

原著

洞房ブロックにおけるアセチルコリンの作用

安谷屋 均

摘出した家兎の右心房標本を用い、洞房ブロックにおけるアセチルコリン (Ach) の作用を検討した。標本は洞結節および分界稜、心房中隔、房室結節を含む輪状構造を保持する型で作製した。微小電極法により洞結節および分界稜の膜電位を双極電極により心房中隔の表面電位をそれぞれ記録した。洞房伝導の最も速く行なわれる洞結節と分界稜右枝との間 (洞稜領域) を切断することにより、伝導様式から2つの Type A と B の第 I 度洞房ブロックがみられた。19例中13例に生じた Type A は洞結節からの伝導が分界稜右枝を先行し、残りの6例に生じた Type B は心房中隔への伝導が先行した。正常条件下で Ach 10^{-7} g/ml を投与すると、20例全例に洞房伝導時間の遅延すなわち第 I 度の洞房ブロックのみがみられ、その伝導様式は投与前後で変化はみられなかった。また、洞周期は Ach 投与前後で有意に延長した。Type A の第 I 度洞房ブロックに Ach を投与すると、8例中4例は洞房伝導がさらに有意に遅延し、残る4例は Wenckebach 型の第 II 度洞房ブロックがみられた。Type B の第 I 度洞房ブロックを呈した10例に Ach を投与すると、全例に第 III 度洞房ブロックがみられた。洞稜領域にある優位伝導路は Ach に対し抵抗性が強いが、心房中隔への伝導経路は抵抗性が低いことが判った。Ach 投与により発生した第 I 度から第 III 度洞房ブロックは、正常液や Ach + アトロピン混合液投与により 1 : 1 伝導に回復したことから、これらのブロックは Ach による作用であることが判明した。以上のことから、優位伝導路が健常の場合、アセチルコリン投与は第 I 度洞房ブロックのみを発生させるが、優位伝導路が傷害され、さらにアセチルコリンが加わると容易に第 II 度あるいは第 III 度洞房ブロックに移行することが判明した。

キーワード：洞房伝導、洞房ブロック、アセチルコリン、アトロピン

I. はじめに

洞房ブロックの発生様式およびその部位に関して未だ不明な点が多い。臨床的 (Cramer ら 1978) (Reiffel ら 1980) ・実験的 (Cramer ら 1977) に洞結節活動電位の直接記録方法は行なわれているが、正確な記録には多くの課題が残されている。また、洞房伝導時間の測定には臨床的に Straus 法 (1973) や Narula 法 (1978) が行なわれているが、その評価には注意を要するとされている。これは主に洞結節の活動電位が微小電極電極法以外では正確に記録が得られ難く、しかも本法は摘出心筋のみ適用されるためと思われる。

臨床的には、洞機能不全症候群 (SSS) は

Rubenstein ら (1972) により I 型の洞徐脈、II 型の洞停止と洞房ブロック、III 型の徐脈頻脈症候群の3つの形に分類され、その後 Ferrer (1968) により5つの型に分類されている。洞房ブロックは臨床的に迷走神経緊張時により生じるとされ (Mason 1980) (Gomes ら 1982) (Wu ら 1992)、また実験的にも迷走神経刺激により発生すると報告されている (Furukawa ら 1990) (Furukawa ら 1990)。Prystowsky ら (1979) は分界稜から洞結節への刺激による心房-洞結節の伝導時間はアセチルコリン 5×10^{-7} M 投与前後で差がないが、洞結節活動電位有効不応期および洞周期は優位に延長し、さらに 5×10^{-6} M 投与後では分界稜右枝-洞結節間に 2 : 1 伝導ブロックを発生したことを報告している。Michaels ら (1989) や Fedorov ら

(2006) も同様な結果を報告している。

実験的に洞房ブロックを作製した試みは、従来よりいくつかの報告が見られる (Sanoら1967) (Hiraoka and Sano1980)。しかし、その発生様式については詳細な報告はない。我々はすでに洞房ブロックが洞結節の全周囲に傷害が及ぼなくても、洞結節と分界稜右枝間の優位伝導路のみの傷害により、第Ⅰ度から第Ⅲ度までの洞房ブロックが生じることを実験的に明らかにした (安谷屋1983)。また、Fedorovら (2006) は洞結節から心房への伝導は分界稜右枝の上方に速く行なわれ、心房中隔への伝導は弱いと述べている。更に洞結節から心房への伝導ブロックは分界稜右枝の優位経路の部分に起きることを報告しているが、すべて第Ⅲ度洞房ブロックの出現のみであった。Hiraoka (1976) と安谷屋 (1983) は第Ⅰ度洞房ブロックに2つのタイプを有することを報告している。伝導時間の遅延には小さいタイプと大きいタイプが存在し、前者は優位経路の近傍を介して洞結節から分界稜右枝へ達し、後者は中隔側の空静脈領域を介して伝導が行われる。この中隔側への伝導は非常に遅く、正常時の洞房伝導には関与していないと述べている。そこで今回、洞房伝導と洞房ブロックにおけるアセチルコリン (Ach) の作用がどの様に影響するのか、またブロックの発生様式がいかに行なわれるのかなどについて検討した。

Ⅱ. 方法

家兔 (体重2~3Kg) を体重1Kgあたり3-5mgのペントバルビツールナトリウムを耳静脈内注射にて麻酔後、心臓を速やかに摘出した。摘出心は直ちに酸素付加正常タイロード液中に移し、洞結節・心房中隔・房室結節を含む右心房を取り出した。この際、洞結節および分界稜左右枝・冠状静脈洞・房室結節を含む輪状構造を保持する型で標本作製した (図1)。標本は酸素付加正常タイロード液で常時灌流されている組織槽内にピ

ンで固定し、槽内温度は36-37°Cに保った。

正常タイロード液の組成は、NaCl: 125, KCl: 4.0, CaCl₂: 1.8, MgCl₂: 0.5, NaH₂PO₄: 0.4, NaHCO₃: 24.6, Glucose: 5.5mMである。pHは7.3-7.4を維持した。この灌流液は実験中を通じて、95%O₂・CO₂混合ガスにて酸素付加した。

膜電位の測定には、3M-KClを充填したガラス微小電極を用い、その電極抵抗が10~30MΩのものを使用した。また、局所表面電極は、電極間距離0.6mmの銀塩化銀双極電極を用いた。得られた膜電位は前置増幅器 (MEZ-7101: 日本光電社製) を介して、表面電位は生体電気増幅器 (System 1800: 三栄測器社製) を介して各々ブラウン管オシロスコープ (VC-9A: 日本光電社製) 上に表示させて観察した。なお、記録は連続撮影装置付カメラ (PS-2B, 日本光電社製) あるいは直記式ペンレコーダー記録計 (レクチグラフ8S: 三栄測器社製) を用い分析した。

