

図2 ウサギ二次元灌流心標本の作成

激 (CL 250~800msec) を加えると、心筋線維に沿った方向に長軸をもつ左右対称性の楕円形の興奮伝播が観察され、均一な異方性伝導 (uniform anisotropic conduction) が確かめられた (図3)。心筋線維に沿った方向 (L伝導) と、それを横切る方向 (T伝導) の伝導速度比 (anisotropic ratio) は2.9~3.1であった。

心室頻拍 (VT) を誘発する実験では、心尖部ある

いは心基部の1点から基本刺激 (S1, CL 400msec) を与え、その興奮に直交する方向の单相波電場刺激 (S2, 20V, 10msec) を心室受攻期に与えた (cross field stimulation)¹⁴⁾。図4は心室表面の6点に置いた光ファイバースコープによる活動電位記録である。S2に続いてVTが誘発され、約10秒持続した。VT中の活動電位は、誘発直後は波形が1拍ごとに変化する多形性 (polymorphic) を呈したが、数秒後には同様な波形を繰り返すパターン (monomorphic) を示すことが多かった。

合計29の二次元灌流心で左室前面と右室の一部を含む領域の蛍光シグナルを高速ビデオカメラで撮影し、cross field stimulationにより誘発したVT (計110回) 中の興奮様式を観察すると、50% (55/110 VT) で観察領域にスパイラル構造を認めた。残りの50%では、心室の一部から興奮が湧き出すようにみえるパターン (breakthrough) や、興奮波が観察領域を一方方向に横切るパターン、あるいは興奮波が衝突するパターンなどであった。スパイラル構造が認められたものをさらに分類すると、その58% (32/55 VT) は旋回を中心に1本の機能的ブロックラインが形成されるパターン (functional block line pattern) であり、38% (21/55 VT) は、複数個のスパイラル構造をもつ複雑なパターンを示した。残りの4% (2/55 VT) は、2本のブロックラインをもつ figure-

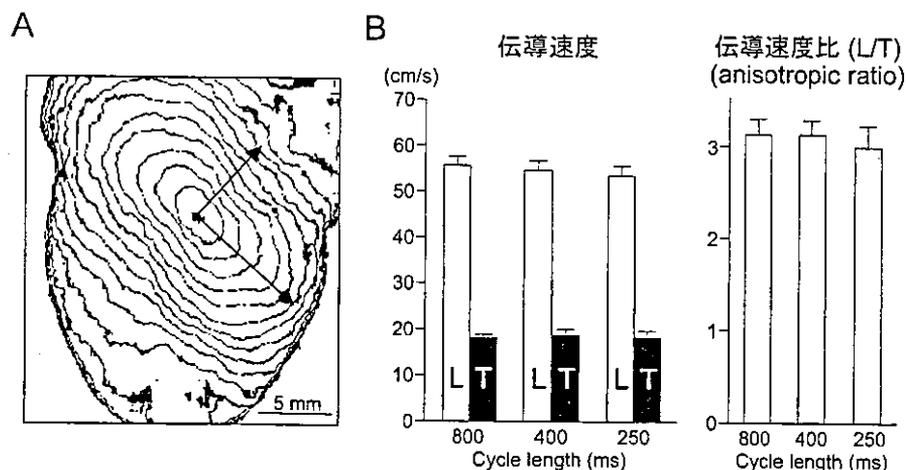


図3 ウサギ二次元灌流心標本の異方性伝導特性

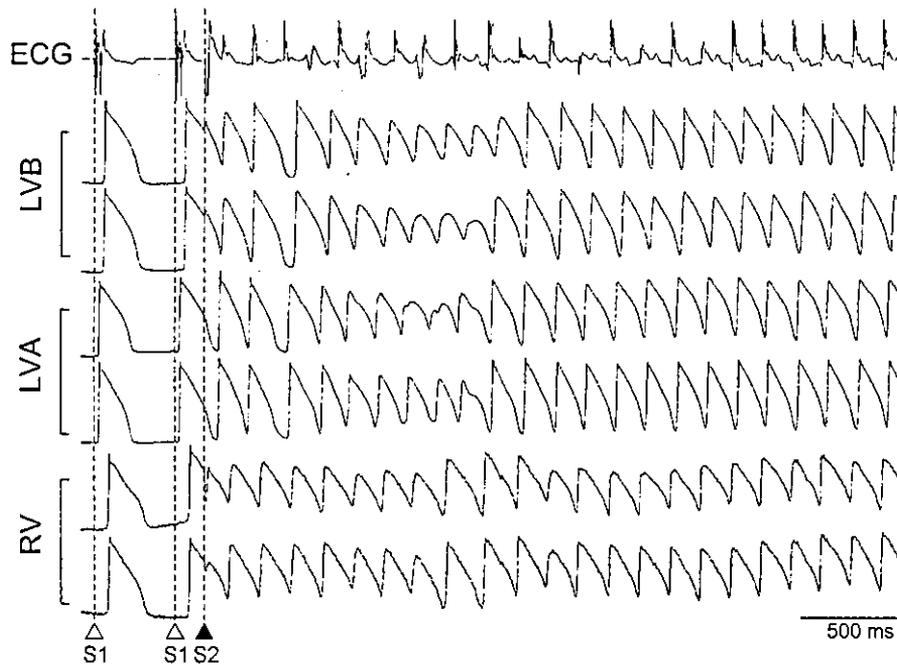


図4 ウサギ二次元灌流心に cross field stimulation を与えて誘発した心室頻拍基本刺激(S1, CL 400msec)による興奮の受攻期に, 単相波電場刺激(S2, 20V, 10msec)を加えた. 活動電位の蛍光シグナルは, 心室表面の6ヵ所に光ファイバプローブを置いて記録した.

LVB: 左室心基部, LVA: 左室心尖部, RV: 右室

eightパターンであった.

IV. ブロックライン型スパイラル・リエントリー

VT中にブロックライン型スパイラル・リエントリーが観察された実験例の興奮等時線図(isochrone map)と活動電位シグナルを図5に示す. この例では, 左室前面にL字型の機能的ブロックラインが形成され, その周囲を反時計方向に旋回する単一のスパイラル興奮が観察された. ブロックラインと興奮等時線の間を詳しくみると, 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で心尖部に近い部分(赤いライン)では, その両側で活動電位の位相が大きく異なっており(phase shift), 興奮前面(wave front)がそれ自身の再分極終末(wave tail)を追いかけようように進行している. 一方, ブロックラインの心基部側(黄色のライン)では, 10.7msec 間隔の等時線

(isochrone)が一部重なっており, 局所的な伝導遅延(localized conduction delay)を反映していることがわかる. 後者の伝導遅延によるブロックラインは, 常に心筋線維に沿う方向に形成された(図5A). 一方, 前者のphase shiftを伴うブロックラインは線維方向と無関係に形成された. 旋回経路の活動電位波形をみる(図5B)と, いずれも活動電位の再分極の途中から次の活動電位が発生しており, 連続する活動電位の間電氣的拡張期(electrical diastole)がほとんどない形を示している. ブロックラインの端で興奮伝導の方向が急に変わる部分(旋回点: pivot point)では, 活動電位の立ち上がりが他の部分よりも緩やかであり, 活動電位持続時間(APD)が長い. Phase shiftを伴うブロックライン上(B)では, 幅1~2mmにわたって振幅の小さな二峰性電位(double potential)が記録された.

