

心房細動はどのようなリエントリーで生じるか： 何が薬理的治療標的となるか

池田 隆徳*

はじめに

心房細動は、心電図上において迅速で、不規則、多形態の心房興奮波を有する頻脈性不整脈である。その機序は、これまで multiple wavelets 説¹⁾によって説明されてきた。近年、コンピュータを用いてリエントリー中の興奮伝播の詳細な解析が行われるようになり、リエントリーの成因に関してこれまでの概念とは異なる新たな知見が報告されるようになった。その知見とは、興奮旋回における spiral wave 理論である。著者らは、高解像度マッピングを用いて spiral wave 説が心房の機能的リエントリーの機序として矛盾しないことを実験的に立証している^{2,3)}。Spiral wave 説は、リエントリーの中心部の興奮性や興奮間隙の存在などにおいて、これまでの仮説とは明らかに異なる新しい理論であり、興奮旋回中にさまよい (ミランダリング) 運動を呈することが知られている。著者らは、この現象を心房細動の機序を考える上で応用し、単一のリエントリー (spiral wave) でも心房細動は成立することを報告している^{4,5)}。

本稿では、上述した考え方の基本をなす実験データを呈示し、何が心房細動の薬理的治療標的となるかについて考察してみたい。

Spiral wave 興奮

1. 概念

頻拍の興奮旋回において、spiral wave という概念を最初に報告したのは Winfree⁶⁾である (図1)。当時ロシアにいた Krinsky⁷⁾も古くから spiral

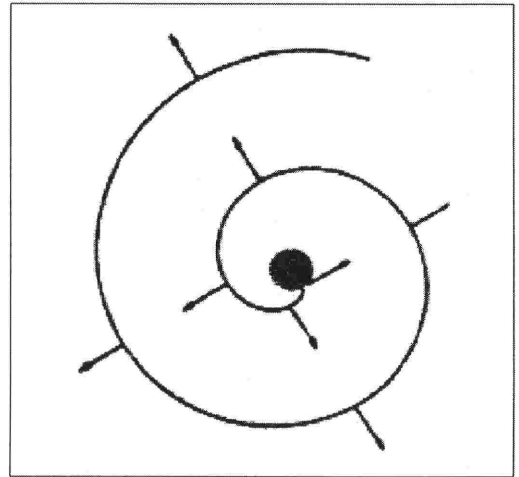


図1 コンピュータモデルにおける spiral wave (文献⁶⁾より引用)

wave に関する報告を数多くしている研究者の一人である。彼らは、コンピュータ (数学) モデルにおいてリエントリー性興奮波を誘発し、その興奮伝播様式を説明するために “spiral wave” という用語を使った。学術的には spiral wave とは二次元における渦巻き興奮であるため、三次元の場合は “scroll wave” あるいは “vortex” を使用した方がよいとされている。実験における呼称もこれに準じており、心房あるいはスライス心筋モデルの場合は spiral wave、心室の場合は scroll wave (あるいは vortex) と呼ばれている。しかし、最近、Winfree が両者を総して “rotor” と呼ぼうと提唱したことで、学術誌上でこの用語を積極的に用いる学者もいる。

動物心筋において最初にリエントリーの成因と

*東邦大学医学部附属大橋病院第三内科

しての spiral wave を示したのは、Davidenko ら⁸⁾である。彼らはヒツジまたはイヌの心室スライス心筋（心外膜）においてリエントリーを誘発し、光学的マッピングを用いて spiral wave を観察した（図2）。光学的マッピングとは、膜電位感受性色素によって心筋を染色し、一定波長の光を照射すると膜電位の変化に応じて異なる波長の光を放出するが、これを特殊ビデオカメラで撮影することによって、動画像としてスクリーン上に描写するマッピング法である。その後、同一の研究室から Pertsov ら⁹⁾あるいは Cavo ら¹⁰⁾が、心室における spiral wave の興奮様式とその特徴を詳細に報告した。

現在、明らかにされている spiral wave 興奮の特徴を表1に示す。

2. Spiral core の性質と興奮間隙

Leading circle 説¹¹⁾との違いについてよく議論されるが、その決定的な違いはリエントリーの中心部（core）の興奮性と旋回路における興奮間隙の存在の有無である。Leading circle 説（図3左）は、Allessie らが1977年に提唱した概念であり、ウサギの孤立左房筋を用いてリエントリーを誘発し、

