

発作性心房細動患者における肺静脈のイソプロ テレノールに対する反応

元木康一郎 高井博之 石川欽司

近畿大学医学部内科学教室 (循環器内科部門)

抄 録

肺静脈由来の異所性興奮が発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation: PAF) の発症に関わることが報告されている。さらに最近では肺静脈は PAF の発症にのみ関与するのではなく、PAF を維持させる基質 (substrate) としても重要な役割を果たすことが示唆されている。肺静脈の電気生理学的特性はその構造の多様さから、興奮伝導の異方向性様式に言及したものが主であり、自律神経系への肺静脈の関与はほとんど明らかにされていない。そこで我々は PAF の既往をもつ患者ともたない患者において、交感神経刺激薬であるイソプロテレノール (isoproterenol: ISP) に対する肺静脈の反応性の相違を検討した。PAF 患者10例 (PAF 群) と非 PAF 患者10例 (control 群) に対し電気生理学的検査を施行。両上肺静脈 (left superior pulmonary vein: LSPV と right superior pulmonary vein: RSPV) 及び左心房 (left atrium: LA) の有効不応期 (effective refractory period: ERP) 及び肺静脈-左房間の伝導時間を無投薬下と ISP 投与下にて測定した。無投薬下において、control 群、PAF 群共に各部位で ERP に有意な短縮を認めなかった。ISP 投与下において、肺静脈の ERP は PAF 群にて LA の ERP と比し有意に短縮していたが (LSPV: 120 ± 58 , RSPV: 158 ± 32 versus LA: 191 ± 22 ms, それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$), control 群では認めなかった。control 群と PAF 群の ERP の比較では、無投薬下では両上肺静脈の ERP に有意な短縮を認めなかったが、ISP 投与下では、PAF 群の肺静脈で有意に ERP の短縮を認めた (LSPV: 194 ± 27 versus 120 ± 58 ms, $p < 0.01$; RSPV: 205 ± 14 versus 158 ± 32 ms, $p < 0.001$)。肺静脈-左房間伝導時間は ISP 投与後に、最短の期外刺激時の伝導時間において、PAF 群で有意に延長していた (LSPV: 125 ± 24 versus 209 ± 67 ms, $p < 0.01$; RSPV: 106 ± 26 versus 164 ± 70 ms, $p < 0.05$)。PAF の患者では、両上肺静脈における ISP に対する感受性の亢進が示唆された。PAF 患者における ISP 投与後の肺静脈内の ERP の短縮と伝導時間の延長は、micro reentry の形成を容易とし、肺静脈の不整脈源性を増強するものであり、PAF の維持に重要な役割を果たすと考えられた。

Key words: 発作性心房細動, 肺静脈, 有効不応期, イソプロテレノール

緒 言

発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation: PAF) は我々が最も多い頻度で遭遇する臨床不整脈である¹。その機序は古典的には、Moe らによる心房内の multiple circuit reentry によるものと考えられてきた^{2,3}。しかし近年、Haïssaguerre らにより肺静脈から異所性巣状興奮が PAF の発症に大きく関与すると報告された⁴⁻⁶。それ以降、PAF 患者に対する肺静脈の局所アブレーションや肺静脈の電氣的隔離術が施行されるようになり、その後電氣的隔離術の方法、及び成功率は飛躍的に発展している⁷⁻¹⁰。

肺静脈の電気生理学的特性に関しても様々な報告がなされており、肺静脈における心房筋線維束の形態の複雑性をふくめ、肺静脈は PAF 発症のトリガーとなるだけでなく、PAF を維持させる心房基質 (substrate) としての役割も重要視されるようになった¹¹⁻¹⁶。

しかし肺静脈の電気生理学的特性に関しては、未だ不明なところが多い。PAF の発症と維持には自律神経系の役割が大きいことが報告されているが¹⁷⁻²⁰、人において肺静脈の自律神経系の関与に関する報告は散見されるのみであり²¹⁻²³、特に交感神経系の肺静脈への電気生理学的な関与についての報

告はない。

そこで本研究において、我々は交感神経作動薬であるイソプロテレンール (isoproterenol: ISP) に対する反応を PAF の既往を持つ患者と持たない患者において、肺静脈及び左房 (Left atrium: LA) の有効不応期 (effective refractory period: ERP) と、肺静脈から左房までの伝導時間を測定することで比較検討し、その相違を明らかにした。

対 象

対象は器質的心疾患を持たず、薬剤治療抵抗性の PAF に対するカテーテルアブレーションのために当科入院となった患者10例 (PAF 群, 女性3名, 平均年齢 56 ± 15 歳), 及び PAF の既往を持たず, 他の頻脈性不整脈のため, カテーテルアブレーションを施行した患者7名と心房中隔欠損症 (atrial septal defect: ASD) のため心臓カテーテル検査を要した患者3名 (計10名, control 群, 女性6名, 平均年齢 43 ± 14 歳) である。control 群の患者7例は経中隔アプローチを要する左側副伝導路をもつ, 発作性上室性頻拍症の患者であった。両群間の患者背景を表1に示す。

