

犬に対する人工ペースメーカー  
の臨床応用に関する実験的研究

狩野 安正



# 犬に対する人工ペースメーカー の臨床応用に関する実験的研究

狩 野 安 正

麻布大学獣医学部獣医学科外科学第一講座

主任教授 高 橋 貢

# 目 次

第Ⅰ章 緒 言	1
第Ⅱ章 完全房室ブロック時における心機能の評価	10
第1節 実験材料ならびに方法	10
第1項 実験材料	10
第2項 実験方法	10
第3項 完全房室ブロックモデルの作製法	12
第4項 測定項目ならびに測定方法	12
第2節 実験成績	14
第1項 心拍数（HR）の変動	14
第2項 心内圧（IP）の変動	15
第3項 血流量（BF）の変動	24
第3節 小 括	26
第Ⅲ章 固定心拍数における後負荷の影響に関する実験	30
第1節 実験材料ならびに方法	30
第1項 実験材料	30
第2項 実験方法	31
第3項 測定項目ならびに測定方法	32

第2節 実験成績	33
第1項 心拍数（HR）の変動	33
第2項 心内圧（IP）の変動	37
第3節 小 括	48
第IV章 完全房室ブロック時における至適ペーシングレートの評価	52
第1節 実験材料ならびに方法	52
第1項 実験材料	52
第2項 実験方法	52
第2節 実験成績	54
第1項 血圧（BP）の変動	54
第2項 心内圧（IP）の変動	56
第3項 血流速（BF）の変動	57
第4項 拍出量（UP）の変動	62
第5項 左室内径短縮率（FS）の変動	64
第3節 小 括	65
第V章 総括ならびに考察	69
第VI章 結 論	90
謝 辞	
引用文献	



# 第 I 章 緒 言

全身的に送血し、すべての臓器、組織あるいは個々の細胞における代謝活性の原動力となる心臓は、犬では 1 分間に約 120 回、1 日に 172,800 回にもおよぶ収縮弛緩を繰り返し、個体の生命維持に対して深く関わっている。心臓の主な構成要素である心筋細胞は、横紋筋を形成し、不随意筋ではあるが、その機能は骨格筋に勝るとも劣らぬ強力な収縮力を有して循環ポンプとしての役割りを果たす特殊な機能を有する細胞である。

生命が存続する限り、血液を拍出し続ける心臓では、毎回の収縮に先立って、必ず電気的な興奮が先行する。その活動電位の速やかな伝導によって心臓全体の興奮が生じ、引き続いて心房および心室が物理的に調和のとれた収縮弛緩が行われる。この活動電位の急速な伝達は、刺激伝導系と呼ばれる特殊心筋繊維の存在に起因しており、通常、活動電位はつねに一定の時間経過で心臓全体を興奮させ、心臓におけるリズムカルな興奮－収縮・弛緩の繰り返しを行っている。刺激伝導系は、主に洞結節、房室結節、His 束、左・右の脚およびプルキンエ繊維から構成され、これらの組織を介して心筋組織全体への活動電位が伝達される。

心臓の電氣的興奮は、まず、洞結節における規則的な脱分極に始まり、生成されたインパルスが心房筋を介して房室結節に伝達される。ここで一旦伝達速度を緩めたのち、インパルスは His束に伝えられ、左脚および右脚を介して心室の電氣的興奮を開始させ、さらに、心室内に広く分布するプルキンエ線維により、心筋が興奮し生理的に収縮する。

しかしながら、これら刺激伝導系のいずれかの部位において伝導障害が生じた場合、障害部位以降の興奮伝導は非生理的伝導形態をとり、刺激伝導様式の変化が起る。刺激伝導異常は、刺激生成異常とともに不整脈の原因となるが、病態的見地から大きく4種に分類される。すなわち、洞結節および心房筋の間に伝導異常が生じる洞房ブロック、心房および心室の間に伝導異常が生じる房室ブロック、さらに心室内刺激伝導系に生じる His束ブロックおよび脚ブロックに分類される[58]。

刺激伝導系にブロックが発生した場合、その部位と程度によっては、心拍数の減少に起因する血行動態の急激な変化が起り、さまざまな形で心臓に対する負荷が生じるため、重症例では心臓がその負荷を代償しきれずに、心不全に発展する場合も少なくない。とくに完全または高度房室ブロックの場合は、下位中枢も障害されていることがあり、補充収縮が起こらず心停止状態に至る。その

結果、脳組織への血流途絶に起因する神経症状、いわゆる Adams-Stokes 発作を誘発する場合もある。

房室ブロックは、不応期の病的延長のため、心房の刺激が心室への伝導に遅延または途絶が生じた状態であると定義され、その程度に応じて 1 ～ 3 度に分類される。第 1 度房室ブロックでは、心房刺激はすべて心室に伝導されるが、房室伝導時間（P R 間隔）の異常な延長が認められる。すなわち、心電図上に現れる P 波の数と Q R S 群の数は等しく、房室伝導比は 1 : 1 ではあるが、P R 間隔が 0.13 mm/sec を越える場合が第 1 度房室ブロックである。第 2 度房室ブロックは、心房刺激はあるが心室へ伝導されない状態であり、さらに P R 間隔の漸増に続いて心房－心室伝導が一心拍欠落する Mobitz I 型（Wenchebach type）、および P R 間隔の漸増をとまわずに一心拍以上の心房－心室伝導が突然欠落する Mobitz II 型に分類される。このうち Mobitz II 型の臨床的意義が高く評価されているが、その理由として、Mobitz I 型が比較的良性経過をとるのに対し、Mobitz II 型は完全房室ブロックに進展する可能性が高いこと、また、Mobitz II 型の伝導障害部位が、His-purkinje 系に限局しているためにアトロピン、イソプロテレノールなどによる薬物療法に抵抗性を有することが多く、人工ペースメーカーの適応となることなどが挙げられる。しかしながら、Mobitz I 型に



においても伝導障害部位がHis-purkinje系に存在する場合は、薬物療法は無効であり、人工ペースメーカーの適応となる。また、第3度房室ブロックは、完全房室ブロックとも称され、心房刺激が全く心室に伝導されないため、伝導障害部位以降のペースメーカー細胞が発するインパルスにより心室興奮が生じる。すなわち、心房と心室はそれぞれ別々のペースメーカー細胞の支配を受けるため、心電図上に現れるP波およびQRS群は全く無関係に、それぞれのリズムを呈するとともに、拍動数においても頻度の相違が認められ、心室におけるペースメーカー細胞のインパルス生成頻度が極めて低いために、30～60 beats/minと重度な徐脈状態に陥る。この場合も人工ペースメーカーの適用となる。

しかしながら、人における一般的な人工ペースメーカーの適応基準としては、①心拍出量低下のため組織灌流不全または心不全がみられる場合、②心室停止によるAdams-Stokes発作の既往、③冠状動脈疾患の患者で心室虚血症状をとまなう場合、④徐脈のため心室性不整脈が出現する場合、⑤ブロック部位がHis-purkinje系にある場合などが適応基準とされている[58]。

このように、人の場合では薬物療法に反応せず心拍増加のみられない徐脈性不整脈に対する治療法として、人工ペースメーカーの恒久的埋め込みは必要不可欠な治療法であり、また、確実な治療

効果が期待されることから、臨床的には高い評価を受けている。

さらに今日では、頻脈性不整脈に対する治療効果も認められ、その応用範囲が拡大したことから、人工ペースメーカーの必要性は一段と高まってきた。

人工ペースメーカー (artificial pacemaker) の医学における臨床応用は、当初、完全房室ブロックを示した患者で Adams-Stokes 発作の予防を目的としたものに限られていたが、その後、医学ならびに工学技術の著しい発達によって、今日では洞機能不全症候群、頻拍性不整脈を含めたほとんどの不整脈が、その対象となるまでに応用範囲が拡大してきた [38]。

人工ペースメーカーに関する報告は、1932年に、Hyman が実験的に停止させた心臓を電気刺激装置を用いて蘇生させ、Artificial pacemaker という言葉をはじめて用いた [19]。その後、今日までさまざまな研究が行われるとともに、人工ペースメーカーの急速な改良が進められ、ペースング方式やセンシング方法、プログラミング機能などに高度な改良が加えられた結果、現在、最も利用価値の高い人工臓器のひとつとなるに至った。その理由として、装着手技の簡便さ、効果の確実性、エネルギー電池寿命の延長などが挙げられる。しかし、その反面、電極刺入部位や刺激頻度および方法、レギュレーターの埋め込み部位ならびにペースメーカー症候群など

をはじめとするさまざまな問題点が生じてきた。しかしながら、これらの問題点は多くの研究者[4,20,27,31,39,41,62,64]により解決されるとともに、ハード面の著しい進歩を促す結果となり、現在使用されているより安全な人工ペースメーカーの開発を可能にした[38,40]。

ペースメーカーの種類は、そのペーシング様式によりいくつかに分類されるが、一般に、Inter-Society Commission on Heart Disease Resources が提唱した国際コード[47]を用いて、ペーシング、センシングの様式を3つの文字で表す方法により分類されている。第1文字はペーシング部位を意味しており、Aは心房、Vは心室、Dは心房および心室を表し、用いる文字によりペーシング部位が決定される。第2文字はセンシング部位を意味し、A、V、Dの他に無機能を表すOを加えた4文字からセンシング部位を表す文字を用いる。第3文字はセンシング作用を意味し、Iは抑制、Tは同期、Oは無機能、Dは両機能を表す。第1文字から3文字にそれぞれの文字をあてはめることにより、人工ペースメーカーの機能を標示することができる。たとえばVVIで標示される人工ペースメーカーならば、刺激部位は心室、自己の電位を感知する部位も心室で、そのときの人工ペースメーカーからの刺激は抑制される機能を有している。しかしながら、今日のように頻拍治療システム



が組み込まれるようになり、従来の3文字にさらに2文字を加え、5文字で標示するようになった。4文字目は頻拍治療の programabilityを意味し、Pはレートまたは出力のみのプログラムが可能、Mは multi-programmable、Oはプログラム不可能を表す。5文字目は頻拍治療の方法を意味し、Bはburst、Nはnormal rate、Sはscanning、Eはexternal pulse generatorを表す。

人工ペースメーカーにおけるハード面での著しい発達は、前述のようにあらゆる不整脈に対する治療を可能にしたことから、医学領域においては、年間約50万例ものペースメーカーの埋め込みが施行されるに至っている。また、ペーシング様式も、当初はVVIがほとんどであったが、現在では、心房と心室の収縮時相を生理的にモードするDDD型ペースメーカーが主流を占めている[40,63]。

一方、獣医学領域における人工ペースメーカーの埋め込みは、1968年にBuchananらが、完全房室ブロックによりうっ血性心不全に陥った犬に対し、人工ペースメーカーの埋め込みを行い、良好な成績を収めたのを始めとし[7]、その後も多くの報告がなされ人工ペースメーカーの普及率は徐々に上昇しつつあるといえる[32, 37,43,68]。しかしながら、これらの報告の大半は、症例の報告のみにとどまっており、人工ペースメーカーを埋め込む際の基礎的な報告は比較的少ないことから、実際の臨床例に人工ペースメーカー

を活用する場合の指標が確立されていない[42]。

獣医小動物臨床における心疾患の発生率は、全疾患の約3%であり、そのうち、不整脈の発現率は約70%を越えるといわれているが、近年における小動物臨床医学では、コンパニオンアニマルとして動物が高齢化し、心疾患の発生率が年毎に増加しつつある。そして、このような症例のなかには、さまざまな不整脈を呈して心不全に陥る症例も少なくない。また、完全房室ブロックや洞不全症候群、洞性徐脈、結節性徐脈あるいは洞停止など人工ペースメーカーの適応症も増加している。しかしながら、小動物におけるこれらの症例に対して、人工ペースメーカーを適用する場合の基礎的な研究が少なく、人の心拍数に比較して2～3倍の心拍数を有する小動物の心疾患では、人用の人工ペースメーカーを活用する場合、その基礎的な研究成果にもとづく活用法が確立されなければ、実際の臨床に応用することができないだけでなく、誤った活用法は臨床的に極めて大きな問題となる。

実際に小動物臨床で、人工ペースメーカーが適用される症例は、さまざまな刺激伝導障害によって起る各種のブロックであるが、とくに完全房室ブロックによって徐脈化し、心拍出量の低下からうっ血性心不全に至る症例に対する適用が、最も急務とされているのが現状である。

そこで筆者は、犬の房室ブロックが発現した場合に、臨床的に人工ペースメーカーを活用する基礎的な研究として、実験的に完全房室ブロックを作製した実験モデルを使用して、完全房室ブロック時における心機能を、ペーシング法によって評価したのち、ペーシングによる固定心拍数に対する後負荷の影響について検討した。さらに、完全房室ブロックが進展し、うっ血性心不全に陥った場合の僧帽弁閉鎖不全症を予想して、実験モデルにおける僧帽弁閉鎖不全時のペーシング法について検討し、房室ブロックに対する人工ペースメーカーの活用法を確立する目的で本研究を実施した。



## 第Ⅱ章 完全房室ブロックにおける心機能の評価

### 第1節 実験材料ならびに方法

#### 第1項 実験材料

本実験に使用した実験材料は、雑種成犬3頭（雄2頭、雌1頭）で、体重10kgの健康な犬を選択して使用した。供試犬は、術前に一般臨床検査、胸部単純X線検査、心電図検査を行い、犬糸状虫の非寄生犬であることを確認して使用した。

#### 第2項 実験方法

開胸を行うための麻酔法は、術前に12時間絶食後、硫酸アトロピン 0.025 mg/kgを皮下に投与し、約5分間マスクにて100%酸素を吸入させ、心電計によるモニター下で、チオペンタールナトリウム 25 mg/kgにて導入麻酔を行い、知覚反射の消失を確認して、気管チューブを挿管した。その後、吸入麻酔器に接続し、半閉鎖式回路を用い、ハロセン麻酔にて維持麻酔を行った。呼吸は開胸するまでは、自発呼吸及び補助呼吸にて維持し、開胸後は用手法で呼吸を管理した。

術中は出血および水分の体外蒸泄を考慮して、加温した乳酸リンゲルを10 ml/kg/hrの速度で静脈より投与した。また、低体温を

防ぐ目的でヒートマットを使用し、体温の維持に留意した。

麻酔深度が一定になった時点で、仰臥位に保定して観血的血圧測定用カテーテルを大腿動脈より胸大動脈へ、頸動・静脈より左・右心室へ留置した。その後、胸骨縦切開法にて開胸し、心膜を切開して心臓を露出した。このとき、心膜をハンモック状にすることにより、心臓が正常な血行動態を保てるように留意した。ついで、肺動脈用カテーテルを右心室壁より肺動脈へ留置した。大動脈起始部の脂肪を剥離し、血流量測定用電磁流量計のプロブを装着した。

以上の操作が終了したのち、麻酔深度を一定に維持し、各条件が安定したことを確認した状態で、それぞれのパラメーターを測定し、その測定値を開胸時のコントロールとした。ついで、10%ホルマリンを房室結節に注入する方法によって房室の刺激伝導系を破壊し、完全房室ブロックを作製した。

完全房室ブロック作製後は、体外式ペースメーカー（DEVICES社製CDP817型）および針電極（Fig.1）を用い、120 beats/minにて右心室心外膜面より、固定レートでペーシングを行った。それぞれのパラメーターが安定した時点で測定値を記録し、その測定値を0分値と設定した。その後、ペーシングを止めて、完全房室ブロックが発現した時点から150分までの間、徐脈性不整脈の急性期における心機能として経時的に観察した。測定時間は各測定項目

について 5 分時、10 分時、その後は 10 分ごとに測定を行った。

また、測定中は、体温の低下および体外蒸泄を防ぎ、生体の恒常性を保つ目的で閉胸した。

### 第 3 項 完全房室ブロックモデルの作製法

本実験における、完全房室ブロックモデルの作製法は、房室結節に 10% ホルマリン液 0.2ml を注入し、房室部の刺激伝導系を固定して破壊する方法によって作製した。房室結節は心房中隔の右心房心内膜下、冠状動脈洞の前下で三尖弁輪に近く、脂肪組織や疎な結合組織間に存在する特殊伝導系細胞の集団である。この組織にアプローチするために、右心耳をサテンスキー血管鉗子によって牽引し、大動脈起始部より、23G の皮下注射針を刺入し、心房中隔を介して房室結節に注射針の先端を到達させ、10% ホルマリン液を注入して、心筋を固定することによって房室部の刺激伝導系を破壊し、完全房室ブロックを作製した (Fig.2)。このとき、第 II 誘導法の心電図波形をモニターし、波形に変化の現われる箇所にホルマリン液 0.2ml を注入し、最少の容量で完全房室ブロックを作製するように留意した。

### 第 4 項 測定項目ならびに測定方法

#### 1. 血圧の測定

血圧は、それぞれの血圧測定用カテーテルをストレインゲージ



トランスデューサーに接続し、オシロスコープにてモニターすると同時にビシグラフに記録し、データレコーダーに格納した。それぞれの血圧波形の解析は、実験終了後にシグナルプロセッサーを使用して、10波形の平均値を算出して測定値とした。本実験においては、つぎのパラメーターを心機能の指標とし、その測定値について検討した。

1) 左室最大収縮期圧 (LVpks), 2) 左室拡張末期圧 (LVEDP), 3) 左室内圧変化率の最大値 (LVmax.dp/dt), 4) 右室最大収縮期圧 (RVpks), 5) 右室拡張末期圧 (RVEDP), 6) 大動脈圧 (Aos, Aod, Aom, PP), 7) 肺動脈圧 (PAs, PAd, PAm)

## 2. 心拍数 (HR) の測定

心拍数は、標準肢誘導法の第II誘導で、生体増幅器を介してデータレコーダーに格納したのち、シグナルプロセッサーを用いて11波形間の平均値を算出して測定値とした。

## 3. 一回心拍出量 (SV) の測定

一回心拍出量は、大動脈起始部に装着した電磁流量計にて測定し、ビシグラフに記録してデータレコーダーに格納した。実験終了後にデータレコーダーに格納した血流波形をシグナルプロセッサーを用いて積分計算によって求め、10波形の平均値を測定値とした。

#### 4. 心拍出量(CO)の算出

分時心拍出量は、一回心拍出量と心拍数の平均値より、次の計算式によって求めた。分時心拍出量(l/min) = 一回心拍出量(ml/beat) × 心拍数(beats/min) × 1/1000

#### 5. 総血管抵抗(TPR)の算出

総血管抵抗 total peripheral resistance (TPR)は、平均大動脈圧および心拍出量より、次の計算式を用いて求めた。TPR(dyne·sec·cm<sup>-5</sup>) = (Aom/CO) × 80\*

\* 1(mmHg)/1(l/min) = 1333(dyne/cm<sup>2</sup>)/1000(cm<sup>3</sup>/60sec) = 80(dyne·sec·cm<sup>-5</sup>)

### 第2節 実験成績

供試犬3頭を用いて完全房室ブロックのモデルを作製したのち、徐脈状態の犬の心機能について検討すべく、150分間にわたって経時的に観察を行った。実験に際して、生体の恒常性を保つことを目的として、体温を37℃前後に維持した。また、完全房室ブロックのモデルを作製したのちは、洞調律による正常拍動が発現しないこと、すなわち心拍数が40～50 beats/minまで減少した状態で150分間推移することを条件として測定を行った。

#### 第1項 心拍数(HR)の変動

開胸時におけるコントロール値は、3例の平均値が 142.5 ± 22.9

beats/min であり、固定レートのペーシング時における 0 分値では、 $124.6 \pm 14.2$  beats/min でわずかに減少したが、ペーシングを中止した 5 分値では、急激に減少し  $41.8 \pm 1.3$  beats/min と完全な徐脈状態を示した。その後 60 分値まで  $41.2 \pm 2.3 \sim 51.2 \pm 13.7$  beats/min の間で変動し、70 分値以降 15 分値までは  $32.7 \pm 4.0 \sim 42.6 \pm 8.7$  beats/min とわずかに減少した状態で維持したが、いずれの例においても完全房室ブロックのモデルが作製され、固定レートのペーシングを行うことによって心拍数を維持できるが、ペーシングを中止すると明瞭な徐脈状態を示すことがわかった (Fig.3)。

以下この状態における心機能の各パラメーターを観察した。

## 第 2 項 心内圧 ( I P ) の変動

### 1 ) 左室収縮期圧 (LVpks) の変動

開胸時におけるコントロール値は、3 例の平均値が  $116.9 \pm 14.8$  mmHg であり、固定レートのペーシングを行った 0 分値では  $102.8 \pm 1.6$  mmHg に低下したが、ペーシング解除後 50 分値では  $117.4 \pm 13.7$  mmHg で、開胸時のコントロール値より上昇を示した。その後 150 分値までは、 $118.5 \pm 8.3 \sim 127.8 \pm 7.8$  mmHg の範囲で、いずれも開胸時のコントロール値より上昇した状態で推移した。しかしながら、それぞれの個体別に観察してみると、3 例中 2 例 (No.1, 3) では、LVpks の上昇傾向が観察され、No.1 は 45 分値まで、No.3 は 20 分値

まで LVpksが上昇し、その後は両者ともに一定のレベルで推移する傾向がみられた。他の1例のNo.2では、開胸時のコントロール値を測定したのち0分値までに著明にLVpksが低下する変化を示したが、ペーシングを解除し、完全房室ブロックが発現したのちは、大きな変化が観察されないまま推移し、90分値以降では上昇傾向を示した(Fig.4)。

## 2) 左室拡張末期圧(LVEDP)の変動

開胸時におけるコントロール値は、3例の平均値が  $5.5 \pm 3.2$  mmHgであり、固定レートのペーシングを行った0分値では  $4.3 \pm 0.9$  mmHgと低下したが、ペーシング解除後5分値では  $8.6 \pm 2.0$  mmHgと上昇を示した。その後150分値まで、 $8.8 \pm 2.1 \sim 11.2 \pm 2.2$  mmHgの範囲で経過し、いずれも開胸時のコントロール値より上昇を示した。個体別に観察したLVEDPは、3例ともに完全房室ブロック作製後、0分～5分時にかけて著明に上昇し、ペーシング解除後も上昇したレベルで一定に推移する傾向がみられた。また、開胸コントロール値のLVEDPに対する150分値の上昇率はNo.1が376%、No.2が123%、No.3は273%であった。最も上昇率の高いNo.1では、90分値で14.3mmHgであった。しかしながら、LVEDPの変化は、いずれも正常変動範囲内の変化であり、正常値の上限を越える異常値は観察されなかった(Fig.5)。

### 3) 左室内圧変化率の最大値 (LVmax.dp/dt) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $2150.7 \pm 572.3$  mmHg/secであり、固定レートのペーシングを行った0分値では  $2135.3 \pm 84.7$  mmHg/secに低下し、ペーシング解除後の5分値では  $1463.3 \pm 209.5$  mmHg/secに低下した。その後も  $1511.3 \pm 191.9 \sim 1707.7 \pm 327.5$  mmHg/secの範囲で変動したが、いずれも開胸時のコントロール値より低下した状態で経過した。個体別のLVmax.dp/dtは、完全房室ブロック作製後3例ともに著明に低下し、その後1例(No.1)では、心収縮力が回復する傾向を示したが、80分以降は一定に推移した。また、2例(No.2,3)では、低下した状態で一定に推移したが、3例ともに開胸時のコントロール値には回復しなかった。さらに個体別に詳しく観察してみると、No.1ではペーシング時の0分値の  $2235.0$  mmHg/secから、ペーシング解除後の5分値で  $1301.0$  mmHg/secまで低下したが、その後、緩やかに上昇傾向を示し、80分値では  $2002.0$  mmHg/secまで回復したのち、 $1700$  mmHg/sec前後のレベルで一定に推移した。No.2では0分値の  $2028.0$  mmHg/secから、5分値で  $1334.0$  mmHg/secまで低下を示し、その後はさらに緩やかに低下し、30分値以降はおおむね  $1100.0$  mmHg/secのレベルで一定に推移した。No.3では0分値の  $2143.0$  mmHg/secから5分値の  $1761.0$  mmHg/secまで低下し、その後はおおむね  $1800.0$  mmHg/secのレベル

で一定に推移した (Fig.6)。

#### 4) 大動脈収縮期圧 (Aos) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $123.1 \pm 21.1$  mmHg であったが、固定レートのペーシングを行った0分値では、 $105.2 \pm 4.8$  mmHgに低下した。ペーシング解除後10分値まで低下したが、20分値以降は  $127.3 \pm 9.5 \sim 139.2 \pm 12.3$  mmHg の範囲内で、コントロール値より上昇を示した状態で経過した。個体別に観察してみると、No.1では5分値、No.2ならびにNo.3では0分値で Aosが最も低下したが、No.1とNo.3ではその後、徐々に回復し、50分値ではコントロール値を上回って上昇を示した。しかし、No.2では回復傾向を示したが、150分値で開胸時のコントロール値には回復しなかった (Fig.7)。

#### 5) 大動脈拡張期圧 (Aod) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $89.9 \pm 17.9$  mmHg であり、固定レートのペーシングを行ったのち、ペーシングを解除して5分を経過した時点で最低の  $47.7 \pm 9.9$  mmHgを示した。その後は10分値の  $52.1 \pm 14.5 \sim 70$ 分値の  $63.6 \pm 5.3$  mmHgの範囲内で変化したが、150分値においてもコントロール値には回復しなかった。個体別の Aodは、心拍数の減少と同時に低下する傾向がみられた。No.1では5分値でコントロール値の約半に低下したが、その後はやや

回復した状態で一定に推移した。また、No.2では5分値でコントロール値の約 $\frac{1}{2}$ に低下し、その後やや回復の傾向を示したが、No.3では30分値でコントロール値の約 $\frac{1}{2}$ まで低下し、その後も150分値まで同様な低値を示した (Fig.8)。

#### 6) 平均大動脈圧 (Aom) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が $78.8 \pm 7.8$  mmHgであり、ペーシング解除後20分値で $91.5 \pm 8.2$  mmHgまで回復したが、その後も $91.8 \pm 4.8 \sim 100.1 \pm 6.6$  mmHgの範囲内で変動し、150分値においても $96.5 \pm 6.7$  mmHgで、コントロール値には回復しなかった。個体別では、No.1ではペーシング解除後5分値で著明に低下したのち、緩やかに上昇する傾向を示し、40分値ではペーシング時0分値を上回って上昇し、50分値の $98.6$  mmHg から130分値の $109.0$  mmHgまで上昇し、150分値においても $101.2$  mmHgを示して、コントロール値より上昇した。しかし、No.2では $91.7 \sim 105.5$  mmHg、No.3では $85.2 \sim 98.0$  mmHg で、いずれも開胸時のコントロール値より低下する傾向を示した (Fig.9)。

#### 7) 大動脈脈圧 (BP) の変動

完全房室ブロック作製時には、収縮期圧ならびに拡張期圧ともに急激に低下したが収縮期圧は、開胸時のコントロール値が3例の平均値で $122 \pm 18.6$  mmHg であり、ペーシングコントロール値が

106.2 ± 19.1 mmHg に対し、ペーシング解除後10分値には 120.5 ± 12.5 mmHg であった。その後は開胸時のコントロール値を上回って上昇し 150分値まで維持した。しかしながら、収縮期圧と拡張期圧の較差は、ペーシング解除後20分値前後までは約30 mmHg 前後、40分値以降では約70 mmHg で、時間経過とともにその較差は大きかった (Fig.10)。

#### 8) 末梢血管抵抗 (TPR) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $7616.3 \pm 967.6 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  であり、固定レートのペーシング開始時の0分値では、わずかな低下を示して  $7573.3 \pm 158.4 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  であった。しかし、ペーシング解除後5分値では  $9943.2 \pm 316.7 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  で、開胸時のコントロール値を上回って上昇し、その後も次第に上昇して150分値では  $16644.8 \pm 3150.6 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  と、コントロール値の約2倍に上昇した。個体別に観察してみると、No.1ではペーシング時の0分値から上昇を示し、最高値が15分値で  $16923.2 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  であった。No.2では0分値でコントロール値より低下したが、5分値でコントロール値を上回って上昇し、その後も多少の変動を繰返しながら150分値で最高の  $20356.8 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  を示した。No.3ではNo.1と同様にペーシング時の0分値から上昇し、80分値で  $13046.4 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  を示して、コントロール値より



上回った上昇を示した (Fig.11)。

#### 9) 右室収縮期圧 (RVpks) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $41.0 \pm 3.9$  cmH<sub>2</sub>O であったが、固定レートでペーシング開始時の0分値では、 $45.7 \pm 13.5$  cmH<sub>2</sub>Oと上昇を示した。ペーシング解除後は  $51.3 \pm 11.9 \sim 64.8 \pm 20.5$  cmH<sub>2</sub>Oの範囲で変動を示したが、いずれの測定値においてもコントロール値より約  $10 \sim 20$  cmH<sub>2</sub>Oの上昇を示した。個体別に観察してみると、No.1では、 $56.5 \sim 82.0$  cmH<sub>2</sub>Oの範囲で変動を示したが、ペーシング解除後にいずれもコントロール値を上回って上昇した。No.2では、5分値から30分値までと140分値から150分値でコントロールをわずかに上回る上昇を示したが、その他の測定値ではコントロール値よりわずかな低値を示した。また、No.3では  $53.8 \sim 76.7$  cmH<sub>2</sub>Oの範囲で変動を示したが、いずれの測定値においてもコントロール値を上回る上昇を示した (Fig.12)。

#### 10) 右室拡張末期圧 (RVEDP) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $4.8 \pm 0.8$  mmHgであったが、固定レートのペーシング開始時の0分値では  $3.6 \pm 0.7$  mmHgであり、コントロール値より低下を示したが、ペーシング解除後5分値では  $7.2 \pm 0.4$  mmHgでコントロール値を上回って上昇を示した。その後も50分値の  $7.3 \pm 2.3$  から130分値の  $10.1 \pm 2.0$  mmHg

と、いずれの測定値においてもコントロール値を上回る上昇を示した。個体別にはNo.1で、20分値以降は10.0～13.3 mmHgの変動範囲で、いずれもコントロール値を上回る上昇を示した。No.2では、20分値以降で60分値と90分値でコントロール値をわずかに下回る低下を示したが、その他の測定値ではコントロール値より1～2 mmHg上回る上昇を示した (Fig.13)。

#### 11) 肺動脈収縮期圧(PAs)の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が $21.3 \pm 2.4$  mmHgであり、固定レートのペーシング開始時に0分値から上昇を示し、ペーシング解除後は最低 $23.7 \pm 2.4$  mmHg、最高 $43.4 \pm 10.8$  mmHgの範囲で変動を示し、いずれもコントロール値を上回って上昇した。個体別に観察してみると、No.1ではペーシングコントロール時の0分値で23.1 mmHgを最低とし、ペーシング解除後における50分値の51.0 mmHgが最高で約2.5倍の上昇を示した。No.2ではコントロール値が23.5 mmHgであり、0分値では一過性に低下して21.1 mmHgを示したが、5分値で30.9 mmHgを示し、その後も27.3～35.4 mmHgの変動範囲で、いずれもコントロール値を上回る上昇を示した。No.3ではNo.1と同様に0分値から上昇を示し、その後は33.3～54.7 mmHgを示し、コントロール値を上回って上昇した (Fig.14)。

## 12) 肺動脈拡張期圧 (PA<sub>d</sub>) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $6.7 \pm 3.0$  mmHgであり、固定レートのペーシングを行った0分値から低下を示して、ペーシング解除後10分値で最低の  $4.4 \pm 1.8$  mmHgに低下した。その後は徐々に回復傾向を示したが、70分値まではコントロール値を下回る値を示し、80分値以降 150分値まではコントロール値を上回る上昇を示した。個体別にはNo.1では0分値で  $7.5$  mmHgで、コントロール値より低下したが、20分値以降 150分値までは  $7.5 \sim 14.3$  mmHgの変動範囲で、コントロール値より上昇を示した。No.2では0分値で急激に低下し、その後も低下傾向を示して、50分値では  $3.4$  mmHgと最低値を示したのち、次第に回復する傾向を示したが、150分値においてもコントロール値より  $1.5$  mmHgの低い値を示した。No.3では10分値で一過性に低値を示したが、その後は次第に上昇し、150分値では  $5.0$  mmHgとなり、コントロール値の約2倍に上昇した (Fig.15)。

## 13) 平均肺動脈圧 (PA<sub>m</sub>) の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が  $13.8 \pm 2.3$  mmHgであったが、固定レートのペーシング時における0分値では、 $14.6 \pm 1.0$  mmHgとわずかに上昇した。しかし、ペーシング解除後5分値では  $20.4 \pm 2.7$  mmHgに上昇し、その後も  $21.5 \pm 4.8 \sim 25.8 \pm 6.5$  mmHg

の変動範囲で、コントロール値に対し約2倍近い上昇を示した。個体別にはNo.1ではコントロール値が12.2 mmHgであったが、150分値では30.6 mmHgと約2倍以上の上昇を示した。No.2では、コントロール値が17.0 mmHgであり、その後もあまり変動を示さず150分値で19.2 mmHgのわずかな上昇を示した。No.3はNo.1と同様の傾向を示したが、その上昇率はNo.1よりわずかに少なかった(Fig.16)。

### 第3項 血流量 (BF) の変動

#### 1) 一回心拍出量 (SV) の変動

開胸時におけるコントロール値は、3例の平均値が  $8.2 \pm 1.8$  ml/minであったが、固定レートのペーシングを行った0分値では、 $7.7 \pm 1.1$  ml/minとわずかに減少した。しかし、ペーシング解除後5分値以降では  $14.2 \pm 2.1 \sim 16.6 \pm 1.3$  ml/minと、コントロール値を上回る上昇を示した。各個体別に観察してみると、No.1は開胸時のコントロール値で6.9 ml/minであったが、5分値では14.5 ml/min、50分値では22.1 ml/minまで増加したのち徐々に減少し、150分値の一回心拍出量は16.4 ml/minで、コントロール値を上回って増加がみられた。No.2では、開胸時のコントロール値で10.7 ml/min、5分値では15.0 ml/minまで増加したのち、徐々に減少したが、150分値では11.3 ml/minでコントロール値をわずかに

上回った増加を示した。No.3では、開胸時のコントロール値で6.9 ml/min、5分値で14.7 ml/min、その後も120分値まで徐々に増加して17.9 ml/minとなり、150分値では14.8 ml/minでコントロール値を上回って増加を示した(Fig.17)。

## 2) 心拍出量(CO)の変動

開胸時のコントロール値は、3例の平均値が $1.11 \pm 0.64 \text{ l/min}$ であったが、固定レートのペーシング開始時の0分値では $0.94 \pm 0.40 \text{ l/min}$ で、コントロール値より減少し、ペーシング解除後も徐々に減少傾向を示し、150分値では $0.48 \pm 0.06 \text{ l/min}$ で最低を示し、コントロール値の約 $\frac{1}{2}$ 以下に減少した。個体別にみるとNo.1では30分値から50分値にかけてわずかに回復の傾向を示したが、150分値ではコントロール値の約 $\frac{1}{2}$ 以下に減少した。No.2では、漸減的に減少し150分値ではコントロール値の約 $\frac{1}{2}$ 以下に減少した。No.3では50分値と100分値で回復傾向を示したが、コントロール値に回復することなく、150分値ではコントロール値の約 $\frac{1}{2}$ 以下に減少した(Fig.18)。

### 第 3 節 小 括

徐脈性不整脈に対して、人工ペースメーカーを活用し、心機能の改善を図るには、まず徐脈時における心機能の状態を把握しておく必要がある。そこで、全身麻酔下で開胸し、心臓を露出して10%ホルマリン液を房室結節に注入して破壊し、完全房室ブロックを人為的に作製して実験モデルとした。この実験モデルに対して人工ペースメーカーを装着し、固定レートでペーシングを行い、150分間にわたり各パラメーターを測定して徐脈時における心機能を観察した。

その結果、心拍数の変動は、開胸時のコントロール値が3例の平均値で $142.5 \pm 22.9$  beats/minであり、正常値よりわずかに増加している状態であったが、固定レートでペーシングを行った結果では、正常値の $124.6 \pm 14.2$  beats/minであった。ついでペーシングを中止して完全房室ブロックの状態では、心拍数が最低で $32.7 \pm 4.0$ 、最高 $51.2 \pm 13.7$  beats/minで、完全房室ブロックの状態が維持された。この状態で心機能の各パラメーターを測定し、徐脈時における心機能を観察した。

心内圧の変動では、左室収縮期圧(LVpks)が、固定レートのペーシング開始時に一過性に低下したが、ペーシング解除後の60分値以降では、開胸時のコントロール値を上回って上昇し、徐脈時に

