実験的房室結節リエントリー

飯沼宏之*¹ Leonard S Dreifus*²

家兎心房-房室結節標本に早期刺激(S₂)を加えた際、CT/IAS inputあるいはperinodal atrial tissue (PNAT) 内にS₂-興奮の伝導ブロックが生じ、そのためこれら移行心房組織を回路の一部に含む AV nodal reentry (AVNR) が生じることを観察した。これら移行細胞では、その活動電位波形は compact AVN のそれとは異なっていたが、少なくとも一部の細胞は① S₂ に対する decremental な反応、② acetylcholine, verapamil による伝導抑制、など compact AVN と共通の性質を有することが示された。

(心電図 18 : No. 3, 279~287, 1998)

I. 背景

房室結節リエントリー (AVNR) ^{1)~7)} においてリエントリー回路を明らかにすることを目的とした実験は数少ないが、古典的には fast/slow pathway (FP/SP) と compact AVN 内に限局しているとする概念が一般的であった^{8),9)}。これに対し、最近臨床的 AVNR の大部分は心房内の SP をアブレートすることにより房室ブロックを作ることなく根治されるようになった。この臨床的事実は SP が com-

pact AVN 内のみならずその延長として心房内 (atrial input/atrial approach) にも存在していることを明確に示すものと解釈される。しかし、この事実を説明しうる実験的裏づけ、即ち「心房内 SP」、いいかえれば「perinodal atrial tissue (PNAT)」あるいは「移行細胞 (AVN から心房への transitional cell)」が心房内に存在することを明示し、その電気生理学的性質が AVN に近いことを示す実験は十分でない。

我々はかつて家兎の心房-房室結節標本を用いて AVNR を観察し、PNAT が AVNR の形成に深く関与していることを報告したが¹⁰⁾、今回その実験をふり返って PNAT の電気生理学的・薬理学的特徴を検討してみたので報告したい。

II. 方法

平均 3 kg の家兎から既報のごとく¹⁰⁾ 右房-AVN

Key Words

- AV nodal reentry
- compact AV node
- perinodal atrial tissue
- action potential shape
- acetylcholine

* 1 心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

* 2 Lankenau hospital

図1 ウサギ右心房-房室結節 (AVN) 標本

CS: 冠静脈洞, CT: 分界稜, His: ヒス束, IAS: 心房中隔, 斜線部は PNAT, compact AVN 内の●, ○, ★は各, AN, N, NH 細胞の存在部位を模式的に示す. ①, ②, ③は各々細胞外電位の記録部位を示す.

標本 (図1) を切りだし灌流浴槽中に固定, 酸素化したタイロード液 (Na 128, K 4.7, Ca 1.3) で灌流しつつ, AVN 入口部附近の分界稜 (CT) 及び心房中隔 (IAS), His 束, compact AVN, PNAT (図1, 斜線部) で細胞内/細胞外電位記録を行い, 洞調律中, あるいは CT/IAS にプログラム刺激を加えた際, さらにそれにより AVNR が誘発された際の標本内興奮到達順序 (activation sequence) や活動電位 (AP) 波形変化を検討した. また, acetylcholine (ACh) 6×10^{-6} g/ml, verapamil 2×10^{-7} g/ml を投与した際のこれらの変化も観察した.

III. 結 果

1. 標本内 activation sequence

(1) 洞調律時

次に述べる CT に基本刺激を加えた際と同様だった (図省略).

(2) CT/IAS に基本刺激を加えた場合

CT 基本刺激 (S1) では図2 a, b にみるごとく, CT-CT input (CT-1-2-3, FP) と CT-

PNAT-IAS input (CT-8-7-6-5, SP: こちら側が FP より約 20 ms 遅い) を介する興奮が合流して compact AVN (3) を興奮させ, それが His に伝わった. IAS 刺激では IAS-IAS input-compact AVN (図3 a, b) の順で興奮は伝わり, 伝導時間は CT 刺激の場合と大差なかった.

(3) CT/IAS 早期刺激と AVNR の形成

AVNR は 9 標本で CT/IAS に早期刺激 (S_2) を加えることにより再現性をもって誘発され, その際次の 3 つのパターンが観察された.

