

## 発作性心房細動例における発症時間帯とピルジカイニドの長期再発予防効果との関連

## Efficacy of Pilsicainide for the Long-Term Prevention of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Analysis Based on the Time of Onset

小松 隆  
中村 紳  
木村 正雄  
大和田真玄  
富田 泰史  
蓬田 邦彦  
奥村 謙\*

Takashi KOMATSU, MD  
Shin NAKAMURA, MD  
Masao KIMURA, MD  
Shingen OWADA, MD  
Hirofumi TOMITA, MD  
Kunihiko YOMOGIDA, MD  
Ken OKUMURA, MD, FJCC\*

### Abstract

**Objectives.** This study evaluated the efficacy of long-term pilsicainide therapy to maintain sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation in terms of the time of onset.

**Methods.** A total of 81 patients (57 men, 24 women, mean age  $65 \pm 11$  years) were given pilsicainide (150 mg/day) after cardioversion. Paroxysmal atrial fibrillation was divided into three types by the time of onset: the day type (AM 7:00 - PM 5:00,  $n = 13$ ), the night type (PM 5:00 - AM 7:00,  $n = 12$ ) and the mixed type ( $n = 56$ ). Mean follow-up period was  $35.4 \pm 16.1$  months.

**Results.** There was a higher incidence of hypertension in the day type (38.5%) and the mixed type (48.2%) than in the night type (8.3%) ( $p < 0.05$ ). The periods for maintenance of sinus rhythm in the day type, the night type and the mixed type were  $15.7 \pm 5.0$ ,  $9.9 \pm 2.7$  and  $5.7 \pm 1.3$  months, respectively, with a significant difference between the day type and the mixed type ( $p < 0.01$ ). Actuarial event free-rates at 1, 3, 6, 9 and 12 months were 76.9%, 69.2%, 61.5%, 53.8% and 53.8% respectively, in the day type, 83.3%, 66.7%, 58.3%, 33.3% and 33.3%, respectively, in the night type and 58.9%, 37.5%, 26.8%, 25.0% and 21.4%, respectively, in the mixed type. There was a significant difference in the rate at 12 months between the day type and the mixed type ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** These results suggest that pilsicainide has a high degree of efficacy for maintaining normal sinus rhythm in patients with the day type onset of paroxysmal atrial fibrillation.

J Cardiol 2001 Oct; 38(4): 211 - 217

### Key Words

Atrial fibrillation (paroxysmal)  
Circadian rhythm

Drug therapy (pilsicainide)

Prevention

### はじめに

近年、発作性心房細動には自律神経が大きく関与した特有の日内変動が存在すると報告されており<sup>1-3)</sup>、発作性心房細動発症機転がその好発時間帯に反映され

るとすれば、発症時間帯と有効薬剤との間に深い関連性も推測される。以前、我々は発症時間帯からみた発作性心房細動に対するジソピラミド、アプリンジンならびにシベンゾリンの停止効果・長期再発予防効果を報告し<sup>4-6)</sup>、各抗不整脈薬の特性を活かした選択によ

岩手県立磐井病院 循環器科: 〒021-0015 岩手県一関市山目字前田13; \*弘前大学医学部 第二内科, 青森

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Iwate; \*The Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Aomori

Address for correspondence: KOMATSU T, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Maeda 13, Yamanome, Ichinoseki, Iwate 021-0015

