

発作性・持続性心房細動に対する  
アンジオテンシン変換酵素阻害薬  
と抗不整脈薬の併用療法による長期  
予防効果: 投与時期の重要性

Long-Term Efficacy of Combination  
Therapy Using Antiarrhythmic  
Agents and Angiotensin Converting  
Enzyme Inhibitor in Patients With  
Paroxysmal and Persistent Atrial  
Fibrillation: Importance of the  
Timing of Administration

小松 隆  
中村 紳  
鈴木 修  
堀内 大輔  
大和田真玄\*  
亀田 邦彦\*  
富田 泰史\*  
及川 広一\*  
阿部 直樹\*  
奥村 謙\*

Takashi KOMATSU, MD  
Shin NAKAMURA, MD  
Osamu SUZUKI, MD  
Daisuke HORIUCHI, MD  
Shingen OWADA, MD\*  
Kunihiko KAMEDA, MD\*  
Hirofumi TOMITA, MD\*  
Koichi OIKAWA, MD\*  
Naoki ABE, MD\*  
Ken OKUMURA, MD, FJCC\*

**Abstract**

**Objectives and Methods.** This study examined the long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) to maintain sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (Paf). There were 246 patients (176 men, 70 women, mean age  $67.3 \pm 11.7$  years, mean follow-up period  $48.9 \pm 29.3$  months) divided into two groups: the ACE-I + group ( $n = 74$ ) and the ACE-I - group ( $n = 172$ ).

**Results.** The incidence of hypertension and underlying heart disease in the ACE-I + group (85.1% and 34.3%, respectively) was significantly higher than those in the ACE-I - group (37.8% and 25.0%, respectively) (both  $p < 0.01$ ). Left ventricular ejection fraction in the ACE-I + group ( $65.6 \pm 12.5\%$ ) was significantly lower than that in the ACE-I - group ( $71.9 \pm 8.9\%$ ) ( $p < 0.01$ ). The actuarial rate of the maintenance of sinus rhythm at 48 months in the ACE-I + group (86.5%) was similar to that in the ACE-I - group (83.1%). Among the 104 patients who had suffered from Paf for  $< 3$  months after the first episode, the actuarial rate of maintenance of sinus rhythm at 48 months in the ACE-I + group (97.1%,  $n = 35$ ) was significantly higher than that in the ACE-I - group (82.6%,  $n = 65$ ), and the period of maintenance of sinus rhythm in the ACE-I + group ( $54.8 \pm 30.8$  months) was significantly longer than that in the ACE-I - group ( $28.4 \pm 20.5$  months) (both  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** ACE-I must be additionally administered within 3 months of the first Paf episode to maintain normal sinus rhythm in patients with Paf.

J Cardiol 2003 Feb; 41(2): 73 - 80

**Key Words**

■Atrial fibrillation (paroxysmal, persistent)  
■Prevention

■Antiarrhythmia agents

■ACE inhibitor

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 10, 2002; revised October 10 and November 7, 2002; accepted November 7, 2002

## はじめに

発作性心房細動は心不全ならびに血栓塞栓症の合併<sup>1)</sup>のみならず、低心機能例の生命予後を悪化させる<sup>2)</sup>ことから、現在では積極的に管理・治療すべき不整脈として認識されている。とくに、高齢化社会を迎え罹患率の増加が予測される我が国での臨床的意義は大きいものの、抗不整脈薬療法における1年後の洞調律維持効果は、群抗不整脈薬で50%前後<sup>3)</sup>、アミオダロンにおいても70%前後<sup>4,6)</sup>に留まっている。

近年、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬は左室機能障害を有する陳旧性心筋梗塞例の発作性心房細動発症率を減少させる報告<sup>7)</sup>がなされ、心血行動態面での改善のみならず、電気的・構造的リモデリングを修飾する神経体液性因子の関与を考慮するうえでも有効な薬剤となる可能性がある。

今回、我々は発作性・持続性心房細動(paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Paf)に対する多剤抗不整脈薬とACE阻害薬(エナラプリル)併用療法における長期予防効果を検討したので報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

