

興奮旋回による大心房粗動における
右房内解離学的構築の意義

山下 武志

①

興奮旋回による犬心房粗動における
右房内解剖学的構築の意義

東京大学第二内科学教室
指導教官名 杉本恒明教授
氏名 山下武志

臨床で多くみられる上室頻拍、心室頻拍等の興奮巡回性不整脈の発生には、一方向性ブロックと緩徐伝導が必要である¹⁻⁴。一方向性ブロックと緩徐伝導の形成には不応期の不均一性が果たす役割が大きいと考えられている²⁻⁴。一方で、興奮巡回性不整脈の一つである心房粗動の実験モデルが過去数多く報告されているが⁵⁻¹²、その多くにおいてまた臨床例においても興奮巡回路は左房ではなく右房に存在することが知られている¹⁴⁻¹⁷。従来右房内で興奮巡回が発生しやすい原因として、上下大静脈の右房開口部を含む解剖学的障害が興奮巡回を成立させるのに十分な大きさをもつという解剖学上の理由が示唆されているが¹⁸、その詳細は十分には明らかにされていない。興奮巡回に必要なとされる一方向性ブロック、緩徐伝導と右房との関係についてはさらに不明の点が多い。

抗不整脈薬による興奮巡回性不整脈の停止に関与する機序として抗不整脈薬による不応期の延長が従来重要視されてきた^{13,20}。抗不整脈薬は不応期を興奮巡回の周期よりも延長することにより興奮巡回の成立を難しくするという。近年さらに、抗不整脈薬が興奮巡回路に与える効果は一樣ではなく、緩徐伝導部位により選択的に作用してこの部位で興奮伝導を途絶させることが知られている²¹⁻²⁵。しかし、この抗不整脈薬の効果発現選択性の機序、また不応期延長との関係については十分な検討がなされていない²⁵。

近年Spachらは、*in vitro*の右房切り出し標本で筋線維走行方向と興奮伝導方向の関係により興奮伝導の様式が著しく異なることを報告し²⁶⁻³⁰、不応期の不均一性がなくともこの筋線維走行と興奮伝導方向の関係により興奮巡回が発生しうることを報告した。右房内には特徴的な筋線維走行をもつ分界稜が存在しており、分界稜筋線維縦方向に沿う興奮伝導は速いとされる^{27,31,32}。また分界稜近傍では筋線維走行方向の錯綜より不応期の不均一性がなくとも伝導途絶や緩徐伝導が生じやすいことが知られている^{28,33}。これらの事実から分界稜の部分的障害による右房内伝導時間の延長は興奮巡回の成立を容易にし、さらに分界稜近傍における筋線維走行の錯綜が右房内の一方向性ブロック、緩徐伝導成立に*in vivo*においても関与している可能性が十分考えられる。本研究は分界稜の部分的障害に基づく心房粗動モデルを用いて、興奮巡回発生における右房内解剖学的構築、特に分界稜の役割を明らかにすることを目的とした。さらに本モデルにおける抗不整脈薬効果発現部位を明らかにし、抗不整脈薬の粗動停止効果と右房内解剖学的構築との関係について考察した。

[方法]

雑種成犬29頭(7.0-16.0kg)を用いた。sodium pentobarbital(30mg/kg)で静脈麻酔後、人工呼吸下に右第4肋間より開胸、心膜切開し、右房自由壁、上下大静脈を露出した。釣針双極電極(電極間隔1mm)より得られる心房電位は50-500 Hzのフィルターを用い、体表心電図標準II誘導と共にインクジェットレコーダー(日本光電、RIJ-2108)に紙送り速度100-500mm/秒で同時記録した。刺激はプログラム刺激装置(M.E.Commercial Corp., TAF440A)を用い、パルス幅2msec、拡張期閾値の2倍の刺激出力で、腹壁に埋め込んだ銀電極を陽極とする陰極刺激を

行った。大腿静脈に挿入したカニューレを生理的食塩水及び薬剤の投与経路とした。

実験1: 右房内の解剖学的構築と、興奮巡回発生に必要とされる緩徐伝導、一方向性ブロックの関係を明らかにし、興奮巡回による心房粗動発生に必要な条件を考察することを目的とした。麻酔開胸犬12頭を用い、右房自由壁に10個の双極電極と1個の刺激用電極を図1のように、右房自由壁に電極1-5を、中隔側に電極7、8を上下大静脈近傍の分界稜直上に電極6、9を、右心耳に電極10を配置した。右房自由壁外面より視覚的に同定される分界稜を上大静脈入口部より5mm下方(尾側)より下大静脈入口部10mmより上方(頭側)まで3mm間隔で青ナイロン単糸(秋山製作所、ELP No.6-0)にて連続縫合し、分界稜に沿う興奮伝導を障害した(図1)。分界稜縫合前後で、高位-低位右房伝導時間(刺激スパイクから電極5で得られる電位までの時間)を刺激周期300, 200, 180, 160, 140 msecで測定した。分界稜縫合後、刺激周期95-130 msecの高位右房頻回刺激により心房粗動誘発を試みた。周期120-170 msecの持続する規則的な心房興奮を心房粗動と定義した²⁴。誘発された心房粗動に対して、右房自由壁に装着した10個の双極電極より得られる電位から心房内興奮順序を同定し、さらにhand-held probe(電極間隔1mm)を用いて右房自由壁の興奮伝導図(isochronal map)を作成した。mappingは右房自由壁をそれぞれ5-7mm間隔おきに行い、その結果得られた54-64個の電位より右房自由壁の興奮様式を図示した。mapping終了後高位右房刺激により心房粗動を停止させ、再度心房頻回刺激による心房粗動誘発を試みた。異なる興奮順序の心房粗動が誘発された場合には、上述の方法で右房自由壁の興奮順序を同定した。心房粗動誘発時の一方向性ブロック部位を決定するために、心房細動を経ず心房粗動が誘発されるまで頻回刺激による心房粗動誘発を繰り返した。実験終了後、心臓を摘出し10%ホルマリンで固定し、同定された緩徐伝導部位、一方向性ブロック部位の解剖学的特徴を検討した。

実験2: 本モデルにおける心房粗動に対する抗不整脈薬の効果、また粗動停止効果発現部位に関する電気生理学的及び解剖学的検討を行うことを目的とした。麻酔開胸犬17頭を用いた。興奮巡回性不整脈では抗不整脈薬は緩徐伝導部位に選択的に作用することが知られている²¹⁻²³。従って実験1の結果から、緩徐伝導部位の存在する低位右房を中心として房室輪に平行に5mm間隔おきに電極を計6-7個配置し、高位右房及び左房に刺激用電極を各1個ずつ装着した。薬剤投与前、頭→尾並びに尾→頭方向の隣接する電極間の興奮伝導時間を、周期300, 200, 180, 160, 140 msecで測定した。また各電極で基本周期300 msecにおける有効不応期を測定した。有効不応期は、周期300 msecの8拍の連続刺激(S1)後、拡張期閾値の2倍の出力の期外刺激(S2)を加えその連結期を2 msec毎に短縮し、心房を捕捉しない最長のS1 S2間隔とした。高位右房頻回刺激により心房粗動を誘発し、誘発された心房粗動が少なくとも5分以上持続することを確認した後、disopyramide (2mg/kg, 8頭)、flecainide (2mg/kg, 9頭)を2分間かけて投与し、心房粗動停止時の興奮伝導途絶部位を同定した。心房粗動停止後、周期300 msecの隣接する電極間の興奮伝導時間と、基本周期300 msecにおける有効不応期を薬剤投

与前と同様に測定した。電気生理学的指標は、抗不整脈薬投与による伝導途絶部位（領域A）とその他の電極間部位（領域B）との間で比較した。実験終了後、心臓を摘出し10%ホルマリンで固定した後、抗不整脈薬による興奮伝導途絶部位の解剖学的特徴を肉眼的、及び組織学的に検討した。心房筋厚は、各領域で最も厚い心房筋の厚さをノギス（Mitutoyo社製）にて測定した。

