

僧帽弁閉鎖不全症モデル犬における左室圧容量曲線解析法を応用した
麻酔時心血管機能解明に関する研究

2017年

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

(東京農工大学)

合屋征二郎

目次

略号一覧.....	1
緒言.....	3
第1章 体位変化が経食道心エコーによって求められた前方一回拍出量に及ぼす影響	
序文.....	9
材料および方法.....	10
結果.....	16
考察.....	24
小括.....	26
第2章 経食道心エコーおよび圧容量曲線解析から得られた前方一回拍出量の比較	
序文.....	27
材料および方法.....	29
結果.....	33
考察.....	40
小括.....	42
第3章 腱索離断誘発性器質的僧帽弁閉鎖不全症犬におけるイソフルランとドブタミンの心血管機能に対する用量依存性効果	
序文.....	43
材料および方法.....	45
結果.....	50
考察.....	59
小括.....	64
第4章 拡張型心筋症誘発性機能的僧帽弁閉鎖不全症犬におけるイソフルランとド	

ブタミンの心血管機能に対する用量依存性効果

序文.....	65
材料および方法.....	67
結果.....	70
考察.....	79
小括.....	82
総括.....	83
謝辞.....	85
引用文献.....	86

略号一覧

A 波: 左室流入血流心房収縮期速度

Am: 僧帽弁輪部速度心房収縮期波

CO: 心拍出量

CTR: 心胸郭比

DAP: 拡張期血圧

DCM: 拡張型心筋症

E 波: 左室流入血流早期拡張期血流速度

Ea: 実効動脈エラストランス

Ees: 左室収縮末期エラストランス

Em: 僧帽弁輪部速度拡張早期波

FSV: 前方 1 回拍出量

HR: 心拍数

IV: 静脈内ボラス投与

LAP: 左房圧

MAP: 平均血圧

MI: 僧帽弁閉鎖不全症

MR: 僧帽弁逆流

MRV: 僧帽弁逆流量

SAP: 収縮期血圧

SC: 皮下投与

Sm: 僧帽弁輪部収縮期速度波

SV: 1 回拍出量

SVR: 総末梢血管抵抗

TEE: 経食道心エコー

VHS: 脊椎心臓サイズ

緒言

僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral valve insufficiency; MI) は犬において頻繁に認められる後天性心疾患である。Carpentier は MI を器質的なタイプと機能的なタイプに分類することで病態の理解や治療に貢献できることを明らかにした (11)。犬においてこの分類を外挿したとき、小型犬で認められる MI は粘液腫様変性による僧帽弁装置の崩壊を生じていることから、器質的なタイプに分類される。一方、大型犬で認められる MI は拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy; DCM) による弁輪拡大および収縮能低下によってもたらされることから、機能的なタイプに分類される。いずれの MI もその主たる病態は僧帽弁逆流 (Mitral valve regurgitation; MR) に起因するものであり、MR の存在によって前負荷の増大と前方拍出量 (Forward stroke volume; FSV) の低下が引き起こされ (26) , それは肺水腫や臓器障害の原因となり、死に至る。

近年、ペットの高齢化に伴い、MI の症例に検査や手術のための全身麻酔をかける機会が増加している。全身麻酔によく用いられるイソフルランは心筋抑制効果を有することから、うっ血の増悪や FSV の低下を引き起こす恐れがある (38, 66, 81)。そのため MI 犬の麻酔中は可能な限り低い濃度でイソフルランを維持すべきであるが、MI 犬の心血管機能に対するイソフルランの濃度依存性効果については明らかにされていないという問題点もあり、正しい心血管機能コントロール法の理解を深めることが必要である。イソフルラン麻酔中の低血圧に対し、昇圧剤 (ドパミン、ドブタミン、エピネフリンなど) で対応することはよく用いられる方法であるが、ドパミンやエピネフリンのような血管収縮作用をもつ昇圧剤はうっ血の増悪を引き起こしうる危険性がある (67)。一方、ドブタミンは用量依存性に強心作用だけでなく血管拡張作用も有するため、前負荷の増悪なしに血圧を上昇させることが期待されている (67)。しかしながら MI 犬の心血管機能に対するドブタミンの効果も十分にはわかっておらず、正しい使用法の指針はない。さらにドブタミンの強心作用とイソフルランの心筋

抑制作用は互いに拮抗する可能性があり、両薬剤量のバランスによっては期待通りの昇圧効果が得られないことが考えられる。MI 犬の心血管機能に対してイソフルランとドブタミンが用量依存性にどのような効果を示すか解明することは、安全な麻酔管理において不可欠である。

圧容量曲線解析は心機能評価のゴールドスタンダードであり (15) , 心機能のほぼすべてを明らかにすることが可能であるとされている。圧容量曲線は、圧トランスデューサと容積セグメントが合わさった PV コンダクタンスカテーテルを左室内に留置することによってコンピュータ上で得ることができる。得られた圧容量曲線は専用のソフトウェアで解析し、1 心周期における圧・容積を求めることで各種心機能を得ることが可能となる(たとえば FSV は拡張末期容積と収縮末期容積の差から求められる)。また、菅らは前後負荷の影響を受けない心筋固有の収縮能指標として左室収縮末期エラスタンス (End-systolic elastance; Ees) を (75) , 砂川らは後負荷の指標として実行動脈エラスタンス (Effective arterial elastance; Ea) の概念を提唱し (77) , 心血管機能に対する考えを大きく前進させてきた (図 1)。Ees は前後負荷を変化させても一定の収縮条件下では不変の値を示す弾性時変特性であり、Ea との関係性により心血管機能を表し、血圧を決定する。血圧は通常心拍出量と総末梢血管抵抗

(Systemic vascular resistance; SVR) の積で表されるが、それだけでは心血管機能を十分に表すことはできない。心拍出量は前負荷、後負荷、心筋収縮能、心拍数といった多くの因子に影響を受け、生体内で一定に保たれる傾向にあるためである。また、SVR は厳密には動脈系すべての抵抗の総和を意味していないことも問題の 1 つである。SVR は定常流に対する抵抗であり、拍動性の血流に対する抵抗を意味していないためである (57)。拍動性の圧と血流に対する抵抗を評価する際のゴールドスタンダードは動脈インピーダンスを測定することであるが (57) , 動脈インピーダンスの計測は非常に煩雑であり、困難である。これに対して Ea は定常流に対する抵抗と拍

動流に対する抵抗を統合した指標であり、動脈インピーダンスの評価指標として十分な信頼性を有していることがわかっている (45, 78)。このように、圧容量曲線解析から得られた E_{es} と E_a を用いることで、イソフルラン (38, 81) やドブタミン (50, 60, 70) が正常動物の心血管機能に与える効果は解明されてきた。しかしながら、MR を有する動物の心血管機能に対するイソフルランやドブタミンの効果について調べた報告はない。

我々は過去に実験的に腱索を断裂し僧帽弁装置を崩壊させた器質的 MI モデル犬 (42, 43, 79, 80) や高頻度右室ペーシングによる DCM 続発性機能的 MI モデル犬 (35) を作成してきた実績がある。これらモデル犬に圧容量曲線解析を行うことで器質的なもしくは機能的な MI に対するイソフルランとドブタミンの心血管機能に対する効果と両薬剤の併用効果について解明を試みた。

しかし、MI モデル犬に圧容量曲線解析を行う上で 1 つの重大な問題が存在した。MR 存在下では圧容量曲線解析から得られる 1 回拍出量 (Stroke volume; SV) は FSV と僧帽弁逆流流量 (Mitral valve regurgitation volume; MRV) の和を表しているため、FSV が正確に評価できないことである (図 2)。この問題を解決するため、我々は経食道心エコー (Transesophageal echocardiography; TEE) で計測した FSV を圧容量曲線解析に導入する方法を考案した。

周術期中の心拍出量計測にはこれまで肺動脈カテーテルによる熱希釈法が用いられてきた。しかし、この方法では右心系の心拍出量しか計測できず、一心拍における FSV は厳密に評価できない。一方、TEE は測定したい部位の拍出量を直接測定できる。そのためヒト医学において、TEE は先天性心疾患の診断やカテーテルインターベンション治療の補助ツールとして有用であるだけでなく (39, 55, 61) , 心不全などの重篤な患者における非侵襲的な心機能モニタリング法としても使用されている (29, 64, 68)。TEE のパルスドップラ法を用いて得られた血流波形から FSV を測定する報

告はこれまでヒトや動物において多くなされている (18, 29, 34, 68)。しかしながら過去の犬の報告では、下行大動脈をもとに FSV を求めているため、左鎖骨下動脈や腕頭動脈の血流が無視されてしまい、実際の FSV と乖離している (18, 34)。これに対し、下行大動脈ではなく上行大動脈を用いることでこの問題が解決できる可能性があるが、これまで犬の上行大動脈を基に FSV を求めた報告はない。

TEE は食道内から心臓を描出するため、描出可能なエコー断面は心臓と食道の位置関係に依存する。そのため体位変換によって食道と心臓の位置関係が変化し、体位によっては上行大動脈が描出できない可能性が考えられた。しかしながら、これまでに犬の体位が TEE の描出断面に及ぼす影響を検討した報告はない。また、体位の違いが熱希釈法によって計測された心拍出量や電磁流量計によって計測された FSV に影響するという報告はあるが(9, 40), TEE によって計測された FSV に影響するという報告はない。したがって、体位の違いが TEE によって計測された FSV に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

そこで第 1 章では TEE から得られる上行大動脈断面の描出および FSV への体位変換の与える影響を検討した。

さらに第 2 章では TEE と PV の 2 つの方法によって計測された FSV の一致性を検証するため、正常犬においてイソフルラン濃度およびドブタミン投与量をそれぞれ変化させた状態で、2 つの計測方法から得られた 2 つの FSV を比較検討した。

第 3 章では腱索断裂により作成した器質的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミン効果を TEE によって求めた FSV を導入した圧容量曲線解析を用いて評価した。

第 4 章では DCM に続発した機能的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミン効果を TEE によって求めた FSV を導入した圧容量曲線解析を用いて評価した。

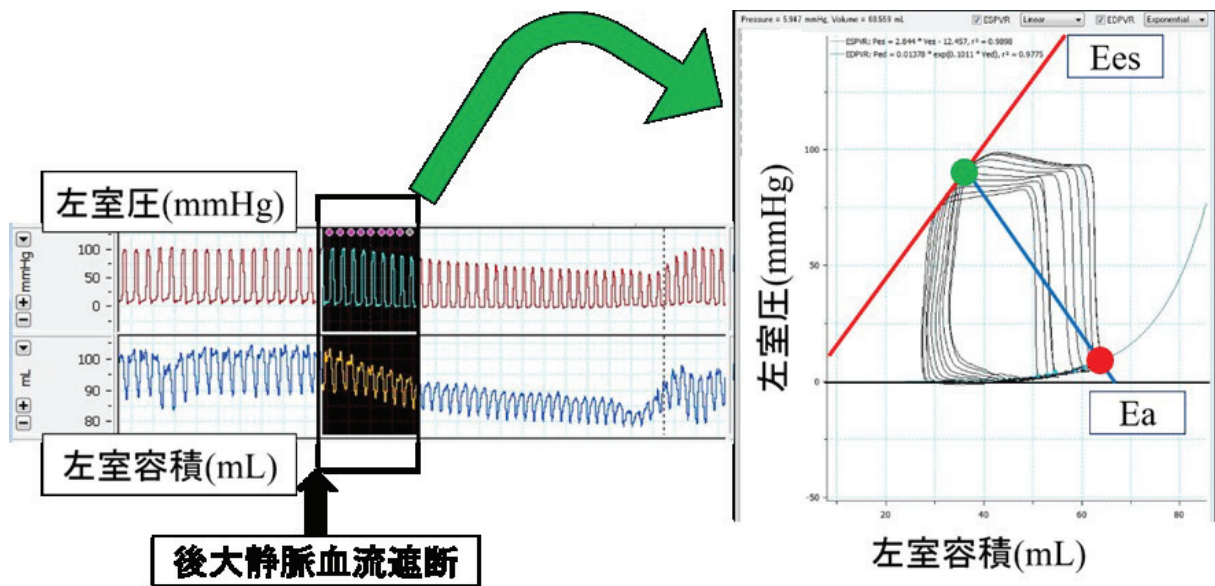
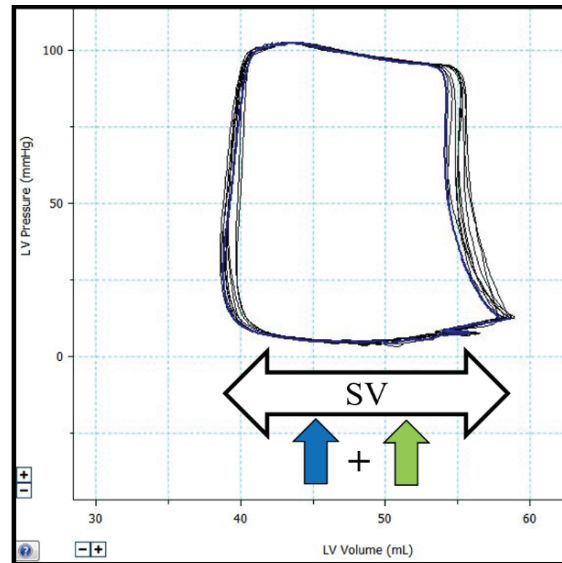
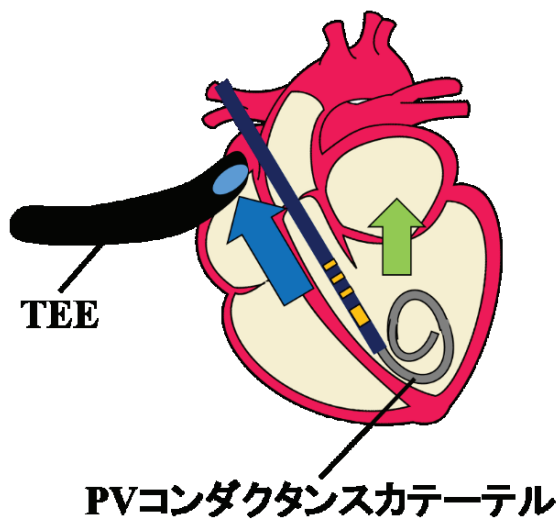


図1 圧容量曲線解析による Ees と Ea の関係性。後大静脈の血流を一時的に遮断し、前負荷を軽減すると左室圧と左室容積は徐々に減少するため圧容量曲線は左下に縮小していく。各圧容量曲線の収縮末期点の近似直線が Ees であり、前後負荷に依存しない心筋固有の収縮能を表す。Ea は動脈抵抗を表し、後大静脈血流遮断前の圧容量曲線の収縮末期点と x 軸上の拡張末期容積点を結んだ直線の傾きである。Ea は理論的に収縮末期圧を FSV (拡張末期容積 - 収縮末期容積) で割った値で表される。図は正常犬の圧容量曲線であり、右図の圧容量曲線上の赤丸が拡張末期点、緑丸が収縮末期点である。



$$\uparrow \text{MRV} = \left\langle \text{SV} \right\rangle - \uparrow \text{FSV}$$

図2 MR 存在下では PV コンダクタンスカテーテルを用いた圧容量曲線解析により求められた SV は左室から駆出された容積（青矢印+緑矢印）を表している。そのため FSV（青矢印）を明らかにできない。TEE を用いて計測された FSV を圧容量曲線解析に組み込むことにより、MR 存在下においても正確な心機能評価が行えるように試みた。FSV が得られれば、MRV（緑矢印）は SV と FSV の差として求めることができる。

第1章 体位変化が経食道心エコーによって求められた前方一回拍出量に及ぼす影響

序文

MR が存在する犬において圧容量曲線解析を行うため、TEE を用いて FSV を計測する方法を考案したが、第2章と第4章では計測時の体位が異なる。第2章で使用した正常犬を用いて DCM 続発性機能的 MI モデル犬を作成する際、ペーシングリードは左頸静脈から設置するため左側の頸動静脈が使用できなくなる恐れがあった。したがって、第4章の DCM 続発性機能的 MI モデル犬においては PV カテーテルを右頸動脈から挿入しなければならなかった。仮に第2章においても右頸動脈から PV カテーテルを挿入した場合、血管が炎症などで実験後に閉塞してしまう恐れがあったため、第2章の正常犬では左頸動脈を使用しなければならなかった。上記の理由により、第2章の正常犬では右横臥位で第4章の DCM 続発性機能的 MI モデル犬では左横臥位で実験を行った。上行大動脈を描出可能な縦断的頭部食道大動脈長軸断面やその断面から求めた FSV の値は、体位によっては描出できない可能性や FSV の値が変化する可能性がある。したがって第3および4章で MI モデル動物における心行動態の計測に TEE を使用するのに先駆けて、体位の違いが縦断的頭部食道大動脈長軸断面像や FSV の値に与える影響を解明する必要がある。

本章では体位変化が TEE の断面像と FSV に及ぼす影響を解明するため、犬を右横臥位、左横臥位、仰臥位、伏臥位の体勢に置き、まずは各体位で上行大動脈が描出可能かどうか検討した。さらに上行大動脈が描出できた場合、各体位において FSV を計測した。また体位変換に伴う血行動態の変化の原因を明らかにするため、FSV と同時に心拍出量 (Cardiac output; CO) と左室収縮時間を評価することに加え、横断的中部食道僧帽弁長軸断面の描出を行い、カラードップラ法と組織ドップラ法を用いて左室流入血流と心筋移動速度を評価した。

材料および方法

1) 供試動物

一般身体検査, 胸部 X 線検査, 心電図検査および心エコー検査により異常が認められなかった 1~2 歳のビーグル犬 12 頭 (体重 10.0 ± 1.0 kg, 雄 8 頭, 雌 4 頭) を供試した。本実験は東京農工大学研究倫理委員会動物実験小委員会の承認後 (受諾番号 26-87), 東京農工大学発行の実験動物の手引きに従って遂行した。

2) 麻酔および実験準備

それぞれの供試犬にはメロキシカム 0.2 mg/kg 皮下投与 (SC) (ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカジャパン株式会社, 東京, 日本), ブトルファノール酒石酸塩 0.2 mg/kg 静脈内ボラス投与 (IV) (明治製菓株式会社, 東京, 日本), ミダゾラム 0.2 mg/kg IV (アステラス製薬株式会社, 東京, 日本) による前投与を行い, プロポフォール 4 mg/kg IV (フレゼニウス カービ ジャパン株式会社, 東京, 日本) により麻酔導入後, 気管挿管して 100%酸素と混合した 1.5~2.0%のイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社, 大阪, 日本) 吸入麻酔にて麻酔を維持した。呼吸数および気道内圧は機械的人工呼吸器 (Aestiva/5; Datex-Ohmeda, GE Healthcare, 東京, 日本) で維持した。モニター装置 (Life Scope BSM-5192; 日本光電, 東京, 日本) を用いて呼気終末二酸化炭素分圧を計測し, 35~45mmHg の範囲で維持した。過去の文献に従い (22, 51), 超音波装置 (Prosound α 10, 日立アロカメディカル株式会社, 東京, 日本) に接続された 5MHz ロータリープレーン TEE プロローブ (Aloka UST 52119S, 日立アロカメディカル株式会社, 東京, 日本) を食道内に挿入した。犬は右横臥, 左横臥, 仰臥位および伏臥位の 4 つの体位のうちの 1 つの体位にランダムに配置した。1 つの体位における検査が終わった後, ランダムに別の体位を選び, 犬の体位を静かに変えた。体位の無作為選択は, それぞれの体位を書いた紙

片を袋の中に入れ、そこから取り出した 1 枚に書かれている体位を選ぶことでランダム化した。このプロセスはすべての体位で試験が終了するまで連続して繰り返した。各体位において血行動態の安定化が達成された後、少なくとも 10 分経過して検査を行った。

