



Dynamic Effects of Intravenous Procainamide Infusion on the Electrophysiological Properties during Atrial Fibrillation

島, 尚司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-02-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1873

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001873>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	しま 島 　　たか し 尚 司 　　（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	博い第1187号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与の日付	平成11年2月28日
学位論文題目	Dynamic Effects of Intravenous Procainamide Infusion on the Electrophysiological Properties during Atrial Fibrillation （心房細動時の電気生理学的特性に及ぼすプロカインアミド静注の動的効果）
審査委員	主査 教授 横 山 光 宏 教授 岡 田 昌 義 教授 尾 原 英 史

論文内容の要旨

緒言

心房細動時における心房内の興奮伝導様式を観察した多電極マッピング研究の結果、心房細動の主要な電気生理学的機序は multiple wandering reentry と考えられている。複数の reentry 回路が心房内の限られた空間で成立する、即ち心房細動が発生し持続するためには reentry 回路の長さ(=wavelength)が十分短いことが必要であり、逆に wavelength が増大すれば細動は停止すると考えられる。従って心房細動の治療に求められる抗不整脈薬の効果は wavelength を増大させることである。

wavelength は電気生理学的に興奮伝導速度と不応期の積で求められる。I 群抗不整脈薬（プロカインアミド、ジソピラミド、フレカイニドなど）は通常の状態では心筋の興奮伝導速度を低下させるので wavelength の観点からは細動の停止に望ましくない効果を有することになる。しかし、これらの薬剤は心房細動に対する停止効果を有し、広く臨床の場で使用されているが、その有効性を説明する電気生理学的機序は明らかではない。

本研究の目的は、ヒトにおいて心房細動時に単相性活動電位（以下 MAP）を含む心房内電位を解析し、プロカインアミドにより心房細動が停止に至る電気生理的变化を解明することである。

方法

対象症例は電気生理学的検査中に心房細動を呈した12例（男性6例、女性6例）で、平均年齢は57.8±16.1歳であった。基礎心疾患は洞不全症候群が4例、肥大型心筋症が3例、拡張型心筋症が2例、WPW 症候群が2例、僧帽弁狭窄症が1例であった。全例において文書による同意を得て検査を行った。

電極間距離10mm の2極の電極カテーテルを大腿静脈より右房に挿入し、高位右房及び右心耳に配置した。各々のカテーテルについてそれぞれ50～600Hz（双極誘導）、0.05～30Hz（MAP 誘導）の周波数フィルターを用いて心腔内電位を記録し、MAP 誘導で MAP 電位が明瞭に記録されるようにカテーテルを心房壁に可能な限り垂直に押しあてた。無投薬下での心房細動中の電位を記録した後、プロカインアミド10mg/kg を100mg/分で静脈内投与し、投与中、投与後を通じて1分毎に電位を記録し

た。

それぞれの記録において平均の細動周期（以下 CL）、最短の細動周期（以下 CL_{min}）を計測し、CL_{min}を不応期の指標とした。双極誘導における各細動波の平均の持続時間（以下 WAP）を心房内伝導時間の指標とし、MAPの脱分極から90%再分極するまでの時間の平均（以下 MAPD90）を脱分極時間の指標とした。MAPD90の計測には活動電位の第3相を指数関数に近似し補完するアルゴリズムによる自作のコンピューター・ソフトウェアを用いた。伝導速度指標（以下 CVI）は、各症例におけるプロカインアミド投与前のWAPを各時点のWAPで除して算出した。postrepolarization refractoriness（以下 PRR）はCL_{min}-MAPD90、wavelength index（以下 WLI）はCVI×CL_{min}として算出した。

結果

12例中6例でプロカインアミド投与後10分以内に心房細動が停止し（A群）、6例では停止しなかった（B群）。

A群の症例は、プロカインアミド投与中の前半にCVIが減少し（第一相）、投与中の後半から停止に至るまでCVIが増大する（第二相）特徴的な電気生理学的指標の変動パターンを示した。第一相では、CL、CL_{min}、MAPD90、PRRは増大し、CVIが減少するためWLIは変化しなかった。第二相では、CL、CL_{min}、PRRはさらに増大し、CVIが増大に転じるためWLIが増大し心房細動は停止に至った。

一方B群では、A群のような二相性の変動を示さず、プロカインアミド投与中、投与後を通じてCL、CL_{min}、MAPD90、PRRは増大しCVIは減少するのみでWLIは変化しなかった。

考察

我々は、ヒトにおいてプロカインアミド静注による心房細動中の電気生理学的な変化を観察し、心房細動停止群において伝導速度の二相性の変化、PRRの増大及びWLIの増大を認めた。

