

実験的左室機能低下心における PESP (postextrasystolic potentiation) の段階別変動に関する研究

—臨床例への応用の可能性—

川崎医科大学 循環器内科
(指導: 沢山俊民教授)

中 尾 正 俊

(昭和60年2月26日受付)

Effects of Post-extrasystolic Potentiation on Cardiac Hemodynamics in Normal and Failing Heart

—Possible Clinical Application of Detection
of Left Ventricular Reserve Function—

Masatoshi Nakao

Division of Cardiology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 26, 1985)

左室機能低下例に対して内科的および外科的治療を行う際、心予備能を正確に評価することは、極めて重要なことである。陽性変力作用を主とする期外収縮後増強現象 (PESP) を用いて、左室機能低下例における心予備能の評価が可能か否かを実験的に検討した。

対象は雑種成犬15頭で、左冠動脈主幹部より 50μ のマイクロスフェアを注入し、同一例においてコントロール状態を含めて4段階の左室機能低下状態を作製し、段階別に血行動態諸指標におよぼす PESP の効果を検討した。

等容収縮期の指標および駆出期の指標におよぼす PESP の%変化率は、中等度左室機能低下状態までは各段階毎に有意に増大したが、高度低下状態では中等度低下状態に比し低反応を示した。

左室収縮時間 (特に PEP) におよぼす PESP の変化は、左室 $\max dp/dt$ の変化と proportional に変動し、両者間には $r = -0.66$ の相関を認めた。

以上の成績より、安全かつ反復して検査可能な心機図法より得られる左室収縮時間を用いた PESP の効果に対する検討は、左室機能低下例における心予備能評価に対して有用と考えられた。

It is extremely important for both internists and surgeons to evaluate left ventricular (LV) reserve function of patients with LV dysfunction. Postextrasys-

tolic potentiation (PESP) after a single, closely coupled ventricular extrasystole (coupling interval of 50% of preceding R-R interval) on LV reserve function was investigated in 15 anesthetized dogs with LV dysfunction produced stepwise by coronary microembolization.

The effects of PESP on hemodynamic parameters were evaluated at 4 stages of LV dysfunction (control as stage 1, mild as stage 2, moderate as stage 3 and severe as stage 4).

The extent of the effect of PESP on both isovolumic and ejection phase indices of LV performance was increased in stage 1 to 3, but was decreased in stage 4. The effect of PESP on systolic time intervals (STI), especially the pre-ejection period (PEP), changed proportionally with LV max dp/dt. The correlation coefficient was $r = -0.66$.

These results indicate that the observation of the effect of PESP on STI (PEP) may be useful in the evaluation of LV reserve function in patients with LV dysfunction.

Key Words ① Post-extrasystolic potentiation ② Left ventricular dysfunction in dogs ③ Left ventricular reserve function

緒 言

期外収縮後増強現象 (postextrasystolic potentiation, 以下 PESP) とは、期外収縮後の心拍が陽性変力作用¹⁾と代償性休止期に関連して前負荷²⁾と後負荷³⁾が変動することによりもたらされる収縮力の増強現象をいう。近年、実験的には急性虚血犬を用い、局所心筋動態におよぼす PESP の効果により残存心筋の評価がなされている。^{4)~10)} また臨床的には冠動脈疾患例について、超音波心エコー図法¹¹⁾や左室造影法^{12)~15)}施行時に期外収縮を誘発し、壁運動におよぼす PESP の効果を用い虚血心筋の生存能力 (viability) の判定がなされている。

一方、左室機能低下例では左室機能正常例に比し PESP の効果が明らかに増大するとされている。^{16)~18)} しかし、左室機能低下例で予後の悪かった冠動脈疾患例¹⁹⁾や僧帽弁狭窄例²⁰⁾では PESP の効果が乏しかったという報告があり、一定の見解が得られていない。

本研究では、実験的に同一犬において種々の左室機能低下状態を作製し、各々の左室機能低下状態下の PESP の効果を血行動態の面から

観察し、以下の検討を行った。

(1) PESP の効果は同一例において経時的にどのように変化するか。

(2) 局所心筋の生存能力の評価と同様、PESP を用いて左室収縮予備能の評価が可能か否か。

(3) 高度左室機能低下状態では、臨床的に得がたい侵襲的検査データを非侵襲的検査データ (頸動脈波、心音図、心電図の同時記録一心機図) にもとづく左室収縮時間を用いて PESP の効果判定が可能か否か。

実験方法

1. 対象および左室機能低下状態作製法

対象は体重 13~25 kg の雑種成犬である。Pentobarbital sodium (25 mg/kg) にて静脈麻酔後、レスピレーターによる人工呼吸下に左第 5 肋間にて開胸した。左室機能低下状態の作製は、以下に述べる方法で行った。左大腿動脈より逆行性に左冠動脈主幹部へ Judkins カテーテルを挿入し、カテーテルの先端を同部に留置した。マイクロスフェア [3M社製、直径

$50 \pm 10 \mu\text{m}$ (mean \pm S.D.)] を生理食塩水と Tween-80 にて 40,000 beads/ml に希釈し, マイクロスフェア液を作製した. マイクロスフェア液をカテーテルより注入し, 左室機能低下状態を作製した²¹⁾ (Fig. 1).

a. 血行動態諸指標の測定方法

Micro-tip catheter pressure transducer (Millar 社製) を左右の内頸動脈より逆行性に左室および大動脈起始部に挿入し, それぞれ左室圧および大動脈圧を記録し, 左室 dp/dt (左室圧の一次微分波形) を同時記録した. 大動脈起始部に 14~16 mm のプローブを装着し, 電磁流量計 (日本光電製, MFV-1200) を用いて大動脈血流量, 一回拍出量 (stroke volume, 以下 SV) を測定した (Fig. 1).

b. 血行動態諸指標の記録および計測方法

人工呼吸を一時中断した状態で, 大動脈圧, 左室圧, 左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure, 以下 LVEDP), 左室 dp/dt , 大動脈血流量, SV および第 II 誘導心電図を日本光電製ポリグラフを介してジェット・インク書き記録器 (日本光電製, RIJ-5603) 上に 100 mm/sec の紙送り速度で同時記録した. また大動脈圧波から Figure 2 の様に左室収縮時間 (駆出時間 ejection time, 以下 ET; 駆出前期 pre-ejection period, 以下 PEP) を計測した.

c. 局所心筋動態の測定方法および計測方法

局所心筋動態は15頭中の10頭で測定した. 左冠動脈回旋枝領域の心内膜下側に1対の超音波クリスタルを植え込み ultrasonic dimension unit (Mediland Inc., UDM-5) を介してオンスコープ上に表示し, 局所心筋長 (segment length) を紙送り速度 100 mm/sec で記録した. 各計測値はマイクロスフェア注入前の拡張末期長を 10 mm として補正して求めた. また収

