

心房細動の発生、持続および停止のメカニズムにおける心房筋の3次元電位特性の関与

(課題番号 1 2 6 7 0 6 6 0)

平成 12－13 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C) (2))

研究成果報告書

平成 14 年 3 月

研究代表者 伊 藤 誠

(滋賀医科大学 第一内科 講師)

## 緒言

心室細動は突然死の原因になり、心房細動は QOL の低下や血栓塞栓症の原因となる重要な病態にも関わらずその詳細に関しては不明な点が多い。近年、頻脈性不整脈の主要なメカニズムの一つとして、解剖学的異常あるいは解剖学的構造物を基礎としない渦巻波、即ち spiral wave (SW) による機能的リエントリがあることが提唱されてきている。細動は SW が移動したり分裂したりして起きる chaotic な現象であるとされているがその詳細は未だ明らかでない。

本書は科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））“心房細動の発生、持続および停止のメカニズムにおける心房筋の 3 次元電位特性の関与” についての研究に関する総括報告書である。

## 研究組織

研究代表者：	伊藤 誠	（滋賀医科大学 第一内科・講師）
研究分担者：	杉本喜久	（滋賀医科大学 医療情報部・助手）
研究協力者：	芦原貴司	（滋賀医科大学医学部・大学院生）

## 交付決定額

平成 12 年度	2,100 千円
平成 13 年度	1,300 千円
総計	3,400 千円

滋賀医科大学附属図書館



2001015627

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. Ito M, Sugimoto Y, Yagi T, Ashihara T, Yao T, Yamada N, Matsuo S, Kinoshita M. Dispersion of QT interval reflects but transmural dispersion of repolarization may not correlate with sympathetic neural imbalance in congenital long QT syndrome. *PACE*, 24(4), 628, 2001
2. Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K. Breakthrough waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions: A simulation study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(3), 312-322, 2001.
3. Ashihara T, Yao T, Namba T, Ito M, Ikeda T, Kawase A, Toda S, Suzuki T, Inagaki M, Sugimachi M, Kinoshita M, Nakazawa K. Electroporation in a model of cardiac defibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(12), 1393-1403, 2001.
4. Ashihara T, Yao T, Namba T, Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, Ito M. Afterdepolarizations promote the transition from ventricular tachycardia to fibrillation in a three-dimensional model of cardiac tissue. *Circulation Journal*, 66(5), 2002, in press.
5. 芦原貴司, 山田直子, 杉本喜久, 伊藤 誠, 木之下正彦, 難波経豊, 中沢一雄. アミオダロンによる spiral wave の停止効果 —コンピュータシミュレーションによる実験的検討—. *基礎・治療*, 20(Suppl.1), 536-540, 2000.
6. 芦原貴司, 難波経豊, 池田隆徳, 伊藤 誠, 川瀬綾香, 八尾武憲, 杉本喜久, 八木崇文, 戸田 直, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. 心室壁表面で観察される spiral wave の自発的分裂様式と心筋線維構造: コンピュータシミュレーションによる検討. *心電図*, 21(4), 470-480, 2001.
7. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 池田隆徳, 戸田 直, 岩永浩明, 鈴木 亨, 稲垣正司, 伊藤 誠, 木之下正彦, 中沢一雄. 仮想心臓で発生させた頻脈性不整脈における細動化条件の検討. *日本臨床生理学会雑誌*, 31(5), 265-271, 2001.
8. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 伊藤 誠, 岩永浩明, 鈴木 亨, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. 致死性不整脈に対する電気ショックのコンピュータシミュレーション. *電子情報通信学会技術研究報告(MEとバイオサイバネティクス)*, 101(406), 29-36, 2001.
9. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 川瀬綾香, 池田隆徳, 中沢一雄, 伊藤 誠. 後脱分極は心室頻拍から心室細動への移行を促進する: コンピュータシミュレーションを用いて. *心電図*, 22, 2002. in review.
10. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 川瀬綾香, 池田隆徳, 中沢一雄, 伊藤 誠. 電氣的除細動における最適ショック波形の検討: バイドメインモデルに基づいた理論的解明.

心電図, 22, 2002. in review.

