

れないためである。これらの結果から、本シミュレーションで設定した条件下においては、spiral wave が発生すると心臓のポンプ機能が完全に失われることが分かる。一般的には、1つの大きなスパイラルが一定して持続するような興奮伝播形態は、いわゆる心室頻拍を引き起こす現象であると考えられているが、今回の力学解析では、心臓の拍動機能が失われる結果が得られた。もちろん今後検討を続けていく必要があるが、複数の渦が混在するようなスパイラルでなくとも、心室細動に類似の状態が引き起こされる可能性があることを示唆していると考えられる。

以上の解析によって、左心室のspiral wave 及びspiral wave による心臓ポンプ機能の障害が再現できた。また、今後、心筋梗塞等の基質条件や、刺激等の誘因条件を解析に反映させることによってより高度のシミュレーションが実現でき、ICD設計へ貢献できると考えられる。

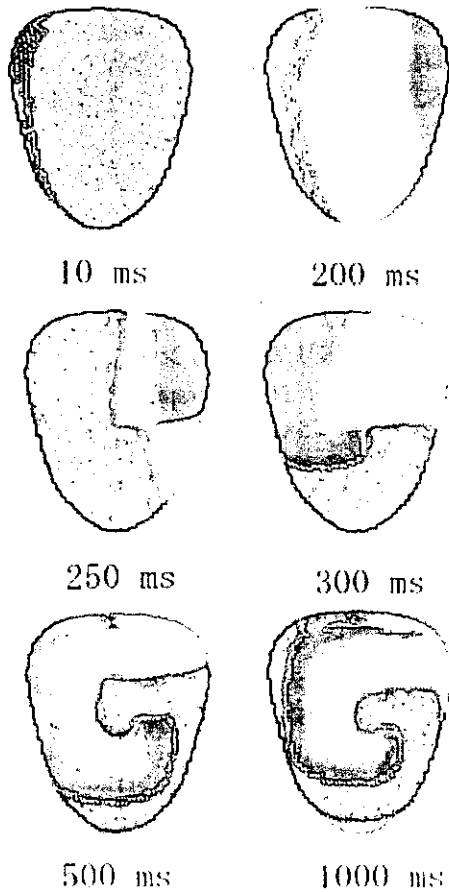


図13 spiral waveの発生と持続

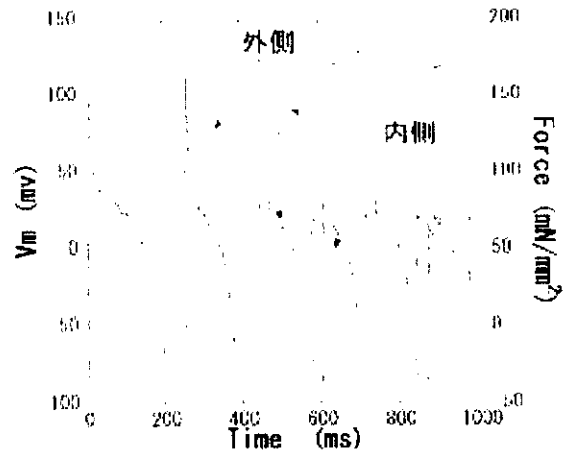


図14 spiral waveにおける左心室中央部の膜電位、収縮力履歴

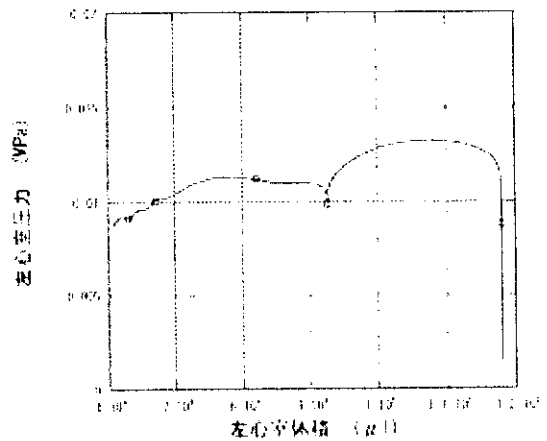
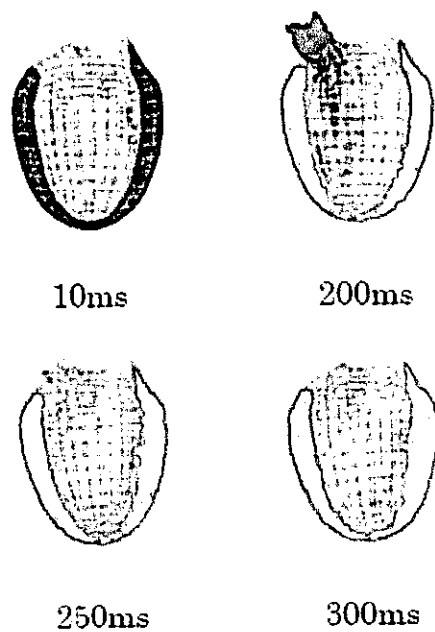


図15 spiral waveにおける左心室圧容積履歴



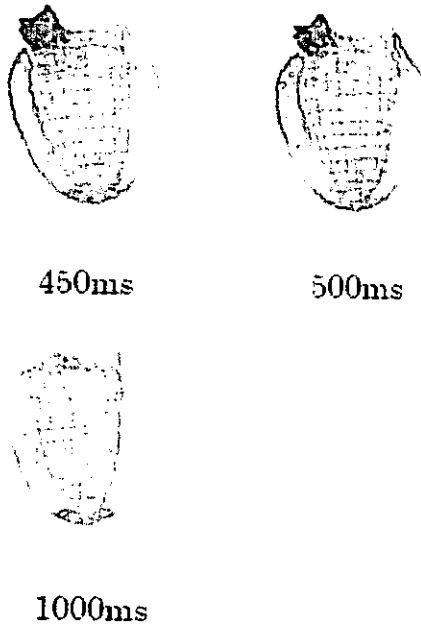


図16 spiral waveの流体構造連成解析結果

C-3 メッシュサイズに関する検討

以上のシミュレーションでは、興奮伝播解析における心臓ボクセルメッシュサイズは0.5[mm]であり、一方、流体構造連成解析のメッシュサイズは2[mm]程度である。よって興奮伝播解析の結果得られた収縮時刻歴の空間的平均をとり、その平均値を流体構造連成解析に入力として与えている。しかし、高精度な興奮伝播解析を行うためには0.2[mm]程度のメッシュサイズが要求される。また本シミュレーションの目的からバイドメインモデルを採用することが今後必須となるので、陰解法によって連立一次方程式を解かなければならない。本研究においては、先ずこの電気現象に関する計算量の問題を乗り越え、更に機械現象まで解析することが要求されている。最近の計算機性能の向上は著しいが、電気現象と同じ大きさのメッシュを用いて機械現象の解析を行う事は依然として困難であり、両現象には異なる大きさのメッシュを用いることが妥当であると考えられる。本節では、以上の観点から、矩形板の試料を想定し、両現象に対して異なるメッシュサイズを用いた場合に関する検討を行った。

メッシュサイズ: 0.15[mm]、解析領域: 42[mm] × 42[mm] (280要素 × 280要素)の矩形板においてspiral waveの興奮伝播解析を行い、得られた発生収縮力の空間平均を0.75[mm]間隔のメッシュおよび2.1[mm]間隔のメッシュによる有限要素構造モデルに入力する。なお興奮伝播解析では離散モデルと有限要素モデルの両者により解を求め比較している。

Spiral waveによる電位、発生収縮力、膜電位の時刻歴を図17に示す。構造解析の各メッシュサイズでの応力の時刻歴を図18に示す。両者の時刻歴は大局的には一致することが分かる。差異は応力変化の空間勾配が大きいところに見られるが、最大でも誤差は10%程度である。この程度差異はPVループなどの心拍動の全体的挙動を求める目的においては大きな影響は与えないと予想されるが、ICD設計のためのシミュレーションに及ぼす効果については今後検討を続けていく必要があると考えられる。

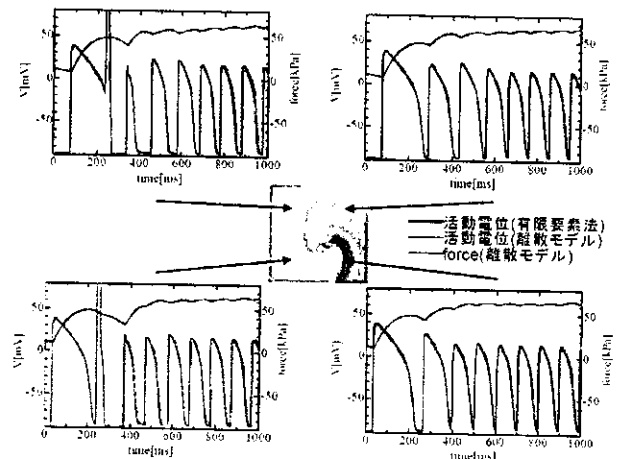


図17 発生収縮力、膜電位の時刻歴

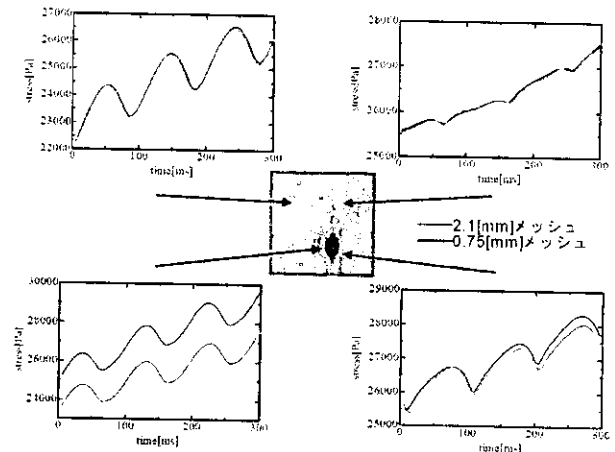


図18 各メッシュサイズでの応力の時刻歴

C-4参考文献

[1]岡本良夫 編著:「心臓のフィジオーム 電気生理現象のシミュレーション(分子から臓器まで)」, 森北出版 (2003).

