

総説

Torsade de pointes—臨床と成因

徳島大学医学部第二内科

森 博愛，坂東重信，橋口淑夫，西条義昭

徳島大学医学部附属臨床検査技師学校

齊藤 憲

心臓ペーシング Vol 4 No 3 1988 別刷

日本心臓ペーシング学会

総説

Torsade de pointes—臨床と成因

徳島大学医学部第二内科

森 博愛, 坂東重信, 橋口淑夫, 西条義昭

徳島大学医学部附属臨床検査技師学校

斉藤 憲

Torsade de pointesは、基礎疾患、心電図所見および治療法に特異性を有する頻脈性不整脈の一型である。本不整脈は、自然停止傾向を有するが、原因が除去されない限り再発を繰り返し、一部の例では心室細動に移行する重篤な不整脈である。その成因としては、異所中枢機能亢進説およびリエントリー説があるが、ランダム・リエントリーが最も考えやすい。

(心臓ペースング 4:252-264, 1988)

Torsade de Pointes : Clinical Features and Mechanism. Torsade de pointes is a type of ventricular tachycardia with a distinctly characteristic etiology, electrocardiographic findings, and treatment. Although individual episodes of this arrhythmia have a self-terminating tendency, it may appear repeatedly unless the its cause is removed. The arrhythmia is very dangerous, some times deteriorating into ventricular fibrillation. There are two theories concerning its mechanism, i. e. that of ectopic focus and reentry. According to our data, random reentry is considered to be the most probable of the two.

(Cardiac Pacing 4:252-264, 1988)

Hiroyoshi Mori, MD, Shigenobu Bando, MD, Toshio Hashiguchi, MD, Yoshiaki Saijo, MD, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima
Ken Saito, MD, Clinical Laboratory Technicians' School, School of Medicine, The University of Tokushima

一過性心室細動, 心室頻拍, 多形性心室頻拍, 非典型的な心室頻拍, キニジン失神

Key words : Atypical ventricular tachycardia, Polymorphous ventricular tachycardia, Transient ventricular fibrillation, Long-short ventricular sequence, Sudden death

緒言

完全房室ブロックなどの著しい徐脈を示す例、諸種の原因による低K血症、あるいは硫酸キニジンなどの抗不整脈薬投与例などが、突然、頻脈発作、失神をきたし、この際、心電図に特有の所見を認めることが注目されるようになった。その心電図所見は、心室頻拍と心室粗動の中間的波形を示し、QRS軸が5~20心拍を周期として徐々に変動する。本不整脈を1つの誘導でみると、陽性波から徐々に陰性波に移行し、あたかも房毛(フサゲ)をねじったような形を示すためTorsade de pointesとよばれる¹⁾。

この不整脈は、特有の基礎病態を有する例にみられ、著しい血行動態の障害を起し、ときに心室細動に移行し、急死の原因となることがある。また、その治療法も特徴的で、通常の頻脈性心室性不整脈

に有効なI群抗不整脈薬はかえって本不整脈を悪化させ、心ペーシング、イソプロテレノール静注などが著効を示す。

本不整脈については、すでに内外でいくつかの総説²⁻⁵⁾があるが、著者らは本不整脈の機序を解明するために基礎的実験を行い、若干の知見を得た。以下、本不整脈についての最近の考え方を述べるとともに、著者らの研究成果の一部を紹介する。

I. 概念

Torsade de pointesという言葉は、本不整脈の特有の心電図所見から名付けられたものである。Torsadeとは、“より総(フサ)”, “肩章のモールの総”あるいは“ねじれたふき毛”などの意味があり、pointeとは“(針などの)先端”, “針”, “釘”などの意味である⁶⁾。

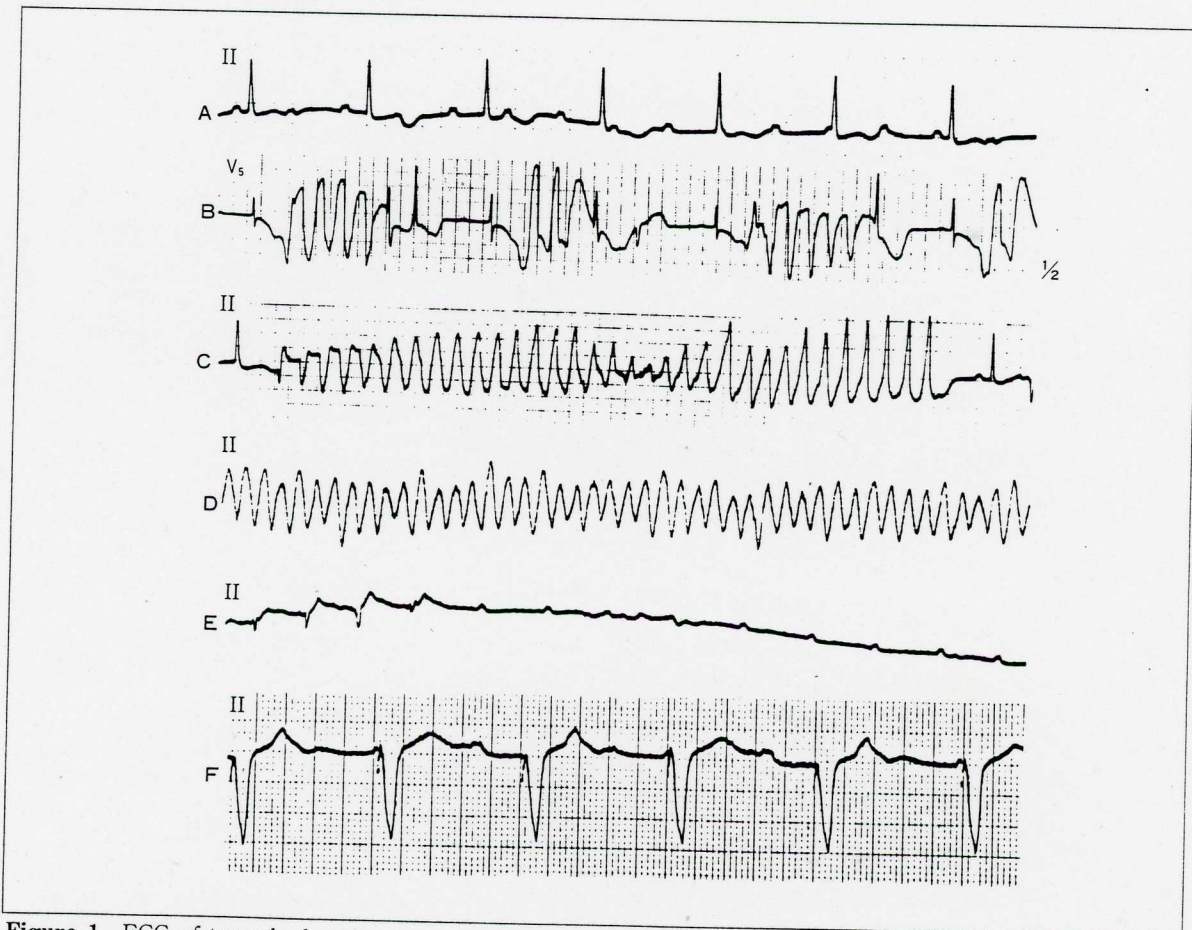


Figure 1 ECG of torsade de pointes.