多点でリエントリー中の細胞活動電位を記録することにより、その成立機序を説明したものである。彼らによれば、リエントリーの旋回路の中心部は周囲からの興奮波の進入により常に不応期の状態であり、また、興奮の先端が不応期の時期を脱したその尾端を追いかけるように旋回するため、興奮間隙は存在しないか、仮に存在してもごく僅かであると説明している。これに対して著者らは、イヌの孤立右房筋を用いて spiral wave 説²⁾（図3右）が心房の機能的リエントリーの機序として矛盾しないことを報告している。その概略は、リエントリーの興奮前面は渦巻き様であり、リエント

表1 Spiral wave 興奮の特徴

- ① 興奮前面の形状が渦巻き様である
- ② 中心部に興奮可能であるが実際には興奮していない領域（core）が存在する
- ③ 十分な興奮間隙が存在する
- ④ 興奮前面の曲率が伝導速度を決定する
- ⑤ 興奮波はミアンダリング運動を起こす
- ⑥ 旋回中に自己分裂をきたす
- ⑦ 旋回中に新しい興奮波の発生を誘発する

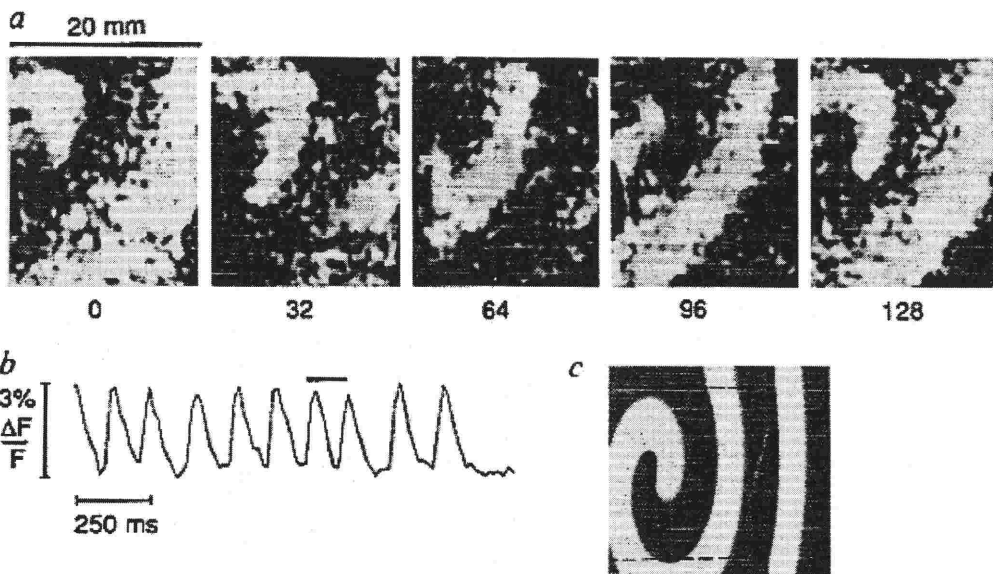


図2 光学的マッピングで観察された spiral wave（文献⁸⁾より引用）
 図の a は、光学的マッピングを用いてスライス心室筋（心外膜）で観察された spiral wave を示している。b は a で示された spiral wave 中の偽似電位波形である。c はコンピュータシミュレーション（Fitz-Nagumo モデル）を用いて得られた興奮伝播を示している。a と c の興奮パターンはほぼ同一である。心室の場合、興奮伝播は線維走向の影響を受けるため、spiral wave の形状が軸方向によって異なる。

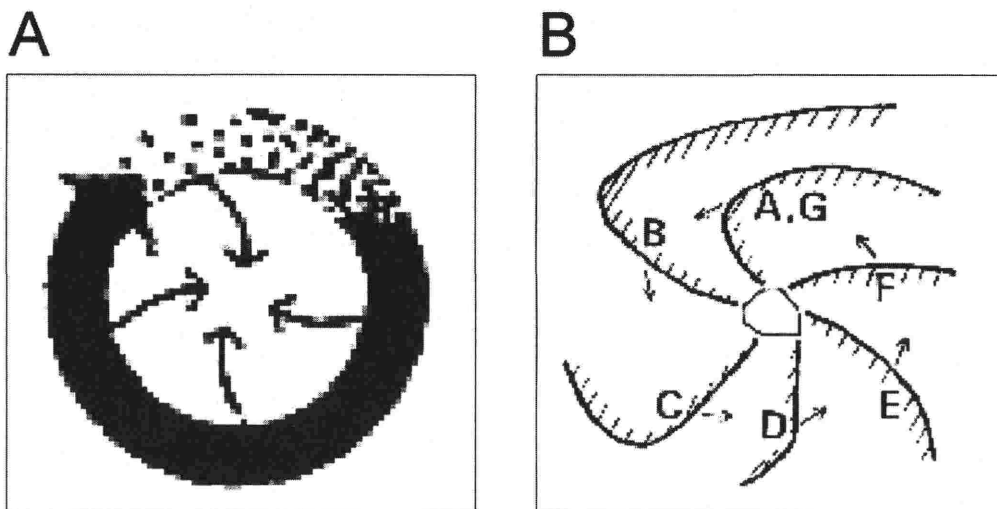


図3 心房の機能的リエントリーの機序 (文献^{2,11)}より引用)

