

## 発作性心房細動発症前における自律神経活動に関する検討

## Assessment of Autonomic Nervous Activity Before the Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation

友田 芳夫  
上村 史朗  
藤本 伸一  
山本 広光  
松倉 康夫  
橋本 俊雄  
土肥 和紘

Yoshio TOMODA, MD  
Shiro UEMURA, MD  
Shinichi FUJIMOTO, MD  
Hiromitsu YAMAMOTO, MD  
Yasuo MATSUKURA, MD  
Toshio HASHIMOTO, MD  
Kazuhiro DOHI, MD

### Abstract

Autonomic nervous activity is involved in the onset of paroxysmal atrial fibrillation, but it is not clear how the sympathetic and parasympathetic nervous systems interact before the onset of atrial fibrillation.

Twelve lone atrial fibrillation patients and 10 healthy volunteers were studied using 24-hour Holter electrocardiography monitoring. A total of 17 episodes were analyzed. Autonomic nervous activity was assessed based on the high frequency power (HF) spectrum (HF represents parasympathetic nervous activity) and the ratio to the low frequency power (LF) spectrum (L/H represents sympathetic nervous activity) of heart rate variability during sinus rhythm, and the 24-hour averaged autonomic indices were compared between atrial fibrillation patients and healthy volunteers. Comparative data were obtained 30, 20, 10, and 2 min before the onset of atrial fibrillation for each episode.

There were no significant differences in the HF and L/H ratio between the patients and healthy volunteers. There were no significant differences in the HF values before the onset of paroxysmal atrial fibrillation, but the L/H ratio before the onset of atrial fibrillation at 30, 20 and 10 min was  $1.03 \pm 0.42$ ,  $0.95 \pm 0.50$ , and  $1.32 \pm 0.46$ , respectively, and just before the episode was  $1.73 \pm 0.73$ , so the Spearman's rank correlation coefficient was 0.43.

Basal autonomic nervous activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation showed no changes compared with healthy volunteers. Sympathetic nervous activity increased progressively from about 30 min before the onset of atrial fibrillation, but parasympathetic nervous activity showed no significant changes. Therefore, a transient augmentation of sympathetic tone may be important in the onset of atrial fibrillation.

J Cardiol 1998; 31 (1) : 11-17

### Key Words

Autonomic nervous system, Heart rate (heart rate variability), Atrial fibrillation (paroxysmal)

### はじめに

発作性心房細動は日常診療で遭遇する機会の多い不整脈の一つであり、甲状腺機能亢進症、洞機能不全症

候群、WPW 症候群、鬱血性心不全などの基礎疾患を有する患者にしばしば観察されるが、明らかな基礎疾患を持たない例にも出現する。その発症機序には心筋虚血、電解質異常、抗不整脈薬、自律神経活動などの多

奈良県立医科大学 第一内科：〒634-0813 奈良県橿原市四条町 840

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara

Address for reprints: TOMODA Y, MD, The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Shijo-cho 840, Kashihara, Nara 634-0813

Manuscript received September 30, 1996; revised September 22, 1997; accepted October 21, 1997

因子が関与している<sup>1)</sup>。しかし、基礎疾患のない症例での電気生理学的検討から、自律神経活動の変動がこの不整脈の発症に主要な役割を担っていると報告が多い<sup>2-4)</sup>。一方、臨床例における自由行動下での心房細動発症にかかわる自律神経活動の影響を詳細に検討した報告は少ない<sup>5)</sup>。今回我々は、発作性心房細動患者および健常者の心拍変動周波数解析から、この不整脈発症に対する自律神経活動の関与を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は動悸などの胸部症状を主訴に来院し、臨床症状から発作性心房細動が疑われた12例(心房細動群: 男性6例, 女性6例, 平均年齢53歳)である。12例のうち11例は明らかな基礎心疾患を有さなかったが、1例はSellers分類I度の大動脈弁閉鎖不全症を合併していた。

