

細動発生に關与する病態生理

林 秀樹

滋賀医科大学

リハビリテーション科

Pathophysiology Regarding the Generation of Fibrillation

Hideki HAYASHI

Shiga University of Medical Science

Department of Rehabilitation Medicine

要約

心房細動は血栓塞栓症の原因となり、心室細動は致死的不整脈である。いずれの細動疾患も、心臓内を不規則に動いている複数の細動波によって特徴づけられる。どのようにして細動波が発生しさらに維持されるのかというメカニズムを知ることは、これらの細動疾患を治療するうえで極めて重要である。細動波は、一つの興奮波が分裂して複数の興奮波に変化する (wavebreak) ことで生じる。心筋の活動電位持続時間は先行する拡張期時間が長いと延長し、それが短いと短縮する。この現象は *restitution theory* として知られ wavebreak の発生様式を説明している。光学マッピングやコンピューターシミュレーションを用いて解析された活動電位では、この *restitution theory* が細動の発生と密接に関係していることが示されている。さらに、三次元的構造をもつ心臓は解剖学的・電気生理学的な点において均一な成分から構成されていない。これらの不均一性は *restitution theory* とは別に wavebreak を生じさせやすくし、細動の発生に密接に關与する。病的心では不均一性が増大しており、細動はさらに発生しやすくなる。これは臨床上、突然死の発生率が正常心に比べ病的心において高いことと合致している。この総説では、現時点での細動発生に関する理論をまとめ、今後の研究分野の方向性について述べる。

Abstract

Atrial fibrillation causes thromboembolism, whereas ventricular fibrillation is lethal. Both diseases are characterized by multiple wavelets meandering in the atria or the ventricles. It is important to study the underlying mechanism of how the fibrillation ensues and then how it lasts, because we should treat patients who develop fibrillation based on plausible mechanisms. When a single propagating wave breaks up into multiple waves, fibrillation results. Electrophysiological restitution properties of action potential duration (APD) and conduction velocity (CV) posit that APD and CV vary depending on preceding diastolic interval (defined as repolarization interval between 2 successive action potentials). When APD becomes sufficiently short following short diastolic interval, wavebreak can occur, leading to the generation of fibrillation. The validation of this theory has been supported by experiments using optical mapping and computer simulations using mathematical model. In addition, the heart is three-dimensionally heterogeneous in terms of anatomical structure and electrophysiological property. These heterogeneities tend to increase a propensity to develop wavebreak. Furthermore, diseased heart consists of a greater degree of heterogeneity than normal heart, so that fibrillation is more likely to occur in diseased heart. This is consistent with that the incidence of sudden death is higher in diseased heart than normal heart. This article reviews currently understood pathophysiology regarding fibrillation and mentions future researches.

Keyword: Fibrillation, Reentry, Heterogeneity, Restitution, Calcium

はじめに

細動は、心電図上電位の小さい不規則な波形によって診断される。従って、細動では規則的で正常なリズムが失われている。1964年 Moe らは¹、心房細動ではいくつかの興奮波が同時に存在することをコンピューターを用いて示し、multiple wavelets theory を提唱した。後にマッピング技術が進歩し、この theory が正しいことが証明された。その後、細動発生に関する研究の焦点は次の二つに向けられてきた：1) どのようにして細動が発生するのか。2) 発生した細動がどのようにして続き停止するのか。細動のメカニズムを考える上では主に次の観点から研究が行われてきた：1) 心臓活動電位の特性とその伝搬様式、2) 解剖学的・電気生理学的な不均一性、3) 細胞内カルシウムの動態。

細動

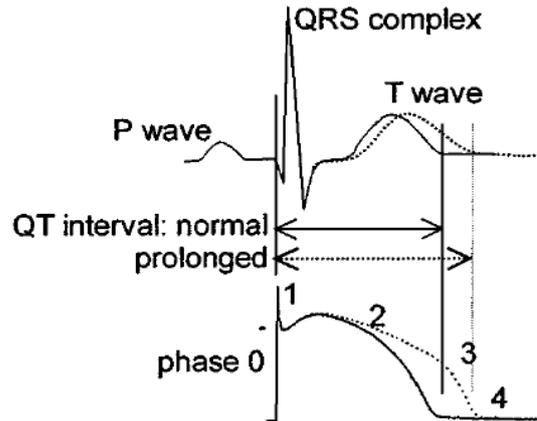
古典的に細動の機序は、複数興奮波の共存または異常自動能の亢進と考えられてきた。興味深いことに、現在においてもどちらの機序がより正確なのか、より重要であるのかという議論が続いている^{2, 3}。前者では、複数興奮波が同時に存在するためには、1つの興奮波が分裂する必要がある、”興奮波の分裂 (wavebreak)” が細動の発生と維持の本質と考えられている。一方、後者では、自動能亢進によって興奮波が頻回に発生した場合、伝播する過程で興奮波が分裂し、興奮波の分裂は Doppler 効果による副産物と考えられている。いずれの場合にも、細動中に興奮波の分裂が起こっている。では、どのようにして興奮波の分裂が起こるのであろうか。

