心室細動発生の要因に関する実験的研究：50 cps電気刺激法による検討

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: 重田, 浩一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8922

金沢大学十全医学会雑誌　第90巻　第4号　545－554　(1981)

心室細動発生の要因に関する実験的研究
50 cps 電気刺激法による検討

金沢大学医学部内科学第1講座（指導：服部　信教授）
重　田　浩　一

（昭和56年6月1日受付）

Key words Ventricular fibrillation threshold, 50cps stimulation, Procainamide, Conduction time, Ventricular response.

心室細動（VF）は心筋梗塞の急性期，急性心筋炎あるいは心室瘤症例においてみられることの多いものであるが，稀には一見基礎に器質的心疾患の認められない例に出現することがありいわゆる健常者の突然死の主要な原因とみなされている．このようなVFのエピソードをもつ症例ではVF出現の前後に心室性期外収縮(PVC)の散発することがあり，これをVFのwarning signとみなしている．こうしたPVCは心電図上，①連続的な出現，②連結期が著しく短い（R on T），③多形性などを特徴とする．またVFの起り方には2つの場合があり，突然にVFの発生する場合とPVCが連続して続きVFに移行する場合とがあるとされる．従って上記の警戒を要するPVCの諸性質のうち，その連続的出現はVFと直接に関係するものとして特に注意を要するものと考えられる．

心臓に交流通電してVFを惹起する手技は今日心臓手術の際に日常用いられているが，この際の刺激電流は極めて弱いもので充分で，時には医療機器からの漏えい電流程度のものでさえVFを生じうる．1967年sugimotoら[1]はこの点について検討を加え，交流刺激がPVCを連結期を短かくしながら連続して発生させるためにVFの閾値(VFT)が著しく低下し，容易にVFに到ることを示した．

以上のPVCの連発がVFに移行するという臨床的事実とPVCの連発がVFTを低下させるという実験成績に基づいて，今回著者は基礎に器質的病変を持たない状態のin situ心について50 cps電気刺激を加えて連続的PVCを作成し，これがVFに移行する時の条件を，これに対する薬物効果を合わせ観察することによって検討しようとした．

対象および方法

実験動物には体重6～12 kgの犬17頭を用いた．ペントバルビタールナトリゥム30 mg/kg前後の静注により麻酔した後人工呼吸器(Harvard 607型)による間歇的陽圧呼吸下に右第4肋間で開胸した．図1に示すように心包を開き洞結節を機械的に挫滅した．電極には径1 mmのプラチナ電極2個をうめこんだ径5 mmのプラスチック板を用いこの電極4個を左右心室表面に縫着した．電極1対を基礎刺激用，1対を試験刺激用，他の2対を電位記録用とした．基礎刺激は試験刺激によって心室反応が生じている間は抑制される必要があるためdemand型ペースメーカ(Device E 2991)を用い，100/分の頻度の基礎刺激とした．試験刺激には単一パルス電気刺激と50 cps電気刺激を行なった．単一パルス刺激は2 msec巾矩形波刺激とし，基礎刺激にトリガーさせたオッシロスコープ（日本光電製VC－7）の1掃引に基礎刺激8～10個が入るようにした．また，掃引の折り返しに刺激装置(日本光電製MSE-3)の遅延回路をトリガーさせることにより，8～10拍ごとの心周期の任意の時点に刺激が加えられるようにした．

50 cps刺激のためには電気刺激装置(日本光電製MSE-3)を用い，50 cps 2 msec巾の矩形波を5秒間加えた．いずれも刺激回路の陰極側に1 kΩの低抗を置きこの前後の電位差変化をオッシロスコープ上で読みとることで電流の強さを測定した．記録は肢誘導心電図と

Electrophysiological Properties Determining the Ventricular Fibrillation Threshold Measured by 50cps Electrical Stimulation. **Kōichi Shigeta,** Department of Internal Medicine (1), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

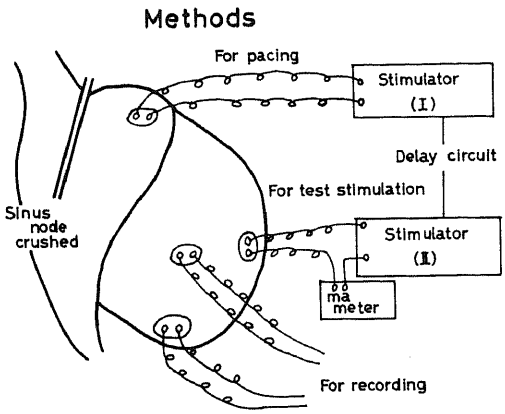

Fig. 1. Methods for stimulation and recording.

