

# 完全房室ブロック作製有意識犬の長期ペーシング

(安静時と運動負荷時の循環動態の変化)

京都大学医学部外科教室学第2講座(指導:日笠頼則教授)

村 田 眞 司

[原稿受付:昭和55年9月10日]

## Long-Term Pacing in Conscious Dogs with Experimental Heart Block: Hemodynamic Changes at Rest and during Exercise

SHINJI MURATA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Hemodynamic changes in conscious paced dogs with complete heart block have been compared with these in unpaced dogs with complete heart block, and normal dogs, both at rest and during treadmill exercise after a period over two and a half years. Exercise tests were performed on a treadmill at speed of 3.0 km/h. for 20 minutes, and several parameters, including heart rate (HR), aortic pressure (AoP), mean left atrial pressure (LAP), maximal dp/dt of left ventricular pressure (LV max dp/dt), stroke volume (SV), cardiac output (CO), endocardial viability ratio (EVR), diastolic pressure time index (DPTI) and tension time index (TTI) were measured at rest before exercise (control), during exercise and at rest after exercise. CO in all of the dogs became maximum at 6 minutes after beginning of exercise and returned to the control values with in 2 minutes to 6 minutes after stop of the exercise, and became lower by 9 to 12% than the control values. LAP of all of the dogs became lower by 21 to 34% than the control, and returned to preexercise values at 20 minutes at rest after exercise. HR in both the dogs with complete heart block and the control dogs without heart block increased during exercise and HR in the control dogs returned to the preexercise value in 10 minutes and lower by 22% at 20 minutes with rest, but HR in the dogs with complete heart block did not return to the control value even after 20 minutes with rest. HR of the paced dogs was constant with 100 beats/minute which was preset. As expected, SV increased most significantly in the paced

Key words: Long-term pacing, Hemodynamic changes during exercise. Complete heart block, Conscious dogs, Physical working capacity.

索引語: 長期ペーシング, 運動時の循環動態の変化, 完全房室ブロック, 有意識犬, 運動能.

Present address: The second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, 606, Japan.

dogs and increased CO up to 71% of that in the normal dogs during exercise, however CO in the unpaced dogs with complete heart block increased up to only 54% of that in the normal dogs.

Conclusively, if the residual capacity for physical work is profoundly related to the increase of CO, as Anderson<sup>2)</sup> emphasizes, the chronically paced patients with heart block has more than 70% of the normal healthy persons, and 20% higher capacity than the unpaced patients with heart block.

## I 結 言

近年、心臓外科の開心術において、正確な術前診断、外科手術手技の進歩、術中心筋保護<sup>15, 20, 25, 27, 28)</sup>や人工心肺装置の改良<sup>51, 60)</sup>などにより、その成績は著しく改善され、そのため、より一層複雑な複合心奇型にまで、手術適応は拡大されてきている。特に完全型心内膜欠損症<sup>29, 33, 43)</sup>、修正大血管転位症<sup>1, 3, 8, 16, 54)</sup>、あるいは単心房症<sup>50)</sup>や単心室症<sup>34, 53)</sup>などのごとく、刺激伝導系の走行異常があるものや、その確定が困難なものでは、手術中に刺激伝導系の走行を電気生理学的に検索を行っても、外科的ブロックを完全に防止し得ない場合がある<sup>19, 32, 39, 56)</sup>。しかし、これら先天性心疾患を有する年少患児が、根治的外科手術の成功にもかかわらず、不幸にもペースメーカー使用の止むなきに至った場合、それ以後の家庭生活、学業、スポーツ、更に成人した後の社会生活において、健康人に比較し、どの程度にまで生活し得るか、未だ基礎的、実験的報告はみられない。本研究の目的は、ビーグル犬を用いて、開胸、開心術下に完全房室ブロックを作製した後、人工ペースメーカーを植え込み、2年半に及ぶ慢性実験を施行し、無麻酔有意識下で、安静時及び運動負荷時の循環動態の変化を測定し、これと、非ブロックのコントロール犬における測定値を比較検討することである。そしてこれより人工ペースメーカー使用患者(児)の運動能を検討、推察した。尚、本論文中、繰り返して使う用語は下記のごとく省略した。

|                          |                    |                  |
|--------------------------|--------------------|------------------|
| HR                       | : 心拍数              | (単位: 心拍数/min)    |
| AoP                      | : 大動脈圧             | (単位: mmHg)       |
| LVP                      | : 左心室圧             | (単位: mmHg)       |
| LAP                      | : 平均左心房圧           | (単位: mmHg)       |
| LV <sub>wax</sub> dp/dt: | 左心室内圧の変化率の最大値      | (単位: mmHg/sec.)  |
| SV                       | : 体重 kg あたりの1回心拍出量 | (単位: ml/beat/kg) |

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| CO     | : 体重 kg あたりの心拍出量<br>(単位: ml/min./kg) |
| LVEDP  | : 左室拡張終期圧 (単位: mmHg)                 |
| EVR    | : endocardial viability ratio        |
| DPTI   | : diastolic pressure time index      |
| TTI    | : tension time index                 |
| 前安静時   | : 運動負荷前安静時                           |
| 後安静時   | : 運動負荷後安静時                           |
| 正常犬    | : 非ブロック作製コントロール犬                     |
| ペースング犬 | : ブロック作製ペースング犬                       |
| ブロック犬  | : ブロック作製非ペースング犬                      |

## II 研究 方法

### 1) 研究 対象

実験に用いた動物は、統計学的誤差をできるだけ排除し、諸条件を一定にするために、感染やフィラリアを認めない、生後9~18ヶ月のビーグル犬に限定し、体重は7~12.5 kgのもの30頭を使用した。又、実験中における感染や事故を防ぐために、京都大学医学部動物実験施設の地下一階にあるサイズ68×80×60 cm<sup>3</sup>のケージ内に、無太陽光線下で年間を通じ室温は22~25°Cの条件下で飼育した。飼料は水とドッグフードに限り、摂取量の制限は加えなかった(表1)。環境への順化と運動能の個体差を最小にするため、川崎社製のDog Runnerを用い、1日30分間、1.5 kmの運動量を術前3ヶ月にわたり、全てのビーグル犬に施行した(表2)。

### 2) 実験 方法

#### i) モデル犬の作製法

①ペースング犬: 感染防止のため、手術操作は外科的清潔下に以下のごとく2期に分け行った(図1)。

[第I期手術]: Pentbarbiturate 25 mg/kg/回にて静脈麻酔し、気管内チューブを挿管後、Harvard社製レスピレーターを用い、室内空気20 cc/kg/回にて、volume

表1 実験使用犬と飼育環境

|         |                     |                                |
|---------|---------------------|--------------------------------|
| 〔ビーグル犬〕 | 感染症                 | : (-)                          |
|         | フィラリア               | : (-)                          |
|         | 赤血球数・ヘマトクリット等       | : 一定                           |
|         | 年齢                  | : 9~18 m                       |
|         | 性                   | : ♂ = 12, ♀ = 18, 計30頭         |
| 〔犬 舎〕   | 体重                  | : 7~12.5 kg                    |
|         | 京大医学部動物実験施設地下       |                                |
|         | 太陽光                 | : (-)                          |
|         | 室温一定                | : 22~25°C                      |
|         | ケージサイズ              | : 68 × 80 × 68 cm <sup>3</sup> |
| 〔飼 料〕   | 水とドッグフード (摂取量は制限なし) |                                |

表2 トレーニング

|                  |
|------------------|
| 〔使用器具〕           |
| 川崎社製 Dog-Runner® |
| 〔運動量と期間〕         |
| 1.5 km/30分/日     |
| 第1期手術前3ヶ月間       |
| 〃 後2年間           |

201) を, 大動脈基始部に装着した. (3)房室ブロックを作製するため, 高<sup>26)</sup>と筆者が開発した方法, すなわち, 上・下大静脈をテープにて遮断後, 右房切開を行い, 直視下に His 束をワンポイントで heat cauterization して完全房室ブロックを作製した(図2). (4)人工ペースメーカーの generator は, 第2精工舎製 demand 型 (model SPG 200U) を使用し, ペーシングレートは100/分にセットした. ペースメーカーワイヤーは Medtronic 社製 sutureless screw 型 (model 6917) 心筋単極電極を中隔心尖部に装着した. (5) LVP 及びその dp/dt を測定するために, 左室心尖部より Konisberg 社製マイクロトランスデューサー (model P-16) を左室腔内に挿入した.

<sup>4</sup> limited に呼吸管理を行った. 麻酔の維持は, 筋弛緩剤 Pancuronium Bromide 0.1mg/kg を適宜静注し, Pentobarbiturate の追加は行わなかった. <図1>の左のごとく, (1)右第4肋間で開胸し, (2)CO 測定のために Statham 社製慢性用電磁流量計プローベ (model SP-

〔第II期手術〕: 第I期手術2年後(その間1日30分,

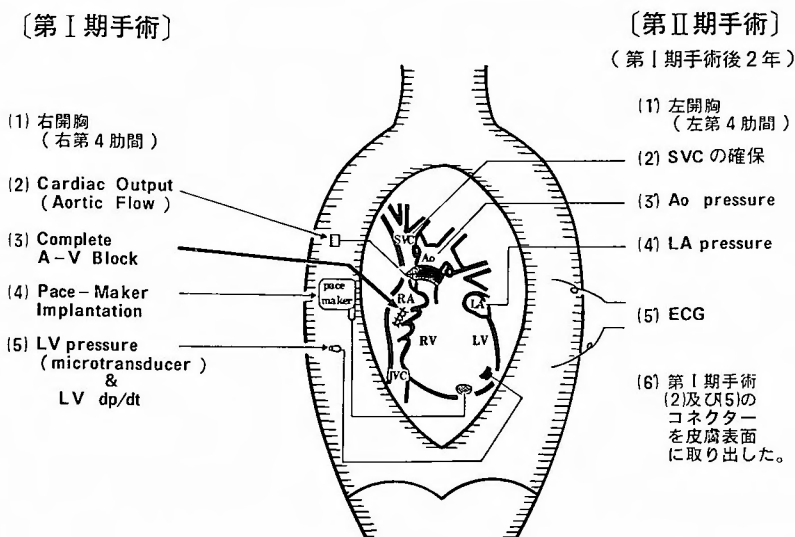
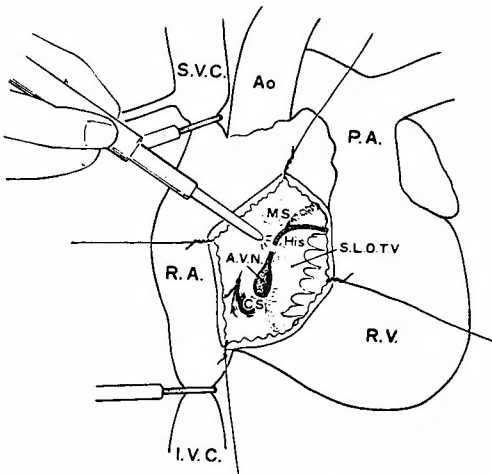


