スパイラルカオスと心室細動および除細動 : 無痛性除細動に向けたシミュレーション

丸山, 徹
九州大学基幹教育院

坂口, 英継
九州大学大学院総合理工学府量子プロセス理工学専攻

https://doi.org/10.15017/1468085

出版情報：福岡醫學雜誌. 105 (6), pp.131-138, 2014-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

スパイラルカオスと心室細動および除細動
―無痛性除細動に向けたシミュレーション―

[1)]九州大学基幹教育院
[2)]九州大学総合理工学府 量子プロセス理工学専攻

丸　山　　徹[1)*]，坂　口　英　継[2)]

はじめに

突然死とは発症から24時間以内に生じた原因不明死や内因性死亡と定義される．突然死の約7割は循環器疾患であり，この心臓突然死は米国で年間30～45万人，わが国でも年間およそ5万人と推定されている[1)2)]．循環器疾患の内訳は日米で異なるが，最終的な推定原因はいずれも共通しており，約8割が心室頻拍や心室細動に続く心停止とみられる．近年の不整脈の基礎研究によりこれらの致死性心室不整脈の発生には異常自動能や撃発活動が関与するが，その維持機構として渦巻き型興奮旋回（スパイラルリエントリー：spiral reentry）が重要な役割を果たすことが明らかになっている[3)]．一方で自動体外式除細動器（AED）の普及によって心臓突然死を予防する市民レベルでの活動も広がっている．しかし心室頻拍や心室細動による心臓突然死に関する予防医学と不整脈の基礎研究とのギャップは依然として大きい．今回それらを補完する意味で数理モデルを用いて，スパイラル興奮の不安定化が致死的不整脈の原因となるメカニズムやこれに対する除細動のしくみについて考えたい．

1．スパイラル興奮と心電現象

自然界には竜巻や水流など三次元的な渦巻がある．スパイラル波（spiral wave）とは厳密には二次元らせんを示し，三次元らせんはスクロール波（scroll wave）と呼んでいる．またらせん波全体はローター（rotor）やボルテックス（vortex）とも呼ばれる．1990年代Winfreeら[4)]により興奮媒質でのスクロール波の理論的研究がされてきたが（Winfree turbulence），光学計測マッピングにより実験的に誘発された心室不整脈でもスパイラルリエントリーが関与することが現在明らかになっている[5)]．

図1にスパイラル興奮と心電現象との対応を示した．比較的安定したスパイラル波動（stationary spiral wave）の旋回中心（core）が一定領域で円形の軌跡を示す時の心電図は単形性心室頻拍（monomorphic VT）となる．スパイラル波動の中心が周期的にdriftすると頻拍の周期と波形がドップラー効果を受けてTorsades de Pointes型の心室頻拍となる．また旋回中心がカオス状にdriftした場合（chaotic meandering）心電図では頻拍中のQRS波形の周期性が失われ多形心室頻拍（polymorphic VT）となる．さらに多数で不規則なスパイラル波動が分裂・消失・生成を繰り返して心室全体の興奮が無秩序で不統一になると心室細動になる．これらはスパイラル波動の時空カオス状態が顕著になるという意味で心電学的には連続的な過程と考えたほうが妥当である[6)]．このようにスパイラル波動はさまざまな段階の時空カオス状態を示すことから本稿ではこれをスパイラルカオスと呼ぶこととする．

時空カオスが最も不安定な心室細動の維持機構については二つの考え方がある．ひとつは主要スパイラ

Toru Maruyama, M. D.[1*] and Hidetsugu Sakaguchi, Ph. D.[2]
[1]Faculty of Art and Science, Kyushu University
[2]Department of Applied Science for Electronics and Materials, Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences, Kyushu University
*6-1 Kasuga-koen, Kasuga-city, Fukuoka 816-8580, JAPAN
Tel：092-583-7863, Fax：092-592-2866
e-mail：[1)]maruyama@artsci.kyushu-u.ac.jp
[2)]sakaguchi@asem.kyushu-u.ac.jp
Spiral Chaos, Ventricular Fibrillation and Defibrillation：Simulation Study toward Painless Defibrillation

