

特 集

「第16回日本臨床環境医学会総会シンポジウム」

(臨床環境17:1~12, 2008)

心臓と環境化学物質

—心電図診断の新たな展開—

平 久美子

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

**Heart and environmental chemicals advance in
the electrocardiographic diagnosis**

Kumiko Taira

Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Department of Anesthesiology

要約

環境化学物質、特に殺虫剤の健康影響評価に心電図が有用である。その理由として、環境化学物質とその健康影響には、量依存関係があるとは限らず個人差が大きいこと、したがって両者の関係を評価するにあたり曝露の証明に加えて生体反応のモニタリングが一定の有用性をもつこと、心臓は生命維持のための最重要臓器で環境化学物質曝露に鋭敏に反応する解剖学的位置と生理的構造を有すること、があげられる。心電図のPR時間、QT時間、RR間隔、ST高、QRS時間、QRS幅をデジタル計測し、RR間隔トレンドグラムを描くことにより心臓の電気的活動の詳細な分析が可能である。近年我々は、群馬における有機リン系殺虫剤の空中散布およびネオニコチノイド系殺虫剤の地上散布後、心電図上QT延長、ST-T変化、心拍数の異常およびリズム異常を有する患者が多数来院したことを報告した。不適切な殺虫剤使用が住民の心臓に深刻な影響を与えている可能性が示唆されている。

《キーワード》心電図、心臓、QT時間、化学物質、殺虫剤

Abstract

Electrocardiogram is useful for evaluating the health effect of environmental chemicals, especially pesticide. Because, health effects of environmental chemicals are not always dose dependent and different by individuals therefore not only the evidence of exposure but also the physical monitoring is essential. In addition, the heart is a critical organ and one of the most sensitive responder to the several environmental chemicals, anatomically and physiologically. Precise cardiac electrical activity analysis by digital electrocardiogram measurement of PR time, QT time, RR interval, ST height, QRS time, amplitude of QRS and RR interval trendgram can be the monitor of the environmental chemical

別刷請求宛先：平 久美子

〒116-8567 荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター麻酔科

Reprint Requests to Kumiko Taira, Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu Arakawa Tokyo 116-8567 Japan

exposure. Recent years, we reported that the patients with long QT, ST-T change, and abnormal heart rate/rhythm in electrocardiogram had increased after organophosphate insecticide aerial spray or neonicotinoid insecticide spray in Gumma prefecture. These findings suggest that inadequate pesticide use might cause serious effect on heart.

《Key words》 electrocardiogram, heart, QT time, chemicals, insecticide

I. 緒言

心電図は、心臓の電氣的活動を観察する非侵襲的モニターである。近年、地域の殺虫剤散布後に自覚症状を訴えた患者の心電図に、その物質の特性に応じた一定の変化が生じることを示唆するいくつかのデータにより、心電図が環境化学物質曝露モニターとして有用な場合があることがわかってきた^{1~3)}。

一般に、環境化学物質が人体に影響を与える機序として、①人体に侵入して全身組織に分布し影響を与える、②局所の神経線維または神経終末、感覚受容器、血管内皮細胞、血管平滑筋、免疫細胞などを介して作用を及ぼす、③心理的作用、が知られている。従来の中毒学は、主に①を取り扱い、曝露の証明として、環境化学物質またはその代謝産物を環境中と血中、組織または尿から検出することに力を注いできた。水銀、カドミウムなどの重金属類、ダイオキシン類などがこれにあたる。しかし、原因環境物質の原体や代謝産物が特定の組織やタンパク質を標的とし、その効果が長時間持続するにもかかわらず、血中からは代謝や排泄により速やかに消失する場合、および他の物質が並存して効果をおよぼす場合には、症状の重篤さが、通常分析法により人体から検出された量と平行しない、すなわち用量反応曲線が線形でないことがある。有機リン、揮発性有機化学物質、窒素酸化物、硫黄酸化物などがこれにあたる。そのような環境化学物質は、①または②の機序で人体に作用していても③との鑑別に難渋するため、人体影響を評価するには用量ではなく反応の質に主眼をおいた解析法が一定の役割を担う。

麻酔科学の分野では、麻酔薬の効果が個人差や併用する薬剤の相互作用があり、投与量と効果および作用時間は必ずしも相関するとは限らないた

め、投与した麻酔薬の効果を、投与量ではなく生体の反応、すなわち心電図、脳波、瞳孔反応、神経電氣刺激に対する筋収縮のパターンなどにより評価する試みが多くなされてきた。本稿の心電図解析も、麻酔科学領域における心電図研究から派生したものである。

心臓は、下記に詳述するように、環境化学物質曝露に鋭敏に反応する位置と構造を有し、①、②、③のいずれの機序においても、その電氣的活動に変化が現れる可能性がある。また、心臓は生命維持に欠くことのできない最重要臓器であり、環境化学物質が心臓に影響をおよぼすこと自体が、生命の脅威となりうる。心電図は、特異度は高くないが感度の高い環境化学物質曝露モニターであると同時に、検出された異常によっては早急な対策を要求することがある重要度の高いモニターである。

II. 環境化学物質曝露経路と心臓

① 環境化学物質が人体に侵入して心臓に影響を与える経路

環境化学物質の人体への侵入経路は、大きく三種類に分けられる。図1に示すように、食物や水として消化管から吸収されたものは、門脈系を通過して肝臓での代謝を経て、静脈系から右心系に入り、肺を経て左心系から全身循環に入る。皮膚から吸収されたものは、静脈系から右心系に入り、肺を経て左心系から全身循環に入る。気道吸入されたものは肺から肺静脈を経て直接左心系に入り、全身循環に入る。一部鼻腔から脳神経を介して直接脳に作用する経路を除き、いずれの場合も、中枢神経系へ環境化学物質が到達する前に、心臓を通過する。脳には血液脳関門があるため、比較的脳に移行しにくい水溶性物質の場合、中枢神経系よ