なお、年齢を一致させた健常者10例(平均年齢54歳)を対照群に選んだ。

### 2. 方法

#### 1) 心電図記録

ホルター心電図には抗不整脈薬の非投与下にMarquette製(Milwaukee, WI, USA)長時間心電計8500Tを用い、24時間連続記録した。期外収縮が心拍変動に与える影響を除外するため、解析の対象にした心房細動発作は、記録された全心房細動発作のうち、発作発症前に30分以上の洞調律を有し、しかも他の発作との間隔が60分以上あった17発作に限った。

#### 2) 心拍変動周波数解析

解析対象は全記録心電図から心房細動部分を除いた正常洞調律部分とした。記録を2分間隔に区分し、それぞれの区間についてRR間隔の時系列変化を周波数解析した。周波数解析は2分間に256点を検出する高速Fourier変換(FFT: Marquette製Heart Rate Variability Program Version 002A)で処理した。自律神経活動は副交感神経活動指標として0.15-0.40 Hzの高周波数域におけるパワーの平方根(high frequency power: HF)、交感神経活動の指標として0.04-0.15 Hzの低周波数域におけるパワーの平方根(low frequency power: LF)をHFで除した値L/H比<sup>6,7)</sup>を用いて評価した。

## Selected abbreviations and acronyms

HF=high frequency power

LF=low frequency power

L/H=ratio of LF to HF

### 3) 心房細動群と対照群における自律神経活動の比較

心房細動群と対照群のHFおよびL/H比の24時間平均値を2群間で比較し、心房細動患者における自由行動下での自律神経活動を評価した。

### 4) 発作出現時刻と自律神経活動の関係

対象発作を心房細動発作が午前9時-午後5時の活動時に出現した発作群(昼間群)と、午後5時-翌日午前9時の安静時に出現した発作群(夜間群)の2群に区分した。HFおよびL/H比の24時間平均値をこれら両群と対照群の3群間で比較した。

### 5) 心房細動発作発現前の自律神経活動の評価

心房細動発作発現前の自律神経活動の変動は、発現前30分、20分、10分、2分でのHFおよびL/H比から評価した。更に、昼間群、夜間群のそれぞれについても検討を加えた。なお、発現前30分値は28-32分までの4分間の平均値を用いた。同様に、20分値は18-22分、10分値は、8-12分の4分間の平均値を用いた。ただし、2分値は、2-4分の2分間の平均値を用いた。

### 6) 推計学的処理

心房細動群と対照群での自律神経活動指標の比較はStudentのunpaired *t* 検定、昼間群、夜間群、および対照群の3群間での発作出現時刻別の比較はANOVA検定(Dunnnett検定)によった。また、心房細動発作発現前の自律神経活動指標の経時的変化はSpearman順位相関係数で評価した。なお、本文中の数値は平均値±標準偏差を示し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 成績

### 1. 臨床背景

対象患者の臨床背景、心房細動の発症時間、発作の持続時間、および24時間平均した自律神経活動指標をTable 1に示した。心房細動17発作のうち、昼間に発症した心房細動は9発作、夜間の発症は8発作であった。

## 2. 心房細動群と対照群における自律神経活動指標の比較

HF の 24 時間平均値は心房細動群  $14.4 \pm 7.2$ , 対照群  $15.7 \pm 7.0$  msec であり, 両群間に差がなかった. また, L/H 比の 24 時間平均値も前者が  $1.40 \pm 0.30$ , 後者が  $1.49 \pm 0.18$  であり, 両群間に有意な差はなかった (Fig. 1).

## 3. 発作出現時刻と自律神経活動指標の関係

HF の 24 時間平均値は夜間群  $11.6 \pm 6.9$ , 昼間群  $17.6 \pm 6.8$ , 対照群  $15.7 \pm 7.0$  msec であり, 後 2 者に比して夜間群で有意に低値を示した. また, 昼間群と対照群間には差がなかった.

