ダールラット高血圧性左室肥大におけるQRS波微小高周波成分の異常とベータ受容体刺激の効果

前原和平*¹ 橋本博道*¹ 根元 修*¹ 亀井賢一*¹
松岡玲子*¹ 清水芳雄*² 久田泰広*³ 丸山幸夫*¹

左室肥大は心室不整脈との関連を有するが、その一因となる興奮伝導障害の病態は明らかではない。そこで高血圧性肥大心のモデルであるダール食塩感受性高血圧ラットを用いてQRS波のウェーブレット解析を行い、左室肥大に伴う伝導障害の進展、および伝導障害に対するベータ受容体刺激の効果につき検討した。高食塩食開始前（6週齢）と16週齢時に尾血圧測定、心エコー、体表面心電図記録を行うとともに16週齢時には開胸し、イソプロテレノール投与前後の心表面心電図を記録した。収縮期血圧と左室壁厚の増大に伴い体表面QRS波ベクトルマグニチュードのウェーブレット変換波ピーク数および時間幅は有意に増大し、心重量と正相関を示したが、イソプロテレノール投与によりウェーブレット解析指標は変化を示さなかった。左室肥大の進行とともに興奮伝導障害が増大し潜在的な不整脈源性基質が形成される可能性と、ベータ刺激の作用が減弱している可能性が示唆された。

(心電図20 : No. 1, 11 ~ 19, 2000)

左室肥大は心室不整脈と強い関連を有し、心電図上の左室肥大所見は心臓突然死の独立した危険因子であることが明らかにされている^{1), 2)}。フラミンガ

ム研究の26年にわたる検討では、男性における突然死の頻度は心電図上の左室肥大確実例において肥大所見を認めない例に比し5.5倍の発症率であり、冠動脈疾患の合併による突然死増加率と差を認めていない²⁾。これらの臨床的事実は左室肥大の進展に伴い重症心室不整脈の基質が形成されていくことを示唆する³⁾。肥大心における心室不整脈の機序としては、早期後脱分極あるいは遅延後脱分極による撃発活動が第一の原因と考えられてきた⁴⁾。一方、左室高電位とストレイン型ST-T異常を示す左室肥大心

Key Words ●左室肥大
●ウェーブレット解析
●興奮伝導障害

*1 福島県立医科大学医学部第一内科

(〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地)

*2 仙台電波工業高等専門学校情報工学科

*3 会津大学コンピュータ理工学部コンピュータ素子学講座

Abnormal high-frequency components in the QRS complex detected by the wavelet transform in Dahl salt-sensitive hypertensive rats.
Kazuhira Maehara, Hiromichi Hashimoto, Osamu Nemoto, Kenichi Kamei, Reiko Matsuoka, Yoshio Shimizu, Yasuhiro Hisada, Yukio Maruyama

1999年5月13日 原稿受領 / 1999年10月27日 掲載承認

電図の成因は壁厚の増加のみでは説明できず、伝導障害が加わっているものと推定されてきたが⁵⁾、近年の臨床電気生理学的検討により高血圧性左室肥大心におけるプログラム刺激にて心室頻拍が高率に誘発されることが報告され、心室不整脈を伴わない代償性肥大心においてもリエントリー性心室不整脈の基質が潜在的に存在することが示唆されている⁶⁾。

近年、潜在的なリエントリー性不整脈の基質を非侵襲的に検出する方法として心室遅延電位の有用性が提唱され、心室頻拍や突然死との関連が報告されてきた^{7), 8)}。心室遅延電位はQRS波からはみ出た高周波微小電位であり心室伝導遅延部位、すなわち潜在的リエントリー回路の存在を示すものである。しかし伝導障害による異常電位の多くはQRS波内部に埋もれていることが指摘されており、伝導障害を定量的に評価するためにはQRS波内部の解析が必要であると考えられている⁹⁾。ウェーブレット変換法は新しい時間-周波数解析法の一つでありQRS波内部に埋もれた微小高周波電位の解析を可能とする方法である^{10) ~ 13)}。そこで純粋な高血圧性左室肥大モデルである食塩感受性ダールラットを用いて¹⁴⁾、代償性肥大期の心電図QRS波のウェーブレット解析を行い、伝導障害を反映すると考えられるQRS波内部の高周波微小成分が増加するか否かにつき検討した。また交感神経緊張により伝導がどのように変化するかを明らかにするため、ベータ受容体刺激による高周波微小成分の変化についても検討した。

