洞不全症候群における薬理学的自律神経遮断後の洞結節自動能回復時間の意義 ——薬理学的自律神経遮断と心筋生検を用いた重症度の検討——

馬場隆男* 向井英之* 小林洋一* 丹野 郁
蔵野康造* 菊嶋修示* 矢沢 卓* 井上 紳*
片桐 敬*

洞不全症候群(SSS)における薬理学的自律神経遮断(PAB)後の洞結節自動能回復時間(SRT)の意義について、臨床電気生理学的検査(EPS)、心内膜心筋生検所見を用いて重症度、自律神経の影響、器質的障害の程度から検討した。SSSでPAB前のSRTが5000msec以下の例をPAB後SRTが短縮するA群、PAB後SRTが延長するB群とし、PAB前後ともにSRTが5000msec以上の例をC群とした。臨床像はA群<B群<C群の順に重症で、EPSのPAB後の洞機能の指標もA群<B群<C群の順に重症であった。特にB、C群はSRTがPAB後に延長し内因性の障害が示唆され、心筋生検所見の異常例も多く器質的障害が裏づけられた。またA、C群は、副交感神経系の関与が、B群は交感神経系の関与が示唆された。以上より、臨床像や洞機能障害はA群<B群<C群の順に重症で、PAB前後のSRTの変化による分類は洞機能の重症度の評価に有用であると結論した。

(心電図14: No. 6, 562~569, 1994)

I. はじめに

洞不全症候群(SSS)における洞結節自動回復時間(SRT)は洞機能障害の指標とされる

Key Words

- 洞不全症候群
- 洞結節自動能回復時間
- 薬理学的自律神経遮断
- 心内膜心筋生検
- 内因性洞機能障害

* 昭和大学第3内科
(〒142 東京都品川区旗の台1-5-8)

が、薬理学的自律神経遮断(PAB)後に短縮する例や著明に延長する例を経験することがある。これは自律神経の関与や器質的障害の程度の違いによるものと考えられるが、このことからPAB前のSRTは本来の洞機能を過大評価あるいは過少評価している可能性があり、PAB後の自律神経の影響を取り除いたSRTが本来内因性の洞機能を反映すると考えられる¹⁾。一方、右室心内膜心筋生検による評価でRubenstein III型や内因性心拍数(IHR)異常例に心筋生検異常例を多く認め

Significance of sinus node recovery time after pharmacologic autonomic blockade in sick sinus syndrome: Evaluation by pharmacologic autonomic blockade and endomyocardial biopsy.
Takao Baba, Hideyuki Mukai, Youichi Kobayashi, Kaoru Tanno, Kozo Kurano, Shuji Kikushima, Takashi Yazawa, Shin Inoue, Takashi Katagiri

1993年6月2日 原稿受領/1994年6月30日 掲載承認

図1 右室心内膜心筋生検所見

右室心内膜心筋生検の異常所見例として図左(1)：炎症細胞浸潤(H-E, ×400)
図中央(2)：間質の線維化(Azan, ×100)図右(3)：心筋肥大(H-E, ×400)
などを認めた。

ることから^{2),3)}，心筋生検所見による器質的障害の存在は洞機能の重症度を反映することが示唆される。従来SSSにおいてRubenstein分類や内因性心拍数などで重症度分類は試みられてきたが^{1)~7)}PAB前後のSRTの変化による分類を用いた報告は少ない。

本研究ではPAB前後のSRTの変化に着目して臨床像や検査所見からSSSの重症度を評価するとともに、自律神経の関与や器質的障害の存在についても考察を加え、PAB後のSRTの意義について検討した。

II. 対象と方法

対象はRubenstein基準⁷⁾により診断したSSS 37例(男性26例，女性11例)，平均年齢 53.8 ± 15.3 歳(18~77歳)で、RubensteinのI型11例，II型17例，III型9例。全例でHolter心電図，臨床電気生理学的検査(EPS)，薬理学的自律神経遮断(PAB)，右室心内膜心筋生検を施行した。

1. 薬理学的自律神経遮断(PAB)

全例に硫酸アトロピン0.04mg/kg投与後プロプラノロール0.2mg/kg投与するJordanら¹⁾の変法でPABを施行し，PAB前後で臨床電気生理学的検査(EPS)を行なった。

2. 内因性心拍数(intrinsic heart rate：IHR)