心室局所電位を多用途監視装置(日本光電製 RM-150 型)インク描き記録装置に記録した．心室内伝導時間測定のためにはビジグラフ(三栄測器製 FR-30 型)を用いた．

単一パルス刺激法により拡張期興奮閾値(DET)を測定し，DET の 2 倍の強さの電流により相対不応期(RRP)を測定し，10 mA の電流で絶対不応期(ARP)を測定した．50 cps 刺激では刺激の強さを漸次強めて VF を生じる時の電流の強さを心室細動閾値(VFT)とした．刺激を中止した後にも chaotic な心室反応の続く場合を VF と判定した．図 2 は VF の発生をみたときの記録の実例である．また，図 3 に示す如く，刺激中に生じる心室反応の頻度を RR 間隔で測定し刺激の強さと RR 間隔の関係を観察した．VF は 30 秒以内に直流除細動器により除細動を行なった．心室内伝導時間 (conduction time: CT) の測定は 4 例について行なった．このためには図 4 に示すように，右室表面に約3cm 離れた 2 か所での電位到達時間を測定し，基礎刺激の強さを 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.5mA の 5 段階としてそれぞれについて刺激頻度を増した時の興奮伝導時間の変化を観察した．なお，刺激部位の右室表面心電図を surface ECG とした．

薬物はプロプラノロール(P)とプロカインアミド(PA)とを用いた．P は 5 mg を，PA は 200〜400 mg を 3 分間で静注し，5 分後に上記の計測を繰り返した．P は 45

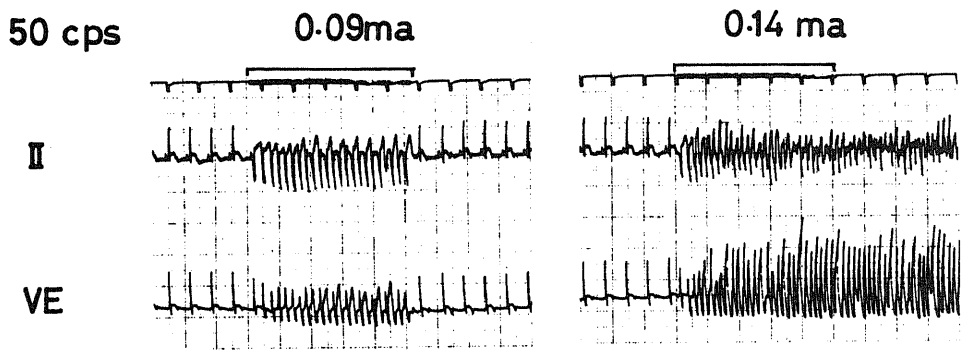

Fig. 2. Determination of ventricular fibrillation threshold (VFT) by 50 cps stimulation applied for 5 sec. With the current strength of 0.09 mA (left) and 0.14 (right), ventricular tachycardia and fibrillation were obtained respectively.

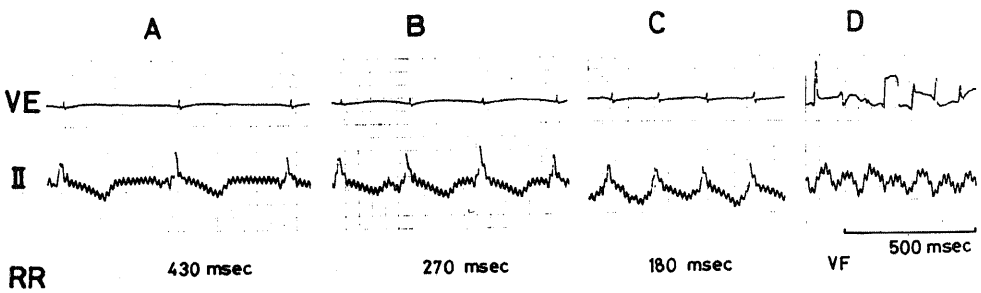

Fig. 3. Measurement of ventricular response interval (RR) during 50 cps stimulation. From A to D, the current strength of the stimuli was increased.

