

原著

心室筋活動電位波形に及ぼす血漿カリウム濃度の効果を再現する 教育用シミュレーターの開発

清末 達人* 天本 理恵**

<要 旨>

学生実習あるいは心電図の講義において、電解質濃度と心室筋活動電位波形との関連についての理解を助けるため、電解質濃度の変化が心室筋活動電位波形に与える影響を再現するパーソナルコンピュータ上のシミュレーターの開発を試みた。8種のイオンチャネル、2種の能動輸送体、3種の受動輸送体による電流を数式化し、Windows上のパスカル言語であるDelphi ver 6.0Jを用いてプログラムを記述した。Windowsのグラフィカルインターフェイスのもと、細胞外 K^+ 濃度の変化によって、主に内向き整流 K^+ 電流の変化を介して静止膜電位と活動電位再分極相の変化が生じる現象を、視覚的に再現することができる。

キーワード：コンピュータシミュレーション／心筋活動電位／心電図／高カリウム血症／低カリウム血症

はじめに

ヒトが生きていくうえで、血漿電解質の組成・濃度は内分泌系によって厳密に狭い正常範囲内に維持されている。しかしながら、ホルモン分泌の異常や、腎機能の異常などに伴ってさまざまな電解質異常が惹起される。このような血漿電解質濃度の変化は心臓の働きに大きな影響を与えることが知られている。

その1例として、血漿カリウムイオン(K^+)濃度変化が心電図に与える影響を図1に示している(文献1より改変)。低 K^+ 血症は K^+ 摂取不足、呼吸性アルカローシス、嘔吐・下痢に伴う消化管液の喪失、原発性アルドステロン症、利尿薬の連用などによって生じる。STの低下、QT間隔の延長、T波の平低化、U波の増高、T波とU波の融合などの特徴的な心電図変化が起こる。一方、高 K^+ 血症は K^+ 過剰摂取、腎不全、アシドーシス、外傷・熱傷、アジソン病などで認められる。軽度の高 K^+ 血症(5.5~6.5mEq/L)ではT波の幅が狭くなり、増高するテントT波が出現、さらに血漿 K^+ が上昇すると、QT間隔が短縮、QRS幅が増大し、P波高の減少あるいは消失が起こり、ついにはQRSとTが区別できなくなるサインカーブ状を呈するようになる。低 K^+ 血症、高 K^+ 血症、いずれの場合も心機能に重大な障害が及ぶ可能性があり、生命に危険がおよぶ²⁾。

このような細胞外 K^+ 濃度と心電図波形との関連性を理解するためには、興奮性細胞の生物電気学と心筋細胞に発現している種々のイオンチャネルに関する系統的な勉強が必要である。しかしながら、これまでに蓄積された情報はあまりにも膨大で、重要なポイントが何かを初学者が把握することは困難である。そこで、学生実習あるいは心電図の講義において、電解質濃度が心室筋活動電位波形に与える効果についての理解を助けるようなパーソナルコンピュータ上のシミュレーターの開発を試みた。

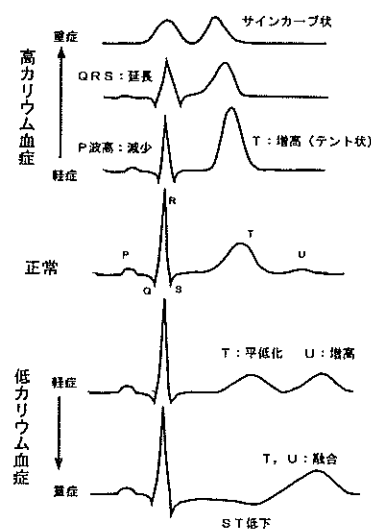


図1 血漿カリウムイオン(K^+)濃度変化に伴う心電図変化の模式図
Figure 1. Schematic drawings of the effects of altered plasma potassium ion concentration on human ECG.

