シンポジウム

2. 不整脈 ——基礎——

リエントリーと anisotropy

児玉逸雄*

I. はじめに

不整脈の電気生理学的な発生機序は、①興奮の生成異常、②伝導異常、③興奮生成異常と伝導異常の組合せ、の三者に大別される¹⁾。このうち興奮の生成異常については、洞結節や刺激伝導系組織における生理的自動能の異常と、静止電位が浅くなった病的心筋で認められる異常自動能の二つがあるとされてきたが、1970年代の中頃からは triggered activity がこれに加わった。Triggered activity は活動電位の発生が引き金になって、後脱分極 (after-depolarization) が生じ、それらが閾値電位に達すると単発または反復性の興奮が発生する現象であり (厳密な意味での自動能とは異なる)、ジギタリスやカテコラミン作用下、低 K^+ 、高 Ca^{++} 等の細胞内 Ca^{++} 過負荷を起こすような条件下で生ずることが明らかにされている^{2)~4)}。Triggered activity は冠閉塞24時間後のイヌ心から摘出した Purkinje 線維でも観察されており⁵⁾、臨床的にも極めて重要な不整脈発生機序の一つであると考えられるようになった。

興奮の伝導異常としては伝導の遅延と途絶 (ブロック) 及びリエントリーがその主なものであるが、Moe ら (1980)⁶⁾ の提唱した reflection という概念もここに含まれる。これは一本の心筋線維内でその一部の興奮性が著しく低下している場合に、電気緊張電位によって一方から他方へ伝えられた興奮が同一経路を逆戻りして、はじめに興奮した部分を再興奮させる現象であり、心筋線維内でリエントリー経路が存在しなくても、一部の興奮性

が低下するのみでリエントリーと類似した異常興奮が生じうることを意味している。

興奮の生成異常と伝導異常が組合さったものとしては、異所性興奮生成に進入ブロックが加わった副調律 (parasystole) や活動電位第4相の脱分極亢進に伴う伝導遅延とブロックがあげられる。

本稿ではこのように、近年ますます多様になった不整脈発生機序の中で、とくにリエントリーに焦点をしばって最近の研究の動向の一端を紹介したい。

II. リエントリー

リエントリーとは興奮の再進入を意味する用語であり、心臓の一部に発生した興奮が他の部分を回って進み、再びもとの部分に戻ってきて、そこを再興奮させる現象を示す。これは今世紀のはじめに Mines⁷⁾、Garrey⁸⁾ が提唱した概念であるが、その後、多くの動物実験が行われ、頻脈性不整脈の最も重要なメカニズムの一つであることが確かめられた。

リエントリーが解剖学的構造をその経路とする場合を ordered reentry¹⁾ と呼ぶ。この代表例は WPW 症候群に見られる巡回性頻拍であり、心房、房室結節、心室、副伝導路からなる大きなリエントリー回路が形成される。Purkinje 線維と心室筋の接合部におけるリエントリーも ordered reentry

Keywords

心筋線維走向
anisotropy
リエントリー
不整脈
膜活動電位

*名古屋大学環境医学研究所呼吸循環部門
(〒464 名古屋市千種区不老町)

の一つである。一方、解剖学的構造とは無関係に機能的なリエントリー回路が生じ、一拍毎に経路が変化するものを random reentry¹⁾と呼ぶ。房室結節内で生ずるリエントリーや心房あるいは心室の一部で生ずるリエントリーがこれに相当する。Allesie ら (1977)⁹⁾は random reentry が起こるメカニズムの一つとして “leading circle concept” を提唱した。彼等のモデルによると、このタイプのリエントリーの中心部分では周囲を巡回する興奮波が互いに衝突して常に不応期の状態がつくられ、いわゆる inactive core を形成すると考えられている。

1970年代の後半から1980年代にかけては、心表面や心内膜面から多数の electrogram を同時に記録し、computer を用いて等時線図を描くマッピングの実験がさかんに行われ、心筋虚血や心筋梗塞に伴う心室頻拍の多くが random reentry によるものであることが明らかにされてきた^{10),11)}。

III. Anisotropy

Ordered reentry, random reentry いずれの場合もリエントリーが成立するには回路の存在に加えて、一方向ブロックと、それを迂回して進む緩徐な伝導が必要である。このような伝導異常は従来は主として個々の心筋細胞の膜特性の変化が原因であるとされ、心筋構築との関連についてはあまり注目されなかった。これは伝導特性の解析に、心筋を均質な伝導性を有する連続的な組織とみな

