総 説

洞結節機能検査法

加藤貴雄*, 岡野和弘*, 井野 威*, 早川弘一**

Clinical evaluation of sinus node function Takao Katoh*, Kazuhiro Okano*, Takeshi Ino*, Hirokazu Hayakawa* *1st Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

洞結節は、解剖学的に上大静脈と右心房の接合部に位置する特殊心筋細胞の集合体で、長さ9～15mm、巾5mm 前後の紡錐形の組織である¹⁾。

(図1) この洞結節細胞は、機能的に心臓刺激伝導系の最も上位にあり、心臓興奮のリズムを司る、いわゆる歩調取り(本来のペースメーカー)の役割をなしている。洞結節細胞は自動能を有し、活動電位の性状が他の伝導系の細胞と異なって、静止膜電位(最大拡張期電位)が浅く(−60mV 前後)、第4相の拡張期脱分極の速度が速いという電気生理解学的特徴を有するが²⁾、この活動電位に伴う細胞内外のイオンの出入りについては未だ不明の点が多い³⁾。

一方、最近ウサギの洞結節の周囲に perinodal fibers と呼ばれる特殊な細胞群があり、洞結節や正常心房組織とは電気生理解学的性質が異なる組織が存在することが指摘されている⁴⁾。perinodal fibers は、興奮が洞結節から心房へ伝わる時や、心房から逆行性に洞結節へ興奮が進入するとき、一種の緩衝帯の機能を果しているものとみなされている。ただし、ヒトにおける perinodal fibers に関しては未だ良く分っていない。

要約すれば、洞結節機能は歩調取りとしての自動能と、perinodal fibers を介しての洞房伝導能の二つに大別することができる。

以下、本稿ではこれらの洞結節機能を如何にして評価するか、その検査法ならびに診断法につき、臨床側からみて興味あると思われる最近の知見を紹介し若干の考察を加える。

図1 洞結節の解剖学的位置

図2 単一洞結節細胞の活動電位

I. 洞結節自動能について

1. 基 礎

洞結節が自動能を有することは、その活動電位から容易に理解できる。

図2に微小電極法により得られた単一洞結節細胞の活動電位を示すが、活動電位が終了した直後(最大拡張期電位: maximum diastolic potential: 図中のA点)から傾きの小さい緩徐な脱分

*日本医科大学第1内科

(〒113 東京都文京区千駄木1-1-5)

**日本医科大学第1内科教授

図3 洞周期の延長する機序

極 (spontaneous diastolic depolarization: phase 4 depolarization) が起る。次に膜電位がある一定のレベルすなわち閾値電位 (threshold potential: B 点) に到達すると、新たな速い脱分極が起って活動電位が発生する。すなわちこれが自動能 (automaticity) であって、洞結節内のペースメーカー細胞はいずれもこのような特徴を持つと考えてよい。

ここで自動能の発生頻度の減少、すなわち洞周期の延長する機序を考えると、図3に示すように4つの状態があることがわかる。A.は最大拡張期電位の低下による場合で、細胞外カリウム濃度が低くなった時などにみられる。B.は閾値電位の上昇した場合で、ジギタリスを用いた時などに認められると言われている。C.は第4相脱分極の勾配の減少で、ほとんどの抗不整脈剤はこの作用を有すると考えられる。A, B, C いずれも、次の活動電位の始まりすなわち閾値に到達する時間が延びることにより洞周期は延長する⁹⁾。D は活動電位持続時間 (action potential duration) が延長する

場合で、その延長した分だけ第4相脱分極の開始が遅れ、その結果洞周期は延長することになる⁹⁾。

実際に生体内で自動能が低下する場合には、これらの状態が単独というよりはおそらく複雑にからみ合っているものと推定される。

またこのような膜電位の変化が起る機序についても、未だ不明の点が少なくない。

2. 臨床的検査法

現在までのところ、臨床的にヒトの洞結節の電位を直接記録観察することは不可能と言ってよい。最近、特殊な銀電極やカテーテル電極を用いて、開胸術中の心外膜面の電位や心内電位図から洞結節電位を記録する試みがなされてはいるが⁶⁾⁷⁾、未だ臨床的に十分応用できるところまでには到っていないようである。したがって、臨床的に洞結節の自動能を検査するには、間接的な方法でこれを推定することになる。

1) 心拍数の変動とその異常

いま洞房間の興奮伝導に異常がないと仮定すれば、心房の興奮周期すなわち心電図における PP 間隔は、洞結節の興奮周期を表わすから、最も簡単な洞結節自動能評価の目安となる。したがって、高度の洞性徐脈および洞性不整脈があれば、洞結節の自動能が低下していると考えてよく、Ferrer⁸⁾、Rubenstein ら⁹⁾もこれを洞結節機能の低下した状態として sick sinus 症候群の診断基準の一つに上げていることは周知のごとくである。

