

## 心房細動の発症基盤としての肺静脈内心房筋の 電気生理学的特徴

新潟大学医学部内科学第一教室（主任：相澤義房教授）

田 川 実

Atrial Myocardium Extending into Pulmonary Veins and its  
Arrhythmogenicity for the Initiation of Atrial Fibrillation

Minoru TAGAWA

*The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

Some atrial fibrillation (Af) originates from the atrial myocardium extending into the pulmonary veins (PV). Since electrophysiologic characteristics of the atrial myocardium in the PV have not well been studied, we mapped the area of atrial activity in the PV and compared the inducibility of Af and ERP at three sites: left-sided superior and inferior PVs (SPV and LPV) and high right strium (RA), in 7 canine hearts. Methods: SPV and LPV werecatheters, bipolar electrograms were consecutively recorded from each PV to LA. Another catheter was placed at RA. Programmed electrical stimulation, which consisted of single and double extrastimulus (SE and DE) and burst pacing, was attempted from each anatomical site. Results: (1) In both SPV and LPV, atrial activity was recorded 4 – 5 cm from the atrio-pulmonary junction. (2) Conduction of atrial activity was heterogeneous in the PV. (3) ERP at PV measured at the basic drive of 300 ms ( $110 \pm 15$  ms in UPV and  $101 \pm 24$  ms in LPV) was shorter than that of RA ( $139 \pm 15$  ms). (4) In all 7 hearts, Af was induced by programmed stimulation from UPV or LPV (SE in 4 hearts, DE in 2 hearts, burst pacing in 1 heart). On the other hand, Af was induced from RA in only one heart. Conclusions: Atrial electrograms were extensively recorded in the PV. Single atrial firing in the PV can initiate Af and this may be associated with shorter ERP in the area.

---

Key words: Atrial fibrillation, Pulmonary vein, Atrial effective refractory period  
心房細動, 肺静脈, 心房有効不応期

---

Reprint requests to: Minoru TAGAWA,  
First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
1-754 Asahimachi-dori,  
Niigata City, 951-8150, JAPAN.

別刷請求先:

〒951-8510 新潟市旭町通1番町 754  
新潟大学医学部内科学第一教室  
田川 実

## はじめに

心房細動は期外収縮に次いで頻度の高い不整脈で<sup>1)2)</sup>, その原因の多くは複数の興奮波が心房内に同時に生じて巡回する multiple wavelet reentry によると考えられている<sup>3)4)</sup>. しかし少数ながら限局した部位からの反復性興奮によって心房細動が生じる例があり, focal atrial fibrillation (fAF) として報告されている<sup>5)6)</sup>. これまでの研究で fAF の起源の多くは肺静脈の左房開口部周囲および肺静脈内に存在することが報告された<sup>5)7)</sup>. また起源が同定された症例では同部に対する高周波カテーテル焼灼術で心房細動が消失したり, 発作の頻度が減少することも示された<sup>8)9)</sup>. しかし fAF の起源がなぜ肺静脈左房開口部周囲に多いのか, またそれらの部位の心房筋はどのような電気生理学的特徴を示すかは明らかにされていない.

我々これまでに人の剖検心の組織学的検討で, 心房筋が肺静脈を取り囲むように肺静脈左房開口部から 1 - 2 cm にかけて分布していることを報告し, 心房筋の肺静脈内分布範囲は心房細動を有する例でより広いことを示した<sup>10)11)</sup>. 今回はさらにビーグル犬を用い, 心房筋の興奮が肺静脈内でどのように観察されるか, また肺静脈内の興奮が心房細動の発症にどのように関与するのかを検討した.

## 対象および方法

### (1) 手術手技と電極カテーテルの留置

生後 7 - 14 W のビーグル犬 7 頭 (平均体重 9.3 ± 1.4 Kg) を対象とし, チオペンタールナトリウム (15 mg/kg) で静脈麻酔を行った後に人工呼吸管理とし, 胸骨正中切開で開胸して心膜を剥離した. 左側の上肺静脈と下肺静脈の遠位端から電極間距離 2 mm の 8 極カテーテル (6 F) を左心房にそれぞれ挿入した. また右大腿静脈から単相性活動電位記録用の 4 極カテーテルを挿入して高位右房に留置した. 実験中は温熱マットで体温を 37℃ に保ち, 肢誘導心電図記録とともに右大腿動脈から血圧を観血的にモニターした.

### (2) 局所電位記録と電気刺激

肺静脈内に留置したカテーテルで, 近接する 2 つの電極間の双極電位を肺静脈から左心房までフィルター条件 50 - 500 Hz で連続記録した<sup>12)</sup>. 肺静脈の刺激にはそれぞれのカテーテルの 3 番目と 4 番目または 5 番目と 6 番目の電極間の双極刺激を用いた. 高位右房には単相性

活動電位が記録できるフランツカテーテルを留置し, フィルター条件 0.05 - 500 Hz で記録した<sup>13)</sup>. 高位右房の刺激には同一カテーテルの双極電極を用いた. また全ての電気信号は 1 Kz でデジタル化した後にパーソナルコンピュータに取り込んだ (MacLab). なお, 刺激出力はパルス幅 2 ms, 拡張期閾値の 2 倍を用いた. 今回の実験で用いた出力はいずれも 4 V 以下であった.