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、2-4週ごとに定期通院し、かつ12ヵ月以上の観察期間を有するPaf 246例(男性176例、女性70例、平均年齢 $67.3 \pm 11.7$ 歳)である。以下、ACE阻害薬(エナラプリル2.5-5mg/day)投薬の有無により、ACE阻害薬併用(+)群(併用群; 74例)ならびにACE阻害薬併用(-)群(非併用群; 172例)に振り分けた。また、Paf初発症状から治療開始までの期間を病歴期間と定義し、本研究では病歴期間別の長期予防効果に注目してさらに検討を加えた。これら全例中、病歴期間が3ヵ月未満でかつ12ヵ月以上の観察期間を有するPafは104例(男性71例、女性33例、平均年齢 $68.7 \pm 10.3$ 歳)存在し、同様にACE阻害薬(エナラプリル2.5-5mg/day)投薬の有無により、ACE阻害薬併用(+)群(併用群; 35例)ならびにACE阻害薬併用(-)群(非併用群; 69例)に振り分けた。

すべての症例に、病歴聴取、胸部X線撮影、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、主治医が必要と判断した症例にはさらに肺機能検査、胸部コンピューター断層撮影ならびに心臓カテテル検査を施行した。また、虚血性脳卒中は臨床症状の出現の有無にかかわらず全例コンピューター断層撮影あるいは磁気共鳴画像により3mm以上の梗塞巣の存在で診断した。

一方、Paf発現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すでにPaf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群にそれぞれ振り分けた<sup>8,11)</sup>。

なお、うつ血性心不全、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が35%以下の症例、遮断薬併用例は対象から除外した。

### 2. 方法

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気的除細動による洞調律復帰後、第一選択薬として aあるいは b群(ジソピラミド300mg/day、アプリンジン60mg/day、シベンゾリン300mg/day)を封筒法により無作為に選択し、以後再発の有無を注意深く観察した。経過観察中にPafの再発を認めた場合は、その時点で再除細動後、第二選択薬として c群(フレカイニド150mg/day、ピルジカイニド150mg/day)あるいはペプリジル150mg/dayを無作為に選択し、同様に再発の有無を注意深く観察した。さらに、第二選択薬後にPafの再発を認めた場合は、いままで未使用の他剤 群抗不整脈薬あるいはアミオダロンを投与して、Paf再発の有無を注意深く観察した。なお、全例に選択されたいずれの抗不整脈薬内服開始あるいは変更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、受診ごとに日本光電製携帯型心電図モニターIEC-1101 Heart Mateにより洞調律維持を確認した。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、上肢静脈より安静臥位で洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド測定のプロトコルを行った。心房細動慢性化は多剤抗不整脈薬投与にもかかわらず治療抵抗性の経過を呈し、6ヵ月間持続して一度も洞調律を確認できなかった場合と定義した。

Table 1 Clinical characteristics of patients

	ACE-I(+) group (n=74)	ACE-I(-) group (n=172)	p value
Observed period(months)	45.9±25.9	50.3±30.6	NS
Age (yr)	70.4±6.9	66.0±13.1	<0.01
Body weight (kg)	64.6±11.4	65.8±10.7	NS
Male: female	52: 22	124: 48	NS
Smoking	21(28.4)	52(30.2)	NS
Hypertension	63(85.1)	59(34.3)	<0.01
Diabetes mellitus	18(24.3)	26(15.1)	NS
Hyperlipidemia	5(6.8)	21(12.2)	NS
Hyperuricemia	5(6.8)	11(6.4)	NS
Alcohol	36(48.6)	85(49.4)	NS
Past history of heart failure	11(14.9)	10(5.8)	<0.05
Organic heart disease	28(37.8)	43(25.0)	<0.01
Organic lung disease	11(14.9)	13(7.6)	NS
Thromboembolism	22(29.7)	33(19.2)	NS
Suffering period(months)	16.5±33.7	18.6±24.9	NS
LVDd (mm)	46.9±5.3	45.1±5.5	NS
LAD (mm)	35.0±6.1	33.6±6.5	NS
LVEF (%)	65.6±12.5	71.9±8.9	<0.01
HAHP during SHR(ppg/ml)	43.7±31.6	38.2±40.0	NS
Onset of Paf			
Day: Night: Mixed types	18: 22: 34	25: 65: 82	NS
Rates of recurrence	1.5±2.1	1.7±2.1	NS

Continuous values are mean±SD. ( ): %.

