

● 特別講演

光学マッピングによるスパイラル・リエントリーの解析

名古屋大学環境医学研究所心・血管分野 本 莊 晴 朗

はじめに

近年、心室細動・頻拍(VF/VT)の発生に、渦巻き型の巡回興奮(スパイラル・リエントリー)が重要な役割を果たすことが示され、致死性不整脈の発生機構や治療・防止の観点から注目を集めている^{1,2)}。しかし、そのダイナミクスは複雑でこれまで十分に解明されていない。

われわれは、CMOS型撮像素子を搭載した高速度ビデオカメラと高輝度LEDを組み合わせることにより、心筋活動電位を高い空間・時間分解能でマッピングすることができるシステムを独自に開発した。本稿では、この光学マッピングシステムを用いた心室スパイラル・リエントリー解析結果について、イオンチャネル作動薬の作用も含めて概説する^{3~6)}。

1 心室スパイラル・リエントリーのダイナミクス

心筋層に厚みのある心室では、スパイラル・リエントリーの興奮波は複雑な三次元構造をとるため(scroll)，心表面にスパイラルの構造が常に現れるとは限らない。そこで、ウサギ摘出灌流心臓の左心室心内膜側を液体窒素で凍結して、薄い心外膜下心筋(厚さ約1 mm)のみを残存させた二次元標本を用いた³⁾。

心室に直交電場刺激(cross-field刺激)を加えて誘発したスパイラル・リエントリー(図1)は、短い線状の機能的ブロックの周囲を巡回しており、いわゆる“core”とよばれる領域(心筋が不応期から回復して興奮可能であるが、スパイラル興奮波のダイナミクスにより興奮波が進

入できない領域)は存在しない。機能的ブロックライン中央部分の活動電位波形は二峰性電位(double potential)を示す。したがって、このブロックラインの中央部分(長さ数mmの領域)は、ブロックラインの両側を反対方向に進行する巡回興奮波からの電気緊張効果により形成されていると考えられる。

一方、この電気緊張効果によるブロックラインの先端では、興奮波がUターンするのに伴って、興奮前面に著しい彎曲が生じている。このように下流に向かって凸に彎曲した興奮前面では、局所電流のsource/sink mismatchが生じ(興奮の下流に対する上流の相対的割合が減少し、局所電流の電流密度が低下する)、興奮伝導の効率や速度が低下する。このため、リエントリー興奮波の巡回中心(pivot point)付近で局所的な興奮伝導遅延が生じ、これが機能的ブロックラインの両端の部分形成している。

さらに、興奮前面の彎曲に伴う伝導抑制効果(彎曲効果)は、心筋構築の異方性(anisotropy)の影響を強く受ける。すなわち、電氣的結合が比較的弱いT方向から、結合の強いL方向に興奮波の伝播方向が変わる部位では、局所電流がより下流に流れやすくなり、局所電流のsource/sink mismatchの効果が増強される。このため、伝導遅延によるブロックラインは常に心筋線維走行に沿う方向に形成される。

以上より、心室スパイラル・リエントリーでは、①興奮前面と再分極終末部との相互作用(電気緊張効果)、②興奮波の彎曲に伴う局所電流source/sink mismatchの効果(彎曲効果)、③心

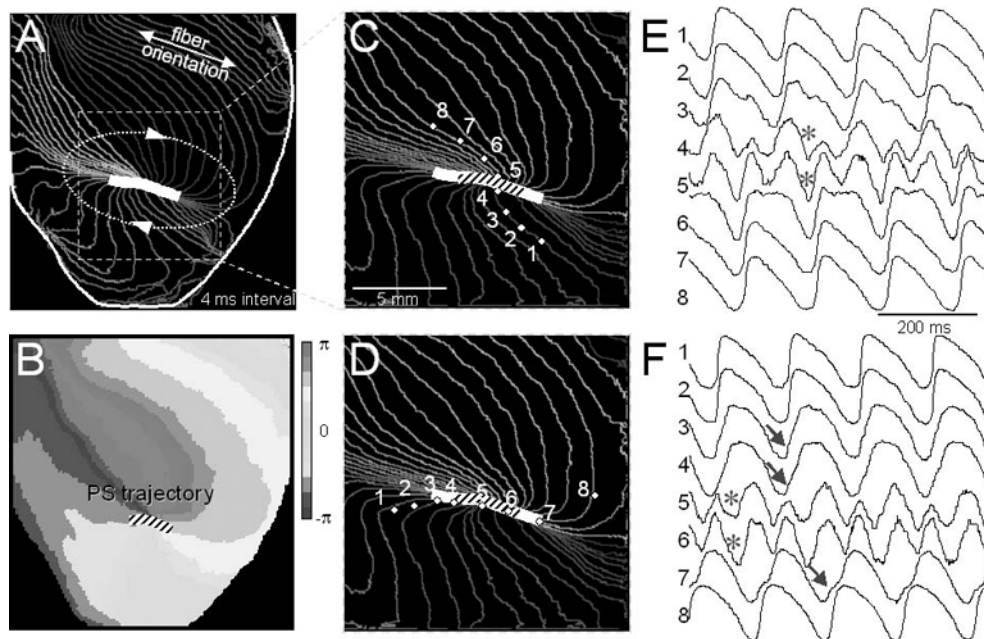


図1 ウサギ摘出心臓の心室スパイラル・リエントリー

A：興奮前面の等時線マップ。時計方向に旋回するスパイラル・リエントリーの中心部分に、線状の機能的ブロックを認める(太い白線)。

B：位相マップによる旋回中心の解析。破線は位相特異点(旋回中心)の移動の軌跡を示す。

C, D：スパイラル・リエントリーの中心部分の等時線マップ拡大図。位相マップから求めた旋回中心移動の軌跡(破線)は、機能的ブロック(太い白線)の中央部分に一致している。

