

# 心室再分極の不均一性増大と回復特性異常を特徴とする特発性心室細動の一家系

横山恵理子\*<sup>1</sup> 小坂利幸\*<sup>1</sup> 原田将英\*<sup>1</sup> 竹本芳雄\*<sup>1</sup>  
山崎正俊\*<sup>1</sup> 伊藤厚士\*<sup>1</sup> 児玉逸雄\*<sup>2</sup>

心室細動(VF)はスパイラル型リエントリーの興奮波面の分裂により生ずるとされるが、その発生基質に関する臨床的検討は少ない。本研究では3代で9人もの若年性突然死を認める特発性VFの一家系においてVFの発生基質を心室再分極の不均一性と動的不安定性の両面から検討した。【方法】対象は特発性VF3例。心電図胸部6誘導においてQRSの始まりからT波の頂点までの時間(QTp)、T波の終末までの時間(QTe)、T波の頂点から終末までの時間(Tp-e : QTe - QTp)を測定し6誘導の平均値を求めた。QTeの最大値と最小値の差をQTe dispersionとして求めた。右室中隔より単相性活動電位(MAP)を記録し、330msから750msまで6段階の刺激間隔(CL)で定常状態における90%再分極時の単相性活動電位持続時間(MAPD<sub>90</sub>)を測定した。早期刺激(S1-S2)法により先行拡張期間隔に対するMAPD<sub>90</sub>の回復過程を求めた(S1-S1 : 600ms)。基礎心疾患のない8例(28 ± 6歳)を対照とした。【結果】QT<sub>p</sub>時間は対照群で310 ± 19ms、VF群で308 ~ 324msと両群間で差を認めなかったが、QT<sub>e</sub>時間は対照群で408 ± 21ms、VF群で426 ~ 473msとVF群で延長傾向を認めた。QT<sub>e</sub> dispersionは対照群で17 ± 7msであったのに対しVF群では40 ~ 82msと著明に増加していた。Tp-eは対照群で98 ± 12ms、VF群119 ~ 149msとVF群で著明に延長していた。VF群のMAPD<sub>90</sub>はいずれのCLにおいても対照群に比し延長傾向を示した。CL 600msにおけるMAPD<sub>90</sub>は対照群で258 ± 21ms、VF群で262 ~ 274msであった。MAPD<sub>90</sub>の回復曲線の最大傾きは対照群で0.82 ± 0.38であったのに対し、VF群では1.83 ~ 2.00と急峻な値を示した。【結語】心室再分極の不均一性の増大と動的不安定性を基質とする家族性特発性VFが存在することが示唆された。

## Keywords

- 心室細動
- 心室再分極
- 単相性活動電位
- 活動電位持続時間

\*1 静岡済生会総合病院循環器内科

(〒422-8527 静岡市小鹿1-1-1)

\*2 名古屋大学環境医学研究所循環器分野

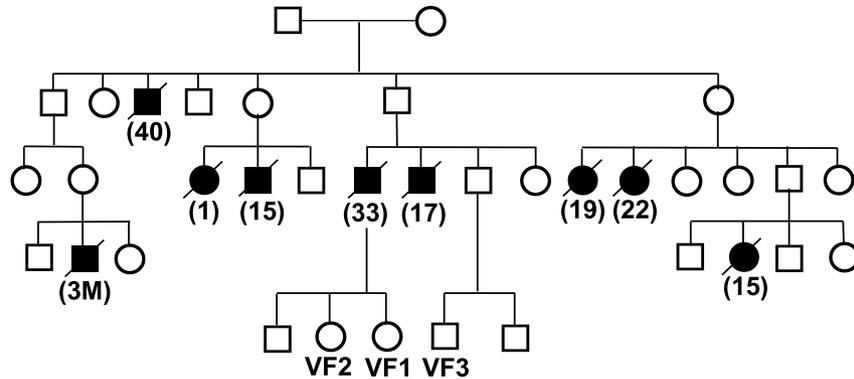
## I. はじめに

明らかな基質的心疾患を伴わずに出現する心室細動(VF)は特発性VFとされ心臓突然死をもたらす重大の病態の一つである。この病態におけるVF発生のメカニズムに関しては不明な点が多い。通常、VFの出現は①先行する心室頻拍(VT)、②VTから