図1 手術時期・手術操作及び各モニタリング部位



M.S.=membranous septum, C.S.=coronary sinus  
 S.L.O.T.V.=septal leaflet of tricuspid valve,  
 S.V.C.=superior vena cava, I.V.C.=inferior vena  
 cava, R.A.=right atrium, R.V.=right ventricle,  
 P.A.=pulmonary artery  
 SVC, IVC を遮断後 RA 切開を行い、血液吸引後、  
 直視下に Common His 束を熱焼灼した。

図2 熱焼灼による完全房室ブロック法

1.5km のドッグランナーによる dynamic exercise は  
 続行された) に、第I期手術と同じく、再度静脈麻酔  
 し、室内空気にて呼吸管理を行い、以下のモニタリ  
 グ用機器の追加セッティングを行った(図1, 右側)。  
 すなわち、(1)左第4肋間にて開胸した。(2)静脈確  
 保のため左外頸静脈よりポリエチレン製カテーテル

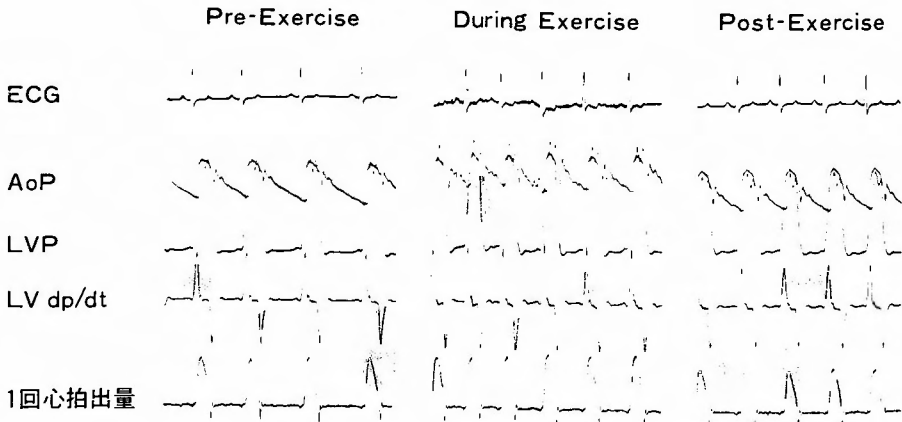
(内径 2.5 mm) を上大静脈にまで挿入した。(3)左総  
 頸動脈より大動脈弓に AoP 測定用のポリエチレン製  
 カテーテル (内径 2.0mm) を留置した。(4) LAP 測  
 定用のポリエチレン製カテーテルを、左心耳より左心  
 房に挿入固定した。(5)心電図記録のため、標準四肢  
 誘導心電図に換えて、開胸時に行った左第4肋間の皮  
 膚切開部の上下端皮下に、それぞれ Medtronic 社製  
 temporary ペースメーカーワイヤー (model 5802-CX)  
 を2本縫着固定した。運動負荷時にもその電極が離脱  
 せず、又、ノイズが混入せぬよう留意した。(6)第I  
 期手術で感染防止のため、皮下に留置されたまゝにな  
 っている電磁流量計プローベと、LVP 測定用のマイ  
 クロトランスデューサーのコネクターを、実験犬の皮  
 膚表面に取り出し固定した。

⑥ブロック犬: 上記ペースング犬のうち、第I期手  
 術1ヶ月後、2cm の皮膚切開を行い、ペースングワイ  
 ヤーを切断し作製した。以後2年間のトレーニング及  
 び第II期手術等はペースング犬と同じである。

⑦正常犬: 第I期手術において、完全房室ブロック  
 は作製しなかったが、各モニタリング用の機器は、ペ  
 ースング犬やブロック犬と同様に装着した。又、以後  
 2年間のトレーニング及び第II期手術も同様に施行し  
 た。

ii) 循環動態の測定法と記録法

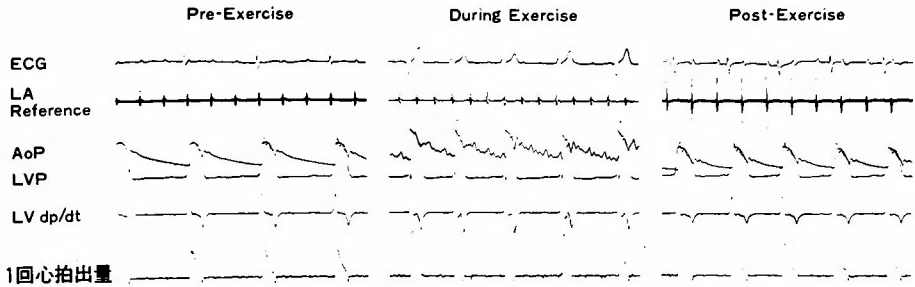
実験犬に装着したモニタリング用各機器として三栄  
 測器社製 Polygraph (model PH41-6)、Datascop 社製



Pre-Exercise: 運動負荷前安静時, During Exercise: 運動負荷10分経過時,  
 Post-Exercise: 運動負荷後10分安静時

ECG=心電図, AoP=大動脈圧, LVP=左心室圧, LV dp/dt=左心室圧の変化率

図3 正常犬の運動負荷前・中・後の循環動態の変化



Pre-Exercise: 運動負荷前安静時, During Exercise: 運動負荷10分経過時,  
 Post-Exercise: 運動負荷後安静時  
 ECG=心電図, AoP=大動脈圧, LVP=左心室圧, LV dp/dt=左心室圧の変化率  
 図4 ブロック犬の運動負荷前・中・後の循環動態の変化

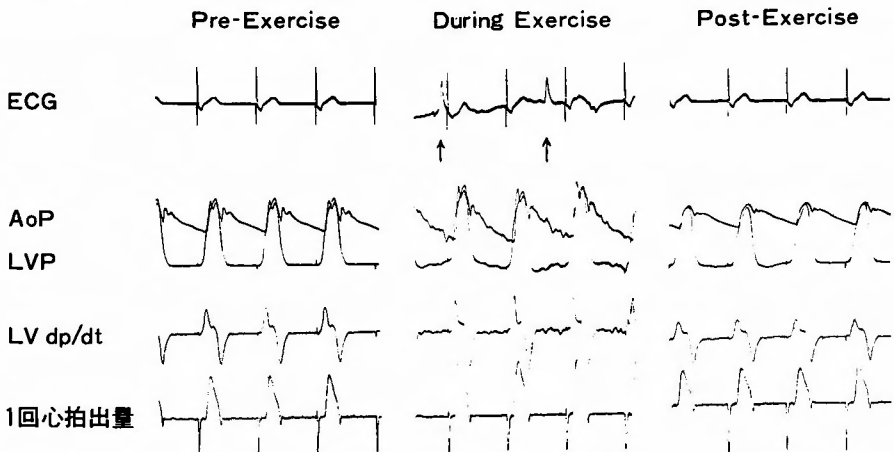
EVR Computer 及び Statham 社製 flow meter (model SP-201) を用い、安静時と運動負荷時の循環動態の変化を測定した。第Ⅱ期手術後1週間目よりはじめ、1頭につきそれぞれ5回測定した。AoPはStatham社製トランスデューサー(model P-50)を使用して測定した。同時に、それらをすべて三栄測器社製 Visigraph (model 5L36ME) を用い記録した。〈図3〉は正常犬のオリジナルトレーシングペーパーである。左より前安静時、中央は運動負荷10分経過時、右は後安静時10分の記録である。上段より、体表心電図(ECG)、AoP、LVP、LV dp/dt 及び SV (これより小泉社製ブラーメーター model KP-46 で面積を計測し、HR を乗じ CO を算出した)である。運動時の AoP が細かい波動を示すのは、大動脈弓とトランスデューサー間に介在するポリエチレンチューブの振動によるものである。〈図

4〉はブロック犬のものである。上より2段目のスパイク波は、第Ⅱ期手術時、ブロック犬のみの左心耳に、著者が考案作製した白金製 bipolar 電極を装着し、それより得られた心房波である。最上段心電図と比較すれば心房一心室の解離が明確である。〈図5〉はペーシング犬のオリジナルトレーシングペーパーである。