全ての手法及び検査は患者, 家族へ方法と合併症について十分説明し, インフォームド・コンセントが得られた後に施行した。

方 法

①電気生理学検査

PAF 群の患者に対しては, 検査前に経食道心エコーを施行し, 心房内血栓が無いのを確認した。PAF の既往を持たない control 群の患者には経食道心エ

コーは施行しなかった¹²。全ての患者に検査前投薬は投与せず, 内服していた抗不整脈薬は検査前, 少なくとも半減期の5倍となる時期に中止した。

電気生理学検査時, 右内頸静脈から10極電極カテーテルを冠静脈洞に挿入し, 左大腿静脈から4極電極カテーテルをヒス領域に, 8極先端可動型電極カテーテルを右室心尖部に挿入した。右大腿静脈より7F 造影用バーマンカテーテルを肺動脈に留置し順行性に肺静脈造影を施行し, 肺静脈入口部の径を測定した²⁴。その後, 卵円孔が開存していた PAF 群における1例と ASD 3例を除く9例の PAF 患者及び7例の control 群の患者全てに経中隔穿刺法を施行し, 経中隔的に左房にアプローチした²⁵。経中隔穿刺法は心腔内エコー (EP Technologies) ガイド下に施行し, 2本のロングシース (Swartzintroducers, DAIG; Soft Tip EP Sheath, EP Technologies) と8極先端可動型電極カテーテルを左房内に挿入した。その後8極電極カテーテルを左房内に留置し, 先端電極4mmの4極アブレーションカテーテル (EP Technologies) と, 測定した肺静脈径に適した10極あるいは20極円周状カテーテル (LASSO, Biosense Webster) を, 肺静脈の circumferential mapping のため, アブレーションカテーテルと同側の肺静脈に留置した (図1)。血栓形成を予防するため, 電気生理学検査施行中は activated clotting times (ACT) が250~350秒を維持するよう, ヘパリンを持続静脈内投与した。

②ペーシング・プロトコル

ペーシングはプログラム刺激装置 (SEC-3102, 日本光電) を使用し, ペーシングカテーテルの先端電極を陰極として, 刺激幅2ms, 拡張期閾値の2倍で

表1 患者背景

	Controls	PAF	p value
Patient (n)	10	10	
Male (n)	4	7	NS
Age (y)	43 ± 14	56 ± 15	NS
Organic heart disease (n)	3	0	NS
Echocardiographic data			
End-diastolic LV (mm)	47 ± 3	49 ± 2	NS
End-systolic LV (mm)	30 ± 4	31 ± 3	NS
EF (%)	69 ± 8	70 ± 5	NS
LA diameter (mm)	35 ± 2	39 ± 4	$p < 0.05$
PV diameter by angiography			
LSPV (mm)	16 ± 3	16 ± 3	NS
RSPV (mm)	16 ± 3	17 ± 2	NS

Abbreviations; PAF, paroxysmal atrial fibrillation; LV, left ventricle; EF, ejection fraction; LA, left atrium; PV, pulmonary vein; LSPV, left superior pulmonary vein; RSPV, right superior pulmonary vein.

Values are mean \pm SD

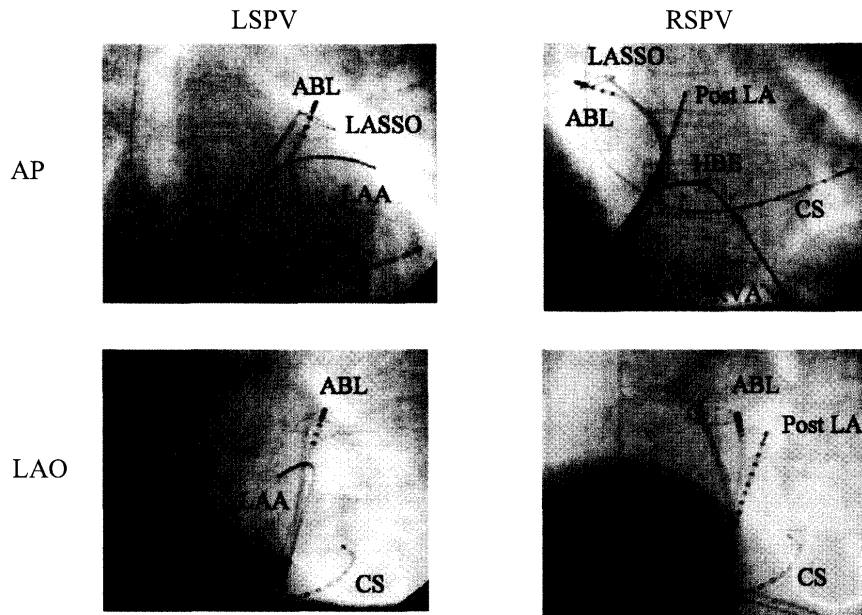


図1 電気生理学検査時の catheter 位置

左側は LSPV pacing, 右図は RSPV pacing.

上段は anterior-posterior view (AP), 下段は left-anterior oblique view (LAO).

4 極アブレーションカテーテル (ABL) を肺静脈遠位側に留置, 10 極あるいは 20 極円周状カテーテル (LASSO) を肺静脈近位側に留置した. 同時に 8 極デフレクタブル電極カテーテルを LSPV pacing 時には LAA に留置, RSPV pacing 時には Post LA に留置した.

LSPV, left superior pulmonary vein; RSPV, right superior pulmonary vein; LAA, left atrium appendage; Post LA, posterior left atrium; RVA, right ventricular apex; HBE, His-bundle electrogram; CS, coronary sinus; ABL, ablation catheter; LASSO, LASSO catheter.

施行した. Off line 解析のため, 記録は周波数フィルターを 30 から 500 Hz に設定し, 紙送り速度 200 mm/s にて心電図解析装置 (EP Work Mate, EP Med-Systems) に記録した. またペーシングは拡張期閾値が 5 voltages 以下で, 安定したペーシングが施行できる部位でのみ施行した. 検査時全ての患者は洞調律を維持していた.

肺静脈のペーシングにはアブレーションカテーテルを用い, 左房のペーシングは 8 極先端可動型電極カテーテルを使用した.

