

## 第 II 章：臨床研究

## 小児開心術における QRS 複合の高周波数電位の解析

### 1. 目的

心筋虚血が QRS 複合の高周波数電位成分に与える効果は成人例においては報告されている [14、15]。一過性あるいは永久的な心筋虚血のいずれ場合も、QRS 複合の高周波数電位成分は減少することが知られている。経皮経管的冠動脈形成術において、冠動脈を一時的に閉塞させた場合に高周波数 QRS 電位は低下し、冠動脈の閉塞を解除して再灌流を行うと低下した高周波数 QRS 電位がもとに復帰することが観察されている [15]。

開心術においては、心臓は一時的に虚血下心停止となり心内修復終了後に再灌流される。これは前述の経皮経管的冠動脈形成術と同様に一過性の心筋虚血であるから、高周波数 QRS 電位は一時的には低下して再灌流時には回復することが予想される。しかしながら、開心術の心筋虚血は経皮経管的冠動脈形成術の一過性虚血とは大きく異なる点がある。第一に虚血時間が長いことである。経皮経管的冠動脈形成術の虚血時間は数分間であるのに対して、開心術では 1 時間から 3 時間に及ぶ虚血時間である。第二に経皮経管的冠動脈形成術は局所の心筋虚血であるのに対して開心術のそれは心筋全体の虚血である。第三に心筋保護液の使用である。心筋保護液の改良により開心術中の心筋障害の軽減に努めてきたが、いまだ完全な心筋保護法は確立されていない。したがって、開心術における再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化は単純な一過性の心筋虚血一再灌流の場合と異なることが予測される。そこで、心筋保護下心停止中の心筋虚血の程度が再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化に反映されるという仮説を立てた。再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化を解析することによって、心筋保護下心停止下に受けた心筋虚血の程度とその回復を推測できる可能性がある。再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化を記録して、高周波数 QRS 電位の変化に影響を与える因子を解析した。

## 2. 対象と方法

### (1) 患者

筑波大学附属病院において行われた先天性心疾患の開心根治術 15 例、男児 8 人、女児 7 人において術中に加算平均心電図を記録した。

手術時年齢は 2 カ月から 6 歳（平均 1.6 歳±1.9 歳）であった。術前からの心筋虚血が QRS 複合電位の高周波数成分に与える影響を避けるため、冠動脈疾患に類似した先天性右冠動脈-左心室瘻の 2 カ月女児を最終解析から除外した。したがって、解析対象患者は 14 人である。対象患者の詳細は表 1 に示した。

### (2) 体外循環と心筋保護法

全例において直腸温 25~28°C の中等度低体温体外循環を行った。体外循環灌流量は灌流指数 2.4~2.6 L/分/体表面積 (m<sup>2</sup>) であった。心筋保護法は間欠的順行性冷却晶液性心筋保護液を使用した。その成分を表 2 に示した。大動脈遮断後に、大動脈基部から 4°C に冷却された心筋保護液を 20 ml/体重 (kg) を注入して心停止とした。その後は 30 分毎に 10 ml/体重 (kg) を追加注入を繰り返した。さらに生理食塩水の氷を心嚢内に入れることにより心臓の局所冷却を併用した。大動脈遮断解除前に、体外循環流量を基準流量の 1/2 まで下げることにより灌流圧を低下させた。これにより心筋の再灌流圧を調整して心筋障害の軽減に努めた。大動脈遮断解除後は徐々に基準流量まで体外循環流量を戻した。心筋再灌流時には直腸温は 28°C~32°C まで復温した。

### (3) 加算平均心電図

加算平均心電図は VCM-3000 (Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用して記録した。全身麻酔後に 5 個の電極を患者体表面に直交する X、Y、Z の 3 方向ベクトルが得られるように装着した。これにより X、Y、Z 電極からの信号は  $(X^2+Y^2+Z^2)^{1/2}$  というベクトル・マグニチュードに合成される (図-6)。QRS 複合テンプレート認識プログラムを使用して 40 から 100 心拍の信号を記録し、こ

れを増幅、デジタル化、そして平均化した。この記録を個々に印刷出力するとともに磁気ディスクに記録保存した。

加算平均心電図の測定点は全身麻酔導入後を基準値として採用し、その後は大動脈遮断解除後の心拍動再開から経時的に1～5分毎で記録して閉胸まで行った。

#### (4) 信号解析

得られた心電信号のQRS複合の開始点から終点までを80-300 Hzのデジタル帯域フィルターにより低周波数成分を除去して、これをフィルター処理後QRS複合とした。

このフィルター処理後QRS複合(80-300 Hz)から各測定点における二乗和平方平均電位を求めた。各症例で高周波数QRS電位(80-300 Hz)は基準値からの百分率(%)で表した。同時に各QRS幅を測定し、麻酔導入時の基準値からの百分率(%)で表した。

#### (5) データ解析

各症例における高周波数QRS電位の変化を視覚化した。これをもとに高周波数QRS電位の回復点を基準値の90%とした。大動脈遮断解除すなわち心筋再灌流開始から高周波数QRS電位が基準値の90%に達するまでの時間を高周波数QRS電位の回復時間とした。

#### (6) 血液標本

高周波数QRS電位の変化への影響因子として電解質を考え、血清カリウム値(K)、ナトリウム値(Na)、イオン化カルシウム値(Ca)を大動脈遮断解除後5分で採血して測定した。心筋障害の指標としてクレアチンキナーゼMB分画(CK-MB)を術後翌朝の採血で測定した。

#### (7) 統計解析

結果は平均値±標準偏差で表した。高周波数 QRS 電位の虚血前値と再灌流時測定値の比較は paired Student's *t* 検定を用いた。心筋保護下心停止後の高周波数 QRS 電位の変化への影響因子として、年齢、心筋保護液総量、大動脈遮断時間、電解質濃度 (Na、K、Ca) の 6 項目をステップワイズ回帰分析により解析した。F 値 4.0 以上で回帰モデルに組み込み、F 値 3.996 以下で回帰モデルから除去した。高周波数 QRS 電位の回復時間と術後 CK-MB 値ならびに高周波数 QRS 電位の減衰の程度と術後 CK-MB 値の関係を直線回帰分析により解析した。統計学的な有意差は  $p < 0.05$  を用いた。

すべての統計学的処理はコンピュータソフトウェア (STATVIEW-J 4.02, Abacus Concept Inc., Berkeley, Calif.)で行った。

