

Experimental Studies on the Activation Sequence of Nonsustained Ventricular Tachycardia and the Mechanism of Transition to Ventricular Fibrillation : Results Using Epicardial Mapping and Three Dimensional Mapping

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8212

非持続型心室頻拍の興奮伝播様式および心室 細動移行様式に関する実験的検討

—心表面マッピング法および3次元マッピング法を用いた検討—

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

臼 田 和 生

(平成2年7月16日受付)

本研究は、3日から7日心筋梗塞イヌにプログラム電気刺激 (programmed electrical stimulation, PES) 法により誘発された非持続型心室頻拍 (nonsustained ventricular tachycardia, NSVT) の機序および興奮伝播様式を明らかにするとともに、心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) から心室細動 (ventricular fibrillation, Vf) への移行過程を検討する目的で行った。心筋梗塞イヌ14頭に48点単極誘導電極を用いた心表面マッピングを施行した。また、心筋梗塞イヌ17頭に96点双極誘導電極を用いた左室心筋3次元的マッピング (心外膜下層、心筋中層および心内膜下層マッピング) を施行した。心表面マッピングを施行した14頭中10頭に NSVT が誘発され、誘発された NSVT 第1拍目の心表面最早期興奮部位は虚血領域、特に梗塞境界領域に多く認められた。3次元的マッピング施行群では、17頭中13頭に NSVT が誘発され、その興奮伝播様式は次の2型に分類された。I型 (8頭) では、梗塞境界領域に伝導遅延とブロックを生じ、マクロリエントリーを示唆する興奮旋回が認められた。このリエントリー経路は3次元的に構成され、さらに1拍から数拍毎にリエントリー経路の変化が認められた。この興奮伝播様式は貫壁性梗塞例に認められた。II型 (5頭) では、NSVT 誘発時に明らかな伝導ブロックが形成されず、梗塞境界領域の心内膜下から心筋中層に NSVT の最早期興奮部位を認め、放射状の興奮伝播が認められた。この興奮伝播様式は非貫壁性梗塞例に多く認められた。以上の所見から、亜急性期心筋梗塞に合併した NSVT の最早期興奮は梗塞境界領域を中心に出現するが、NSVT の機序はマクロリエントリーのみではなく、誘発活動 (triggered activity) などの非リエントリー性の機序が存在する可能性が示唆された。I型およびII型のいずれの興奮伝播様式においても Vf への移行例が存在したが、VT から Vf への移行は、先行する VT の興奮伝播様式の差異にかかわらず虚血境界領域心内膜面電位に分裂した興奮電位 (disorganized electrical activity) が出現し Vf へ進展した。組織学的には、Vf 移行例で梗塞境界領域心内膜下層に残存心筋層がより著明に認められた。以上の成績から、亜急性期心筋梗塞における VT から Vf への移行には、心内膜下層の電気生理学的、組織学的特性の関与が大きいものと推測された。

Key words nonsustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, myocardial infarction, mapping, reentry

急性心筋梗塞症にみられる頻拍性心室性不整脈は、しばしば致死性の合併症¹⁾となりうるため、その予防および治療は臨床極めて重要な課題である。しかし心

筋梗塞急性期から亜急性期にかけての心室性不整脈の発生機序を、臨床電気生理学的に解明することは制約を伴い困難である。そこで心室性不整脈の発生機序や

Abbreviations: A-D, analog-digital; BCL, basic cycle length; End, subendocardium; Epi, subepicardium; ERP, effective refractory period; LAD, left anterior descending coronary artery; Mid, midmyocardium; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia;

病態生理の解明を目的として、従来より急性期あるいは亜急性期心筋梗塞のイヌを用いた実験的検討がなされてきた²⁰⁻²⁴。近年は、心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) 発生時に心表面電位を多数の電極で同時記録し、コンピュータを用いて心表面興奮伝播図を作成するマッピング法⁹⁻¹⁴が行われ、VT の発生機序や興奮伝播様式が徐々に明らかにされつつある。中でも持続型単形性心室頻拍 (sustained monomorphic ventricular tachycardia, SMVT) の発生機序および興奮伝播様式が、心表面マッピング法を用いて詳細に検討されてきた¹³⁻¹⁵。それによると、実験的心筋梗塞モデルでは梗塞領域の心外膜面残存心筋層に一方向性ブロックと伝導遅延が生じ、心表面での2次元のリエントリー (epicardial reentry) 回路が形成されて安定した SMVT となることが示されている¹³⁻¹⁵。しかし発症後7日以内の亜急性期心筋梗塞¹⁶に誘発された非持続型心室頻拍 (nonsustained ventricular tachycardia, NSVT) の中には、心表面での2次元のリエントリーを機序としない例が存在することが報告されている¹³。また QRS 波の形態が変化を示す多形性心室頻拍 (polymorphic ventricular tachycardia, PVT) の興奮伝播や、PVT から致死的な心室細動 (ventricular fibrillation, Vf) への移行過程には心外膜面の電気生理学的特性の関与が少なくとされ¹⁴、心筋中層から心内膜面を含んだリエントリー回路の存在を示した報告もある^{17,18}。心筋は3次元の構造であることから、興奮伝播様式から VT の発生起源やリエントリー回路を推測する場合、心表面マッピングのみでは不十分と考えられる¹⁹。さらに VT の機序としてリエントリー以外の機序も想定されている²⁰⁻²⁴ことから、より詳細な VT の発生部位の同定や発生機序の解明には、心表面マッピングのみならず深部心筋から心内膜面での興奮伝播様式に関しても同時に検討することが必要となる。しかし、亜急性期心筋梗塞不整脈モデルに3次元のマッピングを行った報告は極めて少なく^{17,25}、PVT や Vf の機序や興奮伝播様式に関しても未だ不明な点が多い。

そこで今回著者は、亜急性期心筋梗塞における NSVT の機序、ならびに VT から Vf への移行様式の解明を目的として、亜急性期心筋梗塞のイヌにプログラム電気刺激²⁶ (programmed electrical stimulation, PES) を行い、誘発された NSVT の心表面マッピ

ングを施行した。さらに、虚血領域を中心とした左室心外膜下 (subepicardium, Epi)、心筋中層 (midmyocardium, Mid)、および心内膜下 (subendocardium, End) の心筋3層マッピングを行い、電気的に誘発された NSVT の3次元的心筋興奮伝播過程、さらに臨床的に Vf への移行が問題となる PVT の興奮伝播様式を解析し、その発生機序について研究を行った。

対象および方法

体重 8~15kg の雑種の成熟イヌ40頭を今回の検討に用いた。このうち31頭に心筋梗塞の作成を行った。

I. 心筋梗塞の作成

雑種の成熟イヌ31頭に塩酸ケタミン 10mg/kg の筋肉内投与、チオペンタールナトリウム 20~25mg/kg の静脈内投与による全身麻酔下、気管内挿管により Harvard 型人工呼吸器を用いて調節呼吸を行った。右側臥位に固定し左第5肋間で開胸、心膜を縦切開した後、左室前壁を左冠動脈前下行枝に沿って露出した。左冠動脈前下行枝 (left anterior descending coronary artery, LAD) を第2対角枝分岐直上で剝離し、一期的に結紮を行い、心筋梗塞を作成した後開胸し、セフェム系抗生物質の筋肉内投与を行った。

心筋梗塞作成後3~7日目にペントバルビタールナトリウム 25~30mg/kg の静脈内投与で全身麻酔を行い、初回手術と同様の呼吸管理を行った。手術台上に右側臥位で固定後、右股動・静脈を露出し、それぞれに8Fカテーテルを挿入した。静脈内挿入カテーテルは輸液路として用い、実験中生理食塩液を1ml/kg/時の速度で点滴静注した。また実験中、ペントバルビタールナトリウムを同輸液路より適宜追加静注し、全身麻酔を維持した。動脈内挿入カテーテルは圧トランスデューサーに接続し動脈圧測定用とした。動脈圧はポリグラフシステム AP-600G (日本光電社、東京) を用い、体表面第II誘導心電図と共に、記録速度10~100mm/秒で実験中インクジェットレコーダーで連続記録した。

次に、第5肋間で再開胸し心臓を露出、心膜架 (pericardial cradle) を作成し心臓を挙上した。肉眼的に梗塞領域と程度を確認した後、右室流出路、および左室基部の正常心筋部の2ヶ所に、心室電気刺激用として電極間距離 1.5mm の双極ブランジ電極 (ユニー

PES, programmed electrical stimulation; PVT, polymorphic ventricular tachycardia; RVR, repetitive ventricular response; SMVT, sustained monomorphic ventricular tachycardia; Vf, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia

クメディカル社, 大阪) を心内膜下まで刺入し, プログラム電気刺激を行った。

心筋梗塞を作成した31頭中14頭に心表面マッピングを, 17頭に左室心筋3層マッピングを後述する方法で施行した。

II. プログラム電気刺激

心室性不整脈を誘発するため, 心室プログラム電気刺激²⁶⁾ (programmed electrical stimulation, PES) を行った。電気刺激装置は SEN-7103 (日本光電社) を用い, 刺激波はパルス幅 2 msec の矩形波で, 刺激強度は拡張期閾値の 2 倍とした。刺激部位は右室流出路および左室基部正常心筋部の 2 ケ所でそれぞれ行った。PES は以下のプロトコールに従い, 単発早期刺激 (S1-S2), 2 連続早期刺激 (S1-S2-S3) および心室高頻度刺激を行った。

すなわち, 基本刺激周期 (basic cycle length, BCL) 350, 300 msec または 250 msec のトレイン刺激 (S1) を 7 拍行い, 8 拍目に早期刺激 (S2) を加え, 連結時間 (S1-S2) を有効不応期 (effective refractory

period, ERP) まで 10 msec づつ短縮させた。S2 が ERP に達したならば, S1-S2 間隔を ERP より 50 msec 長い時間に設定し早期刺激 (S3) を加え, S2-S3 間隔を 10 msec づつ ERP まで短縮した。S3 が ERP に達した時, S1-S2 間隔を 10 msec 短縮させ, 再び S2-S3 間隔を ERP まで短縮する操作を繰り返した。以上の操作で心室性不整脈が誘発されない場合には, 心室高頻度刺激を行った。すなわち, 刺激間隔 240 msec から 2 : 1 刺激-心室間ブロックが生じるまで, 刺激間隔を漸次 10 msec 毎短縮しながら 10 発の心室刺激を加え, 心室性不整脈の誘発を行った。

PES により誘発された心室性不整脈は, 3 連発以上連続する心室性期外収縮を VT と定義¹⁰⁾¹⁴⁾ し, 15 秒以内に自然停止したものを NSVT とした¹⁴⁾。Vf は単一の QRS 波形を呈さず, QRS 波形の明確な同定が不能で, 自然に洞調律に復帰することがないものとした²⁷⁾。また, QRS 波形の同定可能な VT のうち, 1 拍~数拍毎に QRS 波の形態および R-R 間隔が変化を示し, 自然停止あるいは Vf への移行を示したものを PVT と定義した¹⁴⁾²⁸⁾。VT から Vf に移行した場合には 60 秒以内に直流通電による電氣的除細動を行い, 除細動後少なくとも 10 分の経過を置き, 心拍, 動脈圧および拡張期刺激閾値が Vf 誘発前値に復したことを確認した後, 実験を継続した。

なお各実験中, 心表面の冷却乾燥防止, および, 心表面ならびに心筋刺入電極への凝血防止のため, 37°C 加温ヘパリン添加生理食塩液を適宜心表面に滴下した。

III. 心表面マッピング

本実験モデルで誘発された VT の心表面での最早期興奮出現領域を確認する目的で, 14 頭の心筋梗塞イヌに心表面マッピングを行った。まず, 伸縮性良好なナイロンスッキング生地を心表面全面を包む形に裁断縫合し, 左右両心室を被った。次にスッキング生地を通して心表面に直径 1 mm の銀性単極電極 (ユニークメディカル社) を心基部から心尖部にかけて 7 mm~10 mm 間隔に 6 個置き, これを右室前後面に 3 列, 左室前後面に 5 列, 計 48 個を配置し (図 1), PES を行った。

心表面電位の同時記録には, Cardiovision CG256-TL (帝人社, 大阪) を用いた。本装置の概要は以下の通りである。Wilson 結合誘導を不関電極とする 48 点の心表面単極誘導電位, および四肢誘導心電図 I, II, III 誘導電位をそれぞれ独立した増幅器で増幅し, アナログ・デジタル (analog-digital, A-D) 変換器を用いてサンプリング間隔 1000 サンプル/秒で 8 bits デ

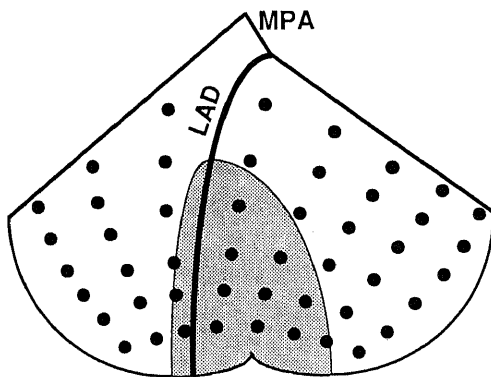


Fig. 1. Schematic representation of the entire epicardial surface of the canine heart. The epicardial surface is depicted so that the ventricles are folded out after a cut is made from the crux to the apex. The left and the right upper borders represent the right and the left atrioventricular junctions, respectively. The two curvilinear surfaces on the right and the left sides are contiguous with each other and extend from the posterior base to the apex of the heart. The position of 48 epicardial unipolar electrodes is indicated by dots. Each electrode is fixed to the heart by a nylon sock. The left anterior descending coronary artery (LAD) was ligated above the second diagonal branch. The shaded area represents the resultant infarct area. MPA, main pulmonary artery.