結果は平均±標準偏差で表し、平均値の比較には、対応のあるまたはないt検定を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

〔結果〕

実験1:

心房内伝導時間（図2、3）：図2に代表的1例を、図3に心房内伝導時間の変化を示す。分界稜縫縮により高位-低位右房伝導時間は、各刺激周期で有意に延長した（周期300msec: $42.6 \pm 3.7 \rightarrow 52.3 \pm 3.7$ msec, 周期140msec: $47.3 \pm 5.2 \rightarrow 67.8 \pm 6.7$ msec, ともに $p < 0.01$ ）。伝導時間の延長は、短い周期でより顕著であった（%変化率：周期300msec: $23 \pm 8\%$, 周期140msec: $43 \pm 11\%$, $p < 0.01$ ）。いずれの刺激周期においても、伝導時間の延長は主に低位右房領域（電極3-5）における伝導時間の延長で占められた（周期300msec: 心房内伝導時間延長の $86 \pm 15\%$, 周期140msec: $93 \pm 25\%$, 図3）。

一方向性ブロック（図4）：分界稜縫縮前、全例で心房粗動の誘発は不可能であったが、分界稜縫縮後全例で再現性をもって心房粗動が誘発可能であった。心房細動を経ずに心房粗動が誘発された9頭では、心房粗動誘発時の一方向性ブロックは下大静脈近傍の低位右房領域（7頭、図4A）、上大静脈近傍の心房中隔側（6頭、図4B）にあると考えられた。

心房粗動（図5）：異なる興奮順序を有する2種類の心房粗動が12頭中11頭で誘発され、残る1頭では1種類の心房粗動が誘発された。一方の心房粗動では分界稜縫縮部と房室輪に挟まれる領域が頭→尾方向に興奮するのに対し（右房背側からみると時計方向回転の興奮順序）、他方の心房粗動では尾→頭方向に興奮した（反時計方向回転）。2種の心房粗動の間に周期の差はなかった（時計方向回転: 130 ± 14 , 反時計方向回転: 132 ± 14 msec）。activation mappingによりいずれの心房粗動においても緩徐伝導部位は低位右房領域に存在し、この領域は分界稜縫縮による伝導時間の延長が顕著であった領域（電極3-5）であった。また上下大静脈間の縫縮されていない領域では興奮回路の内側を表すと考えられるdouble potentialsが記録された（図5A）。

高位右房刺激による心房粗動の停止（図6）：高位右房頻回刺激により心房細動を経ずに心房粗動が停止した例は12例中5例であった。5例全例で心房粗動停止時の伝導途絶部位は緩徐伝導部位である低位右房領域に存在した。

解剖学的構築の検討：心房粗動誘発時の一方向性ブロックが生じた右房内の2ヶ所は共通の解剖学的特徴を有した。即ち両領域には刺激による興奮前面と筋線維走行方向が直角に交差するように、縫縮を受けていない上下の分界稜が存在していた。緩徐伝導が見られた低位右房でも、分界稜もしくは分界稜から分岐した

太い樹状筋が心房粗動の興奮方向と直角方向に走行するように存在していた。また興奮伝導回路中心の機能的ブロックを表すと考えられるdouble potentialsが記録された部位は上下大静脈間の縫縮をされていない分界稜直上であった。

実験2:

抗不整脈薬投与前: 心房粗動の興奮順序と同一方向の興奮伝導時間は周期300msecでは領域AとBの間に有意な差はなかった (11.1 ± 4.1 vs 9.5 ± 3.8 msec, N. S.)。周期を短縮すると、いずれの領域においても伝導時間は周期依存性に延長したが、その延長の程度は領域Aにおいてより顕著であった (周期140msec/周期300msec %変化率: 領域A: $53 \pm 28\%$ 、領域B: $14 \pm 13\%$, $p < 0.01$, 図7, 8)。有効不応期は両領域間で有意な差はなかった (領域A: 134 ± 11 msec、領域B 132 ± 11 msec)。

心房粗動の停止: 誘発された心房粗動の周期は 139 ± 18 msec (時計方向回転13頭、反時計方向回転4頭) であった。心房粗動中の興奮伝導時間は、領域Aが有意に領域Bよりも延長していた (24 ± 9 vs 10 ± 6 msec, $p < 0.01$)。この所見は短い周期で領域Aの伝導時間が領域Bの伝導時間よりも長いという所見に合致した。disopyramide, flecainide投与により全例で心房粗動周期は延長し、領域Aで伝導途絶を生じ粗動が停止した (図8)。薬剤投与による粗動周期の延長はflecainide投与群でより顕著であったが (%変化率 disopyramide群: $44 \pm 10\%$; flecainide群: $89 \pm 30\%$, $p < 0.02$)、いずれの群においても粗動周期の延長は主に領域Aにおける興奮伝導時間の延長で占められ (disopyramide群: $75 \pm 21\%$; flecainide群 $70 \pm 20\%$, 図9)、領域Aの伝導時間の延長はその他の領域に比べ極めて大であった (%変化率 disopyramide: 121 ± 78 vs $13 \pm 4\%$; flecainide: 336 ± 82 vs $31 \pm 10\%$, $p < 0.01$)。なお心房粗動停止時のdisopyramide及びflecainideの血中濃度は各々 1.9 ± 0.5 、 $0.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

抗不整脈薬の効果: 周期300msecにおける興奮伝導時間は領域A及びBとも薬剤投与前に比べ有意に延長した。flecainide群における伝導時間の延長が、disopyramide群に比べ大きい傾向があったが、両群とも薬剤投与による伝導時間の延長は領域Aが領域Bに比べ有意に大であった (disopyramide群: 71 ± 39 vs $25 \pm 31\%$; flecainide群: 91 ± 23 vs $33 \pm 15\%$, $p < 0.01$, 図8, 10)。有効不応期は、両群とも薬剤投与により延長し、disopyramide群における有効不応期の延長がflecainide群に比べ、大きい傾向があった。しかし投薬後の有効不応期は領域A及びBの間に有意な差はなかった (disopyramide群: 領域A 149 ± 15 msec、領域B 147 ± 11 msec; flecainide群: 領域A 139 ± 22 msec、領域B 141 ± 18 msec)。

解剖学的検討: 抗不整脈薬投与により伝導途絶の生じる領域Aは低位右房に存在し、心房粗動あるいは刺激による興奮前面が分界稜または分界稜より分岐する太い樹状筋の筋線維走行方向と直角に交差する部位であった。薬剤投与による伝導途絶部位の近位側、伝導途絶部位、その遠位側の心房筋厚を図11に示す。近位側の心房筋厚は伝導途絶部位に比べ有意に薄く、これは興奮前面が心房筋の薄い領域より厚い分界稜ないし樹状筋に乗り上げる部位が抗不整脈薬効果発現部位であることを客観的に示す所見と考えられた。肉眼的には、伝導途絶の生じた分

界稜あるいは櫛状筋の筋線維は、均一かつ規則的に同一の方向に走行していた。組織学的所見は、この所見を裏付けるものであった。(図12)。脂肪浸潤、結合組織の程度は領域間で差がなかった。

[考案]

本研究の主要な知見は以下のごとくである。(1)上下大静脈を含まない、分界稜の部分的障害作成後興奮旋回による心房粗動誘発が可能であり、これは解剖学的障害の大きさばかりでなく分界稜に沿う筋線維縦方向の速い伝導の障害が興奮旋回発生に重要な役割を果たしていることを示唆した。(2)心房粗動発生時の一方向性ブロック、緩徐伝導部位は、いずれも興奮前面が分界稜ないし分界稜より分岐する太い櫛状筋の筋線維走行方向に対して直角に走行する部位に存在した。この太い筋束では筋線維の走行は周囲の組織に比べ均一であった。これは筋線維走行方向が変化する部位で伝導途絶や緩徐伝導が生じやすいという *in vitro* の報告に合致する所見と考えられた。(3)本モデルにおける心房粗動に対して、disopyramide、flecainideは共に緩徐伝導部位である低位右房内の伝導最遅延部位においてより選択的に伝導を抑制し粗動を停止させた。粗動停止時の伝導途絶部位は、粗動の興奮前面が筋線維走行の均一な分界稜ないし分界稜より分岐する太い櫛状筋の筋線維走行方向に対して直角に走行する部位であり、抗不整脈薬による伝導途絶は不応期の延長ばかりでなく、興奮伝導方向と筋線維走行方向との関係にも関連している可能性が考えられた。

