

実験的大動脈弁閉鎖不全犬において心拍数が心血行動態に及ぼす影響に関する研究 —第1報—

中村 節

実験的大動脈弁閉鎖不全 (AR) 犬を用いて心拍数が心血行動態に及ぼす影響を検討した。雑種成犬18頭を対象に、バスケット型カテーテルを用いて AR を作製した。それぞれコントロール時、軽症 AR (平均逆流率: 37.1%) 時、重症 AR (平均逆流率: 68.0%) 時に、右房ペースングにて心拍数毎分 90 より段階的に増加 (90・100・120・140・160・180) させ心血行動態諸指標を記録した。1) コントロール時: 心拍数の増加とともに、心機能曲線は左上方に移動した。また、乳酸摂取率と冠静脈洞酸素飽和度は不変であった。2) 軽症 AR: 逆流率は心拍数が増加しても不変であった。心機能曲線は毎分 120 までは亢進したが、それ以上では左下方に移動した。乳酸摂取率と冠静脈洞酸素飽和度は不変であった。3) 重症 AR: 逆流率ならびに全末梢血管抵抗は、心拍数毎分 140 までは著明に改善したが、それ以上では悪化した。心機能曲線は、心拍数毎分 140 までは著明に改善したが、それ以上では右下方に移動し悪化した。左室拡張末期の圧・容積関連では、心拍数毎分 160 から 180 にかけて左上方に移動した。心拍数毎分 160 から 180 にかけて、乳酸摂取率と冠静脈洞酸素飽和度の有意な減少が認められた。

以上の成績より、重症 AR では、心拍数毎分 140 までは逆流率が減少し、心血行動態の改善が得られた。しかしそれ以上では全末梢血管抵抗増大による逆流率の増加と心筋虚血の出現のため、心血行動態は悪化した。また、軽症 AR では心拍数の影響が少なかった。

(平成2年8月2日採用)

Effect of Heart Rate on Cardiac Hemodynamics in Experimental Aortic Regurgitation —Part 1—

Takashi Nakamura

To assess the effect of heart rate on cardiac hemodynamics in experimental aortic regurgitation (AR), 18 anesthetized dogs were studied. After the sinus node was crushed, AR was created by using a basket catheter. The hemodynamic parameters were recorded by increasing the heart rate (90・100・120・140・160・180/min) using atrial pacing on controls, mild AR (mean regurgitant fraction: 37.1%) and severe AR (mean regurgitant fraction: 68.0%) were created. 1) Control: Cardiac function curve moved to the left upper area, but the lactate extraction ratio and coronary sinus oxygen saturation were unchanged by increasing the heart rate. 2) Mild AR: The regurgitant fraction was unchanged by increasing

the heart rate. The cardiac function curve improved up to 120/min but moved to the left lower area at further increases in the heart rate. The lactate extraction ratio and coronary sinus oxygen saturation were unchanged. 3) Severe AR: The regurgitant fraction and total systemic resistance improved up to 140/min, but were aggravated at further increases in the heart rate. The cardiac function curve remarkably improved up to 140/min, but was aggravated at further increases in the heart rate. The LV end-diastolic pressure-volume relation moved to the left upper area, and the lactate extraction ratio and coronary sinus oxygen saturation were reduced from a heart rate of 160/min to 180/min. Thus, it was concluded that in severe AR, cardiac hemodynamics improved up to 140/min due to a decreased regurgitant fraction, but they were aggravated at further increases in the heart rate due to an increased regurgitant fraction caused by increased total systemic resistance and myocardial ischemia. In mild AR, the influence of the heart rate on cardiac hemodynamics was not significant. (Accepted on August 2, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16(2): 119-134, 1990

Key Words ① Aortic regurgitation ② Heart rate ③ Atrial pacing
④ Cardiac hemodynamics

はじめに

大動脈弁閉鎖不全(aortic regurgitation, AR)においては、心拍数が変化すると拡張期時間が変動するため、拡張期における大動脈から左室への逆流量ならびに逆流率などの心血行動態に影響を及ぼすとされている。^{1)~8)}

ARと心拍数の関連については、Corriganらが、ARを有する患者では徐脈時に肺うっ血症状が出現しやすいことを観察しており、その成因として徐脈時には逆流時間が一層延長し逆流率が增大するためと考えている。¹⁾

ARにおいて心拍数を増加させ、その影響を観察した臨床報告では、逆流率は不変であったとする成績^{9), 5), 7)}と、逆に有意に減少したとする成績^{2), 4), 6)}がみられ一定していない。

Laniadoらは、実験的AR犬を作製し、右房ペースングにて心拍数を毎分90・120・150の3段階に設定し血行動態の変化を検討した。⁸⁾その結果逆流率は漸減したが、心拍出力は毎分90から毎分120までは有意に増加した後、毎分120から毎分150までは有意に減少し、左房圧は毎分90から毎分120までは有意に減少した後、毎分150までは有意に増加したという。し

かし彼らの研究では、心拍数の変動は3段階のみで、観察した血行動態指標も少なく、したがって詳細な検討とはいえない。

そこで今回著者は、ARにおいて心拍数を増加させると、逆流量・逆流率などの心血行動態がどのように変化するのかその詳細ならびに機序を明らかにする目的で、実験的急性AR犬を用いて、心拍数の心血行動態に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

雑種成犬(体重14~30kg, 平均 20.4 ± 1.3 kg) 18頭を用いて、ベントバルビタール(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第5肋間で左側開胸を行い、心外膜を切開し心臓および上行大動脈を露出した(Fig. 1)。クライオサージェリーにより洞結節を破壊した後、右心耳に針電極を装着し、右房ペースングにて心拍数をコントロールした。

ARはFigure 2に示すバスケット型カテーテルを心尖部から大動脈弁口部に挿入することにより作製した。上行大動脈起始部を剝離した後、同部に電磁流量計用プローブ(日本光電

製, MFV-1200) を装着し, 大動脈血流量を測定した. さらに, 大動脈血流量波形から全1回心拍出量 (total stroke volume, TSV) と大動脈弁逆流流量 (regurgitant volume, RV) を

計測し (Fig. 3), 前方1回心拍出量 (forward stroke volume, FSV), 逆流率 (regurgitant fraction, RF), 前方心拍出量 (forward cardiac output, FCO) ならびに全心拍出量 (total cardiac output, TCO) を次式により求めた.

$$FSV \text{ (ml)} = TSV \text{ (ml)} - RV \text{ (ml)}$$

$$RF \text{ (\%)} = RV \text{ (ml)} / TSV \text{ (ml)}$$

$$FCO \text{ (l/min)} = FSV \text{ (ml)} \times \text{心拍数}$$

$$TCO \text{ (l/min)} = TSV \text{ (ml)} \times \text{心拍数}$$

右大腿動脈から上行大動脈内に体外型トランスジューサ式カテーテルを, 左心耳から左心室内にマイクロチップトランスジューサ (Millar

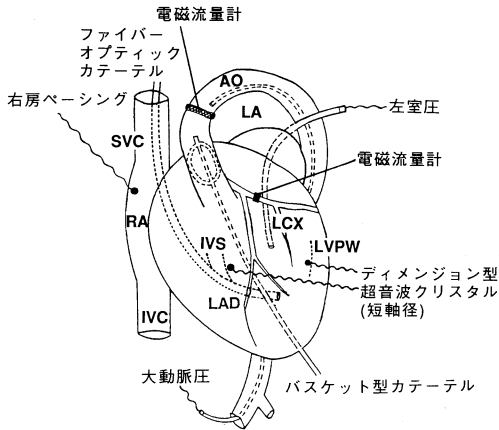


Fig. 1. Schematic diagram of experimental preparations

Abbreviations: AO=aorta, LA=left atrium, LAD=anterior descending branch of left coronary artery, LCX=circumflex branch of left coronary artery, RA=right atrium, SVC=superior vena cava, IVC=inferior vena cava, IVS=intra-ventricular septum, LVPW=left ventricular posterior wall

