

## 総説

## 細胞レベルからみた不整脈

渡部良夫\*

## はじめに

心疾患のうちで不整脈が特別の地位を占める理由としては、(1)弁膜症や心筋梗塞等の器質的心疾患に随伴し、いわば二次的な電気現象異常として現われるものの他に、少なくとも現在の臨床的手法では何らの病変も認められない症例で、機能的あるいは一次的な電氣的疾患として現われる不整脈があること、(2)心筋疾患等が収縮力の減退から直接心臓のポンプ機能を侵すのに対し、不整脈は心周期の変化によって心室への血液充満や心室収縮回数に影響する形で、間接的に循環を制御すること等が挙げられる。さらに、(3)左室肥大とか心筋梗塞といった心電図波形診断が、心臓の電気現象の異常から間接的に器質的病変を推測しようとするものであり、確定診断にはしばしば他の臨床データを必要とするのに対して、心房細動や房室ブロック等の調律異常の診断は心電図のみで診断が確定できる点も、不整脈のひとつの特色であろう。

こうした議論でも知られるように、不整脈は心臓の電気現象の異常であるので、本稿では調律異常の発生に役割を演ずるとされている種々の電気生理学的現象を解説する。本誌の特色からすれば、不整脈が血液循環にどのような影響を及ぼすかについても誌面を割くべきかも知れないが、細胞レベルからみた不整脈という表題である以上、細胞

膜電位の変化として不整脈の成因を捉えるという<sup>1)</sup>、総論的な叙述を主とすることをお断わりしておく。

## 不整脈の発生に關与する細胞電気生理学的現象

## 1. 刺激生成異常

1) 生理的自動能 生理的自動能すなわち生理的な条件のもとでの刺激発生能力は、いわゆる特殊伝導系(洞結節、心房内伝導系、房室結節、His束、左右脚とその分岐のPurkinje系より成る)の細胞群のみに認められる性質である<sup>2)</sup>。これらの細胞群のなかで自発興奮頻度がもっとも高いのは洞結節であり、したがって正常の場合洞結節が心臓全体を支配するペースメーカー(歩調取り)となる。これについて自動頻度が高い部分は房室結節とHis束を含めた房室接合部で、左右脚から末梢のPurkinje系までの心室内伝導系線維群では、自発興奮頻度はさらに低い。自動能に関するこうした正常の優先順位は、表1に示すような目的論的意義を有すると考えられる。従来房室結節では自動能はANおよびNH領域のみにみられ<sup>3)</sup>、N領域(結節中心部)はこれを缺くかと思われてきたが、ウサギ房室結節の微小標本を用いた最近の研究では<sup>4)</sup>、結節のどの部分にも明らかな自動能を認めうる事が観察された(図1)。

さてこれら自動性細胞の刺激発生頻度を規定する因子は、(1)拡張期脱分極の速度、(2)活動電位終了直後に膜電位がもっとも深くなった点の最大拡

\* 名古屋保健衛生大学総合医科学研究所  
心臓血管部門

表 1. 生理的自動能の優先順位の目的論的意義

歩調取り(調律発生)部位	固有の刺激生成頻度	心房と心室の興奮(収縮)の時間的ずれ	心室の興奮伝播(収縮)過程
洞 結 節	通常適当に高い (毎分60~100)	通常心室への血液充満に 適当	正常で心室筋の同期的興奮を許す
房 室 接 合 部	適当に高い場合もあるが、 しばしば低い(毎分35~70)	心室への血液充満に不適 当な場合がある	正常で心室筋の同期的興奮を許す
心 室 内 伝 導 系	通常は低過ぎる (毎分20~60)	通常不適當で心室への血 液充満が障害される	異常で心室筋の非同期的興奮をきたす

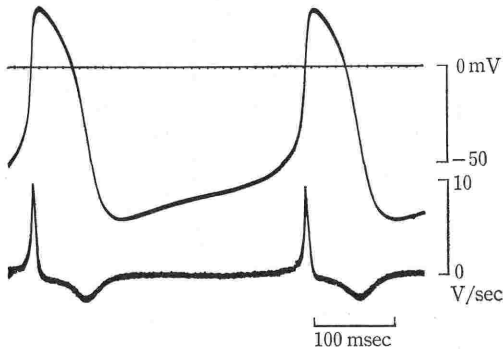


図 1. ウサギ房室結節のはぼ中央部からえられた自動性活動電位(上段)と、その一次微分波形(下段)  
歩調取り細胞に典型的な拡張期脱分極から滑らかに立ち上がる活動電位に注意。

張期電位, (3)そこまで膜電位が浅くなると活動電位0相が始まるころの閾値電位, (4)活動電位の持続時間の4つである。たとえば交感神経の刺激は、洞結節や His-Purkinje 系の細胞で拡張期脱分極を促進することによって、それらの自発興奮頻度を増し<sup>1)</sup>、とくに洞結節の自動能亢進は洞頻脈を生ずる。逆に迷走神経刺激は洞結節の最大拡張期電位を深くし(過分極)、拡張期脱分極の速度を低下させることによって、洞徐脈ないし洞停止をきたす<sup>1)</sup>。一方房室結節細胞の自発刺激生成頻度は低酸素濃度灌流によって低下するが、これは拡張期脱分極速度の低下と閾値電位の減少によるようである<sup>5)</sup>。

