

Experimental and Clinical Studies on the Mechanism of Ventricular Tachycardia by Using Electrophysiology and a Three-dimensional Reconstructive Study of Myocardium

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/2297/8238

心室性頻拍における病因部心筋の電気生理学的 ならびに病理学的研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

松 本 康

(平成2年12月10日受付)

本研究は心室性頻拍 (ventricular tachycardia, VT) の病態を電気生理学的検討と立体再構築法によって検討した。実験的検討では雑種成熟イヌ48頭を用い左冠動脈前下行枝と左室心尖部を灌流する全分枝の結紮を行い心筋梗塞を作成した。次いでプログラム刺激法により誘発されるVTについて、心表面マッピング、三次元マッピングを作成し電気生理学的検討を行った。さらに実験に供したイヌの心筋の立体再構築像を作成し、電気生理学的所見と対比検討した。実験例ではプログラム刺激によりVT誘発を行った36頭中、非持続性VTが2頭に、持続性VTが3頭に誘発された。心表面マッピングでは洞調律時の遅延電位検出部位がVT時の最早期興奮部位と一致し、VT時の遅延電位はリエントリー路終末の機能的ブロック部位を形成した。三次元マッピングでは持続性VT時の最早期興奮部位は心外膜面に存在した。これを発した興奮波は心室壁を心内膜側へ貫通し、心筋層内を時計方向および反時計方向に8の字状に伝播した。そして2つの興奮波は心外膜面で融合波を形成し最早期興奮部位へ再入するリエントリー路を形成した。これにより心表面マッピング上、心表面リエントリー (epicardial reentry) と考えられるVTが、心筋全層にわたるマクロリエントリーを心表面で二次元的に観察したものであることが示された。立体再構築像の検討では最早期興奮部位には線維化の中で残存心筋が縁状ないし島状に存在する構造が認められた。これらの残存心筋は広範に残存した心内膜側心筋層とループ状に連絡し、これがVT時の興奮伝達経路を形成した。また遅延電位検出部位の心外膜側に島状に心筋が残存し、最早期興奮部位と類似構造を示した。臨床的検討では臨床例VT 13例を対象に手術時の切除標本を立体再構築し、術中心表面マッピング所見と対比検討した。臨床例の立体再構築像では最早期興奮部位には脂肪織中に心筋が島状に残存し互いに連結しあう構造を認めた。また遅延電位検出部位には変性心筋層が見られ、梗塞、変性などにより伝導性の低下した心筋層がリエントリーの成立に必要な伝導遅延部位を形成した。これらの実験的および臨床的研究結果から責任心筋病変の立体構造と電気生理学的所見との関連が明らかとなった。

Key words ventricular tachycardia, reconstructive study, three dimensional mapping, reentry, delayed potentials

不整脈に対する外科治療は臨床電気生理学的諸検査の発達^{1,2)}にともない近年飛躍的進歩を遂げ^{3,4)}、その発生機序に関しても解明が進んでいる。頻脈性不整脈のうち、Wolff-Parkinson-White症候群は房室間副伝導

路を介する興奮の旋回運動いわゆるリエントリーに基因することが明らかにされ、副伝導路切断によって本症候群において良好な治療成績⁵⁾が達成されている。またもう一つの代表的頻拍性不整脈である心室性頻拍

Abbreviations: ARVD, arrhythmogenic right ventricular dysplasia; BA, border area; ERP, effective refractory period; IA, infarction area; NA, normal area; RA, right atrium; RVA, right ventricular apex; RVR, repetitive ventricular response; VA, ventricular arrhythmias; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia

(ventricular tachycardia, VT) は虚血性心疾患の合併症としてのみならず、種々の器質的心疾患を背景として発生し、その臨床症状は重篤である。突然死の原因としても臨床的意義が高く、薬剤抵抗性のVTに対する外科治療は急務とされる課題であったが、当教室での心筋切開、心筋切除と冷凍凝固を併用した根治手術によりVTに対して良好な治療成績が得られるようになった。このVTをはじめとする心室性不整脈(ventricular arrhythmias, VA)の発生機序としてもリエントリー⁹⁾が提唱され種々の検討がなされている。しかし、その電気生理学的な興奮の伝播がいかなる病理組織学的構造をもとに惹起されるかについての十分な検討は行われていない。また従来、VTの実験モデルとして急性期および亜急性期の心筋梗塞イヌを用いた電気生理学的検討が行われてきたが⁷⁻¹⁰⁾、3週間以上を経過した梗塞イヌを用いた実験例¹¹⁾は極めて少ない。

著者はVTが発生する病理学的構造を明らかにすることを目的として、冠動脈結紮によりVTが誘発されたイヌの心筋とVT臨床例で外科的に切除された病変部心筋を用いて、マイクロコンピューターにより三次元的に病変を再構築し検討した。そして病変の再構築像と電気生理学的検査所見との対比を行うことにより新たな知見が得られたので報告する。

対象および方法

I. 梗塞イヌを用いた実験的検討

1. 実験モデルの作成

体重10~20kgの雑種成熟イヌ48頭に、塩酸ケタミン20mg/kgの筋肉内投与および手術時間30分経過ごとに10mg/kgの静脈内追加投与による全身麻酔下で、気管内挿管によりHarvard型人工呼吸器を用いて20ml/kg/回の室内空気吸入による従量式調節呼吸を行った。清潔操作により左第5助間で開胸し、次いで心膜を縦切開し、左室前壁から側壁を左冠動脈前下行枝に沿って露出した。前下行枝を第一対角枝の分岐の末梢で剝離結紮し、さらに左冠動脈回旋枝と前下行枝の分枝を心尖部よりも結紮する多分枝結紮法(multiple ligation)¹²⁾¹³⁾を追加し心筋梗塞を作成した。なお前下行枝の結紮にあたり、梗塞作成中の心室細動(ventricular fibrillation, VF)の発生頻度を抑制するため前下行枝結紮部位にターニケットを装着し30分間の部分的絞扼の後に結紮を行った。30分経過観察後に閉胸し、術直後に塩酸リドカイン1mg/kgの静脈内投与、術後3日目まで塩酸リドカイン2mg/kgと抗生物質セフトゾキシムナトリウム(藤沢薬品、東京)

50mg/kg 1日1回の筋肉内投与を行った。

心筋梗塞を作成した48頭中5頭は術後72時間以内に死亡した。他の43頭が術前の状態に回復したが、うち7頭は術後7~20日目に突然死をきたした。従って、3週間以上生存した残り36頭を用い術後21~30日、平均 24.6 ± 4.7 (±S.D.) 日目に電気生理学的検査を行った。

2. 梗塞イヌに対する電気生理学的検査

1) プログラム刺激法

これら36頭に、初回手術時と同様の麻酔および呼吸管理下に胸骨左縁に縦切開を行い心臓を露出した。心筋梗塞の領域と程度を肉眼的に確認した後に右心房(right atrium, RA)および右室心尖部(right ventricular apex, RVA)に先端2mm以外は非伝導塗料により絶縁された電極間距離2mmで針長30mmの双極電極(東京医理科、東京)を刺入固定した。針電極は鉤針状を呈しており固定に優れ心筋浅層にも正確に固定可能であった。また左室梗塞部(infarction area, IA)、その周囲に接する境界部(border area, BA)、左室正常部(normal area, NA)に同様の双極電極を刺入しペーシングに用いた(図1)。

またVT誘発には心室プログラム刺激を用いた。電気刺激装置はBC-02A(フクダ電子、東京)を用い、刺激のパルス幅は2msec、矩形波で出力は閾値の2倍とした。心室波を補足し、100~200msecのdelayをかけ基本刺激周期(basic cycle length,

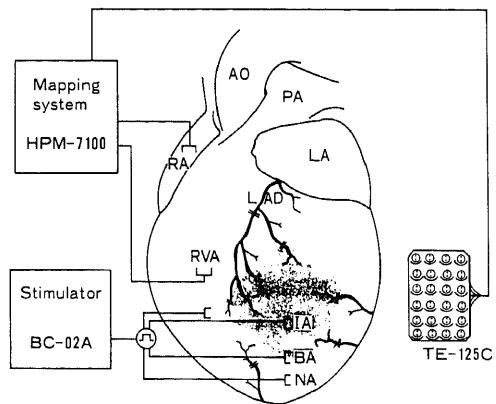


Fig. 1. A schematic drawing showing arrangement of electrodes and connection of equipments. The heart is presented as viewed from the left ventricular apex. AO, aorta; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; LA, left atrium; RVA, right ventricular apex; LAD, left anterior descending artery; IA, infarction area; BA, border area; NA, normal area.

BCL) 350 msec, 300 msec あるいは250 msec で8個のトレイン刺激(S₁)を行い9個目に早期刺激(S₂)を加え, 連結時間(S₁S₂)を5~20 msec ずつ短縮させた. S₂が有効不応期(effective refractory period, ERP)に達すると, S₁S₂をERPより50~60 msec 長い時間に設定しS₃を加え, S₂S₃を短縮させて早期刺激を行った. S₃が再びERPに達すると, 同様にしてS₂S₃を設定しS₄を加えた(図2). S₄にてもVTが誘発されない場合には200~300回/分の心室頻回刺激を行った. 刺激部位はRVA, NA, BA, IAの順序で行い, 電位記録を行った. VFが誘発された場合には直ちに直流通電により除細動し洞調律に回復した後に実験を継続した. またVTが誘発された場合は以下に述べる心表面マッピングおよび三次元マッピングを行った.

2) 心表面マッピング

双極電極間距離2 mm で隣接電極中心間距離8 mm の24極双極マト電極 TE-125 C(フクダ電子)を用い, 心室の心外膜電位採取により心表面マッピングを行った(図3). 記録された局所の電位波形は同時に記録された四肢誘導心電図および基準電極の電位波形とともにA-Dコンバーターを通じてデジタル化された後に, 心表面マッピングシステム HPM-7100(フクダ電子)のディスプレイ上に表示された. 各点での興奮伝達時点は基準電極および測定電極よりのデジタル波形を微分しその絶対値が最大となる点で決定され, 興奮伝導時間は測定電極の興奮伝達時間と基準電極の

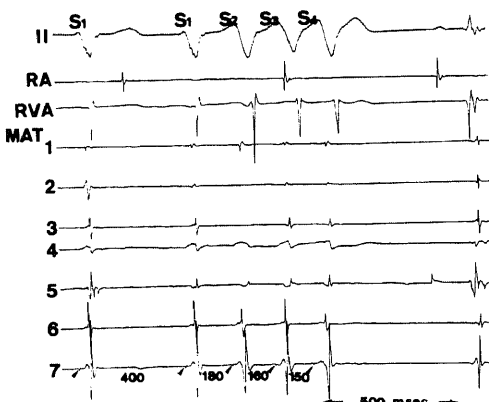


Fig. 2. Programmed ventricular stimulation. Three ventricular premature beats (S₂, S₃ and S₄) are consecutively given during ventricular pacing (S₁) with a basic cycle length of 400 msec. II, ECG lead II; MAT 1~7, the sites of epicardial mapping by using mat electrode; arrow heads, stimulation spikes.