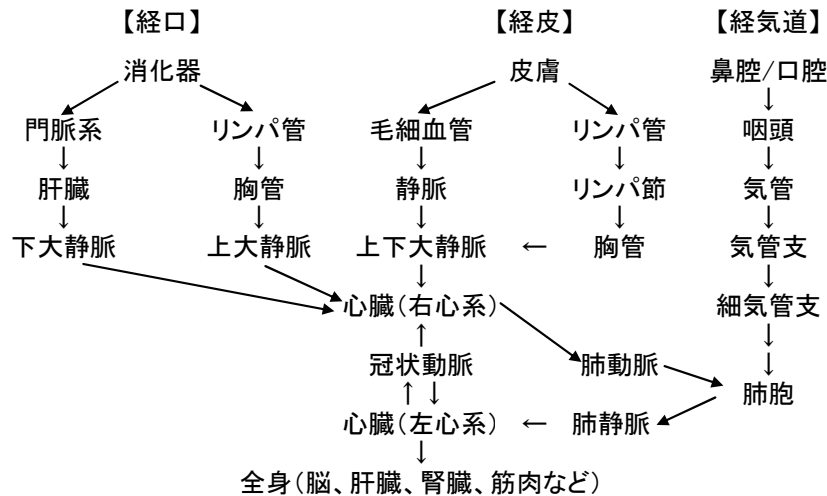


図1 環境物質の侵入経路

り先に心臓に変化がみられることはあると考えられる。

② 環境化学物質が循環中に入らず心臓に作用する経路

近年の知見から可能性のあるものとして、迷走神経終末に作用し迷走神経求心性線維から中枢に刺激が伝えられる経路⁴⁾、知覚神経C線維終末に化学物質が作用し中枢に刺激が伝えられる経路⁵⁾がある。中枢へ伝えられた刺激は、視床下部視交叉上核および室傍核を介してサーカディアンリズムを変化させたり、交感神経および迷走神経緊張を変化させたりすることにより、心臓の電氣的活動に影響をおよぼしうる。

③ 心理的原因が心臓に作用する経路

恐怖、驚愕、不安により、交感神経緊張および副腎からのアドレナリン放出が起こる結果頻脈、不整脈、血圧上昇がおきることは古くからよく知られている。健常者では圧受容体反射を介したフィードバックとしての迷走神経緊張が高まり、それらの変化は早期に回復するが、なんらかの要因により、心臓、自律神経、または中枢神経系の機能不全がある場合には、長期に遷延し治療を要することがある。環境化学物質は、心臓、自律神経、中枢神経のいずれにも作用しうるので、心理的原因

により心臓症状が出現するいわゆる心臓神経症においても、背景に化学物質による心臓、自律神経、中枢神経の病的状態が存在しないかどうか鑑別診断する必要がある。

III. 環境化学物質の心臓作用と心電図

環境化学物質が心臓に作用する際の作用点として可能性のあるもののうち、本稿執筆にあたって著者が知りえたもの^{6~9)}を表1に順不同に列記した。これらに作用する化学物質は、表2にしめすごとく生体物質だけでも多種多様であり^{6~9)}、間接的に作用するものを含めると、非常に多くの化学物質が心臓に作用する可能性がある。各作用点の連関については各分野の成書をご参照いただきたいが、表1に示した作用点のうち直接体表心電図で観察できるのは、心房筋、心室筋の電氣的活動である。図2に示すごとく、心電図上、洞房結節および刺激伝導系の状態は、RR間隔またはPP間隔、PR時間、QRS波形、リズム、心房筋の状態はP波、心室筋の状態は、QRS波とT波、ST-T、QT時間により観察することができる。

環境化学物質の心臓への影響は、通常非定型的であり、従来の心電図学が取り扱ってきた病態には必ずしも当てはまらないので、所見を詳細に系

表1 化学物質の心臓への作用点

- a. 直接作用
 洞房結節、心房、房室結節のムスカリン様アセチルコリン受容体
 洞房結節、心房、房室結節、ヒス束、プルキンエ細胞、心室のアドレナリン β 1受容体
 刺激伝導系細胞および心筋細胞の、膜イオンチャネル、膜イオンポンプ、シグナル伝達、解糖系、クエン酸回路、酸化的リン酸化
 心筋細胞のアンギオテンシンII受容体
 冠血管のアドレナリン α 1、 α 2、 β 受容体、5-HT1B、5-HT2A、5-HT7受容体、アンギオテンシンII受容体、IGF-1受容体、NO産生機構
- b. 間接作用
 <末梢受容器または求心性神経終末>
 心室の心臓知覚神経の5-HT3受容体
 化学受容体(頸動脈体、大動脈体、中枢化学受容体)およびその求心性線維
 心肺圧受容体およびその求心性線維
 迷走神経節後神経終末
 知覚神経C線維終末
 <自律神経系>
 副交感神経節前線維(アセチルコリン作動性)、心臓神経叢(ニコチン様アセチルコリン受容体)、心臓副交感神経節前線維(アセチルコリン作動性)、交感神経節後線維終末アドレナリン α 2受容体、上・中・頸胸神経節、第1-4(5)胸髄神経節(ニコチン様アセチルコリン受容体、 α 2受容体)、交感神経節後線維(ノルアドレナリン作動性)
 小内臓神経(アセチルコリン作動性)、副腎髄質(ニコチン様アセチルコリン受容体、アドレナリン産生)
 <中枢神経系>
 視床下部、内側前頭束、乳頭体被蓋路、背束縦束、中脳下行性網様体系
 迷走神経背側核、第1-4(5)胸髄中間質外側核、第10-12胸髄中間質外側核、血管運動中枢の傍正中網様核、迷走神経孤束核、視床視交叉上核、視床傍正中核

