

# ヒトにおける心房・房室結節の電気生理学的特性に及ぼす心周期変化の影響

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8930">http://hdl.handle.net/2297/8930</a>

金沢大学十全医学会雑誌 第90巻 第4号 626-636 (1981)

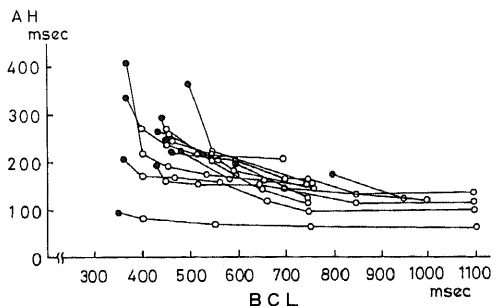
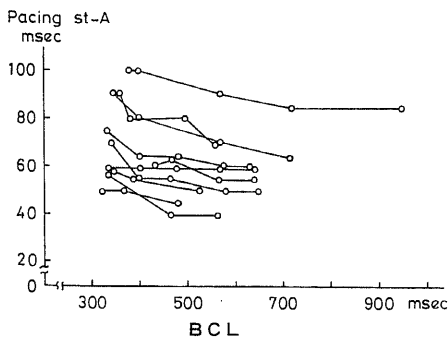
## ヒトにおける心房・房室結節の電気生理学的特性に 及ぼす心周期変化の影響

金沢大学医学部内科学第1講座 (指導: 服部 信教授)

石川 忠 夫

(昭和56年7月8日受付)

誤	正
p. 626 右側上より13行目 高位右房電位 右側上より14行目 His 束電位	高位右房電位 (RAE) His 束電位 (HBE)
p. 632 6行目 AFRP 11行目 心房, 房室結節	AERP 房室結節
p. 633 右側上より21行目 Han ら <sup>15)</sup>	Han ら <sup>2, 15)</sup>
p. 635 文献13 Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man	Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.
文献15 basic in the ventricle	basic rate in the ventricle
文献19 Wallace	Wallace
文献21 atrial ectopic.....A'nus	Atrial ectopic.....sinus
p. 636 18行目~19行目 As the cycle was shortened, both the effective and functional refractory periods of the atrium were decreased with the slopes of +0.10 and 0.01, respectively.	As the cycle was shortened, the effective refractory period of the atrium was decreased with the slope of +0.10, whereas no consistent change could be observed in the functional refractory period of the atrium.



〔原論文 (p. 631) の Fig. 4 (上段) を左図の如く, Fig. 4 (下段) を右図の如くに修正〕

## ヒトにおける心房・房室結節の電気生理学的特性に 及ぼす心周期変化の影響

金沢大学医学部内科学第1講座(指導:服部 信教授)

石川 忠 夫

(昭和56年7月8日受付)

**Key words** cardiac cycle, atrial echo zone, refractory period,  
conduction time, diltiazem

不整脈の主要な機序の1つであるreentryは心筋各部位の電気生理学的な性質の違いによって発生する。電気生理学的不均一性は不応期と伝導性について検討されるのが通常である。Hanら<sup>1)2)</sup>は、そのよく知られた一連の研究において、期外収縮性不整脈は心筋各部位の不応期の終りが不揃いになるほど起り易く、その場合には細動閾値も低下すること、また心周期を短縮すると不応期も短縮するが、これに伴って不応期の終りの不均一性も減少し、期外収縮は起りにくくなり細動閾値も上昇することを示した。この実験成績は、その後ヒトの不整脈治療に応用され、心室性不整脈のコントロール、あるいは心室細動の予防のために、心周期を短縮すべく心臓ペースングを試みるのが広く行われるようになった。その際、第1に問題となるのは不整脈予防のための心臓ペースングは上室性不整脈についても適用されるか否かであり、第2の問題はこうした目的のためのペースングの頻度に限界はないかという点である。本研究はこれらの点を明らかにする目的で、臨床例においていくつかの異った心周期における心房、房室結節の不応期と伝導性あるいは伝導様式の変化について検討した。あわせてこれらに対する薬物効果を塩酸ジルチアゼム(以下ジルチアゼム)を用いて観察した。これは薬物が不整脈治療効果をもつか否かは心周期変化に伴う心臓の電気生理学的性質の変化に対する薬物作用をみることによって、はじめて知りうる場合もあると考えたからである。

### 対象と方法

対象は洞不全症候群8例、第1度房室ブロック4例、発作性上室性頻拍2例、洞性徐脈1例、その他不整脈の精査の目的で入院した虚血性心疾患2例、狭心症1例である。男6例、女12例で平均年齢61.8才(31~82才)であった(表1)。

検査方法は双極カテーテル、4極カテーテル各1本を大伏在静脈から透視下に心腔内に入れ、4極カテーテルは右心房高位側壁に位置させ2極を高位右房電位記録用とし、他の2極を心房刺激用とした。双極カテーテルは三尖弁口部に留置し、His束電位記録用とした。心房刺激には定電流方式で2 msec幅の矩形波を用い(日本光電社SEN-7103)刺激の強さは閾値電位のほぼ2倍とした。記録は第II誘導心電図、高位右房電位、His束電位について日本光電社製多用途監視記録装置を用い、紙送り速度50~100 mm/secで行った。

