

シベンゾリンによる発作性心房細動の長期再発予防効果と心房性ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度との関連

Relationship Between Long-Term Preventive Efficacy of Cibenzoline and Atrial Natriuretic Peptide in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

小松 隆
中村 紳
木村 正雄
大和田真玄
蓬田 邦彦
亀田 邦彦*
及川 広一*
富田 泰史*
奥村 謙*

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

Abstract

Objectives. The relationship between the long-term efficacy of the antiarrhythmic agent cibenzoline in preventing lone paroxysmal atrial fibrillation (PAf) and plasma concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP) and catecholamine was investigated during sinus rhythm and PAf.

Methods. Plasma concentrations of ANP, epinephrine, norepinephrine and dopamine during sinus rhythm and PAf were measured in 87 patients (70 men, 17 women, mean age 64 ± 11 years) with lone-PAf. All patients received cibenzoline (300 mg/day) after cardioversion, and they were divided into the no recurrence group ($n = 28$) and the recurrence group ($n = 59$). Mean follow-up period was 41 ± 29 months.

Results. The plasma concentration of ANP was significantly higher during PAf (110.2 ± 65.0 pg/ml) than during sinus rhythm (39.9 ± 27.8 pg/ml, $p < 0.01$) for all patients. The concentrations of epinephrine, norepinephrine and dopamine during PAf were all similar to those during sinus rhythm. Patient characteristics showed no statistically significant difference between the no recurrence and recurrence groups. In the recurrence group, the incidence of thromboembolism was significantly higher (30.5% vs 10.7%) and the period of PAf was significantly longer (26.8 ± 43.6 vs 12.4 ± 21.2 months) than in the no recurrence group (both, $p < 0.05$). The plasma concentrations of ANP during sinus rhythm were similar in the no recurrence group (33.1 ± 20.1 pg/ml) and the recurrence group (43.5 ± 30.3 pg/ml), but was significantly higher during PAf in the no recurrence group (142.6 ± 76.5 pg/ml) than in the recurrence group (95.8 ± 54.2 pg/ml, $p < 0.01$). The ratio of ANP level during PAf to that during sinus rhythm in the no recurrence group (5.0 ± 2.5) was significantly greater than that in the recurrence group (3.2 ± 2.5 , $p < 0.01$).

Conclusions. Patients without recurrence of PAf under treatment with cibenzoline have preserved capacity of ANP secretion compared with patients with recurrence.

J Cardiol 2002 Feb; 39(2): 93-99

Key Words

■Atrial fibrillation ■Drug therapy (cibenzoline) ■Natriuretic peptides, atrial
■Prevention

岩手県立磐井病院 循環器科: 〒021-8533 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 021-8533

Manuscript received July 5, 2001; revised October 29 and December 13, 2001; accepted December 14, 2001

はじめに

心臓由来の神経体液因子には、ヒト心房性Na利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)と脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)がその代表として挙げられる。ANPは1981年、de Boldら¹⁾によってラット心房からNa利尿作用を持つ物質が抽出され、1984年、Kangawaら²⁾によって28個のアミノ酸による環状構造を有するペプチドであることが明らかにされた。ANPはそのほとんどが心房筋で生合成されており^{3,4)}、血中を循環しているANPも心房筋由来といわれている⁵⁾。心不全を認めない上室頻拍の症例においても、頻拍時の心房圧上昇⁶⁾や機械的刺激⁷⁾によりその分泌は促進される。その分泌様式は、速やかに直接血中に放出される場合と分泌顆粒内に一時濃縮・貯蔵された後に放出される場合とがあり、その半減期も2.5分と短い³⁾。発作性心房細動例においても、頻拍により血中ANP値は急激に上昇し⁸⁾、洞調律復帰により早期に低下し、さらに洞調律復帰から30分以内に頻拍前値と同等まで回復することが報告されている^{8,9)}。一方、BNPは頻拍自体のみでは分泌の程度が弱く、ANPとは明らかに異なった反応を示す。

