

臨床電気生理学的に検討したイソプロテレノールの 心房受攻性に対する影響

片山克彦 高井博之 藪下博史
中野厚志 石川欽司

近畿大学医学部第1内科学教室

抄 録

心房細動の発症には交感神経活動が影響することが知られており、交感神経活動の亢進により心房細動の発症が抑制される症例が多いことが報告されている。しかし、その機序を電気生理学的に検討した報告は少なく、過去の研究では交感神経活動の亢進により心房有効不応期と心房内伝導速度の積である wave length が延長し、その結果として心房細動発症が抑制されることを示す報告があるのみである。本研究では、交感神経が心房細動発症に与える影響を詳細に検討するために、対照に薬理学的自律神経遮断 (pharmacological autonomic blockade : AB) を用いて isoproterenol (ISP) が心房細動発症に与える影響を検討した。26例に電気生理学的検査を行い単発期外刺激に対する心房興奮を検討した。7例で持続性心房細動が誘発されたが、誘発はすべて AB 後に認められ ISP 投与下での誘発は認められなかった。右心耳の有効不応期は AB 後 (209.2±5.2 ms) に比べ ISP 投与下 (185.0±4.4 ms) で有意に短縮した ($p<0.01$)。conduction delay zone (CDZ) は AB 後 (34±4 ms) に比べ ISP 投与下 (25±3 ms) で有意に短縮した ($p<0.05$)。fragmented atrial activity zone (FAZ) と repetitive atrial firing zone (RFZ) も ISP 投与下で有意に短縮した。ISP により CDZ, FAZ, RFZ の短縮と心房細動発症の抑制が示され、交感神経緊張により心房受攻性が低下する事が示された。

Key words : atrial fibrillation, atrial vulnerability, pharmacological autonomic blockade, isoproterenol, atrial extra stimulation

緒 言

心房細動は臨床的に頻度の高い病態であり、交感神経活動が心房細動発症に与える影響を解明することは臨床的にも有意義である。発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation : PAF) の発症には自律神経活動が関与することが知られており、副交感神経活動の亢進により PAF の発症が促進され、逆に交感神経活動の亢進により抑制される症例の多いことが報告されている^{1,2}。しかし、その機序を電気生理学的に検討した報告は少なく、過去に交感神経活動の亢進による wave length の延長が PAF の発症を抑制することを示唆する報告があるのみである²。本研究では、交感神経活動が PAF の発症に及ぼす影響を詳細に検討するために、対照に薬理学的自律神経遮断 (pharmacological autonomic blockade :

AB) を行い isoproterenol (ISP) が PAF の発症に及ぼす影響とその機序を電気生理学的に検討した。PAF 例においては正常例に比し、電気生理学的検査 (electrophysiologic study : EPS) 時の単発心房期外刺激にて心房間伝導時間の延長 (conduction delay)、断裂性心房電位 (fragmented atrial activity) の出現、反復性心房興奮 (repetitive atrial firing) の出現が認められやすいことが知られており、これらを指標とした心房受攻性の評価が PAF 発症の予測に用いられている³⁻⁷。一方、PAF にはその発症に自律神経活動の関与が考えられており^{1,2}、ISP 投与下での心房期外刺激に対する反復性心房興奮の抑制を心房受攻性と自律神経活動の関係の検討として観察した報告がある²。しかし、過去の報告は、心房受攻性の電気生理学的指標のうちの心房間伝導遅延と反復性心房興奮の関係のみを観察したものであ

り、反復性心房興奮の出現を PAF の発症と同一視している点で十分な検討とは言えない。また、EPS 時の自律神経活動の影響も考慮されていない。そこでわれわれは、交感神経活動が心房細動発症に与える影響を明らかにするために、以下の検討を行った。つまり26例の症例を対象に、持続性心房細動の誘発、および電気生理学的に求めた心房受攻性の各指標が ISP 点滴静注によりどの様な影響を受けるかを観察した。自律神経活動の影響を排除するために、ISP 点滴静注下の比較として、薬理学的自律神経遮断 (pharmacological autonomic blockade : AB) 後の測定値を用いた⁸。

対 象

対象は1997年5月から1999年12月の間に下記疾患にて当科に入院し EPS を施行した26例(男16例, 女10例, 年齢49±18歳)の症例である。EPS の適応となった疾患は、副伝導路症候群15例, 房室結節回帰性頻拍5例, PAF 2例, 高度房室ブロック2例, 心房粗動1例, 意識消失発作1例であった。26例中6