### (3) 検討項目

それぞれの実験で以下の項目を検討した.

- ① 洞調律時の肺静脈内の心房電位記録範囲と興奮伝搬様式.
- ② 左側の上下肺静脈と高位右房の有効不応期. 有効不応期は基本刺激 400 ms と 300 ms に単発の早期刺激を刺激間隔を 2 ms づつ短縮して加え, 局所興奮が生じなくなった最長の刺激間隔とした<sup>14)15)</sup>.
- ③ 心房細動の誘発性. 上下肺静脈と高位右房で単発, 次いで 2 連発早期刺激を加えて心房細動の誘発性を比較した. また刺激周期 200 ms から 10 ms ごとに 3 - 5 秒間の高頻度刺激を 100 ms まで加えた<sup>16)17)</sup>. 誘発プロトコールは心房細動が誘発された時点で終了とし, ここでの心房細動は 10 秒間以上持続する不規則で連続した心房興奮と定義した.

### (4) 統計的検討

数値は平均 ± 標準偏差として示し, 統計学的検討は分散分析を用いて  $p < 0.05$  を有意とした.

## 結 果

### (1) 肺静脈内の心房電位の分布

7 頭全てで上下の肺静脈内に留置した 8 極電極カテーテルの全ての電極から安定した心房興奮が記録され, 電位の記録範囲は肺静脈開口部から 4 - 5 cm におよぶことが示された (図 1). 心房興奮の局所電位は全て正常形態を示し (電位高  $4.8 \pm 1.0$  mV, 持続時間  $65 \pm 8$  ms), スパイク状の形態を示す例は認められなかった.

7 頭とも洞調律時の心房興奮は高位右房で最も早かった. 上肺静脈内の心房興奮は, 7 頭中 4 頭で左心房側から肺静脈内に伝搬したが, 他の 3 頭では肺静脈内から左心房側への伝導が記録された (図 1). 下肺静脈でも 7 頭中 4 頭で左心房側から肺静脈内に心房興奮が見られたが, 他の 3 頭では肺静脈内から左心房側への興奮伝搬が記録された. 同一のビーグル犬で上下の肺静脈内の興奮伝搬を比較すると, 上下の肺静脈とも興奮方向が同一方向であったのは 4 頭 (左心房から肺静脈が 2 頭, 肺静脈から左心房が 2 頭) で, 他の 3 頭は上下肺静脈で心房興

