

AC5K0が心不全誘導ストレスに対して抵抗性を示し、心不全発症が抑制される分子メカニズムとしてアポトーシス抵抗性 (Raf/MEK/ERK経路やAkt経路の活性化、抗Bcl-2の発現上昇) や酸化ストレス抵抗性 (Superoxide dismutaseの発現上昇) を我々はこれまで報告してきたが (*PNAS* 2004, *Circulation* 2007, *Cell* 2007)、これらの心臓保護シグナルとcAMPを結び付ける分子メカニズムについての詳細な解析は行っていない。

cAMPの内因性リガンドとしてプロテインキナーゼA (PKA) が従来知られているが、活性酸素の産生がPKA 非依存的に行われるという報告もあり (*Diabetes Metab* 32:331-335, 2006) 研究代表者はcAMPにより活性化される新しい β -ARシグナルの構成因子Epac (exchange protein directly activated by cAMP) (*Nature* 396, 474-477, 1998; *Science* 282, 2275-2279, 1998) に着目しEpacの2種類のサブタイプ (Epac1, Epac2) のノックア

ウトマウスを作成した。心臓型アデニル酸シクラーゼ抑制薬の心不全ならびに不整脈抑制作用メカニズムについて心臓の主要なサブタイプであるEpac1のノックアウトマウス (Epac1K0) を用いて、サイトカインによる心臓リモデリング形成過程にはたすEpac1の役割をin vivo (H24) とin vitro (H25) で検討する予定である。

上地 正美（研究分担者）

頻拍誘発性心不全モデル犬に対するビダラビンの心機能への影響に関する研究

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 教授 上地正美

研究要旨

目的：AC5は心臓に主要なアデニル酸シクラーゼのサブタイプであり、AC5K0マウスは心機能の改善を認めている。そこでAC5阻害剤であるビダラビンは交感神経系の抑制により心不全時の心機能を改善すると考える。そこで交感神経系の上位レセプターを抑制するカルベジロールをビダラビンの陽性コントロールに有用であると考え、カルベジロールの心不全犬にもたらす心機能の変化を検討した。

方法：健常ビーグル犬(n = 5)において高頻度右室ペーシングを用いて心不全モデルを作出し、コントロール群、カルベジロール群に無作為に群分けを行った。カルベジロール群は1 mg/kg/dayにて経口投与を行った。心不全作出中および心不全時、薬物投与7日および10日に各種検査を行った。

結果：カルベジロール群はコントロール群に比較して左室内径短縮率の改善が認められた。

考察： β 遮断薬であるカルベジロールは心機能の改善を導く薬剤であり、ビダラビン群の陽性コントロールとして有用であった。

研究目的

過剰な交感神経活性は心不全の悪化を助

長する。交感神経が活性化されると交感神

経の神経終末よりノルアドレナリンが放出

され、心筋細胞および洞房結節細胞の β 受容体を刺激する。刺激された β 受容体はGs蛋白質およびアデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化し、心臓の陽性変時作用および陽性変力作用を引き起こす [1]。

β 受容体シグナルの下流に存在するACには9つのサブタイプが存在する事が知られており、なかでもアデニル酸シクラーゼタイプ5(AC5)は心臓の主要なACの一つである [2]。AC5を特異的にノックアウトしたマウス(AC5K0)の報告において、心不全に伴う収縮力の減少の抑制や心筋アポトーシスの減少といった心筋保護効果が認められている [3]。また、AC5K0は加齢に伴う心筋の肥大や線維化、アポトーシスといった心臓に対するダメージが減少しており、さらには生存期間の延長に関与する事が報告されている [4]。以上の事から、心不全の病態や心筋障害にAC5が重要な役割を担ってい

る事が示唆されている。

また、AC5を特異的に抑制するPMC-6は β 作動薬であるイソプレナリンによって誘導される心筋アポトーシスを抑制する事が報告された [5]。一方、ヘルペスウイルスなどのDNAウイルスに対する抗ウイルス薬として知られているビダラビン [6] は、コンピュータプログラムを用いた解析によりAC5を特異的に抑制する作用を有する事が明らかとなった。そのため、ビダラビンはPMC-6同様、過剰な交感神経活性による心筋障害を抑制し、さらには心不全時の交感神経活性を抑制する薬として β 遮断薬と同様な効果が期待される。そこで交感神経系の上位レセプターを抑制するカルベジロールをビダラビンの陽性コントロールに有用であると考え、カルベジロールの心不全犬にもたらす心機能の変化を検討した。

料および方法

1. 供試動物

日本大学生物資源科学部獣医内科学研究室にて飼育していたビーグル成犬13頭(雌、1歳2ヵ月～5歳9ヵ月齢)を用いた。供試犬はペーシングワイヤー埋め込み前に、身体検査、血液検査、心電図検査、血圧検査、X線検査、心臓超音波検査にて健常である事を確認した。なお、これらの犬は日本大学生物資源科学部動物実験指針および手引きに従って飼育管理した。

2. ペーシングワイヤーの埋め込み

硫酸アトロピン(アトロピン硫酸塩注射液、扶桑薬品工業株式会社、大阪、日本) 0.025 mg/kg(SC)、メロキシカム(メタカム®0.5%注射液、ベーリンガーインゲルハイムベトメティカジャパン株式会社、東京、日本) 0.2 mg/kg(SC)、ミダゾラム(ドルミカム®注射液10 mg、アステラス製薬株式会社、東京、日本) 0.2 mg/kg(IV)、酒石酸ブトルファノール(ベトルファール®、明治製菓

株式会社、東京、日本) 0.2 mg/kg(IV)を前投与した後、プロポフォール(最大量: 4 mg/kg、IV)にて導入した。麻酔導入後、気管挿管を行い、イソフルラン(イソフル®、大日本住友製薬株式会社、大阪、日本)にて維持した。麻酔後は左側横臥位にて保定し、右側胸部を剃毛、消毒した。右側第四肋間より開胸後、心膜を切除し、心臓を露出させた。その後、右室心外膜側よりペーシングワイヤー(ペーシングワイヤー BM604A、株式会社トライテック、東京、日本)を心筋内に刺入し、電極部位を心筋内に埋入した。ペーシングワイヤー遠位端は右側胸部上方より胸腔から引き出し、皮膚に固定した。ペーシングワイヤー設置後は胸腔ドレーンを設置し、常法に従い閉胸を行った後、麻酔より覚醒させた。胸腔ドレーンは排液を認めなくなった時点で抜去した。また、手術終了より3日間は抗生剤であるセファゾリンナトリウム(セファメジン® α 注射用、アステラス製薬株式会社、東京、日本)を20 mg/kg(IV)にて一日三回、静脈内投与した。

なお、手術後、一週間以上の回復期間を経た後、ペーシングを開始した。

3. 心不全モデル犬の作成

胸腔より引き出されたペーシングワイヤを体外式心臓ペースメーカー(SEP-101、スターメディカル株式会社、東京、日本)に接続した後、250 beats/minにて右室ペーシングを行った(図1)。ペーシングを3週間継続した後、心臓超音波検査を行い、左室拡張末期内径(LVIDd)の増加(> 34 mm)および、左室内径短縮率(FS)の低下(≒ 11%)を認めた事によって、心不全状態と判断し

