

# 1. 不整脈発生の機序

橋本 敬太郎\*

## はじめに

手術中に発生する不整脈や、不整脈患者に麻酔をする場合、その発生機序として純粋に電気生理学的な立場からの説明以外に、急激な病態の変化による発生原因も、治療をする場合には重要であろう。また不整脈としては、著者のように抗不整脈薬の基礎的実験をしているものには、通常頻脈性不整脈しか問題にしないことが多いが、今回は徐脈性の不整脈についても触れてみたい。

## 1. 正常の心臓調律

心臓の興奮は、右心房と上大静脈の移行部近くに存在する洞房結節から発生する。図1のAは、その部位の活動電位の模式図であるが、この部位の活動電位は細胞内の負の電位が0または正の電位になる脱分極と、元の細胞内の負の電位にもどる再分極に引き続き、次第に正の電位方向に変化する、いわゆる遅い脱分極、または4相脱分極を

示す特長をもち、それが閾膜電位に達すると、再び活動電位を発生している。この4相の脱分極を示す細胞を、自動能を有するものと呼ぶが、洞房結節は、その興奮頻度が一番高く、自動能発生のために特殊化している心筋といえることができる。他の特殊心筋も洞房結節の機能低下の場合に代償する予備機能として自動能をもつが、その興奮発生頻度は低い。自動能の発生には、とくに洞房結節のものは、いわゆる遅い内向き電流または通称Ca電流によるCaの細胞内流入が大きな役割を果たしている。洞房結節の電位が、閾膜電位に達すると、大きないわゆる0相の脱分極が、やはりCa電流の増大により起こり、それが洞房結節周囲の心房筋に電気緊張性電位変化を生じさせ、Cに示すような深い膜電位をもつ心房筋に、Na電流といわれるNaの細胞内への突然の大量の流入による0相の脱分極を起こす。このNa電流による脱分極は、all or noneの反応なので、大きさの等しい活動電位を発生させ、それが離れた心房

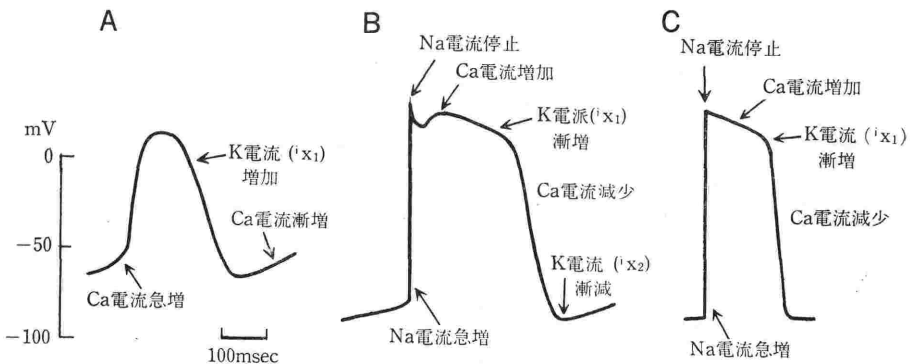


図1. 心筋活動電位波形とそのイオン電流機序

\* 山梨医科大学薬理学教室

筋に電気緊張電位として影響し、膜電位を閾値に達しさせ、興奮を伝達させる。心筋は0相の脱分極をしたのちは、一時的なK透過性減少と、Ca電流により長くその脱分極を維持し、そのあいだに心筋に単収縮を引き起こさせるが、Na電流とCa電流の停止と、細胞内から外へ正の電荷を運び出すK電流が増加し、再分極する。再分極するまでは、NaとCa電流は再び流れえないので、心筋は興奮性のない不応期に入っている。したがって心房の興奮波は、房室結節に達したものを以外は、心房全体が不応期になるので、行く先を失い消失する。

房室結節は、Aのような活動電位をもち、0相の脱分極がCa電流により起こるので、脱分極の速度が遅く、興奮伝導の速度が遅い。房室結節を通過して興奮波が、Bの活動電位の形をもつヒス束・心室プルキンエ線維に達したときには、心房の収縮は、ほぼ終了しており、心房と心室が時間をずらして収縮させるために伝導を遅くするために特殊化したのが房室結節ということが出来る。

