

# 心不全における不整脈発生 機序の検討

課題番号：08670782

平成8～9年度科学研究費補助金  
基盤研究（C）（2）

平成10年3月

研究代表者 伊藤 誠  
滋賀医科大学 医学部講師

# 心不全における不整脈発生 機序の検討

課題番号：08670782

平成8～9年度科学研究費補助金  
基盤研究（C）（2）

平成10年3月

研究代表者 伊藤 誠  
滋賀医科大学 医学部講師

滋賀医科大学附属図書館



1998024598

**【研究組織】**

研究代表者：

伊藤 誠

滋賀医科大学 医学部講師

研究分担者：

和田厚幸

滋賀医科大学 医学部助手

杉本喜久

滋賀医科大学 医学部助手

**【研究経費】**

平成8年度 1,900千円

平成9年度 400千円

計 2,300千円

# 研究のまとめ

## 研究成果の概要

### 1) イヌ高頻度ペーシングによる心不全モデルの作製

イヌ心室高頻度ペーシング(270bpm)を14日間行い心不全モデルを作製した。このモデルでは心行動態学的もホルモンの学的にも心不全であることが確認され論文に発表した。この心不全犬の左室および右室内膜よりカテーテル押し付け法により記録された単相性活動電位の持続時間は短縮しており従来の心不全モデルで報告された活動電位持続時間の延長とは異なっていた。

高頻度ペーシングのより短時間のモデルとして家兎心室を300-350bpmで高頻度ペーシング1-2時間行い単相性活動電位を記録したがやはり活動電位持続時間の短縮が認められた。短縮した活動電位持続時間は一過性外向き電流( $I_{to}$ )のブロッカーである4-aminopyridineにて正常化したことより短時間の高頻度ペーシングモデルでの活動電位持続時間の短縮は $I_{to}$ の活性化によると考えられた。

心不全の作成モデルの方法(種差、高頻度心室刺激か虚血モデルか)および心不全の時期により心室筋活動電位持続時間に差があり心不全における膜電流の変化は多様であることが示唆された。

### 2) 非虚血性心不全症例において心室頻拍、心室細動、失神既往群ではそうでない群に比べ心機能は変わらないが1-123 Metaiodobenzylguanidine(MIBG)のwashout rateが有意に亢進しており交感神経機能異常の存在が示唆された。

さらに、MIBGを用いた心臓交感神経機能と致死性心室性不整脈との関係の研究を行い、先天性QT延長症候群では心臓におけるMIBGの洗い出し率のheterogeneousな亢進があり、心臓交感神経機能の心室内での不均一な亢進が心室頻拍心室細動等の重症心室性不整脈発生と関連性があることを証明した。心不全の主要な原因である冠動脈疾患患者では、心筋脂肪酸代謝に異常があることを証明した。また、心筋虚血時の単相性活動電位の持続時間の短縮はATP感受性Kチャンネルの開放により起こりこのことは虚血心筋を保護する働きのあることを示した。

キーワード：高頻度心室ペーシング

心不全

活動電位

心室性不整脈

心臓交感神経

## Summary of Research Results

1) We have made a heart failure model with using rapid ventricular pacing in canine hearts. After ventricular pacing rate 270 bpm for 14 days, dogs showed congestive heart failure with enlarged heart, pleural effusion, and ascitis. Dogs exhibited abnormalities in neurohumoral factors such as increased ANP, BNP, enhanced renin-angiotensin-aldosterone system, and endotheline.

In dog hearts with heart failure, monophasic action potential duration recorded from ventricle was shorter compared with normal heart. This result was different from other chronic heart failure model with microsphere-induced ischemic dog hearts.

We have also made rapid pacing model in rabbit hearts. Ventricular pacing rate from 300 to 350 bpm shortened a duration of monophasic action potential in vivo. Shortening of action potential duration recovered by 4-aminopyridine which blocks the transient outward current(Ito). We concluded that short period of rapid ventricular pacing enhanced Ito. Such different results might be affected by heart failure models and/or species.

