Torsades de

pointesの発生機序および興奮伝播様式に関する実験 的検討 心表面マッピングおよび心筋3次元的マッピ ングを用いた検討

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/2297/9137

Torsades de pointes の発生機序および興奮伝播様式に 関する実験的検討

- 心表面マッピングおよび心筋3次元的マッピングを用いた検討-

金沢大学医学部内科学第一講座(主任:小林健一教授) 勝 木 達 夫

トルサード・ド・ポアンツ (Torsades de pointes, Tdp) の発生,維持における電気生理学的機序を明らかにするため, 雑種イヌ23頭を用い, Tdp 発生時の単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP), 両心室心表面マッピング (epicardial mapping, Ep-map), 心筋3次元的マッピング (three-dimensional mapping, 3D-map)を検討した. Tdp の誘発は完 全房室ブロックを作成後,塩化センウム (cesium chloride, Cs)の反復投与により行った. Tdp は Cs 投与による解析対象17頭 中12頭 (70.6%) に誘発された. Cs により MAP 持続時間は延長し,早期後脱分極 (early afterdepolarization, EAD) が Cs 投 与例で71.4%に誘発された. EAD は Tdp 開始時の立ち上がり電位 (take-off potential) とは一致しなかったが,単発性心室性 期外収縮や,2ないし3連発の多形性心室性期外収縮開始時の立ち上がり電位と一致した. Ep-map では Tdp 開始時の最早期 興奮部位は1ヶ所であり,1心拍ごとに移動がみられた.しかし,伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった. 3D-map でも頻拍の興奮伝播様式は最早期興奮部位の移動とともに記録領域内でも変化したが,3層間での興奮伝播方向は一 致しており,伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった.Tdp における電気軸変化時の記録領域内伝播速度は3層間 で差はなかった.以上の成績から Tdp の発生機序としては EAD による撃発活動の関与が示唆され,Tdp の頻拍維持の機序 にはリエントリー性機序の関与はないものと思われた.

Key words cesium chloride, early afterdepolarization, mapping, torsades de pointes, triggered activity

トルサード・ド・ポアンツ (Torsades de pointes, Tdp) は, 1966年に Dessertenne"により初めて報告された特徴的な心電 図所見を示す心室性頻脈性不整脈である.その心電図形態の特 徴は、心電図の基線を中心として QRS 電気軸が5から20拍に わたり漸次捻れるように変化する心室頻拍であり、非発作時心 電図では QT 延長を伴う². Tdp の発生には2つの異なった病 態があり, Jervell-Lange-Nielsen 症候群³⁾, Romano-Ward 症候 群⁴⁹などの先天性 QT 延長症候群での交感神経依存性のもの と、完全房室ブロックなどの徐脈あるいは薬剤(キニジン、ジ ソピラミドなど)誘発性でみられる徐脈依存性のものが示され ている⁶. 臨床上, Tdp は自然停止することが多いものの, 原因 が除去されない限り再発し,一部は心室細動に移行し突然死の 原因になるため,その病態の解明と有効な治療法の開発が重要 な課題となっている². また,近年 Tdp が注目されるように なったのは、 心臓不整脈抑制試験 (cardiac arrhythmia suppression trial) の報告"以来, 抗不整脈薬の功罪としての催 不整脈作用が臨床上の重要な問題となり, Tdp がその代表的不

平成7年4月5日受付,平成7年4月25日受理

整脈であるためと思われる.

Tdp の発生機序および興奮伝播様式については、これまで Dessertenne¹, Bardy ら[®]による2ヵ所以上の異所性自動能の亢 進, Horowitz ら[®]による心筋再分極相の不均一性の増大による リエントリー, Brachmann ら¹⁰による早期後脱分極 (early afterdepolarization, EAD) から起こる撃発活動 (triggered activity, TA) などの異なった機序が提唱されており, 一定の見 解が得られていない、この成績の違いは動物実験における種の 違いや Tdp 作成方法の違いとともに, 単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP)のみの観察や, 心表面の限 局した場所での興奮伝播様式の検討によるためと思われる.そ こで今回,塩化セシウム (cesium chloride, Cs) により誘発した Tdp の両心室心表面マッピング (epicardial mapping, Ep-map), 左心室心筋 3 次元的マッピング (three-dimensional mapping, 3D-map), 右心室 MAP を同一実験系で行い, Tdpの 発生,維持におけるリエントリーと EAD の関与につき検討し た.

Abbreviations: Cs, cesium chloride; EAD, early afterdepolarization; End, subendocardium; Epi, subepicardium; Ep-map, epicardial mapping; F, french; MAP, monophasic action potential; MAPD, monophasic action potential duration; Mid, midmyocardium; TA, triggered activity; 3D-map, three-dimensional mapping; Tdp, torsades de pointes

対象および方法

1. 実験動物

体重 8~14kg の雑種の成熟イヌを金沢大学動物実験施設内 の空調飼育室(室温 23±2℃,湿度 55±10%)に設置された普通 ケージで一週間以上飼育し、イヌ繁殖・飼育用飼料 DM-1(船 橋農場,千葉)を自由摂取にて与えた.肉眼的観察により健常 と判断した動物を実験に供した.

Ⅱ. 完全房室ブロックの作成

雑種の成熟イヌ23頭に塩酸ケタミン(三共,東京)10mg/kg の筋肉内投与とペントバルビタールナトリウム(田辺,大阪) 4mg/kg の静脈内投与による全身麻酔を行い,気管内挿管の 上, 定量式人工呼吸器607モデル (Harvard apparatus, Massachusetts, U.S.A.)を用いて調節呼吸を行った.実験中は ペントバルビタールナトリウムを適宜追加静注し、全身麻酔を 維持した.背臥位に固定し,右大腿静脈を露出した. 8フレン チ (french, F) のイントロデューサー (テルモ, 東京) を挿入 し, 遠位側は 2-0 絹糸にて結紮した. X 線透視下に 6F の4極 カテーテル (U.S.C.I., Massachusetts, U.S.A.) あるいは 8F の ラージチップアブレーションカテーテル (Mansfield E.P., Massachusetts, U.S.A.) を挿入し, 体表面心電図と心腔内電位 を同時記録した.透視により先端電極の位置を確認の上、ヒス 束電位の記録およびカテーテル先端の固定が良好な部位にて高 間波発牛装置 Nova Flame RA-50 (インターノバ、東京)を用 い, 周波数 13.56MHz, 出力 30~40W で 15~30 秒間高周波カ テーテル焼灼術を施行した. 房室伝導が途絶しなかった場合に はカテーテルの位置を再確認の上,再度焼灼を追加した.焼灼 終了後20分間は体表面およびヒス束心電図を観察し,完全房室 ブロックの持続を確認した後、カテーテルおよびイントロ デューサーを抜去し、右大腿静脈を穿刺部近位側において 2-0 絹糸にて結紮した.皮下,皮膚縫合後にセフェム系抗生物質の 筋肉内投与を行った. 高周波焼灼術後 1~2 か月の時点で以下 の検討を行った.