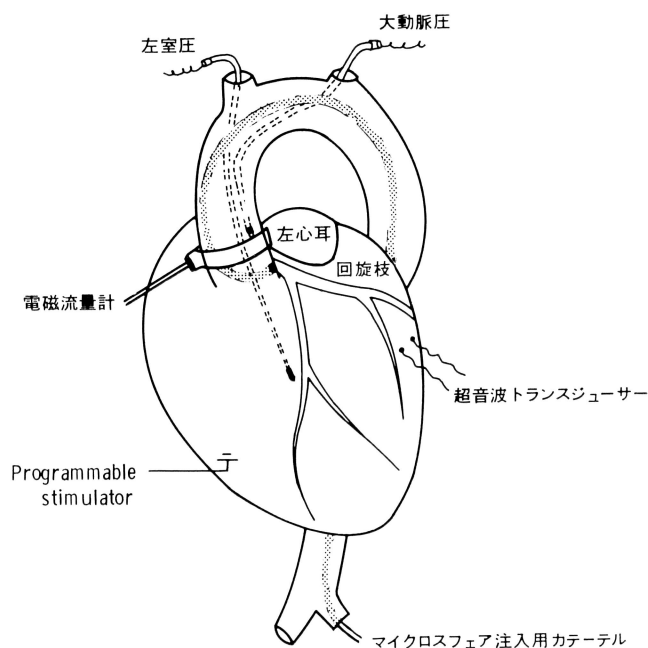


Fig. 1. 実験モデルのシェーマ

縮期中の心筋長の変化を systolic shortening (ΔL) とし, その時点での拡張末期長に対する % で表現した.

期外収縮の誘発方法

心室期外収縮 (premature ventricular contraction, 以下 PVC) の誘発のために右室心尖部に関電極を, 胸壁に不関電極を装着し, それらを programmable stimulator (日本光電製, SEC-1102) に接続した (Fig. 1).

2. 実験プロトコール

血行動態が安定した時期で, 左室機能低下作製前のコントロール状態 (以下 stage I) で諸計測を行った.

血行動態および局所心筋動態の諸指標の計測は, 正常洞調律の心拍 (pre-extrasystolic beat, 以下 Pre-B) と, programmable stimulator により 50% の coupling interval で誘発された PVC 後の洞収縮心拍 (post-extrasystolic beat, 以下 post-B) について行った. stage I での測定終了後, マイクロスフェア液を Judkins カテーテルより注入した.

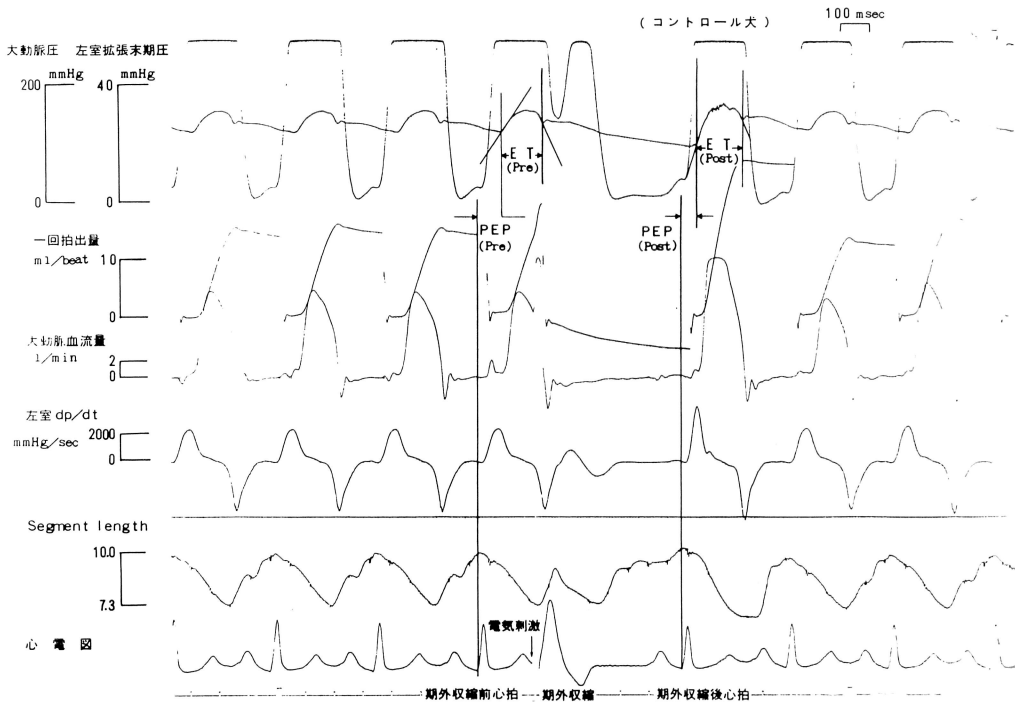


Fig. 2. 記録波形と計測項目

左室機能低下判定のための血行動態指標として、左室 max dp/dt を選択した.²²⁾ マイクロスフェア注入により、左室 max dp/dt が stage I より 65%まで低下した状態を stage II, 更に注入量を増加させ、左室 max dp/dt が stage I の 50%まで低下した状態を stage III, 同様の処置を行い左室 max dp/dt が stage I の 50%以下に低下した状態を stage IV と設定した (Table 1). stage II 以下の各状態で Pre-B と Post-B について諸指標を測定した。

Figure 3 は、記録実波形で左より stage I, stage II, stage III, stage IV におけるものである。

3. マイクロスフェアの左室内分布に関する検討

雑種成犬 5 頭 (12~14 kg) を用いて、放射性標識微粒子 (tracer microsphere, 以下 TM) 注入用カテーテルを左心耳より左房内に挿入し、達着固定した。また右大腿動脈より

reference sample 採血用カテーテルを腹部大動脈まで挿入した。

心筋血流量は放射性標識微粒子法で行い、¹²⁵I と ⁴⁶Sc で標識された直径 $15 \pm 3 \mu\text{m}$ の微粒子 (比放射能 10 mCi/g, 生理食塩水懸濁 Tween-80 を含む, 3 M 社製) を用いて測定した。TM の注入は、1 回約 20×10^5 個を投与し、reference sample の採血は TM 注入 10 秒前より一定流量 (4 ml/min) で開始し 5 分間採取した。reference sample の採血

Table 1. Classification according to left ventricular function as assessed with LV max dp/dt of stage I

Stage	LV max dp/dt stage I よりの%変化
I	100%
II	65%~
III	50%~
IV	~50%

Abbreviations:

