

特別寄稿

房室結節の構造と機能

—臨床的意義と40年間の研究の歩み—

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座総合内科学部門

社会医療法人財団石心会川崎健診クリニック

井上 紳

はじめに

十二誘導心電図は心房の興奮であるP波と心室の興奮を表すQRSからT波の終わりまでの2つの部分から成り立つ。この二つの要素のあいだにPQ間隔が存在する。その間隔を司るのは房室結節における伝導遅延である。ヒト心臓には自動能発生部位として上大静脈右心房開口部に存在する洞房結節が存在するが、洞房結節で生じた興奮は心房内を伝搬して房室結節に至り、そこで伝導遅延が生じて理想的な心房と心室の収縮間隔を生じる。時間帯や心拍数に応じてその間隔は変動する。しかし、さまざまな要因により房室組織が傷害されると1度から3度の房室ブロックが発生する。また、房室結節は洞房結節の自動能が低下ないし消失した際に補充収縮を生じて心拍を維持する働きがある。房室結節内の自動能の発生部位については長らく詳細が不明であったが、近年の解剖学的な検索とカテーテルアブレーションなどを含む臨床電気生理学の進歩によりその詳細が明らかになった。次に、房室結節には伝導時間は短いが不応期の長い速伝導路 (fast pathway) と、伝導時間は長い却不応期の短い遅伝導路 (slow pathway) の二つの経路があり、これらの経路を興奮が巡回することで房室結節回帰性頻拍症 (AVNRT) が生じる。筆者はこの二重伝導路の解剖学的基質についてオランダ留学時に検討し、遅伝導路が compact node から下方に伸びる下方伸展 (inferior nodal extension) であることを明らかにした。また、両者の有効不応期の違いは compact node と下方伸展に対する支配神経の差異により生じるものと考えられた。卒業後40年にわたって房室結節の形態学に携わった成果を総括し、その特性について概説したい。

1. 房室結節の発見

心房と心室は房室伝導系、すなわち房室結節、His束、右脚・左脚、プルキンエ網で電氣的に連結している。まず心房が収縮し、その後にある間隔を置いて心室が収縮する。心筋細胞の興奮が血液の流れにそって生じることで生理的な循環動態が保たれている。房室伝導系の解剖学的研究の歴史であるが、房室弁輪を貫いて心房と心室を結ぶ筋束であるHis束からプルキンエ網までは19世紀末に解明されていた。しかし、His束より心房側の刺激伝導系は明らかでなく、20世紀初頭にそれを解明したのは田原淳の功績による¹⁾。田原淳は1973年に大分県中津市で誕生、東京帝国大学医学部を卒業後に1903年、私費でドイツに留学しマルブルク大学の病理学教室でLudwig Aschoffに師事した。ここでヒトを含む哺乳類の刺激伝導系の研究を行い、房室結節 (田原結節) が心房側にあつてHis側に連絡していることを発見した。1906年にその研究結果を『哺乳動物の心臓における刺激伝導系統』と題してドイツ語で単行本にて発表した。現在みても肉眼所見の図譜は完成されており、特に加えることはないように思われる (図1)。

筆者は1980年に昭和大学を卒業するとともに当時の第三内科学の大学院に入学し、主任教授であった新谷博一先生のもとで不整脈と刺激伝導系のテーマを与えられ、第二病理学教室 (当時は田代浩二教授) で心筋梗塞により生じる各種不整脈を亡くなった患者さんの剖検心から刺激伝導系の連続切片標本作製して研究した。房室結節から左脚・右脚までを標本作製して観察しようとする、冠静脈洞開口部および三尖弁輪、Eustachian ridge からなるKoch三角部の連続切片標本作製する必要があるが、3cmほどの心筋を7 μ 厚で薄切すると5,000枚の切片を作る

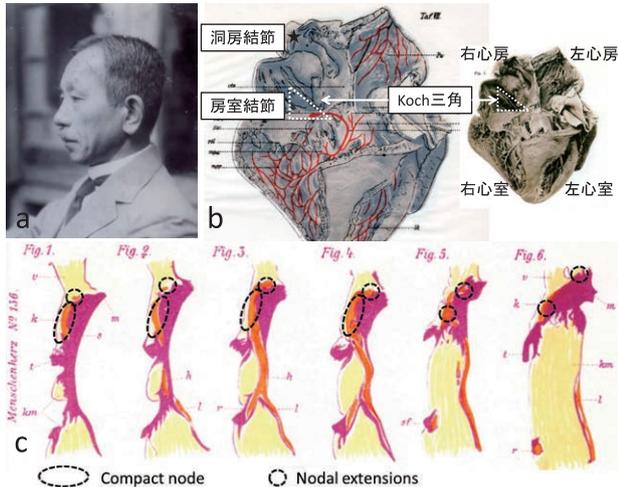


図1 田原 淳と Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens の刺激伝導系図 (文献1より改変引用)

- a: 田原淳は1973年に大分県中津市で誕生し東京帝国大学医学部を卒業した後に1903年、私費でドイツに留学、マールブルク大学の病理学教室で高名な Ludwig Aschoff に師事した。ここでヒトを含む哺乳類の刺激伝導系の研究を行い、房室結節が心房側にあって His 側に連絡していることを発見した。
- b: 著書からの改変引用であるが房室結節の compact node 部が Koch 三角の頂点近傍に存在し、His 東に続いて心室へ達することを示している。
- c: 連続切片標本では房室結節の compact node 部と nodal extension 部が複雑な分布を示すことが詳細に描画されている。

ことになる。膨大な標本数になるため、実際は10枚に一枚をプレパラートに拾い、その1/3をルーチン染色である Elastica van Gieson 染色で検鏡、他は H-E 染色や Azan-Mallory 染色などオプション用に保存しておく。筆者は大学院の2年間を当時の第二病理学教室で過ごしたが休日を含んで昼夜この薄切に没頭し、今も残る膨大な量の標本とともに随分と時間とエネルギーを消耗したものだといながら感心している。