A: Leading circle モデル: リエントリーの軌跡は輪状であり, 興奮波の先端が不応期の時期を脱した尾端を追いかけるように旋回する. このモデルでは興奮間隙はほとんど存在しない. リエントリーの旋回路の中心部は周囲からの興奮波の進入により常に電気的不応の状態にある. B: Spiral wave モデル: リエントリーは渦巻き様に興奮しており, 興奮旋回路上には十分な興奮間隙が存在する. リエントリーの中心部 (core) は興奮可能であるが実際には興奮しておらず, この silent core の存在がリエントリーの維持に必須である.

リーには興奮可能であるが実際には興奮していない領域 (core) がその中心部に存在し, 興奮旋回路上には十分な興奮間隙を有するというものである. この spiral core の性質は双極電位記録²⁾のみならずガラス電極を用いた活動電位記録³⁾でも確認されている.

3. 興奮前面の曲率と伝導速度との関連性

Cavo¹⁰⁾ は, isthmus の違いによって興奮波の伝播様式が異なることに注目し, spiral wave 興奮の伝達速度が興奮前面の曲率によって管理されることを明らかにした. 興奮前面の曲率が急峻になれば伝導速度は遅くなり, 逆に平坦になれば早くなるというものである. この解釈は spiral core の形成を説明する上で有用である. すなわち, 興奮前面の曲率は末梢から core に近づくにつれ強くなるため, それに応じて伝導速度は低下する. 最終的に伝導速度がゼロとなったものが core であると説明できる.

4. ミアンダリング運動

Spiral wave の興奮は, 通常, 旋回中にその core あるいは興奮前面の先端が無秩序に移動し, 媒体 (心筋) 内をさまようようなミアンダリング (あ

るいはドリフティング) 運動を伴う. Winfree¹²⁾ や Krinsky⁷⁾ は, コンピュータシミュレーションにおいてその現象を観察しており, また, Davidenko¹³⁾, Pertsov⁹⁾, Gray^{14,15)} らも光学的マッピングを用いた心室筋モデルでの実験で同一の現象を観察している. 著者らは心房筋において観察しており^{4,5,16)}, このミアンダリング運動は spiral wave 興奮には必ず認められる現象と言っても過言ではない. コンピュータモデルあるいは動物実験で定位置を旋回する spiral wave が示されることがあるが, これは興奮媒体 (心筋) が小さい (狭い) 場合に生じる現象であり, spiral wave はミアンダリングすることの方が自然といえる. ミアンダリングが生じる機序は, source-sink mismatch 理論^{9,16,17)} によって説明されている. この理論は, 興奮旋回には興奮波 (source) の大きさとこれから伝達することが予想される未興奮領域 (sink) の広さのバランスが重要という考え方に基づいている. Source < sink であればミアンダリングを生じ, source = sink となれば定位置を旋回, また source > sink では興奮波の成立は不可能というものである. ミアンダリング運動には幾つかの付随

する現象を伴うことが知られている。代表的なのが興奮波の自己分裂である^{5,9,13)}。この自己分裂は、ミアンダリング運動が著しい場合に生じやすい。また、新しい興奮波の発生もミアンダリング中にみられ易い現象の一つである⁵⁾。Spiral wave 興奮ではこれらの現象を伴いながら複雑な興奮パターンを呈し、興奮旋回を維持することが多い。

心房細動中の興奮伝播

現在最も受けいられている心房細動の機序の仮説は、Moe がコンピュータシミュレーションを用いて報告した multiple wavelets 説¹⁾である(図4)。Allessie らは、この multiple wavelets 説を multiple “reentry” と解釈し、この仮説が妥当であることを、イヌ心臓のランゲンドルフ灌流中に誘発された心房細動の興奮伝播を用いて説明している¹⁸⁾。彼らは細動中の等時線マップを連続的に作成することにより、興奮波がその興奮前面の形状を変化させながら、消失と再生を繰り返すことで細動興奮が維持されることを観察し、それには個々の独立したリエントリー(independent reentry)が右房、左房合わせて少なくとも4~6個存在することが重要であることを報告した(図5)。しかし、Allessie らは、後に臨床例で心房細動中の右房の心外膜マッピングを行い、細動の興奮伝播には三つのタイプ(I~III型)があることを報告し¹⁹⁾、これまでとは異なった見解を示した。簡潔

