

## 肥大型心筋症における心室 局所電位の異常と心室頻拍 の誘発

## Abnormal local ventricular electrogram and its relation to induction of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy

宮島 静一  
相沢 義房  
佐藤 政仁  
鈴木 薫  
船崎 俊一  
江部 克也  
庭野 慎一  
田村 真  
池主 雅臣  
柴田 昭

Seiichi MIYAJIMA  
Yoshifusa AIZAWA  
Masahito SATOH  
Kaoru SUZUKI  
Toshikazu FUNAZAKI  
Katsuya EBE  
Shinichi NIWANO  
Makoto TAMURA  
Masaomi CHINUSHI  
Akira SHIBATA

### Summary

To investigate the mechanism of induction of ventricular tachycardia (VT) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), we reviewed and analyzed the local ventricular electrograms (LVE) at the pacing sites in 15 patients with HCM and 52 control subjects. Each patient had a clinical history of nonsustained VT or syncope.

The results were as follows:

1. Rapid and polymorphic VT was induced in six of the 15 patients with HCM and in 10 of the 52 control subjects.

2. The duration of the LVE at the pacing site was progressively prolonged as the number of extrastimuli were increased or the premature intervals were shortened. Compared with the controls, patients with HCM had longer durations of the LVE by basic drive, single extrastimulus, and by double extrastimuli:  $113 \pm 31$  vs  $95 \pm 16$  ms ( $p < 0.005$ ),  $156 \pm 35$  vs  $109 \pm 17$  ms ( $p < 0.001$ ), and  $220 \pm 88$  vs  $133 \pm 25$  ms ( $p < 0.001$ ), respectively.

3. In the HCM group, the maximum duration of the LVE by double ventricular extrastimuli was significantly longer in patients with inducible VT compared with those with non-inducible VT:  $287 \pm 95$  vs  $183 \pm 56$  ms ( $p < 0.05$ ).

新潟大学医学部 第一内科  
新潟市旭町通り 1 番町 (〒951)

The First Department of Internal Medicine, Niigata  
University School of Medicine, Asahimachidori 1,  
Niigata 951

Received for publication March 22, 1989; accepted August 12, 1989 (Ref. No. 36-85)

4. Induction of VT in the HCM group was accompanied by the critical prolongation of the LVE at the pacing site. In two of the six patients with HCM, the LVE at the pacing site spanned the entire cardiac cycle at the time of the initiation of VT.

These data suggest that abnormal conduction occurs widely in the ventricles in patients with HCM, and that the critical prolongation of the LVE at the pacing site may be responsible for the initiation of rapid VT, regardless of the pacing site.

**Key words**

Hypertrophic cardiomyopathy      Ventricular tachycardia      Local ventricular electrogram

はじめに

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM) では突然死が多く<sup>1~4)</sup>, その原因に心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) が考えられている<sup>5~8)</sup>. 本症に行った電気生理検査では, レートの速い VT が高率に誘発される<sup>9~14)</sup>. 我々も突然死の点から高リスク群<sup>3,5,6)</sup>と考えられる HCM 例に対し VT の誘発を含めた電気生理検査を施行したが, その成績の一部は既に報告した<sup>15,16)</sup>. しかし, HCM での VT の誘発機序と意義については不明である. 今回我々は心室刺激部位での局所電位の異常に着目し, VT の誘発との関係につき, 非持続型 VT を合併した HCM 以外の例と比較検討し, 以下の知見を得たので報告する.

対象および方法

対象は当科で過去3年間に VT の誘発と有効薬剤の決定を目的とし, 電気生理検査を施行した HCM 15 例で, 突然死の点から高リスク群<sup>3,5,6)</sup>と考えられた例である. 同時期に, 非持続型 VT を合併したために, 同様の頻拍誘発プロトコールで電気生理検査を施行した HCM 以外の 52 例を対照群とした. **Table 1** に両群の臨床的特徴を示す.