表2 循環系に作用することが確認されている生体物質および物理的因子

- a. 生体物質
 カテコラミンとその関連酵素: アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、モノアミンオキシダーゼ、カテコール-O-トランスフェラーゼ
 アセチルコリン、アセチルコリンエステラーゼ
 レニンアンギオテンシナルドステロン系: アンギオテンシン、キマーゼ、アンギオテンシン転換酵素、レニン、アルドステロン、ACTH、
 活性酸素種、一酸化窒素
 ブラジキニン、セロトニン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、脳性ナトリウム利尿ペプチド、C型ナトリウム利尿ペプチド、バゾプレッシン、エンドセリン、アドレノメデュリン、ヒスタミン、サイトカイン、ケモカイン、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、PDGF、リポオキシゲナーゼ、
 消化管関連ホルモン: インスリン、グレリン、ガストリン、CCK、VIP、エンテログルカゴン、PP、NPY、P物質、CGRP、モチリン、ソマトスタチン、ニューロテンシン
 酸素運搬関連: ヘモグロビン、2,3DPG、
 組織呼吸関連: ブドウ糖、ピルビン酸、乳酸、脂肪酸、アミノ酸、ATP、ADP、NADH、FADH₂、
 チトクロームc、チトクローム酸化酵素、亜硫酸酸化酵素、アデニレートキナーゼ、オキサロ酢酸、
 アセチルCoA、クエン酸、イソクエン酸、 α -ケトグルタル酸、サクシニルCoA、コハク酸、フマル酸、
 リンゴ酸、クエン酸合成酵素、アコニターゼ、イソクエン酸脱水素酵素、 α ケトグルタル酸脱水素酵素複合体、
 サクシニルCoA合成酵素、コハク酸脱水素酵素、フマラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、
 呼吸鎖(電子伝達系)関連: ピリジヌクレオチド系脱水素酵素、NAD酵素、NADP酵素、
 フラビヌクレオチド酵素、FAD、FMN、アポタンパク質、非ヘム鉄硫黄タンパク質、チトクローム、
 コエンザイムQ(CoQ)、
 血清電解質、血液ガス: カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、ナトリウムイオン、
 塩素イオン、リン酸イオン、重炭酸イオン、pH、pO₂、pCO₂
- b. 物理的因子
 心筋収縮力、肺血管抵抗、末梢血管抵抗、循環血液量、気道内圧、胸腔内圧、血管内血栓塞栓、血液粘度、
 血管ずり応力、血漿浸透圧、ヘマトクリット、腹腔内圧、拡張障害(収縮性心外膜炎、心嚢液貯留、
 心タンポナーデなど)、体温

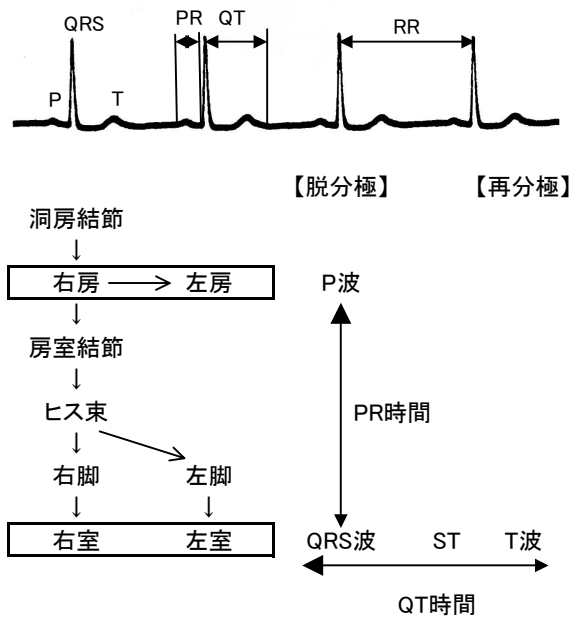


図2 刺激伝導系と心電図波形

統的に検討することが必要となる。市販の心電計の自動解析装置はしばしばエラーが生じ過信は禁物であり、場合によってはデジタルノギス等を使用した手計測が有用である。

致死的不整脈である心室細動、心室頻拍、無脈性電気活動、心静止などについては原因の如何にかかわらずマニュアルに従った救急蘇生の対象となるので成書¹⁰⁾をご参照いただきたい。

1. 心電図波形

正常の洞リズムでは、洞房結節から心房、さらに房室結節からヒス束、プルキンエ線維を通して心室に電氣的興奮が伝わる。心電図においては最初にP波、続いてQRS波、最後にT波があらわれ、それぞれが心臓の特定部位の電氣的活動と対応している。

1) P波

心房の電氣的興奮を表す波であり、右房内の洞房結節から興奮が右房、左房へと順次伝達されて描かれる。喘息発作、肺気腫、肺塞栓などにより肺血管抵抗に異常が生じた場合に右房負荷の所見として肺性P波、急激な左室不全が生じた場合に左房負荷の所見として僧房性P波が生じるこ

とがある。ワンダリングペースメーカーでは、一拍ごとにP波形が変化することがある。心房細動でP波は不明瞭となる。

2) PR時間

心房から心室に電氣的興奮が伝わるのに要した時間である。正常の洞リズムでは一拍ごとのPR時間の生理的変動はみられない。PR時間は、1度房室ブロックで延長、WPW症候群で短縮する。PR時間が一拍ごとに変動する病態として、ワンダリングペースメーカーや、Mobitz 1型第2度房室ブロック、完全房室ブロック、心房細動などがある。いずれも心臓の迷走神経緊張または交感神経緊張によって起こりやすいといわれている病態である。