興奮伝達時間との差より求められた. その値を自動入力することにより洞調律時およびVT発生時の興奮電位図作成を行った. 各点でのデジタル波形は確認可能であり, 不正な認識は修正を行った. なおマッピング所見表示のための等時線は以下の如く決定した. 平面上の三点A, B, Cの座標をそれぞれ(X_A, Y_A), (X_B, Y_B), (X_C, Y_C), 各点への到達時間をE_A, E_B, E_Cとし, 直線AB, 直線BCと等時線Eが交わる点X₁, X₂の座標を(X₁, Y₁), (X₂, Y₂)とするとX₁, Y₁, X₂, Y₂は下記の式により求められた.

$$X_1 = \frac{E - E_B}{E_A - E_B} (X_A - X_B) + X_B \quad \dots\dots\dots ①$$

$$Y_1 = \frac{E - E_B}{E_A - E_B} (Y_A - Y_B) + Y_B \quad \dots\dots\dots ②$$

$$X_2 = \frac{E - E_B}{E_C - E_B} (X_C - X_B) + X_B \quad \dots\dots\dots ③$$

$$Y_2 = \frac{E - E_B}{E_C - E_B} (Y_C - Y_B) + Y_B \quad \dots\dots\dots ④$$

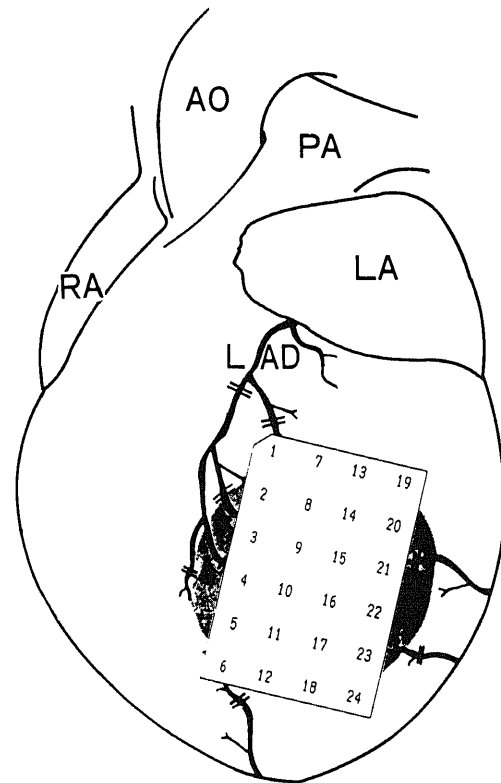


Fig. 3. Schematic representation of the epicardial mapping. The mat electrode placed on the left ventricular wall. Twenty four sites of epicardial potential were simultaneously recorded.

これにより等時線 X 1 X 2 を描いた。作成した等時線の間隔は原則として 10 msec とした。また最早期興奮部位は一印で自動表示された。同時に各点における興奮伝導時間が実数値で表示された。

3) 三次元マッピング

持続性 VT が再現性をもって誘発された例では後述する心筋組織標本の立体再構築像との詳細な対応を検討する目的で三次元マッピングを行った。24 極双極マツト電極を用い、心外膜マッピングを行った 24 点全点に、正確に 6 極針状多極深部電極 UPN-1006 (ユニークメディカル, 東京) を刺入した。梗塞部心筋の厚さは平均 8~10mm で、刺入した 6 極の内 3 極のみが心筋内に存在した (図 4)。測定可能な計 $24 \times 3 = 72$ 点から電位採取、洞調律時および VT 時の QRS 波形の立ち上がりを基準に、各点での測定電位のデジタル波形の微分値が最大となる点までの時間差を興奮伝導時間とし、マッピングシステム HPM-7100 に入力した。そして心外膜マッピング所見をあわせ、心外膜面、心筋浅層、心筋深層、心内膜面の立体的な 4 層構造で 96 点の測定点からなる興奮伝播図を作成した (図 5)。さらに興奮波前線の進行方向を矢印で示した。な

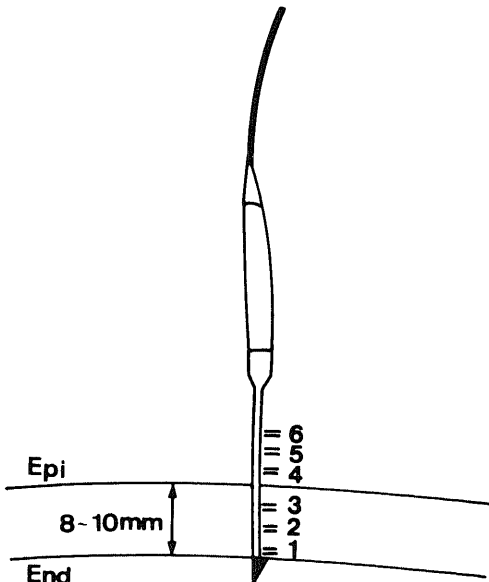


Fig. 4. Schematic representation of electrodes utilized for intramural recordings during initiation of ventricular tachycardia. Plunge needles contain three bipolar pairs transmurally determining three tangential activation planes. The first electrode (No.1) is fixed to the endocardial surface by a hooked fixator.

お刺入した針状電極の最深部の電極が心内膜面に正確に密着するように最深部の電極の直下には、鉤型の金属製固定子があり (図 4)、安定したマッピングが可能であった。

3. 心筋の立体再構築法による検討

1) 組織標本の作成

実験終了後、標本と測定電極の位置関係を明確にするため 6-0 ポリプロピレン糸によりマッピングを行った全点の心外膜面に印をつけ、ただちに心臓を摘出し 10% ホルマリン液中に固定した。ついで心外膜マッピング、三次元マッピングを行った部分の左心室壁全層を摘出し、パラフィン包埋したのち三次元マッピングの際に刺入した針状電極に平行で心内外膜を含む平面で、約 300 枚の連続切片を作成した。連続切片は厚さ 5μ で切片間距離は 20μ とした。連続切片に Hematoxylin-Eosin, Azan, Elastica von Gieson 染色を行い、組織標本の観察をし、病変部別の模式図¹⁴⁾を作成した。

2) 立体再構築像と電気生理学的検査所見との対比

模式図を三次元画像解析システム OZ (オリンパス, 東京) に入力し立体再構築像を作成した。まず模式図中に色分けされた病変部を閉鎖曲線と認識し、閉鎖曲線ごとにそれぞれ平面上の島として tablet 手動入力によりデータを蓄積した。次に入力されたトレースデータが前後の切片と三次元空間上でどのような連結をするかを判別するため、連結する各島の重心を立体

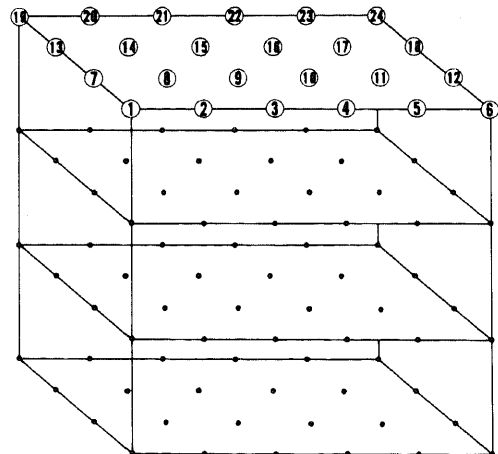


Fig. 5. Schematic representation of three dimensional mapping. Twenty four needle electrodes are inserted into the heart at the same sites of epicardial mapping. The four layers (endocardial, deep intramural, superficial intramural and epicardial) of isochronal activation map is illustrated.

的に結びつけるネットワーク構築を行った。立体的な壁面の作成にあたっては連結した島の壁を三角形の集合として表示する三角形パッチ法が用いられ、同種の島を切片と垂直な軸方向に連続接続し画像作成を行った。平均200枚程度の切片により作図を行い、三次元画像は隠線 (hidden line) アルゴリズムを用いて投影された。また4×4のマトリックスを用いたアルフィン変換を行うことにより X, Y, Z 各軸を中心として任意の角度に回転可能であった。このようにして作成された立体再構築像と電気生理学的検査所見との対比を行った。

II. ヒト臨床例での検討

1988年3月から現在までにVTと診断され、外科的治療により根治した13例(表1)のVT症例の手術時切除心筋を用い以下の検討を行った。また心疾患を有しない剖検例10例の心筋を対照として用いた。代表的な病理所見である脂肪変性、線維化、心筋の変性壊死、冠動脈硬化、心内外膜の変化、炎症細胞浸潤、心筋の配列異常、細胞および核の大小不同、の8個の病変をパラメーターとして病理組織学的な検索を行った(表1)。とくに明瞭な病変を有した症例(2, 6, 7, 12)について雑種成熟イヌで行ったと同じく連続切片を作成し、三次元画像解析システムにより病変の再構

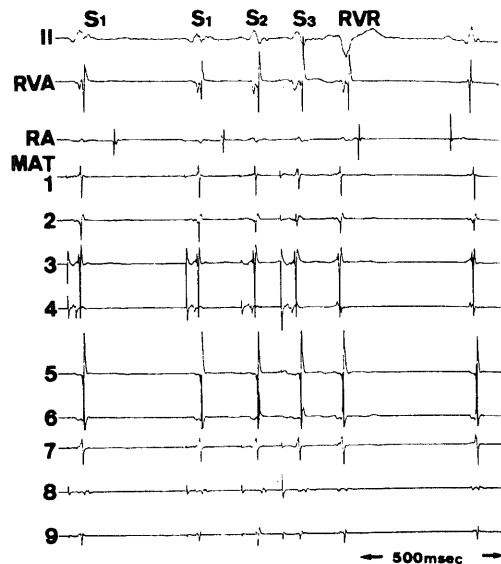


Fig. 6. Repetitive ventricular response in a dog. A nonstimulated ventricular veat (RVR) occurs after the last premature stimulus (S_3). The earliest activation is recorded at site 4 in the epicardial mapping.

