心房受攻性評価における心房細動閾値の臨床的有用性

石橋一哉* 井上大介* 坂井龍太* 井上美穂*
 白山武司* 朝山 純* 中川雅夫*

我々の提唱する心房細動閾値（AFT）が心房受攻性の一指標となりうるか否かを検討し、あわせてジソピラミド及びピルジカイニドの AFT に及ぼす効果を検討した。発作性心房細動を有する患者（Paf 群）20 名、心房細動既往のない者（non-Paf 群）10 名を対象に右心耳刺激を行った。心房細動閾値は 50 Hz の持続刺激を 1 秒間行い、30 秒間以上持続する心房細動が誘発される最小の刺激電流量と定義した。AFT は Paf 群では 4.0 ± 1.7 mA と non-Paf 群 (7.0 ± 2.9 mA) に比し有意に低値であり、心房有効不応期と正相関を、高位右房電位幅の最大延長率である %MAF と逆相関を示した。以上より AFT は心房内局所の伝導遅延が大きい例ほど低値であり、臨床上有用な心房受攻性の一指標であることが示唆された。またジソピラミド及びピルジカイニドはともに AFT を上昇させたが、その上昇の程度はジソピラミドがより大きい傾向があった。

（心電図 16：No.1, 42～48, 1996）

I. はじめに

心房細動への陥りやすさ、すなわち心房受攻性は現在心臓電気生理学的手法により、心房内局所伝導もしくは心房間伝導の遅延を検出することにより評

価されている^{1)~6)}。しかし評価方法としては決して簡便ではなく、こうした方法による抗不整脈薬の心房細動に対する薬効評価も確立していないのが現状である。

一方心室細動に関しては、動物実験において抗不整脈薬の心室細動閾値に対する効果をみることにより抗心室細動効果を評価する方法がほぼ確立している^{7)~11)}。我々はこれまでに心房細動閾値（AFT）に対するシベンゾリン¹²⁾、ピルジカイニド¹³⁾の効果を検討し、両薬剤とも AFT を上昇させることを報告してきた。

そこで今回我々は発作性心房細動を有する患者に

Key Words ●心房細動
 ●心房細動閾値
 ●心房受攻性
 ●ジソピラミド
 ●ピルジカイニド

* 京都府立医科大学第 2 内科
 (〒 606 京都市河原町通り広小路上 梶井町 465)

Clinical utility of the atrial fibrillation threshold for the evaluation of the atrial vulnerability.
 Kazuya Ishibashi, Daisuke Inoue, Ryuta Sakai, Miho Inoue, Takeshi Shirayama, Jun Asayama, Masao Nakagawa

1995 年 2 月 24 日 原稿受領 / 1995 年 7 月 5 日 掲載承認

において AFT 測定が心房受攻性の指標として臨床上有用か否かを検討するとともに、Ia 群薬剤のジソピラミド及び Ic 群薬剤のピルジカイニドの AFT に及ぼす効果を比較検討した。

II. 対 象

発作性心房細動の既往を有し、基礎心疾患を持た

ない孤立性心房細動患者 20 名 (Paf 群) (表 1, 2) 及び明らかな心房細動の既往を有さない患者 10 名 (non-Paf 群) (表 3) を対象とした。non-Paf 群の内訳は、潜在性 WPW 症候群 4 名、房室結節リエントリー性頻拍 3 名、WPW 症候群、洞不全症候群、房室ブロックが各 1 名ずつであった。平均年齢及び性別に関しては、Paf 群は 55±7 歳、男性 17 名、女

表 1 Paf 群の患者背景 (ジソピラミド投与群)

Patient	Sex	Age	ERP (msec)		%MAF (%)		ACT (msec)		AFT (mA)		Dosage (mg)	Conc. (μ g/dl)	Dx
No.			C	D	C	D	C	D	C	D			
1	M	53	210	250	153	120	-	-	4	9	150	3.2	WPW
2	F	54	200	230	189	165	-	-	7	11	100	0.7	PAF
3	M	64	190	230	200	192	90	135	2	4	130	2.3	PAF
4	F	62	220	260	169	148	92	104	3	6	138	2.2	PAF
5	M	52	180	190	188	183	105	138	1	2	120	1.7	PAF
6	F	61	200	240	214	183	100	120	3	5	150	2.5	SSS
7	M	49	150	180	176	152	108	112	2	4	140	1.8	PAF
8	M	69	190	220	204	200	88	115	3	3	110	1.2	PAF
9	M	50	200	240	164	154	88	96	5	11	150	1.8	PAF
10	M	58	180	210	186	176	115	123	3	6	118	1.3	PAF
11	M	45	190	210	180	183	119	129	3	3	120	-	PAF
Mean		56	192	224	184	168	101	119	3.4	5.8	130	1.9	
SD		7	18	25	18	23	12	14	1.6	3.2	17	0.7	