これらの所見から, 二次元構造をとる心室筋で発

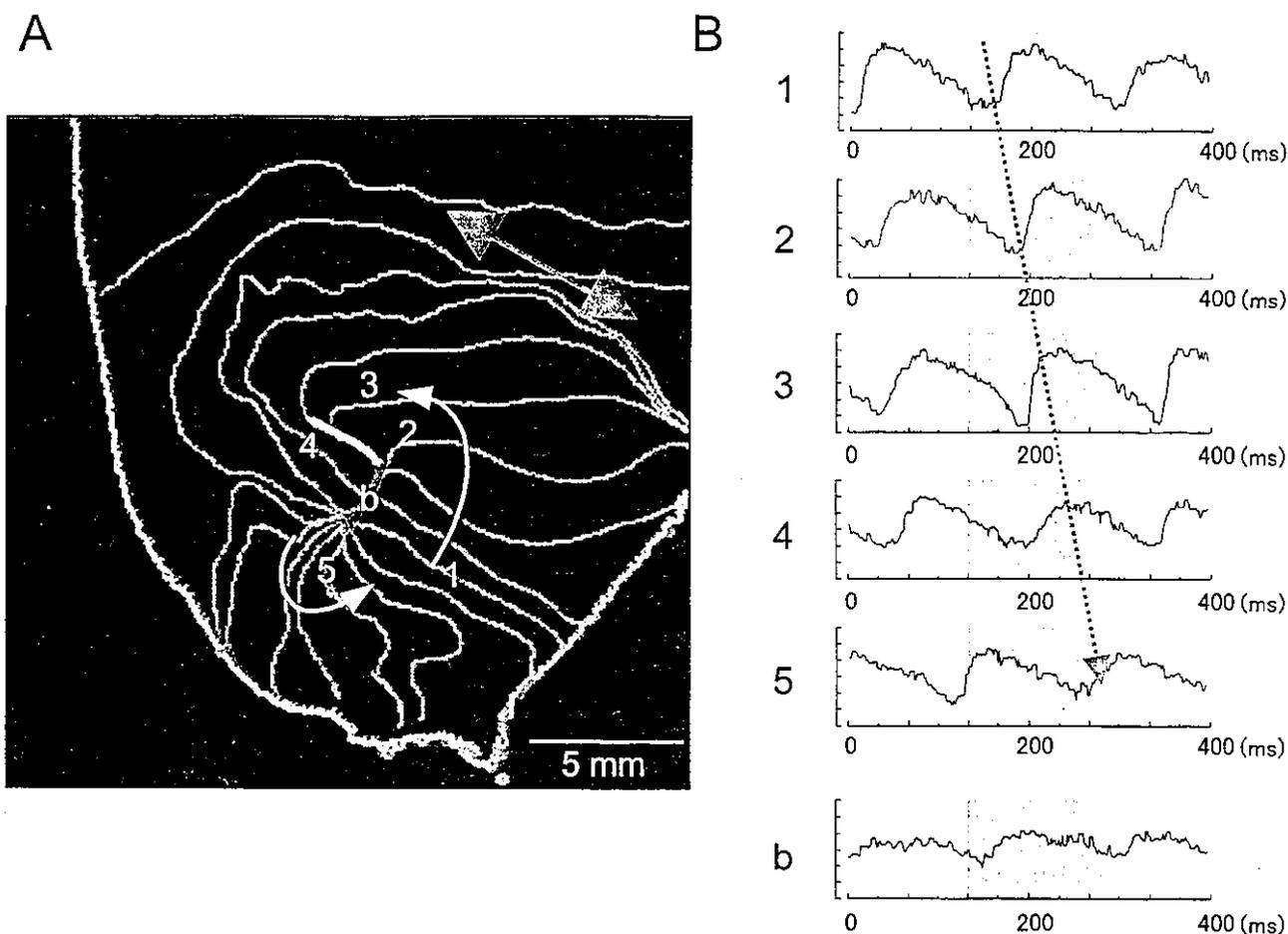


図5 ブロックライン型スパイラル・リエントリー(ジソピラミド添加前のコントロール)

A: 興奮前面の等時線図(間隔10.7msec). 矢印(赤)は心筋線維走行.

B: 巡回経路の活動電位シグナル. bはブロックライン(黄色)上の波形.

生ずるスパイラル・リエントリーが, Allesieら¹⁵⁾がリーディングサークル説で提唱した機能的リエントリーの特徴(興奮波の前面がその終末部を最小の興奮間隙で追いかけて、巡回中心では周囲の興奮波からの電気緊張効果で膜電位が浅くなって、興奮性が失われる)と異方性伝導(anisotropic conduction)¹⁶⁾の特徴を兼ね備えた形で成立しており、興奮前面の湾曲効果(curvature effect)¹⁷⁾がそれを修飾していることが判明した。リエントリー興奮波が向きを変えるpivot point付近では、興奮前面の湾曲度(curvature)が強まり、既興奮部位から未興奮部位へ向かう局所電流密度が低下して興奮伝導効率が低下する(source/sink mismatch)。細胞間のL方向伝導とT

方向伝導とでは、このような興奮前面の湾曲による効果が異なる。興奮伝導の方向が、電気的結合の弱いT方向から電気的結合が強いL方向へ変わる部位では、局所電流の多くが興奮の下流(sink)へと急速に流れ込むことになり、湾曲効果が強くなって、興奮伝導が途絶しやすい。したがって、局所伝導遅延によるブロックラインは線維走行に沿って形成されることになる。また、この部位では興奮部位を脱分極させる効果が弱くなって活動電位の立ち上がり速度が低下すると思われる¹⁸⁾。

V. Na⁺チャンネル遮断薬の効果

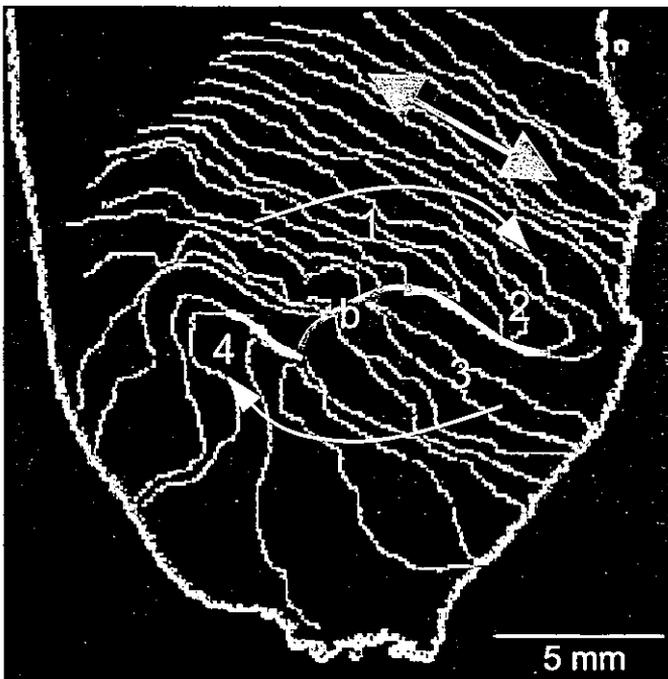
ブロックライン型のスパイラル・リエントリー

uniform anisotropyを示す正常の二次元心筋で最も頻りに観察される機能的リエントリーである。我々は、このタイプのリエントリーに対する薬物の作用を検討する研究の一環として、はじめにNa⁺チャンネル遮断薬(I群抗不整脈薬)の効果を検討した。

図6にジソピラミドを用いた実験の一例を示す。ジソピラミド(30μM)作用下においても、VT中は薬物添加前のコントロール(図5)と同様に、機能的ブロックラインの周囲を旋回する(ここでは時計方向)パターンのスパイラル・リエントリーが観察された。興奮等時線図ではジソピラミドのNa⁺チャンネル遮断作用を反映してisochroneが密集している。Z字型のブロックラインをみると、phase shiftが起こる中央部分(赤色)の延長に加えて、その両側の局所

伝導遅延のライン(黄色)が大きく延長していることがわかる(図6A)。これは、興奮前面が線維を横切るために、より大きな波面を形成する必要があることを意味している。このような機能的ブロックラインの延長と、旋回中の興奮伝導速度の低下によって、VT周期はコントロールの160msecから226msecまで延長した。旋回経路の活動電位波形(図6B)では、pivot point付近の活動電位の立ち上がりが極端に緩やかになるとともに、興奮波がpivot pointをターンした後の活動電位に明らかな電気的拡張期(興奮間隙に相当する)が出現した。これは、pivot pointにおける著しい局所伝導遅延の結果であると考えられる。Phase shiftを伴う中央のブロックライン上の活動電位は、コントロールよりもさらに明瞭なdouble