これらの洞性不整脈は、終日持続性にあると限らず、一日のうち発作的に短時間出現することが多い¹⁰⁾。したがってこれを検出するには、現在のところ Holter 心電図が最も適当といえよう¹¹⁾。(図4)

また正常人では、各種の運動負荷や、薬剤 (硫酸アストロビンなど) による迷走神経遮断によって、心拍数が有意に上昇する (すなわち心電図の PP 間隔が短縮する)。したがって、これらに反応せず心拍数が上昇しない場合には、洞結節自動能が低下していると判断されることより、このような運動や薬剤の負荷も、洞結節自動能の一つの評価方法として臨床的に利用し得るであろう。

この薬剤負荷法を敷衍したものとして、最近自律神経をすべて遮断して、内因性心拍数 (intrinsic heart rate) を求める方法がある¹²⁾¹³⁾。具体的には、副交感神経遮断のためにアトロピンを、交感神経

図4 ホルター心電図で記録された深夜・早朝の徐脈発作

正常例

← SNRT →

異常例

図5 overdrive suppression test

遮断にはプロプラノロールを、ほぼ同時に投与した後の心拍数を観察する。その結果、例えば自律神経系の異常興奮による洞性不整脈と sick sinus 症候群を鑑別することができるといわれる。しかし、この方法には用いる薬剤の量によって結果が大きく左右されるという欠点があり、量が少な過ぎれば自律神経遮断が不充分になり、逆に量が多過ぎれば薬剤の心臓に対する直接作用が現われるので、薬剤投与量の選択がなかなか困難である。われわれの教室では、硫酸アトロピン 0.04mg/kg、プロプラノロール 0.2mg/kg を用いているが、症例によって反応が異なり、この用量で良いか否かの結論を未だ得ていない。

2) overdrive suppression test

Mandel, Hayakawa ら¹⁴⁾、Narula ら¹⁵⁾により開発された右房ペースングによる overdrive suppression test は、臨床的に洞結節の自動能を評価する方法として、あるいは sick sinus 症候群の診断法として広く用いられるに至っている。overdrive suppression はすでに動物実験で観察されていた現象で¹⁶⁾¹⁷⁾、これを臨床に応用したものである。

方法の要点は、ペースング・カテーテルを右房高位に挿入し、自然洞周期よりも早い頻度の電気刺激を一定時間（30秒～3分間）与えたのち、刺激を中断しその後の洞リズムの回復の状況を観察するものである。具体的には最後の電気刺激による心房興奮波から、刺激中止後最初に出現する自発 P 波までの時間を sinus node recovery time (SNRT)（洞結節回復時間）と呼び、SNRT から電気刺激前の基本洞周期を差し引いた残りの時間を corrected sinus node recovery time (CSNRT)（修正洞結節回復時間）と称する。（図 5）

正常者の SNRT はテスト直前の PP 間隔と相關し、図 6 のごとく回帰式が得られる¹⁸⁾（図 6）。すなわち正常の SNRT は基本洞周期の 1.4 倍ということになる。これに対し sick sinus 症候群の大多数のものでは、図の $+3\sigma$ の範囲から大きく逸脱する。さらに sick sinus 症候群では、刺激中止後第 1 拍よりも、第 2 拍目以降に著明な心停止を認めることもある。このような現象は secondary suppression とも呼ばれ、われわれの経験では約 20% 程度の症例で観察される¹⁹⁾。これは正常者ではみられない現象で、洞結節機能の評価する目安

図 6 正常者における基本洞周期と SNRT の関係

の一つとして用いられよう。（図 7）

著者らの研究によれば、sick sinus 症候群においては overdrive suppression test によって誘発される最長心停止の長さ（すなわち SNRT もしくは secondary suppression のどちらか長い方）は、24 時間心電図記録 (Holter DCG) などで得られるその症例の自然に発生した最長心停止の長さとの間に有意の正相関が見出されている¹⁹⁾。（図 8）このことは、overdrive suppression test がその症例の洞結節機能、特に自動能を評価するための臨床的検査法として極めて有用であることを示す。

overdrive suppression の起る機序については、神経末端からのアセチルコリン分泌、洞結節電位の過分極などの実験的説明¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾がなされているが、洞結節機能の低下した状態で何故著明な overdrive suppression が現われるのか、その本態についてはまだよくわかっていない²¹⁾。したがって動物実験を始めとして、微小電極法などによる基礎的研究の今後の成果が待たれる。