LV max dp/dt= maximal first derivative of left ventricular pressure

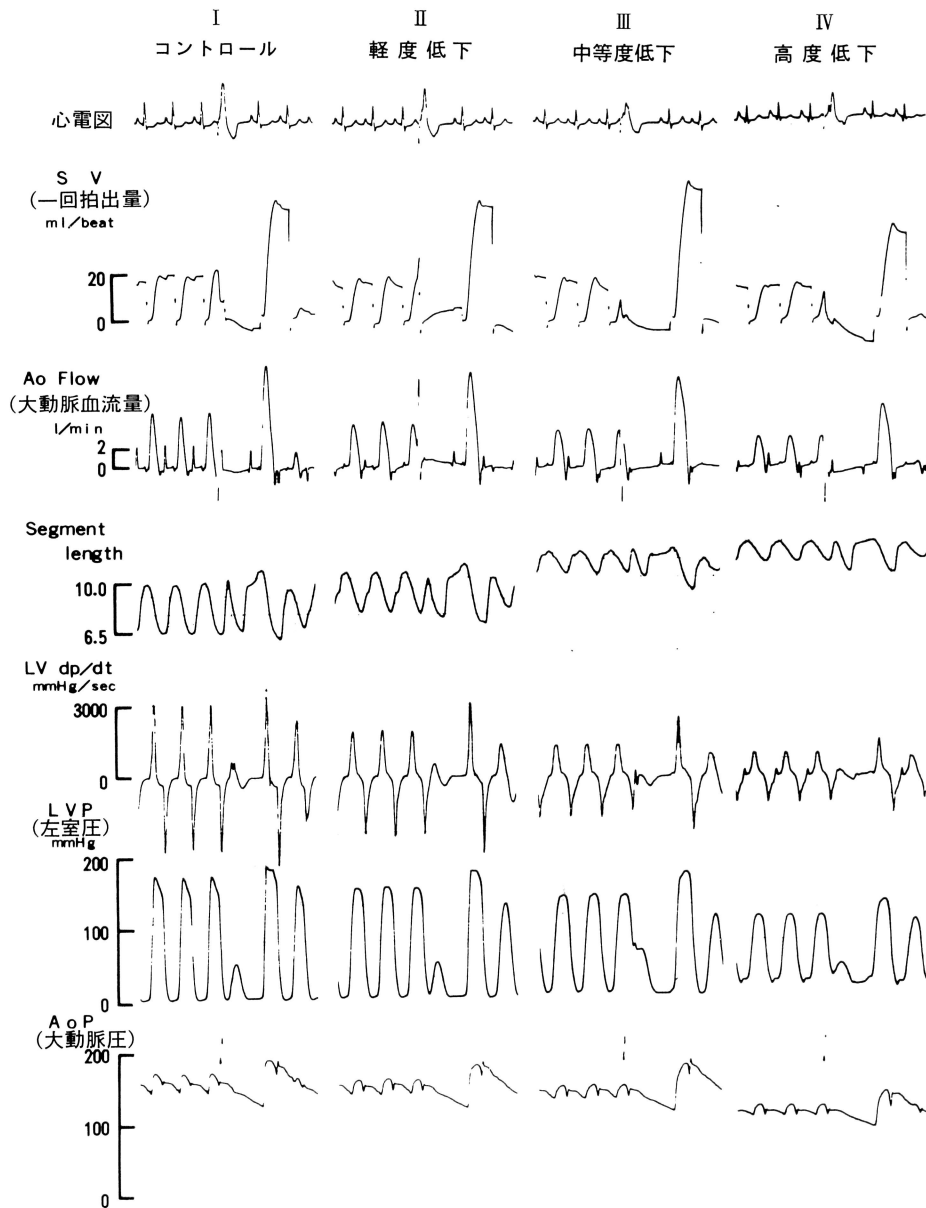


Fig. 3. 左室機能低下状態の各段階における記録実波形

は輸液ポンプ (Med-Tech 社製, Auto Fuser 1445) を使用し, RI-activity の測定には Autogamma scintillation spectrometer 5320 (Pachard社製) を用いた. この測定時のガンマー線エネルギー範囲は ^{125}I 0.025 ~ 0.04 MeV, ^{46}Sc 0.2 ~ 1.3 MeV に設定し, ^{125}I の放射能は ^{46}Sc のバックグラウンドを差し引いて

算出した. 実験のプロトコールはマイクロスフェア注入前に ^{125}I でラベルされた放射性微粒子を, マイクロスフェア注入後 ^{46}Sc でラベルされた放射性微粒子を注入し, KCl にて心停止後心臓を摘出し, 左冠動脈前下行枝領域および同回旋枝領域の各部位からそれぞれ10切片をとり心筋血流量を測定した.²³⁾

4. 統計学的検定

対応のない 2 群間の有意差検定には Student's t-test を用い、同一犬における同一計測項目の有意差検定には paired t-test を用い、推計学的には 5% 以下の危険率で差を認めた場合に「有意差あり」と判定した。

stage 分類に関しては、クラスター分析を用いて分類を行い、判別率は重判別分析を用いて検討した。

実験成績

Figure 4 は、4 頭における左室機能低下の程度と血行動態におよぼす PESP の効果を % 変化率を用いて表示したものである。血行動態の指標には左室 dp/dt, SV および左室収縮時間 (ET/PEP) を選択した。左室機能低下の程度は、コントロール状態の左室 max dp/dt を 100% とした際の % 変化で表現し、PESP の % 変化率は下記の式で算出した。

$$\% \text{変化率} = \frac{(\text{Post-B の血行動態指標}) - (\text{Pre-B の血行動態指標})}{\text{Pre-B の血行動態指標}} \times 100$$

左室機能低下の程度がコントロール状態の 50 ~ 60% までの状態では、PESP による % 変化率は左室機能の低下とは逆相関し増大した。しかし 50% 以下の高度低下では、PESP による % 変化率はかえって減少する傾向を認めた。

(1) 左室機能低下の程度 of stage 分類

Table 1 はマイクロフェア注入により作製された左室機能低下状態の Stage 分類である。

Stage II および Stage III の分類に際しては、左室 max dp/dt における stage I からの % 変化率 (% max dp/dt of C) およびその状態下の PESP による % 変化率の 2 因子を用いてクラスター分析を行い、分類基準を作製した。次に 2 因子を分類基準で分類して重判別関数 $z = -2.59 + 0.07a_1 - 0.11a_2$ [$a_1 = \% \text{max dp/dt of C}$, $a_2 = \% \text{max dp/dt of PESP}$] をえた。そして重判別関数にて正判別率を検討す

