洞自動能, 洞房伝導能に対する overdrive suppression の臨床的意義と自律神経系の overdrive suppression に及ぼす影響 ——洞結節電位記録法による検討——

八木 洋* 鈴木秀夫* 杉野敬一* 渡辺高祥*
高橋直之* 上西 壮* 松平かがり* 高世秀仁*
青山 浩* 春日井正* 田中秀之* 外川 潔*
山路聡志* 木村卓郎* 桜井照久* 楠本 保*
上松瀬勝男*

洞自動能, 洞房伝導能に対する高頻度心房刺激 (RAP) による overdrive suppression (ODS) の有無および ODS に対する自律神経系の影響について, 洞結節電位 (SNE) 記録法を用いて検討した。対照群, 洞不全症候群 (SSS) とともに RAP により, 洞自動能, 洞房伝導能は抑制された。SNE で測定した洞自動能の指標である洞結節回復時間は, 両群とも自然洞周期長の 2 倍未満であった。対照群においても RAP 後に洞房伝導時間は有意に延長した。SSS では 39 例 (80%) に第 2 度以上の洞房ブロックが出現した。両群とも洞自動能は, ODS による直接効果と副交感神経緊張による相加的作用により抑制された。対照群の洞房伝導の抑制には自律神経系の影響は認められず, ODS による直接効果によりもたらされた。SSS においては洞房伝導抑制に対する ODS の直接効果は交感神経緊張により減弱した。 (心電図 16: No. 4, 360~368, 1996)

I. 緒 言

Key Words ●洞結節電位記録法
●overdrive suppression
●洞自動能
●洞房伝導能
●自律神経

* 駿河台日本大学病院循環器科
(〒101 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13)

1971 年, Mandel らは¹⁾, 高頻度心房刺激 (RAP) は洞自動能を overdrive suppression (ODS) し, 病的洞自動能を顕在化し, 洞不全症候群 (SSS) の診断に有用であると報告した。今日でも overdrive suppression test として臨床的に広く用いられている。しかしながら, 洞自動能, 洞房伝導能に対する ODS の機序に関しては未だ十分に解明されていない。

近年, 洞結節電位 (SNE) 記録法を用いて, RAP 後の休止期は洞停止ないしは洞房ブロックによると

Clinical significance of overdrive suppression on sinus node automaticity and sino-atrial conduction, and Influence of autonomic nervous system on overdrive suppression: Evaluation by sinus node electrograms
Hiroshi Yagi, Hideo Suzuki, Keiichi Sugino, Takayoshi Watanabe, Naoyuki Takahashi, Tsuyoshi Uenishi, Kagari Matsudaira, Hidehito Takase, Hiroshi Aoyama, Sei Kasugai, Hideyuki Tanaka, Kiyoshi Togawa, Satoshi Yamaji, Takuro Kimura, Teruhisa Sakurai, Tamotsu Kusumoto, Katsuo Kanmatsuse

報告されているが^{2)~4)}、洞機能正常例、異常例について比較検討した報告はない。さらに、RAP は右房圧、収縮期血圧の変動を介し自律神経系に影響し、洞自動能を修飾すると報告されているが^{5),6)}、SNE 記録法を用い洞自動能、洞房伝導能に及ぼす自律神経系の影響について検討した報告はない。

本研究は多数例の洞機能正常例、SSS 例について、洞自動能、洞房伝導能に対する ODS の有無を比較検討するとともに、ODS に対する自律神経系の影響を明らかにする目的で行った。

II. 対象ならびに方法

1. 対象

全例文書による同意を得たのち電気生理学的検査を施行した。対照群は房室ブロック 16 例、発作性上室頻拍 7 例、心室頻拍 3 例、その他 4 例の計 30 例、男性 21 例、女性 9 例、SSS 群と age watch し平均年齢 57 ± 17 歳 (mean $\pm$ SD) で、全例洞機能は正常であった。SSS は持続性洞性徐脈 3 例、洞停止ないしは洞房ブロック 25 例、徐脈頻脈症候群 21 例の計 49 例、男性 20 例、女性 29 例、平均年齢 63 ± 11 歳