不応期と伝導

まず、興奮伝播を考える上で心筋細胞の活動電位について知ることが必須である (図1)⁴。心筋細胞はナトリウムイオンが細胞内に急速流入することにより静止膜電位 (約 -90 mV) より約 +30 mV のレベルまで急速に脱分極する (Phase 0)。脱分極後にカリウムイオンが細胞外に流出することで再分極がおこり (Phase 1, 2, 3) 膜電位は静止状態 (-90 mV) に戻る (Phase 4)。この静止状態は次の脱分極への準備状態でもある。したがって、ひとたび心筋細胞が脱分極すると、その後一定期間は続いて脱分極することができない (all-or-none response)。これが、不応期 (refractory period) である。細動中のように不規則な興奮を繰り返す場合において、活動電位は all-or-none response を示すわけではないがこの原則はあてはまる。一方、心筋細胞の興奮は心臓内を伝播する必要がある。興奮伝播 (conduction) は不応期を脱した心筋細胞に向か

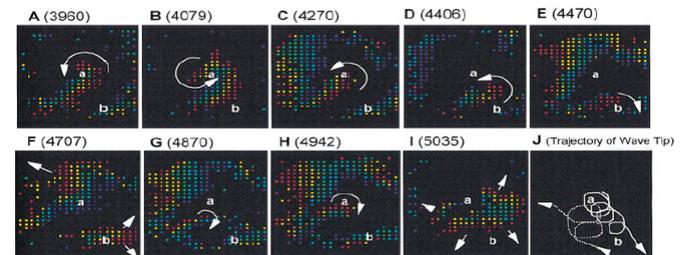
つのみ可能である。したがって、心臓の興奮伝導パターンは第一に不応期によって決定され、conduction は不応期の従属する因子である。光学マッピングの技術を用いて心室細動を観察すると、興奮波は再分極が終了したとことに向かって進入を繰り返すか、興奮がおさまっていないところでは伝導ブロックが生じている (図2)^{5, 6}。

図1. 心電図と心筋活動電位の関係



文献4より引用。

図2. 心室細動の electrical mapping



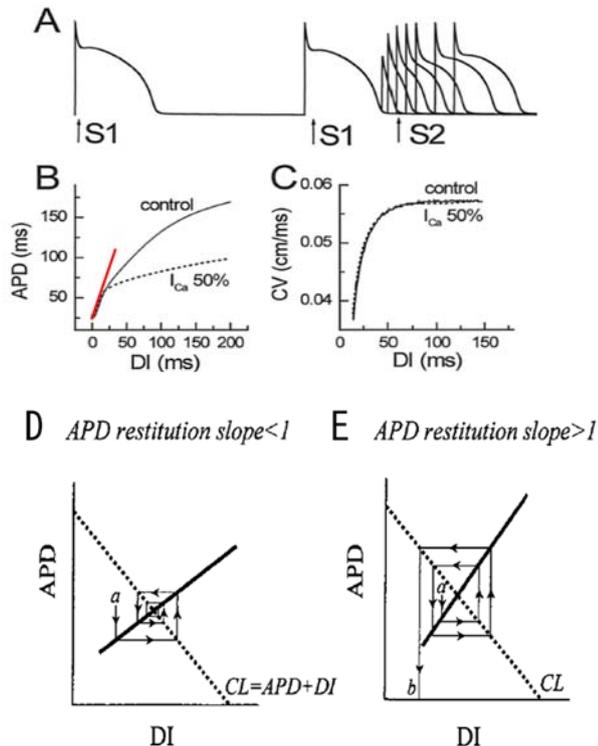
赤；興奮前面、青；興奮後面。黒い部分は完全に再分極した状態を表す。赤と青が接するところが wavebreak である。興奮は、旋回、直進、途絶など不規則な動きをする。矢印は伝播方向を示す。文献 5 より引用。