Ⅲ. MAP の測定

MAP の測定は23頭中19頭にて施行した.完全房室ブロック 作成時と同様に麻酔,調節呼吸を行い,背臥位にて左大腿静脈 から 8F のイントロデューサーを挿入した.実験中,これらの ルートは輸液路としても用い,生理食塩水を lml/kg/時の速度で点滴静注した.電極間隔 4mm 1対の銀一塩化銀記録用電極 と電極間隔 2mm 1対の白金ペーシング用電極を有する 7F の Franz スティーラブルコンビネーションカテーテル^{III} (E.P. Technologies, California, U.S.A.) を透視下に進め,右心室心尖 部寄り前壁に先端記録用電極が垂直に接するように留置した. 得られた MAP は多用途計測記録装置 RM-6000 (日本光電,東



Fig. 1. Schematic representation of a snap bipolar electrode for recording the epicardial electrograms of the canine heart. Bipolar gold electrode was 1 mm in diameter and separated 1.5 mm. 京) に入力し、ジェット式インク書記録器 RIJ-1108 (日本光 電) あるいはサーマルアレイレコーダー WS800R (日本光電), RTA1200 (日本光電) にて紙送り速度 10~100mm/秒で記録し た. 焼灼後の房室接合部補充収縮の連結期が 1200msec より長 い場合には, MAP 記録用のコンビネーションカテーテルの ペーシング電極から,連結期 1200msec にて電気刺激装置 SEN-7103 (日本光電) を用い右室ペーシングを施行した. 刺激 波はパルス幅 2msec の矩形波で,刺激強度は拡張期閾値の2 倍とした. MAP は5分間は自発下あるいはペーシング下にて 観察し、安定した波形が記録されるのを確認した、MAP 振幅 は MAP の第2相と第4相電位の差と定義し^{III}, MAP 持続時 間 (monophasic action potential duration, MAPD) は MAP 振 幅の50%あるいは90%が脱分極した時点までの時間をそれぞれ MAPD50, MAPD90 として計測した¹²⁾. EAD は Cs 投与により 出現した MAP 第3相の明らかな脱分極方向への偏位と定義し t=13).

Ⅳ. Ep-map, 3D-map の記録および解析

イヌを左側臥位に再固定し、左第5肋間で開胸し、心臓を露 出した.心膜架を作成し,心臓を挙上した.Cs (Sigma, St. Louis, U.S.A.) 投与例20頭中 9 頭に EP-map を, 19頭に 3D-map を施行し、うち8頭は両者を同時に施行した. Ep-map は岩ら¹⁴の考案したサック・スナップ (sock-andsnap) 電極 (ユニークメディカル,大阪) を用いた. すなわち, 伸縮性の良好な弾性包帯を心表面を包む形に裁断し、その内側 に電極間隔 1.5mm の金製双極電極を有するスナップ(図1)を 7mm から 10mm 間隔で右心室に45個, 左心室に42個配したも ので、心尖部側から左右両心室を覆らように装着した(図2). 心表面電位の同時記録には、多目的心臓電位測定装置 VCM-3000 (フクダ電子, 東京) を母体とし, サック・スナップ 電極用のプログラムソフトを利用して行った.両心室表面に配 置された87個のサック・スナップ電極から得られた双極誘導電 位,四肢誘導心電図Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ誘導電位,および補充ペーシン グの際の心室刺激電位をインプットボックス IB-703 (フクダ電 子) に入力し, それぞれ独立した時定数1.0秒の増幅器で増幅 し、アナログ・デジタル変換器を用いてサンプリング間隔 500~1000 サンプル/秒で12ビットデジタルフォーマットに変





換した.本装置を用いることにより、1×ガバイト内部メモ リー上にデジタル変換された各波形が連続的に4~8秒間保持 可能なため、Cs 投与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デジタル変換停止直前4~8秒間 の全誘導のデジタル波形が保持され、これを記憶容量1×ガバ イトの5インチ磁気フロッピーディスクに収録した.

3D-map は臼田¹⁵⁾の方法にて行った. すなわち, 左心室心筋 電位記録用の電極として直径 0.6~0.8mm, 長さ 15~18mm の プランジ電極 (ユニークメディカル)を用いた(図3). この電極 は先端の鈎により心内膜面に固定され, テフロン加工されたプ ランジニードル内に電極間距離 1mm の銀製双極電極を3対等 間隔に有しており, 3対の電極により,心内膜下層 (subendocardium, End),心筋中層 (midmyocardium, Mid),心外膜下層 (subepicardium, Epi)の3層からの電位の記録が可能であった. この電極32本を左冠状動脈前下行枝に平行に4列, 僧房弁輪に 平行に8列の配置で約6mm 間隔となるように心表面に垂直に 刺入した(図3). 心筋内3層電位の記録は3D-map 用に開発し たプログラムを用い,多目的心臓電位測定装置 HPM-7100(フ クダ電子) にて行い,心電波形の確認をし,必要に応じて用手



Fig. 3. Schematic representation of the plunge-needle electrode for recording the intramural electrograms of the canine heart. Each plunge-needle contained three bipolar pairs.





的に修正した上で,心室興奮伝播図を作成した.なお,プランジ電極刺入後20分間は,傷害電流による新たな不整脈の発生がないことを確認し,3D-mapの記録を行った.

Ep-map, 3D-map の両者を 8 例で実施し, その際にはプラン ジ電極刺入部位に相当するスナップ電極 6 個をはずし, プラン ジ電極をはずしたスナップ電極が位置すべき場所にあわせて刺 入した (図 4). 記録は, Cs による心室性不整脈が出現した時に Ep-map, 3D-map の両者を HPM-7100, VCM-3000 の 2 台に同 時に保持させた. EP-map 作成のため, スナップ電極部位の Epi 電位の活動電位伝播時間を用手的に VCM-3000 に入力し た.

フロッピーディスクに記録した波形を再生し、両心室および 左心室3層興奮伝播図をそれぞれのマッピングデータからそれ ぞれ2次元的平面表示により作成した.各心筋電極への興奮伝 播時点は同時に記録された補充調律のための心室電気刺激波を 基準として,体表面心電図の各心拍ごとに計測し,最早期興奮 部位からの最も遅い興奮到達時間を記録領域内の伝導時間と定 義した.また,伝導ブロック部位は波形認識に際し,局所電位 記録の最大振幅が 0.20mV 未満の誘導部位と定義した¹⁵.実験 終了後,心室細動に至らなかった例では直流通電により心室細 動を誘発した後,速やかに心臓を摘出し,上大静脈,下大静脈 を結ぶ線にて右心房を切開し,肉眼的に焼灼部位を確認し,右 心室自由壁に心筋焼灼跡がないことを確認した.

