細分化心房電気活動を介するリエントリー

加藤和三*¹ 飯沼宏之*¹ 内田宏子*² 相良耕一*¹
加藤 理*³ 山下武志*¹ 関口昭子*¹

細分化心房電気活動 (Fragmented Atrial Activity : FAA) に起因する不整脈の成因を明確にする目的で実験的検討を行った。麻酔開胸イヌ 10 頭の右心房自由壁円形小領域内に 47 対の双極電極を配置し、主に中心電極に単発早期刺激を加えてエレクトログラムを記録して、早期刺激による興奮に続き発現した自発性興奮の発現機序を検討した。アセチルコリン (ACh) 局所滴下前には 10 頭中 1 頭、0.1 μ M ACh 滴下後には 4 頭、1 μ M ACh 滴下後には 8 頭において、早期刺激による興奮に続き、マクロリエントリーによらない自発性興奮の発現を認めた。それらの記録につき、自発性興奮の起点と 8 (7) 隣接点のエレクトログラムの時間的關係ならびに形状を比較検討した結果、自発性興奮はすべて隣接点のいずれかにおける FAA を介するリエントリーにより生じたと判定された。FAA に起因する不整脈は FAA 領域内での伝導遅延に基づくリエントリーによって起こり、FAA は不整脈の発生・維持に関与する可能性がある」と結論された。

(心電図, 2005 ; 25 : 75 ~ 86)

I. はじめに

不整脈を有する患者では心房腔内あるいは心室腔

Keywords

- 興奮伝導マッピング
- 興奮伝導遅延
- 不応期短縮
- マイクロリエントリー
- アセチルコリン

*1 心臓血管研究所
(〒106-0032 東京都港区六本木7-3-10)

*2 表参道クリニック

*3 恵和クリニック

内心電図で細分化電気活動を記録することがまれない。この細分化電気活動と不整脈発生との関連が注目されたのは、まず細分化心室電気活動 (Fragmented or Fractionated Ventricular Activity : FVA) についてである。すなわち、約 30 年前 Waldo らの実験的検討¹⁾および Cox らの臨床例の報告²⁾により連続的な拡張期電気活動を起原として心室性期外収縮ないし頻拍が起こる場合のあることが示され、その発生機序は多分マイクロリエントリーであろうと推測されて以来、細分化心室電気活動に基づく不整脈の発生に関するいくつかの実験的および臨床的

Reentry mediated by fragmented activity in atrium

Kazuzo Kato, Hiroyuki Iinuma, Hiroko Uchida, Kouichi Sagara, Makoto Kato, Takeshi Yamashita, Akiko Sekiguchi

2004 年 9 月 10 日 原稿受領 / 2004 年 11 月 5 日 掲載承認

観察が報告されている^{3)~12)}。しかしながら、いずれの報告も細分化電気活動を示す小領域を電気的あるいは冷凍アブレーションによって除去することにより期外収縮または頻拍が消失することを主体としており、心電図学的な興奮伝導の検討はあまり行われていなかった。そのため、その成因がリエントリー性かどうか、ならびにどの部位でリエントリーを生じるかは未確定のままであったと思われる。

一方、細分化心房電気活動 (Fragmented or Fractionated Atrial Activity : FAA) に関しては、心房細動患者の発作中ならびに早期興奮時にしばしば認められ、心房筋の細動受感性亢進を示唆する所見の一つと考えられていたにもかかわらず^{13)~20)}、上記と同列の報告はなかった。最近になって、肺静脈起原の発作性心房細動^{21)~26)}や右房起原の心房頻拍^{27), 28)}でその病巣付近を除去することにより細動あるいは頻拍の発生を抑制できるとの報告が多くみられているものの、FAAとの関係は検討されていない。また、Spachら^{29)~32)}はイヌおよびヒト心房筋における一連の精細な研究により、マイクロレベルでのジグザグ型興奮によってリエントリーの起こりうることを報告しているが、マクロレベルの現象との関連は不明である。著者らも先にイヌ右心房自由壁に局所的にアセチルコリン (ACh) を作用させ、その部位にプログラム刺激を加えて誘発した限局性心房細動に関する報告³³⁾のなかで、細動の発生にFAAが関与する場合のあることを示唆したが、その機序の詳細に触れることはできなかった。