Manuscript received March 23, 2001; revised May 21, 2001; accepted June 13, 2001

り治療効率が向上する可能性を示唆した。

今回、ピルジカイニドの長期再発予防効果を発作性心房細動発症時間帯別に比較し、発作性心房細動発症機転が抗不整脈薬選択の指標となりうるか否かを検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は頻拍発作により日常生活に支障をきたすため加療を希望し、かつ2-4週ごとの定期通院を行っている症候性発作性心房細動81例(男性57例,女性24例,平均年齢 $65 \pm 11$ 歳)である。本研究の対象となった発作性心房細動持続時間は、2時間以上から1.5ヵ月以内(平均 $42.8 \pm 89.1$ 時間)であった。これら全例に、病歴聴取、胸部X線、運動負荷試験ならびに心臓超音波検査などの非観血的検査を、主治医が必要と判断した症例に肺機能検査、胸部コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)ならびに心臓カテーテル検査を施行して、基礎心疾患ならびに基礎肺疾患の有無を判別した。また、頭部血栓塞栓症の有無は臨床症状の出現ならびに全例CTあるいは磁気共鳴像を施行し、画像所見により3mm以上の梗塞巣とした。一方、発作性心房細動発症時間帯の定義は患者受診時のモニター心電図ならびにホルター心電図から発作性心房細動開始時刻により、午前7時から午後5時までの発症を日中型、午後5時から翌朝午前7時までの発症を夜間型、両時間帯の発症を混合型の3群にそれぞれを振り分けた<sup>4,6)</sup>。

なお、うっ血性心不全、重篤な徐脈性不整脈(洞不全症候群、房室ブロック、心室内伝導障害)、肝腎機能障害、妊娠の可能性のある患者、心臓超音波検査で左室駆出率35%以下の症例、遮断薬併用例、無症候性発作性心房細動の症例は対象から除外し、発作性心房細動は自覚症状やホルター心電図所見から一過性持続後自然停止する心房細動と定義した。

### 2. 方法

発作性心房細動の抗不整脈薬による頻拍予防プロトコルは、薬物的あるいは電氣的除細動による洞調律復帰後、ピルジカイニド150mg/dayの経口内服を開始し、全例2-4週間後に標準12誘導心電図ならびにホルター心電図を施行し、2-4週の定期受診ごとに日本光

電製携帯型心電図モニターIEC-1101「Heart Mate」により再発の有無を確認した。その際、投薬開始からの病歴聴取により動悸発作を認めない症例に対して、安静臥位で洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド測定のため採血を上肢静脈より行った。心房細動慢性化は多剤抗不整脈薬治療にもかかわらず、経過観察中に6ヵ月以上、心房細動が治療抵抗性の臨床経過で持続し、かつ一度も洞調律を確認できなかった場合とし、高血圧の定義は随時血圧が収縮期160mmHg以上または拡張期95mmHg以上とした。なお、本検討における血栓塞栓合併症は、研究期間以前に発症した症例も含めた頻度で表記した。

本検討の研究期間は1994年8月-2000年8月に行われ、全症例における平均観察期間は $34.8 \pm 15.9$ ヵ月であった。一方、発症時間帯を分類するために解析対象となった発作性心房細動総イベント回数は261頻拍であり、全症例における無投薬下のホルター心電図平均施行回数は $1.5 \pm 0.3$ 回(1-2回)であり、各発症時間帯別のホルター心電図施行回数は、日中型が $1.4 \pm 0.4$ 回、夜間型が $1.5 \pm 0.3$ 回、混合型が $1.6 \pm 0.3$ 回であり、各群間に有意差は認められなかった。

患者因子の実数値は平均 $\pm$ 標準偏差、洞調律維持期間の実数値は平均 $\pm$ 標準誤差で表記し、3群間の統計学的比較には分散分析法を用いた。分散分析法において有意差が認められたとき、さらにBonferroni法により3群間の比較を行った。また、割合の比較には<sup>2</sup>検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 基礎心肺疾患ならびに発症時間帯の内訳

発作性心房細動81例中、基礎心疾患(+ )は29例(35.8%)にみられ、その内訳は虚血性心疾患15例、心弁膜症6例、肥大型心筋症4例、拡張型心筋症2例、X症候群1例、心房中隔欠損症1例であった。一方、基礎肺疾患(+ )は8例(9.9%)にみられ、その内訳は陳旧性肺結核2例、気管支喘息2例、慢性気管支炎2例、硅肺2例であった。

