

有症候性発作性・持続性心房細動例における頻拍持続時間と除細動後のジソピラミドによる再発予防効果との関連

Relationship Between Duration of Arrhythmia and Subsequent Preventive Effect of Disopyramide After Cardioversion in Patients With Symptomatic Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation

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

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

Abstract

Objectives. The relationship between the duration of arrhythmia and the subsequent long-term efficacy of disopyramide in preventing atrial fibrillation was investigated in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

Methods. A total of 60 patients (39 men, 21 women, mean age 65 ± 11 years) were given disopyramide (300 mg/day) after electrical and pharmacological cardioversion based on American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. The patients were divided into two types based on the duration of atrial fibrillation: conversion within 48 hr (group A, $n = 35$) and more than 48 hr (group B, $n = 25$) after the episode. Mean follow-up period was 47.1 ± 28.7 months.

Results. Patient characteristics showed no statistically significant difference between groups A and B. The actuarial rates of maintenance of sinus rhythm at 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months were 88.6%, 77.1%, 57.1%, 48.6%, 42.9% and 37.1%, respectively, in group A, and 72.0%, 44.0%, 28.0%, 16.0%, 12.0% and 8.0%, respectively, in group B. There was a significant difference in the rate at 24 months between groups A and B ($p < 0.05$). The periods for maintenance of sinus rhythm in groups A and B were 20.9 ± 3.9 and 6.7 ± 2.1 months, respectively, with a significant difference between groups A and B ($p < 0.01$).

Conclusions. The efficacy of disopyramide in preventing the recurrence of atrial fibrillation varies with the duration of the previous episode. These results demonstrate that it is important to convert to normal sinus rhythm earlier to prevent the recurrence of atrial fibrillation in the long term.

J Cardiol 2003 Sep; 42(3): 111 - 117

Key Words

■ Atrial fibrillation ■ Prevention ■ Arrhythmias, treatment of
 ■ Drug therapy (disopyramide)

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 November 7, 2002; revised April 30 and June 6, 2003; accepted June 6, 2003

はじめに

心房細動は心不全や脳梗塞の発症のみでなく、生命予後の危険因子として認識されている^{1,2)}。近年、人口の高齢化に伴い、日常診療で最も多く遭遇するのが上室頻脈性不整脈であり³⁾、心房細動の再発を予防し、いかに洞調律を長期に維持できるかは重要な問題と思われる。とくに、心房細動の易誘発性は心房細動持続そのものによる電気的リモデリングが深く関与していることが指摘され⁴⁾、治療の主流となっている抗不整脈薬はその電気的リモデリングを配慮した薬剤選択を考慮する必要がある。

今回、電気的リモデリングと抗不整脈薬の効果との関係を検討する目的で、我々は発作性ならびに持続性心房細動例における頻拍持続時間が、その後の抗不整脈薬療法による長期洞調律維持効果に及ぼす影響を比較したので報告する。

対象と方法

1. 対 象

対象は動悸などの自覚症状で加療目的により当科を受診し、自覚症状に一致して心電図上の心房細動が確認された60例(男性39例,女性21例,平均年齢 65 ± 11 歳)である。全例が2-4週ごとの定期通院例であり、1年以上の観察期間が可能であった症例を対象とした。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ーテル検査を施行した。また,脳血栓塞栓症の有無は臨床症状の出現ならびに全例への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。

発作性・持続性心房細動の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すでに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,日中型(午前7時から午後5時まで),夜間型(午後5時から翌朝7時まで)および混合型とした⁵⁻⁷⁾。

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,妊娠の可能性のある患

者,心エコー図検査で左室駆出率が35%以下の症例,ブロッカー併用例ならびに無症候性心房細動の症例は対象から除外した。

本検討の研究期間は1993年6月-2001年8月に行われ,全症例における平均観察期間は 47.1 ± 28.7 ヵ月であった。

2. 方 法

発作性・持続性心房細動に対する抗不整脈薬療法の再発予防は,American Heart Association(AHA)ガイドライン⁸⁾に準じて心房細動持続時間が48時間未満の症例にはただちに薬物的除細動あるいはチオペンタール静脈麻酔下に電気的除細動を施行した。一方,心房細動持続時間が48時間以上の症例に対して,AHAガイドライン施行前の症例では経食道心エコー図検査により左房内血栓や左房内モヤモヤエコーがないことを確認して,早期に薬物的あるいは電気的除細動を行った。また,AHAガイドライン施行後の症例では電気的除細動前3週間と除細動後4週間はワルファリンによる抗凝固療法を施行後に電気的除細動を行った。洞調律復帰後,ジソピラミド300mg/dayの経口内服を開始し,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,ジソピラミド内服後に心電図上の心房細動が初めて確認された時点を再発とした。また,ジソピラミド内服後の心電図により洞調律維持が確認された症例に対して,洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド測定のための採血を上肢静脈より行った。

