

Title	慢性心房細動症例に対する電氣的除細動後の心房電気生理学的指標の変化
Sub Title	
Author	佐藤, 俊明(Sato, Toshiaki) 小川, 聡(Ogawa, Satoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.T1- T12
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030301-0001">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030301-0001</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

慢性心房細動症例に対する電氣的除細動後の  
心房電気生理学的指標の変化

慶應義塾大学医学部内科学教室

(指導：小川 聡教授)

佐藤 俊明

(平成 14 年 4 月 17 日 受付)

Key words : atrial fibrillation, electrical cardioversion, atrial effective refractory period, intraatrial conduction time

心房細動の有病率は加齢とともに増加し、50 歳台の 0.5% に対して 80 歳台には 8.8% に達する<sup>1)</sup>。特に高齢者の心房細動は、弁膜症、心筋症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患といった基礎心疾患に合併することが多い。心房細動が出現すると心電図上 P 波は消失し、細動波 (f 波) が出現する。心房の有効な収縮は失われ、心室充満は受動的な左室への血液流入のみに依存するようになるため、僧帽弁狭窄症や、肥大型心筋症あるいは心膜疾患のような左室拡張障害がある症例では心室充満が低下し、血行動態が悪化しやすい。また、心房細動が遷延すると左房内の血流うっ滞により血栓が生じ、脳血栓塞栓症を合併することが問題となる。心房細動の既往がない症例と比較した場合、心房細動症例が脳塞栓症を合併する相対危険度は 50 歳台では 4.0~4.1 倍、80 歳台では 4.5~4.8 倍に達する<sup>1,2)</sup>。

心房細動は、洞調律時に発作的に出現し、自然停止する発作性心房細動と、遷延し洞調律が認められない慢性心房細動に分類される。孤立性発作性心房細動の約 20% は慢性心房細動に移行するが<sup>3)</sup>、心房細動発作の持続時間が長い症例ほど慢性心房細動に移行しやすい<sup>4)</sup>。一方、抗不整脈薬による心房細動停止効果も心房細動が遷延するほど減弱することが知られている<sup>5~7)</sup>。これらの臨床研究は、心房細動が持続するとさらに心房細動の遷延しやすい環境が形成されることを示唆している。

心房細動の擬似実験モデルを用いた研究や臨床研究に

おいて、心房高頻度興奮が継続すると、細胞内に Ca 過負荷が生じ、二次的に細胞膜を介する内向き Ca 電流が減少するため、活動電位持続時間は短縮し心房不応期が短縮することが示唆されている<sup>8~12)</sup>。この現象は進行性で、心房高頻度刺激時間が長くなるにしたがい心房不応期は短縮し、心房細動誘発率が増加、その持続時間も延長した<sup>13~16)</sup>。このように心房細動などで高頻度心房興奮が持続すると、「電氣的リモデリング」と呼ばれる心房筋の一連の電気生理学的変化が進み、より心房細動が起こりやすい環境が生ずる。この影響は心房細動の除細動後にも及ぶ。心房不応期が短縮すると心房受攻性が亢進し<sup>17~19)</sup>頻脈性心房性不整脈を合併しやすくなるが、慢性心房細動症例では洞調律復帰後最初の 5 日間に再発が多い<sup>20)</sup>。とくに、心房細動持続時間の長い症例では除細動後の再発率や除細動不成功率が高く<sup>21~23)</sup>、そのような症例では短縮した不応期の回復が遅れている可能性がある。したがって発症後早期に除細動を行うことは、再発予防のための有効な手段の一つである。

電氣的リモデリングの阻止というアプローチも、除細動後の心房細動再発予防対策として考えられる。心房高頻度興奮開始前から L 型 Ca チャネル遮断薬である verapamil の投与を開始すれば、心房高頻度興奮にともなう細胞内への Ca 流入が抑制されるため不応期は短縮せず、慢性心房細動除細動後の再発は予防できる可能性がある<sup>9~12)</sup>。しかし、臨床では心房細動遷延後に徐拍

本論文は Sato T, Mitamura H, Kurita Y, Takeshita A, Shinagawa K, Miyoshi S, Kanki H, Hara M, Takatsuki S, Soejima K, Ogawa S : Recovery of electrophysiological parameters after conversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 79 : 183-189, 2001 の一部を含む。

化を目的として verapamil が投与されることも多い。細胞内 Ca 過負荷が生じた後に開始された verapamil 投与が電気的リモデリングの進行を阻止できるかどうかについては知られていない。また、リモデリングが進んだ心房筋の不応期に verapamil が及ぼす影響についても知られていない。

そこで本研究では、慢性心房細動除細動後の電気的リモデリングからの回復過程において、1) その回復度が心房細動持続時間に依存するか否か、2) その進行を Ca チャネル遮断薬の投与により阻止しうるか否かを臨床例の電気生理学的検査により明らかにすることを目的とした。そのため、1) 慢性心房細動症例において、電気的除細動1時間後および24時間後の右房有効不応期と心房内伝導時間を計測し、心房細動の既往がない対照群の計測値と比較するとともに、心房細動持続時間と各指標との相関について調べた。2-1) 慢性心房細動発生後に verapamil の経口投与が開始された症例と verapamil 投与歴のない慢性心房細動の症例において、電気的除細動1時間後および24時間後の右房単相性活動電位持続時間、右房有効不応期を測定し、比較するとともに、2-2) 一部の慢性心房細動症例に対し除細動1時間後および24時間後に verapamil を静脈内投与し、投与前後の右房有効不応期を計測し比較した。

## 方 法

### 1. 対象

研究1：対象は孤立性慢性心房細動を有する15例を対象とした。慢性心房細動は洞調律に復帰することなく30日以上にわたり持続する心房細動と定義した。孤立性心房細動の診断は、現病歴、理学的所見、胸部X線写真、心エコー図検査、甲状腺機能検査に基づいて行われ、弁膜症、うっ血性心不全、心筋症、虚血性心疾患、甲状腺機能亢進症の存在が否定された症例とした。対象15例のうち14例は男性、1例は女性で、平均年齢は50±11才であった。心房細動持続時間の中央値は6ヶ月、平均は8±6ヶ月、分布は1-24ヶ月であった。11例では心電図上で心房細動が確認される以前に心房細動発生を疑わせる動悸、労作時呼吸困難を訴えており、その症状出現日を心房細動発生日とした。残る4例は定期的に当科に通院中で、明らかな症状を認めなかったが心房細動が心電図で確認された日を発生日とした。全症例において verapamil の投与歴はなかったが、4例では disopyramide、2例では digoxin の投与歴があり、抗不整脈薬は除細動施行4日前から中止された。米国