* 西南女学院大学保健福祉学部 栄養学科 教授

** 西南女学院大学保健福祉学部 栄養学科 助手

方法

Windows 上でのパスカル言語である Borland 社の Delphi version 6.0J (Professional) を使用した。心電図解析の手助けとなるためには、ヒトのモデルを作成するのが望ましいことは言うまでもないが、当然のことながら正常なヒト心臓を用いた研究はきわめて限られている。そこで、豊富な実験データが蓄積されているモルモット心室筋細胞を想定したモデルを作成した。

心室筋細胞の活動電位波形は、細胞膜を横切るさまざまなイオン電流の総和によって決められる。イオン電流には、イオンチャネル蛋白を介するもの、能動輸送体蛋白を介するもの、濃度勾配に従う受動的なものがある。それらの一覧を表 1 に示した。紙面の関係で、各イオン電流の詳細、数値計算の方法などについては他の論文を参照していただきたい^{3,4)}。

表 1 心室筋細胞のイオンチャネルと輸送担体

イオンチャネル：	略号
Naチャネル：	I_{Na}
L型 Caチャネル：	I_{Ca-L}
T型 Caチャネル：	I_{Ca-T}
遅延整流 Kチャネル：	I_K
(= 急速活性化成分 + 緩徐活性化成分)	(= $I_{Kr} + I_{Ks}$)
内向き整流 Kチャネル：	I_{K1}
ATP感受性 Kチャネル：	I_{KATP}
細胞内 Na活性化 Kチャネル：	I_{KNa}
輸送担体	
Na, K ポンプ：	I_{pump}
Na, Ca 交換輸送体：	I_{NCX}
背景 Na 電流：	$I_{b,Na}$
背景 K 電流：	$I_{b,K}$
背景 Ca 電流：	$I_{b,Ca}$

Table 1. Nomenclatures and symbols of ionic channels and transporters found in ventricular cells

結果

図 2 に作成したシミュレーターの画面を示す。画面全体の構成として、画面を大きく 2 つのパートに分けている。画面上部には、その瞬間における活動電位波形 (E_m)、L 型 Ca 電流 (I_{Ca-L})、内向き整流 K 電流 (I_{K1})、遅延整流 K 電流 (I_K)、さらに細胞内 Ca 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を示し、画面下部には、スタート時からの連続した活動電位波形のトレースならびにその一次微分波形のトレースを示している。一次微分波形は細胞外誘導に相当するもので、心電図波形の参考とするために示している。ただし、活動電位の立ち上がり相での微分波形の振幅は実際はもっと大きく、その基部のみが表示されている。

画面下の左半分と右半分で心筋細胞内外の環境条件を変えることができる。左半分における血漿 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ それぞれの濃度と細胞内 ATP 濃度の条件は、- condition 1 - のパネル上で、また、右半分におけるこれらの条件は - condition 2 - のパネル上で設定できるようになっている。図 2 のシミュレーションでは、血漿 K^+ 濃度の条件のみが正常の 4 mEq/L から 8 mM/L に変わるように設定している。この結果、画面中央付近で K^+ 濃度の上昇に伴って、静止膜電位が脱分極し、同時に活動電位持続時間の短縮が起こることがわかる。また、一次微分波形にみられるように、活動電位の再分極速度が著しく増大していることも示されている。

条件変化の前後での個々のイオン電流の変化を詳細に比較するためには、画面左中央付近にある show traces ボタンをクリックする。すると、図 3 のように、対照時のトレースと変化後のトレースが小さなウインドウに表示される。ここでは、高 K^+ において I_{K1} 電流の振幅が著しく増大していることがわかる。図には示さないが、低 K^+ 条件下のシミュレーションでは静止膜電位の過分極と活動電位再分極の遅延が起こること、これらの変化も大部分 I_{K1} 電流の減少により説明可能であることが示された。