発作性心房細動81例中の発症時間帯からみた分類は日中型が13例、夜間型が12例、混合型が56例であった。なお、無投薬下で2回ホルター心電図を施行しえた症例中、1回目が日中型に分類された症例が2回目に混合型と分類された症例は5例であり、1回目

**Table 1 Clinical characteristics of patients in the prevention study**

	Day type□ (n = 13) □	Night type□ (n = 12) □	Mixed type□ (n = 56) □	p value
Age( yr ) □	66.0 ± 10.7□	63.8 ± 11.0□	64.3 ± 10.7□	NS□
Male : female□	10 : 3□	10 : 2□	36 : 20□	NS□
Body weight( kg ) □	57.9 ± 8.6 □	57.0 ± 9.0 □	59.3 ± 9.4 □	NS□
Smoking□	2( 15.4 ) □	4( 33.3 ) □	15( 26.8 ) □	NS□
Hypertension□	5( 38.5 ) □	1( 8.3 ) □	27( 48.2 ) □	< 0.05* □
Diabetes mellitus□	3( 23.1 ) □	2( 16.7 ) □	9( 16.1 ) □	NS□
Hyperlipidemia□	3( 23.1 ) □	1( 8.3 ) □	6( 10.7 ) □	NS□
Hyperuricemia□	1( 7.7 ) □	0□	1( 1.8 ) □	NS□
Alcohol□	3( 23.1 ) □	8( 66.7 ) □	27( 48.2 ) □	< 0.05**□
Thromboembolism□	4( 30.8 ) □	1( 8.3 ) □	18( 32.1 ) □	NS

Continuous values are mean ± SD.( ) %. \*Night type vs day type, mixed type. \*\*Night type vs day type.

**Table 2 Clinical characteristics of paroxysmal atrial fibrillation**

	Day type□ (n = 13) □	Night type□ (n = 12) □	Mixed type□ (n = 56) □	p value
□Observed period( month ) □	32.9 ± 14.9□	35.1 ± 17.6□	36.4 ± 16.0□	NS□
□Organic heart disease□	2( 15.4 ) □	6( 50.0 ) □	21( 37.5 ) □	NS□
□Organic pulmonary disease□	0□	2( 16.7 ) □	6( 10.7 ) □	NS□
□Chronic atrial fibrillation□	2( 15.4 ) □	1( 8.3 ) □	15( 26.8 ) □	NS□
□Duration( hr ) □	36.5 ± 58.3□	49.6 ± 103.0□	78.4 ± 210.9□	NS□
□Suffering period( month ) □	28.7 ± 16.8□	30.1 ± 68.4□	26.3 ± 44.3□	NS□
□LVDd( mm ) □	48.2 ± 4.9 □	47.3 ± 5.1 □	45.3 ± 5.3 □	NS□
□LAD( mm ) □	37.8 ± 7.6 □	34.6 ± 5.6 □	34.2 ± 6.7 □	NS□
□LVEF( % ) □	71.4 ± 9.7 □	68.4 ± 8.5 □	69.1 ± 10.4□	NS□
□HANP during SNR( pg/ml ) □	27.1 ± 16.8□	29.4 ± 17.2□	48.7 ± 35.2□	< 0.05*

Continuous values are mean ± SD.( ) %. \*Night type vs day type, mixed type. □

LVDd = left ventricular diastolic dimension; LAD = left atrial dimension; LVEF = left ventricular ejection fraction; HANP = human atrial natriuretic peptide; SNR = sinus nodal rhythm.

が夜間型に分類された症例が2回目に混合型と分類された症例は6例に存在した。

## 2. 患者背景因子の比較

各群における年齢, 体重, 性別, 糖尿病, 高脂血症, 高尿酸血症ならびに血栓塞栓合併症に有意差は認められなかったが, 高血圧は日中型ならびに混合型に比べて有意に夜間型で低率であり( $p < 0.05$ ), 飲酒歴は日中型に比べて有意に夜間型で高率であった( $p < 0.05$ ; **Table 1**). また, 各群における観察期間, 持続時間, 病悩期間, 基礎心肺疾患, 心房細動慢性化例, 心臓超音波検査による左室拡張末期径, 左房径, 左室駆出率

に有意差は認められなかったが, 洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド値は日中型ならびに夜間型に比べて混合型で有意に高値であった( $p < 0.05$ ; **Table 2**).