ヒス束・プルキンエ線維に達した興奮波は、心室という大きな筋肉組織を同時に収縮し、効率良くポンプ機能を果たすために、BのようなNa電流による早い脱分極がもっとも早い速度で心室内を伝播する。したがって、プルキンエ線維は、早い伝導を行うために特殊化した細胞ということができる。プルキンエ線維も自動能をもつが、Ca拮抗薬は、その自動能を抑制しないので、K電流の一つである $i_{K2}$ 電流が減少し、相対的に内向き電流が増えるという説明を図に示した。最近では洞房結節と同様にCa電流の増加がプルキンエ線維の自動能を発生させるという考え方も出ている。心室プルキンエ線維と心室筋の不応期は長いので、興奮波は消失する。

このように正常調律では、洞房結節で興奮が発生し、心室筋に達して消滅することを繰り返しているが、その異常が不整脈である。電気生理学的には、自動能が低下しすぎるか、異所性に増加するか、または伝導障害で興奮が伝わらなくなったり、心室を興奮させたのち消滅するはずの興奮波が心臓内に留まるために不整脈が発生する。これらは、心臓全体または局所に電気生理学的な異常が、イオン電流の変化を介して起こってくると考

えられる。

細胞のイオン環境の維持には、エネルギーを使ってNaを外に出し、Kを外液から取り込むNaポンプが重要で、それが細胞外にNaとCa、細胞内にKの濃度を高めているが、さらに静止時に細胞はKにのみ透過性をもつことから、細胞内に負の電位が保たれている。活動電位の発生には、細胞膜を通りにくかったイオンに対する透過性が急激に変化し、イオンの濃度勾配に従ってイオンが膜の内外を移動することによるが、このイオンの通り路であるイオンチャンネルは、エネルギーを消費せずに物理化学的な変化、とくに細胞内の電位によって開き、また閉じるが各チャンネルにより、その変化の早さは異なっている。イオンチャンネルは電位変化以外にも、温度、pH、外液イオン濃度の影響を受けるし、脂質に溶解易い麻醉薬等は、細胞膜の性質を変化させ、イオンチャンネルに影響を与えると考えられる。

## 2. 徐脈性不整脈

徐脈性不整脈は、洞房結節の自動能低下または、心房への伝導障害や房室結節のブロックによって発生する場合がほとんどである。両部位とも、Ca電流によりその活動電位が発生するので、主としてCa電流の抑制とK電流増加による膜電位の過分極等がその発生原因であろう。また両部位とも、自律神経の支配が密であり、神経伝達物質が、これらのイオン電流に影響を与える。カテコールアミンは、 $\beta$ 受容体を介し、またグルカゴン等は直接細胞内の環状AMPを増加させCaチャンネルを開き、洞房結節自動能を亢進させるが、アセチルコリンは、K電流増加とCa電流抑制により自動能減少や房室伝導ブロックを起こす。アセチルコリンは活動電位の持続時間を短縮させ、後述のリエンتری機序により、場合によっては心房細動等の頻脈性不整脈も誘発する。しかし麻醉中は、アトロピンを使用しているので、アセチルコリンによる不整脈は出にくいと考えられる。カテコールアミンの作用を抑制する $\beta$ 遮断薬や、Caチャンネルを直接抑制するCa拮抗薬は、徐脈やブロックを起こしうる。また洞房結節は温度に敏感であり、低温により徐脈が起こる。pHの低下も徐脈や洞房ブロックを起こす<sup>1)</sup>、外液K濃度も

過度な増加は徐脈を起こす。

### 3. 頻脈性不整脈

頻脈性不整脈は、心室興奮の回数が毎分約150以上になると、心拍量、冠血流量の減少等循環機能低下を起こすとともに、心室性の期外収縮は致死性の心室細動に移行する危険があるため、緊急な治療が必要になる。この不整脈の原因は、電気生理学的には、自動能亢進と、リエントリー機序が考えられる。