いずれにしても洞結節以外の特殊伝導系細胞の自動能は、洞頻度の低下時や洞房または房室ブロックのような興奮伝導障害時に補充収縮を発生して、心室停止を防ぐ役割を演ずるが<sup>6,7)</sup>、一方ではその異常亢進によって非発作性の異所性頻拍を生ずる可能性がある。ときには特殊伝導系線維群のすべてにおいて自動能が低下し、心臓全体の歩

調取りが洞結節から房室接合部、さらには心室内伝導系へとしだいに下流に移って、ついに心室静止をきたすことがみられる。これをペースメーカーの順次下降 downward displacement of the pacemaker と呼び<sup>8)</sup>、重篤な病態である。いわゆる病的洞結節症候群で<sup>9)</sup>、洞停止に伴いしばしば数秒~10秒にも達する長い休止期が現われるのも、房室接合部等の下位自動能がやはり低下しているためと考えられている。このように生理的自動能の亢進あるいは低下はいくつかの不整脈の原因となる。

2) 異常自動能と後脱分極 上の生理的自動能以外の刺激生成機転として、異常自動能がまず挙げられるが、これにはいくつかの種類がある。第一に生理的な条件のもとでは自発性興奮を生じない心房や心室の作業筋細胞が、異常条件下で拡張期脱分極を生じて刺激を発生し始める形がある。そうした異常条件のうちで  $K^+$ および  $Ca^{++}$  欠陥灌流液に浸すとといったものは<sup>10)</sup>、まず生体内では起こりえないが、細胞内通電によって膜電位を浅くした場合に現われる自動能は<sup>11,12)</sup>、たとえば心筋梗塞部で部分的に脱分極した心室筋細胞群等で発生する可能性があると考えられ、したがって臨床不整脈の一因となるかも知れない。また Purkinje 細胞での生理的自動能は、 $-90mV$  といった深い膜電位レベルから始まるが、これがやはり異常条件のもとで脱分極して $-50mV$  以下といった浅い膜電位になると、深い膜電位におけるよりも高い頻度で自発反復興奮を生ずるのがみられることがあり(図2)<sup>11)</sup>、これも異常自動能の範疇に入れられる。

第二の後脱分極には遅延後脱分極 delayed afterdepolarization と早期後脱分極 early afterdepolarization の両者が認められているが、こ

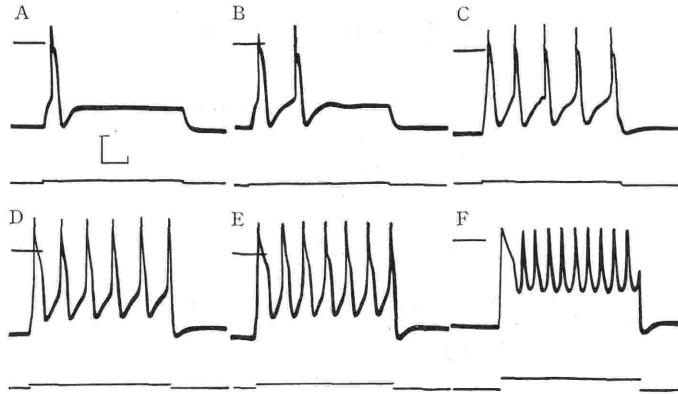


図 2. 無Na, 高Ca (16mM) 液中のイヌ Purkinje 線維に脱分極性通電をしたときの自発反復興奮

AからFまでそれぞれの記録の下段に示す通電量がしだいに増している (Fでの電流量は $2 \times 10^{-7}$ A). Aの部分で示された校正波は水平が2秒, 垂直が20mVに相当する.

(Aronson, R.S. and Cranefield, P.F.: *Pflügers Arch.* 347: 101, 1974, より転載)

では後者は省略し, 前者のみについて述べる. すなわち高濃度の acetylcholinesterase を作用させた Purkinje 細胞で反復電気刺激により活動電位を連続発生させ, その刺激を突然止めると, 活動電位終了後に膜電位が一過性に浅くなるのが, 遅延後脱分極と呼ばれる現象である<sup>13)</sup>. これは最初の電気刺激の頻度を高くすると振幅を増し, 閾値電位に達して遂に1個の余分な活動電位を生ずるようになる. こうしたことから本現象はいわゆる digitalis 不整脈, とくに心室期外収縮による二段脈の原因となっている可能性があると主張されている.

上に述べてきた異常自動能や遅延後脱分極は, 後述の緩徐な内向き電流に依存する現象であり, したがってこの電流を抑えるいわゆる  $Ca^{++}$  拮抗剤 (より正しくは slow channel blocker と呼ぶべきであろう) によって抑制されることが, 実験的に示されている<sup>11,13)</sup>. 逆にこの点を応用して, もしも臨床的にみられる不整脈が verapamil や diltiazem といった緩徐電流遮断剤投与で消失させられるならば, こうした刺激発生機序がヒトにおける調律異常の発生に役割を演じていることが推測されることにもなるが, そうした成績はまだあまり提出されていない.

