



# 発作性心房細動に対する肺静脈アブレーション施行後の 副交感神経活動抑制に関する研究

安岡良文 高井博之 元木康一郎 宮崎俊一

近畿大学医学部内科学教室 (循環器内科部門)

## 抄 録

発作性心房細動に対する非薬物療法として肺静脈アブレーションの有効性が確立されつつある。肺静脈アブレーションの心房細動抑制効果のひとつとして副交感神経活動抑制が報告されている。副交感神経活動抑制は6ヶ月程度持続するとされているが長期効果を検討した報告はない。そこで本研究では、心拍変動解析を用いて肺静脈アブレーション後の副交感神経活動への長期効果を検討した。対象は発作性心房細動に対し肺静脈アブレーションを施行した61症例のうち、術前と1年後に心拍変動解析が可能であった31症例である。心拍変動は洞調律のR-R間隔のみを解析した。術前と1年後(396±203日)の比較でR-R間隔の標準偏差は、138.1±38.0 msから121.7±39.6 msへ減少した(p<0.05)。隣接するR-R間隔の自乗平均の平方根は、33.6±13.4 msから21.3±10.5 msへ減少した(p<0.01)。低周波成分(0.04~0.15 Hz)は522.1±355.7 ms<sup>2</sup>から247.0±247.8 ms<sup>2</sup>へ減少した(p<0.01)。高周波成分(0.15~0.4 Hz)は202.9±147.4 ms<sup>2</sup>から93.2±90.1 ms<sup>2</sup>へ減少した(p<0.01)。これらの変化はいずれも副交感神経活動の抑制を示しており、肺静脈アブレーション後の副交感神経活動抑制は1年以上の長期にわたって持続することが明らかになった。

**Key words:** 発作性心房細動, 肺静脈アブレーション, 心拍変動解析, Ganglia, Autonomic nervous system

## 緒 言

以前より発作性心房細動発生の機序に自律神経活動が深く関与していることが知られており<sup>1</sup>, 心拍変動解析を用いた検討で心房細動発生前に心臓副交感神経活動が亢進することが報告されている<sup>2,3</sup>。また心臓副交感神経の過剰活動により心房不応期が短縮し、心房細動発生維持の誘因となることが報告されている<sup>4-9</sup>。

近年、発作性心房細動の多くの患者においては心房細動の原因となる心房期外収縮が肺静脈内に発生することが報告され<sup>10</sup>, 左右の肺静脈を左房から電氣的に隔離するアブレーション法による心房細動の治療が可能となった。一方、心房期外収縮抑制以外の肺静脈アブレーションの効果のひとつとして、副交感神経活動抑制が心房細動抑制に有効であると報告されている<sup>11-13</sup>。副交感神経活動抑制は肺静脈基部の ganglionated plexuses を障害することによりもたらされ、肺静脈アブレーション後3ヶ月から6

ヶ月間心拍変動抑制が持続することが報告されている。しかしこれらの報告では6ヶ月以降の心拍変動は検討されていないため、肺静脈アブレーション後の副交感神経活動抑制が一過性の効果であるか永続する効果であるかについて明らかにされていない。そこで本研究では24時間心電図計を用いて肺静脈アブレーション後、3ヶ月および1年後の心拍変動を追跡するとともに心房細動再発や通電中の徐脈反応の有無について検討した。

## 方 法

### 1) 症例

研究対象は2003年4月から2006年2月の期間に近畿大学循環器内科で発作性心房細動に対し肺静脈アブレーションを施行した連続61症例(男性42例, 女性19例, 平均59.5±9.2歳)のうち、術前と術後1年後に心拍変動解析の施行が可能であった31例(男性20例, 女性11例, 平均58.5±10.2歳)である。31症例のうち14例(男性9例, 女性5例, 平均57.7±

