

● 一般演題

徐脈中の一過性の急速な心室レートと
心室頻拍誘発との関連性

草加市立病院循環器科 佐藤 正・戸坂俊雅・山本直人

はじめに

心室頻拍、特に torsades de pointes は、しばしば徐脈中に生じることが知られている¹⁻⁴⁾。しかしながら心拍数の変化の、このような頻拍の誘発に与える影響に関しては、あまり検討がなされていない。torsades de pointes は quinidine のような QT 間隔の延長をもたらす Ia 群の抗不整脈薬で治療中の患者において、心房細動が洞調律に戻った際にしばしば出現することが報告されている¹⁾。

このことから突然の心拍数の減少は、心室頻拍誘発の可能性を増加させるという仮説が想定される。この研究の目的は長く続く徐脈中に介在する速い心拍数が、K-チャンネルブロッカーである CsCl による torsades de pointes を含む心室頻拍の誘発性に影響を与えるかどうかを検討することである。

1 対象および方法

方法：15頭の雑種成犬（体重20～30kg）が sodium pentobarbital (30 mg/kg, IV) で麻酔下に定量式レスピレーター (model 607, Harvard apparatus) で換気された。右大腿静脈よりカテーテルが挿入され、薬剤の注入に使用された。6F 電極カテーテルが右大腿静脈より房室接合部に留置され、その先端と背部の対極板間で高周波通電を行い、完全房室ブロックを作成した。单相性活動電位 (monophasic action potential: MAP) は左頸動脈より挿入され、先端が左心室の心尖部に留置された6F電極カテーテルで記録された。MAPは周波数0.04-500 Hzの範囲でフィルターにかけられ増幅さ

れ、体表心電図 I, II, III 誘導と同時に記録された。QT 間隔は CsCl 静注前と静注後1分ごとに、体表心電図 II 誘導をもちいて左室ペーシング中に計測された。QT 間隔は QRS の開始部と T 波の下降脚が基線と交差する部位との間隔と定義された。

実験プロトコール：完全房室ブロック犬は、1週間飼育後に二つの群に分けられた。すべての犬は周期1200 msec 前後の自発心室エスケープをもち、実験中、ペーシング周期 (PCL) = 1000 msec でペーシングされた。I 群は実験時に介在する1時間の急速心室ペーシングを受けない群であり、II 群は1時間の急速左室ペーシング (PCL = 500 msec) の介在を受ける群である。両群ともペーシング後、あるいはそれに対応する時間より、心室頻拍を誘発するのに必要な CsCl の用量を決めるため、CsCl を 0.25 mM/kg より 0.5, 0.625, 0.75, 1.0 mM/kg まで30分間隔に20秒で静注した。

%EAD の定義：早期後脱分極 (early afterdepolarization: EAD) は MAP 第3相のスムーズな曲線の中断として定義した。MAP の第3相のスムーズな部分から直線が延長され、また静止電位に沿って直線が延長され、両者を交差させる。二つの直線が EAD を MAP から分離し、MAP 全領域に対する EAD 領域を%で示したものを %EAD と定義した⁵⁾。

2 結 果

1週間の完全房室ブロック中、心室エスケープ周期は、介在する急速心室ペーシングを受けない群 (1216 ± 116 ms) と受けた群

表1 CsClの用量の %EAD, QT 間隔, MAP 持続時間に対する効果の比較

CsCl dose (mM/kg)		0	0.25	0.5	0.625	0.75	1
%EAD	without 1 hour pacing (n=8)	0	7±2.5	11±3.5	18±4.9	29±4.8	37±5.0
	with 1 hour pacing (n=7)	0	8±3.6	18±2.3	27±3.9	35±5.4	ND
	<i>p</i> value		ns	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.05	
QT interval	without 1 hour pacing (n=8)	365±20.3	397±27.7	422±18.6	444±24.8	467±23.7	496±28.1
	with 1 hour pacing (n=7)	383±8.9	413±9.0	439±9.4	471±17.5	490±13.1	ND
	<i>p</i> value		ns	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	
MAPD 90% repolarization (msec)	without 1 hour pacing (n=8)	328±19.2	367±32.8	393±24.1	413±25.1	436±29.4	487±55.5
	with 1 hour pacing (n=7)	345±6.7	390±18.2	415±11.6	441±20.1	466±18.3	ND
	<i>p</i> value		ns	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	<i>p</i> <0.05	