A



B

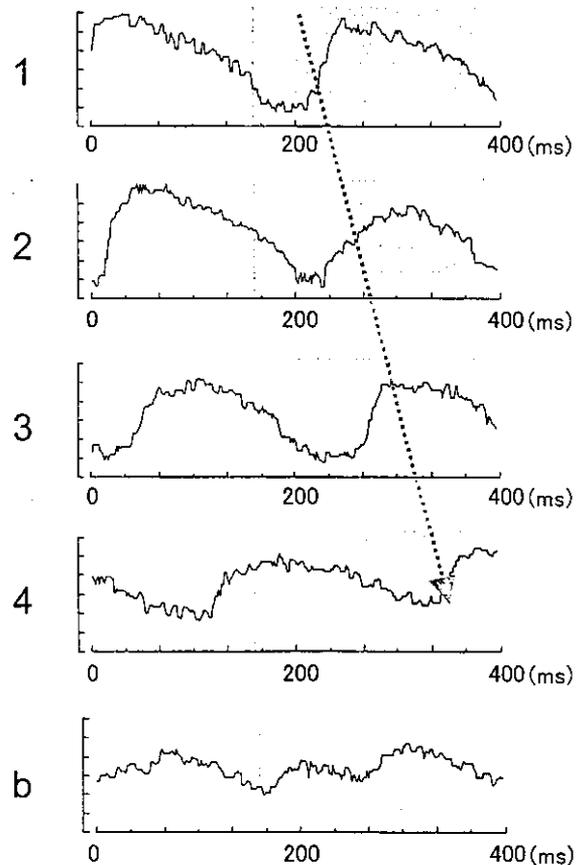
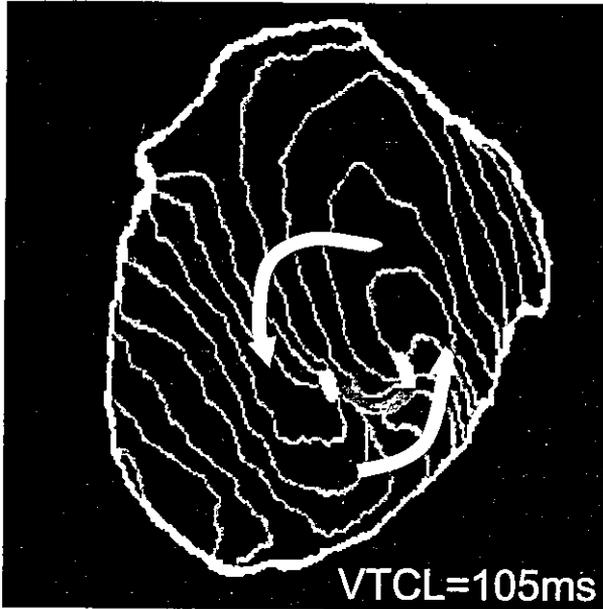


図6 ジソピラミド作用下のブロックライン型スパイラル・リエントリー

A: 興奮前面の等時線図(間隔10.7msec)。矢印(赤)は心筋線維走行。
B: 旋回経路の活動電位シグナル。bはブロックライン(黄色)上の波形。

A. Control



B. Cibenzoline (3 μM)

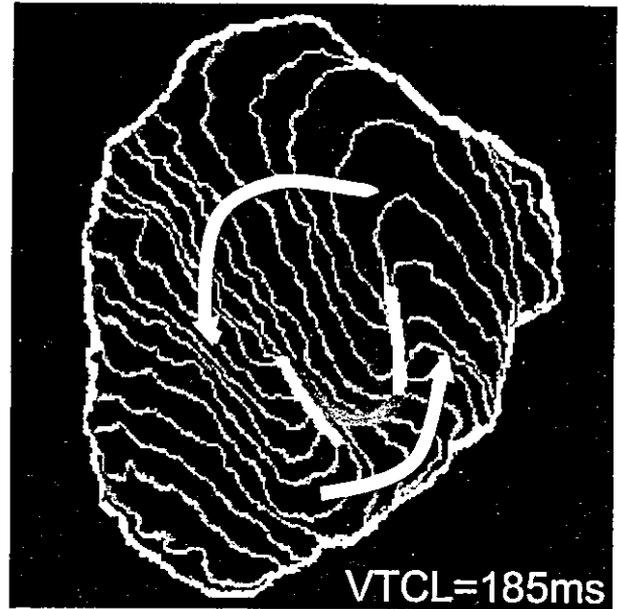


図7 ジベンゾリンがブロックライン型スパイラル・リエントリーに及ぼす効果

potentialを示した。この標本で cross field stimulationにより誘発したVTの持続時間はコントロールでは1~12secであったが、ジソピラミド作用下ではさらに延長し、しばしば30sec以上続いた。

シベンゾリンとピルジカイニドを用いた実験でも、ジソピラミドに類似した効果が観察された。図7はシベンゾリン 3 μM添加前後に cross field stimulationを与えて誘発したVT中の興奮等時線図

である。シベンゾリン作用下では、isochrone間隔が狭くなるとともに、Z字型のブロックラインの両端の局所伝導遅延により形成される部分(黄色)が延長し、VT周期が105msecから185msecへと延長した。しかし、ジソピラミドとは異なり、ブロックライン中央の phase shift 部分の長さはほとんど変化しなかった。ジソピラミドにはNa⁺チャンネル遮断作用に加えて、K⁺チャンネル(とくに遅延整流型のK⁺チャンネル)遮断作用があり、活動電位持続時間(APD)延長効果がある¹⁹⁾。ブロックライン中央の phase shift 部分の長さは興奮波長に依存しており、薬物によるAPD延長は、この部分を延長させることになる。シベンゾリンにはNa⁺チャンネル遮断作用に加えて、Ca⁺チャンネル遮断作用とK⁺チャンネル遮断作用があるが、心室筋のAPDはほとんど変化しない²⁰⁾。このため、ブロックライン中央の phase shift 部分の長さが変化しないと考えられる。ピルジカイニド(5 μM)作用下でも、ブロックライン中央の phase shift 部分の長さは変化せず、両端の局所伝導遅延部分が延長した。シベンゾリンとピルジカイニドにもVT

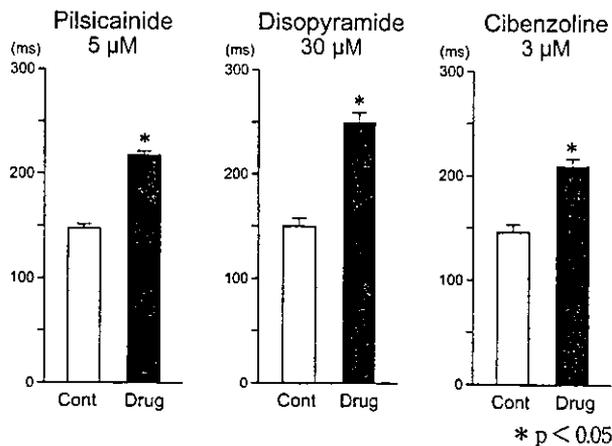


図8 Na⁺チャンネル遮断薬による心室頻拍周期の延長

周期を延長させる(図8)とともに、VT持続時間を延長させる作用があり、30秒以上の持続性VTがしばしば発生するようになった。

心筋の二次元スパイラル興奮に対するNa⁺チャンネル遮断薬共通の修飾作用としては、以下の4点に集約できる。①機能的ブロックラインの両端にある局所伝導遅延部分の延長(興奮前面が、より大きな波面を形成して方向転換する)。②Pivot pointをターンした後の活動電位に電氣的拡張期(興奮間隙)が出現する。③リエントリー周期(VT周期)が大幅に延長する。④スパイラル・リエントリーが安定化する(VT持続時間の延長)。