Jordan¹⁾らの方法により，PAB後の心拍数を測定しIHRo(observed IHR)とした。また予測内因性心拍数(predicted IHR：IHRp)を $118.1 - (0.57 \times \text{年齢}) \pm (14\% ; 45\text{歳以下}, 18\% ; 46\text{歳以下})$ で算出し，IHRoがIHRp以内の場合正常とした。さらに，自律神経の関与についての指標として， $\% \text{chronotropy} = (\text{RHR} / \text{IHRo} - 1) \times 100(\%)$ (resting heart rate：RHR)で表し，0未満(陰性)を副交感神経優位の例，0以上を(陽性)交感神経優位の例として検討した。

3. 臨床電気生理学的検査(EPS)

右大腿静脈よりUSCI社製4極カテーテルを挿入し，高位右房，His束部，右室心尖部におき，体表面心電図とともに心内心電図を紙送り速度100msecで記録した。最大洞結節自動回復時間(max SRT)は，高位右房よりペーシングレート70，90，110，130，150，170，190/分で60秒間ペーシングを行う心房over drive suppression test(ODST)¹⁾によりペーシングレートにかかわらずペーシングによる最後のP波から高位右房心内心電図のペーシング後最初の心房活動電位が出現するまでの最長時間とした。洞房伝導時間(sino

表 1 臨床所見

	A	B	C
No. of cases	11	17	9
Age(yrs.)	51+/- 9	53+/-14	60+/-13
M/F	10/ 1	10/ 7	4/ 5
Rubenstein			
I	4	2	0
II	4	9	3
III	3	6	6
IHR(%)			
Normal	3 (28)	2 (12)	2 (22)
Abnormal	8 (72)	15(88)	7 (78)
IHRo(/min)	75.8+/-20.3	53.6+/-14.6	55.1+/-13.6
IHRp(/min)	89.2+/-10.8	88.1+/-7.9	84.0+/-7.3
Symptoms(%)			
syncope	2 (18)	5 (29)	6 (67)
dizziness	2 (18)	4 (24)	1 (11)
CHF(%)	1 (9)	3 (18)	0
CTR(%)	50.0+/-7.8	51.7+/-6.3	53.6+/-3.6
Pace maker(%)	1 (9)	8 (47)	6 (67)

(IHR ; intrinsic heart rate, IHRo ; observed IHR, IHRp ; predicted IHR)

臨床所見などは B, C 群が重症であった。

atrial conduction time : SACT) は Strauss ら⁸⁾の方法により測定した。また、房室結節機能の指標として心房早期刺激法により房室結節有効不応期(AVN-ERP), ODS T 時の心房頻回刺激における房室ブロック出現 rate (AVB rate) を用い検討した⁹⁾。

4. 分 類

SSS に PAB 前後で EPS を施行後、

PAB 前の max SRT が 5,000msec 以下の例を、

PAB により max SRT の短縮する例(A群)

PAB により max SRT の延長する例(B群)

PAB 前後ともに max SRT が 5,000msec 以上に延長している例(C群)

の 3 群に分類した。

5. 右室心内膜心筋生検

全例に右室心内膜心筋生検を施行し、その所見を、

#正常例(以下の変化を認めない例)

#異常例(図 1) : 心筋炎関与例(炎症細胞浸

潤や間質の線維化を主体とする心筋炎の関与が考えられる例)やその他の心筋変化例(心筋肥大など心筋炎の所見以外の変化を認める例)

に分類し¹⁰⁾, 比較検討した。なお心筋生検は平均 3 か所から行ない、心筋炎の診断は特発性心筋症調査研究班の基準に準じた。

6. 統計学的検定

Student's t-test を用いて、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

III. 結 果

1. SRT の分類による A 群, B 群および C 群の臨床所見(表 1)

SSS 37 例は、A 群 11 例, B 群 17 例, C 群 9 例に分類された。平均年齢は A 群 51 ± 9 歳, B 群 53 ± 14 歳, C 群 60 ± 13 歳であった。Rubenstein 分類では B 群・C 群に II 型・III 型の多かった。また、内因性心拍数(IHRo)は、異常例が A 群 8 (72%) 例, B 群 15 (88%) 例,

図2 max R-R時間

Holter 心電図などで記録された自然発作などの最大心停止時間。A 群<B 群<C 群の順に延長し、とくに C 群は A 群に比べて有意に延長 ($p < 0.05$) していた。