A. maxSRTd

B. maxSRTi

図1 洞結節電位により評価した高頻度心房刺激による洞機能検査の実例

図A、図Bとも洞不全症候群 (SSS) と診断された同一症例である。

図上段より、時間スケール、II誘導、高位右房電位 (HRA)、洞結節電位 (SNE) の同時記録を示す。図AはSNEにより評価された最長のSRTdの得られた時の所見である。高頻度心房刺激 (RAP) 前の洞周期長 (SCL) は1280 ms、SACTdはSNEの0相開始点から心房電位開始までの時間で160 msと計測される。Stは心房刺激波を示す。160 bpm、30秒間のRAP停止後、孤立したSNEが認められ、SRTdは1600 msと計測される。太い矢印で示すSNEは心房を捕捉し、SACTdは220 msと計測される。心房電位で評価したSRTiは2:1洞房ブロックの為、3100 msと計測される。

図Bは最長のSRTiが得られた所見である。3:1洞房ブロックにより、3960 msと計測されるが、SRTdは1320 msである。心房を捕捉したSACTdは240 msとさらに延長している。略語は表1参照。

で、24時間ホルター心電図で記録された最長心停止時間は1.5～12.0秒、平均 4.0 ± 2.2 秒であった。SNEは再現性をもって安定した状態で記録された。基線の動揺あるいはT-U波形の融合により、洞房伝導時間の測定が困難であった症例は除外した。

対照群9例、SSS 19例を対象とし、洞自動能、洞房伝導のODSに対する自律神経系の影響について検討した。硫酸アトロピン0.04 mg/kg、プロプラノロール0.2 mg/kgを静注し、薬理的自律神経遮断(TAB)を行った。

2. 方法

5 F 4 極、極間5 mmのカテーテル電極を用い、双極誘導によりSNEを記録した。増幅度100～200 μ V/cm、フィルターは0.05～50 Hz、紙送り速度50～200 mm/秒で記録した。SNEが記録された部位よりカテーテルを数mm移動し、電位消失部位、再記録部位を判定し、記録された電位がSNEであることを確認した。フィルターを0.5 Hz、1 Hz ないしは3 Hzに変更するとSNEは低電位化ないしは消失し、記録された電位がSNEであることを確認した。6 F 4 極、極間1 cmのカテーテル電極を高位右房ないしは右心耳へ進め、心房刺激、心房電位記録

用とした。RAPは洞調律より10心拍多い頻度で開始し、10 bpm (beats per minute) 毎増加し、200 bpm まで30秒間行った。SSSにおける実記録を図1に示した。RAP後、孤立したSNEが記録された場合を洞房ブロックと診断した。洞房伝導時間(SACTd)はSNE 0相の開始点より心房電位開始までの時間を測定した。図1に示すごとく、RAP後第2度以上の洞房ブロックが出現した場合には、SNEが心房を捕捉した時点のSACTdを測定した。SNEにより測定した洞結節回復時間(SRT)をSRTd、心房電位で測定したものをSRTiとした。SRTd、SRTiの自然洞周期長(SCL)に対する比率を%SRTd、%SRTiとした。

統計学的処理はStudent t test ないしはWilcoxon test を用いた。平均値±標準偏差で表し、危険率5%以下を有意とした。

III. 結 果

1. 対照群、SSSの洞機能

表1に示すごとく、SSSは対照群に比し、いずれの指標も有意に大であった。RAPにより洞房伝導は抑制され、両群とも洞調律時に比し有意に延長し

表1 対照群、洞不全症候群の洞機能

	Control (n=30)	SSS (n=49)
SCL (ms)	762±107 (525～960)	929±216 (560～1520) *
SACTd (ms)	68±18 (40～120)	93±35 (40～200) *
SRTd (ms)	1014±167 (635～1250)	1368±357 (880～2550) *
SRTi (ms)	1113±167 (695～1360)	3066±1992 (980～9460) *
% SRTd	133±16 (105～182)	148±21 (121～196) *
% SRTi	147±15 (118～191)	342±277 (129～1689) *
SACTd (ms) after overdrive	103±41 (50～210)	209±96 (90～440) *
Sino-atrial block after overdrive	0例 (0%)	39例 (80%)

