

心不全における心室不整脈の発生メカニズム

八 卷 通 安

Mechanism of ventricular arrhythmia in heart failure

Michiyasu Yamaki

Abstract

The mechanism of arrhythmogenicity in heart failure remains poorly understood. We examined the relationship between electrical abnormalities and ventricular arrhythmia by using experimental heart failure models. In failing hearts, activation time (AT) was delayed at the apex, and AT dispersion increased in failing hearts. Activation-recovery intervals (ARI) were prolonged mainly at the apex and ARI dispersion was significantly augmented. The slope of the ARI restitution curve for the interaction of diastolic interval and ARI in failing hearts was significantly steeper than in control hearts. Ventricular fibrillation (VF) was easily induced by programmed stimulation in failing hearts, whereas no arrhythmia occurred in control hearts. Computer simulation studies could reproduce the experimental results. Altering the ARI restitution to the steep slope causes VF in a model heart. It is suggested that electrical remodeling, especially steepness of electrical restitution, may play a role in arrhythmogenicity in failing hearts.

Key Words : heart failure, ventricular fibrillation, restitution.

はじめに

心不全は生命予後に直結する重要な疾患である。心不全とは構造的または機能的な障がいにより心臓のポンプ機能が低下し、主要臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない、または必要な血液量を心腔内に充填できない状態と定義される。一般には肺、体静脈系または両系に体液貯留すなわちうっ血を来たし日常生活に障がいを生じた病態であり、うっ血性心不全と呼ばれてきた。しかし、うっ血が生じる以前に運動耐用能の低下に基づく疲労感・呼吸困難感を生じることから、「うっ血性」の言葉を外

して単に「心不全」と呼ぶようになって¹⁾。心不全の原因は虚血性心疾患、心筋疾患、弁膜疾患などの心臓の構造的な異常でおこるが、それ以外にも頻拍発作などの心臓の機能的な異常によってもおこる。また、心筋そのものの異常による場合が最も多いが、心外膜に異常を生じた場合や、心内膜に異常を生じた場合、大血管に異常を生じた場合にも「心不全」を引き起こす。このようにひとことで心不全といっても多くの病態が含まれる雑多な疾患単位であることを理解しておく必要がある。

いずれの場合も労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大等の症状の出現により

山形県立保健医療大学作業療法学科
〒990-2212 山形県山形市上柳 260
Department of Occupational Therapy,
Yamagata Prefectural University of Health Sciences,
260 Kamiyanagi, Yamagata, 990-2212, Japan

(受付日 2012. 11. 30, 受理日 2013. 1. 30)

生活の質的低下 (Quality of Life ; QOL の低下) が生じ, 日常生活が著しく障がいされる. 心疾患による死亡は平成 23 年のわが国の統計で全死亡の 27.8%, 348,513 人で, 心不全として分類されている死亡は全死亡の 5.5%, 69,335 人であるが²⁾, 死亡統計に関してはわが国では死亡届の記載に問題が指摘されており, 数字そのものの正確性には疑問が残る.

心不全で左室の機能が低下し心室の拡大が生じた場合, 心室頻拍や心室細動などの頻脈性心室不整脈を合併する. 心不全に頻脈性心室不整脈を合併した場合, 予後は不良となり, 長期間の観察で死亡率が高いことが知られている. 高い死亡率の原因は心不全の進行と突然死の発生, すなわち不整脈死によってもたらされる. 本邦の突然死の頻度に関して正確な統計は少ないが, 突然死に関する研究班報告などを見ると成人では総死亡数の約 5% が心臓突然死と推定されている³⁾. 男女比は約 3:1 と男性に多く, 年齢階層別には人口千人あたり 15-34 歳が 0.03, 15-54 歳が 0.18, 55-65 歳が 0.70 と加齢に伴い上昇している. 55 歳以上の年齢層においては社会的な影響もあり, 早期の対策が望まれる疾患単位であるといえる.

本稿では心不全に伴う不整脈の発生メカニズムについて, 私どもの検討結果を中心に総括的に述べてみたい.

