原 著

心筋梗塞犬モデルを用いた DISOPYRAMIDE PHOSPHATE の電気生理学的作用機序の検討

小川 聡* 古野 泉* 佐藤吉弘*
楊 志成* 宮崎利久* 中村芳郎*

心筋梗塞発症後7日を経過した雑種成犬7頭(梗塞重量比7.6~27.3%, 平均19.3%)を用いてプログラム電気刺激法(PES)による心室頻拍(VT)誘発, 心表面興奮到達時間及び局所有効不応期に及ぼすdisopyramide phosphateの効果を検討した。有効不応期は, disopyramide投与により健常部78ヵ所で $135.8 \pm 13.2\text{ms}$ より $152.1 \pm 18.7\text{ms}$ ($p < 0.01$)へと, 非貫壁性梗塞部72ヵ所では $138.4 \pm 17.1\text{ms}$ より $160.8 \pm 28.4\text{ms}$ ($p < 0.01$)へと, 貫壁性梗塞部143ヵ所では $149.1 \pm 26.0\text{ms}$ より $177.4 \pm 34.4\text{ms}$ ($p < 0.01$)へと延長した。各領域での不応期延長度(ΔERP)は各々 $16.2 \pm 13.1\text{ms}$, $22.4 \pm 19.8\text{ms}$, $28.4 \pm 20.0\text{ms}$ と, 貫壁性梗塞部で最も大であった($p < 0.05$)。早期刺激時の局所興奮到達時間は $110.4 \pm 35.7\text{ms}$ から $140 \pm 43.5\text{ms}$ へと増加した ($p < 0.01$)。disopyramide投与後, VT誘発は抑制されなかったが, 徐拍化と自然停止を見た。

慢性再発性持続性心室頻拍(VT)に対して, プログラム電気刺激法programmed electrical stimulation(PES)を用いて抗不整脈薬を選択する方法が一般的になってきている。冠動脈疾患を合併する症例でみられるVTの予防には, 通常, Vaughan Williams分類によるI群抗不整脈薬が用いられるが¹⁾, その作用機序は未だ充分には解明されていない。

本研究の目的は, PESによって誘発されるVTに対するIA群抗不整脈薬disopyramide phosphate(Rythmodan)の抑制効果ならびにその電気生理学的作用機序を7日目心筋梗塞犬モデルを用いて検討することである。

I. 実験方法

1. 心筋梗塞の作成

体重10.5~15.0kgの雑種成犬7頭を用い, pentobarbital(30mg/kg)麻酔後, 補助呼吸下で無菌的に左側開胸を行った。冠動脈左前下行枝をその第1対角枝分岐直後で完全結紮した。1週間後, 再び麻酔開胸下に以下の検討を行った。

2. 電気生理学的検査

47-channelの双極電極(電極間距離約1mm)を厚さ1mmのシリコンシート上に6mm間隔で配列したpatch電極(4×5cm大, 7列7行)を梗塞部を中心とした心表面に装着した。

(1) PESによるVT誘発

右室流出路に刺入したプランジ型双極電極を用い, 拡張期閾値の2倍の電圧, 2ms幅の矩形波を用いて心室刺激を加えた。300ms間隔の基本刺激下での単一及び2連続早期刺激法, 及び, 高頻度刺激法(200ms間隔8拍から始め10ms毎短縮し

(1987年8月10日 原稿受領)
(1987年10月5日 掲載承認)

Keywords

抗不整脈薬
DISOPYRAMIDE PHOSPHATE
心筋梗塞
心室頻拍

*慶應義塾大学医学部内科呼吸循環科
(〒160 東京都新宿区信濃町35)

図1 単一早期刺激による持続性心室頻拍の誘発と高頻度刺激による停止 (実験No. 5)

2 : 1 応答に到達するまで) により VT 誘発を試みた。3 連発以上連続する心室期外収縮を VT と定義し、15 秒以上持続するもの、あるいは 15 秒以内でも血圧低下のため直流除細動を要したものを持続性 VT とした。