Control=対照群、SSS=洞不全症候群、SCL=自然洞周期長、SACTd=洞結節電位より測定した洞房伝導時間、SRTd=洞結節電位により測定した洞結節回復時間、SRTi=心房電位により測定した洞結節回復時間、%SRTd、%SRTi=SRTのSCLに対する比率、SACTd after overdrive=心房頻回刺激後のSACTd、Sino-atrial block after overdrive=心房頻回刺激後の洞房ブロック。 * = p<0.01 vs Control, mean±SD.

図2 対照群30例におけるSRTdとSRTi, %SRTdと%SRTiの比較
SRTd, %SRTdに比し, SRTi, %SRTiは有意に大であった。SRTdの2SDの正常上限値は1348 ms, %SRTdの上限値は165%であった。略語は表1参照。

図3 SSS49例におけるSRTdとSRTi, %SRTdと%SRTiの比較
SRTd, %SRTdに比し, SRTi, %SRTiは有意に大であった。SRTdの最大値は2550 ms, %SRTdは196%であった。

た($P<0.01$)。対照群ではRAP後も洞房ブロックは認められなかったが, SSSでは39例, 80%に洞房ブロックが出現した。

2. SNE記録法による洞機能正常値

自然洞調律時のSACTdの2SDの正常上限値は104 ms, 最大値は120 msであった(表1)。心房電

位による間接的検査法によって得られる値は近似しており⁷⁾, 洞機能正常例にいては, 間接的検査法によっても洞房伝導時間の評価は可能であると考えられた。SRTdの2SDの正常上限値は1348 ms, %SRTdの2SD値は165%であった(表1, 図2)。SRTd(%SRTd)に比し, SRTi(%SRTi)はRAP

により洞房伝導が抑制されるため有意に大となった(図2)。しかしながら SRTd と SRTi には有意な正相関が認められることより(図4), 洞機能正常例においては SRTi は洞自動能を評価し得ると考えられた。

3. SSS における洞自動能, 洞房伝導に対する ODS について

SRTd (%SRTd) に比し SRTi (%SRTi) は有意に大で(図3), SRTd と SRTi には相関を認めず(図4), SRTi は洞自動能を評価する指標とはなり得なかった。SRTi は洞房ブロックの程度と正相関を認め(図5), 洞房伝導の指標と考えられた。SSS においては洞自動能に比し, 洞房伝導に対する ODS 効果が大であった。SRTd の最大値は 2550 ms, %

図4 対照群, SSS における SRTi と SRTd の相関
対照群では SRTi と SRTd に強い正相関が認められた。

図5 第2度以上の洞房ブロックが出現した SSS 例における SRTi と洞房ブロックとの関係
横軸に孤立した SNE 数, すなわち洞房ブロックの程度を示した。SRTi と洞房ブロックの程度には強い正相関が認められた。

図6 対照群, SSS における SRTi に占める, 自然洞周期長, 自動能および洞房伝導抑制制度の構成比率

対照群においては洞房伝導抑制制度の占める比率は10%であったが, SSS では57%が洞房伝導の抑制によるものであった。

図7 対照群, 非洞房ブロック群, 洞房ブロック群における心房刺激頻度と SRTd, SRTi の関係
 横軸に心房刺激頻度, 縦軸に SRTd, SRTi の最大値が得られた出現頻度を示す。対照群では60%前後の症例は120~160 bpm で SRTd, SRTi が得られた。非洞房ブロック群では70~80%の症例は80~110 bpm で SRTd, SRTi が得られた。両群においては, SRTd, SRTi が得られた刺激頻度には解離は認められなかった。洞房ブロック群では SRTd, SRTi が得られた刺激頻度には解離が認められ, 刺激頻度の増加に伴い, SRTi の最大値が得られた頻度も増加した。

