経過した時点の心拍数は150回/min、30分を経過した時点での心拍数は95回/minで運動負荷前値に回復した（図25）。

III-2-(2) 硫酸キニジン漸増法の投薬群

1) 治療経過および転帰

硫酸キニジンを単味で投薬した5症例（No. 16、17、18、19、20）では、test doseとして硫酸キニジン5g/headを投薬したのち、初回で第1日目の投薬量を10g/headとし、第2回の2日目の投薬量を20g/head、第3回3日目の投薬量を30g/head、第4回

4日目の投薬量を40g/headとした。投薬量は、症例 No.17以外は総量105gであった。

その結果、投薬開始より5日目に2症例（No. 18、19）で心房細動が消退し、洞性調律となって除細動が確認された。他の3症例（No. 16、17、20）では除細動が認められなかったため、投薬開始後5日目に運動負荷を試みた。運動負荷の方法は平地で3分間の速歩とした。その結果、2症例（No. 16、20）で心房細動が消退し、洞性調律となって除細動が確認された。しかし、他の1症例（No. 17）は除細動できなかったため、初回の投薬開始後5日目にさらに硫酸キニジン20g/headを投与し、12時間を経過した時点で再度運動負荷を実施したが、除細動は認められなかった。

心不全の状態にあった症例に対しては漸減法と同様に、あらかじめ強心配糖体（ジゴキシン1000倍散）5 g/head/dayを連続3～5日間投薬して、心機能の改善を図ってから硫酸キニジンをNo. 13、14、15、21、22、23、24の7例に投薬した。硫酸キニジンは test doseとして5 g/headを投薬した後、初回1日目の投薬量を10g/headとし、第2回2日目の投薬量を20g/head、第3回3日目の投薬量を30g/headとした。第4回4日目の投薬量は、No. 14の症例では20g/head、No. 13、15、22の症例には、それぞれ40g/headとした。また、No. 21、23、24の3症例には、硫酸キニジンの投薬を3日目までとした。その結果、No. 23の症例では4日目に心房細動が消退して洞性調律となり、除細動が確認された。また、No. 21の症例では、投薬後12時間を経過した時点で、No. 24の症例では、投薬後24時間を経過した時点で、3分間の運動負荷を実施したところ、除細動が確認された。No. 14、15の2例は、硫酸キニジンの投薬開始より5日目に心房細動が消退し、除細動が確認された。しかしながら、No. 13、

22の2例では、硫酸キニジン投薬開始より4～5日から数回にわたる運動負荷を実施したが心房細動は消失せず、絶対不整脈を呈して、除細動は認められなかった(表12)。

2) 臨床症状の変化

漸増法による硫酸キニジン投与による臨床症状の変化は、一般に消化器系、とくに胃腸に影響を及ぼすといわれている。供試牛のうち食欲不振のものは、硫酸キニジンの投薬開始前に食欲の改善を図ってから治療試験を実施した。硫酸キニジンの投薬に際してTest doseの投薬量では、全症例ともに食欲の減退や糞便の異常は認められなかった。初回1日目から第2回2日目迄の投薬では食欲の異常はなく、むしろNo. 13、21の症例では食欲の亢進が認められた。第3回3日目の投薬で、No. 20の症例で食欲の減退が認められ、さらに、第4回4日目の投薬でNo. 13、23の症例で食欲減退および食欲廃絶の状態がみられた。また、投薬開始より5日目でNo. 19、21の2症例に食欲減退が認められた。それ以外の症例では、治療開始前の食欲と同程度の食欲であったが、No. 15の症例では、投薬開始後3日目以降は、食欲の亢進が著明であった(表28)。

第1胃の運動は、硫酸キニジン投薬前には、2～6回/2min、平均4.83回であった。投薬を開始して初回の1日目では、2～6回/2minで平均4.92回、投薬開始から2日目では、2～7回/2min、平均4.42回であった。3日目では2～7回/2min、平均4.42回で4日目では、2～8回/2min、平均4.70回であった。7日目では、4～6回/2min、平均5.17回で15日目では4～6回/2min、平均5.18回

で硫酸キニジン投薬前より亢進がみられた（表29）。

糞便の状態は、投与前から15日目までの観察期間中、半数の6例（No. 15、16、17、18、19、24）では、正常な排便をした。4例（No. 13、14、20、22）では、1～2回の、やや軟便を呈したものがあつた。下痢便を呈したものは2例（No. 21、23）であつた。No. 21は硫酸キニジン投薬後2日目で軟便3日目で下痢便、4日目は軟便で、下痢便は1日であつた。No. 23は、硫酸キニジン投与前から軟便で、投薬1日目で軟泥便、2日目から4日目まで悪臭を呈した下痢便であつた。以後10日目まで軟便を呈した（表30）。

体温は、硫酸キニジン投薬前では、症例No. 13が 39.2℃とやや高温であつた以外は、ほぼ正常（38.1～38.7℃）であつた。治療期間を通じて、2例（No. 14、23）で体温上昇が認められた以外は、とくに異常はみられなかつた。体温の上昇が認められた2例（No. 14、23）は、それぞれ熱射病と乳房炎の合併症がみられたものであり治療期間中における硫酸キニジン投与の体温におよぼす影響は、とくに認められなかつた（表31）。

心拍数は、硫酸キニジン投薬前では、86～120回/minと、漸減法の時と同様に幅広い範囲であつた。全症例の1/2が100～120回/minで頻脈であつた。硫酸キニジン初回投薬1日目から10日目の治療試験期間を通して、心拍数が100～118回/minと頻脈であつたのは、1日目で4例（No. 17、18、23、24）、2日目で3例（No. 14、18、24）、3日目で7例（No. 13、14、18、19、20、22、24）、4日目で4例（No. 14、18、19、24）、5日目で3例（No. 13、18、24）であり、それ以外の

症例では、心拍数は72～99回/minであった（表32）。

呼吸数は、投薬前で13～68回/minと幅広い範囲であった。症例No. 14が熱射病、症例No. 23が乳房炎の合併病で、それぞれ68回/min、40回/minと呼吸速迫が認められた。したがって、この2例（No. 14、23）については、投薬前を含め全治療試験期間を通じて常に40～96回/minと呼吸促迫が持続した。また、症例No. 22では、投薬開始より5～7日目で、呼吸数が35～50回/minと急変した。症例No. 19では、投薬開始より11日で24回/min、15日目で28回/minと、症例No. 20で投薬開始より15日目で32回/minであった。それ以外の6症例（No. 13、16、17、18、21、24）はとくに異常は認められなかった（表33）。

3) 血液性状の変化

硫酸キニジン漸増法による治療試験では、漸減法と同様に次の血液検査を実施した。

赤血球数の平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じて観察した結果、その最小値は、投薬開始より5日目を経過した時点で、 622.7 ± 128.5 とやや低値で推移しており、その最大値は、投薬開始より3日目を経過した時点で、 686.2 ± 118.4 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)で、正常値の範囲内で推移した（表34）。

白血球数の平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じて、その最小値は、投薬開始より10日目を経過した時点で 66.0 ± 16.4 ($\times 10^2 / \text{mm}^3$)、その最大値は、投薬開始日の 76.8 ± 24.1 ($\times 10^2 / \text{mm}^3$)であった（表35）。

ヘマトクリットの平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を

通じて、その最小値は投薬開始より10日目を経過した時点で 29.5 ± 3.6 （％）、その最大値は投薬開始より2日目を経過した時点で、 32.5 ± 4.3 （％）であった（表36）。

ヘモグロビン量の平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じて、その最小値は、投薬開始より15日目を経過した時点で 10.7 ± 1.9 （g/dl）であった（表37）。

血小板数の平均値は、投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じて、その最小値は、投薬前の 41.9 ± 18.4 （ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）で、最大値は、投薬開始より4日目を経過した時点での 56.7 ± 29.7 （ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）であった（表38）。

血清総蛋白質の平均値は、投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じてその最小値は、投薬開始より10日目を経過した時点で 7.4 ± 0.8 （g/dl）、その最大値は、投薬開始より15日目を経過した時点で、 7.6 ± 0.8 （g/dl）と、やや高い値で推移した（表39）。

血清カルシウムの平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じてその最小値は、投薬開始より5日目を経過した時点で 9.9 ± 1.4 （mg/dl）で、その最大値は投薬開始より2日目を経過した時点で、 10.5 ± 1.1 （mg/dl）であった（表40）。

血糖値の平均値は投薬前、投薬中および投薬開始より15日迄の期間を通じてその最小値は、投与前の 55 ± 14.2 （mg/dl）、その最大値は、投薬開始より7日目の 66 ± 25.1 （mg/dl）で、やや高い値で推移した（表41）。

4) 心電図ならびに心音図の変化

硫酸キニジンを単味で投与したものは、5症例 (No. 16、17、18、19、20) であった。そのうちの代表的な3例の心電図所見について詳細に観察した結果、症例 No. 16は、投薬前ではP波の欠除、R-R間隔の絶対不整で、f波が不明瞭な心房細動の所見を呈した。硫酸キニジン投薬開始より5日を経過し、予定の薬用量 (硫酸キニジン105g) を投薬したが、心房細動は消退しなかった。そこで、3分間の運動負荷を行ったところ、R-R間隔の絶対不整は消退し、P波が出現して洞性調律となり除細動が確認された。しかし、P波はP on Tの状態であった。除細動後30分を経過した時点の所見では、P波とT波は分離していたが二峰性であった。投薬開始より7日を経過した時点では、P波は明瞭となりやや大きいが、依然として二峰性であった。T波の振幅は0.6mVと、やや高電位を示した。投薬開始より10日と15日を経過した時点では、安定した心電図所見を示したが、P波は二峰性でやや大きく、T波は0.6mVとやや高電位であった (図26、表42)。症例No. 17は、投薬前での所見は、T波は二相性 (±) で心房細動の状態を呈していた。硫酸キニジンの投薬開始から2~5日を経過しても除細動されなかった。また、5日目に3分間の運動負荷を行ったが心房細動状態は消退せずに、さらに投薬開始より15日を経過した時点でも同様であった (図27)。症例 No. 19 は、投薬前での所見は、f波と思われる波形が認められた。硫酸キニジン投薬開始から3~4日を経過した時点で、心拍数が108回/minとやや多く、心房細動の状態が持続した。投薬後5日を経過した時点で、R-R間隔の絶対不整は消退して、やや大きなP波の出現により除細動が確認

された。投薬開始から7～15日を経過した時点から、P-Q間隔は0.24secと安定した状態が持続した(図28、表43)。

強心配糖体を投与してから、硫酸キニジンを投薬したものは、7症例(No. 13、14、15、21、22、23、24)であった。そのうちの代表的な3例(No. 15、21、22)の心電図所見について観測してみると、症例 No. 15 は投薬前では心拍数102回/minとやや多く、P波の欠除とR-R間隔の絶対不整で心房細動の状態を呈していた。硫酸キニジンの投薬開始から1～2日を経過した時点で、心拍数が72～60回/minと減少し、2日目にT波は(±)の二相性に変化した。投薬開始から4日を経過した時点では陰性T波となった。硫酸キニジン投薬開始から5日を経過しても心房細動は消退せず、3分間の運動負荷を行ったところ、洞性調律となり膨大なP波が出現して除細動された。投薬開始から7日目で心拍数が73回/min、10日目で84回/minと安定したが、P波は二峰性を呈していた(図29、表44)。

症例 No. 21 の投薬前の心電図所見ではf波は明瞭ではないが、心拍数は84回/minで心房細動の状態を呈し、投薬開始から3日を経過した時点においても除細動されず、3分間の運動負荷を実施した結果、R-R間隔の絶対不整は消退して洞性調律となり、P波が出現して除細動された。除細動後30分を経過した時点では、P波は二峰性を呈した。投薬開始から5～7日を経過した時点ではT波とP波が明確に分離され、安定した所見を呈した(図30、表45)。症例 No. 22 の投薬前では心拍数84回/minとなり、T波は±の二相性でP波の欠除、R-R間隔が絶対不整で心房細動の所見を呈していた。投薬開始から4日を経過した時点でも除細動が

なされず、3分間の運動負荷を実施したが、心房細動の状態が持続されたので、最終の投薬量 40gを投与したが、投与後5日を経過した時点でも心房細動の消退がみられなかったので、さらに3分間の運動負荷を実施した。その結果でも心房細動は消退せず、投薬開始から7日を経過した時点でも依然としてR-R間隔の絶対不整を示す心房細動が持続した(図31、表46)。

心音図所見については、おおむね各例ともに同じような傾向を示した。代表的な症例 No. 21 の肺動脈弁口部領域における除細動前、除細動30分後について観察してみた。除細動前の低音域では、第I音がやや強勢であり、第II音の減衰ならびに第IV音がみられた。また、中音域でも同様な所見がみられた。除細動30分後の所見では、低音域で第I音が強勢であり第II音の減衰と、やや弱い第IV音が認められた。中音域では、第I音は低音域の第I音と比較すると、やや減衰し第II音が強勢で極めて減衰した第IV音が観察された(図32、33)。

5) 硫酸キニジン経口投薬後の血清中濃度

a) 投薬2時間後の血清中濃度(症例 No. 19)

硫酸キニジンのtest dose 5g投薬後の血清中における硫酸キニジン濃度は0.20mg / ℓで、第1回 10g投薬後の血清中濃度は 0.30mg / ℓ、第2回 20g投薬後の血清中濃度は 0.97mg / ℓで、第3回 30g投薬後の血清中濃度は、3.01mg / ℓ、第4回 40g投薬後の血清中濃度は 4.16mg / ℓであった(図34、表47)。

b) 24時間後の濃度(症例 No. 16、17、18、19、20)

test dose 5g投薬後の血清中における硫酸キニジン濃度は、0.03~0.20mg / ℓ

で、第1回 10g投薬後の血清中濃度は $0.04 \sim 0.39\text{mg} / \ell$ 、第2回 20g投薬後の血清中濃度は $0.14 \sim 0.65\text{mg} / \ell$ 、第3回 30g投薬後の血清中濃度は $0.31 \sim 0.75\text{mg} / \ell$ 、第4回 40g投薬後の血清中濃度は $0.47 \sim 2.53\text{mg} / \ell$ であった(図35、表48)。

上記5例の24時間後における血清中硫酸キニジン濃度の平均値は、test dose 5g/head投与で $0.100 \pm 0.062\text{mg} / \ell$ 、第1回の投薬量 10g/head で $0.188 \pm 0.129\text{mg} / \ell$ 、第2回の投薬量 20g/head で $0.402 \pm 0.189\text{mg} / \ell$ 、第3回の投薬量 30g/head で $0.714 \pm 0.360\text{mg} / \ell$ 、第4回の投薬量 40g/head で $1.246 \pm 0.801\text{mg} / \ell$ であった。

6) 硫酸キニジン投薬後の泌乳量の変化

硫酸キニジン漸増法によって除細動を行った症例の大部分では、除細動後に泌乳量の増加がみられたが、その代表的な2例について詳細に観察してみた。症例 No. 14における泌乳量の変化は、心房細動の状態から心不全を改善する目的で強心配糖体を投薬した。初回はジゴキシン10gを投薬したところ、投薬時の泌乳量は24kg/dayであった。翌日にジゴキシン 20gを投薬、3日後にはジゴキシン10gを投薬したところ、それぞれの投薬時には泌乳量がわずかながら増量し、4日目でジゴキシン 10gの投薬時では27.7kg/dayと漸次増量し、5日目には29.7kg/dayと明らかな泌乳量の増加がみられた。強心配糖体を投薬し終わった6日後に硫酸キニジンの投薬を行った。その投薬方法は、test doseを含めて1日1回5日間連続投与し、その投薬量は、5g、10g、20g、30g、20g/dayの5回で、硫酸キニジンの総投薬量は85gであった。その結果、硫酸キニジン投薬当日の乳量は26.1kg/day、翌日は24.0kg/dayとやや減少し、

3日目に26.7kg/dayとやや増量したが、4日、5日目と減少し、乳量は25.8kg/dayとなった。さらに、硫酸キニジン投薬から6日目で、25.1kg/dayと減量した。この時点で硫酸キニジン投薬によって除細動され、それ以後における泌乳量は増減を繰り返しながら漸次増加の傾向をたどり、硫酸キニジン投薬から16日目では28.3kg/dayとなり、24日目には29.0kg/dayで除細動前に比較して明らかに泌乳量の増加がみられた(図36、表49)。

症例No. 20は、ジキタリス製剤を投与せずに硫酸キニジン単味投薬による除細動を試みた例である。治療開始7日前の泌乳量は26.7kg/day、5～6日前で30.5kg/dayと高レベルの泌乳量であったが、その後漸次減少し4日前で29.3kg/day、2日前で27.9kg/day、test dose 投与の当日で24.2kg/dayと減少した。硫酸キニジンの投薬は1日1回5日間で、5g、10g、20g、30g、40gと5回にわたり漸増法で投薬し、硫酸キニジンの総投薬量は105gであった。その後の泌乳量の変化は、投薬の翌日は26.4kg/dayで投薬前の泌乳量に比較してやや増量し、3日目に27.2kg/day、4日目に27.6kg/dayと漸増したが、5日目から26.0kg/dayとやや減少し、6日目の除細動時における泌乳量は24.7kg/dayで投薬前の泌乳量より減少した。投薬開始から7日目、すなわち、除細動の翌日には28kg/dayと急激に増量し、投薬後8～10日ではやや増量したが、12日目には一次減少し、22日目から漸増して、27日目には最高の30.5kg/dayと、投薬前5～6日目の乳量に回復した(図37、表50)。

7) 硫酸キニジン投薬中および投薬後の運動負荷

漸増法の治療試験で、予定投薬量を投与しても除細動されなかった5例(No. 13、

16、17、20、22) や、予定投薬総量以前の2例(No. 21、24)について運動負荷を実施した。負荷内容は平地での3分間速歩とした。症例 No. 13 は、5日間で硫酸キニジンの投薬総量105gを投与しても、除細動されなかった例であった。投薬終了の翌日に運動負荷を試みたが、除細動に至らなかった。症例 No. 16 も、5日間で硫酸キニジンの投薬総量105gを投与したが除細動されなかったため、運動負荷を実施した結果、除細動に成功した。症例No. 17では同様の運動負荷を行ったが、除細動されなかったため、さらに硫酸キニジン 20gを再投与した前後に、再び運動負荷を実施した。しかし、この症例では除細動には至らなかった。症例 No. 20 では硫酸キニジンの投薬総量105gを投与しても除細動されなかったため、運動負荷を実施した結果、除細動に至った。症例 No. 21 は、投薬を開始して硫酸キニジンの総投薬量が 65gの4日目を経過した時点で運動負荷を実施した結果、除細動された。症例 No. 22 は、硫酸キニジン 40gの投与前後で運動負荷を実施したが、除細動されなかったため、さらに翌日3回続けて運動負荷をくり返したが、除細動には至らなかった。症例 No. 24は、硫酸キニジン 65gを投薬し、その翌日運動負荷を実施した結果、除細動に至った。以上のように、7症例について運動負荷を実施した結果、4症例が除細動され、3症例が除細動されなかった(表12)。

Ⅲ-3 小 括

乳牛における心房細動症の治療を目的として、硫酸キニジン投与による除細動を

試みた。硫酸キニジンの経口投与による治療法で、漸減法と漸増法で、それぞれ12例ずつ実施した。いずれの方法でも心不全の状態を呈していた過半数の症例に対しては、強心配糖体（ジゴキシン）によつて心機能を改善してから硫酸キニジンを投薬した。

1. 硫酸キニジンの投薬法は原則として、治療開始前日に test doseとして5～10g 投薬してから治療量を投薬した。その結果、ほとんどの例で硫酸キニジンに対する薬物反応の発現はみられなかった。
2. 治療量の投薬は漸減法では、12例の症例に対し最大投薬量を120gとし、初回投与量を40～50g として、漸次投薬量を減量しながら24時間以内に投薬する方法で、投薬の途中で除細動されたときは、予定の120gを投薬せず中止した。その結果、漸減法による除細動率は83.3%であったが、1例において血清レベルの硫酸キニジン消退と共に心房細動が再発した。また、除細動された3例は硫酸キニジンの単味投与例であり、7例は事前に強心配糖体による心機能の改善を行った例であった。除細動されなかった2例と再発の1例は心臓に器質的な障害があると予想された症例であった。
3. 漸増法による除細動は、12例の症例に対し、1日1回の投薬とし、1日目10g、2日目20g、3日目30g、4日目40gを投薬する方法で、最大投薬量は

120gを限度とし、途中で除細動されたときは、予定の120gを投薬せず中止する方法とした。その結果、漸増法の除細動率は75.0%であったが、除細動されたうちの4例は硫酸キニジンの単味投与例、5例は事前に強心配糖体を投与して心機能の改善を図ってから硫酸キニジンを投与した例であった。予定の硫酸キニジン全投薬量120gの投薬が完了した時点あるいは投薬開始から3～4日目の投薬経過中に、平地における3分間の速歩による運動負荷を実施した。その結果、7例の症例に対して運動負荷を行った結果、4例が除細動（57.1%）された。除細動されなかった1例は硫酸キニジン単味投与例で、2例は心臓に器質的な障害があると予想された例であった。

4. 副作用は、漸減法では、ほとんどの症例で一過性の食欲減退または廃絶あるいは軟便や下痢便がみられた。また、1例に発作性頻拍、他の1例で全身性の振戦がみられた。一方、漸増法では、1例のみ一過性の下痢便が認められた。血液検査、血清生化学的検査では、漸増法ならびに漸減法ともにほとんど異常は認められなかった。
5. 心房細動症の治療法として硫酸キニジンの漸減法では、集中的な投薬あるいは経時的な観察が必要であるために、実際の野外では実施困難であるが、漸増法では、投薬日数を要するが副作用は少なく、安全な投薬が可能であることから、野外で容易に実施することが可能であった。

6. 硫酸キニジン投与によって除細動を行った場合、漸減法では投薬時に泌乳量の減少がみられたが、除細動後には投薬前より泌乳量が増加した。また、漸増法では投薬中もほとんど泌乳量に変化がなく、除細動後には投薬前より泌乳量が増加した。

以上の成績から、心房細動症と確定診断をした場合には、心臓に器質的障害が認められた症例を除き、硫酸キニジンによる積極的な除細動を試みるべきであると考えられた。また、硫酸キニジンによって最も安全で確実な除細動効果を得るには、心臓機能が低下している場合は、あらかじめ強心配糖体で心臓機能を改善したのち、硫酸キニジンの投薬を行うことが効果的であった。また、投薬方法としては漸減法より漸増法による治療法が実際の臨床に最も適した治療法であることが確認された。さらに硫酸キニジンの投薬中に運動負荷を行うことによって除細動効果が期待されると同時に硫酸キニジン投薬量の節減が図れることがわかった。さらに除細動によって心臓機能が改善され泌乳量の増加が認められた。

乳牛における泌乳について生理学的観点からみれば、乳静脈の発達と泌乳量とは密接な関係があり血液循環血液量が多いほど泌乳量も増加するとされている。心房細動症の心臓では心房から心室への血液の流入量は、心房内血液量の約85%が心室拡張期の吸引作用によって心室に移行し、他は心房の収縮によって流入すると考えられており、通常の生体を維持するために必要な血液量は心室拡張の初期に確保されることから、心房細動が発現しても、それによって直接的に心停止に至ることは極めて稀であると言われている。しかし、心房が十分に収縮できないことから生ずる約15%の心拍出量の低下は、生体の血液循環で生命維持に直接関与しない部位の血液量を減少させる結果を招くことから、とくに搾乳牛においては乳房の血液循環に強く影響を及ぼし、結果的には乳量の減少を引き起こすことになる。

通常、乳汁1mlを産生するには、乳房内を500~700mlの血液循環が必要であるといわれ、心臓は常に重労働を強いられている結果となる。通常、心臓には予備能があり、心臓へ何らかの負担が増加した場合には、この予備能でカバーされるが、持続的な負担は予備能の低下をきたし、さらに予備能の減退は心不全の状態に陥ることを示している⁶²⁾。したがって、搾乳牛、とくに泌乳量の高い乳牛では高泌乳時にこの予備能が低下しているものと考えられる。この予備能が低下している乳牛で、心房細動が発症すれば循環血液量が一層減少することから泌乳量の減少につながることは容易に推定される。このことから、牛乳の生産を主目的とする搾乳牛においては、

心房細動症の発現は極めて大きな問題であると同時に、臨床的には本症に関する正確な診断法ならびに治療法が強く望まれている現状にある。そこで著者は、乳牛の心房細動症について心電図学的に体表面心電図を検討し、本症例の指標となるf波の的確な発現部位を検索した。同時に心電図と心・血管内圧を同時記録し、先行R-R間隔と心機能を示す各パラメーターとの相関について検討した結果、先行R-R間隔の割合（R-R Index、正常値 0.9）を指標とすれば心房細動時の血行動態を推定できることがわかった。また、硫酸キニジンによる漸減法ならびに漸増法による除細動について検討した結果、漸増法による除細動法が臨床的には有利であった。

1) 体表面心電図とf波に関する考察

通常、心房細動症の診断には心電図が用いられるが、人と比較して動物の心房細動症を心電図で診断することは、f波の電位が低いことから判読が困難な場合が多い。著者は、乳牛における心房細動症の診断を確実にする目的で、20カ所の体表面から心電図を記録した結果、第4～6肋骨間の心基底部における誘導で比較的明瞭なf波を記録することができたことから、臨床的に心房細動症を心電図学的に診断する場合は、この部位における心電図の誘導記録が最も診断的価値が高いものと考えられた。このことに関連して南ら³⁹⁾は、胸部双極誘導法では、心尖と心基底部を結ぶA-BならびにA9誘導（心尖と第9肋間を結ぶ）よりも、心基底部をほぼ平行に結ぶB9誘導でf波の記録が明瞭であり、また、胸部単極誘導法においては、心尖近位の誘導でf波の判読は不明瞭であるが、肩関節レベルより背側の誘導ではf波が明瞭に記録されると報告している。乳牛の心房細動症における臨床診断で、体表面からの情報に

限定されるフィールドにおいては、少なくともA-B誘導法あるいは南らのいうB9誘導法に比較して、著者の実施した胸部単極誘導法の心基底部分における誘導法がf波の検出には有用であると考えられた。

心電図による心房細動症の確定診断法として、人ではKatzとPickの診断基準³¹⁾が応用されている。すなわち、1) P波の欠如、2) f波の出現(f波の数は分時350~600の頻度であり、f波とf波との間隔は不規則でかつf波の振幅、形状ともに不規則である。)、3) 心室拍動リズムの著明な不整など三つの基準が満たされた場合に心房細動症と診断されている。そして、この診断基準は獣医学領域においても適用されうるものと考えられる。

馬の心房細動症の心電図による診断基準に関して、Detweilerら¹⁷⁾は人の場合とほぼ同様にf波の数は分時あたり300~500であると報告している。

一方、牛の心電図に関しても、通常、A-B誘導法で1) P波の欠如、2) R-R間隔の絶対不整、3) f波の出現の三条件が判定基準とされているが、実際にはf波の振幅が極めて小さく診断が困難であることから、多くはP波の欠如とR-R間隔の絶対不整の二条件で判定されてきた。

人医学領域におけるf波の臨床的意義については、基礎疾患、左房径、心胸郭比あるいは予後などの関連性に関してまで検討が行なわれている。すなわち、心房細動症のf波はリウマチ性心疾患では大きく、動脈硬化性心疾患では小さいとされており^{15, 48, 56, 63)}、粗大なf波は左房の拡大と左房圧上昇をともなうという報告もある⁵⁶⁾。また、発作性の心房細動症におけるf波の波高と固定性心房細動症のf波

の波高についてもいくつかの報告があり、有馬らはf波の波高の測定、とくに経時的にその変化を追跡することが、心房細動患者の重症度ならびに予後判定の指標になっている。また、発作性心房細動症のf波は、固定性心房細動症のf波よりも小さい。その理由として、f波の小さい例では心房肥大や拡大が少なく、洞調律への復帰が容易であることに起因すると報告している⁹⁾。このf波の波高と心房肥大あるいは拡大については、井上ら²⁹⁾は剖検例において心房容積を測定し、f波の大きい群では心房容積が大きく、f波の小さい群では心房容積が小さいとし、Henryら²⁸⁾は、左房拡大が著明な例では慢性心房細動症に移行しやすいと報告している。また、高橋ら⁵⁴⁾は、発作性心房細動群のうち、f波の大きい例が固定性心房細動になりやすい傾向にあり、f波を経時的に観察すると小さくなる傾向を示すという、有馬らも心房細動のf波は初期には、心拡大あるいは心房肥大にともなっている程度まで振幅を増すが、その後は心房が肥大または拡大しても心房筋の変性、断裂などにより、また、浮腫など心房内因子のためにf波はむしろ小さくなると報告している⁹⁾。f波の大きさについては心房の肥大または拡大^{29, 56)}の他、心房細動症の発現期間⁹⁾、ジギタリス製剤⁴⁸⁾、あるいは加齢^{8, 29)}あるいは浮腫³⁰⁾などが関係するとされている。

2) 先行R-R間隔と心・血管内圧との相関に関する考察

心房細動症における心臓の予備能を把握する方法として、これを数的に表現する方法がなく、これまでには運動負荷による心拍数の増加度とその回復時間を一つの指標として応用してきた¹⁾。この場合、運動負荷を行なう目的は、血行動態的に機能

障害の程度を知ること、および運動負荷に対する心臓の予備能の程度を知ることであるが、これに関与する生理機構は呼吸機能、心臓のポンプ機能、末梢循環と血液の性状、あるいは代謝機構など複雑多岐である³³⁾。

Belletは、心房細動症では心房はポンプ機能として効果的な収縮は行えず、機能的には絶えず拡張状態にあり、心室収縮期の間隔が毎拍動ごとに変化することから心室充満、一回拍出量、血圧、あるいは脈拍などがつねに変動すると報告している¹⁰⁾。したがって、通常の心機能の評価方法では、心房細動時における心機能を知ることが不可能であるとされている。

そこで著者は心臓の予備能を数的に把握する方法として心室の収縮間隔、すなわちR-R Indexの増減が、血圧ならびに心拍出量などの心機能に影響を及ぼすことから発想し、心電図のR-R間隔から心臓の予備能を把握することについて検討を行った。その方法として心・血管内圧と心電図の同時記録を行い、心電図の5秒間におけるR-R間隔数をnとし、5秒をnで割った秒数、換言すれば平均R-R間隔に対するそれぞれのR-R間隔の秒数の比を算出して心臓の予備能を検討する方法である。

一般に、発症して間もない発作性心房細動症では比較的頻脈を呈し、この時期には臨床症状を発現している場合が多い。しかし、症状が長期にわたり慢性化した場合には徐脈となる傾向を示す。生体が心房細動に順応して臨床症状が消退すれば、固定性心房細動症に移行し、心房筋に線維化がみられるようになり、除細動は困難な場合が多いと報告されている¹⁾。したがって、発作性心房細動症では血圧とR-R Indexとの変動が大きく不定であり、血行動態に及ぼす影響も大きいことから、固定性心房

細動症に比較して、発作性心房細動症の方が心内圧と R - R Indexの相関が高いものと考えられている。

心房細動時においては、心房の impulseが 350~400 回/min 以上にも達する。このような impulseのうち、ある部分の impulseが心室に伝達されて心室収縮をおこすことから、心房は拡張状態に伸展され有効な心房収縮が得られない³⁴⁾。このことは、著者の実験成績における R - R Indexと L A P の間に相関がみられなかったことによっても明らかであった。

また、心房の拡張状態は、当然心室の収縮ならびに心拍出量に大きく影響を及ぼす。1911年、Gesellは初めて心房機能について明確な説明を行い、正常な心房作用は受動的な心室充満時に比較して、心室充満と心送血量を50%増加させると述べた。心房の血行動態に果たす役割は、心室拡張期の吸引作用により体循環および肺循環から心室へ血液を送り込む作用、すなわち booster pump action (atrial kick) と、房室弁の閉鎖および血液貯留の3つの作用があげられる。

心房は、体循環ならびに肺循環からの還流静脈を貯留することにより、心室拡張期に短時間に能率よく血液を移動させる。安静時の正常心では、一回拍出量の5~15%が心房作用の関与による拍出量であると言われている²⁷⁾。しかしながら、心房細動症では、上述のように心房機能は欠如し、さらに R - R Indexの減少をともなうことから、心房の十分な拡張期が得られない結果となる。小林らは、心エコー図による心房細動時の R - R Indexと、L V D (左室拡張終期径)に正の相関がみられたと報告している³⁵⁾。一般に、心室の拡張期容量に比例して、心臓の仕事量は増大し

(Frank-Starling 機序)、心房から心室への血流速度が一定であるとすれば、心房細動症における心房拡張期の短縮によって、心室の血液充満度が減少し、結果として心収縮は減弱する。すなわち、R-R Indexが減少すれば、心収縮力が減弱する結果、LVSP、RVSPが減少し、さらにAoS、PAsも減少し、R-R Indexとの間に正の相関が生じることになる。

循環に対する心房細動の影響は、最初に Lewisにより報告され³⁷⁾、その後、他の研究者により心室収縮期圧、脈圧、心室収縮期駆出期間あるいは頸動脈の脈拍の高さなど、心収縮に適切な血行動態の指標と先行周期の長さ、あるいは先行拡張期との関係が報告された^{13、21、32、37)}。さらに心室機能の変動は、心室拡張充満期間が変化する結果であることが示唆され、拡張期が延長すればするほど心室の収縮力が増強されるという。1915年、Einthoven らは、心室拡張期充満が延長すればするほど、大動脈拡張期圧は低下し、より強い心収縮を可能にすると結論した²¹⁾。また、他の研究者らは、拡張期の延長に関連して、心室は Frank-Starling の法則に従って、より強く収縮することを報告した^{11、13、18、25)}。

著者の実験において固定性心房細動症では、R-R IndexとLVpksとの間に相関が得られなかった。このことはAoS、ならびにLVSPとR-R Indexとの間に相関が得られなかったことに起因しているものと考えられた。また、開胸中エピネフリンならびにイソプロテレノールを併用しており、これらの薬剤投与により、陽性変力効果が生じ、収縮性が増強したものと考えられた。さらに、心房細動時における心周期の変動にともなう心臓の挙動に関しては、Frank-Starling 機構のよう

な preload の変化に基づくという説と、心周期変動による心室筋の収縮能の変化、すなわち、inotropism の変動が主体であるという考え方がある。とくに inotropism の関与に関しては、rest-potential、post-extrasystolic-potential、post-stimulation-potential といった機序が想定されており、これらの potentiation には R-R Index のみでなく、それ以前の心周期が影響することが指摘されている^{20, 42)}。小林らは、R-R Index のみでなく、先々行 R-R 間隔と UCG、MCG の諸計測値の関係について検討した結果、先々行 R-R 間隔が短いほど SV が増加する傾向がみられ、R-R Index のみならず、先々行 R-R 間隔も inotropism に関与している可能性があることを報告している³⁵⁾。また、固定性心房細動症において R-R Index と A o s では正の相関が得られていたにもかかわらず、LVSP では相関がみられなかった。しかしながら、この2つの指標に関しては、必ずしも同時誘導しているわけではなく、測定時のずれや、カテーテルの位置あるいは方向性および血液の拍動による圧波の反射などの影響も大きく関与しているものと考えられた。

右室に関しては、左室に比較して R-R Index と心機能のパラメーターの間ですべてに正の相関が得られている。小黒らは、心房細動36例について右心カテーテル法を実施し、右室内圧ならびに肺動脈圧と連結期（先行 Q-Q 間隔）の関係を観察した結果、右室圧曲線から連結期と心収縮期圧は、正の相関を示したと報告した⁴¹⁾。右室の力学的特性は、右室の解剖学的構造が複雑なことから、左室の力学的特性に関する報告と比較して不明な点が多いとされている。右室の力学的特性を拡張期に

ついてみると、右室の拡張期－容積関係は、左室に比較して右下方に位置する。すなわち、同一の拡張終期心室容積ならば、拡張終期圧は右室の方が低く、同じ拡張終期圧ならば右室の方が拡張期容積は大きい。これは心室拡張期において、右室は左室に比較して、低圧でより大きな容積で作動していることを示している⁵⁵⁾。右室が左室に比較して、容易に正の相関が得られるという事実に関しては、以上のような右室の特性が影響しているものと考えられた。

正常牛における R-R Index はほぼ 0.9 に一定していることから、R-R Index が 0.9 であれば十分な心・血管内圧が得られていると同時に、心拍出量も正常に駆出されていると推定することができる。したがって、心房細動症においては R-R Index が 0.9 以下であれば、心房細動による血行障害として心・血管内圧が低下し、十分な心拍量が得られていないものと推定できる。また、反対に心房細動症の治療で除細動を行い、その血行動態の回復を判断する際に、心電図の R-R Index が 0.9 またはそれ以上であれば、除細動によって心・血管内圧が改善されたものと判断できることから、R-R Index の測定法は除細動効果の判定指針としても活用することができるものと考えられた。