*Familial idiopathic ventricular fibrillation characterized by increased dispersion of ventricular repolarization and steep restitution of the action potential duration*

Eriko Yokoyama, Toshiyuki Osaka, Masahide Harada, Yoshio Takemoto, Masatoshi Yamazaki, Atsushi Ito, Itsuo Kodama

**A**



**B**

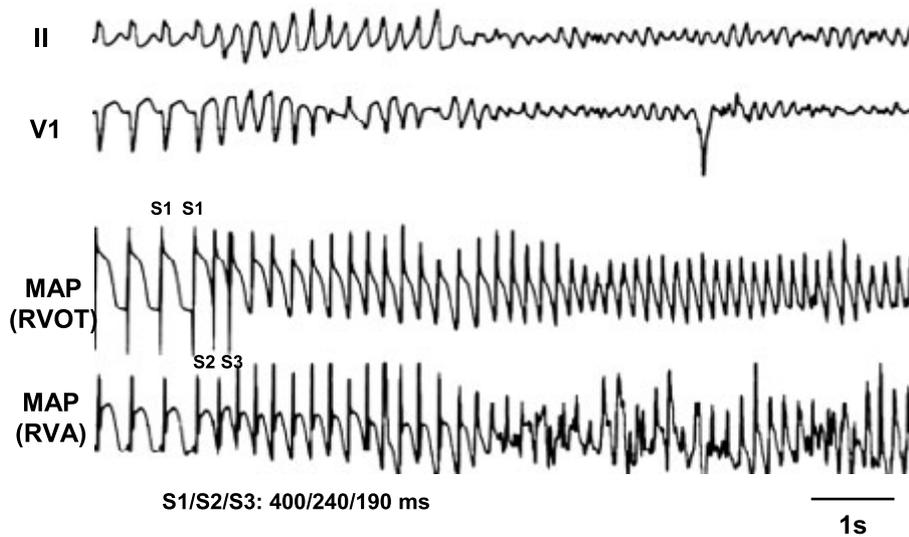


図1 家族歴

A：心室細動症例の家系図

3代で9名もの若年性突然死(●, ■)を有する。カッコ内は没年齢を示す。

B：VF1に誘発された心室細動

2連の早期刺激(S2/S3：240/190ms)にて多形性心室頻拍に引き続き心室細動が誘発された。基本刺激(S1)間隔400ms。MAP：単相性活動電位，RVOT：右室流出路，RVA：右室心尖部

VFへの移行の2段階に分けられる<sup>1)</sup>。先行するVTはスパイラル型の興奮のリントリーにより生じ<sup>2)</sup>、VFへの移行はスパイラル興奮波面の分裂により生ずると考えられている<sup>3)</sup>。従来、スパイラル型VT

の発生やVTからVFへの移行に必要な伝導ブロック(wavebreak)の出現には、心室に存在する解剖学的小および電気生理学的不均一性(pre-existing heterogeneity)、なかでも不応期の不均一性が重要

な役割を果たすと考えられてきた<sup>4)~6)</sup>。実際、特発性VF症例において心室不応期の空間的不均一性が増大していることが報告されている<sup>7)</sup>。一方、最近の実験的および理論的研究では、先行興奮との拡張期間隔によって規定される活動電位持続時間(APD)の変動も wavebreak の出現に重要な役割を果たすことが判明した<sup>8)~10)</sup>。この心室再分極の動的不安定性(dynamic instability)を規定する最も重要な因子は先行興奮からのAPDの回復特性である。APDの回復曲線の傾きが急峻なほどVTからVFに移行しやすく、逆に傾きを緩徐にする薬物によりVFがVTにコンバートされることが実験的に示されている<sup>11)~14)</sup>。しかしながら、特発性VF症例における心室再分極の動的不安定性に関しては、まだ報告がない。

我々は3代で9人もの突然死例を有する特発性VFと考えられる一家系においてVFの発生基質を心室再分極の不均一性と動的不安定性の両面から検討したので報告する。

## II. 方 法

対象は、VFの自然発作が確認されている21歳の女性(VF1)とこの女性の姉(25歳)(VF2)および従兄弟(19歳)(VF3)の3例である(図1A)。全例で電気生理検査にてVFが誘発された(図1B)。心エコー、心室造影、冠動脈造影(アセチルコリン負荷)では、3例とも異常を認めず、QT延長症候群に関連した遺伝子異常も同定されていない。対照としては、明らかな基礎心疾患がなく、上室性頻拍に対して心臓電気生理検査を行った8例(28±6歳)を用いた。