すケーブル理論¹²⁾が用いられてきたことにその一因がある。

図1は哺乳類の心室筋細胞配列の模式図 (Sommer ら, 1982)¹³⁾である。個々の心室筋細胞はnexus (gap junction) を介して隣接する細胞と電気的に結合し、束になって unit bundle を形成している (黒い部分は細胞外空隙、斜線は unit bundle 間の空隙)。Nexus を介する細胞間の連絡 (cell to cell coupling) は心筋細胞の長軸方向 (longitudinal direction) には密であるが、短縮方向 (transverse direction) は比較的疎らである。この図には示されていないが、unit bundle が集まって fasticle を形成し、fasticle が集まってより大きな muscle bundle を形成する。

Spach ら (1979~1982)^{14)~18)}はこのような心筋構築の複雑な不連続性が興奮伝導の速度や安全率に重大な影響を及ぼすことを実験的に確かめ anisotropy (心筋の生物学的、物理学的特性が計測される方向によって異なること) の重要性を提唱した。心筋組織には様々なレベルの不連続性があるが、このうち nexus を介する細胞配列と unit bundle の配列によるものは興奮伝播のさいの局所電流の軸抵抗 (effective axial resistivity) が longitudinal と transverse の各々の方向についてほぼ一様であることから “uniform anisotropy”^{17),18)} と呼ばれる。一方、加齢や心筋梗塞後の治癒過程で unit bundle 間の結合組織が増し、心筋走向にゆがみを生じたり、muscle bundle の分岐、融合がある

図1 心筋細胞配列の模式図

多数の細胞が nexus を介して相互に結合し、二つの平行する unit bundle を形成している。黒い部分は細胞外空隙、斜線の部分は unit bundle 間の空隙 (文献13より引用)。

図2 記録用電極と刺激用電極

A：興奮伝播過程を求めるための電極格子。B：ST-T は心筋線維の長軸に平行に一系列に配置した刺激用電極。ST-L は心筋線維の長軸と直交する方向に一系列に配置した刺激用電極。C：標本中央部に設置した4本の単極表面電極（○）と1本のガラス微小電極（文献19より引用）。

場合は effective axial resistivity は複雑な空間分布を示すことになる。これを“non-uniform anisotropy”^{17),18)}と呼ぶ。

IV. 心筋線維走向と興奮伝導

我々は uniform anisotropy が興奮伝導に及ぼす影響について、イヌの摘出心筋を用いた実験を行った(図2～5)¹⁹⁾。右室流出路から12～20 mm四方の線維走向がほぼ一樣な心外膜面側心室筋を切り出し、酸素付加 Krebs Ringer 液による表面灌流を行った。標本の辺縁部に5対の刺激用双極電極を1.5 mm間隔で心筋線維の長軸に直交する方向(ST-L)または平行な方向(ST-T)に各一系列に配置し、各列の5対の電極から同時に電流を加えて刺激を行った(図2)。標本上の興奮伝播過程を求める場合は16～25本の単極電極を2 mm間隔で配置し、心表面電位同時収録装置(48 ch)及び体表面電位図作成装置(HPM 5100)を用いて興奮伝播の等時線図を作成した。細胞内電位(膜活動電位)と細胞外電位および興奮伝導速度(θ)を同時に観察する場合は、標本のほぼ中央部に一辺2.5 cmの正方形と

なるように4本の表面電極を設置し、その中心部分からガラス微小電極を用いて膜電位を記録した。

正常灌流液中(外液 K^+ 4 mM)ではST-L, ST-T いずれの刺激モードを用いた場合でもほぼ等間隔で平行に並んだ等時線図が得られ、標本の伝導性が一方向について均一であることが確かめられた(図3)。 θ については、興奮波が心筋線維の長軸と平行に進む場合(L伝導)の方が、それを横切るように進む場合(T伝導)に比べて2倍以上大きい値が得られた(平均2.2倍)。

図4は細胞外電位と膜活動電位波形を同時に記録した実験である。伝電速度と細胞外電位振幅はL伝導の方がT伝導よりも大きいが活動電位の最大立ち上り速度($\dot{V}_{max}$)はT伝導の方がL伝導よりも大きかった(平均1.5倍)。

これらの所見は Spach らがイヌの心房筋や乳頭筋標本を用いて行った実験の結果^{15),16)}と類似しており、心筋線維走向が伝導速度だけでなく、細胞外電位波形や膜活動電位波形にも大きな影響を及ぼすことを意味している。心筋を均一で連続的な組織とみなす従来のケーブルモデル¹²⁾では $\dot{V}_{max}$