まず左上肺静脈 (left superior pulmonary vein: LSPV) からペーシングを施行した. LSPV の遠位部 (肺静脈側) にアブレーションカテーテルを留置し, これより近位部 (左房側) に LASSO catheter を留置した. アブレーションカテーテルより, 基本周期刺激を 400 ms で 8 連発施行後, 期外刺激を連結期 350 ms から 10 ms ずつ短縮してゆき, LSPV の ERP を測定した. ERP は期外刺激にて肺静脈の局所心筋に興奮が生じない最長の連結期で測定した (図 2). ERP は可能であれば, LSPV の近位側及び遠位側, 上部及び下部で測定し, それらを平均した

ものをその肺静脈の ERP とした. 同様のペーシングを右上肺静脈 (right superior pulmonary vein: RSPV) でも施行した. また左房の ERP として, 左心耳 (left atrial appendage: LAA) 及び左房後壁 (posterior LA: Post LA) にて, それぞれ 2 回ずつ ERP を上記と同様に測定し, 平均したものとした. ペーシング施行中あるいは自然発生的に PAF が誘発された場合, 自然停止あるいは直流除細動施行にて洞調律に復帰後, 少なくとも 15 分以上の間隔をおいてペーシングを再開した.

また肺静脈から左房の伝導時間を計測した. 伝導時間は, ペーシング・アーチファクトから, 順行性造影にて確認しえた肺静脈入口部に留置した LASSO catheter で記録される far field LA 電位までと規定し, 以下の 3 項目で測定した. (1) 基本周期刺激時における肺静脈から左房までの伝導時間 (S1-A1), (2) 最も短い連結期での期外刺激時における肺静脈から左房までの最長の伝導時間 (Longest S2-A2), (3) 最長の伝導時間から基本周期刺激時の伝導時間を差し引いたものを肺静脈から左房の伝導増加時間 (Increment: (Longest S2-A2)-(S1-A1)) と

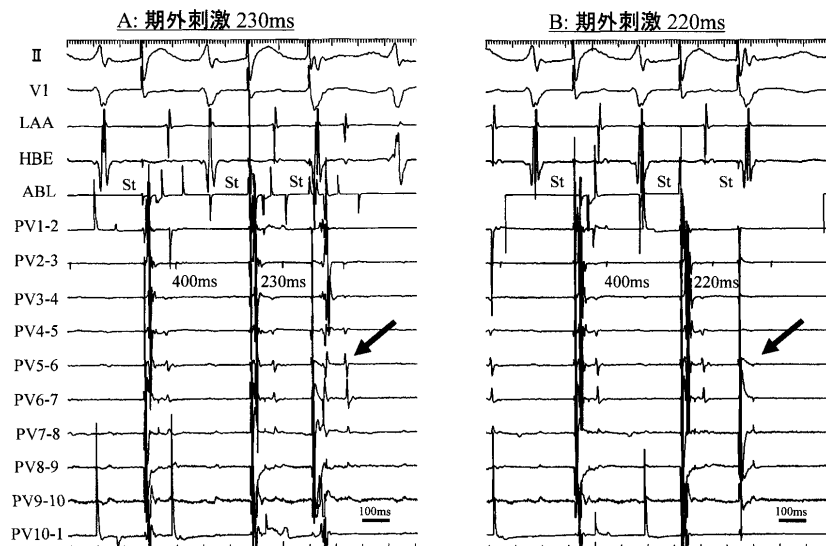


図2 Pacing 施行時の 1 例

記録は上段から、体表面12誘導心電図II, V1, 以下心内心電図。

Aでは基本周期刺激を400msで施行後、期外刺激を230msで施行している。このときPVでは局所肺静脈電位を捕捉している(矢印)。しかしBでは期外刺激を220msにて施行しているが、局所肺静脈電位を捕捉できず、その後続くfar field LA電位も確認できない(矢印)。すなわち220msがこの肺静脈における有効不応期(effective refractory period: ERP)であることがわかる。PV, 円周上カテーテル(LASSO)で記録されたpulmonary veinの局所電位; St, pacing stimulus. 以下略語は図1と同じ。

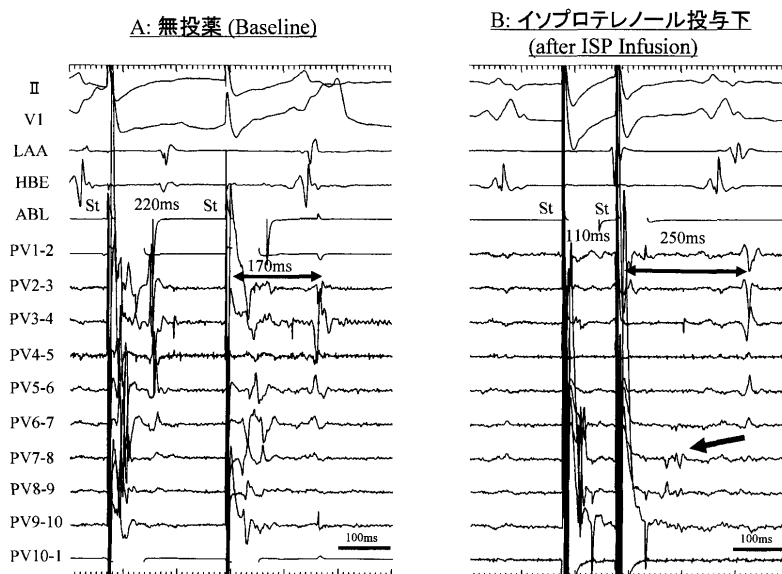


図3 同じPVにおける無投薬下とイソプロテレノール(isoproterenol: ISP)投与後の伝導変化。

Aは無投薬下であるが、期外刺激における最短の連結期は220msであり、左房までの伝導時間は170msであった。しかし、Bのイソプロテレノール投与後には、最短の連結期は110msまで短縮し、左房までの伝導時間も250msと著明に延長した。またPV7-8, 8-9においては無投薬下では見られなかった、slow conductionを示すと思われるfractionated electrogram(矢印)が確認できた。略語は図1, 2と同じ。