表 1 患者

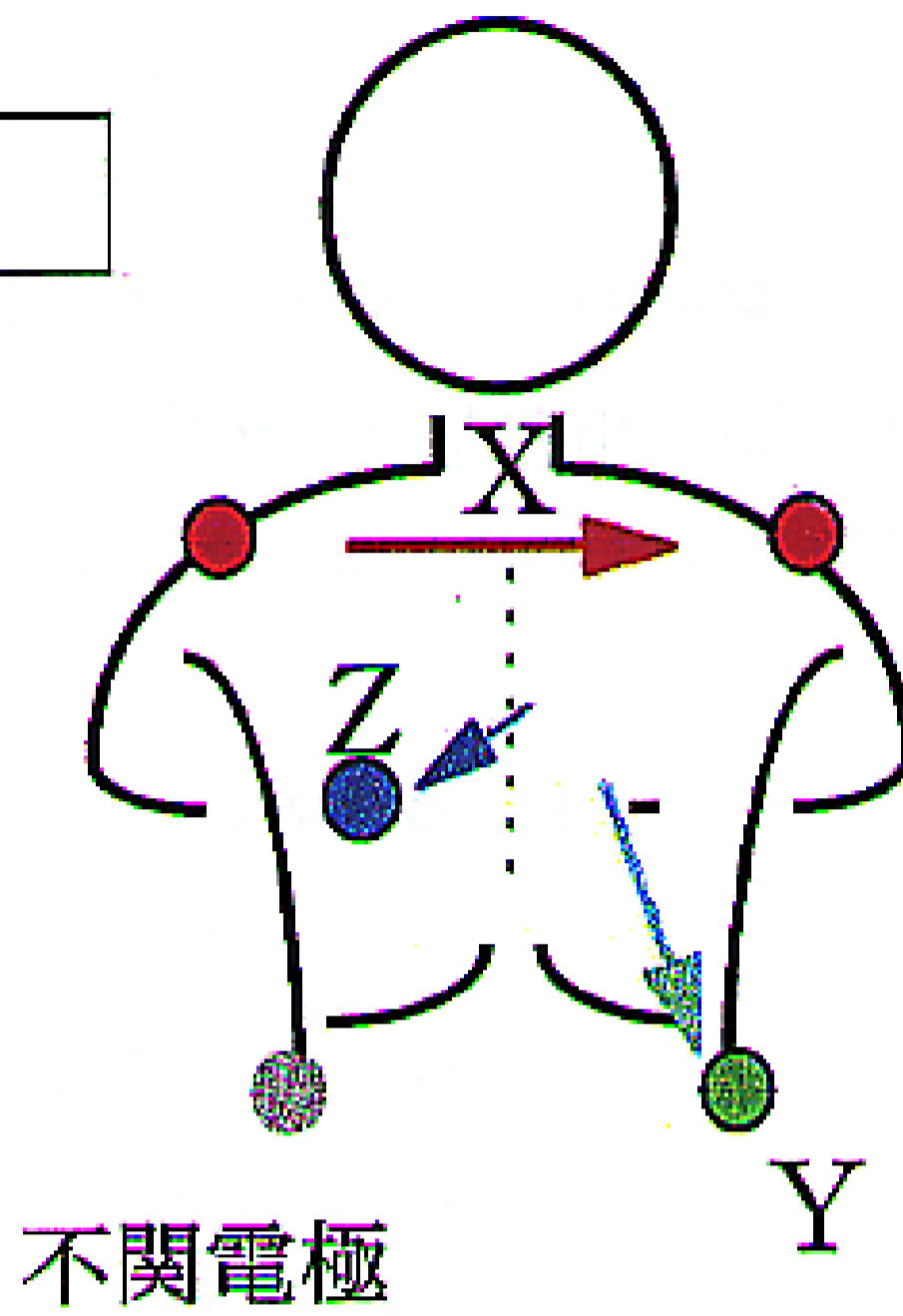
No.	Age at operation	Sex	Weight (Kg)	Diagnoses	Surgical procedures
1	2m	male	2.7	IAA, VSD, p-Blalock-Park & PAB	VSD patch closure, debanding
2	2m	male	3.9	Persistent truncus arteriosus	ICR
3	3m	female	4.2	VSD, ASD, 21-trisomy	VSD patch closure, ASD direct closure
4	4m	male	5.3	CoA, VSD, p-RETE & PAB	VSD patch closure, debanding
5	5m	male	5.9	ECD (Rastelli type C), MR	ICR
6	7m	female	4.8	ECD (Rastelli type A)	ICR
7	7m	male	5.6	VSD, ASD, PLSVC	VSD patch closure, ASD direct closure
8	1y	male	10.0	TOF	ICR
9	1y	male	11.2	VSD	VSD patch closure
10	2y	female	10.0	TGA, LVOTO	Senning procedure
11	2y	female	12.9	TOF	ICR
12	4y	female	14.4	VSD, AR	VSD patch closure, Valvuloplasty
13	5y	female	14.4	TOF, PA, p-B-T	ICR
14	6y	male	20.7	VSD, RCCP	VSD patch closure

AR = aortic valve regurgitation; ASD = atrial septal defect; CoA = coarctation of the aorta; ECD = endocardial cushion defect; IAA = interruption of the aortic arch; ICR = intracardiac repair; LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction; MR = mitral valve regurgitation; PA = pulmonary atresia; PAB = pulmonary artery banding; PLSVC = persistent left superior vena cava; p-B-T = previous Blalock-Taussig shunt; p-RETE = previous resection & end to end anastomosis; RCCP = right coronary cusp prolapse; RMS = root mean square; TGA = transposition of the great arteries; TOF = tetralogy of Fallot; VSD = ventricular septal defect