まず自己調律を多少上まわる基本周期(BCL)で心臓ペースングを行い、8個の基本刺激(St)毎に1個の試験刺激(St')を加えた。StSt'ははじめ20 msecついで10 msecの間隔で心臓興奮を生じなくなるまで短縮させていった(図1)。BCLは1,200~330 msecの範囲内で2ないし3段階に変化させ上記の操作を繰り返した。StとSt'に続く心房電位、His束電位、心室電位をそれぞれA、H、VおよびA'、H'、V'とした。His束心電図上、A波の始まりからHis束電位の始めまでをAH、His束電

Effects of Changes of Cardiac Cycle on Electrophysiological Properties of Atrium and Atrioventricular Node in Man. Tadao Ishikawa, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Clinical data of 18 patients

No.	Patient	Age	Sex	Clinical diagnosis
1	T.N.	82	F	Ischemic heart disease, Sick sinus syndrome
2	K.K.	72	F	Ischemic heart disease, Sick sinus syndrome
3	C.H.	66	F	Hypertension, Sick sinus syndrome
4	Y.A.	59	F	Hypertension, Sick sinus syndrome
5	T.S.	74	F	Ischemic heart disease, Sick sinus syndrome
6	H.M.	45	M	Sick sinus syndrome
7	A.T.	70	F	Sick sinus syndrome
8	S.K.	46	M	Sick sinus syndrome
9	H.Z.	58	F	Sarcoidosis, First degree A-V block
10	T.N.	72	F	First degree A-V block
11	T.H.	31	M	Hyperthyroidism, First degree A-V block
12	K.K.	69	M	Angina pectoris, First degree A-V block
13	Y.A.	71	F	Paroxysmal supraventricular tachycardia
14	S.S.	55	F	Paroxysmal supraventricular tachycardia
15	S.O.	72	F	Sinus bradycardia
16	Y.T.	70	M	Ischemic heart disease
17	K.K.	75	M	Ischemic heart disease
18	K.A.	57	F	Angina pectoris

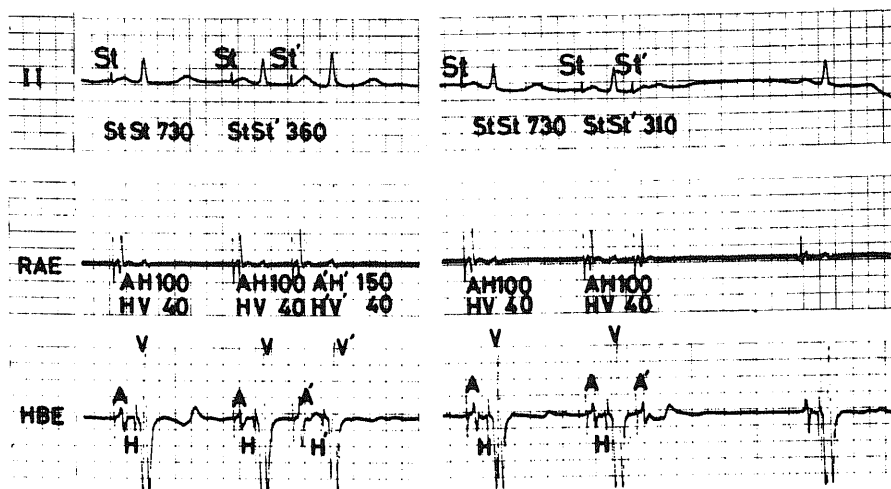


Fig. 1. An example of the experimental recording. During pacing study at the atrial driven cycle length of 730 msec, A'H' was prolonged from 100 to 150 msec, when atrial extra stimulus (St') was applied at a coupling interval (St-St') of 360 msec. However, A' did not conduct to the ventricle at a closer coupling interval of 310 msec.

Tabl 2. Effects of the basic cycle length on the refractory periods of the atrium and the atrioventricular node

Patient No.	BCL (msec.)	AERP(msec.)	AFRP (msec.)	AVERP(msec.)	AVFRP (msec.)
1	1200 600	310 250	430 380	<430 <380	500 470
2	850 650 450	400 360 395	430 370 400	<430 390 <400	450 425 410
3	750 550	240 220	240 220	<240 F 280 S 220	F 370 S 350 410
4	750 450	210 180	300 280	<300 380	475 440
5	750 500	180 170	270 270	270 280	420 360
6	800 600 450	250 250 200	310 310 270	750 * *	750 * *
7	700 450	220 220	250 245	540 *	565 *
8	700 500	220 180	320 310	320 330	411 400
9	750 600 450	260 250 210	320 290 260	<320 290 280	440 440 420
10	550 450	190 180	245 245	325 310	420 420
11	750 600	230 220	300 310	570 530	640 590
12	850 750	220 220	260 280	510 460	540 490
13	750 450	220 210	290 300	<290 F 300 S <300	F 400 S 400 516
14	750 450	240 230	290 300	F 460 S 400 *	F 510 S 560 *
15	600 450	not determined not determined	280 300	F 300 S 270 F 310 S 300	F 360 S 590 F 360 S 540
16	1000 600	230 240	270 260	690 *	790 *
17	750 600	210 210	250 270	not determined 360	560 490
18	750 450	200 170	240 225	F 320 S 320 F 360 S 450	F 430 S 530 F 340 S 540

Abbreviations: BCL=basic cycle length; AERP=atrial effective refractory period; AFRP=atrial functional refractory period; AVERP=atrioventricular nodal effective refractory period; AVFRP=atrioventricular nodal functional refractory period; F=the fast pathway of the atrioventricular conduction system; S=the slow pathway of the atrioventricular conduction system.