おいては心拍数の減少にともなって左室内の血流うっ滞がみられた。同様に左室の拡張末期圧 (LVEDP) も、ペーシングの直前値で一過性に低下を示したが、ペーシング解除後10分値以降では急激に上昇して、左室内の血液充満圧が高くなる所見を示した。それにともなって、左室内圧変化率の最大値 ( $LV_{max} dp/dt$ ) は、固定レートのペーシング開始と同時に急激に低下し、ペーシング解除後で完全房室ブロックの徐脈状態では、左室の仕事量が極度に低下する状態を示した。大動脈収縮期圧 (Aos) は、左室収縮期圧と同様にペーシング開始直前値で一過性に低下したが、ペーシング解除後10分値以降ではコントロール値を上回る上昇を示し、左室の収縮圧によって大動脈圧も同調して上昇を示した。それと反対に大動脈拡張末期圧 (Aod) は、ペーシング時のコントロール値に比較して約 $\frac{1}{2}$ に低下し、ペーシング解除後はその状態が150分値まで継続したことから、大動脈における脈圧の較差が大きくなった所見を示した。このことから、平均大動脈圧 (Aom) は、ペーシング時に一過性に低下し、20分値以降は回復する傾向を示したが、大動脈収縮期圧と拡張期圧は平均的な経過を示し、大動脈の脈圧 (PP) は、完全房室ブロックの徐脈時には最高・最低の圧較差が開胸時コントロール値の2倍以上となり、大動脈における血流のうっ滞が予測された。末梢血管抵抗 (TPR) は、ペーシング直後から上昇し始め、

ペーシング解除後 150分値ではコントロール値の約 2 倍に上昇し、大動脈圧の血流うっ滞と同時に、末梢血管の血流うっ滞も顕著であった。右室収縮期圧 (RVpks) は、ペーシング直後から上昇を示し、ペーシング解除後 150分値ではコントロール値の約 0.5 倍に上昇した。また、右室拡張末期圧 (RVEDP) は、ペーシング時に一過性に下降を示したが、ペーシング解除後の 5 分値以降では徐々に上昇を示し、150 分値ではコントロール値の約 2 倍に上昇し、明らかに右室の血流うっ滞を示す所見であった。

肺動脈収縮期圧 (PAS) は、ペーシング解除の直後から急激に約 2 倍以上の上昇を示し、増減を繰返しながら維持した。また、肺動脈拡張期圧 (PA d) は、ペーシングを行ったのちに一過性に下降し、ペーシング解除後は漸時回復を示したが、平均肺動脈圧は、コントロール値の約 2 倍で、肺高血圧を示す所見であった。一回心拍出量 (SV) は、ペーシング解除後 5 分値で約 2 倍に増加し、その状態が 150 分間にわたって維持された。反対に心拍出量 (CO) は、ペーシング解除の直後から減少し、150 分値ではコントロール値の約 ½ 以下に減少したことから、徐脈時には心腔内の血流うっ滞により、一回心拍出量は増加するが、経時的な心拍出量は減少し、全身への血液供給が著明に減少するものとみられる所見であった。

以上、心機能のパラメーターの変動からみれば、ペーシング



コントロールによって開胸前の測定値に維持されるが、ペーシングを解除し完全房室ブロックの状態では、明らかに左・右両室、大動脈、末梢血管ならびに肺動脈における血流うっ滞の所見が明瞭であり、うっ血性心不全の状態を示すことがわかった。

### 第Ⅲ章 固定心拍数における後負荷の影響に関する実験

第Ⅱ章においては、完全房室ブロック時の徐脈状態における心機能について検討した結果、左室不全、末梢血流のうっ滞、右室不全ならびに肺高血圧などの所見から、うっ血性心不全が発現することが明らかにされた。しかし、実際の臨床では、さらに末梢不全によって必然的に左心系に後負荷が加わることが予想されることから、これを実験的に検証する目的で、ペーシングによって心拍数を２段階に設定すると同時に、ペーシングを行わない完全房室ブロック時と、完全房室ブロックが発現してから時間経過によって心機能が低下した状態のものに、大動脈を絞扼して人為的に後負荷を加えた場合の心機能について検討した。

#### 第１節 実験材料ならびに方法

##### 第１項 実験材料

実験材料は、一般臨床検査および血液検査ならびに心電図および胸部X線検査を行って心臓に異常を認めず、ミクロフィラリア陰性で臨床的に健康と判断された成犬８頭を使用した。これらの供試犬は体重 8.0～10.0 kg（平均 9.5 kg）で推定年齢１才以上の雑種成犬であり、雄５頭、雌３頭の計８頭である。

## 第 2 項 実験方法

本実験においては、人工ペースメーカーを用いて、固定心拍数で拍動させた場合の心臓に対する後負荷の影響を観察する目的で、完全房室ブロックの実験モデルを使用した実験犬を全身麻酔下で開胸し、心臓を露出したうえで房室結節部に10%ホルマリン液を注入して房室結節を破壊し、完全房室ブロックの実験モデルを作製したのち、人工ペースメーカーを装着し、120 または80 beats/min ならびに人工ペースメーカーを解除して40 beats/minの心拍数に固定した場合の後負荷時における心機能について検討を行った。

本実験に際して麻酔法、開胸法、パラメーター用のカニュレーション、完全房室ブロックの作製法ならびに体外式ペースメーカーの装着法については、第Ⅱ章の実験法と全く同一の方法で実施した。後負荷の方法は、心拍数を120、80、40 beats/min の3段階に設定したが、心拍数120 beats/min および80 beats/minは、ペースメーカーを用いて、fixed rateにより心拍数を固定し、40 beats/minについては、ペースメーカーを使用せず自己心拍とした。それぞれの心拍数において、大動脈起始部に装着した後負荷用テープを、S字状フックを用いて捻転させて大動脈を絞扼し、左心室に対する後負荷を加え、左心室収縮期圧が150、175、200 mmHg の各段階に上昇した時点で各パラメーターの測定を行った(Fig.19)。

同一犬5頭を用い、心拍数120 beats/minの固定ペーシングを行ったものを第1群、80 beats/minの固定ペーシングを行ったものを第2群とし、いずれも測定準備が完了したのち、直ちに後負荷を加えた。また、同一犬5頭で、完全房室ブロック作製後に固定ペーシングを行わずに心拍数が約40 beats/minとなった時点で、直ちに後負荷を加えた第3群と、3頭の供試犬で完全房室ブロックの状態で150分間を経過させ、固定ペーシングを行わずに心拍数40 beats/minとなった時点で後負荷を加えた第4群を設定し、各群における後負荷の影響を観察した。また、コントロール値は、心拍数を変更したのち、血圧の安定を待って、それぞれの後負荷を加える直前の測定値とした。

### 第3項 測定項目ならびに測定方法

#### 1. 心拍数（HR）の測定

心拍数は、標準肢誘導第Ⅱ誘導の心電図を用い、生体増幅器を介してデーターレコーダーに格納したのち、シグナルプロセッサを用いて心電図波形からR-R間隔を10間隔計測し、その平均値を測定値とした。

#### 2. 心内圧の測定

心内圧は、すべてデーターレコーダーに格納したのち、シグナルプロセッサを用いて解析を行った。この場合、1つの指標につい

て10波形を計測し、その平均値を測定値とした。

左室内圧は左室内圧波形から、左心系における後負荷の指標として、左室最大収縮期圧 (LVpks) および左心系の前負荷の指標として左室拡張末期圧 (LVEDP) を計測するとともに、心臓収縮性の指標である左室内圧の変化率の最大値 (LV max.dp/dt) を算出した。

右室内圧は右室内圧波形から、右心系における後負荷の指標として、右室最大収縮期圧 (RVpks) および右心系の前負荷の指標として右室拡張末期圧 (RVEDP) を計測した。なお、得られた計測値は、平均値±標準偏差で表示し、統計学的有意差の検定は、Student t-testを用いて、危険率5%以下をもって有意とした。

## 第2節 実験成績

8頭の供試犬を用いて、外科的に完全房室ブロックの実験モデルを作製し、体外式ペースメーカーにより心拍数を固定したのち後負荷を加え、固定心拍数に対する後負荷の影響を検討した。実験は、完全房室ブロック作製直後に、心拍数を120、80および40 beats/minに固定して後負荷を加えた群（第1、第2、第3群）の5例、徐脈状態のまま150分間を経過したのちに、後負荷を加えた群（第4群）の3例について心内圧の変化を観察した。

### 第1項 心拍数 (HR) の変動

本実験における第1群と第2群は、固定レート方式によるペー

シングを行い、第3群ならびに第4群では、ペーシングを行わずに完全房室ブロックの状態を観察を行ったが、開胸前における心拍数のコントロール値は、平均  $130.2 \pm 3.9$  beats/min ( $n=5$ ) であった。これらの実験例に対し、開胸を行って完全房室ブロックを作製したのち、固定レートでペーシングを行うか、または完全房室ブロックの状態の後負荷をかけた場合の心拍数の変動について観察した。第1群で後負荷をかける直前の心拍数の平均値は、 $117.2 \pm 1.8$  beats/min ( $n=3$ ) であった。これに固定レート方式で  $120$  beats/min のペーシングを行ったのち、大動脈を絞扼して後負荷をかけ、LVpks を  $150$  mmHg とした場合の心拍数は、平均値で  $114.7 \pm 1.2$  beats/min ( $n=3$ ) であった。ついで大動脈の絞扼を解除し、つぎの後負荷をかける直前の心拍数は、平均値で  $113.7 \pm 2.0$  beats/min ( $n=5$ ) であり、LVpks を  $175$  mmHg とした後負荷の場合の心拍数は、平均値で  $112.5 \pm 2.0$  beats/min ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の心拍数は、平均値で  $114.2 \pm 1.6$  beats/min ( $n=5$ ) であり、LVpks を  $200$  mmHg とした後負荷の場合の心拍数は、平均値で  $112.0 \pm 2.4$  beats/min ( $n=5$ ) であった。

第2群では、固定レート方式で  $80$  beats/min のペーシングを行い、後負荷直前のコントロール値は、平均値で  $79.3 \pm 1.3$  beats/min ( $n=3$ ) であり、LVpks を  $150$  mmHg とした後負荷をかけた場合の

心拍数は、平均値で  $77.9 \pm 1.4$  beats/min ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の心拍数は、平均値で  $74.9 \pm 2.1$  beats/min ( $n=5$ ) であり、LVpks を 175 mmHg に設定した後負荷をかけた場合の心拍数は、平均値で  $76.6 \pm 4.6$  beats/min ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の心拍数は、平均値で  $75.5 \pm 2.0$  beats/min ( $n=5$ ) であり、LVpks を 200 mmHg とした後負荷をかけた場合の心拍数は、平均値で  $79.5 \pm 1.5$  beats/min ( $n=5$ ) であった。

このように、完全房室ブロックの実験モデルを使用して 120 beats/min または 80 beats/min の固定レートのペーシングを行った場合は、LVpks を段階的に上げて後負荷を強化しても、ほぼ固定レートのペーシングに近い心拍数で経過した。

第3群では、固定レートのペーシングを行わずに完全房室ブロックを作製した直後に後負荷をかけた場合の心拍数について観察した。完全房室ブロック作製時の心拍数は、40 beats/min と設定したが、実際には平均値で  $55.4 \pm 3.1$  beats/min ( $n=3$ ) であり、LVpks を 150 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $53.5 \pm 3.0$  beats/min であった。後負荷を解除したときの平均値は、 $52.8 \pm 3.0$  beats/min ( $n=5$ ) であり、LVpks を 175 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $52.7 \pm 2.9$  beats/min ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を

解除した場合の心拍数は、平均値で  $53.0 \pm 2.9$  beats/min であり、LVpks を 200 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $53.0 \pm 2.7$  beats/min ( $n=5$ ) であった。

第4群では、完全房室ブロックを作製してから、150分を経過した時点の心拍数のコントロール値は、平均値で  $36.2 \pm 1.1$  beats/min ( $n=3$ ) であり、LVpks を 150 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $37.2 \pm 1.1$  beats/min ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、次の後負荷をかける直前の心拍数は、平均値  $36.4 \pm 1.0$  beats/min ( $n=3$ ) であり、LVpks を 175 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $41.0 \pm 1.9$  beats/min ( $n=3$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の心拍数は、平均値で  $37.4 \pm 1.4$  beats/min ( $n=3$ ) であり、LVpks を 200 mmHg とした後負荷時の心拍数は、平均値で  $38.0 \pm 1.2$  beats/min ( $n=3$ ) であった。

完全房室ブロックの状態で、固定レートのペーシングを行わない場合においては、房室ブロック作製直後では、設定心拍数より平均値で約 13 beats/min 多かったが、完全房室ブロック作製後 150分を経過した時点では、設定心拍数より平均値で 2.3 beats/min 少なかった。しかし、LVpks を段階的に上げて後負荷を強化しても、心拍数はあまり著明な変動を示さなかった (Table 1)。



## 第 2 項 心内圧 ( I P ) の変動

### 1 . 左室最大収縮期圧 (LVpks) の変動

第 1 群で、120 beats/min の固定レート方式でペーシングを行った場合の LVpks のコントロールは、平均値で  $102.7 \pm 7.5$  mmHg ( $n=3$ ) であり、大動脈を絞扼して 150 mmHg の後負荷をかけた場合の実際の LVpks の平均値は、 $150.7 \pm 9.8$  mmHg であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $110.1 \pm 22.6$  mmHg ( $n=5$ ) であり、175 mmHg の後負荷をかけた場合の平均値は  $178.4$  mmHg ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $105.1 \pm 10.4$  mmHg ( $n=5$ ) であり、200 mmHg の後負荷をかけた場合の平均値は  $202.3 \pm 6.2$  mmHg であった。

第 2 群で、80 beats/min の固定レート方式でペーシングを行った場合の LVpks の平均値は  $103.5 \pm 11.9$  mmHg ( $n=3$ ) であり、150 mmHg の後負荷をかけた場合の平均値は  $155.0 \pm 6.1$  mmHg ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $109.9 \pm 12.7$  mmHg ( $n=5$ ) であり、175 mmHg の後負荷をかけた場合の平均値は  $178.0 \pm 2.7$  mmHg ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $97.0 \pm 14.3$  mmHg ( $n=5$ ) であり、200 mmHg の後負荷をかけた場合の平均値は  $202.2 \pm 6.7$  mmHg ( $n=5$ ) であった。

第1群、第2群ともに、120 または 80 beats/minの固定レートのパージングを行った場合でも、後負荷をかけない場合の平均値は  $97.0 \pm 14.3 \sim 110 \pm 22.6$  mmHg の範囲であった。また、後負荷をかけた場合は第1群、第2群ともに、おおむね設定した LVpks値に近似した実測値であった。

第3群で、完全房室ブロックを作製し、心拍数を40 beats/minに設定し、パージングを行わない場合の LVpksの平均値は  $114.4 \pm 16.1$  mmHg (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $157.4 \pm 4.0$  mmHgであった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $97.5 \pm 24.1$  mmHg (n=5) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $179.6 \pm 5.4$  mmHg (n=5) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $98.5 \pm 14.8$  mmHg (n=5) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $210.8 \pm 11.5$  mmHg (n=5) であった。

第4群で、完全房室ブロックを作製したのち、150分を経過した時点で心拍数を40 beats/minに設定し、パージングを行わない場合の LVpksの平均値は  $115.0 \pm 2.5$  mmHg (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は、 $147.4 \pm 0.2$  mmHg (n=3) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $121.8 \pm 1.2$  mmHg (n=3) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値

は  $170.9 \pm 2.1$  mmHg ( $n=3$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $129.1 \pm 2.4$  mmHg ( $n=3$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $190.0 \pm 1.9$  mmHg ( $n=3$ ) であった。

第3群では、負荷前の LVpksの平均値は  $97.5 \pm 24.1 \sim 114.4 \pm 16.1$  mmHg であり、それぞれの後負荷をかけた場合には、ほぼ設定値に近似した実測値であった。第4群では負荷前の平均値が  $115.0 \pm 25.0 \sim 129.1 \pm 2.4$  mmHgで、第3群より若干高い値を示したが、それぞれの後負荷をかけた場合は 150または175 mmHgの負荷で、ほぼ設定値に近似した実測値であったが、200 mmHgの設定値では実測値が約10 mmHg 低かった (Fig.20)。

## 2. 左室拡張末期圧 (LVEDP) の変動

第1群で、120 beats/min の固定レート方式でペーシングを行った場合の LVEDPの変動は、後負荷前のコントロールが、平均値で  $9.7 \pm 0.9$  mmHg ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $10.5 \pm 0.8$  mmHg ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $9.0 \pm 2.8$  mmHg ( $n=5$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $10.5 \pm 2.2$  mmHg ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $9.5 \pm 2.7$  mmHg ( $n=5$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合

の平均値は  $15.4 \pm 4.2$  mmHg (n=5) であった。

第2群で、80 beats/minの固定レート方式でペーシングを行った場合の LVEDPの変動は、後負荷のコントロールが、平均値で  $10.1 \pm 0.4$  mmHg (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $11.5 \pm 0.7$  mmHg (n=3) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $9.3 \pm 2.7$  mmHg (n=5) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $12.3 \pm 3.7$  mmHg (n=5) であった。後負荷を解除し、さらにつぎの後負荷をかける直前の平均値は  $9.8 \pm 2.1$  mmHg (n=5) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $16.7 \pm 4.0$  mmHg (n=5) であった。

第3群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック時のコントロールは平均値で  $11.7 \pm 0.9$  mmHg (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $15.4 \pm 5.4$  mmHg (n=3) であった。後負荷を解除したときのコントロールは平均値で  $8.1 \pm 4.1$  mmHg (n=5) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $11.1 \pm 3.1$  mmHg (n=5) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $9.8 \pm 3.2$  mmHg (n=5) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $15.7 \pm 4.6$  mmHg (n=5) であった。

第4群で、心拍数 40 beats/min の完全房室ブロック作製後 150 分を経過した場合のコントロールは平均値で  $10.1 \pm 2.1$  mmHg (n=3)

であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $11.2 \pm 2.5$  mmHg ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除して次の後負荷をかける直前の平均値は $10.9 \pm 1.9$  mmHg ( $n=3$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $17.2 \pm 8.8$  mmHg ( $n=3$ ) であった。さらに後負荷を解除し、次の後負荷をかける直前の平均値は $9.0 \pm 0.4$  mmHg ( $n=3$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $10.5 \pm 1.0$  mmHg ( $n=3$ ) であった (Fig. 21)。

### 3. 左室内圧変化率の最大値 (LVmax.dp/dt) の変動

第1群で、心拍数120 beats/minの固定レート方式でペーシングを行った場合の左室内圧変化率最大値の変動は、コントロールの平均値が $1981.3 \pm 420.3$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $2204.5 \pm 506.5$  mmHg/secであった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は $2404.2 \pm 960.4$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $2870.6 \pm 801.8$  mmHg/sec ( $n=5$ ) で後負荷前と後負荷後の間に有意 ( $P < 0.05$ ) の差がみられた。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は $2136.4 \pm 487.2$  mmHg/secであり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は $2499.8 \pm 591.9$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であった。

第2群で、心拍数80 beats/minの固定レート方式でペーシングを

行った場合の  $LV_{max} dp/dt$  の変動は、コントロールの平均値が  $2098.6 \pm 687.1$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $2088.5 \pm 419.4$  mmHg/secであった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $2263.1 \pm 498.6$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $2213.5 \pm 398.2$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $1838.4 \pm 650.3$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $2093.7 \pm 551.3$  mmHg/secであった。

第3群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック時の  $LV_{max} dp/dt$  の変動は、コントロールの平均値が  $1707.3 \pm 364.2$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $1944.1 \pm 479.0$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $1726.2 \pm 832.4$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $2254.4 \pm 717.7$  mmHg/sec ( $n=5$ ) で後負荷前と後負荷後の間で有意 ( $P < 0.01$ ) の差がみられた。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $1502.6 \pm 462.8$  mmHg/sec ( $n=5$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $2179.0 \pm 476.2$  mmHg/secであった。後負荷前と後負荷後の間で有意 ( $P < 0.05$ ) の差がみられた。

第4群で、心拍数 40 beats/min の完全房室ブロック作製後 150 分を経過した場合のコントロールは平均値で  $1338.7 \pm 185.9$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であり、150 mmHgに設定した後負荷をかけた場合の平均値は  $1398.7 \pm 308.3$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除して次の後負荷をかける直前の平均値は  $1390.0 \pm 235.4$  mmHg ( $n=3$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $1442.7 \pm 364.2$  mmHg ( $n=3$ ) であった。さらに後負荷を解除して次の後負荷をかける直前の平均値は  $1563.0 \pm 315.0$  mmHg/sec ( $n=3$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $1612.0 \pm 398.0$  mmHg ( $n=3$ ) であった (Fig.22)。

#### 4. 右室最大収縮期圧 (RVpks) の変動

第1群で、心拍数 120 beats/min の固定レート方式でペーシングを行った場合の RVpksの変動は、コントロールの平均値が  $36.3 \pm 11.5$  cmH<sub>2</sub>O ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $39.3 \pm 6.0$  cmH<sub>2</sub>O であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $37.0 \pm 6.4$  cmH<sub>2</sub>O ( $n=3$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $40.6 \pm 8.2$  cmH<sub>2</sub>O ( $n=3$ ) であった。さらに後負荷を解除して、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $40.6 \pm 4.8$  cmH<sub>2</sub>O であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $40.7 \pm 6.0$  cmH<sub>2</sub>O ( $n=3$ ) であった。

第2群で、心拍数 80 beats/minの固定レート方式でペーシングを行った場合の RVpksの変動は、コントロールの平均値が  $39.7 \pm 8.3$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $41.7 \pm 8.3$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $43.9 \pm 12.0$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $45.5 \pm 9.7$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であった。さらに後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $35.8 \pm 7.7$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $36.0 \pm 14.4$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)で後負荷前後の間で有意 ( $P < 0.05$ ) な差がみられた。

第3群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック作製時における RVpksの変動は、コントロールの平均値が  $39.2 \pm 3.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $45.8 \pm 10.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $40.8 \pm 17.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $43.9 \pm 15.8$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であった。再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $38.9 \pm 12.1$  cmH<sub>2</sub>O (n=3)であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $48.4 \pm 14.3$  cmH<sub>2</sub>Oであった。

第4群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック作製後 150分



を経過した時点での RVpksの変動は、コントロールの平均値が  $57.2 \pm 14.3 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $56.7 \pm 13.5 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $58.8 \pm 16.4 \text{ cmH}_2\text{O}$  であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $74.1 \pm 6.7 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $68.9 \pm 3.7 \text{ cmH}_2\text{O}$  であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $71.7 \pm 3.9 \text{ cmH}_2\text{O}$  であった (Fig.23)。

#### 5. 右室拡張末期圧 (RVEDP) の変動

第1群で、心拍数 120 beats/min の固定レート方式でペーシングを行った場合の RVEDPの変動は、コントロールの平均値が  $3.1 \pm 1.0 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、150mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $3.1 \pm 1.3 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $4.5 \pm 0.5 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.6 \pm 0.7 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $3.5 \pm 0.9 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.2 \pm 1.5 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。

第2群で、心拍数 80 beats/minの固定レート方式でペーシングを行った場合の RVEDPの変動は、コントロールの平均値が  $3.7 \pm 0.6$

cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.3 \pm 0.1$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $4.3 \pm 0.8$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.2 \pm 0.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であった。再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $3.6 \pm 0.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、200 mmHgの設定で後負荷をかけた場合の平均値は  $4.6 \pm 1.9$  cmH<sub>2</sub>O であった。

第3群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック作製時の RVEDP の変動は、コントロールの平均値が  $3.9 \pm 0.1$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $5.2 \pm 0.8$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $4.6 \pm 1.6$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.8 \pm 1.0$  cmH<sub>2</sub>O であった。再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $3.8 \pm 0.9$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $4.3 \pm 0.9$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であった。

第4群で、心拍数 40 beats/minの完全房室ブロック作製後 150分を経過した時点での RVEDPの変動は、コントロールの平均値が  $7.6 \pm 1.1$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であり、150 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $8.2 \pm 1.6$  cmH<sub>2</sub>O (n=3) であった。後負荷を解除し、つぎの後負荷

をかける直前の平均値は  $7.5 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、175 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $8.8 \pm 1.1 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった。

再び後負荷を解除し、つぎの後負荷をかける直前の平均値は  $8.2 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であり、200 mmHgの後負荷をかけた場合の平均値は  $10.1 \pm 0.1 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $n=3$ ) であった (Fig.24)。

### 第 3 節 小 括

完全房室ブロック時における徐脈状態では、明らかに心不全を呈し、心機能が著しく低下することから、これに人工ペースメーカーを装着して心機能の改善を図る場合には、後負荷に対するペーシングレートが問題となる。そこで完全房室ブロックの実験モデルを作製したのち、大動脈を絞扼することによって段階的な後負荷をかけ、ペーシングレートを120 beats/min（第1群）または80 beats/min（第2群）ならびに完全房室ブロック作製時の40 beats/min（第3群）、完全房室作製後150分を経過した時点で40 beats/min（第4群）の心拍時における心機能について観察した。

その結果、正常心拍数に近い第1群で120 beats/minのペーシングを行い、150～200 mmHgの後負荷をかけた場合の左室最大収縮期圧（LVpks）の変動は、後負荷が強くなるにしたがって上昇し、200 mmHgの後負荷時では後負荷前値の約2倍に上昇した。第2群のペーシングレートにおいても、ほぼ同様の傾向を示したが、200 mmHgの強い後負荷時では、第1群よりもLVpksの上昇がみられた。また、第3群においても同様の傾向がみられ、後負荷によって明らかにLVpksの上昇がみられるが、心拍数が低下するほど、その上昇率が高くなる所見であった。さらに第4群では後負荷が強くなるにしたがって、LVpksの上昇がみられるが、その上昇率は他の群より

も約 1/2 程度であり、完全房室ブロックの徐脈状態が 150 分以上も経過したのちにおいては、心筋の収縮能が低下して左室拡張が発現するために、LVpks はそれほど上昇しない状態に陥っているものとみられる所見であった。左室拡張末期圧 (LVEDP) の変動は、第 1 群では 200 mmHg の後負荷時で約 1/2 の上昇を示したが、150 ~ 175 mmHg の後負荷では、あまり変動を示さなかった。第 2 群でもほぼ同様の傾向であったが、第 3 群ではいずれの後負荷時においても、後負荷前値より 1/2 ~ 1/4 程度の上昇を示した。しかし、第 4 群では、175 mmHg の 1 例で上昇がみられたのみで、他は負荷前値よりわずかに高い程度であった。このことは、第 1 群から第 3 群までは、心筋の拡張に十分な余裕を有するものとみられるが、第 4 群ではもはや心筋の弛緩能も低下している状態とみられる所見であった。左室内圧の変化率の最大値 (LVmax.dp/dt) は、第 1 群で 175 mmHg の後負荷をかけた場合に、負荷の前後で有意 ( $P < 0.05$ ) な差がみられたが、それ以外では大差は認められなかった。第 2 群では後負荷の前後においてはほとんど変動を示さなかった。第 3 群では 175 mmHg ならびに 200 mmHg の後負荷をかけた際に、負荷の前後で有意 ( $P < 0.01, 0.05$ ) な差がみられた。また、第 4 群では後負荷の前後で、ほとんど差は認められなかった。しかし、第 3 群では第 1、2 群に比較して、LVmax.dp/dt の低下がみられ、第 4 群では第 3 群よりも

さらに低下し、ペーシングを行わない完全房室ブロックの状態では明らかに心臓の収縮性が低下する所見を示した。右室最大収縮期圧 (RVpks) は、第1群、第2群ともに後負荷の前後でほとんど変動はみられず、150 ~ 200 mmHgの後負荷をかけても、心拍数 120 ~ 80 beats/min のペーシングを行っている状態では、右室の後負荷は増強されない所見であった。第3群では200 mmHgの後負荷をかけた前後で有意 ( $P < 0.05$ ) な差が認められた以外は、大差が認められなかった。第4群では、第1、2、3群に比較して、後負荷前後の差は大差が認められなかったが、いずれの後負荷時においても約60 ~ 80 mmHg の高値を示し、完全房室ブロックが長期に継続した徐脈状態では、右室の後負荷が増強することを示す所見であった。右室拡張末期圧 (RVEPD) は第1、2、3群ともに後負荷の前後ならびに120 ~ 80 beats/minのペーシングまたは40 beats/minの徐脈時においてもあまり変動を示さなかった。しかし、40 beats/minの完全房室ブロック状態が150分経過した状態の完全房室ブロック時では、他の3群より約2倍に上昇し、明らかに右室の後負荷が増強している所見を示した。

以上、120 ~ 80 beats/minのペーシングを行った場合とペーシングを行わない完全房室ブロック時ならびに完全房室ブロックが150分経過して心機能が著しく低下しているとみられる場合の4群に

対して150、175 ならびに200 mmHgの後負荷をかけた場合は 120または80 beats/minのペーシングを行っている場合では後負荷の影響が比較的少ないが、完全房室ブロック時またはその状態が長く継続した状態では、後負荷の影響が大きく、とくに後者ではかなり強い心不全を示すことが明らかにされた。

## 第Ⅳ章 完全房室ブロック時における至適ペースングレートの評価

第Ⅱ章においては、完全房室ブロック時の徐脈状態では、明らかに心不全を発現し、人工ペースメーカーの適応となることを実験的に明らかにした。第Ⅲ章においては、完全房室ブロック時の徐脈状態で後負荷をかけた場合のペースングによって心機能の改善が図れることを実験的に明らかにした。本章においては、実際の臨床応用を考慮して、完全房室ブロックの徐脈状態に対してペースングを行う場合の至適レートについて、実験的に検討することとした。

### 第 1 節 実験材料ならびに方法

#### 第 1 項 実験材料

本実験には、一般臨床検査により健康と認められ、血液検査でミクロフィラリア陰性、心電図、心音図、胸部 X 線検査およびドプラ心エコー検査において心臓に異常を認めない体重 8.0～11.0 kg(平均 9.7kg)、推定年齢 1 歳以上の雑種成犬 6 頭を使用した。

#### 第 2 項 実験方法

血圧測定用カテーテル留置ならびに完全房室ブロックの作製は第Ⅱ章ならびに第Ⅲ章に述べた実験方法と全く同一である。実験準備が完了したのち、麻酔深度を一定にし、血圧の安定を確認した



のち各パラメーターの測定を開始した。

心拍数は人工ペースメーカーによって90 beats/minから120、150、180、210 beats/minと段階的に増加させ、それぞれの段階で各パラメーターの測定を行った。

観血的血圧に関する各パラメーターの測定方法は、第Ⅱ章ならびに第Ⅲ章の実験方法と同一であるが、ドプラ心エコー検査法による左室流出路血流計測（LVOT）はパルスドプラ法を用い、心尖部からのアプローチによる左室長軸断面像から、左室流出路の血流を測定した。測定値は大動脈弁輪部にサンプルボリュームを位置させ、3波形の平均値として求めた。測定項目はピーク血流速度（ $V_p$ ）、平均血流速度（ $V_m$ ）、加速時間（AT）、駆出時間（ET）、加速時間／駆出時間比（AT/ET）、加速度（Acc）、血流速の時間積分値：Time Velocity Integral（TVI）ならびに心拍数（HR）について計測した。左室Mモード計測（LVM）は、右側胸壁アプローチの左室短軸像において、超音波ビームを前乳頭筋、後乳頭筋にあて、左室機能を測定した。3心拍の平均を求め、心拍出量（CO）、左室内径短縮率（FS）を測定した。左室流出路の断面積は、短軸像から拡張後期および収縮後期の直径を計測し、3心拍の平均値を求め、流路断面積を円と仮定して算出した。1回心拍出量（SV）は、パルスドプラ法により求めた血流速の時間積分値（TVI）と流路断面積

を用い、次の計算式によって求めた。 $SV = S \times TVI$ 、 $S$ ：流路断面積、 $TVI$ ：Time Velocity Integral、心拍出量（ $FV$ ）は、1回心拍出量と、その時の心拍数の積により次の計算式によって求めた。 $FV = SV \times HR$ 、 $HR$ ：心拍数

## 第2節 実験成績

### 第1項 血圧（ $BP$ ）の変動

#### 1）大動脈収縮期圧（ $Aos$ ）の変動

ベーシングレート（以下  $PR$ ）70 beats/minとした場合の  $Aos$  の変動は、平均値で  $91.7 \pm 5.6$  mmHg ( $n=5$ ) であり、 $PR$  90 beats/minでの平均値は、 $100.3 \pm 7.5$  mmHg ( $n=4$ ) であった。 $PR$  120 beats/minとした場合の平均値は  $108.1 \pm 5.3$  mmHg ( $n=6$ ) であり、 $PR$  150 beats/minとした場合の平均値は  $108.1 \pm 7.0$  mmHgであった。 $PR$ を180 beats/minとした場合の平均値は  $92.4 \pm 11.1$  mmHg ( $n=6$ )、 $PR$ を210 beats/minとした場合の平均値は  $73.5 \pm 17.5$  mmHg ( $n=2$ ) であり、 $PR$ を90～150 beats/minではおおむね  $Aos$ が100～110 mmHgに維持され、 $PR$ を高くすると  $Aos$ が上昇する傾向を示すが、 $PR$ が180 beats/min以上では反対に  $Aos$ が低下する傾向を示した。

#### 2）平均大動脈圧（ $Aom$ ）の変動

$PR$  70 beats/minとした場合の  $Aom$ の変動は平均値が、 $69.7 \pm 5.3$  mmHg ( $n=5$ ) であり、 $PR$  90 beats/minの平均値は、 $79.8 \pm 7.4$

mmHgであった。また、PR 120 beats/min の平均値は  $90.2 \pm 6.1$  mmHg (n=6) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $93.7 \pm 6.4$  mmHg (n=6) で、PR 180 beats/min の平均値は  $80.1 \pm 10.0$  mmHg (n=6)、PR 210 beats/min の平均値は  $63.3 \pm 16.7$  mmHg (n=2) で、PR を高くすると Aom が上昇する傾向を示し、PR 120 ~ 150 beats/min では、平均値で  $90.2 \pm 6.1 \sim 93.7 \pm 6.4$  mmHg を示したが、PR を 180 beats/min 以上に高くすると、反対に Aom は低下する傾向を示した。

### 3) 大動脈拡張期圧 (Aod) の変動

PR を 70 beats/min とした場合の Aod の変動は、平均値で  $54.0 \pm 6.0$  mmHg (n=5) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $64.8 \pm 6.0$  mmHg (n=4) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $76.4 \pm 7.0$  mmHg (n=6) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $82.3 \pm 5.9$  mmHg (n=6) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $70.4 \pm 9.4$  mmHg (n=6) であり、PR 210 beats/min の Aod の変動は、平均値で  $55.7 \pm 15.8$  mmHg (n=2) であった。Aod においても、ペーシングレートを高くすることによって上昇する傾向がみられ、120 ~ 150 beats/min で、平均値が  $76.4 \pm 7.0 \sim 82.3 \pm 5.9$  mmHg を示したが、PR をそれ以上に高くした場合は反対に Aod は低下する傾向を示した (Fig. 25)。

## 第 2 項 心内圧 ( I P ) の変動

### 1 ) 左室最大収縮期圧 ( LVpks ) の変動

PRを70 beats/minとした場合の LVpksの変動は、平均値が $87.2 \pm 6.7$  mmHg (n=5) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $100.5 \pm 3.8$  mmHg (n=4) であった。PRを120 beats/min とした場合の平均値は  $105.8 \pm 7.7$  mmHg (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は  $103.0 \pm 6.5$  mmHg (n=6) であった。また、PRを180 beats/min とした場合の平均値は  $92.7 \pm 11.0$  mmHg (n=6) であったが、PR 210 beats/minの平均値は  $70.9 \pm 13.3$  mmHg (n=2) であった。LVpks は、ペースングレートを高くするにしたがって上昇する傾向を示し、PR 90 ~ 150 beats/min では、平均値で  $100.5 \pm 3.8 \sim 103.0 \pm 6.5$  mmHgを示したが、PRを150 beats/min 以上に高くすると反対に LVpksは低下する傾向を示した。

### 2 ) 左室拡張末期圧 ( LVEDP ) の変動

PRを70 beats/minとした場合の LVEDP の変動は、平均値で  $9.3 \pm 0.9$  mmHg (n=5) であり、PRを90 beats/minとした場合の平均値は  $9.5 \pm 3.2$  mmHg (n=4) であった。PR 120 beats/minの平均値は  $7.2 \pm 1.3$  mmHg (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は  $7.2 \pm 2.5$  mmHg (n=6) であった。また、PRを180 beats/min とした場合の平均値は  $7.9 \pm 3.0$  mmHg (n=6) であり、PR 210 beats/minの平均値は

9.4 ± 2.6 mmHg (n=2) であった。LVEDP は、ペーシングレートを高くすると低下する傾向を示し、PR 120～180 beats/min では、平均値が 7.2 ± 1.3 ～ 7.9 ± 3.0 mmHgを示したが、PRを180 beats/min 以上に高くすると、LVEDP は上昇する傾向を示した (Fig.26)。