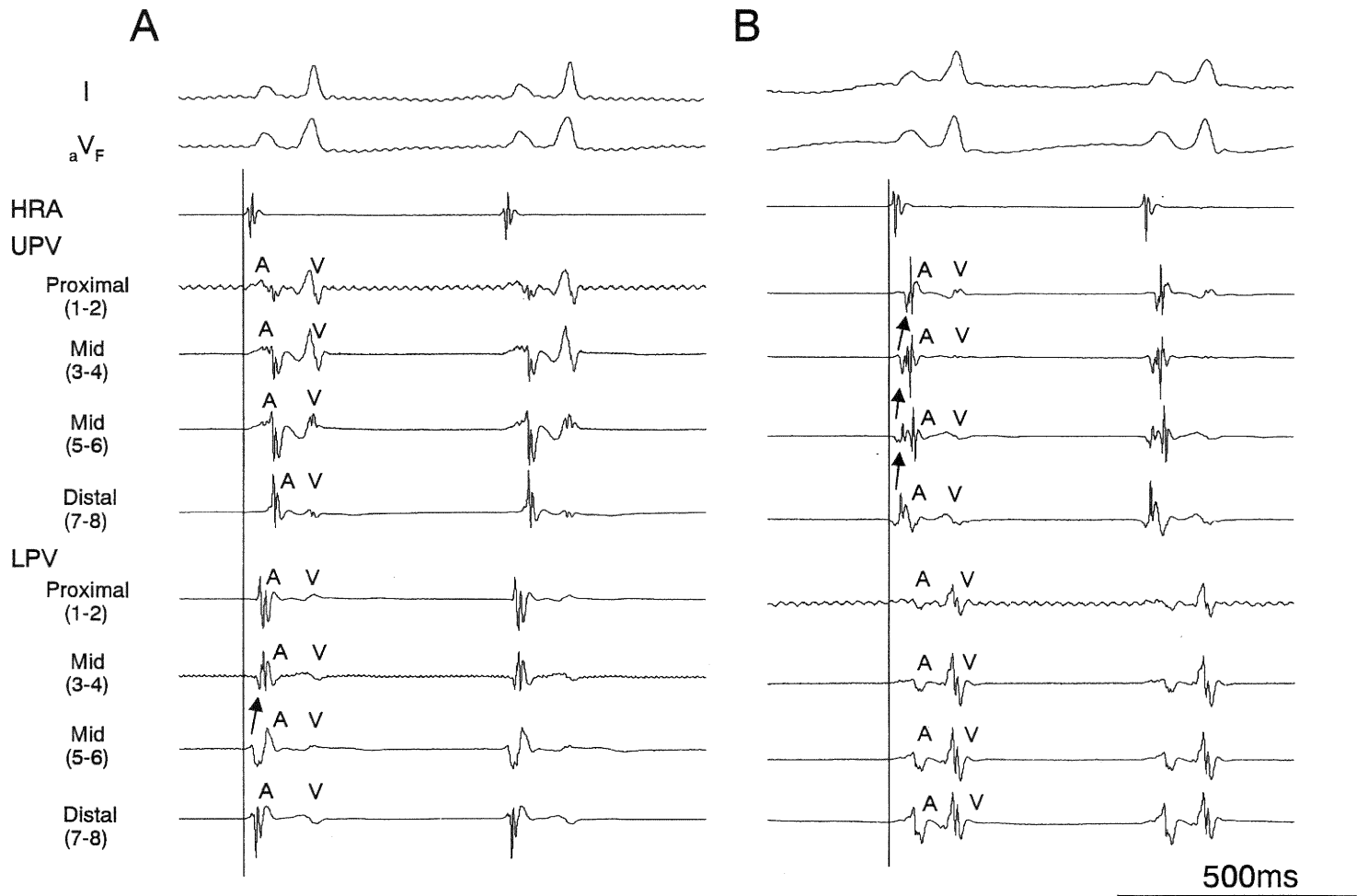


図1 洞調律時の肺静脈内心内電位

肺静脈末梢側より左心房側に伝導する心房興奮(パネルAの下肺静脈およびパネルBの上肺静脈)が認められた。I, aVF: 体表面12誘導心電図, HRA: 高位右房, UPV: 上肺静脈, LPV: 下肺静脈, Proximal: 肺静脈開口部側, Distal: 肺静脈末梢側, A: 心房興奮, V: 心室興奮。

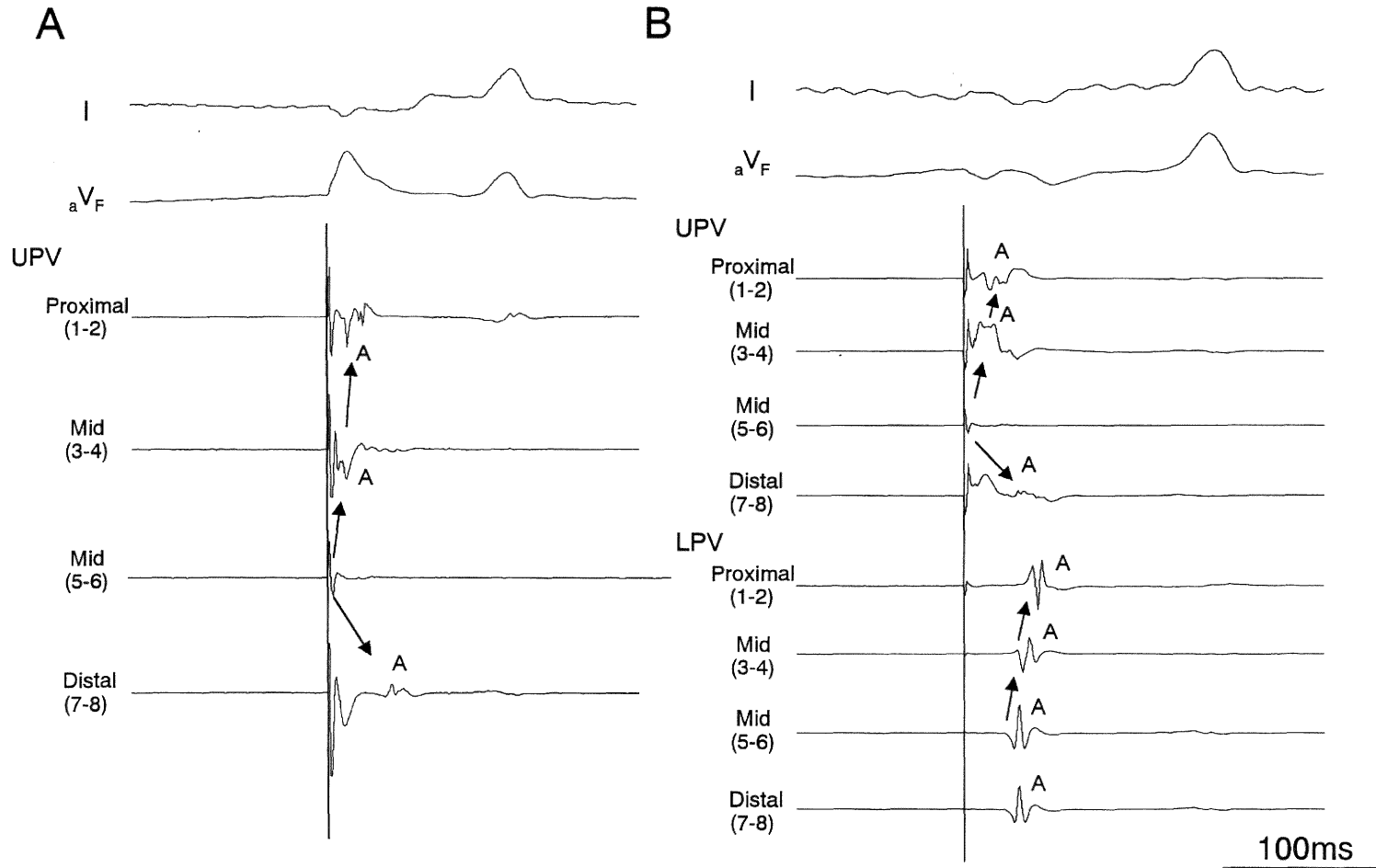


図2 上肺静脈内からの単発早期刺激時の心房興奮伝搬

肺静脈からの心房興奮は左心房側への伝導に比べ肺静脈末梢側への伝導が遅延していた(図2-A)。また、下肺静脈の心房興奮が末梢側→開口部側へと伝導しているのが認められた(図2-B)。略記号は図1と同じ。