一方, L/H 比の 24 時間平均値は昼間群  $1.51 \pm 0.35$ , 夜間群  $1.33 \pm 0.29$ , 対照群  $1.49 \pm 0.18$  msec であり, 3 群間に差がなかった (Fig. 2).

## 4. 心房細動発作発現前における自律神経活動指標の経時的変化

### 1) 全心房細動発作

全心房細動発作を対象とした場合の発作発現前における HF は, 発現前 30 分値  $13.5 \pm 8.8$ , 20 分値  $17.9 \pm 13.0$ , 10 分値  $13.4 \pm 9.9$ , 2 分値  $17.2 \pm 8.6$  msec であり, 経時的な変動を示さなかった.

一方, 心房細動発作発現前での L/H 比は, 発現前 30 分値  $1.03 \pm 0.42$ , 20 分値  $0.95 \pm 0.50$ , 10 分値  $1.32 \pm 0.46$ , 2 分値  $1.73 \pm 0.73$  であり, 前 30 分から経時的に有意に増大した (Spearman 順位相関係数  $\rho = 0.43$ ; Fig. 3-上).

### 2) 昼間発症の心房細動発作

昼間発症の発作を対象とした場合の発作発現前での HF は, 発現前 30 分値  $13.3 \pm 9.1$ , 20 分値  $20.1 \pm 15.2$ , 10 分値  $11.8 \pm 11.4$ , 2 分値  $16.0 \pm 9.4$  msec であり, 経時的な変動を示さなかった.

一方, 心房細動発作発現前での L/H 比は, 発現前 30 分値  $1.03 \pm 0.55$ , 20 分値  $0.80 \pm 0.50$ , 10 分値  $1.40 \pm 0.53$ , 2 分値  $1.94 \pm 0.94$  であり, 昼間群でも前 30 分から経時的に有意に増大した (Spearman 順位相関係数  $\rho = 0.42$ ; Fig. 3-中).

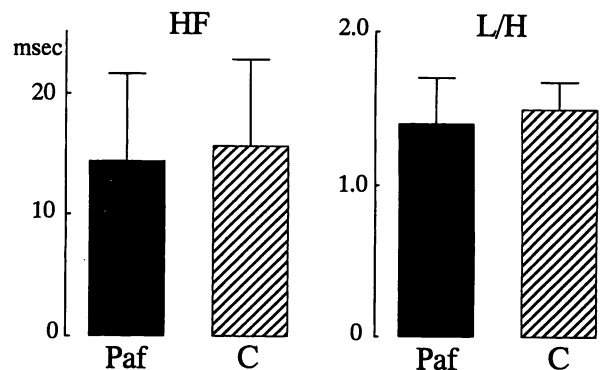
### 3) 夜間発症の心房細動発作

夜間発症の発作を対象とした場合の発作発現前での HF は, 発現前 30 分値  $13.8 \pm 9.1$ , 20 分値  $15.3 \pm 11.1$ ,

**Table 1 Characteristics of patients with paroxysmal atrial fibrillation**

Case	Age(yr)/gender	Paf onset time	Paf duration (min)	LF (msec)	HF (msec)	L/H
1	63/F	11:40	80	23	15	1.53
2*	54/F	15:40 17:59	100 641	19	11	1.73
3	26/F	13:52	5	28	18	1.56
4	41/F	12:26	51	29	26	1.00
5*	55/F	17:30 5:36	155 55	13	10	1.30
6	60/M	23:03	57	10	8	1.25
7*	73/F	10:26 17:38	273 28	11	14	0.79
8	60/M	15:50	172	32	18	1.78
9	70/M	17:46	4	7	6	1.17
10	62/M	13:04	10	17	10	1.70
11*	73/M	4:32 21:51	12 69	13	8	1.63
12*	59/M	11:39 16:22	104 322	36	29	1.24

\*Each patient had two episodes of atrial fibrillation. M= male; F=female; Paf=paroxysmal atrial fibrillation.