### 1. 心電図QT時間の測定

安静時に心電図(ECG)を記録し、胸部6誘導においてQRSの始まりからT波の頂点までの時間(QTp)、T波の終末までの時間(QTe)、T波の頂点から終末までの時間(Tp-e: QTe - QTp)を測定、心拍数に対する補正をBazett法により行った後(QT<sub>c,p</sub>、QT<sub>c,e</sub>、T<sub>p-e</sub>)6誘導の平均値を求めた。6誘導における最大QT<sub>c,e</sub>(QT<sub>c,e</sub> max)と最小QT<sub>c,e</sub>(QT<sub>c,e</sub> min)の差をQT<sub>c,e</sub> dispersionとして求めた。

## 2. 電気生理検査

大腿静脈よりFranz型電極カテーテルを挿入し、右室流出路中隔より単相性活動電位(MAP)を記録した。MAP記録部位を基本刺激間隔330msから750msまで6段階で刺激し、定常状態における90%再分極時の単相性活動電位持続時間(MAPD<sub>90</sub>)を測定した。さらに、早期刺激法(S1-S2法)によりMAPD<sub>90</sub>の回復過程を求めた。すなわち、MAP記録部位を基本刺激(S1)間隔600msで刺激し、8拍のS1に引き続き早期刺激(S2)を加え、S1-S2間隔を400msから有効不応期に至るまで漸次短縮させた。先行するS1-MAPの90%再分極時からS2-MAPの立ち上がりまでの時間を拡張期間隔(DI)とし、DIを横軸に、対応するS2のMAPD<sub>90</sub>を縦軸にプロットした。このMAPD回復曲線を単一指数関数( $y(\text{MAPD}_{90}) = y_0 + A_1(1 - e^{-DI/\tau})$ )で近似し、最大傾き(slope<sub>max</sub>)を求めた。

ECG、MAPはEP LabSystem(C. R. Bard Inc.)を用いて記録し、それぞれ50mm/s、200mm/sのタイムスケールで解析した。

## III. 結 果

### 1. QT時間

図2にVF群の12誘導心電図を示す。3症例ともに左右対称性の“symmetrical”なT波形を呈していた。QRS波形には異常所見を認めなかった。表1にQT時間の計測値(対照群との比較)を示す。QT<sub>c,p</sub>に関しては、VF群と対照群は同等であった。QT<sub>c,e</sub>はVF群のほうが対照群よりも長い傾向を示した。VF群では、対称性のT波形を反映してT<sub>c,p-e</sub>が著明に延長しており(119~149ms)、いずれも対照群の最大値(113ms)を凌駕していた。VF群ではQT<sub>c,e</sub> dispersionも大幅に増大しており(40~82ms)、対照群の最大値(31ms)を凌駕していた。

### 2. 単相性活動電位

表2にMAP波形の比較を示す。基本刺激下定常状態におけるVF群のMAPD<sub>90</sub>は、対照群に比し、いずれの刺激間隔(CL)においても延長傾向を示し