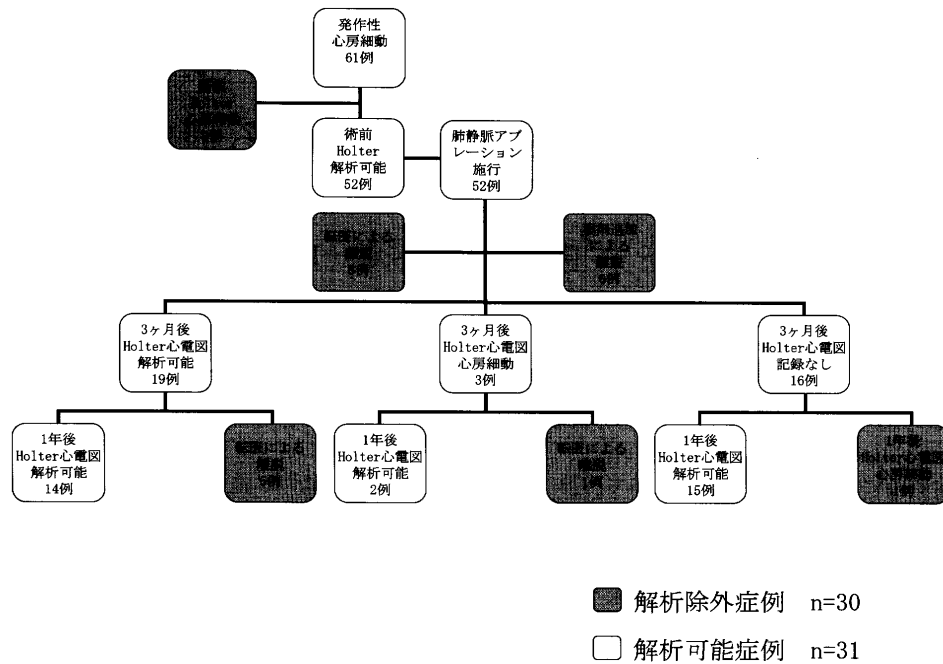


図1 解析可能・解析除外症例の詳細

10.6歳)は術前, 3ヶ月後, 1年後の全てにわたって心拍変動解析が可能であった。24時間心電図記録中, 18時間以上の正常洞調律が記録されなかった10例は心拍変動の評価が不可能であり除外症例とした<sup>14</sup>。抗不整脈剤の服用は心拍変動解析に影響があるため, 術後にI群抗不整脈剤や $\beta$ 遮断剤, ベラパミル, ジゴキシンの服用を再開あるいは追加された6例は除外症例とした<sup>14</sup>。14例は転医により追跡不可能であった(図1)。

## 2) 治療手技

発作性心房細動患者に対し, 上下肺静脈入口部に留置した10極円周状カテーテル(LASSO, Biosense Webster)を指標として左右の肺静脈を左房から電気的に隔離する肺静脈アブレーションを施行した。アブレーションカテーテルはFantasista(日本ライフライン)を用い, 全肺静脈-左房間の伝導隔離あるいは全肺静脈電位の消失を目標に出力30W, 50度上限の設定で30秒から60秒間の高周波通電を施行した。

高周波通電開始20秒以内に生じる心拍数40回/分以下の洞徐脈, 房室ブロック, 収縮期血圧低下(90mmHg以下)をBezold-Jarisch様反射(BJ様反射)と定義した<sup>12,15,16</sup>。BJ様反射が出現した症例をBJ反応群とし, BJ様反射が出現しなかった症例をBJ無反応群とした。

## 3) 24時間心電図の実施と解析

術前の24時間心電図は抗不整脈剤を半減期の5倍の期間中止した後に施行した。肺静脈アブレーション

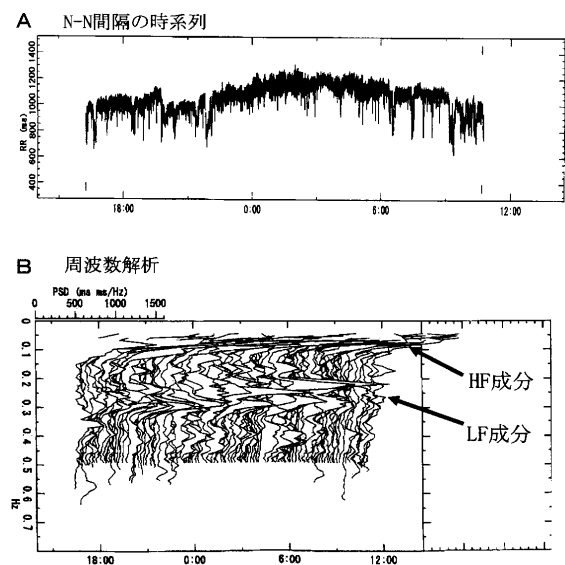


図2 心拍変動 周波数解析例

後は抗不整脈剤を投与せず退院とした。24時間心電図は日本光電社製RAC-3103を用い記録した。

肺静脈アブレーション前と3ヶ月後, 1年後で施行した24時間心電図から心拍変動を解析した。正常洞調律のR-R間隔をN-N間隔と定義<sup>14</sup>し, 心拍変動はノイズや期外収縮を除外したN-N間隔のみを解析した。24時間心電図施行中に4時間以下の発作性心房細動が出現した症例は, 心房細動中および心房細動出現前後30秒間の記録を解析から除外し解析した<sup>15</sup>。

