心室頻拍のリエントリー回路に対するメキシレチンの選択的作用

阿部 晃* 相沢義房* 池主雅臣* 北沢 仁*
高橋和義* 鷲塚 隆* 大平晃司* 柴田 昭*

基礎心疾患を有する心室頻拍（以下 VT）例において VT 起源に關与する異常電位を示す心筋へのメキシレチンの作用を定量的に評価し、正常心筋への作用と比較検討した。対象は同一 QRS 波形の VT がメキシレチンの投与前後で誘発され、VT 中の頻回刺激でエントレメント現象が認められた 8 例である。全例リエントリー回路または VT 起源の電位は異常を呈する例で、その電位の幅、VT 周期および刺激周期を短縮しつつ頻回刺激を繰り返したときに VT を最初に停止させる刺激周期（ブロック周期）の変化をメキシレチンの投与前後で比較した。異常電位部位で不応期（以下 ERP）も測定した。これらとリエントリー回路外の正常心筋での ERP、心臓全体の伝導時間の指標としての体表面心電図 QRS 幅の変化と比較した。メキシレチン投与前後で、VT 周期、ブロック周期および異常電位幅は有意に延長した。一方洞調律時の QRS 幅（以下 S-QRS）、VT 時 QRS 幅（以下 VT-QRS）も有意に延長を示したがその程度は小さかった。正常心筋および異常電位部位での ERP は、有意な変化を示さなかった。メキシレチンは緩徐伝導路として關与する異常心筋の伝導をより選択的に抑制すると考えられた。

（心電図 16：No. 4, 376～384, 1996）

I. はじめに

Key Words ● エントレメント
● リエントリー回路
● 病的な心筋
● 心室頻拍
● メキシレチン

持続性心室頻拍（以下 VT）の機序のほとんどはリエントリーと考えられ^{1),2)} 間接的あるいは直接的に緩徐伝導路が証明されている^{3)~8)}。リエントリー回路に対して、Ia 群抗不整脈薬は選択的に抑制作用を示すことが報告されている^{9)~12)}。しかし Ib 群抗不整脈薬でのこのような作用について明らかにされていない。今回、我々は基礎心疾患を有する VT において VT 起源における電位持続時間、VT 周期、ブロック

*新潟大学医学部第一内科教室
(〒951 新潟市旭町通一番町 757 番地)

Does mexiletine have a preferential action on the reentrant circuit of ventricular tachycardia
Akira Abe, Yoshifusa Aizawa, Masaomi Chinushi, Hitoshi Kitazawa, Kazuyoshi Takahashi, Takashi Washizuka, Kouji Ohhira, Akira Shibata

1995 年 6 月 12 日 原稿受領／1996 年 2 月 16 日 掲載承認

周期をメキシレチン投与前後で検討し、これらの変化と正常部位での伝導時間、ERP の変化とを比較検討したので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

当科の持続性 VT 例で、電気生理学的検査を施行し以下の条件を満たし、かつ基礎心疾患を有する 8 例を対象とした (表 1)。即ち、(1) マッピングにて VT 起源に異常電位が認められる、(2) コントロール時とメキシレチン投与後に同一波形の持続性 VT が誘発される、(3) VT 中の頻回刺激により、エントレメント現象が確認される^{4),5)}、(4) 刺激周期を 10 msec ずつ短縮し頻回刺激を繰り返した時、VT を停止させる周期 (ブロック周期) が得られる^{5),8)} という全ての条件を満たした 8 例でその臨床像は表 1 に示した。異常電位は Cassidy ら^{7),8)} の報告の様に持続電位が 70 msec 以上、最大振幅 0.5 mV 以下とした。

2. 電気生理学的検査

電気生理学的検査は VT の機序の解明と有効薬剤の選択を目的に行い、検査の意義および予測される危険についてあらかじめ説明を行い同意を得た。コントロール時の検査は全ての抗不整脈薬を半減期の 5 倍以上の期間中止した後に施行した。

3～4 本の電極間 5 mm 4 極電極カテーテル (USCI 社 Multipurpose catheter 6 F または 7 F カ

テーテル) を X 線透視下に右大腿静脈より挿入し、右房、ヒス束電位記録部位、右室心尖部または流出路に留置し、刺激と心腔内電位の記録およびマッピングに用いた。左室起源の VT では、カテーテルを大腿動脈から逆行性に左室に留置した。