以後,心房細動持続時間により48時間未満群と48時間以上群に分け,各群における患者背景因子,洞調律維持期間ならびに経時的非再発率を比較検討した。

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,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²検定を,経時的非再発率の比較にはLogrank検定(Mantel-Cox)を用い, $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

Table 1 General characteristics of patients in the prevention study

	Group A (n = 35)	Group B (n = 25)	p value
Age (yr)	64.8 ± 10.6	65.7 ± 10.8	NS
Male : female	21 : 14	18 : 7	NS
Body weight (kg)	58.4 ± 8.2	59.1 ± 8.7	NS
Smoking	12 (34.3)	6 (24.0)	NS
Hypertension	10 (28.6)	10 (40.0)	NS
Diabetes mellitus	7 (20.0)	7 (28.0)	NS
Hyperlipidemia	7 (20.0)	4 (16.0)	NS
Hyperuricemia	2 (5.7)	1 (4.0)	NS
Alcohol	14 (40.0)	12 (48.0)	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.
 Group A : Atrial fibrillation lasted less than 48 hr.
 Group B : Atrial fibrillation lasted for at least 48 hr.

Table 2 Clinical characteristics of patients

	Group A (n = 35)	Group B (n = 25)	p value
Observed period (months)	49.2 ± 29.1	44.2 ± 28.4	NS
Suffering period (months)	28.5 ± 37.9	40.6 ± 56.5	NS
Organic heart disease	13 (37.1)	6 (24.0)	NS
Organic pulmonary disease	3 (8.6)	3 (12.0)	NS
ACE-inhibitor	7 (20.0)	4 (16.0)	NS
LVDd (mm)	45.9 ± 5.1	44.7 ± 4.9	NS
LAD (mm)	34.5 ± 6.7	36.8 ± 6.5	NS
LVEF (%)	69.6 ± 8.6	72.0 ± 11.3	NS
HANP during SNR (pg/ml)	46.7 ± 47.1	66.7 ± 68.9	NS
Time of onset			
Day : Night : Mix types	4 : 5 : 26	5 : 1 : 19	NS

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

Explanation of the groups as in Table 1.

結 果

1. 患者背景因子 (Tables 1, 2)

発作性・持続性心房細動60例中、48時間未満群は35例、48時間以上群はAHAガイドライン施行前の13例とAHAガイドライン施行後の抗凝固療法を行った12例の計25例で、心房細動持続時間は48時間未満群が11.0 ± 10.2時間、48時間以上群が140.2 ± 142.8時間であった。各群における年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、観察期間、

初発症状からみた病歴期間、基礎心肺疾患、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、経胸壁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、洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチドに有意差は認められなかった。また、脳血栓塞栓症は48時間未満群が5例(14.3%)、48時間以上群が7例(28.0%)であり、各群に有意差は認められなかった。

2. 経時的非再発率 (Fig. 1)

各群における観察期間1, 3, 6, 12, 18, 24ヵ月目

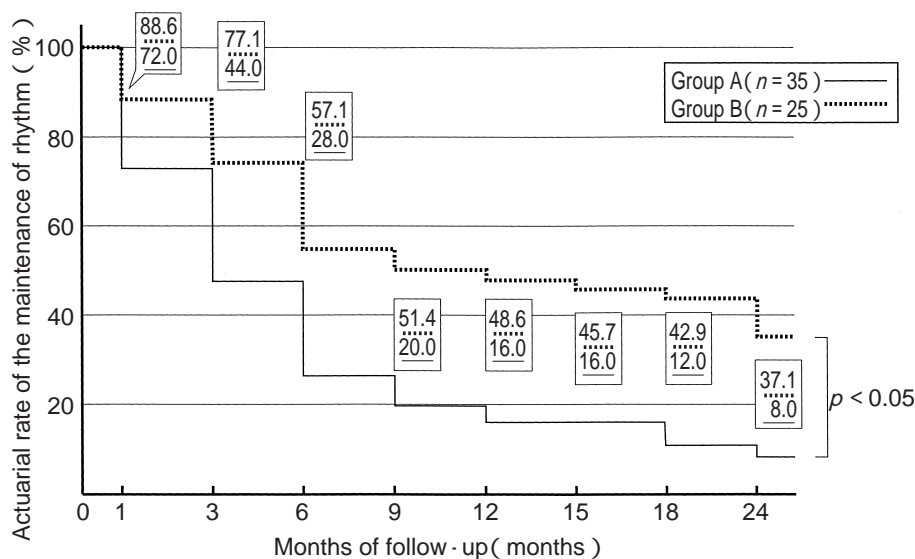


Fig. 1 Actuarial rate for maintenance of sinus rhythm by oral disopyramide treatment
Explanation of the groups as in Table 1.