して測定した(図3)。

③イソプロテレノール(isoproterenol: ISP)の投与
上記ペーシング・プロトコルを無投薬下とISP投与後に施行した。ISPの投与は1~3μg/分で持続

静脈内投与し、心拍数が無投薬時と比べ、約25%上昇したところで上記と同様のペーシングを施行した²⁶。

表2 各部位における有効不応期 (effective refractory period: ERP) の比較

			ERP (ms)	
			mean ± SD	range
LSPV				
Controls	baseline		216 ± 29	150-250
	ISP infusion		194 ± 27**	120-215
	ΔERP		25 ± 16	0-55
PAF	baseline		192 ± 58	90-260
	ISP infusion		120 ± 58***††§§	50-210
	ΔERP		73 ± 48§	10-155
RSPV				
Controls	baseline		227 ± 21†	190-250
	ISP infusion		205 ± 14***††	180-225
	ΔERP		22 ± 16	0-50
PAF	baseline		197 ± 43	130-270
	ISP infusion		158 ± 32*†§§§	100-210
	ΔERP		40 ± 43	0-135
LA				
Controls	baseline		211 ± 18	185-235
	ISP infusion		185 ± 14***	160-210
	ΔERP		26 ± 16	5-50
PAF	baseline		217 ± 20	180-240
	ISP infusion		191 ± 22***	150-215
	ΔERP		23 ± 15	0-50

Abbreviations; ERP, effective refractory period; ISP, isoproterenol. ΔERP as the shortening of ERP after ISP infusion.

ISP infusion vs baseline, * p<0.05 ** p<0.01, *** p<0.001; PV vs LA, † p<0.05, †† p<0.01; PAF vs Controls, § p<0.05, §§ p<0.01, §§§ p<0.001

統計解析

本文中の全てのデータは mean±SD で表示した。統計解析は Student の paired t test と unpaired t test で行い、p<0.05をもって統計学的に有意とした。

結果

肺静脈のペーシングは、PAF 群10人の両上肺静脈20本の中で36の異なるペーシングサイト、そして同様に control 群10人の両上肺静脈20本の中で39の異なるペーシングサイトに施行した。

①有効不応期 (ERP) (表2)

control 群, PAF 群ともに無投薬下に比べ, ISP 投与後に LSPV, RSPV, LA 全ての部位で ERP は有意に短縮した。

control 群において, 無投薬下で RSPV の ERP (227±21 ms) は LA の ERP (211±18 ms) と比べ有意に延長が認められた (p<0.05)。この傾向は ISP 投与後においても同様であった (205±14 versus 185±14 ms, p<0.01) (図4; A)。

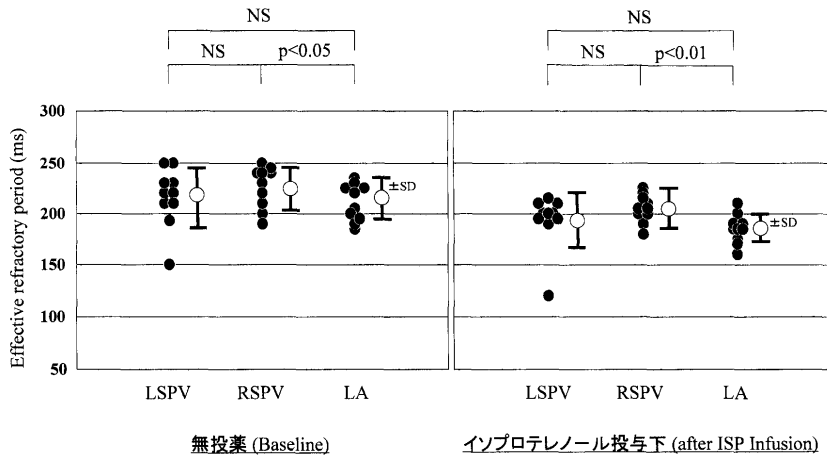
PAF 群においては, 無投薬下では LSPV, RSPV

の ERP は LA の ERP と比べ有意差は認められなかったが (LSPV; 192±58, RSPV; 197±43 versus LA; 217±20 ms, NS), ISP 投与後では, LA の ERP と比べ, LSPV 及び RSPV の ERP は有意に短縮していた (LSPV; 120±58, RSPV; 158±32 versus LA; 191±22 ms, それぞれ p<0.01, p<0.05) (図4; B)。

一方, 各同一部位における ERP を control 群と PAF 群とで比較した。無投薬下では全ての部位において, ERP に有意な差は認められなかったが (図5; A), ISP 投与後では LSPV と RSPV の ERP は control 群と比べ, PAF 群において有意に短縮した (LSPV; 194±27 versus 120±58 ms, RSPV; 205±14 versus 158±32 ms, それぞれ p<0.01, p<0.001)。LA の ERP は ISP 投与後も両群に差はみられなかった (185±14 versus 191±22 ms, NS) (図5; B)。

また, 無投薬下における ERP と ISP 投与後における ERP を差し引いて, ERP の変化量 (ΔERP) として算出した。この ERP 変化量において, LSPV における ERP 変化量は control 群に比べ, PAF 群に有意に大きい傾向を認めた (25±16 versus 73±48

