
原 著

Verapamil の心房筋への電気生理学的 作用についての検討

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任：柴田 昭教授)

小 田 勇 司

Electrophysiological Study of Verapamil on Human
Atrium with Supraventricular Tachyarrhythmias

Yuji ODA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University, School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

Effect of verapamil on the atrial wave was studied by means of the extrastimulus technique in 14 patients with supraventricular tachyarrhythmias.

In the electrophysiological study, sinus node function, sinus cycle length, and refractory periods were assessed. The width of atrial activity to the basic stimuli (A_1) and the premature stimuli (A_2) were measured. After the administration of intravenous verapamil, marked fragmentation lasting for 1.0 second developed in one case with intraatrial reentrant tachycardia. A_2 was widened in 6 patients, stayed unchanged in 3 patients, and became narrower in other 5 patients. Of the 6 patients with A_2 widening, 5 consisted of patients with sick sinus syndrome, sinus nodal reentrant tachycardia, or intraatrial reentrant tachycardia. Four patients with sinus node dysfunction showed A_2/A_1 which was greater than 150% and augmented by verapamil in 3 of 4 patients.

In the case of atrial tachycardia or sick sinus syndrome, slow-fiber-mediated conduction abnormality might be the basis of such electrophysiological abnormality and verapamil might provoke proarrhythmic effects.

Key words: Verapamil, Fragmentation, Sinus dysfunction, Paroxysmal supraventricular tachycardia, Electrophysiological study

分裂電位, 洞機能異常, 発作性上室性頻拍症, 電気生理学的検査

Reprint requests to: Yuji ODA,
Department of Medicine, Niigata Minami
Hospital, 1-7-1, Meike-shinmei, Niigata,
950, JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市女池神明1-7-1
新潟南病院 小田 勇 司

結 言

Ca-チャンネルブロッカーである Verapamil は、洞結節や房室結節などの Slow fiber を抑制して不応期を延長し、伝導速度を低下させる作用により、発作性上室性頻拍の停止と予防に広く使用されている。最近、われわれは verapamil 静注後の早期期外刺激で、著名な fragmentation から心房細動 (af) に移行したことから、verapamil による心房の受攻性の増大を示唆する1例を経験した¹⁾。発作性心房細動や洞不全症候群での心房の Fragmentation についての報告で slow fiber 化した心房筋の関与を推測し Verapamil による不整脈の増悪の可能性を指摘する報告もある²⁾。そこで、今回、われわれは、頻拍性上室性不整脈の14例につき、基本刺激および早期刺激に対する心房波 (A波) の幅を、verapamil 投与例で検討した。

対象と方法

対象は心房粗細動 (AF) の既往のない、洞不全症候群 (SSS) 2例、洞結節ないし心房内リエントリー頻拍 (おのおの SNRT・IART) 3例、房室結節リエントリー頻拍 (AVNRT) 4例、潜在性副伝導路リエントリー頻拍 (CBTRT) 5例の計14例で、心房中隔欠損症 (small ASD) の1例を除き、器質的疾患を認めなかった。また、全例に心不全、心房拡大や電解質・貧血などの検査値の異常を認めなかった。14例の年齢は16~18歳 (平均50歳) で、男性10例、女性4例であった (表1)。

電気生理学的検査 (EPS) は、検査の目的、意義および予測され得る危険を詳しく説明した後、本人および家族の同意を得て行った。検査は空腹時に行い、鎮静剤は使用しなかった。電極間隔 5~10 mm の3~4極カテテル3~4本を、X線透視下に高位右房、ヒス束電位記録部、冠状静脈洞、右室心尖部に置き、刺激および記録に用いた。プログラム刺激は高位右房にて、刺激頻度を毎分70から170個/分まで20秒間連続して行い、次に周期長 600 ms の8個の基本刺激 (S_1) の後に S_1 - S_2 間隔を基本周期から順次短縮して、有効不応期に達するまで早期期外刺激 (S_2) を加えた。刺激装置は、Cardiac Stimulator BCO 20 (フクダ電子社製) を用い、刺激幅 2 ms で、拡張期閾値の2倍の刺激出力で行った。心腔内電位と同時に体表表面心電図 (I, II, V_1 誘導) を紙送り速度 100 mm/sec で記録した (Siemens Elema 社製, Mingograf 82)。