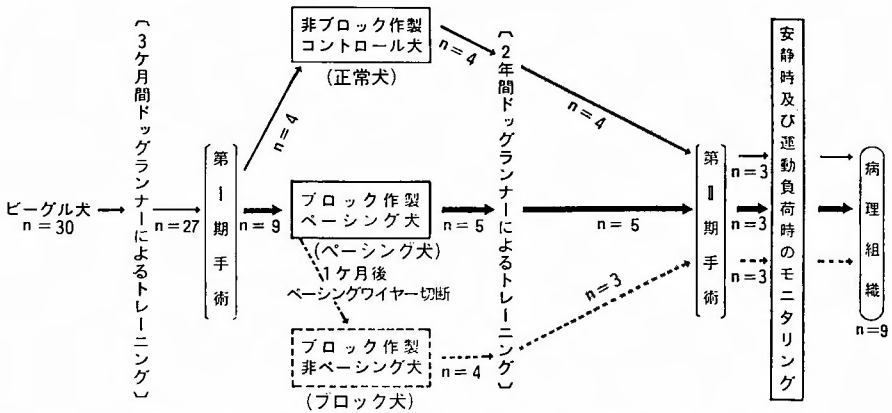
### Ⅲ 研究結果と成績

#### 1) モデル犬作製のための手術成績〈図6〉

第Ⅰ期手術施行前の3ヶ月間の Dog Runner によるトレーニング期間中、2頭が全身の皮膚病に罹患し、又、1頭は環境に適応出来ず衰弱し、3頭を失った。第Ⅰ期手術を行い得たものは27頭であるが、術後生存したものは13頭であった。術中死の最大の原因は、大動脈基底部への電磁流量計装着時の出血であった(14



Pre-Exercise: 運動負荷前安静時, During Exercise: 運動負荷10分経過時,  
 Post-Exercise: 運動負荷後10分安静時  
 ECG=心電図, AoP=大動脈圧, LVP=左心室圧, LV dp/dt=左心室圧の変化率  
 図5 ペーシング犬の運動負荷前・中・後の循環動態の変化

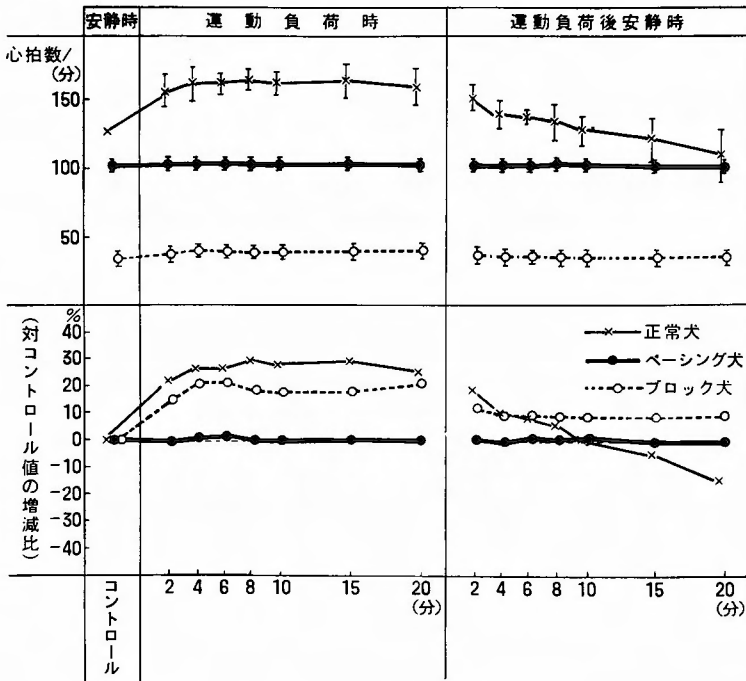


ビーグル犬30頭を用いて、モデル犬を作製したが、第I期手術で14頭、第II期手術で4頭死亡した。その他トレーニング中に3頭死亡し、2年半の長期慢性実験に耐えたものは9頭に過ぎない。

図6 モデル犬作製

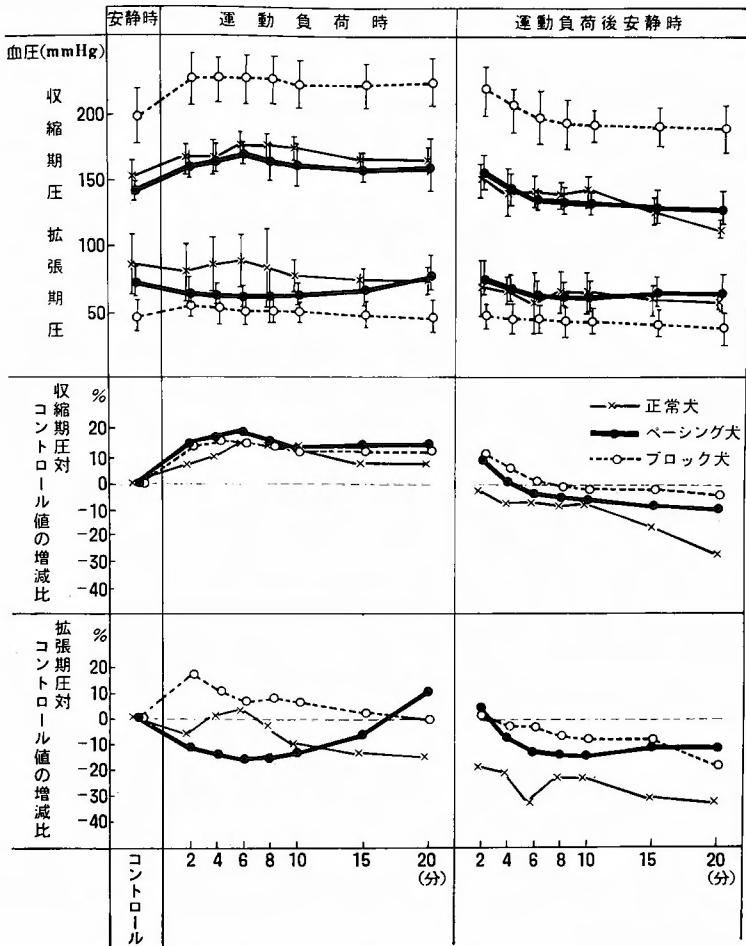
頭の死亡中12頭)。残りのうち1頭は、敗血症、他の1頭は急性消化管出血で死亡した。2年間ドッグランナーによるトレーニングを続けた後、尚、生存したものは正常犬4頭、ペースング犬5頭、及びブロック犬

3頭の計12頭であった。この期間中にブロック犬1頭は、強度の心不全で死亡した。第II期手術後生存したものは、正常犬3頭、ペースング犬3頭及びブロック犬3頭の計9頭であった。この時死亡した3頭のうち、



上段左より運動負荷前・中・後の心拍数の変化を示したものである。下段は運動負荷前安静時の心拍数をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。

図7 心拍数の変化



最上段は運動負荷前・中・後の大動脈の変化を示したものである。  
 中段は運動負荷前安静時の大動脈の収縮期圧をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。  
 最下段は運動負荷前安静時の大動脈の拡張期圧をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。

図8 大動脈圧の変化

2頭が左心房よりの出血で、残りの1頭は原因不明で死亡した(図6)。

2) 運動負荷前後の循環動態

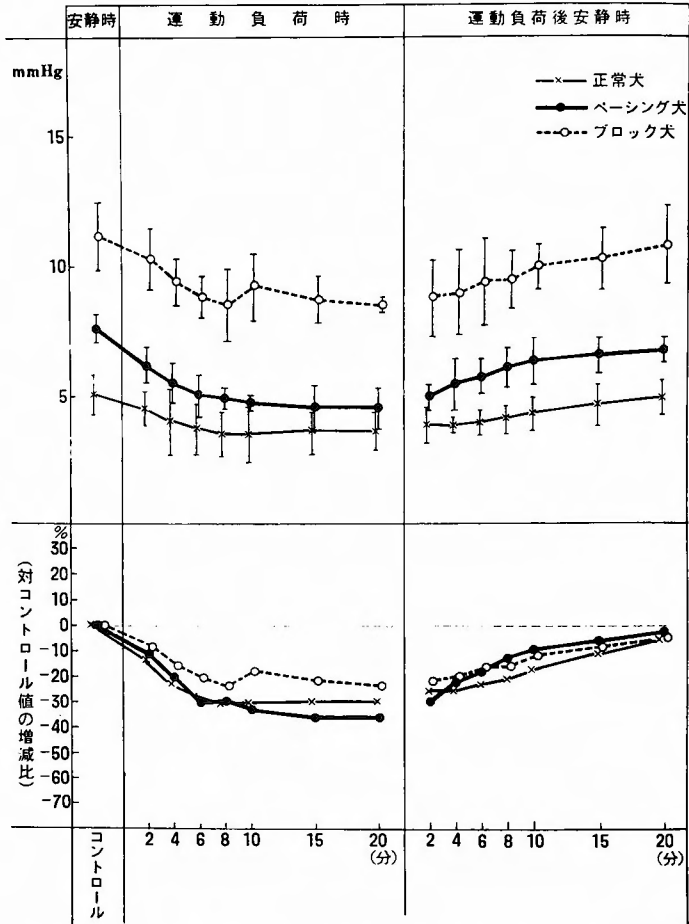
モデル犬(正常犬 n=3, ペーシング犬 n=3, ブロック犬 n=3) 9頭に(図6), 20分の運動負荷(1.5 km/20分)を5回づつ課し, 図7~図14のごとく平均値±標準偏差(mean±S.D.)にて運動負荷前後の各循環動態の変化と時間的経過との関係を上段に表わした。又, 前安静時の値をコントロールとし, 運動負荷時や後安静時の変化の増減を求め, 合わせて下段に図示した。

計測算出された循環動態は, 以下の8項目である。

i) 心拍数の変化(図7)

正常犬は前安静時  $118 \pm 22.4$ /分(mean±S.D.)が, 運動負荷2分以内に  $157 \pm 13.1$ /分と急激な上昇を示し, 8分で  $165 \pm 7.6$ /分と最高値に達し, 以後プラトー状態になる。後安静時10分で前安静時のHRに戻り, 以後はほぼ直線的に下降した。安静後20分で  $110 \pm 18.3$ /分となり, 下段の対コントロール値の増減比に示されるように, 前安静時に比較し平均14.1%減少した。

ブロック犬は, 前安静時に  $33 \pm 4.4$ /分のものが6分



上段は運動負荷前・中・後の平均左房圧の変化を示したものである。  
 下段は運動負荷前安静時の平均左房圧をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。