図1bに示される房室結節は涙滴状で compact node 部だけを示している。しかし図1cで示す田原の手書きの連続切片標本の図譜では、小生が加筆した楕円点線の compact node の周囲に僧帽弁および三尖弁輪上に円点線で示す進展部 (nodal extension) をもつ不定形である。その進展部の広がりはいびき差が著しく、房室結節機能への関与も示唆される。さらにこの房室結節各部の不応期や伝導時間、自動能が、以下に述べる房室結節の生理機能へ影響することが

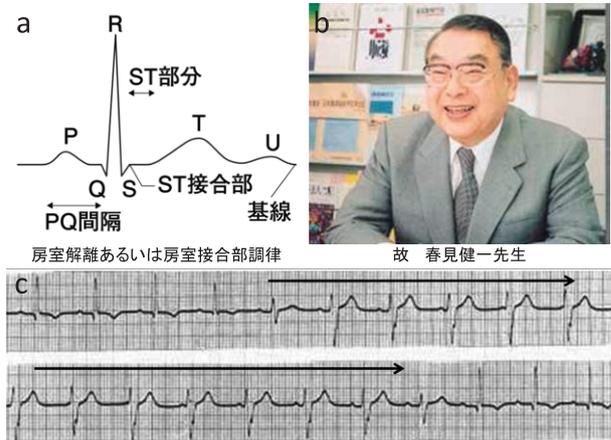


図2 心電図PQ部分と春見健一先生および房室接合部調律

- a: 体表面心電図で観察される PQ 間隔は主に房室結節における緩徐伝導で生じる。これにより心室に血液が十分に充満する。
- b: 春見健一先生は小生に房室接合部調律の発生部位の詳細についてのテーマを与えてくれた。
- c: 房室接合部調律 (矢印部) は洞調律時と比べてQRS幅が若干広く波形も異なっている。ここでみられる自動能の発生部位がテーマであった。

予想される。この房室結節形態の多様性はその発生的な基盤に由来する²⁾。房室結節組織は房室弁輪に付着した組織の一部として発生し、発生当初の胎児の原始心筒では房室輪に沿った円周状の形態をしていたが、左右の心房心室の形成に伴い前後の房室輪が癒合して Koch 三角の頂点付近に compact node として集約する。また、その過程で一部の結節組織が房室弁輪に遺残し、compact node に連続した組織は伸展部 (nodal extension) となって房室結節二重電道路の形成に関与する。一方、房室弁輪で compact node に接続せず、孤立して存在する結節組織は心房頻拍の基質になる。こうして、ヒト房室結節形態はさまざまなかたちで臨床的な心電現象に関与する。

2. 房室結節の生理機能

1) 房室伝導時間の調節

房室結節内は緩徐伝導といって5cm/秒前後と伝導速度が遅く、一般心房筋の10分の1ほどの伝導速度である³⁾。それには房室結節内の特殊心筋の性質によると考えられている。この緩徐伝導により心房と心室の興奮間隔が延長し、結果として心室が十分に血液を充満させる「ため」が生じる。その間隔はおお

よそ十二誘導心電図のPQ時間に相当し正常値は0.12～0.20秒である(図2a)。より精密な房室結節内の伝導時間が測定できる心内心電図(His束心電図)では房室結節の伝導時間はA-H時間に相当し正常値は50～120 msec/秒である。PQ時間は日常の活動で変動し、日中活動時より夜間の睡眠時にPQ間隔は延長する。しかし吉川らによると、日中のRR間隔とPQ間隔の間には有意の相関はなかったが、睡眠中のRR間隔とPQ間隔の間には有意な正相関が認められたという⁴⁾。すなわち、PQ間隔の変動に交感神経は優位でなく、主に副交感神経活動の影響が大であることが示唆される。これは後述の房室結節二重伝導路特性にも大いに影響する特質である。

2) 房室結節の減衰伝導特性

房室結節は心房細動など心房が高頻度に興奮する際に心室に伝わる興奮を減弱し、心室の収縮頻度が増えすぎないように調節する働きがある⁵⁾。これを減衰伝導というが、減衰が弱いと頻拍性心房細動となってポンプ機能が減弱する。逆に減衰が強すぎると房室ブロックが生じ、心房細動時には徐脈性心房細動となる。この減衰伝導特性は房室結節の不応期が関与するが、その機序については次に述べる自動能とも関連して心臓電気生理学的分野で最も難しい領域である。

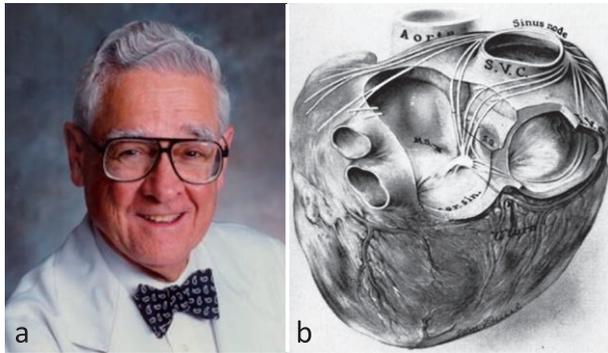
3) 房室結節の自動能

生体で最も自動能が高いのは洞房結節であり、この洞房結節から受動的に興奮することにより房室結節組織の自動能は常に抑制されている。これをoverdrive suppressionと呼ぶ。一般的な房室接合部調律の頻度は40/分以下であるが、図2cに示すように比較的高頻度の房室接合部調律でもそのQRS波形は洞調律時と微妙に異なっている。種々の動物実験等から房室結節の特にcompact node部の自動能は低く、その周囲から自動能が生じていると考えられてきたが、自動能が主にどこから生じるのかは不明であった⁶⁾。小生は当時の藤が丘病院の循環器内科教授であった春見健一先生からこの房室結節の自動能の発生部位に関する研究テーマをいただいた(図2b)。小生の大学院でのメインテーマとしてこの問題に取り組むこととなった。