心拍変動解析は時間領域解析と周波数領域解析を

施行した。周波数解析の計算法には最大エントロピー法による MemCalc 法<sup>17-20</sup> を用いた。解析ソフトは MemCalc system (MemCalc/CHIRAM24時間 R-R データ解析プログラム, version 1.2.03, Suwa Trust CO) を用いた。24時間心電図記録法および心拍変動解析は欧州心臓病学会と北米心臓ペースング・電気生理学会の task force<sup>14</sup> に従って施行した。心拍変動解析項目は以下の i)~iv) を用いた。

i) standard deviation of the NN intervals (SDNN)

N-N 間隔の標準偏差。

ii) square of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (rMSSD)

隣接する N-N 間隔の自乗平均の平方根。

iii) power in high frequency range (HF)

N-N 間隔の時系列 (図 2-A) を周波数解析して得られる高周波成分 (0.15~0.4 Hz) (図 2-B)。

極端な解析値による影響を除くため、経時的な変化の比較には natural logarithm of high frequency power (lnHF) を用いた<sup>12,13</sup>。

iv) power in low frequency range (LF)

N-N 間隔の時系列 (図 2-A) を周波数解析して得られる低周波成分 (0.04~0.15 Hz) (図 2-B)。

極端な解析値による影響を除くため、経時的な変化の比較には natural logarithm of low frequency power (lnLF) を用いた<sup>12,13</sup>。

#### 4) 心房細動の再発

肺静脈アブレーション術後の通院中に施行した24時間心電図および12誘導心電図で30秒以上持続する心房細動を認めた症例、あるいは問診にてリズム不整の動悸発作出現を認め心房細動再発ありと判断し

た症例を再発と定義した<sup>10,21</sup>。再発を認めた症例を再発群とし、再発を認めなかった症例を非再発群とした。

#### 5) インフォームドコンセント

カテーテル手技の施行および24時間心電図施行にあたっては、患者と家族にこれらの手技の意義、危険性、合併症などを十分に説明し、文書による同意が得られてから施行した。

#### 6) 統計解析

すべての結果は平均±標準偏差で示した。データ分布の正規性の検定を行い、正規分布しているものに関しては paired student t test を用い比較検討した。正規分布していないものについては Mann-Whitney の U 検定を用いた。再発群、非再発群および BJ 反応群、BJ 無反応群の 2 群間の比較は unpaired student t test を用いた。術前、3 カ月後および 6 ヶ月後の心拍変動解析値の推移については repeated-measures (1 Way ANOVA) で検討した。解析ソフトは SPSS (12.0 J for windows) を用いた。

表 1 患者背景

n=31	
年齢 (歳)	59±10
性別 (男/女)	20/11
アブレーション実施までの治療期間 (年)	4.6±5.0
左房径 (mm)	35.9±4.1
左室駆出分画 (%)	71.7±5.5
BNP (pg/ml)	53.9±68.9
基礎心疾患	1 例 (ASD)
糖尿病	1 例
高血圧	4 例

BNP: brain natriuretic peptide ASD: atrial septal defect

表 2 術前と 1 年後の心拍変動解析

n=31	術前	1 年後	
平均心拍数 (回/分)	67±10	73±9	p<0.01
最小心拍数 (回/分)	45±6	52±10	p<0.01
SDNN (ms)	138.1±38.0	121.7±39.6	p<0.05
rMSSD (ms)	33.6±13.4	21.3±10.5	p<0.01
LF (ms <sup>2</sup> )	522.1±355.7	247.0±247.8	p<0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	202.9±147.4	93.2±90.1	p<0.01
lnLF (ms <sup>2</sup> )	5.99±0.79	5.0±1.06	p<0.01
lnHF (ms <sup>2</sup> )	5.03±0.81	4.06±1.01	p<0.01