心臓学会の勧告<sup>20</sup>にしたがい、全症例において、除細動施行前に3週間以上 warfarin による抗凝固療法を施行した。さらに除細動施行前2日以内に経食道心エコー図検査を行い、左心耳内血栓がないことを確認した。

心房細動の既往がない15症例を対照群とした。対照群15例のうち14例は男性、1例は女性、平均年齢は51±11才であり、心房細動群との有意な差はなかった。10例は房室結節内リエントリー性頻拍、4例は特発性心室頻拍、1例は失神の検査目的で電気生理学的検査が行われた。

研究2-1：孤立性慢性心房細動を有する24例を対象とした。Verapamil 投与群の12例では、verapamil 240 mg/日を心房細動発生後平均20.7±9.5日後から経口投与し、除細動24時間後まで平均175±179日間(40-692日間)継続した。Verapamil 投与歴がない12例を verapamil 非投与群とした。

研究2-2：Verapamil 投与歴がない孤立性慢性心房細動を有する6例を対象とし、除細動1時間後および24時間後に verapamil 0.2 mg/kg を静脈内投与し、その前後で血圧、心拍数を測定し、電気生理学的検査を施行した。

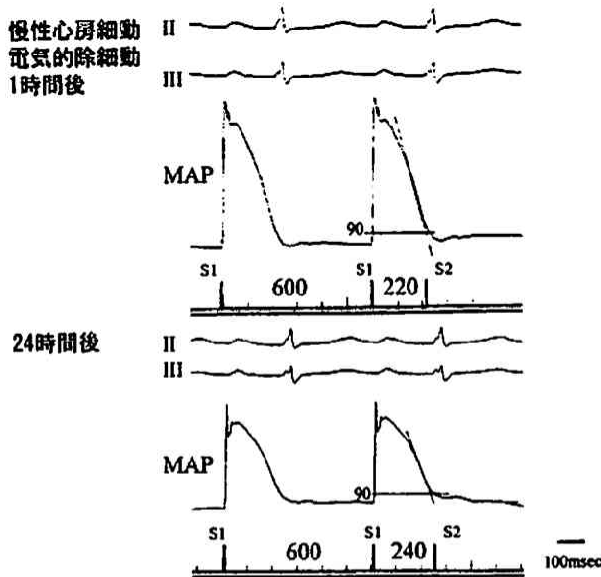
### 2. 電気的除細動および電気生理学的指標の計測

すべての症例から informed consent を取得後に、電気的除細動および電気生理学的検査を施行した。まず、右内頸静脈に7-F カテーテルシースを挿入し、電気的除細動成功後24時間留置した。経胸壁直流通電は、thiopental sodium (50-150 mg) の静脈内投与下で行った。通電量は100jから開始し、洞調律に復帰しなければ300jまで増加した。電気的除細動が成功した場合は1時間後および24時間後に Franz-combination カテーテル (Model 1675P, EP Technologies, Natick, MA, USA) をX線透視下に右内頸静脈から右房内に挿入し、カテーテル先端を右心耳心内膜面に押しつけ、右心耳のプログラム刺激を行うと同時に単相性活動電位を記録した(第1図)。研究2-2)では8極のカテーテル電極を用い、右心耳のプログラム刺激を行うとともに双極電位を記録した。カテーテル先端の位置はX線透視下左前斜位60度および右前斜位30度により確認し、画像を保存した。ペーシングにはプログラム刺激発生装置 (SEC-3102, 日本光電, 東京) を用い、電流量は閾値の2倍、パルス幅は2 msec の矩形波刺激を加えた。被験者から得られた信号は生体電気用増幅ユニット (Model 300, EP Technologies, Natick, MA, USA) から EP Lab computer system (Quinton Electrophysi-

ology Corp., Ontario, Canada) に入力し記録した。

電気的除細動成功後、心房有効不応期および心房内伝導時間を測定した。心房有効不応期の測定には S1-S2 期外刺激法を用いた。基本刺激周期は 600 msec と 400 msec の 2 種類とし、連続した 6 個の S1 刺激後、S2 刺激を加えた (第 1 図)。心房有効不応期は S2 刺激にともなう心房興奮を認めない最長の S1-S2 間隔とした。心房内伝導時間の計測は、EP Lab computer system において 200 mm/sec あるいは 400 mm/sec の記録速度で表示された画面上で行った。基本刺激周期 400 msec あるいは 300 msec の連続刺激中、Stimulus-P 時間 (以下 St-P 時間) は、右心耳刺激から体表面心電図の II, III, aVF 誘導において最も早い P 波の立ち上がりまでとし、P 波幅は体表面心電図の II, III, aVF 誘導において最大のものを計測した。

研究 2) では心房有効不応期に加え、右心耳における単相性活動電位持続時間を計測した。基本刺激周期 800, 600, 400, 300 msec の連続刺激中に記録された単相性活動電位の第 3 相に接線をひき、拡張期の基線と交差する点を 100% 再分極とし、これから求めた 90%



第 1 図 単相性活動電位の実記録。慢性心房細動症例において、電気的除細動後単発期外刺激法により右房有効不応期を測定した。上段は電気的除細動 1 時間後、下段は 24 時間後の典型例における実記録を示す。基本刺激周期 600 msec の右房有効不応期は除細動 1 時間後では 220 msec であったが、除細動 24 時間後には 240 msec に増加した。II: 体表面心電図第 II 誘導, III: 第 III 誘導, MAP: 単相性活動電位, S1: 基本刺激, S2: 期外刺激, 90: 90% 再分極。

再分極における活動電位持続時間を単相性活動電位持続時間とした (第 1 図)<sup>29)</sup>。

### 3. 統計解析

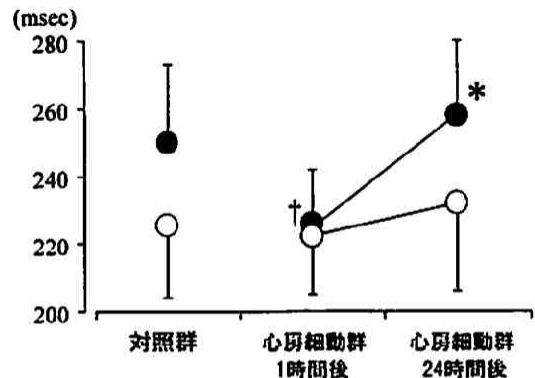
測定値は平均±標準偏差として表示した。心房細動群において連続する変数の群間比較には paired Student *t*-test を用いた。心房細動群と対照群および verapamil 投与群と非投与群の変数の群間比較には unpaired Student's *t*-test を用いた。心房細動持続時間と電気生理学的指標との相関比較には単回帰分析を用いた。Verapamil 静脈内投与前後の変数の群間比較には paired Student *t*-test を用いた。p<0.05 を統計学的に有意とした。

