

犬の第3度房室ブロック発生要因  
に関する心臓病理学的研究

2020年

岐阜大学大学院連合獣医学研究科  
(東京農工大学)

佐々木 崇文

## 目次

緒言	1
第1章 第3度房室ブロック罹患犬の基礎心疾患と房室伝導系病変	3
序文	4
第1節 基礎心疾患と房室伝導系病変に関する形態学的検索	5
背景	5
材料と方法	6
結果	12
考察	31
第2節 補充収縮のQRS波形と房室伝導系病変との相関	36
背景	36
材料と方法	37
結果	39
考察	42
小括	44
第2章 リンパ球性心筋炎に起因する第3度房室ブロックの心臓病理	46
序文	47
材料と方法	48
結果	58
考察	76
小括	80

### 第3章 犬と猫の第3度房室ブロック症例における基礎心疾患および

房室伝導系病変の比較	81
序    文	82
材料と方法	84
結    果	88
考    察	93
小    括	96
総    括	97
謝    辞	100
引用文献	101

## 略 語

ARVC	不整脈源性右室心筋症
AVB	房室ブロック
AVN	房室結節
AVNap	房室結節アプローチ部
CaTu	心臓腫瘍
CAV1	犬アデノウイルス I 型
CAV2	犬アデノウイルス II 型
CCV	犬コロナウイルス
CDV	犬ジステンパーウイルス
CHV	犬ヘルペスウイルス
CoAn	先天性異常
CPMIV	犬パラインフルエンザウイルス
CPV	犬パルボウイルス
cTnI	心筋トロポニン
FaIn	脂肪浸潤
HCM	肥大型心筋症
HisB	ヒス束分岐部
HisP	ヒス束貫通部
LBB	左脚
LyMy	リンパ球性心筋炎
MI	心筋梗塞
MiEn	僧帽弁心内膜症
PMI	ペースメーカー植込み術
RBB	右脚
RCM	拘束型心筋症
SN	洞結節



## 緒言

犬および猫の日常診療において不整脈をもった症例に遭遇する機会は非常に多い。米国のペンシルバニア大学・動物病院・心臓病部門での疾病統計によると、犬の各種心疾患に占める原発性不整脈の割合は 16.7%であり、心臓弁膜症(僧帽弁閉鎖不全症)の 40.0%に次いで 2 番目に多い[9]。わが国ではこのような類のデータは示されていないため詳細な数字については把握できないが、大筋では米国の調査結果と大差がないように思われる。一方で、ホルター心電計を用いた長時間にわたるモニタリングにより、犬および猫における不整脈の発生頻度は、通常的心電図検査によって検出される頻度よりもはるかに高いことが報告されている[73, 75, 87, 102]。不整脈の中には、洞性不整脈、散発性の洞房ブロックあるいは洞停止などのように心機能にはほとんど影響を及ぼさないものもあるが、一方では生命に左右するような危険なものも多く含まれる。すなわち、失神、沈うつあるいは運動耐容能の低下を主訴に受診し、心電図検査で第 3 度房室ブロック、心室頻拍、洞不全症候群などの重篤な不整脈が検出されるケースである。

不整脈は心臓に何らかの器質的障害がある場合に発生するのが一般的である。不整脈を惹起する器質的障害には、心筋の変性・壊死ならびに線維化、心筋炎、心筋症、心臓腫瘍などがあり、心筋の傷害部位によって発生する不整脈の種類も異なる[12, 26, 68, 77]。一般的に、心房筋が傷害されれば心房性の不整脈が、そして心室筋が傷害されれば心室性の不整脈が招来されるが、心筋病変が存在するからといってそれが必ず不整脈の発生につながるわけではない。また、心筋傷害の程度や範囲と発生する不整脈の重症度とが常に一致するわけではない。すなわち、剖検時、心房および心室のほぼ全域に白血病性浸潤がみられた猫や、右心系を広範に巻き込んだ右心房原発血管肉腫罹患犬においてさえ、生前に何らの不整脈も検出されないことがある。また、心房筋と心室筋がともに侵されている犬および猫の肥大型心筋症や拡張型心筋症に不整脈がまったく認められないことも少なくない。逆に、こうした心筋症例が心室期外収縮から心室頻拍をきたし急死することもある。

不整脈の発生原因を病理学的に検証するためには、心房筋および心室筋の組織学的検索はもとより、洞結節、房室結節、ヒス束、左脚および右脚、抹消のプルキンエ線維からなる刺激伝導系ならびにその隣接領域を詳細に検索する必要がある[4, 36-38]。刺激伝導系の病理形態学的検索には連続切片作

製による顕微鏡的観察が不可欠であり、多大な労力と心臓のマイクロ解剖学に関する専門的な知識が要求されるため、一般病理検索の対象とはなりえない。それゆえ、これまで獣医学領域では犬や猫に発生する不整脈の裏側に潜むマイクロレベルでの心臓の病理学的変化について十分な検索がなされておらず、治療に際して有効な手立てを講じられないまま手をこまねていることも少なくない。また、近年獣医学領域において広く用いられるようになった心臓ペースメーカー植込み術に際しても、当該不整脈の発生にかかる形態学的基盤が明らかにされないままに、手探り状態で施行されているといっても過言ではない[43, 91, 105]。

本研究は犬に発生する重症不整脈の中でも、とくに臨床の現場において遭遇する機会の多い第3度房室ブロックに焦点を絞り、心臓刺激伝導系の病理学的変化とブロック発生との関連性について追究し、臨床の現場に還元できる情報を得ることを目的とした。本論文は以下の3章から構成されている：第1章 第3度房室ブロック罹患犬の基礎心疾患と房室伝導系病変；第2章 リンパ球性心筋炎に起因する第3度房室ブロックの心臓病理；第3章 犬と猫の第3度房室ブロック症例における基礎心疾患および房室伝導系病変の比較。

## 第 1 章

### 第 3 度房室ブロック罹患犬の基礎心疾患と房室伝導系病変

## 序 文

第 3 度房室ブロック (AVB) は、洞結節において産生されたインパルスが房室伝導系を通過して心室に伝わる過程で、何らかの原因によりその伝達が完全かつ恒久的に遮断された場合に起こる。心電図検査では一定の調律を保つ P 波とそれとは無関係に出現する QRS 群がみられるのを特徴とする[25, 26, 50]。このことは、第 3 度 AVB では洞結節における刺激生成は正常であるが、房室伝導が完全に途絶されるために心室拍動がブロック部位より下位の補助ペースメーカーによって補われ、心房と心室がそれぞれ独自のリズムで拍動していることを意味する[12, 50, 76]。その結果、心室レートは著しく減少し、徐脈に起因する心拍出量低下によって明らかな運動耐容能の低下（易疲労性、運動時息切れ）をきたす。そして、重篤な例では失神発作 (Adams-Stokes 発作) やうつ血性心不全を伴い致死的な経過をたどる[25, 26, 50, 76]。

本症は人医領域ではきわめて危険性の高い不整脈に位置づけられ、古くから多くの臨床的および病理学的研究がなされてきた[20, 32, 56, 58, 109, 110]。ヒトの第 3 度 AVB 症例における房室伝導系の病理学的検索では、特徴的な病変として石灰沈着や骨・軟骨化生を伴った中心線維体によるヒス束の圧迫、石灰沈着や脂肪浸潤などによる伝導系細胞の変性・壊死、脱落・減数、消失などが観察されている[4, 80, 84]。一方、犬では高カリウム血症、ジギタリス中毒、β 遮断薬や Ca チャネル遮断薬の投与など機能的な原因によっても発生するが[12]、一般的には心臓の先天性奇形（大動脈狭窄、心室中隔欠損症など）、炎症性疾患（細菌性心内膜炎、ライム病心筋炎、創傷性心筋炎など）、変性性病変（心筋症、心内膜症あるいは心筋線維化による刺激伝導系傷害）などがその原因となる[25, 26, 50]。しかしながら、ほとんどの例で心臓刺激伝導系の病理組織学的検索がなされていないため、ブロック発生と刺激伝導系病変との直接的な関連性あるいは伝導ブロック部位の詳細については明らかにされていない[50]。

本章では、犬の第 3 度 AVB の発生にかかる形態学的基盤について明らかにする目的で、当該ブロック罹患犬 36 例の心臓について、基礎心疾患ならびに房室伝導系病変を病理学的に検索するとともに、心電図所見と房室伝導系病変との相関について検討を加えた。

## 第 1 節

### 基礎心疾患と房室伝導系病変に関する形態学的検索

#### 背 景

第 3 度 AVB 罹患犬に対する治療は、失神やうっ血性心不全など重篤な臨床徴候を示す症例に対して施され、心臓ペースメーカー植込み術（PMI）による恒久的ペーシング治療がきわめて有用である[18, 43, 85]。しかしながら、それぞれの症例の長期予後は、基礎心疾患の種類およびその重症度に依存しているところが多い[85]。したがって、犬の第 3 度 AVB 発生にかかる基礎心疾患の解明は、長期予後の改善や不整脈発生の予防につながる可能性があり、臨床的意義はきわめて大きいものと考えられる。一方、犬の第 3 度 AVB 症例において房室伝導系病変に着目した研究報告は少ない。AVB 罹患犬では心室中隔の上部ならびに中心線維体に病変がみられ、伝導系細胞の変性および線維化を伴っていることが記されている[63, 65]。AVB を含む各種不整脈を示したパグ[40]ならびに突然死したドーベルマン[39]ではヒス束の病変が報告されている。また、第 3 度 AVB を示した僧帽弁閉鎖不全症罹患犬においてヒス束伝導系細胞に重度の脱落・消失が認められているが[47]、いずれにしても房室伝導系病変に関する知見はかなり乏しい。そこで、本検索では犬における第 3 度 AVB の発生と基礎心疾患および房室伝導系病変との関連性について明らかにする目的で、第 3 度 AVB 罹患症例の心臓に詳細な病理学的検索を施した。

## 材料と方法

### 1. 対象動物と臨床的事項

本検索には、心電図検査にて第3度 AVB が認められた犬 36 例の心臓を用いた。その内訳は雄が 21 例、雌が 15 例であり、死亡時年齢は 1 歳～16 歳(平均±標準偏差 11.2 ± 3.6 歳; 中央値 12 歳)であった。犬種はウェルシュ・コーギー・ペンブローク, ミニチュア・ダックスフンドが各 4 例, シー・ズー, チワワ, キャバリア・キング・チャールズ・スパニエルが各 3 例, ラブラドル・レトリバー, ゴールデン・レトリバー, アメリカン・コッカー・スパニエルが各 2 例, ヨークシャー・テリア, マルチーズ, パピヨン, ビーグル, シェットランド・シープドッグ, ジャック・ラッセル・テリア, ミニチュア・シュナウザー, ミニチュア・ピンシャー, 柴犬が各 1 例で, 残りの 4 例は雑種であった(表1)。

動物病院受診時の臨床徴候としては多い順に, 失神が 18 例 (No.1-11, 13, 21, 22, 25, 26, 34, 36), 著大な活力低下が 10 例 (No.4, 5, 7, 8, 11, 15, 17, 18, 23, 24), 呼吸促迫が 8 例 (No.14-16, 19, 28, 31, 33, 35), 虚脱が 4 例 (No.9, 13, 20, 30), 腹囲膨満(腹水貯留)が 4 例 (No.12, 27, 29, 32)にみられた。

心電図検査では 36 例すべてに第3度 AVB が記録され, 心房レートは 112～204/分(平均値±標準偏差: 166 ± 24/分), 心室レートは 18～91 /分(48 ± 18/分)であった。なお, QRS 群の持続時間は 0.04～0.12 秒 (0.07±0.02 秒)であった。

第3度 AVB 診断後の生存日数は 1～1,885 日 (中央値 199.5 日)であり, 治療として PMI (図 1)を実施した 24 例では 30～1,885 日 (中央値 350 日), PMI 未実施の 12 例の生存日数は 1～304 日 (中央値 8 日)であった。

死亡原因は, うっ血性心不全もしくは肺水腫が 19 例 (No.1, 4, 6, 9, 11, 12, 14-16, 19, 20, 23, 26, 31-36), 肺腺癌, 胃腺癌, 悪性黒色腫, リンパ腫などに伴う腫瘍関連死が 4 例 (No.10, 17, 18, 28), 慢性腎臓病が 3 例 (No.5, 8, 14), 肺炎などによる呼吸不全が 3 例 (No.3, 7, 27), 免疫介在性溶血性貧血 (No.22)が 1 例であった。また, 6 例 (No.2, 13, 24, 25, 29, 30)が突然死の転機をとり, 1 例 (No.21)は老衰とみなされた。

### 2. 心臓の病理学的検索

剖検は死後 24 時間以内に実施した。胸腔内から取り出した心臓を肉眼的に観察した後、丸ごと 10% 中性緩衝ホルマリン液に浸漬し 5 日以上固定した。房室接合部領域を含む心臓の切り出しは以下の手順で実施した[67]:①心室を冠状溝の下方(冠状溝から心尖までの距離の約 3 分の 1 のレベル)で水平断し、心室腔内にたまっていた凝固血液を取り除いた;②心室上部 3 分の 2 のかたまりを心尖部に向かって 5 mm 幅で連続的に輪切りにし、横断面を肉眼的に観察したのち、左室遊離壁、右室遊離壁、心室中隔からそれぞれ 5~10 個の組織片を切り出した(図 2);③冠状溝に沿って心房壁最下部に 360 度ハサミを入れ、左右の心房壁を心室から切り離した;④さらに心房中隔の最下部を約 10 mm 幅で心室中隔頂上部側に残すように心房中隔下部を水平断した;⑤心室上部 3 分の 1 のかたまりから左室および右室の遊離壁を切り離し、心室中隔の上部 3 分の 1 を残した(心室中隔頂上部には心房中隔下部が接続している);⑥次いで心室中隔の右室面に垂直になるように三尖弁の後縁から心室上稜の前縁まで連続して約 3 mm の幅で縦断し、房室結節(AVN)、ヒス束(His)、左・右脚(LBB・RBB)を含めた房室接合部領域の病理組織学的検索材料とした(図 3)。また、前大静脈起始部を含めた右心房壁の内側部~外側前部を、分界溝に垂直になるように 8~10 個の連続組織片として短冊状に切り出し、洞結節(SN)を含めた右房の検索材料とした。加えて、左房の長軸方向になるように左心耳の先端から心房中隔まで連続して切り出し、左房の検索材料とした。

切り出した組織片は定法に従ってパラフィン包埋ブロックとし、厚さ 4~5 $\mu$ m に薄切片にヘマトキシリン・エオジン(HE)染色ならびにマッソン・トリクローム(MTC)染色を施し鏡検した。さらに、房室伝導系の各部位を包含することが確認されたパラフィンブロックからそれぞれ 200~300 枚の間断連続切片を作製し、HE 染色ならびに MTC 染色を施して詳細な組織学的検索を行った。なお、His 各部の名称は Lev[58]のそれに準拠し、貫通部(HisP)と分岐部(HisB)を用いた。房室伝導系病変の半定量的解析にあたっては、伝導系細胞の減数の程度を以下の 3 段階、すなわち伝導系細胞の 25%未満の減数を軽度(+), 25%以上 50%未満を中等度(++), 50%以上を重度(+++)と分類した(図 4)[45]。

表1. 第3度房室ブロック罹患犬36例の臨床的事項と基礎心疾患

No.	犬種	年齢 (歳)	性別	臨床徴候	心電図所見			PMI	生存日数 (日)	死因	基礎心疾患
					心房レート (/分)	心室レート (/分)	QRS群の 持続時間(秒)				
1	ウエルシュ・コーギー	6	F	失神	204	65	0.10	-	65	CHF	LyMy
2	雑種	13	M	失神	154	44	0.07	-	304	SD	MiEn
3	雑種	4	F	失神	130	78	0.12	+	360	RF	NoDe
4	雑種	13	M	失神、活力低下	150	40	0.07	-	60	CHF	MiEn
5	ミニチュア・ダックスフント	12	M	失神、活力低下	150	32	0.10	+	90	CRF	LyMy
6	アメリカン・コッカー・スパニエル	8	M	失神	169	38	0.12	-	2	PE,CRF	NoDe
7	ヨークシャー・テリア	13	F	失神、活力低下	181	54	0.05	+	210	RF	NoDe
8	マルチーズ	16	F	失神、活力低下	157	32	0.04	+	340	CRF	MiEn
9	ラブラドル・レトリバー	11	M	失神、虚脱	176	30	0.07	-	1	CHF	CaTu
10	キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル	15	M	失神	176	36	0.07	-	43	肺腺癌	Faln
11	シー・ズー	9	F	失神、活力低下	198	40	0.07	+	372	PE	LyMy
12	ラブラドル・レトリバー	9	F	腹囲膨満	185	36	0.08	+	917	CHF	LyMy
13	チワワ	2	M	失神、虚脱	144	75	0.07	-	5	SD	LyMy
14	アメリカン・コッカー・スパニエル	13	F	呼吸促迫	150	61	0.06	+	856	PE	MiEn
15	ハビヨン	13	M	活力低下、呼吸促迫	193	36	0.07	+	330	PE	MiEn
16	ミニチュア・ダックスフント	13	M	呼吸促迫	146	38	0.08	-	10	PE	MiEn
17	ゴールデン・レトリバー	13	M	活力低下	148	29	0.09	+	234	リンパ腫	LyMy
18	ビーグル	15	F	活力低下	196	26	0.06	+	1238	胃癌	MiEn
19	シー・ズー	8	M	呼吸促迫	180	64	0.07	+	193	PE	LyMy
20	シー・ズー	16	M	虚脱	178	18	0.07	-	1	CHF	MiEn
21	キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル	16	M	失神	145	31	0.06	+	1885	老衰	MiEn
22	ウエルシュ・コーギー	11	F	失神	127	49	0.08	+	1124	IMHA	NoDe
23	ミニチュア・ダックスフント	9	M	活力低下	118	71	0.08	+	112	CHF	LyMy
24	シェットランド・シープドッグ	10	M	活力低下	112	48	0.05	+	517	SD	NoDe
25	チワワ	3	M	失神	198	50	0.07	+	759	SD	CoAn
26	ジャック・ラッセル・テリア	10	F	失神	176	35	0.08	+	83	CHF	LyMy
27	ウエルシュ・コーギー	10	M	腹囲膨満	153	35	0.09	+	114	RF	MiEn
28	雑種	15	F	呼吸促迫	147	63	0.04	+	957	メラノーマ	MiEn
29	ウエルシュ・コーギー	10	M	腹囲膨満	184	46	0.07	+	206	SD	LyMy
30	ゴールデン・レトリバー	1	F	虚脱	156	44	0.10	-	16	SD	LyMy
31	ミニチュア・シュナウザー	16	F	呼吸促迫	187	60	0.07	+	374	PE	MiEn
32	ミニチュア・ピンシャー	14	M	腹囲膨満	188	75	0.08	+	1120	CHF	LyMy
33	ミニチュア・ダックスフント	14	F	呼吸促迫	167	59	0.04	+	133	PE	Faln
34	柴	12	M	失神	193	91	0.11	+	30	CHF	CoAn
35	雑種	12	F	呼吸促迫	168	73	0.05	-	6	PE	CaTu
36	キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル	11	M	失神	194	34	0.07	-	3	CHF	LyMy

M, 雄; F, 雌; PMI, ペースメーカー植込み  
 CHF, うつ血性心不全; SD, 突然死; RF, 呼吸不全; CRF, 慢性腎不全; PE, 肺水腫; IMHA, 免疫介在性溶血性貧血  
 LyMy, リンパ球性心筋炎; MiEn, 僧帽弁心内膜症; Faln, 房室結節アブローチ部脂肪浸潤  
 CoAn, 先天性異常; CaTu, 腫瘍性疾患; NoDe, 心疾患なし



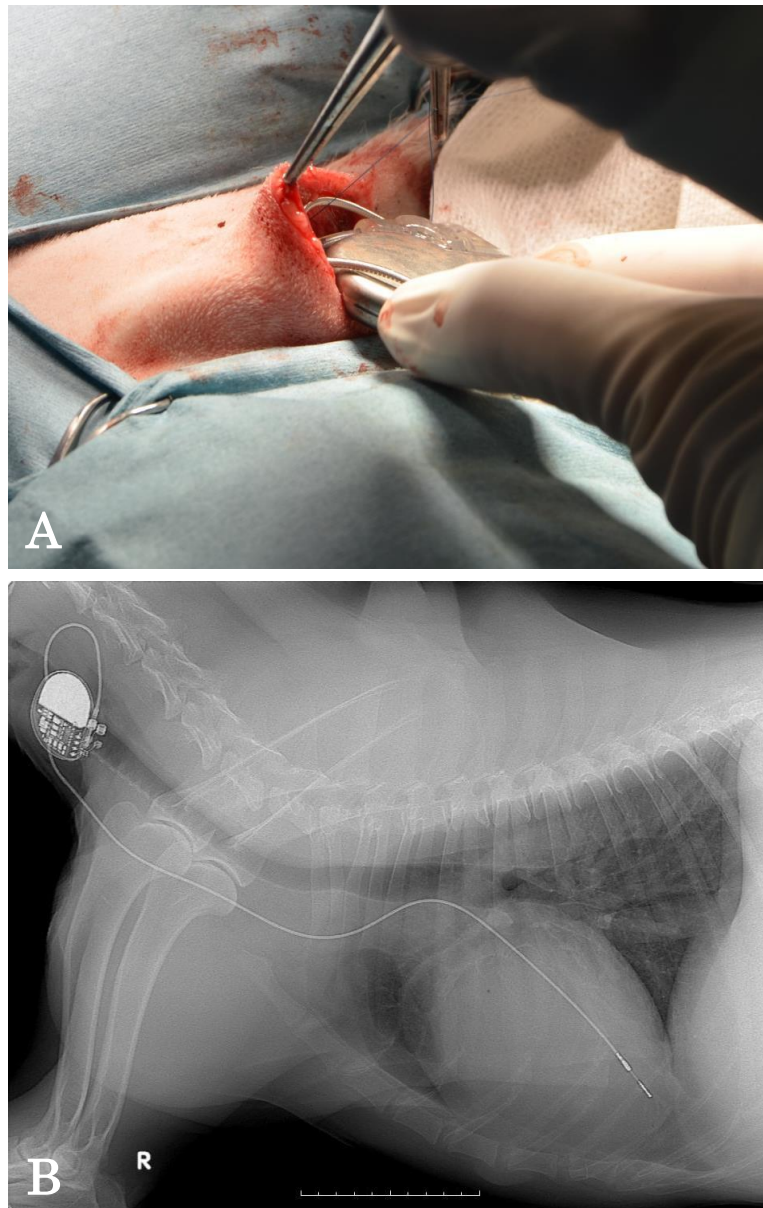


図 1. ペースメーカー植込み術

A: ペースメーカー植込み術の術中写真。左頸部皮下にペースメーカー・ジェネレーターを固定している。 B: ペースメーカー植込み術の術後 X 線画像。ペースメーカー・ジェネレーターは左頸部に固定されている。左頸静脈から挿入し右室心尖部に固定されたリード線は左頸部のジェネレータと接続している。

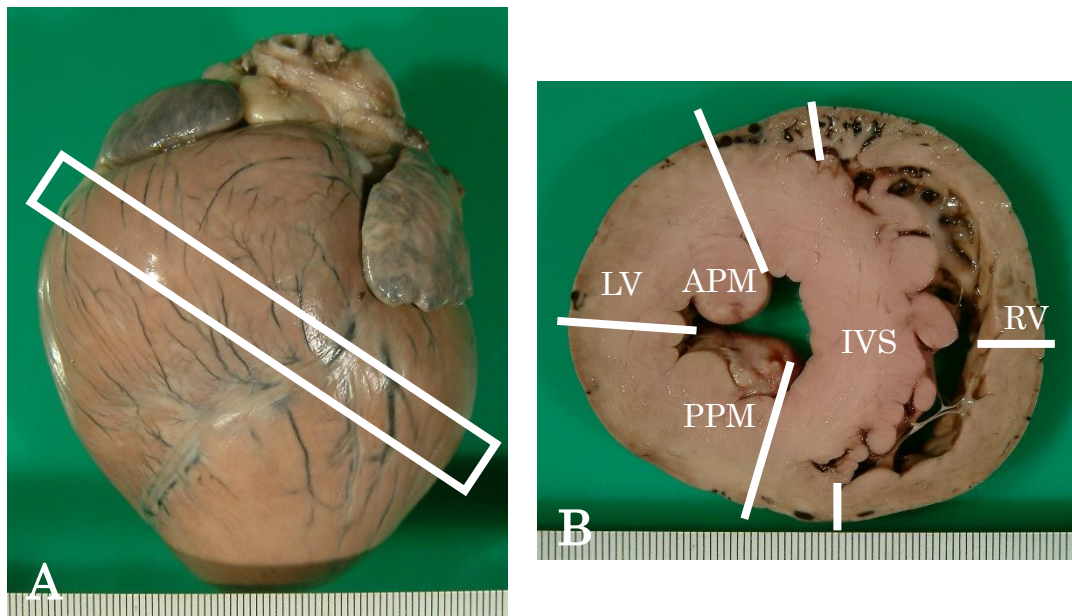


図 2. 心室筋の切り出し方

A: 心臓の外観。冠状溝から心尖の間, 1/3 の位置で水平断する。 B: 輪切りにした心室筋から, 左室前壁, 左室後壁, 右室前壁, 右室後壁, 心室中隔を切り出す。 LV, 左室; APM, 前乳頭筋; PPM, 後乳頭筋; IVS, 心室中隔; RV, 右室。

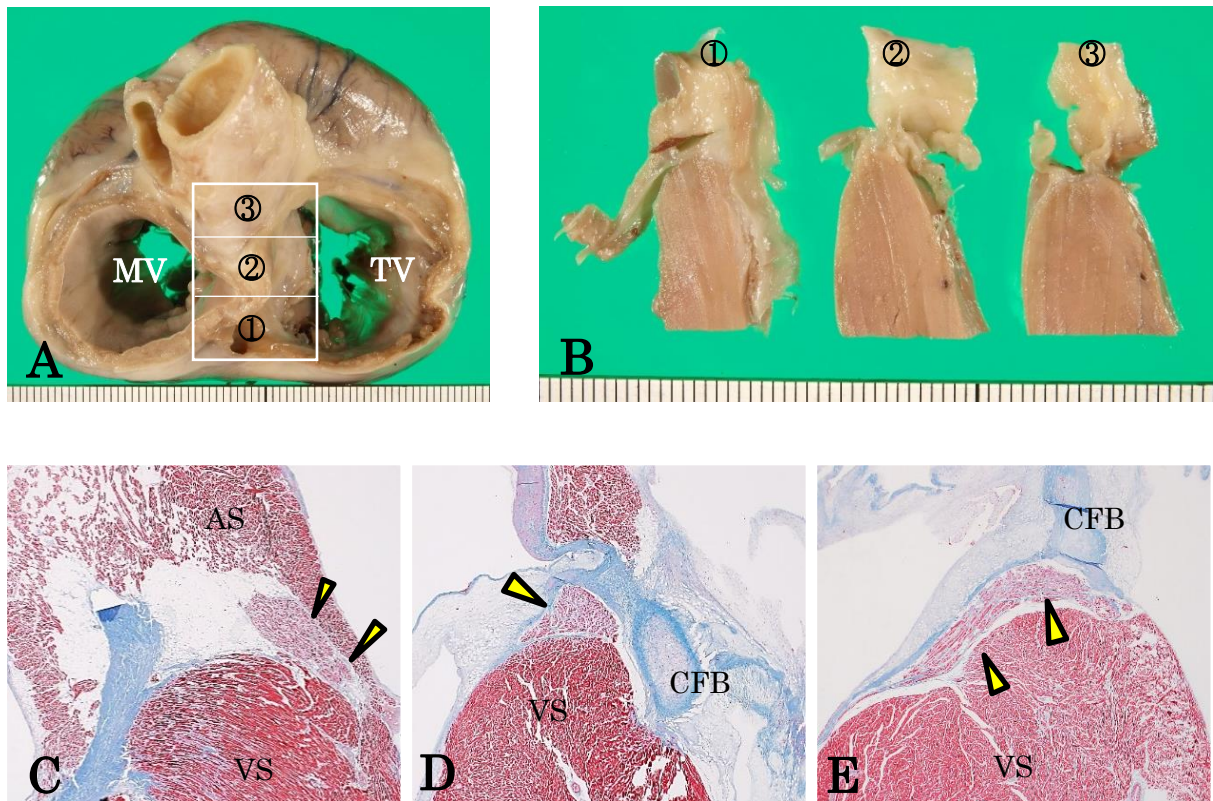


図 3. 房室伝導系の切り出しと組織像

A: 心房を取り外した心底部観。 B: 心房中隔と心室中隔頂上部を右室面に垂直になるように 3 mm 幅で連続して縦断し、切り出した房室接合部の組織片。 C: 房室結節組織像。房室結節(黄色矢頭)は心房中隔下部右心房側に存在する。 D: His 束貫通部組織像。His 束(黄色矢頭)は中心線維体と心室中隔頂上部の間を走行する。 E: His 束分岐部組織像。His 束(黄色矢頭)は中心線維体と心室中隔頂上部の間を走行し、左室心内膜直下を走行する左脚へ移行する。いずれもマッソン・トリクローム染色。 AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。



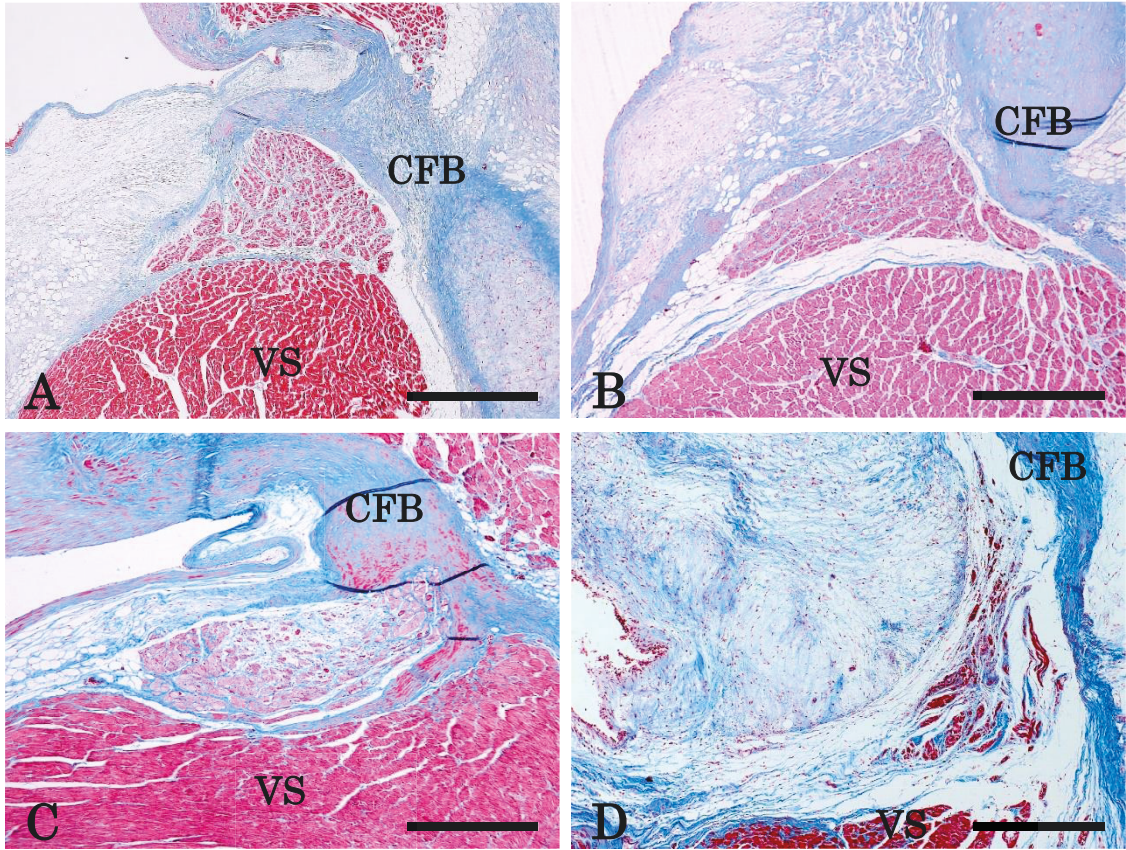


図 4. 房室伝導系細胞の減数の程度

A: 正常なヒス束分岐部の組織像。 B: 軽度（ $25\%$ 未満の減数）な伝導系細胞の減数を呈したヒス束分岐部の組織像。 C: 中等度（ $25\%$ 以上 $50\%$ 未満の減数）の伝導系細胞の減数を呈したヒス束分岐部の組織像。 D: 重度（ $50\%$ 以上の減数）な伝導系細胞の減数を呈したヒス束分岐部の組織像。いずれもマッソン・トリクローム染色。Bar =  $500\ \mu\text{m}$ 。VS, 心室中隔；CFB, 中心線維体。