74 year old female. A : Complete atrioventricular block, B : Repetitive episodes of short run ventricular tachycardia as a preliminary sign of torsade de pointes, C : Torsade de pointes, D : Ventricular arrest, E : Ventricular pacing.

Figure 1は、著者らが経験した本不整脈の1例の心電図である⁵⁾。本不整脈においては、QRS軸が5~20心拍にわたり漸次変動し、1つの誘導についてみると、心電図波形が基線を中心としてtwistし、あたかも“肩章のふさ”をねじったような形を示す。

Torsade de pointesという言葉が最初に用いたのはDessertenne (1966)である。しかし、このような心電図所見を示す不整脈の存在は、MacWilliams (1923)⁷⁾、Wiggers (1929)⁸⁾などによりすでに古くから指摘されており、Schwartz, Hallinger (1954)⁹⁾はtransient ventricular fibrillation, Loebら (1968)¹⁰⁾はparoxysmal ventricular fibrillation, Tamuraら (1967)¹¹⁾はtransient recurrent ventricular fibrillation, Smirk, Ng (1969)¹²⁾はcardiac balletなどとよんでいる。そのほか、本不整脈の同義語としては、pseudofibrillation, atypical ventricular tachycardia, ventriculo fibrillo-flutter, polymorphous ventricular tachycardia, multiform ventricular tachycardia, cardiac burstなどの多くの呼称がある¹³⁾。これらの多くの名称のなかでは、torsade de pointes と atypical ventricular tachycardia⁵⁾という言葉が広く用いられているが¹⁴⁾、後者は内容が漠然としているため、現時点ではtorsade de pointesという言葉を用いることが適当であると思われる。

現在、わが国においては、学会などでもtorsade de pointesの発音について混乱がみられる。“pointe”は単数形で、“ポアンツ”と発音する。その複数形はpointesで、発音は同様に“ポアンツ”である。これに似た単語に“point”があり、これは“点”という意味の単数形で、“ポワン”と発音する。その複数形は“points”で、発音はやはり“ポワン”である。“torsade”の発音も、“トルサード”であって、“トルセード”ではない。したがって、“torsade de pointes”は“トルサード・ド・ポアンツ”と発音するのが正しい。

II. 心電図所見

1) 特徴的波形

Torsade de pointes (TdP) の最も特徴的心電図波形は、QRS軸が5~20心拍にわたり徐々に変動する所見である。そのため、心室波が基線を軸としてtwistするような形を示し、心室波の包絡線は正弦波

に似た外観を示す。通常、このようなリズムを数回繰り返す。この形があたかも房毛をねじったような外観を示すため、このような名称でよばれるようになった。

ある誘導では、部分的に心室波の振幅が著しく小さくなり、この部は結節 (nodes) とよばれる¹⁵⁾。しかし、この時点で心室波の振幅が実際に小さくなっているのではない。同時記録した他の誘導では心室波の振幅は大きい。したがって TdPの診断には多誘導同時記録が必要である。

TdP発作時の心室頻度は平均227 (170~300拍)/分で¹⁶⁾、心室波の間隔は不規則である。心室波には、通常QRS波とT波の区別はなく、単一の幅広い波が周期的に振幅を変えながら出現する。TdPのトリガーとなる心室性期外収縮の連結期は平均0.49 (0.27~0.88)秒と長い。QT間隔の延長があるため、心室性期外収縮は先行収縮のT波の後半が基線に復帰する直前に出現し、R on T現象を示す。Kayらは¹⁶⁾、TdP例でR on T現象を44例中38例 (86.4%) に認めているが、連結期が著しく長く、先行収縮のT波終了後に出現した期外収縮がTdPのトリガーとなった例も44例中6例 (13.6%) に認めている。

Hustら¹⁷⁾は、18歳患者のホルター心電図で127回のTdP発作を記録し、個々の発作の持続時間は平均10.28±16.23 (標準偏差) で、大部分は18秒以下、最も長い発作は51.6秒であった。

TdP発作の転帰には次の5つの場合がある。

(1)基礎リズムへの復帰、(2)心室停止、(3)新しい発作の反復出現、(4)心室細動への移行、(5)単一波形を示す心室頻拍への移行。

通常、TdPの発作は自然停止傾向を示すが、一旦停止しても原因除去ないし適切な治療が行われない場合には反復して出現する。

心室細動への移行は、Smirk, Ng¹²⁾は7例中2例 (28.6%) に認めている。Horowitzら¹³⁾は、TdPの病歴を有する21例において、心室ペースングによりTdPの誘発を試み、19例 (90.5%) で自然発作に類似したTdPを誘発することに成功している。これらの誘発されたTdPの内、3例 (15.8%) は単一波形を示す心室頻拍、4例 (21.1%) は心室細動に移行した。Figure 1に示すように、著者らが経験した完全房室ブロックに合併したTdP例も心室細動に移行した⁵⁾。

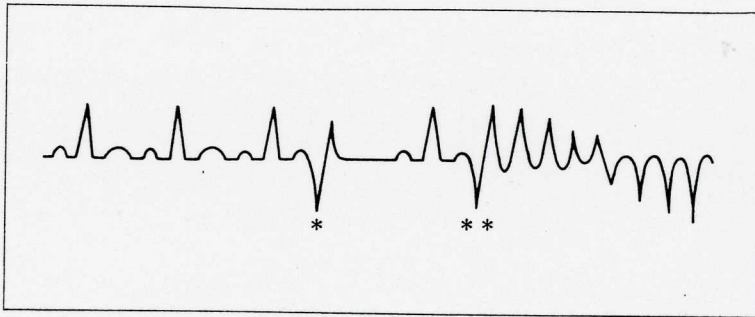


Figure 2 Long-short ventricular sequence initiating torsade de pointes. The second ventricular premature beat (VPC)** coincided with the T wave of the preceding beat (R on T) with a short coupling interval (short cycle) which occurred after the compensatory phase (long cycle) of the first VPC*. Torsade de pointes was initiated by the second VPC. (Bauman JL et al : Am Heart J 107 : 425, 1984)