以前、我々は孤立性発作性心房細動におけるANP・カテコールアミン分泌能と薬物による除細動効果との関連を検討し、効果を認める症例はANP分泌能が良好であることを報告したが¹⁰⁾、再発予防効果における臨床的意義はいまだ不明な点が多い。今回、我々は発作性心房細動に対する洞調律時ならびに発作性心房細動時のANP・カテコールアミン値の変動と抗不整脈薬による長期再発予防効果との関連を検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は動悸発作により日常生活に支障をきたすために加療を希望して当院を受診し、かつ2-4週ごとの定期通院を行っている発作性心房細動87例(男性70例、女性17例、平均年齢 64 ± 11 歳)である。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のうちに自然停止する心房細動と定義し、本研究の対象例における発作性心房細動持続時間は平均 41.6 ± 77.8 時間、シベンゾリン70mg静脈内投与後30

分以内の薬物による除細動効果を認めた症例は31例中16例(51.6%)であった。これらの全例に運動負荷試験ならびに心エコー図検査などの非観血的検査を、一部の症例に心臓カテーテル検査を施行して、基礎心疾患の有無を判別した。また、全例に病歴聴取ならびに胸部X線検査を施行し、異常所見を認めた症例に対してさらに肺機能検査ならびに胸部コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)検査を追加し、基礎肺疾患を有する群ならびに基礎肺疾患を有しない群の2群に区別した。なお、肺機能検査では慢性閉塞性肺疾患における1秒率70%以下を有意所見と診断した。その結果、基礎肺疾患は発作性心房細動87例中8例(9.2%)に認められ、その内訳は気管支喘息4例、慢性気管支炎2例、陳旧性肺結核2例であった。さらに、虚血性脳卒中の診断は臨床症状の出現、ならびに全例における脳CTあるいは磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)での3mm以上の梗塞巣の有無により判定した。

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)、検査値に異常を認める肝腎機能障害、妊娠の可能性がある患者、心エコー図検査で左室駆出率35%以下の症例、)断薬併用例は対象から除外した。

2. 方法

薬物あるいは電氣的除細動前に標準12誘導心電図で発作性心房細動を確認し、安静臥位により静脈ルートを確認後、発作性心房細動時のANP、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドパミンの採血を施行した。薬物あるいは電氣的除細動による洞調律復帰後、抗不整脈薬による発作性心房細動の予防目的でシベンゾリン300mg/dayの経口内服を開始した。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、受診ごとに簡易携帯用モニター心電図により再発の有無を確認した。その際、病歴聴取により投薬開始から再発を認めない症例に対しては、安静仰臥位により洞調律時ANP、エピネフリン、ノルエピネフリンならびにドパミン測定の採血を、再発を認めた症例は他剤抗不整脈薬により洞調律維持が確認されてから2-4週間後に上肢静脈より採血を行った。

一方、発作性心房細動発症時間帯の定義はモニター心電図ならびにホルター心電図の記録所見や受診時に

Table 1 Clinical characteristics of patients

	No recurrence group□ (n = 28) □	Recurrence group□ (n = 59) □	p value
Age(yr) □	63.6 ± 10.8□	64.3 ± 10.9□	NS□
Male : female□	22 : 6□	48 : 11□	NS□
Suffering period(months) □	12.4 ± 21.2□	26.8 ± 43.6□	< 0.05□
LVDd(mm) □	46.2 ± 7.1 □	46.0 ± 5.9 □	NS□
LAD(mm) □	33.8 ± 6.5 □	35.3 ± 6.9 □	NS□
LVEF (%) □	71.9 ± 7.8 □	69.2 ± 11.2□	NS□
Pulmonary disease□	3(10.7) □	5(8.5) □	NS□
Thromboembolism□	3(10.7) □	18(30.5) □	< 0.05□
Calcium antagonist□	10(35.7) □	23(37.3) □	NS□
ACE inhibitor□	6(21.4) □	16(27.1) □	NS□
Time of onset□	□	□	□
Day : Night : Mixed type	9 : 9 : 10	6 : 9 : 44	NS

Continuous values are mean ± SD.() % □

LVDd = left ventricular diastolic dimension ; LAD = left atrial dimension ; LVEF = left ventricular ejection fraction ; ACE = angiotensin converting enzyme.

