T wave alternans 中の心室内不応期分布の変動とその不整脈源性

池主雅臣* 田川 実* 笠井英裕* 鷺塚 隆*
保坂幸男* 古嶋博司* 相澤義房*

体表面心電図で観察されるT波交代現象(TWA)と心室貫壁性の再分極分布の関係、およびTWAの不整脈源性についてQT延長症候群(LQTS)の実験モデル(Anthopleurin-Aを用いたLQT3モデル)を用いて検討した。多極針電極を用いて、左心室心内膜側(End)、心筋中層M細胞領域(Mid)、心外膜側(Epi)の局所電位を体表面心電図とともに記録した。局所の不応期はactivation-recovery interval(ARI)を用いて評価した。TWAが軽度の場合、MidのARIはQT間隔の長い心拍と短い心拍の両方でEpi/Endよりも長く、貫壁性のARI-dispersion(ARI-D)はQT間隔の長い心拍でより大きくなった。TWAが大きくなると、QT間隔の短い心拍でMidのARIはEpi/Endよりも短くなり、貫壁性の再分極勾配の逆転が生じた。TWAがさらに大きくなると、QT間隔の長い心拍でのMid/EndのARIの著明な延長により、引き続きQT間隔の短い心拍の興奮伝搬が伝導ブロックまたは伝導遅延を生じた。この変化は体表面心電図のQRS波形および体血圧の交代現象としても認められた。このような局所での伝導障害はtorsade de pointesの発症に直接関与した。本モデルのTWAはメキシレチンの静注で完全に消失した。冠動脈閉塞による急性虚血モデルでもTWAがみられたが、この場合はARIともにST部分の交代現象を伴っていた。〔結論〕TWAは心内の時間・空間的な再分極分布の不均一性亢進を反映し、局所伝導障害によってリエントリー性心室性不整脈の発症に関与した。

(心電図21: No.2, 141~148, 2001)

Keywords

- T波交代現象
- QT延長症候群
- M細胞
- 心筋虚血
- 三次元マッピング

*新潟大学医学部第一内科
(〒951-8510 新潟県新潟市旭町通1番町)

T波の交代現象(TWA)は心室再分極分布の1心拍ごとの変動を反映し、QT延長症候群(LQTS)、心筋虚血、重症心不全などでしばしば観察され、心室性不整脈の発症を予知する所見として重要視されている^{1)~3)}。しかしTWA中の心室内不応期分布の変化、TWAが生じる電気生理学的機序、TWAの不整脈源性は明らかにされていない。

Intracardiac repolarization pattern during T-wave alternans and its relation to the development of ventricular arrhythmia
Masaomi Chinushi, Minoru Tagawa, Hidehiro Kasai, Takashi Washizuka, Yukio Hosaka, Hiroshi Furushima, Yoshifusa Aizawa

今回ビーグル犬のLQTSモデルを用い、体表面心電図で観察されるTWAと心室内再分極分布の関係、およびTWAの不整脈源性について検討した。また一部では冠動脈閉塞モデルを用い、急性虚血時に生じるTWAについて検討した。

I. 方 法

1. 実験モデルの作成

LQTSの実験モデルは、ビーグル犬にNaチャンネルの不活性化を抑制するAnthopleurin-A (AP-A)を投与し、臨床例の遺伝子解析で分類されたLQT3のモデルとして用いた⁴⁾。AP-Aは初期量25 μ g/kgを静注し、以後1 μ g/kg/minを維持量として点滴静注した。急性冠動脈閉塞モデルは、ビーグル犬の冠動

脈前下行枝を剥離し、15分の結紮と15分の再灌流を繰り返した。

2. 心室3次元マッピング

8個の電極を有する多極針電極(電極間距離1mm)を心外膜側から心内膜側に挿入し、心筋各層(心内膜側: End・心筋中層M細胞領域: Mid・心外膜側: Epi)の局所電位を同時記録した^{4), 5)}。局所の不応期は各々の単極誘導記録からactivation-recovery interval (ARI)を測定して評価した^{6), 7)}。ARIは既報のごとく、QRS波形の1次微分最小値からT波の1次微分最大値までの間隔とし、デジタル化したデータをパーソナルコンピュータに取り込んで計算した。ARIは種々の状態で局所の不応期と良好に相関することが知られている^{4), 6), 7)}。またTWAは体表