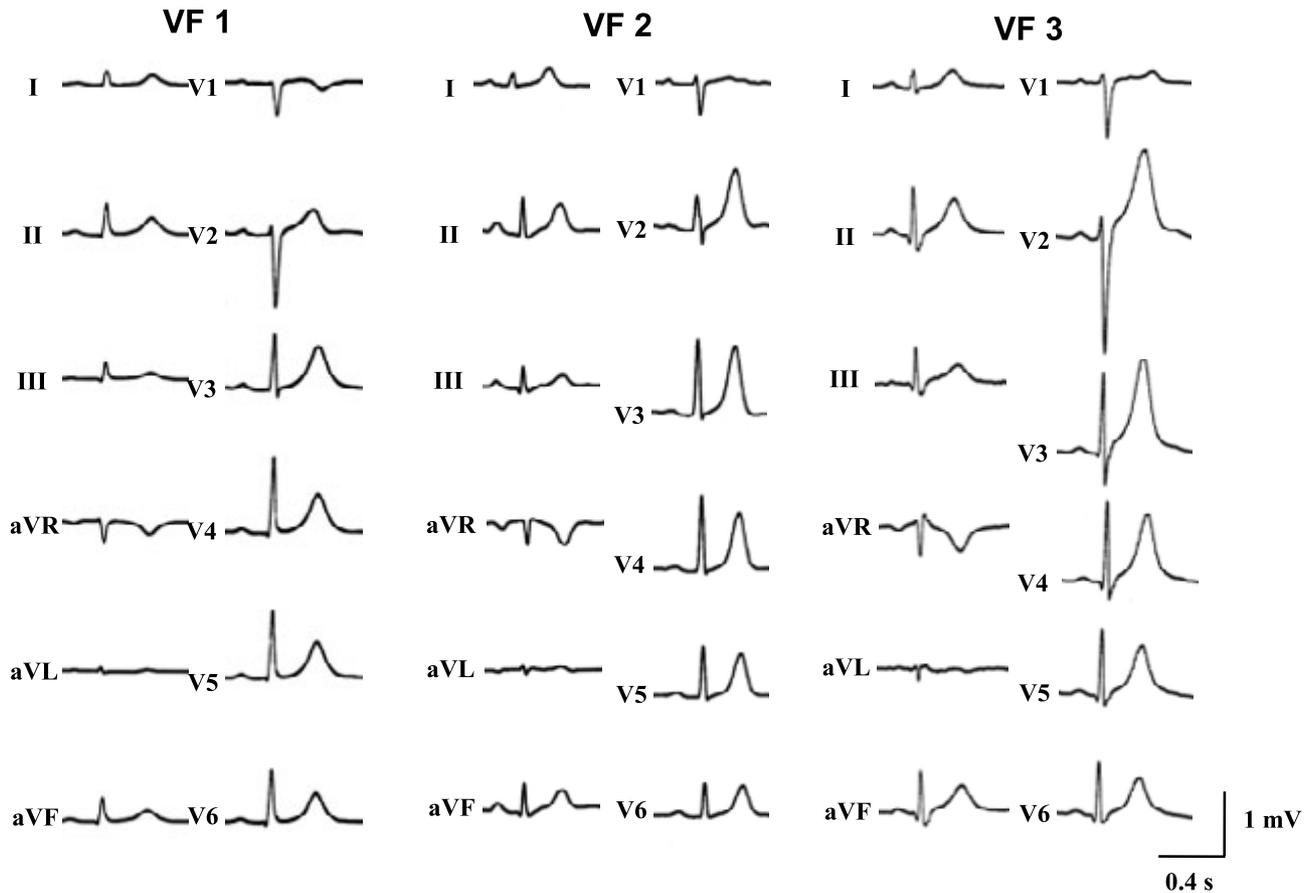


図2 心室細動3症例の12誘導心電図

表1 心電図QT時間の比較

	QT <sub>cp</sub> (ms)	QT <sub>ce</sub> (ms)	T <sub>cp-e</sub> (ms)	QT <sub>ce-disp</sub> (ms)
<b>Control</b>	310±19	408±21	98±12	17±7
<b>(range)</b>	(283-338)	(375-440)	(74-113)	(14-31)
<b>VF 1</b>	324	473	149	82
<b>VF 2</b>	308	426	119	46
<b>VF 3</b>	315	444	127	40

たが対照群の最大値を超えることはなかった。MAPD<sub>90</sub>の回復曲線の最大傾き (slope<sub>max</sub>) は対照群 (0.91 ± 0.34) よりもVF群のほうが大きく (1.83 ~ 2.00), MAPD<sub>90</sub>の回復曲線はより急峻な傾きを示した(図3)。心室を補足する最短のDI (DI<sub>min</sub>)には両群間で差を認めなかった。

#### IV. 考 案

現在, VFを維持する機序に関し2つの仮説が唱えられている<sup>10)</sup>。一つは“Multiple wavelets”仮説である<sup>4)</sup>。この仮説によれば, wavebreakにより分裂した興奮波は新たなリエントリー (wavelet)を形成し, VFはwaveletの生成と消滅 (wavebreak)を繰り返し