不整脈の基盤と修飾因子

心不全時に生じると考えられる電気生理学的異常については数多くの報告がある. そのなかでもリエントリー回路の形成によるリエントリー不整脈の出現は心不全不整脈の第一の機序である. 虚血性心疾患は心不全を呈する代表的疾患であるが, 心筋虚血は心筋の電気的興奮伝導の途絶を引き起こし, 一方向性ブロックからリエントリー不整脈を引き起こす. この時, 仮に興奮伝導の途絶が心筋に全般的に起こった場合であれば, 伝導はすべてブロックされるので不整脈は起こらない. しかし, 虚血の程度が不均一であるとある方向には興奮はブロックされるが, 別の方向にはブロックせず興奮が遅延しつつ伝導されることになる. この状態を一方向性ブロックという. ここで興奮伝導がゆっくりと進むと, ある条件下で不応期を脱した正常心筋に再び興奮が伝導されること

になり, リエントリー回路が成立する (図 1). 成立したリエントリー回路が固定化すると頻脈性不整脈が持続する. また慢性の心筋虚血や心筋壊死は心筋組織に線維化を生じさせ, 線維化部位での興奮伝導を途絶からリエントリー回路が生じる (図 2).

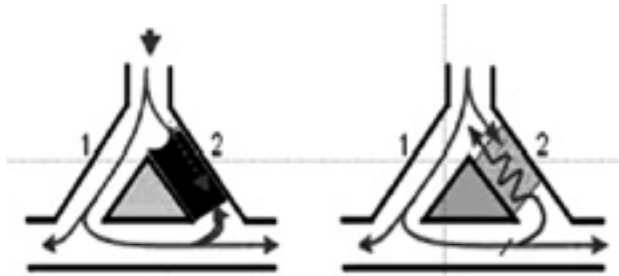


図 1 リエントリー不整脈の機序 (概念図)

左: 心筋の一部, 2 の部分に伝導障害が生じている.
右: 2 の部分の伝導が途絶し, 一方向性のブロックとなり, リエントリー不整脈が発生する.



図 2 心筋梗塞周囲に生じたリエントリー不整脈 (概念図)

心筋梗塞と正常心筋の境界部では壊死組織と心筋組織が混在している. このような領域で矢印のように電気的興奮が旋回し, リエントリーを起こすことがある.

また虚血心筋においては, 自動能亢進による不整脈を引き起こすことがある. 心室筋の自動能亢進による不整脈の出現は心不全不整脈の第二の機序である. 通常, 心室筋細胞は自動能をもたず, 周囲からの電気的興奮が伝えられることで電気的に興奮する. 電気的興奮が次々と心室筋細胞に伝導することで興奮は規則的に伝播する. しかし, 心不全により心室筋細胞のイオンチャンネルの機構が変化すると自動能をもった心室筋細胞が出現する (図 3). 自動能をもった心室筋細胞は周囲からの興奮伝導とは独立して, 自発的に興奮が開始するため不整脈源となる.

心不全不整脈の第 3 の要因は不応期の不均一性である. 不全心における過剰な圧負荷は心筋肥大や心筋壁の伸展をひき起こすが, 肥大心室筋では活動電位持続時間が延長するし, 過剰な心筋壁の伸展刺激は逆に活動電位持続時間を短縮する. す

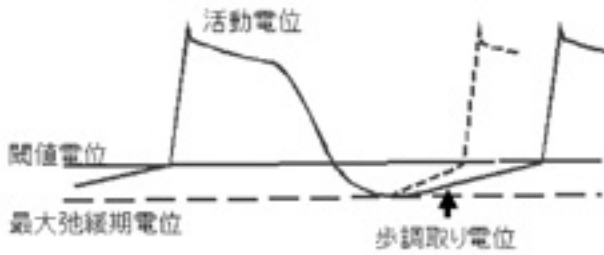


図3 自動能の亢進（概念図）

実線：正常，点線：自動能の亢進した心室筋細胞。自動能の亢進した心室筋細胞では歩調どり電位の傾きが急峻となり，早期に脱分極を起こす。

すべての心筋の活動電位持続時間が同時に同程度変化するのであれば心筋組織の不応期は均一であり，不整脈の発生基盤となることはない。しかし，病的な心筋組織において活動電位持続時間が同時に同程度変化するというのではなく，変化は部位や時相によって多様である。このようなことから病的な心筋の活動電位および不応期は不均一となる。不均一な不応期をもつ組織において期外収縮が一定の時期に入ってきた時に，不応期にある部分では興奮伝導が遅れ，不応期を脱している部分では伝導するため，そこでリエントリー回路が成立する（図1）。このような不応期の不均一性は不整脈発生の基質といわれている。