た(図2)。

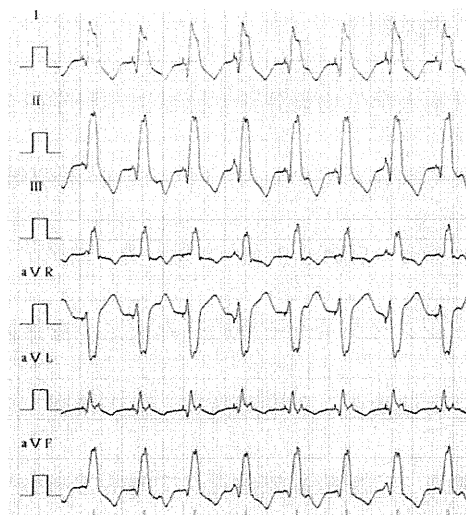


図1 ペーシング中の心電図。50 mm/sec。

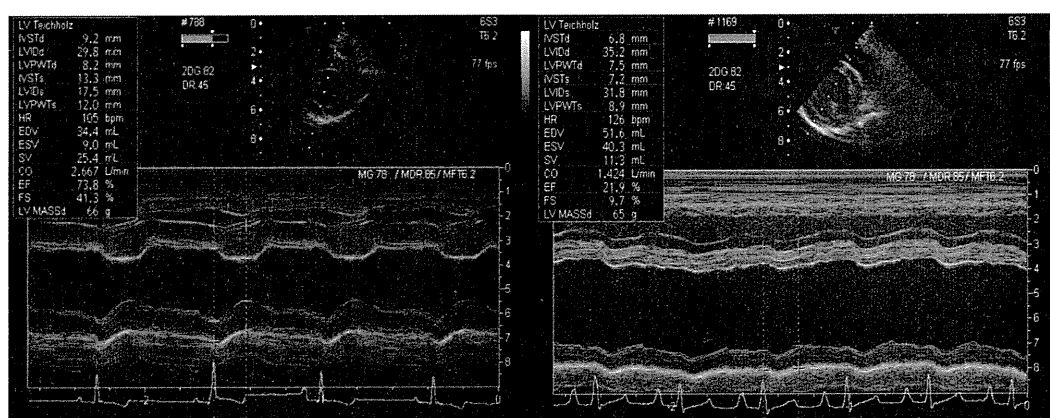


図2 心臓超音波検査におけるペーシング前(左)およびペーシング3週間後(右)の右傍胸骨短軸面乳頭筋レベルにおけるMモード像。ペーシング3週間において顕著なLVIDdの増加およびFSの低下が認められる。

4. 薬剤の投与

心不全状態となった供試犬をコントロール群(n = 2)およびカルベジロール群(n = 3)に無作為に群分けを行った。カルベジロール群はカルベジロール(和光純薬工業株式会社、大阪、日本)を1 mg/kg/dayにて毎日AM 9:00に経口投与した。一方、コントロール群は生理食塩水を1 ml/kg/hourにて静脈内投与した。投薬はペーシング21日目より開始し、10日間継続した。なお、ペーシング回数はペーシング21日目より240 beats/minに変更した。ペーシングは4週間にて終了し、後の3日間は非ペーシング下で投薬を行った。

5. 心機能検査

ペーシング前、ペーシング4日、7日、11日、14日、18日、投薬前(ペーシング21日目)、投薬7日目(ペーシング28日目)、投薬10日目(ペーシング終了後3日目)にてcomplete blood counts(CBC)、血液生化学検査、心電図検査(α 6000 AX-D、フクダ

エム・イー工業株式会社、東京)、血圧測定(オシロメトリック法)、胸部X線検査、心臓超音波検査を行った。CBCにおいては白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数を測定した。血液生化学検査はアラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスフェラーゼ(AST)、アルカリフォスファターゼ(ALKP)、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLOB)、総蛋白質(TP)、総コレステロール(T-CHOL)、グルコース(GLU)、血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、カルシウム(Ca)、リン(P)、C反応性蛋白質(CRP)の13項目を測定した。心電図検査(α 6000 AX-D、フクダエム・イー工業株式会社、東京)では不整

脈の有無およびP波、Q波、R波、S波、T波の電位高、PR間隔、QRS間隔、QT間隔を測定した。さらに、QT間隔はRR間隔に左右されるため、 $QTc = QT / \sqrt{RR}$ の公式にて補正した。血圧測定は間接測定法のひとつであるオシロメトリック法(BP-100D、フクダエム・

イー工業株式会社、東京)にて測定し、カフは全頭において尾の基部に巻き付けた。胸部X線検査においては心拡大の評価を行った。評価方法はBuchanan JW et al. [7]の方法に従い、胸部X線右側面像における心臓陰影の長軸および短軸径と椎骨の径を比較する椎骨心臓サイズ(VHS)を用いた(図3)。また、胸部X線背腹像において心胸郭比を測定した。心臓超音波検査(APLIO SSA-770A、東芝メディカルシステムズ株式会社、栃木)においてはLVIDd、左室収縮末期内径(LVIDs)、拡張期心室中隔壁厚(IVSTd)、収縮期心室中隔壁厚(IVSTs)、拡張期左室自由壁厚(LVPWTd)、収縮期左室自由壁厚(LVPWTs)、1回拍出量(SV)、心拍出量(CO)、肺動脈流速、大動脈流速、左房大動脈径比(LA/Ao)を測定した。また、LVIDdおよびLVIDsより、FSを算出($FS=(LVIDd-LVIDs)/LVIDd$)した。

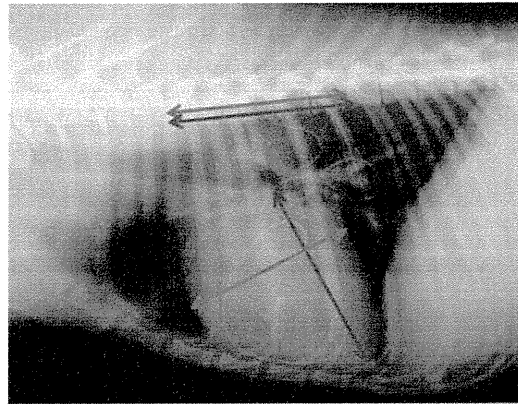


図3 VHS測定例。心臓の長軸径(赤線)および短軸径(青線)のそれぞれの長さが、第四胸椎から何椎体分に相当するかを計測する(赤線:5.3椎体、青線:5椎体)。その後、長軸および短軸に相当する椎体数を足し合わせた物が、この個体のVHSとなる(5.3+5=10.3)。

さらに、ペーシング前、ペーシング7日目、14日目、投薬前(ペーシング21日目)、投薬7日目、10日目において血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)濃度測定、血漿ノルアドレナリン濃度測定を行った。ANPおよびノルアドレナリン測定用の血液は、ペーシング停止後に供試犬を30分以上安静下におき、

頸静脈より採取した後、ANP測定用血液はアプロチニン添加EDTA-2Na採血管に、ノルアドレナリン測定用血液はEDTA-2Na採血管に分注した。分注した血液は速やかに3000rpm、10分間、4℃にて遠心した後、血漿を分離し、測定までの期間は-80℃にて保管した。