表2 単相性活動電位の比較

	Steady-State MAPD <sub>90</sub> (ms)					MAPD restitution	
	CL 330	CL 400	CL 500	CL 600	CL 750	DI <sub>min</sub> (ms)	Slope <sub>max</sub>
Control	228±16	237±17	249±19	258±21	264±23	-6±5	0.91±0.34
(range)	(217-260)	(220-270)	(232-280)	(240-290)	(245-300)	(-10-5)	(0.49-1.38)
VF 1	237	246	262	270	285	-12	2.00
VF 2	237	245	262	274	282	-4	1.83
VF 3	236	244	252	262	277	3	1.87

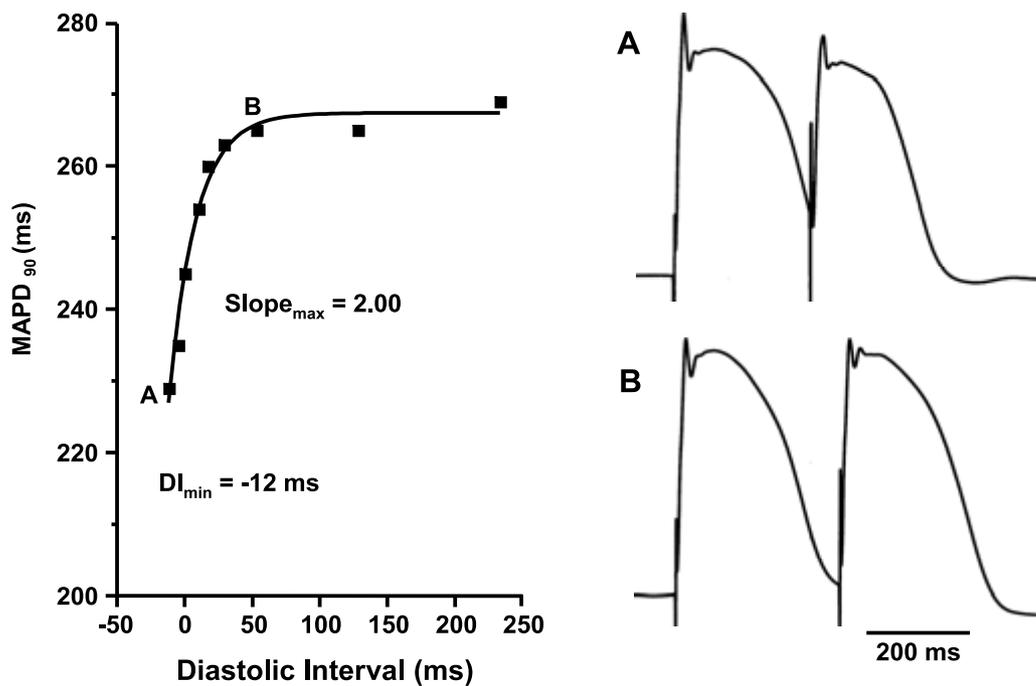


図3 VFIのMAPD回復曲線

左にMAPD回復曲線を、右に回復曲線においてA、Bで示した時点でのMAPの実記録を示す。

Slope<sub>max</sub> : MAPD回復曲線の最大傾き。DI<sub>min</sub> : 心室を補足する最短の拡張期間隔。

つつ維持されるというものである。他の一つは Jalifeらにより提唱されている Focal Source 仮説である<sup>15)</sup>。この仮説は、VFはCLの短い比較的安定したスパイラルリントリー (mother rotor) により維持され、細動様の波形はmother rotorから生じた高頻度興奮が心室内に1:1に伝導されずいたるところでブロックが生ずるために形成される (fibrillatory conduction block) というものである<sup>16)</sup>。

#### 1. 心室再分極の不均一性

心室再分極の不均一性は前述したいずれの説においてもVFの発生基質として重要な役割を果たすと考えられている。今回は心室内の多数の部位よりMAPを記録しておらず、再分極の不均一性に関する直接的な検討は行っていない。しかし、VF群では心電図T波形の特徴から、心室再分極の不均一性が増大していることが示唆された。すなわち、VF