心臓は交感神経によって支配され，交感神経活動の標的臓器の一つである。交感神経刺激は心拍数を増加させ，心筋の収縮力を増強する。しかし同時に，交感神経活動は心筋活動電位持続時間を短縮し，心室筋細胞の自動能を亢進する。一方，虚血心筋では交感神経の傷害が生じる一方，虚血境界領域などでは交感神経の過活動（denervation supersensitivity）が生じる。カテコラミンは心筋に作用すると遅延後脱分極や早期後脱分極を生じ，これをもとに撃発活動（triggered activity）といった不整脈を生じさせる（図4）。心筋の傷害によってもたらされる不均一な交感神経活動は不整脈発生の基質（substrate）となる。

心不全患者では各種心血管作働薬・抗不整脈薬が投与される。また合併して発症する種々の病態にはそれに対応して抗生剤，抗アレルギー薬等が投与されるときもある。このような薬剤の中には，心筋細胞のイオンチャンネルに薬理作用をもつ薬剤も少なくない。例えば，抗アレルギー薬がカリウムチャンネルに作用するなどということがある。このように心不全患者に投与される種々の

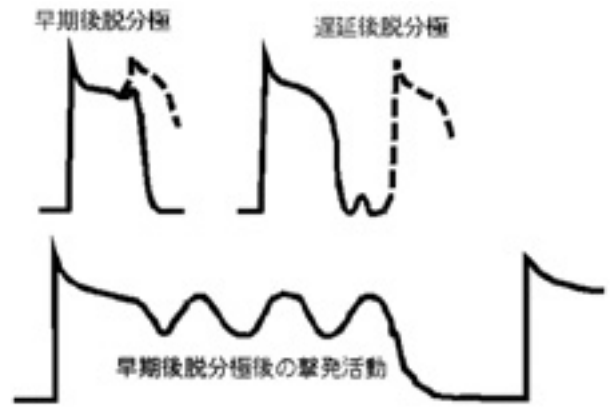


図4 早期後脱分極，遅延後脱分極および早期後脱分極による撃発活動（概念図）

心筋の活動電位において再分極の初期，または再分極終了後に小さな脱分極が起きることがあり，それぞれ早期後脱分極，遅延後脱分極と呼ばれる。これらが引き金に起こる不整脈が撃発活動である。

薬剤もまた不整脈発生の基質となる。

心不全に合併して発生する不整脈は心疾患の予後を規定する重要な因子とされている。しかしながら不整脈の発生機序はいまだ十分には解明されておらず，不整脈に対して決定的な対処法はいまだに存在しないのが現状である。

不全心の restitution 特性と不整脈

心室不整脈の発生について restitution 曲線の急峻化という現象は最近，不整脈の持続および心室細動に重要な影響を与える因子と考えられている。そのような意味で restitution 曲線の急峻化はここまで解説してきた不全心不整脈機序とは異なる新しい機序ということもできる。restitution 曲線は横軸に電気的拡張期時間（diastolic interval），縦軸に活動電位持続時間をとり，両者の相互関係をグラフ化したものであり，restitution 曲線の急峻化とは横軸，電気的拡張期時間の変動に比べて縦軸活動電位持続時間の変動が大であることを示している。したがって図5に示すように restitution 曲線の急峻化した条件では，わずかの電気的拡張期時間の変動が大きな活動電位持続時間の変動を引き起こす。これは期外収縮などによって電気的拡張期時間が変動した場合にあてはまり，次の洞調律心周期において活動電位持続時間が著しく短縮することを示している。さらにこの著しい活動電位持続時間短縮はさらに次の電気的拡張期時間に影響し，活動電位持続時間短縮の分，電気的拡張期時間が延長する。このような，活動電位持続時間

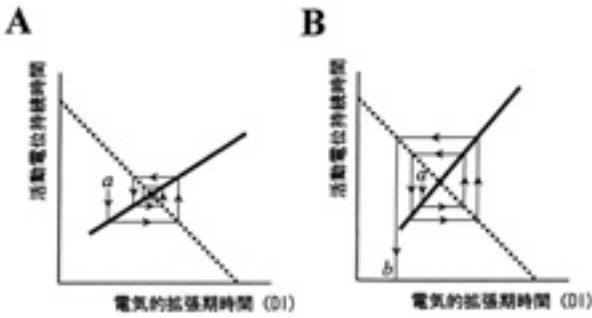


図 5 電気的拡張期時間と活動電位持続時間との関係：restitution 特性

A：傾きが緩やかな場合，早期刺激 a による電気的拡張期時間および活動電位持続時間の変動は次第に小さくなる。B：傾きが急峻な場合，早期刺激 a による電気的拡張期時間および活動電位持続時間の変動は次第に大きくなる。

