上大静脈，肺静脈の収縮と電気現象：心房細動温故知新

Contraction and Electrical Properties of Venae Cavae and Pulmonary Veins Proximal to the Heart : Insight into the Cause of Atrial Fibrillation

有田 眞

《Abstract》

心房細動の原因として，肺静脈内の心筋から生じる局所放電が強くかかわっており，同部が高周波カテーテルアブレーション治療のよい対象であることはよく知られている．われわれは1960年代に，ウサギの大静脈，マウスの肺静脈には心房から伸びた心筋が進入していることを突きとめ，そこからの収縮や細胞内活動電位を記録している．興奮伝播ならびに組織学的検討の結果，これら静脈内に存在する心筋線維の自発放電(多くは撃発活動)が，頻拍性心房不整脈の原因となりうることを指摘した．

I. はじめに

すでに13年も前の話になってしまったが，発作性心房細動(発作性AF)の多くは，肺静脈からのfocal excitation(巣状興奮)によることが，Heissagurreら¹⁾によって明らかにされた．以来，同部位の電気焼灼術，あるいは肺静脈全体の電氣的隔離術がAF治療の重要な選択肢のひとつとなったことはよく知られている．彼らの論文において[参照：文献1)のfigure 2]，肺静脈に挿入した電極カテーテルの先端が局所の自発性興奮をとらえており，この興奮が心房に近い肺静脈に逆伝播して左心房を興奮させ，この興奮がきっかけとなりAFを生じることが示されている．この現象をわかりやすく説明するため，筆者が肺静脈内心筋線維の細胞内活動電位(assumed action potential)を想像して加筆，改変したものを図1に示す．

この図によれば，洞性の興奮が心房近位部の肺静脈(PV-proximal)を興奮させ，それが遠位部のPV-distalにおよび，ここで発生した活動電位が原因となり，おそらく遅延後脱分極(DAD)による撃発活動(triggered activity)が発生する．その局所興奮が今度は逆行性に心房に近いPVへ伝導し，興奮は結局左心房に到達し異所性のP波(ectopic P)を生じる．そしてこの心房興奮を契機としてAFが発生するというものである．彼らはこの研究において，発作性または持続性AF患者45名から左右の心房内膜面を精査し，全部で69ヵ所の局所興奮発生部位を同定しているが，驚いたことにそのうち65ヵ所(94%)は肺静脈内起源であった(図2)．この報告の時点では，残念ながら上大静脈起源の興奮発生は1例もみられていないが，彼らはこの論文の“Disussion”において，動物(ウサギ)においては，類似の現象が上大静脈内で生じている可能性がある

大分キヤノン株式会社健康管理室 (〒870-0292 大分県大分市迫564-1)

Makoto Arita

● **Key words** : 上大静脈，肺静脈，律動的収縮，血管平滑筋，心筋線維，興奮伝導，撃発活動，心房細動

図 1
肺静脈内に深く進入した心房筋線維の自発放電(撃発活動)が心房細動発生の引き金となる洞性興奮によりヒト肺静脈深部(source)から発生した(撃発活動による)異所性興奮が、逆行性に心房近位部の肺静脈(exisit)を経由して左心房に達し Ectopic P波を生じる様子。
〔文献 1)より引用一部改変〕

図 2
発作性また持続性心房細動の起源と考えられた心房内局所興奮の発生部位
45症例から得られた 69カ所の興奮発生部位のうち、65カ所(94%)は肺静脈内起源であった。
〔文献 1)から引用〕

として、われわれが 1976 年に“Japanese Journal of Physiology”に発表したウサギ大静脈に関する研究論文²⁾を引用している。

そこで本稿では、1961 から 1966 年にかけてこれらの研究が行われた、九州大学医学部第一内科心臓生理研究室(主任：真柴裕人博士)での研究内容を中心に紹介し、解説を加えることにした。

