

## 不整脈の増悪に関する研究

所属機関 埼玉医科大学第二内科  
研究者名 松尾 博司

## 《研究の概要》

本研究では、不整脈が増悪する原因・条件・メカニズムを、薬理学、心臓電気生理学、自律神経学、核医学、心力学、コンピュータ・シミュレーションなどの立場から検討した。

薬理学的研究では家兎を用い、頻拍誘発要因を調べた。その結果、局所的伝導障害と薬物投与後の不応期の不均一が抽出された。催不整脈作用の実験では、薬物投与早期に不応期の不均一性の増大やエコゾーンと不応期の時間間隔の増大により不整脈が増悪し、後期には不応期の延長により不整脈が抑制された。薬物の投与速度を上げると、不整脈は増悪した。

電気生理学的研究で相沢らは、持続性心室頻拍の臨床例において、抗不整脈薬の作用と増悪機転を検討した。薬物の有効率はI群薬で10% (Icのフレカイニドでは36%)、III群薬で44~50%、増悪率は48%であった(レート増加15%、誘発の容易化33%、頻発化15%、発作の持続化11%、停止にDCを要した例7%など)。頻拍誘発阻止作用の予知は困難で薬物投与後に興奮間隙(頻拍周期と頻拍停止周期の差)が縮小するか否かが唯一の予測因子であった。瀬川らは、イヌを用い、抗不整脈薬(フレカイニド、MS-551、プロプラノロール)投与前後で、不応期、伝導速度、wavelengthなどを測定した。

心室細動誘発閾値の刺激では、wavelengthの有意の短縮と機能的な不応期のばらつきのある増加がみられ、これらのパラメーターは心室細動発生の重要な因子と考えられた。しかし心室細動閾値を上昇させなかった。

大塚らは、自律神経機能の経時的変動が、心拍変動(HRV)解析によって評価されている現状をアンケート調査で確認し、健常人339例の24時間心電図記録から、HRVの年齢別、性別正常値を提示した。さらにHRV解析として相関次元、box-counting法、情報エントロピーの解析を試みた。最後に、午前6時から11時の間に観察された5連発以上の非持続性心室頻拍には、先行する交感神経機能亢進とそれに続く急激な副交感神経機能の減衰の関与が推察された。

核医学的研究では、交感神経機能イメージを表現するといわれる<sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)心筋シンチグラムから、非侵襲的に心機能、不整脈増悪の有無、予後が判定できるか否か検討した。対象群の心機能がよかった(EF70%)ためか、心機能との相関が高いとされる心筋シンチ後期像H/M(心/縦隔)比との間に相関は認められなかった。撮像15~90分のwashout rateが90~180分のそれにより後期像H/M比とよい相関を示した。

核医学的研究は人事移動のため2年で中止となり、3年目は河本が心力学的研究としてI群抗不整脈薬のジソピラミド(D)の陰性変力作用が病的心で顕在化する機序を検討した。単離心筋細胞のwhole cell voltage clamp法で、Dは活動電位を伴う心筋細胞収縮という

条件では陰性変力作用を発揮していること、voltage clampのもとで収縮（Na 電位を伴わない）している心筋細胞に D を投与すると L 型カルシウム電流、細胞内カルシウム濃度細胞収縮に変化はみられないことを示した。

コンピューター・モデルを用いた研究では高度房室ブロックの症例の心電図を用いて、非線形力学的モデルの基礎をなす心筋細胞の位相反応曲線の推定を行った。従来の局所的探索法と新たな大域的探索法を組み合わせた hybrid な方法が有用であった。また心房粗動症例の房室伝導比について 3 種のモデルを用いて simulation を行ったが、リズム混在現象を十分には説明できなかった。

## 研究者氏名及び所属機関

研究者氏名	所属機関及び地位	分担研究課題
松尾博司	埼玉医科大学教授	研究の総括と電気生理学および核医学的研究の指導
沢登 徹	東京医科歯科大学教授	薬理学的研究
相沢義房	新潟大学 教授	電気生理学的研究 (A)
瀬川和彦	埼玉医科大学助手	電気生理学的研究 (B)
大塚邦明	東京女子医科大学 助教授	自律神経学的研究
木下信一郎	埼玉医科大学 講師	核医学的研究 (平成7年-H.8年)
河本修身	埼玉医科大学 講師	心力学的研究 (H.9年)
宮原英夫	北里大学 教授	コンピューター・モデルによる研究

## 薬理学的研究報告

### I 研究目的

抗不整脈薬には抗不整脈作用以外に催不整脈作用が知られている。これは薬剤投与後、新たな種類の不整脈の出現や存在した不整脈の持続時間、出現頻度、心拍数の増加である。この現象は薬剤濃度が高いとき、心筋が障害を受けているとき、心筋細胞を取り巻く環境の変化の際に多く認められるが、治療濃度でもみられる。こうした際に認める不整脈出現の増悪因子はなお十分解明されていない。そこで比較的健常に近い標本で、旋回性不整脈が出現する条件や、治療濃度の抗不整脈薬投与後の、不整脈誘発頻度を観察し、増悪因子を検討する。