Table 1. Pathological findings of clinical cases

Case	Fat	Fib	Deg	Scl	End	Inf	Dys	Ani
1.	+	-	+	-	-	-	-	-
2. RVOT	##	+	+	-	-	-	-	+
RVD	##	+	##	-	+	-	+	+
LV	+	##	+	-	+	-	+	+
3.	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	+	-	+	-	-	-	-	-
5.	+	-	-	-	-	-	-	-
6.	##	+	+	-	-	-	-	-
7.	##	##	+	-	-	-	-	+
8.	+	-	-	-	+	+	-	-
9.	-	-	-	-	##	-	-	+
10.	-	-	-	-	-	-	-	-
11.	-	-	+	-	-	-	-	-
12.	+	##	+	-	+	+	-	+
13.	+	-	+	-	-	-	-	-
Control	-/+	-	-	-	-	-	-	-

Fat, fatty change; Fib, fibrosis; Deg, myocardial degeneration or necrosis; Scl, coronary arterial sclerosis; End, end and epicardial change; Inf, inflammatory cell infiltration; Dys, dysalaly; Ani, anisocytosis or anisokaryosis. -, none; +, mild; #, moderate; ##, severe. RVOT, right ventricular outflow tract; RVD, right ventricular diaphragm; LV, left ventricle

策を行った。そしてマット型電極およびネット (Sock and snap) 型電極を用いて行われた術中心表面マッピングとの対比を行った。

成 績

I. 電気生理学的検査所見

1. プログラム刺激により誘発された VT

VT を30拍以上連続する持続性 VT, 5~29拍の非持続性 VT, 4拍以下の反復性心室反応 (repetitive ventricular response, RVR) に分類した。36頭全例に RVR (図6) および Vf が誘発され, 非持続性 VT が2頭 (5.6%) に, 持続性 VT が3頭 (8.3%) に誘発可能であった。非持続性 VT 2例の誘発様式は S₁S₂S₃ および頻回刺激であり, VT の基本周期は190 msec, 180msec と短くそれぞれ36拍, 41拍で自然停止し誘発に際して再現性は見られなかった。これに対し持続性 VT の3例では誘発様式はすべて S₁S₂S₃ であ

り VT の平均周期は205msec, 210msec, 220msec と長く, 数百拍から10分以上にわたって持続した。うち1頭では VT 中にも遅延電位を認めた (図7)。また VT の停止は200~250回/分の心室頻回刺激により可能であり, 誘発停止に再現性があることはマッピング中に十数回以上にわたり確認された。なお36頭中19頭 (52.7%) において正常洞調律時に遅延電位が検出された。

2. 心表面マッピング所見

持続性 VT が誘発された3頭で VT 時の詳細なマッピングが可能であった。うち1頭の興奮伝播図を図8に呈示する。IA である左室心尖部前壁側に心表面最早期興奮部位があり, ここを中心として興奮が伝

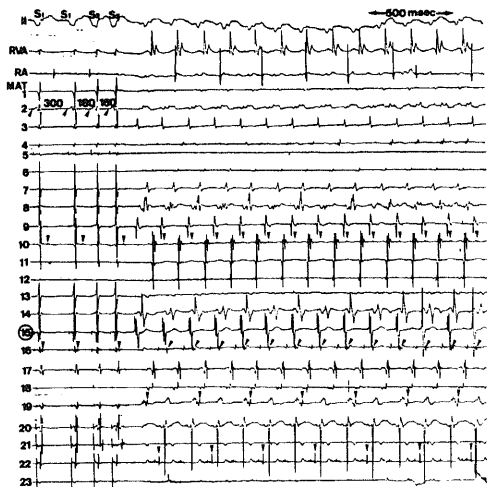


Fig. 7. Initiation of sustained ventricular tachycardia in a dog with delayed potentials. Monomorphic sustained ventricular tachycardia is initiated by two consecutively given ventricular premature veats (S₂ and S₃) during ventricular pacing with a basic cycle length of 300 msec. Delayed potentials (arrow heads) are observed during tachycardia as well as during stimulation. MAT 1~23, the sites of epcardial mapping by using mat electrode. Regular 2:1 conduction block of delayed potentials are noted at the sites 19 and 22, The earliest excitation point is located at site 15 where delayed potentials are recorded during sinus rhythm.

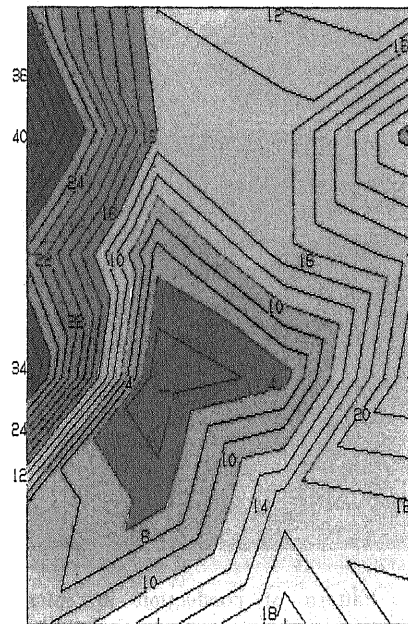


Fig. 8. Pattern of conduction in epicardial mapping during sustained ventricular tachycardia in a dog. Epicardial activation spreads from the epicardial breakthrough site (-). The numbers indicated in the map are the activation times (msec), measured from the onset of QRS complex. The above mentioned items are applied to the Fig.9 and Fig.10. The colors represent the activation times as follows. Red, 0-4msec; Pink, 4-10msec; Yellow, 10-16msec; Green, 16-22msec; Light blue, 22-28msec; Blue, more than 28msec.

播したが、遅延電位が検出され興奮伝播の極めて緩徐な部位が認められた。また他の1頭のVT時の左室心尖部における興奮伝播様式を図9に示す。図中青色で示され、等時線が密集した機能的ブロックに陥った部位の周囲を、心表面最早期興奮部位から時計方向および反時計方向に興奮が伝播し、2つの興奮波が融合波 (common wave front) を形成した。さらに融合波が心表面最早期興奮部位へ戻るリエントリー路を形成した。また融合波と心表面最早期興奮部位との間の数か所でVT中の遅延電位が検出された(図7)。同一例の

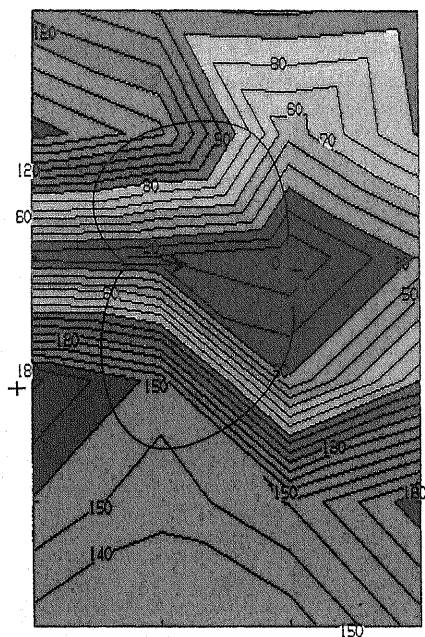


Fig. 9. Pattern of conduction in epicardial mapping during sustained ventricular tachycardia with delayed potentials in a dog. Epicardial activation spreads from the epicardial breakthrough site (-) both in clockwise and counterclockwise around the area of functional conduction block. These two wave fronts join into a common wave front. Delayed potentials are recorded from the area between the common wave front and epicardial breakthrough site, forming a reactive wave front. The colors represent the activation times as follows. Red, 0-30msec; Pink, 30-60msec; Yellow, 60-90msec; Green, 90-120msec; Light blue, 120-150msec; Blue, more than 150msec.

洞調律時の心表面マッピング所見ではRVAに心表面最早期興奮部位が存在し、VT時と同位置においたマッピング電極上ではIAに一致した部で心室興奮伝播の遅延が認められ(図10)、遅延電位が検出された。なお洞調律時の遅延電位検出部位はVT時の最早期興奮部位に一致するのが認められた(図11)。

3. 三次元マッピング所見

持続性VTが再現性をもって誘発された例で、心筋内部の興奮伝播様式を知る目的で、針状深部電極を用いた三次元マッピングを行った。図12に最早期興奮部位および遅延電位検出部位での心筋内電位所見を示す。心筋内層からは遅延電位は検出されなかった。また1頭の心内外膜面と心筋内2層の計4層からなる興奮伝播図を図13, 14に示す。最上層が心外膜面、最下層が心内膜面であり、最早期興奮部位を赤色で表示し興奮伝達時間が延長するのに伴い青色への色調の変化で各層の興奮伝播を表示した。また三次元的な興奮波の伝播は図中に矢印で示した。洞調律時の興奮伝播は

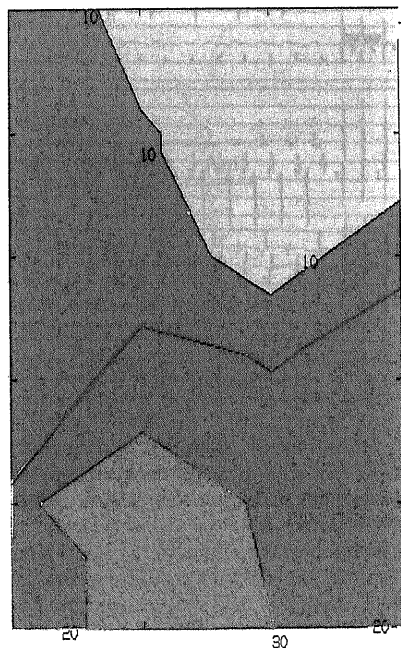


Fig. 10. Epicardial maps during sinus rhythm in the dog which is induced sustained ventricular tachycardia. The numbers indicate activation times (msec). The colors represent the activation times as follows. Yellow, 0-10 msec; Green, 10-20msec; Light blue, more than 20msec.

心内膜面房室間溝よりの測定点から心尖部方向および心外膜方向にむかい IA に一致した部分で伝導遅延を認めこれを迂回するように心室全体に広がるのが観察された (図13). これに対し VT 時, 最早期興奮部位は

心外膜面にあり, これを發した興奮波は心室壁を垂直に心外膜側から心内膜側へ貫通し心内膜面で2方向に分かれて進み, 心筋層内を時計方向および反時計方向に8の字状に伝播した. そして2つの興奮波は心外膜面で融合波を形成し心表面最早期興奮部位へ再度侵入するリエントリー路を形成した (図14). すなわち心表面マッピング上認められた興奮波の旋回の所見は心筋層内を伝播するマクロリエントリーを二次元的にとらえたものであった. なお刺入した針状深部電極を抜去した直後から VT は誘発不能となった.

4. 切除標本の立体再構築

1) 病理学的所見

冠動脈結紮によって梗塞を作成しその後3週間以上生存して VT 誘発を行った36頭全例の心臓を摘出し, 組織学的観察を行った. 36頭中7頭では冠動脈結紮にもかかわらず心筋梗塞巣がほとんど認められず, これらの7頭では生前に VT は持続性, 非持続性ともに誘発されなかった. 残り29頭で梗塞部位を認め, 内10例が貫壁性梗塞, 19例は非貫壁性梗塞の所見を呈した. 貫壁性梗塞の所見を呈した10頭では VT は誘発されず, 非持続性 VT が誘発された2頭および持続性 VT が誘発された3頭はすべて非貫壁性梗塞の病理像を呈した19頭に含まれた. 特に持続性 VT が誘発された3頭では心筋梗塞巣は心外膜側から起こり, 心内膜側心筋は残存し, 線維化と心筋脱落を示す梗塞巣の中で心外膜側に島状あるいは縁状の染色性の保たれた正常の心筋残存を認めた (図15). また完全に線維化で置換された3週以上経過した梗塞部分と炎症細胞浸潤を伴う梗塞部分とが混在し, 梗塞の時期に不均一性も認

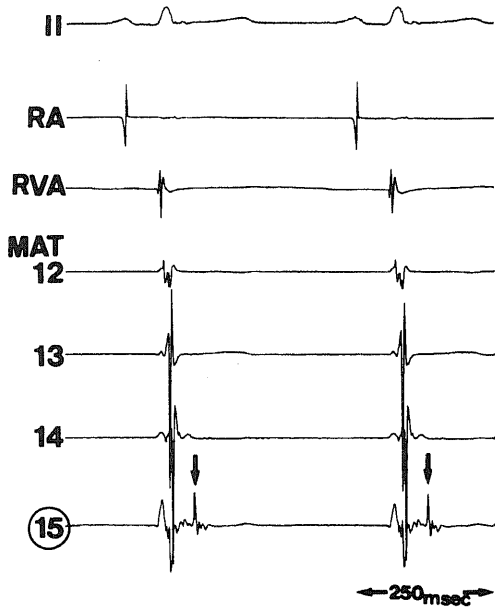


Fig.11. Delayed potentials during sinus rhythm. Delayed potentials (arrows) occur with some interval after the end of ventricular depolarization as judged from the surface ECG tracing and reference electrogram. The site where delayed potentials are recorded correspond to the earliest excitation point during sustained ventricular tachycardia.