Ⅱ．ウサギ大静脈の律動的収縮とその起源

摘出したウサギ心臓の心室部分を切り落とし、洞結節を含む心房と大静脈からなる標本(心房一大静

脈標本)を 37℃ のタイロード液で表面灌流しつつ、背面から観察したのが図 3 である。ウサギでは上大静脈は右大静脈(RSVC)と左大静脈(LSVC)の 2 本があるが、ヒトでは LSVC は Marshall vein として退化し、右上大静脈のみが superior vena cava (上大静脈, SVC)として残っている。この標本で収縮を観察するに、洞結節からの刺激により左右の心房はもちろん規則正しく収縮をしているが、よくみるとこの律動性収縮は心房のみならず、左右の大静脈のかなり末端まで、ほぼ同期してピクピクと動いているのが観察された³⁾。大静脈が律動的に収縮する

メカニズムを探るため、LSVCのみの切離標本を作り、これにストレンゲージをかけて収縮張力を記録しつつ、ガラス毛細管微小電極で標本の外膜面から細胞内電位を記録した(図4)。この標本のどこかに異所性自動性細胞が存在するとみえて、しばしば電

図3 ウサギの心房一大静脈標本(背面図)における左右心房(LA, RA)と左右上大静脈(LSVC, RSVC)への収縮波の伝播

タイロード液(37℃)による表面かん流標本を用いたストレンゲージによる測定結果。図中の数字はCrista Terminalis (CT)の収縮開始時点(X)から、それぞれの部位の収縮開始までの所要時間(msec)。ヒトではLSVCは退化してMarshall Veinとなっている。

IVC: 下大静脈

[文献3)から引用改変]

気刺激を加えなくても図4Aのごとく、自動的に繰り返す活動電位と収縮が記録できた。活動電位については、当初われわれは大静脈内の平滑筋細胞から記録されたものと考えていた^{4), 5)}。しかし図4Bで示すごとく、その静止電位が深く、活動電位の立ち上がり速度が速いこと、また何よりも活動電位の形状が心房筋のそれによく似ていることなどから、大静脈内に心筋が混在し、そこから活動電位を記録している可能性が高いと考えを転じるに至った。

そのことを証明するため、図5ではCoCl₂(0.5%)を含む3MKClを充填した微小電極で活動電位を記録した直後、入力回路を直流通電装置に切り替え、電極内に+0.5Vの電圧を3~4秒間加えることで、Co²⁺の一部をイオントホレーゼ原理により電極先端から細胞内に移動させ、その後標本を固定してコバルト染色を行った。これにより、記録されている活動電位は、血管平滑筋からではなく、予想どおり右心房につながっていると思われる心房筋線維からの記録であることが確認された(図5)⁶⁾。

では図5に示すような血管平滑筋と心筋が混在する標本は、カテコラミンに対してどのような反応を示すであろうか? そこで図6においては、LSVCと左心房(LA)の条片標本を同一筋槽に固定し、それぞれエピネフリン(A)、ノルエピネフリン(B)、イソプロテレノール(C)を作用させた。する

図4 左上大静脈切離標本(自動性あり)から同時記録した細胞内活動電位と収縮張力
[文献3)から引用改変]

図5 左右上大静脈(LSVC, RSVC)から得られた活動電位は、血管平滑筋ではなく心筋線維からの記録であることを、細胞内へのコバルトイオン注入で証明した実験

コバルトが心筋細胞内で濃い褐色に染まっている。

〔文献6)から引用改変〕

図6 カテコラミン(エピネフリン, ノルエピネフリン, イソプロテレノール, それぞれ $3.3 \mu\text{g/ml}$) に対する左上大静脈(LSVC)と左心房筋(LA)の収縮反応の対比

A～Dすべてのパネルで上段はLSVC, 下段はLA。A, B, Cは対照, D, E, Fは β 遮断薬プロプラノロール($1.5 \sim 3.3 \mu\text{g/ml}$)存在下。

