

# 心房細動において Na チャンネル遮断薬が及ぼす Spiral wave への影響 —Luo-Rudy モデルを用いたコンピュータシミュレーションによる検討—

難波経豊<sup>1)\*</sup>, 島 由香<sup>1)</sup>, 藤本千草<sup>1)</sup>, 芦原貴司<sup>2)</sup>, 八尾武憲<sup>2)</sup>  
池田隆徳<sup>3)</sup>, 川瀬綾香<sup>3)</sup>, 中沢一雄<sup>4)</sup>, 大江 透<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 香川県立医療短期大学臨床検査学科

<sup>2)</sup> 滋賀医科大学医学部第一内科

<sup>3)</sup> 東邦大学医学部附属大橋病院第三内科

<sup>4)</sup> 国立循環器病センター研究所

<sup>5)</sup> 岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科

## Effect of Sodium Channel Blockade on Spiral Wave during Atrial Fibrillation:

### —Computer Simulation by Using Luo-Rudy Ionic Model—

Tsunetoyo Namba<sup>1)</sup>, Yuka Shima<sup>1)</sup>, Chigusa Fujimoto<sup>1)</sup>, Takashi Ashihara<sup>2)</sup>,  
Takenori Yao<sup>2)</sup>, Takanori Ikeda<sup>3)</sup>, Ayaka Kawase<sup>3)</sup>, Kazuo Nakazawa<sup>4)</sup> and Tohru Ohe<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

<sup>2)</sup> First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

<sup>3)</sup> Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

<sup>4)</sup> National Cardiovascular Center Research Institute

<sup>5)</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

## Abstract

Meandering spiral wave (SW) has recently become well known as an activation propagation pattern of atrial myocardium during the atrial fibrillation (AFib). The purpose of this study is to clarify the effect of the pure sodium channel blocker on the behavior of the SW by using computer simulation with Luo-Rudy ionic model. After the SW was induced in 3 sheets of 2-dimensional excitable matrices corresponding to 100×100mm isolated atrial myocardial tissue, the sodium current (iNa) of the whole matrix was suppressed to 90% in model 2, to 80% in model 3, whereas not suppressed in model 1. The behavior of the SW was observed until 15,000msec after induction. The meandering was expressed by drawing the orbit of the SW tip. The unipolar elec-

\*連絡先: 〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

\*Corresponding address: Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences,  
281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0123, Japan

trogram (ECG) was calculated at 10mm over the center of the matrix. In the model 1, the SW was sustained with its tip meandering at the limited small region. The ECG revealed the fibrillation-like irregular waveform with a short cycle length. In the model 2, although the meandering region was larger than that in the model 1, the SW was not terminated. The ECG revealed the irregular waveform, but its cycle length was longer than that in the model 1. In the model 3, the meandering region was further enlarged compared to that in the model 2. The SW was terminated at 13,072msec after AFib was induced, when the meandering tip rushed out of the matrix. The ECG revealed the flutter-like waveform with a long cycle length before the SW was terminated. The iNa suppression would contribute to defibrillation by making the SW tip meander over the large region and rush out of the myocardium.

**Key Words** : 心房細動 (Atrial fibrillation), 渦巻興奮波 (Spiral wave),  
Naチャンネル (Na channel), 抗不整脈薬 (Antiarrhythmic drug),  
シミュレーション (Simulation)

## はじめに

近年、興奮波が心房筋でさまよい (meandering) ながら渦巻状に回転する Spiral wave (SW) 型リエントリー性興奮は、心房細動の成立・維持のメカニズムとして広く知られるようになった。<sup>1)-7)</sup> 一方、Pilsicainide に代表される pure な Na channel 遮断薬は心房細動の除細動に非常に有効であり、さらに、この除細動の前には心電図における細動波の周期が延長して粗動様化することが報告されている。<sup>8)-11)</sup> しかし、心房細動の除細動時に Na channel 遮断薬が SW に及ぼす効果は明らかでない。本研究では、Na channel 遮断薬による Na 電流 (iNa) の抑制が心房細動の機序である SW に及ぼす効果について、コンピュータによる数値シミュレーションを用いて検討した。

