

僧帽弁疾患に合併した慢性心房細動の電気生理学的機序： Wavelength と伝導速度の空間的ばらつきの検討

新田 隆*

はじめに

僧帽弁疾患にはしばしば心房細動を合併するがその電気生理学的機序は未だ十分には解明されていない。心房細動は同時に存在する複数の興奮波、すなわち multiple wavelets¹⁾により維持されていると考えられる。この multiple wavelets の成因には様々な説があるが、多くの場合には心房リエントリーが関係していると考えられている。心房リエントリーの成立には心房各部位の伝導速度と不応期とそれに規定される波長 (wavelength) が関与する。僧帽弁疾患患者においては左心房の容量あるいは圧負荷のために、これらの電気生理学的諸因子が左心房においてより大きく変化している可能性がある。実際、僧帽弁疾患に合併する心房細動に対して、左心房だけに限局した非薬物療法の有効性も報告されている²⁻⁴⁾。そこで本研究では、慢性心房細動を伴った僧帽弁疾患患者では心房細動の発生と維持に関与する電気生理学的異常が左心房だけに限局しているか否かを明らかにする目的で、心房部位別に心房リエントリー成立に関係する電気生理学的諸因子を測定し、洞調律の対照群と比較検討した⁵⁾。

対象と方法

3年以上持続している慢性心房細動を合併した僧帽弁疾患7例を対象とした (AF群)。右房圧10 mmHg以上、中等度以上の三尖弁逆流、平均肺動脈圧25 mmHg以上の肺高血圧、心内血栓合併例は対象より除外した。正常洞調律の冠動脈疾患5

例を対照 (SR群) とした。表1に各群の患者背景を示したが、両群間で年齢、性別に差はなかった。AF群では僧帽弁に対する手術とAFに対する maze手術が、SR群では冠動脈バイパス術 (2-4枝) が行われた。

上記手術の術中、体外循環開始前に、心房各部位の電気生理学的諸因子を測定した。全例で術中に経食道心エコー法を施行し、心内血栓の有無を再度確認した。AF群では心外膜より2-5 Jのショックを与えて心房細動を除細動し、安定した洞調律が15分以上得られてから計測した。測定項目は以下の通りである。

1. 右心耳, 左心耳, 下位右房側壁における有効不応期 (ERP)
2. 右房側壁, 左房側壁, Bachmann 束における機能的な不応期 (FRP) と平均伝導速度 (Average CV)。これらより算出される wavelength (=FRP x Average CV)
3. 右房側壁, 左房側壁, Bachmann 束における

表1 対象の背景

	SR 群	AF 群
例数	5	7
男:女	4:1	4:3
年齢 (歳)	57.8±5.8	55.1±6.6
Permanent AF	0	7
器質的心疾患		
僧帽弁狭窄症	0	2
僧帽弁閉鎖不全症	0	4
僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症	0	1
冠動脈疾患	5	0

*日本医科大学第二外科

SR: 洞調律, AF: 心房細動

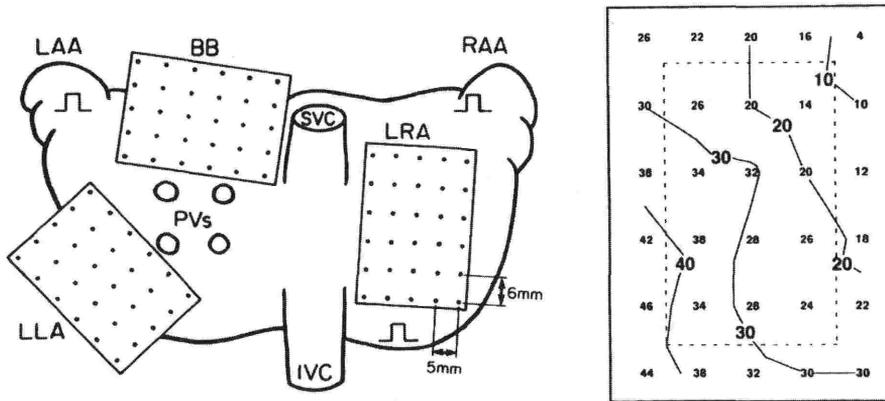


図1 刺激部位と電極位置

右心耳，左心耳，下位右房の3カ所（矩形で表示）に双極電極装着．ここよりプログラム刺激あるいは電位記録を行った．右房側壁，左房側壁，Bachmann's bundleの3カ所に30極の単極電極がマウントされたパッチを装着し連続刺激中の各心房部位の興奮伝播を記録した．単極電極の電極間距離は縦6mm横5mmであった．下段は，僧帽弁疾患と慢性心房細動の57歳，女性において，除細動した後に右心耳から連続刺激中の右房側壁における興奮伝播を10ms間隔の等時線で示す．(J Cardiovasc Electrophysiol 10:521-8, 1999より引用)