## 結 果

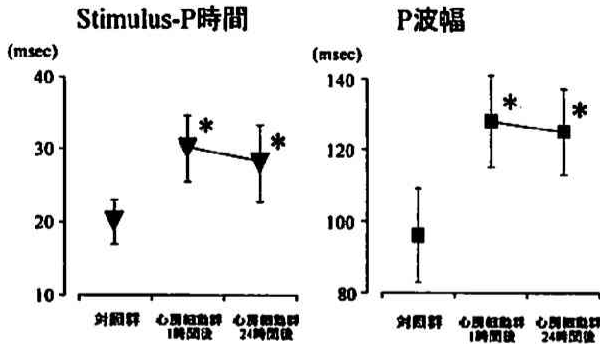
### 1. 心房細動群 (除細動 1 時間後) と対照群における電気生理学的指標の比較

心房細動群では、除細動 1 時間後、基本刺激周期 600 msec の心房有効不応期は対照群に比べ有意に短かった (225±189 msec vs. 250±26 msec, p<0.05) (第 2 図)。除細動 1 時間後の St-P 時間は対照群に比べ有意に長く (30±4.6 msec vs. 20±3.0 msec, p<0.01)、除細動 1 時間後の P 波幅も対照群に比べ有意に長かつ

### 心房有効不応期



第 2 図 心房有効不応期の比較。心房細動群では除細動 1 時間後、基本刺激周期 600 msec の心房有効不応期 (●) は心房細動の既往がない対照群に比べ有意に短かった (p<0.05)。除細動後 24 時間間に、基本刺激周期 600 msec の心房有効不応期は有意に増加した (p<0.01)。●基本刺激周期 600 msec の心房有効不応期, ○基本刺激周期 400 msec の心房有効不応期, † p<0.05 vs. 対照群, \* p<0.01 vs. 除細動 1 時間後。(Sato T et al: Int J Cardiol 79: 183-189, 2001 の Fig. 1 を、許可を得て転載、一部改変)



第3図 心房内伝導時間の比較. 除細動1時間後のSt-P時間(▼)およびP波幅(■)は対照群に比べ有意に長かった. 除細動24時間後においてもSt-P時間およびP波幅は対照群に比べ有意に長かった. \*p<0.01 vs. 対照群. (Sato T et al: Int J Cardiol 79: 183-189, 2001のFig. 1を, 許可を得て転載, 一部改変)

た(128 ± 13 msec vs. 96 ± 13 msec, p<0.01)(第3図).

## 2. 除細動後24時間の電気生理学指標の変化

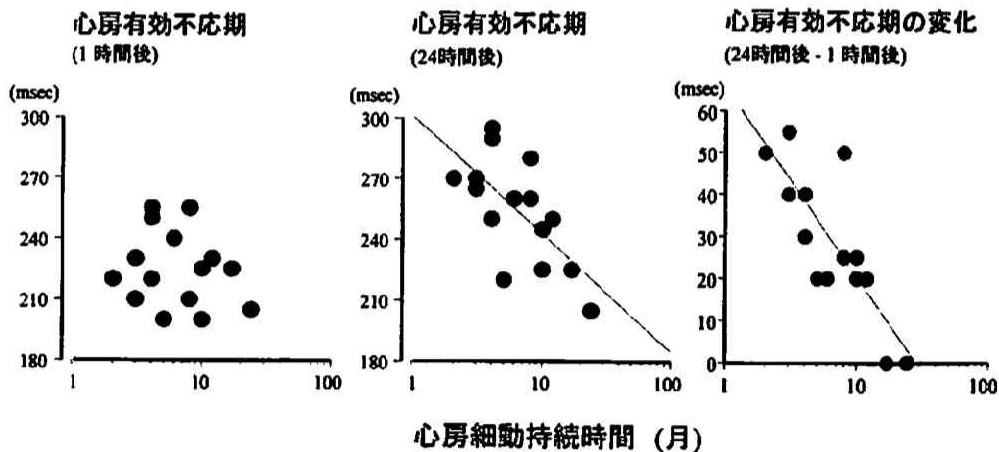
除細動24時間後, 基本刺激周期600 msecの心房有効不応期は除細動1時間後に比べ有意に増加した(254 ± 26 msec vs. 225 ± 189 msec, p<0.01)(第2図). 基本刺激周期600 msecと400 msecで測定した心房有効不応期の差は除細動後24時間の間に有意に増大した(3.0 ± 9.0 msec vs. 17 ± 12 msec, p<0.005).

一方, St-P時間は除細動24時間後においても対照群に比べ有意に長く(28 ± 5.3 msec vs. 20 ± 3.0 msec p<0.01), 除細動24時間後のP波幅も対照群に比べ有意に長かった(125 ± 12 msec vs. 96 ± 13 msec, p<0.01)(第3図).

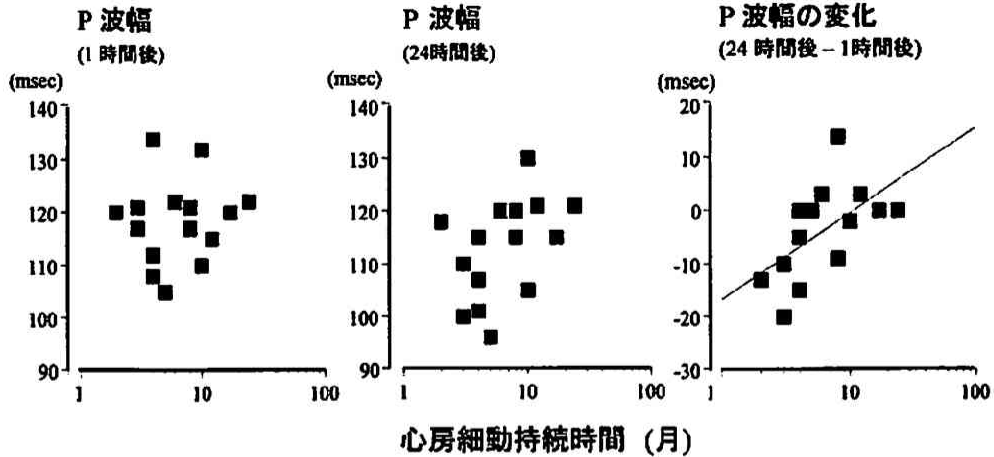
## 3. 心房細動持続時間が電気生理学的指標の回復過程に及ぼす影響

心房細動持続時間と除細動1時間後の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)の間には有意な相関を認めなかった. しかし, 除細動24時間後の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)は, 心房細動持続時間が長い症例ほど短く(p<0.05, r=0.52), 除細動後24時間の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)の変化は, 心房細動持続時間が長い症例ほど有意に小さかった(p<0.001, r=0.82)(第4図). 除細動1時間後および24時間後のいずれにおいても, 基本刺激周期400 msecの心房有効不応期と心房細動持続時間の間には有意な相関を認めなかった. また, 除細動後24時間の不応期の変化(基本刺激周期400 msec)と心房細動持続時間の間にも有意な相関を認めなかった. 年齢, 除細動総エネルギー量, thiopental sodium投与総量はいずれも心房有効不応期の変化には影響を及ぼさなかった.