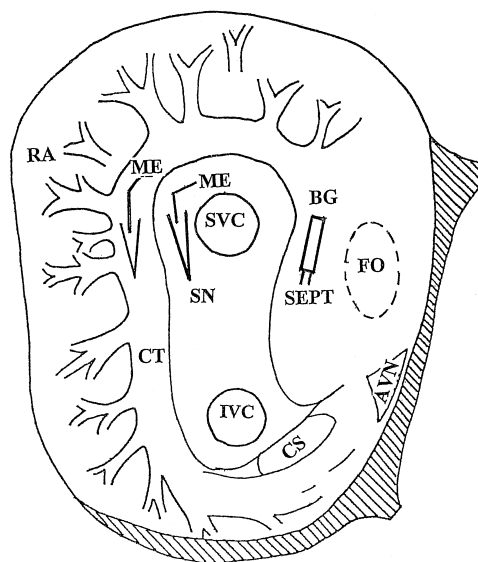


図1 家兔の右心房標本の模式図および微小電極と表面電極の記録部位

この模式図は右心房心内膜側を右房内から上大静脈の方向に見上げたものである。図のSNは洞結節、SVC: 上大静脈、IVC: 下大静脈、CT: 分界稜右枝、SEPT: 心房中隔、RA: 右心房自由壁、FO: 卵円窩、CS: 冠静脈洞開口部、AVN: 房室結節を示す。

また、ME (microelectrode): 微小電極、BE (bipolar electrode): 双曲電極の記録部位を示す。

洞房伝導時間は、洞結節 (SN) からの興奮が最も速く心房に達した部位までの時間を測定した。その方法は、洞結節と心房の活動電位の最も急峻な立ち上がり時点の差を測定した。

洞房ブロックの作製は、安谷屋 (1983) が以前報告した同様の方法を用いた。その方法は洞結節と分界稜右枝間にある優位伝導路 (以後、これを洞稜領域とする) の一部を鋭利なメスで上大静脈から下大静脈方向へ分界稜右枝内側縁に沿って3~6mmの長さで切断する方法を用いた。洞稜領域切断後に発生した第I度洞房ブロックは、切断前の洞房伝導時間に対し10msec以上遅延したものとした。アセチルコリン (Ach) 濃度は 10^{-7} g/ml およびアトロピン濃度は 10^{-7} g/mlを用い、それぞれ投与5分後より分析した。

なお、切断実験操作およびAch投与によりペースメーカー部位が洞結節以外に移動した標本については、分析より除外し、すべて洞リズム下でのものを検討した。

統計学処理はpaired testを用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

本研究での動物実験は、文科省から報告されている「動物実験の実施に関する基本方針」に沿って行なった。

Ⅲ. 結果

1. 2タイプの第I度洞房ブロック

洞稜領域切断後、伝導様式の異なる2つのタイプの第I度洞房ブロックがみられた。図2はその実際の記録を示す。図(1-A)の切断前の対照時、洞結節 (SN) からの伝導は分界稜右枝 (CT) そして心房中隔 (SEPT) に1:1に伝導が行なわれている。その際の洞結節 (SN) から分界稜右枝 (CT) 間の伝導時間 (以降、この間の伝導時間を洞房伝導時間とする) は20msec、CTからSEPTの伝導時間は20msecであった。図(1-B)は洞稜領域切断後を示したものです。切断前の対照時に対し、洞房伝導時間は55 msecと遅延したが、CT

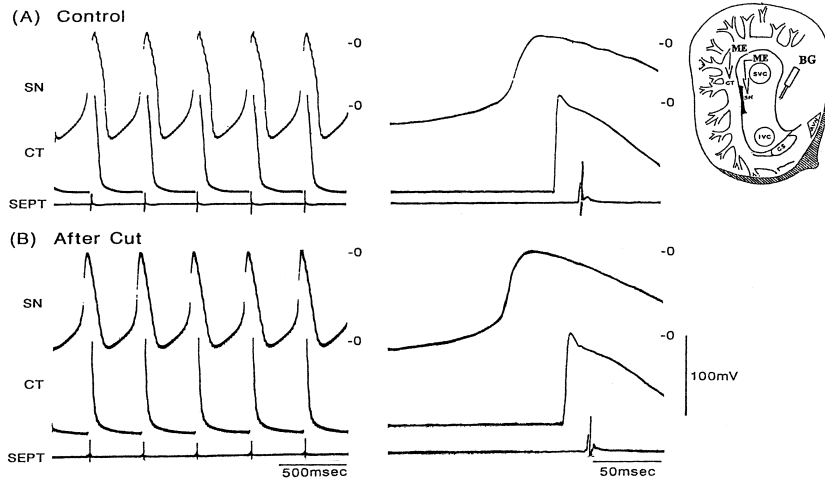
からSEPTの伝導時間は切断前と同様に20msecで、軽度の第I度洞房ブロックを示した。その際の洞結節からの伝導をみると、切断前と同様にSN→CT→SEPTの順に行なわれ、この伝導形式をタイプAとした。次に同様の切断により伝導形式が異なるタイプの第I度洞房ブロックがみられたので、その実際の記録を図2に示す。図(2-A)は切断前の対照時、洞結節 (SN) からの伝導はCT→SEPTの順に行なわれ、その際の洞房伝導時間は35msec、CTからSEPTの伝導時間は20msecであった。図(2-B)は洞稜領域切断後のもので、洞房伝導時間は102msecと著明に遅延し、CTからSEPTの伝導時間は22msecであった。しかし、洞結節 (SN) からの伝導はCTよりSEPTが先行し、行なわれている。この伝導様式をタイプBとした。表1はこれら19例の実験結果をまとめたものです。Type Aにおいて、洞稜領域切断後、洞房伝導時間の遅延は、切断前に比べ 21.2 ± 9.9 msecと有意な差は認められた。Type Bは洞稜領域切断後、洞房伝導時間は、切断前に比べ 59.8 ± 10.7 msecと著明な遅延がみられた。

2. 洞房伝導に対するアセチルコリン (Ach) の作用

図3は、優位経路を傷害することなく、正常な状態下での洞房伝導に対するAchの作用を示したものです。図Aは正常液の対照時、洞結節 (SN) からの興奮は分界稜右枝 (CT) そして心房中隔 (SEPT) へ1:1に行なわれ、その際の洞周期は450msecであった。図Bは、Ach投与5分後の記録を示したものです。洞結節 (SN) からの興奮は対照時と同様に分界稜右枝 (CT) そして心房中隔 (SEPT) へ1:1に行なわれて、洞周期は650msecと延長がみられた。

図4は同一標本におけるAch投与前後での洞房伝導時間および伝導形式を比較するため、記録速度を変えそして伝導形式をラダグラムで示している。図4Aは対照時、洞結節 (SN) から分界稜右枝 (CT) の洞房伝導時間は31msec、CTから