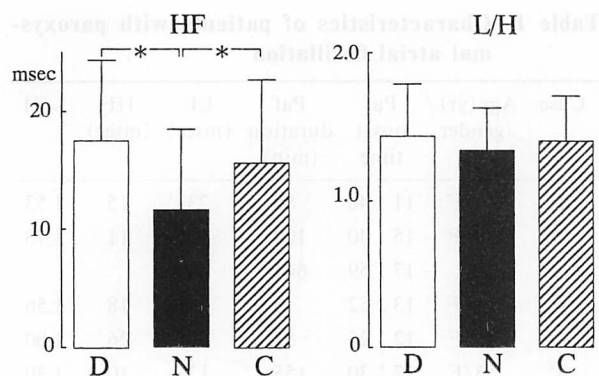


**Fig. 1 Autonomic nervous activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation**

Paf=patients with paroxysmal atrial fibrillation; C=control subjects.

10 分値  $15.4 \pm 9.0$ , 2 分値  $18.6 \pm 8.4$  msec であり, 経時的な変動を示さなかった.

一方, 心房細動発作発現前での L/H 比は, 発現前 30 分値  $1.02 \pm 0.27$ , 20 分値  $1.16 \pm 0.50$ , 10 分値  $1.20 \pm 0.39$ , 2 分値  $1.48 \pm 0.27$  であり, 前 30 分から経時的に



**Fig. 2 Relationship between autonomic nervous activity and the onset of paroxysmal atrial fibrillation**

\* $p < 0.05$ .

D=patients with paroxysmal atrial fibrillation during daytime; N=patients with paroxysmal atrial fibrillation during nighttime.

Other abbreviation as in Fig. 1.

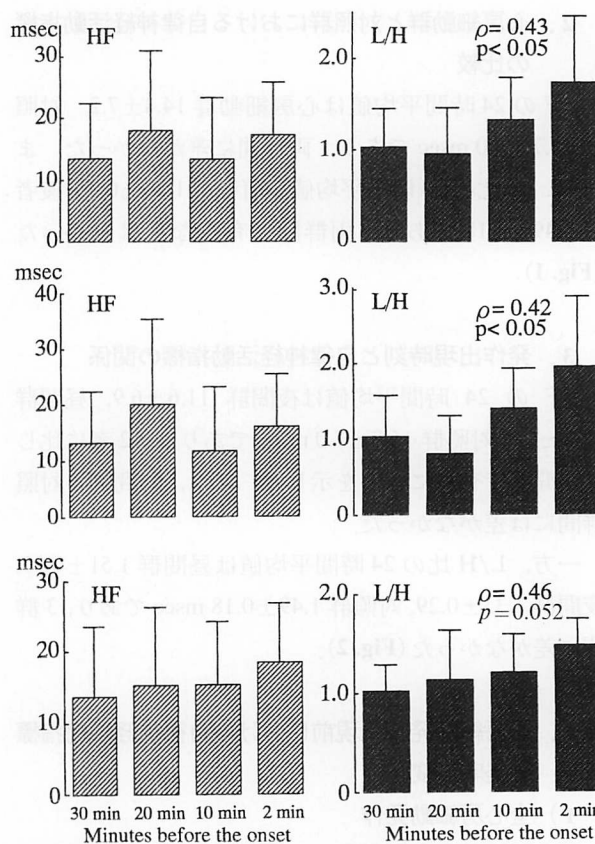
増大する傾向を示した (Spearman 順位相関係数  $\rho = 0.46$ ; Fig. 3-下).