伝導速度の空間的ばらつきの程度

具体的には，図1に示した如く，右心耳，左心耳，下位右房に双極電極を装着した．基本刺激周期500msの期外刺激法にて各電極装着部位のERPを計測した．同時に，期外刺激中の他の電極装着部位におけるA1-A2間隔から刺激部位と記録部位間の機能的不应期（FRP）を測定した．すなわち，右心耳と下位右房間でのFRPをもって右房側壁のFRPとし，右心耳と左心耳間でのFRPをもってBachmann束のFRPとし，左心耳と下位右房間でのFRPをもって左側左房のFRPとした．さらに，図1の如く，右房側壁と左房側壁とBachmann束に30極の単極電極パッチをあて，心房連続刺激中の心外膜マッピングを行った．隣接する電極間の距離を局所興奮時間の差で除したものの平均値を各マッピング部位の平均伝導速度（Average CV）とした．FRPとAverage CVの積から各部位のWavelengthを求めた．

各マッピング部位における伝導速度の空間的ばらつきは，図2に示した如く，局所興奮時相（Phase）の差のばらつきの度合いより評価した．すなわち，局所興奮時間の差の最大値をphaseとし，このphaseの5パーセンタイル（P5）と95パーセンタイル（P95）の差をphaseの中央値（P50）で除した変動係数（variation coefficient）を

もって伝導速度の空間的ばらつきとした．

すべての計測は30分以内に終了し，術前にすべての患者からこの術中検査に対する承諾をあらかじめ得た．術中電気生理学的検査に伴う合併症は一切見られなかった．

結 果

1. 有効不应期，機能的不应期，平均伝導速度

右心耳と左心耳と下位右房側壁における有効不应期，および右房側壁と左房側壁とBachmann束における機能的不应期と平均伝導速度を表2に示した．AF群の有効不应期は何れの心房部位においてもSR群よりも有意に短縮していた．機能的不应期も同様にAF群では何れの心房部位においてもSR群よりも有意に短縮していた．平均伝導速度は何れの心房部位においても群間に有意な差は認められなかった．

2. Wavelength

図3に，右房側壁と左房側壁とBachmann束におけるwavelengthをSR群とAF群とで比較した．右房側壁におけるwavelengthはSR群では 254 ± 34 msでAF群では 214 ± 54 msであった．左房側壁におけるwavelengthはSR群では 285 ± 36 msでAF群では 225 ± 62 msであった．Bachmann

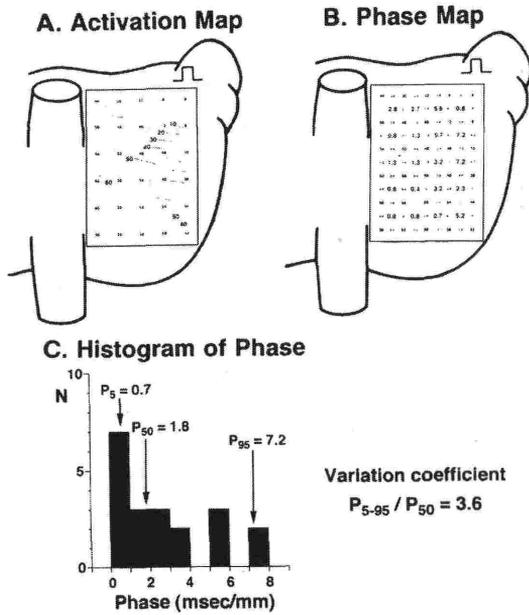


図2 伝導速度の空間的ばらつきの測定
 局所の興奮時相 (Phase) の差のばらつきの度合いより評価した。パネルAは右心耳より刺激周期500msで連続刺激中の右房側壁の興奮伝播を示す。続いて、4方を電極に囲まれた合計20カ所の心房部位における局所興奮時間の差の最大値、phaseを算出する。すなわちパネルBに示した如く、周囲の4電極間の興奮時間の差の最大値をもってその心房部位の phase とした。この phase のヒストグラムを作成 (パネルC)。パーセンタイル (P5) から95パーセンタイル (P95) までを phase の中央値 (P50) で除した変動係数 (variation coefficient) をもって伝導速度の空間的ばらつきとした。(J Cardiovasc Electrophysiol 10:521-8, 1999より引用)