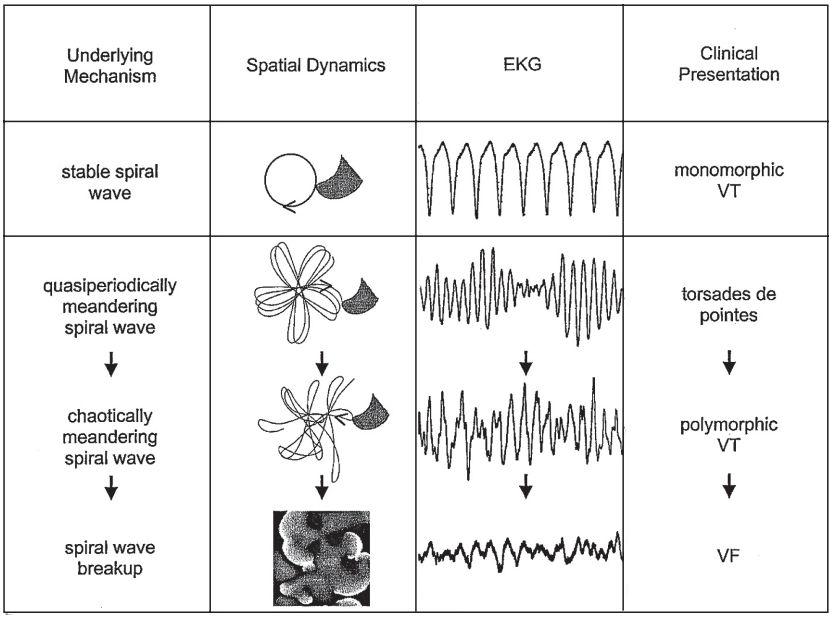

図1　心室スパイラル波の性質と心電図および心室不整脈との対応（文献6より引用）.

ルが不応期の短い領域に安定し（mother rotor），周期の短い旋回興奮を周囲に不規則に伝播（fibrillatory conduction）させて細動を維持する考えである（mother rotor 仮説）[7)8)]．また活動電位の持続時間（action potential duration：APD）と拡張期間隔（diastolic interval：DI＝興奮周期－APD）の関係を回復曲線（restitution curve）と称しているが，この曲線の傾きが1を越えて急峻になると周期的な興奮が不安定化する．これは周期倍加分岐の一種でこの動的不安定性（dynamic instability）の下では APD に交互性（alternans）がみられ，これが細動を維持するとの考えもある（restitution 仮説）[9)10)]．現在これらふたつの仮説は対立的ではなく相補的な概念と考えられている[11)]．

2．心筋興奮モデルとスパイラルカオス

Luo-Rudy モデルは標準的な心室筋細胞モデルであるが変数が多く複雑である[12)]．また単一心筋細胞の電気生理学的現象を説明しやすいが，無数の細胞の集合体である心臓全体の電気現象を説明するには不都合も多い．このため非線形ダイナミズムの立場から変数を極力少なくしてモデル式を簡略化し，スパイラル波動の不安定化や除細動のメカニズムを明確にする数理モデルも有用である．Aliev と Panfilov はイヌの *in vivo* での心室細動実験から速い変数を消去して2変数モデルを考案した[13)]．そこでこの二つのモデルを用いて細動と除細動を考える．

1）Aliev-Panfilov モデル

Aliev-Panfilov の2変数モデルは以下のように示される．

$$\frac{\partial e}{\partial t} = -Ke(e-a)(e-1) - er + \nabla^2 e$$
$$\frac{\partial r}{\partial t} = [\varepsilon + \mu_1 r/(\mu_2 + e)][-r - Ke(e-b-1)] \quad (1)$$

e は膜電位 V と $V=100e-80$（mV）の線形関係にある変数，t は $129\,t$ で実時間（msec）となり，r はイオンチャンネルの開閉に関する変数，K，a，ε，μ_1，μ_2，b は実験結果に見合う定数であり（$K=8$，$\varepsilon=0.01$，$\mu_1=0.11$，$\mu_2=0.3$，$b=0.1$），静止状態では $e=r=0$ である．図2A の左はパルス幅（興奮時の局所での不応期に相当し APD にも近似する）がらせん状になるようにあえて初期条件を設定している．図2A はパラメータ a が 0.13 から 0.115 へ急に小さくなった場合の時間経過を示す．スパイラル波のパル

ス幅に長い部分と短い部分が生じスパイラル波動の交互性が生じ，全体の構造が不安定化している（交互不安定性：alternans instability）．さらに整然としたパルス幅が振動を始めた後，その振幅は大きくなり細くなったパルス列がちぎれている．ちぎれた部分から新たならせん対が形成され，らせん対は生成と消滅を繰り返し，スパイラルカオスが不安定化する様子が観察される．パルス列がちぎれることは不応期を従える興奮前面（activation wavefront）が先行興奮の不応期にぶつかって後退・消滅することにより後続する不応期も消失することを意味する．