図7 SSS患者における secondary suppression

図8 自発・誘発心停止時間の相関

3) overdrive suppression test に影響を及ぼす因子について

既に述べたように、洞結節自動能には運動、睡眠、体温、自律神経系など種々の因子が影響する²²⁾。したがって overdrive suppression の程度にもこれらの因子が影響している可能性が強い。例えば、図4に示したように、基本洞周期がSNRTと密に関連しているごとくである。sick sinus 症候群における overdrive suppression も、やはりこれらの因子の影響を受けているようで、事実われわれの成績では²³⁾、overdrive suppression test により誘発される心停止の長さは、昼間よりも夜間に長い（日内変動）傾向があるが、同時刻であれば日を変えて行っても殆んど差がない（日差変動）という結果が得られている。（図9）この結果は、sick sinus 症候群における overdrive suppression に自律神経系の緊張度などが関与している可能性を強く示唆するものであろう。overdrive suppression test そのものの再現性に関しては、われわれの成績から考えて、同時刻であればSNRTに日差変動がない点、自律神経系の緊張度が同程度であれば高い再現性があると言えよう。またこの最長心停止後の心収縮が洞性収縮であるか異所性補充収縮であるかを調べてみると、日を変えてみても同時刻であれば70%以上の症例で洞性は洞性、異所性は異所性の心収縮がみられ、高い一致率が得られた。この点も、overdrive suppression test に高い再現性があることを示すもの

図9 SNRTの日差・日内変動

であろう。

一方, Jordan ら¹³⁾は, アトロピンとプロプラノロールによる自律神経遮断前後に overdrive suppression test を行い, 自律神経遮断後にも異常な CSNRT の延長を認めるものを本当の意味での sick sinus 症候群とすべきだと述べている。すなわち, この方法により洞結節に対する自律神経の影響を除外しなければ, 本来の洞結節そのものの持つ内因性の自動能を観察することができないという主張である。ただし, 前にも触れたようにアトロピンおよびプロプラノロールの投与量には充分の注意が必要であろう。

II. 洞房伝導能について

1. 基礎

前節で述べたように, 洞結節はその細胞自体の持つ自動能によって周期的に自発興奮を繰り返しているが, 隣接する固有心房筋ではその細胞自体は自動能を持っていないから, ふつうの状態では洞結節の興奮が perinodal fibers を介して心房筋に伝播し, 初めて心房筋の興奮が起る。このように, 洞結節で発生した興奮が伝わって心房筋を興奮させるのに要する時間が, すなわち洞房伝導時間ということになる。

図10にウサギの摘出心房標本から微小電極法によって得られた洞結節と心房筋の活動電位を同時

図10 ウサギ標本における洞結節と crista terminalis の活動電位

記録で示す。洞結節細胞の活動電位は第4相の脱分極を特徴とする自動能を示すのに対し, 洞結節から約1mm離れた位置にある crista terminalis の部分から記録した心房筋細胞の活動電位は, 立ち上りが鋭く静止膜電位が深い。かつこの活動電位の第4相は平坦で脱分極を示さない。この場合, 洞結節活動電位の立ち上りから, 心房筋活動電位の立ち上りに到る時間が, 両者間の伝導時間に相当する。

2. 臨床的洞房伝導時間測定法

臨床的には洞結節の電位を記録できないから, 洞房伝導時間を直接測定することは不可能である。そこで考察されたのが心房ペースングを利用した間接的洞房伝導時間測定法である。

この場合, 心房電気刺激によって心房から洞結節への逆伝導が正常に行われ, かつ洞結節がそれによって興奮しているという前提の上に成り立っていることに注意を要する。

1) 心房期外収縮作成による方法

Strauss ら²⁴⁾の開発した方法である。まず, 右房高位に挿入したペースング・カテーテルを通じて単一心房電気刺激を行い, 洞収縮数回に1回ずつ次々に心房性期外収縮を作成する。通常, 洞周期よりやや短い程度の連結期の長いものから始めて, 5~10msec ずつ連結期を短くして先行洞収縮に近づけて行き, 右房の不応期に到るまで行う。この際, P波のよく識別できる誘導で心電図を記