## 結果

房室伝導系の組織学的検索では、第3度 AVB 罹患犬 36 例のうち 31 例の房室伝導系において、その一部あるいは全域にわたって伝導系細胞の中等度～重度の脱落・減数がみられ、心房―心室間の連続性が損なわれていた。こうした房室伝導系傷害の発生に関与していた病的変化（基礎心疾患）は以下の5つに大別された（表2）：1)リンパ球性心筋炎 (lymphocytic myocarditis; LyMy) -13 例 (No.1, 5, 11-13, 17, 19, 23, 26, 29, 30, 32, 36)；2)僧帽弁心内膜症 (mitral valve endocardiosis; MiEn) -12 例 (No.2, 4, 8, 14-16, 18, 20, 21, 27, 28, 31)；3)先天性異常 (congenital anomalies; CoAn) -2 例 (No.25, 34)；4)心臓腫瘍 (cardiac tumor; CaTu) -2 例 (No.9, 35)；5)房室結節アプローチ部 (AVNAP) 脂肪浸潤 (fat infiltration; FaIn) -2 例 (No.10, 33)。なお、これら 31 例を除いた残り 5 例 (No.3, 6, 7, 22, 24) の心臓では、房室伝導系細胞の脱落・減数はいずれも軽度にとどまっており、第3度 AVB の発生につながるような房室伝導系傷害はもとより、心臓自体の形態異常や固有心筋レベルでの器質的障害も観察されなかった (not detected; NoDe)。NoDe 群 5 例の内訳は雄が 2 例、雌が 3 例、死亡時年齢 4 歳～13 歳 ( $9.2 \pm 3.4$  歳)、犬種としてウェルシュ・コーギー・ペンブローク、アメリカン・コッカー・スパニエル、ヨークシャー・テリア、シェットランド・シープドッグ、雑種がそれぞれ 1 例であった。心電図検査では、心房レート 128～181/分 ( $143 \pm 30$ /分)、心室レート 38～78/分 ( $53 \pm 15$ /分)、QRS 群の持続時間 0.05～0.12 秒 ( $0.08 \pm 0.04$  秒)であった。また、第3度 AVB と診断された段階で、いずれの例にも抗不整脈の投与はなされておらず、電解質異常も認められなかった。

**LyMy 群 13 例**:雄が 8 例、雌が 5 例で、死亡時年齢は 1～14 歳 ( $8.8 \pm 3.9$  歳)であった。犬種はウェルシュ・コーギー・ペンブローク、ミニチュア・ダックスフンド、シー・ズー、ゴールドデン・レトリバーが各 2 例、チワワ、ラブラドル・レトリバー、ジャック・ラッセル・テリア、ミニチュア・ピンシャー、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエルが各 1 例であった。心電図検査では、心房レート 122～204/分 ( $171 \pm 26$ /分)、心室レート 29～75/分 ( $50 \pm 18$ /分)、QRS 群の持続時間 0.07～0.10 秒 ( $0.08 \pm 0.01$  秒)であった。

肉眼的検索では、全例において心臓全体が拡大しており、右心房および右心室の拡張が重度であったが、左房と左室の拡張は軽度～中等度にとどまっていた。左右の心室壁はホルマリン固定後であって

もかなり脆弱であり、心筋層の断面は巣状～斑状ないしはび漫性に褪色・混濁しただら状を呈していた(図 5)。なお 5 例では、線維組織からなる境界不明瞭な白色線条が心筋層内に種々の程度に観察されたが、もっとも重度な病変は左室壁に見いだされた。組織学的検索では、全例の両心室および両心房にリンパ球性心筋炎が広範囲に認められた。その程度と広がりには各個体によって若干の違いはみられたが、いずれもリンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤からなる活動性の心筋炎病巣(図 6A)、線維芽細胞の浸潤・増殖と繊細な線維組織の増生からなる修復過程の炎症病巣(図 6B)、心筋細胞の消失と密実な線維組織による置換を特徴とする癒痕化病巣(図 6C)の 3 つのパターンを有していた。

上述の炎症性機転は、LyMy 群 13 例すべての房室伝導系を巻き込んでおり、伝導系細胞の変性・脱落・消失を伴っていた。LyMy 群では、房室伝導系の傷害部位は AVN<sub>ap</sub>, AVN, HisP, HisB, LBB および RBB のほぼ全域に及んでいた(表 2)。なお重度病変は、AVN<sub>ap</sub> 8 例 (61%) – AVN 9 例 (69%) – HisP 12 例 (92%) – HisB 12 例(92%) - LBB/RBB 7 例 (53%)に観察された。

**MiEn 群 12 例:**雄が 7 例、雌が 5 例で、死亡時年齢は 10～16 歳(14.0±1.9 歳)であった。犬種はウエルシュ・コーギー・ペンブローク、ミニチュア・ダックスフンド、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル、シー・ズー、アメリカン・コッカー・スパニエル、マルチーズ、パピヨン、ビーグル、ミニチュア・シュナウザーがそれぞれ 1 例で、残りの 3 例は雑種であった。心電図検査では、心房レート 145～196/分 (163±20/分)、心室レート 18～63/分(41±12/分)、QRS 群の持続時間は 0.04～0.09 秒 (0.06±0.01 秒)であった。

肉眼的検索では、全例の心臓は種々の程度に拡大して丸みを増し、中等度～重度の左房拡張ならびに左室の遠心性肥大を伴っていた。僧帽弁の中隔尖と壁側尖はいずれも中等度～重度に肥厚・変性して透明感を失っていた(図 7A)。三尖弁の弁尖も同様に肥厚していたが、その程度は僧帽弁に比べて多少軽度であった(図 7B)。房室接合部の断面では、心室中隔頂上部の心内膜、中心線維体基部、大動脈基部などに顕著な線維増生が認められた(図 7C)。組織学的に、僧帽弁の弁尖には海綿層に多量の酸性粘液多糖類の沈着を伴った幼若な線維性結合組織の増生(粘液腫様変性)がみられ、線維層の膠原繊維束は融解・細片化していた。また、心房面と心室面は線維性に肥厚していた(図 8A)。三尖弁の弁尖にも同様の病変が観察されたが、その程度は僧帽弁よりも軽微であった。両房室弁に生じた粘液腫様変性を主体とする退行性変化は、弁基部から求心性に伸展して中心線維体を広範に巻き込んでいた(図

8C)。その結果、変性・融解をきたした中心線維体基部およびその周囲組織には、修復機転としての線維組織もしくは線維脂肪組織の増生が種々の程度に生じていた(図 8)。

上述した心室中隔頂上部ならびに中心線維体基部に生じた顕著な退行性変化は、それらの間を走行する HisP を広範に巻き込んでいた。その結果、同部位の伝導系細胞は中等度～重度に脱落・減数し、増生した線維組織／線維脂肪組織によって置換されていた(図 9)。本所見は心室中隔頂上部・左心室面の心内膜および心内膜心筋層にもみられ、同部位の心内膜直下を走行する HisB から LBB の近位部を巻き込み、伝導系組織の連続性を遮断していた。すなわち MyEn 群では、房室伝導系の重度傷害部位は AVNap 0 例 (0%) – HisP 9 例 (75%) – HisB 8 例 (66%) - LBB/RBB 0 例(0%)であった(表 2)。

**CoAn 群 2 例:**いずれも雄, 死亡時年齢は 3 歳と 12 歳で, 犬種はチワワと柴犬であった。心電図検査では, 心房レートはそれぞれ 198/分, 196/分, 心室拍数は 50/分, 91/分, QRS 群の持続時間はそれぞれ 0.07 秒, 0.11 秒であった。

これら 2 例には, 房室接合部あるいは房室伝導系に先天性の器質的障害が見いだされた。3 歳のチワワでは, 組織学的に中心線維体の基部が右側に変位して心室中隔頂上部の右室面にもたれかかる／ずり落ちるような形態を呈していた。この中心線維体の直下を走行する HisP では, 伝導系細胞を構成する特殊心筋の数が正常に比べて明らかに少なく, 全体として著しい狭小化を呈していた。HisB の近位でも伝導系細胞は中等度に脱落・減数していたが, HisB の遠位では伝導系組織の太さは正常範囲内に戻っていた(図 10)。一方, 12 歳の柴犬では, 心室中隔の膜性部に大型の欠損孔を有しており(心室中隔欠損), 心房中隔と心室中隔の接合部は正常よりもかなり右室側に偏っていた(図 11)。房室伝導系の組織学的検索では, 上述のチワワ同様, HisP に顕著な狭小化が認められた。なお, 本例の左室壁, 右室壁, 心室中隔は対称性に肥厚しており, 肥大型心筋症の典型的な組織所見が観察された。このように CoAn 群の 2 例では, 房室伝導系の重度傷害部位は AVNap 0 例(0%) - AVN 0 例(0%) – HisP 2 例 (100%) – HisB 0 例 (0%) - LBB/RBB 0 例 (0%)であった(表 2)。

**CaTu 群 2 例:**雄 1 例, 雌 1 例, 死亡時年齢は 11 歳と 12 歳で, 犬種はラブラドル・レトリバーと雑種であった。心電図検査では, 心房拍数レートはそれぞれ 176/分, 168/分, 心室レートはそれぞれ 30/分, 73/分, QRS 群の持続時間は 0.07 秒, 0.05 秒であった。

11歳のラブラドル・レトリバーは、心臓原発のリンパ腫症例であった。肉眼的検索では、心外膜面のほぼ全域におびただしい量の線維素が重畳しており、ところどころで線維性に器質化されていた。心臓を縦断すると、左房と左室の接合部付近に、灰白色・不整形の腫瘤状病巣が形成されており、その増殖性機転は左室壁の上部ならびに左房壁と心房中隔のほぼ全域に伸展していた(図 12)。組織学的検索では、上述した肉眼病巣において中型～大型の異常リンパ球が、筋線維束を押し広げる／圧排するように索状あるいは充実性・敷石状に浸潤性増殖しており、心筋線維が完全に置換されている領域も認められた(図 13)。以上の組織所見から、リンパ腫(悪性)と診断した。房室伝導系の検索では、心房中隔下部で増殖した腫瘍性リンパ球が、AVNap, AVN, HisP, さらには HisB 内に浸潤しており、これらの領域では伝導系の細胞束がほぼ完全に破壊され、伝導系細胞は著明に脱落・減数していた(図 13)。一方、12歳の雑種犬は、爪床悪性黒色腫の心臓転移症例であり、死亡する 11 か月前に右前肢の第 5 指に発生した悪性黒色腫の外科的切除を受けていた。剖検時、心臓の断面には暗褐色～黒褐色でさまざまな大きさの増殖病巣が多発しており(図 14)、組織学的検索により悪性黒色腫の心臓転移と診断された(図 15)。腫瘍性のメラノサイトは房室接合部領域にも重度に浸潤しており、AVN は完全に消失していた(図 15)。この病的機転は HisP をも巻き込んでおり、当該部位の伝導系細胞は全長にわたって消失していた(図 15)。すなわち CaTu 群の 2 例では、房室伝導系の重度傷害部位は AVNap 2 例 (100%) – AVN 2 例 (100%) – HisP 2 例 (100%) – HisB 1 例 (50%) – LBB/RBB 0 例 (0%)であった(表 2)。

**FaIn 群 2 例:**雌 1 例, 雄 1 例, 死亡時年齢は 15 歳, 14 歳で, 犬種はキャバリア・キング・チャールズ・スパニエルとミニチュア・ダックスフンドであった。心電図検査では、心房レートはそれぞれ 176/分, 167/分, 心室レートはそれぞれ 36/分, 59/分, QRS 群の持続時間は 0.07 秒, 0.04 秒であった。肉眼的検索では、いずれの例においても心臓の冠状溝ならびに心底部には多量の脂肪組織が沈着していた。この脂肪組織は心房中隔の基部にまで入り込んでおり、心房中隔下部の心筋層は乳白色でまだら状を呈していた(図 16)。組織学的に、同部位には多量の脂肪組織が浸潤・増殖しており、心房中隔基部の固有心筋と AVN の特殊心筋とが連結している像はいっさい見いだされなかった(図 17)。換言すると、心房中隔と AVN との連続性は AVNap において絶たれていた。その結果、AVN は多量の脂肪組織内に浮遊する、“絶海の孤島”状態になっていた。なお、AVN, HisP, HisB, LBB および RBB に特記



すべき異常所見は観察されなかった。すなわち FaIn 群の 2 例では, 房室伝導系の重度傷害部位は AVN<sub>ap</sub> 2 例 (100%) – AVN 2 例 (100%) – HisP 0 例 (0%) – HisB 0 例 (0%) - LBB/RBB 0 例 (0%)であった(表 2)。

**NoDe 群 5 例:**雄 2 例, 雌 3 例で, 死亡時年齢 4 歳~13 歳(9.2±3.4 歳)であった。犬種はウェルシュ・コーギー・ペンブローク, アメリカン・コッカー・スパニエル, ヨークシャー・テリア, シェットランド・シープドッグ, 雑種がそれぞれ 1 例であった。心電図検査では, 心房レート 112~181/分(144±30/分), 心室レート 38~78/分(53±15/分), QRS 群の持続時間 0.05~0.12 秒(0.08±0.04 秒)であった。

表2. 第3度房室ブロック罹患犬36例の基礎心疾患と刺激伝導系病変

基礎心疾患	No.	年齢 (歳)	PMI	生存日数 (日)	刺激伝導系組織傷害程度					
					AVNap	AVN	HisP	HisB	LBB	RBB
LyMy	1	6	-	65	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	5	12	+	90	++	++	+++	+++	+++	++
LyMy	11	9	+	372	++	+++	+++	+++	++	++
LyMy	12	9	+	917	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	13	2	-	5	-	-	++	+++	+++	+++
LyMy	17	13	+	234	-	+	+++	++	++	+
LyMy	19	8	+	193	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	23	9	+	112	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	26	10	+	83	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	29	10	+	206	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LyMy	30	1	-	16	+++	+++	+++	+++	++	+
LyMy	32	14	+	1120	+++	+++	+++	+++	-	-
LyMy	36	11	-	3	+	++	+++	+++	+	+
MiEn	2	13	-	304	-	-	+++	+++	++	+
MiEn	4	13	-	60	+	+	+	++	++	+
MiEn	8	16	+	340	-	-	+++	++	-	-
MiEn	14	13	+	856	-	-	++	+++	++	+
MiEn	15	13	+	330	-	+	+++	+++	++	+
MiEn	16	13	-	10	-	-	++	+	+	-
MiEn	18	15	+	1238	-	-	+++	+++	++	+
MiEn	20	16	-	1	-	-	+++	+++	++	++
MiEn	21	16	+	1885	-	-	+++	+++	+	+
MiEn	27	10	+	114	-	-	+++	+++	-	+
MiEn	28	15	+	957	-	-	+++	+	+	+
MiEn	31	16	+	374	-	-	+++	+++	++	-
CoAn	25	3	+	759	-	-	+++	++	+	-
CoAn	34	12	+	30	-	-	+++	++	+	+
CaTu	9	11	-	1	+++	+++	+++	+++	-	-
CaTu	35	12	-	6	+++	+++	+++	-	-	-
Faln	10	15	-	43	+++	+++	+	+	+	+
Faln	33	14	+	133	+++	+++	+	-	-	-
NoDe	3	4	+	360	-	-	-	-	-	-
NoDe	6	8	-	2	-	-	-	-	-	-
NoDe	7	13	+	210	-	-	+	++	+	-
NoDe	22	11	+	1124	-	-	-	-	+	-
NoDe	24	10	+	517	-	-	++	+	+	-

LyMy, リンパ球性心筋炎; MiEn, 僧帽弁心内膜症

CoAn, 先天性異常; CaTu, 腫瘍性疾患; Faln, 房室結節アプローチ部脂肪浸潤; NoDe, 心疾患なし

PMI, ペースメーカー植込み

AVNap, 房室結節アプローチ部; AVN, 房室結節; His, ヒス束貫通部; HisB, ヒス束分岐部; LBB, 左脚; RBB, 右脚

-, なし; +~++++, 軽度~重度



図 5. 第 3 度房室ブロック症例の心室横断面(リンパ球性心筋炎例)

A: No.11 の心室横断面。左室は拡張し、左室壁には白色の置換性心筋線維化病巣が形成されている。 B: No.19 の心室横断面。心筋は灰白色、茶褐色あるいは茶褐色のまだら状を呈している。目盛り = 1 mm。

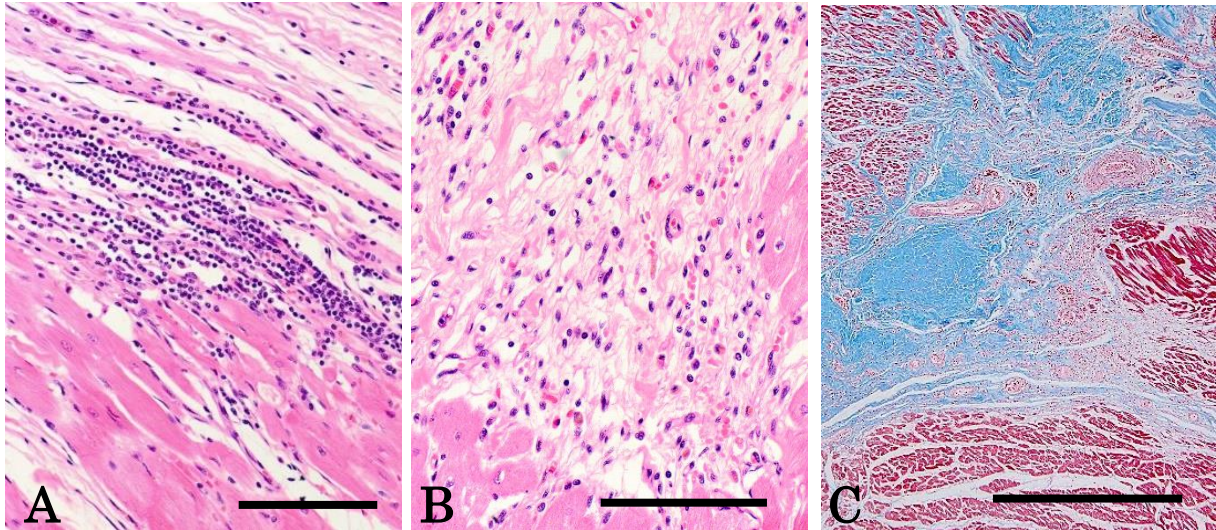


図 6. リンパ球性心筋炎の病期

A: active stage. おびただしい数の単核細胞が心筋細胞間に集簇、浸潤している。炎症細胞は主にリンパ球で構成され、形質細胞やマクロファージが散見される。心筋細胞には浮腫もしくは壊死といった変化がみられる。ヘマトキシリン・エオジン染色。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。 B: healing stage. 心筋細胞は萎縮/消失しており、線維芽細胞が心筋細胞間に増生している。また、炎症細胞は主にリンパ球で構成され、形質細胞やマクロファージが散見される。炎症性細胞は減数し、壊死した心筋細胞も減数している。ヘマトキシリン・エオジン染色。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。 C: healed stage. 心筋細胞の消失した領域は線維により置換されており癒痕形成している。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。

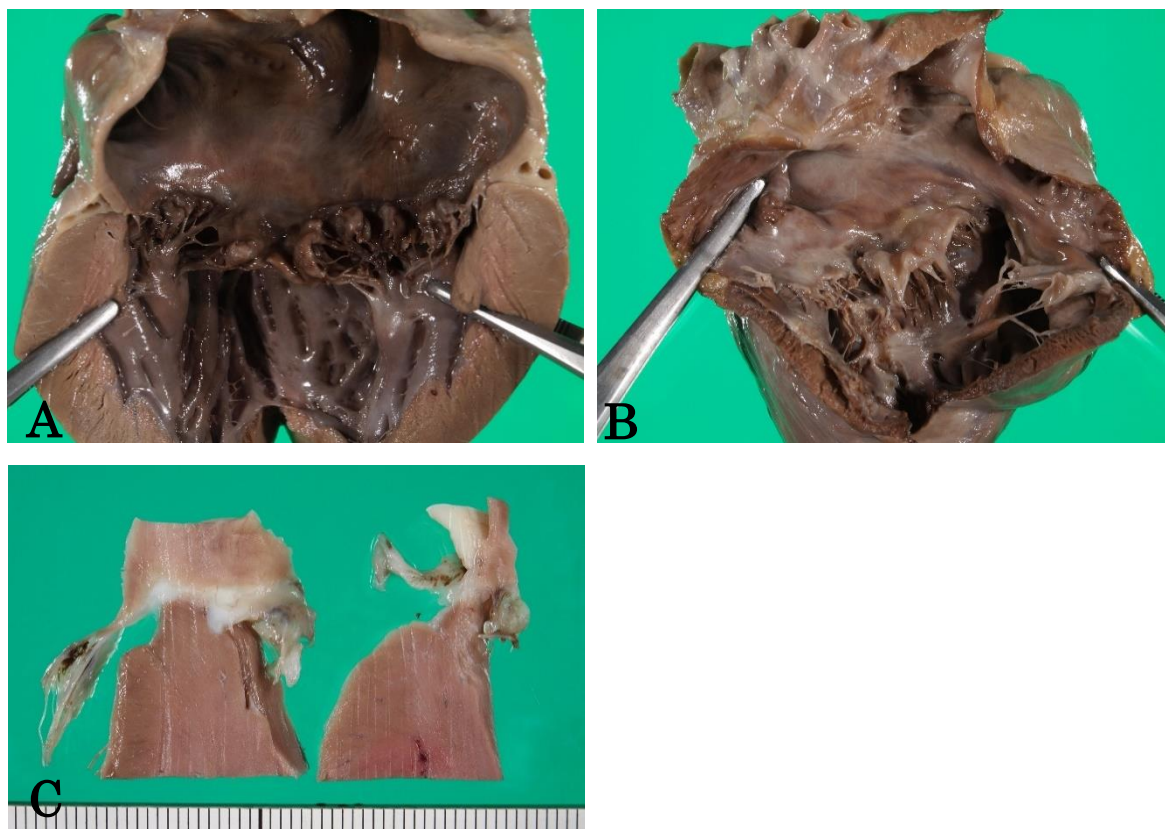


図 7. 第 3 度房室ブロック 僧帽弁心内膜症例の心臓の肉眼像

A: No.21 の左室内腔。僧帽弁は重度に肥厚し、透明性を失っている。 B: No.21 の右室内腔。三尖弁は白色を呈し、肥厚している。 C: No.27 の房室接合部の縦断面。心室中隔頂上部の心内膜、中心線維体基部、左室心内膜の線維増生が認められる。目盛り = 1 mm。



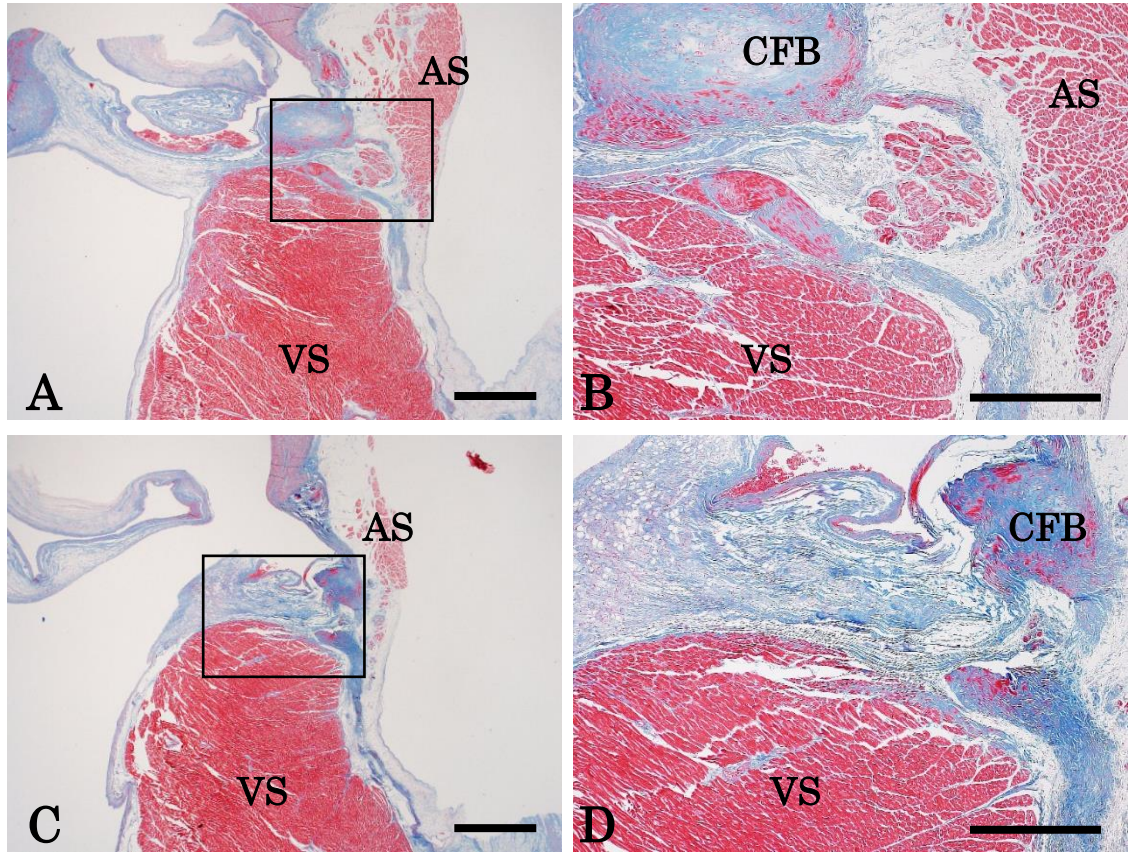


図 8. No.21 の房室接合部組織像(僧帽弁心内膜症例)

A: ヒス束貫通部近位組織像。心室中隔上部と中心線維体から圧迫を受け、伝導系細胞束の左心側の半分近くが脱落・消失し線維脂肪組織により置換されている。Bar = 1 mm。 B: A の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。 C: ヒス束貫通部遠位組織像。左室心内膜に生じた線維増生により圧迫を受けた伝導系細胞束はほぼ完全に消失している。Bar = 1 mm。 D: C の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。いずれもマッソン・トリクローム染色。AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。

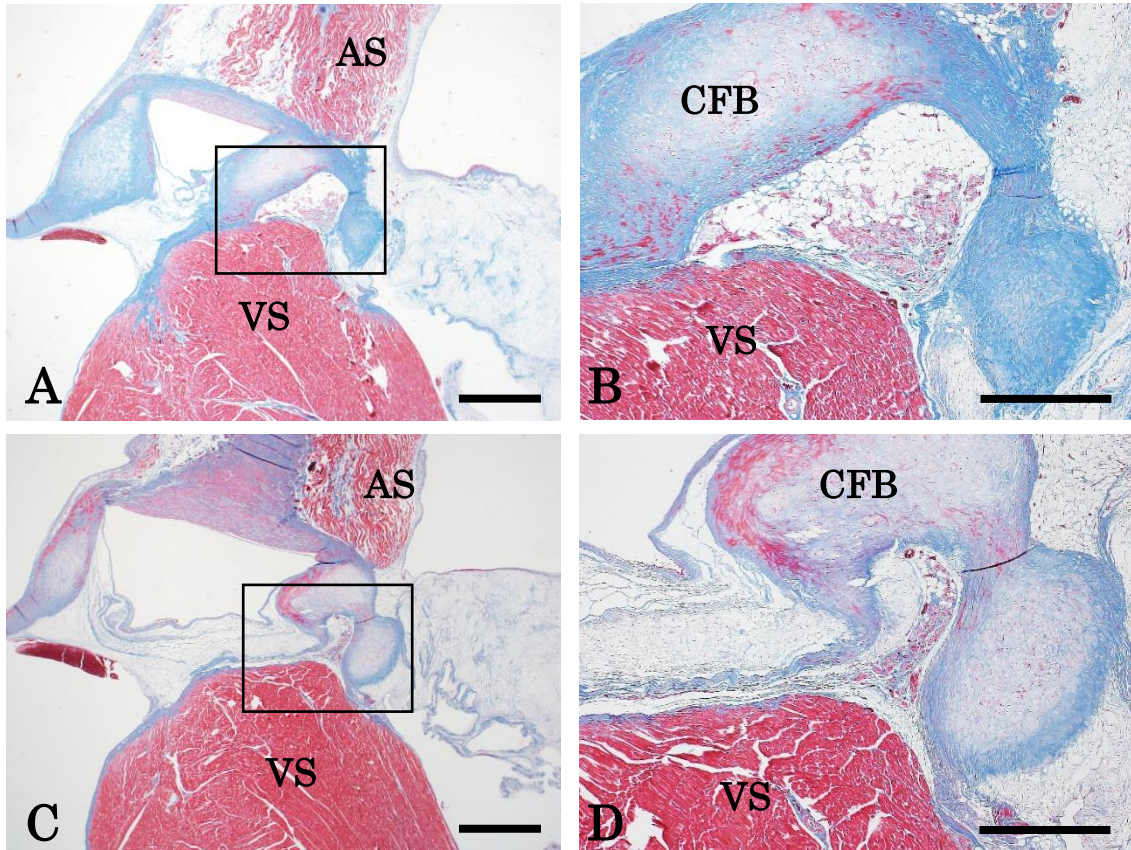


図 9. No.31 の房室接合部組織像(僧帽弁心内膜症例)

A: ヒス束貫通部組織像。中心線維体と心室中隔上部に囲まれた伝導系細胞束の左心側の大半が消失し、線維脂肪細胞に置き換わっている。Bar = 1 mm。 B: A の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。

C: ヒス束分岐部組織像。中心線維体の左心側は歪み、伝導系細胞束を圧迫している。伝導系細胞はかすかに残存するのみであり、ほぼ線維脂肪組織に置換されている。Bar = 1 mm。 D: C の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。いずれもマッソン・トリクローム染色。 AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。



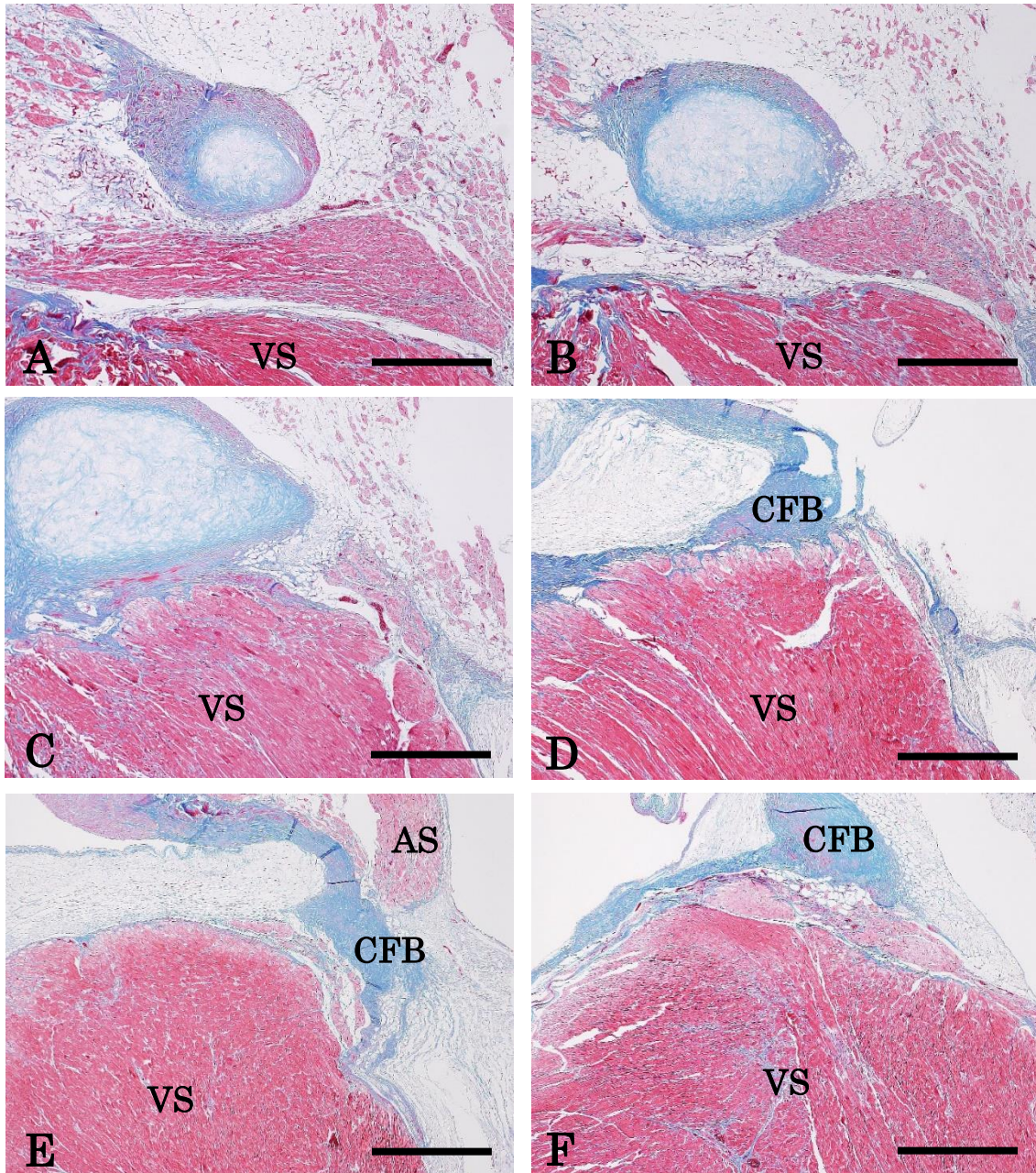


図 10. No.25 の房室接合部組織像(先天性異常例:先天性ヒス束狭窄)

( A ) 房室結節アプローチ部 ( B ) 房室結節 ( C ) ヒス束貫通部近位 ( D ) ヒス束貫通部遠位  
 ( E ) ヒス束分岐部近位 ( F ) ヒス束分岐部遠位

A, B: 心房中隔下部の右心房側に心房筋と連続する概ね正常な房室結節がみられる。 C, D: 伝導系細胞束はヒス束の遠位にすすむにつれ徐々に減数している。 E, F: ヒス束分岐部から徐々に伝導系細胞数が増え始め、ヒス束遠位ではほぼ正常な伝導系細胞束が認められる。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu$ m。 AS, 心房中隔 ; VS, 心室中隔 ; CFB, 中心線維体。