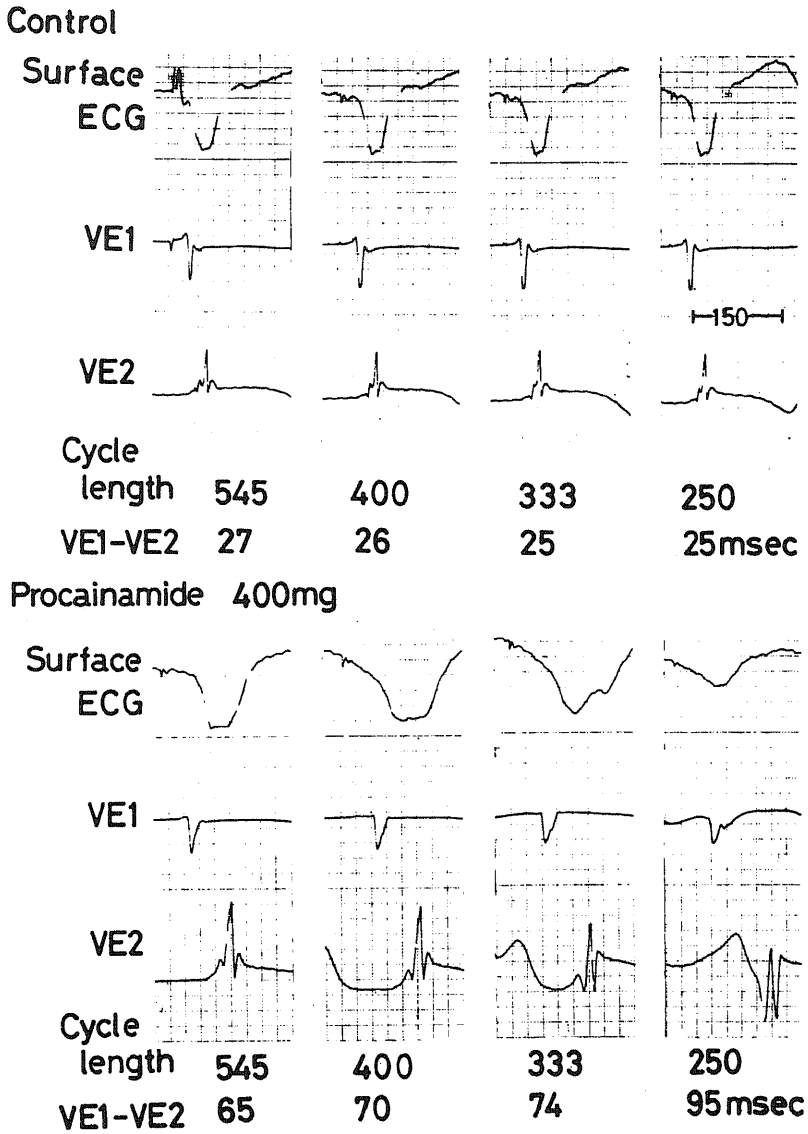

Fig. 4. Effects of the drugs on the relationship between cycle length and conduction time. From left to right, the cycle length was shortened. VE_1-VE_2 indicates conduction time between the two recording electrodes on the right ventricle, interelectrode distance 3cm. Surface ECG: ECG on stimulated site.

mg まで PA は 1200 mg までを注入した.

成　　績

50 cps 刺激による VFT の変化（図 5）

薬物投与前の VFT は 0.16±0.09 mA(n=13)であった. VFT は P 投与後は 2 例で不変, 3 例でやや上昇し, 45 mg 投与後の VFT は 0.40±0.30 mA であった(P<0.20). PA 1200 mg 投与後 VFT は全例で上昇した. PA 1200 mg 投与後の VFT は 1.03±0.79 mA であった(P<0.025). 特に 2 例では著しく上昇し, それぞれ 4.1 及び 2.6 mA の高値を示した.

50cps 刺激時の心室反応間隔(RR)(図 6, 表 1)

50cps 刺激にさいしては刺激電流の強さを増すに伴ない RR 間隔は短縮した. この傾向は P 投与前後ではあまり変らなかったが, PA 投与後は電流の強さを増しても RR 間隔の短縮は生じにくくなった. 図 6 は P と PA

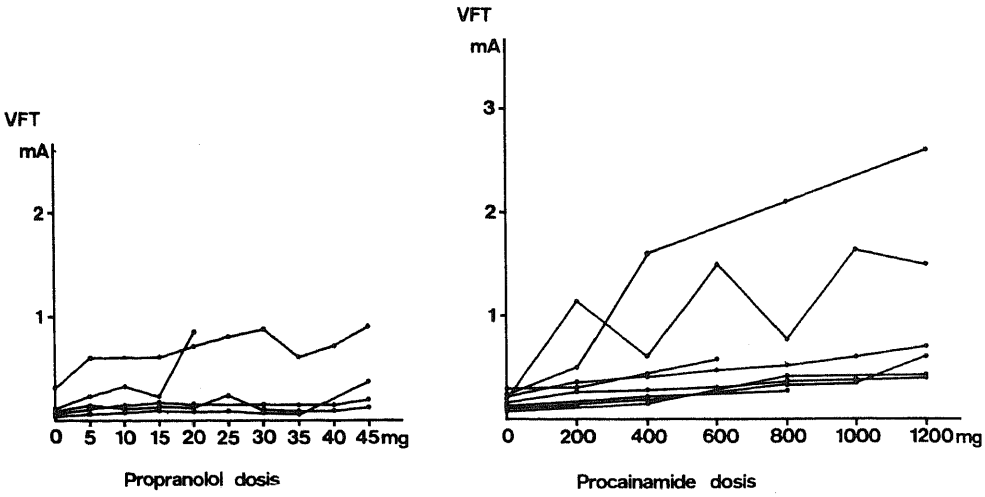

Fig. 5. Effects of the drugs on ventricular fibrillation threshold (VFT).

