

Brugada 症候群における心電図変化と局所再分極異常との対応 —コンピュータシミュレーションによる理論的解析—

難波経豊^{1)*}, 藤本千草¹⁾, 芦原貴司²⁾, 八尾武憲²⁾
池田隆徳³⁾, 川瀬綾香³⁾, 中沢一雄⁴⁾, 大江透⁵⁾

¹⁾ 香川県立医療短期大学臨床検査学科

²⁾ 滋賀医科大学医学部第一内科

³⁾ 東邦大学医学部附属大橋病院第三内科

⁴⁾ 国立循環器病センター研究所

⁵⁾ 岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科

Relation between Electrocardiographic Changes and Regional Repolarization Abnormality in Brugada Syndrome

—Theoretical Analysis by Computer Simulation—

Tsunetoyo Namba¹⁾, Chigusa Fujimoto¹⁾, Takashi Ashihara²⁾
Takenori Yao²⁾, Takanori Ikeda³⁾, Ayaka Kawase³⁾, Kazuo Nakazawa⁴⁾
and Tohru Ohe⁵⁾

¹⁾ Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

²⁾ First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

³⁾ Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

⁴⁾ National Cardiovascular Center Research Institute

⁵⁾ Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine and
Dentistry

Abstract

Brugada and Brugada reported the right bundle branch block (RBBB)-like QRS waveform and ST segment elevation in the right precordial leads of the electrocardiogram as a new subtype of idiopathic ventricular fibrillation (Brugada syndrome), which has gained much attention as a cause of the sudden cardiac death. The abnormal repolarization in the right ventricular epicardium, which is the increased phase 1 notch and/or the depressed phase 2-3 dome in the action potential configuration, has been

*連絡先：〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*Corresponding address: Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences,
281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0123, Japan

proposed as the mechanism of this syndrome. The functional reentrant activation, which is a cause of cardiac fibrillation, has been reported to be inducible in a sliced right ventricular epicardium with a cluster of the abnormal repolarization. In this study, we evaluated the relation between the abnormal repolarization placed in the given region of the right ventricular epicardium and the electrocardiographic changes in the right precordial leads by using computer simulation. The simulation was conducted on the 2-dimensional excitable array corresponding to a thin sliced right ventricular epicardium. The abnormal repolarization processes were placed as a cluster in the center of the array. The array was constantly stimulated at 1000msec of cycle length. In the unipolar potential calculated at the point of 5mm over the center of the array, which was corresponding to the right precordial leads of the electrocardiogram, the greater the phase 1 notch was increased, the closer to the RBBB the QRS waveform revealed. On the other hand, the greater the phase 2-3 dome was depressed, the higher the ST segment was elevated. Our results suggested that the repolarization abnormalities in the given region of the right ventricular epicardium would be a possible mechanism of the Brugada syndrome. Furthermore, our results clarified the relation between the pattern of the abnormal repolarization process and the characteristic electrocardiographic changes of this syndrome.

Key Words : ブルガーダ症候群 (Brugada syndrome),
突然死 (sudden death),
再分極 (repolarization),
心電図 (electrocardiogram),
コンピュータシミュレーション (computer simulation)

はじめに

近年, 12誘導心電図の右側胸部誘導における右脚ブロック様 QRS 波形と ST 上昇が特発性心室細動の発生に関連する心電図学的特徴として Brugada らによって報告された¹⁾. これらの心電図所見は明らかな器質的心疾患のない突然死患者の 5-10% に認められ, 一般に Brugada 症候群と呼ばれて注目されている²⁻⁵⁾.

一方, Brugada 症候群の機序として, 右室心外膜局所の活動電位における第 1 相ノッチの増大や第 2~3 相ドームの減少による再分極過程の空間的不均一性が考えられている. さらに, イヌ右室心外膜の剥離心筋に同様の再分極過程の空間的不均一性を 2 次元的に導入したところ, 活動電位第 2 相に生じた空間的電位差によって機能的リエントリー性興奮伝播が発生し, これが「phase 2 reentry」として報告された⁶⁻⁹⁾. 機能的リエントリー性興奮伝播は心電図上細動を意味することから致死性イベントであり, Brugada 症候群と突然死とを関連付けるも

のとして注目されているが, このような「右室心外膜における再分極過程の 2 次元的な空間的不均一性」と「Brugada 症候群の心電図学的特徴」との対応は明らかではない.