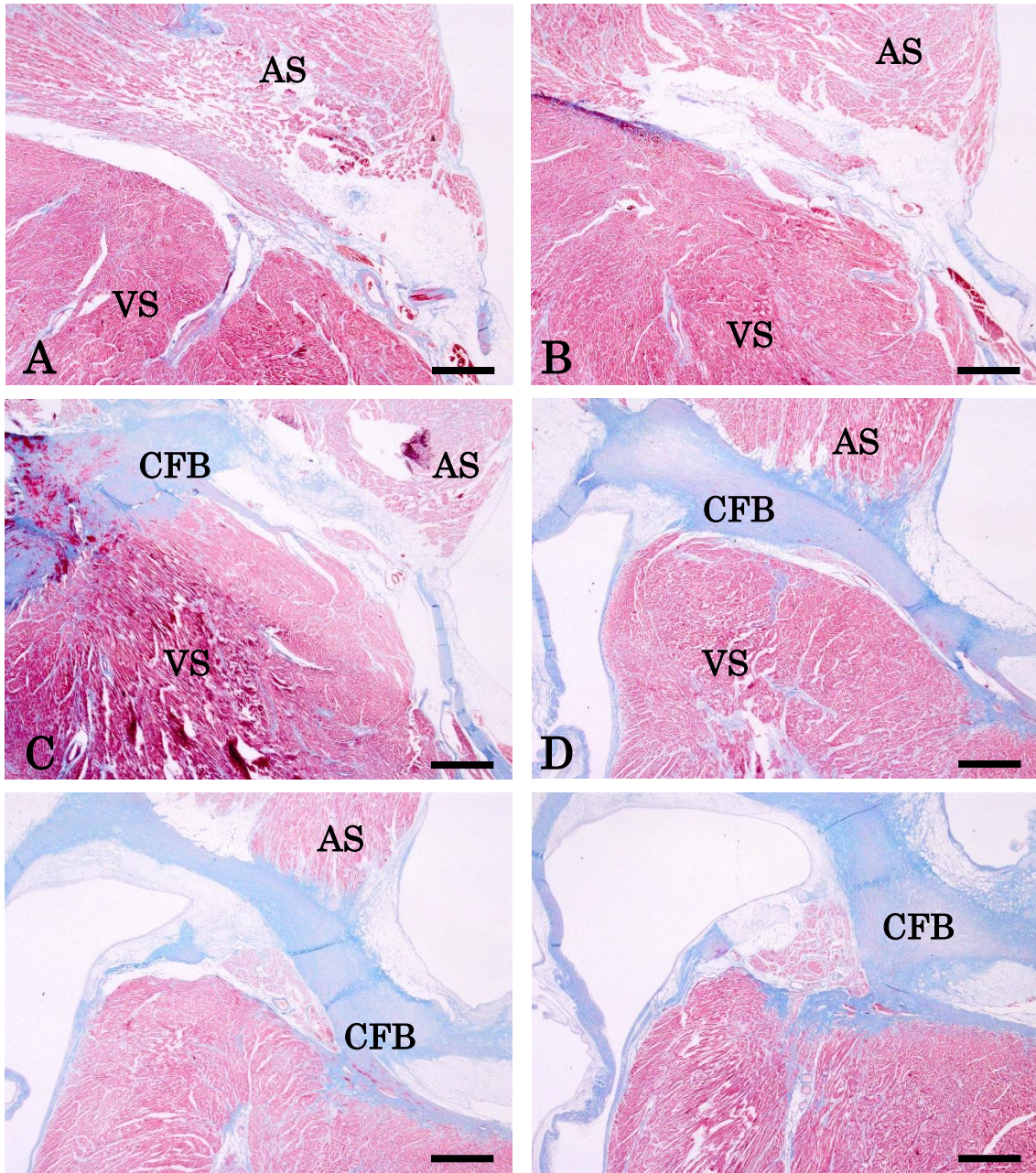


図 11. No.34 の房室接合部組織像(先天性異常例:心室中隔欠損)

(A) 房室結節アプローチ部 (B) 房室結節 (C) ヒス束貫通部近位 (D) ヒス束貫通部遠位  
(E) ヒス束分岐部近位 (F) ヒス束分岐部遠位

A, B: 心房筋から連続する正常な房室結節がみられる。 C: 伝導系細胞が徐々に減数し遠位にすすむにつれ、伝導系細胞束が細くなっている。 D: 伝導系細胞の著しい減数がみられ、伝導細胞束は顕著に扁平化している。 E,F: ヒス束分岐部から徐々に伝導系細胞束が太さを増している。 マッソン・トリクローム染色。 Bar = 1 mm。 AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。

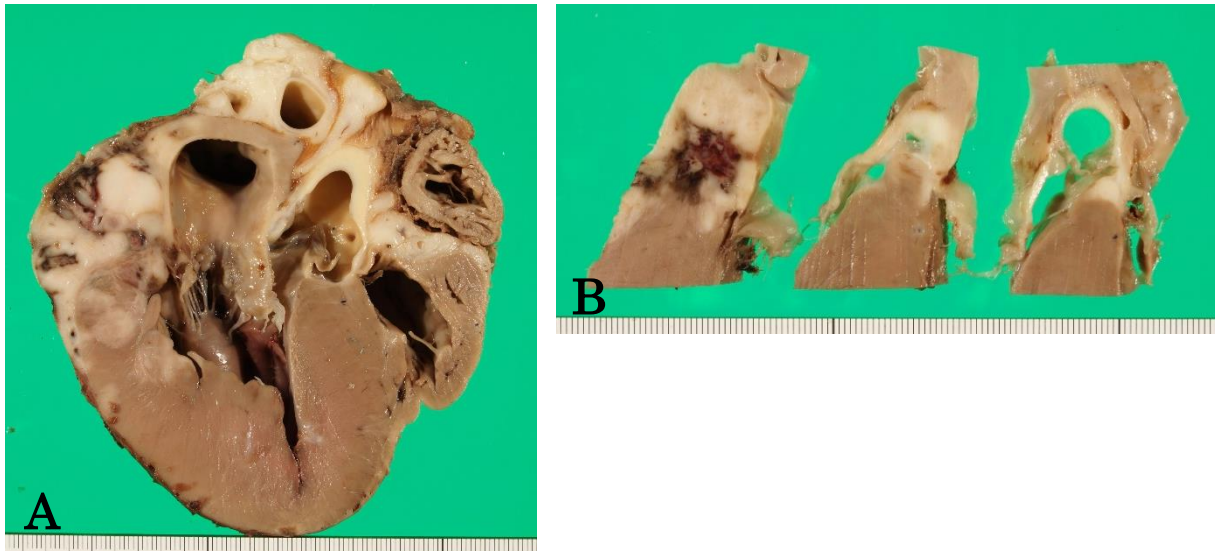


図 12. 第 3 度房室ブロック 腫瘍性疾患例の心臓の肉眼像

A: No.9(心臓原発リンパ腫)の心臓の縦断面。左室心筋内に白色の結節病巣がみられる。 B: No.9 の房室接合部の組織ブロック。心房中隔壁から心室中隔壁上部にかけて白色の病変部がみられる。目盛り = 1 mm。



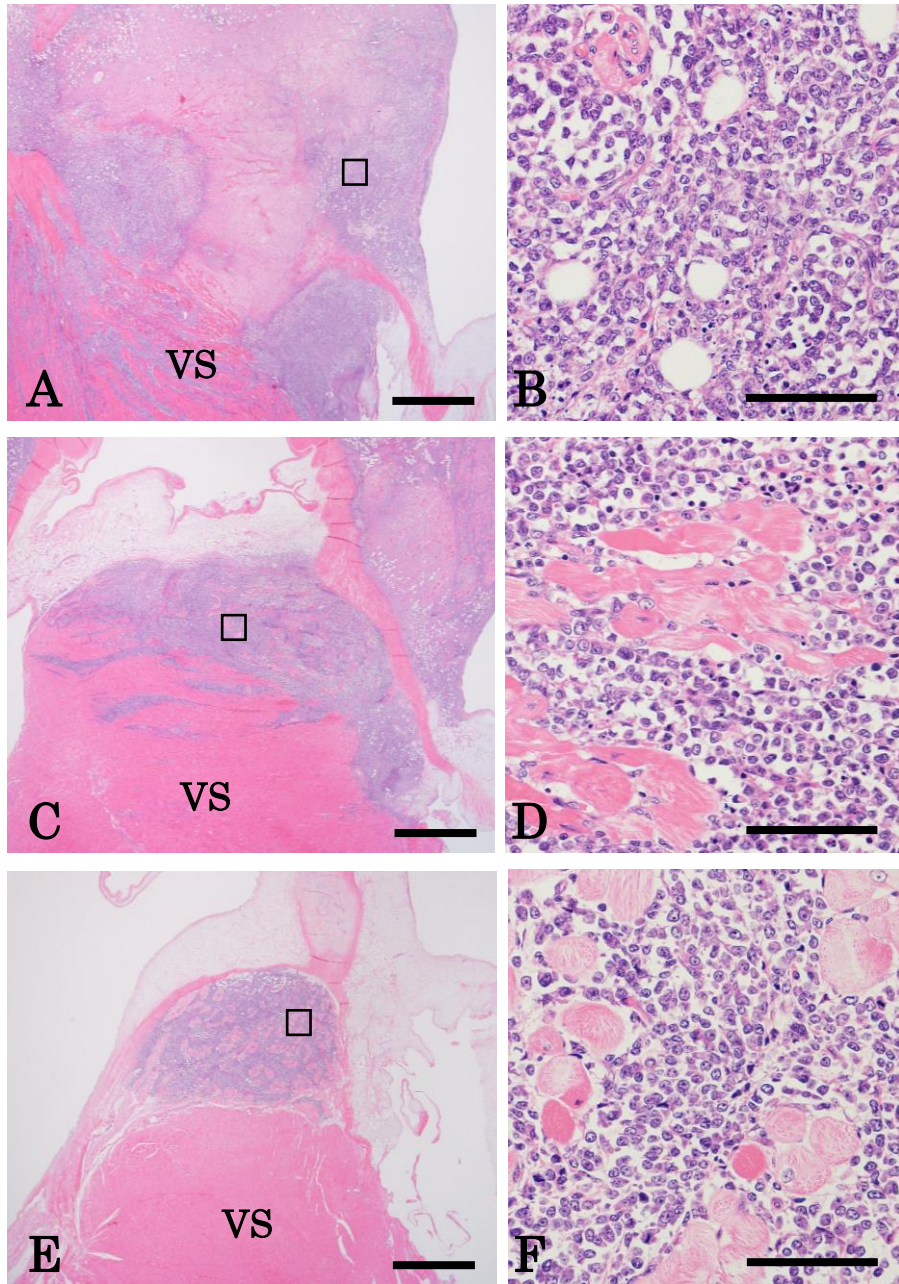


図 13. No.9 の房室接合部組織像(腫瘍性疾患例:心臓原発リンパ腫)

A: 房室結節組織像。心房中隔は腫瘍細胞に置換されており, 心房筋および伝導系細胞は観察されない。また, 腫瘍細胞は心室中隔にまで浸潤している。Bar = 1 mm。 B: A の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。 C: ヒス束貫通部組織像。心房中隔下部および心室中隔上部の心房筋は腫瘍細胞に置換され, 伝導系細胞は消失している。Bar = 1 mm。 D: C の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。 E: ヒス束分岐部組織像。心室中隔上部に走行する伝導系細胞束は腫瘍細胞の浸潤により消失している。Bar = 1 mm。 F: E の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。VS,心室中隔。



図 14. 第 3 度房室ブロック 腫瘍性疾患例の心臓の肉眼像

A: No.35 (悪性メラノーマ心臓転移)の右房および右室内腔。三尖弁の心房側に黒褐色の腫瘍が形成されており、右室の漏斗部の心筋に黒褐色の病変がみられる。 B: 心房中隔下部、心室中隔上部、三尖弁基部に黒褐色の腫瘍が形成されている。目盛り = 1 mm。



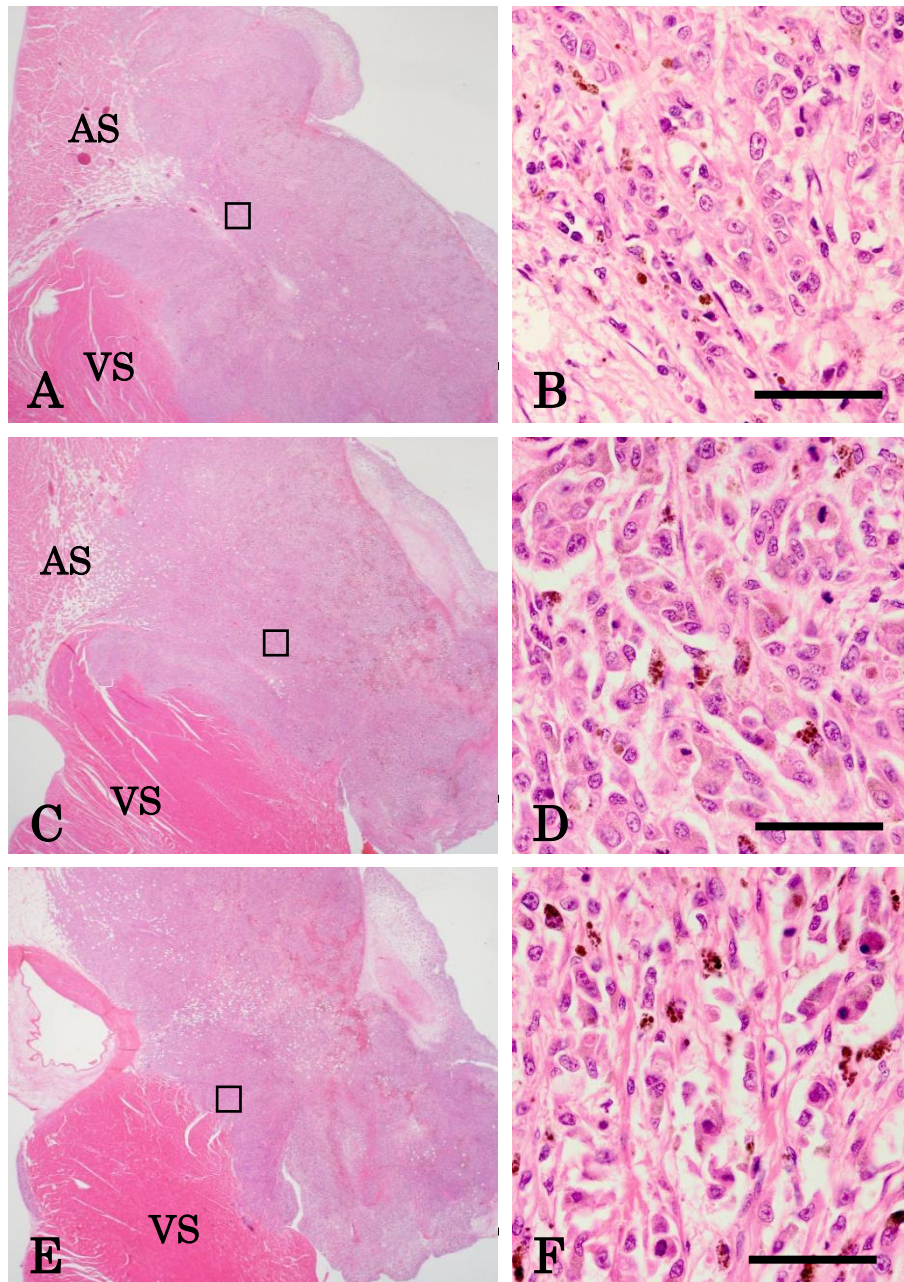


図 15. No.35 の房室接合部組織像(腫瘍性疾患例:悪性メラノーマ心臓転移)

A: 房室結節組織像。心房中隔下部および心室中隔上部は腫瘍細胞に置換されている。Bar = 1 mm。 B: A の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。 C: ヒス束貫通部組織像。心房中隔下部および心室中隔上部の心筋は腫瘍細胞に置換され、伝導系細胞は消失している。Bar = 1 mm。 D: C の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。 E: ヒス束分岐部組織像。心房中隔および心室中隔上部は腫瘍細胞に置換されており、伝導系細胞数は観察されない。Bar = 1 mm。 F: E の強拡大像。Bar = 50  $\mu$ m。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。AS, 心房中隔; VS, 心室中隔。

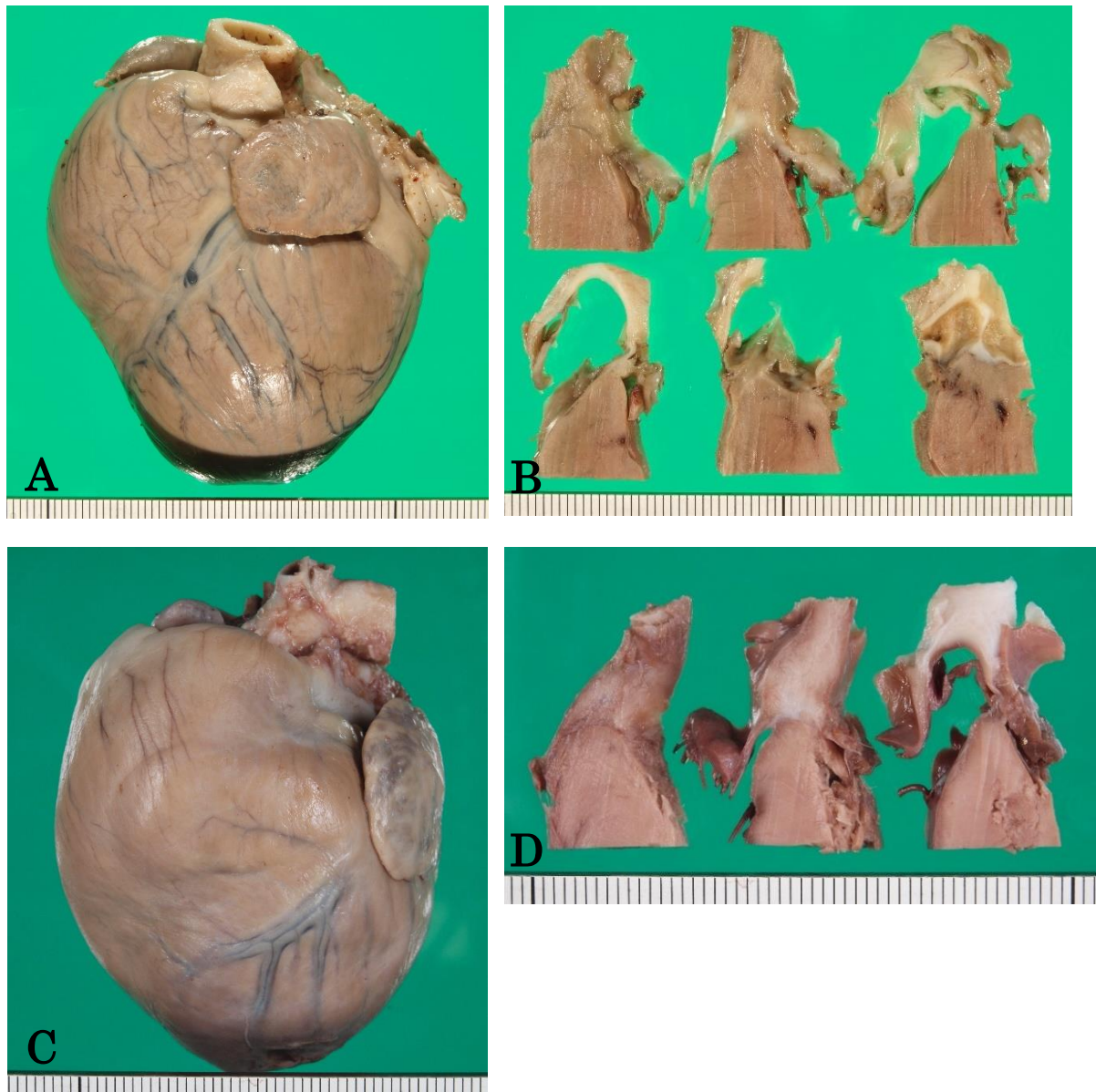


図 16. 第 3 度房室ブロック 房室結節アプローチ部位脂肪浸潤罹患例の心臓の肉眼像

A: No.10 の心臓の外観。心室は軽度に拡大し、心臓は丸みを増している。心筋は混濁している。

B: No.10 の房室接合部の組織ブロック。心房中隔下部には白色病巣がみられる。 C: No.33 の

心臓の外観。右室は顕著に拡大している。心筋全体は茶褐色を呈している。 D: No.33 の房室接

合部の組織ブロック。心房中隔は白色を呈している。目盛り = 1 mm。



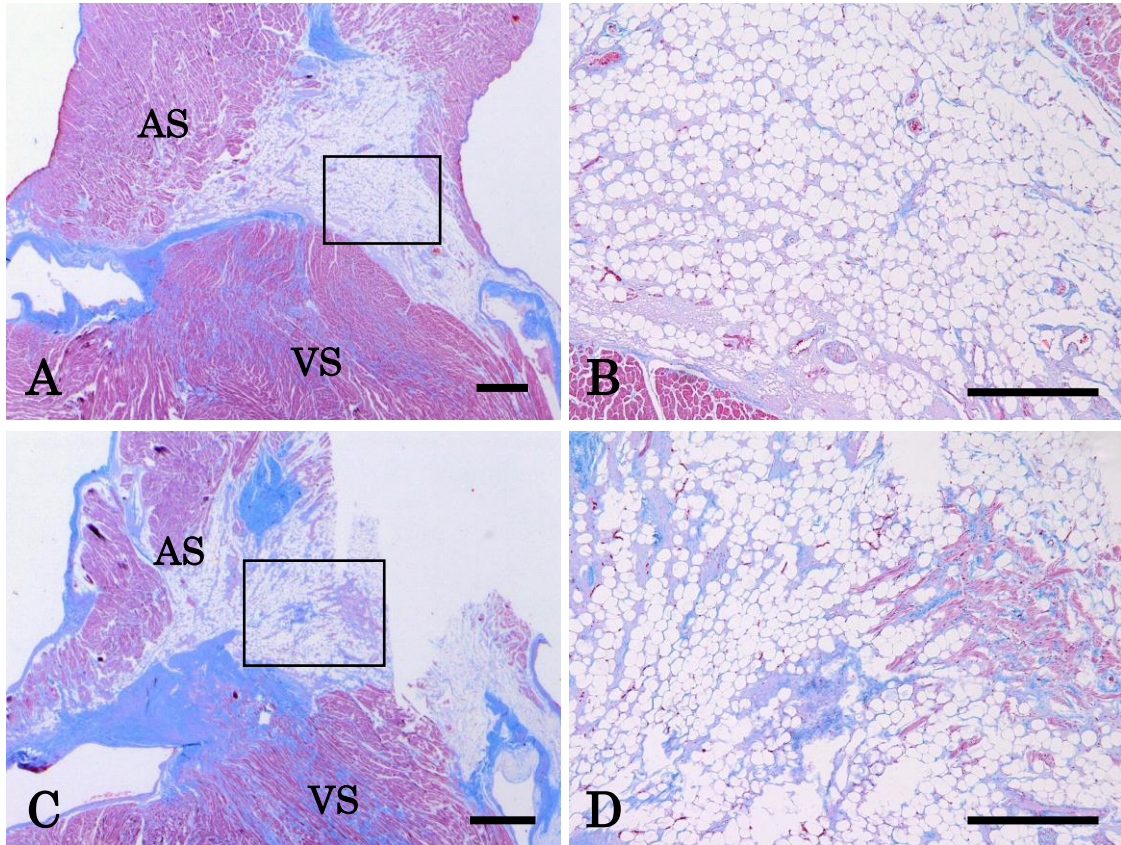


図 17. No.10 の房室接合部組織像(房室結節アプローチ部位脂肪浸潤罹患例)

A: 房室結節アプローチ部組織像。心房筋は減数し, 重度な脂肪細胞の浸潤がみられる。Bar = 1 mm。 B: A の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。 C: 房室結節組織像。房室結節の伝導系細胞は顕著に減数しており, 心房筋との連続性は途絶えている。Bar = 1 mm。 D: C の強拡大像。Bar = 500  $\mu$ m。いずれもマッソン・トリクローム染色。AS, 心房中隔; VS, 心室中隔。

## 考 察

本節では第3度 AVB を示した犬 36 例の心臓について詳細な病理学的検索を実施した。その結果、基礎心疾患として、13 例に LyMy, 12 例に MiEn, 各 2 例に CoAn (先天性のヒス束低形成と心室中隔欠損), CaTu (心臓原発リンパ腫とメラノーマ心臓転移), FaIn が認められたが, NoDe 群の 5 例に明らかな病的変化は見いだされなかった。房室伝導系に重度な傷害 (50% を超える伝導系細胞の脱落・消失) が認められた部位を基礎心疾患別にみると, LyMy 群の 13 例では AVN<sub>ap</sub> 8 例 (61%) – AVN 9 例 (69%) – HisP 12 例 (92%) – HisB 12 例 (92%) – LBB/RBB 7 例 (53%); MiEn 群の 12 例では HisP 9 例 (75%) – HisB 8 例 (66%); CoAn 群の 2 例では HisP 2 例 (100%); CaTu 群の 2 例では AVN<sub>ap</sub> 2 例 (100%) – AVN 2 例 (100%) – HisP 2 例 (100%) – HisB 1 例 (50%); FaIn 群の 2 例では AVN<sub>ap</sub> 2 例 (100%) – AVN 2 例 (100%) であった。すなわち, 第3度 AVB の発生を裏付ける伝導系細胞の顕著な脱落・消失は, LyMy 群では AVN<sub>ap</sub> ~ LBB/RBB のほぼ全域, MiEn 群では HisP ~ HisB, CoAn 群では HisP, CaTu 群では AVN<sub>ap</sub> ~ HisP, FaIn 群では AVN<sub>ap</sub> に首座していた。このように, 房室伝導系の傷害部位は各基礎心疾患群で概ね一定した傾向を示した。

LyMy 群の 13 例では, いずれの例においても AVN<sub>ap</sub> から LBB および RBB にかけてリンパ球性心筋炎像がみられ, この炎症性機転は同領域の伝導系細胞ならびに固有心筋細胞に重度の変性・脱落・消失をもたらしていた。本所見は心房筋と房室結節との連続性の途絶を形態学的に裏付けるものであった。当該病変は全例において房室伝導系のみならず心臓全体に波及していた。犬における LyMy の原因として, ウイルス感染 (パルボウイルス, ジステンパーウイルス, ヘルペスウイルス), 原虫感染 (*Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Hepatozoon canis*), 真菌感染 (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus terreus*), スピロヘータ感染 (*Borrelia burgdorferi*) のほか, 心毒性のある薬剤の投与, 薬物過敏症, 免疫異常などが挙げられている [1, 16, 18, 50]。しかしながら, 犬の LyMy とブロック発生との関連性について言及している報告は, われわれの知るかぎりみられない。本検索では, LyMy 群の 13 例すべてにおいて臨床的に薬物中毒は認められておらず, 1 歳と 2 歳の若齢犬 2 例を除く 11 例のいずれもパルボウイルス, ジステンパーウイルス, ヘルペスウイルスに対するワクチン接種を定期的に受けていた中年齢 ~ 高齢の成犬であった。さらに, 組織学的にグラム染色, レフレルのメチレンブルー染色, グロコット染色, チール・ネールゼン染色, ムチカルミン染



色によって検出可能な病原体は見いだされず、核内封入体等も観察されなかった。したがって、LyMy 群にみられた炎症性機転は、各種ウイルス、原虫などの感染症、あるいは薬物中毒に起因する可能性は低いことが示唆された。

実験動物やヒトに発生するリンパ球性心筋炎については、現在でも依然としてその原因が不明であるものが多い中で、さまざまな分子生物学的研究の結果から、急性ウイルス感染症に関連して発生するものもあることが明らかにされてきている[62, 83, 90,100,107]。その病因としては、感染したウイルス自体による直接的な組織傷害[2, 13], ウイルス感染によって引き起こされた自然免疫／獲得免疫機構による間接的な傷害[8, 35, 49], ウイルス感染に伴う宿主免疫バランスの不均衡[27]などが示されている。これらの研究結果を勘案すると、LyMy 群の房室接合部に観察された炎症性変化は、免疫介在性および／あるいは未知のウイルス感染によって発生したものである可能性が想起される。

MiEn 群では 12 例に共通して、房室弁からの粘液腫様変性の波及に起因する中心線維体基部の融解・変形ならびに心室中隔頂上部における心内膜線維化がみられ、これらの病的機転は中心線維体の直下を走行する His を広範に巻き込んでいた。His 内には線維組織あるいは線維脂肪組織が種々の程度に増生しており、HisP および HisB の伝導系細胞束を破壊・置換していた。加えて、心室中隔頂上部の心内膜下に位置する LBB および RBB の近位部でも、軽度～中等度の伝導系細胞の脱落ならびに線維組織性置換が観察された。一般に、どのような心疾患であっても房室伝導系を著しく傷害するものであれば AVB を惹起しうる。房室間伝導のブロック部位としてあげられるのが、AVNap, AVN, HisP,あるいは HisB, 脚の 3 枝(LBB の前・後枝と RBB)である[4]。MiEn の 12 例では、AVN と心房中隔基部の固有心筋とは正常に接続しており、また、AVN 自体にも異常は見いだされなかったが、HisP および／あるいは HisB に重度の傷害が観察されたことから、これらの部位に生じた器質的变化が第 3 度 AVB 発生の形態学的基盤をなしていたものとみなされた。

房室接合部の上記領域は、僧帽弁および三尖弁の基部と大動脈起始部ならびに中心線維体基部が近接し、解剖学的に非常に複雑な構造を有している。したがって、弁運動に伴う機械的／血行力学的ストレスが集中しやすく[4]、長年にわたるストレス感作は心室中隔頂上部ならびに中心線維体基部における線維増生を進行させる要因となる。その結果生じる房室接合部領域の硬化性変化は、ヒトで“心臓骨格左側硬化 sclerosis of the left side of the cardiac skeleton”と呼ばれ、加齢性変化とみなされている

[58]。高齢の AVB 患者では、この“心臓骨格左側硬化”がブロック発生の主要な原因となる[84]。本検索において MiEn 群に観察された房室接合部領域の器質的変化は、質的にヒトの“心臓骨格左側硬化”に合致するものであった。ちなみに、同様の病変は第 3 度 AVB を示した高齢犬の房室接合部領域にも見いだされている[47, 65]。すなわち、“心臓骨格左側硬化”は犬においてもヒト同様、心室中隔頂上部に生ずる加齢性変化であり、この線維化機転は高齢犬における第 3 度 AVB 発生に重要な役割を果たしていることが示された。また、いずれの MiEn 症例においても僧帽弁は中等度～重度に肥厚・変形しており、それに伴う弁の異常な動きは房室接合部領域への機械的／血行力学的ストレスを増大させることにつながる。したがって、MiEn は“心臓骨格左側硬化”を増強・促進する因子となっていたものと推察された。

MiEn 群の 12 例はいずれも MiEn に長期罹患していた高齢犬であった。僧帽弁および三尖弁の弁膜症の形態的特徴は、弁膜における多量の酸性粘液多糖類の沈着を伴う幼若な線維性結合組織の増生、すなわち“粘液腫様変性”である[4]。本病変は初期には弁膜の辺縁部に限局しているが、時間の経過とともに求心性に伸展して弁膜全体を巻き込み、しまいには房室弁の付着部である中心線維体へと波及していく[4]。その結果、MiEn 群のほとんどの例において中心線維体に融解・変形をもたらすとともに、房室伝導系をも侵して伝導系細胞の脱落・減数を引き起こしていた。したがって、MiEn 群では房室弁病変の波及が房室伝導系の傷害因子の 1 つとなっていたものと考えられた。

CoAn 群の 2 例では、いずれも中心線維体の心室中隔接合部が明らかに右室側に変位しており(あたかも三尖弁の付け根に向かってずり落ちているように見える)、この中心線維体の基部と心室中隔頂上部との間を走行する HisP の伝導系細胞束は、正常のそれに比べて著しく細いものであった。このような中心線維体の形成異常もしくは位置異常は、一方の症例(12 歳)では心室中隔膜性部欠損に起因するものであったが、もう一方の症例(3 歳)については不明であった。このような中心線維体の解剖学的異常を、中心線維体を含めた房室接合部の発生異常、あるいは他の心奇形(心房中隔欠損、心室中隔欠損、ファロー四徴など)に随伴した複合的な異常であるとされている[58, 60]。また、子牛やヒトの先天性心ブロック症例において房室接合部領域に類似した病変が観察されており、それらが房室ブロック発生の原因となっていたことが示されている[39, 61, 69]。なお、3 歳の症例に類似した房室伝導系の形態学的変化は、犬ではこれまでに遺伝性ヒス束狭窄がみられたパグ犬[40]、突然死したドーベルマン・ピンシャー[39]、一過性の心ブロックを示した若齢のボクサー犬[7]で認められている。