図11 心房期外収縮作成による洞房伝導時間測定法の実例

録しておき、それぞれの心房性期外収縮について、その連結期の長さ(A_1A_2 時間)と、回復期(return cycle)の長さ(A_2A_3 時間)を計測する。これを、横軸に A_1A_2 、縦軸に A_2A_3 をとってプロットすると、図12の如き曲線が得られる。図で A_2A_3 がほぼ一定になるところを reset zone と呼び、この時の A_2A_3 時間から元の洞周期(A_1A_1 時間)を差し引いたものが、理論的に心房と洞結節の間を興奮が往復するに要する時間に相当することになる。したがって、いま心房から洞結節への逆伝導時間と、洞結節から心房への順行伝導時間が等しいと仮定すれば、 $\frac{1}{2}(A_2A_3 - A_1A_1)$ が洞房伝導時間ということになる。これが洞房伝導時間に相当すること、図13の分析図から容易に理解できよう。

図12 心房期外収縮作成法による $A_1A_2-A_2A_3$ 曲線

しかし、Strauss 法による洞房伝導時間の測定には、二つの大きな問題点がある。その一つは、洞房間の順行伝導速度と逆行伝導速度が等しいと仮定している点である。Miller ら¹²⁾の研究によれば、洞房伝導と房洞逆伝導では後者の方がその伝導時間が早いという。また Yamaguchi ら²⁶⁾は逆伝導時間が電気刺激の部位によって異なると言っている。もしそうであれば、本法による洞房伝導時間測定は問題となる。いずれにしても、緩衝帯としての perinodal fibers の機能など、今後の研究が必要と思われる。他の問題点は、洞性不整脈の存在である。前述したごとく、本法による洞房伝導時間の計測には A_1A_1 時間すなわち洞周期が関与しているから、洞性不整脈が存在すればこの A_1A_1 時間は一定とならず、したがって計測は事実上不可能となる。図14に洞性不整脈患者における $A_1A_2-A_2A_3$ 曲線の実例をあげる。図に示すごとく点が大きくバラついてしまい、洞房伝導時間の計測は不可能であることがわかる。洞結節機能の低下した状態、特に sick sinus 症候群においては、著明な洞性徐脈性不整脈が存在するのがふつうであるから、正確な洞房伝導時間の計測は極めて困難であると言わざるを得ない。Strauss らは、sick sinus 症候群の患者においては、正常者に比して洞房伝導時間が著明に延長していると述べているが²⁷⁾、洞周期の不安定なものをどのように処理すればよいかについては具体的に述べていない。したがって、われわれは本法を sick sinus 症候群の

図13 心房期外収縮作成法による洞房伝導時間の計測

図14 洞性不整脈患者における $A_1A_2 - A_2A_3$ 曲線

診断法としては殆んど用いず、各種薬剤の洞房伝導時間におよぼす影響を調べる際になどに用いることが多い。

2) 規則的心房ペースキングによる方法

Narula ら²⁸⁾の提唱した方法で、ペースキング・カテテルを用いて右房を低頻度で数心拍のみ刺激し、刺激中断後の回復時間 (return cycle) から洞房伝導時間を推定するものである。Strauss 法と同様、心房刺激による興奮が洞結節に逆行性に入し、これを興奮させて reset することを利用したものである。図15に実例をあげるが、この方法の利点は、期外収縮を作成する必要がないから、特殊な刺激装置が要らないし面倒な作図をする必要もなく短時間で結果が得られることなどがあげられる。

しかし、この方法は心房を数心拍とはいえ規則的にペースキングするのであるから、前節で述べたように洞結節に対していわゆる overdrive suppression 効果が現われる可能性が大きい。Narula らは、低頻度でペースキングを行えばよいとし、Strauss 法との間に高い相関があると言っているが、われわれの経験では臨床的に洞結節の機能が低下している状態では、しばしば低頻度の刺激でも著明な overdrive suppression を認めることがあるので、この点を十分加味して考えなければならないであろう。図16に Narula 法による洞房伝導時間の計測法を模式図によって示す。図で明らかかなように、Strauss 法と同様、理論的に洞房伝導時間を計測し得るが、やはり元に著明な洞性不整脈が存在する場合には、この推測値の信頼性は決して高いとは言えないであろう。

また、これらの洞房伝導時間測定を、アトロピンによる迷走神経遮断前後もしくはアトロピンとプロプラノロールによる自律神経遮断前後で行って比較することも、洞房伝導能を評価する上で重要な情報をもたらすことは容易に想像されよう²⁹⁾。しかしながら、これについては未だ確立された評価方法はなく、今後の検討が待たれるところである。

おわりに

臨床的に洞結節の電位を直接記録できれば、いわゆる洞結節機能がある程度正確に評価することができる。これに関する研究も最近積極的に行われ始めているが、いまだ臨床的に応用できるまでには到っていない。したがって、洞結節の自動能や洞房伝導時間を間接的に調べようという試みが

