

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590890

研究課題名（和文） III群・IV群抗不整脈薬のTdP誘発閾値と即効的治療（心臓立体マッピングによる検証）

研究課題名（英文） Arrhythmogenic substrate and therapeutic interventions of Tdp induced by class III and IV antiarrhythmic drugs (Tridimensional mapping of the heart)

研究代表者

池主 雅臣 (CHINUSHI MASAOMI)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：40303151

研究成果の概要（和文）：

体表面心電図の四肢誘導のT波ピークと終末部から求めた心室再分極の指標（Tp-e）は心臓全体の立体的再分極不均一性を反映していたが、局所の心室貫壁性の再分極不均一性には一致しなかった。ペーシング治療はAP-Aモデル>E-4031モデル>ベプリジルモデル>アミオダロンモデルの順で効果がみられた。カリウム補正の効果はE-4031モデルで最も顕著であった。マグネシウム治療はAP-Aモデルに対してはARIを短縮させて多形性心室頻拍を抑制した。AP-Aモデル以外では、不整脈基盤の不均一性の是正よりもトリガー早期興奮の抑制にある可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

A high correlation was found between surface ECG Tp-e (from peak to end interval of T wave) and total left ventricular dispersion. In contrast, pseudo transmural Tp-e correlated with transmural recovery time (RT) dispersion. The shortest RT in the heart roughly corresponded to the peak, as did the longest RT with the end of the T wave on the surface ECG. Pacing treatment was most effective in anthopleurin-A model followed by E-4031, bepridil and amiodarone model. On the other hand, supplemental treatment of potassium showed the greatest therapeutic effect in E-4031 model. Magnesium homogenized the distribution of ventricular repolarization in anthopleurin-A model but not in the other models created by E-4031, bepridil and amiodarone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：III群・IV群抗不整脈薬・心臓立体マッピング

1. 研究開始当初の背景

Ⅲ群/Ⅳ群抗不整脈薬は突然死の原因となる頻脈性不整脈の治療で重要な役割を担っており、本邦でも薬理作用を異にする複数のⅢ群/Ⅳ群抗不整脈薬が臨床使用できるようになった。強力な抗不整脈効果をもつこれらの薬剤を用いて不整脈治療に貢献するためには、重篤な副作用である torsades de pointes (TdP) の発症を予知・予防するとともに、不幸にして発症した場合も即時に対処できる治療手法を確立することが必須である。これまでの基礎研究で TdP 発症には、①心臓内での不応期の立体的不均一分布、②TdP の契機となる早期興奮（早期後脱分極など）が重要であることが示された。特に従来の心内膜側と心外膜側からのマッピングで検証できなかった M 細胞層（心室筋の中間層）に分布して、特徴的な電気生理学的特徴を示す）によって形成される心室貫壁性の不応期障壁は、多様な伝導ブロックと遅延伝導を引き起こして TdP の発症基盤を形成する。しかし臨床例の心内不応期の評価は、抗不整脈薬の種類や器質的心疾患（心臓リモデリング）の有無に関わらず、体表面心電図の QT (QTc) 間隔が一般的に用いられている。体表面心電図の T 波のピークと終末部 (Tp-e) を測定して心室貫壁性の不応期を評価する方法も提唱されているが、この指標の臨床的意義については反論もある。また TdP が発症した場合の治療介入（ペーシング、マグネシウム、カリウム補正）の効果はⅢ/Ⅳ群抗不整脈薬の種類によって異なる可能性があるが治療法を使い分ける指針はない。