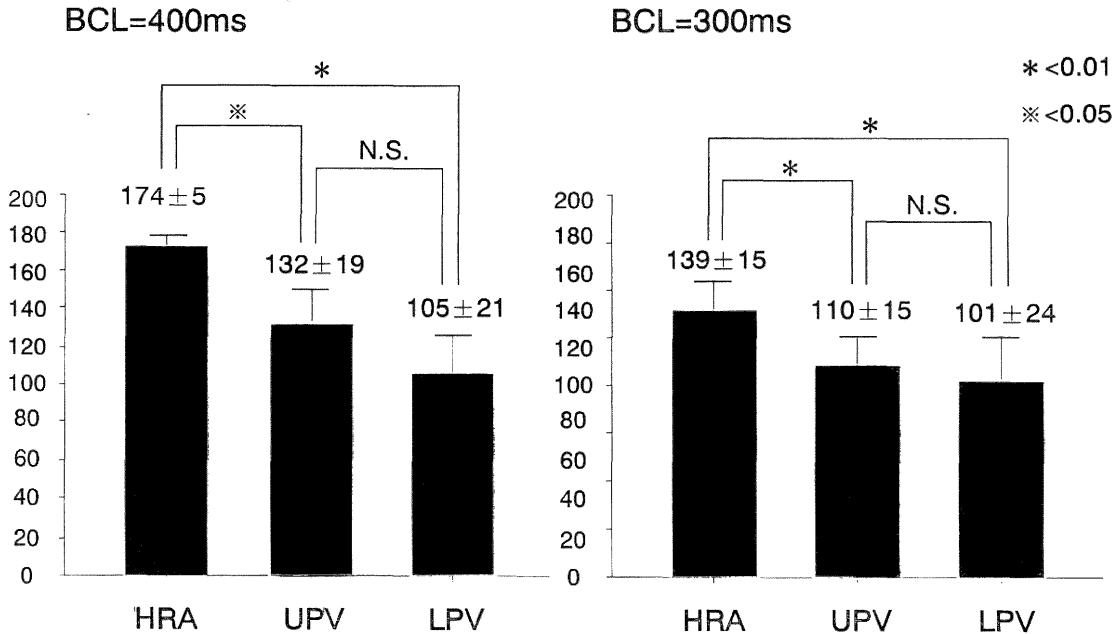


図3 高位右房および上下肺静脈の有効不応期  
BCL：早期刺激の基本刺激周期。他の略記号は図1と同じ。

奮方向は逆転していた。

左上肺静脈から単発早期刺激を加えて興奮伝搬を検討すると、7頭中4頭で左心房側への伝導に比べ肺静脈末梢への伝導が遅延していた(図2-A)。また下肺静脈への興奮伝導は、7頭中4頭で左心房側から肺静脈末梢部へ伝導したが、他の3頭では下肺静脈末梢から左心房への伝導が認められた(図2-B)。

### (2) 有効不応期の比較

有効不応期を上下肺静脈と高位右房で比較した。基本周期 400 ms のそれぞれの部位の有効不応期は  $132 \pm 19$  ms,  $105 \pm 21$  ms,  $174 \pm 5$  ms で、上下の肺静脈の有効不応期は高位右房に比して有意に短縮していたが、上下の肺静脈間に有意差は見られなかった(図3)。基本周期 300 ms の有効不応期でも上肺静脈  $110 \pm 15$  ms, 下肺静脈  $101 \pm 24$  ms, 高位右房  $139 \pm 15$  ms で、高位右房に比して上下の肺静脈有効不応期はいずれも有意に短縮していた(図3, 4)。

基本周期 400 ms と 300 ms で比較した有効不応期の変化は、高位右房と左上肺静脈でそれぞれ  $12 \pm 7\%$  と  $16 \pm 6\%$  短縮したが、有効不応期が最も短縮していた下肺静脈では有効不応期の変化は見られなかった。

### (3) 心房細動の誘発性

左上肺静脈からの誘発では、単発早期刺激で7頭中1頭、2連発早期刺激で他の1頭、さらに頻回刺激を加えると新たな4頭で心房細動が誘発され、全体では7頭中6頭(85.7%)で心房細動が生じた(図5, 6)。左下肺静脈では単発早期刺激で4頭に心房細動が誘発され、その後は頻回刺激で新たな1頭に心房細動が生じた。全体では誘発率は71.4%(7頭中5頭)であった。一方高位右房からの刺激では、頻回刺激で1頭に心房細動が認められたに過ぎず、誘発率は14.3%と低かった。また心房細動中は両側心房、上下肺静脈ともに局所電位は細動波形を示しており、肺静脈内に限局した心房細動は認められなかった(図4, 6)。いずれの心房細動も60秒以内に自然停止し、除細動を要したものはなかった。