## 2. 興奮伝導障害

1) 伝導遅延とブロック 1個の心筋細胞が興奮して活動電位を生ずるときには, 細胞膜をよぎって内向きの膜電流が流れるわけであるが, このとき細胞間結合の抵抗の低い部分 (nexus) をとおって隣接細胞にも電流が流れて後者を脱分極し, つぎつぎに活動電位を作る形で興奮位導が起こる. こうした興奮伝導の際の速度は種々の因子に依存するが<sup>14,15)</sup>, そのひとつに活動電位0相の立ち上がり速度 ( $dV/dt$  または  $\dot{V}_{max}$ ) があり, この値が大きいほど伝導速度は増す. ところがこの立ち上がり速度は活動電位が始まるときの膜電位の深さの関数であり, この関係を表わすのが膜反応性曲線である<sup>16)</sup>.

Purkinje系, 心房筋や心室筋の細胞の膜反応性は図3左に示すごとくで, これらの細胞では正常の場合活動電位は $-90mV$  といった深い膜電位から立ち上がり,  $\dot{V}_{max}$  は数百 V/sec という大きな値を示す. これは活動電位の0相が  $Na^{+}$  イオンの急速な細胞内流れ込み (急速  $Na^{+}$  電流) によって作られるためで, したがってこれらの組織 (とくに Purkinje 線維) では伝導速度も大である. ところがこうした細胞群の膜電位が, たとえば高  $K^{+}$  濃度や虚血等の原因で浅くなると, 急速な  $Na^{+}$  電流が部分的に不活性化され, 活動電位の立ち上が

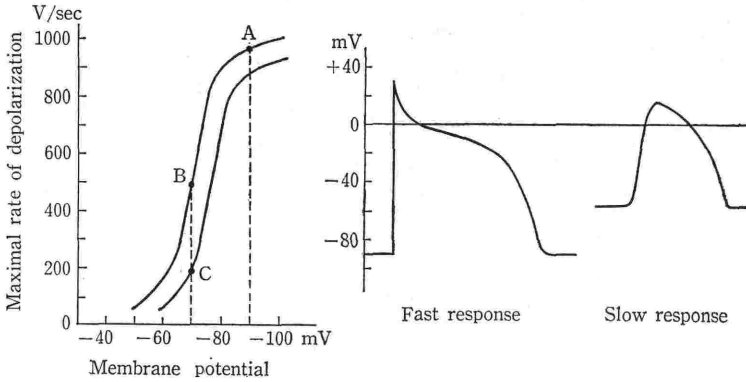


図 3. 急速なNa電流に依存する細胞の膜反応性曲線(左)と、急速応答と緩徐応答の対比(右)

左の図では、膜電位が-90から-70mVに減少すると活動電位の立ち上がり速度がAからBに低下すること、ある種の薬物等で膜反応性曲線が過分極側に移動すると、同じ-70mVの電位からの立ち上がり速度がBからCに低下することを示す。  
(渡部良夫：図説心臓の電気生理A, B, C. 第1回、臨床のあゆみ. 1982, より転載)

り速度は減少して伝導性は低下する。

これに対して洞結節および房室結節においては、膜電位は生理的条件下で-60mV前後と浅いが、その活動電位0相の $\dot{V}_{max}$ は図3左の曲線の-60mVに相当する値よりもさらに著しく小さい、これはそれらの結節細胞の活動電位の立ち上がり、非常に緩やかな細胞内へのイオンの流入(緩徐な内向き電流)によって作られるため、これを運ぶイオンは $Ca^{++}$ および $Na^+$ であるとされている<sup>4,17</sup>。急速な $Na^+$ 電流と緩徐な内向き電流の相違をきわめて簡単にまとめれば、前者は-90から-70mVといった深い膜電位で活性化され、その活性化も不活性化も速やかで、tetrodotoxin (TTX)によってブロックされるのに対して、後者は-60mV以下といった浅い膜電位で活性化され、その活性化・不活性化の時定数が大で、TTXには感受性がないがverapamilや $Mn^{++}$ 等でブロックされるといった点である<sup>11,18</sup>。急速な $Na^+$ 電流によって作られる活動電位をfast response(急速応答)、緩徐な内向き電流に依存する活動電位をslow response(緩徐応答)と呼ぶが、それらを模式的に示したのが図3右である。異常条件下ではPurkinje系や心房・心室筋でも膜の脱分極により緩徐応答を生ずる可能性のあること

が示されている<sup>11</sup>。いずれにしても、急速な $Na^+$ 電流の部分的不活性化または緩徐な内向き電流の活性化によって起こる緩やかな立ち上がりの活動

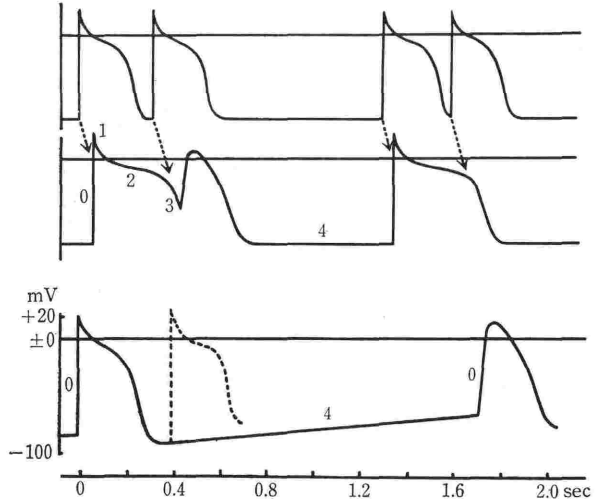


図 4. 第3相ブロックと第4相ブロックを説明する模型図

上段では、上流の活動電位持続時間の短い細胞で起こった再興奮が、下流の再分極の遅い細胞で活動電位の第3相(または第2相)に遭遇、不完全脱分極(左)を起こしたり、全く興奮を生じない(右)ことを示す。下段では長い第4相(拡張期)の後で到達する刺激が、立ち上がりの遅い活動電位を作ること示す。拡張初期の刺激では、かえって伝導性のよい活動電位(破線)を生ずることに注意。