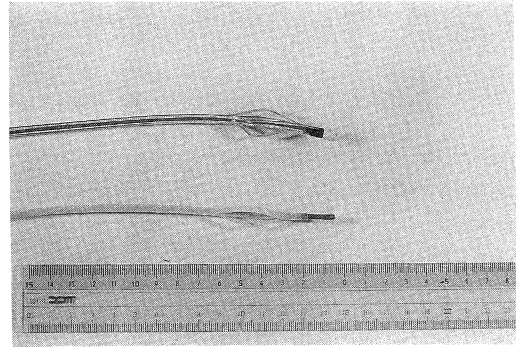


Fig. 2. Photograph of basket catheter

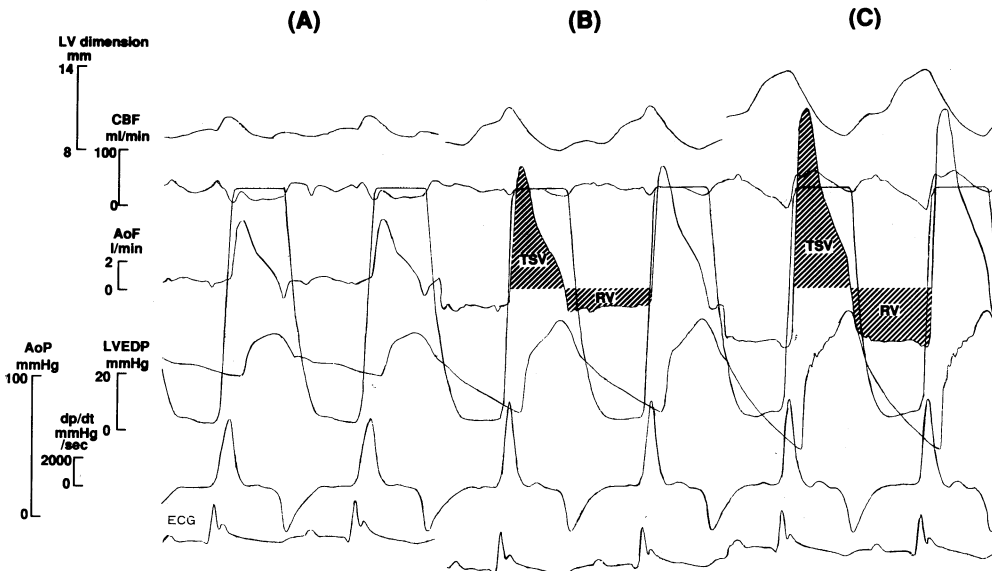


Fig. 3. Original tracings of cardiac hemodynamic data. Control, (A): mild aortic regurgitation, (B): severe aortic regurgitation, (C): at heart rate of 120/min

Abbreviations: TSV=total stroke volume, RV=regurgitant volume, LV dimension=left ventricular dimension, CBF=coronary blood flow, AoF=aortic blood flow, AoP=aortic pressure, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure

社製)を挿入し、大動脈圧、左室拡張末期圧および左室 dp/dt を測定した。左冠動脈回旋枝起始部を剝離した後、同部位に電磁流量計用プローブ(日本光電製, MFV-3200)を装着し、冠血流量を測定した。左心室内に一对のダイヤモンド用超音波クリスタルを挿入し、ultrasonic dimension unit (Mediland Inc., UDM-5)を介して左室短軸径を測定した。

各指標(大動脈圧、左室拡張末期圧と dp/dt、大動脈血流量、冠血流量、左室短軸径)と第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-5608)上に100 mm/secの紙送り速度で同時記録し、各測定値は5心拍の平均値で求

めた。

また、全末梢血管抵抗を以下の式より求めた。

$$\text{全末梢血管抵抗} = \frac{\text{平均大動脈圧(mmHg)} \times 80}{\text{FCO (l/min)}} \text{ (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)}$$

さらに、右頸静脈より冠静脈洞内および大動脈起始部に7.5 F woven dacron fiberoptic catheterを挿入し、Shaw Catheter System OA 1270 A refractometerを介して酸素飽和度をそれぞれ測定した。そして、同カテーテルから採血を行い、乳酸キット(ベーリンガー・マンハイム社製)を使用し紫外線吸光度測定器(日立社製、ダブルビーム分光光度計100-60型)を用いて乳酸濃度を測定し、乳酸摂取率を次式

Table 1. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamics, lactate extraction ratio and coronary sinus oxygen saturation in 11 control dogs

pacing rate (/min)	①	②	③	④	⑤	⑥	p value				
	90	100	120	140	160	180	①vs②	②vs③	③vs④	④vs⑤	⑤vs⑥
SV (ml)	9.2±0.8	8.3±0.7	7.2±0.7	6.1±0.6	5.5±0.6	4.9±0.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
CO (l/min)	0.82±0.07	0.83±0.07	0.86±0.08	0.85±0.08	0.88±0.09	0.89±0.09	NS	NS	NS	NS	NS
EDD (cm)	19.9±1.3	19.6±1.3	19.0±1.4	18.2±1.3	17.6±1.4	16.9±1.5	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.001
MBP (mmHg)	97.9±6.8	101.6±6.5	103.6±6.8	105.0±6.7	104.5±7.2	99.7±7.9	NS	NS	NS	NS	NS
CBF (ml/min)	23.8±3.5	25.8±3.7	28.1±4.0	30.6±4.2	33.6±4.6	36.1±5.0	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
LVEDP (mmHg)	8.0±0.4	7.6±0.5	7.0±0.4	6.5±0.4	6.2±0.4	5.9±0.4	<0.05	<0.001	<0.01	<0.01	<0.05
peak dp/dt × 100 (mmHg/sec)	43.5±4.6	45.5±4.8	48.1±5.3	48.8±5.1	48.6±5.7	47.5±6.0	<0.05	<0.05	NS	NS	NS
diastolic time/systolic time	2.04±0.05	1.94±0.05	1.69±0.05	1.47±0.06	1.37±0.07	1.34±0.07	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS
TSR × 100 (dynes·sec·cm ⁻⁵)	100±9	103±9	105±14	108±14	106±14	101±16	NS	NS	NS	NS	NS
lactate extraction ratio (%)		45.4±6.1		37.9±5.2		42.3±5.3			②vs④ NS		④vs⑥ NS
coronary sinus oxygen saturation (%)	42.6±1.7	42.4±1.7	42.9±1.6	44.0±1.9	43.9±1.5	42.7±1.5	NS	NS	NS	NS	NS

Abbreviations:

SV=stroke volume, CO=cardiac output, EDD=end diastolic dimension, MBP=mean blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVEDP=left ventricular end diastolic pressure, TSR=total systemic resistance

All parameters are shown as mean value ± standard error.