C 群 7 (78%) 例と A 群に比し B 群、C 群に多く認めた。IHRo 実測値は A 群 75.8 ± 20.3 , B 群 53.6 ± 14.6 , C 群 55.1 ± 13.6 (/min) と B, C 群は A 群に比して有意 ($p < 0.05$) に低値であった。これは IHRp が A, B, C の各群間で有意差がなかったことから、年齢の影響はないと考えられ、A 群に比し、B 群、C 群に内因性の洞機能障害が高度であることが示唆された。臨床像として、失神などの脳虚血症状、心不全、ペースメーカー植え込み例なども A 群<B 群<C 群の順に多く認め、心胸郭比(CTR)も同様に拡大していた。さらに Holter 心電図などで記録された自然発作における max R-R (図 2) は、A 群 2.7 ± 0.8 , B 群 3.1 ± 1.2 , C 群 3.8 ± 1.4 (sec) と A 群<B 群<C 群の順に延長し、とくに C 群は A 群に比して有意 ($p < 0.05$) に延長しており、脳虚血症状などの臨床症状に一致した。なお、合併症は A 群高血圧 1 例、B 群高血圧 2 例、C 群肥大型心筋症 1 例であった。

2. 臨床電気生理学的検査 (EPS)

洞結節自動能回復時間 (SRT) は、PAB 前後で A 群 $2,272.2 \pm 772.7$ から $1,577.8 \pm 594.6$, B 群 $2,485.4 \pm 851.0$ から $6,220.0 \pm 3,927.8$, C 群 $8,640.0 \pm 1,791.7$ から $14,760.0 \pm 3,859.3$ (msec) へと変化し、とくに B 群は

図3 最大洞結節自動能回復時間 (Max sinus node recovery time ; max SRT)

A, B 群では PAB 前 5,000 msec 以下で両群に有意差はないが、B 群は PAB 後が PAB 前に比して有意 ($p < 0.01$) に延長した。C 群は PAB 前から 5,000 msec 以上であるが、PAB 後にさらに有意 ($p < 0.05$) に延長した。

PAB 前後で有意 ($p < 0.01$) に変化した。PAB 後の SRT の値を比較すると、B 群は A 群に比べて有意 ($p < 0.01$) に延長していた。さらに、C 群は PAB 前より SRT 5,000 msec 以上であるが、B 群と同様 PAB 前後で全例延長し有意 ($p < 0.05$) に変化した (図 3)。以上より、B 群は PAB 前は SRT が A 群と同程度であるが、PAB 後 SRT が延長する内因性の洞機能障害を有する群と思われ、A 群とは自律神経系の関与が異なるものと考えられた。また C 群も PAB 前後で変化し延長することから、内因性の障害を有することが示唆された。PAB 後の SRT の値は max R-R と同様に A 群<B 群<C 群の順に悪化し、自然発作における心停止時間をも反映していた。

基本周期長 (BCL) (図 4) は、PAB 前後で A 群 $1,172.9 \pm 206.9$ から 881.1 ± 243.4 へ、B 群 $1,071.9 \pm 285.8$ から $1,217.6 \pm 291.1$ は、C 群 $1,419.0 \pm 267.5$ から $1,251.7 \pm 406.9$ (msec) へと変化した。A 群は PAB 前後で有意 ($p < 0.01$) に変化して短縮し、副交感神経の関与が示唆された。一方、B 群では延長、C 群では短縮する例が多かった。PAB

図4 基本周期長 (Basal cycle length ; BCL)

A 群は PAB により全例短縮し、平均値でも有意に短縮していた ($p < 0.01$)。B, C 群では PAB による有意な変化はみられなかったが、PAB 後の値は A 群 < B 群 < C 群の順に延長していた。

図5 洞房伝導時間 (Sinoatrial conduction time ; SACT)

PAB 後の値は A 群 < B 群 < C 群の順に延長しており、とくに C 群は A・B 群に比べ有意に ($p < 0.01$) 延長していた。

図6 Endomyocardial biopsy

右室心内膜心筋生検所見の正常例と異常例 (myocarditic changes ; 心筋炎の関与した例と other changes ; その他の変化を有する例) の各群における割合を示す。炎症細胞浸潤・間質線維化を主体とする心筋炎の関与したと考えられる例 (myocarditic changes ; 斜線) は B 群 (59%) に多く認めた。また、心筋炎の関与のほかにその他の変化 (other changes ; 点線) の所見を認めた Biopsy 異常例 (斜線と点線) は A 群 < B 群 < C 群の順に多く認めた。

