

## 実験的大動脈弁閉鎖不全犬において心拍数が心行動態に及ぼす影響に関する研究 —第2報：hydralazine 投与下での検討—

中 村 節

実験の重症大動脈弁閉鎖不全 (AR) 犬を用いて, hydralazine (HY) 投与前後において心拍数が心行動態に及ぼす影響を検討した. 雑種成犬9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. 重症 AR (平均逆流率: 69.2%) 時に, 右房ペースングにて心拍数毎分90から段階的に増加 (90・100・120・140・160・180) させ心行動態諸指標を記録した後, HY 0.4 mg/kg を経静脈的に投与し, 投与後20分から40分の間に重症 AR と同様に段階的に心拍数を増加させ心行動態諸指標を記録した. 1) HY 投与前: 心拍数増加により, 毎分140までは全末梢血管抵抗の減弱ならびに拡張期時間/収縮期時間比の急峻な短縮により逆流率が改善, 前方心拍出量が増加し, 心行動態は改善した. しかし, 心拍数毎分140以上では, 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, 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は悪化した. 2) HY 投与後: 心拍数毎分140までは, 全末梢血管抵抗の減弱により逆流率は改善, 前方心拍出量は増加, 左室拡張末期圧は低下し, 心行動態はさらに改善した. 心拍数毎分140以上では, 全末梢血管抵抗は増加せず, 逆流率是不変で前方心拍出量の減少は軽微であった. また, 心筋虚血は示されず左室拡張期特性の異常と左室拡張末期圧の上昇が軽微であった. したがって重症 AR に対しては, HY 投与はいずれの心拍数でも心行動態を著明に改善し, 頻拍時の心行動態悪化も軽微にとどまった. 以上より, AR に対する薬物療法としては, 血管拡張剤の投与が好ましく, さらに頻拍時に生じる心行動態の悪化を軽減させると考えられた.

(平成2年9月17日採用)

## Effect of Heart Rate on Cardiac Hemodynamics in Experimental Aortic Regurgitation —Part 2: Studies under Administration of Hydralazine—

Takashi Nakamura

To assess the effect of heart rate on cardiac hemodynamics in experimental aortic regurgitation (AR) before and after bolus hydralazine (HY) infusion, nine anesthetized dogs were studied. 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 severe AR (mean regurgitant fraction: 69.2%). After administration of intravenous HY (0.4 mg/kg), the hemodynamic

川崎医科大学 循環器内科  
(指導: 沢山俊民教授)  
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Cardiology, Department of Medicine  
( Director: Prof. Toshitami Sawayama ), Kawasaki  
Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama,  
701-01 Japan

parameters were recorded by increasing the heart rate similar to severe AR, during 20 and 40 minutes. 1) Before HY injection: up to a heart rate of 140/min, cardiac hemodynamics improve, the regurgitant fraction (RF) improved and forward cardiac output (CO) increased with decrease in total systemic resistance (TSR) and a steep shortening of the diastolic time/systolic time ratio. However, further in the heart rate, aggravated cardiac hemodynamics. LV end-diastolic pressure increased and total CO decreased due to abnormal LV diastolic properties and decreased systolic contraction based on myocardial ischemia. Forward CO was further decreased and RF increased due to increased TSR. 2) After HY injection: up to a heart rate of 140/min, cardiac hemodynamic were further improved. RF improved with decreased TSR, forward CO increased and LV end-diastolic pressure decreased. Above a heart rate of 140/min the decrease in forward CO was slight, and RF was unchanged due to unchanged TSR. Myocardial ischemia was not demonstrated, abnormal LV diastolic properties and increased LV end-diastolic pressure were slight. In severe AR, administration of intravenous HY remarkably improved cardiac hemodynamics at all heart rate levels, and aggravation of cardiac hemodynamics at tachycardia was slight. Thus, it was concluded that vasodilator therapy is desirable medical treatment for AR and that it relieved hemodynamic aggravation caused by tachycardia.

(Accepted on September 17, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16 (3・4): 209-220, 1990

**Key Words** ① **Aortic regurgitation**      ② **Heart rate**  
 ③ **Cardiac hemodynamics**      ④ **Vasodilator therapy**

## 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相が変動するため、逆流量・逆流率ならびに心行動態に影響を及ぼすとされており、<sup>1)~8)</sup> 著者も第1報にて詳細な報告を行った。<sup>9)</sup>

著者の成績によると、重症 AR においては心拍数が増加すると、毎分140までは全末梢血管抵抗の減弱と拡張期時間/収縮期時間比の急峻な短縮により逆流率が減少、すなわち改善し、その結果前方心拍出量が増加し心行動態が改善した。しかし、心拍数毎分140以上では、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、さらに全末梢血管抵抗の増大による逆流率の増加が加わり、その結果前方心拍出量がさらに低下し心行動態が悪化した。<sup>9)</sup>

一方、AR に対する減負荷療法として血管拡張療法の有用性が確立されてきた。<sup>10)~19)</sup> しかし、血管拡張剤が心拍数変化時の心行動態にどのような影響を与えるかについて検討した報告はない。

そこで今回著者は、実験的重症 AR 犬を作製し、hydralazine がどのような影響を与えるかについて検討した。

## 対象と方法

雑種成犬 (体重14~26 kg, 平均17.9±1.5 kg) 9頭を用いて、第1報と同様の方法で、大動脈弁閉鎖不全の実験モデルを作製し、器具の装着と計測項目も同様に行った。<sup>9)</sup>

要点を簡略に記述する。心拍数は、クライオサージェリーにて洞結節を破壊した後、右房ペーシングにて心拍数をコントロールした。AR は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(第1報 Fig. 2).<sup>9)</sup> 右頸静脈より冠静脈洞内に7.5F woven dacron fiberoptic catheter を、大動脈起始部に同カテーテルをそれぞれ挿入し、Shaw Catheter System OA 1270A refractometer を介してそれぞれ酸素飽和度を測定した。