### II 研究計画及び材料と方法

家兔 (3~3.5kg) の耳静脈に Na ペントバルビタール (50mg/kg) を投与後、大動脈にカニューレーションして、ランゲンドルフ灌流を行い、右心房内膜面、*crista terminalis* の輪状構造を含む標本を作成した。電極は洞結節及び房室結節近傍に微小電極を刺入、前結節間経路や後結節間経路上に双極電極を置き記録した。頻拍の誘発は、期外刺激法を用い、洞結節近傍領域より8拍の基本刺激 (CL-350ms) 後に300msより始め、10msecずつ短い期外刺激を与え、抗不整脈薬投与前後の不整脈誘発の有無及び誘発頻拍の持続時間を調べた。使用抗不整脈薬はジソピラミド (1~10  $\mu$ M)、メキシレチン (1~10  $\mu$ M)、フレカイニド (10~100  $\mu$ M)、セマチリド (10~100  $\mu$ M)、ベプリジル (2~10  $\mu$ M) である。

### III 研究成果

1 摘出した右房標本で何も操作しない状態では期外刺激による頻拍は39例全例に認めなかった。標本上の前又後結節間経路内側のいずれかに1~2mm程度の切開を加えた状態では非持続性 (echo beats が9拍以内)、持続性頻拍 (10拍以上) は31例中19例認めた。興奮旋回は前結節間経路の障害では反時計方向、後結節間経路の障害では時計方向の傾向。誘発頻拍の70%は30拍以上、30%がそれ以下。K=4.0より6.8mMの高カリウム状態は頻

拍の出現を認めなかった。結節間経路の一部に障害を加えると、12例中8例(67%)に頻拍は出現した。アセチルコリン( $10^{-7}$ M)単独投与は6例中3例(50%)に頻拍の出現を認めた。経路に障害を加えると15例中13例(89%)と頻拍の出現頻度は増加した。

2 結節間経路のみの障害による方法を用い、臨床血中濃度に近い各種抗不整脈薬の作用の検討:(a)時間経過に関して:投与後5~10分、期外刺激による頻拍の持続時間の増悪例はジソピラミド( $1\mu\text{M}$ )4/5(80%)、メキシレチン( $1\mu\text{M}$ )0/6(0%)、フレカイニド( $1\mu\text{M}$ )3/6(50%)、セマチリド( $10\mu\text{M}$ )3/8(37.5%)、ベプリジル( $1\mu\text{M}$ )0/5(0%)であった。15~30分後、いずれの薬剤も期外刺激による頻拍の誘発は認められなかった。(b)薬剤濃度に関して:高くすると増悪例は減少、又は抑制、ベプリジル( $10\mu\text{M}$ )は1/5(20%)の増悪例を認めた。有効不応期の不均一性はジソピラミドは対照27.5ms、増悪例45.0msと増加した。抑制例は対照18.0msに対して22msと変化しなかった。フレカイニドは対照33.2ms、増悪例20.0msに対し、抑制例は対照41.6msに対し18.3msと減少が大きい。時間経過の有効不応期はジソピラミド投与5分で7.5%延長、15分で18%延長、フレカイニド投与5分で13%延長、15分で37.5%延長、セマチリドでは5分で15.8%、15分で39.4%と延長した。エコーゾーンと不応期の関係では頻拍誘発増悪例は薬剤投与前に比べ、投与後に不応期の値とエコーゾーンの最小値との差が大きくなった。

#### IV 考察

正常に近い右房標本では単一期外刺激による旋回性頻拍の誘発は困難であった。単一刺激は旋回経路上の局所的障害やアセチルコリンの投与後頻拍誘発が可能となり、頻拍誘発要因は局所的伝導障害や不応期の不均一が挙げられる。家兎心に単一刺激を与えただけでは心室頻拍も出現しない。しかし3連発やバースト刺激で頻拍が出現することをBrugadaらは報告している。

旋回経路上に障害を加えた状態で、抗不整脈薬投与5~15分に増悪した不整脈は不応期の不均一性の増大やエコーゾーンの最小値と不応期との間隔の増大に基づき、15~30分後の不整脈誘発が抑制された例では伝導時間は差を認めないので、不応期の延長が重要と考えられる。

Carlssonらは家兎の耳静脈より異なる速度で薬剤を投与、速い速度ではQTcの不均一が大で、不整脈の発生が高いことを示した。今回、同一速度で、異なる薬剤濃度を投与したが、治療濃度で催不整脈作用を認め、濃度が高く、投与時間が長い程、頻拍誘発は抑制された。これまで治療濃度で催不整脈が認められる報告はあるが、薬剤濃度及び投与時間と催不整脈作用の関係は示していない。以上より不整脈誘発の増悪因子は単一のもでなく、薬剤濃度や投与の時間経過に伴う伝導及び有効不応期の変化が関係すると考えられた。

### 電気生理学的研究報告 (A)

#### I 研究目的

致死的不整脈である持続性単形性心室頻拍の機序はリエントリーである。その薬物療法はしばしば難渋し、抗不整脈薬は時に頻拍の増悪をもたらす。本研究の目的は、抗不整脈薬から非薬物治療に至る一連の治療過程の中で、持続性心室頻拍における抗不整脈薬の作