位の始めから心室興奮の始めまでをHVとした。各心房、房室結節の不応期はDenesら<sup>3)</sup>の定義に従った。すなわち、心房有効不応期 (atrial effective refractory period: AERP) は心房興奮を伴わない最大のStSt', 心房機能的な不応期 (atrial functional refractory period: AFRP) は最短AA', 房室結節有効不応期 (atrioventricular nodal effective refractory period: AVEPR) はHis束への伝導を伴わない最短AA', 房室結節機能的な不応期 (atrioventricular nodal functional refractory period: AVFRP) は最短HH'とした。心房内伝導時間は基本刺激 St より心房興奮Aまでの時間とした。試験刺激St'に対して2つ以上の心房興奮が350 msec以下の間隔で出現した時、2つ目以後の心房興奮を心房エコーとした。心房エコー帯は上記定義を満たすエコーを生じる最長StSt'と最短StSt'との間とした。一部の症例においては、これらの検討をジルチアゼム投与後にも繰り返し行った。ジルチアゼムは20 mgを20分間で静注し、10分後から上記検査を行った。

成 績

表2から表4および図2から図4は各々の不応期ならびに伝導時間の測定を行った18例の検査成績である。心房不応期を各BCLにおいて測定し、BCLとの関係をみてみると図2の如くBCLの短縮に伴いAERPは短縮し、BCLとの回帰直線の勾配は平均 $+0.10 \pm 0.04$ であった。一方AFRPの場合の勾配は $+0.01 \pm 0.05$ であり、殆んど有意な変化はみられなかった。房室結節不応期についてはBCLの短縮に伴いAVEPRは短縮するものと延長するものが半々であり、関係直線の平均勾配は $+0.08 \pm 0.05$ と有意な関係はなかった。AVFRPはBCLが短縮するとともに短縮し、勾配は $+0.17 \pm 0.04$ であった(図3)。

心房内、房室結節伝導時間とBCLとの関係について、まず心房内伝導時間 (St-A), すなわち心房刺激とこれにより心房が興奮を始めるまでの間隔はBCLが450 msecに短縮するまでほとんど変化せず450 msec以下になると軽度延長し、この時のSt-A時間は平均64.5 msecで、St-A時間が最も短い値を示した時の平均57.7 msecより10.9%延長した(図4上段)。房室結節伝導時間AHは、BCLが1,100 msecから450 msecまで短縮するのに伴い、それまでにWenckebach型房室ブロックを生じた3例を除いて平均154 msecとなった。この値はBCLが十分長くAH時間が最も短い値を示した時の平均102 msecよりも55.2%の延長であり、BCLの短縮が房室結節伝導に特に大きな影響を与えることがみられた(図4下段)。特に興味深いのはBCL短縮に伴う房室伝導曲線はスムーズでなくRosenら<sup>4)</sup>のいうdual pathway

型がみられたが、このうち2例ではBCLが短縮した時にも、この所見が出現した。図5にそのうちの1例を示す。BCLが640 msecの時の房室伝導曲線はスムーズであるが、BCLが540, 400 msecと短縮するとともにAA'が300 msecとなった時HH'がjump upする現象がみられた。

Table 3. Effects of the basic cycle length on the intraatrial conduction time

Patient No.	BCL(msec.)	St-A(msec.)
1	950	85
	720	85
	570	90
	400	100
	380	100
3	640	60
	570	60
	480	60
	400	60
	340	60
5	640	60
	580	60
	480	65
	400	65
	330	75
6	650	50
	580	50
	470	55
	400	55
	340	70
7	570	40
	470	40
	340	58
9	640	55
	570	55
	470	62
	435	60
10	485	45
	370	50
	350	50
13	720	62
	570	70
	400	80
	350	90
14	530	50
	400	55
	350	58
15	560	70
	490	80
	390	80
	360	90

Abbreviation: BCL= basic cycle length; St-A= the interval between the stimulus and the atrial electrogram recorded on the His bundle electrogram.

Table 4. Effects of the basic cycle length on the atrioventricular conduction time

Patient No.	BCL(msec.)	AH(msec.)
1	1000	110
	700	130
	600	170
	580	160
	480	220
2	1100	110
	850	110
	650	150
	520	150
	430	190
3	1100	95
	750	95
	660	110
	570	150
	470	160
	360	200
4	750	110
	650	140
	550	200
	450	260
	440	290
	420	*
5	1100	60
	750	60
	550	70
	400	80
	350	90
6	950	110
	800	170
	650	*
8	700	200
	520	210
	500	220
	450	230
	400	270
	370	330
9	760	170
	600	220
	560	200
	460	240
	450	260
	430	260
10	550	200
	450	240
11	750	120
	600	190
12	1100	135
	850	130
	750	160
	700	160
	600	200
	460	220
	400	*

13	750	140
	650	150
	530	170
	450	190
	400	210
	370	400
14	750	150
	550	210
	500	360
	450	*

Abbreviation: BCL=basic cycle length: AH= The interval between the atrial electrogram and deflection recorded on the His bundle electrogram.

\*BCL at which second degree AH block was present.