次いで除細動を模擬するために外力項 $f(t)$ をもとの Aliev-Panfilov の電位 e の式の右辺に加える．これは電位を系全体に作用させた外力項でコントロールすることを意味する．

$$\frac{\partial e}{\partial t} = -Ke(e-a)(e-1) - er + \nabla^2 e + f(t)$$
$$\frac{\partial r}{\partial t} = [\varepsilon + \mu_1 r/(\mu_2 + e)][-r - Ke(e-b-1)] \quad (2)$$

直流除細動は多数の不規則なスパイラル波の位相を一瞬で揃えることにより静止状態に戻す（phase resetting）．これは δ 関数的な外力 $f(t) = F\delta(t-t_0)$ を加えることで模擬できる．δ 関数とはスパイク状の関数である．この場合 $F=0.2$ ではスパイラルカオスが完全に消失するが（図 2B），$F \leq 0.19$ ではスパイラルカオスがいったん消えかかるもののわずかに残った細動部分が回復・拡大して全体が元の細動状態に戻る．すなわち外力項の F は一定値以上が必要である．これは臨床的にも直流除細動を行う際に除細動閾値（DFT）があることに対応する[14]．

電気的除細動が導入された 1950 年代には臨床的にも交流通電が用いられていたことはあまり知られていない．そこで交流除細動の仕組みと効果を検討するために，外力項を交流とし（$f(t) = F\sin\omega t$），系全体に交流刺激を $t=0$ から 3 周期分（$6\pi/\omega$）加えた．実際の周波数は 1.3 Hz 程度で比較的低周波である．すると刺激に同期して興奮領域が変化し最終的にはスパイラル波が消えて静止状態に戻っている（図 2C）．直流除細動では（図 2B 中央）時空カオスの状態は細動発生時（図 2B 左）と変わらないが，交流除細動では刺激前（図 2C 左）に比べて交流刺激中のスパイラル波の数が減少しており（図 2C 中央），時空カオスの次元が低いことがうかがえる．また交流刺激時の DFT（$F=0.036$）は直流刺激の DFT（$F=0.2$）より一桁小さいことも明らかとなった[14]．シミュレーションでは交流刺激の周波数がスパイラル波動の周波数に近いかその周波数の倍数に近い帯域で DFT が極小値を示した．このことはスパイラル波動が交流外力と共鳴することで効果的に除細動されることを示唆している．

交流刺激時の低い DFT に注目して，興奮媒体（excitable media）を実際の心臓の構造に一歩近づけた場合を考えてみる．すなわち血管開口部や弁輪などの解剖学的障壁（anatomical obstacle）を模擬する意味で興奮媒体の中央に非興奮領域を設けてみる．スパイラル波の旋回中心が中央の非興奮領域で捕捉（ピン留め：pinning）されるとスパイラル波動は安定化する．実際に非興奮領域の径が大きくなるほどスパイラル波動は安定し，非興奮領域の周囲を旋回運動（リエントリー）するが，パラメータの条件により交互不安定性も観察された[15]．

これに交流刺激として前項同様の周期的外力 $f(t) = F_0 \sin(2\pi t/T)$ を $0 < t < T$ で作用させた場合，興奮媒体のサイズや外力項の定数 F_0 を変化させることで最終的には交流外力で除細動が可能であった．また細動停止前にはスパイラル波動の旋回中心が非興奮領域から drift した[15]．すなわち除細動前のプロセスとして旋回中心はピン留めが外れたかのように（unpinning）大きく drift する．不応期を延長する抗不整脈薬により薬理学的に除細動される際にも unpinning 現象が起きることは光学計測マッピングを用いた研究で確認されている[16]．

臨床的に交流通電による電気的除細動が普及しなかったのは固定周波数（60 Hz）であったため細動停止後に交流刺激があらたな心室細動を誘発して（再細動：refibrillation），除細動の成功率が低かったことによる[17]．そしてその後は直流除細動が一般化した．中央に非興奮領域のない二次元平面では交流除細動はその周波数がスパイラル波の周波数に近い時に最も DFT が低い特徴があった[14]．しかし実際の心室細