3) TEE 計測

過去の文献に従って (22, 51) , 縦断的頭部食道大動脈長軸断面および横断的中部食道僧帽弁長軸断面の 2 つの断面を各体位で描出した。心エコー検査の測定は呼気終末に行った。5 つの連続する心拍のうち最大値および最小値を除いた 3 つの心拍の平均値を算出した。

縦断的頭部食道大動脈長軸断面：プローブを屈曲させずに食道に挿入した。次にトランスデューサの先端を後方に曲げ、心基部の画像が生成されるまで尾部方向に前進させた (22)。プローブ角度を 75~85°に設定することで縦断的視野を得て、超音波ビームを中心に向けることにより大動脈弓を描出した。サンプルボリュームは肺動脈と右心耳レベルの高さで上行大動脈の中心に置いた (図 3)。カラードップラ法を用い、FSV は速度時間積分と大動脈断面積の積として計算された。大動脈断面積は QRS の開始時に内縁法を用いて測定した大動脈直径から得た。CO は FSV と心拍数 (Heart rate; HR) の積として計算された。左室収縮時間を評価するため、前駆出期間および駆出時間を測定し、前駆出期間/駆出時間を算出した。さらに HR によって補正された補正駆出時間と補正前駆出期間/駆出時間を算出した (62)。HR は測定画像を取得した直前の拍動の R-R 間隔から決定した。

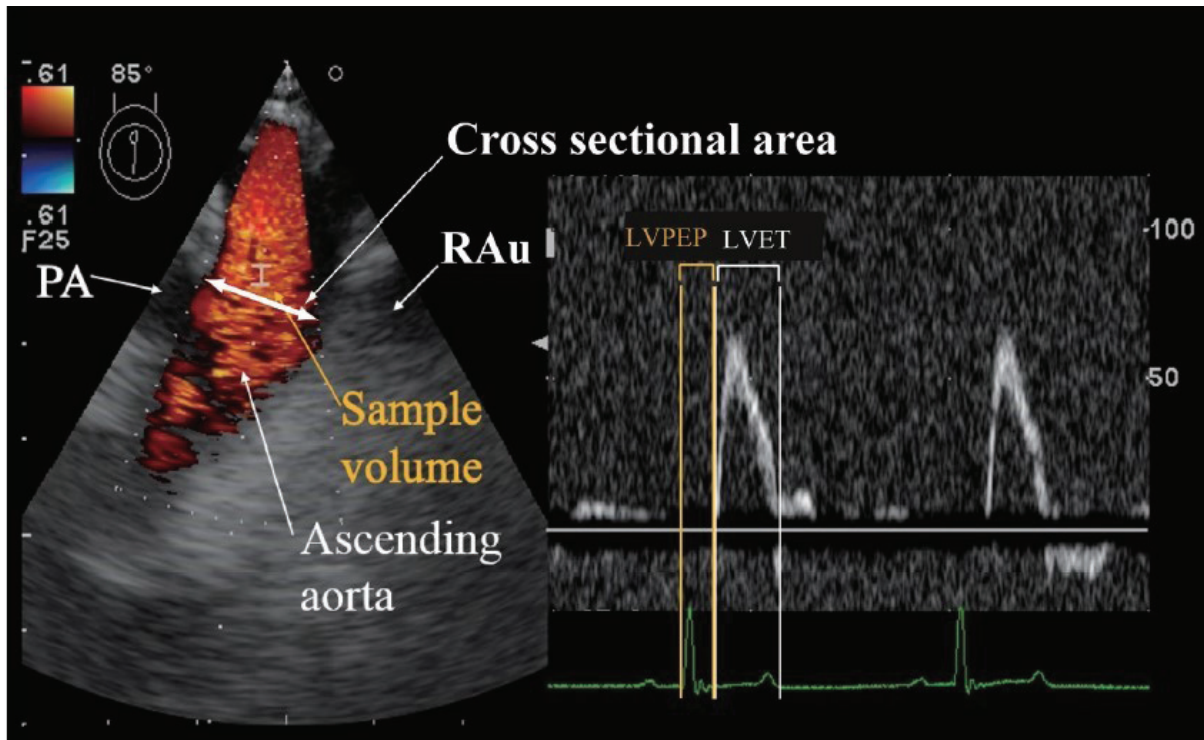


図3 縦断的頭部食道大動脈長軸断面はプローブ角度を75～85°に設定して得た。サンプルボリュームは肺動脈（PA）と右心耳（RAu）の間の上行大動脈の中心に位置させた。前駆出期間（LVPEP）は心電図のQから左室駆出開始までの期間とした。駆出時間（LVET）は左室から駆出された血流の持続時間とした。

横断的中部食道僧帽弁長軸断面: 頭部食道の位置からプローブをさらに気管による干渉がなくなるまで前進させて中部食道断面を得た。この位置においてプローブ角度を 0° にすることで4腔長軸像を得た (22, 51)。僧帽弁を横切るドップラ流入をこの断面を用いて測定し、サンプルボリュームを僧帽弁の先端に配置した (図4)。僧帽弁流入血流を測定して早期拡張期血流速度 (Peak early diastolic velocity; E wave) および心房収縮期速度 (Peak atrial systolic velocity; A wave) を決定し、E/Aを計算した。その後、同じ視野で組織ドップラ心エコー検査を行った。僧帽弁輪の最大収縮期速度 (Peak systolic velocity of mitral annulus; Sm) , 僧帽弁輪の最大拡張早期速度 (Peak diastolic velocity of mitral annulus; Em) , 僧帽弁輪の最大心房収縮期速度 (Peak atrial systolic velocity of mitral annulus; Am) およびE waveとEmの比としてE/Emを計算した。

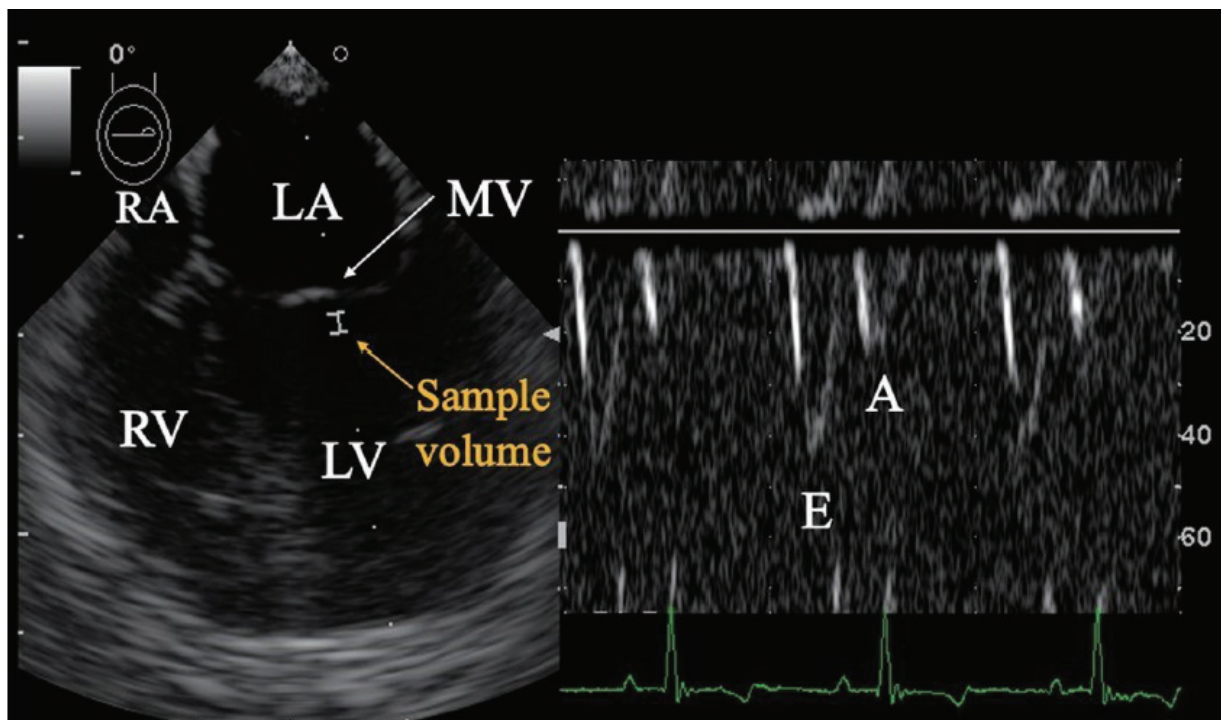


図 4 横断的中部食道僧帽弁長軸断面はプローブ角度を 0°に設定して得た。サンプルボリュームを 2 mm に設定して僧帽弁の先端に置き，拡張早期波（E wave）と心房収縮期波（A wave）を得た。

4)動脈圧計測

すべての犬において 24 ゲージのカテーテルを足背動脈に挿入して直接的動脈圧モニタリングを行った (90)。侵襲的動脈血圧はカテーテルに接続された圧力変換器 (DX-300, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を用いて直接記録した。動脈圧波形から収縮期動脈圧 (Systolic arterial pressure; SAP) , 平均動脈圧 (Mean arterial pressure; MAP) , 拡張期血圧 (Diastolic arterial pressure; DAP) および HR を決定し, モニタリング装置を用いて記録した。SVR は TEE から得られた CO と組み合わせて, $SVR = (MAP - \text{中心静脈圧}) / CO$ から計算した。中心静脈圧は右心房の拡張または頸静脈怒張がないことから, 5 mmHg と定義した。

5)統計処理

すべてのデータは平均 \pm 標準偏差 (Standard deviation; SD) で示した。正規分布データ (FSV, CO, 補正前駆出期間/駆出時間, E wave, A wave, Sm, Em, HR, SAP, MAP, DAP) における体位間の差異は, 1-way repeated measurements ANOVA および Tukey の多重比較検定を使用して分析した。非正規分布データ (前駆出期間, 駆出時間, 前駆出期間/駆出時間, 補正駆出時間, 補正前駆出期間/駆出時間, E/A, Am, E/Em, SVR) は Kruskal-Wallis 検定と Dunn の多重比較検定を使用して分析した。また FSV と心拍数, 駆出時間と心拍数の相関関係を調べるため線形回帰分析を行うことで回帰式とピアソン相関係数を決定した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。これらの統計分析を行うために, GraphPad Prism 5.0a (GraphPad Prism version 5.0a, GraphPad, CA, U.S.A) を使用した。

結果

1)縦断的頭部食道大動脈長軸断面

今回実施した4つの体位においてすべての犬で縦断的頭部食道大動脈長軸断面が得られ、上行大動脈が描出できた。体位変化が心エコー指標に及ぼす影響に関して、仰臥位におけるFSVおよび駆出時間は左右横臥位に比べて低下した。前駆出期間は左右横臥位に比べて仰臥位で延長した。前駆出期間/駆出時間および補正前駆出期間/駆出時間は左右側臥位に比べて仰臥位で増加した（表1）。

表 1 各体位における頭部食道大動脈長軸断面から得られた大動脈流速波形指標

n = 12, *: $p < 0.05$ vs 左横臥位, †: $p < 0.05$ vs 右横臥位

指標	体位			
	左横臥位	右横臥位	仰臥位	伏臥位
FSV (mL)	14 ± 3	14 ± 2	10 ± 3*†	13 ± 3
CO (L/min)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.2
前駆出期間 (ms)	61 ± 5	59 ± 5	72 ± 11*†	66 ± 9
駆出時間 (ms)	210 ± 9	212 ± 15	185 ± 11*†	201 ± 20
前駆出期間/駆出時間	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.40 ± 0.08*†	0.33 ± 0.06
補正駆出時間 (ms)	338 ± 21	337 ± 17	338 ± 29	335 ± 25
補正前駆出期間/駆出時間	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.35 ± 0.04*†	0.31 ± 0.03
HR (bpm)	88 ± 14	88 ± 12	108 ± 21*†	104 ± 15

左右横臥位と比べて仰臥位において FSV の低下と前駆出期間の延長と駆出時間の短縮, 前駆出期間/駆出時間および補正前駆出期間/駆出時間の上昇が認められた。

2)横断的中部食道僧帽弁長軸断面

今回実施した4つの体位においてすべての犬で横断的中部食道僧帽弁長軸断面が得られた。E wave は左右横臥時に比べて仰臥位で低下した。Em は左右の横臥位に比べて仰臥位で低く、右横臥位と比較して伏臥位で低かった（表2）。

表2 各体位における中部食道僧帽弁長軸断面から得られた左室流入血流波形および僧帽弁輪部指標 n = 12, *: $p < 0.05$ vs 左横臥位, †: $p < 0.05$ vs 右横臥位

指標	体位			
	左横臥位	右横臥位	仰臥位	伏臥位
E wave (cm/sec)	57 ± 8	59 ± 9	46 ± 8*†	51 ± 8
A wave(cm/sec)	26 ± 6	26 ± 7	24 ± 5	26 ± 7
E/A	2.3 ± 0.8	2.4 ± 0.9	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.6
Sm (cm/sec)	6.0 ± 1.2	6.2 ± 1.4	6.5 ± 1.6	6.5 ± 1.3
Em (cm/sec)	7.1 ± 1.0	8.0 ± 1.5	5.7 ± 1.2*†	6.3 ± 0.9†
Am (cm/sec)	3.9 ± 0.7	4.1 ± 1.5	3.1 ± 0.5	4.3 ± 1.5
E/Em	8.4 ± 1.6	7.5 ± 1.0	8.5 ± 2.4	8.2 ± 1.5

左右横臥位と比べて仰臥位において E wave および Em の低下が認められた。

3)動脈圧計測

仰臥位での HR および SVR は左右横臥位に増加したが, SAP, MAP および DAP は体位間で有意差を示さなかった (表 3)。

表 3 各体位における HR, 血圧, SVR 指標

n = 12, *: $p < 0.05$ vs 左横臥位, †: $p < 0.05$ vs 右横臥位

指標	体位			
	左横臥位	右横臥位	仰臥位	伏臥位
HR (bpm)	88 ± 14	88 ± 12	108 ± 21*†	104 ± 15
SAP (mmHg)	89 ± 14	91 ± 16	100 ± 15	101 ± 19
MAP (mmHg)	63 ± 11	64 ± 11	72 ± 12	71 ± 14
DAP (mmHg)	49 ± 11	50 ± 10	59 ± 12	57 ± 13
SVR (Wood)	49 ± 18	48 ± 12	71 ± 23*†	59 ± 15

左右横臥位と比べて仰臥位において HR の上昇と SVR の増加が認められた。

4)HR と FSV および駆出時間の関係性

図 4 および 5 はそれぞれ HR と FSV, HR と駆出時間との間の相関を示す。HR は FSV ($p < 0.0001, r = -0.55$) および駆出時間 ($p = 0.0005, r = -0.48$) と弱く相関していた (33)。

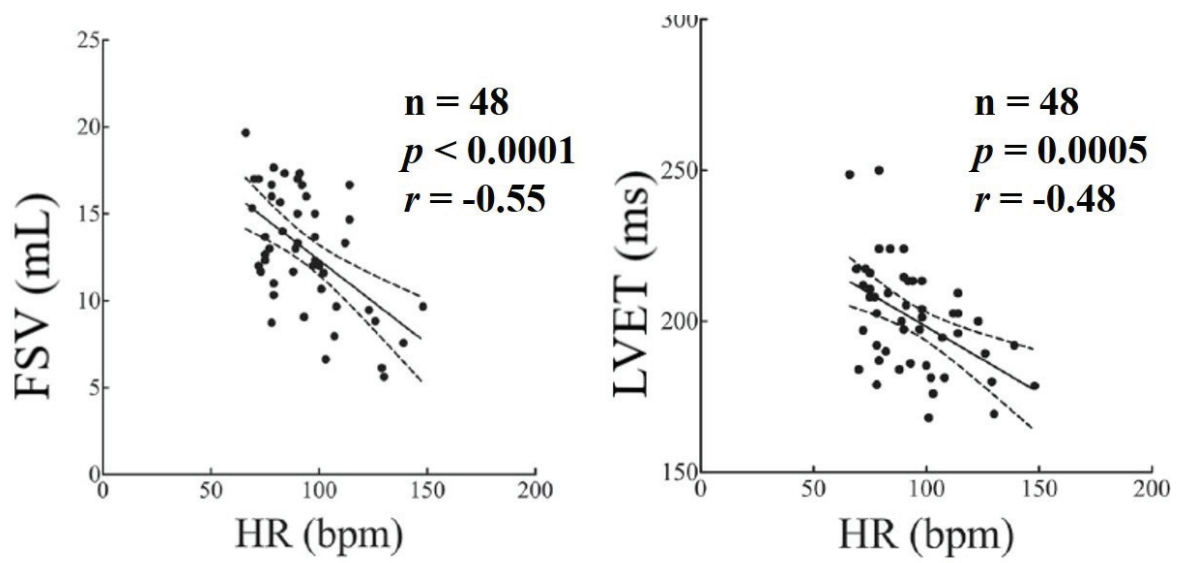


図 5 FSV と HR の関係性（左）と駆出時間（LVET）と HR の関係性（右）。それぞれ HR の間に負の相関性が認められた。

考察

本研究は犬において縦断的頭部食道大動脈長軸断面および横断的中部食道僧帽弁長軸断面が本実験で行われた4つの体位で描出可能であることを明らかにした。上行大動脈は縦断的頭部食道大動脈長軸断面から描出可能であった。本研究から得られた縦断的頭部食道大動脈長軸断面はFSVおよびCOを提供し、麻酔中の拍出量評価に関連する重要な情報を提供することができた。本研究では仰臥位でのFSVの減少と前駆出期間/駆出時間および補正前駆出期間/駆出時間の増加が左右横臥位と比べて認められた。いくつかの研究では補正前駆出期間/駆出時間は駆出率、 dP/dt およびSVとより良好に相関することが報告されている(16, 30, 31, 54)。したがってこれらの結果は仰臥位におけるポンプ機能の低下を示唆している。この血行力学的変化は、後負荷の増加、前負荷の減少および収縮能の低下といういくつかの要因によって引き起こされると考えられる。左室の収縮能を表すSmでは有意差が認められなかったため、収縮能低下の影響は無視できるものと思われる。仰臥位におけるSVRの増加は後負荷が左右横臥位よりも増加することを示している。さらにE wave およびEmの減少によって示されているように仰臥位では前負荷の減少も疑われた(58)。補正駆出時間も前負荷指標であるが(47, 52)、補正駆出時間は後負荷(73)および心収縮能(4, 49)によっても影響を受ける。変化しない補正駆出時間は前負荷の減少と後負荷の増加が同時に起こったためと思われる。以上をまとめると、仰臥位におけるポンプ機能の低下は後負荷の増加および前負荷の減少によって引き起こされたと考えた。

体位の変化はヒト(21, 48, 83, 87, 89)および動物(9, 40, 59)における血行動態に大きな影響を及ぼすことが知られている。正常な妊婦において、仰臥位から横臥位にすることでCOは増加するが(48, 87, 89)、これは妊娠中の子宮による下大静脈の圧迫と解放がこの生理学的現象を引き起こしたと考えられている。さらに体位変化に

よる CO の減少は妊婦のみならず麻酔をかけた犬でも認められた (59)。Nakao らは腹腔臓器による後大静脈の圧迫により仰臥位の前負荷が減少することを示唆した (59)。Hoffman らもまた体位変化によって引き起こされた FSV の変化が Frank-Starling 機構に関連することを報告している (40)。腹腔臓器による後大静脈の圧迫が前負荷減少を引き起こすならば、我々の研究における後負荷の増加は同様に腹部大動脈の圧迫によって生じた可能性が考えられる。また、後大静脈の圧迫によって組織灌流圧が上昇し、末梢血管抵抗が上昇した可能性も否定できない。いずれにしても、体位変化に伴う FSV の変化は生理学的なものであると考えた。