(1) Type A



(2) Type B

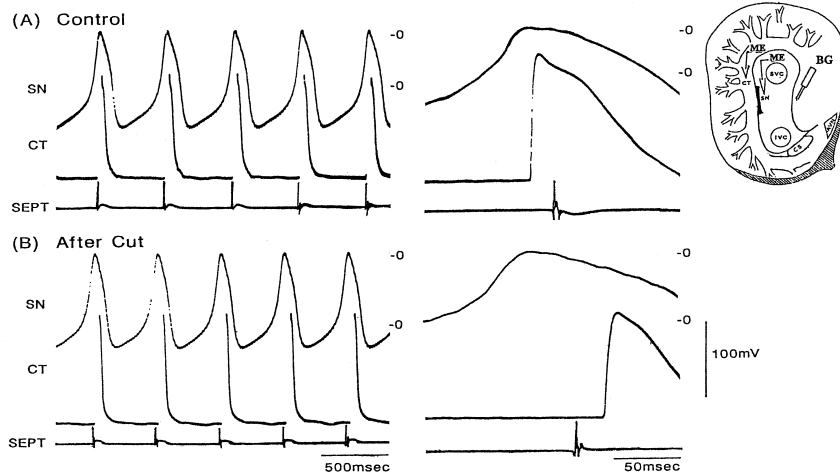


図2 洞稜領域の切断により生じたType AとType Bの第I度洞房ブロック

図の(1)はType A、(2)はType Bの第I度洞房ブロックを示す。各図の上段 (SN) と中段 (CT) はそれぞれ洞結節と分界稜右枝からの活動電位を示し、0は0mVで上は洞結節活動電位、下段は分界稜右枝活動電位のものである。下段 (SEPT) は心房中隔からの表面電位を示す。また、各図の左は遅い掃引速度、右は速い掃引速度の記録を示す。(1)のType Aの (A) は対照時、(B) は洞稜領域切断したもので、洞房伝導時間は (A) の30msecに対し、(B) は50msecと遅延している。その興奮順序はSN→CT→SEPTの順に行なわれている。図の(2) Type Bの (A) は対照時、(B) は洞稜領域切断したもので、洞房伝導時間は (A) の35msecに対し、(B) は102msecと著明に遅延している。その興奮順序はSN→SEPT→CTの順に行なわれている。

表1 2タイプの第I度洞房ブロック群での洞房伝導時間の比較

	n	Type A (msec)	n	Type B (msec)
Control	13	33.6 ± 11.1	6	39.8 ± 12.3
After cut	13	56.4 ± 17.4	6	101.3 ± 8.6
Delay	13	21.2 ± 9.9 (mean ± SD)	6	59.8 ± 10.7 (mean ± SD)

*: P<0.001

Type Aは洞稜領域切断後、その興奮順序が洞結節→分界稜右枝→心房中隔の順で行なわれたものを示す。Type Bは洞稜領域切断後、その興奮順序が洞結節→心房中隔→分界稜右枝の順で行なわれたものを示す。

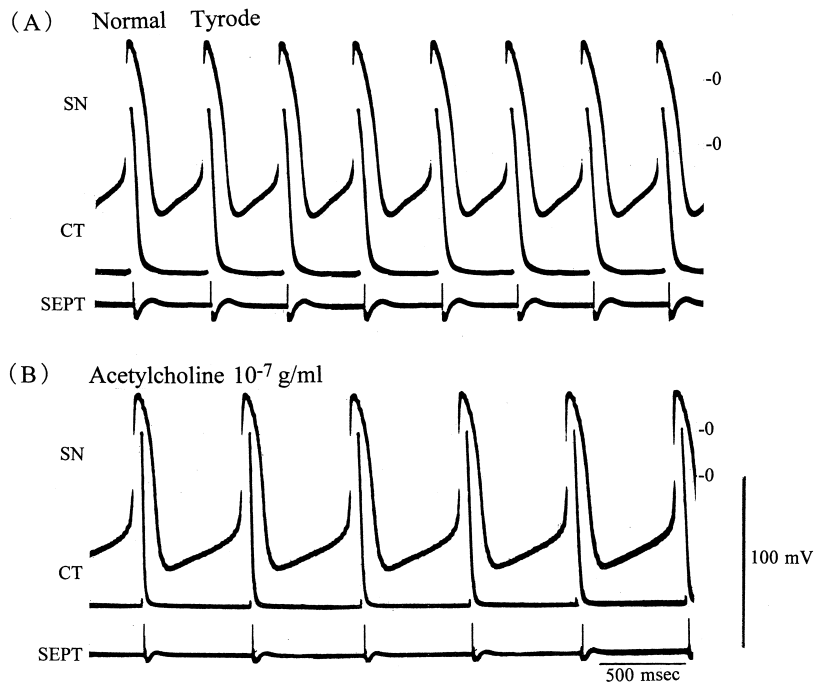
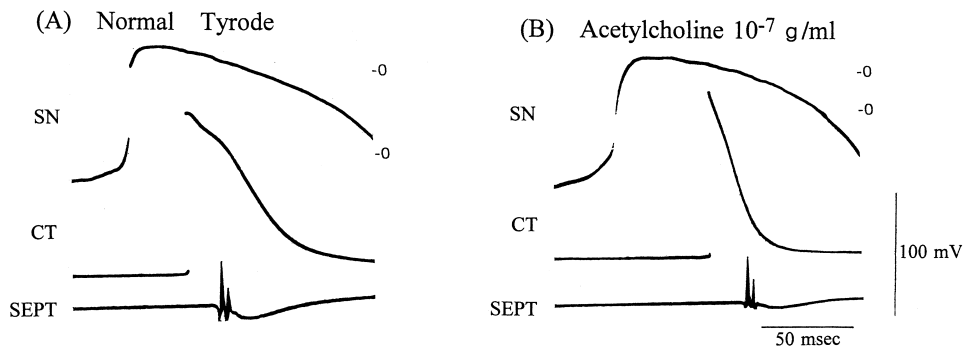


図3 洞房伝導に対するアセチルコリン (Ach) の作用

図の (A) は正常液の対照時、(B) はアセチルコリン (Ach) 投与5分後を示す。
 (A) の対照時、洞周期は450msecに対し、(B) のAch 投与後は650msecと延長している。洞結節 (SN) からの伝導はAch 投与前後で同じで、分界稜右枝 (CT) そして心房中隔 (SEPT) へ1:1に行なわれている。



(C) Conduction Time

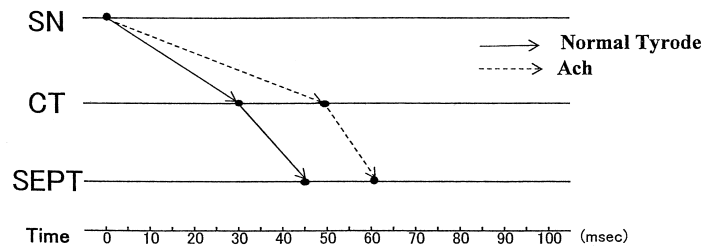


図4 Ach投与前後での洞房伝導時間および伝導形式

図の (A) は対照時、(B) はAch 投与5分後、(C) はラダグラムを示す。(A) の対照時、洞結節 (SN) から分界稜右枝 (CT) の洞房伝導時間は31msec、CTから心房中隔 (SEPT) の伝導時間は13msecに対し、(B) のAch 投与5分後の洞房伝導時間は50msec、CTからSEPTの伝導時間は10msecであった。しかし、Ach 投与前後での伝導形式は図Cにみられるように同様であった。

表2 洞房伝導時間と洞周期に対するアセチルコリンの作用

	n	洞房伝導時間 (msec)	洞周期 (msec)
Normal Tyrode	20	38.2 ± 16.3	513.5 ± 57.2
Acetylcholine 10 ⁻⁷ g/ml	20	50.9 ± 18.9	596.7 ± 93.2
Delay		12.7 ± 13.2	83.2 ± 59.8
Wash-out (Normal Tyrode)		40.2 ± 13.6 (mean ± S.D.)	520.5 ± 46.2 (mean ± S.D.)

