心筋組織に発生した回転らせん波の 弱い電気ショックによる消滅

北海道大学電子科学研究所 高木清二

Rotating waves underlie many life threatening cardiac arrhythmias. Cardiac chaos (fibrillation) can be controlled by applying a large damaging electric shock. It removes all waves, normal waves and reentries, in the entire heart. Anatomical reentries can be removed by anti-tachycardia pacing (ATP). To increase the success rate of ATP, it requires the knowledge of the position of the reentry. We show that the physics of electric field distribution between cardiac cells permits one to deliver an electric pulse exactly to the core of an anatomical reentry, without knowing its position. The energy needed is two orders less than defibrillation energy.

cardiac arrhythmias / tachycardia / anti tachycardia pacing / defibrillation energy / Bidomain model

1. はじめに

最近、自動体外式除細動器の使用が一般人にも認められるようになって現在公共施設への配備が進んでおり、除細動という言葉がわれわれの一般生活にも身近なものとなりつつある。除細動は急性の心臓死の80-90%を占める心室細動の唯一の治療法である。最近ではテレビで除細動機を見かけることも多いが、電極を胸にあてて強烈な電気ショックを一撃与えると脈が小刻みに震える瀕死の状態からどういうわけか正常の脈に復活する。しかし、発症後少なくとも5分以内に除細動を行わないと生存率は非常に低くなり、心肺蘇生法の普及率の低さもあって、日本での心臓突然死の救急救命率は3%程度であった。

この致命的な不整脈は、最初に脈が異常に速くなる頻脈という状態が発生し、それがより深刻な状態へ発展することにより起こる。最も有力な治療法の1つは植込み型除細動器を用いることである。この機械は、頻脈 (tachycardia) が起こると患者が気づかないほどの微弱な電気ショックを周期的に心臓に与えて治療する。しかし、この方法は脈を正常な状態へ戻すのに失敗することや心停止を招くこともあり、その度に強烈な電気ショックを心臓に与えるため患者の身体と心の負担となっている。そのため最適な刺激の与え方を探索することは重要な課題となっている。本稿ではこの頻脈の電気治療法について数値シミュレーションを用いた研究を紹介する^{1),2)}。

2. 頻脈と電気治療

心臓の電気活動は振動性および興奮性媒体におけるパターンダイナミクスが生み出す生体機能の典型的な例である。心筋細胞の活動電位はその部位によって異なり、刺激伝導系とよばれる一部の組織は振動性であるが、他の心房筋や心室筋は興奮性で、膜電位がある閾値以上になると電氣的興奮が起きる。右心房の一部にあって1 Hz程度で自動的に興奮を繰り返す洞房結節とよばれる組織が心臓のペースメーカーであり、そこで発生した活動電位は刺激伝導系に沿って伝搬するとともに周りの心筋組織へ伝搬し、興奮に伴って心筋は収縮する。正常な心臓では帯状の興奮波が心臓を伝搬し (Fig. 1a), 時空間的に秩序だったパターンを示すため、心臓はポンプとしてうまく機能する。この電気活

Fig. 1 Wave patterns in the ventricle during (a) normal heart-beat, (b) tachycardia and (c) fibrillation. White area represents the depolarized tissue and black represents the repolarized tissue.

Removal of a Spiral Reentry by a Weak Electric Shock

Seiji TAKAGI

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University

Fig. 2 The response of the excitable tissue to a point stimulus applied at different timings. In each case a plane wave propagates in the white arrow direction. Upper row shows the situations just after the application of a point stimulus (white circle) at (a) resting, (b) vulnerable and (c) refractory periods, and the lower row shows the response later in time.

動の秩序の乱れた状態が一般に不整脈とよばれる状態である。

頻脈は、Fig. 1bに示すように興奮波の渦が心筋組織に発生することがその原因であり³⁾、一度発生した興奮波が何度も同じ心筋組織を通るためリエントリーとよばれる。この回転周期が通常の脈拍よりも非常に短いために脈が異常に速くなる。そのため渦は発生した心臓の部位（心房または心室）で支配的になり、心臓のポンプとしての機能が著しく低下する。心室は肺や体全体に血液を送るポンプなので、心室で頻脈が発生すると非常に危険である。以下に興奮波の渦がどのようにして生じるのかを説明する。

