

慢性心房細動のインシリコ研究

滋賀医科大学 循環器内科 芦原 貴司

不整脈の診断に心電図を用いることは、皆さんもよくご存じのことと思います。しかし、心電図は不整脈の電気現象を記録したものであり、真の姿を直接映し出しているわけではありません。「彼を知り己を知れば百戦殆うからず」とは孫氏の兵法の言葉。不整脈を治療するには、まずはそれを詳しく知ることが必要です。この不整脈ニュースは、不整脈治療の最前線をお伝えするものですが、今回は趣向を変えて、不整脈研究の最前線を少しご紹介したいと思います。

心房細動のギザギザ波形と慢性化

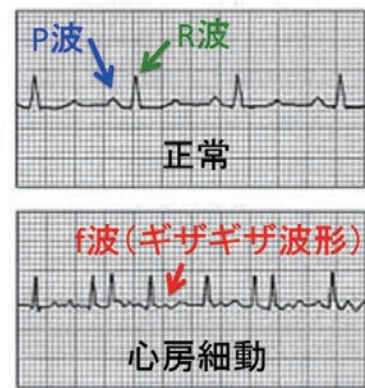
心房細動は脳梗塞や心不全の原因となる不整脈です。加齢で増えるため、高齢化社会にあるわが国では、その治療に対するニーズはとても高いといえます。

正常心電図で心房筋の興奮はP波という小さな波として記録されますが、心房細動では代わりにギザギザ波形のf波が認められます(図1)。そのため、古くから心房細動は、心房筋のあちらこちらに出現した異常自動能が、心房筋をばらばらに興奮させているのだと長らく信じられてきました。

しかし、半世紀ほど前、Moeら¹⁾が小規模ながら心房細動のコンピュータシミュレーション(インシリコ)によりmultiple wavelet理論(複数の興奮波が巡回しながら分裂と融合を繰り返す)を提唱し、その後の研究でこの理論が心房細動の本質を言い当てていることが分かりました。

しかし、臨床でみられる心房細動の慢性化(持続性の延長)や、それに伴ってf波がより細かいギザギザ波形になる理由については実はまだよく分かっていません。心房筋へのコラーゲン沈着による線維化(瘢痕化)が関与するとの指摘もありますが²⁾、心房細動の慢性化に伴って心房内で広く記録される分裂電位(CFAE)は低電位になるどころか、むしろ高電位³⁾に保たれていることが多く、別のメカニズムが存在するのではないかと考えられるようになりました。

図1



慢性心房細動に対するアブレーションの謎

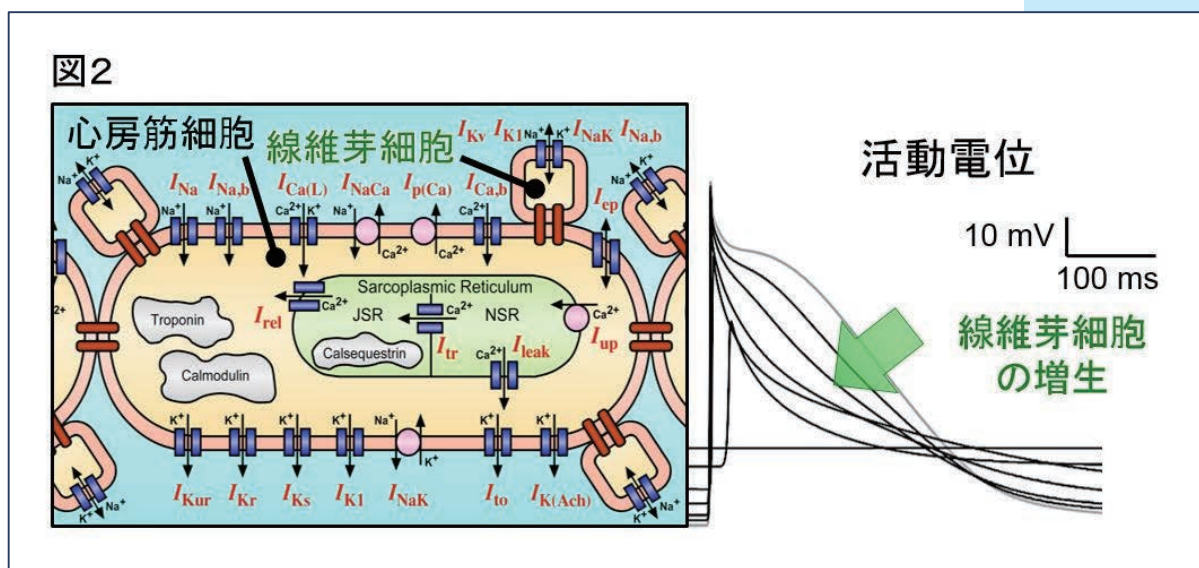
肺静脈内の異常な興奮が左房に伝わり興奮旋回（スパイラルリエントリー）を作ることが心房細動の成因です。そのため、アブレーション治療（経皮的カテーテル心筋焼灼術）では肺静脈を左房から電氣的に隔離します⁴⁾。しかし、その術式は慢性化した心房細動には効果が低いことから、CFAEを標的にしたアブレーションが提案され、その有用性が示されました⁵⁾。