図9 平均左房圧の変化

の運動負荷で $40 \pm 2.2$ /分と、1分間に平均7心拍増加した。ブロック犬の前安静時の値が低いため、下段に示すごとく7心拍数/分、平均21.2%の増加となった。そのため運動負荷時における増加率は、正常犬(運動負荷6分では、前安静時に対し増加率は28.9%)に近づき、又、そのパターンも酷似した。但し、後安静時には、その減少は低く2分で $37 \pm 3.5$ /分、20分でも $36 \pm 3.3$ /分とほとんど減少しない。HRは、正常犬及びペースング犬に比較し、運動負荷前・中・後いずれにおいても有意に少なかった( $P < 0.001$ )。

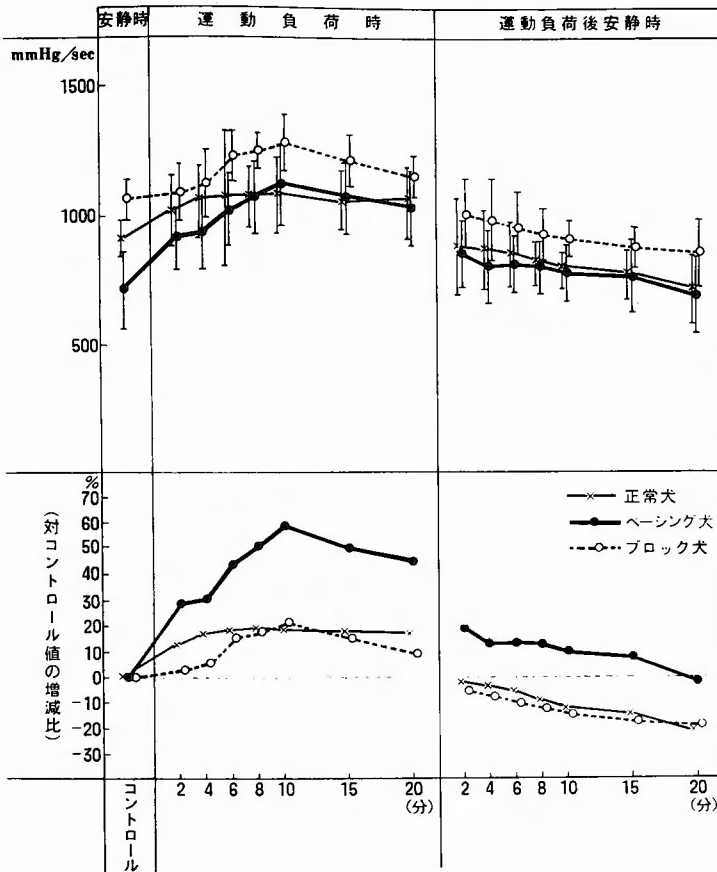
ペースング犬は、運動負荷時にも自己心拍は生じなかった。〈図5〉の中央最上段 ECG に、ペースングス

パイク以外に、矢印で示す心室性自己収縮波らしきものが見られるが、AoP, LVP, CO いずれにも、それらによって血液が心室より拍出されておらず、ノイズであることは明らかである。

ii) 大動脈圧の変化〈図8〉

正常犬では、収縮期圧は前安静時  $153 \pm 12.9$  mmHg が、運動負荷6分で  $177 \pm 9.3$  mmHg と平均15.7%の上昇を見た。以後低下し、後安静時20分では  $115 \pm 7.1$  mmHg と、前安静時に比し、平均25.8%の低下となった。拡張期圧は運動負荷6分で  $88.5 \pm 22.3$  mmHg と最高になったが、以後低下し、20分では  $73.8 \pm 9.5$  mmHg と前安静時に比較し、平均13.7%の減少とな





上段は運動負荷前・中・後の  $LV_{max} dp/dt$  の変化を示したものである。  
 下段は運動負荷前安静時の  $LV_{max} dp/dt$  をコントロール値とし、増減を百分率で示したものである。

図10  $LV_{max} dp/dt$  の変化

った。この傾向は後安静時にも続き、後安静時20分では  $58.8 \pm 6.3$  mmHg と平均31.2%低下した。

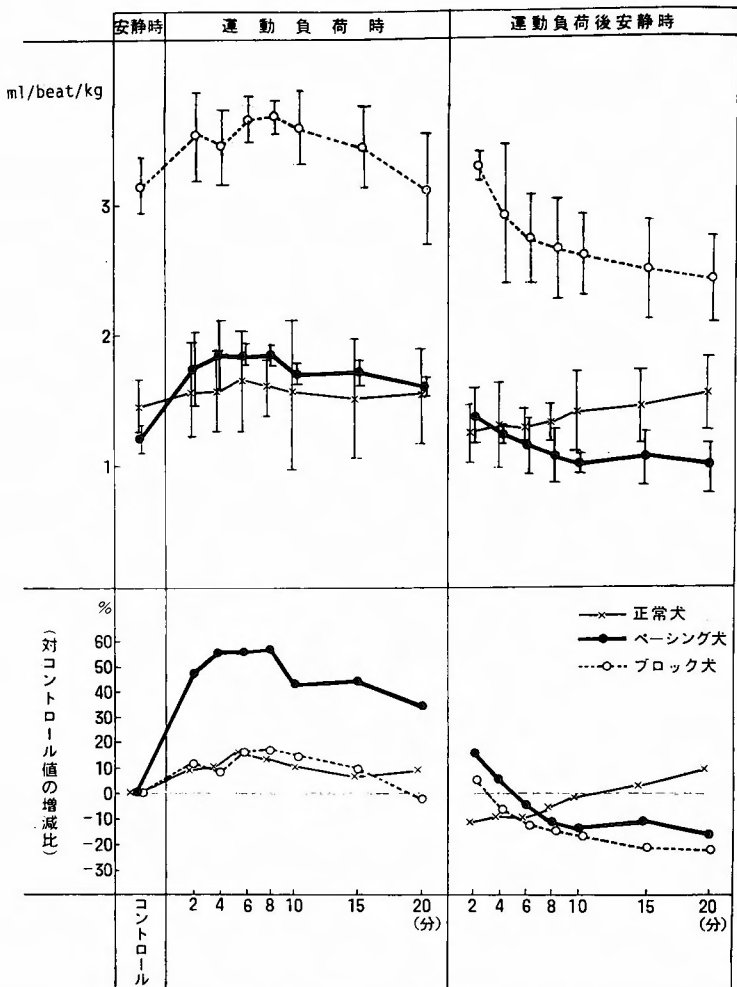
ブロック犬では、前安静時すでに収縮期圧が  $197 \pm 19.6$  mmHg あり、運動負荷2分で  $227 \pm 17.2$  mmHg と平均15.2%の上昇をみた。そして運動時だけでなく、前・後安静時にも、ペーシング犬や正常犬と比較し有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。又、拡張期圧は前安静時  $47 \pm 11.8$  mmHg と低く、運動負荷2分の最高値でも  $55 \pm 7.8$  mmHg に過ぎず、ペーシング犬及び正常犬のそれより低かった ( $P < 0.05$ )。

ペーシング犬では、収縮期圧は運動負荷6分で最高  $171 \pm 8.2$  mmHg と、前安静時  $142 \pm 7.6$  mmHg より平均20.4%の上昇をみた。以後、低下し、プラトー状態となる。後安静時では、6分まで  $137 \pm 7.1$  mmHg

と低下するが、以後平衡状態となった。拡張期圧は運動負荷6分まで低下したが、以後上昇し、正常犬やブロック犬のパターンとは全く異っていた。特に運動負荷20分では  $81 \pm 12.5$  mmHg と、前安静時の  $73 \pm 11.1$  mmHg より平均11.0%の上昇をみた。又、後安静時には8分で最低値  $64 \pm 9.8$  mmHg となり、以後再び上昇した。

iii) 平均左房圧の変化<図9>

正常犬、ペーシング犬、ブロック犬いずれも運動負荷8分まで圧低下は著明で、それぞれ  $5.1 \pm 0.8$  mmHg が  $3.5 \pm 0.9$  mmHg,  $7.6 \pm 0.5$  mmHg が  $4.9 \pm 0.4$  mmHg,  $11.2 \pm 1.3$  mmHg が  $8.5 \pm 1.4$  mmHg と平均24.1%から平均31.4%の圧低下をみた。以後、その低下率は鈍くなるが、前安静時に比較し、三者とも有意の低下が



上段は運動負荷前・中・後の Stroke Volume の変化を示したものである。  
 下段は運動負荷前安静時の Stroke Volume をコントロール値とし、増減を百分率で示したものである。

図11 Stroke Volume の変化

みられた ( $P < 0.01$ ). 逆に、後安静時には三者とも20分で前安静時の値に戻った。どの時期においても、ブロック犬が最も高く、次にペースング犬がこれに続き、最も低いのは正常犬であった ( $P < 0.01$ ).