ERP：右房有効不応期，%MAF：高位右房電位幅最大延長率，ACT：心房間伝導時間，AFT：心房細動閾値，Conc.：血中濃度，C：control，D：disopyramide，M：男性，F：女性，Dx：診断名，WPW：WPW 症候群，Paf：発作性心房細動，SSS：洞不全症候群

表 2 Paf 群の患者背景 (ピルジカイニド投与群)

Patient	Sex	Age	ERP (msec)		%MAF (%)		ACT (msec)		AFT (mA)		Dosage (mg)	Conc. (μ g/dl)	Dx
No.			C	P	C	P	C	P	C	P			
12	M	56	210	210	-	-	112	136	4	5	100	0.77	PAF
13	M	54	200	200	-	-	100	120	4	4	150	0.40	PAF
14	M	54	210	-	-	-	106	138	5	-	150	-	PAF
15	M	65	220	250	-	-	112	144	6	7	100	0.50	PAF
16	M	49	250	-	-	-	147	215	5	-	100	0.79	PAF
17	M	60	220	190	-	-	147	176	7	10	150	1.13	PAF
18	M	46	-	200	-	-	-	163	6	6	100	-	PAF
19	M	43	170	200	-	-	151	185	3	6	150	0.86	PAF
20	M	57	200	210	-	-	90	98	3	4	100	0.41	PAF
Mean		54	210	209	-	-	121	153	4.8	6.0	122	0.69	
SD		7	23	20	-	-	24	36	1.4	2.1	26	0.27	
Mean (total)		55	199		184		110		4.0				
SD (total)		7	22		18		21		1.7				

表 3 Non-Paf 群の患者背景

Patient No.	Sex	Age	ERP (msec)	%MAF (%)	ACT (msec)	AFT (mA)	Diagnosis
21	M	56	200	162		8	WPW
22	M	73	240	-		8	SSS
23	M	67	220	-		7	AVNRT
24	M	53	200	142	80	10	AVNRT
25	F	68	190	130	81	8	AVNRT
26	M	35	190	181	70	2	AVB
27	M	59	190	150	92	5	CWPW
28	M	40	190	162	104	8	CWPW
29	M	28	170	159	83	3	CWPW
30	F	24	210	139	127	11	CWPW
Mean		52	200	153	91	7.0	
SD		16	19	16	19	2.9	

AVNRT：房室結節リエントリー性頻拍，CWPW：潜在性 WPW 症候群

性 3 名，non-Paf 群は 52 ± 16 歳，男性 8 名，女性 2 名であった。

III. 方 法

ヘパリンを 2000 U 静注したのち，以下の心臓電気生理学的検査を施行した。まず鎖骨下静脈もしくは大腿静脈より高位右房 (HRA)，冠状静脈洞 (CS) に 6 F 4 極電極カテーテル (極間 1 cm) を，右心耳 (RAA) に 5 FJ 型 4 極電極カテーテル (極間 1 cm) を留置した。刺激装置はフクダ電子社製 BC-02 A を使用し，パルス幅 2 msec，刺激閾値の 2 倍で RAA を刺激した。まず基本刺激間隔 500 msec の心房早期刺激及び 120 bpm の連続刺激 (30 秒間) を行った。続いて基本刺激間隔 500 msec で心房を 8 回刺激したのち，50 Hz，1 秒間の持続刺激を行った。持続刺激は，刺激装置 (BC-02 A) に食道ペースティング用ユニット (BC-02 EP) を接続したものをを用い，刺激幅 2 msec で行った。すべての症例において刺激閾値は 1 mA であったため，刺激電流量は 1 mA より 1 mA ずつ 10 mA まで上昇させた。心房細動が 30 秒間以上持続した場合はその時点で終了した。また Paf 群においてはジソピラミド (2 mg/kg) を静

注し 5 分後，もしくはピルジカイニド (2 mg/kg) を経口投与し 1 時間後に同様の検査を行い，以下の電気生理学的指標の測定を行った。

1. 右房有効不応期 (ERP)

2. %Maximum atrial fragmentation (%MAF)

基本刺激間隔 500 msec の心房早期刺激における高位右房電位幅の基本刺激時の電位幅に対する最大延長率。

3. 心房間伝導時間 (ACT)

120 bpm の連続刺激を 30 秒間行い，刺激棘波より冠状静脈洞遠位 2 極にて記録した心房電位の立ち上がりまでの時間。

4. 心房細動閾値 (AFT)