## 考 察

### (1) 肺静脈内の心房興奮とその伝搬

限局した領域からの反復性興奮が原因とされる fAF について、Haissaguerre らは発作性心房細動例を検討し、45例中41例(91%)で心房細動発症に先行して早期興奮が左心房から2-4 cmの肺静脈内に同定され

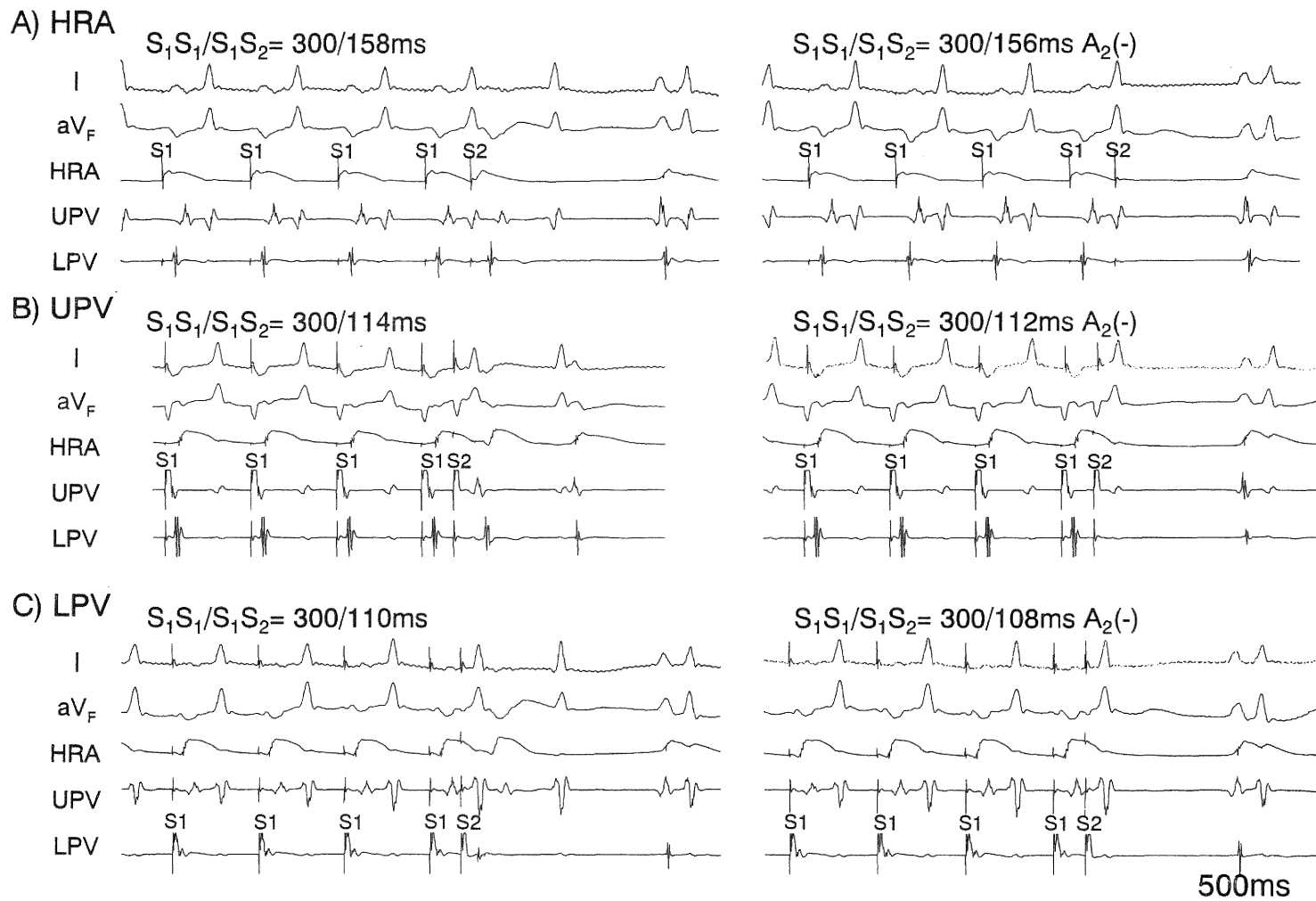


図4 心房有効不応期の実例

基本刺激 300 ms で 8 連発刺激 (S1) 後に単発早期刺激 (S2) を加えたところ、高位右房の有効不応期は 156 ms であった。(パネルA)。上肺静脈および下肺静脈ではそれぞれ 114 ms および 110 ms まで早期刺激に対して心房電位が認められ(パネル B および C)、それぞれの心房有効不応期は 112 ms と 108 ms であった。略記号は図 1 と同じ。