A



B

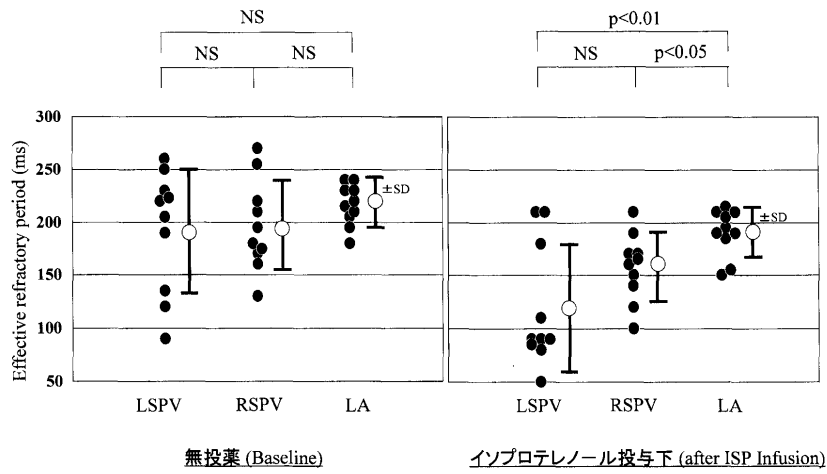
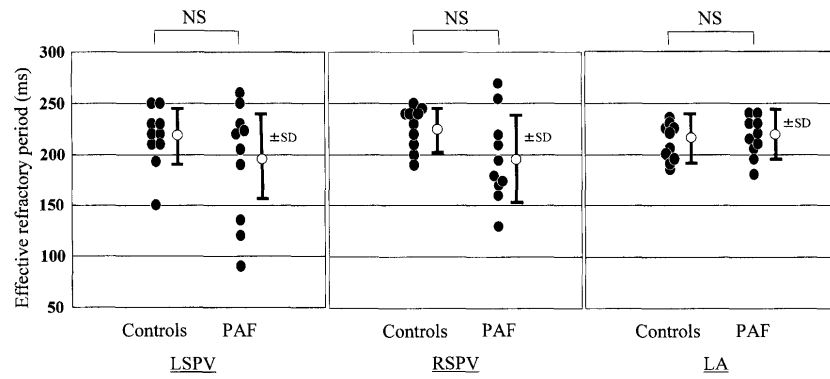


図4 各部位のERPの比較。略語は図1, 2, 3と同じ。(mean ± SD)
A: control群
B: PAF群

A



B

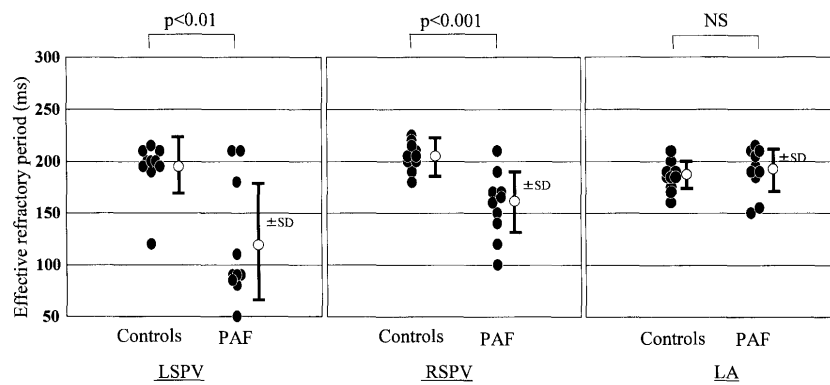


図5 control群とPAF群での同一部位におけるERPの比較。略語は図1, 2, 3と同じ。(mean ± SD)
A: 無投薬 (baseline)
B: イソプロテレノール投与下 (after ISP infusion)

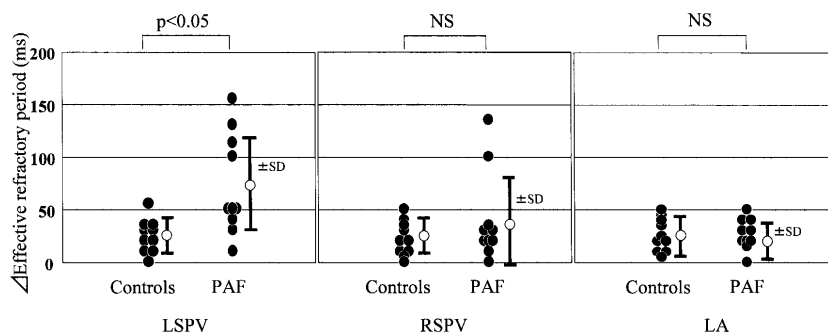


図6 各部位におけるイソプロテレノール投与前後のERP変化量の比較, 略語は図1, 2, 3と同じ. (mean±SD)

表3 肺静脈から左房間の伝導時間の比較

		S1-A1(ms)	Longest S2-A2(ms)	Increment(ms)
LSPV-LA				
Controls	baseline	95±12	138±29	43±22
	ISP infusion	87±13	125±24	39±17
PAF	baseline	101±31	170±70	69±50
	ISP infusion	98±16	209±67**	111±60**
RSPV-LA				
Controls	baseline	76±17	112±29	36±15
	ISP infusion	76±16	106±26	30±12
PAF	baseline	76±14	140±42	64±34*
	ISP infusion	78±17	164±70*	86±64*

S1-A1 as the PV-LA conduction time during drive cycle, Longest S2-A2 as the conduction time of shortest coupled extra stimulus propagated to the LA, Increment in PV-LA conduction time as the longest S2-A2 interval minus the S1-A1 interval.

PAF vs Controls, *p<0.05; **p<0.01
Values are mean±SD

ms, p<0.05). しかし RSPV および LA の ERP 変化量は control 群と PAF 群とで差はなかった (RSPV ; 22±16 versus 40±43 ms, LA ; 26±16 versus 23±15 ms, NS) (図 6).

②肺静脈-左房間伝導時間 (表 3)

PV から LA への伝導時間を control 群と PAF 群と測定比較した.

LSPV-LA 間の伝導時間において, 基本周期刺激における伝導時間 (S1-A1), 最も短い連結期での期外刺激時における最長の伝導時間 (Longest S2-A2), さらに伝導増加時間 (Increment) は無投薬下においては両群間に差はみられなかった. しかし ISP 投与後において, S1-A1 では両群に差はなかったが (87±13 versus 98±16 ms, NS), Longest S2-A2 及び Increment において PAF 群で有意に延長する傾向を認めた (Longest S2-A2 ; 125±24 versus 209±67ms, Increment ; 39±17 versus 111±60 ms, 共に p<0.01).