HCM 例は閉塞型 5 例, 非閉塞型 10 例 (男性 10 例, 女性 5 例, 年齢 52±11 歳) である. 電気生理検査を施行した目的は, VT の合併 9 例 (持続型 2 例, 非持続型 7 例), 心停止 1 例, 原因不明の失神 4 例, HCM および突然死の家族歴が 1 例である. 対照群の基礎心疾患は虚血性心疾患 8 例,

**Table 1. Patient characteristics**

	HCM	Non-HCM
Male : female	10 : 5	34 : 18
Age (yrs)	52±11	50±14
Presenting arrhythmia		
SVT	2	0
VF	1	0
NSVT	7	52
Heart disease		
HCM	15	—
CAD	—	8
VHD	—	5
DCM/myocarditis	—	4
PDA postop	—	1
Idiopathic	—	34

HCM=hypertrophic cardiomyopathy ; SVT=sustained ventricular tachycardia ; VF=ventricular fibrillation ; NSVT=nonsustained ventricular tachycardia ; CAD=coronary artery disease ; VHD=valvular heart disease ; DCM=dilated cardiomyopathy ; PDA postop =postoperative patent ductus arteriosus.

弁膜症 5 例, 拡張型心筋症ないし心筋炎 4 例, 動脈管開存症術後 1 例, 器質的心疾患を認めないものの 34 例で, 男性 34 例, 女性 18 例, 年齢は 50±14 歳である.

電気生理検査は, 予想される危険性と合併症を本人および家族に十分説明し, 同意を得て行った. 検査は抗不整脈剤を中止し, 空腹時に前投薬なしで施行した. VT 誘発のプロトコールは既報のごとく<sup>17~19)</sup>, 右室の 2 カ所と左室の 1 カ所で, 2 種類の刺激間隔 (通常 600 と 400 ms) での 8 発の基本刺激後に, 単発および 2 発, また一部の

症例では3発までの早期刺激を不応期まで10msずつ漸次短縮して加えた。ついで、90から210bpmまでの頻回刺激を5秒ないし10秒間加えた。持続型VTが誘発されない場合、イソプロテレンールを洞レートが20%増加するように点滴した状態でプロトコルを繰り返した。End pointは持続型VTが誘発されるか、上記のプロトコルが終了した時としたが、HCMにおいては誘発されたVTのレートが著しく速い場合にはそこで中止し、薬効評価に移行した。刺激は電極間距離が5mmの4極電極カテーテル(USCI, Josephson catheter)を用いて、先端より1番目と3番目の電極より拡張期閾値の2倍で行い、心腔内電位は2番目と4番目の電極より得、15~500Hzのフィルターを通し、紙送り速度100mm/secで記録した。

心室刺激部位での局所電位の持続時間を計測し、周期600msでの基本刺激時、単発早期刺激時、および2発早期刺激時の最大の電位の幅をそれぞれ $V_1$ 、 $V_2$ 、および $V_3$ 、またVTを誘発した早期刺激による電位の幅を $V_e$ とした。

右室の有効不応期、心室局所電位の持続時間、VTの誘発条件について両群間で比較検討を行い、VT誘発との関係につき検討した。推計学的検討はt-testによる。

## 結 果

右室の有効不応期は、Table 2に示すように、HCM群で $223 \pm 19$ ms、対照群が $219 \pm 17$ msで差はなかった。

心室刺激部位での局所電位の持続時間は、一般に早期刺激の短縮に伴い延長したが、両群で大きな差を認めない。すなわち、周期600msの基本刺激時の局所電位( $V_1$ )はHCM群で $113 \pm 31$ ms、対照群で $95 \pm 16$ ms ( $p < 0.005$ )、 $V_2$ は $156 \pm 35$ ms対 $109 \pm 17$ ms ( $p < 0.001$ )、 $V_3$ は $220 \pm 88$ ms対 $133 \pm 25$ ms ( $p < 0.001$ )と、HCMで有意に延長傾向を認めた。これら局所電位( $V_1$ 、 $V_2$ 、 $V_3$ )に対応する早期刺激間隔が両群間で差を認めないこと