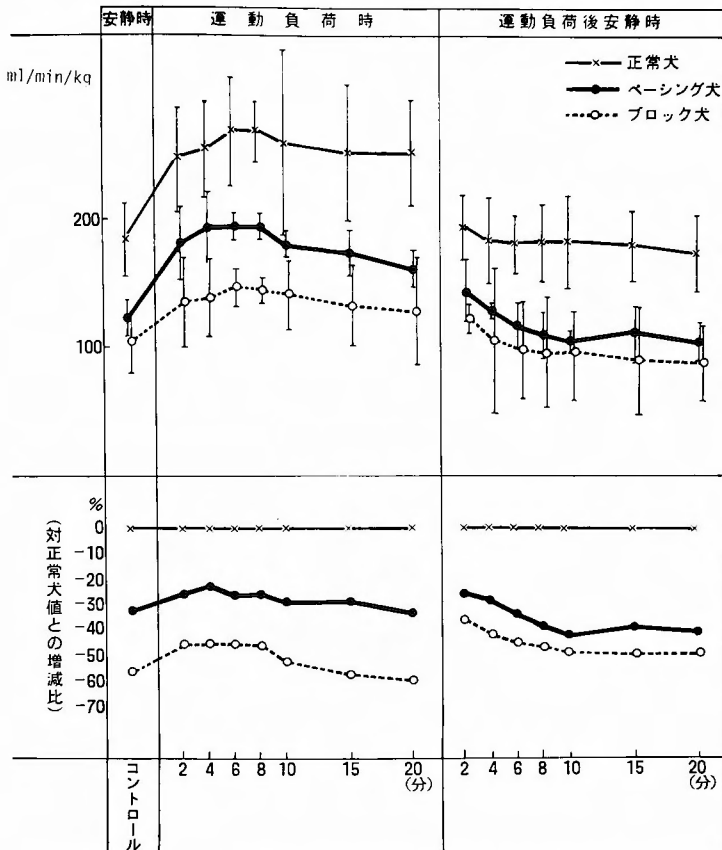
iv) LVmax dp/dt の変化<図10>

正常犬では、前安静時  $904 \pm 60$  mmHg/sec であったが、運動負荷20分に最高  $1076 \pm 156$  mmHg/sec と平均19%上昇し、以後、漸減した。後安静時には直線的に低下し、20分では  $720 \pm 144$  mmHg/sec と、前安静時より平均20.4%低下した。

ブロック犬では、前安静時  $1058 \pm 76$  mmHg/sec、運

動負荷10分で  $1284 \pm 108$  mmHg/sec と最高に達した。これらは正常犬のそれぞれの値と比較すると有意に高値であった ( $P < 0.01$ ). 後安静時には、正常犬、ペースング犬いずれに比較しても有意に高値を保ち ( $P < 0.01$ ), 20分に  $865 \pm 126$  mmHg/sec まで低下した。

ペースング犬では、前安静時  $711 \pm 152$  mmHg/sec であり、前二者に比較し最も低い。しかし、運動負荷10分では有意差は証明されなかったが  $1284 \pm 107$  mmHg/sec と正常犬を上回った。すなわち、対コントロール値の増減比でみると<図10, 下段>, 運動負荷10分での増加率は、ペースング犬は平均58.0%と、プロ



上段は運動負荷前・中・後の心拍出量の変化を示したものである。  
 下段は各時間の正常犬の心拍出量に対するペーシング犬、ブロック犬のそれとの比較を百分率で示したものである。

図12 心 拍 出 量 の 変 化

ック犬の平均21.4%及び正常犬の平均19.0%に比較し、有意に高かった ( $p < 0.01$ )。後安静時にも、ペーシング犬はブロック犬や正常犬よりも高値を維持し、20分後に前安静時の値に戻った(図10, 下段)。

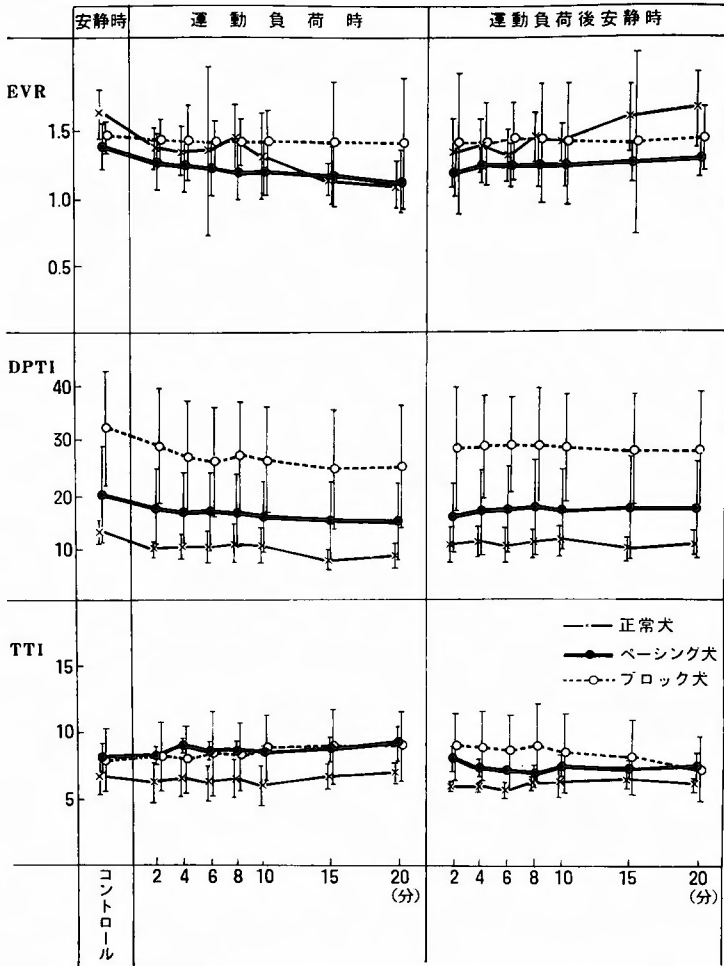
v) 体重 kg あたりの 1 回心拍出量(図11)

正常犬では、前安静時  $1.43 \pm 0.22$  ml/beat/kg であり、運動負荷 6 分にと  $1.65 \pm 0.73$  ml/beat/kg 平均 15.4% 上昇した。その後、ほぼ平衡状態を保った。しかし、後安静時には、2 分では  $1.27 \pm 0.27$  ml/beat/kg であったが、20 分では  $1.57 \pm 0.25$  ml/beat/kg と増加し、ブロック犬及びペーシング犬のそれが低下するのは、きわだった対比を示した。

ブロック犬では、前安静時に  $3.15 \pm 0.21$  ml/beat/kg であり、運動負荷 8 分で  $3.69 \pm 0.10$  ml/beat/kg と最高

値を示し、以後減少した。後安静時には、2 分で  $3.30 \pm 0.10$  ml/beat/kg となり、20 分では  $2.44 \pm 0.27$  ml/beat/kg と減少し、前安静時に比較し、平均 22.5% 低下した。運動負荷前後を通じ、正常犬及びペーシング犬のそれと比較し、有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。

ペーシング犬では、前安静時  $1.19 \pm 0.13$  ml/beat/kg と、前二者に比較し、最も低値である。しかし、運動負荷 8 分には  $1.87 \pm 0.01$  ml/beat/kg と、有意差はないが正常犬よりも高値を示した。又、前安静時値に比較し、平均 57.1% の上昇となり、(図11, 下段左)に示す通り、正常犬やブロック犬に比較し、その増加率は有意に高かった ( $P < 0.01$ )。後安静時には、ブロック犬と同じパターンで減少し、20 分では  $1.00 \pm 0.15$  ml/beat/kg と、前安静時に比較し、平均 16.0% 減少した。



上段は運動負荷前・中・後の EVR の変化を示したものである。  
 中段は運動負荷前・中・後の DPTI の変化を示したものである。  
 下段は運動負荷前・中・後の TTI の変化を示したものである。

図13 EVR, DPTI 及び TTI の変化

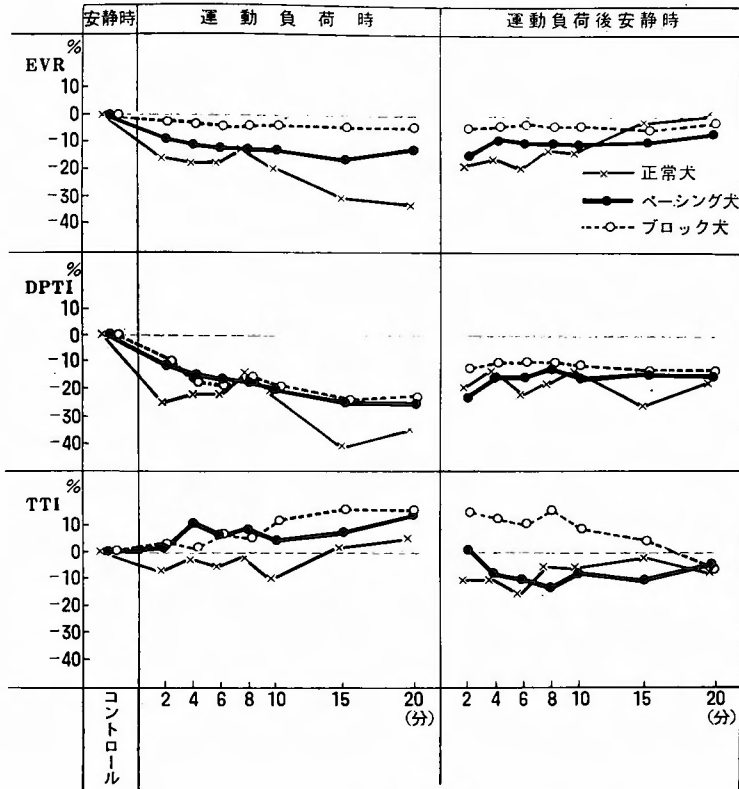
vi) 体重 kg あたりの分時心拍出量<図12>

正常犬では、前安静時  $183 \pm 23.5$  ml/min./kg が、運動負荷 8 分で最高  $267 \pm 24.2$  ml/min./kg となり、平均 45.9% と有意に上昇し ( $P < 0.01$ )、以後プラトー状態となった。後安静時には緩徐に減少し、20分で  $173 \pm 29.8$  ml/min./kg と前安静時に比較し、平均 5.5% 減少した。

ペースング犬では、前安静時  $123 \pm 14.1$  ml/min./kg であるが、運動負荷 8 分で最高  $193 \pm 9.5$  ml/min./kg となり、平均 56.9% と有意に増加した ( $P < 0.01$ )。後安静時には、20分で  $103 \pm 14.9$  ml/min./kg と前安静時に

比較し、平均 16.3% 低下した。

ブロック犬では、前安静時  $104 \pm 23.8$  ml/min./kg と前二者に比較し、低値であった。しかし、運動負荷 6 分で  $146 \pm 15.4$  ml/min./kg と平均 40.4% 有意に上昇した ( $P < 0.01$ )。後安静時においても、前二者より常に低く、20分で最低値  $88 \pm 29.3$  ml/min./kg と、前安静時に比較して、平均 15.4% 低下した。<図12, 下段>は、正常犬の各時間における CO を基準にし、ペースング犬及びブロック犬のそれとの比較を百分率で示したものである。ペースング犬では、正常犬に比較し、運動負荷時 24.0% から 34.0%、すなわち、平均 29.0% の拍