V. Tdp の誘発

Tdp の誘発は20頭に行った.Cs を生理食塩水 10ml に溶解し 1回あたり 0.5~1.0mM/kg を,20秒間にて静脈内投与した. 30分間隔で1ないし4回の反復投与を行い¹⁶,四肢誘導心電図 Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ誘導電位,MAP を前述の多用途計測記録装置モニ

Table 1	. Induc	ibility (of early	aftero	depolaria	zation (E	CAD)
and t	orsades	de poir	ntes (Td	p) by	cesium	chloride	(Cs)
admi	nistration	n					

Dog	Substrate for	Appeara	Appearance of		
	provocation	EAD	Tdp		
1	Cs	+	+		
2	Cs	?	_		
3	Cs	+	+		
4	Cs	?	_		
5.	Cs	+			
6	Cs	?			
7	Cs		+		
8	Cs	_	+		
9	Cs	+	+		
10	Cs	_	_		
11	Cs	+	+		
12	Cs	—			
13	Cs	+	+		
14	Cs	+	+		
15	Cs	+	+		
16	Cs	+	+		
17	Cs	+	+		
18	Saline				
19	Saline				
20	Saline	?			

-, not appeared; +, appeared; ?, uninterpretable due to poor recording



Time after Cs administration (sec)

Fig. 5. Changes in MAPD 50 and MAPD 90 after Cs administration during right ventricular pacing at 1200 msec cycle length. Note that the marked prolongation of MAPD 50 and MAPD 90 immediately after Cs administration. After 20 min., MAPD was not different from that of before administration. Cs, cesium chloride; MAPD, monophasic action potential duration. dog 1; ●, dog 2; ■, dog 3.

ターおよびマッピング装置の16インチディスプレーモニター HM-710 (フクダ電子) にて常時観察するとともに,前述のレ コーダーにて紙送り速度 10~100mm/秒で記録した. Cs の反 復投与は4回を最大反復回数とし,反復途中で心室細動が誘発 された場合には中止した.別の3頭には手技による不整脈発生 の影響を除外する目的で生理食塩水 10ml を静脈内投与し,同 様の観察を行った.

VI. 統計学的検討

測定値はすべて平均±標準偏差で表示した.統計学的検討 は、3群間の平均値の検定に1元配置法による ANOVA 検定 を用いて行い、危険率5%以下を有意とした.

成 績

I. Tdp の発生頻度

Tdp は Cs により誘発された心室性不整脈のうち,心電図の 基線を中心として電気軸が捻れるように変化する6連発以上の 心室頻拍と定義した.また心室細動は単一の QRS 波形を示さ ず,QRS 波形の同定も困難で,自然に房室接合部性補充調律に 復することがないものとした.麦1に Cs の投与により誘発さ れた EAD, Tdp の頻度を示す.焼灼により完全房室ブロックを 作成した23頭のうち,3頭が実験途中でII 度房室ブロックを 復したため,心室マッピングにおける上室性由来の興奮との融合 波の混入を避ける目的で,この3頭を解析の対象から除外し た.Tdp は解析対象となる Cs 投与例17頭のうち12頭にみられ た(70.6%).一方,対照とした生理食塩水投与例の3頭では新



Fig. 6. EAD-related polymorphic ventricular triplet. MAP was recorded with simultaneous surface electrocardiogram II. Ventricular arrhythmias were induced by Cs administration. EAD appeared on the MAP of the first ventricular PB and was sufficient to produce a first ventricular ectopic beat. Ventricular ectopic triplet was thought to be triggered by EAD of the second ventricular PB. EAD, early afterdepolarization; MAP, monophasic action potential; PB, pacing beat.

たな不整脈の出現はなかった.

I. MAP の Cs による変化と Tdp 開始との関連性 MAP はコントロールの記録上,第3および4相がスムーズ であることを採用条件とし,記録不良のため3頭を解析から除 外した.図5に連結期1200msec での右室ペーシング下におけ



Fig. 7. Experimental records of the Ep-maps of Tdp originated from right ventricular anterior free wall. The yellow asterisk showed the earliest activation site. The line step of mappings was 10 msec. The activation sequence started from the yellow asterisk and spreaded in the manner shown by the lines in red, pink, yellow, green, blue and violet, in this order. Observation via Ep-map revealed that the first beat of Tdp always originated from one activation site. The earliest activation site shifted beat-to-beat during the QRS axial twist around the imaginary baseline. The conduction block did not appear. Ep-map, epicardial mapping; Tdp, torsades de pointes.



Fig. 8. Experimental records of the 3D-maps of Tdp originated from right ventricular anterior free wall. The line step of mappings was 10 msec. The yellow asterisk showed the earliest activation site. The activation sequence started from the yellow asterisk and spreaded in the manner shown by the lines in red, pink, yellow, green, blue and violet, in this order. Observation via 3D-map, the patterns of activation sequence were similar during Tdp among the subepicardial, midmyocardial and subendocardial layers. The conduction block did not appear. Epi, subepicardium; Mid, midmyocardium; End, subendocardium; Tdp, torsades de pointes; 3D-map, three-dimenssional mapping.

膨

木

る MAPD の変化を計測した 3 頭の結果を示す. Cs 投与により MAPD は静注後速やかに延長し, MAPD50, MAPD90 はそれ ぞれ 静注前 247±67msec, 288±83msec から90秒後には 280±111msec, 484±174msec, 120秒後には 286±105msec, 490±175msec, 300秒後には 285±77msec, 433±137msec へと 延長し, 20分後には 246±73msec, 239±90msec と前値に復し た. EAD は MAP を記録し得た Cs 投与14頭中10頭 (71.4%) に出現したが, 生理食塩水投与例 2 頭では出現しなかった (表 1). EAD が Tdp 開始時の立ち上がり電位 (take-off potential) と一致する例はなかったが, 単発性心室性期外収縮 や, 2 ないし 3 連発の多形性心室性期外収縮開始の立ち上がり 電位との一致率は60% (EAD 出現例10頭中 6 頭) であった (図 6).

Tdp の認められた12頭のうち, MAP を記録し得, かつ EAD の認められたものは10頭 (83.3%) であった. 誘発された Tdp の MAP 所見は Tdp 発生時に明らかな EAD が認められ ないもの 2 頭と, EAD は認められるものの Tdp 開始の立ち上 がり電位と一致しないもの 8 頭がみられた. MAP 解析可能例 のうち, EAD 陽性と Tdp 出現あるいは EAD 陰性と Tdp 不 出現の一致率は87.5% (16頭中14頭) であった. なお, MAP 記 録部位と Tdp 第一拍の最早期興奮部位の一致した例はなかっ た.

Ⅲ. Ep-map 所見による両心室興奮伝播様式

図7に Tdp 発生時の Ep-map による両心室のマッピング所 見の実例を示す. Tdp 開始における電気軸変動時には,星印に 示す最早期興奮部位はいずれの心拍においても1ヵ所であり, 1心拍ごとに移動した.しかし,いずれの心拍でも伝導ブロッ ク部位の出現はなく,拡張期電位による興奮旋回の連続性もみ られなかった.なお, Ep-map により両心室興奮伝播様式を観 察した9頭いずれにおいても, Tdp 発生時およびその後の電気 軸変動時に最早期興奮部位は1ヵ所であり,リエントリー性機 序を示す伝導ブロックや興奮旋回の連続性はなかった.