例に PAF の既往を認めた(表1)。理学的所見, 胸部レントゲン写真, 心臓超音波検査にて器質的心疾患の認められる症例はなく, 4例(症例 No. 10, 21, 22, 23)に冠動脈造影を施行したが4例とも冠動脈病変は認められなかった。全例に一般的血液検査および甲状腺機能検査を施行したが, 血液検査上肝機能, 腎機能, および甲状腺機能異常を示す症例は認めなかった。なお, 全例より文書による本研究に対する同意を得た。

方 法

右心耳からの単発期外刺激に対する心房興奮の反応性を検討した。EPS は β -blocker およびジギタリス製剤を含む抗不整脈剤を中止し, 3日間以上(ジギタリス製剤の場合は7日間以上)の休薬期間の後に施行した⁹。2本の多極電極カテーテルを, 大腿静脈と右内頸静脈より経皮的に右心耳(4極, 電極間隔4mm)と冠状静脈洞(6極, 電極間隔5mm)に留置した。右心耳から基本刺激間隔を400msとして単発期外刺激を行った。単発期外刺激は期外刺激の

表1 患者背景と条件下における持続性心房細動誘発の有無

| 症例 No. | 年齢 | 性 | 診断病名 | 持続性心房細動の誘発 | | |
|--------|----|---|------------------|------------|----|-----|
| | | | | 無処置 | AB | ISP |
| 1 | 53 | 男 | 副伝導路症候群, 発作性心房細動 | + | + | - |
| 2 | 27 | 男 | 副伝導路症候群, 発作性心房細動 | + | + | - |
| 3 | 69 | 女 | 副伝導路症候群, 発作性心房細動 | - | - | - |
| 4 | 36 | 男 | 副伝導路症候群 | - | + | - |
| 5 | 14 | 男 | 副伝導路症候群 | + | + | - |
| 6 | 57 | 女 | 副伝導路症候群 | + | + | - |
| 7 | 53 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 8 | 65 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 9 | 46 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 10 | 58 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 11 | 48 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 12 | 31 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 13 | 27 | 男 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 14 | 54 | 女 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 15 | 17 | 女 | 副伝導路症候群 | - | - | - |
| 16 | 45 | 女 | 房室結節回帰性頻拍 | - | - | - |
| 17 | 29 | 女 | 房室結節回帰性頻拍 | - | - | - |
| 18 | 72 | 女 | 房室結節回帰性頻拍 | - | - | - |
| 19 | 65 | 女 | 房室結節回帰性頻拍 | - | - | - |
| 20 | 78 | 女 | 房室結節回帰性頻拍 | - | - | - |
| 21 | 47 | 男 | 発作性心房細動 | + | + | - |
| 22 | 58 | 女 | 発作性心房細動 | - | - | - |
| 23 | 39 | 男 | 完全房室ブロック | + | + | - |
| 24 | 66 | 男 | 完全房室ブロック | - | - | - |
| 25 | 74 | 男 | 心房粗動, 発作性心房細動 | - | - | - |
| 26 | 58 | 男 | 意識消失発作 | - | - | - |

AB (pharmacological autonomic blockade): 薬理学的自律神経遮断後

ISP (isoproterenol): イソプロテレノール静脈内投与下

連結期を、有効不応期 (effective refractory period : ERP) まで350 ms より10 ms ずつ短縮させて施行した。右心耳からの刺激は遠位部 2 電極間より刺激閾値の 2 倍の出力で行い、右心耳の電位は近位部 2 電極間で記録した。冠状静脈洞の電位は僧帽弁輪側壁の位置の 2 電極間で記録した。持続性心房細動が誘発された場合は、心房細動が心房筋の ERP に及ぼす影響を考え、自然停止または直流電流による除細動の10分以上後に期外刺激を再開した¹⁰。上記期外刺激を無処置、ISP 0.5 μg/kg/分の静脈内投与下、AB 後の順で施行した。AB は、ISP 投与終了後十分に血行動態が安定した時点より施行し、Joseらの方法にしたがい硫酸アトロピン0.04 mg/kg を静注の後にプロプラノロール0.2 mg/kg を静注して行った¹¹。