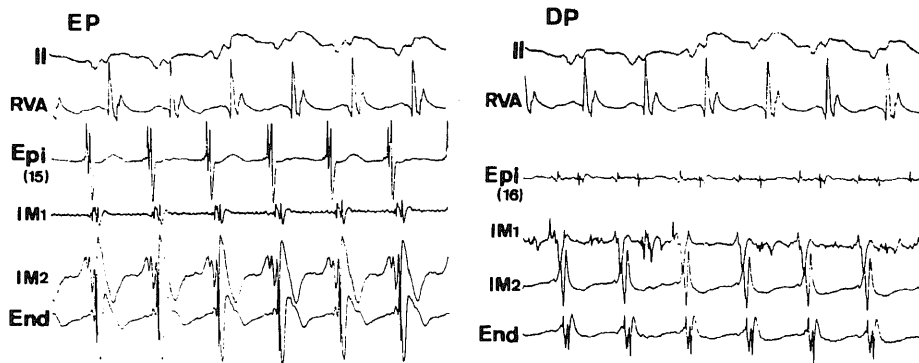


Fig.12. Intramural potentials during ventricular tachycardia. EP, the earliest excitation point during ventricular tachycardia (mat electrode No.15); DP, point where delayed potentials are recorded (mat electrode No.16); II, ECG lead II; RVA, right ventricular apex; Epi, epicardial potentials; IM1, superficial intramural potentials; IM2, deep intramural potentials; End, endocardial potentials.

められた (図16).

2) 切除標本の立体再構築

VT 発生部位の心筋病変の病理学的構造を立体再構築により検討した. 持続性 VT が誘発された代表的な 1 頭の立体再構築像を図17に示す. 正常心筋は赤色で表示し, 心筋梗塞層は淡青色, 心膜は淡緑色でそれぞれ半透明表示した. また上方は心外膜側, 下方は心内膜側を表すように位置を設定した. 心内膜側には広範に残存する正常心筋層を認め, 心外膜側には梗塞中に島状, 縁状に浮かぶ残存心筋が立体的に表示された. それらは心内膜側の残存心筋と連続性を有しており数個の心筋のループ状の構造が認められた.

3) マッピング所見との対比

持続性 VT が誘発された 1 頭の三次元マッピング

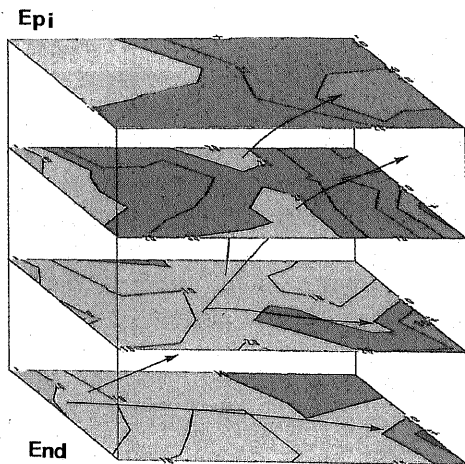


Fig.13. Three dimensional mapping during sinus rhythm. Epi, epicardial mapping; End, endocardial mapping. The activation wave (arrows) spread from the A-V groove side of the endocardium to whole ventricle in the direction toward the apex around the area of the infarction. The numbers indicated in the map are the activation times (msec), measured from the onset of QRS complex. The colors represent the activation times as follows. Pink, 0-4msec; Yellow, 4-10msec; Green, 10-20msec; Light blue, 20-30msec; Blue, more than 30msec.

所見とそれに対応する立体再構築像との対比を図18に示す. 立体再構築像中に三次元マッピングにより観察された心筋層内部を伝播するリエントリー路を矢印で表示した. 最早期興奮部位は星印で示され, これは梗塞中で心外膜面付近に存在する島状の残存心筋部分と一致した. これを発した興奮波はループ状の残存心筋層を心内膜側へ貫通し, 心内膜面の残存心筋に到達し

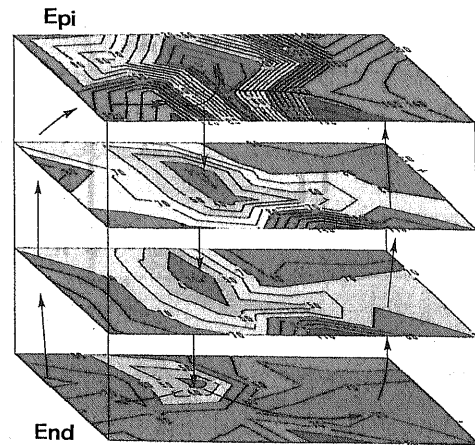


Fig.14. Three dimensional mapping during ventricular tachycardia. The earliest excitation point is located on the epicardial surface and activation wave (arrows) spread to the endocardium. subsequently it spread both in clockwise and counterclockwise around the area of functional conduction block as a 8 figure intramurally. These two wave fronts fused into a common wave front conducting to the earliest point again. It proves that reentrant circuit which was considered to be epicardial reentry is intramural macroreentry. Epi, epicardial mapping; End, endocardial mapping. The numbers indicated in the map are the activation times (msec), measured from the onset of QRS complex. The colors represent the activation times as follows. Red, 0-30msec; Pink, 30-60msec; Yellow, 60-90msec; Green, 90-120msec; Light blue, 120-150msec; Blue, more than 150msec.

た。さらに興奮は心内膜面から心外膜方向に延びる心筋層内を時計および反時計の両方向に伝播し心外膜面で融合波を形成し再び最早期興奮部位へ戻った。興奮の伝播には残存心筋のループ状の構造がその役割を果

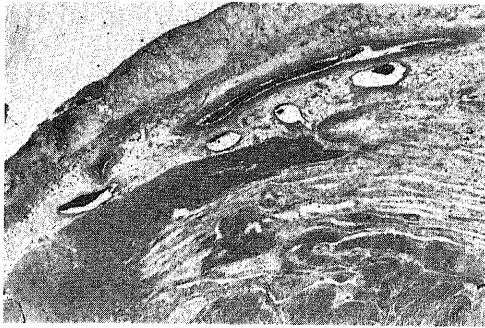


Fig.15. Histopathological feature of transmural section from the infarcted heart of a dog with induced ventricular tachycardia. Surviving myocardial rim or island are noted (Hematoxylin-eosin stain, $\times 20$).

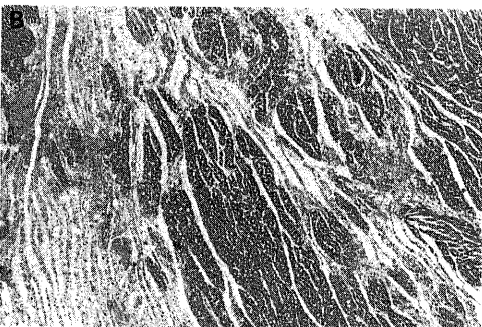
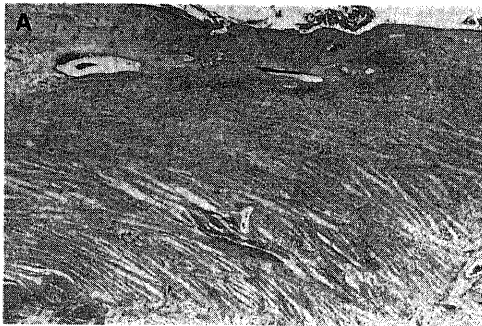


Fig.16. Histopathological feature of infarcted area of a dog. A, chronic phase infarction (fibrosis); B, early phase infarction with cell infiltration. These two findings are intermingled in the same section, suggesting histological heterogeneity. (Hematoxyline-eosin stain $\times 40$).

たことが示された。なお遅延電位が検出され機能的ブロックの認められた部位 (図18●) は最早期興奮部位で認められた構造に類似しており梗塞層内の残存心筋が島状に存在する部位に一致した。

II. ヒト臨床例の検討

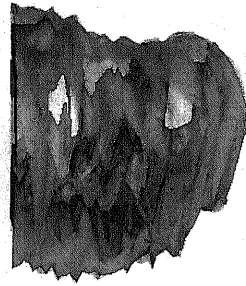


Fig.17. Three dimensional reconstruction figure of the infarcted heart of a dog in which sustained ventricular tachycardia was induced. Epicardial surviving myocardial islands are characteristically noted which connect with the residual endocardial myocytic layer or with each other. The colors represent the pathological findings as follows. Red, normal myocardium; Semitranslucent green, fibrosis (infarction).

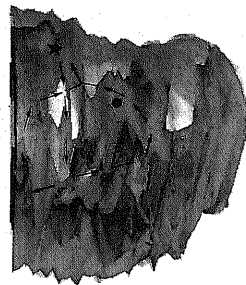


Fig.18. Comparison of three dimensional reconstruction figure with three dimensional mapping. The earliest excitation point (★) corresponded to the epicardial surviving myocardial island. Loop like myocytic connection plays a role of conduction of activation wave. The site where delayed potentials were recorded (●) corresponded to the similar architecture of the earliest point. The arrows represent the direction of spread of excitation. The colors represent the pathological findings as follows. Red, normal myocardium; Semitranslucent green, fibrosis (infarction).

1. 病理学的所見

当教室において VT 根治術を行った臨床例13例15カ所からの切除心筋の病理像を8項目のパラメータにより観察した(表1). 13例中2例(症例3, 10)では, 対照とした心疾患を有しない剖検例(表1, Control)と比較して明瞭な差異を認めなかった. また症例1, 4, 5, 8, 9, 11, 13においては軽度の心筋の変性や細胞, 核の大小不同が認められ, 正常心筋とは異なる病理像が一部に見られた.

これに比し症例2, 6, 7, 12の4例6カ所では多彩な病理学的所見が認められた. 全例で広範な脂肪浸潤を認め線維化も高度でありさらに contraction band, 心筋細胞の空胞化がみられ, 心筋の変性所見を呈した. 特に症例2, 6は臨床的に不整脈源性右室異形成症 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD) と診断された症例であり, 心筋細胞の空胞変性と脱落, それによる心室壁の非薄化, 心内外膜の肥厚, 周囲を弾性線維を混じた線維症に取り囲まれ島状に散在する残存心筋, 血管中膜の肥厚, 炎症細胞浸潤が無い¹⁸⁾, などの特徴的な所見が見られた(図19). また症例12はファロー四徴症術後の VT 症例であり標

本内には広範な脂肪浸潤, 線維化と軽度のリンパ球浸潤が認められた(図20).