*: P<0.001

Ach 投与前後での洞房伝導時間の遅延を比較すると、12.7±13.2msecと著明な遅延がみられた。また、洞周期も83.2±59.8msecと有意な延長がみられた。Ach 液を正常液に洗い流す (wash-out) と、全例に洞房伝導時間および洞周期は回復傾向にあった。

心房中隔 (SEPT) の伝導時間は13msecであった。その際の伝導形式は図3Cの実線で示すごとく、SN→CT→SEPTの順である。図4BはAch投与5分後、洞房伝導時間は50msecと遅延し、CTからSEPTの伝導時間は10msecであった。また、その伝導形式は図4Cに点線で示すごとく、対照時と同様にSN→CT→SEPTであった。

表2は、これら一連の実験を20例の標本について行い、その結果をまとめたものです。Ach投与前後での洞房伝導時間を比較すると、約12.7msecと著明な遅延がみられた。また、洞周期も約83.2msecと有意な延長がみられた。これらの標本を正常液に洗い流す (wash-out) と、全例に洞房伝導および洞周期は回復傾向にあった。このように、Achを投与することにより、20例全例に洞房伝導時間の遅延すなわち第I度洞房ブロックのみがみられ、第II度以上の高度なブロックの発生は、1例も認められなかった。

以前、我々は、洞稜間領域切断により、第I度から第III度の洞房ブロックの発現を報告した。そこで第I度洞房ブロックを呈した標本に対し、Achの作用を検討した。

3. 第I度洞房ブロックに対するアセチルコリン (Ach)の作用

図5は洞結節と分界稜右枝間の切断によりタイプAの第I度洞房ブロックを呈した標本を用い、

Achの作用を検討した1例を示す。切断前 (図上段A-a) の正常液において、洞房伝導時間は30msecであるのに対し、Ach投与5分 (図下段A-b) 後では、その伝導時間は50msecと遅延した。Ach投与前後での伝導形式はSN→CT→SEPTと変わらなかった。正常液下、洞稜領域切断後 (図上段B-c)、洞房伝導時間は80msecと遅延し、その伝導形式はSN→CT→SEPTのタイプAの第I度洞房ブロックを呈している。この標本に対し、図下段B-dに示すように、Ach液投与5分後、洞房伝導時間は96msecと著明に遅延するのみで、伝導様式はAch投与前と同様にSN→CT→SEPTの順に行なわれていた。

図6は、別の標本で洞稜領域切断後、タイプAの第I度洞房ブロックを呈した標本を用い、Ach投与により第II度洞房ブロックがみられた1例を示す。図上段Aの切断後、正常液の対照時、洞房伝導時間は45msec、洞結節から心房へは1:1に伝導している。また、その伝導形式はSN→CT→SEPTのタイプA第I度洞房ブロックであった。この標本にAch液を投与すると、図中段Bに示すごとく、3:1あるいは4:1のWenckebach型の第II度洞房ブロックがみられた。Ach液を正常液に戻した5分後、図下段に示すように洞房伝導は1:1に回復し、その洞房伝導時間は50msec、伝導形式も対照時と同様であった。

図7は、別の標本で洞稜領域切断後、タイプB

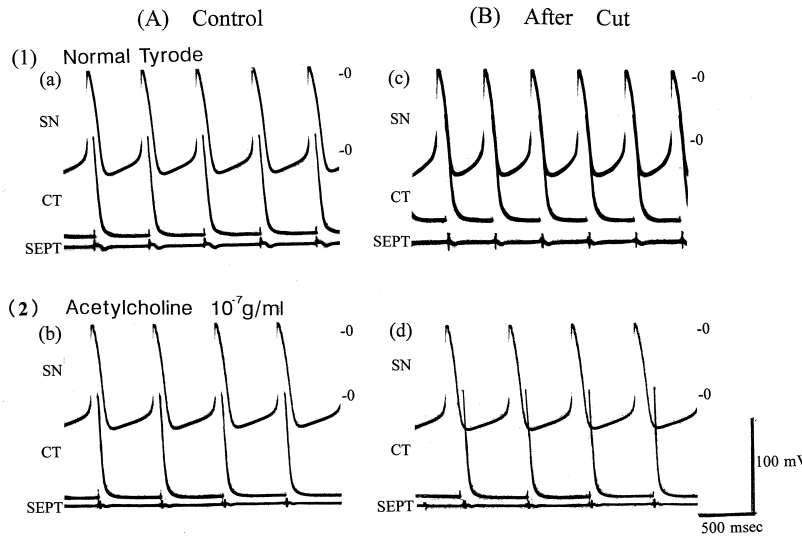


図5 アセチルコリン (Ach) 投与による第 I 度洞房ブロックの増強作用

図Aは洞稜領域切断前の対照時、図Bは切断後のものを示す。また、図上段(1)は正常液の対照時、下段(2)はAch投与後のものを示す。切断前Aの対照時a、洞房伝導時間は30msec、Ach投与5分後bの伝導時間は50msecと遅延した。洞稜領域切断後B対照時c、切断前に比べ洞房伝導時間は80msecと遅延した。切断後BのAch投与5分後eの洞房伝導時間は96msecと著明に遅延している。しかし、いずれの状態も伝導様式はAch投与前と同様にSN→CT→SEPTの順に行なわれていた。

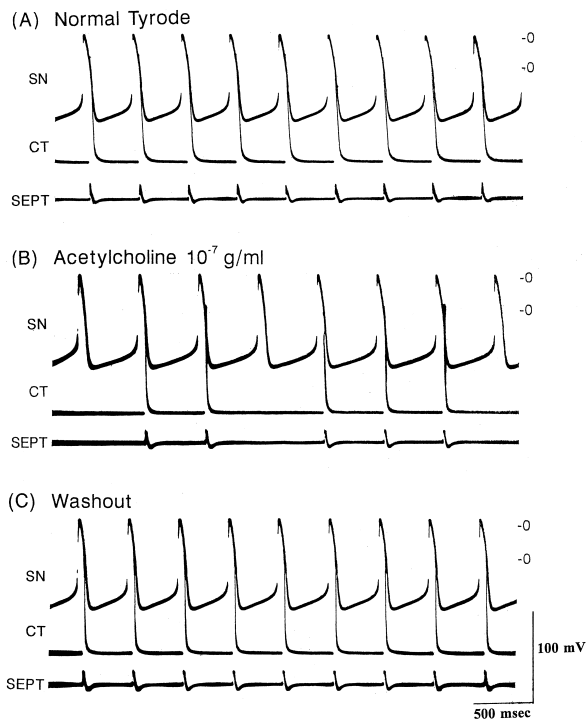


図6 アセチルコリン (Ach) 投与による第 II 度洞房ブロックの発生

図Aは洞稜領域切断後の対照時、図BはAch投与5分後、図CはWashoutを示す。

図Aの正常液の切断後、Type Aの第 I 度洞房ブロックがみられ、洞房伝導時間は、45msecで洞結節(SN)から心房(CT)への伝導は1:1に行なわれている。図BのAch投与すると、3:1あるいは4:1のWenckebach型の第 II 度洞房ブロックの発生がみられている。図Cの正常液に戻した5分後では、洞房伝導は1:1に回復している。