ANP濃度測定にはCLEIA法を、ノルアドレナリン濃度測定にはHPLC法を用いた。

ペースング前、投薬前、投薬7日目および10日目の検査では、上記の検査終了後、酒石酸ブトルファノール0.1 mg/kgによる鎮静下にて、 β 受容体作動薬であるイソプロテレノール(プロタノールL注、興和創薬株式会社、東京、日本)に対する反応性を評価した。イソプロテレノールは静脈内より投与し、0.02 μ g/kg/min、0.04 μ g/kg/min、0.08 μ g/kg/minへと漸増した。イソプロテレノールの各投与量において心拍数、血圧等の値が安定した後、心拍数、FSおよび血圧を測定した。また、上記の測定終了後、ペースメーカーによるペースング条件下(20 beats/min)にて、FSおよび血圧を測定し

た。なお、血圧測定は足背動脈に24 G留置針を挿入し、血圧トランスデューサー(DX-360、日本光電工業株式会社、東京、日本)に接続することによって、測定を行った。

6. 心臓カテーテル検査

投薬10日目における心機能検査終了後、上記の麻酔方法を用いて、心臓カテーテル検査を行った。右側横臥位にて保定後、左側頸部を剃毛、消毒した。頸部を切皮し、頸動脈を確保した。頸動脈に20 Gの留置針を挿入し、ガイドワイヤーを血管内に挿入した。ガイドワイヤー挿入後、留置針を抜き、ガイドワイヤーに沿わせ、5 Frのシースおよびダイレーターを頸動脈内に挿入した。その後、ガイドワイヤーおよびダイレーターを抜き、シース内に4 Frの圧測定用カテーテルを挿入した。カテーテルはX線透視装置による透視下にてカテーテルの先端を左心室内に誘導後、左室圧を測定した。左室圧測定後は圧カテーテルおよびシースを頸動脈より抜き、頸動脈を血管縫

合後、血液の漏出が無い事を確認した後、皮膚縫合を行った。

7. 剖検

心臓カテーテル検査終了後、麻酔下にて塩化カリウムの静脈内投与により安楽死を行い、心臓、肺、肝臓、腎臓および左右の橈側皮静脈、伏在静脈を摘出した。摘出した心臓は総重量を測定後、左室自由壁、心室中隔壁、右室自由壁、左房壁、右房壁、心房中隔壁に分け、それぞれの重量を測定した。重量測定後、10%中性緩衝ホルマリンまたは液体窒素にて組織を保存した。

8. 病理組織学的腱索

摘出した組織は10%中性緩衝ホルマリンにて24時間固定した後、70%エタノールにてさらに一晩固定した。その後、自動固定包埋装置(サクラ自動固定包埋装置、サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にて組織内にパラフィンを浸透させ、パラフィン包埋ブロック作成装置(ティシュ

ー・テック TECプラスシステム、サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にてパラフィンブロックを作成した。パラフィンブロックは3 μ mにて薄切した後、HE染色およびMasson trichrome染色に供した。HE染色は薄切した切片をキシレンおよびアルコールにて脱パラフィンした後、マイヤーのヘマトキシリン(サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)およびエオジン(サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にて染色し、常法に従い脱水、透徹、封入した。また、Masson trichrome染色は薄切した切片を、HE染色同様脱パラフィンした後、ブアン溶液に一晩室温にて浸水させた。その後、ビーブリッヒスカーレット一酸フクシン溶液にて5分染色し、10%リタングステン酸および10%リンモリブデン酸の混合溶液に10分間浸水させた。その後、アニリン青溶液にて十分な染色を得た事を確認した後、1%酢酸に2分間浸水させ、常法に従い脱水、透徹、封入を行った。

1. 心不全モデル犬作製までのCBCおよび血液生化学検査の変動

・白血球数(図4)

コントロール群において白血球数の変化はほとんど認められなかった。一方、カルベジロール群においてはペースング7～11日目に2/3頭にて白血球数の異常高値を示す個体が認められたものの、ペースング18日目にて全頭正常値となった。

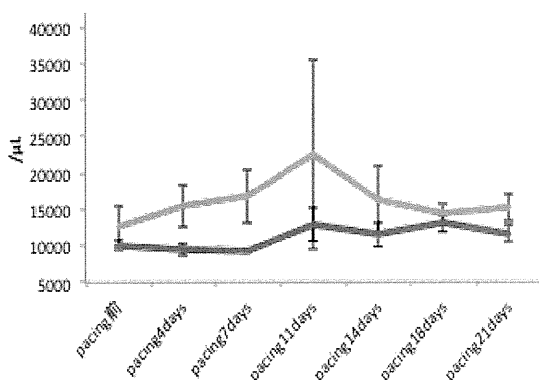


図4

ペースング21日目までの白血球数の変動。青線：コントロール群、緑：カルベジロール群

・赤血球数(図5)

赤血球数はコントロール群、カルベジロール群ともにペースング7日目まで上昇する傾向が認められたものの、その後ペースング21日まで低下した。また、赤血球数はペースング期間中、二群間において差を認めなかった。

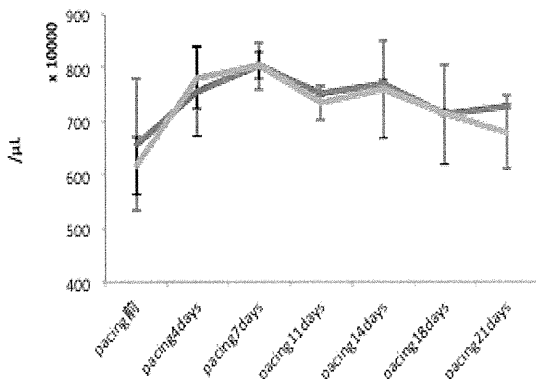


図5 ペースング21日目までの赤血球数の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ヘモグロビン濃度(図6)

ヘモグロビン濃度はコントロール群においてペースング4日目に最高値を示し、その後ペースング21日まで低下した。一方、カルベジロール群はペースング7日目に最高値を示し、その後低下を認めた。また、ペースング期間中、ヘモグロビン濃度は二群間において差を認めなかった。

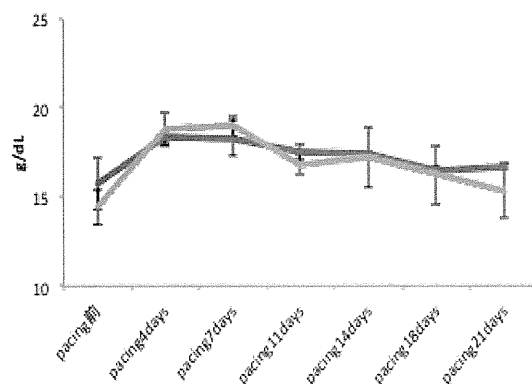


図6 ペースング21日目までのヘモグロビン濃度の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ヘマトクリット値(図7)

ヘマトクリット値はカルベジロール群においてペースング4日目に最高値を示し、その後ペースング21日目まで低下した。一方、コントロール群はペースング7日目に最高値を示し、その後低下を認めた。また、ペースング期間中、ヘマトクリット値は二群間において差を認めなかった。