本報では、そのようなFAAに起因する心房性不整脈の成因を明確にする目的で行った検討の結果を報告する。

II. 対象と方法

本研究はあらかじめ(財)心臓血管研究所動物実験倫理審査委員会の承認を受けた後、実施した。

ペントバルビタール (25mg/kg) 麻酔開胸イヌ (雑種成犬 10 頭) の右心房自由壁中央部の心外膜面に、自家製電極 (図1) を縫着した。電極は、正円形の厚

図1 電極模型図

直径16mmの厚手正円形濾紙の表面に計49対の双極電極を配置。S: 刺激電極。aは中央の点(#26)に隣接する8誘導点のすべてでの記録が得られた場合、bおよびcはそれぞれの中央点(#16および#37)の8隣接点中7点での記録が得られた場合の例を示す。

手液体クロマトグラフィ用濾紙 (直径16mm) の表面に、背面に置いた同大の細目ステンレスメッシュを支えとして、計49対の双極電極 [ビニール被覆銅線製、各極の太さ0.25mm、極間距離0.4mm、各上方を(+)極とした] を、上下・左右とも1.95mmの等間隔で基盤の目状に配置して作成した (図1)。電極の縫着は、図1に示した双極電極の縦列が可及的に心房筋の走行方向と平行になるようにして行った。

電極中の濾紙中心付近に、ACh 0.1または1 μ M溶液を、濾紙飽和量近くまで滴下した。それぞれの濃度のACh溶液を滴下する前後に、濾紙領域内の刺激電極に、10発の基本刺激 (周期300msec ; 電流、拡張期閾値 $\times 2$; 持続, 1msec) (S_1) に続き、単発早期刺激 (電流、拡張期閾値 $\times 2$; 持続, 1msec) (S_2) を、連結期を200msecから150msec, 140msec, 以下有効不応期に至るまで1~5msecの間隔で順次短縮して加えた。刺激電極は8頭 (Dog 1~8) では中心電極 (図1, S) としたが、2頭 (Dog 9, 10) では図1-aのよ

うに周りの8隣接点すべての記録が得られる場合の頻度を増す目的で# 39電極とした。各誘導点における S_1 および S_2 による興奮の双極エレクトログラム(A_1 , A_2)をマッピングシステムHPM-7100(フクダ電子)により同時記録(刺激点を図1の# 39電極とした場合にはS電極を# 39として記録)した。 A_2 に続き自発性 A_3 の単発ないしそれに続く反復性興奮の発現を認めた記録について、 A_3 発現時の等時線図を作成した。

等時線図による解析の結果、 A_3 発現がマクロレベルでの A_2 興奮の旋回に基づくリエントリーによってではなく、未確定の原因により記録領域内の小領域(1誘導点直下)から起こったと考えられた場合を対象として、以下の手順で A_3 の成因を検討した。すなわち、①等時線図で A_3 の起始部と目された領域あたりの記録を300~500mm/secの紙送り速度で再生した。② S_2 の立ち上がりから A_3 の最初の棘波(A_3 を構成する棘波数が1の場合を含む)の上向きおよび下向きのフレのうち大きいほうの頂点までの時間(S_2 - A_3 時間)を測定し、 S_2 - A_3 時間が最も短い誘導点をその A_3 の起点とすることとした。③起点とした A_3 のうち、例えば図1のa, b, cに示したように、縦・横・斜め8方向中7方向以上の隣接点での記録が得られたものにつき、その A_3 と周りの誘導点における A_2 との時間的關係を両エレクトログラムの形状変化・持続を考慮しながら比較して、起点の A_3 がどの隣接点の A_2 からの伝導により生じたかを推定した。また、起点の A_2 - A_3 時間(各最初のフレの頂点間隔)を測定した。

Ⅲ. 結 果

コントロール時には、10頭中1頭、 $0.1\mu\text{M}$ ACh滴下後には、10頭中5頭、 $1\mu\text{M}$ ACh滴下後には10頭のすべてにおいて、 S_1 - S_2 間隔100msec以下の単発早期刺激により A_2 に続き単発性 A_3 または反復性興奮(A_3 , A_4 , ……)が発現した。