3. 大学院における研究生生活

房室結節の自動能については前述のごとく房室結

節の中心と目されたcompact node部の自動能が低いことが動物実験等で明らかになったが、特にウサギの房室結節に対する研究で、微小電極を用いて細胞内電位を測定し、A-N領域、N領域、N-H領域の三層にわけてN領域の細胞の自動能が低いとする報告が有名である⁷⁾。ちなみに房室接合部とは、自由壁では心室筋の心基部端から房室弁輪(弁付着部)までとし、中隔部では心長軸に沿った僧帽弁と三尖弁によって生じる高低差(offset)に生じた部分をいう。図1cに示すようにこの中隔部房室接合部内に房室結節組織は広く展開している。実際に房室結節内で自動能の高い部分を形態学的に観察するとなると、房室結節を構成する細胞の横径を測定し、最も小型である結節細胞が多く分布する領域を確定することが必要である。刺激伝導系細胞は小型であるほど自動能が高いと考えられ、典型的な結節細胞は横径10 μ以下と血球サイズであり、さらに細胞内に心筋細胞の特徴である筋原線維は極めて少なく厚い連続切片標本では観察が難しい(図3d, 図4a)。この結節細胞と呼ばれる特殊心筋は、全ての細胞が自動能を持っていた胎生期の原始心筒(primary heart tube)を構成していた細胞の遺残物と考えられている⁸⁾。この伝導系細胞の分類は結節間伝導路で高名なJamesらの得意分野で、電子顕微鏡像によるものであった⁹⁾(図3a～d)。そのため、この結節間伝導路に関する多くの英文の論文を収集、コピーして標本を作る傍らで日夜、読み漁った。一方、春見先生からは「これで勉強しなさい」とWellensらが編集した“The Conduction System of the Heart”という厚い著書を紹介していただいた⁷⁾(図5b, d)。これはJamesらの米国学派と対立するいわゆる欧州学派が総動員されて刊行された著書で、組織学よりは電気生理学的記述が多く、形態学を勉強していた身には極めて難解であり解読に時間を費やした。また、相模大野の北里大学医療衛生学部の研究室でパラフィン包埋による連続切片標本からエポキシ樹脂包埋標本を抜き出して電子顕微鏡画像を作成する研究テクニックもご教授いただいたが、房室結節内は極めて混沌としており結節細胞の分布について云々できる状況にないことが一目でわかってしまった。方法論的に行き詰まってデータが得られないため、藤が丘病院でのテーマを洞房結節に変更したが、今振り返るとその後40年にも亘って房室結節の研究を続けることになるとは



Dr. T.N. James

Intenodal tract

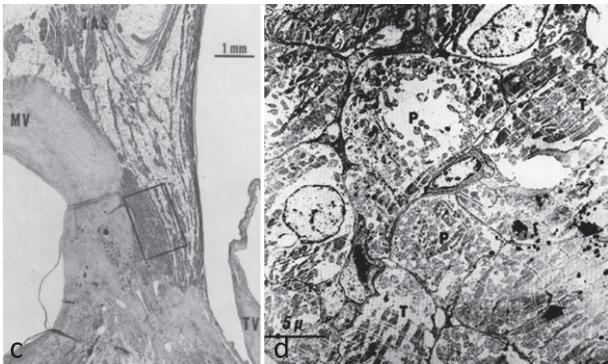


図 3 James による結節間伝導路と房室結節および結節細胞

- a: James は刺激伝導系の光学顕微鏡像のほか電子顕微鏡像を詳細に検討した。
 b: 本来の刺激伝導系以外の心房筋各所に結節細胞や移行細胞, Purkinje 様細胞を発見し, 洞房結節と房室結節をつなぐ 3 本の結節間伝導路を提唱した。
 c: 房室接合部と房室結節 (四角内) の光学顕微鏡像。
 d: 電子顕微鏡による結節細胞 (P).
 SVC 上大静脈, MV 僧帽弁, TV 三尖弁, P P cell

思いもよらない時期であった。

4. 房室結節の機能異常と病理所見

1) 徐脈性不整脈

(1) 洞不全症候群

洞不全症候群は洞房結節の自動能の低下ないし洞房伝導能の一過性または持続的な低下により徐脈を生じるものであるが, 実際の臨床症状である脳虚血発作 (Adams-Stokes 発作) は心房停止後のバックアップとしての房室結節自動能発生の障害により生じるものであり, 実質的には洞房結節と房室結節の両者の機能が障害された状態と考えられる。その病因として, 虚血性心疾患, 心筋症, 心筋炎, 膠原病, アミロイドーシスなどがあげられているが, 近年は遺

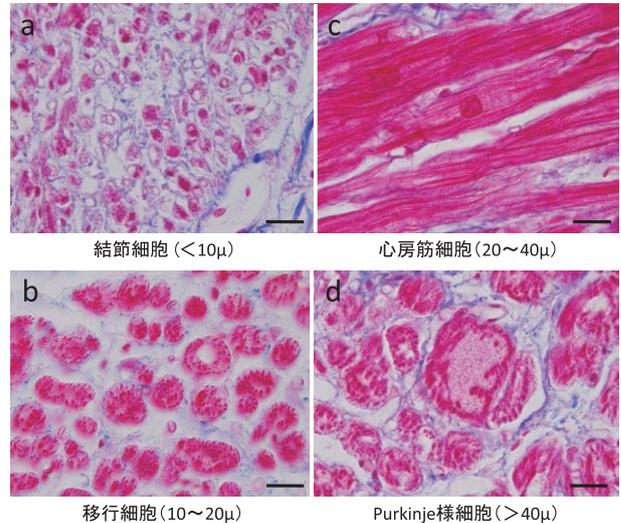


図 4 心房筋細胞形態の多様性

心房筋は心室筋と異なり細胞形態が多様である。

- a: 結節細胞; 直径 $10\ \mu\text{m}$ 未満と小型であり, 胞体内の筋原線維はごく少量で蛇行し, 配列も多様で厚みのある連続切片標本では観察が難しい。洞房結節や房室結節のほか, 房室弁輪あるいは Bachmann 束周辺, 肺静脈筋袖末梢端など心外膜脂肪組織の近傍に存在し, 周囲には自律神経線維が分布する。胎生期の原始心筒を構成する幼弱な心筋細胞の形態および性質を保った細胞とされている。
 b: 移行細胞; 一般心房筋と結節細胞の中間的な形態の細胞で, 組織学的にも結節細胞と心房筋を介在する形で分布する。
 c: 一般心房筋; 細胞内に筋原線維が充満し結節細胞と異なり心房顆粒が核周囲に充満している。心房で最も多くみられるが, 右心房では主に櫛状筋を構成する成熟した心房筋細胞である。
 d: Purkinje 様細胞; $40\ \mu\text{m}$ 以上の大型の細胞で顆粒が充満している。Bachmann 束周囲に散在して認められることがあるが, 心室の Purkinje 細胞とは異なり興奮伝搬に積極的に関与してはいないと思われる。

