

再灌流不整脈の発生部位と心室内興奮伝播様式に関する実験的検討 3次元マッピング法を用いた検討

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/2297/9143

再灌流不整脈の発生部位と心室内興奮伝播様式に関する実験的検討

— 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)

阪 上 学

虚血心筋の再灌流時にしばしば心室性不整脈(再灌流不整脈)の発生がみられるが、その電気生理学的機序に関しては十分明らかではない。本研究では再灌流不整脈の電気生理学的機序を明らかにするため、左室心筋内の3次元の興奮伝播様式をコンピューター解析し検討した。雑種成熟イヌ25頭に対し左前下行枝を30分間閉塞し虚血を作成した後、再灌流を行った。3対の双極電極を有する32本のプランジ電極を左室心筋に挿入し、計96点より同時記録した電位より左室心筋3次元のマッピング(心外膜下層、心筋中層、心内膜下層)図を作成した。虚血再灌流により心室性期外収縮(premature ventricular contraction, PVC)が4頭、非持続型心室頻拍(nonsustained ventricular tachycardia, NSVT)が5頭、持続型心室頻拍(sustained ventricular tachycardia, SVT)が3頭、心室細動(ventricular fibrillation, VF)が9頭にみられた。PVC, NSVT, VTは、いずれの心拍も心内膜下層より発生し、心外膜下層へ放射状に伝播し、各心拍間にリエントリーの関与は認められなかった。VFでも最初の数拍は心内膜下層から非リエントリー性機序により発生伝播するが、心外膜下層にて伝導遅延あるいはブロックに伴うリエントリーが生じVFに移行した。記録領域内全伝導時間は、再灌流直前の冠閉塞30分洞調律時にはNSVT, SVT群 31.6 ± 13.9 msec, VF群 68.7 ± 31.4 msecとVF群で有意に延長していた($p < 0.05$)。心外膜心内膜伝導時間差の比較でも、冠閉塞30分後ではNSVT, SVT群 11.0 ± 9.5 msec, VF群 40.7 ± 27.3 msecとVF群で有意に延長していた($p < 0.05$)。以上より再灌流不整脈は心内膜面からの非リエントリー性機序により発生し、先行する虚血中から生じている心外膜側での伝導遅延が大であるとき、リエントリーによりVFに移行すると考えられた。

Key words reperfusion arrhythmia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, three-dimensional mapping, reentry

再灌流不整脈とは、虚血に陥った心筋への血流が回復する過程で一過性に生ずる心室性不整脈のことであり¹⁾、1935年 Tennantら²⁾が冠動脈閉塞の動物実験モデルにおいてその存在をはじめて報告した。虚血性心疾患における再灌流不整脈の意義は十分明らかとはなっていないが、いくつかの臨床事例において心筋再灌流時に心室性不整脈の発生が観察されている。冠動脈血栓溶解療法施行時には、再灌流と同時に心室性不整脈が出現することが知られており³⁻⁸⁾、冠縮性狭心症においてもST変化が改善する時に高率に心室性不整脈が発生することが報告されている⁹⁻¹¹⁾。また、虚血性心疾患患者の突然死例において冠動脈完全閉塞がみられないことから、再灌流不整脈による致死的不整脈がその原因となる可能性が示されている¹²⁾。このように、再灌流不整脈は臨床上市しばしば虚血性心疾患の致死的原因となり、その予防および治療法の確立は極めて重要な問題となっている。

再灌流不整脈発生の電気生理学的機序に関しては、これまで動物実験による検討が多く行われているが、未だ一定の見解は

得られていない。すなわち、リエントリー¹³⁻¹⁵⁾、自動能の亢進¹⁶⁾¹⁷⁾、撃発活動(triggered activity)¹⁸⁻²¹⁾など異なった機序の関与が報告され、さらに再灌流不整脈が単一の機序でなくいくつかの機序が関与している可能性も示唆されている²²⁻²⁴⁾。この発生機序に関する成績の違いは、対象とした動物の種、麻酔や虚血時間の違いと共に、心臓電気現象の記録部位が不十分であるためと考えられる。すなわち、心表面のみから興奮伝導や不応期の不均一性を観察しているか、あるいは刺激伝導系の存在する心内膜面のみを電気現象を観察しているかによって異なる成績が得られると思われる。心筋に対する虚血の影響は、心内膜面と心外膜面ではその程度、時間経過が異なるとされ²⁵⁾、また近年、心内膜下心筋と心外膜下心筋の細胞レベルの電気生理学的な特性の差異も明らかにされている²⁶⁾。また心筋梗塞時の心室頻拍の発生機序の1つとして心筋内リエントリーが推測されている²⁷⁾。したがって再灌流不整脈の発生部位の同定や発生機序の解明にも、心表面や心内膜面からのマッピングのみならず心筋各層からの電気現象を同時に記録し、3次元的に興奮伝播

平成7年4月5日受付, 平成7年5月24日受理

Abbreviations: A-D, analog-digital; CTD, conduction time difference; End, subendocardium; Epi, subepicardium; LAD, left anterior descending coronary artery; LV, left ventricle; Mid, midmyocardium; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; PVC, premature ventricular contraction; RV, right ventricle;

様式を検討することが必要と思われる。

そこで今回、再灌流領域の心外膜下層 (subepicardium, Epi), 心筋中層 (midmyocardium, Mid), および心内膜下層 (subendocardium, End) の心筋 3 層マッピング法を用い、再灌流不整脈の発生部位、3 次元的左室心筋興奮伝播様式、および心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) から心室細動 (ventricular fibrillation, VF) への移行に関する要因について解析し、再灌流不整脈の電気生理学的発生機序について検討した。

対象および方法

体重 8~12kg の雑種の成熟イヌ 25 頭を用いた。

I. 再灌流モデルの作成

塩酸ケタミン (三共, 東京) 10mg/kg の筋肉内投与後ペントバルビタールナトリウム (田辺製薬, 大阪) 30mg/kg の静脈内投与により全身麻酔を行い、気管内挿管下に Harvard 型人工呼吸器 (Bodine Electric Company, Chicago, U.S.A.) を用いて調節呼吸を行った。また実験中、適宜ペントバルビタールナトリウムを静脈内に追加投与し、全身麻酔を維持した。体温維持の目的でナイロン製の袋にイヌの体部を入れ、右側臥位として手術台に固定した。右大腿動静脈に、8F カテーテルを挿入し、静脈カテーテルは輸液路として、動脈カテーテルは動脈圧測定用として使用した。動脈圧は体表Ⅱ誘導心電図と共にポログラフシステム AP-600G (日本光電, 東京) を用い、10~50mm/秒の記録速度で実験開始より終了まで連続記録した。

次に、左第 5 肋間から開胸した後、心膜切開を行い心膜架 (pericardial cradle) を作成した。続いて左室心筋 3 層同時マッピングのため、32本のプランジ電極 (ユニークメディカル, 大阪) を後述する方法により左前下行枝領域全体を含む左室自由壁に刺入した。安定した心筋内電位が記録されるのを確認した後、左冠動脈前下行枝第 1 対角枝分岐直上で剝離し、1 期的に結紮を行い 30 分間虚血状態にした後、結紮糸を開放し再灌流を行った。

II. 左室心筋 3 層マッピング

左室心筋 3 層マッピングは、白田の方法により行った²⁸⁾。すなわち、左室心筋電位記録用の電極には、直径 0.6~0.8mm、長さ 15~18mm のプランジ電極を用いた (図 1)。電極は図 1 に示

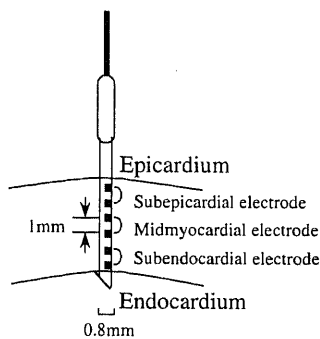


Fig. 1. Schematic representation of plunge needle electrode used for recording the electrical activity from multiple intramyocardial sites. Plunge needle contains three bipolar pairs, with each pair separated by 1 mm.

すごくとく、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 の銀製双極電極を等間隔に 3 対有しており、その先端の鉤により心内膜面に固定され、End, Mid, Epi の 3 点からの双極電位記録が可能な構造となっている。このプランジ電極を、左冠動脈前下行枝に平行に 4 列、僧帽弁輪に平行に 8 列はぼ等間隔 (5~6mm) に主要血管を避けて心表面より垂直に刺入

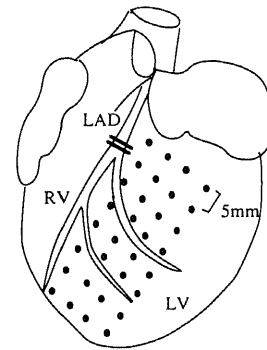


Fig. 2. Diagrammatic illustration of three dimensional mapping of the left ventricle. Solid circles represent the recording sites of plunge needle electrodes. Double bar indicates the site of ligation. LAD, left anterior descending coronary artery; LV, left ventricle; RV, right ventricle.

