

氏 名（本籍）  
ぬま 沼 ぐち 口 ひろ 裕 たか 隆

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 4 0 0 号

学位授与年月日 平成 9 年 9 月 10 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科  
(博士課程) 内科学系専攻

学 位 論 文 題 目 活動電位持続時間に対する心拍変動の影響  
—単離心筋細胞における検討—

(主 査)

論文審査委員 教授 白 土 邦 男 教授 丸 山 芳 夫

教授 柳 澤 輝 行

# 論文内容要旨

## 【研究目的】

心筋細胞の活動電位持続時間（APD）は、不整脈の機序および治療に極めて重要な関連を有する生理学的パラメータである。従来、定常状態における APD の決定機序は electrical restitution として数多く報告されてきた。しかし、非定常状態の APD の決定機序はいまだに明らかにされていない。

本研究では、ステップ状の心拍変動に伴う拡張期時間（DI）と APD の関係を記述し、急激な心拍変化時における APD の決定機序を検討した。

## 【方法】

モルモット単離心室筋細胞に対しパッチクランプ法を用い、whole cell・電流固定法モードにて膜電位を測定した。細胞に対するペーシングはコンピュータを用いて自動的に行い、3 分間毎に 2,000msec の基本周期と目標周期（200, 300, 400, 500msec；順序はランダム）をステップ上に交互に切り替えた。計 27 分間の活動電位をすべて記録し、独自のプログラムにより APD を自動計測した。また、同時に細胞長の計測も行った。

統計学的有意差は、分散分析あるいは Student の  $t$  検定を用い、 $p < 0.05$  の時、有意差があると判断した。

## 【結果と考察】

刺激間隔（CL）のステップ状の変化に対して APD は、1）急速な変化（APD alternans を含む）、2）緩徐な変化、の 2 つの異なる挙動をとり定常状態に移行することが示された。

### 1. 急速な変化

CL が短いほど alternans が出現しやすい傾向が見られた。alternans は CL 200, 300, 400msec で出現した。alternans の出現は一過性であり、その収束時定数は  $1.3 \pm 0.6$  秒（ $n=16$ ）であった。alternans 時の DI-APD 関係は正の相関関係にあり DI が短いほど APD が短縮した。alternans 時の APD 短縮は再分極過程の亢進に由来すると考えられ、restitution curve の理論的解析から、遅延整流 K 電流（ $I_k$ ）がその原因であると推測された。alternans の収束条件は、restitution curve の傾きによって評価可能であり、 $\tan \theta < 1$  の時収束、 $\tan \theta \geq 1$  の時は alternans が持続すると考えられた。

## 2. 緩徐な変化

APD の急速な変化後、APD の緩やかな減少が見られた。この減少の時間経過は時定数  $38 \pm 15$  秒 ( $n=30$ ) であった。

DI-APD 関係は alternans 時とは逆に負の相関関係にあり、DI が長いほど APD が減少し、alternans 時と別の細胞内機序が働いていると考えられた。同時に測定した細胞の短縮量より、細胞内 Ca 濃度上昇がこの現象に関与している可能性が推測された。

CL のステップ変化による頻拍後定常状態の DI-APD 曲線は、restitution curve より有意に右下方にシフトし、その傾きが緩やかになっていることが示された。これは restitution curve の理論的解析より、頻拍状態では直前の DI 以前の APD 決定因子が作用していることを示唆している。

## 3. APD restitution に関する理論的考察

restitution curve は定常状態の心筋に対しさまざまな期外刺激を加え、それによって誘発された活動電位の持続時間 (APD) を直前の DI に対してプロットしたものである。しかし、この関係は期外刺激により誘発された 1 拍のみに関する DI-APD 関係であり、CL が動的に変化する際の DI-APD 関係とは異なる。CL 変化時の任意の心拍における DI-APD 関係が、restitution curve 上に常に存在する時は、直前の DI が APD を決定していると考えられるのに対し、restitution curve から離れるほど直前の DI が APD 決定に持つ重みは少ないと考えられる。言い換えれば、直前の DI 以前の心拍履歴が大きいほど両者は離れると考えられる。

## 【結 論】

急激な心拍数増加後の APD 減少には少なくとも 2 つの異なる様式がある。本研究では APD alternans の発生から収束までを詳細に検討し、その収束過程の時間経過を初めて時定数という形で評価した。また、APD alternans の収束条件を restitution curve の理論的解析により初めて明らかにした。この APD alternans には  $I_{K1}$  の関与が強く示唆された。

緩徐な変化は心拍履歴によるものであることが判明した。この心拍履歴には、細胞内 Ca の影響を受ける電流系の関与が示唆されるが、これを明らかにするのが今後の課題である。

臨床的には今回観察された APD alternans は、不応期の部位的不均一性を増加させ頻脈性不整脈を誘発する可能性がある。また、緩徐な APD の減少は、頻拍持続のメカニズムに密接に関与していると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

心拍数の変化に伴い活動電位持続時間 (APD) が変化する, という現象は古くから知られているものである。従来, この現象は electrical restitution によって説明されてきた。しかし, 心拍数がダイナミックに変動する非定常状態下では, electrical restitution のみによる説明は不可能であり, 現在まで, 非定常状態下の APD 決定機序は不明のままである。

臨床的には, 心拍数のダイナミックな変化が引き起こす APD の変化と, 不整脈の発生・持続との間には重要な関連があり, APD 決定機序を解明することは不整脈の治療に重要な意味を有する。

本研究においては, モルモット単離心室筋細胞を用いて, 非定常状態下の APD 決定機序に関する基礎的検討を行っており, 有用な情報を提供している。すなわち, ステップ状の心拍数変化により APD は, 1) 急速な変化, 2) 緩徐な変化, の 2 相性の変化を伴い, 新たな定常状態に移行していくことが示されている。

急速な変化はしばしば一過性の APD alternans を伴い, その収束時定数は刺激間隔によらず約 1.3 秒であることが示されている。本知見は従来報告がなく全く新しいものである。この急速な変化は遅延整流 K 電流の特性によると推測される。

また, restitution curve の理論的解析より alternans の収束条件が, restitution curve の傾きによって明確に規定されることを明らかにしており, この点においても本研究は新しい知見を提供している。

臨床的にはこの APD の急速な変化は, 一時的に心筋局所の APD のばらつきを増大させ, 頻脈性不整脈発生の原因となる可能性が示唆されている。

一方, APD の緩徐な変化は約 38 秒の時定数で規定され, 刺激間隔の変化によらずほぼ一定であることが示されており, これは従来報告がないものである。この現象は心拍の履歴効果によるものと考えられ, 本研究の細胞収縮のデータから細胞内カルシウム濃度の変化が関与することが示唆される。APD の緩徐な変化は restitution curve の傾きを変化させることが示され, alternans の収束および頻拍持続に重要な関連を有する可能性が示唆される。

以上, 本研究では, 非定常状態の心拍変動の条件として, ステップ状の変化を加えることにより, APD の決定機序に関する詳細な検討を行い, APD alternans の収束時定数, APD の緩徐な変化の時定数および alternans の収束条件について新知見を提供している。臨床的には, これらの新知見は頻脈性不整脈の発生・持続に密接な関連を有するメカニズムと考えられ, 頻脈性不整脈の予防・停止を考える基礎データとして, 本研究は非常に有意義であると考えられる。よって本論文は学位論文に十分に値するものとする。