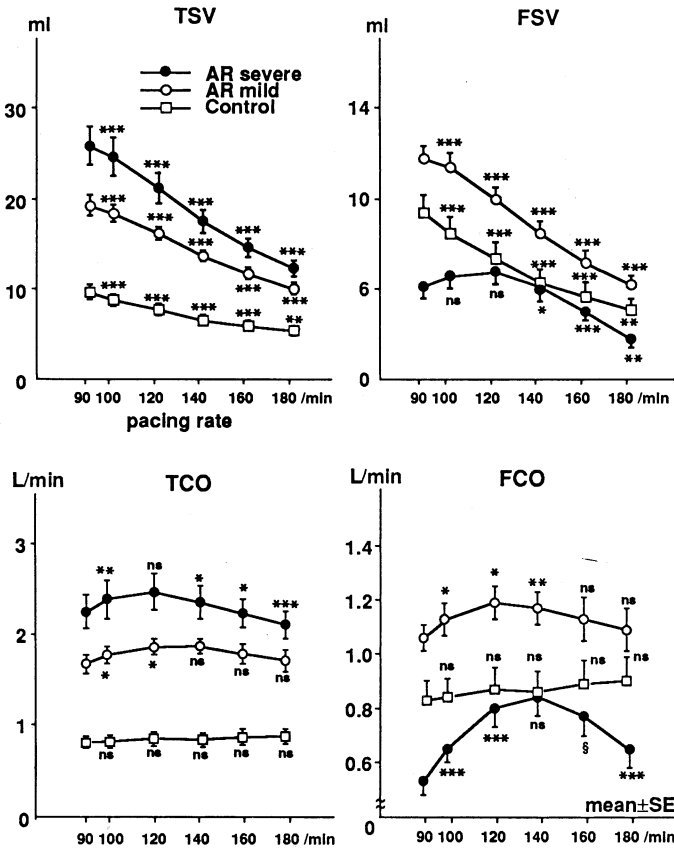


Fig. 4. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamic data

Abbreviations: TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, TCO=total cardiac output, FCO=forward cardiac output, open square=control, open circle=mild aortic regurgitation, closed circle=severe aortic regurgitation

§ 0.05<p<0.1 * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

により求めた。

$$\text{乳酸摂取率 (\%)} = \frac{\text{動脈血乳酸濃度 (mg/dl)} - \text{冠静脈洞乳酸濃度 (mg/dl)}}{\text{動脈血乳酸濃度 (mg/dl)}}$$

なお、乳酸摂取率は心拍数 100・140・180/分時に採血測定を行った。

また、重症 AR においては心筋酸素消費量を次式により求めた。

$$\text{心筋酸素消費量 (ml O}_2\text{/min)} = \text{冠動脈血流量 (ml/min)} \times (\text{動脈血酸素飽和度 (\%)} - \text{冠静脈洞酸素飽和度})$$

実験手順

1) コントロール

成犬11頭を用いて、まず心拍数を毎分90とし血行動態が安定した3分後に血行動態各指標（大動脈圧、左室拡張末期圧と dp/dt、大動脈血流量、冠血流量、左室短軸径）を記録した。その後、心拍数を毎分100・120・140・160・180/分と段階的に増加させ pacing rate 3分後にそれぞれ同様の記録を行った。乳酸測定用の採血は7頭で行った。

2) 軽症 AR

11頭を用いて心拍数を毎分120に固定し、バスケット型カテーテルを大動脈弁口部に挿入し軽症 AR (平均逆流率 37.1±1.7%, mean±SE) を作製した。血行動態が安定した作製20分後よりコントロール時と同様に毎分90から段階的に心拍数を増加させ記録を行った。乳酸測定用の採血は5頭で行った。

3) 重症 AR

15頭を用いて心拍数を毎分120に固定し、バスケット型カテーテルを大動脈弁口部に挿入し重症 AR (平均逆流率 68.0±1.6%) を

作製した。血行動態が安定した作製20分後よりコントロール時と同様に毎分90から段階的に心拍数を増加させ記録を行った。乳酸測定用の採血は7頭で行った。なお、18頭中5頭は上記1)・2)・3)の実験モデルのうちすべてのモデルを、3頭は1)・3)の実験モデルを、3頭は2)・3)の実験モデルを、2頭は1)・2)の実験モデルを同一犬で作製し記録したが、その間最低20分の間隔をおいた。3頭では重症 AR のみを、1頭は軽症 AR のみを作製した。

統計学的検討

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各心拍数間における有意差検定には paired t-test を用い、統計学的には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。

結果

1. コントロール (Table 1, Figs. 4~9)

1) 1回心拍出量は、心拍数毎分90から180にかけて心拍数が増加するにつれて、いずれの心拍数でも前値に比して有意に漸減した (Fig. 4).

2) 心拍出量は、心拍数毎分90から180に

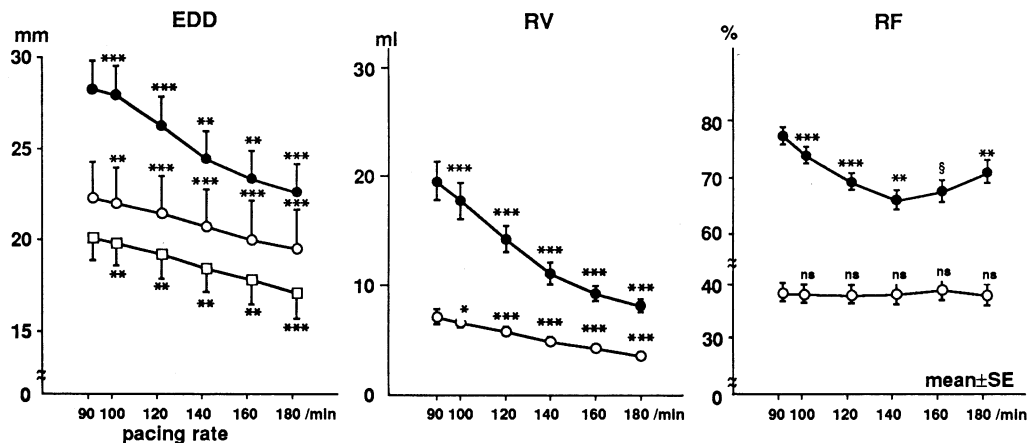


Fig. 5. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamic data

Abbreviations: EDD=end-diastolic dimension, RV=regurgitant volume, RF=regurgitant fraction

§ 0.05<p<0.1 * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

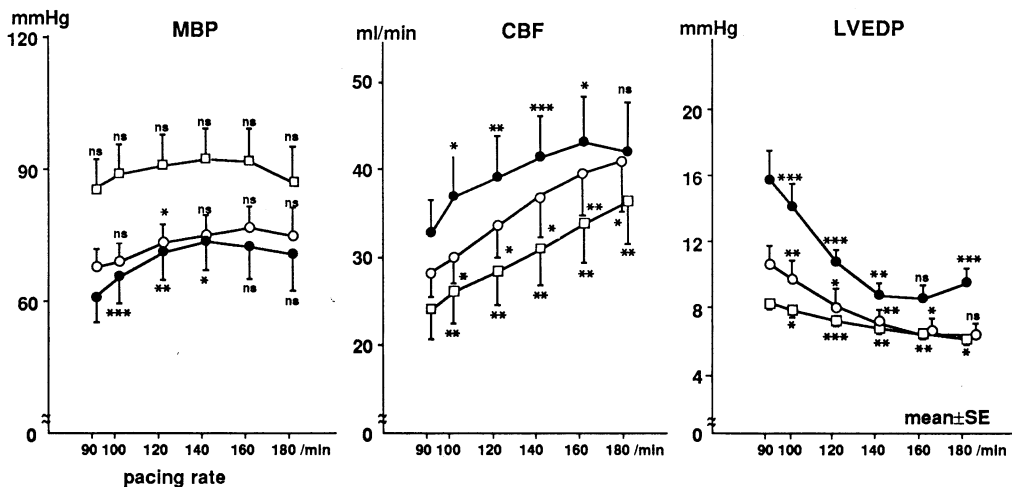


Fig. 6. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamic data

Abbreviations: MBP=mean blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

かけて軽度上昇したが、いずれも有意差はなかった (Fig. 4).