Table 2. Results of an electrophysiologic study

	HCM	non-HCM
ERP of RV (mS)	$233 \pm 19$	$219 \pm 17$
Duration of LVE (mS)		
$V_1$	$113 \pm 31$	$95 \pm 16^*$
$V_2$	$156 \pm 35$	$109 \pm 17^{**}$
$V_3$	$220 \pm 88$	$133 \pm 25^{**}$
Minimal S2S3 (mS)	$189 \pm 19$	$187 \pm 13$
VT induction	6/15	10/52
VTCL (mS)	$210 \pm 10$	$207 \pm 34$
PI (mS)	$190 \pm 15$	$100 \pm 18$
$V_e$ (mS)	$287 \pm 95$	$105 \pm 23^{**}$

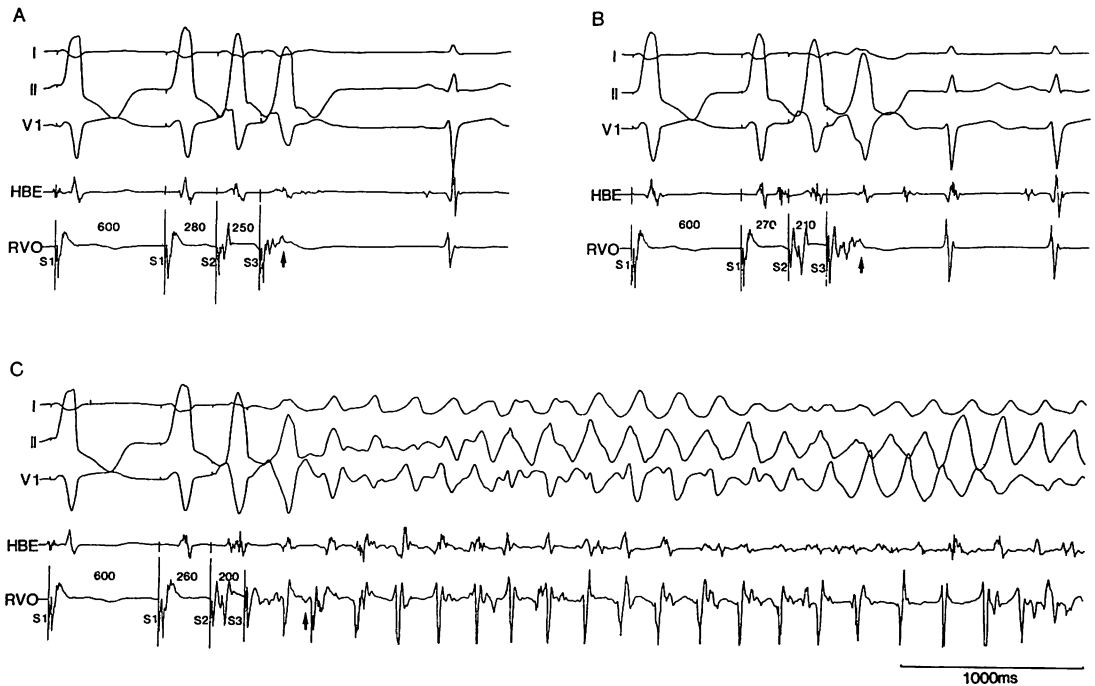
(\*  $p < 0.005$ , \*\*  $p < 0.001$ )

ERP=effective refractory period; RV=right ventricle; LVE=local ventricular electrogram; S2S3=time interval between second and third ventricular extrastimulus; VTCL=cycle length of ventricular tachycardia; PI=premature interval by which VT is induced.

から、HCMでの心室局所電位の延長は、HCMで早期刺激がより短いためではないと言える。

VTの誘発はHCM群で持続型と非持続型がそれぞれ4例と2例、対照群ではそれぞれ1例と9例で、すべてpolymorphic VTであった。VT誘発における最後の早期刺激の局所電位( $V_e$ )は $289 \pm 95$ ms対 $105 \pm 23$ msと、HCM群で有意に延長していた( $p < 0.001$ )。頻拍誘発時の最後の早期刺激間隔は $190 \pm 15$ ms対 $190 \pm 18$ msで差はなかった。VTの誘発は、HCM群では、刺激部位での心室局所電位のcriticalな延長に引続き生じ、発生部位は刺激部位からであった。特に6例中2例では、延長した局所電位はVTの第一拍まで及んでいた。