各イヌで、 A_3 を認めた各条件下1回ずつ、小計コントロール1回、 $0.1\mu\text{M}$ ACh後5回および $1\mu\text{M}$

ACh後10回、総計16回の実験について、 A_3 発現時の等時線図を作成して検討したところ、11回の実験(コントロール1回、 $0.1\mu\text{M}$ ACh後4回および $1\mu\text{M}$ ACh後6回)で各1誘導点、2回の実験(ともに $1\mu\text{M}$ ACh後)で各2誘導点、計15誘導点の直下からマクロレベルの興奮旋回によるとは思われない A_3 が発生したと判定された。他の3回の実験($0.1\mu\text{M}$ ACh後1回、 $1\mu\text{M}$ ACh後2回)での A_3 はマクロレベルの興奮旋回によると考えられた。

マクロリエントリーによらない A_3 の発現を認めた各点における A_3 の成因を方法の項で述べた手順に従って検討した結果、すべてがそれぞれの隣接点のいずれかにおける細分化した A_2 からの伝導により生じるか、興奮旋回路中に細分化 A_2 を含むと考えられ、FAAを介するリエントリーによると判定された。

以下に代表例のエレクトログラムを呈示する。

1. ACh滴下後に発現した細分化心房電気活動を介するリエントリー

図2は、 $0.1\mu\text{M}$ ACh作用部に、10発の基本刺激(S_1 - S_1 300msec)後、パネルcの右斜め上の隣接点に S_1 - S_2 95msec(ERP終了直後)の早期刺激を加えた際に生じた単発性リエントリーの1例(Dog 9)である。図中 A_2 はパネルfで著明に、パネルa, e, gで中等度に細分化する一方、hおよびiで欠如しており、 A_2 を欠く2点以外の点では A_2 に続き A_3 を生じている。それらの A_3 の発現はe点で最も早く(S_2 - A_3 63msec, A_2 - A_3 55msec)、他の点ではそれより4~11msec遅い。 A_3 の興奮はe点の直下に始まり、そこから他の部位に伝わったことを示す結果である。そしてこのe点の A_3 はf点の著しく細分化した A_2 (持続76msec)に由来するリエントリーによると考えられる。すなわち、f点の直下の心筋では約76msecもの長い間興奮が続いており、e点直下の心筋が A_2 後の不応期から回復し次第 A_3 を生じたと思われる。a点やg点の A_2 からのリエントリーの可能性はその細分化の程度からみて低いと考える。また、c点およびi点の A_3 (A_2 欠如)もf点の細分化興奮からの伝導によるとみられるが、e点の A_3 からの伝導によるかもしれない。

図3 FAAを介する単発性リエントリー (Dog 8)

0.1 μ M ACh滴下後、図1のSを刺激点としたときの#18(パネルd)を中心とする8点のエレクトログラムを示す。S₁-S₁ 300msec ; S₁-S₂ 94msec. 各パネル中の数字はS₂-A₃ (msec). 最短S₂-A₃ 58msec, A₂-A₃ 50msec (#18). 実線の円はリエントリーの起点とみなされるA₃, 点線の楕円(円)はその源とみられるA₂を示す. 説明本文.

点の記録のすべてで、程度はまちまちなもののA₂の変形・持続延長があり、半数ではS₂-A₂間隔延長も認められる。さらにパネルa, b, eおよびhではA₂とA₃の判別が難しいが、それぞれのA₁との波形比較から円形ないし楕円形の点線で囲んだ部分をA₂と考へて、興奮伝導の解析を行った。その結果は図中にS₂-A₃時間ならびに矢印により示したとおりで、A₃の興奮はc点またはa点でのA₂細分化(持続約57msec)による伝導遅延に基づくリエントリーによってd点で始まり(A₂-A₃間隔38msec)、その細分化したd点のA₃を起点として周りの各点に伝えられたと推定した。しかしこのリエントリーがその他の点のどれかの細分化興奮による可能性も否定できない。正確には多数点にまたがる領域での細分化興奮からのリエントリーとすべきであろう。