I. 方 法

6週齢のダールラット13匹を用いた。8匹は6週齢より8%の高食塩食にて（高血圧性左室肥大群）、また5匹は低食塩食にて（対照群）一定環境下（室温 $23 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ ）に10週間飼育した。高食塩食開始前の6週齢時に尾血圧を測定した後、麻酔下に心臓超音波検査を施行しベクトル心電図を記録した。尾血圧は覚醒状態でvolume-oscillometric法（UEDA社製、UR5000）を用いて測定し、3回の測定値を平均した。エーテル吸入麻酔後、ペントバル

ビタール（50mg/体重kg）を腹腔内に投与し、後頭部、腰部および胸背部の体毛を刈った後、心電図電極装着部を剃毛した。心臓超音波検査は仰臥位にて10MHzプローブ（Hewlett Packard社製SONOS 100CF）を用いて記録した。心電図は脳波記録用電極を用いて体表面直交3方向の双極誘導（Z誘導：第5肋間胸骨上（-）、同じ高さの背部正中線上（+）、X誘導：Z誘導と同じ高さの左側胸部（+）、右側胸部（-）、Y誘導：腰部仙骨上（+）、後頭部（-））を左側臥位にて装着し、心電図アンプ（NEC-Sanei社製Polygraph）にて増幅後、感熱紙（NEC-Sanei社製Rectigraph-8K）と0.03から10kHzの周波数帯域で磁気テープ（Sony社製DATデータレコーダーPC216Ax）に記録した。実験終了後、磁気テープに記録した3誘導の心電図波形をプレアンプにて4倍に増幅後、6kHzのサンプリング頻度でA-D変換しコンピューターに入力した。心電図の加算平均およびウェーブレット解析には独自に開発したプログラムを用いた^{15), 16)}。加算平均心電図を得るには、40Hzのウェーブレット変換出力波形を利用した。すなわち体表面直交3誘導を簡易ベクトル誘導として体表面ベクトルマグニチュード $[\sqrt{(X^2 + Y^2 + Z^2)}]$ を求め、40Hzのウェーブレット変換を行った。次いで変換波の最大振幅点をR波の頂点として認識し、これを加算平均の同期点として、同期加算を行った。ただし、n個の加算平均波形とn+1個目の波形の電圧の平均二乗誤差が $0.25 \mu\text{V}$ 以上のときには心室期外収縮あるいは雑音として除去し、合計200拍の加算平均心電図を得た。このようにして得られた加算平均心電図に対して40, 100, 160, 240, 320および400Hzの6周波数についてのウェーブレット解析を行った。アナライジングウェーブレットは以前に報告したものをを用いた^{13), 15)}。

ウェーブレット変換法は周波数が高くなるほど時間分解能が増すが、周波数分解能は低下するという特性を有することから、本研究では高周波数での周波数分解能を改善すべくベクトルマグニチュードのウェーブレット変換波にもう一度ウェーブレット変

換を行い解析した¹⁶⁾。得られたウェーブレット変換波において上行脚と下行脚のいずれもが $4\mu\text{V}$ 以上の振幅を有する波を一つのピークと定義し、①各周波数ウェーブレット変換波のピーク数、②最初のピークから最後のピークまでの時間幅、③各周波数ウェーブレット変換波下の面積をコンピューターにて自動計測した。