2) Washout rate of I-123 metaiodobenzylguanidine which reflects cardiac sympathetic neural function was greater in patients with ventricular tachycardia/fibrillation compared to the patients without ventricular tachycardia/fibrillation, although cardiac function was comparable between groups with and without VT/VF. We concluded that cardiac sympathetic function was abnormal in the patients with malignant ventricular tachyarrhythmias compared to the patients without malignant ventricular tachyarrhythmias in chronic non-ischemic heart failure. Moreover, regional sympathetic imbalance reflected by heterogeneous washout of MIBG exists in symptomatic patients with long QT syndrome. Such abnormal sympathetic neural function can exacerbate malignant ventricular tachyarrhythmias in long QT syndrome. We also demonstrated that fatty acid metabolism was abnormal in coronary artery disease which is major cause of heart failure. Successful angioplasty restores fatty acid metabolism. Ischemia shortened ventricular action potential duration via activation of ATP-sensitive potassium channels. Opening of ATP-sensitive potassium channels preserves ischemic changes of epicardial ECG.

Key words: rapid ventricular pacing  
heart failure  
action potential  
ventricular arrhythmias  
cardiac sympathetic nervous system

## 【研究発表】

### 【国際学会】

Regional washout of metaiodobenzylguanidine is heterogeneously increased in symptomatic patients but not in asymptomatic patients with congenital long QT syndrome

Makoto Ito, Shintaro Yoshida, Jyunya Kusakawa, Naoko Ishimoto, Takashi Ashihara, Yoshihisa Sugimoto

(Circulation Vol 98, No17, I-776, 1998)

71th Scientific Sessions American Heart Association  
(1998.11.8-11, Dallas, Texas, U.S.A.)

Enhanced dispersion of regional metaiodobenzylguanidine washout rate in symptomatic patients with congenital long QT syndrome

Makoto Ito, Shintaro Yoshida, Masao Nakagawa, Naoko Ishimoto, Yoshihisa Sugimoto, Junya Kusakawa, Masahiko Kinoshita

(PACE Vol21 No.4, Part II, p102, 1998)

19th NASPE Annual Scientific Sessions  
(1998. 5.6-9, San Diego, California, U.S.A.)

Enhanced washout rate of metaiodobenzylguanidine is independent predictor for ventricular tachycardia/fibrillation in congestive heart failure

Makoto Ito, Shintaro Yoshida, Shinro Matsuo, Takayoshi Tsutamoto, Yasuyuki Nakamura

68th Scientific Sessions American Heart Association

Chronic treatment with a novel orally active non-selective endotheline receptor antagonist in heart failure

Masao Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yoshiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Naoko Mabuchi, Masahiko Kinoshita

(Circulation 96 11:4116,1997)

70th Scientific Sessions American Heart Association  
(1997.11.9-12, Orland, Florida, U.S.A)

Comparison of the chronic therapeutic effects of an ACE inhibitor and an orally active mixed ET-A/B receptor antagonist in heart failure

Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Masao Ohnishi, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Naoko Mabuchi, Yukiharu Maeda, Masahiko Kinoshita

(Circulation 96 11:4116,1997)

70th American Heart Association Scientific Sessions  
(1997.11.9-12, Orland, Florida, U.S.A)

Comparison of therapeutic benefit with an endothelin-A receptor and a mixed endotheline receptor antagonist in heart failure

Masao Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Tomoko Hisanaga

(Circulation Suppl 94 8:1-264,1996)

69th American Heart Association Scientific Sessions

(1996.11.10-13, New Orleans, Louisiana, U.S.A)

Long-term inhibitory effects of endogenous natriuretic peptide activities on cardiorenal and neurohumoral factors in heart failure

Daisuke Fukai, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Masao Ohnishi, Masahiko Kinoshita

(JACC 29 2 Suppl 24A,1997)

46th Annual Scientific Session American College of Cardiology

(1997.3.16-19, Anaheim, California, U.S.A.)

Role of endogenous atrial natriuretic peptide after chronic inhibition of angiotensin II activity in heart failure

Atsuyuki Wada, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masao Ohnishi, Keiko Maeda, Tomoko Hisanaga, Takayoshi Tsutamoto, Masahiko Kinoshita

(JACC Suppl 27 2:258A,1996)

45th Annual Scientific Session American College of Cardiology

(1996.3.24-27, Orland, Florida, U.S.A.)