SRTd の最大値は 196% であり (図 3), RAP 後の休止期が 2600 ms 以上, ないしは自然洞周期長の 2 倍以上の場合は, 洞停止によるものではなく, 洞房ブロックによるものであった。SRTi に占める自然洞周期長, 洞自動能および洞房伝導の抑制度の構成比率を図 6 に示す。洞房伝導の抑制による比率は, 対照群では 10% にすぎないが, SSS においては 57% であった。

4. 心房刺激頻度と SRTd, SRTi の関係

対照群, 非洞房ブロック群, 洞房ブロック群における心房刺激頻度と SRTd, SRTi との関係を図 7 に示す。対照群, 非洞房ブロック群では SRTd, SRTi の得られた心房刺激頻度には解離は認められなかった。洞房ブロック群では解離が認められ, 心房刺激頻度の増加にともない SRTi の最大値が得

られた出現頻度は増加した。図には示していないが, 非洞房ブロック群における SRTd, SRTi の最大値が得られた心房刺激頻度は 107 ± 31 bpm, 117 ± 43 bpm で対照群 134 ± 35 bpm, 136 ± 33 bpm, 洞房ブロック群 135 ± 35 bpm, 169 ± 31 bpm に比し有意に低値であった。

5. 自律神経系の洞自動能, 洞房伝導能に対する ODS におよぼす影響

対照群においては SRTd は TAB 後に有意に短縮したが, SACTd には明らかな変化は認められなかった (表 2)。SSS においても SRTd は TAB 後に有意に短縮した。洞房ブロックの程度は TAB 後に有意に大となった (表 3)。すなわち対照群, SSS とも TAB 前の洞自動能は ODS による直接効果と副交感神経緊張により抑制された。TAB 前の対照群

表 2 対照群における TAB 前後の洞機能

n=9	TAB前	TAB後	p value
SCL (ms)	796±98 620~920	696±109 560~900	p<0.05
SACTd (ms)	73±24 40~120	57±13 40~80	p<0.05
SRTd (ms)	1097±160 720~1250	948±183 640~1280	p<0.01
SACTd (ms) after overdrive	109±33 60~160	108±32 70~150	NS
TAB=薬理的自律神経遮断, その他の略語は表 1 参照.			mean±SD

表 3 洞不全症候群における TAB 前後の洞機能

n=19	TAB前	TAB後	p value
SCL (ms)	969±218 730~1520	849±189 650~1400	p<0.05
SACTd (ms)	92±29 40~140	86±33 50~170	NS
SRTd (ms)	1391±379 1000~2460	1254±322 880~1900	p<0.05
No. of isolated SNE after overdrive	1.9±2.3 0~10	4.1±4.6 0~15	p<0.05
			mean±SD

TAB=薬理的自律神経遮断, No. of isolated SNE after overdrive=心房頻回刺激後の孤立性洞結節電位数, その他の略語は表 1 参照.

における洞房伝導は ODS の直接効果により抑制され、SSS においては洞房伝導に対する ODS の直接効果は交感神経緊張により減弱された。

IV. 考 察

SNE 記録法を用いた検討で、SSS における心房早期刺激および RAP 後の休止期は洞停止ないしは洞房ブロックによると報告されているが^{2)~4),8),9)}、いずれも少数例についての検討である。本研究は対照群 30 例、SSS 49 例の多数例について比較検討を行った。RAP により対照群、SSS とも洞自動能、洞房伝導能は ODS されたが、SSS においては洞房伝導に対する抑制が顕著であった。対照群においては第 2 度以上の洞房ブロックは認められなかったが、SSS においては 39 例 (80%) に認められた。心房刺激頻度の増加にともない第 2 度以上の洞房ブロックの出現頻度は増加した。