2) 前駆所見

1) QT間隔延長：TdP例では、通常、基本調律時の心拍でQTないしQTc間隔の延長を示す例が多い。Kayら¹⁰⁾は、32例のTdP例について検討し、QT間隔は平均0.39秒、QTcは平均0.45秒で、QT間隔が0.45秒以上の例を14例(43.7%)に認めている。これらの内、13例ではQT間隔の延長作用がある薬剤を用いていた。QT延長は、TdP直前の心電図ではより高率にみられ、QT間隔の平均は0.54秒、QTc間隔の平均は0.59秒であった。Keren¹⁴⁾は、10例のTdP例において、基本調律時のQT間隔は0.376(0.30~0.48)秒であったが、TdP直前にはこれが0.650(0.60~0.70)秒に延長し、その変化率は平均73(33~113)%で、著しいQT間隔の延長を認めている。他方、QTcについては、基本調律時には0.450(0.39~0.51)秒であったが、TdP直前には0.603(0.52~0.71)秒に延長し、その変化率は35.5(4~55)%であった。

Kerenら¹⁴⁾は、TdP出現直前のQT間隔は全例0.60秒以上で、0.6~0.7秒の間に分布し、有効な治療により全例で直ちに短縮したが、QTcの分布範囲は広く(0.52~0.71秒)、QTcについては延長例(4例)や不変例(4例)もあり、QTc短縮は2例のみに認められ、TdPの前駆所見としてはQT間隔の延長のほうがQTc間隔の延長よりも信頼性が高く、QT間隔が0.6秒以上に延長している例では、抗不整脈薬その他のQT間隔延長作用のある薬剤を直ちに中止するか、あるいはQT延長作用のない薬剤に変更すべきことを指摘している。

2) 徐脈：一般に、徐脈時には心筋の興奮性の回復が不均一になり、いまだ興奮状態にある心筋と、すでに興奮から回復した心筋が混在し、リエントリー性不整脈が出現しやすくなる。したがって、TdP

は完全房室ブロックや洞房ブロックなどの徐脈性不整脈を有する例に出現しやすい。Kerenら¹⁴⁾は、TdPの初回発作の直前には全例(10例)で40~65/分のなんらかの徐脈を認めており、その内訳は7例が洞徐脈、1例は房室接合部性調律、2例は房室ブロック例であった。

3) long-short ventricular sequence : long-short ventricular sequenceは、long-short initiating cycle lengthともよばれる¹⁰⁾。この現象は、Figure 2に示すように、心室性期外収縮後に代償性休止期があり、それに続く基本調律の心室群の後に短い連結期で心室性期外収縮が出現する場合をいう。しばしば、後者の心室性期外収縮は先行短縮のT波に重なって出現し、R on T現象を示す。Kayら¹⁰⁾は、44例のTdP中41例(93.2%)にこの現象を認めている。Baumanら¹⁰⁾は、31例のTdP例中11例に発作に先行する警告的所見を認め、その内10例でTdP発作直前に本所見を認めている。

long-short ventricular sequenceにおいては、長い拡張期に心筋の再分極の不均一性が増加し、次いで短い間隔でR on T現象を起こすため、心筋の過敏性が増加し、TdPが誘発される。

4) R on T現象：TdP誘発のトリガーは、R on T現象を示す心室性期外収縮による場合が多い。Kayら¹⁰⁾は、32例に44回のTdP発作を認め、内38回(86.4%)にR on T現象を認めている。また、Smirk, Ng¹²⁾は、7例のTdPの全例にR on T現象をTdP発作のトリガーとして認めている。TdP誘発のトリガーとなる心室性期外収縮の連結期は比較的長いが、QT間隔の延長を伴うため、R on T現象を高率に認める。

5) 巨大陰性T波：TdP発作前の心電図が、著しく変形した巨大陰性T波を示す例が多い。巨大陰性T波は、Adams-Stokes発作、虚血性心疾患、徐脈、

電解質異常, 右室負荷, 冠動脈造影時, 中枢神経疾患, 肥大型心筋症の際などにみることが知られている¹⁹⁾。一般に, 巨大陰性T波を示す例は, QT間隔の著しい延長を伴っており, これに加えて巨大陰性T波をもたらしような心筋病変があると, TdPを発生しやすいのではないかと考えられる。

3) 診断基準

TdPの診断は, 特有の心室群の形態と出現様式による。TdPの診断基準としてHorowitzら¹³⁾は下記の諸項目をあげている。

(1)200~250/分の心室頻拍を有する心室頻拍で, リズムは不規則である。

(2)心室波の振幅と極性が5~10心拍の間隔で進行性に変化し, QRS軸が変化し, 心室波が基線をtwistするような外観を示す。この際, 6心拍をTdPと診断する最低の心拍とした。

(3)数心拍ないし数分で自然停止し, 次のepisodeは形, 持続が著しく異なる。

(4)ときに持続的な単一波形を示す心室頻拍または心室細動に移行する。

Horowitzらは, 21例のTdP中14例(66.7%)ではQTc間隔が正常で, 残りの7例(33.3%)でも軽度延長を認めるにとどまり, QTc間隔が0.51秒以上に延長した例は1例も認めていない。しかし, 一般的にはTdPの診断にはQTないしQTc間隔延長を重視する研究者が多い。

Tzivoniら²⁰⁾は, TdPの診断基準として下記の項目をあげている。

(1)QT間隔 \geq 0.60秒。

(2)長い連結期の心室性期外収縮で始まる。

(3)QRS軸がtwistするような変動を示す心室頻拍。

(4)単一波形を示す心室頻拍や心室細動に移行しない場合には, 自然停止しながら反復出現する5~20心拍続く発作。

(5)発作間欠期には, 心室性期外収縮多発ないし心室性期外収縮の2連発, 3連発などをみる。

III. 基礎疾患, 基礎病態

Fontaineら³⁾は, TdPの成因としてTable 1に示すような基礎病態をあげている。これらのなかでは, 薬剤(抗不整脈薬, 向精神薬など), 電解質異常(低K, 低Mg血症), 徐脈, QT延長を起こす諸病態などが重要である。

Table 1 Cause of torsade de pointes.