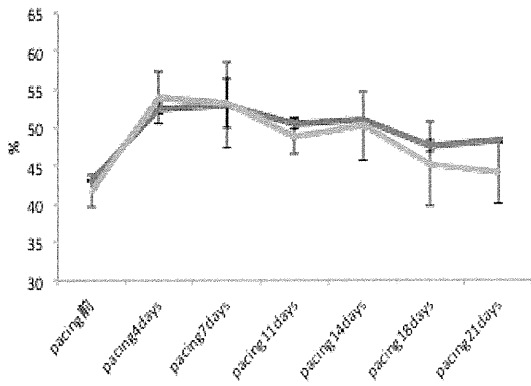


図7 ペーシング21日目までのヘマトクリット値の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

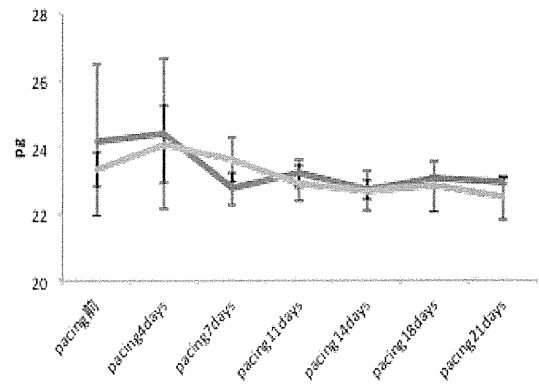


図9 ペーシング21日目までの平均赤血球色素量の変動。青線：コントロール群、赤線：ビダラビン群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球容積(図8)

平均赤血球容積はコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、平均赤血球容積は両群共にペーシング期間中変動を示さなかった、

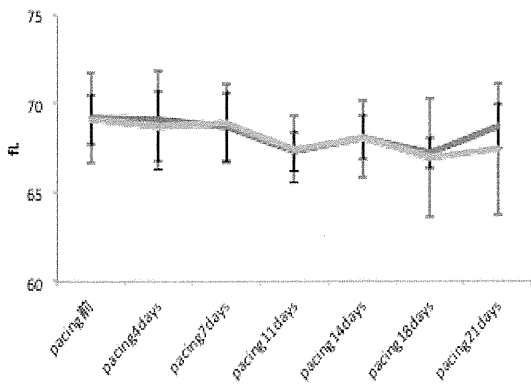


図8 ペーシング21日目までの平均赤血球容積の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球血色素濃度(図10)

平均赤血球血色素濃度はコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して低値を示す傾向が認められた。

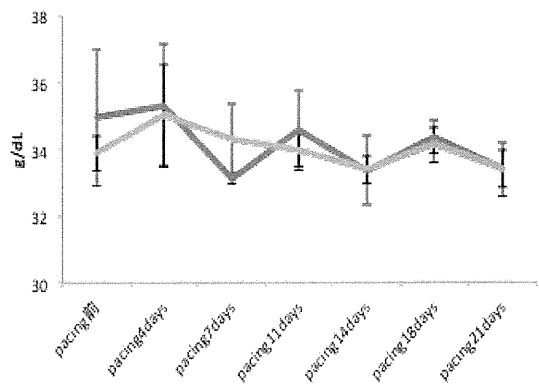


図10 ペーシング21日目までの平均赤血球血色素濃度の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・平均赤血球色素量(図9)

平均赤血球色素量はコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して低値を示す傾向が認められた。

・血小板数(図11)

血小板数はコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値

を示す傾向が認められた。

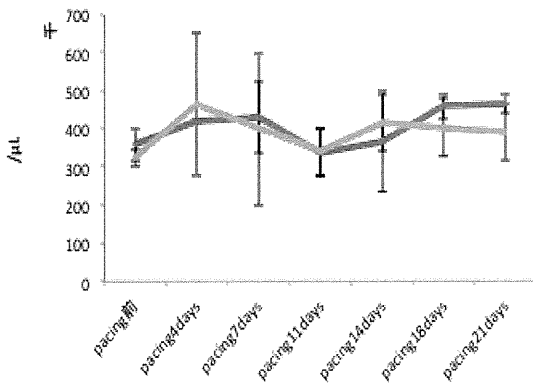


図11 ペーシング21日目までの血小板数の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ALB(図12)

ALBはカルベジロール群において、コントロール群と比較してペーシング7から18日目にかけて低値を示す傾向が認められたが、ペーシング21日目において両群に差を認めなかった。

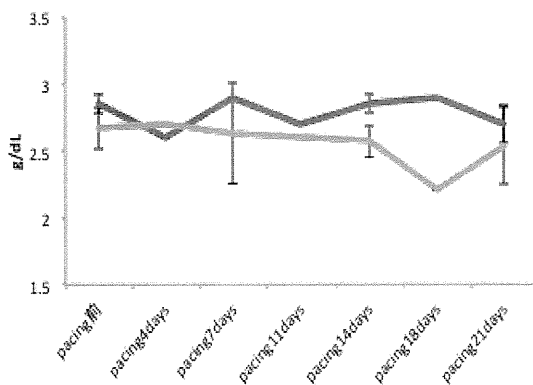


図12 ペーシング21日目までのアルブミン(ALB)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・GLOB(図13)

GLOBはカルベジロール群においてコントロール群と比較してペーシング4から18日目において高値を示す傾向が認められたが、ペーシング21日目において

て両群に差を認めなかった。

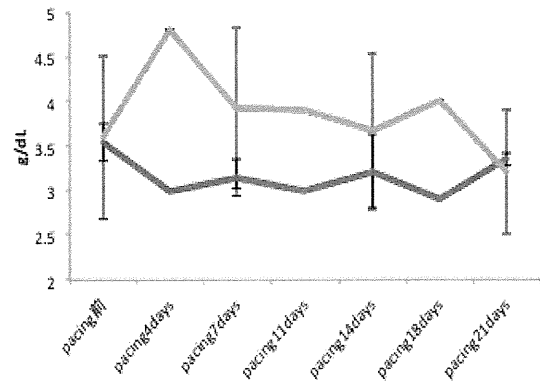


図13 ペーシング21日目までのグロブリン(GLOB)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・TP(図14)

TPはカルベジロール群においてコントロール群と比較してペーシング4から7日目にて高値を示す傾向が認められた。また、両群共にペーシング期間中、低下する傾向が認められた。

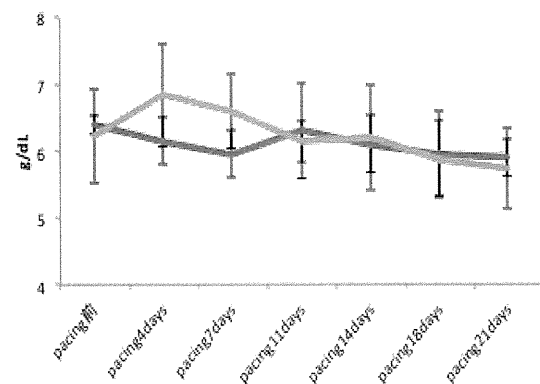


図14 ペーシング21日目までの総蛋白質(TP)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ALT

ALTはコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。

・AST

ASTはカルベジロール群においてコントロール群に比較してペースング4から7日目および21日目にて高値を示す傾向が認められたが、その他の期間において両群間に差を認めなかった。