3) 左室拡張末期径は、心拍数毎分 90 から 180 にかけていずれも有意に漸減した (Fig. 5).

4) 平均大動脈圧は、心拍数毎分 90 から 140 までは軽度漸増しその後漸減したが、いずれも有意差はなかった (Fig. 6).

5) 冠動脈血流量は、心拍数毎分 90 から 180 にかけていずれも有意に漸増した (Fig. 6).

6) 左室拡張末期圧は、心拍数毎分 90 から 180 にかけていずれも有意に漸減した (Fig. 6).

7) 心機能曲線では、曲線は左上方に向かった (Fig. 7).

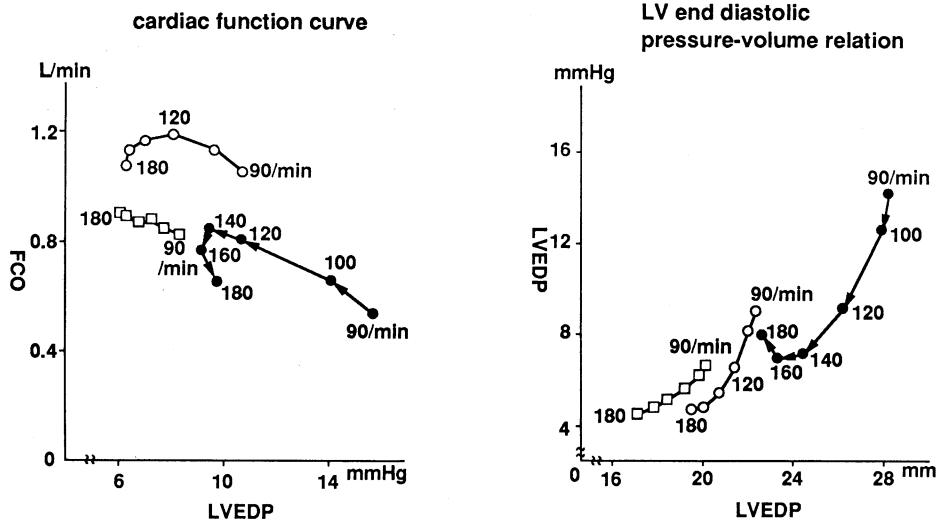


Fig. 7. Effect of increasing heart rate on cardiac function curve (left panel) and left ventricular end-diastolic pressure-volume relation (right panel)

Abbreviations: FCO=forward cardiac output, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure, LVEDD=left ventricular end-diastolic dimension

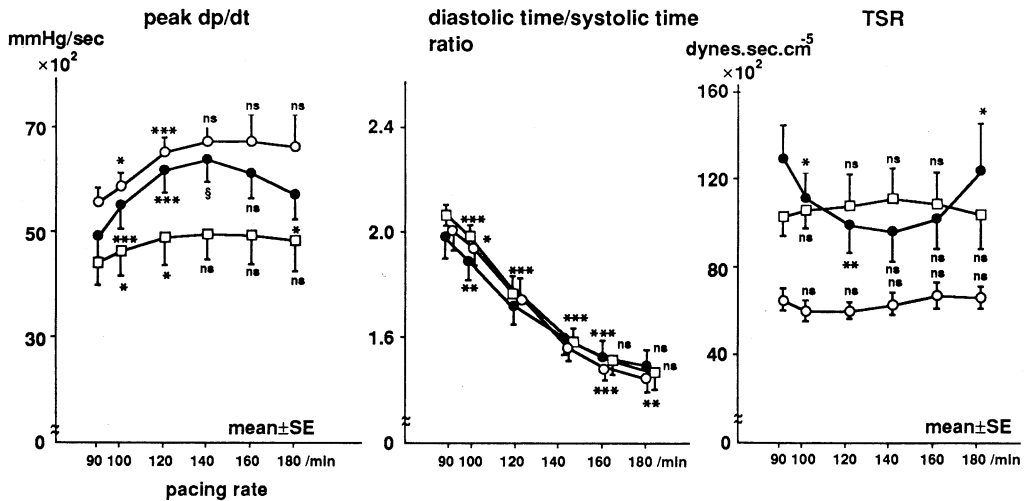


Fig. 8. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamic data

Abbreviation: TSR=total systemic resistance

§ 0.05 < p < 0.1 * p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001

8) 拡張末期の圧・容積関係では、曲線は左下方に向かった(Fig. 7).

9) peak dp/dt は、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、その後はほぼ一定であった(Fig. 8).

10) 拡張期時間/収縮期時間比は、心拍数毎分140まではいずれも有意に減少したが、その後の減少は有意でなかった(Fig. 8).

11) 全末梢血管抵抗は、心拍数毎分90から180にかけてほぼ一定であった(Fig. 8).

12) 乳酸摂取率ならびに冠静脈洞の酸素飽和度は、心拍数毎分90から180にかけてほぼ一定であった(Fig. 9).

2. 軽症 AR (Table 2, Figs. 4~9)

1) 全1回心拍出量ならびに前方1回心拍出量は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した(Fig. 4).

2) 全心拍出量は、心拍数毎分90から120までは有意に漸増し、心拍数毎分140から180は軽度漸減したが有意ではなかった(Fig. 4). 前方心拍出量は、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、その後は軽度漸減した(Fig. 4).

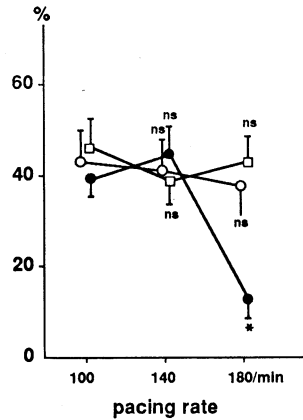
3) 左室拡張末期径は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した(Fig. 5).

4) 逆流量は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した(Fig. 5). 逆流率は、心拍数毎分90から180にかけてほぼ一定であった(Fig. 5).

5) 平均大動脈圧は、心拍数毎分90から160までは軽度漸増しその後漸減したが、心拍数毎分120の値以外はいずれも有意差はなかった(Fig. 6).