図5には1 μ M ACh作用下に早期刺激に続き連発性のリエントリーを生じた1例(Dog 5)を示す。本

例においてはS₁-S₂ 32msec (S₁-S₁ 300msec)の単発早期刺激により数拍の周期不整な頻拍の発生を認めた。A₃の出現はd点で最も早く(S₂-A₃ 45msec, A₂-A₃ 39msec)、周囲の点のA₂との時間的關係からみてb点の軽度ながら細分化したA₂(持続29msec)からのリエントリーにより起こったものと考えられる。A₃興奮はそのd点から周囲に広がった後、d点で再びa点, b点, またはe~h点のいずれか(図にはb点からとした)の細分化A₃に由来するリエントリーによるA₄(A₃-A₄間隔35msec)が生じ、それが周りに伝導されたと解される。注目されることは、いずれの誘導点においてもS₂-A₃間隔およびA₂-A₃間隔がこれまでに例示した例のそれらに比べ短いことならびに連発性のリエントリーを生じていることである。本例は1 μ M ACh滴下後であり、0.1 μ M ACh滴下後におけるより不応期の短縮が著しかったことによると思われる。

図4 FAAを介するリエントリー性不整脈(Dog 3)

0.1 μ M ACh滴下後、S点を刺激したときの図1 # 33(パネルd)を中心とする8点のエレクトログラムを示す。S₁-S₁ 300msec ; S₁-S₂ 82msec. 各パネル中の数字はS₂-A₃ (msec). 最短S₂-A₃ 58msec, A₂-A₃ 37msec(# 33). 実線の楕円はリエントリーの起点(A₃), 点線の楕円(円)はその源とみられるA₂を示す. 説明本文.

図6は、図4に示した例と同じイヌ(Dog 3)での1 μ M ACh滴下後の記録である。刺激点は図4の場合と同じS点であるが、記録は1段ずつ上にずれており、図のパネルdが図4のaに、パネルeが図4のbに相当する。図5の例におけると同様にS₁-S₂間隔は42msecと短い。本例では、図パネルdの細分化A₂の興奮が遅れてb点に伝わり(S₂-A₂ 39msec)、そのb点での波形は単純なもの幅の広い(27msec) A₂からのリエントリーによってd点のA₃(S₂-A₃ 48msec)が起こり、それが伝導されて他の点のA₃が生じたと解される。2つの誘導点にまたがった伝導遅延によるものではあるが、細分化電気活動を介するリエントリーに属すといってよいと思われる。さらに、d点のA₃からの伝導によって遅れて生じたb点のA₃も細分化しており、それがd点のA₄の源になったと推測される。なお、f~hのA₄の由来はこ

の図だけでは不明であり、a点についてはA₂とA₃との判別は不可能である。

2. コントロール時に認めた細分化電気活動を介するリエントリー

最後に、コントロール時に早期刺激(図1の# 39を刺激点、Sを# 39に代わる記録点とした)による細分化興奮により単発性のリエントリー興奮を生じた1頭のイヌ(Dog 10)における記録を図7に示す。図のパネルa~iのいずれにおいても早期刺激(S₁-S₁ 300msec, S₁-S₂ 143msec)による興奮(A₂)の後に自発性の興奮(A₃)が続いているが、それらの最初の棘波を指標として測定したS₂-A₃間隔は図の中央に示した誘導点(図1-S)の記録(e)で最も短く(85msec)、A₃の興奮はeから始まって周辺に伝わったとみられる。問題はこのeのA₃がいかにして生じたかであるが、eを取り巻くすべての点のA₂が細分化しており、

図5 FAAを介するリエントリー性不整脈(Dog 5)

1 μ M ACh滴下後、S点を刺激点としたときの図1 #32(パネルd)を中心とする8点のエレクトログラム。S₁-S₁ 300msec ; S₁-S₂ 32msec. 各パネル中の数字はS₂-A₃₍₄₎ (msec). 最短S₂-A₃ 45msec, A₂-A₃ 39msec (#32). dの太い実線の楕円はリエントリー性A₃の起点, bの太い点線の楕円(円)はその源のA₂, dの細い実線の楕円は最早A₄, bの細い点線の楕円はその源のA₃を示す. 説明本文.

どの点の興奮がeのA₃の源となったかを定めることは困難である. 図中にはA₂の持続が著しく長くかつ振幅の大きいa, b, d, g点のいずれかからの伝導によるかのように示したが, 推測に過ぎないことはいうまでもない. しかし, どの点からにせよFAAを介するリエントリーであることは確かと思われる.

本例はコントロール時に自発性A₃の発現を認めた特異な1例であり, A₃を生じたときのS₁-S₂間隔, S₂-A₃間隔とも上述したACh滴下後の場合に比べ著しく長いことが注目される.

