

● 特別講演

プルキンエ不整脈

— All about Purkinje —

横浜労災病院不整脈科 野上 昭彦

1 歴 史

Jan Evangelista Purkyně (ドイツ語表記で Purkinje) (1787～1869 年) (図 1) は 1787 年, オーストリア・ハンガリー帝国の支配下に置かれていたボヘミア (現チェコ) に生まれた。1819 年, プラハ大学を卒業し, 1823 年にはプロイセン (現ポーランド) のブレスラウ大学の生理学教授に就任している。その後, 彼は同大学で数々の業績を残し, さまざまな分野においてその名前を冠した用語を残している^{1～3)}。Purkinje 現象 (明所では長波長の赤色が明るく鮮やかにみえるのに対し, 暗所では短波長の青色が明るく鮮やかにみえる視覚現象), Purkinje 像 (角膜・水晶体による反射像), 小脳 Purkinje 細胞, そして刺激伝導系の Purkinje 線維がその代表である。また, 彼は愛国者でもあり, 1848 年のハプスブルグ家支配からのチェコ独立運動 (3 月革命) にも参加したが失敗し, 1850 年, 母国に戻っている。その後もプラハ大学で研究を続けたが, 1869 年に没するまで一切ドイツ語では論文は書かなくなったという。

1845 年, Purkinje はヒツジの心内膜に不思議な灰白色のゼラチン様の薄い線維網が存在することを発見した⁴⁾。彼は線維網の末梢は乳頭筋にまで広がり, 一部は心室壁の間を橋渡ししていると記載し, 同様の線維組織をウシ, ブタ, ウマの心臓においても発見したが, ヒト, イヌ, ウサギの心臓では認められないとしている^{3,5)}。実際にはすべての哺乳類の心臓に Purkinje 線維は存在するわけであるが, その後の研究

者も一部の動物やヒトで Purkinje 線維を発見することができなかったことは, 動物種による Purkinje 線維分布の違いを考察する上で興味深い。Purkinje は当初この不思議な線維を神経線維や神経節ではなく, 軟骨組織と考えていた。後に光学顕微鏡による観察でこの線維は筋肉組織であると訂正したが, その機能に関しては依然として運動にかかわる器官と考えていたようである。

その後, Purkinje 線維の機能や起源に関しては, さまざまな研究者によって, 心内膜張力に寄与する心筋, 一般作業心筋, 胎生期におい



図 1 Johannes Evangelista Purkinje (Jan Evangelista Purkyně) (1787–1869) (文献 3 より)

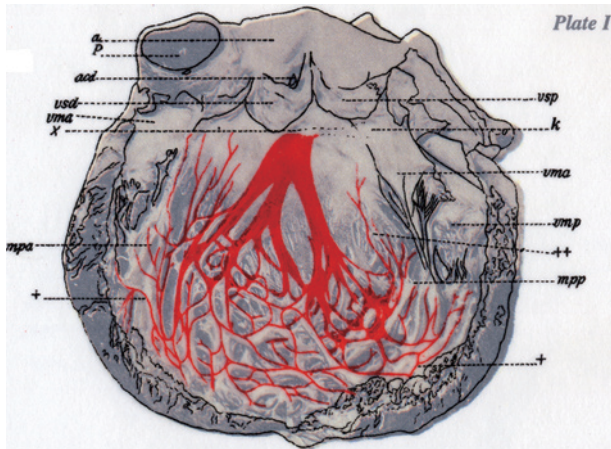


図2 ヒト心臓の左心室における左脚とPurkinje線維の分布(文献6より)

左脚は大きく三つに分かれ、Purkinje線維網(mmp)に移行している。標本写真(Plate I)の上にトレーシング・ペーパーが重ねられ、その上に脚とPurkinje線維の走行が赤インクで描かれている。

てのみ出現する心筋、再生心筋、病的な変性心筋、などの仮説が出現した^{3,5)}。それらの仮説をすべて否定し、Purkinje線維がヒトを含むすべての哺乳類と鳥類に存在し、その機能が刺激伝導にかかわるものであることを発見したのは、Purkinjeの没後入れ替わるように生誕した田原淳(1873～1952年)である。1906年、Tawaraは、ドイツ留学時代の研究結果を1冊の書籍Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Faden(哺乳動物心臓の刺激伝導系：房室束とPurkinje線維の解剖学的・組織学的研究)にまとめ⁶⁾、それまでのHisの説⁷⁾は間違いで、脚やPurkinje線維が房室結節と心筋との仲介をしていることを示し、刺激伝導系の太さやその伝導速度に関してまでも推測した。