SDNN: standard deviation of the NN intervals

rMSSD: square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals

HF: high frequency power

LF: low frequency power

lnLF: natural logarithm of low frequency power

lnHF: natural logarithm of high frequency power

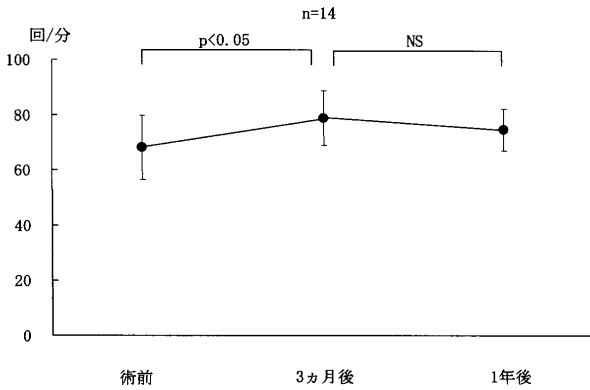
p<0.05をもって統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景 (表1)

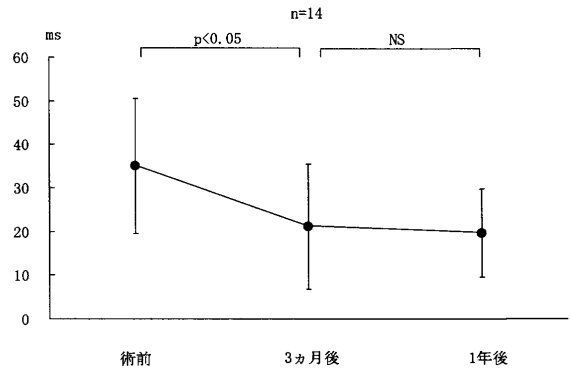
心電図によって発作性心房細動と診断されてから

肺静脈アブレーション施行するまでの心房細動罹患期間は4.6±5.0年であった。術前の経胸壁心臓超音波法による左室駆出分画は71.7±5.5%、左房径は35.9±4.1 mmであった。入院時の brain natriuretic peptide (BNP) は53.9±68.9 pg/mlであった。



NS: not significant

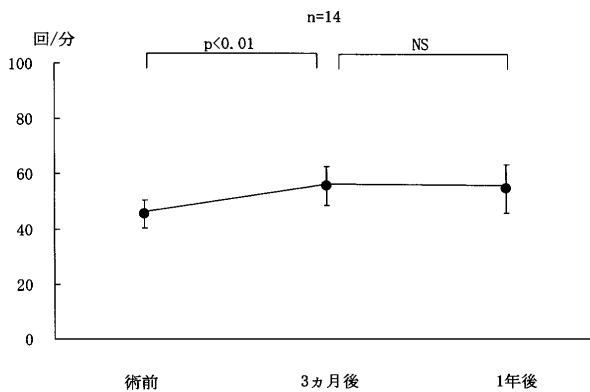
図3-1 肺静脈アブレーション後の平均心拍数の推移



NS: not significant

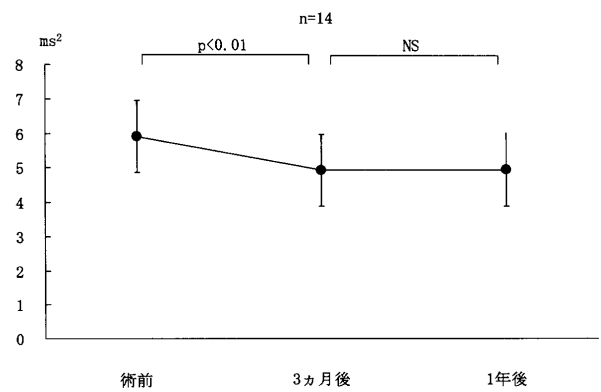
rMSSD: square of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals

図3-4 肺静脈アブレーション後のrMSSDの推移



NS: not significant

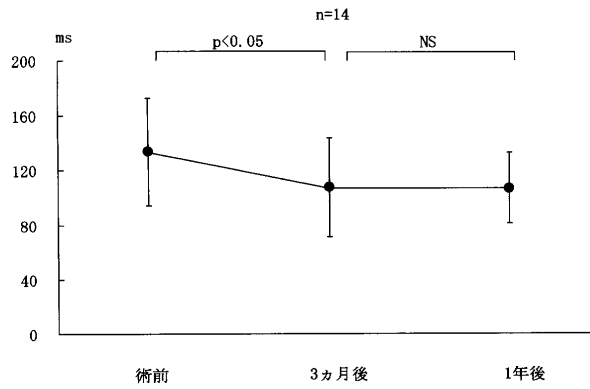
図3-2 肺静脈アブレーション後の最小心拍数の推移



NS: not significant

lnLF: natural logarithm of low frequency power

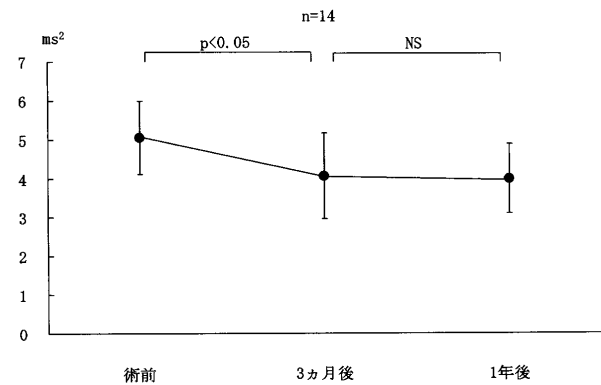
図3-5 肺静脈アブレーション後のlnLFの推移



NS: not significant

SDNN: standard deviation of the NN intervals

図3-3 肺静脈アブレーション後のSDNNの推移



NS: not significant

lnHF: natural logarithm of high frequency power

図3-6 肺静脈アブレーション後のlnHFの推移

31例中13例が全ての肺静脈-左房間の伝導隔離に成功した。平均通電時間は $2780 \pm 770$ 秒で平均通電温度は $44.7 \pm 3.6^\circ\text{C}$ であった。また平均通電出力は $30.0 \pm 6.9$  Wであった。通電回数は右肺静脈が $26 \pm 12$ 回で左肺静脈が $31 \pm 20$ 回であった。3ヶ月後の平均観察期間は $80 \pm 56$ 日、1年後の平均観察期間は $396 \pm 203$ 日であった。

心房細動再発群（11例）と非再発群（20例）の患者背景の比較では、年齢、性別、心房細動罹患期間、左室駆出分画、左房径、BNP、全肺静脈隔離成功例数、平均通電時間、平均通電温度、平均通電出力、通電回数に有意差は認めなかった。

通電中にBJ様反射を認めたBJ反応群（12例）とBJ様反射を認めなかったBJ無反応群（19例）においても同様に患者背景に有意差は認めなかった。

## 2. 心拍変動解析結果（表2、図3-1～3-6）

術前と1年後で心拍変動解析可能であった症例31例の検討で、平均心拍数と最小心拍数は術前と比較して術後1年後で増加を認めた。SDNNとrMSSDは術前と比較して術後1年後で減少を認め、LFとHFも同様に減少を認めた。

全31症例のうち術前と3ヶ月後、1年後の全てで心拍変動解析が可能であった14例について心拍変動解析値の推移を比較した。術前と3ヶ月後の比較では平均心拍数と最小心拍数の増加と心拍変動解析値の減少を認めた。3ヶ月後と1年後の比較では平均心拍数、最小心拍数、心拍変動解析値に有意差は認めなかった。

## 3. 心房細動の再発

心房細動再発率は35%であった。心房細動再発群（11例）と非再発群（20例）の術前の平均心拍数、最小心拍数および心拍変動解析値は両群間で有意差を

表3 再発群、非再発群の術前と1年後の心拍変動解析

	再発群 (n=11)	非再発群 (n=20)	
術前			
平均心拍数 (回/分)	65±4	69±12	NS
最小心拍数 (回/分)	46±4	44±7	NS
SDNN (ms)	139.7±24.2	139.2±43.6	NS
rMSSD (ms)	29.1±10.3	40.3±23.6	NS
LF (ms <sup>2</sup> )	538.5±322.3	598.4±527.2	NS
HF (ms <sup>2</sup> )	148.9±85.0	323.7±437.7	NS
1年後			
平均心拍数 (回/分)	70±5	75±10	NS
最小心拍数 (回/分)	52±4	52±11	NS
SDNN (ms)	116.6±23.3	125.7±45.1	NS
rMSSD (ms)	17.8±6.8	22.8±11.5	NS
LF (ms <sup>2</sup> )	179.0±188.8	278.8±262.4	NS
HF (ms <sup>2</sup> )	50.2±44.3	112.3±99.3	NS