EPS-示標の計測: 洞結節回復時間および修正洞結節

回復時間、心房有効不応期 (AERP)、洞周期 (SCL)、房室結節伝導時間 (AH)、房室結節有効不応期 (AVN ERP) を測定した。

心房波の分析: ここではA波に着目し、基本刺激および早期刺激時のA波幅を測定した。A波幅の計測は、図1のように、刺激スパイクよりA波の終わりまでとし、基本刺激に対するA波幅 A_1 と、心房が反応する最短時の刺激間隔 S_1 - S_2 に対するA波幅 A_2 を求め、verapamil 投与前後で、同一の S_1 - S_2 間隔の所で比較検討した。また、数値は平均±SD で表し、推計学的検討は t-test により、P値が0.05以下を有意とみなした。

結 果

(1) 一般的な EPS-示標

各症例のデータは表1に示す通りである。コントロール時は AERP は 224 ± 32 ms, SCL は 846 ± 159 ms であった。verapamil 後は各々、 231 ± 37 ms と 816 ± 145 ms で有意の変化を示さなかった (図2)。AH 間隔および AVNERP は、測定し得た全例で延長した。

(2) 不整脈の誘発と Verapamil の効果

PSVT は10例で誘発され、7例では verapamil 投与後、誘発されなくなり、1例で echo zone の狭少化を認めた。また、1例でコントロールで認められた Repetitive Atrial Response (RAR) が verapamil 投与後に消失した。

(3) 心房波の分析

心房波の幅 A_1 および A_2 は全体としては、verapamil 投与前後で有意差を認めなかった (図3)。しかし、症例により短縮から延長までさまざまで、1例で著しい fragmentation を示した (図4)。verapamil 投与前後