・ALKP

ALKPはカルベジロール群においてコントロール群に比較してペースング11日目にて高値を示す傾向が認められたが、その他の期間中において両群間に差を認めなかった。

・T-CHOL (図15)

T-CHOLはコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、両群共にペースング期間中低下する傾向が認められた。

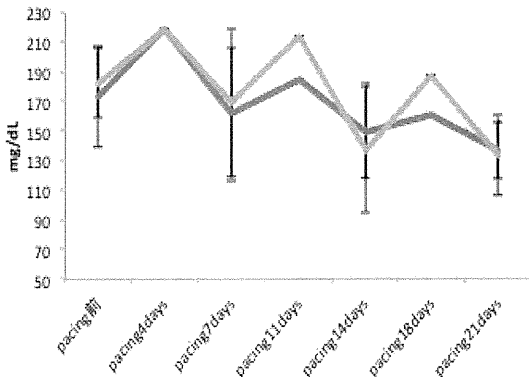


図15 ペースング21日目までの総コレステロール(T-CHOL)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・GLU(図16)

GLUはコントロール群およびカルベジロール群において差を認めなかった。また、両群共にペースング期間中低下する傾向が認められた。

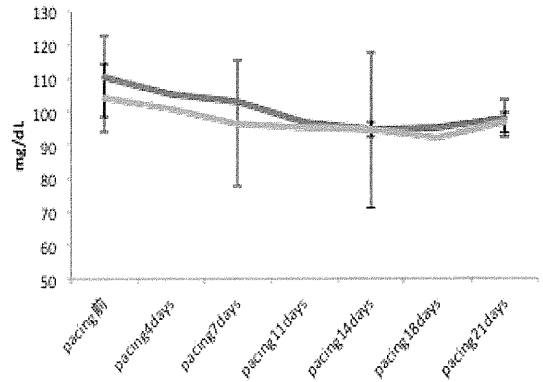


図16 ペースング21日目までのグルコース (GLU) の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・BUN(図17)

BUNはコントロール群においてカルベジロール群に比較して、ペースング4から21日目にて高値を示す傾向が認められた。また、両群共にペースング期間中上昇する傾向が認められた。

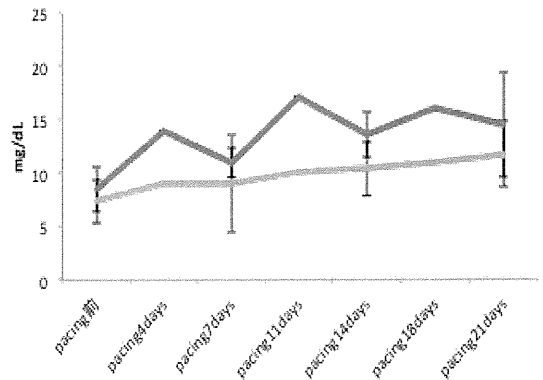


図17 ペースング21日目までの血中尿素窒素(BUN)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・CRE(図18)

CREは全ての期間中、コントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。また、両群共にペースング期間中、上昇する傾向が認められた。

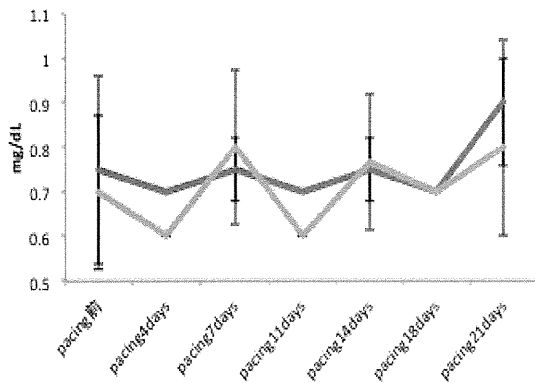


図18 ペーシング21日目までのクレアチニン(CRE)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Ca (図19)

Caはカルベジロール群においてコントロール群に比較してペーシング11から21日目にかけて低値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群はペーシング期間中、低下する傾向が認められた。

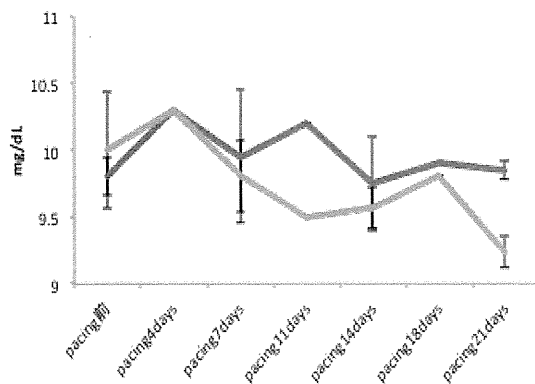


図19 ペーシング21日目までのカルシウム(Ca)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・P (図20)

Pはコントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。

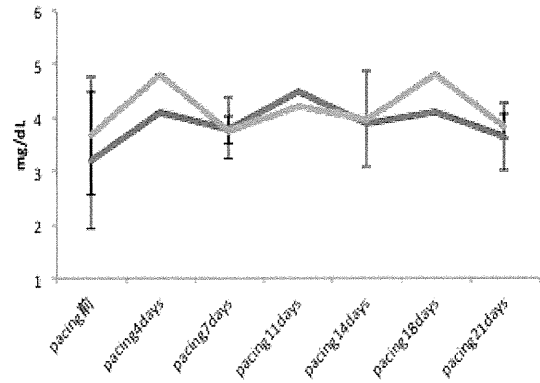


図20 ペーシング21日目までのリン(P)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・CRP (図21)

CRPはカルベジロール群においてコントロール群に比較して、ペーシング4から18日目にかけて高値を示す傾向が認められたが、ペーシング21日目にて両群間に差を認めなかった。

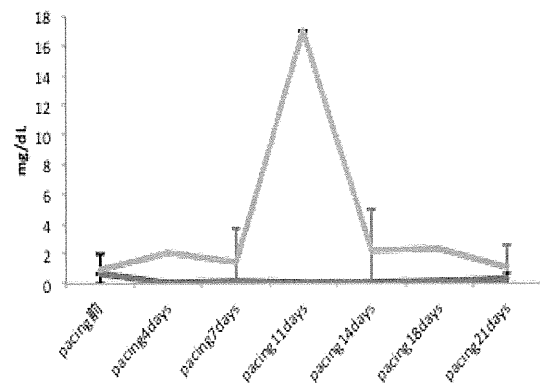


図21 ペーシング21日目までのC反応性蛋白質(CRP)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Na (図22)

Naは全ての期間中、コントロール群およびカルベジロール群間にて差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められた。

