3. 急性心筋虚血時の心室性不整脈発生機序 ——心筋間質 K^+ , H^+ イオン動態よりの検討——

渡辺一郎* 斎藤 穎* 小沢友紀雄*
Leonard S Gettes**

急性心筋虚血初期における心室性不整脈発生機序を虚血心筋間質 K^+ (K^+e), H^+ (pHe) イオン動態より検討した。(1)豚を用い, LAD を50分間隔で5回, 10分間結紮($C_1 \sim C_5$)すると, K^+e 上昇は C_1 が最も低く, C_3 以降は K^+e 上昇は同程度であった。一方, pHe は C_1 より C_5 まで連続的に pHe 低下の程度が減弱した。心筋内伝導時間(CT)は結紮回数を増すに従い伝導遅延が増大した。(2)虚血中心部(CZ), 辺縁部(BZ)の K^+ 電極の不関電極より単極直流心電図を記録し, TQ 変位と K^+ 平衡電位の相関を経時的にみると, 冠結紮5分までは良好であったが, 5分以降, 相関は悪くなった。3回目以降の冠結紮中に V_f が発生した場合, その直前の結紮と K^+e の平均値は変わらなかったが, K^+e のばらつき(平均誤差)は V_f を生じた結紮時には大きかった。(3)4回目の結紮前に isoproterenol を投与すると虚血心筋内伝導遅延は改善し, 一方, propranolol を投与すると伝導遅延は増悪した。

I. 目 的

急性心筋虚血時には嫌気性解糖による乳酸産生が亢進し, 心筋間質の H^+ 濃度(pHe)が増加する。また細胞膜の選択的透過性が失われ, 細胞内に高濃度に存在する K^+ が流出し, かつ交感神経緊張により組織の catecholamine(CA)が増加する。これらの中で心筋間質の K^+ 濃度(K^+e)が急速に上昇することと, 心室性不整脈, 特に心室細動(V_f)の発現に密接な関係があることを Harris ら¹⁾ が報告した。近年, Hill ら²⁾ によりプランジ型の K^+ および pH 選択性電極が開発された。そこで我々は虚血心筋内の多数カ所より同時に K^+e , pHe を測定し, K^+e に上昇, pHe 低下の動態と心筋内伝導時間(CT), 単極直流心電図上の TQ 変化, V_f 発

生率, さらにそれらに及ぼす isoproterenol (ISP), propranolol (PROP) の作用を検討した。

II. 方法および成績

1. 実験1

豚15頭を開胸し, 左前下行枝(LAD)を結紮部位とした。虚血中心部(CZ)心筋中層に4~6本の K^+ および pH 電極を刺入し50分間隔で5回($C_1 \sim C_5$)10分間の LAD 結紮を行った。 K^+e 増加の程度は C_1 が最も低く, C_3 以降は経時的な K^+e 上昇は同程度であった。また, C_1 では結紮5分以降, 上昇した K^+e が低下する例も見られたが, C_3 以降は連続的に上昇した(図1)。一方, pHe は C_1 より C_5 まで結紮の回数が増すごとに pHe 低下の程度が

* 日本大学医学部第2内科
(〒173 東京都板橋区大谷口上町30-1)
** ノースカロライナ大学心臓内科
(CB #7075, Burnett-Womack Building, the University
of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, N.C. 27599
-7075)

Keywords

心筋虚血
カリウム
 pH
TQ-ST 変位
伝導速度

図1 虚血中心部において一つの K^+ 選択性電極より測定された心筋間質 K^+ 値
 AとBは別の実験を示している。Aでは $C_2 \sim C_5$ で K^+ はほぼ一定であるが、Bでは C_3 以降 K^+ がほぼ一定となっている。

図2

- A 10分間の冠結紮を5回行った際の虚血中心部に挿入した双極ブランジ電極の局所伝導時間の変化。C₂においては虚血4～7分で伝導が途絶したが、8分以降伝導が回復した。
 B 各結紮時における伝導途絶の発生頻度。

減弱した。CTは結紮回数を増すに従い伝導時間が延長し、conduction blockとなる頻度も増加した(図2)。 K^+ 同様、CTもC₁、C₂では冠結紮3分以降、伝導遅延が改善する例も見られた(図3)。V_fは7頭に発生し、その発生率は結紮回数を増すに従い増加した。

2. 実験2

豚4頭を用い、実験1と同様のモデルでCZおよび虚血境界部(BZ)心筋中層にそれぞれ8～10本の K^+ 電極を挿入した後10分間の冠結紮を実験

1と同じprotocolで行い、 K^+ と K^+ 電極の不関電極より単極直流通電図を1分ごとに記録し、 K^+ 平衡電位³⁾の変化(ΔEK)とTQ変位(ΔTQ)の相関を1分ごとに計算した。 $\Delta EK/\Delta TQ$ の回帰直線の相関を個々の例についてみると、Experiment 1(図4)においてはCZの相関係数(R)は冠結紮後10分までに -0.9 以上と良好であるが、Experiment 2(図5)においてはCZの相関係数は冠結紮後5分までは -0.7 前後であったが、10分後では $R = -0.16$ とほとんど相関がみられなくなった。