E. 結論

本年度は第一に、植え込み型除細動装置の電極位置・通電方法を計算科学手法により合理的に決定するための基盤技術となる心臓シミュレ

ータの高度化を行った。電気生理学モデルとして Luo-Rudy2000 モデルを、興奮収縮連関モデルとして Negroni モデルを採用した。高度化したシミュレータにより不整脈などの解析を行いその妥当性を検証した。今後引き続きシミュレータの調整、拡張を図る予定である。第二に、次年度開始する大規模計算に備えて、電気現象と機械現象の離散化解析のためのメッシュ粗さについて検討を加え、解の精度に関する考察を行った。これは矩形板に関する基礎的検討ではあるが、必要とされる凡そのメッシュサイズを明らかにすることができた。次年度は以上の結果と新たに開発予定の高速計算手法の性能、さらに新規に導入される PC クラスターの性能とをあわせ考え、実行可能なモデルを作成して本格的な心臓モデルを用いての試計算を開始する予定である。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Finite element analysis on the relationship between left ventricular pump function and fiber structure within the wall. H. Watanabe, S. Sugiura, T. Hisada. JSME Int. J., Ser. C 46: 1330-1339, 2003

G-2. 学会発表

1. Fluid-Structure Interaction Analysis of Human Heart by ALE Finite Element Method. T. Hisada, H Watanabe, S Sugiura. 7th US National Congress on Computational Mechanics. (2003, 7.28-30)
2. Fluid-structure interaction analysis of left ventricle by ALE finite element method. H Watanabe, S Sugiura, T Hisada, M Inagaki, M Sugimachi, K Sunagawa. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2003. (2003, 8.24-29)
3. Cardiac geometry itself is a substrate of ventricular fibrillation: Vortex-like reentry created by geometry in 3-dimensional computer model. M Inagaki, M Sugimachi, K Nakazawa, T Kawada, K Sunagawa, H Watanabe, S

Sugiura, T Hisada. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2003. (2003, 8.24-29)

4. Virtual echocardiography: arealistic #D finite element model of blood flow and left ventricular wall motion. S Sugiura, H Watanabe, J Okada, H Fukunari, X Chen, T Hisada. Scientific Sessions 2003, American Heart Association (2003, 11.9-12)
5. ALE 有限要素法による左心室の流体構造連成解析. 渡邊浩志、加福秀互、久田俊明、杉浦清了. 第8回日本計算工学会講演会 (2003, 5.19-21)
6. A finite element analysis of fluid-structure interaction of the heart based on the molecular mechanism of excitation-contraction coupling. 杉浦清了、久田俊明、陳献、渡邊浩志、岡田純一、福成洋. 第18回生体・生理工学シンポジウム (2003, 10.6-8)
7. 左心室ポンプ機能と心室壁繊維方向に関する検討. 渡邊浩志、杉浦清了、久田俊明. 第16回計算力学講演会(2003, 11.22-24)

植込み型突然死防止装置の開発
神経刺激およびペーシング治療による電気生理学的効果の評価

分担研究者 児玉 逸雄（名古屋大学環境医学研究所 教授）

研究要旨：

致死性不整脈の発生に重要な役割を果たす心室スパイラルリエントリーのダイナミクスを解析するため、分解能に優れた活動電位光学マッピングシステムを開発した。このシステムを用いて、ウサギ灌流心の心外膜下心室筋二次元標本における電気刺激誘発心室頻拍中の心表面興奮伝播過程を検討した。その結果、心室筋の機能的リエントリーが、①興奮前面の湾曲効果（curvature）、②興奮前面と再分極終末部との相互作用（wave front-tail interaction）、③心筋構築の異方性（anisotropy）の3つの要素により複雑に規定されていることが明らかとなった。

A. 研究目的

心臓突然死の原因となる心室頻拍や心室細動などの多くは心室筋における機能的興奮旋回（リエントリー）を機序とする。この心臓における機能的リエントリーの発生機構についてはこれまで、Allessieらが1970年代に提唱した“リーディングサークル説”や、その後の“異方性リエントリー説”により説明されてきた。しかし、1990年代に入ると、それまで主に化学・物理の分野で研究が行われていた“渦巻き型旋回”の概念が心臓不整脈の発生機序の考え方にも導入され、機能的リエントリーが“渦巻き型の旋回興奮（スパイラルリエントリー）”により合理的に説明することが可能であることが指摘されるようになった（図1）。本研究では、心室頻拍や心室細動の発生、維持および停止の機序を動物実験を主体としてスパイラルリエントリーのダイナミクスの面から詳しく解析し、その有効で安全な制御方法を考案することを目的とする。

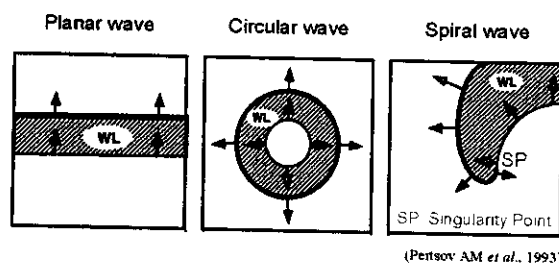










図1 スパイラル興奮波の特徴

A, 直線状の興奮波; B, 円形興奮波; C, スパイラル興奮波. WL, 興奮波長. スパイラル興奮波では脱分極前面が再分極終末部に衝突する特異点(singularity point)を形成する。

スパイラルリエントリーは興奮媒体である心筋細胞の電気生理学的特性が変化することにより異なったダイナミクスを示し、その表現形である心電図もさまざまに変化する（図2）。このように複雑なスパイラルリエントリーの興奮伝播過程を詳細に解析するためには、時間分解能および空間分解能に優れ、更に、

| Underlying Mechanism | Spatial Dynamics | EKG | Clinical Presentation |
|---|---|---|-----------------------|
| stable spiral wave |  |  | monomorphic VT |
| quasi-periodically meandering spiral wave |  |  | torsades de pointes |
| chaotically meandering spiral wave |  |  | polymorphic VT |
| spiral wave breakup |  |  | VF |

(Garfinkel A & Qu Z, 2000)

図2 心室スパイラルダイナミクスと心電図

活動電位の脱分極過程 (wave front) のみならず再分極過程(wave tail)の観察も可能な解析方法が必要である。このため、膜電位感受性蛍光色素を用いた光学マッピング法が開発されており、これまでさまざまなシステムが報告されている (図3)。しかしながら、これら従来のシステムでは、分解能、画像の品位、記録時間などの面で問題点が多い。そこで、本研究では、これらの問題点を解決するため新たな心筋活動電位光学マッピングシステムを独自に開発した。

| 心筋膜電位光学マッピングシステム | | | | |
|-------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------|--|
| 方式 | 光源 | 色素 | 受光素子 | References |
| Laser scanning | He-Ne/Kr/Ar laser | WW781 | PMT/photodiode | Dillon & Morad, 1981 Hill & Courtney, 1987 Krisely et al., 1994 |
| | | WW375 | | |
| | | DI-4-ANEPPS | | |
| Photodiode array | Tungsten-halogen/arc mercury lamp | NK2781 | Photodiode array | Kamino et al., 1981 Salama et al., 1987 Jalife et al., 1993 Kleber et al., 1996 |
| | | RH421 | | |
| | | RH327 | | |
| | | DI-4-ANEPPS | | |
| Fiber-optic probe | He-Ne laser LED | WW781 | Photodiode (optic fiber) | Dillon, 1981 Sakuma & Kodama, 1986 |
| | | DI-4-ANEPPS | | |
| Video camera | Tungsten-halogen lamp | DI-4-ANEPPS | CCD camera | Jalife et al., 1993 |

図3 従来の心筋活動電位光学マッピングシステム

B. 研究方法

B-1. 光ファイバプローブを用いた心筋膜電位計測システムの作成

B-1.1. システムの構成

本システムでは、電子的に出力安定化制御が可能で、低コストである高輝度発光ダイオード(LED)を励起光源として使用し、光ファイバを用いて得られた蛍光をフォトダイオードに伝送し、その強度を計測した。

計測システムのブロック図を図4に示す。

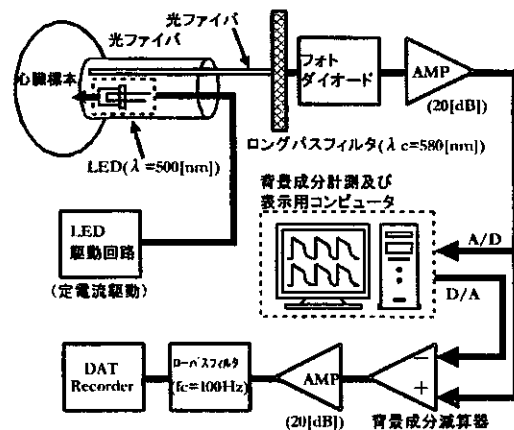


図4 光ファイバ計測システム

LED (中心波長 500nm) を組み込んだモジュール型プローブ (図5) を心臓表面に密着させ、光ファイバ (直径 1mm) を用いて蛍光信号を取り出した。光学ロングパスフィルター (カットオフ波長 580nm) を通過した蛍光をフォトダイオードに入力して電気信号に変換した後、波形処理を行った。細胞膜電位の変化を反映する成分は蛍光信号全体の数パーセントに過ぎないので、S/N 比の優れた信号を得るためにはバックグラウンドとなる直流分を減算する必要がある。本システムではパーソナルコンピュータを用いてオンラインでバックグラウンド減算した。