の変動は雪崩的に拡大し，ある時点で電気的な受攻期に心筋を刺激することでこれを基盤に細動にいたると考えられる（細動の restitution 仮説⁹⁾）。

そこで，私どもは実験的に心不全を作成し restitution 仮説が心不全における不整脈の発生に当てはまるかどうかを検証した⁶⁾。不全心は慢性的に高頻度ペーシング（心拍数 200/分）を心筋に 2 週間の期間，加えて作成した。まず，不全心での興奮伝播過程，再分極特性を観察してみると，興奮伝播過程に正常の心臓と心不全に違いは認められない。しかし，再分極特性を activation-recovery interval という指標で見ると心尖部付近で activation-recovery interval は延長していた（図 6）。

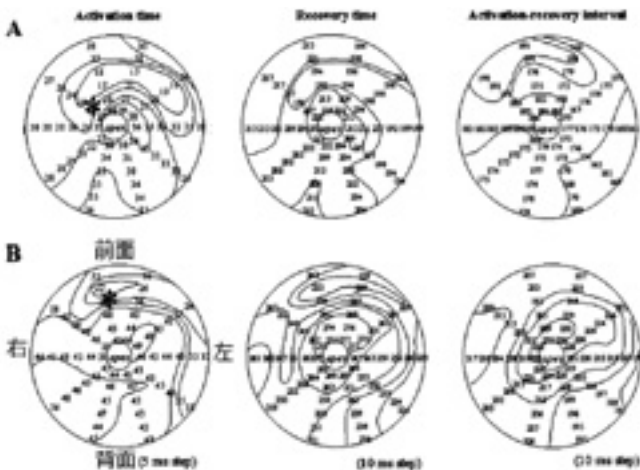


図 6 実験的に作成した心不全での activation time (AT), recovery time (RT), および activation-recovery interval (ARI) の心表面分布図代表例

A：コントロール，B：心不全のイヌ。図は心尖を中心部とした apical polar projection である。心不全で心尖部に AT（興奮伝導の指標）のわずかな遅れと ARI（活動電位持続時間の指標）の延長が認められる。*：刺激部位。

この指標は局所心筋の活動電位持続時間を反映するとされており，すなわち心尖部付近心筋で活動電位の持続時間が延長していることを表している。この部位に刺激頻度を変えた電気刺激を加え，局所心筋の単極誘導心電図を記録した。記録された単極誘導心電図の activation-recovery interval を測定することで，電気的拡張期時間と APD の関係を検討した。このような手法を用いて，不全心での restitution 仮説の妥当性を検討してみると，不全心の心尖部心筋の restitution 特性が変化し，その部位での restitution 曲線が急峻化していることがわかった（図 7）。このような状態の心筋に早期刺激を 2 回連続して投入すると，心室細動が誘発された。このように私どもの実験データは，不全心筋の restitution 特性の変化が心不全における心室不整脈の発生機序の一つとして重要であることを示した。

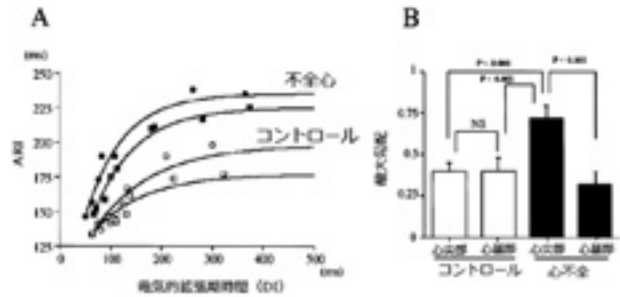


図 7 ARI restitution 曲線の代表例 (A) と同曲線の最大勾配の群間比較 (B)

A：心不全ではコントロールに比べ ARI restitution 曲線上 ARI 値が大きく勾配も急峻である。B：心不全の心尖部の ARI restitution 曲線の最大勾配は心不全の心基部，コントロールの心尖部，心基部より高値である。NS：有意差なし。