心房を 8 回刺激した後 50 Hz，1 秒間の持続刺激を右心耳に加え，30 秒間以上持続する心房細動が誘発しえた最小の電流量。ただし 10 mA の刺激電流量で心房細動が誘発されないときは，便宜上 AFT は 11 mA とした。なお統計学的処理は，2 群間の検討では Student's t-test を，相関の検討には linear regression を用い， $p < 0.05$ をもって有意と判定した。数値はすべて mean $\pm$ SD で表した。

IV. 結 果

1. Paf 群及び non-Paf 群における諸指標の比較 (図1)

ERP は両群間で有意差を認めなかったが, %MAF, ACT は Paf 群において有意に延長していた。AFT は non-Paf 群において 7.0 ± 2.9 mA であったのに対し, Paf 群では 4.0 ± 1.7 mA と有意に低値であった。

2. ジソピラミドの諸指標に対する効果 (図2)

ジソピラミドは ERP, ACT を延長させ ($p <$

$0.001, p < 0.005$), AFT を 3.4 ± 1.6 mA より 5.8 ± 3.2 mA に上昇させた ($p < 0.005$)。

3. ピルジカイニドの諸指標に対する効果 (図3)

ピルジカイニドは ERP を変化させず, ACT のみを有意に延長させた ($p < 0.005$)。AFT はピルジカイニド投与後 4.8 ± 1.4 mA より 5.9 ± 1.4 mA に上昇した ($p < 0.05$)。

4. ジソピラミド及びピルジカイニドの AFT 上昇作用の比較検討 (図4)

ジソピラミドは AFT を平均 2.5 mA 上昇させたのに対し, ピルジカイニドは平均 1.3 mA 上昇させ

図1 Paf 群及び non-Paf 群間における ERP, %MAF, ACT, AFT の比較

図2 ジソピラミドの ERP, ACT, AFT に及ぼす効果

図3 ビルジカイニドのERP, ACT, AFT に及ぼす効果

図4 ジソピラミド及びビルジカイニドのAFT上昇作用の比較

た。ジソピラミドのAFT上昇作用はビルジカイニドに比しより大きい傾向を認めたが、統計学的有意差を認めなかった。

5. AFTと諸指標との相関関係の検討(図5, 図6)

ジソピラミド及びビルジカイニド投与後のAFT, ERP, %MAF, ACTを含めて全症例のデータをプロットし, AFTと諸指標の関係を検討した。AFTはERPと正相関を示し ($p < 0.005$, $r = 0.44$), %

MAFと逆相関を示したが ($P < 0.0001$, $r = -0.65$), ACTとは有意な相関を示さなかった。

V. 考 察

心房細動への陥りやすさ, すなわち心房受攻性は, 現在種々の電気生理学的方法で評価が試みられている^{1)~6)}。しかし, いずれの方法も心房細動を誘発せずに評価している点で, 間接的指標をみている可能性が指摘されている¹⁴⁾。そこで今回我々は心房細動を実際に誘発しえる最小の刺激電流量を心房細動閾値(AFT)と定義し, AFTの臨床的有用性に関して検討し, あわせてAFTに対する抗不整脈薬の効果を検討した。

1. AFTの心房受攻性の指標としての有用性

Paf群及びnon-Paf群の比較検討では, 従来の報告^{2), 3), 15)}と同様Paf群において高位右房電位幅の延長及び心房間伝導遅延を認めた。このことは, 心房細動が局所伝導及び心房間伝導の遅延を基礎に発生し, 持続することの傍証と考えられる。

そこで実際に心房細動を誘発するのに必要な刺激電流値であるAFTが心房細動発作の既往の有無でどの程度の差を持つかを検討した結果, 明らかにPaf群においてAFTは低値であった。またAFTはERPと正相関, %MAFと逆相関を示した。つまり心房有効不応期が短く, 局所心房伝導遅延が強い

図5 AFT 及び ERP の相関関係

図6 AFT 及び %MAF の相関関係

例ほど AFT が低いことが示された。一般に刺激電流量を上昇させることにより心房筋に不均一及び不完全な脱分極を生じさせ、不応期を短縮させる¹⁶⁾ ことにより心房細動が誘発されることが考えられるが、心房細動既往患者は心房細動の発生、持続に必要な条件、すなわち遅延伝導部位、不応期の不均一性などをすでに持っていると考えられるため、低電流量で心房細動が誘発可能であると考えられる。

一方心房期外刺激法による repetitive atrial firing (RAF) の誘発に関しては、心房細動群と対象群で差を認めないとする報告があり³⁾、RAF の臨床的

意義は疑問視されている。そこで今回我々は心房細動の誘発目標を 30 秒以上として検討した。AFT は Paf 群で明らかに低下していることより、RAF と異なる臨床的意義をもっており、AFT により心房細動の開始と持続を同時に評価していると考えられる。