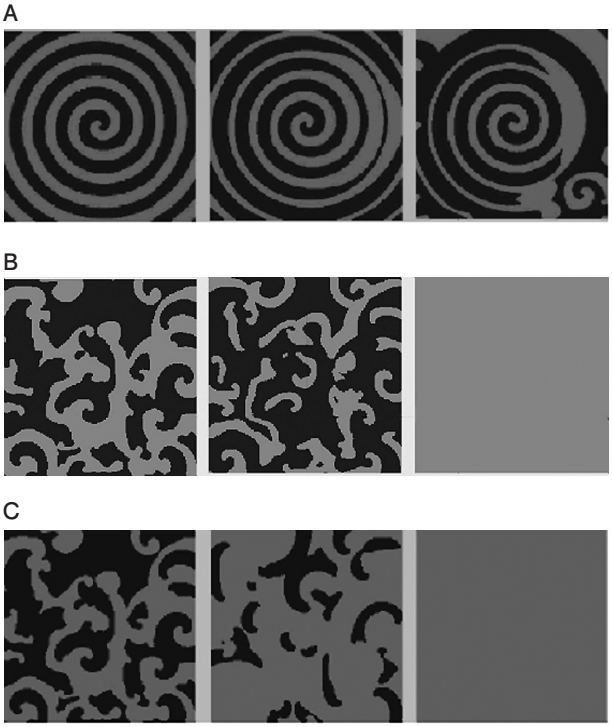

図 2　Aliev-Panfilov モデル（二次元の均質媒体）で **A** は $a=0.13$ から $a=0.115$ へ変化させた時のスパイラルパターンの不安定化．**B** は $a=0.1$ の状態で $F=0.2$，$f(t)=F\delta(t-t_0)$ の δ 関数で模擬した直流刺激を与えた場合の除細動経過．左は初期時刻，右は最終時刻，中央は t_0 直後を示す．**C** は同じく $F=0.036$，$\omega=2\pi/60$ の交流刺激 $f(t)=F\sin\omega t$ を加えた場合の除細動過程のシミュレーション．左は初期時刻，右は最終時刻，中央は通電中を示す（$K=8$，$\varepsilon=0.01$，$\mu_1=0.11$，$\mu_2=0.3$，$b=0.1$）．

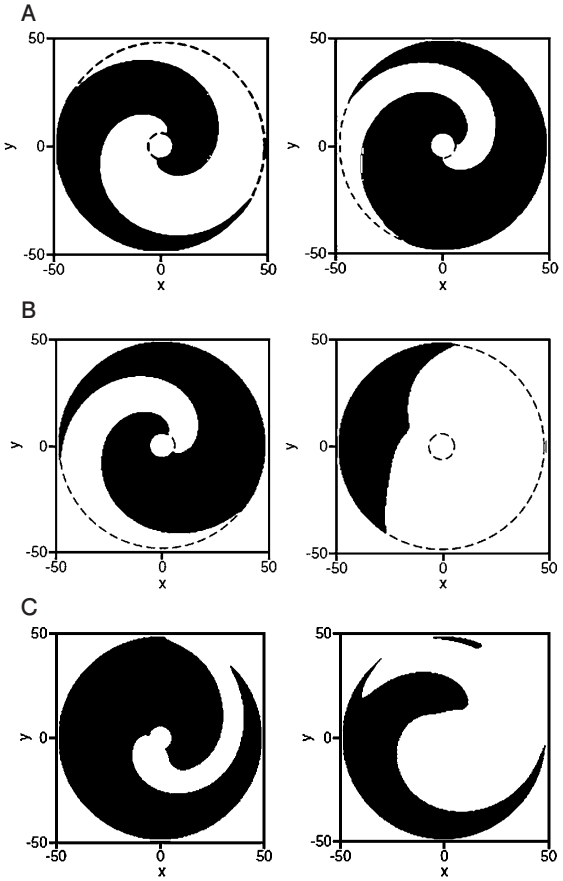

図 3　Aliev-Panfilov モデル（二次元で中心に非興奮領域をもつ場合）におけるスパイラルパターンの不安定化と外力による消失（x および $y=1$ は 0.4mm 程度）．初期条件 $a=0.05$ で外力を加えない状態では旋回中心が中央の非興奮領域に固定された状態（pinning 状態）でスパイラル波動の振動がみられる（**A**）．同じ条件で交互不安定性が生じた状態で交流刺激（**B**）やフィードバック刺激（**C**）を加えた場合，ともに旋回中心が中央の非興奮領域からやがて外れ（unpinning），その後にスパイラル波動が消失している．いずれも時間経過は左から右へ向かう（文献 10 より引用）．