6) 冠動脈血流量は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸増した(Fig. 6).

lactate extraction ratio



coronary sinus oxygen saturation

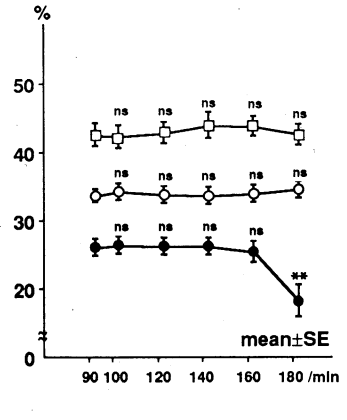


Fig. 9. Effect of increasing heart rate on lactate extraction rate (left panel) and coronary oxygen saturation (right panel)

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

7) 左室拡張末期圧は、心拍数毎分90から160までは有意に漸減したが、160から180にかけては不変であった(Fig. 6).

8) 心機能曲線では、心拍数毎分90から120にかけては左上方に向かい、120から180にかけては左下方に向かった(Fig. 7).

9) 拡張末期の圧・容積関係では、曲線は左下方に向かった(Fig. 7).

10) peak dq/dt は、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、140以上ではほぼ一定であった(Fig. 8).

11) 拡張期時間/収縮期時間比は、心拍数毎分90から180にかけて、いずれも有意に減少した。減少の程度は心拍数毎分140までは急峻であったが、その後は緩徐であった(Fig. 8).

12) 全末梢血管抵抗は、心拍数毎分90から180にかけてほぼ一定であった(Fig. 8).

13) 乳酸摂取率ならびに冠静脈洞の酸素飽和度は、心拍数毎分90から180にかけてほぼ一定であった(Fig. 9).

3. 重症 AR (Table 3, Figs. 4~10)

1) 全1回心拍出量は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した(Fig. 4).

Table 2. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamics, lactate extraction ratio and coronary sinus oxygen saturation in 11 mild AR dogs

pacing rate (/min)	①	②	③	④	⑤	⑥	p value				
	90	100	120	140	160	180	①vs②	②vs③	③vs④	④vs⑤	⑤vs⑥
TSV (ml)	18.8±1.1	17.9±1.0	15.7±0.7	13.2±0.6	11.3±0.7	9.6±0.7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FSV (ml)	11.6±0.5	11.2±0.6	9.8±0.5	8.3±0.5	7.0±0.5	6.0±0.4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
TCO (l/min)	1.69±0.10	1.79±0.10	1.88±0.09	1.89±0.09	1.80±0.11	1.73±0.12	<0.05	<0.05	NS	NS	NS
FCO (l/min)	1.05±0.05	1.12±0.06	1.18±0.06	1.16±0.06	1.12±0.08	1.08±0.08	<0.05	<0.05	<0.1	NS	NS
EDD (cm)	22.1±1.9	21.8±1.9	21.2±2.0	20.5±2.0	19.8±2.1	19.3±2.1	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RV (ml)	7.2±0.7	6.7±0.6	5.8±0.4	4.9±0.4	4.3±0.3	3.6±0.3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RF (%)	37.5±1.7	37.3±1.8	37.1±1.7	37.3±2.0	38.1±2.0	37.0±2.0	NS	NS	NS	NS	NS
MBP (mmHg)	80.5±4.0	81.8±4.0	86.1±3.8	87.8±4.3	89.5±4.5	87.6±6.3	NS	<0.05	NS	NS	NS
CBF (ml/min)	27.7±2.6	29.7±3.0	33.3±3.8	36.8±4.9	39.3±5.3	41.2±6.1	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05
LVEDP (mmHg)	10.4±1.1	9.5±1.1	7.9±0.6	6.8±0.6	6.2±0.7	6.1±0.7	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	NS
peak dp/dt×100 (mmHg/sec)	54.8±2.6	57.8±2.5	64.2±2.7	66.2±3.3	66.2±5.2	65.2±6.1	<0.05	<0.001	NS	NS	NS
diastolic time/systolic time	1.98±0.09	1.91±0.09	1.68±0.08	1.46±0.06	1.37±0.06	1.30±0.06	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
TSR×100 (dynes·sec·cm ⁻⁵)	62±5	57±5	57±4	60±5	64±6	63±5	NS	NS	NS	NS	NS
lactate extraction ratio (%)		42.5±3.2		40.6±5.5		37.3±6.4			②vs④ NS		④vs⑥ NS
coronary sinus oxygen saturation (%)	33.7±1.0	34.3±1.2	33.9±1.3	33.7±1.3	34.1±1.3	34.6±1.2	NS	NS	NS	NS	NS

Abbreviations:

TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, TCO=total cardiac output, FCO=forward cardiac output, EDD=end diastolic dimension, RV=regurgitant volume, RF=regurgitant fraction, MBP=mean blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVEDP=left ventricular end diastolic pressure, TSR=total systemic resistance
All parameters are shown as mean value±standard error.

前方1回心拍出量は、心拍数毎分90から120にかけては軽度上昇したが有意差はなかった。心拍数毎分120から180にかけては、いずれも有意に漸減した (Fig. 4)。

2) 全心拍出量は、心拍数毎分90から100にかけては有意に増加したが、心拍数毎分120

から180にかけては有意に漸減した (Fig. 4)。

前方心拍出量は、心拍数毎分90から120までは有意に漸増した。しかし、心拍数毎分120から140にかけては不変で、心拍数毎分140から160にかけては減少傾向を示し、毎分160から180にかけては有意に減少した (Fig. 4)。

3) 左室拡張末期径は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した(Fig. 5).

4) 逆流量は、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した. 特に心拍数毎分

90から140にかけては、その減少の程度が顕著であった(Fig. 5). 逆流率は、心拍数毎分90から140にかけては有意に漸減した. しかし、心拍数毎分140から160にかけては増加傾向を

Table 3. Effect of increasing heart rate on cardiac hemodynamics, lactate extraction ratio, coronary sinus oxygen saturation and myocardial oxygen consumption in 15 severe AR dogs

pacing rate (/min)	① 90	② 100	③ 120	④ 140	⑤ 160	⑥ 180	p value				
							①vs②	②vs③	③vs④	④vs⑤	⑤vs⑥
TSV (ml)	25.3± 2.1	24.1± 2.1	20.7± 1.7	17.0± 1.3	14.1± 1.0	11.8± 0.9	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FSV (ml)	5.9± 0.5	6.4± 0.6	6.6± 0.6	5.9± 0.5	4.8± 0.4	3.6± 0.4	NS	NS	<0.05	<0.001	<0.01
TCO (l/min)	2.27± 0.19	2.41± 0.21	2.49± 0.20	2.38± 0.18	2.26± 0.16	2.13± 0.15	<0.01	NS	<0.05	<0.05	<0.001
FCO (l/min)	0.52± 0.05	0.64± 0.05	0.79± 0.07	0.83± 0.07	0.76± 0.07	0.64± 0.07	<0.001	<0.001	NS	<0.1	<0.001
EDD (cm)	28.0± 1.6	27.7± 1.6	26.0± 1.6	24.2± 1.5	23.1± 1.5	22.4± 1.5	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.001
RV (ml)	19.5± 1.8	17.7± 1.7	14.2± 1.2	11.1± 1.0	9.3± 0.7	8.2± 0.6	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RF (%)	76.3± 1.6	72.8± 1.5	68.0± 1.6	64.6± 1.8	66.3± 2.0	69.8± 2.1	<0.001	<0.001	<0.01	<0.1	<0.01
MBP (mmHg)	73.5± 5.8	78.3± 6.1	84.0± 6.5	86.3± 6.7	85.1± 7.4	83.4± 8.5	<0.001	<0.01	<0.05	NS	NS
CBF (ml/min)	32.4± 3.7	36.6± 4.6	38.8± 4.6	41.0± 4.6	42.8± 5.0	41.7± 5.5	<0.05	<0.01	<0.001	<0.05	NS
LVEDP (mmHg)	15.5± 1.7	13.9± 1.3	10.5± 0.7	8.5± 0.7	8.3± 0.8	9.3± 0.8	<0.001	<0.001	<0.01	NS	<0.001
peak dp/dt × 100 (mmHg/sec)	48.4± 4.2	54.2± 4.6	60.9± 4.5	62.9± 4.4	60.3± 4.9	56.3± 4.9	<0.001	<0.001	<0.1	NS	<0.05
diastolic time/ systolic time	1.98± 0.10	1.87± 0.09	1.65± 0.09	1.49± 0.08	1.43± 0.07	1.39± 0.07	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	NS
TSR × 100 (dynes · sec · cm ⁻⁵)	126± 15	108± 12	96±13	93±14	99±14	121± 21	<0.05	<0.01	NS	NS	<0.05
lactate extraction ratio (%)		38.4± 4.0		43.8± 6.0		11.9± 4.5			②vs④ NS		④vs⑥ <0.05
coronary sinus oxygen saturation (%)	26.2± 1.3	26.5± 1.3	26.3± 1.3	26.3± 1.3	25.5± 1.6	18.3± 2.3	NS	NS	NS	NS	<0.01
myocardial oxygen consumption × 100 (ml O ₂ /min)	25.8± 3.8	30.5± 4.9	33.0± 5.0	35.3± 4.7	36.5± 5.6	39.3± 5.9	<0.05	<0.001	<0.01	NS	<0.05