(2) 学会発表

1. Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Yamada N, Sugimoto Y, Ito M, Kinoshita M, Inagaki M, Nakazawa K. Twisted anisotropy plays an important role in three-dimensional transmural reentry: A simulation study. The 21st Annual Scientific Sessions of North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE), 05/17-20, 2000.
2. Yao T, Ashihara T, Ito M, Namba T, Toda S, Ikeda T, Kawase A, Suzuki T, Nakazawa K. Ion channel modifications alter virtual electrode-induced reentry. The 7th Asian-Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology (APSPE), 10/13-16, 2001.
3. Ashihara T, Toda S, Namba T, Ikeda T, Kawase A, Inagaki M, Sugimachi M, Yao T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K. Electroporation promotes anodal break excitation resulting in successful defibrillation in a bidomain Luo-Rudy model of cardiac tissue. The 22nd Annual Scientific Sessions of North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE), 05/02-05, 2001.
4. Ashihara T, Namba T, Toda S, Inagaki M, Ito M, Yao T, Yamada N, Yagi T, Sugimoto Y, Ikeda T, Sugimachi M, Nakazawa K, Kinoshita M. Mechanisms of ventricular defibrillation by class III agents: A simulation study. 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP), 03/27-30, 2001.
5. 芦原貴司, 山田直子, 杉本喜久, 伊藤 誠, 木之下正彦, 難波経豊, 中沢一雄. ヴァーチャルリアリティ心臓を用いた心室細動の薬効評価の研究. 第 97 回日本内科学会講演会, 04/06-08, 2000.
6. 芦原貴司, 難波経豊, 山田直子, 杉本喜久, 池田隆徳, 稲垣正司, 伊藤 誠, 木之下正彦, 中沢一雄. コンピュータシミュレーションによる III 群抗不整脈薬の Spiral Wave 停止効果の検討. 第 64 回日本循環器学会学術集会, 04/01-03, 2000.
7. 伊藤 誠, 芦原貴司, 山田直子, 杉本喜久, 木之下正彦, 中川雅生. 先天性QT延長症候群における心臓交感神経機能異常は transmural QT dispersion よりも global な QT dispersion と関係する. 第 64 回日本循環器学会学術集会, 04/01-03, 2000.
8. 芦原貴司, 伊藤 誠, 杉本喜久, 中沢一雄. 三次元仮想心臓を用いた心室細動のシミュレーション研究—イオンチャネル異常に基づいたメカニズム解明と治療法の開発—. 第 5 回心血管病研究助成発表会, 03/04, 2000.
9. 芦原貴司, 難波経豊, 伊藤 誠, 池田隆徳, 稲垣正司, 戸田 直, 木之下正彦, 中沢一雄. 心室壁表面で観察される Spiral Wave の自発的分裂様式と心筋線維構造

- に関するコンピュータシミュレーション. 第 17 回日本心電学会, 10/05-06, 2000.
10. 芦原貴司, 難波経豊, 伊藤 誠, 池田隆徳, 稲垣正司, 戸田 直, 木之下正彦, 中沢一雄. 心室細動における心筋線維走行ねじれの影響評価: コンピュータシミュレーションと疑似心電図の周波数解析. 第 17 回日本心電学会, 10/05-06, 2000.
  11. 伊藤 誠, 杉本喜久, 八木崇文, 芦原貴司, 宮澤 豪, 八尾武憲, 山田直子, 中村保幸, 木之下正彦. 心房粗動と心房頻拍のカテーテルアブレーションに Electro-Anatomical Mapping System が有効であった 1 例. 第 12 回滋賀不整脈研究会, 11/25, 2000.
  12. 芦原貴司, 難波経豊, 池田隆徳, 稲垣正司, 戸田 直, 川瀬綾香, 八尾武憲, 山田直子, 八木崇文, 杉本喜久, 伊藤 誠, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. Spiral wave dynamics during ventricular fibrillation depend on three-dimensional fiber orientation and wall thickness: A simulation study. 第 65 回日本循環器学会学術集会, 03/25-27, 2001.
  13. 芦原貴司, 稲垣正司, 戸田 直, 難波経豊, 池田隆徳, 川瀬綾香, 八尾武憲, 山田直子, 八木崇文, 杉本喜久, 伊藤 誠, 杉町 勝, 児玉逸雄, 木之下正彦, 中沢一雄. DADs play an important role in the transition from VT to VF: A simulation study employing a Luo-Rudy II model. 第 65 回日本循環器学会学術集会, 03/25-27, 2001.
  14. 伊藤 誠, 杉本喜久, 芦原貴司, 八尾武憲, 木之下正彦, 八木崇文, 福原武久, 発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションの試み. 第 52 回滋賀県循環器疾患研究会, 12/01, 2001.
  15. 伊藤 誠, 八尾武憲, 杉本喜久, 八木崇文, 芦原貴司, 西山敬三, 中村保幸, 木之下正彦, 前田行治, 山地 尚. 難治性心房頻拍の治療に Electro-Anatomical Mapping System が有効であった PTMC 後僧帽弁狭窄症の 1 例. 第 51 回滋賀県循環器疾患研究会, 06/09, 2001.
  16. 伊藤 誠, 杉本喜久, 八木崇文, 芦原貴司, 谷口 晋, 八尾武憲, 木之下正彦. 2 種類の心房頻拍を有し, 心房頻拍が肺静脈起源の repetitive firing を誘発し心房細動に移行した QT 延長症候群の一例, 第 31 回臨床心臓電気生理研究会, 06/02, 2001.
  17. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 伊藤 誠, 中沢一雄. 発作性心房細動の興奮波ダイナミクスと自律神経機能に関するコンピュータシミュレーション. 第 2 回太陽・地球・生態系と時間治療研究会, 11/17, 2001.
  18. 芦原貴司, 八尾武憲, 伊藤 誠, 難波経豊, 戸田 直, 池田隆徳, 川瀬綾香, 鈴木 亨, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. 電氣的除細動メカニズムにおける Electroporation の役割: Bidomain Luo-Rudy モデルによるコンピュータシミュレーション. 第 18 回日本心電学会, 10/04-05, 2001.