Common	
1.	Complete or high-grade atrioventricular heart block or extreme sinus bradycardia.
2.	Drugs
	Cardiac
	Antiarrhythmic : quinidine, disopyramide, procainamide
	Coronary vasodilators : prenylamine, lidoflazin
	Psychotropic
	Phenothiazines, especially thioridazine
	Tricyclic antidepressants
3.	Electrolyte disturbances
	Hypokalemia, hypomagnesemia
Uncommon or rare	
1.	Intrinsic heart disease
	Myocarditis
	Ischemic heart disease
	Variant angina
	Mitral valve prolapse
2.	Central nervous system disease
	Subarachnoid hemorrhage
	Complicating air encephalogram studies
3.	Congenital QT Prolongation Syndromes (with and without deafness)
4.	Liquid protein diets
5.	R on T pacemaker depolarization

(Fontaine G et al : Mod Concepts Cardiovas Dis 51 : 103, 1982)

Hustら¹⁷⁾は, 自験例9例, 文献例211例, 計220例のTdPについて基礎病態の頻度を調査し, Table 2に示すような成績を示している。

TdPを起こす薬剤としては, 硫酸キニジンのようなQT間隔延長を起こすI群抗不整脈による場合が多い。Table 2に示す諸種の薬剤のほかに, メキシレチン^{21,22)}, アプリンジン²³⁾, ソタロール²⁴⁾, ペプリジル²⁵⁾により起こったTdPも報告されている。

これらの薬剤によるTdPの誘発は, 薬剤特異質(idiosyncrasy)による場合と用量依存性(dose-dependency)に起こる場合とがあり¹⁴⁾, 一般に前者が多いといわれているが, Kerenらは前者4例, 後者5例の頻度であったという。キニジン投与により失神を起こし, ときに急死する例があることは古くから知られており, quinidine syncopeとよばれており, その頻度は約5%くらいである。quinidine syncopeの原

Table 2 Etiology of torsade de pointes (220 cases).

1. Drugs		2. Myocardial ischemia	
1) Antiarrhythmic drugs		Myocardial infarction	26(4)
Quinidine	26(6)	Ischemic heart disease	3
Disopyramide	11(7)	Prinzmetal's angina	1
Procainamide	1	Rheumatic heart disease	2
Ajmaline	1	Cardiomyopathy	5
Lidocaine	2(2)	Myocarditis	(1)
Lidoflazine	2	3. Long Q-T syndrome	
Amiodarone	(8)	Jervell-Lange-Nielsen's syndrome	1
2) Psychotropic drugs		Romano-Ward's syndrome	2(1)
Thioridazine	3(2)	Long QT (forme fruste)	2
Amitriptyline	(1)	Mitral valve prolapse syndrome	2
3) Other drugs		4. Bradycardia	
Prenylamine	23(6)	Sino-atrial block	(5)
Diuretics	1(10)	Second-degree A-V block	(3)
Laxatives	(6)	Third-degree A-V block	21(4)
Succinylcholine	2	5. Electrolyte imbalance	
Chloroquine	1	Hypokalemia	14(22)
Vasopressin	1	Hypomagnesemia	3
Vincamine	2	6. Other causes	
Fenoxedil	1	Subarachnoideal bleeding	3
Glycyrrhizin	1	Trauma of the CNS	1(3)
Norepinephrine	1	Ventricular pacing	5(2)
Bicarbonate	1	Liquid protein diet	6
		Unknown	7

Nine of their own cases and 211 cases from literature were summarized.

() : number of cases combined with other causes (example : quinidine alone, 26 cases ; quinidine with hypokalemia or other cause, 6 cases). A-V : atrioventricular, CNS : central nervous system.

(Hust MH et al : Cardiology 70(Suppl-1) : 28, 1983)

因としては、(1)起立時の低血圧、(2)キニジン特異質、(3)心室頻拍ないし心室細動などがあるが²⁶⁾、これらの内(3)が最も多く、quinidine syncopeのほとんどがTdPによると考えられている²⁷⁾。

TdPが出現した時点におけるキニジン投与量¹⁸⁾は平均1,097 (650~2,400) mg/日で、キニジン投与開始から1週間以内にTdPが出現した例が74%を占める。Baumanら¹⁸⁾は、TdPを生じた時点でのキニジンの血中濃度を14例について測定し、平均3.7(1.4~10.6) $\mu\text{g}/\text{ml}$ との値を得た。一般に、キニジンの血中濃度が8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えると伝導障害や心室性不整脈などの電気生理学的異常が出現するといわれており、比較的低い濃度でTdPが出現している。

キニジンによるTdPは、心房細動を有するジゴキシン服用中の器質的心疾患(ことに心臓弁膜症)合

併例に多い¹⁸⁾。Kayら¹⁶⁾も、キニジン投与中にTdPを起こした17例で血中濃度を測定し、3例のみが治効域を越え、14例(82.4%)では治効域にあったとし、TdPが比較的低いキニジンの血中濃度で出現することを指摘している。プロカインアミドについても、血中濃度を測定した6例中5例(83.3%)、ジソピラミドについても血中濃度を測定した3例すべてでその値は治効域にあり、抗不整脈薬によるTdPは過量投与により惹起される場合はむしろ少ない。

血清電界質異常、ことに低K血症および低Mg血症がTdPの原因として重要なことはよく知られている。しかし、必ずしも血清K値が細胞内K量を反映するものではない³⁾。Kayら¹⁶⁾は32例のTdP例中6例(18.8%)に低K血症を認め、内1例はグルコン酸キニジン1.45g/日を数年間にわたり服用してい

たが、低K血症時だけにTdPを生じ、低K血症は正後には同量のキニジンの服用を続けたにもかかわらず、なんら副作用の出現を認めていない。

低Mg血症もTdPの原因として重要であることは広く知られている。Kayら¹⁹⁾は、血清Mg濃度を測定したTdP11例のうち、8例(72.7%)の高率に低Mg血症を認めており、血清Mg値の測定はTdPの診療上重要な意義を有する。

IV. 機序

TdPの発生機序については、異所中枢機能亢進説とリエントリー説の2説がある。Dessertenne¹⁾は、TdPの成因として心臓内に2個の競合するfocusがあり、これが互いに干渉しながら心室を興奮させるために心室群の波形が順次変化すると述べている。D'Almoncourtら²⁸⁾は、単離したブタ心臓で、右室および左室を同時に刺激することによるTdPを作製できたことを報告している。Bardyら²⁹⁾は、20頭のイヌにキニジン30mg/kgを15分以内に投与し、その後、5.6 μ g/kg/分の点滴静注を行いつつ、右室流出路、右室心尖ないし左室自由壁に8拍のburst刺激を与え、それでも心室性不整脈を誘発しえない場合には、左冠動脈結紮15分後にさらに電気刺激を加えた。Bardyらは、このような方法により20頭中5頭(25%)でTdPの誘発に成功し、心外膜面に装着した26個の双局電極を用いて等時図(isochronous map)を作成し、心外膜面興奮伝播過程について検討した。