#### a) 自動能亢進

自動能は特殊心筋すべてに認められる性質であるが、正常調律のときは、洞房結節の自動能がもっとも興奮頻度が高く、他の低い自動能(異所性自動能)を *overdrive suppression* と呼ばれる、早い頻度で興奮させられると、個々の自動能が抑制される機序により、洞房結節自動能を邪魔しないようになっている。しかし、洞房結節自動能または異所性自動能の亢進が起こると、頻脈性の不整脈が起こりうる。洞房結節や房室結節では、Ca電流増加を起こす環状AMPを細胞内で増加させる薬、pHの上昇、心筋虚血により流出するKによる軽度の細胞外K濃度上昇、温度の上昇等で頻脈が起こる。心室プルキンエ線維は、Kの外向き電流が再分極後急激に減少することが、その自動能発生に重要だと考えられているが、これが、カテコールアミンやK濃度上昇等で亢進する。しかし、われわれがイヌの心室自動能のカテコールアミンに対する反応を、血液灌流イヌ心室筋標本を用いて検討したところ、心室自動能は毎分60~70くらいにしか上昇せず、洞房結節の自動能を凌駕するとは考えにくい<sup>2,3)</sup>。そこで、図2のような、心室プルキンエ線維と心室筋から成る標本の模式図で示すように、自動能亢進部位が、進入ブロックという伝導障害で守られていると、*overdrive suppression* を受けずに、発生した活動電位だけは、外に向かって伝導するので、自動能の頻度は高くなくても不整脈が発生しうる。こういった不整脈に対しては、自動能を抑制したり、侵入ブロックの部位の伝導を改善するか、または逆に悪化させて、興奮が外に伝導しなくさせればよい。

最近では、異所性自動能の発生に、通常 *overdrive suppression* を示さずに、逆に早い頻度の

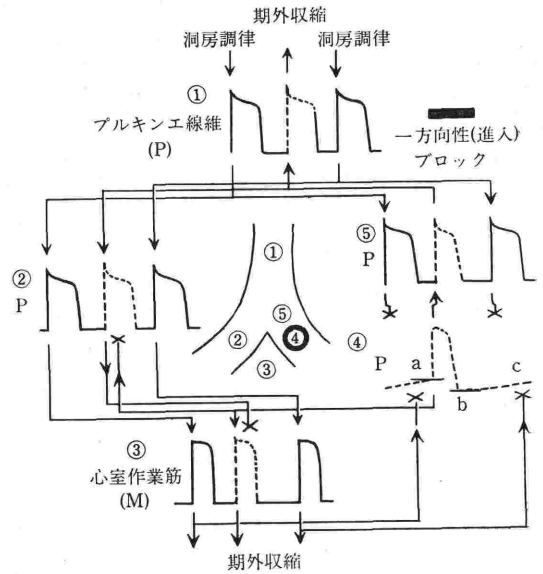


図2. 自動能不整脈の発生機序

刺激で誘発される、異常な自動能の存在が知られてきた。これは、プルキンエ線維のように正常自動能を有する細胞にも、自動能を示さない心房や心室筋にも発生する自動能で、摘出標本では、再分極後の振動性後電位という、小さな一過性の脱分極として認められる。この脱分極は、刺激頻度を高めると増大し、閾膜電位に到達すれば、活動電位を発生しうる。この自動能は、ジギタリスで誘発されることが知られているが<sup>4)</sup>、カテコールアミンやイオン環境の異常、たとえば、外液Kが0でCaが外液に多い場合等にも発生する。丸ごとの心臓では、心房や心室の期外早期刺激を加えると、ジギタリス過量投与時には、期外収縮が連発することで認められている。この現象は、細胞内にCaを注入しても発生するので、細胞内Caが増加して、筋小胞体によるCaのとり込みが十分でなくなり、Ca電流の大きさを変えたり、Naチャンネルの活性を変化させたりするのではないかと考えられている<sup>5)</sup>。この異常自動能は、摘出標本ではCa拮抗薬で抑制されたり、K濃度を上昇させたりすることで抑制されることは知られているが、われわれがイヌのジギタリス不整脈で実験したところ、Ca拮抗薬は無効であった<sup>6)</sup>。有効な薬物は、プロカインアミド・リドカイン等のいわゆるNaチャンネルを抑制する薬物であったことから、摘出標本でみられたCa電流に依存した異

常自動能が、丸ごとの心臓でも起こりうるかどうか疑問もある。

自動能による心室性期外収縮は、心室ではアセチルコリンに対する感受性が低いので、自律神経を介した薬物による不整脈抑制は考えられず、もっぱら心室自動能を抑制する Na チャネルを抑制する薬により、この不整脈が治療される。

**b) リエントリー**

この不整脈は、洞房結節で発生し、消滅すべき興奮が消失しないで、興奮を終え不応期を脱した心筋を再び興奮させることにより発生する。したがって、心臓内に不応期が極端に短い細胞が存在したり、興奮をゆっくり伝導させる部位が存在することが必要になる。図3は、前出のような心室