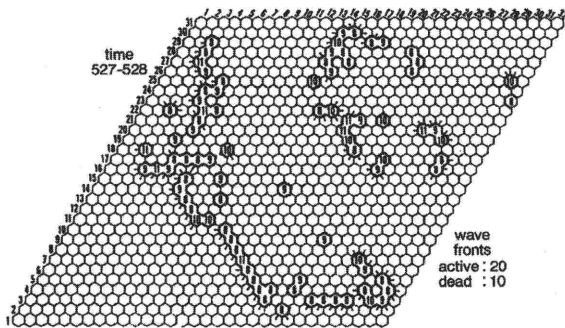


図4 コンピュータモデルを用いて提唱した multiple wavelets 説(文献¹⁾より引用)

31×32のマトリックス上に細動様興奮を作成したところ、多数の興奮波(multiple wavelet)が観察され、衝突、分裂、消失、結合を繰り返し、そのサイズと方向が無秩序に変化させながら、細動様興奮は維持したとしている。

に説明すれば、I型は単一の興奮波で、伝導遅延がほとんどないタイプ、II型は二つの興奮波を示すか、あるいは単一の興奮波で大きな伝導遅延を認めるタイプ、III型は三つ以上の興奮波が存在するタイプである。彼らは、I~III型は細動中に混在して認められるとしており、I型、すなわち単一興奮波である場合が40%の頻度で最も多いことを報告した。著者らは、高解像度のマッピングシステムを利用し、興奮伝播を静止画像の等時線マップとしてではなく、コンピュータディスプレイ

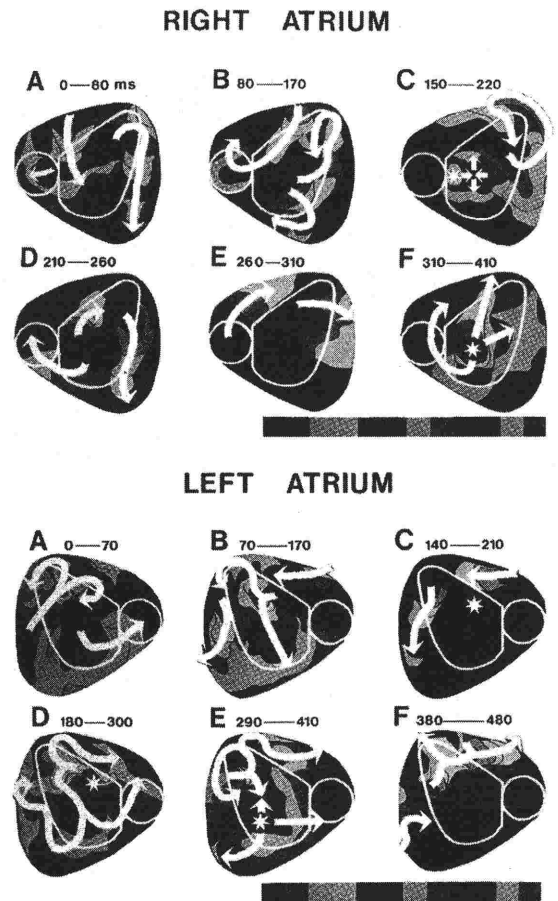


図5 細動の機序が multiple independent reentry であるとする等電位マップ(文献¹⁸⁾より引用)

上段は右房、下段は左房における心房細動中の経時的な等電位マップを示している。左房マップと右房マップは同時に得られたものではないが、常に複数(各々の心房において少なくとも2~3個以上)の独立した興奮波(全てリエントリーと解釈)が観察されたとしている。

イ上での動的マップとして描写した^{2~5,16)}。その結果、イヌ、ヒト心房筋ともに細動中に認められた興奮波は、マップ上渦巻き (spiral) 様に巡回しており、興奮波は複数 “multiple” 存在することが多かったが、単一 “single” の場合もあった (図6)。いずれの場合にせよ、興奮波はその中心部の位置を絶えず移動させながら巡回していくよう

な興奮パターン、すなわちミアンダリング運動を呈していた^{4,5,16)}。したがって、心房細動の維持には複数の興奮波の存在は必須ではなく、単一のリントリーでも心房細動を形成することは可能であると考えた。これが、著者らが提唱している single meandering reentry 説 (図7)の概要である。ミアンダリング運動が、心房筋内において顕著に