CaTu 群の 2 例のうち、心臓原発リンパ腫と診断された 1 例では、左房と左室の接合部に発生したリンパ腫の腫瘍性増殖性機転が周囲組織内に伸展し、AVNap, AVN および HisP の全域ならびに HisB の大半を侵し、伝導系細胞束を広範に破壊するとともに、伝導系細胞の著明な脱落・減数を引き起こしていた。房室伝導系に生じたこのような病変は、インパルスの伝導を完全に遮断することで第 3 度 AVB を惹起するのに十分なものであった。リンパ腫によって第 3 度 AVB が惹起された症例に関する報告は、ヒト[15, 74]や犬[96]でなされているが、その数はきわめて少ない。米国パデュー大学の 729,265 例の犬のデータベースによれば、心臓腫瘍症例はわずか 0.19% (1,383 例) であり、心臓の原発性または転移性リンパ腫の発生率はそのうちの 4% にすぎない[103]。また、MacGregor et al.[66]の報告では、米国およびブラジルの 3 施設の循環器科を受診した犬 7,248 例のうち、心臓リンパ腫症例は 0.12% を占めるに過ぎず、犬では心臓リンパ腫は非常にまれな腫瘍といえる。一方、心臓リンパ腫以外で第 3 度 AVB を示した犬の原発性心臓腫瘍症例は、これまでに平滑筋種(ラブラドル・レトリバー, 1 歳, 雌)[29], 大動脈小体腫瘍(ロットワイラー, 7 歳, 雄)[92]の 2 例が報告されているのみである。これらのうち、平滑筋種の症例では腫瘍組織が房室伝導系を巻き込んでいたとの組織所見が記されている[92]。いずれにしても腫瘍性浸潤が第 3 度 AVB の病因となることはきわめてまれである。

爪床に原発した悪性黒色腫が心臓に転移した 1 例では、房室接合部に生じた悪性黒色腫の転移性増殖機転が周囲組織に伸展し、AVNap, AVN および HisP を侵し、伝導系細胞の脱落・消失を引き起こしていた。上述のように犬の心臓腫瘍の発生頻度は低い。Ware et al.[103]の報告によれば、当該疾患の発生率は犬で 0.19% である。そのうち 84% は原発性であり、転移性の腫瘍は 16% に過ぎない。一方、ヒトの心臓腫瘍では原発性に比べて転移性のものがはるかに多く、その発生頻度は原発性腫瘍の 20~40 倍[71]あるいは 100 倍[10]である。なお、ヒトで最も心臓転移をきたしやすい腫瘍は悪性黒色腫とされているが[101], 第 3 度 AVB をきたした症例は少ない[14, 86]。犬において悪性黒色腫の心臓転移が第 3 度 AVB を引き起こした報告例は、著者が調べた限りでは見当たらない。

FaIn 群の 2 例では、いずれも心底部に沈着していた多量の脂肪組織が心室中隔の基部にまで浸潤しており、心房中隔下部の心筋層をほぼ完全に置換していた。その結果、AVN は豊富な脂肪組織内に孤立した状態となり、心房壁の固有心筋との連続性が絶たれていた。したがって、AVNap の器質的障害によって第 3 度 AVB が引き起こされたことは確かであるが、このような脂肪組織性の心筋置換が

AVN<sub>ap</sub> に選択的に生じた原因については不明である。いずれも高齢犬であることから、加齢性病変の一形態とも考えられるが、残念ながらそれを裏付けるエビデンスや文献的証拠は得られていない。

NoDe 群の 5 例では、心臓自体の形態異常や固有心筋レベルでの器質的障害は観察されなかった。また、房室伝導系細胞の脱落・減数はいずれも軽度にとどまっており、第 3 度 AVB の発生につながるような房室伝導系傷害は見いだされなかった。犬の第 3 度 AVB は、一般に心臓の先天性奇形(大動脈狭窄、心室中隔欠損など)、炎症性疾患(細菌性心内膜炎、ライム病性心筋炎など)、変性性疾患(心内膜症あるいは心筋線維化による房室伝導系傷害)などがその原因となり得るが、高カリウム血症、ジギタリス中毒、β 遮断薬や Ca チャンネル遮断薬の投与など機能的要因によっても生じることがある「[12, 47, 50]。これらの 5 例には抗不整脈薬投与の既往がなく、電解質異常もみられなかったことから、房室伝導系に内在する機能的障害に起因していた可能性が高いものと考えられた。

結論として、犬における第 3 度 AVB 発生の形態学的基盤をなしていたのは、AVN<sub>ap</sub>, AVN, His, LBB・RBB からなる房室伝導系内の 1 箇所あるいは複数箇所における伝導系細胞の脱落・減数であり、これには房室接合部領域に重度の器質的障害をもたらす各種の心疾患が密接に関わっていた。多くみられた基礎心疾患はリンパ球性心筋炎と僧帽弁心内膜症であり、前者は固有心筋のみならず、房室伝導系の特殊心筋をも直接浸食することにより、そして後者は房室接合部に生ずる加齢性変化(心臓骨格左側硬化)を増強・促進させることによって房室伝導系傷害を引き起こすことが明らかになった。なお少数例ではあるが、房室接合部あるいは房室伝導系の先天性異常、原発性および転移性の心臓腫瘍、房室接合部への脂肪浸潤などもブロック発生の原因となりうることが示された。

## 第 2 節

### 補充収縮の QRS 波形と房室伝導系病変との相関

#### 背 景

第 3 度の房室ブロック (AVB) では、心房は洞結節で産生されたインパルスによって比較的速いレートで活動を続けるが、心室は伝導途絶部位よりも下位の自動中枢がペースメーカーとなるため (補充調律)、心房よりもはるかに遅いレートで活動する [48, 78, 104]。第 3 度 AVB の臨床症状や予後は、房室伝導系におけるブロック部位の所在によって大きく異なる。そこで医学領域では、伝導途絶部位を確定するのにカテーテル電極によるヒス束心電図検査が用いられるが、体表心電図から得た RS 群の情報を代用することも多い [70, 78, 104]。一般にヒトの第 3 度 AVB では、下位中枢が“ヒス束分岐部もしくはその上流”に位置する場合 (房室接合部調律) には、QRS 幅は正常であり (narrow QRS ; 0.11 秒以内)、その形状は洞調律時のそれに類似する (心室レート 40 / 分以上)。一方、下位中枢が“脚もしくはその下流”に位置する場合 (心室固有調律) には、QRS 幅は広くなり (wide QRS ; 0.12 秒以上)、その形状は心室内伝導障害の存在を反映することとなる (心室レート 40 / 分未満) [24, 48, 70, 78, 104]。このように、第 3 度 AVB では房室伝導系のどの部位が下位自動を担うか (補充収縮の発生部位) によって QRS 幅と心室レートに違いが生じる。また、このことは第 3 度 AVB 罹患者における房室伝導系の形態学的検索でも検証されている [6, 82]。同様の QRS 所見については犬の心臓病に関する成書の中でも触れられているが [12, 50]、実際に犬で房室伝導系が傷害されている部位と QRS 群との関連性について言及した報告は見当たらない。そこで本節では、犬の第 3 度 AVB 症例から得た体表心電図情報が、房室伝導系の傷害部位を推定するうえでどの程度有用であるかを検討した。

## 材料と方法

### 1. 対象動物

心電図検査により第3度 AVB と診断され、死後に病理学的検索を実施した犬 36 例(雄 22 例及び雌 14 例; 死亡時年齢 1~16 歳 -  $11.2 \pm 3.6$  歳 [平均 $\pm$ 標準偏差])を本検索の対象とした。主要な臨床徴候は全例に共通して失神、活力低下または沈うつであり、虚脱や腹水貯留も少数例にみられた。なお、第3度 AVB と診断された段階で、いずれの例にも抗不整脈薬の投与はなされておらず、電解質異常も認められなかった。これら 36 例における第3度 AVB 診断後の生存期間中央値は 199.5 日で、心臓ペースメーカー植込み術(PMI)を実施した 24 例では 350 日(30~1,885 日)、PMI 未実施の 12 例では 8 日(1~304 日)であった。なお、第1節に示したように心臓の病理学的検索では、基礎心疾患として 13 例(8.8 $\pm$ 3.9 歳)にリンパ球性心筋炎(LyMy)、12 例(14.0 $\pm$ 1.9 歳)に僧帽弁心内膜症(MiEn)、2 例(3 および 12 歳)に先天性異常(CoAn; 心室中隔欠損と先天性ヒス束狭窄が各 1 例)、2 例(11 および 12 歳)に原発性または転移性腫瘍(CaTu; 原発性心臓リンパ腫と悪性メラノーマ心臓転移が各 1 例)、2 例(14 および 15 歳)に房室接合部への重度脂肪浸潤(FaIn)を認めたが、残りの 5 例(9.2 $\pm$ 3.4 歳)に明らかな病的変化は見いだされなかった。なお、房室伝導系の組織所見については、第1節で得た検索結果を用いた。

### 2. 心電図の解析

心電図の解析には第3度 AVB 診断時(第1病日)に 30 秒以上連続記録した体表心電図(標準肢誘導・第2誘導)を用い、QRS 群の持続時間(QRS 幅)と数(心室レート)を回顧的に調べた。なお、QRS 幅としては 5 つの連続した QRS 群の持続時間の平均値を用いた。一般に QRS 幅の正常上限は、小型ないしは中型犬で 0.04~0.05 秒、大型犬で 0.06 秒とされていることから、それらの数値を基に、正常幅の QRS 群を narrow QRS (図 18A)、これより幅広い QRS 群を wide QRS とした(図 18B)。また、心室レートについては、成書に記されているように 40/分未満、40~60/分、60/分以上の 3 群に分けた [12, 50]。



図 18. 第 3 度房室ブロック症例の心電図

A: No.28 (僧帽弁心内膜症罹患例) の心電図。心房レートは 147/分, 心室レートは 63/分, QRS 持続時間は 0.04 秒と正常範囲内にある ( narrow QRS )。II 誘導, 50 mm/sec。 B: No.23 (リンパ球性心筋炎罹患例) の心電図。心房レートは 122/分, 心室レートは 71/分, QRS 持続時間は 0.08 秒と延長している ( wide QRS )。II 誘導, 50 mm/sec。

## 結 果

第 1 節に記したように、房室伝導系の組織学的検索では、心臓に明らかな基礎疾患が見いだされなかった 5 例には、房室結節 (AVN)、ヒス束貫通部 (HisP)、ヒス束分岐部 (HisB) および／あるいは左脚・右脚 (LBB・RBB) の伝導系細胞にごく軽度～軽度の脱落・減数が認められたのみであり、それらの連続性は良好に保たれていた。しかしながら、これら 5 例を除く 31 例の房室伝導系にはいずれも顕著な病的変化が観察された。すなわち、FaIn 2 例では重度の脂肪浸潤により心房中隔下部で心房筋と AVN との繋がりが途絶えており、CoAn 2 例ではともに HisP が著しく狭小化していた。残りの 27 例では、AVN (11 例)、HisP (26 例)、HisB (22 例) 及び／あるいは LBB・RBB (9 例) に、線維増生 (図 19A)、粘液腫様変性、LyMy (図 19B)、あるいは腫瘍細胞の浸潤・増殖に起因する伝導系細胞の顕著な脱落・消失がみられ、房室伝導系の連続性はほぼ完全ないしは完全に絶たれていた。なお、房室伝導系に見いだされた重度傷害部位のうちで最も下部 (末梢側) に位置していたのは (以下、傷害末端部)、AVN<sub>ap</sub> 2 例、HisP 7 例、HisB 15 例、LBB・RBB 7 例であった (表 3)。

第 3 度 AVB 36 例のうち、房室伝導系に重度の傷害がみられた 31 例の QRS 幅は 0.04～0.11 秒であり、narrow QRS 4 例、wide QRS 27 例であった。narrow QRS の 4 例では、傷害末端部は AVN<sub>ap</sub> 1 例、HisP 3 例であった (表 3)。wide QRS の 27 例では、傷害末端部は HisB 15 例、LBB・RBB 7 例であり、残りの 5 例では AVN<sub>ap</sub> (1 例) あるいは HisP (4 例) が侵されていた (表 3)。なお、房室伝導系に著変が認められなかった 5 例の QRS 幅は 0.05～0.12 秒で、narrow QRS 2 例、wide QRS 3 例であった。一方、これら 31 例の心室レートは 18～91/分であり、40/分未満 15 例、40～60/分 7 例、60/分以上 9 例であった (表 3)。40/分未満の 15 例のうち傷害末端部が LBB・RBB あるいは HisB であったのは 11 例、40～60/分の 7 例のうち傷害末端部が HisP あるいは AVN<sub>ap</sub> であったのは 2 例であった。また、60/分以上の 9 例についてみると、傷害末端部は HisP 3 例、HisB 3 例、LBB・RBB 3 例であった (表 3)。なお、房室伝導系に著変が認められなかった 5 例の心室レートは 38～78/分であった。



表3 第3度房室ブロック犬31例の房室伝導系重度障害部位とQRS群の幅及び数

重度障害部位	QRS幅		心室レート(/分)		
	narrow	wide	< 40	40 ~ 60	60 <
AVNap	1	1	1	1	0
AVN	0	0	0	0	0
HisP	3	4	3	1	3
HisB	0	15	8	4	3
LBB・RBB	0	7	3	1	3
計(n=31)	4	27	15	7	9

AVNap, 房室結節アプローチ部; AVN, 房室結節

HisP, ヒス束貫通部; HisB, ヒス束分岐部; LBB, 左脚; RBB, 右脚

narrow QRS: 正常幅のQRS群(小型~中型犬 0.04 ~ 0.05秒; 大型犬  $\leq$  0.06秒)

wide QRS: 幅広いQRS群(小型 ~ 中型犬 0.05秒  $\leq$  ; 大型犬 0.06秒  $\leq$  )

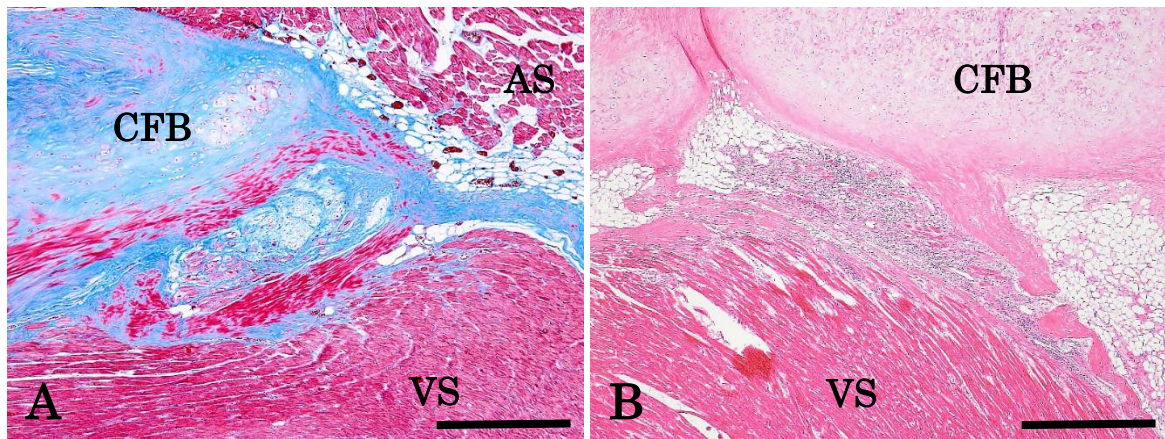


図 19. 第 3 度房室ブロック症例の房室接合部組織像

A: No.8(僧帽弁心内膜症罹患例)の房室接合部領域の組織像。中心線維体の基部において著しく増生した線維組織が、その下部を走行するヒス束貫通部を巻き込み、伝導系細胞の脱落・消失を引き起こしている。マッソン・トリクローム染色, Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 B: 症例 No.29(リンパ球性心筋炎罹患例)の房室接合部領域の組織像。ヒス束貫通部にはリンパ球を主体とした単核細胞が浸潤・集簇し、多くの伝導系細胞が変性・脱落している。ヘマトキシリン・エオジン染色, Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。

## 考 察

一般に第3度 AVB では、QRS 幅と心室レートからブロック部位を推定することが可能であるとされている。ヒトの第3度 AVB 症例は、下位自動により発生する QRS 群の幅が正常なもの(narrow QRS; レート 40/分以上)と広いもの(wide QRS; レート 40/分未満)とに大別され、第3度 AVB の発生にかかわる病変部位は、前者では His 末梢部よりも上位(AVNap, AVN, HisP)に、後者では His 末梢部よりも下位(HisB, LBB・RBB, プルキンエ線維)に位置する [6, 80, 82, 84]。ちなみに Ohkawa et al [82]によれば、ヒトの第3度 AVB 症例 9 例の病理組織学的検索により、narrow QRS の 5 例ではヒス束末梢部よりも上位に線維化病変が、wide QRS の 4 例では左右両脚に線維化病変が確認されている。また、犬でもブロック部位が AVNap, AVN あるいは HisP に存在する場合には narrow QRS (レート 40~60/分)、ブロック部位が HisB あるいは LBB・RBB とその下流に存在する場合には wide QRS (レート 20~40/分)がみられるとされている [12, 50]。

今回の検索において房室伝導系に重度の器質的障害がみられた 31 例では、傷害末端部は AVNap 2 例, HisP 7 例, HisB 15 例, LBB・RBB 7 例であった。換言すると、傷害末端部より想定される下位自動中枢(以下、想定下位中枢)は HisP 2 例, HisB 7 例, LBB・RBB もしくはその下流 22 例となる。したがって、narrow QRS は 9 例, wide QRS は 22 例とみなされるが、実際にこの想定と合致していたのは前者の 9 例中 4 例, 後者の 22 例全例であった。すなわち、想定下位中枢と QRS 幅とが合致していたのは 31 例中 26 例(84%)であった。一方、31 例の心室レートについてみると、想定下位中枢が HisP と HisB であった 9 例では 40~60/分, LBB・RBB もしくはその下流であった 22 例では 20~40/分となることが予想される。しかし、この想定に合致していたのは前者の 9 例中 2 例, 後者の 22 例中 11 例であり、想定下位中枢と心室レートとが合致していたのは 31 例中 13 例(42%)にとどまった。なお、心室レートが 60/分を超える 9 例についてみると、傷害末端部は HisP 3 例, HisB 3 例, LBB・RBB もしくはその下流 3 例と、一定した傾向はみられなかった。

以上の検索結果をまとめると、心室レートよりも QRS 幅の方が房室伝導系の傷害部位をよりの確に映し出している可能性の高いことが示唆された。しかしながら、心室レートは自律神経活動など機能的因子の影響を受やすいのに加えて[78]、今回の解析では第3度 AVB 診断時に記録した 1 回分の心電図しか評価していないことも影響していた可能性がある。よって、心電図検査をさらに何回か実施してい

ば、より低い心室レートが得られていたかも知れない。その一方で、房室伝導系の形態学的な途絶部位と電気的な伝導途絶部位とが必ずしも一致していない可能性も否定できない。この点に関しては、今後犬の第3度 AVB 症例についてカテーテル電極により His 束電位を記録することで、房室伝導系の電氣的障害と形態学的所見とを摺り合わせる必要がある。

本検索に用いた犬の第3度 AVB 36 例のうち、心臓に明らかな基礎心疾患が認められなかった 5 例については、房室伝導系にも AVB の発生につながるような重度な器質的障害は見いだされなかった。犬の第3度 AVB は、一般に心臓の先天性奇形(大動脈狭窄、心室中隔欠損症など)、炎症性疾患(細菌性心内膜炎、ライム病性心筋炎など)、変性性病変(心内膜症あるいは心筋線維化による房室伝導系傷害)などがその原因となりうるが、高カリウム血症、ジギタリス中毒、β 遮断薬や Ca チャンネル遮断薬の投与など機能的要因によっても生じることがある[12, 47, 50]。これら 5 例には基礎心疾患が認められなかっただけでなく、房室伝導系にも顕著な器質的障害は観察されなかった。加えて、抗不整脈薬投与の既往がなく、電解質異常もみられなかったことから、房室伝導系に内在する機能的障害に起因していた可能性が高いものと考えられた。換言すると、犬の第3度 AVB 症例の多くは房室伝導系に器質的異常を有しているが、房室伝導系自体の機能的異常に起因する例も少なからず含まれていることが明らかになった。

## 小 括

第 1 節では、犬における第 3 度 AVB の発生と基礎心疾患および房室伝導系病変との関連性について明らかにする目的で、第 3 度 AVB 罹患犬 36 例の心臓を用いて詳細な病理学的検索を実施した。その結果、基礎心疾患として、13 例に LyMy, 12 例に MiEn, 各 2 例に CoAn (先天性のヒス束低形成と心室中隔欠損), CaTu (心臓原発リンパ腫とメラノーマ心臓転移), FaIn が認められたが、残りの 5 例 (NoDe) に明らかな病的変化は見いだされなかった。第 3 度 AVB の発生に直結する伝導系細胞の顕著な脱落・消失は、LyMy 群では AVNap~LBB/RBB のほぼ全域, MiEn 群では HisP~HisB, CoAn 群では HisP, CaTu 群では AVNap~HisP, FaIn 群では AVNap に主座していた。なお, NoDe 5 例ではいずれも房室伝導系細胞の脱落・減数は軽度であり、第 3 度 AVB の発生につながるような房室伝導系傷害は見いだされなかった。

以上の検索結果をまとめると、犬における第 3 度 AVB 発生の形態学的基盤をなしていたのは、AVNap, AVN, His, LBB・RBB からなる房室伝導系内の 1 ないし複数箇所における伝導系細胞の脱落・減数であり、この伝導系傷害には房室接合部領域に重度の器質的障害をもたらす各種の心疾患が密接に関与していた。検索例の中でとくに多くみられた基礎心疾患は LyMy と MiEn であり、前者は固有心筋のみならず房室伝導系の特殊心筋をも直接浸食することで、そして後者は房室接合部に生ずる加齢性変化 (心臓骨格左側硬化) を増強・促進させることで房室伝導系傷害を引き起こしていることが明らかになった。その一方で、犬の第 3 度 AVB 症例の中には、その発生を房室伝導系の器質的障害では十分に説明しえないものが含まれていることも示された。

第 2 節では、犬の第 3 度 AVB 症例から得た体表心電図情報、すなわち補充収縮の QRS 波形が、房室伝導系の傷害部位を推定するうえでどの程度有用であるかを検証することとした。そこで、第 1 節で心臓の病理学的検索を実施した 36 例のうち、房室伝導系に重度の器質的障害が見いだされた 31 例について、心電図上での QRS 幅および心室レートと重度傷害部位との関連性を検討した。ちなみに、これら 31 例において、房室伝導系の傷害末端部から想定される下位自動中枢 (想定下位中枢) は、HisP 2 例, HisB 7 例, LBB・RBB 22 例であった。QRS 幅に関しては、正常な QRS 群 (narrow QRS) が 4 例, 幅広い QRS 群 (wide QRS) が 27 例であり、想定下位中枢と QRS 幅とが合致していたのは 31 例中 26 例 (84%) であった。一方、心室レートは 40/分未満が 15 例, 40~60/分が 7 例, 60/分以上

が 9 例であり, 想定下位中枢と心室レートが合致していたのは 31 例中 13 例(42%)であった。

以上の検索結果をまとめると, 心室レートよりも QRS 幅の方が房室伝導系の傷害部位をよりの確に映し出している可能性の高いことが示唆された。しかしながら, 心室レートは自律神経活動など機能的因子の影響を受けやすいため, こうした因子が少なからず影響していた可能性は否定できない。



## 第 2 章

### リンパ球性心筋炎に起因する第 3 度房室ブロックの心臓病理

## 序 文

第3度房室ブロック(AVB)の原因は、大動脈狭窄や心室中隔欠損などの先天性心疾患、重度の薬物中毒(ジギタリス, β遮断薬, カルシウムチャンネル遮断薬など), アミロイドーシスや腫瘍などの浸潤性的心筋疾患, 心筋梗塞, 肥大型心筋症, 細菌性的心筋炎や心内膜炎, ライム病, Chagas病, 特発性線維症(コッカー・スパニエル, ジャーマン・シェパード), 高カリウム血症や低カリウム血症などの電解質異常等々, 多岐にわたっている[50, 76, 104]。しかし小動物臨床の現場では, 上記原因のいずれにも当てはまらない第3度 AVB 症例に遭遇する機会は決して少なくない。ちなみに Kaneshige et al.[46]はそうした原因不明の第3度 AVB 症例の中にリンパ球性心筋炎(LyMy)を見いだしている。

一方, 第3度 AVB を含めた重篤な不整脈を引き起こす LyMy に関する犬での報告は, 上記の Kaneshige et al.[46]のそれを除くと, 著者の知る限り以下の4つのみである: 完全 AVB を示した2歳のチワワの心臓(発生部位に関する記述なし)[1]; 完全 AVB を示した8歳のスプリンガー・スパニエルの心室筋(左室後壁, 乳頭筋, 心室中隔, 右室壁)[16]; 洞房停止と AVB を示した2歳のジャーマン・ショートヘアード・ポインターの洞結節[89]; 心房静止を示した10か月齢のスプリンガー・スパニエルの心臓全域(洞結節, 房室結節, ヒス束および左脚を含む)[42]。しかし, いずれにおいても刺激伝導系の病理学的検索は十分になされておらず, 不整脈の発生と LyMy との関係は明確にされていない。

第1章・第1節に記したように, 第3度 AVB 罹患犬36例の心臓を病理学的に検索したところ, 当該ブロック発生の原因となった心疾患の中で最も多く認められたのが LyMy であった。そこで本章では, 36例中13例に見いだされた LyMy の病因論の一端を追究するために, 特殊染色を用いた詳細な病理組織学的検索に加えて, リアルタイム RT-PCR 法を用いたウイルスゲノムの検出ならびに免疫組織化学的検索を実施した。

## 材料と方法

本検索には、LyMy がみられた第 3 度 AVB 罹患犬 13 例 (No.1, 5, 11-13, 17, 19, 23, 26, 29, 30, 32, 36) の心臓を用いた。

### 1. 対象動物の臨床的事項

**No.1** - ウェルシュ・コーギー・ペンブローク, 6 歳, 雌。腹囲膨満を主訴に近医を受診した。心電図検査にて第 3 度 AVB と多源性心室期外収縮が認められた。心房レートは 228/分であったが, 心室レートについては心室期外収縮が主体をなしていたため正確な計測は困難であった (心室期外収縮と併せて 65/分)。なお, 心室性補充収縮の QRS 群は持続時間 0.1 秒で, 心室内伝導障害を伴った幅の広い上向きの波形を呈していた (図 20A)。アトロピン負荷試験は陰性で, I-イソプレナリン塩酸塩を投与しても心室レートに変化はみられなかった。第 54 病日の段階では, 元気・食欲に問題なかったものの, 心電図検査では P 波が消失し, 心房静止を示した。また, 心室性補充収縮の QRS 群は左脚ブロックパターンを示し, 1 分間に 42 回出現していた (図 20B)。飼い主の希望によりペースメーカーの植込み (PMI) は実施せず, 腹水抜去を含めた対症療法を継続した。第 64 病日には意識昏迷となり来院した。その際に記録された心電図では, やはり P 波は認められず, 心室レートは 20/分程度まで減少していた。飼い主の希望によりさらなる治療は行わず, 第 65 病日に慢性心不全のため死亡した。

**No.5** - ミニチュア・ダックスフンド, 12 歳, 雄。失神と活力低下を主訴に近医を受診した。心電図検査では, 心房レート 150/分, 心室レート 32/分の第 3 度 AVB が認められた。QRS 群の持続時間は 0.10 秒と長く, 下向きの幅広い波形であった。同日に一時ペーシングを行い, 第 3 病日に PMI を実施した。経過は良好であったが, 第 90 病日に慢性腎不全のため死亡した。

**No.11** - シー・ズー, 9 歳, 雌。失神と活力低下を主訴に近医を受診した。心電図検査にて第 3 度 AVB が認められた。心房レートは 194/分, 心室レートは 40/分, QRS 群の持続時間は 0.07 秒で幅の広い下向きの波形であった (図 21A)。2 日後, PMI を実施した。その後の経過は良好であったが, 第 339 病日に呼吸困難となり, X 線検査で肺水腫と診断され, 強心剤と利尿剤による治療が施された。第 372 病日に再び呼吸困難となり, 同様の治療を行うも肺水腫は改善せず, 同日死亡した。

**No.12** - ラブラドル・レトリバー, 9 歳, 雌。腹囲膨満を主訴に近医を受診し, 腹水の貯留が確認され

た。腹水抜去後の一般状態は良好であったが、不整脈が認められたため心電図検査を実施したところ、第3度 AVB が認められた。心房レートは 187/分、心室レートは 36/分、QRS 群の持続時間は 0.08 秒で幅の広い下向きの波形を呈していた(図 21B)。第2病日に PMI が実施され、その後は良好に経過していた。第 917 病日に慢性心不全のため死亡した。

**No.13** - チワワ, 2 歳, 雄。突然の虚脱と呼吸困難を主訴に近医を受診した。その 2 日後、多発する失神に対して心電図検査を実施したところ、第3度 AVB と多源性心室期外収縮が認められた。心房レートは 144/分であったが、心室期外収縮が多発していたため心室レートの正確な計測は困難であった(心室性補充収縮と併せて 75/分)。なお、心室性補充収縮の QRS 群は持続時間 0.07 秒で上向きの波形であった。さらなる精査のために行ったホルター心電図検査でも心室頻拍を伴う第3度 AVB が記録された。本例は第5病日に突然死したため、PMI は実施していない。

**No.17** - ゴールデン・レトリバー, 13 歳, 雄。活力低下を主訴に近医を受診し、心電図検査にて第3度 AVB と診断された。心房レートは 150/分、心室レートは 29/分であり、QRS 群の持続時間は 0.09 秒で幅の広い下向きの波形を示した(図 21C)。同日、PMI を実施した。第77病日にペースメーカー・ジェネレーター部位に膿瘍形成が認められたため、第96病日にペースメーカーの移設を行った。第220病日、ペースメーカー・リード部位への血栓の付着が疑われ、血栓溶解剤を使用した。第234病日に状態が悪化し、リンパ腫により死亡した。

**No.19** - シー・ズー, 8 歳, 雄。突然の発咳と呼吸促迫を主訴に近医を受診し、肺水腫および第3度 AVB と診断された。心電図検査では、心房レート 182/分、心室レート 64/分、QRS 群の持続時間は 0.07 秒で幅の広い多形性の下向きの波形が認められた。第3病日に PMI が行われ、その後の経過は良好であった。しかし、第90病日後に発咳が再発し、第120病日以降は肺水腫、さらに第180病日には四肢麻痺と腹水貯留が認められ、第193病日に慢性心不全により死亡した。

**No.23** - ミニチュア・ダックスフンド, 9 歳, 雄。1 か月ほど前からの流涎と活力低下を主訴に近医を受診した。心電図検査にて右脚ブロック形態を示す第3度 AVB が認められた。心房レート 122/分、心室レート 71/分、QRS 群の持続時間は 0.08 秒で幅の広い下向きの波形を呈していた。同日、PMI を実施し、第3病日に肺炎を発症したものの、第9病日には治癒した。その後、経過は良好であったが、第90病日に胸水の貯留が認められ、第112病日に心不全で死亡した。

**No.26** - ジャック・ラッセル・テリア, 10 歳, 雌。ふらつきと運動不耐性, 多発する失神を主訴に近医を受診した。X 線検査では, 胸水の貯留が認められた。心電図検査にて第 3 度 AVB が認められた。心房レートは 180/分, 心室レートは 35/分, QRS 群の持続時間は 0.08 秒で幅の広い下向きの波形を呈していた(図 22A)。同日, PMI を実施した。その後の経過は良好であったが, 第 56 病日に心房静止(図 22B), 第 75 病日に食欲不振となり, 第 83 病日に慢性心不全により死亡した。

**No.29** - ウェルシュ・コーギー・ペンブローク, 10 歳, 雄。食欲不振と腹囲膨満を主訴に近医を受診した。腹部超音波検査にて腹水貯留がみられ, 心電図検査では心房レート 186/分, 心室レート 46/分の第 3 度 AVB が認められた。QRS 群の持続時間は 0.07 秒で幅の広い上向きの波形を呈していた。第 3 病日に PMI を実施した。第 8 病日に胃拡張胃捻転症候群を発症したが, 比較的速やかに回復し, 以後の経過は良好であった。ところが第 206 病日に突然死した。

**No.30** - ゴールデン・レトリバー, 1 歳, 雌。運動不耐性ならびに突然の虚脱を主訴に近医を受診した。心電図検査では, 心房レート 156/分, 心室レート 44/分の第 3 度 AVB が認められた。QRS 群の持続時間は 0.10 秒で幅の広い下向きの波形を呈していた。飼い主の希望により PMI を実施せず, 運動制限と内科的治療により経過を観察していた。徐々に一般状態が改善されてきたため, 第 16 病日に運動量を増やしたところ, その直後に突然死した。

**No.32** - ミニチュア・ピンシャー, 14 歳, 雄。腹囲膨満を主訴に近医を受診した。腹部超音波検査にて腹水貯留がみられた。心電図検査では心房レート 188/分, 心室レート 75/分の第 3 度 AVB が認められた。QRS 群の持続時間は 0.08 秒で幅の広い下向きの波形を呈していた。第 4 病日に PMI を実施し, 以後の経過は良好であったが, 第 845 病日に血尿により来院した。NSAIDs の投与によって様子を見ていたが, 間欠的な血尿を繰り返し, 第 1,120 病日左心不全によって死亡した。

**No.36** - キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル, 11 歳, 雄。一昨日のシャンプー時に初めて失神を起こしたが, 本日はそれを 5~6 回繰り返しているとの主訴に近医を受診した。心電図検査では心房レート 194/分, 心室レート 34/分の第 3 度 AVB が認められた。QRS 群の持続時間は 0.07 秒で幅の広い上向きの波形を呈していた。すでに左心不全の状態が進行していたため, 内科的治療により経過観察としたが, 第 3 病日に死亡した。