心筋活動電位シミュレーター

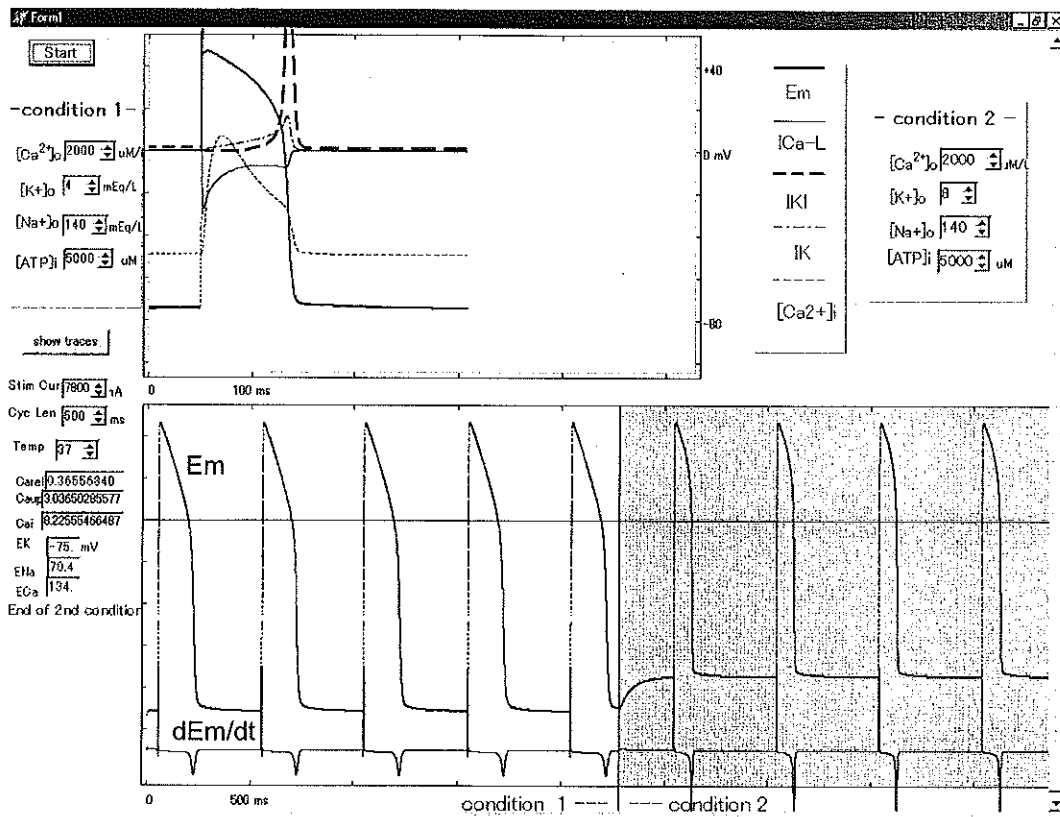


図2 高 K^+ 液暴露に伴う活動電位波形、イオン電流、細胞内 Ca^{2+} 濃度変化のシミュレーション
 Figure 2 . Simulations of action potential, ionic currents, and intracellular Ca^{2+} concentration before and after elevation of external K^+ from 4 mEq / L to 8 mEq / L.