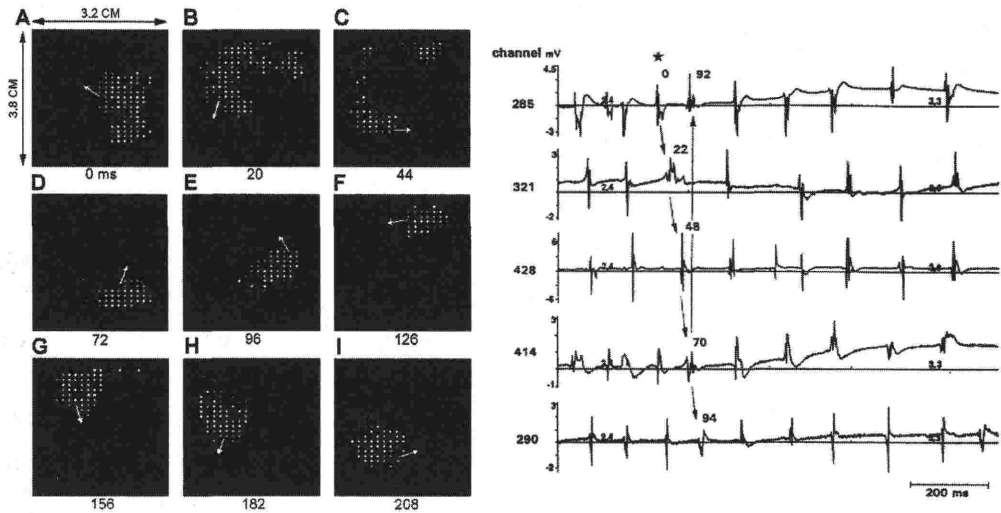


図6 心房細動中の単一リエントリーの meandering 現象 (文献⁵⁾より引用, 原図はカラー表示)

図左 A~I は心房細動中に得られた動的マップであり、図右は双極電位波形を示している。心房筋のサイズとマップ電極のサイズは同一である。単一リエントリーが常に場所を移動しながら心房内をミアンダリング (さまよい運動) している。その時の双極電位波形は不規則、多形態であり、心房細動波に矛盾しない。

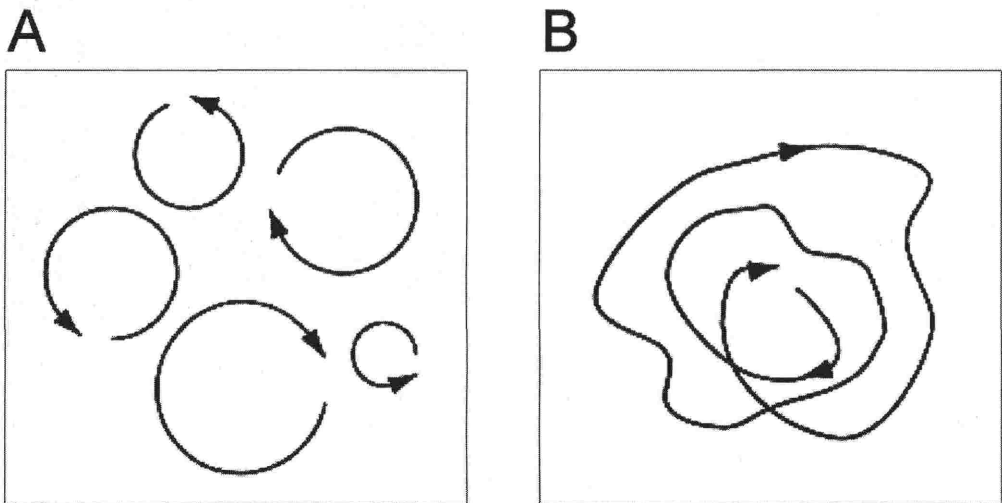


図7 心房細動の機序の仮説の違いを簡潔に説明したシェーマ

A : Multiple wavelets (independent reentry) 説, B : Single meandering reentry 説

認められた場合、spiral waveは自己分裂や突然の新たな興奮波の発生を引き起こした⁵⁾。自己分裂や新しい興奮波の発生により一時的に複数化された興奮波は、興奮波間で衝突が生ずることにより、再び単一のリエントリーへと再編成 (spatio-temporal self-organization) されることが多く、その再編成された興奮波が同様にミアンダリング運動を起こすことにより、心房細動は維持された。自己分裂や新しい興奮波の発生が頻回に出現する例では、双極電位上で記録される興奮波形は、より複雑で不規則なものとなった。著者らが観察した興奮伝播は、Allessieらが報告したI型心房細動の興奮パターンに似ており、そのミアンダリングする単一のリエントリーが、一過性に自己分裂や新しい興奮波の発生を起こせば、AllessieらのII型あるいはIII型の心房細動と類似するものと考えられる。したがって、Allessieらと著者らは同一の現象を観察しているが、マッピングの解像度や描出方法の違いから、その解釈が異なったものと思われる。また、彼らのデータでI型～III型が混在することが多かったことも、著者らの所見と類似している。ミアンダリング中に自己分裂や新しい興奮波の発生がおこれば、一過性にmultiple waveletsとなるため、この場合はMoeの仮説に矛盾し