3) 心拍出量に関する考察

心臓機能の重要な指標である心拍出量に対する影響も、心房と心室の二つの要因が相互に影響することから、心房細動自体の影響と心拍不整の影響とを分離して考えるのは困難である。人における心房細動の心拍出量については、Hansen らが心房細動症の患者について、除細動前後に心拍出量を測定したことから、心房細動時に心拍出量が減少することを報告している²⁶⁾。SnyderとWoodは、慢性の心ブロックをとまなう犬を用いて実験を行い、モルヒネーペントバルビタール麻酔下における開胸の状態でも心房細動を誘発し、指示薬希釈法により心拍出量を測定した結果、5~10%心拍出量が減少することを報告した⁵⁰⁾。また、Skinner らは、外科的心ブロックを誘発した犬を用いた実験において、クロラロスとウレタンの混合麻酔下で心房細動症を誘発し、心拍出量が減少したことを報告している⁴⁷⁾。

正常牛における心拍出量については、Fisherらによれば 112.3ml/kg/min であったと報告している²³⁾。著者の実験結果では、固定性心房細動症ならびに発作性心房細動症ともに正常牛の心拍量に比較して約半に減少することがわかった。この結果は、フローセン麻酔下における成績であることから、フローセンの心筋に対する直接的な抑制あるいは心・血管系に対する作用の影響も考慮する必要があるが、乳牛においても心房細動症により人や他の動物と同様に心拍出量の減少が発現するものと考えられた。Frank-Starling機序において、心筋が伸張されたとき、大きな張力を発生する性質があることから、心室への血液流入量が多く、拡張期容積が増したときは、心筋線維の長さが大となり十分な張力を発生し、増大した流入量を駆出すること

ができる。しかし、心房細動症においては R - R 間隔が不整となり、R - R 間隔が短縮した場合には、有効な心房収縮が得られないことから、血液流入量の減少、さらに拡張終期容量の減少をきたす結果、心筋線維が十分な張力を果たすことができなくなり、その駆出力も低下することになる。このことについて藤井らは U C G 法を応用し、先行拡張期の長さ、左室拡張終期容積 (E D V)、一回駆出量の相互関係を検討した結果、先行 R - R の増大とともに E D V、ならびに S V が増加する傾向を示すとしている²⁴⁾。しかし、著者の行った実験では発作性心房細動症と固定性心房細動症の間における血行動態は、あまり大きな差異は認められなかった。このことは発作性ならびに固定性心房細動症においては、いずれも同様な心機能の低下を示すものと考えられ、臨床的には先行 R - R 間隔の延長によって、心拍出量が増大することが示唆される。

4) 心房細動症の治療

乳牛の野外診療においても、しばしば不整脈の一種である心房細動症に遭遇する。本症の治療に関しては近年我が国でも問題視されるようになってきた^{1, 39, 40, 53, 57, 58)}。すなわち、乳牛の心房細動症は泌乳能力の高い搾乳牛に発症することが多く、その発症率について、内野、南らは、乳牛における全疾患の約 0.4% と報告している。わが国では未経産牛における心房細動症の報告例はみられないが高泌乳能を有する乳牛の心房細動症は多くみられる。これらの症例は臨床的に食欲減退、運動不活発で不安の様相を示し、心房細動症の発症とともに泌乳能力が減退することから、野外における臨床では、本症の的確な臨床診断法ならびに治療法が強く望まれ

ている。

そこで著者は、乳牛の野外診療の症例のうちから、聴診で絶対不整脈がみられ、心電図検査でf波を確認することによって心房細動症と診断した症例について臨床的な治療法を検討した。

野外診療によって心房細動症と診断された乳牛24例の症例は年齢2～10歳、経産歴は初産～7産であり、育成時の飼養形態は放牧牛が8例で舎飼牛が16例であった。これらの症例は分娩前後の疾患に合併して心房細動症が発現していることが多く、分娩後における泌乳能力の高い乳牛に発症する傾向がみられた。本症の発症要因は分娩後に多量の乳汁生成を行うことから、急速に大量の循環血液量を必要とし、心臓機能の負担が過剰になることが最も大きな発現要因であろうと推察される。また、産前産後の自律神経のアンバランスやカルシウム剤の投与、あるいはある種の抗生剤を静脈内に投与した場合にも発症することもある。しかしながら、心房細動症における真の原因はいまだ不明な点が多い。

本研究における治療試験では、乳牛の心房細動症に対し硫酸キニジンで除細動を行う方法であるが、その投与方法を漸減法と漸増法にわけて臨床試験を行った。漸減法による硫酸キニジン投与では、最大投薬量を120gとし24時間以内に集中的に硫酸キニジンを投与する方法で、初回投与量は40～50g/headから4～6時間毎に漸時減少させる方法である。この投薬法では硫酸キニジン投与によって大部分の症例が、第一胃運動の機能減退による食欲減退ならびに下痢が認められた。また、野外臨床では時間的、人的あるいは施設的に繁雑な問題や患者を家畜診療所へ引き寄せするなどの問題

があり、臨床的には実施が比較的困難であった。

一方、漸増法による硫酸キニジンの投与法は、初回の投与量を10g/headとし第2日目20g/head、第3日目30g/head、第4日目40g/headとして、投薬量を漸増し、全投与量を125g/headを限度とする方法である^{2, 52, 60, 62}。この治療法は、野外での簡便な投与方法として実際の臨床では有用性の高い方法であった。

硫酸キニジン単味の漸減法によって経口投与した症例では、時間的に多少のずれは認められたが、12例中10例が硫酸キニジン投与後7時間から26時間50分で除細動された。しかし、症例 No. 9 では、投薬開始から6時間30分を経過した時点で（硫酸キニジン総投薬量 85g）発作性頻拍を呈し、全身性の振戦や一過性の失神様症状がみられた。また、2例では除細動されず他の1例では除細動後に心房細動が再発した。このことは、乳牛では馬の心房細動症における治療法に比較して、約5倍量の硫酸キニジンを投与するので、食欲が減退している時の反芻獣では、比較的第1胃の胃内容物が減少しており、薬剤が第一胃内に停滞することなく、すみやかに第IV胃から腸管へと推送される結果、腸管から大量の硫酸キニジンが一举に吸収されることに起因するものと推察される。したがって、硫酸キニジンを直接的に第IV胃内に投与するならば、単胃獣と同様に少量の薬剤と治療時間の短縮が期待され、効果的な除細動が可能になると思われた。

心房細動症における心機能低下の程度は、運動負荷による回復過程の観察や聴診時の第II音の微弱、心音図にみられる第II音の減衰などから、ある程度の推測は可能であった。また、心不全の徴候を示している症例では強心配糖体によって心不全の

改善を図った後に、除細動を試みる方法が安全で好結果が期待でき、有効な方法であった。

強心配糖体と硫酸キニジンを併用した症例では、始めにジゴキシン5～10g/head/day（3～5日間の連用）を経口投与したのちに、硫酸キニジンの投薬を行った。その結果、9症例のうち7症例において除細動が確認され、2症例では除細動されなかった。除細動された症例のうち、1症例（No. 2）では、硫酸キニジンの血中レベルが低下し投薬翌日に再び心房細動が発現したことから、再び硫酸キニジンを投与したところ除細動された。このことは投薬期間中に血中の硫酸キニジンレベルが低下すると、心房細動が再発することが確認されると同時に、このような症例は心臓に器質的な疾患をともなっていることが多い。本症例も治療試験終了後に剖検を行った結果、心内膜炎に罹患していることが確認された。また、除細動された症例のうちで、症例 No.11では、治療中に治療場所を約200m移動したところ、移動の刺激によって除細動された。このことは、移動することにより患畜の心拍出量の増大、交感神経の緊張あるいは冠血流量の増加など血行動態の変動によって除細動されたものと推察された。

運動負荷が心臓の異所性調律を発生させ、または異所性調律がすでに存在する場合は、その調律を消退させるかまたは修飾することは古くから知られている^{2, 44)}。運動負荷によって人の期外収縮、馬の洞房ブロックあるいはA-Vブロックなどの不整脈が消退することも知られている^{2, 3, 44, 65)}。しかしながら、硫酸キニジンによる除細動経過中に、運動負荷によって除細動された治験例の報告はあまりみられな

い¹⁾。

漸減法による硫酸キニジン投与後の臨床症状の変化は、とくに消化器系に影響を及ぼして、第1胃の機能減退による食欲不振または廃絶と水様性下痢を呈するが、いずれにしても一過性の症状で、最終投薬後12時間を経過した時点では大部分の症例が回復した。漸減法による硫酸キニジン投与による体温の影響は、投与開始時より12時間を経過した頃に、2症例で35.0~36.8℃に下降した以外は、正常な変動範囲(38.0~38.9℃)で推移した。体温の下降した2症例は水様性下痢を呈していた症例であり、また、冬期の夜半に測定されたことに起因するものであったことから、硫酸キニジンの直接的な副作用とは考えられなかった。したがって、漸減法による硫酸キニジン投与による体温の影響はあまり大きな影響はないものと思われた。

硫酸キニジンには迷走神経抑制作用と、わずかながらの交換神経抑制作用を有しているといわれている⁴⁵⁾。一般に硫酸キニジンの投与により、心拍数は一時的に増加する傾向を示すといわれているが^{2, 22, 51)}、漸減法による治療試験においても、硫酸キニジン投与後に大部分の症例で心拍数の増加がみられた。とくに除細動直前における心拍数は正常の1.5倍以上になることもあった。また、硫酸キニジン投与後の呼吸におよぼす影響については、投薬前に比較して多少、減少する傾向にあったが、ほとんどの例で大差は認められなかった。

一般に硫酸キニジンの血液に及ぼす影響は溶血性障害といわれており溶血性貧血、白血球減少、低形成性血小板減少症などがあげられる⁴⁵⁾。このことから赤血球数、白血球数、ヘモグロビン数、血小板数、あるいはヘマトクリット値の諸検査を実施

すると同時に血清総蛋白量、血清Ca値、血糖値などの検査も実施した。その結果、血糖値以外は正常値の範囲内で推移しており、漸減法による硫酸キニジン投与では血液性状におよぼす影響はほとんどみられなかった。血糖値の最小値は、投与開始から2日目で $47.9 \pm 12.0 \text{mg/dl}$ で正常値より約 3.9mg/dl 高く、最大値は投与開始から12時間で $96.9 \pm 27.9 \text{mg/dl}$ で、正常値より約2倍以上高かった。血糖値の上昇を来たす原因は、漸減法による硫酸キニジンの数回に及ぶ短時間投与あるいは1日に10数回に及ぶ採血や心電図検査のストレスによるものと考えられた。また、食欲の減退または廃絶による空腹感及び下痢などによるストレスが原因とも考えられた。

硫酸キニジン投与時における心電図の変化は、PQ間隔とQRS群の延長⁴⁵⁾、心臓に対する全体的な抑制による抗迷走神経抑制作用もあり、心拍数の一時的な増加をもたらすことが多いといわれている^{2, 22, 51)}。漸減法による硫酸キニジン投与においても大部分の症例で心拍数の増加がみられた。心拍数が増加する理由については硫酸キニジンの投与量、投与回数あるいは投与開始からの時間的な経過などによって影響されるものと考えられる。しかしながら、漸減法による硫酸キニジン単味の投与例では(症例 No. 6、No. 9)、時間の経過と硫酸キニジン投与回数により、また、血中の硫酸キニジンの上昇にともなって頻拍となる傾向にあった。そして投与開始後16時間を経過した時点から回復する傾向を示し、洞調律に復帰してからの心拍数は80/min前後で安定した。漸減法による硫酸キニジンの投与で除細動された場合、心房細動から洞調律に移行した時点でのP波は2峰性で、内野⁶¹⁾の正常範囲に比較すると高電位で持続時間が長かった。QRS群はrSタイプであり、QRS間隔の延長

は明瞭であった。P Q間隔は洞調律後の計測では、時間の経過にともなって延長した。このことは、除細動されたのちにおいても、心房負荷がみられるものと考えられた。

一方、強心配糖体を投与して心不全を改善したのちに漸減法で硫酸キニジンを投与した症例では、硫酸キニジンを単味で投薬した例に比較して、心拍数は全治療期間を通じて78~98/minと安定していた。このことは、強心配糖体の投与によって心不全を改善したことによるものと考えられた。心電図所見ではQRS群は、rS、Qs型で、f波は不明瞭であった。心房細動症におけるf波は、人や他動物のように明瞭ではなく⁶²⁾、むしろ不明瞭な場合が多い。漸減法による硫酸キニジン投与開始から16~18時間までのQRS間隔は、0.06~0.10秒で変化は比較的少なく、S波の電位は時間の経過につれて0.02mV前後の変化が認められた。除細動された直後では、QRS群の電位は比較的高電位を示し(1.10~1.50mV)たが、持続時間は内野らの示す正常値範囲内にあった。またPQ、QTならびにR-R間隔の持続時間は内野⁶⁰⁾、Deroth¹⁶⁾の示している正常値に比較してわずかながら短縮がみられた。除細動直後のP波は、T波と分離せず不明瞭であったが、時間の経過につれて完全に分離し、T波とP波は明瞭となった。このことは、除細動によって次第に心房負荷が消退することを意味するものと考えられた。

心房細動症における心音は、第I音の音量は拍動ごとに変動するが、比較的明瞭である。しかし、第II音は減衰または消退するといわれている⁵⁹⁾。漸減法による本試験では、僧帽弁口部領域における心音図所見では、硫酸キニジン投与前において

低音域ならびに中音域でも第Ⅱ音の減衰が明瞭であった。また、除細動された30分後においてもほぼ同様の所見であり、90分後では第Ⅱ音が明瞭に聴取された。除細動から4～5日経過した時点では、聴診または心音図所見においても第Ⅳ音が認められた。このことは、除細動後においてもさらに数日間は、心房負荷が残ることに起因するものと考えられた。

漸減法による硫酸キニジン投与後の血清中濃度、乳汁中濃度ならびに尿中排泄量は、硫酸キニジンの投与量や投与回数、または投与後の時間的経過によって影響される。反芻獣では第1胃に大量の胃内容物が存在するため、経口投与した場合の硫酸キニジンの吸収速度は単胃獣に比較して胃内に投与薬物が残留し、投与した薬物を吸収する下部消化管に達しにくいことから、血清中の硫酸キニジン濃度の上昇がおくられるものと思われる。硫酸キニジンは他剤に比較して分子量が大きく、第1胃の胃壁からの吸収は全く認められず、小腸以下の部位で吸収される。これらのことから馬などの単胃獣に比較して、硫酸キニジンの投与量は多量に投与せざるを得ない。漸減法による除細動時の硫酸キニジンの血清中濃度は3.0～7.5mg/ℓで、内野らの報告による2.6～9.6mg/ℓの範囲内^{60, 62)}で推移した。除細動時の血清中濃度、乳汁中濃度ならびに尿中排泄量では、尿中排泄量が最も高くついで乳汁、血清中の濃度であった。食欲があまり減退していない症例No. 1に比較して食欲減退の著明であったNo. 2における硫酸キニジンの投与量と投与回数がほぼ½であり、除細動に要した時間は約½であった。このことは、前述のように、治療試験時の第1胃内の胃内容物の量的な問題に関係すると思われた。しかしながら、食欲不振や胃内容物の量的な

ことを考慮しての絶食は、全身性の振戦や痙攣または一過性の腰痠を発現するおそれもあることから、今後は硫酸キニジンの投与量と第1胃の胃内容物の量的な関係を検討する必要があると思われた。

心房細動症で心不全の状態にあった症例に対して、2週間にわたる強心配糖体の投与は、心不全を著しく改善し泌乳量の回復がみられた。すなわち強心配糖体の投与前に比較して投与後においては、平均約6.0kg/dayの泌乳量が増加した。

除細動のために漸減法によって硫酸キニジンの投与開始とともに泌乳量は漸減したが、投薬終了後4日を経過した時点では投薬前に回復した。さらに除細動後においては漸次泌乳量が増加し、除細動14日後における泌乳量は平均して約7.3kg/dayの増量が見られた。このように心不全の改善ならびに除細動後における泌乳量の増加は、明らかに血行動態の改善による心拍出量の増加によるものと考えられた。

心房細動症における心機能を判定するめやすとして運動負荷を実施した。漸減法による硫酸キニジンの投与によって心房細動時の運動負荷と除細動直後の運動負荷時の心拍数を比較してみると心房細動時の運動負荷では最高280回/min、心電図では発作性頻拍状態となり、除細動直後の運動負荷では最高160回/minであった。また、運動負荷前の心拍数に回復するには、心房細動時では22分、除細動直後では12分を要した。除細動後7日目の運動負荷では、運動負荷3分後に最高150回/minであったが、運動負荷前の心拍数に回復するには約7分を要したが、いずれも除細動後における心拍数の回復時間が短縮されたことは、除細動によって心機能の改善がみられたものと考えられた。

内野⁶²⁾ は心房細動時と除細動直後では心機能の低下が認められ、心臓の予備能が低下すると述べている。硫酸キニジンの漸減法によって除細動を行った場合、硫酸キニジン投与前に投与した強心配糖体の投与によって心不全が改善されると同時に、硫酸キニジンの除細動によって心機能が回復したものと推察された。

硫酸キニジンの漸増法による心房細動症の治療試験では、12例中9例が硫酸キニジン投与後3～4日を経過して除細動されたが、そのうち3例が運動負荷によって除細動された。他の3例は運動負荷を加えても除細動化されなかった。漸増法による除細動の効率は12例中9例で75%であった。

内野は漸増法による除細動効率が71%⁶²⁾ と報告しているが、著者の成績もほぼ同様であった。硫酸キニジンの最大投薬量は105g、投与期間は4日間であったが、症例 No.17の1例のみが硫酸キニジンの投薬量が125gで、投与期間は5日間であった。漸減法に比較して薬剤の投与日数が多いが、硫酸キニジンによる副作用は極めて少なく、かつ、野外で容易に実施可能な治療法であった。

漸増法で硫酸キニジンを単味で投与した5例では4例が除細動され、1例が除細動されなかった。除細動されたうちの2例は運動負荷による除細動であった。その運動負荷は、硫酸キニジンの最大投与量を投与したのち、投薬開始から5日目に実施した。除細動されなかった症例は5日目に20g/headの硫酸キニジンを追加投与して、再度運動負荷を実施したが、除細動には至らなかった。一般に長期間にわたる心房細動症は、固定性心房細動 (established atrial fibrillation) となり、心房筋の線維化が進み除細動は困難といわれている。

強心配糖体で心不全を改善したのち硫酸キニジンを漸増法で投与した7例では、5例が除細動され、2例が除細動されなかった。除細動されたうちの2例は運動負荷によって除細動された。この場合の運動負荷は1例は、投薬3日目に他の1例は4日目に実施した。除細動されなかった2例のうち、1例は硫酸キニジン105gの全投与量を投与したのち、また、他の1例は最終投与量の投与前に1回、投与後に4回の運動負荷を実施したが除細動には至らなかった。除細動の目的で実施する運動負荷は、硫酸キニジン投与からの経過日数や投薬量によって異なることから今後検討を要する問題である。心房細動症の治療法の一つとして硫酸キニジンを投与してから運動負荷を行うと除細動効果が認められる。しかしながら、心房細動症は、心不全あるいはそれに近い状態で心臓機能の低下がみられる場合もあることから、このような症例では強心配糖体によって心機能を改善したのちに、硫酸キニジンを投与して除細動を図ることは臨床的に極めて安全であり、硫酸キニジン投与による事故を予防する良好な方法であると思われた。

硫酸キニジン漸増法による治療試験の臨床症状は、漸減法に比較すると食欲の減退は少なく、むしろ硫酸キニジンの投与量の少ない初期では食欲の亢進が認められ、投与量が多くなる後期（3～4回目）では、少数例に食欲の減退がみられたが、5日目には投与開始前の食欲に回復した。また、一部の症例では、硫酸キニジン投与開始より3日目から異常と思われるほどの食欲亢進が認められた。

漸減法による硫酸キニジン投与時の消化器系の影響は、とくに胃腸に対して著明であったが、漸増法による硫酸キニジンの投与方法では、第1胃の運動が急激に減退や

停止することではなく、むしろ投薬開始から7日間の観察では過半数以上の症例が、投薬前の状態またはそれ以上に第1胃の運動が認められた。このことは、漸増法による硫酸キニジンの投与方法および投与量あるいは投薬期間が、第1胃の迷走神経支配と都合よく関係するのではなかろうかと思われる。漸減法では一過性の下痢が大部分の症例で観察されたが、漸増法による硫酸キニジンの投薬では、1例が投与期間中の4日間、悪臭を帯びた水様性下痢を呈し、1例は投薬開始から3日目に下痢を呈したが、それ以外の症例は正常な排便状態であった。

漸増法による硫酸キニジン投与時の体温、心拍数および呼吸数に及ぼす影響は、あまり顕著なものはみられなかった。しかしながら、治療試験開始時から合併症を有していた2例（乳房炎・熱射病）では体温の上昇が認められた。心拍数は大半の症例で頻拍の傾向にあったが、除細動後には正常心拍数となった。呼吸数については多少増加する傾向にあった。

血液性状の変化については、漸減法と同様に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン数、血小板数、ヘマトクリット値、また血液生化学的検査では血清総蛋白量、血清Ca値、血糖値の諸検査を実施した。その結果、血清総蛋白量ならびに血糖値は、正常値範囲外でわずかながら高い値で推移したが、投薬または検査によるストレスによるものと考えられた。その他の血液性状はほぼ正常範囲内で推移した。

漸減法による硫酸キニジン投薬では、心拍数の一時的な増加や頻脈の傾向にあるといわれているが^{2, 22, 51)}、漸増法においては、投薬量や投与回数による心拍数の増加はとくに認められなかった。このことは、硫酸キニジンの投薬による血中レベル

と関係するものと推察された。

漸増法によって硫酸キニジンを単味で投薬した場合の心電図所見ではP波の出現、絶対不整脈の消退ならびにR-R間隔の短縮などがみられ、洞性調律に復帰して心房細動症は消退した。また、QRS群はrS型で、T波は0.6mV.とやや高電位のものも認められ、除細動された時点からはP-Q間隔が0.24secで安定した所見を示した。心拍数は比較的不安定で頻脈を呈したが、心不全の状態にあった症例では、強心配糖体による治療で改善が認められた。しかしながら、7例のうち4例(No. 15、21、22、23)が比較的安定した心拍数であったが、それ以外の3例(No. 13、19、24)ではわずかながら不安定な心拍数であった。

QRS群は、rS、Qs型で、除細動された時点からP-Q間隔は0.24~0.36secであった。除細動された直後では心房筋全体に収縮力の減退が残り、その結果、収縮力の延長や左右心房の収縮時間のずれが認められた。P波は時には膨大なP波を示したり、また、P on Tの状態や2峰性P波もみられたが、時日の経過とともにP波とT波は明瞭に分離した。時には2峰性を呈することもあったが、除細動後は一般に安定した心電図所見を呈した。

漸増法による除細動前の肺動脈弁口部領域における心音図所見では、低音域や中音域で第I音が強勢であり、第II音の減衰や第IV音が認められた。また、除細動30分後でも低音域で同様の所見が認められ、中音域で第I音はやや減衰し、第II音は強勢で極度に減衰した第IV音が認められた。除細動してから時間の経過とともに、心音図上では明瞭な第II音の出現と第IV音の消退が認められ、聴診上ではいずれの弁口部領域

でも第Ⅱ音の聴取が可能であった。第Ⅱ音が明瞭となったことは心房の規則正しい収縮運動を示し、心拍出量の増加をもたらして血行動態の改善がなされたことを示唆しているものと考えられた。心房細動症に対して漸増法による硫酸キニジンの経口投与後の血清中の硫酸キニジン濃度については、投与量や投与時間ならびに投与回数などによって異なるものと思われるが、内野⁶²⁾の報告によると、除細動時には、漸減法で平均 5.1mg /ℓ で、漸増法では 2.6mg /ℓ であったという。

著者の治療試験では、漸減法による除細動時で 3.7~7.0mg/ℓ、漸増法による除細動時では4.6mg/ℓで、内野らの報告よりやや高い値であった。また、除細動2時間後の血清中硫酸キニジン濃度では 4.16mg/ℓが最高値であり、この症例(No.19)は投薬5日目で除細動された。一方、24時間後の血清中硫酸キニジン濃度は、5例で 105gを投与した場合、5日目で0.47~ 2.53mg/ℓ、平均で1.24±0.80mg /ℓであった。この5例のうち4例が除細動され、1例(No.17)は5日目に硫酸キニジン20gの追加投薬を行ったが、血清中の硫酸キニジン濃度は0.47mg/ ℓと最低値を示し除細動されなかった。

漸減法で発作性頻拍を発症した症例(No.9)は、第1回の硫酸キニジン50g、そして6時間後の第2回目の硫酸キニジン30gを投与した結果、血清中の硫酸キニジン濃度は 13.4mg/ℓとなった時点で洞調律に復帰し除細動された。西村ら⁴⁰⁾は硫酸キニジン 100gを1回投与したところ約45分後に死亡し、死亡時の血清中硫酸キニジン濃度は 19.9mg/ℓと報告しており、人では 10mg/ℓ以上が中毒域と言われている⁵¹⁾。

本試験の漸増法による硫酸キニジンの投与量が 65 ～ 125 g で、2 ～ 5 日間にわたって連続投与を行っているが、硫酸キニジンの血清中レベルは低く、中毒域には至らないことから、硫酸キニジンの漸増法による除細動では、副作用を考慮する必要はないものと考えられた。

漸増法による硫酸キニジンの投与においても、一過性ではあるが泌乳量が漸次減少したが、除細動によって洞調律となった時点から漸次増量し、硫酸キニジン投与前の泌乳量に回復または日量 3 ～ 5 kg の増加が認められた。

不整脈に対する治療法として、運動負荷の方法が試みられる。運動による心臓機能の亢進は迷走神経緊張の低下、カテコールアミンおよび交感神経緊張の増加、血漿コルチゾンおよび成長ホルモンの分泌が増加するといわれる。これらの内分泌効果は、心拍数および心拍出量を増加させることに役立つといわれる⁴⁴⁾。硫酸キニジンの漸増法による治療試験でも薬剤投与に運動負荷を併用した結果、7 例のうち 4 例が運動負荷によって除細動された。

このことから、硫酸キニジンの投与のみでは除細動できなかった症例や、投与量の節減あるいは治療期間の短縮を必要とする場合には、運動負荷を行うことによって除細動が可能となることがわかった。したがって、実際の臨床では運動負荷が容易にできる飼養環境であれば、硫酸キニジン投与中により早い時期に運動負荷を試みて除細動を図ることは極めて有利な方法と考えられた。

なお、著者らのこれまでの経験では、運動負荷による患畜の事故はみられなかったが、心房細動症では心臓の予備能が低下している^{58、62)}ことから、運動負荷を実施

する場合は慎重に行い、患畜の動作が緩慢となって運動を拒否するような状態となれば、不整脈の消退の有無にかかわらず強制的な運動負荷を行うべきではないと思われた。

乳牛における心房細動症の血行動態を知る目的で、固定性心房細動症 5 例、発作性心房細動症 2 例に対してハロセン麻酔下で体表面心電図を記録し体表面心電図で f 波の検出が最も高い部位を検索した。同時に心・血管内圧と心電図との同時記録を行い、心電図の先行 R-R 間隔と心・血管内圧との相関関係と心拍出量について検討を行った。また、24 例の臨床例に対し硫酸キニジンの漸減法と漸増法で除細動を行う治療試験を実施した結果、以下の成績が得られた。

1. 固定性心房細動症の心電図では、すべての誘導において、1) P 波の消退、
2) R-R 間隔の不整がみられたが、f 波は胸部単局誘導法の III-1、III-2、III-3、IV-1、IV-2、IV-3 の心基部領域の誘導点で明瞭に記録されたことから、これらの誘導部位は心房細動症における心電図学的診断に役立つことが確認された。
2. 心・血管内圧と心電図との同時記録により、5 秒間における R-R 間隔数を n とし、5 秒を n で割った秒数、すなわち平均の R-R 間隔値に対するそれぞれの R-R 間隔の秒数の比を先行 R-R 間隔 (R-R Index) としたところ、心房細動を発現していない時期の R-R Index は 0.9 であった。

3. 心房細動症における R-R Index と心・血管内圧との相関関係を求めた結果、A o s では、固定性心房細動症の 2 例、発作性心房細動症の 1 例、L V S P では、固定性心房細動症の 2 例、発作性心房細動症の 2 例、P A s では、固定性心房細動症の 2 例、R V S P では、固定性心房細動症の 4 例、発作性心房細動症の 2 例でそれぞれ正の相関が得られた。このことから R-R Index が増加すると A o s、L V S P、R V S P、P A s が上昇し心拍出量が増加することがわかった。したがって、R-R Index は心房細動症における心機能の指標となることが確認された。
4. 固定性心房細動症ならびに発作性心房細動症では、R-R Index が 0.9 以下の場合には心房細動時の心拍出量が約 20~50% 減少することから、臨床的には乳房への血液循環量が減少することによって泌乳量が減少するものと推察された。
5. 野外の臨床例で、聴診ならびに心電図検査によって心房細動症と診断した症例に対して、硫酸キニジンの漸減法と漸増法による投与方法で治療試験を行った結果、漸減法による除細動率は 83.3%、漸増法による除細動率は 75.0% であった。しかしながら、漸減法では投薬方法が制限され、消化器系に対する副作用がみられることから、実際の臨床応用は困難であった。漸増法では野外応用が容易であり、副作用も極めて少ないことから、実際的な臨床応用に適した方法であった。

6. 硫酸キニジンで除細動を行う場合、心不全のような心機能障害がみられる例では、あらかじめ強心配糖体で心機能を改善したのちに除細動を行うことが安全であった。硫酸キニジンの投与後に除細動されなかった例では運動負荷によって除細動される例もあり、また、硫酸キニジンの投与中に運動負荷を試みて除細動を行うことは、投薬量ならびに投薬期間の節減となることがわかった。

7. 硫酸キニジンの投与によって除細動が行われた症例では、除細動後に心機能が改善され、除細動前の泌乳量に比較して平均 7.5kg/dayの増加がみられたことから、心房細動症は積極的に治療を行うことによって泌乳量の増加が期待できることが確認された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました麻布大学獣医学部、外科学第一講座、高橋 貢教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究を遂行するにあたり、直接御指導をいただきました外科学第一講座、若尾義人助教授ならびに渡辺俊文講師、外科学第二講座、鈴木立雄教授、武藤 眞助教授ならびに南 毅生助手、日本獣医畜産大学、本好茂一教授、元日本獣医畜産大学教授、内野富弥氏、千葉県農共連安房地区家畜診療所、所員、千葉県農共連家畜臨床研修所、所員に深謝するとともに、御援助、御協力をいただきました外科学第一講座、清水栄治氏、菅田裕子氏、西田耕一郎氏ならびに諸兄、諸氏に感謝いたします。

参考文献

- [1] 相子正隆 (1986). 乳牛の心房細動症について. 臨床獣医 4, 36-45.
- [2] 相子正隆, 斎藤孝雄, 可世木蔵人 (1986). 乳牛における心房細動症の野外治験例. 家畜診療 272, 25-28.
- [3] 天田明男 (1970). 馬の不整脈について. 家畜の心電図 3, 45-57.
- [4] 天田明男 (1976). 馬の心房細動について. 獣医技術 13, 71-103.
- [5] 天田明男 (1980). サラブレッドの心房細動. 日本臨床 38, 4179-4186.
- [6] Amada, A., Kuritar, H. (1978). Treatment of atrial fibrillation with quinidine sulfate in the racehorse. Exp. Rep. Equine Health Lab. (15), 47-61.
- [7] Amada, A., Senta, T., Kubo, K., Oh-ishi, S., Kiryu, K. (1974). Atrial fibrillation in the horse: Clinical and histopathological studies of two cases. 1. Clinical study. Exp. Rep. Equine Health Lab. (11), 51-69.
- [8] Aravani, C., Toutozas, P., Michalides, G. (1966). Diagnostic significance of atrial fibrillatory waves. Angiology 17, 515-524.
- [9] 有馬睦光 (1976). 心房細動患者の重症度および予後判定に関する研究. -とくに f 波高について-. 山口医学 25, 147-154.
- [10] Bellet, S. (1971). Clinical Manifestations. In clinical disorders of the heart. 206-250. Lea & Febiger. 3rd ed. Philadelphia.

- [11] Braunwald, E., Frye, R.L., Aygen, M.M., Gilbert, J.W. (1874).
Studies on Starling's law of the heart.
III. Observations in patients with mitral stenosis and atrial
fibrillation on the relationships between left ventricular
enddiastolic segment length, filling pressure, and the
characteristics of ventricular contraction. J.Clin.Invest.
39, 1874-1884.
- [12] Brooijmans, A.W.M. (1957). Electrocardiography in horses and
cattle. Theoretical and clinical aspects. 68-98. Unigeverij
Canteclec, Utrecht.
- [13] Buchbinder, V.C., Sugerman, H. (1940). Atrial blood pressure in
cases of auricular fibrillation measured directly.
Arch.Internal.Med. 66, 625-642.
- [14] Buchanan, J.W. (1965). Spontaneous arrhythmias and conduction
disturbances in domestic animals. Ann.N.Y.Acad.Sci. 127,
224-238.
- [15] Cookson, H. (1930). The etiology and prognosis of auricular
fibrillation. Quart.J.Med. 23, 309-325.
- [16] DeRoth, L. (1972). Correction de la fibrillation auriculaire, par
la quinidine. Chez une vache Holstein. Can.Vet.J. 13, 184-187.
- [17] Detweiler, D.K. (1952). Experimental and clinical observations on
auricular fibrillation in horses. Proc.Amer.Vet.Med.Ass. 89,
119-129.
- [18] Dodge, H., Kirkham, F.T., King, C.V. (1957). Ventricular dynamics
in atrial fibrillation. Circulation 15, 335-340.

- [19] Dussant, J.P., Phaneuf, L.P., Lamothe, P., Bordeleau, M. (1973).
Electrocardiography for diagnosis and control of efficacy of
efficacy of oral quinidine sulfate in a case of atrial
fibrillation in a Holstein cow. *Can. J. Comp. Med.* 37, 147-151.
- [20] Edmands, R.E., Greenspan, K., Fisch, C. (1970). The role of
inotropic variation in ventricular function during atrial
fibrillation. *J. Clin. Invest.* 49, 738-746.
- [21] Einthoven, W., Kirkham, A.G., Kortweg, A.G. (1915). On the
variability of the size of the pulse in auricular
fibrillation. *Heart* 6, 107-115.
- [22] Ettinger, Suter: 戸尾祺明彦, 鈴木 實, 天田明男監訳. 犬の
心臓病, 3版, 235, 医歯薬出版, 東京(1979).
- [23] Fisher, E.W., Pirie, H.M. (1965). Cardiovascular lesions in
cattle *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 127, 606-622.
- [24] 藤井諄一, 渡辺 薫, 渡辺 担, 加藤和三(1974). UCGによる
左室機能曲線について. *心臓* 6, 1543-1552.
- [25] Greenfeld, J.C., Harley, A., Thompson, H.K., Wallace, A.G. (1968).
Pressure-Flow Studies in man during atrial fibrillation.
J. Clin. Invest. 47, 2411-2415.
- [26] Hansen, W.R., McClendon, R.L., Kinsman, J.M. (1952). Auricular
fibrillation. Hemodynamic studies before and after conversion
with quinidine. *Amer. Heart J.* 44, 499-516.
- [27] 早瀬正二(1975). 不整脈による血行学的変化: 不整脈のすべて.
78-79. 南江堂, 東京.

- [28] Henry, W.L., Morganroth, J., Pearlman, A.S., Clark, C.E.,
Redwood, D.R., Itscoitz, S.B., Epstein, S.E. (1976).
Relation between echocardiographically determined left atrial
size and atrial fibrillation. *Circulation* 53, 273-279.
- [29] 井上 博, 大川真一郎, 植山千秋, 阿部 仁, 上田慶二, 杉浦昌也
(1981). 老年者における心房細動 f 波高と心房容積に関する臨床病理
学的研究. *日老医誌* 18, 43.
- [30] 石川恭三 (1973). 第 7 回理論心電図研究会, Brody 効果と心電図,
- 討論 - . *心臓* 5, 1798.
- [31] Katz, L.N., Pick, A. (1956). The electrocardiographic diagnosis
of auricular fibrillation. *The arrhythmias*. 398-403. Lea &
Febiger. Philadelphia.
- [32] Katz, L.N., Feil, H.S. (1923). Clinical observation on the
dynamics of ventricular systol in auricular fibrillation.
Arch. Internal Med. 32, 672-680.
- [33] 木全心一, 中沢 誠 (1981). 左心収縮性. *心機能の臨床*. 110-111.
中外医学社, 東京.
- [34] 小林太刀夫, 小林正明 (1961). 不整脈の循環動態. *総合臨床* 10,
236-246.
- [35] 小林 正, 水谷浩也, 山本 楯, 水野勝之, 渡辺 務 (1980).
心房細動における心周期と心収縮力に関する臨床的研究. *心臓* 12,
473-479.
- [36] Lewis, T. (1911-1912). Irregularity of the heart's action in
horse and its relationship to fibrillation of the auricle in
experiment and to complete irregularity of the human heart.
Heart 3, 161-171.