心室は組織に厚みがあるため渦は三次元スクロールにもなり得るが、ここでは問題の単純化のために二次元上の回転らせん波に焦点を絞る。回転らせん波は計算機上では簡単に作ることができる。興奮波の一部を切り取り、静止状態におきかえて波面に端点を作る。すると、興奮波は端点付近を中心に巻きこみ始めて回転らせん波となる。心臓のリエントリーの発生と消滅はこの端点の生成と消滅に対応する。

では、実際の心筋組織では回転らせん波はどのようにして発生するのだろうか。心筋細胞は一度興奮すると、静止電位付近へ戻るまでの間、刺激を与えても新たな興奮が起らない不応期とよばれる時期があり、この不応期が回転らせん波の発生にかかっている場合が多い^{4), 5)}。Fig. 2にその一例をあげる。右向きに伝搬する帯状の興奮波の後部を異なるタイミングで刺激する。静止状態の組織を局所的に興奮が起こるまで十分に刺激すると、波面は前進し刺激部位を中心に円状に伝搬する興奮波が発生する (Fig. 2a)。一方、不応期の組織を脱分極しても、波面は後退して消滅する (Fig. 2c)。そこで、伝搬する興奮波の後部を不応期と静止状態に

またがって刺激すると、不応期側の波面は後退し静止状態側の波面は前進する (Fig. 2b)。そのため、もとの波とは反対方向へ伝搬する波が発生し、波面の前進と後退の境界が端点となり回転らせん波が発生する^{5), 6)}。この性質はヴァルナラビリティとよばれ、これが起こる時期、つまりbのタイミングは受攻期とよばれる。これは洞房結節以外での異常な自発的興奮または外部からの電気ショックによって起きる。

このようにして発生した頻脈はFig. 1cに示すような細動 (fibrillation) へ移行することがある。回転らせん波の核は非常に速いペースで心筋組織を刺激しているため、波の間隔は非常に短くなる。すると、前を伝搬する波の不応期によって次の波の伝搬が阻害されることがある。部分的に伝搬が阻害されると波面に新たな端点が生じてらせんの核となる。すると、正常な伝搬はさらに不安定になり、次々に波が千切れてらせん波が増加し、心臓はもはや同調した収縮はできずにいたる所がバラバラに細かく震える細動となる⁷⁾⁻⁹⁾。

この細動から正常な状態へ戻す唯一の方法である除細動は、体外から心臓におよそ5000 Vもの強力な電気ショックを5 ms間与えることで心臓全体を興奮させ、正常な波もらせん波もすべて消し去り、電気活動をリセットする。一方、頻脈の段階では、その回転周期よりも短い周期で微弱な電気ショック (直接心臓に ~ 1 V) を複数回与えることにより頻脈を終結させることができる。この方法は抗頻拍ペーシング (antitachycardia pacing = ATP) とよばれる。ATPの成功率は60-90%であり¹⁰⁾、失敗した場合は強い電気ショックを与える。実は、ATPがリエントリーを消滅させる詳細なメカニズムはわかっておらず、経験的にその治療法が確立し改善されてきた。しかし、除細動以外の方法で回転らせん波の端点を消滅させる方法は、それに逆回転のらせん波の端点を衝突させるか、端点を系の境界部分に取りこませるかの2通りである。

一次元系では簡単にATPの原理を説明できる¹¹⁾。回転らせん波は一次元の閉じた環を一方に伝搬する興奮波に相当する。このリエントリーの消滅は、上述のヴァルナラビリティを用いて行うことができる。環に沿って一方に伝搬し続ける波の受攻期にうまく刺激が入ると反対方向に伝搬する波が発生し、この2つの波は環の反対側で衝突、消滅してリエントリーは終結する。しかし、この問題を二次元に広げるとそのメカニズムはより複雑になる。この原理は、刺激により逆回転のらせん波を誘起し、その端点をもとのらせん波の端点と衝突させることに相当するからだ。この衝突を外から制御することは困難である。

ここではもう1つ、可能性のあるATPのメカニズム

Fig. 3 (a) Schematic representation of the system. The direction of the fibers is horizontal. An anatomical obstacle made of ischemic cells, mutually uncoupled, is assumed to be circular. (b) A hexapole pattern induced by a 0.2 V/cm electric field. The diameter of the obstacle is 12 mm, $\sigma_e = \Sigma_e \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$, $\sigma_i = \Sigma_i \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & a \end{pmatrix}$, $\Sigma_i = \Sigma_e = 14.4$ mS/mm, anisotropy ratio $a = 0.25$, $I_{ion} = g(\phi_i - \phi_e)$, $g = 0.165$ mS/cm². g is channel conductivity. Each component of dipole and hexapole is named as denoted in the figure.