心腔内電位の記録は、体表面心電図の I, II, V1 誘導とともに紙送り速度 100 mm/sec で記録し、同時に磁気テープにも記録した。

VT の誘発は諸家の方法に従い^{1),2)}、既報のごとく施行した^{5),10)}。即ち、刺激出力は拡張期閾値の 2 倍パルス幅 2 msec とし (フクダ電子社製 Cardiac Stimulator BC-02 A)、単発および 2 連発心室早期刺激を基本周期 600 ms および 400 ms で有効不応期に達するまで加えた。定頻度頻回刺激はレート毎分 90 から毎分 210 まで 20/分ずつ増加して、5～15 秒間加えた。VT が誘発されない場合にはイソプロテレノールの負荷を行いつつ、上記の刺激プロトコールを繰り返した。コントロール状態の VT がイソプロテレノールの使用下に誘発された例では、同一の条件下でメキシレチンの検討を行った。

VT 起源は心内膜マッピング法にて VT の最早期興奮部位としてまたは拡張期電位の記録部位として同定し^{15),16)}、その部位にカテーテルを留置した。また VT 起源での拡張期電位が回路に関わっていることの証明にはその部位で頻回刺激を加え VT 波形は全く変化せずレートのみが刺激に追従する現象 (Concealed entrainment) を確認した。

表 1 症例の臨床像

No.	年齢	性	基礎心疾患	VT 起源	Mex 投与量
1	21	女	両大血管右室起始症術後	右室流出路	静注 125mg
2	77	女	陳旧性心筋梗塞	左室	静注 125mg
3	50	男	拡張型心筋症	左室	静注 125mg
4	57	男	陳旧性心筋梗塞	左室	静注 125mg
5	69	男	陳旧性心筋梗塞	右室心尖部	静注 125mg
6	56	男	拡張型心筋症	右室流出路	静注 125mg
7	72	男	陳旧性心筋梗塞	左室	静注 125mg
8	38	男	心筋炎	右室流出路	経口 600mg

VT: 心室頻拍, Mex: メキシレチン

3. VT 中の頻回刺激

VT を誘発後, 持続することを確認し, VT 周期より 10~20 msec 短い周期で頻回刺激を約 10 秒間行い, 10 msec ずつ周期を短縮して VT が停止するまで繰り返した。エントレーメント現象の確認は定常融合 (Constant fusion), 漸進融合 (Progressive fusion), およびペーシング中止後の VT 再開時の局所電位の復元周期がペーシング周期に一致することから判断した^{3)~5)}。ペーシング周期を次第に短縮し頻回刺激を繰り返したとき, VT が停止する最長の頻回刺激周期をブロック周期と定義した⁵⁾。エントレーメント現象を確認しつつ頻回刺激周期を短縮したときに得られるこのブロック周期は, リエントリー回路内での順行伝導の途絶 (orthodromic block) をきたす最長の周期と考えられることから回路内の伝導能の指標として用いた。

4. 抗不整脈薬投与

コントロール検査に引き続きメキシレチン 125

mg の静脈投与を行い, 再度 VT の誘発と頻回刺激を繰り返した。1 例 (症例 8) ではコントロール検査後メキシレチン 600 mg の経口投与を行い 1 週間後に検査した (表 1)。

5. VT 起源と正常心筋の不応期

① 有効不応期は基本刺激周期 400 msec における心筋が反応しなくなる最長の早期刺激の連結期とした。これを VT 起源で測定するとともに, 局所電位の電位持続時間および刺激閾値はともに正常で, かつ VT の最早期興奮部位より数 cm 以上離れている事を確認して正常心筋でも測定した。

② 体表面心電図 QRS 幅, 心臓全体の正常心筋を介する伝導時間の指標とした, 洞調律時 (S-QRS) と VT 時 (VT-QRS) に求めた。

6. データの分析

メキシレチン投与前後で VT の QRS 波形が同一であることを確認し以下の項目について比較検討した。

表 2 メキシレチン投与前後での成績

No.	VTCL		Block CL		Frag		S-QRS		VT-QRS		ERP		局所ERP	
	Cont.	Mex	Cont.	Mex	Cont.	Mex	Cont.	Mex	Cont.	Mex	Cont.	Mex	Cont.	Mex
1	280	320	220	270	120	150	110	115	155	160	220	220	270	240
2	290	370			125	180	80	85	140	140	240	240		
3	360	415	330	390	100	200	70	75	140	155	230	250		
4	340	400			180	220	90	100	155	165	220	210		
5	290	340	250	310	120	165	65	70	130	135	240	240	260	240
6	330	360			90	115	170	175	160	165	270	250		
7	280	350	260	310	200	240	85	90	120	130	260	260	260	270
8	280	350	220	260	120	150	100	100	130	130	210	210	190	200
mean	306.3	363.1	256.0	308.0	131.9	177.5	96.3	101.3	141.3	147.5	236.3	235.0	245.0	237.5
±SD	32.0	31.3	45.1	51.2	38.2	41.1	33.2	33.1	14.3	15.4	20.7	19.3	36.0	28.7
	<0.001		<0.05		<0.05		<0.05		<0.05		>0.05		>0.05	