Epin.: エピネフリン, Norep.: ノルエピネフリン, Isop.: イソプロテレノール

〔文献7)から引用改変〕

図7 ウサギの心房—大静脈標本(背面図)で記録された細胞内活動電位

洞房結節(SN)で発生した興奮は右心房(RA)へはもちろん、左右の上大静脈(LSVC, RSVC)にも伝導し、活動電位が記録される。

CT : crista terminalis, RSC : right sino-caval area, LSC : left sino-caval area

[文献2)から引用改変]

と両組織は等しく収縮張力を増大させ(β 受容体刺激による)、ともに心筋としての性質を示し違いはみられなかった(図6左)。しかるに β 遮断薬プロプラノロール存在下においては(図6右)、収縮張力の増加はもちろん減弱するが、 α 受容体刺激作用をもつエピネフリンとノルエピネフリンではLSVCで静止張力の著明な増加がみられるのに対し、その作用を欠くイソプロテレノールではLSVC, RAともに静止張力に変化がみられないことが判明した⁷⁾。このことは、LSVC標本には心筋と血管平滑筋の両組織が含まれていることを示していると考えられる。

Ⅲ. 心房—大静脈標本の電気活動と興奮伝播

次に活動電位伝播の様子を図7に示す。洞結節(SN)の興奮により右心房(RA)に活動電位が発生するのはもちろんであるが、RSVC, LSVCの数cm末端まで活動電位が伝播し記録されることが判明し

図8 心房—大静脈標本各部への興奮伝播時間
洞房結節(SN)活動電位の立ち上がり時点を0として各部への興奮到達時間を msecで表示。ふたつの円はRSC(right sino-caval area)とLSC(left sino-caval area)をそれぞれ示す。

[文献2)から引用改変]

た。しかるに、下大静脈ではその開口部の直上までは記録可能であるが、大静脈自体からは記録することができなかった。これは発生学的に下大静脈の由来が上大静脈とは異なっているためである²⁾。図8では洞結節(SN)の活動電位の立ち上がり時点をゼロとして、心房、大静脈各部へ興奮が到達するためにかかる時間を msecで示している。これでわかることは、洞結節の興奮は直接上大静脈に進入するのではなく、まず crista terminalis (CT)に入り、その上端から RSVCに進入する。一方、その下端から LSVCに進入していることがわかる。しかし注意してみると、CTから RSVCまたは LSVCへ興奮が伝導するにはかなりの時間(20～30 msec)を要している(図8、ふたつの赤円で示す部位)。ここではなんらかの理由により、伝導速度が遅いことが示唆された。そこで各大静脈の起始部にあたるこの部位を、right または left sino-caval area (RSC, LSC)と命名し、ほかの部位の活動電位と比較した(図9)。RSC, LSCの活動電位は洞結節(SN)と右心房(RA)の中間的特性をもち、静止電位が少し浅く、立ち上がりにステップを有するものがあり、第4相に緩徐

図9 左右の洞—大静脈領域(LSC, RSC)から得られる細胞内活動電位の特徴
左右大静脈の起始部にあたるLSC, RSCの活動電位は, 洞結節(SN)と右心房(RA)活動電位の中間の特性を有する. すなわち静止電位が少し浅く, 立ち上がり相が緩やかで, しばし拡張期緩徐脱分極(ペースメーカー電位)を有する.

[文献2)から引用改変]

図10 上大静脈内興奮伝導の特殊性

2本の微小電極が左のSC領域(left SC area)を挟んでいるとき(A)は, 刺激頻増加(刺激間隔の短縮)により伝導が遅延するが(図A, SCp-VC), 挟んでいないときは刺激頻度にかかわらず速度は速くかつ一定で, ブロックも生じない(図B, SCd-VC).

[文献2)から引用改変]

脱分極をしばしば認めた. すなわち, 哺乳動物の田原結節(房室結節)に類似していることから, 高頻度刺激に対し伝導の抑制が生じるのではないかと予想される.