用と増悪機転（催不整脈作用）を検討する。

## II 研究計画および対象または材料と方法

### 1 抗不整脈薬による不整脈増悪作用

対象はこれまで機序の解明と薬効判定のために電気生理学的検査を行った持続性心室頻拍例 200 例である。機序は頻拍を誘発後ペーシングを加えてエントレインメント現象から確認した。抗不整脈薬を投与し薬効を誘発阻止の可否で判定したが、この異なる波形の数および抗不整脈薬の催不整脈作用の頻度と背景を検討した。

### 2 不整脈薬が有効となる機序

抗不整脈薬により心室頻拍の誘発が阻止される機序は推定の域を出ない。そこで心室頻拍連続 30 例で頻拍を誘発し、頻拍周期より 10msec 短い周期で 5-10 秒間ペーシングを行い、エントレインメント現象を確認した。ペーシングで頻拍が停止しない場合は 10msec づつ周期を短縮し、VT を停止させる最長の周期を得た。この臨界的なペーシング周期と心室頻拍周期の差を興奮間隙の指標に用い、プロカインアミドの中間用量と最終用量での誘発阻止作用および電気生理学的検査指標との関係を検討した。

### 3 ペーシングによる増悪機転

心室頻拍の停止を目的にペーシングを加えた時のレートの増加の頻度、増悪例のリエントリー回路の電気生理学的特性について検討した。方法はエントレインメント現象を確認しつつ周期を 10msec づつ短縮した。ペーシングの終点は頻拍が停止するかレートが増加する点とした。

刺激から緩徐伝導路を経てその出口までの伝導時間は、マッピングで出口を同定して測定した。ペーシングが周期を順次短縮する時にこの刺激－出口の伝導時間が延長すれば緩徐伝導路は減衰伝導の性質を有していると解されるので、リエントリー回路の伝導特性とレートのペーシングによる停止あるいは増悪率との関係を検討した (n=40)。

## III 成果

1 全例臨床的に記録されている心室頻拍が誘発されたが、主に抗不整脈薬後は平均 2.8 種の波形の異なる心室頻拍も誘発された。自験例 150 例の時点での、不整脈薬の有効性は I 群薬では 10%台が殆どで、Ic のフレカイニドが 36%で、III 群薬は 44 から 50%と優れていた。催不整脈作用は 48%にみられ、レートの増悪は 15%、より誘発が容易になるのは 33%、頻発化が 15%、非持続性から持続化する例が 11%、停止に DC を必要とする例が 7%に認められた。複数波形と催不整脈作用は器質的心疾患例を有する例に高率であった。

2 プロカインアミドの予定投与量の約 2/3 の用量での VT 周期、ブロック周期および興奮間隙としてのエントレイン帯を求めると、中間用量では、VT 周期とブロック周期は共に延長したが、誘発が最終用量で阻止された時にはエントレイン帯は縮小した（有効率=26.7%）。

無効群では最終用量でも VT が誘発される群であるが、中間用量では VT 周期とブロック

周期はともに延長し、興奮間隙は寧ろ増大傾向にあった (73.3%)。抗不整脈薬への反応は予測できず、投与後に興奮間隙の縮小するか否かが唯一の誘発阻止作用の予測因子であった。III 群薬での投与前の興奮間隙と誘発作用の間には関係がなかった (n=20)。

### 3 ペーシングによる頻拍の増悪

エントレインメント現象を確認しつつ、順次周期を短縮してペーシングを行った連続 44 例で停止は 74%、増悪は 26%に認められた。緩徐伝導路が減衰伝導の性質を示す 25 例では、VT は 90%で停止した。レートが増悪は 6.3%にのみ認められた。興奮間隙は非停止例で平均 128msec で、停止群の 83msec より長い傾向にあった。停止に必要な周期より過度に短いペーシングで、レートが増悪がみられた。

## IV 考察

同一波形の易誘発性、レート増悪など以外に、異なる波形の心室頻拍の誘発に抗不整脈薬の関与が考えられ、病的心筋の有無とも関係する。ペーシングで VT は 70%以上で停止できるが、レート増悪例も認められる。心室頻拍の誘発が阻止された有効群と非阻止例の無効群との比較では、原疾患、コントロール時の VT 周期、興奮間隙に差はなかったが、誘発阻止群では抗不整脈薬により興奮間隙は縮小し、無効例では不変か拡大した。興奮間隙の縮小例では同一薬剤の追加で誘発が阻止されることが見いだされた。しかしコントロール時の心室頻拍周期、興奮間隙、原疾患などからは有効抗不整脈薬の予測は不可能であった。

ペーシングによりレートが増悪機序は、リエントリー回路の縮小など考えられたが、興奮間隙が広い傾向があり、double wave tachycardia の可能性もある。