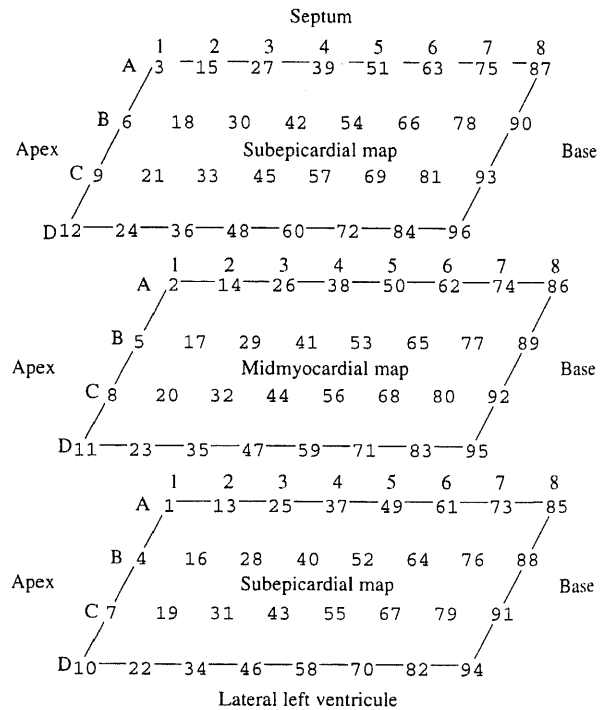


Fig. 3. Computer display of three-dimensional isochronic map. The top margin of each map means the margin of electrode array adjacent to intraventricular septum and bottom margin indicates the margin of the electrode array on the left ventricular free wall. The right margin is along the atrioventricular junction and left at the apex. The numbers within the maps indicate bipolar electrode channels.

SVT, sustained ventricular tachycardia; TCT, total conduction time; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia

し、3層、32本、計96点の電位を同時に記録可能とした(図2)。すべての電極を刺入後少なくとも10分間観察し、各電極より障害電流のない安定した心筋電位が得られること、四肢誘導心電図に刺入による変化がみられないことを確認した後、結紮を開始した。

心筋3層マッピングには、3層電位記録用として一部コンピュータプログラムを変更した多目的心電図記録装置HPM-7100(フクダ電子、東京)を使用した。本装置では、32本のプランジ電極より得られた計96点の双極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(時定数1.0秒)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8bitsデジタルフォーマットに変換した。内部メモリーにより、A-D変換された各デジタル波形は連続的に4秒間保持され、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、5インチ磁気フロッピーディスク(記憶容量1Mbyte)に同時収録し、解析に用いた。本装置を用い冠動脈結紮前、結紮中5分ごと30分までの洞調律波形、および再灌流により心室性不整脈が生じた時、その開始4秒間の波形を記録した。

フロッピーディスクに記録した波形は多目的記録装置HPM-7100により再生し、任意の基準点から各誘導点への興奮到達時間から左室興奮伝播図を作成した。洞調律時における各心筋電極への興奮到達時間の決定は、明瞭に記録された心電図波形のP波を任意の基準点として、各心拍毎に基準点から対応

した96点の各心筋電極の興奮到達時点までの時間をコンピューターで自動計測し求めた。コンピューターによる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が最も急峻になる点とした²⁸⁻³¹。再灌流不整脈発生時にも洞調律時と同様に、直前の洞調律波形のP波を基準点として、心室性不整脈の各心拍毎に興奮到達時間を求めた。等時線図作成前に、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)を用いて記録速度100または200mm/秒で記録し全波形を確認した後、カラーモニターHM-710(フクダ電子)上で電氣的ノイズなどに起因した興奮到達時点の誤認部位を手動にて修正した。波形認識に際してはアナログ波形の最大振幅が0.20mV以上認められた場合を心筋局所の興奮部位とし、0.20mV未満の場合は心筋局所の伝導が生じていない部位と判断した³²。

各電極への興奮到達時間を決定した後、その結果から等時線

Table 1. Characteristics of the ventricular arrhythmias during reperfusion

Arrhythmias during reperfusion	Number of dogs
Premature ventricular contraction	4
Nonsustained ventricular tachycardia	5
Sustained ventricular tachycardia	3
Ventricular fibrillation	9
None	1

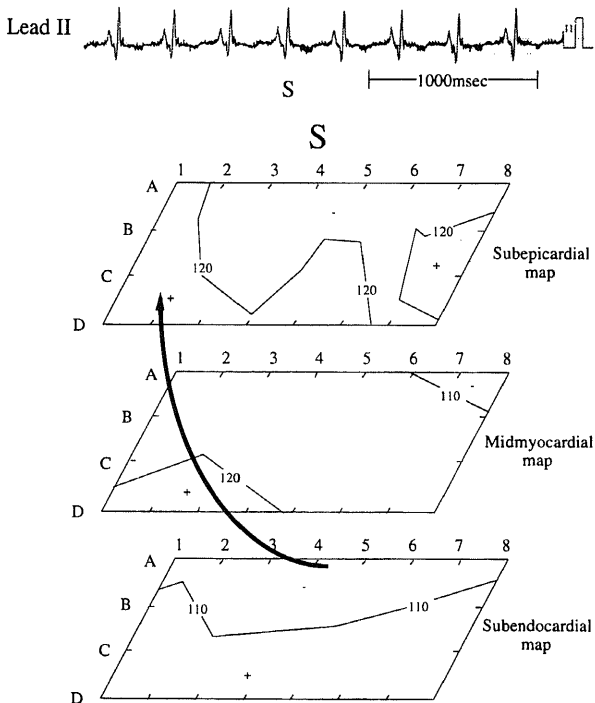


Fig. 4. Three-dimensional isochronic maps of a sinus beat (S) during the control preischemic period. The surface electrocardiogram is shown above within the box. The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the initiation of P wave. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. An arrow indicates the sequence of isochrones and the direction of activation.

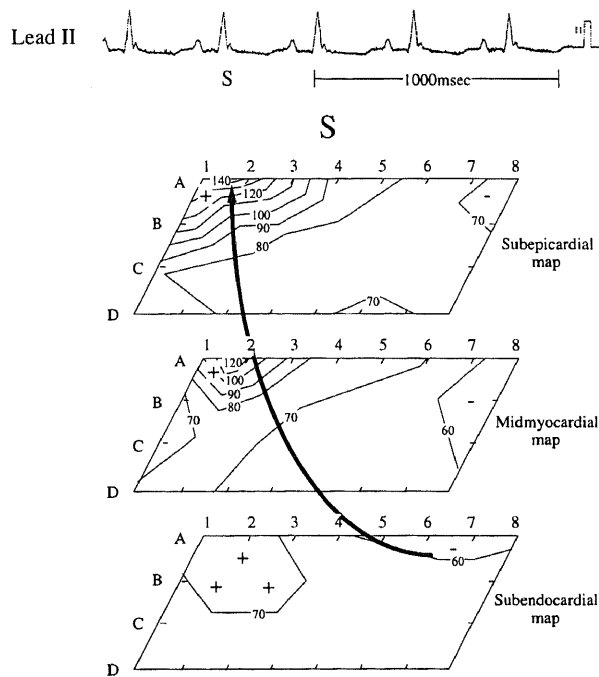


Fig. 5. Three-dimensional isochronic maps of a sinus beat (S) after 30 min occlusion of LAD. The surface electrocardiogram is shown above within the box. The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the initiation of P wave. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. An arrow indicates the sequence of isochrones and the direction of activation.

間隔 10msec の等時線図を自動作成した。等時線図の表示は、コンピューターにより End, Mid, Epi 3層での各2次元平面表示とし、それぞれの2次元平面表示の左側が心尖部、右側が心基部、上方が心室中隔側、下方が心室自由壁とした(図3)。また、各々の心拍での心筋内興奮伝播の3次元的方向を、等時線図上に手動で表示した。なお電極間の伝導ブロックは、次に示す3つの基準により定義した。すなわち、1) 介在する電極に電氣的興奮がみられない時、2) 大きな電位を示した電極の近接した電極から小さな電氣的活動しか記録できなかった時、3) 近接した電極間では連続した興奮を示すにもかかわらず、ある電極で大きな時間的ギャップを認めた時とした。以上のように作成した等時線図の解析から再灌流不整脈の発生部位、および3次元の左室心筋興奮伝導過程を検討した。

次に再灌流不整脈の心室細動への移行過程における電気生理学的機序を明らかにするため、再灌流により VF が生じた群(VF 群)と、非持続型心室頻拍(nonsustained ventricular tachycardia, NSVT)または持続型心室頻拍(sustained ventricular tachycardia, SVT)が生じたが洞調律に復した群(VT 群)との間で、以下の点につき比較検討した。すなわち、虚血、再灌流領域の伝導障害状態の指標として記録領域内全伝導時間(total conduction time, TCT)、および3次元の伝導の不均一性の指標として心外膜心内膜伝導時間差(conduction time difference, CTD)を求め比較した。TCT は、全双極誘導での最早期興奮部位と最遅延興奮部位での興奮時間の差とし、CTD は Epi 面での最早期興奮部位と最遅延興奮部位での興奮

時間差と End 面での最早期興奮部位と最遅延興奮部位での興奮時間差の差とした。なお伝導ブロックが生じた場合にはブロック部位以外で最も遅く興奮した部位を最遅延興奮部位とした。

Ⅲ. 統計学的検討

計測値は平均±標準偏差で示した。統計学的検討は Wilcoxon 検定で行い、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

1. 再灌流不整脈の種類と発生頻度

今回実験を行った25頭中3頭は冠動脈閉塞中にVFを生じ死亡したため対象からは除外した。残り22頭中1頭には全く不整脈が発生しなかったが、他の21頭には再灌流後10秒以内に心室性不整脈が出現した。その種類と頻度を表1に示した。単発、または2連発の心室性期外収縮(premature ventricular contraction, PVC)のみが4頭、持続が15秒未満のNSVTが5頭、持続が15秒以上のSVTが3頭、VFが9頭であった。なおVFはいずれもVTから移行したもので、直接VFとなったものはみられなかった。