図 3

A 10分間の冠結紮を5回行った際の虚血中心部に挿入した双極ブランジ電極の局所伝導時間の変化。
 B 各結紮時における伝導遅延の自然改善の発生頻度。

図 4 10分間の冠結紮時における虚血中心部(Center, K^+ 選択性電極数=4)および虚血境界部(Margin, K^+ 選択性電極数=9)の K^+ 平衡電位の変化(ΔEK)と TQ 電位の変化(ΔTQ)の相関を示す。

BZ における $\Delta EK / \Delta TQ$ の相関係数は Experiment 1, 2 ともに CZ と比較し悪かった。個々の電極について、 ΔEK と ΔTQ をプロットしてみる

と(図 6), 心筋虚血が進行するに従い $\Delta EK / \Delta TQ$ が小さくなり(図 6, Center, C), ときに ΔEK が不変か大きくなるにもかかわらず, ΔTQ が逆に

Experiment 2

図5 10分間の冠結紮時における虚血中心部(Center, K^+ 選択性電極数=6)および虚血境界部(Margin, K^+ 選択性電極数=11)の K^+ 平衡電位の変化(ΔEK)とTQ電位の変化(ΔTQ)の相関を示す。

小さくなる現象もみられ(図6, Margin, C), 相関が悪くなる原因の一つと考えられた。 $C_3 \sim C_5$ において結紮中に V_f が生じた場合, その直前の結紮と K^+ e上昇の平均値を計算してみると変わりがなかったが, pHe上昇のばらつき(SEM)をみると, V_f を生じた結紮時には, V_f が生じなかった結紮時と比較し, SEMが大きく, $\Delta EK/\Delta TQ$ の相関も悪かった(図7, A, B)。

3. 実験3

実験1と同様のモデルで C_4 の前にISP(1~3 $\mu g/min$, $n=7$)あるいはPROP(0.4mg/kg, $n=7$)を投与した。ISP投与により C_4 の虚血初期の K^+ e上昇速度は有意に増加したが, 10分後の K^+ e値は軽度低下し, (K^+ e: $9.67 \pm 0.63 \rightarrow 9.05 \pm 0.53mM$, $p < 0.05$), C_1 あるいは C_2 でみられた冠結紮3分以降の K^+ e低下およびCTの改善が再現した例もみられた(表1, 図8)。一方, PROP投与後は C_4 の K^+ e上昇率は有意に低下したが, 10分後の K^+ eは C_3 と有意差がなかった(表2)。CTは C_3 と比較し, K^+ eの値が同じ時間で比較して

も, PROP投与後, 有意に延長し, 伝導ブロックも早期に生じた(図8)。

III. 考 案

急性心筋虚血初期の心室性不整脈の発生に関与するslow conductionには K^+ e上昇, pHe低下, hypoxiaなどによる心室筋活動電位立ち上がり速度($\dot{V}_{max}$)の低下が大きく関与するが, さらに虚血心筋内での K^+ e上昇の不均衡による興奮伝導経路の変化, および $\Delta EK/\Delta TQ$ の減少で示唆されるように細胞接合部抵抗の増加^{(4), (5)}がslow conductionに関与していると考えられる。また, 虚血境界部および境界部に近接した非虚血心筋においてTQ-STの変化と K^+ 平衡電位が相関しないことより, これらの部位において拡張期および収縮期傷害電流により脱分極された心室筋あるいはPurkinje線維が異常自動能による不整脈の発生源となり得る可能性がある^{(6), (7)}。さらに今回の実験では β 受容体刺激は10分までの冠結紮中のslow conductionをむしろ改善することより, 従来報告

図6 虚血中心部(Center), 境界部(Margin)および非虚血心筋における代表的な電極のデータを示している。

A は時間経過に対する K^+ 平衡電位の変化(ΔEK)を, B は時間経過に対する TQ 電位の変化(ΔTQ)を, C は ΔEK と TQ の相関をプロットしたものである。

表1 虚血中心部および辺縁部において10分間の冠結紮中に測定した心筋間質 K^+ の変化 (C-Control 結紮, I_{sp} -3 μg /分 isoproterenol 点滴中に行った結紮, $n=K^+$ 選択性電極数)