Ⅳ. 3D-map による左心室心筋内興奮伝播様式

記録された頻拍において、3D-map 記録領域内に Tdp 第1拍 の最早期興奮部位を認める例はなかった. なお、3D-map 記録 領域内における最早期興奮部位の多くは End であり、稀に



Myocardial layers

Fig. 9. The conduction times during torsades de pointes among the subepicardial, midmyocardial and subendocardial leyers. These were not significantly different among three layers. Epi, subepicardium; Mid, midmyocardium; End, subendocardium. Mid にみられたが, Epi には存在しなかった. 図8に 3D-map の実例を示す. 図上段より Epi, Mid, End の興奮伝播 図を表示し, 3次元図を作成した. いずれの心拍においても, 星印に示す記録領域内最早期興奮部位は End にあり, 1心拍 ごとの End 内の移動に伴い心筋3層の興奮伝播方向は変化し たが, 3層間でほぼ一致しており, いずれの心筋層, 心筋層間 においても伝導ブロック, 興奮旋回の連続性はみられなかっ た. なお, 3D-map を記録した19頭すべてにおいて伝導ブロッ ク, 興奮旋回の連続性はなく, Tdp の維持にリエントリーの関 与はなかった. 電気軸変化時の心筋3層間の記録領域内伝導時 間は, それぞれ Epil7.4±8.3msec. Mid15.6±6.8msec, End 15.6±7.3msec であり, 3層間に有意差はなかった(図9).

窓

老

Tdp は Dessertenne"により1966年に報告された,特徴的な 心電図波形を示す心室性頻脈不整脈である. それ以前のこのよ うな波形については,一過性心室細動 (transient ventricular fibrillation)¹⁷, 発作性心室細動 (paroxysmal ventricular fibrillation)¹⁸, 一過性再発性心室細動 (transient recurrent ventricular fibrillation)¹⁹⁾, 心臓バレエ (cardiac ballet)²⁰⁾, 非定型 的心室頻拍 (atypical ventricular tachycardia)²¹⁾など多くの呼称 が用いられてきた. Tdp 患者では頻拍時, 非発作時に特徴的な 心電図所見を示し, Tzivoni ら²⁰は以下の特徴を挙げている. 1) QT 間隔は0.6秒以上と延長している,2) 連結期の長い心 室性期外収縮で始まる、3) 心室頻拍の QRS 軸が捻れるよう な変化を示す、4) 心室頻拍は反復出現し、5から20拍続き自 然停止傾向を有するが, 単一波形を示す心室頻拍, 心室細動に 移行することがある、5) 心室頻拍の間欠期には心室性期外収 縮の2連発,3連発を認める.特に,Tdp発生の前駆所見とし ては心電図上,QT 間隔延長,徐脈,長い休止期の後の短い間 隔での期外収縮 (long-short ventricular sequence)²³⁾²⁴, R on T 現象,異常 T,U 波の出現とその変動性,が重要視されてい る.これらの特徴的な心電図変化は,Tdp 発生および維持に関 与する背景としての心室筋の電気生理学的変化を示唆するもの と考えられる.また、本不整脈は自然停止傾向を有するが、原 因が除去されない限り再発を繰り返し、一部の例では心室細動 に移行する重篤な致死的不整脈であり²,臨床上 Tdp の発生機 序の解明,治療法の確立は極めて重要な問題である.

Tdp の発生,維持における電気生理学的機序については、こ れまで異所性自動能の亢進⁶³⁰⁰²⁶,リエントリー⁹,TA¹⁰が報告 され、意見の一致が得られていない.この原因として、これま での報告では MAP のみの観察や、心外膜面や心内膜面の限局 した範囲内での興奮伝播様式の検討により推測しているためと 思われる.そこで本研究では、左右両心室の広範囲な心表面 マッピングに加え、3次元的興奮伝播様式をみるため 3D-map を行い、さらに MAP の同時測定も行った.

今回の検討では, MAP 記録では Tdp 発生例の83.3%に EAD がみられ, EAD と Tdp の直接の証明はできなかった が, EAD からの単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多 形性心室性期外収縮の発生がみられた.この成績は, Tdp の発 生機序として EAD の関与を示唆するものと思われる.また, Ep-map, 3D-map の観察では, Tdp 発生時や頻拍中においてい ずれも伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられず, Tdp の発 生や維持にリエントリー性機序の関与はみられなかった.

今回の研究には高周波カテーテル焼灼術により完全房室ブ ロックを作成し, 徐脈かつ心房興奮の影響を除外した上で, Cs を投与して Tdp を誘発した. 過去の薬物を用いた Tdp 発 生モデルでは、Vaughan Williams 分類の Ia 群の代表薬であ り,臨床上,Tdpによるキニジン失神^{20/28)}を発症しうる硫酸キ ニジンが多く用いられた8)29)~31)32).しかし、このモデルでは一般 に中毒量のキニジンの投与下に, 誘発に虚血あるいは高頻度 ペーシングを要する、臨床上キニジン失神は治療域の血中濃度 でも認められ,徐脈依存性の出現状況26)~28)とは異なり、自然発 生を認めずに誘発に虚血や高頻度ペーシングを要するため、い わゆる偽性 Tdp³³⁾の範疇に入るものと思われ,適切なモデルと は考えにくい. 近年, Tdp 発生のモデルとして, Brachmann ら¹⁰ が最初に報告して以来、Cs を投与するモデルが用いら れ34)~40),一部では徐拍化や心拍数の一定化を目的に完全房室ブ ロックが作成されている3539401.完全房室ブロックは高周波カ テーテル焼灼術を用い選択的に房室結節部を焼灼することによ り、比較的簡便にかつ心室壁に傷害を与えることなく作成する ことが可能である. Cs は内向きカリウム電流を強力に抑制す るチャンネル阻害作用を有し、さらに ATP 感受性カリウム チャンネル、内向き整流カリウム電流をも阻害することが知ら れている"".結果として再分極相において心筋内へのカリウム コンダクタンスの抑制により心室筋再分極相の延長をもたら し、第3相を中心に EAD を誘発する. 今回の検討では、Tdp は Cs 投与例において70.6%に認められた. Cs による Tdp を 含めた多形性心室頻拍の誘発頻度は 30~50% と報告されてお り^{34)377~39)},比較的再現性に優れていると考えられる. また Cs 静 注後の効果発現は心室性不整脈の出現が20~30秒分後から始ま り、10~15分には消失し、これまでの報告と一致した1334).な お、今回房室ブロック作成に高周波カテーテル焼灼術を用いた が,肉眼的には焼灼後には房室結節部以外の心室筋傷害はな く, 生理食塩水投与においては MAPD の変化はなく, 不整脈 の新たな出現もみられなかった.したがって,今回の Tdp を含 めた心室性不整脈の出現は焼灼術などの手技によるものではな いと考えられた.