16週齢時には6週齢時と同様、覚醒時の尾血圧測定と麻酔下の心臓超音波検査を施行して高血圧と左室肥大の存在を確認した。体表面心電図記録を行った後、高血圧性左室肥大群では開胸して心表面直交3方向の双極誘導心電図を記録した。右頸動脈を剥離し動脈路を確保した後、気管を18ゲージベニユーラ針にて穿刺しレスピレーター（シナノ製作所社製 Model SN-480-7）に接続した。胸部正中切開にて開胸し、心臓を露出した後、フック電極を心表面直交方向に3対装着し双極誘導心電図（左室短軸赤道面上、Z誘導：左室前壁（-），左室後壁（+），X誘導：左室側壁（+），右室自由壁（-），Y誘導：左室

心尖部（+），上行大動脈周囲脂肪組織（-））を記録した。次いで β 受容体刺激薬であるイソプロテレノール $0.01\mu\text{g}$ および $0.1\mu\text{g/kg}$ をボラスにて動注し、その3～5分後の心電図を記録した。心表面心電図のウェーブレット解析は体表面心電図の解析と同様に行った。実験終了後心臓を摘出し心重量を測定した。

データは平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。高血圧性左室肥大群と対照群の比較はunpaired t testにて、また6週齢と16週齢の比較にはpaired t testを用いた。心表面ウェーブレット解析指標と体表面ウェーブレット解析指標の比較、およびウェーブレット解析指標と心重量の比較には直線回帰解析を行った。危険率5%未満を統計学的に有意差ありとした。

II. 結 果

高血圧性左室肥大群では6週齢から10週間の高食塩食により収縮期血圧は平均 $131 \pm 6\text{mmHg}$ から $217 \pm 16\text{mmHg}$ に、拡張期血圧は平均 $92 \pm 7\text{mmHg}$

図1 10週間の高食塩食飼育前後（6週齢と16週齢）における体表面直交3誘導心電図実波形
QRS波振幅の軽度増大、時間幅の増大を認める。

6週

16週

X 誘導

図2 高血圧性左室肥大群の6週齢と16週齢の体表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波上から順に40,100,160,240,320および400Hzのウェーブレット変換波とベクトルマグニチュード実波形を示す。重なって各波形の判別は困難であるが16週齢では特に320と400Hzの高周波領域でピーク数(320Hz, 12対17:400Hz, 13対21), 時間幅(320Hz, 26対30msec:400Hz, 24対29msec)が増加している。本例においては下段に示すごとく心室期外収縮が多発していた。

から $121 \pm 16 \text{ mmHg}$ に著明に増加した (いずれも $p < 0.001$)。これに伴い心臓超音波検査による左室後壁厚は平均 $0.93 \pm 0.02 \text{ mm}$ から $1.49 \pm 0.06 \text{ mm}$ まで有意に増大した ($p < 0.001$)。対照群では収縮期血圧は平均 $128 \pm 8 \text{ mmHg}$ から $132 \pm 7 \text{ mmHg}$, 左室後壁厚は平均 $0.92 \pm 0.04 \text{ mm}$ から $0.95 \pm 0.06 \text{ mm}$ と有意な変化を示さなかった。

図1に高血圧性左室肥大群の体表面直交3誘導心電図実波形の変化を示す。QRS波振幅の軽度増大, 時間幅の増大が認められる。XYZ3誘導から合成したベクトルマグニチュードの振幅は8例の平均で $12 \pm 5\%$ 増加したにすぎなかったが ($p < 0.05$), 時間幅は $19 \pm 3 \text{ msec}$ から $27 \pm 4 \text{ msec}$ へと $40 \pm 10\%$ 増加した ($p < 0.01$)。1例においては実験中に心室期外収縮の多発を認めたが, 連発を認めず, 他の7例においては心室期外収縮は認められなかった。