デジタルフォーマットに変換した。本装置の内部メモリーにより、A-D変換された各デジタル波形はメモリー上に連続的に4秒間保持される。従ってPESにより心室性不整脈が誘発された場合には、A-D変換を停止し、メモリー上に記憶されたA-D変換停止直前4秒間の各誘導からのデジタル波形を、8インチ磁気フロッピーディスクに同時収録し、解析に用いた。

マッピング装置により同時記録されたVTの心表面各誘導点への興奮到達時点から、心表面興奮伝播図の作成を行った。興奮到達時点の決定は、各誘導点において記録された心表面電位の近接効果 (intrinsic deflection) の勾配が最も急峻となる点、すなわち、電位の負の微分値の絶対値が最大となる時点とした¹⁰⁾ (図2)。コンピュータで各誘導点における興奮到達時点の自動認識を行なった後、自動認識点をCRT (cathode ray tube) CV-1000 (帝人アドバンスプロダクツ社、大阪) 上で全誘導再確認し、電気的ノイズなどのアーチファクトに起因した誤認識点は、手動でカーソルを移動して修正した。また、明らかな近接効果が認められなかった場合には、解析から除外した。

次に、各電極への興奮到達時間から、等時線間隔

10msecの等時線図 (isochronal map) を作成した。等時線図の表示法は、コンピュータにより自動作成された等時線図を基に、El-Sherifらの心臓展開図⁹⁾ (図1) を参考として用手的に作成した。

IV. 左室心筋3層マッピング

17頭の心筋梗塞イヌに梗塞領域を中心とした左室心筋3層マッピングを行った。左室心筋電位記録用の電極には、直径0.6~0.8mm、長さ15~18mmのブランジ電極 (ユニークメディカル社) を用いた (図3)。本電極は図3に示すごとく、テフロン加工されたブランジニードル内に電極間距離1mmの銀製双極電極を等間隔に3対有しており、ブランジニードル先端の鉤により心内膜面に固定され、心内膜下層 (End)、心筋中層 (Mid)、および心外膜下層 (Epi) の3点からの電位採取が可能な構造となっている。このブランジ電極32本を、左冠動脈前下行枝に平行に4列、僧帽弁輪に平行に8列ほぼ等間隔 (6~8mm) に心表面に垂直に左室心筋に刺入した (図4)。全ブランジ電極を刺入後、少なくとも10分以上洞調律下で観察を行ない、次に述べるマッピング装置を用いて各心筋内双極電極からそれぞれ安定した心筋電位が記録可能であることを確認した

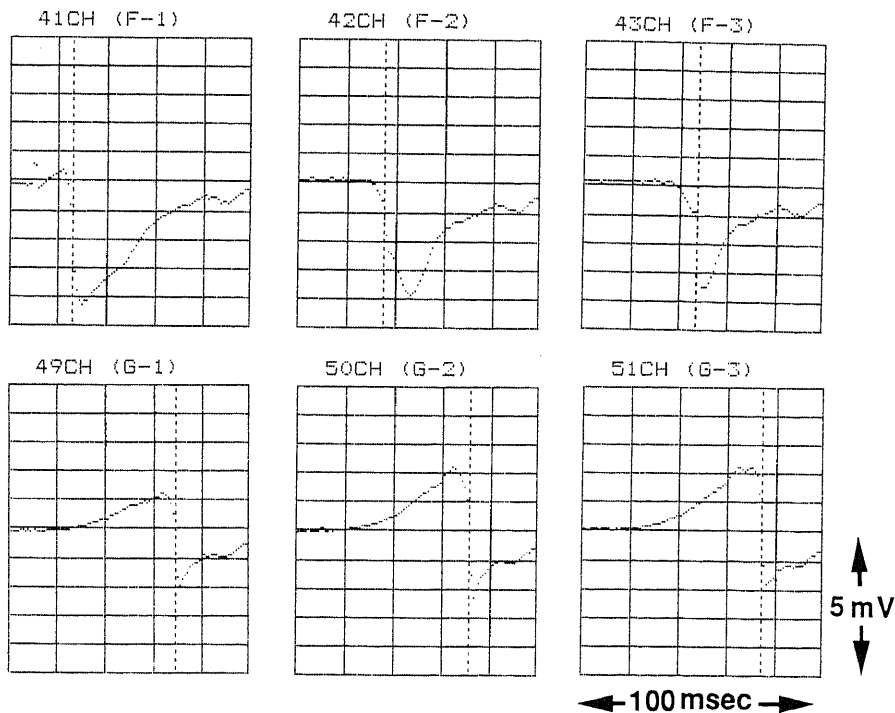


Fig. 2. Display of selected unipolar electrograms recorded from 6 different sites. The points for computer measurement of activation times are shown as vertical dotted lines.

後, PES を行った。

心筋 3 層電位マッピングには, 多目的心電図記録装置 HPM-7100 (フクダ電子社, 東京) を母体とし, 今回の実験のためにコンピュータプログラムを一部変更したマッピング装置を用いた。本装置の概要を以下に述べる。左室心筋に刺入した 3 対の双極電極を有する 32 本のプランジ電極より得られた計 96 点の双極誘導電位, 四肢誘導心電図 I, II, III 誘導電位, および電気刺激装置からの心室刺激電位を, それぞれ独立した増幅器 (時定数 1.0 秒) で増幅し, A-D 変換器を用いてサンプリング間隔 1000 サンプル/秒で 12bits デジタルフォーマットに変換した。本装置においても, 1 Mbyte 内部メモリー上に A-D 変換された各デジタル波形が連続的に 4 秒間保持される。従って心表面マッピングの場合と同様に, PES により心室性不整脈が誘発された場合には, メモリー上に保持された A-D 変換停止直前 4 秒間の全誘導のデジタル波形を, 5 インチ磁気フロッピーディスク (記憶容量 1 Mbyte) に同時収録し, 解析に用いた。

フロッピーディスクに記録された VT 誘発時の左室心筋電位波形を再生し, 左室興奮伝播図の作成を行った。各心筋電極へ興奮到達時点は, 同時に記録された心室電気刺激波 S2 または S3 を基準点として, 体表面心電図における VT の各心拍ごとに, 基準点から対応した 96 点の各左室心筋興奮到達時点までの時間をコンピュータで自動計測して求めた。興奮到達時点の自動認識点は, 記録された双極誘導電位の電位変化

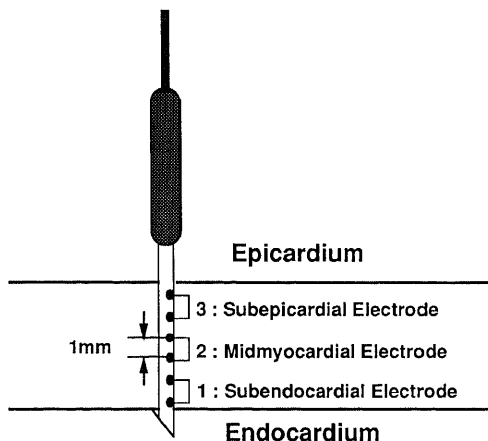


Fig. 3. Schematic representation of plunge needle electrode used for intramural recording from the canine heart. Each plunge needle contains three bipolar pairs.

が最も急峻となる点とした⁶⁾⁷⁾¹³⁾。コンピュータによる波形自動認識点をカラーモニタ HM-710 (フクダ電子) 上で全誘導再確認し, 電氣的ノイズなどに起因した誤認識点は手でカーソルを移動して修正した。なお, 波形認識に際しては, 最大振幅が 0.20mV 以上認められた場合を心筋局所の興奮電位とし, 最大振幅が 0.20mV 未満の誘導部位は心筋局所の興奮電位が生じていない部位, すなわち伝導ブロック部位と判断した¹⁴⁾。

次に, 各電極への興奮到達時間から, 等時線間隔 10msec の等時線図を自動作成した。等時線図の表示法は図 5 に示した様に, コンピュータにより End, Mid, および Epi 3 層での各 2 次元平面表示とした。さらに磁気ディスクに記録されたデジタル波形をアナログ波形に再変換し, 全誘導のアナログ波形をサーマルレコーダー HP-710 (フクダ電子) を用いて記録紙に速度 100 または 200mm/秒で記録し, 興奮伝播様式のアナログ波形における検討を行った。

V. 非梗塞イヌを用いた左室心筋 3 層マッピング

プランジ電極の心筋刺入操作自体が心室性不整脈の誘発性に影響を及ぼす可能性に関して検討を行うた

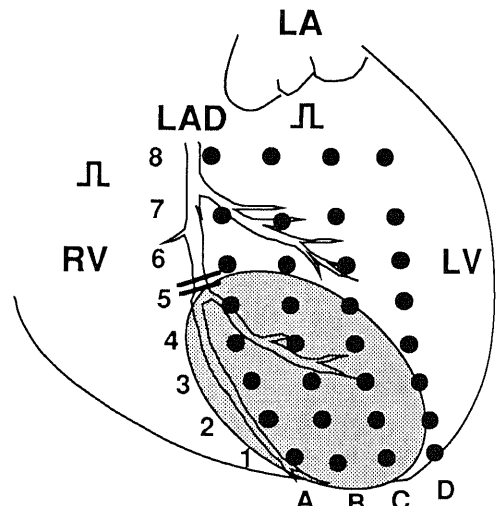


Fig. 4. Diagrammatic representation of the left anterior surface of the canine heart. The positions of 32 plunge needles are indicated by dots. The site of LAD ligation is represented by the double bar. The shaded area represents the resultant infarct area. The site of stimulation is at the outflow tract of the right ventricle or at the base of the left ventricle (square wave). RV, right ventricle; LV, left ventricle; LA, left atrium.

め、心筋梗塞を作成しなかった雑種の成熟イヌ9頭に32本のプランジ電極を刺入し、PESを施行して心室性不整脈の誘発を行った。すなわち、心筋梗塞イヌと同様の方法で全身麻酔および呼吸管理を行い、第5肋間で開胸し心臓を露出、心臓架を作成して心臓を挙上した。心筋梗塞イヌを用いた左室心筋3層マッピング実験と同様に、右室流出路および左室基部に心室刺激用電極を、また左室心筋に心筋3層電位記録用プランジ電極32本を刺入し、動脈圧をモニターしつつPESを施行し心室性不整脈の誘発を行った。また、先に述べたマッピングシステム HPM-7100 を用いて左室心筋3層マッピングを行い、興奮伝播図を作成した。

VI. 組織学的検討

31頭の心筋梗塞イヌのうち、プランジ電極を刺入し左室心筋3層マッピングを行った17頭の心筋について組織学的検討を行った。梗塞心実験終了後ただちに心

臓を摘出し、10%ホルマリン溶液中に静置した。ホルマリン固定後、左心室を僧帽弁輪に平行な電極刺入面1から8でそれぞれ横断切離し、Hematoxylin-Eosin染色による組織標本を作成し、電極刺入部位および梗塞領域の心筋組織像について検討を行った。

VII. 統計学的検討

心室性不整脈の誘発率はFisherの直接確率計算法を用いて検定した。計測値は平均±標準偏差で示し、分散の差をF検定で検定した後Studentのt検定を用いて検定し、5%以下の危険率で差を認めた場合に有意差ありとした。

成 績

I. プログラム電気刺激による心室性不整脈の誘発
対象とした雑種の成熟イヌ40頭全例にPESを施行し、心室性不整脈の誘発を行った。心表面マッピング

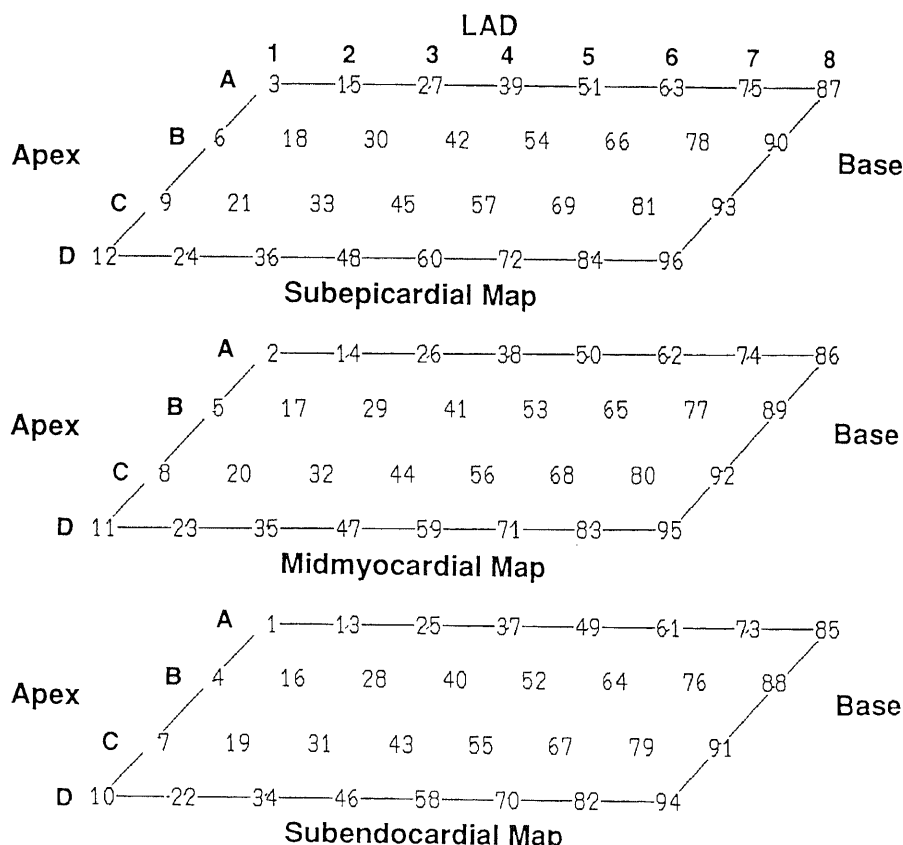


Fig. 5. Computer display of three-dimensional map. The top margin of each map means the margin of the electrode array adjacent to LAD and the bottom margin of each map does the margin of the electrode array on the lateral left ventricle. The left margin is along the atrioventricular junction and the right at the apex. Numbers 1 through 96 represent bipolar electrode channels.

を行った心筋梗塞イヌでは14頭中10頭 (71.4%) に NSVT が誘発された。VT から Vf への移行は10頭中 7 頭 (70%) に認められた。ブランジ電極を刺入した心筋梗塞イヌでは、17頭中13頭 (76.5%) に NSVT が誘発され、VT から Vf への移行は13 頭中 8 頭 (61.5%) にみられた。両群で NSVT の誘発率に差はなかった。また、VT から Vf への移行率に関しても両群間で差はなかった。

一方、ブランジ電極を刺入した非梗塞イヌ 9 頭では、3 頭に 2 連発以下の反復性心室反応 (repetitive ventricular response, RVR) が認められたが、3 連発以上の VT あるいは Vf が誘発されたものはなかった。

II. 心表面マッピングによる心表面興奮伝播様式

1. 心室早期刺激時における心表面興奮伝播様式

PES 施行時における心表面興奮伝播過程の 1 例を図 6 に示す。各興奮伝播図中の数値は、心室刺激波を加えた時点から各双極電極への興奮到達時間を msec で示したものであり、興奮伝播図の等時線間隔は 10msec である。図 6 は左室基部正常心筋部からの刺激であるが、基本刺激 S1 から 70msec で心表面を興奮伝播し、梗塞領域心尖部への興奮の到達が最も遅延していた。刺激部位の ERP より 10msec 長い刺激

S2 を加えた時の興奮伝播では虚血領域の伝導遅延が增強し、刺激から 110msec 後に心尖部に興奮が到達した。右室流出路刺激においても心表面興奮伝播は左室心尖部付近で最も遅延した。

このように心室刺激を加えた際に梗塞領域心尖部への興奮到達が遅延する興奮伝播様式は心表面マッピングを施行した14頭中13頭で同様に認められた。他の1頭は電氣的ノイズの混入が多く、興奮伝播の解析が不可能であった。

2. 心室頻拍誘発時における心表面興奮伝播様式

PES により NSVT が誘発された 1 例を図 7 に示す。刺激 S1, S2 により、先に示した図 6 と同様な心表面興奮伝播が認められ、さらに早期刺激 S3 を加えることにより、梗塞領域の伝導遅延はさらに增強し、梗塞部中隔側への興奮伝播が最も遅延して到達した後、VT が誘発された。誘発された VT の第 1 拍目 V1 は、左冠動脈前下行枝結紮部位に近い梗塞境界領域に心表面最早期興奮部位が認められ、同心円状の心表面興奮伝播が認められた。しかし、第 2 拍目以降では、梗塞領域から梗塞境界領域の範囲での心表面電位の近接効果を同定することが困難となり、心表面最早期興奮部位を同定できず、心表面興奮伝播図作成不能であった。

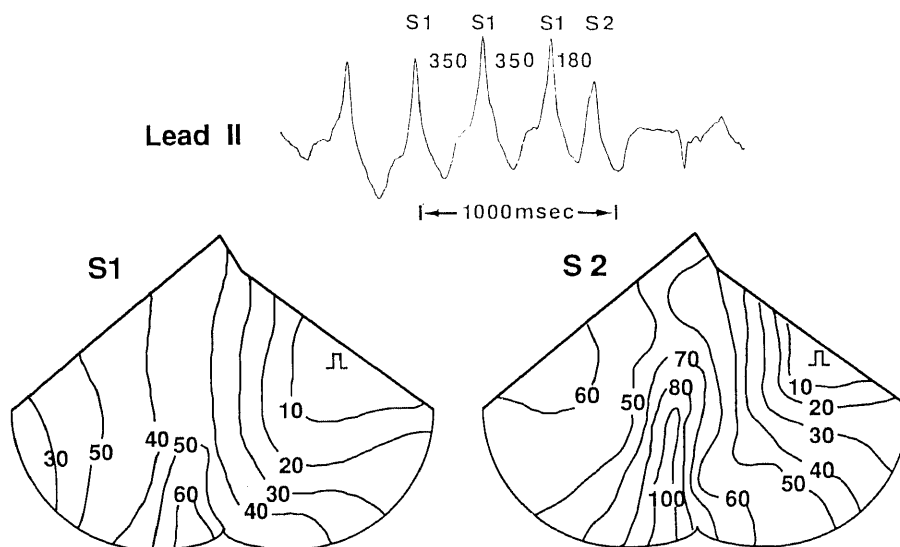


Fig. 6. Isochronal maps of epicardial activation during basic (S1) and premature (S2) stimulation from the base of the left ventricle. The left panel, S1 represents the map of activation of the basic beat at a cycle length of 350 msec, and the right, S2 does the map of a premature beat initiated 180 msec after S1. Numbers in each map represent activation times in milliseconds from the time of stimulation. Isochronal lines are drawn at 10 msec intervals.