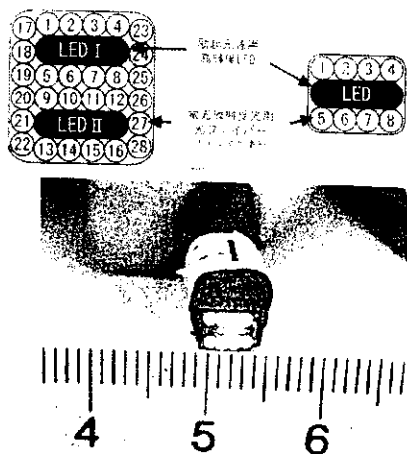


図5 光ファイバプローブ

受光用の光ファイバーを 1, 4, 8, あるいは 28 本含むプローブを作成し (図 5)、また測定用アンプを 32 チャンネル用意して、並列動作させる多チャンネルマッピングシステムとした。

B-1.2. システムの評価

ウサギ右心室動脈灌流標本と Langendorff 灌流心を作成し、膜電位感受性色素 Di-4-ANEPPS(2 μ M)で染色した (実験方法詳細は後述)。

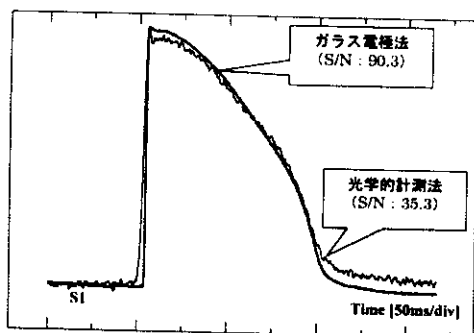


図6 微小電極法と光プローブを用いた光学計測による活動電位波形の比較

図 6 に右心室標本からガラス微小電極を用いて記録した細胞内電位との比較を示す。光ファイバプローブにより計測されるシグナルの S/N 比は微小電極法に比べて劣るが、活

動電位波形は極めて良好な一致を認め、両者による活動電位持続時間 (APD₉₀) の値は $R^2=0.90$ の高い相関を示した。

ウサギ Langendorff 灌流心に直流通電 (DC shock) を加えて誘発した心室頻拍中の心室筋活動電位多点同時記録例を図 7 に示す。この実験では左心室前面に 28 チャンネル型プローブを 2 個、左室側面に 8 チャンネル型プローブを 1 個配置し、そのうちの 32 チャンネルから同時に活動電位光シグナルを記録した。400ms 間隔の基本刺激 (S1) を加えた後 170ms の連結期で 12V の DC shock (S2) を加え不整脈を誘発した。

直流通電中から心室頻拍の発生および停止に至るまで、良好な膜電位変化を安定して記録することが可能であった。本システムは直流通電誘発不整脈の発生、維持、停止の機序

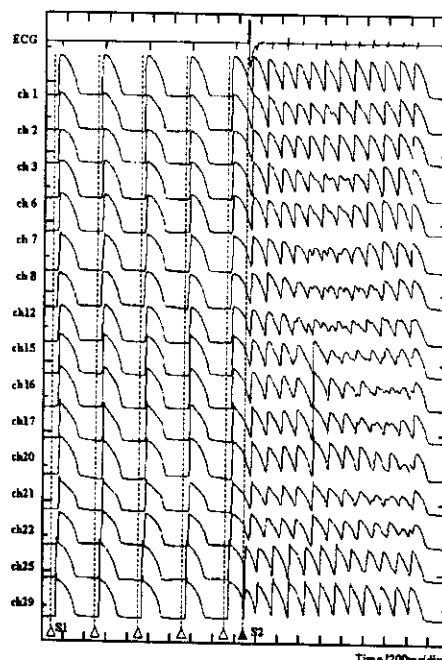


図7 活動電位 32 チャンネル同時記録

解明に有用であることが確認された。しかしながら、32 点の同時記録では興奮伝播の詳細な解析は困難であり、リエントリーの解析には更に多数の部位からの膜電位変化を記録することが必要と考えられた。

B-2. 高速ビデオカメラを用いたマッピングシステムの作成

B-2.1. システムの構成

上記の問題を解決するため、時間、空間分解能に優れた高速デジタルビデオカメラを用いて心室全体の興奮伝播を計測できるシステムを開発した。システムのブロック図を図 8 に示す。

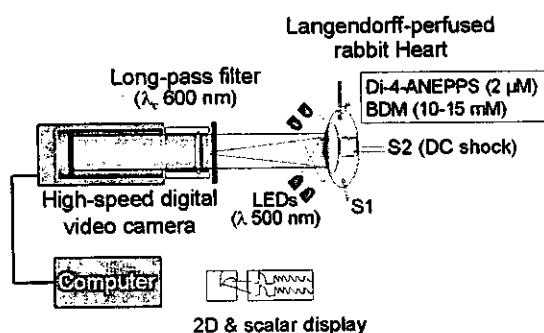


図 8 高速ビデオカメラシステムのブロック図

励起光源には LED を 72 個リング状に配したものをを用い、LED を定電流回路で駆動した。ロングパスフィルター（カットオフ波長 600nm）と撮影用レンズ(Micro-Nikkor 60mm f/2.8, Nikon)を介し、心臓の蛍光画像を高速デ

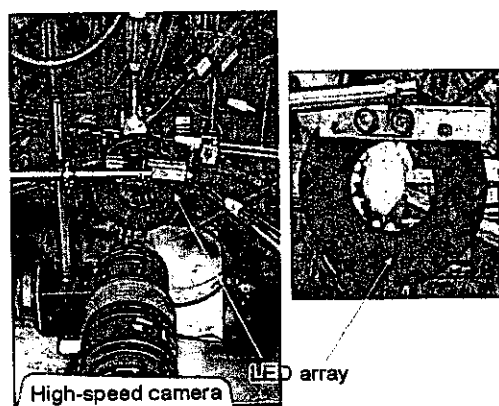


図 9 高速ビデオカメラシステム

ジタルビデオカメラ (Fastcam-ultima 40K あるいは SE, Photron) を用いて撮影した (図 9)。

ビデオカメラの解像度は 256x256 画素で、各画素 256 階調 (8bit) のモノクロ画像として記録される (図 10)。30x30mm の領域 (ウサギ心室全体) を撮影する場合の空間分解能は 0.12mm/画素である。カメラはフルフレームで 30-4500fps の撮影速度が可能であるが、通常は 750fps (1.33ms 間隔) で撮影を行った。このモードでは約 11 秒間の連続記録が可能である。画像のデジタルデータをパーソナルコンピュータに転送しオフラインで画像解析を行った。

FASTCAM-Ultima (Photron)

- Image size:
256 x 256 pixel
~0.12 mm/pixel (~ 3 x 3 cm)
- 8 bit gray scale
- Sampling rate: 750 fps
(1.33 ms interval)
- Sampling time: ~11 s

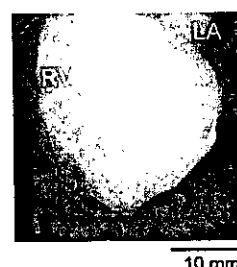


図 10 高速ビデオカメラ画像

B-2.2. システムの評価

ウサギ Langendorff 灌流心臓を使用してシステムの評価を行った。心室に 400ms 間隔の基本刺激を加えた場合の活動電位波形を図 11 に示す。1 画素の蛍光シグナル S/N 比は 3.5 (10.9dB)、背景蛍光 (F) に対する活動電位に対応する蛍光強度変化 (ΔF) の割合 $\Delta F/F$ (fractional ratio) は 6.2 であった。4x4 画素の空間平均では信号の S/N 比は 10.6 (20.5dB) まで上昇し、更に 3 フレームの時間平均処理を加えると 14.8 (23.4dB) となった (図 11)。

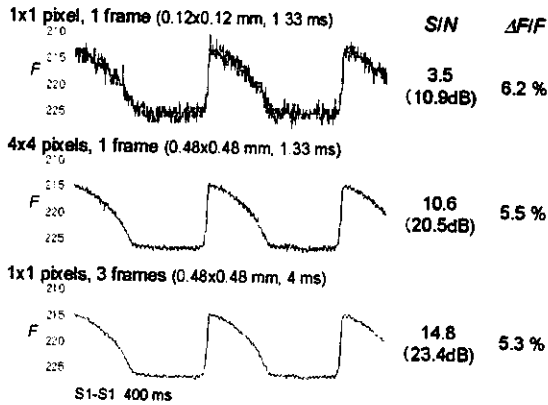


図 11 ビデオカメラシステムを用いて記録した活動電位波形

また 30 秒間の励起光照射を繰り返し行い、励起光照射に伴う退色 (breaching) を評価した。励起光照射による背景蛍光および fractional ratio の減衰はそれぞれ 3.4%/min と 2.4%/min と比較的 low、心臓標本から比較的長い時間繰り返して計測することが可能と考えられた (図 12)。

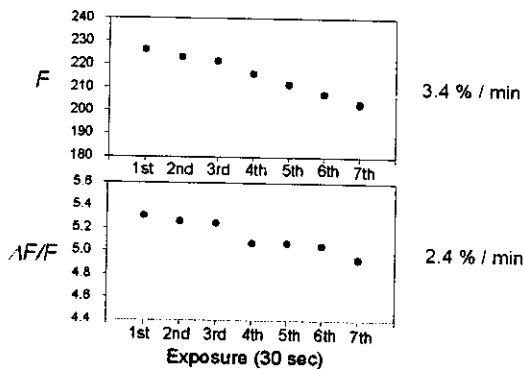


図 12 励起光照射に伴う蛍光信号の減衰

蛍光測定では心臓標本の部位によって観測系までの距離や励起光の照射強度がそれぞれ異なるため、蛍光信号の振幅は観測点毎に異なる。そこで各部位での信号振幅を 1 として信号を正規化した。