2. 研究の目的

Ⅲ群/Ⅳ群抗不整脈薬による torsade de pointes (TdP) 発症基盤の電気生理学的特徴

とその不整脈源性を反映する体表面心電図指標の確立、および TdP が発症した場合の治療法について心臓立体マッピング法を用いて検証する。

3. 研究の方法

ビーグル犬を静脈麻酔下に人工呼吸管理を行って正中開胸する。心膜を剥離して心外膜側から独自に開発した多極針電極を挿入して心室貫壁性（心内膜側・心筋中層 M 細胞層・心外膜層）のマッピングを左右心室と心室中隔から行う。心内電極装着後は閉胸状態に戻し、体表面心電図を設置して心内電気現象と体表面心電図の比較ができる実験系とする。記録電位はデジタル信号に変換 (1kHz) してマッピングコンピュータに取り込み、局所再分極の指標には Activation-recovery Interval (ARI) を計算して用いる。体表面心電図のデータも分析用コンピュータに取り込み心電図指標を測定する。同時に Mem Calc 法を用いた周波数解析を行い、自律神経興奮のゆらぎを検証する。交感神経刺激は左右の星状神経節を剥離して電極を装着する。迷走神経刺激は左右の迷走神経管に電極を装着して行う。

(1) 心臓立体再分極分布の変化：

抗不整脈薬の用量を順次増加させて、心臓の立体的不応期分布が増幅する過程を、心拍数を変化させつつ立体マッピングに展開する。心内不応期分布の不均一性が増減する過程は hyperbolic function ($ARI = ARI_{max} \times CL / (CL_{50} + CL)$) で評価する。Ⅲ/Ⅳ群抗不整脈薬が TdP を発症する過程を時間・空間的に解析する。心内電気現象と体表面心電図の相関を分析して、TdP の誘発閾値を反映する体表面心電図指標を確立する。心内不応期の分布は心室貫壁性、前壁側壁間、心尖心基部間につい

でも評価する。

(2) 自律神経興奮の修飾と催不整脈効果：

自律神経興奮が Tdp 発症を惹起または抑制する過程を検証する。心内に不整脈基盤が誘導された状態では、交感神経興奮が Tdp を惹起し、迷走神経興奮は抑制する可能性がある。すなわち交感神経緊張は Tdp の契機となる早期興奮を誘導するとともに、刺激直後は再分極分布の不均一性も増大させる。自律神経興奮は心拍変動解析の各指標 (HF, LF, LF/HF) で解析する。交感神経緊張と迷走神経緊張は左右の星状神経節と左右迷走神経管の電気刺激によって任意に調節する。

(3) ペーシング・マグネシウム・カリウム補正の治療効果：

心内不応期分布と Tdp 誘発性の視点から治療効果を分析する。

①ペーシング治療の効果：ペーシング周期を順次短縮させて、心内不応期分布の不均一性が減弱する過程を hyperbolic function

($ARI = ARI_{max} \times CL / (CL_{50} + CL)$) に近似して検証する。

②薬剤治療の効果：マグネシウム静注、カリウム補正の前後で心臓の立体的不応期分布を比較する。Tdp の誘発抑制効果についても合わせて評価する。

4. 研究成果

(1) ベプリジル、E-4031、アミオダロン、anthopleurin-A (AP-A) で実験モデルを作成したところ、いずれのモデルにおいて心室再分極の指標である activation recovery interval (ARI) が延長し、それを反映して体表面心電図の QT 間隔が同時に延長した。心室内の ARI 延長は部位によって異なり、左室心筋中間層の延長が最も顕著であった。これによっていずれのモデルにおいても心室貫壁性に不均一な再分極分布が生じた (図 1 参

照)。

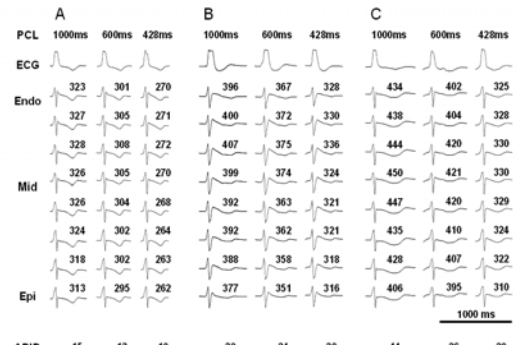


図 1：コントロール・ベプリジル・E-4031

(Pacing Clin Electrophysiol. 2010に報告)