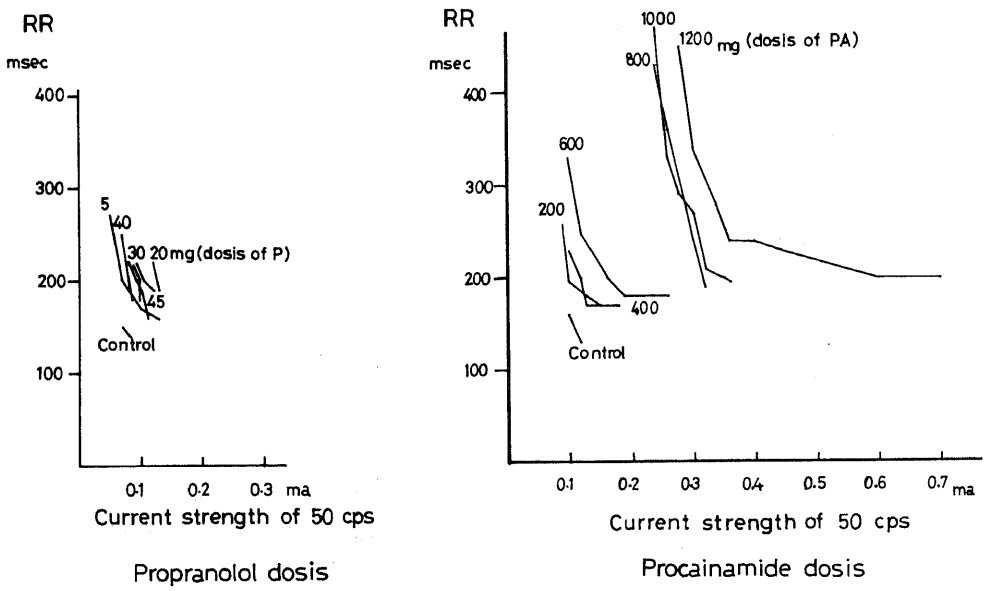

Fig. 6. Effects of the drugs of the relationship between current strength of 50 cps and ventricular response interval (RR).

投与後の変化を示す1例の成績である.図中の曲線で,もっとも短かいRR間隔はVFに移行する直前のRR間隔である.つまりVFはRR間隔がcriticalな値となった時に発生した.表1にみるごとくこのcriticalなRR間隔はP量をましても変化せず,PA量を増すとともにやや増大し,対照の164±19 msecからPA 1200 mg後には247±59 msecとなった.しかしこの上昇の程度はVFTの上昇の程度に比較すれば軽度のものであり,VFTの上昇は主としてPA投与後RR間隔が短縮しにくくなることと関連することが認められた.

DETの変化(図7)

薬物投与前のDETは0.08±0.04 mAであった.DETはP投与後は3例全例で不変であった. PA投与後は1200 mgの投与によって2例で0.3及び0.55 mAに上昇したものの,他の6例では変化せず全体として0.22±0.16 mAと上昇の傾向を見るにとどまった($P<0.1$). PA投与例の中にはDETが1時低下ついで上昇した例が2例あった.