Ⅱ. 非虚血時の左室心筋内興奮伝導

冠動脈閉塞前の洞調律時の左室心筋3層興奮伝播の1例を図4に示す。最早期興奮部位は心室中隔側Endにあり、EndよりEpiに伝導し、End, Mid およびEpiのいずれの層でも心室中隔、心基部側から心尖部、左室自由壁方向への興奮伝播を示し

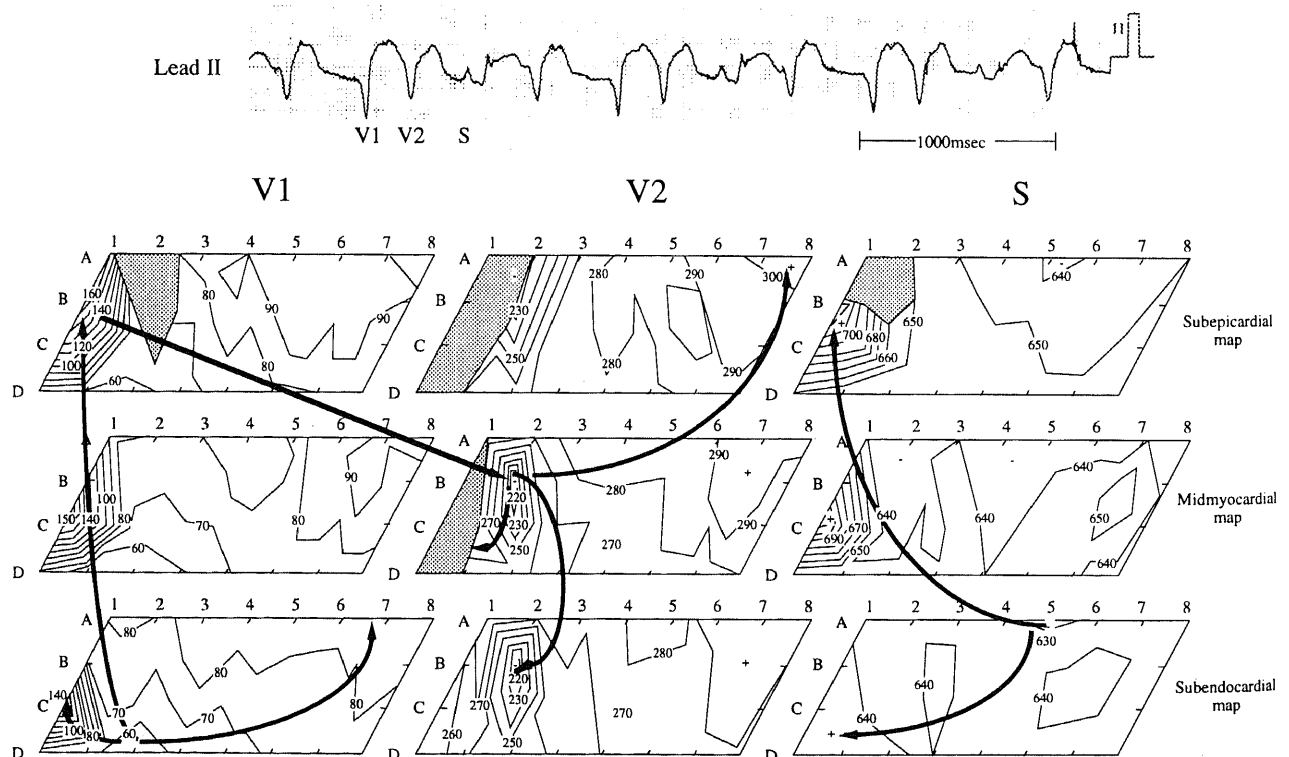


Fig. 6. Three-dimensional isochronic maps of couplets (V1, V2) and following sinus beat (S). The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the arbitrary time immediately before V1. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation. The arrow between V1 and V2 indicates the intramural reentry from subepicardium of V1 to midmyocardium of V2. Areas of conduction block are indicated by the blackened areas.

た。この伝播様式はいずれの例においてもみられ、伝導時間は $TCT27.7 \pm 5.4 \text{ msec}$ 、 $CTD8.3 \pm 4.3 \text{ msec}$ であり伝導遅延はみられなかった。

Ⅲ. 冠動脈閉塞中の左室心筋内興奮伝播様式

1. 洞調律

冠動脈閉塞後30分時点のPVCやVTを伴わない洞調律時の心筋内興奮伝播では、 $TCT53.2 \pm 31.2 \text{ msec}$ 、 $CTD28.3 \pm 25.9 \text{ msec}$ と冠動脈閉塞前に比べいずれも有意に(それぞれ $p < 0.01$)に延長し、伝導遅延がみられた。等時線図(図5)では、最早期興奮部位は冠動脈閉塞前と同様に心室中隔側 End にあり、非虚血部である心基部、左室自由壁へはすみやかに伝播した。しかし、虚血部である心室中隔、心尖部よりでは伝導遅延が生じ、特に Epi で著明であった。

2. 心室頻拍

冠動脈閉塞による虚血中の心室性不整脈の発生は、3頭にPVC、1頭にSVTが認められた。SVT例の等時線図を図6に示す。V1では興奮は左室自由壁心尖部よりのEndから生じ、心基部心室中隔側へは速やかに伝播したが、心尖部で強い伝導遅延を示した。続くV2では、V1での伝導遅延部位の近傍であ

る心尖部 Mid より興奮が生じており、またV1の最遅延興奮からV2の最早期興奮までの時間は60msecであり、V2はリエントリー機序により発生した。V2の興奮は心尖部 Mid からEpiにかけての大きな伝導ブロックを生じリエントリーによる頻拍は停止した。引き続き洞調律Sでは、心基部心室中隔側 End より興奮が生じ、V1と同様に心尖部で伝導遅延を生じ、さらにリエントリーによる頻拍が持続した。

Ⅳ. 再灌流不整脈の左心室内興奮伝導

1. 心室性期外収縮

再灌流により4頭にPVCが出現し、その再早期興奮部位はいずれも左室 End に認めた。また、先行する洞調律および期外収縮時の心室内興奮伝導には伝導遅延はみられず、PVCの発生にリエントリーの関与はなかった。

2. 非持続型心室頻拍

再灌流により5頭にNSVTを生じた。NSVTは、いずれも左室 End に最早期興奮部位を認め、その発生・維持には非リエントリー機序が関与していた。図7に、NSVTの最初の3拍とそれに先行する洞調律時の左室心筋3層マッピングを示す。洞調律時(S)の興奮は、心基部心室中隔側 End より発生し、伝導遅延を伴わず Epi へ伝播した。最遅延興奮部位は心尖部 Epi であった。しかし、NSVTの1拍目(V1)は、それより220msec遅れ、心尖部左室自由壁側 End より発生し、非リエントリー機序により生じた。2拍目以降(V2, V3)も先行する心拍と電気的活動の連続性はなく非リエントリー機序により頻拍は持続した。なお、頻拍中の最早期興奮部位は同一部位から生じるものと(図7)、心拍ごとに移動するもの(図8)がみられた。

3. 持続型心室頻拍

SVTが生じた3頭中1頭で記録状態が悪く解析不能であった。2頭中1頭は促進心室固有リズムを示したが、等時線図による解析では、1心拍目は左心室心内膜面 End より興奮が生じ、強い伝導遅延を生じることなしに Epi に向かって放射状に興奮伝播し、第2心拍目以降も同一部位より興奮が生じ、また各心拍間相互にリエントリーの所見は認められなかった。頻拍は正常洞伝導の方が早くなることにより停止した(図9)。他の1頭は多形性を示し、それぞれの心拍は虚血領域内 End の異なる部位より興奮が生じた。しかし伝導遅延を生じることなく次の心拍との間にリエントリーによると思われる興奮伝導の連続性はみられなかった。

4. 心室細動

再灌流により9頭にVFが生じた。いずれもVTから移行したもので、直接VFとなったものはなかった。最初の数心拍のVT時には、興奮は End からリエントリーの関与なく生じ、Epi 方向に向って伝播したが、その際 Mid から Epi にかけて強い伝導遅延が生じることによりリエントリーが生じVFへ移行した。図10はその1頭のアナログ波形を示す。V4, V5は虚血部電極 B6にて End から Epi 方向へ伝導し、わずかに伝導遅延を伴っていたが興奮の連続性はなくリエントリーの関与はなかった。続くV6では、短い連結期で生じた End からの興奮が Epi において強い伝導遅延を生じ、続くV7はリエントリーにより Epi より End 方向に興奮が伝播していた。同時に隣接する電極 A6 では Mid から Epi にかけて細動様波形が記録された。非虚血部電極の D2 では伝導遅延を認めず A6 にて VF となっている V7 以降においても同期性を保っていた。図11に他

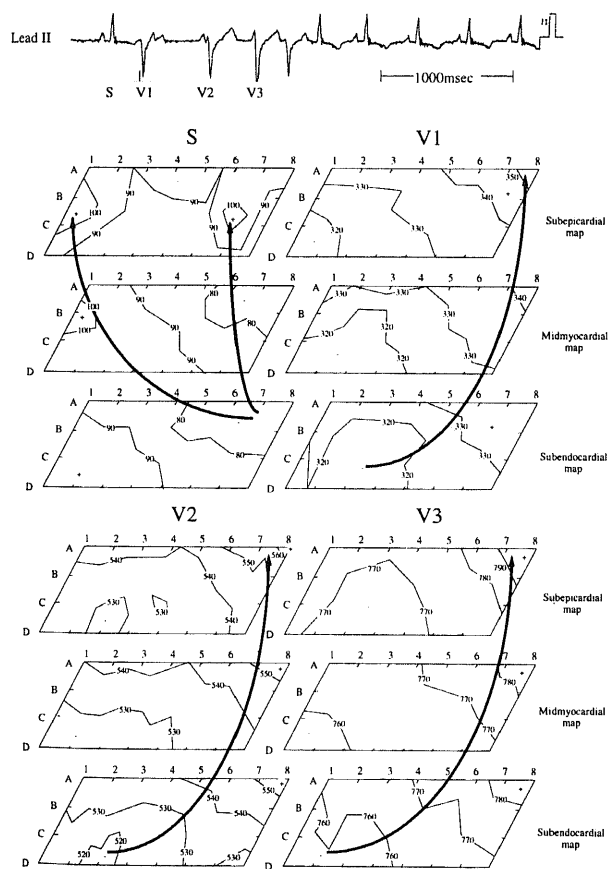


Fig. 7. Three-dimensional isochronic maps of a sinus beat (S) followed by the first 3 beats (V1, V2, V3) of nonsustained ventricular tachycardia. The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the initiation of P wave of a sinus beat (S). The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