VI. 他の薬物の効果

Na⁺チャンネル遮断薬以外の薬物として、これまでに遅延整流型K⁺チャンネルの遮断薬とアミオダロンの作用を検討した。

遅延整流型K⁺チャンネルの速い活性化成分(I_{Kr})に対する選択的な遮断作用を有するニフェカラン(0.1 μM)²³⁾は、基本刺激(S1)による興奮に対して、伝導速度を変えずに活動電位持続時間(APD)を7~24%延長させた。ニフェカラン作用下でもcross field stimulationによりブロックライン型のスパイラル・リエントリーを誘発できたが、そのダイナミクスはコントロールと大幅に異なっていた。その特徴は以下の4点に集約できる。①ブロックライン中央のphase shift部分が大幅に延長するとともに、リエントリーが大きなさまよい運動(meandering)を起こすようになる。②旋回中に興奮波の前面(wave front)が、それ自身の終末部(wave tail)に衝突し、波面の分裂(break up)やpivot pointの突然の移動(jump)を起こすことが多い。③VT周期は軽度延長する。④VTは早期に停止しやすくなる(持続性VTの発生頻度が低下する)。

アミオダロンは、急性効果としてNa⁺チャンネル抑制、Ca²⁺チャンネル抑制、K⁺チャンネル抑制(とくにI_{Kr})作用があり、そのほかのイオンチャンネル、トランスポートの機能にも複雑な影響を与えることが知られ

ている²³⁾。二次元灌流心標本を用いた我々の実験では、アミオダロン(3 μM)添加により伝導速度を軽度(5~15%)低下させたが、活動電位持続時間には影響を及ぼさなかった。アミオダロン作用下で誘発したブロックライン型スパイラル・リエントリーは以下の特徴を示した²⁴⁾。①ブロックラインの両端の局所伝導遅延部分が延長し、VT周期は中等度延長する。②旋回中の興奮波の前面(wave front)と、それ自身の終末部(wave tail)の距離(excitable gapに相当する)が広くなり、wave frontがwave tailに追いついて波面が分裂する現象がほとんどなくなる。③VTは早期に停止し、持続性VTがほとんど発生しなくなる。これらの特徴のうち、①はNa⁺チャンネル遮断薬に類似しているが、③はまったく異なる作用である。

VII. 理想的な抗細動薬に求められるもの

スパイラル・リエントリーが心室細動の成立にどのようにかわるかについては、現在2つの考え方がある(mother rotor仮説とdynamic wave break仮説)^{7), 25), 26)}。Mother rotor仮説では、心室の一部(不応期)の短い部分に限られた数の速い回転を示すrotor(エンジン)が存在し、ここから周辺の領域に興奮が不規則に伝播すること(fibrillatory conduction)が本体であると考えられている。一方、dynamic wave break(あるいはcontinuous wave break)仮説では、興奮波の分裂によって端の切れた波面が自己増殖的に繰り返し起こることが細動の本体であり、mother rotorの存在は必ずしも必要はないとされている。最近では、これらの2つの概念は相反するものではなく、相補的であり、病態や心筋組織の状態によって両者の寄与が異なるとする考え方が主流となってきた²⁶⁾。心房細動に関しても基本的には、同様な考え方が適用できる^{8), 27)}。

我々が二次元灌流心で得た薬物作用の実験結果から、Na⁺チャンネル遮断薬はスパイラルの旋回経路を大きくする(ブロックラインの延長)とともに、興奮間隙を増やして旋回周期を延長させ、リエントリー

を安定化する作用があることが判明した。これは mother rotor を基盤とする細動に重大な影響を及ぼすと考えられる。ヒツジやイヌの心房細動モデルを用いた実験では、シベンゾリン、ピルジカイニドなどの強い Na⁺チャンネル遮断作用をもつ薬物が心房細動周期を延長させて、心房の興奮間隙を増すことで、複数 rotor の融合による細動から粗動への移行を促したり、外部からの刺激の進入による rotor の停止を促すことを示唆する結果が報告されている^{27)~29)}。また、心房細動持続のメカニズムとして、心房内の不応期のバラツキ (dispersion) が指摘されている。つまり、バツハマン束などでは、その周囲組織に比較して周期長が長く、細動または粗動の興奮頻度に追従できないため、波面の分裂を促進し細動を持続させてしまう。最近の Allesie らのヤギを用いた研究では、シベンゾリンによる興奮間隙拡大が心房全体の統一性に寄与し、波面分裂を減少させ除細動効果を高めるとしている³⁰⁾。しかし、心室細動に関しては Na⁺チャンネル遮断薬が細動から粗動への移行を促したり、その停止を促すような効果を観察した報告はない。心室壁には厚みがあり、線維走行も外膜側から内膜側に向かってねじれるように変化している。このためスパイラルは実際には三次元構造 (スクロール) をしており、その旋回中心は複雑なりボン状のフィラメントとなっている。Na⁺チャンネル遮断薬による興奮性の低下はスクロール構造を不安定にし、興奮波面の分裂を促す作用がある。また、局所伝導障害を悪化させて fibrillatory conduction を促すことになる。

I_{Kr}チャンネル遮断薬 (ニフェカラント) には、スパイラルを不安定にして、その成立を妨げる作用がある。このため mother rotor を基盤とする細動には、ある程度の停止効果、予防効果が期待できる。しかし、一方では興奮前面がそれ自身の終末部と相互に作用する機会が増し (wave front-tail interaction)、興奮波面の分裂 (wave break up) を促すことで頻拍 (VT) が細動 (VF) に移行しやすくなる (dynamic wave break を基盤とする細動を悪化させる)。したがって、

VF による心臓突然死を予防する観点からは、Na⁺チャンネル遮断薬と I_{Kr}遮断薬は、いずれも理想的な薬物とはいえない。アミオダロンには二次元灌流心におけるスパイラル興奮の break up を防ぎ、rotor を早期に停止させる効果がある。この効果がどのような分子標的を介する作用であるのか、三次元構造の心室でも同様な効果が現れるのかなどについては今のところ不明である。今後、これらの点をさらに詳しく検討することで、理想的な細動予防薬を開発してゆくための重要な手がかりが得られると思われる。

〔文 献〕

- 1) Myerburg RJ, Castellanos A : Cardiac arrest and sudden cardiac death. In : Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997 ; pp742~779
- 2) Zipes DP, Wellens HJ : Sudden cardiac death. Circulation, 1998 ; 98 : 2334~2351
- 3) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG : Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med, 1995 ; 155 : 469~473
- 4) Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, Bovill EG : Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation : correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. Stroke, 1999 ; 30 : 2547~2553
- 5) Davidenko JM : Spiral waves in the heart : experimental demonstration of a theory. In : Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside, 2nd edition. Zipes DP, Jalife J eds. WB Saunders, Philadelphia, 1995 ; pp478~488
- 6) Jalife J : Ventricular fibrillation : mechanisms of initiation and maintenance. Ann Rev Physiol, 2000 ; 62 : 25~50
- 7) Samie FH, Jalife J : Mechanisms underlying ventricular tachycardia and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart. Cardiovasc Res, 2001 ; 50 : 242~250
- 8) Jalife J, Berenfeld O, Mansour M : Mother rotors and fibrillatory conduction : a mechanism of atrial fibrillation. Cardiovasc Res, 2002 ; 54 : 204~216
- 9) 佐久間一郎, 三嶋 晶, 荒船龍彦, 土肥健純, 大高太一,