## 3. 長期再発予防効果

各群における観察期間1, 3, 6, 9, 12ヵ月目の経時的非再発率は, 日中型が76.9%, 69.2%, 61.5%, 53.8%, 53.8%, 夜間型が83.3%, 66.7%, 58.3%, 33.3%, 33.3%, 混合型が58.9%, 37.5%, 26.8%, 25.0%, 21.4%であり, 観察期間12ヵ月目時点で混合型に比べて日中型が有意に高率であった( $p < 0.05$ ; **Fig. 1**).

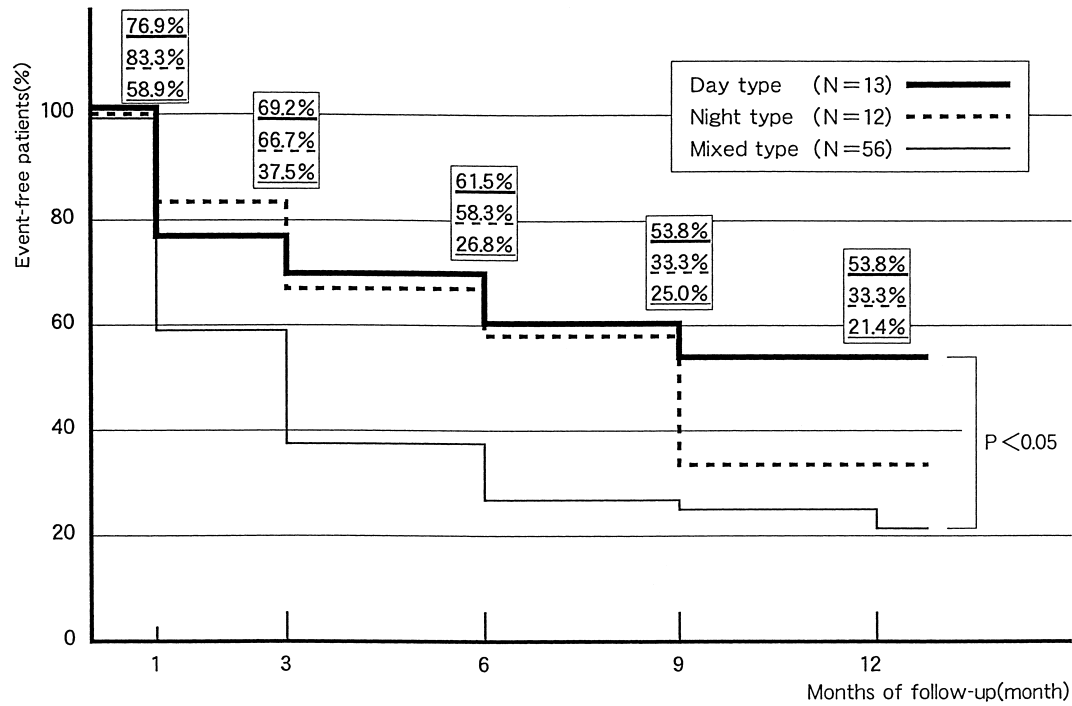


Fig. 1 Prevention of atrial fibrillation showing event-free rates of oral pilsicainide treatment

また、各群における洞調律維持期間は、日中型が  $15.7 \pm 5.0$  カ月、夜間型が  $9.9 \pm 2.7$  カ月、混合型が  $5.7 \pm 1.3$  カ月であり、混合型に比べて日中型で有意に高値であった ( $p < 0.01$ ; Fig. 2)。