HCMでの電気生理検査の実例をFig. 1に示した。上段のように、右室流出路において基本刺激間隔600ms後に2発早期刺激を加えると、最後の早期刺激間隔の短縮に伴って右室流出路での局所電位が異常に延長し、下段ではVTが誘発された。Fig. 2に、本例での早期刺激間隔と刺



**Fig. 1. Programmed ventricular stimulation in a patient with hypertrophic cardiomyopathy.**

Double extrastimuli are delivered after a basic drive of a cycle length of 600 ms. From panels A to C, progressive widening of the local ventricular electrogram at the right ventricular outflow tract is shown. In panel A, rapid ventricular tachycardia is induced by double ventricular extrastimuli. The local ventricular electrogram at the pacing site prolongs and spans the entire cardiac cycle.

HBE=Recording site at the bundle of His; RVO=right ventricular outflow tract.

激部位での局所電位の持続時間との関係を示したが、HCMでのVTの誘発は、全例で、このように局所電位のcriticalな延長に伴っていた。

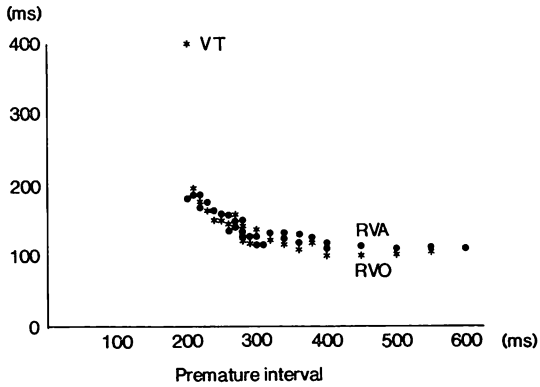
陳旧性心筋梗塞例での電気生理検査所見をFig. 3に示した。右室心尖部からの2発早期刺激によって多形性のVTが誘発されているが、刺激部位である右室心尖部の局所電位に異常な延長はみられなかった。対照群のうち5例ではVTは局所電位のcriticalな延長に伴わず、したがって刺激部位とは別の部位からVTが誘発された。

HCM群とコントロール群の心室局所電位の幅の比較のまとめをFig. 4に示した。いずれもHCM群で有意な心室局所電位の延長を認めた。また、HCM群の中でも、VT誘発群と非誘発群

を比較すると、 $V_3$ は誘発群で刺激部位の局所電位の延長傾向を認めた( $p < 0.05$ )。

#### 考 按

HCMの突然死の原因としてVTが考えられており<sup>5-8)</sup>、その治療と予防は重要な問題である。しかし、HCMに認められる無症候性の非持続型VTの治療が予後を改善するか否か、未だ明らかではない<sup>7,9)</sup>。一方、現在までHCMに対しVTの誘発と有効薬剤の決定を目的とした電気生理検査がいくつか報告され<sup>9-14)</sup>、我々も過去3年間の成績の一部を報告した<sup>15,16)</sup>。VTが高率に誘発されること、誘発される心室不整脈は、多くがレートの高いpolymorphic VTであることがこの



**Fig. 2. Relationship between the last premature interval and the duration of the local ventricular electrogram at the pacing site.**

Induction of ventricular tachycardia coincides with the maximal prolongation of the local ventricular electrogram at the pacing site.

RVA=right ventricular apex; VT=ventricular tachycardia.

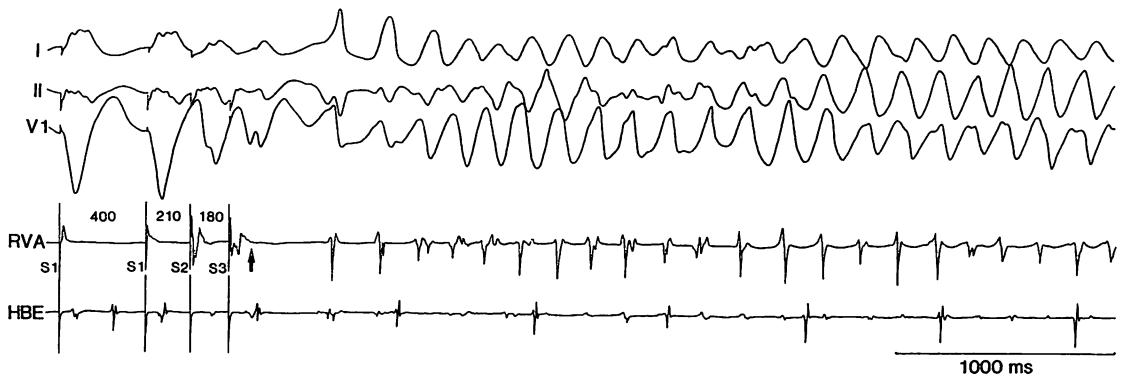
疾患での特徴である<sup>14)</sup>。しかし、本症での VT 誘発機序、その誘発意義についてはまだ不明である。