全 13 例の心電図所見をまとめると, 心房レート(13 例)は  $171.1 \pm 25.6$  /分(118~228/分), 心室レ

ート(心室期外収縮のみられなかった 11 例)は  $46.0 \pm 16.4$  /分(29~71/分), QRS 持続時間(心室期外収縮のみられなかった 11 例)は  $0.081 \pm 0.011$  (0.07~0.10 秒)であった。診断後の生存期間(3~1,120 日)の平均は  $262.8 \pm 353.9$  日であり, 生存期間中央値は 112 日であった。なお, 診断時年齢は  $8.8 \pm 3.9$  歳(1~13 歳)であった。PMI を実施した 9 例の生存期間は 83~1,120 日(生存期間中央値 206 日)で, PMI 未実施の 4 例では 3~65 日(生存期間中央値 10.5 日)であった。一方, 3 例(No.23, 26, 30)で生前に測定した心筋トロポニン I(cTnI)の血中濃度は 0.18~3.3 ng/ml であった(参考値 <0.02 ng/ml)。

## 2. 心臓の病理学的検索

心臓の病理学的検索には第 1 章・第 1 節に記した方法に準じて実施した。併せて, 病原体検索のためにグラム染色, レフレルのメチレンブルー染色, グロコット染色, チール・ネールゼン染色, ムチカルミン染色も施した。

## 3. リアルタイム RT-PCR 法を用いたウイルスゲノムの検出

8 例(No.1,11-13,19,23,26,29)の心臓について, ウイルス感染の有無を確認するために TaqMan プローブを用いたリアルタイム RT-PCR を実施した。

### 1) 検出対象ウイルスの決定とプライマーおよびプローブの設計

検出対象ウイルスは, 心筋炎を引き起こす可能性のある犬パルボウイルス(CPV), 犬ジステンパーウイルス(CDV), および犬ヘルペスウイルス(CHV)に加えて, ワクチンに使用されている犬コロナウイルス(CCV), 犬アデノウイルス I 型(CAV1), 犬アデノウイルス II 型(CAV2), 犬パラインフルエンザウイルス(CPMIV)の計 7 種類とした[33, 53, 64, 76]。陽性コントロールはリファレンス遺伝子の犬 GAPDH 遺伝子とした[106]。CPV, CDV, CHV, CCV および GAPDH の検出には, それぞれ過去の報告で設計されたプライマーとプローブを用いた[21-23, 97,106]。増幅のターゲット遺伝子はそれぞれ, VP2 gene, N Protein gene, glycoprotein B-encoding gene, M gene であった。CAV1 および CAV2 と CPMIV に関しては, 株間で保存されている E3 gene と haemagglutinin-neuraminidase gene をそれぞれターゲット遺伝子とした[34, 54, 88]。これらの遺伝子を用いて CLC Sequence Viewer (CLC bio, Aar



hus, Denmark)でコンセンサス配列を作製し、それをもとに PrimerQuest Tool (Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa, USA)を用いて CAV1 および CAV2 と CPMIV のプライマーおよびプローブを設計した。いずれのプローブも TaqMan プローブであり、5'末端には FAM を、そして 3'末端には TAMRA を標識した。プライマーとプローブの作製にはシグマアルドリッチジャパン(東京, 日本)に依頼した。

## 2) パラフィン包埋ブロックからの DNA および RNA サンプルの抽出

8 例の心筋パラフィン包埋ブロックから作製したそれぞれ 5  $\mu\text{m}$ ×10 枚の薄切片を滅菌したマイクロチューブに採取した。各症例につき合計 4 本作製し、DNA サンプル抽出に 2 本、RNA サンプル抽出に 2 本使用した。次に、RecoverAll™ Total Nucleic Acid Isolation Kit For FFPE(Life Technologies, Ambion division, Carlsbad, USA)を用い、規定の操作法に従って DNA および RNA サンプルを抽出した。その後、Qubit 2.0 instrument(Life Technologies, Invitrogen division, Darmstadt, Germany)と Qubit dsDNA HS Assay Kit(DNA サンプル)あるいは Qubit RNA HS Assay Kit(RNA サンプル)(いずれも Life Technologies, Invitrogen division, Darmstadt, Germany)を使ってそれぞれのサンプルの核酸濃度を測定した。リアルタイム RT-PCR で使用するサンプルの核酸濃度を 5 ng/ $\mu\text{l}$  で統一するため、Nuclease-free water (Ambion, Foster City, CA)で希釈した。

## 3) リアルタイム RT-PCR

本実験では DNA ウイルスと RNA ウイルスを同時に検出するため、One Step Reverse Transverse real-time PCR (OS-RT-qPCR)を実施した。

One-step PrimeScript RT-PCR Kit(TAKARA Biotech, 滋賀, 日本)を使用して反応溶液を作製した。マスターミックス(2X One step RT-PCR Buffer III 10  $\mu\text{l}$ , TaKaRa Ex Taq HS 0.4  $\mu\text{l}$ , PrimeScript RT Enzyme Mix II 0.4  $\mu\text{l}$ , Nuclease-free water 3.2  $\mu\text{l}$ )を 14  $\mu\text{l}$  ずつ 8 連チューブ(LightCycler® 8-Tube Strips, Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland)に分注した。次に、8 連チューブの左端から順に CPV, CHV, CAV1, CAV2, CDV, CPMIV, CCV, GAPDH のプライマーミックス(プライマーおよびプローブを 50  $\mu\text{M}$  ずつ含むように調整した)をそれぞれ 1  $\mu\text{l}$  加えた。8 連チューブの左端から 1~4 つ目のチューブには DNA サンプルを、5~7 つ目のチューブには RNA サンプルを 5  $\mu\text{l}$  分注し、それぞれ、CPV, CHV, CAV1, CAV2, CDV, CPMIV, CCV の反応溶液(合

計 20  $\mu$ l)とした。右端のチューブにはサンプルの代わりに Nuclease-free water を 5  $\mu$ l 入れ、陰性コントロールとした。さらに、別の 8 連チューブを用意し、左端 2 つのチューブにマスターミックス 14  $\mu$ l と GAPDH のプライマーミックス 1  $\mu$ l を分注した。左端のチューブには DNA サンプル、もう一方には RNA サンプルを加え、それぞれ陽性コントロールとした。OS-RT-qPCR は LightCycler<sup>®</sup> Nano(Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland )を用いて行った。PCR 条件は既報[99]に従って、逆転写反応は 45°C で 5 分間、初期熱変性は 95°C で 30 秒間とし、その後、熱変性(95°C で 10 秒間)、アニーリング(55°C で 20 秒間)および伸長反応(72°C で 20 秒間)の 3 つの過程を 40 サイクル繰り返した。データの解析には LightCycler<sup>®</sup> Nano Software(Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland )を使用した。

なお、クロスコンタミネーションを避けるために本実験は 2 回行い、2 回ともゲノムの増幅が認められた場合を陽性とした。

#### 4. 免疫組織化学的検索

第 3 度 AVB 罹患犬 13 例の心臓について、心筋層内に浸潤する炎症性細胞を免疫組織化学的に評価するとともに、IgG および補体 C3 の検出を試みた。免疫組織化学的検索には、厚さ 5  $\mu$ m に薄切したパラフィン切片にアビジン・ビオチン・ペルオキシダーゼ法を適用した。一次抗体には、T 細胞マーカーとして抗ヒト CD3 $\cdot$ マウスモノクローナル抗体(ダコ・ジャパン, 東京), B 細胞マーカーとして抗ヒト CD79 $\alpha$  $\cdot$ マウスモノクローナル抗体(ダコ・ジャパン, 東京), マクロファージマーカーとして抗ヒトリゾチーム $\cdot$ ウサギポリクローナル抗体(ニチレイバイオサイエンス, 東京), 免疫グロブリンマーカーとして抗イヌ IgG $\cdot$ ヤギポリクローナル抗体(BETHYL, USA), C3 補体抗体として抗イヌ C3 $\cdot$ ヤギポリクローナル抗体(BETHYL, USA)を用い、マウスあるいはウサギ抗体にはヒスト $\cdot$ ファイン SAB-PO(MULTI)キット<sup>®</sup>(ニチレイバイオサイエンス, 東京)を、ヤギ抗体にはヒスト $\cdot$ ファイン SAB-PO(Goat)キット<sup>®</sup>(ニチレイバイオサイエンス, 東京)を用い、それぞれの一次抗体について陽性対照/陰性対照となる組織を同時に染色した。

脱パラフィン処理後、pH 7.4 のクエン酸緩衝液中で 90°C $\cdot$ 20 分間の抗原賦活化処理を施し、室温で 30 分間静置した後に、1%過酸化水素加メタノールで 30 分間内因性ペルオキシダーゼ不活化処理を実施した。pH 7.4 のリン酸緩衝液で 2 分間 $\cdot$ 3 回の洗浄処理を行った後、10%ヤギ正常血清あるいは

10%ウサギ正常血清をスライド 1 枚当たり 2~3 滴滴下して 20 分間のブロッキング処理を施した。その後、25~1,500 倍に希釈した一次抗体をスライドガラス 1 枚当たり 200 $\mu$ l のせてプラスチックフィルムで覆い、湿箱内に 4 $^{\circ}$ C・12 時間静置した。pH 7.4 のリン酸緩衝液で 2 分間・3 回の洗浄後、二次抗体としてビオチン標識抗マウス+ウサギ IgG 抗体または抗ヤギ IgG 抗体を各スライドに 2~3 滴滴下、さらに pH 7.4 のリン酸緩衝液で 2 分間・3 回の処理後、酵素試薬としてペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを各スライドに 2~3 滴滴下、最後にジアミノベンジジン水溶液を各スライド当たり 200  $\mu$ l 滴下して、1~15 分間発色させた。水道水にて 2 分間流水洗浄後、マイヤーのヘマトキシリンで対比染色を行った。



図 20. No.1 の心電図(リンパ球性心筋炎例)

**A:** 第 1 病日の心電図。心房レートは 228/分、心室レートは心室期外収縮を併せて 65/分であった。QRS 群の持続時間は 0.10 秒で、幅の広い上向きの波形を呈する。II 誘導, 50 mm/sec。 **B:** 第 54 病日の心電図。P 波は消失している。心室レートは 42/分。II 誘導, 50 mm/sec。

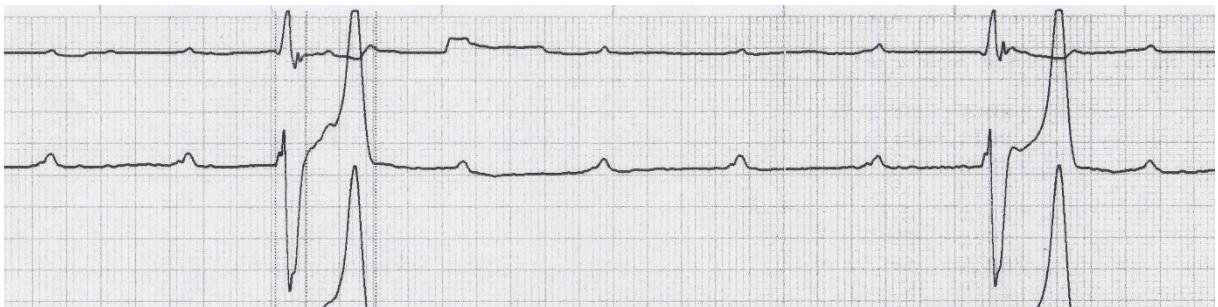
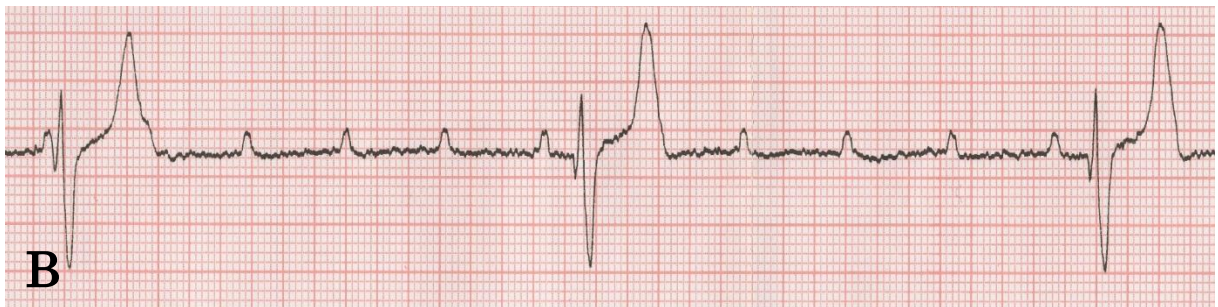


図 21. 第 3 度房室ブロック症例の心電図(リンパ球性心筋炎例)

**A:** No.11 の心電図。心房レートは 194/分、心室レートは 40/分であった。QRS 群の持続時間は 0.07 秒で、幅の広い下向き波形を呈する。II 誘導, 50 mm/sec。 **B:** No.12 の心電図。心房レートは 187/分、心室レートは 36/分であった。QRS 群の持続時間は 0.08 秒で、幅の広い下向き波形を呈する。II 誘導, 50 mm/sec。 **C:** No.17 の心電図。心房レートは 150/分、心室レートは 29/分であった。QRS 群の持続時間は 0.09 秒で、幅の広い下向き波形を呈する。II 誘導, 50 mm/sec。



図 22. 症例 No.26 の心電図(リンパ球性心筋炎例)

**A:** 第 1 病日の心電図。心房レートは 180/分、心室レートは 35/分であった。QRS 群の持続時間は 0.08 秒で、幅の広い下向きの波形を呈する。II 誘導, 50 mm/sec。 **B:** 第 56 病日の心電図。ペースメーカー植込み後の心臓超音波検査にて記録された心電図。P 波は認められず、心房静止を示している。心室レートは 80/分(ペースメーカーによる心室レート)。II 誘導, 50 mm/sec。



## 結 果

### 1. 心臓の肉眼的所見

**No.1** - 左房および右房が中等度に拡大し、右防壁は外側前部から外側後部にかけて灰白色を呈していた。同様の心筋褪色病巣は左房壁にも頻繁に観察された。心室の横断面では、左室腔の中等度拡張ならびに右室腔の重度拡張が認められた。左室壁、心室中隔、右室壁の心筋層はいずれも顕著に混濁し、煮肉様を呈していた。また、灰褐色、茶褐色ないし黒褐色の不整形領域がまだら状に混在していた(図 24A)。

**No.5** - 右室が拡大し、外方に向かって張り出していた。心房と心室の心筋はいずれも著しく褪色し、心筋固有の色調を失っていた(図 23A)。房室伝導系の検索のために切り出した房室接合部の組織ブロックにおいても、心房中隔下部および心室中隔上部の心筋に顕著な褪色が認められた。

**No.11** - 心臓はかなり縦長で歪な形状を呈しており、左房および右房の軽度～中等度拡大を伴っていた。心室の横断面では、左室腔が重度に拡張するとともに、左室、右室および心室中隔の心筋層はいずれもそのほぼ全域にわたって著明に混濁しており、灰白色あるいは茶褐色で不整形の斑状領域が混在していた。とくに左室壁には肉眼でも明視できるような広範な置換性心筋線維化病巣が形成されており、壁が顕著に菲薄化し膜状を呈している部位も見いだされた。房室接合部の縦断組織片においても、心房中隔下部および心室中隔上部の心筋には顕著な混濁がみられ、ところどころに小型で不整形の茶褐色病巣をまじえていた。

**No.12** - 左室と右室がともに張り出して、心臓全体が丸みを増していた。また、心筋はくすんだ色調を呈していた。両心房はとくに外側面を中心に著しく褪色し、心筋固有の色調を失っている領域も広範に認められた。心室の横断面では、左室壁、心室中隔、右室壁の厚さが軽度～中等度に増していたが、内腔に狭小化や拡張は認められなかった。一方、いずれの心室壁においても心筋はび漫性に混濁し、薄い茶褐色調を呈していた。房室伝導系の組織学的検索のために切り出した房室接合部の組織片では、心房中隔下部および心室中隔上部の心筋が著しく褪色し、不整形の線維化領域をまじえてまだら状を呈していた。

**No.13** - 右室と左室がともに拡大し、心臓全体が丸みを増していた。心室の心筋は茶褐色を呈し、色調がややくすんでいた(図 23B)。一方、右房(とくに上部 1/2)の心筋は褪色し、脂肪組織をまじえている

ような様相を呈していた。心室の横断面では、左室、心室中隔、右室の心筋層がその全域にわたって混濁し、灰白色～茶褐色でまだら状を呈していた。房室伝導系の組織学的検索のために切り出した房室接合部の組織片では、心房中隔の心筋が中等度～重度に褪色していた。

**No.17** - 左室および右室は中等度に拡大し、心臓全体が丸みを増していた。心筋は混濁し、心筋固有の透徹感を欠いていた。なお、大動脈の起始部近傍に 1 cm 大の球状病巣が形成されていた(組織学的検索で大動脈小体腫瘍と診断された)。

**No.19** - 左室および右室は中等度～重度に拡大し、外方に向かって張り出していた(図 23C)。心室の横断面では、左室、右室、心室中隔のいずれにおいても心筋が著しく混濁し、心筋固有の透徹感を欠いていた。心筋層内には灰白色、茶褐色あるいは黒褐色で大小さまざまな不整形の巣状～斑状領域が混在し、モザイク状の様相を呈していた。房室接合部より切り出した組織ブロックでも、心房中隔下部および心室中隔上部の心筋に顕著な混濁が認められた。

**No.23** - 左室が中等度に拡大して丸みを帯びるとともに、右室も外方にかなり張り出していた(図 23D)。心室の横断面では、左室腔と右室腔がともに中等度～重度に拡張し、右室壁の一部は著しく菲薄化していた。左室壁、右室壁、心室中隔ともに、心筋は著しく混濁・褪色し、心筋層内には茶褐色ないしは黒褐色を呈する不整形の巣状～斑状領域が混在していた(図 24B)。

**No.26** - 形態そのものに特記すべき異常所見は見いだされなかったが、心筋全体が暗色調を増してくすんでおり、透徹感を著しく欠いていた。心室の横断面では、右室腔が軽度に拡張していた。左室壁、右室壁、心室中隔のいずれにおいても、心筋が顕著に混濁しており、茶褐色ないしは黒褐色の不整形領域をまじえていた。こうした病巣は、とくに右室壁の全層、心室中隔の心内膜下、左室壁の心内膜下および心外膜下に多くみられ、右室では壁の一部が菲薄になっていた。房室接合部の縦断組織においても心筋の混濁は顕著であった。

**No.29** - 右室が中等度に拡大し、心筋はくすんだ色調を呈していた。右防壁の外側前部～外側後部にかけて褪色がみられた。心室の横断面では、右室腔が中等度に拡張し、右室壁の菲薄化を伴っていた。左室、心室中隔および右室の心筋はいずれも顕著に混濁し、煮肉様を呈していた。また、脂肪組織の浸潤を想起させる黄白色の不整形領域をまじえていた。こうした病巣は、右室壁の全層、心室中隔の心内膜下、左室壁の心内膜下および心外膜下に多くみられた。房室接合部の縦断組織片においても心

房中隔下部および心室中隔上部の心筋に混濁がみられた。

**No.30** - 左右の心房と心室はいずれも中等度に拡大していた。左房の心外膜面には乳白色でウロコ状の斑状病巣が広範に観察された。右房は全域で灰白色調を増していたが、とくに外側前部において顕著であった。心室の断面では、左室および右室の心筋層はいずれも褪色、混濁して煮肉様を呈していた。なお、僧帽弁口および三尖弁口は軽度～中等度に拡大していた。

**No.32** - 右室の拡大によって心臓は丸みを増していた。右房は顕著に拡大し、内腔には器質化過程にある血栓を多量に入れていた。心室の横断面では右室の拡張がかなり重度であり、左室壁、右室壁、心室中隔はいずれもくすんだ色調で透徹感を欠いていた(心筋混濁)。さらに、心房中隔はそのほぼ全域が灰白色調(脂肪組織様)を呈していた。

**No.36** - 左室の拡大によって心臓はやや縦長の感を呈していた。心室の横断面では、左室の遊離壁が中等度に肥厚しており、乳頭筋の肥大を伴っていた。心室中隔は心底部側から心尖部側に至るまで広範囲にわたって貫壁性に壊死しており、壁厚も著しく減少していた。左室壁、右室壁、心室中隔(壊死領域以外の部位)はいずれもくすんだ色調で透徹感を欠き、顕著に混濁していた。

## 2. 心筋の組織学的所見

左右両側の心房および心室に広範な LyMy が観察されたが、その程度と広がりはいずれも各個体により異なっていた。心筋炎の病巣は新鮮なものから陳旧なものまで、言い換えると活動期にある炎症病巣から、治癒過程にある炎症病巣、癒痕化の過程にある炎症病巣まで様々であった。活動性の心筋炎病巣では、心筋組織は水腫性であり、巣状、斑状ないしはび慢性の単核細胞浸潤を伴っていた(図 6A)。浸潤細胞は主に小型成熟リンパ球からなり、少数の形質細胞とごく少数のマクロファージをまじえていた。また、頻繁に心筋細胞の壊死を伴っていた。治癒過程にある心筋炎病巣は、線維芽細胞の浸潤・増殖と繊細な線維性結合組織の増生、心筋細胞の変性・萎縮と消失を特徴としており、活動期に浸潤していた炎症性細胞ならびに変性・壊死した心筋細胞は著明に減数していた(図 6B)。癒痕化過程にある心筋炎病巣は、広範かつ顕著な線維化からなっており心筋細胞がほぼ完全に消失するとともに、当該領域は線維組織によって置換されていた(図 6C)。どのステージにある心筋炎病巣も心臓内のほぼ全域に見いだされ、部位による偏りを示していなかった。なお、いずれの例においても、グラム染色、レフレルのメチレンブルー染

色, グロコット染色, チール・ネールゼン染色, ならびにムチカルミン染色によって検出可能な病原体は見  
いだされなかった。

### 3. 刺激伝導系の組織所見

各例の刺激伝導系の病理組織学的検索の結果は以下の通りであった(表 4)。

**No.1** - 洞結節 (SN) にはかなり重度の炎症性細胞浸潤がみられ, 結節細胞がほぼ完全に脱落・消失  
していた。また SN の周囲は少数の炎症性細胞をまじえた線維脂肪組織によって広範に置換されてお  
り, SN と右房固有心筋との連続性は完全に絶たれていた(図 25)。房室結節 (AVN), ヒス束 (His) およ  
び左右の脚 (LBB・RBB) からなる房室伝導系にも炎症性の機転は波及しており, そのほぼ全域が重度  
に破壊されていた。AVN には中等度の単核細胞浸潤がみられ, 伝導系細胞のほぼすべてが脱落・消失  
し, AVN の痕跡をとどめる線維性フレームのみが残存していた。また, AVN の周囲は脂肪組織ないしは  
線維脂肪組織によって広範に置換されており, 心房中隔の固有心筋と AVN との連絡は完全に途絶して  
いた(図 26A)。ヒス束の貫通部 (HisP) および分岐部 (HisB) においても伝導系細胞が完全に脱落・消  
失し, 中心線維体の基部にその通路であった抜け穴を残すのみであった。なお, 当該領域はごく少数～  
少数の単核細胞をまじえた線維組織あるいは線維脂肪組織によって置換されていた(図 26C)。LBB で  
は, 伝導系細胞が脱落し, 線維脂肪組織による置換がみられた(図 26E)。

**No.5** - SN には少数の炎症性細胞浸潤がみられ, 結節細胞は軽度に脱落していたが, 周囲の心房筋  
との連続性は良好に保たれていた。AVN, His および LBB・RBB からなる房室伝導系にも炎症性機転  
が波及しており, そのほぼ全域が重度に破壊されていた。AVN には少数～中等度の小型成熟リンパ球  
と少数の形質細胞が浸潤し, 伝導系細胞が中等度～重度に脱落していた。また, AVN の周囲は脂肪細  
胞ないし線維脂肪組織によって広範に置換されていた(図 27A)。HisP および HisB においても, 伝導  
系細胞の約半数～ほぼすべてが脱落し, 線維組織ないしは線維脂肪組織によって置き換えられていた。  
なお, 当該領域は少数～中等数の単核細胞をまじえていた(図 27C)。LBB および RBB の上部では伝  
導系細胞が重度に脱落・消失し, 足場をなしていた線維組織のみが残っていた(図 27E,F)。

**No.11** - SN に特記すべき異常所見は見いだされなかった。心房中隔の最下部に位置する房室結節  
アプローチ部 (AVN<sub>ap</sub>) では, 心房中隔の固有心筋線維間に軽度の脂肪浸潤が認められたが, 炎症性

変化の直接的な影響はほとんど受けておらず、AVN との連続性は保たれていた。また AVN 自体にも著変は見いだされなかった。一方、炎症性機転は His 以降を広範に巻き込んでいた。HisP および HisB に接している、あるいはそれらを取り囲んでいる中心線維体や心室中隔上部の心筋層には、器質化過程にある陳旧な心筋炎病巣が広範に見いだされ、伝導系細胞は中等度～重度に脱落し、線維組織ないしは線維脂肪組織によって置換されていた。また、LBB と RBB は心室中隔上部の左心室面および右心室面に形成された線維化病巣内に埋没しており、それらを構成する伝導系細胞束を見いだすことはできなかった。

**No.12** - 房室伝導系を組織学的に検索するために切り出した房室接合部の組織片では、心房中隔下部および心室中隔上部の心筋層が、線維組織もしくは線維脂肪組織によって広範に置換されていた。その結果、本来であれば AVN, HisP, HisB, LBB および RBB が存在している部位に伝導系細胞がいつい見いだされないばかりでなく、その痕跡すらとどめていなかった。

**No.13** - SN, AVN<sub>ap</sub> および AVN に特記すべき異常所見は見いだされなかった。SN では、結節細胞の脱落はいつい認められず、周囲の心房筋との連続性も良好に保たれていた。AVN<sub>ap</sub> および AVN においても炎症性細胞の浸潤は認められず、伝導系細胞は減数していなかった。一方、心筋にみられた炎症性機転は His を広範に巻き込んでいた。HisP には、少数～中等数の単核細胞が浸潤しており、伝導系細胞の変性・脱落と線維性結合組織の増生を伴っていた。さらに、HisB では伝導系細胞のほとんどが脱落し、足場をなしていた線維性のフレームのみが残存していた。なお、LBB および RBB の上部には炎症性細胞の浸潤はほとんど認められなかったが、伝導系細胞が中等度～重度に脱落しており、線維脂肪組織によって広範に置換されていた。

**No.17** - HisP 以外に特記すべき異常所見は見いだされなかった。AVN<sub>ap</sub> および AVN には、炎症性細胞の浸潤はみられず、伝導系細胞も減数していなかった。HisP の近位部においては、炎症性細胞の浸潤は認められなかったが、伝導系細胞は中等度に脱落していた。一方、HisP の中間部および遠位部では、伝導系細胞が完全に脱落・消失し、少数の単核細胞をまじえた線維組織によって置換されていた。なお、HisB, LBB および RBB には、炎症性細胞の浸潤は認められなかったが、伝導系細胞は軽度～中等度に減数していた。

**No.19** - 新旧織り交ざった炎症性機転が AVN, HisP, HisB, LBB および RBB を広範に巻き込ん



でいた。AVN には少数～中等数の小型成熟リンパ球, 少数の形質細胞とマクロファージが浸潤し, 伝導系細胞が中等度に脱落していた。HisP には中等数の単核細胞が浸潤しており, 伝導系細胞が重度に脱落するとともに, 残存している伝導系細胞には比較的太い線維性結合組織が入り込んでいた。HisB には多数の単核細胞が浸潤・集簇しており, 伝導系細胞が重度に脱落し, その間隙を線維性結合組織が補填していた。一方, HisB より分岐するはずの LBB と RBB は, いずれも心室中隔上部に形成された線維化病巣内に埋没しており, その片鱗すら見いだされなかった。

**No.23** - 房室伝導系にも炎症性の機転が波及しており, AVN, HisP, HisB, LBB および RBB はそのほぼ全域が重度に破壊されていた。AVN<sub>ap</sub> の固有心筋は線維脂肪組織ないしは脂肪組織によって完全に置換されており, AVN との連続性を失っていた。AVN には単核細胞が重度に浸潤しており, 伝導系細胞のすべてが脱落・消失し, AVN の痕跡をとどめる線維性フレームのみが残っていた(図 28A)。HisP および HisB においても伝導系細胞が完全に脱落・消失し, 中心線維体の基部にその通路であった抜け穴ならびにそれらの足場をなしていた線維組織が見いだされるのみであった。なお, 当該領域はごく少数～少数の単核細胞をまじえていた(図 28C)。また, LBB においても中等数の単核細胞の浸潤がみられ, 伝導系細胞が重度に脱落して, 線維組織による補完がみられた(図 28E)。

**No.26** - 炎症性機転は SN とその隣接領域もかなり広範に巻き込んでおり, 結節細胞の中等度の脱落を伴っていた。さらに, AVN, HisP, HisB, LBB および RBB からなる房室伝導系もきわめて重度に侵していた。AVN には, ごく少数～少数の単核細胞が残存しており, 伝導系細胞のほぼすべてが脱落・消失していた。HisP では, 伝導系細胞のほとんどが脱落・消失し, 中心線維体の基部にその通路であった抜け穴を残すのみであった。HisB, LBB および RBB においても, 伝導系細胞のほとんどが脱落し, ごく少数の単核細胞をまじえた線維組織あるいは線維脂肪組織によって置換されていた。

**No.29** - SN 領域にはごく少数の単核細胞が浸潤していたが, 結節細胞の明らかな脱落・減数は認められず, 周囲の心房筋との連続性も良好に保たれていた。一方, 炎症性機転は AVN<sub>ap</sub> および AVN を広範に巻き込んでいた。AVN<sub>ap</sub> には少数～中等数の単核細胞が浸潤しており, 心室中隔下部の固有心筋は線維脂肪組織ないしは脂肪組織によって置換されていた。AVN では伝導系細胞のほぼすべてが脱落・消失し, AVN の痕跡をとどめる線維性フレームのみが残っていた。なお, 当該領域はごく少数～少数の単核細胞をまじえていた。HisP および HisB にも中等数～多数の単核細胞が浸潤しており, 伝

導系細胞が軽度～中等度に脱落していた。なお、LBB および RBB にはごく少数～少数の炎症性細胞の浸潤が認められたが、伝導系細胞の脱落は軽度にとどまっていた。

**No.30** - 新旧織り交ぜた炎症性機転は、SN とその隣接領域もかなり広範に巻き込んでおり、結節細胞が中等度に脱落していた。なお、右房壁および左房壁の心筋細胞は概ね全域にわたって広範に脱落・消失し、線維脂肪組織および／あるいは脂肪組織によって置換されていた。同様のリンパ球性心筋炎は、心房中隔をも巻き込み、心筋細胞の広範な脱落・消失ならびに線維脂肪組織性置換をもたらしていた。その結果、AVN<sub>ap</sub> では心房筋と AVN との連絡が完全に絶たれていた。また、AVN, HisP, HisB, LBB および RBB も上述した炎症性機転に巻き込まれており、いずれの領域においても伝導系細胞はほぼ完全に消失し、その痕跡を残すのみであった。

**No.32** - 左室壁、右室壁および心室中隔の心筋層内には心筋の変性・壊死・脱落巣が虫食い状に散在しないしは蜜在し、病巣の内外にはリンパ球を主体に形質細胞とマクロファージをまじえた単核細胞が種々の程度に浸潤・集簇していた。とくに心房中隔では心筋細胞の大半が脱落・消失し、脂肪組織によって置換されていた。こうした炎症性機転は房室伝導系、とりわけ AVN<sub>ap</sub> と AVN を巻き込み、AVN を構成する特殊心筋はほぼ完全に脱落・消失していた。また、HisP および HisB の伝導系細胞もそのあおりを受けて軽度～中等度、ときに重度に脱落・減数し、当該部位は繊細かつ幼若な線維組織もしくは線維脂肪組織によって置換されていた。なお、SN ならびにその周囲にも炎症性機転は波及していたが、結節細胞の脱落は軽度にとどまっていた。

**No.36** - リンパ球を主体にした単核細胞浸潤は SN とその隣接領域も巻き込んでおり、結節細胞ならびに固有心筋細胞の軽度～中等度脱落を伴っていた。さらに、AVN, HisP, HisB, LBB および RBB からなる房室伝導系も侵しており、とくに HisP および HisB の伝導系細胞束を構成する特殊心筋は重度の変性・壊死をきたしていた。なお、LBB および RBB における伝導系細胞の脱落は軽度にとどまっていた。

#### 4. リアルタイム RT-PCR 法を用いたウイルスゲノムの検出

本実験に先立って、今回設計したリアルタイム RT-PCR の増幅効率、感度および特異性を確かめるため、検量線を作製した。各検出対象のターゲット遺伝子を含む既知濃度の合成 DNA の作製を

Integrated DNA Technologies (Coralville, Iowa, USA)に依頼し、それを鋳型とした10倍希釈系列 ( $1 \times 10^0$ - $1 \times 10^6$  copy / $\mu$ l)と本実験で用いたプライマーセットを使って OS-RT-qPCRを行った。

LightCycler<sup>®</sup> Nano Software で検量線を作製した。その結果、いずれのプライマーセットも、増幅効率、感度および特異性に問題はなかった。

8例の心臓から抽出したDNAおよびRNAサンプルのいずれからでも、検出対象としたCPV,CDV,CHV,CCV,CAV1,CAV2 およびCPMIVのウイルスゲノムは一切検出されなかった(図29)。また、陽性コントロールはすべてのサンプルで検出された。

## 5. 免疫組織化学的検索

13例のいずれにおいても、心筋炎病巣内に見いだされる炎症性細胞の大部分はCD79 $\alpha$ に陽性を示した。一方、CD3およびリゾチームに陽性を示す細胞も種々の程度に観察された(図30)。抗IgG抗体および抗C3抗体については、炎症病巣の心筋細胞が陽性所見を示した(図31)。