束における wavelength はSR群では 256 ± 32 msでAF群では 228 ± 45 msであった。右房側壁と左房側壁ではAF群の wavelength はSR群よりも有意に短縮していた ($p < 0.05$)。Bachmann 束では群間に有意差を認めなかった。

3. 伝導速度の空間的ばらつき

図4に、右房側壁と左房側壁と Bachmann 束における伝導速度の空間的ばらつきをSR群とAF群とで比較した。伝導速度の空間的ばらつきは局所興奮時間の差の最大値 (phase) の変動係数で定量化した。右房側壁における変動係数はSR群では 1.0 ± 0.3 でAF群では 1.9 ± 0.8 であった。左房側壁における変動係数はSR群では 1.1 ± 0.2 でAF群では 2.1 ± 0.8 であった。Bachmann 束における変動係数はSR群では 1.1 ± 0.2 でAF群では 2.0 ± 0.6 であった。AF群の変動係数は何れの心房部位においてもSR群よりも有意に大きかった ($p < 0.05$)。

考 察

1. Wavelength と伝導速度の空間的ばらつき

本研究では、心房細動の発生と維持に関与する電気生理学的異常の指標として、wavelength と伝導速度の空間的ばらつきを計測した。Wavelength は不応期に至るまでの時間に興奮波が伝播する距離で、機能的な不応期と伝導速度の積で求め

表2 有効不応期, 機能的な不応期, 平均伝導速度

	SR 群	AF 群	ANOVA
ERP (ms)			
RAA	260 ± 57	196 ± 13	$p < 0.05$
LAA	$230 \pm 19^*$	199 ± 24	$p < 0.05$
LRA	258 ± 33	204 ± 13	$p < 0.01$
FRP (ms)			
LATRA	293 ± 26	$236 \pm 15^\dagger$	$p < 0.01$
LATLA	299 ± 9	253 ± 8	$p < 0.01$
Bachmann's bundle	303 ± 12	253 ± 14	$p < 0.01$
Ave-CV (m/sec)			
LATRA	0.87 ± 0.11	0.87 ± 0.13	NS
LATLA	0.96 ± 0.38	0.86 ± 0.29	NS
Bachmann's bundle	0.85 ± 0.13	0.90 ± 0.09	NS

ERP: 有効不応期, FRP: 機能的な不応期, Ave-CV: 平均伝導速度, RAA: 右心耳, LAA: 左心耳, LRA: 下位右房側壁, LATRA: 右房側壁, LATLA: 左房側壁

* $p < 0.05$ compared to RAA and LRA, $^\dagger p < 0.05$ compared to LATLA and Bachmann's bundle

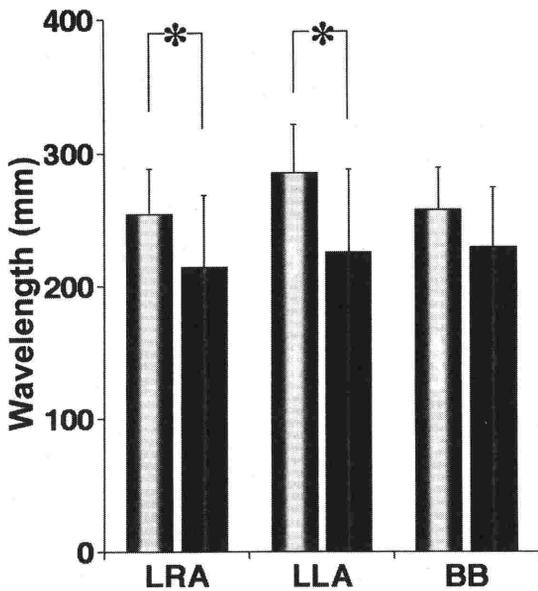


図3 各心房部位における wavelength の比較

右房側壁と左房側壁と Bachmann 東における wavelength を SR 群と AF 群とで比較した。各コラム左側の白色棒は SR 群の wavelength を示し、右側の灰色棒は AF 群の wavelength を示す。右房側壁と左房側壁では AF 群の wavelength は SR 群よりも有意に短縮していた ($p < 0.05$)。Bachmann 東では群間に有意差を認めなかった。

LRA：右房側壁，LLA：左房側壁，BB：Bachmann 東 (J Cardiovasc Electrophysiol 10:521-8, 1999より引用)