ACE-I=angiotensin converting enzyme inhibitor; LVDd=left ventricular end-diastolic dimension; LAD=left atrial dimension; LVEF=left ventricular ejection fraction; HAHP=human atrial natriuretic peptide; SHR=sinus nodal rhythm; Paf=paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

また、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、本研究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1993年6月-2001年9月に行われ、全症例における平均観察期間は48.9±29.3ヵ月であった。

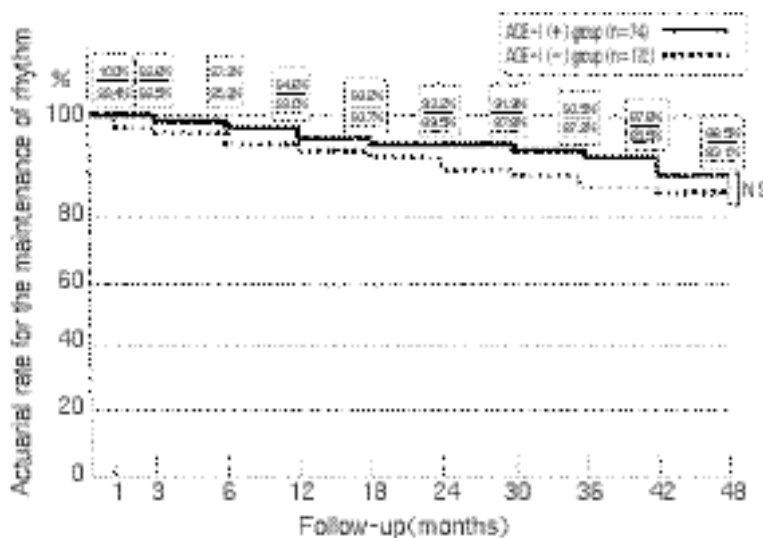
以下、ACE阻害薬併用の有無による各群の患者背景因子、非慢性化率(経時的洞調律維持率)、Paf慢性化移行例の洞調律維持期間を比較した。

すべての実数値は平均±標準偏差で表記し、2群間の統計学的比較には対応のないt検定を用いた。また、割合の比較には<sup>2</sup>検定を用い、いずれの検定においても $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 全症例における患者背景因子の比較

両群における患者背景因子をTable 1に示す。年齢( $p < 0.01$ )、高血圧( $p < 0.01$ )、心不全既往( $p < 0.05$ )ならびに基礎心疾患は併用群で有意に高頻度であり、左室駆出率は併用群で有意に低値であった( $p < 0.01$ )。その他の背景因子に有意差を認めなかった。併用群における基礎心疾患28例の内訳は、虚血性心疾患16例、拡張型心筋症6例、心弁膜症5例、肥大型心筋症1例、非併用群における基礎心疾患43例の内訳は、虚血性心疾患20例、肥大型心筋症8例、心弁膜症8例、心筋炎2例、心房中隔欠損症2例、X症候群2例、拡張型心筋症1例であった。一方、併用群における基礎肺疾患11例の内訳は、気管支喘息4例、肺線維症4例、慢



**Fig. 1** Actuarial rate for the prevention of the permanent form in all patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation

Abbreviations as in Table 1.

性気管支炎2例，硅肺1例，非併用群における基礎肺疾患13例の内訳は，陳旧性肺結核6例，慢性気管支炎2例，気管支喘息2例，肺気腫1例，硅肺1例であった．使用されたACE阻害薬の量はエナラプリル5mg/day投与が59例，2.5mg/day投与が15例であった．

## 2. 全症例における非慢性化率(洞調律維持率)

両群における洞調律維持率は，各観察期間において有意差を認めなかった(Fig. 1)．

## 3. 病歴期間3ヵ月未満例における患者背景因子の比較

両群における患者背景因子をTable 2に示す．年齢，高血圧ならびに基礎心疾患は併用群で有意に高頻度であり，左室駆出率は併用群で有意に低値であった( $p < 0.05$ )．その他の背景因子に有意差を認めなかった．併用群における基礎心疾患15例の内訳は，虚血性心疾患9例，心弁膜症3例，拡張型心筋症2例，肥大型心筋症1例，非併用群における基礎心疾患13例の内訳は，虚血性心疾患7例，肥大型心筋症3例，心弁膜症1例，心筋炎1例，X症候群1例であった．一方，併用群における基礎肺疾患5例の内訳は，気管支喘息2例，慢性気管支炎2例，硅肺1例，非併用群における基礎肺疾患7例の内訳は，陳旧性肺結核3例，慢性気管支炎2例，気管支喘息1例，硅肺1例であった．使用されたACE阻害薬の量はエナラプリル