ないと思われる。しかし、発生した興奮波はいずれも関連性があるため、Allessieらのようにこれをmultiple “independent reentry” と解釈することに大きな違いがあると考えている。

心房細動から粗動への変化

臨床で、心房細動から心房粗動へと変化、あるいはその逆の変化はよくみられる。当初、著者らが用いた心房モデルは解剖学的構造のないものであった。実際の心房では、心耳、大静脈開口部、三尖弁口、冠静脈洞入口部、肺静脈開口部といった多くの解剖学的円形構造物が存在する。心房細動中にはリエントリーはミアンダリング運動を起こしているため、興奮伝播の過程でこれらの構造物に遭遇する機会は多い。そのため、著者らは直径2～10mmの円形の解剖学的構造物を心房細動中の孤立心房筋の中央部に作成し、マッピングしたところ、直径2～4mmの円形構造物では、興奮波形および興奮伝播に変化はなかったが、円形構造物の大きさが直径6mm以上となった場合、ミアンダリング運動は消失し、単一のspiral waveが構造物の縁に常に接しながら、一定の周期で絶えず旋回するような興奮伝播様式 (アタッチメント現象) を呈した¹⁶⁾ (図8)。双極電位上の興奮波

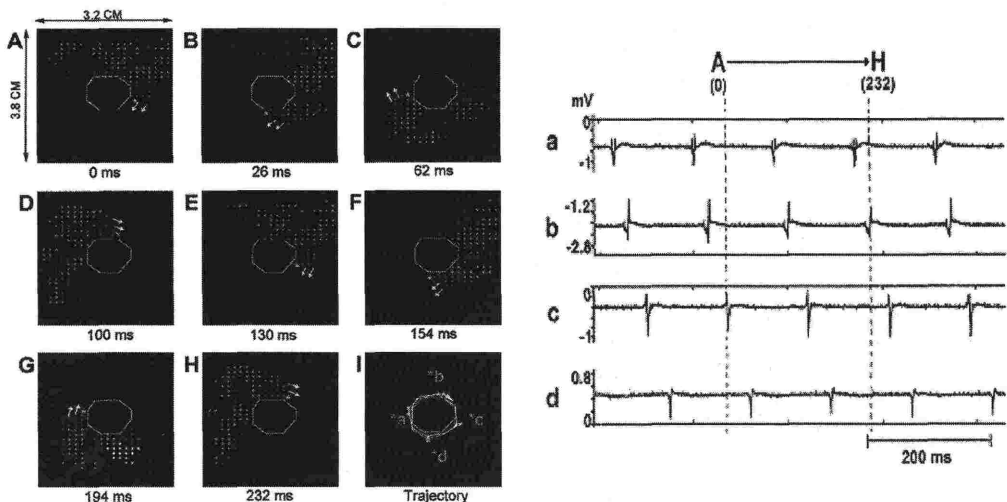


図8 大きな解剖学的構造物作成による細動から粗動への変化 (文献¹⁶⁾より引用、原図はカラー表示)

図左A～Hは大きな円形構造物(直径10mmの穴)作成後の細動興奮パターンの変化を示した動的マップ、右は双極電位波形を示している。リエントリーの先端部は、常に構造物の辺縁と接触しながら旋回している。構造物作成前にみられたような、ミアンダリング運動、自己分裂あるいは新しい興奮波の発生はみられない。Iはリエントリー先端部の軌道を表しているが、常に定位置を旋回している。

形では、興奮間隔が延長し、規則的で単形態の粗動波となった。小さい円形構造物の場合に絶えずミアンダリング運動が認められた理由として、著者らは source-sink mismatch の関与を考えている^{9,16,17}。小さい円形構造物ではその曲率が大きいので、構造物の近くを旋回する興奮波 (source) にはより広い未興奮領域 (sink) が形成される。