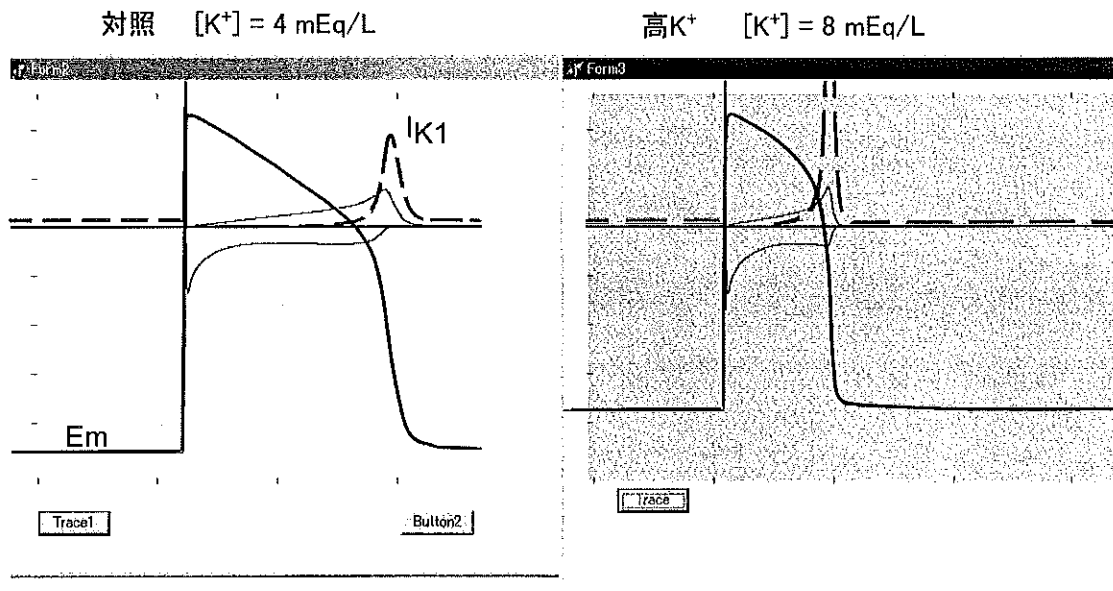


図3 高液暴露前後の活動電位波形、イオン電流波形の対比
 Figure 3 . Comparison of simulated action potential configurations and ionic currents before and after exposure to high K^+ .

考察

生理学教育の中で、細胞外液の電解質濃度と心電図との関係を理解するための学生実習ではウシガエルの心臓が使われることが多い。図4に八木式灌流装置にて記録した、ウシガエル心臓の電気興奮の細胞外誘導と収縮波形を示している。習熟すれば、高 K^+ 液暴露により、QT間隔に相当する時間が著しく短縮しているのがわかるが、生物電気に初めて遭遇する学生にとって、細胞外誘導の棘波から活動電位の形を想像するのは結構難しいことと推察される。

より直接的に活動電位波形を見るために工夫されたのが、ポリエチレン管吸引電極を用いてウシガエル心室から単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP) を記録する方法である⁵⁾。MAPは細胞外誘導の一種ではあるが、活動電位波形に近いものが得られ、結果の解釈が容易となる(図5)。しかしながら、あくまで細胞外誘導であるため、ここで見られた活動電位振幅の変化が静止電位の変化をそのまま反映したものではないという可能性は残る。実際、何もしなくても時間とともに記録条件が変化し、電位振幅が徐々に減少することは避けられない。

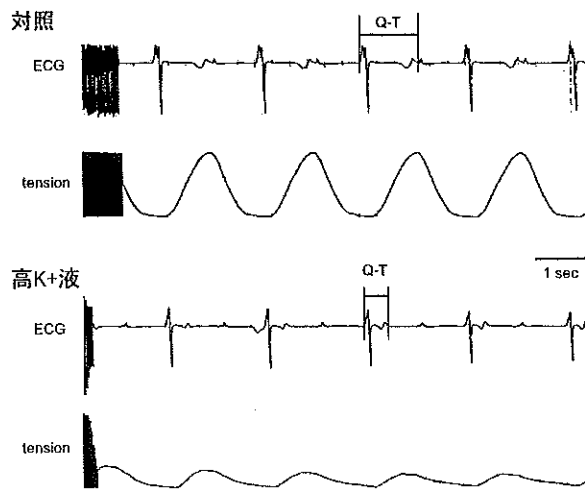


図4 ウシガエル心臓の八木式灌流標本における心臓興奮の細胞外誘導波形(上)と心尖部に装着した張力トランスデューサーにて記録した収縮波形(下)に対する高 K^+ 液の作用
 Figure 4 . Effects of elevated external K^+ on electrical and mechanical activities of bullfrog heart mounted on a Yagi-type perfusion apparatus. Upper trace shows the ECG recorded using extracellular silver wire electrodes and the lower trace contractions recorded using a force-transducer attached to the apex.

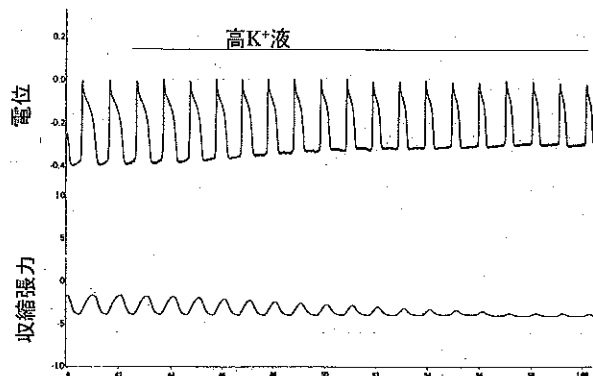


図5 ウシガエル心室、心外膜側から吸引電極にて記録した単相性活動電位と収縮張力に対する高 K^+ 液の作用
 Figure 5 . Effects of elevated external K^+ concentration on monophasic action potentials recorded using a suction electrode and contractions of a bullfrog heart.