後の値は A 群 < B 群 < C 群の順に延長していた。

洞房伝導時間 (SACT) (図5) は、PAB 前後で A 群 206.3 ± 79.2 から 162.6 ± 68.2 , B 群 293.8 ± 100.9 から 222.8 ± 50.5 , C 群 250.2 ± 70.6 から 334.8 ± 101.7 (msec) へと変化した。PAB 後の値は A 群 < B 群 < C 群の順に延長しており、とくに C 群は A, B 群に比し有意

($p < 0.01$) に延長し、内因性の障害の強いことが示唆された。

房室結節の指標として房室結節有効不応期 (AVN-ERP), 房室ブロック出現率 (AVB rate) を検討した。AVN-ERP は PAB 前後で A 群 346.7 ± 93.7 から 303.1 ± 63.6 , B 群 331.1 ± 94.4 から 334.0 ± 92.4 , C 群 337.7 ± 80.1 から 294.3 ± 55.0 (msec) へと変化した。AVB rate は PAB 前後で A 群 114.4 ± 21.9 から 156.7 ± 30 , B 群 166.7 ± 28.3 から 156.7 ± 35.7 , C 群 144.3 ± 42.8 から 154.3 ± 32.5 (/min) へと変化した。A 群では PAB 前後で有意 ($p < 0.01$) に増加した。このように SSS における房室結節機能は洞結節と同様に自律神経の影響を受けていることが示唆された。

3. 右室心内膜心筋生検

方法で述べた心筋生検所見の正常例と異常例を、各群において検討した (図6)。心筋炎関与群とその他の変化群をあわせた心筋生検所見異常例 (図中斜線と点線で示す) は、A 群 6/11 の (54%) 例, B 群 15/17 の (88%) 例, C 群 9/9 の (100%) 例で、A 群に比して B 群, C 群に多く認めた。そのうち特に炎症細胞浸潤や間質線維化を主体とする心筋炎の関与したと考えられる変化 (斜線) は、A 群 2/11 (18%) 例, B 群 10/17 (59%) 例, C 群 4/9 (44%) 例

図7 % chronotropy

A群は全例陰性で、平均値も-23と陰性に傾き、B群は8/17例が陽性でばらつきはあるものの平均値+7とA群に比し陽性に傾いていた。一方、C群は6/9例が陰性で平均値も-7と陰性に傾いていた。

とB群に多く認めた。

4. 自律神経の関与

自律神経の関与を安静時心拍数と内因性心拍数を用いて% chronotropy¹⁾で表し比較検討(図7)すると、A群は全例陰性で、平均値も-23と陰性に傾き副交感神経系の関与が示唆された。また、B群は8/17例のみが陽性でばらつきはあるものの平均値で+7と陽性に傾き、交感神経系の関与が示唆された。一方、C群は6/9例が陰性に傾き平均値も-7と副交感神経の関与が示唆された。以上より、A群は副交感神経の影響が洞機能障害に関与し、また心筋生検異常所見の多いB群は器質的な障害が洞機能障害に関与し、交感神経の影響でPAB前は本来の洞機能が修飾されている可能性が示唆された。一方、C群は器質的な障害と共に副交感神経系の関与した例の存在が示唆された。

IV. 考 案

1. PABとSSSの評価

SSSにおける洞機能の評価の指標としてEPSでのSRT, SACT, やIHRなどが用いられる。とくにSRTは自然発作における洞停止時間も反映するといわれ有用な指標とされる^{13)~16)}。しかしこのSRTはPAB前後で著しく変化する例も経験され、その原因とし

て自律神経の関与に相違があるものと思われる。さらにPAB前における洞機能の過大あるいは過少評価が指摘される一方、PABによる重症度の感受性、特異性の増強も指摘され⁴⁾、PAB前後の洞機能の指標や臨床像などを比較すると、PAB後の値が本来の重症度を反映すると考えられる⁶⁾。Jordan¹⁾、山口⁴⁾らはSACTとPABを用いてSSSの病因について検討し、副交感神経の関与した自律神経の関与の異常を主体とする例と内因性洞機能障害例とに分類を試みている。本研究ではSRTを洞機能評価の指標としてとりあげ、臨床像とあわせてPAB前後のSRTの変化による重症度分類を試みた。