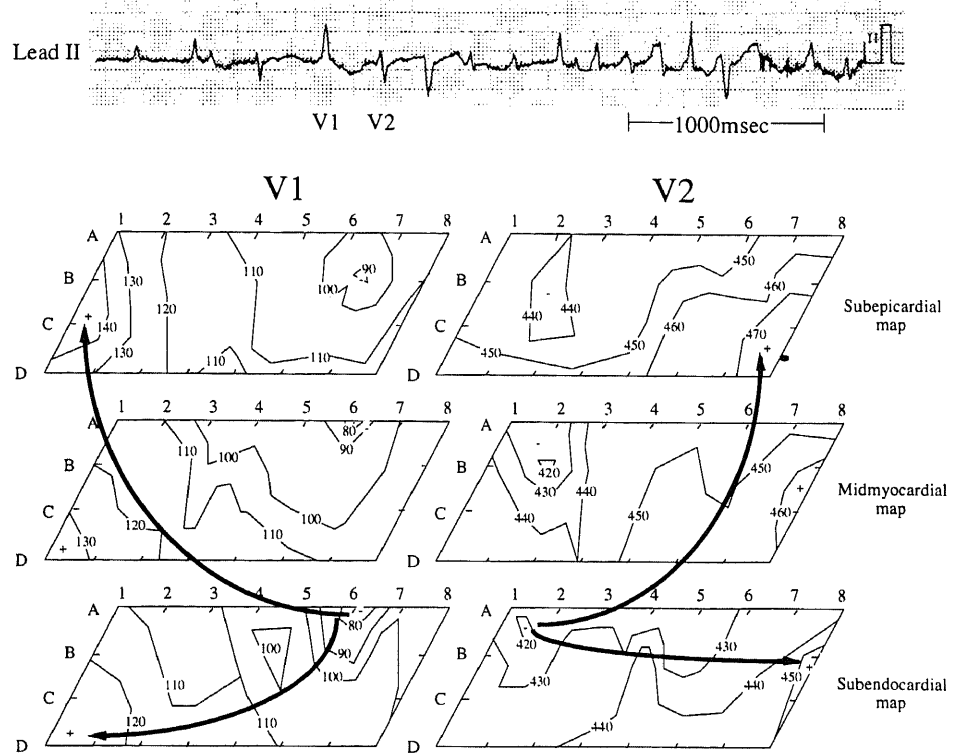


Fig. 8. Three-dimensional isochronic maps of the first 2 beats (V1, V2) of nonsustained ventricular tachycardia. The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the arbitrary time before V1. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. Arrows indicate the aequence of isochrones and the direction of activation.

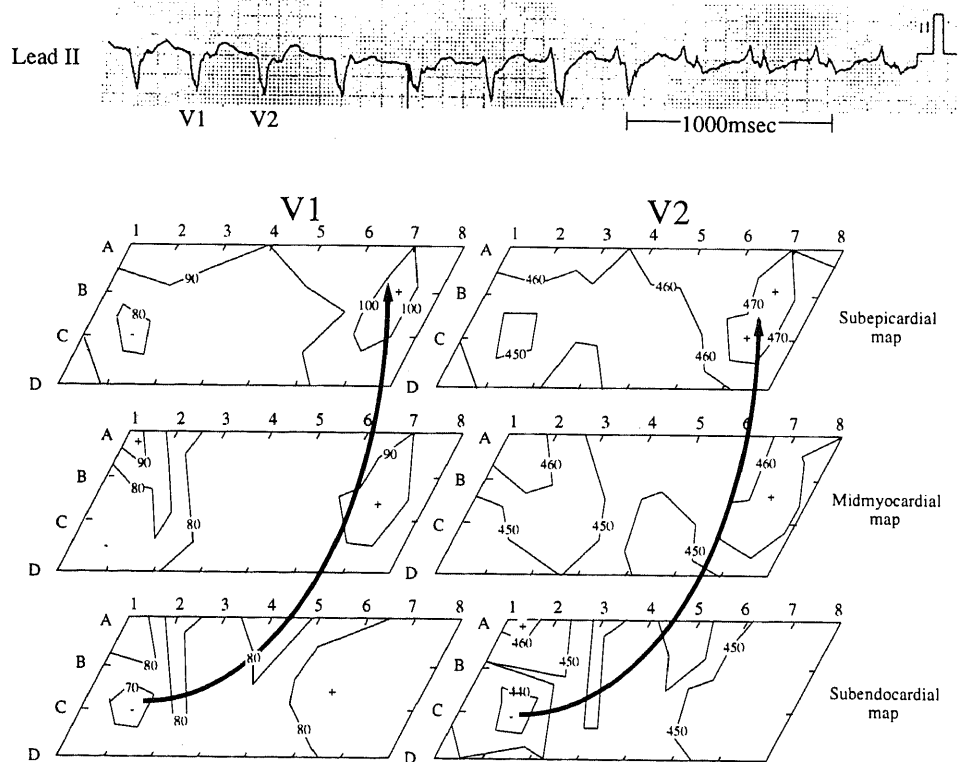


Fig. 9. Three-dimensional isochronic maps of the sequential two beats (V1, V2) during sustained ventricular tachycardia. The numbers within the isochrones indicate the time in milliseconds from the arbitrary time before V1. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation.

の1頭の等時線図を示す。洞調律のSはMidからEpiにかけて伝導遅延を生じているが、続くV1は伝導遅延とは無関係に心基部、中隔寄りのEndより発生していた。続くV2からV7もV1と同様に心基部、中隔寄りのEndより発生しており、いずれの心拍間にもリエントリーを示唆する所見は認められなかった。しかし続くV8では、Endから生じた興奮がMidからEpiにかけて強い伝導遅延を生じ、V9ではV8のEpiで遅延した興奮がMidに伝導することによって、リエントリーを生じVTからVFへと移行していた。この時体表面心電図においてもQRS波形の極性が変化する現象がみられた。以上のようにVF例では、心室性不整脈の開始時点ではリエントリーの関与はなかったが、開始数心拍目にリエントリーが生じVFへ移行した。

V. VF群とVT群の比較

再灌流不整脈がVFへ移行するか、あるいはVFに移行せず洞調律に復するかは、心筋内の伝導様式の差異により決定される可能性を検討するため、次にVF群とVT群で、心室内伝導遅延の指標であるTCTとCTDを比較検討した。左室の記録

領域内全体の伝導遅延の状態を示す指標として用いたTCTは、冠閉塞前のコントロール時にはVT群 26.8 ± 7.5 msec, VF群 28.3 ± 3.8 msecと両群間で差がなかったが、冠閉塞30分後ではVT群 31.6 ± 13.9 msec, VF群 68.7 ± 31.4 msecとVF群で有意に延長していた ($p < 0.05$, 表2)。さらに再灌流数秒で生じた心室性不整脈の開始2心拍の比較においても、1心拍目VT群 46.6 ± 11.7 msec, VF群 78.3 ± 18.7 msec, 2心拍目VT群 49.0 ± 11.1 msec, VF群 94.3 ± 27.8 msecといずれもVT群に比較してVF群で有意に延長していた (それぞれ $p < 0.05$)。EndとEpiの伝導時間差、すなわち立体的な興奮伝導の不均一性を示す指標として用いたCTDの比較でも、コントロール時にはVT群 5.2 ± 1.4 msec, VF群 10.7 ± 4.0 msecと差がなかったが、冠閉塞30分後ではVT群 11.0 ± 9.5 msec, VF群 40.7 ± 27.3 msec, 再灌流不整脈の開始1心拍目ではVT群 10.6 ± 3.9 msec, VF群 37.3 ± 22.6 msec, および2心拍目ではVT群 6.4 ± 2.8 msec, VF群 37.8 ± 29.1 msecといずれもVT群に比較してVF群で有意に延長していた (それぞれ $p < 0.05$, 表3)。