表4. リンパ球性心筋炎に起因した第3度房室ブロック罹患犬13例の刺激伝導系病変の重症度

No.	刺激伝導系組織傷害程度						
	SN	AVNap	AVN	HisP	HisB	LBB	RBB
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	++	++	++	+++	+++	+++	++
11	++	++	+++	+++	+++	++	++
12	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	—	—	—	++	+++	+++	+++
17	—	—	+	+++	++	++	+
19	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
23	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
26	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
29	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30	+++	+++	+++	+++	+++	++	+
32	+	+++	+++	+++	+++	—	—
36	++	+	++	+++	+++	+	+

SN, 洞結節; AVNap, 房室結節アプローチ部; AVN, 房室結節  
 HisP, ヒス束貫通部; HisB, ヒス束分岐部; LBB, 左脚; RBB, 右脚  
 —, なし; +~+++ , 軽度~重度

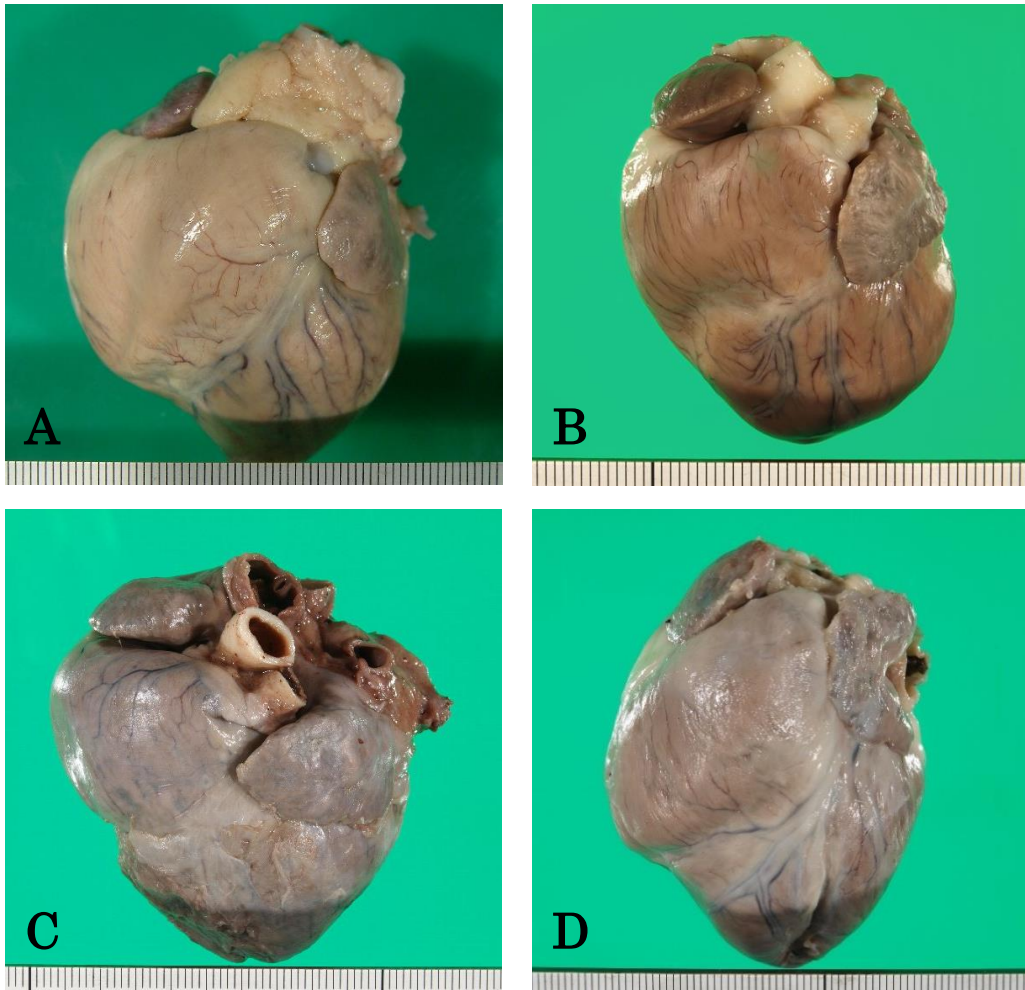


図 23. リンパ球性心筋炎症例の肉眼像

A: No.5 の心臓外観。右室は拡大し、外方に向かって張り出している。心房と心室の心筋はいずれも著しく褪色し、心筋固有の色調を失っている。 B: No.13 の心臓外観。右室と左室がともに拡大し、心臓全体が丸みを増している。心室の心筋は茶褐色を呈し、色調がややくすんでいる。 C: No.19 の心臓外観。左室および右室は中等度～重度に拡大し、外方に向かって張り出している。 D: No.23 の心臓外観。左室が中等度に拡大して丸みを帯びるとともに、右室も外方にかなり張り出している。目盛り = 1 mm。



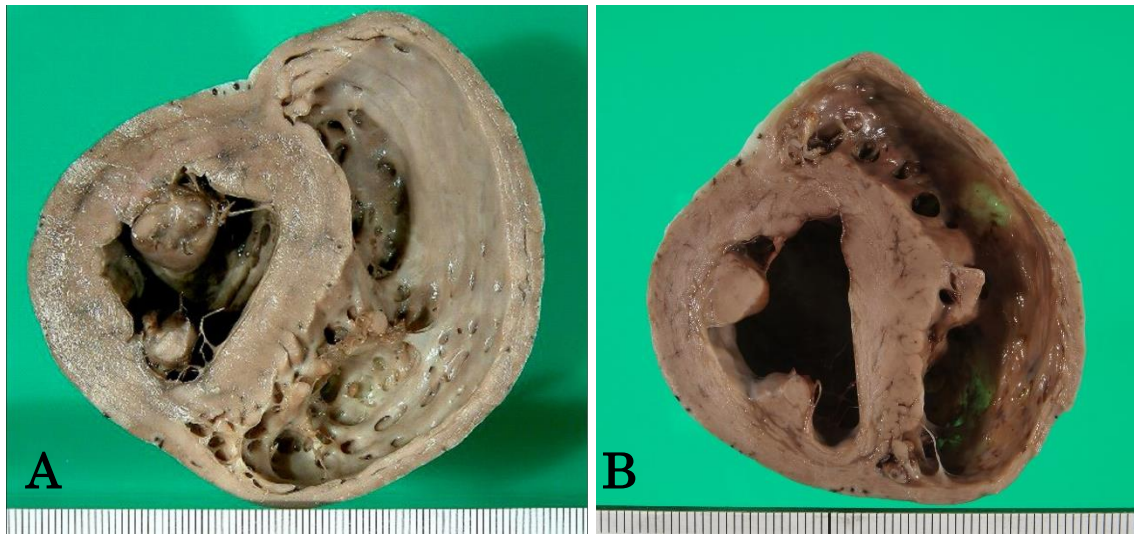


図 24. リンパ球性心筋炎症例の肉眼像

A: No.1の心室横断面。左室腔および右室腔の拡張が認められる。左室壁、心室中隔、右室壁の心筋層はいずれも顕著に混濁し、煮肉様を呈している。 B: No.23 の心室横断面。左室腔と右室腔は拡張し、右室壁の一部は著しく菲薄化している。左室壁、右室壁、心室中隔の心筋は著しく混濁・褪色し、心筋層内には茶褐色ないしは黒褐色を呈する不整形の巣状～斑状領域が混在している。目盛り = 1 mm。

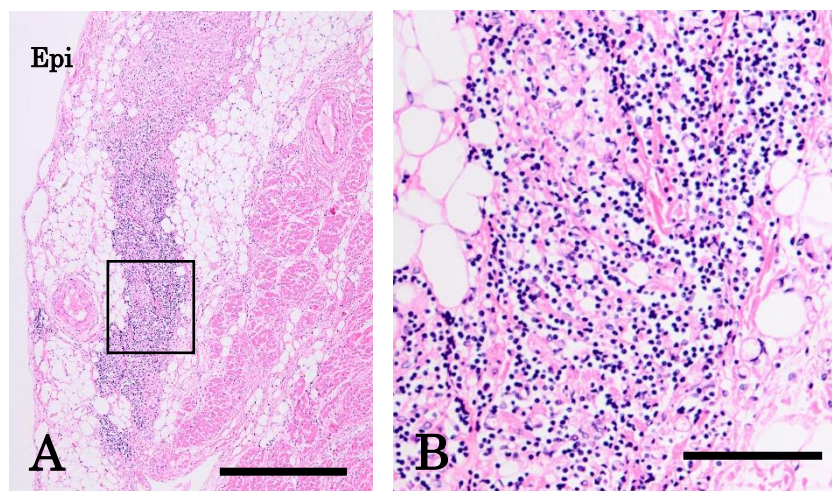


図 25. No.1 の洞結節組織像(リンパ球性心筋炎例)

A: 洞結節の周囲は炎症性細胞をまじえた線維脂肪組織によって置換されており, 洞結節と右房心筋との連続性は絶たれている。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 B: A の強拡大像。重度の炎症性細胞浸潤がみられ, 結節細胞が脱落・消失している。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。 Epi, 心外膜。

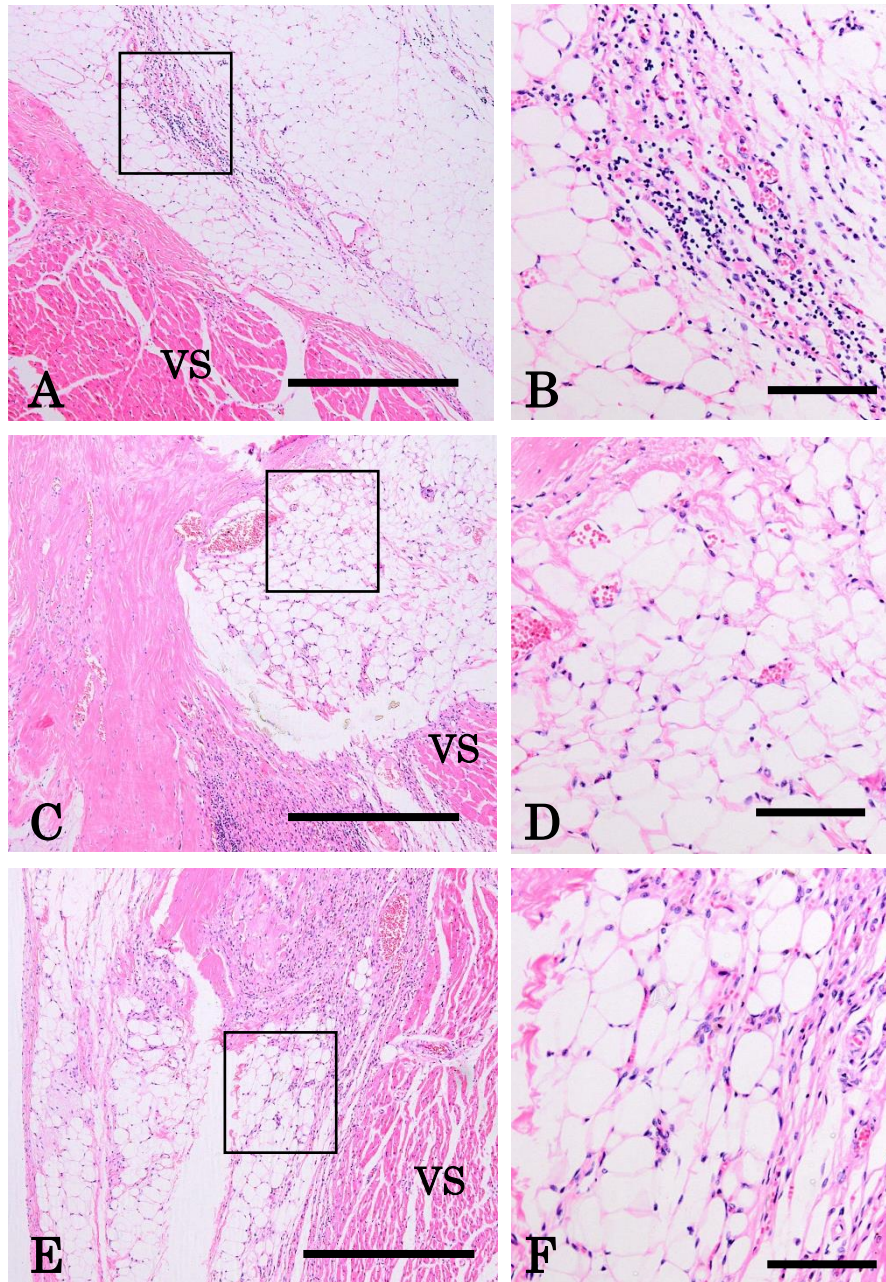


図 26. No.1 の房室接合部組織像(リンパ球性心筋炎例)

A: 房室結節組織像。房室結節周囲は脂肪組織によって置換されており、伝導系細胞と心房筋との連絡は途絶している。Bar = 500  $\mu$ m。 B: A の強拡大像。単核細胞浸潤がみられ、伝導系細胞は脱落・消失している。Bar = 100  $\mu$ m。 C: ヒス束貫通部組織像。伝導系細胞は脱落・消失している。Bar = 500  $\mu$ m。 D: C の強拡大像。Bar = 100  $\mu$ m。 E: ヒス束分岐部組織像。伝導系細胞が脱落し、線維脂肪組織による置換がみられる。Bar = 500  $\mu$ m。 F: E の強拡大像。Bar = 100  $\mu$ m。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。VS, 心室中隔。



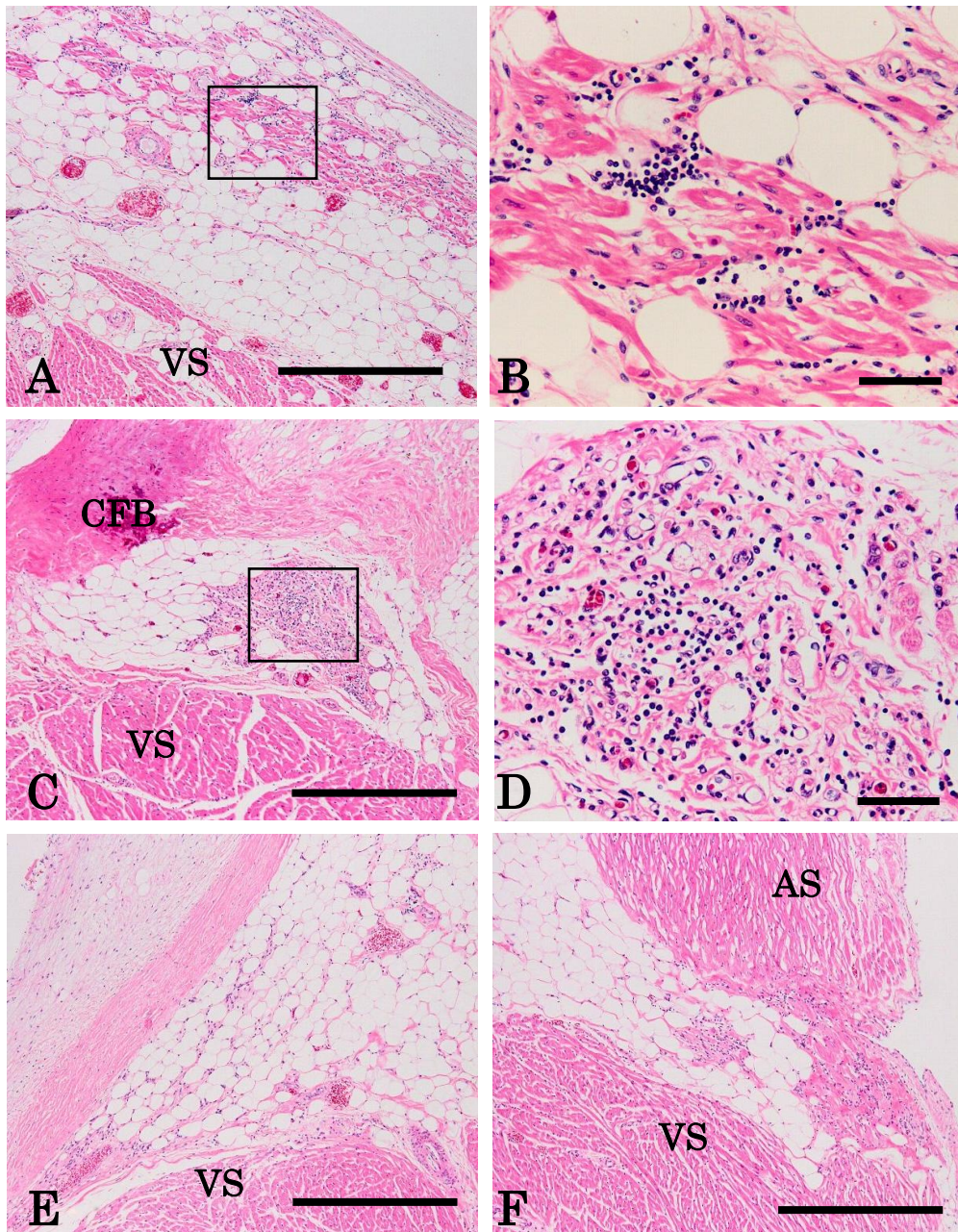


図 27. No.5の房室接合部組織像(リンパ球性心筋炎例)

A: 房室結節組織像。房室結節周囲は脂肪組織によって置換されている。Bar = 500  $\mu$ m。 B: Aの強拡大像。リンパ球の浸潤がみられ、伝導系細胞は脱落・消失している。Bar = 100  $\mu$ m。 C: ヒス束貫通部。伝導系細胞が脱落・消失している。Bar = 500  $\mu$ m。 D: Cの強拡大像。Bar = 100  $\mu$ m。 E: ヒス束分岐部から左脚組織像。伝導系細胞が脱落し、線維脂肪組織による置換がみられる。Bar = 500  $\mu$ m。 F: 右脚組織像。伝導系細胞は消失し、足場をなしていた線維組織のみが残っている。Bar = 500  $\mu$ m。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。



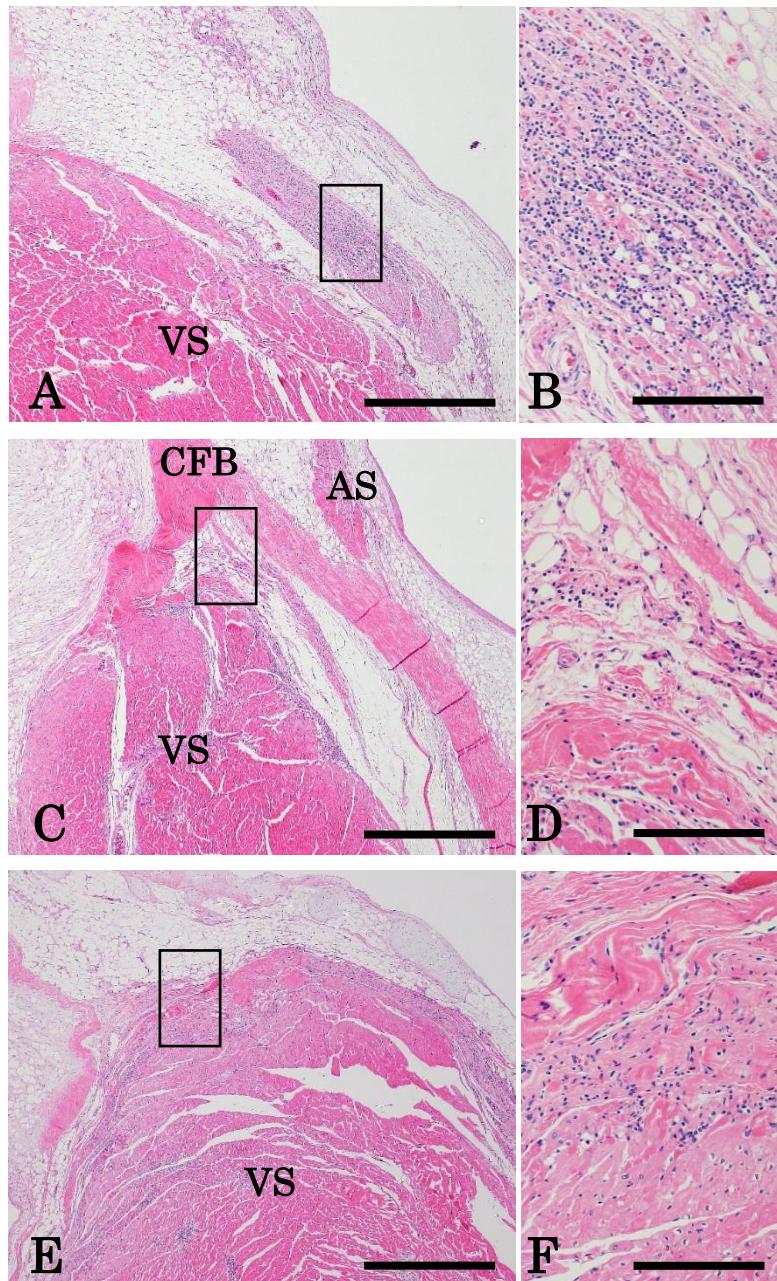
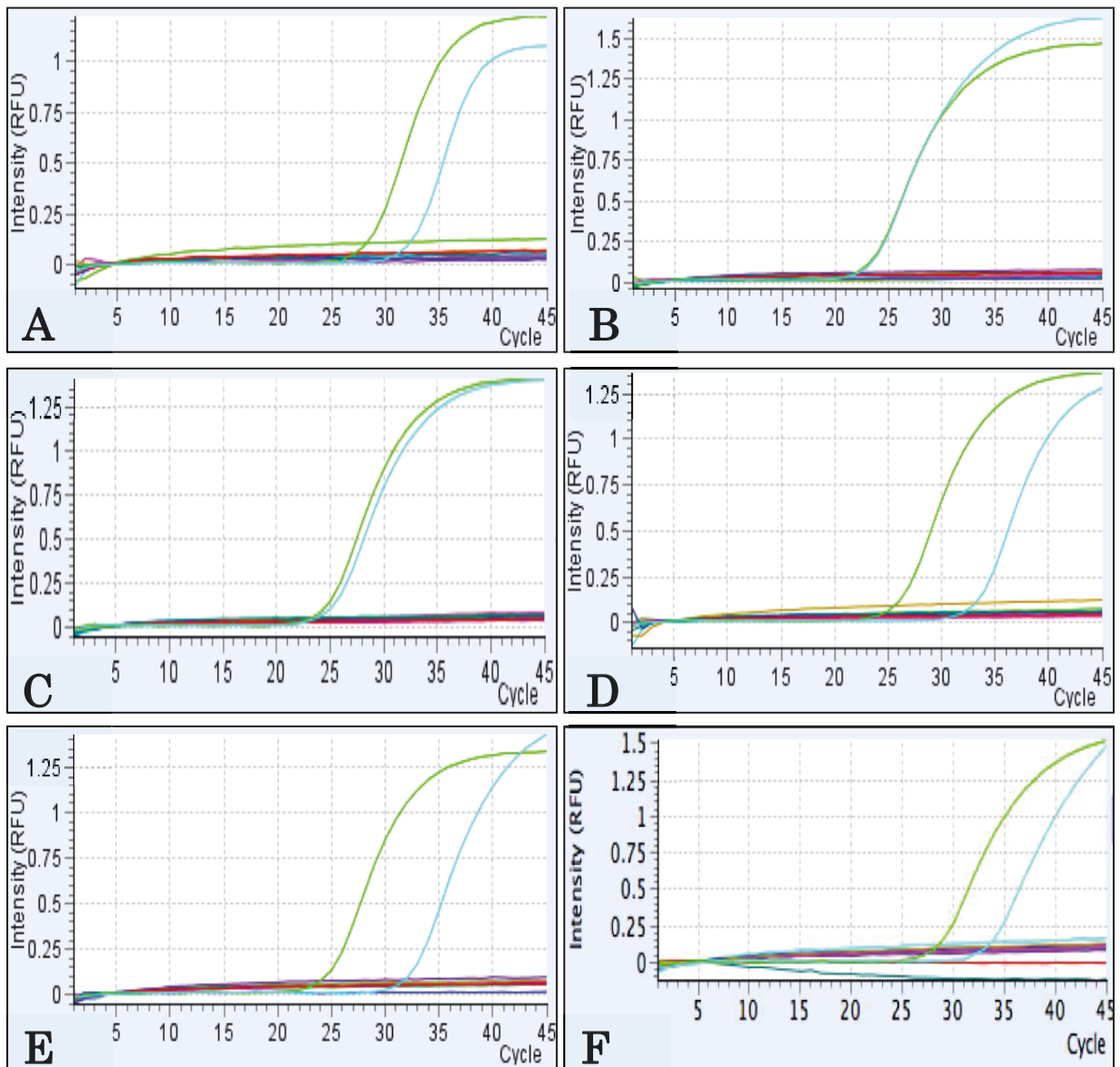


図 28. No.23 の房室接合部組織像 (リンパ球性心筋炎罹患例)

A: 房室結節組織像。房室結節周囲は脂肪組織によって置換されており、伝導系細胞と心房筋との連続性を失っている。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 B: A の強拡大像。単核細胞の重度浸潤がみられ、伝導系細胞は消失している。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。 C: ヒス束貫通部組織像。伝導系細胞は脱落し、足場をなしていた線維組織が残存している。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 D: C の強拡大像。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。 E: ヒス束分岐部組織像。伝導系細胞は脱落し、線維組織による置換がみられる。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 F: E の強拡大像。Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。いずれもヘマトキシリン・エオジン染色。AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。



— 陽性コントロール (DNA サンプル) — 陽性コントロール (RNA サンプル)

図 29. リアルタイム RT-PCR 結果

A: No.1 B: No.11 C: No.13 D: No.19 E: No.26 F: No.30

DNA および RNA サンプルの陽性コントロール(GAPDH)はいずれも検出されているが、ウイルスゲノムはいっさい検出されていない。



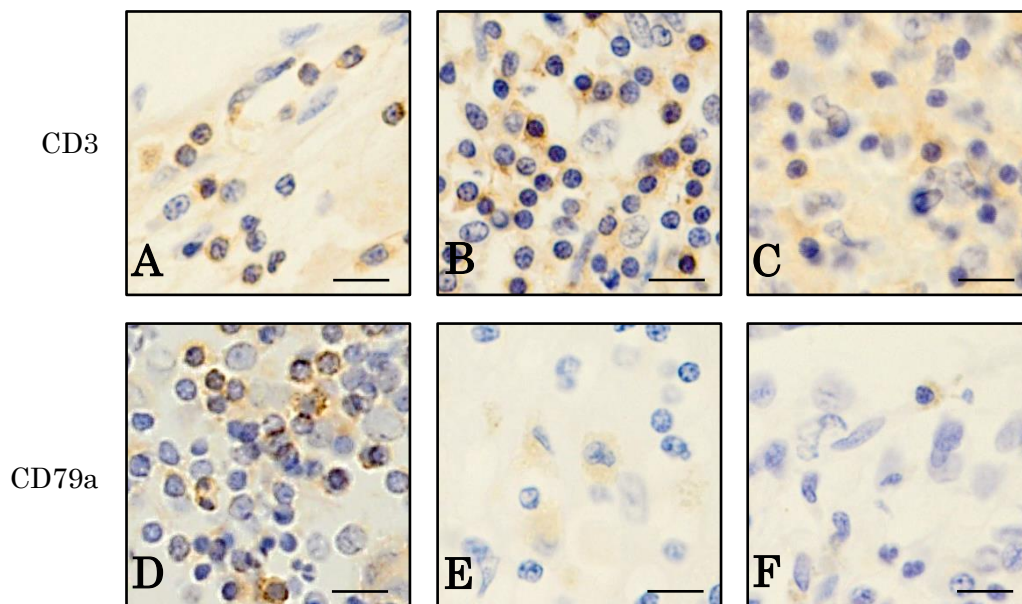


図 30. 免疫組織化学的検索（一次抗体：CD3, CD79a）

A: No.23 B: No.29 C: No.32 D: No.1 E: No.23 F: No.29

いずれも陽性を示す細胞が認められる。Bar = 10  $\mu$ m。

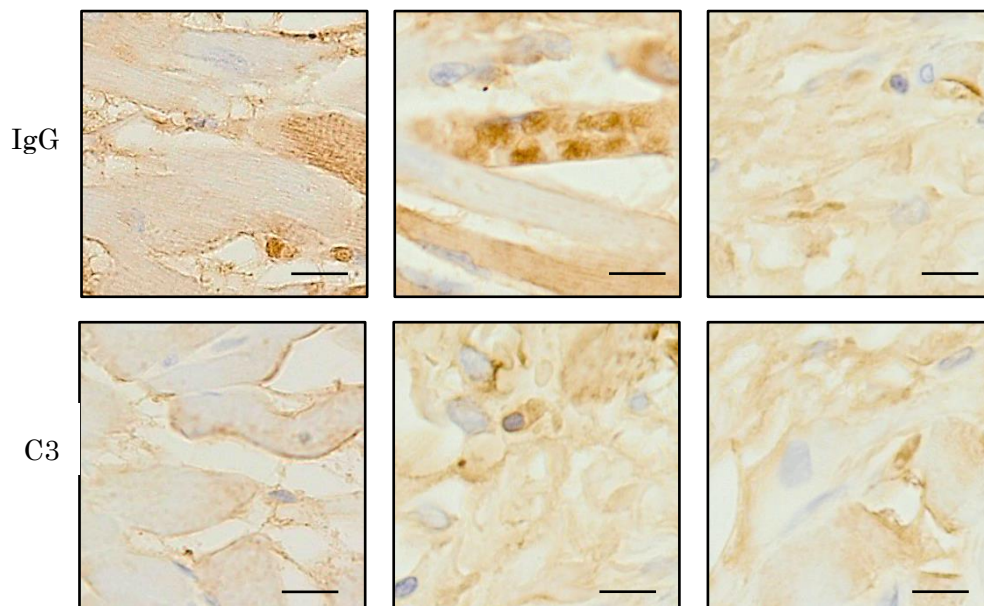


図 31. 免疫組織化学的検索（一次抗体：IgG, C3）

A: No.1 B: No.26 C: No.30 D: No.1 E: No.26 F: No.30

いずれも陽性を示す細胞が認められる。Bar = 10  $\mu$ m。

## 考 察

組織学的検索では、13例すべての心臓に、活動性の炎症像から治癒ないし器質化過程にある炎症像まで様々なステージにある心筋炎病巣が見いだされた。前者の活動性心筋炎は、リンパ球を主体に形質細胞とマクロファージをまじえた炎症性細胞の浸潤・集簇を特徴としており、心筋細胞の頻繁な変性・壊死を伴っていた。後者の治癒ないしは器質化過程にある心筋炎は、炎症性細胞の減少もしくは消失ならびに種々の程度の置換性線維化からなっていた。これらの病変は、それぞれの個体によって程度や広がりには違いはみられたが、左右の心房と心室のほぼ全域を巻き込んでいること、線維化病巣を随伴していることなどから、慢性の炎症性プロセスに起因するものと考えられた。

心臓は、心房と心室との接合部に線維性の骨格である中心線維体を有している。線維組織は生体内では絶縁体として機能するため、心房から心室への電氣的刺激の伝達は中心線維体を貫く房室伝導系によつてのみなされる。換言すると、房室伝導系は心房・心室間の興奮伝導をつかさどる生命線といえる。したがって、この房室伝導系を介するインパルスの伝達が 1)AVN<sub>ap</sub>, 2)AVN, 3)HisP もしくは HisB, 4) LBB と RBB の両方、のいずれかの部位で傷害された場合には第 3 度 AVB が招来される[4]。本検索では、心房および心室の固有心筋だけでなく、13例すべての房室伝導系にも小型成熟リンパ球に形質細胞とマクロファージをまじえた炎症性細胞の浸潤・集簇がみられ、伝導系細胞の変性・壊死ならびに脱落・消失を伴っていた。このリンパ球性心筋炎による房室伝導系の広範な破壊は、第 3 度 AVB の発生を裏付けるのに十分な形態学的所見とみなされた。

Dallas 分類によると、心筋炎は心筋細胞の変性あるいは壊死を伴った炎症性細胞浸潤と定義される[111]。犬に心筋炎を起こしうる感染因子としては、ウイルス(犬パルボウイルス, 犬ジステンパーウイルス, 犬ヘルペスウイルス), 細菌(*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Citrobacter*, *Bartonella*, *Aspergillus*), 原虫(*Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*, *Hepatozoon canins*), 真菌(*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus terreus*), リケッチア(*Rickettsia rickettsia*, *Ehrlichia canis*, *Bartonella elizabethae*), スピロヘータ(*Borrelia burgdorferi*)などが知られている。また、腫瘍などの浸潤性病変, 重金属やエチルアルコールなどの有害物質, 慢性尿毒症や甲状腺機能低下症などの代謝性疾患, 薬物(ドキシソルビシンなど), 免疫介在性疾患, 外傷, 熱射病なども原因となる[41, 50, 64, 72, 98]。今回の検索ではリンパ球を主体とした非化膿性の炎症性機転が観

察されたことや、病変部に明らかな病原体が見いだされなかったことから、細菌の感染や原虫の寄生が心筋炎の原因となったとは考えにくく、さらに中毒や外傷の記録もない。加えて、炎症性病変が質的に単核細胞性であったことから、心筋炎の原因としては第一義的にウイルス感染あるいは免疫介在性機序の関与が推察される。

急性または慢性の心筋炎は、ヒト医療分野では若齢から中年齢層にみられる高度 AVB の重要な発生病因となる[3]。ヒトの心筋炎は一般にウイルス感染によるとされており、犬でも幼若齢の子犬に好発するパルボウイルス感染が心筋炎の病因として広く知られている[3, 11, 44, 53, 57, 93]。しかし、今回検索した13例のうち11例は中年齢～高齢であり、病変部にウイルス性の封入体はいっさい見いだされなかった。さらに、リアルタイム RT-PCR では、CPV, CDV, CCV, CAV1, CAV2, CPMIV のいずれも検出されず、既知のウイルス感染が心筋炎の原因になった可能性はきわめて低い。その一方で、今回の13例の中には自己免疫性疾患の好発犬種が多く含まれていることを踏まえると、免疫介在性の機序が関与していた可能性が想起される。