表4 反応群、無反応群の術前と1年後の心拍変動解析

	反応群 (n=12)	無反応群 (n=19)	
術前			
平均心拍数 (回/分)	67±13	67±7	NS
最小心拍数 (回/分)	42±5	46±7	NS
SDNN (ms)	134.3±40.1	140.5±36.4	NS
rMSSD (ms)	39.7±11.8	29.7±12.9	p<0.05
LF (ms <sup>2</sup> )	587.7±260.1	480.6±399.1	NS
HF (ms <sup>2</sup> )	241.4±119.6	178.6±157.8	NS
1年後			
平均心拍数 (回/分)	72±8	74±9	NS
最小心拍数 (回/分)	52±11	52±10	NS
SDNN (ms)	119.2±50.2	123.3±30.9	NS
rMSSD (ms)	19.8±8.8	22.3±11.3	NS
LF (ms <sup>2</sup> )	205.4±190.9	273.2±274.6	NS
HF (ms <sup>2</sup> )	73.3±69.0	105.7±99.1	NS

認めなかった。1年後の平均心拍数、最小心拍数および心拍変動解析値は両群間で有意差を認めなかった(表3)。

全ての肺静脈と左房間の伝導隔離に成功した13例では再発率は37%であった。隔離不成功例では再発率33%であった。伝導隔離の成功例・不成功例では1年後の平均心拍数、最小心拍数および心拍変動解析値は両群間で有意差を認めなかった。

#### 4. 通電中のBJ様反射の有無と心拍変動解析

通電中にBJ様反射が生じたBJ反応群(12例)とBJ様反射が生じなかったBJ無反応群(19例)の比較では、術前の平均心拍数、最小心拍数および心拍変動解析値はrMSSDのみ両群間で有意差を認めた。その他の解析値は両群間で有意差を認めなかった。1年後の平均心拍数、最小心拍数および心拍変動解析値は両群間で有意差を認めなかった(表4)。

## 考 察

### 1. 心拍変動抑制の時間的経過

本研究では肺静脈アブレーション施行後1年で心拍変動の抑制を認めた。SDNN, rMSSD, HFは副交感神経活動を示しており、LFは交感神経と副交感神経の双方の活動を示している<sup>14,22,23</sup>。肺静脈アブレーション後に心拍変動抑制が生じることは以前から報告されている。過去の報告では心拍変動解析値は3~6ヶ月間抑制された後に徐々に増加を示すことから、心拍変動抑制は一過性であり、術前の状態に回帰するのではないかと推測されている<sup>12,13</sup>。しかしこれらの報告では、1年後の心拍変動は追跡されていないため心拍変動への影響が一過性であるか永続するかは明らかではない。心拍変動への影響が永続することを示唆する報告として、機能的な房室ブロックや洞不全症候群例でganglionated plexusesに対し心内膜側から高周波通電を施行した報告がある<sup>24</sup>。この報告では9ヶ月後の観察で心拍変動抑制を認め、通電により障害された神経線維は再生するが神経細胞体は再生されないため、心拍変動抑制はある一定のレベルまでは回復するがその後は抑制が持続する可能性があるとして述べている。本研究では術後3ヶ月と1年で心拍変動に有意な変化を認めなかったことから、肺静脈アブレーション施行後1年以後も心拍変動抑制が持続する可能性があると考えられる。術後9ヶ月の観察で心拍変動の抑制を認めたとするPachonら<sup>24</sup>の報告は本症例での結果を支持すると考えられ、肺静脈アブレーション後の心拍変動抑制は永続する可能性が示唆される。

肺静脈基部心外膜側には4箇所fat padが存在し、同部位からganglionated plexusesが心内膜側

に神経線維を巣状にだしていると報告されている<sup>25-27</sup>。解剖学的には肺静脈アブレーションによりこれらのganglionated plexusesが直接障害されるため自律神経活動が抑制され心拍変動に影響が生じると推測されている<sup>13,28</sup>。肺静脈基部のganglionated plexusesにはadrenergic cellとcholinergic cellが混在していることが報告されており、通電により選択的に副交感神経抑制あるいは交感神経抑制が生じる可能性は低いと考えられる。しかしadrenergic nervesはcholinergic nervesに比べると心房内に広範囲に分布していると報告されており、肺静脈アブレーションにより副交感神経は神経支配が大きく失われるが、交感神経は副交感神経より分布領域が広範囲であるため神経支配が保たれる可能性がある<sup>26,28</sup>。この結果、肺静脈アブレーション後に相対的に副交感神経抑制の状態となったと考えられる。