- 福井康裕, 柴田仁太郎, 本荘晴朗, 児玉逸雄: 高輝度発光ダイオードと高速ビデオカメラを用いる心臓膜電位光マッピングシステム. *心臓*, 2001; 33: 439~448
- 10) 本荘晴朗, 佐久間一郎, 山本 充, 丹羽良子, 三嶋 晶, 荒船龍彦, 柴田仁太郎, 稲田 紘, 児玉逸雄: 心室スパイラルリエントリーの成立機構と薬物作用: 膜電位マッピングによる解析. *心臓*, 2001; 33: 449~455
 - 11) 児玉逸雄, 本荘晴朗: 心室のスパイラル・リエントリー. *心臓*, 2002; 34: 918~925
 - 12) Efimov IR, Nikolski VP, Salama G: Optical imaging of the heart: *Circ Res*, 2004; 95: 21~33
 - 13) Pertsov AM: Scroll waves in three dimensions. In: *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, 4th edition. Zipes DP, Jalife J eds. WB Saunders, Philadelphia, 2004; pp345~354
 - 14) Frazier DW, Wolf PD, Wharton JM, Tang AS, Smith WM, Ideker RE: Stimulus-induced critical point. Mechanism for electrical initiation of reentry in normal canine myocardium. *J Clin Invest*, 1989; 83: 1039~1052
 - 15) Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*, 1977; 41: 9~18
 - 16) Spach MS, Heidlage F, Dolber PC: The dual nature of anisotropic discontinuous conduction in the heart. In: *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, 3rd edition. Zipes DP, Jalife J, eds. WB Saunders, Philadelphia, 2000; pp213~222
 - 17) Fast VG, Kléber AG: Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc Res*, 1997; 33: 258~271
 - 18) Schaliij MJ, Boersma L, Huijberts M, Allesie MA: Anisotropic reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circulation*, 2000; 102: 2650~2658
 - 19) Virág L, Varró A, Papp JG: Effect of disopyramide on potassium currents in rabbit ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998; 357: 268~275
 - 20) Niwa R, Honjo H, Kodama I, Maruyama K, Toyama J: Na⁺ channel blocking effects of cibenzoline on guinea-pig ventricular cells. *Eur J Pharmacol*, 1998; 352: 317~327
 - 21) Nakaya H, Uemura H: Electrophysiology of nifekalant, a new class III antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Drug Rev*, 1998; 16: 133~144
 - 22) Yamazaki M, Nakagawa H, Okuno Y, Nashimoto S, Yamaguchi T, Arafune T, Sakuma I, Shibata N, Honjo H, Kamiya K, Kodama I: Block of I_{Kr} destabilizes spiral wave dynamics and promotes termination of ventricular tachycardia in 2-dimensional rabbit ventricular myocardium. *Heart Rhythm*, 2004; 1S: S255 (abstract)
 - 23) Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res*, 1997; 35: 13~29
 - 24) Nakagawa H, Yamazaki M, Okuno Y, Nashimoto S, Yamaguchi T, Arafune T, Sakuma I, Shibata N, Honjo H, Kamiya K, Kodama I: Acute amiodarone prevents VT deterioration to VF through a widening of excitable gap. *Heart Rhythm*, 2004; 1S: S222 (abstract)
 - 25) Weiss JN, Chen PS, Qu Z, Karagueuzian HS, Garfinkel A: Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circ Res*, 2000; 87: 1103~1107
 - 26) Chen PS, Wu TJ, Ting CT, Karagueuzian HS, Garfinkel A, Lin SF, Weiss JN: A tale of two fibrillations. *Circulation*, 2003; 108: 2298~2303
 - 27) Nattel S, Kneller J, Zou R, Leon LJ: Mechanisms of termination of atrial fibrillation by Class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: S133~S139
 - 28) Wijffels MC, Dorland R, Mast F, Allesie MA: Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat: effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and d-sotalol. *Circulation*, 2000; 102: 260~267
 - 29) Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, Ashihara T, Namba T, Kubota T, Sugi K, Hirai H: Widening of the excitable gap and enlargement of the core of reentry during atrial fibrillation with a pure sodium channel blocker in canine atria. *Circulation*, 2003; 107: 905~910
 - 30) Shan Z, Van Der Voort PH, Blaauw Y, Duytschaever M, Allesie MA: Fractionation of electrograms and linking of activation during pharmacologic cardioversion of persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 572~580

第30回抗不整脈薬併用療法研究会

難治性致死性不整脈に対する
lidocaine・nifekalantの併用効果
—活動電位光学マッピングによる実験的検討—

網野 真理	山崎 正俊	中川 晴道	本荘 晴朗
吉岡公一郎	出口 喜昭	田邊 晃久	安井 健二
李 鐘国	堀場 充	神谷香一郎	児玉 逸雄

講演 6

難治性致死性不整脈に対する lidocaine・nifekalantの併用効果 —活動電位光学マッピングによる実験的検討—

網野 真理¹⁾ 山崎 正俊²⁾ 中川 晴道²⁾ 本莊 晴朗²⁾
 吉岡 公一郎¹⁾ 出口 喜昭¹⁾ 田邊 晃久¹⁾ 安井 健二²⁾
 李 鐘国²⁾ 堀場 充²⁾ 神谷 香一郎²⁾ 児玉 逸雄²⁾

はじめに

心肺蘇生術におけるAHAガイドライン改訂後、わが国では心室頻拍(VT)、心室細動(VF)の薬物的除細動にnifekalant hydrochloride (NIF)が使用されるようになった。本薬剤とlidocaineは日本で提唱されているVT、VFに対する治療アルゴリズムにも示されているとおり¹⁾、連続して、あるいは同時に使用される可能性が高いが、心室電気特性に対する両者の相互作用は十分に解明されていない。

一方、ウサギ右室乳頭筋の活動電位に対する I_{Kr} 遮断薬(E-4031)とlidocaine(LID)の相互作用をみた微小電極法による実験²⁾では、0.5 Hz刺激下でE-4031(0.3 μ M)を添加すると強い心室活動電位持続時間(APD)延長効果が認められた。さらに、lidocaine 30 μ Mを追加するとAPD延長効果は2分以内に消失し、lidocaineの除去により前値に回復した。これはIII群抗不整脈薬のAPD延長効果がlidocaineにより容易に打ち消されることを示している。

今回、ウサギ灌流心を用いてnifekalantとlidocaine併用下でのAPD、興奮伝導、電気刺激で誘発したVTを光学マッピングにより記録して検討したので報告する。

方法

活動電位光学マッピングシステムでは、ウサギ摘出

心 Langendorff灌流し、膜電位感受性色素(Di-4-ANEPPS)で染色後、BDMを用いて心臓収縮を停止させた。また心内膜面を液体窒素入りのクライオプローブで完全凍結させた二次元の心臓標本を作製した。発光ダイオードからの惹起光を心臓に照射し、発せられた光シグナルを高速ビデオカメラにより1秒間に750枚撮影した。

1. APDと興奮伝播速度の計測

左室前壁中心から基本刺激S1をbasic cycle length (BCL)800 msec, 250 msecの2種類で与え、薬剤添加前のコントロール、nifekalant 0.5 μ M添加30分後、nifekalant 0.5 μ M + lidocaine 3 μ M添加10分後、さらにlidocaineのwash out 15分後で記録した。

2. VT誘発

左室心尖部からS1を与え、S1の活動電位の受攻期に20Vの单相直流通電S2によるcross field刺激を10回加え、得られたVT誘発数を計測した。

結 果

左室中心刺激(BCL800 msec)での、APD₉₀は、薬剤添加前のコントロールでは192 msecであったが、nifekalant添加で271 msecに延長した。しかし、lidocaineを追加すると225 msecと短縮し、lidocaine wash out後は272 msecと再び延長した(図1)。

薬剤添加後のAPD₉₀は、BCL800 msec刺激ではni-

1) M. Amino, K. Yoshioka, Y. Deguchi, T. Tanabe: 東海大学医学部循環器内科

2) M. Yamazaki, H. Nakagawa, H. Honjo, K. Yasui, J.-K. Lee, M. Horiba, K. Kamiya, I. Kodama: 名古屋大学環境医学研究所