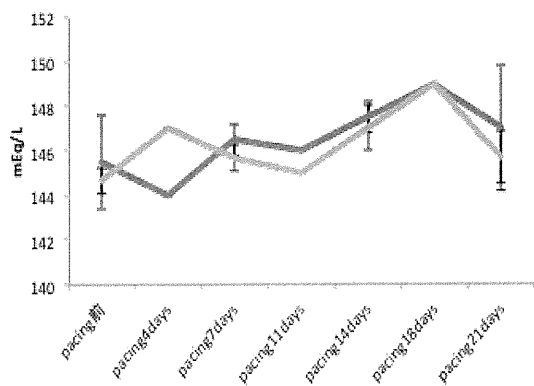


図22 ペーシング21日目までのナトリウム(Na)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

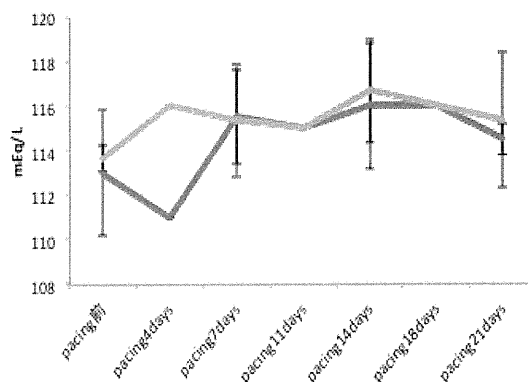


図24 ペーシング21日目までのクロール(Cl)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・K(図23)

Kは全ての期間中、コントロール群およびカルベジロール群間に差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められた。

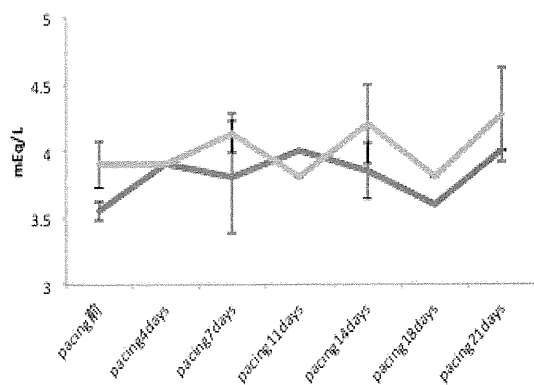


図23 ペーシング21日目までのカリウム(K)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Cl(図24)

Clはカルベジロール群においてコントロール群に比較してペーシング4日目に高値を示す傾向が認められたが、その他の期間中において両群間に差を認めなかった。また、ペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められた。

2. 心不全モデル犬作製までのANPおよび血中ノルアドレナリン濃度の変動

ANPおよび血中ノルアドレナリン濃度ともにペーシング21日目にてペーシング前に比較してコントロール群およびカルベジロール群共に高値を示す傾向が認められた。しかし、ペーシング21日目においてANPはカルベジロール群がコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められ、ノルアドレナリンはコントロール群においてカルベジロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。

3. 心不全モデル犬作製までの心電図検査の変動

ペーシング21日までに心電図上において不整脈は認められなかった。

・P波(図25)

P波はペーシング4日目においてカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、その他の期間中において両群間に差を認めなかった。また、両群共にペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められた。

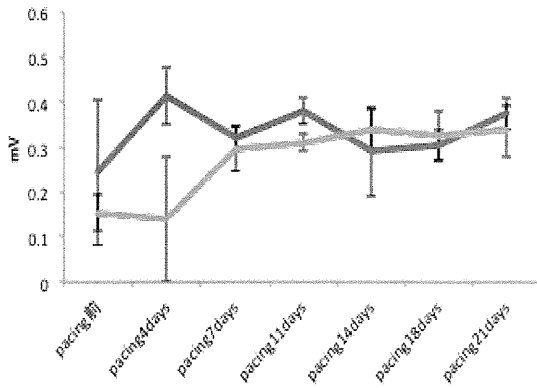


図25 ペーシング21日目までのP波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

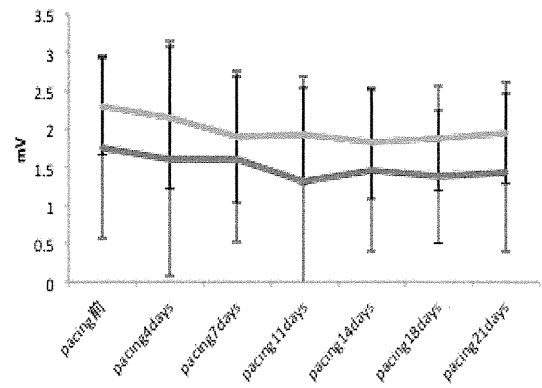


図27 ペーシング21日目までのR波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・Q波(図26)

ペーシング期間中、Q波はカルベジロール群においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、両群共にペーシング期間中の変動を認めなかった。

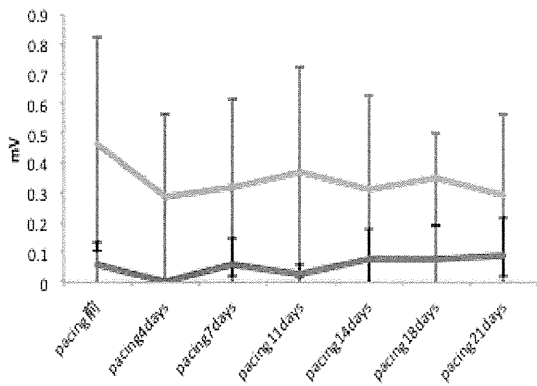


図26 ペーシング21日目までのQ波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・R波(図27)

ペーシング期間中、Q波はカルベジロール群においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、両群共に経時的に減少する傾向が認められた。

・S波(図28)

ペーシング期間中、Q波はカルベジロール群においてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、コントロール群においてはペーシング21日目においてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められたが、カルベジロール群においてはペーシング期間中の変動を認めなかった。

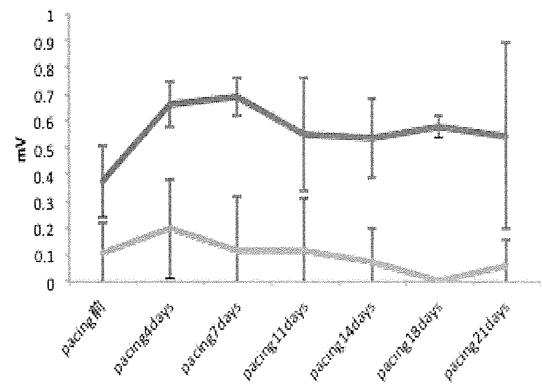


図28 ペーシング21日目までのS波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・T波(図29)

ペーシング前においてT波はカルベジロール群においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められたが、その後、両群間に差を認めなかった。また、コントロール群においてはペーシング21日目にお

いてペーシング前に比較して高値を示す傾向が認められたが、カルベジロール群においては低値を示す傾向が認められた。

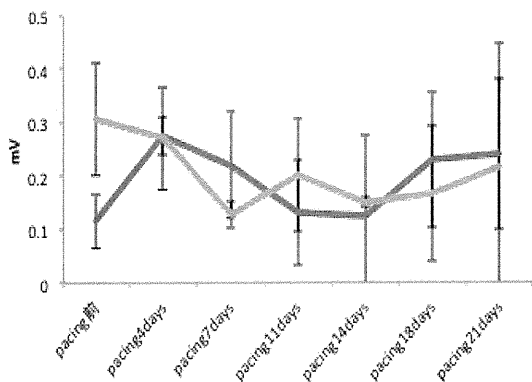


図29 ペーシング21日目までのT波の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・PR間隔(図30)