そこで図10では右心房を電気刺激しながら, 左上大静脈の遠近両端に微小電極を2本刺入して, この間の伝導時間の変化を測定した. すると2本の微小電極間にSC領域が含まれている場合は, 刺激頻

図 11
心房性二段脈のように見える不整脈のメカニズムを追及した実験

RA (右心房)は表面電位の記録, その他はすべて細胞内電位. 二段脈のうちの前方興奮は洞結節(SN)からの伝導によるが, 後方興奮はRSC (右上大静脈の起始部)で生じた早期興奮(おそらく撃発活動 TA)が右心房に伝導したものであることがわかる. このTAは右房を経由して洞房結節にまで達するが, 左右の上大静脈(RSVC, LSVC)へはブロックされ伝導していない.

[文献2)から引用改変]

度に依存して伝導速度が遅くなるが(図 10A, SCp - VC), SC領域をはずして電極を刺入し測定すると, 刺激頻度にかかわらず, 伝導は速い速度を保つことが判明した(図 10B, SCd - VC). すなわち, 大静脈の起始部は興奮の遅延やブロックが生じやすく, 興奮伝導の安全率が低い場所であるといえる.

IV. 心房性不整脈の発生とそのメカニズム

実験を開始して数時間が経過すると, しばしば心房の調律が乱れ, 二段脈様の不整脈が出現する. 図 11はその1例で, 右心房から記録した表面電位記録(RA)からは一見心房性二段脈のように見える不整脈である. そのほかのトレースはすべて細胞内からの電位記録であり, 文献2)の原図(Fig. 11)のRAの記録をtime referenceとして, 心房一大静脈標本の各部からの記録を並べ替えたものである. これでわかることは, 二段脈のうちの最初の活動は洞結節(SN)から出たものであり, それが上方に向かってRSC→RSVCの3~10 mm末梢まで伝導している. また, 下方に向かってはRAを介してLSVCへ伝導している. しかし, 二段脈の後方の活動電位については, もっとも早い興奮は, 心房ではなくRSCに出現している. この活動は先行周期が著しく短いことより, RSCで生じたDADによる撃

図 12 図 11 でみられた現象を説明する略図
はじめ心房性二段脈のようにみえた不整脈は, 実は右上大静脈(RSVC)の一部(RSC)から発した大静脈起源の二段脈であった.

発活動(TA)の可能性が高い. このTAはRSVCへはブロックされ伝わらないがRAには伝導し, さらにSNにまで伝わって, 洞調律に影響を及ぼしている. ただし, LSVCへは伝わっていない.

前述の関係を簡略に描いたのが図 12である. この図のポイントは, 上大静脈の起始部(RSC)で発生

図 13
心房頻拍のようにみえる不整脈のメカニズムを追及した実験(AとBは連続記録)

実は心房原発の頻拍ではなく、左上大静脈(LSVC)で発生したDADによる3～4発の撃発活動(A)が、その後リエントリーの機序で持続した(B)ものと推定される。LSVCは細胞内電位、RA(右心房)は表面電位。

[文献2)から引用改変]

した期外興奮(おそらく撃発活動 TA)は、①上大静脈の末梢(上流)側には伝わりにくいこと(伝わる場合もあるので、この部は方向性伝導途絶をきたしやすい場所といえる。すなわちリエントリー発生の基質となりうる)、②心房へは容易に逆行性に伝導して心房の電気活動を乱すこと、さらには③それが洞結節にまで伝導し洞調律さえ乱しうること、が明確になった点といえる。すなわち一見、心房性二段脈のようにみえた不整脈は、実は上大静脈を起源とする不整脈(上大静脈性二段脈)であった。