その結果、実験的に作成したTdPモデルでの心電図波形の変化は、心外膜面の最早期興奮(break-through)部位の変化により生じ、TdPの本質は2~数個の興奮過程が心外膜面の興奮に競合的に関与するためであるとした。さらに、彼らは互いに遠く離れた2個の心室部分をわずかに異なった頻度で同時にペーシングしてTdPをsimulateし、このこともTdPが複数のfocusの興奮によるとする上記の考えを支持すると述べている。

一方、Palmer³⁰⁾は心室の1個所を刺激し、刺激頻度を順次増加するとQRS波形が多形性を示す所見を認め、刺激部位からの興奮伝播経路が1心拍ごとに变化するためと推察している。Smirk, Ng¹²⁾は、この成績を引用し、TdPの成因は心室内の単一のfocusによることを推論している。以上は、TdPの発生機序を異所性自動能亢進によるとする考えである

が、他方、リエントリー機序をTdPの成因とする報告も多い。

Horowitzら¹³⁾は、TdP発作の病歴がある21例に心室早期刺激を行い、19例(90.5%)において各例で3回以上、内12例では10回以上のTdP発作を誘発することに成功している。これらの誘発されたTdP波形は、自然に生じたTdPの心電図波形によく類似し、内3例は単一波形を示す心室頻拍に移行した。

さらにHorowitzらは、8例においてはプロカインアミドまたはキニジン投与後にTdPを誘発する刺激プロトコールを実施すると、TdPが起こらずに、単一波形を示す持続性心室頻拍を誘発できた。この所見から、彼らはTdPは持続性VTの1垂型で、focus部においては規則的な心室頻拍であるが、focusからの興奮波の進出部位が変化したり、心室頻度が多いために、局所的ブロックが生じ、TdP波形を生じると推察している。

Fontaineら³⁾は、TdP例では心室筋の不応期が長く、また洞調律時に心室遅延電位を認め、本不整脈の発生機序としてリエントリー機序が最も考えやすいと述べている。

Inoueら³¹⁾は、12頭のイヌに硫酸キニジン30mg/kg投与後、電気的に心室早期刺激を加え、9頭(75%)で22回の非持続性多形性心室頻拍と6回の単一波形の心室頻拍を誘発できた。この22回の非持続性多形性心室頻拍の内、12回は典型的なTdP波形を得た。彼らは、心外膜面に装着した38個の双極電極を用いてこれらの心拍の等時図を作成し、心外膜面興奮伝播過程について検討した。TdP時には、最早期心外膜面興奮部は次々と変化し、2個の心室波の中間的波形を示す心拍においては、心外膜面最早期興奮部は両者の中間的な位置を占めた。TdP型以外の多形性心室頻拍では、心外膜面最早期興奮部位の位置の変化は、TdP例ほどは著しくなかった。Inoueらは、これらの所見から非梗塞イヌにおけるTdP波形の成因は、2個以上のfocusの競合的支配と考えるよりも、心外膜面最早期興奮部の変化によることを指摘している。

V. TdP出現機序についての著者らの研究成績

著者らも、TdPの発生機序を明らかにするため、イヌにおいてTdPモデルを作製し、体表面心電

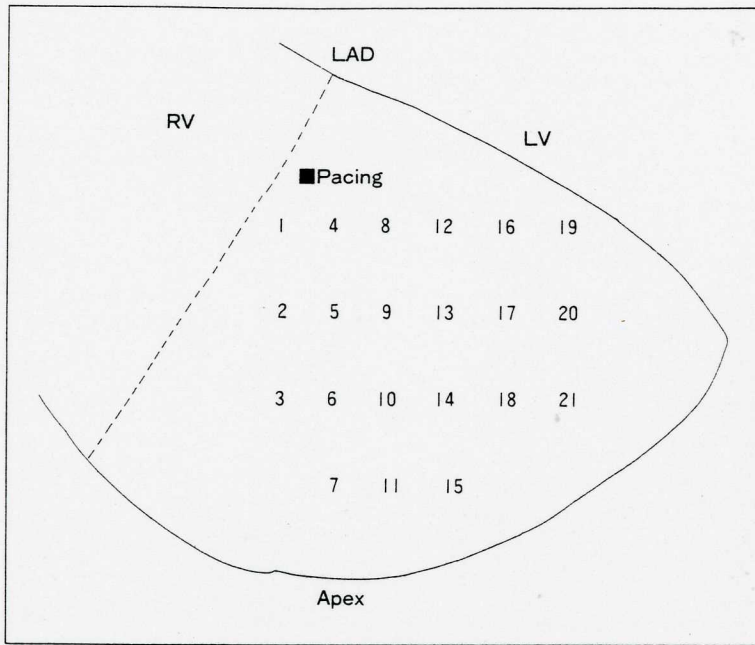


Figure 3 ECG recordings sites of the subendocardial muscle layer. RV : Right ventricle, LV : Left ventricle, LAD : Anterior descending branch of the left coronary artery. Twenty-one bipolar electrodes were placed within the subendocardial muscle layer directly beneath the endocardium of the left ventricle so as to be distributed evenly over the left ventricular wall.

図のQRS波形と心内膜下層興奮伝播様式を比較した。23頭のイヌにキニジン30mg/kgを5～10分かけて静注し、1～3発の心室早期刺激ないし高頻度刺激を加え、TdP誘発を試みたが、この方法で誘発できなかった場合には、キニジン静注後、左冠動脈前下行枝末梢を結紮した後、上記と同様の方法で心室刺激を行った。

電極間距離1mmの針状双極電極21個を左室にはほぼ均等に分布するように配置して左室心内膜下筋層内に埋め込み、標準誘導心電図I、II誘導と100mm/秒の速度で同時記録した。Figure 3に電極位置、Figure 4に記録の1例を示す。誘発されたTdP時の左室心内膜下筋層の興奮伝播過程を示すマップは、これらの記録の測定値を用いてNEC社製パーソナルコンピュータ(PC-9801)により作成した。

また、キニジン投与前後に、左室6点、右室3点、計9点において有効不応期(ERP)を測定し、各部位で測定したERPの最大値と最小値の差を Δ ERPとし、心筋の興奮性の不均一性の指標として用いた。

本実験においては、QRS波の極性が徐々に変化し、基線の周りをtwistするような波形を示す心室頻拍で、発作が自然に、あるいはペースングにより停止するものをTdPと診断した。著者らが得た成績は次のとおりである。

1) TdPの誘発頻拍および誘発様式：TdPは23頭中7頭(30.4%)で計15回誘発できた。誘発様式としては、1発早期刺激で1頭(14.3%)、3発早期刺激で2頭(28.6%)、高頻度刺激で4頭(57.1%)にTdPを誘発できた。

2) TdPの停止様式：誘発されたTdPは、7頭中5頭(71.4%)では自然停止し、2頭(28.6%)では心室高頻度刺激により停止した。

3) ERPおよび Δ ERP：TdP誘発例においては、キニジン投与後に心室各部のERPが有意に延長した。また、両室における Δ ERPは、キニジン投与後には有意に増大した。