Restitution Theory

QT 間隔が先行する RR 間隔に影響を受けるように、心筋細胞の APD は活動電位に先行した拡張期の時間 (diastolic interval; DI) によって規定される。図3に示すように、連続する活動電位 (S1S2) の間隔 (coupling interval; CI) が短縮すると、DI は短縮する。DI が短縮するほど、APD は短縮する⁷。両者の関係は、自然対数に近似される非線形的な相関性を示す。この活動電位の特性は restitution と呼ばれ、1968年に Nolasco らによって始めて提唱された⁸。近

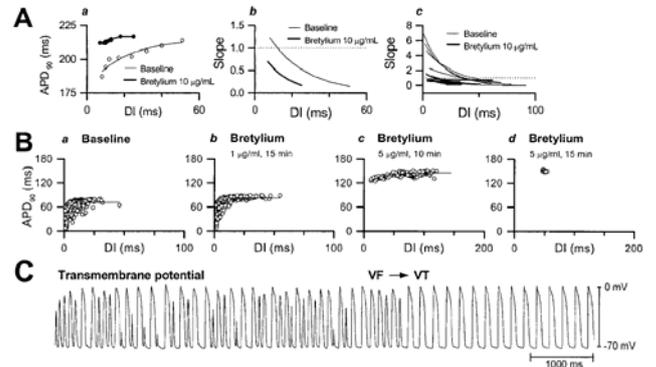
似された曲線の傾き、すなわち slope of restitution curve が 1 より大きい時、DI が短縮すると APD は十分に短縮し、興奮旋回 (reentry) を起こしやすくなる。一方、それが 1 より小さい時、DI が短縮しても APD は十分に短縮しないため、reentry を起こすことができない。この理論を実証するために行われた動物実験では、restitution slope > 1 の場合に細動が発生し、restitution slope < 1 の場合には細動は発生しないことが示されている²。ブタの右心室筋を用いた実験では、薬剤を用いて restitution slope < 1 とした場合には、細動が停止することが認められている (図 4)⁹。また、数学を用いたコンピューターシミュレーションにおいても同様の結果が得られている¹⁰。このように、restitution theory は心臓における細動の発生や停止に密接に関与することが考えられている。

図 3. Restitution theory



A; 基本刺激 (S1) のあとに期外刺激 (S2) を加えた場合、S1-S2 間隔と活動電位持続時間 (APD) の関係を示す。B, C; restitution property。S1-S2 間隔すなわち diastolic interval (DI) が短縮すると、APD は短縮し (B) 伝導速度 (CV) は低下する (C)。B の赤線は restitution curve の slope を示す。D, E; APD restitution slope の傾きと wavebreak の関係。APD restitution slope が 1 より小さい時には、DI が短縮しても APD はある値に収束する (D)。一方、APD restitution slope が 1 より大きい時には、DI が短縮によって APD は 0 まで短縮する (E)。したがって、wavefront と waveback が接することとなる (wavebreak の発生) 文献 9 より引用。

図 4. Restitution slope の心室細動に対する効果

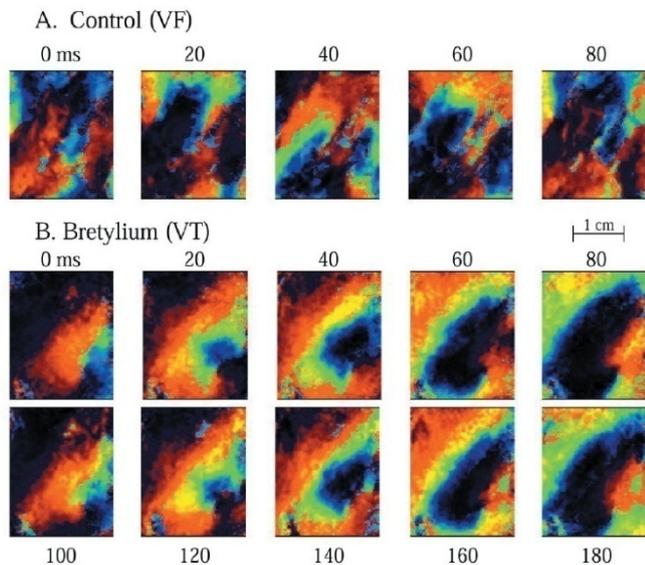


A; Bretylium は restitution slope を 1 より小にする。B; Bretylium の濃度依存性効果。C; Bretylium の作用で心室細動 (VF) は心室頻拍 (VT) に変化した。文献 10 より引用。