考 案

ピルジカイニドは我が国において開発された初の c 群抗不整脈薬であり<sup>7,8)</sup>、臨床濃度における単一心筋細胞に及ぼす薬理的機序には Na チャネル依存性の遅い伝導を抑制して伝導ブロックを生じたり<sup>9)</sup>、post-repolarization refractoriness の延長により心房不応期を延長させる効果が指摘されている<sup>10)</sup>。Na チャネルの結合・解離速度関係からは slow drug として薬物蓄積性や抑制作用を有しており<sup>11)</sup>、従来の a 群抗不整脈薬に代表される intermediate drug<sup>12)</sup>と比較して、より強力な発作性心房細動抑制効果が臨床例においても報告されている<sup>13,14)</sup>。しかしながら、発作性心房細動に対する抗不整脈薬療法は個人的経験や試行錯誤的效果に基づいて投与されている現状である。すなわち、おのこの症例における至適抗不整脈薬が選択されるまでに時間が費やされ、医療効率も考慮すれば不利益な治療戦略と思われる。ゆえに、本研究ではおのこの

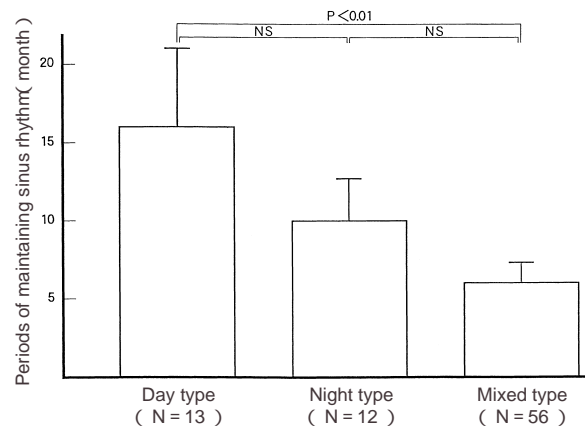


Fig. 2 Period for maintenance of sinus rhythm after oral pilsicainide treatment  
Values are mean  $\pm$  SE.

の症例における臨床的背景に即した薬剤を選択する目的で、発作性心房細動発症時間帯に着目しながら長期再発予防効果を比較した。その結果、ピルジカイニドは夜間型ならびに混合型に比べて日中型に対して顕著な有効性を示す成績であった。この理由に、日中活動時に心拍数の増加に伴い発作性心房細動が誘発されやすい症例では、ピルジカイニドの比較的高頻度刺激に

も増強する心房不応期延長効果<sup>10)</sup>が影響している可能性もある。また、発作性心房細動の誘因となる上室期外収縮がトリガードアクティビティによる肺静脈起源の発火に由来するとの報告<sup>15)</sup>があり、その発症機序に細胞内Ca過負荷が指摘されている。日中活動時に発作性心房細動が誘発されやすい症例では、ことに交感神経が亢進していると仮定すれば、トリガードアクティビティの機序による上室期外収縮は交感神経刺激により増強されうる<sup>16)</sup>。実際、トリガードアクティビティの機序による上室期外収縮がどの程度の割合で存在するのか不明な点も少なくないが、ピルジカイニドは細胞内Ca過負荷を軽減させる作用を有することから<sup>17)</sup>、本機序による上室期外収縮に対する抑制作用が期待できる。さらに、心臓の自律神経活性を評価する心拍変動のスペクトル解析によれば、低周波数帯成分と高周波数帯成分の比は交感神経系の指標であるとされており<sup>18)</sup>、ピルジカイニドはこの比を有意に低下させることから<sup>19)</sup>、交感神経刺激による上室期外収縮に対して有利に作用することも考えられる。今後、発作性心房細動の誘因となる上室期外収縮の日内変動を、抗不整脈薬投与前後で詳細に検討する必要がある。