- [37] Lewis, T. (1912). Fibrillation of the auricle. Its effect upon circuration. *J. Exptl. Med.* 16, 395-401.
- [38] McGuirk, S.M., Muir, W.W., Sams, R.A., Ring, D.M. (1983). Atrial fibrillation in cows: Clinical findings and therapeutic consideration. *J. A. V. M. A.* 182, 1380-1386.
- [39] 南 三郎, 津村 巖, 佐々木博一, 赤木敬輔, 松島孝志, 岸本昌久, 福本幸久, 斉木義仁, 西岡昌光, 大竹 修, 栃木利文, 高橋充雄, 細川 護 (1981). 乳牛にみられた心房細動について. *家畜の心電図* 14, 32-40.
- [40] 西村一道, 長嶋道隆, 菅沢勝則, 松岡 健, 本間三夫, 相子正隆, 能重広志, 可世木蔵人 (1981). 心電図・心音図における牛の心音異常の診断および治療について. *家畜診療* 214, 7-15.
- [41] 小黒忠太郎 (1969). 不整脈と血行動態. *日本臨床* 27, 62-71.
- [42] Rogel, S., Mahler, Y. (1969). Myocardial tention in atrial fibrillation. *J. Appl. Physiol.* 27, 822-825.
- [43] Roos, J. (1924). Auricular fibrillation in the domestic animals. *Heart* 11, 1-7.
- [44] Samuel, Bellet (1975). 村尾 覚監訳. 不整脈の臨床. 下第3版, 廣川書店, 東京. 653-665.
- [45] Samuel, Bellet (1975). 村尾 覚監訳. 不整脈の臨床. 下第3版, 廣川書店, 東京. 946-967.
- [46] 篠原孝行, 渋谷龍夫, 佐藤正美 (1984). 乳牛における心房細動症の治験例. *北獣会誌* 392, 19.
- [47] Skinner, N.S., Jr., Jere, H.M., Andrew, G.W., Stanley, J.S. (1963). Hemodynamic effects of altering the timing of atrial systole. *Am. J. Physiol.* 205, 499-503.

- [48] Skoulas, A., Horlick, L. (1964). The atrial f wave in various types of heart disease and its response to treatment. *Am. J. Cardiol.* 174.
- [49] Smetzer, D.L., Gross, D.R., Breznock, E.M., Wallance, C.E. (1972). Treatment of atrial fibrillation in cow with quinidine gluconate. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 160, 757-760.
- [50] Snyder, J., Wood, e.H. (1962). Effect of heart rate on atrial contribution cardiac performance in dogs with complete heart block. *Fed. Proc.* 21, 137.
- [51] Sokolow, M. and Edger, A.L. (1950). Blood quinidine concentration as a guide in the treatment of Cardiac arrhythmias. *Circulation* 1, 576-592.
- [52] 澤崎 坦監修 (1984). 家畜の心疾患. 初版、242-245. 文永堂, 東京.
- [53] 高橋清志, 塩谷 誠, 小岩政照, 其田三夫, 久保 勝, 野村 武, 平内邦夫 (1980). 乳牛にみられた心房細動の6症例. *日獣会誌* 33, 11-16.
- [54] 高橋伸夫, 関 顕, 今鷹耕二, 藤井 潤 (1982). 一過性心房細動および固定性心房細動におけるf波高. *心臓* 14, 322-327.
- [55] 滝島 任, 石出信正 (1983). 心室力学. *心力学とその臨床*. 196-198. 文光堂, 東京.
- [56] Thurmann, M., Janney, J.G. (1962). The diagnostic importance of fibrillatory wave size. *Circulation* 25, 991.
- [57] 戸尾祺明彦, 安部健彦, 西田典文, 吉田康幸 (1979). 乳牛における心房細動の一例. *北獣会誌* 23, 256-260.
- [58] 内野富弥 (1980). ウシの心疾患の臨床診断. *家畜の心電図* 13, 39-55.
- [59] 内野富弥 (1982). 牛の心臓病の診断と治療. *家畜診療*, 224, 53.

- [60] 内野富弥(1982). 牛の心臓病の診断と治療(下). 家畜診療, 225, 3-26.
- [61] 内野富弥(1984). 大動物の心疾患の診断, 家畜の心疾患. 初版, 澤崎 坦編, 文永堂, 東京, 145-146.
- [62] 内野富弥(1984). 牛の心房細動について. 獣医畜産新報 760, 678-682.
- [63] 上田英雄, 村尾 覚, 春美健一, 黒岩昭夫, 佐藤忠一, 飯塚哲司, 松尾博司, 山本英雄, 中原健二郎, 山本睦夫, 佐々木康夫(1967). 心房細動の臨床統計ならびにf波の意義について. 内科 20, 127-132.
- [64] 柳谷源悦, 高橋俊彦, 尾崎洋一, 本田光和(1986). 乳牛における心房細動の2例. 臨床獣医 4, 55-58.
- [65] 和田 敬(1979). 新しい心電図とその解説, 5版, 186-187. 南山堂, 東京.
- [66] Zeroibin, K., Leemann, W. (1965). Chinidinbehandlung beim Vorholimmern von pferd und rind. Schweiz. Arch. Tierheilk. 107, 435-456.

表1 固定性心房細動症の供試例

症例	品種	年齢	体重(kg)	病歴	転帰
1	H	9	450	<ul style="list-style-type: none"> 数年前より心房細動と診断 治療 再発(食欲不振) ↓ 廃用 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定(Aos, LVSP, PAs, RVSP, LAP) 病理解剖→拘束型心筋症
2	H	5	480	<ul style="list-style-type: none"> 1カ月前より心房細動と診断 心房細動診断の2日前に3産、双子後産停帯 診断後10日後→Digosin 70g 投与 泌乳 15kg/day 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定(Aos, LVSP, PAs, RVSP, LAP)
3	H	4	400	<ul style="list-style-type: none"> 約半年前に心房細動と診断 初産時…誤嚥性肺炎(4カ月間治療) 心房細動診断3カ月後 キニジン漸増法(50g)→呼吸あらかくなり中止 出産回数…2産(本学搬入時→空胎、乾乳) 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定(Aos, LVSP, LAP) 頸部切皮→心停止(エビネフリン投与)→心拍再開(心房細動)→開胸→心嚢液除去→心室細動→心房破裂 病理解剖→VSD
4	H	7	590	<ul style="list-style-type: none"> 2カ月前より心房細動診断(出産5日後、後産停帯の診療中) ジギタリス 30g/day 左後肢の負重を嫌う→前十字靭帯の断裂→起立不能状態→廃用 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定(Aos, LVSP, PAs, RVSP, LAP)
5	H	2	400	<ul style="list-style-type: none"> 1カ月前に心房細動診断 ジギタリス投与→改善認められず→廃用 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定(Aos, LVSP, PAs, RVSP, LAP) エビネフリンの使用
6	H	5	480	<ul style="list-style-type: none"> 開胸、心内圧測定中に発作性心房細動発現 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定→除細動→洞調律不常
7	H	7	590	<ul style="list-style-type: none"> 開胸、心内圧測定中に発作性心房細動発現 	<ul style="list-style-type: none"> 開胸→心内圧測定→除細動→洞調律

固定性心房細動牛

発作性
心房細動牛

H:ホルスタイン種

表2-1 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 1)

<Aos>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.94	0.91	0.94	0.94	0.85	0.86	0.94	0.88
Aos'	105.0	100.0	102.5	102.5	100.0	98.8	103.8	98.8

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	1.02	0.93	0.84	0.91	0.86	0.99	0.82	0.81	0.90
LVSP'	103.8	91.9	95.7	102.5	85.0	101.3	101.3	76.7	107.5

表2-2 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 1)

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.95	0.91	0.86	1.01	0.79	0.81	0.81	0.90
LAP'	9.0	11.0	10.5	8.3	12.0	11.5	11.0	9.0

<PA s>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.93	0.91	1.02	0.87	0.91	0.92	1.08	0.85
PA s'	11.0	13.3	12.5	10.3	13.0	14.5	15.8	11.0

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.93	0.91	1.02	0.87	0.73	0.92	1.08	0.85
RVSP'	16.0	18.0	18.0	15.5	12.3	19.0	20.5	8.0

表3 R-R Indexと各パラメーターの測定値 (症例 NO. 2)

<Aos>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	0.90	0.99	0.99	1.00	1.05	1.03	1.00
Aos'	166.2	176.9	171.3	173.8	180.0	178.8	175.8

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	0.86	0.92	0.94	1.04	1.05	1.03	0.90
LVSP'	161.3	173.8	170.0	178.8	181.3	177.5	162.5

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6
R-R	0.82	0.96	0.84	0.92	0.99	0.87
LAP'	27.5	26.3	27.5	27.5	26.3	27.5

<PA s>

ECG No.	1	2	3	4	5	6
R-R	0.87	1.01	0.87	0.92	0.87	0.87
PA s'	35.0	42.5	40.0	40.0	40.0	40.0

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6
R-R	0.87	0.90	0.82	0.93	0.92	0.94
RVSP'	39.4	38.8	37.5	40.0	40.0	40.0

表4 R-R Indexと各パラメーターの測定値 (症例 NO. 3)

<A o s >

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	0.87	1.00	0.92	1.00	1.02	0.96	0.98
A o s'	100.0	105.0	103.8	102.5	101.3	103.8	105.0

<LVSP >

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	0.98	0.96	0.90	1.03	1.00	0.93	0.94
LVSP'	90.8	95.9	96.2	94.2	94.6	95.8	96.6

<LAP >

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	1.11	0.85	0.93	1.06	0.97	0.96	0.90
LAP'	31.7	28.6	27.0	28.8	27.5	27.4	26.8

表5 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 NO. 4)

<Aos>

ECG No.	1	2	3	4	5	6
R-R	0.75	0.64	0.96	1.42	0.76	0.82
Aos'	140.9	122.7	143.2	140.9	138.6	145.5

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	1.03	0.95	0.74	1.03	0.94	0.78	0.94
LVSP'	112.1	104.3	108.3	104.2	115.2	108.3	111.4

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	1.16	0.97	0.81	1.13	0.87	0.88	0.96
LAP'	12.3	11.5	10.7	14.6	10.6	9.5	9.5

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7
R-R	0.95	1.06	0.75	0.90	0.96	0.80	0.94
RVSP'	40.6	39.3	35.3	30.7	37.5	37.1	34.1

表6-1 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 5)

<Aos>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	1.12	0.84	1.14	1.05	0.84	1.09	0.91	0.89	0.89
Aos'	108.8	112.5	111.3	110.0	110.0	111.9	113.8	117.5	117.5

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	1.55	0.83	1.11	0.94	0.94	1.03	0.88	0.83	0.89
LVSP'	111.0	115.0	113.1	114.2	113.1	112.1	115.4	118.2	117.5

表6-2 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 5)

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.90	0.83	0.95	0.90	1.01	0.96	1.02	0.87
LAP'	41.7	37.3	37.8	40.1	35.3	39.2	37.0	37.3

<PA s>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.88	0.90	0.99	1.05	0.74	1.17	1.02	1.02
PA s'	51.0	49.0	48.0	52.0	47.0	58.0	50.0	52.0

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.88	0.90	0.99	1.05	0.74	1.17	1.02	1.02
RVSP'	41.3	44.0	43.0	41.0	36.0	50.0	40.0	41.0

表7 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 6)

<Aos>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	0.95	0.97	1.10	1.02	0.89	0.87	0.83	0.84	0.85
Aos'	66.9	173.8	75.0	84.4	76.9	71.6	60.6	63.1	52.5

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	0.98	1.01	1.10	1.05	0.91	0.88	0.84	0.81	0.85
LVSP'	80.0	88.3	83.3	90.8	89.2	75.0	74.1	69.2	60.0

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-R	1.09	1.04	1.04	1.05	0.82	0.79	0.83	0.84	0.85
LAP'	7.0	7.5	7.5	7.5	7.5	7.6	8.3	8.5	10.0

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.81	0.90	1.16	0.99	0.96	0.96	0.84	0.84
RVSP'	20.8	11.5	23.5	25.0	23.3	23.9	21.5	21.8

表8 R-R Indexと各パラメータの測定値 (症例 No. 7)

<LVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	1.05	1.12	0.77	0.96	0.70	0.83	0.96	1.09
LVSP'	160.0	161.3	140.0	155.0	117.5	155.0	160.0	160.0

<LAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	1.15	0.83	0.86	0.96	0.90	0.96	1.02	0.93
LAP'	12.5	20.0	15.0	15.0	17.5	18.8	17.5	40.0

<RVSP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.99	1.06	0.81	0.92	0.75	0.91	0.96	1.09
RVSP'	36.9	37.8	29.7	38.3	25.4	38.8	37.9	40.0

<RAP>

ECG No.	1	2	3	4	5	6	7	8
R-R	0.90	0.83	0.90	0.93	1.02	1.25	1.06	0.86
RAP'	8.8	7.5	5.0	5.0	12.5	10.0	10.0	10.0

表 9 心拍出量の測定値

	供試牛 No.	体重 (kg)	心拍出量 CO (ml/kg/min)
固定型心房細動症	2	480	43.9
	4	590	64.8
発作性心房細動症	6	350	47.1

表 1 0 心房細動症例の概況

No	年齢 (歳)	産次	育成時の飼養形態	分娩後の日数	合併症
1	5	3	放 牧	0	第4胃変位
2	6	3	舎飼い	9	産後起立不能
3	3	1	舎飼い	-194	腰 疼
4	5	3	舎飼い	1	産褥熱
5	3	2	舎飼い	4	
6	3	2	放 牧	1	ケトージス
7	3	2	舎飼い	0	ケトージス
8	2	1	舎飼い	-151	急性第1胃食滞
9	7	5	舎飼い	5	産褥熱
10	4	2	放 牧	165	
11	5	4	放 牧	61	腰 疼
12	3	2	舎飼い	88	火 傷
13	5	3	放 牧	-5	ケトージス
14	5	3	舎飼い	20	熱射病
15	4	3	舎飼い	16	第1胃食滞
16	4	2	舎飼い	0	難 産
17	5	3	舎飼い	231	
18	4	3	放 牧	15	乳房炎
19	4	2	舎飼い	-96	
20	7	5	舎飼い	13	ケトージス
21	3	2	放 牧	70	胃腸カタル
22	7	5	舎飼い	24	第1胃食滞
23	10	7	舎飼い	17	ケトージス
24	5	4	放 牧	26	ケトージス

注) - : 分娩前

漸減法 : (No. 1 ~ No. 12) 漸増法 : (No. 13 ~ No. 24)

治療試験期間 : 昭和54年12月27日 ~ 昭和61年1月17日

表 1 1 漸減法による硫酸キニジンの投薬量と治療成績

N0	TD\	0	4	6	8	10	12	16	18	20	24	48時間	Q	除細動	備考
1	D 5	40	20	(7時間50分)									65	+	
2	D 5	40	20	10	10	20	(21時間30分)						105	+-	
3	D 5	40	20	10	10	10	10	10	10	10	20	(26時間50分)	125	+	
4	D 5	30	20	10	10	10	10	10	10	20			115	-	全身振戦
5	D10	30	30	25	20								75	-	
6	5	50	30	30	20	(12時間50分)							105	+	
7	D 5	50	30	30	25	(16時間)							110	+	維持量
8	D10	40	40	25	(7時間)								75	+	
9	5	50	30	30							(24時間50分)	PT	85	+	PT
10	D10	30	30	25	(7時間40分)								65	+	
11	D 5	50	(4時間)										55	+	
12		45	30	30	20	(10時間30分)							95	+	維持量

注. TD: test dose D: ジギタリス (): 除細動時間 PT: 発作性頻拍

+-: 除細動後再発 Q: 硫酸キニジン投薬総量 (g/頭) 数値: 硫酸キニジン投薬量

治療試験期間: 昭和54年12月27日~昭和56年2月28日

表 1 2 漸増法による硫酸キニジンの投薬量と治療成績

No	TD	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	Q	除細動	備考
13	D5	10	20	30	40	E	105	-	
14	D5	10	20	30	20		85	+	
15	D5	10	20	30	40		105	+	
16	5	10	20	30	40	E	105	+	
17	5	10	20	30	40	E20E	125	-	
18	5	10	20	30	40		105	+	
19	5	10	20	30	40		105	+	
20	5	10	20	30	40	E	105	+	
21	D5	10	20	30E			65	+	投薬後3日目で下痢便
22	D5	10	20	30	E40E	E E E	105	-	
23	D5	10	20	30			65	+	投薬前より軟便
24	D5	10	20	30	E		65	+	

注. TD: test dose D: ジギタリス Q: 硫酸キニジン投薬総量 (g/頭)

E: 運動負荷 数値: 硫酸キニジン投薬量

治療試験期間: 昭和56年 3月15日~昭和61年 1月17日 投薬

表13 漸減法による硫酸キニジン投薬時の体温の変化

No	Pre	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	16h	18h	20h	22h	24h	2d	3d
1	38.9	38.5	38.3	37.7	38.7	37.7	37.7	38.0	38.0	38.1	38.2	38.3	38.3	38.2	38.5
2	38.5	38.5	38.4	38.3	38.5	38.4	38.2	38.3	38.3	38.3	38.2	38.0	38.1	38.2	38.4
3	38.7	38.4	38.5	38.8	38.6	38.7	38.3	38.3	38.4	38.2	38.5	38.0	38.2	38.2	38.2
4	38.7	38.6	38.7	38.5	38.3	38.1	38.4	38.2	38.1	37.8	37.6	38.2	38.1	38.2	38.3
5	38.8	38.4	38.4	38.2	38.1	38.2	38.2	37.7	38.0	37.7	38.0	38.1	38.2	38.3	39.0
6	38.7	38.6	38.4	38.4	38.2	37.9	38.6	38.5	38.4	38.4	38.7	38.6	38.6	38.0	38.7
7	38.6	38.1	38.2	38.2	38.0	38.2	38.1	38.2	37.9	38.3	38.4	38.3	38.3	38.3	38.7
8	38.8	38.2	38.2	38.1	37.7	37.7	37.5	38.0	38.1	38.4			38.3	38.4	38.6
9	39.0	38.2	37.7	37.8	36.9	35.0	35.5	36.8	37.5						
10	38.5	37.6	37.5	37.7	37.2	36.7	36.6	36.6	37.1	38.4				38.6	38.9
11	39.0	37.7	36.3	36.8	37.1										
12	39.2	38.3	38.3	38.2	37.9	37.8	37.5	37.5	37.7	37.0	37.7			38.3	38.4

̄ 38.8 38.3 38.1 38.0 37.9 37.7 37.7 37.8 37.9 38.2 38.0 38.2 38.2 38.2 38.2 38.5

SD 0.21 0.33 0.65 0.48 0.62 1.01 0.95 0.63 0.40 0.30 0.52 0.28 0.18 0.15 0.25

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 体温 (°C)

表14 漸減法による硫酸キニジン投薬時の心拍数の変化

No	Pre	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	16h	18h	20h	22h	24h	26h	28h	2d	3d	4d	6d	備考
1	105	140	152	95	98	90	97	77	77	70	72	75	78	70	69	78	66	76	68	
2	96	110	130	120	114	104	114	100	99	96	86	77	67	70	74	78	76	120	72	
3	78	78	76	102	84	102	103	102	89	92	115	112	90	96	90	90				
4	66	84	76	82	82	80	80	82	80	90	70	78	96	78	80	80				
5	71	88	93	97	66	94	92	87	111	94	102				82	80	109			
6	88	106	108	96	95	94	102	95	84	88	86	85	84				81			
7	112	98	86	90	82	106	92	110	102	78	79	78	78		78	90	90			
8	76	167	114	99	82	79	82	79	80	90					90	72	88			
9	82	172	165	88	146	180	190	144	144	106										Pt
10	87	99	124	102	88	91	90	84	91					94	94	78	64			
11	81	109	78	120	100												84	89		
12	112	136	122	102	128	124	96	94	92	90	82	78					114	96	88	

̄ 87.8 115.6 110.3 99.4 97.1 104.0 104.2 95.8 95.4 89.4 86.5 83.2 82.2 81.6 78.3 83.8 82.5 94.2 81.5

SD 15.4 31.3 29.8 111.4 22.5 28.2 30.1 19.0 19.2 9.8 15.2 13.0 10.2 12.7 9.0 6.5 14.6 16.2 16.8

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 心拍数 (回/分)

表15 漸減法による硫酸キニジン投薬時の呼吸数の変化

No	Pre	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	16h	18h	20h	22h	24h	2d	3d
1	20	18	17	15	18	11	12	11	13	12	12	13	13	12	16
2	14	14	11	12	12	11	10	19	15	9	11	12	11	12	13
3	30	22	10	18	20	15	20	18	13	16	17	16	16	16	
4	14	18	66	17	18	12	14	16	15	14	12	12	14	12	
5	20	11	12	14	12	12	18	17	14	15	11			13	19
6	20	11	9	12	10	8	10	9	10	11	11	10	10	9	12
7	16	10	9	20	10	10	10	10	9	10	9	11	9	9	13
8	18	14	12	12	12	11	9	13	18	16				20	14
9	12	9	8	6	14	12	11	10	8	10					
10	13	12	10	14	11	12	16	12	12					15	28
11	19	24	14	12	10										18
12	20	10	12	10	12	14	16	10	10	12	12				12

̄	18.0	14.4	12.5	13.5	13.5	11.6	13.1	13.2	12.5	12.5	11.9	12.3	12.3	13.1	16.0
SD	4.8	4.9	3.6	3.8	3.5	1.9	3.7	3.7	3.0	2.6	2.3	2.1	2.6	3.5	5.1

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 呼吸数 (回/分)

表 1 6 漸減法による硫酸キニジン投薬時の赤血球数の変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	28h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	512	546	505	468	464	461	459	459	495					
2	523	571	517	579	552	549	547	547	547					
3	560	641	673	618	663	676	618	659	659					
4	690	660	579	604	576	593	553							
5	739	642	625	609	616	619				762	564			
6	825	735	696	648	643	667	692	714	736	864	804	986	828	788
7	878	620	618	622	603	592	606	666	726	813				
8	724	605	637	669	603			628	652	974	569			
9	541	493	485	505	542	535	508	500	492	527	572	589	627	488
10	687	598	608	619	581			561	561	540	775	554		
11	733	540	518					460	402	669				
12	570	551	528	475	437	490		490	490					
\bar{x}	665	600	582	585	571	576	569	568	572	736	657			
SD	122	65.3	70.5	69.2	69.6	73.9	76.9	92.2	115.5	166.4	121.6			

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h: 投薬後の時間 d: 投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数值: 赤血球数 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)

表17 漸減法による硫酸キニジン投薬時の白血球数の変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	59.3	72.5	91.0	46.8	45.9								
2	86.0	68.8	86.0	74.3	96.8	84.0	71.3						
3	59.0	59.0	67.0	86.5	87.8	73.8	63.0						
4	39.3	32.5	35.5	34.3	36.3	31.3	29.5						
5	110.5	90.0	85.1	80.3	78.5			107.0	81.0				
6	68.0	62.0	57.0	65.0	72.0	70.0	68.0	68.0	69.0	73.0	81.0	77.0	88.0
7	69.0	84.5	86.8	88.5	89.5	89.1	87.3						
8	95.0	82.8	84.1	85.5	78.0			112.0	77.0				
9	62.0	58.0	50.0	71.0	83.5	86.5	89.0	73.0	53.0	50.0	54.0	48.0	87.0
10	136.0	76.0	93.0	111.3	148.3			93.0	69.0				
11	44.0	117.0	104.0					77.0	69.0				
12	134.5	101.0	91.3	80.0	73.4	69.3	64.8						
\bar{x}	80.2	75.3	77.6	74.9	80.9	71.7	67.6	80.7	74.0	72.4			
SD	32.6	22.1	20.5	20.9	28.8	18.2	19.8	18.7	18.0	12.9			

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h: 投薬後の時間 d: 投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数值: 白血球数 ($\times 10^2 / \text{mm}^3$)

表18 漸減法による硫酸キニジン投薬時のHtの変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	28	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	30	34	31	28	26	24	28							
2	24	28	29	31	30	28	26							
3	29	26	27	28	28	27	27	28						
4	31	31	29	29	30	28	29	29						
5	33	32	33	33	33	31			26	26				
6	33	34	33	31	30	30	30	30	31	41	36	39	39	33
7	28	26	27	27	27	27	26		28	29				
8	30	27	28	28	27				30	30	28			
9	28	28	26	27	28	26	26		25	25	26	27	28	26
10	30	27	27	26	24					29	29	27		
11	27	25	23						25	25				
12	28	26	25	23	24	23								

̄x 29.3 28.7 28.2 28.3 27.9 27.1 26.7 27.8 29.3 31.6

SD 2.5 3.2 3.0 2.7 2.7 2.6 2.3 2.8 5.6 4.7

注. Pre.: 硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数 Ht:ヘマトクリット値

̄x: 平均値 SD: 標準偏差 数值: Ht (%)

表19 漸減法による硫酸キニジン投薬時のHbの変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	11.5	12.4	11.9	11.3	11.4	11.5	11.5						
2	11.5	12.4	11.9	12.9	12.1	11.8	11.5						
3	10.5	10.8	10.4	11.0	11.6	10.2	10.0						
4	10.8	10.8	10.8	11.7	13.2	11.0	11.5						
5	10.9	12.2	13.6	14.9	11.7	11.6		10.8					
6	11.5	11.2	11.4	10.9	10.6	10.5	10.4	0.8	10.1	10.9	11.8	10.8	12.8
7	8.8	9.3	9.3					9.5	9.5				
8	10.7	9.7	10.1	10.4	9.9			9.8	10.3	10.5			
9	10.8	9.4	8.9	8.8	8.7	8.7	8.6	8.7	6.0	8.1	8.4	8.1	9.0
10	10.9	8.8	8.9	9.0	8.6					10.0			
11	9.2	8.6						8.0					
12	10.6	9.6	9.3	8.5	8.9	9.1	9.2						

̄ 10.6 10.4 10.6 10.9 10.7 10.6 10.4 9.4 9.3 10.4

SD 0.8 1.4 1.5 2.0 1.6 1.2 1.2 1.1 1.9 1.6

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数 Hb:ヘモグロビン値

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: Hb (g/dl)

表20 漸減法による硫酸キニジン投薬時の血小板数の変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	28h	2d	3d	4d	5d	6d
1	40.4	66.6	78.3	60.8	57.7	56.2	54.6						
2	36.5	37.4	29.2	35.4	38.1	36.2	34.2						
3		34.6	39.4	34.0	33.8	40.6	29.7	40.9					
4		79.2	74.6	70.1	61.1	67.0	57.5	67.2					
5	44.3	18.6	19.7	20.7	23.4	26.0							
6	46.3	36.8	34.8	38.3	41.7	60.0	78.2		36.1	65.7	61.9	60.1	44.7
9	49.1	39.9	62.6	39.7	43.0	53.3	56.4		33.0	61.4	67.5	50.1	67.7
12	84.9	67.0	60.3	50.8	59.0	59.4	59.8						

̄ 50.3 47.5 49.9 43.7 44.5 49.8 47.3

SD 17.5 20.8 21.9 15.9 13.6 14.0 22.0

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 血小板数 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)

表 2 1 漸減法による硫酸キニジン投薬時の血清総蛋白量の変化

No	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	6.5	6.8	6.8	6.8	7.0	7.1	7.2						
2	8.2	7.7	7.8	7.9	8.0	7.7	7.4						
3	6.5	7.2	7.3	7.5	7.7	7.6	7.3						
4	8.5	8.2	7.8	8.0	7.7	7.6	7.5						
5	9.0	8.7	7.5	8.0	8.6	6.5		7.1	7.0				
6	7.2	7.4	7.3	7.2	7.0	7.0		7.4	8.8	8.0	8.7	7.8	7.3
7	6.7	7.2	7.4	7.6	7.5	7.4	7.3	7.4	7.4				
8	6.5	7.5	6.3	7.3	6.6			6.3	6.2	6.3			
9	8.0	7.0	7.0	7.0	7.2	7.2	7.0	7.2	7.4	7.8	7.6	7.4	7.3
10	10.7	8.2	8.6	8.3	7.3				7.3	7.0	7.4		
11	8.6	7.2	7.2					7.4	7.5	7.7			
12	8.4	7.7	7.6	7.4	8.0	8.2							

̄ 7.9 7.6 7.8 7.5 7.5 7.4 7.3 7.1 7.4 7.3

SD 1.3 0.6 1.4 0.5 0.6 0.5 0.2 0.5 0.8 0.6

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 血清総蛋白量 (g/dl)

表2 2 漸減法による硫酸キニジン投薬時のCaの変化

No	4h	8h	12h	16h	20h	24h	28h	32h	2d	3d	4d	5d	6d	7d
1	9.6	8.1	6.8	7.6	7.8	7.9	7.9	7.9	7.9					
2	9.7	8.3	8.1	8.1	7.4	7.2	6.9	6.9						
3	9.7	9.4	10.3	10.5	9.1	9.3	9.2	7.8						
4	9.4	8.9	8.6	6.6	8.8	8.0	8.6	8.0						
5	6.9	8.1	6.0	4.5	5.8	5.6	8.4	10.4	10.7					
6	8.6	8.9	8.4	7.7	6.8	7.5	8.2	8.5	8.8	9.2	9.6	8.8	9.4	9.4
7	11.6	10.3	10.1		11.0		11.4	11.8	12.3					
8	6.6	5.1	6.7	7.5	5.2		7.2	9.2	10.3	10.4				
9	7.8	9.0	4.8	5.8	7.2	7.7	7.2	7.9	8.5	8.5	9.2	9.1	8.8	8.9
10	9.9	6.3	7.2	6.4	5.9		7.9		9.8	10.5	10.2			
11	12.2	9.8	10.6				11.2							
12	7.6	7.0	6.5	6.2	7.3	7.2	7.0	7.0						

平均値 9.1 8.3 7.8 7.0 7.5 7.6 7.9 8.3 10.1 10.4 10.3

SD 1.7 1.5 1.8 1.6 1.7 1.0 0.9 1.5 1.5 1.3 1.0

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数 Ca:血清カルシウム値

平均値 SD: 標準偏差 数値: Ca (mg/dl)

表 2 3 漸減法による硫酸キニジン投薬時の血糖値の変化

NO	Pre	4h	8h	12h	16h	20h	24h	28h	2d	3d	4d	5d	6d
1	78.3	75.1	90.5	104.8									
3	39.0	42.0	44.0	45.0	33.0	40.0	55.0	42.8					
4	57.0	75.0	62.0	71.1	62.0	66.7	70.4	68.2					
5	170.0	64.2	43.3	92.0	99.0	123.5	123.5		88.0	95.0			
6	74.9	89.5	144.2	129.3	82.1	99.8	117.4		71.7	75.6	89.9	70.1	84.7
7	51.0	53.0	62.0						53.0	58.0			
8	79.5	78.4	87.4	96.5	104.7				65.0	68.0	67.0		
9	69.7	76.8	127.1	114.4	93.5	85.8							
10	74.9	117.0	119.6	122.2	119.3				82.0	79.0	62.0		
11	51.0	73.0	110.0						64.0	58.0	51.0		
12									85.8	69.6	87.7	70.1	72.9

̄ 74.5 74.4 89.0 96.9 84.8 83.2 67.9 71.3 78.3

SD 36.3 20.2 35.7 27.9 29.1 31.8 12.0 11.4 16.6

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 血糖値 (mg/dl)

表24 漸減法による硫酸キニジンの投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 6)

	HR/min	QRS _{mvot}	QRS _{sec}	T _{mvot}	T _{sec}	QT _{sec}	RR _{sec}	PQ _{sec}	備考	
Pre	88	rS	0.81	0.08	0.81	0.09	0.30		絶対不整・af	
4h	160	rS	0.94	0.08	0.73	0.13	0.30		" "	
8h	160	rS	1.25	0.10	0.73	0.08	0.25		" "	
12h	130	rS	1.13	0.10	0.73	0.15	0.30		" "	
12.50h	112	rS	1.25	0.10	0.73	0.15	0.35	0.68	0.18	洞性調律・P波
16.50h	120	rS	1.13	0.10	0.73	0.15	0.33	0.68	0.18	" "
24.50h	96	rS	1.25	0.10	0.73	0.13	0.35	0.78	0.25	" "
2 D	82	rS	1.38	0.10	1.13	0.18	0.40	0.91	0.23	" "
4 D	82	rS	1.63	0.08	1.25	0.18	0.40	0.88	0.20	" "
7 D	88	rS	0.75	0.08	0.38	0.13	0.34	0.83	0.23	" "

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 h:投薬後の時間 D:投薬後の日数

HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval}

RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval} af: 心房細動症

漸減法による硫酸キニジンの投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 9)

表 2.5 漸減法による硫酸キニジンの投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 9)

	HR _{min}	QRS _{mvot}	QRS _{sec}	T _{mvot}	T _{sec}	QT _{sec}	RR _{sec}	PQ _{sec}	備考
Pre	90	rS	1.00	0.06	0.63	0.08	0.35		絶対不整・af
4h	138	rS	1.63	0.09	0.50	0.13	0.30		" . "
8 ~ 12h	140~209	rS	測定不能 (発作性頻拍)	Pt					" . ?
16h	125	rS	1.00	0.10	0.25	0.13	0.25		" . af
25h	100	rS	1.10	0.10	0.38	0.10	0.48	0.54 0.20	洞性調律・P 波
29h	110	rS	1.50	0.10	0.38	0.10	0.36	0.53 0.20	" . "
2d	84	rS	1.25	0.10	0.27	0.10	0.37	0.75 0.25	" . "
4d	77	rS	1.25	0.10	0.38	0.90	0.39	0.80 0.25	" . "
6d	74	rS	1.13	0.10	0.62	0.10	0.39	0.80 0.28	" . "

注. Pre:硫酸キニジン投与前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval}

RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval} af: 心房細動症

Pt:paroxysmal tachycardia

表26 漸減法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 4)

	HR/ _{min}	QRS	QRS _{mvot}	QRS _{sec}	T _{mvot}	T _{sec}	QT _{sec}	RR _{sec}	PQ _{sec}	備考
Pre	78	rS	0.90	0.08	0.03	0.06	0.34			絶対不整. af
4h	80	rS	0.90	0.08	0.03	0.06	0.34			" T:2 相性.af
8h	80	rS	0.90	0.10	0.03	0.08	0.23			" T:陰性波."
12h	80	rS	0.80	0.06	測定不能					" T:不明瞭."
18h	90	rS	1.20	0.06	"					" T: ". "
19h	90	rS	1.30	0.06						" T: ". "
27h	90	rS	1.30	0.06						" T: ". "
30h	95	rS	1.00	0.08						" T: ". "

注. Pre:硫酸キニジン投与前 h:投薬後の時間

HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval}

RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval} af: 心房細動症

表27 漸減法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 7)

	HR/ _{min}	QRS	QRS _{avot}	QRS _{sec}	T _m vot	T _{sec}	QT _{sec}	RR _{sec}	PQ _{sec}	備考
Pre	80	QS	1.10	0.08	0.30	0.08	0.38	0.26	0.2	絶対不整・af
4h	86	QS	1.60	0.08	0.40	0.10	0.38			" "
12h	98	QS	1.15	0.08	0.50	0.18	0.38			" "
16h	94	QS	1.20	0.08	0.40	0.12	0.38	0.62	0.20	絶対不整・P波
24h	75	QS	0.90	0.10	0.40	0.12	0.34	0.80	0.24	" "
48h	74	QS	1.50	0.08	0.40	0.14	0.38	0.80	0.24	" "
13d	80	QS	1.10	0.06	0.60	0.10	0.40	0.74	0.22	" "

注. Pre:硫酸キニジン投与前 h:投薬後の時間 d:投薬後の日数

HR:心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval}

RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval} af:心房細動症

表28 漸増法による硫酸キニジン投薬後の食欲の変化

No	Pre	TD	1D	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	○	○	◎	○	○	△	○	○			
14	○	○	○	○	○	○	○	◎	◎	◎	
15	△	△	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
16	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
18	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
19	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	
20	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	
21	○	◎	◎	◎	○	○	△	○			
23	◎	◎	○	○	●	△	○	○	○		
24	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

◎:食欲旺盛 ○:食欲正常 △:食欲減退 ●:食欲廃絶

表29 漸増法による硫酸キニジン投薬後の第1胃運動の変化

NO	Pre	TD	ID	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	4	6	4	4	4	2	4	4			
14	4	4	2	2	4	4	4	4	4		
15	2	2	5	7	7	8	8	6	6	6	
16	6	5	5	4	5	4	5	6	5	5	
17	5	5	5	5	5	6	4	5	4	4	
18	4	4	4	4	5	5	4	5	4	5	
19	6	4	5	5	4	4	4	4	2	4	
20	6	6	5	4	6	5	5	6	4	5	
21	6	6	6	3	3	4	6	6	6	6	
22	5	5	6	6	5	6	5	6			
23	6	6	6	3	2	3	4	6	6		
24	4	6	6	6	3	5	5	4	6	6	