(渡部良夫：不整脈の基礎的理論とその臨床応用。内科 39: 617, 1977, より転載)

電位は興奮伝導の遅延や杜絶（ブロック）を生じ易く、種々の不整脈の原因になりうるものと考えられている。

一方、伝導障害の機序を表わす術語として Rosenbaum らにより提唱され、しばしば使われているものに、第3相ブロックと第4相ブロックがある<sup>19)</sup>。これらの概念を説明する模型図が図4である。すなわちまず比較的短い間隔で刺激が与えられた場合、その興奮波が進行してゆく途中で、上流組織よりも活動電位持続時間の長い細胞群があると、興奮波はそうした細胞の再分極第3相（急速再分極相）に遭遇する。その結果発生する活動電位は浅い膜電位から立ち上がるため、前述の機序で伝導性が低く、ブロックを起こしやすいので、これを第3相ブロックと呼ぶ。いいかえればこの機序は不応期による伝導障害に相当する。一方、拡張期脱分極により膜電位がしだいに減少しつつある細胞群で、電氣的拡張期（第4相）の末期に到達する興奮波は、やはり浅い膜電位からゆっくり立ち上がる小さな活動電位を作り、これまた伝導の遅延や杜絶を生ずるので、これを第4相ブロックというわけである。この第3相および第4相ブロックが役割を演ずると考えられる不整脈は、表2に示すごとく多種多様である<sup>20,21)</sup>。

表 2. 第3相ブロックあるいは第4相ブロックが関与しうる不整脈の種類

- |                         |
|-------------------------|
| I. 第3相ブロック              |
| 1. 洞結節への進入ブロック          |
| 2. 副収縮中枢周囲の保護ブロック       |
| 3. 非伝導の上室性期外収縮          |
| 4. 房室伝導における gap 現象      |
| 5. 上室性期外収縮の心室内変行伝導      |
| 6. 頻脈依存性脚ブロック           |
| 7. 不顕伝導による後続刺激の伝導障害     |
| 8. 発作性房室頻拍（房室結節二重経路による） |
| 9. W-P-W 頻拍             |
| 10. 受攻期刺激による反復興奮・細動     |
| II. 第4相ブロック             |
| 1. 異所性自動中枢よりの進出ブロック     |
| 2. 副収縮中枢周囲の保護ブロック       |
| 3. 上室性補充収縮の心室内変行伝導      |
| 4. 徐脈依存性脚ブロック           |
| 5. いわゆる発作性房室ブロック        |
| 6. ある種の房室過常伝導           |
| 7. 二段脈の法則を示す連結性期外収縮     |

2) リエントリー、興奮旋回運動と反照 (reflection) 各種の調律異常の成因におけるリエントリーの関与は古くから認められてきたところであり、その模型図を用いた説明等も周知のことと思われるので<sup>6,7)</sup>、ここではリエントリー発生の必要条件を述べるにとどめる。これらは、(1) 機能的または解剖学的に分かれた2本の伝導路があり、その一方に興奮波をある方向のみに通し、反対方向には通さないという一方向伝導（一方向ブロック）の性質を示す伝導障害部が存在する、(2) こうしてできた回路を1回転するに要する伝導時間が、興奮波の再侵入 re-entry を受ける細胞群の不応期よりも長く、そのため後者の再興奮を可能とする、という2点である。そしてもしも興奮波がリエントリー回路を1回だけ回れば、1個の期外収縮が発生し、適当な条件が保たれて興奮波が回路を何回も連続して回れば（興奮旋回運動）発作性頻拍が生ずると考えられている。したがってリエントリーとは伝導障害を原因とする二次的な刺激生成機転であるということができ、伝導遅延と不応期の短縮はその発生を促す。こうしたリエントリー運動が実際に起こりうることは、ウサギ摘出灌流心の房室結節部における細胞膜活動電位の記録により、著者らが最初に証明したところ<sup>22)</sup>、それ以後種々の実験条件、異なる心筋標本を用いた同様現象の確認が、多くの研究者によってなされている。リエントリー回路が大きい場合を巨大リエントリーと呼び、数mm以内といった小さな回路をもつものを微小リエントリーと呼ぶ。巨大リエントリーのもっとも典型的なものは、W-P-W頻拍における心房—房室結節—His束—心室内伝導系—心室筋—Kent束—心房という興奮旋回回路であろう<sup>23)</sup>。これに対して微小リエントリーは各種の期外収縮の発生に役割を演じ、また後述するように心房や心室の細動にも関与するものと考えられている。ただし臨床例において実際にリエントリー回路を作図することは、上のW-P-W頻拍等で、His束電位を初めとして心腔内各所からカテーテル電極により電位を記録するという<sup>24,25)</sup>。いわば組織レベルでの興奮旋回の証明を除いては、今のところ困難である。