我々は今回、本症での心室刺激部位における局所電位に注目し、その持続時間と VT 誘発の関

係について検討した結果、1) HCM では心室刺激部位の局所電位が心室早期刺激により著明に延長すること、2) HCM の中でも VT が誘発される群では、心室早期刺激時の局所電位がより延長すること、3) HCM での VT の誘発は、早期刺激による局所電位の critical な延長にかかわっており、特に 6 例中 2 例では VT の第一拍目に及んでいることがわかった。最近 Watson らも、HCM では心室刺激部位での局所電位がしばしば分裂し、しかもそれが VT の誘発群で多いと報告している<sup>14)</sup>。

第一の点に関しては、HCM と対照群とで局所電位に対応する早期刺激間隔が同様な値であることから、刺激条件の違いによるのではなく、疾患に固有な性質であるといえる。

第二、第三の点より、局所電位の異常が VT の誘発に関わっていることが推察される。陳旧性心筋梗塞患者で認められる局所電位の異常は、fractionated activity と呼ばれ、Josephson らは振幅が 0.5 mV 以下で持続が 133 msec 以上のものと定義している<sup>20)</sup>。これは梗塞部心筋で認められ、不均一な伝導遅延を反映するとされている<sup>20-22)</sup>。また、症例によっては、VT 中にも、心室内の



**Fig. 3. Programmed ventricular stimulation in a patient with old myocardial infarction and symptomatic nonsustained ventricular tachycardia.**

Double ventricular extrastimuli are delivered after basic drive of a cycle length of 400 ms. Rapid ventricular tachycardia is induced. However, local ventricular electrogram at the pacing site is not prolonged.

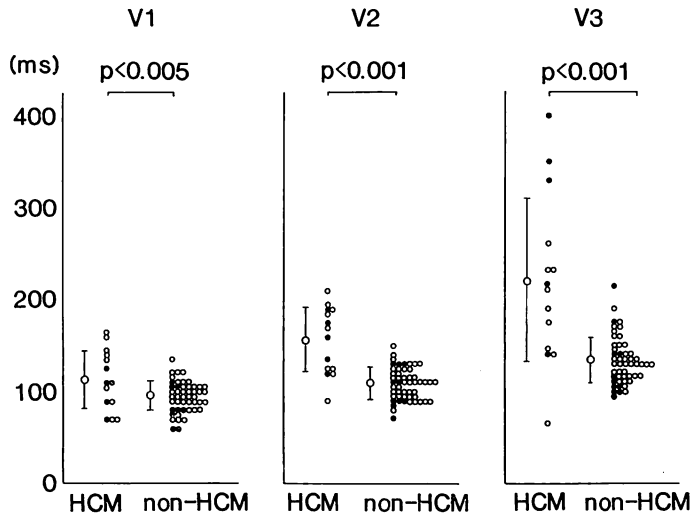


Fig. 4. Comparisons of duration of the local ventricular electrogram at the pacing site between patients with hypertrophic cardiomyopathy and the controls.

Duration of the local ventricular electrogram at the pacing site is longer in the HCM group compared with that in the controls.

HCM=hypertrophic cardiomyopathy; V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>=durations of local potential at the basic stimulation (600 ms: V<sub>1</sub>), premature contraction (V<sub>2</sub>) and 2 successive premature contractions (V<sub>3</sub>).