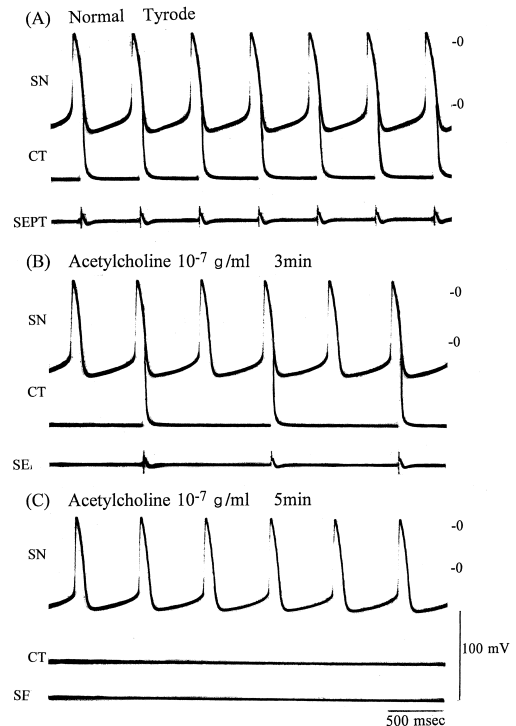


図7 アセチルコリン (Ach) 投与による第 III 度洞房ブロックの発生

図Aは洞稜領域切断後の対照時、図BはAch投与5分後、図CはWashoutを示す。

図Aの対照時、Type Bの第 I 度洞房ブロックがみられ、洞房伝導時間は90msecで洞結節から心房への伝導は1:1に行なわれている。図BのAch液投与3分後、一過性に2:1の第 II 度洞房ブロックから5分後、高度な第 III 度洞房ブロックの発生がみられている(図C)。

第 I 度洞房ブロックに対するAchの作用

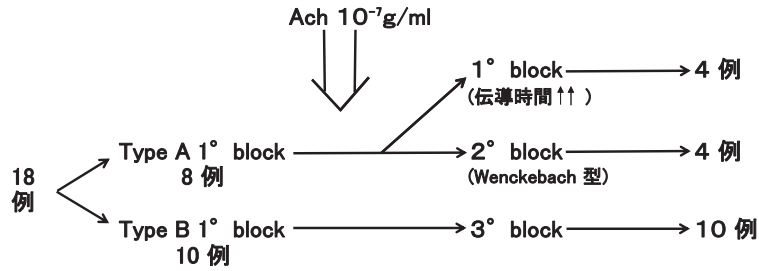


図8 2タイプの第I度洞房ブロックに対するアセチルコリン (Ach) の作用

洞稜領域切断後、伝導形式からType A第I度洞房ブロック (1° block) は18例中8例、残りの10例はType Bであった。Type Aの第I度洞房ブロックを呈した標本にAchを投与すると、8例中4例に伝導遅延の増強、残り4例はWenckebach型の第II度ブロック (2° block) がみられた。一方、Type Bの第I度洞房ブロックに対しAchを投与すると、高度な第III度ブロック (3° block) が10例全例にみられた。

の第I度洞房ブロックを呈した標本を用い、Ach液投与により第III度洞房ブロックがみられた1例を示す。図上段Aは正常液下、洞稜領域切断後のもので、伝導様式SN→SEPT→CTからタイプBの第I度洞房ブロックであった。その際の洞房伝導時間は90msecで1:1に伝導している。この標本に対しAch液投与3分後、図中段Bに示すごとく、2:1の第II度洞房ブロックがみられたが、5分後 (図下段C) は、洞結節 (SN)から心房 (CT・SEPT) への伝導はなく、高度の第III度洞房ブロックがみられた。

同様の実験を18例行い、図8に洞稜領域切断後、Ach液投与後の作用をまとめた。洞稜領域を切断し、その伝導形式からタイプAの第I度洞房ブロックを呈した標本は18例中8例であった。これら8例の標本に対し、Ach投与を投与すると4例に伝導形式は変わらないが、伝導遅延を更に増強するのみの第I度洞房ブロック (1° block) がみられ、その際の洞結節 (SN) から分界稜右枝 (CT) 間の洞房伝導時間は投与前88.0±15.4msecに対し、投与後99.5±24.6msecであった。8例中残りの4例はAch投与によりWenckebach型の第II度ブロック (2° block) がみられた。一方、18例中10例は洞稜領域切断後、伝導形式からタイプBの第I度洞房ブロックであった。これらの標本にAchを投与

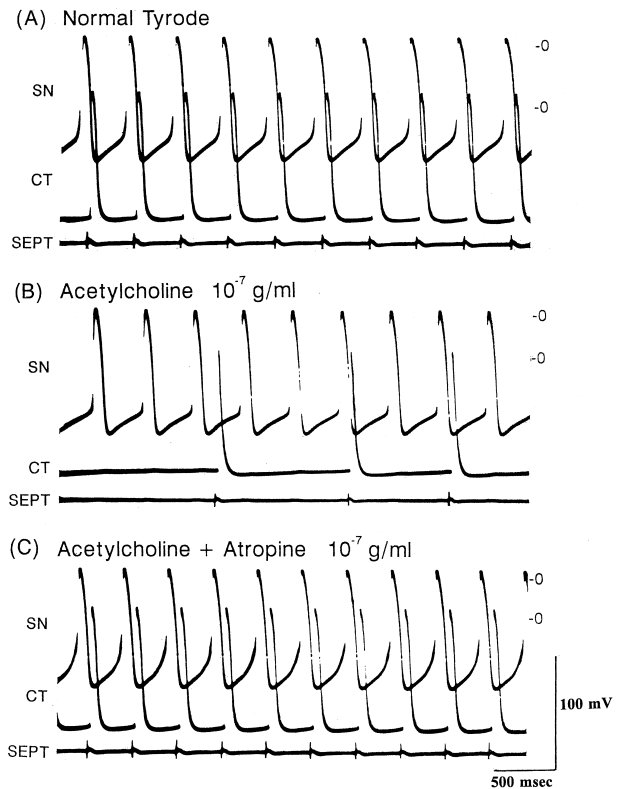


図9 アトロピンの効果

図Aは洞稜領域切断後の対照時、図BはAch投与5分後、図CはAch+Atropine10⁻⁷g/ml投与5分後をそれぞれ示す。対照時Aに対し、Ach投与5分後 (B) に第III度洞房ブロックがみられている。しかし、AchにAtropineを加えた混合液を投与し5分後 (C)、洞房伝導が1:1に改善し、伝導様式もSN→SEPT→CTと対照時と同様であった。