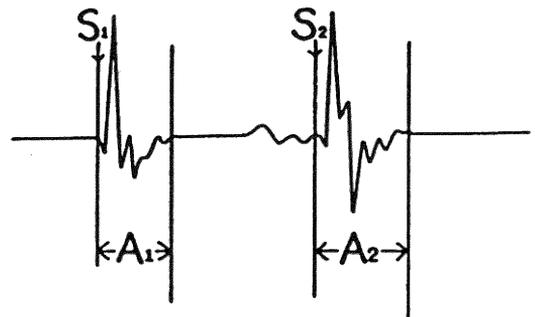


図1 高位右房刺激時の心房波の幅 ($A_1 \cdot A_2$) は刺激スパイク ($S_1 \cdot S_2$) より心房波の終わりまでとする。

表 1 A₁, A₂, AERP, SCL はすべて verapamil 前後で有意差を認めなかった

Case	Age•Sex	Diagnosis	A ₁		A ₂		A ₁ ^(V)	A ₂ ^(V)	A ₂ ^(V)	A ₂ ^(V)	AERP		SCL		AH		AVNERP		PSVT	
			C	V	C	V	A ₁ ^(C)	A ₂ ^(C)	A ₁ ^(C)	A ₁ ^(V)	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V
							A ₁ ^(C)	A ₁ ^(V)												
1	48 M	SSS, SND	70	85	110	130	1.21	1.18	1.57	1.53	260	260	1270	1230	120	130	400	450	-	-
2	68 F	SSS	70	95	170	190	1.36	1.12	2.43	2.00	200	220	840	930	85	80	360	380	-	-
3	16 M	IART, SND	65	120	110	200	1.85	1.82	1.69	1.67	220	180	800	850	80	220	260	380	+	-*
4	52 F	IART	95	100	110	130	1.05	1.18	1.16	1.30	240	260	880	850	45	/	260	280	+	-
5	80 F	SNRT	100	100	105	120	1.00	1.14	1.05	1.20	260	300	750	680	80	90	<315	<330	+	-
6	58 M	AVNRT	65	65	98	115	1.00	1.17	1.51	1.77	260	260	935	750	65	80	260	340	+	+
7	45 M	AVNRT	75	75	100	100	1.00	1.00	1.33	1.33	200	220	660	700	60	75	220	280	+	-
8	66 M	CBTRT	140	140	185	185	1.00	1.00	1.32	1.32	200	220	800	820	65	75	280	340	+	-
9	56 M	CBTRT	130	130	120	120	1.00	1.00	0.92	0.92	240	280	900	700	55	95	260	310	+	-
10	60 M	AVNRT, SND	90	90	150	135	1.00	0.9	1.67	1.50	200	220	1040	920	60	65	320	360	-*	-
11	17 M	AVNRT	103	95	155	145	0.92	0.94	1.50	1.53	160	160	780	800	/	/	260	260	+	+
12	62 M	CBTRT	120	105	125	120	0.88	0.96	1.04	1.14	280	240	860	820	45	90	<300	280	+	-
13	28 M	CBTRT	90	80	100	95	0.89	0.95	1.11	1.19	210	220	720	780	60	75	260	260	+	+
14	41 F	CBTRT	85	75	105	90	0.88	0.86	1.24	1.20	200	190	610	600	80	170	<210	250	-	-
Mean	50		93	97	125	134					224	231	846	816						
±S.D.	±18.3		±23	±21	±28	±34					±32	±37	±159	±145						
P.V.			NS		NS						NS		NS							

* verapamil 投与で著明な fragmentation を示した。

* コントロールで誘発された RAR (Repetitive Atrial Reaction) は verapamil 投与後に消失した。

A₁: 基本刺激に対する心房波の幅

A₂: 最早期期外刺激に対する心房波の幅

AERP: Atrial effective refractory period

SCL: Sinus cycle length

AH: AH 時間

AVNERP: Atrio ventricular nodal effective refractory period

PSVT: Paroxysmal supraventricular tachycardia

C: Control

V: Verapamil

SND: Sinus node dysfunction

SSS: Sick sinus syndrome

IART: Intra atrial reentrant tachycardia

SNRT: Sinus node reentrant tachycardia

AVNRT: Atrio ventricular nodal reentrant tachycardia

CBTRT: Concealed bypass tract reentrant tachycardia

P.V.: p-Value (NS: p<0.05)

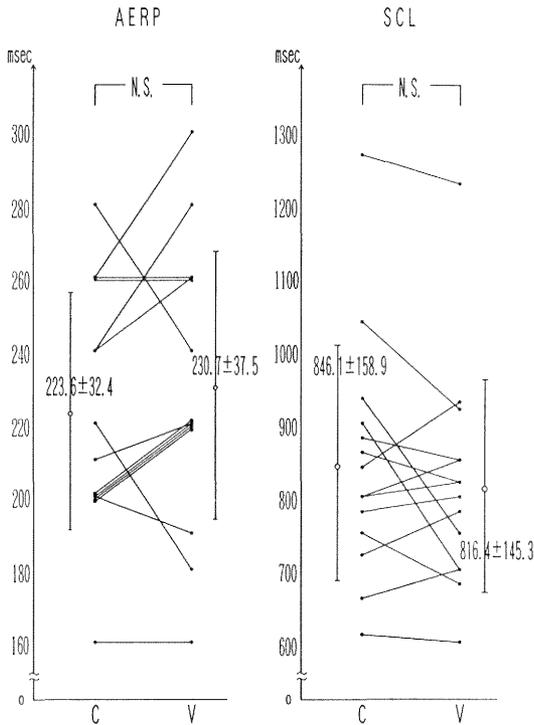


図2 AERPとSCLのverapamil投与前後の変化

AERP: 心房有効不応期
SCL: 洞周期
C: Control
V: Verapamil

で、図5に示すように、 A_1 は4例で延長、6例で不変、4例で短縮の3群に分かれ、一方、 A_2 も同様に3群に分かれた。verapamil投与前後で、 A_1 不変群のうち2例で A_2 が延長し、1例が短縮し、全体で A_2 は延長群6例、不変群3例、短縮群5例となった。 A_2/A_1 比も、verapamil投与前後ではほぼ同様で、verapamil後 A_2 が延長した群で、その比は大きい傾向を認めた(表1)。