## 考 察

### 1. 自律神経活動と不整脈

心臓伝導系細胞には迷走神経と交感神経系の節後線維の終末が豊富に分布しており、伝導系細胞の興奮閾値および伝導性は自律神経によって密に調節されている。臨床例での不整脈と自律神経活動との関連については、現在までは主として定常状態で電気生理学的手法を用いて検討されてきた。したがって、自由行動下での不整脈と自律神経活動の関係についての報告は殆どみられない<sup>9)</sup>。これには自律神経活動を非侵襲的かつ簡便に評価する方法がなかったことも大きく関係している。近年、コンピューター技術の進歩に伴って、約10万心拍に及ぶ24時間のRR間隔時系列をスペクトル解析することが可能になってきた<sup>9)</sup>。心拍変動スペクトル解析で得られる各周波数成分は、交感および副交感神経系の活動を定量的に反映する指標として注目されており<sup>7)</sup>、最近では循環器疾患を中心に臨床応用されつつある。

一般に、心室頻拍や心室細動などの致死性心室不整脈を有する症例では、健常者に比して自律神経活動、特に副交感神経活動が低下しているとする報告が多い。Algraら<sup>8)</sup>は、心室細動による突然死症例245例を含む



**Fig. 3 Changes in autonomic nervous activity before the onset of paroxysmal atrial fibrillation**

Upper: in all patients. Middle: in the patients of daytime onset. Lower: in the patients of nighttime onset.

6,693例について、pNN 50(隣接する正常RR間隔の差が50 msecを越すものの割合)を指標に用いて副交感神経活動を検討している。その成績では、pNN50値が3%以下に低下した症例での突然死発症率は、3%以上の症例に比して有意に高値であったことから、副交感神経活動が低下している症例は心室細動などの致死性心室不整脈の発症率が高いという。つまり、彼らは自律神経活動の障害が心室細動の発症に関連していると結論付けている。

一方、上室性不整脈、特に発作性心房細動と自律神経活動の関連を検討した報告は少ない<sup>9)</sup>。心房細動患者の洞調律時にphenylephrine静注法で圧受容体感受性を測定した検討では、心房細動患者の圧受容体感受性が健常者に比して低下していたことから、本疾患患者の副交感神経反射が低下していると推定している<sup>9)</sup>。しかし、今回の検討では、心房細動症例での24

時間平均した HF および L/H 比はいずれも対照群と差がなかった。この成績は、心房細動が致死性心室不整脈と異なり、基礎となる自律神経障害が存在しなくても発症することを示唆する。

しかし、発症時間を昼間発症群と夜間発症群の2群に分けて検討したところ、夜間安静時に発作の出現する症例では、健常者および昼間発作例に比して24時間平均した副交感神経活動が有意に低下していた。このことは夜間発症群と昼間発症群との間に発作の発症機序に相違があることを示唆する。ただし、今回の検討では自律神経活動指標を日中活動時と夜間安静時に分けて測定していないため、副交感神経活動の低下が夜間の発作に直接関与したか否かについては不明である。

Coumel<sup>10)</sup>によると、心房細動発作は迷走神経関与型と交感神経関与型の2種類に分類されるという。迷走神経関与型は夜間や安静時の副交感神経活動が増大した状態で発生し、基礎疾患のない患者に多く観察されることを特徴とする。交感神経関与型は、日中での運動、ストレスなどの交感神経活動増大時に発症し、甲状腺機能亢進症や心筋症などの基礎疾患を有する症例に多くみられることを特徴としており、明らかに昼間発症群と夜間発症群とは発症の機序が異なることを示唆している。今回の検討では、交感および副交感神経活動の指標として周波数解析から求めた HF および L/H 比を用いたが、両指標は加齢や体位により変化すること、特に HF 値は呼吸様式、回数などの影響を受けること<sup>11)</sup>、更に、周波数解析の対象となる心電図内に期外収縮が含まれていると HF および L/H 比値が増加すること<sup>12)</sup>など多くの限界を有しており、本法で不整脈患者での自律神経活動を評価することには注意が必要である。また、今回我々の検討した心房細動発作は17発作という少数に限られたので、更に症例を増やして自律神経活動の変化を検討する必要がある。