今回の検討では87点の Ep-map と96点の 3D-map を用い, 一 部の例ではマッピングの同時記録を行ったが、これらのマッピ ング手技による不整脈発生への影響を考える必要がある. 3D-map ではプランジ電極を心筋内に刺入するため、傷害電流 により不整脈が発生する可能性がある.しかし,我々の教室に おいて心筋梗塞モデルのペーシング誘発心室性不整脈の発生率 は心表面マッピングと 3D-map で差がみられないこと¹¹を示し ており,その可能性は少ないものと思われる.しかし,右心室 心筋に 3D-map を行うには今回用いたプランジ電極ではその電 極間距離、電極長から限界があり、観察範囲が左室のみに限定 された. また, Ep-map に心臓全体を包むネット電極を用いた が、Ep-map の手技そのものが血行動態に対し、影響を与えた 可能性がある.しかし、マッピング装着のみでは不整脈は誘発 されず、また本装置は臨床上血行動態に影響を与えず、不整脈 の発生もなく安全にマッピングが可能であることが報告されて おりい,この解析方法を用いたことによる催不整脈作用につい ては除外できるものと考えた.

Tdp の発生および伝播機序については, 異所性自動能亢進⁽⁰⁾²⁰¹²⁹, リエントリー^{9129/~31/45/~48}, TA^{101131/031/~4049/~54)}といった諸説があり, 特にリエントリーと TA については論争の対象となっ

てきた⁴²⁴³⁾. 徐脈や長い先行心周期時の R on T 現象で発生しや すいこと,低カリウム血症の存在下に発生しやすいこと,高頻 度ペーシングにより抑制されること,自然停止する傾向のある ことは両者に矛盾しない所見と思われる⁴³. プログラム電気刺 激による誘発が困難なことは,少なくともリエントリーを積極 的に支持できる所見ではない⁴³. 薬剤に対する反応ではマグネ シウムが有効であることは EAD を,イソプロテレノールの効 果はリエントリーを示唆する.マグネンウムは QT 間隔に影響 することなく EAD を抑制し,イソプロテレノールは心拍数, 活動電位持続時間を短縮し,再分極の不均一性を縮小するが, EAD は抑制よりむしろ発生しやすくなる⁴³. このように心電 図,臨床上の特徴から Tdp の発生を1つの説で説明すること は困難である.

実験的検討から Dessertenne¹は, Tdp の成因として心臓内 に2個の競合する発生源があり、これが互いに干渉しながら心 室を興奮させるために心室群の波形が順次変化すると述べてい る. 複数の発生源による自動能亢進を原因とするこの説を支持 する実験結果として、D'Alnoncourt ら²⁰はブタ摘出心で右心室 および左心室を同時に刺激し, Tdp 類似波形を作成した. Bardy ら[®]は中毒量のキニジンを投与し, 電気刺激および冠結 紮を行い Tdp 類似波形を誘発し、心外膜面に装着した26個の 双極電極を用い,等時線図を作成して心外膜面興奮伝播過程に つき検討した.その結果,Tdp 類似波形における特徴的な心電 図変化は、心外膜面の最早期興奮部位の変化により生じ、複数 個の興奮の競合的関与が考えられると結論した、さらに彼らは 互いに遠く離れた2個の心室部分をわずかに異なる頻度でペー シングすることにより Tdp 波形のシュミレーションを示し, Tdp の機序が複数個の発生源の興奮によるものと報告した. さ らに Leichter ら³⁰は治療域下のキニジン投与による QT 延長の みでは Tdp は誘発されず, さらに心外膜側1ないし2か所に アコニチンを加え,1か所では単形性心室頻拍が,2か所では Tdp 類似波形が虚血の追加やペーシング刺激を用いず自然発 生するのを観察し、2か所の異所性自動能の亢進が Tdp 発生 に必要であると述べている.しかし、2つ以上の発生源からの 自動能亢進による説を支持する報告の多くは、シュミレーショ ンモデルを用い検討した成績である.また,2カ所以上の自動 能亢進が存在した場合、頻拍が持続する間それぞれの発生源が 進入ブロックにより保護される必要があり、現実には想定しが たいものである.今回の広範囲な心表面および3次元的興奮伝 播様式の検討においても、最早期興奮部位の移動はみられたも のの,最早期興奮部位は常に1ヵ所であり,少なくとも Cs 誘 発 Tdp モデルでは2ヵ所以上の自動能亢進によるものではな かった.なお,同じ異所性自動能亢進による説でも,単一の発 生源によるとする説もみられる. Smirk ら²⁰ は Palmer の報 告"を引用し, QRS 波形の多様性は心室1か所での刺激におい て、刺激頻度を順次増加させることにより認められることか ら,心室内単一の発生源からの興奮伝播経路の変化が1心拍ご とに変化することを Tdp の成因として推察している.しかし, このモデルでの頻拍はいわゆる多形性心室頻拍の可能性が高い ため,純粋な Tdp の機序とは考えられない.

一方,QT 延長に伴い Tdp が発生することから,再分極過程 の不均一性の増大によるリエントリー説を支持する報告も多 い^{023/~31/45/~48)}.臨床上,Tdp にリエントリーが関与するとの仮説 は,体表面マッピングを用い再分極過程の不均一性を示す成績 から得られている. Sylvén ら⁵⁰は体表面マッピングでの QT 間 隔の不均一性は正常者に比し,QT 延長患者では有意に大きい ことを示した. 先天性 QT 延長症候群患者に対しては, Ambroggi ら⁽⁶⁾ は Jervell-Lange-Nielsen 症 候 群 患 者, Kinoshita ら¹ は Romano-Ward 症候群患者において, 安静時 QRST 等積分値図 (isointergral map) で多極化の所見を高率に 認め、この所見は心筋の再分極過程の不均一性の増大により心 密性不整脈に対する受攻性が亢進していることを示唆すると述 べている. また, Fontaine ら⁴⁹は Tdp 発症患者において洞調 律時に心室遅延電位 (late potential) を認めたことから、その機 序としてリエントリーを提唱している. Tdp の実験的マッピン グ所見としてリエントリーを支持するいくつかの報告もみられ る.橋口ら301は、キニジン投与イヌの虚血下、心室早期刺激に 観察された多形性心室頻拍の左心室心内膜面興奮伝播過程を検 討し,最早期興奮部は1個のみ認め,放射上に伝播したが伝播 速度は各心拍ごとに変化し,著しい伝導遅延部位を認め,かつ 肢誘導心電図の QRS 波の電気軸極性が変化する際, 左心室内 における最早期興奮部は徐々に反対側に移動したと報告した. 実験結果より Tdp の機序として異所性自動能よりもリエント リー,特に1心拍ごとに伝播経路が異なるランダムリエント リーが考えやすいと述べている. Inoue ら²⁹は同様のモデルに おいて、心外膜面からの等時線図を作成し、体表面心電図上 QRS 軸変化を伴う多形性心室頻拍では最早期興奮部位が経時 的に変化するため,異所性自動能を機序とは考え難いとした. さらに山本ら³¹⁾も橋口らの報告³⁰⁾と同様の結果を得、ランダム リエントリーをその機序として提唱した、しかしながら、これ らの実験モデルでは虚血下の,かつ高頻度心室刺激を加えるモ デルで, いわゆる Brugada ら³³⁾の偽性 Tdp に相当し, 現在の Tdp の概念からは異なった心室頻拍を観察しているものと思 われる.したがって,現在の概念に合う Tdp の興奮伝播機序に ついてマッピングを用いてリエントリー回路を直接証明した実 験結果はいまだ得られていない. 今回の検討でも, Ep-map, 3D-map いずれにおいても伝導ブロックはみられず, 心筋 3 層 間での伝導の不均一性はなく、さらに興奮旋回の連続性はみら れなかった. この成績からは, Cs 誘発性 Tdp の頻拍の維持に リエントリー性機序は関与していないものと思われた. Sterns ら⁶⁰は本研究と同様に4層のプランジ電極を用い, Csによる多 形性心室頻拍のマッピングを試み、水平的、立体的リエント リーを示唆するような伝導ブロックの所見はなく、頻拍の開始 はすべて心内膜側であると報告しており、今回の成績と一致す るものと思われる.