VTCL: 頻拍周期, Block CL: 心室頻拍停止周期, Frag: 異常持続電位, S-QRS: 洞調律時 QRS 幅, VT-QRS: VT 時 QRS 幅, ERP: ペーシング部位での有効不応期, 局所 ERP: 異常持続電位部位での有効不応期, Cont: コントロール, Mex: メキシレチン投与後, 単位は msec

図1 心室頻拍中の異常電位例

A コントロールで周期 280 msec の心室頻拍が誘発され、左室のマッピングカテテルから拡張期電位を含む異常電位が記録された。異常電位幅は 200 msec である。

B メキシレチン 125 mg 投与後にコントロール時と同型の周期 350 msec の心室頻拍が誘発された。異常電位は 240 msec へと延長した。

I, II, V1: 体表面心電図誘導, LV: 左室, Frag: 異常持続電位

(1) VT 周期の変化と洞調律時および VT 時の体表表面心電図 QRS 幅の変化の比較をした。

(2) ブロック周期の変化と、刺激部位および異常電位部位で求めた ERP の変化の比較。

(3) VT 起源の電位幅の変化と S-QRS および VT-QRS の変化を比較検討した。

数値は平均±標準偏差で表わし、推計学的検討は対応のある t 検定を用い、p 値が 0.05 以下を有意とした。

III. 成 績

1. VT の誘発とマッピング所見

8 例全例で同一 QRS 波形を示す VT がメキシレチン投与前後で誘発された。症例の選択基準にある様に、全例でマッピングカテーテルから異常電位が記録された (表 2, 図 1)。

2. VT 周期, ブロック周期へのメキシレチンの作用

図2 メキシレチン投与前後での心室頻拍周期, 頻拍を停止させたペーシング周期, 異常持続電位の変化
Control: コントロール, Mex: メキシレチン投与後, Fragmentation: 異常電位持続時間, 他は表2と同じ。

VT 周期はメキシレチン投与前後で 306 ± 32 msec から 363 ± 31 msec へ $18.9 \pm 6.4\%$ の延長を示した ($P < 0.001$) (表 2, 図 2-A)。ブロック周期は 8 例中 5 例のみメキシレチン投与前後で測定したが, VT が自然停止したためにブロック周期が測定不能であった 3 症例についてもエントレーメントを確認した。ブロック周期が得られた症例において, ペーシング周期を短縮するとリエントリー回路を介する順行伝導時間の反応は 3 例で不変で, 4 例は延長し, 1 例は初期は不変であったが, より短い周期で延長を示した。ブロック周期はメキシレチン投与前後で 256 ± 45 msec から 308 ± 51 msec へと $20.5 \pm 2.7\%$ 延長した ($P < 0.001$) (表 2, 図 2-B)。VT 周期はブロック周期と有意な相関を示したが ($P < 0.01$), メキシレチン投与前後でブロック周期と VT

周期の%変化は有意な相関を示さなかった。

3. 異常電位：持続時間へのメキシレチンの作用

回路内の緩徐伝導部位の指標として局所マッピングカテーテルより記録される電位幅を測定した。電位幅はメキシレチン投与前後で 132 ± 32 msec から 178 ± 41 msec へと $37.7 \pm 26.4\%$ の延長を示した ($P < 0.05$) (表 2, 図 1 および 2-C)。メキシレチン投与前後での電位幅の%変化は VT 周期の%変化とは有意な相関を示さなかった。

4. QRS 幅へのメキシレチンの作用

一方, 正常心筋での伝導時間の指標として測定した S-QRS は 96 ± 33 msec から 101 ± 33 msec へと $5.7 \pm 3.3\%$ 延長, VT-QRS は 141 ± 14 msec から 148 ± 15 msec へと $4.5 \pm 3.8\%$ 延長し, その変化はいずれも有意であった ($P < 0.05$) (表 2, 図 3-

図 3

A: メキシレチン投与前後での洞調律および心室頻拍時体表面 QRS 幅の変化
B: メキシレチン投与前後での正常部位および異常電位部位の不応期の変化
表 2, 図 2 と同じ。