図15 心房ペーシングによる洞房伝導時間測定法の実例

図16 心房ペーシング法による洞房伝導時間の計測

いくつかなされ、臨床に応用されている。

特に近年、洞結節機能の低下した状態に対して sick sinus 症候群という疾患概念が臨床に導入されて以来、これに対する恒久的ペースメーカ植え込み術の適応を決定する上で、これらの洞結節機能検査法のうちいくつかは欠くことのできない重要な検査法となっている。しかし、これらの検査法もまだ確立されたものとは言い難く、その評価方法も各施設によって若干異なっているのが現状である。以上、洞結節機能につき若干の解説と考案を行ったが、今後洞結節そのものの電気生理学的性質や perinodal fibers の働きなど、この分野でもまだまだ不明の点の解明が行われる必要があると思われる。

〔文 献〕

- 1) James TN : Anatomy of the human sinus node. Anat Rec 141 : 109, 1961
- 2) Hoffman BF, Cranefield PF : Electrophysiology of the heart. Mc Graw Hill, New York, 1960
- 3) Noma A, Irisawa H : Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by the

- double microelectrode method. *Pfluegers Arch* 364 : 45, 1976
- 4) Strauss HC, Bigger JT : The electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. *Circ Res* 31 : 490, 1972
- 5) Katoh T, Karagueuzian HS, Jordan J, Mandel WJ : The electrophysiological mechanism of disopyramide's dual action on rabbit sinus node function. *Circulation*, in press.
- 6) Hariman RJ, Cramer M, Hoffman BF : A new method for recording of extracellular sinoatrial electrograms during cardiac surgery in man. *Am J Cardiol* 41 : 375, 1978
- 7) Cramer M, Hariman RJ, Boxer RA, Drongrad E, Hoffman BF : Catheter recordings of sinoatrial node potentials in the in situ canine heart. *Am J Cardiol* 41 : 374, 1978
- 8) Ferrer MI : Sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 206 : 645, 1968
- 9) Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, De Sanctis RW : Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 46 : 5, 1972
- 10) 早川弘一, 岡野和弘, 今井千草, 小野沢成子, 加藤貴雄 : ホルター心電図による不整脈日内変動の分析——第1報 sick sinus 症候群, 特に頻脈を伴う群と伴わない群の比較. *心電図* 1 (1), 41, 1981
- 11) 岡野和弘 : sick sinus syndrome のホルター心電図による分析. 特に頻脈を伴う群と伴わない群の比較. *日医大誌*, 掲載予定.
- 12) Jose AD, Collison D : The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 4 : 160, 1970
- 13) Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ : Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 57 : 217, 1978
- 14) Mandel WJ, Hayakawa H, 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) Lange G : Actions of driving stimuli from intrinsic and extrinsic sources on in situ cardiac pacemaker tissues. *Circ Res* 17 : 449, 1966
- 17) Lu HH, Lange G, Brooks CMcC : Factors controlling pacemaker actions in cells of the sino-atrial node. *Circ Res* 17 : 460, 1966
- 18) Hayakawa H : Intracardiac stimulation for the diagnosis of arrhythmia. *Jap Circ J* 45 : 361, 1981
- 19) 加藤貴雄 : sick sinus syndrome. 特に overdrive suppression test の評価ならびに自然発作と誘発発作の比較. *日医大誌* 47(3) : 23, 1980
- 20) Vincenti FF, West TC : Release of autonomic mediators in cardiac tissue by direct subthreshold electrical stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 141 : 185, 1963
- 21) Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ : Studies on the mechanism of suppression of sinus node pacemaker automaticity by atrial overdrive pacing. *Clin Res* 26 (3) : 241A, 1978
- 22) Vassalle M : The relationship among cardiac pacemakers. overdrive suppression. *Circ Res* 41 : 269 1977
- 23) 井野 威, 岡野和弘, 早川弘一 : sick sinus 症候群に対する overdrive suppression の再現性. 第46回日本循環器学会総会, 1982
- 24) Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT, Giardina EGV : Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. *Circulation* 47 : 86, 1973
- 25) Miller HC, Strauss HC : Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit. *Circ Res* 35 : 935, 1974
- 26) Yamaguchi I, Mandel WJ : The effect of stimulation site on electrophysiologic features of the sinus node. In preparation.
- 27) Strauss HC, Bigger JT, Saroff AL, Giardina EGV : Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 53 : 763, 1976
- 28) Narula OS, Shantha N, Vasquez M, Towne WD, Linhart JW : A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 58 : 706, 1978
- 29) Alboni P, Malcarne C, Pedroni P, Masoni A, Narula OS : Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. *Circulation* 65 : 1236, 1982