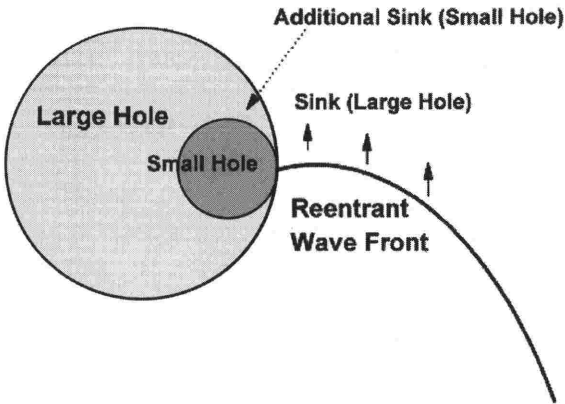


図9 円形構造物のサイズと source-sink mismatch 理論
リエントリーの興奮伝播において円形構造物が存在するとき、そのサイズが小さい場合の方が大きい場合よりも未興奮領域 (sink) が広がる。Source < sink となり、リエントリーはミアンダリング運動し易くなる。

そのためミアンダリングし易くなる。一方、大きい円形構造物の場合は sink が狭くなるためミアンダリングし難くなり、定位置を旋回するようになる (図9)。臨床例で心房粗動が大きな三尖弁口の周囲 (弁輪部) を旋回し易いと報告されている²⁰が、三尖弁口を大きな解剖学的構造物と想定すると、今回著者らが観察した現象は臨床でみられる所見と矛盾するものではない。

薬理学的治療標的

従来、抗不整脈薬の心房細動に対する薬理学的機序を考える場合、主として不応期や伝導速度あるいはその積としての興奮波長 (wave length) の変化が用いられてきた²¹。しかし、spiral wave 説に従えば、リエントリー回路には興奮間隙が存在するため、これに対する影響も考慮にいれなければならない。著者らは、spiral wave の停止機序をマップ上の興奮伝播の観点から検討したところ、他の興奮波 (新しく発生した興奮波) が興奮間隙 (excitable gap) からリエントリーの中心部に進入し、その core を興奮させることで渦巻き型のリエントリーの停止が生じた² (図10)。心房細動の機序が spiral wave のミアンダリング運動を基本とするのであれば、この現象で心房細動の停止機序を説明し得る。また、このような概念を用

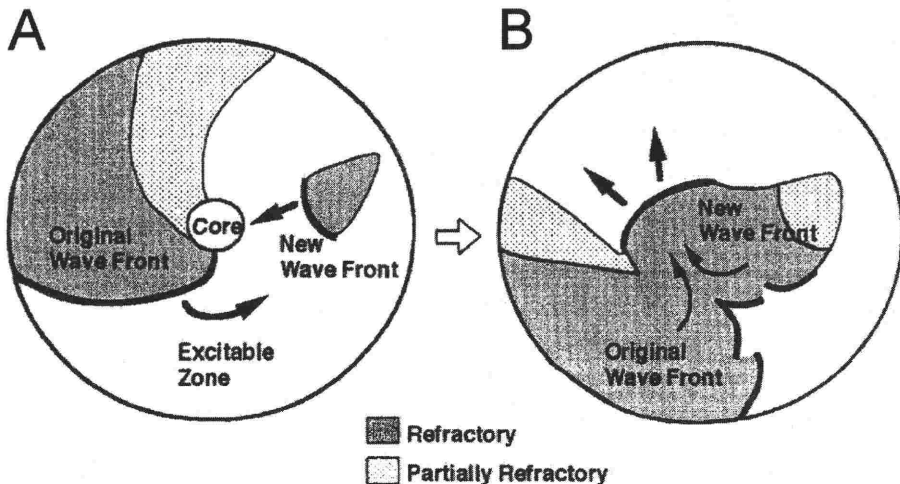


図10 Spiral wave リエントリーの停止機序

Spiral wave 興奮ではその中心部の silent core の存在がリエントリーの成立、維持において必須である。A: 十分な興奮間隙を有するため、その間隙から外部の興奮波が進入することが可能である。B: 中心部の core が興奮させられれば、spiral wave リエントリーは停止する。