本研究ではこの対応を明らかにするために, 右室心外膜局所の再分極異常が心電図波形に及ぼす影響についてコンピュータシミュレーションを用いて検討した.

方 法

1. シミュレーションモデル

心筋興奮モデルには心室筋膜電位変化の近似式を使用した. 一定周期 (CL: Cycle length) の刺激による心筋の活動電位持続時間 (APD: Action potential duration) の変化は次の式によって計算された¹⁰⁾:

$$APD = CL / (a \cdot CL + b) \quad (\text{式 1})$$

定数 a および b はそれぞれ 3.03 および 1.08 と設定した. 活動電位は, 立ち上がり開始時から最

大脱分極電位までを脱分極相, 最大脱分極電位から30%だけ再分極した時点までをプラトー相, 残りの再分極過程を再分極相とした. APDの変化はプラトー相持続時間の変化を完全に反映するものとした¹¹⁻²⁰⁾. 活動電位の第1相ノッチを除いた電位変化($C(t)$)は次の式で計算された:

$$C(t) = p \cdot t^q + V_{\max} \quad (\text{式2})$$

定数 p および q は $C(t)$ がプラトー相および再分極相の終末を通過するように各活動電位波形毎に計算された. また, 活動電位の第1相ノッチの電位変化($N(t)$)は次の式で計算された¹⁰⁾:

$$N(t) = A \cdot \{ \exp(-t / \tau_1) - \exp(-t / \tau_2) \} \quad (\text{式3})$$

定数 A および τ はそれぞれ振幅および時定数であり, 正常値を $A=1000$, $\tau_1=20$, $\tau_2=21$ とした. したがって, 活動電位波形($AP(t)$: Action potential)は $C(t)$ と $N(t)$ を合わせたものとした:

$$AP(t) = C(t) + N(t) \quad (\text{式4})$$

各ユニットは多数の心筋細胞を均一に含むクラスタと仮定し, 隣り合う4つのユニットと電気的に結合させた. 脱分極相の持続時間は, プラナー波が興奮媒質を 1.0 m/s で伝播するように設定した. 再分極相の持続時間, 最大脱分極電位 (V_{\max}) および静止膜電位はそれぞれ 100 msec , 30 mV , -90 mV とした.

興奮媒質

$40 \times 40 \text{ mm}$ の右室心外膜剥離心筋に対応する 40×40 ユニットの2次元均質配列を興奮媒質とし

て使用した(図1 a). 興奮媒質にはその中央に活動電位の再分極過程に異常を伴う 10×10 ユニットのクラスタ領域を配置することによって, 再分極過程の2次元的な空間的不均一性を導入した. クラスタ領域における再分極過程の異常には2つのパターンを設定した. 一つは活動電位の第1相ノッチの増大を伴うパターン(N), もう一つは活動電位の第1相ノッチの増大に加えて第2~3相ドームの減少も伴うパターン(D)である. 前者には第1相ノッチの増大の程度が異なる6種類のモデル(N1-6)を作成した. この時, 式3の τ_1 と τ_2 は全てのモデルでそれぞれ20および21とし, A を各モデル毎に N1:1000, N2:2000, N3:3000, N4:4000, N5:5000, N6:6000と設定した. ここで, N1はクラスタ領域外の正常活動電位と同様の設定であるため再分極過程に不均一性のない媒質である. 後者でも第2~3相ドームの減少の程度が異なる6種類のモデル(D1-6)を作成した. この時, 式3の A と τ_1 は全てのモデルでそれぞれ100および20とし, τ_2 を各モデル毎に N1:30, N2:40, N3:50, N4:100, N5:200, N6:300と設定した. 全ての媒質はクラスタ領域外と同じ部位から 1000 msec 周期で持続的に点刺激された(図1 a).