なお、乳酸摂取率は心拍数100・140・160・180/min時に採血測定を行った。

## 実験手順

### 1. 予備実験

hydralazine 0.4 mg/kg を経静脈投与後に心行動態の安定が得られる時間を決定するため、雑種成犬 8 頭(14~24 kg)を対象に心拍数を毎分120に固定し、hydralazine 投与前ならびに投与60分後まで10分ごとに血行動態諸指標を記録した。

### 2. 重症 AR

#### ① hydralazine 投与前

雑種成犬 9 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 $69.2 \pm 2.2\%$ , mean  $\pm$  SE)を作製した。血行動態の安定が得られた作製20分後より、心拍数毎分90から段階的に心拍数を3分ごとに増加(90・100・120・140・160・180/min)させ血行動態各指標、冠静脈洞酸素飽和度ならびに乳酸摂取率を記録した。なお、乳酸測定用の採血は5頭で行った。

#### ② hydralazine 投与後

投与前の記録終了30分後に、hydralazine 0.4 mg/kg を bolus で大腿静脈内に投与し、血行動態の安定する投与後20~40分の間(後述)に重症ARと同様心拍数毎分90より段階的に心拍数を増加(90・100・120・140・160・180/min)させ血行動態各指標、冠静脈洞酸素飽和度ならびに乳酸摂取率を記録した。なお、乳酸測定用の採血は5頭で行った。

## 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られた場合に「有意差あり」と判定した。また、hydralazine 投与前後の有意差検定は、同一心拍数において paired t-test を用いて検定を行った。なお、予備実験における有意差検定はそれぞれ前値に比し検定を行った。

## 結果

### 1. 予備実験 (Table 1)

Table 1 に示すように、心行動態諸指標は投与後20分から40分にかけて一定に保たれた。

2. 重症 AR において hydralazine 投与前後で心拍数が心行動態に及ぼす影響 (Table 2, Figs. 1~6)

1) 全1回心拍出量 (Fig. 1) は、hydralazine 投与前ならびに投与後ともに心拍数毎分90から180にかけて、心拍数が増加するにつれて、いずれも有意に漸減した。hydralazine 投与前後の比較では心拍数毎分90・100の時点で投与後有意に増加した。

前方1回心拍出量 (Fig. 1) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から120にかけては不変で、それ以上では心拍数の増加とともに有意に漸減した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から100にかけては不変で、それ以上では有意に漸減した。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても投与後有意に増加した。

2) 全心拍出量 (Fig. 1), hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、それ以上では有意に漸減した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から100にかけて有意に増加したが、心拍数毎分100から120にかけては不変で、それ以上では有意に漸減した。hydralazine 投与前後の比較では、心拍数毎分90・100の時点で投与後有意に増加したが、それ以上では hydralazine 投与による有意な増加はみられなかった。

前方心拍出量 (Fig. 1) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から120までは有意に漸

**Table 1.** Changes in cardiac hemodynamics after bolus injection of hydralazine. Heart rate was kept constant (120/min).

| hydralazine 0.4mg/kg injection           | ①<br>before  | ②<br>after<br>10min | ③<br>after<br>20min | ④<br>after<br>30min | ⑤<br>after<br>40min | ⑥<br>after<br>50min | ⑦<br>after<br>60min | p value |       |      |      |       |       |
|--|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|-------|------|------|-------|-------|
|  |              |                     |                     |                     |                     |                     |                     | ①vs②    | ②vs③  | ③vs④ | ④vs⑤ | ⑤vs⑥  | ⑥vs⑦  |
| TSV(ml)                                  | 15.0±<br>1.8 | 15.6±<br>1.7        | 16.1±<br>1.8        | 16.0±<br>1.8        | 16.0±<br>1.9        | 15.6±<br>1.7        | 15.3±<br>1.8        | <0.01   | <0.01 | NS   | NS   | <0.1  | <0.05 |
| FSV(ml)                                  | 4.9±<br>0.7  | 6.4±<br>0.5         | 7.2±<br>0.6         | 6.9±<br>0.7         | 6.8±<br>0.8         | 6.3±<br>0.8         | 5.5±<br>0.7         | <0.01   | <0.05 | NS   | NS   | NS    | <0.05 |
| EDD(mm)                                  | 24.0±<br>1.7 | 23.5±<br>1.6        | 23.3±<br>1.6        | 23.3±<br>1.6        | 23.4±<br>1.6        | 23.6±<br>1.6        | 23.6±<br>1.5        | <0.05   | <0.05 | NS   | NS   | <0.1  | NS    |
| RV(ml)                                   | 10.1±<br>1.5 | 9.1±<br>1.4         | 9.0±<br>1.5         | 9.2±<br>1.5         | 9.2±<br>1.5         | 9.3±<br>1.6         | 9.8±<br>1.6         | <0.05   | NS    | NS   | NS   | NS    | <0.05 |
| RF (%)                                   | 67.0±<br>4.0 | 58.0±<br>3.2        | 54.2±<br>3.3        | 56.0±<br>3.5        | 56.8±<br>4.0        | 58.3±<br>4.8        | 62.9±<br>4.1        | <0.01   | NS    | NS   | NS   | NS    | <0.05 |
| MBP(mmHg)                                | 88.4±<br>9.8 | 81.1±<br>9.6        | 75.9±<br>9.3        | 75.9±<br>9.2        | 76.4±<br>9.2        | 78.8±<br>8.9        | 79.9±<br>8.5        | <0.001  | <0.05 | NS   | NS   | <0.05 | NS    |
| CBF(ml/min)                              | 26.8±<br>4.5 | 29.0±<br>5.1        | 29.4±<br>5.3        | 30.0±<br>5.1        | 29.4±<br>5.4        | 29.2±<br>5.2        | 28.6±<br>5.1        | NS      | NS    | NS   | NS   | NS    | NS    |
| LVEDP(mmHg)                              | 10.5±<br>0.6 | 9.3±<br>0.6         | 8.8±<br>0.6         | 8.9±<br>0.7         | 8.9±<br>0.7         | 9.1±<br>0.8         | 9.1±<br>0.8         | <0.05   | <0.05 | NS   | NS   | NS    | NS    |
| peak dp/dt×100<br>(mmHg/sec)             | 60.4±<br>5.4 | 62.8±<br>5.3        | 64.3±<br>5.8        | 64.5±<br>5.7        | 65.0±<br>5.6        | 65.3±<br>5.7        | 65.1±<br>5.4        | <0.05   | NS    | NS   | NS   | NS    | NS    |
| TSR×100<br>(dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ) | 122±<br>16   | 79±<br>8            | 67±<br>10           | 71±<br>10           | 74±<br>11           | 88±<br>13           | 96±<br>15           | <0.01   | <0.05 | NS   | NS   | NS    | <0.01 |