図1 T波交代現象(TWA)中の心内再分極分布の変化

図には体表面心電図(aV_F誘導)と多極針電極から記録された左室貫壁性記録のうち、代表的な部位の単極誘導記録を示す。LはQT間隔の長い心拍、SはQT間隔の短い心拍を示し、End, Mid, Epiはそれぞれ心内膜側、心筋中層M細胞領域、心外膜側を示す。各心拍には測定したARIを示す。体表面心電図のQT間隔の変動に一致して、心内局所のARIも長短を繰り返しているが、MidのARIはEpiよりも常に長い。貫壁性のARI-dispersionはQT間隔の短い心拍に比して長い心拍でより大きい。体表面心電図上の縦線は、心房波の位置を示す。

面または心内心電図のARIが各心拍で10msec以上変動し、かつその長短が3心拍以上持続する場合と定義した⁸⁾。

Ⅱ. 結 果

1. LQTSモデルを用いた検討

(1) TWA中の心内ARI分布

無投薬状態にAP-Aを静注すると、左室Mid領域のARIがEpi/End領域に比して著明に延長し、特にMidとEpiの間で大きな貫壁性のARI dispersion (ARI-D)が生じた^{4), 5)}。TWAが認められない安定した心拍では、局所のARI変動はごく軽度で(10msec以内)、心内の不応期分布は各心拍で安定していた。

TWA中はその程度によって心室内に様々な再分

極分布の変動が認められた。ARI-Dが100msec程度の軽度のTWAでは、体表面心電図のQT間隔の長短変動に一致し、心内各部位のARIも長短を繰り返した。ARIの長短の振幅はEnd, Epiに比してMidで最も大であったが^{8), 9)}、ARIは体表面心電図のQT間隔が長い心拍、短い心拍ともにMidの方がEpiに比して延長していた(図1)。貫壁性のARI-DはQT間隔の短い心拍に比し、QT間隔の長い心拍でより大きく、不応期分布の不均一性が増大していることが示された。

ARI-Dが100msec以上に増大したTWAでは、QT間隔の長い心拍でのMidのARIは依然としてほかの部位より延長していたが、QT間隔の短い心拍のMidのARIはEpi/End領域よりも短縮し、貫壁性の

図2 TWA中の心内再分極分布の変化

記号は図1と同様。体表面心電図のQT間隔が長い心拍ではMid/EndのARIがEpiよりも長い、QT間隔の短い心拍ではMid/EndのARIがEpiよりも短くなり、貫壁性の再分極勾配は1心拍ごとに逆転している。体表面心電図でのARIの変動は図1よりも小さいが、心内ARIの変動は図1よりも大きく、著明なARI-Dが認められる。

図3 TWA中の心内再分極分布の変化

記号は図1と同様。TWAの振幅が大きくなると、QT間隔の長い心拍のARIはさらに延長し、次の心拍の興奮はARIが長いMid/Endで伝導ブロックまたは伝導遅延(★)を生じた。このため体表面心電図のQRS幅は広くなり、QRS波および体血圧も交代現象を示している。

再分極勾配に逆転が生じた(図2)。この左室貫壁性の再分極勾配の逆転は、QT間隔の長短に一致して1心拍ごとに繰り返し認められた。再分極勾配の逆転が顕著なTWAでは、QT間隔の短い心拍でもQT間隔の長い心拍と同程度のARI-Dが生じ、不応期分布の不均一性が亢進していることが示唆された。しかし体表面心電図のARI変動は、貫壁性の再分極勾配の逆転がみられなかったTWA(図1)よりも必ずしも小さくなく、体表面心電図のTWAの振幅と貫壁性のARI-Dの大きさは一致していなかった。

QT間隔の長い心拍のMid/EndのARIが次の心拍のQRS波に重なるほどに延長したARI-Aでは、QT間隔の短い心拍の心内興奮伝搬に、伝導ブロックまたは伝導遅延が生じた(図3)。またこれらの伝導障害に伴って、体表面心電図のQRS波と体血圧も2:1の交代現象を示した。局所の伝導ブロックは、Tdpが発症する直接的な要因として関与した(図4)。