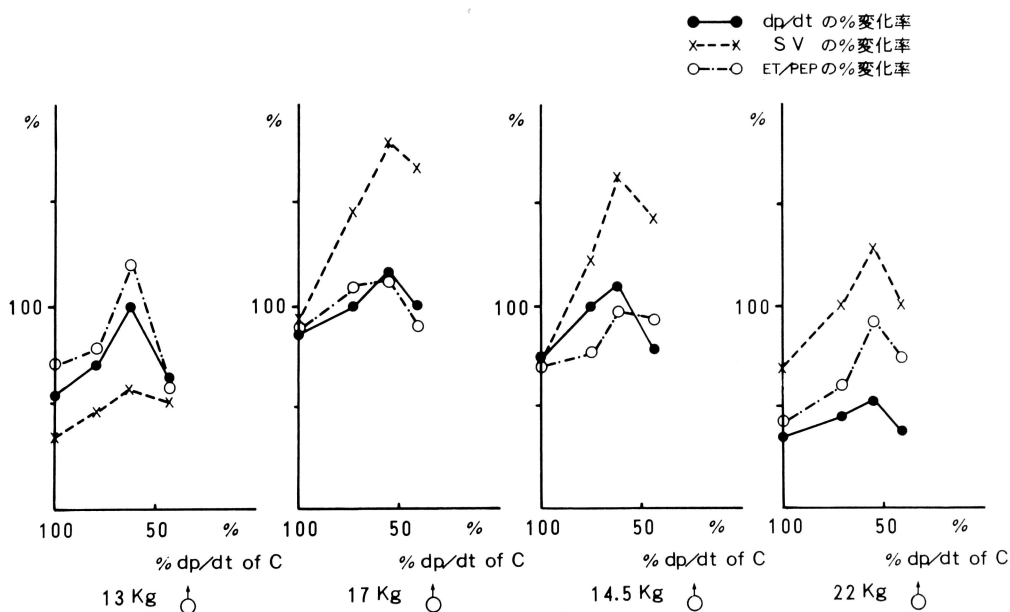


Fig. 4. 左室機能低下の程度と血行動態諸指標におよぼす PESP の効果 (4 頭)
 Abbreviations: dp/dt=maximal first derivative of left ventricular pressure; SV=stroke volume; ET=ejection time; PEP=pre-ejection period; C=control state

Table 2. Hemodynamic changes in postextrasystolic beats

	LVEDP mmHg		SP mmHg		DP mmHg		MAP mmHg	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
I	3.7±0.3	5.5±0.4*	150±3	160±5 ^{ns}	117±3	93±4*	128±3	115±4**
II	9.8±0.6	12.7±0.7**	136±5	151±5**	107±5	85±5*	116±5	107±5 ^{ns}
III	18.3±0.9	20.7±0.9 ^{ns}	124±4	140±4**	100±4	80±4*	108±4	100±4 ^{ns}
IV	27.7±0.5	29.9±0.6**	102±5	111±6 ^{ns}	81±5	65±4**	88±5	83±5 ^{ns}

Abbreviations: Pre=pre-extrasystolic beat; Post=post-extrasystolic beat; LVEDP=left ventricular pressure; DP=diastolic aortic pressure; MAP=mean aortic pressure; LV max dp/dt=pressure; SV=stroke volume; SD=standard deviation ** $p < 0.05$ * $p < 0.005$ compared with

ると83.3%であった。本実験における左室機能低下の程度は、%max dp/dt of C にて分類されうると考えられ、以下の検討を行った。

(2) 4段階における血行動態におよぼす PESP の効果。

Table 2. は、4段階の血行動態の各指標の Pre-B および Post-B の計測平均値を統計学的に比較した成績である。

㉑ stage I における血行動態におよぼす PESP の効果。

LVEDP は Pre-B の 3.7±0.3 mmHg から Post-B の 5.5±0.4 mmHg へと有意に上昇した。収縮期血圧 (systolic aortic pressure, 以下 SP) は、Pre-B と Post-B 間には有意差を認めなかったが、拡張期血圧 (diastolic aortic pressure, 以下 DP) は、Pre-B の 117±3 mmHg から Post-B の 93±4 mmHg へと有意に低下した。その結果平均血圧 (mean aortic pressure, 以下 MAP) は Pre-B の 128±3 mmHg から Post-B の 115±4 mmHg へと有意に低下した。

㉒ Stage II における血行動態におよぼす PESP の効果。

LVEDP は Pre-B の 9.8±0.6 mmHg から Post-B の 12.7±0.7 mmHg へと有意に上昇した。SP は Pre-B の 136±5 mmHg から Post-B の 151±5 mmHg へと有意に上昇し、DP は Pre-B の 107±5 mmHg から Post-B の 85±5 mmHg へと有意に低下した。その結果 MAP は、Pre-B と Post-B の間に有意差を認めなかった。

㉓ Stage III における血行動態におよぼす PESP の効果。

LVEDP は Pre-B の 18.3±0.9 mmHg と Post-B の 20.7±0.9 mmHg とは有意差を認めなかった。SP は Pre-B の 124±4 mmHg から Post-B の 140±4 mmHg へと上昇し、DP は Pre-B の 100±4 mmHg から Post-B の 80±4 mmHg へと有意に低下した。その結果 MAP は、Pre-B と Post-B の間に有意差を認めなかった。

㉔ Stage IV における血行動態におよぼす PESP の効果。

LVEDP は Pre-B の 27.7±0.5 mmHg から Post-B の 29.9±0.6 mmHg へと有意に上昇した。SP と MAP は Pre-B と Post-B の間に有意差を認めなかったが、DP は Pre-B の 81±5 mmHg から Post-B の 65±4 mmHg へと低下した。

左室 max dp/dt と SV は、stage I から stage IV の全経過において、Pre-B に比し Post-B で有意に増大した。

Figure 5 は、stage I から stage IV の4段階における PESP による血行動態の%変化率を同一例で示したものである。

PESP による dp/dt の%変化率 (%dp/dt) は、stage I の +66±6% に比し stage II で +82±7% と有意に増大した。また stage II に比し stage III で +95±7% と有意に増大した。しかし stage IV では +62±6% と stage III に比し有意に減少した。

PESP による SV の%変化率 (%SV) は、%

LV max dp/dt mmHg/sec		SV ml/beat	
Pre	Post	Pre	Post
2867 ± 221	4687 ± 305*	13.0 ± 1.2	22.8 ± 1.9*
2060 ± 189	3653 ± 275*	11.2 ± 1.0	21.8 ± 1.4*
1553 ± 132	2960 ± 239*	8.9 ± 0.8	20.0 ± 1.3*
1153 ± 116	1873 ± 202**	6.3 ± 0.7	13.4 ± 1.2

tricular end-diastolic pressure; SP=systolic maximal first derivative of left ventricular pre-extrasystolic beat. Mean ± SD

dp/dt と同様 stage III まで各段階毎に増大 (stage I: +80 ± 7%, stage II: +101 ± 9%, stage III: +129 ± 11%) したが, stage IV では +116 ± 13% と stage III に比し有意に減少した。