本研究の結果より示唆されるプロカインアミド静注による心房細動停止の電気生理学的機序は、以下のように考えられる。

（1） プロカインアミドは興奮伝達速度を低下させ、脱分極持続時間とPRRの両方、即ち不応期を延長する。興奮伝導速度と不応期の積であるwavelengthは変化しない。（第一相）

（2） 細動中の心房筋は再分極が不完全な相対不応期に次の脱分極が発生しており、これにより生じる興奮伝導速度の遅延が細動の発生、維持に関与していると考えられる。PRRの延長の結果、再分極がより進行した時点で次の脱分極が発生し相対不応期における興奮伝導速度の遅延が軽減する。即ちプロカインアミドは直接的には興奮伝導速度を低下させるが、細動中においてはPRRの延長を介して興奮伝達速度を増大させる作用を生じ得ると考えられる。（第一相から第二相への転換）

（3）（2）の結果による興奮伝導速度の増大と不応期の延長によりwavelengthが増大し心房細動は停止に至る。（第二相）

非停止群との比較の結果、伝導速度が減少から増大に転じる変化の有無が細動の停止を決定する要因と考えられた。

本研究のために開発した方法論は経静脈カテーテルを用いて比較的少ない侵襲により多くの電気生理学的指標の動態を観察することが可能であり、今後心房細動に対する他の抗不整脈薬の電気生理学的効果を評価する上で有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

心房細動の主要な電気生理学的機序は multiple wandering reentry 考えられている。複数の reentry 回路が心房内の限られた空間で成立する、即ち心房細動が発生し持続するためには reentry 回路の長さ (=wavelength) が十分に短いことが必要であり、逆に wavelength が増大すれば細動は停止すると考えられる。I 群抗不整脈薬（プロカインアミド、ジソピラミド、フレカイニドなど）は通常の状態では心筋の興奮伝導速度を低下させるので wavelength の観点からは細動の停止に望ましくない効果を有することになる。しかし、これらの薬剤は心房細動に対する停止効果を有し、広く臨床の場で使用されているが、その有効性を説明する電気生理学的機序は明らかではない。本研究の目的は、ヒトにおいて心房細動時に単相性活動電位（以下 MAP）を含む心房内電位を解析し、プロカインアミドにより心房細動が停止に至る電気生理的变化を解明することである。対象症例は電気生理学的検査中に心房細動を呈した12例（男性6例、女性6例）で、平均年齢は57.8歳であった。基礎心疾患は洞不全症候群が4例、肥大型心筋症が3例、拡張型心筋症が2例、WPW 症候群が2例、僧帽弁狭窄症が1例であった。全例において文書による同意を得て検査を行った。電極間距離10mm の2極の電極カテーテルを大腿静脈より右房に挿入し、高位右房及び右心耳に配置した。各々のカテーテルについてそれぞれ50~600Hz（双極誘導）、0.05~30Hz（MAP 誘導）の周波数フィルターを用いて心腔内電位を記録した。無投薬下での心房細動中の電位を記録した後、プロカインアミド10mg/kg を静脈内投与し、1分毎に電位を記録した。それぞれの記録において平均と最短の細動周期を計測し、最短細動周期を不応期の指標とした。双極誘導における各細動波の平均持続時間を心房内伝導時間の指標とし、単相性活動電位の脱分極から90%再分極するまでの時間の平均を脱分極時間の指標とした。伝導速度指標は、各症例におけるプロカインアミド投与前の細動持続時間を各時点の細動持続時間で除して算出した。postrepolarization refractoriness は最短細動周期、と単相性活動電位の90%再分極時間の差、wavelength index は伝導速度指数と不応期の積として算出した。

12例中6例でプロカインアミド投与後10分以内に心房細動が停止し、6例では停止しなかった。プロカインアミド静注による心房細動停止の電気生理学的機序は、次のように考えられる。まず、プロカインアミドは興奮伝達速度を低下させ、脱分極持続時間と postrepolarization refractoriness の両方、即ち不応期を延長する。興奮伝導速度と不応期の積である wavelength は変化しない。（第一相）次に、postrepolarization refractoriness の延長の結果、再分極がより進行した時点で次の脱分極が発生し相対不応期における興奮伝導速度の遅延が軽減する。即ちプロカインアミドは postrepolarization refractoriness の延長を介して興奮伝導速度を増大させる。（第一相から第二相への転換）その結果興奮伝導速度の増大と不応期の延長により wavelength が増大し心房細動は停止に至る（第二相）。非停止群との比較の結果、伝導速度が減少から増大に転じる二相性の変化の有無が細動の停止を決定する要因と考えられた。

本研究は経静脈カテーテルを用いて比較的少ない侵襲により多くの電気生理学的指標の動態を観察したものであるが従来ほとんど行われなかったプロカインアミドのヒトの心房細動停止の機序について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。