の場合のように、細胞の虚血が起こると、細胞内 K が減少して脱分極し、遅い伝導が起こり易いし、心筋内に虚血で短縮した不応期の細胞と、通常の細胞が混在すると、心臓内に、興奮性を回復した細胞が、不応期の細胞のあいだに、不均一な形をした興奮伝播経路を作り易くするので、リエントリー不整脈はとくに起こり易くなると考えられる。また、心臓が大きいとリエントリー回路が出来易くなる。また図3の場合のように、期外収縮が自動能亢進で発生し、それが、リエントリー不整脈を起こすことも想像されるので、自動能亢進もリエントリー不整脈を起こし易くするので、実際の心臓では、両者の機序が混在している可能性が強い。

リエントリー不整脈を抑制するには、伝導速度を早めたり不応期を延長する、または心臓内の不応期の不揃いをなくする、一方向性ブロックを改善するか、または逆に悪化させて完全なブロックにしてしまいか等の電気生理学的作用が必要である。Na チャネルを抑制する抗不整脈薬は、このうちのいくつかの条件を満たすので有効であるが、Na 電流を抑制し、興奮伝播を遅らせる作用は、逆にリエントリーを発生し易くするので、キニジン、プロカインアミド、まれにはジソピラミド等の抗不整脈薬では、不整脈を誘発したり、悪化させたりする場合もある。また、自動能不整脈も、リエントリー不整脈も、いわゆる Na チャネルを抑制する抗不整脈薬が有効なことから、両者を薬物の作用から区別するのはむづかしい。

このリエントリー不整脈か、自動能不整脈かを区別することが、治療上どうしても必要かどうかは疑問であるが、電気生理学的には、心臓内に電極カテーテルが挿入してあれば、単発刺激によって抑制されれば、リエントリー不整脈であろうと考えられている。しかし頻回刺激で抑制される不整脈は、リエントリー不整脈でもかまわないし、自動能不整脈でも起こりうる。また電気刺激による誘発が起こるのも、リエントリー不整脈か異常自動能不整脈か区別できないので、電気生理学的な方法によっても両者の鑑別はむづかしいということになる。

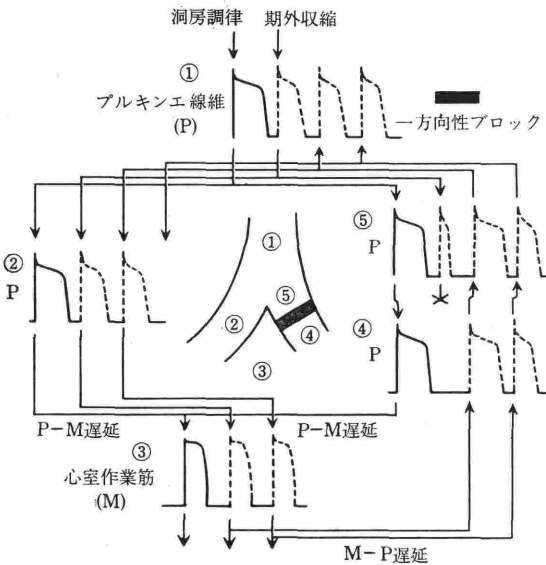


図3. リエントリー不整脈の発生機序

プルキンエ線維と心室筋の標本の模式図を示すが、伝導の障害として、一方向性のブロックの存在、ブロックの手前の活動電位の持続時間の短縮、①→②→③→④と興奮波が旋回する時間が、⑤の細胞の不応期より長くなっているという条件があると、興奮は、いつまでもこの回路を旋回し、期外興奮を発生することを示している。遅い伝導や一方向性のブロックは、房室結節や、プルキンエ線維と心室筋の接合部等で起こり易いし、また心房内には、解剖学的に興奮が周回し易い房室輪や大静脈口があるので、リエントリー不整脈は、心臓のいろいろな部位に起こりうる。また心筋梗塞