(4) Verapamilへの反応と原因不整脈の関係

verapamil投与後 A_2 延長を示した6例中5例には、SNRT、IARTまたはSSSを認め、これらは心房筋の電気生理学的異常が推定された。 A_2 の不変ないし短縮群は、房室結節内または房室リエントリー頻拍で、1例に軽度の洞機能異常を認めるのみであった。

洞機能とverapamil投与後の $A_1 \cdot A_2$ の反応の対応をみると、図6に示すように、 A_1 は洞機能異常群に

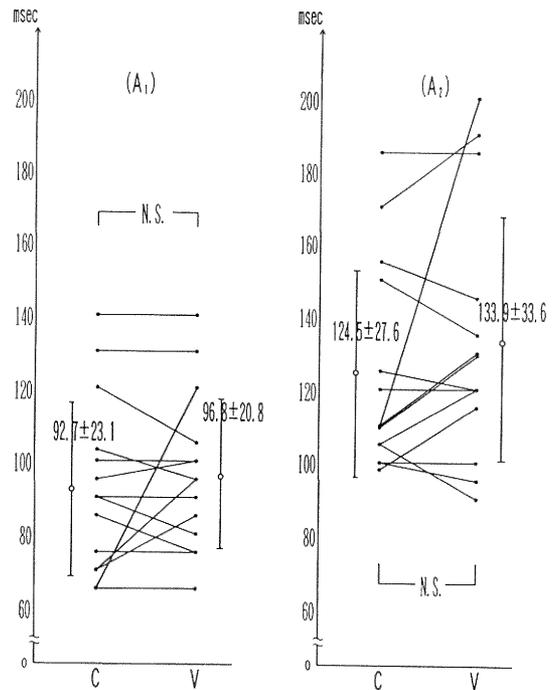


図3 $A_1 \cdot A_2$ に対するverapamilの効果
 A_1 : 基本刺激時の心房波の幅
 A_2 : 最短 $S_1 \cdot S_2$ 時の心房波の幅
C: Control
V: Verapamil

延長例が多く、正常群に短縮、不変例が多い傾向が認められた。 A_2 では、洞機能異常群に延長例が多いが、正常群では、一定の傾向が認められなかった。

A_2/A_1 が150%以上の拡大(fragmentation)を示した6例中、4例は洞機能異常群で、逆に洞機能異常群4例全体が A_2/A_1 150%以上であった(表1)。

考 按

Verapamilは、広く上室性不整脈の治療に用いられ、慢性の心房粗細動(AF)では、房室結節の伝導を抑え心室レートの調節にも用いられている。また、ジギタリスとの併用でAFの除細動に用いられることもある³⁾。一方、ペースメーカー治療やWPW症候群等において、AF出現の可能性を予測することは、临床上、非常に有益で、そのための心房受攻性の指標として、早期期外刺激法によるfragmentation-zone⁴⁾、RAR⁵⁻⁷⁾、AERP⁸⁾、AFRP⁷⁾等が検討されており、大江らは、 $A_2/A_1 > 150\%$ となる場合をfragmentationとし、fragmentation