しかし、なぜCFAE標的アブレーションが慢性心房細動の治療に効くのか、なぜ慢性心房細動の症例では心房内にCFAE領域が広がっているのか、そもそも心房細動の慢性化とは何なのかについては未解決なのです。動物実験を行うにしても、ヒトと動物では心臓の電氣的な性質が異なるので、ヒト慢性心房細動の動物モデルを作ることは難しいとされています。

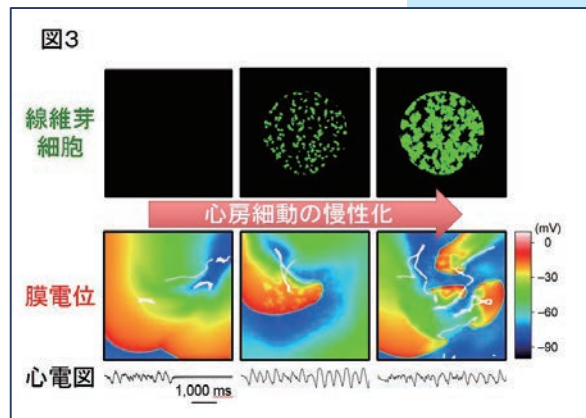
インシリコによる心房細動の慢性化

線維芽細胞は心不全のように病的な心房筋で増生し、コラーゲンを産生するとともに、心房筋細胞と電氣的に結合することで、心房筋に何らかの影響を与えることが示唆されています⁶⁾。そこで我々の研究グループでは、線維芽細胞の増生そのものが心房細動の慢性化に関わっているのではないかと仮説を立て、それをインシリコで検証してみました⁷⁾。

まず、ヒトの心房筋細胞の数学モデルを作成し、そこに線維芽細胞の数学モデルを貼り付けたところ、線維芽細胞の増生により心房筋細胞の興奮性が低下し、活動電位が徐々に短縮することが確認されました（図2）。