### 3) 平均左房圧 (LAm) の変動

PRを70 beats/minとした場合の LAmの変動は、平均値が 8.1 ± 2.2 mmHg (n=5) であり、PRを90 beats/minとした場合の平均値は 6.1 ± 2.4 mmHg (n=4) であった。PR 120 beats/minの平均値は 7.3 ± 1.9 mmHg (n=6) であったが、PR 150 beats/minの平均値は 6.9 ± 2.1 mmHg (n=6) であった。また、PR 180 beats/minとした場合の平均値は 8.5 ± 2.3 mmHg (n=6) であり、PR 210 beats/minの平均値は 14.9 ± 2.5 mmHg (n=2) であった。LAm は、ペーシングレートを高くするにしたがって低下し、PR 90 ～150 beats/min の範囲では、平均値で 6.1 ± 2.4 ～ 6.9 ± 2.1 mmHgを示した。しかし、PRが180 beats/min 以上になると、反対に LAmは上昇する傾向を示した (Fig.27)。

## 第3項 血流速 (BF) の変動

### 1) 左室流出路血流速度 (Vp) の変動

左室流出路のピーク血流速度を、ドブラ心エコー法によって測定した。Vpの変動は、PR 70 beats/min の平均値が 73.3 ± 6.6 cm/sec

( $n=5$ ) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $73.3 \pm 8.7$  cm/sec ( $n=6$ ) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $98.9 \pm 7.4$  cm/sec ( $n=6$ ) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $63.8 \pm 7.0$  cm/sec ( $n=6$ ) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $69.5 \pm 7.1$  cm/sec であり、PR 210 beats/min の平均値は  $53.5 \pm 6.8$  cm/sec であった。左室流出路の血流速度は、ペーシングレートを高くすることによって若干速くなる傾向を示したが、PR 120 beats/min を越えると反対に遅くなる傾向を示した。

## 2) 平均血流速度 ( $V_m$ ) の変動

$V_m$  の変動をドプラ心エコー法によって測定した。PR 70 beats/min とした場合の  $V_m$  の変動は、平均値が  $45.9 \pm 4.2$  cm/sec ( $n=5$ ) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $40.1 \pm 4.1$  cm/sec ( $n=6$ ) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $46.0 \pm 4.3$  cm/sec ( $n=6$ ) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $37.4 \pm 4.0$  cm/sec ( $n=6$ ) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $40.7 \pm 3.9$  cm/sec ( $n=6$ ) であり、PR 210 beats/min の平均値は  $34.1 \pm 3.4$  cm/sec ( $n=2$ ) であった。 $V_m$  は  $V_p$  と同様に、ペーシングレートが高くなるにしたがって、わずかに速くなる傾向を示したが、PR 150 beats/min を越えると遅くなる傾向を示した (Fig. 28, 29)。

## 3) 血流加速時間 (AT) の変動

PRを段階的に変えて、左室流出路における血流加速時間をドプラ心エコー法によって測定した。PR 70 beats/min とした場合のATの変動は、平均値で  $61.1 \pm 6.5$  msec (n=5) であったが、PR 90 beats/minの平均値は  $58.1 \pm 6.6$  msec (n=6) であった。PR 120 beats/minの平均値は  $52.1 \pm 13.0$  msec (n=6) であったが、PR 150 beats/minの平均値は  $46.2 \pm 4.9$  msec (n=6) であった。また、PR 180 beats/minの平均値は  $55.6 \pm 7.5$  msec (n=6) であり、PR 210 beats/minの平均値は  $46.9 \pm 4.6$  msec (n=2) であった。左室流出路における血流加速度は、ペーシングレートを高くするにしたがって明らかに低下する傾向を示した。

#### 4) 駆出時間 (ET) の変動

PRを段階的に変えて左室流出路のETをドプラ心エコー法によって測定した。PR 70 beats/min のETの変動は、平均値で  $222.6 \pm 15.9$  msec (n=5) であったが、PR 90 beats/min の平均値は  $203.4 \pm 7.0$  msec (n=6) であった。PR 120 beats/minの平均値は  $183.6 \pm 14.2$  msec (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は  $167.4 \pm 14.1$  msec (n=6) であった。また、PR 180 beats/minの平均値は  $147.8 \pm 14.6$  msec (n=6) であったが、PR 210 beats/minの平均値は  $123.0 \pm 8.4$  msec (n=2) であった。左室流出路における駆出時間は、ペーシングレートを高くするにしたがって、明らかに低下する傾向を示し

た。

#### 5) 加速時間／駆出時間 (AT/ET) の変動

ドブラ心エコー法によって測定した AT/ET の変動は、PR 70 beats/min の平均値が  $0.25 \pm 0.03$  ( $n=5$ ) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $0.27 \pm 0.03$  ( $n=6$ ) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $0.26 \pm 0.05$  ( $n=6$ ) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $0.27 \pm 0.04$  ( $n=6$ ) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $0.36 \pm 0.04$  ( $n=6$ ) であり、PR 210 beats/min の平均値は  $0.40 \pm 0.08$  ( $n=2$ ) であった。AT/ET の変動は、ペーシングレートが高くなるにしたがって、明らかにその比率も高くなる傾向を示した (Fig.30)。

#### 6) 左室流出路血流加速度 (Acc) の変動

パルスドプラ法による Acc の変動は、PR 70 beats/min の平均値が  $14.0 \pm 2.1$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=5$ ) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $14.1 \pm 3.5$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=6$ ) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $19.7 \pm 4.4$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=6$ ) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $14.2 \pm 1.7$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=6$ ) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $15.0 \pm 2.9$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=6$ ) であり、PR 210 beats/min の平均値は  $12.8 \pm 2.0$  m/sec<sup>2</sup> ( $n=2$ ) であった。Acc の変動はペーシングレートが 120 ~ 180 beats/min の間では、平均値が  $14.2 \pm 1.7 \sim 19.7 \pm 4.4$  m/sec<sup>2</sup> であり、ペーシングレートが高くなるにしたがって、上昇



する傾向を示したが、PR 180 beats/min以上のペーシングレートでは、反対に下降する傾向を示した (Fig.31)。

#### 7) 血流速時間積分値 (TVI) の変動

パルスドプラ法による TVI の変動は、PR 70 beats/min の平均値が  $0.097 \pm 0.008$  m (n=5) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $0.085 \pm 0.007$  m (n=6) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $0.087 \pm 0.009$  m (n=6) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $0.067 \pm 0.007$  m (n=6) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $0.067 \pm 0.009$  m (n=6) であり、PR 210 beats/min の平均値は  $0.042 \pm 0.007$  m (n=2) であった。TVI の変動はペーシングレートが高くなるにしたがって低下する傾向を示し、とくにペーシングレート 150 beats/min 以下では、平均値で  $0.067 \pm 0.007$  m 以下に低下した (Fig.32)。

#### 8) 左室流出路断面積 (S) の変動

パルスドプラ法による S の変動は、PR 70 beats/min の平均値が  $1.29 \pm 0.17$  cm<sup>2</sup> (n=5) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $1.36 \pm 0.17$  cm<sup>2</sup> (n=6) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $1.46 \pm 0.09$  cm<sup>2</sup> (n=6) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $1.67 \pm 0.18$  cm<sup>2</sup> (n=6) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $1.47 \pm 0.18$  cm<sup>2</sup> であり、PR 210 beats/min の平均値は  $0.96 \pm 0.04$  cm<sup>2</sup> (n=2) で

あった。左室流出路断面積は、ペーシングレートが高くなるにしたがって大きくなるが、PR 180 beats/min以上になると小さくなる傾向を示した (Fig.33)。

#### 第4項 拍出量 (UP) の変動

##### 1) 1回心拍出量 (SV) の変動

SVはパルスドプラー法による左室流出路断面積 (S) と血流速時間積分値 (TVI) より算出した。PR 70 beats/minの平均値は  $12.47 \pm 1.7$  ml/beat (n=5) であり、PR 90 beats/minの平均値は  $11.81 \pm 2.5$  ml/beat (n=6) であった。PR 120 beats/minの平均値は  $12.75 \pm 1.5$  ml/beat (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は  $11.51 \pm 2.0$  ml/beat であった。また、PR 180 beats/minの平均値は  $9.95 \pm 2.0$  ml/beat (n=6) であり、PR 210 beats/minの平均値は  $3.37 \pm 0.5$  ml/beat (n=2) であった。SVの変動は、ペーシングレートが高くなるにしたがって減少する傾向を示し、とくにPR 180 beats/min以上では急激に低下する傾向を示した (Fig.34)。

##### 2) 心拍出流量 (FV) の変動

ドプラー法によるFVは、1回心拍出量 (SV) と心拍数 (HR) の積によって求めた。FVの変動はPR 70 beats/minの平均値が  $0.99 \pm 0.2$  l/min (n=5) であり、PR 90 beats/minの平均値は  $1.04 \pm 0.2$  l/min (n=6) であった。PR 120 beats/minの平均値は  $1.43 \pm 0.1$  l/min (n=6) であった。

/min (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は $1.66 \pm 0.3$  ℓ/min (n=6) であった。また、PR 180 beats/minの平均値は $1.72 \pm 0.3$  ℓ/min (n=6) であり PR 210beats/min の平均値は $0.72 \pm 0.1$  ℓ/min (n=2) であった。F V は、ペーシングレートが高くなるにしたがって増加する傾向を示し、とくにPR 150~180 beats/min では、 $1.66 \pm 0.3 \sim 1.72 \pm 0.3$  ℓ/minとPR 70 beats/min 時に比較して約2倍近い増加がみられた (Fig.35)。

### 3) 心拍出量 (CO) の変動

左室 M モード法によって測定したCOの変動は、PR 70 beats/min の平均値が $1.12 \pm 0.3$  ℓ/min (n=5) であり、PR 90 beats/min の平均値は $1.78 \pm 0.3$  ℓ/min (n=6) であった。PR 120 beats/minの平均値は $2.49 \pm 0.6$  ℓ/min (n=6) であり、PR 150 beats/minの平均値は $2.23 \pm 0.4$  ℓ/min (n=6) であった。また、PR 180 beats/minの平均値は $2.13 \pm 0.7$  ℓ/min (n=6) であり、PR 210 beats/minの平均値は $1.38 \pm 0.4$  ℓ/min (n=2) であった。COの変動は、ペーシングレートが高くなるにしたがって増加する傾向を示し、PR 120~180 beats/min のペーシングレートでは、平均値で $2.13 \pm 0.7 \sim 2.49 \pm 0.6$  ℓ/minを示し、PR 70 beats/min に比較して約2倍近い増加がみられた。しかしPR 180 beats/min以上では反対に減少する傾向がみられた (Fig.36、37) 。

## 第 5 項 左室内径短縮率 (FS) の変動

左室 M モード法によって測定した FS の変動は、PR 70 beats/min の平均値が  $30.0 \pm 5.0\%$  ( $n=5$ ) であり、PR 90 beats/min の平均値は  $31.0 \pm 4.1\%$  ( $n=6$ ) であった。PR 120 beats/min の平均値は  $34.9 \pm 4.7\%$  ( $n=6$ ) であり、PR 150 beats/min の平均値は  $29.9 \pm 4.8\%$  ( $n=6$ ) であった。また、PR 180 beats/min の平均値は  $26.8 \pm 5.9\%$  ( $n=6$ ) であり、PR 210 beats/min の平均値は  $24.5 \pm 0.9\%$  ( $n=2$ ) であった。FS の変動は、ペーシングレートが高くなるにともなって一過性に増加する傾向を示したが、PR 150 beats/min を越えると減少する傾向がみられた (Fig. 38)。

### 第 3 節 小 括

実際の臨床応用を考慮して、完全房室ブロックを発現している徐脈状態の心臓に対して、ペースングを行う場合の至適レートについて検討した。その方法は実験的に作製した完全房室ブロックの実験モデルに対し、人工ペースメーカーによって90、120、150、180ならびに210 beats/minと、段階的にペースングレートを上げた場合の心機能について、各パラメーターを測定して至適ペースングレートの検討を行った。

その結果、大動脈圧の変動では、大動脈収縮期圧(Aos)、平均大動脈圧(Aom)ならびに大動脈拡張期圧(Aod)は、ペースングレート70 beats/minから徐々に上昇し、150 beats/minで最高値に達したのち、ペースングレート180 beats/min以上ではAos、AomならびにAodのいずれも下降することがわかった。このことは、ペースングレートが低い場合には、十分な血液量の拍出が行われないうえに、大動脈圧の低下を招き、反対に一定限度を越えてペースングレートを高くした場合は、心拍数に送血量が追従できない状態となることから、大動脈圧の低下を招くものとみられる所見であった。

左室圧の変動で、左室最大収縮期圧(LVpks)は、ペースングレート90 beats/minから比較的急激な圧上昇がみられ、120～150 beats/minで最高に達したのち、180 beats/min以上のペースング

レートでは急激な低下を示した。また、左室拡張末期圧 (LVEDP) は 120 ~ 150 beats/min のペーシングレート時に最も低く、180 beats/min 以上では上昇する傾向を示した。これらの現象は、120 ~ 150 beats/min のペーシングレート時には、最も多くの血液量を心腔内に貯溜することができることから、心収縮の拍出量が最大となる至適心拍数であり、それ以下またはそれ以上のペーシングレートでは、心腔内の血液貯溜量が減少することを示す所見であった。

前負荷の指標となる左房圧 (LAm) は、90 ~ 150 beats/min のペーシングレートで最も低く、そして安定した状態を示した。90 beats/min以下または180 beats/min 以上のペーシングレートでは、LAm が上昇して後負荷が加わる所見を示し、とくにペーシングレートが高い場合には著明であった。

ドプラ心エコー法で、左室流出路の血流速度 ( $V_p$ ) ならびに平均血流速度 ( $V_m$ ) を測定した結果、 $V_p$  ならびに  $V_m$  ともに 120 beats/min のペーシングレートで最も速く、150 beats/min 以上では遅くなる傾向を示したことから、左室流出路の血流速度は 120 beats/min のペーシングレートが最も至適であることを示す所見であった。このことは、左室の収縮期圧ならびに拡張期圧とも関連し、左室腔内の血液貯溜量が最も多い心拍数と相関する所見であった。

さらに、血流加速時間 (AT) は、ペーシングレートが多くなるに

したがって短縮する傾向を示し、駆出時間 (ET) はペーシングレートが多くなるほど比例的に短縮した。したがって、加速時間と駆出時間の比 (AT/ET) はペーシングレートが多くなるにしたがって AT/ET も高くなるが、90~120 beats/min のペーシングレートでは、最も安定した状態を示したことから、血流の加速または駆出時間は 120 beats/min 前後のペーシングレートが、最も安定していることを示す所見であった。また、左室流出路の血流加速度 (Acc) の変動は、120 beats/min で最も高く、180 beats/min 以上では低くなる傾向を示した。このことは左室最大収縮期圧 (LVpks) とも関連し、左室腔内の血液貯溜量が最も多いペーシングレートと相関するものとみられる所見であった。血流速時間積分値 (TVI) ならびに左室流出断面積 (S) の変動は、いずれもペーシングレートが多くなるにしたがって低下する傾向を示したが、TVT では 90~120 beats/min、S では 120~150 beats/min のペーシングレートが最も安定した所見を示した。一回心拍出量 (SV) は 120 beats/min のペーシングレートで最も多く、それ以上のペーシングレートでは減少する傾向を示した。また、心拍出量 (FV) は、ペーシングレートが多くなるにしたがって FV も多くなる傾向を示したが、180 beats/min を境に、それ以上のペーシングレートでは反対に減少を示した。しかしながら、最も安定した SV ならびに FV は、120 beats/min のペーシン

グレート時であり、左室腔内の血液貯溜量との相関があるものとみられる所見であった。

左室 M モードによる心拍出量 (CO) の変動は、120 beats/min で最も多く、それ以上のペーシングレートでは、漸時減少する傾向を示した。また、左室内径短縮率 (FS) の変動も、120 beats/min のペーシング時で最も短縮率が高かった。これらのことは、左室の収縮能や左室腔内の血流量とも関連し、120 beats/min のペーシングレートが最も至適な心拍動数とみられる所見であった。

以上、完全房室ブロックの徐脈状態に対して、ペーシングレートを 70～210 beats/min まで段階的にあげた場合の心機能の変化について大動脈圧、左室圧、左房圧あるいは血流速時間、心拍量ならびに左室内径短縮率などのパラメーターを測定し、それぞれの測定値を比較検討した結果では、大動脈圧ならびに左房圧では 120～150 beats/min、その他の左室圧、血流速度、血流速時間、血流加速度、心拍出量、心拍量ならびに左室内径短縮率などに関しては 120 beats/min のペーシングレートが最も至適であることを実験的に明らかにした。



## 第V章 総括ならびに考察

心臓は、体組織の代謝上必要な量の血液を駆出する臓器であり、駆出される血液の量は一回心拍出量または分時心拍出量で代表される。体組織の需要に応じて、この心臓の働きを規定する要素は前負荷、後負荷、心拍数ならびに心収縮性で、これらの要素は、Frank-Sterlingの機序によって代表される内因性機序や、自律神経系を中心とした外因性機序によって調節されて、必要量の血液が心室から駆出されている。

完全房室ブロックの状態では、洞結節で発生した電氣的興奮が心室へ伝導せず、心房は洞結節の正常レートで、心室は房室結節以下の少ないレートのペースメーカーで支配されるため、心房と心室の収縮は全く固有のものとなり、心拍出量が低下して心不全に陥る。完全房室ブロックの状態では、心拍数が一定の範囲内に規定されるため、心拍数の増加以外の機序により代償反応が発現する。すなわち、心室は、過剰な負荷に対して心内腔の拡大(Frank-Starling 機序)、心肥大(心筋重量の増加)、交感神経の賦活による心収縮力の増加などの反応をもって代償する。

Frank-Starlingの機序は、心臓の働きを調節する基本的な仕組み

で、正常な心筋線維の収縮の強さが、拡張期における心筋線維長の関数として表わされる。すなわち、静脈還流量の増大により、心筋が伸展すればするほど、収縮心筋に発生する張力は増加する。また、心臓の働きを規定する心拍数や後負荷ならびに収縮性が一定であれば、心室のポンプ機能は前負荷の関数として、心機能曲線で表わされる。この場合の心収縮力は、心臓の一回心拍出量、一回拍出仕事量、心収縮期血圧ならびに左室内圧変化率の最大値である。さらに、等張性収縮であれば収縮速度、等尺性収縮であれば発生張力が関係し、拡張終期心筋線維長では、心室拡張終期の容積および圧、拡張終期径、静止筋の筋長ならびに筋原線維の筋節の長さが関係する[53]。

Frank-Starling曲線について開胸犬で急性容積負荷心における駆出機能の障害に関して検討した結果、急激に容積負荷を加えると、左室拡張末期圧(LVEDP)が、30 mmHgをこえた時点で一回心拍出量および仕事量の減少が観察される[35]。また、このように充満圧が上昇した状態では、サルコメアの分布は、本来、左室壁の内層で短く、中層内側で最長となり、外表に向かって長さを減ずる正常配列が失われ、壁全層で一様に2.2  $\mu$ m近くの長さに伸展される[69]。このような状態に対して、さらに容積負荷を加えると、充満度が高度に上昇して、左室壁全層でサルコメアが最大限に伸展

され、心室は拡張末期容積が固定された状態となり、前負荷の予備力はその限界に達するものと考えられる。

本実験では房室結節をホルマリン固定によって破壊し、完全房室ブロックの実験モデルを作製したのち、120 beats/min でペーシングコントロールを行い、各パラメーターが安定した状態でペーシングを遮断し、急性徐脈性不整脈で完全房室ブロックを呈した場合の心機能について評価した。

その結果、心拍数の変化は、ペーシングを遮断し、完全房室ブロックが発現すると同時に減少し、心臓は著明に拡張した。150 分間の経過観察中、心拍数は 50 beats/min 前後のレベルで推移し、正常拍動は認められなかった。また、左心系のポンプ機能のうち、心拍出量はペーシングを解除し、完全房室ブロックが発現した時点で急激に減少した。一回心拍出量は、ペーシング解除後に約 2 倍の増加を示した。Levinsonらは、30例の完全房室ブロックを作製して経過を観察した結果、完全房室ブロックが発現してから 60 ～ 90 分後において、心拍出量は術前値に比較して約 50% 増加した。また、心拍数が毎分 90 beats/min 以上の場合には、一回心拍出量の増加により分時拍出量を維持することが可能である。しかし、心拍数が毎分 90 beats/min 以下の場合では、一回心拍出量がそれ以上増加しないことから、分時拍出量が維持できなくなるので、次の

実験式にしたがって心拍出量が推定されると報告している[30]。すなわち、推定心拍出量 = 固有心拍数 / 90 × 正常時心拍出量である。これに対して天野は、犬で長期生存を目的とした完全房室ブロックを作製し、術後5時間目に心拍出量を測定した7例にこの実験式を適用したところ、5例では実測値と近似の値が得られ、10%の誤差を考慮すれば6例に適用が可能であり、急性期における心拍出量を推定することが可能であると報告した[1]。しかし、本実験においては、3例に対してこの実験式を用いて推定心拍出量を算出した結果、3例中2例で推測値を上回る値を示し、1例では下回る値を示したことから、近似の値は得られなかった。その理由は、Levinsonらや天野らが作成した完全房室ブロックにおける心拍数は、90 beats/minと比較的多い心拍数であり、本実験で作製した完全房室ブロックの心拍数は、おおむね 40beats/min前後であったことから、心拍数が90 beats/minに満たない場合には、実験式が適応できないものと考えられた。

大動脈圧の変化は、3例の平均値でペーシングコントロール値に対し、ペーシング解除後の完全房室ブロック発現時には低下した。また、収縮期圧と拡張期圧の差は、ペーシング解除後に約70 mmHgの圧較差がみられ、完全房室ブロックでは、時間の経過とともに収縮期圧と拡張期圧の圧較差が大きくなることがわかった。

Pentonらは、心拍数が減少すると大動脈の収縮期圧は上昇し、拡張期圧は下降すると報告しており、Erlangerら、天野らは、大動脈収縮期圧は著変がみられず、拡張期圧は下降を示したとしている[1,13,48]。Ellisらは、人で生後9週より78週まで43例の完全房室ブロック患者を調べ、若年者では収縮期圧の上昇は認められないが、老年者では上昇し末梢動脈硬化症などで末梢血管抵抗が著しい亢進のある場合は、収縮期圧が上昇し、著明に脈圧較差が増大すると述べている[10,11]。また、Smithらは、犬で完全房室ブロックの3例について検討し、脈圧の増大と心拍出量との間に一定の関係はなく、脈圧は心拍出量の指標とはならないとしている[57]。

本実験では、心拍出量と平均大動脈圧の測定値から、全末梢血管抵抗を算出した結果では、完全房室ブロックでは、経時的に増加する傾向を示し、末梢血管抵抗の増大が観察された。このような変化は、完全房室ブロックの発現時に、前負荷に続いて起る反射性の後負荷が増大する傾向を示すことを示唆するものと考えられた。

左心機能のうち左室拡張末期圧は、完全房室ブロックの発現時に著明に上昇した。これに対して、左心室内圧の変化率の最大値は、完全房室ブロックの発現と同時に著明に減少した。左心室収縮期圧は、完全房室ブロックの発現時に一過性に著明な低下を示したが、ペーシング解除後はわずかな上昇がみられた。左室機能の各

パラメーターのうち、心収縮力の指標となる左室内圧変化率の最大値は、完全房室ブロック発現時に著明に低下した。また、前負荷の指標となる左室拡張期圧は、ペーシング解除後に約2倍の上昇がみられた。McGregerの報告では、心筋収縮力の限界値は、左室拡張末期圧が30 mmHg を越えた時点以降であるとしていることから[35]、左室拡張末期圧が正常範囲の上限を越えない状態においては、Frank-Starling機序による代償反応は破綻していないと考えられる。天野、Levinsonらは、犬で完全房室ブロックを作製し、長期間にわたって心拍出量の観察を行った結果、術後24時間以降に心拍出量の増加が観察されたが、急性期の術後24時間以内では心拍出量が減少すると報告している[1,30]。本実験においても心拍出量の変化は完全房室ブロック発現時に減少しており、天野の急性期の状態を反映しているものと考えられた。また、左室収縮期圧、大動脈収縮期圧ならびに総血管抵抗などの上昇が観察されたことから、完全房室ブロックが発現している150分間の経過観察では、前負荷の増大に引き続いておこる反射性の血圧上昇、すなわち後負荷の増大による心筋収縮力の抑制が示唆され、Frank-Starling機序の発現を妨げる一因となっているものと推察された。

右心系の肺動脈圧で、収縮期圧ならびに平均肺動脈圧は、ペーシング解除後約2倍近い上昇がみられた。しかしながら、拡張末期圧

はペーシングコントロール値で一過性に低下がみられたが、ペーシング解除後には回復し、その後はわずかな上昇がみられたのみで、大きな変化は観察されず脈圧較差は増大した。天野は、完全房室ブロックの急性期に、肺動脈収縮期圧は上昇し、拡張末期圧が下降するが、平均肺動脈圧には一定の傾向は認められず、収縮期圧は正常範囲の上限、あるいはそれよりやや高い値を示したと報告しており[1]、本実験における成績もほぼ同様の結果であった。右室収縮期圧はペーシングを解除して完全房室ブロックの発現時では、ペーシングコントロール値に比較して上昇がみられた。また、右室拡張末期圧は、ペーシングコントロール値で一過性に低下したが、ペーシング解除後5分値では、ペーシングコントロール値に比較して約2倍の上昇を示した。

以上の実験成績から、完全房室ブロックが発現した急性期においては、心拍数の減少に伴い、心内腔は著明に拡張するが、減少した心拍出量を補うのにFrank-Starlingの機序による十分な代償機転は観察されず、心不全に陥る危険性が高いものと考えられた。したがって、完全房室ブロックで急性徐脈性不整脈を呈している場合においては、心拍数を正常に維持し、心臓の仕事量を改善するために、人工ペースメーカーの適用によって循環動態を改善することが極めて有効であることが示唆された。

しかしながら、完全房室ブロックの症例に対して、人工ペースメーカーを応用するについては、完全房室ブロックによって発現する心臓の負荷について検討しなければならない。また、人工ペースメーカーによって心臓のペースングを行った場合には、ペースングレートによって心臓に対する影響が異なってくることが予想される。ペースメーカーによるペースング療法は、完全房室ブロックのように心拍数が著しく減少して、心臓に対する負荷が大きくなって、心不全に陥ることから、ペースングによって心拍数をコントロールし、心負荷を解除して心機能の改善を図ることが重要となる。

そこで、完全房室ブロックが発現した状態で、心臓に対する後負荷をかけ、一定のペースングレートでペースングを行った場合の心機能について検討してみる必要があり、この問題が解決されることによって、完全房室ブロックに対する至適なペースングレートが検索できるものと考えられる。しかしながら、臨床的に人工ペースメーカーを応用する対象例は、完全房室ブロックのみとは限らず、さまざまな原因によって発現する刺激生成異常または刺激伝導異常の症例に適用される。すなわち、心機能を調節している因子のうち心拍数に関しては、自律神経系とともに刺激伝導系が深く関与しており、ことに刺激伝導系の障害は重篤な徐脈性不整脈の原因となる。完全房室ブロックは、徐脈性不整脈の代表的な原因



として知られているが、近年確立された His 束心電図を用いた伝導障害部位の分析によれば、洞房ブロック、His 束内ブロックおよび房室ブロックが分類されるようになった[18,50]。なかでも房室ブロックは、下位房室ブロックとも呼ばれ、His 束分岐部以下の両脚ブロックであり、一般に他の上位房室ブロックに比較して、自律神経の関与および薬剤の影響が少ないうえに、下位中枢のリズムも遅く予後不良であるとされている[16]。このような伝導障害を有する症例においては、Adams-Stokes 発作や徐脈に起因する心不全を引き起こす可能性が極めて高いため、恒久的な人工ペースメーカーの埋め込みが必要とされる。

人工ペースメーカーの機能は、電気刺激を用いて刺激伝導障害部位以降の電氣的興奮を惹起させることにより、心収縮を可能にし、心拍数を増加するという極めて単純な原理に基づいたものである。しかし、その効果は、心拍出量を増加し、個々の臓器組織への血流不全を改善することにより、個体の生活能力の向上または生命維持に大きく貢献する。

医学における人工ペースメーカー埋め込み患者の予後は、徐脈により心不全に陥った心機能を改善することにより、日常生活あるいは軽い運動を可能とし、一般に予後良好であるといわれている[8,15,26,66]。Rosenquistらは、弁膜疾患を併発した完全房室

ブロックの患者に対するペーシングは、前負荷を軽減し心機能の改善に有用であると述べている[51]。さらに、ペースメーカーの埋め込み患者の社会復帰率も良好な成績を納めていることから、現在、人工ペースメーカーの有用性は高く評価されている。しかし、中村らは、徐脈性不整脈患者に対する長期ペーシングでは、一旦心機能の良好な改善が見られるものの、その後再び心機能の低下が認められたとし[44]、その理由として心室のコンプライアンスの低下、不十分な酸素供給および収縮性の低下をあげているが、対象とした症例の平均年齢が高かったことから、加齢による心筋そのものの変化が加味されたものと推察される。また、固定レートでのペーシングを受けている患者の運動能は、健常者に比較し明らかに制限されている[2]。松村らは、運動能の低下例では、左室拡大が強く、ポンプ機能が低下していることから、安静時からすでに心予備力の低下が存在し、運動負荷に対する十分なcardiac responseが生じないと説明している[34]。また、Ariらおよび高田らは、ペースメーカー埋め込み患者の運動能は、健常者より劣るものの、トレーニングによりtotal outputの増加が得られたと報告している[3,65]。

一方、獣医学領域における人工ペースメーカーの臨床応用例における運動能の評価は、intactな状態での測定が困難であること

から、現時点では十分な検討がなされておらず不明な点が多い。

本実験では、人工ペースメーカーにより、心拍数を固定したイヌの運動能を、後負荷に対する影響という観点から検討した。すなわち、人為的に作製した完全房室ブロックの犬を実験モデルとし、ペースメーカーを用いて心拍数を固定したのち、設定した心拍数に対して後負荷を加えたときの心機能の変化について検討を行った。

後負荷の指標とした左室最大収縮期圧 ( $LVpks$ ) は、大動脈に加えた圧負荷に対し、すべての群において実験条件として設定した 150, 175, 200 mmHg の各段階に上昇した。この  $LVpks$  の上昇は、球形の物体の壁の張力は、球内の圧力と球の半径に比例するといういわゆる Laplace の法則に従ったものである [17]。つまり、大動脈の絞扼のため駆出率が低下し、左室収縮終期容量が増加した結果、左室拡張末期容量および拡張末期径の増大を引き起こし、左室の壁張力の増強作用が生じるものと考えられる。

また、左室における前負荷の指標である左室拡張末期圧 ( $LVEDP$ ) は、後負荷をかけた時点で上昇する傾向が観察され、完全房室ブロック発現後 150 分を経過した第 4 群を除いて 120 または 80 beats/min のペーシングを行った第 1、第 2 ならびに完全房室ブロック発現直後の第 3 群では、200 mmHg 最大後負荷を加えた場合に、正常値を越える高い値を示した。さらに、その変化率も最大値を示した

ことから、正常心拍数に固定されている状況においては、175 mmHg 程度の後負荷には十分耐え得るが、200 mmHg以上の後負荷には、心臓予備力の限界を越える負荷に相当するものと推察された。また、175 mmHgの後負荷は、医学領域において運動能評価に応用される自転車エルゴメーターを用いた場合の最大運動量に相当し、中程度の運動量に匹敵する負荷であると考えられた[25, 34, 65]。第3群においては、150 mmHgの後負荷時で LVEDPが15.4 mmHg と、すでに正常値を上回る値を示していることから、重度な徐脈状態においては、安静時にすでに拡張期容量が増大しており、これに加わるわずかな負荷の増加も、拡張期コンプライアンスの限界を逸脱し、左室拡張末期圧の著明な上昇を招くものと考えられた。すなわち、重度な徐脈状態においては、わずかな後負荷も心臓に与える影響は強く、心臓予備力は大きく低下するものと考えられた。

心収縮性の指標である、左室内圧の変化率の最大値 (LV max.dp/dt) は、後負荷時において各群で上昇傾向が観察され、とくに第1群における175 mmHg、第3群における175 および200 mmHgの後負荷時に有意 ( $P < 0.05$ ) な上昇が観察された。各群におけるLV max.dp/dtの上昇は、左室の拡張期容量の増加にともなうFrank-Starling機構の発現およびカテコールアミンの増加にともなう陽性変力作用によるものと考えられる。ところが、第4群において

は、後負荷時の  $LV \max.dp/dt$  は、コントロール値とほぼ同様の値を示し、Frank-Starling機構および陽性変力作用が発現しているとは考え難い結果が得られた。さらに、コントロール値においては、第3群および第4群は、ともに  $LV \max.dp/dt$  が比較的低値であるにもかかわらず、左室に加えた後負荷に対しては、第3群では上昇、第4群では不変と、相反する成績が得られ、第3群と第4群の間に応答性の相違が観察された。その要因として、第3群においては、完全房室ブロックを作製した直後に後負荷を加えたため、同じ徐脈状態であるにもかかわらず、左室拡張末期圧の上昇に対する収縮力の増強という代償機転が働いたが、第4群においては、時間の経過による徐脈自体の影響が現れ、すでに収縮力が低下しているところに、さらに後負荷が加わったために、Frank-Starling機構を十分に発現することなく、Rossらの afterload mismatch (後負荷不釣り合い) の状況に陥ったものと推定される [52]。すなわち、徐脈状態が持続した場合、心拍出量が低下するため、交感神経性の陽性変力の効果による血圧上昇作用が働き、Frank-Starling機構とともに心収縮力を増強して、一回心拍出量を増すことにより、分時拍出量の増加に努める心臓の代償機転が働く。しかし、心臓の予備力が低下した状態に後負荷が加わった場合は、前負荷が一層増大したとしても、心収縮力はStarling曲線の上行脚を逸脱しており、もはや

代償機転は働かないものと考えられた。

また、右心系における後負荷の指標である右室最大収縮期圧 (RVpks) は、各群において、急激な後負荷の増大に対して大きな変化は示さなかったが、徐脈状態で150分間経過した第4群においては、負荷前コントロール値で、第1～第3群に比較して高値を示し、徐脈の影響を強く反映した所見が得られた。さらに、徐脈状態の持続は、右心系の前負荷をも増大させ、右室拡張末期圧の上昇を示した。本全は、肺動脈狭窄などに起因して右室に対する単純な圧負荷は、収縮期圧を100 mmHg以上にまで上昇させるにもかかわらず、圧負荷だけの問題であるため、通常は右室壁の肥厚により代償され、症状を発現しないことが多いが、圧負荷と容量負荷が同時に加わっている場合には、右室の拡大が生じるため、代償機転が働かず右心不全に陥ることが多いと述べている[28]。本実験の結果からは、第4群のコントロール値における右室収縮期圧の明らかな高値が、肺動脈の緊張または肺血管床への血液貯留により、右室に対する後負荷の増大を発現したものであると断言することはできないが、いずれにせよ、右室が徐脈の影響を強く受けていることは明確である。

右心系の変化を総括すると、重度な徐脈状態が持続した場合、その影響は左心系よりも右心系で強く出現するが、この状態で

後負荷が加えられた場合には、右心機能への影響がより強く現れるものと考えられた。また、右心系に対する徐脈の影響は、比較的早期に現れるものと予想されることから、重度な徐脈性不整脈に対しては、できるだけ早期に人工ペースメーカーを埋め込んで至適なペーシングにより、心不全の要因を除去することが重要であると考えられた。しかしながら、臨床的に人工ペースメーカーを埋め込んで至適なペーシング療法を確立するためには、ペーシングレートを段階的に変えた場合の心機能の変化から、至適ペーシングレートを検索する必要がある。

そこでイヌの徐脈性不整脈における至適ペーシングレートの設定を目的として、完全房室ブロックの実験モデルを使用して人工ペースメーカーを使用し、ペーシングによる心機能の変化について観察し、至適ペーシングレートの検討を行った。

その結果、大動脈圧に関しては収縮期圧、拡張期圧ともに各ペーシングレート（PR）による変化は類似した傾向を示し、PR 120～150 beats/min では大動脈収縮期圧が100 mmHg以上に保たれたが、PR 150 beats/min以上では、脈圧が30 mmHg 以下に減少した。PR 180～210 beats/min では、さらに脈圧の減少とともに著明な大動脈圧の低下が認められた。平均大動脈圧もPR 120～150 beats/min では、80 mmHg 以上と比較的高値で維持された。

この平均大動脈圧は、後負荷の指標として用いられるが、大動脈圧は心拍出量と血管抵抗の積であることから、単独で取り扱うには多少問題がある[55,67]とされており、ここでは広い意味での心行動態の指標として取り扱うことにした。PR 70 ~ 90 beats/minでは、徐脈による心拍出量の減少が大動脈圧の減少を引き起こすが、代償的に一回心拍出量が増加することにより、ある程度の血圧を維持しているものと考えられた。これに対し、PR 180 beats/min以上では、心周期の短縮が拡張期短縮をとめない、心室への血液流入の減少がみられ、心拍出量が減少するとともに、冠循環の悪化により心機能が低下し、血圧が減少したと考えられた。