コンピュータモデルでの不全心不整脈の再現

心筋細胞レベルで電気現象は近年，解明が進み急速に知識が集積しつつある。そこでこの集積された知識をもとに電気現象をコンピュータ上に再現し，モデル心臓を再構築することで心臓の正常，異常さまざまな電気現象を解明しようとする試みがなされている。ここでは私どもが行なっているユニット分割 3 次元モデル心臓^{6) 9)}での心臓電気現象を再構成し，心不全での不整脈発生機序を検討した。

心臓モデルは心房筋，心室筋，特殊伝導系を含む 1.5 mm³ の等方向伝播の分割ユニット約 50,000

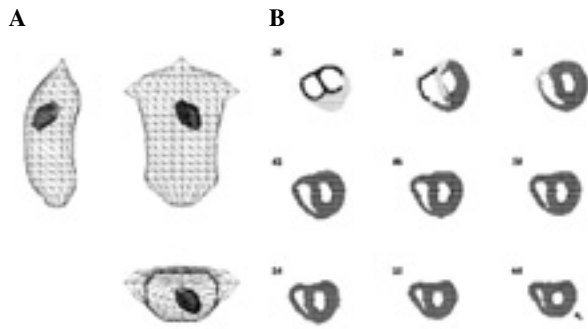


図8 シミュレーションのためのコンピュータによるモデル心臓とモデル胴体

A：心臓モデルと胴体モデルの配置，B：心臓モデル。心臓モデルは心房筋，心室筋，特殊伝導系を含む1.5 mm²の等方向伝播の分割ユニット約50,000個から構成される。

個から構成される。それぞれのユニットに活動電位，自動能，伝導速度に関する約30個の電気生理学的パラメータを与え，心臓の興奮と再分極をシミュレートした。心臓モデルにおいて心房と心室は興奮性をもたない結合組織で分離されており，刺激伝導系が心房心室を電氣的に連結している

(図8)。刺激伝導系としては，まず房室結節部に房室結節細胞を配置し，ヒス束細胞，脚細胞を連結した。さらに Purkinje 細胞を心内膜面に広範に配置させた。心房内に配置した洞結節細胞のみに自動能を付与した。それ以外の細胞の興奮は伝導によってもたらされ，興奮可能な条件で周囲の細胞が興奮しているときに興奮は伝導するものとした。したがって興奮は通常，洞結節細胞から開始し，刺激伝導系を通して伝播することになる。この際，絶対不応期にあたる時期に周囲の細胞からの興奮を受けた場合，細胞は興奮せず，相対不応期にあたる時期に興奮を受けた場合，興奮伝導は遅延するものとした。そのときの伝導速度は興奮を受けた時期によって一次関数的に変動させた。

心室筋細胞の活動電位持続時間(APD)は先行する興奮の coupling interval (CI) に依存する性質が知られている¹⁰⁾。そこで dynamic coefficient (DC) を次の式にて定義し，この性質をモデル心臓上で再現した。

$$DC = \Delta T / \Delta CI,$$

ΔT : APD 90 の変動，

ΔCI : coupling interval の変動，

今回の検討では DC 値として文献的に報告されている正常心筋 0.18，Purkinje 線維 0.8 を用いた¹¹⁾。

また，心内膜の APD が心外膜間の APD に比べて長いことが知られている。そこでこの APD の心筋内勾配についてもモデルに取り込んだ。すなわち，心筋層 1 層あたり 5 msec の勾配を与え，心内膜側の APD を心外膜のそれより延長させた。本モデルでは心筋層は 10-12 層で構成されているので，合計 50-60 msec の APD 勾配が心筋内に設定された。

この心臓モデルを 344 個のノードポイントからなる均一なトルソモデルに配置し(図8)，体表面電位を有限要素法を用いて計算した。モデル胴体上の標準 12 誘導部位からの体表面電位を基に標準 12 誘導心電図を求めた。シミュレーションはワークステーション SUN-4/2 を用いて行った⁹⁾。

心不全での電気現象は実験的心不全で計測された数値をモデル心臓上に当てはめることで再現した⁹⁾。計測したパラメータは心筋局所の興奮伝導時間を反映する activation time，および局所心筋の活動電位持続時間の平均を示すと考えられ activation-recovery interval，および局所心筋の coupling interval である。これらのパラメータから興奮伝導速度，活動電位持続時間，DC 値を算出して，この値をモデル心臓上に組み入れた⁹⁾。

正常の心臓モデル図8において心臓電気現象のシミュレーションを行なった。シミュレートされた標準 12 誘導心電図(図9A)に示されるように，モデル心臓は正常標準 12 誘導心電図を正確にシミュレートすることができた。