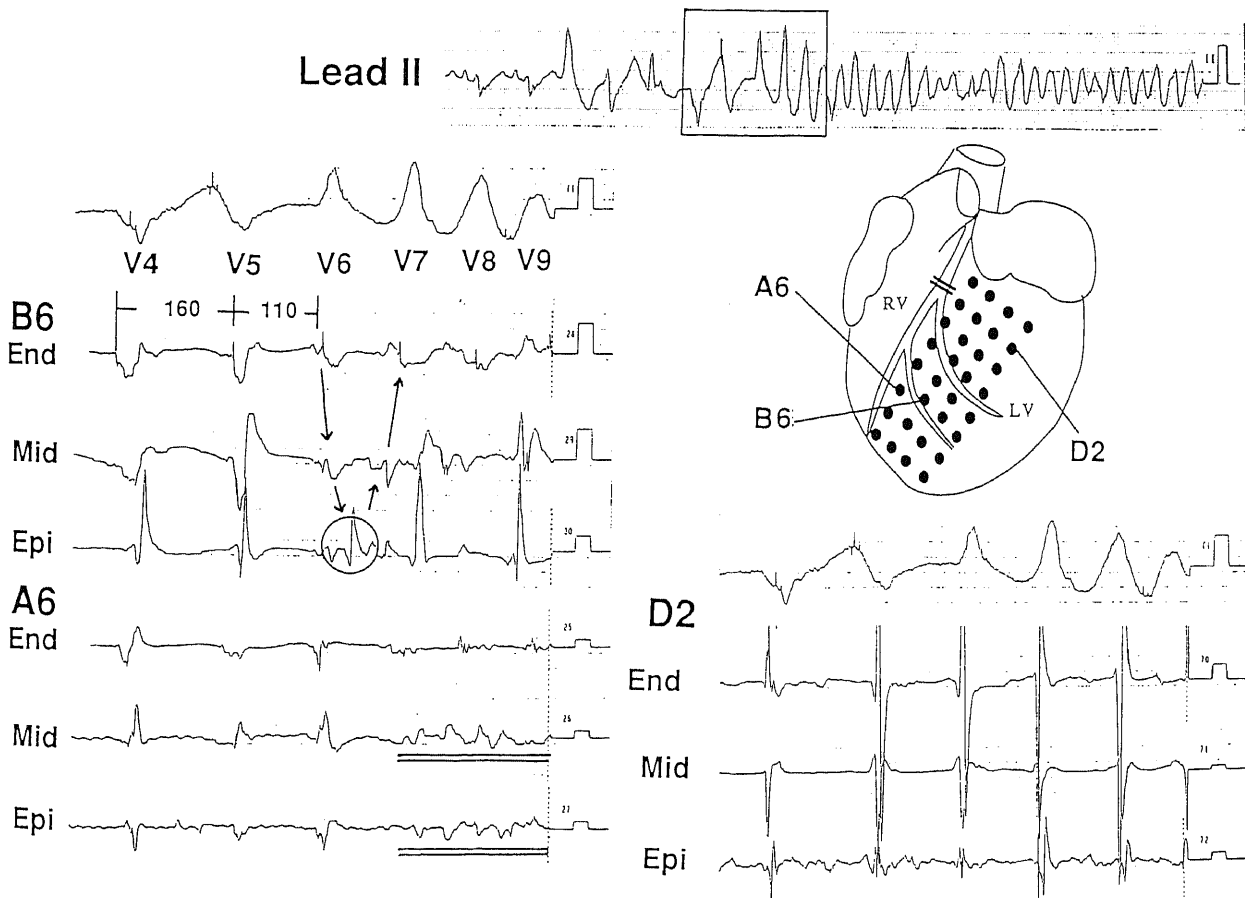


Fig.10. Lead II electrocardiogram and selected bipolar electrocardiograms with the plunge needle electrodes array during ventricular tachycardia degeneration into the ventricular fibrillation. The beats from V4 to V9 are represented the beats in the frame of the top panel (Lead II electrocardiogram). B6-electrodes and A6-electrodes are located in the ischemic zone, and D2-electrodes in the normal zone. Circle in the B6 electrocardiograms represents the fragmented activity and indicates the generation of the reentry. Double bars in the A6 electrocardiograms represent the local ventricular fibrillation. The values between V4 and V6 indicate the coupling interval. Double bar in the illustration of the heart indicate the site of ligation. End, endocardium; Epi, epicardium; LV, left ventricle; Mid, midmyocardium; RV, right ventricle.

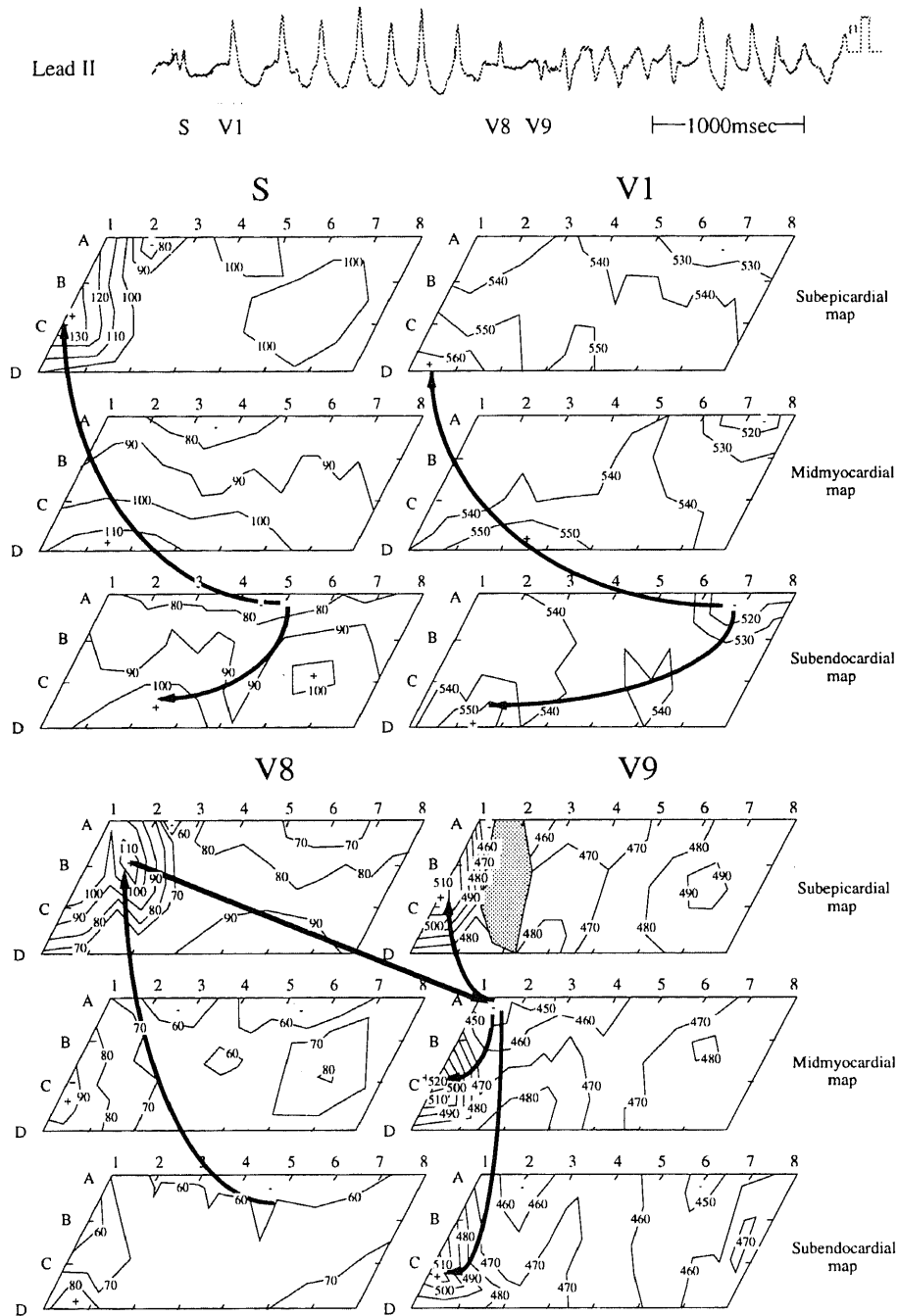


Fig. 11. Three-dimensional isochronic maps of the beats (S, V1, V8 and V9) of ventricular tachycardia degeneration into ventricular fibrillation. The numbers within the S and V1 isochrones indicate the time in milliseconds from the initiation of P wave of a sinus beat (S). And they in the V8 and V9 isochrones indicate the arbitrary time immediately before V8. The minuses (-) denote the sites of early activation and the pluses (+) denote the sites of later activation. Areas of conduction block are indicated by the blackened areas. Arrows indicate the sequence of isochrones and the direction of activation. The arrow between V8 and V9 indicates the intramural reentry from subepicardium of V8 to midmyocardium of V9.

考 察

虚血心筋の再灌流により心室性不整脈がもたらされる可能性は以前より示されていた²¹⁾²⁾。一方近年、急性心筋梗塞に対する再灌流療法時に、再灌流と同時に心室性不整脈が高頻度に出現すること^{3)~8)}、又冠攣縮性狭心症でST上昇の改善とともに心室性不整脈が出現すること^{9)~11)}が明らかにされた。これらの臨床的観察から、再灌流不整脈が虚血性心疾患患者の重大な致死の

合併症として注目されている。

再灌流不整脈の予防あるいは治療法を確立する上で、その発生機序を明らかにすることは極めて重要な問題ではあるが、これまでの多くの動物実験による検討では必ずしも全容が明らかとはなっていない。特に、再灌流不整脈の電気生理学的発生機序に関する検討では、リエントリー^{13)~15)}、自動能の亢進¹⁶⁾¹⁷⁾や撃発活動 (triggered activity)^{18)~21)}の関与を強調する3つの異なる見解が示されてきた。

Table 2. Total conduction time of a beat in the recording area at the control preischemic period, 30 min after coronary occlusion and the first two beats of reperfusion arrhythmias in VT and VF groups

Period of the observation	Total conduction time ($\bar{x} \pm SD$, msec) in groups	
	VT	VF
Control	26.8 \pm 7.5	28.3 \pm 3.8
Coronary occlusion	31.6 \pm 13.9	68.7 \pm 31.4*
Reperfusion arrhythmia		
First beat	46.6 \pm 11.7	78.3 \pm 18.7*
Second beat	49.0 \pm 11.1	94.3 \pm 27.8*