Abbreviations : TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, 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 ±1 standard error.

**Table 2.** Effect of hydralazine on cardiac hemodynamic data, lactate extraction ratio and coronary oxygen saturation in various heart rates

| pacing rate(/min) |                          | ①<br>90       | ②<br>100      | ③<br>120      | ④<br>140      | ⑤<br>160      | ⑥<br>180      | p value |        |        |        |        |
|-------------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|--------|--------|--------|--------|
|                   |                          |               |               |               |               |               |               | ①vs②    | ②vs③   | ③vs④   | ④vs⑤   | ⑤vs⑥   |
| TSV(ml)           | beforeHY                 | 25.5±<br>2.0  | 24.5±<br>1.8  | 21.6±<br>1.5  | 17.8±<br>1.1  | 14.4±<br>0.8  | 12.0±<br>0.6  | <0.01   | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
|                   | after HY                 | 27.5±<br>1.6  | 26.4±<br>1.6  | 22.0±<br>1.2  | 18.4±<br>0.8  | 14.8±<br>0.7  | 12.7±<br>0.5  | <0.01   | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
|                   | p value: before vs after | <0.05         | <0.05         | NS            | NS            | NS            | NS            |         |        |        |        |        |
| FSV(ml)           |                          | 5.9±<br>0.9   | 6.4±<br>0.8   | 6.7±<br>0.8   | 5.8±<br>0.5   | 4.3±<br>0.3   | 3.1±<br>0.3   | NS      | NS     | <0.05  | <0.001 | <0.01  |
|                   |                          | 9.7±<br>0.7   | 10.1±<br>0.7  | 8.9±<br>0.5   | 7.7±<br>0.4   | 6.0±<br>0.2   | 5.2±<br>0.2   | NS      | <0.05  | <0.05  | <0.001 | <0.01  |
|                   |                          | <0.001        | <0.001        | <0.001        | <0.05         | <0.01         | <0.001        |         |        |        |        |        |
| TCO(l/min)        |                          | 2.28±<br>0.17 | 2.45±<br>0.18 | 2.59±<br>0.17 | 2.49±<br>0.15 | 2.31±<br>0.13 | 2.16±<br>0.11 | <0.01   | <0.05  | <0.05  | <0.05  | <0.05  |
|                   |                          | 2.47±<br>0.15 | 2.64±<br>0.15 | 2.64±<br>0.15 | 2.57±<br>0.12 | 2.37±<br>0.11 | 2.28±<br>0.08 | <0.05   | NS     | <0.05  | <0.01  | <0.05  |
|                   |                          | <0.05         | <0.05         | NS            | NS            | NS            | NS            |         |        |        |        |        |
| FCO(l/min)        |                          | 0.53±<br>0.08 | 0.64±<br>0.08 | 0.81±<br>0.10 | 0.81±<br>0.07 | 0.69±<br>0.05 | 0.56±<br>0.06 | <0.001  | <0.001 | NS     | <0.1   | <0.01  |
|                   |                          | 0.87±<br>0.06 | 1.01±<br>0.07 | 1.07±<br>0.06 | 1.08±<br>0.06 | 0.97±<br>0.04 | 0.94±<br>0.03 | <0.01   | NS     | NS     | <0.01  | NS     |
|                   |                          | <0.001        | <0.001        | <0.001        | <0.05         | <0.01         | <0.001        |         |        |        |        |        |
| EDD(mm)           |                          | 27.2±<br>1.8  | 26.8±<br>1.9  | 25.2±<br>1.9  | 23.7±<br>2.0  | 23.0±<br>2.1  | 22.5±<br>2.1  | <0.01   | <0.001 | <0.001 | <0.01  | <0.01  |
|                   |                          | 26.3±<br>1.8  | 25.9±<br>1.8  | 24.7±<br>1.9  | 23.3±<br>1.8  | 22.6±<br>1.8  | 22.2±<br>1.9  | <0.05   | <0.001 | <0.001 | <0.05  | <0.01  |
|                   |                          | <0.01         | <0.01         | <0.05         | <0.1          | <0.05         | <0.05         |         |        |        |        |        |
| RV(ml)            |                          | 19.6±<br>1.3  | 18.1±<br>1.2  | 14.9±<br>0.9  | 12.0±<br>0.7  | 10.1±<br>0.6  | 8.9±<br>0.5   | <0.001  | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.01  |
|                   |                          | 17.8±<br>1.4  | 16.3±<br>1.2  | 13.1±<br>0.9  | 10.7±<br>0.6  | 8.8±<br>0.6   | 7.5±<br>0.4   | <0.001  | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.01  |
|                   |                          | <0.01         | <0.01         | <0.01         | <0.01         | <0.05         | <0.001        |         |        |        |        |        |