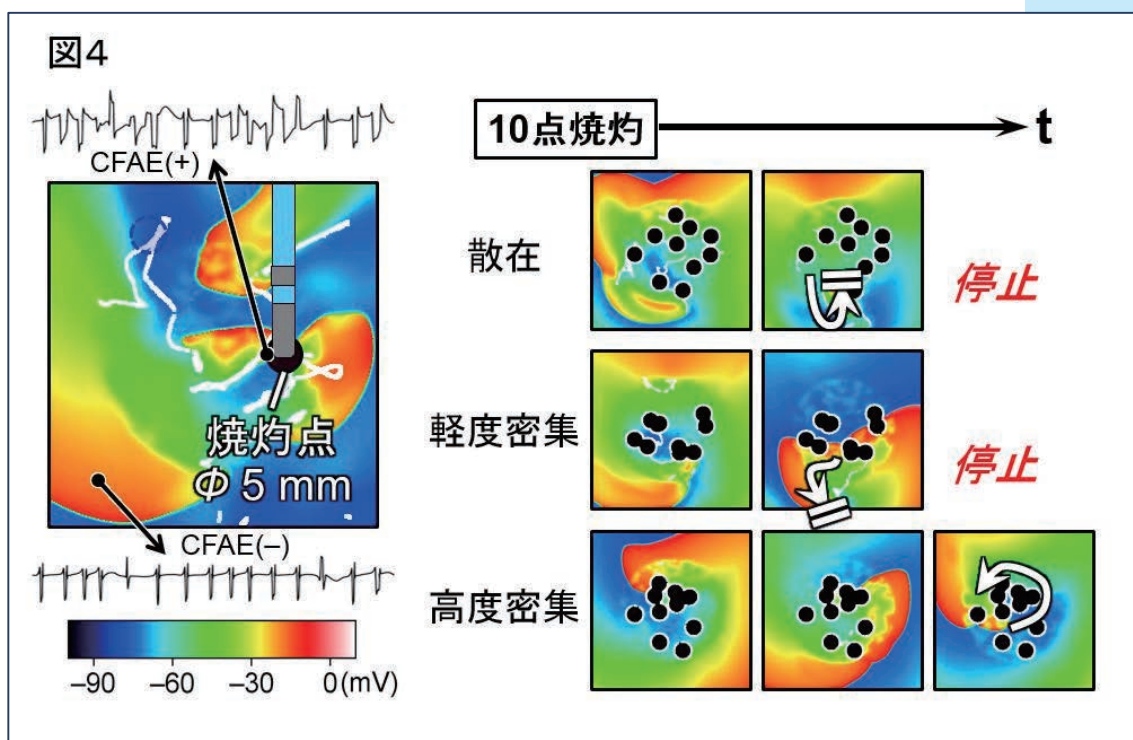


次に、心房筋細胞を連結して一辺 4.5 cm の心房筋シートを作成し、心房細動を誘発したところ、線維芽細胞の増生はスパイラルリエントリーの複雑性と持続性を増し、心電図の f 波をより細かなギザギザ波形にしました (図3)。これらの変化は、日常臨床で観察される心房細動の慢性化と何ら矛盾しないものでした。



インシリコによる慢性心房細動アブレーション

また、線維芽細胞の増生領域では高電位の CFAE が記録され、その CFAE を標的に心房筋をアブレーション (焼灼) すると、スパイラルリエントリーの複雑性が低下し、慢性心房細動が停止しやすくなりました (図4)。



ただし、焼灼点の配置によっては、スパイラルリエントリーがかえって安定し、いわゆる心房頻拍として持続しやすくなることも確認されました。これも CFAE 標的アブレーションの臨床例でしばしば観察される現象です。

以上より、どうやら線維芽細胞の増生そのものが、心房細動の慢性化と CFAE の成因に深く関わっており、そのような CFAE を標的にしたアブレーションが理論的にも有効と示されました。難治性不整脈に対するアブレーション戦略の策定に、インシリコを活用できる可能性が広がったといえます。

今、医学とインシリコの融合が新しい

世間ではスマートフォンのような小型端末が普及し、コンピュータはすっかり日用品として生活に溶け込んでしまいましたが、コンピュータを字句通りの計算機として用いることには、いまだに付加価値があります。

実は、今、医学とインシリコの融合が世界で注目されています。最近、米国では創薬・医療機器・再生医療などの分野において、新たな産業創出や経費・実験動物削減につながるインシリコを積極的に導入していくことがFDA（食品医薬品局）、NIH（国立衛生研究所）、NSF（全米科学財団）などの会議で正式に決まりました。これは、昨今の経済不況や動物愛護運動を反映したものともいえませんが、実際、ヒトとは性質の異なるマウスやラットの心臓を用いるより、ヒト心臓の性質を組み入れたインシリコの方が臨床不整脈を再現しやすいことが指摘されており、そういったこともインシリコ導入に拍車をかける要因となったようです。

それに呼応するように、わが国でもアベノミクスにおける科学技術創造立国の旗印のもと、厚生労働省や経済産業省などの各省庁と関連施設がすでにインシリコ導入へ向けて動き始めており、私もその仕事に少し関わることになりました。不整脈領域のみならず医学におけるインシリコは新たな局面を迎えつつあるといえるでしょう。

文献

- 1) Moe GK, et al.: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-220.
- 2) Wijffels MC, et al.: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
- 3) Jadidi AS, et al.: Functional nature of electrogram fractionation demonstrated by left atrial high density mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:32-42.
- 4) Haissaguerre M, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
- 5) Nademanee K, et al.: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-2053.
- 6) Kohl P, et al.: Fibroblast-myocyte connections in the heart. *Heart Rhythm* 2012;9:461-464.
- 7) Ashihara T, et al.: The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: Implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res* 2012;110:275-284.
- 8) Singh SM, et al.: Intraprocedural use of ibutilide to organize and guide ablation of complex fractionated atrial electrograms: preliminary assessment of a modified step-wise approach to ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:608-616.