3) QRS波形

QRS波は心筋の脱分極をあらわす。PR時間の短縮を伴うQRS波初期のスラー(デルタ波)とQRS時間の延長は、房室伝導路に副伝導路が存在するWPW症候群の所見である。WPW症候群は房室回帰性頻拍および心房細動の原因となる。ただし副伝導路に順行路がなく逆行路のみの場合、デルタ波が洞調律時にはみられないにもかかわらず房室回帰性頻拍をおこすので、潜在性WPW症候群とよばれている。またWPW症候群の約40%ではデルタ波が恒常的にはみられず間欠的に出現し、間欠性WPW症候群とよばれている。交感神経刺激作用のある環境化学物質は、WPW症候群患者の頻脈発作出現のトリガーとなる可能性がある。

自律神経障害または心筋の代謝障害(血流低下による低酸素を含む)により、心室内の伝導障害、心筋そのものの脱分極の障害、洞結節細胞の機能不全によるペースメーカーの移動などが生じると、QRS幅およびQRS波形の変形がおこる。たとえば、シアン化物、硫化水素、一酸化炭素は呼吸鎖の最終段階の酸素とチトクロームa、a₃の反応を阻害し、細胞障害をひきおこすため、心電図上心筋障害の所見が表れてくることがある⁹⁾。心筋障害が累積し最終的に心筋症とよばれる状態になった場合、QRS低電位が四肢誘導で見られることが多く、脚ブロックが生じやすい。この場合、

ST-Tの異常所見は、冠動脈支配領域に一致せず出現することが多い。

aVR以外の誘導の深いQ波およびQSパターンは虚血による心筋障害の所見である。QRS幅40msec以上の幅広いものの特異度が高い。梗塞部位に電気力が急に欠落することによってこれまで拮抗していた対側の電気力が急に顕在化するために生じ、梗塞部位をもっとも正確にあらわす。

一拍ごとにQRS波の向きおよびまたは振幅が変わる現象を電氣的交互脈という。(図3)呼吸によって心臓の位置が大きく変化することによっておけるといわれ、一般的には急性心膜炎や心タンポナーデなどで出現するかなりまれな所見で、主にQRSの向きの変化が著明にあらわれる。ネオニコチノイド系殺虫剤アセタミプリド地上散布

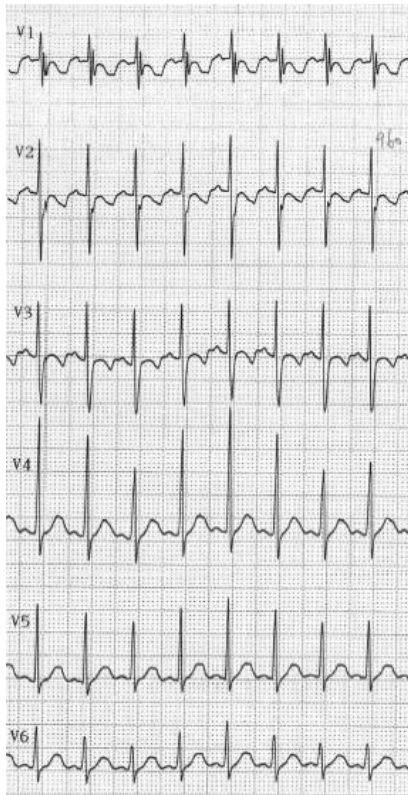


図3 電氣的交互脈

アセタミプリド散布期の3才男児
胸部誘導全体でQRS高の一拍ごとの変化がみられる

後の患者に多く見られたのは高度の頻脈下でQRSの振幅が呼吸により大きく変動しているものである。このタイプの電氣的交互脈は、生理的に胸部誘導の移行帯でみられることがあるため、著者は便宜上胸部連続3誘導以上で10%以上QRS幅が変動するものを所見として採用している。

4) ST

ST-Tは心筋の再分極をあらわす。急性心筋梗塞によるST部分の急激な上昇(QRS波と同じ方向への変位)は冠動脈の支配領域に一致した誘導で生じ、対側のST下降を伴う。このほかST上昇は、梗塞以外の心筋虚血・炎症(異型狭心症、心室瘤、急性心膜炎)、伝導系の異常(早期再分極、Brugada症候群、心室起源の心拍)、ST低下の対側性変化(左室肥大、WPW症候群、心室内伝導障害)、その他(高カリウム血症、低酸素血症、低体温、電氣的除細動後)でみられるため、鑑別が必要である。早期再分極症候群は、胸部誘導や下壁誘導でST上昇・T増高を示しな