心房細動持続時間と除細動1時間後および24時間後のP波幅の間には有意な相関を認めなかった. しかし, 除細動後24時間のP波幅の変化は心房細動持続時間が



第4図 除細動後の有効不応期と心房細動持続時間の相関. 除細動1時間後の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)と心房細動持続時間には相関を認めなかった(左図). しかし, 除細動24時間後の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)は, 心房細動持続時間が長い症例では有意に短かった(p<0.05, r=0.52)(中央図). 心房細動持続時間が長い症例ほど, 除細動後24時間の心房有効不応期(基本刺激周期600 msec)の回復は有意に小さかった(p<0.001, r=0.82)(右図). (Sato T et al: Int J Cardiol 79: 183-189, 2001のFig. 2を, 許可を得て転載, 一部改変)



第5図 除細動後のP波幅と心房細動持続時間の相関。除細動1時間後および24時間後のP波幅と心房細動持続時間には有意な相関を認めなかった(左図および中央図)。しかし、心房細動持続時間が長い症例ほど、除細動後24時間のP波幅の回復は有意に小さかった( $p < 0.001$ ,  $r = 0.67$ ) (右図)。(Sato T et al: Int J Cardiol 79: 183-189, 2001のFig. 3を、許可を得て転載、一部改変)

長い症例ほど有意に小さかった ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.67$ ) (第5図)。

4. Verapamil投与群と非投与群における電気生理学的指標の比較

Verapamil投与群と非投与群の間に、年齢、心房細動持続時間、電気的除細動総エネルギー量、経胸壁心エコー図検査所見などについての有意な差を認めなかった(第1表)。

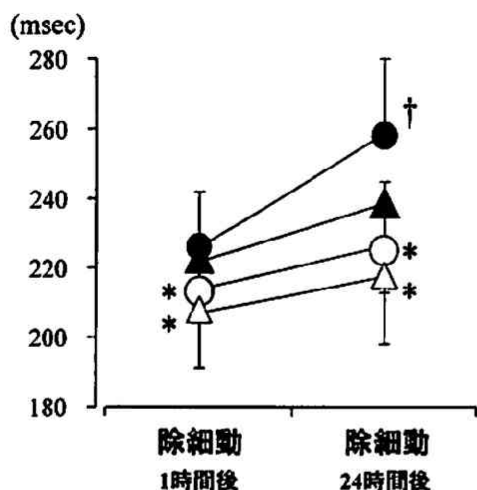
Verapamil投与群における除細動1時間後の心房有効不応期はverapamil非投与群に比べ有意に短かった(基本刺激周期600 msec;  $213 \pm 14$  msec vs.  $226 \pm 16$  msec,  $p < 0.05$ , 基本刺激周期400 msec;  $208 \pm 17$  msec vs.  $223 \pm 17$  msec,  $p < 0.05$ ) (第6図)。さらに除細動24時間後においても、verapamil投与群における心房有効不応期はverapamil非投与群に比べ有意に

短かった(基本刺激周期600 msec;  $225 \pm 14$  msec vs.  $258 \pm 16$  msec,  $p < 0.05$ , 基本刺激周期400 msec;  $218 \pm 20$  msec vs.  $239 \pm 26$  msec,  $p < 0.05$ )。同様に单相性活動電位持続時間についても除細動1時間後、verapamil投与群の方が非投与群より有意に短かった(基本刺激周期800 msec;  $219 \pm 12$  msec vs.  $231 \pm 11$  msec, 基本刺激周期600 msec;  $216 \pm 12$  msec vs.  $228 \pm 13$  msec, 基本刺激周期400 msec;  $209 \pm 12$  msec vs.  $224 \pm 11$  msec, 基本刺激周期300 msec;  $196 \pm 10$  msec vs.  $218 \pm 11$  msec) (第7図)。除細動24時間後においても、verapamil投与群の方が非投与群より有意に短かった(基本刺激周期800 msec;  $232 \pm 17$  msec vs.  $262 \pm 17$  msec, 基本刺激周期600 msec;  $227 \pm 16$  msec vs.  $258 \pm 18$  msec, 基本刺激周期400 msec;  $218 \pm 14$  msec vs.  $244 \pm 15$  msec, 基本刺激周期300 msec;  $205 \pm 13$  msec vs.  $234 \pm 16$  msec)。

第1表 Verapamil投与群と非投与群の比較

	投与群	非投与群	p
症例数(男性/女性)	12(11/1)	12(11/1)	ns
年齢(歳)	$53 \pm 6$	$50 \pm 8$	ns
心房細動持続時間(平均値, 月)	$6.5 \pm 6.6$	$6.5 \pm 4.5$	ns
除細動エネルギー量(J)	$410 \pm 300$	$360 \pm 170$	ns
心エコー図検査所見			
左房径(cm)	$4.0 \pm 0.4$	$4.0 \pm 0.2$	ns
左室拡張期径(cm)	$4.9 \pm 0.5$	$5.0 \pm 0.3$	ns
左室収縮期径(cm)	$3.5 \pm 0.4$	$3.4 \pm 0.4$	ns
左室短縮率(%)	$30 \pm 0.7$	$32 \pm 0.5$	ns

## 心房有効不応期



第6図 Verapamil 投与群と非投与群における心房有効不応期の比較。電氣的除細動1時間後および24時間後において、verapamil 投与群における心房有効不応期（基本刺激周期 600 msec (○), 400 msec (△)) は verapamil 非投与群の心房有効不応期（基本刺激周期 600 msec (●), 400 msec (▲)) に比べ各々有意に短かった。Verapamil 非投与群では、除細動後24時間の間に心房有効不応期（基本刺激周期 600 msec）は有意に増加した。投与群では、除細動後24時間における心房有効不応期の有意な変化は認められなかった。\* $p < 0.05$  vs. verapamil 非投与群。† $p < 0.05$  vs. 除細動1時間後。