(2) TWAに対する薬剤の効果

TWA交代現象が持続している状態でメキシレチン(12.5mg)の静注を行い、TWAと心内ARI-A分布に対する影響を検討した。メキシレチン静注後ただちにTWAの振幅は減少し、静注後5~10秒でTWAは完全に消失した(図5)。メキシレチン静注後の血圧は、静注前の強脈の血圧よりも若干低かったが、弱脈の血圧よりは高く、メキシレチンによる明かな心筋収縮抑制はみられなかった。心拍数の変化もメキシレチン投与前後でごく軽度であった。一方メキシレチン静注により心内いずれの部位のARIも著明に縮小し、ARI-DはほぼAP-A負荷前に復した。一部のイヌでベラパミル(1mg)を用いて同様の検討を行ったが、TWAはベラパミル投与後にも持続し、ARIとARI-Dも明かな縮小は認められなかった。

2. 急性虚血モデルでの検討

冠動脈前下行枝を剥離し、15分の結紮と15分の

図4 T波交代現象(TWA)に引き続いて生じた torsade de pointes

TWA中に生じた心室性期外収縮(VPC)を契機にshort-longの心周期が生じている。先行間隔の長い心拍のQT間隔は延長し、引き続いて生じた期外収縮の興奮は局所伝導ブロック(★)を生じてTdPが誘発されている。

再灌流を繰り返し、この際に生じたTWAと心内局所電位の関係を検討した。この際の心拍数は高周波カテーテル焼灼で房室ブロックを作成した後、右室心内膜側からのペーシングで調節した。

冠動脈閉塞直後より虚血心筋領域局所電位のST部分は上昇し、ARIはいずれの部位においても短縮した。ST部分の上昇は貫壁性にほぼ同一のタイミングで生じ、冠閉塞を続けるとARI-AがST部分の交代を伴って認められた(図6)。ARI-Dは冠閉塞を続けると次第に大きくなった。一方このようなTWAは非虚血部位では観察されず、急性虚血のTWAにおいても空間・時間的な心室内再分極分布の不均一性が亢進していることが示された。

Ⅲ. 考 察

体表面心電図で認められるTWAは心室内再分極分布の1心拍毎の変動を反映し、心室性不整脈の発

症に関与すると考えられている^{1)~3)}。しかし心室内の不応期分布の変化がどの程度体表面心電図のTWAとして観察されるかは明らかではない。

今回のLQTSモデルの検討で、これまでの報告と同様に左心室には貫壁性に電気生理学的特徴を異にした心筋層(End, Mid, Epi)が存在し^{10), 11)}、それぞれの心筋層での不応期変動の違いが、TWA中の貫壁性不応期分布の不均一性亢進に関与していることが示された^{8), 9), 12)}。特にMid領域のARIの変動はEpi/End領域に比して大きく、貫壁性の再分極勾配の逆転や局所伝導ブロックなどに関与した。

このように体表面心電図のTWAが心内のARI-Aを反映することが確認されたが、両者の関係についてはさらに検討すべき問題点がある。すなわち①体表面心電図では心内(特にM細胞領域)のARI-Aをどの程度認識できるのか? ②心室貫壁性の不応期不均一性(ARI-D)は体表面心電図でどのように示さ

Effect of Mexiletine for TWA

図5 TWAに対するメキシレチンの効果

TWAが持続しているときに、メキシレチン(12.5mg)を静注すると、TWAは急激に減弱し、その後消失した。本文参照。

れるか？ ③TWAの程度と心室性不整脈発症にはどのような関係があるか？ などである。これまでの実験的検討から示されるように、M細胞の分布は両心室で異なり、左心室内でも部位によって異なる^{12), 13)}。しかし一方で、ごく限られた部位の伝導ブロックがTdP発症に直接関与することも報告されている¹⁴⁾。さらにLQTSにおいて特に重要と考えられる心室貫壁性の不応期分布の不均一性は、体表面心電図のT波の頂点と終末部位の間隔で示されるという報告もあるが¹⁵⁾、これらの心電図記録は心筋の心内膜側と心外膜側の間で行われており、実際の標準12誘導心電図に、すべてを適応できるかは不明である。また今回の実験で示されたように(図1, 2)、体表面心電図のQT間隔変動の大きさが、心内のARIの変動に相関しない場合もあると思われる。これらの問題を解決するためには、標準体表面心電図記録とともに、複数部位の心室内貫壁性マッピングを行っ