実験的心房粗動モデル：過去多くの実験的心房粗動モデルが考案されている⁵⁻¹³。これら多くのモデルでは、上下大静脈開口部を含む解剖学的障害の大きさが興奮旋回発生にとって重要であり、興奮旋回を生じるためには人工的に作成される解剖学的障害が興奮旋回の発生に足る大きさをもたねばならないと考えられてきた⁵。上下大静脈間組織を完全に挫滅することによって心房粗動を作成する Rosenbluethらのモデル⁵はこのような考えに基づいている。これらのモデルでは臨床例と同様興奮回路は右房を中心としており⁸⁻¹²、右房で興奮旋回が発生しやすい理由として右房に上下大静脈が開口していることが挙げられてきた¹³。一方で近年これらの実験的心房粗動モデルで興奮回路は解剖学的障害の周囲でなく、三尖弁輪直上にあることが示唆されており¹⁴、興奮旋回発生における解剖学的障害の大きさの意義については再考する必要がある。

本研究の分界稜縫縮による心房粗動モデルは、Boineauらの報告⁹に基づいている。彼らは自然発生の心房粗動犬を1例経験し、その解剖学的特徴として分界稜の低形成がみられたと報告した⁹。さらに分界稜を一針縫縮することにより5頭中3頭で心房粗動が誘発されたとし、心房粗動の発生に分界稜が重要な役割を果たしているとした。その後、この方法による実験的心房粗動モデルについては、粗動の誘発率が低いためか報告がない。本研究では分界稜縫縮部位の拡大により全例で心房粗動誘発が可能であった。activation mappingよりみると本モデルでも解剖学的障害である分界稜縫縮部周囲を興奮が旋回するものではなく、縫縮され

ていない分界稜をも含んだ領域が興奮旋回路の中心部となっていた。分界稜は臨床例においてもdouble potentialsの記録される部位で機能的ブロックによる興奮旋回路内側部であると考えられており¹⁵、本モデルは臨床例における心房粗動に近似している。

分界稜に沿う筋線維縦方向の伝導は横方向に比べ約2-3倍速いことが知られている²⁷。分界稜縫縮はこの速い伝導を傷害し、心房内興奮伝導時間を延長し²⁷興奮旋回を成立させやすくするであろう。臨床例においても心房粗動を有する例では心房内伝導時間が延長していることが報告されており³⁶、本研究の知見と一致する。このように、本心房粗動モデルは、右房を中心とする興奮旋回発生に解剖学的障害の大ききばかりでなく、分界稜に沿う速い伝導の障害も重要であることを示唆した。従来のRosenbluthらのモデルで、分界稜と考えられる部位に挫滅を加えたり、切開すると心房粗動がより安定するという報告^{5,18}は、この所見を支持する。本研究の心房粗動モデルは、分界稜の伝導を一部傷害する可能性のある外科手術後に生じるヒトの心房粗動²⁷の成因を一部説明しうると考えられた。

一方向性ブロック、緩徐伝導の機序に関する考察：興奮旋回発生には一方向性ブロックと緩徐伝導が必要であるが¹⁻⁴、これらの要素と右房内の解剖学的構築との関係については不明の点が多い。本心房粗動モデルでは心房粗動誘発時の一方向性ブロックは、縫縮を受けていない上下の分界稜のどちらかで生じた。この所見は心膜炎による心房粗動モデルにおける報告^{28,30}と一致していた。心膜炎モデルでは炎症による心筋の病的变化が部位により一様でない可能性があるが、本モデルでは興奮旋回路は正常心筋より構成されており²⁵、分界稜そのものが一方向性ブロックの生成に重要であることが示唆される。in vitroでは分界稜周囲あるいは内部では不応期の不均一性がなくとも伝導途絶や伝導遅延が生じやすいことが知られている^{28,29,32}。また心筋線維が分岐したり集合したりするような筋線維走行方向が変化する部位でも伝導途絶が生じやすいことが知られている^{28,29}。これらの原因として、心筋線維走行方向と興奮伝導方向の関係の変化より生じる心筋内部抵抗の変化が考えられている^{28,29}。本研究では、不応期のmappingを右房全域で施行しなかったため一方向性ブロック形成における不応期の意義は不明であるが、実験2に見られるごとく低位右房に限っても不応期の不均一性は顕著なものではなく、分界稜における一方向性ブロック生成の原因として筋線維走行方向と興奮伝導方向との関係の不連続性が一因として考えられた。

本心房粗動モデルでは粗動中の緩徐伝導部位は低位右房に存在した。この所見はヒトの心房粗動¹⁷、また従来の実験的心房粗動モデルにおける報告²⁵と一致している。実験2より低位右房の中でも特に、粗動の興奮前面が分界稜ないし分界稜より分岐した太い機状筋を横切る部位で伝導が最も遅延することが示された。in vitroでは心筋線維方向の変化する部位では伝導が遅延しやすいとされる^{28,29}。また分界稜を横方向に興奮が伝導する場合も伝導速度は縦方向に比べ小さい²⁷。以上のような事実から低位右房の緩徐伝導は、1)分界稜縫縮による分界稜筋線維縦方向の速い伝導の傷害、2)筋線維走行方向が変化する分界稜周囲での伝導遅

延、3)分界稜筋線維横方向の遅い伝導が原因であると推察された(図13)。

以上のように右房内には特徴的な解剖学的構造物である分界稜が存在し、その部分的傷害が存在すると、心房内伝導時間が延長するばかりでなく、筋線維走行方向の錯綜により分界稜周囲で伝導遅延や一方向性ブロックが生じやすくなり、これらが右房を中心とした興奮旋回が発生しやすい原因と考えられた。

抗不整脈薬の効果発現部位：近年抗不整脈薬が興奮旋回路に与える効果は一樣ではなく、緩徐伝導部位により選択的に作用することが知られてきた²¹⁻²⁵。心筋梗塞後の心室頻拍ではprocainamideの効果は他のどの部位よりも緩徐伝導部位で顕著であるという²¹。同様の結果は、特発性心室頻拍におけるverapamilについても報告されている²²。心膜炎による実験的心房粗動においても、moricizineやprocainamideは選択的に緩徐伝導部位に作用して心房粗動を停止させる^{23, 24}。またこの緩徐伝導部位に対する選択性は抗不整脈薬の種類によらないとされる²⁵。本研究における心房粗動においても全例で、disopyramide、flecainideは緩徐伝導部位において伝導を途絶し、心房粗動を停止させた。粗動停止後の電気生理学的検討においても、抗不整脈薬の伝導抑制効果は粗動中の緩徐伝導部位でより顕著であった。これらの所見は、抗不整脈薬の伝導遅延部位に対する効果が他の部位よりも大きいという従来の報告²³⁻²⁵と合致するものである。

粗動停止効果と不応期：過去多くの報告は、抗不整脈薬による興奮旋回の停止においては不応期の延長が重要な役割をもつとしている^{19, 20}。Shoelsらは、心膜炎による心房粗動モデルにおいて、procainamideが緩徐伝導部位に対してより選択的に伝導を遅延するばかりでなく、緩徐伝導部位の有効不応期を延長させることが興奮旋回の停止に関与していると報告している²⁴。しかし本研究では、伝導途絶の生じた部位の不応期の延長は他の部位と有意な差がなく、不応期のみではこの部位で伝導途絶が生じた理由を説明できない。他の報告でも、抗不整脈薬による興奮旋回の停止と不応期の延長は必ずしも1:1の対応とは考えられないとするものがあり^{20, 41}、今回の研究はこれらの報告を支持するものと考えられる。