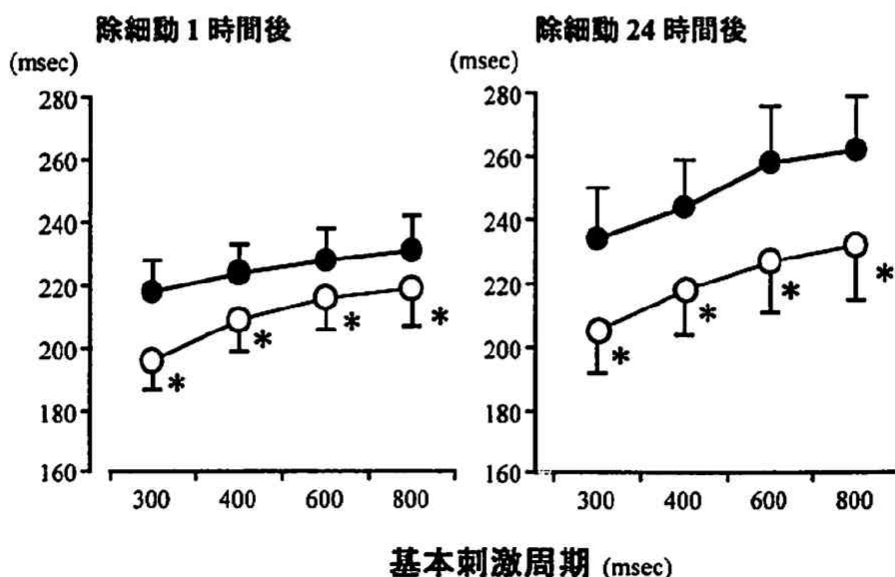
Verapamil 非投与群では、除細動24時間後の心房有効不応期（基本刺激周期 600 msec）は1時間後に比べ有意に増加した（ $258 \pm 22$  msec vs.  $226 \pm 16$  msec,  $p < 0.01$ ）（第6図）。それに対して verapamil 投与群では、除細動後24時間における心房有効不応期（基本刺激周期 600 msec）の有意な変化は認められなかった（ $225 \pm 20$  msec vs.  $213 \pm 14$  msec）。

## 5. Verapamil 静脈内投与前後における心房不応期の比較

除細動1時間後、verapamil の静脈内投与により、血圧は有意に低下したが心拍数の有意な変化はなかった（ $117 \pm 11/76 \pm 9.0$  mmHg vs.  $135 \pm 12/90 \pm 8.6$  mmHg,  $p < 0.01$ ,  $69 \pm 8.4$  bpm vs.  $67 \pm 11$  bpm）。除細動24時間後においても、verapamil の静脈内投与により血圧は有意に低下したが心拍数の有意な変化はなかった（ $115 \pm 14/74 \pm 14$  mmHg vs.  $129 \pm 18/85 \pm 15$  mmHg,  $p < 0.01$ ,  $68 \pm 7.5$  bpm vs.  $65 \pm 9.5$  bpm）。

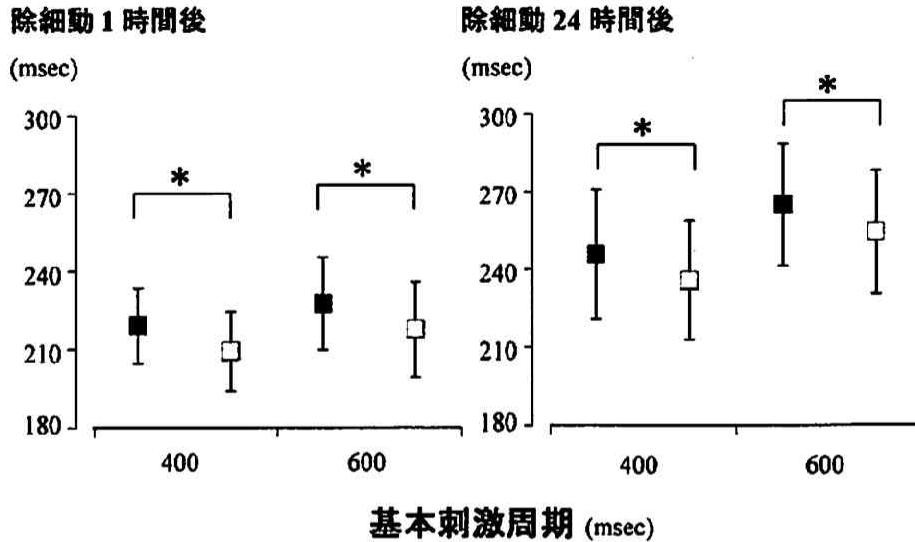
除細動1時間後において verapamil の静脈内投与後、心房有効不応期は有意に短縮した（基本刺激周期 600 msec； $218 \pm 18$  msec vs.  $228 \pm 18$  msec,  $p < 0.05$ , 基本刺激周期 400 msec； $209 \pm 15$  msec vs.  $219 \pm 15$  msec,  $p < 0.05$ ）（第8図）。除細動24時間後において

## 単相性活動電位持続時間



第7図 Verapamil 投与群と非投与群における単相性活動電位持続時間の比較。除細動1時間後（左図）および24時間後（右図）において、verapamil 投与群（○）における各基本刺激周期の単相性活動電位持続時間は非投与群（●）に比べ有意に短かった。\* $p < 0.05$  vs. verapamil 非投与群。

## 心房有効不応期



第8図 Verapamil 静脈内投与前後の心房有効不応期の比較。除細動 1 時間後（左図）および 24 時間後（右図）において、verapamil 静脈内投与後の心房有効不応期（□）は投与前の心房有効不応期（■）と比較し有意に短縮した。\*  $p < 0.05$ 。

も verapamil の静脈内投与後、心房有効不応期は有意に短縮した（基本刺激周期 600 msec； $254 \pm 23$  msec vs.  $265 \pm 23$  msec,  $p < 0.05$ , 基本刺激周期 400 msec； $236 \pm 23$  msec vs.  $246 \pm 25$  msec,  $p < 0.05$ ）。

## 考 察

本研究では、まず慢性心房細動症例における電気的除細動後の心房有効不応期が、心房細動の既往がない対照群に比べ有意に短く、St-P 時間および P 波幅からみた心房内興奮伝導時間は長いことが示された。この所見は固定したものではなく、除細動後 24 時間の間に心房有効不応期は有意に増加し、対照群の値に近づいたが、St-P 時間および P 波幅は明らかな回復を示さなかった。注目すべきは心房細動持続時間が長い症例ほど除細動後 24 時間に観察された心房有効不応期と P 波幅の回復は小さかった。すなわち、これらの電気生理学的変化は心房細動の持続時間によって規定される可逆性の電気的リモデリングであり、心房細動が慢性化した症例では除細動後の電気的リモデリングからの回復も遅延する可能性が示された。

