

氏名 (本籍)	あ い こ ま さ た か 相子正隆
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第284号
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	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
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 貢 (副査) 教授 松浦 健二 教授 渡植 貞一郎

論文内容の要旨

乳牛の生産性向上を図るために、品種の改良によって体格、消化器、乳房などの臓器が著しく発達した体型に改良されてきた。しかし、一方ではそれにともなって、従来では予想できなかった全身性または局所性の疾病が多くなり、いわゆる家畜の生産病が多発する傾向がみられる。

近年、泌乳能力の高い乳牛が、臨床的に食欲が減退し突然乳量の低下を来す症例が多くみられる。泌乳能力の低下を来す原因としては、さまざまな要因があるが、実際の臨床では急激な泌乳能力の低下を来す原因の一つとして、不整脈の一種である心房細動症が重要視されている。本症は、発症してから比較的短時間で洞性調律に回復する発作性心房細動症と、細動が数カ月あるいは数年間にわたって持続する固定性心房細動症とにわけられる。

そこで著者は、乳牛の心房細動症における病態把握と、臨床的な心房細動症の診断法ならびに治療法について検討する目的で表題の研究を企図した。

1. 心房細動症の心電図学的診断

聴診ならびに心電図検査を行って、臨床的に固定性心房細動症と発作性心房細動症と診断されたホルスタイン種、牝、7例(4~9歳)を用いて、心房細動症における心電図学的な変化ならびに血行動態の変化について検討を行った。

乳牛における心房細動症では、f波が不明瞭なことから、心電図誘導部位の確立のために標準肢誘導法、単極肢誘導法、A-B誘導法の他に、胸部単極誘導法によって体表面の20カ所から心電図を誘導記録して心電図学的な検討を行った。その結果、臨床心電図としては、左側第4~第6肋間の心基底領域における胸部単極誘導法の心電図が、最も明確で確実なf波が記録されることが確認された。

心房細動症における血行動態と、心電図の先行R-R間隔との相関を観察する目的で、供試牛をOF麻酔下で開胸し、心・血管内圧を測定した。先行R-R間隔を検討するための心電図は、標準肢誘導法第II誘導またはA-B誘導法を行い、心・血管内圧と同時記録を行った。そして先行R-R間隔の割合(R-R Index)は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た。心・血管内圧の測定はカテーテル法によって左室最大収縮期圧、大動脈収縮期圧、左房圧、肺動脈収縮期圧、右室最大収縮期圧、右房圧を測定した。また、心拍出量の測定は、インドシアニングリーンを用いた指示薬希釈法によって測定した。その結果、R-R Indexを指標とすれば、心

房細動時における心臓内の血行動態を推定できることがわかった。すなわち、R-R Index と左室圧の相関は $r = 0.721$ 、右室圧では $r = 0.699$ 、大動脈収縮期圧では $r = 0.762$ 、肺動脈収縮期圧では $r = 0.676$ で、R-R Index が増大するに従って左室圧、右室圧、大動脈収縮期圧、肺動脈収縮期圧が高くなり、心拍出量は増加する。しかし、左房圧ならびに右房圧は変化がみられないか、または低下することが明らかにされた。また、心拍出量を測定した結果、心房細動を発現している場合の心拍出量は、正常牛の約 $1/2$ であり、本症における動脈系循環血液量の減少がみられたことから、泌乳量の減少は、動脈系循環血液量の減少に起因することが推測された。これらの成績は、発作性心房細動症と固定性心房細動症とはあまり大差はみられなかった。

2. 心房細動症の治療

野外における乳牛の臨床例について、臨牀的な聴診法ならびに心電図検査法によって抽出した固定性心房細動症24例を対象に、硫酸キニジンをを用いた除細動による治療試験を行った。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1000倍散）によって心機能を改善してから硫酸キニジンを投与した。また、大部分の症例で投薬前日に test dose として1頭当り5~10gの硫酸キニジンを投与し、副作用を観察してから治療試験を行った。硫酸キニジンによる除細動は漸減法と漸増法によって実施した。

硫酸キニジン漸減法による投薬は24時間以内の短時間で集中的に投薬する方法で、初回投薬量を1頭当り30~50gとし、次後4~6時間毎に30, 25, 20または10gと漸時投薬量を減量して投与する方法である。

心房細動症に対する硫酸キニジンの投薬に先だて、治療開始前に test dose として1頭当り5~10gの硫酸キニジンを投薬してから治療量を投薬したが、test doseの投薬量ではほとんどの例で硫酸キニジンに対する副作用はみられなかった。また、全投薬量の限度は1頭当り120gとした。