PESP による %systolic shortening (ΔL) の%変化率 (% ΔL) も stage I から stage III まで段階毎に増大した (stage I: +43 ± 7%, stage II: +64 ± 8%, stage III: +83 ± 7%)

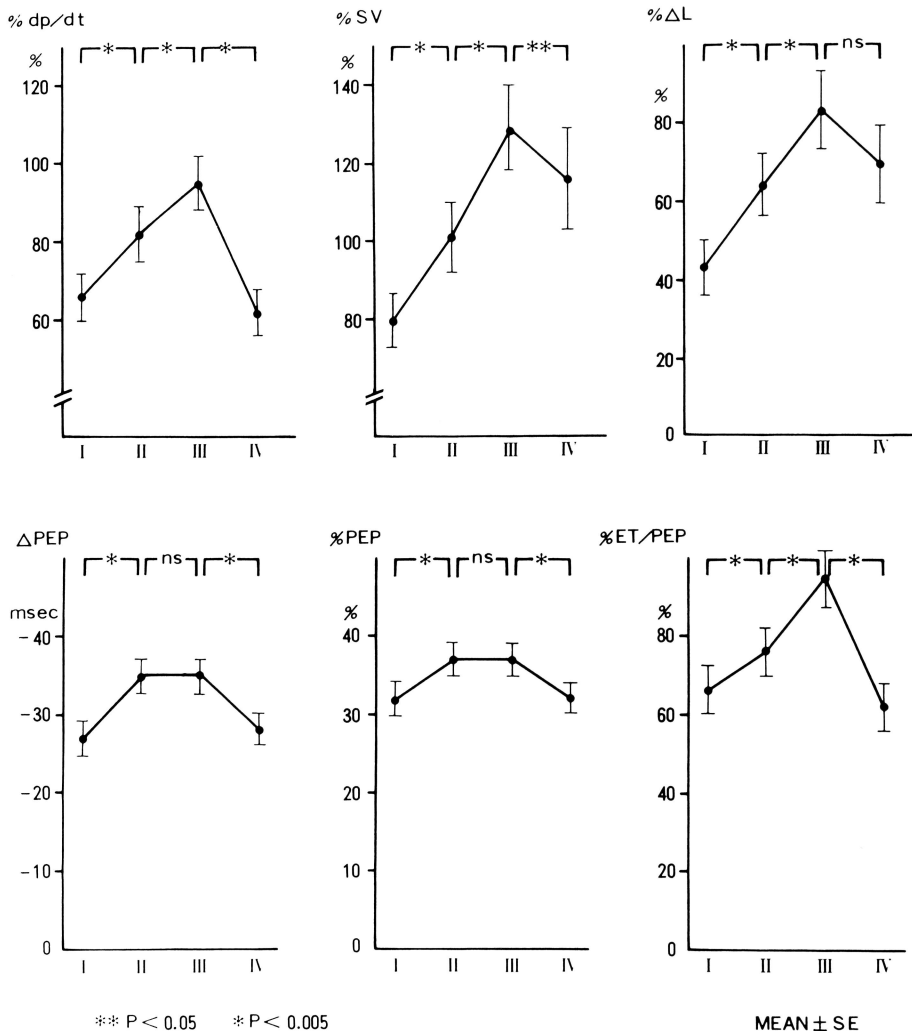


Fig. 5. 4段階における PESP による血行動態諸指標の%変化率の変動
Abbreviations: %dp/dt=%change of max dp/dt; %SV=
%change of stroke volume; %ΔL=%change of %systolic
shortening; SE=standard error

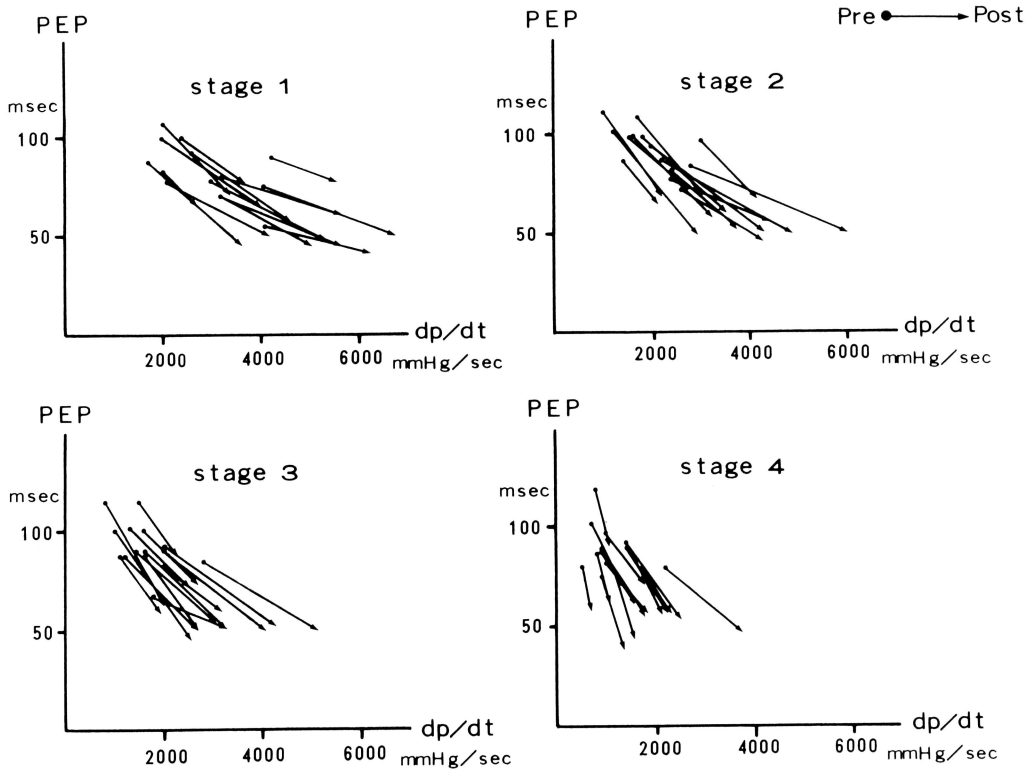


Fig. 6. PESP による左室 max dp/dt の変化と左室収縮時間(とくに PEP) の変化

が, stage IV では, $+69 \pm 10\%$ と stage III に比し減少傾向を認めた ($0.05 < p < 0.1$).