ペーシング前およびペーシング14日目において、PR間隔はカルベジロール群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、その他のペーシング期間中において両群間に差を認めなかった。また、コントロール群においてはペーシング21日目においてペーシング前に比較して低値を示す傾向が認められたが、カルベジロール群においては変動を認めなかった。

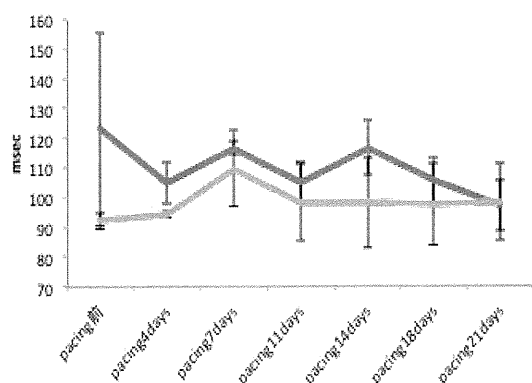


図30 ペーシング21日目までのPR間隔の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・QRS間隔(図31)

ペーシング期間中、コントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。また、ペーシング期間中、両群共に変動を認めなかった。

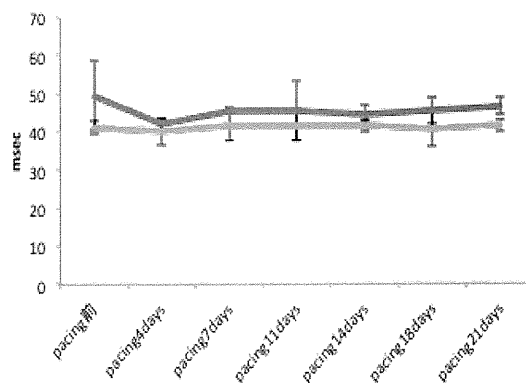


図31 ペーシング21日目までのQRS間隔の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・QT間隔(図32)

ペーシング期間中、コントロール群およびカルベジロール群間において差を認めなかった。また、両群共にペーシング期間中変動を認めなかった。

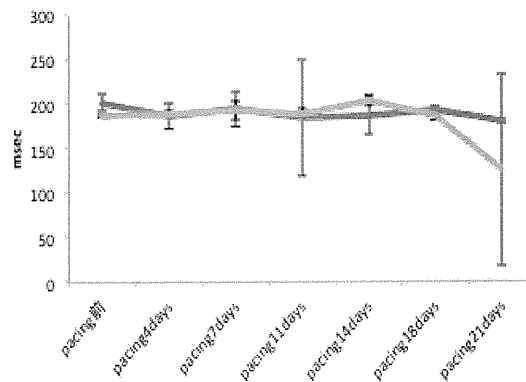


図32 ペーシング21日目までのQT間隔の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・QTc(図33)

QTcはペーシング21日目において、カルベジロール

群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、カルベジロール群においてはペーシング21日目においてペーシング前に比較して低値を示す傾向が認められたが、コントロール群においては高値を示す傾向が認められた。

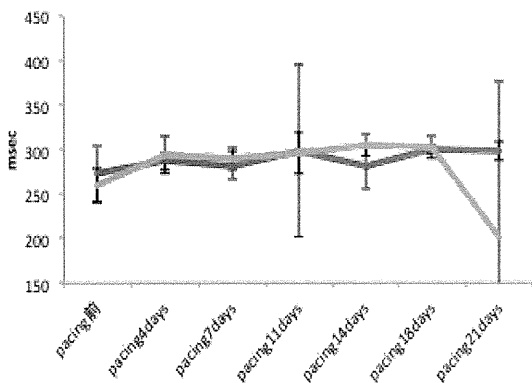


図33 ペーシング21日目までのQTcの変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

4. 心不全モデル犬作製までの収縮期、平均、拡張期血圧の変動

オシロメトリック法による血圧は、収縮期、平均、拡張期全てにおいてペーシング前に比較してペーシング21日目にて両群共に減少が認められた。また、ペーシング前にてカルベジロール群にてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められたが、ペーシング21日目において両群間に差を認めなかった。

5. 心不全モデル犬作製までの胸部X線検査の変動

胸部X線検査によるVHS、CTR(図34)において両群共にペーシング前に比較してペーシング21日目に増加傾向が認められた。また、ペーシング14日目にCRTはカルベジロール群にてコントロール群にて高値を示す傾向が認められたが、その他の期間において両群間に差を認めなかった。

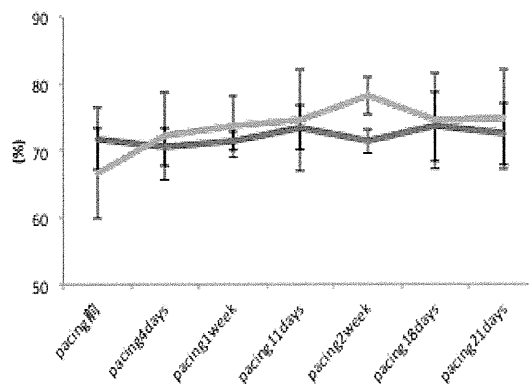


図34 ペーシング21日目までの心胸郭比(CTR)の変動。青線：コントロール群、緑色：カルベジロール群

6. 心不全モデル犬作製までの心臓超音波検査の変動

ペーシング前に比較してペーシング3週間目において、コントロール群およびカルベジロール群共にLVIDd、LVIDs、LA/Aoの増加およびFS、IVSTs(図35)、LVPWTs(図36)、肺動脈流速(図37)、大動脈流速(図38)、SV(図39)の減少が認められた。一方、CO(図40)、IVSTd(図41)、LVPWTd(図42)においては変化を認めなかった。また、両群間においてペーシング期間中、上記の全ての評価項目に差を認めなかった。

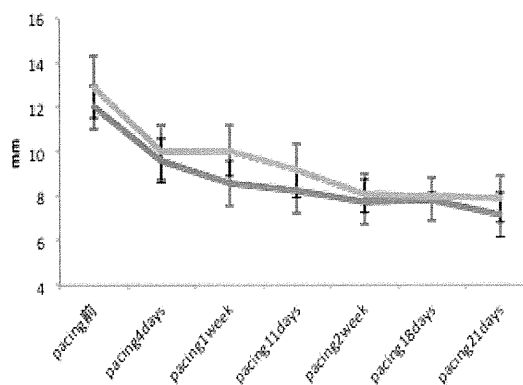


図35 ペーシング21日目までの収縮期心室中隔壁厚(IVSTs)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

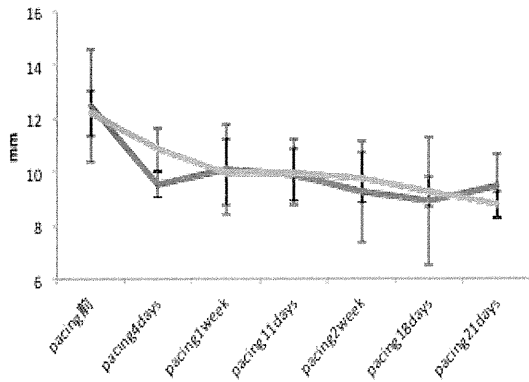


図36 ペーシング21日目までの収縮期左室自由壁厚 (LVPWTs)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