さらに体位の変化は心臓の自律神経系の変調に影響を与えることが知られている (14, 56)。心臓の迷走神経緊張は右横臥位において最大であり、交感神経緊張は正常なヒト被験者 (14) およびうっ血性心不全患者 (56) において仰臥位で増加する。Bornscheuer ら (9) が行った犬の研究では、HR が仰臥位で高かったと報告している。したがって仰臥位においては FSV の減少を代償する HR 上昇により CO は変化しなかったと考えた。

以上のことから縦断的頭部食道大動脈長軸断面は本実験で行われたどの体位においても同じ断面を提供するが、FSV は仰臥位において生理学的変化の影響を受けることが明らかとなった。

小括

縦断的頭部食道大動脈長軸断面から得られた FSV は本実験で行われたどの体位においても描出可能であった。しかしながら仰臥位において生理学的変化の影響をうけるため, FSV を圧容量曲線解析に組み込む際は仰臥位以外の体位が望ましい。

第2章 経食道心エコーおよび圧容量曲線解析から得られた前方一回拍出量の比較

序文

第1章で我々は TEE を用いた上行大動脈の描出が右横臥位, 左横臥位, 仰臥位, 伏臥位のどの体位においても可能であり, 上行大動脈で計測された FSV は左右横臥位であれば生理学的な影響を限りなく無視できることが示された。そこで, 正常犬では左横臥位, 器質的 MI モデル犬と DCM 続発性機能的 MI モデル犬では右横臥位を選択して実験を行うこととした。

次に TEE で計測した FSV を圧容量曲線解析に導入するにあたり, TEE から得られた FSV と圧容量曲線解析から得られた FSV の一致性を正常犬において立証することが必要であった。

2つの測定法の一致性を評価するため本章では Bland-Altman 検定を用いた。Bland-Altman 検定は現在, 方法比較研究で一般的に用いられている方法であり, 同時に2つの方法で測定を行ってペアとなって得られる測定値の差を検討する方法である (6, 7)。ペアとなる測定値の差をバイアスと呼び, バイアスの SD を精密度と呼ぶ。また, 方法間の差は正規分布するため, 平均値 $\pm 2SD$ の範囲すなわちバイアス $\pm 2 \times$ 精密度の範囲に 95%の測定値が収まるはずであり, この範囲を 95%一致限界 (95%limits of agreement; LOA) と呼ぶ。2つの方法での一致度が良好な場合は結果に互換性があるという結論がなされるが, 一致度の許容範囲は定義されておらず, 報告者の裁量に任されている (63)。この定義に関してはバイアスと LOA の両方を考慮する必要がある。CO 評価法の一致性を評価した過去の報告では, 新規 CO 評価法の片側 LOA 幅がゴールドスタンダード法の CO のばらつきと同程度であれば許容しうるとする考えや (17), 相対バイアス (2つの測定法の平均値に対するバイアスの割合) が $\pm 20\%$ 以内であれば互換性ありとするといった報告がされている (72)。本章では FSV の一致性についてこの2つの基準を満たすことで互換性ありと判断した。また FSV

の一致性を評価するにあたり,2つの測定法の平均値が大きくなるに伴いバイアスが
増大する比例誤差の存在を否定するため,イソフルラン濃度とドブタミン投与量を変
化させることでFSVを大きく変化させた。さらに第3章および第4章でのMI犬モ
デル犬との違いの参考とするため血圧情報もFSV計測と同時に記録した。

材料および方法

1) 供試動物

一般身体検査, 胸部 X 線検査, 心電図検査および心エコー検査により異常が認められなかった 1~2 歳のビーグル犬雌 6 頭 (体重 11.0 ± 2.3 kg) を供試した。本実験は東京農工大学研究倫理委員会動物実験小委員会の承認後 (受諾番号 28-56) , 東京農工大学発行の実験動物の手引きに従って遂行した。

2) 麻酔および実験準備

犬は第 1 章と同様に前投与と麻酔を行った。データ採取までの準備に時間がかかることが予測されたため, アトロピン 0.05 mg/kg SC (田辺製薬販売株式会社, 東京, 日本) を追加し, 酒石酸ブトルファノールの代わりに塩酸ブプレノルフィン 0.01 mg/kg IV (大塚製薬株式会社, 東京, 日本) を投与した。麻酔導入後, 気管挿管して 100%酸素と混合した 1.5~2.0%のイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社, 大阪, 日本) 吸入麻酔にて麻酔を維持した。呼吸数および気道内圧は機械的人工呼吸器 (Aestiva/5; Datex-Ohmeda, GE Healthcare, 東京, 日本) で維持した。犬は右横臥位に保定され, モニター装置 (Life Scope BSM-5192; 日本光電, 東京, 日本) を用いて呼気終末二酸化炭素分圧を計測し, 35~45 mmHg の範囲で維持した。直腸温, 経皮的動脈血酸素飽和度, 呼気中イソフルラン濃度も同様にモニタリングされた。麻酔中, 乳酸リンゲル液を 5 mL/kg/hr で持続静脈点滴した。右大腿動脈には HR, SAP, MAP, DAP を計測するためにカテーテルを設置した。PV コンダクタンスカテーテル (Ventri-Cath-507; Millar Instruments Inc, TX, U.S.A) は 37 °C にて圧のゼロ校正を行い, X 線透視下で左頸動脈を介して左心室内に留置した。PV コンダクタンスカテーテルは Micro-Tip Pressure Volume System-Ultra Foundation System (MPVS-Ultra-S; ADInstruments, Colorado Springs, CO) , PowerLab hardware (ML880 PowerLab 16/30;

ADInstruments, Colorado Springs, CO) , および LabChart Pro software (LabChart Pro Upgrade v7; ADInstruments, Colorado Springs, CO) に接続された。

3) 血圧測定

動脈血圧は大動脈に挿入されたカテーテルに接続された圧力トランスデューサ (DX-300, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を用いて直接記録された。圧トランスデューサを大動脈弁レベルでゼロに校正し、カテーテルをヘパリン処理した生理食塩水で定期的に洗い流した。動脈波形から SAP, MAP, DAP および HR を決定し、モニタリング装置 (LifeScope, BSM-5192; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を用いて記録した。

4) 圧容量曲線解析

PV コンダクタンスカテーテルは先端に等しい距離に埋設された 8 つの極電極を有し、電極 1 と 8 との間に電流を印加する。このカテーテルは各電極対間のコンダクタンスの和である時間変化コンダクタンスを測定することによって心室容積を得ることができる (3, 74)。圧容量曲線は PV コンダクタンスカテーテルから得られた圧力および容積情報に基づいて形成される。自動的に LabChart Pro によって記録された 10 個の連続する圧容量曲線から FSV_{PV} を測定した。 FSV_{PV} は拡張末期容積および収縮末期容積の差として計算された (図 1)。実験の最後に高張食塩水のボラス注入を行い、心筋組織の平行コンダクタンスを測定した。この手順は生理食塩水校正および絶対容積への変換に使用した (3, 74)。左室容積は以下の式で算出した。

$$G(t) = \frac{\alpha}{L^2} \sigma V(t) + G^P$$

$G(t)$: ある時間(t)における総コンダクタンス, L : 各電極間の長さ, α : 血液の固有伝導値, $V(t)$: 左室容積, G^P : 心筋組織の平行コンダクタンス

5) TEE 計測

第 1 章の結果に従い、すべての犬を右横臥位に固定して計測し、第 1 章と同様の方法で食道内に TEE プローブを挿入した。縦断的頭部食道大動脈長軸断面におけるパルスドップラ法を用いて、 FSV_{TEE} を第 1 章と同様に算出した (32)。 FSV_{TEE} は圧容量曲線解析から得られた FSV_{PV} と同じタイミングで測定した。 FSV_{TEE} は 5 つの心拍のうち最大値と最小値を除く 3 つの心拍から平均値を求めた。

6) イソフルラン濃度とドブタミン投与量の変化

呼気中イソフルラン濃度 $1.0 \pm 0.1\%$ (ISO1.0) で 20 分間維持された後の定常状態 (Baseline; BL) において血圧、 FSV_{PV} および FSV_{TEE} を測定した。BL 測定終了後、ドブタミンを $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 10 分間静脈内に注入し、血圧、 FSV_{PV} および FSV_{TEE} を測定した (DOB2)。続いてドブタミンを 4 (DOB4) , 8 (DOB8) および 12 (DOB12) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で連続投与し、すべての測定値を各ドブタミン注入速度で測定した。次にドブタミンの投与を中止し、呼気中イソフルラン濃度を 1.5% に達するまで上昇させた。20 分後、ISO1.0 と同様に $FE'_{\text{ISO}} 1.5 \pm 0.1\%$ (ISO1.5) の BL, DOB2, DOB4, DOB8 および DOB12 の各測定値を収集した。最後に ISO1.0 および ISO1.5 と同様に、呼気中イソフルラン濃度 $2.0 \pm 0.1\%$ (ISO2.0) における BL, DOB2, DOB4, DOB8 および DOB12 の各測定値を収集した。麻酔を通して、感染予防のためアンピシリンナトリウム $30 \text{ mg}/\text{kg}$ IV を 2 時間毎およびカテーテル関連血栓症の予防のためヘパリンナトリウム $100 \text{ U}/\text{kg}$ IV を 3 時間毎に投与した。

7) 統計処理

全てのデータは平均 \pm SD で示した。各イソフルラン濃度における異なるドブタミン注入速度間の比較は 1-way repeated measurements ANOVA を使用した。異なるイ

ソフルラン濃度における比較は 2-way repeated measurements ANOVA を使用した。ポストホックテストとしてボンフェローニ多重比較を用いた。FSV_{PV} と FSV_{TEE} は線形回帰およびピアソンの相関係数を用いて比較された。さらに Bland-Altman 分析を用いて FSV_{PV} と FSV_{TEE} を比較した。相対バイアスは $(FSV_{PV} - FSV_{TEE}) / ([FSV_{PV} + FSV_{TEE}] / 2) \times 100$ として計算した。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義した。データの統計解析は GraphPad Prism 5.0a (GraphPad Prism version 5.0a, GraphPad, CA, U.S.A) を用いて行った。

結果

1)血圧測定

SAP, MAP および DAP は ISO2.0 では ISO1.0 よりも低かった (図 5)。ドブタミン投与は ISO1.5 の DOB8 以上において BL よりも SAP を増加させた。またドブタミン投与は ISO1.5 および ISO2.0 の DOB12 で HR を増加させた。

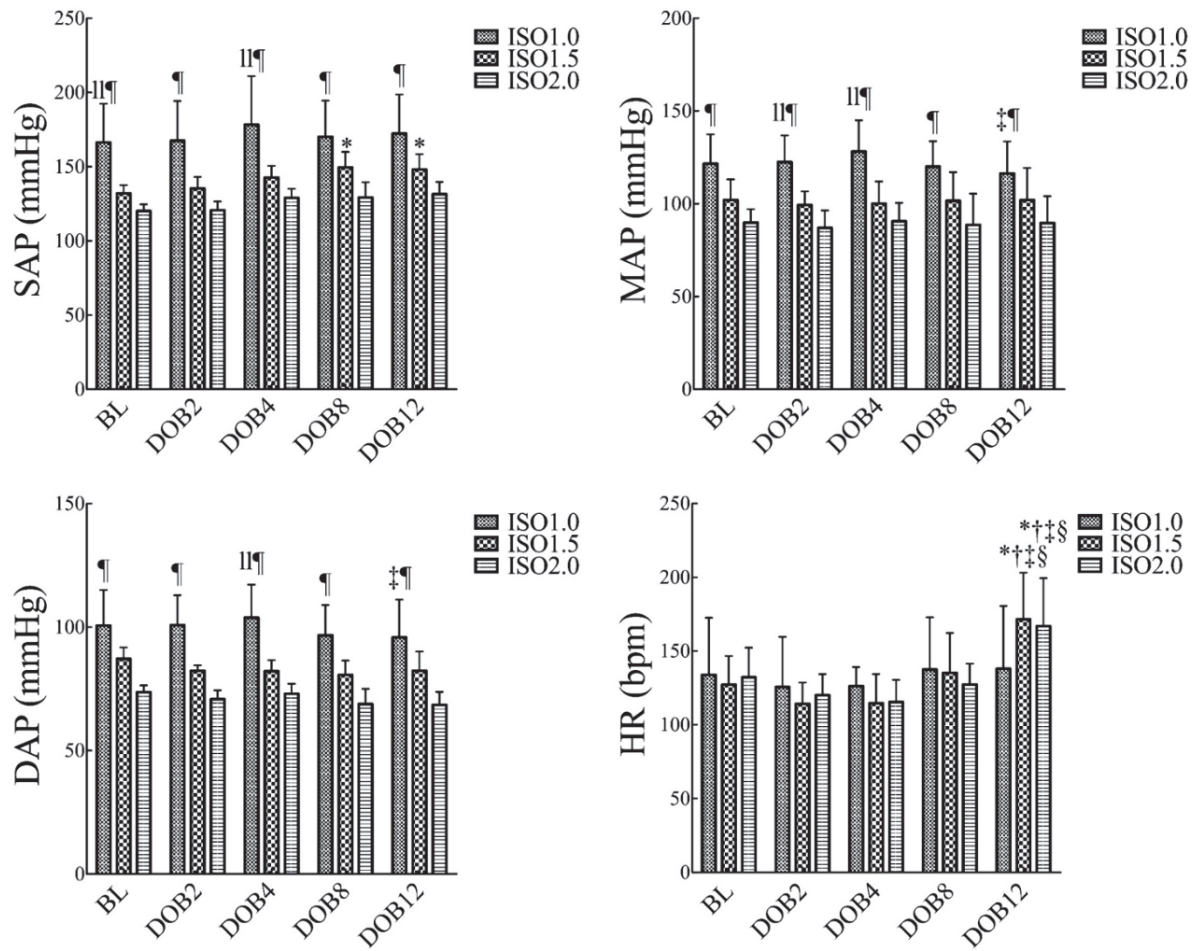


図5 各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での血圧とHRの変化。イソフルラン濃度の上昇に伴って血圧は低下した。ISO1.5においてDOB8以上でSAPは上昇した。HRはISO1.5およびISO2.0においてDOB12で上昇した。

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ‖: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

2)圧容量曲線解析および TEE 計測の変化

ISO1.0 および ISO2.0 の DOB12 では BL と比べて FSV_{PV} および FSV_{TEE} が上昇した (表 4)。

表 4 各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での FSV_{PV} と FSV_{TEE} の変化。

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ||: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

指標	イソフルラン濃度	ドブタミン投与量				
		BL	DOB2	DOB4	DOB8	DOB12
FSV _{PV} (mL)	ISO1.0	11 ± 3	13 ± 2	14 ± 2	15 ± 3	17 ± 4*
	ISO1.5	10 ± 2	11 ± 3	13 ± 4	12 ± 3	12 ± 3
	ISO2.0	11 ± 2	13 ± 3	15 ± 4	16 ± 3	16 ± 3*
FSV _{TEE} (mL)	ISO1.0	11 ± 3	12 ± 2	15 ± 3	16 ± 3	17 ± 3*
	ISO1.5	10 ± 2	11 ± 3	13 ± 4	12 ± 4	12 ± 4
	ISO2.0	11 ± 2	13 ± 3	15 ± 4	16 ± 4	16 ± 3*

FSV_{PV} および FSV_{TEE} は ISO1.0 および ISO2.0 の DOB12 において BL よりも上昇し

た。DOB12 の FSV_{PV} および FSV_{TEE} に関して, ISO1.0 は ISO1.5 よりも高かった。

3)圧容量曲線解析および TEE 計測から得られた FSV の比較

FSV_{PV} と FSV_{TEE} の間に非常に高い相関性が認められた ($r = 0.9742$)。線形回帰方程式は $FSV_{TEE} = 1.003 \times (FSV_{PV}) - 0.01248$ であった。Bland-Altman 分析によって、FSV_{PV} と FSV_{TEE} のバイアスは -0.19 ± 1.11 mL, LOA は $-2.4 - 2.0$ mL であった (図 6 および表 5)。FSV_{PV} と FSV_{TEE} の相対バイアスは $-1.9 \pm 10.6\%$ であった。95%信頼区間は $-0.42 - 0.04$ であり、加算誤差は認められなかった。またバイアスと 2 つの測定値の平均のピアソン相関の有意確率は $p = 0.2279$ であり、比例誤差は認められなかった。6 頭の犬において集められた 90 対の比較データ対のうち 6 つは FSV_{PV} と FSV_{TEE} の LOA から逸脱した。しかし LOA からの外れ度は非常に小さいため、線形回帰方程式および平均相対バイアスの計算にこれら LOA から逸脱した 6 対も含めた。

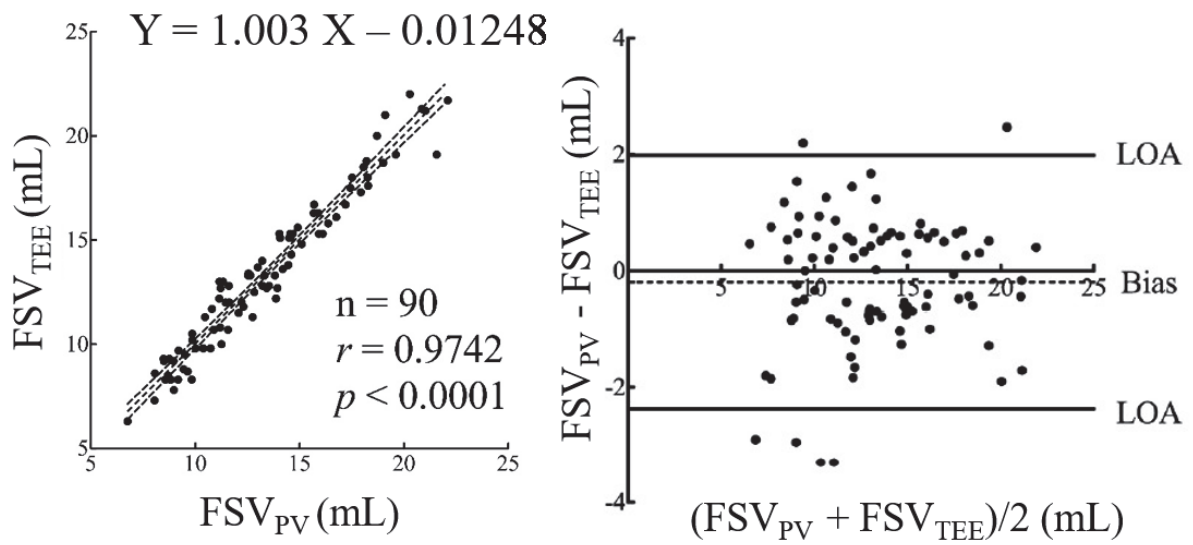


図6 すべての条件下における FSV_{PV} と FSV_{TEE} の相関図 (左) と Bland-Altman 散布図 (右)

FSV_{PV} と FSV_{TEE} の関係は、相関係数 $r = 0.9742$ であり非常に高かった。実線は回帰式、点線は 95%信頼区間を示す。

Bland-Altman 散布図において明らかな加算誤差や比例誤差は認められなかった。実線は LOA、点線は平均バイアスを示す。

表 5 FSV_{PV} と FSV_{TEE} 間の Bland-Altman 検定

指標	平均バイアス ± SD	95%信頼区間	LOA	相対バイアス (%)
FSV _{PV} -FSV _{TEE} (mL)	-0.19 ± 1.11	-0.42 – 0.04	-2.4 – 2.0	-1.9 ± 10.6