#### 4. 病態からみた不整脈の発生機序

病態による不整脈の発生原因は、麻酔中の不整脈を理解するうえでは、電気生理学的な発生機序よりも重要かもしれないので、以下簡単に述べておく。

##### a) 薬 物

薬物のうち、細胞内 Ca 量を増加させるカテコールアミンやジギタリス、K 電流を減少させるカテコールアミン等、Na 電流を抑制する抗不整脈薬等が頻脈性不整脈を誘発し易い。また Ca 拮抗薬、 $\beta$  遮断薬または抗不整脈薬が徐脈性の不整脈を誘発し易いこともよく知られている。またシクロプロパンやハロセンは、心筋を感作させてカテコールアミンの少量投与や交感神経からの遊離があれば、重篤な心室性不整脈を発生し易いこともよく知られている。このアドレナリン不整脈と通称されている不整脈は、簡単には、異所性自動能が、心室に発生したと考えるのも不思議ではないがわれわれの実験では、心室自動能増加だけではなく、上室性の早い興奮発生も大きく影響していると考えられた。イヌに 1~1.5%ハロセン麻酔下に、2~4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  のアドレナリンを注入すると、他のイヌ心室性不整脈モデル、冠結紮不整脈とジギタリス不整脈、に比較して、心室細動に移行し易い重篤な不整脈を発生させるが、この不整脈には $\beta$  遮断薬はもちろんであるが Ca 拮抗薬が有効であったので、他の不整脈とは発生原因が異なると考えられる。

##### b) 虚 血

虚血状態は心臓において細胞内 K の流出、pH の低下、Na ポンプの阻害等の不整脈を誘発させる条件を備えている。換気不十分や室素濃度の上昇等による全身性の低酸素状態等も当然不整脈を誘発し易くする。心筋虚血時には、虚血によって不整脈が発生し易くなるとともに、急に虚血が改善し、再灌流が起こるときも不整脈、とくに心室細動が発生し易いので注意が必要である。われわれが、イヌの冠動脈を二段結紮した不整脈では、Na チャネルを抑制する薬物が有効であったが、Ca チャネル抑制や $\beta$  受容体遮断をする薬物は無効であった<sup>7)</sup>。

##### c) 心 肥 大

心肥大や拡大は、リエントリー不整脈を起こし易いし、また特殊心筋の伸展は、自動能を亢進させ不整脈を誘発しうる。

##### d) 体 液 異 常

K イオン濃度の変化や pH の異常が不整脈を誘発し易いことは前述した。麻酔中には急激に電解質異常が起こったり、呼吸性 pH 変化が起こりうるが、それによって発生した不整脈では、それらの異常を治療することにより、不整脈は消失し易い。

##### e) 自 律 神 經 異 常

交感神経、副交感神経を介する強い反射は、不整脈の原因になりうることは前述した。この場合には、アトロピンや $\beta$  遮断薬により、速やかな治療効果が期待されるが、麻酔中には、自律神経反射が起こりにくいように、血圧、血液ガスの急激な変化を起こさせないようにすることが重要であろう。

#### お わ り に

不整脈の発生機序を主として電気生理学的な立場から解説してみた。麻酔は、生体に大きな変化をもたらすので、急激に不整脈を発生しうるが、原因さえ分かれば、それに対する処置で、不整脈を改善させることは、比較的容易であろう。抗不整脈薬の使用は、不整脈を悪化させうることを念頭において使用すべきと考えられる。

#### 文 献

- 1) Satoh, H. and Hashimoto, K. : Effect of pH on the sino-atrial node cells and atrial muscle of dog. *Arch. int. Pharmacodyn.* 261:67, 1983.
- 2) Hashimoto, K. and Hashimoto, K. : The mechanism of sensitization of the ventricle to epinephrine by halothane. *Am. Heart J.* 83:652, 1972.
- 3) Hashimoto, K., Endoh, M., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Effects of halothane on automaticity and contractile force of isolated blood-perfused canine ventricular tissue. *Anesthesiology* 42:15, 1975.
- 4) Hashimoto, K. : Electrophysiological mechanisms for digitalis arrhythmias. *Jap. Circ. J.* 40:1451, 1976.
- 5) Matsuda, H., Noma, A., Kurachi, Y. and Irisawa, H. : Transient depolarization and spontaneous voltage fluctuations in isolated single cells from guinea pig ventricles. *Circ. Res.* 51:142, 1982

- 6) Hashimoto, K., Shibuya, T., Satoh, H. and Imai, S. : Quantitative analysis of the antiarrhythmic effect of drugs on canine ventricular arrhythmias by the determination of minimum effective plasma concentrations. *Jap. Circ. J.* **47**: 92, 1983.
- 7) Hashimoto, K., Satoh, H., Shibuya, T. and Imai, S. : Canine-effective plasma concentrations of antiarrhythmic drugs on the two-stage coronary ligation arrhythmia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **223**: 801, 1982.