左室側壁梗塞の心臓モデルにおいて心臓電気現象のシミュレーションを行なった。シミュレートされた標準 12 誘導心電図(図9B)に示されるように，モデル心臓は側壁心筋梗塞の標準 12 誘導心電図を再現することができた。

心不全は既報の実験的検討⁹⁾から 1) activation time の軽度延長，2) activation-recovery interval の延長，および 3) restitution 曲線 (diastolic interval 変動対 activation-recovery interval 変動関係) の急峻化であることがわかった。特に，この所見は心尖部に特徴的に生じる。そこでこれらの所見をシミュレーション上に組み入れた。すなわち，実測値から a) CV の低下：0.4 m/s，b) APD の延長：295 msec，c) DC の高値：0.75 の 3 つの条件を取り込み，心不全モデルとした(図10)。

心不全における不整脈誘発シミュレーションは

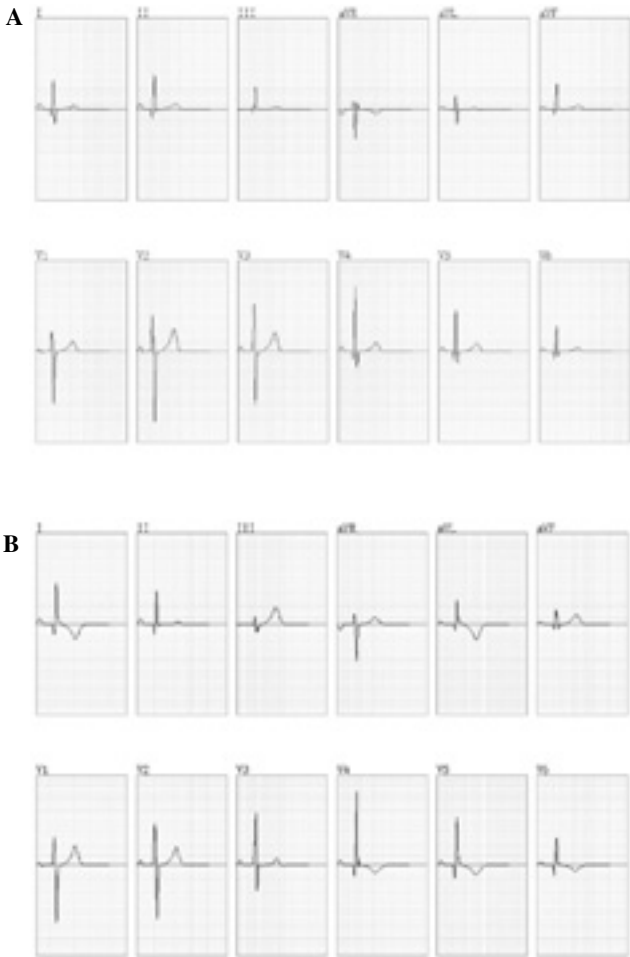


図 9 心臓モデルからシミュレートされた 12 誘導心電図

A : 正常 B : 側壁心筋梗塞. 側壁心筋梗塞では I, aVL に異常 Q 波が出現し, 左室側壁梗塞の心電図に相当する所見が得られた.

a) activation time の延長, b) activation-recovery interval の延長, および c) restitution 曲線の急峻化のうち, a) のみ, a), b) のみ, a) - c) のすべての 3 条件でおこなった. この各条件下のモデル心臓に対して, 左心室自由壁に 160 msec 間隔, 3 回の早期刺激 (仮想電気刺激) を加え, 刺激後の心室興奮の挙動および体表面電位をシミュレートした.

結果は図 10 に示されるように, a) のみ, a), b) のみの条件では心室細動は発生しなかった. これに対して a) - c) のすべての条件が揃うと, 心室細動がモデル心臓上で発生した.