図 13 にウサギ Langendorff 灌流心臓に DC shock を加えて誘発した心室頻拍中リエントリーの心表面興奮伝播パターンを示す。

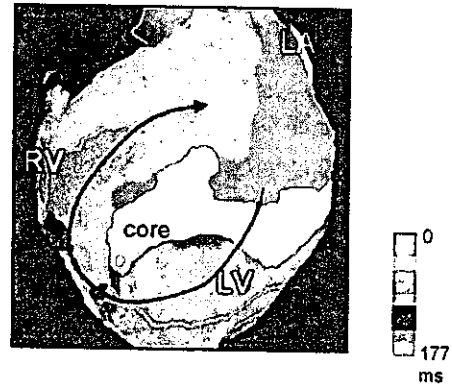


図 13 ウサギ Langendorff 灌流心臓の心室頻拍中に観察されたスパイラル興奮波

この例では、心室表面を時計回転するスパイラル型リエントリーを観察することができた。しかし、このリエントリー興奮波は不安定で、興奮が心室の一部から湧き出すような伝播パターンや、興奮波が一方向に横切るようなパターンへと容易に変化した。

図 14 は disopyramide 30 μ M を作用させた条件下で誘発したリエントリーの興奮伝播パターンを示す。リエントリーの巡回経路 (a-g) および巡回の中心部 (o) から記録された活動電位シグナルを右図示す。リエントリーの巡回経路ではそれぞれ位相の異なる活動電位が

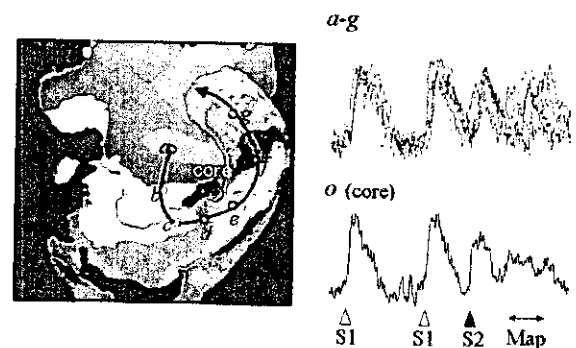


図 14 Disopyramide 30 μ M 作用下のスパイラルリエントリーと活動電位波形

記録され、スパイラルの中心では振幅の小さな脱分極が観測された。

以上のように、本研究で開発した高速デジ

タルビデオカメラによる光学マッピングシステムは、高い空間解像度 (0.12mm)、時間解像度 (約 1.3ms) で S/N の良好な心筋活動電位シグナルを繰り返して記録することが可能であり、心臓におけるリエントリーの興奮伝播を解析に有用であると考えられた。

本システムの問題点としては、大量の画像データを扱うため、オンライン処理を行うことができず、オフラインで記録、解析を行う必要がある。この点を補うため、以下の実験では光ファイバプローブ記録システムをオンラインモニターとして用いこととした。

B-3. スパイラルリエントリーの解析

B-3.1. ウサギ二次元動脈灌流心筋標本

ウサギ Langendorff 灌流心臓を用いた実験では、スパイラル興奮波は心表面に現れることはあるが、興奮パターンは不安定で、次々と変化する。これは、心室壁に厚みがありスパイラル興奮波が三次元構造をとるため、そのフィラメント形状が変化するのに伴って心表面の興奮伝播パターンが大きく変わることによると考えられる。そこで Langendorff 灌流心の左心室心内膜側を凍結して厚さ約 1mm の心外膜下心筋のみを残存させた標本を作成して、スパイラルリエントリーを常に心表面から観察することができる実験系を作成した (図 15)。

ウサギ (体重 1.5-2.0 kg) をペントバルビタ

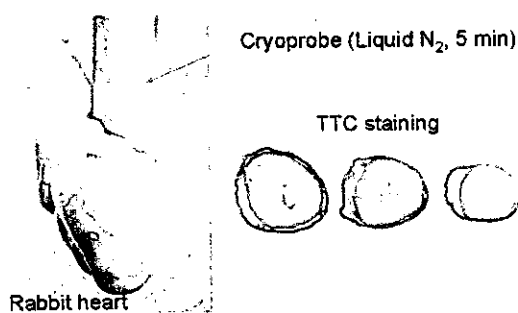


図 15 ウサギ二次元灌流心筋標本

ール (30-40 mg/kg, iv) で麻酔した後、心臓を摘出し、36°C Krebs-Ringer 液を用いて

Langendorff 灌流した。絹糸で房室結節を結紮して完全房室ブロックを作成した後、灌流液に膜電位感受性色素 Di-4-ANEPPS (2 μ M) を添加して心臓を染色した。同時に、灌流液に興奮-収縮連関の脱共役剤 2,3 butandion monoxime (15-20 mM) を加えて、心筋収縮を抑制した。心臓を 36°C Krebs-Ringer 液を満たした浴槽に漬けたまま、左房から左室腔内に銅製の cryoprobe を挿入し、液体窒素で冷却することにより (約 5 分間) 左室心内膜側を凍結凝固させた (図 15)。このようにして作成した二次元動脈灌流心筋標本から、前述の高速ビデオカメラシステムを用いて心臓前面における活動電位蛍光画像を撮影し、心室表面興奮伝播過程を解析した。また、信号の S/N 比に優れた光ファイバプローブを用いて活動電位のオンラインモニタリングも同時に行った。

B-3.2. スパイラルリエントリーの誘発

二次元灌流標本の心尖部あるいは心基部から基本刺激 (S1 間隔 400ms) を加え、S1 興奮の受攻期に、心室両側に配置した電極から単相性直流通電 (S2, 20V, 10ms) を与えて (cross field stimulation) スパイラルリエントリーを誘発した。

B-3.3. 動物実験における倫理面への配慮

全ての動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号) およびこの法律を受けた「実験動物の飼育及び管理等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号) に基づき、名古屋大学環境医学研究所動物委員会で承認された方法で行った。

C. 研究結果

C-1. 二次元標本の異方性興奮伝導

心室筋二次元動脈灌流標本の左室前面中央部付近に刺激用電極を配置して、基本刺激間

隔 (CL) を 400ms あるいは 200ms で基本刺激を与えたときの心表面興奮伝播過程を解析した。図 17 に興奮伝播 isochrone map と活動電位光シグナル (4 x 4 画素の空間平均) を示す。二次元標本から記録された活動電位は心内膜側を凍結する前の三次元標本の波形と比較して有意の変化を認めなかった。左室前面からの点刺激による興奮伝播 isochrone map は常に心室の斜め方向を長軸とするほぼ均一な楕円形を呈した。このような興奮伝導の異方性と心筋線維走向との関係を検討するため、光シグナル記録後の心臓を paraform aldehyde を用いて固定した後 hematoxyline/eosin 染色した (図 17 中央)。組織学的検討により、興奮伝播 isochrone の長軸方向は心筋線維走向に沿う方向とよく一致することが確かめられた。

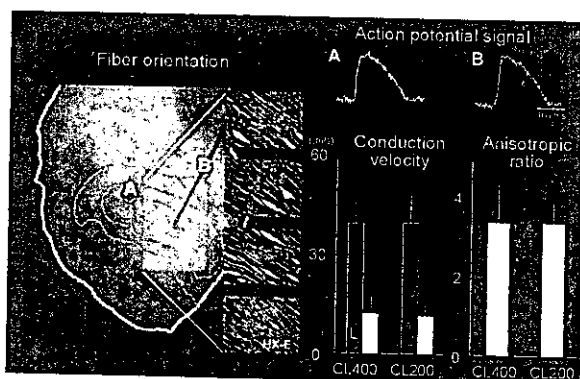


図 17 二次元標本における異方性興奮伝導特性

CL 400ms における長軸方向の伝導速度(θ_L)は 40.7 ± 6.3 cm/s ($n=5$)、短軸方向の伝導速度(θ_T)は 12.6 ± 5.0 cm/s ($n=5$) であり、CL 200ms における θ_L は 40.9 ± 8.3 cm/s ($n=5$)、 θ_T は 12.3 ± 3.2 cm/s ($n=5$) であった。長軸と短軸方向の伝導速度の比である anisotropic ratio (θ_L/θ_T) は CL 400ms、200ms とともに約 3.2 であった。これらの結果から、ウサギ心室筋二次元標本の左室前面はほぼ均一な異方性 (uniform anisotropy) を示すことが確認された。

C-2. 直流通電誘発心室頻拍の活動電位波形

心室筋二次元標本に直流通電を加えて誘発した心室頻拍中の活動電位光シグナルの典型例を図 18 に示す。

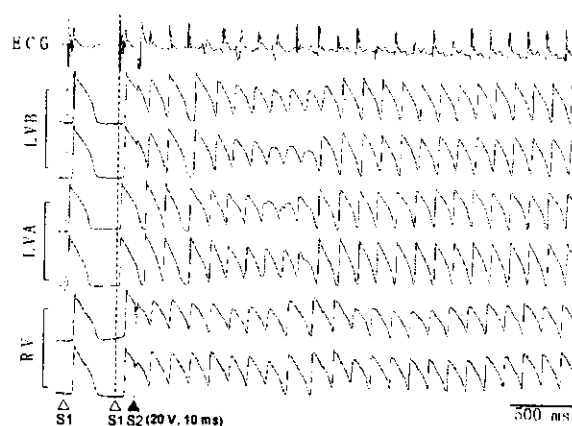


図 18 心室頻拍の活動電位波形

最上段のトレースは近接双極電極を用いて記録した心電図 (ECG) である。基本刺激活動電位 (S1) の再分極相に直流通電 (S2) を与えると、持続性の心室頻拍が誘発された。その開始から数秒間は ECG 波形や活動電位シグナルが一拍毎に変化する多形性 (polymorphic) を呈したが、その後は単形性 (monomorphic) に移行し持続した。