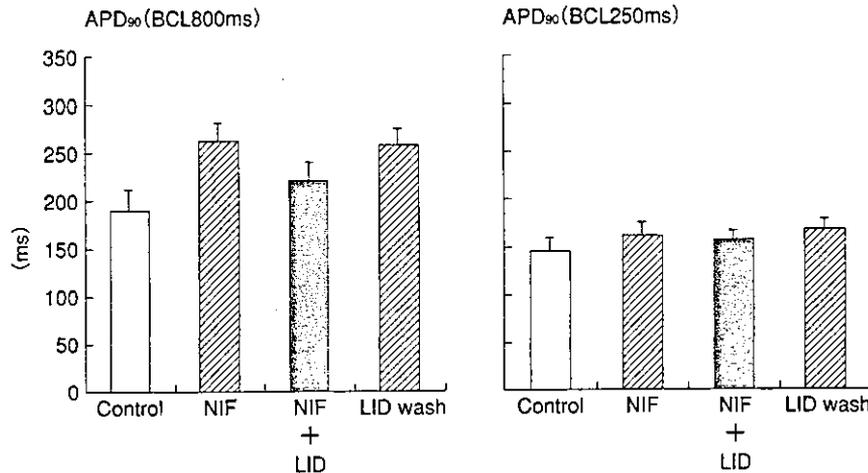


図1 薬剤添加後APD₉₀の延長効果(n=3)

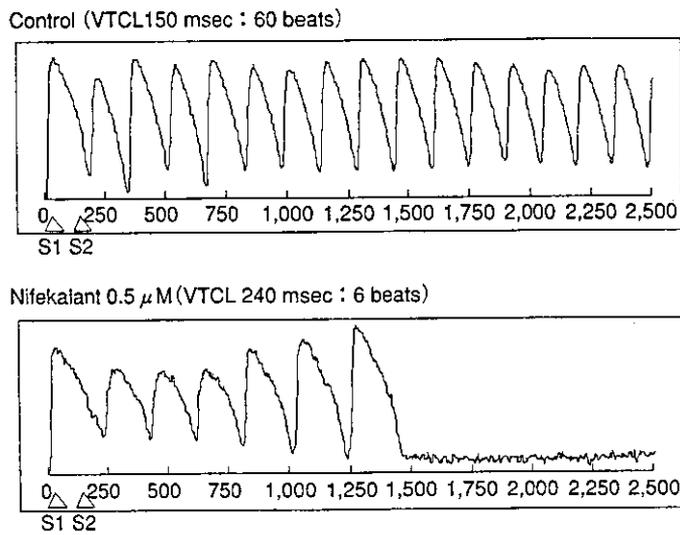


図2 S1-S2刺激によるVT誘発

fekalantによる延長効果とlidocaineによる短縮効果を示したが、250 msecでは、有意な変化は認められなかった。これは、nifekalantの逆頻度依存性効果に起因すると考えられた。

興奮伝播は左室中心刺激により心筋線維方向に沿って伝導する方向をL方向、横切る方向をT方向として測定した。BCL800 msecにおける興奮速度はコントロール群 θ_L 54, θ_T 20 (cm/s), nifekalant添加群 θ_L 56, θ_T 21 (cm/s), およびnifekalant + lidocaine添加群 θ_L 56, θ_T 21 (cm/s)であり、薬剤による変化はみられなかった。また、BCL250 msecでも同様であった。

VTの誘発性に関しては、S1, S2 cross field刺激によって、コントロール群ではVT cycle length (CL) 150 msecのsustained VT (SVT)が認められた。これに対して、nifekalant添加ではVTCL 240 msecのnon-sus-

tained VT (NSVT)が認められたが自然停止した(図2)。

S1, S2 cross field刺激によって誘発された心室興奮数をみると、コントロール群ではSVTが1回、心室興奮20拍以下のNSVTが6回認められたが、nifekalant添加ではNSVTが2回のみであった。Lidocaine添加ではNSVTが8回認められ、誘発頻度が増した(図3)。誘発されたVTの平均VTCLはコントロールで155 msec, nifekalant添加で240 msec, lidocaine添加で182 msecであった。

まとめ

Nifekalantは心室筋全体の活動電位持続時間を延長させたが、lidocaineを追加すると効果が減弱した。

Nifekalant単独使用とlidocaineの併用は心室伝導速

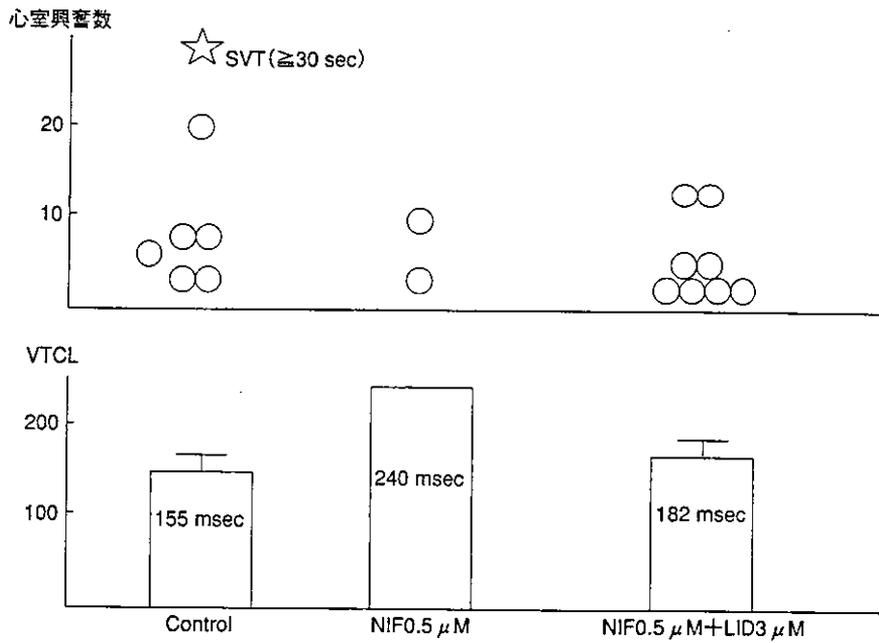


図3 S1-S2刺激により誘発された心室興奮の数

度には影響を及ぼさなかった。

Nifekalantはスパイラル・リエントリーによるVTの興奮周期を延長させ、VTの持続を抑制した。lidocaine追加によりVTの興奮周期は短縮した。

以上のことから、nifekalantのVT誘発抑制作用はlidocaine追加により減弱することが明らかになった。

文 献

- 1) 松田直樹：致死的心室性不整脈治療におけるⅢ群静注薬の位置づけ。第16回日本心電学会学術集会ランチョンセミナーⅡ
- 2) 児玉逸雄：K⁺チャネル遮断薬による不整脈治療の考え方。第2回ニフェカラント研究会記録集

討 論	6
-----	---

座長／櫻井 正之(カレスサッポロ北光記念病院)

演者／網野 真理(東海大学医学部循環器内科)

橋本敬太郎(山梨大学医学部薬理学)

松田 直樹(東京女子医科大学循環器内科)

池田 隆徳(杏林大学医学部第二内科)

櫻井(座長) どうもありがとうございました。討論に移りたいと思いますが、どなたかご質問などありませんでしょうか。

橋本 Lidocaineの用量は $0.3 \mu\text{M}$ でしたでしょうか。

網野(演者) Lidocaineは $3 \mu\text{M}$ です。

橋本 活動電位でE-4031と組み合わせられたときとほぼ同じで、かなり十分の量ですね。あのときには dV/dt が落ちていたようですが、この実験ではあまり伝導速度は落ちていないわけですね。

網野 E-4031の方は右室心筋標本を用いた微小電極法でlidocaineは $30 \mu\text{M}$ です。今回の光学マッピングでは伝導速度の低下はありません。

松田 Lidocaineのあとにnifekalantを使うのはナンセンスだといわれることがあるのですが、実際の臨床では効いています。

先ほどの私が提案したプロトコールでlidocaineのあとにnifekalantとした理由が2つあって、1つは、nifekalantを救急の現場で第一選択とするにはまだ危険すぎるので、使い慣れたIb群抗不整脈薬をまず使い、だめな場合には第二選択としてnifekalantを使うということです。