抗不整脈薬による粗動停止効果発現部位選択性の機序に関する考察：本研究では低位右房のある特定の部位で抗不整脈薬の伝導抑制効果が顕著であり、この部位で伝導途絶が生じ粗動は停止した。この選択的伝導抑制効果は不応期の違いでは説明不能であった。解剖学的にはこの部位は、心房粗動の興奮前面が分界稜ないし分界稜より分岐する太い嚢状筋の走行に直角に交差する部位であった。この太い筋束では、従来の報告にみられるごとく³²、他の部位に比べ筋線維の走行が規則的かつ均一であった。

Spachらは、in vitroでは筋線維が分岐したり、集合したりする部位では不応期の不均一性がなくとも筋線維走行方向と興奮伝導方向との関係により伝導が突然遅延すると報告している³⁵。また他の報告ではこのような伝導遅延は、筋線維走行方向の錯綜のみられる分界稜の周囲あるいは内部で起こりやすいという³³。今回の検討でも、抗不整脈薬投与により伝導が途絶した部位は他部位に比べ不応期の違いはないにも関わらず、薬剤投与前より周期依存性の伝導遅延が顕著でありかつ粗動中も伝導は他部位に比べ極めて遅延しており、この部位は解剖学的特徴

及び電気生理学的特徴からみてin vitroでみられた上述の所見と合致している。

Spachらはまたこのような筋線維走行の錯綜を有する組織は、活動電位の最大立ち上がり速度が低下した場合には容易に伝導途絶が生じる部位となることを報告している^{26, 28, 29}。本研究で用いたdisopyramide, flecainideはともにNaチャンネルを抑制し^{42, 43}、活動電位最大立ち上がり速度を減少させるVaughan-Williams分類I群である。以上のような事実から本研究での抗不整脈薬投与による低位右房での伝導途絶は、不応期の延長（単一細胞での膜性質の変化）によるものではなく、活動電位最大立ち上がり速度の減少が筋線維走行方向と興奮伝導方向の急激な変化を有する組織に対する影響（細胞から細胞への伝導様式の変化）によるものと推察された。抗不整脈薬の効果は筋線維走行方向と興奮伝導方向との関係により異なり、これが従来指摘されている抗不整脈薬による効果発現部位選択性の一因となっている可能性が考えられた。

〔結語〕

分界稜縫縮による心房粗動モデルを用いて、右房内解剖学的構築、特に分界稜が興奮旋回発生に果たす役割と抗不整脈薬の効果発現部位選択性の機序について検討した。分界稜に沿う速い伝導の傷害と分界稜近傍で生じる筋線維走行方向と興奮伝導方向との関係の変化が、興奮旋回生成に必要な一方向性ブロックと緩徐伝導に重要な役割を果たしていると考えられ、これが右房を中心とする興奮旋回路をもつ心房粗動が多い理由の一つであると考えられた。抗不整脈薬は分界稜近傍に対する伝導抑制効果が顕著であり、この部位で伝導を途絶させ、抗不整脈薬の効果発現選択性に筋線維走行方向と興奮伝導方向の関係が一部関与している可能性が考えられた。

[参考文献]

1. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res* 33:54-62, 1973
2. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 39:168-177, 1976
3. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: III. The "Leading Circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 41:9-18, 1977
4. El-Sherif N. Reentry revisited. *PACE* 11:1358-68, 1988
5. Rosenblueth A, Garcia-Ramos J. Studies on flutter and fibrillation. II. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter. *Am Heart J* 33:677-684, 1947
6. Kimura E, Kato K, Murao S, Ajisaka H, Koyama S, Omiya Z. Experimental studies on the mechanism of auricular flutter. *Tohoku J Exp Med* 60:197-207, 1954
7. Hayden WG, Hurley EJ, Ryland DA. The mechanism of canine atrial flutter. *Circ Res* 20:496-505, 1967
8. Inoue H, Matsuo H, Takayanagi K, Murao S. Clinical and experimental studies of the effects of atrial extrastimulation and rapid pacing on atrial flutter cycle: Evidence of macroreentry with an excitable gap. *Am J Cardiol* 48:623-31, 1981
9. Boineau JP, Schuessler RB, Mooney CR, Miller CB, Wylds AC, Hudson RD, Borremans JM, Brockus CW. Natural and evoked atrial flutter due to circus movement in dogs. *Am J Cardiol* 45:1167-81, 1980
10. Frame LH, Page RL, Hoffman BF. Atrial reentry around an anatomic barrier with a partially refractory excitable gap. *Circ Res* 58:495-511, 1986

11. Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke IM, Hollen J. Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. *Circ Res* 70:123-133, 1984
12. Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 49:1319-1331, 1981
13. Page PL, Plumb VJ, Okumura K, Waldo AL. A new animal model of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 8:872-879, 1986
14. Cosio FG, Arribas F, Palacios J, Tascon J, Lopez-gil M. Fragmented electrograms and continuous electrical activity in atrial flutter. *Am J Cardiol* 57:1309-1314, 1986
15. Cosio FG, Arribas F, Barbero JM, Kallmeyer C, Goicolea A. Validation of double-spike electrograms as markers of conduction delay or block in atrial flutter. *Am J Cardiol* 61:775-780, 1988
16. Olshansky B, Okumura K, Henthorn RW, Waldo AL. Characterization of double potentials in human atrial flutter: studies during entrainment. *J Am Coll Cardiol* 15:833-841, 1990
17. Olshansky B, Okumura K, Hess PG, Waldo AL. Demonstration of an area of slow conduction in human atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 16:1639-1648, 1990
18. Allessie MA, Bonke FIM. Atrial arrhythmias: basic concepts. In: Mandel WJ eds. *Cardiac arrhythmias. Their mechanism, diagnosis, and management*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1987, 200-202
19. Feld GK, Venkatesh N, Singh BN. Pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: differing effects of D-sotalol, quinidine, and lidocaine and significance of changes in refractoriness and conduction. *Circulation* 74:197-204, 1986
20. Okumura K, Waldo AL. Effects of N-acetylprocainamide on experimental atrial flutter and atrial electrophysiologic properties in conscious dogs with sterile pericarditis. Comparison with the effects of quinidine. *J Am Coll Cardiol* 9:1332-1338, 1987

21. Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ. Preferential effect of procainamide on the reentrant circuit of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 14:382-390, 1989
22. Okumura K, Matsuyama K, Miyagi H, Tsuchiya T, Yasue H. Entrainment of idiopathic ventricular tachycardia of left ventricular origin with evidence for reentry with an area of slow conduction and effect of verapamil. *Am J Cardiol* 62:727-732, 1988
23. Nozaki A, Shimizu A, Thomas CW, Rudy Y, Waldo AL. Multiplexing study of termination of atrial flutter by moricizine (abstract). *Circulation* 80:II-135, 1989
24. Schoels W, Young H, Gough WB, El-Sherif N. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. Differential effects of procainamide on the components of the reentrant pathway. *Circ Res* 68: 1117-1126, 1991
25. Inoue H, Yamashita T, Usui M, Nozaki A, Sugimoto T. Antiarrhythmic drugs preferentially produce conduction block at the area of slow conduction in the re-entrant circuit of canine atrial flutter: comparative study of disopyramide, flecainide, and E-4031. *Cardiovasc Res* 25:223-229, 1991
26. Spach MS, Miller III WT, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Josephson A. The discontinuous nature of prolongation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect membrane currents. *Circ Res* 48:39-54, 1981
27. Spach MS, Kootsey JM, Sloan JD. Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. A mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ Res* 51:347-362, 1982
28. Spach MS, Miller III W, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ Res* 50:175-191, 1982

29. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional difference in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 62:811-832, 1988
30. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction of inhomogenities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* 65:1612-1631, 1989
31. Sano T, Yamagishi S. Spread of excitation from the sinus node. *Circ Res* 16:423-430, 1965
32. Goodman D, Van der Steen ABM, Van Dam RT. Endocardial and epicardial activation pathways of the canine atrium. *Am J Physiol* 220:1-11, 1971
33. Yamashita K, Hiraoka M, Adaniya H. Conduction blocks in and around preferential pathway of dog right atrium. *Am J Physiol* 253:H16-23, 1987
34. Inoue H, Toda I, Saihara S, Sugimoto T. Further observations on entrainment of atrial flutter in the dog. *Am Heart J* 118:467-474, 1989
35. Cosio FG, Goicolea A, Lopez-Gil M, Arribas F, Barroso JL, Chicote R. Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter. *Am J Cardiol* 66:715-720, 1990
36. Leier CV, Meacham JA, Schaal SF. Prolonged atrial conduction time; a major predisposing factor for the development of atrial flutter. *Circulation* 57:213-216, 1978
37. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M II, Campbell RM, Borkat G, Cast A, Hordof A, Hougén TJ, Kavey R, Kugler J, Liebman J, Greenhouse J, Hees P. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med* 310:1635-38, 1984
38. Shimizu A, Nozaki A, Rudy Y, Waldo AL. Onset of induced atrial flutter in the canine pericarditis model. *J Am Coll Cardiol* 17:1223-34, 1991
39. Schoels W, Gough WB, Restivo M, El-Sherif N. Circus movement atrial

flutter in the canine sterile pericarditis model. Activation patterns during initiation, termination, and sustained reentry in vivo. *Circ Res* 67:35-50, 1990

40. Wu KM, Hoffman BF. Effects of procainamide and N-acetylprocainamide on atrial flutter: studies in vivo and in vitro. *Circulation* 76: 1397-1408, 1987

41. Spinelli W, Hoffman BF. Mechanism of termination of reentrant atrial arrhythmias by Class I and Class III antiarrhythmic agents. *Circ Res* 65: 1565-1579, 1989

42. Campbell TJ. Resting and rate-dependent depression of maximum rate of depolarization (V_{max}) in guinea pig ventricular action potentials by mexiletine, disopyramide, and encainide. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:291-296, 1983

43. Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D, Nattel S. Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade. *Circulation* 79:1000-1006, 1989

〔図説明〕

図 1. 方法を示す実例。上：背面より見た心房。＊印は刺激用電極、数字は記録用電極の装着部位を示す。下：内側より見た右心房。分界稜（CT）は上大静脈開口部 5mm 下方（尾側）より下大静脈開口部 10mm 上方（頭側）まで約 3mm 間隔毎に縫縮した（矢印）。IVC = 下大静脈；SVC = 上大静脈；LAA = 左心耳；PM = 梯状筋；RAA = 右心耳。

図 2. 分界稜縫縮による心房内伝導時間の延長を示す実例。上段、下段はそれぞれ分界稜縫縮前後の刺激周期 300msec（左）、140msec（右）における高位右房頻回刺激を示す。数字は図 1 に示す記録用電極部位を表す。分界稜縫縮により刺激スパイクから電極 5 の伝導時間は、周期 300msec で 48msec から 58msec に、また周期 140msec で 50msec から 62msec に延長した。いずれの周期においても伝導時間の延長は電極 4 と電極 5 の間で顕著である。

図 3. 分界稜縫縮前後の各刺激周期（横軸）における心房内伝導時間（縦軸）。黒丸、白丸はそれぞれ分界稜縫縮前、後の心房内伝導時間を示す。斜線棒は分界稜縫縮による心房内伝導時間の延長のうち、低位右房における（電極 3 から電極 5）伝導時間の延長を示す。分界稜縫縮による伝導時間の延長は主に低位右房における伝導の延長によるものであった。

図 4. 高位右房頻回刺激による心房粗動の誘発。図 1 に数字で示した部位の電位を体表心電図標準 II 誘導と共に示す。A：刺激周期 112msec の高位右房頻回刺激により一方向性ブロックが低位右房（電極 3 と 5 の間）で生じ、周期 128msec の心房粗動（右房側面から見て反時計方向の興奮順序）が誘発された。一方向性ブロック出現に先立ち、電極 3 と 5 の間の伝導時間が徐々に延長している。B：刺激周期 96msec の高位右房頻回刺激により上大静脈近傍の高位右房（電極 10 と 9 の間）で一方向性ブロックが生じ、周期 128msec の心房粗動（右房側面から見て時計方向回転の興奮順序）が誘発されている。

図 5. 心房粗動の実例とその興奮伝播図。A：数字は図 1 に示す部位の電位を表す。電極 6 及び 9 では興奮回路の中心を示すと考えられる double ないし triple potentials が記録されている。B：hand-held probe による興奮伝播図。分界稜縫縮部と房室輪の間の右房自由壁は頭→尾方向に興奮しているのに対し、分界稜縫縮部と心房中隔間の組織は尾→頭方向に興奮し、全体として右房背側から見て時計方向回転の興奮順序をもつ心房粗動である。緩徐伝導部位は低位右房に存在している。

図 6. 高位右房頻回刺激による心房粗動の停止。左：右房背面より見て時計方向回転の興奮順序を示す周期 124msec の心房粗動。右：この心房粗動に対して刺激周期 114msec の高位右房頻回刺激を加えたところ、緩徐伝導部位である低位右房（電

極4と5の間)で伝導が途絶し、心房粗動が停止した。

図7. 低位右房に存在する抗不整脈薬効果発現部位(領域A、白丸)とその他の部位(領域B、黒丸)における各周期における興奮伝導時間。各領域の興奮伝導時間は刺激周期が短縮するとそれに依存して延長したが、その延長の程度は領域Aでより顕著であった。 $*p<0.05$, $**p<0.01$

図8. 抗不整脈薬の効果発現部位選択性を示す実例。図には体表心電図標準II誘導と低位右房の電位(頭側から尾側に向かって数字が大きくなるように並べている。)を示す。A: 薬剤投与前の周期300, 180, 140msecの高位右房刺激とdisopyramide(2mg/kg)投与後の周期300msecの高位右房頻回刺激時の様子を左より順に示す。隣接する電極間の伝導時間を図に示す。薬剤投与前、電極4から5の伝導時間は刺激周期の短縮と共に延長し、その程度は他の部位に比べ顕著であった。disopyramide投与後、刺激周期300msecにおける伝導時間は各部位で延長したがその程度は電極4と5の間で顕著であった。B: 左は薬剤投与前の心房粗動、右はdisopyramide(2mg/kg)の投与により、心房粗動が停止した時の記録を示す。disopyramide投与により電極4と5の間で伝導が途絶し、粗動が停止している。心房粗動の周期は124msecから148msecに延長しているが、その延長のうち電極4と5の間の伝導時間の延長(14msec)が半分を占めている。

図9. 心房粗動周期、及び領域Aにおける伝導時間のdisopyramide、flecainide投与による変化。粗動周期の延長はdisopyramide投与群より、flecainide投与群で大きい。両群とも粗動周期の延長は、主に領域Aにおける伝導時間の延長で占められている。領域Aにおける伝導時間の延長は、その他の領域に比べ極めて大きい(%変化率 disopyramide: 121 ± 78 vs $13 \pm 4\%$; flecainide: 336 ± 82 vs $31 \pm 10\%$, $*p<0.01$)。