動では部位（心内膜，心外膜，プルキンエ線維など）や発生からの時間経過で細動の周波数は異なり，それらが DFT にも影響する[18)19)]．そこで非興奮領域を中心部に設けた系では，自身のスパイラル波動をフィードバックした外力を加えることで外力の周波数を最適化させて除細動に与える効果を検討した．この場合の外力項 $f(t)$ とは一定時間（τ）遅れの自身のスパイラル波動の平均（電位 e の x，y 積分値を系の面積（S）で除した $\iint e(x, y, t-\tau)\,dxdy/S$）とフィードバックのない電位 e の時間平均値（e_0）の差にフィードバックゲインを乗じた $g(t)([e(t-\tau)]-e_0)$ である．

図 3 に示すように周波数が一定の交流外力と同様に，自身のスパイラル波をフィードバックした外力の場合も unpinning 現象を介した除細動が確認され，フィードバック刺激ではその位相によらず固定周波数の交流刺激よりさらに低出力で除細動が可能であった[15)]．しかし非興奮領域の設定は数理モデルを実際の心臓形状に一歩近づけてはいるが，興奮媒体は等方性で均質な連続体（isotropic continuum）であり，心筋の実態（異方性の不連続体：anisotropic discontinuum）を反映したものではないという意味での限界はある．

2）Luo-Rudy モデル

周期的境界条件を与えたLuo-Rudyの一次元モデルでシステムサイズL（拡散係数が1で単位は無次元）を次第に小さくしていくと，定常興奮（図4A）が不安定化してAPDに交互性が生じるようになる（図4B，C）．図4DはLとパルス幅の関係を示している．Lが小さくなるとパルス幅が振動を始めるのでその最大値と最小値を示す．この系に交流刺激を加えると交互不安定性はさらに増大し，興奮前面が先行興奮の不応期に衝突した後に後退して減衰・消失して静止状態になっている（図4E，F）．すなわちパルス幅の交互不安定性が交流刺激により増幅された結果，興奮パルス自身が消失している．

図5ではこの系を直流（$I_{st}=-I_0$，$0<t<T$）と1周期分の交流（$I_{st}=F_0(\sin 2\pi t/T)$，$0<t<T$）の二つの外力で制御した際の電気エネルギー（電流の2乗×通電時間）によるDFTを比較している．直流除細動ではシステムサイズや通電時間（$T\lesssim 30$msec）にさほど関係なく除細動に高い出力を要している（図5A）．これに対して交流除細動では直流除細動の10倍以上の通電時間を要するが（$T\gtrsim 300$msec），DFTは通電時間に関係なくつねに直流除細動の1/2以下である．また交流除細動では通電時間350～400 msecと700～900msecでDFTに極小値があり，特に後者の極小値は極めて小さい（図5B）．この系のAPDの交互性の周期が710msecである点を考慮すると，APDの交互不安定性が外力に共鳴して制御されたことを示唆している[20]．交流刺激ではないがMorganらもバイドメインモデルに反応拡散方程式を用いて，多点ペーシングで細動信号をフィードバック刺激することにより直流除細動の10分の1以下の低出力で除細動が可能であることを示した．また除細動の機序として細動が外力に共鳴するとスパイラル波動の旋回中心がunpinning後にドリフト（共鳴ドリフト：resonance drift）する点を明らかにした[21]．スパ