を示す。ATPは通常5から10回近くの刺激を与えてペーシングを完了する。これは回転らせん波に向けてその回転周期よりも短い間隔で波を送ることに相当する。ATPによって繰り返し送られる波は、回転らせん波へ衝突を繰り返すうちに回転らせん波のドリフトを誘導し、最終的にその端点は心臓の境界に取りこまれて消滅する。しかし、回転らせん波の端点は心筋梗塞により壊死した組織や血管など正常な心筋組織と異なる組織（解剖学的障害物）につくことがあり、すると端点はそこから離れずに安定してその周りを回転するようになる（ピン留め）。ピン留めされた回転らせん波はATPによるドリフトが誘導されにくく、結局らせん波はピン留めされたまま残ることがある。このピン留め効果がATP失敗の一因であると考えられる。

そこで、らせん波を効率良く障害物から引き離すこと（アンピニング＝ピン留め解消）が課題となる。障害物付近に電極を挿入するとアンピニングは簡単にできそうだが、それにはその位置を知る必要がある。しかし、障害物の位置を知らなくても、それを仮想的な電極として用いることができる。心筋組織に電場をかけると細胞内外に電流が発生し、ある領域の細胞間結合が分断されていると、細胞内を流れる電流はそこを迂回して細胞外や周りの心筋組織へ流出する。その領域の反対側ではその逆の、電流の細胞内への流入が起こる。つまり、障害物周辺には脱分極および過分極した膜電位分布が形成される。この性質を利用すれば障害物周辺の膜電位を外部からある程度制御できる。この解剖学的障害物周辺の膜電位分布を心筋組織の数理モデルを用いて調べる。

3. 解剖学的障害物周辺の膜電位構造

心筋組織は筋繊維がほぼ平行に並んだ構造をしており、各種イオンは細胞内では心筋繊維方向に流れやすく繊維に対して垂直方向には流れにくい。一方、細胞外ではほぼ等方的に流れやすい。Bidomainモデルは、このような細胞内外の異方性の違いを取り入れるモデルで¹²⁾、細胞内電位 ϕ_i と細胞外電位 ϕ_e を次の反応拡散方程式で記述する。

$$\Delta \sigma_i \Delta \phi_i = \beta \left[C_m \frac{\partial}{\partial t} (\phi_i - \phi_e) + I_{ion} \right] \quad (1)$$

$$\Delta \sigma_e \Delta \phi_e = -\beta \left[C_m \frac{\partial}{\partial t} (\phi_i - \phi_e) + I_{ion} \right] \quad (2)$$

ここで、 σ_i と σ_e はそれぞれ細胞内と細胞外の電気伝導率テンソルである。 β は細胞の体積に対する表面積の比、 C_m は単位面積あたりの膜の電気容量、 I_{ion} は膜電流である。

心筋組織は二次元的に広がっていて心筋繊維はx軸方向を向いており、解剖学的障害物は円形でその内部では細胞間結合が完全に切れている（ $\sigma_i = 0$ ）とする（Fig. 3a）。また細胞外の領域は等方的で、細胞内の領域は異方的であるとする。心筋繊維に対して平行に電場をかけた時に障害物の周りに形成される膜電位の分布をFig. 3bに示す。細胞内外の異方性の違いにより膜電位は六重極子様の分布となる。どうしてこのような分布になるのか、興味のある読者は文献2を参考にしたい。

4. 回転らせん波のアンピニング（ピン留め解消）

解剖学的障害物にピン留めされた回転らせん波の数値シミュレーションを行い、障害物の周りに形成される膜電位分布を利用してピン留めされた波を安全に障害物から外すことを試みた。シミュレーションは膜電流 I_{ion} に哺乳類の心室心筋細胞のモデルであるBeeler-Reuterモデル¹³⁾を用い、Bidomainモデルの式(1)、(2)をCrank-Nicolson法により数値積分して行った¹⁴⁾。

基本的なアンピニングのメカニズムはFig. 4で理解することができる。回転らせん波は障害物（直径12 mm）の周りを反時計回りに回転している。 $t = 15$ msに5 ms間、0.4 V/cmのパルス電場を、Fig. 3と同様に心筋繊維方向にかけた。 $t = 20$ msでは、これにより障害物の周りに誘起された膜電位の双極子分布（D-, D+）が見られる。この場合、六重極子分布は振幅が小さいためこのグレースケールの尺度ではほとんど見ることができない。D+は新たな興奮波Wを誘起する。Wの一部がSの不応期に存在するため、そこに位置するWの波面

Fig. 4 Unpinning of a pinned rotating spiral. The conditions except for transmembrane current are the same as Figure 2. The obstacle is indicated by broken line. A pinned wave rotates anticlockwise. An electric field of 0.4 V/cm is applied at $t = 95$ ms for 5 ms. The rotating wave is unpinned by vulnerability.