平均 4.83 4.92 4.42 4.42 4.70 4.83 5.17 4.70 5.18

SD 1.27 1.24 1.17 1.44 1.38 1.56 1.19 0.94 1.34 0.84

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

平均: 平均値 SD: 標準偏差 数値: 第1胃運動(回/2分間)

表30 漸増法による硫酸キニジン投薬後の糞便の変化

No	Pre	TD	1D	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	○	○	△	○	○	○	○	○			
14	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	
15	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
16	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
18	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
19	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
20	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
21	○	○	○	△	●*	△	○	○	○	○	
22	○	○	△	○	○	△	○	○	○	○	
23	△	△	△	●*	●*	●*	△	△	△	△	
24	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

○:正常便 △:軟便 △:やや軟便 ●*:下痢便

表31 漸増法による硫酸キニジン投薬後の体温の変化

No	Pre	T	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 7	D 10	D 15	D	備考
13	38.8	38.3	38.4	38.5	38.6	38.3	38.6	38.6	38.5	38.5		
14	38.5	38.6	38.8	38.9	38.8	39.6	40.1	39.5	38.8	38.5		
15	38.3	38.7	38.4	38.5	38.6	38.3	38.6	38.6	38.8	38.7		
16	38.5	38.4	38.4	38.5	38.4	38.3	38.5	38.3	38.1	38.4		
17	38.8	38.5	38.3	38.1	38.3	38.5	38.3	38.5	38.6	38.8		
18	38.1	38.2	38.2	38.1	38.3	38.0	38.1	38.1	38.6	38.0		
19	38.6	38.4	38.3	38.5	38.7	38.6	38.4	38.4	38.3	38.4		
20	38.8	38.5	38.3	38.4	38.8	38.3	38.3	38.3	38.5	38.3		
21	38.6	38.5	38.5	38.5	38.5	38.3	38.6	38.9	38.6	38.6		
22	38.8	38.7	38.8	38.7	38.6	38.7	38.4	38.3	38.4			
23	39.2	39.0	39.1	39.0	40.0	40.3	40.1	40.0	40.2			
24	38.9	38.6	38.5	38.4	38.5	38.4	38.8	38.6	38.2	38.5		

̄ 38.7 38.5 38.5 38.5 38.7 38.6 38.7 38.7 38.6 38.5

SD 0.29 0.21 0.27 0.27 0.45 0.66 0.60 0.56 0.54 0.24

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 体温 (°C)

表32 漸増法による硫酸キニジン投薬後の心拍数の変化

No	Pre	TD	1D	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	102	90	80	80	100	80	110	80	80		
14	110	114	90	116	114	117	88	85	79	88	
15	117	96	94	92	91	84	84	87	72	78	
16	91	93	86	90	82	85	82	90	90	87	
17	89	95	110	91	89	95	94	88	86	96	
18	86	92	108	113	110	106	118	78	79	75	
19	86	90	96	93	109	116	80	75	82	66	
20	90	84	79	82	105	84	89	85	80	83	
21	86	84	88	90	93	90	84	88	90	88	
22	125	120	78	88	100	88	90	86	88		
23	100	103	100	89	90	91	88	90	92		
24	120	100	108	104	106	120	110	95	90	94	

\bar{x} 100.2 96.8 93.1 94.0 99.1 96.3 93.1 85.6 84.0 83.9
 SD 14.5 11.1 11.6 11.3 10.0 14.5 12.5 5.6 6.2 9.5

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数値: 心拍数 (回/分)

表33 漸増法による硫酸キニジン投薬後の呼吸数の変化

No	Pre	TD	1D	2D	3D	4D	5D	7D	11D	15D	備考
13	15	16	13	25	15	19	22				
14		68	72	64	70	90	96	70	70	70	
15	24	24	18	17	22	21	19	39	56		
16	15	16	15	12	15	12	12	13	14	18	
17	18	18	15	15	15	15	15	15	18	15	
18	18	18	18	18	15	15	15	15	15	15	
19	18	18	18	18	20	18	18	18	24	28	
20	18	16	18	18	25	21	21	21	20	32	
21	17	21	20	18	17	19	21	17	21	18	
22	25	25	25	25	27	27	35	50			
23	40	45	45	40	57	70	65	60	62		
24	13	12	13	15	18	20	18	17	15	17	

\bar{x} 20.2 24.8 24.2 23.8 26.0 28.9 30.5 30.5 31.5 26.6

SD 7.57 16.0 17.4 14.6 17.3 24.5 20.7 20.7 22.0 18.6

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数 数値:呼吸数(回/分)

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差

表3 4 漸増法による硫酸キニジン投薬後の赤血球数の変化

No	Pre	T D	1 D	2 D	3 D	4 D	5 D	7 D	10 D	15 D	備考
1 3	719	749	737	689	754	814	737	878			
1 4				512	488	851	806	543	432	641	
1 5	690	674	660	690		776	657	752	687		
1 6	520	526	526	489	529	574	496	533	471	523	
1 7	583		621	587	584	617	626	658	608	661	
1 8	671		661	634	660	581	707	679	626	603	
1 9	579		631	785	765	758	762	672	607	691	
2 0	504		700	436	547	621	653	487	607	746	
2 1	624	649	724	823	702		506				
2 2	579			894	522	636	464	510			
2 3	409		362		400	401	436	418	449		
2 4	570	531	704	584	497	577		501	512	775	

̄ 586.18 625.80 632.60 647.55 686.18 655.09 622.72 602.82 555.44 662.86

SD 89.41 96.16 113.13 144.94 118.40 132.12 128.45 136.61 90.80 85.54

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 赤血球数 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)

表35 漸増法による硫酸キニジン投薬後の白血球数の変化

No	Pre	T D	1 D	2 D	3 D	4 D	5 D	7 D	10D	15D	備考
13	88	113	65	74	39	47	61	89			
14	130		140	52	62	107	104	59	73	66	
15	43	65	88	67	47	83	39	69	56		
16	43		55	79	58	70	66	51	53	54	
17	63		75	71	81	82	68	77	90	84	
18	74		73	84	61	94	92	78	76	73	
19	55		77	80	79	91	76	59	48	47	
20	51		93		61	43	55	62	47	74	
21	61	44	57	69	95		81				
22	68		54		93	85	61	62			
23	56		58	36	58	62		49	39		
24	66	74	87	83	59	75		72	58	65	

\bar{x} 66.5 74.0 76.8 69.5 66.1 76.3 63.5 66.1 66.0 66.1

SD 23.7 28.8 24.1 15.1 17.3 19.6 29.1 12.1 16.4 15.5

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数値: 白血球数 ($\times 10^2 / \text{mm}^3$)

表36 漸増法による硫酸キニジン投薬後のHtの変化

No	Pre	1D	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	28.0	29.0	30.0	27.0	28.0	28.0	28.0	30.0		
14	28.0		28.0	28.0	27.0	27.0	26.0	28.0	28.0	
15	31.0	33.0	30.0	30.0	31.0	33.0	31.0	29.0		
16	26.0		28.0	27.0	28.0	29.0	28.0	27.0	26.0	
17	34.0		36.0	36.0	37.0	38.0	38.0	37.0	35.0	37.0
18	38.0		35.0	33.0	32.0	31.0	31.0	31.0	31.0	30.0
19	31.0		30.0	35.0	33.0	31.0	30.0	33.0	28.0	30.0
20	25.0		27.0		25.0	24.0	26.0	24.0	31.0	
21	33.0	35.0	35.0	33.5	33.0	29.0				
22	37.5		37.0	37.0	35.0	39.0	38.0	37.0		
23	27.0		25.0		26.0	27.0	30.0	31.0	29.0	
24	39.0	37.0	38.0	38.5	36.0	35.0	35.0	35.0		

\bar{x} 31.5 33.5 31.6 32.5 30.9 30.9 30.7 31.3 29.5 30.5

SD 4.87 3.42 4.38 4.26 3.99 4.72 4.08 3.98 3.61 3.46

注. Ht:ヘマトクリット値 Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

\bar{x} :平均値 SD:標準偏差 数値:Ht(%)

表37 漸増法による硫酸キニジン投薬後のHbの変化

No	Pre	T D	1 D	2 D	3 D	4 D	5 D	7 D	10 D	15 D	備考
13	10.5	10.0	10.4	10.4	9.8	10.3	10.9	10.0			
14					8.0	9.0	9.0	7.8			
15	11.0	11.0	10.5	10.8	9.3	10.5	10.5	10.5	10.5		
16	9.0		10.0	8.9	8.8	9.6	10.1	9.0	9.0	9.0	
17	13.0		13.0	13.5	13.5	14.0	14.0	14.0	13.0	14.0	
18	13.0		12.0	12.0	10.0	10.5	10.2	11.5	10.5	10.5	
19	11.5		11.5	12.3	11.5	12.0	10.5	10.5	10.8	11.0	
20	9.0		11.3	10.0	9.4	9.0	9.4	9.0	8.3	10.8	
21	11.4	11.6	12.0	11.4	11.4		10.0				
22	11.5				10.6	11.6	11.2	11.0			
23	8.8				8.2	8.5	8.6	9.4	8.4	9.6	
24	11.5	12.0	11.2	9.4	11.2	11.2	10.0	10.4	8.0	8.6	

\bar{x} 10.6 11.2 11.3 10.6 10.2 10.6 10.4 10.4 10.4 9.7 10.7

SD 1.48 0.87 0.90 1.65 1.55 1.58 1.29 1.59 1.67 1.91

注. Hb : ヘモグロビン値 Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数値: Hb (g/dl)

表38 漸増法による硫酸キニジン投薬後の血小板数の変化

No	Pre	T D	1 D	2 D	3 D	4 D	5 D	7 D	10D	15D	備考
13	60.4	92.8	98.8	85.4	111.6	1245	97.8	109.7			
14					53.0			51.0	49.0	61.0	
15			88.0	43.0	44.0	70.0	80.0	75.0	49.0		
16	44.0		48.0	55.0	57.0	46.0	53.0	51.0	48.0	44.0	
17	52.0		49.0	52.0	44.0	47.0	45.0	48.0	51.0	59.0	
18	55.0		44.0	49.0	54.0	58.0	48.0	55.0	48.0	46.0	
19	61.0		55.0	59.0	44.0	60.0	49.0	54.0	46.0	76.0	
20	58.0		75.0	69.0	94.0	77.0	74.0	51.0	106.0	77.0	
21	23.0	31.0	36.0	44.0	42.0		26.0				
22	52.0			69.0	56.0	32.0	33.0	37.0			
23	29.0		23.0	25.0	21.0	31.0	25.0	17.0			
24	15.0	25.0	41.0	35.0	24.0	21.0	37.0	19.0	53.0		

̄ 41.9 49.6 55.8 53.2 53.7 56.7 51.7 51.6 56.3 60.5

SD 18.8 37.5 24.0 17.1 25.9 29.7 23.3 25.4 20.2 14.1

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数値: 血小板数 (×10⁴ /mm³)

表39 漸増法による硫酸キニジン投薬後の血清総蛋白量の変化

No	Pre	T	D	1	D	2	D	3	D	4	D	5	D	7	D	10	D	15	D	備考	
13	7.3	6.7	6.2	6.7	6.8	6.8	6.8	6.8	6.9	6.9	7.5										
14	7.0		7.4				7.6	7.5	7.2	7.2	7.3										
15	6.6	6.7	6.7	6.8	6.8	6.9	6.9	6.9	7.0	6.3											
16	7.2		7.8	7.3	7.8	7.8	7.8	7.4	7.6	7.2	7.3										
17	8.0		8.4	9.0	8.2	8.7	8.7	8.7	8.2	9.0	9.2										
18	7.4		7.2	7.7	7.1	7.7	6.8	7.4	6.9	6.8											
19	8.0		7.3	7.4	7.4	7.4	7.0	7.4	7.0	7.4											
20	7.2		8.0	7.0	7.4	7.4	7.4	7.4	8.0	8.2	8.2										
21	7.4	7.4	7.4	7.3	7.3							7.2									
22	7.8		7.9	8.3	7.8	8.6	8.1	7.8													
23	7.0		6.8	6.8	7.5	7.9						7.6	7.4								
24	7.2	7.2	7.2	7.4	7.3	7.2						7.4	7.0	7.0							

\bar{x} 7.3 7.0 7.4 7.4 7.4 7.6 7.4 7.6 7.4 7.6 7.4 7.6
 SD 0.42 0.35 0.61 0.70 0.42 0.61 0.60 0.34 0.79 0.83

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数
 \bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数値: 血清総蛋白量 (g/dl)

表40 漸増法による硫酸キニジン投薬後のCaの変化

NO	Pre	T D	1 D	2 D	3 D	4 D	5 D	7 D	10 D	15 D	備考
13	8.9	8.4	8.4	8.4	7.4	8.3	7.1	10.3			
14					10.0	8.5	9.0	8.5			
15											
16	10.4		10.2	10.9	10.5	10.2	10.2	10.5	9.2	10.6	
17	10.5		10.5	11.4	10.2	9.6	8.4	9.6	10.5	10.0	
18	11.0		10.8	10.5	10.0	10.6	11.5	10.8	10.8	11.2	
19	9.8		10.9	10.2	10.2	10.4	10.6	10.5	10.4	9.0	
20	11.6		11.0	11.0	10.6	10.6	10.6	10.6	10.2	10.3	
21	10.2	10.0	9.2	10.2	9.9		9.8				
22	10.7			11.4	10.0	10.6	11.4	9.6			
23	9.3		9.3	9.2	8.8	9.1	9.2	9.4	9.9		
24	11.2	12.0	11.0	12.1	10.8	10.8	11.0	11.1	10.3	10.0	

\bar{x} 10.4 10.1 10.1 10.5 9.9 10.0 9.9 10.1 10.0 10.2
 SD 0.84 1.80 0.95 1.10 1.07 0.80 1.40 0.69 0.76 0.73

注. Ca : 血清カルシウム値 Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

\bar{x} : 平均値 SD: 標準偏差 数値: Ca (mg/dl)

表 4 1 漸増法による硫酸キニジン投薬後の血糖値の変化

No	Pre	TD	1D	2D	3D	4D	5D	7D	10D	15D	備考
13	60		60			65	60				
14	45		60	55	65	45	60				
15	55		60			70	65	75	55		
16	75		60	65	65	65	60	60	70	70	
17	55		60	65	55	60	65	75	65	84	
18	70		70	60	70	65	60	70	55	65	
19	75		70	83	70	65	70	60	55	73	
20	60		55	40	70	70	60	55	55	45	
21	45	45	45	45	45		45				
22	40				40	40	40	20			
23	45										
24	30	50	80	90	90	90	90	110	60	90	

̄ 55 48 62 63 63 64 61 66 59 71

SD 14.2 3.54 10.04 11.17 15.00 13.75 12.86 25.13 6.08 15.79

注. Pre:硫酸キニジン投薬前 TD:test dose D:投薬後の日数

̄: 平均値 SD: 標準偏差 数值: 血糖値 (mg/dl)

表4 2 漸増法による硫酸キニジン単味投薬例の心電図波形の測定値 (症例 No. 16)

d	HR	QRS	QRS	mvT	T	sec	Q-T	sec	R-R	sec	P-Q	sec	備考
Pre	4	rS	0.8	0.06	0.4	0.10							af
5d	84	rS	0.7	0.06	0.4	0.08							"
5dE30	144	rS	0.5	0.08	0.4	0.08	0.28						洞性調律
5dE	120	rS	0.4	0.10	0.6	0.12	0.32	0.70	0.70	0.36			" - P on T
7d	85	rS	0.7	0.10	0.6	0.12	0.36	0.70	0.70	0.70			"
10d	90	rS	0.7	0.07	0.6	0.10	0.36	0.63	0.24				"
15d	82	rS	0.7	0.06	0.6	0.12	0.36	0.72	0.24				"

注. HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval} RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval}

af: 心房細動症 Pre:硫酸キニジン投薬前 d:投薬後の日数

5dE30:硫酸キニジン投薬5日後の運動負荷30分 E:運動負荷

表 4 3 漸増法による硫酸キニジン単味投薬例の心電図波形の測定値 (症例 No. 19)

d	HR	QRS	QRS _{mvt}	QRS _{sec}	T _{mvt}	T _{sec}	Q-T _{sec}	R-R _{sec}	P-Q _{sec}	備考
Pre	84	rS	0.7	0.10	0.4	0.08				af
3d	108	rS	0.7	0.08	0.3	0.06				"
4d	108	rS	0.7	0.06	0.3	0.06				"
5d	84	rS	0.7	0.08	0.4	0.14	0.36	0.76	0.24	洞性調律
7d	72	rS	0.6	0.06	0.5	0.10	0.36	0.90	0.24	"
10d	73	rS	0.5	0.06	0.4	0.10	0.36	0.80	0.24	"
15d	60	rS	0.6	0.06	0.5	0.10	0.36	0.92	0.24	"

注. HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval} RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval}

af: 心房細動症 Pre:硫酸キニジン投薬前 d:投薬後の日数

表 4 4 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 15)

d	HR	QRS	QRS _{wave}	mvot	QRS _{sec}	T _{sec}	QT _{sec}	Q-T _{sec}	R-R _{sec}	P-Q _{sec}	備考
Pre	102	rS	1.2	0.08	0.2	0.10					
1 d	72	rS	1.1	0.08	?	?					T波測定不
2 d	60	rS	1.1	0.08	0.3	0.12					陰性T波
4 d	72	rS	1.0	0.08	0.2	0.10					"
5 d	96	rS	1.0	0.06	?	?	0.34	0.64	0.42		"・洞性調
7 d	73	rS	1.0	0.08	0.3	0.14	0.36	0.84	0.36		T-P 分離明
10d	84	rS	0.9	0.08	0.2	0.16	0.36	0.56	0.36		P波2峰性

注. HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval} RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval}

af: 心房細動症 Pre:硫酸キニジン投与前 d:投薬後の日数 E:運動負荷

表 4 5 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 21)

d \	HR	QRS	QRS _{svot}	QRS _{sec}	T _{svot}	T _{sec}	Q-T _{sec}	R-R _{sec}	P-Q _{sec}	備考
Pre	84	QS	0.6	0.08	0.4	0.10				af
2 d	96	QS	0.7	0.08	0.3	0.10				"
3 d	96	QS	0.7	0.08	0.3	0.10				"
3dE	88	QS	0.4	0.08	0.2	0.10	0.63	0.68	0.24	洞性調律
3dE30	88	QS	0.4	0.08	0.2	0.12	0.63	0.68	0.24	P波2峰性
5 d	77	QS	0.6	0.08	0.4	0.12	0.40	0.78	0.24	心房負荷
7 d	68	QS	0.6	0.08	0.6	0.12	0.40	0.88	0.28	

注. HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval} RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval}

af: 心房細動症 Pre:硫酸キニジン投与前 d:投薬後の日数 E:運動負荷

3dE30:硫酸キニジン投薬3日後の運動負荷30分

表 4 6 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与時の心電図波形の測定値 (症例 No. 22)

d	HR	QRS	QRS	mvol	QRS _{secT}	mvol	T _{sec}	Q-T _{sec}	R-R _{sec}	P-Q _{sec}	備考
Pre	84	rS	0.9	0.06	0.4	0.08					af
2 d	72	rS	1.0	0.06	0.4	0.08					"
4 d	90	rS	0.9	0.08	0.4	0.06					"
4 dE	162	rS	1.2	0.07	0.6	0.08					"
5 d	96	rS	0.9	0.06	0.3	0.06					"
5 dE	180	rS	1.0	0.06	0.6	0.08					"
7 d	84	rS	0.9	0.06	0.5	0.08					"

注. HR: 心拍数 QRS:QRS_{wave} T:T_{wave} QT:Q-T_{interval} RR:R-R_{interval} PQ:P-Q_{interval}

af: 心房細動症 Pre:硫酸キニジン投与前 d:投薬後の日数 E:運動負荷

表47 漸増法による硫酸キニジン投与2時間・24時間後の血清中濃度 (mg/ℓ)

(症例 No.16,17,18,19,20)

d \ g	5(TD)	10	20	30	40	0	0	0 g	備考
1 d	0.20								
2 d		0.30(0.39)							
3 d			0.97(0.65)						
4 d				3.01(1.29)					
5 d					4.16(2.53)				
7 d						0.30			
10d							0.14		
15d								0.05	

注. d:投薬後の日数 (TD):test dose ()内数字は投薬後24時間の数値

表48 漸増法による硫酸キニジン投与24時間後の血清中濃度 (mg/ℓ)

No	g															備考
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	7日目	10日目	15日目	0g							
16	0.08	0.16	0.50	0.63	0.94	0.07	0.05	0.05	0.05							
17	0.03	0.04	0.14	0.31	0.47	0.03	0.02	0.01	0.01							
18	0.09	0.14	0.35	0.59	0.83	0.07	0.04	0.04	0.04							
19	0.20	0.39	0.65	1.29	0.53	0.30	0.14	0.05	0.05							
20	0.10	0.21	0.37	0.75	0.46	0.09	0.07	0.01	0.01							

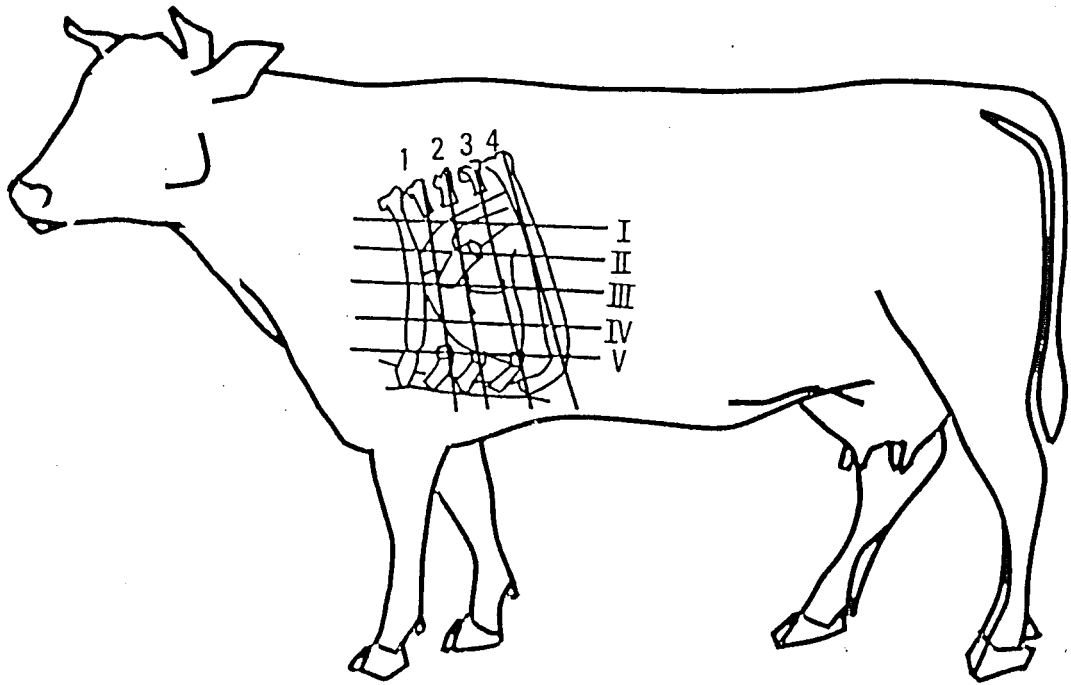
注. TD:test dose

表49 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投与後の泌乳量の変化 (症例 No. 14)

日:1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9日		
薬品名:	ジゴキシン									硫酸キニジン					
投薬量:	10	20	10	10	10	5	10	20	30	20		除細動			
乳量:	24.0	24.1	24.5	27.7	29.7	26.5	24.0	26.7	26.0	25.7	25.1	27.1	26.4 24.0 kg		
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25日
25.7	26.4	26.0	26.6	25.4	27.2	28.3	26.4	28.0	28.8	28.1	27.8	28.3	28.8	29.0	kg乳量

表50 漸増法による硫酸キニジン投与後の泌乳量の変化 (症例 No. 20)

日:-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11日			
薬品名:															
投薬量:															
乳量:	26.7	30.5	24.2	26.4	27.2	27.6	26.0	24.7	28.0	27.7	27.9	28.2	26.4 kg		
26	27	28	29日	26	27	28	29日	26	27	28	29日	26	27	28	29日
30.3	30.5	29.8	kg乳量	26.0	26.2	26.0	26.0	28.3	25.2	25.2	28.7	26.7	kg		



I : 肩甲骨遠位端の水平線

II : I と III の中間

III : I と V の中間

IV : III と V の中間

V : 肘頭から I の線と平行に引いた線

1 : 第4肋間

2 : 第5肋間

3 : 第6肋間

4 : 第7肋間

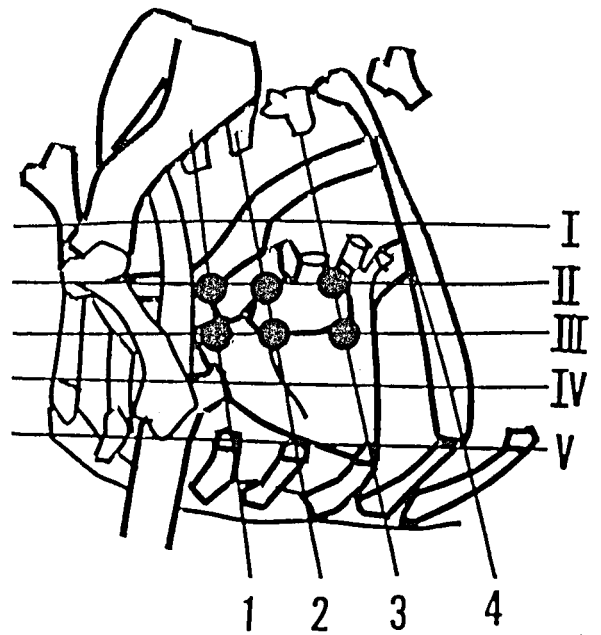


図 1 心房細動牛の胸部単極誘導部位

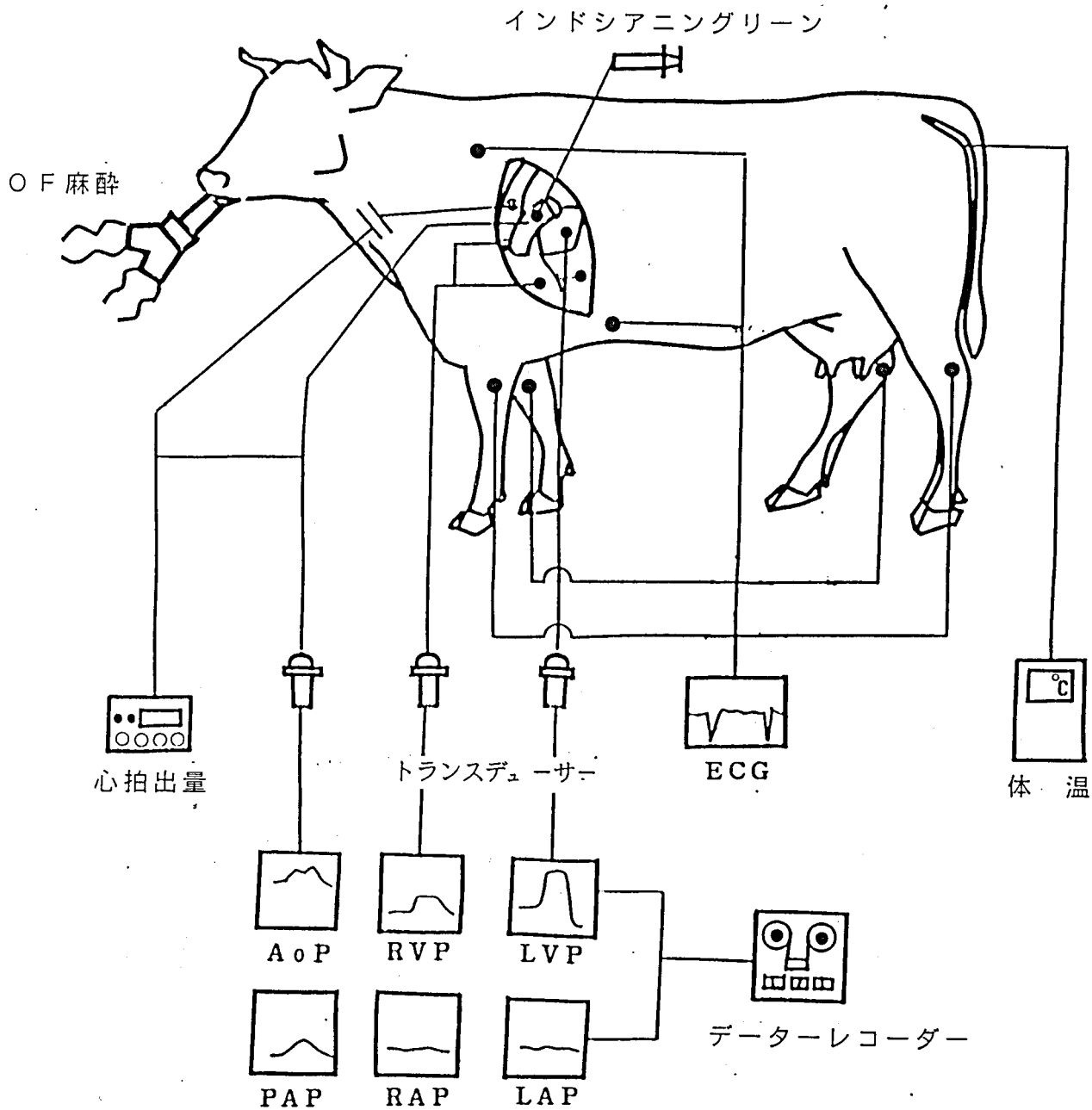
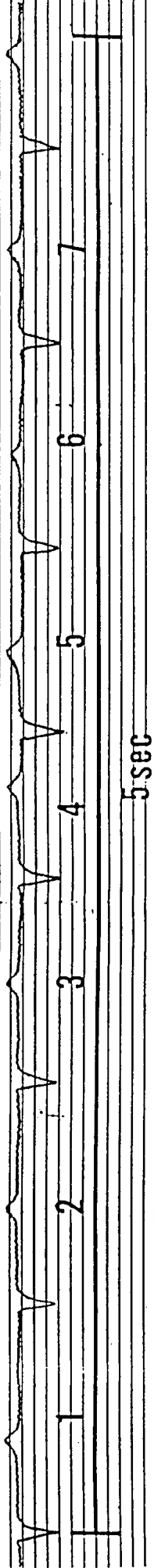


図2 心房細動牛の血行動態ならびに心電図の測定法

50mm/sec



$$\text{平均R-R間隔} = \frac{5(\text{sec})}{7 \text{ 波形}} = 0.714 \text{ sec}$$

1. の実測R-R間隔.....0.760sec

$$\text{先行R-R間隔の割合} = \frac{\text{実測R-R } 0.760}{\text{平均R-R } 0.714} = 1.06$$

(R-R Index)

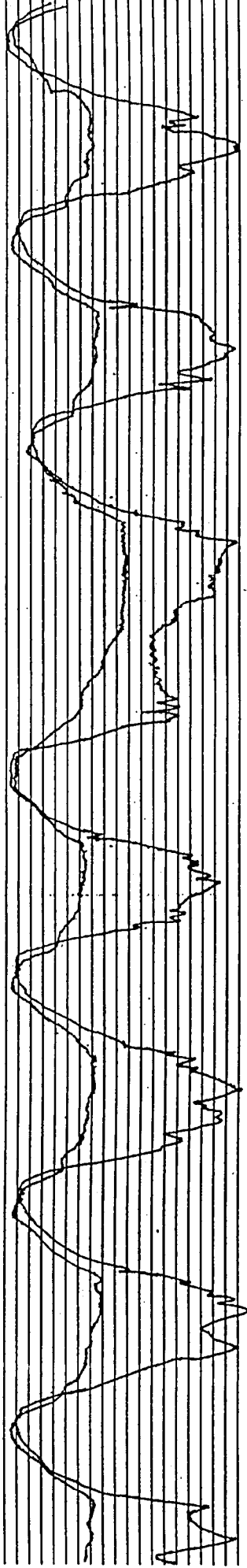
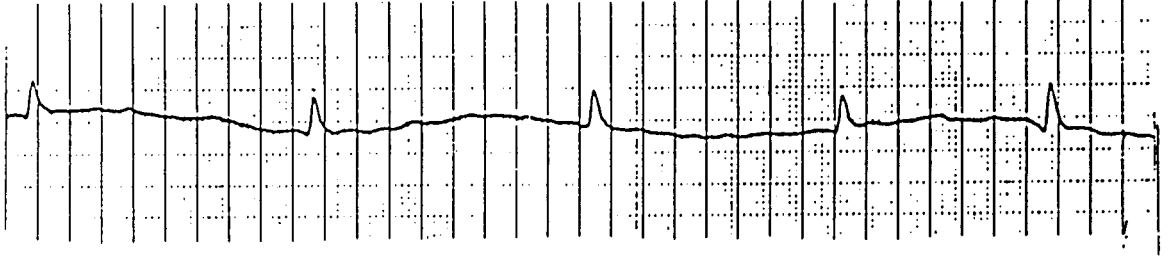


図3 先行R-R間隔の割合(R-R Index)の計測法

症例 1

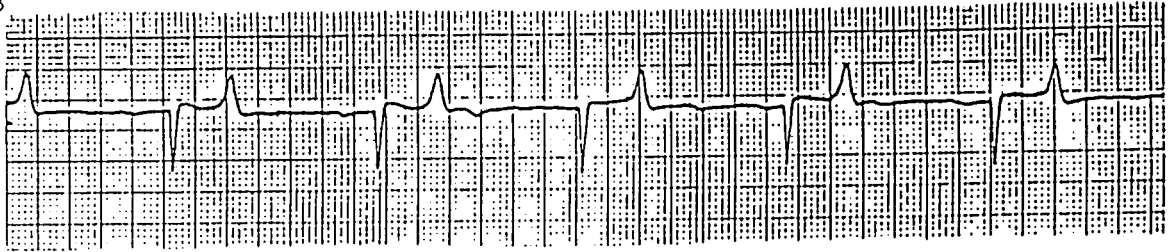
50mm/sec

III-1



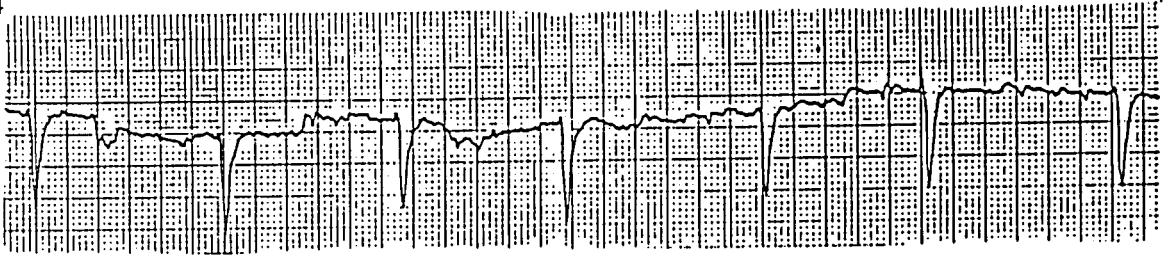
症例 3

III-3

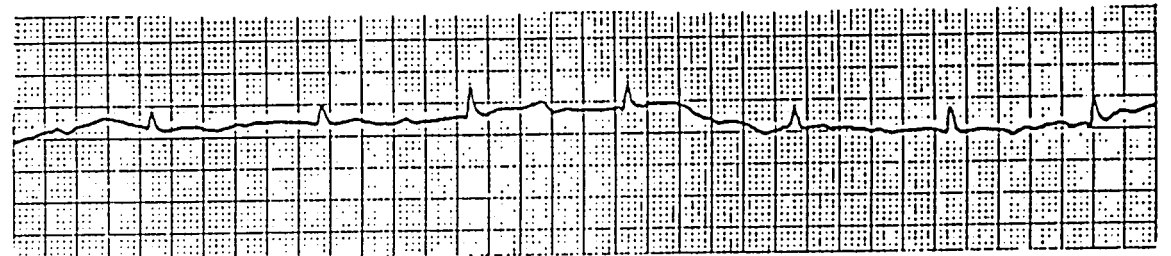


症例 4

A-B



III-1



III-2

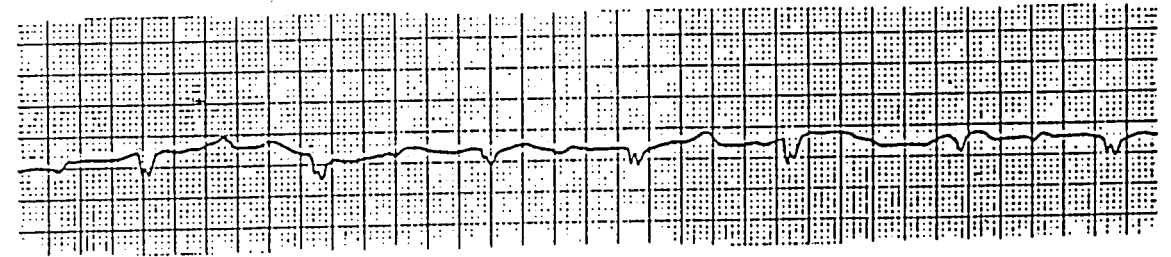
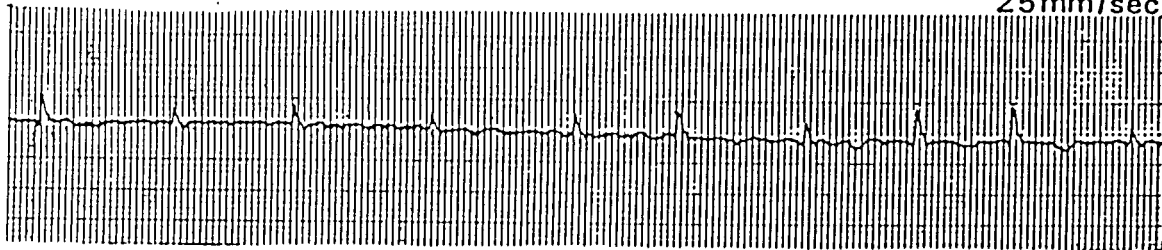