5mg/day投与が27例，2.5mg/day投与が8例であった．

## 4. 病歴期間3ヵ月未満例における非慢性化率(洞調律維持率)

両群における洞調律維持率は，観察期間48ヵ月時点で非併用群に比べて併用群で有意に高率であった( $p < 0.05$ ; Fig. 2)．

## 5. 発作性・持続性心房細動の慢性化移行例(病歴期間3ヵ月未満)における洞調律維持期間

多剤抗不整脈薬投与にもかかわらず，治療開始から慢性化に至るまでの総累積期間を洞調律維持期間と定義すれば，洞調律維持期間は併用群  $54.8 \pm 30.8$  ヵ月，非併用群  $28.4 \pm 20.5$  ヵ月であり，非併用群に比べて併用群で有意に長かった( $p < 0.05$ ; Fig. 3)．なお，各群の使用薬剤数は併用群  $4.5 \pm 2.1$  剤，非併用群  $4.3 \pm 2.0$  剤であり，有意差を認めなかった．

## 考 案

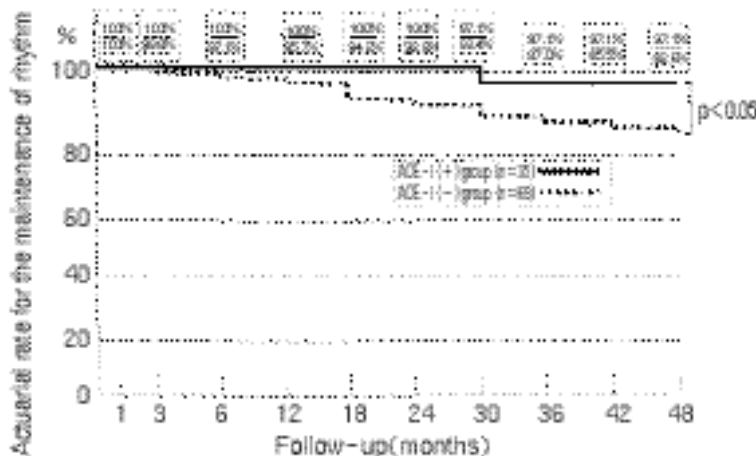
Pafの発現機序は一部の局所自動能に由来する心房細動を除き，主として肺静脈を起源とする上室期外収縮<sup>12)</sup>によって引き起こされる心房内ランダムリエントリー<sup>13)</sup>とされており，リエントリー成立には興奮回路の基盤となる心房拡大<sup>14)</sup>，興奮波長の短縮<sup>15)</sup>ならびに心房内不応期の不均一性<sup>16)</sup>などが重要とされている．

近年，心房細動による高頻度心房興奮が生じると，

**Table 2 Clinical characteristics of patients within 3 months of the first paroxysmal and persistent atrial fibrillation episodes**

	ACE-I(+) group (n=35)	ACE-I(-) group (n=69)	p value
Observed period(months)	47.8±26.5	51.0±27.4	NS
Age (yr)	71.6±6.4	67.2±11.6	<0.05
Body weight (kg)	64.7±11.1	65.9±10.7	NS
Male : female	22 : 13	49 : 20	NS
Smoking	11(31.4)	22(31.9)	NS
Hypertension	28(80.0)	23(33.3)	<0.01
Diabetes mellitus	8(22.9)	10(14.5)	NS
Hyperlipidemia	3(8.6)	8(11.6)	NS
Hyperuricemia	3(8.6)	7(10.1)	NS
Alcohol	11(31.4)	31(44.9)	NS
Organic heart disease	15(42.9)	13(18.8)	<0.01
Organic lung disease	5(14.3)	7(10.1)	NS
Thromboembolism	11(31.4)	14(20.3)	NS
Suffering period(months)	1.0±1.1	0.8±1.0	NS
LVDd (mm)	46.6±5.2	44.7±5.5	NS
LAD (mm)	34.9±5.6	33.6±6.2	NS
LVEF (%)	67.1±11.9	71.6±8.7	<0.01
HAHF during SHF(pg/ml)	45.9±43.1	34.0±38.7	NS
Onset of Paf			
Day : Night : Mixed types	15 : 10 : 10	13 : 26 : 30	NS
Rates of recurrence	1.1±1.7	1.4±1.9	NS