CsClの静注前, %EADは0と表示してある。NDはnot doneを意味し, これはこの用量以下で sust VT が誘発されたためである。

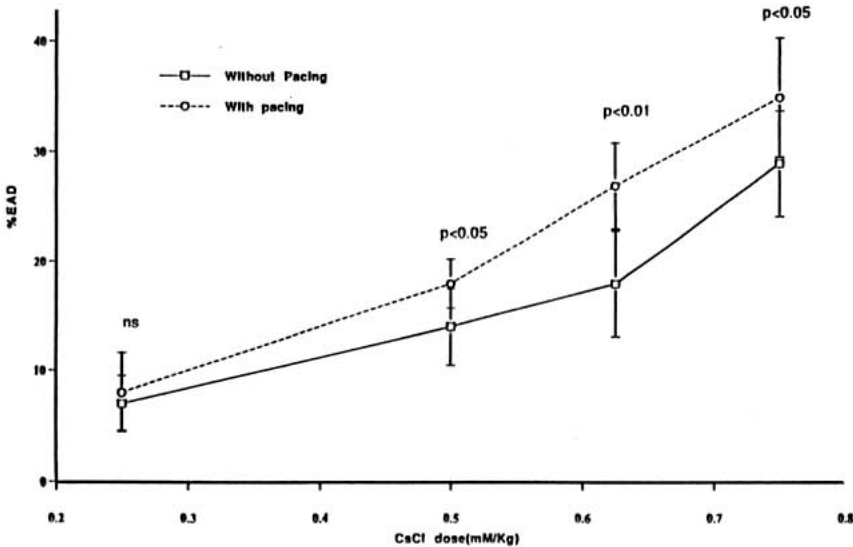


図1 %EADのCsClに対する用量反応曲線

急速心室ペーシングを受けない群に対する曲線は介入する心室ペーシングを受けた群に対する曲線と比較して右下方に偏位している。

(1209±111 ms)との間で差はなかった(*p*=NS)。

1) 早期後脱分極: %EADは1時間の急速心室ペーシングを受けた群の方が, 受けなかった群よりもCsClの0.25 mM/kg以外のどの用量でも大きかった(表1)。1時間の急速心室ペーシングの介入を受けなかった群のCsClに

対する %EADの用量反応曲線は, 急速心室ペーシングを受けた群の曲線と比較して右下方へ偏位していた(図1)。

2) QT間隔とMAP持続時間: QT間隔とMAPD₉₀はコントロールおよび0.25 mM/kg以外のすべての用量で, 1時間の急速心室ペーシングを受けた群の方が受けなかった群に比較