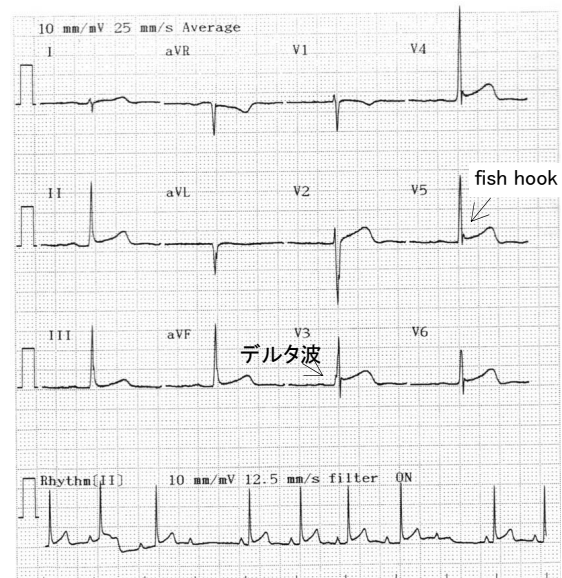


図4 デルタ波と2度房室ブロックを伴う
早期再分極の心電図

アセタミプリド散布期の15歳女性
通常の早期再分極にみられるT波の増高はない

から健康そのものである場合を読んだ名称で、QRS 終末部にノッチを形成することが多くこのノッチを fish-hook とよぶ (図4)。しかし、早期再分極症候群様心電図が第五胸髄以上の高位脊髄損傷患者で迷走神経優位と考えられる患者に多くみられるとの報告¹¹⁾があること、同心電図が潜在性 WPW 症候群に合併することがあること、心筋虚血時の ST 上昇も一種の早期再分極であること、殺虫剤散布期に受診した患者に高率に見出されること^{1~3)}などから、著者は、患者に自覚症状がある場合には積極的に経時変化を追うべき所見と認識している。

ST 低下は、心筋虚血・心内膜下梗塞、心室肥大、伝導系の異常 (心室内伝導障害、WPW 症候群、心室起源の心拍)、ST 上昇の対側性変化、その他 (体位変換、頻脈時、過換気状態、ジギタリス効果、低カリウム血症、僧房弁逸脱症候群、冠動脈造影時) などで見られる。ST 低下は形態的に分類されており、水平型および右下がり型は心筋虚血と特異的に関連し、右上がり型は偽陽性が多い。ストレイン型は心室肥大においてみられる。殺虫剤散布時期に受診した患者の ST 低下は高度の頻脈に伴うものと右下がり型の心筋虚血が疑われるものがある。

5) T 波

T 波は、通常 QRS 波の向きと一致し、非対称性の一峰性である。陰性 T 波および T 波平低化は、虚血性心疾患、肥大型心筋症、左室肥大、肺塞栓、心筋炎、タコツボ型心筋障害、QT 延長、低カリウム血症、脳血管障害、刺激伝導障害などにおいて出現するが、健常者でも認められることがあるので、臨床症状と経時変化に注意が必要である。健常者では、若年者や女性でしばしばⅢ、aVF が陰性化しており、ST 変化を伴っているが、Ⅱ誘導まで T 波が逆転することは少ない。T 波の増高の原因は、虚血性と非虚血性 (早期再分極、容量負荷型左室肥大、高カリウム血症、左脚ブロック・左室肥大の鏡像変化、僧帽弁狭窄、WPW 症候群、心室ペースング、正常型) がある。

このほか T 波の異常所見として、図5に示すような T 波の変形がある。形状から notched T、

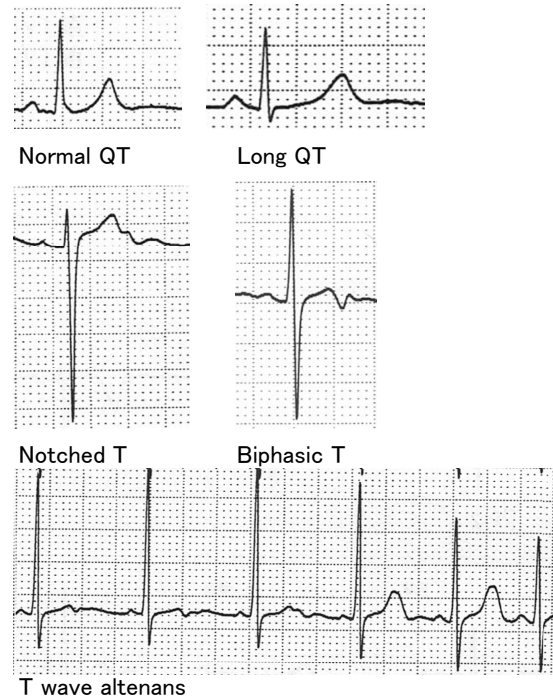


図5 QT 延長と T 波

いずれもアセタミプリド散布期の患者に観察されたものである

biphasic T、T wave alternans などに分類する。いずれも、QT 延長に合併して起こることが多いといわれているが、殺虫剤散布時期の患者では、これらの異常 T 波形と QT 延長はしばしば合併する。notched T、biphasic T は正常でも胸部誘導の移行帯で見られることがあるので、3誘導以上で見られるものを有意の所見とする。T 波のピークから終末部の間隔 (Tp-e interval) の延長が、QT 延長における多形性心室頻拍の発生と関連するとの報告¹²⁾がある。

6) QT 時間

QT 時間は心筋の全活動電位時間をあらわし、QT 時間の延長は、通常心筋の再分極の異常によっておきる。QT 延長は、多形性心室頻拍などの致死的不整脈の原因となることが知られている病態である。心筋再分極の異常は、先天性および薬剤性の心筋イオンチャネルの障害のほか、虚血などに起因する心筋の代謝障害、電解質異常、中枢性