左室内圧の変動に関しては、心臓のポンプ機能を規定し、心拍出量との間に相関がある左室最大収縮期圧(LVpks)はPR 70、180、210 beats/minにおいて減少する傾向が認められたが、この現象は、大動脈圧の減少に伴う結果であると考えられ、それぞれのPRにおいて左室最大収縮期圧の変化と考えられる変化はみられず、PR 120 beats/min前後で、100mmHg前後に維持された。前負荷の指標である左室拡張末期圧(LVEDP)は、それぞれのPRにおいて、著明な変化は認められず広範囲に安定な状態を示した。しかし、PR 90 beats/min以下およびPR 210 beats/minでは上昇する傾向を示し、この傾向はFrank-Starling機序による代償作用の結果である



ことが考えられた。磯谷、Brockman、Levinson、ならびにStarzlらの実験的房室ブロックの循環動態についての研究と、実験的高頻度心室ペーシングについてのColemanらの報告にみられるごとく[6,9,23,59,60]、極度の徐脈や頻脈においては、心不全に移行する危険性が高く、本実験においても左室拡張末期圧の上昇がみられるPR 90 beats/min 以下あるいは PR 210 beats/min 以上では、代償作用の破綻が発現する可能性が高いことが示唆された。

左房内圧に関しては本来、心房には(1)血液の貯蔵タンク(reservoir)(2)血液を心室に送る際の補助ポンプ(boosterpump)(3)房室弁口の血流速度を増し、房室弁を閉鎖し易くし、房室間の血液逆流を防止する機能がある[54]が、完全房室ブロックに陥ると、心房収縮と心室収縮の同期性が失われ、心房と心室の収縮が適当な時間関係で行われなくなる。Erbelらは、心房収縮のタイミングにより、左室機能に変化するとしており[12]、Nolanら、Ishikawarらは、心房が収縮せずに心室の収縮が起こると、僧帽弁の逆流が起こると報告している[21,22,46]。また、心室のみのペーシングやAVI(Atrioventricular interval)の延長が僧帽弁口における血液の逆流を引き起こし、心拍出量を減少させるとの報告[14,70]もある。これらの報告から考察すれば、PR 70 beats/min において、左房内圧の増加が示された理由は、徐脈による左房

内の血流うっ滞および僧帽弁口の血液逆流による結果であり、PR 210 beats/min では、頻脈のために心房から心室への送血量が減少し、左房内に血液が過剰に蓄積するために、左房内圧が増加したものであり、PR 90 ~ 180 beats/min においては左房内圧が安定した状態で維持されるとみられる所見であった。

ドプラ心エコー検査による左室流出路血流計測において、左室流出路血流速度の減少がみられたことは、ペーシングレートの増加に伴う左室充満血液量の減少によるものと考えられ、ピーク血流速度ならびに平均血流速度 ( $V_m$ ) とともに高値を示した PR 120 beats/min の前後においては、心機能が良好に維持されているものと考えられた。血流加速時間 (AT) ならびに血液駆出時間 (ET) は、ペーシングレートの増加にともなって、心周期とともに短縮される傾向がみられた。しかし、AT は、PR 180 beats/min 以上において速くなる傾向を示し、その結果として血流加速時間 / 血液駆出時間比 (AT/ET) の短縮が認められたことから、PR 180 beats/min 前後以上では、心機能の維持が困難であると考えられた。

左室流出路の血流加速度 (Acc) の短縮は、短時間に必要な血流速度が得られ、その結果として心拍出量が増加する。また、Acc は心室収縮能の高さを表すと考えられていることから、本実験において Acc が高値を示した PR 120 beats/min 前後においては、心機能が

良好に維持されたものと考えられた。

心拍出量は、これまでペーシングレート、ペーシングモードあるいはAV-delayなどの点から、心拍出量への影響に関する研究が行われており[5,24,33,36,45,55,61]、最近では特に非観血的検査としてのドプラ心エコー検査による研究が進んでいる[29]。心拍数が減少すると、緩徐心室充満時間の延長により、一回心拍出量を増加させて分時心拍出量の維持に努めるが、この代償作用には、心室収縮に同期する心房収縮のタイミングが極めて重要になる。本実験においては、この心房収縮のタイミングが一定でないため、心拍出量が全体的に減少する傾向を示したが、Nanda ら、Stewart らの報告と同様に[44,61]、ペーシングレートの増加により一回心拍出量(SV)が減少する一方、Schusterらが示したペーシングレートを高くすることによる血流速の時間積分値(TVI)の増加がみられ[56]、PR 120~180 beats/min において、心拍出量が維持されたものと考えられた。しかし、著明な心拍出量の減少が認められた PR 210 beats/min においては、限界以上に心拍数が増加したために、心室拡張期充満度の減少にともなう一回心拍出量の減少が起こった結果であると考えられた。

左室Mモード計測の結果から得られた心拍出量の変動については、左室流出路血流計測より算出した心拍出量の変動と同様に、

代償作用の破綻ならびに一回心拍出量の減少の結果から、PR 70 ～ 90または210 beats/min では、心拍出量を維持することが困難であると考えられた。

また、左室収縮能の最も簡便な指標の一つとして、臨床で広く用いられている左室内径短縮率 (FS) については、PR 90 beats/min 以下では、心室中隔の動きが低下し、左室内径短縮率が減少する傾向がみられ、PR 150 beats/min以上では、左室後壁の動きが低下して、著明な左室内径短縮率の減少がみられた。その結果、徐脈や頻脈においては、左室収縮能の低下が顕著であり、PR 120 beats/min前後で最も良好に左室機能が維持されるものと考えられた。また、同様の変化が人では左室駆出率 (Ejection fraction) を用いて報告されている [49]。

以上のように本実験において、完全房室ブロックに対する至適ペーシングレートは、観血的血圧測定法においては、比較的広範囲に心機能が維持される所見が得られたが、その所見は代償作用の結果であると考えられ、心血行動態の変化を直接示す大動脈圧では、代償作用が破綻して、心機能の維持が困難となる限界が示されたものと考えられた。また、一見、比較的広範囲に維持されている左室内圧や左房内圧も、PR 90 beats/min 以下または PR 180 beats/min 以上では、代償作用が破綻する危険性が高いことが示唆された

ことから、PRを 120～150 beats/min 前後に設定することで、心機能が良好に維持されるものと考えられた。

また、ドブラ心エコー検査においては、ETのように心拍数にともなって変化するもの、Acc あるいはFSなどのように、ある一定の心拍数において著明に変化するもの、心拍出量のようにある程度の範囲で維持されるものなどさまざまであったが、PR 120 beats/min 前後においては、心機能が良好に維持されることから、完全房室ブロックで徐脈状態の犬に対して人工ペースメーカーを臨床的に活用する場合には、PR 120 beats/min前後に設定することにより、心機能が至適に維持され、後負荷が加わった場合においても、150 beats/min を越えない範囲のペーシングレートが至適であることが明らかにされた。

## 第Ⅵ章 結 論

犬の完全房室ブロックで徐脈性不整脈が発現し、それによって起る心不全に対して、人工ペースメーカーを応用して治療を行う場合の基礎的な研究を行った。その方法として完全房室ブロックの実験モデルを作製し、急性期の完全房室ブロック時における心機能の変化について検討した結果、完全房室ブロックが発現した急性期の徐脈性不整脈の状態では、心拍数の急激な低下にともない心臓が著明に拡張し、一回心拍出量はペーシングコントロール値の約2倍に増加したが、分時心拍出量は約 $\frac{1}{2}$ に低下し、十分な心拍出量は得られなかった。また、左室収縮末期圧、大動脈収縮期圧ならびに全末梢血管抵抗は増加傾向を示し、前負荷の増大に続く二次的な後負荷の増大が観察された。さらに完全房室ブロックが発現した徐脈性不整脈の状態では、十分な心拍出量を維持する心臓の代償機序は観察されなかったことから、心不全に陥ることが明らかにされた。したがって、完全房室ブロックによる徐脈性不整脈に対しては、人工ペースメーカーによるペーシング療法を適応すべきであることが示唆された。

完全房室ブロックが発現し徐脈性不整脈の状態で、心臓に対する

後負荷の影響について検討した結果、ペーシングレート 120 beats/min群、80 beats/min群および40 beats/min群でみられた代償性反応は、主に Frank-Starling機構およびカテコールアミンによる陽性変力作用の発現に起因するものと考えられ、ある程度の負荷には耐え得ることがわかった。しかし、徐脈状態が持続し心臓の予備力が低下した場合は、運動能の廃絶とともに両心不全へ移行する可能性が高いことがわかった。また、完全房室ブロックを発現した徐脈性不整脈では、後負荷が高くなるほど心機能が低下して心不全に陥り、心停止に至る可能性が高く、ペーシング療法の早期活用による心機能の改善が必要であることがわかった。さらに、心拍数が固定された状態においても、80~120 beats/min 以上のペーシングレートであれば、心機能が十分改善されることが示唆された。

そこで、犬に対して人工ペースメーカーを応用する場合の至適ペーシングレートの設定を目的として、完全房室ブロックの実験モデルを使用し、段階的にペーシングレートを変えた場合の血行動態の変化について検討した。その結果、心内圧は Frank-Starling機構などの代償作用により、ある程度のペーシングレートの増減に耐え得るが、各段階のペーシングによる血行動態ならびに心拍出量について検討した結果、心機能の各パラメーターはペーシングレート 150 beats/minを変曲点とするものが多かったことから、その

前段階であるペーシングレート 120 beats/min が、心機能を維持するのに最適なペーシングレートであり、後負荷が加わった場合でも、150 beats/min を越えない範囲が適切なペーシングレートであることが実験的に明らかにされた。



## 謝 辞

本研究を遂行するに当り、適切なご指導を頂いた麻布大学獣医学部外科学第一講座 高橋 貢教授、若尾義人助教授ならびに渡辺俊文講師に深甚なる感謝の意を表します。また、論文の作製に当りご校閲を頂いた麻布大学獣医学部寄生虫学講座 板垣 博教授、放射線学講座 菅沼常德教授に感謝致します。

## 参考文献

- [ 1] 天野景明 1959. 外科的房室ブロックに関する研究. 呼吸と循環 7: 851-865.
- [ 2] 荒井 裕, 星野由美子, 戸枝哲郎, 山添 優, 森川正嗣, 林 千治, 津田隆志, 矢沢良光, 柴田 昭 1985. 両室ペーシングの心収縮時相に及ぼす影響. 心臓 17:828-833.
- [ 3] Ari, E. B., Kellermann, J. J., Lapitod, C., Drory, D. Y., Fisman, E., and Hayat, M. 1978. Effect of prolonged intensive training on cardiorespiratory response in patients with angina pectoris. Br. Heart J. 40:1143-1148.
- [ 4] Benchimol, A., Li, Y., and Dimond, G. 1964. Cardiovascular dynamics in complete heart block at various heart rates. Circulation 30: 542-553.
- [ 5] Bristow, J. D., Ferguson, R. E., Mintz, F., and Rapaport, E. 1963. The influence of heart rate on left ventricular volume in dogs. J. Clin. Invest. 42:649-655.
- [ 6] Brockman, S. K. 1965. Cardiodynamics of complete heart block. Am. J. Cardiol. 16:72-83.
- [ 7] Buchanan, J. W., Dear, M. G., Pyle, R. L., and Berg, P. 1968. Medical and pacemaker therapy of complete heart block and congestive heart failure in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 15:1099-1109.

- [ 8] Chardack,W.M., Gagl,A.A., and Greatbateb,W. 1960.  
A transistored, self-contained, implantable pacemaker for  
the long-term correction of complete heart block. Surgery  
48:643-654.
- [ 9] Coleman,H.N., III., Taylor,R.R., Pool,P.E., Whipple,G.H.,  
Covell,J.W., Ross,J.,Jr., and Braunwald,E. 1971. Congestive  
heart failure following chronic tachycardia. Am.Heart J.  
81:790-798.
- [10] Ellis,L.B. and Weiss,B. 1931. Studies in complete heart block.  
I . The cardiac output and the peripheral circulatory mechanism.  
Am.J.Med.Sci. 182:195-208.
- [11] Ellis,L.B. and Weiss,B. 1932. Studies on complete heart block.  
II . A clincal analysis of 43 cases. Am.J.Med.Sci. 183:225-235.
- [12] Erbel,R., Schweizer,P., Meyer,J., Krebs,W., and Effert,S. 1980.  
Regional myocardial function in coronary disease at rest and  
during atrial pacing. Eur.J.Cardiol. 11:183-199.
- [13] Erlanger,J. and Blackman,J.R. 1910. Further studies on the  
physiology of heart in mammals. Heart 1:177-229.
- [14] Gilmore,J.P., Sarnoff,S.J., Mitchell,J.H., and Linden,R.J. 1963.  
Synchronicity of ventricular contraction: Observations comparing  
hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing.  
Br.Heart J. 25:299-307.

- [15] 堀 原一 1971. 心臓ペースメーカーと患者のアフターケア. 呼吸と循環 19:331-344.
- [16] 堀 原一 1980. 徐脈性不整脈の外科的・電氣的治療. pp.239-252. 循環器の臨床 6 不整脈, 朝倉書店, 東京.
- [17] 細見 弘 1989. 心不全. pp.18-32. 循環器疾患の病態生理, 医薬ジャーナル社, 大阪.
- [18] Hunt,D., Lie,J.T., Vohra,J., and Sloman,G. 1973. Histopathology of heart block complicating acute myocardial infarction. Correlation with the His bundle electrogram. Circulation 48:1252-1261.
- [19] Hyman,A.S. 1932. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. Experimental use of an artificial pacemaker. Arch.Intern.Med. 50:283-305.
- [20] 石川 正, 熊谷治士, 中川 進, 小岩屋 靖, 田仲謙次郎 1986. 経静脈性恒久ペースメーカー植込み後の、ペーシング・センシング閾値の経時的変化の検討. 心臓 18:795-802.
- [21] Ishikawa,T., Kimura,K., Kashiwagi,M., and Ishi,M. 1992. Diastolic mitral regurgitation in patients with first degree atrioventricular block. PACE(Pacing Clin. Electrophysiol.) 15:1927-1931.

- [22] Ishikawa,T., Kimura,K., Nihei,T., Usui,T., Kashiwagi,M., and Ishi,M. 1991. Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ intervals or cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. PACE(Pacing Clin. Electrophysiol.) 14:1797-1802.
- [23] 磯谷ゆかり 1991. 犬のペースメーカー埋め込みに関する基礎的研究. 平成2年度麻布大学獣医学部卒業論文.
- [24] Janosik,D.L., Pearson,A.C., Buckingham,T.A., Labovitz,A.J., and Redd,R.M. 1989. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. J.Am.Coll.Cardiol. 14:499-507.
- [25] 加賀谷 茂, 山口一郎, 小松栄一, 宮沢光瑞, 小田純士 1986. 自拍出現のないV V Iペースメーカー植込み患者における運動負荷時血行動態の特徴. 心臓 18:518-523.
- [26] Kantrowitz,A., Cohen,R., Raillard,H., and Schmidt,J. 1961. Experimental and clinical experience with a new implantable cardiac pacemaker. Circulation 24:967-968.
- [27] 河村剛史, 柴田仁太郎, 稲垣弥寿子, 広沢弘七郎 1986. 心室ペーシングが左室収縮時間に与える影響に関する実験的検討. 心臓 18:135-141.
- [28] 木全心一 1986. 両心不全. pp.32-34. 新心臓病学, 医学書院, 東京.
- [29] 北畠 顕, 井上通敏 1986. 超音波心臓ドプラー法. 丸善, 東京.

- [30]     Levinson,D.C., Gunther,L., Meehan,J.P.,Jr., Griffith,G.C.,  
and Spritzler,R.J. 1955. Hemodynamic studies in five patients  
with heart block and slow ventricular rates. Circuration  
12:739.
  
- [31]     Lister,J.W., Klotz,D.H., Jomain,S.L., Stuckey,J.H., and  
Hoffman,B.F. 1964. Effect of pacemaker site on cardiac output  
and ventricular activation in dogs with complete heart block.  
Am.J.Cardiol. 14:494-503.
  
- [32]     Lombard,C.W., Tilley,L.P., and Yoshioka,M. 1981. Pacemaker  
implantation in the dog : Survey and literature review.  
J.Am.Anim.Hosp.Assoc. 17:751-758.
  
- [33]     増山 理, 上松正朗, 中 真砂士, 南都伸介, 谷浦弘一, 木村佳弘,  
北畠 顕, 1985. 心拍出量からみた生理的ペースングの意義ー超音波  
パルスドップラー法による非侵襲的評価. 心臓ペースング 2 :  
183-186.
  
- [34]     松村 順, 田辺章弘, 古田陽一郎, 長田浩司, 板家研一, 池田秀夫,  
藤山増昭, 戸嶋裕徳 1983. ペースメーカー植込み患者の運動能  
ー運動時心拍数不変例についての検討ー. 呼吸と循環 31:93-97.
  
- [35]     McGreger,D.C. 1974. Relation between afterload, stroke volume  
and descending limb of Starling's curve. Am.J.Physiol. 227:  
884-896.

- [36] Menozzi,C., Brignole,M., Moracchini,P.V., Lolli,G., Bacchi,M.,  
Tesorieri,M.C., Tosoni,G.D., and Bollini,R. 1990. Inpatient  
comparison between chronic VVIR and DDD pacing in patients  
affected by high degree AV block without heart failure.  
PACE(Pacing Clin. Electrophysiol.) 13:1816-1822.
  
- [37] 南 毅生, 若尾義人, 武藤 眞, 渡辺俊文, 西田耕一郎, 鈴木立雄,  
高橋 貢 1988. 犬の徐脈性不整脈に対するペースメーカーの利用.  
日獣会誌 41:351-354.
  
- [38] 三井利夫 1988. ペースメーカーの発展－生理的ペースメーカーと  
その応用－. 進歩する心臓研究 8 : 133-124.
  
- [39] Mitsui,T. and Saigusa,M. 1974. Optimal pacing rate. Jpn.Circ.J.  
38:143-149.
  
- [40] 宮脇富士夫, 須磨幸蔵 1989. 人工ペースメーカーの種類と適応.  
診断と治療 77:306-315.
  
- [41] Miyazawa,K., Shirato,K., Haneda,T., Honna,T., Arai,T., and  
Nakajima,T. 1976. Effects of varying pacemaker sites on left  
ventricular performance. Tohoku J.Exp.Med. 120:301-308.
  
- [42] 村田眞司, 龍田憲和, 高 欽澤, 日笠頼則, 岡崎仁志, 藤原久義 1985.  
ブロック作製有意識犬の長期ペーシング－安静時と運動負荷時の循環  
動態の変化－. 心臓ペーシング 2 : 11-16.

- [43] Musselman, E. E., Rouse, G. P., and Paker, A. J. 1976. Permanent pacemaker implantation with transvenous electrode placement in a dog with complete atrioventricular heart block, congestive heart failure and Stokes-Adams syndrome. J. Small Anim. Pract. 17:149-162.
- [44] 中村昭光, 岩本恒典, 神吉 豊, 橋本 勇 1985. 長期心室ペーシングの血行動態的評価. 心臓ペーシング 2 : 89-90.
- [45] Nanda, N. C., Bhandari, A., Barold, S. S., and Falkoff, M., 1983. Doppler echocardiographic studies on sequential atrioventricular pacing. PACE (Pacing Clin. Electrophysiol.) 6:811-814.
- [46] Nolan, S. P., Dixon, S. H., Jr., Fisher, R. D., and Morrow, A. G. 1969. The influence of atrial contraction and mitral valve mechanics on ventricular filling. Am. Heart J. 77:784-791.
- [47] Parsonnet, V., Furman, S., and Smyth, N. P. D. 1974. Implantable cardiac pacemakers status. Report and resource guideline. Circulation 50:A21-A35.
- [48] Penton, G. B., Miller, H., and Levine, S. A. 1956. Some clinical features of complete heart block. Circulation 13: 801-824.
- [49] Ricci, D. R., Orlick, A. E., Alderman, E. L., Ingels, N. B., Jr., Daughters, G. T., II., and Stinson, E. B. 1979. Influence of heart rate in left ventricular ejection fraction in human beings. Am. J. Cardiol. 44:447-451.



- [50]     Rosen,K.M., Rahimtoola,S.H., Gunnar,R.M., and Lev,M. 1972.  
          Site of heart block as defined by His bundle recording.  
          Pathologic correlations in three cases. Circulation 45:965-987.
  
- [51]     Rosenquist,R., Gobel,F.L., and Wang,Y. 1975. Hemodynamic  
          changes during ventricular pacing in patients with complete  
          heart block and aortic and mitral valvular heart disease.  
          Am.Heart J. 89:144-152.
  
- [52]     Ross,J.,Jr., Franklin,D., and Sasayama,S. 1976. Preload,  
          afterload, and the role of afterload mismatch in the  
          descending limb of cardiac function. Eur.J.Cardiol. 4:77-86.
  
- [53]     Ross,J. and Sonnenblick,E.H. 1966. Contractile state of the  
          heart characterized by force-velocity relations in variably  
          afterloaded and isovolumic beats. Circ.Res. 18:149-163.
  
- [54]     栽原伸一郎, 杉本恒明 1990.    ベースメーカー患者の心機能と  
          循環動態. 日本臨床 48:249-255.
  
- [55]     桜井靖久, 渡辺 敏 1988.    ME早わかりQ & A    3. 血圧計・  
          心拍出量計・血流計. 南江堂, 東京.
  
- [56]     Schuster,A.H. and Nanda,N.C. 1982. Doppler echocardiography  
          and cardiac pacing. PACE(Pacing Clin.Electrophysiol.) 5:607-612.
  
- [57]     Smith,W.C., Walker,G.L., and Alt,H.L. 1930. The cardiac output  
          in heart disease. Arch.Int.Med. 45:706-726.

- [58] 外畑 巖 1986. 刺激伝導異常による不整脈. pp.52-70. 新心臓病学. 医学書院, 東京.
- [59] Starzl,T.E., Gaertner,R.A., and Baker,R.R. 1955. Acute complete heart block in dogs. *Circulation* 12:82-89.
- [60] Starzl,T.E. and Gaertner,R.A. 1955. Chronic heart block in dogs. A method for producing experimental heart failure. *Circulation* 12:259-270.
- [61] Stewart,W.J., Dicola,V.C., Dicola,V.C., Harthorne,J.W., Gillam,L.D., and Weyman,A.E. 1984. Doppler ultrasound measurement of cardiac output in patients with physiologic pacemakers. *Am.J.Cardiol.* 54: 308-312.
- [62] 須磨幸蔵, 佐藤文雄, 堀 原一, 伊藤健二, 藤森義蔵, 三井利夫, 三枝正裕 1966. 心拍数による循環諸量の変動－直接誘導型ペースメーカー症例についての検討－. *日胸外会誌* 14:1054-1060.
- [63] Sutton,R., Perrins,J., and Citron,P. 1980. Physiological cardiac pacing. *PACE (Pacing Clin.Electrophysiol.)* 3:207-219.
- [64] Syverud,S., Dalsey,W.C., Hedges,J.R., Kicklighter,E., Barsan,W.G., Joyce,S.M., Ber-Kahn,J.M., von,Levy,R., and Ohio,C. 1983. Transcutaneous cardiac pacing: determination of myocardial injury in a canine model. *Ann.Emerg.Med.* 12:745-748.

- [65] 高田和夫，藤浪隆夫，千田勝二，保木本早苗，大橋信昭，中山広一，岡本光弘，奥谷博昭 1980，運動負荷試験による Pacemaker植込み例の心機能評価．脈波 10:17-22.
- [66] 田村禎通，長瀬教夫，赤池唯人，鹿児島 彰 1990．心臓刺激伝導系の収縮と機能．呼吸と循環 38:321-327.
- [67] 矢崎義雄，山口 徹，島田和幸，半田俊之介 1992．循環器NOW 1. 心不全．南江堂，東京．
- [68] 横山正義 1985．アフターケア．pp.141-153．ペースメーカー適応・手技・管理．文光堂，東京．
- [69] Yoran,C. 1973. Structural basis for the ascending limb of left ventricular function. Circ.Res. 32:297-310.
- [70] Zugibe,F.T., Jr., Nanda,N.C., Barold,S.S., and Akiyama,T. 1983. Usefulness of doppler echocardiography in cardiac pacing. PACE (Pacing Clin.Electrophysiol.) 6 :1350-1357.

Table 1. Changes in heart rate in experimental groups

		No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	mean	S. D.
Control		126.0	117.6	118.3	122.1	168.0				130.2	3.9
H R	afterload										
Group 1 120beats/min	Control	120.0		112.6	119.0					117.2	1.8
	150mmHg	116.2		112.5	115.5					114.7	1.2
	Control	109.1	115.4	115.7	120.0	108.5				113.7	2.0
	175mmHg	117.1	115.4	115.4	105.9	108.5				112.5	2.0
	Control	116.4	118.8	110.5	114.2	111.3				114.2	1.6
	200mmHg	119.4	119.4	104.7	104.7	111.7				112.0	2.4
										114.1	1.8
Group 2 80beats/min	Control	81.1		76.7	80.2					79.3	1.3
	150mmHg	80.6		76.8	76.2					77.9	1.4
	Control	70.6	79.3	69.1	74.5	81.1				74.9	2.1
	175mmHg	80.0	79.4	68.2	74.5	81.1				76.6	4.6
	Control	80.7	83.3	78.9	74.5	70.0				77.5	2.0
	200mmHg	80.7	83.6	78.9	74.5	80.0				79.5	1.5
										77.6	2.2
Group 3 40beats/min	Control	41.1		59.1	65.9					55.4	3.1
	150mmHg	40.1		54.8	65.6					53.5	3.0
	Control	41.1	62.9	50.0	65.9	44.5				52.8	3.0
	175mmHg	40.1	60.9	52.4	65.5	44.5				52.7	2.9
	Control	41.0	66.7	56.8	66.0	53.0				53.0	2.9
	200mmHg	41.0	46.9	60.0	65.0	52.3				53.0	2.7
										53.4	2.9
Group 4 40beats/min	Control						38.0	34.4	36.2	36.2	1.1
	150mmHg						39.0	35.7	36.9	37.2	1.1
	Control						38.1	35.7	35.5	36.4	1.0
	175mmHg						40.8	46.6	35.6	41.0	1.9
	Control						38.2	37.2	36.6	37.4	1.4
	200mmHg						39.1	37.6	36.9	38.0	1.2
										37.7	1.3
(beat/min.)											
Remark; HR: heart rate											

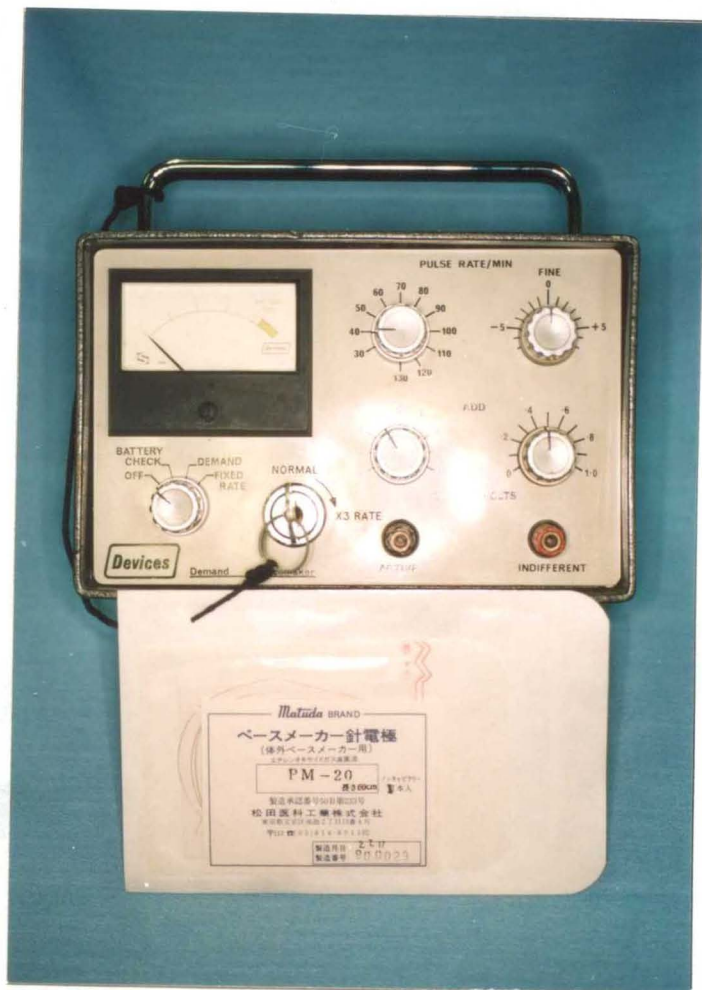


Fig.1. The apparatus for pacemaker and needle electrode

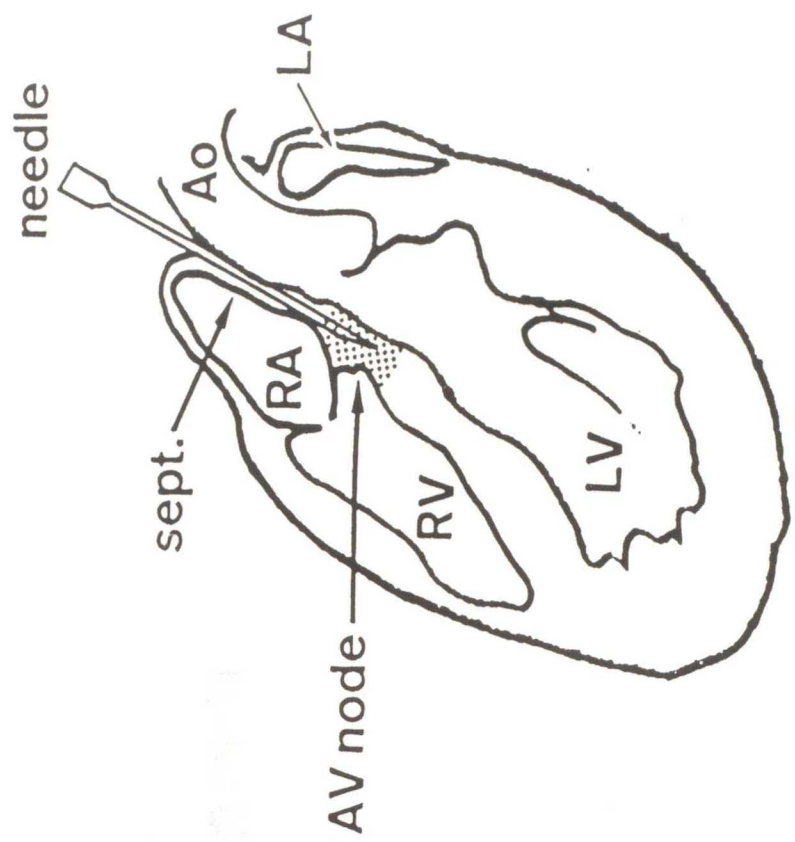
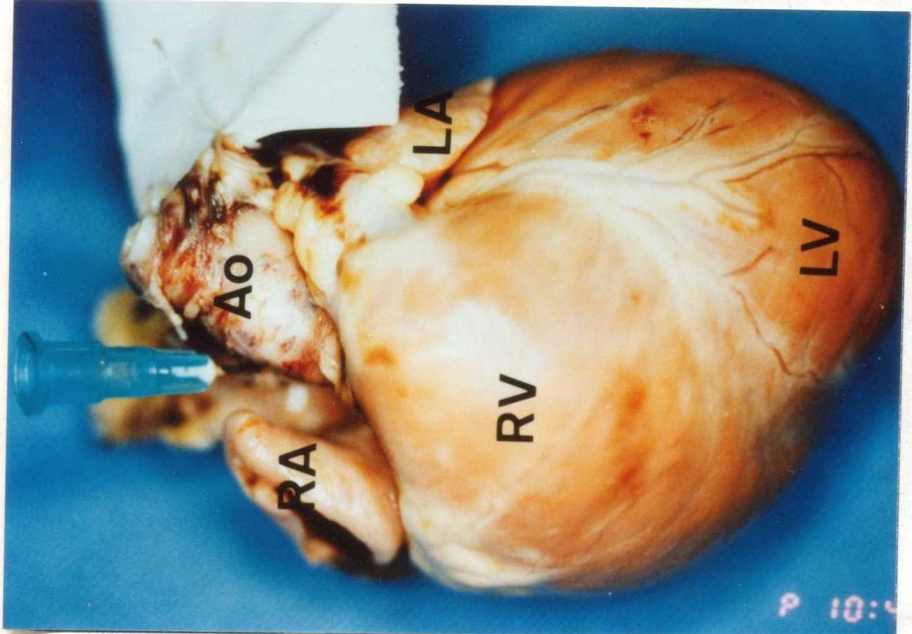


Fig.2. Preparation of experimental complete atrio-ventricular block; AV block is fixed by injection of formalin into the A-V node

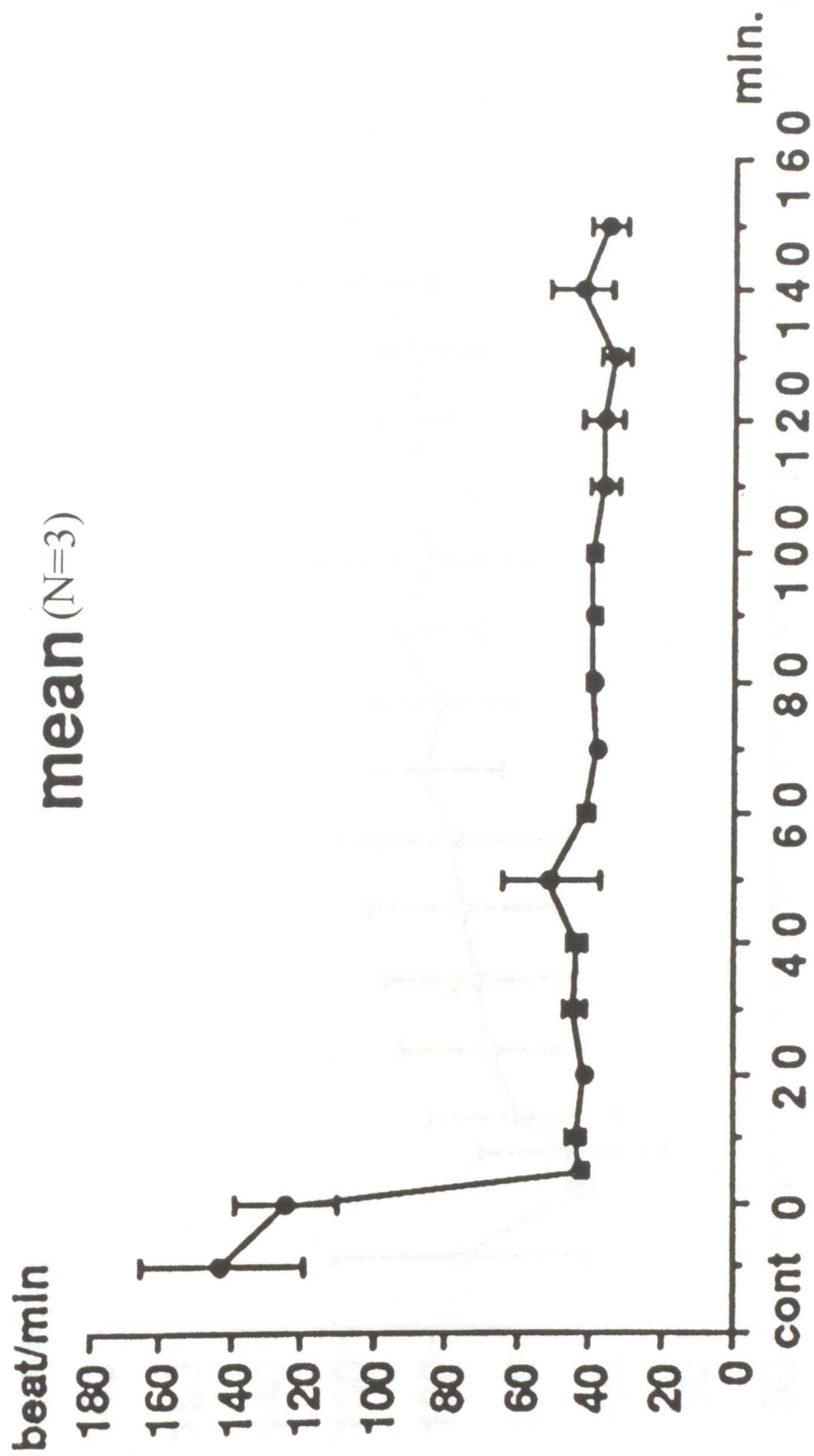


Fig.3.Changes in heart rate(HR) following experimental complete atrio-ventricular block