RSPV-LA 間の伝導時間は, 無投薬下ですでに Increment において, PAF 群で有意に延長していた (36±15 versus 64±34ms, p<0.05). ISP 投与後では無投薬下に比し, Longest S2-A2 が PAF 群で有

意な伝導時間の増加を示した (106±26 versus 164±70ms, p<0.05). また Increment においては, 無投薬下と同様に ISP 投与下で, control 群に比べ PAF 群で有意に長い傾向であった (30±12 versus 86±64 ms, p<0.05) (表 3).

③ペーシングによる発作性心房細動の誘発

PAF 群において, 10分以上持続する PAF は無投薬下で 1 例, ISP 投与下で 4 例の計 5 例で誘発された. すべて PV からのペーシングにより誘発され, LA からのペーシングでは誘発された症例はなかった. control 群では PV ペーシング, LA ペーシング含め, 無投薬下及び ISP 投与後ともに PAF の誘発はみられなかった (PAF 誘発率 ; PAF versus controls, p<0.05).

考 察

近年 Haïssaguerre らにより, PAF の開始に関与する局所巣状興奮の多くが肺静脈起源であるとの報告ののち, PAF に関しての肺静脈の役割が注目されるようになった⁴⁻⁶.

肺静脈における異所性自動能は, 古くは1870年代より報告がなされており²⁷, 数々の動物実験からも

肺静脈内の心筋細胞から自発活動電位の存在²⁸や、洞房結節様の細胞群の存在も報告されるようになった²⁹。これら肺静脈細胞群は、薬剤負荷により、異常自動能だけでなく、triggered activity も容易に発生する³⁰。临床上は、この肺静脈由来の単発の期外収縮あるいは連続して興奮が発火する異常自動能が PAF の開始となることは現在広く受け入れられるようになり、これら期外収縮を根絶する意味で、肺静脈に対する高周波カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が広く行われている⁵⁻¹⁰。

これら隔離術は当初、期外収縮を根絶するのみと考えられていた。近年これら電氣的肺静脈隔離術を施行したのち、プログラム刺激を施行しても PAF が誘発されなくなる¹⁶、肺静脈が隔離されると、肺静脈内でのみ心房細動様活動が持続しえるといった現象¹⁴ が報告されるようになり、肺静脈は PAF の発症だけに関与するのではなく、PAF の維持に関わる multiple circuit reentry の基質としての役割をもつ可能性が示唆されるようになった。

肺静脈の形成は原始心房において、一次心房中隔の左側より原始肺静脈が突起物として出現し、肺側に向かって発育し総肺静脈を形成したのち、左房へ取り込まれる。その際、おおよそ 4 本の肺静脈へと分岐する。すなわち心房とは異なる独立した構造を持つ³¹。この左心房への取り込み過程で肺静脈の筋層は斜走や、分岐、融合などの乱れた構造を呈するようになる^{32,33}。これら不規則な筋線維の走行、さらに圧負荷³⁴ や加齢などにより結合線維や脂肪組織への変性により、肺静脈の組織学的多様性は増し、電気興奮時においては著明な異方向性様式を呈する^{35,36}。実際、Hocini らはイヌ摘出心の肺静脈心房筋線維束に対し、早期刺激を加えると、筋線維が急激に方向を変えたり、分岐したりしている部位に一致して興奮伝播が著しく遅延したり、途絶したりする不均一な興奮伝導を見せることを報告した¹¹。また Arora らは高分解能の光学マッピングを用いて、イヌの肺静脈近位部と遠位部における再分極異常の存在や肺静脈の心房筋線維束単独でリエントリーが持続維持されることを証明した¹³。これら肺静脈の構造と伝導の特異性は、Sanchez らが臨床アブレーションにおいても、肺静脈におけるバスケットカテーテルを用いた研究で報告しており³⁷、ヒトにおいても共通した所見と思われる。

また PAF には自律神経系の働きとも深い関わりがあることはよく知られている。古くから PAF には vagal AF と adrenergic AF の存在が指摘されてきた。心房への迷走神経の遊離終末は上大静脈と大動脈起始部の間や、右肺静脈上部や下部の下大静脈

の連結部に脂肪組織に覆われて分布していると報告されており、左房の右側に位置しているとされる。これらに対しアブレーションを施行し除神経を行うと、PAF は誘発されなくなるとの実験成績がある^{38,39}。また、冠動脈バイパス術後における PAF 患者は血中のノルエピネフリン濃度が上昇しているとされ、また PAF が持続すれば内因性の交感神経が賦活される^{40,41}。肺静脈電氣的隔離術での通電施行中に Bezold-Jarish 現象に似た反応がしばしば起こる。この反応は、心外膜に位置する迷走神経終末を刺激あるいは焼却することによる²²。また電氣的隔離術施行により、heart rate variability が変化し、完全に迷走神経の除神経がされた患者の方が PAF は再発しにくいとの報告もある²³。このように肺静脈における自律神経の関与には様々な報告があるが、肺静脈に直接、交感神経刺激を施行して、その反応を検討した研究は我々の知る限り報告されていない。