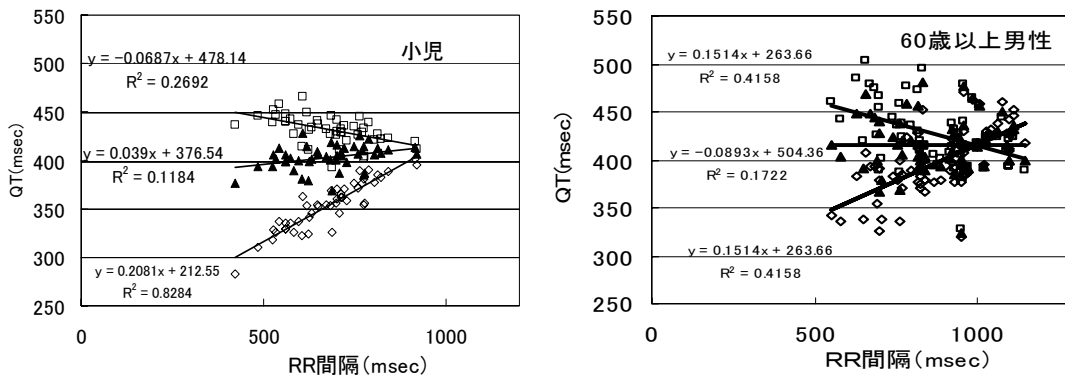


図6 RR間隔とQT時間、QTc、QTc-Fridericiaの関係

□QTc-Bazzet、▲QTc-Fridericia、○QT時間
 左：小児（3歳から9歳）42例の術前検査時
 右：高齢男性（60歳以上）73例の術前検査時

神経障害、肺塞栓、急性心筋炎、タコツボ型心筋障害、有機リン中毒などによっても生じる。通常QT時間は、交感神経緊張による心拍数増加とともに短縮するが、潜在的イオンチャネル異常があると交感神経緊張により逆に延長する場合がある¹³⁾。図6に示すようにQT時間は通常RR間隔と正の相関があるため延長短縮の判定には補正式を使用する。様々な補正式が提唱されているが、従来のBazzetの式 $QTc = QT \text{ 時間} / (RR \text{ 時間 (秒)})^{0.5}$ は過補正となり、頻脈で過大評価、徐脈で過小評価となるため、世界的にはQTc-Fridericia ($QTc-F = QT / RR^{0.33}$) が推奨され¹⁴⁾、 $QTc-F > 450 \text{ msec}$ をQT延長とすることが多い。生理的頻脈である小児や、発熱、不安、その他の誘引で頻脈を伴っている患者、高度の徐脈患者においても、適切な補正式を用いればQT延長を正しく評価することが可能である。殺虫剤散布時期に胸部症状を訴えて受診した患者の約1割に $QTc-F > 450 \text{ msec}$ のQT延長がみられた³⁾。

7) U波

U波はT波に続いてみられるT波と同じ向きの小さな陽性の波で、V2-V4で最も明瞭にあらわれ、四肢誘導やV5、V6では通常みとめにくい。若年者で明瞭に見られることが多いが加齢により目立たなくなる。0.2mV以上の陽性U波とaVR

以外の陰性U波は異常である。陰性U波は虚血性心疾患や高血圧、弁膜症でみられ、虚血の場合V4、V5に出現しやすい。陽性U波はQT延長でみられるほか、右側胸部誘導 (V1-3) の心筋虚血においてもみられる。

2. 心筋の部位診断

心電図はそれぞれの誘導で感知された心臓の電氣的興奮の総和を連続波形として表現する。

心臓の位置は個人差があり、わずかな姿勢や循環動態の変化でずれることもあるため、一つの誘導と特定の部位を対応させることはできない。心筋の部位診断をする際には、それぞれの部位に対応する複数の誘導に論理的に一致する所見が見られる場合を有意としている。冠動脈血流障害によりおこる梗塞の部位として、左室前壁はV3-4、前壁中隔はV1-3、側壁はI、aVL、V5-6、広範囲前壁はI、aVL、V1-5、下壁はII、III、aVF、後壁はV1-2に対壁性変化、右室はV4R、V1に変化が現れやすい。

3. 心電図RR間隔連続デジタル測定によるリズム診断

心臓の刺激伝導系細胞は、胎生4週から自発的放電を一生くりかえすペースメーカーとしての性質を有している。正常の洞リズムでは、洞房結節がペースメーカーとなっていて、少しずつ活動電

位波形の異なる多数のペースメーカー細胞が、比較的電氣的連関が少ない状態で存在し、一部の最も活動電位持続時間が長い細胞に周囲の細胞が同期脱分極することにより、リズムを作り出している¹⁵⁾。そのため、正常の洞リズムには一見不規則であるが、限られた範囲内のゆらぎがあり、生命のリズムとして、機械とは異なる独特のパターンの変動を見出すことができる。洞房結節は、移植心や重症の自律神経失調および洞不全症候群を除き、通常自律神経支配を受けているため、洞結節の電氣的活動は、サーカディアンリズムや呼吸、体位変換、睡眠、精神緊張などにより生じる自律神経緊張の時々刻々の変化を反映する。

洞房結節の電氣的興奮は通常的心電図には現れないが、心房から心室にかけての構造は生理的なリズムのゆらぎを生じないため、正常洞リズムでは、洞房結節に起因する心拍のゆらぎを、QRS波のピークの間隔すなわちRR間隔のゆらぎで代用することができる。したがって心拍変動はRR間隔のゆらぎと定義されている。心拍変動の大きさやパターンに変化が検出されるのは、洞房結節およびそこから心室にいたる途中の刺激伝導系で異常が生じた場合と、洞房結節を支配する迷走神経または交感神経緊張に変化が生じた場合である。RR間隔の連続デジタル測定を専用機器(LRR-03、ジーエムエス、東京)またはデジタルノギスを用いて1 msec単位で行い、RR間隔およびRR間隔の変動率PC ($PC=100 \cdot (RR_n + 1 - RR_n) / RR_n$) のトレンドグラムをえがくと、リズム異常が検出できる。