表 2 心筋保護液組成

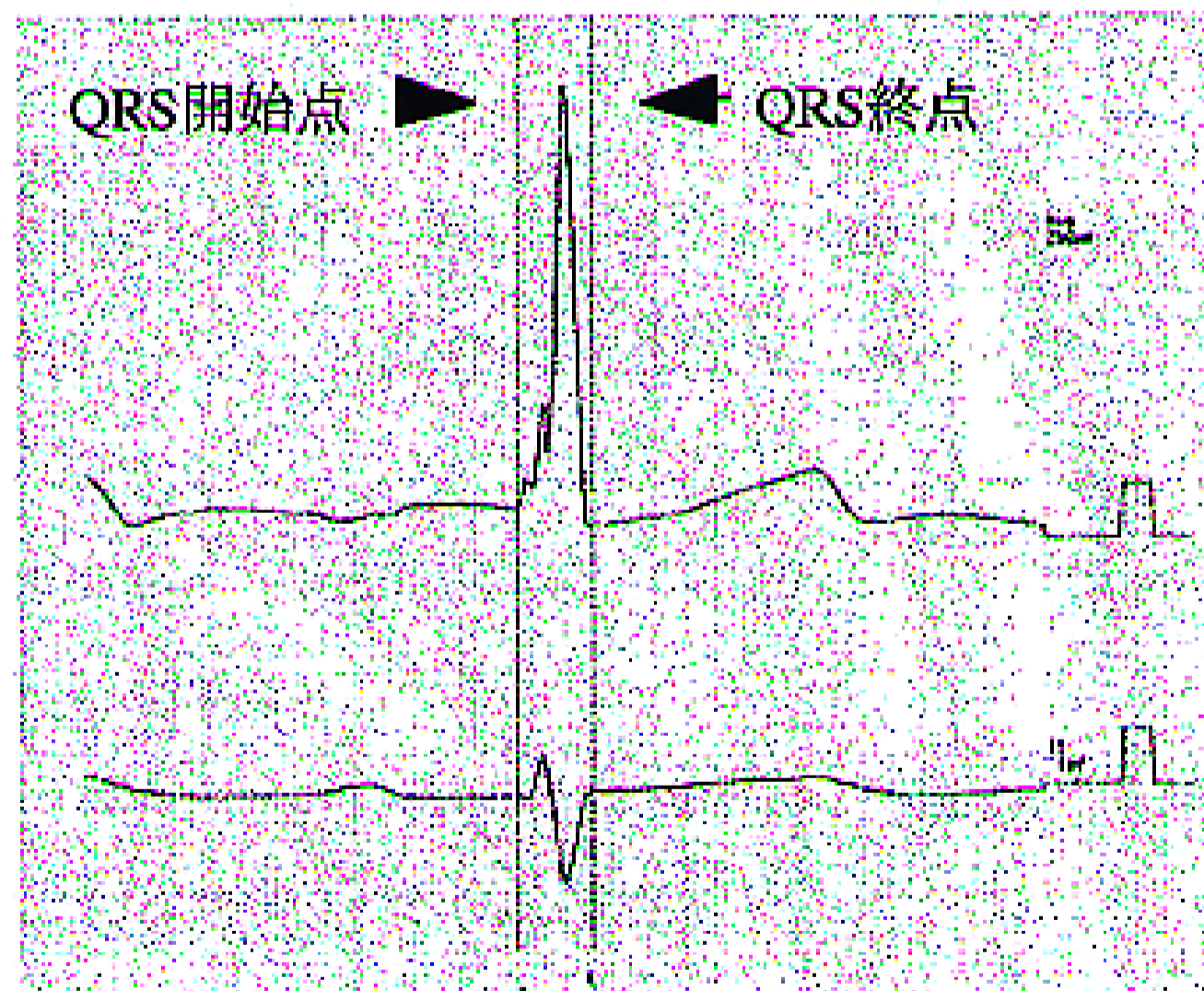
Na <sup>+</sup>	83.7	mmol/L
K <sup>+</sup>	18.6	mmol/L
Cl <sup>-</sup>	65.1	mmol/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	15.4	mmol/L
Lactate <sup>-</sup>	18.6	mmol/L
Lidocaine	93	mg/L
Glucose	24.2	g/L
Albumin	9.3	g/L

電極の位置



VCM  
3000

加算平均  
40-100回



vector magnitude

$$VM = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$$

図-6 電極の位置と加算平均心電図



### 3. 結果

#### (1) 高周波数 QRS 電位 (80-300 Hz ) と QRS 幅の変化

1 例を除き、大動脈遮断解除後に自己心拍は自然に回復した。大動脈閉鎖不全のため大動脈弁形成術を行った 1 例 (症例 12) が心室細動となったため、直流除細動を必要とした。

心筋保護下心停止後の高周波数 QRS 電位と QRS 幅の変化の典型例を図-7 に示す。全例同様な変化を示した。

高周波数 QRS 電位の術前の基準値は  $33.1 \pm 14.2 \mu V$  であった。これが心筋保護下心停止後の再灌流 1 分後には  $13.7 \pm 9.6 \mu V$ 、すなわち基準値の  $38.5 \pm 15.8\%$  まで低下した。その後低下した高周波数 QRS 電位は徐々に術前値に向けて回復した (図-8)。症例 5 のみ術前値の  $61.1\%$  までの回復に止まった。一方、QRS 幅の変化は高周波数 QRS 電位とは対称的であった。すなわち、術前の基準値は  $69 \pm 11.3 \text{ msec}$  から再灌流 1 分後には  $114.0 \pm 25.5 \text{ msec}$ 、 $187.7 \pm 51.6\%$  まで QRS 幅は延長した。その後時間経過とともに術前値へ向けて短縮していった (図-8)。

1 例を除いて病院内死亡はなかった。症例 5 が術後 48 日目に肺出血のために死亡した。この症例は、術後に低心拍出量症候群に陥り、死亡するまで強心剤の使用と人工呼吸管理を必要とした。また、この症例では前述したように高周波数 QRS 電位の回復が悪く、術前値の  $61.1\%$  に止まった。図-9 にこの症例の高周波数 QRS 電位の測定結果を示す。

#### (2) 高周波数 QRS 電位の変化に対する影響因子

影響因子 6 項目の結果を表 3 に示した。高周波数 QRS 電位の減衰の最大値は大動脈遮断解除直後の測定結果で得られ、それは基準値の  $11.4\%$  から  $71.3\%$  であった。また、回復時間は 8 分から 35 分であった (表 3)。