興奮間隙は局所の活動電位持続時間よりも細胞間の伝導途絶する周期で規定される所見も得られており、抗不整脈薬の選択法および催不整脈作用など増悪機序について、更に検討が必要である。抗不整脈薬はイオン・チャネルの遺伝子発現を修飾する可能性があり、薬剤の効果や催不整脈を考える時考慮すべき問題となると考えられ、目下検討中である。

## 電気生理学的研究報告 (B)

### I 研究目的

control 時及び抗不整脈薬投時の心室期外収縮の有効不応期、伝導速度 wavelength、機能的な不応期の dispersion を測定し、心室期外収縮から心室細動が誘発される機序を検討した。

### II 研究計画及び材料と方法

ビーグル犬 40 頭を用い、麻酔下に開胸した。右室側方に刺激用電極を装着し、cardiac stimulator を用い、基本周期及び早期興奮の有効不応期を測定した。心室前面に 4×6 個の双極電極シートを押しつけ電位を記録、マッピングシステムを用いて伝導速度を計測した。有効不応期と伝導速度の積を wavelength とした。心室興奮の機能的な不応期を測定し、24 点の機能的な不応期の標準偏差を機能的な不応期の dispersion とした。刺激電圧は 1volt

より開始し 1volt ずつ増加し、心室細動が誘発されるか最大 5volt までとした。心室細動の誘発されたときの刺激電圧を心室細動閾値とした。control 及び、flecainide、MS-551、propranolol 投与下で実験した。

### III 研究成果

心室筋を 1volt で刺激したとき、4 個までの連続期外刺激で control 群、抗不整脈薬群とも心室細動は誘発されなかった。4 群間で VFT の有意差は認めなかった。1volt 刺激と比較して VFT 刺激では、wavelength は有意に短縮し、機能的な不応期の dispersion は有意に増大した。したがって、これらのパラメーターは心室細動誘発に重要な因子と考えられた。VFT 刺激では、抗不整脈薬は有効不応期を延長したが伝導速度を低下させ、wavelength を延長しなかった。機能的な不応期の dispersion も抗不整脈薬により減少しなかった。

### IV 考察

flecainide、MS-551、propranolol は、正常なイヌの心臓において control と比較して VFT を上昇させなかった。これらの結果は、抗不整脈薬が必ずしも抗細動作用を示さない場合の説明になると思われた。

## 自律神経学的研究報告

### I 目的と計画

近年、心拍変動解析により自律神経機能が時間軸に沿って、連続して評価できるようになった。心拍変動は自律神経機能の評価とともに、その複雑性の評価が心疾患の疾病予後の評価に有用であることが報告されている。そこでまず、わが国における心拍変動解析の普及の程度をアンケート調査し、心拍変動解析における有用性と問題点を整理した。次いで 24 時間を単位とする正常値を検討した。この正常値をもとに不整脈増悪に関与する、自律神経機能と心拍変動の複雑性の関わりの評価を試みた。

### II 材料・方法・成果・考察

#### 1 心拍変動 (HRV) に関するアンケート調査

全国の大学病院循環器部門担当の教室にアンケート調査を行った。103 通のアンケート表を送付し、58 通の返信を得、53 施設で HRV を自律神経機能の指標として用いているとの回答が得られた。時間領域解析項目としては、NN50、pNN50、SDANN、SDNN、SDmean、CVRR、rMSSD、Lorenz plot、Triangular Index が、周波数領域解析項目としては、LF、HF、LF/HF が用いられていた。スペクトル解析に用いる手法は、FFT、AR、MEM、CGSA と施設により異なり、スペクトルの単位は、パワーの絶対値、平均振幅、CCV、normalized unit 等が用いられていた。HRV は自律神経機能の指標として一般的に用いられているとは言え、その臨床応用における問題点は、いまだに山積されているのが現状であり、そのため、年齢別・性別の正常値に関する多施設共同研究が必要であるとの意見が寄せられた。



## 2. 心拍変動 (HRV) の正常値に関する検討

3-92歳の健常者339名(男222名、女117名)を対象に24時間心電図を記録し、HRVを解析した。性差と加齢にともなう変化が観察されたため、年齢別・性別の正常値の提唱を試みた。HRVの複雑性解析として、相関次元、box-counting法、情報エントロピーの解析を試みた。副交感神経機能の緊張ならびに相関次元・情報エントロピーには、morning dipとともに夜間大きく昼間小さい日内変動が観察された。交感神経機能ならびにbox-counting法による複雑性解析には、morning surgeを伴う、夜間小さく昼間大きい日内変動がされた。

## 3. 不整脈増悪の要因としての自律神経機能

心拍変動解析を用いて自律神経機能を評価することにより、06:00から11:00の間に観察された5連発以上の非持続性心室頻拍(NSVT)の発現における自律神経機能の関与を評価した。心室性不整脈の1日の出現頻度が2000個未満で、06:00から11:00の間に5連発以上のNSVTが観察された11例(52歳から79歳、男7名、女4名)を対象として、心拍変動解析を行った。通常、心拍変動の解析にはFFT、AR、MEM解析法が用いられる。しかし、これらの手法では、たとえ散発といえども、対象時系列に心室不整脈や上室不整脈が混入した場合に、心拍変動のスペクトルは大きく影響される。なかでも、HF成分のスペクトルは大きく歪曲され、HF成分領域のほとんどが大きく持ち上げられた様相を呈する。HF成分は心臓副交感神経機能の指標とされているため、不整脈の混入は見かけ上、HF成分の上昇と評価されてしまう危険性がある。この見かけ上の変化を防ぐためには、膨大な解析時間が必要ではあるがMEM解析法を用いて、通常用いられる低次のモデル次数ではなく100次近くの高次の次数にて解析を行い、不整脈に起因するスペクトル成分を、0.40Hzよりも大きい周波数帯域に分離する必要がある。