Tawaraが示した房室結節から心室筋に至る特殊心筋線維による連結路の形態学的知見は、今日でも細部に至るまで完全に通用しており、ヒト心臓の左心室における左脚とPurkinje線維の分布図の正確性には今でも驚かされる(図2)⁶⁾。

臨床心臓電気生理学検査が一般的になると、Purkinje線維がかかわる不整脈に関する研究も増えてきた。その中でもPurkinje線維が関与する心室頻拍(VT)、特発性左室VTに関する主要

論文の多くが日本人研究者によるものであることにはあらためて驚かされる。さらに、今世紀になると、特発性心室細動(VF)や虚血性心疾患における反復性VFがPurkinje組織を起源とする期外収縮をトリガーとして生じており、それを標的にしたカテーテルアブレーションによってVFが抑制可能なことも報告されるようになった。実は、Purkinje電位を指標にしたVFに対するカテーテルアブレーションをはじめて発表したのはチェコの医師であるKautznerである⁸⁾。Purkinjeと同じチェコ出身の科学者がこのことをはじめて報告したことは、Tawaraに続き多くの日本人研究者がPurkinje組織の基礎研究や臨床研究に携わったことと同様、何かの因縁を感じずにはいられない。

2 Purkinje線維関連不整脈の分類

Purkinje線維がその発生や維持に関与している頻脈性不整脈(Purkinje不整脈)として、表1のように分類した。このなかでVTは特発性のものが多く、すでに詳細な心臓電気生理検査がなされており、その機序解明も進んでいる。一方、VFに関しては、植込み型除細動器(ICD)の登場によって予後は著しく改善したものの、臨床例における機序解明は遅れていた。近年、一部のVFにおいてPurkinje線維を起源とした心室期外収縮(VPC)がVFのトリガーであり、そ

表 1 Purkinje線維関連不整脈

I. 心室頻拍 (VT)
1. Verapamil感受性左室脚枝VT
(1) 左脚後枝領域VT(右脚ブロック+左軸偏位型)
(2) 左脚前枝領域VT(右脚ブロック+右軸偏位型)
(3) 上部中隔型VT(narrow QRS型)
2. Purkinje線維が介在する心筋梗塞後VT
3. 脚枝リエントリー, 脚枝間リエントリー
4. Focal Purkinje心室頻拍
II. 心室細動(VF), 多形性VT
1. Short-coupled variant of torsade de pointes
(1) 左側Purkinje末梢起源
(2) 右側Purkinje末梢起源
2. 虚血性心筋症に伴う反復性VF
(1) 急性心筋梗塞
(2) 陳旧性心筋梗塞あるいは虚血性心筋症
3. Purkinje線維関連の可能性のあるその他のVF
心筋炎, アミロイドーシス, 非虚血性心筋症, 弁膜症, Brugada症候群, QT延長症候群,
カテコラミン誘発性多形性VT(CPVT)

れを標的にしたカテーテルアブレーションでVF発生が抑制されることが明らかになり, その機序が注目されてきている。

3 verapamil感受性左室脚枝VT

verapamil感受性左室脚枝VTは基礎心疾患を有さない特発性VTのなかで, 右室流出路VTの次に多く認められる。このVTは1979年, Zipesらによってその3徴が報告された⁹⁾。①心房ペーシングによって誘発可能, ②VT中のQRS波形が右脚ブロック+左軸偏位型, ③器質的心疾患を伴わない, がその3徴である。さらに1981年, Belhassenらによって第4の特徴ともいえるverapamil感受性が報告された¹⁰⁾。現在では, 右脚ブロック+右軸偏位型のもの^{11,12)}やQRS幅が極めて狭いもの¹²⁾もverapamil感受性VTとして分類されている。また, この「特発性」左室脚枝VTは, 近年, 急性・陳旧性心筋梗塞, 心筋症などの器質的心疾患を有する症例においても合併することが明らかになっている¹³⁾。

このVTの機序は, 回路の一部に中隔領域の異常Purkinje線維(減衰伝導特性とverapamil感受性を有する)を含むマクロ・リエントリーで

ある¹²⁾。図3に筆者らが推定したVT回路の模式図を示す。①左脚後枝領域VTは下行脚が異常Purkinje線維で, 上行脚が左脚後枝領域, ②左脚前枝領域VTは下行脚が異常Purkinje線維で, 上行脚が左脚前枝領域, ③上部中隔型VTは下行脚が左脚前枝と後枝で, 上行脚が異常Purkinje線維, である。