Chronic treatment with a novel orally active endothelin antagonist in heart failure

Masao Ohnishi, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Masahiko Kinoshita

5th International Conference on Endotheline

(1997.9.12-15, Kyoto, Japan)

An endotheline converting enzyme inhibitor has acute therapeutic effects in heart failure

Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Masao Ohnishi, Daisuke Fukai, Masahide Sawaki, Yukiharu Maeda, Masahiko Kinoshita

5th International Conference on Endotheline

(1997.9.12-15, Kyoto, Japan)

## 【国内学会】

先天性QT延長症候群における致死性心室性不整脈発生と心臓交感神経機能障害および心電図異常との関連性の検討

伊藤 誠、吉田慎太郎、中川雅生、石本直子、杉本喜久、楠川順也、中村保行、三ツ浪健一、木之下正彦

第62回日本循環器学会総会学術集会（平成10年3月26-28日、東京）

非虚血性心不全患者における重症心室性不整脈予知指標の検討

伊藤 誠、吉田慎太郎、松尾信郎、蔦本尚慶、中村保幸、三ツ浪健一、木之下正彦

第60回日本循環器学会総会学術集会（平成8年3月19日-21日、大阪）

ブタ虚血心筋モデルにおけるNicorandil冠動脈内投与による心筋保護効果の検討

高岡篤、劉全、中江一郎、大村具子、杉本喜久、松本鉄也、高橋正行、伊藤誠、中村保行、三ツ浪健一、木之下正彦

第37回日本脈管学会総会（平成8年9月30日～10月3日、京都）

アンジオテンシンII受容体拮抗薬とACE阻害薬の慢性投与による心不全治療効果の比較

前田行治、和田厚幸、蔦本尚慶、深井大輔、大西正人、前田圭子、久永智子、木之下正彦

第61回日本循環器学会総会学術集会（平成9年3月31日-4月2日、東京）

慢性心不全に対する心房性ナトリウム利尿ペプチド長期投与の検討

深井大輔、和田厚幸、蔦本尚慶、金盛俊之、前田行治、大西正人、前田圭子、久永智子、木之下正彦

第61回日本循環器学会総会学術集会（平成9年3月31日-4月2日、東京）

心不全における慢性アンジオテンシンII阻害のエンドセリン分泌に及ぼす効果-ACE阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬を用いての比較-

和田厚幸、前田行治、深井大輔、大西正人、久永智子、前田圭子、蔦本尚慶、木之下正彦

第60回日本循環器学会総会学術集会（平成8年3月19日-21日、大阪）

慢性心不全における内因性エンドセリンの病態生理的意義-選択的ET-A及びET-A-ET-B両受容体拮抗薬を用いての比較

和田厚幸、大西正人、前田行治、深井大輔、前田圭子、久永智子、蔦本尚慶、木之下正彦

心不全研究会（平成10年1月20日、東京）



## 【論文発表】

Improved myocardial fatty acid metabolism after coronary angioplasty in chronic coronary artery disease

Shintaro Yoshida, Makoto Ito, Kenichi Mitsunami and Masahiko Kinoshita

J Nucl Medicine, 39,(6),933-938, 1998

Nicorandil improves ischemic changes in epicardial ECG during short-term coronary occlusion by opening ATP-sensitive potassium channels in pigs

Atsushi Takaoka, Ichiro Nakae, Quan Liu, Kazumasa Yamamoto, Makoto Ito, Masahiko Kinoshita

Cardiovasc Drugs Ther, 11, 757-766, 1997

ブタ虚血モデルにおけるNicorandilの心筋虚血改善作用

中江一郎、高岡篤、劉 全、松本鉄也、杉本喜久、高橋正行、伊藤 誠、木之下正彦

Therapeutic Research, 18(3), 157-165,1997

Chronic effects of ANG II antagonist in heart failure improvement of camp generation from ANP

Yukiharu Maeda, Atsuyuki Wada, Takayoshi Tsutamoto, Daisuke Fukai,, and Masahiko Kinoshita

American Journal of Physiology, 272(heart Circ, Physiol.):H2139-H2145, 1997