Table 2. (Continued)

| pacing rate(/min)                           | ①                               | ②                               | ③                              | ④                              | ⑤                              | ⑥                               | p value |        |            |            |               |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------|--------|------------|------------|---------------|
|   | 90                              | 100                             | 120                            | 140                            | 160                            | 180                             | ①vs②    | ②vs③   | ③vs④       | ④vs⑤       | ⑤vs⑥          |
| RF (%)                                      | 77.4±2.0<br>64.2±2.3<br>< 0.001 | 74.3±1.8<br>61.5±2.4<br>< 0.001 | 69.2±2.2<br>59.3±1.6<br>< 0.01 | 67.7±1.5<br>58.0±1.9<br>< 0.01 | 71.1±1.5<br>58.6±2.0<br>< 0.01 | 74.6±1.9<br>58.0±1.8<br>< 0.001 | <0.001  | <0.001 | < 0.1      | <0.05      | < 0.01        |
| MBP(mmHg)                                   | 69.4±6.5<br>63.7±6.1<br><0.05   | 74.2±7.0<br>66.3±6.5<br><0.05   | 79.3±7.2<br>66.3±6.2<br><0.01  | 80.9±7.1<br>68.1±6.8<br><0.01  | 77.8±8.3<br>63.8±6.9<br><0.001 | 74.2±10.0<br>60.3±7.5<br><0.01  | <0.01   | <0.01  | NS         | NS         | < 0.1         |
| CBF(ml/min)                                 | 28.8±2.6<br>31.6±3.9<br>< 0.1   | 31.6±2.7<br>33.8±3.9<br>NS      | 34.0±2.8<br>36.0±4.0<br>NS     | 36.2±3.2<br>36.6±4.0<br>NS     | 36.4±3.5<br>36.4±4.4<br>NS     | 33.4±5.2<br>34.6±5.3<br>NS      | <0.001  | <0.05  | <0.05      | NS         | NS            |
| LVEDP(mmHg)                                 | 14.4±2.9<br>12.5±0.7<br><0.01   | 13.2±1.0<br>11.3±0.6<br><0.01   | 10.9±0.9<br>9.8±0.6<br><0.05   | 9.1±0.8<br>8.7±0.7<br>< 0.1    | 8.7±1.0<br>8.0±0.8<br><0.05    | 9.9±0.9<br>8.1±0.8<br>< 0.001   | <0.001  | <0.001 | <0.01      | NS         | <0.01         |
| peak dp/dt × 100 (mmHg/sec)                 | 49.8±6.3<br>57.1±5.8<br>< 0.001 | 55.4±6.9<br>62.7±6.8<br><0.05   | 63.2±6.2<br>68.1±8.3<br>NS     | 64.7±5.8<br>70.1±9.6<br>NS     | 61.3±6.6<br>64.9±8.8<br>NS     | 56.9±6.9<br>58.2±7.9<br>NS      | <0.001  | <0.01  | NS         | NS         | <0.05         |
| diastolic time/ systolic time               | 1.94±0.15<br>1.86±0.12<br>NS    | 1.85±0.13<br>1.78±0.14<br>NS    | 1.60±0.12<br>1.54±0.11<br>NS   | 1.45±0.10<br>1.43±0.11<br>NS   | 1.40±0.09<br>1.42±0.10<br>NS   | 1.38±0.10<br>1.39±0.09<br>NS    | <0.01   | <0.001 | <0.001     | <0.01      | NS            |
| TSR × 100 (dynes · sec · cm <sup>-5</sup> ) | 122±20<br>63±9<br><0.01         | 103±13<br>55±7<br><0.01         | 88±13<br>51±5<br><0.05         | 85±10<br>53±7<br><0.01         | 96±13<br>54±6<br><0.01         | 118±24<br>50±6<br><0.01         | <0.05   | <0.01  | NS         | NS         | <0.05         |
| lactate extraction ratio (%)                |                                 | 35.6±4.6<br>30.1±7.9            |                                | 40.1±6.9<br>31.8±6.7           | 31.8±11.4<br>28.8±6.4          | 9.0±4.9<br>27.1±6.9             |         |        | ②vs④<br>NS | ④vs⑤<br>NS | ⑤vs⑥<br><0.05 |
| coronary sinus oxygen saturation (%)        | 26.2±1.3<br>28.8±2.2            | 26.5±1.3<br>28.2±2.5            | 26.3±1.3<br>27.8±2.6           | 26.3±1.3<br>27.5±2.7           | 25.5±1.6<br>28.2±2.3           | 18.3±2.3<br>26.7±2.8            | NS      | NS     | NS         | NS         | <0.01         |

Abbreviations : TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, 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 ±1 standard error.

増したが、毎分120から140にかけては不変で、毎分140から180にかけては有意に漸減した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から100にかけて有意に増加し、毎分140から160にかけて有意に減少したが、それ以外では有意差は認められなかった。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても投与後有意に増加した。

3) 左室拡張末期径 (Fig. 2) は、hydralazine 投与前ならびに投与後ともに、心拍数毎

分90から180にかけていずれも有意に漸減した。hydralazine 投与前後の比較では、心拍数毎分140の時点で減少傾向を示し、それ以外の心拍数ではいずれも有意に減少した。

4) 逆流量 (Fig. 2) は、hydralazine 投与前ならびに投与後ともに、心拍数毎分90から180にかけていずれも有意に漸減した。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても投与後有意に減少した。