(2) 心外膜面局所興奮到達時間の測定

右室基本刺激時及び早期刺激時の電極装着部 47 ヲ所の興奮到達時間を測定し、このうち、最も遅れた興奮到達時間を電極装着部における最大興奮到達時間として求めた。一部の実験では、フクダ電子製体表面興奮伝播図作成装置 (HPM-6500) を用いて等時線図を求め心表面興奮伝播様式を解析した。

(3) 心外膜面局所有効不応期の測定

channel 1 ~ 47 の各電極から単極 (陰極) 刺激を行い、局所の有効不応期を測定した。基本刺激 300ms でまず各々の拡張期閾値を求め、各々の 2 倍の電圧を用いて早期刺激法を行い、ventricular capture の生じない最大の早期刺激間隔を、その局所の有効不応期と定義した。尚、拡張期閾値が 5 V 以上の場合には計測から除外した。各例における不応期の最大値と最小値の差、及び隣接する 2 点間の不応期の差の最大値 (maximal adjacent dispersion : max. AD) を不応期の空間的不均一性の指標として求めた。

3. Disopyramide phosphate 投与法

VT 誘発性、局所興奮到達時間及び、局所有効不応期の測定終了後、disopyramide phosphate 2 mg/kg を 3 分間で静注した。投与 2 分後より VT 誘発性、次いで局所興奮時間の再測定を行った。ここまでの計測終了時点 (投与後 10 ~ 35 分) で第 1 回の血中濃度測定用の採血を行った。次いで、1 mg/kg の追加投与を行った上で、有効不応期の測定を行った。この計測には通常、約 30 分を要し、終了時点で第 2 回の血中濃度測定用採血を行った。

4. 病理所見の検討

全計測終了後、47 ヲ所の電極装着部位に虫ピンを刺入して場所を確定したうえで心臓を摘出、電極各列に沿って横断切片標本を作成した。TTC 染色により梗塞部位を同定した後全左室重量に対する梗塞重量比 (% MI) を求めた。電極装着部位局所の梗塞が左室壁厚の 2 / 3 を越えて心外膜面まで及んでいる場合を貫壁性梗塞、それ以下を非貫壁性梗塞と定義した。

II. 結 果

1. 梗塞巣の分布

% MI は 7.6 ~ 27.3%, 平均 19.3% であった。7 頭中 6 頭において左室前壁に貫壁性梗塞が認められた。7 頭での電極総数 329 点の分布は、健常部、非貫壁性梗塞部、貫壁性梗塞部に各々 83, 77, 169 点であった。

2. VT 誘発に対する disopyramide phosphate の効果

薬剤投与前には、7 頭中 3 頭において持続性 VT の誘発がみられた。誘発法は、単一早期刺激 (300/160ms) (図 1), 2 連続早期刺激 (300/160/150ms), 高頻度刺激 (120ms) が各 1 頭であった。これら 3 頭での % MI は各々 19.8, 27.3, 20.2 であった。薬剤投与後にもこれら 3 頭とも VT が誘発されたが、15 秒以内に自然停止する場合がしばしば認められた。誘発法は投与前に 2 連続刺激を必要とした 1 頭で、投与後には単一早期刺激で誘発されるようになった。ただし、VT 頻度は各々 293/分より 250/分、480/分より 375/分、368/分より 333/分へと低下した。投与前に VT が誘発されなかった他の 4 頭では、投与後にも VT は誘発されず、いわゆる不整脈増悪作用はみられなかった。

3. 局所興奮到達時間の変化

基本調律時 (S1) 及び早期刺激時 (S2 あるいは

表 1

No.	%MI	VT誘発性	興奮到達時間			有効不応期				血中濃度	
			(MSEC)			最小値/最大値		max.AD		第一回/第二回	
			C	DP		C	DP	C	DP	(μg/ml)	
1	26.5	-	S1	100	100	140/240	160/290	90	130	0.93/1.18	
			S3	100	110						
2	7.6	-	S1	100	110	120/140	150/230	20	80	0.91/1.42	
			S3	110	145						
3	23.9	-	S1	100	110	140/180	170/230	50	40	1.17/1.23	
			S3	105	150						
4	9.6	-	S1	70	100	110/150	130/160	10	20	1.50/0.91	
			S3	70	100						
5	19.8	+	S1	100	125	130/210	140/280	50	100	1.69/1.40	
			S2	185	230						
6	20.2	+	S1	100	110	120/150	130/190	30	50	1.89/1.58	
			S3	100	120						
7	27.3	+	S1	100	110	130/260	130/250	100	60	1.10/1.07	
			S3	105	110						