自然洞調律時における SACTd の正常値は 40-120 ms で、間接的検査法⁷⁾ による測定値と近似していた。洞機能正常例においては間接的検査法により洞房伝導時間の測定は可能と考えられた。洞機能正常例においては RAP により洞房伝導は抑制されるが、SRTd と SRTi には正相関が認められ、従来の間接的検査法でも洞自動能を評価することが可能であった。しかしながら、SSS においては高率に洞房ブロックが出現するため、間接的検査法により洞自動能を評価することは不可能であった。

洞房伝導に対する ODS の機序および ODS により出現する洞房伝導遅延部位ないしは洞房ブロック発生部位については実験的研究においても不明である。Kreitner は¹⁰⁾、家兔の洞結節細胞群は主歩調取り細胞群、洞結節周辺部の洞房伝導に関与する細胞群、両者の中間に位置し、両細胞群の混在した細胞群により構成されると報告している。洞房伝導に関与する細胞群はプルキンエ線維網の活動電位に近似し、tetrodo-toxin (TTX) により 0 相は抑制され、第 4 相脱分極は Cesium (Cs) により減少するが、主歩調取り細胞群は TTX, Cs により影響されないと

述べている。しかしながらヒトにおける SSS の病理組織学的検討では、洞結節周辺部細胞群の線維化と洞結節細胞数の減少が指摘されており、正常家兔における成績とは異なることが予想される。

本研究で認められた ODS により出現した洞房ブロック部位が房洞進入ブロック部位と同一の部位で発生するか否かは不明であるが、Kerr らは¹¹⁾、家兔の洞結節細胞群において、刺激頻度を増加すると房洞進入ブロック部位は、歩調取り細胞群から洞結節周辺部細胞群へ移動したと述べている。

一方、Douglas らは¹²⁾、心房早期刺激により家兔の洞結節細胞群の伝導は横断面方向への伝導が抑制され、房洞伝導抑制部位は歩調取り細胞群へ移動したと報告しており、実験的研究においても、房洞進入ブロック部位について一定の見解は得られていない。非洞房ブロック群で認められた低頻度刺激で SRTd の最大値が得られた所見は (図 6)、房洞進入ブロックにより洞自動能の抑制が制限されたとも考えられ、洞房ブロックと房洞進入ブロックの発生機序および部位が異なることを示唆する所見かもしれない。

洞房伝導系における主伝導路は歩調取り細胞群から右上方の室上稜へ伝導すると考えられているが、平岡は¹³⁾、家兔においては主伝導路 (洞稜領域と命名している) を切断することにより、第 1 度、2 度、3 度洞房ブロックが一過性に出現し、上大静脈と下大静脈間 (空静脈間領域) の洞結節心房中隔側を切断することにより、第 3 度洞房ブロックが持続したと述べている。もし仮説が許されるならば、本研究において認められた洞房伝導遅延および第 2 度洞房ブロックは、平岡¹³⁾ が指摘した洞稜領域の伝導が抑制され発生したと推測される。しかしながら Kodama ら¹⁴⁾ は、家兔の洞結節細胞群では ODS により静止膜電位は脱分極側に偏位すると述べており、主歩調取り細胞群ないしは副次的細胞群の近傍で洞房伝導が抑制され、洞結節内伝導遅延ないしは洞結節内ブロックが出現した可能性は否定できない。高度洞房ブロックは洞稜領域および空静脈間領域の洞

結節心房中隔側の伝導が広範に抑制され出現したとも推測される。

著者らはRAPは収縮期血圧、右房圧に変動をもたらし、自律神経系に影響し、洞機能に対するODSを修飾すると報告したが^{5),6)}、これまでSNE記録法を用い洞自動能、洞房伝導のODSに対する自律神経系の影響について検討した報告はない。対照群、SSS群とも洞自動能はODSによる直接効果と副交感神経緊張により抑制された。すなわち、器質的な洞自動能障害を有するSSSにおいても、副交感神経支配は温存されていることを示唆する所見と考えられた。一方、SSSにおける洞房伝導に対するODSの直接効果は交感神経緊張により減弱されており、洞房伝導障害に対する自律神経系の代償機転が存在するものと考えられた。