すると、全例に高度の第Ⅲ度ブロック (3° block) がみられた。なお、第Ⅲ度ブロックを呈した10例中2例は、一過性の2:1の第Ⅱ度洞房ブロックから高度の第Ⅲ度洞房ブロックに移行した。

4. アトロピンの効果

図9は、洞稜領域切断後、Achにより高度なブロックを呈した標本に対するアトロピン (Atropine) の拮抗作用を示したものです。図上段Aの正常液下、洞房伝導時間は90msecで1:1に伝導し、その伝導様式はSN→SEPT→CTと行なわれているタイプBの第Ⅰ度洞房ブロックであった。Ach投与5分後 (図中段B)、洞結節 (SN) と心房 (CT・SEPT) との伝導解離が生じ、第Ⅲ度洞房ブロックがみられれている。そこでAch 10^{-7} g/mlにAtropine 10^{-7} g/mlを加えた混合液を投与し5分後 (図下段C)、洞房伝導は1:1に改善し、その際の洞房伝導時間は100msecで、伝導様式もSN→SEPT→CTと正常液と同様であった。これ

らの同様の実験を3例行い、Ach投与により生じた第Ⅲ度洞房ブロックは、アトロピンを加えた混合液を投与すると、全例に洞房伝導が1:1に改善した。その際の洞房伝導時間は正常液下では85.2 msecに対し、混合液下では86.8msecと回復傾向にあった。

一方、タイプAの第Ⅰ度洞房ブロックを呈した標本にAch投与により2例に第Ⅱ度洞房ブロックがみられ、これらの標本にAtropineを加えた混合液を投与すると全例に洞房伝導が1:1に改善した。その際の洞房伝導時間は正常液では82.0 msecに対し、混合液では82.5msecと回復傾向にあった。

5. 空静脈領域伝導に対するアセチルコリン (Ach) の作用

洞結節からの伝導は分界稜右枝と空静脈領域を介して心房中隔への2経路がある。これらの経路に対するAchの作用について検討した。図10はそ

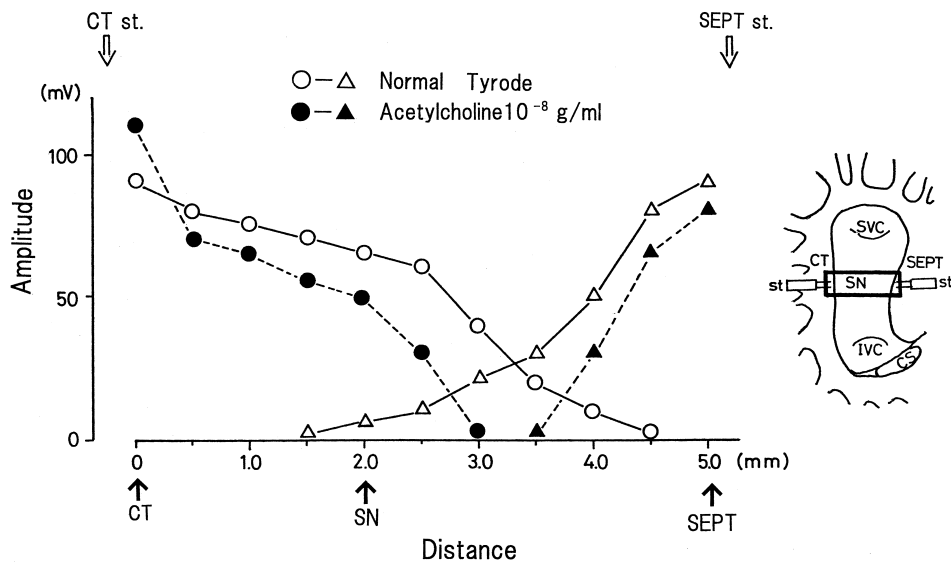


図10 空静脈領域伝導に対するアセチルコリン (Ach) の作用

グラフの縦軸は活動電位の振幅、横軸は分界稜右枝からの距離を示します。

図中のCT: 分界稜右枝、SN: 洞結節、SEPT: 心房中隔、CT_{st}: 分界稜右枝刺激、SEPT_{st}: 心房中隔刺激、○-△: 正常液 (対照時)、●-▲: Ach液を示す。

正常液、分界稜からの刺激 (○) に対し、活動電位の振幅は洞結節 (SN) を過ぎた空静脈領域で急速に減少している。同様に心房中隔側 (△) からの刺激に対しては、洞結節 (SN) に達する以前の空静脈領域で振幅の減少がみられた。Ach投与後では、分界稜右枝 (●) と心房中隔 (▲) からの刺激は対照時に対し、共に振幅の低下と伝導距離の短縮がみられている。

の一例を示す。標本は、図右の模式図の太線の黒わくに示すような標本を作製し、分界稜右枝及び心房中隔側より200msecの刺激間隔で連続刺激を行い、微小電極により活動電位を記録しました。グラフの縦軸は活動電位の振幅、横軸は分界稜右枝からの距離を示します。正常液 (Normal Tyrode) において、白丸 (○) 印の分界稜からの刺激に対し、活動電位の振幅は洞結節 (SN) を過ぎた空静脈領域で急速に減少し、4.5mmの時点で伝導ブロックがみられた。同様に白三角 (△) 印の心房中隔側からの刺激に対しては、洞結節 (SN) に達する以前の空静脈領域で振幅の減少がみられ、洞結節を越えた1.5mmの時点で伝導ブロックがみられた。Ach投与後では、黒丸 (●) 印の分界稜からの刺激に対し、振幅の低下と伝導距離の短縮がみられている。同様の実験は3例に認められた。

IV. 考察

今回の実験結果より、正常条件の洞リズム下において、洞結節と心房間の洞稜領域にある優位伝導路が存在する場合、アセチルコリン (Ach) 投与は洞周期を優位に延長したが、第Ⅱ度以上の高度な洞房ブロックの発現は1例もみられなかった。ただ洞房伝導時間が12msec以上遅延する第Ⅰ度洞房ブロックの発生のみであった。この結果からAchによる優位伝導路の抑制作用は少ないことがわかった。しかしPrystowskyら (1979) は分界稜から洞結節への刺激による心房-洞結節の伝導時間はAch 5×10^{-7} M投与前後で差がないが、 5×10^{-6} M投与後では分界稜右枝-洞結節間に2:1伝導ブロックを発生したことを報告している。Michaelsら (1989) も同様な結果を報告している。これらの研究は分界稜からの電気刺激による逆伝導で行なっていること、Ach濃度が高いこと、心房-洞結節間ブロックは洞結節活動電位不応期の延長によるなどと示唆している。今回の実験は洞結節からの正伝導でAchの作用を調べているの

でPrystowskyらの、心房からの逆伝導では差があること、また今回投与したAch濃度が低いことなどの点に相違があるため、彼らの結果と異なっていると考えられる。