図4-1 体表面心電図によるf波の所見

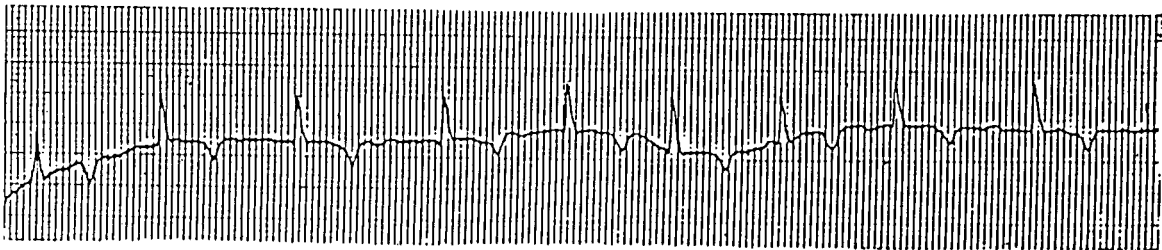
症例 2

25mm/sec

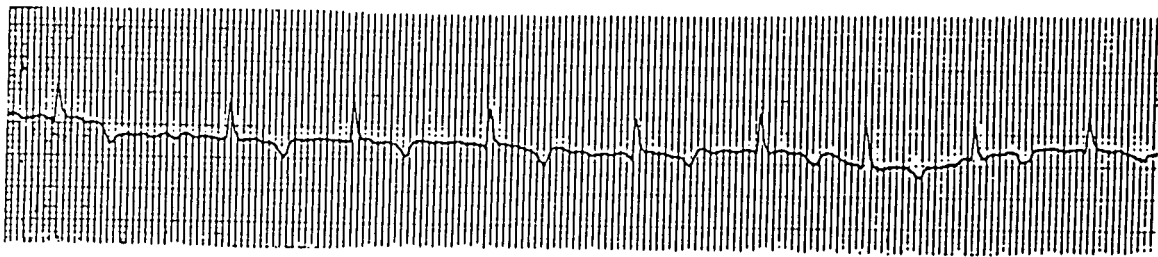
III-1



IV-1



IV-2



IV-3

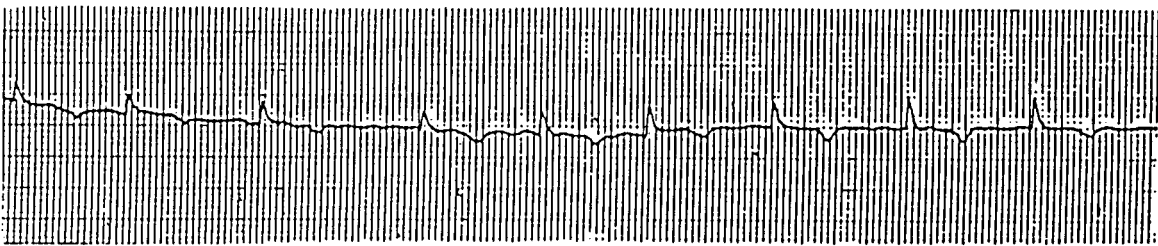


図4-2 体表面心電図によるf波の所見

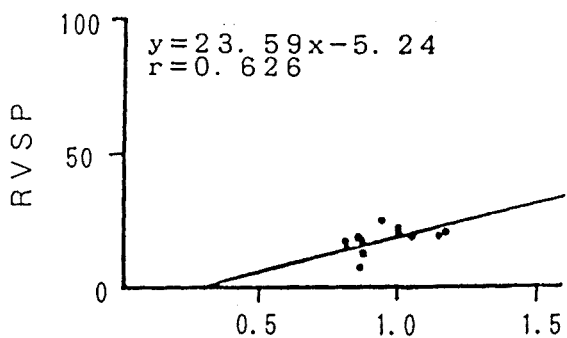
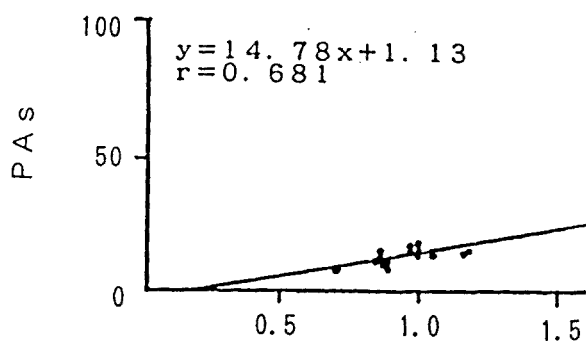
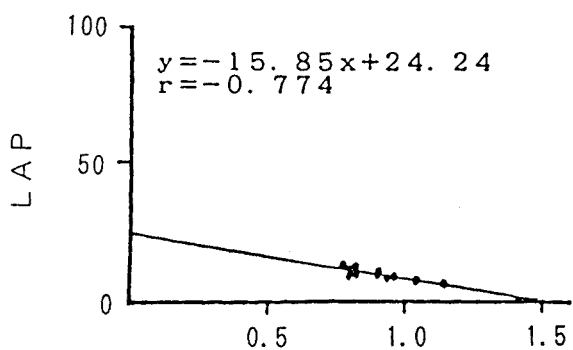
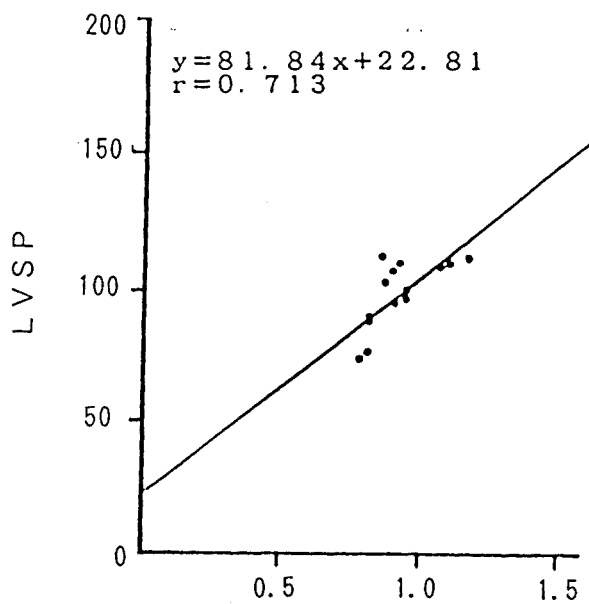
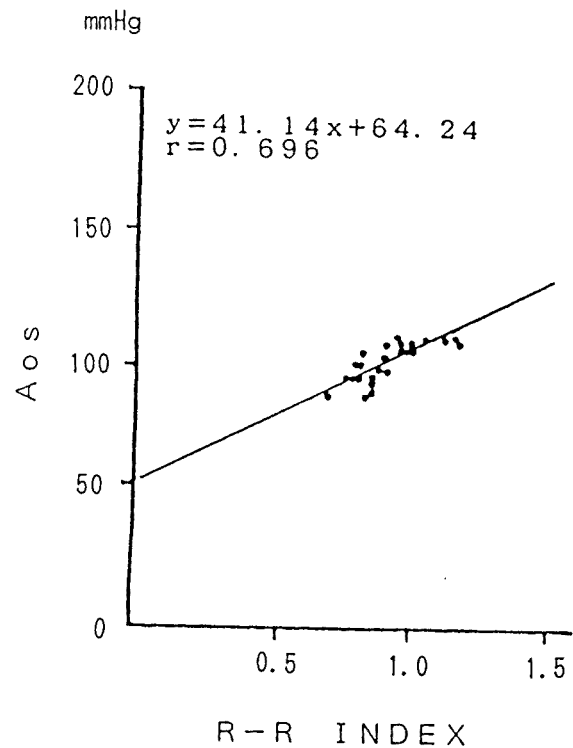


図5 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 1)

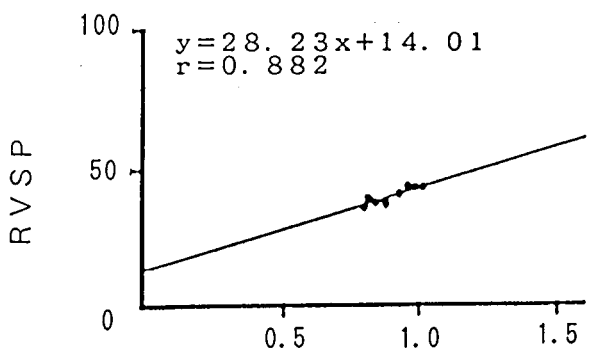
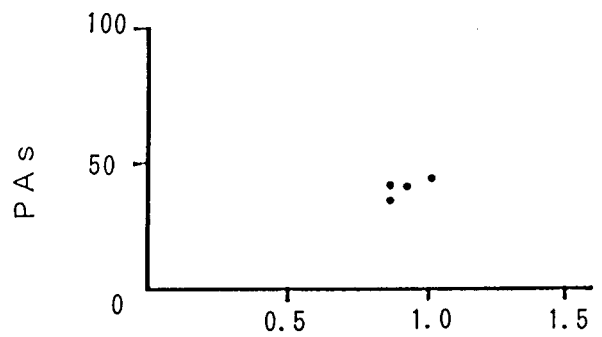
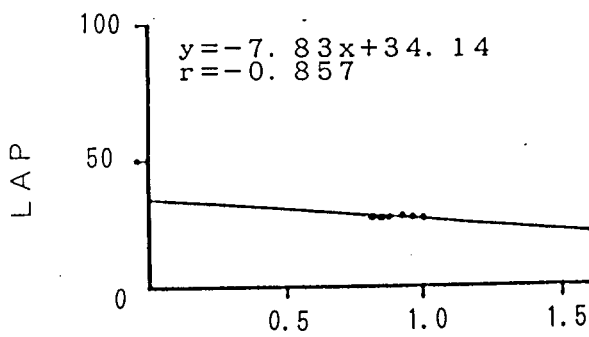
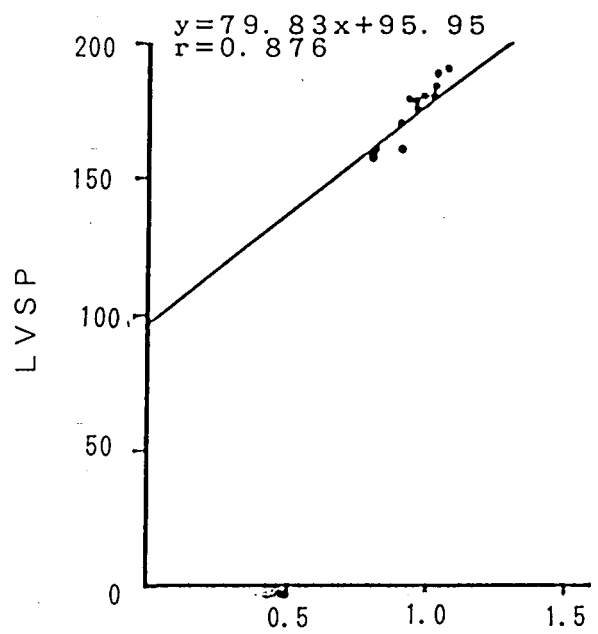
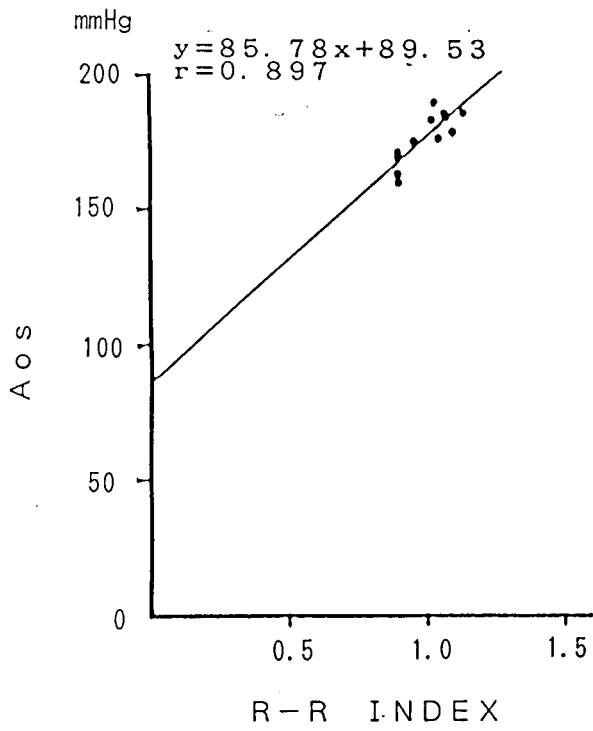


図6 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 2)

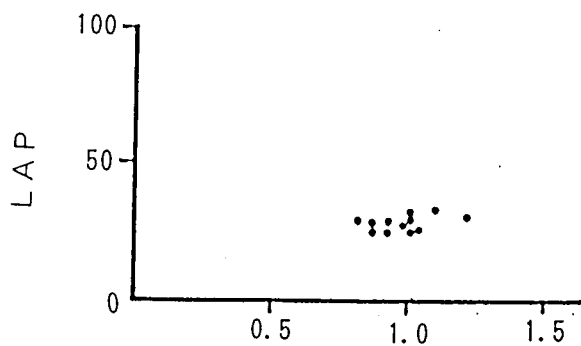
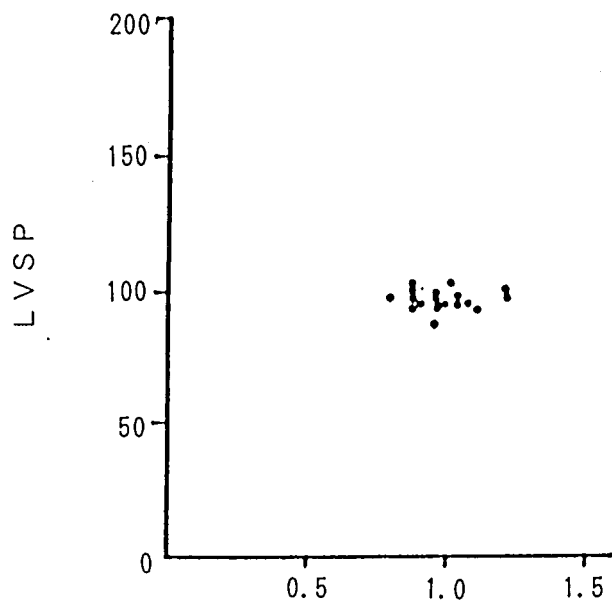
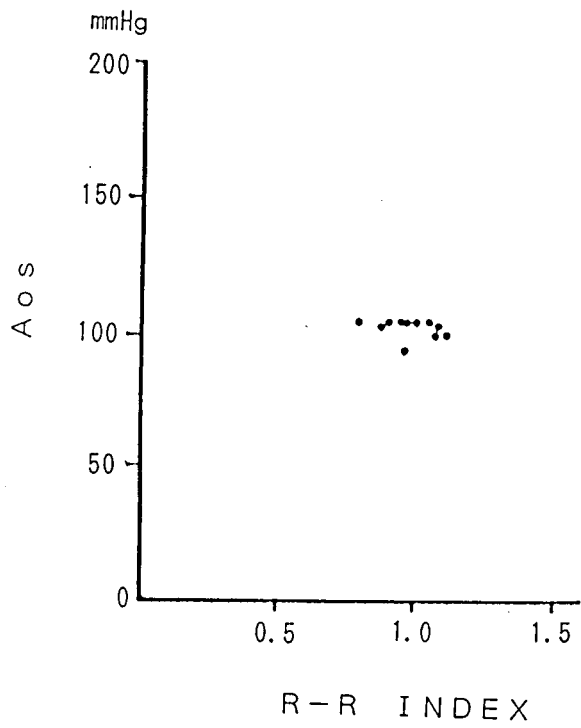


図7 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 3)

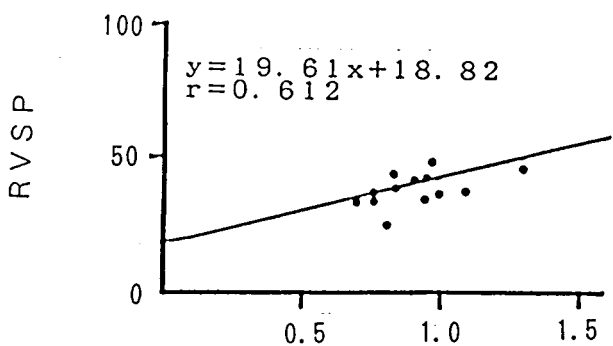
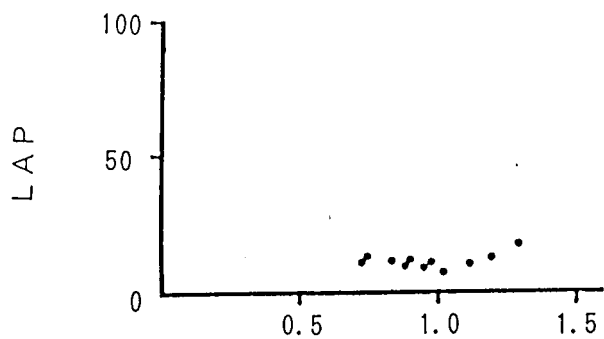
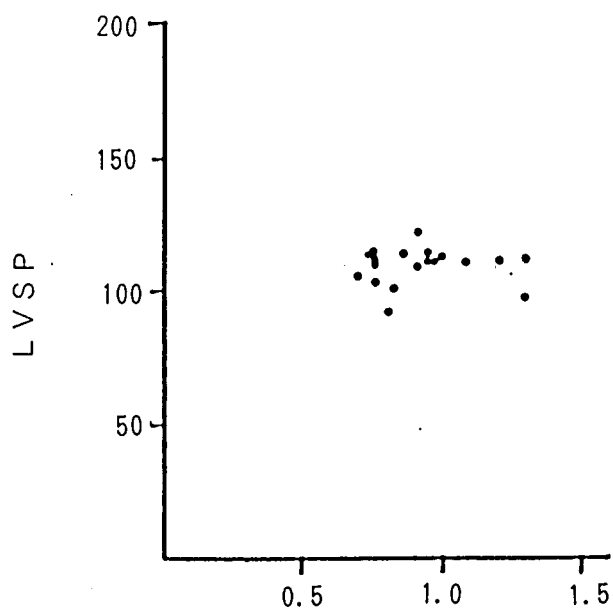
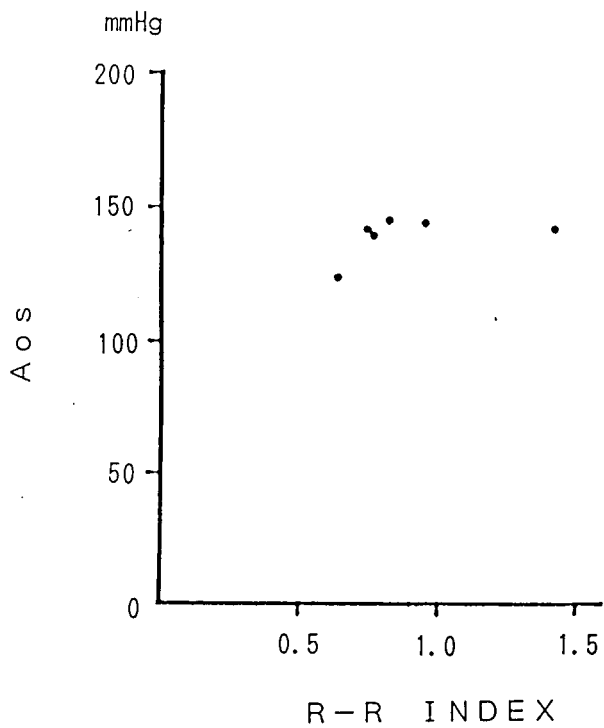


図8 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 4)

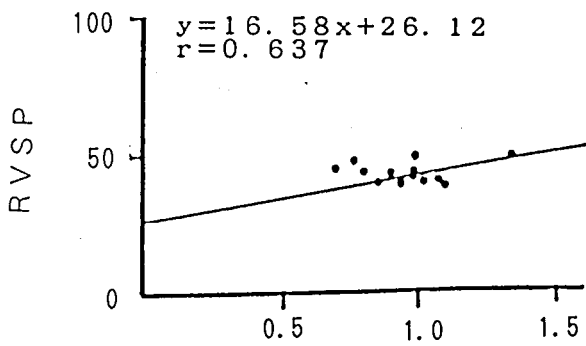
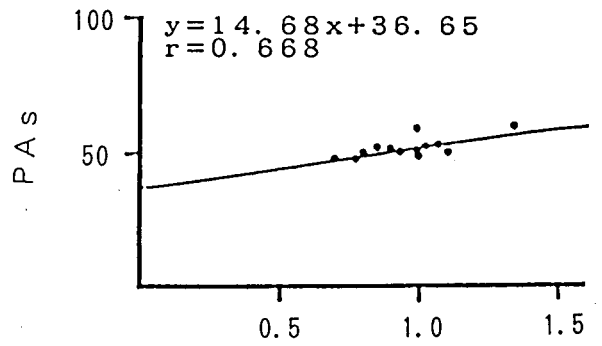
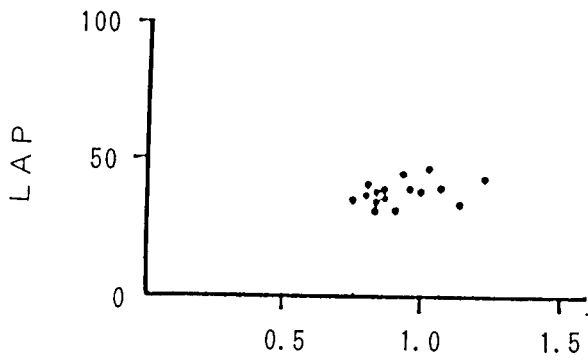
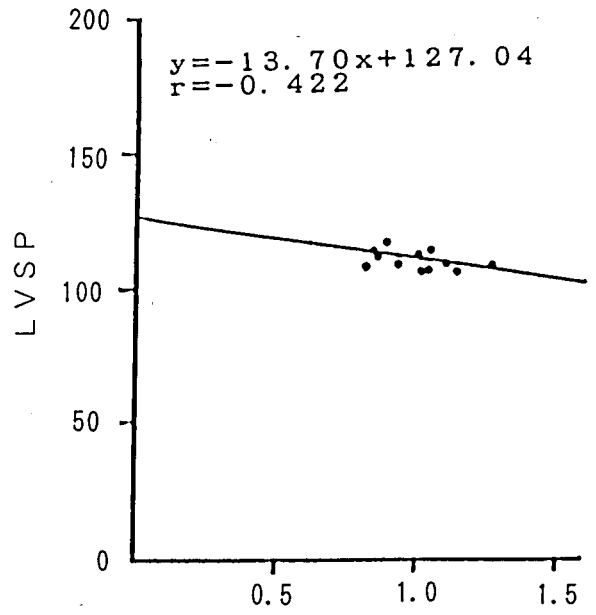
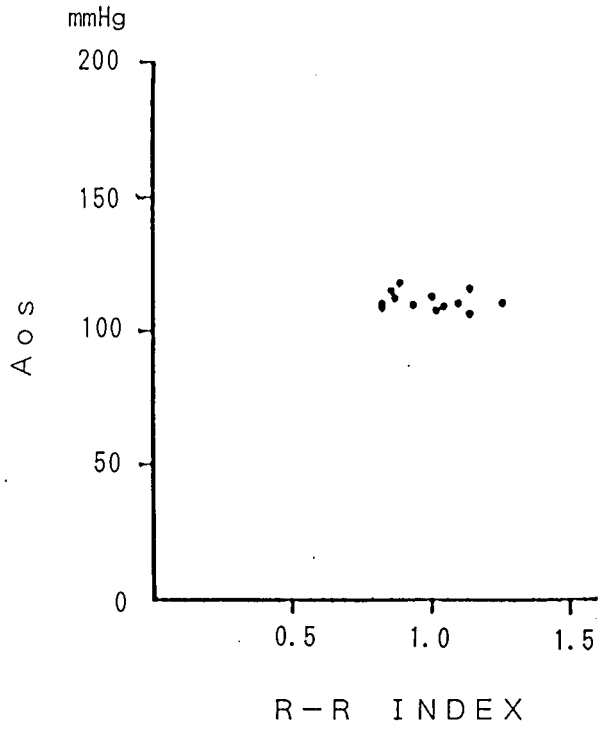


図9 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 5)

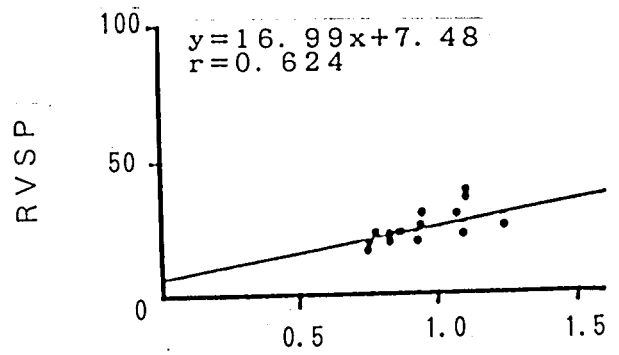
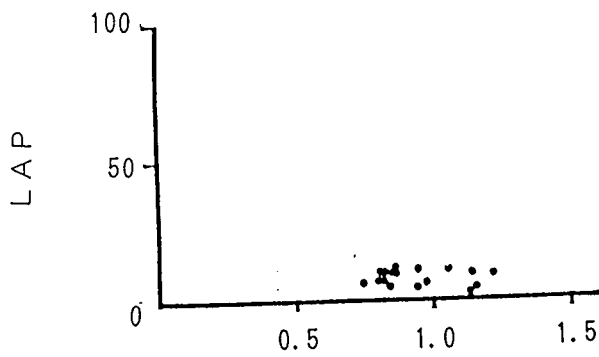
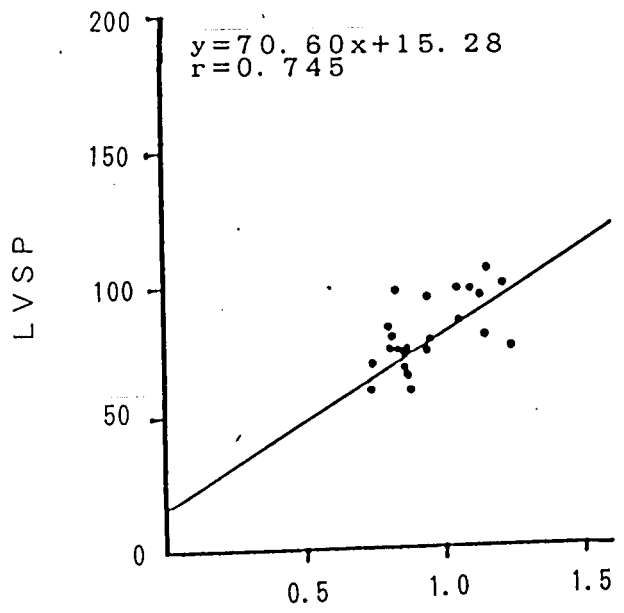
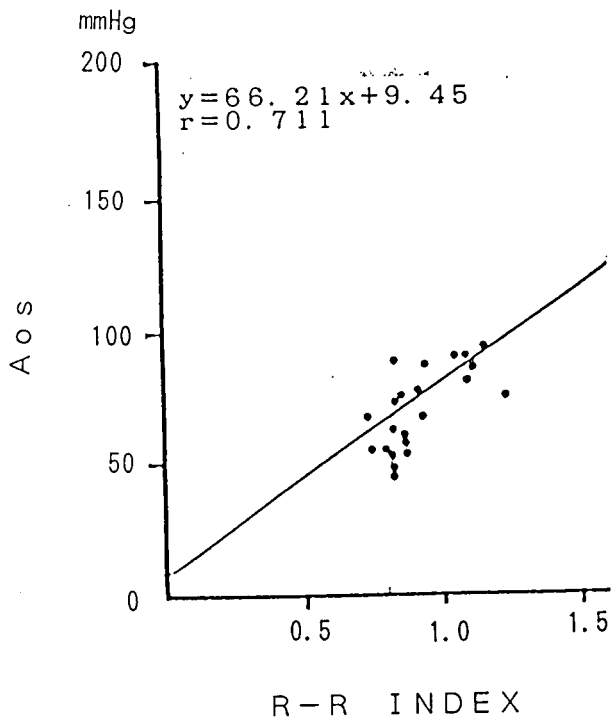


図10 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 6)

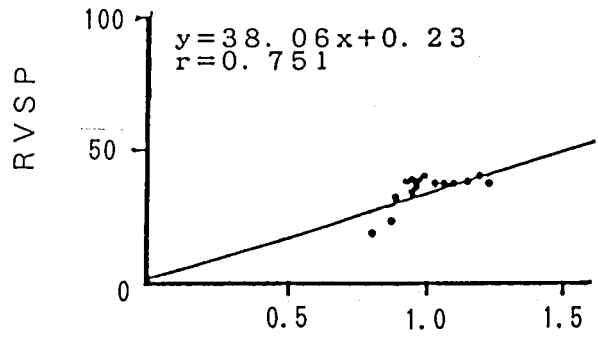
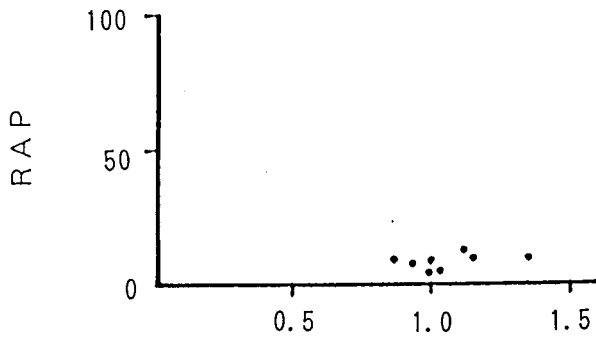
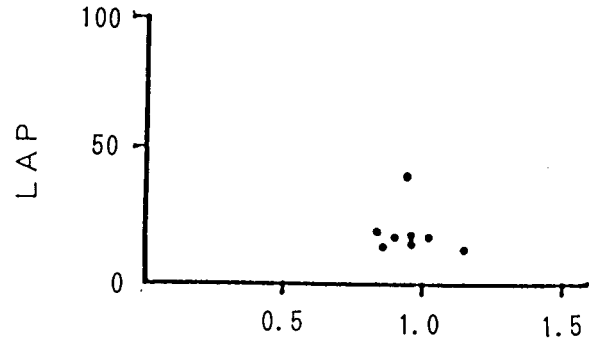
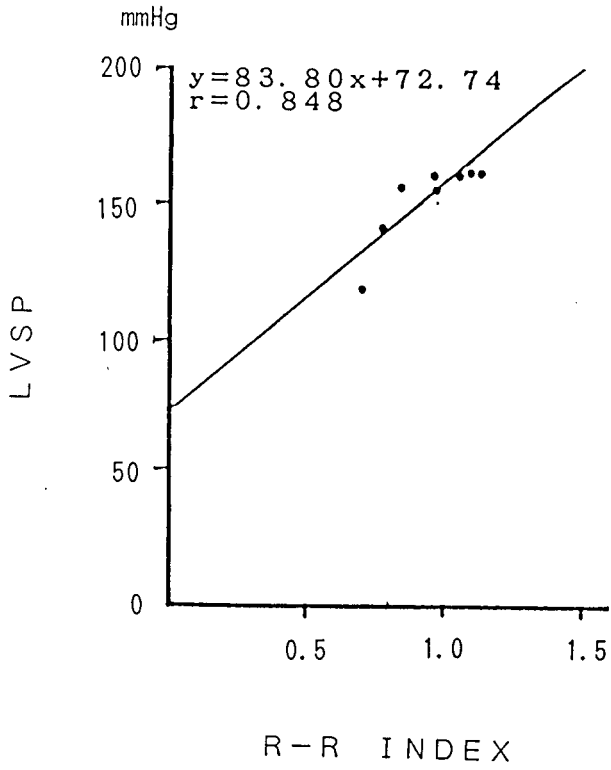
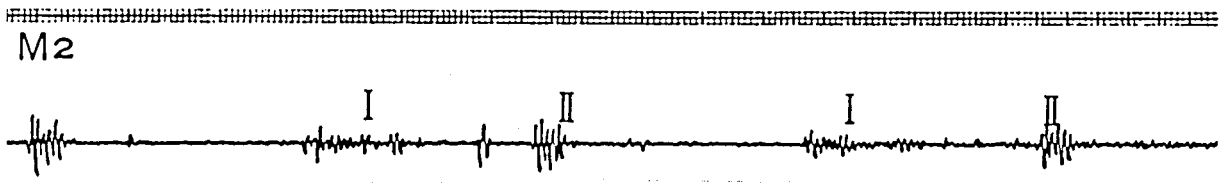
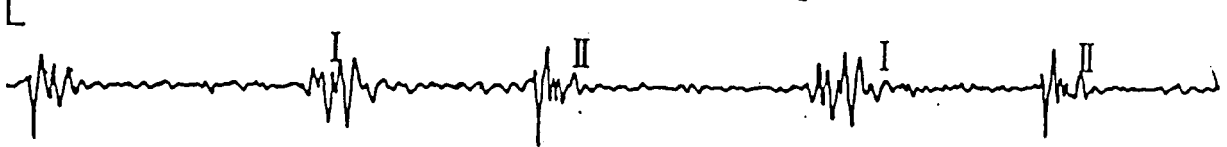
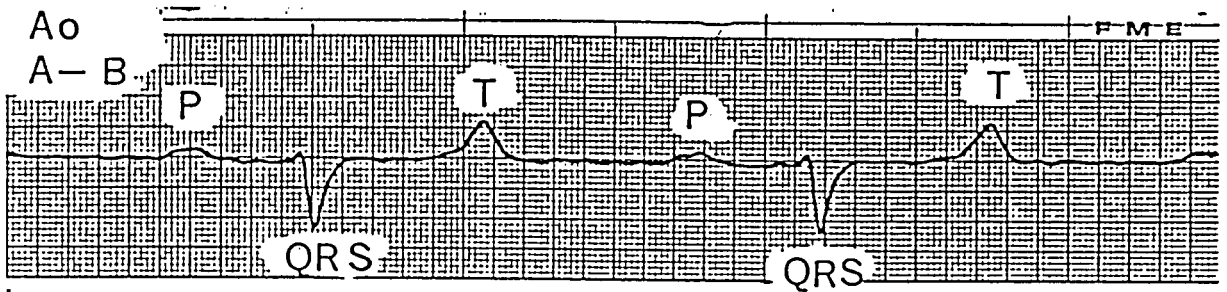
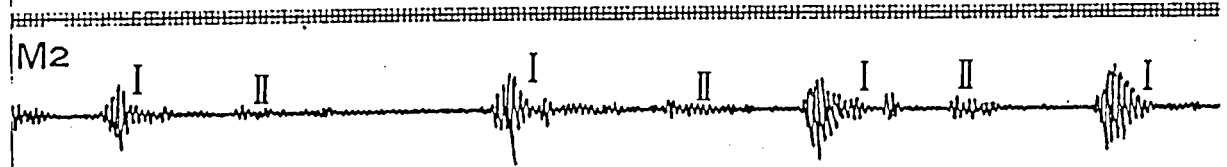
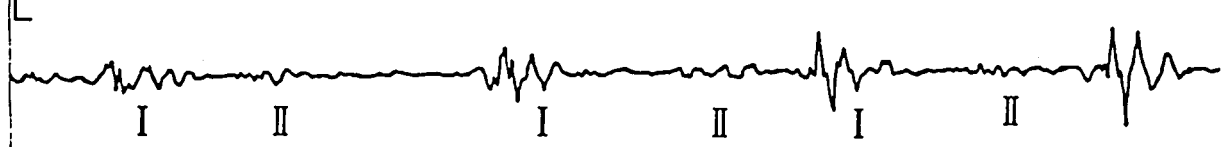
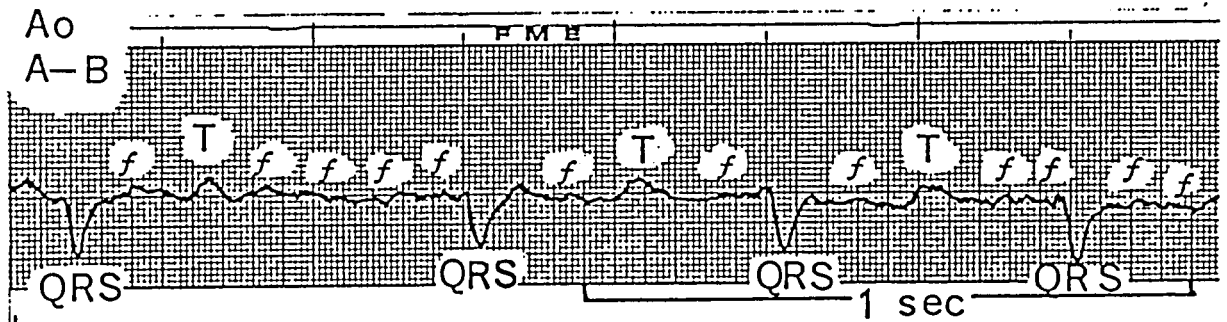