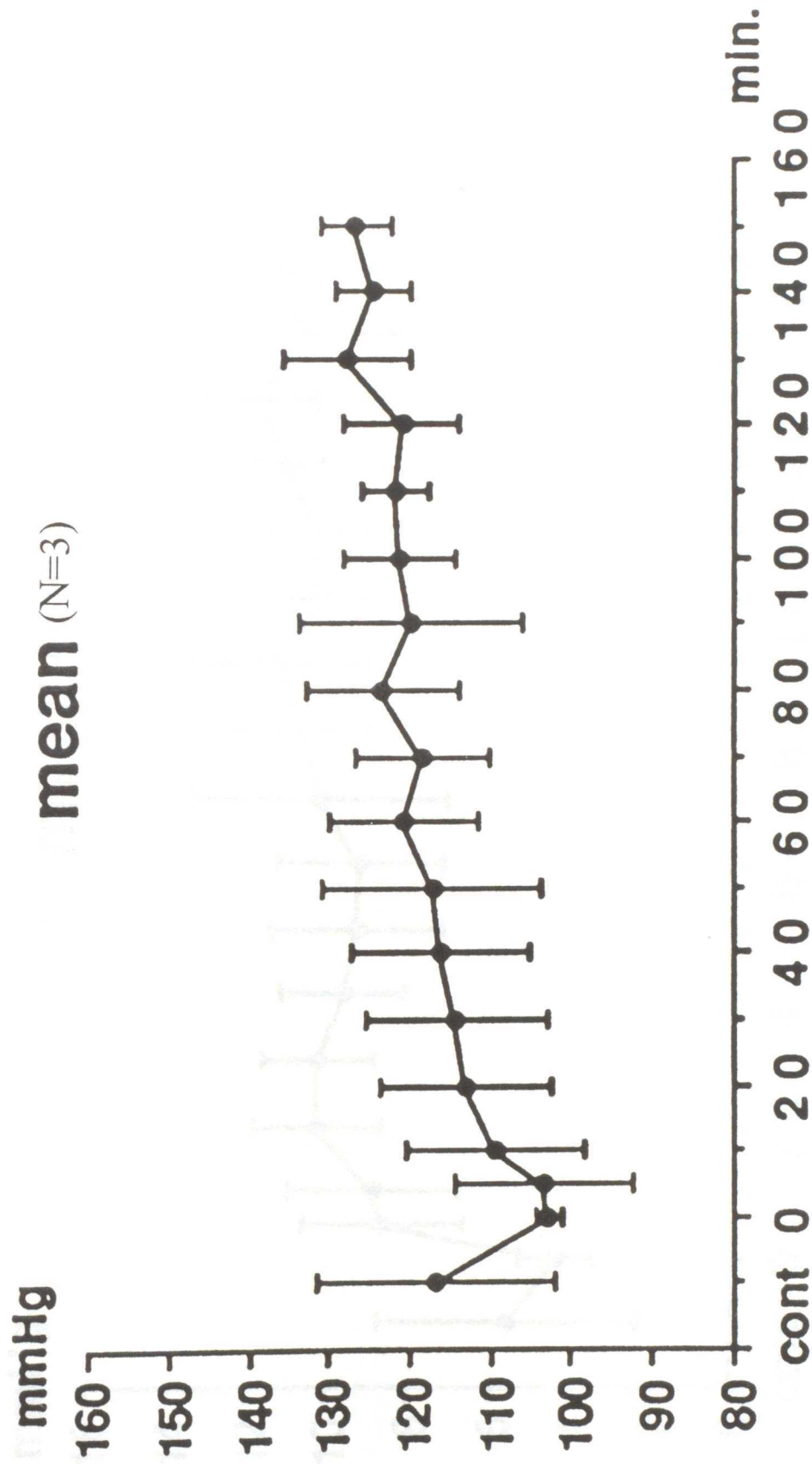


Fig.4.Changes in left ventricular peak systolic pressure(LVpks) following experimental complete atrio-ventricular block



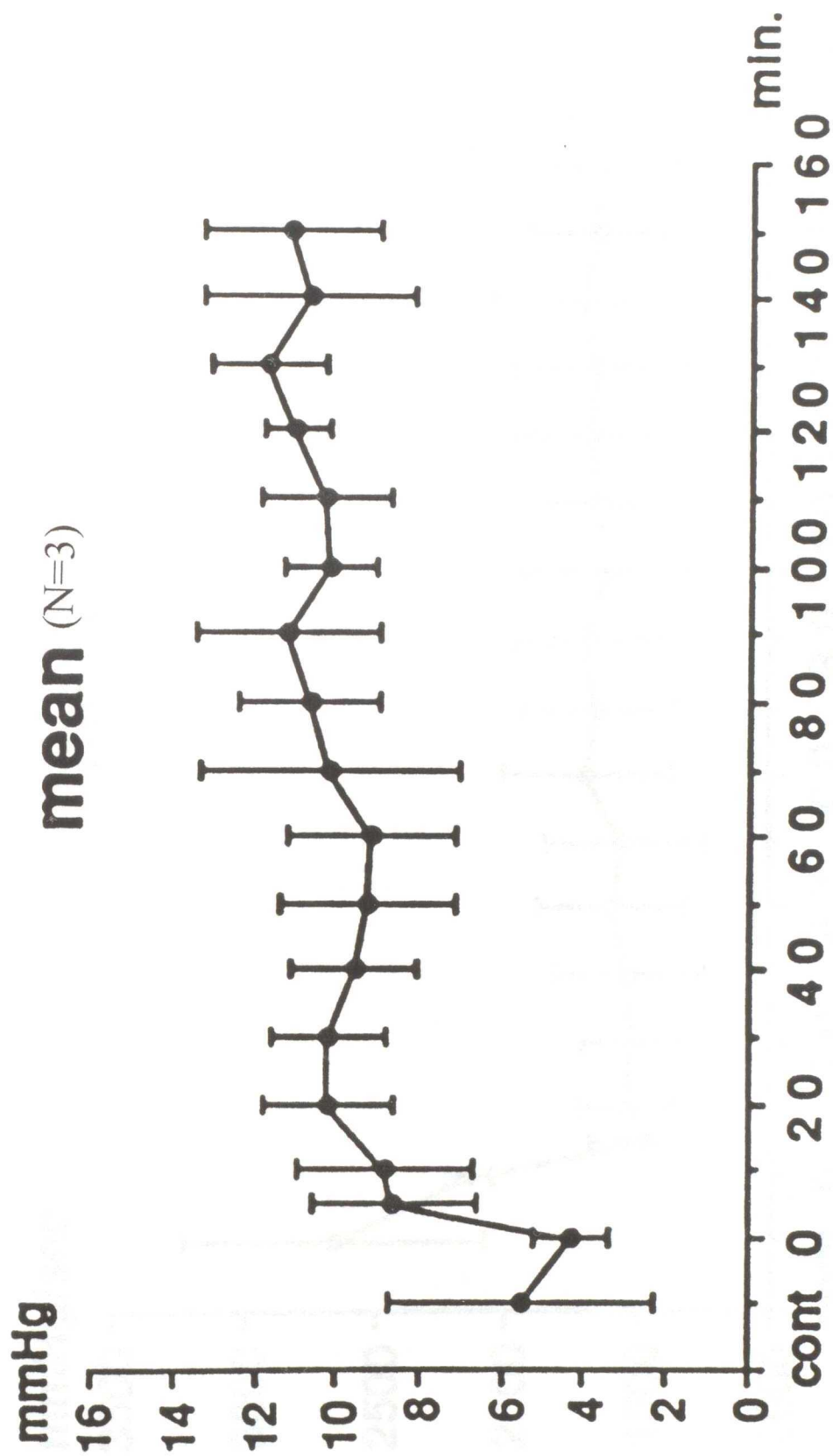


Fig.5. Changes in left ventricular end-diastolic pressure(LVEDP) following experimental complete atrio-ventricular block

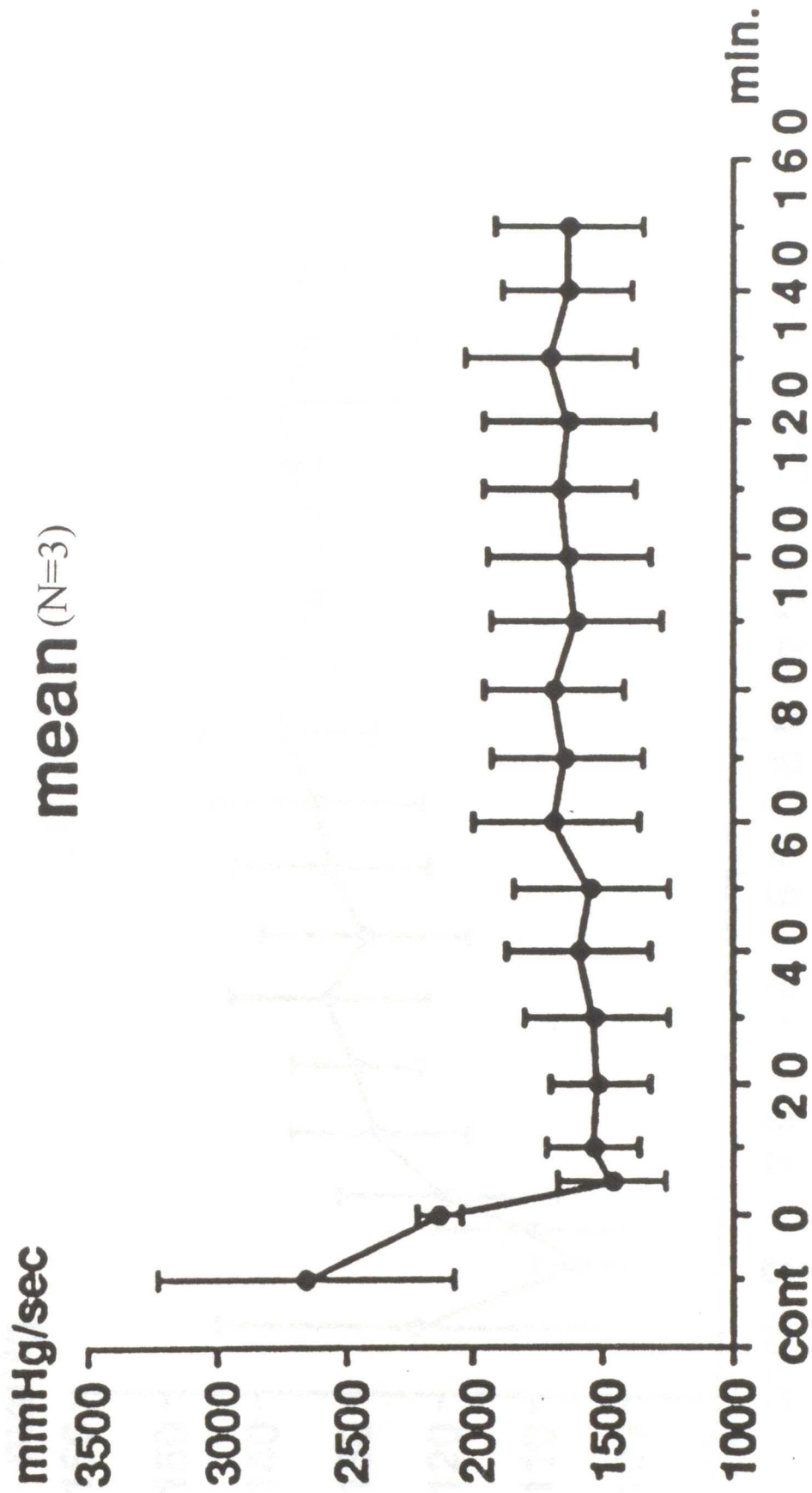


Fig.6.Changes in left ventricular maximum  $dp/dt$  (LVmax. $dp/dt$ ) following experimental complete atrio-ventricular block

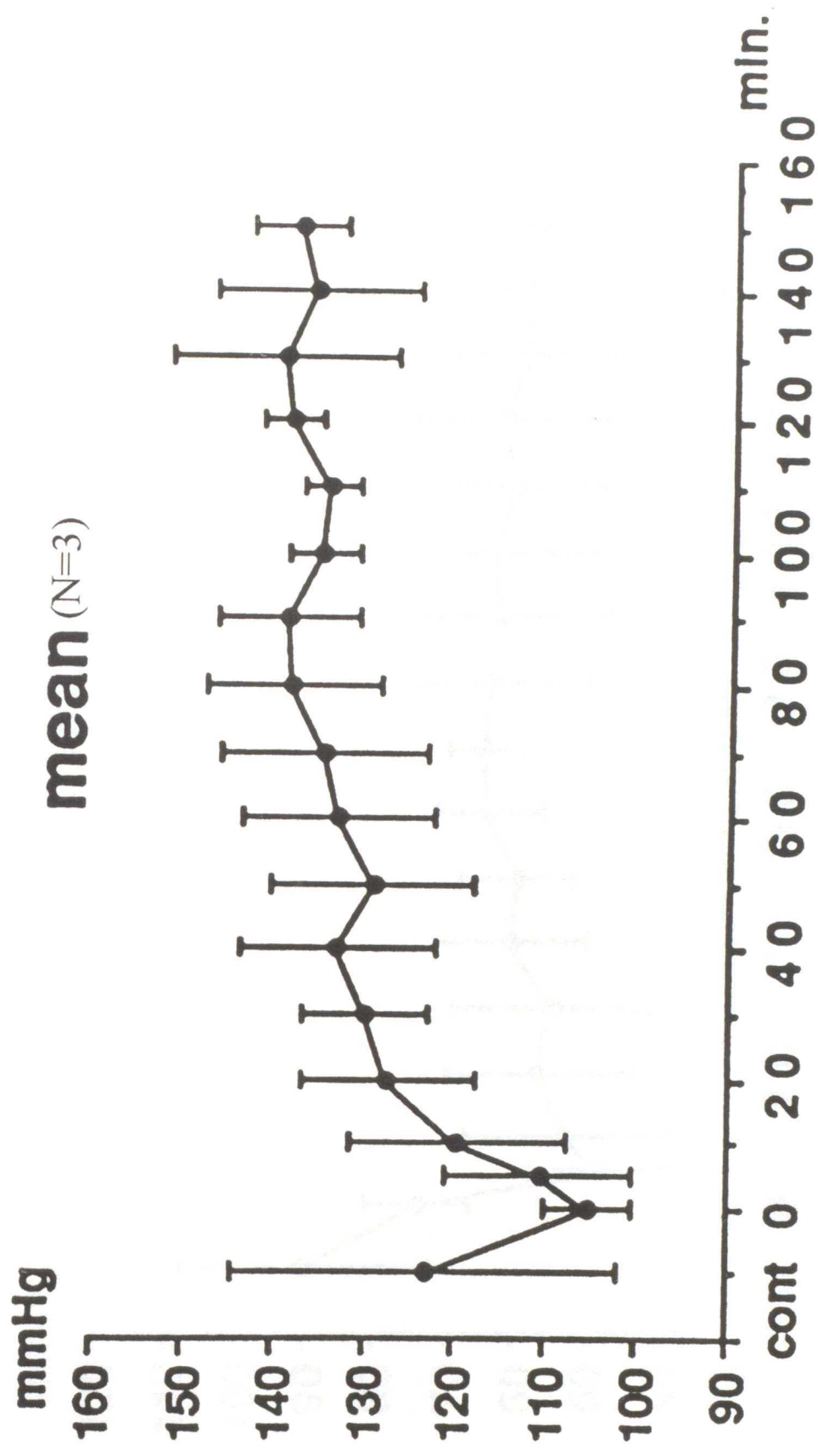


Fig. 7. Changes in aortic systolic pressure(Aos) following experimental complete atrio-ventricular block

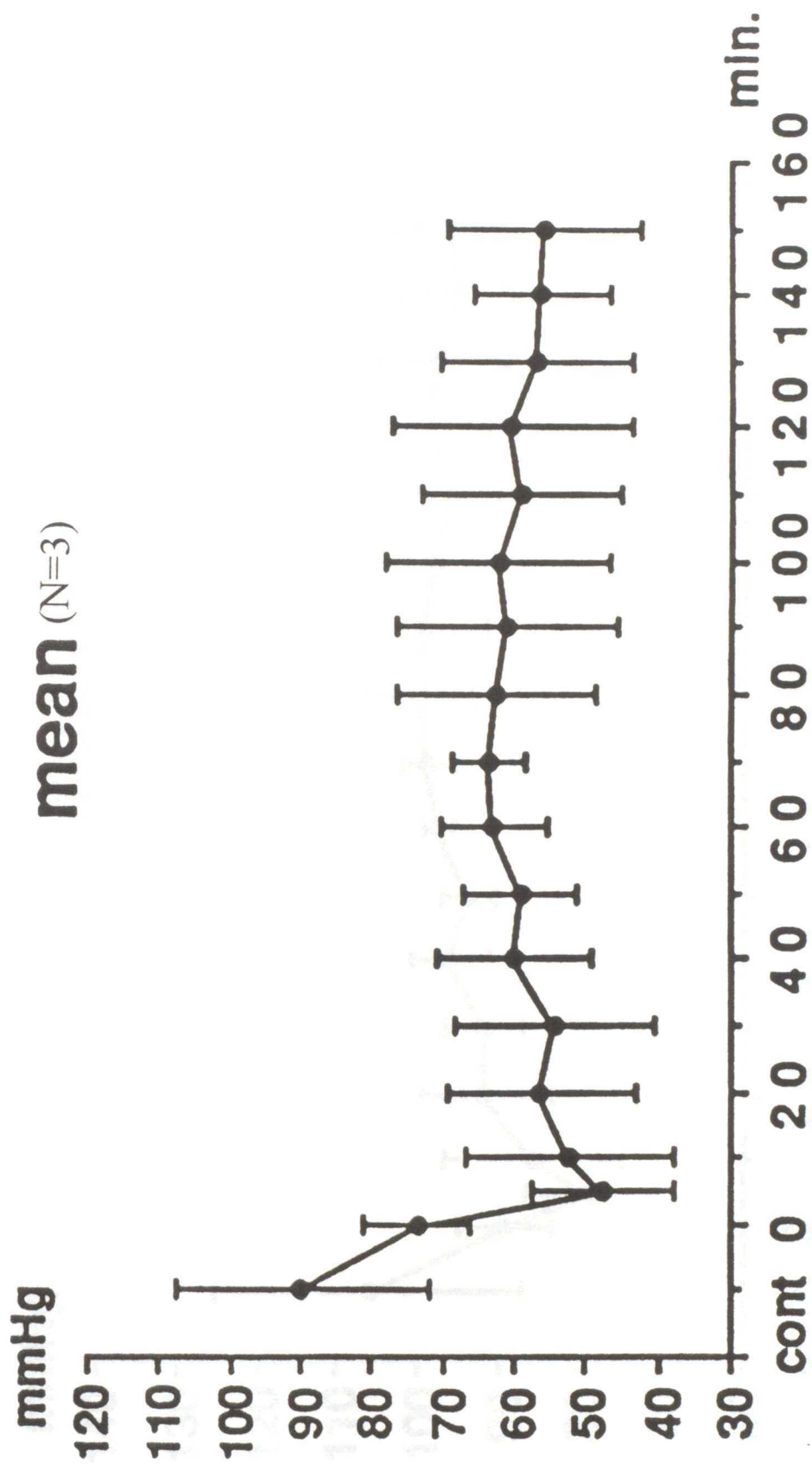


Fig.8.Changes in aortic diastolic pressure(Aod) following  
experimental complete atrio-ventricular block

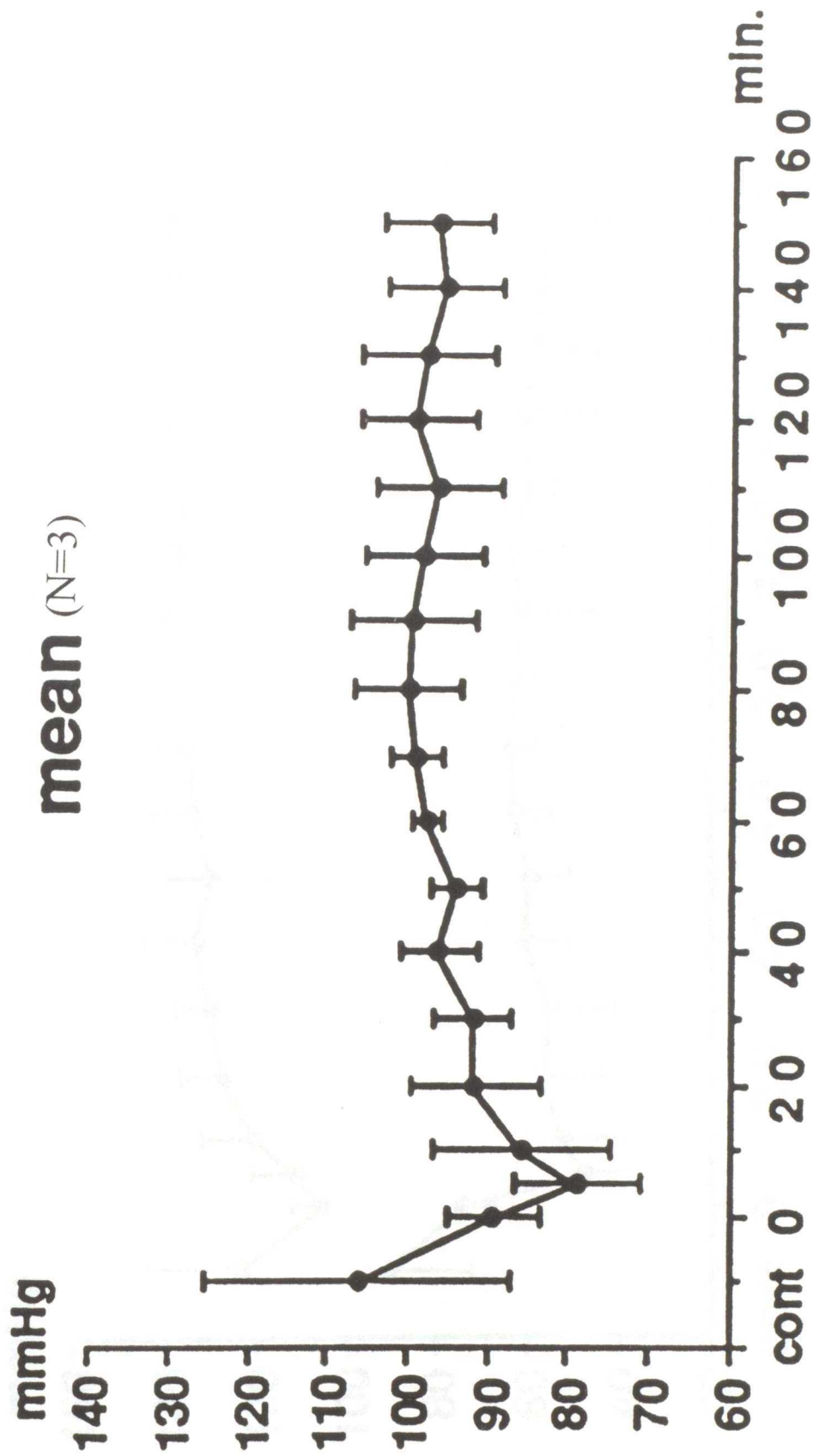


Fig.9. Changes in aortic mean pressure(Aom) following experimental complete atrio-ventricular block

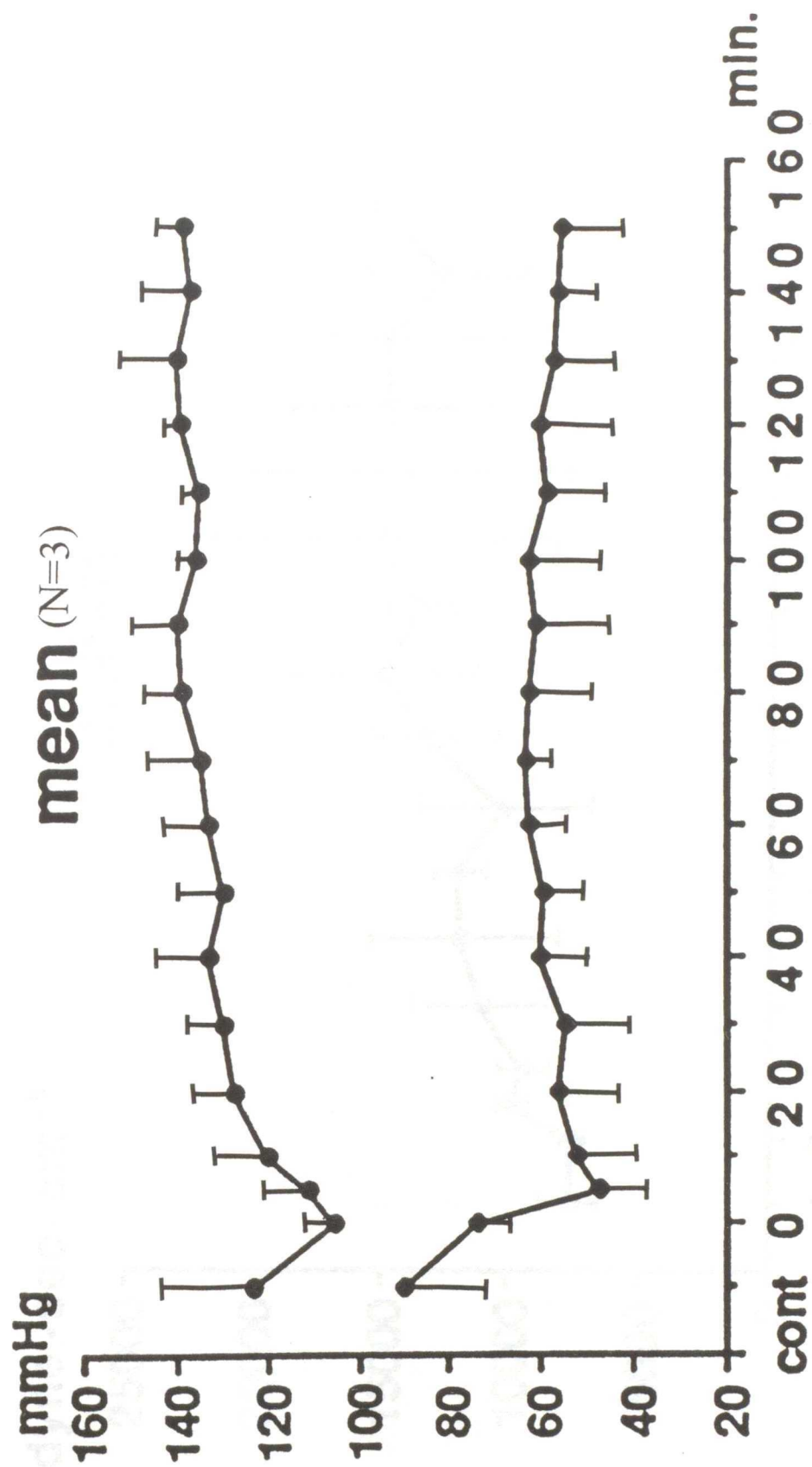


Fig. 10. Changes in aortic pulse pressure (PP) following experimental complete atrio-ventricular block

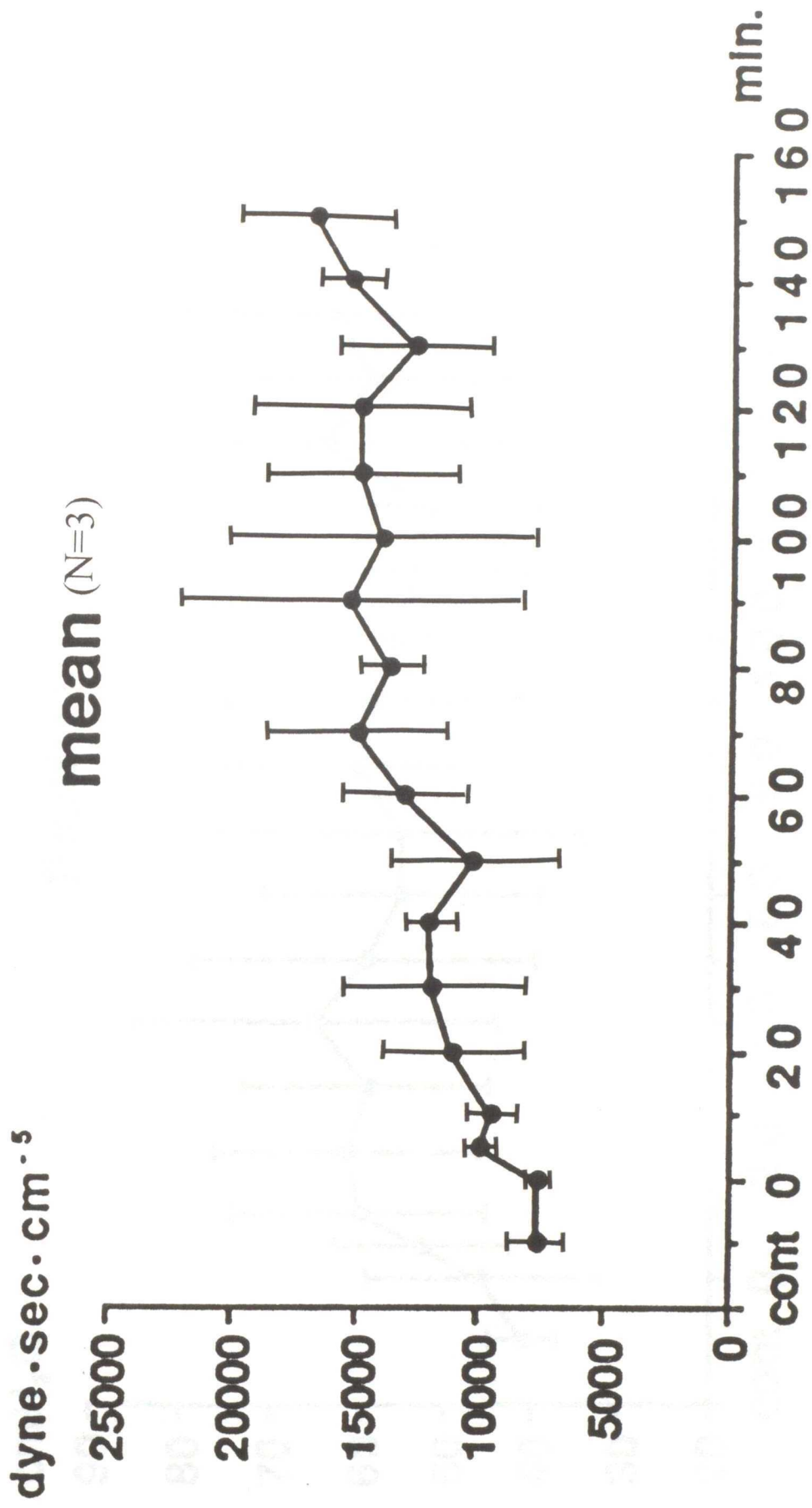


Fig.11.Changes in total peripheral vascular resistance(TPR) following experimental complete atrio-ventricular block



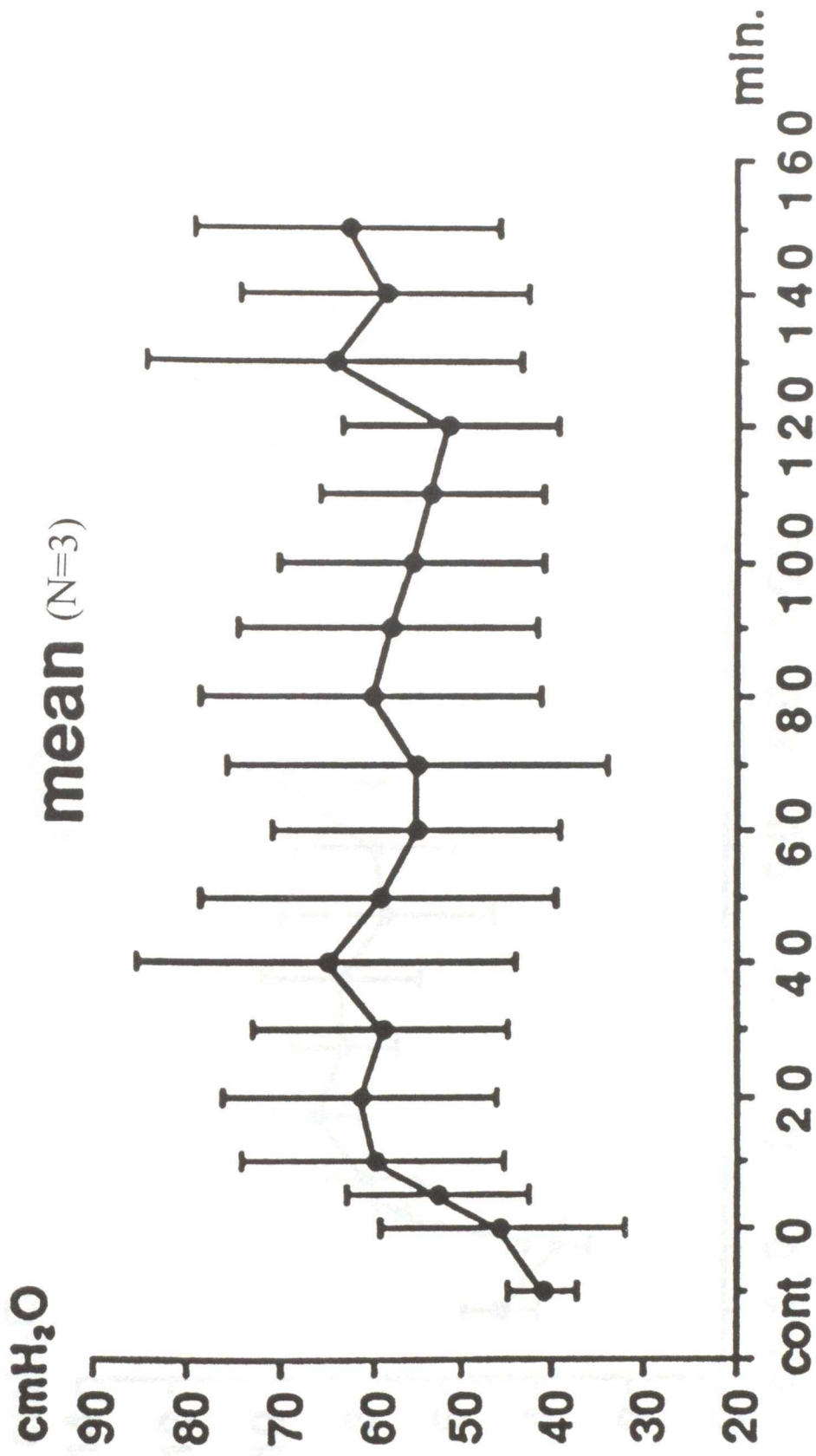


Fig. 12. Changes in right ventricular peak systolic pressure (RVpks) following experimental complete atrio-ventricular block



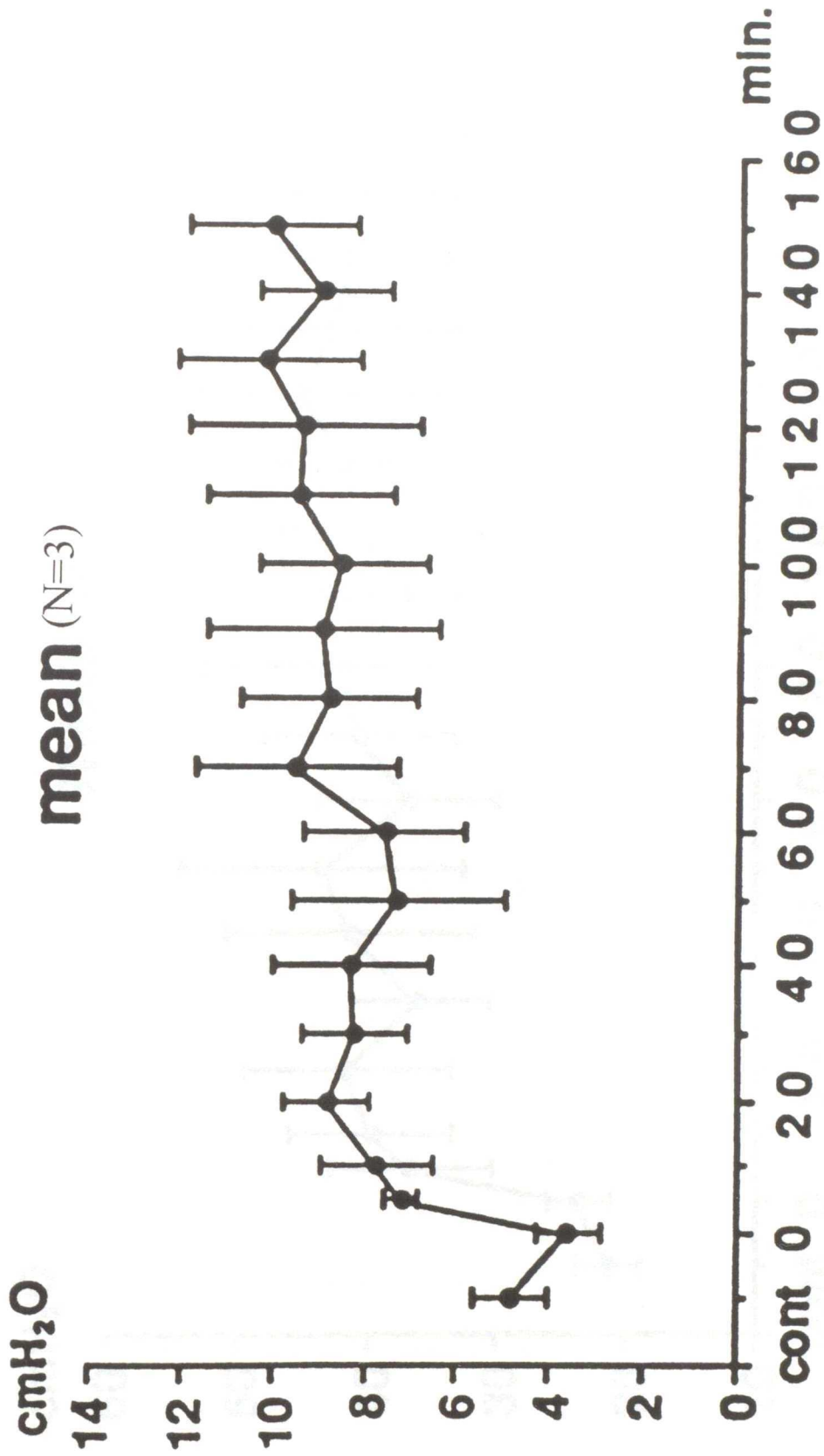


Fig.13.Changes in right ventricular end-diastolic pressure(RVEDP) following experimental complete atrio-ventricular block