## 方 法

### 1. 数値シミュレーション

まず、100×100mm の単離心房筋に対応する興奮媒質として、2 次元配列を 10,000 ユニット (100×100 ユニット) で構築した (Fig. 1)。各ユニットには、哺乳類心筋細胞のイオンチャンネル特性を考慮した心筋興奮の最新数学モデルである Luo-Rudy (LR) モデルを組み込んだ。<sup>12)</sup> ここで、興奮媒質の電気生理学的特性を心房筋に近似させるために全ユニットにおいて、報告された LR モデルの内向きカリウム電流を 80% に抑制し、内向き Ca 電流を 400% に増強した。さらに、各ユニットは隣り合う 4 つのユニットと gap junction を介した電氣的結合を構築した。媒質の各ユニットはその電位への対応色によって描写した。この対応色は再分極電位で青色とし、脱分極するにつれ

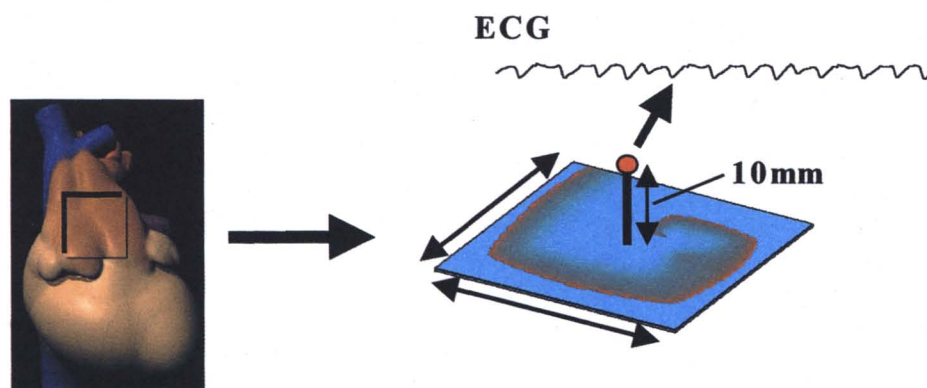


Fig. 1 Presupposed image of excitable matrix and ECG recording.

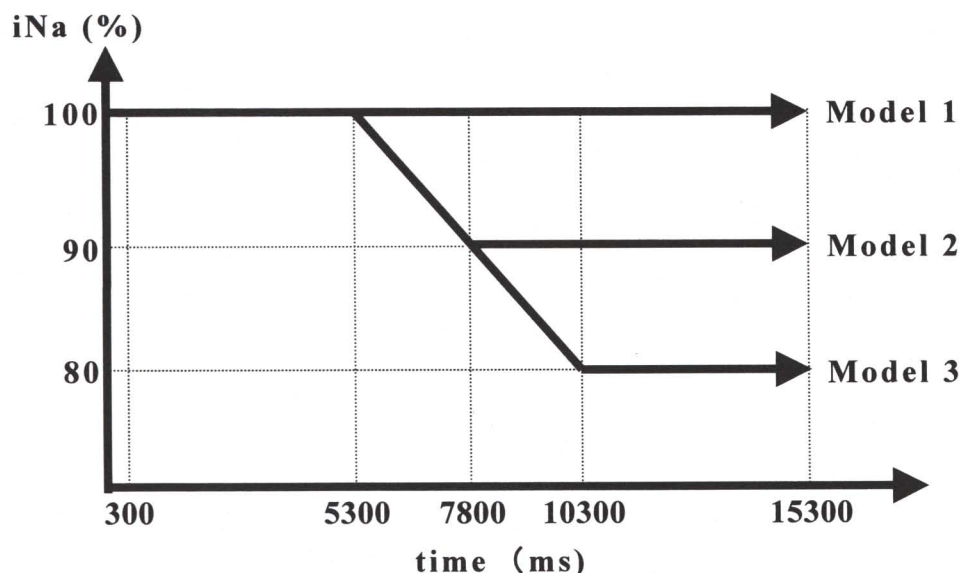


Fig. 2 Experimental model of matrix.