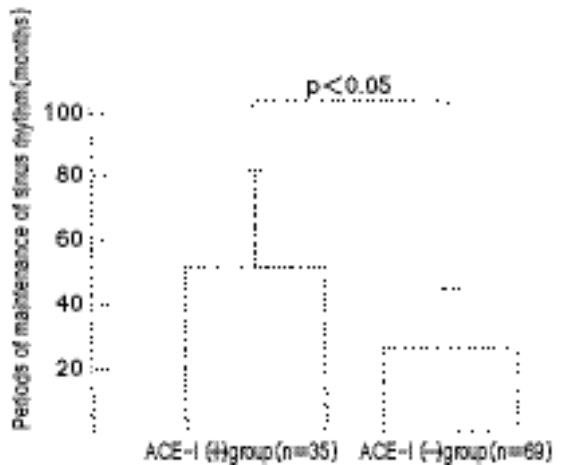
Continuous values are mean±SD. ( ): %.  
Abbreviations as in Table 1.



**Fig. 2 Actuarial rate for the prevention of the permanent form in patients within 3 months after the first paroxysmal and persistent atrial fibrillation episodes**  
Abbreviations as in Table 1.

その後、心房細動が誘発かつ持続しやすくなるリモデリングの概念が提唱され<sup>17)</sup>、電気的リモデリングから構造的リモデリングへと変化を受け、やがて慢性化へ移行する臨床経過が推察されている<sup>18)</sup>。実験モデルによる電気的リモデリングの初期から中期相の変化は主

に心筋細胞膜におけるイオンチャネルの発現変化である。すなわち、電位依存性Caチャネルの減少<sup>19)</sup>、外向き遅延整流KチャネルのIKs(slowly activated)の増加<sup>20)</sup>、内向き整流KチャネルのIK1やアセチルコリン活性化K電流の増加<sup>21)</sup>による心房筋有効不応期の短縮



**Fig. 3** Periods of the prevention of the permanent form in patients within 3 months after the first paroxysmal and persistent atrial fibrillation episodes

Values are mean  $\pm$  SE.

Abbreviations as in Table 1.

と電位依存性Naチャンネルの減少<sup>22)</sup>による心房筋伝導速度低下が生じる。その結果、不応期と伝導速度の積である興奮波長の短縮をもたらし、心房内リエントリを発現しやすい悪循環が生じる。

さらに、心房細動持続が長期相に及ぶと慢性的な圧負荷や伸展負荷により伸展活性化チャンネル(stretch activated channel)が生じる<sup>23)</sup>。その結果、細胞内Ca過負荷をきたし、Pafの誘因となる撃発活動や異常自動能が発現しやすくなったり<sup>24)</sup>、心房筋の不応期短縮や不応期の不均一性増大<sup>25)</sup>による易持続性を助長する。また、圧負荷や伸展負荷の持続が神経体液性因子にも悪影響を及ぼし、アンジオテンシン 受容体刺激を介した心房筋の線維化促進<sup>26)</sup>やアンジオテンシンの増加により、細胞外調節キナーゼ(extracellular single-related kinase: Erk)のErk1/Erk2を活性化し、さらなる線維化を促す結果となる<sup>27)</sup>。その悪循環の繰り返しにより、線維化ならびに脂肪変性などの不可逆的組織変化<sup>18)</sup>へ移行し、不応期の不均一性や伝導障害により心房細動が永続的になる<sup>28)</sup>。前述した心房筋の線維化はヒトの慢性心房細動のみならず、Pafの段階ですでに認められることが指摘<sup>27,29)</sup>されており、基礎心疾患を合併するとさらに線維化が促進される<sup>30)</sup>。

一方、イヌ心房細動モデルを用いた急性実験では、ACE阻害薬が高頻度ペースングによる心房不応期短縮を抑制したとする報告<sup>31)</sup>があり、高頻度刺激によるイ

ヌ心不全モデルを用いた急性実験では、ACE阻害薬が心房筋の線維化を抑制したとする報告<sup>32)</sup>がある。また、ヒト慢性心房細動例においてACE阻害薬が線維化促進因子であるErk1/Erk2の活性化を抑制していたとする報告<sup>27)</sup>や、低左室機能例においてACE阻害薬が心房細動の発症率を有意に抑制していたとする欧米での大規模比較試験の報告もある<sup>7)</sup>。