95%信頼区間は 0 を跨いでおり、加算誤差は認められなかった。相対バイアスは-1.9 ± 10.6%であり ± 20%以内であった。

考察

本研究において圧容量曲線解析と TEE を用いて得られた FSV 測定の間には高い一
致性が認められた。0.9742 という r 値は FSV_{PV} と FSV_{TEE} との間の良好な相関を示し
ている。しかしながら高い r 値は必ずしも良好な一致があることを意味しない。こ
の 2 測定間の合意を調べるために我々は Bland-Altman 分析を用いた。我々の研究に
おける $-1.9 \pm 10.6\%$ の相対バイアスは 2 つの方法間の良好な一致を示唆した (72)。平
均相対バイアスは 0% に近く、SD は方法間のランダム誤差を単純に反映しているた
め、体系的な外れ値は含まれていないと考えられた。さらに FSV の LOA はすべての
条件下 (各イソフルラン濃度における各ドブタミン注入速度) の値の SD とほぼ同じ
であるので許容可能であると考えられる (17)。さらに FSV_{PV} と FSV_{TEE} の間には加
算誤差や比例誤差も観察されなかった。以上の理由から FSV_{TEE} は圧容量曲線解析で
得られた FSV_{PV} と互換性が高いといえる。2 つの測定間で高い一致性が認められた
他の理由として、可能な限りランダム誤差を最小にするように実験を行ったことが考
えられる。本研究では 90 対という多くの比較ペアを用いて測定回数を増加させたた
め正確性が増したものと考えた。また、TEE 計測と PV 計測のタイミングをそろえ、
データの採取条件を同一にしたことも両測定法間の高い一致性に貢献したものと考
えられる。

下行大動脈を基に求められた推定 FSV では実際の FSV を過小評価してしまう可能
性があったため、我々の研究では FSV の決定に上行大動脈を用いた。その結果、正
常犬において圧容量曲線解析から求められた FSV と TEE から求められた FSV は高
い一致性を示し、互換性があることが明らかとなった。本章の結果から、MR が存在
する心臓において TEE から求めた FSV を圧容量曲線解析に導入する妥当性が証明さ
れた。

本研究にはいくつかの制限がある。我々が研究した犬はほぼ同じ体格、同じ品種の

犬（ビーグル）であり、正常な心臓 - 食道の位置関係を有していた。この研究における我々の結果は異なる体格、異なる品種、および心臓病によって引き起こされる異常な心臓 - 食道位置関係を有する犬には当てはまらないかもしれない。次に本研究では高張食塩水で矯正して絶対左心室容積を得たが、必ずしも実際の左心室容積と同じではない可能性がある（8）。しかしコンダクタンスカテーテルのもつこの限界は、相対的な変化すなわち左心室容積の変化や FSV の絶対値（拡張末期容積と収縮末期容積の差）に影響を与えないことから、我々の結果にほとんど影響を及ぼさないと考えた。

小括

FSV_{TEE} はイソフルラン麻酔下でドブタミン投与を行ったイヌの FSV_{PV} と一致した。 FSV_{TEE} は FSV_{PV} の代替法として有用であることが明らかとなった。

第3章 臍索離断誘発性器質的僧帽弁閉鎖不全症犬におけるイソフルランとドブタミンの用量依存性効果

序文

第2章において TEE から求められた FSV と圧容量曲線解析から得られた FSV に互換性が認められたため、MR をもつ犬においても圧容量曲線解析による心血管機能の評価が可能となった。TEE から得られた FSV と圧容量曲線解析から得られた左室収縮末期圧や SV を組み合わせることで Ea や MRV を得ることができる。本章では臍索離断誘発性器質的 MI モデル犬に TEE によって計測した FSV を組み合わせた圧容量曲線解析を用いることでイソフルランとドブタミンの心血管機能に対する影響を評価することを目的とした。

犬における器質的な MI は小型犬に多く、そのほとんどが粘液腫様変性を原因とする (1, 46)。粘液腫様変性による MI では収縮能は保たれていることが多く、中等度以上の重症度では MR によって増大した前負荷により LAP の上昇と心拡大を呈している (26)。増大した前負荷に対応するため、慢性期の器質的 MI 犬では FSV は正常時と同じかそれ以上を示すとされている (26)。以上のように器質的 MI 犬は正常犬とは大きく異なる血行動態を呈しているため、イソフルランとドブタミンの心血管機能に対する効果も正常犬とは異なる可能性が考えられる。本章により、器質的 MI 犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの各心機能に対する作用が解明され、器質的 MI 犬の麻酔における知見が深まることが期待される。

器質的 MI 犬は重症度によって血行動態が変化する。実際の臨床の麻酔時に問題となるのは心拡大が生じ始めた症例が多いため、本章で用いる器質的 MI モデル犬は心拡大が認められる ACVIM 分類ステージ B2 以上と設定した (2)。また、LAP の劇的な上昇は器質的 MI の特徴の 1 つであるため、その評価は非常に重要である。ラジオテレメトリーシステムは生体内の圧を間欠的に記録できる方法であり、圧容量曲線計

測時に開胸などの余計な侵襲なしに LAP を評価可能である。したがって本章ではラジオテレメトリーシステムを併用することにより, LAP と大動脈圧も同時に計測して評価した。

材料および方法

1) 供試動物

一般身体検査, 胸部 X 線検査, 心電図検査および心エコー検査により異常が認められなかった 1~2 歳のビーグル犬 6 頭 (体重 10.3 ± 1.4 kg, 雄 3 頭, 雌 3 頭) を供試した。本実験は東京農工大学研究倫理委員会動物実験小委員会の承認後 (受諾番号 28-86), 東京農工大学発行の実験動物の手引きに従って遂行した。

2) 腱索断裂による MI の作成およびテレメトリー送信機付きカテーテルの埋め込み

すべての犬は前投与としてメロキシカム 0.2mg/kg SC (ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカジャパン, 東京, 日本), 硫酸アトロピン 0.05 mg/kg SC (田辺製薬販売株式会社, 大阪, 日本), 塩酸ミダゾラム 0.2 mg/kg IV (アステラス製薬株式会社, 東京, 日本), 塩酸ブプレノルフィン 0.01 mg/kg IV (大塚製薬株式会社, 東京, 日本) を投与した。プロポフォール 4 mg/kg IV (シェリングプラウ株式会社, 東京, 日本) によって麻酔導入後, 気管挿管して 100%酸素と混合した 1.5~2.0%のイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社, 大阪, 日本) 吸入麻酔にて麻酔を維持した。呼吸管理は塩酸サクシニルコリン 0.2 mg/kg IV 間欠投与 (アステラス製薬株式会社, 東京, 日本) を用いて調節呼吸を行った。切皮後, ブピバカイン (アストラゼネカ株式会社, 大阪, 日本) により肋間神経ブロックを行った後に定法に従って左第 5 肋間により開胸し, 心膜テントの作成を行って, 左心房壁にたばこ縫合を行った。続いてその中心に小切開を加え, アリゲーター鉗子を挿入し, 腱索をつかんで断裂させて MR を作成した。MR の程度は TEE 監視下で確認しながら調節した。LAP を測定するためにラジオテレメトリー送信機付きカテーテル (TL11M3-D70-PCTP Implant; Data Sciences International, St Paul, MN) の 1 つを左心房壁の小切開部を介して左心房内に挿入した。カテーテルの先端が心臓内壁に触れていないことを確認し

た後、カテーテルを 3-0 ナイロン縫合で左心房に取り付けた。次に胸部大動脈に 3-0 ナイロンを用いて行った巾着紐の中心に鋭利なメスで小切開部を形成した。大動脈圧を測定するためのラジオテレメトリー送信機のもう 1 つのカテーテルを、小切開部を介して大動脈に挿入し、カテーテルの先端が動脈壁に触れないように 3-0 ナイロンで大動脈に取り付けた。テレメトリー送信機の身体への移植および胸部閉鎖方法は以前の手順に従った、すなわち送信機本体は左上腕三頭筋外側頭直下の体側筋へと固定し、創面の筋肉および皮膚を 3-0 ナイロン糸で縫合した (42, 43, 79, 80)。術後は抗生物質としてアンピシリンナトリウム 30 mg/kg IV or SC の投与を BID にて 7 日間、鎮痛を目的としてメロキシカム 0.2 mg/kg SC の投与を SID にて 3 日間行った。

3) 器質的 MI 犬の重症度評価

肺水腫および心拡大を評価して実験モデルとして成立していることを確認するために、犬の胸部 X 線検査および心エコー検査を 1 週間ごとに無麻酔下で行った。移植後、犬を少なくとも 6 ヶ月休息させることで腱索離断による器質的 MI モデル犬として作製し、明らかな心拡大を確認後に実験に用いた。本研究に用いた器質的 MI モデル犬の血行動態を確認するために、イソフルランおよびドブタミンの研究の前日にラジオテレメトリーシステムを用いて 1 日の平均 SAP, MAP, DAP および LAP を測定した。また、腱索離断前とイソフルラン濃度とドブタミン投与量の変化実験の麻酔前に胸部 X 線検査と超音波診断装置 (ProsoundF75, 日立アロカメディカル株式会社, 東京, 日本) に接続された 5MHz のセクタ型プローブ (UST-52124, 日立アロカメディカル株式会社, 東京, 日本) を用いて経胸壁心エコー検査を行った。胸部 X 線検査では脊椎心臓サイズ (Vertebral heart size; VHS) および心胸郭比 (Cardio-thoracic ratio; CTR) を測定した。さらに、心エコー検査における右傍胸骨断面は心臓のサイズを測定するために用いた。左心房の拡大を評価するために左房大動脈径比は右傍

胸骨心基部短軸像より算出した。心室中部短軸像乳頭筋レベルの M モードにて左室拡張末期径, 左室内径短縮率を測定した。左側心尖部長軸断面よりパルスドップラ法を用いて左室流入血流から E wave, A wave, E/A を測定した。同断面において TDI 法を用いて心室中隔側の僧帽弁輪部移動速度から Sm, Em, E/Em を計測した。左側心尖部 5 腔断面においてパルスドップラ法を用いて大動脈血流から FSV と CO を計測した。心拡大の基準は以下のすべてを満たすものとした (10)。左室拡張末期径 ≥ 35 mm, 左房大動脈径比 ≥ 1.6 , VHS ≥ 10.5 。

4)麻酔および実験準備

第 2 章と同様の方法で麻酔の導入維持を行い, 犬を左横臥位に配置した。麻酔中のモニタリングは第 2 章と同様に行った。4Fr の後大静脈閉塞用バルーンカテーテル (ニプロ株式会社, 大阪, 日本) を X 線透視誘導下で左大腿静脈から後大静脈まで前進させた。PV コンダクタンスカテーテル (Ventric-Cath-507; Millar Instruments Inc, TX, U.S.A) を 37°C でゼロ校正し, X 線透視下で右頸動脈を介して左心室内に留置した。その後カテーテルを Micro-Tip Pressure Volume System-Ultra Foundation System (MPVS-Ultra-S; ADInstruments, Colorado Springs, CO) , PowerLab ハードウェア (ML880 PowerLab 16/30; ADInstruments, Colorado Springs, CO) および LabChart Pro ソフトウェア (LabChart Pro Upgrade v7; ADInstruments, Colorado Springs, CO) に接続した。

5)イソフルラン濃度とドブタミン投与量の変化

左横臥位において, 第 2 章と同様に計測を行った。計測項目としてラジオテレメトリー測定, TEE 測定, 圧容量曲線測定を行った。

6)ラジオテレメトリー測定

送信機からの圧情報はデジタル信号としてレシーバーRLA2000 (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) により検知し、データ統合装置 BCM100 (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) に送信した。データ変換装置には大気圧校正装置 APR-1 (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) を取り付け、正しい大気圧を検知し、余計な圧変動を除外した。デジタル信号のデータはデータ統合装置によってアナログ信号化し、解析を行うコンピュータへと転送した。コンピュータでは連続した圧情報から 10 秒間隔で各計測期間における平均値を SAP, MAP, DAP, 平均 LAP の実測値として記録するように設定した。解析には DSI Dataquest A.R.T™4.1 (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) を用いた。SAP, MAP, DAP および LAP を各計測期間の後大静脈閉塞前の 5 分間において測定した。

7)TEE 測定

TEE を用いた FSV の計測は左横臥位において第 2 章と同様の方法で行われた。

8)圧容量曲線解析

HR, 左室拡張末期圧および容積, 左室収縮末期圧および容積, SV および最大左心室圧上昇速度は LabChart Pro によって記録された 10 個の連続した圧容量曲線を分析することで得られた。MI モデル犬では圧容量曲線解析から得られた SV は FSV と MRV の合計を表すため, MRV は SV と TEE 計測で得られた FSV の差として計算した。また FSV と HR の積から CO を求め, 左室収縮末期圧を FSV で割って Ea を求めた。SVR は $SVR = 79.9 \times (MAP - \text{中心静脈圧}) / CO$ として計算した。中心静脈圧はいずれの犬においても右心房の拡張も頸静脈の拡張もみられなかったため 5 mmHg と定義した。全ての変数は連続する 10 の圧容量曲線から平均化された。バルーンカ

テーテルを膨らませて一時的な後大静脈閉塞を行い, 8 つの連続する圧容量曲線からの左室収縮末期圧容積点の線形回帰を用いて Ees を決定した。HR および SAP が定常状態に戻った後, 後大静脈閉塞を少なくとも 3 回行った。Ees は 3 回の後大静脈閉塞から平均化し, Ea/Ees を計算した。実験の最後に, 高張食塩水をボラス注入して, 生理食塩水校正および絶対容積変換をおこなった (3, 74)。

9)統計処理

全てのデータは平均 \pm SD で示した。腱索離断前後の血行動態指標の比較は対応のある t 検定を用いた。各イソフルラン濃度における異なるドブタミン注入速度間の比較は 1-way repeated measurements ANOVA を使用した。異なるイソフルラン濃度における比較は 2-way repeated measurements ANOVA を使用した。ポストホックテストとしてボンフェローニ多重比較を用いた。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義された。データの統計解析は GraphPad Prism 5.0a (GraphPad Prism version 5.0a, GraphPad, CA, U.S.A) を用いて行った。

結果

1)器質的 MI モデル犬の重症度

MI を誘発してラジオテレメトリー送信器を埋め込む操作はすべての犬において成功した。SAP は 111 ± 8 mmHg, MAP は 92 ± 5 mmHg, DAP は 75 ± 3 mmHg, LAP は 10.1 ± 1.8 mmHg であった。胸部 X 線検査では VHS は 13.0 ± 0.4 , CTR は $60.4 \pm 3.1\%$ であった (表 6)。心エコー検査では左室拡張末期径は 41 ± 4 mm, 左房大動脈径比は 1.8 ± 0.2 であり, 心拡大が認められた。臍索離断前後で FSV に有意な変化は認められなかった。実験期間中に肺水腫, 咳, 運動不耐性などの臨床症状は認められなかった。ガイドラインに従い (2), すべての犬は, 心拡大は認められるが心不全を呈していないため ACVIM ステージ B2 と診断され, 器質的 MI モデル犬の設定条件を満たした。

表 6 器質的 MI 作成前後の血行動態指標の変化 n = 6, *: $p < 0.05$ vs 腱索離断前

	腱索離断前	器質的 MI モデル後
HR (bpm)	124 ± 18	104 ± 11*
X 線指標		
VHS	10.7 ± 0.5	13.0 ± 0.4*
CTR (%)	52.0 ± 1.6	60.4 ± 3.1*
心エコー指標		
左室拡張末期径 (mm)	32 ± 2	41 ± 4*
左室内径短縮率 (%)	40 ± 5	44 ± 3
左房大動脈径比	1.1 ± 0.1	1.8 ± 0.2*
FSV (mL)	19 ± 3	21 ± 3
CO (L/min)	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.8
E wave (cm/s)	75 ± 5	127 ± 10*
A wave (cm/s)	58 ± 10	61 ± 12
E/A	1.3 ± 0.2	2.0 ± 0.2*
Sm (cm/s)	8.6 ± 1.1	9.4 ± 1.2
Em (cm/s)	8.5 ± 1.0	10.4 ± 1.1*
E/Em	8.8 ± 1.1	11.8 ± 1.0*

器質的 MI モデル犬では腱索離断前と比べて HR は低下し, VHS と CTR は上昇した。心エコー指標では左室拡張末期径, 左房大動脈径比, E wave, E/A, Em, E/Em の増大が器質的 MI モデル犬で認められた。

2)ラジオテレメトリー測定

イソフルラン濃度の上昇は SAP, MAP および DAP を減少させた (図 7)。しかし LAP では有意な変化は認められなかった。ISO1.0 では DOB8 以上, ISO1.5 と ISO2.0 では DOB4 以上で SAP は BL と比較して増加した。ISO1.5 および ISO2.0 では DOB8 以上で MAP は BL と比較して増加した。ドブタミン負荷による DAP および LAP の有意な変化は認められなかった。

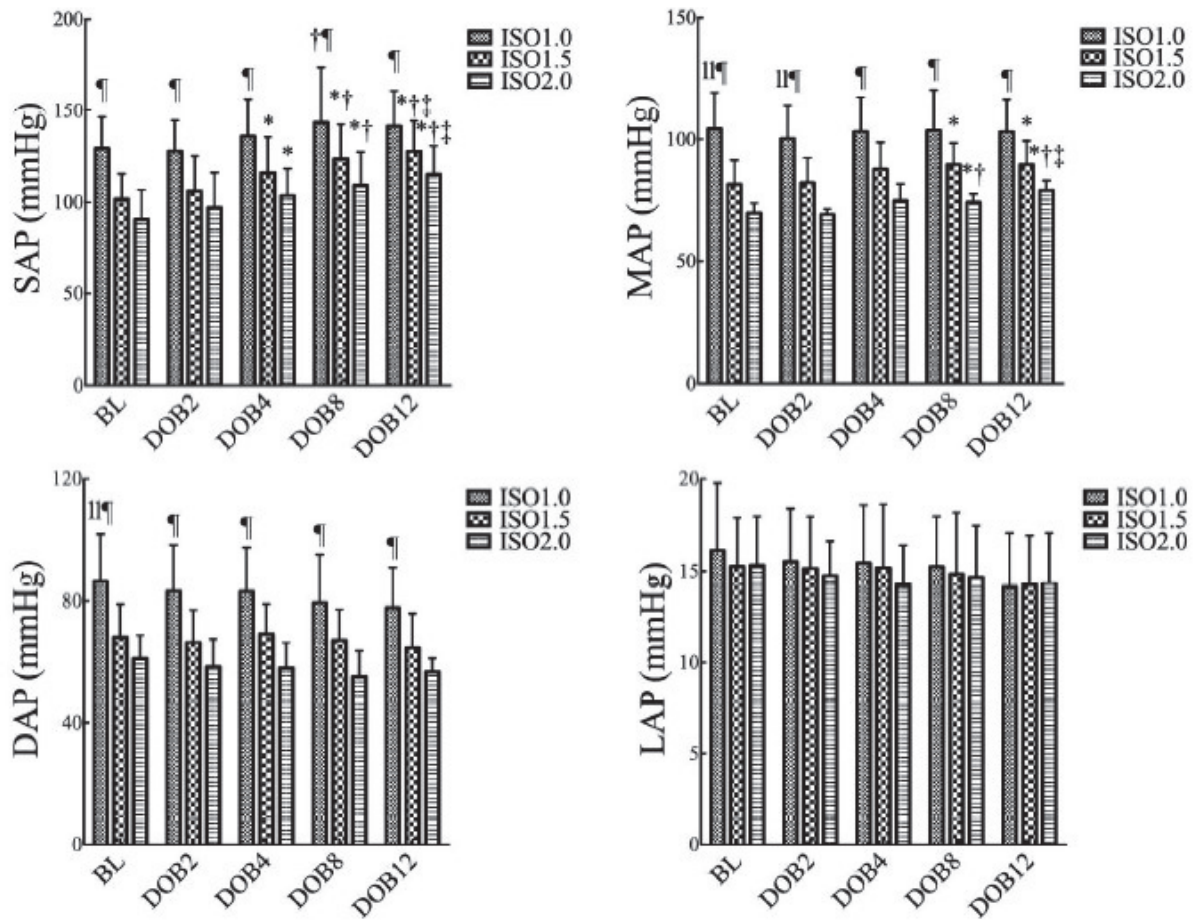


図7 ラジオテレメトリーシステムによって得られた各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量でのMI犬の血圧値およびLAP