最上段は運動負荷前安静時の EVR をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。中段は運動負荷前安静時の DPTI をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。最下段は運動負荷前安静時の TTI をコントロール値とし増減を百分率で示したものである。

図14 EVR, DPTI 及び TTI の変化  
—対コントロール値の増減比—

出量の有意な低下が認められた ( $P < 0.01$ )。一方、ブロック犬では、正常犬に比較し、運動負荷時45.1%から56.8%、平均47.6%の有意な低下が常に存在した ( $P < 0.01$ )。又、ペーシング犬に比較すると、平均18.6%の有意な低下であった ( $P < 0.01$ )。

vii) EVR, DPTI, 及び TTI の変化<図13, 図14>

正常犬では、EVR は、前安静時 $1.62 \pm 0.18$ が、運動負荷20分では $1.10 \pm 0.17$ と平均32.1%の減少となり、ブロック犬、ペーシング犬に比較して、高値であり、低下率は最も顕著であった。但し、後安静時20分で、前安静時と同値に戻った。DPTI は、前安静時 $12.8 \pm 2.32$ が、運動負荷2分で $9.67 \pm 1.51$ と低下し、以後再上昇したが、20分で $8.25 \pm 2.22$ となり、ペーシング犬及びブロック犬に比較して有意に低かった ( $P < 0.01$ )。後安静時20分では $10.5 \pm 2.38$ と回復した。TTI は、

前安静時 $6.67 \pm 1.37$ であったが、運動負荷20分で $7.00 \pm 0.82$ と上昇した。後安静時6分までは $5.6 \pm 0.58$ と低下したが、以後15分には $6.50 \pm 0.58$ と再上昇した。

ブロック犬では、EVR は、前安静時 $1.46 \pm 0.13$ で運動負荷20分には $1.40 \pm 0.48$ と正常犬、ペーシング犬に比較して、その変化は最も少なく、又、有意に高かった ( $P < 0.01$ )。後安静時においても、2分で $1.40 \pm 0.52$ から20分で $1.43 \pm 0.23$ と、他の二者に比較し、再上昇率は最も低かった。DPTI は、前安静時 $32.2 \pm 10.7$ 、運動負荷20分で $24.9 \pm 11.5$ 、後安静時20分で、 $27.8 \pm 11.1$ と、正常犬及びペーシング犬いずれよりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。TTI は、運動負荷時4分を除いて、ペーシング犬とほぼ等しい値をとり、正常犬に比較し有意に高かった ( $P < 0.01$ )。後安静時2分では $9.00 \pm 2.49$ であったが、20分では $7.44 \pm 2.45$ にま

で低下した。

ペースング犬では、EVRは、前安静時 $1.38 \pm 0.16$ と、前二者に比較し、有意差はないが最も低値であり、運動負荷20分では $1.12 \pm 0.23$ と、平均12.3%減少した。しかし、正常犬の $1.10 \pm 0.7$ よりは高かった。後安静時2分で $1.19 \pm 0.18$ と、前二者に比較し、有意差はないが低く、6分後には $1.24 \pm 0.16$ とわずかに上昇し、以後有意に低値となった( $P < 0.05$ )。DPTIは、前安静時では $20.0 \pm 9.0$ 、運動負荷20分では $15.1 \pm 6.9$ 、後安静時20分では $17.2 \pm 9.2$ と、いずれも前二者の中間値をとった。TTIは、前安静時 $8.11 \pm 1.13$ で、運動負荷4分 $9.11 \pm 0.42$ 、20分で $9.22 \pm 1.25$ となった。後安静時8分で最低 $7.06 \pm 0.48$ となり、20分では $7.66 \pm 1.00$ となった。

#### IV 総括ならびに考察

##### 1) 運動負荷による循環動態の変化について

今回行った動物実験の特徴は、動物の個体差を最小とするために、全てビーグル犬を用い、同一の条件下に飼育した後、一定条件の運動負荷を加えたことにある。

このような実験条件の下に完全房室ブロック作製後2年間ペースングを行ったもの、完全房室ブロック作製後2年間そのまま経過したもの、及び完全房室ブロックを作製せず2年間経過したものの3群の慢性実験動物を作製した。

従来心機能評価法としては種々のものが使用されているが<sup>5,37)</sup>、本実験では、慢性動物実験において無麻酔、有意識下に運動負荷を行いつつ測定し得る指標を選定し、HR、AoP、LAP、 $LV_{max} dp/dt$ 、SV、CO、EVR、DPTI及びTTIを測定した。

ペースング犬、ブロック犬、正常犬の3群に、ドッグランナー装置により20分間1.0km歩行の運動負荷を課し、その前、中、後における測定値の変動を比較検討した結果、ブロック犬、ペースング犬における特異な循環動態の変化が正常犬との対比において明らかにされた。

AoP: ブロック犬では、前安静時の収縮期圧は $197 \pm 19.6$ mmHgであった。しかし、これは心機能や循環動態が良好なためではなく、徐脈のため、左心室のfilling volumeが大きいために一因であろう。しかし、MASONら<sup>38)</sup>が述べているように、心不全時には反射性 $\alpha$ 交感神経緊張傾向が存在し、血中カテコラミンレベルが常に上昇していることが、大きな原因と考えられる。こ

のことは、逆に内因性カテコラミンの貯蔵が枯渇状態にある<sup>10,52)</sup>ことを意味し、ブロック犬は運動負荷に対応する心予備力及び運動能が潜在的に低下していることがこれからも伺い知れる。

$LV_{max} dp/dt$ : 前安静時に、ブロック犬では、1058mmHg/secと最も高値をとり、運動負荷8分でも、正常犬に比較し有意に高い( $P < 0.01$ )。SCHAPER<sup>40)</sup>やWALLACEら<sup>57)</sup>によると、 $LV_{max} dp/dt$ はLVEDP、種々の変力作用、心室の興奮作用、及びHRに依存するという。従って、徐脈のブロック犬及びペースング犬が一定のままで増加しないペースング犬では、運動の負荷に応じてHRが増加する正常犬よりも、高値をとったと思われる。

EVR, DPTI及びTTI: BUCKBERGら<sup>6)</sup>のいうdiastolic pressure time index (DPTI)やtension time index (TTI)に基づいて、PHILIPSら<sup>42)</sup>はendocardial viability ratio (EVR)なる概念を提唱している。これは心内膜側の虚血状態を推察し、心機能を知る指標の一種とされており、 $EVR = DPTI/TTI$ で表わされる。しかしながら、徐脈時には拡張期が長くなるため、DPTIが大となり、EVR値も大となる傾向がある。頻脈時には逆の傾向が見られる。本実験においては、運動負荷時にも、ブロック犬の拡張期がほとんど変化しないことが、EVRの変動を小さくする原因と考えられる。正常犬では、TTIが最低値をとっているが、DPTIの低下率が、それ以上のため結局はEVRが低下している。

SV: 本実験終了後、各モデル犬を屠殺して心臓を肉眼的に観察すると、ブロック犬は典型的なeccentric hypertrophyを呈すると共に、心室腔の拡大が見られた。このような適応現象によるfilling volumeの増大が、ブロック犬のSVを増大させている理由と考えられる。〈図9〉のごとく、ブロック犬において、LAPが他の二者に比較し、有意に高いことや病理解剖所見で、肝腫に加えて胸水、腹水が貯溜しており、臨床的に明らかに慢性心不全状態にあると考えられた<sup>40)</sup>。しかしながら、尚、運動負荷によるSVの増加が認められたことは本実験中のブロック犬の心機能は、未だStarling曲線の上昇脚に止まっていたと思われる<sup>40)</sup>。

それ故、少なくとも、この時期に人工ペースメーカーの植え込みを行えば、心不全は改善したものと考えられる。すなわち、後述するようにStarling曲線の下行脚に陥ってしまえば、もはや人工ペースメーカーによる心拍数増加で心拍出量を増加させることは期待出来

ず、ペーシングの効果は得られない。

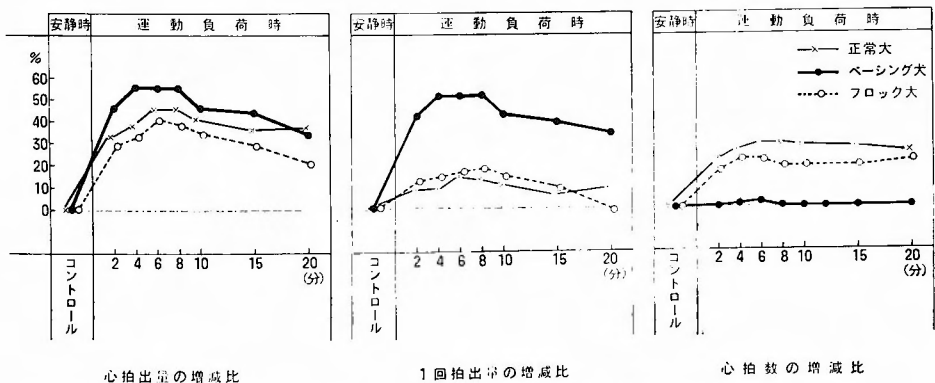
LAP: 前述のごとく、ブロック犬の解剖所見において、肝腫、腹水、胸水、心室の eccentric hypertrophy に加えて、左右両心房の拡大が認められた<sup>40)</sup>。徐脈によって臨床的に招来された慢性心不全状態のため、LAP がペーシング犬や正常犬と比較し、有意に高く上昇したと思われる。これは BRAUWALD ら<sup>5)</sup> のいう心不全患者の臨床成績とも一致する。