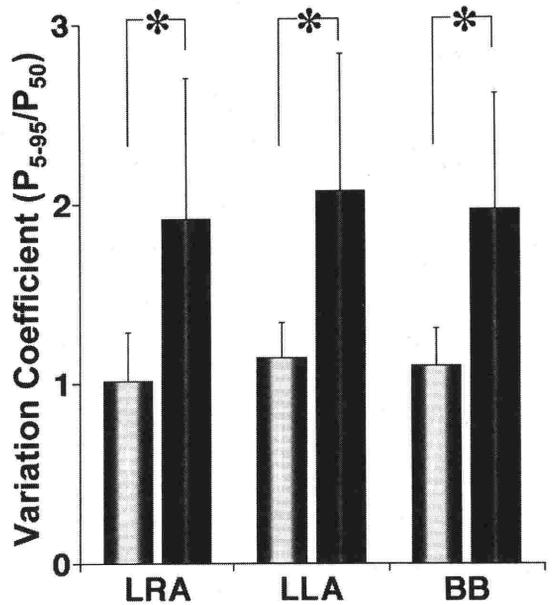


図4 各心房部位における伝導速度の空間的ばらつきと比較

右房側壁と左房側壁と Bachmann 東における伝導速度の空間的ばらつきを SR 群と AF 群とで比較した。伝導速度の空間的ばらつきは局所興奮時間の差の最大値 (phase) の変動係数で定量化した。各コラム左側の白色棒は SR 群の変動係数を示し、右側の灰色棒は AF 群の変動係数を示す。AF 群の変動係数は何れの心房部位においても SR 群よりも有意に大きかった ($p < 0.05$)。

LRA：右房側壁，LLA：左房側壁，BB：Bachmann 東 (J Cardiovasc Electrophysiol 10:521-8, 1999より引用)

られる^{6,7)}。リエントリーが維持されるためには旋回路の距離が wavelength より長くある必要がある。不応期の短縮あるいは伝導の遅延は wavelength の短縮をもたらし、より小さい旋回路でもリエントリーの維持を可能にする。すなわち心房細動においては、小さい心房でもより安定したリエントリーの維持を可能にすることを意味する。したがって、wavelength の短縮は心房細動維持の指標と考えられている⁸⁾。今回のデータは、僧帽弁疾患に合併した慢性心房細動の右房側壁と左房側壁の wavelength は正常洞調律患者に比べて短縮しており、その原因は不応期の短縮に起因することを示している。すなわち、僧帽弁疾患では圧あるいは容量負荷のかかる左房のみならず右房においても不応期が短縮し、心房細動維持に好都合な電気生理学的異常を生じていることが示唆された。

一方、リエントリーの成立には一方向性ブロックと伝導遅延が必要である。隣接した局所の不応期のばらつきは順伝導ブロックを生じるが、さらに同部位で逆伝導を生じて一方向性ブロックが成立するには十分な伝導遅延が不可欠である。伝導速度の空間的ばらつきは一方向性ブロック成立の指標と考えられる。本研究では、Lammers ら⁹⁾の考案した Phase map から伝導速度の空間的ばらつきを定量化した。彼らはウサギ心の灌流モデルを用いて、この指標がリエントリーの誘発性と良好に相関することを示した。著者らのデータは、僧帽弁疾患に合併した慢性心房細動では、右房側壁と左房側壁と Bachmann 東の何れの心房部位においても伝導速度の空間的ばらつきが正常洞調律患者に比べて大きいことを示している。すなわち、

左房のみならず右房あるいは他の心房部位においても心房リエントリーの発生に寄与する電気生理学的異常が存在することが示唆された。

2. 僧帽弁疾患に合併する慢性心房細動

本研究の対象は左心房にのみ圧あるいは容量負荷があり、右心房には負荷のない、いわゆる孤立性僧帽弁疾患である。しかし、本研究では wavelength あるいは伝導速度の空間的ばらつき、といった心房細動の発生と維持に関与する電気生理学的異常は左右両心房に認められた。その機序として以下の3点あるいはそれらの組み合わせが考えられる。

1. 心房筋病変の右心房への波及
2. 左心房の形態変化の心房中隔を介した右心房への影響
3. 電気的リモデリング

Pham ら¹⁰⁾はリウマチ性の僧帽弁疾患では右心房においても間質の高度な線維化や広範な細胞変性や肥大が認められ、これらの変化は必ずしも臨床上の重症度とは相関しなかったと述べている。また、分界陵の変性や細胞間結合の粗雑化も電顕で認められている¹¹⁾。右心房にまだ肉眼的あるいは血行動態的变化が生じる前にすでに認められるこのような病理学的変化が、不応期の短縮や伝導速度のばらつきを生じている可能性が考えられる。

左心房の圧容量負荷は左心房の形態変化をもたらす、この変化が心房中隔を介して右心房にも影響を及ぼし、右心房の不応期や伝導速度にも変化をもたらしている可能性がある¹²⁾。Yamauchi ら¹³⁾は、イヌを用いた左心房の容量負荷実験モデルでは高率に右心房のリエントリーが出現することを示している。