実際に心内膜側からの通電でfat pad内のganglionated plexusesが影響されるかどうかについての報告は、犬を用いた剖検例と成人における剖検例が散見されるのみである<sup>11,29</sup>。しかし動物実験では高周波通電により組織変性が可能な深度は約3mm~5mm程度であり<sup>30,31</sup>、ヒトの左房壁厚が2mm~4mm程度であることとあわせると<sup>32</sup>、高周波通電により心内膜側から心外膜側のganglionated plexusesへ影響を及ぼすことが十分可能であると考えられる。

### 2. 心房細動再発と心拍変動の抑制

基礎実験からは副交感神経活動抑制は心房細動抑制に有効であると考えられている。その根拠としてアセチルコリン投与や副交感神経刺激で心房不応期が短縮することが挙げられる<sup>4,5,8,9</sup>。不応期短縮は不均一に生じるため、肺静脈左房接合部における心筋繊維錯綜などの解剖学的特性を基礎にしてリエントリーが生じ易くなると考えられている<sup>6,7</sup>。また心房細動発生の5分~10分前に心拍変動解析値が上昇することが報告されており<sup>2,3</sup>、副交感神経抑制は心房細動抑制に有利に働くと考えられる。本研究では再発群と非再発群で心拍変動解析値に有意差は認めなかったが、以上のような過去の報告から肺静脈アブレーション後の副交感神経抑制は心房細動抑制に有利に働いていると思われる。

副交感神経活動抑制のみの心房細動抑制効果を検討した臨床での報告は少ない。Scannavaccaら<sup>13</sup>は左房-肺静脈間の伝導隔離を施行せずganglionated plexusesへの通電のみを施行した場合の心房細動再発率は71.4%であったと報告している。本研究では肺静脈-左房間の伝導隔離を施行している。本研究

での心房細動再発率は35%であり、Scannavaccaら<sup>13</sup>の成績とは大きく異なっている。従って、本研究での成績には心房期外収縮抑制による心房細動抑制効果と副交感神経抑制による心房細動抑制効果が混在しており、副交感神経抑制単独による心房細動抑制効果は小さいと思われる。

心房細動再発の検討の問題点として再発を把握すること困難であることがあげられる。本研究では心房細動再発を心電図と問診により定義しているが、埋め込み型心電計を用いた検討では無症候性の発作性心房細動が存在することが報告されている<sup>33,34</sup>。したがって非再発例に無症候性再発例が含まれている可能性や、再発例に偽再発例が含まれている可能性が否定できないが、本研究では埋め込み型心電計は用いていない。

### 3. 通電中のBJ様反射と心拍変動について

Papponeら<sup>12</sup>は通電中のBJ様反射が副交感神経節障害の指標であるとしている。さらにBJ様反射が消失するまで繰り返し通電するとcomplete vagal denervationが得られるとし、術後に生じる副交感神経抑制の指標であるとも述べている。本研究では通電部位の詳細な検討はしていない。そのため本研究でBJ様反射が生じた通電部位はPapponeら<sup>12</sup>の通電部位と異なる可能性もあるが、complete vagal denervationが生じるまで繰り返し通電しなかったにもかかわらず術後の副交感神経活動抑制を認めた。さらにBJ様反射が生じたBJ反応群とBJ無反応群の両群で副交感神経活動抑制を認めることから、副交感神経活動抑制の指標としてBJ様反射は適当ではない可能性がある。Butlerらは動物実験で高頻度電気刺激を用いBJ様反射を誘発する方法により肺静脈基部のganglionated plexusesを検索したが、BJ反射が生じない場所にも剖検ではganglionated plexusesが存在したと報告している<sup>35</sup>。またganglionated plexusesを選択的に高周波通電する肺静脈アブレーション法で、complete vagal denervationを認めずに副交感神経活動抑制を認めたという報告がある<sup>13</sup>。これらの報告は、complete vagal denervationやBJ様反射が副交感神経活動抑制の指標ではないとする本研究の結果と合致する。従って本研究の結果から副交感神経活動抑制を得るためにBJ様反射を指標に通電回数や通電出力を増加する必要はないと思われる。従来の心房期外収縮抑制を目的とする肺静脈アブレーションでも副交感神経活動抑制の効果が十分に得られると思われる。