て両者の関係を定量的に評価する必要がある。

今回は一部で急性虚血心筋で生じるST部分の変動を伴ったTWAも検討した。このTWAも虚血部位と非虚血部位の間、および虚血心筋部位での貫壁性不応期分布の不均一性亢進を示唆し、急性虚血時に発症する心室性不整脈と関係する可能性があると思われる。

TWAの発症と維持については、これまで様々な研究がなされ、その機序はそれぞれの病態で異なることも示されている^{9), 16)}。今回はLQTSでメキシレチンの効果を検討したが、メキシレチンがTWAを抑制した理由は、今回の実験モデルがLQT3であったことと、心臓全体のARIが短縮したために、各心拍での拡張期時間が十分に延長したことが関係したと思われる^{8), 17)}。

図6 急性冠動脈閉塞中に認められたTWA

左冠動脈前下行枝結紮後(7分後), 虚血領域で, 心室貫壁性にARIおよびST部分の交代現象が認められた。結紮12分では, 各記録部位のST部分はさらに上昇し, ARIは短縮してARI-Dは増大した。心拍数は房室ブロック作成後の右室ペーシングで調節している。

IV. 結 論

- (1) 体表面心電図のTWAは心臓内の再分極分布の変動(ARI-A)を反映し, LQTSでは心筋中層M細胞領域のARI-Aが特に重要であった。
- (2) TWAの不整脈源性は, 空間・時間的な不応期分布の不均一性亢進と関係する。
- (3) TWA中のQRS波形の変動は, 局所の伝導ブロックまたは伝導遅延を反映し, 不整脈発症の危険性が特に高いことを示唆する。

〔文 献〕

- 1) Schwartz PJ, Malliani A : Electrical alternation of the T-wave : Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. Am Heart J 89 : 45, 1975
- 2) Verrier RL, Nearing BD : Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 5 : 445, 1994
- 3) Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS : Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. Circulation 99 : 1385, 1999
- 4) El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Mark R : The electrophysiological mechanism of ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. Circ Res 79 : 474, 1996
- 5) El-Sherif N, Chinushi M, Caref EB, Mark R : The electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long QT syndrome. Circulation 96 : 4392, 1997
- 6) Haws CW, Lux RL : Correlation between in vivo transmembrane action potential duration and activation recovery intervals from electrograms : effects of interventions that alter repolarization time.

- Circulation 81 : 281, 1991
- 7) Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA : Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium. Circulation 96 : 4036, 1997
 - 8) Chinushi M, Restivo M, Caref EB, El-Sherif N : Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long QT syndrome. Circ Res 83 : 614, 1998
 - 9) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long QT conditions. Circulation 99 : 1499, 1999
 - 10) Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, DiDiego JM, Gintant GA, Liu DW : Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. Circ Res 69 : 1427, 1991
 - 11) Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C : Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. Circulation 98 : 1921, 1998
 - 12) 池主雅臣, 相澤義房, El-Sherif N : QT/T-alternansの機序と心室性不整脈との関わり. 心臓 32 : 330, 2000
 - 13) Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C : Distribution of M cells in the canine ventricle. J Cardiovasc Electrophysiol 5 : 824, 1994
 - 14) El-Sherif N, Caref EB, Chinushi M, Mark R : Mechanism of arrhythmogenicity of the Short-Long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 33 : 1415, 1999
 - 15) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. Circulation 98 : 1928, 1998
 - 16) Saitoh H, Bailey JC, Surawicz B : Action potential duration alternans in dog purkinje and ventricular muscle fibers. Further evidence in support of two different mechanisms. Circulation 80 : 1421, 1989
 - 17) Boyett MR, Jewell BR : A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle. J Physiol (Lond) 285 : 359, 1978