(2) 心室再分極分布を AP-A モデルで解析した。心室再分極分布不均一性は長軸方向 (心基部 vs 心尖部)、水平方向 (中隔側 vs. 自由壁側)、貫壁方向 (心内膜 vs. 心外膜) のいずれにおいても増幅しており、多形性心室頻拍の原因となる伝導障害の基盤が立体的に誘導された。立体的に変化する心臓の再分極分布が、体表面心電図に反映される過程をコンピュータ解析で検証した。体表面心電図の四肢誘導の T 波ピークと終末部から求めた心室再分極の指標 (Tp-e) は心臓全体の立体的再分極不均一性を反映しており、心臓内の最大 ARI 値と最小 ARI 値の差と良好な相関関係を示した。心臓内の心内膜と心外膜の電極間で作成した擬似心電図の Tp-e は心室局所の貫壁性再分極の不均一性をよく反映していた。しかし体表面心電図四肢誘導の Tp-e と心室局所の貫壁性再分極の不均一性の間に相関はみられなかった。体表面心電図四肢誘導の Tp-e は局所の不応期分布の不均一性を過剰評価する可能性があることが示された。

(Heart Rhythm. 2012 掲載決定印刷中 [Epub ahead of print])

(3) E-4031 モデルは交感神経緊張によって多

形性心室頻拍が生じた。この多形性心室頻拍の発症には、心筋中間層での伝導ブロックが関与していた。AP-Aモデルは徐脈依存性に多形性心室頻拍が生じ、その際にも心筋中間層で早期興奮の伝導ブロックが観察された（図2参照）。AP-Aモデルは急速な交感神経緊張によっても多形性心室頻拍が誘発された。一方で緩徐な交感神経刺激は心臓内の再分極分布を均一化し、心室性不整脈は誘発されなかった。ベプリジルモデルとアミオダロンモデルでは、交感神経刺激、徐脈負荷のいずれによっても多形性心室頻拍の自然発作は観察されなかった。ベプリジルの治療効果の一部として、迷走神経緊張による心房活動電位持続時間短縮が関与することが示された。（Pacing Clin Electrophysiol. 2010 および Circ J. 2010 に報告）

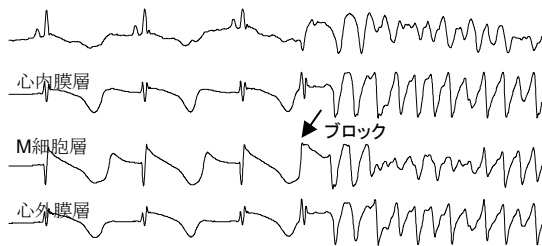


図2：伝導ブロックを契機とした不整脈発症

(4)心周期を延長させるとQT間隔と心内各部位のARIは延長したが、その延長程度はAP-Aモデル>E-4031モデル>ベプリジルモデルの順で大きかった。コントロール状態とともに、E-4031モデルとベプリジルモデルで心周期に対するARIの変化をhyperbolic fitで解析したところ、ARI_{max}とCL₅₀はE-4031のM細胞層で最も大きく、ベプリジルの心外膜層で最も小さかった（図3参照）。この結果はE-4031とベプリジルは徐脈状態で催不整脈効果が増幅する機序を説明したものと解された。