IV. 考 察

本報の主題は, 従来, 心表面あるいは心内膜面エレクトログラムにより細分化電気活動に起因すると推定されるに留まっていた心房性ならびに心室性不

整脈の発生機転にかかわる. それらの不整脈の成因については, これまで十分な検討が実施されていなかったことに着目し, イヌ拍動心の心房で単発早期刺激による興奮に続き自発性興奮(A₃, A₄)を生じた場合を対象に, 最も早く発現したA₃(A₄)とそれを示した誘導点に隣接する8(7)誘導点のA₂(A₃)との時間的關係・形状を比較して, そのA₃またはA₄の発生機転を検討した. その結果, ACh作用下には10頭中8頭のイヌ, コントロール時には1頭のイヌにおいて, 上記のA₃またはA₄は細分化電気活動を呈した隣接点からのリエントリーにより生じたことを示す成績を得た.

細分化電気活動が心房あるいは心室の小領域内における高度の伝導遅延の現れであることは, 以前のSpachら^{34)~36)}およびGardnerら³⁷⁾の微小電極を用い

図6 FAAを介するリエントリー性不整脈 (Dog 3)

図4と同じイヌでの1 μ M ACh滴下後. 図1 # 32 (パネルd)を中心とする8点のエレクトログラムを示す. 刺激点S. S₁-S₁ 300msec; S₁-S₂ 42msec. 各パネル中の数字はS₂-A₃ (msec). 最短S₂-A₃ 48msec, A₂-A₃ 37msec (# 32). 太い実線の楕円はリエントリー性A₃の起点, 点線の楕円(円)はその源のA₂を示す. 説明本文.

た検討により示唆されており, 著者らも最近マクロレベルの手法でそれを支持する結果を得ている^{38)~40)}. この細分化電気活動は, これまでも多くの報告によって心室頻拍や心房細動などの不整脈の発生に参与することが推測されていた^{1)~20)}が, 細分化電気活動を呈する領域内での伝導遅延を介してリエントリーが生じることを示したのは, 本報が最初である. Richardsら⁴¹⁾は梗塞犬心室で, Burgadaら⁴²⁾およびBoersmaら⁴³⁾は家兎心室筋リングで, 著者らのFAAに似た細分化心室電気活動からのリエントリーと思われる現象を観察しているが, いずれも十分な興奮伝導マッピングを行うことなく, マイクロリエント

リーまたはエコー波によるものと推定しており, 細分化電気活動には言及していない. 著者らが今回上記の実験結果を得たのは, 総誘導点数が限られたことおよび大多数の実験で中心電極に刺激を加えたことにより制約されたものの, 相当数の誘導点のA₃について縦・横・斜め8方向中7方向以上の隣接誘導点におけるA₂およびA₃興奮との時間的關係を比較できたこと, 刺激間隔を1msec間隔で変化させて細かく観察したことおよび300mm/sec以上の高速度記録を用いて解析したことなどによる成果と思われる.

本報で呈示したリエントリーにおいては, マクロレベルの伝導マッピングでは明確な興奮回路を特

記のリエントリーの成立に必要な旋回領域は13～26mm²と推定される。この大きさはマクロリエントリーとマイクロリエントリーの中間に位する。このことは著者らの呈示したリエントリーがFAAを示す領域とそれに隣接する領域との関係をもとに発生するものであり、それと別にFAA領域内ではマイクロリエントリーが起こっている可能性が大きいことと合致する。

今回の実験では、縦・横1.95mm間隔で48対(うち1対の結果は記録不良のため除外)の双極電極を配置した電極を用いたマッピングにより上記の結果を得たが、興奮回路の詳細を特定することはできなかった。また、本報で呈示した例の多くにおけるように、最も早くA₃(A₄)が記録された誘導点に隣接する誘導点中2つ以上でA₂(A₃)エレクトログラムが細分化した場合には、マクロレベルでのリエントリーの起原を1つの電極下心筋に決めることは困難であった。前述の説明においては、FAA電位の振幅が最も大きい誘導点を起原としたが、推測に過ぎないことはいうまでもない。隣接点のいずれまでかを問わず、FAAからのリエントリーとする限りにおいては許容されると考えられるものの、厳密とはいえない。これらの問題点を明確にするためには、FAAを示した領域付近における興奮伝播の詳細を細胞内電極法あるいは光学的計測法を用いて検討することが不可欠と思われる。さらに、著者らは先端の太さ0.25mmの電極を端々0.4mmの間隔で置いた双極電極を用い、なるべく電気緊張電位の混入を排除したつもりであるが、このことに関しても同様の詳細な検討が必要であろう。しかしながら、心筋興奮伝導のstochasticな特性³⁶⁾やFAAの複雑な成り立ち^{38), 39)}を考えると、そのような検討を行うにしても、三次元的に80×10×10μm未満の空間解像度で数千点以上における電位変化を記録しなければ不十分とみられる。そのような実験は現実にはなお不可能であり、将来の課題といわざるをえない。