この電気的リモデリングを阻止する目的で、L 型 Ca チャンネル遮断薬である verapamil が心房細動慢性化後

に経口投与された症例では、非投与例に比べ電気的除細動 1 時間後および 24 時間後の単相性活動電位持続時間および心房有効不応期がむしろ短かった。除細動 1 時間後および 24 時間後に、verapamil を静脈内投与した別の群では心房有効不応期が有意に短縮したことから、心房細動慢性化後の verapamil 投与により心房の電気的リモデリングは阻止されないだけでなく、リモデリングされた心房の不応期はさらに短縮する可能性が示唆された。

## 1. 慢性心房細動除細動後の心房不応期の変化

本研究では、ヒトにおける慢性心房細動除細動直後の心房有効不応期は、心房細動の既往がない対照群と比較して有意に短かったが、その後 24 時間のうちにこの差は消失した。心房細動擬似動物モデルでも、心房持続性高頻度刺激中止後には短縮した不応期は回復することが報告されている<sup>13,16)</sup>。Elvan らによると 4 週間の心房高頻度刺激を加えたイヌの慢性心房細動モデルでは、高頻度刺激中止後に心房不応期は増加したが、その変化は最初の 2 日間に顕著であった<sup>16)</sup>。本研究では、平均 8 ヶ月と長期間遷延した慢性心房細動症例においても電気的除細動後 24 時間の間に心房有効不応期は有意に増加した。これらの所見から、心房細動が数週間から数ヶ月以



上にわたり遷延しても、洞調律復帰後最初の数日間のうちに、短縮していた心房不応期は回復することが示唆された。

## 2. 慢性心房細動除細動後の心房内伝導時間の変化

心房受攻性、すなわち心房細動誘発性は心房不応期の短縮のみならず、心房内伝導速度の低下や心房の拡大、線維化などによっても増加する<sup>26-28)</sup>。これらの変化は心房全体を興奮させるのに要する伝播時間を延長させ、体表面心電図上のP波幅を増加させる。イヌ心房細動モデルでは、持続性高頻度刺激中止後、洞調律時の心房内伝導時間(PA時間)が延長し、同時にP波幅も増加することが報告されている<sup>16)</sup>。本研究においても、対照群と比較すると、慢性心房細動症例では除細動後のSt-P時間およびP波幅は有意に長かった。Gaspoらはイヌ心房細動モデルにおいて心房持続性高頻度刺激により心房内伝導速度は進行性に低下し、その背景に心房筋におけるNa電流の経時的減少が関係していたと述べている<sup>26)</sup>。それに対してWijffelsらは、ヤギのモデルにおいて心房細動が24時間遷延した前後で、心房内伝導速度は有意な変化を示さなかったと報告した<sup>13)</sup>。心房持続性高頻度興奮が心房内伝導速度に及ぼす影響は対象となる種やその持続時間により異なる可能性がある。本研究では除細動後24時間間に心房有効不応期は回復し正常化した。St-P時間およびP波幅の正常化は認められなかった。集積したP波の平均加算分析においても、除細動後最初の24時間にはP波幅は有意な変化を示さなかった<sup>29)</sup>。このように、慢性心房細動除細動後の心房内伝導時間と心房不応期の回復過程は必ずしも並行しなかった。電気的リモデリングが進行する過程においても両者の変化には相違が認められ、イヌ心房細動モデルでは、持続性高頻度刺激開始後2週間を過ぎると心房不応期はそれ以上有意な短縮を示さないが、心房内伝導速度はその後も低下し続けることが報告されている<sup>14)</sup>。その背景として、心房不応期の短縮に関連するCa電流の減少と比較し、心房内伝導速度の低下に関連するNa電流の減少はより緩徐に進行することが挙げられる<sup>26)</sup>。それは、同時に除細動後の膜イオン電流の回復過程も異なる可能性を示唆する。その他、gap junctionの変化や心房筋の組織学的変化が除細動後の心房内伝導に影響を及ぼす可能性がある。

## 3. 心房細動持続時間が電気的リモデリング回復過程に及ぼす影響

心房細動持続時間の長い症例ほど、除細動後の再発率

や除細動不成功率が高いと報告されている<sup>21-23)</sup>。Franzらは慢性心房細動除細動後の不応期と心房細動持続時間の間には明らかな相関を認めなかったと報告したが<sup>30)</sup>、慢性心房細動除細動直後の心房不応期の変化を評価するだけでは、心房細動持続時間の相違に基づく再発率の違いを説明できない可能性がある。そこで、本研究では慢性心房細動が遷延した症例ほど除細動後の電気生理学的指標の回復が遅れる可能性を想定し、除細動1時間後に加え24時間後にも電気生理学的検査を行った。その結果、Franzらの報告と同様に、除細動1時間後の心房有効不応期と心房細動持続時間の間には有意な相関を認めなかったが、除細動24時間後の心房有効不応期は心房細動持続時間が長い症例ほど短いという新しい知見をえた。さらに除細動後24時間のP波幅の回復も心房細動持続時間が長い症例ほど減少していた。

心房細動が長時間持続した症例ほど、心房筋の膜イオン電流が変化し、その回復が遅れるために、洞調律復帰後の不応期の回復が遅れる可能性がある。イヌ心房細動モデルでは、心房不応期短縮の原因としてCa電流の減少が挙げられている<sup>9)</sup>。このCa電流の減少は、急性期にはCaチャンネル構成蛋白の発現は変化せず、その不活性化の促進により生じるが、慢性期においてはその発現の低下が関与している<sup>31-33)</sup>。慢性心房細動症例では、Caチャンネル構成蛋白が減少している症例ほど心房不応期が短縮していたとの報告がある<sup>32)</sup>。Van GelderらはCaチャンネル $\alpha 1$  subunitのmRNAは心房細動が6ヶ月以上持続した症例では、持続時間が6ヶ月未満の症例に比べ減少していたと報告している<sup>33)</sup>。イヌ心房細動モデルにおいては、心房持続性高頻度刺激によりCaチャンネル構成蛋白が減少するとともに、Naチャンネル構成蛋白も減少することが報告されているほか<sup>34)</sup>、結合織の増加や心房の拡大も認められる<sup>16)</sup>。心房細動が長時間遷延した症例では、膜イオン電流が減少し、さらには心房筋の解剖学的変化が出現することにより、洞調律復帰後の電気生理学的指標の回復は遅れる可能性が推察される。

## 4. 電気的リモデリングの進んだ心房筋におよぼすverapamilの薬理学的効果

心房高頻度興奮開始前からL型Caチャンネル遮断薬であるverapamilの予防的投与を開始すると心房高頻度興奮にともなう電気的リモデリングの進行を予防できるという報告がある<sup>35-37)</sup>。Tielemanらはヤギの心房細動モデルにおいて、高頻度刺激開始前から生理食塩水を持続投与すると、高頻度刺激開始後、心房有効不応期は有意に短縮したが、verapamilを予防的に持続投与する