交感神経刺激と副交感神経刺激はともに心房の活動電位持続時間を短縮させる働きをもつ。この作用は心房の心内膜 ERP を短縮させる^{18,19}。本研究では、交感神経 β 受容体刺激薬である ISP により、PAF の既往を持つ患者においては PAF の既往を持たない患者と比べ、肺静脈の ERP 短縮が大きく、特に LSPV においてその傾向は強く認められた。両心房に対する自律神経刺激の報告は多いが、PAF 患者において交感神経活動により、肺静脈が特異に反応するという報告は見受けられない。肺静脈における ERP の短縮と伝導時間の延長は、不応期と伝導速度の積で規定される伝導の wave length が短縮できることを意味する。そして肺静脈内での ERP の極度の短縮は、肺静脈内および肺静脈-左房結合部での ERP の dispersion の増加を招く。この不均一化された肺静脈内において短縮された期外刺激を加えると、肺静脈内での伝導様式が変化し異方向性伝導をきたすものと考えられる⁴²。また肺静脈の心房筋線維束の異方向性様式もこれら伝導の変化に強く関与する。不均一化された ERP と解剖学的異方向伝導の相互作用により、肺静脈内での伝導は複雑な変化をきたすと考えられる。この伝導の過程で、著しい遅延や機能的ブロックをきたせば、肺静脈内での micro reentry の発生は容易となる可能性がある。また dispersion の増加は、早期後脱分極と考えられる異所性巣状興奮の蜂起を容易とし、トリガーとしても肺静脈の不整脈源性を増強させるものと考えられる⁴³。特に PAF は発症すれば、上記のごとく内因性の交感神経活動が亢進するため、このことも PAF の維持させる強い要因となりえる。

本研究では、ISP に対する反応は RSPV と比べ、LSPV で有意に大きい傾向がみられた。このことは左心房における自律神経支配の分布を考えることで理解できる。通常、左心房の右側、心外膜側には上記のように迷走神経終末が分布する脂肪組織が位置する。特に右上肺静脈前面にこの fat pad が存在しており、右肺静脈は副交感神経支配が優位である可能性が考えられる^{38,39}。対して、左心房の左側には Marshall 靭帯、Marshall 静脈が位置している。これら胎生期からの左総主静脈の遺残物はイソプロテレノール等の交感神経刺激に対し反応し、異所性興奮を発症し、PAF のトリガーとなる。Marshall 靭帯は神経線維を豊富に有し、これらに対するアブレーションは adrenergic AF の治療に有用である⁴⁴⁻⁴⁸。このことより、Marshall 靭帯の近傍に位置する左肺静脈は交感神経優位である可能性がある。このため交感神経刺激に対する反応は LSPV がより鋭敏であった可能性が考えられる。また Markides らの報告による septopulmonary bundle を介した左房内を左右に大きく分断するような心筋興奮伝播の相違や心内膜心房筋配列の相違もこれらの結果に寄与した可能性も考えられる⁴⁹。

しかしこれら構造的な相違や自律神経の神経支配は、PAF の既往の有無にかかわらず存在すると考えられ、PAF 患者のみがこのような強い反応を示した機序に関しては不明である。両患者間の臨床背景の相違は PAF の既往と左房径の拡大のみであった。左房の拡大は PAF による remodeling の結果と推測されるが、左房の ERP は両群ともに違いはみられなかった。心房細動が持続した場合、心房の ERP は短縮することが考えられるが⁵⁰、これら AF は全て発作性であり、電気生理学検査時全ての症例で洞調律を維持していた。心房の ERP 短縮は PAF 停止後約 8 分程度で回復するとされており⁵¹、ペーシングは PAF 停止から十分な時間を経てから施行している。このため ERP は PAF の影響を受けず回復していると考えられ、両群間の左心房における ERP の同一性はこの知見に一致する。これら肺静脈における交感神経刺激に対する特異な反応は、PAF の既往による partial remodeling process の一部なのか、あるいは PAF 患者に remodeling に関係なくみられる特有の所見なのかは、この研究からは判定できないと考えられる。また、この研究の患者背景では、有意差はないものの約 13 才の年齢差が存在している。PAF は年齢により増加する加齢病であることはよく知られており¹、この年齢差も本研究の結果に反映している可能性があると考えられる。

肺静脈の電気生理学的特性に関する報告では

Jais らによるものがある¹²。彼らの報告では PAF 患者において、無投薬時からすでに肺静脈の ERP の短縮がみられるものであったが、我々の研究では同様の傾向がみられるものの有意な差ではなかった。これらの相違は患者数の相違、ペーシングプロトコルの相違、また患者間の PAF 罹患期間、PAF 患者における器質的心疾患数の違い等により発生したと思われる。単純に比較はできないと思われる。しかし本研究で PAF 群にみられた肺静脈内 ERP の ISP 投与後の短縮、とくに LSPV における非常に短い ERP は Jais らの報告と比べても特筆すべきものであり、PAF 患者における肺静脈の特異性を十分に示すものであると考えられた。

本研究の問題点

この研究ではペーシングは左右上肺静脈にのみ施行されており、左右の下肺静脈には行われていない。よって下肺静脈の電気生理学的特性に関しては不明であるが、下肺静脈も上肺静脈と解剖学的に同様の起源と構造をもち、PAF を誘発する異所性トリガーとなることなどから、反応の大小は考えられるが、両下肺静脈も両上肺静脈と同様の特性を示す可能性が推測される。また肺静脈からの異所性興奮との関連は検索していない。しかしすべての PAF 患者はこの検査後、肺静脈の電気的隔離術を施行されており、そのうち 6 人の患者に PAF の再発なく、他の 4 人も PAF は認めるものの、持続時間の減少や薬剤により PAF が出現しなくなるなど、肺静脈に対するアブレーションは効果的であった。すなわち異所性興奮も肺静脈から起こっていたものと推測でき、短縮された ERP と異所性興奮とのなんらかの関連が存在したのではないかと推測できる。

またこの研究においては、副交感神経刺激は施行しなかった。Liu と Nattel の報告によれば、交感神経刺激よりも副交感神経刺激のほうが、ERP 及び PAF の持続に関しては影響が強いとされており¹⁹、Pappone らも副交感神経の除神経が PAF 根治に有用であると指摘している²¹。副交感神経刺激に対する肺静脈の反応に関する研究の報告が待たれるところである。