上記したような限界はあるものの、本報の結果は、これまででもっぱらアブレーションによる抑制効果が

らFAAに起因すると推測されるにとどまっていた不整脈の成因がFAA領域内での伝導遅延に基づくリエントリーであることを示すといえよう。そして、不整脈患者でみられるFAAは必ずしも常にバースタンダーではなく、不整脈の発生や維持に与与する可能性を有することが示唆されたと考える。

〔文 献〕

- 1) Waldo AL, Kaiser GA : A study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. *Circulation*, 1973 ; 47 : 1222～1228
- 2) Boineau JP, Cox JL : Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of re-entrant premature ventricular contractions. *Circulation*, 1973 ; 48 : 702～713
- 3) El-Sherif N, Hope RR, Scherlag BJ, Lazarra R : Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 2. Patterns of initiation and termination of re-entry. *Circulation*, 1977 ; 55 : 702～719
- 4) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spear JF, Kastor JA, Moore EN : Recurrent sustained ventricular tachycardia. 2. Endocardial mapping. *Circulation*, 1978 ; 57 : 440～447
- 5) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A : Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*, 1978 ; 57 : 659～665
- 6) Euler DE, Moore EN : Continuous fractionated electrical activity after stimulation of the ventricles during the vulnerable period : evidence for local reentry. *Am J Cardiol*, 1980 ; 46 : 783～791
- 7) El-Sherif N, Smith RA, Evans K : Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ Res*, 1981 ; 49 : 255～265
- 8) El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH : Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Interruption of reentrant circuits by cryothermal techniques. *Circulation*, 1983 ; 68 : 644～656
- 9) Gardner PI, Ursell PC, Pham TD, Fenoglio JJ Jr, Wit AL : Experimental chronic ventricular tachycardia : Anatomic and electrophysiologic substrates. In : *Tachycardias : Mechanisms, Diagnosis, Treatment*, edited by Josephson ME, Wellens HJJ. Lea & Febiger, Philadelphia : 1984 ; pp. 29～60
- 10) Kramer JB, Saffitz JE, Witkowski FX, Corr PB :

- Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. *Circ Res*, 1985 ; 56 : 736 ~ 754
- 11) Downar E, Harris L, Mickleborough LL, Shaikh N, Parson ID : Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle : evidence for reentrant mechanisms. *J Am Coll Cardiol*, 1988 ; 11 : 783 ~ 791
 - 12) Kottkamp H, Chen XU, Hindricks G, Willems S, Borggrefe M, Breithardt G : Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia : further evidence for microreentry as the underlying mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994 ; 5 : 268 ~ 273
 - 13) Ohe T, Matsuhisa M, Kamakura S, Yamada J, Sato I, Nakajima K, Shimomura K : Relation between the widening of the fragmented atrial activity zone and atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1983 ; 52 : 1219 ~ 1222
 - 14) 清水昭彦, 深谷眞彦, 谷川宗生, 森 光弘, 嘉手納満雄, 坂本俊文, 松本佳久, 橋本隆明, 橋場邦武 : 発作性心房細動と洞不全症候群における心房筋の電気生理学的特性—期外刺激法による検討—. *心電図*, 1988 ; 8 : 669 ~ 675
 - 15) Shimizu A, Fukatani M, Tanigawa M, Mori M, Hashiba K : Intra-atrial conduction delay and fragmented atrial activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Circ J*, 1989 ; 53 : 1023 ~ 1030
 - 16) 深谷眞彦, 香江 篤, 谷川宗生, 森 光弘, 嘉手納満雄, 橋本隆明, 坂本俊文, 磯本正二郎, 清水昭彦, 橋場邦武 : 発作性心房細動例の心房筋の電気生理学的特性. *心電図*, 1990 ; 10 : 272 ~ 282
 - 17) Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K : Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1662 ~ 1668
 - 18) Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K : Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am coll Cardiol*, 1991 ; 17 : 403 ~ 408
 - 19) Omori I, Inoue D, Shirayama T, Asayama J, Katsume H, Nakagawa M : Prolonged atrial activity due to delayed conduction in the atrium of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*, 1991 ; 6 : 224 ~ 228
 - 20) Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, Kuo BL, Ding YA, Chang MS, Shyu LY : Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1651 ~ 1657
 - 21) Häissaguerre 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
 - 22) Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS : Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 1999 ; 100 : 1879 ~ 1886
 - 23) Häissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Laverigne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J : Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 2000 ; 101 : 1409 ~ 1417
 - 24) Jaïs P, Shah DC, Häissaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Clémenty J : Atrial fibrillation : role of arrhythmogenic foci. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000 ; 4 (Suppl 1) : 29 ~ 37
 - 25) Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Métayer P, Clémenty J, Häissaguerre M : Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2479 ~ 2485
 - 26) Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K : Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 2281 ~ 2289
 - 27) Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS : Right atrial focal atrial fibrillation : electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 328 ~ 335
 - 28) Paul T, Windhagen-Mahnert B, Kriebel T, Bertram H, Kaulitz R, Korte T, Niehaus M, Tebbenjohanns J : Atrial reentrant tachycardia after surgery for congenital heart disease : endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation using a novel, noncontact mapping system. *Circulation*, 2001 ; 103 : 2266 ~ 2271
 - 29) Spach MS, Miller WT III, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE Jr : The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog : Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ Res* 1982 ; 50 : 175 ~ 191
 - 30) Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF : 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*, 1988 ; 62 : 811 ~ 832
- 31) Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF : Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res*, 1989 ; 65 : 1612 ~ 1631
 - 32) Spach MS, Josephson ME : Initiating reentry : the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994 ; 5 : 182 ~ 209
 - 33) 飯沼宏之, 加藤和三, 相良耕一, 関口昭子, 内田宏子 : 犬右心房を用いた局所性心房細動の実験的研究. *不整脈*, 2001 ; 17 : 7 ~ 13
 - 34) Spach MS, Dolber PC : Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle : evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res*, 1986 ; 58 : 356 ~ 371
 - 35) Spach MS, Dolber PC, Anderson PAW : Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Circ Res*, 1989 ; 65 : 1594 ~ 1611
 - 36) Spach MS, Heidlage JF : The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction. *Circ Res*, 1995 ; 76 : 366 ~ 380
 - 37) Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL : Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*, 1985 ; 72 : 596 ~ 611
 - 38) 加藤和三, 飯沼宏之, 内田宏子, 相良耕一, 加藤 理, 山下武志, 関口昭子 : Fragmented atrial activityの心電図学的特徴とその発現における先行周期の役割. *心電図*, 2002 ; 22 : 589 ~ 603
 - 39) 加藤和三, 飯沼宏之, 内田宏子, 相良耕一, 加藤 理, 山下武志, 関口昭子 : アセチルコリンによる fragmented atrial activityの増加. *心電図*, 2004 ; 24 : 40 ~ 48
 - 40) 飯沼宏之, 加藤和三, 内田宏子, 相良耕一, 加藤 理, 山下武志, 関口昭子 : アセチルコリンの心房筋内伝導に及ぼす影響. *心電図*, 2004 ; 24 : 103 ~ 111
 - 41) Richards DA, Blake GJ, Spear JF, Moore EN : Electrophysiologic substrate for ventricular tachycardia : correlation of properties in vivo and in vitro. *Circulation*, 1984 ; 69 : 369 ~ 381
 - 42) Brugada J, Boersma L, Abdollah H, Kirchhof C, Allessie M : Echo-wave termination of ventricular tachycardia. A common mechanism of termination of reentrant arrhythmias by various pharmacological interventions. *Circulation*, 1992 ; 85 : 1879 ~ 1887
 - 43) Boersma L, Brugada J, Kirchhof C, Allessie M : Entrainment of reentrant ventricular tachycardia in anisotropic rings of rabbit myocardium. Mechanisms of termination, changes in morphology, and acceleration. *Circulation*, 1993 ; 88 [part 1] : 1852 ~ 1865