Abbreviations:

TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, TCO=total cardiac output, FCO=forward cardiac output, EDD=end diastolic dimension, RV=regurgitant volume, RF=regurgitant fraction, MBP=mean blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVEDP=left ventricular end diastolic pressure, TSR=total systemic resistance
All parameters are shown as mean value ± standard error.

示し、毎分 160 から 180 にかけては有意に増加した (Fig. 5).

5) 平均大動脈圧は、心拍数毎分 90 から 140 までは有意に漸減したが、その後は不変であった (Fig. 6).

6) 冠動脈血流量は、心拍数毎分 90 から 160 にかけては有意に漸増したが、毎分 160 から 180 にかけては有意差はないものの若干減少した (Fig. 6).

7) 左室拡張末期圧は、心拍数毎分 90 から 140 までは有意に漸減したが、毎分 140 から 160 にかけては不変で、毎分 160 から 180 にかけては逆に有意に増加した (Fig. 6).

8) 心機能曲線では、心拍数毎分 90 から 140 にかけては左上方に向かった。逆に、心拍数毎分 140 から 180 にかけては右下方に向かった (Fig. 7).

9) 拡張末期の圧・容積関係では、心拍数毎分 90 から 160 にかけては左下方に向かったが、毎分 160 から 180 にかけては左上方に向かった (Fig. 7).

10) peak dp/dt は、心拍数毎分 90 から 120 までは有意に漸増したが、毎分 140 より漸減し始め毎分 160 から 180 にかけては有意に減少し

た (Fig. 8).

11) 拡張期時間/収縮期時間比は、心拍数毎分 140 までは急峻に減少したが、その後の減少は緩徐であった (Fig. 8).

12) 全末梢血管抵抗は、心拍数毎分 90 から 120 にかけて有意に漸減したが、毎分 140 より漸増し始め、毎分 180 で有意に増加した (Fig. 8).

13) 乳酸摂取率は、心拍数毎分 100 から 140 にかけて不変であったが、毎分 180 で有意に減少した (Fig. 9).

14) 冠静脈洞の酸素飽和度は、心拍数毎分 90 から 160 までは不変であったが、毎分 180 で有意に減少した (Fig. 9).

15) 心筋酸素消費量は、心拍数毎分 140 から 160 を除き有意に漸増した (Fig. 10).

考 按

AR においては、心拍数が変化すると心行動態に影響を及ぼすことは知られているが、^{1)~8)} 本実験での独創的な点は、従来の報告と異なり、1) AR 作製前すなわちコントロールにおける心拍数の変化と AR におけるそれとを比較したことと、2) 心拍数を 20 心拍ごと (1 部 10 心拍) に変化させ 6 段階で詳細な検討を行ったこと、ならびに、3) 左心機能および心筋虚血の指標を検討したことである。

1. コントロールにおける心拍数の心行動態に及ぼす影響

正常心において、心拍数を変化させることにより心行動態を評価した研究はよくみられる。^{9)~19)} 本研究でも 1 回心拍出量、左室拡張末期容積ならびに左室拡張末期圧は、従来の報告^{9)~19)} と同様、心拍数の増加とともに有意に漸減した。

また、本研究における心拍数増加時の他の心行動態諸指標 (心拍出量、平均血圧、冠血流量、peak dp/dt、拡張期時間/収縮期時間比、全末梢血管抵抗) の変動も、従来の報告^{9)~19)} と同様であった。

乳酸摂取率^{20)~24)} や冠静脈洞にて酸素飽和

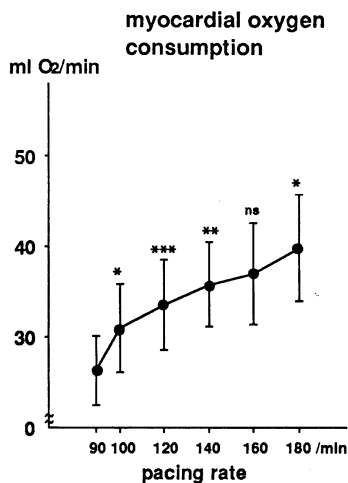


Fig. 10. Effect of increasing heart rate on myocardial oxygen consumption in severe aortic regurgitation

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

度^{25)~27)}を測定することにより心筋虚血の検出をすることはすでに報告されている。右房ペーシングにて心拍数を増加させても正常心では心筋虚血は生じないとされており、著者の研究においても不変であった。すなわち、コントロール状態において心拍数毎分90から180の範囲では、心筋虚血は生じなかった。

2. 軽症 AR における心拍数の心行動態に及ぼす影響

Rothlin らは、軽症ないし中等症の AR において心拍数の心行動態に及ぼす影響を評価し、心拍数を増加させても逆流率は不変であったとしている。⁴⁾ 著者の成績も同様で、心拍数が増加しても逆流率は不変であった。逆流率が変化しなかった機序としては、拡張期時間の短縮は認められたが、全1回心拍出量も漸減するとともに、全末梢血管抵抗が変化を示さなかったためと考えられた。

心機能曲線においては、心拍数毎分90から120までは有意に左上方に向かい心機能は亢進を示したが、毎分140以上には軽度左下方に移動した。

拡張末期の圧・容積関係においては、心拍数の増加とともに左下方に向かい正常反応を示した。

乳酸摂取率ならびに冠静脈洞の酸素飽和度は、コントロールと同様変化を示さず心筋虚血は生じなかった。

その他の心行動態各指標は、コントロールとほぼ同様の変化を示した。

3. 重症 AR における心拍数の心行動態に及ぼす影響

AR における心拍数の心行動態に及ぼす影響をみた報告は散見されるが、^{2)~8)} これらは心拍数を2段階に設定したのみのものが大半で、しかも各例の心拍数は様々である。^{2)~6)} Firth らは AR 12例において、心拍数を4段階に変化させて検討しているが、平均逆流率は55%と軽症の AR も含まれている。⁷⁾ また、Laniado らは実験的 AR 犬を作製し、心拍数を3段階に変化させて検討しているが、平均逆流率は44%