逆流率 (Fig. 2) は、hydralazine 投与前に

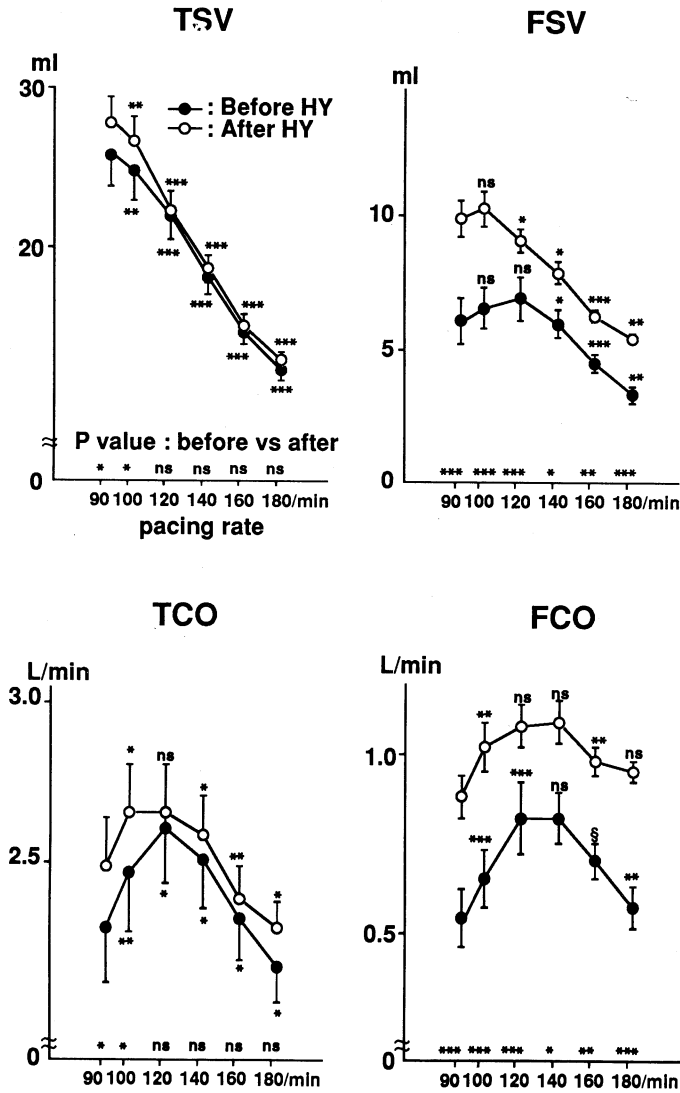


Fig. 1. Effect of hydralazine on cardiac hemodynamics in various heart rates.

Abbreviations : TSV=total stroke volume, FSV=forward stroke volume, TCO=total cardiac output, FCO=forward cardiac output, closed circle=before hydralazine, open circle=after hydralazine

All parameters are shown as mean value±1 standard error.

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

けて有意に減少したが、それ以上では不変であった。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても投与後有意に減少した。

5) 平均大動脈圧 (Fig. 3) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から120までは有意に上昇したが、毎分120から160までは不変で、毎分160から180にかけては低下傾向を示した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から100にかけて上昇傾向を示したが、毎分100から140にかけては不変で、それ以上では有意に低下した。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても投与後有意に低下した。

6) 冠動脈血流量 (Fig. 3) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から140までは有意に漸増したが、それ以上では有意な変動は認められなかった。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から120にかけて有意に増加したが、それ以上では有意な変動は認められなかった。hydralazine 投与前後の比較では、心拍数毎分90の時点で増加傾向を示したが、それ以外の心拍数では差が認められ

は、心拍数毎分90から120までは有意に漸減し、毎分120から140にかけては減少傾向を示し、毎分140から180にかけては有意に増加した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から100にか

なかった。

7) 左室拡張末期圧 (Fig. 3) は、hydralazine 投与前には、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

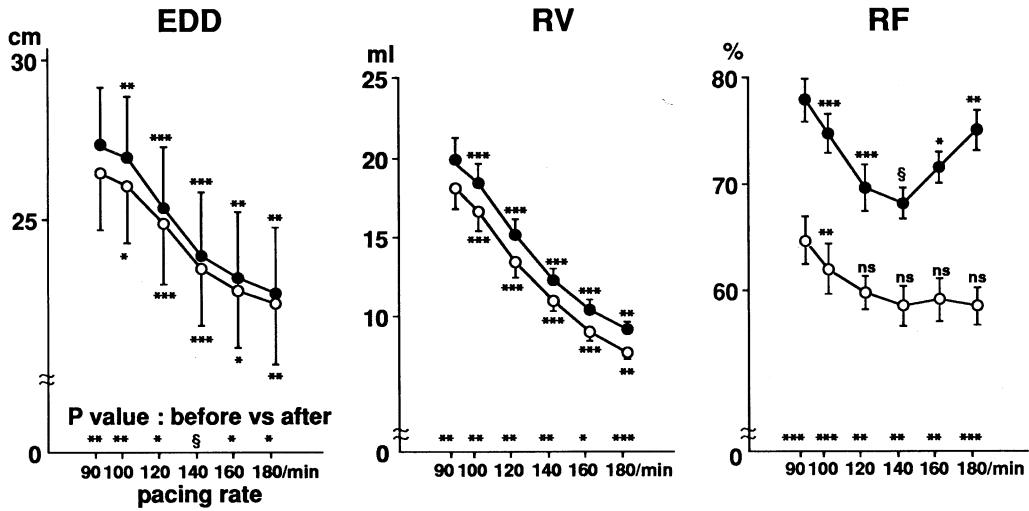


Fig. 2. Effect of hydalazine on cardiac hemodynamics in various heart rates.  
 Abbreviations : EDD=end-diastolic dimension, RV=regurgitant volume, RF=regurgitant fraction, TSV=total stroke volume, RV=regurgitant volume  
 All parameters are shown as mean value  $\pm$  1 standard error.  
 $\S$   $0.05 < p < 0.1$  \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$