V. 心房頻拍の発生と大静脈

標本によっては、図 13に示すように心房期外収縮の散発(図 13A)に続き、心房頻拍様の不整脈(図 13B)に遭遇する。しかしこの際も、同時記録したLSVCの細胞内活動電位との関係で観察すると、図 13Aの最初の3拍はRAから伝導したLSVCの興奮であるが、4拍目以降はLSVC内で生じた自発放電による頻拍(240/分)に変化している。頻拍の始めの3～4拍にはDADが認められるため、連続する撃発活動と思われる。一方、その後も持続する頻拍は、すでに述べたごとく、この部がリエントリーの基質としての性質を有することから、大静脈内リエントリーによって維持されている可能性が高い。また、その高頻度興奮はときに心房へも進出し心房の調律を乱すものと考えられる。なお、AF誘発

毒としてよく知られているaconitineを心房—大静脈標本に作用させると、RSVC、LSVCの活動電位はともに頻拍となり、その後典型的なAFパターン(上大静脈内細動)に変化することも判明した⁸⁾。

以上の結果をまとめ、図 14Aに示す。すなわち、洞結節(SN)からの興奮はcristaを経由して右心房(RA)に伝わる一方、左右の上大静脈(RSVC、LSVC)にも伝導する。しかし、左右の上大静脈の起始部(RSC、LSC)はともに伝導の安全率の低い場所であり、しばしば伝導ブロックをきたす。なお、同部は図 14Bで示したように、撃発活動を発生しやすい場所(triggerable focus)でもある。したがって、RSC、LSCで生じた撃発活動はSVCの上流方向には伝わりにくい(もちろん伝わることもある)、心房には容易に伝導して心房の調律を乱す。一方、この撃発活動が連続して発生すると頻拍となり(大静脈内頻拍)、それがリエントリーの機序で持続し、ひいては心房にも頻拍や細動を引き起こすと考えられる。

VI. 左心房から肺静脈への興奮伝導

ウサギ上大静脈に関するわれわれの研究が軌道に乗っていたころ、げっ歯類(ラット、ネズミなど)では左心房筋が肺静脈のきわめて末端まで伸び、かつ律動的に収縮していることを、形態学的に明らかにした論文⁹⁾が1965年に発表された。そこで肺静脈

図 14 ウサギ上大静脈への興奮伝播(A)と、同部の撃発活動、リエントリーによる頻拍性心房不整脈の発生(B)

洞房結節(SN)の興奮は通常 crista を介して心房(RA)に伝わる一方、左右の上大静脈(LSVC, RSVC)にも伝わる。しかし、その入り口の部分(LSC, RSC)は興奮伝導の安全率が低いので、伝導の遅延やブロックを生じやすい(A)。しかし一方、LSCとRSCは撃発活動を発生しやすい場所(triggerable focus)でもあるため、そこで生じた異所性興奮が心房へ逆行して心房の調律を乱す(期外収縮の発生)。また、ここで発生した単発または数拍の撃発活動が大静脈内頻拍としてリエントリー機序で持続し、それが心房にも伝導され心房頻拍や心房細動を惹起するものと推定される(B)。

からも細胞内電位を記録したいものと考え、研究室で準備を進めていた矢先、たまたま研究室主任であられた真柴裕人博士(当時九州大学第一内科講師)が、文部省在外研究員として、米国の Case Western Reserve University へ短期留学することが決定した。

そこで真柴博士は、開胸したダイコクネズミから心電図を記録しつつ、肺静脈基部に微小電極を刺入したところ、心房筋に類似の活動電位を記録することに成功した(図 15)¹⁰⁾。その活動電位は心電図 P 波の終末部から立ち上がっているが(図 15A)、電極の刺入部位を心房から肺側に移動するにつれ、P 波の頂点と活動電位 0 相との間隔が延長した(図 15A → B → C)。すなわちこの実験により、ネズミでは心房筋が肺静脈のかなり末梢まで進入して

おり、心房の興奮が活動電位として肺静脈にまで伝導していることを初めて示したのである。さらに決定的といえるのは、肺静脈で繰り返す活動電位が、その起始部を糸で結札すると、静止電位不変のまま活動電位のみが簡単に消失したことである^{10), 11)}。