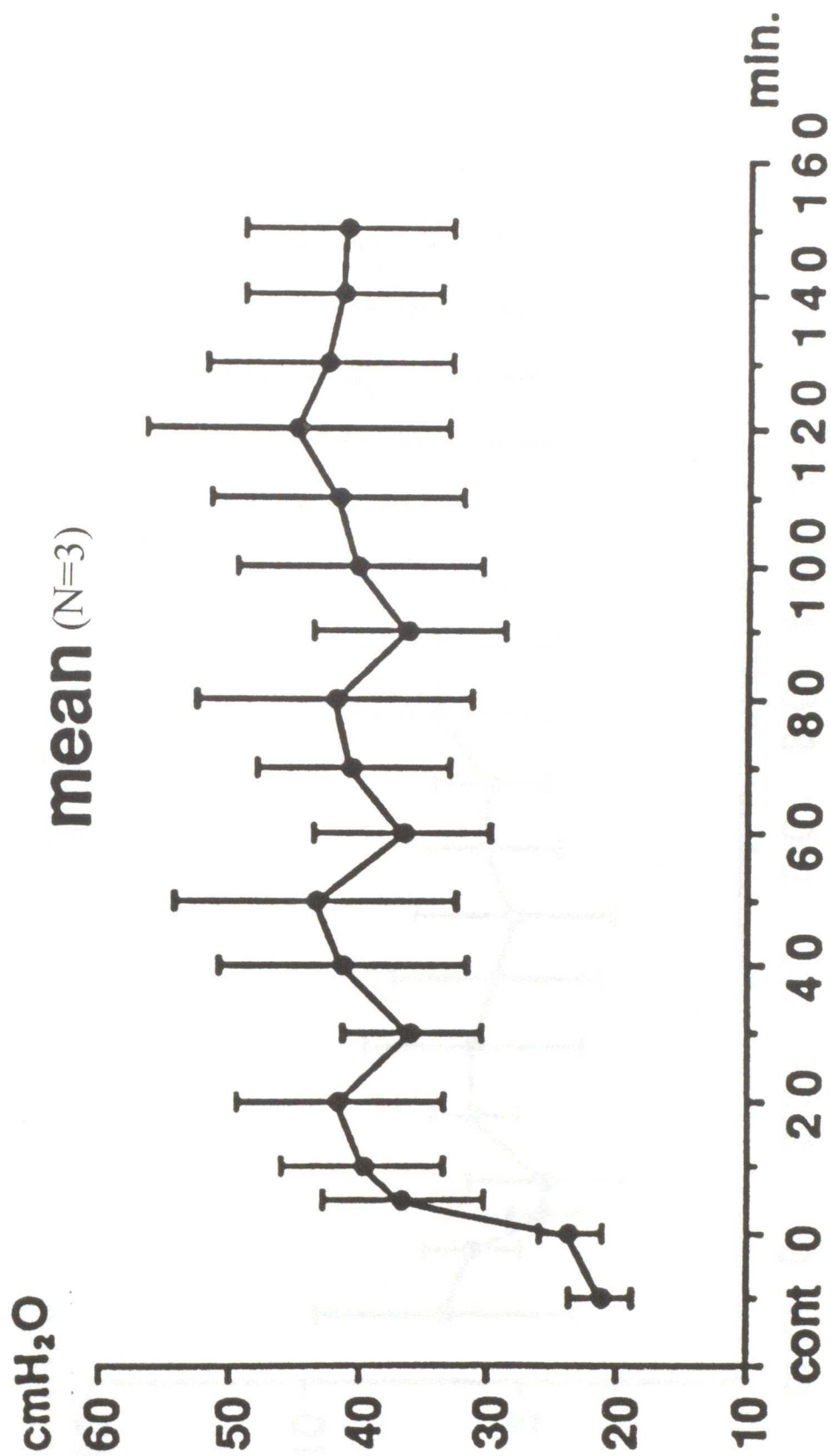


Fig. 14. Changes in pulmonary arterial systolic pressure (PAs) following experimental complete atrio-ventricular block

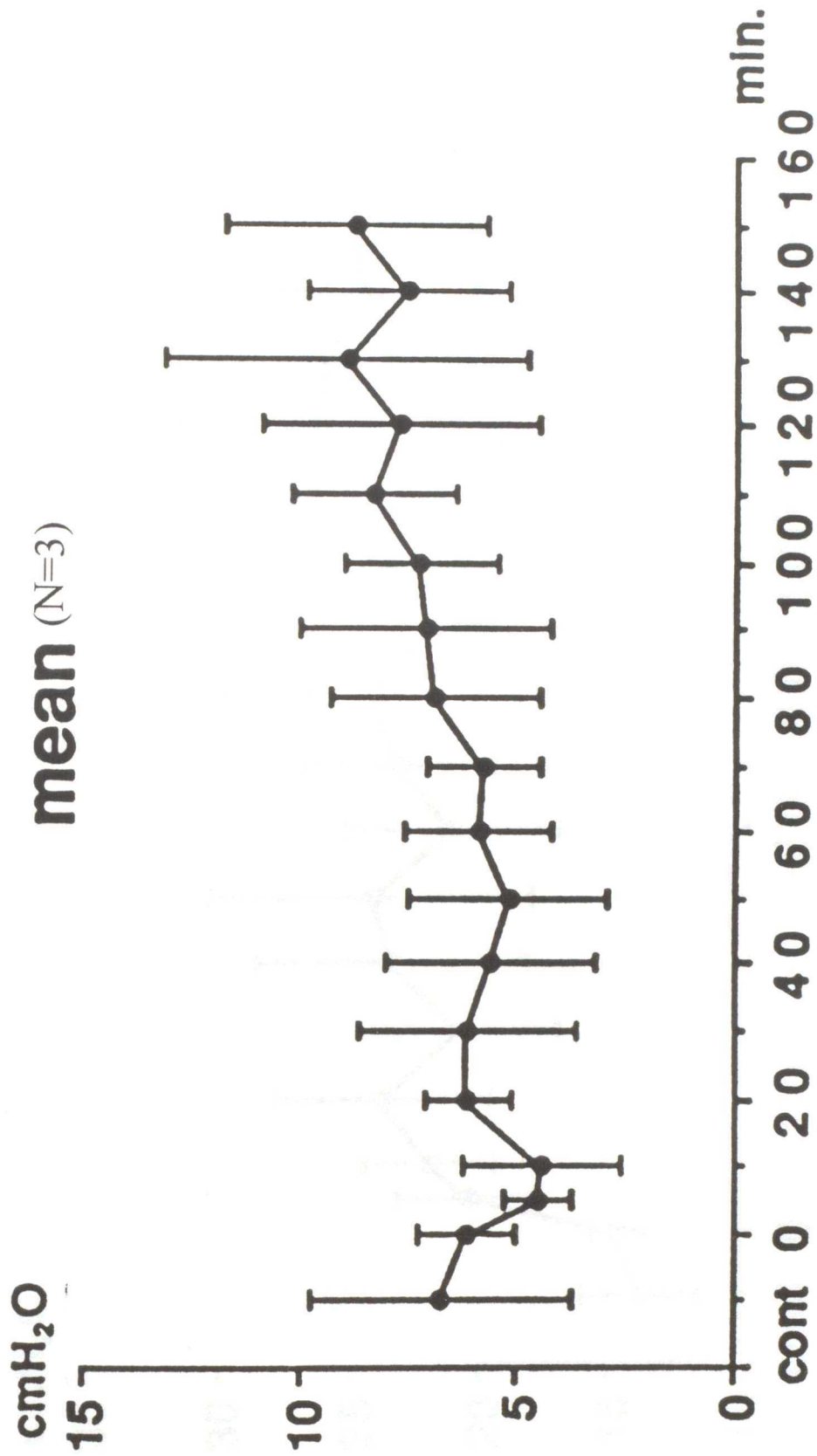


Fig.15.Changes in pulmonary arterial diastolic pressure(PAd) following experimental complete atrio-ventricular block

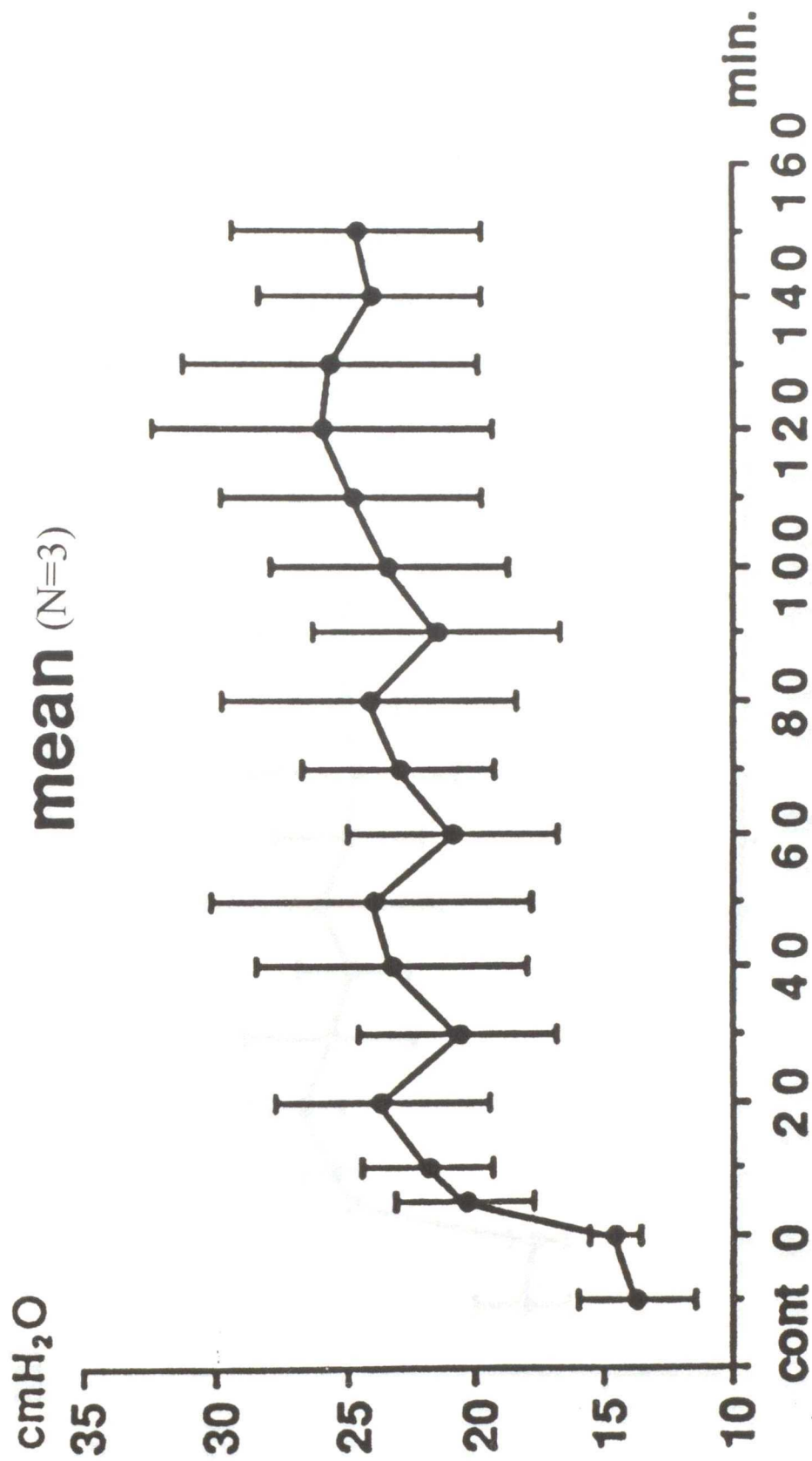


Fig.16.Changes in plumonary arterial mean pressure(PAm) following experimental complete atrio-ventricular block

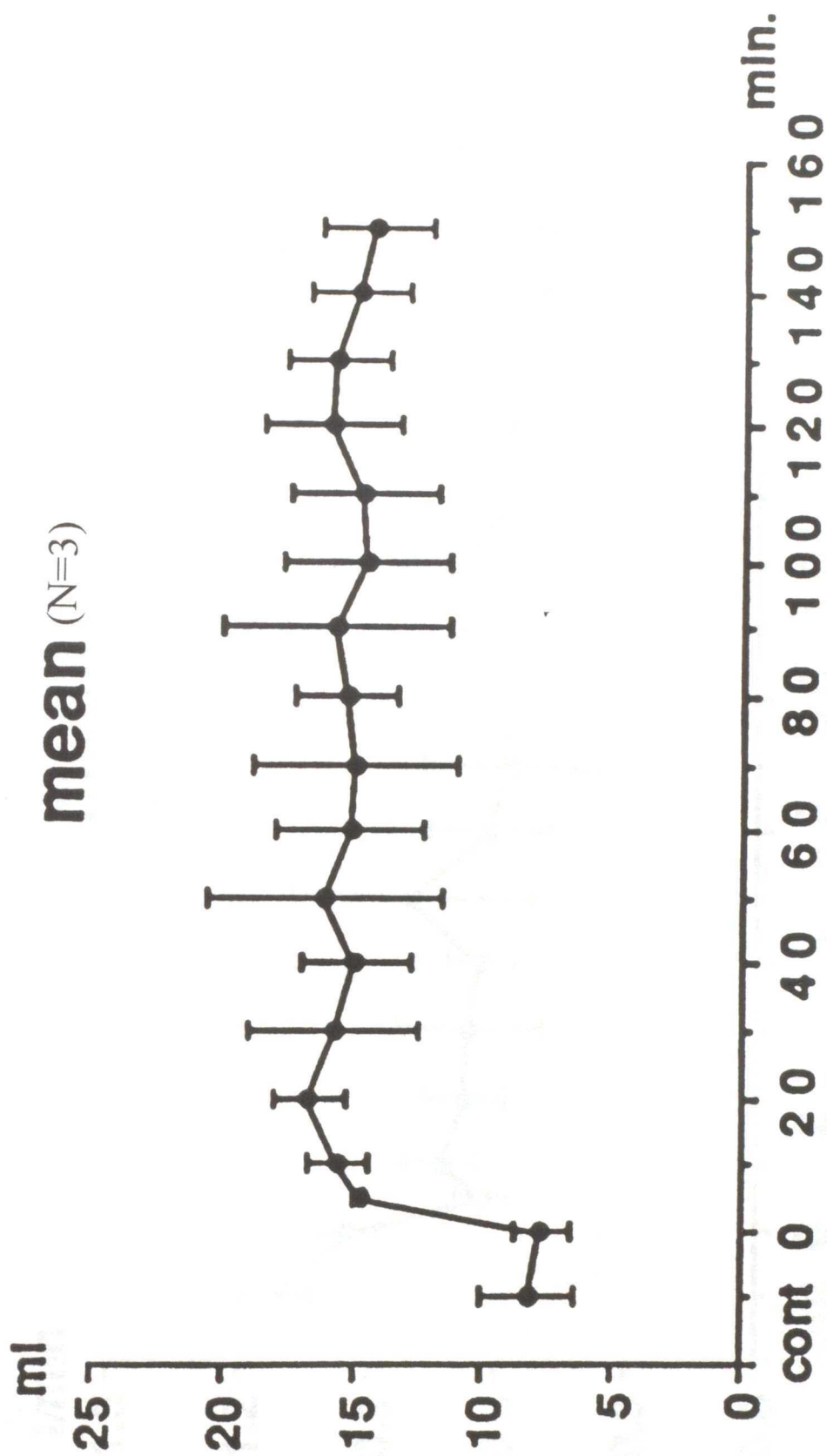


Fig.17.Changes in stroke volume(SV) following experimental complete atrio-ventricular block

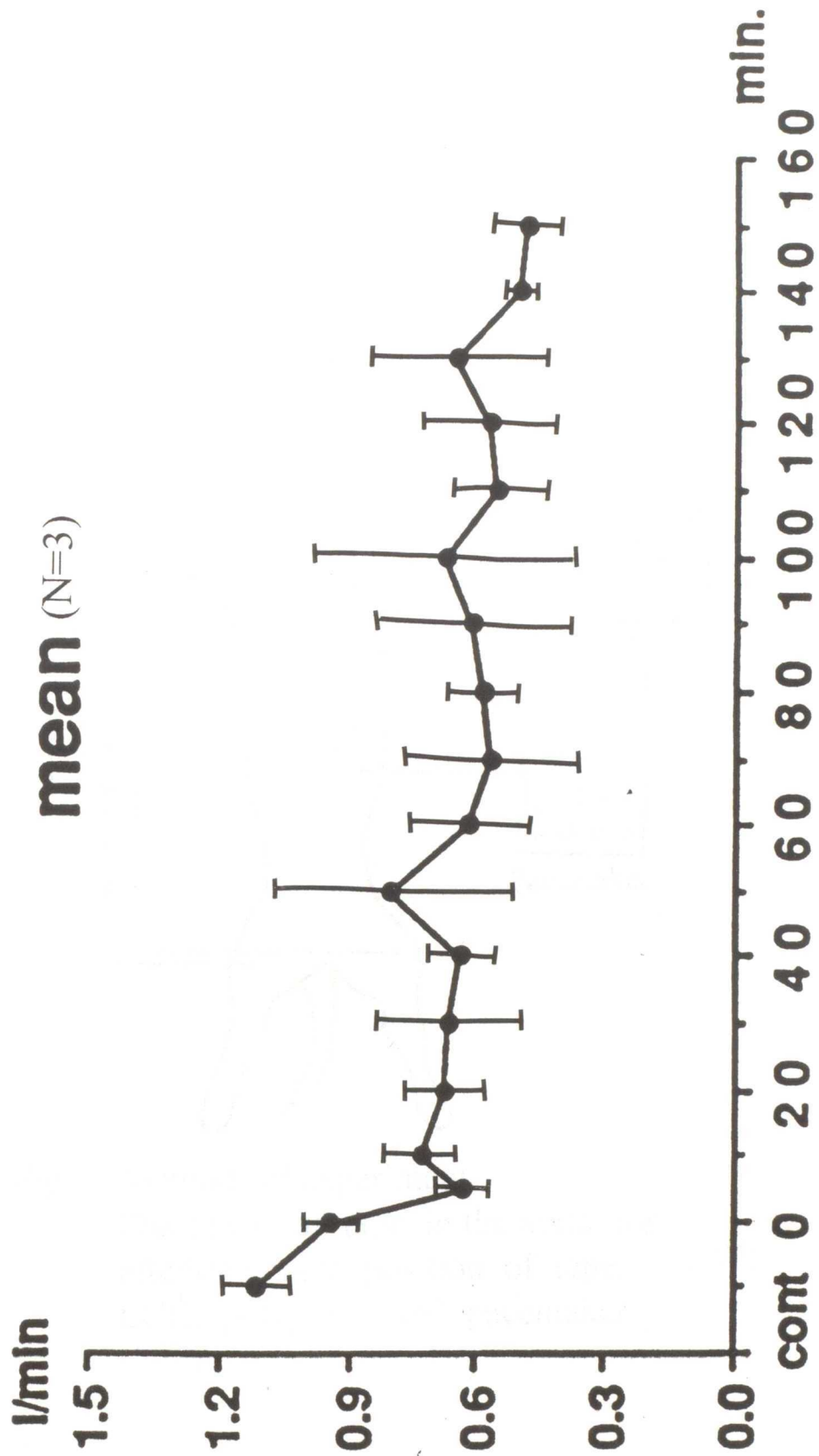


Fig.18.Changes in cardiac output(CO) following experimental complete atrio-ventricular block

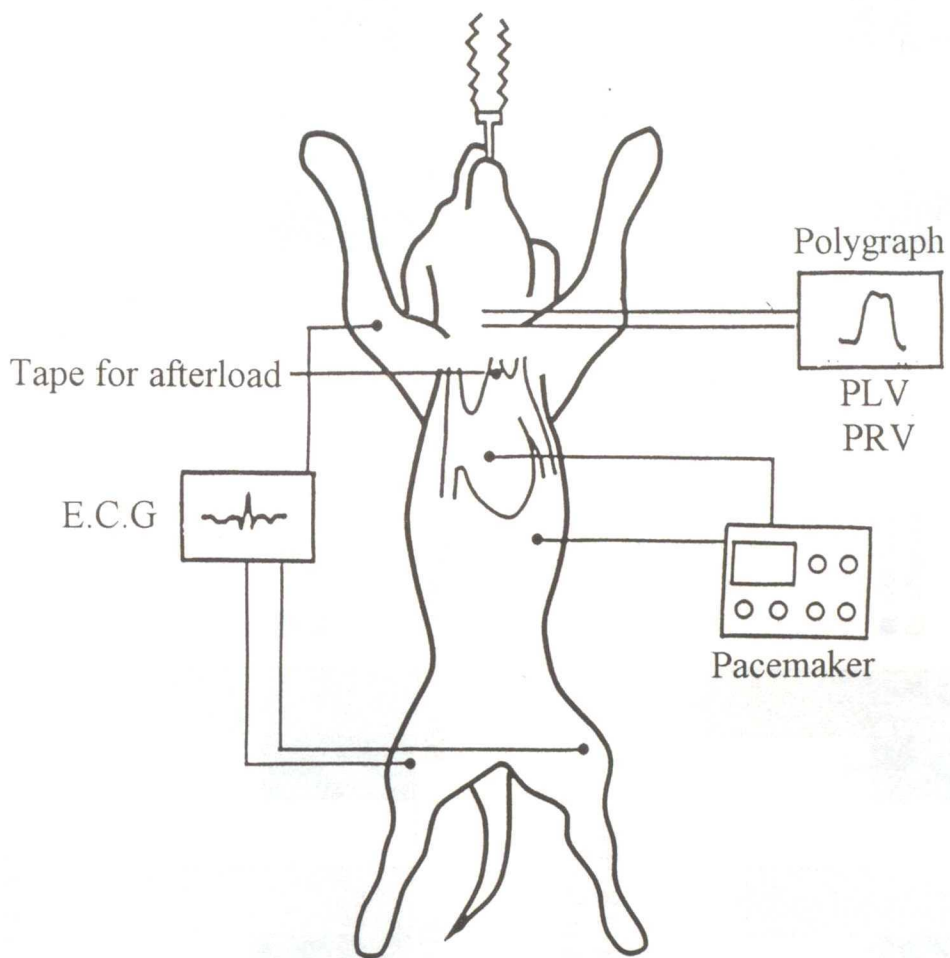
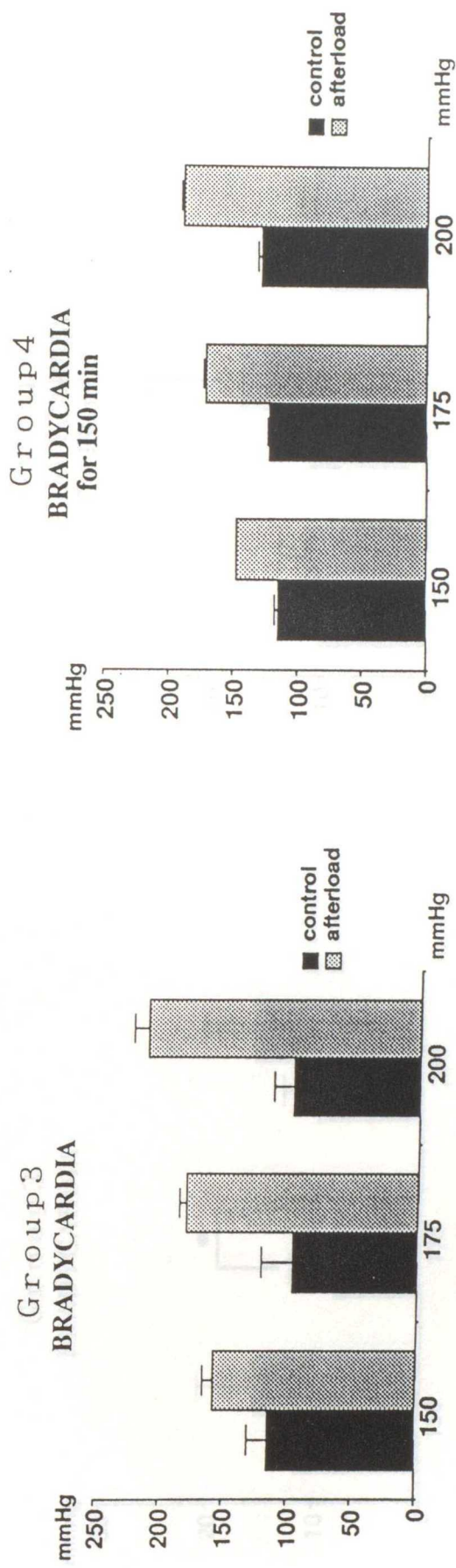
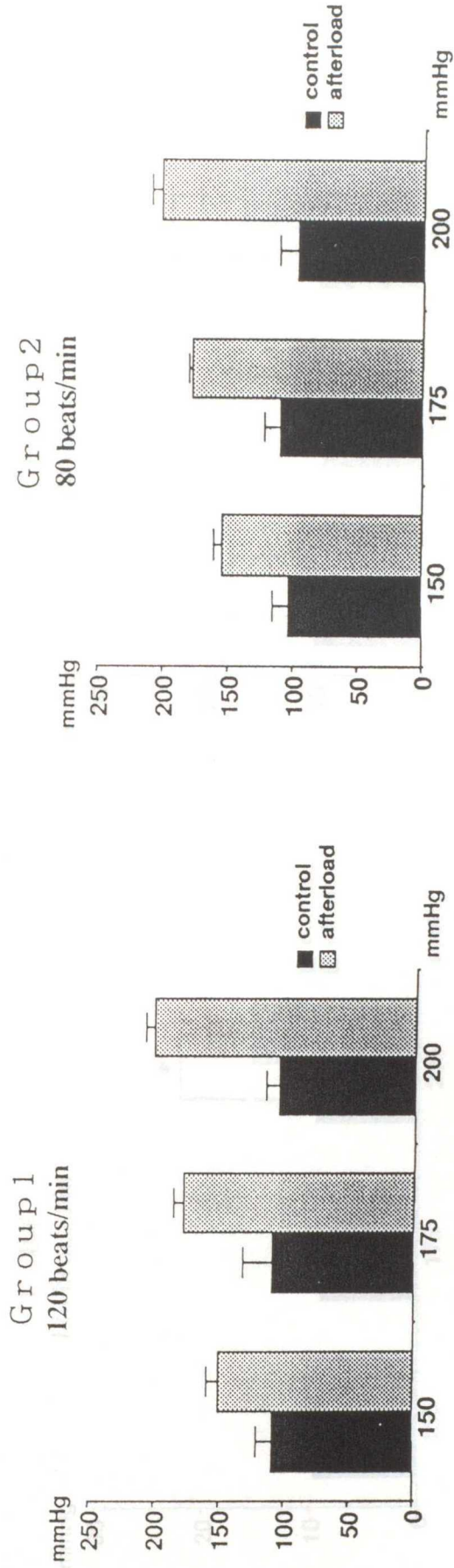


Fig.19.Methods of experiment

Placement of tape in the aorta for afterload: note position of tape, ECG, polygraph and pacemaker

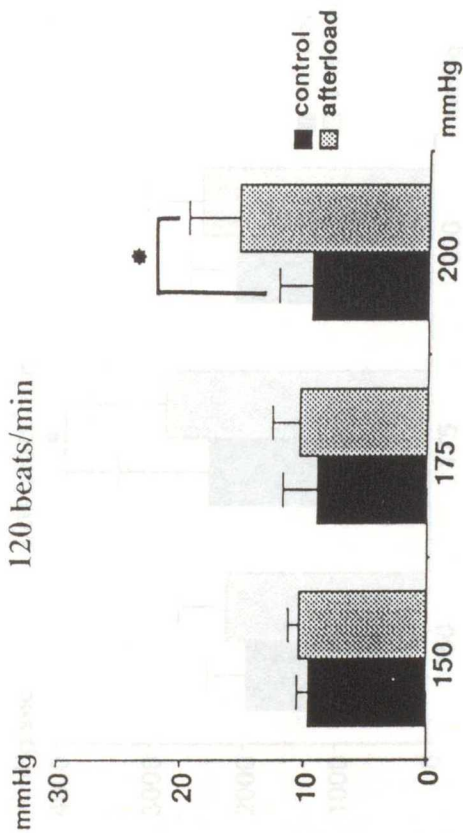
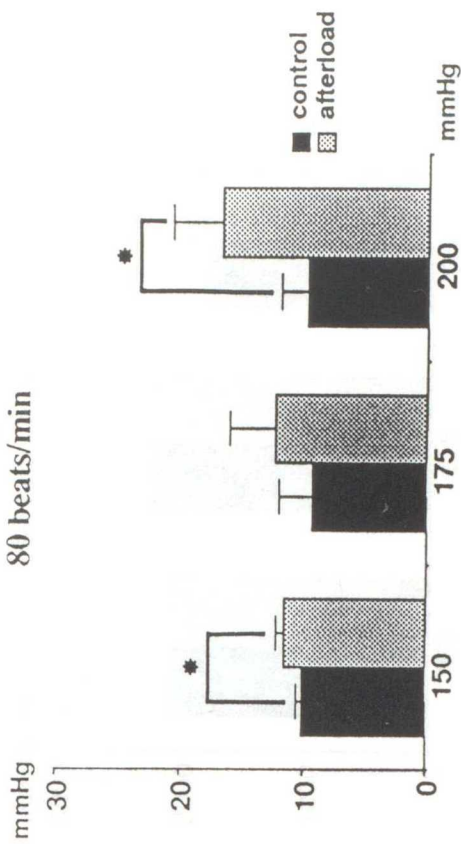
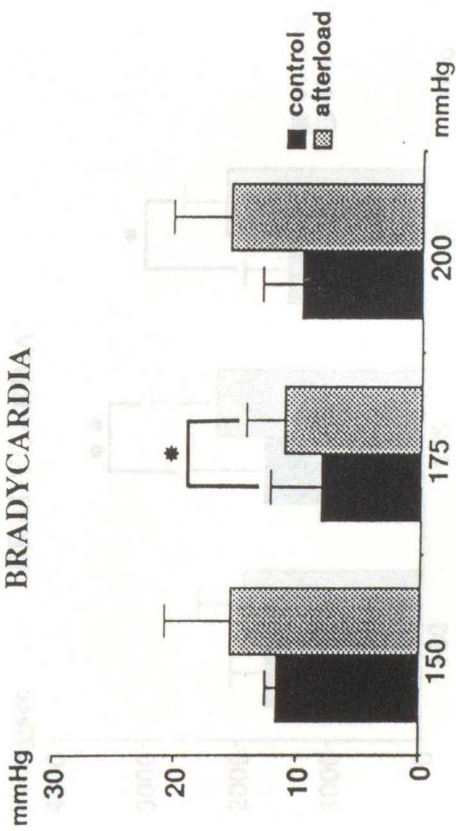
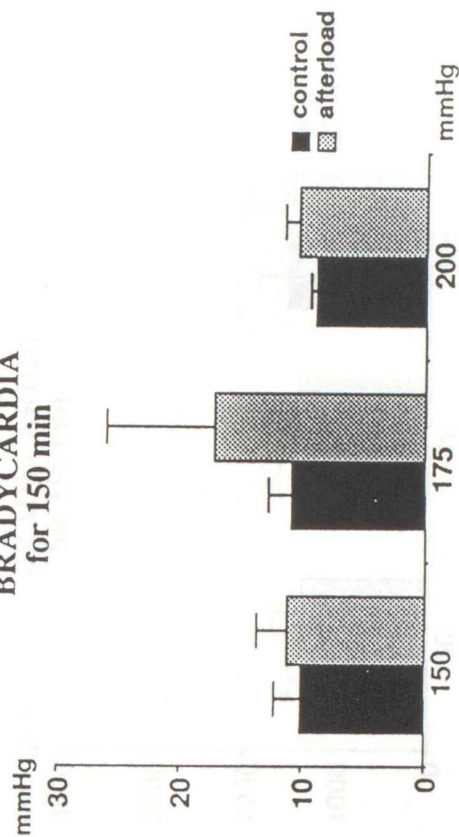




remark: LVPks: left ventricular peak-systolic pressure

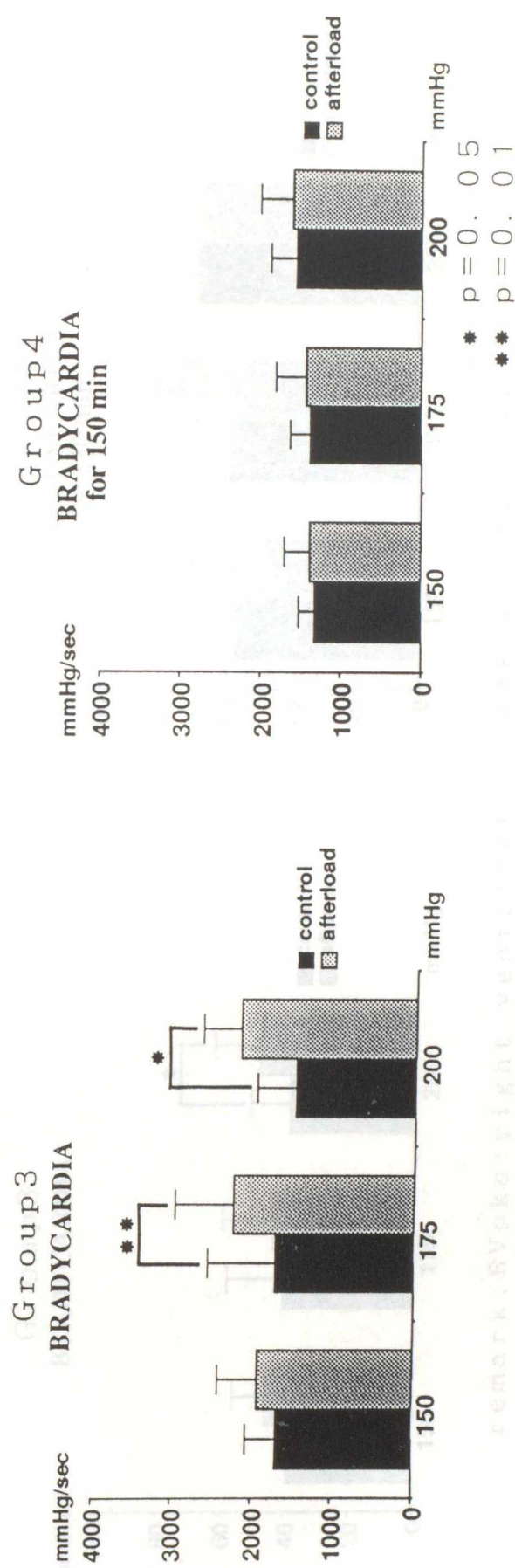
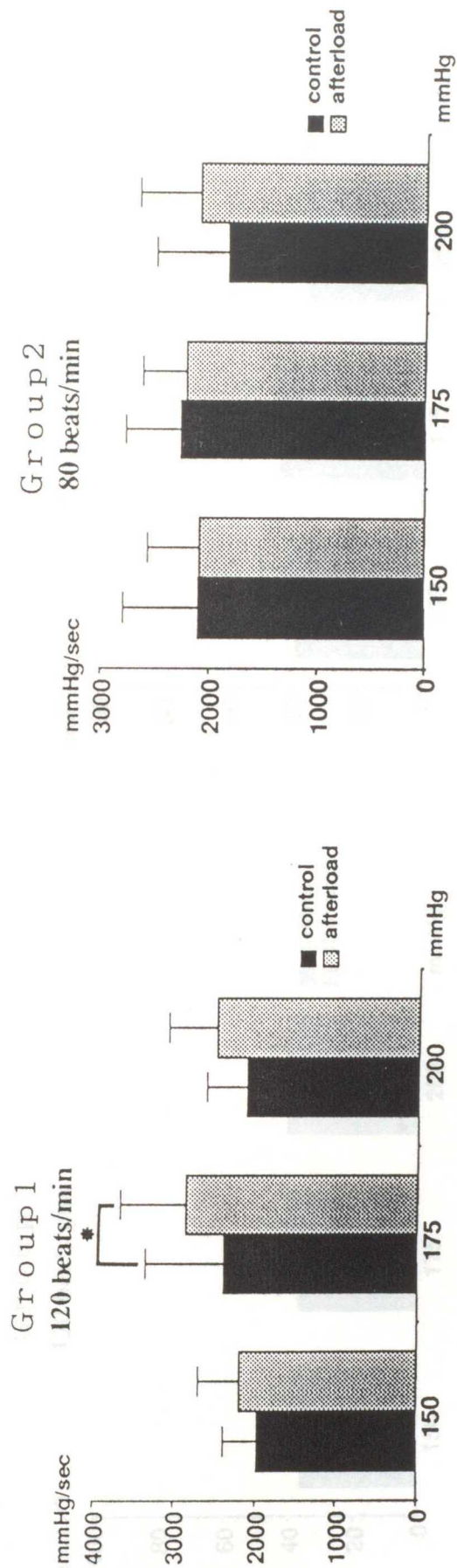
Fig.20.Changes in left ventricular peak systolic pressure (LVpks) following afterload