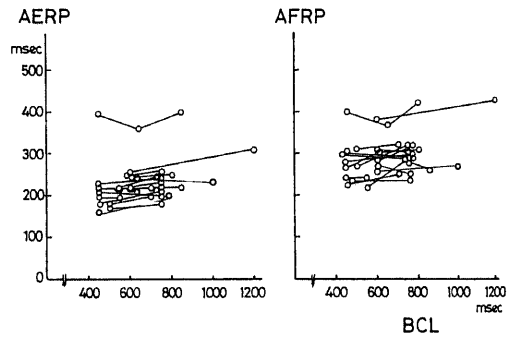


Fig. 2. Effects of the basic cycle length (BCL) on the atrial effective refractory period(AERP) and on the atrial functional refractory period (AFRP)

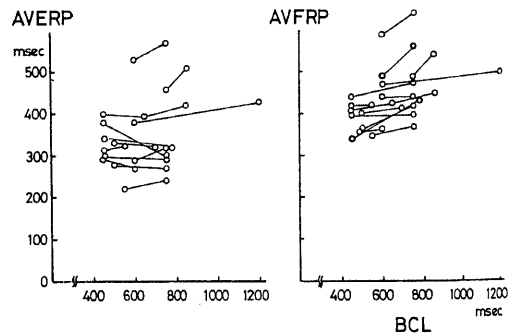


Fig. 3. Effects of the basic cycle length (BCL) on the atrioventricular nodal effective refractory period (AVERP) and the atrioventricular nodal functional refractory period (AVFRP)

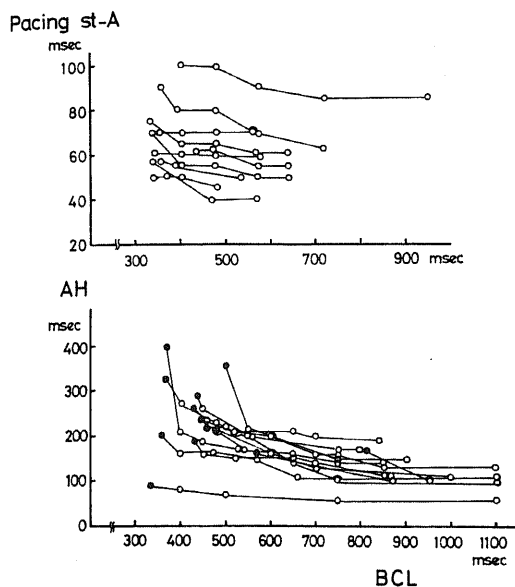


Fig. 4. Effects of the basic cycle length (BCL) on the intraatrial conduction time (St-A) and on the atrioventricular conduction time (AH). Closed circles show BCL at which second degree AH block was present

BCLの短縮が心房エコー、エコー帯に及ぼす影響をみた実例を図6に示す。図6上段ではBCLが750 msecと比較的長いときStSt'を短縮しても心房エコーは誘発できなかった。しかし、図6下段の如くBCLを450 msecと短縮した状態ではStSt'が220~160 msecの範囲で心房エコーが出現した。こうした心房エコー帯の長さ、BCLとの関係について検討したのが図7である。図に示す如く、BCLが750 msec以上から600 msec前後となることにより、エコー帯は6例中4例で小さくなり、BCLをさらに450 msec前後としたときは9例中3例で大きく、1例で小さくなった。すなわちエコー帯は、

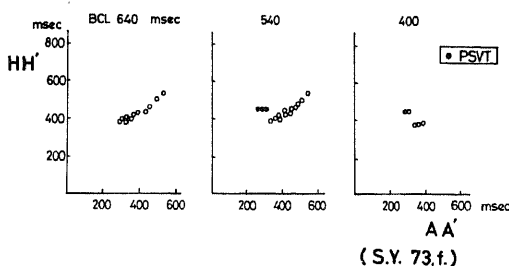


Fig. 5. Effects of the basic cycle length (BCL) on the atrioventricular conduction curves. Closed circles indicate the induction of supra-ventricular tachycardia

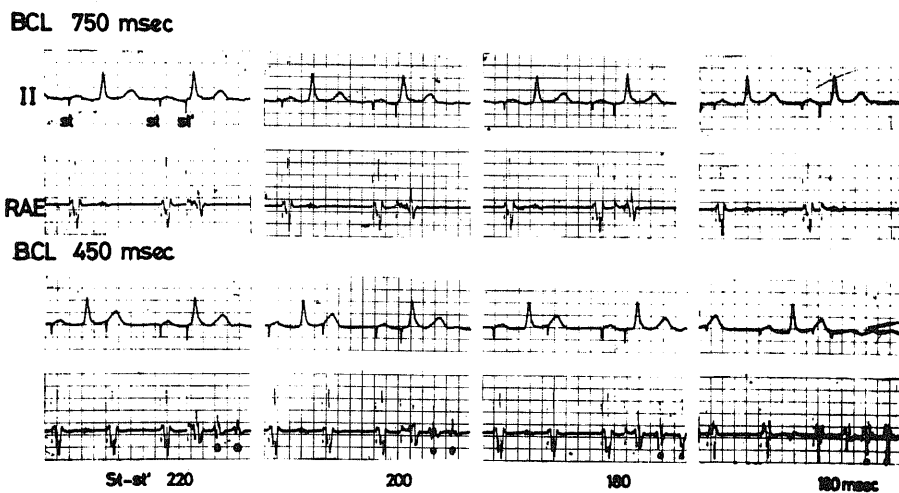


Fig. 6. Effects of basic cycle length (BCL) on the atrial echo zone. St is the stimulus artifacts of the paced basic cycle beat, and St' is premature stimulus artifacts. The atrial echo was not induced at any St-St' interval at BCL of 750 msec (upper panel). On the other hand, the atrial echo was induced at St-St' interval from 220 to 160 msec, when BCL was shortened at 450 msec (lower panel).