図2には高血圧性左室肥大群の心室期外収縮多発例における6週齢と16週齢の体表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波実例を, 図3には解析指標である変換波のピーク数と時間幅の全例の平均を示す。6週齢と対照群16週齢ではピーク数, 時間幅ともに有意差が認められなかったが, 高血圧性左室肥大群16週齢では6週齢と16週齢対照群の2群に比し100Hzを除いたピーク数, および全周波数における時間幅は有意に増大していた。図には示していないがpowerに相当するウェーブレット変換波下面積も全周波数において有意に増大していた(400Hzにおいて, 肥大群 $7,960 \pm 6,069 \mu\text{V} \cdot \text{msec}$ 対対照群 $2,282 \pm 381 \mu\text{V} \cdot \text{msec}$, $p < 0.05$)。心室期外収縮多発例(図中●印)ではピーク数, 時間幅ともに高周波領域において高血圧性左室肥大群の中で最大値を示した。図4は高血圧性左室肥大群16週齢時の体表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波解析指標と心表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波解析指標との比較を示す。図は体表面, 心表面の全周波数におけるピーク数と時間幅の関係を示すが, いずれも有意の高い直線的相関関係を認めた。図5は心重量, すなわち肥大の程度と高

図3 体表面のベクトルマグニチュードウェーブレット変換波ピーク数と時間幅の6週齢13例、対照群16週齢5例および高食塩食16週齢8例の3群の比較
 高食塩食(高血圧性左室肥大群)16週齢では個々の齢を示し●印は心室期外収縮多発例を示す。6週齢と対照群16週齢ではピーク数、時間幅ともに有意差が認められなかったが、高血圧性左室肥大群16週齢と16週齢対照群の2群に比し100Hzを除いたピーク数、および全周波数における時間幅は有意に増大していた。

血圧性左室肥大群16週齢時の心表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波の400Hzにおけるピーク数と時間幅との関係を示す(図中●印は心室期外収縮多発例)。いずれも有意な直線的相関関係を示した。体表面ベクトルマグニチュードQRS波の時間幅は心重量と相関傾向($r=0.45$, $p=0.10$)を示したが、各周波数ウェーブレット変換波時間幅との相関を認めなかった。

図6に1例における高血圧性左室肥大群16週齢時のイソプロテレノール動注前後の心表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波を示す。ウェーブレット変換波のピーク数と時間幅は全周波数において変化せず、他の2例においても同様に不変であった。

Ⅲ. 考 察

本研究により高血圧性肥大心では伝導障害を反映すると考えられるQRS波内部の高周波微小電位の増加、すなわちQRS電位の微細な断裂が増加していることが明らかとなった。さらに一例ではあるが高周波微小電位は心室期外収縮多発例でも最も増加しており(図3)、高周波微小電位の増加と心室不整脈発生との関連が示唆された。

QRS波ウェーブレット変換波の高周波微小成分はQRS電位内の微細な断裂あるいは変曲点の存在を意味する。理論的には興奮波面が一つであり起電力が均一であれば心筋内の興奮経路がどのように複雑であっても電位の断裂は生じないと考えられるが、健康心においてもウェーブレット変換波の高周波微小成分は存在する。正常伝導におけるQRS電位の微細

図4 高血圧性左室肥大群16週齢時の体表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波解析指標と心表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波解析指標との比較
図は体表面、心表面の全周波数におけるピーク数と時間幅の関係を示す。高周波領域では単独でも高い相関関係が認められた(320Hz +印, ピーク数: $r = 0.86$, 時間幅: $r = 0.94$; 400Hz ○印, ピーク数: $r = 0.82$, 時間幅: $r = 0.86$, いずれも $p < 0.01$)。

図5 心重量と高血圧性左室肥大群16週齢時の体表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波の400Hzにおけるピーク数と時間幅との関係
●印は心室期外収縮多発例を示す。ピーク数, 時間幅ともに心重量と有意な直線的相関関係を示す。