Group 2  
120 beats/minGroup 2  
80 beats/minGroup 3  
BRADYCARDIAGroup 4  
BRADYCARDIA  
for 150 min

remark: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure  
 \*  $p = 0.05$

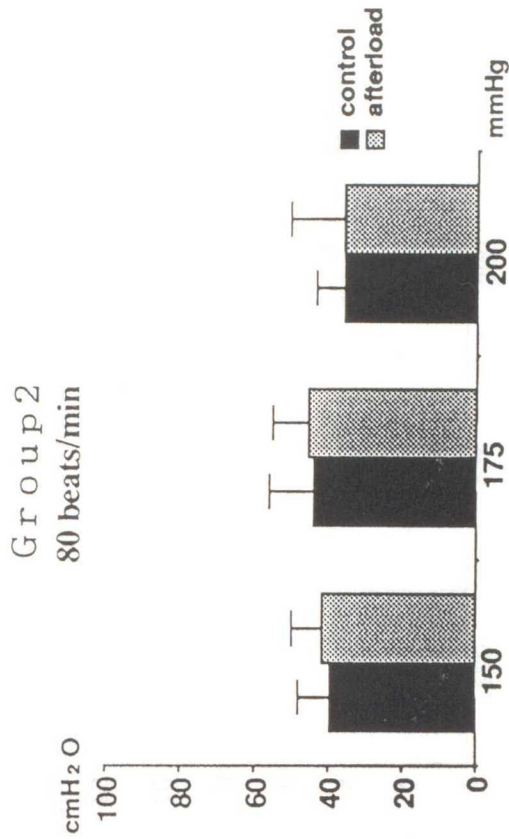
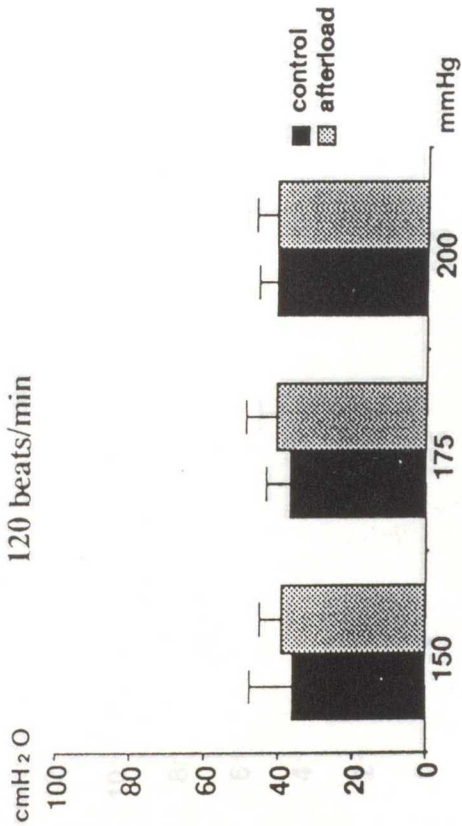
Fig.21.Changes in left ventricular end-diastolic pressure(LVEDP) following afterload



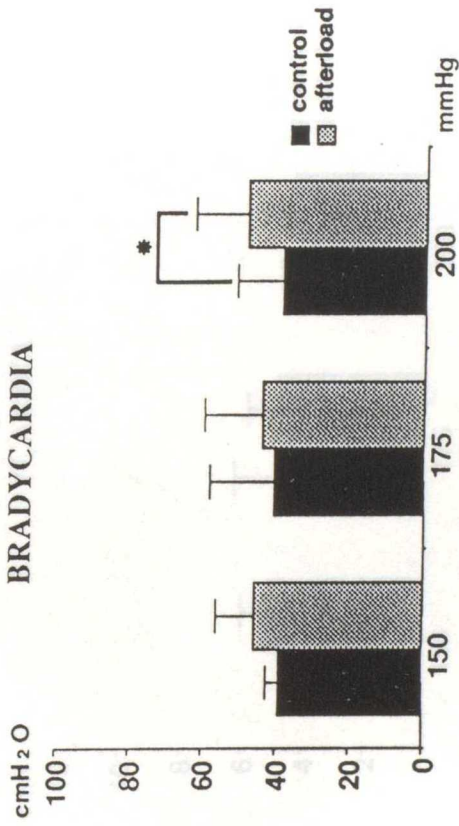
remark: LV max.dp/dt; left ventricular maximum dp/dt  
 (LVmax.dp/dt) following afterload

Fig.22.Changes in left ventricular maximum dp/dt

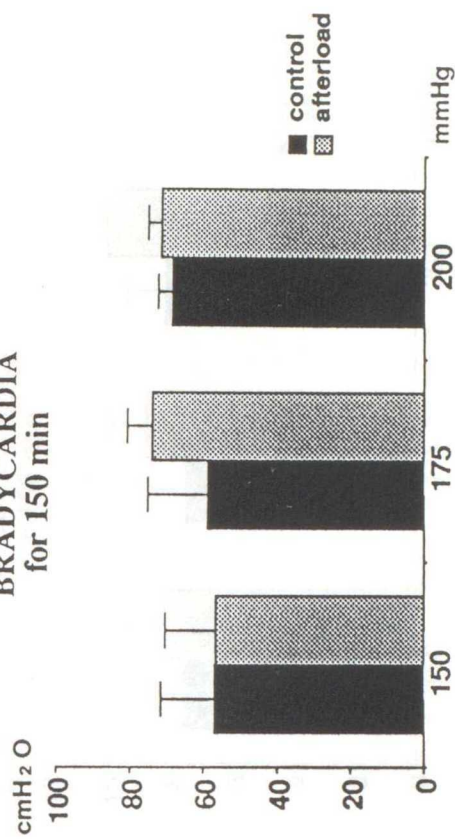
Group 1  
120 beats/min



Group 3  
BRADYCARDIA



Group 4  
BRADYCARDIA  
for 150 min

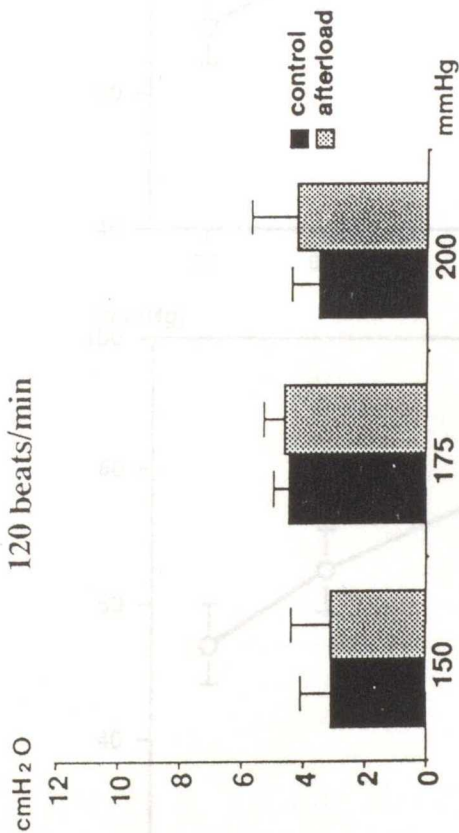


remark: RVpks: right ventricular peak-systolic pressure  
\*  $p = 0.05$

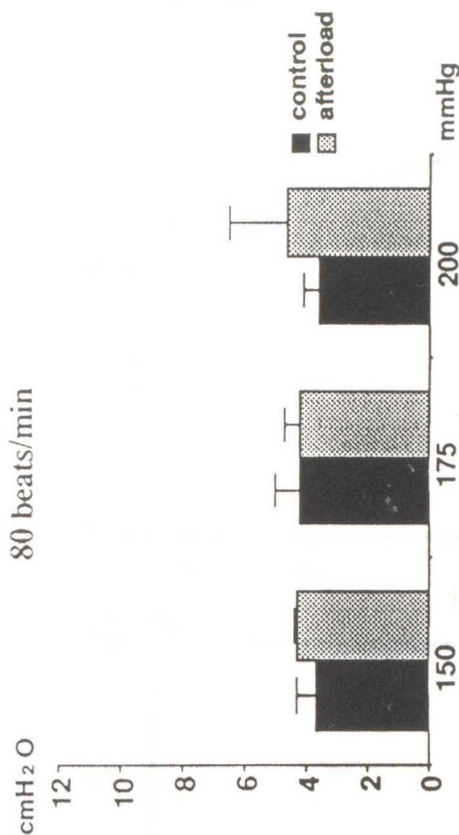
Fig. 23. Changes in right ventricular peak systolic pressure (RVpks) following afterload



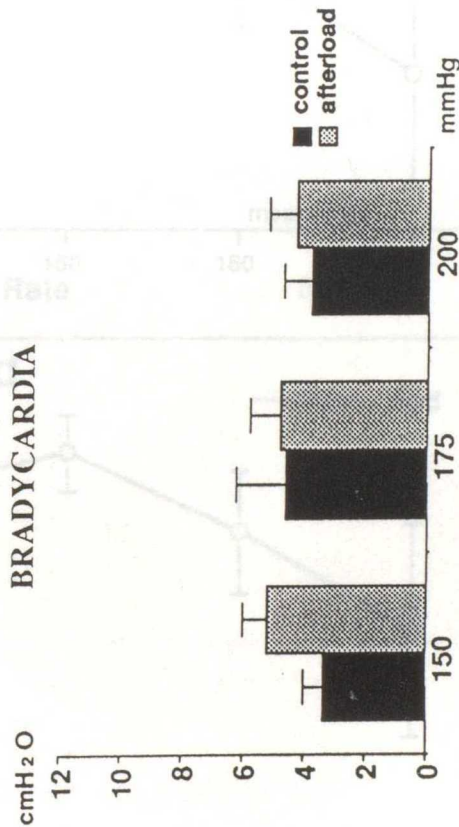
Group 1  
120 beats/min



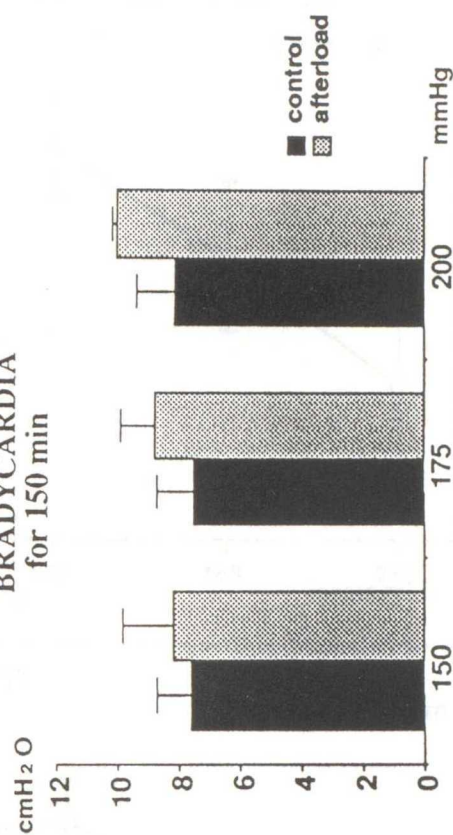
Group 2  
80 beats/min



Group 3  
BRADYCARDIA



Group 4  
BRADYCARDIA  
for 150 min



remark: RVEDP: right ventricular end-diastolic pressure

Fig. 24. Changes in right ventricular end-diastolic pressure (RVEDP) following afterload

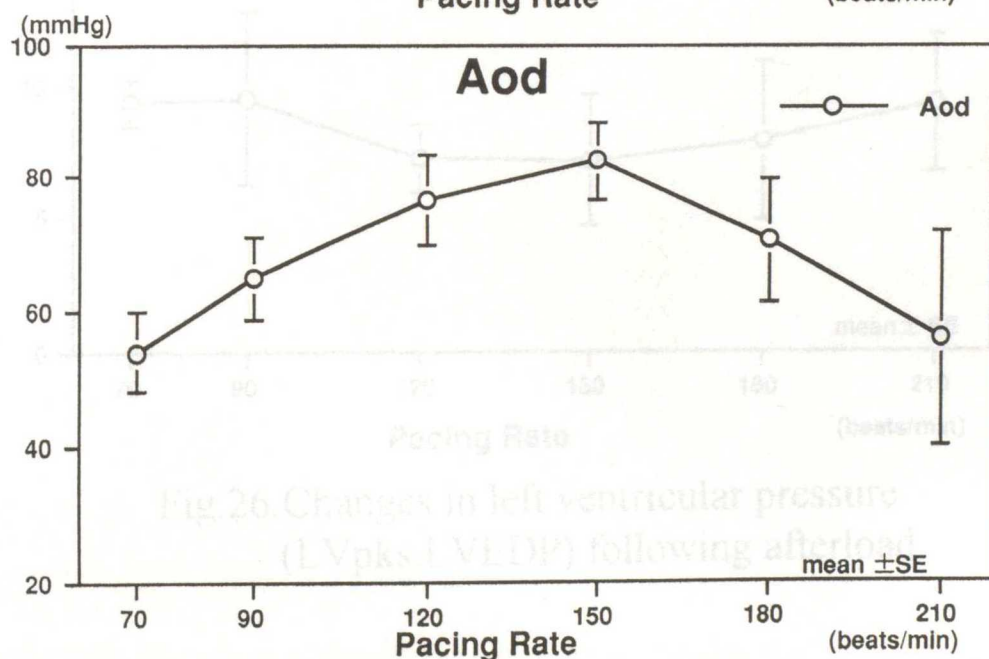
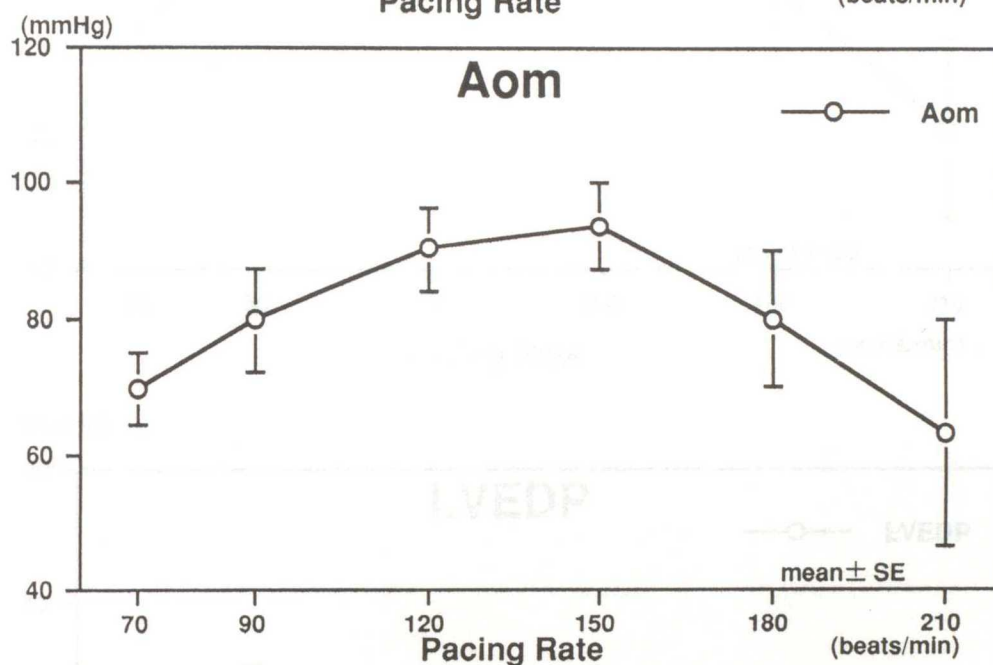
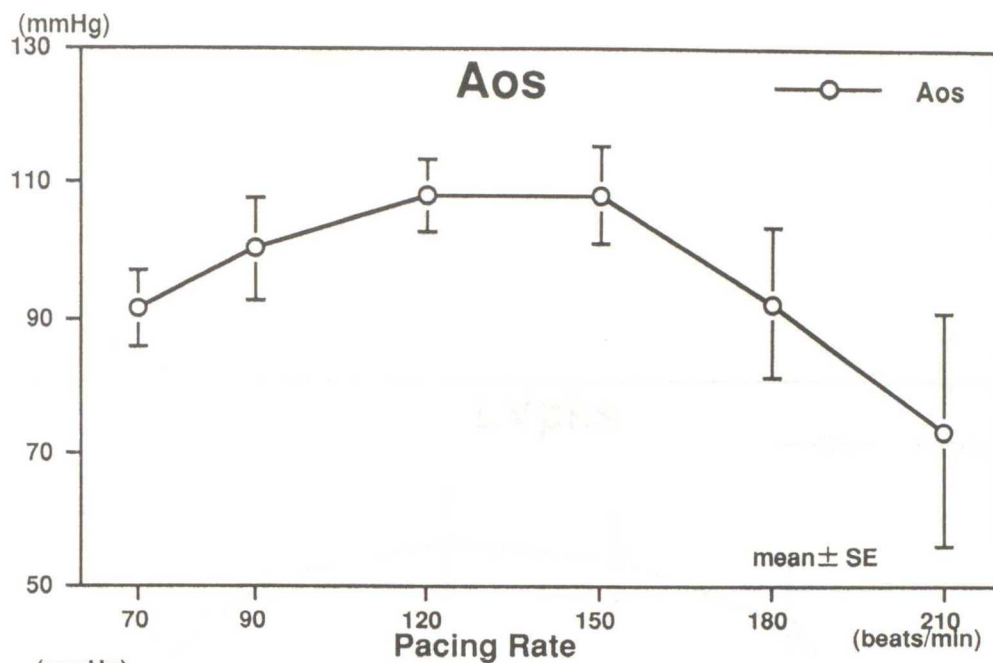


Fig.25.Changes in aortic pressure (Aos,Aom,Aod) following afterload

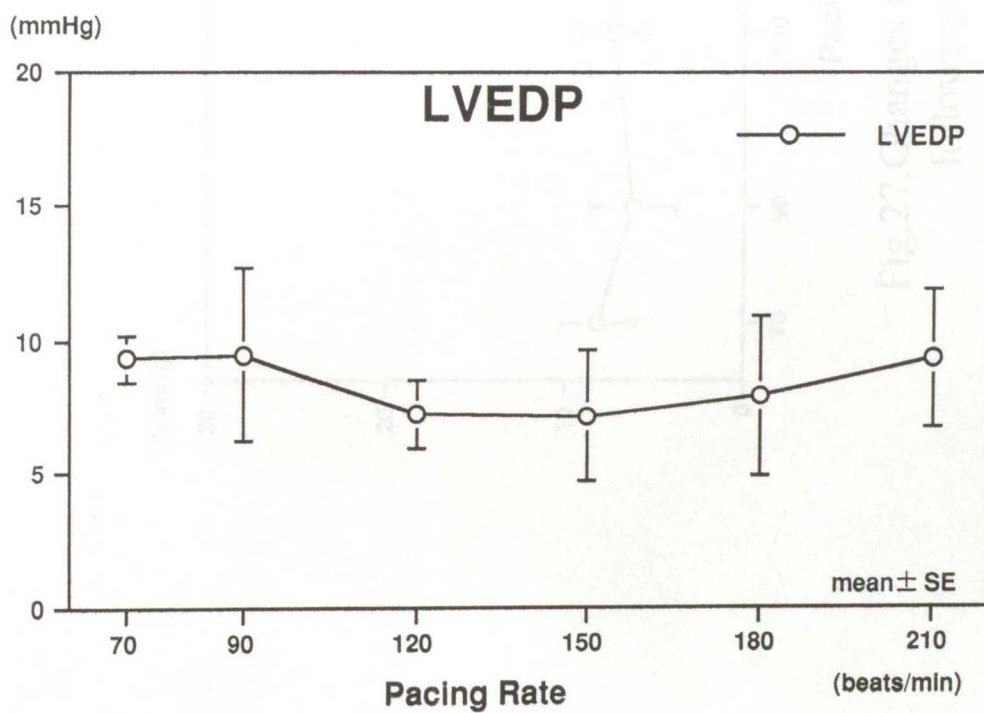
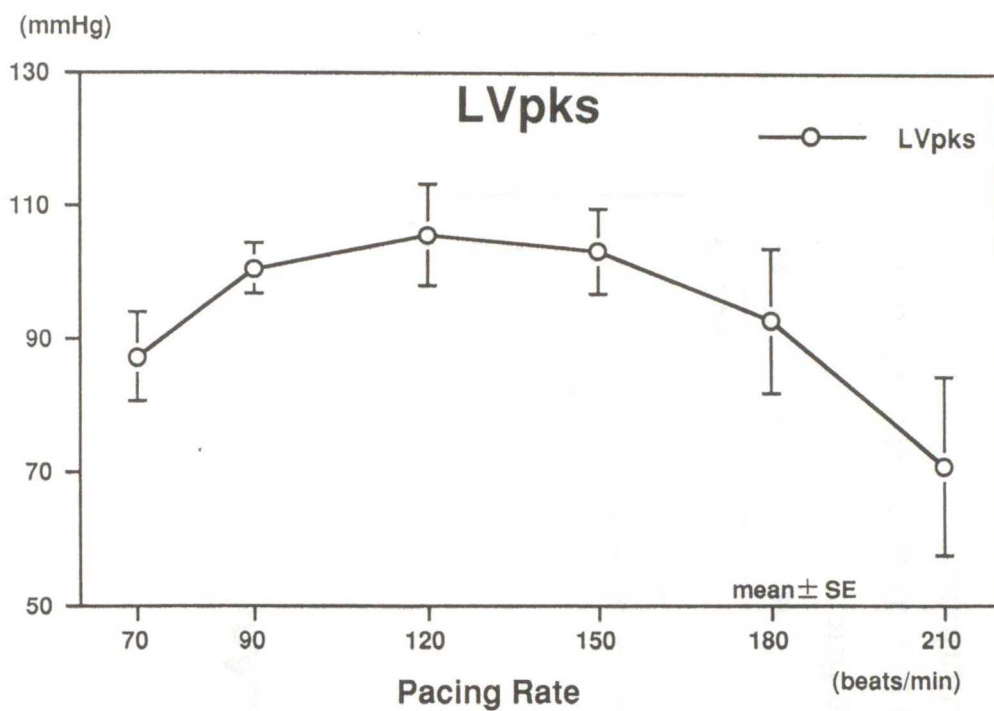


Fig.26.Changes in left ventricular pressure (LVpks,LVEDP) following afterload

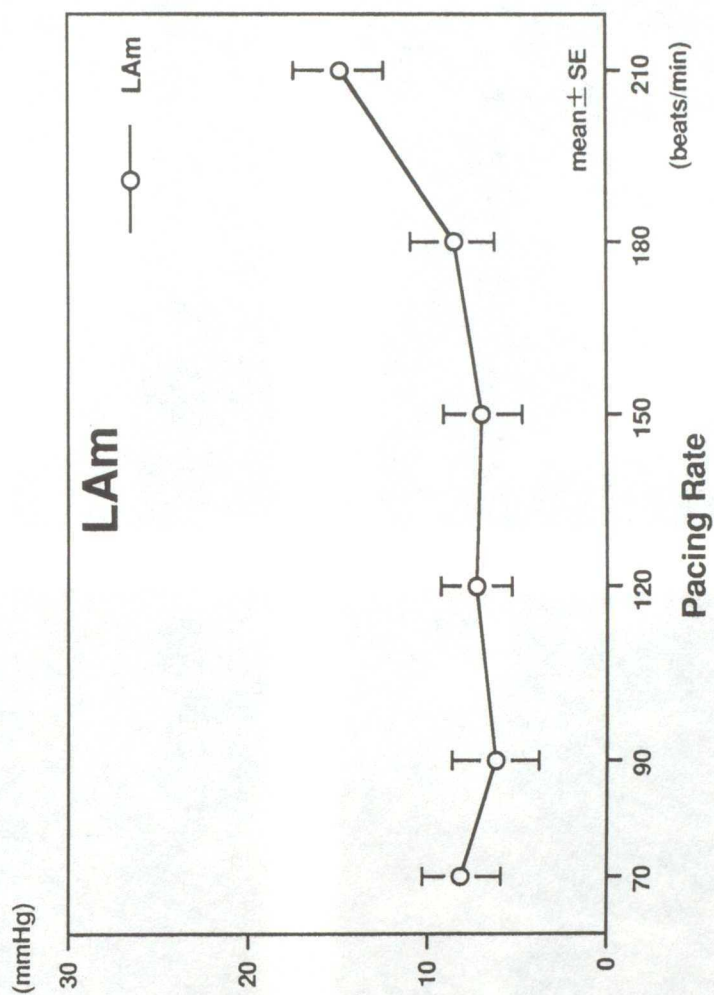


Fig.27.Changes in left atrial pressure(LAm) following afterload



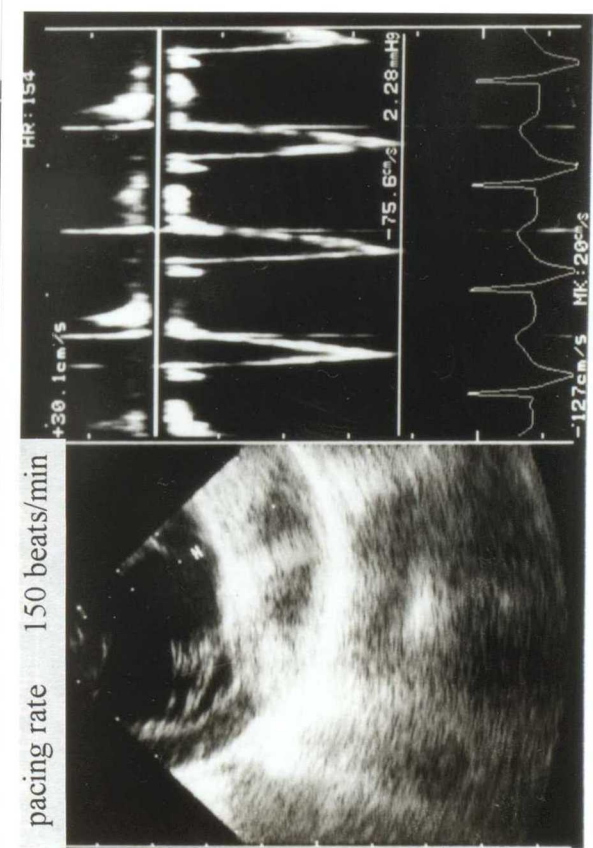
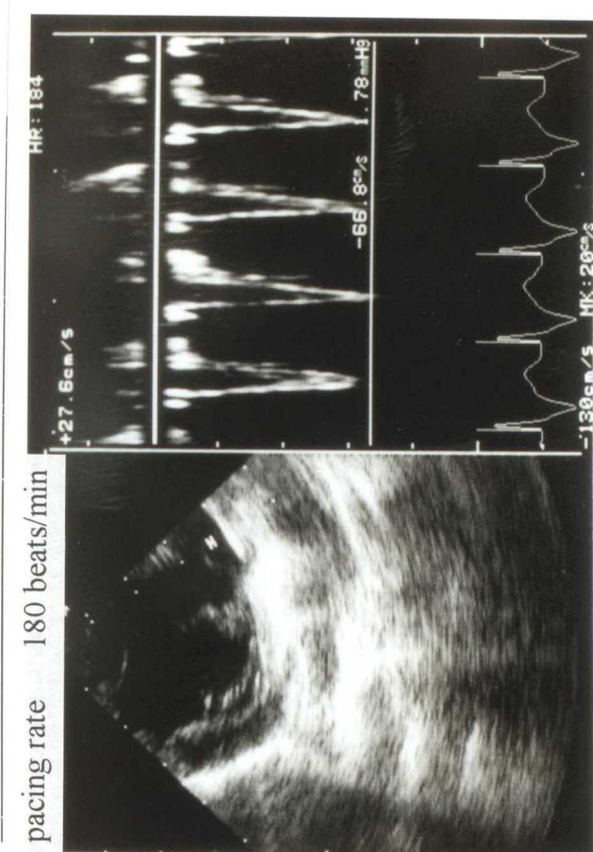
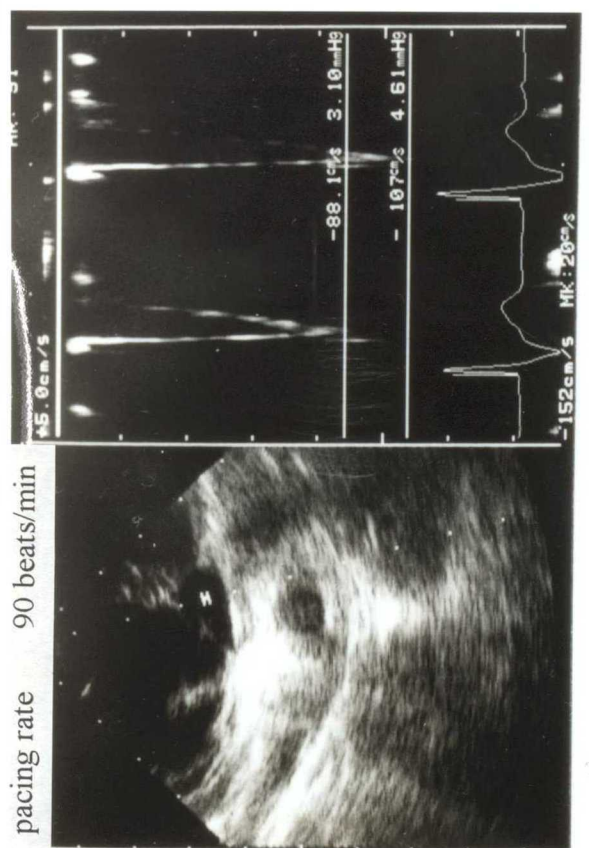
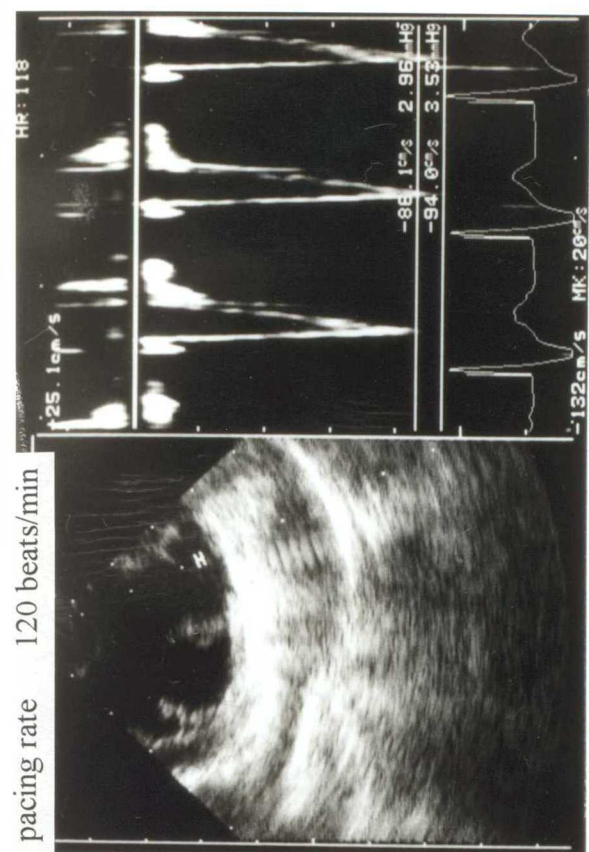


Fig.28.Pulse Doppler and two-dimensional echocardiograms in left ventricular outflow tract



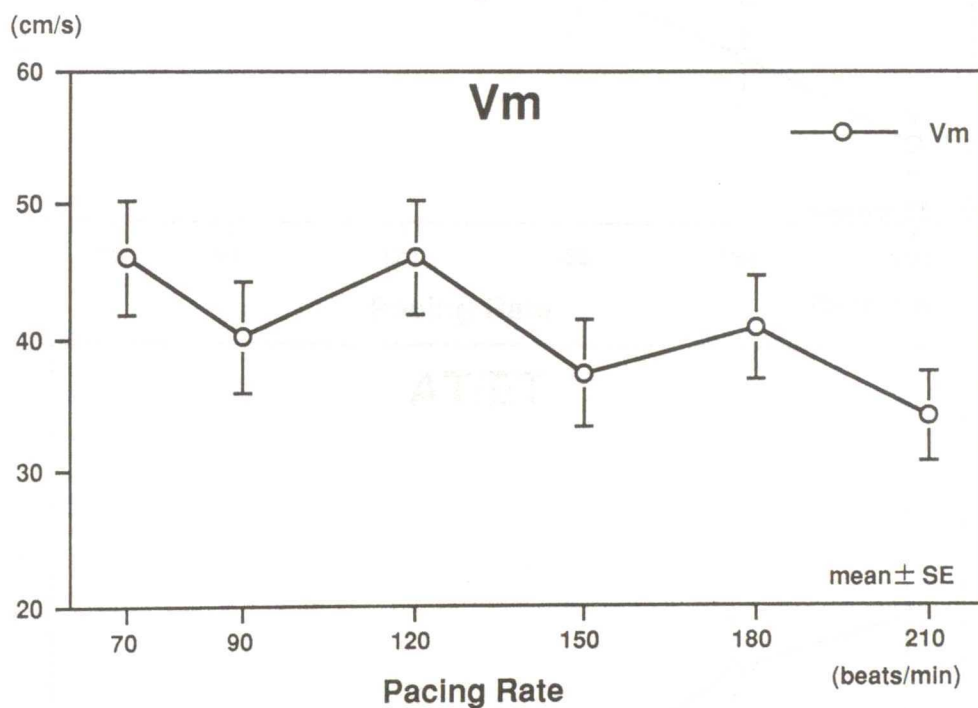
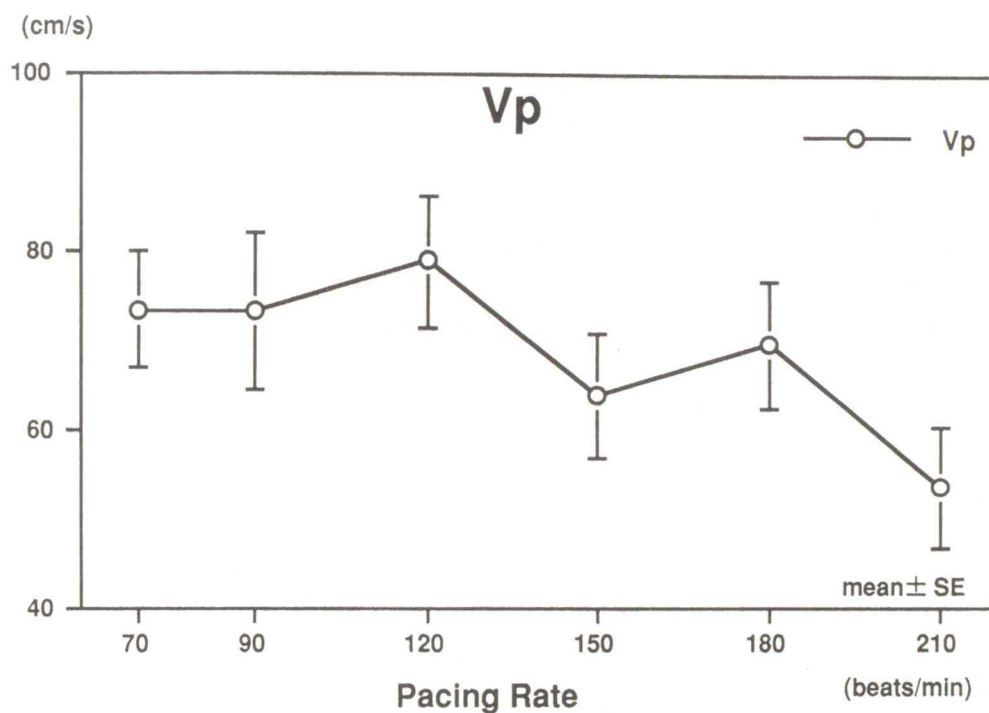