EAD によるTA が Tdp の少なくとも開始機序に関与するこ とが動物実験およびヒトにおいて示されている.Brachmann ら¹⁰は Cs を用いた実験において,QT 延長と Tdp の原因につ いて初めて EAD が関与している可能性を示した.単離イヌ心 室内膜標本では Cs 投与後にプルキンエ (Purkinje) 細胞に EAD とそれに引き続く TA を,また生体では完全房室ブロッ クを作成したイヌを用い,Cs による異常なQT 延長と Tdp 様 の心室性不整脈を誘発した.また,Levine ら³⁴⁰は Cs により活 動電位持続時間が延長し,誘発された EAD に引き続き TA が 出現することを MAP を用いた検討で初めて示した.さらに Ben-David ら¹⁶³⁶⁹はこれらの反応が交感神経刺激やエピネフリ ン投与により増強することを示した.臨床例においても先天性 QT 延長症候群患者においてカテーテル電極押し付け法による MAP を記録し、QT 延長、U 波に一致して EAD が出現する ことが Gavrilescu ら物, Bonatti らか, Ohe らか, Jackman ら⁵⁰により報告されている。またShimizu ら⁵³は、先天性 QT 延長症候群患者の MAP を記録し, イソプロテレノールを投与 後に、投与前にはみられなかった EAD が体表面心電図の TU 波後半成分に一致して認められることを示した. El-Sherif ら⁵⁰ は硫酸キニジン投与例において心室頻拍の第1拍が体表面 心電図の U 波および MAP 上の EAD の頂点に一致して立ち 上がることから, Tdp の少なくとも開始には EAD が関与する ことを示した、今回の検討では、Tdp の開始と一致して EAD が捉えられた例はなかった、しかし、これまでの報告と同様 に、Cs の投与に伴い QTU 波の延長とともに EAD が出現し、 単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多形性心室頻拍と EAD の立ち上がり電位が一致して認められた.この成績は Tdp の少なくとも開始の機序に EAD が密接に関連することを 示唆している. Tdp 開始と EAD の不一致は MAP 記録が1カ 所のみであったためであり, 今後, 両心室での MAP のマッピ ング法により解決される問題と思われた.

EAD は徐脈依存性に増強することから、頻拍の維持に関与 するかについては疑問とされてきた.しかし、伊東ら³⁰ は家兎 の実験にて 200~300/分という高心拍数にもかかわらず、 EAD を容易に誘発している.また、Priori ら⁵⁰ は交感神経やカ テコールアミンが Cs により EAD 誘発を促進し、カテコール アミンが 200/分以上の高心拍数においても EAD を誘発すると 報告している.さらに Jackman ら⁵⁰ は、イヌの実験で Cs を投 与し1発おきに U 波が増高する例で MAP を記録したところ、 U 波に相当して EAD が出現し、期外収縮は EAD の頂点から 始まりそれが連続して発火すれば心室頻拍が起こることを示し た.これらの報告は、EAD が Tdp の維持にも関与する可能性 を示している.今回の MAP の検討では1ヵ所のみの記録であ り、頻拍中の EAD の出現や関連を証明することは手技的に極 めて困難であった.今後、MAP のマッピング法などの開発を 行い、検討する必要があると思われる.

EAD は従来、プルキンエ線維から発するものとされ、 MAP においては End で観察されてきた⁵⁰. しかし近年、 Autzelevitch ら⁵⁰ はMid に広く存在する M 細胞が TA の発生 に関与することを報告した. すなわち、Mid では Epi, End に 比し、Cs に対し最も活動電位持続時間の延長が大で、かつ End に EAD が観察されない低濃度でも EAD の出現を観察 し、TA 発生における Mid の重要性を示した. しかし、 Sterns ら⁴⁰はプランジ電極を用いた心筋 4 層マッピングにおけ る Cs により誘発された多形性心室頻拍の最早期興奮部位は常 に End に存在したと報告し、M 細胞の役割に否定的所見を示 した. 今回の 3D-map ではその記録領域内にて Tdp 第1拍の 最早期興奮部位を捉えられた例はなかった. 3D-map の記録領 域内における興奮伝播の最早期興奮部位の多くは End であっ たが、一部には Mid に最早期興奮の確認されるものがあり、 M 細胞電位の関与も否定できないものと考えられた.

近年,先天性 QT 延長症候群患者に対し,Keating ら⁵⁰が第 11番染色体短腕 p15.5 に存在する Harvey ras-1 遺伝子異常を, Benhorin ら⁵⁰は Harvey ras-1 に連鎖しない家系を報告した.こ のように遺伝的異質性の存在する遺伝子異常が分子生物学的ア プローチにより報告され,診断および治療も新しい局面を迎え ようとしている.今後,臨床上 Tdp の治療法の選択にあたり,

不整脈発生機序の解明がますます重要になるものと思われる.

結

論

Tdp の電気生理学的発生機序および興奮維持伝播様式を明 らかにするため,雑種成熟イヌ23頭を用い,高周波カテーテル 焼灼による完全房室ブロック作成後に,Cs0.5~1.0mM/kgの 反復静注を行い,Tdp を誘発し,Tdp 中の Ep-map, 3D-map, MAP について検討し,以下の成績を得た.

1. Tdp は Cs 投与による解析対象例17頭中12頭 (70.6%) に 誘発された.

2. Cs 静注により MAPD は延長し, EAD が71.4%に誘発 された.

3. EAD が Tdp 開始の立ち上がり電位と一致する例はな かったが,単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多形性心 室期外収縮の立ち上がり電位と一致した.

4. Tdp 開始における電気軸変動時には, Ep-map では最早 期興奮部位は1ヵ所であり, 1心拍毎の移動がみられたが, 伝 導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった.