2. 術中心表面マッピングと立体再構築像との対比

最早期興奮部位が心室中隔起源であった症例を除外し, 明瞭な心筋病変を有した4例(症例2, 6, 7, 12)6カ所(症例2から3カ所の心筋採取)からの切除心筋の連続切片より立体再構築像を作成し, 術中心表面マッピングとの対比を行った. 立体再構築像は脂肪組織を黄色, 正常心筋組織を赤色, 変性心筋組織および炎症細胞群を青色, 線維化の強い組織を淡緑色, 心内外膜を淡紫色ないし淡青色で表示した(図21~26). また図の上側は心外膜側, 下側は心内膜側, 右側は肺動脈側, 左側は心尖部側とした. 各切除標本とも最早期興奮部位を含めた2ないし3点の電位測定点を含んでいた.

症例2の最早期興奮部位より切除した病変部心筋の立体再構築像を図21~23に示す. 臨床的には ARVD と診断され3種類の VT が認められており, 右室流出路, 右室横隔面, 左室自由壁にそれぞれ最早期興奮部位を認めた. 図21は右室流出路からの切除心筋の立体再構築像である. 心筋細胞は心内膜側に薄く残存する

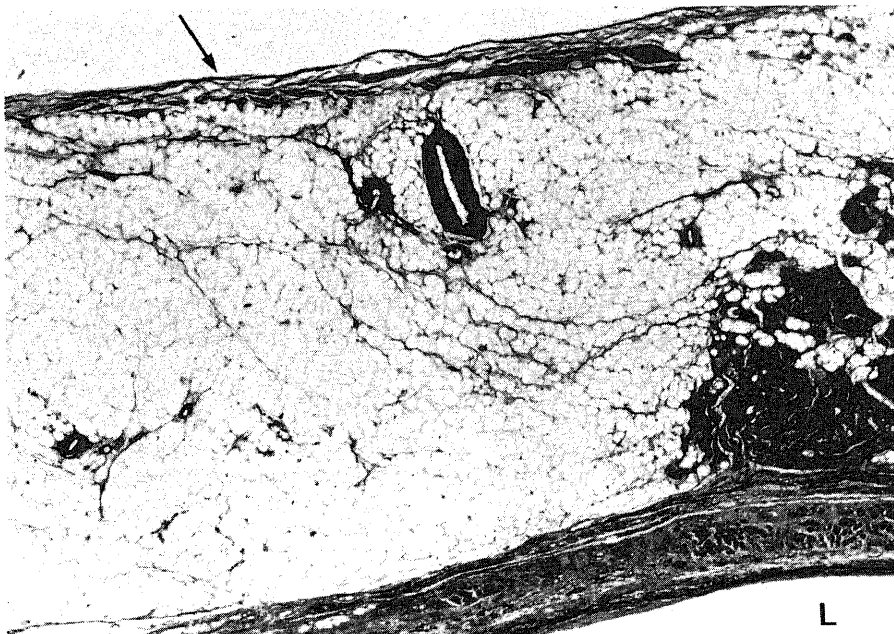


Fig.19. Histopathological feature of transmural section from a patient with ventricular tachycardia (case 2).

Surviving myocardial island are noted in mature fatty tissue (Hematoxylin-eosin stain, $\times 20$).

L, cardiac lumen; arrow, epicardium

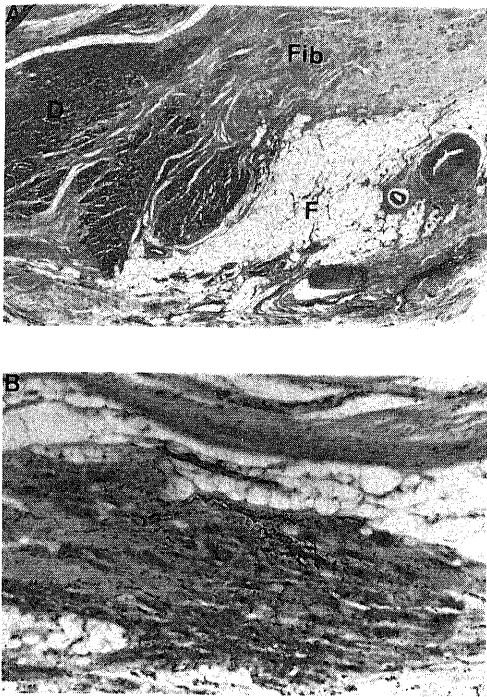


Fig.20. Histopathological feature of transmurular section from a patient with ventricular tachycardia (case 12).

A, Degenerative myocardium with contraction band (D), residual myocardium, fibrosis (Fib) and mature fatty tissue (F) are contact with each other (Hematoxylin-eosin stain, $\times 20$); B, Mild lymphocytic infiltration is noted (Hematoxylin-eosin stain, $\times 100$).

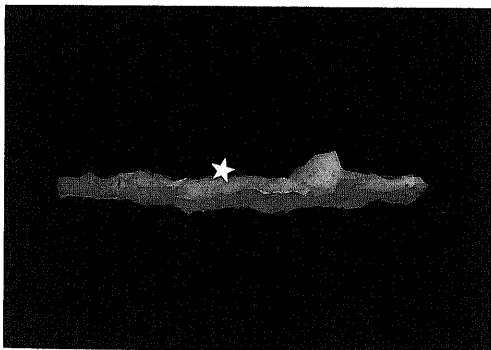


Fig.21. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 2, right ventricular outflow).

The earliest excitation point (☆) corresponded to residual myocytic island within the fatty degeneration. The colors represent the pathological findings as follows. Red, residual myocardium; Yellow, fatty degeneration; Purple, epi-and endocardium.

のみでほとんど脂肪組織に変性しており所々に残存心筋が島状に存在する部分、網状に連結した部分が観察された。図中星印で示した最早期興奮部位は、脂肪織内で島状に残存する正常心筋部分に一致した。また図22は右室横隔面からの切除心筋の立体再構築像である。最早期興奮部位に一致する部分では高度な脂肪変性の中に平板上に薄く残存する心筋が脂肪織を挟み込む構造が認められた。同一症例の左室心尖部に認められた最早期興奮部位より切除した病変部心筋の立体再構築像(図23)では帯状の線維化が特徴的に認められ

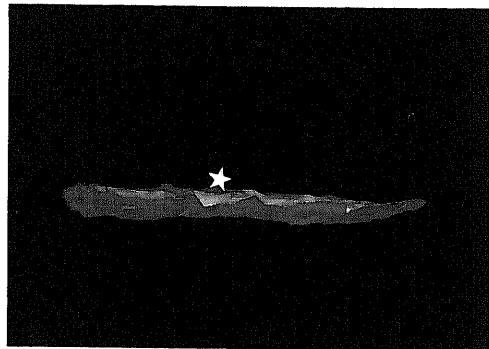


Fig.22. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 2, right ventricular diaphragm).

The earliest excitation point (☆) corresponded to residual myocytic island within the fatty degeneration. The colors represent the pathological findings as follows. Red, residual myocardium; Yellow, fatty degeneration; Purple, epi-and endocardium.

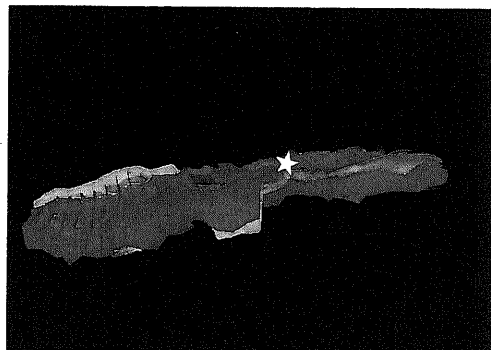


Fig.23. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 2, left ventricle). The earliest excitation point (☆) corresponded to a band of fibrosis. The colors represent the pathological findings as follows. Red, residual myocardium; Yellow, fatty degeneration; Purple, epi-and endocardium; Light green, fibrosis.

た。

図24は症例6の切除心筋の立体再構築像である。症例2と同様に広範な脂肪変性と島状に浮かぶ残存心筋を認めた。星印で示した最早期興奮部位は脂肪変性の著明な部分と残存する正常心筋との境界部分にあり、

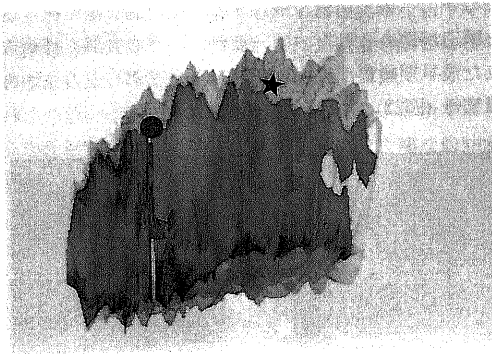


Fig.24. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 6). The earliest excitation point (★) corresponded to residual myocytic island within the fatty degeneration. The site where delayed potential was recorded (●) corresponded to degenerated myocardium. The colors represent the pathological findings as follows. Red, normal myocardium; Semitranslucent yellow, fat tissue; Semitranslucent light blue, epi-and endocardium; Blue, degenerated myocardium.

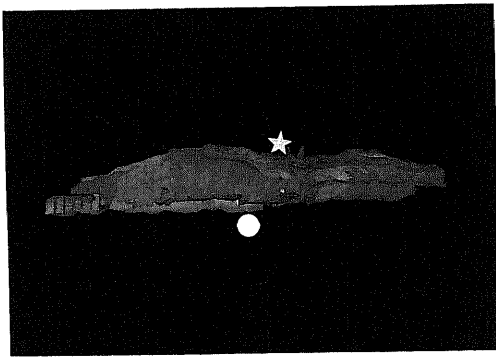


Fig.25. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 7). The earliest excitation point (☆) corresponded to residual myocytic island within the fatty degeneration. The site where delayed potential was recorded (○) corresponded to degenerated myocardium. The colors represent the pathological findings as follows. Red, normal myocardium; Semitranslucent yellow, fat tissue; Blue, degenerated myocardium; Pink, epi-and endocardium.

ネット型電極による心表面マッピング上、遅延電位が検出された点は青色で示された変性心筋部分に対応した。

症例7の最早期興奮部位から切除した病変部心筋の立体再構築像を図25に示す。本例では脂肪変性に加えて心筋の変性所見が著明であり、切除標本の縦軸方向に縁状に心筋の変性所見が観察された。術中の心表面マッピングでは最早期興奮部位は右室横隔面の後下降枝よりに存在し、その部位に隣接して等時線の密集する機能的ブロックを認めた。星印で示された最早期興奮部位は脂肪変性組織と残存心筋層が隣接する部分に、機能的ブロックの部位は縁状の変性心筋部分(○)に、それぞれ対応した。

図26にファロー四徴症術後にVTが出現した症例12より切除した病変部心筋の立体再構築像を呈示する。正常心筋周辺部を取り巻いて変性心筋、脂肪変性、線維化の所見が認められ、右室流出路に存在した最早期興奮部位はこれらの組織が接する部分に対応し、遅延電位検出部位は変性心筋部分に対応した。

全体として最早期興奮部位の立体構造は脂肪変性、線維化の中に生存する心筋が島状あるいは縁状に認められる部分や数種の病理組織像が混在した部分であることが示された。また心表面マッピングにて遅延電位が検出され、機能的ブロックが認められた部位の立体構造は広範な脂肪変性、線維化の中で正常心筋が小島状に存在する最早期興奮部位と類似の構造を示す部分

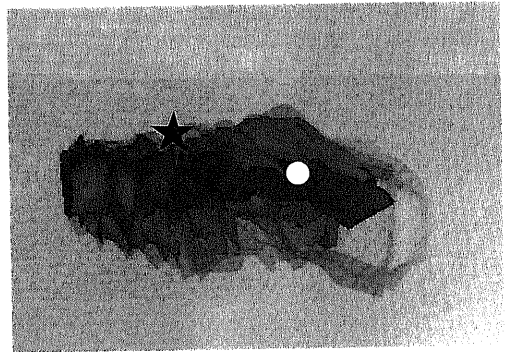


Fig.26. Three dimensional architecture of a heart tissue from a clinical case (case 12). The earliest excitation point (★) corresponded to the point where residual myocardium, fibrosis and degenerated myocyte come in contact with each other. The site where delayed potential was recorded (○) corresponded to degenerated myocardium. The colors represent the pathological findings as follows. Red, normal myocardium; Blue, degenerated myocardium; Light green, fibrosis; Semitranslucent yellow, fat tissue.