は後退し、一方、Sの不应期の外に位置するWの波面は前進する。そのため、 $t = 40$ ms以降に見られるように、2つの端点W+, W-をもち反時計回りに伝搬する波が発生する。これは上述のヴァルナラビリティによる回転らせん波の発生のメカニズムである。端点W-がピン留めされた回転らせん波Sの端点と衝突することでこれらの端点は消滅し(60-120 ms)、最終的にはW+を端点として回転らせん波は障害物から外れる(120 ms)。このとき、誘起された興奮波WはSの不应期のためにすぐにはW+を中心とした巻きこみを始めず、W+はSの不应期をなぞるようにして障害物から遠ざかる。この場合はW+が系内に残るが、より高い電場をかけると、D+により誘起される領域が広がるためにW+は障害物からより遠くへ離れる。端点の軌道上に系の境界があるとアンピンングされた波は消滅する。

この方法は電場をかけるタイミングが重要である。もしタイミングが早く、D+が完全にSの不应期内に収まると新たな波は誘起されず、何も起こらない。またタイミングが遅すぎるとWはどの方向にも伝搬する波となり、結局はピン留めされた回転らせん波が残る。つまり、タイミングが悪いともとの状態のままである。

Fig. 5aに、アンピンングの電場閾値を、直径が9と12 mmの障害物にピン留めされたらせん波Sの回転の位相に対してプロットする。アンピンングが可能となる時を位相の原点とした。回転周期の半分近い期間で0.5 V/cm程度の弱い電場(除細動に必要な電場の1/100以下)でのアンピンングが可能になることがわかる。その他の領域ではピン留めされた回転らせん波が残る。およそ4 V/cm以上の電場をかけた場合は、 H_1^+ または H_2^+ により

Fig. 5 (a) Threshold of the unpinning by D+ for the obstacles of 9 and 12 mm in diameter. The phase origins are set to zero when unpinning becomes possible. (b) Dependence of the unpinning threshold on the angle of application of the electric field with respect to the cardiac fibers.

興奮波が誘起されるため Fig. 4 とは異なることが起こるが、基本的にらせん波はアンピンングされるかもとの状態のままである。しかし、Fig. 5aのアンピンング領域の右端(位相 π)付近でおよそ4 V/cm以上の電場をかけると複数の回転らせん波が生じることがあり、電場の強さとタイミングによってはより悪い状態を導いてしまう^{1), 2)}。

ここまでは、心筋繊維に対して平行に電場をかけていた。しかし、心筋繊維の方向は部分的には揃っているが心臓全体ではさまざまな方向へ向いており、電場方向と心筋繊維は一般には平行ではなくさまざまな角度をなす。心筋繊維方向に対して垂直に電場をかけた場合は、障害物周辺に生じる膜電位変化が小さくなりその到達距離も短くなるため²⁾、アンピンングの電場閾値が上がると予想される。数値シミュレーションで求めたアンピンングの電場閾値を繊維方向に対する電場の角度 θ の関数として Fig. 5bに示す。アンピンングの閾値は90°付近で急激に上がり、繊維方向に電場をかけた場合のおよそ5倍高い電場が必要となる。しかし、広い角度領域で低い閾値を示しており90°付近以外では電場の方向に対し敏感でない。ほとんどの状況で低い閾値のアンピンングが有効であり、高い電場が必要な場合はまれである。

5. 今後の展望

ここでは電場をかけた際に解剖学的障害物の周辺に生じる膜電位分布の特徴に着目し、低電圧のショックで回転らせん波をアンピンングすることを試みその可能性を示した。しかし問題は「この二次元系での考察が実際の心臓にあてはまるか」である。

実際の心筋組織上でのアンピンングの実験を文献1, 2の共著者であるEfimovとNikolskiが現在行っており、ポジティブな結果が出てきつつある¹⁵⁾。その実験系を

Fig. 6 Experiment of the anatomical reentry termination. (a) Experimental setup. The experiments were performed on rabbit ventricles. Hearts were stained with the voltage-sensitive dye. An anatomical obstacle was created by making a hole at the center of the tissue. (b) Termination probability of reentry. Totally 192 reentries were terminated. The electric field where the termination probability becomes 50% is about 1.4 V/cm.

