



## MONOPHASIC ACTION POTENTIALS IN PATIENTS WITH TORSADES DE POINTES

三和, 秀輔

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1995-05-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1932

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001932>

※ 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)	三和秀輔	(兵庫県)
博士の専攻 分野の名称	博士(医学)	
学位記番号	博ろ第1452号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成7年5月10日	
学位論文題目	MONOPHASIC ACTION POTENTIALS IN PATIENTS WITH TORSADES DE POINTES (トルサデス・デ・ポワン型心室性頻拍患者に於ける単相性活動電位 の検討)	
審査委員	主査教授	横山光宏
	教授	龍野嘉紹 教授 尾原秀史

### 論文内容の要旨

(緒言) 1966年にDessertenneにより報告されたTorsades de pointes (TDP) はQT延長やU波の増強を伴う心室性頻拍であるが、その発生メカニズムは未だ十分に解明されていない。本研究は心内膜に電極を押しつけることにより得られる単相性活動電位(monophasic action potential MAP)を用いてTDPの発生メカニズムとそれに及ぼす心臓ペーシングの効果を検討する目的で、TDPの既往を有する患者群と有しない患者群とに分けて比較検討した。

(方法) 対象はTDPまたは徐脈性不整脈を有する19例である。TDP発生期患者4例(1群)、TDP既往患者6例(2群)、そしてTDPの既往のない徐脈性不整脈患者10例(洞機能不全症候群4例、完全房室ブロック6例:3群)である。1例はTDP発生期及びTDP消失期の2回にMAPを記録した。TDPの原因疾患は徐脈性不整脈6例(洞機能不全症候群3例、完全房室ブロック3例)、低K血症3例、Romano-Ward syndrome2例、disopyramide投与2例、低Mg血症、低Ca血症及び抗鬱剤maprotiline投与各1例である。9例中6例に複数の原因が認められた。

電気生理学的検査は透視下で大腿静脈よりUSCI社製6F、2極、電極間距離10mmの電極カテーテルの2本を右室内に留置し、1本は右室ペーシング用として他の1本はMAP記録用として用いた。電気刺激は日本光電社製SEC-2102で1msecの刺激幅で行った。記録は日本光電社製RMC-1100を用いて紙送りスピード100mm/secで、心電図誘導I, II, aVF, V1及びMAPを記録した。MAPは0.05-600Hzのフィルターを用いて軽く右室心内膜に押しつけ、安定した波形が得られたところで記録した。記録場所は右室内の3ヶ所以上で、自己リズム及び右室ペーシング中(1000msec, 800msec, 600msec, 400msec)にMAPを記録した。記録されたMAPより以下の項目を測定した。1) action potential duration 90% (APD90%) : MAPの立ち上がりから90%再分極までの持続時間 2) APD 90% dispersion: 最長APD90%と最短APD90%の差 3) repolarization time (RT) : QRSより90%再分極までの持続時間 4) RT dispersion: 最長RTと最短RTの差 5) hump: 再分極相の下降脚の隆起

MAP記録部位での右室の不応期をbasic cycle length 1000msec, 800msec, 600msec, 400msecで併せて測定し、各basic cycle lengthのAPD90%と比較検討した。

(結果) 自己リズム中の1群の全例と3群の1例でhumpを認めた。いずれの例もhumpは右室の限局した場所で認められ、全ての場所では認められなかった。1群の症例1では右室心尖部のみでhumpが記録でき、humpは体表心電図のU波と時相的に一致していた。症例1は一週間後に完全房室ブロックのため恒久スペースメーカー植え込み術を行った際にMAPを記録したが、同一部位にhumpは認められなかった。

1群のAPD90%は2群及び3群に比していずれも有意に延長し、1群の最長APD90%の場所はhump出現部位と一致していた。また1群のAPD90% dispersionも同様に2群及び3群に比して有意に延長していた。RT, 及びRT dispersionでも1群に比して2群および3群より有意に延長していた。

自己リズム中に認められたhumpはpacing rateの増加と共に減高し、消失した。またAPD90%, APD90% dispersion, RT, RT dispersionのいずれもpacing rateの増加と共に短縮した。そして各basic cycle lengthすべての症例のAPD90%と右室のERPは正相関した。

(考察) 以前より吸引電極を用いて細胞膜活動電位と同じ持続時間と形を示す心内膜のMAPの記録が可能であることが知られている。吸引電極によるMAPの記録は安定性に優れているが、組織障害や局所の出血を生じる可能性がある。最近吸引なしで電極を心内膜に押しつけるだけで同様のMAPが記録できることが報告されている。電極押しつけ法によるMAP記録は安全にかつ長時間記録できるため、抗不整脈剤の効果の評価に応用できる。本研究ではTDP患者で自己リズム及び種々のpacing rythm下で電極押しつけ法によるMAPを記録した。