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ¶: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

3)TEE 測定

BLにおいて、イソフルラン濃度の違いによる有意な FSV, HR, CO の変化はみられなかった (図 8)。すべてのイソフルラン濃度において FSV は BL と比較して DOB4 以上で増加した。ISO1.5 と ISO2.0 では HR は BL と比較して DOB4 で減少した。さらに ISO2.0 において DOB12 の HR は DOB4 の HR よりも増加した。ISO1.5 および ISO2.0 では CO は BL と比較して DOB12 で増加した。

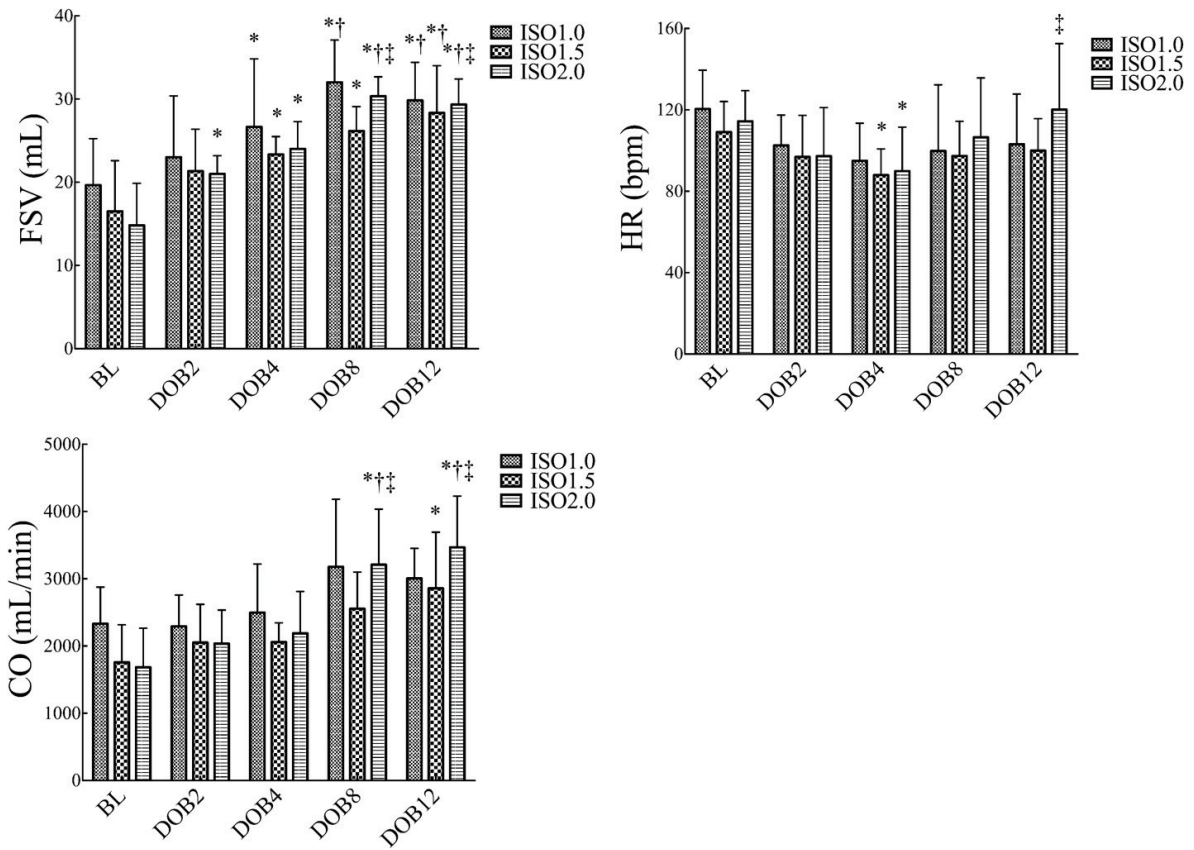


図 8 TEE によって得られた各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での MI 犬の FSV, HR および CO

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ||: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

4)圧容量曲線解析

BLにおいて, ISO1.0のEesはISO2.0のEesよりも高かった。一方, BLにおいてEaにイソフルラン濃度による有意な変化はみられなかった(図9)。すべてのイソフルラン濃度においてEesはDOB8以上でBLより増加した。ISO2.0ではEaはDOB2以上でBLと比較して減少した。ISO1.0とISO1.5ではEaはDOB4以上でBLと比較して減少した。BLにおいて, ISO1.5およびISO2.0のEa/EesはISO1.0のEa/Eesよりも高かった。すべてのイソフルラン濃度において, Ea/Eesはドブタミン投与によってBLよりも低下した。また, すべてのイソフルラン濃度においてドブタミン投与は左室収縮末期容積および左室拡張末期容積を低下させた(表7)。BLにおいて, 左室収縮末期圧および最大左心室圧上昇速度はイソフルラン濃度上昇に伴い低下した。ISO1.5およびISO2.0ではDOB4以上で左室収縮末期圧はBLと比較して増加した。すべてのイソフルラン濃度においてドブタミン投与により最大左心室圧上昇速度は増加した。ISO2.0ではSVRはDOB8以上でBLより低下した。

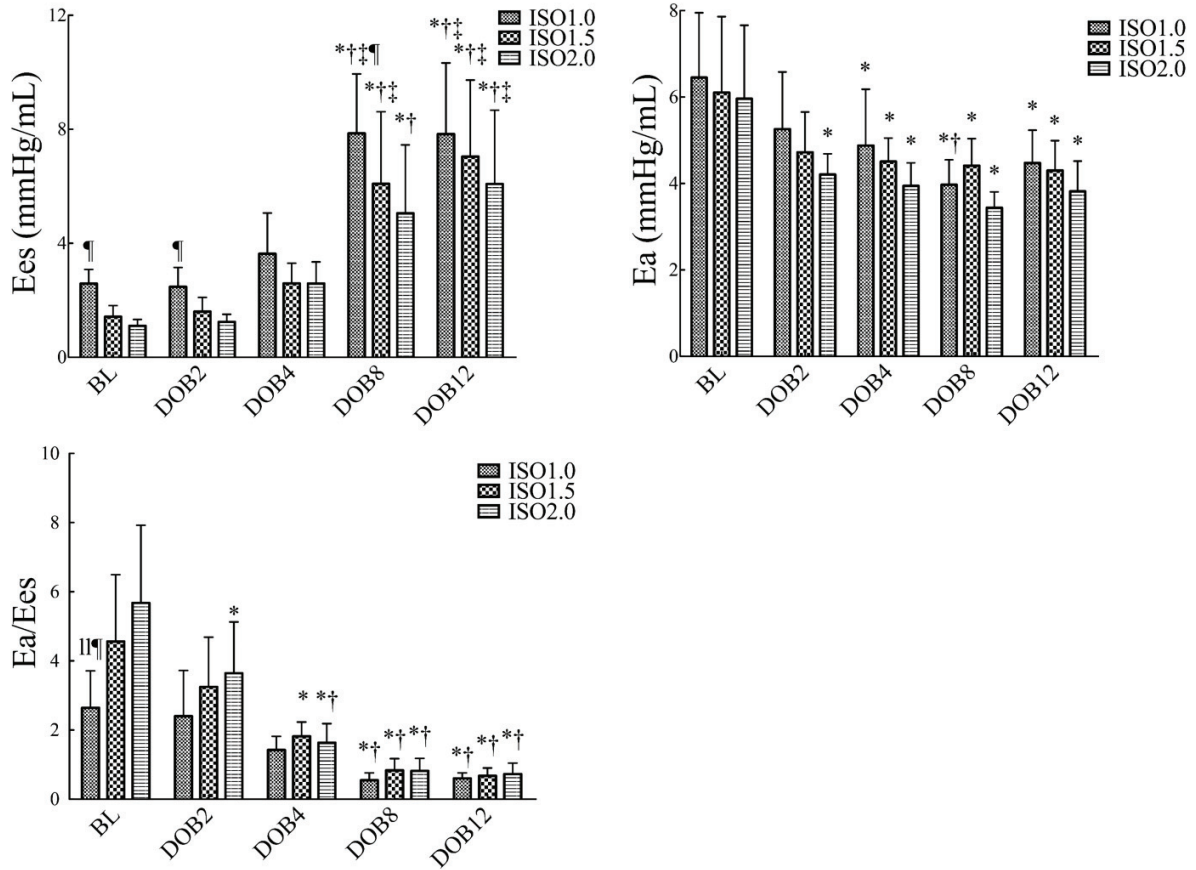


図9 圧容量曲線解析によって得られた各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量でのMI犬のEes, EaおよびEa/Ees

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ¶: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

表7 臍索離断MI犬におけるイソフルランとドブタミンの心血管指標の変化

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ||: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

指標	イソフルラン 濃度	ドブタミン投与量				
		BL	DOB2	DOB4	DOB8	DOB12
		EDP (mmHg)	ISO1.0 16 ± 7	15 ± 7	15 ± 6	13 ± 6
	ISO1.5 13 ± 5	13 ± 5	13 ± 4	14 ± 6	14 ± 5	
	ISO2.0 13 ± 5	12 ± 5	12 ± 5	13 ± 6	11 ± 4	
EDV (mL)	ISO1.0 50 ± 4	51 ± 8	49 ± 12	43 ± 12	40 ± 6†	
	ISO1.5 57 ± 7	59 ± 7	55 ± 6	44 ± 4*†‡	44 ± 4*†‡	
	ISO2.0 60 ± 5	59 ± 4	56 ± 6	48 ± 5*†‡	44 ± 5*†‡	
ESP (mmHg)	ISO1.0 120 ± 11 ¶	113 ± 12 ¶	122 ± 7 ¶	125 ± 14¶	131 ± 10¶	
	ISO1.5 92 ± 7	97 ± 3	104 ± 5*	114 ± 8*†‡	119 ± 9*†‡	
	ISO2.0 82 ± 6	88 ± 6	94 ± 8*	104 ± 9*†‡	106 ± 17*†‡	
ESV (mL)	ISO1.0 30 ± 6¶	28 ± 11	22 ± 16	11 ± 14*†	10 ± 8*†	
	ISO1.5 40 ± 8	38 ± 8	32 ± 7	18 ± 4*†‡	16 ± 8*†‡	
	ISO2.0 45 ± 7	38 ± 5*	32 ± 7*†	18 ± 5*†‡	15 ± 6*†‡	
SV (mL)	ISO1.0 25.1 ± 6.1	28.4 ± 8.1	31.6 ± 8.7	38.6 ± 5.4*†	34.4 ± 4.1*	
	ISO1.5 22.3 ± 5.8	27.7 ± 4.9	29.5 ± 3.1*	30.7 ± 3.7*	33.1 ± 6.5*	
	ISO2.0 21.6 ± 6.2	27.8 ± 3.1*	30.3 ± 2.8*	36.8 ± 2.8*†‡	35.1 ± 3.8*†‡	
MRV (mL)	ISO1.0 5.4 ± 1.8	5.4 ± 2.2	5.0 ± 2.2	6.6 ± 2.5	4.5 ± 1.0	
	ISO1.5 5.8 ± 2.2	6.3 ± 1.8	6.1 ± 3.0	4.5 ± 1.8	4.8 ± 1.6	
	ISO2.0 6.8 ± 2.1	6.8 ± 2.3	6.3 ± 1.2	6.4 ± 2.3	5.8 ± 1.9	
dP/dt max (mmHg/ sec)	ISO1.0 2900 ± 823¶	2741 ± 475	3600 ± 324	4603 ± 990*†	6004 ± 713*†‡	
	ISO1.5 1806 ± 168	2417 ± 427	3361 ± 349*†	4603 ± 544*†‡	5232 ± 811*†‡	
	ISO2.0 1498 ± 254	2154 ± 482	3088 ± 356*†	4330 ± 646*†‡	5018 ± 1798*†‡§	
SVR (mmHg/ mL/min)	ISO1.0 3803 ± 1137	3664 ± 3607	3607 ± 1269	2777 ± 653	2784 ± 398	
	ISO1.5 4077 ± 1272	3413 ± 878	3451 ± 455	2925 ± 675	2709 ± 751	
	ISO2.0 3619 ± 1027	2864 ± 637	2962 ± 897	1963 ± 457*†	1914 ± 425*†	

EDP, 左室拡張末期圧; EDV, 左室拡張末期容積; ESP, 左室収縮末期圧; ESV, 左室収縮末期容積; SV, 1回拍出量; MRV, 僧帽弁逆流量; dP/dt max, 最大左心室圧上昇速度; SVR, 総末梢血管抵抗.

考察

本研究に用いた腱索離断誘発性器質的 MI モデル犬は臨床症状を示さなかったが、MR による前負荷の増加によって心室および心房の拡大が観察された。LAP は健常犬よりも高く (10.1 ± 1.8 mmHg) , 以前に記載されている器質的 MI モデル犬とほぼ同じであるため (42, 43, 79, 80) , 本研究に用いられた器質的 MI モデル犬はモデルとして十分なものであったと考えられる。FSV は過去の報告と同様に、腱索離断前と比べて著明な変化は認められなかった (26)。FSV は以下の式で表される (36)。

$$FSV = \frac{Ees}{Ees + Ea} (EDV - V_0)$$

EDV; 左室拡張末期容積, V_0 ; 左室内圧 0 mmHg の時の左室内容積

覚醒下では Ees および Ea の推定は困難であるが、Ees は左室サイズに反比例するため、器質的 MI モデル犬の Ees は健常犬よりも低下することが知られている (5)。EDV が上昇しても V_0 には変化が認められないため (5) , FSV が変化しなかった理由は Ea の低下にある。したがって、器質的 MI モデル犬では増加した前負荷に対処するため後負荷を低下させることで FSV を一定に保っていると思われる。

器質的 MI モデル犬におけるイソフルランの降圧効果はイソフルラン濃度の増加に伴って Ees の減少および Ea/Ees の増加が観察されたことから、血管拡張作用よりも主に心筋抑制作用に由来することが本研究によって明らかになった。動脈血圧の基礎である左室収縮末期圧は Ees と Ea の交点によって決定される (12, 19, 25, 38, 44, 69, 77)。心室動脈カップリングは Ea と Ees の比として指標化され、これは心臓血管の性能および効率に強く関係する。通常 Ea/Ees は約 1.0 であるが (12, 19) , 収縮性が低下した心不全では左室収縮末期圧を維持するために動脈抵抗が増加し、結果的に Ea/Ees が増加する (25, 44)。心室収縮性と動脈抵抗との間の不一致を表す Ea/Ees の

過剰な増加は、非効率的で非効果的な心血管機能を意味する (69)。健康な犬における左心室動脈カップリングに対するイソフルランの影響に関する研究ではイソフルランが用量依存性の心筋抑制および血管拡張を引き起こすことを報告している

(38)。本研究においてイソフルランは用量依存性心筋抑制作用を引き起こしたが、Ea に有意な変化は認められず血管拡張作用は観察されなかった。これには2つの理由が考えられる。1 つは既に十分な血管拡張が ISO1.0 において起こっていた可能性である。そのため、イソフルラン濃度を上昇させてもそれ以上血管拡張作用が起こらなかったのかもしれない。2 つめは我々の研究におけるイソフルラン濃度が血管拡張作用を引き起こすには不十分であった可能性である。本研究だけではイソフルランが器質的 MI モデル犬において血管拡張作用を引き起こさなかった理由を明らかにすることができなかった。いずれにしても本研究は、少なくとも呼気中イソフルラン濃度が 1.0%~2.0%であった場合には、イソフルランの降圧作用が心筋抑制作用によって引き起こされることを明らかにした。

さらに我々の研究は、ドブタミンがイソフルランの心筋抑制作用により減弱した収縮性を高めることによって器質的 MI モデル犬の血圧 (SAP は DOB4 以上, MAP は DOB8 以上) を上昇させることも明らかにした。健康なイソフルラン麻酔犬におけるドブタミン投与は心拍出量を増加させるが血圧は上昇させないとの報告がいくつか存在する (65, 84)。本研究の第2章においても同様に, ISO1.0 と ISO2.0 においてはドブタミン投与により FSV が増加しても SAP と MAP は上昇しなかった。これはドブタミンが陽性変力作用と同時に血管拡張作用を有するためであると考えられている。しかしながらドブタミン投与によって強心作用と血管拡張作用が発生したにもかかわらず, 器質的 MI モデル犬においては血圧が上昇した。これは陽性変力作用による収縮性の増加が血管拡張作用を上回ったためと考えられる。血圧は, 収縮力と動脈抵抗のバランスによって決定され, 最終的に FSV を決定する (77, 78)。この駆

出量 (FSV および CO) と動脈抵抗 (Ea および SVR) との関係性はドブタミン投与によって引き起こされる SAP および MAP の変動の違いを説明することができる。

ISO1.5 および ISO2.0 では SAP は DOB 4 で, MAP は DOB8 で有意に増加し, ドブタミンによる MAP の増加は SAP の増加よりも高用量を必要とした。この現象は駆出量と動脈抵抗との関係によって説明することができる。脈圧は以下の式で表されるため, SAP は FSV の影響を受ける (13)。

$$\text{脈圧(i. e. SAP - DAP)} = \text{FSV/Compliance}$$

さらに MAP は以下の式で表されるため, MAP は CO の影響を受ける (30)。

$$\text{MAP} = \text{CO} \times \text{SVR}$$

ISO 1.5 および ISO 2.0 の DOB4 では SV とともに SAP の増加が観察されたが, CO および MAP は HR の減少のために変化しなかった。カテコラミン投与による徐脈は臨床例において報告されており, Bezold-Jarisch 反射などによる心臓内副交感神経反射性徐脈が原因と考えられている (41, 86)。我々の器質的 MI モデル犬における徐脈もこの Bezold-Jarisch 反射によって引き起こされた可能性がある。一般に, 高用量のドブタミン投与は HR を上昇させる (28, 84, 88)。我々の研究でも, DOB4 で低下した HR は DOB8 以上で増加する傾向があり, CO および MAP も最終的に増加していた。SVR は ISO2.0 の DOB8 以上で BL よりも低下したが, この MAP の上昇はこの SVR 低下を上回る CO の増加によるものと考えられる。いくつかのヒトの研究では MAP は SAP よりも麻酔中の臓器保護に関連していることが報告されている (23, 27)。ドブタミン投与により SAP が増加したとしても, ドブタミン誘発徐脈によって CO ま

たは MAP の増加がない場合、イソフルラン誘発低血圧による臓器損傷が起こり得る。器質的 MI モデル犬のイソフルラン誘発低血圧は徐脈を誘発する用量よりも多くのドブタミン投与用量で治療できることを本研究は示した。したがって侵襲的動脈血圧測定やオシロメトリック法などの MAP のモニタリングに加えて、TEE で計測した FSV から CO を測定することは器質的 MI 犬におけるイソフルラン誘発低血圧に対するドブタミンの治療効果を判断するのに有用であるかもしれない。

本研究においてドブタミン投与は左室収縮末期圧および血圧を上昇させたが LAP、左室拡張末期圧、MRV に明らかな悪影響を起さなかった。したがってドブタミンは器質的 MI モデル犬におけるイソフルラン誘発性低血圧に対してうっ血を悪化させずに血圧を上昇させるため、器質的 MI 犬における昇圧剤として有用であることが明らかとなった。

他の研究と同様に、我々の研究にはいくつかの限界があった。臨床での器質的 MI 犬における心機能障害および心筋組織損傷はこの研究における器質的 MI モデル犬とは異なる可能性がある。したがって我々の器質的 MI モデル犬に対するイソフルランおよびドブタミンの効果は自然発生の器質的 MI 犬とは異なる可能性がある。さらに我々は前投与薬としてアトロピンやブプレノルフィンなどを用いたが、臨床例においては我々が今回用いた前投与薬とは異なることが予想され、我々の実験結果とは異なる可能性がある。したがってこの研究の結果は改変することなく臨床での器質的 MI 犬に当てはめることは難しい。しかしながら安全な麻酔のためにはイソフルランおよびドブタミンが器質的 MI 犬の血行動態に及ぼす基本的な影響を理解することが重要であり、本研究はその理解に大きく貢献すると期待される。