12例の症例で硫酸キニジン漸減法によって除細動された症例は10例(83.3%)で、2例は除細動されなかった。除細動された症例のうち1例では、血清レベルにおける硫酸キニジンの消退とともに心房細動症が再発した。また、除細動された10例のうち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を投与した例であった。除細動されなかった2例と再発した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。また、硫酸キニジン漸減法では集中的な投薬と経時的な観察が必要であるうえに副作用があり、野外では実施困難であった。

硫酸キニジン漸増法による投薬は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、初回の投与量を1頭当り10gとし、次後、日を追って20, 30, 40gと漸次投薬量を増量して投薬する方法である。

12例の症例で硫酸キニジン漸増法によって除細動された症例は9例(75.0%)で、3例は除細動されなかった。除細動された9例のうち4例は硫酸キニジン単味投与例、5例は事前に強心配糖体を投与した例であった。また硫酸キニジン漸増法では、投与日数を要するが副作用が少なく、安全な投薬が可能であり、野外で容易に実施することができた。

硫酸キニジン漸増法による投薬経過中、投与開始第2日目から1日1回平地における3分間の速歩による運動負荷を実施した。また、全投薬量を投与したが、除細動されなかった例にも再度運動負荷を試みた。その結果、運動負荷によって7例中4例が投薬経過中に除細動(57.1%)され、3例は投薬終了後の運動負荷によっても除細動されなかった。非除細動例のうち1例は硫酸キニジン単味投与例で、他の2例は心臓に器質的な障害が予想された例であった。また、硫酸キニジン投与経過中に、運動負荷を加えることによって除

細動効果がみられたことは、硫酸キニジンの投薬量と投薬期間の節減となり臨牀的に応用価値が高かった。

硫酸キニジン漸減法では、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、1例では発作性頻拍、他の1例では全身性の振戦などの副作用がみられた。

しかし、漸増法では、1例にのみ一過性の下痢便がみとめられた以外は、副作用はみられなかった。血液検査、血液生化学的検査では漸増法、漸減法ともにほとんど異常は認められなかった。

硫酸キニジン投与によって除細動を行った場合、漸減法では泌乳量の減少がみられたが、除細動後には心機能が改善され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、除細動後においては投薬前より泌乳量が増加した。

論文審査の結果の要旨

動物における心房細動症 (atrial fibrillation) は、それぞれの動物によって病態の特徴がみられるが、いずれの場合においても心房が高い頻度で不規則な興奮をするため、ポンプ機能として効果的な収縮ができない機能異常とされている。この場合、心室機能の異常はみられないが、心房機能の異常によって心室収縮のリズムが極めて不規則となることから、心臓全体としての機能異常をきたすものである。

一般に心房細動症は、発作性心房細動症 (paroxysmal atrial fibrillation) と固定性心房細動症 (established atrial fibrillation) にわけられる。前者は重度な心疾患の末期あるいは心臓外科手術時に多く発現し、後者は慢性の心疾患に多くみられるが、その病態発生については不明な場合が多い。

動物における心房細動症では、心房の機能異常と心室のリズム異常によって血行動態が変化し、馬では競走能力の低下、牛では泌乳能力の低下、犬・猫などでは生体機能の異常をきたすことが知られている。

しかしながら、心房細動に起因する血行動態の変化についてはあまり明らかにされた報告がみられない。とくに産業動物としての乳牛では臨牀的に心房細動症の診断法が未確定であり、血行動態の変化による泌乳能力の低下についても理論的な解釈は少ない。また、乳牛の心房細動症に対する臨牀的な治療法についてはさまざまな報告がみられるが、実際に野外で実施できる実用的な治療法が確立されているとは言えない。

そこで著者は、臨牀的な立場から乳牛の心房細動症について、心電図学的な診断法ならびに心電図と血行動態との関係を明らかにすると同時に、野外における治療法の確立を目的として表題の研究を企図した。

1. 心房細動症の心電図学的診断

心房細動症では一般にP波の消退、R-R間隔の不整ならびにf波の出現によって心電図学的な臨床診断がなされている。しかし、乳牛では常時応用されている標準肢誘導法またはA-B誘導法の心電図所見では、f波が明確に観察できないことから、臨牀的な心電図検査では、しばしばその診断に苦慮する部が少なくない。そこで著者は7例(発作性心房細動症2例、固定性心房細動症5例)の心房細動症について胸部単極誘導法を活用し、左側胸部からの単極誘導法を試みた結果、左側第4~6肋間における心基底部領域の胸部単極誘導を行えば、比較的明瞭なf波が記録されることを確認し、臨牀的な心電図検査の有益な指針を得た。