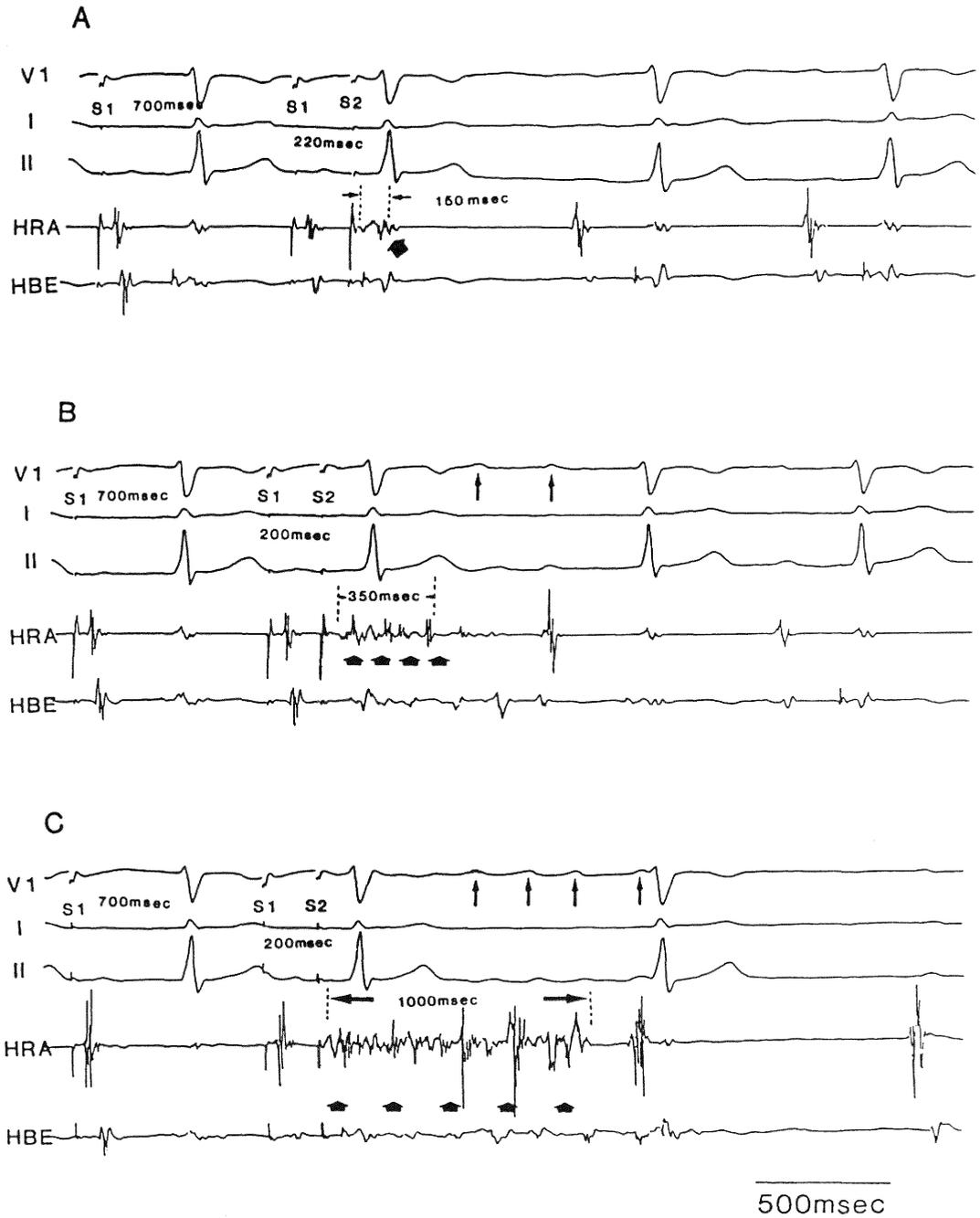


図 4 症例 2 の心房波の幅の拡大 (A, B) と著明な fragmentation (C)