ステップワイズ回帰分析の結果 (表 4) は高周波数 QRS 電位の回復時間への影響因子は大動脈遮断時間であった。高周波数 QRS 電位の減衰の程度について

は年齢、心筋保護液総量、大動脈遮断時間、電解質濃度 (Na、K、Ca) の 6 因子のいずれも有意な影響因子ではなかった。

(3) 大動脈遮断時間の高周波数 QRS 電位への影響

(3-1) 大動脈遮断時間と高周波数 QRS 電位の減衰率

大動脈遮断時間と減衰率には有意な相関は認められなかった (図-10)。

(3-2) 大動脈遮断時間と高周波数 QRS 電位の回復時間

高周波数 QRS 電位の回復時間と大動脈遮断時間には  $r=0.80$ ,  $p=0.0009$  の有意な相関が認められた (図-11)。

(4) 高周波数 QRS 電位と術後 CK-MB 値の関連

(4-1) 高周波数 QRS 電位の減衰率と術後 CK-MB 値

高周波数 QRS 電位の減衰率が高い症例ほど術後 CK-MB 値が高値を示す傾向が見られた (図-12)。

(4-2) 高周波数 QRS 電位の回復時間と術後 CK-MB 値

高周波数 QRS 電位の回復時間と術後 CK-MB 値は  $r=0.81$ ,  $p=0.0042$  の有意な相関が認められた (図-13)。

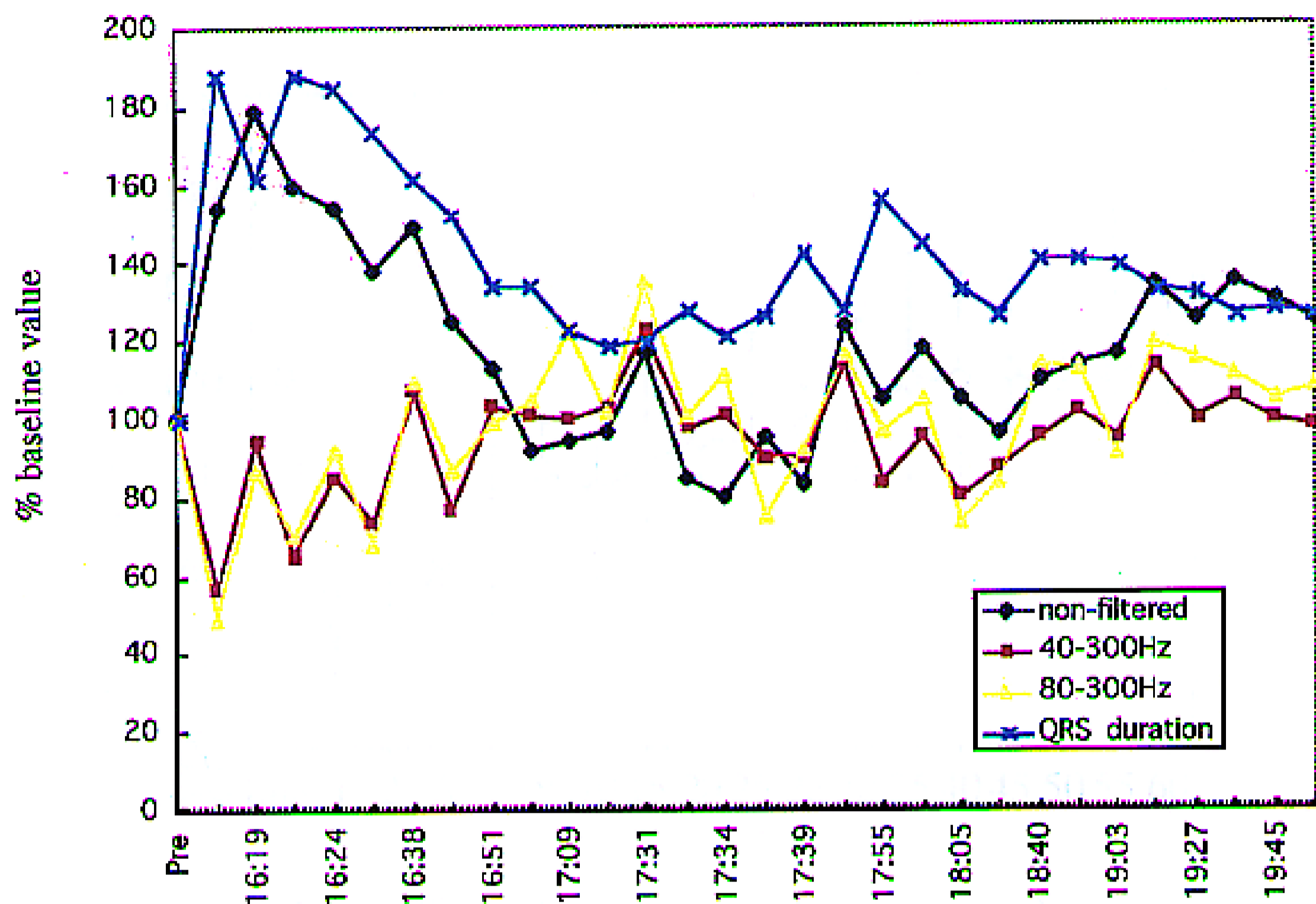


図-7 大動脈遮断解除後の高周波数 QRS 電位と QRS 幅の変化の 1 例

non-filtered は 帯域フィルター処理前の QRS 電位を示す。40-300 Hz、80-300 Hz はそれぞれ帯域フィルターの周波数帯を示し、処理後の高周波数 QRS 電位を表す。横軸は測定時刻を示す。