Pafを対象に多剤抗不整脈薬との併用療法による長期予防効果を検討した本研究では、病歴期間が3ヵ月未満の早期治療例へのACE阻害薬投与により心房細動が慢性化し難くなる成績が示された。リモデリングの概念を提唱したAllessie<sup>18)</sup>によれば、心房細動慢性化に固定するリモデリング完成には月単位から年単位の経時的変化を要すると考察しており、病歴期間が12ヵ月以上の長いPafは多剤抗不整脈薬療法に対して治療抵抗性の臨床経過となり、早期治療例に比べて有意に慢性化移行例が高率であった報告<sup>33)</sup>もある。すなわち、リモデリングの進行を抑制する目的で発症より数ヵ月以内にACE阻害薬の併用療法を開始することは時期的に妥当な治療戦略とも思われる。とくに、ACE阻害薬は局所心房筋のリモデリング抑制効果のみならず、ACE阻害薬併用による心行動態の改善効果や心房圧上昇・伸展の軽減作用、受容体遮断作用による過剰な交感神経系への抑制作用を有している<sup>34)</sup>。さらに、本研究におけるACE阻害薬併用群は心不全既往例や左室機能低下例が高率であったにもかかわらず、病歴期間が3ヵ月未満例における洞調律維持率は、ACE阻害薬併用群が非併用群に比べて有意に優れた成績であった。すなわち、ACE阻害薬併用投与により心行動態が改善され、二次的な心房細動の再発予防に働きかけた影響も大きい。とくに、本検討に用いたエナラプリルは欧米の大規模比較試験からも、すでに低左室機能例における予後改善効果が実証されている薬剤でもある<sup>35,36)</sup>。本研究のように、Paf例に対する多剤抗不整脈薬とACE阻害薬併用療法の長期予防効果を検討した我が国の報告は、我々が調べた範囲ではみあたらない。

本研究の限界としては、今回の成績は抗不整脈薬とACE阻害薬併用療法の後向き試験であったために、すでにACE阻害薬併用例に高血圧、心不全既往例ならびに基礎心疾患/低左室機能例などの患者背景因子にバイアスが存在することである。従来、予防効果の

規定因子としては、心房径<sup>37)</sup>、病歴期間<sup>33)</sup>ならびに基礎心疾患<sup>38)</sup>などが指摘されており、本研究では前者2項目については有意差を認めなかったが、基礎心疾患はACE阻害薬併用群で有意に高率であったにもかかわらず、洞調律維持効果が良好であったことは注目に値する。しかし、本研究では選択されたACE阻害薬投与量ならびに抗不整脈薬も複数使用していることから、おのおのの薬剤における作用強度も異なり、厳密に長期予防効果が評価されたわけではない。今後は前

向き多施設比較試験により、Paf例に対するACE阻害薬併用療法の治療成績を評価する必要がある。

## 結 語

Pafに対する多剤抗不整脈薬とACE阻害薬併用療法における長期洞調律維持効果を検討した。ACE阻害薬併用による長期予防を図るには、抗不整脈薬療法の治療開始時期が3ヵ月未満のより早期発症例に治療効果が期待される。

## 要 約

目的: 発作性・持続性心房細動(Paf)に対する多剤抗不整脈薬療法の長期予防効果をアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)併用の有無で比較する。

方 法: 対象は12ヵ月以上の予防効果観察が可能であったPaf 246例(男性176例, 女性70例, 平均年齢 $67.3 \pm 11.7$ 歳)であり, ACE阻害薬併用(+)群(併用群; 74例)ならびにACE阻害薬併用(-)群(非併用群; 172例)に振り分け, 観察期間 $48.9 \pm 29.3$ ヵ月における患者背景因子, 病歴期間からみた経時的洞調律維持率(非慢性化率)ならびに慢性化移行例での洞調律維持期間を比較した。