そこで高次元のMEMスペクトルを用いることにより、30秒毎にLF成分、HF成分、LF/HF比を計測し、重畳解析することにより、10秒毎の読みとり値を得た。R波5つからの時系列(約1呼吸分の時系列)データを対象に以下の方法で情報エントロピーを解析した。RR間隔時系列を構成する無限個のモードへのエネルギー分配の乱雑さの程度を情報エントロピーとして評価した。すなわち、スペクトル密度の対数であるエントロピー密度の挙動を解析することにより、時系列に対応するスペクトルに見られる各周波数へのエネルギー分布の乱雑さの程度を計測した。一般に、エントロピーはその絶対値が問題にされることはなく、常に、その変動分のみが評価される。そこで、等間隔時系列を計算して得たエントロピーを下限(0%)、最もランダムな時系列の持つエントロピーを上限(100%)としてエントロピーの規格化を行った。

06:00から11:00の間に観察された5連発以上の非持続性心室頻拍(NSVT)11回の発現における自律神経機能の関与を評価するため、NSVT発現前の120分、60分、45分、30分、15分、発現直前、発現後15分の7つの時点における、心拍数(bpm)、HF(ミリ秒×ミリ秒)、LF/HF、情報エントロピー(%)を観察した。その結果、次の成績を得た。

	120	60	45	30	15	0	15
心拍数 (bpm)	79.8	80.2	78.6	94.5	95.8	102.6	87.5
HF	74.3	75.4	69.8	189.3	74.5	19.8	18.7
LF/HF	1.87	2.01	3.88	3.76	4.52	3.96	3.12
情報エントロピー	31.2	32.6	33.	67.9	39.8	32.6	33.7

すなわち、NSVT 発現前には、約 45 分前から LF/HF が、約 30 分前から心拍数が上昇し、続いて一過性の情報エントロピーの上昇が観察された。このエントロピー上昇とほぼ同時かあるいは少し遅れて、HF 成分のパワーが著しく上昇し、HF 成分はその後急激に減衰した。NSVT の発現時には、心拍数の上昇と HF 成分の減衰が最も大であった。以上の成績から、中高年の男女に観察される起床後（06:00 から 11:00 の間）の NSVT 発現の背景には、自律神経機能が関与していることが示唆された。NSVT の発現には先行する交感神経の亢進に続く、急激な副交感神経機能の減衰が関与していることが推測される。

## 核医学的研究

### I 目的

交感神経機能イメージを表現するとおわれる  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチの結果から、非侵襲的に心機能、不整脈の増悪の有無、予後が判定できるか否かを検討する。

### II 計画・材料・方法

対象は、不整脈を主訴に来院した男性 13 例、女性 5 例の計 18 例で、年齢は  $41 \pm 23$  才。不整脈の種類は心室期外収縮 8 例、心房細動 1 例、心室頻拍 9 例であった。全例に 24 時間心電図記録と  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチ撮影を施行した。 $^{123}\text{I}$ -MIBG の解析指標として 180 分後期像 H/M (heart/mediastium) 値を用いたが、それはこの値が左室収縮機能とよく相関し、心不全重症度を表現するといわれているためである。また、初期像から後期像の間に何%が洗い出されたかを示す washout rate を計測した。

### III 成果と考察

今回の対象群の左室駆出率は  $69.9 \pm 7.8\%$  と正常範囲内にあり、後期像 H/M 値との間に相関は認められなかった。(P=0.8)。

washout rate と後期像 H/M 値は良好な負の相関を示し (P=0.001)、かつ撮像 15 分と 90 分間の washout rate (early) の方が 90 分-180 分間のそれ (late) に比してよい相関がみられた (P=0.02、0.11)。

## 心力学的報告

### I 目的

I 群抗不整脈薬の陰性変力作用を細胞レベルで明らかにする。

### II 計画・材料・方法

#### 1 単離心筋細胞の作成

単離心室筋細胞は約 250g の adult guinea pig より酵素法 (collagenase) で作成し、12 時間以内に実験に用いた。12 時間後においても 30-70% は rod shape で横紋を有していた。

#### 2 電気生理、細胞内カルシウム濃度および細胞収縮測定

心筋細胞の whole cell voltage clamp は single continuous microelectrodevoltage-clamp circuit (Axopatch 200B, Axon Instruments, Burlingame, CA, USA) を用いた。細胞内カルシウム濃度は蛍光色素 indo-1 を用いて行った。蛍光顕微鏡システム (SFX-2 and DX-1000, Solamere Technology Group, Salt Lake City, UT) を使用して細胞内カルシウム濃度の同時記録を行った。細胞収縮は細胞の長軸端を video motion detector で検出し membranecurrent/membrane potential あるいは細胞内カルシウム濃度と同時に A/D 変換の後 DOS/V PC に記録した。