Wavebreak

血液などの流体が流れる場合に、層流と乱流がある。前者では流速は均一であるが、後者では異なる流速を持った流れが入り乱れている。層流が乱流へと変化するように、心臓内を伝播する興奮波が分裂 (wavebreak) した時に複数の興奮波が発生し細動となる。心筋細胞は再分極の後で興奮性を獲得するため、興奮前面 (wavefront) が興奮後面 (waveback) に接することができる時に wavebreak が起こる。この状態に至るには二つの興奮波が十分に近づき活動電位持続時間が十分に短縮する必要がある。図 5 は、wavebreak と restitution theory の関係を示している。心室細動中の様子を光学マッピングを用いて示している。Wavebreak は、心室細動中には常に見られるが、Bretylium という薬剤で restitution slope < 1 としたところ、心室細動は心室頻拍に変化した。これは、図 4 に示したように restitution slope > 1 の考えと符合する。これらの理論は興奮が伝播することを前提としている。もし、異所性自動能がもし非常に短い DI を伴って発生した場合には、同様に wavebreak が発生する。従って、wavebreak は細動が生じるのに必須条件である。

図5. 心室細動(VF)と心室頻拍(VT)の光学マッピング



A; 心室細動(VF)の光学マッピング。赤; 興奮前面、青; 興奮後面。B; Bretylium によって生じた心室頻拍(VT)。文献 10 より引用。

Heterogeneity

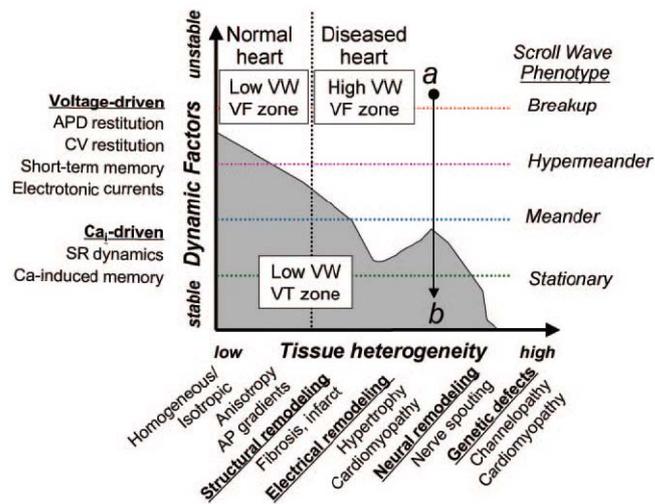
上述したように、restitution theory という電気生理学的特性によって wavebreak が起こり細動は発生する。加えて、heterogeneity は wavebreak の発生を促進する。Heterogeneity は Electrical Heterogeneity と Anatomical Heterogeneity に大別される(図6)¹¹。

Electrical Heterogeneity (電気的不均一性): 心臓内にはもともと不応期のばらつき (dispersion of refractoriness) が存在する。プルキンエ線維の APD は固有心筋のそれよりも長く、CV は固有心筋のそれよりも速い。このプルキンエ線維は自動能を発生しやすい。心内膜の APD は心外膜のそれよりも長い。心内膜と心外膜の間にある M 細胞は固有心筋のなかで最も長い APD を持つ(transmural refractory dispersion)。空間的に APD の不均一性 (heterogeneity) が十分に大きい場合、電位勾配にしたがって興奮の再進入 (reentry) が起こり wavebreak を発生させることがある。さらに、心筋梗塞のような器質的異常がある場合には、梗塞心筋と非梗塞心筋とでは APD, CV, そしてイオン電流が異なり、reentry を起こしやすい基盤を形成している。このように、空間的に電気的不均一性があると細動を発生しやすくなる。

Anatomical Heterogeneity (解剖的不均一性): 正常な心臓においても、乳頭筋、心筋線維の配列、gap junction の分布など構造的不均一が存在する。乳頭筋にはプルキンエ線維が密に存在し、心筋線維や gap junction は興奮伝搬に密接に関係している。器質的心

疾患に存在する心筋細胞の肥大や線維化は、正常心筋に比べて伝導性が低下している。従って、病的心では解剖学的不均一性が増大しており、細動を発生させる基盤が存在している。