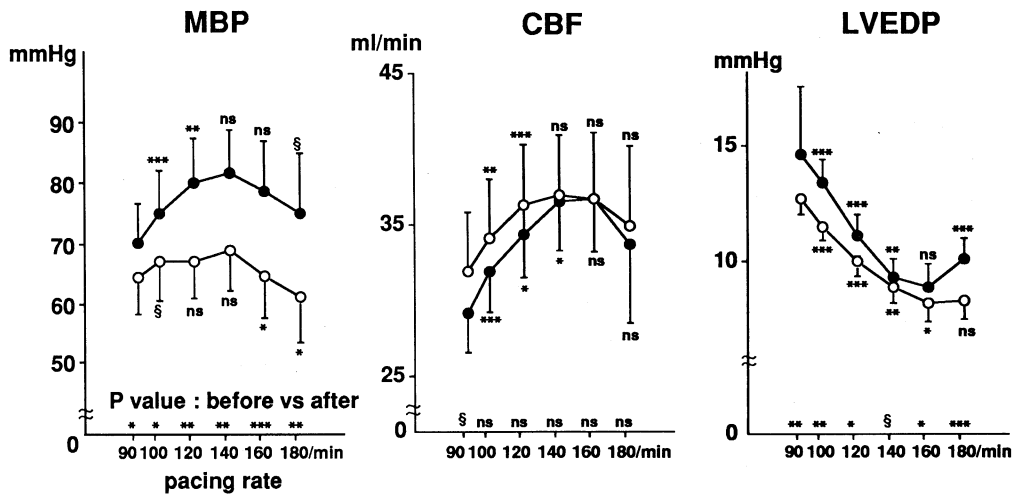


Fig. 3. Effect of hydalazine on cardiac hemodynamics in various heart rates.  
 Abbreviations : MBP=mean aortic blood pressure, CBF=coronary blood flow, LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure  
 All parameters are shown as mean value  $\pm$  1 standard error.  
 $\S$   $0.05 < p < 0.1$  \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$

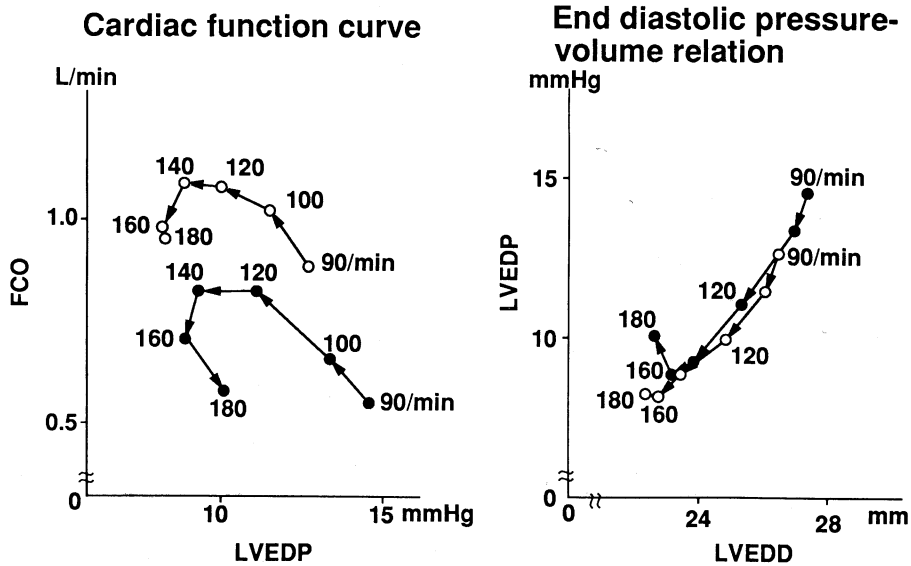


Fig. 4. Effect of hydralazine on cardiac function curve and left ventricular end-diastolic pressure-volume relation in various heart rates.

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

不変で、毎分160から180にかけては有意に上昇した。hydralazine投与後には、心拍数毎分90から160にかけて有意に低下し、毎分160から180にかけては不変であった。hydralazine投与前後の比較では、心拍数毎分140の時点で低下傾向を示し、それ以外の心拍数においてはいずれも有意に低下した。

8) 心機能曲線 (Fig. 4) では、hydralazine投与前には、心拍数毎分90から140までは左上方に移動し、毎分140から180にかけては右下方に移動した。hydralazine投与後には、心拍数毎分90から140までは左上方に移動し、毎分140から160にかけては左下方に移動し、毎分160から180にかけては右下方に移動したが、軽微であった。hydralazine投与前後の比較では、いずれの心拍数においても左上方に移動した。

9) 拡張末期の圧・容積関係 (Fig. 4) では、hydralazine投与前には、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い異常反応を示した。hydralazine投与後には、心拍数毎分90から160

にかけては左下方に向かい、毎分160から180にかけては左上方に向かったが、軽微であった。hydralazine投与前後の比較では、いずれの心拍数においても左下方に移動した。

10) peak dp/dt (Fig. 5) は、hydralazine投与前には、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、毎分120から160にかけては不変で、毎分160から180にかけては有意に減少した。hydralazine投与後には、心拍数毎分90から120までは有意に漸増したが、毎分120から140にかけては不変で、毎分140から180にかけては有意に減少した。hydralazine投与前後の比較では、心拍数毎分90・100の時点で有意に増加したが、それ以外の心拍数においては不変であった。

11) 全末梢血管抵抗 (Fig. 5) は、hydralazine投与前には、心拍数毎分90から120までは有意に漸減したが、毎分120から160までは不変で、毎分160から180にかけては有意に増加した。hydralazine投与後には、心拍数毎分90から100にかけては有意に減少したが、それ以上では不変であった。hydralazine投与前後の比較では、