Bar = $20\ \mu\text{m}$

伝子解析が進められており自動能低下の主たる病態として注目されている。洞不全症候群は Rubenstein 分類が用いられる。I 群: 洞性徐脈, II 群: 洞停止ないし洞房ブロック, III 群: 徐脈頻脈症候群であるが, 臨床的には徐脈や心停止による心拍出量低下で生じるめまいや立ちくらみ, 失神発作などが生じ, その際は原則としてペースメーカー治療が選択される。10 数例の洞機能不全症候群の洞房結節に加え, 房室結節の組織を検索したが, 房室接合部補充調律の障害を示す組織所見は得られなかった。最終章で述べる補充調律の主たる発生部位である下方伸展につい

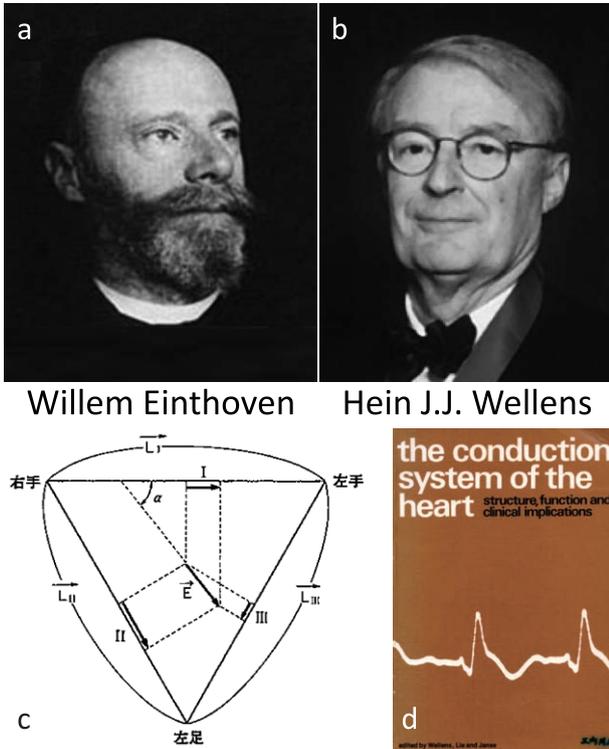


図 5 オランダと心電学の流れ

- a : Willem Einthoven (1860年5月21日-1927年9月29日) オランダの生理学者、医師。1886年ライデン大学教授に就任し1903年に心臓から電気が発せられていることを発見、1924年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。
- b : Henrick Joan Joost (Hein) Wellens, M.D. (born 13 November 1935, The Hague) 「マーストリヒトの巨人」として知られるリンブルグ大学教授、1976年就任～2002年退官。後任は「Af begets af」の言葉で有名な Allessie 教授。
- c : Einthoven の三角形 肢誘導による心電波形のベクトルのほか、P から U 波に至る記号も彼の命名である³⁾。
- d : Janse 教授、Lie 教授とともに共同編集した “The conduction system of the heart”⁷⁾。大学院生にはとても分厚く高価な著書であった。

て組織を見返すととにかく異常がみられるのかもしれないが compact node の病変は認め難かった。

(2) 房室ブロック

房室ブロックは心房から心室への刺激が房室結節からプルキンエ網に至る房室伝導系のどこかで遅延ないし途絶するものであるが、一過性ブロックと永続性ブロックがあり、前者は自律神経機能異常に伴う機能的ブロック、後者は種々の組織障害に伴う基質的ブロックと考えられる¹⁰⁾。機能的房室ブロックの代表は神経調節性失神などでみられる完全房室ブロッ

クである¹¹⁾。この際も伝導障害に加え、補充調律の抑制がみられる。慢性の基質的房室ブロックでは加齢に伴う線維化により生じるものが多いが、先天性房室ブロックは先天性心疾患に合併するものも多く、心室中隔欠損を伴う心奇形や修正大血管転位などに認められる。後天性房室ブロックは下壁急性心筋梗急性期や心筋症、心筋炎、心サルコイドーシスなどに伴うものがあるが、慢性特発性房室ブロックの原因として Lev 病、Lenegre 病などが報告されている。房室ブロックの分類として第1度から第3度までその程度が分けられるが、ペースメーカ植え込み治療の適応は Adams-Stokes 発作など臨床症状の有無による。

a. 第1度房室ブロック：PQ 延長 (≥ 0.21 秒) がみられるがその機序は次の章で述べる房室結節二重伝導路の問題があり不明な点が多い。

b. 第2度房室ブロックは下記に分けられる。

i. Wenckebach 型第2度房室ブロック；房室伝導時間が徐々に延長し、最後に興奮が心室に伝わらず脱落するが次に正常ないし軽度延長した PQ 間隔にもどり、ふたたび同じ経過を繰り返すものである。房室結節より上位の減衰伝導特性が関与していることが推察されているがそれを説明する解剖学的機序としては不明な点が多い。ii. Mobits II 型房室ブロック；房室伝導時間の延長を伴わずに突然心室への伝導が途絶するもの。iii. 2:1 房室ブロック；房室伝導比が 2:1 を示す。上記の2者のいずれも高度になるとこの病態となる。iv. 高度房室ブロック；房室伝導比が 3:1 以下に低下したもの。一般に補充調律が認められるが Adams-Stokes 発作など脳虚血症状を呈することが多い。

c. 第3度房室ブロック：完全房室ブロックとも呼ばれる。心房興奮は全く心室に伝導されず、一般的には心房波とは独立した補充調律が記録される。慢性の完全房室ブロックでは伝導系細胞の脱落・線維化による完全な途絶を組織学的に観察することが出来る¹⁰⁾。

2) 頻拍性不整脈

房室結節が関与する頻拍性不整脈の代表は房室結節回帰性頻拍症 (AVNRT) である¹²⁾。房室結節回帰性頻拍症は房室結節周囲から心拍 150/分前後の周期で発作性上室性頻拍が生じ、この不整脈の基盤として房室結節に伝導時間は短いが不応期の長い速伝導路 (fast pathway) と、伝導時間は長いが不応期の短い遅伝導路 (slow pathway) の二つがあり、それ