の増大に比例して伝導速度(θ)も増大すると考えられているが, anisotropy を有する心筋ではこの

ような関係が成立しないことが明らかとなった。
次に, 外液 K^+ 濃度を通常の 4 mM から 10~11

図3 標本上の興奮伝播過程
等時線間隔は 5 msec (文献19より引用)。

図4 興奮波が心筋線維の長軸と平行に進む場合 (Longitudinal, L 伝導) と, それを横切るように垂直に進む場合 (Transverse, T 伝導) の膜活動電位波形と細胞外電位波形。
各活動電位記録の上段に 0 相の一次微分波形 (下向きの棘波) を示す (文献 19 より引用)。

図5 高 K^+ 下におけるL伝導からT伝導への移行。
上段：7 拍の膜活動電位について、その立ち上り部分と一次微分波形（下向きの棘波）を連続的に重ねて記録した。下段：第1拍と第3拍の活動電位記録時の標本中央部における興奮伝播過程。外液 K^+ 濃度を 4 mM から 10 mM まで上げると、心筋線維に平行な伝導（L伝導）から、それを横切る方向の伝導（T伝導）への移行が生じた。L伝導時の活動電位（第1拍、第2拍）は刺激から興奮到達までの時間（activation time）は早いが、立ち上り速度（ $\dot{V}_{max}$ ）は小さい。一方、T伝導時の活動電位（第3拍～第7拍）は activation time は遅いが $\dot{V}_{max}$ が大きい（文献19より引用）。

mM まで上げ、静止電位を -65 mV 付近まで浅くした状態で同様な実験を行った。この場合も θ はL伝導の方がT伝導よりも2倍以上大きく、 $\dot{V}_{max}$ は逆にT伝導の方がL伝導よりも大きかった。伝導の安全性はT伝導の方がL伝導よりも高く、しばしば標本内におけるL伝導の途絶（局所ブロック）とそれを迂回して側方よりT伝導により進入する wave front が観察された（図5）。

これらの一連の実験から uniform anisotropy を有する心筋の特徴として、①L伝導は伝導速度は速いが、活動電位の最大立ち上り速度（ $\dot{V}_{max}$ ）が小さく、Naチャンネルが抑制されるような実験条

件下では伝導の安全率が低い事、②T伝導は伝導速度は遅いが、活動電位の $\dot{V}_{max}$ が大きく、L伝導よりも伝導の安全率が高い事の2点が生じた。

L伝導とT伝導にこのような差が生ずる理由は十分解明されていないが、おそらく longitudinal と transverse 各方向の軸抵抗（effective axial resistivity）の差が関与しているものと推察される。活動電位0相の形成にあずかる Na^+ の速い内向き電流は興奮部位の細胞膜を脱分極させるとともに、その一部は興奮の下流にある静止状態の細胞膜容量を充電させ、それを脱分極させることに用いられる。すなわち興奮が伝播する場合には、下流の細胞群が一種の current sink となって興奮部位の脱分極に用いられる有効な内向きの電流量を減らすことになり、その結果 $\dot{V}_{max}$ が低下する。L伝導の場合は興奮部位と下流の細胞群の間の電気的接合状態が良好なため（effective axial resistivity が低い）、T伝導に比べて局所電流が生じ易く current sink による活動電位0相の抑制効果を受けやすいものと考えられる。

Spach ら¹⁹⁾はL伝導とT伝導の安全率の差が原因でリエントリーが生ずることを心房筋を用いた実験で示している。

Anisotropy に起因する興奮波の旋回やリエントリーは高 K^+ 下の摘出心筋等の特殊な実験条件のみでなく、臨床的な病態により近い実験モデルでも観察されている。図6はWit ら（1984）²⁰⁾が心筋梗塞後のイヌを用いて行った実験結果の一部である。左冠動脈前下行枝結紮5日後のイヌ心臓では梗塞による壊死巣表面をシート状に薄くおおうような形で心外膜直下に残存心室筋が認められる。右室心基部に刺激電極を置いて心室を駆動すると興奮波が残存心筋上を2次元的に広がる様子が観察された。そこで連結期の短い早期刺激を加えると、残存心筋上で局所ブロックが生じリエントリーによる異所性興奮が発生した（図6A）。図6Bはこの早期刺激のさいの興奮伝播パターンと残存心筋の線維走向の関係を示す模式図である。線維走行に平行な速い興奮波（L伝導）が前下行枝辺縁部でブロックされ、線維を横切るような方向の遅い興奮波（T伝導）がその対側へ向って進入している。この興奮波がブロック部位の反対側に到達した時点では、おそらくブロック部位の興奮性が十分回復したため、再び速いL伝導が生じ、それが