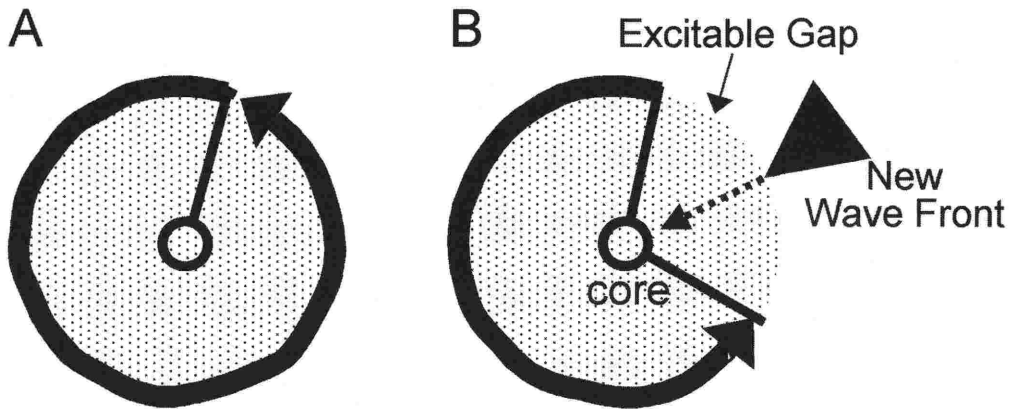


図11 抗不整脈薬作用と興奮間隙

リエントリーの興奮旋回において (A), 抗不整脈薬が伝導のみを抑制したと仮定すると, 興奮波のサイズを小さくするのではなく, そのサイズを変えず興奮間隙 (excitable gap) を大きくするという考え方もある (B)。この場合, 外部の興奮波が興奮間隙からリエントリーの中心部へと侵攻し core を興奮させる機会が多くなるため, その分リエントリーを停止させ易くなることが予想される。

いれば, これまで不応期の延長, 伝導抑制あるいは興奮波長の変化で説明不可能であった抗不整脈薬の作用機序の解釈が可能になるとと思われる。例えば, 伝導抑制作用を主とする純 Na チャンネルブロッカーでは, wave length 説に基づけば興奮波長が小さくなるため, その強い抗不整脈作用を説明することはこれまで困難であった。しかし, この薬物が興奮間隙を広げるのであれば, 十分説明することは可能となる (図11)。今後は, 抗不整脈薬の機序を考える場合には興奮間隙に対する薬理学的作用も念頭におく必要があるといえよう。

おわりに

- 1) Spiral wave 興奮は, 心房リエントリーの機序として矛盾しない。
- 2) 心房細動の成立において複数興奮波の存在は必須でなく, 単一のリエントリーでもミアンダリグ運動をおこせば発現することは可能である。
- 3) 抗不整脈薬の薬理学的作用には, 不応期, 伝導速度に加えて興奮間隙に対する影響も考慮する必要がある。

文 献

- 1) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA : A computer

model of atrial fibrillation. Am Heart J 67 : 200-220, 1964

- 2) Ikeda T, Uchida T, Hough D, et al : Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. Circulation 94 : 1962-1973, 1996
- 3) Athill CA, Ikeda T, Kim YH, et al : Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wavefronts in isolated canine right atria. Circulation 98 : 1556-1567, 1998
- 4) Ikeda T, Czer L, Hwang C, et al : Induction of meandering functional reentrant wavefront in isolated human atrial tissues. Circulation 96 : 3013-3020, 1997
- 5) Ikeda T, Wu TJ, Uchida T, et al : Meandering and unstable reentrant wave fronts induced by acetylcholine in isolated canine right atrium. Am J Physiol 273 : H356-H370, 1997
- 6) Winfree AT : Spiral waves of chemical activity. Science 175 : 634-636, 1972
- 7) Kirinsky VI : Mathematical models of cardiac arrhythmias (spiral wave). Pharmacol Ther 3 : 539-555, 1978
- 8) Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, et al : Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. Nature 355 : 349-351, 1992
- 9) Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, et al : Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. Circ Res 72 : 631-650, 1993
- 10) Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT, et al : Wavefront curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. Circ Res 75 : 1014-1028, 1994
- 11) 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 tissue without the involvement of an

- anatomical obstacle. *Circ Res* 41 : 9-18, 1977
- 12) Winfree AT : Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos* 1 : 303-334, 1991
 - 13) Davidenko JM, Salomonsz R, Pertsov AM, et al : Effects of pacing on stationary reentrant activity: Theoretical and experimental study. *Circ Res* 77 : 1166-1179, 1995
 - 14) Gray RA, Jalife J, Panfilov A, et al : Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 91 : 2454-2469, 1995
 - 15) Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, et al : Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 270 : 1222-1223, 1995
 - 16) Ikeda T, Yashima M, Uchida T, et al : Attachment of meandering reentrant wave front to anatomical obstacles in the atrium: Role of the obstacle size. *Circ Res* 81 : 753-764, 1997
 - 17) de la Fuente D, Sasyniuk B, Moe GK : Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue. *Circulation* 44 : 803-809, 1971
 - 18) Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al : Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (eds) : *Cardiac Arrhythmias*. New York, Grune & Stratton, pp 265-276, 1985
 - 19) Konings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, et al : High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in man. *Circulation* 89 : 1665-1680, 1994
 - 20) Cosio FG, Lopes GM, Goicolea A, et al : Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 71 : 705-709, 1993
 - 21) Wiener N, Rosenblueth A : The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specially in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex* 16 : 205-265, 1946