ぞれの伝導路を興奮が巡回することで頻拍が生じる。最も多い slow-fast 型（右房中隔面を反時計回りに興奮が巡回する）のほかに fast-slow 型（時計回り）、slow-slow 型などがある（図 6a）。また近年、Koch 三角頂点付近から冠動脈無冠尖 Valsalva 洞で遅伝導路を認め、同部位で焼灼される superior type AVNRT も報告されている¹³⁾。小生が学位を取得し何人かの大学院生を指導する立場になったが、そのころからこの房室結節回帰性頻拍症にたいして臨床電気生理学的検査とカテーテルアブレーションが施行されるようになった¹⁴⁾。

カテーテルアブレーションは 1980 年代より米国にて開発された。電気メスと同様の原理で高周波通電により心筋組織を熱凝固することで興奮巡回路を遮断する。当初は心房粗動などマクロリエントリーが適応であったが、現在では心房細動や心室頻拍など、心房心室を問わずさまざまな頻拍性不整脈に適応される。

房室結節回帰性頻拍症の治療は Koch 三角底辺の静脈洞開口部前縁近傍の三尖弁輪上に存在する遅伝導路の焼灼が行われる。それに対して、速伝導路は

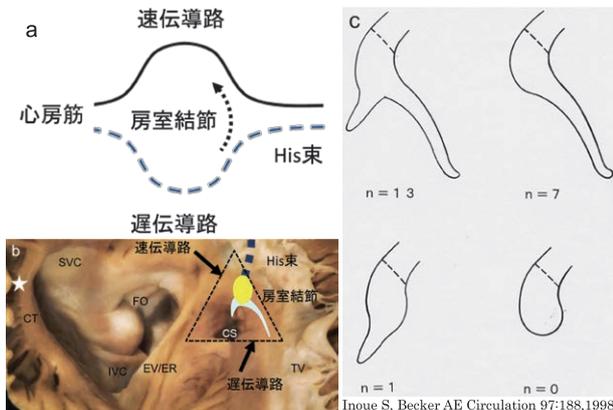


図 6 房室結節二重伝導路の概念と実際の房室結節形態

a: 房室結節二重伝導路は不応期の異なる速伝導路と遅伝導路からなる。両者を興奮が巡回することで頻拍発作を生じる（点矢印）。

b: カテーテルアブレーション手技の発達により速伝導路と遅伝導路が Koch 三角（点線）の上端と下端に分かれて存在することが明らかになった。

c: 房室結節は compact node 部と左右の下方伸展（inferior nodal extension）からなるがその形態および両者の頻度は多様である¹⁵⁾。多くの成書に記載される下方伸展のない涙滴形の結節組織は認められなかった。

CT 分界陵, CS 冠静脈洞, EV/ER Eustachian valve/ridge, FO 卵円孔, IVC 下大静脈, SVC 上大静脈, TV 三尖弁

Koch 三角頂点付近にある（図 6b）。房室結節は一般の生理学書や解剖学書に書かれている涙滴形の compact node だけではなく広がりをもっているわけである。その解剖学的所見を研究するため、筆者はその道の権威の一人であるオランダ、アムステルダム大学心臓病理学教室の Becker 教授のもとに留学することになった。高名で多忙な先生であるため手紙での意思疎通は困難だったが、日本の研究会でお会いして談判したところ 1995 年 10 月より留学できることになった。その年の初めごろから渡航準備に明け暮れる毎日だった。

5. オランダ留学と彼の地の心電学

1) オランダと心電図

不整脈の分野でオランダといえばまず Willem Einthoven を語らねばならない。彼は 1903 年に心臓から電気が発せられていることを発見し、心電図法（ECG/EKG）を開発した（図 5a, c）。オランダというのは心電学発祥の地なのである。彼はその功績で 1924 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。彼の名は十二誘導心電図で肢誘導の Einthoven の三角形で知られているが、心電図上の P 波から U 波にいたるアルファベット記号も彼に由来している。

次に、小生の研究をスタートするにあたって春見先生から紹介いただいた教科書“The conduction system of the heart”の編集者についてであるが、歴史的なこの書を代表するのは Hein JJ Wellens（図 5b）だろう⁷⁾。「マーストリヒトの巨人」として知られ、発刊当時はリンブルグ大学教授で 40 代の若さだった。さらに、共同編集者の Janse はアムステルダム大学教授、Lie はグローニンゲン大学教授で、全てオランダ人である。小生の研究のはじめからオランダに深い縁があったわけだ。アムステルダムは学生時代のヨーロッパ旅行の最終地であり、市民は聞き取りやすい英語をしゃべってくれて街自体も縦横に運河がめぐる緑豊かな美しい街であった。そんな好印象もあって研究その他の不安はあったものの渡航準備を進めていった。しかし、実際に渡航してみると多くの日本人が感じる彼の国との気候や文化の違いに大いに悩まされることになった。

2) オランダ入国

入国した 1995 年 10 月 2 日はヨーロッパの冬時間が始まった日だった。東京の家を出た 9 月末は残暑

が厳しかったが、渡航後の気温差を考慮して冬のコートや羽織って自宅をでた。成田空港からBA便に乗ったが、片道運賃で家族と渡航するにはKLMの直行便はとて高くHISの担当が勧めてくれたのだ。2歳の子連れだったがロンドン行のジャンボジェットのエコノミー席は最前列窓際3席で、周囲に気兼ねなく足元も広がった。日暮れ時に到着したスキポール空港は経由地のヒースローと異なって人家のまったく見えない牧場の中にあり、まずその差に啞然とした。しかし、翌日に訪れた郊外にあるアムステルダム大学のメディカルセンター（AMC）は予想を超えた大きさと近代的な建物で大いに驚いた（図7）。その後、日系業者でアパート探しをしたが良い物件がなかなかなくて最終的に決まったのはホテルのチェックアウト直前だった。当時もホテルは満杯で下手をすると露頭に迷うところだった。しばらくはオランダ在留の手続きが続いたが、慣れない外国語（英語）での研究スタートに加えて役所などでの冷たい対応もあり、一時はかなりナーバスになったものである。それでも3か月ほどで各種IDカードの取得や自