5. 3D-map においても最早期興奮部位の1心拍毎の移動が みられたが,伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかっ た.また, Epi, Mid, End の3層間の伝導方向,伝導時間には差 がなかった.

MAP の所見から Tdp の発生には EAD の関与が示唆され, Ep-map, 3D-map の所見からは Tdp の頻拍維持に, リエントリー性機序の関与はないものと思われた.

辞

謝

稿を終えるにあたり,御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授 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の御指 導,御助言をいただきました第一内科高田重男助教授,第一内科臼田和 生助手に深謝の意を表します.さらに本研究に終始御協力,御援助いた だきました第一内科循環器班の諸先生,フクダ電子北陸販売株式会社宮 本俊一氏,池岡一彦氏に深謝いたします.なお,本論文の要旨は第58回 日本循環器学会学術集会総会(1994,千葉),第15回北米電気生理ページ ング学会(1994, Nashville, U.S.A.)において発表した.

文 献

1) **Dessertenne, F.**: La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch. Mal. Coeur., **59**, 263-272 (1966).

2) Moss, A. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Tzivoni, D., Locati, E. H., MacCluer, J., Hall, W. J., Weitkamp, L., Vincent, G. M., Garson, A. Jr., Robinson, J. L., Benhorin, J. & Choi, S.: The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation, 84, 1136-1144 (1991).

3) Jervell, A. & Lange-Nielsen, F.: Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am. Heart J., 54, 59-68 (1957).

4) Romano, C., Gemme, G. & Pongiglione, R.: Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica: II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica (presentazione del primo caso della letteratura pediatrica italiana). Clin. Pediat., 45, 656-683 (1963).

5) Ward, O. C.: A new familial cardiac syndrome in

children. J. Irish Med. Ass., 54, 103-106 (1964).

6) Jackman, W. M., Friday, K. J., Anderson, J. L., Aliot, E. M., Clark, M. & Lazzara, R.: The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog. Cardiovasc.Dis., 31, 115-172 (1988).
7) Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., Peters, R. W., Obias-Manno, D., Barker, A. H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, L., Huther, M. L., Richardson, D. W. & CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia supperssion trial. New Engl. J. Med., 324, 781-788 (1991).

8) Bardy, G. H., Ungerleider, R. M., Smith, W. M. & Ideker, R. : A mechanism of torsades de pointes in a canine model. Circulation, 67, 52-59 (1983).

9) Horowitz, L. N., Greenspan, A. M., Spielman, S. R. & Josephson, M. E. : Torsades de points : Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. Circulation, 63, 1120-1128 (1981).

Brachmann, J., Scherlag, B. J., Rosenshtraukh, L.
 V. & Lazzara, R.: Bradycardia-dependent triggered activity: Relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. Circulation, 68, 846-856 (1983).

 Franz, M. R.: Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. Am. J. Cardiol., 51, 1629-1634 (1983).

12) Olsson, S. B.: Right ventricular monophasic action potentials during regular rhythm. Acta Med. Scand., 191, 145-157 (1972).

Bailie, D. S., Inoue, H., Kaseda, S., Ben-David, J.
 & Zipes, D. P.: Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. Circulation, 77, 1395-1402 (1988).

14) 岩 喬, 三崎拓郎, 坪田 誠: 新しい心表面マッピング 用 Sock & Snap 電極の開発. 胸部外科 43, 453-456 (1990).

15) 臼田和生:非持続型心室類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一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一.十全医会誌,99,692-719 (1990).

16) Ben-David, J. & Zipes, D. P.: Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. Circulation, 78, 1241-1250 (1988).

17) Schwartz, S. P., Orloff, J. & Fox, C.: Transient ventricular fibrillation. I. The prefibrillary period during established auriculoventricular dissociation with a note on the phonocardiograms obtained at such times. Am. Heart J., 37, 21-35 (1949).

18) Loeb, H. S., Pietras, R. J. & Gunnar, R. M. & Tobin, J. R. Jr.: Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia. Treatment by transvenous pacing, Circulation, 37, 210-215 (1968).

19) Tamura, K., Tamura, T., Yoshida S., Inui, M. & Fukuhara, N.: Transient recurrent ventricular fibrillation due to hypopotassemia with special note on the U wave. Jpn. Heart J., 8, 652–660 (1967).

20) Smirk, F. H. & Ng, J.: Cardiac ballet. Repetitions of complex electrocardiographic patterns. Br. Heart J., 31, 426-434 (1969).

21) Krikler, D. M. & Curry, P. V. L.: Torsade de points, an atypical tachycardia. Br. Heart J., 38, 117-120 (1976).

22) Tzivoni, D., Keren, A. & Stern, S.: Torsade de Pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. Am. J. Cardiol., 52, 639-640 (1983).

23) Kay, G. N., Plumb, V. J., Arciniegas, J. G., Henthorn, R. W. & Waldo, A.L.: Torsade de pointes: The long-short initiating sequence and other clinical features: Observations in 32 patients. J. Am. Coll. Cardiol., 2, 806-817 (1983).

24) Cranefield, P. F. & Aronson, R. S.: Torsade de pointes and other pause-induced ventricular tachycardias: The short-long-short sequence and early afterdepolarizations. PACE, 11, 670-678 (1988).

25) D'Alnoncourt, C. N., Zierhut, W. & Lüderitz, B.: "Torsade de pointes" tachycardia. Re-entry or focal activity? Br. Heart J., 48, 213-216 (1982).

26) Keren, A., Tzivoni, D., Gavish, D., Levi, J., Gottlieb, S., Benhorin, J. & Stern, S.: Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. Circulation, 64, 1167-1174 (1981).

27) Roden, D. M., Woosley, R. L. & Primm, R. K.: Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. Am. Heart J., 111, 1088-1093 (1986).

28) Bauman, J. L., Bauernfeind, R. A., Hoff, J. V., Strasberg, B., Swiryn, S. & Rosen, K. M.: Torsade de pointes due to quinidine: Observations in 31 patients. Am. Heart J., 107, 425-430 (1984).

29) Inoue, H., Murakawa, Y., Toda, I., Nozaki, A., Matsuo, H., Mashima, S. & Sugimoto, T.: Epicardial activation patterns of torsade de pointes in canine hearts with quinidine-induced long QT interval but without myocardial infarction. Am. Heart J., 111, 1080-1087 (1986).

30) 橋口淑夫,板東重信:実験的 torsade de pointes の左室心 内膜興奮伝播様式に関する検討.心電図,**9**,85-95 (1989).

31) 山本浩史, 板東重信: Torsade de pointes から心室細動へ の移行機序に関する研究.四国医学雑誌, 45, 403-416 (1989).

32) Leichter, D., Danilo, P. Jr., Boyden, P., Rosen, T. S. & Rosen, M. R.: A canine model of torsades de pointes. PACE, 11, 2235-2245 (1988).

33) Brugada, P.: "Torsade de Pointes". PACE, 11, 2246-2249 (1988).

34) Levine, J. H., Spear, J. F., Guarnieri, T., Weisfeldt,
M. L., de Langen, C. D. J., Becker, L. C. & Moore, E.
N.: Cesium chloride-induced long QT syndrome: Demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo.
Circulation, 72, 1092-1103 (1985).