真柴博士は、これら右心房から大静脈への興奮伝導、左心房から肺静脈への興奮伝導を一括してとらえ、心臓血管興奮伝導(cardio-vascular impulse conduction)という新たな概念を提唱した¹⁰⁾。その内容を要約すると、「大静脈や肺静脈内の活動も、心電図 P 波の形成に一部関与している。したがって、今後、例えば AF の成因を考察する場合、心房はもちろん、それに隣接する大静脈や肺静脈内の心筋線維の関与も考慮に入れる必要がある」というものである。昨今のカテーテルアブレーションによ

図 15

左心房から肺静脈へ心筋による興奮伝導が存在することを、最初に証明した実験
開胸したダイコクネズミを用い、微小電極の刺入部位を心房近位部から少しずつ肺末梢側に移動(A→B→C)させると、心電図(第2誘導)P波の頂点と肺静脈内活動電位の0相(立ち上がり相)の間隔が次第に延長してくることに注意。

〔文献 10)から引用〕

る肺静脈、大静脈焼灼による AF 治療の隆盛をみると、45年も前にこれを予言したものとして感慨を覚える¹¹⁾。

一方研究室においては、そのころウサギ大静脈のみならず、肺静脈についても組織学的検討を進め、両組織にはそれぞれの心房から連なった心筋線維が存在することを確認し、1970年に発表した⁶⁾。

VII. 近心部肺静脈や大静脈は、なぜ異所性自動の発生源となるのか？

現段階においてその解答を求められれば、とりあえず表の1～4のごとく列挙することができるであろう。

すなわち、イオンチャネル分布上の特性については、大静脈に関するわれわれの研究が一応の終了をみてから10年後、Cheung DWら¹²⁾はモルモットの肺静脈を用いた実験で、そのなかの心筋線維はDADによる撃発活動を生じやすいことを明らかにした。さらに20年の年月を経て単離心筋細胞の電気生理学的研究が可能となり、Chen YJら¹³⁾はイヌの肺静脈から心筋細胞を単離し、それからDADやEAD(早期後脱分極)を記録、また膜電位固定法により、深い静止電位を維持するのに必要な内向き整流K電流(I_{K1})が小さいこと、過分極誘発内向き電流(I_h)が存在すること、一過性内向き電流(I_{to})が大きいことなどを報告した。このようなイオン電流は、撃発活動や自動能を生じやすい共通の性質と考

表 上大静脈や肺静脈の心筋線維が、異所性自動の発生源となりやすい理由

1. イオンチャネル分布上の特異性
① I_{K1} 電流が小さく、② I_h が存在し、③ I_{to} 電流が大きいため、静止電位が浅く、電氣的に不安定(発生の原基は刺激伝導系に属し、いわゆるtriggerable focusである)
2. 組織の壁が薄く伸展されやすい
内圧の変化で伸展されやすく、stretch activated channelの活性化(内向き電流)や既存チャネル電流(I_{Ca} , I_K)の変化により、新たな活動電位を発生
3. 心筋線維の分布密度がまばら
隣接する深い膜電位をもつ心筋細胞からの電気緊張性電位を受けがたく、互いに膜電位が不安定となり異常興奮が発生
4. 組織構築上の複雑性
錯綜した線維配列がリエントリーの基質となるため、たとえ単発の興奮であっても、それがリエントリー性頻拍として持続する可能性が高い

えられている。その後、筆者らは病的なヒト右心房筋では、肺静脈内の心筋線維に似て I_{K1} が著しく減少しており、多くの標本は自動能を有すること、またこれに機械的伸展を加えると、おそらくstretch-activated channelの活性化により、高頻度で繰り返す撃発活動(頻拍)に急変することを報告した¹⁴⁾。

すなわち、表の1～3は自動能や撃発活動を生じやすい共通の性質といえる。一方、表の4で示す特性により、いったん発生した活動電位は(それがたとえ単発であっても)、心房と静脈の結合部という組織構築上の特殊性と複雑さのためリエントリー性不整脈に変化しやすく、心房頻拍やAFとして持続するものと考えられる。