結論として、TEE から計測された FSV を導入することによって MR がある犬においても圧容量曲線解析を行うことが可能であった。腱索離断による器質的 MI モデル犬ではイソフルランは収縮性を減少させることによって血圧を低下させる。ドブタ

ミンはイソフルラン誘発低血圧を伴う器質的 MI モデル犬の減弱した収縮性を増強することによって, LAP を増加させることなく血圧を上昇させた。

小括

第3章では臍索離断による器質的MIモデル犬に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果を、補助的にTEEを組み込んだ圧容量曲線解析により明らかにした。器質的MIモデル犬におけるイソフルランの用量依存性降圧効果は心筋抑制作用に起因しており、ドブタミンはその強心作用によりMRを悪化させることなく昇圧効果を示した。ドブタミン投与によりFSVとSAPの増加が認められても、中途半端な投与量では徐脈によりCOとMAPの上昇が認められないことがある。

第4章 拡張型心筋症続発性機能的僧帽弁閉鎖不全症犬におけるイソフルランとド ブタミンの用量依存性効果

序文

DCMは犬において粘液腫様変性僧帽弁疾患に次いで2番目に多い後天性心疾患であり(76),ドーベルマンピンシャーやグレートデンなどの大型犬種に好発する(53,91)。進行したDCMでは収縮能低下と左室拡大により乳頭筋が外側へ変位し弁尖を強く牽引する(テザリングの増強)ため機能的MIが発生する(37)。このようにして発生した機能的MIはうっ血の増悪とFSVの低下を引き起こし、高い死亡率と強く関与している(85)。第3章で腱索離断誘発性器質的MIモデル犬に対するイソフルランの降圧効果は心筋抑制作用がメインであることを明らかにした。DCM続発性機能的MI犬では特に心筋収縮能が低下していることから、降圧効果の影響を強く受けることが予想されるが、DCM続発性機能的MI犬に対するイソフルランの用量依存効果は明らかにされていない。人医療において心臓外科以外の手術を受けるDCM患者の麻酔管理は困難かつ死亡率が高いため(20),DCM患者の最適な麻酔管理には適切な麻酔と安定した血行動態管理が必要であるとされている(13)。イソフルラン麻酔下のDCM続発性機能的MI犬の心血管機能に対するドブタミンの効果は十分に解明されておらず、安全な麻酔管理を行う上で、DCM続発性機能的MI犬の心血管血行動態に対するイソフルランおよびドブタミンの用量依存的効果の解明は非常に重要である。

持続的な高頻度右室ペーシングは、自然発生DCM犬に非常に近い病態を引き起こすことが示されている(71,92-94)。本章では高頻度右室ペーシングによって収縮能が低下し、MRを呈したDCM続発性機能的MIモデル犬を実験に用いた。我々は第3章でTEEによって計測されたFSVを圧容量曲線解析に補助的に組み込むことにより、MRがある動物においても圧容量曲線解析に基づいて心血管機能を評価できるこ

とを示した。この手法を DCM 続発性機能的 MI モデル犬において用いることにより、イソフルランとドブタミンの心血管機能に対する用量依存性効果の解明を試みた。本章により、DCM 続発性機能的 MI 犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの各心機能に対する作用が解明され、DCM 続発性機能的 MI 犬の麻酔における知見が深まることが期待される。

材料および方法

1) 供試動物

一般身体検査, 胸部 X 線検査, 心電図検査および心エコー検査により異常が認められなかった 1~2 歳のビーグル犬雌 6 頭 (体重 10.1 ± 0.6 kg) を供試した。本実験は東京農工大学研究倫理委員会動物実験小委員会の承認後 (受諾番号 26-85), 東京農工大学発行の実験動物の手引きに従って遂行した。

2) 高頻度右室ペーシングによる DCM 続発性機能的 MI の作成

犬にメロキシカム 0.2mg/kg SC (ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカジャパン, 東京, 日本), 硫酸アトロピン 0.05 mg/kg SC (田辺製薬販売株式会社, 大阪, 日本), 塩酸ミダゾラム 0.2 mg/kg IV (アステラス製薬株式会社, 東京, 日本), ブトルファノール酒石酸塩 0.2 mg/kg IV (明治製菓株式会社, 東京, 日本) を投与した。プロポフォール 4 mg/kg IV (フレゼニウス カービ ジャパン株式会社, 東京, 日本) により麻酔導入後, 気管挿管して 100%酸素と混合した 1.5~2.0%のイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社, 大阪, 日本) 吸入麻酔にて麻酔を維持した。犬を右横臥位に配置し, 機械的換気装置 (Aestiva/ 5; Datex-Ohmeda, GE Healthcare, Tokyo, Japan) を使用して人工的に呼吸管理を行った。ペースメーカージェネレータ (TNT-002C, Taisho Biomed Instrument, 大阪, 日本) を挿入するために左背側肩甲骨の近くに皮下ポケットを作成した。X 線透視下で, 左外頸静脈を介して右心室頂点に心内膜植込み型双極ペーシングリード (Refino 52 ERU, Oscor Inc., Palm Harbor, FL, USA) を配置した。術後は抗生物質としてアンピシリンナトリウム 30 mg/kg IV or SC の投与を BID にて 7 日間, 鎮痛を目的としてメロキシカム 0.2 mg/kg SC の投与を SID にて 3 日間行った。1 週間の回復期間を経た後, 犬は高頻度右心室ペーシングを 250 回/分で 3 週間, 続けて 220 回/分で 1 週間行った。

3) DCM 続発性機能的 MI の重症度評価

ペーシング開始前とペーシング開始から 4 週間後、各犬に対してオシロメトリック血圧計 (BP-100D, フクダ エム・イー工業株式会社, 東京, 日本) を用い, 尾根部にカフを設置して SAP, MAP, DAP および HR を計測した。第 2 章と同様に胸部 X 線検査と心エコー検査が行った。DCM 犬の臨床診断は心エコー検査による左室内径短縮率の低下 (<20%) で行われるため (24), 左室内径短縮率が 20%未満かつ MR を呈した犬を DCM 続発性機能的 MI モデル犬とした。すべての検査はペーシングの停止中に実施し, DCM 続発性 MI が認められた犬を実験に供試した。

4)麻酔および実験準備

第 3 章と同様の方法で麻酔の導入維持を行い, 犬を左横臥位に配置した。麻酔中のモニタリングは第 3 章と同様に行った。4Fr の後大静脈閉塞用バルーンカテーテル (ニプロ株式会社, 大阪, 日本) を X 線透視誘導下で左大腿静脈から後大静脈まで前進させた。左大腿動脈に観血的血圧測定用のカテーテルを挿入し, SAP, MAP, DAP を計測した。PV コンダクタンスカテーテルは第 3 章と同様に左室内に留置し, 基礎システム, ハードウェアおよびソフトウェアと接続した。

5)イソフルラン濃度とドブタミン投与量の変化

左横臥位において, 第 2 章と同様に計測を行った。ただし各イソフルラン濃度における DOB12 の後に 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のドブタミン投与を追加した (DOB16)。

6)血圧測定

動脈血圧測定は第 2 章と同様の方法で行った。

7) TEE 測定

TEE を用いた FSV の計測は左横臥位において第 3 章と同様の方法で行った。

8) 圧容量曲線解析

圧容量曲線の解析は第 3 章と同様に行った。中心静脈圧はいずれの犬においても右心房の拡張と頸静脈の怒張が認められたため 10 mmHg と定義した。

9) 統計処理

全てのデータは平均 \pm SD で示した。ペーシング前後の血行動態指標の比較は対応のある t 検定を用いた。各イソフルラン濃度における異なるドブタミン注入速度間の比較は 1-way repeated measurements ANOVA を使用した。異なるイソフルラン濃度における比較は 2-way repeated measurements ANOVA を使用した。ポストホックテストとしてボンフェローニ多重比較を用いた。統計的有意性は $p < 0.05$ として定義された。データの統計解析は GraphPad Prism 5.0a (GraphPad Prism version 5.0a, GraphPad, CA, U.S.A) を用いて行った。

結果

1)DCM 続発性機能的 MI モデル犬の重症度

6匹の犬はすべて適切な身体的状態を維持し、ペーシングの最終日まで生き残った。測定された血圧、心エコー検査、胸部 X 線検査の結果を表 8 に示した。各検査時のペーシング停止中の安静時 HR は、ペーシング開始前と比較して 4 週間で有意な増加を示した。SAP, MAP, DAP はペーシング開始前と比較してペーシング 4 週後で有意な減少が認められた。ペーシング開始から 4 週間後、すべての犬は左室内径短縮率が 20%未満かつ MR を呈し、DCM 続発性機能的 MI モデル犬の設定条件を満たした。また、左房大動脈径比と左室拡張末期径の増大および FSV の低下が認められた。Sm と Em の低下および E/Em の上昇が認められた。VHS と CTR は 12.6 ± 0.8 および 55.1 ± 1.5 と両方ともペーシング前より増大した。

表 8 ペーシング開始前後の血行動態の変化 n = 6, *: $p < 0.05$ vs ペーシング開始前

	ペーシング開始前	ペーシング開始 4 週間後
HR (bpm)	123 ± 21	166 ± 26*
血圧(mmHg)		
SAP	149 ± 10	125 ± 16*
MAP	118 ± 10	103 ± 15*
DAP	102 ± 11	91 ± 15*
X 線指標		
VHS	11.0 ± 0.5	12.6 ± 0.8*
CTR (%)	52.0 ± 1.6	55.1 ± 1.5*
心エコー指標		
左室拡張末期径 (mm)	31.7 ± 2.2	41.1 ± 3.4*
左室内径短縮率 (%)	42 ± 5*	18 ± 3*
左房大動脈径比	1.0 ± 0.1	1.6 ± 0.3*
FSV (mL)	21 ± 4	15 ± 3*
CO (L/min)	2.7 ± 0.3	2.2 ± 0.8
E wave (cm/s)	74 ± 9	78 ± 6
A wave (cm/s)	56 ± 11	43 ± 10*
E/A	1.4 ± 0.2	2.0 ± 0.7
Sm (cm/s)	8.4 ± 1.3	3.8 ± 0.8*
Em (cm/s)	8.3 ± 0.9	6.4 ± 1.6*
E/Em	9.0 ± 1.1	13.0 ± 3.7*

ペーシング開始 4 週間後にはペーシング開始前と比べて HR の上昇, 血圧の低下, 心拡大が認められた。また, FS, FSV, Sm, Em の減少と E/Em の増加が認められた。

2)血圧測定

イソフルラン濃度の上昇により SAP, MAP および DAP が減少した (図 10)。

ISO1.5 では DOB12 以上, ISO2.0 では DOB8 以上で BL と比較して SAP が増加した。

ISO1.0 では DOB12 で MAP が減少した。ISO1.0 では DOB12 以上, ISO1.5 では DOB8 以上で DAP が減少した。

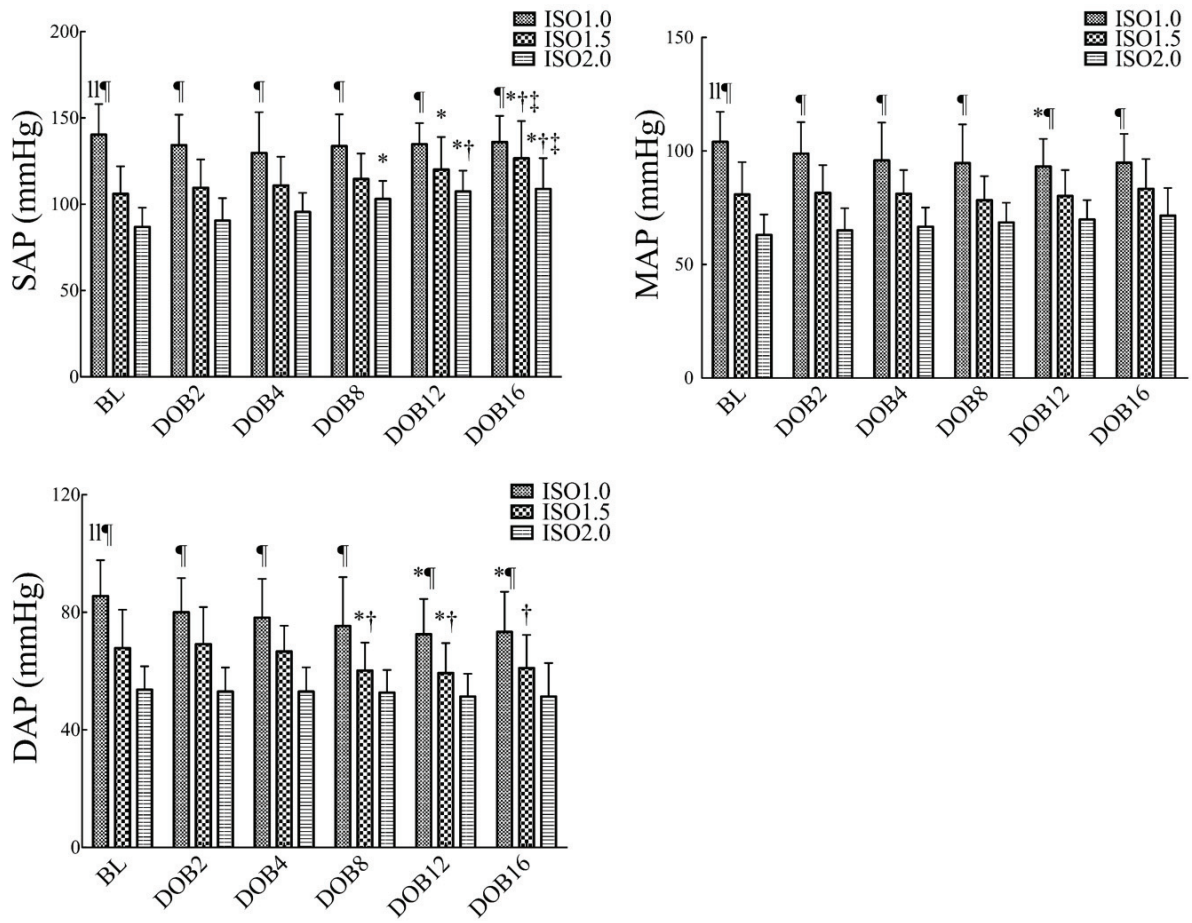


図 10 各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での DCM 犬の血圧値
 n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ll:
 $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

3)TEE 測定

BLにおいて、イソフルラン濃度による FSV, HR, CO の有意な変化はみられなかった (図 11)。ISO1.0 と ISO2.0 では FSV は DOB4 以上で, ISO1.5 では DOB8 以上で BL と比べて増加した。すべてのイソフルラン濃度において CO は DOB8 以上で BL と比べて増加した。ISO2.0 において DOB16 の HR は DOB4 の HR よりも増加した。

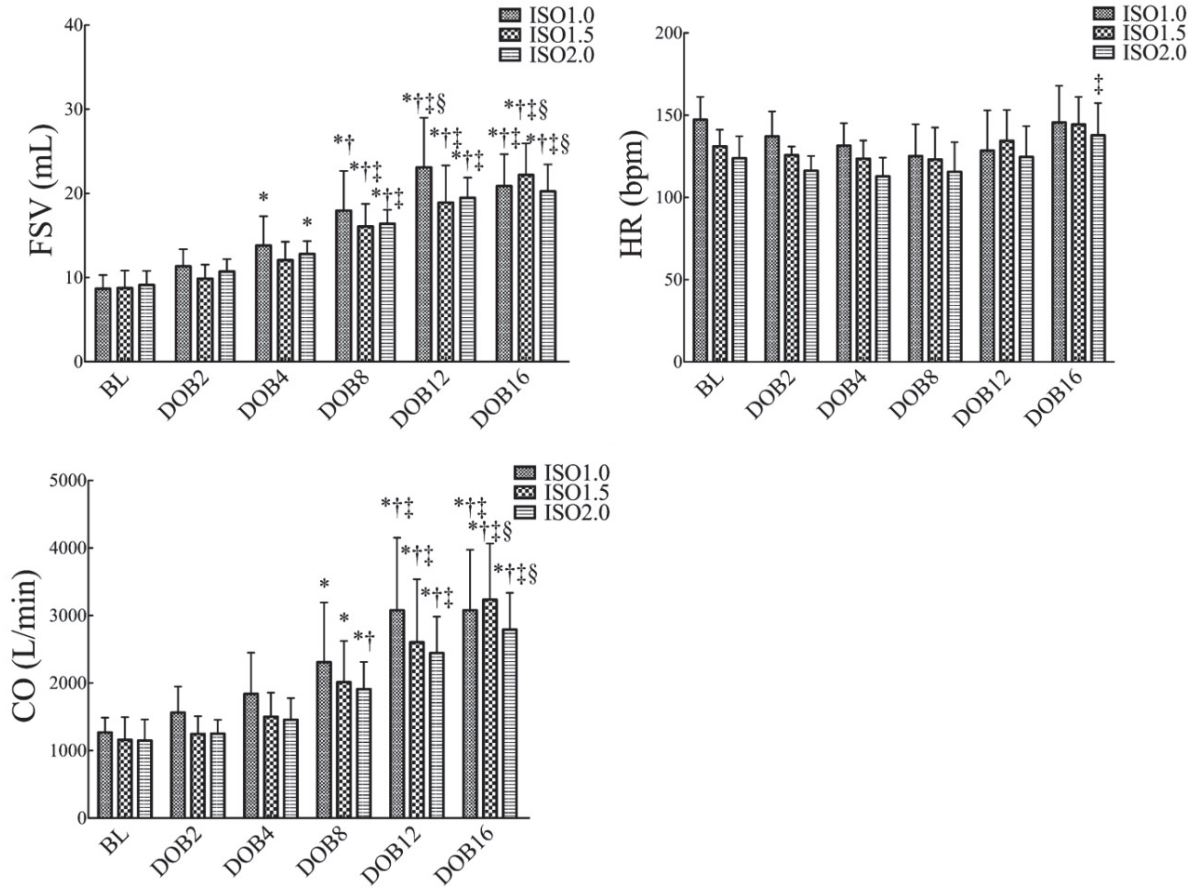


図 11 各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での DCM 犬の FSV, HR および CO

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ||: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

4)圧容量曲線解析

BLにおいて、ISO1.0のEesはISO2.0のEesよりも高かった。またBLにおいて、ISO1.0のEaはISO1.5およびISO2.0におけるEaよりも高かった(図12)。すべてのイソフルラン濃度においてEesはドブタミン投与によりBLと比較して増加した。ISO1.0ではEaはDOB2以上でBLと比較して減少した。ISO1.5とISO2.0ではEaはDOB4以上でBLと比較して減少した。BLにおいて、ISO2.0のEa/EesはISO1.0のEa/Eesよりも高かった。すべてのイソフルラン濃度においてEa/Eesはドブタミン投与によってBLよりも低下した。また、すべてのイソフルラン濃度においてドブタミン投与は左室収縮末期容積および左室拡張末期容積を低下させた(表9)。BLにおいて、左室収縮末期圧および最大左心室圧上昇速度はイソフルラン濃度の上昇に伴い低下した。ISO1.5ではDOB12以上でISO2.0ではDOB8以上で左室収縮末期圧はBLと比較して増加した。左室拡張末期圧はISO1.0においてDOB8以上で、ISO1.5においてDOB16でBLと比べて低下した。MRVはISO1.0においてDOB4以上で、ISO1.5とISO2.0においてDOB8でBLと比べて低下した。すべてのイソフルラン濃度においてドブタミン投与により最大左心室圧上昇速度が増加した。BLにおいて、ISO1.0のSVRはISO2.0のSVRよりも高かった。ISO1.0ではSVRはDOB2以上でBLより低下し、ISO1.5とISO2.0ではSVRはDOB8以上でBLより低下した。

