

氏名(本籍)	狩野安正 (群馬県)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第330号
学位授与の番号	学位規則第3号第2項該当
学位論文の要件	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
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 貢 (副査) 教授 板垣 博 教授 菅沼 常德 教授 若尾 義人

### 論文内容の要旨

我が国における小動物臨床医学においては、動物の老齢化にともなって老齢性疾患が増加し、複雑で高度な技術を要する診断ならびに治療法が強く要望されてきている。

小動物臨床医学における心疾患の発生率は、全疾患の約3%といわれているが、各疾患の末期的な心不全を含めれば、10%を越えると推定されている。このような心疾患に対する診断または治療の方法においては、診断機器の高度化あるいは治療技術の多様化によってかなり高度な診療が行われ、臨床医学的な対応ができるようになってきた。

しかしながら、心疾患では、心筋梗塞や心筋炎あるいは心臓腫瘍や弁膜症などのように、心筋や弁の器質的な傷害によるものと、刺激生成異常や刺激伝導異常によって機能的な障害によるものがあり、また、両者が相まって心疾患を発現する場合もある。さらに、多臓器障害では循環不全をきたして、二次的に心機能障害を発現し、心不全に陥る場合も少なくない。

筆者はこれらの多様な心疾患のうち、比較的発生率の高い刺激伝導異常である房室ブロックの徐脈性不整脈に注目し、これに対して人工ペースメーカーを臨床的に応用するペースング療法を開発する目的で本研究を実施した。

完全房室ブロックの徐脈性不整脈では、洞結節で生成した刺激伝導が房室結節でブロックされ、心房と心室が不調律で拍動するため、心臓に対する負荷が加わって心不全を発現し、全身に対する血液供給が著しく低下して、低酸素症を引き起こすものである。これに対する各種の治療法が試みられているが、本症に対する基本的な治療法は、心拍数をコントロールして必要な心拍出量を確保し、全身に対する血液供給を満たすことである。

医学においては、その方法として人工ペースメーカーを利用し、ペースング療法を実施しているが、動物に人工ペースメーカーを利用するには、適応症となる完全房室ブロックの徐脈性不整脈における心機能、または徐脈性不整脈における後負荷の影響などの基礎的な病態と、心機能の実態を把握する必要があり、そのうえで人工ペースメーカーを活用する場合の、至適ペースングレートが確立されなければならない。

そこで筆者は、実験的に10%ホルマリンを注入して房室結節を破壊し、完全房室ブロックを作製して実験モデルとした。この実験モデルを使用して次の3段階の実験を行った。1.完全房室ブロックによる徐脈状態

(心拍数40 beats/min)で、心拍数、血圧、心内圧、心拍出量などのパラメーターを測定し、徐脈状態の心機能について検討した。2.完全房室ブロックの徐脈状態では、心臓に対して必然的に後負荷が加わることが予想されるので、実験的に大動脈を絞扼して左室に段階的な後負荷をかけ、ペースングによって心拍数をかえた場合の心機能について検討した。3.さらに、実験モデルを使用してペースングレートを段階的に変更した場合の心機能について詳細に検討し、至適ペースングレートを確立した。

## 1. 完全房室ブロックにおける心機能の評価

雑種成犬3頭を使用し、全身麻酔下で開胸を行い、心臓を露出したのち、10%ホルマリンを房室結節に注入して房室結節の刺激伝導系を破壊し、完全房室ブロックの実験モデルを作製した。この実験モデルの心拍数はおおむね40 beats/minとなることから、これに対外式人工ペースメーカーを装着して120 beats/minでペースングを行い、心拍数をコントロールして心臓の各パラメーターを測定した。ついでペースングを中止し、完全房室ブロック時(40 beats/min)の心拍数で150分間にわたり各パラメーターを測定して心機能の状態を検討した。

その結果、完全房室ブロックで徐脈状態(40 beats/min)を呈している場合は、左室圧は上昇し、大動脈圧は脈圧較差が大きくなり、心臓の仕事量は著しく低下した。また、末梢血管抵抗が高くなり、後負荷が発現した。右室圧ならびに肺動脈圧も上昇し、肺高血圧を示した。一回拍出量は増加するが心拍出量は低下し、完全房室ブロックの徐脈状態では明らかにうっ血性心不全の状態を示すことが確認された。この実験結果から、完全房室ブロックで徐脈状態を呈した場合はうっ血性心不全が発現し、これに対して人工ペースメーカーによって心拍数をコントロールすれば、うっ血性心不全を改善することが示唆された。