E, F：図CおよびDのそれぞれ8点における活動電位光学シグナルを示す。機能的ブロックの中央部分では二峰性電位を認め(*), 両端に近い部分(興奮波が強く彎曲している部分)では活動電位立ち上がり速度が低下している(矢印)。

筋構築の異方性の三つの要素が複雑に組み合わさって、そのダイナミクスを規定している。

2 イオンチャネル遮断がスパイラル・リエントリーに及ぼす作用

Naチャネルを遮断して心筋の興奮性を低下させると、①スパイラル興奮波が向きを変える部位で、興奮前面の彎曲に伴う局所電流の source/sink mismatch の効果が一層増強されて著しい局所伝導遅延が生じ、機能的ブロックラインが延長する。これに伴い、②興奮波が旋回する領域以外での部分は興奮間隙が出現する。また、③興奮前面と再分極終末部との相互作用によるスパイラル興奮波の分裂やさまよい運動(mean-dering)が起これにくくなり、旋回運動

が安定化する⁷⁾。このため、ウサギ摘出心臓の二次元心室筋では、Naチャネルの選択的遮断薬ピルジカイニド(5 μ M)作用下で誘発したスパイラル・リエントリーの持続時間は、薬物添加前よりも有意に延長した。しかし、臨床的にはNaチャネル遮断薬は心房細動の停止を促すことがよく知られている。これは、心房では解剖学的非興奮障壁(大静脈や肺静脈の開口部や房室弁輪など)が比較的多いため、Naチャネルを遮断して機能的ブロックラインを延長すると、ブロックラインが容易に解剖学的非興奮障壁まで達するためと考えられる。

心筋の遅延整流K電流の活性化の速い成分(I_{Kr})を抑制すると、活動電位の再分極が遅延して、活動電位持続時間(APD)や不応期が延長す

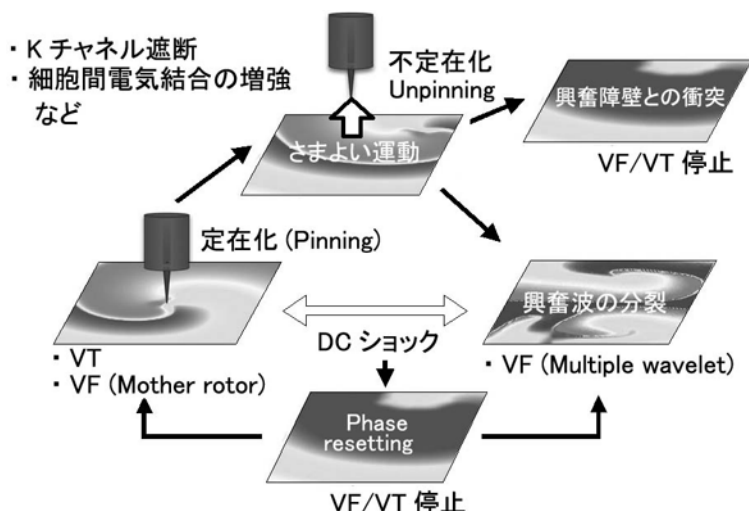


図2 スパイラル・リエントリーのダイナミクスと停止様式

る。この状態では、①心室スパイラル・リエントリーの機能的ブロックラインが延長し、巡回周期が延長するとともに、②興奮前面と再分極終末部との相互作用によるスパイラル興奮波の分裂や移動が生じやすくなる。これらの変化に伴い、③スパイラル興奮波の巡回中心が非興奮障壁に衝突したり、不応期領域に取り囲まれて、リエントリーが停止しやすくなる⁵⁾。このように心筋 I_{Kr} の遮断は、スパイラル興奮波が心臓内の解剖学的/機能的な不連続構造の部位に留まる(anchoringあるいはpinning)ことを妨げて(unpinning)、リエントリー性不整脈の早期停止を促すと考えられる^{8,9)}。

3 抗不整脈薬ベプリジルがスパイラル・リエントリーに及ぼす作用

ベプリジルは強力な抗心房細動作用をもつ薬物で、発作性心房細動の予防のみならず、長期間持続した心房細動の洞調律化にも有効であることが臨床的に示されている。この薬物は多くの分子標的を有しており¹⁰⁾、急性作用としては、比較的低濃度からL型およびT型Caチャンネルや多種類のKチャンネルに対して強い遮断作用を示し、高濃度では弱いNaチャンネル遮断作用も併せ持つ。一方、長期作用としては、Naチャ