35) Hanich, R. F., Levine, J. H., Spear, J. F. & Moore,

E. N.: Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome. Circulation, 77, 1149-1161 (1988).

36) Ben-David, J. & Zipes, D. P.: *a*-Adrenoceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias in dogs. Circulation, 82, 225-233 (1990).

37) 宮崎利久,小川 聡,中村芳郎, Zipes, D. P.: Cesium による QT 延長モデルでの早期後脱分極,心室頻拍発生に及ぼ す心周期,心臓交感神経刺激およびアドレナリン受容体遮断の 影響,心電図, 10, 389-396 (1990).

38) 伊東盛夫,高橋尚彦,藤野孝雄,石田修二,犀川哲典,有田 真: Caesium により誘発される心室性不整脈の機序とニコランジルの効果.心臓,24,471-482 (1992).

39) Sato, T., Hirao, K. & Hiejima, K.: The relationship between early afterdepolarization and the occurrence of torsades de pointes-An in vivo canine model study-. Jpn. Circ. J., **57**, **543**-552 (1993).

40) Sterns, L. D., Schoels, W., Senges, J. C., Freigang, K. D., Bauer, A., Kuebler, W. & Brachmann, J.: Activation patterns of canine cesium chloride induced ventricular arrhythmias determined by three dimensional mapping. PACE, 17, 763 (1994).

41) Isenberg, G.: Cardiac Purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. Pflügers Arch., 365, 99-106 (1976).

42) Surawicz, B.: Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations? J. Am. Coll. Cardiol., 14, 172-184 (1989).

43) Priori, S. G. Napolitano, C. & Schwartz, P. J.: Electrophysiologic mechanisms involved in the development of torsades de pointes. Cardiovasc. Drugs Ther., 5, 203-212 (1991).

44) Palmer, D. G.: Interruption of T waves by premature QRS complexes and the relationship of this phenomenon to ventricular fibrillation. Am. Heart J., 63, 367-373 (1962).

45) Sylvén, J. C., Horacek, B. M., Spencer, C. A., Klassen, G. A. & Montague, T. J.: QT interval variability on the body surface. J. Electrocardiol., 17, 179-188 (1984).

46) Ambroggi, L. D., Negroni, M. S., Monza, E., Bertoni, T. & Schwartz P. J.: Dispersin of ventricular repolarization in the long QT syndrome. Am J. Cardiol., 68, 614-620 (1991).

47) Kinoshita, O., Takabayashi, Y., Tanaka, M., Hongo, M. & Sekiguchi, M.: QRST isointegral maps in patients with Romano-Ward syndrome. Am. Heart J., 124, 1631-1633 (1992).

48) Fontaine, G., Frank, R. & Grosgogeat, Y.: Torsades de pointes: Definition and management. Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., 51, 103-108 (1982).

49) Gavrilescu, S. & Luca, C.: Right ventricular monophasic action potentials in patients with long QT syndrome. Br. Heart J., **40**, 1014-1018 (1978).

50) Bonatti, V., Rossi, A. & Botti, G.: Recording of

monophasic action potentials of the right ventricle in long QT syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias. Eur. Heart J., 4, 168-179 (1983).

51) Ohe, T., Kurita, T., Aihara, N., Kamakura, S., Matsuhisa, M. & Shimomura K.: Electrocardiographic and electrophysiologic studies in patients with torsades de pointe -Role of monophasic action potentials-. Jpn. Circ. J., 54, 1323-1330 (1990).

52) Jackman, W. M., Szabo, B., Friday, K. J., Margolis, P. D., Moulton, K., Wang, X., Patterson, E. & Lazzara, R.: Ventricular tachyarrhythmias related to early afterdepolarizations and triggered firing: Relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1, 170-195 (1990).

53) Shimizu, W., Ohe, T., Kurita, T., Takaki, H., Aihara, N., Kamakura, S., Matsuhisa, M. & Shimomura, K.: Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. Circulation, 84, 1915-1923 (1991).

54) El-Sherif, N., Bekheit, S. & Henkin, R.: Quinidine-

induced long QTU interval and torsade de pointes: Role of bradycardia-dependent early afterdepolarizations. J. Am. Coll. Cardiol., 14, 252-257 (1989).

55) Priori, S. G. & Corr, P. B.: Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines. Am. J. Physiol., 258, H1796-H1805 (1990).

56) Cranefield, P. F.: Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. Circ. Res., 41, 415-423 (1977).

57) Antzelevitch, C., Sicouri, S., Litovsky, S. H., Lukas, A., Krishnan, S. C., Di Diego, J. M., Gintant, G. A. & Liu, D.: Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ. Res., 69, 1427-1449 (1991).

58) Keating, M., Atkinson, D., Dunn, C., Timothy, K., Vincent, G. M. & Leppert, M.: Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey *ras*-1 gene. Science, 252, 704-706 (1991).

59) Benhorin, J., Kalman, Y. M., Medina, A., Towbin, J., Rave-Harel, N., Dyer, T. D., Blangero, J., MacCluer, J. W. & Kerem B.: Evidence of genetic heterogeneity in the long QT syndrome. Science, 260, 1960-1962 (1993).

Experimental Studies on the Initiation Mechanism and the Activation Sequence of Torsades de Pointes : Using the Epicardial Mapping and the Three-dimensional Mapping System Tatsuo Katsuki, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920–J. Juzen Med Soc., **104**, 324–334 (1995)

Key words cesium chloride, early afterdepolarization, mapping, torsades de pointes, triggered activity

Abstract

To clarify the electrophysiological mechanisms responsible for the initiation and the maintenance of torsades de pointes (Tdp), twenty-three mongrel dogs were used to evaluate the monophasic action potentials (MAP), the epicardial mapping (Ep-map) on both ventricles and the three-dimensional mapping (3D-map) on the left ventricle. After the atrioventricular block was produced, cesium chloride (Cs) was administered repeatedly for induction of Tdp. Tdp was observed in twelve of the analyzable seventeen dogs (70.6%). MAP duration was prolonged and the early afterdepolarizations (EAD) were induced (71.4%) by Cs administration. Although EADs induced by Cs administration were not identical to the take-off potential of Tdp, they were identical to those of premature ventricular contraction and polymorphic ventricular couplets and triplets. At the beginning of Tdp, only the one earliest activation site was recognized by the Ep-map and the earliest activation site shifted beat-to-beat although the conduction block or continuity of the activation sequence did not appear. Observed via 3D-map, the patterns of activation sequence were changed beat-to-beat and were similar among three layers during Tdp. The conduction block and continuity of the activation sequence did not appear. The subepicardial, midmyocardial and subendocardial conduction times were similar when the QRS axis was twisted during Tdp. These findings strongly suggest that EAD-induced triggered activity may be necessary for the initiation of Tdp, and the mechanism responsible for the maintenance of Tdp is not due to epicardial or intramural reentry.