HRA : High right atrium

HBE : His bundle electrogram

RV : Right ventricle

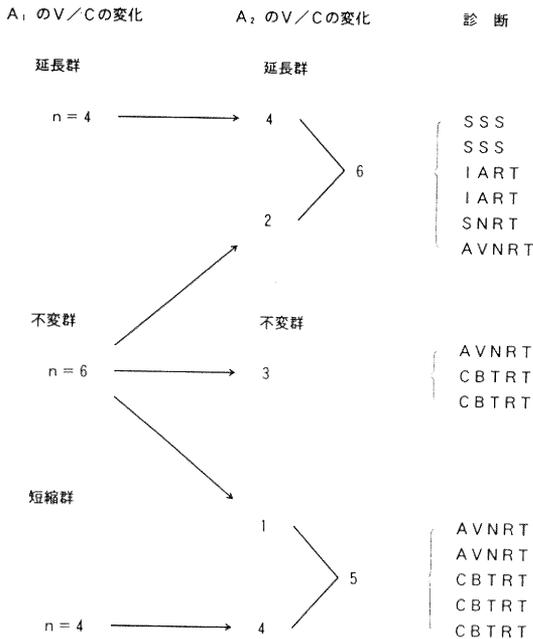


図5 Verapamil 前後における A₁・A₂ の変化と診断の対応
略号は表1と同じ

を来す早期刺激間隔 S₁-S₂ の範囲 (fragmentation-zone) が AF の予測に有用であるとしている。

われわれは、verapamil 投与後に著しいA波の幅の延長から fragmentation への移行を認め、verapamil と心房波の fragmentation の関連について着目してきた。周期長 600 ms の基本刺激で心房波の幅 (A₁) を verapamil 投与前後で検討すると、延長、不変、短縮の3群に分かれ、不変群でも早期刺激時 (A₂) には延長または短縮を来した。このことから、verapamil は早期刺激時の心房波の fragmentation を、より顕在化するものと思われた。さらに、verapamil で心房波の幅が延長した例は、SSS, SNRT, IART に多く、洞機能異常群の全例が A₂/A₁ が 150%以上と fragmentation を示した点や、verapamil 投与後のA波の変化から、これらの不整脈群では心房筋の電気生理学的異常が示唆される。

このような心房の fragmentation の出現機序は不明であるが、おそらく心房の伝導遅延を表わしている可能性がある⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。Hordof らは、手術時に切除した先天性心疾患における拡張した心房筋を、微小電極法により、検討し、拡張期脱分極を認めた¹¹⁾。この様な脱分極し

	洞機能異常群		洞機能正常群	
V/C	A ₁	A ₂	A ₁	A ₂
延長	n = 3	3	n = 1	1
不変	n = 1	0	n = 5	3
短縮	n = 0	1	n = 4	4

図6 洞機能と verapamil 前後の A₁・A₂ の変化と対応

た (slow fiber 化した) 心房筋では、興奮の発生や伝導に Ca-電流が関係するため、verapamil が異常をもたらすと考えられ、実験的にも認められている。また臨床的には、AIZAWA らは正常心房を対象に、A₂/A₁ を指標として用い、心房電位の fragmentation を薬剤投与前後で検討し、verapamil が A₂ を拡大し、すなわち fragmentation を増強させるが、Procainamide にはその効果がなかったことから、fragmentation の出現には slow fiber の関与した伝導が原因となっていることを示唆している²⁾。

SSS や IART でも、不整脈の発生には伝導遅延が関与し、その背景には slow fiber 化した心房筋の存在が推定される。本研究でみられた verapamil により fragmentation が出現したり、増大する所見はこれらの不整脈において心房筋の slow fiber 化の関与、したがって拡張期脱分極をきたしている病態の関与を推測させる。

臨床心臓電気生理学的検査時は、不安や痛みによる自律神経の緊張や¹²⁾、ペースングを用いることによる血圧低下とその結果による神経反射の影響、細胞構築上の問題¹³⁾、これらによる不応期や伝導性の変化⁸⁾¹⁴⁾などが複雑に関係し、verapamil の作用を修飾すると思われるが、特に SSS や IART では、verapamil が AF を誘発する危険性があるのではないかと考える。