C-3. 心室頻拍中の心表面興奮伝播パターン

図 19 に合計 282 回の直流通電誘発心室頻拍 (11 個の心臓標本) における心表面興奮伝播パターンをまとめた結果を示す。全心室頻拍の約 54% (153 VT/282 VT) では、左室前面と右室の一部を含む観察領域にリエントリー興奮波を認めたと、残りの 46% (129 VT/282 VT) では、心室の一部から興奮波が湧き出すようにみえる breakthrough パターンや、興奮波が一方向に横切るような興奮伝播パターン、あるいは興奮波が衝突するパターンなど、観察領域内にリエントリー構造を認めなかった。一方、リエントリー構造が認められたものを更に詳細に解析すると、その約 40% では旋回の中に線状の機能的ブロックが形成されるパターン (functional block line pattern) であり、

約 30%ではほぼ円形の小領域（コア）の周囲を巡回する興奮パターン（core pattern）であった。

また、残りの約 30%では観察領域内に 2 個以上のリエントリーが同時に存在する複雑なパターン（figure-of-eight pattern その他）を示した。

Activation pattern during VT

| Reentry (+) 153 / 282 | |
|--|--------------|
| • Functional block line | 60 (39.2 %) |
| • Core | 50 (32.7 %) |
| • Figure-of-eight | 2 (1.3 %) |
| • Complicated | 41 (26.8 %) |
| Reentry (-) 129 / 282 | |
| • Breakthrough | 3 (2.3 %) |
| • One-way propagation and/or collision | 126 (97.7 %) |
| (Total: 282 VT episodes / 11 rabbits) | |

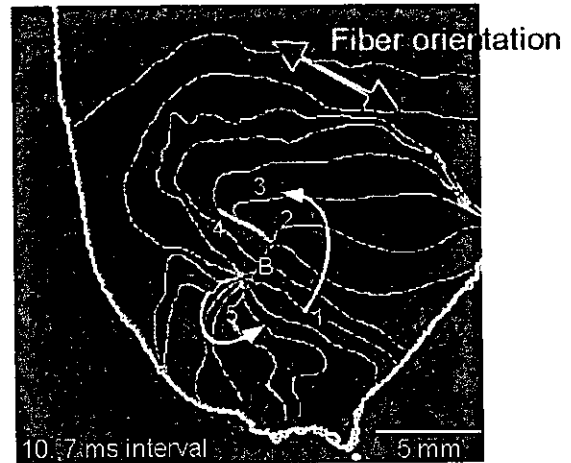
図 19 心室頻拍中の心表面興奮伝播パターン

本研究では、これらのうち、機能的ブロックライン型スパイラルリエントリーと、コア形成型スパイラルリエントリーについて、その巡回のダイナミクスとイオンチャネル抑制作用を有する抗不整脈による作用について解析した。

C-4. ブロックライン型スパイラルリエントリー

C-4.1. ブロックライン型スパイラルリエントリーのダイナミクス

図 20 にブロックライン型スパイラルリエントリーの一例（興奮前面の isochrone map）を示す。この例では、直流通電により誘発された心室頻拍中に、左室前面の L 字型機能的ブロックラインの周囲を反時計方向に巡回する単一のスパイラルリエントリー興奮波が観察された。



VT cycle length=160 ms

図 20 ブロックライン型スパイラルリエントリー

ブロックラインとその周井を巡回する興奮波との関係を詳細に観察すると、機能的ブロックラインが 2 つの部分から成り立っていることがわかる。L 字型のブロックラインのうち心尖部に近い部分（赤のライン）では、その両側で活動電位の位相が大幅に異なっており（phase shift）、興奮前面（wave front）がそれ自身の再分極終末部（wave tail）を追いかけるように進行していた。即ち、この部分では Allesie らが提唱した“リーディングサークル”と類似のダイナミクスを呈すると考えられた。一方、ブロックラインの心基部側（黄色のライン）では、興奮波が向きを変える部分で興奮前面の isochrone が一部で重なっており、局所的な興奮伝導遅延（localized conduction delay）が確認された。後者（伝導遅延）のブロックラインは常に心筋線維走向に沿う方向（L 方向）と一致して形成されており、興奮伝導の異方性（anisotropy）の影響を強く受けると考えられた。一方、前者（phase shift）のブロックラインについては、その方向と心筋線維走向との間に一定の関係を認めなかった。

図 20 に示すリエントリーの巡回経路（1-5）とブロックライン上（B）における活動電位波形を図 21 に示す。

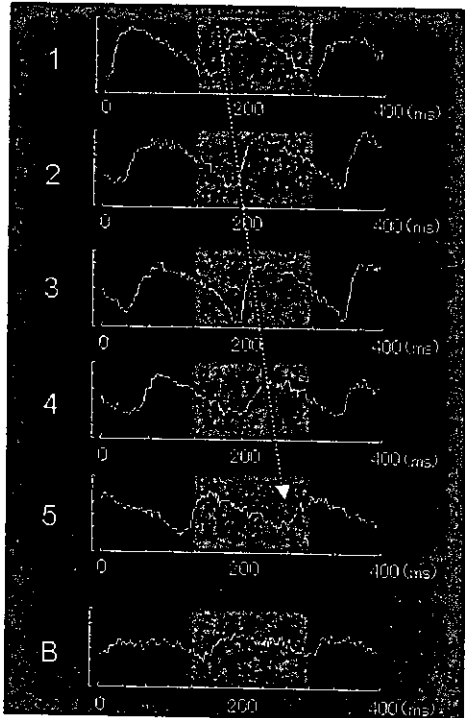
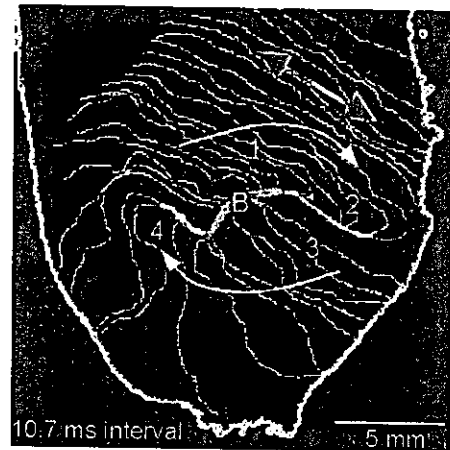


図 21 ブロックライン型スパイラルリエントリーの
 巡回経路およびブロックライン上の活動電位波形
 1-5 および B は図 20 のそれに対応する

巡回経路の電位波形 (1-5) では、いずれも活動電位再分極の途中から次の活動電位の脱分極が生じており、連続する活動電位の間に電氣的拡張期はほとんど認めなかった。ブロックラインの端で興奮伝導の方向が急激に変化する部分 (pivot point) 付近では、それ以外部分と比較して、活動電位立ち上がり速度が低下していた。また、phase shift を伴うブロックライン上 (B) では常に振幅の比較的小さな二峰性の活動電位 (double potential) が観察された。

C-4.2. ブロックライン型スパイラルリエントリーに対する Na チャンネル抑制薬の作用

図 20 に示す心筋標本に、第一群抗不整脈薬である disopyramide 30 μ M を添加し、その後誘発した心室頻拍中の心表面興奮伝播 isochrone map を図 22 に示す。



VT cycle length=226 ms

図 22 Disopyramide 30 μ M 作用下のブロックライン型スパイラルリエントリー

Disopyramide 作用下においても薬物添加前のコントロールと同様に、機能的ブロックラインの周囲を巡回 (この例では時計方向に巡回) するスパイラルリエントリーが認められた。このリエントリーは 30 秒以上にわたって安定して持続した。リエントリーの isochrone map では、disopyramide の Na チャンネル抑制作用による興奮伝導速度の低下を反映して、コントロールに比べて isochrone の間隔が密になっている。Z 字型の機能的ブロックラインをみると、コントロールと同様、その中央部分は活動電位の phase shift を伴い (赤のライン)、周辺部分 (黄色のライン) は局所伝導遅延により形成されていた。活動電位 phase shift を伴う中央部のブロックラインの長さは disopyramide 作用下では薬物添加前のコントロールに比べて約 2 倍まで延長した。また、興奮伝導の方向が急激に変化する pivot point 付近ではコントロールよりも更に著しい伝導遅延が生じ、興奮前面が大きな波面を形成して巡回していた。このため、局所的伝導遅延によるブロックライン (黄色のサイン) はコントロールに比べて著しく延長した。この伝導遅延によるブロックラインの方向はコントロールと同様に常に心筋線維走向に沿う方

向に形成されていた。このような機能的ブロックラインの延長と興奮伝導速度の低下により、リエントリーの巡回周期はコントロールの 160ms から 226ms まで延長した。

Disopyramide 作用下のスパイラルリエントリーの活動電位波形を図 23 に示す。巡回経路では、pivot point 付近 (2 および 4 の部位) の活動電位では、その立ち上がりが比較的緩やかであり、活動電位再分極から次の活動電位の脱分極までの間に電氣的拡張期をほとんど認めなかった。一方、興奮波が pivot point をターンした後の部位 (1 および 3) の活動電位では、立ち上がりが比較的速く、活動電位再分極後に明らかな電氣的拡張期が認められた。

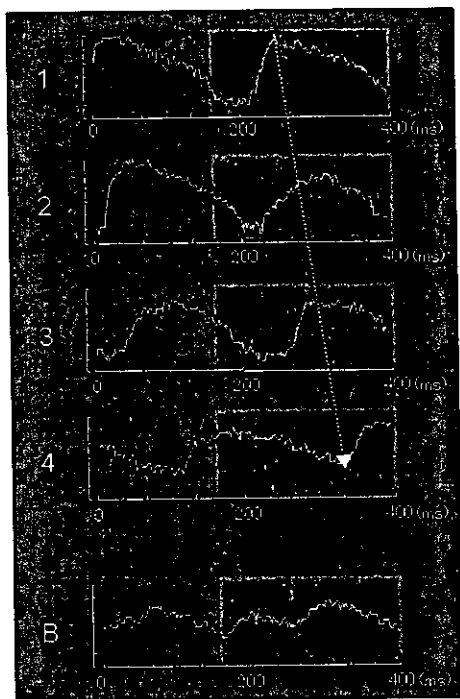


図 23 Disopyramide 30 μ M 作用下のブロックライン型スパイラルリエントリーの活動電位波形

1-5 および B は図 22 のそれに対応する

また、phase shift を伴うブロックライン上 (B) ではコントロールと同様に、振幅の小さな double potential が観察された。

Disopyramide は Na チャネル抑制作用に加えて K チャネルに対しても抑制作用を有する。そこで Na チャネルの選択的な抑制薬である

pilsicainide の効果について検討した。図 24 に pilsicainide 5 μ M 添加前後で誘発した心室頻拍中のブロックライン型スパイラルリエントリーの興奮伝播過程を示す。