図11 R-R Indexと各パラメーターの相関関係 (症例 No. 7)



正常牛の心音・心電図所見



注 Ao:大動脈弁口部, f:細動波

図12 心房細動症の心音・心電図所見

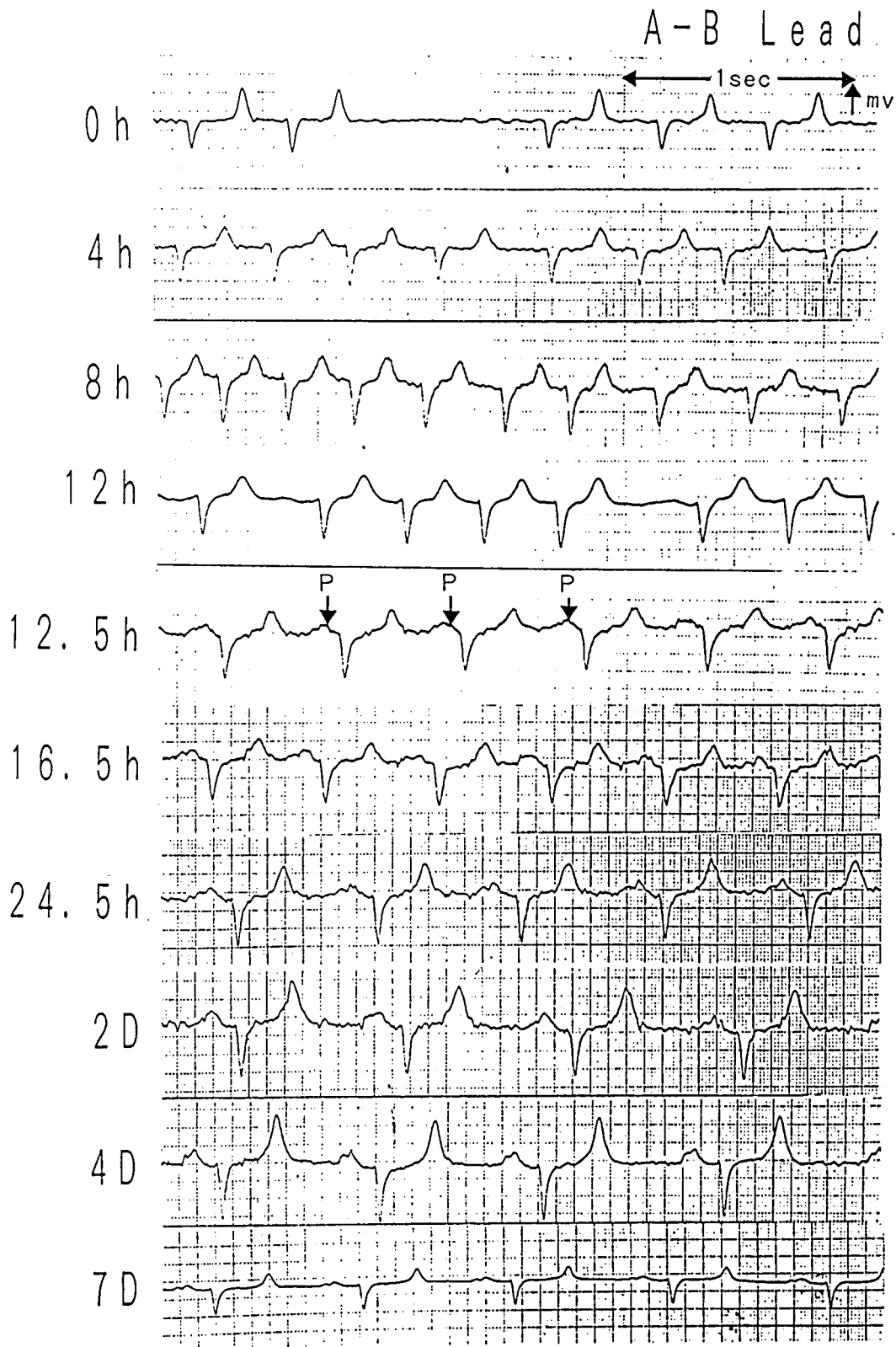


図13 漸減法による硫酸キニジン単味投薬時の心電図の変化 (症例 No. 6)

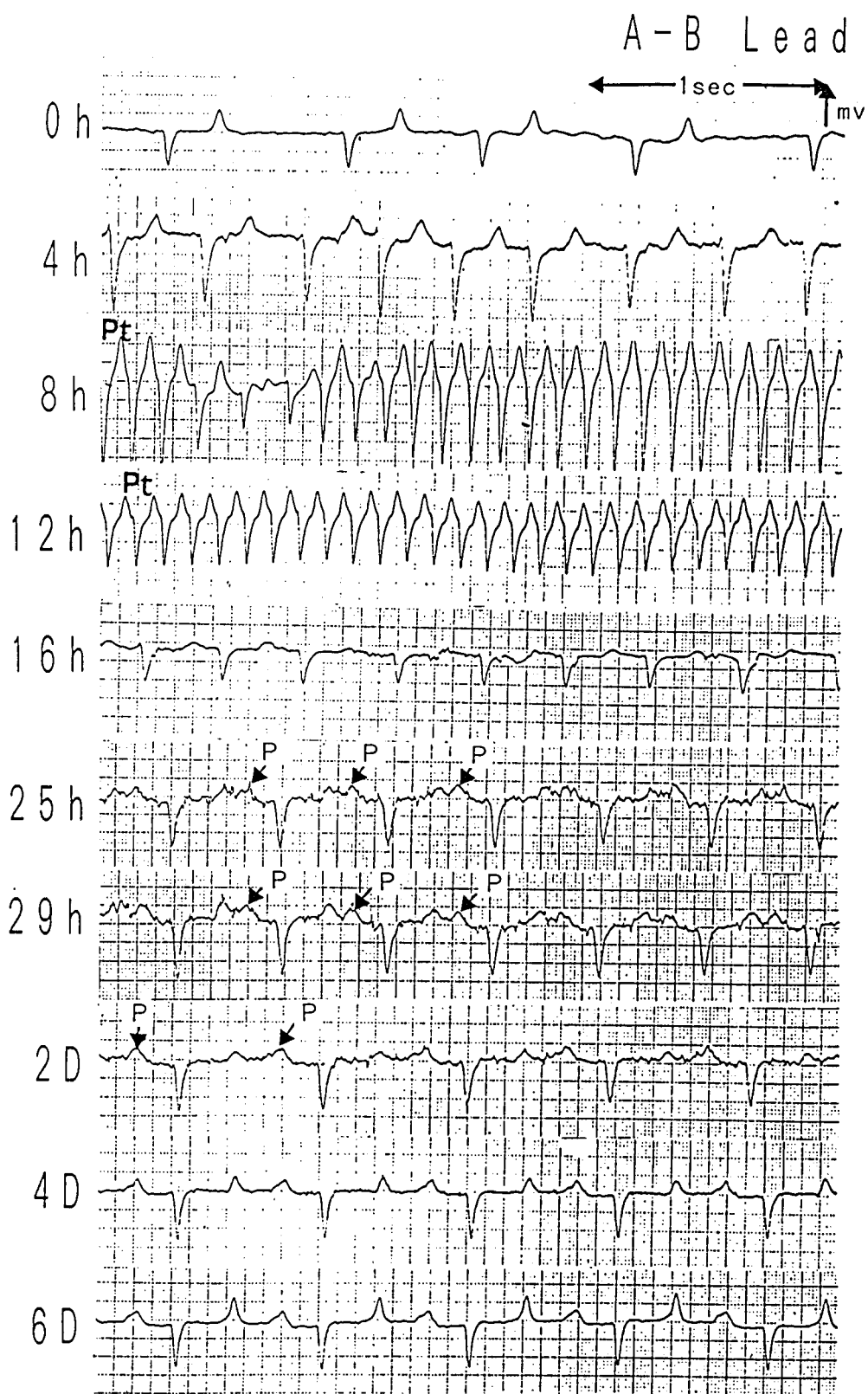


図14 漸減法による硫酸キニジン単味投薬時の心電図の変化 (症例 No. 9)

注. Pt = 発作性頻拍 P = P波

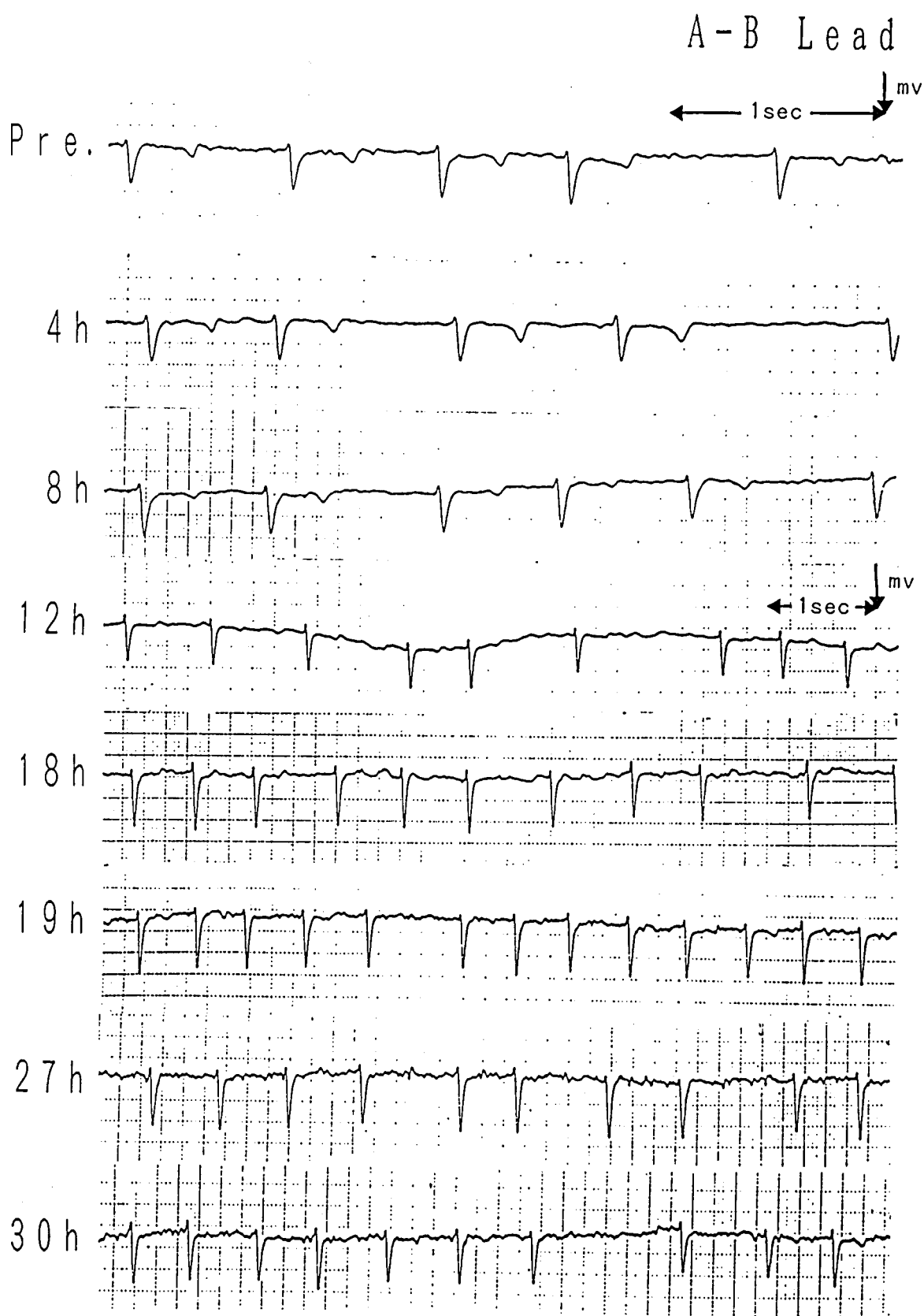


図15 漸減法による硫酸キニジン・ジゴキシン投薬時の心電図の変化 (症例 No. 4)

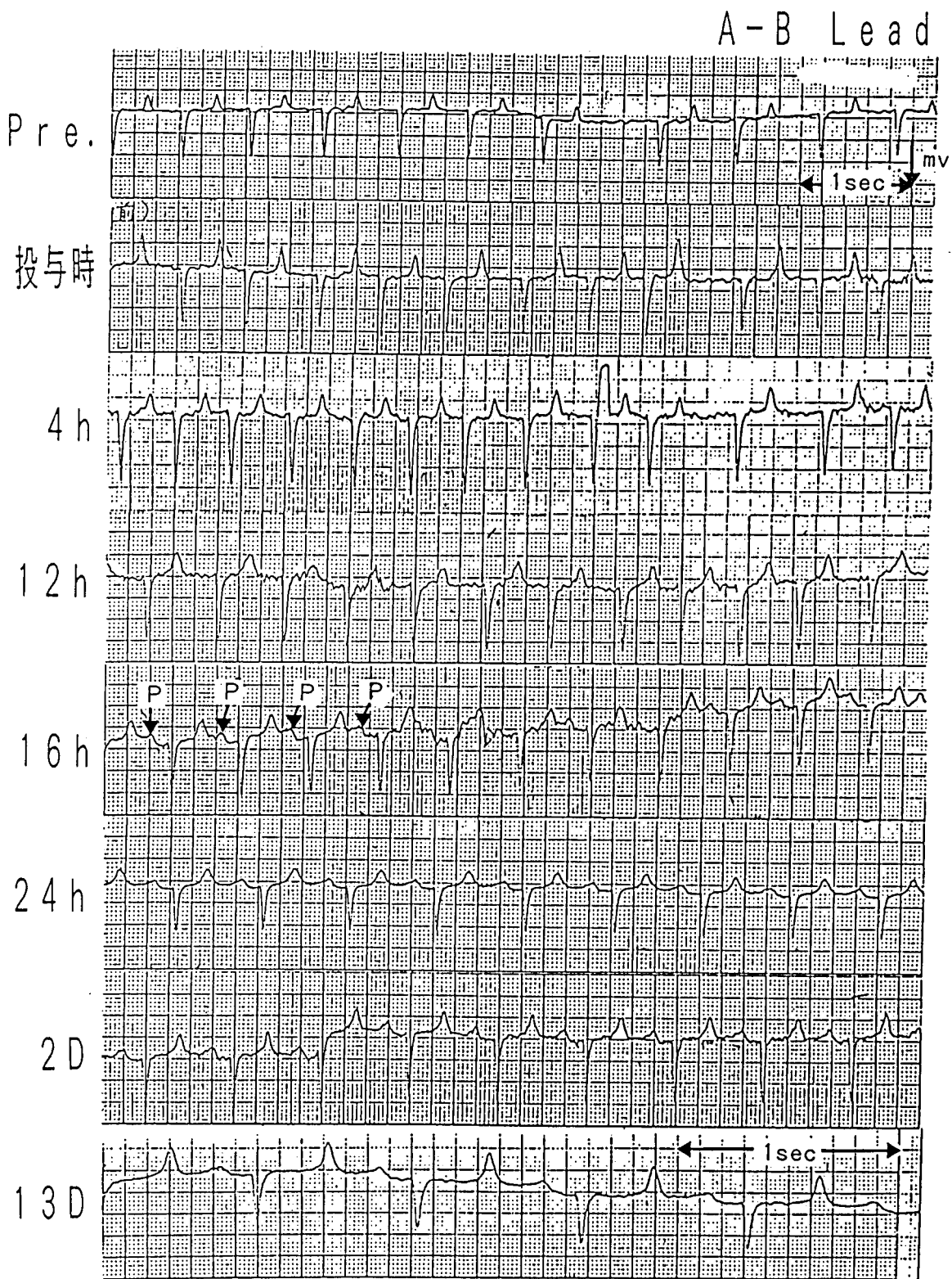


図16 漸減法による硫酸キニジン・ジゴキシン投薬時の心電図の変化 (症例 No. 7)

注. P=P波

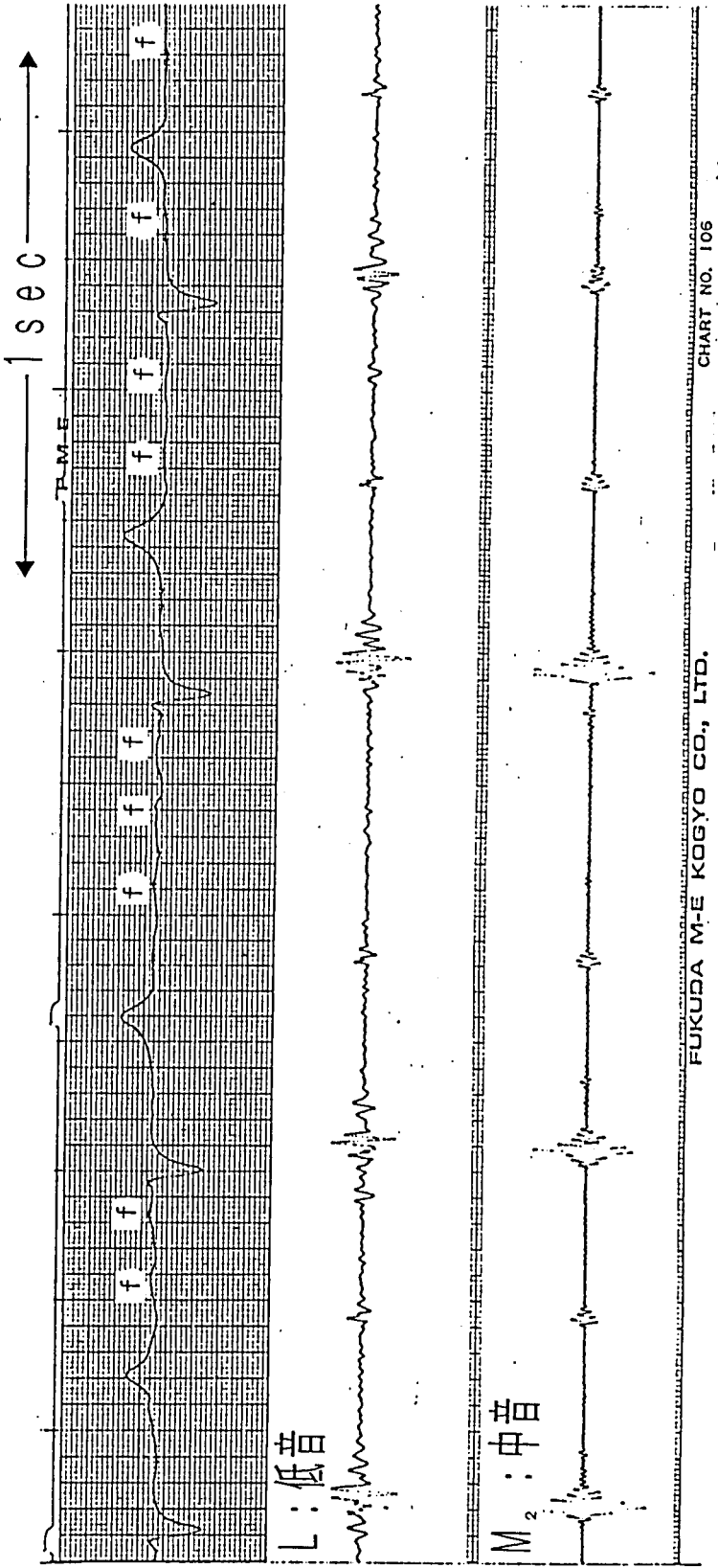


図17 漸減法(硫酸キニジン)による除細動前の心音図所見(症例 No. 10, 僧帽弁口部)

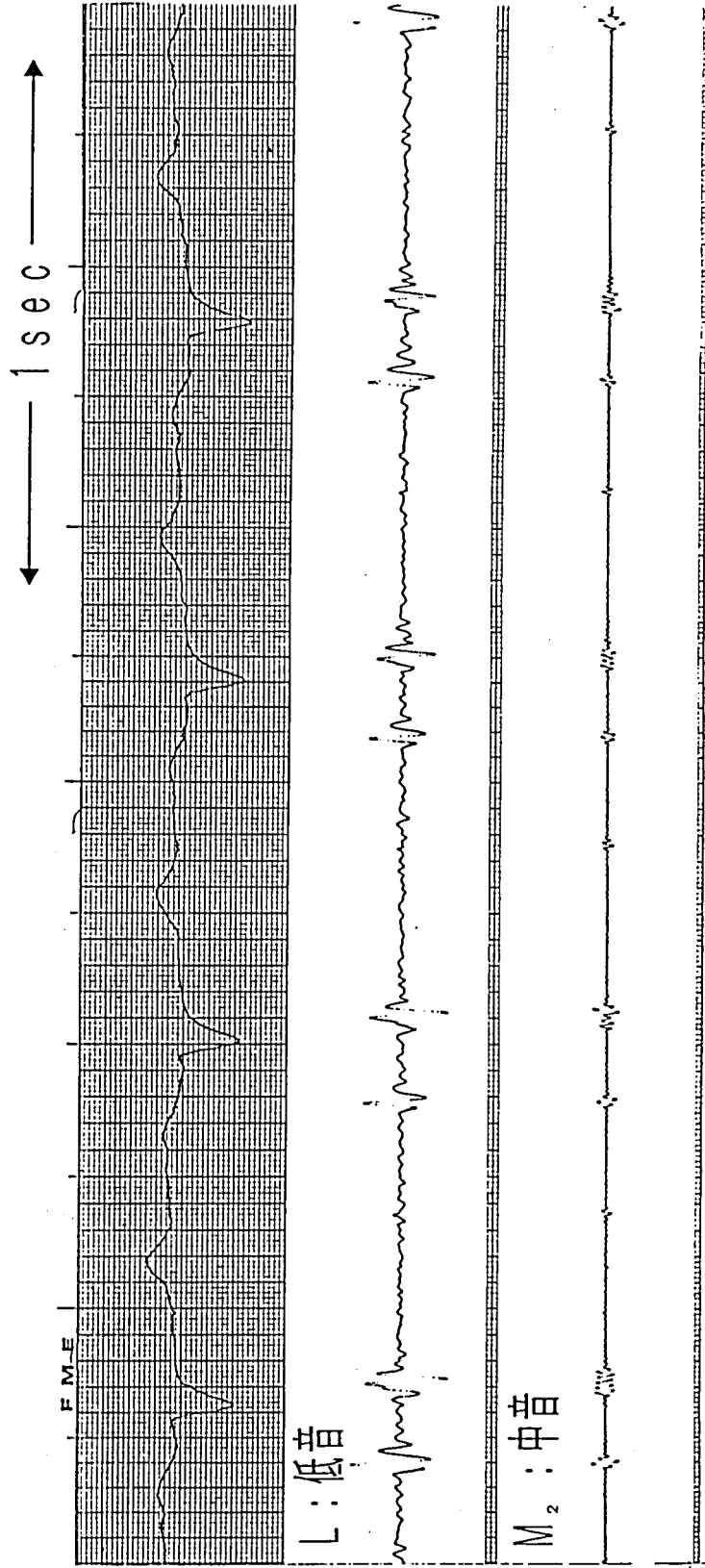


図18 漸減法 (硫酸キニジン) による除細動30分後の心音図所見 (症例 No. 10, 僧帽弁口部)

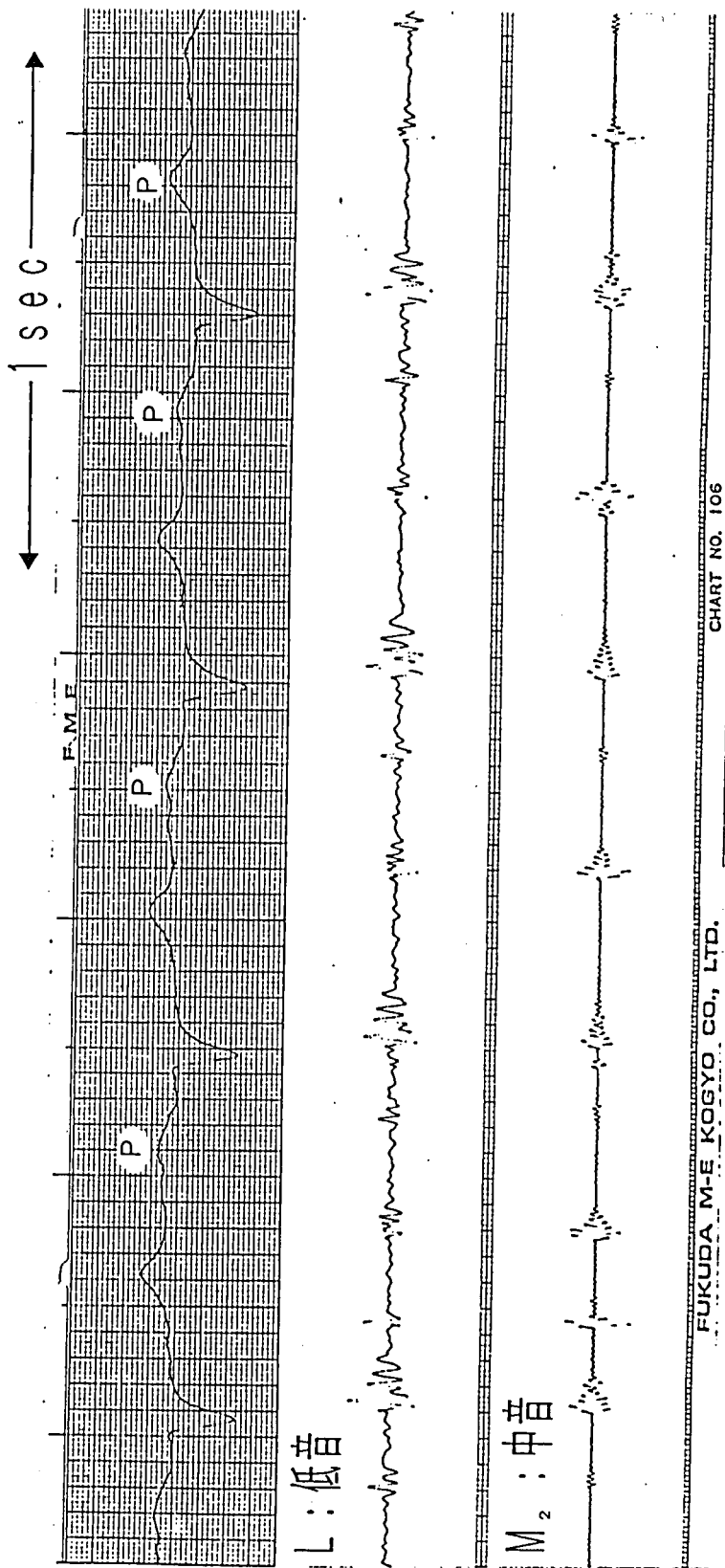


図19 漸減法(硫酸キニジン)による除細動90分後の心音図所見(症例 No. 10, 僧帽弁口部)

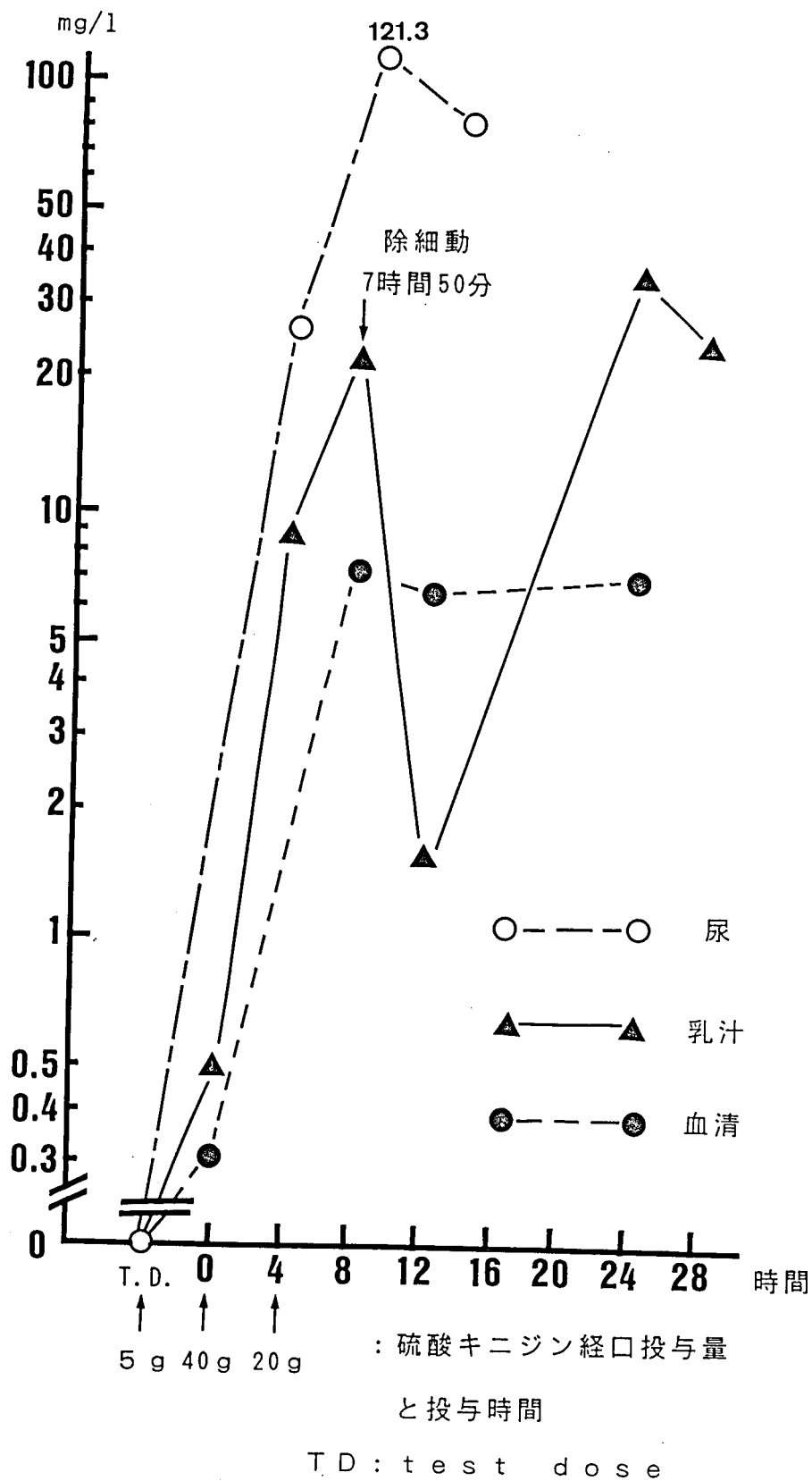


図20 漸減法による硫酸キニジン投薬後の血清・乳汁・尿中の硫酸キニジン濃度 (症例No. 1)

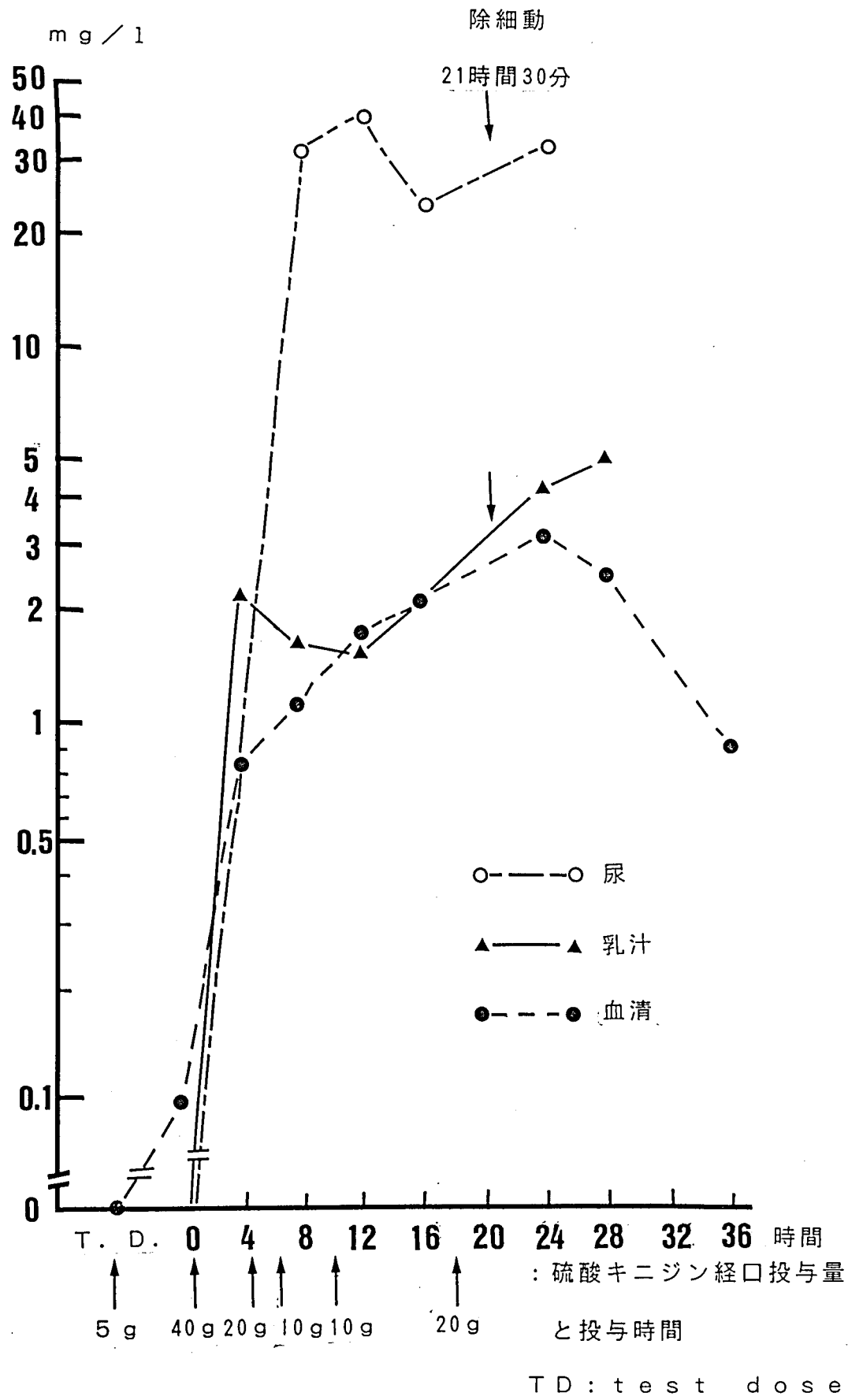


図21 漸減法による硫酸キニジン投薬後の血清・乳汁・尿中の硫酸キニジン濃度 (症例No. 2)