Fig.29. Changes in velocity(V<sub>p</sub>, V<sub>m</sub>) of left ventricular outflow tract

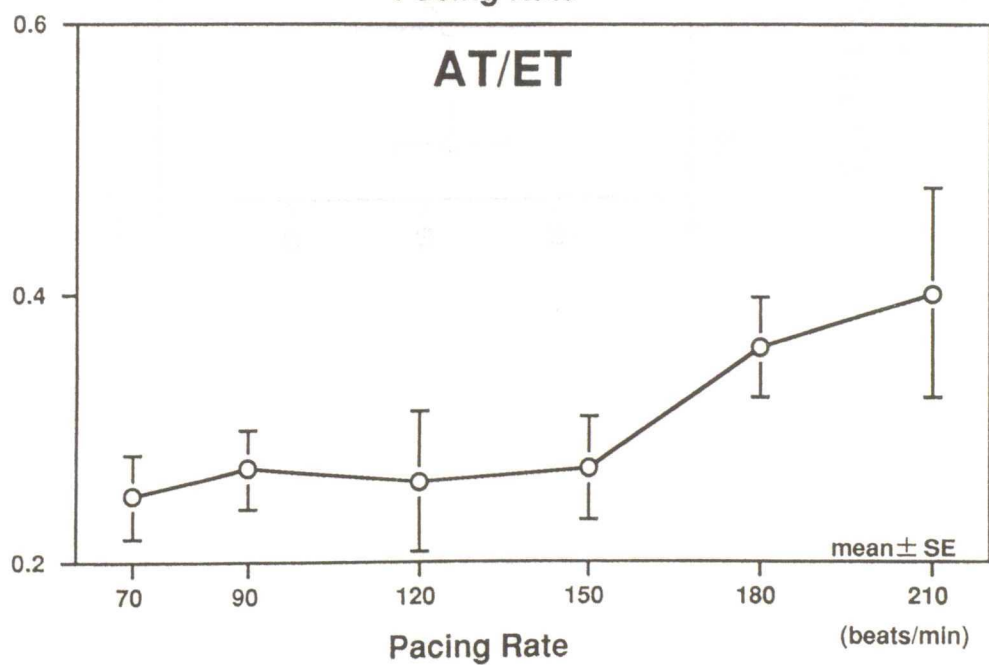
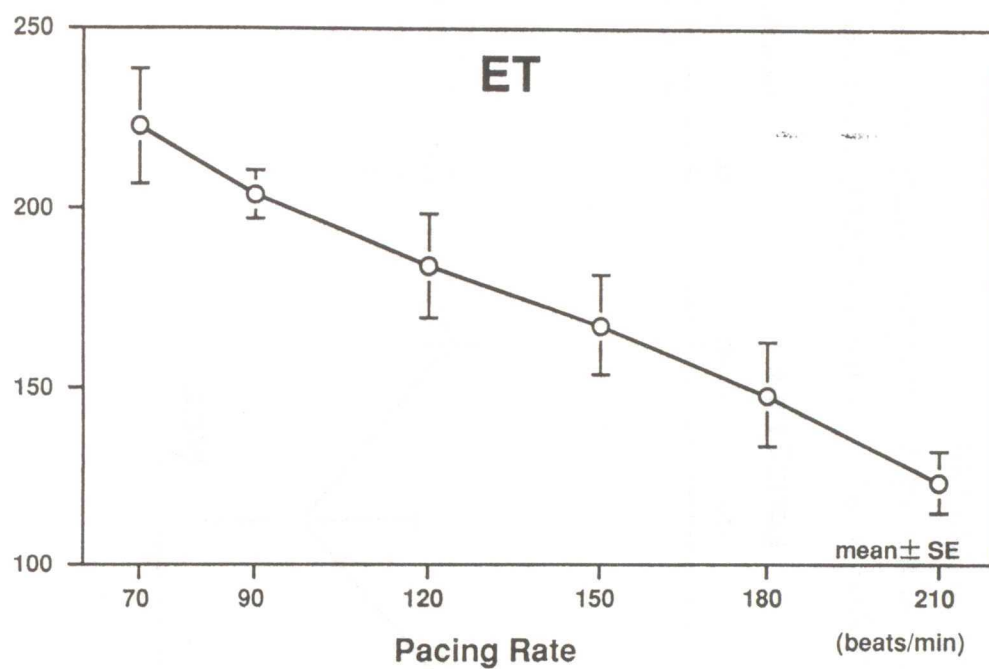
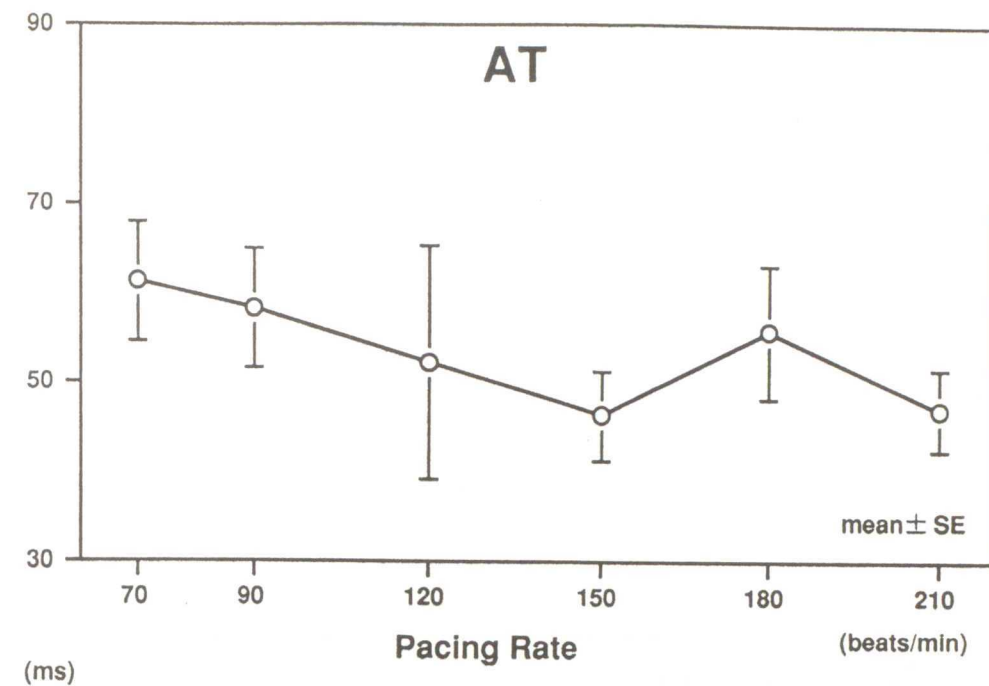


Fig.30.Changes in acceleration time(AT),  
ejection time(ET) and AT/ET  
following artificial pacing

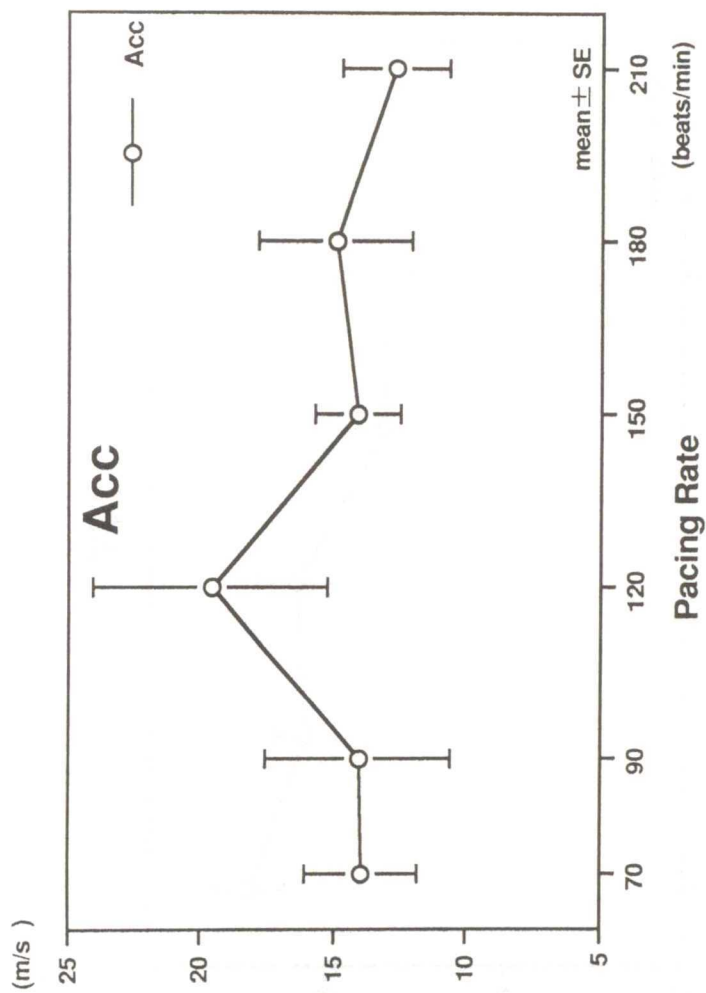


Fig.31.Changes in acceleration velocity(Acc) of left ventricular outflow tract following artificial pacing

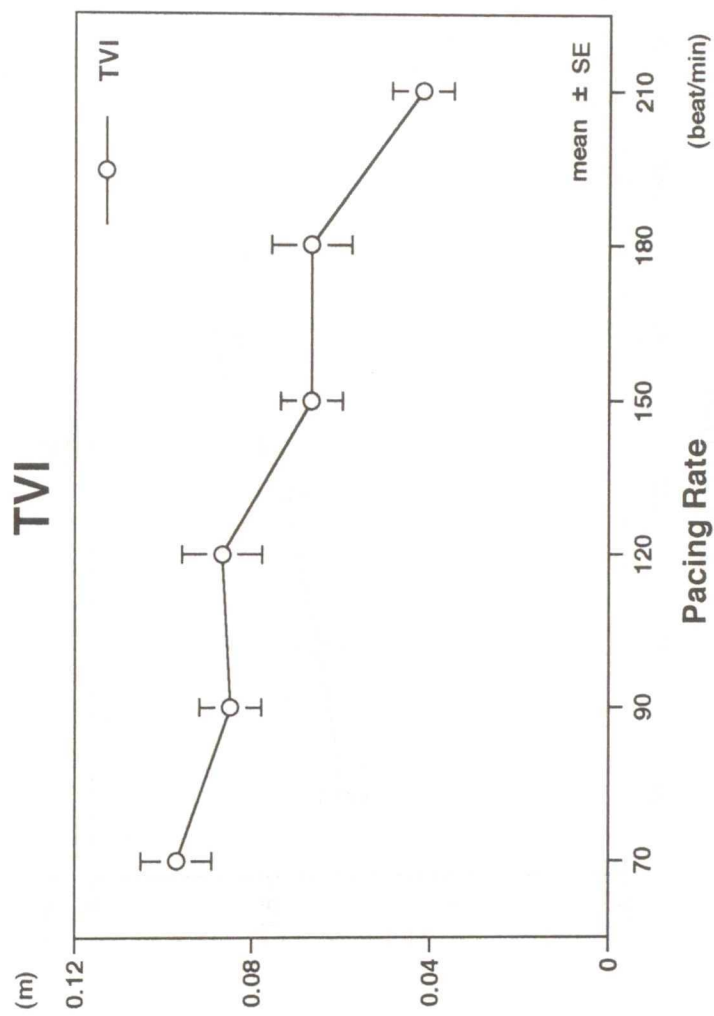


Fig.32.Changes in time velocity integral(TVI) of left ventricular outflow tract following artificial pacing

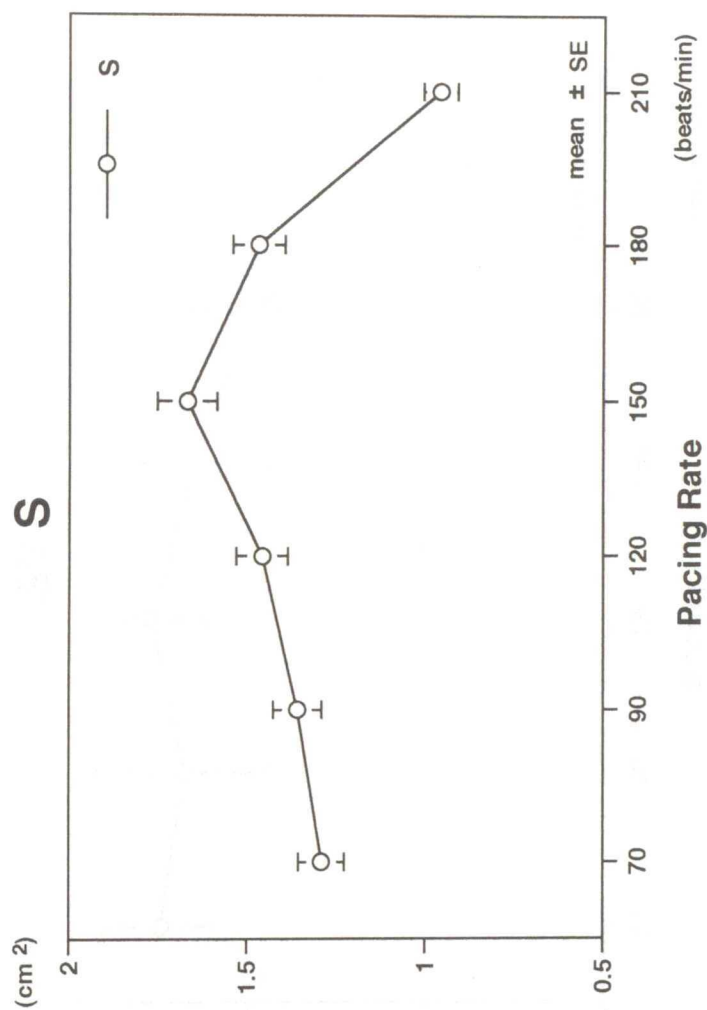


Fig.33.Changes in cross section area(S) of left ventricular outflow tract following artificial pacing

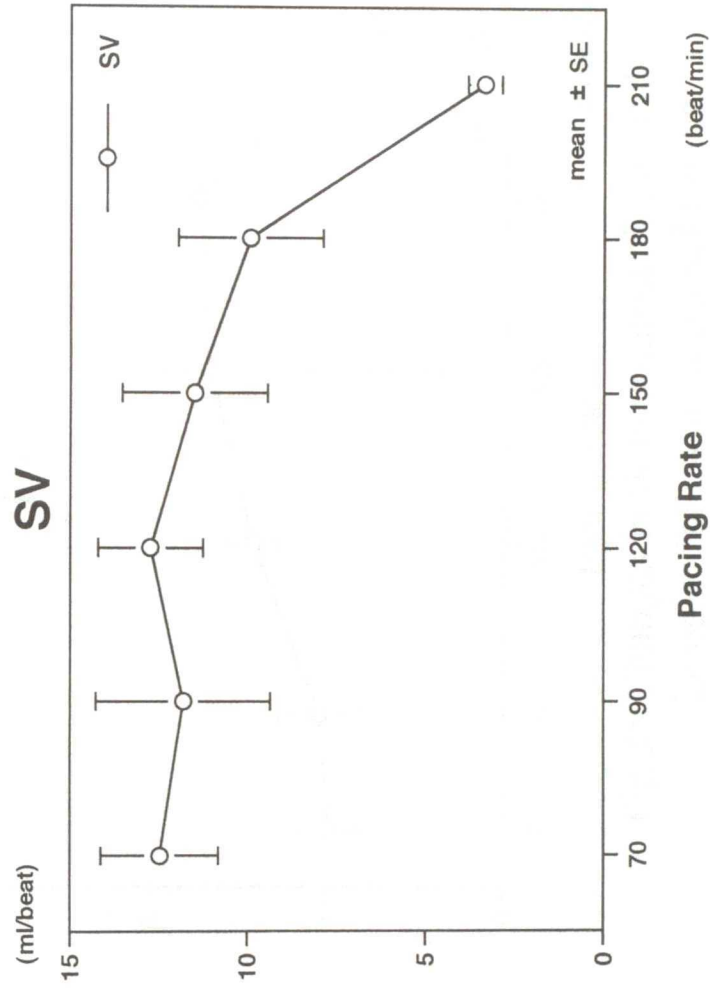


Fig.34.Changes in stroke volume(SV) following artificial pacing

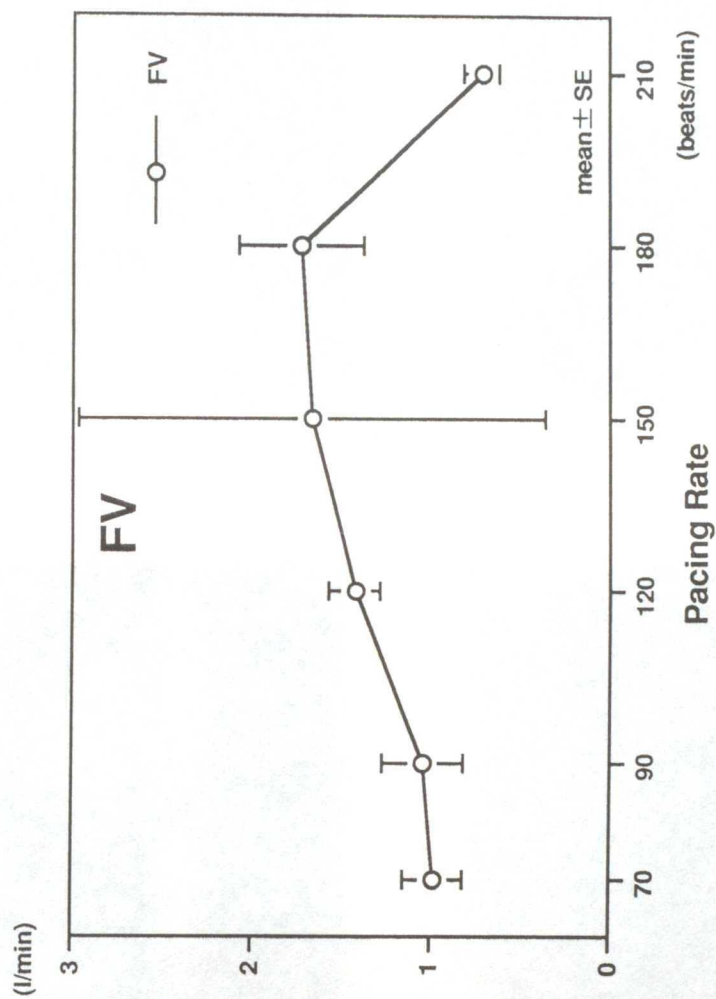
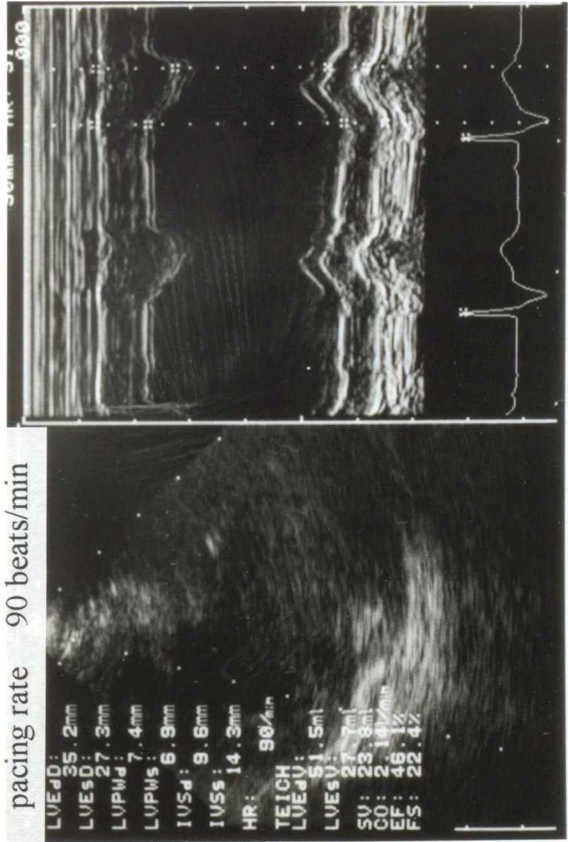


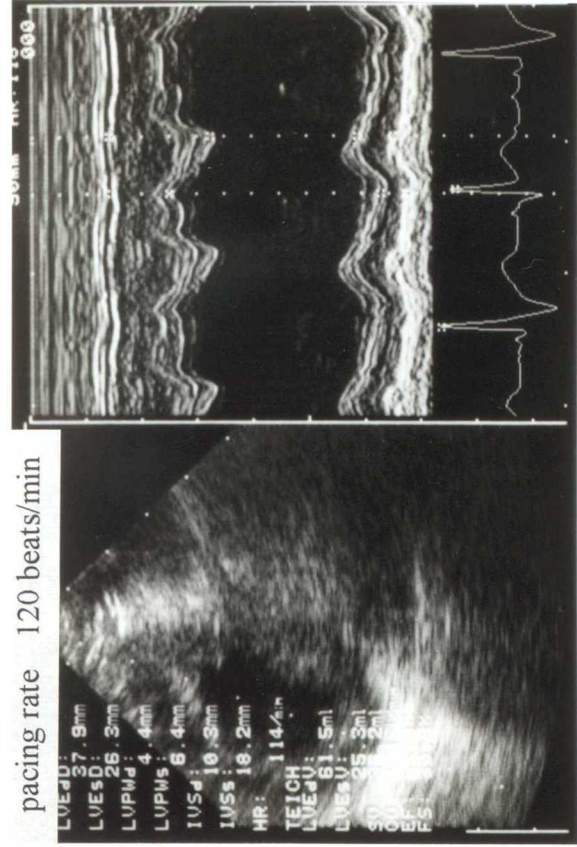
Fig.35.Changes in flow volume(FV) by Pulse Doppler following artificial pacing



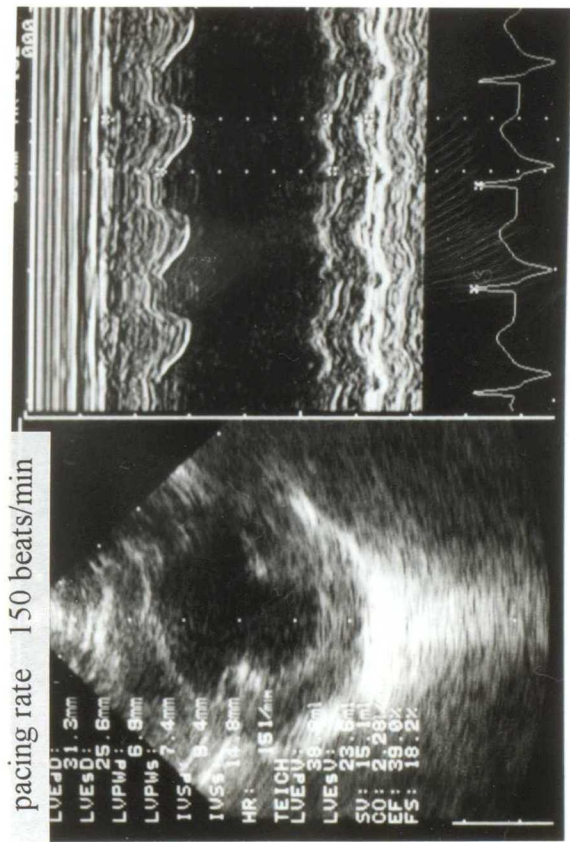
pacing rate 90 beats/min



pacing rate 120 beats/min



pacing rate 150 beats/min



pacing rate 180 beats/min

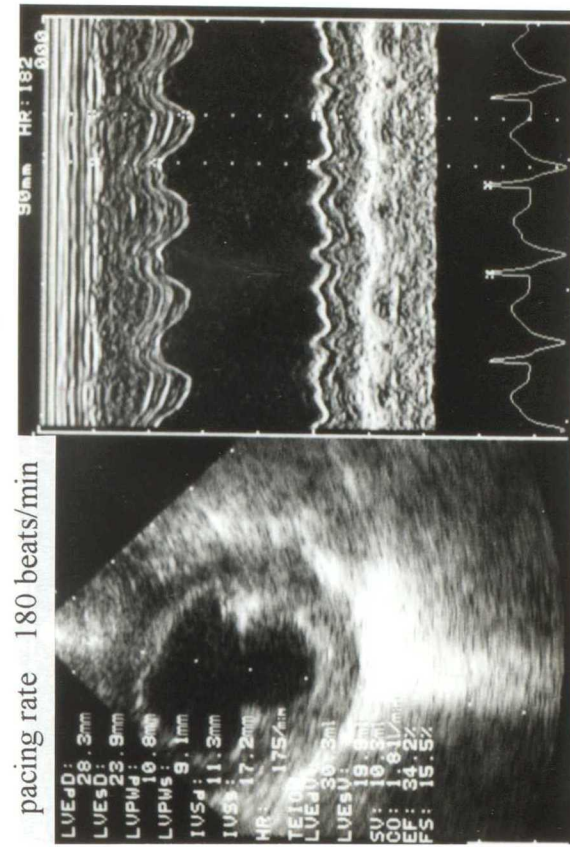


Fig.36.M-mode and two-dimensional echocardiograms  
in left ventricular outflow tract



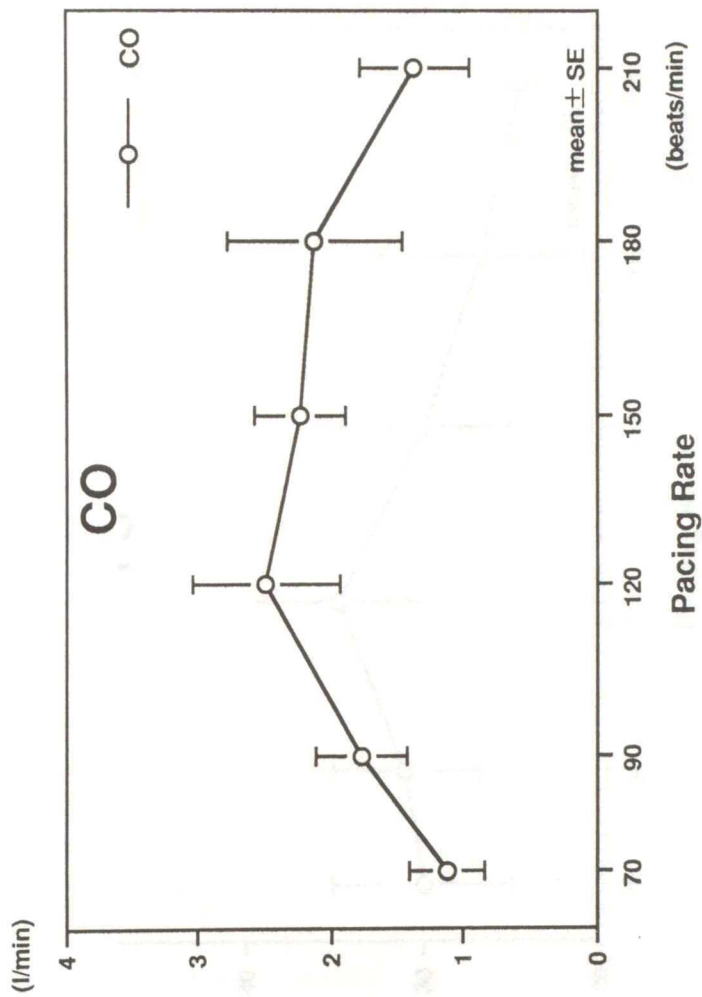


Fig.37.Changes in cardiac output(CO) by  
M-mode following artificial pacing

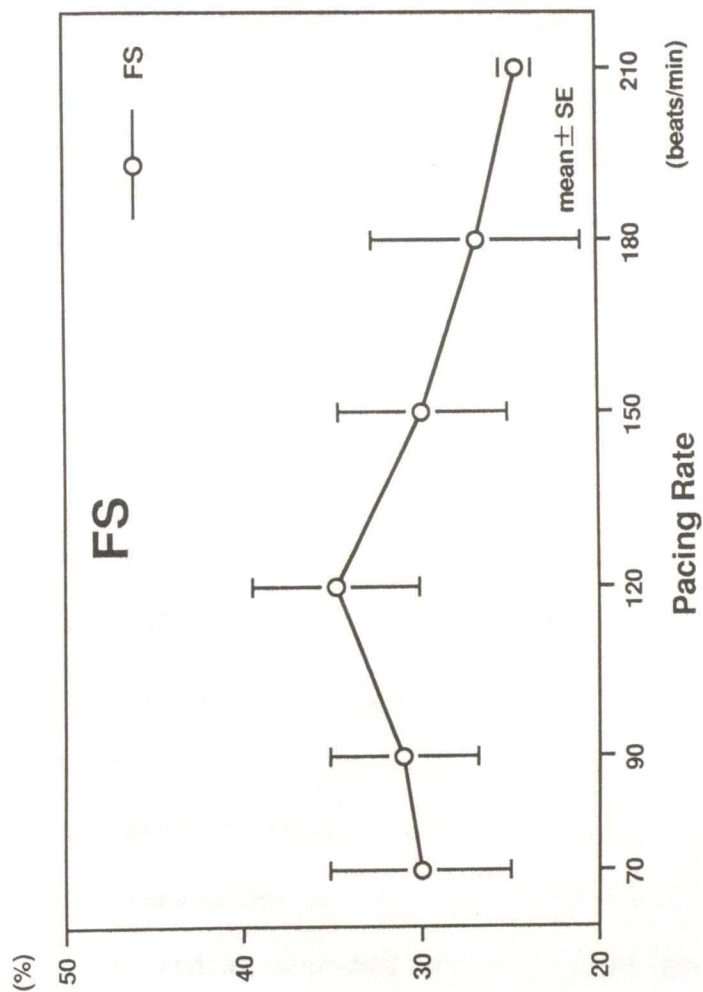


Fig.38.Changes in fractional shortening(FS) following artificial pacing

## An experimental study of clinical application of artificial pacemakers to dogs

The incidence of senile disease is increasing with aging of small animals in Japan, and diagnosis and treatment, which require high and complicated technology, are becoming increasingly necessary.

The incidence of cardiac disease in small animals is believed to be about 3% of the total number of diseases, but if the terminal stage of heart failure in each disease is included, the incidence may exceed 10%. In the diagnosis or treatment of such cardiac disease, very high-technology medical examinations have become possible owing to the increase in the use of diagnostic instruments or diversification of therapeutic techniques, and clinical countermeasures have also become possible.

Cardiac diseases, however, include two types. One type includes myocardial infarction, myocarditis, cardiac tumor, and valvular disease, which is caused by organic impairment of the myocardium and valve, and the other type is caused by a functional disorder due to abnormality in stimulus formation and disturbance of the conduction system. Cardiac diseases may occur in cooperation with both types. In many cases of multi-organic disturbances, heart failure develops as a result of cardiac dysfunction secondary to circulatory failure.

The authors noted bradycardia of atrioventricular (A-V) block, i.e., disturbance of the conduction system, the incidence of which is relatively high among these various cardiac diseases, and performed this study to develop pacing therapy for the disease in which an artificial pacemaker is used.

Since stimulus conduction in the sinus node is blocked by the A-V node to induce arrhythmic beating of the atrium and ventricle in bradyarrhythmia of complete A-V block, load is added to the heart, leading to heart failure. As a result, the blood supply for the whole body is markedly decreased, and hypoxia occurs. Various attempts have been made to treat bradyarrhythmia of complete A-V block, but the fundamental method is to ensure necessary cardiac output by

controlling the heart rate and to satisfy the need to supply blood to the whole body.

In the medical field, pacing therapy by an artificial pacemaker is performed, but when the pacemaker is used in animals, it is necessary to determine the fundamental morbid conditions and the actual state of cardiac function, such as cardiac function in bradycardia of complete A-V block, which is an indication for the therapy, and the influence of afterload on bradycardia. After they are determined, the optimum pacing rate for activating an artificial pacemaker should be established.

The Authors prepared experimental models of complete A-V block by injecting 10% formalin to destroy the A-V node, and experimented on the models according to the following three steps: (1) Heart rate, blood pressure, intracardiac pressure and cardiac output were determined in the bradycardic condition caused by complete A-V block (heart rate, 40 beats/min) to assess cardiac function of the bradycardic condition. (2) Since the heart should sustain an afterload in the bradycardic condition caused by complete A-V block, the left ventricle was subjected to sustained afterload in a stepwise manner by strangling the aorta, and cardiac function was assessed at various heart rates changed by pacing. (3) Detailed changes in cardiac function were assessed by stepwise changes in the pacing rate in the experimental models to establish the optimum pacing rate.

#### (1) Evaluation of cardiac function in complete A-V block

Thoracotomy was performed under general anesthesia on 3 adult mongrel dogs. After the heart was exposed, 10% formalin was injected into the A-V node to destroy the stimulus conduction system of the A-V node. Thus, an experimental model of complete A-V block was prepared. From the fact that the experimental models showed a heart rate of 40 beats per minute, external pacemakers were applied to these models for pacing at 120 beats/min and for determination of each cardiac parameter by controlling the heart rate. Pacing was then discontinued, and each parameter was determined over a period of 150 minutes at

the heart rate during complete A-V block (40 beats/min) to assess cardiac function.

As a result, left ventricular pressure was elevated, aortic pressure showed much difference in the pulse pressure, and cardiac work was markedly decreased under the bradycardic condition of complete A-V block (40 beats/min). Peripheral resistance increased, and afterload appeared. Right ventricular pressure and pulmonary arterial pressure were also elevated, suggesting pulmonary hypertension. Although the stroke volume increased, cardiac output decreased. It was confirmed that the bradycardic condition of complete A-V block definitely indicates congestive heart failure. The results of the experiment suggest that congestive heart failure is improved by controlling the heart rate with an artificial pacemaker, while congestive heart failure appears under the bradycardic condition of complete A-V block.

## (2) Influence of afterload at the constant heart rate

Under the bradycardic condition of complete A-V block, it is necessary for pacing therapy for the condition to control the pacing rate according to the degree of afterload, because afterload should be added to the condition. The influence of afterload on cardiac function should therefore be investigated according to the degree of afterload resulting from complete A-V block.

Experimental models of complete A-V block were prepared in 8 healthy adult mongrel dogs. The animals in which the pacing rate was controlled at a heart rate of 120 beats/min were allotted to group 1 and those in which the rate was controlled at a heart rate of 80 beats/min were allotted to group 2. The animals that showed a heart rate of 40 beats/min under the condition of complete A-V block without pacing were allotted to group 3. The animals that showed cardiac hypofunction 150 minutes after the appearance of complete A-V block were allotted to group 4. In each group left ventricular systolic pressure was set at 150, 175 and 200 mmHg, and cardiac function during afterload due to strangling of the aorta was assessed.

The maximum values of left ventricular systolic pressure were approximately in agreement with the set values (150, 175 and 200 mmHg) in each group, as expected, because of aortic strangling. Groups 1 and 2 showed elevation of left ventricular end-diastolic pressure along with an increase in the degree of afterload, showing maintenance of cardiac contractility by pacing. Group 3 in which pacing was not performed, however, showed no elevation of the pressure. In group 4, with cardiac hypofunction, particularly, the pressure was almost unchanged. These findings revealed definite reduction in the capacity for cardiac contraction. In a way similar to that for the pressure, the maximum rate of change in left ventricular pressure was lower in group 3, without pacing control, than in groups 1 and 2, which showed no marked change. In group 4 particularly, the rate was about 1/2 that in group 1 or 2, suggesting that cardiac work is distinctly decreased by afterload. The maximum values of right ventricular systolic and end-diastolic pressure in group 1, 2 or 3 were not so different from the control values obtained by afterloading at any step. Group 4, however, showed markedly higher values than those in any of the other 3 groups, showing pulmonary hypertension due to congestion of the right ventricle.

### (3) Evaluation of the optimum pacing rate during complete A-V block

The results of these experiments confirmed that heart failure occurs as a result of marked cardiac hypofunction under the bradycardic condition of complete A-V block. Taking into consideration the eventual sustaining of afterload in such occurrence of heart failure, the authors investigated the influence of afterload by stepwise aortic strangling of cardiac function. The group with pacing control at 120-80 beats/min had only a little risk of heart failure, while the group that showed cardiac hypofunction under the condition of complete A-V block or 150 minutes after appearance of complete A-V block showed a marked decrease in cardiac work. These animals distinctly showed the condition of heart failure.

In this way, the authors prepared models of complete A-V block from 6 healthy adult mongrel dogs to determine the optimum pacing rate under the bradycardic condition of complete A-V block. Cardiac function was assessed when the pacing rate was controlled at 70, 90, 120, 150, 180 and 210 beats/min.

Aortic pressure and left atrial pressure decreased at a pacing rate higher or lower than 120-150 beats/min, and left ventricular pressure, flow velocity, flow velocity time, acceleration time, stroke volume, cardiac output and left ventricular fractional shortening decreased at pacing rate higher or lower than 120 beats/min. It was thus revealed to be difficult to maintain cardiac function at these pacing rates as the borderlines. These finding experimentally showed that the optimum pacing rate for complete A-V block is 120 beats/min and the pacing rate within 150 beats/min is optimum even in the presence of afterload.