図6. Heterogeneity



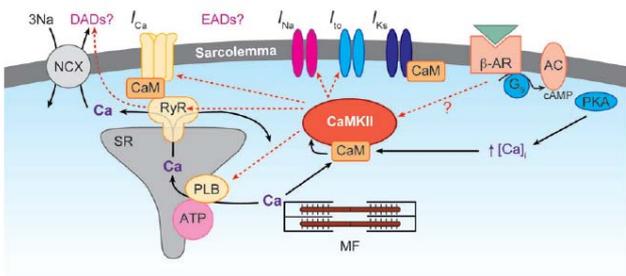
縦軸; 電氣的 heterogeneity、横軸; 解剖学的 heterogeneity。両者とも心室細動が発生しやすい (vulnerable window; VW)に関与している。文献 11 より引用。

細胞内カルシウム

生理的条件下では、細胞内カルシウムは収縮期に増加し拡張期に減少する¹²。細胞内カルシウムは細胞膜にあるイオンチャネル、イオン交換系や細胞内の筋小胞体におけるカルシウムの貯蔵の影響を受けている。カルシウムはL型カルシウムチャネルから心筋細胞内に入り、筋小胞体内に貯蔵された多くのカルシウム放出を誘発する (Ca-induced Ca release)。これによって、活動電位の Phase 2 におけるプラトー相を形成する。その後、細胞内カルシウムの大部分は筋小胞体に取り込まれ、一部の細胞内カルシウムは細胞膜にあるナトリウム-カルシウム交換系から細胞外に出る。筋小胞体への取り込みには ATPase (SERCA) による ATP の加水分解を要する(図7)¹²。このようなカルシウムホメオスタシスが乱れると、細動を発生させる状態をつくる。異常な細胞内カルシウムの増加は撃発活動 (triggered activity) の原因となる¹³。これは、カテコラミンによる刺激状態下で発生しやすい。また、カルシウム電流を抑制すると restitution slope は 1 より小となる。さらに、筋小胞体を介するカルシウムサイクリングを ryanodine (リアノジン受容体をブロック) と thapsigargin (SERCA をブロック) でブロックすると、restitution slope は 1 より小となる(図8)¹⁴。このように、細動発生には細胞内カルシウム

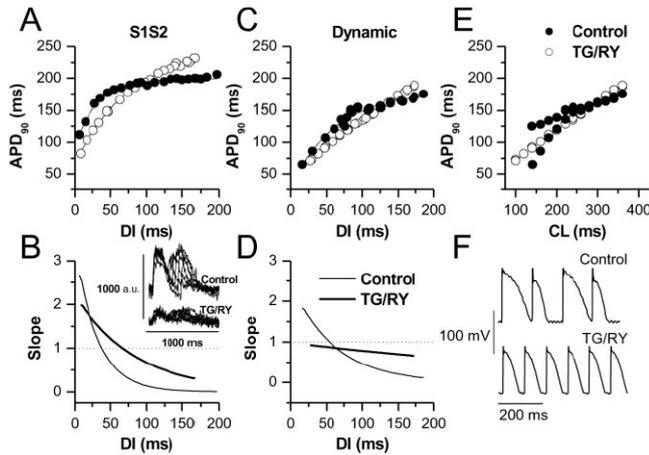
が重要であることが考えられる。光学マッピングを用いた動物実験では、ペースングまたは心室頻拍中には、細胞内カルシウムは活動電位の後を追う形で変化していた (voltage-gated Ca release)。一方、心室細動中には細胞内カルシウムと活動電位の相互関係は減少し、膜電位に関係のない SR からのカルシウム放出 (non-voltage-gated Ca release) が起こっていると考えられた¹⁵。したがって、この膜電位に関係のない SR からのカルシウム放出が心室細動の維持に関与していると考えられる。

図7. 細胞内カルシウムサイクリング



SR; 筋小胞体, RyR; リアノジン受容体, NCX; Na-Ca 交換系, PLB; フォスホランバン, CaM; カルモジュリン。文献 13 より引用。

図8. 細胞内カルシウムサイクリングが restitution slope に与える影響



Thapsigargin (TG) と ryanodine (RY) によって筋小胞体のカルシウムサイクリングがない状態にした場合、APD の restitution slope はコントロールに比べ平坦となった。文献 14 より引用。

治療

1991 年に発表された Cardiac Arrhythmia Suppression Trial では¹⁶、心室細動発生の引き金となる心室期外収縮の抑制を目的とした抗不整脈薬治療は突然死を減少させることはできず、逆に抗不整脈薬 (flecainide など) を内服していた患者の予後はそれ