C:CONTROL, DP:DISOPYRAMIDE PHOSPHATE, %MI:梗塞量、max.AD:maximal adjacent dispersion (二点間の不応期の差の最大値)

S3)の局所興奮到達時間の最大値は,disopyramide phosphate 投与前後でそれぞれ 95.4 ± 12.1 ms より 107.9 ± 9.1 ms ($p < 0.05$), 110.4 ± 35.7 ms より 140 ± 43.5 ms ($p < 0.01$) へと変化した(表 1)。図 2 に実験 No. 5 での VT 誘発時の局所興奮到達時間及び興奮伝播様式に対する disopyramide phosphate の効果を示した。

コントロールでの基本刺激(S1)時には、右室の刺激電極に最も近い電極# B-7 に25ms 後に最初の興奮が出現し、心尖部方向に伝播し電極# D-3 に最大値の100ms が認められる。S1-S2 間隔150ms で加えた早期刺激(S2)時には、等時線(20ms 間隔)がS1 時に比較して密集しており興奮伝播速度の低下を示している。最大興奮到達時間は185ms(C-2 電極)と大幅な遅れが出現している。機能性ブロック領域(図中 B で示す)が形成され、興奮はこの領域を迂回して旋回しているごとく観察される。VT 第1 拍(E1)時の最早期興奮は、S2 時の最大興奮到達時間を示す電極# C-2 (185ms)に隣接しかつ S2 時にブロックしていた電極# A-4 に認

められる。しかもその興奮到達時間も S2 後200ms と連続しており、この興奮が S2 刺激にともなう興奮のリントリーによるものであることを示している。電極# A-4 から始まるこの興奮も同様に機能性ブロック周囲を時計方向に旋回し、電極# C-2 に360ms 後に達する様子が示されている。

Disopyramide phosphate 投与後には、S1 時からブロック領域が出現し、さらに S2 時にはこれが拡大し興奮はその周囲を迂回し、コントロール時と同様電極# D-1, D-2 に遅れた興奮が出現している(230, 180ms)。VT 第1 拍(E1)時には電極# B-4 に最早期興奮(210ms)が出現し、コントロール時と比較して拡大したブロック領域を大きく迂回する興奮旋回が認められる。従って、1 回の興奮旋回に要する時間(最大値-最小値)もコントロール時の160ms から285ms へと増加し、VT の R-R 間隔の延長に寄与していると考えられた。

4. 局所有効不応期の変化

表 1 に示されるごとく、7 頭における不応期の最小値及び最大値は disopyramide phosphate の

図2 単一早期刺激による心室頻拍誘発時の局所興奮到達時間と興奮伝播様式(実験No.5)
上段は、コントロール時の、下段は disopyramide phosphate 投与後の基本刺激(S1)、
早期刺激(S2)及びVT第1拍(E1)時の等時線図を示す。各図の左端が冠動脈左
前下行枝の走行に一致している。数字はms単位で、各々S1刺激、S2刺激からの時
間を示し、E1時の数字はS2刺激からの時間を示す。

投与により延長した。最大値と最小値の差は62.9 ms から88.6ms へと増加した。また隣接する2点間の不応期の差の最大値 max. AD は7頭中5頭で拡大した。7頭で計293点における不応期の測定が可能であった(健常部78点、非貫壁性梗塞部72点、貫壁性梗塞部143点)。薬剤投与前には、貫壁性梗塞部における不応期は、健常部及び非貫壁性梗塞部の不応期に比して有意に延長していた(149.1 ± 26.0 ms 対 135.8 ± 13.2 ms, 138.4 ± 17.1 ms, $p < 0.01$, 0.01)。薬剤投与後には、各領域とも投与前に比して有意な延長を示し、また健常部とそれに接する非貫壁性梗塞部との間にも不応期の有意な差が生じた(図3)。各領域での不応期延長度(Δ ERP)は、貫壁性梗塞部、非貫壁性梗塞部、健常部の順で大きであった(28.4 ± 20.0 ms, 22.4 ± 19.8 ms, 16.2 ± 13.1 ms, $p < 0.05$, $p < 0.05$) (図4)。