ヒトのウイルス性心筋炎における心筋の組織傷害と機能異常には、ウイルスによる直接的な傷害のほかに、自己免疫がきわめて重大な役割を担っている[55, 94]。ウイルスが心筋細胞に侵入してから2～4週間で特異的な免疫応答が惹起される。この反応には自己免疫応答も含まれ、ウイルス抗原と交差する心筋組織やウイルスによる傷害で露出した細胞内分子に対する自己抗体が産生される[52]。心筋炎患者の血清からは  $\alpha$ -ミオシン、 $\beta$  アドレナリン受容体、M2 ムスカリン受容体、ミトコンドリアの ADP/ATP 輸送蛋白などに対する自己抗体が検出されている[52, 57, 93, 94]。また、自己抗体が産生されることに加え、他の自己免疫疾患と関連があることや、免疫抑制剤による治療が有効な場合があることなどから、一部の心筋炎は自己免疫性疾患である間接的な証拠が示されている[57]。このように、ヒトの心筋炎には自己免疫が深く関わっていることから、本検索でみられた犬のリンパ球性心筋炎の発生にも、ヒト同様の免疫介在性機序が関与していた可能性が考えられる。

生体の免疫系の働きによって感染に対する防御機能が賦与されるが、自己に対しては種々の制御機構が複合的に作用して自己寛容を維持している。しかし、遺伝的素因や環境的要因など何らかの原因により免疫寛容が破綻した場合には、自己組織の傷害や臓器の機能障害が惹起され、自己免疫性疾患が発症する[51]。自己免疫性疾患のメカニズムは一般に、T 細胞主導の臓器傷害と B 細胞が産生する自

己抗体による臓器傷害とに分けられる。後者は、マクロファージなどの貪食細胞の活性化、免疫複合体の形成、補体の活性化など様々な機序を介して引き起こされる。また、疾患に関与する自己抗体の多くは IgG クラスの抗体であり、組織浸潤性が強いばかりでなく、補体活性化のレベルも高い[51,108]。

今回の LyMy13 例における免疫組織化学的検索では、病変部に B 細胞、T 細胞ならびにマクロファージが浸潤しており、心筋細胞に IgG と補体 C3 の沈着を伴っていた。本所見は自己免疫性疾患を引き起こすメカニズムと符合しており、LyMy の原因として何らかの免疫学的な機序が関与している可能性を想起させる。Witebsky の仮説によれば、ある疾患が自己免疫性であることを示すためには、以下の 5 つの条件を満たしている必要がある：1) 標的臓器に対する抗体またはリンパ球が存在する；2) 標的臓器内に特異抗原が証明される；3) 動物への特異抗原の免疫によって抗体が産生される；4) 免疫された動物にヒトの当該疾患に特有な病理組織学的変化が見いだされる；5) 免疫された動物のリンパ球を正常動物に移入することで同様の病態が再現される[108]。また、Mackay は自己免疫性疾患を以下のように定義している：1) 血清  $\gamma$ -グロブリン値が 1.5 g/dl 以上である；2) 自己抗原に対する抗体が証明される；3) 病変部位に免疫グロブリンが沈着している；4) 病変部に免疫細胞が浸潤・増殖している；5) 副腎皮質ステロイド薬の投与に反応する；6) しばしば他の自己免疫疾患を合併している[108]。しかしながら、これらのいくつかは生前に検討されなければならない事項であり、残念ながら今回の剖検例での検討は不可能であった。今後、LyMy が疑われる症例については、こうした観点からの検査データの収集が必要になる。

ヒトの第 3 度 AVB 症例は、下位自動により発生する QRS 群の幅が正常なもの(narrow QRS)と広いもの(wide QRS)とに大別され、第 3 度 AVB の発生にかかわる病変部位は、前者では His 抹消部よりも上位(AVNap, AVN, HisP)に、後者では His 抹消部よりも下位(HisB, LBB・RBB, プルキンエ線維)に位置する[5, 6, 80, 82, 84]。今回の第 3 度 AVB 症例 13 例はいずれも幅広く歪な形状の QRS 群を有しており、房室伝導系の組織学的検索では AVN, HisP, HisB, LBB および RBB がほぼ完全ないしは完全に傷害されていた。本所見はヒトの第 3 度 AVB 患者のそれと合致していた。

PMI を実施した 9 例の生存期間は 83~1,120 日(生存期間中央値 206 日)で、PMI 未実施の 4 例では 3~65 日(生存期間中央値 10.5 日)であった。扱った例数が少ないため確かなことは言えないが、リンパ球性心筋炎がその背景にある場合には、第 3 度 AVB に対して PMI を実施したとしても、個体差

はかなり大きいようではあるが、概して良好な長期予後は期待できない。一方、PMIを実施した9例の生存期間中央値206日は、PMI未実施4例の10.5日に比べてはるかに長いように見える。しかしながら、PMIによって心拍数と心拍出量が増えることで徐脈誘発性の臨床徴候は改善されるが[43]、心筋傷害の進行を遅らせることは望めない。それゆえ、罹患犬は最終的に心室機能障害や進行性の心不全によって死亡することになる。

13例中3例でcTnIを測定したところ、0.18~3.3 ng/mlといずれも参考値(<0.02 ng/ml)に比べてはるかに高い値を示した。血中のcTnI値は心筋傷害を鋭敏に反映することから、ヒトでは劇症型もしくは致死性心筋炎の診断にきわめて有用である[17, 28, 95]。今回の3例の犬に認められたcTnIの高値は、組織学的検索で認められた重度の心筋細胞壊死と符合していたことから、cTnIの測定は活動性心筋炎の診断に有用であることが示唆された。加えて、血中cTnIの測定は、活動性心筋炎起因の第3度AVB罹患犬をそれ以外の原因のものと鑑別するのに役立つだけでなく、第3度AVBを有する犬に対するPMI実施前の検査項目としての意味もある[16]。



## 小 括

第3度 AVB は犬や猫に多くみられる重篤な徐脈性不整脈であり、その原因は先天性心奇形、重度の薬物中毒、心筋梗塞、肥大型心筋症、細菌性の心筋炎や心内膜炎等々、多岐にわたっている。しかしながら臨床の現場では、すべての症例が上記の基礎心疾患に組み込まれるわけではない。そうした原因不明の第3度 AVB 症例の中には LyMy に起因するものも含まれるとの報告がある。そこで本研究では、LyMy が認められた犬の第3度 AVB 症例 13 例の心臓を詳細に検索し、LyMy が第3度 AVB の発生にどのように関与しているのか明らかにすることとした。また、LyMy の病因の一端を明らかにする目的で、DNA および RNA の抽出が可能であった 8 例について、リアルタイム RT-PCR 法を用いてウイルスゲノムの検出を試みた。検出対象ウイルスは、心筋炎を引き起こす可能性がある犬パルボウイルス (CPV)、犬ジステンパーウイルス (CDV)、および犬ヘルペスウイルス (CHV) に加えて、ワクチンに使用されている犬コロナウイルス (CCV)、犬アデノウイルス I 型 (CAV1)、犬アデノウイルス II 型 (CAV2)、犬パラインフルエンザウイルス (CPMIV) の 7 種類とした。加えて、心筋層内に浸潤する炎症性細胞を免疫組織化学的に評価するとともに、IgG および補体 C3 の検出を試みた。

心臓の組織学的検索では、心筋細胞の変性・壊死を伴うリンパ球主体の炎症性細胞浸潤を特徴とする活動性心筋炎が観察された。こうした新鮮な炎症病巣に加えて、心筋細胞の脱落・消失ならびに置換性の心筋線維化からなる治癒ないしは瘢痕形成過程にある比較的陳旧な炎症病巣も認められた。LyMy の炎症性機転は、心房や心室の固有心筋のみならず、房室伝導系をも広範に巻き込み、伝導系細胞束を破壊して特殊心筋の脱落・消失を引き起こしていた。こうした炎症性変化に起因する房室伝導系の重度な破壊は、第3度 AVB の発生を裏付けるのに十分な形態学的所見とみなされた。また、炎症性病変が質的に単核細胞性のものであったことから、心筋炎の原因としてウイルス感染を疑い、8 例に対しリアルタイム RT-PCR を実施したが、CPV、CDV、CHV、CCV、CAV1、CAV2、CPMIV のいずれも検出されなかった。一方、病巣内の心筋細胞に IgG と補体 C3 の沈着が認められたことから、LyMy を引き起こした原因として免疫介在性機序の関与が推察された。

## 第 3 章

### 犬と猫の第 3 度房室ブロック症例における基礎心疾患および 房室伝導系病変の比較

## 序 文

第3度房室ブロック(AVB)症例では、徐脈に起因する心拍出量の低下により明らかな運動耐容能の低下(易疲労性, 運動時息切れ)がみられ, さらに重篤な例では失神発作(Adams-Stokes 発作)や心不全が招来され致命的ともなる。このため, 人医領域ではきわめて危険性の高い不整脈の1つに位置づけられ[104], 多くの研究者がその原因解明に向けた臨床的および病理学的研究に取り組んできた。その結果, ヒトでは房室伝導系自体が直接傷害された場合やその周囲に生じた病変が伝導系に波及した場合に第3度 AVB が引き起こされることが明らかにされている[59, 60]。こうした病的プロセスには心筋炎, 感染性心内膜炎, 虚血性心疾患, 腫瘍性疾患, 脂肪浸潤, 尿毒症, ヘモクロマトーシスなどが含まれている[4, 5, 59, 60]。獣医学領域でも犬および猫の第3度 AVB に関する症例報告は多くみられる。病因として先天性心疾患(大動脈狭窄, 心室中隔欠損など), 浸潤性心筋症(アミロイド症, 腫瘍性浸潤など), 特発性心筋線維化, 心筋梗塞, 肥大型心筋症(HCM), 細菌性の心筋炎や心内膜炎などが挙げられている[30, 76]。しかしながら, そのほとんどの例で刺激伝導系の組織学的検索がなされていないため, ブロック発生にかかわる直接的な原因については明らかにされていない[50]。

第1章・第1節に記したように, 著者は犬の第3度 AVB の発生にかかる形態学的基盤について明らかにする目的で, 当該ブロック罹患犬 36 例の心臓について, 基礎心疾患ならびに房室伝導系病変を詳細に検索した。その結果, 基礎心疾患として 13 例にリンパ球性心筋炎(LyMy), 12 例に僧帽弁心内膜症(MiEn), 各 2 例に先天性異常(CoAn), 心臓腫瘍(CaTu), 房室結節アプローチ部脂肪浸潤(FaIn)を認めた。さらに, ブロックを引き起こしていたのは, 房室結節アプローチ部(AVNap), 房室結節(AVN), ヒス束の貫通部(HisP)および分岐部(HisB), 左脚・右脚(LBB・RBB)からなる房室伝導系内の1箇所あるいは複数箇所における伝導系細胞の顕著な脱落・減数であり, 病変形成には各種基礎心疾患が密接にかかわっていたことを明らかにした。

犬と同様, 猫でも第3度 AVB 症例に遭遇する機会は比較的多く, 全不整脈の約 6%を占めるとされている[19]。その原因疾患として, 各種心筋症, 先天性心疾患, 心筋炎, 感染性心内膜炎, 甲状腺機能亢進症, 感染症(トキソプラズマ症, 猫伝染性腹膜炎), 腫瘍などが挙げられている[12, 26, 50]。しかしながら, ブロック発生に直接かかわっている房室伝導系病変についてほとんど調べられていない[50]。そこで本章では, 上述した犬の第3度 AVB 症例にみられる基礎心疾患とそれに随伴する房室伝導系病変

が、“犬”という動物種に特有なもの(特化されたもの)であるのかどうかを比較心臓病学の観点から検証する目的で、猫の第3度 AVB 症例の心臓について房室伝導系を中心に詳細な病理組織学的検索を実施し、犬で得られている病理所見との比較検討を試みた。

## 材料と方法

### 1. 対象動物

本検索には、心電図検査により第3度 AVBと診断された猫 22 例 (No.1~22)の心臓を用いた(表 5)。これら 22 例の品種は雑種 20 例, メインクーン 1 例 (No.8) およびスコティッシュ・フォールド 1 例 (No.10), 性別は雄 12 例 (No.1, 4, 5, 7~10, 12~15, 19), 雌 10 例 (No.2, 3, 6, 11, 16~18, 20~22), 死亡時年齢は 6~23 歳 (平均±標準偏差:13.7±4.3 歳)であった。初診時の主要な臨床徴候は呼吸促迫 12 例, 虚弱または活力低下 5 例, 後躯麻痺もしくは後肢跛行 4 例であった。1 例はまったく臨床徴候を示すことなく, 健康診断時に初めて徐脈を指摘された。なお, 15 例の猫は失神の既往歴を有していた。

第3度 AVB 診断時の心電図検査では, 心房レート(平均値±標準偏差) 185±17/分 (162~240 /分), 心室レート 89±16/分 (65~127/分)であり, 全例に QRS 群の異常(幅の広い上向きまたは下向きの QRS 群 : 持続時間 0.04~0.08 秒)が認められた(図 31)。なお, 22 例中 7 例は初診時に高度 AVB を呈していたが, いずれもその後比較的早い段階(1~83 日)で第3度 AVB に移行した。これら 22 例のうち 6 例 (No.1, 4, 7, 8, 13, 14)にはペースメーカー植込み術 (PMI) が施された。

22 例における第3度 AVB 診断後の生存期間中央値は 156 日 (1~1,402 日)で, PMI を実施した 6 例では 746 日 (143~1,402 日), PMI 未実施の 16 例では 29 日 (1~485 日)であった。死亡原因は, 多いものから順にうっ血性心不全 7 例 (No.2, 6, 7, 8, 14, 15, 16), 肺水腫 5 例 (No.3, 5, 10, 11, 22), 腹部大動脈血栓塞栓症 3 例 (No.1, 12, 19), 胆管閉塞 (No.13), 慢性腎不全 (No.18) および誤嚥性肺炎 (No.21) が各 1 例であった。また, ペーシング不全により 1 例 (No.4) に, 飼い主の経済的事情により 2 例 (No.17, 20) に安楽死処置が施された。さらに 1 例は突然死 (No.9) の転帰をとった。

### 2. 心臓の病理学的検索

摘出した心臓はその外観を肉眼的に観察した後, 10%中性緩衝ホルマリン溶液に丸ごと浸漬して 5 日間以上固定した。その後心臓を縦断し, 内腔と弁装置の観察を行った。次いで, 冠状溝の下方約 1 cm の位置で心室を水平断した後, 心尖部側の心室塊から厚さ 5 mm の横断組織片を心尖部に向けて連続的に切り出し, 各横断面から心室筋の組織片を採取した。さらに, 左右の心房壁を冠状溝の上部で切り

離した後、両心房を心耳の先端部に向けて約 3 mm 幅で連続的に細切して心房壁の検索材料とした。房室伝導系の検索にあたっては、心室上部及び心房中隔からなる残存組織塊から房室接合部領域を切り出し、心室中隔の右室面に垂直になるように三尖弁の後縁から心室上稜の前縁までを約 3 mm 幅で連続して縦断した。

切り出した組織片は定法に従ってパラフィン包埋し、5  $\mu\text{m}$  の厚さの薄切片にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、マッソン・トリクローム染色を施して鏡検した。なお、AVN<sub>ap</sub>, AVN, HisP, HisB, LBB および RBB を包含する組織ブロックについては連続切片を作製し、詳細な組織学的検索に供した。房室伝導系病変の半定量的解析にあたっては、伝導系細胞の減数の程度を既報[8]のコントロール例と比較し、25%未満の減数を軽度(+)、25%以上 50%未満を中等度(++)、50%以上を重度(+++)に分類した。なお、コントロール例の心臓は腫瘍性疾患で死亡した猫 10 例(11~15 歳；平均 12.9 歳)から採取したものであり、これら 10 例はいずれも死亡前 1 か月以内に実施した心電図検査で異常所見を示していなかった[45]。



表5. 猫の第3度房室ブロック症例の房室伝導系病変

No.	死亡時 年齢	診断後 生存日数	基礎心疾患	伝導系の傷害度				
				AVN	HisP	HisB	LBB	RBB
1	12	350	HCM	—	+	+++	+++	+
2	16	300	HCM	—	+	+++	+++	+
3	11	28	HCM	—	+	+++	++	+
4	13	1095	HCM	—	+	+++	+++	+
5	16	11	HCM	—	+++	+++	+	+
6	18	398	HCM	—	++	++	++	+
7	11	143	HCM	—	++	++	++	+
8	15	396	HCM	+	+++	+++	++	+
9	14	2	HCM	—	++	+++	+++	+
10	10	3	HCM	—	+	+++	+++	+
11	6	169	RCM	—	+	++	++	+
12	10	485	RCM	—	+++	+++	+++	+
13	10	1402	RCM	—	++	+++	+++	+
14	17	1290	ARVC	—	+	+++	++	—
15	9	5	ARVC	+	++	++	+++	+
16	10	408	MI	+	+	++	+++	+
17	17	30	ND	—	+	+++	++	+
18	22	102	ND	—	++	+++	+++	++
19	10	8	ND	—	+	++	+++	+
20	23	1	ND	+	+	+++	+++	++
21	13	300	ND	+	++	+++	+++	+
22	18	6	ND	—	++	+++	+++	+

HCM, 肥大型心筋症; RCM, 拘束型心筋症; ARVC, 不整脈源性右室心筋症

MI, 心筋梗塞; ND, 基礎心疾患なし

AVN, 房室結節; HisP, ヒス束貫通部; HisB, ヒス束分岐部; LBB, 左脚; RBB, 右脚

—, なし; +~+++ , 軽度~重度



図 31. 第 3 度房室ブロック罹患猫の心電図

心房レートは 182/分, 心室レートは 78/分, QRS 持続時間は 0.06 秒と延長している。II 誘導, 50 mm/sec。

## 結 果

### 1. 心房および心室の病理所見

10例(No.1~10)の心臓には、左室に主座する心室壁の肥厚と内腔の狭小化がみられた。組織学的に心筋線維の肥大と錯綜配列、間質性線維化(叢状線維化)が認められ、肥大型心筋症(HCM)と診断された(表5)。3例(No.11~13)では、左室の内腔を横断/分断するように太い線維性の梁柱状構造が形成され、前および後乳頭筋と心室中隔とを連結しており、組織学的検索により心内膜心筋型の拘束型心筋症(RCM)と診断された(表5)。2例(No.14, 15)では、肉眼的検索において右室壁に線維組織または線維脂肪組織による心筋組織置換がみられ、不整脈源性右室心筋症(ARVC)と診断された(表5)。1例(No.16)では左室壁の心筋層に貫壁性の広範な線維化病変が認められ、組織学的に器質化機転が進行した陳旧な心筋梗塞(MI)と診断された(表5)。残りの6例(No.17~22)については、肉眼的にも組織学的にも特記すべき異常所見は認められなかった(表5)。なお、何らかの基礎心疾患を有していた16例(心疾患群)と、基礎心疾患を有していなかった6例(非心疾患群)について、第3度AVB診断時の年齢を比較すると、心疾患群  $10.9 \pm 3.4$  歳、非心疾患群  $16.8 \pm 5.0$  歳であり、両群間に有意差が認められた(t検定,  $p < 0.01$ )。

### 2. 房室接合部の病理所見

房室接合部には、22例全例に以下のような肉眼的および組織学的所見が認められた。肉眼的検索では、中心線維体と大動脈の基部、心室中隔膜性部に顕著な線維増生がみられ、組織学的に心室中隔頂上部の心内膜下心筋層内にまで波及していた。なお、中心線維体の基部において増生した線維組織は、ほとんどの例で軟骨化生を伴い(図32)、大型の骨嚢胞を包含している例もみられた。

房室伝導系については、基礎心疾患の有無やその種類に関係なく、22例すべてに概ね同様の組織所見が認められた。すなわち、AVN<sub>ap</sub>とAVNには、線維組織の増生や脂肪浸潤などの加齢性変化が軽度に認められたが、伝導系細胞の明らかな減数はみられず、伝導系細胞と固有心房筋との連続性も良好に保持されていた。

HisPおよびHisBでは、全例において中心線維体の基部で増生した線維組織が、心室中隔頂上部の繊細な網状線維組織とその下部の筋層内に浸潤し、伝導系細胞束を線維組織塊の中に補足していた

(図 33)。とくに HisB が走行する領域では、増幅した中心線維体の基部が下方に向けて突出し、伝導系細胞束を上方から圧迫していた。その結果、HisB の伝導系細胞の変性・萎縮ならびに脱落をきたし、当該部位は線維組織によって置換されていた(図 33)。なお、中心線維体の基部には 17 例に軟骨化生病変(図 32)、6 例に脂肪髄を内包する骨嚢胞が形成されていた(図 34)。HisP および HisB の重度傷害部位ならびにその例数は以下の通りであった(表 5)。: HisP-22 例中 3 例(HCM 群 2 例/RCM 群 1 例); HisB-22 例中 16 例(HCM 群 8 例/RCM 群 2 例/ARVC 群 1 例/非心疾患群 5 例)。

心室中隔頂上部の左室面では、22 例全例で心内膜下に中等度～重度の線維増生がみられた。増生した線維組織は同部位を走行する LBB 上部を巻き込んでおり、その一部あるいは全体が途絶していた(図 33)。このような心室中隔左室面での心内膜下の線維増生は、中間部や下部の領域では軽微であり、LBB 分岐の形態は概ね良好に保たれていた。表 5 に示したように、LBB に重度の傷害がみられたのは 22 例中 14 例(HCM 群 5 例/RCM 群 2 例/ARVC 群 1 例/MI 1 例/非心疾患群 5 例)であった。一方、心室中隔頂上部の右室面では、RBB の上部が心内膜下に生じた線維増生病変内に頻繁に巻き込まれていたが、途絶を引き起こすような重度の傷害は認められなかった。

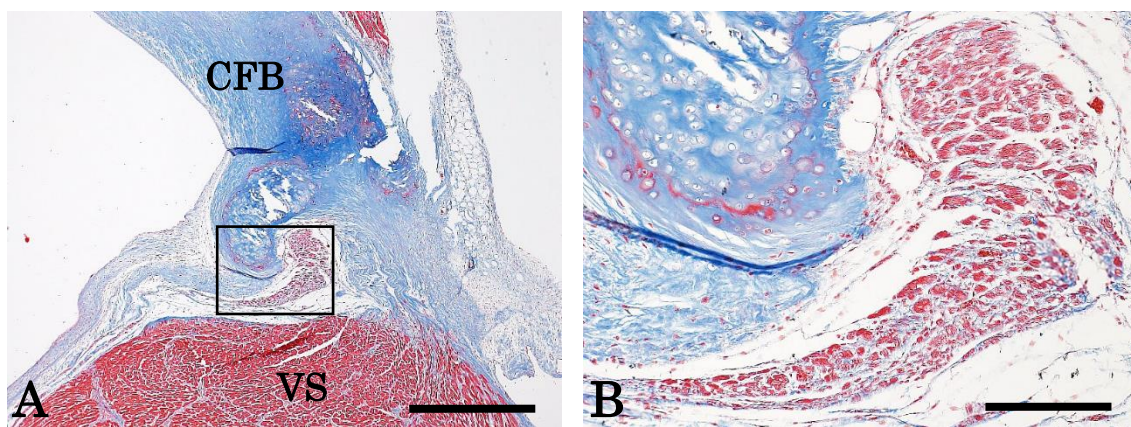


図 32. No.22 (雑種, 18 歳, 雌; 基礎心疾患なし)の房室接合部組織像

A: ヒス束分岐部組織像。増幅した中心線維体基部に形成された軟骨組織が下方へ向かって伸展・突出し、その直下を走行するヒス束分岐部に顕著な変形をもたらしている。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu$ m。 B: A の拡大像。伝導系細胞には変性・萎縮・脱落が認められる。マッソン・トリクローム染色。Bar = 100  $\mu$ m。 VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体。

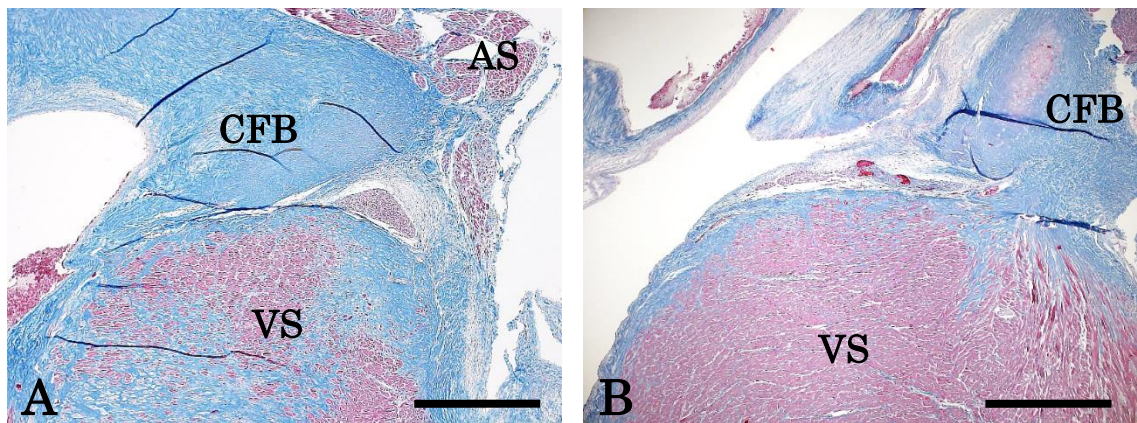


図 33. No.2 (雑種、16 歳、雌；肥大型心筋症)の房室接合部組織像

A: ヒス束分岐部組織像。中心線維体基部と心室中隔頂上部で増生した線維組織が、ヒス束貫通部を囲繞している。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 B: ヒス分岐部-左脚組織像。心室中隔頂上部の左室面では、心内膜下で増生した線維組織が同部位を走行するヒス束分岐部末端と左脚上部を巻き込み、伝導系細胞の脱落・消失を引き起こしている。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu\text{m}$ 。 AS, 心房中隔； VS, 心室中隔； CFB, 中心線維体。



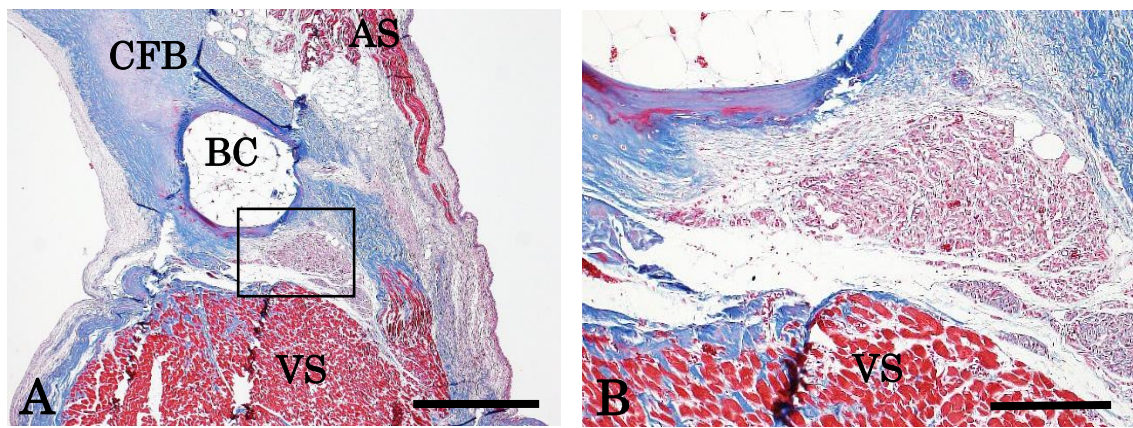


図 34. No.16 (雑種, 10 歳, 雌; 陳旧性心筋梗塞)の房室接合部組織像

A: ヒス束分岐部組織像。増幅した中心線維体基部に形成された骨嚢胞が、その直下を走行するヒス束分岐部を上方から圧迫している。マッソン・トリクローム染色。Bar = 500  $\mu$ m。 B: A の拡大像。伝導系細胞には変性・萎縮・脱落が認められる。マッソン・トリクローム染色。Bar = 150  $\mu$ m。 AS, 心房中隔; VS, 心室中隔; CFB, 中心線維体; BC, 骨嚢胞。

## 考 察

猫の第3度 AVB 症例 22 例の房室接合部領域には、基礎心疾患の有無やその種類、年齢や性別に関係なく概ね同様の病的変化が観察された。すなわち、中心線維体の基部には顕著な線維増生がみられ、その直下を走行する HisB を著しく圧迫していた。また、心室中隔頂上部の左室面に生じた心内膜の線維性肥厚は、HisB から分岐した直後の LBB を広範に巻き込んでいた。その結果、HisB と LBB 上部の伝導系細胞は顕著に脱落していた。なお、中心線維体基部における線維増生は、今回の 22 例と同様、既報[45]のコントロール例にも観察されたが、その程度はより軽く、伝導系細胞の重度減数は伴ってはいなかった。以上の所見から、HisB と LBB 上部の傷害が第3度 AVB 発生の形態学的基盤をなしていたものとみなされた。

犬の第3度 AVB 症例についてみると、ブロック発生を裏付ける伝導系細胞の顕著な脱落・消失は、LyMy 群 13 例では AVN<sub>ap</sub>～LBB・RBB のほぼ全域、MiEn 群 12 例では HisP～HisB、CoAn 群 2 例(先天性のヒス束低形成と心室中隔欠損)では HisP、CaTu 群 2 例(心臓原発リンパ腫とメラノーマ心臓転移)では AVN<sub>ap</sub>～HisP、FaIn 群 2 例では AVN<sub>ap</sub> に観察された。このように、房室伝導系の傷害部位は各基礎心疾患で概ね一定した傾向を示しており、基礎心疾患に関係なく HisB および LBB 上部に傷害が主座していた猫の第3度 AVB 症例とは大きく異なっていた。

猫の第3度 AVB 22 例に共通してみられた中心線維体基部および心室中隔頂上部での顕著な線維増生は、ヒトで“心臓骨格左側硬化 sclerosis of the left side of the cardiac skeleton[58]”と称されている房室接合部領域の加齢性変化と質的に一致していた。この病的変化は、特発性もしくは原発性心ブロックと知られるヒトの慢性第3度 AVB (Lev 病)[31]の最も一般的な原因とされている[59, 60]。すなわち、中心線維体、心室中隔膜性部、僧帽弁輪、大動脈弁基部、心室中隔頂上部は、加齢性に線維化および石灰沈着をきたす部位であり、この硬化性変化がヒス束および脚上部を巻き込むことによって第3度 AVB を引き起こす[4, 5, 31, 59, 60]。なお、特発性あるいは原発性心ブロックのほとんどの場合、加齢性変化の結果として 55 歳以上の患者に発生しているが[4]、今回検索した猫の 22 例の平均年齢も 13.7 歳と比較的高齢であった。

猫の第3度 AVB 22 例における房室伝導系病変の好発部位は、ヒトと同様に 2 箇所であった[4, 5, 60]。1 つは HisB であり、この部位では硬くて伸縮性に乏しい中心線維体と、柔軟で伸縮性に富んだ心

室中隔頂上部の心筋組織とが連結している。心臓骨格の主要な構成要素である中心線維体は、心筋の収縮に伴う機械的なストレスを受けやすい状況下にある。この物理的感作が長時間持続すると、中心線維体に軟骨化生を伴う広範な線維化が生じ、最終的にヒス束の変性と線維組織性置換が惹起される[59, 60]。もう1つの病変好発部位は、心室中隔頂上部の左室面に位置する LBB 上部である。左心室の収縮によって急速に押し出された血液は、左室流出路の心内膜と心内膜直下組織に多大な物理的負荷を与えて線維増生を引き起こし、その内部を走行する LBB に傷害をもたらす[59, 60]。このように、HisB と LBB 上部は加齢性に硬化性変化をきたす領域内を走行しているため、結果としてその影響を直接的に受けることになる[4]。

犬の第3度 AVB 症例の中でも高齢個体とその主体をなしている MiEn 群(14.0±1.9 歳)では、いずれも僧帽弁に生じた粘液腫様変性が顕著な線維増生をきたした中心線維体を変性・融解させることでその下部を走行する房室伝導系を蝕んでおり、傷害部位は HisP と HisB ならびに LBB 上部に主座していた。HisP は細い伝導系細胞束からなるのに加えて、固い中心線維体に沿ってその直下を走行する特殊性から、中心線維体に生じた病変の影響を受けやすい[84]。HisB および LBB と RBB の上部は、心室中隔頂上部の心内膜直下に位置している関係上、加齢性変化として心内膜硬化性病変に巻き込まれやすい[4, 59, 79, 81]。犬の MiEn 群では、この房室接合部領域の加齢性病変、すなわち“心臓骨格左側硬化[58]”がその直下を走行する HisB および LBB 上部を高頻度に傷害していた。したがって、ヒトや猫の第3度 AVB 症例と同様、“心臓骨格左側硬化”が房室伝導系傷害の主要な原因となっていた。なお、犬の場合にはヒトや猫と違って、HisB と LBB 上部のみならず HisP も重度かつ高頻度に傷害されていたが、これは弁膜に生じた粘液腫様変性が“心臓骨格左側硬化”に加わることで、肥厚した中心線維体の基部が重度に変性・融解したことによるものとみなされた。