4 その他のPurkinje VT

脚間リエントリーとは, 右脚を下行し左脚を上行, あるいはその逆方向に旋回するマクロ・リエントリー頻拍である^{14,15)}。右脚と左脚末梢間には心室中隔筋とPurkinje線維が存在し, VT回路の成立には広範囲のHis-Purkinje系の伝導障害が必要である。また脚枝間リエントリーとは, 左脚前枝および後枝を回路の下行脚あるいは上行脚とするものである。これらの頻拍は, かつては拡張型心筋症などに多いとされていたが, 近年では, 虚血性心疾患に多く認められることが明らかになってきた¹⁶⁾。心筋梗塞後のVTのなかで, 心筋由来のVTとは異なり, 比較的容易にピンポイントのカテーテルアブレーションでVTが抑制されるため, その診断は重

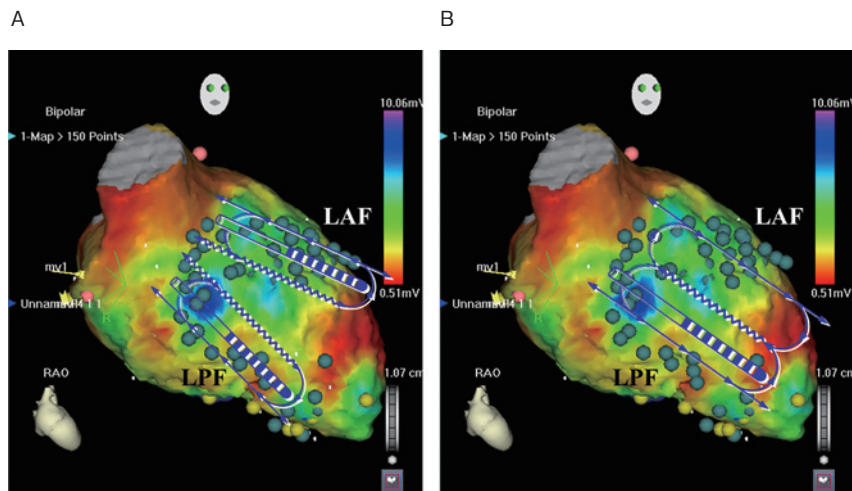


図3 3種のverapamil感受性特発性心室頻拍の推定回路
洞調律時に描いたCARTOMERGE像に、(A)左脚後枝領域VT、左脚前枝領域VT、(B)上部中隔型VTの回路シェーマを重ね合わせた。タグは洞調律時に記録された左脚、左脚前枝(LAF)、左脚後枝(LPF)、正常Purkinje電位の記録部位である。

要である。

Purkinje末梢を起源とした focal Purkinje VT は通常、虚血性心疾患などの器質的心疾患に伴って認められることが多いが、器質的心疾患を有さない特発性のものも存在する¹⁶⁾。このタイプの VT は propranolol 感受性 VT に分類されるもので、その機序は Purkinje 末梢からの異常自動能がほとんどである。50 歳未満に認められることが多く、adrenergic monomorphic VT ともよばれる。運動負荷やカテコラミンによって引き起こされるが、プログラム心室刺激によっては誘発されない。有効な薬剤は β 遮断薬で、verapamil には有効性はないのが特徴である。アデノシン三リン酸 (ATP) やオーバードライブ・ペーシングによっても一過性に抑制される。体表面心電図からのみでは前述の verapamil 感受性左室脚枝 VT と鑑別することは困難である。カテーテルアブレーションにおいては、verapamil 感受性左室脚枝 VT とは異なり、VT に先行する最早期の Purkinje 電位を標的とすることが重要である。

5 特発性VF・多形性VT

Brugada症候群, QT延長症候群, QT短縮症候群以外に分類される特発性VFとして, ①短い連結期のVPCから引き起こされる多形性VT (short-coupled variant of torsade de pointes)^{17,18)}, ②右室流出路起源のVPCから引き起こされる特発性VF¹⁸⁾, が現在までに報告されている。この中でPurkinje線維が関与するVFは①である。

short-coupled variant of torsade de pointes の起源は左室あるいは右室の末梢Purkinje組織である。verapamil投与によってトリガー VPC が抑制されることがあるが、その内服で完全にVF再発や突然死を回避することはできない¹⁷⁾。verapamilへの反応や心房あるいは心室頻回刺激で誘発されることなどから、トリガーVPCそのものの機序はPurkinje線維からの撃発活動の可能性が考えられる。トリガーVPCに先行するPurkinje電位を指標にしたカテテルアブレーションがVFの抑制に有効である^{18,19)}。われわれは完全なVPC抑制が得られなくても、Purkinje線維網内のブロックでVFの発生が抑制された症例を報告した¹⁹⁾。このこと