の経時的非再発率は、48時間未満群がそれぞれ88.6%、77.1%、57.1%、48.6%、42.9%、37.1%、48時間以上群がそれぞれ72.0%、44.0%、28.0%、16.0%、12.0%、8.0%であり、観察期間24ヵ月時点で48時間以上群に比べて48時間未満群で有意に高値であった($p < 0.05$)。

3. 洞調律維持期間 (Fig. 2)

各群における洞調律維持期間は48時間未満群が 20.9 ± 3.9 カ月、48時間以上群が 6.7 ± 2.1 カ月であり、48時間以上群に比べて48時間未満群で有意に高値であった($p < 0.01$)。

考 案

頻拍持続による心房リモデリング現象には、経時的な心筋再構築による種々の段階が存在している⁹⁾。秒から分単位の頻拍持続で生じる初期の変化は細胞内外のイオンシフトであり、以後、時間から日単位の頻拍持続ではチャンネル遺伝子発現調節の変化や伝導性の低下が生じ、週から月単位では心筋冬眠と同様の変化が、さらには数ヵ月から年単位の頻拍持続により心筋細胞線維化や脂肪変性などの構造的変化が生じる。前述したイオンシフトの経時変化には、最初にL型Ca電流の減少^{10,11)}や内向き整流K電流やアセチルコリン活性化K電流や膜脱分極後の活性化が遅い遅延整流K電

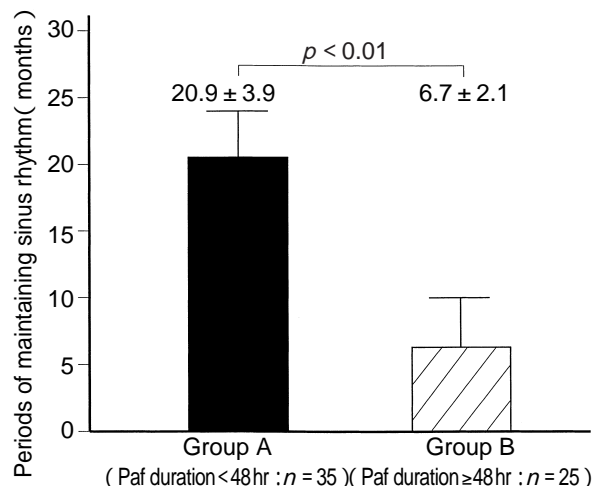


Fig. 2 Periods of maintenance of sinus rhythm after oral disopyramide treatment
Continuous values are mean \pm SE.
Paf = paroxysmal and persistent atrial fibrillation.
Explanation of the groups as in Table 1.

流の増加^{11,12)}による心房筋不応期の短縮を認め、つぎに遅れてNa電流^{12,13)}ならびにgap-connection蛋白変性^{14,15)}による心房筋伝導速度の低下が指摘されている。すなわち、不応期と伝導速度の積である興奮波長の短縮をもたらす¹⁶⁾、波長の低下は不応期の不均一性ととも心筋細胞の易誘発性ならびに易持続性を高める結果となる。このうち、頻拍停止後の可逆的変化の多くは日から週単位の段階で期待されることから、よりリ

モデリング現象の影響が少ない段階での早期洞調律復帰が望まれる。しかし、治療抵抗性の臨床経過を呈した心房細動症例では、頻拍持続により構造的リモデリングによる不可逆的变化を受け、心房拡大から心房細動慢性化へと進展する^{9,17)}。

発作性・持続性心房細動を対象とした本研究では、心房細動持続時間を48時間未満群と48時間以上群に振り分け比較した。この理由の1つに、心房細動持続時間不明あるいは48時間以上持続する症例に対する除細動は全身性血栓症を誘発する可能性があり、AHAガイドラインでは除細動前3週間と後4週間は抗凝固療法を推奨している⁸⁾。ゆえに、臨床的には心房細動持続時間が48時間以上の症例に対する急性期除細動は抗凝固療法後に施行されることになる。最近になって、経食道心エコー図法により持続時間が数日以内の心房細動例における左房内血栓や血流うっ滞の所見である“モヤモヤエコー”が約半数近く検出され¹⁸⁾、このような所見が血栓塞栓症合併例により高率に認められること¹⁹⁾が指摘された。さらに、経食道心エコー図法により左房内血栓がない症例ではヘパリンの静脈内投与直後に除細動を行い、4週間の抗凝固療法を継続することにより臨床学上何ら問題となる血栓塞栓症が認められなかったとする報告もある²⁰⁾。すなわち、経食道心エコー図法を併用することは安全かつ早期の除細動が可能となり、その後の抗不整脈薬療法による高い洞調律維持率も予測される。一方、前述したリモデリングの心筋再構築による心筋の経時的変化も考慮すれば、48時間以内の早期洞調律復帰は心房細動慢性化の進展予防に妥当な時間と思われる。