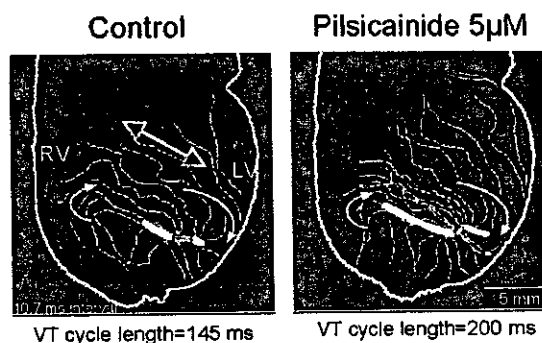


図 24 Pilsicainide 5 μ M 添加前後のブロックライン型スパイラルリエントリー

この例では薬物添加前のコントロールにおいても Z 字型の機能的ブロックラインが認められ、ブロックライン両端の局所的伝導遅延によるブロックラインは常に心筋線維走行に沿う方向に形成されていた。Pilsicainide を添加すると、disopyramide の場合と同様に、isochrone 間隔が狭くなるとともに、機能的ブロックライン両端の局所的伝導遅延により形成される部分が延長した。ブロックライン中央部の活動電位 phase shift を伴う部分の長さには殆ど変化が認められなかった。これらの変化に伴って心室頻拍の周期はコントロールの 145ms から pilsicainide 添加後 200ms まで延長した。

Na チャネル抑制を主な作用とする第一群抗不整脈薬 disopyramide 30 μ M、pilsicainide 5 μ M および cibenzolin 3 μ M 添加による機能的ブロックラインの変化を図 25 に示す。

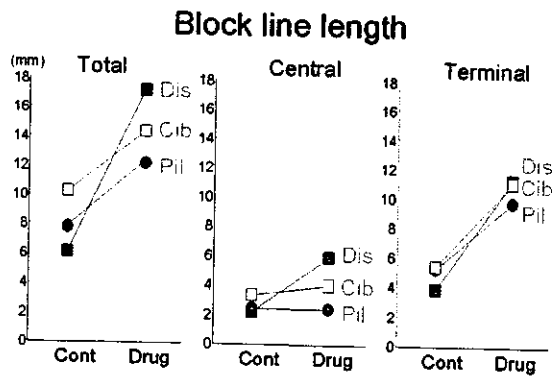


図 25 Na チャネル抑制薬による機能的ブロックラインの延長作用

Disopyramide、pilsicainide および cibenzolin は全て機能的ブロックライン両端の局所的伝導遅延による部分 (terminal block line) を延長させた。一方、ブロックライン中央部の“リーディングサークル”類似の機序により形成されるブロックライン (central block line) は disopyramide 添加では延長したが、pilsicainide や cibenzolin ではほとんど変化しなかった。ブロックライン全体の長さ (total block line) は pilsicainide や cibenzolin に比べて disopyramide でより著しい延長を認めた。

Disopyramide は K チャネルに対する抑制作用を有しており、心筋活動電位持続時間や不応期を延長する。一方、pilsicainide は選択的な Na チャネル抑制薬であり、cibenzolin は Na チャネル抑制および K チャネル抑制に加えて Ca チャネルに対しても抑制作用をもつ。したがって pilsicainide と cibenzolin には活動電位持続時間や不応期に対する延長作用はない。Disopyramide 作用下ではブロックライン中央部の“リーディングサークル”類似の機序により形成される機能的ブロックラインの長さがコントロールに比べて延長したが、pilsicainide や cibenzolin 作用下では、このブロックラインには変化が認められなかった。このような機能的ブロックライン中央部分に対する両薬剤が異なることは、上記のような活動電位持続

時間や不応期に延長作用の有無によるものと考えられる。

Na チャネル抑制 (disopyramide 30 μ M、pilsicainide 5 μ M および cibenzolin 3 μ M) 作用下で誘発した心室頻拍の周期 (VT cycle length) を薬物添加前のコントロールと比較した (図 26)。Disopyramide、pilsicainide および cibenzolin 作用下では心室頻拍周期が延長した。この心室頻拍周期の延長は、全般的に伝導速度が低下したことに加えて、スパイラル興奮波が向きを変える部分で著しい興奮伝導遅延が生じて機能的ブロックラインが延長したことが大きく寄与すると考えられる。

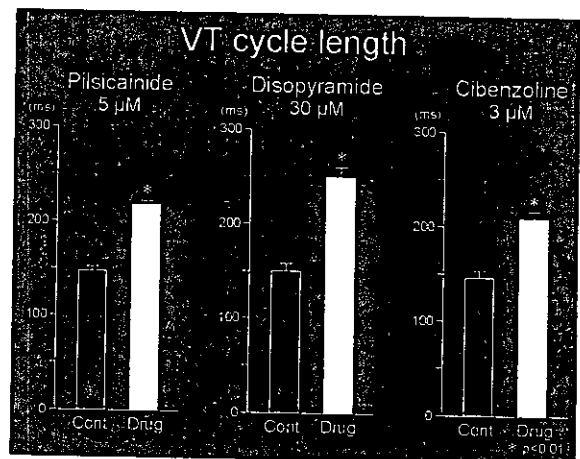


図 26 Na チャネル抑制薬による心室頻拍周期の延長作用

C-4.3. ブロックライン型スパイラルリエントリーに対する amiodarone の急性作用

Amiodarone は慢性経口投与により心筋細胞の活動電位持続時間や不応期を延長して強力な抗不整脈作用を発揮する。一方、静脈注射などによる amiodarone の急性投与では、心筋の活動電位持続時間や不応期は延長しないが、心室細動を抑制する効果があることが示されている。米国では心臓突然死例の心肺蘇生の際に直流除細動効率を高める薬物として用いられている。しかし amiodarone の急性投与が、これらの致死性不整脈の発生に重要な役割を

果たす心室スパイラルリエントリーのダイナミクスに対してどのような影響を与えるかについては、これまで十分に検討されておらず不明な部分が多く残されている。本研究では活動電位光学マッピングを用いてこの点について検討した。

はじめに、amiodarone (3 μ M) の急性投与が定常刺激による心室筋活動電位波形と興奮伝導速度に与える効果について検討した。Amiodarone (3 μ M) 添加による伝導速度の変化を図 27 に示す。この実験では左室前面の中央部に刺激電極を配置して 2.5 Hz で point stimulation を行い、心筋線維走向に沿う (longitudinal, L) 方向とそれに垂直な (transverse, T) 方向の興奮伝導速度を計測した。Amiodarone (3 μ M) を添加すると、L 方向および T 方向の興奮伝導速度がそれぞれ $7.7 \pm 2.9\%$ (n=5) と $14.0 \pm 2.1\%$ (n=5) 有意に低下した。定常刺激による活動電位波形の持続時

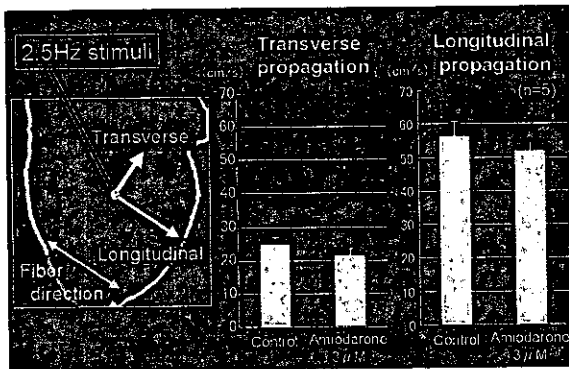


図 27 Amiodarone 添加が定常刺激下の興奮伝導速度に及ぼす作用

間に対して amiodarone (3 μ M) は有意な変化を与えなかった。

図 28 に amiodarone (3 μ M) 添加前後で誘発した心室頻拍の活動電位光学シグナルを示す。薬物添加前のコントロールでは、活動電位の再分極に引き続いて直ぐに次の活動電位脱分極が生じており、電気的拡張期はほとんどに

認めなかった。Amiodarone 添加後に誘発した心室頻拍では、頻拍の周期 (VT cycle length) がコントロールの 128ms から 157ms まで延長し、この興奮間隔の延長に伴って、活動電位持続時間 (90%再分極レベルで計測: APD₉₀) が 113ms から 127ms まで軽度に延長した。更に、amiodarone 添加後の心室頻拍では、活動電位の再分極終了後から次の活動電位の脱分極までの間に、興奮間隔に相当する電気的拡張期が出現した。心室頻拍の周期 (VT cycle length) と活動電位持続時間 (APD₉₀) との差を電気的拡張期 (electrical diastolic interval, DI) とすると、この例では DI の値はコントロールの 15ms から amiodarone 添加により 30ms まで延長した。