を内服していなかった患者の予後よりも悪化した。Sicilian Gambit では¹⁷、不整脈発生の基盤となるもの (例えば、イオンチャンネルや β 受容体など) にターゲットをあてる治療法が提唱された。しかし、未だ細動に対する薬物療法は有効かつ安全という領域に達してはいないのが現状である。理論的には、restitution slope を flat にする薬物治療は細動の発生を防ぐと考えられる。しかし、実験で restitution slope < 1 とする薬物濃度と臨床でのそれとは大きな乖離がある。現在、新たな抗不整脈薬が開発されつつあり、それらの有効性が期待される¹⁸。心室細動の発生に関わる心筋梗塞部位とその周辺を心筋細胞シートで覆い組織を再構築する試みがなされている。この治療法は、heterogeneity を減らし心収縮力を回復させることが期待できるが現在研究段階である。細胞シートを用いるにあたって、技術面と安全面での検討が必要とされる。骨髄幹細胞 (stem cell) を梗塞心に注入し心筋細胞を再生することが試みられている。この治療法では、どのような細胞に分化するのか、分化した組織と元々の組織の間の heterogeneity、再生されたに神経支配が異常に増加する (nerve sprouting) などの問題が残されている。一方、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) を正常な心筋細胞に分化させ、それが正常に機能するという組織補完が可能となれば細動の治療は一変すると考えられる。

おわりに

心房細動も心室細動も生命にかかわる重大な疾患である。高齢化社会では、両細動疾患が増加していくことが予測される。これら疾患の新たな治療法を開発するにあたって、細動発生に関与する病態生理学の理解が必須である。

文献

1. Moe GK, Rheinboldt WL, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;64:200-220.
2. Weiss JN, Chen PS, Wu TJ, Siegeman C, Garfinkel A. Ventricular fibrillation: new insights into mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1015:122-132.
3. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S2-12.
4. Roden DM, Balser JR, George AL, Jr., Anderson ME. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol* 2002;64:431-475.
5. Kim Y-H, Garfinkel A, Ikeda T, Wu T-J, Athill

CA, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen P-S. Spatiotemporal complexity of ventricular fibrillation revealed by tissue mass reduction in isolated swine right ventricle. Further evidence for the quasiperiodic route to chaos hypothesis. *J Clin Invest* 1997;100:2486-2500.

6. Lee M-H, Qu Z, Fishbein GA, Lamp ST, Chang EH, Ohara T, Voroshilovsky O, Kil JR, Hamzei AR, Wang NC, Lin S-F, Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen P-S. Patterns of wave break during ventricular fibrillation in isolated swine right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(1):H253-H265.

7. Weiss JN, Chen PS, Qu Z, Karagueuzian HS, Lin SF, Garfinkel A. Electrical restitution and cardiac fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(3):292-295.

8. Nolasco JB, Dahlen RW. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *J Appl Physiol* 1968;25:191-196.

9. Weiss JN, Chen P-S, Qu Z, Karagueuzian HS, Garfinkel A. Ventricular fibrillation : how do we stop the waves from breaking? *Circ Res* 2000;87:1103-1107.

10. Garfinkel A, Kim Y-H, Voroshilovsky O, Qu Z, Kil JR, Lee M-H, Karagueuzian HS, Weiss JN, Chen P-S. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6061-6066.

11. Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, Garfinkel A, Karma A. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation* 2005;112(8):1232-40.

12. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415(6868):198-205.

13. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 2008;70:23-49.

14. Goldhaber JL, Xie LH, Duong T, Motter C, Khuu K, Weiss JN. Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling. *Circ Res* 2005;96(4):459-466.

15. Omichi C, Lamp ST, Lin SF, Yang J, Baher A, Zhou S, Attin M, Lee MH, Karagueuzian HS, Kogan B, Qu Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN. Intracellular Ca dynamics in ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1836-H1844.

16. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, The CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*

1991;324:781-788.

17. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84(4):1831-1851.

18. Conway E, Musco S, Kowey PR. New horizons in antiarrhythmic therapy: will novel agents overcome current deficits? *Am J Cardiol* 2008;102(6A):12H-19H.

Correspondence: 滋賀医科大学
リハビリテーション科 林 秀樹
〒520-2121 大津市瀬田月輪町
E-mail: hayashih@belle.shiga-med.ac.jp