動車の購入、免許の書き換えを終えオランダの生活を本格スタートさせた。

しかし滞在した2年間はオランダ人が「20世紀でこれだけ寒いことはめったにない」と言うくらい冬の気温が下がり（-15℃）、オランダ北部のすべての水路が凍結して「エルフステudentocht」というフリースランド州11都市200kmを一日で滑るマラソンスケート大会が11年ぶりに開催された。地球温暖化のためか帰国後20年以上経つがこれ以降は開催されていない。ここまで寒くなるとは予想しておらず防寒具も準備がなくて、水路が凍った町で長くて暗い冬を過ごすのはとても辛かった。

オランダ人スタッフからオランダの食物は拷問だからベルギーに買い出しに行け、と勧められた。最初は冗談だと思っていたが、やがて家族サービスのために月に一度ちかくデパートに行く感覚でブリュッセルやアントワープを訪問することになった。オランダとベルギー北部は同じ言語だが宗教がプロテスタントとカトリックで異なっており、それが食文化にも影響している。自宅からベルギー国境までは高速道路をドライブして1時間である。オランダでは見られない各種ブランドショップに美味しいレストランが並んでおり、冬でも明るい雰囲気なのだ。また税率の関係でガソリン価格も安く常に満タンにして帰宅したものである。

3) オランダの医療・歯科医療

家族を同伴していたので自分を含め健康状態にも大いに気がつかったがオランダでは他の欧米諸国と同様に家庭医制度であり、まずホームドクターと契約し、予約して受診しなくてはならない。オランダの健康保険では救急車を呼んだり専門医を受診すると自費扱いになる。また、欧米の医者とは簡単に薬をださない。「自然になおるから」と平気で言う。

オランダでは水の影響か歯を悪くする日本人が多いが歯科医療情勢はとて貧困とのことで、出国前に歯科病院保存科の加藤講師に何回か診察いただいたところ、「オランダ人の歯科医には決してかからないこと、歯が悪くなったら必ず帰国するように」と言われたことを記憶している。しかし、子供のいる身で簡単に帰国できるわけでもなく、日本人の口コミで知ったBorden先生には夫婦ともどもお世話になり、20年以上前歯で頑張っているメタルボンドを入れてもらった。ネットでみるとまだお元気で診療を続けて



図7 Amsterdam 大学心臓病理学教室と筆者

- a: アムステルダム大学心臓病理学教室のスタッフ集合写真。前列中央の男性がBecker教授、小生は左から三番目。大阪市立大学から留学した成子隆彦先生（左から4番目）や国際医療福祉大学教授である村上厚文先生（右から3番目）の姿もある。
- b: Academy medical centerの外観。
- c: 帰国まで二週となった頃にライデン市へ最後のドライブ。入出国には十分な準備をしたはずだがいつも徹夜作業になる。

いるようである。会計は後日郵送されて銀行振り込みのため医院で一人で診療している。

4) オランダでの研究開始

研究を始めて第一に驚いたのは Becker 教授とのアポイントメント（アポ）の取りにくさである。長年従事してきた領域なので標本作成は実行出来てはいたが、発表や投稿となると全て教授と秘書を介したやり取りになるため2年間というのはとてもタイトでクリティカルなものだった。特に、研究が佳境に入った半年目あたりからはバカンスシーズンになり、スタッフは交代で3週間超の休暇を取る。さらに Becker 教授自身も5月から10月にかけては彼のバカンスのほか世界各地の講演や会議等で半分以上不在となる。そのため、データ解釈や発表・投稿の準備で他の研究者たちとともにアポ取りに奔走することになった。また、アポがとれた際も貴重な機会を有効に活用するため、データや写真、図表および関連論文をしっかりと準備しておくことも重要なことであった。

6. 房室結節二重伝導路の成因について

1) 房室結節形態と二重伝導路

心内心電図とカテーテルアブレーションの普及により、房室結節に存在する速伝導路と遅伝導路は His 束からの長さが大きく異なっており、それぞれの A-H 時間の違いは緩徐伝導部位の長さの違いに由来することが明らかになった。そのため、それぞれの結節組織の長さを正確に測定するため、アムステルダム大学では大学院時代にもどって再び連続切片標本作製し、改めて compact node 部、三尖弁輪上の右の下方伸展部、僧房弁輪上の左の下方伸展部を一例ごとに数値化して計測することにした。その結果は当時の NASPE（現在は HRS）の Featured Research Session に採択され、ボストンの国際会議場のパーティ会場で発表出来た。さらにボストン出発前に念願の Circulation 誌に投稿したが、なんとか帰国前に受理された¹⁵⁾(図 7c)。査読者に対する Becker 教授の対応はいまでも鮮烈に覚えているが、こうした経験は日本では得難いものであった。

2) 遅伝導路のバリエーション

1997年10月にオランダから帰国したが、不整脈のアブレーション関連の興味は心房細動に移ったため、自分の研究の主題も左心房と肺静脈の解剖に移行し

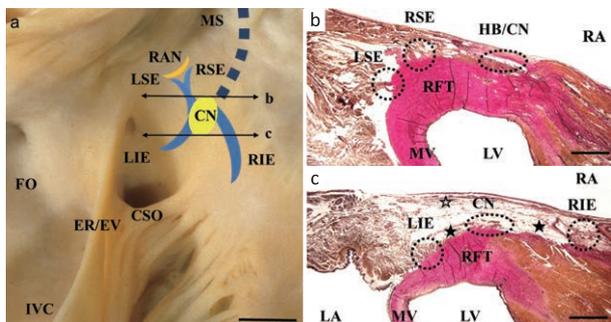
ていった。房室結節については講演や依頼原稿で扱う程度だったが、2010年代中ごろ、新たな知見として Koch 三角頂点付近に遅伝導路が存在する superior type AVNRT が報告された¹⁴⁾。小生も還暦になり、研究もそろそろ引退かと思っていたが、新しいテーマで講演の機会をいただいたことから房室結節の研究を再開した。Superior type AVNRT の基質である房室結節上方進展 (superior nodal extension) は理論的には Koch 三角上部の房室弁輪上に存在するはずだがオランダ帰国時に標本を見た際には見つけられなかった。しかし、臨床的に報告された以上、必ず解剖学的にも存在するはずだと信じて新たな指標で標本を見直し、当時依頼された著書に記載することができた¹³⁾(図 8)。そして、教員生活の集大成として成人 20 例のデータをまとめて ESC (欧州心臓会議) に応募した。ESC は最も人気のある国際学会となり参加人数は世界最大、同時に採択率の極めて低い学会でもある。しかし、幸運にも採択されて晴れてミュンヘンで発表することができた (図 9)。