NSVT を誘発し得た10頭で、誘発された計 38 VT の第1拍目 (V1) の心表面最早期興奮の出現領域を図8に示す。V1 出現部位は梗塞領域から梗塞境界領域に存在し、特に梗塞境界領域に多く認められた。これは右室流出路刺激および左室基部刺激のいずれの刺激法を用いても同様な傾向であった。しかし第2拍目 (V2) 以降については前述のように単極誘導法では興奮到達時点の同定が困難で、V2 以降の最早期興奮出現部位を特定することはできず、興奮伝播様式の解析には限界が認められた。同様な理由から、Vf 移行部

分の興奮伝播様式の解析も困難であった。

III. 心筋3層マッピングによる左室興奮伝播様式

1. 非梗塞イヌにおける左室心筋3層興奮伝播様式

非梗塞イヌに対し、左室基部正常心筋部で刺激を行った際の左室心筋3層興奮伝播の1例を図9に示す。本例では 300msec の基本刺激 S1 後、刺激間隔 180msec の早期刺激 S2 を加えたが、End, Mid, および Epi のいずれの層でも左室基部から心尖部方向への興奮伝播を示し、等時線間隔は均一であった。さらに、S2 刺激による伝導遅延の増強は認められず、S1

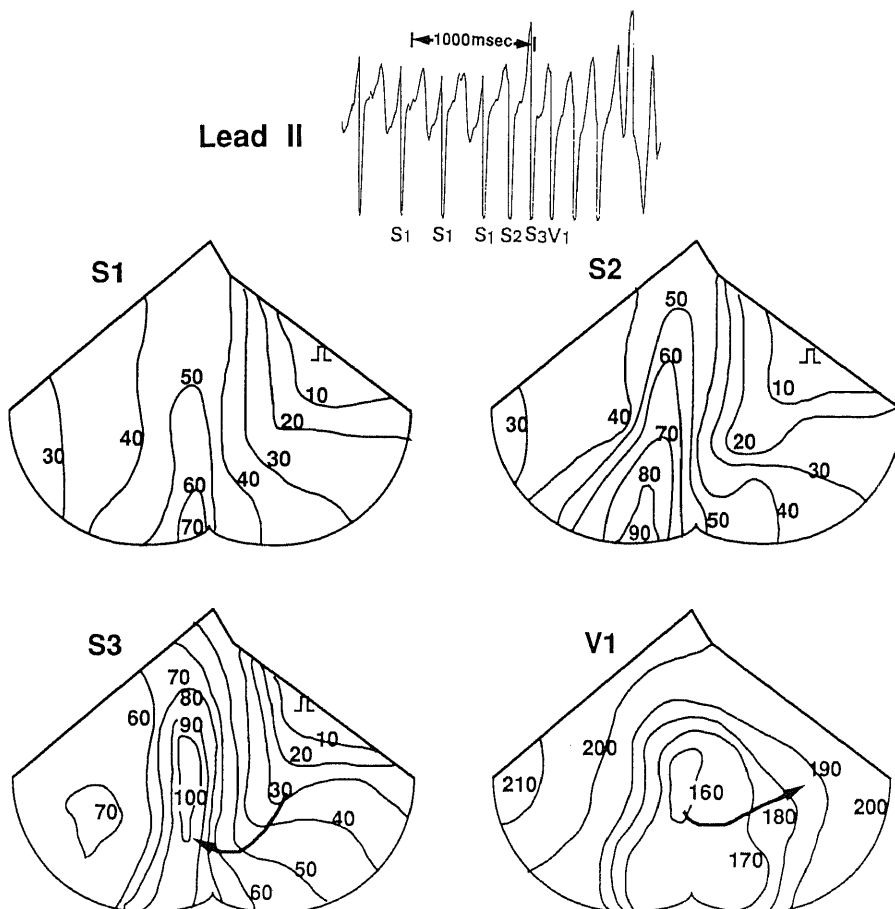


Fig. 7. Isochronal maps of epicardial activation during VT induced by PES from the base of the left ventricle. S1 at the left upper panel is the map of activation of the basic beat at a cycle length of 350 msec, and S2 at the right upper panel is the map of a premature beat initiated 220 msec after S1. S3 at the left lower panel shows the map of a second premature beat initiated 180 msec after S2. V1 at the right lower panel depicts the map of the first beat of nonsustained ventricular tachycardia (NSVT). Numbers in each map represent activation times in milliseconds from the time of stimulation (S1, S2, and S3, respectively). Numbers in V1 represent activation times from the time of S3 stimulation. Arrows indicate the direction of activation.

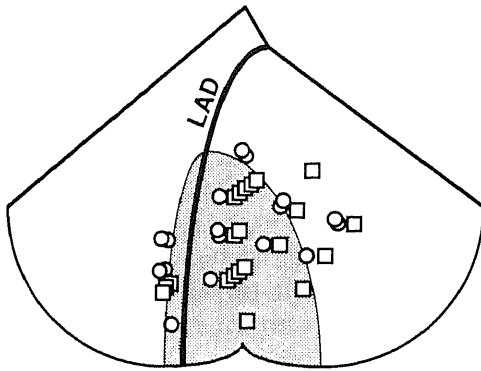


Fig. 8. The earliest epicardial activation sites of the first beat of NSVT (V1) recorded in 10 dogs with myocardial infarction. Open circles represent the earliest activation sites of the first beat of NSVT induced by PES at the outflow tract of the right ventricle. Open squares represent the earliest activation sites of the first beat of NSVT induced by PES at the base of the left ventricle. The shaded area represents the infarcted zone.

刺激と同様の興奮伝播様式を示した。図10は右室流出路で 300msec の基本刺激に引き続き 2 連続早期刺激 (刺激間隔 200, 180msec) を加えた後、1 発の RVR (V1) が出現したものである。心室刺激 S1~S3 に伴う興奮伝播は、中隔側から心尖部方向に向かい、図9に示した例と同様、刺激間隔を短縮しても興奮伝播様式には変化が認められなかった。さらに、RVR (V1) においても、早期刺激を加えた際の興奮伝播と同様な興奮伝播様式を呈した。すなわち、V1 の興奮伝播様式も心室中隔側から心尖部方向へ向かう速い興奮伝播で、S1~S3 の興奮伝播様式と差がなかったことから、本例の V1 の発生源は右室流出路付近と考えられる所見であった。RVR が誘発された他の2頭においても、RVR の興奮伝播様式は心室刺激時の興奮伝播様式と同様であり、ランジ電極刺入部を発生源とする RVR は認められなかった。従って左室心筋へのランジ電極刺入操作が RVR 誘発に影響した可能性はないと考えられた。

2. 心筋梗塞イヌにおける左室心筋3層興奮伝播様式

非梗塞イヌとは異なり、心筋梗塞イヌでは心室刺激

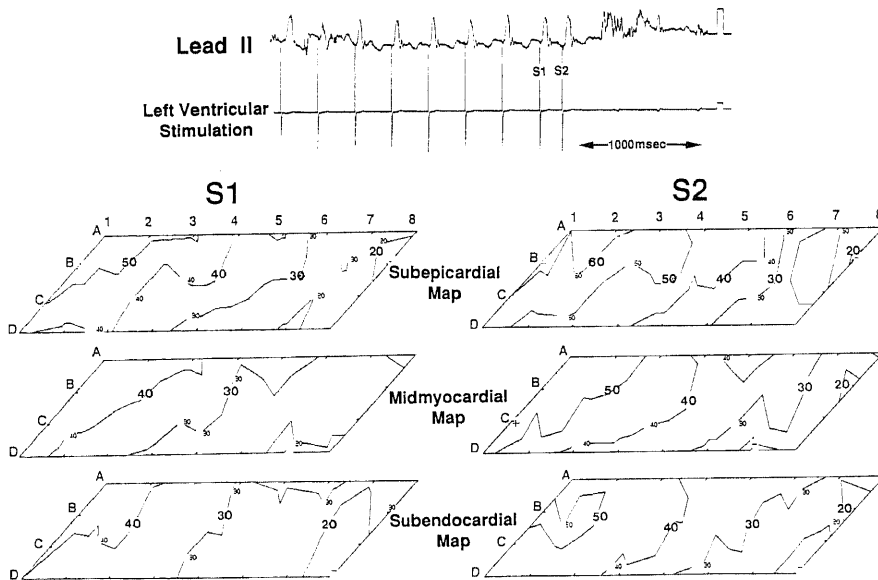


Fig. 9. Three-dimensional isochronal maps of left ventricular activation in a non-infarcted heart. Stimulation was performed at the base of the left ventricle. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The left panel S1 depicts the map of activation of the basic beat at a cycle length of 300 msec. The right panel S2 depicts the map of a premature beat initiated 180 msec after S1. Numbers in each map represent activation times in milliseconds from the time of stimulation.

間隔を短縮するに従って Epi, Mid および End 各層で梗塞領域の等時線間隔が密となり、梗塞辺縁部から梗塞領域にかけて伝導遅延の増強あるいは伝導ブロックが認められた (図12~15, 17)。

心室早期刺激に引き続いて誘発された VT の興奮伝播様式は、伝導遅延やブロックの有無に基づき、次に述べる異なる 2 種の興奮伝播様式に分類可能であった。すなわち、I 型：心室早期刺激により梗塞領域か

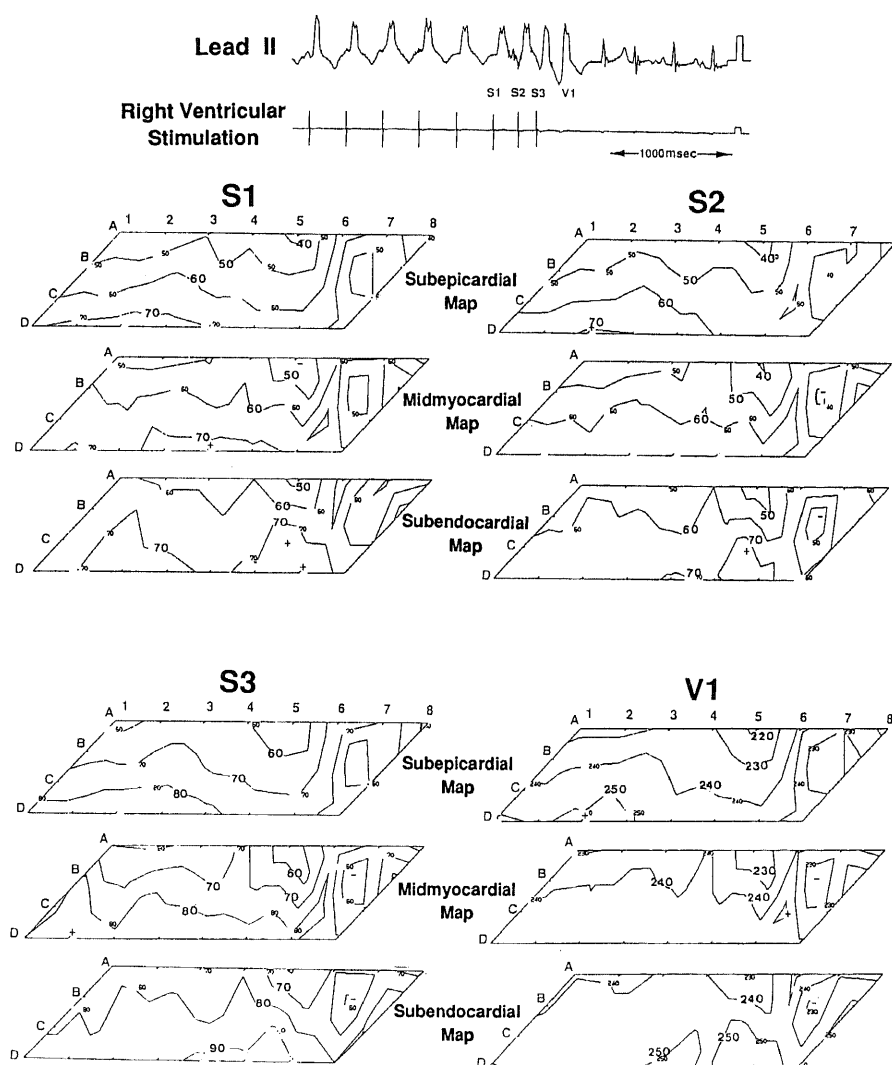


Fig.10. Three-dimensional isochronal maps of left ventricular activation in a non-infarcted heart. Stimulation was performed at the outflow tract of the right ventricle. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The left upper panel S1 depicts the map of activation of the basic beat at a cycle length of 300 msec. The right upper panel S2 depicts the map of a premature beat initiated 200 msec after S1. The left lower panel S3 shows the map of a second premature beat initiated 180 msec after S2. The right lower panel V1 shows the map of the repetitive ventricular response (RVR). Numbers in S1, S2 and S3 maps represent activation times in milliseconds from the time of stimulation. (S1, S2, and S3, respectively). Numbers in V1 represent activation times from the time of S3 stimulation.

ら梗塞境界領域に著しい伝導遅延あるいは伝導ブロックが形成され、誘発された VT 中の興奮伝播においても伝導遅延・機能的ブロックが形成されたもの (図 12~14), II 型: 心室早期刺激時に梗塞境界領域に軽度の伝導遅延が形成されるが伝導ブロックは形成されず、引き続き誘発された VT でも明らかな伝導ブロックを形成することなく、虚血領域の最早期興奮部位から同心円状に興奮伝播を示したもの (図 17) とした. NSVT が誘発された 13 頭中, I 型の興奮伝播様式を示す NSVT が誘発されたもの 8 頭 (61.5%), II 型の興奮伝播様式を示す NSVT が誘発されたもの 5 頭 (38.5%) であった.