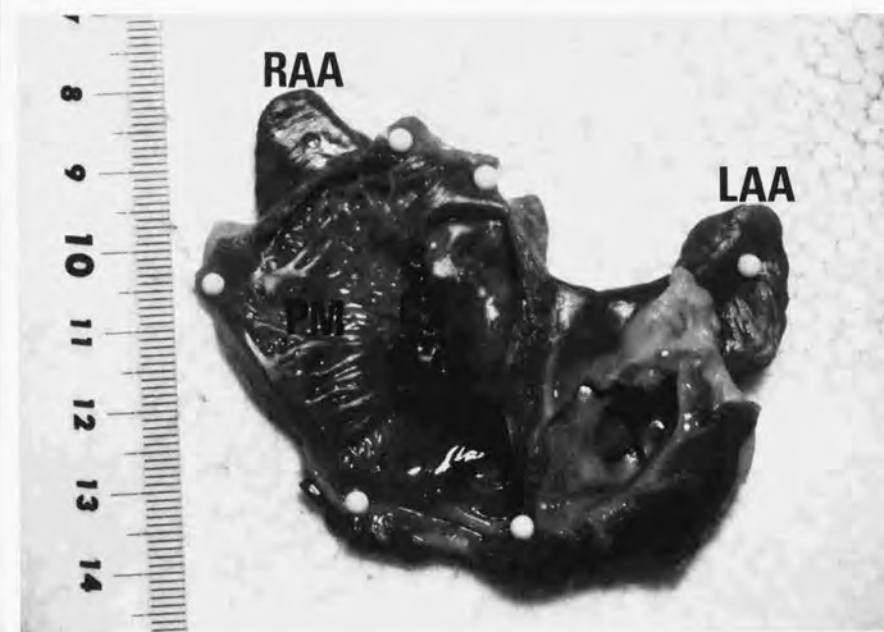
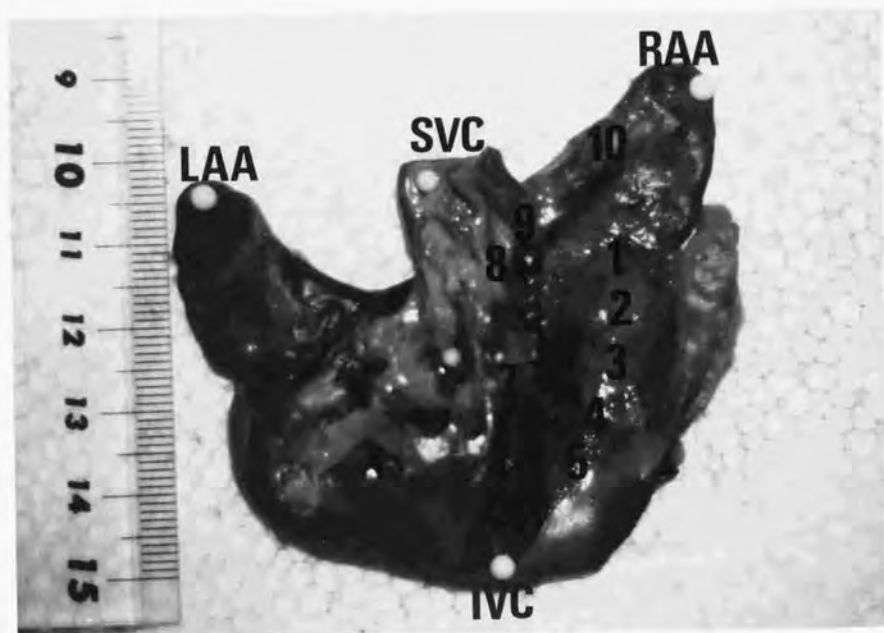
図10. disopyramide、flecainide投与による領域A、Bにおける興奮伝導時間の変化。図は薬剤投与前の伝導時間よりみた%変化率を表している。両群とも領域Aでの伝導時間の延長が領域Bに比べ有意に大きい。

図11. 抗不整脈薬により伝導が途絶した低位右房の領域Aとその近位側(P)、遠位側(D)の心房筋厚。心房筋厚は各領域で最も厚い心房筋の厚さとした。領域Aの心房筋厚はその近位側に比べ有意に厚く、この部位は心房粗動の興奮前面が太い筋束に衝突する部位であることが示唆される。

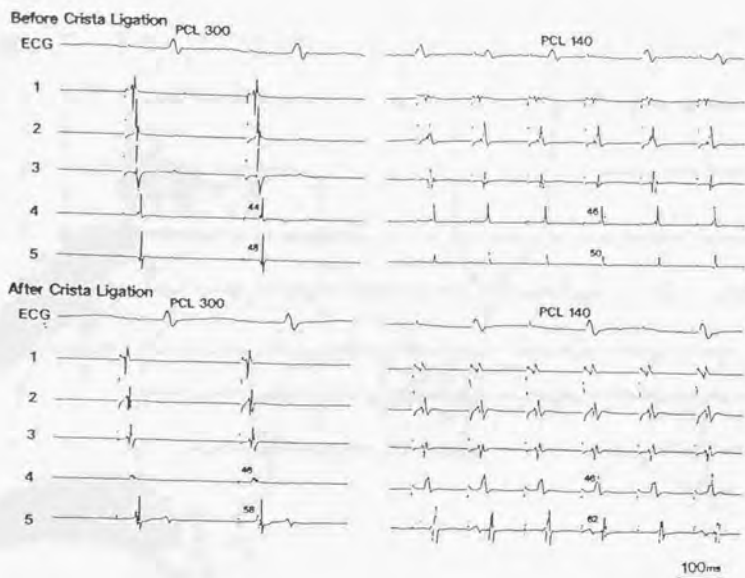
図12. 領域Aの組織所見(HE染色、上図は弱拡大10倍、下図は口部の強拡大160倍)。領域Aの太い筋束では、筋線維はほぼ規則的に波うちながら同一方向に走行している。RA=右房; RV=右室。

図13. 低位右房の解剖を示すシェーマ。上内側よりみた右房を示す。分界稜 (CT) は低位右房で多くの櫛状筋を分岐している。分界稜縫縮による心房粗動モデルでは緩徐伝導は低位右房に存在するが、解剖学的特徴からその形成には(1)筋線維縦方向の分界稜に沿う速い伝導 (白矢) の傷害、(2)右房自由壁櫛状筋と、分界稜ないし太い櫛状筋との接合部位 (黒矢)、(3)分界稜筋線維横方向の遅い伝導によると考えられた。本モデルでのdisopyramide、flecainideによる粗動停止部位はいずれも(2)の黒矢の部位であった。