一方、夜間型の発作性心房細動発症機序には副交感神経との深い関与が指摘されており<sup>20)</sup>、神経末端から放出されたアセチルコリンは、ムスカリン受容体を介して心房筋に多く分布するアセチルコリン感受性Kチャンネルを活性化させ<sup>21)</sup>、心房筋の不応期短縮をもたらす。以前、我々はムスカリン受容体遮断作用を持つジソピラミドやアセチルコリン感受性Kチャンネル遮断作用を持つシベンゾリンが、夜間型発作性心房細動に対する停止ならびに長期再発予防効果に有効な薬剤であることを報告した<sup>4,6)</sup>。しかしながら、ピルジカイニドの単一心筋細胞に及ぼす薬理学的機序は主にNaチャンネル遮断作用のみであり<sup>7,8)</sup>、本研究において抗コリン作用を有しないピルジカイニドの薬剤特性を裏づける結果となった。また、混合型の発作性心房細動発症機序については、もとより発症時間帯に抑揚を有しないことから自律神経の関与が少なく、むしろ心房筋自体の原因がより大きく影響していた可能性もある。本研究のように、発症時間帯別のピルジカイニドによる長期再発予防を詳細に検討した報告は、我々が

調べた範囲では見当たらない。

本研究の問題点として、心電図上明らかに確認された発作性心房細動のみを採用していることが挙げられる。有症候性発作性心房細動例におけるホルター心電図を検討した報告では、すべての頻拍発作を必ずしも自覚しているわけではなく、むしろ無症候性発作性心房細動が有症候性発作性心房細動の12倍の頻度で多くみられ<sup>22)</sup>、本研究における無投薬下のホルター心電図施行回数も平均1.5回であり、その後の追跡調査によりおのおのの症例における発作性心房細動発症時間帯の区分が変わる可能性がある。しかし、携帯型心電図記憶装置(カルジオフォン)によれば、発作性心房細動例における動悸時の3-7割が洞性頻脈や上室期外収縮であったとの報告もあり<sup>23)</sup>、一概に自覚症状のみでは発作性心房細動を正確に把握しているわけでもなく、方法論的限界と思われる。また、ピルジカイニドは実験的<sup>24)</sup>ならびに臨床的<sup>25)</sup>に房室伝導時間を延長させる作用があることから、投薬後の発作性心房細動再発例における心室徐拍効果により自覚症状が不明瞭となった症例も存在した可能性がある。

一方、本研究では発作性心房細動発症時間帯から日中型(午前7時から午後5時までの出現)、夜間型(午後5時から翌朝午前7時までの出現)、混合型(両時間帯に出現)に便宜上分類した。しかしながら、本分類の正当性を確認するためには、発症時間帯と発作直前の心拍変動スペクトル解析による自律神経依存関係との関連を明確にする必要がある<sup>26,27)</sup>。

最後に、抗不整脈薬による予防効果を評価する際に注意すべき点は、各対象群における患者背景因子に偏りが無いことを明記したうえで検討を加えることが重要である。かかる規定因子として、年齢<sup>28)</sup>、左房径<sup>29)</sup>、基礎心疾患<sup>30)</sup>ならびに病歴期間<sup>31)</sup>が指摘されており、本研究は各規定因子に影響されないことを確認したうえでこの検討であることを付記しておく。

## 結 語

発作性心房細動に対するピルジカイニドの長期再発予防効果は、日中単独発症型に顕著な有効性を示すことが明らかとなった。今後、発作性心房細動発症時間帯から抗不整脈薬を選択するアプローチは、治療効率のうえで有用な治療戦略となる可能性がある。

## 要 約

目 的: 発作性心房細動例の発症時間帯からみた抗不整脈薬ピルジカイニドの長期予防効果を検討する。

方 法: 発作性心房細動81例(男性57例,女性24例,平均年齢 $65 \pm 11$ 歳)を対象に,発症時間帯から日中型(午前7時から午後5時まで;13例),夜間型(午後5時から午前7時まで;12例),混合型(両時間帯に出現;56例)に分け,各群におけるピルジカイニド150mg/day内服後の長期予防効果(観察期間 $35.4 \pm 16.1$ ヵ月)を比較した。なお,予防効果の判定は内服開始後の洞調律維持期間ならびに経時的非再発率とした。