上に述べたごとく、リエントリーは伝導性の低い組織の存在を前提とするので、房室結節部で

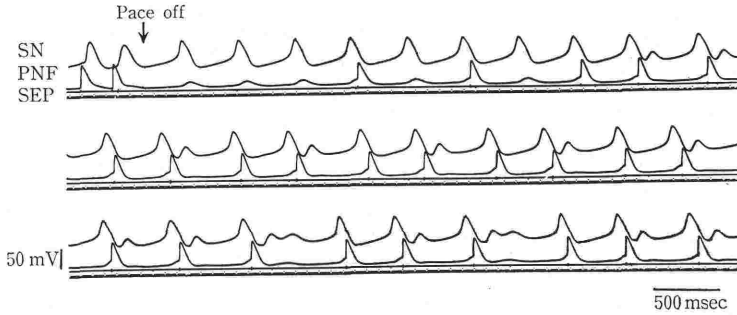


図5. ウサギ洞結節・右房標本における洞房ブロック(上段の大部分)と洞結節へのリエントリー(中段・下段)を示す実験記録  
SNは洞結節細胞, PNFは結節周囲組織のそれぞれ活動電位, SEPは心房中隔部でえた細胞外電位記録.

(文献27)より転載)

リエントリーが起り易く<sup>22)</sup>, 発作性房室頻拍を生ずることは容易に理解されよう. 一方, 洞結節は通常その自動能によって心臓の歩調取りとしての役割を果たすわけであるが, 伝導性に関しては房室結節と同様に低いため, この組織を含んだリエントリーも認められている<sup>26)</sup>. 図5はウサギの洞結節・右房標本で, 結節周囲組織から洞結節への興奮波の再侵入により, 結節細胞の自動周期が乱されて, 非呼吸性洞不整脈に相当するような心房調律の異常をきたした所見を示す<sup>27)</sup>.

これに対してもうひとつの反照 reflection という現象は<sup>11)</sup>, たたとえばイヌの仮腱索という Purkinje 線維束等, 細くてそのなかにリエントリー回路が生ずるとは考えられないような標本で, 伝導障害部を通過する興奮波の回帰によると思われる再興奮が起こるものをいう. その発生には近接細胞群間の異常な電位差(非同期性の脱分極や再分極による)等が原因となりうるといわれるが, この機序によっても期外収縮その他の不整脈が発生する可能性がある.

### 3. 刺激生成異常と伝導障害の合併に起因する不整脈

本項で取上げるのは, 心臓のある局所における刺激生成異常と興奮伝導障害とが密接に関係して発生すると思われる不整脈であり, 房室ブロックを伴う心房頻拍のように異常刺激発生部と伝導障害部とが明らかに異なるものは, これに含めない. したがって副収縮と, 進出ブロックを伴う異所性調律とが対象となる<sup>6)</sup>. 病的洞結節症候群の, ある

形はこれに含まれるかも知れないが, これについては省略する.

1) 副収縮 副収縮は多数出現する期外収縮の連結期が大幅に変動し, しかもそれらの期外収縮同志の間隔が一定であるか, あるいは最短のそうした間隔の整数倍であるときに診断される<sup>28,29)</sup>. この性質は基本調律(通常は洞調律であるが, 房室調律とか心房細動等でもよい)とは独立して規則正しく刺激を生成する中枢があり, そこで作られた刺激は周囲の心筋組織が不応期を脱していればその興奮を生ずるものとして理解できる. 一方, この異所性ペースメーカーが他の刺激の侵入を受けず, 自己固有の調律を維持しうる理由としては, 過去に多くの説が出されてきたが, 現在もっとも有力なものは, その中枢の周囲に保護ブロックの性質を示す心筋組織の存在を仮定する説であろう<sup>6,28)</sup>. この保護ブロックの領域は, 中枢で発生した刺激の進出は許すという, 一方向伝導の性質を有することが必要である.

それではこうした規則正しい刺激生成と, その周囲の伝導障害との組合せを, どういった機転で説明するかについては, つぎのような考え方がある. まず種々の観察事実から, 副収縮中枢の刺激発生は一部の特殊伝導系細胞(たとえば心室副収縮であれば Purkinje 細胞)の自動能によると考えられる<sup>28)</sup>. こうした場合, もっとも自動能が高くして最初に自己の閾値電位に達し, 刺激を作り出す細胞群の周辺には, それよりも程度は低いがやはり拡張期脱分極を示す細胞群が存在することが, 十分に推測される. このため前述の第4相ブロッ

クの機転が働き、外部からの興奮波はこの部分を通過して副収縮中枢に侵入できず、後者の規則的な刺激生成を可能にするというわけである。

もちろんこうした伝導性の低い領域は、中枢で作られた刺激の外部への伝導をも困難にする場合がある。著者の以前の臨床心電図学的観察によれば<sup>28)</sup>、心室副収縮の刺激発生周期が非常に安定している症例では、中枢からの進出ブロックを伴うことがしばしば認められ、逆に副収縮周期が比較的大きく変動する例では進出ブロックはほとんどみられなかった。この事実、保護ブロック領域の伝導が不良であるほど、そこを通過しての外部からの興奮波の侵入がないため、副収縮中枢の自動周期が乱されず一定にとどまる一方、外部に向かっての興奮伝導もときどき妨げられて、進出ブロックをきたすものとして説明されよう<sup>28)</sup>。事実、上の解釈を裏書きするつぎのような成績が報告されている。すなわち Jalife and Moe は自動性細胞に隣接して伝導障害部がある状態を実験的に作成、その伝導障害部に外部からの刺激を部分的に侵入させると、その電気緊張の影響により、自動