か、あるいは心筋が帯状に変性した部分であることが示された。本研究に呈示した4症例にはいずれも最早期興奮部位の心筋切除に冷凍凝固を併用し、VTの根治に成功した。

考 察

心筋カテーテルによるHis束電位記録法をSchlerlagら¹⁶⁾が紹介し、Wellensら¹⁷⁾がプログラム刺激法を用いた頻脈の電気生理学的解析と治療法を報告して以来、この臨床心臓電気生理学を適用して不整脈の診断および治療は著しく進歩した。中でもこれを基に不整脈の外科治療が積極的に行われるようになり、1968年Sealyら¹⁸⁾、1969年岩ら¹⁹⁾によって創始されたWolff-Parkinson-White症候群に対する副伝導路切断術、特に岩ら¹⁹⁾の弁輪上部心内膜側心房切開法(supra-annular endocardial atrial incision)による副伝導路切断術は安全確実な標準術式として広く認められるに至った。そして現在、不整脈外科治療上の興味はVTの確実な治療へと移行している。VTは心筋梗塞の急性期および慢性期の重篤な合併症^{20)~22)}、として知られているが、他にも心筋炎²³⁾²⁴⁾、ARVD²⁵⁾、心臓腫瘍²⁷⁾²⁸⁾、僧帽弁逸脱症候群^{29)~31)}、心筋症³²⁾など様々な器質的心疾患ともなって発生し、容易に心機能を悪化させるだけでなくVfに移行し突然死を来す場合もあり最も重篤危険な不整脈である。VTの発生機序については、従来より刺激生成の異常と刺激伝導の異常、あるいは両者の組合せから考えられており、異常自動能³³⁾、誘発活動(triggered activity)³⁴⁾、リエントリー³⁵⁾の3つの機序が提唱されているが、VTの外科治療はその大部分が臨床的にリエントリー性と考えられる症例に対して施行されてきた。リエントリーとは一度通過した興奮が消失せずに戻り、再び興奮を引き起こす現象である。その発生には、リエントリー路の一点で方向性のブロックを生じ、また興奮の伝導速度が極めて緩徐となる部分、すなわち伝導遅延の存在が必要である³⁶⁾。

本研究ではこのような致死的不整脈であるVTの実験モデルとして梗塞作成後3週以上経過した梗塞イヌを用い、さらに臨床例も含め、病変部心筋の立体再構築という新しい視点からVTの発生機序について電気生理学的および病理学的に検討を行い考察を加えた。

まず実験的研究においてはマッピングを容易にするために人工心肺、心室切開、薬物の使用、心臓支配の自律神経への干渉、梗塞巣への血流再灌流等により不整脈誘発性を人為的に操作する例が認められるが、本

研究ではVTが発生する病理学的構造に修飾が加わるのを避けるためプログラム刺激法以外のVT誘発に対する補助手段は一切行わなかった。その結果30拍以上長時間にわたって持続し電気刺激により誘発停止可能な単形性VTを得られたのは3頭のみであった。

さて、本研究の梗塞イヌの心表面マッピングにおいて認められた心電図QRS波の数十msec後方に出現する電位、すなわち遅延電位はDurrerら³⁷⁾の実験的検討ではじめて報告された。その後Waldoらをはじめとする研究者は³⁸⁾³⁹⁾急性期梗塞イヌを用いたHarrisの第一相不整脈⁷⁾において同様の電位を記録しこれがVAの発生に先行することから、遅延電位はリエントリーの成立に重要な伝導遅延を示唆する所見と報告した。さらに鎌田⁴⁰⁾が心筋梗塞後3週以上を経過した梗塞イヌの遅延電位に関する詳細な実験的検討を加え、遅延電位はリエントリー路の終末部を形成する伝導遅延部位そのものを反映することを明らかにした。臨床的にもFontaineら⁴¹⁾が、非虚血性VTのうち右心系の特異な病理学的形態をとまない、遅延電位を呈する一群をARVDと命名し報告して以来遅延電位に対する関心が高まり種々の検討がなされてきた⁴²⁾⁴³⁾。

本研究の梗塞イヌにおいては梗塞部に微小な伝導遅延が認められたが、リエントリーの形成に十分なものとは考えにくい。これに対し検出された遅延電位は同調律時すでに数十ミリ秒以上の伝導遅延を示しており、リエントリー発生要因として重要なものと考えられる。また本実験モデルの50%以上に遅延電位が記録されており、虚血性VTの11.2%にしか遅延電位を検出できなかったとするJosephsonらの報告⁴⁴⁾を考え合わせると、臨床例においても詳細なマッピングによる遅延電位の検出が必要と考えられる。さらに本研究においてVT中の遅延電位の2:1伝導が観察されたが、これはすべての遅延電位が不整脈の発生に関与するのではなく、伝導ブロックに陥り消滅する遅延電位もあることを示している。プログラム刺激によるVTの誘発並びにリエントリーの成立に関しては1:1伝導をする遅延電位が重要であると考えられた。

臨床例を用いVT時の電気生理学的所見と病理学的構造を対比しようとする試みがBakkerら⁴⁵⁾⁴⁶⁾、Gardnerら⁴⁷⁾により行われている。しかしこれらの報告では、心表面マッピング上、律動電位(Fragmentation)や遅延電位が検出された部位の病理所見を観察し、心表面の二次元的なマッピングと病理標本の二次元像との関連性を見るにとどまっている。本研究ではマイクロコンピューターを用いた立体再構築によりVTの責任心筋病変部の構造を可視化することに初め

て成功し、実験例では三次元マッピングとの比較によりその構造中を伝播する興奮波の進行をも視覚的に捕らえることが可能となった。その結果、梗塞イヌのVT時最早期興奮部位は心外膜面にあり、立体再構築像の心外膜付近に見られる島状あるいは縁状の残存心筋がリエントリー路の出口である最早期興奮部位と対応することが明らかとなった。これらの残存心筋は広範に残存した心内膜側心筋層とループ状の連絡をなしており、これがVT時の興奮伝播に役割を果たすと考えられた。さらに遅延電位の検出された数ヵ所の部位の構造が心外膜側に小島状に残存する構造を呈し、最早期興奮部位と類似した所見が得られたことは特筆すべきと考えられる。VT時の心表面最早期興奮部位は洞調律時に遅延電位が検出された場所であること、最早期興奮部位と遅延電位が検出された機能的ブロックの存在部位は隣接した位置にあることを考え合わせると、最早期興奮部位と機能的ブロック部位は構造的、機能的に近縁関係にあることが示唆される。また臨床例の立体再構築像の特徴として最早期興奮部位に接した部位に変性心筋の層が見られ、そこで遅延電位が検出され、変性により伝導性の低下した心筋層がリエントリーの成立に必要な伝導遅延部位を形成することが示された。

さらに梗塞イヌと臨床診断ARVDの、強い脂肪浸潤を示す症例の立体再構築像を比較したところ、病変の主体は梗塞イヌでは線維化、ARVDでは脂肪織という違いがあるにせよ、最早期興奮部位と対応する領域には残存心筋の縁状ないし島状の構造が認められ、遅延電位の検出部位と対応する領域には残存心筋の小島状の構造が認められる相互に類似した所見が得られ、VT誘発梗塞イヌと非虚血性VT臨床例病理構造には共通性がある。虚血性VT臨床例では心内膜下に梗塞を生じ、最早期興奮部位も心内膜側にあることが一般的であり、心内膜マッピングがVTの原因部位推定に有用であるが、イヌ冠動脈の走行は人間とは異なり実験的検討では梗塞も心外膜側から起こる例が多く、VT時最早期興奮部位についても心外膜面に存在することが示され心外膜マッピングがVTの原因部位推定に有用である結果が得られた。

さらに病理学的考察に関連し、Wetsteinら⁴⁶⁾は実験イヌの心筋標本に病理学的検討を加え、不応期の不均一性と病理組織所見の不均一性とに相関関係があることを示し、病理所見に異なる病期の梗塞巣および残存心筋が混在する例でVTの誘発率が高いことを報告した。本研究においても持続性VTが誘発された3頭のイヌでは病変部心筋に見られた梗塞巣の病期に不均

一性を認め、梗塞巣に残存心筋が混在する所見を得ており、臨床例においても切除心筋の病理像は症例12に代表されるように、脂肪織、線維化、心筋の変性など多彩な組織像が混在する所見を呈し、病理組織学的不均一性がリエントリーの成立に不可欠な機能的ブロック形成の背景となることが示唆された。

プログラム刺激法により実際に誘発されたVTについて検討すると、遅延電位が認められたイヌではVTやRVRにおいては誘発に再現性が認められ、このVTの発生機序がリエントリー性であることをつよく支持する所見が得られた⁴⁹⁾。

VTのマッピング方法については電位誘導法に単極誘導法、双極誘導法があり、電位採取点も200点近い報告⁵⁰⁾がある。VTの発生機序を検討する上でマッピング法はもっとも重要な検査であり、可及的多数の誘導点から電位記録を行う方法が理想的であるので、本研究においては心電図四肢誘導および心表面から右房、右室心尖部の電位を採取し、それに加えて24点を同時記録するマット型電極を用い、さらに針状深部電極による心筋層内の電位測定を併せ、約100点からの電位記録を行い、持続性VTの詳細なマッピングを可能とした。また興奮到達時刻の判定法や興奮伝播図の作成法にもいくつかの方法があるが、心筋層内の電位測定には精度の高いマッピングシステムが必要と考えられるため、今回は興奮到達時刻の測定に双極誘導法を、その判定には微分絶対値が最大となる方法を採用した。これにより採取された電位の雑音はほとんどなく、認識の修正も最小限で測定処理が可能であった。

またこのマッピング法により3頭の持続性VT誘発例の興奮伝播様式を検討した、うち1頭では心表面最早期興奮部位と興奮伝播が終了する部位が隣接しており、心表面側でのマクロリエントリーと定義される所見であった。このVTの心表面マッピング所見ではリエントリー回路の終末部分を遅延電位が形成する特徴的所見を認め、さらに機能的ブロックに陥った部位の周囲を時計方向および反時計方向に興奮が伝播した後、融合波を形成し再び最早期興奮部位へもどる所見が得られており、El-sherifら⁵¹⁾、鎌田⁴⁰⁾の報告とも一致する。さらに心筋層内の興奮伝播の検討により、心表面マッピングで示されたリエントリーが実は心筋内層を心外膜側から心内膜側に貫き再び心表面最早期興奮部位へ進入するマクロリエントリーであることが示された。