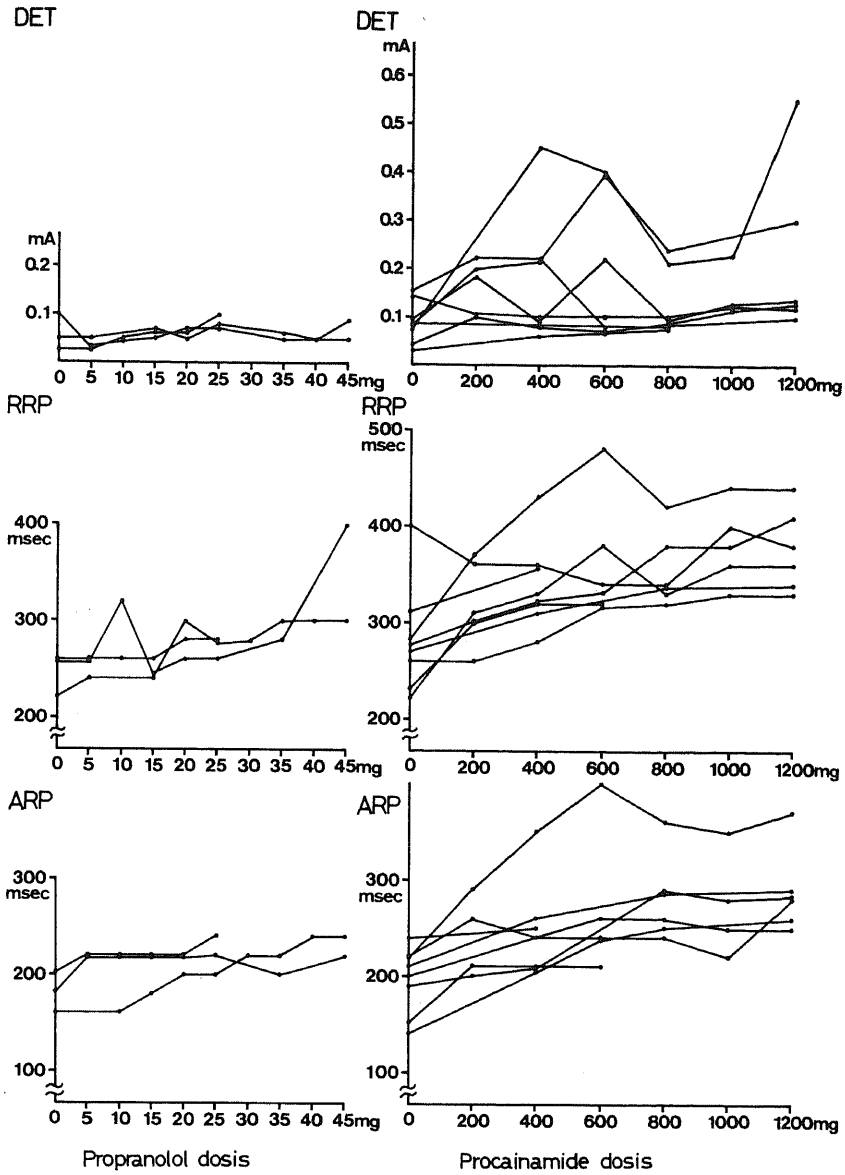

Fig. 7. Effects of the drugs on diastolic excitability threshold (DET), relative refractory period (RRP) and absolute refractory period (ARP).

RRP の変化(図 7)

RRP は薬物投与前では 272±48 msec であった. P 45 mg 投与後は 350±50 msec となり($P<0.10$), PA 1200 mg 投与後は 377±39 msec と全例に延長を認めた($P<0.05$).

ARP の変化(図 7)

ARP は投薬前には 192±29 msec であった. P 投与では不変, PA 1200 mg 投与では 294±40 msec と延長した($P<0.001$).

CT の変化(図 8, 表 2)

薬物投与前には心室刺激周期短縮に伴なう CT の延長は軽微であり心室興奮が続かなくなる最小心室刺激周期においては CT は平均37%の延長をみるにとどまった. しかし PA 投与後は CT は延長し, かつ心室刺激周期短縮時の CT の延長は著しく高度となった. PA 800 mg 投与後には心室反応が続きうる最小周期の CT 延長は平均 96%におよんだ. 心室刺激の強さは 0.5 mA までの 5 段階に変化させたがこのことによって CT の

Table 1. Critical interval of ventricular responses prior to ventricular fibrillation after drug administration.

Exp No.	PA dosis (mg) of						
	none	200	400	600	800	1000	1200
1	130*	170	170	180	190	195	200
2	140	160	180	200			
3	160	180	200	190	230	215	230
4	180	220	250	290	290	305	360
5	175	175	235	210	220	245	245
6	160	155	155	205	175	200	200
7	180		232		244		
8	184		196		220		
mean	164±19	177±21	202±32	213±36	224±35	232±40	247±59

※msec

Exp No.	P dosis (mg) of									
	none	5	10	15	20	25	30	35	40	45
9	145*	175	180	170	180	180	185	200	190	200
10	180	220	210	220	210	225	215	225	200	220
11	150	160		170	200	185		180	165	
12	140	140	160	170	160	200				
13	140	160	155	160	190	180	180	200	180	190
mean	151±15	171±27	176±22	178±21	188±17	194±17	193±15	201±16	184±13	203±12

※msec

変化の仕方に差はみられなかった．図8はPA投与後のCT変化の1例を示し，表2は4例における成績をまとめたものである．

考　　察

I　VFTの測定方法について

1940年Wiggersら[2]は心周期の特定の時期すなわち受攻期に大きな電気刺激を加えるとVFを発生すること，この際の電気刺激の大きさをVFTとすることによって細動の発生のし易さの指標となしうることを示した．以来VFTは5〜10 msec巾の矩形波を用いた単一刺激パルスによって測定されることが多かったが，その後細動受攻期の附近に10〜15個の連続したパルス刺激を加えるトレイン刺激法が工夫され，又この際刺激時間を長くしていくつかの心周期に及ぶようにしてVFTを測定する連続刺激法も行なわれるようになった．連続刺激法の場合，数秒にわたる刺激の持続時間を一定にしてVFを生じる刺激電流の強さを測定する場合と刺激電流の強さを一定にして刺激時間を変化させVFに到る刺激時間をVFTとする場合とがある．今回の著者の試みは刺激時間を5秒間と一定にし，刺激の強さをVFTとして測定した．これははじめに述べたように実験の目的がPVCが連続的に発生した時のVFへの移行の条件を観察するという理由によるものである．