性細胞の刺激発生周期が変動すること（これを modulation と呼ぶ）、その際、電気緊張が自動周期の前半に与えられるとつぎの刺激生成が遅れ、周期の後半に到達すると後続刺激発生が促進されることを見出した<sup>30)</sup>。こうした観察は、副収縮がある局所での刺激生成と伝導障害の密接な関連によって生ずる不整脈であることを示すものであろう。

2) 進出ブロックを伴う異所性調律 この不整脈が上の副収縮と異なるところは、自動能を有する異所性中枢が外部からの刺激の侵入を受けないという保護ブロックの機転を缺くことである。たとえば房室調律や非発作性房室頻拍における房室接合部のペースメーカーは、洞性刺激が侵入すればその周期を更新されるが、そこで作られた刺激がときどき周辺組織（したがって心房や心室）に出てゆけない状態であって、いいかえれば、自動中枢の周囲に副収縮の場合と反対方向の一方向ブロックが存在するわけである。そしてこの現象の成立にも、自動性細胞群で発生した刺激が、それより拡張期脱分極の程度は少ないにせよ膜電位がかなり浅くなった周辺細胞群を通過しようとする

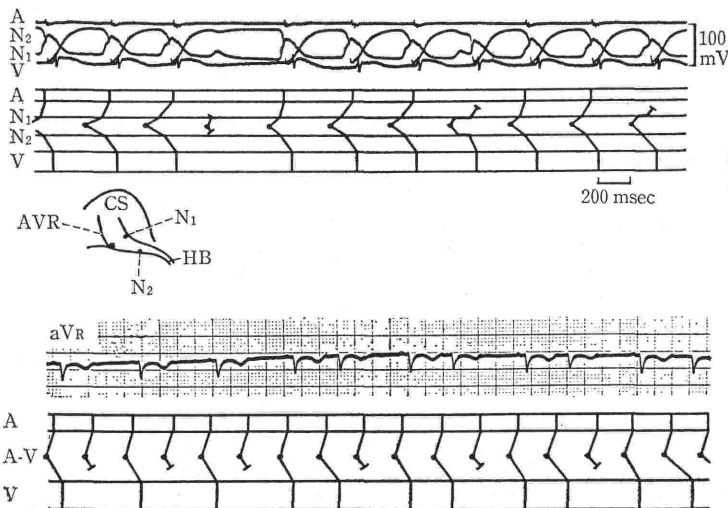


図 6. ウサギ摘出灌流心でみられた房室結節調律に伴う進出ブロックの記録(上段)と、進出ブロックを示す非発作性房室頻拍の臨床心電図(下段)

上段でA, Vはそれぞれ洞結節近傍の右房電位と心室電位図。N1, N2は挿入図の各位置でえられた細胞膜活動電位で、N2電位は上下反転して記録されている。歩調取り部は挿入図左下端の×印にあたるが、N1やN2の不完全脱分極により、心房や心室への伝導がブロックされることがわかる。CSは冠静脈洞開口部、AVRは線維性房室輪、HBはHis束。

(Watanabe, Y. and Dreifus, L. S.: Arrhythmias. Mechanisms and pathogenesis, in Sodeman, W. A., Jr. & Sodeman, T. M. (Eds.) Pathologic Physiology, 6th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1979より)

ときに伝導障害をきたすという、第4相ブロックの機序が関与しているのではないだろうか。図6にはウサギの摘出灌流心でみられた房室結節調律からの進出ブロックの細胞膜電位記録(上段)と<sup>3,6)</sup>、非発作性房室頻拍に伴った正方向(心室方向)の進出ブロックの臨床心電図(下段)とを示す<sup>7)</sup>。

#### 4. 細 動

心房あるいは心室の細動はそれぞれの心筋組織の高頻度、無秩序な興奮状態であり、このとき微小電極を用いて単一細胞の膜電位を記録すると、波形・振幅・周期のすべてが不規則な活動電位がえられる。局所応答と呼ばれる不完全な脱分極をみることも多い。細動の電気生理学的機転としては古くから一源性刺激生成、多源性刺激生成、そしてリエントリーという3説があるが、著者はリエントリー説と一源性刺激生成説の折衷が有力な印象をえている<sup>6,31)</sup>。また細動の開始機転と維持機転とは必ずしも同一ではないことが指摘されており<sup>32)</sup>、後者としては微小リエントリーの多発がほぼ一般に認められている。