非侵襲的検査でも測定可能な左室収縮時間 (PEP, ET/PEP) の %変化率のうち %ET/PEP は, %dp/dt および %SV と同様の傾向を認め, stage I から stage III までは段階毎に増大した (stage I: $+66 \pm 6\%$, stage II: $+76 \pm 6\%$, stage III: $+90 \pm 7\%$) が, stage IV では $+68 \pm 6\%$ と stage III に比し低反応を示した. %PEP は, stage II と stage III 間に有意差を認めなかったが, stage IV では stage III に比し, 短縮の程度は有意に減少した.

(3) 左室 max dp/dt と左室収縮時間(とくに PEP)との関連

Figure 6 は, stage I から stage IV の各段階における左室 max dp/dt と

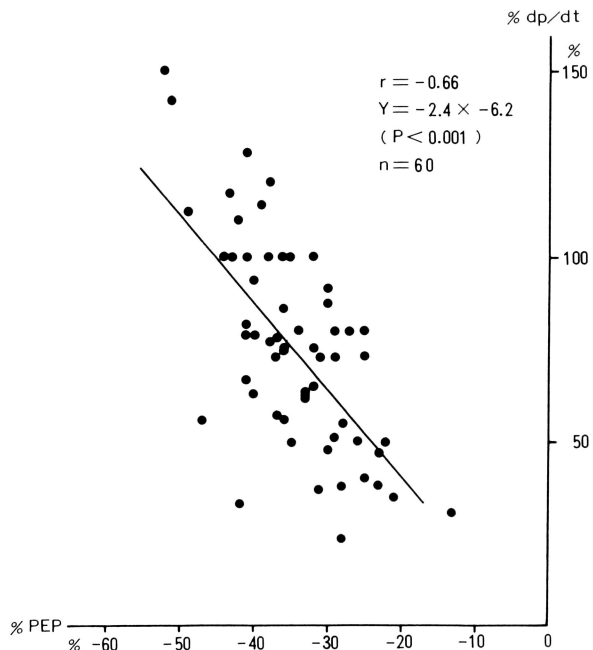


Fig. 7. PESP による左室 max dp/dt と左室収縮時間 (PEP) の %変化率の相関図

PEP におよぼす PESP の効果の関連を示したものである。stage I から stage IV のどの段階においても、PEP と左室 max dp/dt は proportional な変化を呈した。

Figure 7 は、stage I から stage IV までの全ての %dp/dt と %PEP の計測値の相関図である。相関係数は $r = -0.66$ で負の相関を認め、両者間に回帰直線 $y = -2.4x - 6.2$ を得た ($p < 0.001$)。

(4) マイクロスフェアの左室内分布に関する検討。

Table 3 は、マイクロスフェア注入前後に

Table 3. The effect of coronary embolization on myocardial blood flow (ml/min/g) in other 5 dogs

No. of dogs	Weight (kg)	LAD		LCX	
		C	E	C	E
1	14	1.68	0.87	1.77	0.75
2	11	1.05	0.42	1.52	0.79
3	12	1.24	0.80	1.21	0.71
4	13	1.42	0.60	1.55	0.78
5	13.5	1.57	0.94	1.62	0.90
Mean		1.39	0.72	1.53	0.78
SE		± 0.06	± 0.05	± 0.05	± 0.02

Abbreviations: LAD=left anterior descending coronary artery; LCX left circumflex coronary artery; C=control state; E=after embolization

における心筋血流量の変化を左冠動脈前下行枝領域と同回旋枝領域に分けて表示したものである。左前下行枝領域と回旋枝領域との間に心筋血流量の減少においては有意差を認めなかった。

考 察

近年、左室機能低下を有する拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy, 以下 DCM) や重症冠動脈疾患例の予後を決定する因子が注目されている。たとえば LVEDP が上昇している例は予後が悪い^{24), 25)} といわれ、特に DCM 例では RI アンギオを用いた壁運動異常の差異により予後判定が可能という²⁶⁾

また、エピネフリン²⁷⁾ やニトログリセリン²⁸⁾ 投与により、冠動脈疾患例において左室レベルや局所レベルでの収縮予備能を検討した報告もある。

さらに PESP を利用した左室収縮予備能に関する研究では、急性心筋梗塞例に対する虚血心筋の生存能力の判定¹⁹⁾ や弁膜症での左室心筋の予備能判定²⁰⁾ が試みられている。

一方、PESP の発生機序に関しては未だ不明な点が多いが、代償性休止期における心筋細胞内の筋小胞体の Ca 貯留の増大と収縮機構での Ca 利用の増大が主なものとされている²⁹⁾

PESP の程度は、連結期の長短により変化することが知られている³⁰⁾ ので、本実験での PESP の評価には連結期を 50% に統一して検討を行った。

著者は、同一例において左室機能が低下するにつれて PESP の効果がどの様に変動するかについて観察し、PESP の効果により左室収縮予備能の判定が可能か否かを検討した。

(1) 左室機能低下犬の作製

臨床的に糖尿病性心筋症³¹⁾ や虚血性心筋症³²⁾ にみられる左室機能低下状態は、小動脈に変性が生じたり微小塞栓が生じるためにおこると考えられている³³⁾ また DCM の実験モデルとしてハムスター³⁴⁾ およびイヌ³⁵⁾ を用いてマイクロスフェア注入による変化を病理組織学的に検討されている。

本実験は、左冠動脈主幹部より 50 μ m のマイクロスフェアを注入し微小塞栓を発生させることにより左室機能低下を作製した。しかし左冠動脈主幹部より注入されたマイクロスフェアが左室内に均等に分布しているかどうかには問題があった。Table 3 より、左冠動脈前下行枝領域と回旋枝領域の間には心筋血流量の減少には有意な差は認めなかった。この結果は、本実験で行った方法がびまん性の左室機能低下状態を作製しえたことを示している。

血行動態の変化に関しては、心拍数は stage I に比し他の 3 段階にて有意に増加したが、stage II, stage III および stage IV 間には有

意な変動を認めなかった。LVEDP は各段階毎に有意な上昇を、左室 max dp/dt および SV は有意な低下を示した (Table 2)。

(2) 血行動態におよぼす PESP の効果

LVEDP は、4段階とも PVC 後の代償性休止期による圧上昇を認めたが、stage III のみ有意な昇圧反応を示さなかった。

PESP による SP は、stage II と stage III において有意に上昇したが、stage I と stage IV では有意な変動を示さなかった。Hamby³⁶⁾らは、PESP による SP は左室機能正常例では不変ないし低下を示し、左室機能低下例では上昇を認めている。本実験では、高度左室機能低下の stage IV で SP の圧上昇反応が乏しかったことは、stage III と stage IV とは明らかに異なった PESP の反応を示したことになる。このことは、stage III の左室機能低下状態までは予備能が動員されていると考えられるが、stage IV のような SP の圧上昇反応が乏しい段階になれば左室予備能が低下することを示していると思われる。