長期にわたる心房細動あるいはペーシングによる高頻度心房刺激は心房筋の不応期短縮をもたらす、これを電気的リモデリングと称する^{14,15)}。慢性心房細動では電気的除細動にて洞調律に復した後もしばらくはこの電気的リモデリングのために不応期の短縮が持続することが示されている¹⁶⁾。本研究の AF 群は全例3年以上心房細動が持続していたことから、この電気的リモデリングに伴い左心房だけでなく右心房においても不応期の短縮を生じていた可能性がある。

3. 本研究の意義と問題点

本研究は、僧帽弁疾患に合併した慢性心房細動では、心房細動の発生と維持に関与する電気生理学的異常が、左心房だけではなく圧容量負荷のかかっていない右心房においても認められることを示した。この結果はすなわち、かかる病態に対する左心房だけに局限した非薬物療法は、少なくとも施行直後は無効あるいは再発する可能性があることを示唆する。

本研究には幾つかの限界と問題点がある。Wavelength をはじめとする電気生理学的計測は基本刺激周期500 msだけで行われた。より短い刺激周期ではさらに不応期の短縮や伝導の遅延をもたらすことが考えられる。しかし、400 msあるいは300 msの刺激周期では容易に心房細動が誘発されてしまい、完全な計測は不可能であった。これはしかし、除細動直後では電気的リモデリングのために未だ不応期が短縮しており心房細動が誘発され易いことを示している。

全身麻酔下のヒトの wavelength に関しては、その報告や参考値が得られなかったため洞調律の冠動脈バイパス術施行患者を対照群として用いた。冠動脈疾患では心房筋の虚血に伴う心房の不応期や伝導速度の変化が考えられるため、必ずしも対照群が正常値を示しているとは考えられない。しかし、対照群の各計測値は電気生理学的検査にてカテーテル電極を用いた計測値と類似していることから¹⁷⁾、対照群はほぼ正常値を示していると考えられる。

文 献

- 1) Moe GK : On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch Int Pharmacodyn Ther 140 : 183-188, 1962
- 2) Graffigna A, Pagani F, Minzioni G, et al : Left atrial isolation associated with mitral valve operations. Ann Thorac Surg 54 : 1093-1097, 1992
- 3) Sueda T, Nagata H, Orihashi K, et al : Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. Ann Thorac Surg 63 : 1070-1075, 1997
- 4) Harada A, Sasaki K, Fukushima T, et al : Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. Ann Thorac Surg 61 : 104-111, 1996
- 5) Nitta T, Imura H, Bessho R, et al : Wavelength and conduction inhomogeneity in each atrium in patients with isolated mitral valve disease and atrial fibrillation. J

- Cardiovasc Electrophysiol 10 : 521-528, 1999
- 6) Smeets JL, Allessie MA, Lammers WJ, et al : 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, 1986
 - 7) Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, et al : Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62 : 395-410, 1988
 - 8) Padeletti L, Michelucci A, Giovannini T, et al : Wavelength index at three atrial sites in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 18 : 1266-1271, 1995
 - 9) Lammers WJ, Schalij MJ, Kirchhof CJ, et al : Quantification of spatial inhomogeneity in conduction and initiation of reentrant atrial arrhythmias. *Am J Physiol* 259 : H 1254-1263, 1990
 - 10) Pham TD, Fenoglio JJ Jr : Right atrial ultrastructural in chronic rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* 1 : 289-304, 1982
 - 11) Vevaina SC, Dastur DK, Manghani DK, et al : Changes in atrial biopsies in chronic rheumatic heart disease. I: Cellulo-vascular and mesenchymal reaction. *Path Res Pract* 179 : 600-609, 1985
 - 12) Goldstein JA, Tweddell JS, Barzilai B, et al : Hemodynamic effects of atrial interaction. *Coronary Artery Disease* 4 : 545-553, 1993
 - 13) Yamauchi S, Schuessler RB, Kawamoto T, et al : Use of intraoperative mapping to optimize surgical ablation of atrial flutter. *Ann Thorac Surg* 56 : 337-342, 1993
 - 14) Wiffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 : 1954-1968, 1995
 - 15) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ : Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94 : 2968-2974, 1996
 - 16) Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al : Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria?. *J Am Coll Cardiol* 31 : 167-173, 1998
 - 17) Simpson RJ Jr., Amara I, Foster JR, et al : Thresholds, refractory periods, and conduction times of the normal and diseased human atrium. *Am Heart J* 116 : 1080-1090, 1988