最近cesium chloride, anthopleurin-A, quinidineなどの投与によって膜活動電位の再分極過程に生じる後電位(early afterdepolarization: EAD)が記録されることが実験的に報告されている。このEADの振幅が増大して新たな興奮を生じ、TDPの発現につながると報告されている。MAPで記録されたhumpとこのEADとは時相と形の上で一致し、humpはEADを反映していると考えられた。再分極のばらつきがTDPの発生に関与していると考えられているが、MAPは単一の心筋細胞からではなく心筋細胞の集合から記録されたものと推測される。humpはこの心筋細胞の集合の興奮のばらつきの反映と考えると、TDPは局所的なmicro reentryによるものと推測される。一方TDP症例では右室内でaction potential duration 90%のばらつきが大きく、またaction potential duration 90%は不応期と正相関した。この結果からTDPがmacro reentryによるものと考えられる。またEADつまりhumpの振幅が増大し活動電位が発生すると推測すると、TDPの開始の機序としてtriggered activityが考えられる。いずれの機序にしてもhumpがTDPの発生に大きく関与していると考えられた。過去の研究でも本研究と同様にlong QT症候群のTDP症例でhumpやaction potential durationの延長が認められている。

TDPの治療は主にペーシングなどによって心拍数を増加させることである。本研究でpacing cycle lengthを短くするとaction potential duration 90%とrepolarization timeは短縮し、またこれらの右室内でのばらつきも小さくなつた。humpに対してもpacing cycle lengthを短くすると減高しさらに消失した。実験的研究でもpacing cycle lengthを短くするとEADが消失すると報告されており、本研究のhumpに対するペーシング効果と一致する所見である。上記の所見によってペー

シングによりre-entryが生じにくくなるためと考えられ、TDPに対するペーシングの効果と一致する。

TDP発生期患者に於いてAPD90%, RT, APD90% dispersion, RT dispersionさらにhumpのいずれもがTDPの発生に関与といつてると考えられるが、humpがその最も重要な因子であると推測された。ペーシングによる心拍数の増加がこれらの要因を抑制して、TDPの治療に有効であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

Torsades de pointes (TDP) はQT延長やU波の増強を伴う心室性頻拍として1966年に初めて報告されたが、その発生メカニズムは未だ十分に解明されていない。本研究の目的は心内膜に電極を押しつけることにより得られる単相性活動電位(MAP)を用いてTDPの発生メカニズムとそれに及ぼす心臓ペーシングの効果を検討することである。対象はTDPまたは徐脈性不整脈を有する19例である。TDP発生期患者4例(1群), TDP既往患者6例(2群), そしてTDPの既往のない徐脈性不整脈患者10例(洞機能不全症候群4例, 完全房室ブロック6例:3群)である。TDPの原因疾患は徐脈性不整脈6例(洞機能不全症候群3例, 完全房室ブロック3例), 低K血症3例, Romano-Ward syndrome 2例, disopyramide投与2例, 低Mg血症, 低Ca血症及び抗鬱剤maprotiline投与各1例である。9例中6例に複数の原因が認められた。

電気生理学的検査は大腿静脈より2極, 電極間距離10mmの電極カテーテルの2本を右室内に留置し, 1本は右室ペーシング用として他の1本はMAP記録用として用いた。MAPは0.05-600Hzのフィルターを用いて軽く右室心内膜に押しつけ, 安定した波形が得られたところで記録した。記録場所は右室内の3ヶ所以上で, 自己リズム及び右室ペーシング中(1000msec, 800msec, 600msec, 400msec)にMAPと右室の不応期(ERP)を記録した。

自己リズム中の1群の全例と3群の1例でhump(再分極の下降脚)の隆起を認めた。いずれの例もhumpは右室の限局した場所で認められた。

1群のaction potential duration(APD)90%(MAPの立ち上がりから90%再分極までの持続時間)は2群及び3群に比していずれも有意に延長し, 1群の最長APD90%の場所はhump出現部位と一致していた。また1群のAPD90% dispersion(最長と最短APD90%の差)も同様に2群及び3群に比して有意に延長していた。Repolarization time(RT)(QRSより90%再分極までの持続時間)及びRT dispersion(最長と最短RTの差)も1群では2群および3群より有意に延長していた。

自己リズム中に認められたhumpはpacing rateの増加と共に減高し, 消失した。またAPD90%, APD90% dispersion, RT, RT dispersionのいずれもpacing rateの増加と共に短縮した。そして各basic cycle lengthすべての症例のAPD90%と右室のERPは正相関した。

TDPの発生にADP90%, RT, APD90% dispersion, RT dispersionさらにhumpのいずれもがTDPの発生に関与といつてると考えられる。実験的にcesium chloride, anthopleurin-A, quinidineなどの投与によって膜活動電位の再分極過程に生じる後電位(early afterdepolarization:EAD)が記録されると報告されているが, MAPで記録されたhumpとこのEADとは時相と形の上で一致し, humpはEADを反映していると考えらる。TDPの発生機序として局所的なmicro reentry, macro reentry, triggered activityがあり, いずれの機序にしてもhumpがTDPの発生に大きく

関与していると考えられた。TDPの治療は主にペーシングなどによって心拍数を増加させることである。本研究でpacing cycle lengthを短くするとAPD90%とRTは短縮し、またこれらの右室内でのばらつきも小さくなった。humpに対してもpacing cycle lengthを短くすると減高しさらに消失した。実験的研究でもpacing cycle lengthを短くするとEADが消失すると報告されており、本研究のhumpに対するペーシング効果と一致する所見である。上記の所見からTDPに対するペーシング治療の有効性は説明しうる。

本研究は電極押しつけ法によるMAP記録を用いてTDPについて研究したものであるが、TDPの発生と心臓ペーシングによる治療効果のメカニズム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、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。