II　VFTに対する薬物効果

VFTに対するP又はPAの効果についてはこれまで単一パルス刺激法あるいはトレイン刺激法による検討がいくつかなされている．PAのVFT上昇の効果は一

Table 2. Changes in conduction time related with the paced cycle length after procainamide administration.

Exp No.	Paced cycle length	PA dosis (mg) of none	400	800	1200
14	Basic	60 ※	84	90	
	Shortest	74	130	176	
	% change	23 %	55 %	96 %	
15	Basic	25	38		
	Shortest	36	50		
	% change	44 %	32 %		
16	Basic	60	80	95	100
	Shortest	80	130	150	170
	% change	33 %	63 %	58 %	70 %
17	Basic	40	60	70	90
	Shortest	60	130	165	280
	% change	50 %	117 %	136 %	211 %

※msec

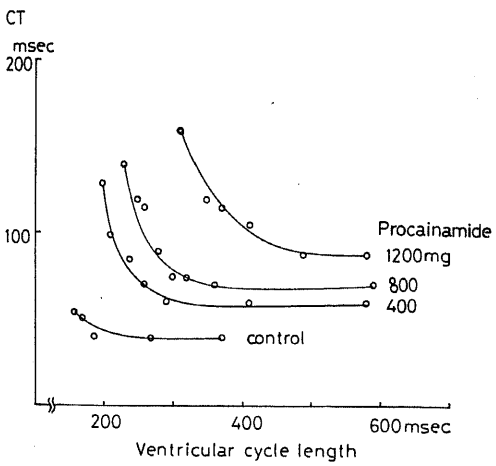

Fig. 8. Effects of procainamide on the relationship between cycle length and conduction time (CT).

般に認められており，たとえば Yoon ら[3]は PA10～20 mg/kg 静注法により VFT が 88%上昇することをみている．一方，P の効果については一定の成績は得られていない．Rosati ら[4]は P を 4 mg/kg 用いても VFT は不変であったとし，Allen ら[5]は 5 mg/kg の量で平均 58%の VFT の上昇をみているが有意な上昇ではなかったとしている．しかし，Moor ら[6]は 1 mg/kg の量で平均 230%の VFT の上昇をみている．著者の今回の方法では PA によって VFT は上昇したものの P によっては VFT はほとんど変化しなかった．単一パルス法あるいはトレイン法による VFT が P あるいは PA によって如何に変化するかについては今回検索していないが，少なくとも PVC が連続して出現している状態においてみられる VFT の低下は，PA で予防されるが P では予防されないということが出来よう．

III PVC から VF への移行

PVC による VFT の低下つまり PVC と細動受攻性の関係については Han ら[7]のよく知られた実験がある．Han らは VF の重要な要因として心室筋各部位の興奮回復過程の不均一性があると考えるのであるが，可能な限りに連結期を短かくした PVC を作成することにより PVC 発生部位から 10～15 mm の範囲での興奮回復過程の不均一性がほぼ 2 倍に増大し，これに伴なって VFT は 35%低下することも示されている[8]．さらに，回復過程の不均一性増大にひき続いて，PVC が連続的に連結期を短かくしながら accelerating tachycardia の形で出現するとき VFT の低下は著しくなり，DET の 2 倍近くまで低下することが観察されている[1]．PVC を連続的に作成するだけでは VF に移行することはな

く，VF を惹起するためには最後の PVC の細動受攻期にある強さの電気刺激が加えられることが必要であることも観察されている[1]．従って，こうした形での VF の発生は PVC の連発の起り方と最後の PVC の VFT，つまり狭い意味での VFT とによって決ると考えられる．