すでに発作性心房細動を認めた症例に対して、同様の症状が開始した時刻により、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群として、それぞれに振り分けた^{11,12)}。また、高血圧の定義は随時血圧が収縮期160 mmHg以上または拡張期95 mmHg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。

以下、シベンゾリン内服後に再発を認めなかった群(非再発群, 28例)、再発を認めた群(再発群, 59例)の2群に区別して、各群における患者因子、洞調律時ならびに発作性心房細動時のANP、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドパミンを比較した。発症時間帯による分類の際に解析対象となった発作性心房細動の総イベント回数は146頻拍であり、各症例における無投薬下のホルター心電図の平均施行回数は1.6 ± 0.3回であった。本検討の研究期間は1994年8月 - 2000年8月で、全例における予防効果判定の平均観察期間は41.2 ± 29.3ヵ月であった。実数値は平均 ± 標準偏差で表記し、統計学的解析は各群間の非連続量は²検定、対応のない2群間の連続量は対応のない t 検定、対応のある2群間の連続量は対応のある t 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 全例におけるANP・エピネフリン・ノルエピネフリン・ドパミン値の洞調律時ならびに発作性心房細動時の変動

血中ANP値は洞調律時39.9 ± 27.8、発作性心房細動時110.2 ± 65.0 pg/mlであり、3倍前後の有意な上昇を認めた($p < 0.01$)。一方、血中エピネフリン値は洞調律時59.8 ± 39.1、発作性心房細動時63.3 ± 48.5 pg/ml、血中ノルエピネフリン値は洞調律時606.5 ± 295.6、発作性心房細動時664.3 ± 329.8 pg/ml、血中ドパミン値は洞調律時20.1 ± 11.8、発作性心房細動時23.6 ± 14.8 pg/mlであり、有意な変動を認めなかった。

2. 患者背景因子の比較

患者背景をTable 1に示す。各群における年齢、性別、体重、高血圧、糖尿病、喫煙、心エコー図検査による左室拡張末期径、左房径、左室駆出率、基礎肺疾患の有無、Ca拮抗薬ならびにアンジオテンシン変換酵素阻害薬内服例、発症時間帯、洞調律時ならびに発作性心房細動時における心拍数、血圧に有意差を認めなかった。しかし初発症状からみた病期期間は非再発群12.4 ± 21.2、再発群26.8 ± 43.6ヵ月、血栓塞栓合併

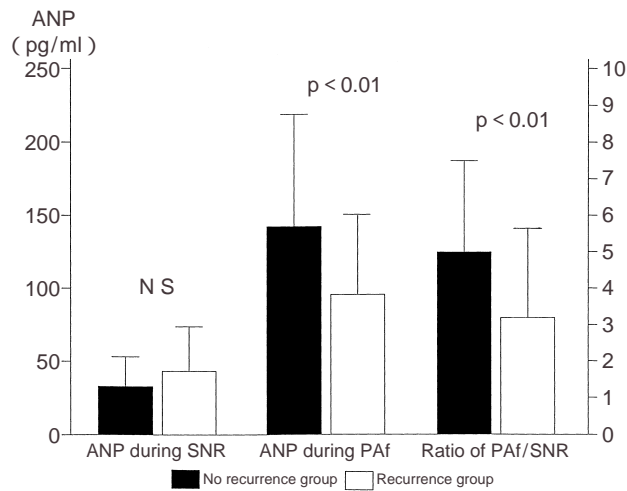


Fig. 1 Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide during sinus rhythm and paroxysmal atrial fibrillation

ANP = atrial natriuretic peptide; SNR = sinus nodal rhythm; PAF = paroxysmal atrial fibrillation.

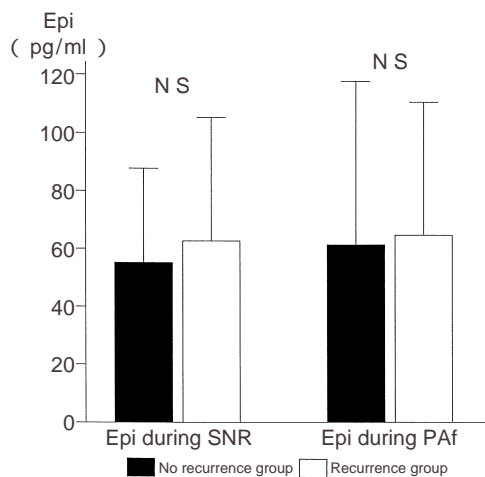


Fig. 2 Plasma concentrations of epinephrine during sinus rhythm and paroxysmal atrial fibrillation

Epi = epinephrine. Other abbreviations as in Fig. 1.