V. ま と め

対照群30例、SSS49例とも高頻度心房刺激により洞自動能、洞房伝導能は抑制された。SNEにより測定したSRTdは両群とも自然洞周期長の2倍未満であった。SSSにおいては洞房伝導の抑制が顕著で39例(80%)に第2度以上の洞房ブロックが出現した。心房刺激頻度の増加にともない洞房ブロックの出現頻度が増加した。対照群においては高頻度心房刺激後の休止期の機序は洞停止によるものであったが、SSSにおいては洞房伝導の遅延ないしは洞房ブロックによるものであった。

対照群、SSSの洞自動能は副交感神経優位に調節されていた。対照群における洞房伝導は副交感神経、交感神経による均衡支配を受けていたが、SSSの洞房伝導は交感神経優位に調節されていた。すなわちSSSにおいても自律神経機能は温存され、洞房伝導障害に対する自律神経系の代償機転が存在するものと推測された。

〔文 献〕

- 1) Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS : Evaluation of sino-atrial node function in man by Overdrive Suppression. *Circulation* 44 : 59, 1971
- 2) Asseman P, Berzin B, Desry D, Vilarem O et al : Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged post pacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans : sinoatrial block vs overdrive suppression. *Circulation* 68 : 33, 1981
- 3) Gomes JAC, Hariman RI, Chowdry IA : New application of direct sinus node recordings in man : assessment of sinus node recovery time. *Circulation* 70 : 663, 1984
- 4) Asseman P, Berzin B, Desry D, Bauchart JJ, et al : Postextrasystolic sinoatrial exit block in human sick sinus syndrome : Demonstration by direct recording of sinus node electrograms. *Am Heart J* 122 : 1683, 1991
- 5) 佐々木樹朗, 八木洋, 梶原長雄 : 洞結節回復時間に及ぼす収縮期高血圧, 右房圧の影響. *心電図* 10 : 89, 1990
- 6) 杉野敬一, 八木洋, 佐々木樹朗, 梶原長雄 : 高頻度心房ペーシングによる房室ブロック後の洞機能について——薬理学的自律神経遮断後の検討——. *心臓ペーシング* 6 : 568, 1990
- 7) Strauss H, Saroff AL, Bigger JT, Giardina BGV : Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. *Circulation* 47 : 86, 1973
- 8) Yeh SJ, LIN FC, WuD : Complete sinoatrial block in two patients with bradycardia-tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 9 : 1184, 1984
- 9) Heuzey J, Caron J, Guize L, Libersa C, et al : Wenckebach periods in sinoatrial block : Experimental and clinical evidence. *PACE* 14 : 1032, 1991
- 10) Kreitner D : Electrophysiological study of the two main pacemaker mechanisms in the rabbit sinus node. *Cardiovasc Res* 19 : 364, 1985
- 11) Kerr CR, Strauss HC : The nature of atriosinus conduction during rapid atrial pacing in the rabbit heart. *Circulation* 63 : 1149, 1981
- 12) Douglas DE, Hewett KW, Gillette PC, Buckles DS : Conduction patterns of the sinoatrial node and perinodal region demonstrated by an optical mapping technique. *JACC Feb (abstract):* 256A, 1995
- 13) 平岡昌和 : 洞房伝導の機序とその異常. 平岡昌和, 橋場邦武編, 洞結節, 金原出版, 東京, 1987, 41
- 14) Kodama I, Goto J, Ando S, Tayama J, Yamada K, Effects of rapid stimulation on transmembrane action potentials of rabbit sinus node pacemaker cell. *Cir Res* 46 : 90, 1980