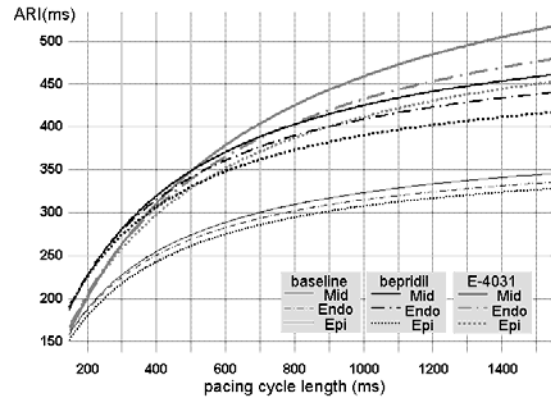


図3：hyperbolic fit解析

(Pacing Clin Electrophysiol. 2010に報告)

(5)ペーシング治療はAP-Aモデル>E-4031モデル>ベプリジルモデル>アミオダロンモデルの順で効果がみられた（図4参照）。これは先のhyperbolic fitで解析により、心拍数増加によって心室貫壁性の再分極不均一性が減少することにより説明できると考えられる。また十分な治療効果を得るには100bpm程度のペーシングレートが必要であることが示された。カリウム補正の効果はE-4031モデルで最も顕著であった。マグネシウム治療はAP-Aモデルに対してはARIを短縮させて多形性心室頻拍を抑制した。AP-Aモデル以外では、心室再分極分布の不均一性は正よりもトリガー早期興奮の抑制にある可能性が示された。

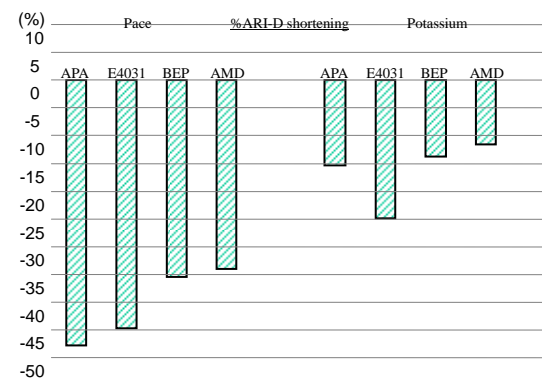


図4：ペーシングとカリウム補正治療の効果

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Hosaka Y, Hasegawa K, Aizawa Y. The peak-to-end of the T wave in the limb ECG leads reflects total spatial rather than transmural dispersion of ventricular repolarization in an anthopleurin-A model of prolonged QT interval. *Heart Rhythm*. 2012 (掲載決定印刷中) 査読有
2. Chinushi M, Iijima K. Rate control is a better initial treatment for patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circ J*. 2011;75(4):970-8 査読有
3. Chinushi Y, Watanabe H, Chinushi M, Aizawa Y. ST-T Abnormalities on ECG in relation to cardiovascular risk factors. *Journal of Arrhythmia*. 2011;27:202-207 査読有
4. Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Komura S, Sato A, Iijima K, Aizawa Y. Endocardial arrhythmogenic mechanisms of torsades de pointes in patients with the congenital long QT syndrome. *Internal Med*. 2011;50(16):1695-702. 査読有
5. Kimura S, Ito M, Tomita M, Hoyano M, Obata H, Limin D, Chinushi M, Hanawa H, Kodama M, Aizawa Y. Role of mineralocorticoid receptor on atrial structural remodeling and inducibility of atrial fibrillation in hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2011;34(5):584-91. 査読有
6. Sato A, Chinushi M, Iijima K, Watanabe H, Izumi D, Furushima H, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Aizawa Y. An appropriate defibrillation threshold obtained by the combined connection between two shock leads and ICD generator. *Intern Med* 2011;50(22):2815-8 査読有
7. Chinushi M, Ohno Y, Sanada A, Aizawa Yoshifusa. Brugada-type ST-segment elevation influenced by post-esophageal reconstruction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(11):1292-3. 査読有
8. Iijima K, Chinushi M, Hasegawa K, Izumi D, Hosaka Y, Furushima H, Aizawa Y. Inappropriate pacing inhibition triggered by QT prolongation due to T wave oversensing in an ICD recipient presenting with long QT syndrome. *Intern Med*. 2011;50(9):1021-4. 査読有
9. Iijima K, Chinushi M, Izumi D, Aizawa Y. Ventricular tachycardia due to intramyocardial fibroma. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(7):825-6 査読有
10. Nagao S, Hayashi Y, Yagihara N, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y. Preexcitation unmasks J waves. *J Electrocardiol*. 2011;44(3):359-62 査読有
11. Chinushi M, Izumi D, Furushima H, Aizawa Y. Catheter ablation of ventricular tachycardias due to forward and reverse propagation across a reentrant circuit inside a nonischemic biventricular aneurysm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(4):467-71 査読有
12. Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D, Aizawa Y. Ventricular fibrillation and ventricular tachycardia triggered by late-coupled ventricular extrasystoles in a Brugada syndrome patient. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(1):e1-5 査読有
13. Furushima H, Chinushi M, Iijima K; Sanada A, Izumi D, Hosaka Y, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with

hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(9):991-9. 査読有

14. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Ahara S, Komura S, Furushima H, Hosaka Y, Sanada A, Yagihara N, Aizawa Y. Effects of bepridil versus e-4031 on transmural ventricular repolarization and inducibility of ventricular tachyarrhythmias in the dog. Pacing Clin Electrophysiol. 2010;33(8):950-9 査読有
15. Iijima K, Chinushi M, Izumi D, Ahara S, Furushima H, Komura S, Hosaka Y, Sanada A, Sato A, Aizawa Y. Effect of bepridil in atrial fibrillation inducibility facilitated by vagal nerve stimulation. Prevention of vagal nerve activation induced shortening of the atrial action potential duration. Circ J. 2010;74(5):895-902 査読有

[学会発表] (計 13 件)

1. 池主雅臣。シンポジウム。不整脈と心不全。心不全の心室性不整脈。第 15 回日本心不全学会シンポジウム。2011/10/13 (鹿児島)
2. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Hasegawa K, Sato A, Furushima H, Aizawa Y. Magnesium treatment for drug-induced QT prolongation. The 28th Japanese Society of Electrocardiology. 2011/9/18 (Fukuoka)
3. Chinushi M, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Sato A, Hosaka Y, Hasegawa K, Yagihara N, Watanabe H, Sanada A, Aizawa Y. Non-linear radiofrequency catheter ablation for electrical storm due to non-ischemic ventricular tachycardia. The 75th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. 2011/8/3-4 (Yokohama)
4. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Komura S, Hosaka Y, Ahara S, Aizawa Y. Correlation between T peak-end interval on

surface ECG and distribution of the intracardiac repolarization in steady state and during TWA. The 75th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. 2011/8/3-4 (Yokohama)

5. Chinushi M, Furushima H, Iijima K, Izumi D, Hosaka Y, Sato A, Watanabe H, Yagihara N, Hasegawa K, Aizawa Y. Activation recovery interval is a useful parameter to assess the intracardiac ventricular repolarization at multiple sites during an electrophysiologic study. Asia Pacific Heart Rhythm Society. 2010/10/30 (Korea)

[図書] (計 10 件)

1. 池主雅臣・飯嶋賢一。中山書店。専門医をめざす！循環器診療のパーフェクトガイド。陳旧性心筋梗塞の心室頻拍。2011年4月25日発行。P198-204
2. 池主雅臣。南江堂。EPS 概論。陳旧性心筋梗塞の心室不整脈。2011年1月1日発行。P241-257
3. 池主雅臣・和泉大輔。メジカルビュー社。カテーテルアブレーション治療(2010 改定版)。基本から最新治療まで。心室頻拍・心室細動。2010年7月20日発行。P154-159。

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
池主 雅臣 (CHINUSHI MASAOMI)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：40303151
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 連携研究者
古嶋 博司 (FURUSHIMA HIROSHI)
新潟大学・医歯学総合病院・助手
研究者番号：10377161