

| | |
|---------|---|
| 氏名(本籍) | 蘆原 貴司(京都府) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 博士第396号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学位授与年月日 | 平成14年3月25日 |
| 学位論文題目 | Breakthrough waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions : A simulation study |

(心室細動における新たな興奮波出現は心筋線維走向ねじれと境界条件に依存する：コンピュータシミュレーションによる研究)

| | | | |
|------|-------|-----|-----|
| 審査委員 | 主査 教授 | 小 森 | 優 |
| | 副査 教授 | 陣 内 | 皓之祐 |
| | 副査 教授 | 犬 伏 | 俊 郎 |

論文内容の要旨

【目的】

心臓の左右の心室には『線維走向ねじれ』とよばれる独特の心筋線維構造がある。左室の心筋線維走向は心内膜側から心外膜側にかけて反時計方向に約120度ねじれている。線維走向に沿った方向(長軸)の興奮伝播速度が垂直な方向(短軸)の約3倍であることから、過去の研究において線維走向ねじれが不整脈の生成や複雑性に重要な役割を担っているのではないかと推測されていた。また高解像度マッピング装置を用いた動物実験によって、致死性不整脈である多形性心室頻拍や心室細動の興奮波が、平面興奮波、円形波(breakthrough wave)、渦巻波(2次元ではspiral wave、3次元ではscroll wave)の3種類で構成されることが知られるようになった。しかし、動物実験では2次元的な心筋表面しかマッピングできないこと、従来のコンピュータシミュレーションでは計算処理能力および数学的手法の限界から心筋線維構造を組み込めなかったことなどから、3次元的な線維走向ねじれが心室細動の興奮伝播過程にどのような影響を与えるのかは不明であった。この問題を明らかにするために、我々は、よりリアルな3次元仮想心室壁モデルを用いて、心室細動における興奮伝播過程のコンピュータシミュレーションを行った。

【方法】

心筋活動電位モデルユニットとしては、哺乳類心室筋のLuo-Rudy-1モデルを用いた。これを3次元的に450万ユニット結合させて、 $6.0 \times 6.0 \times 1.0$ cmの左室壁組織片と $6.0 \times 6.0 \times 0.5$ cmの右室壁組織片を構成した。これらに電気伝導性テンソルを仮定して数学的に線維走向ねじれを組み入れた。その組織片の上で心室細動を誘発して興奮波ダイナミクスを解析するとともに、計算によって導き出された疑似心電図をもとに高速フーリエ解析による周波数解析を行った。

【結果】

心室細動の興奮波ダイナミクスは、左室と右室で異なっていた。左室では大小多数のscroll waveが数多くのbreakthrough waveを伴っていた。右室では少数のscroll waveでbreakthrough waveも少なかった。そのbreakthrough waveはscroll waveと全く異なる由来のものではなく、scroll wave自身が心室壁の厚み方向への回り込むことに由来するものであった。これは、動物実験において心筋表面で観察される平面興奮波、円形波、渦巻波(spiral wave)がすべて3次元的なscroll waveの概念ひとつで説明可能であることを示唆する重要な結果である。線維走向ねじれは左室においてbreakthrough waveの出現を促進しており、結果として心筋表面に現れる興奮波の増加速度および定常状態での興奮波数を増やす方向に作用していた。心室細動の心電図の高速フーリエ変換によって得られた周波数解析からは、線維走向ねじれが大きくなるほど高い周波数ピークを示すことが示唆され、また、高い周波数ピークを示すところではbreakthrough waveの数が増

加していることが示された。

【考 察】

Scroll waveの興奮波前面が興奮波後面に対して3次元的に不均一な追突 (transmural nonuniform collision) を起こすことがbreakthrough waveの発生メカニズムと考えられた。そのtransmural nonuniform collisionは、心筋活動電位の回復曲線特性 (回復曲線の傾きが1以上でscroll waveの分裂が促進される) と線維走向ねじれの影響に基づくものと考えられた。線維走向ねじれは、壁厚の厚い左室では心室細動の興奮波ダイナミクスに影響を与えていたが、壁厚の薄い右室ではあまり影響を与えなかった。心室壁の厚みが薄いと3次元的な心筋組織境界効果 (電氣的ミラー効果) が高まり、心室壁の厚み方向への回り込みが抑止されることでbreakthrough waveが減少すると考えられた。この心筋組織境界効果仮説は、3次元的な心室細動メカニズムを理解する上で決して欠かすことのできない基本的仮説で、本論文において初めて提唱したものである。以上より、線維走向ねじれによるbreakthrough waveの促進効果と、3次元的な心筋組織境界効果によるbreakthrough waveの抑止効果とのバランスにより、心室細動の興奮波ダイナミクスが決定されると推察された。

【結 論】

周波数ピークの高いところが心室細動の維持に重要なメカニズムを果たしていると考えられること、また、電氣的除細動の際に興奮波前面をすべて消し去る必要があることなどを考えると、心臓内の異なる場所における興奮伝播様式の違いを理解することは大変重要である。我々のシミュレーション結果は、線維走向ねじれと組織境界効果の電氣的影響のバランスが心室細動における興奮波ダイナミクスを決定づけていることを明らかにした。また左室と右室における興奮波ダイナミクスの複雑性や高速フーリエ変換による周波数ピークの違いは、breakthrough waveの数に依存するものであった。これは、動物実験のみならず臨床電気生理学的検査 (ヒト心筋) において虚血や心不全などによる心筋構造の変化と不整脈現象との関係を理解する上でも非常に重要な概念と考えられる。

論文審査の結果の要旨

致死性不整脈である心室細動のメカニズムを把握することは、治療戦略を立てるうえで非常に重要である。本研究は心室における3次元的な心筋線維構造が、頻脈性不整脈の細動化にどのような影響を与えるかを、コンピュータシミュレーションを用いて検討考察したものである。以下にその結果を示す。

- (1) 心室細動において、左室壁では線維走向ねじれが強くなると興奮波の分裂が促進され、疑似心電図のフーリエ変換でより高い周波数が得られた。右室壁では線維走向ねじれが興奮伝播過程や周波数に影響しなかった。
- (2) 左室壁の厚み方向に興奮波が回り込むことによるbreakthrough型分裂様式が、線維走向ねじれによって促進された。
- (3) L型Caチャンネル拮抗剤により興奮波の分裂が抑えられ、心筋線維構造の違いによらず心室頻拍から心室細動への移行が防がれた。

以上の結果より、心室細動メカニズムと3次元心筋線維構造の関係が今回初めて詳細に示されたもので、本研究結果は今後、心室性不整脈における病態の把握や治療法の選択に寄与すると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位授与に値するものと評価された。