従来からいわれているように、PAB前にすでにSRT 5,000msec以上の延長している例は重症例(C群)と考えられるが⁵⁾、PAB前にSRTが5,000msec以下の例については自律神経の関与の相違を考え、PAB後にSRTの短縮する例(A群)とPAB後に延長する例(B群)とに分類し比較検討した。

EPSの結果、B群、C群のSRTはPAB後に有意に延長し、より重症の傾向を示したことから、内因性の洞機能障害例であることが示唆される。またSRT, BCL, SACTの各指標はPAB後の値がA群<B群<C群の順に延長しているが、B群、C群にIHR異常例の数が多いことから内因性の障害の程度を反映していると推測された。さらに、臨床症状やmax R-R時間などの臨床所見もA群<B群<C群の順に重症であり、同分類のPAB後のSRTの重症度と一致した。このように、PAB後のSRTは洞機能や臨床的な重症度を反映すると考えられた。

そこで、これら洞機能障害について心筋生検所見と自律神経の関与を検討し考察を加えた。

2. 洞機能障害と心筋生検所見

心筋生検所見は右室より平均3か所から採取したものである。矢沢ら²³⁾はSSSにおいてRubenstein III型やIHR異常例には心筋

生検異常例が多いことを示し、これらの心筋の変化はびまん性に出現すると考えられることから、右室生検異常例においては右室での病変の進展を示唆し、さらには右心室の生検所見から右房の障害の変化を推察できることを報告している。

本研究においては心筋生検所見で異常所見を示した例はEPSでPAB後SRTが延長し内因性障害の強いと思われるB群と、PAB前にすでに重症度が強いと思われたC群に多く認め、これらB、C群における器質的障害の存在を示唆するものと思われた。またその病理所見については、特にB群に炎症細胞浸潤や間質線維化を主体とする変化を認め心筋炎関与例が多かった。本研究ではその理由は明らかにできなかったが、Inoue¹⁷⁾、Okada¹⁸⁾らは剖検例におけるSSSと心筋炎との関係を明らかにし、心筋炎はSSSの一因であるとしている。さらにInoue¹⁷⁾らは、SSSの剖検例25例中15例にchronicあるいはhealed perimyocarditisがみられ、伝導系障害は伝導系がpericardial siteにあるためとしている。本研究における心筋生検所見においても各群に心筋炎関与例を認め、それがびまん性な変化であるならば右室心筋生検がこれら剖検所見を反映すると考えられ、右房の障害が推測可能であると示唆される。また、Inoue¹⁷⁾、Okada¹⁸⁾、Rossi^{19,20)}らは剖検所見でSSSなどにおいてneuritisにより生じた自律神経障害などの可能性も示唆しているが、SSSの発生機序に自律神経の障害の関与が示唆され興味深い。

いずれにしても、臨床的に重症であるB、C群には心筋生検異常例も多く認め、PAB後のSRTから内因性洞機能障害の存在が病理学的にも推測された。

3. 洞機能障害と自律神経の関与

Jordan¹⁾らの% chronotropyを用い各群における自律神経の関与について検討した。A群では% chronotropyはすべて陰性で、洞機能障害の原因として副交感神経の関与を主体

とする自律神経の関与の異常が示唆された。一方、B群はばらつきはあるもののA群に比して% chronotropyの陽性例が多く、また心筋生検所見異常を多く認め、EPS所見やIHRなどで内因性障害が示唆されることから、洞結節の器質的障害が存在しそれを補うように交感神経系が優位となって洞機能を修飾していると推測され、A群とは自律神経の関与が異なると考えられた。さらにC群は心筋生検所見、EPS所見ともに重症で、% chronotropyは陰性に傾いており、器質的障害とともに副交感神経の関与が優位であることが示唆された。このように各群におけるSRTの反応の違いは自律神経の関与が異なることも一因であると考えられた。

4. PAB後のSRTの意義

以上のように、SSSをPAB前後のSRTの変化により分類し、各群において臨床像、自律神経の関与、必筋生検所見など検討したところ、臨床像はA群<B群<C群の順に重症でPAB後のSRTを反映していると思われた。とくに内因性洞機能障害の示唆されるB・C群では心筋生検異常所見例も多く、器質的障害の存在が裏づけられた。また、自律神経の関与についても、A群のように副交感神経の関与が優位な場合や、B群のように器質的変化を伴う内因性洞機能障害があるにもかかわらず交感神経の関与により本来の洞機能が修飾されている場合や、C群のように器質的障害と共に副交感神経の関与が優位な場合などがみられた。

