5. リエントリー不整脈のシミュレーション

平野裕司* 沢登 徹*

Van Capelle and Durrer (Circ Res 47:454, 1980) の興奮性素子を用いて、興奮伝導経路の固定されたリングモデルと興奮波に平面的な広がりを与えられたシートモデルを作成し、ordered reentry (リングモデル) と random reentry (シートモデル) との相違点を検討した。いずれのモデルにおいても各部位の電気生理学的特性が同様であっても興奮旋回波が誘発され得たが、モデルの一部に活動電位持続時間や細胞間結合の異なる部位を設定し、その境界部に期外刺激を与えることで旋回波の誘発はより容易となった。リングモデルでは一たび誘発された旋回波は同一周期で持続するのに対し、シートモデルでは各旋回毎にその経路が変動する場合があります。興奮周期も記録部位により変動が認められときに自然停止する例も観察された。いずれのモデルにおいても期外刺激により旋回波の停止が可能であったが、シートモデルでは刺激により旋回パターンがより複雑化する例も認められ、細動への移行と関連し興味ある所見と考えられた。

I. はじめに

我々は蛙心房リング状標本を用いて興奮旋回性頻拍の実験的検討を行うと共に、このデータを取り入れたコンピューターシミュレーションモデルを開発して両者の比較検討を行い、本誌にもその結果を報告した²⁾。しかし前回の報告では、① 旋回経路が1個のリングとして限定されていること、② モデルの各部位の電気生理学的特性が同様であったこと、などの点から実験で得られた多彩な現象を再現するにはいたらなかった。そこでモデルの一部に活動電位持続時間や細胞間結合抵抗の異なる部位を導入すると共に、興奮伝導経路に2次元の広がりをもたせたシートモデルを作成し、期外刺激法による興奮旋回性頻拍の成立の条件、その性質などを検討した。このようなモデルによる方法では興奮旋回運動を規定する種々の条件が自由に設定できるため、実際の実験と対比してより系統的・理論的な検討が可能となる。

今回は特に旋回経路の固定された ordered reentry (リングモデル) に対し、平面的な広がりを与えられた random reentry (シートモデル) が、どのような性質の相違を持ちうるのかにつき検討した結果を報告する。

II. 方 法

心筋細胞の状態を膜電位 V および膜の興奮性を示すパラメータ Y の二つの変数で規定した Van Capelle and Durrer³⁾ の興奮性素子を用いた。

$$C \times \frac{dV}{dt} = -Y \times I_1(V) - (1-Y) \times I_0(V) + I_{ext} \quad (1)$$

$$T \times \frac{dY}{dt} = Y_{inf}(V) - Y \quad (2)$$

ここに、 C は膜容量、 T は Y の変化する時定数、 $I_1(V)$ と $I_0(V)$ は外向きおよび内向き電流の電流電圧

Keywords

reentry
computer simulation
action potential duration
coupling resistance

* 東京医科歯科大学難治疾患研究所循環器病部門
(〒113 東京都文京区湯島1-5-45)

曲線, $Y_{inf}(v)$ はパラメータ Y の定常状態での電圧依存性を示す。これらの数値の条件設定は蛙心房での実験データを参照しつつ行ったが, その詳細は既に報告した²⁾。今回は100個の素子をリング状につないだモデルと, 20×20 または 30×30 の正方形に配列したモデルを用い, 前者を **ordered reentry** の, 後者を **random reentry** のモデルとみなした。後者の場合は各素子には周囲の四つの素子から外部電流が流れこむことになり, i 列 j 行目の素子について(1)式の I_{ext} の項は次のようになる。

$$I_{ext} = (V_{i+1,j} - V_{i,j})/R + (V_{i-1,j} - V_{i,j})/R + (V_{i,j+1} - V_{i,j})/R + (V_{i,j-1} - V_{i,j})/R \quad (3)$$

ここに, $V_{i,j}$... は各素子の膜電位, R は素子間の連結抵抗を示すが, R の値はモデルの各部位で異なる値に設定することが可能である。なお, シートの端では R を介する電流は 0 となるように設定した (sealed end)。

本モデルは, これを構成する素子の数 $\times 2$ 個の未知数 (200~1,800個) よりなる一階非線型連立微分方程式であり, その積分には Euler 法を用いた。プログラムは BASIC で書かれ, 計算にはパーソナルコンピューター (PC9801, NEC) を使用した。得られた計算結果は各素子の膜電位記録として表示させると共に, シートモデルでは膜電位の

マップとしても表示させた。

III. 結 果

1. 興奮旋回の誘発

リングモデル, シートモデルの両者において期外刺激法により一方向性ブロックが発現し, 興奮旋回が誘発された。いずれのモデルにおいても, 各部位で活動電位持続時間 (APD) や連結抵抗などの電気生理学的性質が一樣である場合にも頻拍の誘発は可能であったが, このためには先行する興奮波の進行に伴い, 不応期の回復の程度が部位により異なっている状況下へ期外刺激を加える必要があった²⁾。したがって, 一樣なモデルでの頻拍誘発には, 基本刺激 S_1 と期外刺激 S_2 を与える位置をモデルの異なった部位に選ぶことが必要となり, S_1 による興奮波の通過直後の部位に S_2 を与えることが一方向性ブロック発現の必須条件であった。

一方, モデルの一部に APD や連結抵抗の異なる部位を設定すると, 上述の誘発方法に加えて, この境界部を刺激部位に選んで S_1 と S_2 の両者を与えることによって興奮波の誘発が可能であった。図 1 はリングモデルでの例を示し, 記録部位 1 から 4 の間の素子 30 個は, APD が標準の約半分になるような設定を行った。1 の部位に与えた基本刺