* p<0.05 between VT and VF groups

Table 3. Conduction time difference of a beat between the epicardium and the endocardium at the control preischemic period, 30 min after coronary occlusion and the first two beats of reperfusion arrhythmias in VT and VF groups

Period of the observation	Conduction time difference ($\bar{x} \pm SD$, msec) in groups	
	VT	VF
Control	5.2 \pm 1.4	10.7 \pm 4.0
Coronary occlusion	11.0 \pm 9.5	40.7 \pm 27.3*
Reperfusion arrhythmia		
First beat	10.6 \pm 3.9	37.3 \pm 22.6*
Second beat	6.4 \pm 2.8	37.8 \pm 29.1*

* p<0.05 between VT and VF groups

再灌流不整脈にリエントリーの関与を推定する実験結果として、1) 心外膜下層にある心筋細胞の膜電位の反応性が再灌流時には不均一となること¹³⁾、2) 心表面から観察した再灌流時の心筋では、非虚血部の不応期に比較して虚血部の不応期が著しく延長し、不応期の不均一性が強くなること¹⁴⁾、3) 虚血時に多数生じた心表面局所記録電位の分裂、すなわち局所の伝導遅延は再灌流と共に急速に消失するが、その回復過程が不均一であること¹⁵⁾、4) 虚血中に生じた心内膜から心外膜にかけての伝導時間延長は、再灌流により心内膜面の伝導時間は急速に改善するが心筋中層から心外膜にかけての伝導の改善が遅れること¹⁶⁾などが報告されている。いずれの報告も、再灌流時に心表面あるいは心外膜下層でリエントリーを生じうる条件が認められることを示したもので、直接リエントリー回路を証明したものはみられない。

心室自動能の亢進に関しては、Penkoske ら¹⁶⁾が再灌流時に心室自動能の亢進がみられたことを報告した。さらに、Sheridan ら¹⁷⁾も、正常心筋では交感神経刺激によっても70~80/分までしか上昇しない心室の固有自動能が、再灌流時には170~180/分まで上昇することを証明し、再灌流不整脈に自動能の亢進が関与している可能性を示した。また、臨床的にも急性心筋梗塞の再灌流時に促進心室固有リズムがしばしば観察されることが知られており、これは自動能亢進によるものと考えられている⁷⁾。

一方、撃発活動が関与しているとする報告は、主に灌流心筋モデルを用いた検討で示されており、再灌流時のプルキニエ線維に遅延後脱分極の出現を証明した実験¹⁸⁾、左室乳頭筋を用いた低酸素灌流再灌流モデルにおいて遅延後脱分極が出現し、それに引き続く不整脈を認めた実験がある²⁰⁾。また、Priori ら²¹⁾は

单相活動電位法 (monophasic action potential) により再灌流後54%に早期後脱分極が認められたとしており、再灌流不整脈に対して撃発活動が関与している可能性があると報告している。

このように再灌流不整脈の発生機序については、これまで異なった成績が報告されてきた。その原因として、対象とした動物種、麻酔や虚血時間の違いとともに、心臓電気現象の記録部位が不十分であった可能性がある。すなわち、心表面からの興奮伝導や不応期の不均一性を観察しているか、心内膜面のみの電気現象を観察しており、観察範囲が狭いため全体的な電気現象を捉えることができなかったものと思われる。心筋は3次元の構造をしており、心室性不整脈の電気生理学的機序を検討する際には3次元の構造を十分考慮に入れる必要性がいくつかの報告で示されている。心内膜下心筋細胞と心外膜下心筋細胞では、電気生理学的特性が異なることが明らかにされている²⁰⁾。また、虚血の影響は心内膜面と心外膜面でその程度、時間経過が異なる²⁰⁾、さらに心筋梗塞時の心室頻拍の1つの機序として心筋内立体的リエントリーが関与していることが報告された²¹⁾。そこで今回、心筋3層マッピング法を用い、再灌流領域の3次元の左室心筋興奮伝播様式を検討した。本法により心内膜側から心外膜側、あるいは虚血部から非虚血部の興奮伝播の全体像を知ることが可能となった。

今回の検討では、再灌流不整脈をVT群と、VF群に分け解析した。VT群では、最初に心室から生じる心拍は先行する洞調律とは関連を認めず、心内膜側のおそらくプルキニエ線維からと思われる部位から生じ、またそれに引き続くいずれの心拍もやはり心内膜側より生じ、各心拍間にリエントリー回路はみられなかった。また、VF群でも最初に心室から生ずる心拍は先行する洞調律からのリエントリーの関与はなく心内膜面から

の興奮により生じ、引き続き数拍もやはり心内膜面から生ずる興奮のみで成り立ち、心拍間にリエントリーの関与は無いものと考えられた。しかし、VF 群では数心拍後に心外膜側で強い伝導遅延や伝導ブロックを生じ、リエントリー回路を形成しそれを契機に VF へと移行する現象が観察された。

これらの結果から再灌流不整脈の発生という点においてはリエントリーの関与はなく、むしろ心内膜面で生ずる異常自動能の亢進、あるいは撃発活動による異常な活動電位の出現がその機序と考えられた。Idecker ら³⁰も開胸犬の心外膜マッピングの施行により、再灌流不整脈の発生部位は心外膜ではないことを観察した。また Toyama ら²⁴は、イヌの灌流心筋を用いた心内膜からのマッピングによる検討を行い、再灌流時の心室不整脈の開始はプルキニエ線維あるいはプルキニエと固有心筋の接合部から生じていることを報告した。これらの成績は、再灌流不整脈の発生部位が心内膜層にある点で今回の成績と一致している。

一方、今回の実験において VF 群では心筋中層から心外膜面における強い伝導遅延や伝導ブロックからリエントリー現象を認めており、リエントリーは VF への移行とその維持に関与していた。この成績はこれまで主に心外膜面から検討し、不応期や伝導性の不均一性を根拠にリエントリーの関与を推定した実験結果とも矛盾しないものと考えられる。以上のように、3次元的に再灌流不整脈の興奮伝播を観察することにより、発生部位、さらに興奮伝播回路を明確にすることが可能であった。

興奮伝播様式の検討から VF への移行に、リエントリー機序が関与していたが、リエントリーの発生には再灌流時心筋における伝導遅延、伝導不均一性が重要な因子と考えられる。そこで、今回の検討では、VF 群と VT 群で局所の伝導遅延状態を示す指標として TCT、心内膜面と心外膜面の伝導性の不均一性を示す指標として CTD を求め比較した。その結果、VF 群ではすでに再灌流に先行する虚血状態において、伝導遅延、伝導不均一性が強く、それは再灌流不整脈が開始した最初の数心拍においても持続していた。すなわち再灌流初期においては少なくとも心外膜下層においては虚血により生じた伝導遅延状態、あるいは伝導不均一性が残存しており、さらに心内膜面からの異常興奮による伝導周期の短縮により、より強い伝導不均一性がもたらされその結果リエントリーが生じ VF へ移行するものと考えられた。

虚血時の伝導遅延をもたらす要因としては、以前より虚血による細胞外カリウム濃度の上昇が知られている³⁴。Toyama ら²⁴は灌流心筋を用いた虚血再灌流モデルにおいて、細胞外液の K 濃度を正常にして実験した場合、VT の発生率には変化がなかったが、VF への移行が減少したことを報告し、VF への移行にはカリウム濃度が重要であることを示した。また、Kaplinsky ら³⁵の検討では、再灌流早期に生ずる不整脈は、虚血時の伝導遅延、電位の分裂が急速に改善する過程におこり VF に移行しやすいが、以後の 2-7 分間の間に生じる不整脈は心室調律の促進により出現し VF への移行は少ないとしている。VF の発生が虚血状態と密接に関連しているという点で、今回の研究と一致した成績と考えられる。Pogwizd ら³¹は 6 頭のネコを使用し、本研究と同様に再灌流不整脈の 3 次元マッピングによる検討を行っているが、彼らの成績によれば不整脈開始前の洞調律の心筋内興奮伝導時間は VF へ移行するものと移行しないもので差はないとしており、本研究と異なる成績となっ

ている。しかし彼らの実験では 6 頭という少ない頭数で検討していること、また心筋内伝導時間を非虚血領域や右室をも含んだ伝導時間で比較しているために、虚血領域での伝導遅延時間が相殺されてしまった可能性が考えられる。

今回の実験方法での問題点として、まず心筋内に針を刺入することにより障害電流が発生しそれが不整脈発生の原因となる可能性がある。しかし、この点に関しては、我々の教室では、すでに亜急性心筋梗塞イヌにおいて心表面のみのマッピングと今回の針電極を使用したマッピング法により不整脈の発生頻度に差がないことを報告した²⁸。Pogwizd ら³⁶や Kramer ら³⁷も不整脈発生に針電極使用がほとんど影響しないことを示しており、針電極の影響は少ないものと思われる。2 番目の問題点として、記録範囲が左室自由壁のみであり、左前下行枝の灌流域と考えられる中隔壁の記録が技術的に困難であったことがあげられる。Pogwizd ら³¹はネコを用いて右心室を含めた 232 点のマッピングを行い再灌流不整脈の観察を行っているが、彼らの結果によれば心室頻拍の開始の 75% は心内膜面にあり非リエントリー性機序により生じ、残り 25% は心筋内リエントリーにより生じたとしている。再灌流不整脈の発生の多くが心内膜面より生じ、それが非リエントリー性の機序による点は本研究と同じ成績であるが、一部がリエントリー性の機序により生ずる点は本研究では証明できなかった。その原因として誘導点が少ない可能性があり、今後右室、心室中隔を含んだ広い範囲のマッピング法を開発し、検討する必要があると思われる。もう一つの限界点としては、今回の実験方法では再灌流不整脈の開始時にみられた内膜面からの異常興奮の発生機序に関してはそれを明らかにすることができない点があげられる。