治療（ジゴキシム連続投与）

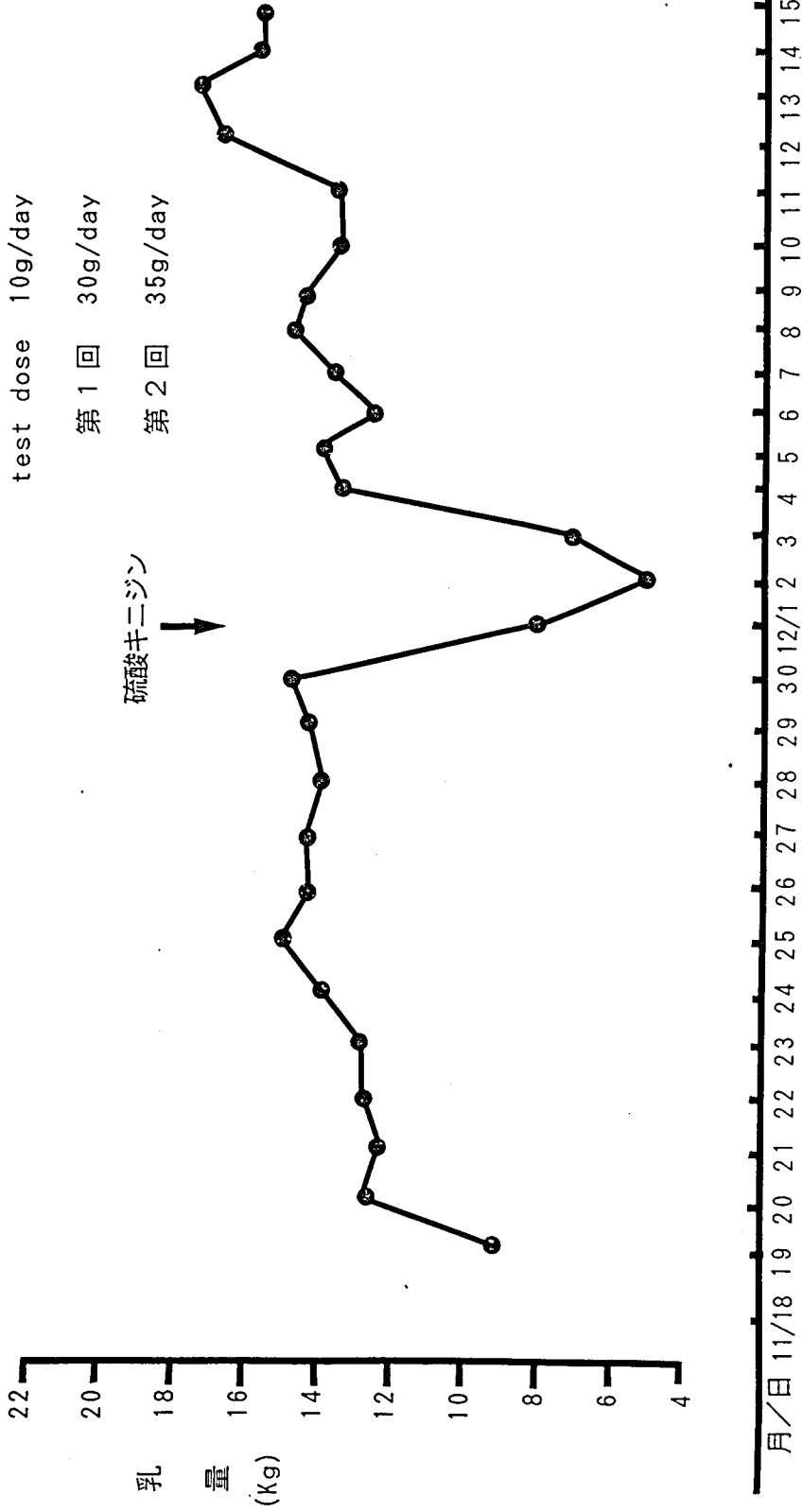
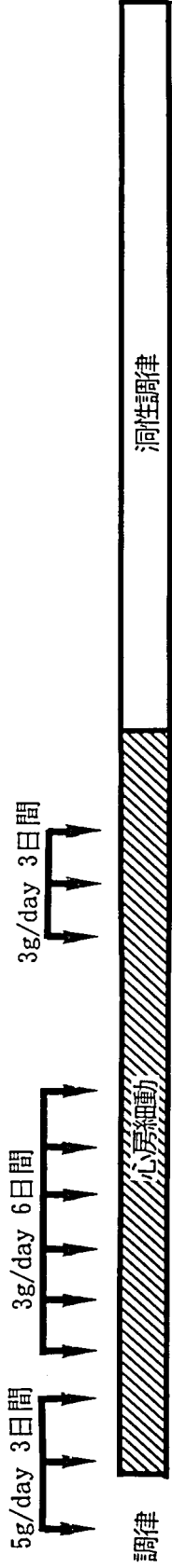


図22 漸減法による硫酸キニジン・ジゴキシム投薬例における泌乳量の変動 (症例No. 10)

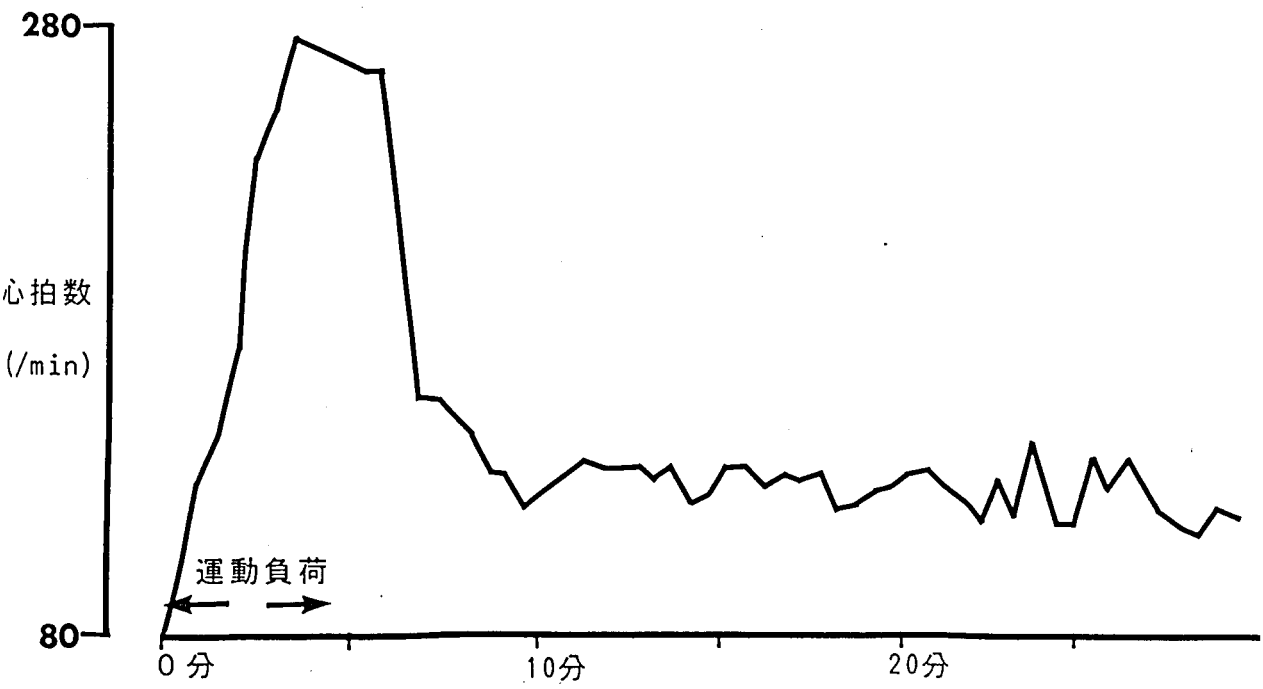
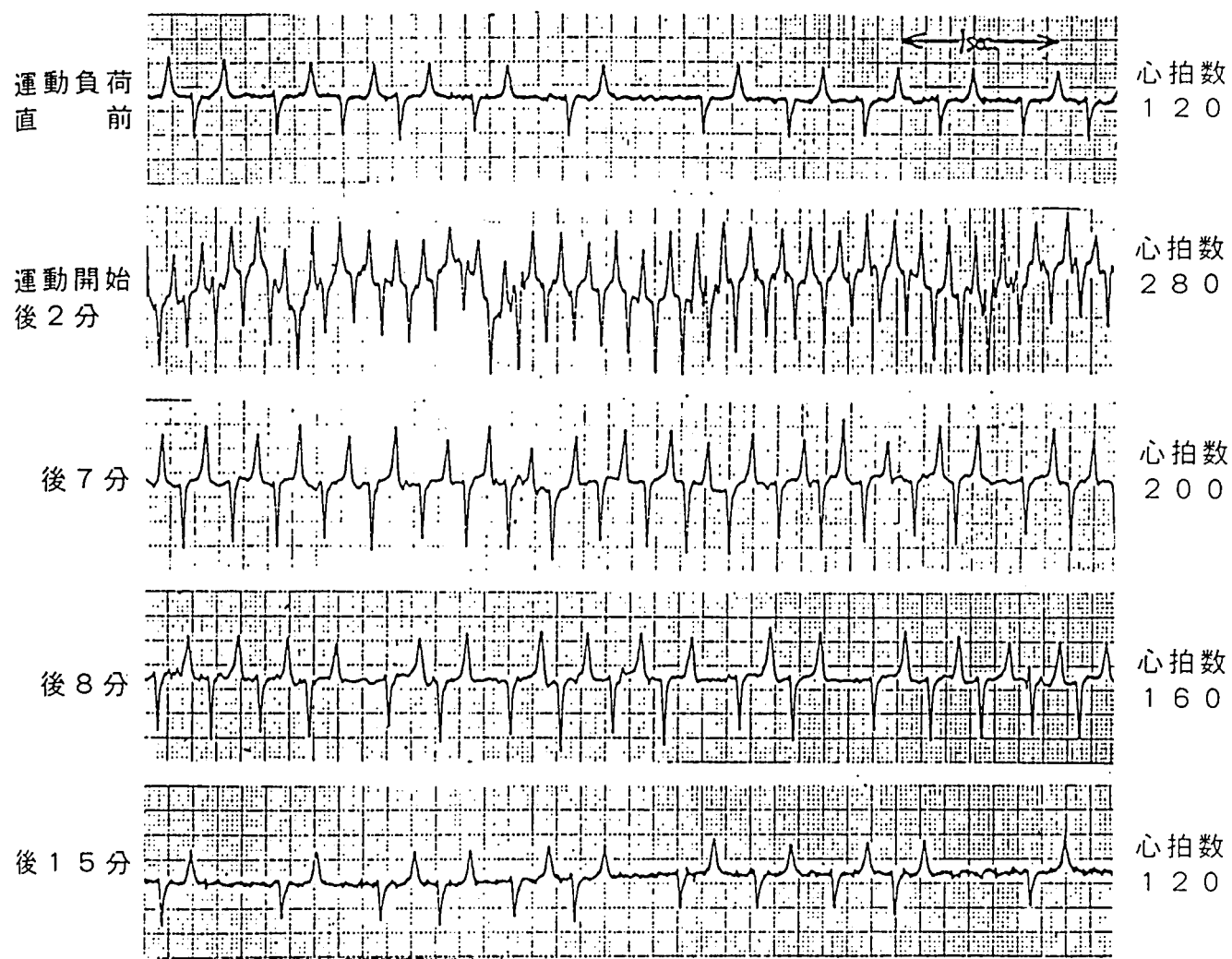


図23 硫酸キニジン投薬前(漸減法)における運動負荷時の心電図所見(症例No. 6)

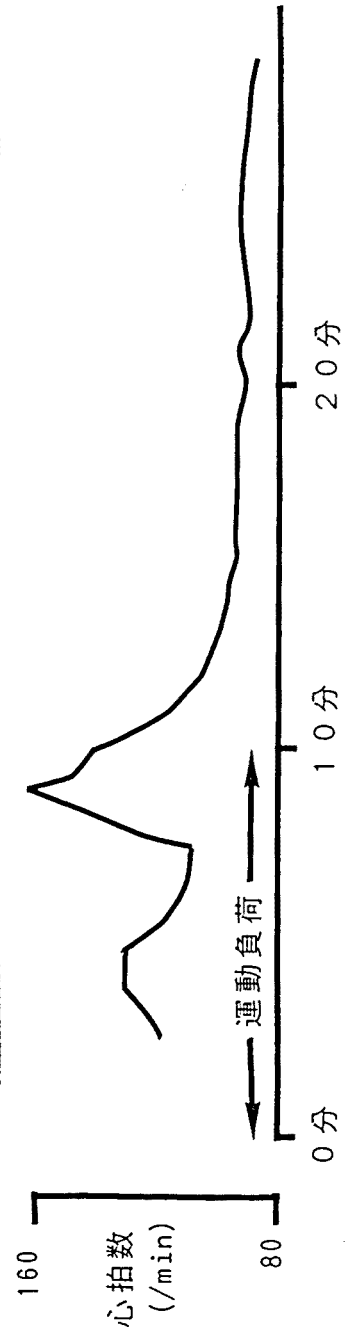
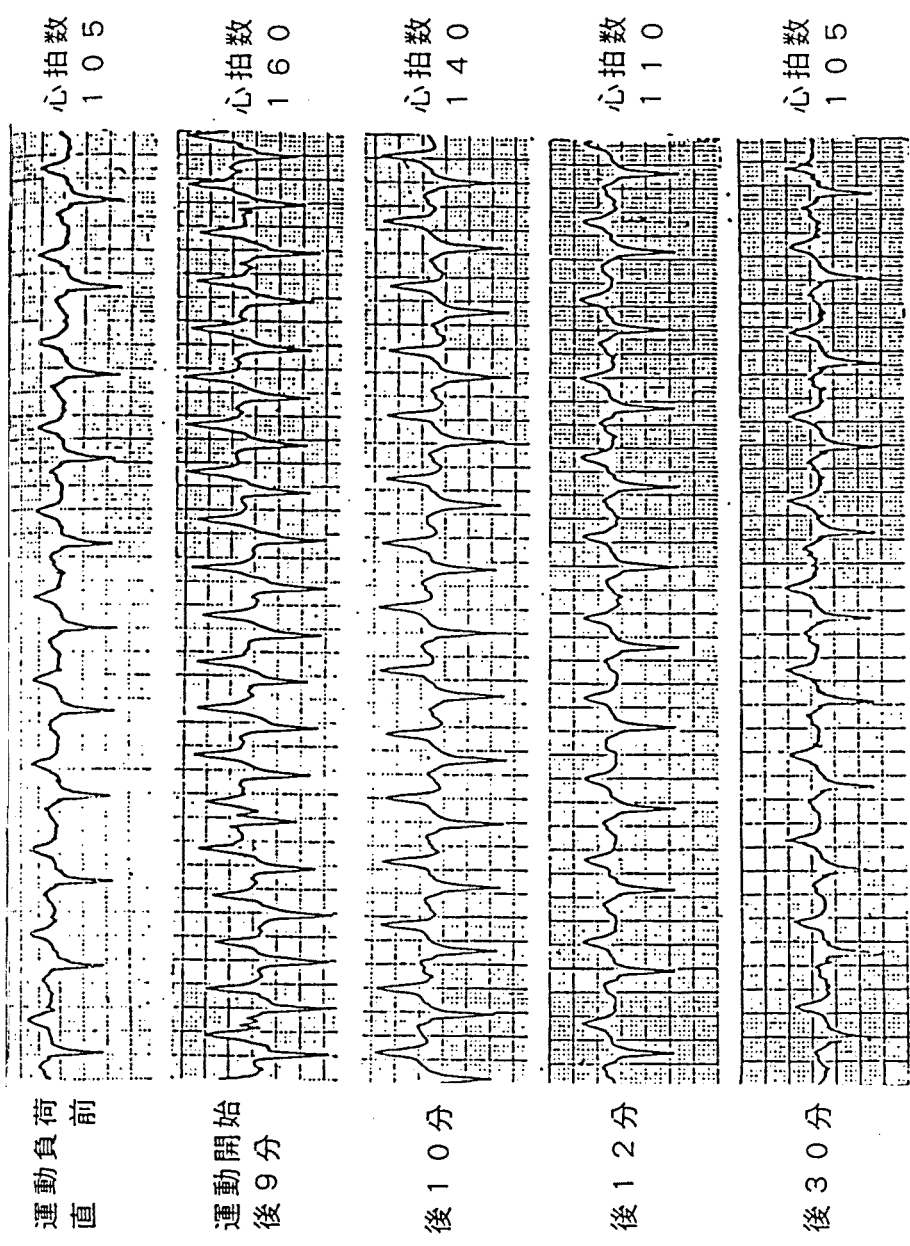


図24 硫酸キニジン投薬後(漸減法)による除細動後の運動負荷時の心電図所見(症例No. 6)

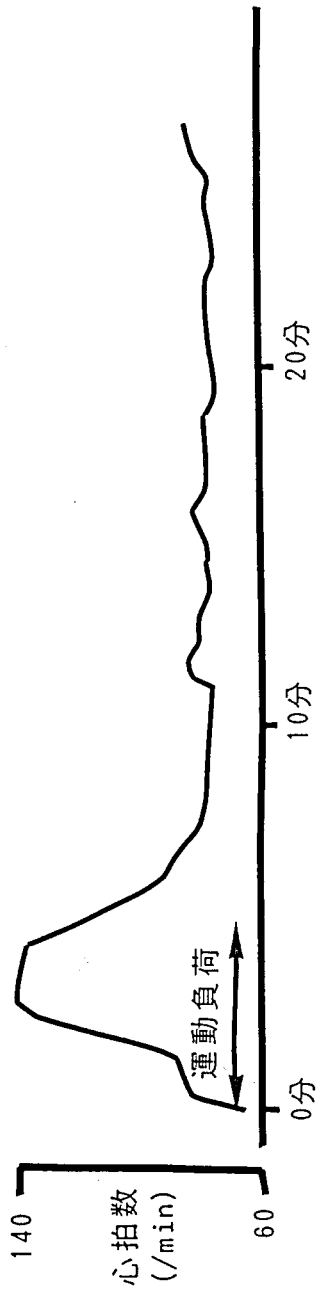
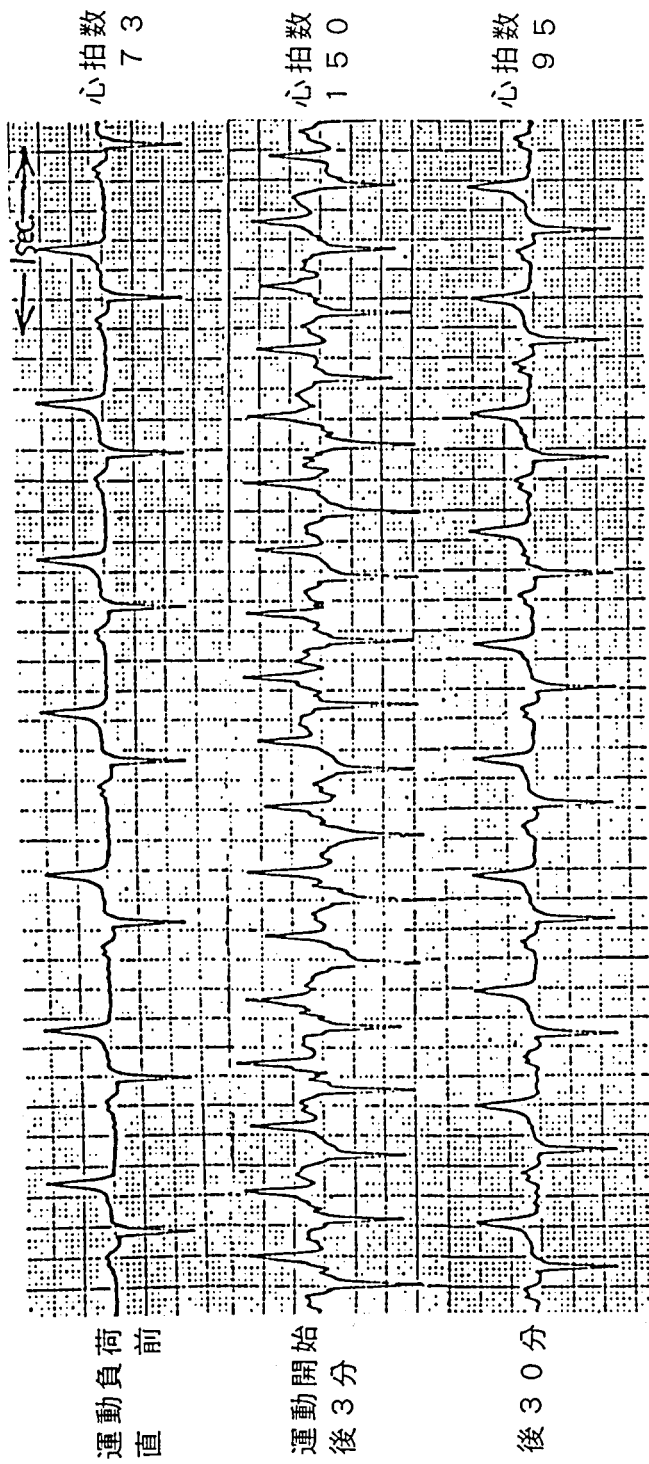


図25 硫酸キニジン投薬後(漸減法)による除細動7日後の運動負荷時の心電図所見(症例No. 6)

A-B Lead

Pre.

← 1sec →

5 D

5 D
運動負荷直後
(除細動)

P P P

除細動後
30 min

P P P

7 D

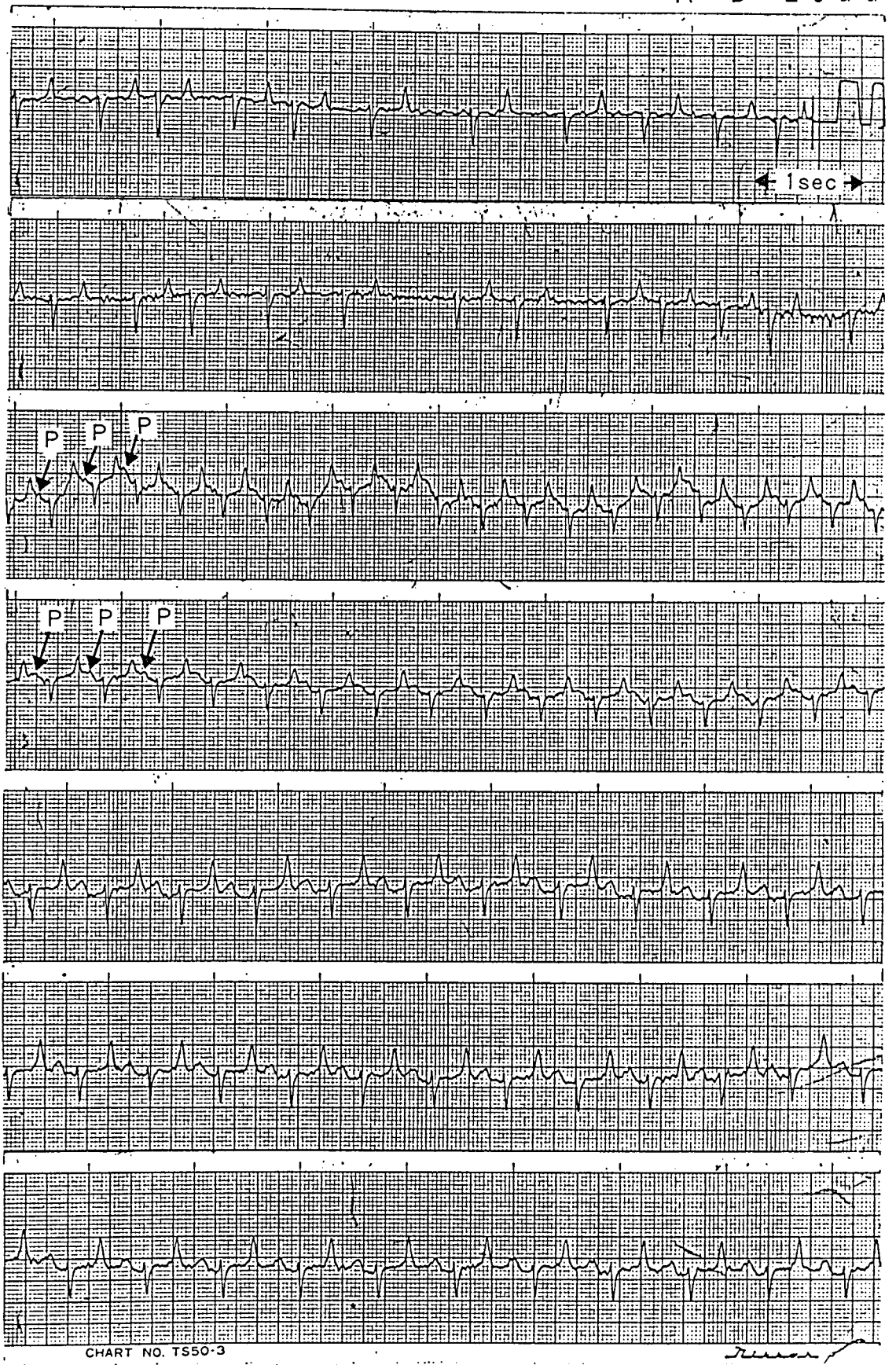
10 D

15 D

CHART NO. TS50-3

図26 漸増法による硫酸キニジン単味投薬後の心電図所見 (症例No. 16)

注. P=P波



A-B Lead

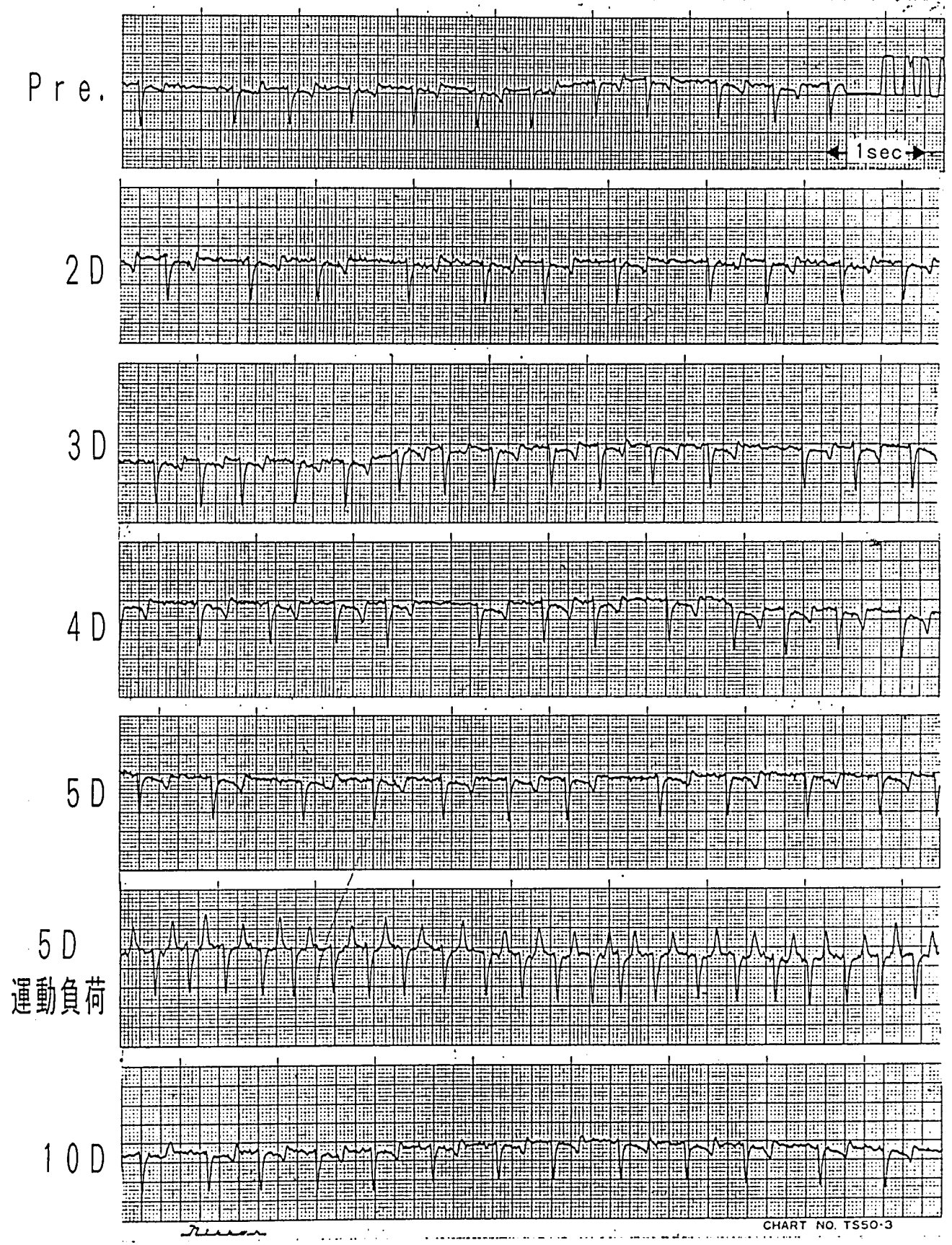


図27 漸増法による硫酸キニジン単味投薬後の心電図所見 (症例No. 17)

A-B Lead

Pre.

← 1sec →

3D

4D

5D

7D

10D

15D

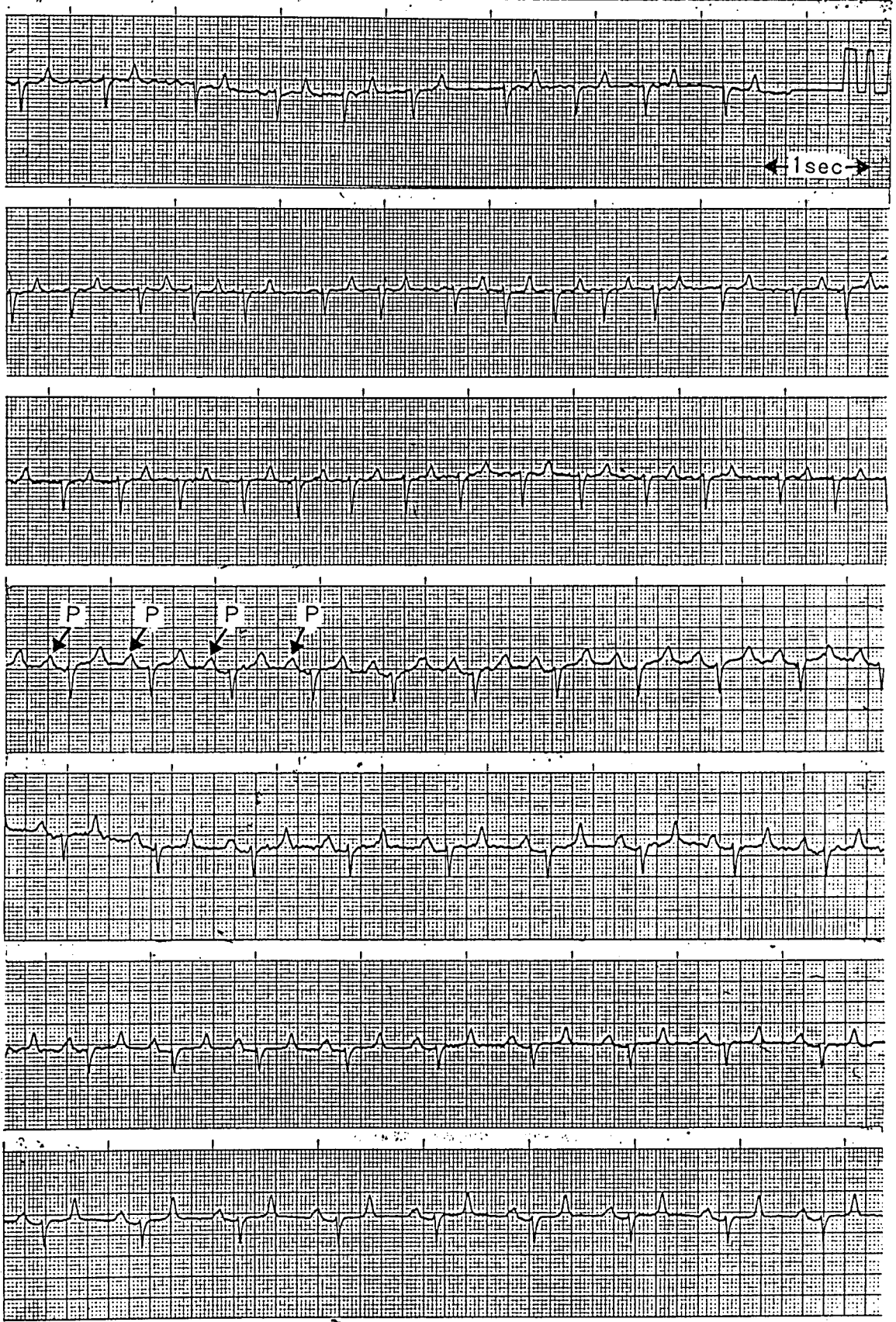


図28 漸増法による硫酸キニジン単味投薬後の心電図所見 (症例No. 19)

A-B Lead

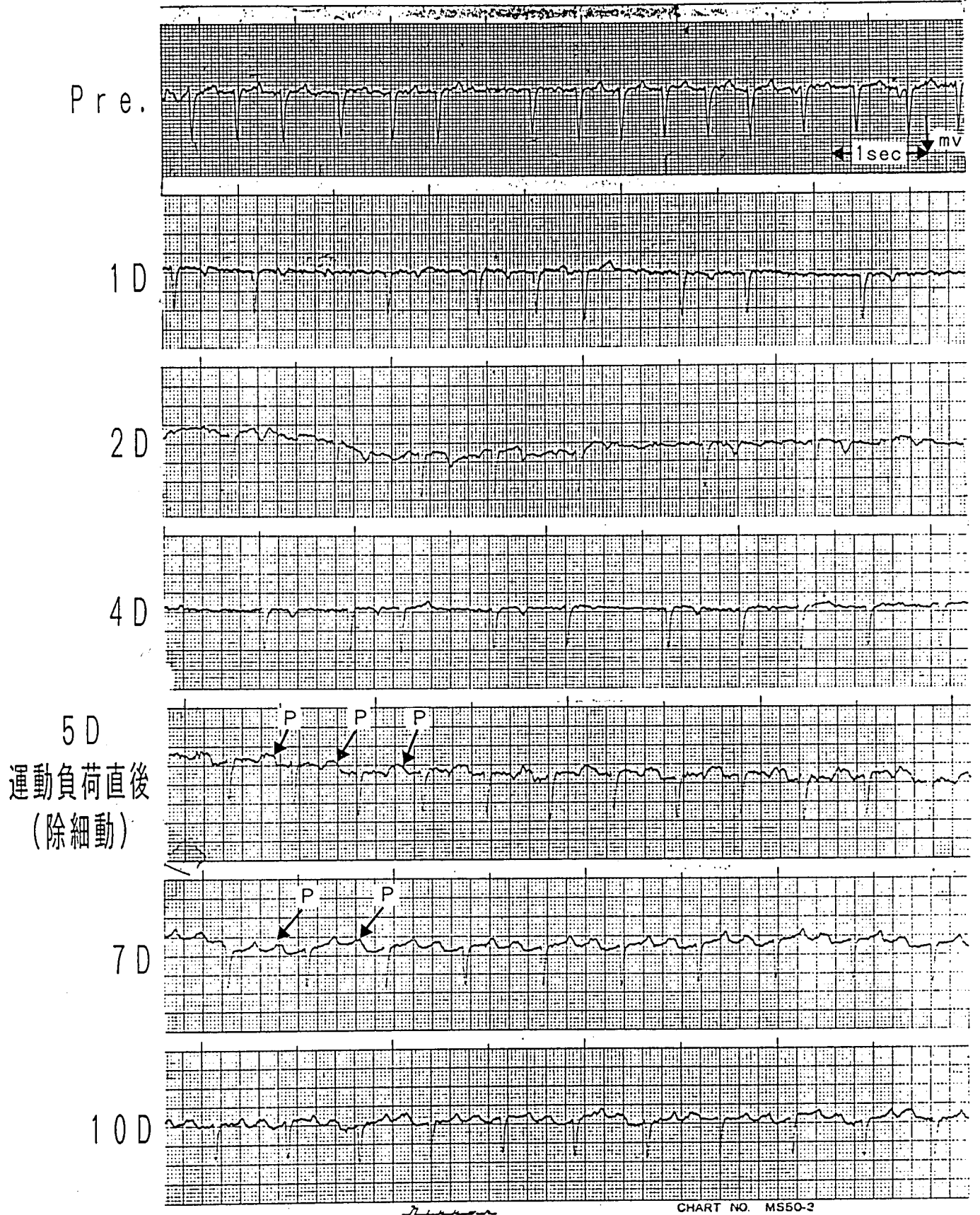


図29 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投薬後の心電図所見 (症例No. 15)