細動の開始(発生)様式を著者らはつぎの2型に分けている。すなわちA型は先行心拍に接近して起こった一発の期外収縮または電気刺激により、反復興奮から急速に細動が始まるもので、一方、B型はある期間規則正しい頻拍が続いた後に興奮過程が漸次不規則となって、遂に細動に移行する形である<sup>6,33)</sup>。この前者は興奮性の受攻期(心室ではT波の頂点付近にあたる)に刺激が与えられる場合で、これが細動を起こす理由はつぎのごとく説明される。すなわちT波の頂点は平均的な心室筋細胞の再分極第3相に相当するが、活動電位持続時間には細胞間でばらつきがあるため、この時点で刺激は、再分極が早く終了した細胞群ではほぼ正常の活動電位を生ずるのに対し、活動電位持続時間の長い細胞群では第3相ブロックにより伝導性の悪い活動電位を作ったり、全く応答を起こさなかったりする<sup>7)</sup>。したがって興奮伝播過程が不規則となり、局所的ブロックの発生等を介して微小リエントリーが多発、細動を導くものと考えられる。B型での細動への移行も、頻拍時の高頻度刺激に対して近接心筋細胞群が均一に応答

できず、脱分極過程も再分極過程も非同期性となるものとして、A型と同じように解釈できるであろう<sup>6,33)</sup>。

以上は主としてリエントリーを用いた説明であるが、一源性刺激生成を支持する所見としては、電気刺激による心房細動の発生初期に、刺激部位近辺で高頻度の反復興奮をみた佐野らの成績等がある<sup>34)</sup>。また著者はこれまで抗不整脈剤の除細動作用について実験を行ってきたが、これはウサギの摘出灌流心において高頻度電気刺激で心室細動を起こさせ、微小電極で心室筋細胞の活動電位を記録する方法である<sup>35)</sup>。そして一定時間後に被験薬剤を灌流液中加入して活動電位記録を繰り返し、その変化をみると、たとえばquinidine添加後には活動電位の持続時間が延長、不完全脱分極(局所応答)の数が減少して活動電位振幅が比較的整ってくるとともに、単一細胞の興奮頻度が明らかに低下してくる<sup>35,36)</sup>。この発火頻度の減少が、ある限度に達すると細動は停止して、正常の洞調律を回復するのがみられるが、実験例によっては心電図波形も活動電位も高頻度ではあるが規則正しくなると、心室頻拍の状態となり、それが持続したり遂には洞調律に戻ったりする。こうした所見は薬剤による伝導抑制や不応期の延長が微小リエントリー回路を漸次消失させ、遂に何らかの原因で高頻度に刺激を生成する中枢のみが残ったことを示唆する。ただしこれをほとんどの微小リエントリーが停止した後に、主要なリエントリー回路1個だけが残存したものとしても解釈できることを付け加えておかなければなるまい。

いずれにしても細動を起こし易くする因子としては、(1)心筋細胞の活動電位持続期間(および不応期)が短縮して高頻度の興奮を許すこと、(2)不応期や伝導性に関して組織の不均等性が増して、不規則な興奮伝播、ひいてはリエントリーを生じ易いこと、等が挙げられる。(1)の条件を起こすものとして心房では迷走神経の緊張増大(acetylcholine)、心室では強心配糖体の過量投与や虚血があり、また、(2)の条件を満たすものとして心房では心房筋の線維化(たとえば僧帽弁膜症における)、心室では心筋梗塞に至る虚血性病変等が重要であろう。その他、抗不整脈剤の過量投与や血清電解質異常も心室細動を導くことがあり、筋弛緩剤の



succinylcholine chloride による心室細胞等<sup>37)</sup>, 血清 K<sup>+</sup> 濃度の急激な増大を介するとされている。

## おわりに

以上、不整脈の成因を細胞膜活動電位の変化に注目して論じてみた。過去20余年のあいだにこの分野では著しい進歩がみられたが、なお知られざる点は少なくない。また本稿の最初の構想としては、こうした総論的な叙述の後にいくつかのやや特殊な話題（たとえば病的洞結節症候群、心房細動、房室ブロック、電解質異常に基づく不整脈等）に関する各論的な問題をも取り上げて論じたいと考えたが、誌面の都合で果たせなかった。不十分な点は参考文献によって補って頂くことをお願いする。