IAS = 心房中隔; FO = 卵円窩; IVC = 下大静脈; TV = 三尖弁; RV = 右室。



2



3

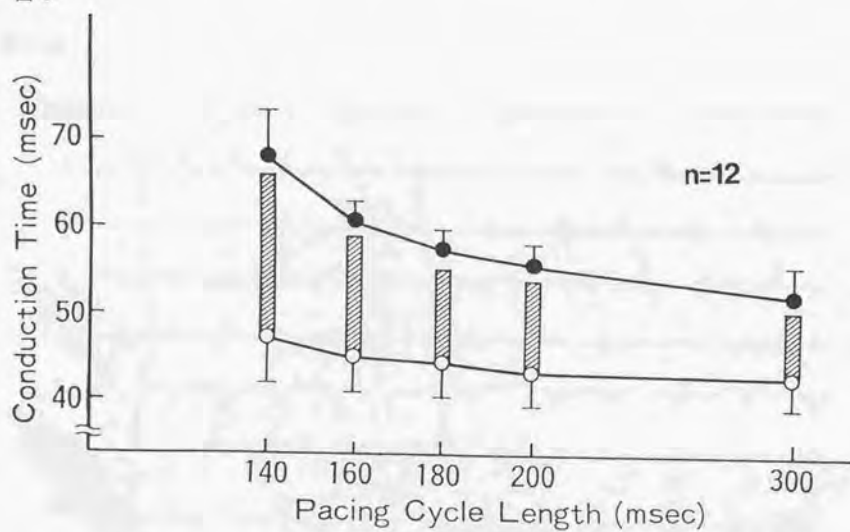


图 4 A

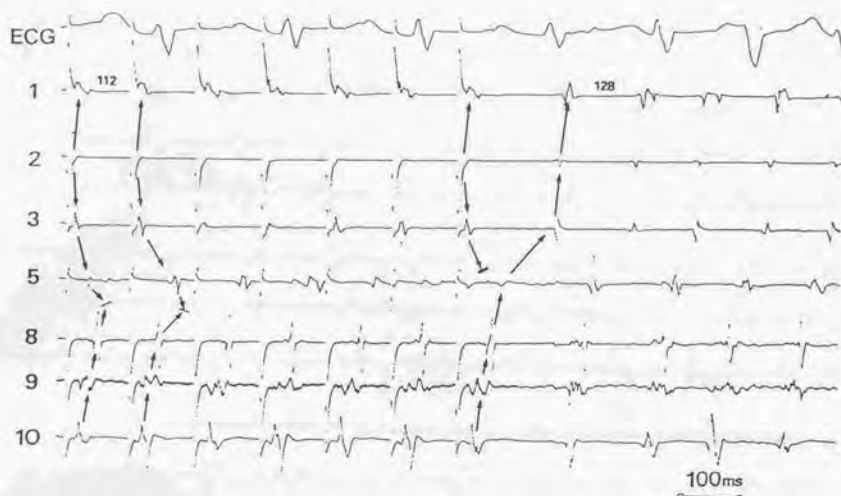
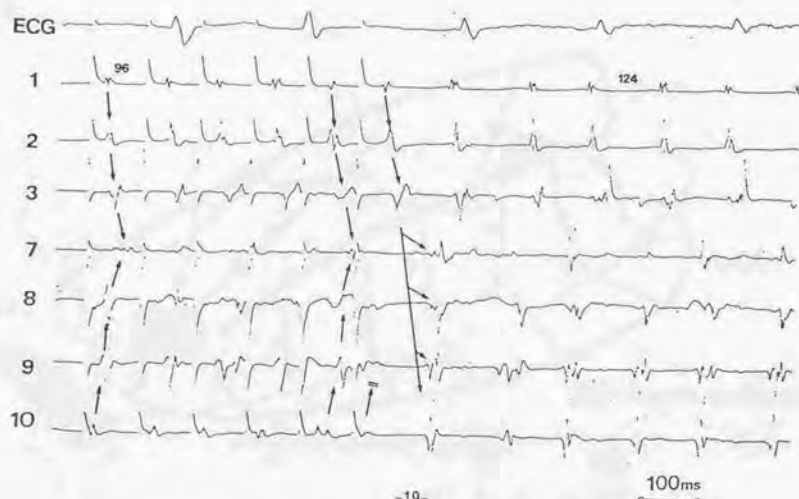
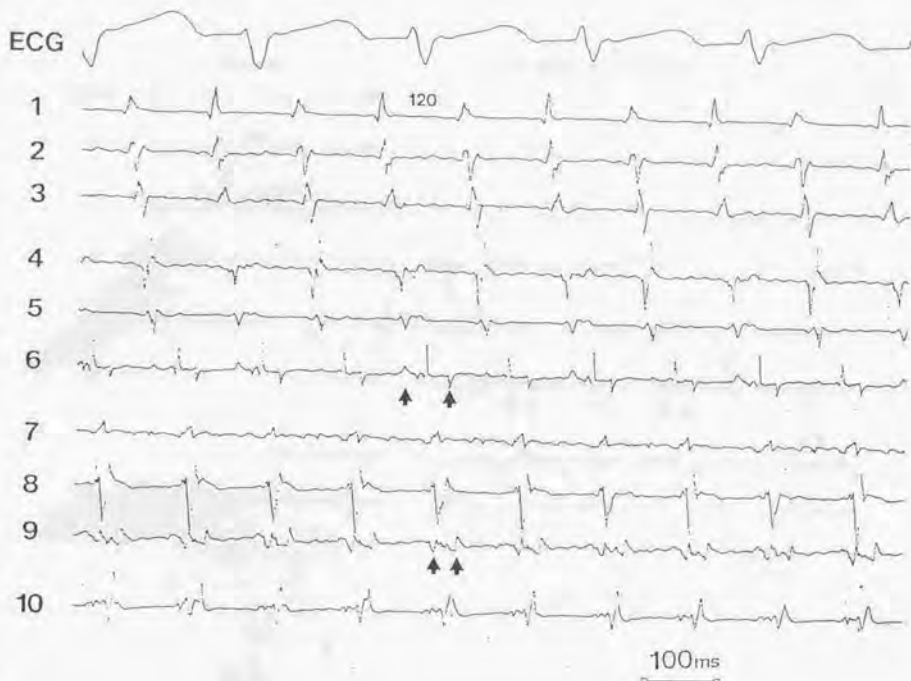