心電図

12誘導心電図の右側胸部誘導電位の右室前面成分として, 媒質中央から 5 mm 上空 (x_p, y_p, z_p) での単極電位 Φ が電磁気学に基づいて次の式で計算された(図1 b)²¹⁾:

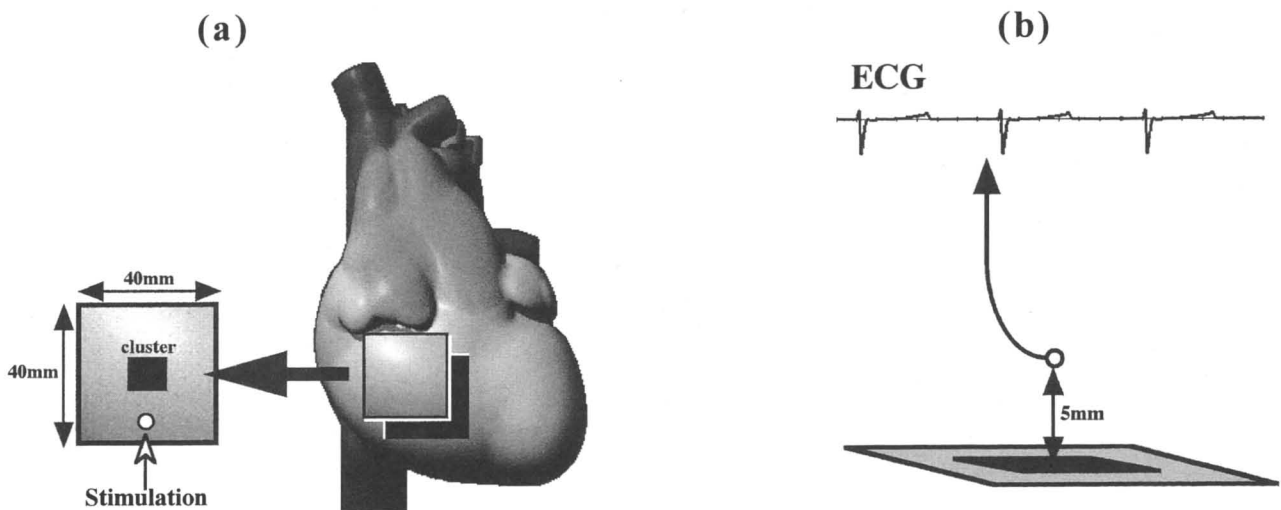


Fig. 1 Presupposed images of excitable array and electrocardiographic potential recording. (a) Excitable array and the stimulated site (b) Unipolar electrocardiographic potential recording.

$$\Phi = \int \text{Im} / \sqrt{(x-x_p)^2 + (y-y_p)^2 + z_p^2} dx dy \quad (\text{式5})$$

ここで、Im は媒質上の座標 (x, y) におけるユニットの膜電位である。

全ての計算はコンピュータプログラミング言語 C++ を用いて Dimension XP8100 (DELL) で実行された。

結 果

クラスタ領域内の活動電位波形と心電図波形との

対応を図2に示す。

図2aはパターンNでの各モデルの活動電位波形とそれに対応する心電図波形である。N1ではクラスタ領域外と同様の正常活動電位をクラスタ領域内に設定していることから、図2a-①は再分極過程に不均一性のない媒質でのコントロール実験の結果である。したがって、図2a-①に示す活動電位波形は領域外の正常活動電位と同義である。N1では心電図のQRS終末に陽性波を認めず、また、ST部分の偏移も認めなかったのに対して、N2-6では第1相ノッチが大きいほど心電図のQRS終末に