## 文 献

- 1) Hoffman, B. F. and Rosen, M. R. : Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* **49** : 1, 1981.
- 2) Hoffman, B. F. and Cranefield, P. F. : *Electrophysiology of the Heart*. McGraw-Hill Book Co., New York, 1960.
- 3) Watanabe, Y. and Dreifus, L. S. : Sites of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. *Circ. Res.* **22** : 717, 1968.
- 4) Kokubun, S., Nishimura, M., Noma, A. and Irisawa, H. : The spontaneous action potential of rabbit atrioventricular node cells. *Jpn. J. Physiol.* **30** : 529, 1980.
- 5) 西村昌雄, 渡部良夫 : 房室結節のイオン電流と伝導性に対する低酸素濃度の影響。(未発表論文).
- 6) Watanabe, Y. and Dreifus, L. S. : Newer concepts in the genesis of cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.* **76** : 114, 1968.
- 7) 渡部良夫 : 不整脈。その電気生理と臨床。文光堂, 東京, 1973.
- 8) Hellerstein, H. K. and Turell, D. J. : The mode of death in coronary artery disease. An electrocardiographic and clinicopathological correlation. in Surawicz, B. and Pellegrino, E. D. (Eds.) : *Sudden Cardiac Death*, Grune and Stratton, Inc., New York, 1964, p. 17.
- 9) Ferrer, M. I. : The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* **206** : 645, 1968.
- 10) Müller, P. : Ca- and K-free solution and pacemaker activity in mammalian myocardium. *Helv. Physiol. Acta* **23** : C38, 1965.
- 11) Cranefield, P. F. : *The Conduction of the Cardiac Impulse*. Futura Publishing Co., Mount Kisco, N. Y., 1975.
- 12) Arita, M., Nagamoto, Y. and Saikawa, T. : Automaticity and time dependent conduction disturbance produced in canine ventricular myocardium. New aspects for initiation of ventricular arrhythmias. *Jpn. Circul. J.* **40** : 1409, 1976.
- 13) Ferrier, G. R. and Moe, G. K. : Effect of calcium on acetylcholinesterase-induced transient depolarizations in canine Purkinje tissue. *Circ. Res.* **33** : 508, 1973.
- 14) D. Noble 著, 有田 真訳 : 心臓拍動の生理。東大出版会, 東京, 1977.
- 15) 渡部良夫, 西村昌雄 : 房室伝導障害。膜 1982。(印刷中).
- 16) Weidmann, S. : The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J. Physiol.* **127** : 213, 1955.
- 17) Noma, A., Irisawa, H., Kokubun, S., Kotake, H., Nishimura, M. and Watanabe, Y. : Slow current systems in the A-V node of the rabbit heart. *Nature* **285** : 228, 1980.
- 18) Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H. and Fleckenstein, A. : Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflügers Arch.* **335** : 309, 1972.
- 19) Rosenbaum, M. B., Lazzari, J. O. and Elizari, M. V. : The role of phase 3 and phase 4 block in clinical electrocardiography. in Wellens, H. J. J., Lie, K. I. and Janse, M. J. (Eds.) : *The Conduction System of the Heart*. Leiden, H. E., Stenfert Kroese, B. V., 1976, p. 126.
- 20) Watanabe, Y. and Nishimura, M. : Terminology and electrophysiologic concepts in cardiac arrhythmias. V. Phase 3 block and phase 4 block. Part 1. *PACE* **2** : 335, 1979.
- 21) Watanabe, Y. and Nishimura, M. : Terminology and electrophysiologic concepts in cardiac arrhythmias. VI. Phase 3 block and phase 4 block. Part 2. *PACE* **2** : 624, 1979.
- 22) Watanabe, Y. and Dreifus, L. S. : Inhomogeneous conduction in the A-V node. A model for re-entry. *Am. Heart J.* **70** : 505, 1965.
- 23) Sherf, L. and Neufeld, H. N. : *The Pre-excitation Syndrome: Facts and Theories*. Yorke Medical Books, New York, 1978.
- 24) Gallagher, J. J., Sealy, W. C., Wallace, A. G. and Kasell, J. : Correlation between catheter electrophysiological studies and findings on mapping of ventricular excitation in the W.P.W. syndrome. in Wellens, H. J. J., Lie, K. I. and Janse, M. J. (Eds.) : *The Conduction System of the Heart*. Leiden, H. E., Stenfert Kroese B. V., 1976, p. 588.
- 25) Kulbertus, H. E. (Ed.) : *Re-entrant Arrhythmias*. University Park Press, Baltimore, 1977.
- 26) Bonke, F. I. M. (Ed.) : *The Sinus Node. Structure, Function and Clinical Relevance*. The Hague, Martinus Nijhoff Medical Division, 1978.
- 27) Satake, S., Balke, J., Dreifus, L. S. and Watanabe, Y. : Block and reentry in the sinus node area. *Am. J. Cardiol.* (in press).
- 28) Watanabe, Y. : Reassessment of parasystole. *Am. Heart J.* **81** : 451, 1971.

- 29) Pick, A. : The electrophysiologic basis of parasy-  
stole and its variants, in Wellens, H. J. J., Lie,  
K. I. and Janse, M. J. (Eds.): The Conduction  
System of the Heart, Leiden, H. E., Stenfert Kroese,  
B. V., 1976, p. 143.
- 30) Jalife, J. and Moe, G. K. : Effect of electrotonic  
potentials on pacemaker activity of canine Purkinje  
fibers in relation to parasytostole. *Circ. Res.* **39** :  
801, 1976.
- 31) 渡部良夫 : Reentry 説と細動の機序. 日本臨床 **35** :  
2314, 1977.
- 32) Moe, G. K. and Abildskov, J. A. : Atrial fibrilla-  
tion as a self-sustaining arrhythmia independent of  
focal discharge. *Am. Heart J.* **58** : 59, 1959.
- 33) Watanabe, Y. and Dreifus, L. S. : Mechanisms  
of ventricular fibrillation. *Jpn. Heart J.* **7** : 110,  
1966.
- 34) Sano, T. and Scher, A. M. : Multiple recording  
during electrically induced atrial fibrillation. *Circ.*  
*Res.* **14** : 117, 1964.
- 35) Watanabe, Y. and Dreifus, L. S. : Antifibrillatory  
action of antiarrhythmic agents. (Abst.) *Fed.*  
*Proc.* **30** : 554, 1971.
- 36) Watanabe, Y. : Antifibrillatory action of several  
antiarrhythmic agents. in Hayase, S. and Murao,  
S. (Eds.): Cardiology. Proceedings of the VIII  
World Congress of Cardiology, Excerpta Medica,  
Amsterdam, 1979, p. 924.
- 37) 渡部良夫 : 不整脈の成因と対策. 内科領域と外科  
領域の対比. 日本外科学会誌 **81** : 999, 1980.