以上のような学生実習の結果を解釈する上で、あるいは心電図の講義の中で、今回開発したシミュレーターは有効に使用できるものと考えられる。このシミュレーターを使って学習して欲しい項目を列挙すると、①まず、心電図の基礎には心筋細胞の活動電位というものがあること。②活動電位の立ち上がり相に振幅の大きなR波が発生し、活動電位の再分極相にT波が発生すること。③細胞外 K^+ 濃度を変えると静止電位が敏感に変わること。④高 K^+ で活動電位の再分極速度が加速され、低 K^+ で再分極が遅延すること。これには I_{K1} と呼ばれる K^+ 電流の増減が関わっていること。また、これにより高 K^+ によるT波の増高と低 K^+ によるT波の平低化が説明可能なこと。⑤細胞内 Ca^{2+} 濃度(Ca^{2+} トランジェント)も、活動電位持続時間の変化に伴い、高 K^+ で減弱し低 K^+ で増強する。このうち、高 K^+ による減弱は図4と図5で見られた収縮張力の変化と定性的に一致している。

逆に、このシミュレーターに欠如している点には次のようなものがある。①心房の興奮開始を示すP波が欠落していること。②心電図波形に大きく影響する、心房から心室に至る興奮伝導が全く考慮されておらず、従って、心電図波形の変化との関連が直接的には示されないこと。③いまだ、成因についての定説のないU波が除外されていること。

従って、将来の改良点として、①心室筋だけでなく、心房筋のモデルも加えて心電図のすべての棘波の変化を表現できるようにする。②この際、心房筋から心室へという興奮伝導のシミュレーションができるようにすることが望ましい。興奮伝導のシミュレーションには、少なくとも2次元の、互いにギャップ結合を介して結合された多くのユニットを加える必要があり、現在のパーソナルコンピューターでは数値計算に時間がかかりすぎ、実用に耐えない可能性がある。しかしながら、64ビットCPUの導入が現実のものとなり、それに最適化されたプログラム言語が将来開発されれば、興奮伝導を組み込んだ、さらに理想に近いシミュレーターの作成が可能となるものと期待される。

文献

1. 小沢友紀雄, 谷川 直, 長澤正樹: 波形の異常(五島雄一郎, 大林完二監修: 心電図のABC) pp 36-122, 日本医師会/協和企画通信, 1992
2. 小竹 寛, 真柴裕人: 電解質異常と不整脈(杉本恒明編: 不整脈学) pp 513-516, 南江堂, 1992
3. Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler A, Noble D. Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes. *Journal of Physiology*, 468: 85-106, 1993
4. 清末達人, 有田 眞: 心筋細胞の膜電位と膜電流系(杉本恒明編 不整脈学) pp 29-34, 南江堂, 1992
5. 少作隆子, 野間昭典: ポリエチレンチューブによる心筋細胞活動電位の記録 *日本生理学雑誌* 63巻4号 87-91, 2001

An educational simulator reproducing the effects of altered extracellular potassium concentration on action potential configurations of a ventricular myocyte.

Tatsuto Kiyosue Rie Amamoto

< Abstract >

We developed a program for Windows personal computers which reproduces the effects of altered external potassium concentration ($[K^+]_o$) on membrane ionic currents and action potential configurations of a ventricular myocyte. The program was written using Delphi ver6.0J (Borland Co.) incorporating 8 voltage-gated ionic channels, 2 active and 3 passive transporters. The program effectively reproduced the effect of altered $[K^+]_o$ on resting membrane potentials and the rate of action potential repolarization via modifications of the inwardly rectifying potassium current (I_{K1}). Cases were taken to be used by the students undergoing animal practices examining the effects of altered $[K^+]_o$ on electrical activities of the hearts.

keywords: computer simulation / cardiac action potential / electrocardiogram / hyperkalemia / hypokalemia