各条件下で下記の 5 項目を測定した (図 1)。

1) 持続性心房細動誘発の有無：持続性心房細動は、30秒以上持続する心房細動とした。

- 2) 右心耳の ERP : ERP は期外刺激に対して心房応答を認めない最長の連結期とした。
- 3) 心房間伝導時間の延長する期外刺激間隔を示す conduction delay zone (CDZ) : CDZ は、基本刺激時の刺激から冠状静脈洞での心房波までの間隔と、期外刺激時の同間隔が20 ms 以上の遅延を示す連結期の時間幅とした^{12,13}。ただし、冠状静脈洞の心房波は僧帽弁輪側壁の位置で記録した。
- 4) 断裂性心房電位が認められる期外刺激間隔を示す fragmented atrial activity zone (FAZ) : FAZ は、基本刺激に対する右心耳電位幅と期外刺激に対する同電位幅の比が1.5以上を示す連結期の時間幅とした。
- 5) 連結期の短い 2 個以上の反復性心房興奮が誘発される期外刺激間隔である repetitive atrial firing zone (RFZ) : RFZ は、期外刺激の後に300 ms 以下の間隔で 2 個以上の反復性心房興奮が生じる連結期の時間幅とした¹⁴ (図 1)。

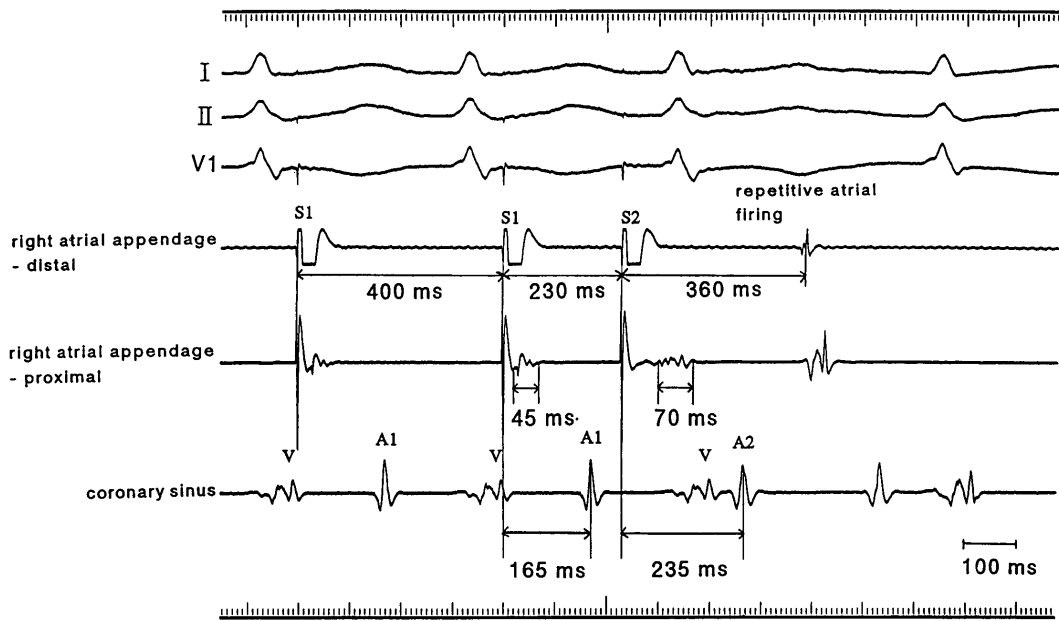


図 1 心房期外刺激時の心内電位

基本刺激から冠状静脈洞の心房波までの間隔と期外刺激時の同間隔の差は20 ms 以上であり、心房間伝導遅延は陽性である。基本刺激に対する右心耳近位部の電位幅と期外刺激に対する同電位幅の比は1.5以上であり、断裂性心房電位は陽性である。期外刺激の後に反復性心房興奮が生じているが、その数は 1 個であり期外刺激からの間隔も300 ms 以上であるため repetitive firing は陰性である。

S1 : 基本周期刺激

S2 : 期外刺激

A1 : 冠状静脈洞での基本周期刺激に対する心房波

A2 : 冠状静脈洞での期外刺激に対する心房波

V : 冠状静脈洞での心室波

repetitive atrial firing : 反復性心房興奮

right atrial appendage-distal : 右心耳遠位部

right atrial appendage-proximal : 右心耳近位部

coronary sinus : 冠状静脈洞

統計処理

数値は平均値±標準誤差 (standard error : S E) で示した。無処置, ISP 投与下, AB 後間の統計学的比較は paired t-test を用いた。心房細動誘発群と非誘発群の統計学的群間比較には non-paired t-test を用いた。各条件下での心房細動誘発率の統計学的比較には χ^2 検定を用いた。また $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