A) CT 刺激 (S_2) + CT input 内 S_2 ブロック (4/9, 44%) (図2)

CT-1-2 と進行した S_2 興奮はその末梢でブロックされ (図2 a, c), 3 に局所応答を認めるのみとなった (3, ↑印). 一方, CT-PNAT-IAS input (CT-8-7-6-5) を伝わった S_2 興奮は compact AVN (3, へ印) -NH (4) -His に伝えられた (図2 a, c). その過程で 3 の興奮は 2-1-CT と CT input を逆行し, PNAT (8-7-6-5) を経てリエントリー拍 (Ae) を引き起こした (図2 a, d).

B) IAS 刺激 (S_2) + IAS input 内 S_2 ブロック (2/9, 22%) (図3)

S_2 -IAS は IAS input 内でブロックされ compact AVN (3) に局所応答を生じさせるだけだったが, IAS-PNAT-CT-CT input (IAS-CT-1-2, 図3 a, c) と進んだ興奮が 3-His と伝わった. その過程で 3 の興奮は 4-5-6-CT-1-2 の Ae を引き起こした (図3 a, d).

C) CT 刺激 (S_2) + PNAT 内ブロック (3/9, 33%) (図4)

S_2 -CT は CT input-(AVN: 未記録) -His へ伝わったが, PNAT (5, 4) を通り IAS input (3) を介するコースは 5 の手前でブロックされ A_2 -IAS は生じなかった (図4 a, c). このため CT input からの興奮がこの未興奮部に進入し, 3-4-5-CT と IAS input-PNAT を逆行する Ae が誘発された (図4 a, d).

2. PNAT アブレーションによる Ae 発生阻止

パターンCにより Ae を発生している標本 (図 5

b—細胞内電位記録はないが, S_2 -IAS を欠いている

ことに注意) において, PNAT に缺で割を入れる

と, 図 5 c に示すように S_2 -CT は His に伝わった

が, IAS input-PNAT-CT と伝えられるはずの Ae

CT Stimulation

図 2 CT をプログラム刺激した際の activation sequence (a)とその模式図 (b-d)

パターンA (CT input内 S_2 ブロック) を示す (説明: 本文参照)。

は生じなくなった。

3. PNAT の電気生理学的性質

図 2-4 で PNAT 部の細胞内電位記録をみると、 S_1 反応だけでなく、早期刺激の S_2 に対する反応でさえ、立上り速度の鈍化はみられず、compact AVN 的な AP 形態はみられなかった。なお、同様に移行

細胞で構成されているはずの CT/IAS input の記録においても同じことであった。但し、図 4 のように細胞内電位記録部位の手前で S_2 ブロックが生じていることから、PNAT の非電位記録部にそのような性質をもつ細胞が存在するものと考えられた。

図 3 IAS をプログラム刺激した際の activation sequence (a) とその模式図 (b-d)

パターン B (IAS input 円 S_2 ブロック) を示す (説明：本文参照)。

(1) Ach の作用

より CT-His 時間, CT-IAS 時間はともに延長し, その程度は両者とも base-line 値の 140% で差はみられなかった. 即ち PNAT も compact AVN と同様, Ach により抑制を受けることが分かった.

多くの標本では PNAT 内の伝導は verapamil により抑制されなかったが、一部の標本では抑制がみ

283

られた。その代表例を図7に示した。この標本ではCT刺激の場合、刺激の早期性を増しても常にCT input-(AVN:記録なし)-HisのFP伝導のみがみられ、伝導曲線はスムーズだった。ところがIAS刺激では、 S_1S_2 が220 ms以下になるとIAS inputの末梢で S_2 ブロックが生じ、興奮はIAS-PNAT-CT-CT input-AVN-Hisと伝わるようになって、伝導曲線のjump-upがみられ、それとともにパターンBによると思われるAeの形成がみられた。また、同一間隔の S_1S_2 に対しIAS刺激による H_1H_2 はCT刺激による場合より約50 ms延長していたが