図5は図2と同一実験における局所有効不応期を早期刺激時の興奮伝播の等時線図と共に示したものである。コントロール時、S1-S2間隔150msで

加えられたS2刺激による興奮が100ms以上経過した後に到達する部位(100msの等時線より遠位部)、あるいはブロック(B)を示す部位の不応期が健常部の130~140msと比較して延長し150ms以上であることが明らかである。また、disopyramide phosphate 投与後には170ms間隔で加えたS2刺激時のブロック領域が有効不応期が180ms以上に延長した部位に一致して出現していることが示されている。この例での max. AD は、コントロール時の50ms(#B-5:160ms, #B-4:210ms)から投与後の100ms(#B-5:180ms, #B-4:280ms)へと増大している。

5. disopyramide phosphate の血中濃度

表1に示されるごとく、第1回採血時には $0.91 \sim 1.89 \mu\text{g/ml}$ 、第2回採血時には $0.91 \sim 1.58 \mu\text{g/ml}$ であった。

III. 考 案

Disopyramide phosphate は quinidine 様作用を有する強力な抗不整脈薬として上室性ならびに

図3 Disopyramide phosphate による局所有効不応期の変化
ERP：有効不応期，TMZ：貫壁性梗塞部，NTMZ：非貫壁性梗塞部，NZ：健常部（以下の図でも同様の略語を使用）

心室性不整脈に対して広く臨床応用されている。化学構造上は procainamide と類似性を有しており、電気生理学的にも Vaughan Williams 分類の同じ IA 群に属するが、procainamide と比してその半減期が約 2 倍の長さであることから慢性経口療法により適している²⁾。

Disopyramide phosphate は Purkinje 線維の活動電位の立ち上がり速度及び電位振幅を減少させ、興奮伝播速度の低下をもたらす²⁾。活動電位持続時間に対する効果を 50% 再分極までの時間でみると、心室筋接合部位における Purkinje 線維では短縮させ、それより近位部では延長させる。その結果、心室内刺激伝導系全体にわたり disopyramide phosphate は活動電位持続時間の均一化をもたらす。と同時に、有効不応期も延長することが示さ

図4 Disopyramide phosphate による有効不応期延長度 (ΔERP)

れているが、活動電位持続時間の延長度が常に有効不応期のそれと比べて大きい。Levites & Anderson³⁾は、犬の冠動脈左前下行枝の15分間結紮実験における disopyramide phosphate (3~4 mg/kg) の電気生理学的効果を検討している。健常部での不応期に比較して、虚血部においては結紮前の91%まで短縮し、健常部との差は平均28msとなっている。これに対し、disopyramide phosphate 投与後は、健常部及び虚血部ともに不応期は有意に延長しているが、虚血部における変化が相対的に大きく、結果的には不均一性は28ms から 5 ms へと減少し電気的安定性を増すこととなっている。7日間を経過した心筋梗塞犬モデルを用いた本研究でも、有効不応期に及ぼす disopyramide phosphate の作用には健常部と梗塞部で差があることが

Control S1-S2:150ms

S2 activation map

ERP map

Disopyramide S1-S2:170ms

図5 Disopyramide phosphate 投与前後の局所有効不応期の変化 (図2と同一実験)

示された。即ち、 Δ ERPは梗塞部において28.4msで健常部での16.2msと比較して有意に大であった。しかしながら、前述の急性虚血実験とは異なり、梗塞発症後7日間を経過すると梗塞部における不応期はむしろ逆に延長していた。この点は、従来のGoughら⁴⁾の成績とも一致している。そのためdisopyramide phosphateの投与により7頭中5頭で不応期不均一性は逆に増大した。冠結紮数日後の心筋梗塞犬モデルでは、梗塞部心外膜面に残存した心筋層における不応期の不均一性が原因となって機能性一方向性ブロックが形成され、心外膜面におけるリエントリーに基づくVTが発生することが知られている^{5)~8)}。本研究においても梗塞辺縁部における不応期不均一性により機能性ブロックが形成され、興奮旋回が発生することが示され