結果

- 1) 持続性心房細動の誘発：無処置での 6 例と, AB 後の 7 例において持続性心房細動が誘発されたが, ISP 投与下では持続性心房細動が誘発された症例を認めなかった。AB 後に対し ISP 投与による持続性心房細動誘発の抑制は統計学的に有意であった ($p < 0.05$) (表 1, 表 2)。PAF 合併の有無による持続性心房細動の誘発率の比較では, AB 後において PAF 合併例 6 例中 3 例で, PAF 非合併例 20 例中 4 例で持続性心房細動が誘発された。PAF 合併例で持続性心房細動の誘発率が高い傾向が認められたが, 統計的に有意差は認められなかった。
- 2) 右心耳の ERP：右心耳の ERP は AB 後 (209.2 ± 5.2 ms) に比し ISP 投与下 (185.0 ± 4.4 ms) で有意に短縮した ($p < 0.01$) (表 2, 図 2)。
- 3) CDZ：CDZ は AB 後 (34 ± 4 ms) に比し ISP 投与下 (25 ± 3 ms) で有意に短縮した ($p < 0.05$) (表 2, 図 3)。
- 4) FAZ：FAZ も CDZ と同様に AB 後 (11 ± 2 ms) に比し ISP 投与下 (6 ± 1 ms) で有意に短縮した ($p < 0.01$) (表 2, 図 4)。

5) RFZ：RFZ も AB 後 (13 ± 4 ms) に比し ISP 投与下 (2 ± 1 ms) で有意に短縮した ($p < 0.01$) (表 2, 図 5)。

持続性心房細動が誘発された 7 例と誘発されなかった 19 例の比較では, AB 後において誘発群で右心耳の ERP の有意な短縮 (219.0 ± 5.4 ms vs 182.9 ± 4.2 ms) と CDZ (27 ± 3 ms vs 51 ± 7 ms), RFZ (4 ± 3 ms vs 39 ± 3 ms) の有意な延長 (すべて $p < 0.01$)

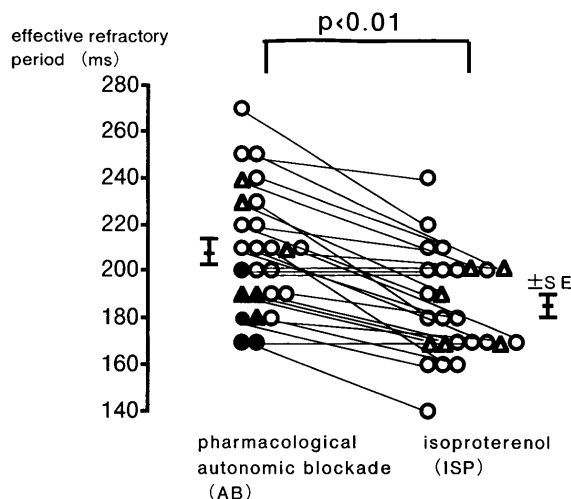


図 2 各条件下での右心耳の有効不応期 (ERP)
○：発作性心房細動を認めない症例
△：発作性心房細動例
黒塗り (●, ▲) は各条件下での心房細動の誘発を示す。
SE：標準誤差
effective refractory period：右心耳の有効不応期
isoproterenol (ISP)：イソプロテレノール静脈内投与下
pharmacological autonomic blockade (AB)：薬理的自律神経遮断後

表 2 各条件下における持続性心房細動の誘発および心房受攻性の各指標の比較

| | 無処置 | AB | ISP |
|------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| 持続性心房細動の誘発 | 6 例 | 7 例 | 0 例* |
| 右下耳の ERP | 200.0 ± 4.5 ms* | 209.2 ± 5.2 ms | 185.0 ± 4.4 ms** |
| CDZ | 43 ± 4 ms | 34 ± 4 ms | 25 ± 3 ms* |
| FAZ | 16 ± 3 ms | 11 ± 2 ms | 6 ± 1 ms** |
| RFZ | 13 ± 4 ms | 13 ± 4 ms | 2 ± 1 ms** |