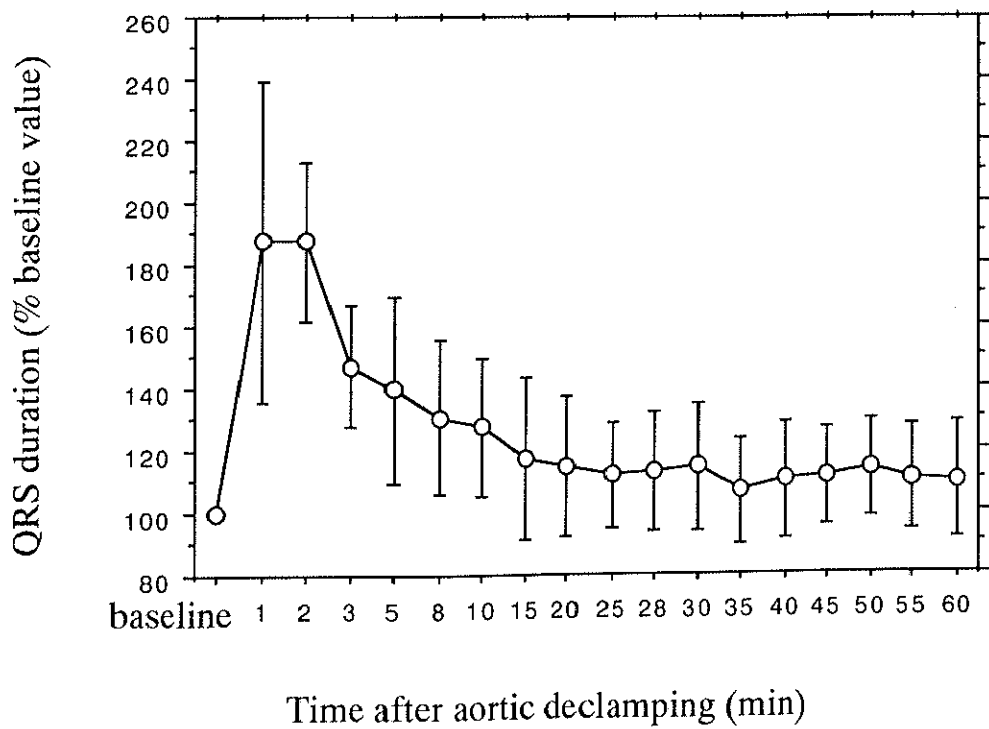
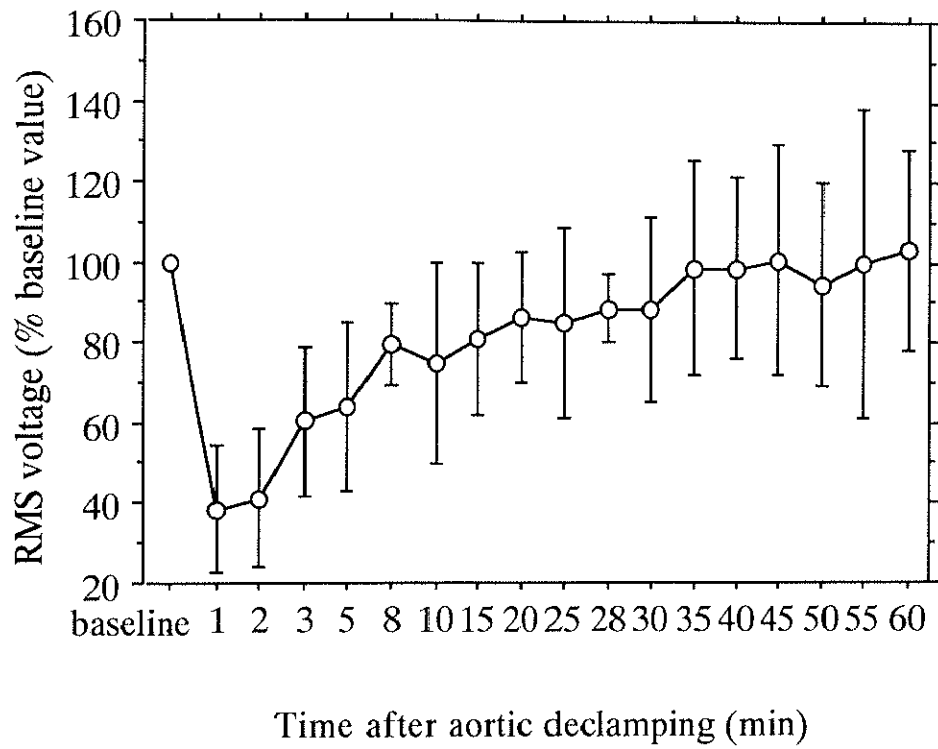