ている(図2, 5)。すなわちこのモデルにおけるリエントリー性VTの発生には、(1)機能性ブロック領域の形成、(2)ブロック領域を迂回する緩徐な興奮伝播、(3)遅延した興奮によるブロック近位部の再興奮、の3条件が必要である。disopyramide phosphateの作用機転として今回観察された不応期不均一性の増大は、第1の必要条件である早期刺激時のブロック領域の形成を促すことによりリエントリー性VTを修飾する可能性がある。すなわちdisopyramide phosphate投与後のVT徐拍化はこの作用による興奮旋回路の拡大によるものと考えられた。本研究では興奮伝播速度の計測は行っていないが、局所の興奮到達時間の変化(表1)から判断して興奮伝播速度を低下させること、すなわち第2の条件への作用によってもVTの

徐拍化に寄与していると考えられた。一方、こうした作用機転は抗不整脈作用のみならず、disopyramide phosphate の副作用として報告されている心室頻拍あるいは細動の増悪作用とも関連するものであろう。すなわちリエントリーの成立には不十分な小範囲のブロック領域や、興奮伝播の軽度の遅延を有する例に、本薬剤の投与を行うことにより興奮旋回を可能ならしめる可能性が十分考えられる。しかしながら今回の実験では、投薬前に VT の誘発されなかった 4 頭においてはこうしたいわゆる proarrhythmic effect (不整脈増悪作用) は認められなかった。ただし、各例の血中濃度が臨床例の有効血中濃度 (2~4 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$) を下回っており、より高濃度下で出現する可能性は残されている。

最後に、disopyramide phosphate 投与後に VT の自然停止がしばしば認められた点に関しては、前述の第 3 の条件に対する disopyramide phosphate の作用が考えられた。ブロック近位部における有効不応期の延長が興奮伝播の延長作用を上回れば、旋回する興奮による同部の再興奮が妨げられ VT を停止することが可能である。図 5 にも示されるごとくコントロール時の VT の最早期興奮部位を中心として disopyramide phosphate 投与後の不応期の延長が著明であり、その可能性を支持している。

以上、心筋梗塞犬モデルを用いた検討では、disopyramide phosphate の電気生理学的作用として梗塞部残存心筋における (1) 有効不応期の延長作用、(2) 局所興奮到達時間の遅延作用が認められた。前者は本来不応期延長を示す梗塞部で特に顕著で、結果的に不応期不均一性をむしろ増大させ機能的ブロックの形成を促した。これらの作用の結果、リエントリー性 VT の誘発を完全には抑制することはできなかったが、VT の徐拍化及び

自然停止をもたらした。

〔文 献〕

- 1) Rae AP, Greenspan AM, Spielman SR et al.: Antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias associated with coronary artery disease as assessed by electrophysiologic studies. *Am J Cardiol* 55: 1494, 1985
- 2) Ku ST, Sasyniuk BI: Electrophysiological actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ Res* 37: 844, 1975
- 3) Levites R, Anderson G: Differential electrophysiologic effects of disopyramide phosphate in canine myocardial ischemia (Abstract). *Am J Cardiol* 39 (11): 292, 1977
- 4) Gough WB, Mehra R, Restivo M et al.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 57: 432, 1985
- 5) El-Sherif N, Smith RA, Evans K et al.: Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ Res* 49: 255, 1981
- 6) Wit AL, Allessie MA, Bonke FIM et al.: Electrophysiological mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. *Am J Cardiol* 49: 166, 1982
- 7) Cardinal R, Savard P, Carson DL et al.: Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 70: 136, 1984
- 8) Ogawa S, Sakurai K, Miyazaki T et al.: Induction and termination of ventricular tachycardia by programmed electrical stimulation in a 7-day-old canine myocardial infarction. *Jpn Circ J* 50: 74, 1986