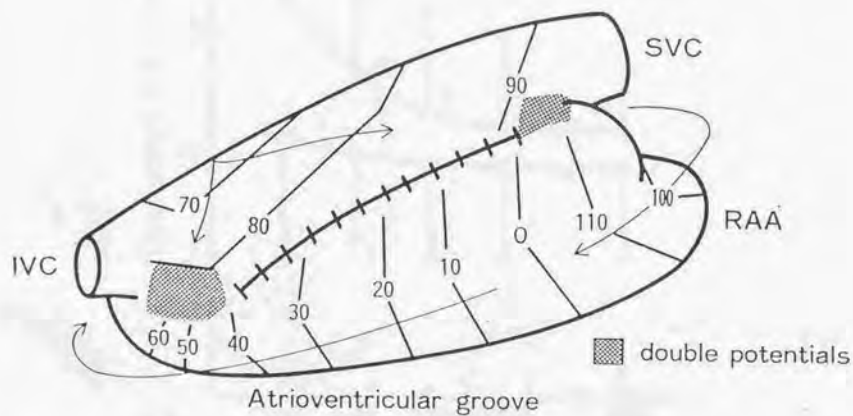
图 4 B



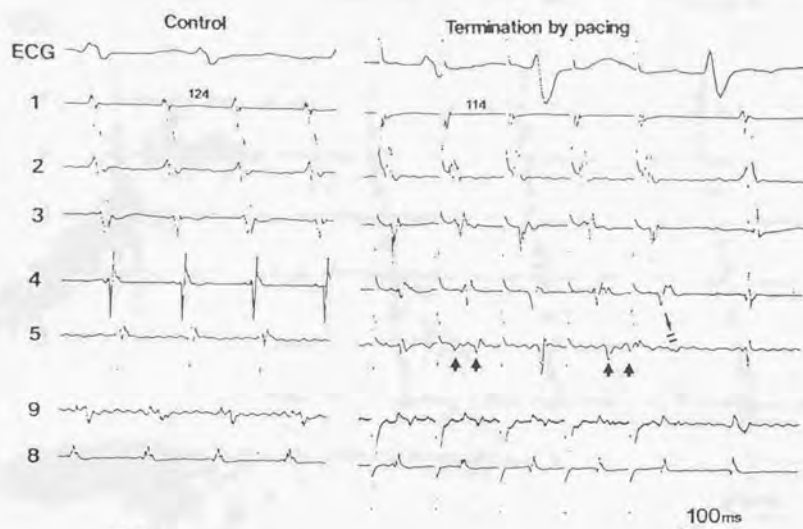
5 A



5 B



6



7

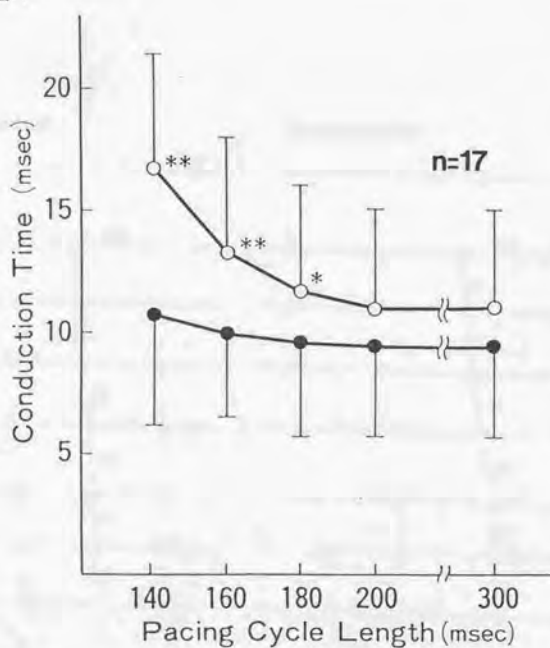


图 8 A

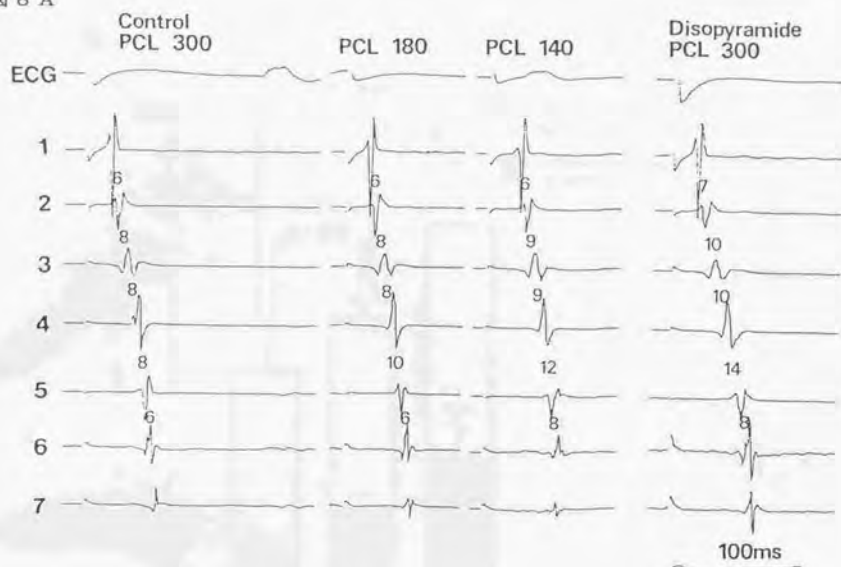


图 8 B

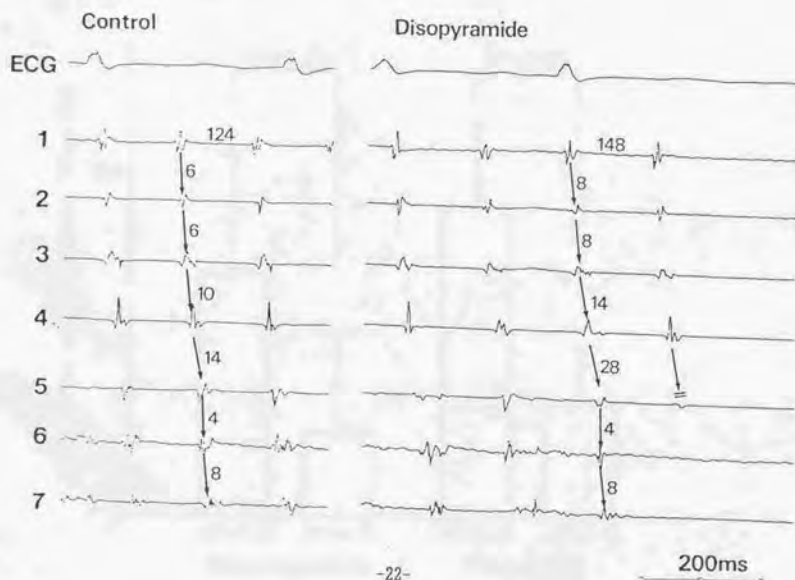


Fig 9

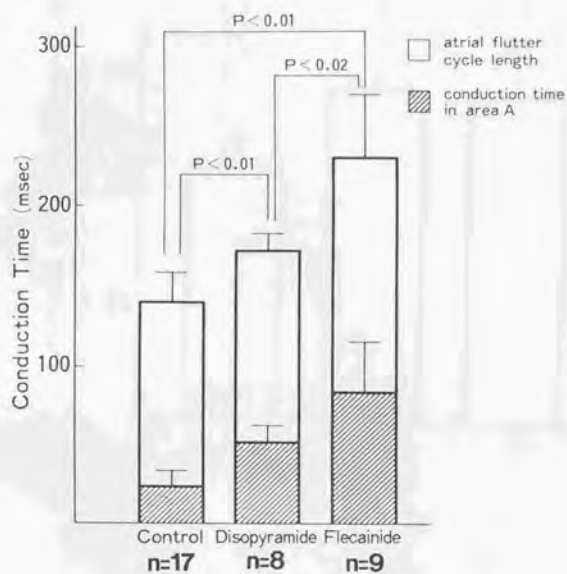
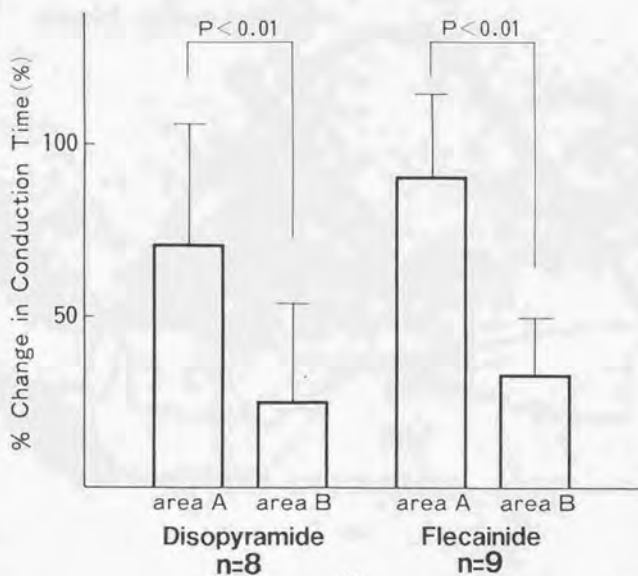
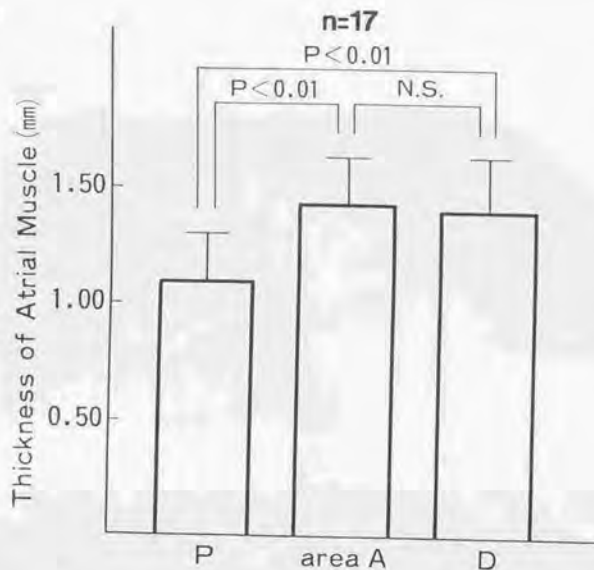


Fig 10

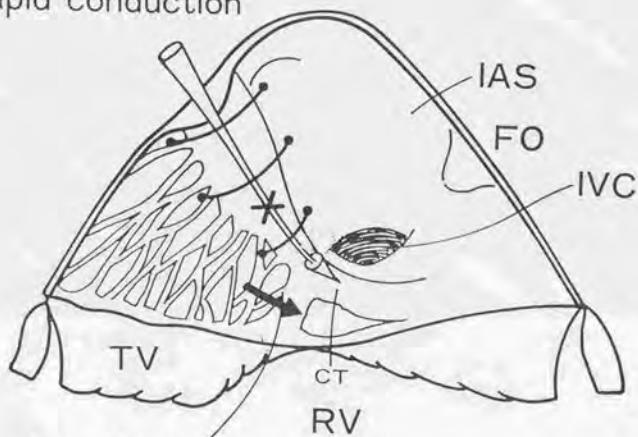


11



13

rapid conduction



anisotropic conduction