図 11 は, PES により NSVT が誘発された際の心筋 3 層電位を記録し得た計 41 回の VT (I 型, 26 VT; II 型, 15 VT) について, NSVT に先行する心室早期刺激 (S2 または S3) 時におけるプランジ電極刺入領域の End, Mid および Epi 各心筋層の興奮伝播時間を, 誘発された NSVT の興奮伝播様式の型別に比較した結果を示したものである. End では I 型 86.0 ± 18.4 msec に対し II 型 60.0 ± 25.8 msec ($p < 0.001$), Mid では I 型 109.1 ± 21.7 msec に対し II 型 63.1 ± 25.0 msec ($p < 0.001$), Epi では I 型 118.4 ± 20.1 msec に対し II 型 70.0 ± 24.8 msec ($p < 0.001$) と, 先行する早期刺激時の興奮伝播時間は I 型の興奮伝播様式を呈したものが II 型の興奮伝播様式を示したものに比し, End, Mid および Epi のいずれも有意に遅延しており, 特に Mid および Epi でより顕著であった. PES により誘

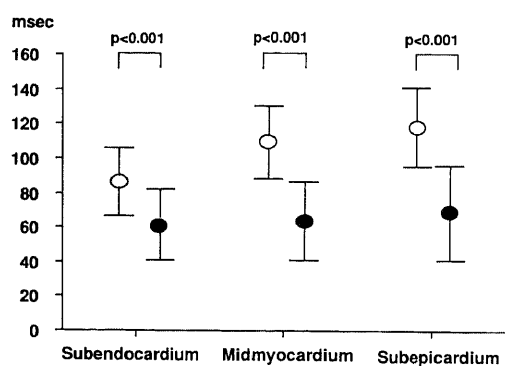


Fig. 11. Conduction times of left ventricular anterior wall during extrastimulation at the time of NSVT induction. Open circles represent the conduction times (mean $\pm$ S. D.) during extrastimulation followed by type I NSVT (26 NSVT episodes). Closed circles represent the conduction times (mean $\pm$ S. D.) during extrastimulation followed by type II NSVT (15 NSVT episodes).

発された NSVT の第 1 拍目の最早期興奮部位は, I 型の興奮伝播様式を示したものでは Epi 44%, Mid 38% に対し, End 18% と心外膜下層から心筋中層に多くみられた. 一方, II 型の興奮伝播様式を示したものでは Mid 46%, End 54% と心内膜下層から心筋中層に多くみられ, 心外膜下層に最早期興奮部位を認めた例はなかった.

1) I 型の左室心筋 3 層興奮伝播様式

図 12 は BCL 300 msec の右室流出路刺激 S1 に引き続く 2 連続早期刺激 S2, S3 (刺激間隔 180, 170 msec) により 4 連発の NSVT が誘発されたものである. 早期刺激時の興奮伝播様式は非梗塞イヌで認められた興奮伝播様式 (図 9, 10) とは異なり, 梗塞境界領域に等時線の密集が認められ, S2 時の最大興奮到達時間は Mid B-3 電極における 128 msec, S3 時の最大興奮到達時間は Mid B-3 電極における 160 msec であった. 早期刺激 S3 に引き続く VT 第 1 拍目 V1 は, S3 を加えた時点から 173 msec 後に虚血境界領域中隔側に位置した End A-4 より興奮が開始し, Mid, Epi へ興奮伝播し, End, Mid および Epi の各層で梗塞辺縁部を迂回するように正常心筋領域を速い伝導速度で伝播した後, 著しい伝導遅延を伴って梗塞領域内に興奮が到達した. この際, Epi に比し, End の伝導遅延がより著明となり, End B-3 で 383 msec と最も遅れて興奮が到達した. 続く V2 では, End B-3 に近接した Epi B-4 に最早期興奮部位が認められ, Mid, End への興奮伝播がみられるが, 梗塞辺縁部を迂回する興奮伝播経路は V1 でみられた経路とは逆方向を示しており, Mid B-3 に最も遅れた興奮波が認められた. V3 でも Epi B-4 より興奮の開始がみられ, 心筋各層に放射状に興奮伝播した後, 著しい伝導遅延の形成を伴って Mid B-3 に興奮が到達した. 最後の V4 では, 最早期興奮部位は Mid B-3 に近接した Mid C-4 であり, V1~V3 でみられたような伝導遅延部位は形成されず, 比較的速い伝導速度で各層に放射状に興奮が伝播し VT は自然停止した. 以上のように, 本例の VT における最早期興奮部位は End から Epi, さらに Mid へと各心拍毎に梗塞領域から梗塞境界領域付近で 3 次元的な移動が認められ, 興奮伝播方向にも変化が認められた.

図 13 は BCL 300 msec の右室流出路刺激 S1 に引き続く 2 連続早期刺激 S2, S3 (刺激間隔 160, 160 msec) により 3 連発の NSVT が誘発されたものである. S3 刺激時, Epi および Mid の梗塞境界領域に著しい伝導遅延が形成され, 梗塞領域では興奮が認められなかった (x 印). S3 時の最大興奮到達時間は Epi

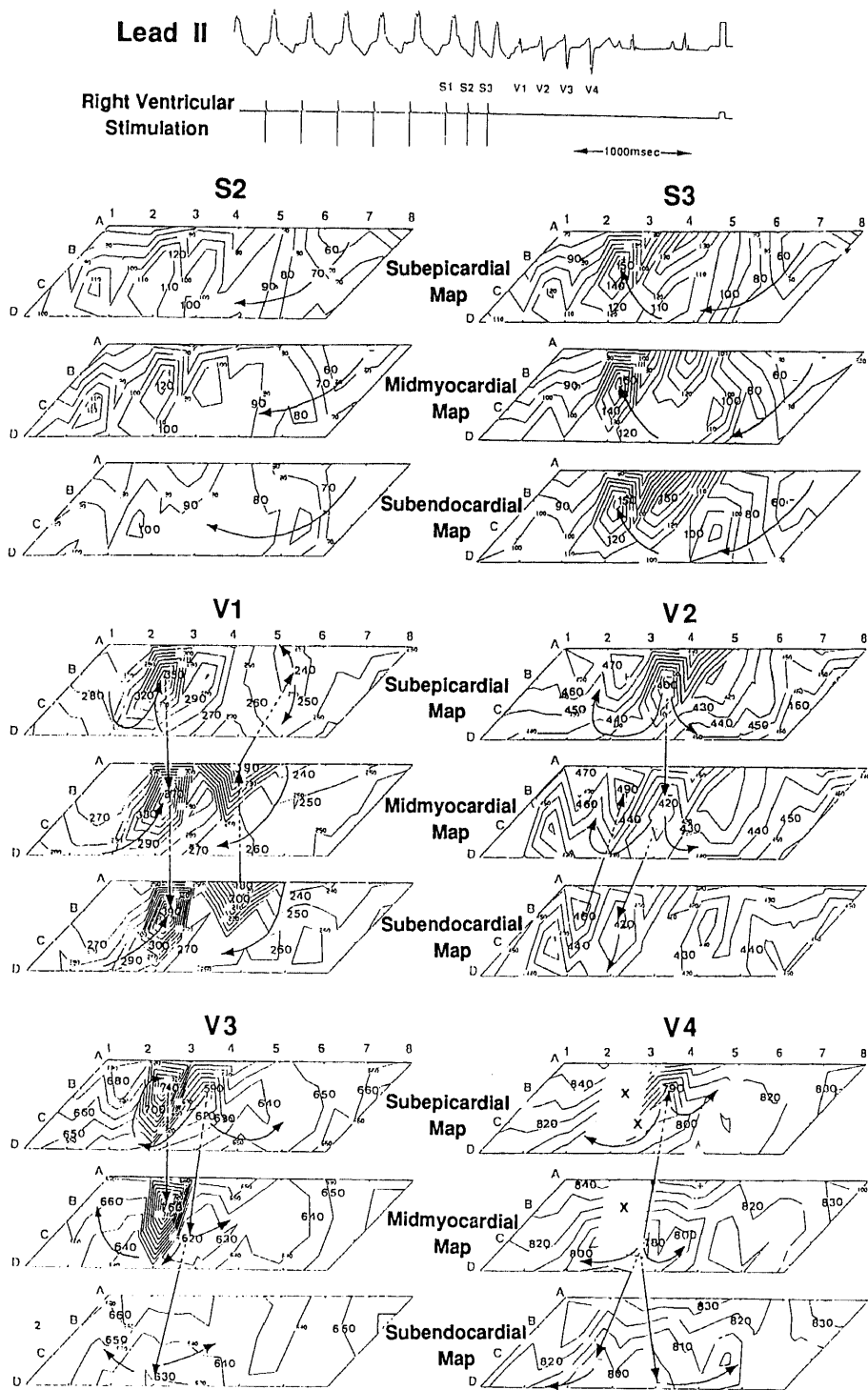


Fig. 12

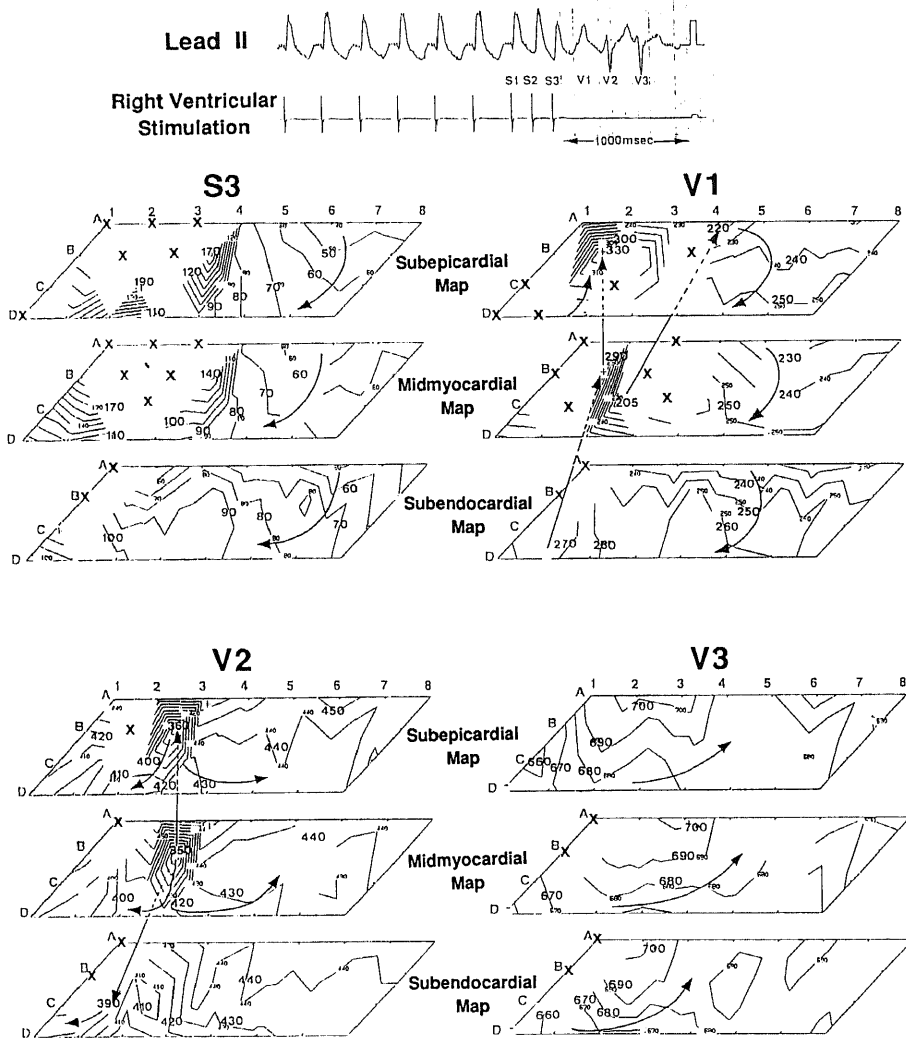


Fig.13. Three-dimensional isochronal maps of left ventricular activation in an infarcted heart. Stimulation was performed at the outflow tract of the right ventricle. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The panel S3 shows the map of a second premature beat initiated 160 msec after S2. The panels of V1 through V3 show the maps during NSVT. Each x corresponds to electrodes demonstrating conduction block within the given activation planes. Numbers in each map represent activation times in milliseconds from the time of S3 stimulation. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

Fig.12. A representative example of three-dimensional isochronal maps of type I activation sequence during NSVT in an infarcted heart. Stimulation was performed at the outflow tract of the right ventricle. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The S2 panel depicts the map of a premature beat initiated 180 msec after S1. The S3 panel depicts the map of a second premature beat initiated 170 msec after S2. The panels of V1 through V4 show the maps during NSVT. Each x corresponds to electrodes demonstrating conduction block within the given activation planes. Numbers in S2 and S3 maps represent activation times in milliseconds from the time of stimulation (S2 and S3 respectively). Numbers in V1 through V4 maps represent activation times in milliseconds from the time of S3 stimulation. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

C-3 電極における 197msec であった。VT 第 1 拍目 V1 は、S3 を加えた時点から 205msec 後に Epi C-3 に近接した虚血境界領域の Mid C-3 より興奮が開始し、End, Mid および Epi の各層の正常心筋領域を速い伝導速度で時計方向に伝播した後、著しい伝導遅延を伴って梗塞領域内 Epi B-2 に興奮が到達した。続く V2 では、Epi B-2 に近接した Mid B-3 に最早期興奮が認められ、正常心筋領域に興奮伝播しているが、心基部での興奮伝播方向は V1 とは逆に反時計方向を示した。これは体表面心電図上 QRS 波形が基線の上向きから下向きに変化したことに対応する所見であった。最後の V3 は心尖部方向から反時計方向に興奮伝播し、図12の V4 と同様に伝導遅延部位は形成されず VT は停止した。

図14は 180msec, 150msec の 2 連続早期刺激に引き続き体表面心電図上 9 連発の PVT が誘発された際の V7, V8 の興奮伝播様式を示したもので、興奮伝播図中の数値は V7 の最早期興奮部位からの興奮到達時間を示している。いずれも虚血領域内の End C-2 に最早期興奮部位が認められ、正常心筋領域を反時計方向に興奮伝播し、Epi C-2 に興奮が到達した。しかし、梗塞辺縁部から梗塞領域での興奮伝播経路および興奮伝播

速度は 1 心拍毎に異なった様式を示した。

次に NSVT の虚血領域での興奮伝播過程のアナログ記録における解析例を示す。図15は図12で示した VT と同一の記録である。早期刺激 S3 による心室興奮波が虚血領域内の電極 Mid B-3 に到達した後、V1 から V3 にかけて End, Mid, Epi 3 層にわたり近接した電極間に興奮波の連続性が同定された。図16は左室基部正常心筋部での 2 連続早期刺激で PVT が誘発された一例で、虚血領域に位置する近接した電極に記録された V4 から V8 までの電位を示したものである。図中に矢印で示したように、End, Mid, Epi にわたり近接電極間に連続した興奮波が認められ、さらに V4 から V5, および V7 から V8 への移行過程では、機能的ブロックの形成により興奮伝播経路の変化が認められた。

以上の所見は、梗塞心筋に誘発される NSVT 特に PVT の発生様式および頻拍持続機序として、梗塞境界領域における Epi のみならず End, Mid も関与した興奮伝導遅延とそれに伴う興奮の連続性、すなわち、3 次元的リエントリーの可能性を示唆するものと考えられた。さらに、頻拍が多形性を呈する原因として、最早期興奮部位と興奮伝播方向が 1 拍～数拍毎に