シミュレーションの結果, 心不全における不整脈の成立には restitution 曲線の急峻化, すなわち DC の高値が必要条件であった. restitution 曲線の急峻化という現象は最近, 不整脈の持続および心室細動に重要と考えられている. 本シミュレー

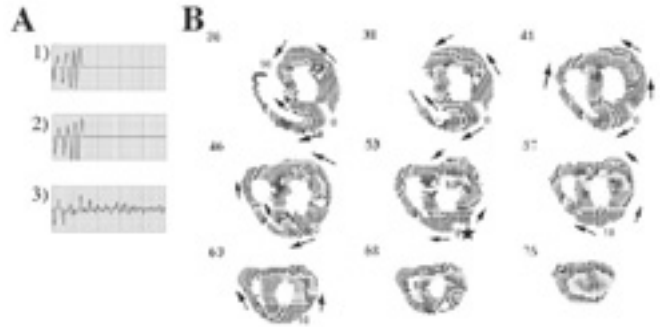


図 10 心不全モデルにおける不整脈の誘発

A : 心不全モデルに対して左心室自由壁に 160 msec 間隔, 3 回の早期刺激を加えたときのシミュレートされた心電図. 1) activation time の延長, 2) activation time の延長 + activation-recovery interval の延長, 3) activation time の延長 + activation-recovery interval の延長 + restitution 曲線の急峻化. 条件 3) で心室細動が発生した. B : 心室細動のときの心室内の興奮伝導.

ションは心不全の不整脈成立過程において restitution 仮説が重要な役割を果たしていることを初めて示したもので意義深いものである.

結 語

私どもの動物モデルおよびコンピュータモデルによる検討によって restitution 特性の変化が心不全に伴う不整脈の発生に関与していることが明らかになった. この知見は心不全不整脈の治療戦略の立案に重要な役割を担うと思われ, 臨床の場で検証されることを期待したい.

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告) 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版). [updated 2011 June 3; cited 2012 Oct 24]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS_2010-matsuzaki-h.pdf
- 2) 平成 23 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況, 政府統計. [updated 2012 June 25; cited 2012 Oct 24]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/m_2011/12.html
- 3) 豊嶋英明, 田辺直仁: 心臓性突然死の疫学. 井上博編. 新不整脈学. 東京: 南江堂; 2003. p.508-512
- 4) Riccio ML, Koller ML, Gilmour RJ. Electrical

- restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 955-963.
- 5) **Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS.** Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999; 99: 2819-26.
- 6) **Watanabe T, Yamaki M, Yamauchi S, Minamihaba O, Miyashita T, Kubota I, Tomoike H.** Regional prolongation of ARI and altered restitution properties cause ventricular arrhythmia in heart. *Am J Physiol* 2002; 282: H 212-8.
- 7) **Harumi K, Tsunakawa H, Nishiyama G, Wei D, Yamada G, Okamoto Y, Musha T.** Clinical application of electrocardiographic computer model. *J. Electrocardiol* 1989; 22: 54-63.
- 8) **Wei D, Okazaki O, Harumi K, Harasawa E, Hosaka H.** Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1995; 42: 343-357
- 9) **Yamaki M, Kubota I, Tomoike H.** Simulation of late potentials and arrhythmias by use of a three-dimensional heart model: casuality of peri-infarctional slow conduction in ventricular fibrillation. *J Electrocardiol* 1999; 32: 115-121.
- 10) **Gettes LS, Morehouse N, Surawicz B.** Effect of premature depolarization on the duration of action potentials in Purkinje and ventricular fibers of the moderator band of the pig heart. Role of proximity and the duration of the preceding action potential. *Circ Res* 1972; 30: 55-66.
- 11) **Harumi K, Tsutsumi T, Sato T, Sekiya S.** Classification of antiarrhythmic drugs based on ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989; 64: 10 J-14 J.

要 旨

心不全に伴う不整脈の発生機序はいまだ解明されていない。そこで動物心不全モデルを用い、心室の電氣的異常と心室不整脈発生との関係を検討した。不全心では 1) 心尖部における伝導障害と activation-recovery interval (ARI) の延長を認め、2) 再分極のばらつきが増大していた。また心尖部で、3) ARI restitution の急峻化を認めた。不全心におけるこれらの電氣的異常は、心室不整脈発生の基質であることが示唆された。そこで心臓の電気現象をコンピュータ上に再現し、モデル心臓を再構築することで心不全不整脈の機序を解明しようと試みた。心臓モデルは心房筋、心室筋、特殊伝導系を含む分割ユニット約 50,000 個から構成した。実験心不全の実測値からモデル心臓のパラメータを設定した。心不全では様々なパラメータが変動するが、特に ARI restitution に相当するパラメータが不整脈の発生に直接的に関係した。以上の結果は心不全の不整脈発生に ARI restitution の急峻化が深く関係することを示すもので不整脈対策上、重要な所見である。

キーワード：心不全, 不整脈, restitution