症は非再発群 28 例中 3 例 (10.7%), 再発群 59 例中 18 例 (30.5%) と、いずれも非再発群に比べて再発群で有意に高値であった (それぞれ $p < 0.05$; Table 1).

3. 洞調律時ならびに発作性心房細動時における ANP 値変動の比較

洞調律時 ANP 値は非再発群 33.1 ± 20.1 , 再発群 43.5 ± 30.3 pg/ml であり, 各群間に有意差を認めなかったが, 発作性心房細動時 ANP 値は非再発群 $142.6 \pm$

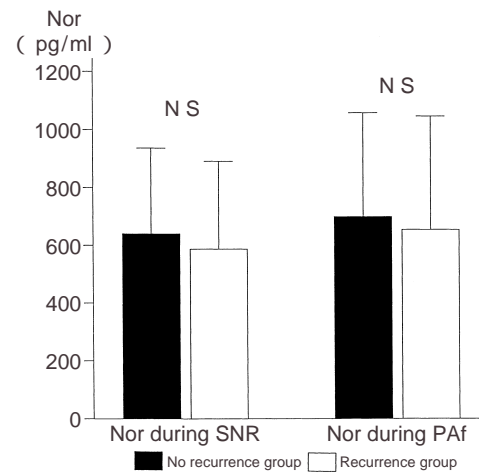


Fig. 3 Plasma concentrations of norepinephrine during sinus rhythm and paroxysmal atrial fibrillation

Nor = norepinephrine. Other abbreviations as in Fig. 1.

76.5, 再発群 95.8 ± 54.2 pg/ml であり, 再発群に比べて非再発群で有意に高値であった ($p < 0.01$). また, 発作性心房細動時/洞調律時 ANP 比は, 非再発群 5.0 ± 2.5 , 再発群 3.2 ± 2.5 であり, 再発群に比べて非再発群で有意に高値であった ($p < 0.01$; Fig. 1).

4. 洞調律時ならびに発作性心房細動時におけるエピネフリン・ノルエピネフリン・ドパミン値変動の比較

洞調律時エピネフリン値は非再発群 55.4 ± 32.5 , 再発群 62.9 ± 42.5 pg/ml, 発作性心房細動時エピネフリン値は非再発群 61.6 ± 56.2 , 再発群 64.9 ± 45.8 pg/ml であり, 各群間に有意差を認めなかった (Fig. 2). 洞調律時ノルエピネフリン値は非再発群 640.5 ± 295.9 , 再発群 589.1 ± 300.2 pg/ml, 発作性心房細動時ノルエピネフリン値は非再発群 701.3 ± 357.7 , 再発群 656.5 ± 320.9 pg/ml であり, 各群間に有意差を認めなかった (Fig. 3). 洞調律時ドパミン値は非再発群 21.3 ± 11.7 , 再発群 20.3 ± 11.8 pg/ml, 発作性心房細動時ドパミン値は非再発群 27.0 ± 14.6 , 再発群 24.2 ± 15.0 pg/ml であり, 各群間に有意差を認めなかった.

5. 発作性心房細動病期 1 ヶ月未満例における ANP 値, エピネフリン・ノルエピネフリン・ドパミン値変動の比較

本検討では非再発群ならびに再発群における病期

Table 2 Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide, epinephrine, norepinephrine and dopamine during sinus rhythm and paroxysmal atrial fibrillation in patients with duration less than 24 hours from the onset

	No recurrence group□ (n = 19) □	Recurrence group□ (n = 34) □	p value
ANP during SNR(pg/ml) □	37.9 ± 21.3□	41.0 ± 25.9□	NS□
ANP during PAF(pg/ml) □	168.2 ± 75.5 □	93.0 ± 38.7□	< 0.01□
Ratio of ANP(PAF/SNR) □	5.3 ± 2.8□	3.4 ± 3.5□	< 0.05□
Epi during SNR(pg/ml) □	54.2 ± 35.7□	65.2 ± 36.8□	NS□
Epi during PAF(pg/ml) □	52.1 ± 31.0□	70.6 ± 38.9□	NS□
Nor during SNR(pg/ml) □	685.0 ± 338.8□	552.8 ± 256.4□	NS□
Nor during PAF(pg/ml) □	763.5 ± 390.6□	677.3 ± 375.8□	NS□
Dop during SNR(pg/ml) □	22.0 ± 12.0□	19.0 ± 8.8 □	NS□
Dop during PAF(pg/ml) □	28.0 ± 12.1	23.0 ± 13.8	NS