図7に示すように、正常の洞リズムでは、RR間隔、PCともに限られた範囲内で、一見不規則に変動しているが、個々の値は徐々に変化し、極端に変化することはない。迷走神経が緊張するとPCの振幅が大きくなるが波形の基本的構造には変化はみられない。しかし、洞不全や2度洞房ブロック、ワンダリングペースメーカー、期外収縮では、図7に示すような正常洞リズムと異なるパターンの波形があらわれてくる。ワンダリングペースメーカーは、RR間隔が延びた後に縮むいわゆる long-short sequence の状態を作りだす。QT

延長を伴っている場合にはRR間隔の延長に伴い後続するQT時間が著明に延長し、そこに短い間隔で次のQRSが来るために、R on Tから心室頻拍に移行しやすい状態となる。ワンダリングペースメーカーは比較的まれな所見で、たとえば著者の自験300例で手術室入室時の出現率は1%内外である。

IV. 殺虫剤と心電図

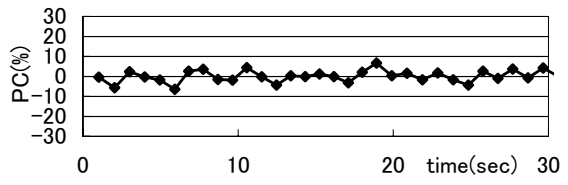
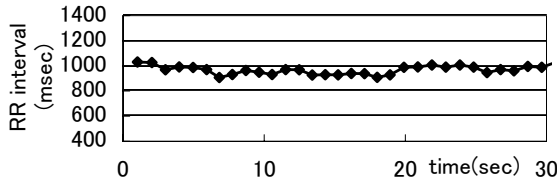
著者は、群馬の青山との共同研究において、殺虫剤散布時期に様々な自覚症状とともに心電図異常がみられる患者が多数受診することを見出している。国内で繁用される有機リン系殺虫剤はアセチルコリンエステラーゼの阻害薬、ネオニコチノイド系殺虫剤はニコチン様アセチルコリン受容体のアゴニストであり、両者とも自律神経系および中枢神経系に作用が予想される物質である。ネオニコチノイド系殺虫剤は、水溶性で残留性が高く、代謝産物に強い哺乳動物のニコチン様アセチルコリン受容体に対する活性があり中枢神経系に蓄積しやすいことが動物実験で示されている¹⁶⁾。

2001年夏、無人ヘリコプターによる有機リン系殺虫剤デュブテックスおよびスミチオンの高濃度空中散布後に、胸部症状、自律神経症状を訴えて受診した患者39例のうち22例にQT延長がみられた¹⁾。2004年初夏、ネオニコチノイド系殺虫剤アセタミプリドの松林への地上散布後に、胸部症状とともにニコチン様症状(筋痛、手指振戦、脱力感、腹痛)を訴えた患者78例のうち、頻脈7例、徐脈29例、QT延長23例、異常T波16例がみられた¹⁷⁾。

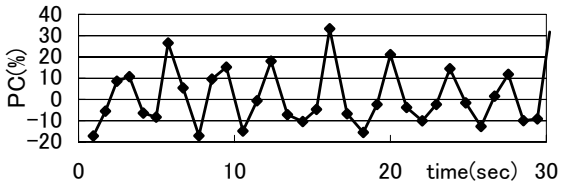
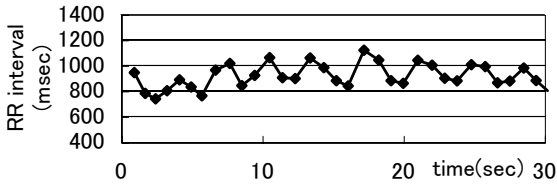
2005年、外来に胸部症状を訴えて受診した患者の通年観察において、松林へのアセタミプリド散布時期に、頻脈、ST変化および電氣的交互脈が他の季節と比べて有意に多くみられ、QT延長が有機リン散布時期と同様にみられた。RR間隔トレンドグラム解析により、ワンダリングペースメーカーが、アセタミプリド散布期の患者の20%、有機リン散布期の患者の30%に検出された³⁾。2006年、群馬におけるアセタミプリドの地上散布と有機リンの空中散布は中止され、散布時期に胸痛を

I.洞リズム

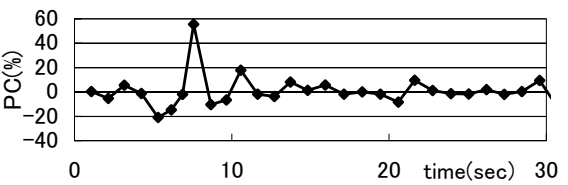
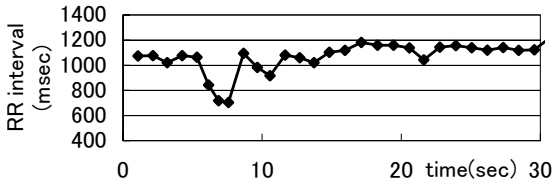
正常洞リズム



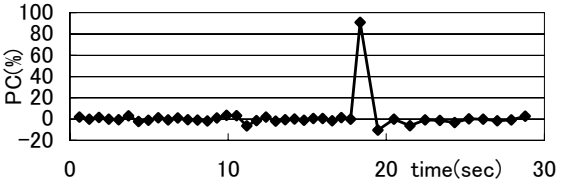
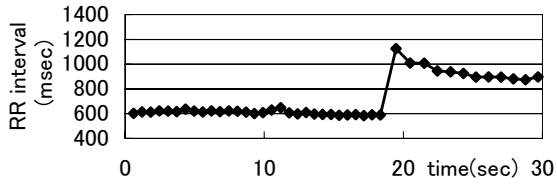
呼吸性洞性不整脈