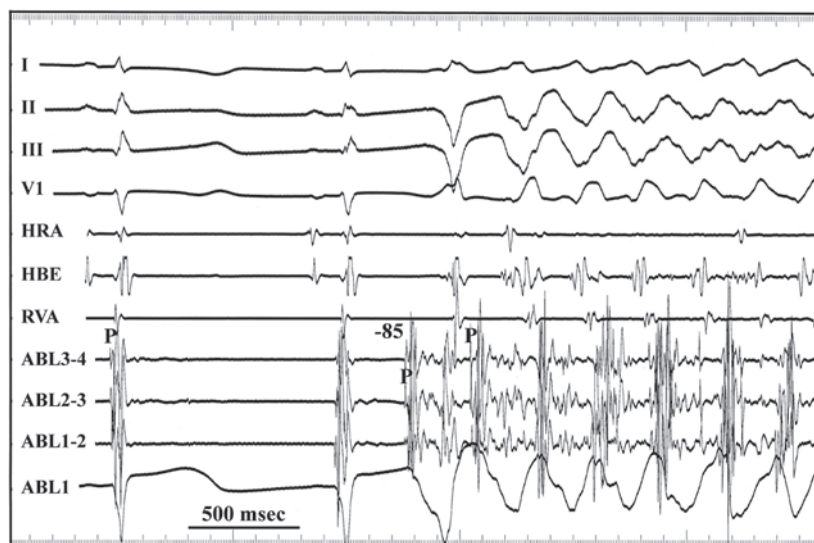


図4 虚血性心筋症患者のVF stormに対するカテーテルアブレーション成功部位
頻発するVF発作中に緊急カテーテルアブレーションを施行した。左室中隔に留置したアブレーション・カテーテル(ABL)からはトリガー VPCに85 msec先行する先鋭な電位(P)とそれに続く心筋電位が記録された。洞調律時にもQRSに先行するPurkinje電位が記録された。同部位への高周波通電でトリガー VPCとVFは完全に抑制された。

HBE：His束心電図記録部位，HRA：高位右心房，RVA：右室心尖部

はPurkinje線維網での不安定なリエントリーがVFの発生と維持に重要なことを示唆している。

6 虚血性心筋症に伴う反復性VF

虚血性心筋症における反復性VF(electrical storm)のトリガーもPurkinje組織末梢であり、カテーテルアブレーションで抑制可能であることが報告されている²⁰⁾。electrical storm時の基本的マネジメントは、人工呼吸管理を伴う深い鎮静、 β 遮断薬、III群抗不整脈薬であるが、それでも抑制できない状況の場合、トリガーVPCに先行するPurkinje電位を標的にしたカテーテルアブレーションが有用である(図4)。特発性VFに対するカテーテルアブレーションと同様に、トリガーVPCの12誘導波形を記録して、アブレーション部位を検討するが、特発性VFよりも拡張期Purkinje電位の先行度が大きいことが特徴で、より早期のPurkinje電位を探す必要がある。

7 Purkinje関連の可能性のあるその他のVF

2003年、HaïssaguerreらはBrugada症候群およびQT延長症候群に対するカテーテルアブレーションを報告した²¹⁾。報告したBrugada症候群は3症例で、アブレーションの標的となったトリガーVPCは、右室流出路起源のものが2例、右室末梢Purkinje起源のものが1例であった。右室末梢Purkinje起源のものは左脚ブロック・上方軸型のVPCで、右室前壁のPurkinje線維網へのアブレーションで消失した。一方、QT延長症候群は4例で、トリガーVPCは、右室流出路起源のものが1例、左室Purkinje起源(前枝、後枝、およびその双方)のものが3例であった。同論文ではその後の経過観察(17±17ヵ月)で、両症候群ともにVF再発は認められなかったとしている。

現時点ではBrugada症候群およびQT延長症候群に対するカテーテルアブレーションの有効性に関しては結論が出ていない。両症候群とも

VF 発生の成因がチャネル異常に由来する心室筋再分極過程の不均一性にあるとすると, 単純に心内膜側からトリガーとなる Purkinje 線維に対してカテーテルアブレーションを行っても, その根治は難しいことなのかもしれない。