Continuous values are mean ± SD.□
Abbreviations as in Figs. 1 - 3.

間にばらつきが大きいことから、各群の病愆期間1ヵ月未満例における変動を検討に加えた。その結果、洞調律時ANP値は非再発群37.9 ± 21.3、再発群41.0 ± 25.9pg/mlであり、各群間に有意差を認めなかったが、発作性心房細動時ANP値は非再発群168.2 ± 75.5、再発群93.0 ± 38.7pg/mlであり、再発群に比べて非再発群で有意に高値であった($p < 0.01$)。また、発作性心房細動時/洞調律時ANP比は非再発群5.3 ± 2.8、再発群3.4 ± 3.5であり、再発群に比べて非再発群で有意に高値であった($p < 0.05$)。一方、洞調律時エピネフリン値は非再発群54.2 ± 35.7、再発群65.2 ± 36.8pg/ml、発作性心房細動時エピネフリン値は非再発群52.1 ± 31.0、再発群70.6 ± 38.9pg/ml、洞調律時ノルエピネフリン値は非再発群685.0 ± 338.8、再発群552.8 ± 256.4pg/ml、発作性心房細動時ノルエピネフリン値は非再発群763.5 ± 390.6、再発群677.3 ± 375.8pg/ml、洞調律時ドパミン値は非再発群22.0 ± 12.0、再発群19.0 ± 8.8pg/ml、発作性心房細動時ドパミン値は非再発群28.0 ± 12.1、再発群23.0 ± 13.8pg/mlであり、いずれも各群間に有意差を認めなかった(Table 2)。

考 案

近年、分子生物学的手法の応用により心筋細胞膜チャンネル・受容体の分子構造が解明され、抗不整脈薬の作用機序を電気生理学的側面のみならず、分子レベ

ルでも理解されつつある。抗不整脈薬の主なる作用部位は細胞膜チャンネルに存在し、その薬物的修飾により抗不整脈作用が発揮される。すなわち、心筋細胞の組織傷害により細胞膜チャンネル構造が変化し、抗不整脈薬の薬理作用が減弱されうことは容易に推察される。しかし、日常診療にあたって心房筋の組織傷害を簡便に反映できる指標はほとんど見当たらなかった。末梢血中のANPはその大部分が心房筋由来であり、頻拍による機械的刺激により速やかに放出されることから、本検討では発作性心房細動時/洞調律時ANP比に注目し、かかるANP分泌能と心房筋傷害ならびに抗不整脈薬による長期再発予防効果との関連について検討を加えた。その結果、ANP分泌能が保たれている発作性心房細動例では、心房筋の傷害が少ない可能性があり、シベンゾリンに対する薬効が再発予防効果を含めて期待されうることが明らかとなった。

一般に、発作性心房細動例におけるANP分泌能の規定因子として、年齢¹³⁾、糖尿病¹³⁾、左房径¹⁴⁾、病愆期間¹⁵⁾ならびにCa拮抗薬⁹⁾の内服が報告されており、左房径や病愆期間、Ca拮抗薬の内服で負の相関を、年齢や糖尿病で正の相関を認めるといわれている。そこで、本検討では患者背景因子を非再発群と再発群とで比較したところ、年齢、糖尿病、左房径ならびにCa拮抗薬内服では2群間に有意差を認めなかったが、再発群が非再発群に比べて病愆期間が有意に長く、従来の報告¹⁶⁾を支持する結果であった。さらに、病愆期