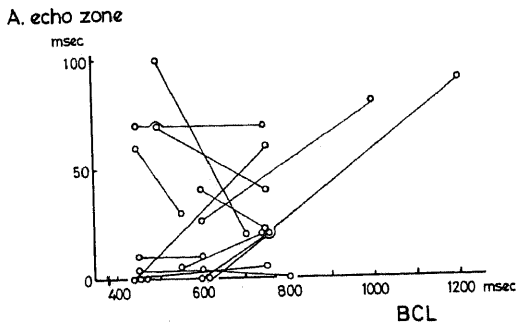


Fig. 7. Relation of basic cycle length (BCL) to width of the atrial echo zone

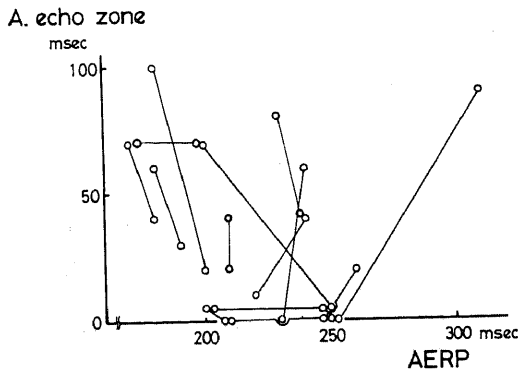


Fig. 8. Relation of the atrial effective refractory period (AERP) to width of the atrial echo zone

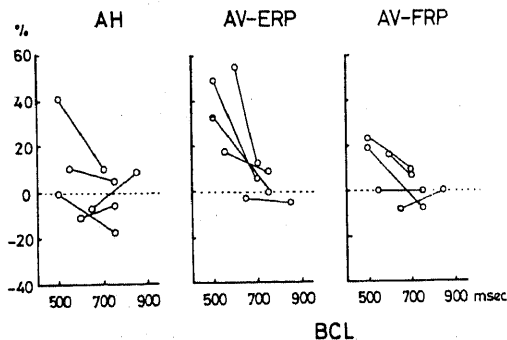


Fig. 9. Changes in AV function induced by diltiazem. The vertical lines represent percent changes of AH, AVERP and AVFRP values after diltiazem injection, respectively, (values before diltiazem were used as controls). After diltiazem injection, it was shown that percent changes of AH, AVERP and AVFRP were increased as BCL was shortened

BCLの短縮するとともに小さくなるがBCLがある一定値以下になると再び拡大してくるよう思われた。図8は心房の不応期の変化とエコー帯の長さとの関係について検討したものである。横軸にはAERPの大きさを、縦軸にはエコー帯の長さをとると、AERPが210~230 msecの間にある時にエコー帯はもっとも小さく、AFRPが210 msecより小さくなくても、また230 msec以上になってもエコー帯は拡大した。エコー帯の大きさとAFRPとの関係についても同様に検討してみたが、両者間には相関関係はみられなかった。

ついで、こうした心房、房室結節の電気生理学的特性の心周期による変化が薬物によりどのように影響されるかをみるためにCa<sup>++</sup>拮抗薬の1つであるジルチアゼムを用いて検討した。図9はその成績である。縦軸は房室結節伝導時間、不応期の薬物投与前後の変化を変化率で示す。BCLの長い状態ではAHは殆んど不変、AVERPはやや延長、AVFRPは殆んど不変であり、ジルチアゼムの抑制効果は明らかではない。しかしBCLの短い状態ではジルチアゼムの抑制効果は増強傾向を示し、ことにAVERPの薬物投与後の平均延長率はBCLの長いときには4.5%であるのに対し、BCLの短縮時には30.3%と著明な抑制をうけることがみられた。

## 考 察

### 1) 心房、房室結節不応期の変化

摘出心筋標本における膜活動電位の形、不応期と心周期との関係については古くから知られており、心房、心室筋、Purkinje線維の活動電位の持続あるいは不応期の長さは心周期短縮により短くなるとされている<sup>9)</sup>。In situ心においてはネコ心を用い、心周期の短縮は心房不応期、房室結節機能的な不応期を短縮させるが房室結節有効不応期については反対にこれを延長させるという報告がある<sup>9)</sup>。あるいは除神経イヌ心において心房有効不応期(AERP)、房室結節有効不応期(AVERP)は短縮、房室結節機能的な不応期(AVFRP)は不変といわれている<sup>7)</sup>。Denesら<sup>9)</sup>はこれをはじめてヒトについて検討した。彼らは24例の臨床例において心周期と各不応期との関係直線を求めその平均勾配はAERPで+0.155、AFRPで+0.129、AVERPで-0.177、AVFRPで+0.126という値を得た。この勾配は小野ら<sup>9)</sup>によればAVERPで-0.215、AVFRPで+0.063であり、大久保ら<sup>10)</sup>もこれに近い値をみている。つまりこれらはいずれも心周期短縮がAVERPに限って、これを延長とするものである。そして、このようなAVERPの延長はAH延長と相関することから、心周期短縮による房室結節伝導性の低下がこの現象を説明するという。一方Goodmanら<sup>11)</sup>は心臓移植を受けた症例、すなわち除神