## 2. 心房細動発作発症前での自律神経活動の変化

心室不整脈出現直前での自律神経系の変化については、多数の報告がみられる。Huikuri ら<sup>13)</sup>は、持続性および非持続性心室頻拍発作を有する虚血性心疾患患者40例を対象に、不整脈出現前における周波数解析指標の変化を検討している。その成績では、心室頻拍発症直前の L/H 比が持続性あるいは非持続性心室頻拍の

いずれの群でも発症前60分に比して高値を示したことから、心室頻拍の発症には交感神経活動の一過性の亢進が関与することが示唆されている。一方、基礎疾患のない特発性心室頻拍では発作時に HF 値が低下することから、迷走神経活動低下が発作の誘因であるとする報告<sup>14)</sup>もみられる。上記の報告を含む複数の検討は、迷走神経活動低下および交感神経活動亢進が心室不整脈の発症に関与しているという点で一致しているが、上室性不整脈、特に心房細動の発症に関しては一定した見解がない。

今回の成績では、L/H 比は発症前30分から2分にかけて経時的に増大したが、HF は変化しなかった。その傾向は、昼間発症群および夜間発症群に関係なく認められた。つまり、心房細動発症には一過性の交感神経活動亢進が関与しており、副交感神経活動の変化は直接には心房細動の発症に関与しないことが示唆された。

従来、Coumel<sup>10)</sup>は、心疾患を有さない心房細動患者の発作は迷走神経の活動性が増強する夜間に起こりやすいと提唱してきた。しかし、Mitsuno ら<sup>15)</sup>は、基礎疾患のない発作性心房細動例の発作前20分間における心拍変動を周波数解析し、LF が発作前20分から経時的に増大、HF が発作直前に増大したことを明らかにし、心房細動発症には交感神経と副交感神経の両者が関与していることを示唆した。一方、成味ら<sup>16)</sup>は、12例の心房細動を睡眠時発症型と覚醒時発症型の2種類に区分し、発作発症前での心拍変動を周波数解析を用いて検討している。その検討では、睡眠時の発作発症には副交感神経の抑制が先行したと報告している。また、心房細動発症前での自律神経活動の変化を迷走神経緊張型、交感神経緊張型、混合型の3型に分類出来たとする報告もある<sup>17)</sup>。以上のように、心房細動発症前での自律神経活動の変化については一定の見解がないが、発作直前での自律神経系の一過性の変化が、心房細動発症の誘因になりうる点では一致している。

電気生理学的検討から、心房細動の発生には心房不応期の短縮と心房内伝導の抑制が必要である<sup>18)</sup>ことが明らかにされている。交感神経活動の亢進は心房筋と心室筋の両者の不応期を短縮させる。一方、副交感神経活動の亢進は心房筋の不応期を短縮させるが、心室筋の不応期を延長させる。つまり、発作性心房細動は交感神経活動亢進あるいは副交感神経活動亢進という

相反する状態のいずれの場合にも発症する可能性がある。更に、精神的ストレス、飲酒、喫煙などの様々な環境因子も心房細動発作を誘発することが知られており、これらは心房細動の発症時における自律神経活動の多様性に関与しているものと考えられる。

以上、今回の検討は、交感神経活動の一過性亢進が心房細動の発症に関与していることを心拍変動周波数解析から明らかにしたといえる。

## 結 論

基礎疾患のない発作性心房細動症例の自由行動下での自律神経活動は健常者と差がなかったため、基礎となる自律神経活動は心房細動の発症に直接には関与していないと考えられる。しかし、心房細動の発症前に交感神経活動の一過性の増大が認められており、発症直前の自律神経活動の変化が心房細動の発症に関与しているものと推測される。

## 要 約

発作性心房細動の発症には自律神経系の関与が示唆されている。本検討では12症例、17発作の発作性心房細動を対象に、発症前の自律神経活動の変化を24時間ホルター心電図による心拍変動周波数解析から検討した。なお、健常者10例を対照とした。