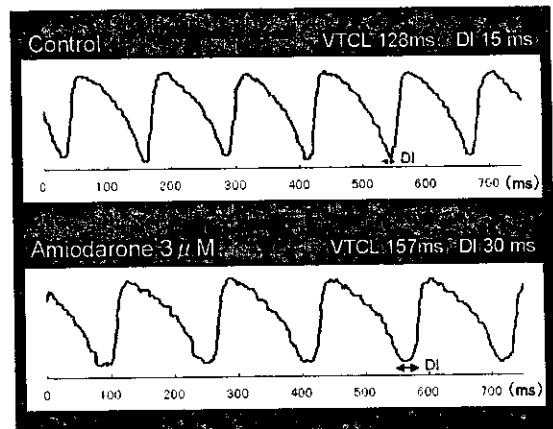


図 28 Amiodarone 添加が心室頻拍の活動電位波形に及ぼす作用

Amiodarone 添加による心室頻拍周期と電気的拡張期の変化のまとめを図 29 に示す。Amiodarone (3 μ M) 添加により、心室頻拍周期 (VT cycle length) は 140.1 ± 1.9 ms から 168.2 ± 2.6 ms (n=5) まで有意に延長した。電気的拡張期 (DI) は 18.0 ± 1.2 ms から 26.8 ± 5.0 ms (n=5) まで約 50% 延長がみられた。

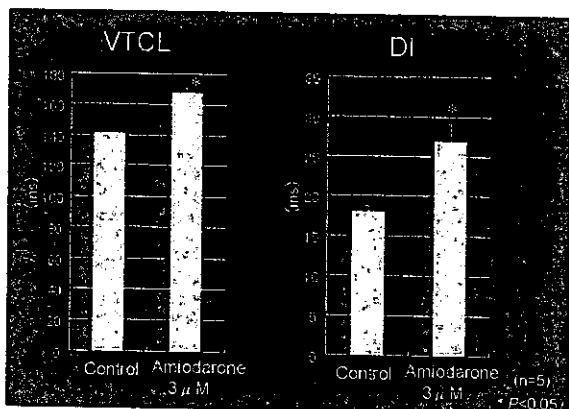


図 29 Amiodarone 添加が心室頻拍周期と活動電位の電氣的拡張期に及ぼす作用

図 30 に薬物添加前のコントロールと amiodarone (3 μ M) 作用下における心室頻拍中の心表面スパイラルリエントリーの興奮伝播パターンを示す。この例ではコントロールおよび amiodarone (3 μ M) 添加後も反時計回転方向に旋回するスパイラルリエントリーが誘発された。その旋回の中心部には、Z 字型の機能的ブロックラインが認められた (赤および黄色のライン)。Amiodarone (3 μ M) を添加すると、ブロックライン両端の局所的伝導遅延により生じるブロックライン (黄色のライン) が延長したが、活動電位 phase shift を伴うブロックラインの中央部分の長さには大きな変化は認めなかった。このようなスパイラルリエントリーの旋回ダイナミクスに対する amiodarone の急性作用は、Na チャネル抑制薬の作用と類似していた。

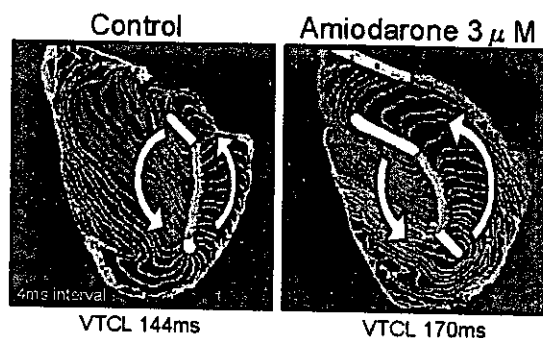


図 30 Amiodarone 添加がブロックライン型スパイラルリエントリーの旋回ダイナミクスに及ぼす作用

スパイラルリエントリーにおける脱分極前面 (wave front) と再分極終末部と (wave tail) のダイナミクスを解析した。図 31 は薬物添加前のコントロールにおけるスパイラルリエントリーの解析例を示す (wave front を緑、wave tail を赤で表示)。

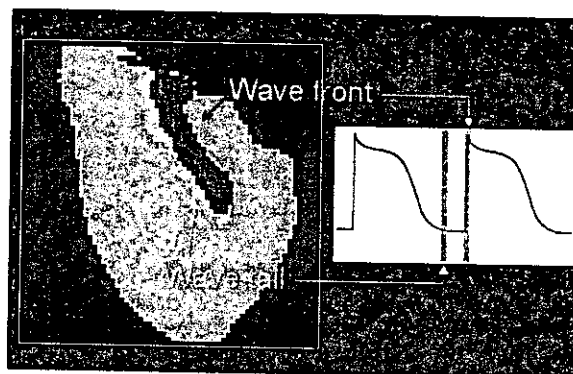


図 31 スパイラルリエントリーにおける脱分極前面 (wave front) と再分極終末部 (wave tail) のダイナミクス

薬物添加前のコントロールにおけるリエントリーでは、脱分極前面がその再分極終末部を追いかけようとして旋回が持続しており、脱分極前面と再分極終末部との間にはほとんど間隙 (excitable gap に相当する) が存在しなかった。更に、コントロールのスパイラルリ

エントリーでは、巡回途中で脱分極前面がそれ自身の再分極終末部と衝突し、興奮波が分裂する現象 (wavebreak) がしばしば観察された。このような分裂した興奮波はその後再び癒合し、巡回が持続した (図 32)。

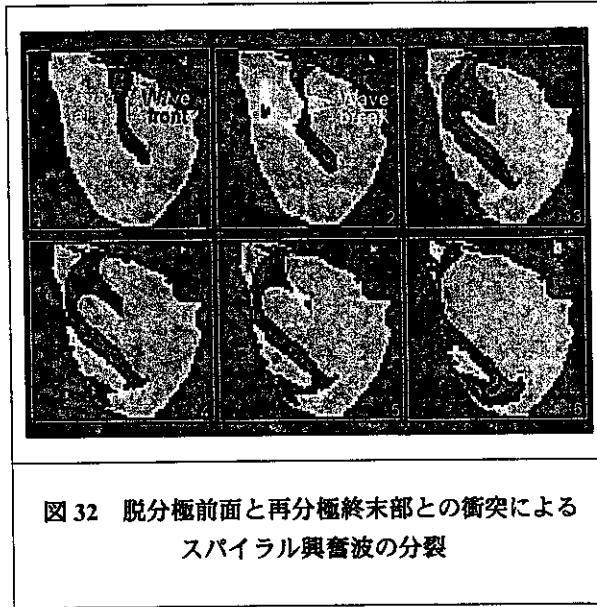


図 32 脱分極前面と再分極終末部との衝突によるスパイラル興奮波の分裂

Amiodarone (3 μ M) 添加後のスパイラルリエントリーでは図 33 に示すように、脱分極前面と再分極終末部との間に広い間隙 (excitable gap) が存在し、コントロールでみられたような脱分極前面と再分極終末部との衝突による興奮波の分裂は認めなかった。

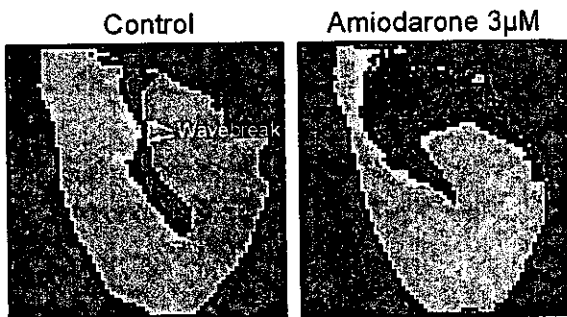


図 33 Amiodarone 添加前後におけるスパイラルリエントリーの脱分極前面と再分極終末部のダイナミクス

Amiodarone 作用下でスパイラルリエントリーの脱分極前面と再分極終末部との間に広い

空間的な興奮間隙が出現することは、活動電位波形の電氣的拡張期が延長することに対応すると考えられる。このような、amiodarone の空間的、時間的な興奮間隙の拡大作用は、スパイラルリエントリーの分裂を減少させ、心室頻拍から細動への移行を抑制する可能性がある。

C-5. コア形成型スパイラルリエントリーダイナミクスと Na チャネル抑制薬の作用

リエントリー興奮波の pivot point がほぼ円形の軌跡を描くコア形成型スパイラルリエントリーは、心尖部付近に生じることが多くみられた。図 34 にその一例の興奮伝播 isochrone map と活動電位波形を示す。薬物添加前のコントロールでは、巡回経路の活動電位波形に電氣的拡張期をほとんど認めなかった。コアの部位では振幅の小さな膜電位変化が観察された。この心臓に Na チャネルに対する選択的抑制薬である pilsicainide 5 μ M を添加すると、このスパイラルリエントリーのコアの領域が

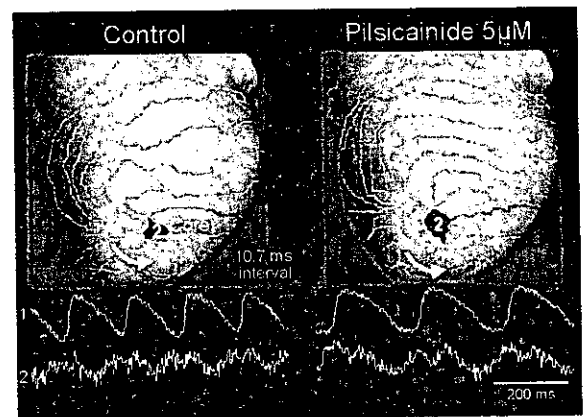


図 34 コア形成型スパイラルリエントリーのダイナミクスと pilsicainide の作用

拡大 (4.2mm² から 8.1mm² まで増加) した。巡回経路の活動電位波形では、ブロックライン型と同様に、活動電位再分極と次の活動電位脱分極との間に興奮間隙に相当する明らか

な電氣的拡張期が出現した。

コア形成型スパイラルリエントリーが心尖部付近に多くみられる原因ははっきりしないが、心尖部付近では心筋線維走向が一様ではなく振れていることによるのかもしれない。あるいは、このコア形成型スパイラルリエントリーは血管やなどの心外膜面の構造にリエントリー興奮波がアンカリングすることが関与している可能性も考えられる。コア形成型スパイラルリエントリーのダイナミクスやその成立については本研究では十分解析されておらず、今後の更に詳しく検討することが必要である。