と高頻度刺激後の不応期短縮は認められなかったと述べている<sup>10)</sup>。ヒトにおいても、高頻度刺激による心房細動誘発後に心房不応期は短縮したが、verapamilの予防的投与を行うと心房細動誘発後の不応期短縮は認められなかったと報告されている<sup>11,12)</sup>。Verapamilの予防的投与は心房高頻度興奮による細胞内へのCa流入を抑制し不応期短縮を予防すると考えられている。

ところが、本研究では慢性心房細動発生後にverapamilが投与された症例において、投与歴のない症例と比較し、単相性活動電位持続時間が短縮するとともに心房有効不応期は短縮していた。Ramannaらの報告でも、慢性心房細動症例において、心房細動中にverapamilを投与すると心房局所の平均心房細動周期が短縮し、心房不応期は短縮する可能性が示された<sup>35)</sup>。また、Pandoziらによれば除細動施行前3週間verapamilを継続投与した症例では、投与されなかった症例に比べ、除細動後の心房有効不応期が短縮していた<sup>36)</sup>。Duytschaeverらの報告では、ヤギ心房細動モデルにおいて、24時間心房細動が遷延した後にverapamilを投与すると、細動周期は短縮し、誘発された心房細動の持続時間は増加した<sup>37)</sup>。このように心房細動が遷延し電気的リモデリングが進行した後に投与が開始された場合、verapamilは不応期の短縮を防止できないだけでなく、L型Caチャンネルへの直接作用によりCa電流を減少させ、活動電位持続時間を短縮することにより、不応期をさらに短縮する可能性がある。不応期の短縮は心房受攻性の亢進を招くため、慢性心房細動発生後にverapamilを投与された症例では除細動後の心房細動再発率は増加する可能性が示唆される。一方、心房細動発生前からの予防的なverapamil投与は、不応期短縮を防ぐことにより心房細動慢性化を防ぎ、除細動後の再発予防に有効である可能性が示唆されている<sup>9-12)</sup>。これらの報告からverapamilの投与開始時期によりその抗細動効果は異なることが予想される。Tielemanらの報告では、心房細動発生前からCaチャンネル遮断薬の予防的投与が開始された症例では除細動後の再発率は有意に低下していたが、発生後から開始された症例では再発率の明らかな低下は認められなかった<sup>20)</sup>。

##### 5. 本研究の限界

本研究では、心房細動除細動後の電気的リモデリングの回復過程を分析したが、心房細動発生前には電気生理学的検査を施行しておらず、リモデリングの進行過程を観察してない。したがって、慢性心房細動の症例と心房細動の既往がない症例との間に認められた電気生理学的

指標の相違が、心房細動が遷延した結果生じたものか、あるいは発生前から存在したものを証明することはできない。発作性心房細動の症例では心房に組織学的異常が認められるという報告があり<sup>38)</sup>、短い心房不応期が心房細動発生前から既に存在し、むしろ発生の原因となった可能性は否定できない。しかしながら、本研究では除細動24時間後に心房不応期は有意に増加し、対照群との差が消失した。これは除細動直後に認められた不応期の短縮が一時的な可逆性変化であることを示している。したがって、除細動直後に観察された短い不応期は、心房細動が発生する前から存在しその原因となつたのではなく、心房細動が遷延した結果出現したと考えられる。

心房細動は心房筋全体が関与する電気現象であるが、本研究における電気生理学的指標の計測は右心耳一点でおこなっており、心房の他の部位における電気生理学的指標の変化については言及できない。イス心房細動モデルを用いた報告では、左房における不応期の回復度が右房やBachmann束に比べより遅延しており<sup>39)</sup>、本研究対象例でも心房各部位における電気的リモデリングからの回復も不均一である可能性がある。また、verapamilが心房不応期へ及ぼす影響も心房局所により異なるかもしれない。ただし、慢性心房細動症例の手術時に心房4ヶ所で生検を行った研究によると、心房各部位におけるL型CaチャンネルのmRNAの発現には差が認められなかった<sup>40)</sup>。

観察されたverapamilによる心房不応期短縮は、Ca電流への直接的な影響だけによるものとは限らない。Verapamilの静脈内投与により血圧が低下し、交感神経が緊張して活性化の遅い外向きK電流が促進された結果、心房不応期が短縮した可能性も考えられる。一方、臨床例で報告されているverapamilによる除細動後の心房細動再発防止効果には、心房不応期への影響以外の要素が関わっている可能性もある。Daoudらによると、除細動直後の心房細動再発例においてverapamilの静脈内投与により次の除細動後の再発を抑制したが、心房性期外収縮数がverapamil投与後有意に低下していた<sup>41)</sup>。このようにverapamilは心房細動再発時のトリガーとなる心房性期外収縮を抑制することにより再発を予防する可能性もある。

##### 6. 臨床への応用

米国心臓学会の勧告では心房細動が48時間以上遷延した場合、血栓塞栓症の合併を防ぐため、少なくとも3週間以上抗凝固療法を十分に行うまでは除細動を延期すべきであるとしている<sup>24)</sup>。一方、経食道心エコー図検査

を行い左心耳内血栓がなければ抗凝固療法を併用し、48時間以内に除細動を行えば血栓塞栓症の合併を予防できることも報告されている<sup>42)</sup>。本研究では、心房細動持続時間が長い症例ほど、除細動後の心房不応期と心房内伝導時間の異常が遷延することが示された。この電気的リモデリングからの回復の遅延が除細動後の心房細動早期再発につながる可能性を考えれば、持続した心房細動といえども積極的に経食道心エコー図検査を行い、可能であれば早期に除細動を行うことが有益であると推察される。

早期除細動は電気的リモデリングの進行を避ける有効な手段であるが、もう一つのアプローチは電気的リモデリングそのものの阻止である。本研究では、慢性心房細動症例における verapamil の発生後の投与は期待に反して心房不応期を短縮し除細動後の再発を容易にする可能性が示された。しかし、verapamil を心房細動発生前に投与することができれば発生後の電気的リモデリングの進行を阻止できる可能性が予想される。

## 結 論

本研究では、慢性心房細動除細動後における電気的リモデリングからの回復過程を明らかにするため、慢性心房細動症例において電気的除細動後の右房有効不応期と心房内伝導時間を計測し、心房細動の既往がない症例の計測値と比較検討した。さらに、電気的リモデリングの進行を Ca チャネル遮断薬の投与により阻止しうるか否かを検討するため、慢性心房細動発生後 verapamil の経口投与が開始され除細動後も継続投与された症例において、右房単相性活動電位持続時間と右房有効不応期を測定し、verapamil 投与歴のない症例の計測値と比較した。また、別の慢性心房細動症例に対し電気的除細動後に verapamil を静脈内投与し、その前後において右房有効不応期を計測した。その結果、以下の結論を得た。