19. 八尾武憲, 芦原貴司, 伊藤 誠, 難波経豊, 戸田 直, 池田隆徳, 川瀬綾香, 鈴木 亨, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. 心室細動の発生メカニズムにおけるイオン電流の影響: Bidomain コンピュータモデルによる研究. 第18回日本心電学会, 10/04-05, 2001.
20. 芦原貴司, 八尾武憲, 伊藤 誠, 難波経豊, 戸田 直, 池田隆徳, 川瀬綾香, 鈴木 亨, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. DAD は心室頻拍から心室細動への移行を促進する: コンピュータシミュレーションを用いて. 第18回日本心電学会, 10/04-05, 2001.
21. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 伊藤 誠, 池田隆徳, 川瀬綾香, 中沢一雄. Electroporation 仮説による電氣的除細動メカニズム: Bidomain モデルを用いたコンピュータシミュレーション. 第17回心電情報処理ワークショップ, 10/20-21, 2001.
22. 芦原貴司, 八尾武憲, 戸田 直, 難波経豊, 池田隆徳, 川瀬綾香, 八木崇文, 杉本喜久, 伊藤 誠, 中沢一雄. Spiral Wave の電氣的除細動メカニズム: Bidomain 環境によるコンピュータシミュレーション. 第16回日本心臓ペースング・電気生理学会 (JASPE), 05/20-22, 2001.
23. 伊藤 誠, 杉本喜久, 八木崇文, 芦原貴司, 八尾武憲, 木之下正彦. 発作性心房細動の治療管理における AF 診断機能付き DDDR ペースメーカの有用性. 第16回日本心臓ペースング・電気生理学会 (JASPE), 05/20-22, 2001.
24. 伊藤 誠, 杉本喜久, 八木崇文, 芦原貴司, 八尾武憲, 木之下正彦. 心房粗動および中隔起源の心房頻拍の高周波カテーテルアブレーションに electro-anatomical mapping system が有用であった一症例. 第16回日本心臓ペースング・電気生理学会 (JASPE), 05/20-22, 2001.
25. 八尾武憲, 芦原貴司, 戸田 直, 難波経豊, 池田隆徳, 川瀬綾香, 八木崇文, 杉本喜久, 伊藤 誠, 中沢一雄. 心室細動の発生メカニズムにおける細胞外電位の影響: コンピュータシミュレーションによる研究. 第16回日本心臓ペースング・電気生理学会 (JASPE), 05/20-22, 2001.
26. 芦原貴司, 八尾武憲, 難波経豊, 伊藤 誠, 岩永浩明, 鈴木 亨, 稲垣正司, 杉町 勝, 木之下正彦, 中沢一雄. 致死性不整脈に対する電気ショックのコンピュータシミュレーション, ME とバイオサイバネティクス研究会 (MBE), 11/09, 2001.

### (3) 出版物

Ashihara T, Suzuki T, Namba T, Inagaki M, Ikeda T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K. Simulated electrocardiogram of spiral wave reentry in a mathematical ventricular model. In Takami Yamaguchi (ed): Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System. Springer-Verlag, Tokyo. pp205-216, 2000.