## 2. 固定心拍数における後負荷の影響

完全房室ブロックの徐脈状態では、必然的に後負荷が加わるので、これに対してペースング療法を行う場合、後負荷の程度によってペースングレートをコントロールする必要がある。したがって、完全房室ブロックにおける後負荷の程度によって、心機能に及ぼす影響を検討しておく必要がある。

そこで8頭の健康な雑種成犬を使用し完全房室ブロックの実験モデルを作製したのち、心拍数120または80 beats/minでペースングレートのコントロールを行った群を第1群、第2群とした。完全房室ブロックが発現した状態でペースングを行わずに心拍数40 beats/minの場合を第3群とした。完全房室ブロック発現後150分を経過させて、心機能が低下した状態を第4群とした。それぞれの群に対して、左室収縮期圧が150、175ならびに200 mmHgになるように設定し、大動脈を絞扼して後負荷をかけたその場合の心機能について検討した。

その結果、左室最大収縮期圧は、大動脈の絞扼によって当然のことながら各群ともにおおむね設定した150、175ならびに200 mmHgに合致する測定値が得られた。左室拡張末期圧は第1群の120または第2群の80 beats/minのペースングレートでコントロールを行った群では、後負荷が強くなるほど圧の上昇がみられ、ペースングによって心収縮力は保持された。しかし、ペースングを行わない第3群では圧の上昇はみられず、とくに第4群の心機能が低下している場合では、ほとんど変化がみられなかったことから、心収縮能が明らかに低下しているとみられる所見であった。同様に左室内圧変化率の最大値は、ペースングコントロールを行った第1、第2群ではあまり大きな変化がみられないのに対し、ペースングコントロー

ルを行わない第3群では、第1群ならびに第2群より低く、とくに第4群では第1、第2群の約1/2程度であり、後負荷によって明らかに心臓の仕事量が低下することを示す所見であった。右室の最大収縮期圧ならびに拡張末期圧は、第1、第2、第3群では、いずれの段階で後負荷をかけても、コントロール値に比較して大差を示さなかったが、第4群では、他の3群に比較して著明な圧上昇がみられ、明らかに右室の血流うっ滞による肺高血圧を示す所見がみられた。

### 3. 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

これまでの実験結果から、完全房室ブロックの徐脈状態では、心機能が著しく低下して明らかに心不全を発現することが確認された。また、このような心不全が発現した場合には、必然的に後負荷が加わることを考慮し、実験的に大動脈の絞扼によって段階的な後負荷をかけて、心機能に及ぼす影響を調べた結果では、120~80 beats/min のペースングコントロールを行った群では、心不全に陥る危険性が少ないが、完全房室ブロックの状態もしくは完全房室ブロックが発現して150分を経過し、心機能が低下した群では、心機能の仕事量が著しく低下し、明らかに心不全を発現し心停止に至る状態を示すことが判明した。

そこで完全房室ブロックの徐脈状態における至適ペースングレートを検討する目的で、健康な雑種成犬6頭を使用し完全房室ブロックのモデルを作製して、ペースングレートを70, 90, 120, 150, 180ならびに210 beats/min の6段階でコントロールした場合の心機能について検討した。

その結果、大動脈圧ならびに左房圧では120~150 beats/min、左室圧、血流速度、血流速時間、血流加速度、心拍出流量、心拍出量ならびに左室内径短縮率では120 beats/min を境とし、それ以下の低いペースングレートまたはそれ以上の高いペースングレートでは、これらのパラメーターが低下または減少して、心機能の維持が困難であることが判った。このことから、完全房室ブロックに対するペースングレートは120 beats/min が最も至適なペースングレートであり、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スングレートが至適であることを実験的に明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

小動物臨床医学では、インブリードによる繁殖、寿命の延長による老齢化あるいは多臓器障害による二次的循環不全などによって、先天性または後天性の心疾患が増加している。とくに心臓の予備能力を越えて障害を受けた場合には、心拍出能が低下し心不全に陥り、心停止に至ることが多い。

小動物臨床医学では、心臓の器質的な障害に対する治療法は極めて困難な状態にあるが、機能的な障害に対する治療法については、内科的な薬物療法や食餌制限あるいは運動制限などによる保存療法が適用されている。しかしながら、薬物療法や保存療法に反応しない機能的障害すなわち、心臓の刺激生成異常や刺激伝導異常の症例で、徐脈性不整脈を呈するものが多くみられ、臨床医学的に注目されている。このうち実際の臨床で問題となっているのは、刺激伝導障害による房室ブロックで徐脈性不整脈を呈する症例であり、これらの症例では、心臓に後負荷ならびに前負荷が加わる結果、心臓予備能力の範囲を越えて心不全に陥り、重篤な状態を示すものである。医学では、このような心不全に対して人工ペースメーカーによるペースング療法を適用し、臨床的には極めて良好な治療成果を上げている。しかしながら、心拍数や心臓の予備能力が異なる動物に対して、医学で適用しているペースング療法をそのまま転用することは、循環動態に大きな影響を与え、極めて危険な状態を招くおそれがある。