IV VFT を規定する因子の変化

前述したような VFT の変化を規定する心室筋の電気生理学的性質として DET，RP，CT があげられる．そこで，まず単一パルス刺激により DET と RP の変化について検討した．DET は P によってはほとんど変化せず，PA 投与で一部で上昇するものがあったが全体として有意な変化ではなかった．RP に関しては RRP，ARP のいずれも P によってはほとんど変化せず，PA によって有意に変化した．これまでの報告では P は大量投与時に CT を延長させるが DET は不変，RP は短縮又は不変[9)~11)]といわれ，PA は主として RP を延長させ CT を延長，DET は不変ないし上昇[12)13)]といわれており，今回の成績はこれらにほぼ近い結果であった．今回，PA 投与後 DET が一時低下，ついで上昇した例があったが，これは PA に対する交感神経刺激性の反射性機序によるものかもしれない．特に CT については PA 投与後漸次延長しその延長の程度は心周期が短くなる程大となった．心周期短縮時の CT 変化を観察した成績は多くはないが例えば West ら[14)]はキニジンにより同様の現象がみられることを示している．PA 投与の場合のかかる CT の変化は心周期短縮時の不応期の短縮を起りにくくし，あるいはかえってこれを延長させて心室反応間隔を短縮しにくくするものと思われる．

V VF 移行前の RR 間隔の変化

50 cps 刺激時の VF 移行前の心室反応の変化と VFT の関係を検討した．50 cps 刺激の刺激電流の強さを増すと共にこれによって生じる心室反応の RR 間隔は短縮したがこの傾向は P 投与では変らず，PA 投与後は RR 間隔は短縮しにくくなった．そして VF 発生は RR 間隔が critical な範囲になった時にみられ，従がって VFT の上昇は RR 短縮が容易に得られなくなったことと関連することが知られた．

PVC の連発が RR を短縮する形で続くとき VFT は低下する．PA 投与後は CT は延長し，その程度が心周期短縮に伴ない増大するために RR 間隔は短縮しにくくなり VFT が低下しにくくなると考えられる．RR 間隔の充分な短縮を得るためには刺激の強さは漸増し，従がって最後の PVC 後の細動受攻期に加わる刺激の強さも大きくなった．VF に到る際の RR 間隔の critical なレベルが PA 後やや増大しているのはこのためと思われる．電気刺激法により発生する VF は今日 reentry を機序とするのが定説である．Han ら[7)]はこのような reentry の最も主要な因子として心室筋各部での興奮回復過程の不均一性を重視しているのであるが，これが reentry 生成の唯一の要因となるものではなく，これにかかわる CT や RP の延長あるいは DET の変化もそれなりに reentry 生成を促進しあるいは抑制する要因となる．このことは Han ら[7)]自身の実験において硫酸キニジンが中毒量のみならず治療域においてすら不応期の終りの不均一性を増大させていることからも明らかである．

以上より PVC の連発が弱い電気刺激により VF に移行するためには RR 間隔の短縮がある値以下になることが必要であり，PA の VF 予防効果は CT を遅らせ，特に心周期短縮時の CT を著しく延長することによって PVC の accelerating tachycardia としての出現を起りにくくすることにあると結論される．

VI 本実験における制約

本実験において得られた成績は 50 cps 電気刺激という特殊な実験条件下においての PVC から VF への移行を検討したものである．自然に発生する VF あるいは心筋の器質的病変を素地として発生する VF の中にはこうした起り方とは異なる機序によるものがあり，P にしても PA にしても機序を異にする VF に対しては本実験において示されたとは別の作用と効果をもつはずである．本研究は器質的病変を持たない心に PVC が連発して VF に到る時の条件とそれを予防する薬物のもつべき作用を検策したことを断わっておきたい．

結 論

心室期外収縮(PVC)の連発が VF に移行する時の条件とこれに対する心室細動(VF)予防薬の作用機序を知る目的で犬の in situ 心において検討し，以下の成績を得た．

1. 50 cps 矩形波電気刺激法による細動閾値(VFT)はプロプラノロール(P)投与では不変，プロカインドアミド(PA)投与により漸次上昇した．

2. VF が弱い電気刺激で発生するためには PVC の連発がある critical な RR 間隔に到ることを前提とした．

3. 50 cps 刺激時の心室反応の間隔は刺激の強さを増すと共に短縮したがこの短縮傾向は P 投与後には変らず，PA 投与後には抑制された．

4. 心室筋興奮の不応期は P 投与では不変，PA 投与では延長した．

5. PA 投与後の心室内伝導時間延長は心周期が短縮するとともに著しくなることが観察された．

以上の所見に基ずき PVC が VF に移行するためには PVC が accelerating tachycardia の形をとって出現，RR 間隔が critical な範囲に短縮することが必要であ

り，PA はこれを抑制することにより VF を起りにくくすると結論された．

稿を終るにあたりご指導とご校閲を賜わった服部信教授に対し衷心より深謝の意を表します。さらに，直接にご指導を賜わった現富山医科薬科大学第2内科教授杉本恒明先生，ならびに終始ご協力とご援助を戴いた第一内科循環器班の諸先生に深く感謝致します．

文　献

1) **Sugimoto, T., Schaal, S. F. & Wallace, A. G.**: Factors determining vulnerability to ventricular fibrillation induced by 60cps alternating current. Circ.Res., **21**, 601-608 (1967).

