

心室細動を駆動する渦巻き型興奮波（ローター）制御法の開発

山崎正俊

東京大学大学院工学系研究科 医療福祉工学開発評価センター

【研究の背景】

心室頻拍/細動(VT/VF)は心臓突然死の主要な原因であり、その発生・維持機構が不明であることから根治療法が確立されていない。超高齢化社会を迎えたわが国において増加する VT/VF 患者に対する有効な治療法の開発は医療経済上においても重要な課題である。近年、心臓の複雑な電気シグナルを蛍光画像として観察する活動電位光学マッピング技術が進歩し、心房細動の駆動源として渦巻き型旋回興奮波(ローター)の重要性が明らかにされてきた。しかし、適切な病態(動物)モデルが存在しなかったこともあり、VT/VF の発生・維持の機序は十分明らかにされていない。

心筋における不整脈電流と考えられている遅延ナトリウム電流の増大は、心室筋における再分極相のばらつきを増大させて、興奮波の旋回現象を促すことが知られている。

【目 的】

1. 本研究では、VF が繰り返し発生し植え込み型除細動器が頻回作動する重篤な不整脈状態を呈する VF ストーム(24 時間で 3 回以上の VF 発生)家兎モデルにおける心室筋の電気的特性変化を評価し、本モデル動物における VT/VF の発生・維持機構に及ぼす渦巻き型旋回興奮波(ローター)の役割を解明する。
2. 「ラノラジンが、VF ストーム家兎で生ずる遅延ナトリウム電流の不均一な過剰発現を阻害することで APD の空間的不均一性を改善し、結果としてローターが安定して長時間持続(VF を駆動)することを阻害する」という仮説の検証を試みる。

【方 法】

家兎 VF ストームモデル作成と ICD 植込み

全身麻酔下のウサギ(n=10)に小開胸を施し、少量のホルマリンを房室結節に注射することで完全房室ブロックを作成する。同時に、植え込み型除細動器を皮下に植え込み、術後 1 週間で徐脈ペーシングを開始する。1-2 週間隔で、致死性心室性不整脈の発生と除細動器の作動状況を観察した。本実験モデルは、房室ブロック作成 4-8 週後、両心室肥大と著明な QT 時間延長を呈し、心室細動を自然に発生することが報告されている¹⁾。

VF ストームウサギの光学マッピング実験

VF ストーム発生後、ウサギから心臓を摘出し Langendorff 灌流下で膜電位感受性色素(Di-4ANEPPS)を用いて心筋の染色を行った。心筋収縮を抑制する Blebbistatin $10\mu\text{M}$ を持続灌流下で、心臓を LED 光源で照射し、得られた蛍光画像を高解像度ビデオカメラにて撮影した^{2,3)}。左室前面中央からの定常刺激(400ms)下で、①薬剤添加前、②エピネフリン(アドレナリン)添加後、③遅延ナトリウム電流阻害剤(ラノラジン $10\mu\text{M}$)添加後の興奮伝播と活動電位持続時間を評価した。また、実験中に VT/VF が自然発生すれば、同頻拍を記録し興奮様式を評価した。頻拍中の蛍光画像から位相表示図(phase map)を作成し、興奮波をローター、巣状興奮、一方向性興奮波等に分類した。

【結 果】

1. VF ストーム兎は、心室筋活動電位持続時間(APD)が延長し、特に左室心基部において明らかな APD 延長を認めた(400ms 定常刺激:左室心尖部と比較し 40%以上の延長、 $p<0.05$)。
2. APD 延長(再分極相の空間的不均一性)はアドレナリン添加で著しく増大し、心室性期外収縮の発生が増加した。
3. 遅延ナトリウム電流阻害剤(ラノラジン)の添加後 APD は短縮し、空間的不均一性は著しく減少した。
4. 心室性期外収縮の興奮前面が APD 延長領域に衝突し、興奮波の分裂(wave-break)から VF が発生した。
5. VF は APD 延長領域辺縁をさまよい運動する渦巻き型巡回興奮波(ローター)によって維持されていることを確認した。

【考 察】

VF ストーム家兎モデルでは、心室筋の遅延整流 K チャネル(IKrと IKsチャネル)の発現が低下し、活動電位再分極予備能が低下することが報告されており、これによる心室筋の APD 延長が VF の発生に関与することが考えられていた。本研究において、APD 延長だけではなく APD の空間的不均一性増大が VF の発生と維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。左心室基部における遅延ナトリウム電流の過剰発現が APD の空間的不均一性増大に関与し、更に、心室再分極予備能が低下している VF ストーム兎モデルでは、交感神経系の興奮などによる遅延ナトリウム電流の部分的増大が APD の空間的不均一性を著しく増大することで、VF ストームを発生させることが明らかになった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

VT/VF の治療法として植え込み型除細動器(ICD)が使用されているが、ICD 装着に伴う QOL 低下や、VF ストームと ICD 頻回作動による心筋障害を考慮すると、理想的な治療法とは言い難くより簡便に、大きな効果が得られる治療法の確立が望まれている。抗不整脈薬による致死性不整脈治療は困難であり、現状はアミオダロン以外の薬剤の使用は推奨されていない。ラノラジンは遅延ナトリウム電流阻害作用に加えて遅延整流 K チャネル(IKr)抑制作用を有する新たな抗不整脈である。ラノラジンの IKr抑制作用は APD を延長させる事が予想され、徐脈依存性に発生する VF ストームに対しては選択的遅延ナトリウム電流阻害剤の方が有効である可能性が示唆され、今後の研究の進展が待たれる。

【参考・引用文献】

1. Tsuji Y, Hojo M, Voigt N, El-Armouche A, Inden Y, Murohara T, Dobrev D, Nattel S, Kodama I, Kamiya K . Ca²⁺-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm. *Circulation* 2011;123:2192-2203.
2. Yamazaki M, Honjo H, Nakagawa H, Ishiguro YS, Okuno Y, Amino M, Sakuma I, Kamiya K, Kodama I. Mechanisms of destabilization and early termination of spiral wave reentry in the ventricle by a class iii antiarrhythmic agent, nifekalant. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H539-548
3. Yamazaki M, Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, Horie M, Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I. Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts. *Heart Rhythm.* 2012;9(1):107-14