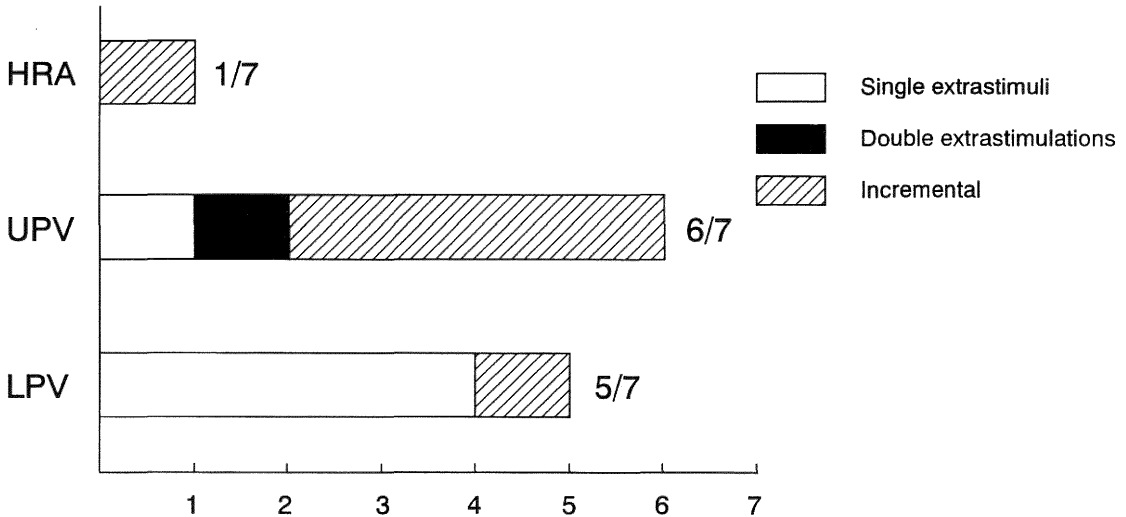


図5 高位右房および上下肺静脈からの心房細動の誘発頻度。

Single：単発早期刺激，Double：2連発早期刺激，Incremental：頻回刺激。他の略記号は図1と同じ。

たと報告した<sup>5)</sup>。この早期興奮は体表面心電図の心房興奮に先行してスパイク状電位として記録され、高周波カテーテル焼灼術でスパイク電位が消失または減高することが、心房細動発症の予防につながることからスパイク電位が心房細動のトリガーとして重要であることが示された<sup>5)</sup>。

スパイク電位が肺静脈内で記録されることは、肺静脈内に心房興奮に関与する心筋が存在することを示唆する。我々は剖検例の検討で、人の肺静脈外側に心房筋が分布していることを確認したが<sup>10)11)</sup>、同様な心房筋分布は犬の肺静脈でも報告されており<sup>18)</sup>、心房興奮の肺静脈内伝搬に関与すると考えられる。今回の実験でスパイク電位は記録されなかったが、これは用いた犬が心房細動を有しない正常ビーグル犬であったことに関係すると思われる。

今回洞調律時の肺静脈内マッピングで、左心房側から肺静脈末梢への興奮を示すものと、逆に肺静脈末梢から左心房側へ興奮が伝搬する場合が認められた。伝導様式が多様である理由の詳細は明かでないが、肺静脈末梢から左心房側への興奮伝搬は、右心房からの興奮が心房中隔を介して左心房に伝導するよりも早く、Backmann束<sup>19)</sup>などを介した興奮が左肺静脈末梢側に到達するためと思われる。また肺静脈の中央で刺激を行った時の興奮伝導は中枢側へと末梢側へで異なっており、末梢側への伝導はより遅延していた。この不均一な興奮伝導には、

肺静脈内の心房筋の分布範囲や分布量、肺静脈内の心筋配列の変化による伝導安全率が関与すると思われる<sup>10)11)20)</sup>。なおこれらの肺静脈内興奮伝導の多様性は刺激周期<sup>21)</sup>や自律神経活性<sup>22)23)</sup>と関係すると思われるが、今回の実験ではそれらの検討はできなかった。

## (2) 肺静脈内の不応期と心房細動の誘発

今回の検討でビーグル犬の肺静脈内の有効不応期は高位右房の不応期に比して短縮していることが示された。心房細動は不応期の短い上下肺静脈から誘発されやすく、不応期の長い高位右房からの刺激では誘発困難であった。また心房細動中は上下肺静脈とともに両側心房でも細動波が記録され、肺静脈内に限局した心房細動は見られなかった。これは肺静脈内からの高頻度の興奮が心房細動発症に重要であるが<sup>5)</sup>、心房細動を維持する領域は両側心房にもおよぶことを示したものである<sup>24)</sup>。

肺静脈内で高頻度の興奮が生じる原因には、局所のマイクロリエントリーと自動能の亢進が考えられる。肺静脈内に不応期の短い領域が不均一に分布していれば、局所でマイクロリエントリーが生じる可能性が考えられる<sup>25)26)</sup>。また前述したように肺静脈内の興奮伝導が不均一であることも、リエントリーが成立しやすい条件と思われる。さらに活動電位の短い心筋では、周囲の活動電位の長い心筋からの電氣的緊張の影響を受けたり<sup>27)</sup>、phase 2リエントリーを発症する可能性も考えられる<sup>28)29)</sup>。一方、肺静脈内心房筋の自動能が亢進する理由