もう1つは、nifekalantはNaチャンネル遮断薬が効かないVTによく効くということです。電気生理の誘発試験でもI群抗不整脈薬が効くにはむしろnifekalantが効かず、逆にI群抗不整脈薬で停止しないVTにnifekalantがよく効くのです。それはおそらくexcitable gapが非常に小さいVTにI群抗不整脈薬は効かなくて、nifekalantが効くからだと思います。

したがって、I群抗不整脈薬のlidocaineを最初に使い、だめな場合にnifekalantといった戦略でも臨床的には十分対応できると思いますが、いかがでしょうか。

網野 先生が示されているプロトコールは私どもの大学でも参考にさせていただいています。実際に臨床でlidocaineを最初に使った場合は、半減期を考慮しますとnifekalant投与時には併用するほどの濃度には達しないので、順序は問題ないと思います。ただし、nifekalantを最初に投与した場合はnifekalantが持続した状態でlidocaineを投与した今回の結果を考えると、APDが一時的に短縮することは考慮しなくてはいけないと思います。

松田 おっしゃるとおりだと思います。ワンショットで使って、そのあとnifekalantを使うのは問題ないと思います。ただし、lidocaineを持続点滴でまた始めますと、QT延長効果が打ち消されて効かなくなる症例がありますので、やはりnifekalantを使っている間にNaチャンネルのslow componentを抑える薬は使わない方がよいと思います。

櫻井 ほかにありますでしょうか。はい、どうぞ。

池田 私は心房でnifekalantのマッピング解析を行っているのですが、先生の解析で興味をもった点が1つあります。それは、nifekalant後にnon-sustained VTが誘発されて6発持続したあとにVT周期が変化することなく自然に停止している点です。Nifekalantは不応期も広げますが、excitable gapも広げるので、心房では、早期収縮が出現した後に停止します。先生のデータをみると、きれいにローテーションして自然停止しているようで、不応期を非常に延長したという印象があります。そうしますと、私たちが臨床で使う量を絶する量で停止が起きたと考えられ、この実験データをただちに臨床にあてはめるのはどうかと思ったのですが、いかがでしょうか。

網野 用量については、併用効果をみるために臨床

で用いる量よりも多めに設定していますので、これが即、生体心にあてはまるということではないと思います。さらに、生体心ですと自律神経の影響とかカテコラミンの併用に伴う相対的な I_{Kr} の減弱といった修飾因子が加味されます。実際にイヌを用いた生体心におけるNIF-LID併用実験では、LIDによるQT短縮作用がみられたものが7例中1例だけありました。また、7例中3例は心室に作用する前に洞抑制が起きました。

洞抑制の機序も不明な点も多いのですが、おそらく洞結節が虚血になった状態で働いたペースメーカーリザーブ機構に対してKチャンネルとNaチャンネルを同時に抑えるといった作用が先に出て、心室のQT短縮効果は観察できにくかった面があると思います。

櫻井 では、時間になりましたので、これで終わらせていただきます。

セラピューティック・リサーチ

THERAPEUTIC RESEARCH

2004年8月20日発行 vol. 25 no. 8 別刷

[国際文献略号: *Ther. Res.*]

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

5 結 果

acute result は successful 22 例, unsuccessful 0 例であった。

chronic result は successful 19 例 (Paf 11 例, chronic/persistent 8 例), improve 2 例 (Paf 2 例, chronic/persistent 0 例), unsuccessful 1 例 (Paf 1 例, chronic/persistent 0 例) であった。

結 語

心房細動に対する CARTO ガイド下 extensive encircling PV isolation は発作性心房細動のみならず, 持続性あるいは慢性心房細動に対しても有用であると考えられた。

●一般演題 3

心室スパイラルリエントリーにおける興奮波面の分裂

—活動電位光シグナルマッピングによる
アミオダロン急性効果の検討—名古屋大学環境医学研究所循環器分野 中川晴道・山崎正俊・奥野友介
児玉逸雄

名古屋大学環境医学研究所液性調節分野 本荘晴朗・神谷香一郎

はじめに

心室頻拍 (VT) や心室細動 (VF) といった致死性頻脈性不整脈の成立には、スパイラルリエントリーが重要な役割を果たしている¹⁾。そして VT から VF への移行に関しては、スパイラルリエントリーの興奮前面 (wave-front) の端が切れて分裂し、新たなスパイラルが形成される現象 (wave break-up) が重要な役割を果たしている²⁾。

しかしこの wave break-up がどのように起こるのか、そしてこれに対し抗不整脈薬がどのような作用を起こすのかについては十分明らかにされていない。本研究では、ウサギ摘出心の直流通電誘発 VT における wave-break 形成と、amiodarone 急性投与による効果を、心筋活動電位光学計測システムを用いて検討した。

1 方 法

ウサギ Langendorff 灌流心を膜電位感受性色素 (Di-4-ANEPPS) で染色した後、液体窒素入りのプローベを用いて心内膜側を凍結し、心外膜下心筋層の二次元標本 (厚さ約 1 mm) を作成した。心室筋の活動電位波形と興奮伝播の変化を、高速ビデオカメラを用いた高分解能光学マッピングシステム (時間分解能 1.3 ms ; 空間分解能 0.1 mm) を用いて解析した。amiodarone は灌流液中に添加され (3~5 μM)、投与前後でデータを比較した。

2 結 果

a) 時間的興奮間隙 (DI) と旋回周期 (VTCL) に対する効果

基本刺激の受攻期に Cross-field の直流通電刺激 (20 V, 10 ms, monophasic) を加えて VT を誘発した。図 1a は VT 中の光シグナル活動電位の 1 例を示したものである。amiodarone 5 μM 投与後の活動電位波形をみると、時間的興奮間隙 (temporal excitable gap) が著明に拡大している。図 1b は 5 羽のウサギの VT における統計データであるが、control に比べて時間的興奮間隙 (DI) が $50 \pm 16\%$ 、旋回周期 (VTCL) が $25 \pm 7\%$ と有意に延長している。

b) 興奮前面と興奮後面の相互作用 (wave front-tail interaction) に対する効果

図 2 は VT 中における興奮の脱分極面 (10% 脱分極レベル) と再分極面 (90% 再分極レベル) を表示している。薬剤投与前のスパイラルリエントリーにおいて興奮前面 (wave-front) と興奮後面 (wave-tail) を観察してみると、常に興奮前面が少し前を行く興奮後面を追いかける様子が観察された。つまり心筋表面のほとんどの部分は興奮しており、先行する興奮後面とそれを追いかける興奮前面との間のごくわずかな隙間が空間的興奮間隙 (spatial excitable gap) として観察された。そしてときどき興奮後面が局所的な再分極の遅れを生じ (*), そこへ興奮前面がぶつかって、興奮波面が二つに分裂する現象

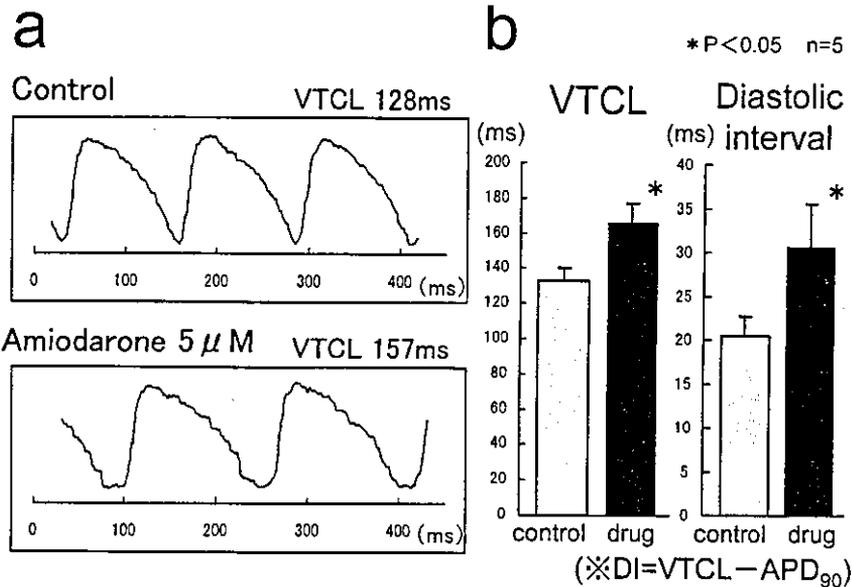


図 1 Cross-field の直流通電により誘発された VT に対する amiodarone の急性効果

a : VT 中の光シグナル活動電位の 1 例を示したものである。control においては電氣的拡張期をほとんど認めない。しかし amiodarone 投与後においては静止電位レベルの電氣的拡張期が出現しており、これは時間的興奮間隙 (temporal excitable gap) に相当すると考えられる。

b : 5 羽のウサギにおいて誘発された VT の統計データを示した。時間的興奮間隙 (DI) が $50 \pm 16\%$ ($p < 0.05$, $n=5$), 旋回周期 (VTCL) が $25 \pm 7\%$ ($p < 0.05$, $n=5$) と有意に延長している。(この DI の数値は、VTCL から APD₉₀ を引いた値と定義して算出している)