て赤色となるようにカラーグラデーションによって表現した。

## 2. 興奮媒質モデルおよび実験プロトコル

シミュレーションには同じ3つの興奮媒質を使用し, Fig. 2に示す実験プロトコルによってそれぞれモデル1, モデル2, モデル3とした。まず, 全てのモデルの媒質において, 各ユニットの iNa を抑制しない状態で crossfield stimulation 法を用いて SW を誘発した。次に, モデル1では iNa を抑制することなく SW を発生後15,000msec まで観察した。モデル2およびモデル3では SW 発生後5,000msec から iNa を90%まで徐々に抑制した。その後, モデル2では SW 発生後15,000msec まで観察した。モデル3ではさらに SW 発生後7,500msec から iNa を80%まで徐々に抑制し, SW 発生後15,000msec まで観察した。iNa 抑制は2,500msec で10%ずつ徐々にいった。

## 3. SWの先端部軌跡の描出

SW の meandering のパターンを観察するために, SW の先端部 (tip) の軌跡を描出した。まず, SW の興奮前面とこれに続く再分極の終末部をそれぞれ赤線と青線で描出し, これらが接する点を tip として媒質上に赤点で描写した。(Fig. 3)

## 4. 心電図

興奮媒質の中心上空10mm での単極電位を電磁気学に基づいて計算した。(Fig. 1)

## 5. 計算環境

全ての計算は, プログラム言語C++で記述し, Dimension XPS B1000(DELL)で実行した。

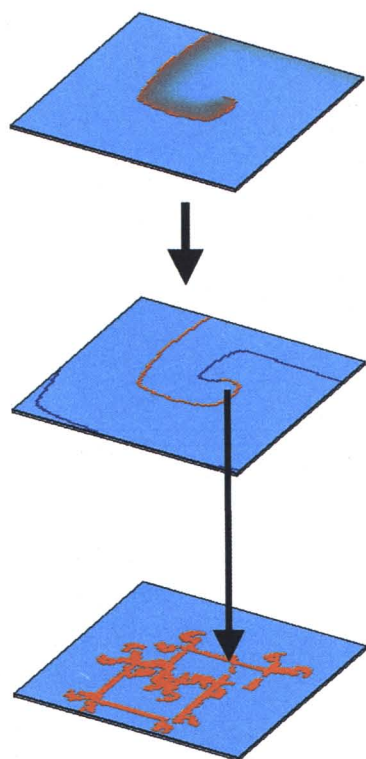


Fig. 3 Method for tracing the meandering SW. The meandering of the SW was traced by tracing its tip. First of all, the wavefront and the refractory tail of the SW(a) were expressed as a red and blue line, respectively(b). Secondly, we traced the point at which the red line contacted to the blue one, as the tip of the SW(c).



## 結 果

### 1. SW の誘発

crossfield stimulation 法を用いた SW の誘発を Fig. 4 に示す。まず、興奮媒質の一边を刺激(S1)することにより対辺に向かって伝播する planar wave を誘発した。次に、S1 から 300ms 後に planar wave の不応期に垂直にあたるように媒質半分を刺激した(S2)。S2 による興奮波は、S1 による planar wave の不応期領域においてその伝播が妨げられることにより断端 (phase singularity) が生じ、これを中心に興奮波が旋回することによって SW が発生し、meandering しながら持続した。

### 2. iNa 抑制の SW への効果

モデル 1 およびモデル 2 の SW は meandering しながら発生後 15,000msec まで持続した。これ

に対し、モデル 3 の SW は meandering しながら、発生後 13,072msec で消滅した。

Fig. 5 に各モデルの SW 発生後 5,000msec から 15,000msec までの SW の tip の軌跡を示す。tip の meandering は、モデル 1 では局所に局限していたのに対し、モデル 2 ではモデル 1 よりも拡大した。モデル 3 ではさらに拡大し、tip は媒質外へ飛び出すことによって消滅した。

Fig. 6 に各モデルの SW 発生後 3,400msec から 15,000msec までの心電図波形を、Fig. 7 にその 2,000msec 毎の平均周期を示す。モデル 1 の波形は不規則で、他のモデルが iNa の抑制を開始した後の平均周期と比較して短かった。モデル 2 では iNa の抑制を開始した後に波形の平均周期が延長した。モデル 3 で iNa をさらに抑制すると波形の平均周期がさらに延長し、停止の直前では波形に粗動様化を認めた。