と軽症である。⁸⁾ 著者は、心拍数毎分120の時点で平均逆流率68%と重症 AR のみで検討し、しかも心拍数を6段階に設定した。

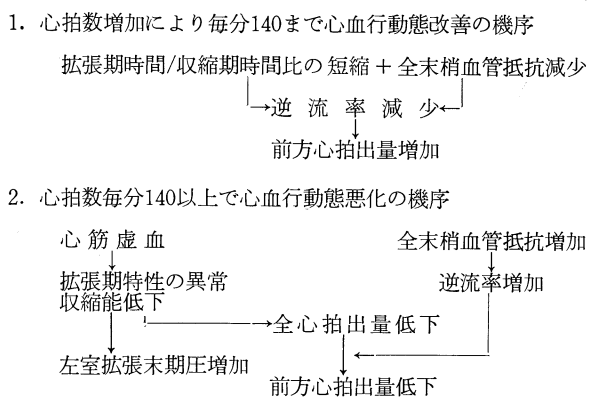
AR の逆流量は、心拍数の増加とともに漸減するとされている。^{8), 5)~8)} 著者の成績も同様であったが、6段階における研究では、心拍数毎分100から140にかけて減少の程度はより顕著であった。

逆流率は、心拍数毎分90から140までは有意に漸減し、毎分140から160にかけては増加傾向を示し、毎分160から180にかけては有意に増加した。逆流率が毎分140まで有意に漸減した機序としては、全末梢血管抵抗が減少したことと、拡張期時間/収縮期時間比の減少の程度が毎分140までは急峻であったことが要因と考えられた。また、心拍数毎分140から180にかけて逆流率が増加した機序としては、全末梢血管抵抗が増加したことと拡張期時間/収縮期時間比の減少の程度が緩徐となり、心拍数増加に伴う拡張期時間の短縮という利点の影響が少なくなったためと考えられた。

Sagawa らは、麻酔開胸犬を用いて血圧、心拍出量ならびに全末梢血管抵抗の関連について検討している。²⁸⁾ その中で、baroreceptor の関与を一部取り除くと、その関連性が弱くなったと報告している。したがって、心拍出量が増加すると baroreceptor reflex により全末梢血管抵抗が増加するとしている。重症 AR において、心拍数毎分140まで全末梢血管抵抗が減少した機序としては、心拍出量が増加したため baroreceptor reflex が作動し neurohumoral factor を介して全末梢血管抵抗が減少したものと考えられた。逆に、心拍数毎分140以上で全末梢血管抵抗が増加した機序としては、心拍出量が減少したため baroreceptor reflex が作動し全末梢血管抵抗が増大したものと考えられた。

従来の研究では、逆流率は心拍数の増加とともに有意に漸減したとする成績^{2), 4), 6), 8)} と、不変であったとする成績^{3), 5), 7)} があり一定しない。その理由としては、今回の著者の研究から、従来の研究では基礎心拍数における逆流率

Table 4. Mechanism of cardiac hemodynamic changes on increasing heart rate



全末梢血管抵抗の減少と拡張期時間/収縮期時間比の急峻な短縮による逆流率の減少のためと考えられた。逆に、心拍数毎分 140 以上で心機能曲線が右下方に向かい心機能が悪化した機序としては、心筋虚血に基づく左室拡張期特性の異常と収縮能の低下のため左室拡張末期圧が上昇し、全心拍出量が低下したことと、また全末梢血管抵抗の増大による逆流率の増加が加わり前方心拍出量がさらに低下し心行動態が悪化したものと考えられた (Table 4)。

したがって重症 AR において、心拍数を増加させれば逆流率の改善と心機能の改善が著しいことから、重症 AR の治療法としては、従来の治療に加え右房ペースングなどによる心拍数増加法を加えるべきものと考えられた。

ま と め

実験的 AR 犬を作製し、コントロールならびに AR の重症度別に心拍数が心行動態に及ぼす影響を検討した。

1) コントロール時：心拍数の増加とともに、心機能曲線は左上方に移動し亢進した。圧・容積関係は左下方に移動し正常反応を示した。また、心筋虚血は生じなかった。

2) 軽症 AR 時：逆流率は心拍数が増加しても一定であった。心拍数の増加とともに、心機能曲線は心拍数毎分 120 までは左上方に移動し亢進した。拡張末期の圧・容積関係は左下方に移動し正常反応を示した。また、心筋虚血は生じなかった。

3) 重症 AR 時：逆流率と全末梢血管抵抗は、心拍数毎分 140 までは有意に漸減したが、それ以上では逆に漸増した。心機能曲線は心拍数毎分 140 までは左上方に移動し著明に改善したが、心拍数毎分 160 から 180 にかけては右下方に移動し心機能の悪化が示された。左室圧・容積関連は心拍数毎分 160 から 180 にかけて左上方に移動した。拡張期時間/収縮期時間比は、

のばらつきが大きく、軽症の AR もかなり含まれていることが主因と考えられた。

心機能曲線では、心拍数毎分 90 から 140 までは左上方に向かい心機能は著明に改善した。しかもその程度はコントロール時・軽症 AR 作製時よりもさらに顕著であった。しかし、心拍数毎分 140 以上では、曲線は右下方に向かい心機能は悪化した。

左室拡張末期の圧・容積関係では、心拍数毎分 90 から 160 までは左下方に向かい正常反応を示した。しかし、毎分 160 から 180 にかけては左上方に向かい左室拡張期特性の異常を生じることが示された。この異常反応を示した機序は乳酸摂取率ならびに冠静脈洞の酸素飽和度の結果より、心筋虚血に基づくことが証明された。心筋虚血は、重症 AR において冠血流予備能が低下している^{29)~33)} ことに加えて、心拍数増加により Figure 10 に示したように、心筋酸素消費が増したため生じたものと考えられた。

左室収縮機能の指標である peak dp/dt は、心拍数毎分 140 までは有意に漸増し心収縮能の増強を認めたが、心拍数毎分 160 から 180 にかけては有意に減少し心収縮能の低下が示唆された。その機序は、心筋虚血を生じたためと考えられた。

したがって、重症 AR において心拍数毎分 140 まで心行動態が改善した機序としては、

心拍数毎分 140 までは急峻に減少したが、その後の減少は緩徐であった。

以上より、重症 AR において心拍数毎分 140 まで心血行動態が改善した機序としては、全末梢血管抵抗の減少と拡張期時間/収縮期時間比の急峻な短縮による逆流率の減少のためと考えられた。逆に心拍数毎分 140 から 180 にかけて心血行動態が悪化した機序としては、全末梢血