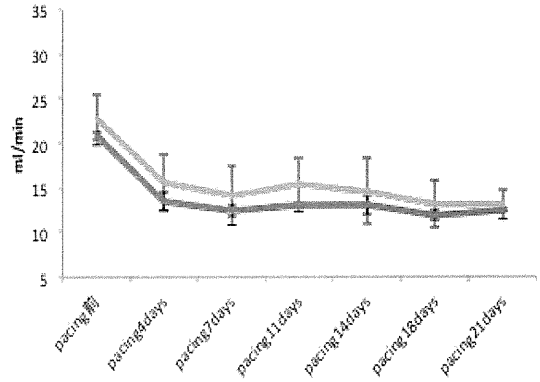


図39 ペーシング21日目までの1回拍出量(SV)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

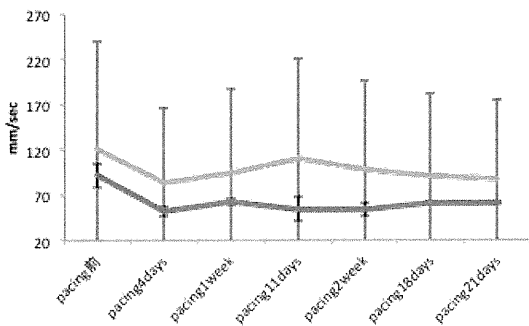


図37 ペーシング21日目までの肺動脈流速の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

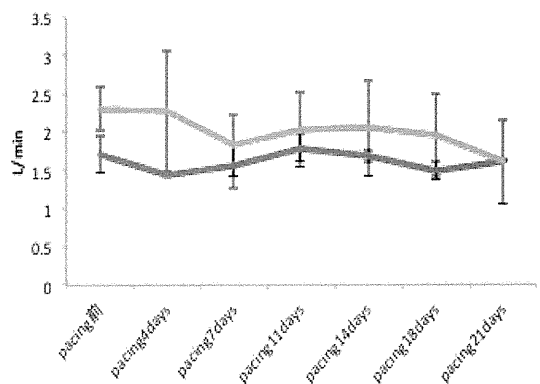


図40 ペーシング21日目までの心拍出量(CO)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

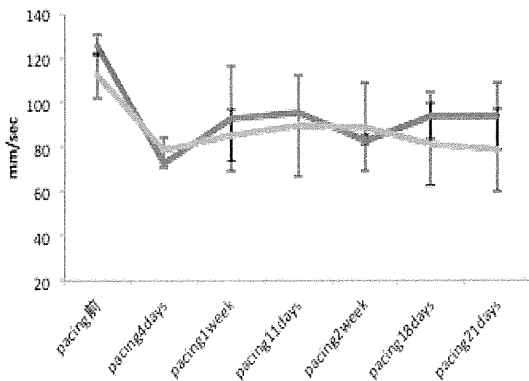


図38 ペーシング21日目までの大動脈流速の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

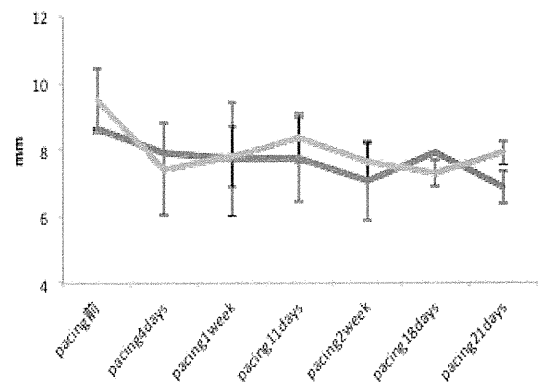


図41 ペーシング21日目までの拡張期心室中隔壁厚 (IVSTd)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

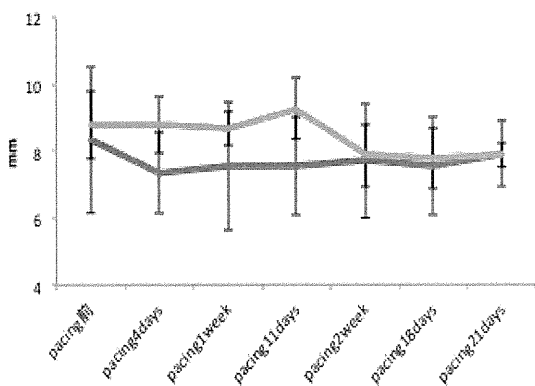


図42 ペーシング21日目までの拡張期左室自由壁厚 (LVPWTd)の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

7. 心不全モデル犬作製までのイソプロテレノールに対する反応性

ペーシング前およびペーシング21日目において、コントロール群およびカルベジロール群共にイソプロテレノールの用量に依存的に心拍数およびFSの上昇が認められた。また、ペーシング前においてはイソプロテレノールの用量依存的な収縮期血圧の低下が認められたが、ペーシング21日目においてはコントロール群にて用量依存的な収縮期血圧の低下が認められたが、カルベジロール群においてイソプロテレノールの投与による収縮期血圧の変化を認めなかった。また、ペーシング21日目において心拍数はカルベジロール群においてコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。また、ペーシング21日目の収縮期血圧においてはカルベジロール群において他のコントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。一方、ペーシング前およびペーシング21日目のFSおよびペーシング前の心拍数および収縮期血圧において両群間に差を認めなかった。

8. 投薬後におけるCBCの変動

・白血球数(図43)

カルベジロール群は投薬前より投薬10日目までコ

ントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。

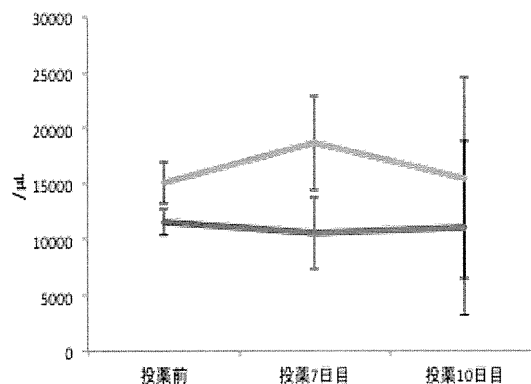


図43 投薬後の白血球数の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・赤血球数(図44)

カルベジロール群はコントロール群に比較して投薬7日目および投薬10日目に低値を示す傾向が認められた。また、両群共に経時的に赤血球数が低下する傾向が認められた。

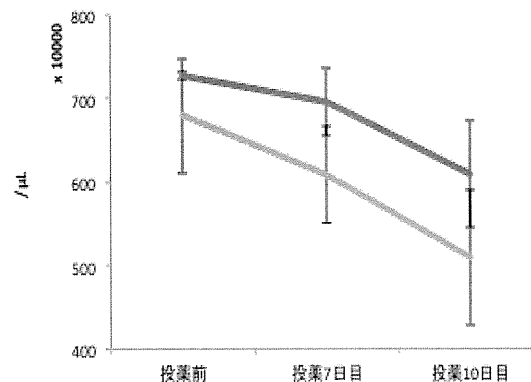


図44 投薬後の赤血球数の変動。青線：コントロール群、緑線：カルベジロール群

・ヘモグロビン濃度(図45)

カルベジロール群は投薬前から投薬10日目にかけてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められた。また、両群共に経時的に低下する傾向が認