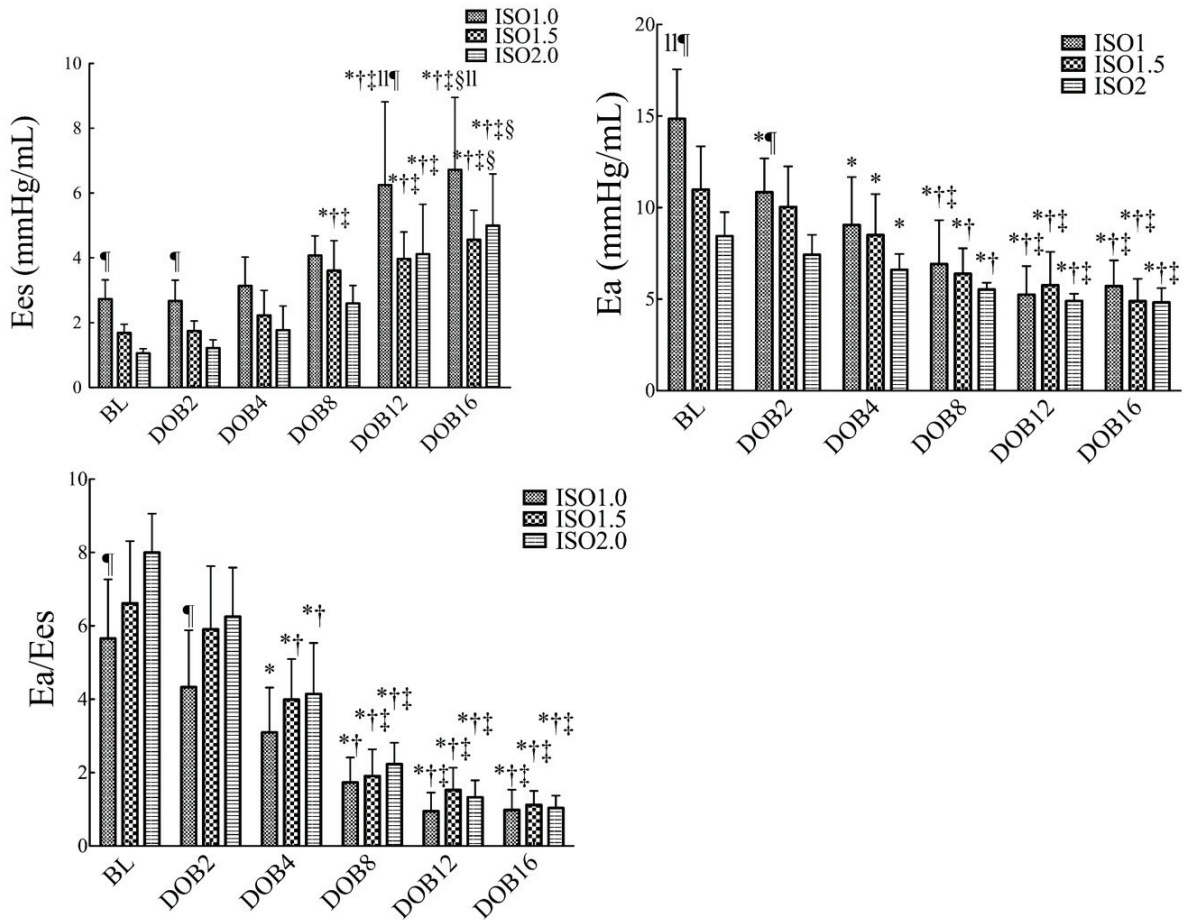


図 12 各イソフルラン濃度における各ドブタミン投与量での DCM 犬の Ees, Ea および Ea/Ees

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, ll: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

表 9 DCM 犬におけるイソフルランとドブタミンの心血管指標の変化

n = 6, *: $p < 0.05$ vs BL, †: $p < 0.05$ vs DOB2, ‡: $p < 0.05$ vs DOB4, §: $p < 0.05$ vs DOB8, #: $p < 0.05$ vs DOB12, ll: $p < 0.05$ vs ISO1.5, ¶: $p < 0.05$ vs ISO2.0.

指標	イソフルラン濃度	ドブタミン投与量					
		BL	DOB2	DOB4	DOB8	DOB12	DOB16
EDP (mmHg)	ISO1.0	29 ± 6	30 ± 6	24 ± 7	20 ± 8*†	19 ± 5*†	16 ± 5*†‡
	ISO1.5	22 ± 8	22 ± 9	20 ± 9	18 ± 7	17 ± 5	16 ± 6*†
	ISO2.0	22 ± 6	22 ± 7	22 ± 7	22 ± 9	20 ± 8	17 ± 6
EDV (mL)	ISO1.0	60 ± 4	60 ± 5	64 ± 6	59 ± 4	58 ± 3	50 ± 7‡
	ISO1.5	65 ± 6	66 ± 9	64 ± 3	58 ± 6	53 ± 6*†‡	54 ± 5*†‡
	ISO2.0	68 ± 5	71 ± 6	69 ± 6	66 ± 6†	61 ± 6*†‡§	58 ± 5*†‡§
ESP (mmHg)	ISO1.0	126 ± 10¶¶	121 ± 15¶¶	119 ± 17¶¶	115 ± 12¶¶	115 ± 12¶¶	115 ± 10¶¶
	ISO1.5	93 ± 12¶¶	97 ± 12¶¶	99 ± 8	99 ± 8	102 ± 8*	105 ± 9*
	ISO2.0	76 ± 10	79 ± 7	84 ± 5	90 ± 6*†	95 ± 4*†‡	96 ± 6*†‡
ESV (mL)	ISO1.0	47 ± 4	46 ± 4	48 ± 5	41 ± 4	34 ± 5*†‡	29 ± 7*†‡§
	ISO1.5	53 ± 7	53 ± 9	49 ± 4	40 ± 4*†‡	33 ± 4*†‡	32 ± 5*†‡
	ISO2.0	56 ± 6	57 ± 6	54 ± 6	48 ± 6*†‡	40 ± 7*†‡§	37 ± 6*†‡§
SV (mL)	ISO1.0	12.6 ± 2.5	14.8 ± 2.4	15.8 ± 3.7	18.8 ± 4.6*	23.5 ± 5.5*†‡§	21.1 ± 3.6*†‡
	ISO1.5	12.4 ± 2.5	13.5 ± 2.4	14.9 ± 2.9	18.1 ± 2.9*†	20.3 ± 4.4*†‡	22.4 ± 3.4*†‡§
	ISO2.0	12.6 ± 2.6	14.1 ± 1.6	15.7 ± 1.9	18.3 ± 1.5*†	20.7 ± 2.5*†‡	21.0 ± 3.0*†‡
MRV (mL)	ISO1.0	3.9 ± 1.2	3.5 ± 0.9	2.0 ± 0.5*†	0.9 ± 0.5*†	0.4 ± 0.2*†‡	0.2 ± 0.2*†‡
	ISO1.5	3.6 ± 1.2	3.7 ± 1.3	2.8 ± 1.4	2.0 ± 0.9*†	1.4 ± 0.7*†‡	0.2 ± 0.2*†‡§
	ISO2.0	3.5 ± 1.1	3.4 ± 0.9	2.9 ± 0.7	1.9 ± 0.6*†‡	1.2 ± 0.5*†‡	0.8 ± 0.4*†‡§
dP/dt max (mmHg/cc)	ISO1.0	1754 ± 297ll¶¶	1675 ± 458 ll¶¶	1846 ± 576 ll¶¶	2054 ± 457*†‡¶¶	2425 ± 391*†‡¶¶	2972 ± 465*†‡¶¶ll¶¶
	ISO1.5	1208 ± 235	1296 ± 251	1407 ± 90	1800 ± 251*†‡	2218 ± 334*†‡§	2695 ± 498*†‡§#
	ISO2.0	946 ± 179	988 ± 109	1190 ± 105	1509 ± 171*†‡	1959 ± 275*†‡§	2348 ± 357*†‡§#
SVR (mmHg/mL/min)	ISO1.0	6656 ± 995 ¶¶	5214 ± 928*	4488 ± 1254*	3776 ± 1534*†	2729 ± 1066*†‡	2688 ± 856*†‡
	ISO1.5	5928 ± 1669	5410 ± 1279	4580 ± 1323	3434 ± 1162*†	2831 ± 1148*†‡	2224 ± 718*†‡
	ISO2.0	4591 ± 863	4283 ± 932	3823 ± 915	2990 ± 724*	2391 ± 615*†‡	2141 ± 598*†‡

EDP, 左室拡張末期圧; EDV, 左室拡張末期容積; ESP, 左室収縮末期圧; ESV, 左室収縮末期容積; SV, 1 回拍出量; MRV, 僧帽弁逆流量; dP/dt max, 最大左心室圧上昇速度; SVR, 総末梢血管抵抗.

考察

本実験で用いられた DCM 続発性機能的 MI 犬は収縮能の低下（左室内径短縮率 < 20%）と左室の拡大を呈しており，過去の報告と比較しても DCM モデル犬として十分であると思われる（35, 82）。第 3 章における器質的 MI と本章における機能的 MI の大きな違いは収縮能力の差異である。器質的 MI とは異なり，DCM 続発性機能的 MI では左室内径短縮率および S_m が低下して FSV が顕著に低下していた。このように器質的 MI モデル犬と機能的 MI モデル犬では基本的な心行動態が異なるため，イソフルランとドブタミンが器質的 MI モデル犬と機能的 MI モデル犬の心血管機能に与える効果も異なることが本研究で明らかとなった。

DCM 犬におけるイソフルランの血圧降下効果はイソフルラン濃度の増加に伴って E_{es} と E_a の減少および E_a/E_{es} の増加が観察されたことから，血管拡張作用および心筋抑制作用の両方に由来することが本研究によって明らかになった。DCM 犬におけるイソフルランの血圧降下効果はイソフルラン濃度の増加に伴って E_{es} と E_a の減少および E_a/E_{es} の増加が観察されたことから，血管拡張作用および心筋抑制作用の両方に由来することが本研究によって明らかになった。器質的 MI モデル犬では E_a/E_{es} （心血管機能）の低下は E_{es} （心筋収縮能）の低下によってもたらされ，機能的 MI モデル犬では E_a （動脈抵抗）の減少率を上回る E_{es} の減少によって E_a/E_{es} が低下したと解釈できる。動脈血圧の基礎である左室収縮末期圧は E_{es} と E_a の交点によって決定される（12, 19, 25, 38, 44, 69, 77）。収縮性が低下した心不全では動脈抵抗（ E_a ）を増加させることで左室収縮末期圧を維持しており，結果的に E_a/E_{es} が増加する（25, 44）。この E_a/E_{es} の過剰な増加は，非効率的で非効果的な心血管機能を意味する（69）。健康な犬における心室動脈カップリングに対するイソフルランの影響に関する研究ではイソフルランが用量依存性の心筋抑制および血管拡張を引き起こすことを報告している（38）。また第 3 章において腱索離断による器質的 MI モデル

犬に対してイソフルランは用量依存性心筋抑制作用を引き起こしたが血管拡張作用は認められないことを我々は明らかにした。イソフルランによる降圧効果が器質的 MI モデル犬と DCM 続発性機能的 MI 犬で異なったのは、それぞれのモデル犬における基本的な血行動態が異なるためと考えた。器質的 MI モデル犬では上昇した左室拡張末期容積に対処するため動脈抵抗を減少させることで FSV を上昇させているのに対し、DCM 続発性機能的 MI モデル犬では低下した収縮能を代償し、血圧を維持するために動脈抵抗を上昇させている。そのため、器質的 MI モデル犬ではイソフルランによる血管拡張作用の発現は弱く、DCM 続発性機能的 MI モデル犬は強いと考えた。実際に本研究の DCM 続発性機能的 MI モデル犬では、ドブタミン非投与時の ISO1.0 における Ea は第 3 章の器質的 MI モデル犬のそれよりも 2~3 倍ほど高かった。本研究は病態によってイソフルランの降圧効果の主因が異なることを明らかにした。器質的 MI モデル犬と DCM 続発性機能的 MI モデル犬の病態の違いによる心血管効果の差異はドブタミンにおいても同様に認められる。

DCM 続発性機能的 MI モデル犬では ISO1.5 および ISO2.0 ではドブタミン投与により SAP の上昇が認められたが MAP の上昇は認められなかった。これはドブタミンにより DCM 続発性機能的 MI モデル犬ではドブタミンの血管拡張作用によって DAP の低下が起こったためであると考えられる。対照的に、器質的 MI モデル犬ではドブタミン投与により SAP と MAP の両方の上昇が認められたが、DAP の低下は起こらなかった。器質的 MI モデル犬は動脈抵抗がすでに低いためドブタミンの血管拡張作用による変化が小さく、DCM 続発性機能的 MI モデル犬では動脈抵抗が高いためドブタミンの血管拡張作用による変化が大きかったものと考えた。いくつかのヒトの研究では MAP は SAP よりも麻酔中の臓器保護に関連していることが報告されている(23, 27)。ドブタミン投与により SAP が増加したとしても、MAP の増加が得られない場合、イソフルラン誘発低血圧による臓器損傷が起こり得る。以上のことから、イ

ソフルラン誘発性低血圧に対してドブタミン投与は SAP の上昇と同時に DAP を低下させてしまうため、臓器保護を目的とした昇圧は期待できないと考えられる。

MAP を上昇させるためにはある程度の動脈抵抗上昇作用が必要であり、ドパミンやエピネフリンなどの血管収縮作用をもつ昇圧剤が必要であるかもしれない。

また DCM 続発性機能的 MI モデル犬においてドブタミン投与は左室拡張末期圧、左室拡張末期容積、MRV の低下をもたらした。DCM における MR は左室の拡張および低収縮能により腱索が牽引され僧帽弁が閉鎖できない機能的な MR である (37)。器質的 MI モデル犬においてドブタミン投与は左室拡張末期容積を減少させたが、DCM 続発性機能的 MI モデル犬においてもこの効果は認められた。ドブタミン投与による左室の縮小と収縮能の上昇は僧帽弁のテザリングを軽減させ、結果的に MRV の減少につながったと考えられる。対照的に、腱索離断による MI モデル犬では器質的に僧帽弁装置が壊れているため、左室の縮小が認められてもドブタミン投与による MRV の減少が認められなかったと思われる。DCM 続発性機能的 MI モデル犬へのドブタミン投与によるこの MRV の減少が左室拡張末期圧を大きく減少させ、うっ血を改善させた。これらの結果はイソフルラン麻酔下の DCM 続発性機能的 MI 犬に対してドブタミンがうっ血改善薬として有用であることを示唆している。

小括

DCM 続発性機能的 MI モデル犬においてイソフルランは用量依存性に心筋抑制と血管拡張の両方を惹起することにより血圧を低下させた。ドブタミン投与はすべてのイソフルラン濃度で収縮能を増加させたが、動脈抵抗を同時に低下させるため SAP の上昇と DAP の低下を同時に引き起こし、結果として MAP は変化させないことが明らかになった。さらに DCM 続発性機能的 MI モデル犬におけるドブタミン投与は MRV を減少させ、うっ血を改善させた。

総括

第1章では TEE を用いて描出された上行大動脈断面と FSV 計測に影響を与える因子を調査するため、体位を変化させて断面や FSV への影響を検討した。その結果、右横臥位、左横臥位、仰臥位、伏臥位のいずれにおいても、得られる頭部食道大動脈長軸断面に変化は認められなかった。しかしながら FSV は、右横臥位と左横臥位の間には統計的な有意差は認められなかったが、仰臥位では左右横臥位に比べて有意に減少した。これは体位変化による生理学的な影響によるものであった。頭部食道大動脈長軸断面は本章で行われた4つの体位のいずれにおいても描出が可能であり、FSV は左右横臥位であれば生理学的な影響を限りなく無視できることが示された。

第2章では TEE によって計測された FSV の正確性を調査するため、イソフルラン麻酔下の正常犬にドブタミンを投与し、TEE によって計測された FSV_{TEE} を圧容量曲線解析から得られた FSV_{PV} と比較した。 FSV_{PV} と FSV_{TEE} の相関係数は非常に高く、 FSV_{PV} と FSV_{TEE} の相対バイアスは $-1.9 \pm 10.6\%$ であり、加算誤差や比例誤差は認められなかった。 FSV_{TEE} は FSV_{PV} と高い一致性を示し、代替となりうることが示された。

第3章では臍索離断 MI モデル犬に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果を明らかにするため、圧容量曲線解析に TEE から得られた FSV を組み込むことで検討した。臍索離断による器質的 MI モデル犬に対してイソフルランは用量依存性に心筋抑制作用を惹起し、血圧を低下させた。ドブタミンは用量依存性に心筋収縮能を増加させイソフルラン誘発性低血圧を改善させた。ドブタミン投与量によっては徐脈により心拍出量や MAP の上昇が得られないことがあるため、徐脈を引き起こさない投与量が望ましい。

第4章では DCM に続発する機能的 MI モデル犬に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果を明らかにするため、圧容量曲線解析に TEE から得られた FSV

を組み込むことで検討した。DCM に続発する機能的 MI モデル犬に対してイソフルランは用量依存性に心筋抑制作用と血管拡張作用を惹起し、血圧を低下させた。DCM 続発性機能的 MI モデル犬では低下した収縮能を代償するため動脈抵抗が高く維持されており、イソフルランによる血管拡張作用の影響を強く受けたものと考えられる。また、ドブタミンは用量依存性に収縮能の上昇と動脈抵抗の低下を引き起こし、結果的に SAP の上昇と同時に DAP を低下させたため MAP の上昇は得られなかった。一方でドブタミン投与は左室拡張末期容積と左室拡張末期圧を軽減させ、MRV を低下させた。これらの結果からイソフルラン麻酔下の DCM 続発性機能的 MI 犬に対するドブタミンは昇圧剤としてよりもうっ血改善薬として有用であることが示唆された。

以上のように、本研究では MR がある心臓においても TEE を用いた FSV を導入することにより圧容量曲線解析による詳細な心血管機能評価が可能であった。また、器質的 MI モデル犬や機能的 MI モデル犬に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果が明らかになった。両方の MI は同様に MR を呈するが、イソフルランやドブタミンが心血管機能に与える効果は大きく異なった。このことは MR を呈する犬に麻酔をかける際は、術前に器質的な MI か機能的な MI かを把握することが重要であることを示している。本研究成果は、腱索離断による器質的 MI モデル犬および DCM 続発性機能的 MI モデル犬において圧容量曲線解析の利用を可能にし、様々な麻酔薬および循環器薬の効果の解明の一助となり、安全な麻酔に大きく貢献するものと考えられる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究を中心となってお指導くださいました東京農工大学獣医外科学研究室の田中綾准教授、同画像診断学研究室の清水美希准教授、帯広畜産大学臨床獣医学研究分野の山岸則夫教授に深謝いたします。

また主査を快諾し、温かくご指導いただきました東京農工大学獣医外科学研究室の打出毅教授、副査を快諾し、多数のご助言をくださいました岩手大学画像診断学研究室の片山泰章准教授、岐阜大学獣医分子病態学研究室の森崇教授に深謝いたします。最後に本研究の実施にあたり多大なるご協力を賜りました東京農工大学獣医外科学研究室内の学生および卒業生の皆様に深謝いたします。

引用文献

- 1) Abbott, J.A. (2008). Acquired valvular disease. In: Tilley, L.P., Smith, F.W.K. Jr., Oyama, M.A. and Sleeper, M.M. [eds] *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 4th ed., pp. 110~138. WB Saunders, Philadelphia, PA.
- 2) Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V. and Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 1142~1150.
- 3) Baan, J., Van Der Velde, E. T., De Bruin, H. G., Smeenk, G. J., Koops, J., Van Dijk, A. D., Temmerman, D., Senden, J., Buis, B. (1984). Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation.* 70, 812~823.
- 4) Belz, G.G., Aust, P.E., Doering, W., Heinz, M., Schneider, B. (1982). Pharmacodynamics of a Single Dose of Quinidine during Chronic Digoxin Treatment - a Randomized Double-Blind Placebo and Sparteine Controlled Crossover Study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22, 117~122.
- 5) Berko, B., Gaasch, W.H., Tanigawa, N., Smith, D., Craige, E. (1987). Disparity between ejection and end-systolic indexes of left ventricular contractility in mitral regurgitation. *Circulation.* 75, 1310~1319.
- 6) Bland, J.M., Altman, D.G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1, 307~310.
- 7) Bland, J.M., Altman, D.G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Stat. Methods Med. Res.* 8, 135~160.
- 8) Boltwood, C.M., Appleyard, R.F., Glantz, S.A. (1989). Left ventricular volume measurement by conductance catheter in intact dogs. Parallel conductance volume depends on left ventricular size. *Circulation.* 80, 1360~1377.
- 9) Bornscheuer, A., Mahr, K.H., Botel, C., Goldmann, R., Gnielinski, M., Kirchner, E. (1996).