このようなりエントリーを対象とした報告のうち、El-sherifら⁵¹⁾の検討では遅延電位については言及していない。またGessmanら⁵²⁾は、心筋梗塞後7日目のイ

ヌにおいて誘発される VT の冷却による停止部位に遅延電位が検出されたとしているが、リエントリー路と遅延電位の関係については十分検討されていない。本研究では、リエントリー回路の終末部に遅延電位検出部位が存在し、心表面最早期興奮部位への再入波を形成しており、しかも遅延電位検出部位での伝導速度は極めて緩徐であることが確認された。これは鎌田⁴⁰⁾が指摘したように遅延電位がリエントリーの発生要因の1つである伝導遅延そのものであることを証明した所見である。また VT 時と洞調律時の遅延電位にはその検出部位に若干の相違があると考えられる。すなわち洞調律時の遅延電位検出部位が VT 時の最早期興奮部位となり、VT 時にはそれと異なる部位に遅延電位が検出され機能的ブロックを形成するという本実験結果から、VT の誘発には洞調律時の遅延電位が関与し、VT の持続中にはこれと異なる部位に検出される遅延電位が関与していると考えられる。さらに今回行った針状深部電極による三次元マッピングの所見からは VT 時に認められた遅延電位は心筋梗塞巣内に小島状に残存した生存心筋の電位を反映しているといえる。

Kramer ら⁵⁰⁾は心筋内部の電位を測定する三次元的マッピングを行い心表面リエントリー以外のリエントリー経路の存在につき検討した。とくに心筋中層から心内膜面におけるリエントリーが非持続性多形性 VT の機序であることを示した。しかしこれは心筋梗塞亜急性期モデルの検討であり、本研究での外科治療例に類似の梗塞慢性期の単相性持続性 VT モデルとは異なるものである。本研究では心外膜面の最早期興奮部位を発生した興奮波が心内膜面にむけ心筋層を貫通し心内膜面で2方向に分かれ、心外膜面の機能的ブロック部に戻り融合波を形成して再び最早期興奮部位に進入する心筋全層を介したマクロリエントリーの所見が得られた。これは同時に施行した心表面マッピングのみからは心表面リエントリーと見誤る所見であり、VT に対する実験的検討の中で心表面マッピング所見のみでリエントリー形成部位を論じるのは危険である。持続性 VT のマッピングに際しては針状深部電極を用いた心筋層内電位測定による三次元マッピングの意義が高いと考える。

また Kramer ら⁵⁰⁾は心筋内事象の解析にあたり埋め込み型針電極の刺入は VT の誘発性に影響を与えないことを血行動態及び心外膜面の伝導様式を同時に解析することによって示した。本研究においては針状深部電極刺入による VT 誘発性に変化は認められなかったが、最早期興奮部位・遅延電位検出部位に刺入した針状電極の抜去によりその後の VT 誘発が不能

となった。これはこれらの部分の傷害によってリエントリー路継続が不可能になることを示している。

現在、VT の外科治療として虚血性 VT では Guiraudon らの環状心内膜心筋切開 (encircling endocardial ventriculotomy)⁵⁴⁾、Josephson らの心内膜切除 (endocardial excision)⁵⁵⁾、岩らの心筋切開凍結法の報告^{56)~58)}があり、非虚血性 VT では Guiraudon らの心室切開法 (transmural ventriculotomy)⁵⁹⁾、Camm らの凍結凝固法 (Cryo-coagulation)⁶⁰⁾、岩らの心筋切除凍結療法、心筋切開凍結療法など^{60)~68)}種々の直達手術が行われている。今回の検討により洞調律時に遅延電位を認めた部位が VT 時の最早期興奮部位に一致し、VT 時には、それと異なる部位に遅延電位を認め、遅延電位検出部位がリエントリー路の終末部を形成することが明らかになったこと、また最早期興奮部位には残存心筋の島状、縁状の構造がみられ遅延電位検出部位も生存心筋が小島状に残存する最早期興奮部位と類似の構造となっており最早期興奮部位と遅延電位検出部位が構造的近縁関係にあることを考慮すると VT 根治にはリエントリー路の出口である最早期興奮部位を焼灼するだけでなく、これらの構造を可及的に除くために全ての伝導遅延部位の廃絶が重要であると考えられる。それを満たすものとして、岩らが行っている心筋切除凍結療法^{59)~68)}および心筋切開凍結療法^{60)~68)}では最早期興奮部位を除くだけでなく凍結凝固による伝導遅延部位の焼灼が可能であり、VT 治療に対する合理的かつ適切な手術術式と考えられる。

以上、梗塞イヌおよび臨床例の切除心筋を立体再構築し電気生理学的検査所見との対比を行うことにより実験的臨床的に検討を加え、プログラム刺激法により再現性をもって誘発される持続性 VT の三次元的なリエントリー路、責任心筋病変部の立体構造の可視化に成功し、最早期興奮部位、遅延電位検出部位に対応する構造を明らかにしえた。

結 論

心室性頻拍 (VT) の電気生理学的特徴とそれに対応した心筋病変の組織構築像を知るため、実験モデルとして心筋梗塞作成後3週間以上を経過した梗塞イヌを用い、プログラム刺激法で VT を誘発し、心表面マッピング、三次元マッピングを行い、さらに三次元再構築像との対比を行った。またヒト VT 臨床例も同様に検討し以下の結論を得た。

1. マイクロコンピューターを用いた立体再構築法を用いて VT 実験例、臨床例の責任心筋病変部の病理学的構造を可視化した。

2. 針状深部電極を用いた三次元マッピングにより梗塞イヌにおける持続性 VT のリエントリー路を示した。心表面マッピングでは心表面リエントリーと考えられる VT の興奮伝播像は実際には心筋全層にわたるマクロリエントリーを心表面で二次的に観察した像であることが判明した。最早期興奮部位は心外膜面にあり、心内膜方向へ貫通した興奮波が8の字状に伝播し心表面で融合波を形成し、機能的ブロック部位から最早期興奮部位に再度進入する所見が得られた。

3. 持続性 VT の誘発されたイヌでは洞調律時、VT 時ともに遅延電位が検出され、洞調律時の遅延電位検出部位は VT 時の最早期興奮部位と一致した。VT 時の遅延電位はリエントリー路終末の機能的ブロック部位に一致した。

4. 立体再構築像の検討では最早期興奮部位には線維化、脂肪変性の中で残存心筋が縁状ないし島状に存在する構造が観察され、これらの残存心筋は広範に残存した心内膜側心筋層とループ状の連絡をし、これが VT のリエントリー回路を形成した。

5. VT 時に遅延電位の検出された部位の心外膜側に小島状に心筋が残存し、最早期興奮部位と類似構造であった。

6. 臨床 VT 例の立体再構築像では最早期興奮部位と対応する部位に脂肪織中に残存心筋が島状に存在し互いに連結する構造を認めた。また最早期興奮部位に接した部位に変性心筋の層が見られ、その部に遅延電位が検出された。変性により伝導性の低下した心筋層がリエントリーの成立に必要な伝導遅延部位を形成した。

7. 最早期興奮部位と遅延電位検出部位には構造的類似性があり VT の根治にはこの両者の廃絶が必要である。

謝 辞

稿を終るに当たり、終始御指導と御校閲を賜りました恩師岩 喬教授に心から感謝致します。また病理学的所見につき御指導御助言を賜りました金沢大学第二病理学教室中沼安二教授、寺田忠史助教授に心から感謝致します。本研究に対し多大なご協力を頂きました金沢大学第一外科ならびに金沢大学第二病理学教室の諸先生方に深く感謝致します。

本研究の一部には平成二年度文部省科学研究費一般研究(C) (課題番号02670602) による援助を受けた。

本論文の要旨は第54回日本循環器学会総会 (於福岡, 1990) にて発表した。

文 献

1) Josephson, M. E. & Seides, S. F.: Electrophysiologic investigation. In M. E. Josephson & S.

F. Seides (eds.), *Clinical Cardiac Electrophysiology. Technique and Interpretations*, 1st ed. p23-59, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.

2) Marchlinski, F. E. & Josephson, M. E.: Appropriate diagnostic studies for arrhythmic surgery. *PACE*, 7, 902-916 (1984).

3) 岩 喬, 三井 毅: 不整脈の外科治療. *ICU と CCU*, 7, 275-284 (1983).

4) Sealy, W. C.: Direct surgery for arrhythmias. *Chest*, 82, 338-344 (1982).

5) Iwa, T., Kawasuji, M., Misaki, T., Iwase, T. & Magara, T.: Localization and interruption of accessory pathway in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 80, 271-279 (1980).

6) Wit, A. L.: Cellular electrophysiological mechanisms for reentry in the distal Purkinje system after ischemia or infarction. In H. E. Kulbertus (ed.), *Reentrant Arrhythmias. Mechanism and Treatment*, 1st ed. P210-228, MTP, Lancaster, 1977.

7) Harris, A. S. & Rojas, A. G.: The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Surg.*, 1, 105-122 (1943).

8) Scherlag, B. J., Helfant, R. H. & Damato, A. N.: Electrophysiology underlying ventricular arrhythmias due to coronary ligation. *Am. J. Physiol.*, 219, 1665-1671 (1970).

9) Kaplinsky, E., Ogawa, S., Balke, W. & Dreifus, L. S.: Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation*, 60, 397-403 (1979).

10) Karaguezian, H. S., Fenoglio, J. J., 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).

11) Klein, G. J., Ideker, R. E., Smith, Harrison, L. A., Kasha, 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).

12) 佐藤博文: 心室性不整脈の外科治療に関する実験的研究. *日胸外会誌*, 28, 1123-1136 (1980).