2) **Wiggers, C. J. & Wégria, R.**: Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. Am.J. Physiol., **128**, 500-505 (1940).

3) **Yoon,M.S., Han,J. & Goel,B.G.**: Effect of procainamide of fibrillation threshold of normal ischemic ventricles. Am.J.Cardiol., **33**, 238-242 (1974).

4) **Rosati, R. A., Alexander, J. A., Wallace, A. G., Sealy,W.C. & Young,W.G.**: Failure of beta-adrenergic blockade to alter ventricular fibrillation threshold in the dog. Circ. Res., **19**, 721-725 (1966).

5) **Allen,J.D., Pantridge,J.F. & Shanks,R.G.**: Effects of lignocaine, propranolol and bretylium on ventricular fibrillation threshold. Am.J.Cardiol., **28**, 555-562, (1971).

6) **Moore, E. N. & Spear, J. F.**: Ventricular fibrillation threshold. Arch. Intern. Med., **135**, 446-453 (1975).

7) **Han, J. & Moe, G. K.**: Nonuniform recovery excitability in ventricular muscle. Circ. Res., **14** 44-60 (1964).

8) **Han,J.Garcia,P.D. & Moe,G.K.**: Fibrillation threshold of premature ventricular responses. Girc. Res., **18**, 18-25 (1966).

9) **Davis, L. D. & Temte, J. V.**: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and purkinge fibers of the dog. Circ.Res. ,**22** 661-677 (1968).

10) **Pitt,W.A.**: The effect of the beta-adrenergic antagonist propranolol on rabbit atrial cells with the use of the ultramicroelectrode technique. Am. Heart J., **76**, 168-172 (1968).

11) **Williams,E.M.**: Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle.Am. J. Cardiol., **18**, 399-405 (1966).

12) **Woske,H., Belford,J.,Fastier,F.N. & Brooks, C.M.**: The effect of procaine amide on excitability, refractoriness and conduction in the mammalian heart. J.Pharmacol.Exp. Ther., **107**, 134-140 (1953).

13) **Rosen,M.R., Gelband,H. & Hoffman,B.F.**: Canine electrocardiographic and cardiac electrophysiologic changes induced by procainamide. Circulation, **46**, 528-536 (1972).

14) **West, T. C. & Amory, D. W.**: Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. J.Pharmacol. Exp. Ther., **130**, 183-193 (1960).

Electrophysiological Properties Determining the Ventricular Fibrillation Threshold Measured by 50cps Electrical Stimulation

Kōich Shigeta, Department of Internal Medicine (1) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **90**, 545–554 (1981)

Key words: Ventricular fibrillation threshold, 50cps stimulation, Procainamide, Conduction time, Ventricular response.

Abstract

This study attempted to determine the effects of propranolol (P) and procainamide (PA) on the ventricular fibrillation threshold (VFT) of the dog *in situ* hearts by measuring the current strength of 50cps stimuli to produce ventricular fibrillation and clarify the electrophysiological properties influencing the vulnerability for ventricular fibrillation.

Seventeen dogs were studied. P or PA was injected intravenously in doses of 5mg or 200 or 400mg, at one time, and, totally, up to 45 or 1200mg, respectively. Diastolic excitability threshold (DET), refractory period (RP) and conduction time (CT) were determined by means of a programmed extra-stimulus method using a square wave pulse of 2msec duration. VFT was determined by 50cps stimulation, consisting of trains of square wave pulse of 2msec duration, applied for five sec.

The administration of P or PA produced no significant changes in DET. There was little prolongation of RP after administration of P, while there was significant prolongation after administration of PA. In the control state, CT was slightly prolonged as ventricular pacing rate was increased. PA injection resulted in prolongation of CT, which was more marked as the ventricle was paced rapidly. The mean value of VFT was 0.16±0.09 mA in the control. Administration of PA elevated VFT to 1.03±0.79 mA. Particularly in 2, VFT was elevated remarkably to 4.1 and 2.6 mA. On the other hand, P caused an elevation of VFT in 2 out of 5 dogs and no significant change in the other 3. The relation between the current strength of 50cps stimulation and the intervals of elicited ventricular responses (VR) was studied. The increase of current strength of 50cps stimulation was accompanied with the appearance of slow ventricular tachycardia, acceleration of its rate and then VF. VF was noted to develop when the rate of VR was accelerated beyond a critical level. The acceleration of VR was prevented by PA but not prevented by P.

Ventricular fibrillation threshold measured with 50cps stimulation was found to be inversely proportional to the rate of acceleration of ventricular response during the stimulation, which was attributed to the mode of the ratedependent changes of refractory period and conductivity of ventricular muscle.