(wave break-up) が観察された (図 2a)。

図 2b は同じ心臓において amiodarone $3 \mu\text{M}$ を投与したもので、局所的な再分極の遅れが出現することはない。さらに興奮が pivot point を旋回する部位において空間的興奮間隙 (spatial excitable gap) が拡大しており wave break-up が生じなくなった。ウサギ 12 羽における統計データにおいても、wave break-up のイベント数は amiodarone 投与後において有意に低下した (1 秒間あたりのイベント数: 4.3 ± 1.0 回から 0.3 ± 0.2 回へ減少; $p < 0.01$, $n=12$)。

3 考 察

wave break-up が VT から VF への移行の原因となることは以前より報告されている²⁾。今回われわれのウサギ心内膜凍結 2 次元モデルを用いた実験において、VT 中に wave break-up の現象が実際に起こっていることが観察された。

amiodarone の急性効果は心筋の興奮性を低

下し、局所の伝導遅延 (localized conduction delay) を増強することによって VT を徐拍化すると考えられる。さらにこの作用は、時間的・空間的に興奮間隙 (excitable gap) を拡大し wave break-up を抑制すると考えられた。この amiodarone による wave break-up 抑制は、VT から VF への移行を阻止する可能性がある。

ただし問題点として、amiodarone の持つ多数の作用点 (I_{Na} , $I_{\text{Ca,L}}$, I_{Kr} , $I_{\text{K,ATP}}$, I_{K1} , $I_{\text{Na/Ca}}$ の抑制作用, β 遮断作用, 抗酸化作用など) のどこに作用してこの抗細動効果が現れているのかということが挙げられる。今回の amiodarone 急性効果による活動電位や旋回様式の変化は、以前当施設において行われた pilsicainide における実験結果³⁾と類似しており、Na チャネルブロッカーとしての作用が前面に出ている。しかし、臨床的に VT や VF に対して最も有効とされる amiodarone と、他の Na チャネル遮断薬との抗不整脈効果の違いのメカニズムについてはまだ解明されていない。これについてはさらな

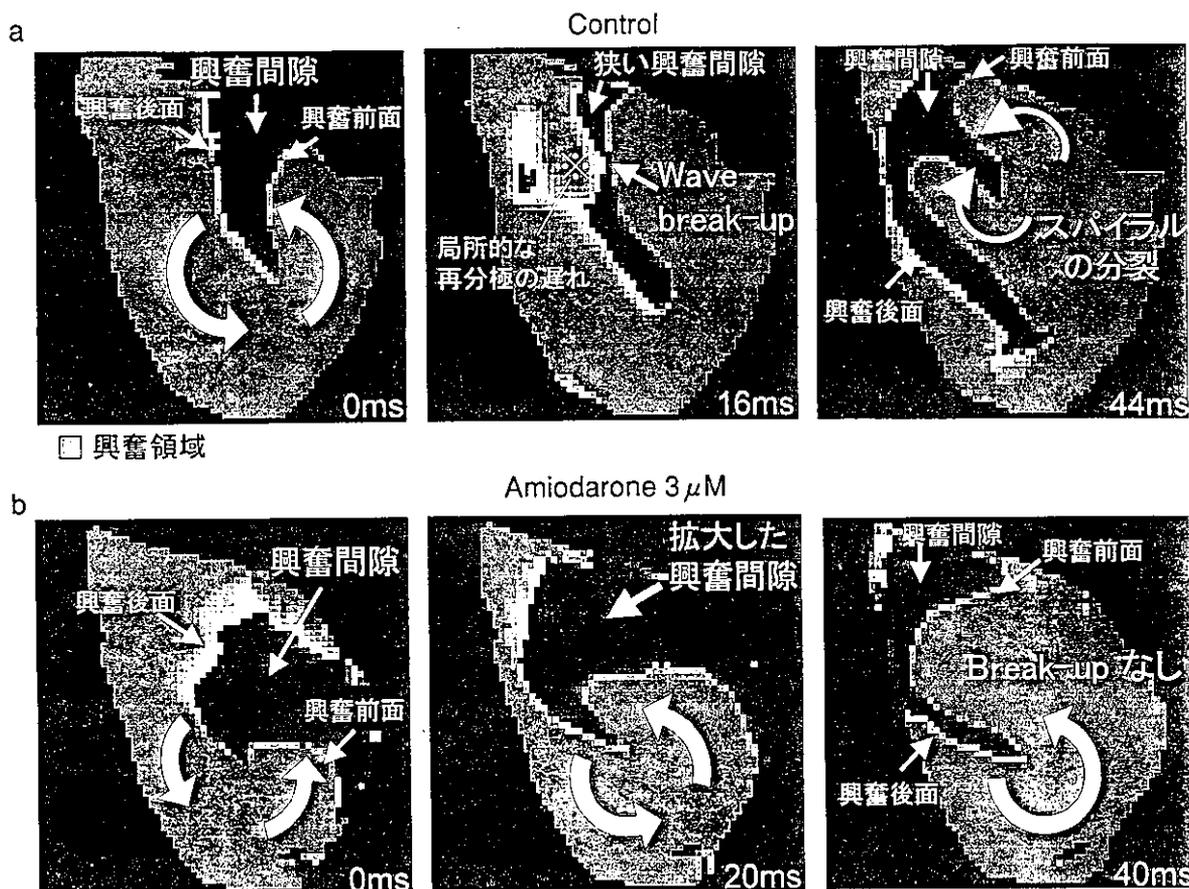


図 2 スパイラルリエントリーの興奮前面と興奮後面に対する amiodarone の急性効果
 ウサギ心室標本の表面を旋回する VT において、興奮前面 (10% 脱分極レベル) と興奮後面 (90% 再分極レベル) をコンピューター画像処理により表示している。
 a : control のスパイラルリエントリーにおいて、興奮後面とそれを追いかける興奮前面の間に、狭い興奮間隙が観察される。そしてときどき興奮後面が局所的な再分極の遅れを生じ (※)、そこへ興奮前面がぶつかって、興奮波面が二つに分裂する現象 (wave break-up) が観察された。
 b : 同じ心臓の amiodarone 投与後においては、局所的な再分極の遅れは出現せず、興奮間隙も著明に拡大しているため wave break-up が生じなくなっている。

る実験と検討が必要である。

文 献

- 1) Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993;72:631-50.
- 2) Weiss JN, Garfinkel A, Karaguezian HS, Qu Z, Chen P-S. Chaos and the transition to ventricular fibrillation : a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999;99:2819-26.
- 3) Nihei M, Yamamoto M, Niwa R, Honjo H, Kamiya K, Kodama I. High-resolution optical mapping system with high-speed digital video camera. *Environ Med* 2001;45:92-4.

原著

Mayer 波帯域における脈波伝播時間-心拍数間の
相互相関を用いた情動反応の定量化

吉澤 誠, 杉田 典大, 田中 明
増田 達哉, 阿部 健一, 山家 智之
仁田 新一