結 果: 1)患者背景因子は高血圧合併が夜間型(8.3%)に比べて日中型(38.5%)ならびに混合型(48.2%)で有意に高率であり( $p < 0.05$ ),洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド値は日中型ならびに夜間型に比べて混合型で有意に高値であった( $p < 0.05$ )。2)洞調律維持期間は日中型 $15.7 \pm 5.0$ ヵ月,夜間型 $9.9 \pm 2.7$ ヵ月,混合型 $5.7 \pm 1.3$ ヵ月であり,混合型に比べて有意に日中型で高値であった(平均 $\pm$ 標準誤差, $p < 0.01$ )。3)観察期間1,3,6,9,12ヵ月目の各群における経時的非再発率は日中型:76.9%,69.2%,61.5%,53.8%,53.8%,夜間型:83.3%,66.7%,58.3%,33.3%,33.3%,混合型:58.9%,37.5%,26.8%,25.0%,21.4%であり,観察期間12ヵ月目時点で日中型が混合型に比べて有意に高率であった( $p < 0.05$ )。

結 語: ピルジカイニドは日中発症型発作性心房細動例の長期予防効果に顕著な有効性を示す薬剤であることが示唆された。

*J Cardiol* 2001 Oct; 38(4): 211 - 217

## 文 献

- 1) Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, Omata M: Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; **96**: 1537 - 1541
- 2) Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti PA, Utari P, Bertini G: The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 453 - 455
- 3) Sopher SM, Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD, Camm AJ, Malik M: Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; **21**: 2445 - 2449
- 4) 小松 隆, 蓬田邦彦, 中村 紳, 斎藤栄太, 小林孝男, 木村正雄, 大和田真玄, 奥村 謙: 発症時間帯からみた発作性心房細動に対するDisopyramideの停止効果・長期予防効果. *心臓* 2001; **33**: 29 - 35
- 5) 木村正雄, 小松 隆, 中村 紳, 大和田真玄, 奥村 謙: 発作性心房細動の発症時間帯とaprimidineの停止・長期予防効果. *不整脈* 2000; **16**(Suppl): 245
- 6) Komatsu T, Nakamura S, Kimura M, Owada S, Saito E, Kobayashi T, Okumura K: Efficacy of cibenzoline in the termination and long-term prevention of paroxysmal atrial fibrillation: Analysis based on the time of onset. *J Cardiol* 2001; **37**: 75 - 82 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Miyano S, Sumoto K, Satoh F, Shima K, Hayashimatsu M, Morita M, Aisaka K, Noguchi T: New antiarrhythmic agents: N-aryl-8-pyrrolizidinealkanamides. *J Med Chem* 1985; **28**: 714 - 717
- 8) Hattori Y, Inomata N, Aisaka K, Ishihara T: Electrophysiological actions of N-(2, 6-dimethylphenyl)-8-pyrrolizidine-acetamide hydrochloride hemihydrate(SUN 1165), a new antiarrhythmic agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8**: 998 - 1002
- 9) Iwasa A, Okumura K, Tabuchi T, Tsuchiya T, Tsunoda R, Matsunaga T, Tayama S, Yasue H: Effects of pilsicainide and propafenone on vagally induced atrial fibrillation: Role of suppressant effect in conductivity. *Eur J Pharmacol* 1998; **356**: 31 - 40
- 10) Kanki H, Mitamura H, Takatsuki S, Sueyoshi K, Shinagawa K, Sato T, Ogawa S: Postrepolarization refractoriness as a potential anti-atrial fibrillation mechanism of pilsicainide, a pure sodium channel blocker with slow recovery kinetics. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; **12**: 475 - 482
- 11) Hattori Y, Hidaka T, Aisaka K, Satoh F, Ishihara T: Effect of SUN 1165, a new potent antiarrhythmic agent, on the kinetics of rate-dependent block of Na channels and ventricular conduction of extra-systoles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; **11**: 407 - 412
- 12) 小川 聡, 杉本恒明, 平岡昌和, 井上 博, 笠貫 宏, 加藤貴雄, 児玉逸雄, 三田村秀雄: Sicilian Gambitに基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成に向けて: 日本心電学会抗不整脈薬ガイドライン委員会報告. *心電図* 1997; **17**: 192 - 197
- 13) 池田信男, 外山淳治, 山田和生, 横田充弘, 加藤林也, 大野三良, 中島光好: 発作性心房細動, 発作性心房粗動および発作性心房頻拍に対するピルジカイニドとゾピラミドの有効性と安全性の比較検討. *心電図* 1999; **19**: 332 - 343
- 14) 小松 隆, 中村 紳, 斎藤栄太, 小林孝男, 熊谷浩司, 木村正雄, 大和田真玄, 奥村 謙: aおよびb群薬治療抵抗性心房細動に対するpilsicainide, flecainideな