### III 成果

#### 1 disopyramide の膜電位と細胞収縮に対する効果

臨床濃度と考えられる disopyramide ( $10 \mu\text{M}$ ) を投与した場合の単離心室筋細胞の活動電位と同時に記録した細胞収縮を検討した。心筋細胞は current injection により収縮している。活動電位は若干延長し、細胞収縮は減弱している。

表 1

n=4	静止膜電位	90%活動電位持続時間	細胞収縮 ( $\mu\text{m}$ )
コントロール	$-91 \pm 2\text{mV}$	$325 \pm 31\text{msec}$	$9.1 \pm 2.2$
disopyramide ( $10 \mu\text{M}$ )	$-90 \pm 2\text{mV}$	$377 \pm 34\text{msec}^*$	$6.9 \pm 2.5^*$
washout 5min	$-90 \pm 2\text{mV}$	$333 \pm 30\text{msec}$	$8.8 \pm 2.1$

次に細胞内カルシウム濃度と細胞収縮に対する効果を同様の条件下で調べるために field stimulation ( $0.25\text{Hz}$ ) で disopyramide を投与した。同時に記録された  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transients と細胞収縮から disopyramide の効果を表 2 に要約した。

表 2

n=4	peak $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (arbitrary unit)	diastolic $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (arbitrary unit)	細胞収縮 ( $\mu\text{m}$ )
コントロール	$0.39 \pm 0.02$	$0.21 \pm 0.03$	$9.5 \pm 2.5$
disopyramide ( $10 \mu\text{M}$ )	$0.34 \pm 0.02^*$	$0.20 \pm 0.03$	$7.1 \pm 1.9^*$

以上より臨床濃度と推定される disopyramide ( $10\mu\text{M}$ ) は活動電位をともなう心筋細胞収縮という条件では陰性変力作用を発揮している。

## 2 disopyramide の L 型カルシウム電流、細胞内カルシウム濃度と細胞収縮に対する効果

もし活動電位を伴う心筋細胞収縮において  $\text{Na}$  電流の抑制が陰性変力作用の主たる機序であるとすれば voltage clamp のもとでの細胞収縮は  $\text{Na}$  電流をともなわないので disopyramide による陰性変力作用はきわめて小さいはずである。そこで同濃度の disopyramide を voltage clamp のもとで収縮している心筋細胞に投与し、L 型カルシウム電流、細胞内カルシウム濃度と細胞収縮とを同時に記録した。L 型カルシウム電流、細胞内カルシウム濃度と細胞収縮のいずれにも変化は認められなかった。

表 3

n=4	$I_{\text{Ca}}$	peak $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (arbitrary unit)	diastolic $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (arbitrary unit)	細胞収縮 ( $\mu\text{m}$ )
コントロール	$1.1 \pm 0.2$	$0.36 \pm 0.02$	$0.22 \pm 0.03$	$9.0 \pm 2.8$
disopyramide ( $10\mu\text{M}$ )	$1.1 \pm 0.2$	$0.35 \pm 0.02$	$0.21 \pm 0.03$	$8.9 \pm 2.8$
washout 5min	$1.0 \pm 0.2$	$0.36 \pm 0.03$	$0.22 \pm 0.03$	$9.1 \pm 2.7$

## IV 考察

fuzzy space が存在し、 $I_{\text{Na}}$  が活動電位の最初の相で細胞膜直下の  $\text{Na}$  濃度を一時的に高めるのであるとすれば、局所的には細胞内平均  $\text{Na}$  濃度よりも高くなるので reverse  $\text{Na-Ca}$  exchange の活性化にとって好条件が整うことになる。一方心不全患者においてはほとんど常に digitalis が投与されており、細胞内  $\text{Na}$  濃度が上昇している。不全心における  $\text{Na-Ca}$  exchange の収縮に寄与する程度が大きいと予想される。それゆえ心機能の正常例においては問題とならない disopyramide の陰性変力作用が病的心で顕在化する機序として妥当である。

## コンピュータ・モデルによる研究報告

### I 目的

心筋細胞の位相依存的刺激応答特性から作成した非線形力学的モデルを用いて、様々な不整脈現象を解釈し、臨床的診断・治療に役立てる。

### II 計画・材料・方法・成果

高度房室ブロック症例の心電図を用いて、本モデルの基礎をなす心筋細胞の位相反応曲線を推定する試みを行った。新たに大域的探索法と従来の局所的探索法を組み合わせたハイブリッドな方法でよりよく推定できた。