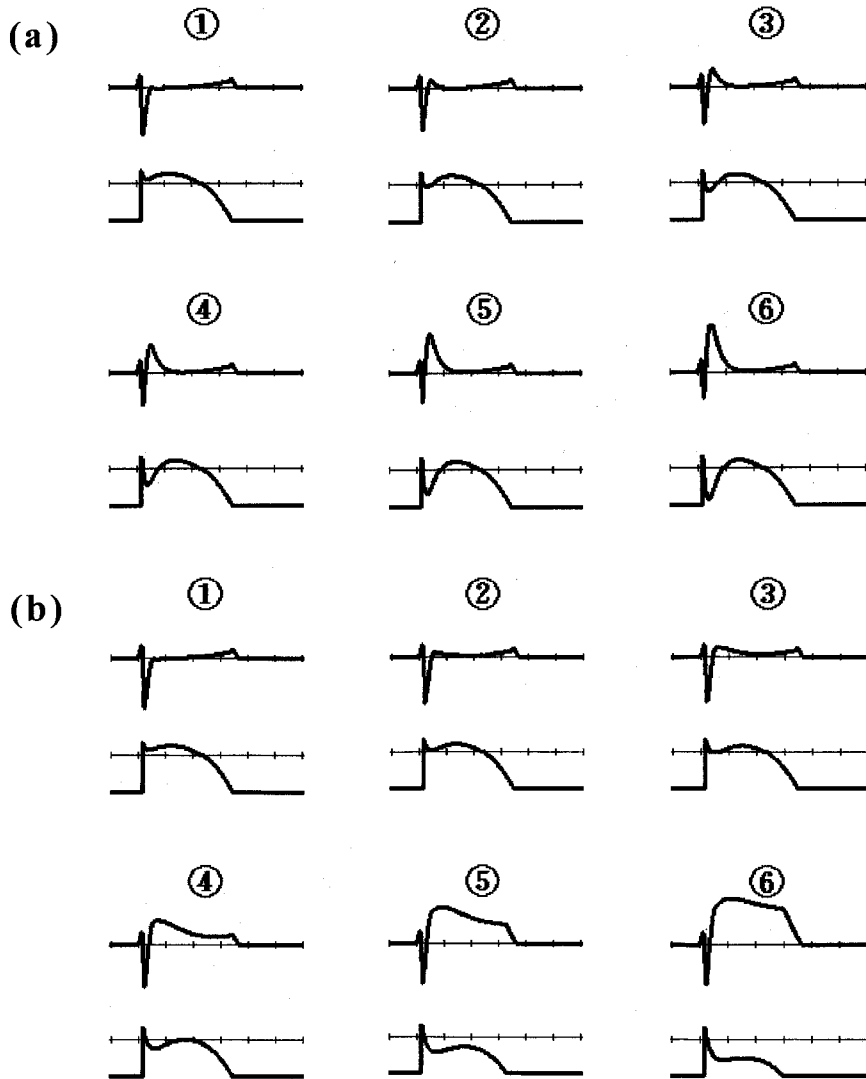


Fig. 2 "Action potential configuration inside of the cluster (upper)" and "calculated electrocardiographic waveform (lower)", which were acquired when the array was stimulated at 1000msec of cycle length. (a) Pattern N : ①N1 ②N2 ③N3 ④N4 ⑤N5 ⑥N6 (b) Pattern D : ①D1 ②D2 ③D3 ④D4 ⑤D5 ⑥D6.

より大きな陽性波を生じ, RSR' パターンまたは rSR' パターンを形成した. ST 部分の偏移は N2-6 にも認めなかった.

図 2b はパターン D での各モデルの活動電位波形とそれらに対応する心電図波形である. 心電図の QRS 終末での陽性波形出現による rSR' パターン形成に加えて, 第 2~3 相ドームが低いほど ST 部分がより高電位に偏移した.

考 察

シミュレーションモデル

コンピュータシミュレーションは心筋の興奮伝播様式を検討する際に使用される主要な方法の一つである. 近年, このシミュレーションに使用する心筋興奮モデルは, 微分方程式を用いて心筋のイオン動態を表現したイオンモデルを使用することが多くなってきた. 元来, 心筋の興奮伝播シミュレーションは状態遷移則による心筋興奮モデル (オートマトンモデル) を用いた Moe らによる心房細動のコンピュータシミュレーションから始まった²²⁾. その後, Hodgkin and Huxley が報告していた神経細胞のイオンモデル²³⁾ や, これを心筋細胞のモデルとして改良した様々なイオンモデル²⁴⁻²⁷⁾ が用いられるようになった. イオンモデルは現在でも心筋のイオン動態を忠実に反映するモデルとして改良されつつあるが, その方程式はますます複雑になっている. このような複雑なイオンモデルにおいてイオンチャンネルの状態を修飾することは比較的容易であるが, 活動電位波形を思うように設定することは困難である. 本実験では活動電位波形の設定が重要であるため, ここでは心筋の電気生理学的特性を再現できるオートマトンモデルを心筋興奮モデルとして使用した.