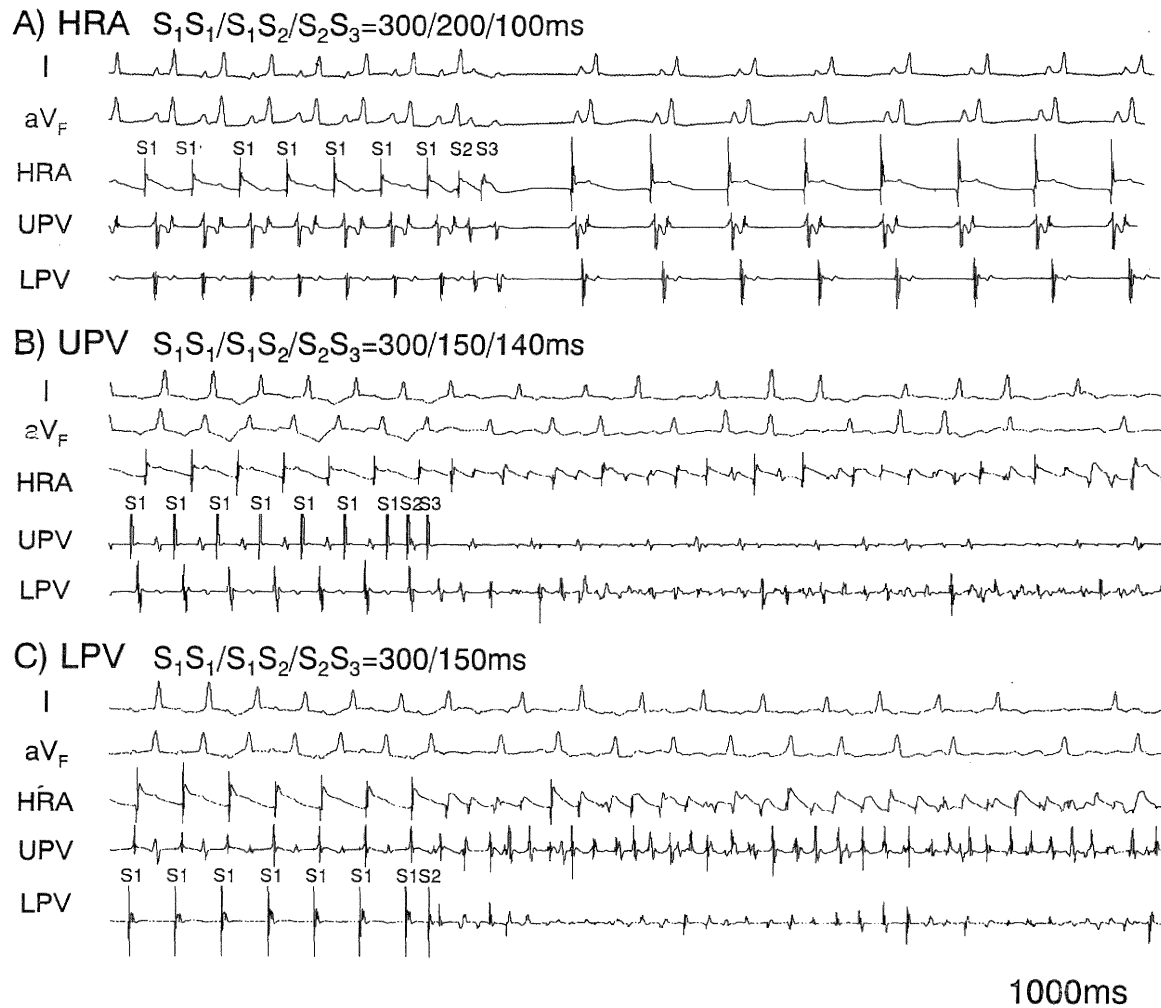


図6 心房細動の誘発

高位右房では2連発早期刺激で心房細動は誘発されなかったが、上肺静脈では2連発、また下肺静脈では単発早期刺激で心房細動が誘発された。略記号は図1と同じ。



は活動電位の短縮だけでは説明できない。今後は肺静脈内の心房筋のイオンチャネル分布と機能、さらに興奮性の特徴を細胞電気生理学的に検討する必要がある。

### ま と め

- (1) ビーグル犬の左側の上下肺静脈内では左心房から4-5 cm にわたって安定した心房興奮が記録された。
- (2) 肺静脈内の興奮伝播には多様性が認められた。
- (3) 肺静脈内の有効不応期は高位右房に比して短縮していた。
- (4) 心房細動は肺静脈内からの早期刺激で高率に誘発されたが、高位右房からの刺激ではまれてあった。
- (5) 肺静脈内からの高頻度の興奮が心房細動発症に関与する可能性が示された。

### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を賜りました相澤義房教授、研究の指導を戴いた池主雅臣先生に深謝致します。