3) 二重伝導路特性と神経支配

速伝導路と遅伝導路 A-H 時間に差異については解剖学的に説明がついたが、不応期の違いの成因は compact node と下方伸展の間で、さまざまな研究機関が免疫組織染色などを駆使して遺伝子発現やギャップジャンクション蛋白、交感神経および副交感神経終末の密度を検索したが不応期の違いを説明することは至らなかった¹⁶⁻¹⁸⁾(図 10)。

図 10 に示すように gap junction protein の密度を除いて compact node (速伝導路) と extension (遅伝導路) の間で差異は認めがたい。Gap junction 密度は伝導速度には影響するが不応期にかかわるものではないため、任期最後の 2~3 年をこのテーマに費やし、その結果を不整脈学会のシンポジウムや講演で発表した。

AVNRT 症例の二重伝導路特性について近年の文献を集めたところ、速伝導路の有効不応期の延長は活発な副交感神経活動に由来することが明らかになった¹⁹⁾。一方で遅伝導路に対する神経活動の影響はごく軽微である (図 11)。しかし、結節組織内の交感神経 (図 10. TH)、副交感神経分布の密度 (同 AC h E) は compact node と下方伸展の間で差が無いことから、速伝導路に相当する compact node で副交感神経支配が優位であることをどう説



Light blue; nodal extensions composed superior and inferior or left and right. Orange; retroaortic node. Yellow; compact node. Dotted dark blue; His bundle. From "Catheter Ablation" pp 1~7, 2018; Springer, Tokyo

図 8 房室結節の下方および上方伸展

房室結節回帰性頻拍症の亜型として遅伝導路が Koch 三角頂点付近に存在する症例が報告された。そのためオランダ留学から 20 年近く経たが改めて房室結節周囲の所見を取り直した¹³⁾。

a : Compact node の上下の切片で標本 b 及び c を右に示す。bar=1 cm c の切片では中央の compact node 下端の両側、右の三尖弁輪、左の僧帽弁輪上に結節組織の下方伸展がみられる。

b : Compact node-His 束移行部では、左下方伸展組織が上方の僧帽弁輪上に連続するが、このレベルで左右が分かれ始めている。

c : Compact node 下端では左右下方伸展を認め、三つの結節組織はそれぞれ移行細胞 (★) で連絡している。

bar=5 mm CN compact node, CT 分界陵, CSO 冠静脈洞口, EV/ER Eustachian valve/ridge, FO 卵円孔, HB ヒス束, IVC 下大静脈, LA 左房, LV 左室, LIE/RIE 左/右下方伸展, LSE/RSE 左/右上方伸展, MS 膜性中隔, RA 右房, RAN retroaortic node, RFT 右線維三角, TVA 三尖弁輪



Nodal extensions within 20 human hearts
ESC Congress Munich 2018

25-29 August
Messe München GmbH
Messegelände
81823 Munich, DE

図 9 上下房室結節伸展の頻度と欧州心臓会議 (ESC 2018)

a : 20 例の剖検心に対して上下左右の房室結節伸展 (nodal extension) の有無を計測した。右下 18 例, 左下 14 例, 右上 14 例, 左上 12 例であった。

b, c : 発表の場である欧州心臓病会議の会場であるが、明るい開放的な会場と鮮やかなプレゼンテーション画面が印象的である。従来のプロジェクターでなく、高輝度・高精細の超大型 LED パネルを大量に用い、指向性の高いスピーカーで周囲への音漏れを防いでいる。未来の学会を見る思いであった。

CSO 冠静脈洞口, EV/ER Eustachian valve/ridge, FO 卵円孔, HB ヒス束, LIE/RIE 左/右下方伸展, LSE/RSE 左/右上方伸展, MS 膜性中隔, RAN retroaortic node

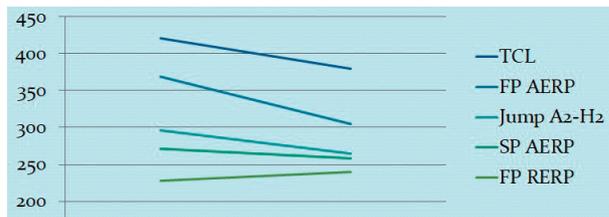
Ion Channel, Gap Junction, and autonomic fibers

	Transitional zone (AN zone)	Inferior nodal extension	Compact node	Node-His (NH) zone
HCN4	10%	100%	100%	100%
I _{Na}	100%	30%	30%	30%
Nav1.5	+	-- ±	-- ±	-- ±
Cx40	±	-- ±	++	+++
Cx43	+	-	-	+
Cx45	+	+	++	+
TH	++	+	+	+
AChE	+++	++	++	++



Temple JP, et al. Heart Rhythm. 2013; 10: 297-304.
Bartos DC, et al. Compr Physiol. 2015;5:1423-64.
Crick SJ, et al. Circulation. 1994;89:1697-708.
より改変引用

図 10 房室結節組織内の免疫組織学的報告の詳細
Transitional zone は房室結節のアプローチ部であり心房筋との移行細胞が存在する領域である。Node-His junction は His 束との移行部である。それらと inferior extension および compact node 部は明らかに異なる所見を呈するが、結節組織内ではギャップジャンクション蛋白の密度を除いて差が見られない¹⁶⁻¹⁸⁾。



(ms) before AB after AB AB = autonomic blockade
TCL toral cycle length, FP AERP fast pathway antegrade effective refractory period
Jump A₂-H₂: Jump up interval between A₂-H₂ stimulation, SP slow pathway,
RERP retrograde effective refractory period 文献19) Lin LJ, et al. PACE 1998; 21:1375より作成