D. 考察

D-1. 心筋二次元スパイラルリエントリーのダイナミクス

本研究では心表面の複雑な興奮伝播過程を詳細に解析することが可能な新たな活動電位光学マッピングシステムを開発し、このシステムを用いてウサギ摘出 Langendorff 灌流心臓の心外膜下二次元心筋標本における電気刺激誘発心室頻拍中のスパイラルリエントリーの巡回ダイナミクスを解析した。

その結果以下のことが明らかになった。

- ① 左室前面のスパイラルリエントリーは巡回中心に Z 字状の機能的ブロックラインが形成されるパターンが多く、そのブロックラインは活動電位の phase shift を伴う中央部分と、局所的伝導遅延により形成される周辺部分から構成されている。
- ② この中央部分のブロックラインの電位波形では、振幅の小さな二峰性活動電位が記録される。
- ③ 局所伝導遅延によるブロックラインは常に心筋線維走向と並行に形成され、心筋構築の異方性 (anisotropy) の影響を強く受ける。

- ④ 心筋線維走向が一様でない心尖部付近では、巡回中心の軌跡がほぼ円形の領域 (コア) を描くスパイラルリエントリーが形成されやすい。
- ⑤ ブロックライン型およびコア形成型ともにリエントリーの巡回経路の活動電位波形には興奮間隙に相当する電氣的拡張期をほとんど認めない。

更に、二次元スパイラルリエントリーに対して Na チャネル抑制作用を有する抗不整脈薬は以下のような作用を及ぼすことが判明した。

- ① ブロックライン形成型リエントリーでは Na チャネル抑制薬を作用させると、伝導の方向が急激に変化する pivot point 付近で伝動の著しい遅延を長じ、興奮前面がより大きな波面を形成して方向転換するようになった。これに伴って、機能的ブロックラインが延長し、巡回周期が延長する。
- ② Na チャネル抑制薬作用下では、ブロックライン形成型リエントリーの pivot point 付近では活動電位立ち上がりが遅くなり、興奮間隙がほとんど存在しないが、興奮前面が方向転換した後の部位では活動電位再分極を次の活動電位脱分極との間に明らかな間隙が出現する。
- ③ コア形成型スパイラルリエントリーでは Na チャネル抑制薬によりコア領域が拡大しリエントリー周期が延長する。

また、二次元スパイラルリエントリーに対して amiodarone は以下の作用を及ぼすことが明らかになった。

- ① 興奮波がターンする部位における伝導遅延を増強させて機能的ブロックラインを延長する。これに伴って巡回周期が延長し、頻拍が徐拍化する。
- ② スパイラルリエントリーの時間的、空間的興奮間隙を拡大することにより、脱分極前面が再分極終末部と衝突しにくくし、興奮

波の分裂を防ぐ。

- ③ これらは amiodarone 急性投与による抗不整脈および抗細動作用の一部を説明すると考えられる。

D-2. 心筋電気特性とスパイラルのダイナミクス

心筋における興奮伝導には、心筋細胞の興奮性や活動電位などの動的膜特性と、ギャップジャンクションを介した心筋細胞間の電氣的結合が重要な役割を果たすことはよく知られている。しかしこれら2つの因子に加えて、興奮波のジオメトリーも伝導特性を規定する重要なファクターであることが示され、機能的リエントリーのメカニズムとして注目されている。即ち、興奮の進行方向に向かって凸の形状の興奮前面では、興奮の上流（既興奮部分）に対する下流（未興奮部分）の心筋の相対的比率が大きいため、興奮前面における局所電流 (local current) の source に対する sink の割合が大きくなり、局所電流の電流密度が減少して刺激効率が低下するため、興奮伝導速度が低下する。このような興奮前面の湾曲に伴う伝導速度の低下は、興奮前面の曲率 (curvature) が大きい程著しくなり、興奮前面の曲率がある値を超える (critical curvature) と興奮伝導が途絶する。したがって、リエントリー興奮波が向きを変える pivot point 付近では、興奮波が進行するのに伴い、旋回中心に近づくにつれて湾曲が強くなるスパイラル状の興奮前面が形成されると、旋回中心に近い部分では曲率効果による著しい伝導速度の低下あるいは伝導途絶（ブロック）が生じることになる。興奮前面はこの局所的な伝導遅延部位の外側を大きく旋回するようになる。これが二次元スパイラルリエントリーにおけるZ字型の機能的ブロックラインの辺縁部分を形成する機序と考えられる。

更に、興奮前面のジオメトリー（曲率）に依存した局所電流の sink と source のアンバランス (sink/source mismatch) に伴う興奮伝導性

の変化は、心筋構築や心筋細胞間電気結合の異方性 (anisotropy) の影響を受ける。即ち、興奮伝導が心筋線維走向と横切る方向 (T 方向) からそれに並行な方向 (L 方向) に変わる場合、心筋線維の軸抵抗が T 方向に比べて L 方向では小さいため、局所電流の大部分が下流 (sink) に流れこむ形になり細胞膜を脱分極させる効果が弱くなって著しい伝導遅延が生じる。したがって、この局所伝導遅延によるブロックラインは常に心筋線維を並行に形成されることになる。

薬物による Na チャネルの抑制は心筋の興奮性を低下させ、興奮伝導の曲率効果を増強することにより、興奮旋回部分におけるブロックラインを延長する。このようにして、興奮波の旋回部分で著しい伝導遅延が生じると、リエントリーの経路のそれ以外の部位では興奮波の間に時間的および空間的な間隙（興奮間隙）が生じることになる。

一方、ブロックラインの中央部分では、その両側で活動電位の著しい phase shift を伴い、また、ブロックライン上の活動電位波形は振幅の小さい double potential を示すことから、その形成にはリーディングサークルと類似した電気緊張的效果が重要な役割を果たしていると考えられる。即ち、このブロックラインの部分では、脱分極前面がその再分極終末部を追いかけるようにして進行する。したがって、このブロックラインは興奮伝導の anisotropy の影響を受けることがなく、その方向と心筋線維走向との間には一定の関係がない。また、このブロックラインの長さは興奮波長 (wave length、伝導速度と不応期の積) に依存すると考えられる。したがって、Na チャネル抑制下のスパイラルリエントリーでは、伝導速度が減少する一方、旋回周期延長に伴って活動電位が軽度延長するため、このブロックラインの長さはコントロールと比べて殆ど変化しない。

E. 結論

心筋活動電位の光学マッピングシステムを用いた本研究の結果から、致死性不整脈の発生に重要な役割を果たす心室スパイラルリエントリーのダイナミクスが、①興奮前面の湾曲効果 (curvature effect)、②興奮前面と再分極終末部との相互作用 (wave front-tail interaction) および③心筋構築の異方性 (anisotropy) の3つの要素により複雑に規定されていることが明らかになった。更に心筋イオンチャンネル抑制薬は、これらを修飾することによって抗不整脈作用あるいは催不整脈作用を発揮すると考えられた。以上より、心臓における機能的リエントリーはスパイラルリエントリーの概念で一元的に説明することが可能であり、従来のリーディングサークルや異方性リエントリーは、そのダイナミクスを修飾するファクターとしてとらえることができる。

今後の研究では、本年度の研究で明らかにされたスパイラルリエントリーのダイナミクスに関する情報を基盤として、その有効な制御方法を考案していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Virtual electrode polarization-induced reentrant activity. Nakagawa H, Yamazaki M, Nihei M, Niwa R, Arafune T, Mishima A, Nashimoto S, Shibata N, Honjo H, Sakuma I, Kamiya K, Kodama I. *Environ Med* 47: 62-65, 2003
2. Computer simulation analysis of shock intensity- and phase-dependence of high-intensity DC stimulation aftereffects on action potential of ventricular muscle. Ohuchi K, Fukui Y, Sakuma I, Shibata N, Honjo H, Takatani S, Kodama I. *Environ Med* 47: 69-71,

2003

3. Virtual electrode-induced spiral reentry in ventricular myocardium perfused in-vitro. Arafune T, Mishima A, Sakuma I, Inada H, Shibata N, Nakagawa H, Yamazaki M, Honjo H, Kodama I. *Environ Med* 47: 72-75, 2003
4. 高空間時間分解能の心筋通電刺激誘発現象光学マッピング: 荒船龍彦, 三嶋 晶, 佐久間一郎, 稲田 紘, 柴田仁太郎, 中川晴道, 山崎正俊, 本荘晴朗, 児玉逸雄. *生体医工学* 41: 314-320, 2003

G-2. 学会発表

1. Dynamics of functional reentry in 2-dimensional ventricular myocardium with uniform anisotropy: A high-resolution optical mapping analysis. Nihei M, Nakagawa H, Yamamoto M, Niwa R, Arafune T, Mishima A, Honjo H, Shibata N, Sakuma I, Inada H, Kamiya K, Kodama I: The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
2. 心室細動時の除細動点刺激におけるバーチャルエレクトロード現象からのリエントリー発生についての解析, 荒船龍彦, 三嶋 晶, 小林英津子, 佐久間一郎, 稲田 紘, 土肥健純, 柴田仁太郎, 中川晴道, 本荘晴朗, 児玉逸雄: 第19回ライフサポート学会大会 (2003.5.16)
3. 心臓活動電位の広領域・3次元計測システムに関する研究, 梨子本紫保, 山口喬弘, 荒船龍彦, 三嶋 晶, 小林英津子, 佐久間一郎, 稲田 紘, 柴田仁太郎, 中川晴道, 仁瓶宗樹, 丹羽良子, 本荘晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 第19回ライフサポート学会大会 (2003.5.16)
4. 生体心筋の興奮波における興奮前面およ