A). VT 周期の変化と S-QRS, VT-QRS 間の%変化には相関関係が認められなかった。また VT 周期の%変化および電位幅の%変化はそれぞれ S-QRS, VT-QRS の変化に比べて有意に大であった ($P < 0.05$) (図 4-A, B)。

5. 不応期へのメキシレチンの作用

正常心筋と考えられるペースング部位で求めた ERP はメキシレチン投与前後で 236 ± 21 msec から 235 ± 19 msec へと有意な変化は示さなかった (表 2, 図 3-B)。4 例で異常電位部位でも ERP を求めたが、 245 ± 37 msec から 238 ± 29 msec へと有意な変化は示さなかった (表 2, 図 3-B)。ブロック周期の有意の延長を認め、有効不応期の変化よりも大であった (図 4-C)。

IV. 考 察

虚血性および非虚血性 VT における Class Ia 薬の VT 周期延長作用は、主にリエントリー回路内の伝導遅延によるもので、リエントリー回路により選択的に Ia 薬が作用していることが知られてい

る^{11)~14)}。

Wiener ら¹⁷⁾ は虚血性 VT 7 例において体表面電位と心腔内電位の時間差を伝導時間の指標として用い、Class Ib 薬であるリドカインの投与後に毎分 100 の定頻度ペースング下では病的な心筋部位でより大きく伝導抑制が認められることを報告している。一方 Schmitt ら¹⁸⁾ は虚血性 VT 6 例において、洞調律および毎分 100 の定頻度ペースングを加えたがリドカインは心腔内電位を有意に延長させず伝導抑制作用は見られないと報告している。最近 Freedman ら¹⁹⁾ は洞調律時に加算平均心電図における遅延電位をプロパフェノン、キニジン、プロカインアミド、イミプラミン、メキシレチンの投与前後で測定しているが、メキシレチンにおいてのみ有意な延長は見られないと報告している。

メキシレチンは不活性化された Na チャネルに結合するが、その解離速度が極めて速い fast kinetic drug であることが知られている。このため洞調律時あるいは低いレートでのペースングではメキシレチンは Na チャネルから解離し、Na 電流の抑制はほ

図 4 メキシレチン投与前後での心室頻拍周期、頻拍を停止させたペースング周期、異常持続電位と洞調律および心室頻拍時体表面 QRS 幅の変化率の比較

心室頻拍周期、頻拍を停止させたペースング周期と異常持続電位の変化率は洞調律時および心室頻拍時 QRS 幅の変化率に比べそれぞれ有意に大であった ($P < 0.05$)。

QRS_{SR}: 洞調律時の QRS 幅, QRS_{VT}: VT 時の QRS 幅, 他は表 2 と同じ。

とんど見られなくなる可能性がある^{18),19)}。

VT 起源のマッピングで記録される局所持続電位は局所的な遅延伝導を表すと考えられている。そのような電氣的異常はリエントリー回路内では緩徐伝導部位として関与することが証明される例があり、実際至適アブレーション部位の同定にも利用されている。今回この様な病的心筋部位へのメキシレチンの作用を見ると電位幅の有意な延長が認められた。その変化率は、正常心筋で求めた QRS 幅の変化より有意に大きいものといえた。これまでの報告との差異は、本研究では頻拍中の速いレートで検討したためメキシレチンの作用が、使用依存性ブロックのため顕在化したものと考えられる。以上よりメキシレチンはリエントリー回路内の異常心筋により選択的に作用すると考えられる。

病的な心筋におけるメキシレチンの選択的作用の機序は、活動電位持続時間を変化させるのではなく、病的な心筋の静止膜電位が浅くなり不活性化状態の Na チャネルが増加しているか、病的な心筋では再分極後の不応期がより延長しているため (Postrepolarization refractoriness)^{20)~22)} と思われ、このため伝導速度が抑制されるためと思われる。VT 時異常心筋部位での電位幅の変化は VT 周期、ブロック周期の変化と同程度であったが、それらの変化率の間に相関は認められなかった。これは記録された電位幅は緩徐伝導で一様でなく、リエントリー回路全体を表していない可能性があり、この点は本研究の限界のひとつと考えられ、この問題の解決にはより詳細なマッピングが必要であると思われた。