管抵抗の増加による逆流率の増加と心筋虚血の出現によるものと考えられた。

稿を終るにあたりご指導、ご校閲を賜った川崎医科大学循環器内科 沢山俊民教授に深甚の意を表すとともに、直接ご指導いただいた同科 鼠尾祥三助教授をはじめ、本研究にご協力いただいた同科教室各位に深く感謝いたします。また種々の面でご指導いただいた本学医用工学教室 梶谷文彦教授ならびに辻岡克彦助教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Corrigan, D. J.: On permanent patency of the mouth of the aorta, or inadequacy of the aortic valve. *Edinburgh Med. Surg. J.* 37 : 225—245, 1832
- 2) Warner, H. R. and Toronto, A. F.: Effect of heart rate on aortic insufficiency as measured by a dye dilution technique. *Circ. Res.* 9 : 413—417, 1961
- 3) Brawley, R. K. and Morrow, A. G.: Direct determinations of aortic blood flow in patients with aortic regurgitation. Effects of alterations in heart rate, increased ventricular preload or afterload, and isoproterenol. *Circulation* 35 : 32—45, 1967
- 4) Rothlin, M., Rutishauser, W. and Wirz, P.: Role of heart rate on the hemodynamics of aortic incompetence. *Z. Kreislaufforsch.* 57 : 497—507, 1968
- 5) Judge, T. P., Kennedy, J. W., Bennett, L. J., Wills, R. E., Murray, J. A. and Blackmon, J. R.: Quantitative hemodynamic effects of heart rate in aortic regurgitation. *Circulation* 44 : 355—367, 1971
- 6) Sepibus, G., Krayenbuhl, P., Wirz, P., Gadiant, A. and Rutishauser, W.: The influence of heart rate on the severity of mitral and aortic valve insufficiency. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 102 : 457—460, 1972
- 7) Firth, B. G., Dehmer, G. J., Nicod, P., Willerson, J. T. and Hillis, L. D.: Effect of increasing heart rate in patients with aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 49 : 1860—1867, 1982
- 8) Laniado, S., Yellin, E. L., Yoran, C., Strom, J., Hori, M., Gabbay, S., Terdiman, R. and Frater, R. W. M.: Physiologic mechanisms in aortic insufficiency. I. The effect of changing heart rate on flow dynamics. II. Determinants of aortic regurgitation. *Circulation* 66 : 226—235, 1982
- 9) 杉本恒明: 循環器負荷試験法—理論と実際—。東京, 診断と治療社。1988, pp. 316—329
- 10) Schaefer, S., Taylor, A. L., Lee, H. R., Niggemann, E. H., Levine, B. D., Popma, J. J., Mitchell, J. H. and Hillis, D.: Effect of increasing heart rate on left ventricular performance in patients with normal cardiac function. *Am. J. Cardiol.* 61 : 617—620, 1988
- 11) Ross, J., Linhart, J. W. and Braunwald, E.: Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium. Studies at rest, during exercise, and with isoproterenol. *Circulation* 32 : 549—558, 1965
- 12) Parker, J. O., Khaja, F. and Case, R. B.: Analysis of left ventricular function by atrial pacing. *Circulation* 43 : 241—252, 1971
- 13) Stein E., Damato, A. N., Kosowsky, B. D., Lau, S. H., and Lister, J. W.: The relation of heart rate to cardiovascular dynamics. Pacing by atrial electrodes. *Circulation* 33 : 925—932, 1966
- 14) Sonnenblick, E. H., Morrow, A. G. and Williams, J. F.: Effects of heart rate on the dynamics of force development in the intact human ventricle. *Circulation* 33 : 945—951, 1966

- 15) Noble, M. I. M., Wyler, J., Milne, E. N. C., Trenchard, D. and Guz, A.: Effect of changes in heart rate on left ventricular performance in conscious dogs. *Circ. Res.* 24 : 285—295, 1969
- 16) Boerth, R. C., Covell, J. W., Pool, P. E. and Ross, J.: Increased myocardial oxygen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. *Circ. Res.* 24 : 725—734, 1969
- 17) Mahler, F., Yoran, C. and Ross, J.: Inotropic effect of tachycardia and poststimulation potentiation in the conscious dog. *Am. J. Physiol.* 227 : 569—575, 1974
- 18) Laurent, D., Bolene-Williams, C., Williams, F. L. and Katz, L. N.: Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption. *Am. J. Physiol.* 185 : 355—364, 1956
- 19) Van Citters, R. L., Ruth, W. E. and Reissmann, K. R.: Effect of heart rate on oxygen consumption of isolated dog heart performing no external work. *Am. J. Physiol.* 191 : 443—445, 1957
- 20) 樋熊紀雄, 青柳隆一, 本田康征, 坂内省五, 和泉 徹, 佐藤広則, 相沢一徳, 田村康二, 江口昭治: ペーシング誘発狭心症の代謝. *心臓* 8 : 103—107, 1976
- 21) Yoshida, S., Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H. S. and Swan, H. J. C.: Coronary hemodynamics during successive elevation of heart rate by pacing in subjects with angina pectoris. *Circulation* 44 : 1062—1071, 1971
- 22) Helfant, R. H., Forrester, J. S., Hampton, J. R., Haft, J. L., Kemp, H. G. and Gorlin, R.: Coronary heart disease. Differential hemodynamics, metabolic, and electrocardiographic effects in subjects with and without angina pectoris during atrial pacing. *Circulation* 42 : 601—610, 1970
- 23) Parker, J. O., Chiong, M. A., West, R. O. and Case, R. B.: Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, S-T segments, and left ventricular function during angina induced by atrial pacing. *Circulation* 40 : 113—131, 1969
- 24) Forrester, J. S., Helfant, R. H., Pasternac, A., Amsterdam, E. A., Most, A. S., Kemp, H. G. and Gorlin, R.: Atrial pacing in coronary heart disease. Effect on hemodynamics, metabolism and coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 27 : 237—243, 1971
- 25) 三国谷 淳, 菊池文孝, 花田祐之, 小松 隆, 小野寺庚午, 高明休, 三上雅人, 成田弘達, 松井哲郎, 大池弥三郎: 冠静脈血中酸素飽和度連続モニターリングによる心筋虚血の早期検出. *呼吸と循環* 37 : 295—299, 1989
- 26) Kumon, K., Kuwabara, M., Hirata, T., Tanaka, K., Kawazoe, K., Kitou, Y., Nakajima, N. and Fujita, T.: Continuous measurement of coronary sinus oxygen saturation after cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 15 : 595—597, 1987
- 27) Baim, D. S., Rothman, M. T. and Harrison, D. C.: Simultaneous measurement of coronary venous blood flow and oxygen saturation during transient alterations in myocardial oxygen supply and demand. *Am. J. Cardiol.* 49 : 743—752, 1982
- 28) Sagawa, K. and Eisner, A.: Static pressure-flow relation in the total systemic vascular bed of the dog and its modification by the baroreceptor reflex. *Circ. Res.* 36 : 406—413, 1975
- 29) Feldman, R. L., Nichols, W. W., Pepine, C. J. and Conti, C. R.: Influence of aortic insufficiency on the hemodynamic significance of a coronary artery narrowing. *Circulation* 60 : 259—268, 1979
- 30) Feldman, R. L., Nichols, W. W., Conti, C. R. and Pepine, C. J.: Influence of acute aortic insufficiency on the hemodynamic importance of a coronary artery narrowing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1 : 1281—1289, 1983

- 31) Pichard, A. D., Smith, H., Holt, J., Meller, J. and Gorlin, R.: Coronary vascular reserve in left ventricular hypertrophy secondary to chronic aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 51 : 315—320, 1983
- 32) Nitenberg, A., Foults, J., Blanchet, F. and Rahali, M.: Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 11 : 478—486, 1988