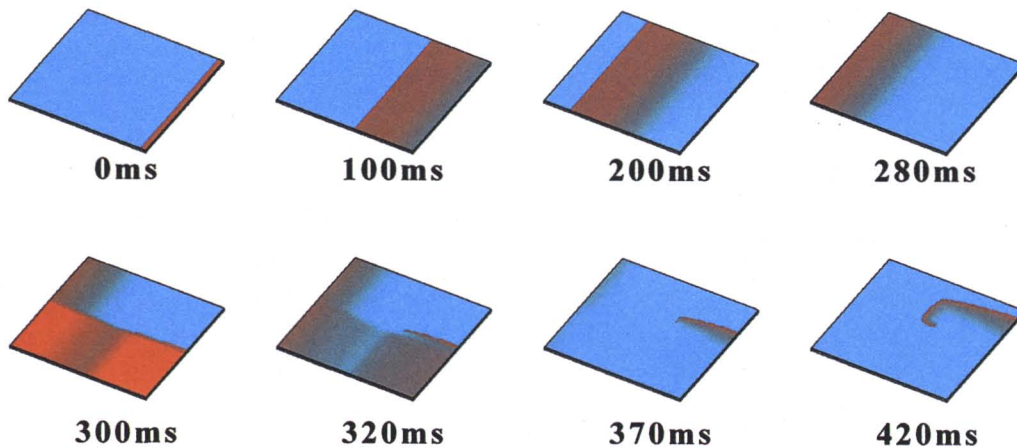


Fig. 4 SW induced by crossfield stimulation. A premature stimulus was applied perpendicularly to the refractory tail of the planar wave, which is induced by the preceding basic stimulus.

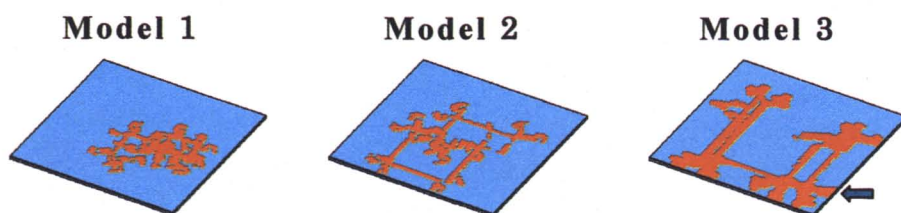


Fig. 5 Orbit of the tip meandering. In model 3, the meandering tip collided with the boundary, and rushed out of the matrix at a site indicated by green arrow.

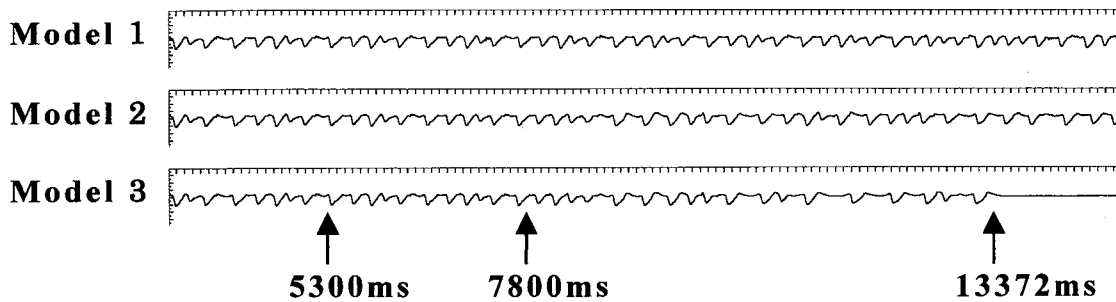


Fig. 6 ECG waveform.

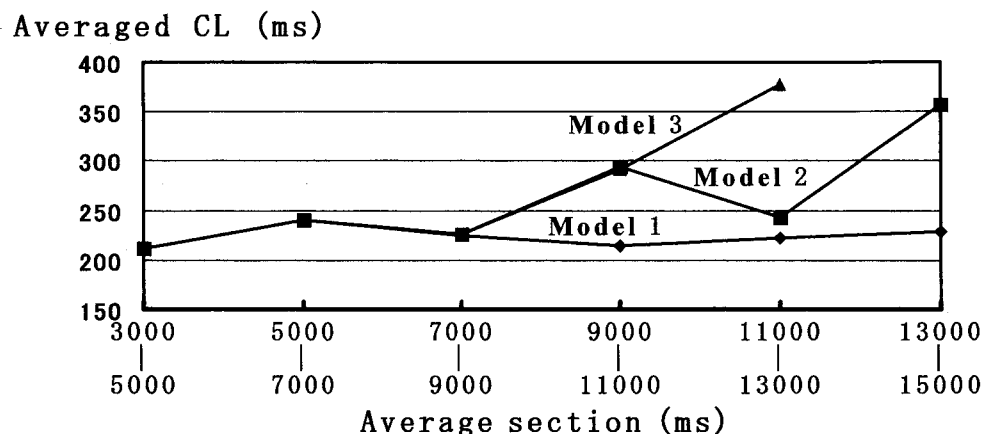


Fig. 7 Dynamic changes in averaged cycle length of ECG. In the model 3, the averaged CL was enlarged compared to that in the other models, for a session just before the SW was terminated (11000-13000ms).