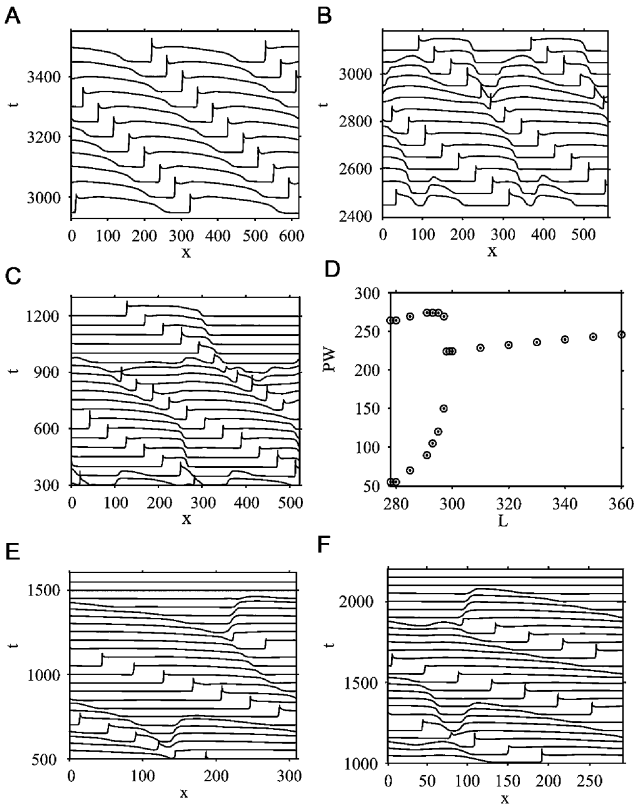

図4　Luo-Rudyモデル（一次元）でシステムサイズL（Lは無次元化）が620の際の定常興奮（**A**）とLが560（**B**），524（**C**）における活動電位持続時間（APD）の交互不安定化．**D**はパルス幅（PW：APDに相当）とLの関係．**E**（$F_0=0.57$，L=310）と**F**（$F_0=0.09$，L=293）では交互不安定化した活動電位が交流刺激により時間（t：msec）とともに消失している．

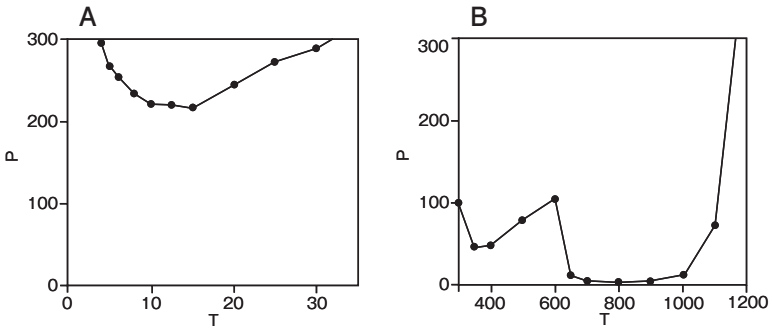

図 5 Luo-Rudy モデルにおける直流（**A**）と交流（**B**）による通電時間（T：msec）と除細動閾値（エネルギー値：P）の関係．交流刺激では直流刺激より通電時間が長く除細動閾値（DFT）が小さい（文献 15 より引用）．

イラル波動の旋回中心は unpinning を受けると互いに衝突して消失したり（core collision），非興奮障壁（血管開口部や弁輪部など）に衝突して消失したり，比較的大きな不応期領域に吸収されることが光学的基礎実験で明らかにされている[16]．

3．実験的不整脈における低閾値除細動

心室細動に対する電気的除細動では直流刺激より交流刺激やフィードバック刺激でより低閾値の除細動が可能であることを複数の数理モデルで述べてきた．実験的にも誘発された心室細動を直流除細動以外の通電法でコントロールする方法は過去に試みられてきた．Pak らは家兎の摘出灌流心に光学計測マッピングを用いて多点ペーシングによる低閾値除細動を試みている．4 点ペーシングプロトコールでフィードバック刺激，頻回刺激（43 Hz, 87 Hz, 217 Hz），オーバードライブ刺激（ペーシングサイクルが心室細動周期の 90%）を比べると光学的シグナルからのフィードバック刺激は頻回刺激やオーバードライブ刺激より有意に低出力で除細動を可能にしたと報告している．その機序として頻回刺激やオーバードライブ刺激では刺激が細動不応期に加わりやすいのに対して，フィードバック刺激では興奮間隙（excitable gap）を正確に多点刺激することで細動中の興奮前面がより同期（synchronize）しやすい点をあげている[22]．多数の興奮間隙を効果的に刺激することで新たな局所興奮が先行する細動前面を同期化させ，後続の細動前面に衝突してこれを消失させると細動波は組織化（organize）されて時空カオス状態が安定化するので細動は停止しやすくなる．

また Roberts らはモルモットの生体心で，二つの皮下電極からさまざまな固定周波数の交流刺激を加えて DFT を比較している．その結果 DFT は 200 Hz で最も低く，それは心筋細胞膜の時定数から 200 Hz の交流刺激が細胞内電位を最もよく制御できる可能性をあげている．すなわち外力と細動状態の細胞内電位の共鳴が除細動を可能にする主な要因と考えられるが，光学計測マッピングなどによる細胞内電位の評価はなされていない[23]．