AB (pharmacological autonomic blockade)：薬理的自律神経遮断後

ISP (isoproterenol)：イソプロテレノール静脈内投与下

ERP (effective refractory period)：有効不応期

CDZ：conduction delay zone

FAZ：fragmented atrial activity zone

RFZ：repetitive atrial firing zone

*： $p < 0.05$

**： $p < 0.01$

(有意差はいずれも薬理的自律神経遮断後に対してのものを示した。)

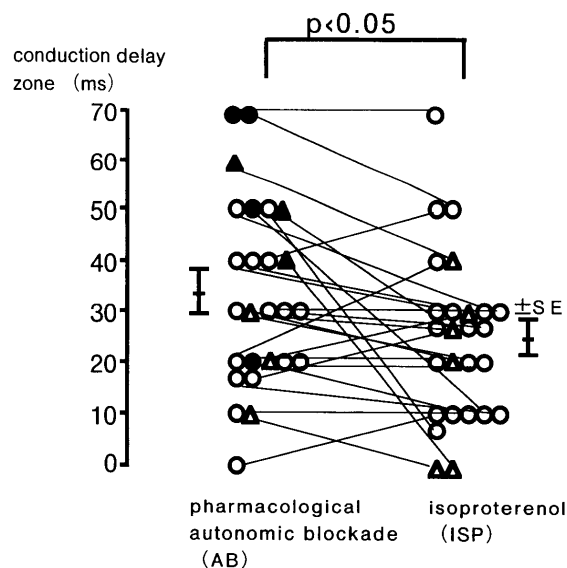


図3 各条件下での conduction delay zone (CDZ)
 ○：発作性心房細動を認めない症例
 △：発作性心房細動例
 黒塗り (●, ▲) は各条件下での心房細動の誘発を示す。
 SE：標準誤差
 isoproterenol (ISP)：イソプロテレノール静脈内投与下
 pharmacological autonomic blockade (AB)：薬理的自律神経遮断後

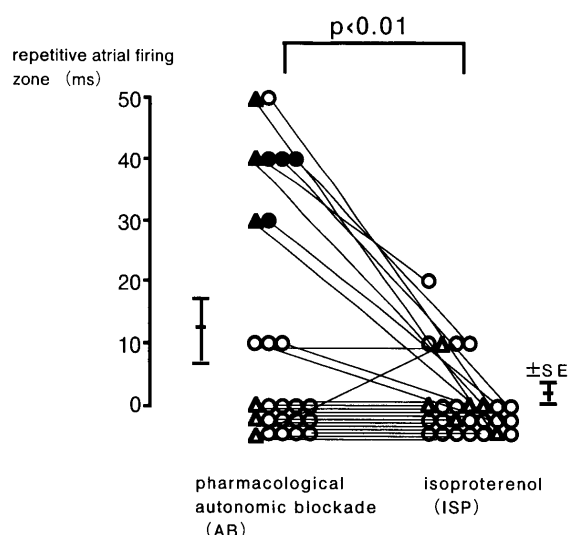


図5 各条件下での repetitive atrial firing zone (RFZ)
 ○：発作性心房細動を認めない症例
 △：発作性心房細動例
 黒塗り (●, ▲) は各条件下での心房細動の誘発を示す。
 SE：標準誤差
 isoproterenol (ISP)：イソプロテレノール静脈内投与下
 pharmacological autonomic blockade (AB)：薬理的自律神経遮断後

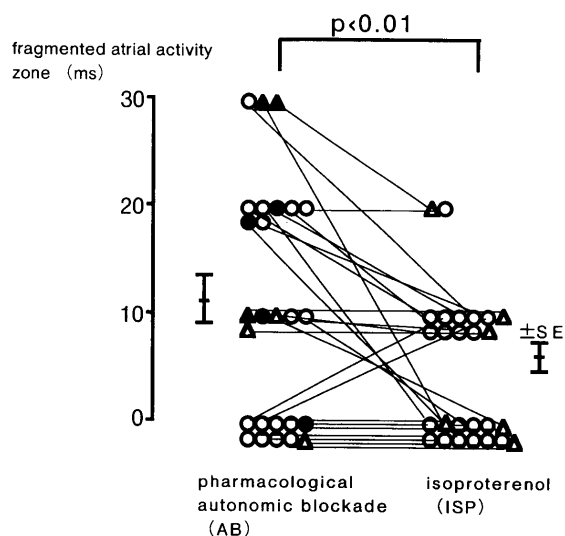


図4 各条件下での fragmented atrial activity zone (FAZ)
 ○：発作性心房細動を認めない症例
 △：発作性心房細動例
 黒塗り (●, ▲) は各条件下での心房細動の誘発を示す。
 SE：標準誤差
 isoproterenol (ISP)：イソプロテレノール静脈内投与下
 pharmacological autonomic blockade (AB)：薬理的自律神経遮断後