A-B Lead

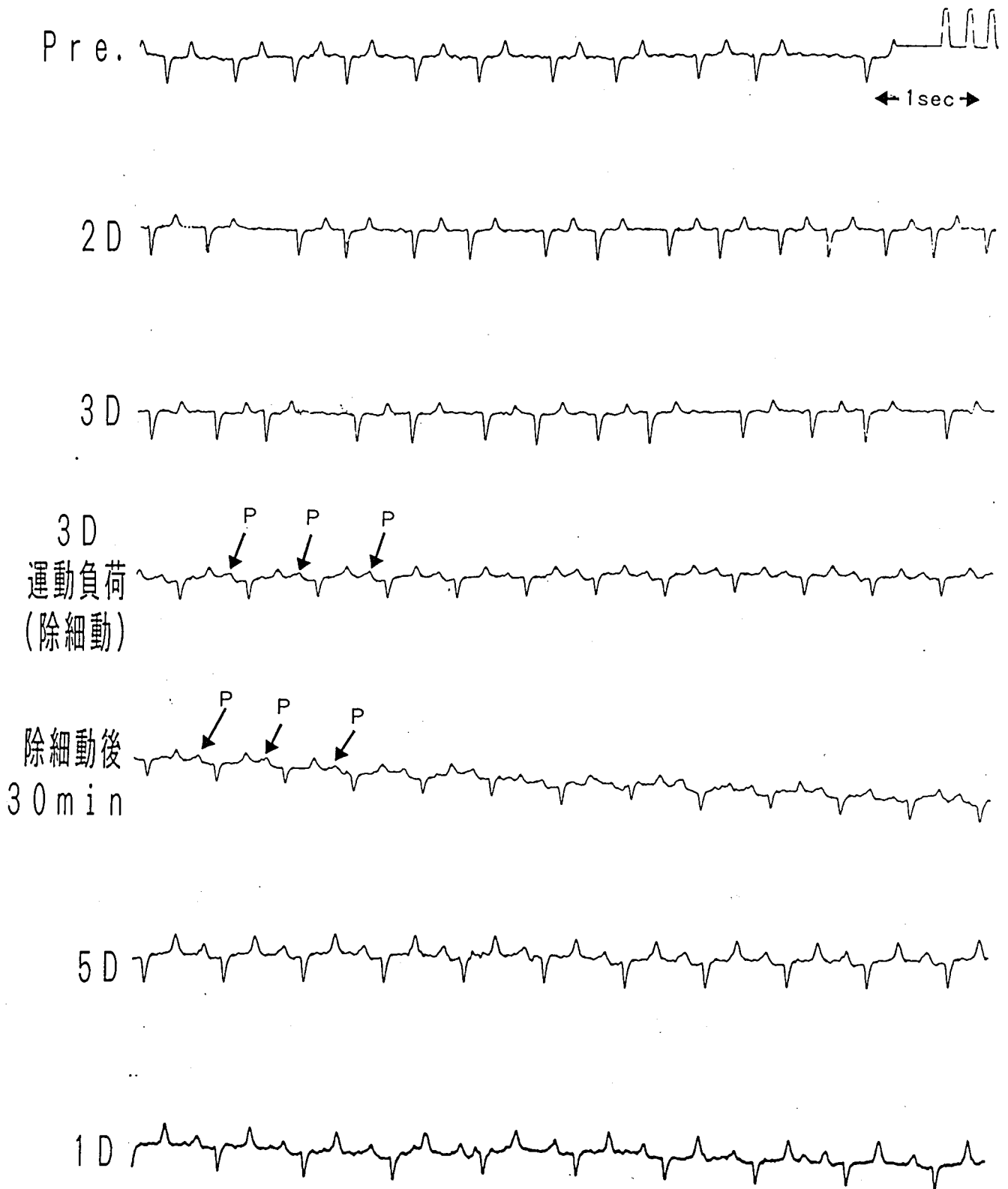


図30 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投薬後の心電図所見 (症例No. 21)

A-B Lead

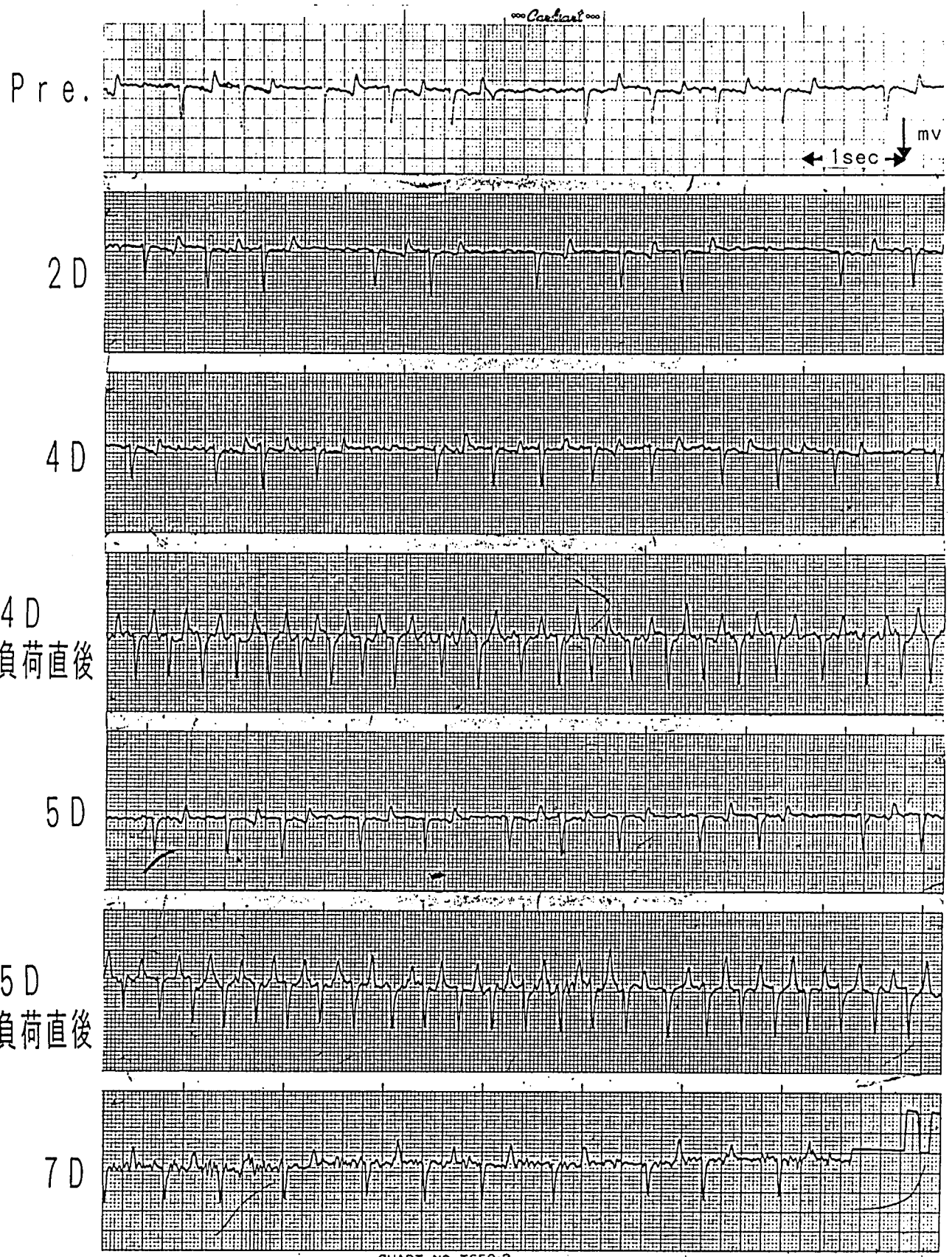


CHART NO. TS50-3

図31 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシン投薬後の心電図所見 (症例No. 22)

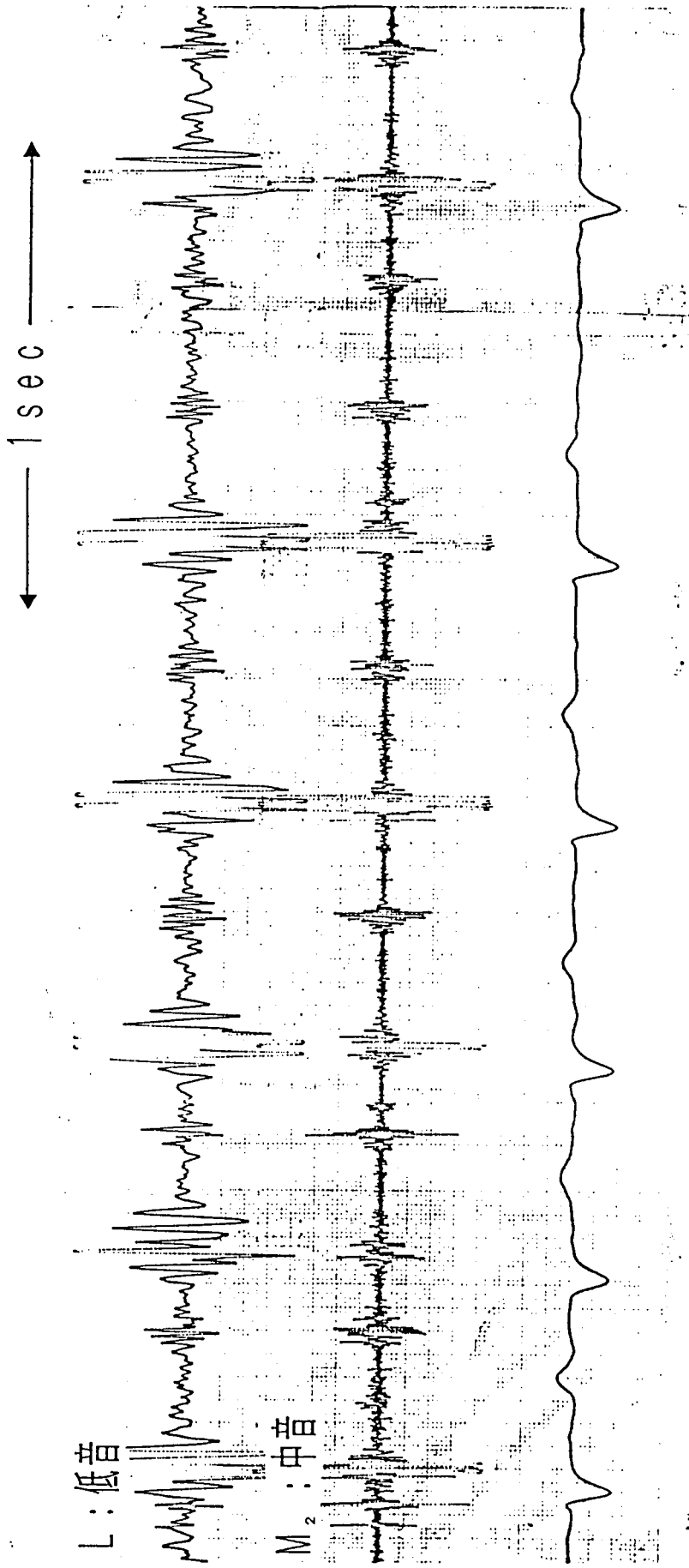


図32 漸増法による硫酸キニジン投薬前の心電図所見 (症例No. 21, 肺動脈弁口部)

← 1 sec →

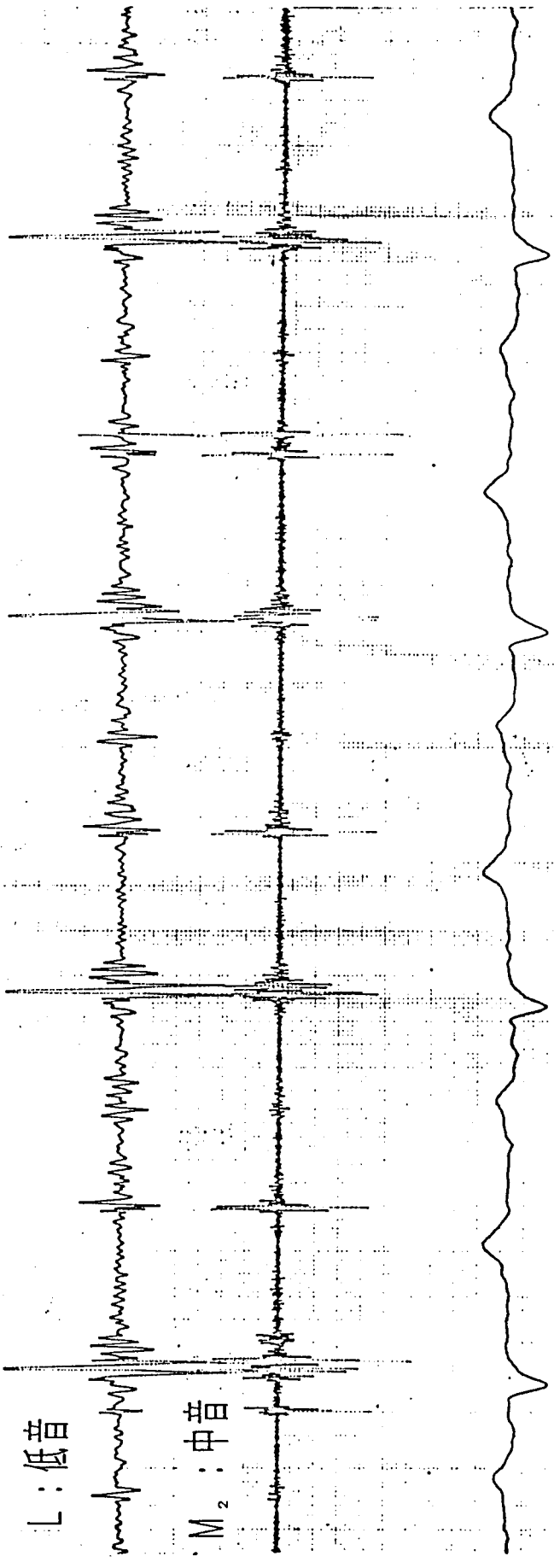


図33 漸増法による硫酸キニジン投薬後(除細動)30分時の心電図所見(症例No. 21 肺動脈弁口部)

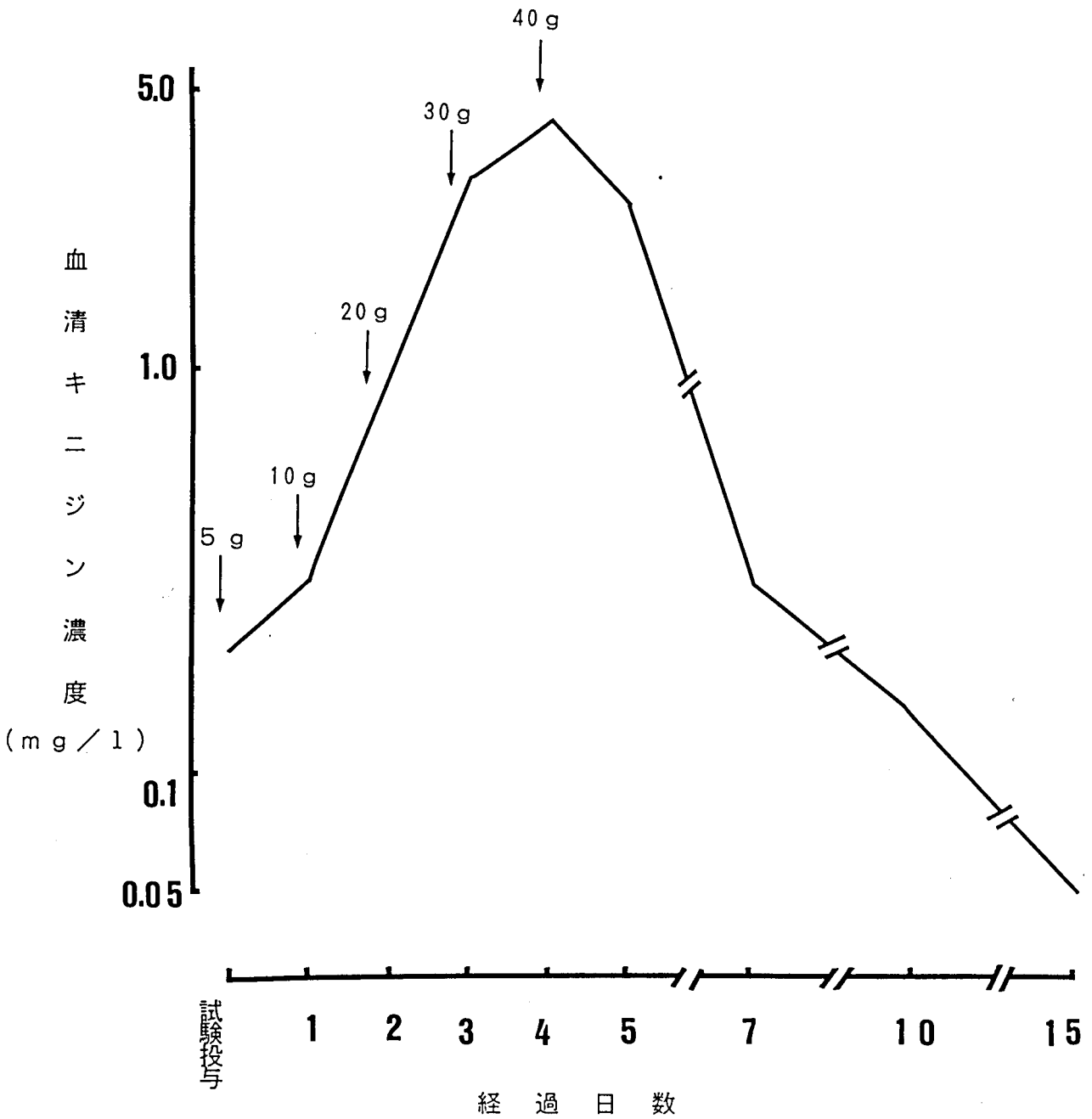


図34 漸増法による硫酸キニジン投薬後2時間値の血清中の硫酸キニジン濃度 (症例No. 19)

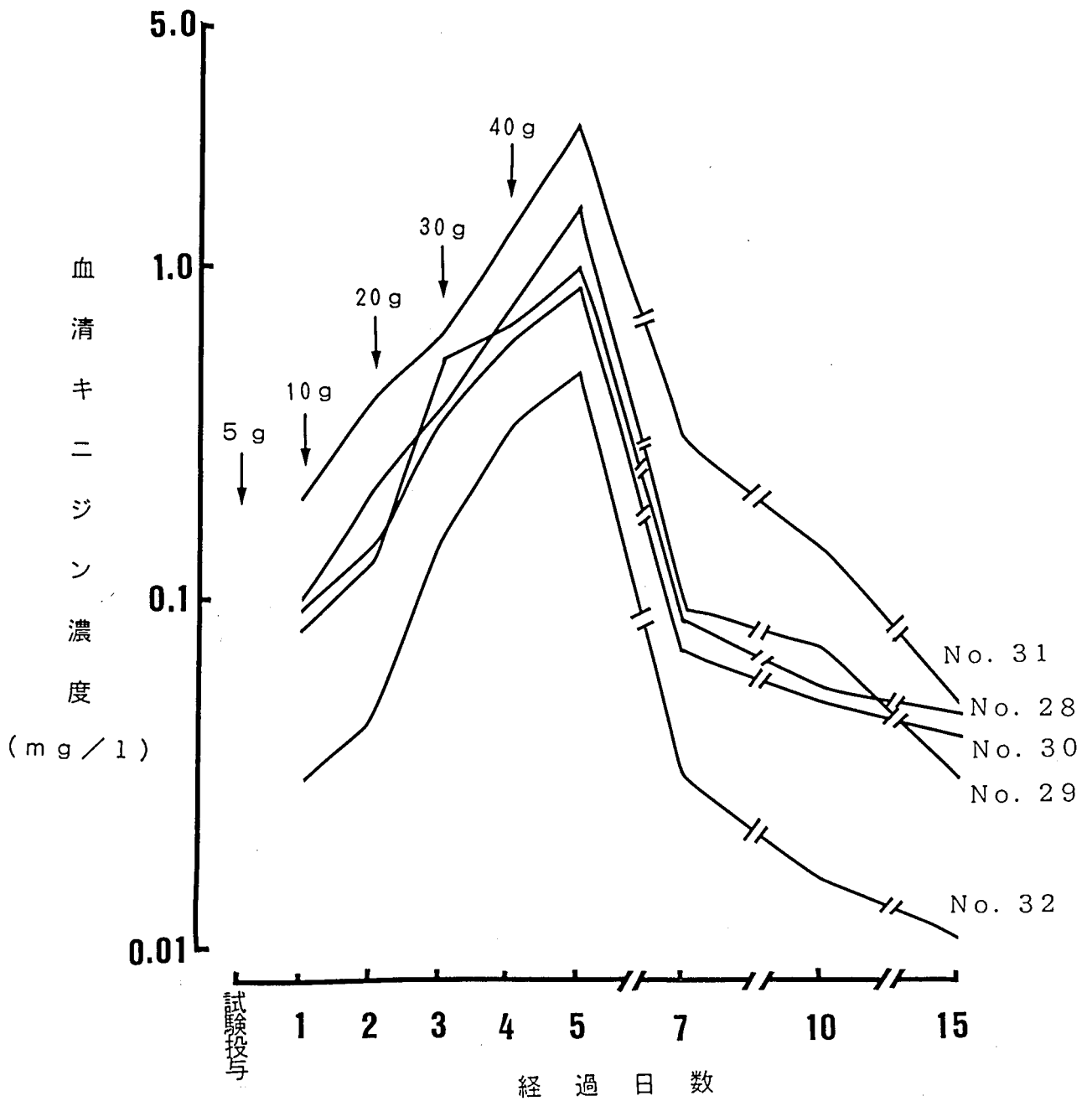


図35 漸増法による硫酸キニジン投薬後24時間値の血清中の硫酸キニジン濃度

調 律 31 洞 性 調 律

心房細動

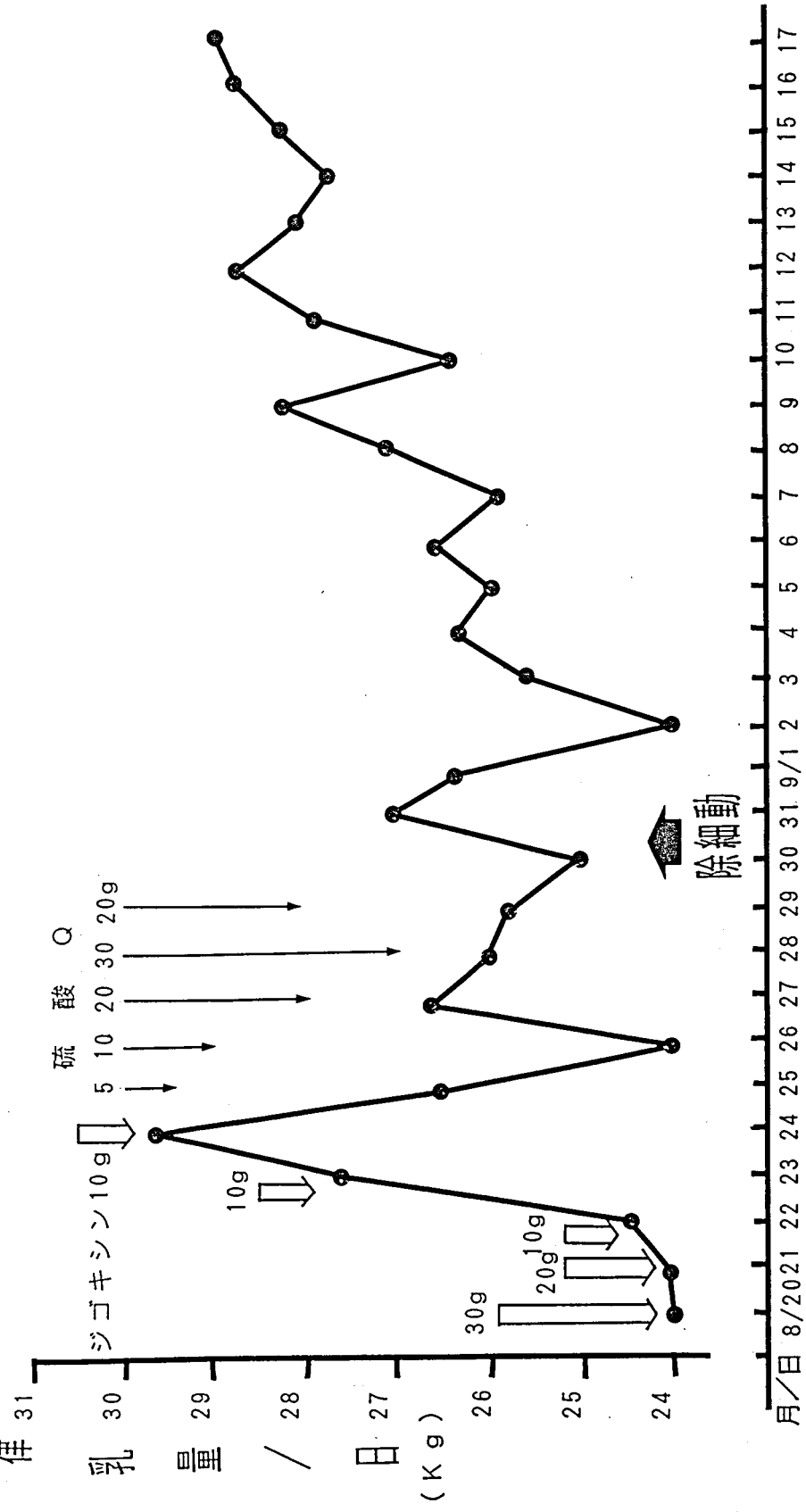


図36 漸増法による硫酸キニジン・ジゴキシジン投薬後における泌乳量の変化 (症例No. 14)

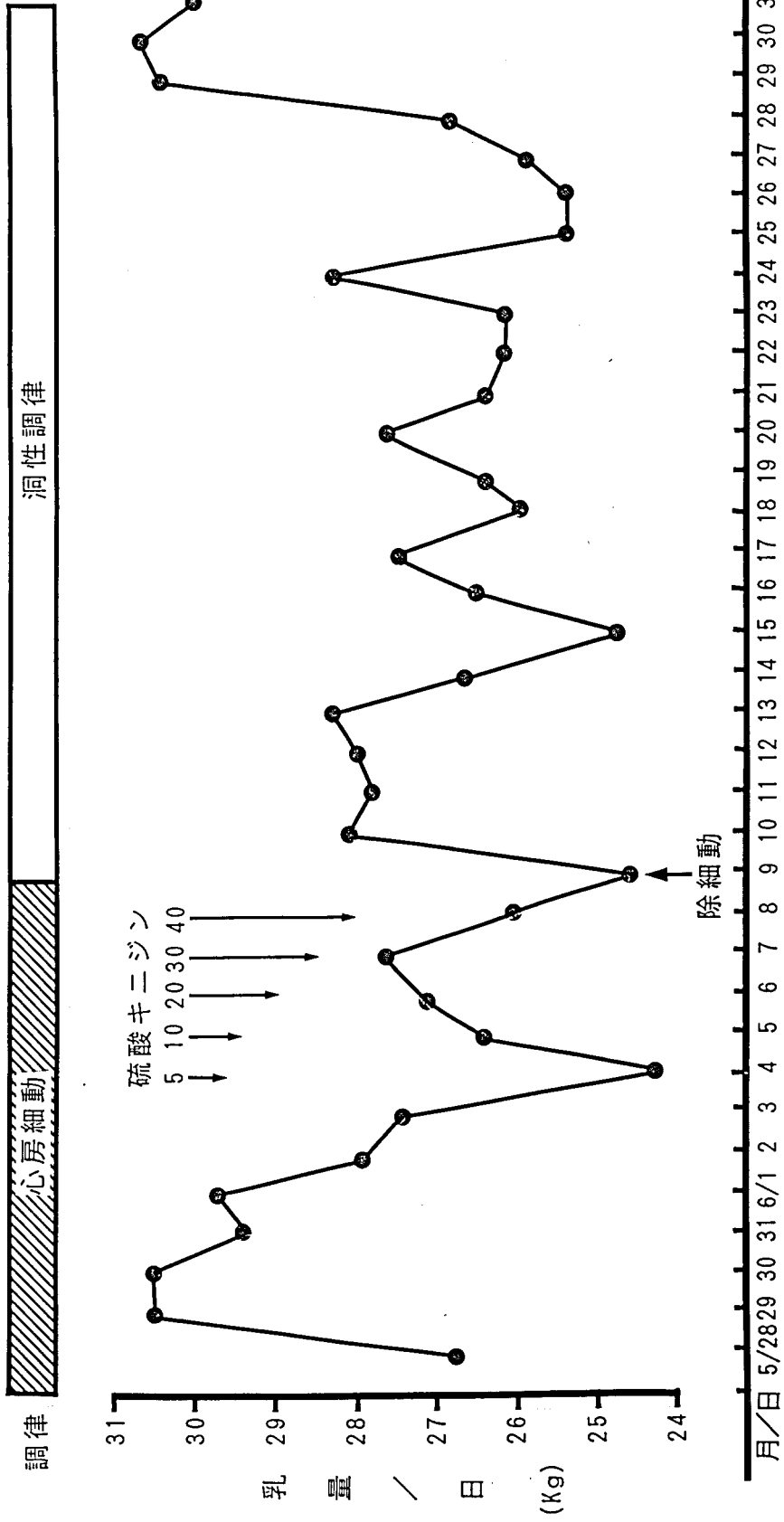


図37 漸増法による硫酸キニジン単味投薬後の泌乳量の変化 (症例No. 20)

Clinical Study of Electrocardiographic Diagnosis and Treatment
of Atrial Fibrillation in Milk Cattle

Masataka Aiko

Department of Veterinary Surgery
School of Veterinary Medicine, Azabu University
(Professor Mitsugi Takahashi, Chairman)

In order to improve productivity in milk cattle, the breeds have been improved with markedly developed constitution and organs such as mammary glands and digestive organs. However, on the other hand, systemic and local diseases, which have not been expected, increase in accordance with the improvement: namely, productivity diseases of domestic animals tend to increase. Recently, there are many cases of milk cattle with high secretory ability having anorexia and suddenly reduced volume of milk secretion. Various causes for reduction of the secretory ability can be supposed. One important clinical cause is atrial fibrillation, a kind of arrhythmia. The cases are divided into paroxysmal atrial fibrillation, which recovers to sinus rhythm in a relatively short time from the onset, and fixed atrial fibrillation persisting for several months or years.

Therefore, the author performed a study for the purpose of comprehending the pathophysiology, diagnosis, and treatment of milk cattle with atrial fibrillation.

I. Electrocardiographic diagnosis of atrial fibrillation

Using 7 female Holstein cattle (ages 4 to 9 years) which were diagnosed clinically with fixed atrial fibrillation or paroxysmal atrial fibrillation, electrocardiographic and hemodynamic changes in atrial fibrillation were studied.

Because the "f" wave is unclear in cattle with atrial fibrillation, electrocardiograms were recorded from 20 points of the body surface by standard limb leads, unipolar limb leads, A-B lead, and unipolar precordial chest leads in order to establish sites of electrodes.

In order to observe the relationship between hemodynamics and the preceding R-R interval of the electrocardiogram in atrial fibrillation,

thoracotomy was performed in a given cattle under OF anesthesia, and cardiovascular pressure was measured. For investigation of preceding R-R interval, the lead II of the standard limb leads, or A-B lead, was used to conduct simultaneous recording with the cardiovascular pressure. To obtain the R-R Index, the number of R-R interval for 5 seconds was determined as "n", into which 5 seconds were divided; that is, the index was determined as the ratio of seconds of each R-R interval against the mean R-R interval level. Measurement of cardiovascular pressure by catheterization included the left ventricular peak systolic pressure(LVSP), aortic systolic pressure(Aos), left atrial pressure(LAP), pulmonary systolic pressure(PAs), right ventricular peak systolic pressure(RVSP), and right atrial pressure (RAP). Cardiac output was measured by the dye-dilution method using indocyanine green.

Clinical symptoms, electrocardiographic findings, relationship with cardiovascular pressure, and R-R Index, and changes of cardiac output were seen as follows:

1. Clinical symptoms

Clinical symptoms in 5 cases of fixed atrial fibrillation included an obscure 2nd heart sound on auscultation and irregularity and deficit of heart sound. Electrocardiograms by limb lead showed absolute arrhythmia and disappearance of the P wave. For history, irregular 1st heart sound, aspiration pneumonia, and lochiometra were noted. At postmortem examination, ventricular septal defect (VSD) was recognized in one case. In 2 cases of paroxysmal atrial fibrillation, there were atrial fibrillation attacks at 30 or 60 minutes after thoracotomy during the surgery, showing the "f" wave on the epicardial electrocardiogram.

2. Electrocardiographic findings

The three major electrocardiographic findings in those cases of atrial fibrillation were lack of the P wave, absolute arrhythmia of the R-R interval, and appearance of the "f" wave. However, conventional lead methods of electrocardiogram in cattle with atrial fibrillation are likely to have difficulty in confirmation of atrial fibrillation because of obscure appearance of the "f" wave. Thus, the body surface electrocardiogram was recorded in electrode sites enabling detection of the "f" wave by various lead points and methods. Consequently, the most clear "f" wave was recorded at the heart base area of the left 4th to 6th intercostals by the electrocardiogram using the unipolar chest leads.

3. Relationship between R-R Index and cardiovascular pressure

From simultaneous records of electrocardiograms and cardiovascular pressure obtained by cardiac catheterization, the R-R Index was calculated and the correlation between the index and each parameter of cardiovascular pressure was compared. Consequently, it was found that R-R Index might enable speculating on the hemodynamics in the heart at atrial fibrillation. Correlation with the R-R Index was $r=0.721$ in LVSP, $r=0.699$ in RVSP, $r=0.762$ in AOs, and $r=0.676$ in PAs. In accordance with increase of the R-R Index, LVSP, RVSP, AOs, and PAs increased, and cardiac output also increased. However, no change or reduction of LAP or RAP was recognized. Cardiac output value at atrial fibrillation was about one half of normal. Because arterial blood volume in this case was reduced, reduction of the secretory milk volume was assumed to be caused by reduction of the arterial circulating volume.

II. Treatment of atrial fibrillation

Treatment by defibrillation using quinidine sulfate was attempted in 24 clinical cases of milk cattle in the field with atrial fibrillation detected by auscultation and electrocardiogram. For about half the cases presenting with the condition of heart failure, quinidine sulfate was administered after cardiac function was improved by cardiac glycoside (digoxin 1000 times powder). At one day prior to the administration, the majority of the cases were given quinidine sulfate of 5 to 10 g/head as a test dose in order to observe side effects before the treatment was tested. Defibrillation using quinidine sulfate was carried out by following methods.

1) Decreasing method of quinidine sulfate

In this method, the administration was intensively conducted for a short time within 24 hours. The first dose was 30-50 g/head, and subsequent doses were gradually decreased every 4 to 6 hours to 30, 25, 20, or 10 g/head.

2) Increasing method of quinidine sulfate

Quinidine sulfate was administered once a day for 4 days. First dose was 10 g/head and subsequent doses gradually increased to 20, 30, 40 g/head.

Total dose was limited to 120 g/head in any methods.

The treatment results in these methods were as follows:

1. Before administration of quinidine sulfate in treatment for atrial fibrillation, 5-10 g/head quinidine sulfate was administered as a test dose. Side effects due to the test administration were not seen in most cases.

2. Ten of 12 cases (83.3%) showed defibrillation by the decreasing

method. In one case among defibrillated cases atrial fibrillation recurred in accordance with disappearance of quinidine sulfate at serum level. Three of 10 defibrillated cases were administered quinidine sulfate alone, and the other 7 cases were given cardiac glycoside prior to the administration. The ineffective 2 cases and recurrent one case were speculated to have organic disorders of the heart. In the decreasing method, it was necessary to conduct intensive administration and follow-up observation, and moreover, side effects occurred, so that execution of the method was difficult in the field.

Nine of 12 cases (75.0%) were demonstrated defibrillation by the increasing method. Four of the 9 cases were given quinidine sulfate alone, and the other 5 cases received pre-administration of cardiac glycoside. The increasing method of quinidine sulfate enabled conducting safe administration with only slight side effects and then conducting the field execution easily, although it took time.

3. Defibrillation effect by exercise

During the administration of quinidine sulfate by the increasing method, an exercise by trot for 3 minutes was conducted once a day on a flat field from two days after initiation of the administration. Even in such cases which did not show defibrillation while the total dose was administered, the exercise was attempted again. The exercise led to defibrillation during the course of the administration in 4 cases (57.1%), whereas 3 cases did not show defibrillation even in the exercise after the finish of the administration. Among cases without defibrillation, one case was given quinidine sulfate alone, and the other 2 cases were speculated to have organic disorders of the heart. Since addition of the

exercise load during administration of quinidine sulfate led to defibrillation effect and reduction of dose of quinidine sulfate and administration period, the clinical application was considered to be highly valuable.

4. Side effects

The decreasing method of quinidine sulfate led to transient anorexia, and soft feces or diarrhea, in most cases; one case showed paroxysmal tachycardia, and another case showed systemic tremor. On the other hand, in the increasing method, there was no side effect except transient diarrhea in one case. Abnormalities in the hematology and blood chemistry were hardly seen in either the increasing or the decreasing method.

5. In the defibrillation of quinidine sulfate, the secretory milk volume was reduced by decreasing method. However, cardiac function was improved after defibrillation and secretory milk volume increased to a higher level than that before the administration. The increasing method hardly changed the secretory milk volume during the administration, and the secretory milk volume after defibrillation further increased to a higher level than that before the administration.