*J Cardiol* 2001 Oct; 38(4): 211-217

- らびに bepridil の長期予防効果 . 心臓 2000 ; 32 : 699 - 705
- 15 ) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 659 - 666
- 16 ) Wit AL, Rosen MR: After depolarizations and triggered activity: Distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. *in* The Heart and Cardiovascular System (ed by Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan J) Raven Press, New York, 1992 ; pp 2113 - 2163
- 17 ) Kihara Y, Inoko M, Hatakeyama N, Momose Y, Sasayama S: Mechanisms of negative inotropic effects of class c antiarrhythmic agents: Comparative study of the effects of flecainide and pilsicainide on intracellular calcium handling in dog ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 ; 27 : 42 - 51
- 18 ) Ewing DJ, Neilson JM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984 ; 52 : 396 - 402
- 19 ) 犀川哲典, 伊東盛夫, 有田 眞: 心室性期外収縮の心拍依存性と各種抗不整脈薬の効果 . 心臓 1994 ; 26 : 442 - 451
- 20 ) Coumel P: Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. *in* Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies (ed by Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF) Futura, Armonk, 1994 ; pp 171 - 185
- 21 ) Ninomiya I: Direct evidence of nonuniform distribution of vagal effects on the dog atria. *Circ Res* 1966 ; 19 : 576 - 583
- 22 ) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994 ; 89 : 224 - 227
- 23 ) 三田村秀雄, 小川 聡: 発作性心房細動に対する 群抗不整脈薬の予防効果: KICS . 第6回サンリズムシンポジウム抄録集, 東京, 1996
- 24 ) Hidaka T, Hamasaki S, Aisaka K, Ishihara T, Morita M, Toyama J, Yamada K: N-(2, 6-dimethylphenyl)-8-pyrrolizidineacetamide hydrochloride hemihydrate (SUN 1165) , a new antiarrhythmic agent: Effects on cardiac conduction. *Arzneimittelforschung* 1985 ; 35 : 1381 - 1386
- 25 ) 寺沢哲郎, 鈴木正之, 後藤 直, 加藤林也, 林 博史, 伊藤昭男, 石川真一, 近松 均, 外畑 巖: SUN1165 の電気生理学的作用と上室頻拍予防効果 . 心臓 1990 ; 22 : 918 - 926
- 26 ) 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 . 心臓ペースング 1991 ; 7 : 360 - 364
- 27 ) 斎藤寛和, 佐々部典子, 大阪元久, 井野 威, 新 博次, 加藤貴雄, 岸田 浩, 早川弘一: 発作性頻脈性不整脈発症時の自律神経活動 . 心電図 1993 ; 13 : 181 - 188
- 28 ) Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, Page RL, Pritchett EL: Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 1993 ; 87 : 1114 - 1122
- 29 ) Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS: Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 124 - 127
- 30 ) Suttrop MJ, Kingma JH, Koomen EM, van t Hof A, Tijssen JG, Lie KI: Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal ventricular function. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 710 - 713
- 31 ) 小松 隆, 中村 紳, 斎藤栄太, 小林孝男, 熊谷浩司, 奥村 謙: 病歴期間からみた発作性心房細動に対する抗不整脈薬の長期予防効果 . 心電図 2000 ; 20 : 27 - 32