## 考 察

### 1. Spiral wave

細動の成立・維持のメカニズムとして SW が広く知られている.<sup>1)-7), 13)-19)</sup> SW は心筋のような興奮媒質上で渦巻状に巡回伝播する興奮波であり, その中心に興奮可能であるが興奮していない領域「コア」を有し, 興奮前面とそれに続く再分極部位とが接する SW の先端部位「tip」がコアの周囲を巡回する特徴を持つ. また, 興奮媒質上をさまよいながら巡回する「meandering」や巡回中に分裂する「breakup」も SW の大きな特徴の一つである. 心房細動のメカニズムもこの SW で説明されるが, 心房筋での SW は比較的安定しており「breakup」はあまり生じず, 「organized」された状態で持続することが報告されている.<sup>1-6)</sup> また, SW が心房細動のメカニズムであることから, 心房細動の除細動は SW の停止によって実現する. これらのことから, SW が持

続する興奮媒質を心房細動発作中の心房筋と定義し, さらに, SW の停止を心房細動の除細動と定義した.

### 2. Na channel 遮断薬

Pilsicainide に代表される pure な Na channel 遮断薬は, Na channel の inactivation からの recovery を遅延させることにより不応期を延長させ, さらに活動電位 0 相の立ち上がり速度を遅延することによって興奮伝播速度を遅延させる. これによって, 非常に有効な心房細動の除細動効果を生じることが報告されている.<sup>8)-11)</sup> また, Na channel 遮断薬は再分極過程にはほぼ影響を与えないため, 通常は再分極完了前または同時に Na channel の inactivation からの recovery が完了して心筋は不応期から脱するが, Na channel 遮断薬によって不応期が延長すると再分極が終了した後も不応期が残存する場合がある. これを post repolarization refractoriness とよび, これが除細動効果に貢献する可能性も報告されている.<sup>8)-11)</sup>

さらに、Na channel 遮断薬による除細動の前には心電図における細動波の周期が延長して粗動様化することが報告されている。<sup>8)~11)</sup>

### 3. Na channel 遮断薬の SW への効果

本研究で誘発した SW は従来の報告どおり興奮媒質内を meandering しながら持続した。さらに、いずれのモデルの興奮媒質での SW も organized されており breakup を認めなかった。これは、使用した興奮媒質を心房筋の電気生理学的特徴に対応させたためと考えられる。

iNa を抑制すると、心電図における細動波の周期が延長し、波形が粗動様化した後に停止した。これは、臨床で認められる心電図変化と同様の变化であり、このシミュレーションの正当性を裏付けるものである。ここで、実際の体表面心電図は 3 次元心臓全体の電位を反映するため、ここで計算した心電図が体表面心電図と完全に一致するものではない。しかし、心電図波形のパターンおよび周期は、体表面心電図と同様に、心筋媒質における電位分布の変化を反映するものと考えられる。

iNa を抑制しない媒質では SW の meandering 範囲が局所に限定したのに対し、抑制した媒質ではその範囲が拡大し、やがて tip が媒質の端から飛び出すことによって SW は消失した。このことから、iNa の抑制は SW の meandering 範囲を拡大して tip が媒質の端から媒質外へ飛び出しやすい環境を構築することにより、心房細動の除細動に貢献するものと考えられる。さらに、実際に SW の tip が媒質の端から媒質外へ飛び出す確率には「meandering 範囲の大きさ」とともに「媒質の大きさ」が影響する。すなわち、SW の meandering 範囲が拡大しても、媒質が大きければ SW の tip が媒質の端から媒質外へ飛び出す確率は小さくなる。これは、「著明な心房拡大を伴う心房細動は一般に Na channel 遮断薬による除細動が困難」であるメカニズムを説明するものである。なお、媒質の端は、実際の心房での上下大静脈や肺静脈の接合部、三尖弁輪、冠静脈開口部などが考えられる。