CO: Guyton ら<sup>19)</sup>によれば、運動時の CO 増加は ①筋緊張の亢進、②自律神経の影響、③筋の代謝亢進と血管拡張の3つの機序によるとされている。その結果、静脈還流の増加と心収縮の亢進が起り、CO を増加させると云う。しかし、その他に、熊田衛<sup>31)</sup>の報告にもあるように、CO の増加に果たす HR (あるいはペーシングレート) の役割は大きく、今回の実験でも、CO は安静時において既に HR に比例して、ブロック犬、ペーシング犬、正常犬の順で有意に大きい ( $P < 0.01$ )。〈図15〉は、HR、SV 及び CO の関係を知るために、前安静時の値をコントロールとし、運動負荷時の増減を百分率で表わしたものである。運動負荷6分で、各循環動態の変化は、ほぼ最高値をとっている(但し、ブロック犬は、SV が運動負荷8分で有意差はないが最高値をとる)。そこで、これより、この三者を運動負荷6分における CO に占める HR と SV の割合を〈表3〉に示す。すなわち、ペーシング犬の場合、CO の増加は、ほぼ100% SV の増大に由来するが、正常犬及びブロック犬では、CO の増加に対する HR の関与は、それぞれ65%及び60%と推測され、SV よ

りも CO の増加に与える影響が大きい。本実験では、心室ペーシングを採用しており、ペーシング犬、ブロック犬ともに、心房-心室解離が存在し、心房の生理的機能はない。しかし、これを考慮しても、〈図12、下段〉のごとく、運動負荷前・中・後いずれにおいても、正常犬の CO は、ペーシング犬より平均29.0%、又、ブロック犬より平均47.6%多く HR が CO に与える影響は否定し得ない。

2) 人工ペースメーカーとブロック患者 (児)

人工ペースメーカーの臨床医学における歩みは、心臓外科手術のそれとほぼ一致している。LILLEHEI ら<sup>35)</sup>により、1954年にはじめて心室中隔欠損症の手術の成功がもたらされ、それ以来広くその根治手術が行われるようになったが、当時、刺激伝導系の走行に対する知識や、その走行を検索する技術は、現在ほど進歩しておらず<sup>22, 24, 39)</sup>、外科的ブロックは避け難かった。他方、1957年には WEIRICH ら<sup>58)</sup>が、1958年には FURMAN ら<sup>17)</sup>が、体外式ペースメーカーを用いた。又、同年 SENNING<sup>47)</sup>によればじめて体内に植え込みがなされた。以後、Generator の小型化、電池の長寿命化<sup>7, 36)</sup>、ペースメーカーワイヤーの改良がなされ<sup>48)</sup>、今日では、それに加えて、単に心室ペーシングだけでなく、心房ペーシング、心房・心室ペーシングなど、心房の機能をも引き出し得るペーシング方式にまで発展してきている<sup>9, 14, 18)</sup>。そして、その間、人工ペースメーカーが循環動態に及ぼす影響や効果に対し、数多くの検討が行われてきているが、多くの場合、安静時の循環動態が対象に選ばれてきた<sup>11, 44)</sup>。しかし、人工ペー



左は運動負荷前安静時の心拍出量をコントロール値とし、増減を百分率で示したものである。中は運動負荷前安静時の1回拍出量をコントロール値とし、増減を百分率で示したものである。右は運動負荷前安静時の心拍数をコントロール値とし、増減を百分率で示したものである。

図15 心拍数と心拍出量の関係

表3 運動負荷時の心拍出量の増加に占める心拍数と1回拍出量の割合

|        | 心拍出量の増加 (%) | 1回拍出量の増加 (%) | 心拍数の増加 (%) | 心拍数の増加率 | 心拍出量の増加率 |
|--------|-------------|--------------|------------|---------|----------|
| 正常犬    | 45.9        | 15.4         | 29.9       |         | 65.1     |
| ペースング犬 | 56.9        | 56.3         | 1.0        |         | 1.8      |
| ブロック犬  | 40.4        | 15.9         | 24.2       |         | 59.9     |

運動負荷6分後の心拍出量、1回拍出量及び心拍数が、それぞれの安静時よりどれだけ増加したか百分率で示した。そして心拍出量に占める心拍数の割合を表の右端に示した。心拍出量の増加に占める心拍数の割合は正常犬及びブロック犬では1回拍出量のそれを上回っている。ペースング犬では、心拍出量の増加は、ほぼ100%1回拍出量の増加による。(尚、表中の数字は各平均値より計算されているため、心拍出量の増加=1回拍出量の増加+心拍数の増加とはなっていない。)

スメーカーが真に必要なとされるのは、COの増大が必要な運動時においてであるが、これに関する報告は少ない<sup>21)</sup>。その上、報告者により運動負荷試験で、人工ペースメーカーによりCOが増加するものと増加しないものがあるという結果が出されており、運動時の人工ペースメーカーの効果は確立されていない<sup>4,13,41,59)</sup>。

それに加えて小児科領域では、小児の先天性ブロック患者は人工ペースメーカーなしに、運動負荷によりHRの増加もCOの増加も充分あり、そのため患児の運動能は十分保たれているとされ<sup>23,30,61)</sup>、運動時の人工ペースメーカーの必要性は高く評価されていない。しかし、BENCHIMOLら<sup>4)</sup>の報告におけるSVに対する考察では、人工ペースメーカーでCOを増加させ得なかった症例は、心不全状態が高度でStarling曲線の下行脚に既に陥っていたと推察している。それ故、長期的に小児ブロック例を推察するならば、人工ペース

メーカーなしに、尚充分運動能が維持されている間に、demand機構のある人工ペースメーカーを植え込む必要があるものと考えられる。

3) 人工ペースメーカーと運動能について

ANDERSON<sup>2)</sup>は、運動による臓器血流量の再分配の際、安静時にはCOの43%を占めた腹部内臓血流量は、激しい運動時には2%まで減少すると報告している。一方、安静時COの21%を占めるに過ぎなかった筋血流量が88%と増大する(表4)。このことは、運動により増加したCOだけでなく、不活動臓器からの血液が動員され、運動中の筋血流量を増加させる新たな臓器血流量の再分配がなされた結果であると考えられる。この傾向は、運動量にも強く左右される<sup>44,55)</sup>。又、脳の絶対的血流量は変化しないが、COに対して相対的に低下する。冠状血管への血流量は、COに対し相対的な割合では変化はないが、流量そのものは増加する。

表4 運動時の臓器血流再分布

| 臓器   | 安静時 (ml/min, %) |     | 運動時 (ml/min, %) |     |        |     |        |     |
|------|-----------------|-----|-----------------|-----|--------|-----|--------|-----|
|      |                 |     | 軽度              |     | 中等度    |     | 最大     |     |
| 腹部内臓 | 1,400           | 24  | 1,100           | 12  | 600    | 3   | 300    | 1   |
| 腎臓   | 1,100           | 19  | 900             | 10  | 600    | 3   | 250    | 1   |
| 脳    | 750             | 13  | 750             | 8   | 750    | 4   | 750    | 3   |
| 冠状血管 | 250             | 4   | 350             | 4   | 750    | 4   | 1,000  | 4   |
| 筋    | 1,200           | 21  | 4,500           | 47  | 12,500 | 71  | 22,000 | 88  |
| 皮膚   | 500             | 9   | 1,500           | 15  | 1,900  | 12  | 600    | 2   |
| その他  | 600             | 10  | 400             | 4   | 400    | 3   | 100    | 1   |
|      | 5,800           | 100 | 9,400           | 100 | 17,500 | 100 | 25,000 | 100 |

by Anderson, K. L.: Exercise Physiology. ed. Falls, H. B. Academic Press, New York, 1968, p 102.



以上のことから、COの増加は、運動能の予備力を評価する一つの良い指標と考えられる。本実験では、正常犬、ペーシング犬及びブロック犬いずれも運動負荷によって、それぞれ最高45.9%、56.9%及び40.4%ものCOの増加が証明された。又、正常犬の運動負荷前・中・後各時間におけるCOを基準にすると、ペーシング犬のCOは平均29.0%の低い値が、ブロック犬のCOは、平均47.6%の低い値が見られた。このことより、正常犬に比較すると、ペーシング犬はその71.0%の、又、ブロック犬はその52.4%の運動能を有していることが示唆されたものと思われる。

## V 結 語

ペースメーカー植え込み患者の運動能を推察、示唆するために、諸条件を一定にして行った無麻酔有意識犬における2年6ヶ月に及ぶdynamic exerciseを課した慢性実験の結果、正常犬、ペーシング犬、ブロック犬において、以下のことが判明した。

1) 運動負荷時、循環動態は急速に変化し、通常6～10分以内に最大となる。以後、プラトー状態か、低下傾向を示す。

2) HR(あるいはペーシングレート)が心機能に与える影響は大きく、正常犬の循環動態を基準にする

a)  $LV_{max} dp/dt$ , EVR, DPTI 及び SV は、心不全状態にあるブロック犬で高値が得られた。

b) 本実験では、心機能や循環動態を正しく評価しうる指標は、LAP 及び CO であった。特に CO において、運動負荷前・中・後を通じ、正常犬に比較して、ペーシング犬は平均29.0%の、ブロック犬は平均47.6%の低下があった。

3) ペースメーカー植え込みは、心不全(特に心収縮能が保持されている間)に陥る前になされるべきである。

以上の結果及び運動能とCOは比例することを示唆するAndersonの説により、ペーシングの臨床に対して、以下のことが推論しうる。

4) 社会生活や運動能の観点からすると、ブロック患者には、可及的に(心収縮がStarling曲線の上行脚にある間に)ペースメーカーを植え込むべきである。

5) 他に合併症のないペースメーカー使用患者(児)は、COの変化から判断して、正常人(児)の運動能の70%以上あり、ペーシングレートを運動量に合わせて増加させ得れば、その運動能は更に改善されると思