そこで著者は、房室結節をホルマリンで破壊して、完全房室ブロックの実験モデルを作製し、徐脈性不整脈の状態における心機能を観察して心不全が発現することを確認した。ついで徐脈性不整脈では必然的に後負荷が加わることから、実験モデルによって後負荷の影響を観察し、ペースング療法の適否について検討した。さらに、実験モデルによって人工ペースメーカーを適用する場合の至適ペースングレートについて検討した。

## 1. 完全房室ブロックにおける心機能の評価

健康な雑種成犬を使用して開胸したのち、心臓を直視下に露出し、房室結節の部位に10%ホルマリンを注入して刺激伝導系を破壊し、完全房室ブロックの実験モデルを作製した。この実験モデルは、房・室の刺激伝導性が欠如して、徐脈性の不整脈を呈し、心拍数はおおむね40 beats/min となる。

このような完全房室ブロックによる徐脈性不整脈では、著しく心機能が低下することから、心内圧、大動脈圧、肺動脈圧ならびに心拍出量について150分間にわたり各パラメーターを測定して、心機能を評価した。

その結果、完全房室ブロックで徐脈状態を呈している場合の心機能は、左心系では左室圧の上昇、大動脈圧較差の拡大、末梢血管の抵抗が上昇し、後負荷がみられた。また、右心系では右室圧ならびに肺動脈圧の上昇がみられ、肺高血圧を示した。さらに、一回心拍出量は増加するが、分時拍出量は低下し、心臓の仕事量は著しく低下して、心臓の拡張が著明となり、明らかに心不全の状態を呈することが観察された。

## 2. 固定心拍数における後負荷の影響

完全房室ブロックの徐脈状態では、必然的に後負荷が加わることから、完全房室ブロックの実験モデルを使用し、大動脈を絞扼して後負荷をかけ、ペースングコントロールを行った場合と、ペースングを行わずに心機能が低下した場合の心機能について検討した。

その結果、120または80 beats/min のペースングコントロールを行った群では、後負荷が強くなるほど心内圧、末梢血管抵抗ならびに右心系の圧上昇がみられたが、ペースングコントロールによって心収縮力は保持された。しかし、ペースングを解除し、または完全房室ブロック発現後150分を経過して、心機能が低下した群では、心内圧、左心系ならびに右心系の圧上昇は認められず、心拍出量も減少して心臓の仕事量が低下する所見を示した。とくに完全房室ブロック発現後の時間経過にともなって、心機能が低下した状態で後負荷が加わった場合には、明らかな心不全の進展がみられ、心停止を発現する危険性が高かった。

## 3. 完全房室ブロックに対する至適ペースングレートの評価

完全房室ブロックの徐脈状態では、明らかに心不全の状態を示し、心臓の仕事量が著しく低下することがわかった。ついで、心不全の状態で後負荷が加わった場合、ペースングコントロールを行えば、心収縮力は保持されるが、ペースングを行わないと心不全が進展して、心停止の危険度が高くなることがわかった。そこで、完全房室ブロックの徐脈状態に対する至適ペースングレートを検討した。完全房室ブロックの実験モデルを使用して、ペースングレートを70, 90, 120, 150, 180ならびに210 beats/min の6段階でペースングコントロールを行った場合の心機能を評価して、至適ペースングレートの範囲を検討した。

その結果、120~150 beats/min のペースングレートを変曲点として、大動脈圧ならびに左房圧の安

定が確認された。また、120 beats/min を変曲点として左室圧、血流速度、血流速時間、血流加速度、分時心拍出量、心拍出流量ならびに左室内径短縮率の安定が確認された。そして120 beats/min 以下のペースングあるいは150 beats/min 以上のペースングでは、いずれのパラメーターも安定した測定値が得られず、正常値よりも低下または減少して、心機能の維持が困難であることがわかった。このことから、完全房室ブロックの徐脈状態に対するペースングレートは、120 beats/min が最も至適であり、後負荷が加わった場合でも、150 beats/min を越えない範囲のペースングレートが至適であることを実験的に明らかにした。

以上の実験成績から、心疾患の治療法として、完全房室ブロックで徐脈状態を呈している場合の心機能を評価し、後負荷時における心機能を検討して、人工ペースメーカーによるペースングレートの範囲を提唱したことは、獣医臨床医学における心疾患の新しい治療法を確立したものであり、博士（獣医学）の学位を授与するにふさわしい業績と判定した。