表3 薬理的自律神経遮断後における持続性心房細動誘発群と非誘発群の心房受攻性の各指標の比較

| | 持続性心房細動非誘発例 (19例) | 持続性心房細動誘発例 (7例) |
|----------|-------------------|------------------|
| 右心耳の ERP | 219.0 ± 5.4 ms | 182.9 ± 4.2 ms** |
| CDZ | 27 ± 3 ms | 51 ± 7 ms** |
| FAZ | 9 ± 2 ms | 17 ± 4 ms |
| RFZ | 4 ± 3 ms | 39 ± 3 ms** |

ERP (effective refractory period)：有効不応期

FAZ：fragmented atrial activity zone

**：p < 0.01

CDZ：conduction delay zone

RFZ：repetitive atrial firing zone

を認めた。FAZには有意差は認められなかった(表3)。ISP投与下では、持続性心房細動誘発群と非誘発群の間でいずれの指標も有意差を認めなかった。

無処置とAB後の比較では、無処置に比しAB後においてERPの有意な延長が認められた(200.0±4.5 ms vs 209.2±5.2 ms, $p < 0.05$)。持続性心房細動の誘発、CDZ, FAZ, RFZには有意差は認めなかった(表2)。

PAFを認める群と認めない群との間の比較では、上記いずれの計測項目においても有意差を認めなかった(図2-5)。

考 察

本検討ではISP投与により持続性心房細動の誘発が有意に抑制されることが示された。それとともに、ISP投与によりCDZ, FAZ, RFZの心房受攻性の電気生理学的指標も短縮した。持続性心房細動誘発群ではERPの短縮とCDZ, RFZの延長が認められた。

心房細動の発症にはreentry説と自動能亢進説があり、自動能亢進としては局所興奮による心房細動や撃発活動による心房細動の報告がある¹⁵⁻¹⁷。しかし頻度的にはreentryに起因するものが多いと考えられ、そのモデルとしてはmultiple wavelet説が有力である¹⁸。multiple wavelet説にしたがうならば、心房細動発症時には伝導速度とERPの積であるwave lengthが短くなっていると考えられる^{19,20}。期外刺激法に対する心房興奮の反応性を検討したが、ISP投与によりCDZ, ERPともに短縮を認めた。心房間の興奮伝導遅延を示すCDZの短縮はwave lengthを延長する方向に働くと考えられ、逆にERPの短縮はwave lengthを短縮する。ISP投与によりERPは短縮するものの伝導速度亢進の影響の方が大きいwave lengthは延長し、心房細動の発現が抑制されたものと考えられる。この結果は心房内伝導遅延の指標として単発期外刺激に対する右心房-冠状静脈洞間の最長伝導時間を用いた過去の検討内容と合致する^{2,12}。しかし、これらの報告は心房内伝導時間と反復性心房興奮との関係を観察したもので、心房内伝導時間の延長と反復性心房興奮の出現はいずれも心房受攻性を表わす指標で、反復性心房興奮の出現をPAFの発症と同一視していた点で十分な検討とは言えない。また、これらの検討ではABを用いておらず、EPS時の自律神経の影響が考慮されていない点も十分とは言えない。本研究はこれらの点を考慮し、持続性心房細動の誘発と電気生理学的検査の指標との関係を観察したものである。ISP投与により持続性心房細動の誘発が抑制されたとす

る報告は過去になく、われわれの結果はwave lengthの考えに基づく上記の説を強化するものと考ええる。

FAZも心房受攻性の指標として有用性が報告されている^{1,21}。FAZは電気刺激部位局所の伝導遅延を反映すると考えられ、CDZと同様にFAZの延長はwave lengthの延長を意味するものと考えられる。FAZはCDZと同様にISP投与により短縮した。ISP投与による持続性心房細動誘発の抑制とFAZ短縮の関係は、CDZと同様にwave lengthにより説明できると考えられる。