心筋炎²²⁾, アミロイドーシス²³⁾, 非虚血性心筋症²⁴⁾, 大動脈弁疾患²²⁾などの症例における VF についても少数例で Purkinje 電位を指標にしたアブレーション成功例の報告がある。また, その他に Purkinje 線維との関連が動物実験などによって示唆されている VF には, カテコラミン誘発性多形性 VT (CPVT)^{25,26)} と孤立性左室緻密化障害 (ILVNC)²⁷⁾ があるが, いずれもいまだ臨床例での詳細な検討はなく, 今後の研究が望まれる。

ま と め

Purkinje 関連 VT はカテーテルアブレーションで根治可能な VT の代表である。その機序は減衰伝導特性を有した異常 Purkinje 線維を含んだリエントリーや末梢 Purkinje 線維からの異常自動能・撃発活動である。一方, Purkinje 関連 VF にはいまだ不明な点も多いが, それに対するカテーテルアブレーションの可能性は electrical storm 時の bail-out 治療として大きな意味をもつ。Purkinje 不整脈には未解決の問題も多く, VF との関係など, 最近になってようやくわかり始めてきたことも多い。その解剖学的特徴や電気生理学的特徴を正しく理解することが重要である。

文 献

- 1) Lüderitz B. Profile in Cardiac Pacing and Electrophysiology. Malden, Massachusetts: Blackwell Futura; 2005. p.140-2.
- 2) Lüderitz B. History. J Interv Card Electrophysiol 1988;2:391-2.
- 3) Eliška O. Purkinje fibers of the heart conduction system. The history and present relevance of the Purkinje discoveries. Čas Lék Čes 2006;145:329-35.
- 4) Purkinje JE. Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. Arch Anat Physiol Wiss Med 1845;12:281-95.
- 5) Suma K, Tawara S. A father of modern cardiology. PACE 2001;24:88-96.
- 6) Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena, Gustav Fischer, 1906. (Tawara S. The conduction system of the mammalian heart. Suma K, Shimada M, trans. London, UK: Imperial College Press, 2000.)
- 7) His W. Jr. Die Thatigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig; 1893. p.14-49.
- 8) Kautzner J, Bytešnik J. Catheter ablation of arrhythmogenic focus in "short-coupled" variant of torsade de pointes (abstract). PACE 2000;23(Pt-II):717.
- 9) Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH. Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. Am J Cardiol 1979;44:1-8.
- 10) Belhassen B, Rotmensch HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. Br Heart J 1981;46:679-82.
- 11) Ohe T, Shimomura K, Aihara N, Kamakura S, Matsuhisa M, Sato I, et al. Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiological characteristics. Circulation 1988;77:560-8.
- 12) Nogami A. Idiopathic left ventricular tachycardia: assessment and treatment. Card Electrophysiol Rev 2002;6:448-57.
- 13) Hayashi M, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Morita N, Miyauchi Y, Kato T, et al. Novel mechanism of postinfarction ventricular tachycardia originating in surviving left posterior Purkinje fibers. Heart Rhythm 2006;3:908-18.
- 14) Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, Avitall B, Denker ST, Tchou P, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. Circulation 1989;79:256-70.
- 15) Blanck Z, Sra J, Dhala A, Deshpande S, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentry: mechanism, diagnosis, and treatment. In Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 878-85.
- 16) Lopera G, Stevenson WG, Soejima K, Maisel WH, Koplan B, Sapp JL, et al. Identification and ablation of three types of ventricular tachycardia involving the His-Purkinje system in patients with heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:52-8.
- 17) Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M,

- Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes: a new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206-15.
- 18) Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002;106:962-7.
- 19) Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Kato K. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from Purkinje system. *Heart Rhythm* 2005;2:646-9.
- 20) Bänsch D, Ouyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:3011-6.
- 21) Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108:925-8.
- 22) Bode K, Hindricks G, Piorkowski C, Sommer P, Janousek J, Dagres N, et al. Ablation of polymorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1585-91.
- 23) Mlcochova H, Saliba WJ, Burkhardt DJ, Rodriguez RE, Cummings JE, Lakkireddy D, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation storm in patients with infiltrative amyloidosis of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:426-30.
- 24) Sinha AM, Schmidt M, Marschang H, Gutleben K, Ritscher G, Brachmann J, et al. Role of ventricular scar and Purkinje-like potentials during mapping and ablation of ventricular fibrillation in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:286-90.
- 25) Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O, et al. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2007;101:1039-48.
- 26) Herron TJ, Milstein ML, Anumonwo J, Priori SG, Jalife J. Purkinje cell calcium dysregulation is the cellular mechanism that underlies catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2010;7:1122-8.
- 27) Boineau JP. The early repolarization variant: normal or a marker of heart disease in certain subjects. *J Electrocardiol* 2007;40:3.e11-6.