上記のように、猫の 22 例全例にみられた房室伝導系病変は、“心臓骨格左側硬化”に起因するものであった。この硬化症は加齢性変化であり、ある程度の年齢に達した個体であれば、基礎心疾患の有無に関係なく発生する[45]。今回の 22 例についてみても、“心臓骨格左側硬化”の程度に関して、心疾患群 16 例と非心疾患群 6 例との間に明らかな差は認められなかった。一方、第3度 AVB 診断時の年齢は、心疾患群 10.9±3.4 歳、非心疾患群 16.8±5.0 歳であり、心疾患群の方がより若い年齢での不整脈の発生に至っていた。第3度 AVB を伴う猫 HCM 症例 13 例を扱った報告[45]のも記されているように、基

礎心疾患に伴う機械的ストレスの増大や血行力学的異常が房室接合部の硬化性変化を促進した結果、心疾患群ではより若齢で第3度 AVB が発生した可能性が高いものと推察された。

結論として、猫の第3度 AVB 症例では、HisB と LBB 上部に生じた伝導系細胞の脱落が、ブロック発生のための形態学的基盤をなしていることが明らかになった。その素地を形成していたのは房室接合部領域における加齢性の硬化性病変、すなわち心臓骨格左側硬化であった。一方、犬の第3度 AVB 症例の場合には、基礎心疾患によって房室伝導系の傷害部位が1箇所ないしは複数箇所あるいはその全域に及ぶものまで多岐にわたっており、基礎心疾患の有無ならびにその種類に関係なく HisB および LBB 上部に主座していた猫の第3度 AVB 症例とは大きく異なっていた。

## 小 括

本章では、第1章・第1節において検索した犬の第3度 AVB 症例にみられる基礎心疾患とそれに随伴する房室伝導系病変が、“犬”という動物種に特有なもの(特化されたもの)であるのかどうかを比較心臓病学の観点から検証する目的で、猫の第3度 AVB 症例の心臓について房室伝導系を中心に詳細な病理組織学的検索を実施し、犬で得られている病理所見との比較検討を試みた。第3度 AVB を示した猫22例について詳細な病理学的検索を実施したところ、基礎心疾患として10例に HCM, 3例に RCM, 2例に ARVC, 1例に陳旧性 MI が認められたが、残りの6例の心臓には明らかな病的変化は見いだされなかった。房室接合部の組織学的検索では、基礎心疾患の有無やその種類に関係なく、全例の中心線維体基部と心室中隔頂上部に重度の線維増生(心臓骨格左側硬化)が認められた。こうした病的変化は同領域を走行する房室伝導系を巻き込み、伝導系細胞の脱落を引き起こしていた。なお、房室伝導系の重度傷害は HisB から LBB 上部に主座しており、高齢者にみられる特発性ブロックの原因である Lev 病に類似していた。一方、犬の第3度 AVB 症例の場合には、基礎心疾患(LyMy/MiEn/CoAn/CaTu/FaIn)によって房室伝導系の傷害部位が1箇所ないしは複数箇所あるいはその全域に及ぶものまで多岐にわたっており、基礎心疾患の有無ならびにその種類に関係なく HisB および LBB 上部に主座していた猫の第3度 AVB 症例とは大きく異なっていた。なお、高齢犬が主体をなす、MiEn 群は、房室接合部に“心臓骨格左側硬化”を伴っており、房室伝導系の傷害パターンが猫のそれに類似していた。

## 総括

本研究は、犬の第3度 AVB においてブロック発生に関与する基礎心疾患と病理発生を明らかにするために、罹患犬の心臓を用い詳細な病理学的検索を実施するとともに、臨床および病理学的特徴を包括的に取りまとめた。

第1章の第1節では、犬における第3度 AVB の発生と基礎心疾患および房室伝導系病変との関連性について明らかにする目的で、第3度 AVB 罹患犬 36 例の心臓を用いて詳細な病理学的検索を実施した。その結果、基礎心疾患として、13 例に LyMy, 12 例に MiEn, 各 2 例に CoAn(先天性のヒス束低形成と心室中隔欠損), CaTu(心臓原発リンパ腫とメラノーマ心臓転移), FaIn が認められたが、残りの 5 例(NoDe)に明らかな病的変化は見いだされなかった。第3度 AVB の発生に直結する伝導系細胞の顕著な脱落・消失は、LyMy 群では AVN<sub>ap</sub>~LBB/RBB のほぼ全域, MiEn 群では HisP~HisB, CoAn 群では HisP, CaTu 群では AVN<sub>ap</sub>~HisP, FaIn 群では AVN<sub>ap</sub> に主座していた。なお, NoDe 5 例ではいずれも房室伝導系細胞の脱落・減数は軽度であり, 第3度 AVB の発生につながるような房室伝導系傷害は見いだされなかった。以上の検索結果をまとめると, 犬における第3度 AVB 発生の形態学的基盤をなしていたのは, AVN<sub>ap</sub>, AVN, His, LBB・RBB からなる房室伝導系内の1ないし複数箇所における伝導系細胞の脱落・減数であり, この伝導系傷害には房室接合部領域に重度の器質的障害をもたらす各種の心疾患が密接に関与していた。検索例の中でとくに多くみられた基礎心疾患は LyMy と MiEn であり, 前者は固有心筋のみならず房室伝導系の特殊心筋をも直接浸食することで, そして後者は房室接合部に生ずる加齢性変化(心臓骨格左側硬化)を増強・促進させることで房室伝導系傷害を引き起こしていることが明らかになった。その一方で, 犬の第3度 AVB 症例の中には, その発生を房室伝導系の器質的障害では十分に説明しえないものが含まれていることも示された。

第1章の第2節では、犬の第3度 AVB 症例から得た体表心電図情報、すなわち補充収縮の QRS 波形が、房室伝導系の傷害部位を推定するうえでどの程度有用であるかを検証することとした。そこで、第1節で心臓の病理学的検索を実施した 36 例のうち、房室伝導系に重度の器質的障害が見いだされた 31 例について、心電図上での QRS 幅および心室レートと重度傷害部位との関連性を検討した。ちなみに、これら 31 例において、房室伝導系の傷害末端部から想定される下位自動中枢(想定下位中枢)

は、HisP 2 例、HisB 7 例、LBB・RBB 22 例であった。QRS 幅に関しては、正常な QRS 群(narrow QRS)が 4 例、幅広い QRS 群(wide QRS)が 27 例であり、想定下位中枢と QRS 幅とが合致していたのは 31 例中 26 例(84%)であった。一方、心室レートは 40/分未満が 15 例、40~60/分が 7 例、60/分以上が 9 例であり、想定下位中枢と心室レートが合致していたのは 31 例中 13 例(42%)であった。以上の検索結果をまとめると、心室レートよりも QRS 幅の方が房室伝導系の傷害部位をよりの確に映し出している可能性の高いことが示唆された。しかしながら、心室レートは自律神経活動など機能的因子の影響を受けやすいため、こうした因子が少なからず影響していた可能性は否定できない。

第 3 度 AVB は犬や猫に多くみられる重篤な徐脈性不整脈であり、その原因は先天性心奇形、重度の薬物中毒、心筋梗塞、肥大型心筋症、細菌性の心筋炎や心内膜炎等々、多岐にわたっている。しかしながら臨床の現場では、すべての症例が上記の基礎心疾患に組み込まれるわけではない。そうした原因不明の第 3 度 AVB 症例の中には LyMy に起因するものも含まれるとの報告がある。そこで第 2 章では、LyMy が認められた犬の第 3 度 AVB 症例 13 例の心臓を詳細に検索し、LyMy が第 3 度 AVB の発生にどのように関与しているのか明らかにすることとした。また、LyMy の病因の一端を明らかにする目的で、DNA および RNA の抽出が可能であった 8 例について、リアルタイム RT-PCR 法を用いてウイルスゲノムの検出を試みた。検出対象ウイルスは、心筋炎を引き起こす可能性がある犬パルボウイルス(CPV)、犬ジステンパーウイルス(CDV)、および犬ヘルペスウイルス(CHV)に加えて、ワクチンに使用されている犬コロナウイルス(CCV)、犬アデノウイルス I 型(CAV1)、犬アデノウイルス II 型(CAV2)、犬パラインフルエンザウイルス(CPMIV)の 7 種類とした。加えて、心筋層内に浸潤する炎症性細胞を免疫組織化学的に評価するとともに、IgG および補体 C3 の検出を試みた。

心臓の組織学的検索では、心筋細胞の変性・壊死を伴うリンパ球主体の炎症性細胞浸潤を特徴とする活動性心筋炎が観察された。こうした新鮮な炎症病巣に加えて、心筋細胞の脱落・消失ならびに置換性の心筋線維化からなる治癒ないしは癒痕形成過程にある比較的陳旧な炎症病巣も認められた。LyMy の炎症性機転は、心房や心室の固有心筋のみならず、房室伝導系をも広範に巻き込み、伝導系細胞束を破壊して特殊心筋の脱落・消失を引き起こしていた。こうした炎症性変化に起因する房室伝導系の重度な破壊は、第 3 度 AVB の発生を裏付けるのに十分な形態学的所見とみなされた。また、炎症性病変が質的に単核細胞性のものであったことから、心筋炎の原因としてウイルス感染を疑い、8 例に対しリアル



タイム RT-PCR を実施したが、CPV, CDV, CHV, CCV, CAV1, CAV2, CPMIV のいずれも検出されなかった。一方、病巣内の心筋細胞に IgG と補体 C3 の沈着が認められたことから、LyMy を引き起こした原因として免疫介在性機序の関与が推察された。

第 3 章では、第 1 章・第 1 節において検索した犬の第 3 度 AVB 症例にみられる基礎心疾患とそれに随伴する房室伝導系病変が、“犬”という動物種に特有なもの(特化されたもの)であるのかどうかを比較心臓病学の観点から検証する目的で、猫の第 3 度 AVB 症例の心臓について房室伝導系を中心に詳細な病理組織学的検索を実施し、犬で得られている病理所見との比較検討を試みた。第 3 度 AVB を示した猫 22 例について詳細な病理学的検索を実施したところ、基礎心疾患として 10 例に HCM, 3 例に RCM, 2 例に ARVC, 1 例に陳旧性 MI が認められたが、残りの 6 例の心臓には明らかな病的変化は見いだされなかった。房室接合部の組織学的検索では、基礎心疾患の有無やその種類に関係なく、全例の中心線維体基部と心室中隔頂上部に重度の線維増生(心臓骨格左側硬化)が認められた。こうした病的変化は同領域を走行する房室伝導系を巻き込み、伝導系細胞の脱落を引き起こしていた。なお、房室伝導系の重度傷害は HisB から LBB 上部に主座しており、高齢者にみられる特発性ブロックの原因である Lev 病に類似していた。一方、犬の第 3 度 AVB 症例の場合には、基礎心疾患(LyMy/MiEn/CoAn/CaTu/FaIn)によって房室伝導系の傷害部位が 1 箇所ないしは複数箇所あるいはその全域に及ぶものまで多岐にわたっており、基礎心疾患の有無ならびにその種類に関係なく HisB および LBB 上部に主座していた猫の第 3 度 AVB 症例とは大きく異なっていた。なお、高齢犬が主体をなす、MiEn 群は、房室接合部に“心臓骨格左側硬化”を伴っており、房室伝導系の傷害パターンが猫のそれに類似していた。

本研究では、犬の第 3 度房室ブロック罹患犬における臨床および病理学的特徴を包括的に取りまとめるとともに、ブロック発生に関与する基礎心疾患と病理発生を明らかにすることができた。また、検索例の中で多くみられた基礎心疾患である LyMy と MiEn の予後が異なることがわかり、治療を選択するうえで重要な知見が得られた。今回得られた情報が今後の臨床現場で役立つことを期待する。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたって、終始ご指導とご鞭撻を賜りました本研究科の町田 登教授には深甚なる感謝の意を表します。論文の校閲とご助言を賜りました東京農工大学獣医外科学研究室の打出 毅教授、帯広畜産大学基礎獣医学分野形態学系の古岡秀文教授、岩手大学小動物病態診断学研究室の山崎 真大教授、岐阜大学獣医内科学研究室の西飯直仁准教授に深謝いたします。また、ご協力を惜しまれなかった研究室員各位に厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

1. Atwell, R.B. and Sutton, R.H. (1990): Focal lymphocytic non-suppurative myocarditis and third degree heart block in a 2-year-old dog. *Aust. Vet. J.*, **67**, 265.
2. Badorff, C., Lee, G.H., Lamphear, B.J., Martone, M.E., Campbell, K.P., Rhoads, R.E. and Knowlton, K.U. (1999): Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin : evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat. Med.*, **5**, 320-326.
3. Barra, S.N., Providencia, R., Paiva, L., Nascimento, J. and Marques, A.L. (2012): A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, **35**, 1395-1405.
4. Bharati, S. (2001): Pathology of the Conduction System. In: *Cardiovascular Pathology*, 3rd edn. Silver, M.D., Gotlieb, A. I., and Shoen, F.J. eds, Churchill Livingstone, New York, pp. 607-628.
5. Bharati, S. and Lev, M. (1984): Pathology of atrioventricular block. *Cardiol. Clin.*, **2**, 741-751.
6. Bharati, S., Lev, M., Wu, D., Denes, P., Dhingra, R., Rosen, K M. (1974): Pathophysiologic correlation in two cases of split His bundle potentials. *Circulation*, **49**, 615-623.
7. Bharati, S., Rosen, K.M., Milter, R.A. and Lev. M. (1974): conduction system examination in a case of spontaneous heart block in a dog. *Am. Heart J.*, **88**, 596-600.
8. Bryant, D., Becker, L., Richardson, J., Shelton, J., Franco, F., Peshock, R., Thompson, M. and Giroir, B. (1998): Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*, **97**, 1375-1381.
9. Buchanan, J. W. (1999): Prevalence of cardiovascular disorders. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn., Fox, P.R., Sisson, D. and Moise, N.S. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 457-470.
10. Burke, A.P. and Virmani, R. (2001): Tumors and tumor-like conditions of the heart. In: *Cardiovascular Pathology*, 3rd edn, Silver, M.D., Gotlieb, A. I., and Shoen, F.J. eds,

- Churchill Livingstone, New York, pp. 583-605.
11. Caforio, A.L.P., Marcolongo, R., Jahns, R., Fu, M., Felix, S.B. and Iliceto, S.(2013): Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev.*, **8**, 715-732.
  12. Carr, A.P., Tilley, L.P. and Miller, M.S. (2001): Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 3rd edn., Tilley, L.P. and Goodwin, J.-K. eds, W.B Saunders, Philadelphia, pp. 371-405.
  13. Chau, D.H., Yuan, J., Zhang, H., Cheung, P., Lim, T., Liu, Z., Sall, A. and Yang, D. (2007): Coxsackievirus B3 proteases 2A and 3C induce apoptotic cell death through mitochondrial injury and cleavage of eIF4GI but not DAP5/p97/NAT1. *Apoptosis*, **12**, 513-524.
  14. Cheng, G., Newberg, A.B. and Alavi, A.(2011): Metastatic melanoma causing complete atrioventricular block—the role of FDG PET/CT in diagnosis. *Clin. Imag.*, **35**, 312-314.
  15. Cho, S.W., Kang, Y.J., Kim, T.H., Cho, S.K., Hwang, M.W., Chang, W., Rhee, K.J., Kim, B.O., Goh, C.W., Park, K.M., Kim, J.H., Byun, Y.S. and Yuh, Y.J. (2010): Primary cardiac lymphoma presenting with atrioventricular block. *Korean Circ. J.*, **40**, 94-98.
  16. Church, W.M., Sisson, D.D., Oyama, M.A., Zachary, J.F. (2007): Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. *J. Vet. Cardiol.*, **9**, 53-57.
  17. Cooper, L.T. Jr. (2009): Myocarditis. *New Engl. J. Med.*, **360**, 1526-1538.
  18. Côté, E. (2010): Electrocardiography and cardiac arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th edn., Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. eds, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 1159-1187.
  19. Côté, E., Harpster, N.K. (2009): Feline cardiac arrhythmias. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*, Bonagura, J.D. et al. eds, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 731-739.
  20. Davies, M.J., (1967): A histological study of the conduction system in complete heart

- block. *J. Pathol. Bacteriol.*, **94**, 351-358.
21. Decaro, N., Amorisco, F., Desario, C., Lorusso, E., Camero, M., Bellacicco, A.L., Sciarretta, R., Lucente, M.S., Martella, V. and Buonavoglia, C. (2010): Development and validation of a real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *J. Virol. Methods*, **169**, 176-180.
  22. Decaro, N., Pratelli, A., Campolo, M., Elia, G., Martella, V., Tempesta, M. and Buonavoglia, C. (2004): Quantitation of canine coronavirus RNA in the faeces of dogs by TaqMan RT-PCR. *J. Virol. Methods*, **119**, 145-150.
  23. Elia, G., Decaro, N., Martella, V., Cirone, F., Lucente, M.S., Lorusso, E., Trani, L.D. and Buonavoglia, C. (2006): Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J. Virol. Methods*, **136**, 171-176.
  24. Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Ellenbogen, K.A., Estes, N.A.M., Freedman, R.A., Gettes, L.S., Gillinov, A.M., Gregoratos, G., Hammill, S.C., Hayes, D.L., Hlatky, M.A., Newby, L.K., Page, R.L., Schoenfeld, M.H., Silka, M.J., Stevenson, L.W. and Sweeney, M.O. (2008): ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol.*, **51**, e1-62.
  25. Ettinger, S.J., Bobinsec, G.L. and Côté, E. (2000): Electrocardiography. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th edn., Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 800-833.
  26. Fox, P.R. and Harpster, N.K. (1999). Diagnosis and management of feline arrhythmias. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn., Fox, P.R., Sisson, M.D. and Moise, N.S. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 386-399.
  27. Fuse, K., Kodama, M., Ito, M., Okura, Y., Kato, K., Hanawa, H., Aoki, S. and Aizawa, Y. (2003): Polarity of helper T cell subsets represents disease nature and clinical course of experimental autoimmune myocarditis in rats. *Clin. Exp. Immunol.*, **134**, 403-408.
  28. Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., Ito, M., Hirono, S., Kato, K., Hanawa, H., and Aizawa,

- Y. (2000): Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation*, **102**, 2829-2835.
29. Gallay, J., Bélanger, M.-C., Hélie, P., Côté, E., Johnson, T.O. and Peters, M.E. (2011). Cardiac leiomyoma associated with advanced atrioventricular block in a young dog. *J. Vet. Cardiol.*, **13**, 71-77.
30. Goodwin, J.-K. (2001): Electrocardiography. In: Manual of Canine and Feline Cardiology, 3ed edit., Tilley, L.P. and Goodwin, J.-K. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 47-74.
31. Harris, A.(1976). Heart block, pacing and pacemakers. In: Progress in Cardiology 5, Yu, P.N., et al. eds, Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 321-349.
32. Harris, A., Davies, M., Redwood, D., Leatham, A. and Siddons, H.(1969): Aetiology of chronic heart block: A clinico-pathological correlation in 65 cases. *Brit. Heart J.*, **31**, 206-218.
33. Hashimoto, A., Hirai, K., Suzuki, Y. and Fujimoto, Y. (1983): Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *Am. J. Vet. Res.*, **44**, 610-614.
34. Hu, R.L., Huang, G., Qiu, W., Zhong, Z.H., Xia, X.Z. and Yin, Z. (2001): Detection and Differentiation of CAV-1 and CAV-2 by Polymerase Chain Reaction. *Vet. Res. Commun.* **25**, 77-84.
35. Huang, C.H., Vallejo, J.G., Kollias, G. and Mann, D.L. (2009): Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic Res. Cardiol.*, **104**, 228-237.
36. Hudson, R.E.B. (1991): The conduction system: anatomy, histology, and pathology in acquired heart disease, 2nd Edit., Churchill Livingstone, New York, pp. 1367-1427.
37. James, T.N. (1962).Anatomy of the sinus node of the dog. *Anat.Rec.***143**,251-265.
38. James, T.N. (1964).Anatomy of the A-V node of the dog. *Anat.Rec.***148**,15-27.
39. James, T.N. and Darke, E.H. (1968): Sudden death in Doberman Pinschers. *Ann. Intern. Med.*, **68**, 821-829.

40. James, T.N., Robertson, B.T., Waldo, A.L. and Branch, C.E.(1975): De Subitaneis Mortibus. XV. Hereditary stenosis of the His bundle in Pug dogs. *Circulation*, **52**, 1152-160.
41. Janus, I., Noszczyk-Nowak, A., Nowak, M., Cepiel, A., Ciaputa, R., Paśławska, U., Dziegiel, P. and Jabłońska, K. (2014). Myocarditis in dogs: etiology, clinical and histopathological features (11 cases: 2007-2013). *Ir. Vet. J.* **67**, 28.
42. Jeraj, K., Ogburn, P.N., Edwards, W.D. and Edwards, J.E. (1980): Atrial standstill, myocarditis and destruction of cardiac conduction system: clinicopathologic correlation in a dog. *Am. Heart J.*, **99**, 185-192.
43. Johnson, M.S., Martin, M.W.S. and Henley, W. (2007).Results of pacemaker implantation in 104 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **48**, 4-11.
44. Kanazawa, H., Hata, N., Yamamoto, E., Shinoda, T., Yokoyama, S., Ohba, T., Imaizumi, Y. and Ohaki, Y. (2004): Recurrent myocarditis of unknown etiology. *J. Nippon Med. Sch.*, **71**, 292-296.
45. Kaneshige, T., Machida, N., Itoh, H. and Yamane, Y. (2006): The Anatomical basis of complete atrioventricular block in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Comp. Path.*, **135**, 25-31.
46. Kaneshige, T., Machida, N., Nakao, S., Doiguchi, O., Katsuda, S. and Yamane, Y. (2007): Complete atrioventricular block associated with lymphocytic myocarditis of the atrioventricular node in two young adult dogs. *J. Comp. Path.*, **137**, 146-150.
47. Kaneshige, T., Machida, N., Yamamoto, S., Nakao, S. and Yamane, Y. (2007): A histological study of the cardiac conduction system in canine cases of mitral valve endocardiosis with complete atrioventricular block. *J. Comp. Pathol.*, **136**, 120-126.
48. Kashou, A. H., Kashou, H.E.(2018): Rhythm, atrioventricular block, StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
49. Kaya, Z., Katus, H.A. and Rose, N.R.(2010): Cardiac troponins and autoimmunity: Their



- role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. *Clin. Immunol.*, **134**, 80-88.
50. Kittleson, M.D.(1998). Diagnosis and treatment of arrhythmias (dysrhythmias). In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*, Kittleson, M.D. and Kienle, R.D. eds, Mosby, St. Louis, pp. 449-494.
  51. 小安重夫 (2009): 免疫. 免疫学, 羊土社, 東京, pp. 177-199.
  52. Krejci, J., Mlejnek, D., Sochorova, D. and Nemeč, P. (2006): Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomed Res. Int.*, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4087632>.
  53. Lamm, C.G. and Rezabek, G.B. (2008): Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet. Clin. Small Anim.*, **38**, 837-850.
  54. Laven, R. and Knesl, O. (2015): Prevalence of canine infectious respiratory pathogens in asymptomatic dogs presented at US animal shelters. *J. Small Anim. Pract.*, **56**, 572-276.
  55. Lee, W.S., Erdelyi, K., Matyas, C., Mukhopadhyay, P., Varga, S.V., Liaudet, L., Hasko, G., Cihakova, D., Mechoulam, R. and Pacher, P (2016): Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *Mol. Med.*, **22**, 136-146.
  56. Lenegre, J. (1964): Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **6**, 409-444.
  57. Leuschner, F., Katus, H.A. and Kaya, Z. (2009): Autoimmune myocarditis: past, present and future. *J. Autoimmun.*, **33**, 282-289.
  58. Lev, M. (1964a): The normal anatomy of the conduction system in man and its pathology in atrioventricular block. *Ann. New York Acad. Sci.*, **111**, 817-829.
  59. Lev, M. (1964b): Anatomic basis for atrioventricular block. *Am. J. Med.*, **37**, 742-748.
  60. Lev, M. and Bharati, S. (1975): Atrioventricular and intraventricular conduction disease. *Arch. Intern. Med.*, **135**, 405-410.
  61. Lev, M., Cuadros, H. and Paul, M.H. (1971): Interruption of the atrioventricular bundle

- with congenital atrioventricular block. *Circulation*, **43**, 703-710.
62. Liu, P.P. and Schultheiss, H. (2008): Myocarditis. In: *Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine*, 8th edn., Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L. and Zipes, D.P.eds, W.B.Saunders, Philadelphia, pp. 1775-1792.
63. Liu, S.-K. (1985): Histopathologic study of the conduction system. In: *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography*, Tilley, L.P. ed., Lee and Febiger, Philadelphia, pp. 259-265.
64. Liu, S.-K. and Fox, P.R. (1999): Cardiovascular pathology. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn., Fox, P.R., Sisson, D. and Moise, N.S. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 817-844.
65. Liu, S.-K. Hsu, F.S. and Lee, R.C.T. (1989): Disease of conduction system. In: *An Atlas of Cardiovascular Pathology*, Liu, S.-K. ed., Pig Research Institute of Taiwan, Tainan, pp. 293-298.
66. MacGregor, J.M., Faria, M.L., Moore, A.S., Tobias, A.H., Brown, D.J. and de Morais, H.A.S. (2005): Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **227**, 1449-1453.
67. 町田 登 (2001): 犬と猫の心臓の病理検査法 - 特に不整脈の病理発生に着目した検索方法について - . 動物の循環器, **34**, 33-38.
68. 町田 登 (2003): 不整脈の病理 - 不整脈死例の心臓刺激伝導系病変を中心 - . SA Medicine, **5** (2), 12-18.
69. Machida, N., Katsuda, S., Kobayashi, Y. and Mitsumori, K. (2005): A Histological study of the cardiac conduction system in a heifer with complete atrioventricular block. *J. Comp. Path.* **133**, 68-72.
70. 松本直樹 (1997): 房室ブロック. 心臓性突然死 (村山正博ら編), 第1版, 医学書院, 東京,, pp. 317-321.
71. McManus, B. (2012): Primary tumors of the heart -Heart disease. In: *A Textbook of*

- Cardiovascular Medicine*, 9th edn, Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P. eds, , W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 1638-1650.
72. Meurs, K.M. (2010): Myocardial disease: canine. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th edn, Ettinger, S.J. and Feldman, E.C. eds, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 1320-1327.
73. Meurs, K.M., Spier, A.W., Wright, N.A. and Hamlin, R.L. (2001): Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **218**, 1291-1292.
74. Miguel, C.E. and Bestetti, R.B. (2010): Primary cardiac lymphoma. *Int. J. Cardiol.*, **149**, 358-363.
75. Miller, R.H., Lehmkuhl, L.B., Bonagura, J.D. and Beall, M.J. (1999): Retrospective analysis of the clinical utility of ambulatory electrocardiographic (holter) recordings in syncope dogs 44 cases (1991-1995). *J. Vet. Intern. Med.*, **13**, 111-122.
76. Miller, M.S., Tilley, L.P., Smith, F.W.K. Jr. and Fox, P.R. (1999): Electrocardiography. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edn., Fox, P.R., Sisson, D. and Moise, N.S. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 67-105.
77. Moise, N.S. (1999): Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd edit., Fox, P.R., Sisson, D. and Moise, N.S. eds, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 331-385.
78. 中里祐二 (2016): ヒト房室ブロックの診断と治療. 心電図. **36**, S-1-67-72.
79. 大川真一郎 (1999): Agingと循環器疾患. 東京女子医科大学雑誌, **69**, 184-190.
80. 大川真一郎 (2000): 不整脈の臨床と病理 - 刺激伝導系の病理を中心に -. 不整脈, **16**, 312-329.
81. 大川真一郎 (2004): 高齢者における心疾患. 最新の治療 2004-2005, 南江堂, 東京, 443-448.
82. Ohkawa, S., Sugimura, M., Itoh, Y., Kitano, K., Hiraoka, K., Ueda, K. and Murakami,

- M.(1981): Electrophysiologic and histologic correlations in chronic complete atrioventricular block. *Circulation*. **64**, 215-231.
83. 大塚 薫, 寺崎文生, 北浦 泰 (2009): 急性心筋炎 : 病態の主座はどこにあるのか? *心臓*, **41**, 1183-1187.
84. 岡田了三 (1994): 刺激伝導系の病理. 現代病理学体系 11A, 心臓・脈管 I (飯島宋, 石川栄世, 影山圭三, 島峰徹郎, 森 亘 編), 中山書店, 東京, pp.341-356.
85. Oyama, M.A., Sisson, D.D. and Lehmkuhl, L.B. (2001): Practices and outcome of artificial cardiac pacing in 154 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **15**, 229-239.
86. Ozyuncu, N., Sahin, M., Altin, T., Karaoguz, R., Guldal, M. and Akyurek, O. (2006): Cardiac metastasis of malignant melanoma: a rare cause of complete atrioventricular block. *Europace*, **8**, 545-548.
87. Patrie, J.P. (2005): Practical application of holter monitoring in dogs and cats. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, **20**, 173-181.
88. Rima, B.K., Gatherer, D., Young, D.F., Norsted, H., Randall, R.E. and Davuson, A.J. (2014): Stability of the parainfluenza virus 5 genome revealed by deep sequencing of strains isolated from different hosts and following passage in cell culture. *J. Virol.*, **88**, 3826-3836.
89. Robinson, W.F., Thompson, R.R. and Clark, W.T. (1981): Sinoatrial arrest associated with primary atrial myocarditis in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, **22**,99-107.
90. Rose, N.R. (2009): Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J. Clin. Immunol.*, **29**, 730-737.
91. Schrope, D.P. and Kelch, W.J. (2006): Signalment, clinical signs, and prognostic indicators associated with high-grade second- or third-degree atrioventricular block in dogs: 124 cases (January 1, 1997-December 31, 1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **228**, 1710-1717.
92. Schuller, S., Van Israël, N. and Else, R.W. (2007): Thied degree atrioventricular block

- and accelerated idioventricular rhythm associated with a heart base chemodectoma in a syncopal Rottweiler. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, **54**, 618-623.
93. Sharaf, A.R., Narula, J., Nicol, P.D., Southern, J.F. and Khaw, B.A. (1994): Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase, an autoimmune antigen in experimental cardiomyopathy. *Circulation*, **89**, 1217-1228.
  94. Simpson, K.E., Cunningham, M.W., Lee, C.K., Ward, K., Tong, A., Danon, S., Simon, C., Delaney, J.W. and Canter CE. (2016): Autoimmunity against the heart and cardiac myosin in children with myocarditis. *J. Card. Fail.*, **22**, 520-528.
  95. Smith, S.C., Ladenson, J.H., Mason, J.W. and Jaffe, A.S. (1997): Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*, **95**, 163-168.
  96. Stern, J.A., Tobias, J.R. and Keene, B.W. (2012): Complete atrioventricular block secondary to cardiac lymphoma in a dog. *J. Vet. Cardiol.*, **14**, 537-539.
  97. Streck, A.F., Rüster, D., Truyen, U. and Homeier, T. (2013): An updated TaqMan real-time PCR for canine and feline parvoviruses. *J. Virol. Methods*, **193**, 6-8.
  98. Thomas, W.P. (1987): Myocardial diseases of the dog. In: *Cardiology.*, Bonagura, J.D. ed, Churchill Livingstone, New York, pp. 117-155.
  99. Tsuchiaka, S., Masuda, T., Sugimura, S., Kobayashi, S., Komatsu, N., Nagai, M., Omatsu, T., Furuya, T., Oba, M., Katayama, Y., Kanda, S., Yokoyama, T. and Mizutani, T. (2016): Development of a novel detection system for microbes from bovine diarrhea by real-time PCR. *J. Vet. Med. Sci.*, **78**, 383-389.
  100. Van Vleet, J.F. and Ferrans, V.J. (2007): Cardiovascular system. In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th edit., McGavin, M.D. and Zachary, J.F. eds, Mosby, St. Louis, pp. 559-612.
  101. Waller, B.F., Gottdiener, J.S., Virmani, R. and Roberts, W.C. (1980): The "charcoal heart"; melanoma to the cor. *Chest*, **77**, 671-676.

102. Ware, W.A. (1999): 24 hour ambulatory electrocardiography in normal cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **13**, 175-180.
103. Ware, W.A. and Hopper, D.L. (1999): Cardiac tumors in dogs: 1982-1995. *J. Vet. Intern. Med.*, **13**, 95-103.
104. 渡部良夫, 内田宏子 (1990): 房室ブロック, 不整脈 (井村裕夫, 尾形悦郎, 高久文麿, 垂井誠一郎 編), 中山書店, 東京, pp. 213-229.
105. Wess, G., Thomas, W.P., Berger, D.M. and Kittleson, M.D. (2006): Applications, complications, and outcomes of transvenous pacemaker implantation in 105 dogs (1997-2002). *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 877-884.
106. Windsor, R.C., Johnson, L.R., Sykes, J.E., Drazenovich, T.L., Leutenegger, C.M. and De Cock, H.E.V. (2006): Molecular detection of microbes in nasal tissue of dogs with idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis. *J. Vet. Intern. Med.*, **20**, 250-256.
107. Yajima, T. and Knowlton, K.U. (2009): Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation*, **119**, 2615-2624.
108. 山本一彦 (1997): 自己免疫疾患とは. 自己免疫のメカニズム, 羊土社, 東京, pp. 33-45.
109. Yater, W.M. and Cornell, V.H. (1935): Heart block due to calcareous lesions of the bundle of His: Review and report of a case with detailed histopathologic study. *Ann. Intern. Med.*, **8**, 777-789.
110. Yater, W.M., Cornell, V.H. and Claytor, T. (1936): Auriculoventricular heart block due to bilateral bundle-branch lesions. Review of the literature and report of three cases with detailed histopathologic studies. *Arch. Intern. Med.*, **57**, 132-173.
111. 由谷親夫 (2002): 心筋炎. 心臓血管病理カラーアトラス, 文光堂, 東京, pp.76-87.