経された状態のヒト心8例において心周期短縮はAERP, AFRPを短縮するがAVERP, AVFRPの動きは不定であったことをみている。我々の成績はDenesら<sup>8)</sup>と同様の方法を用いながらやや異なる結果をえており、心周期と各不応期との関係直線の勾配は、AVERPについてDenesらの-0.177に対して我々のそれは+0.08であった。この違いは何によるものかは明らかでないが除神経されたヒト心での観察の成績も考えるならば我々の症例が洞不全症候群や房室ブロックなどの洞結節、あるいは房室結節に病的状態のある症例を対象としたためであるかもしれない。しかし、これまでの報告を考慮するとしても、心周期変化による不応期変化は心房、房室結節ではそれほど大きくないということができる。

#### 2) 心房、房室結節伝導性の変化

今回の観察では、心周期短縮は房室結節の伝導時間を著明に延長したばかりでなく、心房内伝導時間も軽度延長した。心房内伝導時間は、一般には心電図のP波の始まりからHis束電位記録のA波までの時間、PAで示される。しかし、今回の検討では心周期を心房ペースングによって変化させる必要があったため、ペースング刺激Stから心房内の任意の部位の興奮A波までの時間St-Aをとり、心周期短縮にともなうこの変化を変化率として表現した。このことは心周期短縮が房室結節内伝導のみならず心房内伝導をも遅延させて、これらの部位におけるreentry機構を生じやすくしうることを示す。また、この成績は副伝導路存在の診断にも応用されうる。今日、房室間伝導が、房室結節性に行なわれている時は、心周期短縮により伝導時間は漸次延長するはずであり、これがみられない時は、房室間に副伝導路があると診断されている。一方、この副伝導路は、実は心房筋としての性質を持つといわれる。従って、今回の我々の成績は、房室伝導が副伝導路性に行なわれている時でも心周期の450 msec以下の短縮に際しては伝導時間は10%以上は延長しうることを示したと言えるわけである。

#### 3) 房室伝導曲線の変化

Mendezら<sup>12)</sup>はウサギ心を用いて、房室結節内に縦方向に解離する2つの伝導路dual pathwayの存在する場合のあることを、はじめて証明した。このdual pathwayは不応期が長く伝導性の良いfast pathwayと不応期が短く伝導性の低いslow pathwayとからなる。通常、心房から心室への興奮伝導はfast pathwayを経由するが心房期外収縮がfast pathwayの不応期より短く、slow pathwayの不応期よりは長い連結期を持って生じることがあれば、興奮はまず、slow pathwayを下降しつつ不応期をすぎたfast pathwayを逆行して興

奮の旋回を生じる<sup>13)</sup>。dual pathwayの存在はそれだけでreentry性不整脈を生じるものではないが、reentry路を作りやすくする条件の1つとなる。我々は今回、2例において心周期の長い時にはみられなかったdual pathwayが心周期短縮に伴って出現することをみた。これは心周期短縮が房室結節性reentry性不整脈を出現しやすくしうることを意味する。このことについてNeussら<sup>14)</sup>は、上室性頻拍の既往のある14例中dual pathwayを洞リズム下では11例に、心房ペースングを行うことによりさらに3例に観察することができたという。

#### 4) 心房エコー帯の変化

心房エコー帯と心周期との関係は、それほど明確なものではなかった。傾向としては、心周期が長すぎても、また短かすぎても心房エコーはおこりやすく、心周期が600 msec前後の時に心房エコーが最も起こりにくくなると考えられる成績を得た。このことは、臨床的には大きな意義をもつ。すなわち、心房細動など心室性不整脈を予防するためには、心周期は長すぎず、かつ短かすぎないことが望ましいことを意味するからである。心周期の長さが、不整脈発生に密接に関係していることを示したのはHanら<sup>15)</sup>である。彼らは心室筋の場合、心周期を700から300 msecに短縮することにより心室筋不応期は220から190 msecへ短縮し、不応期の終りの差、つまり、不応期の終りの不均一性は34から16 msecへ減少、これによって心室細動閾値が14から20 mAに上昇することをみた<sup>15)</sup>しかしながら、心周期の極端な短縮は不整脈予防上必ずしも好ましくないことは、むしろ臨床的に経験されている。Goodmanら<sup>11)</sup>は臨床例8例中4例で心周期短縮時に心房性不整脈の発生をみている。我々の観察は、この臨床的经验を裏付けるものである。同様に、Wyndhamら<sup>16)</sup>は14例において平均周期884 msecの洞リズム中には2例にのみ心房エコーがえられたが、心房ペースングにより心周期を平均557 msecとしたときには全例に心房エコーをみたという。動物実験においても伝ら<sup>17)</sup>は、アセチルコリンを用いた状態のイヌ心において心周期の短縮が細動閾値を更に低下させたとしている。

心周期が600 msec以下になった時に、心房エコー帯が再び増大することの説明としては、心周期が450 msec以下となつてはじめて心房内伝導時間の延長がみられたことに注目したい。つまり、心周期の長い間は心房不応期は長く、従って、心筋各部位での不応期の終りのばらつきは大きく、Hanらのいう不応期の不均一性増大がreentry路を形成しやすくし、一方心周期の短い時は心房不応期が短縮しながら伝導性の低下することによって、reentry路を作りやすくするものと思われる。AERPが230~210 msecの間にある時に心房エコー帯が