13) 小林弘明: 心室性頻拍の外科治療に関する基礎

- 的研究。一特に凍結手術の効果について。日胸外会誌, 29, 1334-1344 (1981).
- 14) Okuyama, K., Yaegashi, H., Takahashi, T., Sakaki, H. & Mori, S.: The three dimensional architecture of vasa vasorum in the wall of the human aorta. Arch. Pathol. Lab. Med., 112, 727-730 (1988).
- 15) 石田一樹: 非虚血性心室性頻拍症の心筋病理像。手術時切除心筋材料による検討。十全医会誌, 99, 604-617 (1990).
- 16) Scherlag, B. J., Helfant, R. H. & Damato, A. N.: A catheterization technique for His bundle stimulation and recording in the intact dog. J. Appl. Physiol., 25, 425-428 (1968).
- 17) Wellens, H. J. J., Schuilenburg, R. M. & Durrer, D.: Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. Circulation, 46, 216-226 (1972).
- 18) Sealy, W. C., Hattler, B. G. Jr., Blumenschein, S. D. & Cobb, F. R.: Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. Ann. Thorac. Surg., 8, 1-11 (1969).
- 19) 岩 喬, 数井暉久, 杉井重雄, 和田寿郎: Wolff-Parkinson-White 症候群の外科治療。胸部外科, 23, 513-518 (1970).
- 20) Josephson, M. E., Horowitz, L. N. & Farshidi, M. D.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. Circulation, 57, 440-447 (1978).
- 21) Federman, J., Whitford, J. A., Anderson, S. T. & Pitt, A.: Incidence of ventricular arrhythmias in the first year after myocardial infarction. Br. Heart J., 1243-1250 (1978).
- 22) Lie, K. J., Liem, K. L., Schuilenburg, R. M., David, G. K. & Durrer, D.: Early identification of patients developing late in a hospital ventricular fibrillation after discharge from the CCU. Am. J. Cardiol., 41, 674-677 (1978).
- 23) Josephson, M. E., Kastor, J. A. & Horowitz, L. N.: Electrophysiologic management of recurrent ventricular tachycardia in acute and chronic ischemic heart disease. Cardiovasc. Clin., 11, 35-55 (1980).
- 24) Chiale, P. A., Halpern, S. & Nau, G. A.: Malignant ventricular arrhythmias in chronic Chagastic myocarditis. PACE, 5, 162-172 (1982).
- 25) 鎌田栄一郎, 三崎拓郎, 川筋道雄, 清原 薫, 斎藤 裕, 三井 毅, 牛島 聡, 飯田茂穂, 大平政人, 岩 喬: 左室心尖部起源心室性頻拍に対する根治手術の2小児例。胸部外科, 38, 18-23 (1985).
- 26) Marcus, F. I., Fontaine, G., Guiraudon, G., Frank, R., Laurenceau, J. L., Malergue, C. & Grosogeat, Y.: Right ventricular dysplasia; a report of 24 adult cases. Circulation, 65, 384-398 (1982).
- 27) Engle, M. A., Ebert, P. A. & Redo, S. F.: Recurrent ventricular tachycardia due to resectable cardiac tumor. Circulation, 50, 1052-1057 (1974).
- 28) Iwa, T., Kamata, E., Misaki, T., Isida, K. & Okada, R.: Successful surgical ablation of reentrant ventricular tachycardia caused by myocardial fibroma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73, 469-473 (1984).
- 29) Jeresaty, R. M.: Sudden death in the mitral valve prolapseclick syndrome. Am. J. Cardiol., 37, 317-318 (1976).
- 30) Kay, J. H., Krohn, B. G., Zubiate, P. & Hoffman, R. L.: Surgical correction of severe mitral prolapse without mitral insufficiency but with pronounced cardiac arrhythmias. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 78, 259-268 (1979).
- 31) Whinnery, J. E.: Acceleration-induced ventricular tachycardia in asymptomatic men: relation to mitral valve prolapse. Aviat. Space Environ. Med., 54, 58-64 (1983).
- 32) 岩 喬, 佐藤博文, 小林弘明, 桜井潤司, 川筋道雄, 三崎拓郎: 心室頻拍性不整脈の2手術例知見。胸部外科, 33, 915-919 (1980).
- 33) Sung, R. J., Shapiro, W. A., Shen, E. N. & Morady, F.: Effect of verapamil on ventricular tachycardias possibly caused by reentry, automaticity and triggered activity. J. Clin. Invest., 72, 350-360 (1983).
- 34) Mork, J. P. & Rosen, M. R.: Induction and termination of triggered activity by pacing in isolated canine Purkinje fibers. Circulation, 69, 149-162 (1984).
- 35) Josephson, M. E., Horowitz, L. N., Farsidi, A. & Kastor J. A.: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. Circulation, 57, 431-442 (1978).
- 36) Wellens, H. J. J., Lie, K. I. & Durrer, D.:

Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. *Circulation*, **39**, 647-657 (1974).

37) **Durrer, D., Formijine, P., Dam, R., Buller, J., Lier, A. A. W. & Meyler, F. L.**: The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions. *Am. Heart J.*, **61**, 303-314 (1961).

38) **Waldo, A. L. & Kaiser, G. A.**: A study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. *Circulation*, **47**, 1222-1228 (1973).

39) **Boineau, J. P. & Cox, J. L.**: Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of reentrant premature ventricular contractions. *Circulation*, **48**, 702-713 (1973).

40) **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).

41) **Fontaine, G., Guiraudon, G. & Frank, R.**: Intramyocardial conduction defects in patients prone to chronic ventricular tachycardia. 1. The postexcitation syndrome in sinus rhythm. *In* E. Sandoe, D. G. Julian & J. W. Bell (eds.). *Management of Ventricular Tachycardia. Role of Mexiletine*, 1st ed. p39-55, Excerpta Medica, Amsterdam, 1978.

42) **Vassallo, J. A., Cassidy, D., Simson, M. B., Buxton, A. E., Marchlinski, F. E. & Josephson, M. E.**: Relation of late potentials to site of origin of ventricular tachycardia associated with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, **55**, 985-989 (1985).

43) **Bourke, J. P., Campbell, R. W. F., McComb, J. M., Cowan, J. C., Guzman, F. & Hilton, C. J.**: Surgery for ventricular tachyarrhythmias based on fragmentation mapping in sinus rhythm alone. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, **3**, 401-407 (1989).

44) **Josephson, M. E., Simson, M. B., Harken, A. H., Horowitz, L. N. & Falcone, R. A.**: The incidence and clinical significance of epicardial late potentials in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Circulation*, **66**, 1199-1204 (1982).

45) **Bakker, J. M. T., Capelle, F. J. L., Janse, M. J., Wilde, A. A., Coronel, R., Becker, A. E.,**

Dingemans, K. P., Hemel, N. M. & Hauer, N. W.: Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*, **77**, 589-606 (1988).

46) **Bakker, J. M. T., Coronel, R., Tasseront, S., Wilde, A. A. M., Opthof, T., Janse, M. J. J., Capelle, F. J. L., Becker, A. E. & Jambroes, F. G.**: Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-Perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **15**, 1594-1607 (1990).

47) **Gardner, P. I., Ursell, M. D. Fenoglio, J. J. & Wit, A. L.**: Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*, **72**, 596-611 (1985).

48) **Wetstein, L., Mark, R., Kaplinsky, L., Kaplan, A., Sauermelch, C. & Michelson E. L.**: Histological correlates of inducible ventricular tachycardia in two experimental canine models of myocardial infarction. *Am. J. Med. Sci.*, **291**, 222-231 (1986).

49) **Wellens, H. J. J., Duren, D. R. & Lie, K. I.**: Observations on mechanism of ventricular tachycardia in man. *Circulation*, **54**, 237-250 (1976).

50) **Tweddell, J. S., Branham, B. H., Harada, A., Stone, C. M., Rokkas, C. K., Schuessler, R. B. Boineau, J. P. & Cox, J. L.**: Potential mapping in septal tachycardia: Evaluation of a new intraoperative mapping technique. *Circulation*, **80**, 197-208 (1989).

51) **El-shef, 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**, 152-165 (1982).

52) **Gessman, L. J., Agarwal, J. B., Endo, T. & Helfant, R. H.**: Localization and mechanisms of ventricular tachycardia by ice mapping 1 week after the onset of myocardial infarction in dogs. *Circulation*, **68**, 657-666 (1983).

53) **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).
- 54) Guiraudon 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).
- 55) Harken, A. H., Josephson, M. E. & Horowitz, L. N.: Surgical endocardial resection for the treatment of malignant ventricular tachycardia. *Ann. Surg.*, **190**, 456-460 (1979).
- 56) 岩 喬, 三崎拓郎, 鎌田栄一郎, 三井 毅, 橋爪泰夫, 川筋道雄: 非虚血性心室性頻拍に対する外科的根治療法. *臨床胸部外科*, **3**, 31-38 (1983).
- 57) 岩 喬, 三井 毅: 不整脈の外科治療. *ICUとCCU*, **7**, 275-284 (1983).
- 58) 岩 喬, 鎌田栄一郎: 不整脈の外科治療. *Pharma Medica*, **2**, 83-90 (1984).
- 59) Guiraudon, G., Frank, R. & Fontaine, G.: Interet des cartographies dans le traitement chirurgical des tachycardies ventriculaires. regelles recidivants. *Nouv. Presse Med.*, **3**, 321 (1974).
- 60) Camm, J., Ward, D. E., Cory-Pearce, R., Rees, G. M. & Spurrell, R. A. J.: The successful cryosurgical treatment of paroxysmal ventricular tachycardia. *Chest*, **75**, 621-624 (1979).

Experimental and Clinical Studies on the Mechanism of Ventricular Tachycardia by Using Electrophysiology and a Three-dimensional Reconstructive Study of Myocardium Yasushi Matsumoto, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. Juzen Med. Soc., **99**, 1114 - 1134 (1990)

Key words ventricular tachycardia, reconstructive study, three dimensional mapping, reentry, delayed potentials

Abstract

The mechanism of ventricular tachycardia (VT) and the pathological changes involved in VT were investigated by an electrophysiological study and a three dimensional reconstruction of resected cardiac muscle. In an experimental study on dogs, a chronic phase infarction was produced by ligation of the left anterior descending coronary artery and all the branches which supply the left ventricular apex. The VT was induced by the programmed stimulation method. Epicardial mapping and three dimensional mapping were electrophysiologically studied during the VT. In addition, the findings were compared with three dimensional images of resected cardiac muscle, which had been reconstructed by a microcomputer. The programmed stimulation method induced nonsustained VT in 2 dogs and sustained VT in 3 out of 48 dogs. Delayed potentials were detected during sinus rhythm in 1 dog with sustained VT. The site of the delayed potential during sinus rhythm corresponded to the earliest excitation site during the VT, and the site of the delayed potential during the VT corresponded to the site of the functional block at the end of the reentry route. Three dimensional mapping showed the earliest excitation site during sustained VT on the epicardial surface. An excitation wave originating in this site passed through the ventricular wall vertically from the epicardium to the endocardium, divided into two on the endocardial surface, and spread through cardiac muscle layer in a figure-eight in clockwise and counterclockwise directions. The two excitation waves formed a common wave front and reentered at the earliest excitation site, producing a reentry route. Thus, the epicardial reentrant image suggested by epicardial mapping was a two dimensional view of macroreentry, involving the entire layer of the myocardium. Reconstructed three dimensional images showed the remain-

ing cardiac muscle in a marginal or island pattern around the fibrosis at the earliest excitation site. The remaining portion of cardiac muscle showed a loop-pattern in contact with the remaining myocardial layer on the endocardium side. This played a role in the spread of excitation during the VT. At some sites with delayed potentials, the cardiac muscle remained in an island pattern on the epicardium side, showing a similar finding at the earliest excitation site. In a clinical study, resected surgical specimens were three dimensionally reconstructed, and the images obtained by a computer were compared with the findings of intraoperative epicardial mapping. The reconstructed images using surgical specimens were characterized by the remaining cardiac muscle, in an island pattern in adipose tissue, linking of these remaining portions and a degenerated myocardial layer at the site in contact with the earliest excitation site. At this degenerated site, delayed potentials were detected, proving that the degenerated myocardial layer with decreased conductivity forms a slow conduction site required for the formation of reentry. These results clarified the relation between the structure of the myocardial lesion responsible for the VT and its electrophysiological three dimensional mapping.