RFZはPAF発症の予測に有用との報告もあるが、PAFの既往のない症例にもRFZの延長が認められるとの報告もあり、心房受攻性の指標としての評価は一定していない^{2,12,13,22}。RFZはISP投与により有意に短縮しCDZやFAZと同様の変化を示した。持続性心房細動誘発例で有意な延長が認められたことも考え併せると、心房受攻性の指標としてのRFZ観察の意義は高いと考えられた。

持続性心房細動誘発例ではAB後において有意なERPの短縮とCDZ, RFZの延長が認められた。これは上記各指標の有用性を示したものと考ええる。

心房受攻性を評価する際のABの必要性であるが、ナトリウムチャンネルを介して伝導する心房筋には自律神経の影響が小さいと考えられてきたため、ABを用いて心房筋の伝導を検討した報告は極めて少ない。右心耳のERPは無処置に比しAB後で有意な延長を認め、CDZ, FAZ, RFZ, および持続性心房細動の誘発には有意差は認められなかったことより、EPS時に心房受攻性の評価を正確に行うにはABが必要であると考えられた。ABに関する過去の同様の検討では、AB前後で電気生理学的各指標に有意差がなかったとの結果が示されている⁸。この報告は、PAFの既往のある10例と既往のない5例を対象に、われわれと同様の方法で心房受攻性に関する電気生理学的各指標を測定したものである。その中で右心耳のERPは、PAFの既往のある群では無処置で256±41 ms AB後で255±41 ms, PAFの既往のない群では無処置で268±39 ms AB後で267±47 ms (いずれも平均値±標準偏差)といずれも有意差を認めていない。しかし、この報告は対象症例数が15例と少なく、われわれの結果との違いは症例数の多寡によるものと考えられる。また、ABに関しては交感神経作用のうち α 作用を無視できるかどうかという問題がある。ABでは α 受容体を遮断しないが、心臓に存在する交感神経受容体は大部分が β 受容体であることと、ISPは β 作用強度に比べ α 作用強度が非常に弱いことより、ISP投

与下と AB 後の比較では α 作用の影響は非常に小さいと考えられる。

本研究では心房受攻性を主に wave length の考え方から検討したが、近年心房細動が持続することにより心房内の ERP が変化して更に心房細動が停止し難くなるという AF begets AF の概念や、心房内の ERP の差違が心房細動発症に影響するという報告が多くなされている²³⁻²⁵。本研究では ERP の測定は右心耳でしか行っていないため、自律神経活動が ERP の差違を介して心房受攻性に与える影響を評価できておらず、今後の検討が必要である。

PAF 合併例と非合併例の間では、心房受攻性の各指標に有意差を認めなかった。対象とした 6 例の PAF 合併症例のうち 3 例が発作性上室性頻拍を、1 例が心房粗動を有していた事がその一因として考えられる。これら 4 例では他の頻拍により心房内の ERP の差違が大となり、PAF を引き起こしていた可能性がある。実際に、これら 4 例ではカテーテルアブレーションによる発作性上室性頻拍および発作性心房粗動の根治後は、無投薬の観察にて 12 か月以上の間 PAF を発症していない。前述の様に、本研究では心房内の ERP の差違に関しては検討しておらず、PAF 合併例と非合併例の間の比較には未検討の要因が関与していた可能性がある^{26,27}。しかし、持続性心房細動誘発例と非誘発例の間にはすべての電気生理学的指標に有意差が認められており、電気生理学的各指標は検査時の心房受攻性を正しく評価していると結論した。

本研究の対象症例の多くは PAF の既往のない症例であり正常な心房筋を有する症例と考えられた。しかし、PAF は器質的心疾患の認められない症例にも発症することが多く、必ずしも明確な異常が認められる心房筋にのみ合併するわけではない。正常心房筋に ISP が与える電気生理学的指標への影響を観察することも、心房細動発症の機序解明に役立つと考える。PAF の既往、持続性心房細動誘発の有無に拘わらず ISP は電気生理学的指標に対し multiple wavelet 説で説明可能な影響を与え、ISP により心房細動の誘発が抑制されることも同説によって説明できると考えられた。

ISP 投与により持続性心房細動の誘発が抑制され、conduction delay zone, fragmented atrial activity zone, repetitive firing zone が短縮した。交感神経の緊張により wave length が延長し、心房細動の発症が抑制されることが示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を遂行するにあたり終始ご協