以前の研究において、優位伝導路を切断することにより第Ⅰ度から第Ⅲ度洞房ブロックが発生することを報告した (安谷屋1983)。さらに第Ⅰ度洞房ブロックを呈したものでは、洞房伝導時間が遅延しても分界稜右枝の興奮が先行Type Aと、洞房伝導時間が50msec以上の著明な遅延を示し、かつ心房中隔への伝導が先行するType Bに分かれたことを確認した。優位伝導路の存在は機能的にも (Sanoら1967) (Bleeker 1982) (Bleeker and Mackaary 1980) (Fedorovら2006) (Hiraoka and Sano 1976) (安谷屋1983)、組織学的にも Sano and Yamagishi (1965)、James (1967)、Mandelら (1999) も認められている。また、Fedorovら (2006) とMandelら (1999) は心房からの刺激により容易に優位伝導路の大部分にブロック領域が生じると報告している。今回、優位伝導路の切断は3~6mmの長さで切断する方法を用いたので、その経路が完全に切断されたか、部分的に切断されたかにより、Type AとType Bに分かれたとも考えられる。

今回、優位伝導路の一部を切断し第Ⅰ度洞房ブロックを呈した標本に対しAchの作用を検討した。洞稜領域を切断し、18例中8例はType A、残りの10例はType Bであった。Type Aの第Ⅰ度洞房ブロックを呈した標本8例中4例は伝導形式は変わらず、伝導遅延を更に増強した。これは、優位伝導路の一部がまだ存在すること、Achに対し抵抗性があることが考えられる。残りの4例はAch投与によりWenckebach型の第Ⅱ度ブロックがみられた。この伝導形式をみると、洞結節から興奮は空静脈領域より分界稜右枝が先行し行なわれ、かつその興奮が徐々に遅延し、ついには途絶しているのがみられた。すなわち、房室結節などの伝導の遅い部でみられる減衰伝導と呼ぶべき現象が

みられている。しかし房室ブロック (Massieら 1978) などにみられる Mobits II型は1例も発生しなかった。これは優位伝導路が同じ細胞群からでなく、異なった細胞が集まって構成されている事 (Bleker and Mackaay 1982) などからAchによる第II度洞房ブロックの発生は優位経路にも房室結節 (Schneider 1981) (Vassil 1983) (Suzukiら1989) にみられる速い伝導路 (first pathway) と遅い伝導路 (slow pathway) が存在するのではないかと考えられる。また、8例の実験結果から洞結節からの興奮がつねに分界稜右枝を先行したことから心房中隔への伝導はAchに抵抗性があることが示唆される。一方、18例中10例は伝導形式から洞結節から心房中隔へ伝導するタイプBの第I度洞房ブロックであった。これらの標本にAchを投与すると、高度の第III度ブロックがみられたが、第III度ブロックを呈した10例中2例は、一過性の2:1洞房ブロックから高度の第III度ブロックに移行した。以上ことから、優位伝導路はAchに対し抵抗性が強いが、その周囲の細胞は抵抗性が弱くAch投与により興奮性の減少が高度ブロックを引き起こしたと考えられる。これらの結果がAchによる作用により発生したかについては、図6においてAchによる第II度洞房ブロックが正常液に戻した時、1:1に伝導が回復したこと、図9においてAch投与による第III度洞房ブロックが抗コリン作用をもつアトロピン投与で1:1に伝導が回復したことなどから明らかであることが判明した。以前の研究 (安谷屋1983) で、洞結節から分界稜右枝間の優位伝導路が切断されると、洞結節からの心房への興奮は空静脈領域を介して心房中隔に伝導が行われる事、さらに空静脈領域は興奮性が低い事などを報告した。そこで今回、正常条件下およびAch投与下にて検討した結果、図10に示すごとく分界稜右枝からの刺激ではAch投与前後比較すると、洞結節を越えた領域への伝導が約1mm程度短縮したが、心房中隔からの刺激では約倍で伝導が途絶えていることが分かった。

Bleekerら (1980)、Fedorovら (2006)、Straussら (1972, 1973) は洞結節から心房中隔への伝導が極めて低く、洞房ブロックを発生しやすいことを報告している。このことより、今回、洞結節から心房中隔への伝導様式を呈したタイプBの第I度洞房ブロックはAch投与により容易に第III度洞房ブロックを発生したのは、洞結節から心房中隔の細胞の興奮性が低いこと、空間定数が洞稜領域より短いこと、Achに感受性が極めて高いことなどが考えられる。

今回の研究で明らかにされた点は、正常条件下でのAch単独投与は第I度洞房ブロックのみの発生であること、優位伝導路が切断された条件下でAchが加わると、容易に第II度洞房ブロックや第III度洞房ブロックが発生しうることが臨床的にも意義のあることと思われる。家兎とヒトの洞結節とその周囲の構造は1~2点をのぞけば相違しているとされる。ヒトの洞結節動脈は洞結節の中心に分布しているため、この動脈に血流低下や虚血が生じた際は洞稜領域に影響を受けやすく機能低下や軽度の伝導ブロックきたすことが予想される。また、洞結節には迷走神経が分布しているので、迷走神経緊張によるアセチルコリンの過剰分泌が加わると高度な洞房ブロックを発生することが考えられる。

V. 結語

摘出した家兎の右心房標本を用い洞房ブロックにおけるアセチルコリンの作用を微小電極法により検討した。

洞房伝導の最も速く行なわれる洞結節と分界稜右枝との間 (優位伝導路) を切断することにより、2Typeの第I度洞房ブロックが発生し、Type Aは洞結節からの伝導が分界稜右枝、Type Bは心房中隔への伝導が先行した。正常条件下でアセチルコリン 10^{-7} g/mlを投与すると、20例全例に洞房伝導時間の遅延すなわち第I度の洞房ブロックのみがみられ、その伝導様式は投与前後で変化は

みられなかった。また、洞周期はアセチルコリン投与前後で有意に延長した。正常液下で優位伝導路を切断後、Type Aの第I度洞房ブロックを呈した標本にアセチルコリンを投与すると、8例中4例は洞房伝導がさらに有意に遅延し、残る4例はWenckebach型の第II度洞房ブロックがみられた。Type Bの第I度洞房ブロックを呈した10例にアセチルコリンを投与すると、全例に第III度洞房ブロックがみられた。アセチルコリン投与により発生した第I度から第III度洞房ブロックは、Achを除く正常液下に戻した時やAch+アトロピン混合液投与により1:1伝導に回復したことから、これらのブロックはアセチルコリンによる作用であることが考えられる。さらに優位伝導路はアセチルコリンに対し抵抗性が強いが、心房中隔への伝導路は抵抗性が弱いことが分かった。以上のことから、優位伝導路が切断され迷走神経緊張によるアセチルコリンの分泌増加が加わると容易に第II度あるいは第III度洞房ブロックに移行することが判明した。