興奮の伝播は、興奮前面の「既興奮細胞」と興奮前面の目前にある「未興奮細胞」との間に生じる Source-Sink の関係に依存する。<sup>4), 20), 21)</sup> すなわち、「既興奮細胞」が「未興奮細胞」を脱分極させるのに十分な Source すなわち電位差を供給できるか、および、この Source を受けて「未

興奮細胞」が脱分極できる状態(Sink)にあるか、これらのバランスが興奮伝播の可否に大きく影響する。このことより、興奮前面の曲率が大きいほど「未興奮細胞」が受ける Source が減少し、興奮伝播速度は遅延する。SW ではコアに近いほど興奮前面の曲率は大きくなるため興奮伝播速度は遅延し、ある曲率まで大きくなると伝播不可能になる。この伝播不可能になる点が SW の tip となる。この tip における興奮前面の曲率が大きいほど SW は急なカーブを曲がることができ、これによって中心のコアは小さくなる。Na channel 遮断薬を作用させると不応期が延長するため、「未興奮細胞」が脱分極するためにはより多くの Source が必要となり、SW の tip における興奮前面の曲率が小さくなることから、SW が急なカーブを曲がることは困難となる (Source-Sink mismatch)。これにより、本研究で局所に限局していた meandering 範囲は iNa の抑制によって拡大したと考えられる。しかし、iNa を抑制した媒質で SW が急なカーブを曲がる所見も時に観察されたことから、Source-Sink mismatch の時空間的な不均一性の存在も示唆される。

### 4. Luo-Rudy モデル

本研究でのシミュレーションは、哺乳類心房のイオンチャンネル動態を考慮した心房興奮の最新数学モデルである Luo-Rudy モデルを用いて行った。以前我々は、状態遷移モデルを用いた心房興奮シミュレーションで Na channel 遮断薬の SW への効果について同様の結果を報告した。<sup>22)</sup> 本研究の結果はこれを支持するものである。しかし、iNa の抑制による SW への効果としてコアの拡大が強調されることが多いが、本研究の結果はコアの拡大だけでなく meandering 範囲の拡大も一つの効果として示唆するものである。いずれにしても既述した Source-Sink の関係によって説明できるものであり、同一の機序が考えられる。

### 5. Limitation

本研究では単離心房筋に対応した均質の興奮媒質を使用した。しかし、実際の心房には興奮伝播速度や不応期などの不均一性が存在し、これらが SW に与える影響を考慮していない。さらに、ここで使用した興奮媒質では特に右房における様々な構造物の物理的な配置を考慮していない。しかし、複雑な事象を簡素化してその本質を確実に再現することが、動物実験では困難な数値シミュレーションの大きな特徴の一つである。したがって、