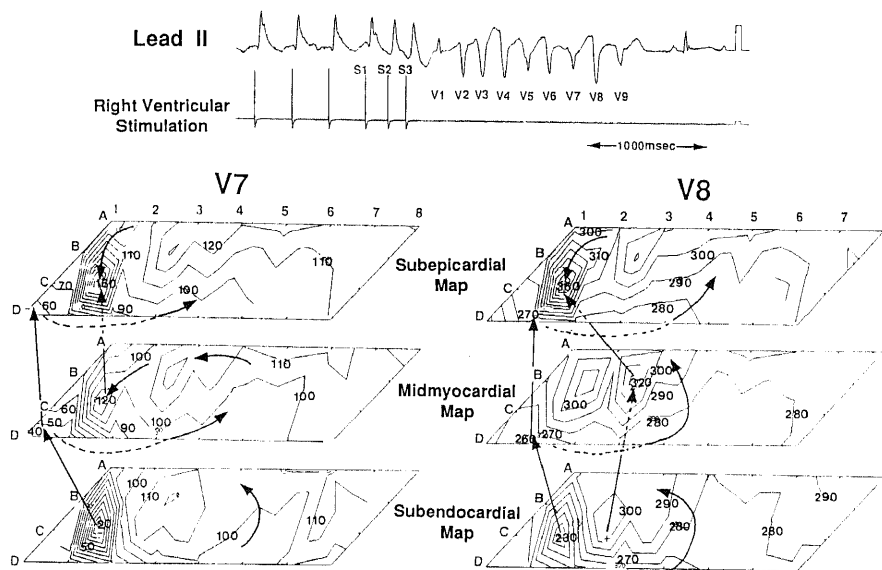


Fig.14. Three-dimensional isochronal maps of left ventricular activation during PVT in an infarcted heart. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. PVT was induced by PES at the outflow tract of the right ventricle (S1-S1, 300 msec; S1-S2, 180 msec; S2-S3, 150 msec). The left panel V7 depicts the map of the seventh beat of PVT, and the right panel V8 does the map of the eighth beat of PVT. Numbers in V7 and V8 maps represent activation times in milliseconds from the earliest activation of V7. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

変化し、興奮伝播速度も変化を来たことが関与しているものと思われた。

2) II型の左室心筋3層興奮伝播様式

図17にII型興奮伝播様式の1例を示す。本例では右室流出路からの2連続早期刺激 S2, S3 (刺激間隔 220, 180msec) により梗塞境界領域に軽度の伝導遅延が形成されたが、図13, 図14に示した早期刺激時の興奮伝播に比し等時線密度が少なく、S2 時の最大興奮到達時間は Epi B-3 における 92msec, S3 時の興奮到

達時間は Mid B-3 における 93msec であった。引き続き QRS 波 (V1~V4) は、体表面II誘導心電図でP波との解離が認められ、VT と同定される。興奮伝播図では、V1・V2 のいずれも梗塞境界領域 Mid C-4 に最早期興奮部位が認められ、著しい興奮伝播遅延やブロックを形成することなく End および Epi に同心円状に興奮伝播を示した。この際、体表面心電図の QRS 波形は単形性を示した。図17に示した VT の最早期興奮部位を中心とした電極における実記録波形を

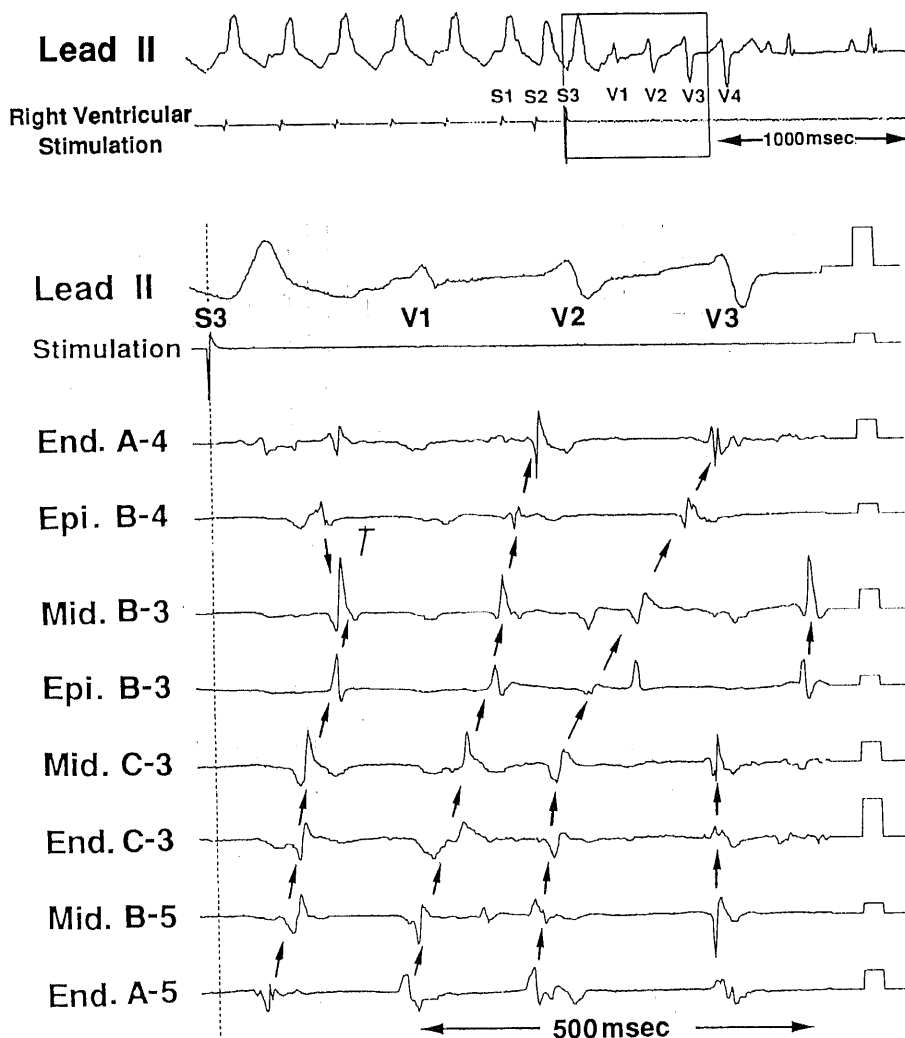


Fig.15. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrograms recorded with the plunge electrode array during the initiation of type I NSVT shown in Figure 12. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The continuation of activation is indicated by the arrows. Epi, subepicardial electrogram; Mid, midmyocardial electrogram; End, subendocardial electrogram.

図18に示す。V1の最早期興奮部位であるMid C-4の電位は、体表面QRS波の開始より40msec先行して出現した。しかしS3の最終興奮部位であるMid B-3と、V1の最早期興奮部位であるMid C-4の電位との間には、いずれの電極においても興奮波形は記録されなかった。

3. 心室頻拍から心室細動移行時における左室心筋3層興奮伝播様式

ブランジ電極を刺入した心筋梗塞イヌのうち、VTからVfへの移行が認められたものは8頭であった。これら8頭中、Vfに先行するVTがI型の興奮伝播

様式を示したものは5頭、Vfに先行するVTがII型の興奮伝播様式を示したものは3頭であった。先行したVTの興奮伝播様式の違いによるVTからVfへの移行率は、I型と分類した興奮伝播様式を示した8頭中5頭(62.5%)、II型と分類した興奮伝播様式を示した5頭中3頭(60%)であった。

PESによりPVTが誘発され、Vfに移行した例を示す。図19は右室流出路2連続早期刺激(刺激間隔220, 220msec)にてPVTが誘発され、I型の興奮伝播様式を呈した1例である。V7からQRS波形の振幅が減少しQRS波形の明確な同定が困難となり、Vfへの

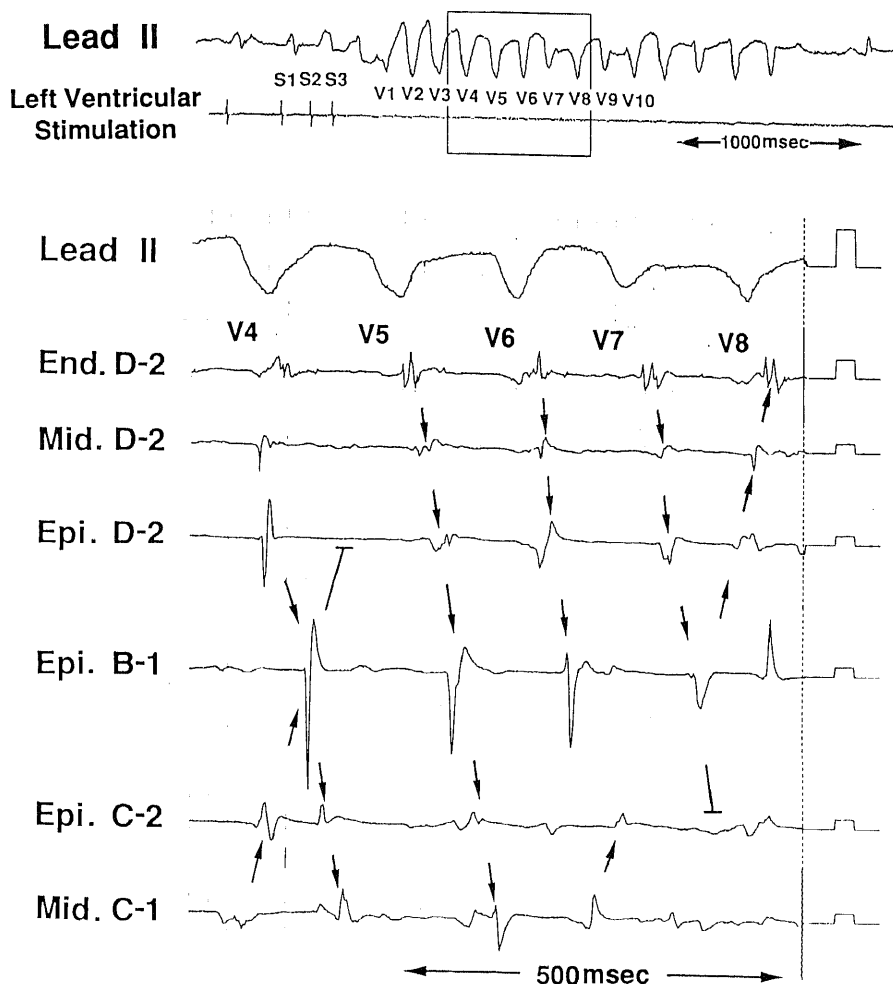


Fig.16. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrograms recorded with the plunge electrode array during type I NSVT. Stimulation was performed at the base of the left ventricle (S1-S1, 300 msec; S1-S2, 160 msec; S2-S3, 120 msec). Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The continuation of activation is indicated by the arrows. See legend for Figure 15 for additional details.

移行部分と同定される。図に示した双極誘導電位波形は、梗塞心筋部電極 C-1・B-4、梗塞辺縁部電極 A-6、および正常心筋部電極 D-6 からそれぞれ得られた

V6 以降の局所心筋電位のアナログ波形である。電極 C-1 では End, Mid, Epi の3層いずれも電位は記録されておらず、この電極周囲は貫壁性梗塞のため電位

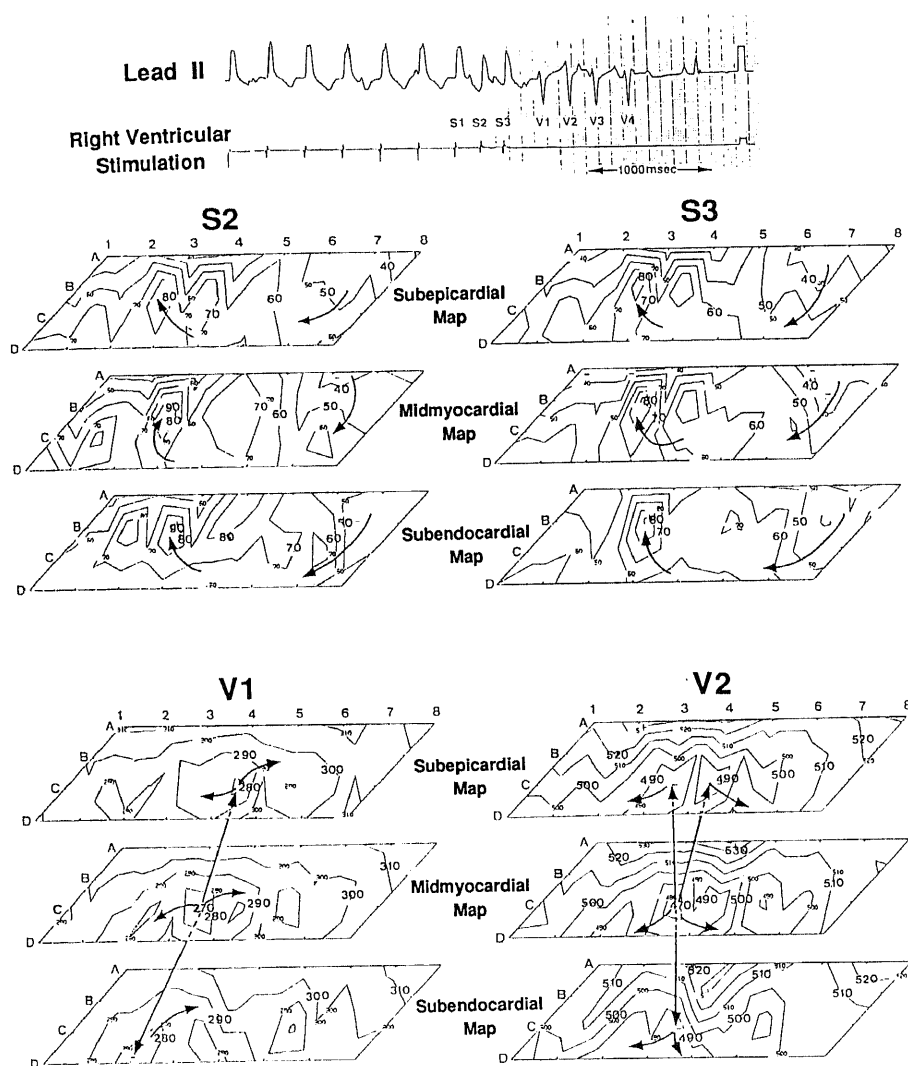


Fig.17. A representative example of three-dimensional isochronal maps of type II activation sequence during NSVT in an infarcted heart. Stimulation was performed at the outflow tract of the right ventricle. The top panel shows the electrocardiogram on cardiac pacing. Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. The left upper panel S2 shows the map of a premature beat initiated 220 msec after S1, and the right upper panel S3 shows the map of a second premature beat initiated 180 msec after S2. The panels of V1 and V2 show the map during NSVT. Numbers in S2 and S3 map represent activation times in milliseconds from the time of stimulation. (S2 and S3 respectively). Numbers in V1 and V2 map represent activation times in milliseconds from the time of S3 stimulation. Note the presence of a latent period between the latest activation of S3 and the earliest activation of V1. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

が消失した部分と考えられる。電極 B-4 では、3 層とも高度の伝導障害により QRS 間隔の延長が認められるが、その程度は End に比し Mid および Epi でより著明であった。一方電極 A-6 では、V8 までブロックを伴うことなく心筋各層で興奮伝播が保たれているが、End から Epi への伝導遅延が認められた。さらに

V8 から End 電位に体表面心電図の QRS 波形とは一致しない分裂した興奮電位 (disorganized electrical activity) が認められた。電極 D-6 でも V8 から End 電位に分裂した興奮電位が認められた。