力をいただいた伊沢弘先生、赤松幹一郎先生をはじめ教室の諸先生方に心から感謝いたします。

本論文の要旨は、第15回日本心電学会学術集会（1998年10月、鹿児島）で発表した。

文 献

- Coumel P (1990) Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 13: 209-212
- 清水昭彦, 山縣俊彦, 上山 剛, 早野智子, 立野博也, 江里正弘, 大村昌人, 田村健司, 松崎益徳 (1998) 心房細動の機序. 受攻性に対する臨床電気生理学的検査から. *Jpn J Electrocardiol* 18: 195-202
- Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, Yamada J, Sato I, Nakajima K, Shimomura K (1983) Relation between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 53: 1219-1222
- Coumel P, Escoubet B, Attuel P (1984) Beta-blocking therapy in atrial and ventricular tachyarrhythmias. Experience with nadolol. *Am Heart J* 108: 1098-1108
- Shimizu A, Fukatani M, Tanigawa M, Mori M, Hashiba K (1989) Intra-atrial conduction delay and fragmented atrial activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 53: 1023-1030
- Külkamp V, Haasis R, Seipel L (1992) Atrial vulnerability and electrophysiology determined in patients with and without paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 15: 71-80
- Riccardi R, Gaita F, Giustetto C, Gardiol S (1997) Atrial electrophysiological features in patients with Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. Absence of rate adaptation of intraatrial conduction time parameters. *Pacing Clin Electrophysiol* 20: 1318-1327
- 遠藤優枝, 久賀圭祐, 仁保文平, 田中喜美夫, 前田裕史, 栗原 達, 山口 巖, 杉下靖郎 (1994) 洞不全症候群における心房受攻性に対する自律神経とジソピラマイドの影響について. *循環器科* 35: 435-439
- 高田寛治編. 薬物動態学. 東京: 薬業時報社, 1996
- Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F (1997) Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 96: 1542-1550
- Jose AD (1966) Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 18: 476-478
- Cosfo FG, Llovet A, Vidal JM (1983) Mechanism and clinical significance of atrial repetitive responses in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 6: 53-59
- 清水昭彦, 香江 篤, 谷川宗生, 磯本正二郎, 深谷真彦, Centurion OA, 矢野捷介, 橋場邦武 (1993) Repetitive atrial firing の発生機序に関する臨床電気生理学的検討. 複数カ所の期外刺激法より. *Jpn J Cardiac Pacing Electro-physiol* 9: 126-131
- Wyndham CRC, Amat-Y-Leon F, Wu D, Denes P, Dhingra R, Simpson R, Rosen KM (1977) Effect of cycle length on atrial vulnerability. *Circulation* 55: 260-267

15. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95 : 572-576
16. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux AL, Métayer PL, Clémenty J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 : 659-666
17. Johnson N, Danilo Jr P, Wit AL, Rosen MR (1986) Characteristics of initiation and termination of catecholamine-induced triggered activity in atrial fibers of the coronary sinus. *Circulation* 74 : 1168-1179
18. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 140 : 183-188
19. Smeets JLRM, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J (1986) The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ Res* 58 : 96-108
20. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalij MJ (1988) Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62 : 395-410
21. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K (1991) Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol* 17 : 403-408
22. Luck JC, Engel TR (1979) Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 60 : 404-412
23. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 : 1954-1968
24. Tsuji H, Fujiki A, Tani M, Yoshida S, Sasayama S (1992) Quantitative relationship between atrial refractoriness and the dispersion of refractoriness in atrial vulnerability. *Pacing Clin Electrophysiol* 15 : 403-410
25. Chen Y, Chen S, Tai C, Wen Z, Fend A, Ding Y, Chang M (1998) Role of atrial electrophysiology and autonomic nerves system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 32 : 732-738
26. Tsuchioka Y, Karakawa S, Nagata K, Mukai J, Watanabe M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G, Matsuura Y (1994) The role of the accessory pathway in the onset of atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. Electrophysiological examination before and after surgical ablation. *Jpn Circ J* 58 : 95-99
27. Asano Y, Kaneko K, Matsumoto K, Saito J, Yamamoto T, Dohi Y (1991) Atrial fibrillation and atrial vulnerability in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Jpn Circ J* 55 : 287-296