本研究の結果は, SW に対する Na channel 遮断薬の影響に関してその本質を反映しており, その基本特性を知る上で意義の大きいものと考ええる。

## 文 献

- 1) Athill, C. A., Ikeda, T., Kim, Y. H., Wu, T. J., Fishbein, M. C., Karagueuzian, H. S. and Chen, P. S. (1998) Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wavefronts in isolated canine right atria. *Circulation*, 98 : 1556-1567.
- 2) Ikeda, T., Sugi, K., Yamaguchi, T., Karagueuzian, H. S. and Chen, P. S. (1998) Mechanism of atrial fibrillation : "Single meandering spiral wave" theory. *Jpn. J. Electrocardiology*, 18 : 179-189.
- 3) Ikeda, T., Czer, L., Trento, A., Hwang, C., Ong, J. J., Hough, D., Fishbein, M. C., Mandel, W. J., Karagueuzian, H. S. and Chen, P. S. (1997) Induction of meandering functional reentrant wavefront in isolated human atrial tissues. *Circulation*, 96 : 3013-3020.
- 4) Ikeda, T., Yashima, M., Uchida, T., Hough, D., Fishbein, M. C., Mandel, W. J., Chen, P. S. and Karagueuzian, H. S. (1997) Attachment of meandering reentrant wave front to anatomical obstacles in the atrium; Role of the obstacle size. *Circ. Res.*, 81 : 753-764.
- 5) Ikeda, T., Uchida, T., Hough, D., Lee, J. J., Fishbein, M. S., Mandel, W. J., Chen, P. S. and Karagueuzian, H. S. (1996) Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. *Circulation*, 94 : 1962-1973.
- 6) Ikeda, T., Wu, T. J., Uchida, T., Hough, D., Fishbein, M. C., Mandel, W. J., Chen, P. S. and Karagueuzian, H. S. (1993) Meandering and unstable reentrant wave fronts induced by acetylcholine in isolated canine right atrium. *Am. J. Physiol.*, 273 (1 Pt 2) : H356-370.
- 7) Gray, R. A., Pertsov, A. M. and Jalife, J. (1996) Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation*, 94 : 2649-2661.
- 8) Shinagawa, K., Mitamura, H., Sato, T., Kanki, H., Takatsuki, S. and Ogawa, S. (1998) Effect of Na and K channel blockers on the spatial and temporal dispersions of atrial refractoriness during atrial fibrillation. *Jpn. J. Electrocardiology*, 18 : 433.
- 9) Kanki, H., Mitamura, H., Sato, T., Shinagawa, K., Takatsuki, S., Sueyoshi, K. and Ogawa, S. (1998) Sodium channel blockers with slow recovery kinetics prolong atrial refractoriness greater during rapid excitation than potassium channel blockers in canine atrial fibrillation model. *Jpn. J. Electrocardiology*, 18 : 315.
- 10) Hattori, Y., Inomata, K., Aisaka, K. and Ishihara, T. (1986) Electrophysiological actions of n - (2,6-dimethylphenyl) - 8 - pyrrolizidine - acetamide hydrochloride hemihydrate (SUN 1165) , a new antiarrhythmic agent. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8 : 998.
- 11) Matsuo, K., Kumagai, K., Ogawa, M., Annoura, M., Ideishi, M. and Arakawa, K. (1995) Mechanism of antiarrhythmic effects of class Ic drugs in paroxysmal atrial fibrillation in man. *Jpn. J. Cardiac. Pacing. Electrophysiol.*, 11 : 283.
- 12) Luo, C. H. and Rudy, Y. (1991) A model of the ventricular cardiac action potential : Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res.*, 68 : 1501-1526.
- 13) Jalife, J., Davidenko, J. M. and Michaels, D. C. (1991) A new perspective on the mechanism of arrhythmias and sudden death : spiral waves of excitation in heart muscle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2 : S133-152.
- 14) Davidenko, J. M., Pertsov, A. V., Salomonsz, R., Baxter, W. T. and Jalife, J. (1992) Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature*, 355 : 349-351.
- 15) Pertsov, A. V., Davidenko, J. M., Salomonsz, R., Baxter, W. T. and Jalife, J. (1993) Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.*, 72 : 631-650.
- 16) Gray, R. A., Jalife, J., Panfilov, A. V., Baxter, W. T., Cabo, C., Davidenko, J. M. and Pertsov, A. V. (1995) Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*, 270 : 1222-1223.
- 17) Gray, R. A., Jalife, J., Panfilov, A. V., Baxter, W. T., Cabo, C., Davidenko, J. M. and Pertsov, A. V. (1995) Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in isolated rabbit heart. *Circulation*, 91 : 2454-2469.
- 18) 難波経豊, 芦原貴司, 大江 透(2000) コンピュータシミュレーション. *PharmaMedica*, 18 : 49-57.
- 19) 中沢一雄, 鈴木良次(1998) 2次元 FHN モデル媒質での興奮波の分裂と相互作用 - 頻拍から細動への転化のメカニズムとの関連で - . *医用電子と生体工学*, 35 : 12-22.

- 20) Cabo, C., Pertsov, A. M., Baxter, W. T., Davidenko, J. M., Gray, R. A. and Jalife, J. (1994) Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.*, 75 : 1014-1028.
- 21) de la Fuente, D., Sasyniuk, B. and Moe, G. K. (1971) Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue. *Circulation*, 44 : 803-809.
- 22) Namba, T., Ashihara, T., Nakazawa, K. and Ohe, T. (1999) Effect of pilsicainide, a pure sodium channel blocker, on spiral waves during atrial fibrillation : Theoretical analysis by numerical simulation. *J. Electrocardiol.*, 32 : 321-334.

---

受付日 2002年1月16日