この研究によって、PAF 患者における肺静脈の役割の重要性に関し、新たな知見が付け加えられるものと思われる。Haissaguerre らの提唱する新しい PAF のメカニズムである“venous wave hypothesis”¹⁵を裏付ける結果が得られたものと考えられる。

結 語

この研究において、PAF患者の両上肺静脈の交感神経刺激に対する感受性の亢進がはじめて明らかにされた。肺静脈内におけるイソプロテレノール投与後のERPの短縮と伝導時間の延長は、micro re-entryの発生を容易とし、PAFを持続させる基質として重要な役割を果たすものと思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に多大なる協力を頂きました片山克彦先生、藪下博史先生、生駒興平先生はじめ、近畿大学医学部循環器内科学教室の諸先生方に厚く深謝申し上げます。

文 献

1. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 104: 2118-2150
2. Moe GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140: 183-188
3. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 67: 200-220
4. 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
5. 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
6. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash V.S., Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100: 1879-1886
7. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102: 2619-2628
8. Oral H, Özaydin M, Tada H, Chugh A, Scharf C, Hassan S, Lai S, Greenstein R, Pelosi F, Knight BP, Strickberger A, Morady F (2002) Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13: 645-650
9. Oral H, Knight BP, Tada H, Özaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger A, Morady F (2002) Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105: 1077-1081
10. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Morady F (2003) Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 108: 2355-2360
11. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, de Bakker JMT (2002) Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 105: 2442-2448
12. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Métayer PL, Clémenty J, Haïssaguerre M (2002) Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 106: 2479-2485
13. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE (2003) Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by hi-resolution optical mapping. *Circulation* 107: 1816-1821
14. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, Hiraoka M (2003) Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 927-932
15. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Jaïs P, Clémenty J (2004) Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43: 2290-2292
16. Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavée C, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Garrigue S, Clémenty J, Jaïs P (2004) Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 109: 3007-3013
17. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, Moe GK (1958) Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol* 194: 406-410

18. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT (1974) Effect of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovascular Res* 8: 647-655
19. Liu L, Nattel S (1997) Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: Role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol* 273: 805-816
20. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS (1998) Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patient with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 32: 732-738
21. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, 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. Tsai CF, Chen SA, Tai CT, Chiou CW, Prakash V.S., 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 atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 27-35
23. 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
24. Yamane T, Shah DC, Jaïs P, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, Clémenty J, Haïssaguerre M (2002) Dilatation as a marker of pulmonary veins initiating atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 6: 245-249
25. Shah DC, Haïssaguerre M, Jaïs P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Clémenty J (2000) Electrophysiologically guided ablation of the pulmonary veins for the curative treatment of atrial fibrillation. *Ann Med* 32: 408-416
26. Cleaveland CR, Rangno RE, Shand DG (1972) A standardized isoproterenol sensitivity test: The effects of sinus arrhythmia, atropine, and propranolol. *Arch Intern Med* 130: 47-52
27. Brunton TL, Fayrer J (1876) Note on independent pulsation of the pulmonary veins and vena cava. *Proc Royal Soc Lond B Biol Sci* 25: 174-176
28. Cheung DW (1980) Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol* 314: 445-456
29. Masani F (1986) Node-like cells in the myocardial layer of the pulmonary vein of rats: An ultrastructural study. *J Anat* 145: 133-142
30. Cheung DW (1981) Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature* 294: 582-584
31. Anderson RH, Becker AE (1980) The development of the heart, In: Anderson RH, Becker AE (ed): *Cardiac Anatomy*, London, Gower Medical Publishing. 10: ppl-12
32. Nathan H, Eliakim M (1966) The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomic study of human hearts. *Circulation* 34: 412-422
33. Saito T, Waki K, Becker AE (2000) Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: Anatomic observations relevant for atrial arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 888-894
34. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S (2003) Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 108: 668-671
35. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF (1988) Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle: A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 62: 811-832
36. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D (2003) Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: A postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 42: 1108-1114
37. Sanchez JE, Plumb VJ, Epstein AE, Kay N (2003) Evidence for longitudinal and transverse fiber conduction in human pulmonary veins: Relevance for catheter ablation. *Circulation* 108: 590-597
38. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP (1997) Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes: The third fat pad. *Circulation* 95: 2573-2584
39. 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
40. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM (1995) Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 60: 1709-1715
41. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE (2000) Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 101: 1185-1191
42. Smeets JLRM, Allessie 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

43. Wilders R, Wagner MB, Golod DA, Kumar R, Wang YG, Goolsby WN, Joyner RW, Jongsma HJ (2000) Effects of anisotropy on the development of cardiac arrhythmias associated with focal activity. *Eur J Physiol* 441 : 301-312
44. Doshi RN, Wu TJ, Yashima M, Kim YH, Ong JJC, Cao JM, Hwang C, Yashar P, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS (1999) Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia. *Circulation* 100 : 876-883
45. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter T, Chen PS (2000) Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 101 : 1503-1505
46. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, Fishbein MC (2000) The ligament of Marshall: A structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 36 : 1324-1327
47. Katritsis D, Ioannidis JPA, Anagnostopoulos CE, Sarris GE, Giazitzoglou E, Korovesis S, Camm AJ (2001) Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of Marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12 : 750-758
48. Okuyama Y, Miyauchi Y, Park AM, Hamabe A, Zhou S, Hayashi H, Miyauchi M, Omichi C, Pak HN, Brodsky LA, Mandel WJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS (2003) High resolution mapping of the pulmonary vein and the vein of Marshall during induced atrial fibrillation and atrial tachycardia in a canine model of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42 : 348-360
49. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AWC, Davies DW, Peters NS (2003) Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 107 : 733-739
50. 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
51. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F (1996) Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 94 : 1600-1606