間を1ヵ月未満の症例に限定してANP値の比較を加えたところ、病悩期間が短い症例においても非再発群は再発群に比べて、発作性心房細動時ANP値ならびに発作性心房細動時/洞調律時ANP比が有意に高値である同様の結果が得られた。すなわち、薬物による再発予防効果が良好な症例は、心房筋の内因性循環ペプチドの1つであるANPの分泌予備能がより温存され、心房筋細胞に対する傷害がより少ない状態であった可能性も示唆される。短時間持続(6時間未満)の発作性心房細動例における洞調律自然復帰の規定因子を検討したMattioliら¹⁷⁾の報告では、夜間発症型と発作性心房細動時の高いANP値がその予測に有用という。慢性心房細動例に対するANP分泌能を検討したVan Den Bergら¹³⁾の報告でも、心房細動の持続によりANP分泌能が経時的に低下し、心房筋細胞の変性がその原因であると推察している。本検討では心房筋細胞の変性や線維化などの病理学的検討を行っておらず、ANP分泌能との直接的な関連を評価できない限界点がある。しかしながら、前述した報告を踏まえれば、ANP分泌能と心房細動の洞調律維持や慢性化との密接な関連が示唆される。本検討のように、発作性心房細動例に対する薬物による再発予防効果とANP分泌能との関連についての詳細な報告は、我々が調べた範囲では見当たらない。

一方、本検討では発作性心房細動例における洞調律

時ならびに発作性心房細動時の血中カテコールアミン値の変動についても比較したが、薬物による再発予防効果と血中カテコールアミン値との間に明確な関連を指摘できなかった。今回の結果は、電氣的除細動効果と血中カテコールアミン値との関連を検討した報告^{15,18)}や薬物の除細動効果と血中カテコールアミン値との関連を検討した報告¹⁰⁾と同様の結論であった。

本検討のANP値測定は末梢静脈血から行われており、体位や採血部位の影響も考慮する必要がある。ANP分泌は仰臥位で亢進し、立位で低下するため¹⁹⁾、本検討では安静仰臥位での採血に統一した。また、ANPは主として冠静脈洞を介して右房から全身循環へ放出されるが、右房血ANP値は末梢静脈血より高値であるものの²⁰⁾、両者の濃度変化に良好な相関が指摘されており^{15,21)}、採血部位が本検討の結果に影響を及ぼす可能性は低いと考えている。

結 語

薬物により再発予防効果がみられた洞調律時・発作性心房細動時のヒトANPの血中濃度の変化の臨床的意義を検討した。抗不整脈薬療法による長期再発予防効果が良好な症例では、心房筋由来の内因性循環ペプチドの1つであるANP分泌能が保たれており、心房筋の傷害が少ないことが示唆された。

要 約

目的: 孤立性発作性心房細動に対するシベンゾリンの長期再発予防効果と洞調律時および発作性心房細動時のヒト心房性Na利尿ペプチド(ANP)ならびにカテコールアミン血中濃度の関連性を検討し、これら神経体液性因子測定 of 臨床的意義を検討する。

方 法: 発作性心房細動87例(男性70例, 女性17例, 年齢 64 ± 11 歳)を対象に、洞調律時ならびに心房細動時血中ANP, エピネフリン, ノルエピネフリン, ドパミン濃度の変動を測定し、除細動後の観察期間 41 ± 29 ヵ月におけるシベンゾリン300mg/dayの予防効果を非再発群(28例)と再発群(59例)に振り分け検討した。

結 果: 発作性心房細動87例における洞調律時のANP値は 39.9 ± 27.8 pg/ml, 心房細動時のANP値は 110.2 ± 65.0 pg/mlであり、約3倍の有意な上昇を認めたが($p < 0.01$), カテコールアミン値には有意の変動を認めなかった。非再発群と再発群の患者背景因子(年齢, 性差, 基礎肺疾患, Ca拮抗薬内服例, アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服例, 心エコー図指標, 発症時間帯)に有意差を認めなかったが、病悩期間は非再発群 12.4 ± 21.2 ヵ月, 再発群 26.8 ± 43.6 ヵ月で、有意に再発群で高値であり($p < 0.05$), 血栓塞栓症は非再発群3例(10.7%), 再発群18例(30.5%)で、有意に再発群で高率であった($p < 0.05$)。非再発群の洞調律時ANP値は 33.1 ± 20.1 pg/ml, 再発群の洞調律時ANP値は 43.5 ± 30.3 pg/mlで有意差を認めなかったが、非再発群の発作性心房細動時ANP値は

142.6 ± 76.5 pg/ml, 再発群では95.8 ± 54.2 pg/ml, 発作性心房細動時/洞調律時 ANP 比は非再発群 5.0 ± 2.5, 再発群 3.2 ± 2.5 であり, 有意に非再発群で高値であった ($p < 0.01$). 各群でのカテコールアミン値には有意差を認めなかった.