4．無痛性の除細動

現在臨床応用されている植え込み型除細動器（Implantable cardioverter-defibrillator：ICD）は通常除細動時に心臓に 30 J の直流電流が流れる．これによる激烈な痛みは心的外傷後ストレス障害（PTSD）を引き起こすこともあり，ICD 植え込み例ではうつ病が多くみられる．ヒトが体内での直流除細動を忍容できるエネルギーはほぼ 1J 前後と推定される[24)25]．今回の検討では交流刺激の周波数帯域にもよるが，細動周波数との共鳴帯域では交流刺激の DFT は直流除細動時の DFT より二桁小さい（図 5）．したがって現在実用化されている ICD のシステムを用いて交流刺激を加えるとすれば刺激強度は十分忍容できる無痛性に近いレベルと推定される．

直流除細動による痛みは直流電流が心臓だけでなくインピーダンスが低い周囲の胸部骨格筋や知覚神経を流れることで生じる[26]．一方で骨格筋への交流刺激は理学療法の領域で行われ，筋肉の不快感や疲労感なく筋力を増強する至適周波数も検討されつつある[27]．また知覚神経への交流刺激も神経伝導ブロックや神経筋ブロックにより経皮的通電刺激法（transcutaneous electrical nerve stimulation：TENS）として除痛効果が確認されている[28)29)]．これらの文献的な交流刺激の電気特性や今回みてきた直流除細動と比較した交流除細動における DFT の低さは，交流除細動が十分に無痛性に近いレベルであることを示している．

今回の検討では交流除細動やフィードバック刺激は直流除細動に比して長時間の通電が必要であることも示された（図 5）．直流通電は DFT が高く有痛性であり，心室全体が細動状態となり患者が意識を消失してからでないと行われない．しかし DFT が無痛性のレベルまで十分低い交流通電やフィードバック刺激では，ICD の心内電位で心室全体が細動状態になる前に，局所で発生した細動が心室全体に拡大するのを阻止する通電が意識下でも可能であろう．すなわち再分極時の電位勾配が大きい心外膜層に生じた phase 2 リエントリーやプルキンエ線維起源の巣状興奮が，周囲へ伝播して心室全体の細動に移行する前段階で通電を開始すれば，DFT はさらに低くなると考えられる．

おわりに

長らく電気的除細動は直流によるものとの固定観念があり，これが ICD や AED にも引き継がれている．今回心室細動の基盤となるスパイラルカオスの発生メカニズムを Aliev-Panfilov モデルと Luo-Rudy モデルで考え，それを低出力の電気的外力で制御する可能性を示した．その際スパイラル波動に近い固定周波数の交流刺激やスパイラル波動のフィードバック刺激で DFT が低かった点は，スパイラルカオスと電気的外力との共鳴が旋回中心の unpinning や drift を起こして，これが除細動に結びつくことを示唆する．またこの現象が複数の独立した数理モデルで確認されたことは交流除細動の現実味を意味する．1950 年代に始まった電気的除細動で交流刺激が臨床的に普及しなかったのは胸壁からの交流刺激が心臓全体の電位を完全に制御できなかった可能性もあげられる[17]．今後さらに実際の心筋性状や解剖学的形状を意識してシミュレーションの精度を上げていくことが無痛性除細動の実現には不可欠である．

謝　辞

膨大なシミュレーション作業にご協力頂いた九州大学総合理工学府量子プロセス理工学専攻の藤本武文，城戸祐輔，中村保博諸氏に深謝します．

参　考　文　献

1） 野原隆司：突然死の疫学．井上博，村川裕二（編）不整脈学 pp. 566-570，南江堂，東京，2012.
2】 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2009 年度合同研究班：心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/.（2014 年 6 月 1 日アクセス）
3】 Jalife J：Ventricular fibrillation：mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 62：25-50, 2000.
4】 Winfree AT：Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. Science 266：1003-1006, 1994.
5） Kodama I, Honjo H, Yamazaki M, Nakagawa H, Ishiguro Y, Okuno Y, Sakuma I and Kamiya K：Optical mapping of spiral waves. J Electrocardiol 38（suppl 4）：126-130, 2005.
6】 Garfinkel A and Qu Z：Nonlinear dynamics of excitation and propagation in cardiac muscle. In：Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac Electrophysiology：From Cell to Bedside. Philadelphia：WB Saunders；1999, p. 315-320.
7） Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J and Pertsov AM：Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. Circ Res 86：408-417,