Brugada 症候群と再分極異常

本研究のシミュレーション結果から, 心筋局所における活動電位の第 1 相ノッチの増大および第 2~3 相ドームの減少が, 異常領域上空の単極電位波形にそれぞれ QRS 終末の陽性波および ST 部分の上昇として反映されることが示唆される. 本シミュレーションで計算された心電図波形は Brugada 症候群に特徴的な心電図波形と一致した. Brugada 症候群に特徴的な心電図波形は右側胸部誘導に出現することから, この結果はその直下すなわち右室心外膜の活動電位において同様の变化の存在をあらためて示唆する所見である.

Antzevitch らは, イヌ右室心外膜の剥離心筋の局所を虚血および Na チャンネルブロッカーである Flecainide に曝すことにより局所的な活動電位の第 1 相ノッチの増大および第 2~3 相ドームの減少を報告し, さらに, これによって活動電位第 2 相に生じた空間的電位差から機能的リエントリー性興奮伝播の発生を認め, これを「phase 2 reentry」として報告した⁶⁻⁹⁾. 本実験では「phase 2 reentry」まで確認してはいないが, 本研究と彼らの報告を合わせると, 心筋における再分極過程の 2 次元的な空間的不均一性が, Brugada 症候群の「特徴的な心電図変化」と「機能的リエントリー性興奮伝播すなわち心室細動による突然死」の両者を説明しうる共通の機序であり, Brugada 症候群の機序に迫るものであると考える.

しかし, このような特徴的な再分極異常の原因は未確定である. Antzevitch らは, 一過性外向き K 電流 (Ito) に対する遮断薬である 4-aminopyridine がこの特徴的な再分極過程の異常を正常化したことを報告し, 右室心外膜における Ito 増大を Brugada 症候群の機序として説明した⁶⁻⁹⁾. しかし, 臨床研究において, 1999 年に Gussak が Antzevitch らとともに Brugada 症候群の心筋細胞における Na チャンネル異常を報告してから²⁸⁾, 同様の報告が相次いでいる. 本研究は, 再分極異常の原因となるイオンチャンネル異常の同定を目的とするものではなく, むしろ再分極異常がいずれの機序にしても, 再分極過程の不均一性が Brugada 症候群における QRS 終末の陽性波および ST 部分の上昇を説明しうることを示したものである. しかし, Brugada 症候群で時に認められ, 致死性不整脈の発生との因果関係が疑われている T 波終末の陰転化を本研究では再現することはできなかった. この所見には活動電位第 3 相終末での電位の空間的不均一性が不可欠であり, 本研究でのシミュレーションには設定されていない伝導遅延すなわち Na チャンネル異常が関与しているのかもしれない. さらに, 本研究でのシミュレーションは右室心外膜における再分極過程の「2 次元」的な不均一性が Brugada 症候群の特徴的な心電図波形に大きく影響していることを示すものである.

Limitations

心臓は 3 次元興奮媒質であるが, 本研究では 2 次元興奮媒質上でシミュレーションを行った. これは, 剥離心筋に再分極過程の不均一性を発生させ「phase 2 reentry」を誘発した Antzevitch ら⁶⁻⁹⁾ の

実験に基づいてシミュレーションを行ったためである。

さらに、体表面心電図は心臓全体の膜電位を少なからず反映するものであることから、2次元興奮媒質の中央上空で計算された単極電位波形は実際に記録される心電図波形とは異なり、媒質が右室心筋片に対応することから12誘導心電図の右側胸部誘導の心電図波形における右室前面成分に相当するものである。しかし、体表面で記録される、すなわち、心臓全体の膜電位を反映した正常心電図波形ではQRS終末の陽性波形やST偏移を認めないことから、本研究で得られた心電図変化は心臓全体の膜電位を反映した心電図波形にもそのまま反映されることが考えられる。

また、本研究では「phase 2 reentry」の発生までは確認していない。これは、機能的リエントリー性興奮伝播をシミュレートするにはモデルが比較的単純であるためである。これを確認するためには、APDのrestitution曲線を含めたより詳細な心筋興奮モデルを使用する必要がある、3次元興奮媒質での同様の実験も含めて今後の研究課題である。