次に、房室ブロックのモデルで、正常伝導後とブロックの後とで房室伝導曲線の形を変えて房室ブロックのシミュレーションを行い動物実験と対比した。その結果、両モデルと

も発生する不整脈時系列は類似しており、従来のモデルでは証明がつかない現象が新しいモデルで説明できるということではなかった。

高柳らは心房粗動時に房室伝導比が 2:1、3:1、4:1 が混合する症例がある一方で、3:1 を含まず 2:1、4:1 だけの伝導比から成る症例があることを報告している。そこで 3 種の房室伝導モデルをとりあげて、これらもモデルが、一定間隔で心房をペースングしたときにみられる心室収縮の反応パターンを再現できるか、高柳らが示したリズム混在現象を説明できるかを調べた。使用したモデルは、次の通りである。

- a. 房室伝導曲線にもとづく差分方程式モデル。
- b. Fitzhugh-Nagumo の反応-拡散型の偏微分方程式。
- c. 房室結節細胞の Hodgkin-Huxley 型方程式の 1 次元抵抗結合モデル

動物実験の結果と比較すると、c がもつともよく、つぎに a がよいことが認められた。一方、b は動物実験の結果と異なり、房室伝導モデルとしては適当でないことが判明した。心房細動にたいそうする高頻度ペースング時の RR 間隔時系列のカオス的変動は、a と c で実際にカオスであることが示された。しかし、臨床心電図で観察されつリズム混在現象は十分説明できなかつた。

## V 研究成果の発表

- 1) Zhang S, T. Sawanobori, H. Adaniya, Y. Hirano and M. Hiraoka: Dual effects of external magnesium on action potential duration in guinea-pig ventricular myocytes. *Am. J. Physiol.* 268H2321-2328, 1995.
- 2) Sawanobori T, H. Adaniya, H. Yukisada and H. Hiraoka: Role for ATP sensitive K-channel in the development of A-V block during hypoxia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 27: 647-657, 1995.
- 3) Miyazaki M, H. Adaniya, T. Sawanobori and M. Hiraoka: Electrophysiological effects of clentiazem, a new Ca<sup>2+</sup> antagonist, on rabbit hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 27: 615-621, 1996.
- 4) Zhang. S, T. Sawanobori, Y. Hirano and M. Hiraoka: Multiple modulation of action potential duration by different calcium channel blocking agents in guinea-pig ventricular myocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 30:489-496, 1997.
- 5) Hiraoka M, M. Shinohara and T. Sawanobori: Early and delayed afterdepolarizations in guinea-pig myocytes exposed to low K solution. In "Electrocardiology '96. From the cell to the body's surface, ed by Liebman J. World Scientific Singapore. 257-264, 1997.
- 6) 沢登徹、田辺聖子、志野原睦、平岡昌和: ベプリジルのイオン電流に対する効果. *Therapeutic Res.* 19:5-10, 1998.
- 7) Aizawa Y, Tanabe Y, Naitoh N, Washizuka T, Shibata A, M. M. Josephson. Procainamide Induced Change of the Width of the Zone of Entrainment and its Relation to the Inducibility of Reentrant Ventricular Tachycardia. *PACE*, Vol.20, No.11, 2789-2798, 1997
- 8) Aizawa Y, Itoh E, Chinushi M, Shhiba M, Uchiyama H, Shibata A. Frequency-

- dependent shortening of conduction time through the reentrant pathway during transient entrainment of ventricular tachycardia. PACE 1997(in press)
- 9) Aizawa Y, Tanabe Y, Yamaura M. Reentrant Ventricular Tachycardia Interpretations of Electrophysiologic Findings and Its Applications. Japanese Heart Journal Vol.39, No.2, 121-137, 1998
  - 10) Niwano S, Furushima H, Taneda K, Abe A, Ohira K, Aizawa Y. The Usefulness of Holter Monitoring in Selecting Pharmacologic Therapy for Patients With Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia-Studies in Patients in whom No Effective Pharmacologic Therapy Could be Determined by Electrophysiologic Study-. Japanese Circulation Journal, Vol.62, No.5, 347-352, 1998
  - 11) Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Fujita S, Kusano Y, Miyajima S, Shibata A. Successful Slow Pathway Ablation in a Patient with Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Having a Proximal Common pathway. PACE, Vol.21, No.6, 1316-1318, 1998
  - 12) Aizawa Y, Uchiyama H, Yamaura M, Nakayama T, Arita M, the Investigator Group for K-Channel Openers and Arrhythmias. Journal of Electrocardiology, 31, 2, 117-123, 1998
  - 13) Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Miyajima T, Aizawa Y. Comparative Electrophysiologic Findings between Responders and Nonresponders to Class III Antiarrhythmic Drugs among Patients with Ventricular Tachyarrhythmia. Japanese Heart Journal, 39, 3, 307-319, 1998
  - 14) Naitoh N, Taneda K, Tagawa M, Furushima H, Yamaura M, Aizawa Y. Electrophysiologic Effects of Intravenous MS-551, a Novel Class III Antiarrhythmic Agent, on Human Atrium and Ventricle. Japanese Heart Journal, 39, 3, 297-305, 1998
  - 15) Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Aizawa Y. Effects of Class I and III Antiarrhythmic Drugs on Ventricular Tachycardia-Interrupting Critical Paced Cycle Length With Rapid Pacing. Japanese Circulation Journal, Vol.62, No.4, 267-273, 1998
  - 16) 中村和子、瀬川和彦、吉本信雄：心室期外収縮の有効不応期、伝導時間、伝導時間のばらつき、wave length に対する MS-551 の効果。  
第 12 回日本心臓ペースング・電気生理学学会 大宮 1997 年 6 月 5 日
  - 17) 中村和子、瀬川和彦、吉本信雄：心室期外収縮から心室細動が誘発される機序および MS-551 の催不整脈作用の機序に関する実験的研究。  
第 13 回日本心臓ペースング・電気生理学学会 東京 1998 年 5 月 28 日
  - 18) 中村 和子：短い連結期の心室興奮の連発から心室細動へ移行する機序及び抗不脈薬の作用に関する実験的検討。-Wavelength、機能的な不応期の dispersion の意義-。埼玉医科大学雑誌 in press
  - 19) Otsuka K, Nishimura Y, Kubo Y, Cornelissen G, Halberg F: Chronomes (rhythmas, chaos and age trends) of human heart rate variability in both genders.