限局した部位から continuous local electrical activity が記録される<sup>22,23</sup>). また, このような症例では, 心室早期刺激で fractionation が一定の持続時間以上 (=critical な延長) になると VT が誘発されることも観察されている<sup>22</sup>).

HCM で見られる分裂した局所電位を fractionation と同等に意義づけをしてよいか否かには検討の余地があるが, 心室刺激部位での伝導遅延がリエントリー性 VT の誘発に関与していると考えられる. ただし, 陳旧性心筋梗塞例などにみられる場合と異なり, 局所電位の延長が VT のフォーカスに特異的でなく, 単に刺激部位での心筋の伝導遅延が VT の誘発に関与している可能性があり, このような電気生理学的不均一性は心室内のどこにも存在すると思われる. この電気生理学的異常は心筋の錯綜配列と関係していると推測される.

この心室局所電位の異常が頻拍の誘発と維持に関わっているという証明はない. 特にリエントリ

ーによるか否かは, VT に対する心室ペーシングの効果や, また抗不整脈剤の投与により monomorphic VT へ移行するか否かなどの観察により可能と思われるが, 誘発された頻拍がいずれもレートが著しく速く, いまだその段階までは検討されていない<sup>24</sup>).

また, 現在のところ電気生理検査で誘発された VT と臨床上の VT との関係, 電気生理検査で決定された抗不整脈剤による突然死予防の効果なども未解決である. しかし, 持続型単形性 VT を合併した HCM の 1 例と, 心室細動を合併した 1 例で, 電気生理検査でレートの速い持続型多形性 VT が誘発され, verapamil による電気生理検査での予防効果と臨床での頻拍消失の合致した例を経験しており<sup>25</sup>), 本症の電気生理検査は意味のあることと考えている.

## 結 語

HCM 例における心室刺激部位での局所電位持

続時間に注目し、誘発群、非誘発群と、非持続型 VT を合併した HCM 以外の例とを比較検討した。

HCM では局所電位は心室早期刺激時に有意に延長していた。また、HCM の中でも VT 誘発群でより明らかな延長傾向を示し、局所電位が一定以上に延長すると、刺激部位に始まる VT が誘発された。HCM では心室内の部位に関わらず、ペースングによる伝導遅延と不均一性がもたらされ、それが VT 誘発に関与しているものと思われた。

### 要 約

HCM での VT の誘発機序を明らかにする目的で、HCM 患者 15 例、対照群 52 例を対象に、心室ペースング部位の局所電位について検討した。両群ともに非持続型 VT ないし失神の病歴を有していた。

1. レートの速い polymorphic VT が HCM 群の 6/15、コントロール群の 10/52 例で誘発された。
2. ペースング部位での局所電位は、早期刺激の数が増加するか、早期刺激の間隔が短縮するにつれて延長した。HCM 群の局所電位は対照群に比し、基本刺激時、単発早期刺激時、二発早期刺激時でそれぞれ  $113 \pm 31$  対  $95 \pm 16$  ms ( $p < 0.005$ )、 $156 \pm 35$  対  $109 \pm 17$  ms ( $p < 0.001$ )、 $220 \pm 88$  対  $133 \pm 25$  ms ( $p < 0.001$ ) と、有意に延長していた。
3. HCM 群の二発早期刺激による心室局所電位を VT の誘発群と非誘発群とで比較すると、 $287 \pm 95$  対  $133 \pm 25$  ms ( $p < 0.05$ ) で、VT 誘発群で延長していた。
4. HCM 群での VT の誘発はペースング部位での局所電位の critical な延長に伴っていた。特に 2 例では VT 誘発時には局所電位は頻拍の第一拍に及んだ。