VIII. おわりに

今では45～50年も昔の話になるが、九州大学医学部第一内科(現在の病態修復内科学)でわれわれが取り組んだウサギ上大静脈に関する研究の発端は、動くはずがない(と思っていた)上大静脈が、左右の心房収縮にほぼ同期してピクピクと動いているのに気がつき、「どうしてだろう?」と不思議に思ったことにある。研究の結果、右心房の筋線維が(平滑筋だけからできていると信じていた)左右の上大静脈にまで伸びており、それらが心房から伝導する活動電位によって興奮し収縮するためであるという、(当時としては)仰天するような事実が判明した^{2), 3)}。それから30年の歳月が流れ、臨床においてもヒトの肺静脈で同様な現象がみられ、しかもここから出た撃発活動が巣状興奮として心房に逆伝導することが、多くのAFの原因であるという新事実が明らかにされた¹⁾。すなわち、われわれのウサギ上大静脈に関する研究は、発表後30年の歳月を経てはじめて見直され、日の目をみたということになる。

稿を終えるにあたり、「研究の歴史は繰り返す」、そして「不思議に思う心こそ大切に」を、次世代を担う若き医師・研究者へのメッセージとして残すことで、「心房細動温故知新」へ懸ける思いとしたい。

〔文 献〕

- 1) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 659～666
- 2) Ito M, Arita M, Saeki K, Tanoue M, Fukushima I : Functional properties of sinocaval conduction. *Jpn J Physiol*, 1967 ; 17 : 174～189
- 3) Arita M, Saeki K, Tanoue M, Ito M, Yanaga T, Mashiba H : Studies on transmembrane action potentials and mechanical responses of the venae cavae and atria of the rabbit. *Jpn J Physiol*, 1966 ; 16 : 462～480
- 4) Mashiba H, Yanaga T, Ito M, Mori H : Studies on transmembrane action potential of mammalian vascular smooth muscle and myo-myoeccitation transmission between cardiac and vascular muscle. *Kyushu J Med Sci*, 1963 ; 14 : 121～130
- 5) Ito M, Yanaga T, Saeki K, Arita M, Ishihara M, Mashiba H : Studies on sino-caval conduction of the rabbit with microelectrodes. *Jpn J Physiol*, 1964 ; 14 : 439～449
- 6) Tanoue M : A physiological and histological study on the excitation conduction in the cardiovascular system of the rabbit. *J Physiol Soc Jap*, 1970 ; 32 : 229～246
- 7) Arita M, Saeki K, Tanoue M, Fukushima I, Ito M : Effects of catecholamines, propranolol, acetylcholine and ouabain on the transmembrane action potentials and contractility of the isolated venae cavae proximal to the heart of the rabbit. *Jpn J Physiol*, 1967 ; 17 : 158～173
- 8) Yanaga T, Ito M, Saeki K, Arita M, Tanoue M, Mashiba H : Studies on sinocaval conduction. *Jpn Circ J*, 1966 ; 30 : 154～155
- 9) Kramer AW Jr, Marks LS : The occurrence of cardiac muscle in the pulmonary veins of Rodentia. *J Morphol*, 1965 ; 117 : 135～149
- 10) Mashiba H : Spread of excitation from the heart to blood vessels. *Igakunoayumi*, 1966 ; 56 : 575～580
- 11) Arita M : Impulse conduction from the heart to adjacent great blood vessels - A memorial to Dr. Hiroto Mashiba. *J Arrhythmia*, 2008 ; 24 : 109～110
- 12) Cheung DW : Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*, 1981 ; 294 : 582～584
- 13) Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI : Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins : implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2849～2854
- 14) Kimura T, Imanishi S, Arita M, Hadama T, Shirabe J : Two differential mechanisms of automaticity in diseased human atrial fibers. *Jpn J Physiol*, 1988 ; 38 : 851～867