Fig. 6a に示す、ウサギの心室組織に切りこみを入れて解剖学的障害物のモデルとし、この組織に回転らせん波を誘発した。その電気的活動は、膜電位感受性色素で心筋組織を染色し光学的マッピングを行うことにより観測された。その結果、適当なタイミングで心筋組織に電場をかけると障害物の周りに興奮波が誘起され、シミュレーションにより示されたアンピンングと同様な過程を経て回転らせん波が消滅することが観測された。回転らせん波の消滅率を電場の関数としてプロットしたものを Fig. 6b に示す。電場がおよそ 1.4 V/cm の際に 50% の確率で消滅し、3 V/cm 程度ではほぼ確実に消滅する。このように、理論的予想と同様に弱い電場でらせん波が消滅するという結果が得られた。ただし、ここで示した電場はアンピンングに必要な電場ではなく、アンピンングされたらせん波の端点が心筋組織の端まで到達して消滅するために必要な電場であることに注意願いたい。今後、特に実験を重ねることで、この方法によるリエントリーの消滅についての理解と手法の発展、さらには医療現場で応用される日がくることを期待する。

謝 辞

本稿で紹介したおもな研究はフランスの Institut Non Linéair de Nice および INRIA で行ったものである。共同研究者である Alain Pumir 教授と Valentin Krinsky 教授に厚く感謝します。

文 献

- 1) Takagi, S., Pumir, A., Pazo, D., Efimov, I., Nikolski, V. and Krinsky, V. (2004) *Phys. Rev. Lett.* **93**, 058101.
- 2) Takagi, S., Pumir, A., Pazo, D., Efimov, I., Nikolski, V. and Krinsky, V. (2004) *J. Theor. Biol.* **230**, 489-497.
- 3) Davidenko, J. M., Pertsov, A. V., Salomonsz, R., Baxter, W. and Jalife, J. (1992) *Nature* **355**, 349-351.
- 4) Krinsky, V. (1998) *Cardiac Electrophysiology, Cell to Bedside*, 3rd ed. (Zipes, D. P., Jalife, J., eds.), Chapter 39, Saunders, Philadelphia.
- 5) Winfree, A. T. (1987) *When Time Breaks Down*, Princeton University Press, Princeton, NJ.
- 6) Witkowski, F. X., Leon, L. J., Penkoske, P. A., Giles W. R., Spano, M. L., Ditto, W. L. and Winfree, A. T. (1998) *Nature* **392**, 78-82.
- 7) Karma, A. (1993) *Phys. Rev. Lett.* **71**, 1103-1106; Karma, A. (1994) *Chaos* **4**, 461-472.
- 8) Fenton, F. H., Cherry, E. M., Hastings, H. M. and Evans, S. J. (2002) *Chaos* **12**, 852-892.
- 9) Pastore, J. M., Girouard, S. D., Laurita, K., R., Akar, F. G. and Rosenbaum, D. S. (1999) *Circ. Res.* **99**, 1385-1394.
- 10) Hayes, D., Loyd, M. and Friedman, P. (2001) *Cardiac Pacing and Defibrillation: a Clinical Approach*, p. 318 Futura, Armonk, NY.
- 11) Waldo, A. (2001) *Atrial Flutter: From Mechanism to Treatment*, Futura, Armonk, NY.
- 12) Roth, B. J. and Wikswo J. P., Jr. (1986) *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **33**, 467-469.
- 13) Beeler, G. W. and Reuter, H. (1977) *J. Physiol.* **268**, 177-210.
- 14) Keener, J. P. and Bogar, K. (1998) *Chaos* **8**, 234-241.
- 15) Efimov, I. *et al.* to be published.

高木清二

高木清二（たかぎ せいじ）

北海道大学電子科学研究所助手

2001年名古屋大学人間情報学研究科博士後期課程修了, フランス CNRS 研究所の INLN および INRIA の博士研究員を経て, 03年9月より現職.

研究内容: パターンダイナミクスや相転移により発現する生体機能について研究しています.

連絡先: 〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目

E-mail: takagi@es.hokudai.ac.jp