- Computers in Cardiology 24 : 49-52, 1997.
- 20) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F: Age, gender and fractal scaling in heart rate variability. *Clinical Science* 93 : 299-308, 1997.
  - 21) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F: Circadian rhythmic fractal scaling of heart rate variability in health and coronary artery disease. *Clinical Cardiology* 20 : 631-638, 1997.
  - 22) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F, Yamanaka T, Nakajima S, Kubo Y, Shinagawa M, Hotta N, Hasebe T, Omori K, Watanabe Y, Ohkawa S: Vagal tone and various assessments of complexity of heart rate variability in healthy Japanese subjects. *Therapeutic Research* 19 : 265-275, 1998.
  - 23) 大塚邦明、西村芳子、久保豊、品川亮、渡邊晴雄、Germaine Cornelissen、Franz Halberg: 循環器とサーカディアンリズム。自律神経 35 : 271-279, 1998.
  - 24) 大塚邦明: 心拍変動 1. 序文 附: 心拍変動アンケート結果。外山淳治、渡邊佳彦編集、時空間神経情報の新しい視点。ライフメディコム、名古屋、1998、pp305-317.
  - 25) 河本修身. 八尾厚史. 松尾博司. 芹澤剛: Disopyramide の心筋細胞興奮収縮連関に対する影響 薬理と治療 (投稿中)
  - 26) Inoue M, Kohmoto O, Hayami N, Y, Yamashita T: The hyperpolarization activated current,  $I_f$  is enhanced in healed myocardial infarction of young adult (abstract). *Circulation* 1998; 98: 1819
  - 27) Shimizu T, Kinugawa K, Kohmoto O: Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase in chick embryo ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1998 : 38 : 405-413
  - 28) Kohmoto O, Shimizu t, Sugishita K: Selectivity of felodipine for depolarized ventricular myocytes: a study at the single cell level. *Euro J Pharm* 1997 : 319 : 355-363
  - 29) Kinugawa K, Kohmoto O, Serzawa T: CV-11974 a non-peptide angiotensin II antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 1997 ; 15: 59-74
  - 30) Kinugawa K, Yao A, Kohmoto O: Transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1997 ; 81 : 9119-921
  - 31) Ikeda, N., Takayanagi, K., Takeuchi A., Nara. Y., Miyahara, H: Arrhythmia curve interpretation using a dynamic system model of the myocardial pacemaker. *Meth Inform. Med*, 36 : 286-289, 1997
  - 32) 宮原英夫: コンピュータを利用した診療介助システム (1) . 日温気物医誌、61 (3) : 163-169、1998
  - 33) 池田憲昭: 不整脈生成の力学的モデル (その2) 房室伝導の非線型力学 *BME*, 12 (5) : 49-57, 1998
  - 34) 池田憲昭, 高柳寛、奈良佳洋、竹内昭博、宮原英夫、: 心房細動・粗動時房室伝導における心筋伝導モデルの比較研究、第37回日本エム・イー学会大会 (倉敷)、1998.5 医用電子と生体工学、36 (特別) : 231、1995.5

- 35) 宮原英夫：コンピュータを利用した診療介助システム（2）．日温気物医誌、61（4）：208-215、1998
- 36) 宮原英夫、池田憲昭：心房細動・粗動時における房室伝導モデル．第9回心臓病学フォーラム、東京、車両競技公益資金記念財団研究報告会、1998.8.
- 37) 池田憲昭、竹内昭博、宮原英夫、諸星康雄、奈良佳洋、高柳寛：高頻度心房ペーシング時の房室伝導特性、数学モデルによる検討、第15日本心電図学会（鹿児島）、1998.10.心電図18（5）：735、1998.8
- 38) 諸星康雄、中山茂信、宮原英夫、池田憲昭：家兎の非開胸的ビーズ閉塞・再灌法による動物モデルと心電図の変化II、第15回日本心電学会（鹿児島）、1998.10.心電図18（5）：766、1998.8
- 39) 宮原英夫：コンピュータを利用した診療介助システム（3）．日温気物医誌、62（2）：印刷中