再灌流時の異常興奮の発生要因と考えられる非リエントリー性機序に関しては、これまで心室自動能の亢進^{10,11}や撃発活動¹⁸⁻²¹の関与が報告されている。細胞レベルにおける機序としては、虚血により増加した細胞外カリウムにより心筋細胞の静止膜電位が浅くなり³⁴、さらに虚血再灌流により細胞内カルシウムの過剰負荷をきたすことにより一過性脱分極が生じると考えられている^{37,38}。カルシウムの過剰負荷がもたらされる機序としては、 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性の低下による細胞内ナトリウムの蓄積や、虚血時に蓄積した水素イオン (H^+) の急激な洗い流しによる Na^+ - H^+ 交換による細胞内ナトリウムの蓄積が Na^+ - Ca^{2+} 交換を抑制するためとされている³⁹⁻⁴¹。また虚血中に活性化されたフォスホオリパーゼによるリゾリン脂質の遊離や、フリーラジカルの増加などによっても細胞内カルシウムの過負荷がたらされると考えられている^{42,43}。

リエントリー機序の原因に関しても、カリウム、カルシウムが重要な役割をはたしている。カリウム増加は膜電位を浅くし、ナトリウム電流の立上り速度を減少することにより伝導速度遅延をもたらす。通常虚血によって細胞外カリウムは著明に増加する³⁴が、虚血再灌流時には上昇していた細胞外カリウムの洗い出しがおこるが、その減少は部位により一様ではなく、不均一となる。Coronel ら⁴⁴は虚血再灌流時の細胞外カリウムのマッピングを行い、その分布と伝導遅延の関連を証明した。Hariman ら⁴⁵も再灌流実験での複数点の細胞外カリウム濃度を測定し、虚血時蓄積した細胞外カリウム濃度の改善にも不均一性を認めることを報告した。またカルシウム増加も細胞間抵抗を増加させ興奮伝導を抑制する可能性が示唆されている⁴⁶。

再灌流不整脈の治療に関しては人における検討は少ないが、

動物実験により物理的、あるいは薬物的な検討が行われている。物理的な方法としては、短い虚血を回復した後のいわゆるプレコンディショニング (preconditioning) の効果により再灌流不整脈が減少することが報告されている^{47,48)}。また再灌流を徐々に行うことにより不整脈の発生が減少することも知られている⁴⁹⁾。薬物的な検討では、従来からの抗不整脈薬であるナトリウムチャンネル遮断薬⁵⁰⁾、カリウムチャンネル遮断薬⁵¹⁾のほか、カルシウム拮抗剤⁵²⁾、フリーラジカルスカベンジャー⁵³⁾⁻⁵⁵⁾ や α 交感神経遮断薬⁵⁶⁾ などの効果が報告されている。その他にも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬⁵⁷⁾、トロンボキサン合成阻害薬⁵⁸⁾、一酸化窒素⁵⁹⁾、ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬⁶⁰⁾、 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交換阻害薬^{61,62)} などの効果が研究され報告されているが、必ずしもその効果についての評価は一定していない。その原因のひとつに、本研究で示したように再灌流不整脈の発生、持続に関与する機序は単一ではないことがあげられる。これらの治療法が、虚血再灌流という複数の要素が関与する現象のうち、何に対してどのような効果を示しているのかについての検討が今後必要と思われる。

また今回の再灌流不整脈の検討は左冠動脈前下行枝に対して行ったものであるが、ヒトの場合右冠動脈の再灌流時には、左冠動脈の再灌流と異なり徐脈の発生頻度が高いといわれている^{63,64)}。動物実験においてこの機序を検討した論文はみられない。再灌流という同一の現象が右冠動脈と左冠動脈で異なった動態を示す原因についても今後の検討する必要がある。

結 論

心筋虚血後の再灌流時に一過性にみられる心室性不整脈 (再灌流不整脈) の機序を明らかにするため、イヌの30分冠動脈閉塞再灌流モデルを用い左室心筋3層同時マッピング法を行い、再灌流不整脈の発生とVFへの移行機序について検討し、以下の結果を得た。

1. 実験を行った25頭中、再灌流数秒以内に4頭に単発または2連発のPVCを、5頭にNSVTを、3頭にSVT、9頭にVFを認めた。
2. PVC, NSVTでは、その開始心拍とそれに続く心拍のいずれも心内膜面に不整脈の発生を認め、いずれもリエントリー機序の関与はみられなかった。
3. SVTは、心内膜面から生じる心拍のみから頻拍が形成されリエントリー機序の関与はなかった。
4. VFでは、開始数心拍はリエントリーの関与のない心内膜面から生ずる心拍により形成されたが、この伝導が心外膜面で伝導遅延を生じ、リエントリー回路を形性してVFへ移行した。
5. VF群とVT (NSVTとSVT) 群の記録領域内総伝導時間と心外膜層、心内膜層の伝導時間差の比較では、いずれもVF群が虚血30分の洞調律の時点で有意に延長しており、心室頻拍開始2心拍までの比較でもVF群で有意に延長していた。
6. 再灌流不整脈は、心内膜面からの非リエントリー性の機序により生じ、VFへの移行に心外膜面での伝導遅延によるリエントリーの形成が関与しているものと推測された。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師小林健一教授に、衷心より謝意を表します。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高田重男助教授、ならびに池田孝之前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方に深謝致します。

なお、本論文の主旨は第54回日本循環器学会学術集会 (1990, 福岡)、第55回日本循環器学会学術集会 (1991, 京都) において発表した。

文 献

- 1) Manning, A. S. & Hearse, D. J.: Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **16**, 497-518 (1984).
- 2) Tennant, R. & Wiggers, C. J.: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am. J. Physiol.*, **112**, 351-361 (1935).
- 3) Ganz, W., Ninomiya, K., Hashida, J., Fishbein, M. C., Buchbinder, N., Marcus, H., Mondkar, A., Maddahi, J., Shah, P. K., Berman, D., Charuzi, Y., Geft, I., Shell, W. & Swan, H. J.: Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction: Experimental background and clinical experience. *Am. Heart J.*, **102**, 1145-1149 (1981).
- 4) Goldberg, S., Urban, P., Greenspon, A., Berger, B., Walinsky, P., Muza, B., Kusiak, V. & Maroko, P. R.: Limitation of infarct size with thrombolytic agents--electrocardiographic indexes. *Circulation*, **68**, 177-182 (1983).
- 5) Della, Grazia, P. M., Klugmann, S., Morgera, T., Salvi, A., Pandullo, C. & Camerini, F.: Reperfusion ventricular arrhythmias during intracoronary thrombolysis. *Eur. Heart J.*, **7** (suppl A), 23-30 (1986).
- 6) Holmes, D. R., Smith, H. C., Vliestra, R. D., Nishimura, R. A., Reeder, G. S., Bove, A. A., Breshahan, J. F., Chesboro, J. H. & Piehler, J. M.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty alone or in combination with streptokinase therapy, during acute myocardial infarction. *Mayo Clin. Proc.*, **60**, 449-456 (1985).
- 7) Miller, H. I., Almagor, Y., Keren, G., Chernilas, J., Roth, A., Eschar, Y., Shapira, I., Shargorodsky, B., Berenfeld, D. & Laniado, S.: Early intervention in acute myocardial infarction: Significance for myocardial salvage of immediate intravenous streptokinase therapy followed by coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **9**, 608-614 (1987).
- 8) Fung, A. Y., Lai, P., Topol, E. J., Bates, E. R., Bourdillon, P. D., Walton, J. A., Mancini, G. B., Kryski, T., Pitt, B. & O'Neill W. W.: Value of percutaneous transluminal coronary angioplasty after unsuccessful intravenous streptokinase therapy in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **58**, 686-691 (1986).
- 9) Miller, D. D., Waters, D. D., Szlachcic, J. & Theroux, P.: Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation*, **66**, 588-592 (1982).
- 10) Sheehan, F. H. & Epstein, S. E.: Determinants of arrhythmic death due to coronary spasm: Effect of preexisting coronary artery stenosis on the incidence of reperfusion arrhythmia. *Circulation*, **65**, 259-264 (1982).
- 11) Tzivoni, D., Keren, A., Granot, H., Gottlieb, S., Benhorin, J. & Stern, S.: Ventricular fibrillation caused by myocardial reperfusion in Prinzmetal's angina. *Am. Heart J.*,