群は対称性のT波形を呈しTp-eが著明に延長していた。さらに、空間的な再分極の不均一性を反映するQTe dispersionも対照群に比し増加していた。

YanとAntzelevitch<sup>17)</sup>はイヌの左室摘出還流標本において心内膜側、心筋層、心外膜側より活動電位を同時記録し、心内膜側と心外膜側に設置した遠隔双極誘導のT波との関係を検討している。それによればT波の頂点(Tp)はAPDが最も短い心外膜側の活動電位の終末に、T波の終末(Te)はAPDが最も長い心筋層内の領域(M cell領域)の活動電位の終末に一致しており、Tp-eは貫壁性のAPDの不均一性を反映することになる。さらに、彼らは薬物によりM cellと心外膜側のAPDの差を増大させると、Tp-eの延長とともに貫壁性のリエントリーが生じやすくなることを示している<sup>18)</sup>。di BernaldoとMurry<sup>19)</sup>はコンピューターシミュレーションにおいて、心室内の再分極の不均一性と体表面心電図T波との関係を検討している。彼らはAPDの長いM cell領域の存在を考慮しなくても、心室再分極の空間的不均一性が增大すればT波は対称性で高電位を呈するようになると報告しており、対称性のT波は心室再分極異常および心臓突然死検出の新たな指標になりうると述べている。摘出標本やシミュレーションの結果をそのまま生体心に当てはめることはできないが、特発性VF症例では心室再分極の不均一性が增大しており、VFの発生基質を形成している可能性が高いと考えられる。

## 2. 心室再分極の動的不安定性

Weiss, Chenら<sup>8)~10)</sup>が提唱する回復曲線仮説によれば、先行興奮からのAPDの回復特性は心室再分極の動的不安定を規定するもっとも重要な因子であり、回復曲線の傾きが1以上のときにはVTからVFに移行しやすいことになる。傾きが1以上のときにはDIのわずかな変化に対しAPDが大きく変化し、このAPDの変化がさらにDIを大きく変化させ、さらに大きなAPDの変化を招来するという具合に1拍ごとにAPDが大きく変動し(APD alternans)、ついにはAPDの延長がVTのCLを凌駕して伝導ブ

ロック、すなわち、スパイラルの興奮波面の分裂(wavebreak)を生じVFに移行するという考え方である。本研究では、家族性の特発性VF症例において早期刺激法で求めたMAPDの回復曲線が対照群に比し急峻な傾きを呈しており心室再分極の動的不安定性が存在することが示唆された。

一方、この回復曲線仮説に対しては、APDのalternansは頻拍中に生じたメモリーや細胞内Ca<sup>2+</sup>動態の影響を受け、必ずしもAPDの回復特性に依存しない等の反論もある<sup>20)~22)</sup>。今回の検討でも対照群8例中3例で回復曲線の最大傾きが1以上を呈していた。Weissら<sup>23)~24)</sup>は動的不安定性に加え不応期の不均一性や伝導遅延が存在すれば相乗的にwavebreakは生じやすくなると述べている。本研究では伝導速度の回復特性に関する検討は行われていないが、VF群では心室再分極(不応期)の不均一性の増大とAPDの急峻な回復特性が相まってVFをより生じやすくしている可能性があると思われる。

本研究で検討したVF 3症例にはICDの植込みが行われたが、現在までにICDが作動したのは、ICD植込み前にVFの発作を生じ蘇生された1例(VF1)のみである。この例ではVFの発作は常に午前7時前後に生じ、ICDの記録ではWencheback型の房室ブロックによるQRSの脱落に対するバックアップペーシングを契機にVFが生じている。すなわち、VFは徐脈依存性に生じており、徐脈を改善する目的でシロスタゾールを投与したところVFがまったく生じなくなった。この症例とVFをいまだ生じていない他の2例との違いがなにによるのか現時点では不明であるが、3例ともに同様の再分極異常を有することよりトリガーとなるイベントの有無が大きく関与しているものと推測される。

本VF群は軽度ながらQTeや右室心内膜側のMAPDの延長を認め、QT延長症候群の可能性も考えられた。しかしながら、前述したごとくLQTSに関連した遺伝子(KvLQT1 (KCNQ1), HERG, SCN5A, minK (KCNE1), KCNJ2, KCND3)に異常は同定されなかった。

## V. ま と め

心室再分極の不均一性の増大と回復特性異常を特徴とする家族性の特発性心室細動が存在する可能性が示唆された。今後さらなる突然死を予防するためにも原因遺伝子の同定が必要と思われる。