4) TdP時の左室心内膜興奮伝播過程：TdP時の左室心内膜下筋層マッピングにより下記の所見を得た。

(1)QRS波の極性が同じ場合は、最早期興奮部が同一のこともあったが、異なる場合も多く認められた。

(2)左室心内膜における最早期興奮部から興奮は放射状に伝播したが、その速度は方向により異なっていた。また、左室心内膜下筋層における最早期興奮部が同一であっても、1心拍毎に伝播速度が変化した。

(3)QRS波の極性が異なる場合は、最早期興奮部は左室内で反対方向に位置し、興奮伝播方向も逆であ

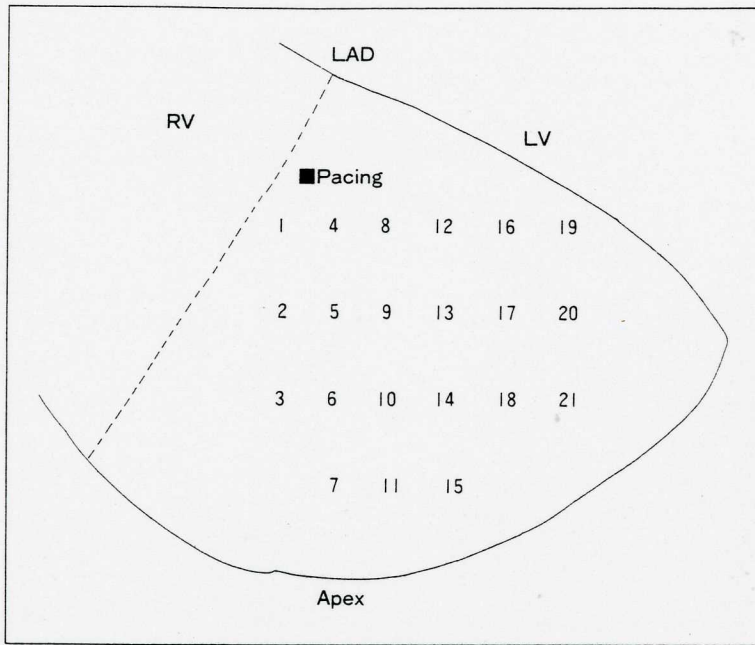


Figure 3 ECG recordings sites of the subendocardial muscle layer. RV : Right ventricle, LV : Left ventricle, LAD : Anterior descending branch of the left coronary artery. Twenty-one bipolar electrodes were placed within the subendocardial muscle layer directly beneath the endocardium of the left ventricle so as to be distributed evenly over the left ventricular wall.

図のQRS波形と心内膜下層興奮伝播様式を比較した。23頭のイヌにキニジン30mg/kgを5～10分かけて静注し、1～3発の心室早期刺激ないし高頻度刺激を加え、TdP誘発を試みたが、この方法で誘発できなかった場合には、キニジン静注後、左冠動脈前下行枝末梢を結紮した後、上記と同様の方法で心室刺激を行った。

電極間距離1mmの針状双極電極21個を左室にはほぼ均等に分布するように配置して左室心内膜下筋層内に埋め込み、標準誘導心電図I、II誘導と100mm/秒の速度で同時記録した。Figure 3に電極位置、Figure 4に記録の1例を示す。誘発されたTdP時の左室心内膜下筋層の興奮伝播過程を示すマップは、これらの記録の測定値を用いてNEC社製パーソナルコンピュータ(PC-9801)により作成した。

また、キニジン投与前後に、左室6点、右室3点、計9点において有効不応期(ERP)を測定し、各部位で測定したERPの最大値と最小値の差を Δ ERPとし、心筋の興奮性の不均一性の指標として用いた。

本実験においては、QRS波の極性が徐々に変化し、基線の周りをtwistするような波形を示す心室頻拍で、発作が自然に、あるいはペースングにより停止するものをTdPと診断した。著者らが得た成績は次のとおりである。

1) TdPの誘発頻拍および誘発様式：TdPは23頭中7頭(30.4%)で計15回誘発できた。誘発様式としては、1発早期刺激で1頭(14.3%)、3発早期刺激で2頭(28.6%)、高頻度刺激で4頭(57.1%)にTdPを誘発できた。

2) TdPの停止様式：誘発されたTdPは、7頭中5頭(71.4%)では自然停止し、2頭(28.6%)では心室高頻度刺激により停止した。

3) ERPおよび Δ ERP：TdP誘発例においては、キニジン投与後に心室各部のERPが有意に延長した。また、両室における Δ ERPは、キニジン投与後には有意に増大した。

4) TdP時の左室心内膜興奮伝播過程：TdP時の左室心内膜下筋層マッピングにより下記の所見を得た。

(1)QRS波の極性が同じ場合は、最早期興奮部が同一のこともあったが、異なる場合も多く認められた。

(2)左室心内膜における最早期興奮部から興奮は放射状に伝播したが、その速度は方向により異なっていた。また、左室心内膜下筋層における最早期興奮部が同一であっても、1心拍毎に伝播速度が変化した。

(3)QRS波の極性が異なる場合は、最早期興奮部は左室内で反対方向に位置し、興奮伝播方向も逆であ

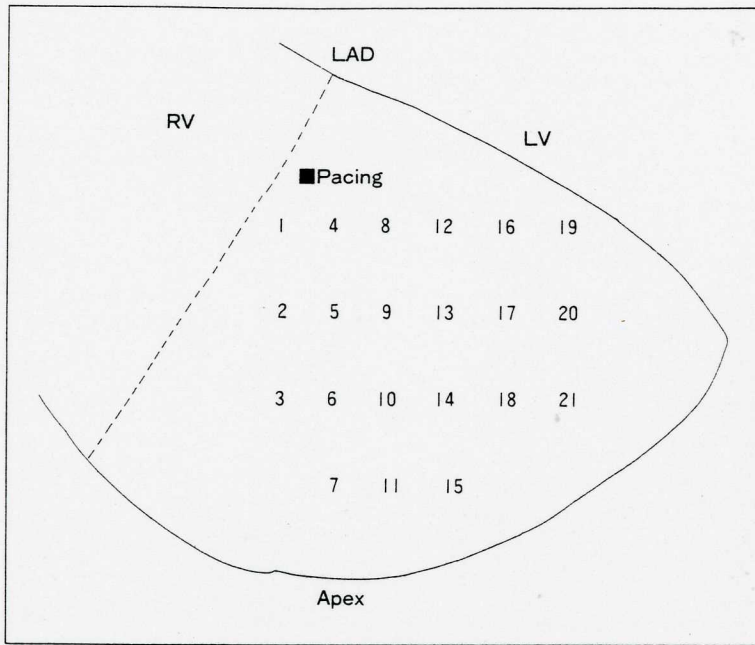


Figure 3 ECG recordings sites of the subendocardial muscle layer. RV : Right ventricle, LV : Left ventricle, LAD : Anterior descending branch of the left coronary artery. Twenty-one bipolar electrodes were placed within the subendocardial muscle layer directly beneath the endocardium of the left ventricle so as to be distributed evenly over the left ventricular wall.