PESP による DP は 4段階とも有意に低下した。PESP による MAP は、stage I のみ有意に低下したが、左室機能低下状態の stage II, stage III, stage IV では有意な変動を示さなかった。

PESP による左室 max dp/dt は、4段階とも有意に増大したが、PESP による Pre-B からの %変化率では、Figure 4 に示す各実験犬の検討、Figure 5 に示す stage 毎の検討により、stage I から stage II, stage II から stage III までは各段階毎に有意に増大し、他の報告³⁷⁾と同様であった。しかし stage IV では stage III に比し、PESP による %dp/dt は有意に低下した。

PESP による SV の %変化率 (%SV) および ΔL の %変化率 (% ΔL) も各段階毎に %dp/dt と同様な変動を示した。しかし %dp/dt が stage III に比し stage IV にて著明に低下したのに対し、駆出期の指標である %SV および % ΔL の低下は乏しかった。その理由と

しては、左室機能低下の程度が高度になるにつれて期外収縮後の代償性休止期における後負荷の減少がより大きい影響を与えたためではないかと考えられる。

Cohn らは駆出率を用いて PESP の検討を行い、PESP の乏しい冠動脈疾患例の予後は悪かったと報告し、¹⁹⁾ また mean Vcf (mean velocity of circumferential fiber shortening) を用いて PESP の効果を検討することにより僧帽弁狭窄例における左室予備能の評価が可能であると報告している。

本実験の結果から、同一例においても PESP の %dp/dt が経時的に段階毎に変化し、高度左室機能低下では PESP の反応が乏しくなることが判明した。従って、%dp/dt を検討することにより左室機能低下例での左室予備能の評価が可能と考えられた。

(3) 左室収縮時間におよぼす PESP の効果

左室収縮時間 (systolic time interval, 以下 STI) は心拍毎に左室機能評価が可能で非侵襲的検査方法でも計測可能なパラメータである。STI の指標のうち inotropic stimulation を加えて左室 max dp/dt と良い相関を示すのは PEP であるといわれているが、特に LVEDP が 12 mmHg 以下の状態では相関が良いといわれている。³⁸⁾ そこで本実験では、PESP による PEP の %変化率 (%PEP) と %dp/dt の検討を行ったところ、 $r = -0.66$ の相関をみると、PEP と左室 max dp/dt の絶対値も PESP により proportional に変動した。従って STI を用いて PESP の効果を評価する際、%PEP が最も良い指標と思われた。

STI を用いた PESP の報告はほとんどみられないが、Ranganathan らは左室機能を 4群に分類し、高度な左室機能低下群で PEP/ET 比が最大の potentiation を呈したと報告している。³⁹⁾ 本実験の結果より、%PEP は %dp/dt と同様な傾向を示し、stage IV では stage III に比し低値をとった。左室機能低下が高度で予備能が乏しい場合でも PESP の効果は STI 上にも反映されうるものと思われた。

従って安全かつ反復して検査が可能な心機図法により STI を計測し PESP の効果を評価することにより、左室機能低下例に対しても経時的な経過観察による予後判定が可能になると考えられる。

(4) 臨床応用

PESP の効果を評価することにより、左室機能低下例で安全な方法で予後判定を考慮した経過観察が可能になるかもしれない。

また、本法を用いて左室機能低下例の治療法、たとえばカテコールアミン療法か血管拡張療法かの決定を行える 1 指標になりうる事が期待される。

総 括

(1) 20頭のイヌを用いて左冠動脈主幹部よりマイクロスフェアを注入し、実験的にびまん性左室機能低下状態を作製しえた。

(2) 同一例に 4 段階の左室機能低下状態を設定し、血行動態諸指標および左室収縮時間におよぼす PESP の効果を観察し、以下の結果を得た。

(a) PESP により収縮期血圧は正常および

高度左室機能低下状態では有意な上昇を示さなかったが、軽度および中等度の左室機能低下状態では有意な上昇を示した。

(b) PESP により等容収縮期の指標 ($\max dp/dt$) および駆出期の指標 (一回拍出量など) は 4 段階とも有意に増大したが、それらの%変化率は、高度左室機能低下状態では中等度低下状態に比し低反応を示した。

(c) PESP により左室収縮時間 (特に駆出前期) は $\max dp/dt$ と proportional な変動を示し、両者の%変化率間にも有意な相関を認めた。

(3) 左室収縮時間を用いて PESP の効果を検討することは、左室機能低下例における予備能をも考慮した左室機能の評価法の 1 つになりうる事が示唆された。

稿を終るにあたり御指導御校閲を賜った川崎医科大学内科循環器部門沢山俊民教授に深甚の意を表するとともに、同内科鼠尾祥三助教授をはじめ、本研究に御協力いただいた同内科教室各位に深く感謝いたします。また種々の面で御指導頂いた本学医工学教室梶谷文彦教授並びに辻岡克彦助教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Edmands, R. E., Greenspan, K. and Bailey, J. C.: Role of the premature action potential in contractile potentiation: a study of paired stimulation. *Cardiovasc. Res.* 6: 368—374, 1972
- 2) Gaasch, W. H., Bing, O. H. L., Cole, J. S. and Hanley, H. G.: Postextrasystolic compliance of the left ventricle. *Circulation* 56: 540—544, 1977
- 3) Beck, W., Chesler, E. and Schrire, V.: Postextrasystolic ventricular pressure responses. *Circulation* 44: 523—533, 1971
- 4) Diamond, G. A., Forrester, J. S., deLuz, P. L., Wyatt, H. L. and Swan, H. J. C.: Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am. Heart J.* 95: 204—209, 1978
- 5) Boden, W. E., Liang, C., Apstein, C. S. and Hood, W. B. Jr.: Experimental myocardial infarction. XVI. The detection of inotropic contractile reserve with postextrasystolic potentiation in acutely ischemic canine myocardium. *Am. J. Cardiol.* 41: 523—530, 1978
- 6) Boden, W. E., Liang, C. and Hood, W. B. Jr.: Postextrasystolic potentiation of regional mechanical performance during prolonged myocardial ischemia in the dog. *Circulation* 61: 1063—1070, 1980
- 7) Blaustein, A. S., Gaasch, W. H., Adam, D. and Levine, H. J.: Myocardial relaxation. V.