心表面 wavelet 変換波

イソプロテレノール 0.1 μg/Kg 動注後

図6 高血圧性左室肥大群 16 週齢時のイソプロテレノール (0.1 μg/kg) 動注前 (上段), 動注後 (下段) の心表面ベクトルマグニチュードウェーブレット変換波

ピーク数と時間幅は全周波数において変化を認めなかった。

な断裂は複数の興奮波面の融合, 心外膜面への breakthrough, および伝導の異方性に基づく興奮波面起電力の不均一性¹⁷⁾ などが加わって生ずるものと考えられる。一方, 肥大心を含む病的心において局所的に線維化が生ずれば興奮波面はブロック部で部分的に消失して電位の急速な変化を生じ得る。また伝導遅延部位が存在すれば電流密度の低下, すなわち興奮波面起電力の低下により細胞外興奮波の微細

な断裂が生ずることが報告されている^{18), 19)}。ウェーブレット解析法をはじめとする時間-周波数解析法は, ある周波数成分が波形内部のどの部分にどの程度含まれているかを明らかにし得る解析法である。したがってベクトルマグニチュード QRS 波のウェーブレット変換波高周波微小成分の増大は, QRS 波内部の微細な断裂の増加, すなわち心室において微小組織にびまん性に存在する伝導障害の量的, 質的総和を反映するものと考えられる。

心室遅延電位は QRS 波からはみ出た伝導遅延部位の存在を示し, 潜在的リエントリー回路の基質を示すものとして意義が大きい, 心室全体の伝導障害を検出しているものではない。また心電図マッピングによる等時線図は興奮伝播過程を知る上で必須の方法であり, 大きな伝導遅延あるいはブロックが存在する場合に有用である。しかし肥大心のようにびまん性の変化が推定される場合には高密度の心表面マッピングにより微小領域の興奮伝播過程を検討する必要がある, 技術的に困難である。また臨床的に可能な体表面マッピングから得られる情報は伝導時間の延長以外には少ないものと考えられる。本研究においてはベクトルマグニチュード QRS の時間幅は肥大心で有意に増加しており心室全体の伝導遅延を直接的に示すものであるが, 心重量とは相関傾向を認めたもののウェーブレット変換波の時間幅とは相関を認めなかった。この相違の一つの要因としてはウェーブレット変換波の時間幅は QRS 波からはみ出た遅延電位を検出している可能性があげられる。

肥大心における心室不整脈の発生の機序に関しては, 活動電位持続時間の延長を基盤とした早期後脱分極あるいは遅延後脱分極による激発活動がその主因と考えられてきたが⁴⁾, 心筋の線維化や細胞間ギャップ統合の抵抗増大^{20), 21)} による興奮波面の断裂および伝導遅延によるリエントリー回路の形成も推定されている²²⁾。本研究はこれらの機序のうち興奮伝導障害を定量的に評価することを目的としたが, 高周波微小電位の増加は肥大の程度と相関があり, 肥大の進行に伴い伝導が障害されていくことが示唆さ

れた。本研究からは伝導障害の機序は不明であるが、ダールラットの代償性肥大期にはすでに組織線維量が増加していること²³⁾、また慢性肥大心ではギャップ結合の抵抗増大により伝導速度が低下することが知られている²⁰⁾。ギャップ結合の抵抗は細胞内抵抗の90%を占め、興奮伝播速度の規定因子とされるが、慢性肥大心では構成蛋白コネキシン43が40~70%減少し、このことにより電気抵抗が増大するものと考えられている²¹⁾。肥大心筋細胞では静止膜電位、活動電位振幅および立ち上がり速度は変化していないことから^{4), 24)}、肥大心筋における伝導遅延は線維化と細胞間抵抗の増大という2つの要因が重要な役割を果たしているものと考えられ、リエントリー性不整脈の基質となり得ることが推定される²⁵⁾。