図6 左冠動脈結紮による梗塞作成5日後のイヌ心表面で早期刺激によって生じたリエントリー

A：右室心基部に刺激電極を置いて心臓を駆動すると、左冠動脈前下行枝(LAD)流域の梗塞巣をおおう心外膜下残存心筋では、その表面を2次的に広がる興奮が観察された。早期刺激を加えると、残存心筋層へ進入した興奮波がブロックされ、興奮波の対側への回り込みによるリエントリーが生じた。等時線上の数字は刺激から興奮到達までの時間を示す。B：心表面における心筋線維走向と、興奮伝播の関係。黒い部分はブロック部位を示す(文献20より引用)。

ブロック部位を逆向きに突き抜けてリエントリーが成立したものと考えられる。

V. まとめ

リエントリーの必要条件である伝導遅延と一方向ブロックについて、従来は主に、心筋細胞の膜特性の変化、例えば抑制された Na^+ チャンネルや Ca^{++} チャンネルによる緩徐な伝導あるいは不応期の空間的不均一性等が重視されてきた。しかしながら心筋の構築と伝導に関する最近の一連の研究の結果、これらの伝導異常や組織の anisotropy, すなわち axial resistivity や安全率の興奮伝播方向による差によっても生じうることが明らかにされてきた。臨床におけるリエントリー不整脈についても前者のメカニズムによるものと後者によるものでは有効な治療法が異なる可能性があり今後更に詳しく検討すべき重要な問題であると思われる。

〔文 献〕

- 1) Hoffman BF and Rosen MR: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 49: 1, 1981
- 2) Ferrier GR: Digitalis arrhythmias: role of oscillatory after potentials. *Prog Cardiovasc Dis* 19: 459, 1977
- 3) Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF: Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis. *Am Heart J* 89: 391, 1975
- 4) Hiraoka M, Okamoto Y, Sano T: Oscillatory afterpotentials in dog ventricular muscle fibers. *Circ Res* 48: 510, 1981
- 5) El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R: Triggered ventricular rhythm in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ Res* 52: 566, 1983
- 6) Antzevitch C, Jalife J, Moe GK: Characteristics of reflection as a mechanism of reentrant arrhythmias and its relations to parasystole. *Circulation* 61: 182, 1980
- 7) Mines GR: On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans Roy Soc Can Ser 3, Sect IV* 8: 43, 1914

- 8) Garrey WE : The nature of fibrillatory contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 33 : 397, 1914
- 9) Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG : Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle concept" : A new model of circus movement in cardiac of tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 41 : 9, 1977
- 10) Janse MJ, Kleber AG : Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ Res* 49 : 1069, 1981
- 11) Isomura S, Toyama J, Kodama I, Yamada K : Epicardial activation patterns and dispersion of refractoriness initiating ventricular tachycardia in the canine left ventricle during acute ischemia. *Jpn Circulation J* 47 : 342, 1983
- 12) Fozzard HA : Conduction of the action potential. In *Handbook of physiology. The cardiovascular system I*. ed. by Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1979, p. 335
- 13) Sommer JR, Dolber PC : Cardiac muscle. Ultrastructure of its cells and bundles. In *Normal and abnormal conduction in the heart*. ed. by Paes de Carvalho A, Hoffman BF, Lieberman M. Futura Publishing Co. Mount Kisco, 1982, p.1
- 14) Spach MS, Miller WT III, Miller-Jones E, Warren RB, Barr RC : Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circ Res* 45 : 188, 1979
- 15) Spach MS, Miller WT III, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA : The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. *Circ Res* 48 : 39, 1981
- 16) Spach MS, Kootsey JM, Sloan JD : Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. *Circ Res* 51 : 347, 1982
- 17) Spach MS, Miller WT III, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE Jr : The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. *Circ Res* 50 : 175, 1982
- 18) Spach MS, Dolber PC : Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 58 : 356, 1986
- 19) Tsuboi N, Kodama I, Toyama J, Yamada K : Anisotropic conduction properties of canine ventricular muscles : Influence of high extracellular K⁺ concentration and stimulation frequency. *Jpn Circ J* 49 : 487, 1985
- 20) Gardner PI, Ursell PC, DucPham T, Fenoglio JJ Jr, Wit AL : Experimental chronic ventricular tachycardia : Anatomic and electrophysiologic substance. In : *Tachycardias : Mechanisms, diagnosis, treatment*. ed. by Josephson ME, Wellens HJJ. Philadelphia, Lea & Febiger, 1984, pp29~60