自律神経活動は、高周波成分(HF;副交感神経活動を反映)と低周波成分(LF)をHFで除したL/H比(交感神経活動を反映)で評価した。心房細動群と対照群の自律神経活動は、各指標の24時間平均値を比較し、更に心房細動発現前30分、20分、10分、2分における心拍変動指標の推移を検討した。HFとL/H比は、心房細動群と対照群の間で差がなかった。心房細動発現前におけるL/H比は発現前30分から直前にかけて有意に増大した(前30分値 $1.03 \pm 0.42$ , 前20分値 $0.95 \pm 0.50$ , 前10分値 $1.32 \pm 0.46$ , 前2分値 $1.73 \pm 0.73$ ; Spearman順位相関係数 $\rho = 0.43$ )が、HFは発作前には変動しなかった。

以上の成績から、基礎心疾患のない症例での心房細動の発作発症には、基礎となる自律神経活動よりも発作前における一過性の交感神経活動の変動が関与していると考えられる。

*J Cardiol 1998; 31 (1): 11-17*

## 文 献

- 井上 博: 発作性心房細動と自律神経. *Prog Med* 1995; **15**: 2023-2027
- Goldberger AL, Pavelec RS: Vagal-mediated atrial fibrillation: Convention with bretylium tosylate. *Int J Cardiol* 1986; **13**: 47-52
- 千葉茂俊: コリン作動性薬物による心房細動の発生機序. *心臓* 1978; **10**: 465-472
- Lyons RH, Farah A, Moe GK, Abildskov JA: Atrial tachycardia, flutter, and fibrillation. *Circulation* 1959; **20**: 451-456
- 井上 博: 心拍変動と不整脈. *in* 不整脈'93(井上 博編). *メディカルレビュー*, 東京, 1995; pp 171-181
- 矢永尚士: ホルター心電図における自律神経機能研究面から. *心電図* 1992; **12**: 59-66
- 早野順一郎: 心拍変動の自己回帰スペクトル分析による自律神経機能の評価: RR間隔変動係数(CV-RR)との比較. *自律神経* 1988; **254**: 334-344
- Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J: Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; **88**: 180-185
- 山口 巖, 前田裕史, 栗原 達, 杉下靖郎: 発作性心房細動に対する baroreflex sensitivity の関与. *心臓ペーシング* 1991; **7**: 360-364
- Coumel P: Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. *in* *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*(ed by Olsson SB, Allessie MS, Campbell RWF). Futura Publishing, New York, 1994; pp 171-185
- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 199-204
- 斎藤寛和, 野村敦宣, 大坂元久, 佐々部典子, 宮内靖史, 八島正明, 小林義典, 井野 威, 新 博次, 加藤貴雄, 岸田 浩, 早川弘一: 心拍変動周波数解析の問題点. *日内会誌* 1996; **85**: 98(abstr)
- Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ, Seppänen T, Kessler KM, Takkunen JT, Myerburg RJ: Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; **87**: 1220-1228
- Fei L, Statters DJ, Hnatkova K, Poloniecki J, Malik M, Camm AJ: Change of autonomic influence on the

- heart immediately before the onset of spontaneous idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 1515-1522
- 15) Mitsuno M, Schuessler RB, Stein PK, Boineou JP, Cox JL: Heart rate variability before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: (Suppl A): 65A (abstr)
- 16) 成味 純, 香坂茂美, 宮沢総介, 宮田晴夫, 杉山 昇, 林淳一郎: 発作性心房細動(PAF)発症に自律神経の及ぼす影響. *Jpn Circ J* 1995; **59**(Suppl I): I-151 (abstr)
- 17) Sasabe N, Saitoh H, Miyauchi Y, Nomura A, Osaka M, Ino T, Atarashi H, Katoh T: Role of the autonomic nerve in the genesis of atrial fibrillation evaluated by heart rate variability spectral analysis. *Circulation* 1993; **88**(Suppl I): I-18(abstr)
- 18) 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