交感神経緊張により心室不整脈が誘発されるか否かは臨床的にきわめて重要な問題である。高血圧性肥大心において α 交感刺激は活動電位持続時間の延長と早期後脱分極を生じ心室不整脈の誘因となることが推定されているが²⁶⁾、 β 交感神経刺激により伝導障害が増悪するのか、あるいは改善するのかは明らかではない。健常動物においても β 刺激のNaチャネルひいては活動電位立ち上がり速度に及ぼす効果には一定の見解が得られていない^{27), 28)}。一方ギャップ結合の開放状態すなわち電気抵抗は細胞内cyclic AMPにより影響され、 β 刺激により抵抗は減少するとされる²¹⁾。本研究ではQRS波の微小高周波成分は β 刺激によって変化を示さなかった。このことは伝導障害が β 刺激により影響されない機序に基づくものなのか、あるいは肥大心筋の β 刺激に対する感受性が低下しているのかという2つの可能性を示唆する。組織の線維化やギャップ結合の構成蛋白の変化が伝導障害の主因であるとすれば β 刺激により伝導は変化しないことが推定される。一方ダールラットをはじめとするラットの肥大心では、すでに β 受容体の著明なdesensitizationが生じているとの報告があり^{29), 30)}、肥大心筋細胞の β 受容体情報伝達経路の障害に基因する可能性もある。

本研究により得られたもう一つの知見として、体

表面ベクトルマグニチュードと心表面ベクトルマグニチュードのウェーブレット変換波解析指標が周波数にかかわらず相関したことがあげられる。人体にそのまま適用し得るか否かは不明であるが、体表面においても高周波成分を十分に評価し得ることを示唆するものである。

以上本研究の結果より左室肥大の進行に伴い興奮伝導障害が進行していく可能性が示唆され、重症心室不整脈の発生に関与することが推定されるが、その詳細な機序に関しては今後の検討を要する。

〔文 献〕

- 1) Kannel WB, Schtatzkin A: Sudden death: Lessons from subsets in subpopulation studies. *J Am Coll Cardiol* 5 : 141B, 1985
- 2) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 60 : 560, 1987
- 3) 前原和平: 高血圧性心肥大. *日本醫事新報* 3865 : 18, 1998
- 4) Aronson RS: Mechanism of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2 : 249, 1991
- 5) Nagata Y, Yamaki M, Igarashi A, Watanabe T, Tachibana H, Kubota I: Not wall thickness, but coexistent electrophysiological abnormality causes the left ventricular hypertrophy pattern on ECG. *Circulation Suppl* 1 : I-651 (abstract), 1997
- 6) Coste P, Clementy J, Besse P, Bricaud H : Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J Hypertens Suppl* 4 : S116, 1988
- 7) Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR, Horowitz LN, Marcus NH, Falcone RA, Harken AH, Josephson ME : Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51 : 105, 1983
- 8) Poll DS, Marclinski F, Falcone RA, Josephson ME, Simson MB: Abnormal signal averaged ECG in non-ischemic congestive cardiomyopathy: relationship to sustained ventricular arrhythmias. *Circulation* 72 : 1308, 1985
- 9) Hood MA, Pogwized SM, Peitick J, Cain ME:

- Contribution of myocardium responsible for ventricular tachycardia to abnormalities detected by analysis of signal-averaged ECGs. *Circulation* 86 : 1888, 1992
- 10) Jones DL, Touvanas JS, Lander P, Albert DE: Advance time-frequency methods for signal-averaged ECG analysis. *J Electrocardiol* 25 Suppl : 188, 1992
 - 11) Crowe JA, Gibson NM, Woolfson MS, Somekh MG: Wavelet transform as a potential tool for ECG analysis and compression. *J Biomed Eng* 14 : 268, 1992
 - 12) Reinhardt J, Makijarvi M, Fetsch T, Montonen J, Sierra G, Martinez-Rubio A, Katila T, Borggrefe M, Breithardt G : Predictive value of wavelet correlation functions of signal-averaged electrocardiogram in patients after anterior versus inferior myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 27 : 53, 1996
 - 13) Maehara K, Kokubun T, Awano N, Taira K, Ono M, Furukawa T, Shimizu Y, Maruyama Y: Detection of abnormal high-frequency components in the QRS complex by the wavelet transform in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 63 : 25, 1999
 - 14) Inoko K, Kihara Y, Morii I, Fujiwara H, Sasayama S: Transition from compensatory hypertrophy to dilated, failing left ventricles in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol* 267 : H2471, 1994
 - 15) 清水芳雄, 前原和平, 古川哲夫, 丸山幸夫, 瀧島 任 : 変形ウェーブレット変換による心電図QRS波の高周波解析. 医用電子と生体工学 34 (第35回ME学会大会論文集) : 419, 1996
 - 16) 古川哲夫, 前原和平, 丸山幸夫, 清水芳雄, 瀧島 任 : ウェーブレット変換法によるQRS波内部の高周波微小電位の解析. 医用電子と生体工学 34 (第35回ME学会大会論文集) : 420, 1996
 - 17) 真島三郎 : 心筋の起電力と異方性. 心電図19 : 374, 1999
 - 18) Lesh MD, Spear JF, Simson MB: A computer model of the electrogram: what causes fractionation? *J Electrocardiol* 21 Suppl : 69, 1988
 - 19) Rudy Y, Quan W: Propagation delays across gap junctions and their reflection in extracellular potentials: a simulation study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2 : 299, 1991
 - 20) Cooklin M, Wallis WR, Sheridan D, Fry CH: Changes in cell-to-cell electrical coupling associated with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 80 : 765, 1997
 - 21) Peters NS : Gap junctions and clinical cardiology: from molecular biology to molecular medicine. *Eur Heart J* 18 : 1697, 1997
 - 22) Moalic J, Charlemagne D, Mansier P, Chevalier B, Swynghedauw B: Cardiac hypertrophy and failure-a disease of adaptation; modifications of membrane proteins provide a molecular basis for arrhythmogenicity. *Circulation* 87 (Suppl IV) : 21, 1993
 - 23) 土井玲子, 増山 理, 山本一博, 真野敏昭, 小野恵子, 堀 正二, 三輪岳志, 廣田誠一 : 高血圧性心肥大に伴う心筋間質線維化の局在変化と左室機能障害, 心不全発症におけるその意義. *Jpn Circ J* 61 (Suppl 1) : 471 (抄録), 1997
 - 24) Kaufmann RL, Homburger H, Wirth H: Disorder in excitation-contraction coupling of cardiac muscle from cats with experimentally produced right ventricular hypertrophy. *Circ Res* 28 : 346, 1971
 - 25) Rudy Y, Shaw RM: Membrane factors and gap junction factors as determinants of ventricular conduction and reentry. In *Discontinuous conduction in the heart*, ed by Spooner PM, Joyner RW, Jalife J, Futura, New York, 1997, 523
 - 26) Zipes DP: Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*, 2nd ed, ed by Zipes DP, Jalife J. WB Saunders, Philadelphia, 1995, 441
 - 27) Ono K, Kiyosue T, Arita M: Isoproterenol, DBcAMP and forskolin inhibit cardiac sodium current. *Am J Physiol* 256 : C1131, 1989
 - 28) Matsuda JJ, Lee H, Shibata EF: Enhancement of rabbit cardiac sodium channels by β -adrenergic stimulation. *Circ Res* 70 : 199, 1992
 - 29) Nagata K, Liao R, Eberli FR, Chevalier B, Apstein CS, Suter TM: Early changes in excitation-contraction coupling: transition from compensated hypertrophy to failure in Dahl salt-sensitive rat myocytes. *Cardiovasc Res* 37 : 467, 1998
 - 30) Scamps F, Mayoux D, Charlemagne D, Vassort G: Calcium current in single cell isolated from normal and hypertrophied rat heart-effects of β -adrenergic stimulation. *Circ Res* 67 : 199, 1990