- Postextrasystolic contraction relaxation in the intact dog heart. *Circulation* 64:345—351, 1981
- 8) Crozatier, B.: Relations between myocardial blood flow and postextrasystolic potentiation in epicardial and endocardial left ventricular regions early after coronary occlusion in dogs. *Circulation* 66: 938—944, 1982
 - 9) Sakamaki, T., Corday, E., Meerbaum, S., Torres, M. A. R., Fishbein, M. C., Y-rit, J. and Aosaki, N.: Relation between myocardial injury and postextrasystolic potentiation of regional function measured by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2: 52—62, 1983
 - 10) Polak, J. F., Podrid, P. J., Lown, B. and Holman, B.: Ventricular postextrasystolic potentiation in the dog: a study using list mode radionuclide ventriculography. *Invest. Radiol.* 18: 530—535, 1983
 - 11) Cohn, P. F., Angoff, G. H. and Sloss, L. J.: Noninvasively induced postextrasystolic potentiation of ischemic and infarcted myocardium in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 97: 187—194, 1979
 - 12) Dyke, S. H., Cohn, P. F., Gorlin, R. and Sonnenblick, E. H.: Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extra systolic potentiation. *Circulation* 51: 428—435, 1975
 - 13) Hamby, R. I., Aintablian, A., Wisoff, B. G. and Hartstein, M. L.: Response of the left ventricle in coronary artery disease to postextrasystolic potentiation. *Circulation* 51: 428—435, 1975
 - 14) Azancot, I., Beaufils, P., Masquet, C., Georgiopoulos, G., Babalis, D., Larente, P., Baudouy, Y., Slama, R. and Bouvrain, Y.: Detection of residual myocardial function in acute transmural infarction using postextrasystolic potentiation: a computerized angiographic study. *Circulation* 64: 46—53, 1981
 - 15) Friedman, M. J., Temkin, L. P., Goldman, S. and Ovitt, T. W.: Effects of propranolol on resting and postextrasystolic potentiated left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 105: 81—89, 1983
 - 16) Frommer, P. L., Robinson, B. F. and Braunwald, E.: Paired electrical stimulation: a comparison of the effects on performance of the failing and nonfailing heart. *Am. J. Cardiol.* 18: 738—744, 1966
 - 17) Kvasnicka, J., Liander, B., Broman, H. and Varnauskas, E.: Quantitative evaluation of postectopic beats in the normal and failing human heart using indices derived from catheter-tip manometer readings. *Cardiovasc. Res.* 9: 336—341, 1975
 - 18) Merillon, J. P., Motte, G., Aumont, M. C., Masquet, C., Lecarpentier, Y. and Gourgon, R.: Post-extrasystolic left ventricular peak pressure with and without left ventricular failure. *Cardiovasc. Res.* 13: 338—344, 1979
 - 19) Cohn, P. F., Gorlin, R., Herman, M. V., Sonnenblick, E. H., Horn, H. R., Cohn, L. H. and Collins, J. J. Jr.: Relation between contractile reserve and prognosis in patients with coronary artery disease and a depressed ejection fraction. *Circulation* 51: 414—420, 1975
 - 20) Papadopoulos, P. D., Toutouzas, P. C., Spanos, G., Kourouklis, C., Papadopoulos, A. S. and Avgoustakis, D. G.: Determination of left ventricular residual function by analysis of post-extrasystolic beat in mitral stenosis. *Br. Heart J.* 51: 280—287, 1984
 - 21) Smiseth, O. A. and Mjøfs, O. D.: A reproducible and stable model of acute ischemic ventricular failure in dogs. *Clin. Physiol.* 2: 225—239, 1982

- 22) Mason, D. T.: Usefulness and limitations of the rate of rise intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am. J. Cardiol.* 23: 516—527, 1969
- 23) Domenech, R. J., Hoffman, J. I. E., Noble, M. I. M., Saunders, K. B., Henson, J. R. and Subijanto, S.: Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs. *Circ. Res.* 25: 581—596, 1969
- 24) Fuster, V., Gersh, B. J., Giuliani, E. R., Tajik, A. J., Brandenburg, R. O. and Frye, R. L.: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 47: 525—531, 1981
- 25) Franciosa, J. A., Wilen, M., Ziesche, S. and Cohn, J. N.: Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 51: 831—836, 1983
- 26) Wallis, D. N., O'Connell, J. B., Henkin, R. E., Costanzo-Nordin, M. R. and Scanlon, P. J.: Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: A common finding and prognostic sign. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4: 674—679, 1984
- 27) Horn, H. R., Teichholz, L. E., Cohn, P. F., Herman, M. V. and Gorlin, R.: Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation* 49: 1063—1071, 1974
- 28) Banka, V. S., Bodenheimer, M. M., Shah, R. and Helfant, R. H.: Intervention ventriculography: Comparative value of nitroglycerin, post-extrasystolic potentiation and nitroglycerin plus post-extrasystolic potentiation. *Circulation* 53: 632—637, 1976
- 29) Cohn, P. F.: Evaluation of inotropic contractile reserve in ischemic heart disease using postextrasystolic potentiation. *Circulation* 61: 1071—1075, 1980
- 30) Dyke, S. H., Urschel, C. W., Sonnenblick, E. H., Gorlin, R. and Cohn, P. F.: Detection of latent function in acutely ischemic myocardium in the dog: comparison of pharmacologic inotropic stimulation and postextrasystolic potentiation. *Circ. Res.* 36: 490—497, 1975
- 31) Hamby, R. I., Zoneraich, S. and Sherman, L.: Diabetic cardiomyopathy. *J. A. M. A.* 229: 1749—1754, 1974
- 32) Burch, G. E., Tsui, C. Y. and Harb, J. M.: Ischemic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 83: 340—350, 1972
- 33) James, T. N.: Pathology of small coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 20: 679—691, 1967
- 34) Factor, S. M., Minase, T., Cho, S., Dominitz, R. and Sonnenblick, E. H.: Microvascular spasm in the cardiomyopathic syrian hamster: a preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* 66: 342—354, 1982
- 35) Eng, C., Cho, S., Factor, S. M., Sonnenblick, E. H. and Kirk, E. S.: Myocardial micronecrosis produced by microsphere embolization: role of an α -adrenergic tonic influence on the coronary microcirculation. *Circ. Res.* 54: 74—82, 1982
- 36) Hamby, R. I., Aintablian, A., Roberts, G. and Kramer, R. J.: Postextrasystolic aortic pressure pulse response in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 96: 195—202, 1978
- 37) 川浪千尋: Postextrasystolic potentiation による左心室機能の評価. *三重医学* 24: 334—352, 1980
- 38) Talley, R. C., Meyer, J. F. and McNay, J. L.: Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. *Am. J. Cardiol.* 27: 384—391, 1971
- 39) Ranganathan, N., Sivaciyan, V. and Chisholm, R.: Effects of postextrasystolic potentiation on systolic time intervals. *Am. J. Cardiol.* 41: 14—31, 1978