図-8 大動脈遮断解除後の高周波数 QRS 電位と QRS 幅の変化

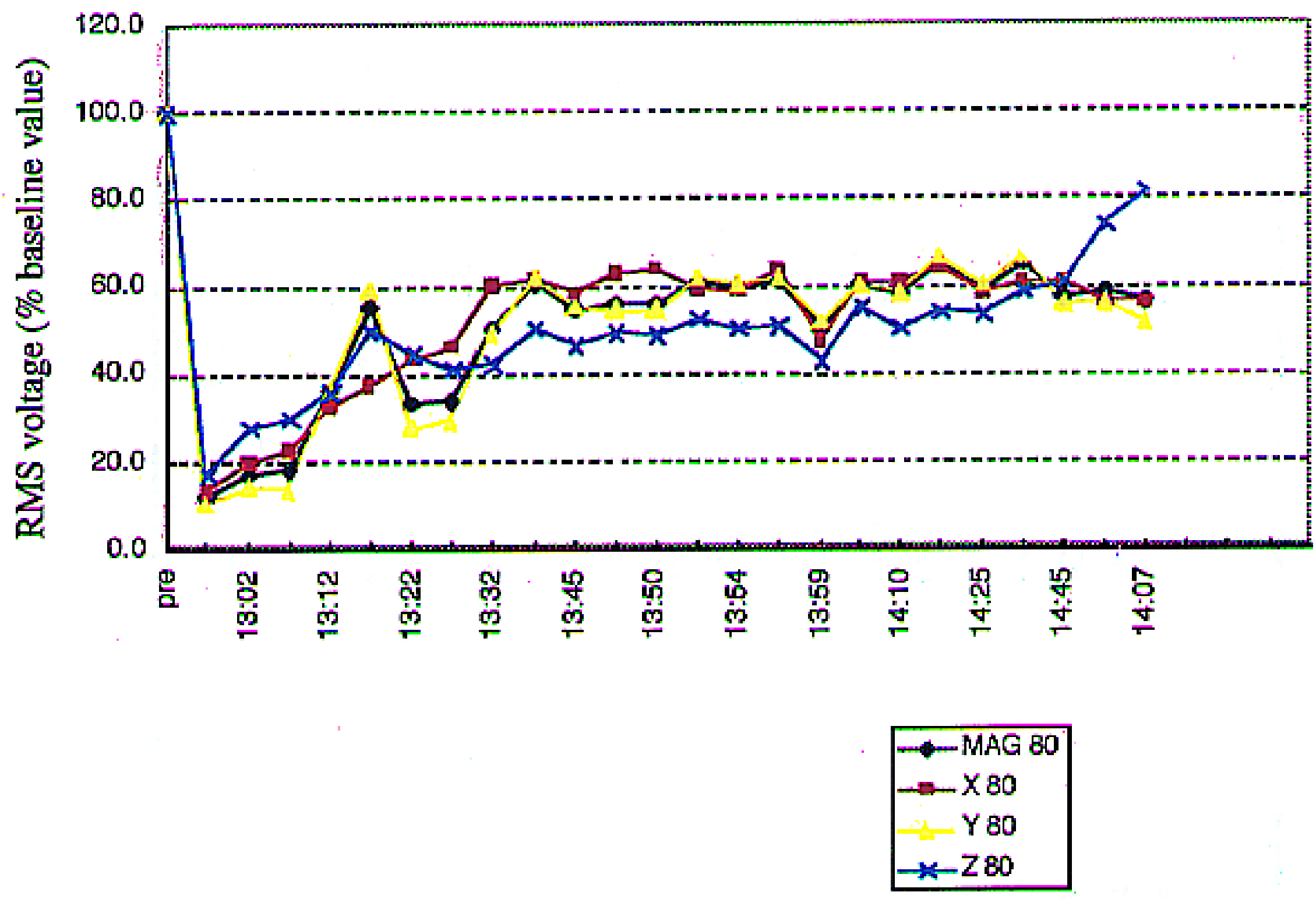


図-9 症例6における大動脈遮断解除後の高周波数 QRS 電位の変化

MAG80 は vector magnitude 合成後、80-300 Hz の帯域フィルター処理した高周波数 QRS 電位を示す。X80,Y80,Z80 は vector magnitude 合成前のそれぞれの電極における高周波数 QRS 電位を表す。横軸は測定時刻を示す。

本症例は高周波数 QRS 電位の減衰が大きく、術前値の 60%までしか回復しなかった。

表 3 周術期における高周波数QRS電位に対する影響因子

No. of patient	Six variables						High frequency QRS potentials		
	Age (mo)	Dose of cardioplegia (ml/kg)	Aortic clamping time (min)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	maximum reduction of RMS voltage (% of baseline)	recovery time of RMS voltage (min)	
1	2	31.5	56	2.76	131.6	1.01	71.3	13	
2	2	35.9	132	4.20	134.1	1.00	25.7	15	
3	3	28.6	85	3.33	131.3	0.88	47.4	10	
4	4	28.3	66	3.25	135.4	1.05	55.3	10	
5	5	50.8	141	2.64	132.1	1.04	11.4	*not available	
6	7	52.1	143	3.07	139.9	0.74	64.5	25	
7	7	26.8	68	4.54	135.9	1.01	23.1	20	
8	12	40.0	100	3.65	131.7	1.10	56.0	20	
9	12	17.9	43	3.14	129.8	1.02	60.1	13	
10	24	50.0	162	3.23	127.6	0.84	39.5	35	
11	24	42.6	107	5.14	129.6	0.92	35.1	15	
12	48	54.2	121	3.83	124.0	0.89	42.3	23	
13	60	52.1	184	3.60	119.5	0.74	48.8	35	
14	72	38.6	99	3.26	133.4	0.95	39.9	10	

\*The high frequency QRS potentials recovered to only 61.1% of baseline in this patients.

表 4 ステップワイズ回帰分析の結果

	Variables	r	p value
Recovery time	aortic clamping time	0.80	0.0009
Degree of reduction	Nil	-	-

The degree of reduction of the high frequency potentials (%)