### 参 考 文 献

- 1) Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D. and McNamara, P.M.: Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *New Eng. J. Med.*, **306**: 1018~1022, 1982.
- 2) Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A., Kronmal, R. and Hart, R.G.: Prevalence, age distribution, age gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Inter Med.*, **155**: 469~473, 1995.
- 3) Moe, G.K.: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, **140**: 183~188, 1962.
- 4) Allesie, M.A., Bonke, F.I.M. and Schopman, F.J.G.: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.*, **41**: 9~18, 1977.
- 5) Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Mouroux, A.L., Metayer, P.L. and Clementy, J.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Eng J Med.*, **339**: 659~666, 1998.
- 6) Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M. and Clementy, J.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.*, **95**: 562~564, 1997.
- 7) Chen, S.A., Hsieh, M.H., Tai, C.T., Tasi, C.F., Prakash, V.S., Yu, W.C., Hsu, T.L., Ding, Y.A. and Chang, M.S.: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiological characteristics, Pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation.*, **100**: 1879~86, 1999.
- 8) Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Gencel, L., Pradeau, V., Garrigues, S., Chouairi, S., Hocini, M., Le, Metayer, P., Roudaut, R. and Clementy, J.: Right and left atrial radiofrequency catheter ablation therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, **7**: 1132~1144, 1996.
- 9) Hatala, R., Weiss, G., Koschik, D.H., Siebels, J., Cappato, R. and Kuck, K.H.: Radiofrequency catheter ablation of left atrial tachycardia originating within the pulmonary vein in a patient with dextrocardia. *PACE.*, **19**: 999~1002, 1996.
- 10) 田川 実, 池主雅臣, 鷲塚 隆, 樋口浩太郎, 畑田勝治, 平田誠市, 武田茂樹, 渡辺英伸, 熊木克治, 相澤義房: 剖検心での肺静脈起始部における心房筋分布の検討. *不整脈*, **16**: 16~19, 2000.
- 11) Minoru, Tagawa., Koutarou, Higuchi., Masaomi, Chinushi., Takashi, Washizuka., Tatuso, Ushiki., Noriko, Ishihara. and Yoshifusa, Aizawa.: Myocardium extending from the left atrium into the pulmonary veins: A comparison between subjects with and without atrial fibrillation. *PACE* (印刷中)
- 12) Kupersmith, J., Krongrad, E. and Waldo, A.L.: Conduction intervals and conduction velocity in the human conduction system. Studies during open-heart surgery. *Circulation.*, **47**: 776~785, 1973.
- 13) Franz, M.R.: Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. *Am J Cardiol.*, **51**: 1629~1634, 1983.
- 14) Damato, A.N., Lau, S.H., Patten, R.D., Steiner, C.

- and Berkowitz, W.D.: A study of arterioventricular conduction in man using premature atrial stimulation and His bundle recording. *Circulation.*, **40**: 61~69, 1969.
- 15) Greenspan, A.M., Camardo, J.S., Horowitz, L.N., Spielman, S.R. and Josephson, M.E.: Human ventricular refractoriness: Effects of increasing current. *Am J Cardiol.*, **47**: 244~250, 1981.
- 16) Haft, J.I., Lau, S.H., Stein, E., Kosowsky, B.D. and Damato, A.N.: Atrial fibrillation produced by atrial stimulation. *Circulation.*, **37**: 70~74, 1968.
- 17) Cosio, F.G., Lovet, A. and Vidal, J.M.: Mechanism and clinical significance of atrial repetitive responses in man. *PACE.*, **6**: 53~59, 1983.
- 18) Spach, S., Barr, C. and Jwett, H.: Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol.*, **30**: 844~853, 1972.
- 19) Wang, K., Ho, S.Y., Gibson, D.G. and Anderson, R.H.: Architecture of atrial musculature in humans. *British Heart J.*, **73**: 559~565, 1995.
- 20) Nathan, H. and Eliakin, M.: The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomical study of human hearts. *Circulation.*, **34**: 412~422, 1966.
- 21) Morillo, C.A., Klein, G.J., Jones, D.L. and Guiraudon, C.M.: Chronic rapid pacing, structure, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.*, **91**: 1588~1595, 1995.
- 22) Baluk, P. and Gabella, G.: Fine structure of the autonomic ganglia of the mouse pulmonary vein. *J Neurocytol.*, **16**: 169~184, 1987.
- 23) Hsieh, M.H., Chiou, C.W., Wen, Z.C., Wu, C.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Ding, Y.A., Chang, M.S. and Chen, S.A.: Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation.*, **100**: 2237~2243, 1999.
- 24) Kumagai, K., Khrestian, C. and Waldo, A.L.: Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model: Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation.*, **95**: 511~521, 1997.
- 25) Bennett, M.A. and Pentecost, B.L.: The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation.*, **41**: 981~988, 1970.
- 26) Kim, K.B., Rodefeld, M.D., Schuessler, R.B., Cox, J.L. and Boineau, J.P.: Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium. *Circulation.*, **94**: 2961~2967, 1996.
- 27) Buxton, A.E., Marchlinski, F.E., Miller, J.M., Morrison, D.F., Frame, L.H. and Josephson, M.E.: The human atrial strength-interval relationship: Influence of cycle length on atrial vulnerability. *Circulation.*, **79**: 271~280, 1989.
- 28) Ikeda, T., Uchida, T., Hough, D., Lee, J.J., Fishbein, M.C., Mandel, W.J., Chen, P.S. and Karagueuzian, H.S.: Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. *Circulation.*, **94**: 1962~1973, 1996.
- 29) Lukas, A. and Antzelevitch, C.: Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to stimulated ischemia: The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res.*, **32**: 593~603, 1996.

(平成13年 1月19日 受付)