又、本研究の対象は、small ASD の一例を除き、①器質的心疾患を含まず、②心不全・心房拡大は含まず、③全例に AF の既往を認めなかった。従って正常な心房でも verapamil は上室性不整脈例では電気生理学的異常を増悪し、逆に不整脈の発生を促す催不整脈作用を

きたす可能性を示している。また将来 AF 出現を予測するために verapamil 投与下の EPS は有用である可能性を示唆している。

結 語

頻拍性上室性不整脈で、器質的心疾患が無く、かつ心房拡大が否定される14例につき、早期期外刺激法により、verapamil 投与前後で心房波の幅を検討した。

Verapamil 投与後による心房波は、SSS, SNRT, IART で高頻度に延長し、これらの不整脈では心房の電気生理学的異常が示唆された。特に洞機能異常群では全例でA波の fragmentation を示し、verapamil による心房波の延長例も大であった。

Verapamil は頻拍の予防・停止効果を示す一方、SSS などでは、逆に心房性不整脈を来たす可能性があり、注意を要すると思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲頂いた柴田昭教授に深謝します。また、直接のご指導、ご助言を頂いた相沢義房講師に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 岡部正明, 高橋 正, 大滝英二, 松岡東明, 石黒淳司, 船崎俊一, 相沢義房, 柴田 昭: 著名な心房の局所電位の fragmentation を認めた心房頻拍の1例, 第3回日本心電学会学術集会抄録, 1986, p. 397.
- 2) Aizawa Y., Miyajima S., Niwano S., et al: Augmented fragmentation of atrial activity upon premature electrical stimuli by verapamil, *Angiology*: 94~100, 1989.
- 3) Haft J.I. and Habbab M.A.: Treatment of atrial arrhythmias, Effectiveness of verapamil when preceded by calcium infusion, *Arch. Intern. Med.*, 146: 1085~1089, 1986.
- 4) Ohe T., Matsuhisa M., kamakura S., Yamada J., Sato I., Nakajima K. and Shimomura K.: Relation between the widening of the fragmental atrial activity-zone and atrial fibrillation, *Am. J. Cardiol.*, 52: 1219~1222, 1983.
- 5) Engel T.R., Luck J.C., Leddy C.L. and Gonzales A.D.C.: Diagnostic implication of atrial vulnerability, *Pace*, 2: 208~214, 1979.
- 6) Pop T.: Effect of intravenous flacanide on atrial vulnerability in man, *Drugs*, 29(Suppl.): 1~6, 1985.
- 7) Wyndham C.R.C., Amat-y-Leon F., Wu D., Denes P., Dhingra R., Simpson R. and Rosen K.M.: Effect of cycle length on atrial vulnerability, *Circulation*, 55(2): 260~267, 1977.
- 8) Luck J.C. and Engel T.R.: Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus node dysfunction, *Circulation*, 60(2): 404~412, 1979.
- 9) Aizawa Y., Oda H., Sato M., Murata M., Shibata A. and Eguchi S.: Transient entrainment of ventricular tachycardia with continuous local electrical activity, *Am. Heart J.*, 114: 182~184, 1987.
- 10) Josephson M.E., Horowitz L.N. and Farshidi A.: Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia, *Circulation*, 57(4): 659~665, 1978.
- 11) Hordof A.J., Edie R., Malm J.R., Hoffman B.F. and Rosen M.R.: Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria, *Circulation*, 54(5): 774~779, 1976.
- 12) Nilius B., Schuttler K. and Boldt W.: Parasympathetic influence on electrical vulnerability in the atrial myocardium of the rabbit, *Acta Biol. Med. Germ.*, 40: 821~829, 1981.
- 13) Spach M.S., Miller W.T., Dolber P.C., Kootsey J.M., Sommer J.R. and Mosher C.E. Jr.: The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog, *Circ. Res.*, 50: 175~191, 1982.
- 14) Attuel P., Childers R., Cauchemez B., Poveda J., Mugica J. and Coumel P.: Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: Its relationship to vulnerability, *Int.J. Cardiol.*, 2: 179~197, 1982.

(平成4年1月31日受付)