## 結 語

肺静脈アブレーション後の副交感神経活動抑制は長期間持続することが明らかになった。副交感神経活動抑制は肺静脈基部の自律神経巣障害による効果であると思われる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり本研究にご協力を頂いた近畿大学医学部内科学教室循環器内科部門の諸先生方に深く感謝を申し上げます。

## 文 献

1. Coumel P (1990) Role of the autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation. In Trouboul P and Waldo AL: Atrial arrhythmias, current concepts and management, Mosby, St Louis, pp 248-261
2. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P (1998) Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82: 869-874
3. 齋藤寛和, 佐々部典子, 大坂元久, 井川 威, 新 博次, 加藤貴雄, 岸田 浩, 早川弘一(1993) 発作性頻脈性不整脈時の自律神経活動. *心電図* 13: 181-188
4. Cheung DW (1981) Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* 314: 445-456
5. Douglas PZ, Michael JM, Gordon TR (1974) Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 8: 647-655
6. Po SS, Li Y, Tang D, Liu H, Geng N, Jackman WM, Scherlag B, Lazzara R, Patterson E (2005) Rapid and stable re-entry within the pulmonary vein as a mechanism initiating paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 45: 1871-1877
7. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, Lazzara R, Jackman WM (2001) Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 592-599
8. Schuessler RB, Rosenshtraukh LV, Boineau JP, Bromberg BI, Cox JL (1991) Spontaneous tachyarrhythmias after cholinergic suppression in the isolated perfused canine right atrium. *Circ Res* 69: 1075-1087
9. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV (2004) Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 43: 483-490
10. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clémenty J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666
11. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA,

- Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM (2000) Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation* 102: 2774-2780
12. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O (2004) Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 109: 327-334
  13. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, Trombetta I, Negrao CE, Sosa E (2006) Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 114: 876-885
  14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93: 1043-1065
  15. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF, Ding YA, Chang MS, Chen SA (1999) Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 100: 2237-2243
  16. Tsai CF, Chen SA, Tai CT, Chiou CW, Prakash VS, Yu WC, Hsieh MH, Ding YA, Chang MS (1999) Bezold-Jarisch-like reflex during radiofrequency ablation of the pulmonary vein tissues in patients with paroxysmal focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 27-35
  17. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y (1998) Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol* 275: H797-H804
  18. Sugiyama Y, Matsukawa T, Shamsuzzaman AS, Okada H, Watanabe T, Mano T (1996) Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in the elderly. *J Appl Physiol* 80: 869-875
  19. Takusagawa M, Komori S, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Sano S, Yin D, Ijiri H, Tamura K (1999) Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 82: 75-81
  20. Waki H, Kasparov S, Wong LF, Murphy D, Shimizu T, Paton JF (2003) Chronic inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity in nucleus tractus solitarius enhances baroreceptor reflex in conscious rats. *J Physiol* 546: 233-242
  21. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di GC, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O (2001) Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 104: 2539-2544
  22. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222
  23. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-H153
  24. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD (2005) "Cardioneuroablation" —new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace* 7: 1-13
  25. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA (1997) Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 247: 289-298
  26. Marron K, Wharton J, Sheppard MN, Fagan D, Royston D, Kuhn DM, de Leval MR, Whitehead BF, Anderson RH, Polak JM (1995) Distribution, morphology, and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart. *Circulation* 92: 2343-2351
  27. Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, Montoya A, Tran H, Wehrmacher WH, Wurster RD (1996) Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 943-953
  28. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC (2006) Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol* 48: 132-143
  29. 井川 修, 足立正光, 久留 一 (2007) 解剖学的にみた心房の自律神経支配-selective vagal denervationの可能性. *Heart View* 11: 22-29
  30. Haines DE, Watson DD (1989) Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *Pacing Clin Electrophysiol* 12: 962-976
  31. Wayne JG, Nath S, Haines DE (1994) Microwave catheter ablation of myocardium in vitro. Assessment of the characteristics of tissue heating and injury. *Circulation* 89: 2390-2395
  32. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH (1999) Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 1525-1533
  33. Butler CK, Smith FM, Cardinal R, Murphy DA, Hopkins DA, Armour JA (1990) Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi. *Am J Physiol* 259: H1365-H1373



34. Defaye P, Dournaux F, Mouton E (1998) Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 250-255
35. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH (2004) Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43: 47-52