- Cardiopulmonary effects of lying position in anesthetized and mechanically ventilated dogs. *J. Exp. Anim. Sci.* 38, 20~27.
- 10) Boswood, A., Haggstrom, J., Gordon, S.G., Wess, G., Stepien, R.L., Oyama, M.A., Keene, B.W., Bonagura, J., MacDonald, K.A., Patteson, M., Smith, S., Fox, P.R., Sanderson, K., Woolley, R., Szatmari, V., Menaut, P., Church, W.M., O'Sullivan, M.L., Jaudon, J.P., Kresken, J.G., Rush, J., Barrett, K.A., Rosenthal, S.L., Saunders, A.B., Ljungvall, I., Deinert, M., Bomassi, E., Estrada, A.H., Fernandez Del Palacio, M.J., Moise, N.S., Abbott, J.A., Fujii, Y., Spier, A., Luethy, M.W., Santilli, R.A., Uechi, M., Tidholm, A., Watson, P. (2016). Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1765~1779.
- 11) Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery--the "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86, 323~337.
- 12) Chantler, P.D., Lakatta, E.G., Najjar, S.S. (2008). Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J. Appl. Physiol.* 105, 1342~1351.
- 13) Chen, C.Q., Wang, X., Zhang, J., Zhu, S.M. (2017). Anesthetic management of patients with dilated cardiomyopathy for noncardiac surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21, 627~634.
- 14) Chen, G.Y., Kuo, C.D. (1997). The effect of the lateral decubitus position on vagal tone. *Anaesthesia.* 52, 653~657.
- 15) Cingolani, O.H., Kass, D.A. (2011). Pressure-volume relation analysis of mouse ventricular function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301, H2198~2206.
- 16) Cokkinos, D.V., Heimonas, E.T., Demopoulos, J.N., Haralambakis, A., Tsartsalis, G., Gardikas, C.D. (1976). Influence of Heart-Rate Increase on Uncorrected Pre-Ejection Period

- Left Ventricular Ejection Time (Pep-Lvet) Ratio in Normal Individuals. *Br. Heart J.* 38, 683~688.
- 17) Critchley, L.A., Critchley, J.A. (1999). A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J. Clin. Monit. Comput.* 15, 85~91.
- 18) de Figueiredo, L.F.P., Cruz, R.J., Silva, E., Rocha, S.M. (2004). Cardiac output determination during experimental hemorrhage and resuscitation using a transesophageal Doppler monitor. *Artif. Organs.* 28, 338~342.
- 19) De Tombe, P.P., Jones, S., Burkhoff, D., Hunter, W.C., Kass, D.A. (1993). Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am. J. Physiol.* 264, H1817~1824.
- 20) Dec, G.W., Fuster, V. (1994). Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 331, 1564~1575.
- 21) Doering, L., Dracup, K. (1988). Comparisons of Cardiac-Output in Supine and Lateral Positions. *Nurs. Res.* 37, 114~118.
- 22) Domenech, O., Oliveira, P. (2013). Transoesophageal echocardiography in the dog. *Vet. J.* 198, 329~338.
- 23) Dunser, M.W., Takala, J., Ulmer, H., Mayr, V.D., Luckner, G., Jochberger, S., Daudel, F., Lepper, P., Hasibeder, W.R., Jakob, S.M. (2009). Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* 35, 1225~1233.
- 24) Falk, T., Jonsson, L., Olsen, L.H., Tarnow, I., Pedersen, H.D. (2010). Associations between cardiac pathology and clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with chronic congestive heart failure. *Vet. J.* 185, 68~74.
- 25) Feldman, M.D., Pak, P.H., Wu, C.C., Haber, H.L., Heesch, C.M., Bergin, J.D., Powers, E.R.,

- Cowart, T.D., Johnson, W., Feldman, A.M., Kass, D.A. (1996). Acute cardiovascular effects of OPC-18790 in patients with congestive heart failure. Time- and dose-dependence analysis based on pressure-volume relations. *Circulation*. 93, 474~483.
- 26) Feldman, T., Ali, O. (2012). Transcatheter mitral valve interventions: current status and future perspective. *EuroIntervention*. 8, Q53~59.
- 27) Fujii, M., Nakagawa, K., Tomita, H., Tone, O., Tamaki, M., Takada, Y., Hokari, M., Nariai, T., Ohno, K. (2010). Efficacy of the American Heart Association/American Stroke Association guidelines for ultra-early, intentional antihypertensive therapy in intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci*. 17, 1136~1139.
- 28) Fujii, Y., Uemura, A. (2007). The effects of different dobutamine infusion rates on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth. Analg*. 105, 1379~1384.
- 29) Fusini, L., Tamborini, G., Gripari, P., Maffessanti, F., Mazzanti, V., Muratori, M., Salvi, L., Sisillo, E., Caiani, E.G., Alamanni, F., Fiorentini, C., Pepi, M. (2011). Feasibility of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right ventricular volumes and function in patients undergoing cardiac surgery. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 24, 868~877.
- 30) Garrard, C.L., Weissler, A.M., Dodge, H.T. (1970). The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation*. 42, 455~462.
- 31) Gillebert, T.C., de Veire, N.V., De Buyzere, M.L., De Sutter, J. (2004). Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur. Heart J*. 25, 2185~2186.
- 32) Goya, S., Wada, T., Shimada, K., Hirao, D., Fukushima, R., Yamagishi, N., Shimizu, M., Tanaka, R. (2017). Effects of postural change on transesophageal echocardiography views

- and parameters in healthy dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 79, 380~386.
- 33) Guilford, J.P. (1956). *Fundamental statistics in psychology and education*. 3rd ed., pp. 565. McGraw-Hill, New York.
- 34) Gunn, S.R., Kim, H.K., Harrigan, P.W., Pinsky, M.R. (2006). Ability of pulse contour and esophageal Doppler to estimate rapid changes in stroke volume. *Intensive Care Med.* 32, 1537~1546.
- 35) Hamabe, L., Fukushima, R., Kawamura, K., Shinoda, Y., Huai-Che, H., Suzuki, S., Aytemiz, D., Iwasaki, T., Tanaka, R. (2013). Evaluation of changes in left ventricular myocardial function observed in canine myocardial dysfunction model using a two-dimensional tissue tracking technique. *J. Vet. Sci.* 14, 355~362.
- 36) Hayashida, K., Sunagawa, K., Noma, M., Sugimachi, M., Ando, H., Nakamura, M. (1992). Mechanical matching of the left ventricle with the arterial system in exercising dogs. *Circ. Res.* 71, 481~489.
- 37) He, S., Fontaine, A.A., Schwammenthal, E., Yoganathan, A.P., Levine, R.A. (1997). Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation.* 96, 1826~1834.
- 38) Hettrick, D.A., Pagel, P.S., Warltier, D.C. (1996). Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology.* 85, 403~413.
- 39) Hirsch, R., Kilner, P.J., Connelly, M.S., Redington, A.N., St John Sutton, M.G., Somerville, J. (1994). Diagnosis in adolescents and adults with congenital heart disease. Prospective assessment of individual and combined roles of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography. *Circulation.* 90, 2937~2951.
- 40) Hoffman, J.I., Guz, A., Charlier, A.A., Wilcken, D.E. (1965). Stroke volume in conscious

- dogs; effect of respiration, posture, and vascular occlusion. *J. Appl. Physiol.* 20, 865~877.
- 41) Hofmeister, E.H., Keenan, K., Egger, C.M. (2005). Dobutamine-induced bradycardia in a dog. *Vet. Anaesth. Analg.* 32, 107~111.
- 42) Ishikawa, T., Tanaka, R., Suzuki, S., Miyaishi, Y., Akagi, H., Iino, Y., Fukushima, R., Yamane, Y. (2010). The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors of left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 342~347.
- 43) Ishikawa, T., Tanaka, R., Suzuki, S., Saida, Y., Soda, A., Fukushima, R., Yamane, Y. (2009). Daily rhythms of left atrial pressure in beagle dogs with mitral valve regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 824~831.
- 44) Kameyama, T., Asanoi, H., Ishizaka, S., Sasayama, S. (1991). Ventricular load optimization by unloading therapy in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 17, 199~207.
- 45) Kelly, R.P., Ting, C.T., Yang, T.M., Liu, C.P., Maughan, W.L., Chang, M.S., Kass, D.A. (1992). Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* 86, 513~521.
- 46) Kittleson, M.D., and Kienle, R.D. (1998). Pathophysiology of heart failure. *In: Kittleson, M.D., and Kienle, R.D. [eds] Small Animal Cardiovascular Medicine, 1st ed., pp. 136~148. Mosby Inc, St. Louis, MO.*
- 47) Lee, J.H., Kim, J.T., Yoon, S.Z., Lim, Y.J., Jeon, Y., Bahk, J.H., Kim, C.S. (2007). Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *Br. J. Anaesth.* 99, 343~348.
- 48) Lees, M.M., Scott, D.B., Kerr, M.G., Taylor, S.H. (1967). The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin. Sci.* 32, 453~465.
- 49) Li, Q., Belz, G.G. (1993). Systolic-Time Intervals in Clinical-Pharmacology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 44, 415~421.

- 50) Little, W.C., Cheng, C.P., Peterson, T., Vinten-Johansen, J. (1988). Response of the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in conscious dogs to a wide range of contractile states. *Circulation*. 78, 736~745.
- 51) Loyer, C., Thomas, W.P. (1995). Biplane Transesophageal Echocardiography in the Dog - Technique, Anatomy and Imaging Planes. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 36, 212~226.
- 52) Madan, A.K., UyBarreta, V.V., Aliabadi-Wahle, S., Jespersen, R., Hartz, R.S., Flint, L.M., Steinberg, S.M. (1999). Esophageal Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients. *J. Trauma*. 46, 607~611.
- 53) Martin, M.W., Stafford Johnson, M.J., Celona, B. (2009). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J. Small Anim. Pract.* 50, 23~29.
- 54) McConahay, D.R., Martin, C.M., Cheitlin, M.D. (1972). Resting and exercise systolic time intervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 45, 592~601.
- 55) Miller-Hance, W.C., Silverman, N.H. (2000). Transesophageal echocardiography (TEE) in congenital heart disease with focus on the adult. *Cardiol. Clin.* 18, 861~892.
- 56) Miyamoto, S., Fujita, M., Sekiguchi, H., Okano, Y., Nagaya, N., Ueda, K., Tamaki, S., Nohara, R., Eiho, S., Sasayama, S. (2001). Effects of posture on cardiac autonomic nervous activity in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 1788~1793.
- 57) Monge Garcia, M.I., Saludes Orduna, P., Cecconi, M. (2016). Understanding arterial load. *Intensive Care Med.* 42, 1625~1627.
- 58) Nagueh, S.F., Sun, H., Kopelen, H.A., Middleton, K.J., Khoury, D.S. (2001). Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J. Am. Coll. Cardiol.*

37, 278~285.

- 59) Nakao, S., Come, P.C., Miller, M.J., Momomura, S., Sahagian, P., Ransil, B.J., Grossman, W. (1986). Effects of Supine and Lateral Positions on Cardiac-Output and Intracardiac Pressures - an Experimental-Study. *Circulation*. 73, 579~585.
- 60) Nozawa, T., Yasumura, Y., Futaki, S., Tanaka, N., Uenishi, M., Suga, H. (1988). Efficiency of energy transfer from pressure-volume area to external mechanical work increases with contractile state and decreases with afterload in the left ventricle of the anesthetized closed-chest dog. *Circulation*. 77, 1116~1124.
- 61) Perk, G., Lang, R.M., Garcia-Fernandez, M.A., Lodato, J., Sugeng, L., Lopez, J., Knight, B.P., Messika-Zeitoun, D., Shah, S., Slater, J., Brochet, E., Varkey, M., Hijazi, Z., Marino, N., Ruiz, C., Kronzon, I. (2009). Use of real time three-dimensional transesophageal echocardiography in intracardiac catheter based interventions. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 22, 865~882.
- 62) Pipers, F.S., Andrysko, R.M., Hamlin, R.L. (1978). A totally noninvasive method for obtaining systolic time intervals in the dog. *Am. J. Vet. Res*. 39, 1822~1826.
- 63) Preiss, D., Fisher, J. (2008). A measure of confidence in Bland-Altman analysis for the interchangeability of two methods of measurement. *J. Clin. Monit. Comput*. 22, 257~259.
- 64) Reich, D.L., Konstadt, S.N., Nejat, M., Abrams, H.P., Bucek, J. (1993). Intraoperative transesophageal echocardiography for the detection of cardiac preload changes induced by transfusion and phlebotomy in pediatric patients. *Anesthesiology*. 79, 10~15.
- 65) Rosati, M., Dyson, D.H., Sinclair, M.D., Sears, W.C. (2007). Response of hypotensive dogs to dopamine hydrochloride and dobutamine hydrochloride during deep isoflurane anesthesia. *Am. J. Vet. Res*. 68, 483~494.
- 66) Rusy, B.F., Komai, H. (1987). Anesthetic depression of myocardial contractility: a review

- of possible mechanisms. *Anesthesiology*. 67, 745~766.
- 67) Scarabelli, S., Bradbrook, C. (2016). Anaesthesia of the patient with cardiovascular disease part 2: anaesthesia for specific disorders. *Companion Animal*. 21, 337-344.
- 68) Schulmeyer, M.C., Santelices, E., Vega, R., Schmied, S. (2006). Impact of intraoperative transesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 20, 768~771.
- 69) Schwartzberg, S., Redfield, M.M., From, A.M., Sorajja, P., Nishimura, R.A., Borlaug, B.A. (2012). Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 442~451.
- 70) Seki, H., Katayama, K., Sakai, H., Yonezawa, T., Kunichika, H., Saeki, Y., Hiro, T., Matsuzaki, M. (1996). Effect of dobutamine of ventriculoarterial coupling in acute regional myocardial ischemia in dogs. *Am. J. Physiol.* 270, H1279~1286.
- 71) Shinbane, J.S., Wood, M.A., Jensen, D.N., Ellenbogen, K.A., Fitzpatrick, A.P., Scheinman, M.M. (1997). Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29, 709~715.
- 72) Shoemaker, W.C., Wo, C.C., Bishop, M.H., Appel, P.L., Van de Water, J.M., Harrington, G.R., Wang, X., Patil, R.S. (1994). Multicenter trial of a new thoracic electrical bioimpedance device for cardiac output estimation. *Crit. Care. Med.* 22, 1907~1912.
- 73) Singer, M. (2009). Oesophageal Doppler. *Curr. Opin. Crit. Care.* 15, 244~248.
- 74) Steendijk, P., Staal, E., Jukema, J.W., Baan, J. (2001). Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 281, H755~H763.
- 75) Suga, H., Sagawa, K., Shoukas, A.A. (1973). Load independence of the instantaneous

pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.* 32, 314~322.

76) Summerfield, N.J., Boswood, A., O'Grady, M.R., Gordon, S.G., Dukes-McEwan, J., Oyama, M.A., Smith, S., Patteson, M., French, A.T., Culshaw, G.J., Braz-Ruivo, L., Estrada, A., O'Sullivan, M.L., Loureiro, J., Willis, R., Watson, P. (2012). Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1337~1349.

77) Sunagawa, K., Maughan, W.L., Burkhoff, D., Sagawa, K. (1983). Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am. J. Physiol.* 245, H773~780.

78) Sunagawa, K., Maughan, W.L., Sagawa, K. (1985). Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ. Res.* 56, 586~595.

79) Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Nakao, S., Machida, N., Tanaka, R. (2011). The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1328~1333.

80) Suzuki, S., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Fukushima, R., Machida, N., Tanaka, R. (2011). The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 244~250.

81) Swanson, C.R., Muir, 3rd, W.W. (1988). Simultaneous evaluation of left ventricular end-systolic pressure-volume ratio and time constant of isovolumic pressure decline in dogs exposed to equivalent MAC halothane and isoflurane. *Anesthesiology.* 68, 764~770.

82) Takagaki, M., McCarthy, P.M., Tabata, T., Dessoffy, R., Cardon, L.A., Connor, J., Ochiai, Y., Thomas, J.D., Francis, G.S., Young, J.B., Fukamachi, K. (2002). Induction and maintenance of an experimental model of severe cardiomyopathy with a novel protocol of

- rapid ventricular pacing. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 123, 544~549.
- 83) Tanabe, K., Yoshitomi, H., Oyake, N., Asanuma, T., Ohta, T., Ishibashi, Y., Shimada, T., Morioka, S., Moriyama, K. (1994). Effects of Supine and Lateral Recumbent Positions on Pulmonary Venous Flow in Healthy-Subjects Evaluated by Transesophageal Doppler-Echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 24, 1552~1557.
- 84) Tobata, D., Takao, K., Mochizuki, M., Nishimura, R., Sasaki, N. (2004). Effects of dopamine, dobutamine, amrinone and milrinone on regional blood flow in isoflurane anesthetized dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 66, 1097~1105.
- 85) Trichon, B.H., Felker, G.M., Shaw, L.K., Cabell, C.H., O'Connor, C.M. (2003). Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 91, 538~543.
- 86) Tsompanidou, P.P., Kazakos, G.M., Anagnostou, T.L. (2013). Dopamine-induced bradycardia in two dogs under isoflurane anaesthesia. *J. Small Anim. Pract.* 54, 672~674.
- 87) Ueland, K., Novy, M.J., Peterson, E.N., Metcalfe, J. (1969). Maternal cardiovascular dynamics. IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 104, 856~864.
- 88) Vatner, S.F., McRitchie, R.J., Braunwald, E. (1974). Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 53, 1265~1273.
- 89) Vorys, N., Ullery, J.C., Hanusek, G.E. (1961). The cardiac output changes in various positions in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82, 1312~1321.
- 90) Waddell, L.S. (2000). Direct blood pressure monitoring. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 15, 111~118.
- 91) Wess, G., Schulze, A., Butz, V., Simak, J., Killich, M., Keller, L.J., Maeurer, J., Hartmann,

- K. (2010). Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 533~538.
- 92) Wilson, J.R., Douglas, P., Hickey, W.F., Lanoce, V., Ferraro, N., Muhammad, A., Reichek, N. (1987). Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation.* 75, 857~867.
- 93) Wu, W., Wang, H., Tang, Y., Yuan, W., Wang, H., Jiang, Y. (2008). Application of quantitative tissue velocity imaging to evaluate left ventricular early diastolic dysfunction in dogs with heart failure due to rapid ventricular pacing. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 21, 1269~1276.
- 94) Zupan, I., Rakovec, P., Budihna, N., Breclj, A., Kozelj, M. (1996). Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs; relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia. *Int. J. Cardiol.* 56, 75~81.