われる。

6) それ故、HRが運動量にautomaticに比例して増加するペースメーカーの開発が急務である。

稿を終るにあたり、懇篤な御指導と御校閲を賜った京都大学医学部外科学教室第2講座 日笠頼則教授、同 竜田憲和講師に深甚なる感謝の意を捧げます。又、2年半にも及ぶ長期の慢性実験にもかかわらず、友情深く実験及びデータ処理に終始ご協力頂いた京都大学医学部内科学教室第3講座 岡崎仁志先生、同第2外科学教室非常勤講師、福増広幸先生、小倉記念病院心臓外科 高 欽澤先生 京都大学医学部学生 長谷川誠紀君、三木真司君、樋口嘉久君、及び摂南大学工学部学生 美濃部敏隆君に深謝します。又、ペースメーカーのメカニズムや機能に関し、第2精工舎 田村富士夫修士に、長期の飼育に関し、京都大学医学部動物実験施設 山田淳三助教授をはじめスタッフ一同に、御協力頂いたことを感謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) Allwork SP, Bentall HH, et al: Congenitally corrected transposition of the great arteries: Morphologic study of 32 cases. *Am J Cardiol* 38: 910-923, 1976.
- 2) Anderson K L: Exercise Physiology edited by Falls, H B, New York, Academic Press Inc 1968, p. 101-128.
- 3) Anderson R H, Becker A E, et al: The conducting tissues in congenitally corrected transposition. *Circulation* 50: 911-923, 1974.
- 4) Benchimol A, Yeou-bing Li, et al: Cardiovascular dynamics in complete heart block at various heart rates: Effect of exercise at a fixed heart rate. *Circulation* 30: 542-553, 1964.
- 5) Braunwald E, Ross J Jr, et al: Mechanism of contraction of the normal and failing heart. Boston, Little Brown, 1976. p. 158.
- 6) Buckberg G D, Towers B, et al: Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 30: 67- , 1972.
- 7) Burr H L: The lithium iodide-powered cardiac pacemaker; Clinical experience with 250 implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73: 421-423, 1977.
- 8) Cardell B S: Corrected transposition of the great vessels. *Brit Heart J* 18: 186-192, 1956.
- 9) Castillo A C, Berkovits V B, et al: Bifocal demand pacing. *Chest* 59: 360-364, 1971.
- 10) Chidsey C A, Braunwald E, et al: Myocardial norepinephrine concentration in man: Effects of reserpine and of congestive heart failure. *New Eng J Med* 269: 653-658, 1963.
- 11) Deal W C, Fielden p, et al: Hemodynamic effects of differing pacemaker sites and demand pacemaking. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66: 454-457, 1973.

- 12) Dick M II, Van Praagh R, et al: Electro-physiologic delineation of the specialized atrio-ventricular conduction system in two patients with corrected transposition of the great arteries in situs inversus {I, D, D}. *Circulation* 55: 896-900, 1977.
- 13) Escher DJW, Schuedel JB, et al: Transvenous electrical stimulation of the heart-II. *Ann N Y Acad Sci* 111: 981-991, 1964.
- 14) Fields J, Berkovits VB, et al: Surgical experience with temporary and permanent A-V sequential demand pacing. *J Thoracic Cardiovasc surg* 66: 865-877, 1973.
- 15) Follette D, Fey K, et al: Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia, and appropriate pH reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74: 682-690, 1977.
- 16) Friedberg DZ, Nadas AS: Clinical profile of patients with congenital corrected transposition of the great arteries: A study of 60 cases. *New Eng J Med* 282: 1053-1059, 1970.
- 17) Furman S, Robinson G, et al: The use of intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg Forum* 9: 245-248, 1958.
- 18) Furman S: Therapeutic uses of atrial pacing. *Am Heart J* 86: 835-840, 1973.
- 19) Guyton AC, Jones CE, et al: Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation. Philadelphia, Saunders Inc 1973, p. 436-450, 478-480.
- 20) Hikasa Y, Shirotani Y, et al: Open heart surgery in infants with an aid of hypothermic anesthesia. *Arch Jap Chir* 36: 495-508, 1967.
- 21) Hopkinson BR, Chardack WM, et al: Response of cardiac output to severe exercise of dogs in complete heart block with and without artificial pacing. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 59: 733-739, 1970.
- 22) Hudson REB: Cardiovascular pathology. London, Edward Arnold, 1965.
- 23) Ikkos D, Hanson JS: Response to exercise in congenital complete atrioventricular Block. *Circulation* 22: 583-590, 1960.
- 24) James TN: The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and left atrium in the human heart. *Am Heart J* 66: 498-508, 1963.
- 25) Jynge P, Hearse DJ, et al: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73: 848-855, 1977.
- 26) Kao CT: Experimental study on acute heart block and cardiac pacing. in press.
- 27) Konishi Y, Tatsuta N, et al: Clinical study of myocardial protection during open heart surgery. *Arch Jap Chir* 48: 73-84, 1979.
- 28) Kirsch U, Rodewald G, et al: Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63: 121-129, 1972.
- 29) 河井 淳, 城谷 均, 他: 心内膜床欠損症における僧帽弁閉鎖不全の処置. *胸部外科*, 27: 362-365, 1974.
- 30) 小林 弘: 小児不整脈に対する運動の影響に関する研究. 第1編, 第2編, 第3編. *日児誌*, 79: 1078-1094, 1975. *日児誌*, 80: 27-33, 1976.
- 31) 熊田 衛: 心拍出量の調節—心拍数—心拍出量を中心として. *医学のあゆみ*, 63: 229-234, 1967.
- 32) Kupersmith J, Krongrad E, et al: Electro-physiologic identification of the specialized conduction system in corrected transposition of the great arteries. *Circulation* 50: 795-800, 1974.
- 33) Lev M: The architecture of the conduction system in congenital heart disease, I. Common atrioventricular orifice. *A M A Archives of Pathology* 65: 174-191, 1958.
- 34) Lev M: The conduction system. Pathology of the heart and blood vessels. Illinois, Thomas Pub., 1968, p. 180.
- 35) Lillehei CW; Discussion in Warden HE & et al: Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. Physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 28: 331-343, 1954.
- 36) Lillehei RC, Romero LH, et al: A new solid-state, long-life, lithiumpowered pulse generator. *Ann Thorac Surg* 18: 479-489, 1974.
- 37) Mason TD, Zelis R, et al: Clinical determination of the left ventricular contractility by hemodynamic and myocardial mechanics. in Yu PN and Goodwin JF, "Progress in cardiology 1", Philadelphia, Lea & Febiger, 1972, p. 122.
- 38) Mason TD, Zelis R' et al: Cardiocirculatory responses to muscular exercise in congestive heart failure, Exercise and heart disease. ed. by Sonnenblick EH, New York, Grune & Stratton, 1977, p. 229-243.
- 39) 村田眞司, 龍田憲和, 他: 修正大血管転位症の開心術々中に、電気生理学的に検索し得た刺激伝導系の走行, *心臓*, 12: 709-716, 1980.
- 40) 村田眞司, 龍田憲和, 他: 実験的長期ベージング犬の心筋組織の変化. 他誌投稿中.
- 41) Paul MH, Rudolph AM, et al: Congenital complete atrioventricular block: Problems of clinical assessment. *Circulation* 18: 183-190, 1958.
- 42) Philips PA, Marty AT, et al: A clinical method

- for detecting subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 69: 30-39, 1975.
- 43) Rastelli GC, Kirklin JW, et al: Angiocardiology of persistent common atrioventricular canal. *Mayo Clin Proc* 42: 200-209, 1967.
- 44) Rowell LB, Blackmon JR, et al: Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man. *J Clin Invest* 43: 1677-1690, 1964.
- 45) Rushmer FR: *Cardiovascular Dynamics*. 3rd ed. London, W. B. Saunders Co. 1970.
- 46) Schaper WKA, Lewi P, et al: The determinants of the rate of change of the left ventricular pressure (dp/dt). *Arch f Kreislaufforsch* 46: 27-41, 1965.
- 47) Senning A: Discussion of paper by Stephenson SE et al. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 38: 604-609, 1959.
- 48) Smyth NPD, Citron P, et al: Permanent per-venous atrial sensing and pacing with a new J-shaped lead. 72: 565-570, *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1976.
- 49) Sowton E: Haemodynamic studies in patients with artificial pacemakers. *Br Heart J* 26: 737-746, 1964.
- 50) Tatsuta N, Miki S, et al: Surgical treatment of common atrium associated with asplenia, Special reference to the abnormal conduction system. *Arch Jap Chir* 48: 372-381, 1979.
- 51) Tatsuta N: Experimental studies on extracorporeal circulation with artificial heart-lung machine, with special references to improvements of the circuit and apparatus, and to histological investigation. *Arch Jap Chir* 31: 404-430, 1962.
- 52) Tuttle RR, Miles J: Dobutamine. Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 36: 185-196, 1975.
- 53) Van Praagh R, Ongley PA, et al: Anatomic types of single or common ventricle in man. Morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. *Am J Cardiol* 13: 367-386, 1964.
- 54) Van Praagh R, Van Praagh S: Anatomical corrected transposition of the great arteries. *Brit Heart J* 29: 112-119, 1967.
- 55) Wade OL, Combes B, et al: The effect of exercise on the splanchnic blood volume in normal man. *Clin Sci* 15: 457-463, 1956.
- 56) Waldo AL, Pasifico AD, et al: Electrophysiological delineation of the specialized A-V conduction system in patients with corrected transposition of the great vessels and ventricular septal defect. *Circulation* 52: 435-441, 1975.
- 57) Wallace AG, Skinner NS Jr, et al: Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. *Am J Physiol* 205: 30-36, 1963.
- 58) Weirich WL, Gott VL, et al: The treatment of complete heart block by combined use of a myocardial electrode and artificial pacemaker. *Surg Forum* 8: 360-363, 1957.
- 59) Winters Lw Jr, Tyson RR, et al: Cardiac pacemaking: II. Physiological Studies. *Ann Int Med* 62: 220-230, 1965.
- 60) Yamada K: Experimental and clinical investigation of closed circuit: Extracorporeal circulation for open heart surgery in infants. *Arch Jap Chir* 47: 673-692, 1978.
- 61) 米坂 勲, 齊藤 明, 他: 小児の不整脈と運動負荷. *小児科*, 20: 907-916, 1979.