(図上段)、この遅延はPNATのSPで生じているものと推定された。このような標本でverapamilの効果を見たところ、compact AVNのみを通るCT刺激の際の伝導曲線はbase-lineとほぼ同様(H_1H_2 はむしろ短縮傾向)だったのに対し、PNAT部の伝導は著しい抑制を受け $S_1S_2 < 200$ msではほとんどが S_2 ブロックとなり、Ae形成は $S_1S_2 = 190$ msのときのみとなった。このようなverapamilによるPNATの抑制は6/21標本で観察された。

図5 パターンCによるAe形成とPNATアブレーションによるAe誘発阻止

a) $S_1S_2 = 150$ ms, Ae 形成なし。 b) $S_1S_2 = 140$ ms, S_2 -IASの消失とともにAeが出現した(パターンC, 下図左参照)。 c) PNATに鋭い鋏で割を入れた(下図右)後は、 $S_1S_2 = 140$ msの S_2 を加えてもAeは生じなくなった。

IV. 考 案

1. 本モデルにみられる AVNR の臨床的意義

本実験でみられた AVNR と臨床的によくみられる、いわゆる房室結節リエントリーとの異同は必ずしも明らかではない。AVNR に対するアブレーション治療について述べた総説のいくつかは本モデルを臨床的 AVNR の動物実験モデルとみなし、① compact AVN を含まない右心房の一部がリエントリー回路の一部を構成する、②同部を離断することにより AVNR 誘発は阻止される、ことをアブレーション法の実験的裏づけとして紹介している^{1),6)}。しかしながら大多数の臨床的 AVNR では dual AVN pathway、即ち房室伝導曲線の jump-up の存在がその前提となるが¹¹⁾、本実験では図 7 の場合を除き伝導曲線については検討していないので、本 AVNR が必ず A_2H_2 の jump-up に伴って発生したかどうかは不明である。なお臨床的 AVNR の通常型は房室伝導に SP を用い(長い A_2H_2)、 A_e は心室興奮 (V_2) とほぼ同時に生じるが、本実験の AVNR ではタイプの如何を問わず、 A_2H_2 は著明に延長し、 A_2 のタイミングは H_2 (V_2) とほぼ同時であった(図 2, 3, 4)。即ち本実験では、FP は CT input, SP は PNAT-IAS input に相当すると推定されたが、SP ブロックが先に生じるパターン B, C の場合でも、 A_2H_2 、 A_e のタイミングは通常型を呈したことになる。但し、図 1 にみるごとく、本実験の SP は IAS 部で His 束に近く、また FP の CT は冠静脈洞開口部附近にあり、臨床的に推定されている SP/FP の位置と逆の関係であった。この房室結節の解剖におけるヒトとウサギの種差がデータの解釈を困難にしていることは間違いない。このように本 AVNR を臨床的 AVNR と同一視することにはいくつかの問題が残るが、その発生が compact AVN への心房側 input が 2 本存在することによって生じるリエントリーであることには疑問の余地はあるまい(その際、冠静脈洞という解剖学的オプスタクルがリエントリーの形成に必須であるかどうかは、同部から離

れた位置に両 input が存在するモデルを用いた実験がないと解決しえない問題であろう)。従って、ヒトでも心房内に compact AVN をはさんで FP, SP の 2 本が存在することはアブレーションの結果から分かっているので、本実験のごとき AVNR が生じる可能性は高いといえよう。

2. PNAT の電気生理学的/薬理的性質

本実験では compact AVN に似た性質を示すはずの移行細胞は PNAT (冠静脈洞開口部の上縁、Todaro 索附近) 及び CT/IAS input に存在すると推定される。そして実際にこれらの領域で早期刺激に対する decremental な反応の発生、Ach 及び verapamil の伝導抑制作用が観察された。しかしながら、これらの現象を確認しえない標本もあった。ま

A) Control

B) Acetylcholine (6×10^{-6} g/ml)