て消滅するタイプの三つがあるが、今回の検討で K channel block 作用は a) b) の作用による消滅機序を促進することが証明され、K channel blocker による細動停止効果を理論的に証明できた。

## 2) 細動現象の複雑性に与える心筋線維方向のねじれおよび壁厚の影響

細動の持続性に関しては SW の新たな発生と SW の分裂および SW 消失のバランスの上で成り立っていると考えられる。頻拍から細動への移行に関しては SW の分裂が関与している。哺乳類心筋線維構造は複雑であるが、このような心筋線維方向の不均一性 (rotational anisotropy) が SW の分裂に関与しているのではないかという仮説を立てて、コンピュータシミュレーションを用いて研究した。線維走行ねじれを組み込んだ 2 次元モデルではねじれがない場合に比べと SW が分裂し易くなることを 2 次元平面で証明した。更に、心筋線維構造が 3 次元方向にもねじれている仮想心筋では、SW の動態は更に複雑であった。即ち、SW が 3 次的に自発的な分裂を繰り返したが、その分裂に大きく影響する因子として、a) 心筋走行のねじれの程度、b) 心筋壁の厚さがであった。SW の自発的分裂様式が心筋表面から見て 2 次的に分裂が確認できる breakup 型と新たな興奮波が湧き出るような形で分裂がおこる breakthrough 型が認められた。Breakup 型の興奮波分裂回数は線維方向ねじれの角度によって変わらなかったが、breakthrough 型の興奮波分裂回数は線維方向ねじれの角度が増えると著明に増加した。Breakthrough wave が線維走行ねじれの影響を強く受け、また breakthrough wave が細動の複雑性に大きく関与していた。

## 3) 頻拍から細動への移行に与える後電位(afterdepolarization)の影響

細胞内 SR からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出 (I-rel) を組み込んだ Luo-Rudy II モデルを用い SW の動態を検討した。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は SW が持続すると徐々に増加し、delayed afterdepolarization (DAD) が出現する現象が認められた。SW の excitable gap に DAD が発生し、SW の wave front が DAD で乱され、しばしば SW の分裂から細動に移行する現象が認められた。頻拍から細動への移行には SW の自発的分裂以外に、SW 持続中の DAD 発生が関与している可能性が示唆された。

## 4) 電気的除細動のメカニズムと最適ショック波形の理論的検討

細動が電気ショックにより停止できること (電気的除細動) が 100 年以上前から知られており、近年では埋込型除細動装置も臨床的に広く使用されている。しかしヒトや動物実験が困難なことから電気的除細動の細胞生理学的メカニズムについては明らかではない。心筋細胞内外の電位を独立して扱うことのできるバイドメインモデルを作成し 2 次元の仮想心筋を構成し電気的除細動のメカニズムを検討した。

### a) 電気的除細動のメカニズムにおける electroporation 現象の役割

心筋細胞膜は強い電気ショックにより一過性に孔が開き細胞膜の電気伝導性が高まるという electroporation 現象がおこる。Electroporation を組み込んだ仮想心筋で細動状態を作成し矩形波の電気ショックを (8~40V/cm, 10msec) 与え電気ショック後も膜電位マップを観察した。ショック電圧を一定値より高くすると仮想心

筋の端の過分極領域から新たな興奮波 (anodal-break excitation) が出現し、新たな興奮波の通り抜けを遮断し電氣的除細動に成功した。電氣的除細動の成功・不成功は電気ショックの直後に過分極領域の electroporation 現象により誘発される興奮波 (electroporation-mediated anodal-break excitation) の有無により決定された。Electroporation を組み込んでないモデルでは anodal-break excitation が出現せず除細動に失敗した。以上の実験結果から electroporation 現象が電氣的除細動のメカニズムの重要な役割をしていることを実験的にはじめて証明した。

#### b) 最適ショック波形の検討

Monophasic shock 波形の初期電位勾配、ショック時間、傾斜 (tilt) を変化させたところ electroporation-mediated anodal-break excitation の閾値以上のショック波形を用いた場合はすべて除細動に成功した。この強度－時間曲線は動物実験データと酷似していた。

#### 5) 心房細動症例での心房筋の電氣的異常

Electroanatomical mapping system を用いた心房細動症例の検討を行った。心房筋では心房内に電位の非常に小さい部位即ち瘢痕 (scar) が存在する 경우가多く、心房内の伝導にも明らかな不均一性 (anisotropy) が認められた。また心房細動症例では、心房内腔も拡大しており空間的にも SW の起こりやすい素因がある。細動の発生には瘢痕周囲を旋回する心房内リエントリから心房細動に移行する場合以外に、心房の他の部位からの新たな興奮波の発生、更には最近注目されている肺静脈からの自動興奮も関与していることが分かった。

このように、心房細動の発生・持続のメカニズムは個々の症例で異なることが示唆され、電氣的除細動のメカニズムを含め今後更に基礎的、臨床的研究を遂行する必要性があると思われた。

#### 今後の展望

心筋組織の電氣的特性は個々の症例で異なることが推測された。従来のコンピュータシミュレーションでも *in vitro* の細胞生理学的特性に基づいて構築されたもので、実際の不整脈症例の *in vivo* における電気生理学的特性を反映したものではなかった。今後は得られた生体信号情報から直ちにその電気生理学的特性を評価できるシステムを構築し治療法の選択を行えるシステムの構築が必要である。