ネル蛋白の分解を抑制してNa電流を増加させることや、心房細動の持続に伴うCaチャンネル蛋白の発現低下を抑制することも報告されている。また、この薬物はカルモジュリンに対する阻害作用や、収縮蛋白のCa感受性を増強させる作用も有している。このようにベプリジルの薬理作用は極めて多彩であり、その抗不整脈作用の機序についてはこれまで十分に解明されていない。

われわれは、ベプリジルの急性投与がウサギ摘出灌流心臓の心室筋の活動電位持続時間を刺激頻度非依存性に延長させる(Kチャンネル遮断作用)とともに、平面波興奮伝導速度を有意に増加させることを観察した¹¹⁾。さらに、この薬物は、電気緊張電位の空間定数(space constant)を延長するとともに、興奮波の彎曲効果から求めた拡散係数(diffusion coefficient)を有意に増加させた。これらは、ベプリジルがギャップ接合を介する心筋細胞間の電気結合を増強させることを示唆している。

さらに興味深いことに、細胞間電気結合の増強作用に伴い、曲率の小さい興奮波の伝導速度は増加したが、強く彎曲した興奮波の伝導速度はかえって低下した。ベプリジル存在下で誘発したスパイラル・リエントリーでは、興奮波が

強く彎曲している旋回中心近傍の限られた領域で伝導ブロックが生じ、旋回中心がさまよい運動を呈して非興奮障壁と衝突し、リエントリーが早期に停止した。このようなベプリジルによるスパイラル・リエントリー旋回動態の不安定化には、Kチャンネル遮断による活動電位延長に加えて、ギャップ接合を介する心筋細胞間電気結合の増強作用が重要な役割を果たしている¹¹⁾。

4 スパイラル・リエントリー制御によるVF/VTの治療・防止

心臓におけるスパイラル・リエントリーは心筋の構築や電気生理学的特性によりさまざまなダイナミクスを呈する(図2)。すなわち、解剖学的/機能的な不連続構造は、スパイラルの旋回中心を定在化させてVTや“mother rotor”型のVFの成立・持続を促す。一方、心筋興奮の動的不安定性は、興奮波分裂によるスパイラル・リエントリーの生成を促すことにより、“multiple wavelet”型のVFの成立・持続をもたらす。高電圧DC shockはこれらのスパイラル興奮波の位相を揃えて(phase resetting)VF/VTを停止させる。一方、 I_{Kr} 遮断や心筋細胞間電気結合の増強は、スパイラル・リエントリーの定在化を妨げ(unpinning)、その早期停止を促す。また、このようなスパイラル・リエントリーのunpinningは、phase resettingを生じない低電圧DC shockにおいても、DC shock印加に伴って形成されスパイラル・リエントリーが定在化したり分裂を開始する前に、旋回中心を大きく移動させてVF/VTの停止を促すことにより、除細動効率を向上させる可能性がある。

文 献

1) Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Annu Rev Physiol* 2006;68: 25-50.

2) Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation* 2005;112:1232-40.

3) Kodama I, Honjo H, Yamazaki M, Nakagawa H, Ishiguro Y, Okuno Y, et al. Optical imaging of spiral waves: pharmacological modification of spiral-type excitations in a 2-dimensional layer of ventricular myocardium. *J Electrocardiol* 2005;38Suppl:126-30.

4) Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Okuno Y, Yoshioka K, et al. Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circ J* 2005;69:576-84.

5) Yamazaki M, Honjo H, Nakagawa H, Ishiguro YS, Okuno Y, Amino M, et al. Mechanisms of destabilization and early termination of spiral wave reentry in the ventricle by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H539-48.

6) Harada M, Honjo H, Yamazaki M, Nakagawa H, Ishiguro YS, Okuno Y, et al. Moderate hypothermia increases the chance of spiral wave collision in favor of self-termination of ventricular tachycardia/fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H1896-905.

7) 児玉逸雄, 本莊晴朗, 山本充, 仁瓶宗樹, 山崎正俊, 中川晴道ほか. スパイラル・リエントリーと Na^+ チャンネル遮断薬. *心電図* 2005;25:3-12.

8) Honjo H, Yamazaki M, Kamiya K, Kodama I. Modulation of spiral wave reentry by K^+ channel blockade. *Circ J* 2007;71 Suppl A: A26-31.

9) 児玉逸雄, 本莊晴朗, 山崎正俊, 原田将英, 石黒有子, 高成広起ほか. 薬物による心室スパイラル・リエントリーの制御: K^+ チャンネル遮断薬の有用性と限界. *心電図* 2007;27:275-86.

10) Gill A, Flaim SF, Damiano BP, Brannan MD. Pharmacology of bepridil. *Am J Cardiol* 1992;69:11-6.

11) Takanari H, Honjo H, Takamoto Y, Suzuki T, Kato S, Harada M, et al. Bepridil facilitates early termination of spiral-wave reentry in two-dimensional cardiac muscle through an increase of intercellular electrical coupling. *J Pharmacol Sci* 2011;115:15-26.