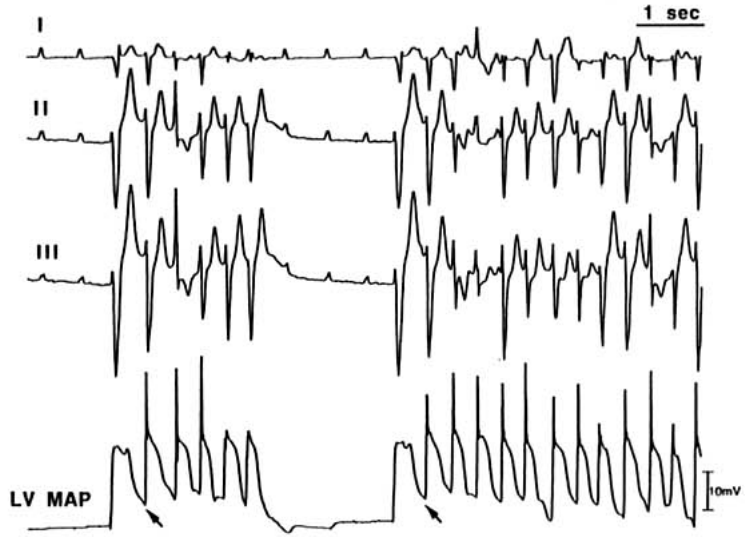


図2 ECGとMAPの記録
多形性VT, おそらく torsades de pointes と思われ, EADより誘発されている。矢印はいくつかのEADを示している。

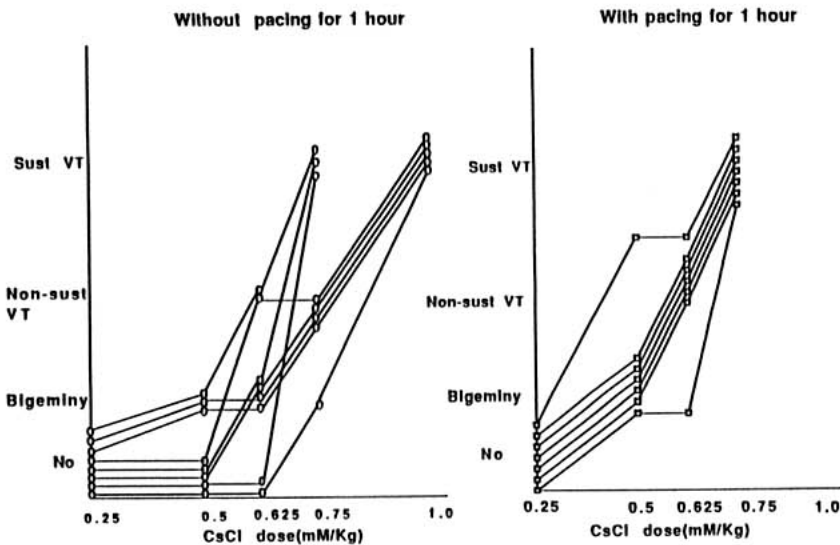


図3 CsClの用量に対する心室性不整脈の出現の比較
○は介在する心室ペーシングを受けなかった群を示し, □は1時間の急速心室ペーシングの介在を受けた群を示している (Sust VT : sustained VT, Non-sust VT : non-sustained VT, Bigeminy : ventricular bigeminy, No : no arrhythmias)。

し, 延長していた (表1)。

3) VTの誘発: 心室2段脈が低濃度のCsClで出現し, 次第にCsClの濃度を増加させるにつれて非持続性VTが誘発され, また, torsades de pointesが十分な大きさに達した

EADから誘発された (図2)。心室性不整脈は1時間の急速心室ペーシングの介在を受けた群が介在を受けなかった群に比較して, 同じCsClの用量でより多く誘発された (図3)。0.75 mM/kgのCsClで持続性VTは, 1時間の心室ペー

シングの介在を受けた群の方が受けなかった群より有意に多く誘発された ($p < 0.05$)。また, torsades de pointes は1時間の心室ペーシングを受けなかった群で8頭中の3頭に誘発され, ペーシングを受けた群の7頭中の6頭に誘発された (38%対86%; $p=0.08$)。

3 考 察

この研究は房室ブロック中に与えられた1時間の急速心室ペーシングが, CsCl による torsades de pointes を含めた VT の誘発を促進することを示した。この反応は急速心室ペーシング前と比較して, ペーシング後にみられた QT 間隔および MAP 持続時間の著明な延長と関係があると考えられた。