以上の成績より、HCM では心室内に広く異常な伝導が存在し、ペースング部位での局所電位の critical な延長が VT の誘発に関与している可能性がある。

### 文 献

- 1) Frank S, Braunwald E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* **37**: 759-788, 1968
- 2) Hardarson T, de la Calzada CS, Curiel R, Goodwin JF: Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* **2**: 1462-1467, 1973
- 3) Maron BJ, Roberts WC, Edwards JE, McAllister HA, Foley DD, Epstein SE: Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Characterization of 126 patients without previous functional limitation. *Am J Cardiol* **41**: 803-810, 1978
- 4) Koga Y, Itaya K, Toshima H: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* **108**: 351-359, 1984
- 5) McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy I: Influence on prognosis. *Br Heart J* **46**: 168-172, 1981
- 6) Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein S: Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* **48**: 252-257, 1981
- 7) McKenna WJ, Harris MB, Rowland E, Kleinbenne A, Krikler DM, Oakley CM, Goodwin JF: Amiodarone for long-term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **54**: 802-810, 1984
- 8) Anderson KP, Stinson EB, Derby GC, Oyer PE, Mason JW: Vulnerability of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy to ventricular arrhythmia induction in the operating room: Analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* **51**: 811-816, 1983
- 9) Kowey PR, Eisenberg R, Engel TR: Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* **310**: 1566-1569, 1984
- 10) Sciafone WA, Maloney JD, Lever HM, Castle LW, Sterba R, Morant V: Electrophysiologic studies of patients with hypertrophic cardiomyopathy presenting with syncope of undetermined etiology. *PACE* **9**: 476-481, 1986
- 11) Borggrefe M, Podczeczek A, Breithardt G: Electrophysiologic studies in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **74** (Suppl II): 482, 1986
- 12) Kuck KH, Costard A, Geiger M, Kunze KP: Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy: Stimulation results in patients

- with and without cardiac arrest or syncope. *J Am Coll Cardiol* **9**: 230 A, 1978 (abstr)
- 13) Tracy CM, Winkler J, Leon MB, Tucker EE, Cannon RO, Negro AD, Epstein SE: Role of electrophysiologic studies in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **9**: 230 A, 1978 (abstr)
  - 14) Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, Tucker E, Rosing DR, Josephson ME: Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* **10**: 761-774, 1987
  - 15) Miyajima S, Aizawa Y, Murata M, Satoh M, Suzuki K, Aizawa M, Funazaki T, Niwano S, Shibata A, Matsuoka A, Okabe M, Ohtaki E: Assessment of electrical instability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Proceedings of the International Symposium on Cardiac Arrhythmias, Kanazawa, Japan*, pp 523-528, 1986
  - 16) 宮島静一, 相沢義房, 村田 実, 佐藤政仁, 相沢雅美, 鉄木 薫, 艦崎俊一, 庭野慎一, 柴田 昭, 松岡東明, 岡部正明, 高橋 正: 肥大型心筋症の電気生理学的検討とその問題点. *心電図* **8**: 779-786, 1988
  - 17) Wellwns HJJ, Duen DR, Lie KL: Observations on mechanism of ventricular tachycardia in man. *Circulation* **54**: 237-244, 1978
  - 18) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanism. *Circulation* **57**: 431-440, 1978
  - 19) Aizawa Y, Murata M, Aizawa M, Suzuki K, Katoh H, Funazaki T, Shibata A, Eguchi S: Five cases of arrhythmogenic left ventricular aneurysm unrelated to coronary occlusion. *Jpn Circ J* **50**: 45-56, 1986
  - 20) Josephson ME, Wit AL: Fractionated electrical activity and continuous electrical activity: Fact or artifact? *Circulation* **70**: 529-532, 1984
  - 21) El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope RR: Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: 1. Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation* **55**: 686-702, 1977
  - 22) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A: Continuous local electrical activity: A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* **57**: 659-665, 1978
  - 23) Aizawa Y, Oda H, Satoh M, Murata M, Shibata A, Eguchi S: Transient entrainment of ventricular tachycardia with continuous local electrical activity. *Am Heart J* **114**: 182-184, 1987
  - 24) Horowitz LN, Greenspan AM, Spielman SR, Josephson ME: Torsades de Pointes: Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic and metabolic abnormalities. *Circulation* **63**: 1120-1128, 1981
  - 25) Miyajima S, Aizawa Y, Suzuki K, Satoh M, Niwano S, Ebe K, Fujita T, Ishiguro J, Hirokawa Y, Shibata A: Sustained ventricular tachycardia responsive to verapamil in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Clinical and electrophysiological assessment of drug efficacy. *Jpn Heart J* **241-249**, 1989