いずれの心拍数においても有意に減弱した。

12) 拡張期時間/収縮期時間比は、Table 2 に示すごとく hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から160までは有意に漸減したが、それ以

上では不変であった。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から140までは有意に漸減したが、それ以上では不変であった。hydralazine 投与前後の比較では、いずれの心拍数においても差は認められなかった。

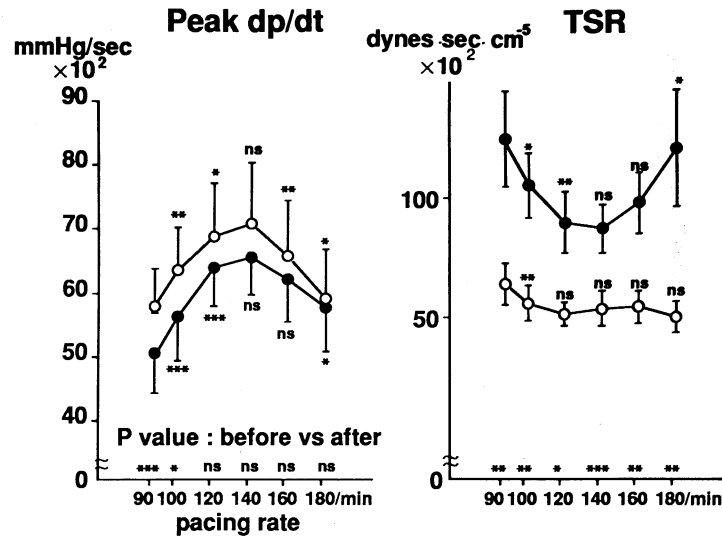


Fig. 5. Effect of hydralazine on cardiac hemodynamics in various heart rates.

Abbreviations: TSR=total systemic resistance

All parameters are shown as mean value ± 1 standard error.

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

13) 乳酸摂取率 (Fig. 6) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分100から160にかけては不変で、毎分160から180にかけては有意に減少した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から180にかけて不変であった。

冠静脈洞の酸素飽和度 (Fig. 6) は、hydralazine 投与前には、心拍数毎分90から160にかけては不変で、毎分160から180にかけては有意に減少した。hydralazine 投与後には、心拍数毎分90から180にかけて不変であった。

考 按

近年ARに対する hydralazine など血管拡張療法の有用性が確立されてきた。<sup>10)~19)</sup> 最近、覚前は、本剤がARに対して効果的である機序としては、hydralazine は動脈系優位の血管拡張剤であり、全末梢血管抵抗を強力に減少させることにより、ARの逆流量ならびに逆流率を減少すなわち改善させるものとしている。<sup>10)</sup>

著者は、重症ARにおいて心拍数が心行動態に及ぼす影響を第1報にて報告したが、<sup>9)</sup> 今回の本研究の

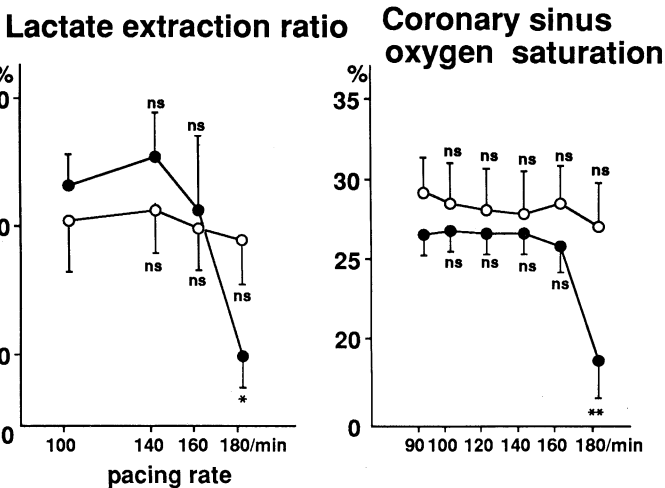


Fig. 6. Effect of hydralazine on lactate extraction ratio and coronary oxygen saturation in various heart rates.

All parameters are shown as mean value ± 1 standard error.

\* p<0.05 \*\* p<0.01

目的は、その影響が hydralazine 投与下ではどのように変化するか、またその機序はどうかについて詳細な検討を行うことである。

### 1. hydralazine の AR に対する効果 (毎分90での成績)

hydralazine 投与により、従来の報告と同様<sup>10)~16)</sup> 平均血圧と全末梢血管抵抗は有意に減少し、全1回心拍出量は有意に増加し、その分画としての逆流率は減少し、前方1回心拍出量が増加したことより逆流率は有意に減少すなわち改善した。

ARにおいて hydralazine による全1回心拍出量の変動を検討した報告はまれであるが、Greenbergらは、全1回心拍出量に変化は認められなかったと報告している<sup>16)</sup>。しかし、本実験と同様一定心拍数下で検討した覚前<sup>10)</sup>は、全1回心拍出量は有意に増加したとしており、今回の成績と一致している。その理由としては、Greenbergらの報告では心拍数を一定に保っていなかったため、本剤の作用により心拍数が増加し、したがって全1回心拍出量は増加しなかったものと考えられた。

左室拡張末期径ならびに左室拡張末期圧は、従来の報告<sup>10)~16)</sup>と同様、有意に減少・低下した。この両者が改善した機序としては、hydralazine 投与により逆流率が減少し、左室収縮能が改善したためと考えられた。

従来の報告<sup>20), 21)</sup>によると、hydralazine は直接的に冠血管を拡張させることにより冠血流量を増加させるとされており、本研究でも同様の成績であった。

### 2. 重症 AR 時の心拍数変化に対する hydralazine の効果

hydralazine 投与前には、心拍数増加により毎分140までは、全末梢血管抵抗の減弱ならびに拡張期時間/収縮期時間比の急峻な短縮を介して、逆流率の減少と前方心拍出量の増加を生じることにより心行動態は改善した。hydralazine 投与により、拡張期時間/収縮期時間比の変化には差が認められなかったが、全末梢血管抵抗の減弱により、いずれの心拍数において