文 献

- 1) Brugada, P. and Brugada, J. (1992) Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20 : 1391-1396.
- 2) Viskin, S. and Belhassen, B. (1990) Idiopathic ventricular fibrillation. *Am. Heart. J.* 120 : 661-671.
- 3) Roy, D., Waxman, H. L., Kienzle, M., G., Buxton, A. E., Marchlinski, F. E. and Josephson, M. E. (1983) Clinical characteristics and long-term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am. J. Cardiol.*, 52 : 969-974.
- 4) Freedman, R. A., Swerdlow, C. D., Soderholm-Difatte, V. and Mason, J. W. (1988) Prognostic significance of arrhythmia inducibility or noninducibility at initial electrophysiologic study in survivors of cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.*, 61 : 578-582.
- 5) Wiber, D. J., Garan, H., Finkelstein, D., Kelly, E., Newell, J., McGovern, B. A. and Ruskin, J. N. (1988) Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N. Engl. J. Med.* 318 : 19-24.
- 6) Lukas, A. and Antzelevitch, C. (1996) Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc. Res.*, 32 : 593-603.
- 7) Di Diego, J. M. and Antzelevitch, C. (1993) Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation*, 88 : 1177-1189.
- 8) Krishnan, S. C. and Antzelevitch, C. (1993) Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry? *Circulation*, 87 : 562-572.
- 9) Antzelevitch, C., Sicouri, S., Lukas, A., Nesterenko, V., Liu, D. W. and Di Diego, J. M. (1995) Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: physiological and clinical implications, "Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside" (ed. by Zipes, D. P. and Jalife, J.), 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, p 228-245.
- 10) Elharrar, V. and Surawicz, B. (1983) Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. *Am. J. Physiol.* 244 : H782-792
- 11) Surawicz B (1995) Refractoriness and control of action potential duration. "Electrophysiologic Basis of ECG and Cardiac Arrhythmia" (ed. by Surawicz, B.), Williams & Wilkins, Baltimore, p. 109-129.
- 12) Franz, M. R. (1995) Monophasic action potential recording. "Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside" (ed. by Zipes, D. P. and Jalife, J.), 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, P 1170-1178.
- 13) Franz, M. R. and Costard, A. (1988) Frequency-dependent effects of quinidine on the relationship between action potential duration and refractoriness in the canine heart in situ. *Circulation* 77 : 1177-1184.
- 14) Franz, M. R., Chin, M. C., Sharkey, H. R. and Scheinmann, M. M. (1990) A new, single-catheter technique for simultaneous measurement of the action potential duration and refractory period in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 16 : 878-886.
- 15) Hoffman, B. F. and Cranefield, P. F. (1960) "Electrophysiology by the Heart", McGrawHill, New York.
- 16) Freud, G. E. (1972) Transmembrane potential in isolated human heart. *Cardiovasc. Res.* 6 : 75-78.
- 17) Colatsky, T. J. and Hogan, P. M. (1980) Effects of

- external calcium, calcium channel-blocking agents and stimulation frequency on cycle length dependent changes in canine cardiac action potential duration. *Circ. Res.* 46 : 543-552.
- 18) Isenberg, G. and Klockner, U. (1982) Isolated bovine ventricular myocytes. Characterization of the action potential. *Pflugers. Arch.* 395 : 19-29.
- 19) Arita, M. and Surawicz, B. (1973) Electrophysiologic effects of phenothiazines on canine cardiac fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 184 : 619-630.
- 20) Franz, M. R., Swerdlow, C. D., Liem, L. B. and Schaefer, J. (1988) Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J. Clin. Invest.* 82 : 972-979.
- 21) Pronsey, R. (1969) "Bioelectric Phenomena", McGraw-Hill, New York.
- 22) Moe, G. K. (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart. J.* 67 : 200-220.
- 23) Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117 : 500-544.
- 24) Beeler, G. W. and Reuter, H. (1977) Reconstruction of the action potentials of ventricular myocardial fibers. *J. Physiol.* 268 : 177-210.
- 25) Fitzhugh, R. (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.* 1 : 445-466.
- 26) Nagumo, J., Arimoto, S. and Yoshizawa, S. (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.* 2061-2070
- 27) Luo, C. H. and Rudy, Y. (1991) A model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res.* 68 : 1501-1526.
- 28) Gussak, I., Antzelevitch, C., Bjerregaard, P., Towbin, J. A. and Chaitman, B. R. (1999) The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33 : 5-15.

受付日 2002年1月18日