図 1 リングモデルでの興奮旋回

100個の興奮性素子をリング状につなぎ, 10個おきに 1 から 10 で示す記録部位を設定した。この番号により左側に活動電位記録を示す。右側のシェーマで太線を示す 1 から 4 の間の素子の活動電位持続時間を標準の半分に設定し, 1 の部位より連結期 175msec で S_1 , S_2 を与えることで旋回波が誘発された。

激 S_1 による興奮波は 2 と 10 の両方向へ伝導し、6 の付近で collision により消滅する。ここで再び 1 の部位から連結期 175 msec で S_2 を与えると、これによる興奮波は APD の短い 2 の方向へのみ伝導が可能となり、興奮旋回が開始した。図 2 は 20×20 個の素子よりなるシートモデルでの例で、斜線で示した部位にある 55 個の素子の APD を半分に短縮させ、2 と 9 を結ぶ線上の素子 10 個に同時に刺激を加えた。 S_1 による興奮波はシート全体に伝播し

ているが、これに続いて連結期 190 msec で与えた S_2 により興奮波は、3、4 の方向ではブロックされるのに対し、APD の短い 1 の方向へのみ伝導して興奮旋回が開始した。しかし、この旋回波は持続せず、各記録部位で 2 ～ 3 個の活動電位がみられた後自然停止した。なお、同一の条件下で連結期を変えて刺激を加えてみると、 $S_1 S_2$ 195 msec では安定した興奮旋回の持続が観察され、200 msec では 6 ～ 7 週の旋回の後に自然停止がみられた。こ

図 2 シートモデルでの興奮旋回

20×20 個の素子を平面に配列し、縦・横 5 個おきに 9 ヲ所の記録部位を設定した。右上シェーマの斜線で示す部位の素子の活動電位持続時間を標準の半分に設定し、この境界にあたる 2 と 9 を結ぶ線上 10 個の素子に連結期 190 msec で S_1 、 S_2 を与えた。この例では一旦リエントリーが成立したが、旋回波は持続しない。

のように期外刺激を与えるタイミングにより旋回のパターンが変化しうること、また旋回波の進行が1拍毎に多少の変動をみせることは、シートモデルに特徴的な所見であり、リエントリーが一旦成立すれば、常に規則的に興奮旋回が持続していくリングモデルと対照的であった。

モデルの一部に連結抵抗の値の異なる部位を設定した場合においても、リングモデル・シートモデルの両者で、その境界部の同一点に基本刺激と期外刺激を加えることで興奮旋回が誘発された。早期刺激 S_2 による興奮波は連結抵抗のより高い部位でブロックを受けやすく、このことが一方向性ブロックから興奮旋回が開始する原因となっていた。

2. 旋回中に与えられた期外刺激の効果

興奮旋回の進行中にさらに期外刺激を加えると、リングモデルでは従来からの旋回波と新しい進行波との collision により頻拍は停止するか、または位相がシフトするのみで同一の周期の頻拍が持続した。この頻拍の停止のためには、新たな刺激 S_3 による興奮波が、従来からの旋回波と逆向きに進んで行く一方向性ブロックの進行波となることが、その条件であり、これは頻拍開始のときと同様に S_3 を旋回波通過直後の部位へ与えることにより達成された。また固有の周期よりやや短い間隔で、トレース刺激を与えると刺激はリング全体に invade し、刺激中止と共に本来の周期に復帰する現象も観察された。これは臨床電気生理学でいう entrainment 現象⁹⁾に対応すると考えられる。

シートモデルにおいては、一たび旋回波が成立しても、その進行は必ずしも1拍毎に同一ではなく、また期外刺激を与える部位の選定にも自由度が大きい。このためリングモデルに比べて結果はやや複雑であるが、基本的には、①頻拍の停止がみられる、②従来の旋回波と似た形で頻拍が持続していく、③二つの旋回波の出現など旋回パターンがより複雑化する、などの場合が観察された。シートの場合の頻拍の停止は、興奮波の通過後の部位に刺激を加えてリングモデルでの collision と似た形で停止する場合の他、刺激による新たな興

奮波と従来の旋回波が併存して、両者が互いに干渉を受け、結果的に頻拍の停止をみるものも認められた。

IV. 結 語

本シミュレーションにより、期外刺激による誘発や停止などを含めてリエントリー性不整脈の基本的な性質を再現することができた。興奮旋回経路が特定されない random reentry においては、その誘発の条件は ordered reentry に類似するものの、旋回開始後の頻拍の進行および期外刺激に対する態度には、ordered reentry では見られない多様性が観察された。特に期外刺激により、旋回波がさらに複雑なパターンに変化しうことは random reentry に特徴的な所見であり、心室頻拍から細動への移行の機序とも関連して、臨床的にも重要な意味を持つと考えられた。

謝辞

御指導、御校閲を賜った平岡昌和教授に感謝の意を表します。

(文 献)

- 1) Sawanobori T, Hirano Y, Hirota A, Fujii S: Circus-movement tachycardia in frog atrium monitored by voltage-sensitive dyes. *Am J Physiol* 247(Heart Circ Physiol 16): H185, 1984
- 2) 平野裕司, 沢登 徹, 平岡昌和: 蛙心房標本をモデルとした興奮旋回性頻拍のコンピュータシミュレーション. *心電図* 3: 483, 1983
- 3) Van Capelle FJL, Durrer D: Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. *Circ Res* 47: 454, 1980
- 4) Waldo AL, Henthorn RW, Plumb VJ, MacLean WAH: Transient entrainment and interruption of the atrio-ventricular bypass type of paroxysmal atrial tachycardia. *Circulation* 67: 73, 1983