1) 機序: 徐脈中に加えられた急速な心室レートは, 徐脈により長くなった不応期 (ERP) をさらに延長させ, この不応期の延長が EAD に起因する心室性不整脈の誘発を促進すると考えられる。理論的に再分極過程での, 外向きの再分極電流の減少あるいは内向きの脱分極電流の増加による細胞内正電荷の増加は, 活動電位持続時間と不応期の延長させ, 最終的に EAD を生み出す^{3~7)}。

verapamil がペーシングによる不応期延長の効果を減少させることが知られ⁷⁾, 左室の不応期の延長と急速ペーシングを関連づける要因として Ca が示唆される。刺激頻度を増加させるにつれて, 電位および頻度依存性の L-type Ca^{2+} 電流の増加による安定時の心筋 inotropy の増加が生じ, 続いて活動電位中に筋小胞体からの Ca 放出が増強するとされ, この結果 Ca^{2+} が増加し, したがって収縮力も増強する^{8~11)}。

一方, 上昇した細胞内 Ca^{2+} 濃度がフォスホリパーゼ C を活性化し, これが引き続き膜に結合したプロテインカイネース C (PKC) を活性化させ, 結局イオンチャンネルあるいはポンプをリン酸化する。すなわち, PKC によるリン酸化は Ca^{2+} 非感受性の I_{to1} , Na/Ca 交換電流および Na/K ポンプを不活性化し, 結局活動電位中に内向きの電流を増加させることとなる¹²⁾。

2) 臨床的意義: 心房細動に対して quinidine を投与されている患者が torsades de pointes を発症するときは, 洞調律に復帰した場合であり, おそらく突然の心拍数の減少と関連していると考えられる。また, 多形性の VT は高周波カテーテル焼灼術中に突然完全房室ブロックが出現直後にみられることがあり, 急速心室ペーシングで治療される。これも突然の心拍数の減少が原因と考えられる。

文 献

- 1) Roden DM, Woosley RL, Primm RK: Incidence and clinical features of quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J* 111: 1088-1093, 1986
- 2) Brandt RR, Shen W-K: Bradycardia-induced polymorphic ventricular tachycardia after atrioventricular junctional ablation for sinus tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 630-633, 1995
- 3) Brachmann J, Scherlag B, Rosenshtraukh LV, Lazzara R: Bradycardia-dependant triggered activity: Relevance to drug-induced multi-form ventricular tachycardia. *Circulation* 68: 846-856, 1983
- 4) Damiano BP, Rosen MR: Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarizations. *Circulation* 69: 1013-1025, 1984
- 5) Ben-David J, Zipes DP: Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circulation* 78: 1241-1250, 1988
- 6) Sato T, Hirao K, Hiejima K: The relationship between early afterdepolarization and the occurrence of torsades de pointes: An in vivo canine study. *Jpn Circ J* 57: 543-552, 1993
- 7) Satoh T, Zipes DP: Rapid rates during bradycardia prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with cesium in dogs. *Circulation* 94: 217-227, 1996
- 8) Bouchard RA, Bose D: Analysis of the interval-force relationship in rat and canine ventricular myocardium. *Am J Physiol* 257: H2036-H2047, 1989
- 9) Sculptoreanu A, Rotman E, Takahashi M,

- Scheuer T, Catterall WA : Voltage-dependent potentiation of the activity of cardiac L-type calcium channel α_1 subunits due to phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* **90** : 10135-10139, 1993
- 10) Cannel MB, Cheng H, Lederer WJ : Spatial non-uniformities in $[Ca^{2+}]_i$ during excitation-contraction coupling in cardiac myocytes. *Biphas J* **67** : 1942-1956, 1994
- 11) Lopez-Lopes JR, Shacklock PS, Balke CW, Wier WG : Local calcium transients triggered by single L-type calcium channel currents in cardiac cells. *Science* **268** : 1042-1045, 1995
- 12) Szabo B, Sweidan R, Rajagopalan CV, Lazzara R : Role of $Na^+ : Ca^{2+}$ exchange current in Cs^+ -induced early afterdepolarization in Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol* **5** : 933-944, 1994