図のQRS波形と心内膜下層興奮伝播様式を比較した。23頭のイヌにキニジン30mg/kgを5～10分かけて静注し、1～3発の心室早期刺激ないし高頻度刺激を加え、TdP誘発を試みたが、この方法で誘発できなかった場合には、キニジン静注後、左冠動脈前下行枝末梢を結紮した後、上記と同様の方法で心室刺激を行った。

電極間距離1mmの針状双極電極21個を左室にはほぼ均等に分布するように配置して左室心内膜下筋層内に埋め込み、標準誘導心電図I、II誘導と100mm/秒の速度で同時記録した。Figure 3に電極位置、Figure 4に記録の1例を示す。誘発されたTdP時の左室心内膜下筋層の興奮伝播過程を示すマップは、これらの記録の測定値を用いてNEC社製パーソナルコンピュータ(PC-9801)により作成した。

また、キニジン投与前後に、左室6点、右室3点、計9点において有効不応期(ERP)を測定し、各部位で測定したERPの最大値と最小値の差を Δ ERPとし、心筋の興奮性の不均一性の指標として用いた。

本実験においては、QRS波の極性が徐々に変化し、基線の周りをtwistするような波形を示す心室頻拍で、発作が自然に、あるいはペースングにより停止するものをTdPと診断した。著者らが得た成績は次のとおりである。

1) TdPの誘発頻拍および誘発様式：TdPは23頭中7頭(30.4%)で計15回誘発できた。誘発様式としては、1発早期刺激で1頭(14.3%)、3発早期刺激で2頭(28.6%)、高頻度刺激で4頭(57.1%)にTdPを誘発できた。

2) TdPの停止様式：誘発されたTdPは、7頭中5頭(71.4%)では自然停止し、2頭(28.6%)では心室高頻度刺激により停止した。

3) ERPおよび Δ ERP：TdP誘発例においては、キニジン投与後に心室各部のERPが有意に延長した。また、両室における Δ ERPは、キニジン投与後には有意に増大した。

4) TdP時の左室心内膜興奮伝播過程：TdP時の左室心内膜下筋層マッピングにより下記の所見を得た。

(1)QRS波の極性が同じ場合は、最早期興奮部が同一のこともあったが、異なる場合も多く認められた。

(2)左室心内膜における最早期興奮部から興奮は放射状に伝播したが、その速度は方向により異なっていた。また、左室心内膜下筋層における最早期興奮部が同一であっても、1心拍毎に伝播速度が変化した。

(3)QRS波の極性が異なる場合は、最早期興奮部は左室内で反対方向に位置し、興奮伝播方向も逆であ

Table 3 Effects of various therapeutic measures and drugs.

		Kay et al 32 cases	Keren et al 10 cases	Hust et al 220 cases	
		No (+)	No (+)	No (+)	
Pacing				61 55	
	Ventricular pacing	6 6	4 4		
	Atrial pacing	2 2			
DC-shock		19 19*	6 6*	18 2	
Isoproterenol		1 0	7 5	35 24	
Atropine			4 1	5 1	
Potassium				29 26	
Antiarrhythmic drugs	Ia	Quinidine		7 1	
		Disopyramide		1 0	
		Ajmaline		8 0	
		Procainamide	1 0	15 1	
	Ib	Lidocaine(L)	19 9	4 0	56 7
		L+Bretylium	5 2		
		L+Phenytoin	5 3		
		L+Isoproterenol	4 2		
		Phenytoin	2 1		7 2
		Mexiletine			4 1
		Aprindine			2 0
	II	β -blocker			29 17
	III	Bretylium tosylate			3 2
IV	Verapamil			2 2	

No : total number, (+) : number of the effective case, * : transient effect ; Ia, Ib, II, III, IV : Vaughan-Williams classification

(Kay GN et al : JACC 2 : 806, 1983. Keren A et al : Circulation 64 : 1167, 1981. Hust MI et al : Cardiology 70 (Suppl-1) : 28, 1983)

徐脈になるとQT間隔ないしQTc間隔が延長し、心室筋の再分極の不均一性が増加する。TdPの発作時治療として最も有効なのは心ペースティングとイソプロテレノール静注である。心ペースティングには心室ペースティングと心房ペースティングとがあるが、後者は電極固定が不安定なため、心室ペースティングのほうがよい¹⁴⁾。ペースティングは、80~120/分の頻度で、誘因が除かれるまで続ける。

心拍数を増加すると、QTないしQTc間隔が短縮する。そのため、イソプロテレノール点滴静注(2~8 μ g/分)、アトロピン静注なども用いられる。しかし、アトロピン静注の効果は弱い。イソプロテレノール静注は、急性心筋梗塞、狭心症、高血圧、先天性QT延長症候群などには好ましくない。

Tzivoniら³²⁾は、ペースティングを直ちに実施しえない

例やイソプロテレノールの使用が好ましくない場合には、硫酸マグネシウム静注を行うことをすすめている。硫酸マグネシウム(MgSO₄)は25%液1~2gをbolus静注し、さらに必要があれば1.0mg/分の速度で点滴静注する。Tzivoniらは、薬剤誘起性TdPの3例に硫酸マグネシウム静注を行い、全例で有効であったことを報告している。

本不整脈に対するリドカインの使用は禁忌ではないが、有効率は低い。直流はショック療法は全例で有効であるが、その効果は一時的に過ぎない。

VII. 予 後

TdP発作は自然停止傾向を有するが、原因が除去されない限り、容易に再発を繰り返す。

また、心室頻拍、心室細動に移行する例が多いこ

とも指摘されている。Hustら¹⁷⁾は220例中19例(8.6%)、Kayら¹⁶⁾は32例中5例(15.6%)の死亡例を報告している。Kayらの死亡例の内1例は難治性の本不整脈発作中に死亡し、他の4例は重症の脳虚血障害で死亡している。Smirk, Ng¹²⁾は、7例中5例(71.4%)の死亡を認め、内4例は入院中に不整脈により死亡し、1例は退院5ヵ月後に死亡している。