II度洞房ブロックtype 1

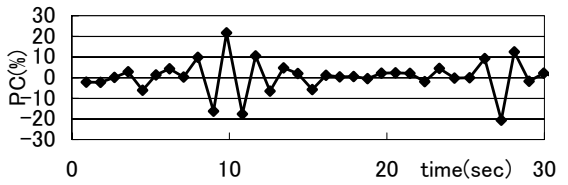
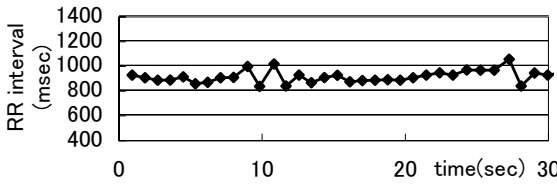


洞不全(徐脈頻脈型)



II.その他のリズム

Wandering Pacemaker



期外収縮

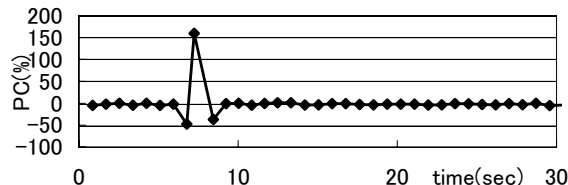
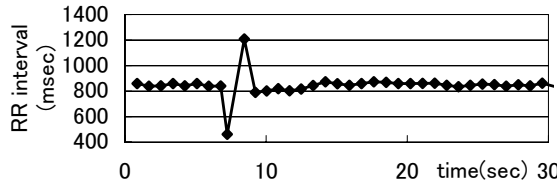


図7 様々なリズムのRR 間隔トレンドグラムとPCトレンドグラム

訴え受診する患者は激減したが、同8月頃より、胸部症状を訴える患者が翌2007年3月までにのべ1157例受診した。そのうち緑茶、国産果物の連続摂取が明らかであった549例では、その他の症例と比べて頻脈が有意に多かった($p=0.0003$)。患者は頻脈以外にも、徐脈、ST変化、QT延長などの心電図異常を伴っていた。国内農産物に対するアセタミプリド使用が急増し、土壌や作物への蓄積が疑われたこと、アセタミプリドがシアン基を有することなどから、自覚症状と心電図からアセタミプリド中毒が疑われた患者の尿のチオシアンイオンを検索したところ、数名の患者尿から高濃度のチオシアンイオンが検出された¹⁷⁾。

このように、心電図は、特異度は高くない、すなわち心電図異常があったからといって原因が何であるか推定はできても特定することはできないが、感度は高い、すなわち何らかの要因が人体に加わっていることを指し示すことができる。殺虫剤使用が、心電図上患者が生命の危機が懸念される状態であることと関連する可能性が示唆された。

V. まとめ

心臓は、環境化学物質に鋭敏に反応する解剖学的位置と構造を有している。

心電図による心臓の電氣的興奮の詳細なモニターは、心臓に直接あるいは間接に作用点をもつ環境化学物質の曝露指標として、一定の役割を果たしうる。

文献

- 1) 平久美子、青山美子、他：有機リン系殺虫剤空中散布後のQT延長とST-T変化、心拍変動異常. 臨床環境 13: 120-128, 2004
- 2) Taira K, Aoyama Y, et al: Long QT and ST-T change associated with organophosphate exposure by aerial spray. Environ Toxicol Pharmacol 22: 40-45, 2006
- 3) 平久美子、青山美子：2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の心電図所見とその季節変動. 臨床環境 15: 114-123, 2006
- 4) Hansen MK, O'Connor KA, et al: The contribution of the vagus nerve in interleukin-1 β -induced fever is dependent on dose. Am J Physiology Regulatory Integrative Comp Physiol 280: R929-R934, 2001
- 5) Bascom R, Meggs WJ, et al: Neurogenic Inflammation-With Additional Discussion of Central and perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation. Environ Health Perspect 105: 531-537, 1997
- 6) 川嶋成乃亮：循環器疾患と神経体液因子——循環器の恒常性維持における役割とその功罪——. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006
- 7) 下村伊一郎、松澤佑次編：メタボリックシンドローム病態の分子生物学. 南山堂, 2005
- 8) 高橋昭監修、長谷川康博、古池保雄編：知っていますか？ 食事性低血糖. 新たな血圧異常の臨床, 南山堂, 2004
- 9) 井出徹：組織呼吸、麻酔生理学. 麻酔に携わるすべての医師のために、70-87、真興交易医書出版部, 1999
- 10) 日本救急医療財団監修、心肺蘇生法委員会編著：ACLSトレーニングマニュアル. 日本医師会, 2005
- 11) Marcus RR, Kalisetti D, et al: Early repolarization in patients with spinal cord injury: prevalence and clinical significance. J Spinal Cord Med 25: 33-8, discussion 39, 2002
- 12) Lubinsky A, Lewicka-Nowak E, et al: New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. PACE 21: 172-5 1998
- 13) Tanabe Y, Inagaki M, et al: Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. J Am Coll

- Cardiol 37: 911-919, 2001
- 14) The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Genova, Switzerland). Available at: <http://www.ich.org>. Accessed March 15, 2007
 - 15) Kodama I, Honjo H, et al: Cellular Mechanisms of Sinoatrial Activity. Cardiac Electrophysiology From Cell To Bedside edition 4 Zipes. Jalife Saunders Philadelphia Pennsylvania: 823-826, 2004
 - 16) Ford K, Casida H: Unique and Common Metabolites of Thiamethoxam, Clothianidin, and Dinotefuran in Mice. Chem Res Toxicol 19: 1549-1556, 2006
 - 17) 平久美子、青山美子：第14回日本臨床環境医学会総会抄録集、2005
 - 18) 平久美子、青山美子：第16回日本臨床環境医学会総会抄録集：52、2007