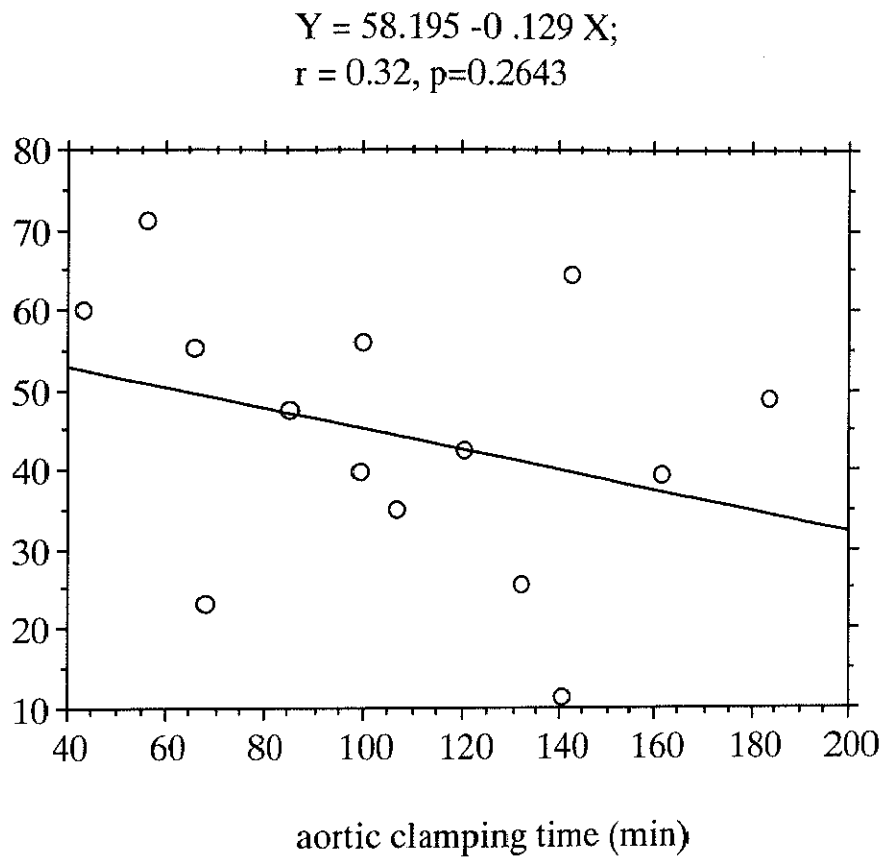


図-10 大動脈遮断時間と高周波数 QRS 電位の減衰率



$$Y = 1.38 + 0.165 X;$$
$$r = 0.80, p = 0.0009$$

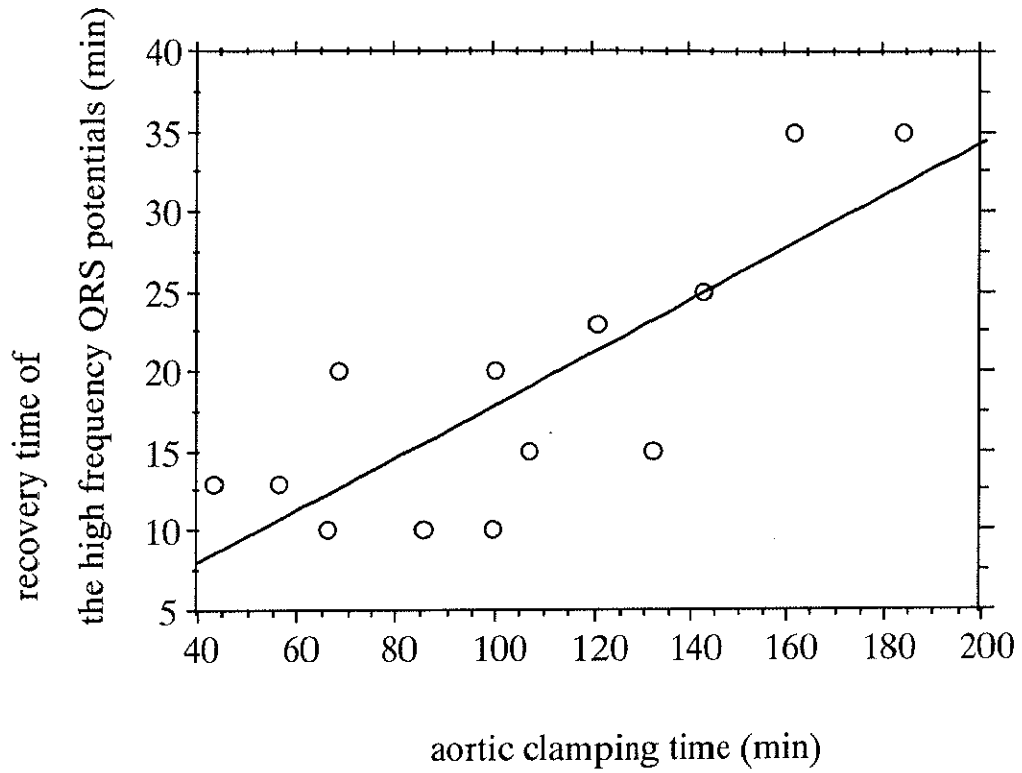
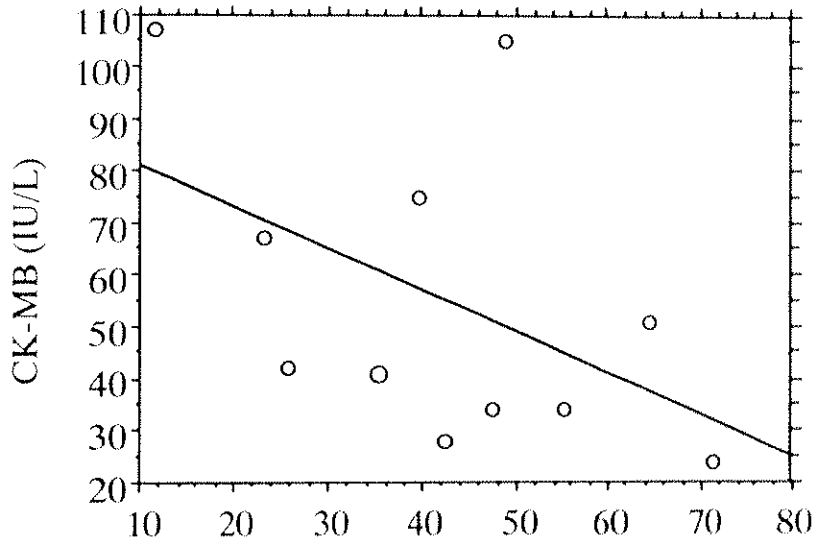


図-11 大動脈遮断時間と高周波数 QRS 電位の回復時間

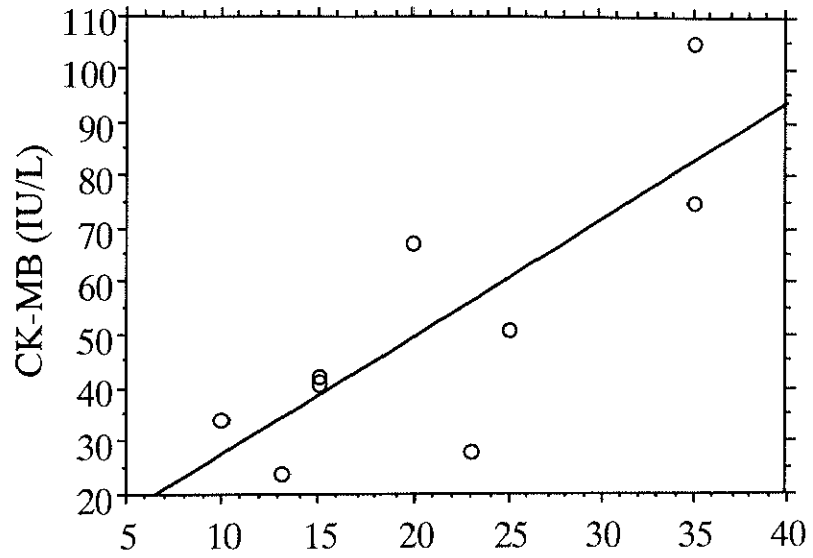
$$Y = 89.544 - 0.812 X;$$
$$r = 0.50, p = 0.1221$$



The degree of reduction of the high frequency potentials (%)

図-12 高周波数 QRS 電位の減衰率と術後 CK-MB 値

$$Y = 5.79 + 2.204X;$$
$$r = 0.81, p = 0.0042$$



The recovery time of the high frequency QRS potentials (min)

図-13 高周波数 QRS 電位の回復時間と術後 CK-MB 値

## 4. 考察

### (1) 再灌流時における高周波数 QRS 電位の変化

本研究において、小児開心術における高周波数 QRS 電位 (80-300 Hz) は大動脈遮断解除直後の再灌流開始時に最低値となり、その減衰は徐々に回復し術前虚血前値まで回復することが明らかとなった。心筋梗塞における高周波数 QRS 電位の検討では、心筋虚血が QRS 複合電位の高周波数成分の減衰をきたすと報告されている。この減衰は心筋全体の起電力の低下および伝導速度の低下によりもたらされると考えられている [14]。