図 6 Ach の AVN, PNAT に対する伝導抑制作用
20 拍の連続高頻度刺激 (CL=350 ms) を CT に加えた際の 19 拍目、20 拍目の記録。N₁、N₂ は compact AVN の 2 点であるが、N₁ は B では電極が脱けて記録できなかった。B で N₂ の AP 立上がり速度の減少とともに CT-His 間隔の延長がみられるが、同程度 (base-line 値の 140%) の遅れが CT-IAS 間隔にもみられることに注意。

た, AP 波形を観察した細胞では, その波形は全例で AVN のそれとは異なり固有心房筋のそれに似ていた. compact AVN 附近でも真の N 細胞はごく一部のみに限局しているのであるから¹²⁾, これらの組織の全細胞が N 細胞に近い AP 形態を示さなくてもいいのかもしれない. 移行細胞の AP 形態を明らかにするためには, これらの領域で細胞内電位記録をもっと徹底して行うことが必要であろう. 研究者の中には compact AVN の存在には否定的で, N 細胞は房室リングの辺縁に散在すると述べている者もある¹³⁾, 本実験では compact AVN は教科書通りの位置に存在することが確認された. なお, 上に引用した研究¹³⁾ では N 細胞は組織学的には心房筋に似ていたが早期刺激, アデノシンに対する反応が compact AVN 的であったという.

るが¹³⁾, 本実験では compact AVN は教科書通りの位置に存在することが確認された. なお, 上に引用した研究¹³⁾ では N 細胞は組織学的には心房筋に似ていたが早期刺激, アデノシンに対する反応が compact AVN 的であったという.

V. ま と め

1) ウサギの心房-房室結節標本を用いて, PNAT, CT/IAS input を回路の一部に含む AVNR が生じることを観察した.

図7 IAS 刺激時にのみみられた房室伝導曲線の jump-up 及び Ae の形成と
この標本でみられた verapamil の効果

説明: 本文参照.

2) これら移行細胞では、その活動電位波形は compact AVN のそれと異なっていたが、少なくとも一部の細胞は早期刺激に対する decremental な反応, Ach, verapamil による伝導抑制など AVN と共通の性質を有することが明らかにされた。

〔文 献〕

- 1) Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Yen S : "AV nodal" reentry : Part I : "AV nodal" reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4 : 561, 1993
- 2) McGuire MA, Janse MJ, Ross DL : "AV nodal" reentry : Part II : "AV nodal, AV junctional or atrionodal reentry ? *J Cardiovasc Electrophysiol* 4 : 573, 1993
- 3) Sung RJ, Lauer MR, Chun H : Atrioventricular node reentry : current concepts and new perspectives. *PACE* 17 : 1413, 1994
- 4) Kadish A, Goldberger J : Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases* 37 : 273, 1995
- 5) McGuire MA, Janse MJ : New insights on anatomical location of components of the reentrant circuit and ablation therapy for atrioventricular junctional reentrant tachycardia. *Current Opinion in Cardiology* 10 : 3, 1995
- 6) Scherlag BJ, Antz M, Otomo K, Tondo C, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM : Atrial inputs as

determinants of atrioventricular nodal conduction : re-evaluation and new concepts. *Cardiologia* 40 : 753, 1995

- 7) 児玉逸雄 : 房室結節の多重伝導路とリエントリー—koch 三角のミステリー—. *Jpn J Cardiac Pacing Electrophysiol* 12 : 281, 1996
- 8) Mendez C, Moe GK : Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 19 : 378, 1966
- 9) Janse MJ, van Capelle FJL, Freud GE, et al : Circus movement within the A-V node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 28 : 403, 1971
- 10) Iinuma H, Dreifus LS, Mazgalev T, et al : Role of the perinodal region in atrioventricular nodal reentry : Evidence in an isolated rabbit heart preparation. *J Am Coll Cardiol* 2 : 465, 1983
- 11) Denes P, Wu D, Dhingra RC, Chuquimia R, Rosen KM : Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 48 : 549, 1973
- 12) Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJL, Billette J, Becker AE, Durrer D : A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of rabbit heart. *Circ Res* 35 : 909, 1974
- 13) McGuire MA, de Bakker JMT, Verneulen JT, et al : Atrioventricular junctional tissue. Discrepancy between histological and electrophysiological characteristics. *Circulation* 94 : 571, 1996