最も小さかったことは、reentry形成にはAERPがこれ以上に短縮することを一つの前提とするものと思われた。Sarachekら<sup>18)</sup>はネコ摘出心において、心室筋活動電位の終りの不均一性が心拍数 60/分と最大、240/分と最小となり 90~200/分と 270/分とでは、ほとんど同じ値を示したとしている。ここでいう活動電位の終りは、電位記録部位までの興奮伝導時間も含めてのものであり、従って我々の推測を支持する所見である。

期外収縮性不整脈予防のための心臓ペースングは、比較的容易に広く行なわれている<sup>19,20)</sup>。急性心筋梗塞時の洞性徐脈に際してみられる異所性興奮が、アトロピンあるいは心臓ペースングにより消失する事実は、しばしば経験される<sup>21)</sup>。しかし一方、アトロピン使用が心室細動を誘発させうることも知られている<sup>22)</sup>。心周期短縮は、それが心筋の電気生理学的特性に対して直接の効果を持つ他に、冠循環を悪化し、あるいは心筋の酸素需要を高めることによって間接的に影響することも考えなければならない。我々の今回の成績は、少なくとも心房性不整脈に限らず不整脈予防のための心臓ペースングの適応決定にはある程度慎重でなければならぬことを示唆する。

#### 5) 薬物の効果

心臓の電気生理学的性質が心周期によって変化する以上、心臓の電気生理学的性質に対する薬物作用は心周期を様々に変化させた状態で調べる必要がある。我々は、今回ジルチアゼムを用い、この点について検討した。ジルチアゼムはCa<sup>++</sup>拮抗薬の代表的なもの1つであり、心筋細胞膜電位の遅い内向きのCa<sup>++</sup>電流を抑制することを特徴とする。従って、その作用は洞あるいは房室結節に対する抑制作用が主体となる。すでに臨床例において高木ら<sup>23)</sup>は本薬剤がAH延長、AVERPの有意の延長を生じることをみている。ところで、本研究によれば、ジルチアゼムのこうした房室結節抑制作用は心周期が短い時ほど大きいことがみいだされた。この現象に基づいて本薬剤は、第1に頻脈性心房細動における徐脈効果、第2に発作性上室性頻拍に対する治療効果<sup>24)</sup>が期待されるといえる。この薬剤の房室結節抑制作用は徐脈時よりも頻脈時、すなわち頻脈性心房細動や頻拍発作時に大きいと考えられるからである。この成績は、不整脈治療薬の薬理学的作用について心周期変動に伴う心臓の電気生理学的性質の変化が、薬物によっていかに修飾されるかという観点からも検索されるべきであることを示している。

#### 結 論

洞不全症候群、房室ブロック例などを含む 18 例において心房ペースングにより心周期を 1200 msec前後から

330 msec前後に短縮させ、その際の心房、房室結節機能を観察して以下の成績をえた。

1. 心房不応期、房室結節不応期の長さは有効、機能的のいずれも著しい変化を示さなかった。
2. 房室結節伝導時間は著しく延長、心房内伝導時間も 10.9%の延長をみた。
3. 房室結節伝導の dual pathway型伝導様式が心周期短縮に伴い出現したものが 2 例あった。
4. 心房エコー帯の幅は心周期が 600 msec前後の時に最も小さく、心周期がこれより長い、あるいは短い場合、増大する傾向があった。
5. Ca<sup>++</sup>拮抗薬であるジルチアゼムの房室結節抑制作用は心周期が短い時に増大した。

以上の結果に基づいて心周期の生理的範囲を越えた短縮は心房性あるいは房室結節性reentry型不整脈を生じ易くする可能性があり、これは不応期よりは主として伝導性ないしは伝導様式の変化によるものであること、そして薬物の電気生理学的作用は心周期を種々の長さに変化させた状態で検討することが必要であると結論した。

#### 謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った服部信教授、直接の御指導、御援助を賜った杉本恒明、現富山医科薬科大学教授に対し衷心より深謝の意を表わします。

#### 文 献

- 1) Han, J. & Moe, G.K.: Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ. Res.* 14: 44-60, 1964
- 2) Han, J., Millet, D., Chizzonitti, B & Moe, G.: Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and Ventricle as a function of heart rate. *Am. Heart J.* 71: 481-487, 1966
- 3) Denes, P., Wu, D., Dhingra, R., Amat-y-leon, F., Wyndham, C. & Rosen, K.M.: Dual atrioventricular nodal pathways. *Brit. Heart J.* 37: 1069-1076, 1975
- 4) Rosen, K.M., Mehta, A. & Miller, R.A.: Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man, *Am. J. Cardiol.* 33: 291-294, 1974
- 5) Brooks, McC., Hoffman, B.F., Suckling, E. E., & Drias, D.: Excitability of the heart Grune & Stratton, N.Y. 1955
- 6) Cagin, N.A., Kumstadt, D. & Wolfish, P.: The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and AV conducting system. *Am.*