電気生理学的観点から考察すると、心筋保護下心停止もまた同様な機構により QRS 複合の高周波数成分の減衰を引き起こすと考えられる。

虚血にさらされた心筋は心筋細胞の興奮性と同様に、静止膜電位の減少と活動電位の第 0 相の立ち上がり速度の減少がおこる [33]。これらは、心筋全体の起電力の減少を引き起こし、これが低周波数から高周波数まですべての QRS 複合の成分の電位を低下させることとなる [14]。心筋の活動電位の伝導速度は活動電位の第 0 相の立ち上がり速度に比例することから [34、35]、この減少は伝導速度そのものの低下につながる。さらに、虚血再灌流時の細胞内カルシウムの増加 [36] と細胞内アシドーシス [37] が細胞間伝導抵抗を上昇させるため遅延した不均一な伝導が起きる [38-42]。この同期性の低い遅延した伝導が QRS 複合の周波数成分をより低周波数へと偏位させる [43]。

大動脈遮断解除後の再灌流時において同期性の低い遅延した伝導が起きていることは、同時に測定した QRS 幅の変化によって支持される。再灌流当初の QRS 幅の延長とその後の変化は、伝導性の低下とその後の回復を示している。大動脈遮断解除後の再灌流時における高周波数 QRS 電位と QRS 幅の変化は対称的であることが本研究で明らかになった。今回観察された高周波数 QRS 電位の減衰は心筋保護下心停止後の再灌流時における心筋の上記の電気生理学的変容を反映していると考えられる。

## (2) 高周波数 QRS 電位の変化に対する影響因子

心筋保護液の主流はカリウムを高濃度（20mmol/L 程度）に含む溶液であり、この高カリウム濃度による脱分極性心停止を目的としている。高カリウム濃度を基礎とした心筋保護液、すなわちカリウム性脱分極は、心筋細胞の膜電位を変化させるとともにカルシウムの心筋細胞内への流入も引き起こす。しかし、この一連の過程は細胞障害を必ず起こすものではない。もし、心筋保護液による心筋保護法が理想的であるならば、今回の再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化はカリウム性脱分極に引き続いて起こる心筋細胞の膜電位が正常に回復するまでの時間とその電気生理学的特徴ということで単純に説明することができるであろう。そこに心筋障害の存在の必然性はない。

再灌流時の高周波数 QRS 電位の変化がカリウム性脱分極のみに関連するならば、再灌流時のカリウム、カルシウム濃度を含む血清電解質濃度が高周波数 QRS 電位の回復に影響を及ぼしているはずである。心筋保護液の使用量もまた、膜電位全般への変容を介して再灌流後の高周波数 QRS 電位の変化に有意な影響を与える可能性がある。ところが、今回の検討では電解質濃度も心筋保護液の使用量のどちらも再灌流後の高周波数 QRS 電位の回復あるいは減衰の程度には影響しないという結果であった。このことは、高周波数 QRS 電位の回復を決定するのは心筋細胞周囲の環境の電解質濃度よりも心筋細胞の正常な代謝や膜機能の回復が重要であることを示唆している。

## (3) 高周波数 QRS 電位と心筋虚血およびその回復過程の関連性

その一方で、大動脈遮断時間、すなわち虚血時間が高周波数 QRS 電位の回復に要する時間に重要な影響を及ぼすという結果であった。また、この高周波数 QRS 電位の回復時間は術後の CK-MB 値と強い相関関係を示した。虚血時間、術後 CK-MB 値のいずれも心筋障害に関連するものである。これらのことは、再灌流時における高周波数 QRS 電位の変化は心筋保護下心停止中における虚血による障害の程度に影響され、その回復は心筋細胞の虚血からの回復過程を反映し

ている可能性を示唆するものと考えられる。

以上の検討から、高周波数 QRS 電位は開心術における心筋保護下心停止による心筋虚血とその回復の新たな術中指標になりえる可能性があると考えられる。実際、高周波数 QRS 電位が術前の 61.1%までしか回復しなかった症例が最も高い術後 CK-MB 値を示し、術後低心拍出量症候群に陥った。より強い心筋障害が存在した可能性が考えられる。

## 5. 本研究の問題点と限界

### (1) 電極の位置の問題

本研究では本来 V1 の位置（第 4 肋間胸骨右縁）にあるべき電極が、手術野の都合上第 4 肋間鎖骨中線上に変位している。したがって、測定記録される QRS 複合モデルの妥当性が問題となる。この点について本研究では各症例における相対的な変化を解析の対象としているため、十分な妥当性を得ていると考えている。

### (2) 心筋障害の指標としての高周波数 QRS 電位

本研究において心筋障害の指標として用いたのは虚血時間と術後 CK-MB 値である。CK-MB 値は測定点が術翌朝における 1 回だけであるため、心筋障害の指標としては十分とは言いがたい。結論をより確かなものにするには、経時的な測定による CK-MB 総流出量の推定や他の生化学的指標（トロポニンなど）との組み合わせが有用である。最近の研究[44]では、小児心臓手術において心臓虚血時間と心筋障害の生化学的指標である CK-MB、トロポニンの遊離量が有意に関連していることが報告されている。心虚血時間が心筋障害の程度と直接関係するならば、QRS 電位の高周波数成分の解析が開心術における心筋保護下心停止による心筋虚血の術中指標として期待できる。

### (3) 心機能の指標としての高周波数 QRS 電位

本研究では、心機能をあらわす指標を測定していない。したがって、高周波数 QRS 電位が心機能をどの程度反映するかは不明である。再灌流時における心機能の回復状態の指標としての有用性を確認するには、経食道心臓超音波検査等による心機能の評価を同時に行い、その関連性を確かめる必要がある。

## 6. 小括

### I. 方法

14例の小児開心術において、心筋保護下心停止後の QRS 複合電位の高周波数成分 (80-300 Hz) の解析を行った。高周波数 QRS 電位に対する周術期における影響因子を同定するとともに CK-MB の術後値との関連性を検討した。

### II. 結果

心筋保護下心停止後の再灌流時には高周波数 QRS 電位が術前の 39%まで低下し、その後徐々に回復した。高周波数 QRS 電位の回復は大動脈遮断時間および術後 CK-MB 値と正の相関 (それぞれ  $r=0.80, p<0.01$ ,  $r=0.81, p<0.01$ ) を示した。

### III. 結論

高周波数 QRS 電位の変化を測定することにより、心筋保護下心停止における心筋虚血の程度と再灌流時の心筋の回復状態を推測することができる。