図20は左室基部正常心筋部での2連続早期刺激にてII型の興奮伝播様式を呈するVTが誘発され、ただち

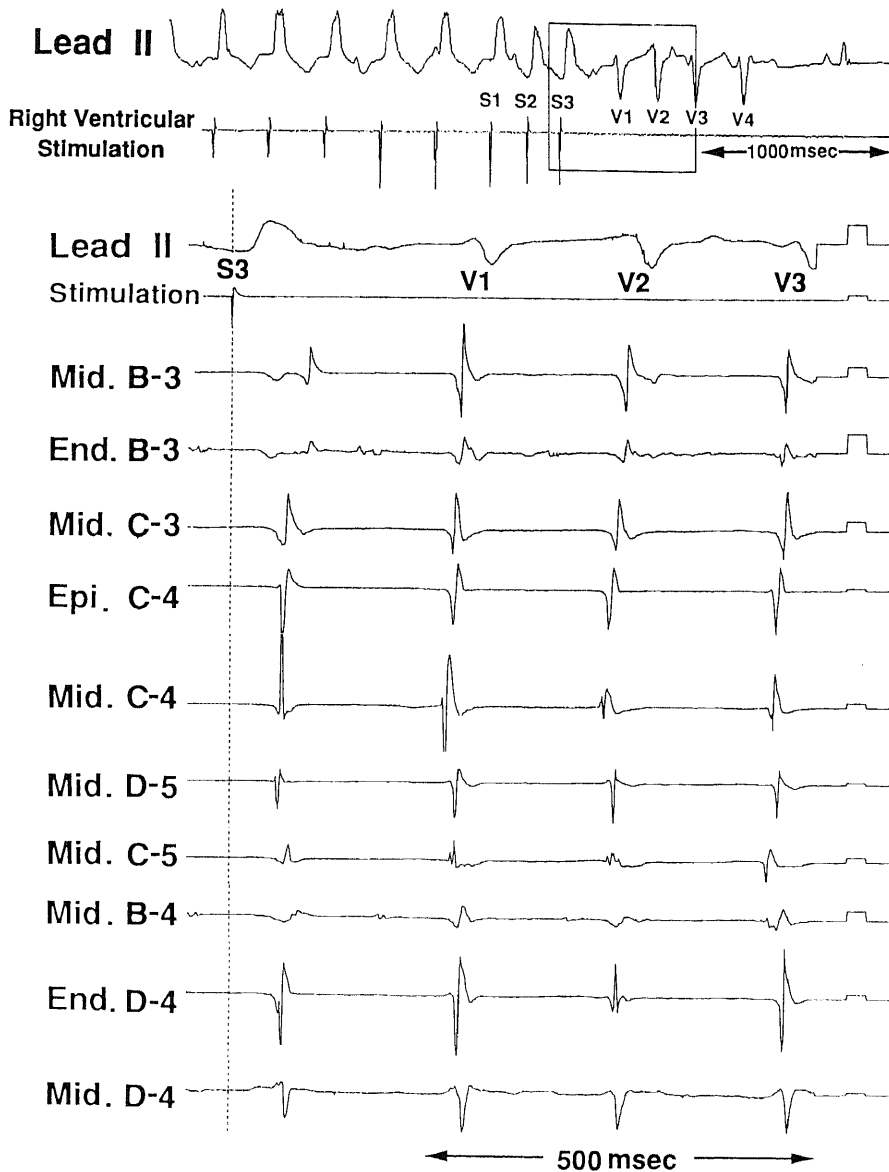


Fig.18. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrograms with the plunge electrode array during the initiation of type II NSVT shown in Figure 17. Square waves to the right of each electrogram are amplitude calibration marks (1 mV). See legend for Figure 15 for additional details.

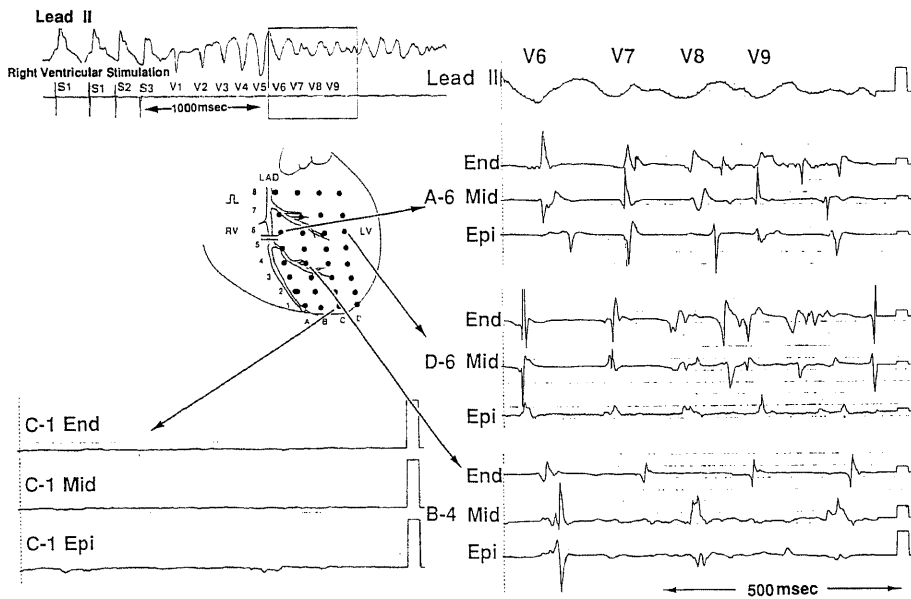


Fig.19. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrograms with the plunge electrode array during type I VT degeneration into Vf. Stimulation was performed at the outflow tract of the right ventricle (S1-S1, 300 msec; S1-S2, 220 msec; S2-S3, 220 msec). Amplitude calibrations (1 mV) are shown in the right corner. Electrodes C-1 and B-4 are located in the infarcted zone, electrode A-6 in the border zone and electrode D-6 in the normal zone.

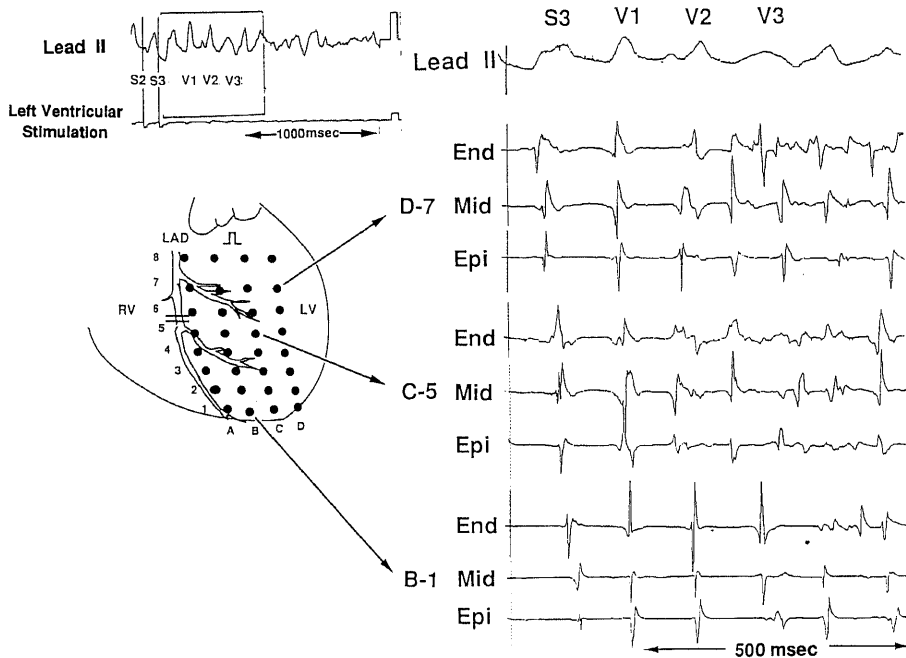


Fig.20. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrograms with the plunge electrode array during type II VT degeneration into Vf. Stimulation was performed at the base of the left ventricle (S1-S1, 300 msec; S1-S2, 180 msec; S2-S3, 140 msec). Electrodes B-1 is located in the infarcted zone, electrode C-5 in the border zone and electrode D-7 in the normal zone.

に VT から Vf へと移行した記録である。本例では、早期刺激 S3 により、左室基部より左室心尖部へブロックを伴うことなく興奮伝播が認められ、さらに各ブランチ電極においても End から Mid, Epi へと順次興奮伝播が認められた。S3 に続く V1, V2 ではいずれの電極においても明瞭な興奮波形が認められ、興奮回路を示唆する伝導遅延はいずれの誘導においても認められなかったが、V2 から V3 への移行部で電極 End C-5 に分裂した電位活動が出現し、さらに End D-7, End B-1 へと分裂した興奮電位の進展が認められた。

Vf への移行が記録された全例で、梗塞境界領域 End に分裂した興奮電位が他の領域に先行して認められた。以上の所見から、Vf への移行には梗塞境界領域 End の興奮過程が関与しており、梗塞部 Mid から Epi の興奮伝播様式の違いに基づくものではない可能性が示唆された。

V. 組織学的検討

組織学的検討はブランチ電極を刺入した心筋梗塞イヌ17頭を対象として行った。

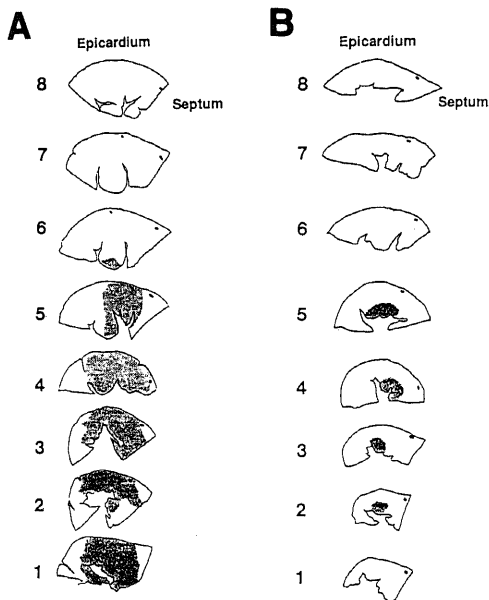


Fig.21. Illustration of cross-sectional slices of the anterior left ventricle. The infarcted zone is represented by the shaded area. Panel A, corresponding to electrophysiological data presented in Figure 13, shows transmural infarction. Panel B, corresponding to electrophysiological data presented in Figure 17, shows nontransmural infarction.

図21に、誘発された VT が I 型および II 型の興奮伝播様式を示した例における梗塞範囲を模式的に示す。

I 型の興奮伝播様式を示した例 (図 21A) では、全例で貫壁性梗塞であり、梗塞範囲も広範囲であった。一方、II 型の興奮伝播様式を認めた例 (図 21B) では梗塞範囲が I 型を示した梗塞イヌよりも小さく、また、5 頭中 4 頭で非貫壁性梗塞例であった。

I 型の VT 興奮伝播様式に引き続き Vf へ移行した梗塞心筋の梗塞辺縁部における組織像では、梗塞部 End に 5～6 層の残存心筋層が認められ、Mid から Epi にかけても島状の残存心筋が認められた (図 22A)。一方 Vf への移行が認められなかった例では、梗塞領域と非梗塞領域との境界が比較的明瞭で、梗塞領域内に残存心筋層は認められなかった (図 22B)。II 型の VT 興奮伝播様式を示した梗塞心筋の組織像でも Vf 移行例では心内膜面に残存心筋層が認められた。

考 察

発症から 3～7 日経過した心筋梗塞イヌに PES を行くと、安定して VT が誘発されることが報告されている³⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。そこで本研究においても 3～7 日心筋梗塞イヌを用いて VT の機序に関する検討を行った。本研究では、第一の検討として心筋梗塞イヌ14頭に心表面マッピングを行い、PES により誘発された VT 第 1 拍目の心表面における最早期興奮部位を同定した。次に第二の検討として同様な方法で作成した心筋梗塞イヌ17頭を用い、梗塞領域を含む左室心筋の 3 層マッピングを行い、心筋各層での興奮伝播様式について検討した。

本研究で行った心表面マッピングの目的は、今回作成した亜急性期の心筋梗塞イヌに誘発される VT の最早期興奮の出現領域を同定することにあった。今回の実験結果から、刺激間隔を短縮することにより梗塞領域の伝導遅延が増強し、梗塞領域から梗塞境界領域の心表面に VT の最早期興奮部位が出現することが確認され、右室流出路や左室側壁正常心筋領域には最早期興奮が認められなかった。Wit ら⁸⁾は 3～7 日梗塞イヌに 192 点の単極誘導を用いて心表面マッピングを行い、PES で誘発された NSVT の心表面最早期興奮部位が左室前壁梗塞境界領域に存在することを示したが、今回の心表面マッピングの成績はこの Wit らの報告⁸⁾に一致するものであった。

実験的不整脈モデルに心表面マッピング法を行った従来の検討では、心筋梗塞部分の心表面興奮伝播過程が VT の発生および維持に重要な役割をなすことが

強調されてきた。El-Sherif らは心表面マッピングを用いた一連の検討⁶¹⁾¹³⁰⁾で、梗塞部心表面に機能的伝導ブロックが形成され、その周囲を時計回転および反時計回転に興奮が伝播し、ブロック前面の再興奮が生じるという、いわゆる8の字型の興奮旋回 (figure 8 activation pattern)¹¹⁾を認め、この興奮伝播様式がリエントリー性 VT の機序となり得ることを示した。Mehra ら⁹⁾は3~5日心筋梗塞イヌに64点の双極誘導による心表面マッピングを行い、VT が誘発された17頭中9頭 (55%)で梗塞部心表面における2次元的リエントリーが認められと報告し、また、Cardinal ら¹⁰⁾は64点の単極誘導による心表面マッピング法で、単形性 VT の機序として梗塞部心表面残存心筋層における2次元的リエントリーが関与すると報告した。さらに Ogawa ら¹³⁾は7日梗塞イヌを用いて48点の双極誘導による左室前壁心表面マッピングを行い、誘発された VT の約70%は梗塞部心表面での機能的ブロック形

成によるリエントリー性であったと報告した。しかし今回著者が行なった心表面マッピングからは、Mehra ら⁹⁾により示されたような梗塞部心表面での2次元的リエントリー回路は同定されなかった。これを説明するものとして、本研究で心表面マッピングに用いた電極数が48本と限られた数であったこと、および心表面マッピングに単極誘導を用いたことによる技術的な限界性が考えられる。本研究では心表面への電極装着を簡便にするため心表面マッピングに単極誘導を用いたが、単極誘導では双極誘導に比し広範囲の電位変化が記録されるため、梗塞領域に局限した伝導遅延の同定などは困難とされている⁹⁾。このため双極電極を用いた成績⁹⁾¹³⁾とは異なり、本研究では梗塞領域心表面にリエントリー回路が確認できなかった可能性がある。さらにリエントリー回路自体が心表面での2次元的な回路ではなく、心筋内および心内膜側への3次元的な回路を形成した場合には、心表面マッピングのみ

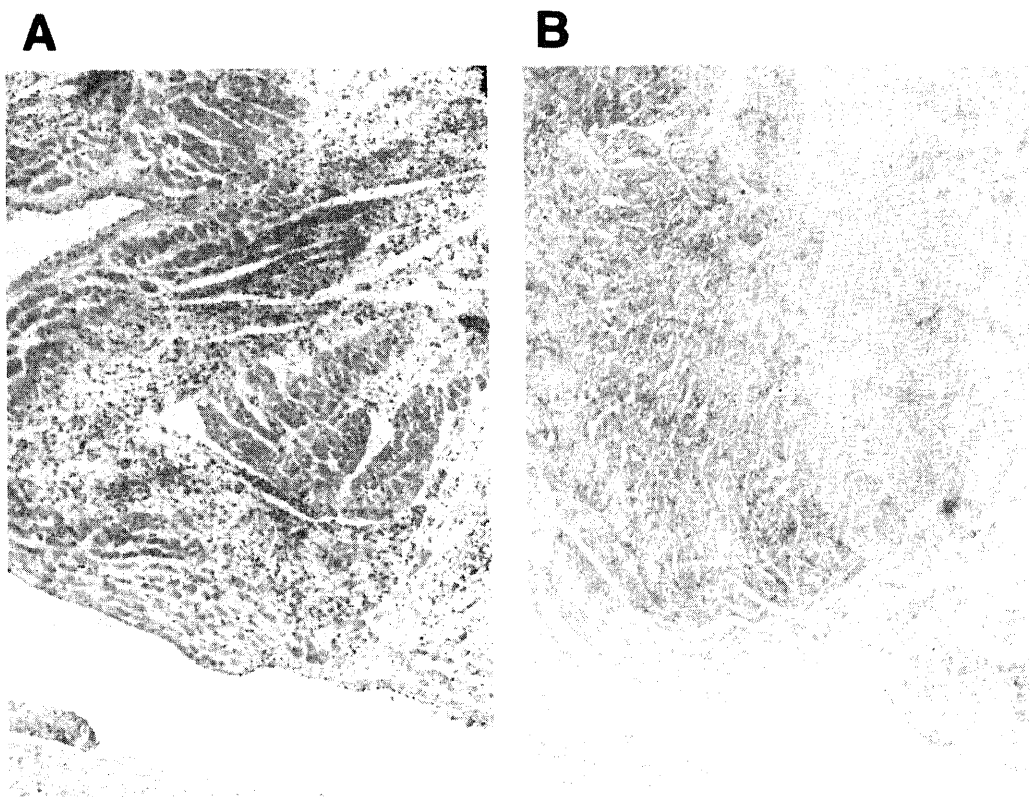


Fig.22. Photomicrographs of the endocardial border zone. In both panels the endocardial surface is at the bottom. Panel A shows the endocardial border zone from the infarcted heart in which Vf was induced. Note the presence of surviving subendocardial muscle fibers. Panel B shows the endocardial border zone from the infarcted heart in which Vf could not be induced. Hematoxylin-Eosin stain. ($\times 100$).