参考文献

安谷屋均 (1983) : 洞房ブロックの発生機序に関する研究 お茶の水医学雑誌 31: 149-157
Bleeker WK, Mackaay AJ, Masson-Pevet M, Bouman LN, and Becker AE. (1980): Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circ Res.* 46:11-22
Bleeker, W.K., Mackaay, A.J.C., Masson-Pevet, M., Bouman, L. N. and Becker, A.E. (1980) : Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circ. Res.*, 46: 11-22
Bleeker WK, Mackaay AJ, Masson-Pevet M, Op't HT, Jongasma HJ, and Bouman LN. (1982): Asymmetry of the sino-atrial conduction in the rabbit heart. *J Mol Cell*

Cardiol 14: 633-643

Cramer M, Siegel M, Bigger JT Jr et al (1977): Characteristics of extracellular potentials recorded from the sinoatrial pacemaker of the rabbit. *Circ Res* 41: 292-300
Cramer M, Hariman RJ, Boxer RA et al (1978): Electrograms from the canine sinoatrial pacemaker recorded in vitro and in situ. *Am J Cardiol* 42: 939-946
Prystowsky EN, Grant AO, Wallace AG, and Strauss HC (1979): An Analysis of the Effects of Acetylcholine on Conduction and Refractoriness in the Rabbit Sinus Node. *Circ Res* 44: 112-120.
Ferrer MI (1968): The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 206: 645-646
Furukawa Y, Wallick DW, Martin PJ et al (1990): Chronotropic responses to stimulation of intracardiac sympathetic nerves to sinoatrial or atrioventricular nodal region in anesthetized dogs. *Circ Res* 66: 1391-1399
Furukawa Y, Wallick DW, Carlson MD et al (1990): Cardiac electrical responses to vagal stimulation of fibers to discrete cardiac regions. *Am J Physiol* 258: H1112-H1118
Fedorov VV, Hucker WJ, Dobrzynski H, Rosenshtraukh LV, Efimov IR. (2006): Postganglionic Nerve Stimulation induces Temporal inhibition of Excitability in the Rabbit Sinoatrial Node. *Am J Physiol.* 291: H612-H623
Gomes JA, Kang PS, El Sherif N. (1982): The sinus node electrogram in patients with and without sick sinus syndrome: techniques and correlation between directly

- measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time. *Circulation*. 66: 864-873.
- Hiraoka, M. and Sano, T. (1976): Role of the sinoatrial ring bundle in internodal conduction. *Am. J. Physiol.*, 231: 319-328
- Hiraoka, M. and Sano, T. (1980): Impulses of S-A block area. *Jap. Heart. J.* 21: 717
- James, T. N. (1967): Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circ. Res.* 20: 638
- Massie B, Scheinman MM, Peters R, Desai J, Hirschfeld D, O'Young (1978): Clinical and electrophysiologic finding in patients with paroxysmal slowing of the sinus rate and apparent Mobitz type II atrioventricular block. *Circulation* 58: 305-314
- Mason JW (1980): Overdrive suppression in the transplanted heart: Effects of the autonomic nervous system on human sinus node recovery. *Circulation* 62: 688-696
- Mandel WJ, Jordan JL, Karagueuzian HS. (1999): Disorders of Sinus Function. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 1: 179-186.
- Michaels DC, Chialvo DR, Matyas EP, and Jalife J (1989): Chaotic Activity in a Mathematical Model of the Vagally Driven Sinoatrial Node. *Circulation Research*. 65: 1350-1360
- Narula OS, Shantha N, Vasquez M et al (1978): A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 58: 706-714
- Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM et al (1972): Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 46: 5-13
- Reiffel JA, Gang E, Gliklich J et al (1980): The human sinus node electrogram: A transvenous catheter technique and a comparison of directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time in adults. *Circulation* 62: 1324-1334
- Sano, T. and Yamagishi, S. (1965): Spread of excitation from the sinus node. *Circ. Res.*, 16: 423-430
- Sano, T. Iida, Y. and Yamagishi, S. (1967): Changes in the spread of excitation from the sinus node induced by alterations in extracellular potassium. in *Electrophysiology and Ultrastructure of the Heart*, ed. By Sano, T. Mizuhira, V. Matsuda K. Grune and Stratton, New York, 127-142
- Strauss, H. C. and Bigger, J.T. Jr. (1972): Electrophysiological properties of rabbit sinoatrial perinodal fibers. *Circ. Res.*, 31: 490
- Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT Jr et al (1973): Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. *Circulation* 47: 86-93
- Schneider J (1981): Der ploetzliche Herztod als Folge einer Reizleitungsstoerung: 1. Teil Quantitative Pathologie der Reibildungs- und Reizleitungsstoerungen. *Schweiz Med Wochenschr* 111: 366-374
- Suzuki F, Kawara T, Tanaka K et al (1989): Electrophysiological demonstration of anterograde concealed conduction in accessory atrioventricular pathways capable only of retrograde conduction. *PACE* 12: 591-603

Vassall-Adams PR (1983): Ultrastructure of the human atrioventricular conduction tissues. *Eur Heart J* 34: 449-460

Wu DL, Yeh SJ, Lin FC, Wang CC, Cherng WJ. (1992): Sinus automaticity and sinoatrial conduction in severe symptomatic sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 19: 355-364

Action of Acetylcholine on Sinoatrial Block

Hitoshi Adaniya

SUMMARY

We examined action of acetylcholine (Ach) in sinoatrial block with isolated rabbit heart. We manufactured the preparation with a model to maintain sinus node and crista terminalis, interatrial septum, the circular structure including the atrioventricular node. We recorded surface potential of the interatrial septum by a bipolar electrode in the membrane potential of sinus node and the crista terminalis right branch by the microelectrode method each. In normal preparations (n=19), first degree sinoatrial block of two Type A and B was seen from a conduction style by cutting (sino-crista region) between sinus node and crista terminalis right branch. In 13 of 19 cases, in Type A, the conduction from sinus node with crista terminalis right branch, and, in 6 cases, in Type B, conduction to interatrial septum. Only the sinoatrial block of the first degree was seen in all cases (n=20) when applied Ach 10^{-7} g/ml under a normal condition. But the conduction style was not seen in the change in approximately the dosage. In addition, sinus cycle length significantly extended in approximately before and after the dosage. When applied Ach to first degree sinoatrial block of Type A, sinoatrial conduction time more significantly delayed four of eight cases and second degree sinoatrial block of the Wenckebach type was seen in four cases to remain. Third degree sinoatrial block was seen in all cases when applied Ach in ten cases that presented first degree sinoatrial block of Type B. Because the third degree sinoatrial block recovered from a first degree caused by the Ach dosage for conduction by normal tyrode solution and atropine solution at 1:1, it became clear that these blocks were effects by Ach. Furthermore, resistance was strong, but, in the dominant conducting pathway in sino-crista region, the conduction course to interatrial septum understood that resistance was weak for Ach. The results indicated that dominant conducting pathway let only first degree sinoatrial block occur as for the normal case, the acetylcholine dosage, but dominant conducting pathway was damaged, and it became clear to shift to second degree or third degree sinoatrial block easily when acetylcholine increased more.

Key word: sinoatrial conduction, sinoatrial block, acetylcholine, atropine