ホルター心電図記録中の急死例の報告が散見されるが、Panidis, Morganroth(1982)³³⁾は、15例中5例(33.3%)、Antmanら(1982)³⁴⁾は12例中3例がTdPにより死亡したことを報告している。

まとめ

Torsade de pointesは、抗不整脈薬、低K血症、房室ブロックなどを基礎病態として起こり、QT間隔延長例にみられ、5~20心拍にわたりQRS軸が基線の周囲をtwistするように変動する特有の心電図所見を示す頻脈性不整脈である。本不整脈は自然停止傾向を有するが、心室細動に移行したり、急死する危険がある。

したがって、本不整脈が出現した場合は、直ちに治療を開始せねばならないが、通常の心室性不整脈の治療に用いる抗不整脈薬や直流ショック療法は一過性効果を示すか、あるいはかえって不整脈を増悪させる。本不整脈の成因としては、異所中枢機能亢進説とリエントリー説があるが、著者らが行ったイヌのTdPモデルにおける研究成績からはrandom reentryが考えられた。

文 献

- Dessertenne F : La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch Mal Coeur 59 : 263-272, 1966
- Kirkler DM, Curry PVL : Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. Brit Heart J 38 : 117-120, 1976
- Fontaine G, Frank R, Grosogeat Y : Torsade de pointes. Definition and management. Mod Concepts Cardiovas Dis 51 : 103-108, 1982
- 飯沼宏之 : Torsade de pointes. 循環器科 21 : 337-345, 1987
- 森 博愛, 齊藤 憲, 西岡義典 : 心電図一例一話, No. 69, Torsade de pointes心室頻拍を示した79歳女性, 臨床と研究 60 : 2987-2990, 1983
- 丸山順太郎, 川本茂雄編 : コンサイス佛和辞典, 第4版, 三省堂, 東京, 1983, P. 886, 1135
- MacWilliams JA : Some applications of physiology to medicine. II Ventricular fibrillation and sudden death. Br Med J 2 : 215, 1923
- Wiggers CJ : Studies of ventricular fibrillation caused by electric shock. II Cineangiographic 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 5 : 351, 1929 (cited in reference 1)
- Schwartz SP, Orloff J, Fox C : Transient ventricular fibrillation. I The prefibrillary period during established auriculoventricular dissociation with a note on the phonocardiograms obtained at such times. Am Heart J 37 : 21-35, 1949
- Loeb HS, Pietras RJ, Gunnar RM, Tobin JR Jr : Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia. Treatment by transvenous pacing. Circulation 37 : 210-215, 1968
- Tamura K, Tamura T, Yoshida S, Inui M, Fukuhara N : Transient recurrent ventricular fibrillation due to hypopotassemia with special note on the U wave. Jpn Heart J 8 : 652-660, 1967
- Smirk FH, Ng J : Cardiac ballet. Repetitions of complex electrocardiographic patterns. Br Heart J 31 : 426-434, 1969
- Horowitz LN, Greenspan AM, Spielman SR, Josephson ME : Torsade de pointes ; Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. Circulation 63 : 1120-1128, 1981
- Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S : Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. Circulation 64 : 1167-1174, 1981
- Kossmann CE : Torsade de pointes ; An addition to the nosography of ventricular tachycardia. Am J Cardiol 42 : 1054-1056, 1978
- Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL : Torsade de pointes ; The long-short initiating sequence and other clinical features. Observations in 32 patients. JACC 2 : 806-817, 1983
- Hust MH, Löllgen H, Nitsche K, Bonzel T, Wehrle HJ, Just H : Torsade de pointes. Ursachen, Klinik und Therapie anhand von 9 eigenen und 211 Fällen aus der Literatur. Cardiology 70(Suppl 1) : 28-34, 1983
- Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, Strasberg B, Swiryn S, Rosen KM : Torsade de pointes due to quinidine. Observations in 31 patients. Am Heart J 107 : 425-430, 1984
- 鈴木文男, 久保一郎, 諸井幸夫, 平尾見三, 佐竹修太郎, 比江嶋一昌, 桃井宏直 : 電氣的生理学的検討とペースメーカー植込みを行ったtorsade de pointesの1例. 心電図 3 : 643-651, 1983
- Tzivoni D, Keren A, Stern S : Torsades de pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. Am J Cardiol 52 : 639-640, 1983
- Shah A, Schwartz H : Mexiletine for treatment of torsade de pointes. Am Heart J 107 : 589-591, 1984
- Cocco G, Strozzi C, Chu D, Pansini R : Torsade de pointes as a manifestation of mexiletine toxicity. Am Heart J 100 : 878-880, 1980

- 23) Scagliotti D, Strasberg B, Hai HA, Kehoe R, Rosen K : Aprindine-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **49** : 1297-1300, 1982
- 24) Kontopoulos A, Filindris A, Manoudis F, Metaxas P : Sotalol-induced torsade de pointes. *Postgraduate Med J* **57** : 321-323, 1981
- 25) Leclercq JF, Kural S, Valerl PE : Bepridil et torsades de pointes. *Arch Mal Coeur* **76** : 341-348, 1983
- 26) Luchi RJ : Intoxication with quinidine. *Chest* **73** : 129-131, 1978
- 27) Kunkel RM, Desser KB, Benchimol A : "Torsade de pointes". An atypical ventricular tachyarrhythmia. *Arizona Med* **40** : 687-689, 1983
- 28) D'Alnoncourt CN, Zierhut W, Lüderitz B : "Torsade de pointes" tachycardia. Reentry or focal activity? *Br Heart J* **48** : 213-216, 1982
- 29) Bardy GH, Ungerleider RM, Smith WM, Ideker RE : A mechanism of torsade de pointes in a canine model. *Circulation* **67** : 52-59, 1983
- 30) Palmer DG : Interruption of T waves by premature QRS complexes and the relationship of this phenomenon to ventricular fibrillation. *Am Heart J* **63** : 367-373, 1962
- 31) Inoue H, Murakawa Y, Tode I, Nozaki A, Matsuo H, Mashima S, Sugimoto T : Epicardial activation patterns of torsade de pointes in canine hearts with quinidine-induced long QT interval but without myocardial infarction. *Am Heart J* **111** : 1080-1087, 1986
- 32) Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, Loebel H, Zohavi I, Chenzbraun A, Stern S : Magnesium therapy for torsade de pointes. *Am J Cardiol* **53** : 528-530, 1984
- 33) Panidis I, Morganroth J : Holter monitoring during sudden cardiac death. Clues to its etiology and prevention. *Circulation* **66**(Suppl II) : II-25, 1982
- 34) Antman EM, Lewis BH, Nosta JJ, Graboyes TB : Detailed analysis of 24 hour ambulatory ECG recordings during sudden cardiac death. *Am J Cardiol* **49** : 1018, 1982 (Abstr)