も、逆流率が改善し、前方心拍出量が増加し、左室拡張末期圧が低下し、心機能曲線は左上方に移動した。したがって、心拍数毎分140までにみられた心拍数増加による心行動態の改善は、hydralazine 投与後はさらに増強された。

心拍数毎分140以上では、hydralazine 投与前には、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を介して左室拡張末期圧が上昇し全心拍出量が低下したことと、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。

全末梢血管抵抗は、hydralazine 投与後はいずれの心拍数でも減弱し、心拍数毎分140以上でも増大しなかったため、逆流率は有意な変動を示さず、前方心拍出量の減少の程度も軽微となった。また、hydralazine 投与後は直接冠血管拡張作用による供給の増加<sup>20), 21)</sup>と、左室拡張末期容積の減少ならびに左室圧の低下により心室壁張力の減少によって心筋虚血は生じなかった。したがって、左室拡張末期の圧・容積関係では心拍数毎分160以上での左上方への異常反応は軽微となった。また、心機能曲線において心拍数毎分140以上での異常反応は hydralazine 投与後には軽微となったが、その機序としては心筋虚血が生じなくなったことと、全末梢血管抵抗が増大しないため逆流率が不変で、前方心拍出量減少の程度が軽微となったためと考えられた。

## ま と め

実験的重症 AR 犬を作製し、hydralazine 投与前後で心拍数が心行動態に及ぼす影響を検討し、以下の成績を得た。

1) 逆流率ならびに全末梢血管抵抗は、hydralazine 投与によりいずれの心拍数においても有意に減少すなわち改善し、心拍数毎分140以上でも悪化しなかった。

2) hydralazine 投与前には、心拍数毎分160以上で出現した心筋虚血の所見は、hydralazine 投与後にはみられず左室拡張末期圧・左室拡張末期容積関連の異常も軽微となった。

3)心機能曲線は, hydralazine 投与後は, いずれの心拍数においても左上方に移動し, 心行動態は著明な改善を示した. さらに hydralazine 投与前には心拍数毎分140以上で心行動態は悪化したが, hydralazine 投与後にはその程度が軽微となった.

したがって, hydralazine 投与にて, いずれの心拍数でも心行動態は著明に改善し, 頻拍時の心行動態の悪化も軽微となった.

稿を終わるにあたり御指導御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, 直接御指導いただいた同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いただいた本学医工学教室 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., Kraysenbuhl, 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) 中村 節 : 実験的大動脈弁閉鎖不全において心拍数が心行動態に及ぼす影響に関する研究—第1報—. *川崎医会誌* 16 : 119—134, 1990
- 10) 覚前 哲 : 冠狭窄を作成した実験的大動脈弁閉鎖不全犬において血管拡張剤 (hydralazine) が心行動態と局所心筋に及ぼす効果に関する研究. *川崎医会誌* 15 : 391—404, 1989
- 11) Dumensnil, J. G., Tran, K. and Dagenais, G. R. : Beneficial long-term effects of hydralazine in aortic regurgitation. *Arch. Intern. Med.* 150 : 757—760, 1990
- 12) Greenberg, B. H. and Rahimtoola, S. H. : Long-term vasodilator therapy in aortic insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 93 : 440—442, 1980
- 13) McKay, C. R., Nana, M., Kawanishi, D. T., Elkayam, U., Chandraratna, A. N., Weiss, J. N. and Rahimtoola, S. H. : Importance internal controls, statistical methods, and side effects in short-term trials of vasodilators : A study hydralazine kinetics in patients with aortic regurgitation. *Circulation* 72 : 865—872, 1985
- 14) Greenberg, B., Massie, B., Bristow, J. D., Cheitlin, M., Siemenczuk, D., Topic, N., Wilson, R. A.,

- Szlachcic, J. and Thomas, D. : Long-term vasodilator therapy of chronic aortic regurgitation A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 78 : 92—103, 1988
- 15) Greenberg, B. H. and Rahimtoola, S. H. : Vasodilator therapy for valvular heart disease. *Clin. Cardiol.* 246 : 269—272, 1981
  - 16) Greenberg, B. H., Demots, H., Murphy, E. and Rahimtoola, S. H. : Mechanism for improved cardiac performance with arteriolar dilators in aortic insufficiency. *Circulation* 63 : 263—268, 1981
  - 17) Sasayama, S., Ohyagi, A., Lee, J. D., Nonogi, H., Sakurai, T., Wakabayashi, A., Fujita, M. and Kawai, C. : Effect of the vasodilator therapy in regurgitant valvular disease. *Jpn. Circ. J.* 46 : 433—441, 1982
  - 18) Shen, W. F., Roubin, G. S., Hirasawa, K., Uren, R. F., Hutton, B. F., Harris, P. J., Fletcher, P. J. and Kelly, D. T. : Abnormal left ventricular response to isometric exercise in pure, isolated aortic regurgitation : Beneficial effects of nifedipine. *Am. J. Cardiol.* 54 : 605—609, 1984
  - 19) Fioretti, P., Benussi, B., Scardi, S., Klugmann, S., Brower, R. W. and Camerini, F. : Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency. *Am. J. Cardiol.* 49 : 1728—1732, 1982
  - 20) Maekawa, K., Liang, C., Tsui, A., Chen, B. T. and Kawasima, S. : Vasodilative effect of hydralazine in awake dogs : The roles of prostaglandins and the sympathetic nervous system. *Circulation* 70 : 908—915, 1984
  - 21) Chelly, J. E., Doursout, M., Begaud, B. and Hartley, C. J. : Effects of hydralazine on regional blood flow in conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238 : 665—669, 1986