Heart J. 85: 358-366, 1973

- 7) Mendez, C., Gruhzit, C.C. & Moe, G.: Influence of cycle length upon refractory period of auricle, ventricle and AV node in the dog. Am. J. Physiol. 184: 287-295, 1956
- 8) Denes, P., Wu, D., Dhingra, R., Pietras, R. J. & Rosen, K.M.: The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. Circulation 49: 32-41, 1974
- 9) 小野忠弘・辻 正彦・外村洋一・堀尾 豊・徳臣晴比古・楯山三蔵・庄野 元: 房室結節の電気生理学的特性. 呼吸と循環25:423-430, 1977
- 10) 大久保俊平・比江嶋一昌・佐竹修太郎・坂本保己・鈴木文男・佐野豊美: ヒトの房室伝導系機能に関する電気生理学的研究. 心臓ペースング, 第1回心臓ペースング委員会公開研究会記録. P.65, 1977
- 11) Goodman, D.J., Rossen, R.M., Rider, A.K. & Harrison, D.C.: The effect of cycle length on cardiac refractory periods in the denervated human heart, Am. Heart J. 91: 332-338, 1976
- 12) Mendez, C. & Moe, G.K.: Demonstration of a dual AV nodal conduction system in the isolated rabbit heart, Circ. Res. 19: 378-393, 1966
- 13) Denes, P., Wu, D., Dhingra, R.C., Chquimia, R. & Rosen, K.: Demonstration of dual atrio-ventricular nodal pathways in man, Circulation 48: 549-555, 1973
- 14) Neuss, H., Schlepper, M. & Spies, H.F.: Effects of heart rate and atropine on dual AV conduction, British Heart J. 37: 1216-1227, 1975
- 15) Han, J., Detralgia, J., Millet, D. & Moe, G. K.: Incidence of ectopic beats as a function of

basic in the ventricle, Am. Heart J. 72: 632-639, 1966

- 16) Wyndam, C.R.C., Amat-y-Leon, F., Wu, D., Denes, P., Dhingra, R., Simpson, R. & Rosen, K. M.: Effects of cycle length on atrial vulnerability, Circulation 55: 260-267, 1977
- 17) 伝 隆泰・渡辺 担・小山晋太郎: 心房における心周期と受攻性, 心臓 11: 1167-1176, 1979
- 18) Sarachek, N.S., Roberts, J. and Leonard, J. J.: A new method to measure non-uniformity in the heart, J. electrocardiology, 5: 341-348, 1972
- 19) Zipes, D.P., Wallace, A.G., Sealy, W.C. & Floyed, W.F.: Artificial atrial and ventricular pacing in the treatment of arrhythmias, Annals of Internal Medicine 70: 885-875, 1969
- 20) 岩 喬: 心臓ペースングの拡大使用, 岩 喬編: 心臓ペースングの最近の進歩 P.63, 日本人工臓器学会, 1979
- 21) Goel, B.G. & Han, J.: atrial ectopic activity associated with A'nus bradycardia, Circulation 42: 853-858, 1970
- 22) Epstein, S.E., Redwood, D.R. & Smith, E. R.: Atropine and acute myocardial infarction, Circulation 45: 1273-1278, 1972
- 23) 高木 誠・鶴羽善明・塩津宏晃・上床博久・一瀬進: Diltiazemの房室伝導に及ぼす効果の臨床的研究, 心臓 10: 298-302, 1978
- 24) Wakasa, Y., Ikeda, T., Oshiro, Y., Numa, T. & Sugimoto, T.: Beneficial effects of diltiazem on reentrant tachycardia involving AV conduction., Proceedings of the VIth World Symposium on Cardiac Pacing, Chap.5, 1-4, 1979

**Effects of Changes of Cardiac Cycle on Electrophysiological Properties of Atrium and Atrioventricular Node in Man** Tadao Ishikawa, Department of Internal Medicine(I) (Director: N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 90, 626-636 (1981)

**Key words:** cardiac cycle, atrial echo zone, refractory period, conduction time, diltiazem

#### Abstract

By means of the extra-stimulus technique, effects of changes in the cardiac cycle (pacing) on the refractory period, the conduction time from the atrium to the atrioventricular node (AV), and the atrial echo (see below) were studied in 18 patients with heart diseases including sick sinus syndrome, paroxysmal supraventricular tachycardia and others. The atrial echo was determined as occurrence of early two atrial responses at an interval of 350 msec or less. The atrial echo zone was defined as the zone between the longest and shortest coupling intervals of stimulation giving rise to the atrial echo. The refractory period, the conduction time and the atrial echo zone in response to changes in the cycle length were measured consecutively in a range of 330-1200 msec in all the patients. In 5 patients, measurements were repeated before and after intravenous injection of a depressant (diltiazem hydrochloride) for the AV nodal function (1 mg/min, for 20 min).

As the cycle was shortened, both the effective and functional refractory periods of the atrium were decreased with the slopes of +0.10 and +0.01, respectively. As the cycle length was shortened, the AV nodal functional refractory period was also decreased with the mean slope of +0.17, whereas no consistent change could be observed in the AV nodal effective refractory period. Degrees of prolongation of the intra-atrial and AV nodal conduction time were 10.9 and 55.2% on the average respectively, when the cycle length was decreased below 450 msec. The AV conduction curve of the dual pathway pattern could be found in 5 of 18 patients, two of whom were found to have the dual pathway only at a shorter cycle length. The atrial echo zone was the moderate cycle length around 600 msec, while the atrial echo was increased by pacing either at the very long or short cycle length.

After i.v. diltiazem, the conduction time and the refractoriness of AV node were increased; the degrees tended to be further augmented as the cycle length was shortened. Particularly, the effective refractory period of AV node was significantly increased at the shorter cycle length upon i.v. diltiazem.

It was concluded that the shortening of the cycle length below the physiological range might have an effect to easily bring about the re-entrant supraventricular tachyarrhythmia due to change in the conductivity rather than to alteration in the refractory period. It was of importance to test the pharmacological effect of antsupraventricular tachycardia, such as diltiazem, during the pacing study at a shorter cardiac cycle length as well as at the physiological length.