このようにPAB前後のSRTの変化による分類で重症度や洞機能の評価が可能であり、PAB後のSRTの臨床的な意義を認めた。とくにB群ではPAB前本来の洞機能を過少評価している可能性もあるため、経過観察時やペースメーカー治療の決定において慎重な評価と検討が必要である。

〔文 献〕

- 1) Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ : Studies on the Mechanisms of Sinus Node Dysfunction in the Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 57 : 217, 1978
- 2) 矢沢 卓, 小林洋一, 蔵野康造, 馬場隆男, 向井英之, 井上 紳, 嶽山陽一, 新谷博一 : 徐脈性不整脈における心筋生検所見とホルター心電図の対比. *心電図* 7 (SUPPL. 1) : s1~17, 1987
- 3) 矢沢 卓, 小林洋一, 中村 淳, 馬場隆男, 井上 紳, 向井英之, 嶽山陽一, 新谷博一 : 徐脈性不整脈の心内膜筋生検と臨床電気生理学的検査との対比. *心臓ペーシング* 3 : 64, 1987
- 4) 山口 巖, 東郷利人, 杉下靖郎, 伊藤 巖 : 洞結節機能評価法に関する臨床的検討, 薬理学的自律神経遮断の意義. *心臓* 13 : 929, 1981
- 5) 伊藤昭男, 外山淳治, 沢田 健, 棚橋淑文, 都築実紀, 安井昭二 : 洞不全症候群 (Sick Sinus Syndrome) に対するペースメーカー植え込み術の適応 overdrive suppression による判定基準. *心臓* 6 : 1035, 1974
- 6) Baba T, Mukai H, Kobayashi Y, Niitani H : Clinical evaluation of sinus node dysfunction using sinus node recovery time after pharmacologic autonomic blockade in sick sinus syndrome. *昭和医学会雑誌* 48 : 163, 1988
- 7) Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, DeSanctis RW : Clinical Spectrum of the Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 46 : 5, 1972
- 8) Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT Jr, Giardina EGV : Premature atrial stimulation as key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of literature. *Circulation* 47 : 86, 1973
- 9) Josephson ME : Clinical Cardiac Electrophysiology Techniques and Interpretations. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 5
- 10) Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, Mukai H, Inoue S, Takeyama Y, Niitani H : Clinical Electrophysiological Histopathological Observation in Supraventricular Tachycardia. *PACE* 11 : 1154, 1988
- 11) 心筋生検によるウイルス性ないし特発性心筋炎の病理診断——病理分科会共同研究：厚生省特発性心筋症調査研究班 昭和63年度研究報告集別冊, 平成元年3月, 181
- 12) Josephson ME : Clinical Cardiac Electrophysiology Techniques and Interpretations. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 71
- 13) 早川弘一 : Overdrive suppression. *心臓ペーシング* 2 : 383, 1986
- 14) Mandel W, Hayakawa K, Danzig R, Marcus HS : Evaluation of Sino-atrial Node Function in Man by Overdrive Suppression. *Circulation* 44 : 59, 1971
- 15) Narula OS, Samet P, Javier RP : Significance of the Sinus-Node Recovery Time. *Circulation* 45 : 140, 1972
- 16) Hattori M, Toyama J, Ito A, Sawada K, Ito T, Tsuzuki J, Ishikawa S, Kato R, Sotohata I, Yasui S : Comparative evaluation of depressed automaticity in sick sinus syndrome by Holter monitoring and overdrive suppression test. *Am Heart J* 105 : 587, 1983
- 17) Inoue S, Shinohara F, Sakai T, Niitani H, Saito T, Hiromoto J, Otsuka T : A Myocarditis and Arrhythmia : A Clinicopathological Study of Conduction System Based on Serial Section in 63 cases. *Jpn Circ J* 53 : 49, 1989
- 18) Okada R, Kawai S, Kasyuya H : Nonspecific Myocarditis : A Statistical and Clinicopathological Study of Autopsy Cases. *Jpn Circ J* 53 : 40, 1989
- 19) Rossi L : The Pathologic Basis of Cardiac Arrhythmias : *Cardiol Clinics* 1 : 13, 1983
- 20) Rosai L, Thieneo G, Caregaro L, Gior dano R : Dysrhythmias and Sudden Death in Acromegalic Heart Disease. A Clinico pathologic Study. *Chest* 72 : 495, 1977