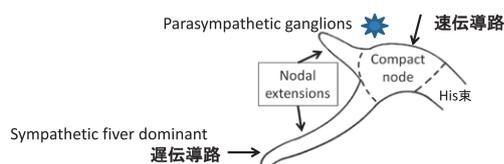
図 11 房室結節二重伝導路に対する薬理的徐神経の効果

アトロピンとプロプラノロールで薬理的徐神経をすると二重伝導路特性のうち順行性の速伝導路の有効不応期の短縮が最も顕著であった。一方で遅伝導路の有効不応期は薬理的徐神経の影響をほとんど受けていない。これは速伝導路の拡張された不応期が迷走神経緊張の結果であることを示している。

明するののかという問題に差し当たった。長らく思案したが、筆者らの過去の神経分布の検索から心臓神経節は主に脂肪組織内、特に心房中隔域に集中して認められ、この領域では交感神経に対して副交感神経密度が高い²⁰⁾。速伝導路に対応する compact node は心房中隔、James のいう前結節間路に連なるが、遅伝導路に対応する右下方伸展は自由壁の分界陵に連なり、周囲の脂肪組織は僅少であり、この部分は相対的に交感神経密度が高い。つまり神経分布を結節間伝導路に当てはめることで二重伝導路の不応期の差が説明できたのである。この compact node に対する副交感神経の抑制は同部位の自動能が低く、周囲から補充調律が発生する現象も説明する。こうして、40 年前に春見先生からいただいた房室結節周囲の補充調律の発生部位に関する間に退任直前になったが答えることが出来た (図 12)。

総 括

40 年間の研究生活で必ずしも一貫して房室結節の研究を続けていたわけではない。最初のテーマで失敗したため、やむなく洞房結節の組織像と加齢的变化で学位をもらった。さらに、心筋梗塞に伴う不整脈や洞機能不全症候群、心筋症や心筋炎に伴う不整脈を研究したりもしたが、行き詰まると再び房室結節の研究に戻ってきて、留学先のオランダで



電気生理学的特性	遅伝導路	速伝導路
解剖学的基質	Nodal extensions	Compact node
心房筋接合領域	分界陵	心房中隔
His束との距離	長い	短い
A-H時間(PQ時間)	長い	短い
伝導速度	遅い	遅い
不応期	短い	長い
自動能	高い	低い
神経活動(tone)	交感神経優位	副交感神経優位

図 12 房室結節各部の電気生理学的特質

Compact node と nodal extension は房室結節二重伝導路特性を構成する最も重要な解剖学的基質であるが、両者の不応期の差異や自動能の分布に関しては周囲の心筋構築と神経支配の差異が関与している。

AVNRT の基質について結果を出すことができた。帰国後は臨床電気生理学的な関心が心房細動に移り、左心房や肺静脈、冠静脈洞、Marshall 筋束、Bachmann 束などの研究をおこなった。しかし、自分の研究キャリアもあと数年となったときに、当時の循環器内科教授であった小林洋一先生から新知見である Superior type AVNRT に関するテーマをいただき、房室結節の研究に戻った。Superior type AVNRT の基質である房室結節上方進展 (superior nodal extension) の発表舞台となったミュンヘンは好天に恵まれたが、広く明い会場では大型 LED パネルを用いた斬新で開放的なプレゼンテーションが行われ、時代の変遷を実感する学会になった。自分の研究者としてのキャリアを終えるにあたり大変に晴れがましい舞台をいただいたと思う。これから時代のフロントランナーとなる若い先生方のご活躍や、いままで支えていただいた諸先生方のご健勝をお祈りし、最後の言葉とさせていただきます。

文 献

- 1) Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena: Gustav Fischer; 1906.
- 2) van den Hoff MJ, Kruithof BP, Moorman AF. Making more heart muscle. *Bioessays*. 2004;26:248-261.
- 3) 本間研一, 大森治紀, 大橋俊夫, ほか編. 標準生理学. 第 8 版. 東京: 医学書院; 2014.
- 4) 吉川 広, 田辺晃久, 古屋秀夫, ほか. 心電図 RR, PQ, QRS, QT 間隔の日動変動と加齢の影響 ホルター法による検討. *心電図*. 1988;8:659-667.
- 5) Patterson E, Scherlag BJ. Decremental conduction in the posterior and anterior AV nodal inputs. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;7:137-148.
- 6) Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol Rev*. 1988;68:608-647.
- 7) Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, eds. The conduction system of the heart: Structure, function and clinical implications. Leiden: Springer; 1978.
- 8) Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. Development of the human heart. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1347-1371.
- 9) James TN. The connecting pathways between

- the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J.* 1963;66:498-508.
- 10) Matsuyama TA, Inoue S, Kobayashi Y, *et al.* Histopathologic exploration of intra-hisian conduction disturbances. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:257-264.
 - 11) Aksu T, Golcuk E, Yalin K, *et al.* Simplified cardioneuroablation in the treatment of reflex syncope, functional AV block, and sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39:42-53.
 - 12) Denes P, Wu D, Dhingra RC, *et al.* Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1973;48:549-555.
 - 13) Kaneko Y, Naito S, Okishige K, *et al.* Atypical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia incorporating a “superior” slow pathway: a distinct supraventricular tachyarrhythmia. *Circulation.* 2016;133:114-123.
 - 14) Hirao K, ed. Catheter Ablation. A current approach on cardiac arrhythmia. Singapore: Springer; 2018.
 - 15) Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation.* 1998;97:188-193.
 - 16) Temple IP, Inada S, Dobrzynski H, *et al.* Connexins and the atrioventricular node. *Heart Rhythm.* 2013;10:297-304.
 - 17) Bartos DC, Grandi E, Ripplinger CM. Ion channels in the heart. *Compr Physiol.* 2015;5:1423-1464.
 - 18) Crick SJ, Wharton J, Sheppard MN, *et al.* Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study. *Circulation.* 1994;89: 1697-1708.
 - 19) Lin LJ, Lin JL, Lai LP, *et al.* Effects of pharmacological autonomic blockade on dual atrioventricular nodal pathways physiology in patients with slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21:1375-1379.
 - 20) 松山高明, 井上 紳, 小林洋一, ほか. 肺静脈と神経支配: 自律神経分布と不整脈源性について. *心電図.* 2005;25Suppl3:S12-S19.