	Heart rate (BPM)	Min. val. (meq K^+ l^{-1})	Max. val. (meq K^+ l^{-1})	Max-min (meq K^+ l^{-1})	Time const. (min)	Time to 67% maximum (min)
<i>Centre</i> ($n = 12$)						
C	101.7 $\pm$ 1.20	3.83 $\pm$ 0.09	9.67 $\pm$ 0.63	5.84 $\pm$ 0.70	3.29 $\pm$ 0.46	3.86 $\pm$ 0.30
I_{sp}	145.0 $\pm$ 4.30	3.92 $\pm$ 0.14	9.05 $\pm$ 0.53	5.13 $\pm$ 0.58	1.83 $\pm$ 0.26	2.56 $\pm$ 0.31
P	0.001	NS	0.05	0.05	0.001	0.001
<i>Margin</i> ($n = 10$)						
C	101.6 $\pm$ 1.50	3.51 $\pm$ 0.19	5.56 $\pm$ 0.42	2.05 $\pm$ 0.43	2.02 $\pm$ 0.31	3.03 $\pm$ 0.45
I_{sp}	135.6 $\pm$ 4.00	3.99 $\pm$ 0.12	5.80 $\pm$ 0.35	1.80 $\pm$ 0.41	1.30 $\pm$ 0.24	2.09 $\pm$ 0.29
P	0.001	0.05	NS	NS	0.001	0.001

図 7

図 8 虚血心筋内の局所伝導遅延に対する isoproterenol(I_{sp})と propranolol(P_r)の作用を示す。

2 回目の冠結紮(C₂, ●)時の局所伝導時間に対し, I_{sp}投与下に 3 回目の冠結紮を行ったところ, 伝導遅延は早期に出現したが, 6 分以降は I_{sp}投与後の方が伝導時間の改善がみられ, また C₂では 7 分で伝導途絶したのに対し, I_{sp}投与後は 10 分まで伝導が保たれた。次に P_rを投与し, 4 回目の冠結紮に行ったところ, C₂よりも早期(6 分)に伝導途絶が起こった。

表2 虚血中心部および辺縁部において10分間の冠結紮中に測定した心筋間質 K^+ の変化 (C-Control 結紮, $P_r=0.4\text{mg/kg}$ 静注 + $3\text{ }\mu\text{g/kg/分}$ の propranolol 投与中に行った結紮, $n=K^+$ 選択性電極数)

	Heart rate (BPM)	Min. val. (meq K^+ l^{-1})	Max. val. (meq K^+ l^{-1})	Max-min (meq K^+ l^{-1})	Time const. (min)	Time to 67% maximum (min)
<i>Centre (n = 21)</i>						
C	110.2 ± 2.80	3.92 ± 0.07	9.49 ± 0.39	5.57 ± 0.41	2.80 ± 0.30	3.54 ± 0.21
Pr	107.7 ± 2.40	4.23 ± 0.20	9.46 ± 0.43	5.23 ± 0.34	3.36 ± 0.34	4.28 ± 0.19
P	NS	0.05	NS	NS	0.05	0.001
<i>Margin (n = 19)</i>						
C	112.5 ± 3.00	3.91 ± 0.19	5.96 ± 0.32	2.04 ± 0.26	2.51 ± 0.47	2.99 ± 0.32
Pr	112.1 ± 3.50	4.21 ± 0.21	6.03 ± 0.33	1.80 ± 0.23	2.75 ± 0.45	3.64 ± 0.33
P	NS	0.05	NS	NS	0.01	0.05

されている内因性 CA の不整脈誘発作用は、局所的な CA 分布の差に基づき、 K^+ の不均等分布が増大し、局所的な傷害電流の発生による異常自動能の発生および局所的な伝導速度と、不応期の差による reentry の発生が関与していると考えられた⁸⁾。

〔文 献〕

- 1) Harris AS, Besteni A, Russel RA, Brigham JC, Firestone JE : Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia : potassium a major excitant. Science 119 : 200, 1954
- 2) Hill JL, Gettes LS : Ion-selective plunge wire electrodes for intramyocardial pH and K^+ determinations. In : Ion Measurements in physiology and Medicine, edited by Kessler M, Harrison DK, Hoper J, Berlin, Springer-Verlag, 1985, 85~89
- 3) Kleber AG : Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea-pig hearts. Circ Res 52 : 442, 1983
- 4) Kleber AG, Riegger CB, Janse MJ : Electrical uncoupling and increase of extracellular resis-

tance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. Circ Res 61 : 271, 1987

- 5) Hiramatsu Y, Buchanan Jr JW, Knisley SB, Koch GG, Propp S, Gettes LS : Influence of rate-dependent cellular uncoupling on conduction change during simulated ischemia in guinea pig papillary muscles : Effect of verapamil. Circ Res 65 : 95, 1989
- 6) Kleber AG, Janse MJ, van Capelle FJL, Durrer D : Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. Circ Res 42 : 603, 1978
- 7) Janse MJ, van Capelle FJL, Morsink H, Kleber AG, Wilms-Schopman F, Cardinal R, d'Almoncourt CN, Durrer D : Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. Circ Res 47 : 151, 1980
- 8) Hirche HJ, Franz CHR, Bös L, Lang BR, Schramm M : Myocardial extracellular K^+ and H^+ increase and noradrenaline release as possible cause of early arrhythmias following acute coronary occlusion in pigs. J Mol Cell Cardiol 12 : 579, 1980