

Title	心房高頻度興奮にともなう心房筋の電气的リモデリングとその形成過程におけるKチャンネル遮断薬の効果
Sub Title	
Author	城下, 晃子(Shiroshita, Akiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0008">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0008</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 心房高頻度興奮にともなう心房筋の電氣的リモデリングと その形成過程におけるKチャンネル遮断薬の効果

城 下 晃 子

## 内容の要旨

心房細動 (AF) は心房筋内に多数の小さな興奮波が同時に旋回することにより成立すると考えられており、その発生や維持には興奮波長 (不応期の間に興奮波が進む距離) の短縮、即ち不応期の短縮や伝導速度の低下が不可欠となる。近年、心房高頻度興奮の持続により、心房の電氣生理学的性質が変化し (電氣的リモデリング)、AFが持続しやすくなると報告されたが、電氣的リモデリング形成および回復過程での電氣生理学的因子の経時変化と、そのAF誘発性との関連については十分に解明されていない。そこで、イヌ心房高頻度刺激モデルを用いて、この点を検討した。

また、AFの治療では、興奮波長を規定する因子の一つである心房不応期を延長することが重要となる。Kチャンネル遮断薬は不応期を延長するが、電氣的リモデリングが生じた心房筋における効果、特にK電流のサブタイプ (IKrおよびIKs) 特異性による効果の差異については明らかではない。そこで、電氣的リモデリングの形成過程において、純粋なIKr遮断薬E4031とIKr+IKs遮断薬azimilideの効果を経時的に検討した。

電氣的リモデリング形成過程においては、心房高頻度興奮の持続に伴い、心房有効不応期は短縮、心房内伝導速度は低下し、結果として興奮波長が短縮した。また、不応期の短縮は、高頻度刺激開始後2日目から認められ、7日目以降は定常状態に達したが、伝導速度の低下および興奮波長の短縮は7日目以降も緩徐に進行し、不応期と伝導速度の変化に時間的解離を認めた。また、心房高頻度刺激中止後、不応期はほぼ1日で回復したが、伝導速度および興奮波長の回復には7日を要し、リモデリングの回復過程においても同様に時間的解離を認めた。AFは、興奮波長が8.7cm以下を示した心房高頻度刺激開始7日目以降で誘発可能であり、AFの誘発性は心房高頻度興奮の持続期間の増大に伴う興奮波長の短縮によって規定されると考えられた。

また、電氣的リモデリングの形成過程においてKチャンネル遮断薬の電氣生理学的効果は減弱することなく保持された。E4031の不応期延長効果は逆頻度依存特性を呈するため、高頻度刺激によるAFの誘発抑制は困難であったが、azimilideではAF誘発を抑制し、その持続時間を著明に短縮した。

以上より、AFの治療においては、その持続期間や電氣的リモデリングの程度を全頭にいれる必要があることが示された。また、電氣的リモデリングが生じた心房筋においてもKチャンネル遮断薬の効果は減弱することなく保持されることが示された。さらに、azimilideのようなIKs遮断作用をあわせもつ薬剤は、AFの再発予防のみならず停止にも有効である可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

心房細動は日常診療で頻繁に遭遇する不整脈であり、心不全や血栓塞栓症などの合併症を生じうる。電氣的リモデリングの形成と回復の過程での電氣生理学的因子の経時変化と心房細動誘発性との関連はまだ解明されておらず、心房細動の治療法もまだ確立されていない。申請者はイヌ心房高頻度刺激モデルを用い、電氣的リモデリングの形成と回復の過程での電氣生理学的因子の経時変化と心房細動誘発性との関連を検討した。電氣的リモデリング形成および回復過程での心房不応期、伝導速度、興奮波長の変化には時間的解離を認め、心房細動は心房高頻度刺激開始7日目から刺激中止後1日目までに興奮波長が8.7cmを下回った際に誘発可能であり、心房細動誘発性は電氣的リモデリングの程度に伴う興奮波長の短縮によって規定されていた。また、およそ1ヶ月間で形成された電氣的リモデリングは7日間ではほぼ完全に回復することも示した。さらに、同モデルを用いて電氣的リモデリング形成過程での純粋なIKr遮断薬E4031とIKr+IKs遮断薬azimilideの効果を経時的に検討し、それらの効果が保持されていることを示してKチャンネル遮断薬の心房細動治療への有効性を示すと共に、azimilideのようなIKs遮断作用をもつ薬剤が心房細動の再発予防や停止に有効である可能性を示した。

審査において本研究の新知見の総括が求められ、電氣的リモデリングの形成と回復過程を検討し心房細動誘発性との関連を明らかにし、電氣的リモデリングを生じた心房筋へのKチャンネル遮断薬の有効性を示したことでありと説明された。長期モデルでの心房筋へのKチャンネル遮断薬の効果についても検討した方が慢性心房細動例への臨床的応用があったのではないかと助言がなされた。本研究における8.7cmという興奮波長と心房細動誘発性との関連における意義を問われたが、本モデルでは、Kチャンネル遮断薬投与群や他剤検討例でも8.7cmを下回る興奮波長で有意に心房細動が誘発され、一般への応用には直結しないまでも、本モデルでの普遍性は認められたとの説明がなされた。心房細動類似モデルとして、1点刺激ではなく多点刺激のモデルも検討すべきではとの助言がなされ、現段階まで多点刺激モデルの報告はないものの今後検討したいとの説明がなされた。薬剤の選択理由を問われたが、同モデルでNaチャンネル遮断薬の効果が電氣的リモデリングの過程で減弱することがすでに報告されており、次の可能性としてKチャンネル遮断薬の検討を行ったとの説明がなされた。Azimilideには微弱ながらもNaチャンネルやCaチャンネルの遮断作用が報告されており、用量依存性の効果についても検討すべきであったという助言がなされた。

以上のように、本研究には今後の課題がいくつか残されたが、心房細動の機序の解明および心房細動治療の研究に貢献する価値がある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
生理学 金子 章道 外科学 四津 良平  
臨床麻酔学 武田 純三 薬理学 西本 征央  
学力確認担当者: 北島 政樹、金子 章道  
審査委員長: 金子 章道

試問日: 平成14年12月9日