1. 慢性心房細動除細動後の心房有効不応期は心房細動の既往がない対照群に比べ有意に短く、St-P 時間および P 波幅は有意に長かった。除細動後 24 時間の間に心房有効不応期は有意に増加したが、24 時間後においても St-P 時間および P 波幅の有意な回復は認めなかった。

2. 心房細動持続時間が長い症例ほど、除細動後 24 時間の心房有効不応期の変化および P 波幅の変化は有意に小さかった。

3. 心房細動遷延後に verapamil の経口投与が開始された症例では、verapamil 投与歴のない症例に比べ電

氣的除細動後の単相性活動電位持続時間および心房有効不応期は有意に短かった。また、慢性心房細動除細動後に、verapamil が静脈内投与された群では右房有効不応期が有意に短縮した。

以上の観察から、本研究では慢性心房細動除細動後、心房不応期と心房内伝導時間の異常が遷延し、心房細動が遷延した症例ほど除細動後の電気生理学的指標の回復が遅延することが示された。心房細動遷延後開始された verapamil の経口投与により、また除細動後の verapamil の静脈内投与により、電気的リモデリングが進行した心房の不応期は短縮する可能性が示された。不応期の短縮により心房受攻性が亢進するため、慢性心房細動発生後に verapamil が投与された症例では除細動後の心房細動再発率は増加する可能性がある。したがって、心房細動の治療においては、発生後早期の停止が重要であり、慢性心房細動に対し除細動を考慮する症例では verapamil 投与を控える必要性が示唆された。

稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました慶應義塾大学医学部内科学教室小川聡教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究に対して直接研究指導を頂きましたサントリー寄附講座心臓病先進治療学三田村秀雄教授に感謝いたします。また本研究に終始ご協力いただいた教室の先生方に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は 48th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (1999, New Orleans), 20th of Annual Scientific Sessions of North American Society of Pacing and Electrophysiology (1999, Toronto) において発表した。

## 文 献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 22 : 983-988, 1991
- 2) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation : a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 147 : 1561-1564, 1987
- 3) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnart JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL : The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 317 : 669-674, 1987
- 4) Godtfredsen J : Atrial fibrillation : Etiology, course and prognosis : A follow-up study of 1212 Cases. Munksgaard, Copenhagen, 1975
- 5) Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, Kingma JH.

- van Gelder IC, Lie KI : Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm : clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J* 9 : 634-638, 1988
- 6) Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT : Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 94 : 1613-1621, 1996
- 7) Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P : Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 81 : 1450-1454, 1998
- 8) Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S : Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81 : 512-525, 1997
- 9) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ : Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94 : 2968-2974, 1996
- 10) Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allessie MA, Crijns HJ : Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 95 : 1945-1953, 1997
- 11) Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F : Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 96 : 1542-1550, 1997
- 12) Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, Ding YA, Chang MS : Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans : rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 97 : 2331-2337, 1998
- 13) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 : 1954-1968, 1995
- 14) Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S : Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 96 : 4027-4035, 1997
- 15) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM : Chronic rapid atrial pacing : structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91 : 1588-1595, 1995
- 16) Elvan A, Wylie K, Zipes DP : Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs : Electrophysiological remodeling. *Circulation* 94 : 2953-2960, 1996
- 17) Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A, Peronneau P : Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium : factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 9 : 1095-1100, 1986
- 18) Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P : Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period : its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 2 : 179-197, 1982
- 19) Wang J, Liu L, Feng J, Nattel S : Regional and functional factors determining induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs. *Am J Physiol* 271 : H148-158, 1996
- 20) Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, Van Der Woude HJ, Allessie MA : 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
- 21) Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH : Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 63 : 193-197, 1989
- 22) Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Glist WH, Verwer R, Lie KI : Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 68 : 41-46, 1991
- 23) Van Gelder IC, Crijns HJ : Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 20 : 2675-2683, 1997
- 24) Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 102 : 426S-433S, 1992
- 25) Franz MR, Burkhoff D, Spurgeon H, Weisfeldt ML, Lakatta EG : In vitro validation of a new cardiac catheter technique for recording monophasic action potential. *Eur Heart J* 7 : 34-41, 1986
- 26) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S : Tachycardia-induced changes in sodium current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81 : 1045-1052, 1997
- 27) Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, Epstein SE : Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 53 : 273-279, 1976
- 28) Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S : Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs : atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100 : 87-95, 1999
- 29) Stafford PJ, Kamalvand K, Tan K, Vincent R, Sulke N : Prediction of maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation by analysis of serial signal-averaged P waves. *Pacing Clin Electrophysiol* 21 : 1387-1395, 1998

- 30) Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M : Electrical remodeling of the human atrium : Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 30 : 1785-1792, 1997
- 31) Brundel BJ, van Gelder IC, Henning RH, Tuinenburg AE, Deelman LE, Tieleman RG, Grandjean JG, van Gilst WH, Crijns HJ : Gene expression of proteins influencing the calcium homeostasis in patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 42 : 443-454, 1999
- 32) Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, Tieleman RG, Tuinenburg AE, Wietse M, Grandjean JG, Van Gilst WH, Crijns HJ : Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 103 : 684-690, 2001
- 33) Van Gelder IC, Brundel BJ, Henning RH, Tuinenburg AE, Tieleman RG, Deelman L, Grandjean JG, De Kam PJ, Van Gilst WH, Crijns HJ : Alterations in gene expression of proteins involved in the calcium handling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 : 552-560, 1999
- 34) Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S : Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 84 : 776-784, 1999
- 35) Ramanna H, Elvan A, Wittkamp FH, de Bakker JM, Hauer RN, Robles de Medina EO : Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 37 : 1403-1407, 2001
- 36) Pandozi C, Bianconi L, Calo L, Castro A, Lamberti F, Scianaro MC, Gentilucci G, Santini M : Postcardioversion atrial electrophysiologic changes induced by oral verapamil in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 36 : 2234-2241, 2000
- 37) Duytschaever MF, Garratt CJ, Allesie MA : Profibrillatory effects of verapamil but not of digoxin in the goat model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11 : 1375-1385, 2000
- 38) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A : Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96 : 1180-1184, 1997
- 39) Lee SH, Lin FY, Yu WC, Cheng JJ, Kuan P, Hung CR, Chang MS, Chen SA : Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation* 99 : 1255-1264, 1999
- 40) Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS, Huang SK, Tseng YZ, Lien WP : Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca (2+)-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban : an insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol* 33 : 1231-1237, 1999
- 41) Daoud EG, Hummel JD, Augostini R, Williams S, Kalbfleisch SJ : Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11 : 1231-1237, 2000
- 42) Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS : Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation : final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 25 : 1354-1361, 1995