結 語: シベンゾリンによる長期予防効果が良好な症例は ANP 分泌能が保たれ, より心房筋に対する傷害が少ないことが示唆された.

J Cardiol 2002 Feb; 39(2): 93 - 99

文 献

- 1) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; **28**: 89 - 94
- 2) Kangawa K, Mastuo H: Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **118**: 131 - 139
- 3) Anderson JV, Donkier J, Payne N, Beacham J, Slater JD, Bloom SR: Atrial natriuretic peptide: Evidence of action as a natriuretic hormone at physiological plasma concentrations in man. *Clin Sci* 1987; **72**: 305 - 312
- 4) Bolli P, Muller FB, Linder L, Raine AE, Resink TJ, Erne P, Kiowski W, Ritz R, Buhler FR: The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; **75**: 221 - 228
- 5) Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H: Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system: I. Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; **10**: 907 - 912
- 6) Burnett JC Jr, Osborn MJ, Hammill SC, Heublein DM: The role of frequency of atrial contraction versus atrial pressure in atrial natriuretic peptide release. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 881 - 884
- 7) Obata K, Yasue H, Horio Y, Naomi S, Umeda T, Sato T, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H: Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am Heart J* 1987; **113**: 845 - 847
- 8) Berglund H, Boukter S, Theodorsson E, Vallin H, Edhag O: Raised plasma concentrations of atrial natriuretic peptide are independent of left atrial dimensions in patients with chronic fibrillation. *Br Heart J* 1998; **64**: 9 - 13
- 9) Crozier IG, Ikram H, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG: Atrial natriuretic peptide in spontaneous tachycardias. *Br Heart J* 1987; **58**: 96 - 100
- 10) 小松 隆, 中村 紳, 齋藤栄太, 熊谷浩司, 小林孝男, 木村正雄, 大和田真玄, 奥村 謙: 発作性心房細動例における洞調律時・頻拍時心房性ナトリウム利尿ペプチド, カテコールアミンの臨床的意義: 薬物的除細動効果からみた検討. *心電図* 2000; **20**: 293 - 298
- 11) 小松 隆, 蓬田邦彦, 中村 紳, 齋藤栄太, 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
- 12) 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)
- 13) Van Den Berg MP, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Lie KI: Atrial natriuretic peptide in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: Role of duration of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; **135**: 242 - 244
- 14) Spring A, Kosmala W, Mysiak A: The influence of electrical cardioversion on left ventricular systolic function, left atrial size, ANP levels and enzymatic activity of CPK and CD-MB in serum of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Przegl Lek* 1997; **54**: 585 - 590 (in Polish with Eng abstr)
- 15) Peterson P, Kastrup J, Vilhelmsen R, Schutten HJ: Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur Heart J* 1988; **9**: 639 - 641
- 16) 小松 隆, 中村 紳, 齋藤栄太, 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
- 17) Mattioli AV, Vivoli D, Borella P, Mattioli G: Clinical, echocardiographic, and hormonal factors influencing spontaneous conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 351 - 352
- 18) Van Den Berg MP, Tuineburg AE, Van Veldhuisen DJ, De Kam PJ, Crijns HJ: Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998; **63**: 63 - 70
- 19) Sugawara A, Nakao K, Morii N, Sakamoto M, Suda M, Shimokura M, Kiso Y, Kihara M, Yamori Y, Nishimura K: Alpha-human natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; **129**: 439 - 446
- 20) Raine AEG, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; **315**: 533 - 537
- 21) Mannix ET, Farber MO, Aronoff GR, Cockerill EM, Ryan T, Sullivan TY, Carlone S, Palange P, Galassetti P, Serra P: Regulation of atrial natriuretic peptide release in normal humans. *J Appl Physiol* 1991; **71**: 1340 - 1345