また心房細動は臨床的には健常と考えられる心房筋においても誘発可能であったが、AFT は平均 7.0 mA と Paf 群の 4.0 mA に比し明らかに高値であった。短い基本周期での伝導遅延は正常心房筋の反応と考えられており¹⁾、この数値の臨床的意義は少ないと考えられるが、AFT が上昇すれば、心房細

動が起こりにくくなることは容易に想像され、Ia, Ic 群抗不整脈薬が AFT を上昇させることから、Paf 患者に対する薬効評価として AFT を応用することは可能と思われる。

2. 抗不整脈薬の AFT に及ぼす効果

Vaughan Williams Ia 群及び Ic 群抗不整脈薬であるジソピラミド及びピルジカイニドはともに AFT を上昇させた。また両者の比較検討では、統計学的有意差を認めなかったが、AFT 上昇作用はジソピラミドがより大きい傾向があり、動物実験の結果¹⁷⁾ と類似の結果であった。ただ両者の投与方法や電気生理学的特性が異なることより単純な比較は危険と思われる。また心房細動に対する抗不整脈薬の臨床的效果と AFT 上昇作用との関係については症例ごとの詳細な検討を要し、今後の課題と考えられる。

VI. 結 語

心房細動閾値は有用な心房受攻性の一指標であり、ジソピラミド及びピルジカイニドは共に AFT を上昇させることが示された。

【文 献】

- 1) Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Josephson ME: Atrial conduction: Effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias. *Am J Cardiol* 54 : 755, 1984
- 2) Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, Yamada J, Sato I, Nakajima K, Shimomura K : Relationship between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 53 : 1219, 1983
- 3) Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gomez-Sanchez MA, Tamargo L : Electrophysiologic studies in atrial fibrillation, Slow conduction of premature impulses : a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 51 : 122, 1983
- 4) Hashiba K, Tanigawa M, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Kadena M, Mori M : Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 64 : 20J, 1989
- 5) Cosio FG : Atrial vulnerability. *Clin Cardiol* 15 : 198, 1992
- 6) Stafford PJ, Turner I, Vincent R : Quantitative Analysis of signal-averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 68 : 751, 1991
- 7) Sugimoto T, Schaal, Wallace AG : Factors determining vulnerability to ventricular fibrillation induced by 60-cps alternating current. *Circ Res* 21 : 601, 1967
- 8) Toda I, Murakami Y, Nozaki A, Kawakubo K, Sugimoto T : Ventricular fibrillation threshold measured by continuous 50cps stimulation for the evaluation of the antifibrillatory effect of the drugs. *Jpn Circ J* 52 : 249, 1988
- 9) Murakawa Y, Toda I, Nozaki A : Effects of antiarrhythmic drugs on the repetitive extrasystole threshold and the ventricular fibrillation threshold. *Cardiol* 76 : 58, 1989
- 10) 杉本恒明 : 電気刺激法による心室細動閾値の測定. *心臓ペースシング* 2 : 136, 1986
- 11) Moore EN, Spear JF : Ventricular fibrillation threshold. Its physiological and pharmacological importance. *Arch Intern Med* 135 : 445, 1975
- 12) 井上大介, 石橋一哉, 坂井龍太, 井上美穂, 大森 斎, 朝山 純, 中川雅夫 : シベンゾリンの電気生理学的検討—特に心房細動閾値について. *呼と循* 40 : 1203, 1992
- 13) 石橋一哉, 井上大介, 大森 斎, 白山武司, 井上美穂, 坂井龍太, 山原康裕, 朝山 純, 中川雅夫 : 塩酸ピルジカイニドの心房細動閾値に及ぼす効果の検討. *呼と循* 41 : 763, 1993
- 14) 小西與承 : 心房受攻性と Mexiletine. *心臓ペースシング* 7 : 35, 1991
- 15) 坂井龍太, 井上大介, 石橋一哉, 井上美穂, 大森 斎, 山原康裕, 朝山 純, 中川雅夫 : Mexiletine による心房間伝導時間の頻度依存性延長の検討. *呼と循* 41 : 987, 1993
- 16) Ehlert FA, Damle RS, Goldberger JY, Kadish AH : Effects of stimulus intensity on atrial refractoriness and sinus node recovery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5 : 485, 1994
- 17) Inoue M, Inoue D, Ishibashi K, Sakai R, Omori I, Yamahara Y, Asayama J, Nakagawa M : Effects of Pilsicainide on the Atrial Fibrillation Threshold in Guinea Pig Atria. A Comparative Study with Disopyramide, Lidocaine and Flecainide. *Jpn Heart J* 34 : 301, 1993