また、7例の心房細動症について、心電図と心・血管内圧を同時記録し、先行R-R間隔の割合(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、R-R indexを指標とすれば、心房細動時における心・血管内圧の変動を推察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しな

いかまたは低下する。また、心房細動症における心拍出量を測定した結果では、正常牛の約 1/2 の心拍出量であり、心房細動によって明らかに動脈系循環血液量の減少がみられたことから、心房細動症における泌乳量の減少は、動脈系循環血液量の減少に起因するものと推定された。これらの所見は発作性心房細動症と固定性心房細動症とではほとんど差異が認められなかった。

2. 心房細動症の治療

心房細動症に対する治療法として、電気刺激（カウンターショック）による除細動と、心臓の不応期延長、閾値上昇、自動性の抑制あるいは伝導速度を低下させるといわれる硫酸キニジンによる除細動が広く活用されている。

しかしながら、実際の臨床では野外で泌乳能力の高い乳牛に対して、カウンターショックによる除細動は危険をともなうことから、これまでもあまり活用されておらず、硫酸キニジンの投薬によって除細動を行う方法が多く応用されてきた。

著者は硫酸キニジン漸減法と漸増法による除細動について比較検討すると同時に、硫酸キニジンの投薬と運動負荷刺激を加えた除細動についても検討を行った。

24時間以内に集中的に硫酸キニジンの投薬を行う漸減法では、test dose として 1 頭当り 5～10 g を投薬したのち、初回投薬量を 30～50 g とし、4～6 時間間隔で 30、25、20 または 10 g と漸減して投薬する方法で、12 例の心房細動症の除細動を試みた。その結果、10 例（83.3 %）が除細動され、2 例は除細動されなかった。また、1 例は硫酸キニジンの血清レベルが低下した時点で再発した。除細動された 10 例のうち 3 例は硫酸キニジン単味投与例であり、7 例は事前に強心配糖体を投与して心機能の改善を行った例である。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。

1 日 1 回、4 日間にわたって硫酸キニジンを投薬する漸増法では、test dose を投薬したのち、初回投薬量を 1 頭当り 10 g、第 2 日目 20 g、第 3 日目 30 g、第 4 日目 40 g とし全投薬量を 1 頭当り 100～120 g の範囲で投薬した。その結果、12 例のうち、9 例（75.0 %）が除細動され 3 例は除細動されなかった。除細動された 9 例のうち 4 例は硫酸キニジン単味投与例、5 例は事前に強心配糖体を投与して心機能を改善した例であった。また、硫酸キニジン投与開始後 3～4 日を経過した時点あるいは全投薬を終了した時点で、平地における 3 分間の運動負荷を行った結果では、7 例の症例のうち 4 例（57.1 %）が除細動された。除細動されなかった 3 例のうち、2 例は心臓に器質的な障害が予想され、1 例は原因不明であった。

硫酸キニジンによる除細動で、漸減法による投薬では大部分の例で食欲廃絶、下痢便などの副作用がみられ、投薬中の泌乳量も減少した。また、漸減法では 24 時間以内に集中的な投薬を行うことから、実際の野外では実施困難であった。漸増法による投薬では、ほとんど副作用は認められず、投薬中における泌乳量の減退もみられなかった。また、投薬日数を要するが、安全な投薬が可能であり、野外で容易に実施できたことから、漸減法に比較して漸増法による投薬法が臨床的には極めて有利であった。

さらに、硫酸キニジン投薬中または投薬後の運動負荷による除細動は硫酸キニジンの投薬量を節減できることから臨床的に有利であった。また、除細動後における泌乳量はいずれの例においても除細動前に比較して増加した。

以上の成績から、乳牛の心房細動症について、①臨床的な心電図検査法における f 波の確実な記録部位が

確認できたこと、②心電図の先行R-R間隔の割合(R-R index)を指標とすれば、心・血管内圧の変動を推定することができ、乳牛の心房細動症における臨床心電図学的な診断指標として極めて貴重な成果が得られた。また、③乳牛の心房細動症に対して硫酸キニジンによる除細動法を検討し、硫酸キニジンの漸増法に加えて運動負荷による除細動法が臨床的には有利であることを確認した。これらの成果は産業動物臨床の分野で乳牛の心房細動症における臨床診断ならびに治療法の確立に大きく貢献したものであり、獣医学博士の学位を授与するに価する成果であると評価する。