- 105, 323-325 (1983).
- 12) **Bashe, W. J. Jr., Baba, N., Keller, M. D., Geer, J. C. & Anthon, J. R.:** Pathology of atherosclerotic heart disease in sudden death. II. The significance of myocardial infarction. *Circulation*, 52 (suppl. III), 63-77 (1975).
- 13) **Downar, E., Janse, M. J. & Durrer, D.:** The effect of coronary occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation*, 56, 217-224 (1977).
- 14) **Levites, R., Banka, V. S. & Halfant, R. H.:** Electrophysiologic effects of coronary occlusion and reperfusion. Observation of dispersion of refractoriness and ventricular automaticity. *Circulation*, 52, 760-765 (1975).
- 15) **Murdock, D. K., Loeb, J. M., Euler, D. E. & Randall, W. C.:** Electrophysiology of coronary reperfusion. A mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation*, 61, 175-182 (1980).
- 16) **Penkoske, P. A., Sobel, B. E. & Corr, P. B.:** Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat. *Circulation*, 58, 1023-1035 (1978).
- 17) **Sheridan, D. J., Penkoske, P. A., Sobel, B. E. & Corr, P. B.:** Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischaemia and reperfusion in cats. *J. Clin. Invest.*, 65, 161-171 (1980).
- 18) **Ferrier, G. R., Moffat, M. P. & Lukas, A.:** Possible mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by ischemia followed by reperfusion: Studies on isolated canine ventricular tissues. *Circ. Res.*, 56, 184-194 (1985).
- 19) **Abete, P., Bernabei, R., di Gennaro, M., Iacono, G., Rengo, F., Carbonin, P. & Vassalle, M.:** Electrical and ionic mechanisms of early reperfusion arrhythmias in sheep cardiac Purkinje's fibers. *J. Electrocardiol.*, 21, 199-212 (1988).
- 20) **Hayashi, H., Ponnambalam, C. & McDonald, T. F.:** Arrhythmic activity in reoxygenated guinea pig papillary muscles and ventricular cells. *Circ. Res.*, 61, 124-133 (1987).
- 21) **Priori, S. G., Mantica, M., Napolitano, C. & Schwartz, P. J.:** Early afterdepolarizations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardium. A possible mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation*, 81, 1911-1920 (1990).
- 22) **Janse, M. J., van Capelle, F. J. L., Morsink, H., Kleber, A. G., Wilms-Schopman, F., Cardinal, R., d'Almoncourt, C. N. & Durrer, D.:** 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).
- 23) **Fujimoto, T., Peter, T., Hamamoto, H. & Mandel, W. J.:** Electrophysiologic observations on ventricular tachyarrhythmias following reperfusion. *Am. Heart J.*, 105, 201-209 (1983).
- 24) **Toyama, J., Honjo, H., Osaka, T., Anno, T., Hirai, M., Ohta, T., Kodama, I. & Yamada, K.:** Endocardial excitation and conduction during reperfusion arrhythmias. *Jpn. Circ. J.*, 51, 163-171 (1987).
- 25) **Gilmour, R. F. J. & Zipes, D. P.:** Different electrophysiological responses of canine endocardium and epicardium to combined hyperkalemia, hypoxia, and acidosis. *Circ. Res.*, 46, 814-825 (1980).
- 26) **Antzelevitch, C., Litovsky, S. H. & Lukas, A.:** Epicardium versus endocardium: Electrophysiology and pharmacology. In *D. P. Zipes & J. Jalife (eds.)*, *Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside*, 1st ed., p386-407, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990.
- 27) **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).
- 28) **白田和生:** 非持続型心室頻拍の興奮伝播様式および心室細胞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—. *十全医会誌*, 99, 692-719 (1990).
- 29) **El-Sherif, N., Smith, R. A. & Evans, K.:** Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ. Res.*, 49, 255-265 (1981).
- 30) **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).
- 31) **Pogwizd, S. T. & Corr, P. B.:** Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 76, 404-426 (1987).
- 32) **Ogawa, S., Miyazaki, T., Sakai, T., Hosokawa, M., Sakurai, K. & Nakamura, Y.:** Epicardial mapping during induction of nonsustained polymorphic ventricular tachycardia in a 7-days-old canine myocardial infarction model. *Am. Heart J.*, 114, 34-41 (1987).
- 33) **Idecker, R. E., Klein, G. J., Harrison, L., Smith, W. M., Kasell, J., Reimer, K. A., Wallace, A. G. & Gallagher, J. J.:** The transition to ventricular fibrillation induced by reperfusion after acute ischemia in the dog: A period of organized epicardial activation. *Circulation*, 63, 1371-1379 (1981).
- 34) **Harris, A. S., Bisteni, A., Russell, R. A., Bringham, C. B. & Firestone, J. E.:** Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia. Potassium a major excitant. *Science*, 119, 200-203 (1954).
- 35) **Kaplinsky, E., Ogawa, S., Michelson, E. L. & Dreifus, L. S.:** Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium: Evidence for multiple mechanisms. *Circulation*, 63, 333-340 (1981).
- 36) **Pogwizd, S. M. & Corr, P. B.:** Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three-

- dimensional mapping. *Circ. Res.*, 61, 352-371 (1987).
- 37) 有田 真: 歩調取り電位と一過性脱分極. *心電図*, 8, 271-279 (1988).
- 38) Opie, L. H. & Coetzee, W. A.: Role of calcium ions in reperfusion arrhythmias: Relevance to pharmacologic intervention. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2, 623-636 (1988).
- 39) Lazdunski, M., Frelin, C. & Vigne, P.: The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: Its biological and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 17, 1029-1042 (1985).
- 40) Avkiran, M. & Ibuki, C.: Reperfusion arrhythmias. A role for washout of extracellular protons. *Circ. Res.*, 71, 1429-1440 (1992).
- 41) Ibuki, C., Hearse, D. J. & Avkiran, M.: Mechanisms of antifibrillatory effect of acidic reperfusion: Role of perfusate bicarbonate concentration. *Am. J. Physiol.*, 264, H783-H790 (1993).
- 42) Weltzien, H. U.: Cytolytic and membrane perturbing properties of lysophosphatidylcholine. *Biochem. Biophys. Acta*, 559, 259-287 (1979).
- 43) Opie, L. H.: Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation*, 80, 1049-1062 (1989).
- 44) Coronel, R., Fiolet, J. W. T., Wilms-Schopman, F. J. G., Schaapherder, A. F. M., Johnson, T. A., Gettes, L. S. & Janse, M. J.: Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation*, 77, 1125-1138 (1988).
- 45) Hariman, R. J., Louie, E. K., Krahrmer, R. L., Bremner, S. M., Euler, D., Hwang, M. H., Ferguson, J. L. & Loeb, H. S.: Regional changes in blood flow, extracellular potassium and conduction during myocardial ischemia and reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21, 798-808 (1993).
- 46) Kleber, A. G., Riegger, C. B. & Janse, M. J.: Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ. Res.*, 61, 271-279 (1987).
- 47) Hagar, J. M., Hale, S. L. & Kloner, R. A.: Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Circ. Res.*, 68, 61-68 (1991).
- 48) Shiki, K. & Hearse, D. J.: Preconditioning of ischemic myocardium: Reperfusion-induced arrhythmias. *Am. J. Physiol.*, 253, H1470-H1476 (1987).
- 49) Petropoulos, P. C. & Meijne, N. G.: Cardiac function during perfusion of the circumflex coronary artery with venous blood, low-molecular dextran, or Tyrode solution. *Am. Heart J.*, 68, 370-382 (1964).
- 50) Bergey, J. L., Nocella, K. & McCallum, J. D.: Acute coronary artery occlusion-reperfusion-induced arrhythmias in rats, dogs and pigs: Antiarrhythmic evaluation of quinidine, procainamide and lidocaine. *Eur. J. Pharmacol.*, 81, 205-216 (1982).
- 51) Lubbe, W. F., McFadyen, M. L., Muller, C. A., Worthington, M. & Opie, L. H.: Protective action of amiodarone against ventricular fibrillation in the isolated perfused rat heart. *Am. J. Cardiol.*, 43, 533-540 (1979).
- 52) Baxdter, G. F. & Yellon, D. M.: Attenuation of reperfusion-induced ventricular fibrillation in the rat isolated hypertrophied heart by preischemic diltiazem treatment. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 7, 225-231 (1993).
- 53) Manning, A. S., Coltart, D. J. & Hearse, D. J.: Ischemia and reperfusion-induced arrhythmias in the rat. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol. *Circ. Res.*, 55, 545-548 (1984).
- 54) Bernier, M., Manning, A. S. & Hearse, D. J.: Reperfusion arrhythmias: Dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am. J. Physiol.*, 256, H1344-H1352 (1989).
- 55) Kopacz M., Kariwatowska, P. E. & Beresewicz, A.: Reperfusion arrhythmias and purine wash-out in isolated rat and rabbit heart. Effect of allopurinol, dimethylthiourea and calcium reduction. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 25, 859-874 (1993).
- 56) Sheridan, D. J., Penkoske, P. A., Sobel, B. A. & Corr, P. B.: Alpha adrenergic contribution to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J. Clin. Invest.*, 65, 161-171 (1980).
- 57) Westlin, W. & Mullane, K.: Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation*, 77, 130-139 (1988).
- 58) Coker, S. J., Parratt, J. R., Ledingham, I. M. & Zeitlin, I. J.: Evidence that thromboxane contributes to ventricular fibrillation induced by reperfusion of the ischaemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 14, 483-485 (1982).
- 59) Vegh, A., Papp, J. G., Szekerea, L. & Parratt, J. R.: Prevention by an inhibitor of L-arginine-nitric oxide pathway of antiarrhythmic effects of bradykinin in anaesthetized dogs. *Br. J. Pharmacol.*, 110, 18-19 (1993).
- 60) Tosaki, A., Szerdahelyi, P., Engelman, R. M. & Das, D. K.: Potassium channel openers and blockers: Do they possess proarrhythmic or antiarrhythmic activity in ischemic and reperfusion rat hearts? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 1355-1362 (1993).
- 61) Dennis, S. C., Cowtze, W. A., Cragoe, E. J. Jr. & Opie, L. H.: Effects of proton buffering and of amiloride derivatives on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. Possible evidence for an arrhythmogenic role of $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange. *Circ. Res.*, 66, 1156-1159 (1990).
- 62) Yano, K., Maruyama T., Makino, N., Matsui, H. & Yanaga, T.: Effects of amiloride on the mechanical, electrical and biochemical aspects of ischemia-reperfusion injury. *Mol. Cell. Biochem.*, 121, 75-83 (1993).
- 63) Clemmensen, P., Bates, E. R., Califf, R. M., Hlatky, M. A., Aronson, L., George, B. S., Lee, K. L.,