ではリエントリー回路の確認が困難と考えられる。

しかし今回の心表面マッピングから得られた結果は、本研究の第二の検討事項である心筋3層マッピングを行うためのブランジ電極刺入範囲を決定する上で重要な意味を与えるものであった。すなわち、今回の研究でのブランジ電極刺入範囲は左室前壁梗塞領域を中心とした範囲であるが、心室中隔領域起源と考えられるものを除けば、この範囲は2次的には前述の心表面マッピングでVTの最早期興奮部位が確認された梗塞境界領域と殆ど一致するものであり、心表面での、すなわち2次的興奮伝播過程を3次的に解析するに十分耐えられる範囲であると思われた。本研究では、開胸からPESを開始しVTを誘発するまでの時間をほぼ一定にするために、心筋梗塞イヌを心表面マッピング施行群と心筋3層マッピング施行群とに分類したが、今回用いた心筋梗塞イヌの心筋梗塞作成方法や、PESプロトコルは心表面マッピング群、ブランジ電極刺入群とも同一であり、ブランジ電極刺入イヌに誘発されたVTの心表面最早期興奮部位が、心表面マッピング群に認められた出現部位と著しく異なった領域に出現した可能性は少ないものと考えられた。

次に実験方法で問題となるのは、ブランジ電極刺入操作に伴う心筋局所の障害電流の発生である。これに関して、この障害電流がVT誘発率に影響を及ぼす可能性を指摘した報告がある⁹¹⁾。しかし今回の検討ではブランジ電極刺入群と心表面マッピング群とでVT・Vfの誘発率に差はなかった。また非梗塞イヌにブランジ電極を刺入した検討では、3頭にRVRが誘発されたものの、3連発以上のVTは全く誘発されなかった。さらに3頭でみられたRVRの興奮伝播様式からは、RVRの起源がブランジ電極刺入部ではなかったことから、VTの誘発に際してブランジ電極刺入操作の影響はなかったものと考えられた。3～8日心筋梗塞イヌの左右心室壁に50本のブランジ電極を刺入したKramerら¹⁷⁾の検討でも、ブランジ電極刺入前後での血行動態指標や心表面興奮伝播様式に有意な変化がみられなかったことが示されている。またPogwizdら²⁰⁾は、ネコの左右心室壁に37本のブランジ電極を刺入し、急性虚血時の興奮伝播様式を検討した際、ブランジ電極刺入前後で心室興奮時間に有意な変化がなかったことを示した。従って本研究におけるブランジ電極刺入操作による心筋障害電流の発生は、心筋興奮伝播過程の解析には著しい困難を生ずるものではないものと解釈された。

今回の第二の検討事項である左室心筋3層マッピングの結果で特筆すべきことは、梗塞部から梗塞辺縁部

にわたる虚血領域で異なる2種のVT興奮伝播様式が認められことである。その一つは、VT誘発のための心室早期刺激時および誘発されたVT中に梗塞境界領域に著しい伝導遅延あるいは伝導ブロックが形成され、近接した電極間でEnd, Mid, Epi 3層にわたる連続した電位が認められたもので、今回この興奮伝播様式をI型とした。この興奮伝播様式の特徴としては、収縮期から拡張期にわたり連続した電位を近接した電極間に同定し得たことと、興奮伝播経路が1拍～数心拍毎に変化したことである。I型を示したVTの機序として、前者の所見より梗塞境界部心筋内での興奮旋回すなわち心筋内でのマクロリエントリーの可能性が考えられ、さらに後者の所見は体表面心電図でみられるQRS波の極性の変化すなわちPVTの成因を示すものと考えられた。心筋梗塞イヌに誘発されたPVTの機序に関する従来の報告では、Garanら²⁸⁾が複合電極(composite electrode)法を用いて検討し、心内膜電極に持続活動電位を限局性に認めたことより、心内膜面の残存プルキンエ線維の関与を示している。しかしGaranらの検討では誘導領域が限られたものであり、興奮伝播様式までは言及されていない。Witら⁹⁾は梗塞領域の心表面マッピングにより、PVTが梗塞領域心表面残存心筋層での2次的リエントリーに基づくことを示した。これに対しOgawaraら¹⁴⁾は同様な心表面マッピングでの検討で、PVTの誘発性はPES施行時の心表面興奮伝播様式に依存したものではないことを示し、PVTの機序として心筋中層から心内膜面でのリエントリーを想定し、より詳細な興奮伝播様式の検討には3次的マッピングの必要性を指摘した。Kramerら²⁹⁾は3～5日心筋梗塞イヌにブランジ電極を刺入し、232点からなる3次的マッピングを行なって、心筋中層から心内膜面を含むリエントリー路の存在をマッピング法により初めて示した。今回I型とした興奮伝播様式は、Kramerら¹⁷⁾が3次元マッピングで示した心筋内リエントリー(intramural reentry)と同様な所見と考えられた。

ところでリエントリーが成立する必要条件は、1)興奮の方向性ブロック、2)伝導遅延および、3)興奮前面における不応期の解除である。これらの条件が整った上で、さらに頻拍がリエントリー性であることを証明するためには、4)リエントリー回路の任意の部分を障害することで頻拍の停止が得られることが必要となる²⁰⁾。今回I型と分類したVTは、その心筋3層マッピングで示された興奮伝播様式から前記条件の1)～3)は満たされると思われたが、4)については心表面冷却法³⁰⁾等を用いた証明を行っていない

め、今回の実験で誘発された VT が真にリエントリー性であると結論付けるには限界がある。しかし本研究でマッピング解析の対象とした NSVT では、4) を証明することは困難と考えられる。なぜなら、SMVT と異なり持続が短いため誘発された時点で即座にリエントリー回路を同定することが困難であったこと、また図12~16に示したように伝導遅延部位や最早期興奮部位の移動が1拍~数拍毎に認められたことより、仮にリエントリー回路と考えられた一部分を障害しても別の伝導経路が形成される可能性があると考えられる³¹⁾。

次に、今回 II 型と分類した興奮伝播様式は、心室早期刺激時における伝導遅延が I 型に比し軽度で伝導ブロックも形成されず、さらに誘発された VT は梗塞辺縁部の同一部位より興奮が開始し、伝導ブロックを伴うことなく放射状に心筋3層に興奮伝播が認められたものである。この興奮伝播様式を示した例では、I 型を示した VT とは発生機序が異なる可能性が考えられる。なぜなら、心室興奮の開始が I 型でみられたような心室興奮波の著しい伝導遅延や伝導ブロックによってもたらされたものではなかったこと、また、最早期興奮部位より心筋各層に放射状に興奮伝播がみられたことから、前記のリエントリー必要条件の1)~3) が満たされず、リエントリーの可能性は少ないと思われる。より小さい範囲で興奮旋回が生ずるマイクロリエントリーの可能性も否定はできないが、今回の検討では電極間隔が最大6 mm 以内であり、この範囲内で電極に記録されない伝導遅延やブロックが生じていた可能性は少ないと考えられる³¹⁾。Ogawa ら¹⁹⁾は、7日心筋梗塞イヌに心表面マッピングを行った検討で、誘発された VT の30%では心表面に全く機能的ブロックが形成されなかったと報告し、心内膜面でのリエントリーあるいはリエントリー以外の機序で生じたものと推測した。本研究では、ブロックの形成が認められず II 型と分類したものが38.5%であり、これは Ogawa らの成績に一致したものと考えられるが、興味深い点は心内膜面にもマイクロリエントリーを示唆する所見が認められなかったことである。Pogwizd ら³¹⁾は急性心筋虚血のイヌに生じた VT に対し、Kramer ら¹⁹⁾と同様な方法で3次元マッピングを行った結果、24%で伝導遅延が関係しない領域に最早期興奮部位が存在する興奮伝播様式が存在を示し、リエントリー以外の VT 発生機序を想定して、非リエントリー性機序 (nonreentry mechanism) と述べた。今回の検討で著者が II 型と分類した興奮伝播様式は、Pogwizd ら³¹⁾が急性心筋虚血のイヌを用いた検討で非

リエントリー性と考察した興奮伝播様式に類似した機序で生じた可能性が考えられる。

リエントリー以外の VT の発生機序として、異所性自動能亢進²⁰⁾²³⁾²⁴⁾と誘発活動 (triggered activity)^{21)22)34)~36)}が提唱されている。自動能亢進による興奮では、外からの刺激や隣接組織からの活動電位の伝播なしに自発的に興奮を繰り返すものである。一方誘発活動は、外からの刺激や活動電位の伝播なしでは静止したままであるが、刺激が加わることでよりその細胞が活動電位を発生すると、これに引き続いて生ずる異常興奮であり、その特徴として、1) 頻度または高頻度刺激により誘発、増悪される、2) 不整脈の誘発は、先行刺激間隔に二相性の依存性を示し、発生した不整脈は同一波形を呈す、3) 期外刺激により誘発、時に停止されるが、再現性は低く不安定である、4) 期外刺激の連結期と、発生した不整脈のリターン・サイクルとは正の相関を示す部分がある、以上のことが指摘されている³⁵⁾³⁶⁾。本研究では PES で誘発された VT を対象としており、II 型とした VT の機序に異所性自動能亢進が関与した可能性は少ないと思われた。むしろ、PES で誘発されたということは前述の誘発活動の特徴1)3)を満たすものと考えられ、また、著者が II 型と分類した VT では図17に示したように最早期興奮部位に変化がみられず、QRS 波形の形態が同一である傾向がみられたことより、2)についても部分的に満たされるものと思われた。4)については明らかではなかったが、今回の成績は心筋3層の興奮伝播様式で II 型と分類した VT の機序として、誘発活動の関与も考えられる所見と思われた。

ところで、Kramer ら¹⁹⁾や Pogwizd ら³¹⁾の3次元マッピングの成績では心表面よりも心内膜下層に比較的広いブロック領域が示されたのに対し、今回の著者の成績では、彼らの成績とは逆に心内膜下層よりも心外膜下層に広範囲なブロックが認められる傾向にあった。これは、Kramer らの用いたブランジ電極が心表面で固定し、心表面からそれぞれ等深度の心筋電位を採取する構造であるのに対し、著者の用いたブランジ電極は先端を心内膜面に固定する方法をとったためと考えられる。すなわちブランジの先端電極が心内膜面に接することにより、ブランジ電極を刺入した左室前壁側の Purkinje 系を含む心内膜下残存心筋層の電位を記録し得た可能性が考えられた。

心筋虚血に合併した Vf の出現機序の一つに、ランダムリエントリー (random reentry) と呼ばれる複数の不特定な興奮旋回路が想定されている⁷⁸⁾⁷⁹⁾。実験的には、El-Sherif ら⁷⁹⁾が1日心筋梗塞イヌに誘発された

Vf の心表面興奮伝播様式を検討し、自然停止した PVT では3ヶ所以上のリエントリー回路が認められなかったのに対し、Vf 移行時には心表面に3ヶ所以上のリエントリー回路が同定され、さらに機能的ブロック部位も著しく変化したと述べている。しかし Vf では梗塞領域における心筋局所の活動電位が不明瞭となり、心表面興奮伝播図作成が困難となる場合が多いことも指摘している。また、彼らの報告では Vf 移行時における心内膜面の関与については検討されていない。

今回の単極誘導を用いた心表面マッピングによる検討では、Vf 移行時の近接効果を同定できず、El-Sherif ら⁷⁾が指摘した右室心表面も含んだ心表面での複数のリエントリー回路の出現は確認できなかった。急性心筋虚血における Vf の発症には、心表面よりも心内膜面の電気生理学的特性が関係することが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。Janse ら³⁸⁾は、摘出灌流心筋を用いた急性冠閉塞を行った実験で、心内膜障害モデルでは Vf への進展が認められなかったことより、Vf への進展に心内膜 Purkinje 系が重要であることを指摘した。さらに Pogwizd ら³⁹⁾は、ネコ冠動脈閉塞再灌流モデルに3次元マッピングを行い、自然発生した PVT から Vf への移行過程を観察した。それによると Vf 移行直前には心内膜面から非リエントリー性の心室興奮が出現し、Vf 移行後は複数の小リエントリー回路が認められたと報告した。一方、亜急性期心筋梗塞における Vf 移行様式に関しては、Ogawa ら¹⁴⁾が7日心筋梗塞イヌを用いた検討で、Vf 移行時に心表面でのリエントリー回路が認められなかったことから、亜急性期の Vf 移行時においても心内膜面でのリエントリーが関与する可能性を間接的に指摘した。しかし亜急性期心筋梗塞モデルを用いて PVT から Vf への移行過程を、3次元マッピングで直接観察した報告はみられない。

今回の実験では、Vf への移行は先行する VT の興奮伝播様式に関係なく、心内膜下層での分裂した興奮電位の出現が関係すると考えられた。すなわち、先行する VT の興奮伝播が伝導遅延とブロックを伴ったリエントリーの可能性が示唆されたもの、および伝導遅延の認められない非リエントリー性と推測されたものの2種の様式が認められたが、両様式とも Vf へ移行したものが存在し、Vf 移行過程での分裂した興奮電位の出現はいずれも梗塞境界領域心内膜下層に最初にみられた。このことは、急性心筋虚血時における Vf への移行および維持に虚血領域の心内膜 Purkinje 系の関与を指摘した報告⁴⁰⁾⁴¹⁾に示された所見と同様な

ものと考えられ、亜急性期心筋梗塞においても心内膜 Purkinje 系が Vf の発生に関与する可能性が示唆された。さらに先行する VT の興奮伝播様式が必ずしもリエントリー性を示唆するもののみでなかった点からは、El-Sherif ら⁷⁾の報告とは異なり虚血心筋での Vf への移行が心表面での2次元リエントリー回路の複数化による機序のみで説明しうるものではないことが示された。

病理組織学的には、本実験のごとく冠動脈を結紮して心筋梗塞を作成した場合、梗塞境界領域の心表面⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁶⁾のみならず心内膜下層にも壊死に至らない残存心筋層の存在が指摘されている⁴²⁾。本研究でも Vf 移行例では梗塞境界領域から梗塞領域の心内膜下層に壊死に陥らない5～6層の心筋細胞が認められた。このことは、Vf への移行に心内膜下層での分裂した興奮電位の出現が関係するとの今回の電気生理学的結果の組織学的裏づけをなすものと考えられた。