2000.
8) Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, Mironov SF, Udassi S, Beaumont J, Taffet S, Pertsov AM and Jalife J : Rectification of the background potassium current : a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. Circ Res 89 : 1216–1223, 2001.
9) Janse MJ : Vulnerability to ventricular fibrillation. Chaos 8 : 149–156, 1998.
10) Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, Garfinkel A and Karma A : The dynamics of cardiac fibrillation. Circulation 112 : 1232–1240, 2005.
11) Tabereaux PB, Dosdall DJ and Ideker RE : Mechanisms of VF maintenance : wandering wavelets, mother rotors, or foci. Heart Rhythm 6 : 405–415, 2009.
12】 Luo C and Rudy Y : A model of the ventricular cardiac action potential : depolarization, repolarization, and their interaction. Circ Res 68 : 1501–1526, 1991.
13】 Aliev RR and Panfilov AV : Modeling of heart excitation patterns caused by a local inhomogeneity. J Theor Biol 181 : 33–40, 1996.
14) Sakaguchi H and Fujimoto T : Elimination of spiral chaos by periodic force for the Aliev–Panfilov model. Phys Rev E67 : 067202, 2003.
15) Sakaguchi H and Nakamura Y : Elimination of breathing spiral waves in the Aliev–Panfilov model. J Phys Soc Jpn 79 : 74802, 2010.
16) Yamazaki M, Honjo H, Nakagawa H, Ishiguro YS, Okuno Y, Amino M, Sakuma I, Kamiya K and Kodama I : Mechanisms of destabilization and early termination of spiral wave reentry in the ventricle by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292 : H539–H548, 2007.
17) Lown B, Neuman J, Amarasingham R and Berkovits BV : Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. Am J Cardiol 10 : 223–233, 1962.
18) Venable PW, Taylor TG, Shibayama J, Warren M and Zaitsev AV : Complex structure of electrophysiological gradients emerging during long-duration ventricular fibrillation in the canine heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 299 : H1405–H1418, 2010.
19) Boyle PM, Massé S, Nanthakumar K and Vigmond EJ : Transmural IK(ATP) heterogeneity as a determinant of activation rate gradient during early ventricular fibrillation : mechanistic insights from rabbit ventricular models. Heart Rhythm 10 : 1710–1717, 2013.
20) Sakaguchi H and Maruyama T : Elimination of pulses and spirals by external forces in Luo–Rudy model. J Phys Soc Jpn 77 : 84801, 2008.
21) Morgan SW, Plank G, Biktasheva IV and Biktashev VN : Low energy defibrillation in human cardiac tissue : a simulation study. Biophys J 96 : 1364–1373, 2009.
22) Pak HN, Liu YB, Hayashi H,Okuyama Y, Chen PS and Lin SF : Synchronization of ventricular fibrillation with real-time feedback pacing : implication to low-energy defibrillation. Am J Physiol 285 : H2704–H2711, 2003.
23) Roberts S, Guan D and Malkin R : The defibrillation efficacy of high frequency alternating current sinusoidal waveforms in guinea pigs. Pacing Clin Electrophysiol 26 : 599–604, 2003.
24) Jung J, Siaplaouras S, Buob A, Schubert BD, Hahn SJ and Heisel A : Defibrillation efficacy and pain perception of two biphasic waveforms for internal cardioversion of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 14 : 837–840, 2003.
25) Steinhaus DM, Cardinal DS, Mongeon L, Musley SK, Foley L and Corrigan S : Internal defibrillation : pain perception of low energy shocks. Pacing Clin Electrophysiol 25 : 1090–1093, 2002.
26) Jayam V, Zviman M, Jayanti V, Roguin A, Halperin H and Berger RD : Internal defibrillation with minimal skeletal muscle activation : a new paradigm toward painless defibrillation. Heart Rhythm 2 : 1108–1113, 2005.
27) Laufer Y and Elboim M : Effect of burst frequency and duration of kilohertz-frequency alternating currents and of low-frequency pulsed currents on strength of contraction, muscle fatigue, and perceived discomfort. Phys Ther 88 : 1167–1176, 2008.
28) Dowden BR, Wark HA and Normann RA : Muscle-selective block using intrafascicular high-frequency alternating current. Muscle Nerve 42 : 339–347, 2010.
29) Cuellar JM, Alataris K, Walker A, Yeomans DC and Antognini JF : Effect of high-frequency alternating current on spinal afferent nociceptive transmission. Neuromodulation 16 : 318–327, 2013.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です.）