### 謝辞

遺伝子変位検索をお願いした滋賀医科大学 堀江稔教授に深謝いたします。

### 〔文 献〕

- 1) Wiggers CJ, Bell JR, Paine M : Studies of ventricular fibrillation caused by electric shock. II. Cinematographic and electrocardiographic observations of the natural process in the dog's heart. Its inhibition by potassium and the revival of coordinated beats by calcium. *Am Heart J*, 1930 ; 5 : 351 ~ 365
- 2) Chen PS, Wolf PD, Dixon EG, Danieley ND, Frazier DW, Smith WM, Ideker RE : Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. *Circ Res*, 1988 ; 62 : 1191 ~ 1209
- 3) Lee JJ, Kamjoo K, Hough D, Hwang C, Fan W, Fishbein MC, Bonometti C, Ikeda T, Karagueuzian HS, Chen PS : Reentrant wave fronts in Wiggers' stage II ventricular fibrillation. Characteristics and mechanisms of termination and spontaneous regeneration. *Circ Res*, 1996 ; 78 : 660 ~ 675
- 4) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA : A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1964 ; 67 : 200 ~ 220
- 5) Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ : Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res*, 1976 ; 39 : 168 ~ 177
- 6) Laurita KR, Rosenbaum DS : Interdependence of modulated dispersion and tissue structure in the mechanism of unidirectional block. *Circ Res*, 2000 ; 87 : 922 ~ 928
- 7) Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Shimomura K : Increased dispersion of repolarization time determined by monophasic action potentials in two patients with familial idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 74 ~ 83
- 8) Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS : Chaos and the transition to ventricular fibrillation : a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation*, 1999 ; 99 : 2819 ~ 2826
- 9) Weiss JN, Chen PS, Qu Z, Karagueuzian HS, Garfinkel A : Ventricular fibrillation : how do we stop the waves from breaking? *Circ Res*, 2000 ; 87 : 1103 ~ 1107
- 10) Chen PS, Wu TJ, Ting CT, Karagueuzian HS, Garfinkel A, Lin SF, Weiss JN : A tale of two fibrillations. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2298 ~ 2303
- 11) Garfinkel A, Kim YH, Voroshilovsky O, Qu Z, Kil JR, Lee MH, Karagueuzian HS, Weiss JN, Chen PS : Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000 ; 97 : 6061 ~ 6066
- 12) Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF Jr. : Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res*, 1999 ; 84 : 955 ~ 963
- 13) Lee MH, Lin SF, Ohara T, Omichi C, Okuyama Y, Chudin E, Garfinkel A, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen PS : Effects of diacetyl monoxime and cytochalasin D on ventricular fibrillation in swine right ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001 ; 280 : H2689 ~ H2696
- 14) Omichi C, Zhou S, Lee MH, Naik A, Chang CM, Garfinkel A, Weiss JN, Lin SF, Karagueuzian HS, Chen PS : Effects of amiodarone on wave front dynamics during ventricular fibrillation in isolated swine right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002 ; 282 : H1063 ~ H1070
- 15) Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, Pertsov AM : Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*, 1995 ; 270 : 1222 ~ 1223
- 16) Samie FH, Mandapati R, Gray RA, Watanabe Y, Zuur C, Beaumont J, Jalife J : A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia : effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res*, 2000 ; 86 : 684 ~ 691
- 17) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*, 1998 ; 98 : 1928 ~ 1936
- 18) Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, Rosenbaum DS : Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1247 ~ 1253
- 19) di Bernardo D, Murray A : Explaining the T-wave

- shape in the ECG. *Nature*, 2000 ; 403 : 40
- 20) Ideker RE, Rogers JM, Gray RA : Steepness of the restitution curve : a slippery slope? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 1173 ~ 1175
- 21) Walker ML, Wan X, Kirsch GE, Rosenbaum DS : Hysteresis effect implicates calcium cycling as a mechanism of repolarization alternans. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2704 ~ 2709
- 22) Pruvot EJ, Katra RP, Rosenbaum DS, Laurita KR : Role of calcium cycling versus restitution in the mechanism of repolarization alternans. *Circ Res*, 2004 ; 94 : 1083 ~ 1090
- 23) Qu Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN : Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation*, 2000 ; 102 : 1664 ~ 1670
- 24) Xie F, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN : Electrophysiological heterogeneity and stability of reentry in simulated cardiac tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001 ; 280 : H535 ~ H545