結 果: 患者背景因子: 高血圧既往は併用群63例(85.1%), 非併用群59例(34.3%), 心基礎疾患は併用群28例(37.8%), 非併用群43例(25.0%)で, 併用群で有意に高率であり, 左室駆出分画は併用群 $65.6 \pm 12.5\%$ , 非併用群 $71.9 \pm 8.9\%$ で, 併用群で有意に低値であった( $p < 0.01$ )。全例における観察期間48ヵ月目の洞調律維持率は併用群64例(86.5%), 非併用群143例(83.1%)で, 各群間に有意差を認めなかった。病歴期間3ヵ月未満例(併用群35例, 非併用群69例)における観察期間48ヵ月目の洞調律維持率(非慢性化率)は併用群34例(97.1%), 非併用群57例(82.6%)で, 慢性化移行例における洞調律維持期間は併用群 $54.8 \pm 30.8$ ヵ月, 非併用群 $28.4 \pm 20.5$ ヵ月であり, いずれも併用群で有意に高値であった( $p < 0.05$ )。

結 語: ACE阻害薬併用による多剤抗不整脈薬療法の良好な洞調律維持効果を得るためには, 病歴期間3ヵ月未満の早期投与が必要である。

—J Cardiol 2003 Feb; 41(2): 73 - 80—

## 文 献

- 1) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; **154**: 1449 - 1457
- 2) Stevenson WG, Stevenson LW: Atrial fibrillation in heart failure. N Engl J Med 1999; **341**: 910 - 911
- 3) Ganz LI, Antman EM: Antiarrhythmic drug therapy in the management of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; **8**: 1175 - 1189
- 4) Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brady PM, Kay HR: Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. J Am Coll Cardiol 1985; **6**: 1402 - 1407
- 5) Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN: Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. Am J Cardiol 1995; **76**: 47 - 50
- 6) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B, for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000; **342**: 913 - 920
- 7) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pederson C: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; **100**: 376 - 380
- 8) 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
- 9) 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)
- 10) Komatsu T, Nakamura S, Kimura M, Owada S, Tomita H, Yomogida K, Okumura K: Efficacy of pilsicainide for the long-term prevention of paroxysmal atrial fibrillation: Analysis based on the time of onset. *J Cardiol* 2001; **38**: 211 - 217 (in Jpn with Eng abstr)
  - 11) 小松 隆, 木村正雄, 中村 紳, 大和田真玄, 蓬田邦彦, 斎藤栄太, 小林孝男, 奥村 謙: 夜間発症型発作性心房細動の臨床像ならびに抗不整脈薬療法による停止効果・長期予防効果の検討. *心電図* 2001; **21**: 781 - 788
  - 12) 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
  - 13) Moe GK: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; **140**: 183 - 188
  - 14) Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA: High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; **89**: 1665 - 1680
  - 15) Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalji MJ: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; **62**: 395 - 410
  - 16) Moe GK, Abildskov JA: Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; **58**: 59 - 70
  - 17) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; **92**: 1954 - 1968
  - 18) Allessie MA: Atrial electrophysiologic remodeling: Another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; **9**: 1378 - 1393
  - 19) 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* 1997; **81**: 512 - 525
  - 20) Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM: Outward  $K^+$  current densities and  $Kv1.5$  expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; **80**: 772 - 781
  - 21) Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp VI: Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; **44**: 121 - 131
  - 22) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S: Tachycardia-induced changes in  $Na^+$  current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; **81**: 1045 - 1052
  - 23) Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR: Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; **101**: 2200 - 2205
  - 24) Jais P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, Haissaguerre M, Barold SS, Roudaut R, Clementy J: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 623 - 625
  - 25) Ravelli F, Allessie MA: Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; **96**: 1686 - 1695
  - 26) Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE: Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 2000; **101**: 1185 - 1191
  - 27) Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U: Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1669 - 1677
  - 28) Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, Liu SK, Fenoglio JJ Jr, Wit AL: Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1896 - 1908
  - 29) Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U: Regulation of angiotensin receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000; **101**: 2678 - 2681
  - 30) Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ Jr, Wit AL: Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: A study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 1984; **69**: 1036 - 1047
  - 31) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K: Angiotensin antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; **101**: 2612 - 2617
  - 32) Li D, Shi YF, Levi M, Benardeau A, Nattel S: Prevention of atrial structural remodeling: A potential new approach to treating atrial fibrillation. *Circulation* 1999; **100**(Suppl): -11
  - 33) 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
  - 34) Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B: Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; **90**: 2056 - 2069
  - 35) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293 - 302
  - 36) The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality on severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; **316**: 1429 - 1435
  - 37) Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, Casey TP, Luckett CR, Henry WL: Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 572 - 575
  - 38) 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 left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 710 - 713