近年の不整脈治療の進歩には目覚ましいものがある。慢性期心筋梗塞に合併した反復性持続性心室頻拍を呈す症例に対しては、臨床電気生理学的検査⁴³⁾⁴⁴⁾が広く行われ、その結果に基づき各種抗不整脈剤の選択⁴⁵⁾⁴⁶⁾やカテーテルアブレーション⁴⁶⁾、外科治療⁴⁷⁾⁴⁸⁾、あるいは植え込み型自動除細動器⁴⁹⁾などの各種治療法の選択が可能となってきた。しかし、急性期から亜急性期心筋梗塞症でみられる心室性不整脈に対する治療は薬物療法が基本となるため、不整脈発生機序に基づいた適切な抗不整脈剤の選択がなされることが望まれる。今回の検討では、亜急性期心筋梗塞に合併した VT の発生機序が単一でない可能性が示されたが、本実験モデルを用いることで VT の発生様式ならびに興奮伝播様式に及ぼす各種抗不整脈剤の影響に関し、生体内でのより詳細な実験的検討が可能と思われる。

結 論

3～7日心筋梗塞イヌに対し、心表面マッピング、左室心筋3層マッピングを施行し、PESにより誘発された NSVT の興奮伝播様式と Vf への移行機序について検討を行った結果、以下の結論を得た。

1. 心室早期刺激により心表面の梗塞境界領域に伝導遅延が形成され、誘発された NSVT 第1拍目の心表面最早期興奮部位は梗塞境界領域に多く認められた。

2. 心筋3層マッピングでは、NSVT が誘発された心筋梗塞イヌの61.5%で、梗塞境界領域に伝導遅延とブロックを生じ、心外膜下、心筋中層、心内膜下3層

にわたる興奮旋回が認められ、マクロリエントリーの可能性が示唆された。

3. 体表表面心電図上 QRS 波が多形性を呈したものは、心筋3層マッピング上伝導遅延・ブロック部位の移動と興奮伝播方向の変化が認められた。

4. NSVT が誘発された心筋梗塞イヌの38.5%では、心筋3層マッピング上明らかな伝導ブロックが認められず、梗塞境界領域の心内膜下から心筋中層に最早期興奮部位を認め、放射状の興奮伝播が認められた。

5. 以上の興奮伝播様式から、亜急性期心筋梗塞に合併した NSVT の最早期興奮は梗塞境界領域を中心に出現するが、NSVT の機序は単一でない可能性が示唆された。

6. VT から Vf への移行は、先行する VT の興奮伝播様式の差異にかかわらず、虚血境界領域心内膜下層に分裂した興奮電位が他の領域に先行して出現し、Vf へ進展した。

7. 組織学的には、Vf 移行例で梗塞領域心内膜下層に残存心筋層がより著明に認められた。

8. 亜急性期心筋梗塞における VT から Vf への移行には、心内膜下層の電気生理学的、組織学的特性の関与が大きいものと推測された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師小林健一教授、ならびに服部信前第一内科教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり直接御指導と御助言を頂きました第一内科池田孝之講師に深謝の意を表します。さらに、本研究に終始御協力と御援助を頂きました第一内科循環器班の諸先生に深謝致します。

なお本論文の主旨は第53回日本循環器学会学術集会(1989, 名古屋)、第54回日本循環器学会学術集会(1990, 福岡)において発表した。

文 献

- 1) Bigger, J. T. Jr., Dresdale, R. J., Heissenbittel, R. H., Weld, F. M. & Wit, A. L.: Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: Mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **19**, 255-300 (1977).
- 2) Harris, A. S.: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation*, **1**, 1318-1328 (1950).
- 3) El-Sherif, N., Schrlag, B. J., Lazzara, R. & Hope, R. R.: Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1.

Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation*, **55**, 686-702 (1977).

- 4) El-Sherif, N., Hope, R. R., Schrlag, B. J. & Lazzara, R.: Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 2. Patterns of initiation and termination of re-entry. *Circulation*, **55**, 702-719 (1977).
- 5) Klein, G. J., Ideker, R. E., Smith, W. M., Harrison, L. A., Kasell, J., Wallace, A. G. & Gallagher, J. J.: Epicardial mapping of the onset of ventricular tachycardia initiated by programmed stimulation in the canine heart with chronic infarction. *Circulation*, **60**, 1375-1384 (1979).
- 6) El-Sherif, N., Smith, R. A. & Evans, K.: Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ. Res.*, **49**, 255-265 (1981).
- 7) El-Sherif, N., Mehra, R., Gough, W. B. & Zeiler, R. H.: Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. Evidence for focal and reentrant mechanisms. *Circ. Res.*, **51**, 152-166 (1982).
- 8) Wit, A. L., Allesie, M. A., Bonke, F. I. M., Lammers, W., Smeets, J. & Fenoglio, J. J. Jr.: Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 166-185 (1982).
- 9) Mehra, R., Zeiler, R. H., Gough, W. B. & El-Sherif, N.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 9. Electrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. *Circulation*, **67**, 11-24 (1983).
- 10) Cardinal, R., Savard, P., Carson, D. L., Perry, J.-B. & Page, P.: Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation*, **70**, 136-148 (1984).
- 11) El-Sherif, N., Gough, W. B., Zeiler, R. H. & Hariman, R.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 12. Spontaneous induced reentry and intramural versus epicardial circuits. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **6**, 124-132 (1985).
- 12) Gough, W. B., Mehra, R., Restivo, M.,

- Zeiler, R. H. & El-Sherif, N.:** Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. *Circ. Res.*, **57**, 432-442 (1985).
- 13) **Ogawa, S., Sakurai, K., Miyazaki, T., Sakai, T., Hosokawa, M. & Nakamura, Y.:** Induction and termination of ventricular tachycardia by programmed electrical stimulation in a 7-day-old canine myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.*, **50**, 74-83 (1986).
- 14) **Ogawa, S., Miyazaki, T., Sakai, T., Hosokawa, M., Sakurai, K. & Nakamura, Y.:** Epicardial mapping during induction of nonsustained polymorphic ventricular tachycardia in a 7-day-old canine myocardial infarction model. *Am. Heart J.*, **114**, 34-41 (1987).
- 15) **Cardinal, R., Vermeulen, M., Shenasa, M., Roberge, F., Page, P., Helie, F. & Savard, P.:** Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation*, **77**, 1162-1176 (1988).
- 16) **Ursell, P. C., Gardner, P. I., Albala, A., Fenoglio, J. J. Jr. & Wit, A. L.:** Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ. Res.*, **56**, 436-451 (1985).
- 17) **Kramer, J. B., Saffitz, J. E., Witkowski, F. X. & Corr, P. B.:** Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. *Circ. Res.*, **56**, 736-754 (1985).
- 18) **Garan, H., Fallon, J. T., Rosenthal, S. & Ruskin, J. N.:** Endocardial, intramural, and epicardial activation patterns during sustained monomorphic ventricular tachycardia in late canine myocardial infarction. *Circ. Res.*, **60**, 879-896 (1987).
- 19) **Spielman, S. R., Michelson, E. L., Horowitz, L. N., Spear, J. F. & Moore, E. N.:** The limitations of epicardial mapping as a guide to the surgical therapy of ventricular tachycardia. *Circulation*, **57**, 666-670 (1978).
- 20) **Horowitz, L. N., Spear, J. F. & Moore, E. N.:** Subendocardial origin of ventricular arrhythmias in 24-hour-old experimental myocardial infarction. *Circulation*, **53**, 56-63 (1976).
- 21) **Le Marec, H., Dangman, K. H., Danilo, P. Jr. & Rosen, M. R.:** An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction. *Circulation*, **71**, 1224-1236 (1985).
- 22) **El-Sherif, N., Gough, W. B., Zeiler, R. H. & Mehra, R.:** Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ. Res.*, **52**, 566-579 (1983).
- 23) **Friedman, P. L., Stewart, J. R., Fenoglio, J. J. Jr. & Wit, A. L.:** Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs. In vitro and in vivo correlations. *Circ. Res.*, **33**, 597-611 (1973).
- 24) **Friedman, P. L., Stewart, J. R. & Wit, A. L.:** Spontaneous and induced subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.*, **33**, 612-626 (1973).
- 25) **Kramer, J. B., Saffitz, J. E. & Corr, P. B.:** Mechanisms of polymorphic nonsustained ventricular tachycardia during infarction. *Circulation*, **72** (Suppl. III), III-279 (1985).
- 26) **Wellens, H. J. J., Farre, J., Brugada, P. & Bar, F. W. H. M.:** The method of programmed stimulation in the study of ventricular tachycardia. In M. E. Josephson (ed.), *Ventricular Tachycardia. Mechanisms and Management*, 1st ed., p237-283, Futura Publishing Company Inc., New York, 1982.
- 27) **Denniss, A. R., Richards, D. A., Waywood, J. A., Yung, T., Kam, C. A., Ross, D. L. & Uther, J. B.:** Electrophysiological and anatomic differences between canine hearts with inducible ventricular tachycardia and fibrillation associated with chronic myocardial infarction. *Circ. Res.*, **64**, 155-166 (1989).
- 28) **Garan, H., Fallon, J. T. & Ruskin, J. N.:** Nonsustained polymorphic ventricular tachycardia induced by electrical stimulation in 3 week old canine myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **48**, 280-286 (1981).
- 29) **Karagueuzian, H. S., Fenoglio, J. J. Jr., Weiss, M. B. & Wit, A. L.:** Protracted ventricular tachycardia induced by premature stimulation of

the canine heart after coronary artery occlusion and reperfusion. *Circ. Res.*, **44**, 833-846 (1979).

30) El-Sherif, N., Mehra, R., Gough, W. B. & Zeiler, R. H.: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. II. Burst pacing versus multiple premature stimulation in the induction of reentry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **4**, 295-304 (1984).

31) Pogwizd, S. M. & Corr, P. B.: Reentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three-dimensional mapping. *Circ. Res.*, **61**, 352-371 (1987).

32) Mines, G. R.: On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans. R. Soc. Can.*, **8**, 43-52 (1914).

33) 鎌田栄一郎:心室性不整脈の発生機序,とくに遅延興奮電位に関する実験的研究. 十全医会誌, **94**, 122-138 (1985).

34) Ohta, T., Toyama, J., Hirai, M., Osaka, T., Kodama, I. & Yamada, K.: Endocardial mapping of ventricular tachycardia in one-day-old myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.*, **50**, 84-90 (1986).

35) Cranefield, P. F. & Aronson, R. S.: *Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and Other Mechanisms*, 1st ed., p505-552, Futura Publishing Company Inc., New York, 1988.

36) 平岡昌和, 川野誠子, 平野裕司, 桜田春水: Triggered activity (誘発活動)と不整脈. 心臓, **19**, 760-769 (1987).

37) Zipes, D. P.: Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation*, **51** (Supp. III), III-120-130 (1975).

38) Janse, M. J., van Capelle, F. J. L., Morsink, H., Kleber, A. G., Wilms-Schopman, F., Cardinal, R. & d'Almoncourt, C. N.: 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**, 151-165 (1980).

39) Pogwizd, S. M. & Corr, P. B.: Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, **76**, 404-426 (1987).

40) Janse, M. J., Kleber, A. G., Capucci, A., Coronel, R. & Wilms-Schopman, F.: Electrophysiologic basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of the subendocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **18**, 339-355 (1986).

41) Kaplinsky, E., Ogawa, S., Balke, W. & Dreifus, L. S.: Role of endocardial activation in malignant ventricular arrhythmias associated with acute ischemia. *J. Electrocardiol.*, **12**, 299-306 (1979).

42) Friedman, P. L., Fenoglio, J. J. Jr. & Wit, A. L.: Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.*, **36**, 127-144 (1975).

43) Horowitz, L. N., Josephson, M. E. & Kastor, J. A.: Intracardiac electrophysiologic studies as a method for the optimization of drug therapy in chronic ventricular arrhythmia. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **23**, 81-98 (1980).

44) Wellens, H. J. J., Bar, F. W. H., Vanagt, E. J. D. M. & Brugada, P.: Medical treatment of ventricular tachycardia: considerations in the selection of patients for surgical treatment. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 186-193 (1982).

45) Horowitz, L. N., Josephson, M. E., Farshidi, A., Spielman, S. R., Michelson, E. L. & Greenspan, A. M.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 3. Role of the electrophysiologic study in selection of antiarrhythmic regimens. *Circulation*, **58**, 986-997 (1978).

46) Scheinman, M. M.: Catheter ablation for patients with cardiac arrhythmias. *PACE*, **9**, 551-564 (1986).

47) Guirandon, G., Fontaine, G., Frank, R., Escando, G., Etievent, P. & Cabrol, C.: Encircling endocardial ventriculotomy: A new surgical treatment for life-threatening ventricular tachycardias resistant to medical treatment following myocardial infarction. *Ann. Thorac. Surg.*, **26**, 438-444 (1978).

48) Josephson, M. E., Harken, A. H. & Horowitz, L. N.: Endocardial excision: A new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*, **60**, 1430-1439

(1979).

49) 岩 喬, 佐藤博文, 小林弘明, 桜井潤司, 川筋道雄, 三崎拓郎, 塩谷謙二: 心室頻拍性不整脈の2手術例知見. 胸部外科, 33, 915-919 (1980).

50) Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M., Watkins, L., Gott, V. L., Schauble, J. F.,

Langer, A., Heilman, M. S., Kolenik, S. A., Fischell, R. E. & Weisfeldt, M. L.: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N. Engl. J. Med., 303, 322-324 (1980).

Experimental Studies on the Activation Sequence of Nonsustained Ventricular Tachycardia and the Mechanism of Transition to Ventricular Fibrillation: Results Using Epicardial Mapping and Three Dimensional Mapping Kazuo Usuda, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., 99, 692—719 (1990)

Key words nonsustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, myocardial infarction, mapping, reentry

Abstract

This study was undertaken to investigate activation sequences during nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) and the mechanism of transition from ventricular tachycardia (VT) to ventricular fibrillation (Vf) induced by programmed electrical stimulation (PES), in dogs with 3- to 7-day-old myocardial infarction. In 14 infarcted dogs, epicardial mapping was performed using 48 unipolar electrodes. In 17 infarcted dogs, left ventricular three dimensional mapping (subepicardial, midmyocardial and subendocardial mapping) was performed using 96 bipolar electrodes. NSVT was induced in 10 of the 14 dogs in which epicardial mapping was performed, and the epicardial activation maps showed that the earliest epicardial excitation of the first beat of NSVT occurred at the ischemic region, namely at the border of the infarcted region. NSVT was induced in 13 of the 17 dogs in which three dimensional mapping was performed and the three dimensional activation sequences were classified into 2 types. In type I (8 dogs), conduction delay and conduction block were observed at the ischemic border zone and circus movement which indicated macroreentry was observed during NSVT. These reentrant circuits consisted of transmural pathways, and the reentrant circuits altered from one to several beats. This pattern of activation was associated with transmural infarction. In type II (5 dogs), conduction block could not be observed during NSVT and the earliest activation site was found at the ischemic border zone of the subendocardium or midmyocardium followed by radial activation sequence. This pattern of activation was associated with nontransmural infarction. Thus, although the earliest excitation of NSVT in dogs with subacute myocardial infarction occurs at the ischemic border zone, the initiation and maintenance of NSVT may be not only due to transmural macroreentry but also due to a nonreentrant mechanism that is, for example, triggered activity. In both types of NSVT, the transition from VT to Vf was associated with an occurrence of disorganized electrical activity at the ischemic border zone of subendocardium. Histological analysis of the infarcted heart in which Vf was induced, demonstrated the presence of surviving subendocardial muscle fibers at the ischemic border zone. These findings show that the transition from VT to Vf may be much more dependent on the subendocardial activation sequences and the subendocardial anatomical structure.