V. 結 語

(1) 心室頻拍のリエントリー回路に対するメキシレチンの伝導抑制作用は正常心筋に比べ緩徐伝導路により選択的であることが示された。

(2) この様なメキシレチンの効果は VT 時に顕在化することから頻度依存性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA : Recurrent sustained ventricular tachycardia : 1. Mechanisms Circulation 57 : 431, 1978
- 2) Wellens HJJ, Schulenburg RN, Durrer D : Electrical stimulations of the heart in patients with ventricular tachycardia. Circulation 46 : 216, 1972
- 3) Burugada P, Wellens HJJ : Entrainment as an electrophysiologic phenomenon. J Am Coll Cardiol 2 : 451, 1984
- 4) Okumura K, Olschansky B, Henthorn RW, Epstein AE, Plumb VJ, Waldo AL : Demonstration of the presence of slow conduction during sustained ventricular tachycardia in man : use of transient entrainment of the tachycardia. Circulation 75 : 369, 1987
- 5) Aizawa Y, Niwano S, Chinushi M, Tamura M, Kusano Y, Miyajima T, Kitazawa H, Shibata A : Incidence and mechanism of interruption of reentrant ventricular tachycardia with rapid ventricular pacing. Circulation 82 : 589, 1992
- 6) Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ : Region of slow conduction in sustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 11 : 109, 1988
- 7) Cassidy DM, Vassallo JA, Marchinski FE, Buxton AE, Untereke WJ, Josephson ME : Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles : activation patterns and characteristics of electrograms. Circulation 70 : 37, 1984
- 8) Cassidy DM, Vassallo JA, Buxton AE, Doherty JU, Marchinski FE, Josephson ME : The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia. Circulation 69 : 1103, 1984
- 9) Stevenson WG, Weiss JN, Weiner I, Nademanke K, Wolzertner D, Yeatman L, Josephson ME, Klitzner Y : Resetting of ventricular tachycardia : Implications for localizing the area of slow conduction. J Am Coll Cardiol 11 : 522, 1998
- 10) Chinushi M, Aizawa Y, Funazaki T, Tamura M, Shibata A : Frequency and output dependent change in conduction over slow pathways in a patient with sustained ventricular tachycardia unrelated to coronary artery disease. PACE 15 : 756, 1992
- 11) Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ : Preferential effect of procainamide on the reentrant circuit of ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 14 : 382,

1989

- 12) Okumura K, Honda T, Nishigami K, Hayasaki K : Facilitation of Localized conduction block with procainamide during entrainment of sustained ventricular tachycardia. *Am Heart J* 118 : 630, 1989
- 13) Gold RL, Haffajee CI, Alpert JS : Electrophysiologic and clinical factors influencing response to class IA antiarrhythmic agents in patients with inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am Heart J* 112 : 9, 1986
- 14) Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, Kitazawa H, Takahashi K, Kodama I, Shibata A : Procainamide-Induced changes in reentrant ventricular tachycardia with special reference to the tachycardia Interrupting critical paced cycle length during transient entrainment with rapid pacing. *Jpn Heart J* 35 : 611, 1994
- 15) Josephson ME, Horowitz LN, Spielman SR, Waxman HL, Greenspan AM : Pole of catheter mapping in the preoperative evaluation of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 49 : 207, 1982
- 16) Aizawa Y, Satoh M, Suzuki K, Aizawa M, Funazaki T, Miyajima S, Ebe K, Niwano S, Sibata A, Josephson ME : Early experience of endocardial catheter mapping of the left ventricle in patients with sustained ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 51 : 1283,

1987

- 17) Wiener I, Mindich B, Kupersmith J : Effect of lidocaine on regional intraventricular conduction in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 102 : 53, 1981
- 18) Schmitt CG, Kadish AH, Marchlinski FE, Miller JM, Buxton AE, Josephson ME : Effects of lidocaine and procainamide on normal and abnormal intraventricular electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 77 : 1030, 1988
- 19) Freedman RA, Steinberg JS : Selective prolongation of QRS late potentials by sodium channel blocking antiarrhythmic drugs : Relation to slowing of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 17 : 1017, 1991
- 20) Lazzara R, El-Shrif N, Scherlag BJ : Disorders of cellular electrophysiology produced by ischemia of the canine His bundle. *Cir Res* 36 : 444, 1975
- 21) Rozanski GJ, Jalife J, Moe GK : Determinants of postrepolarization refractoriness in depressed mammalian ventricular muscle. *Cir Res* 55 : 486, 1984
- 22) Davidenko JM, Antzelevitch C : Electrophysiologic mechanisms underlying rate-dependent changes of refractoriness in normal and segmentally depressed canine Purkinje fibers, *Cir Res* 58 : 257, 1986