本研究ではジソピラミドの心房細動に対する長期洞調律維持効果を持続時間別に比較した。ジソピラミドの単一心筋細胞に及ぼす薬理学的機序としては、Naチャンネル抑制、Kチャンネル抑制ならびにM₂受容体抑制が挙げられ²¹⁾、多チャンネル遮断作用を有した抗不整脈薬である。しかし、48時間以上の心房細動が持続している48時間以上群において、前述したリモデリングによるイオンシフトの初期変化を受けるCaチャンネルへの作用をジソピラミドは有しないこと、引き続いて生じるKチャンネルへの遮断効果がジソピラミドの薬理作用では発揮されない可能性が十分にあること、gap junctionに対する付加作用が報告されていないことを考慮すれば、長時間持続した心房細動に対するジ

ソピラミドの顕著な洞調律維持効果は期待しにくく、2年間の長期洞調律維持効果を検討しえた本研究においても、これを支持する結果であった。とくに心房細動持続時間が長期に及ぶ48時間以上群での再発率は、観察期間3ヵ月目時点で半数以上、6ヵ月目時点で約2/3の割合で認められた。すなわち、内服開始からの早期再発例が多く、この所見は同じ群抗不整脈薬であるシベンゾリンの経時的洞調律維持率においても同様の結果であった²²⁾。一方、本検討では孤立性心房細動例が対象の約7割弱の頻度であったが、欧米の報告²³⁾に比べて洞調律維持効果が若干低値の結果であった。この理由に、対象例の患者背景を検討すれば、病歴期間が平均2年以上と長い症例が多いこと²⁴⁾や薬剤治療抵抗性の経過をたどりやすい混合型の症例がいずれの群でも約7割以上存在していること²⁵⁾、再発予防に付加的効果が期待されるアンジオテンシン変換酵素阻害薬併用例が約2割弱しか存在していないこと²⁶⁾などが考察された。

本研究の限界

まず対象にプラセボ群を設けた比較がなされていないことである。発作性・持続性心房細動におけるプラセボでの洞調律維持率を検討した欧米の報告によれば、観察期間1ヵ月目で7%²⁷⁾、2ヵ月目では0-8%^{28,29)}、3ヵ月目では20%³⁰⁾と大きな差がみられる。おそらく、対象となった患者背景因子の差異が影響していると思われるが、本研究では観察期間を24ヵ月間と長期に設けており、前述した数値から考慮しても、プラセボにおける自然非再発例が本試験の結果に及ぼされる影響は少ないと考えている。また、対象を有症候性心房細動例にのみ限定したが、かかる症例においてもすべての頻拍発作を自覚しているわけでない。ホルター心電図による解析では、有症候性心房細動例においても半数以上の頻拍発作を自覚しておらず³¹⁾、再発を見逃して発見時期が遅れた可能性もある。しかしながら、携帯型心電図記憶装置(カルジオフォン)による解析では、有症候性心房細動例における動悸訴え時の3-7割が洞性頻脈あるいは心房期外収縮であったとする報告もあり³²⁾、自覚症状のみで正確な再発時期を決定できない場合もある。すなわち、現時点で自覚症状や心電図検査のみでは再発時期をより厳密に評価することに方法論的限界が存在する。また、Sicilian Gambitの

薬剤分類ではジソピラミドが房室伝導を遅延させたり、頻拍持続時間が短縮されることから、抗不整脈薬療法後に有症候性心房細動が無症候性心房細動へ移行することもある。無症候性に移行した心房細動例では自覚症状の乏しさから治療開始時期が遅れ、その後の抗不整脈薬療法の治療効果が不良となり³³⁾、洞調律維持率の成績に影響を及ぼした可能性もある。

結 語

心房細動持続時間が48時間以上の長期持続例は、48時間未満の短期持続例に比べてジソピラミド内服後の洞調律維持率が有意に低く、とくに早期再発が多かった。ジソピラミドによる長期間の洞調律維持効果を期待するためには、より早期の除細動による洞調律復帰が重要である。

要 約

目的: 発作性・持続性心房細動例における頻拍持続時間とジソピラミドの長期洞調律維持効果との関連を検討する。

方法: 有症候性心房細動60例(男性39例, 女性21例, 平均年齢 65 ± 11 歳, 平均観察期間 47.1 ± 28.7 ヵ月)を対象に, アメリカ心臓病学会ガイドラインに基づく薬物的ならびに電氣的除細動後, ジソピラミド300mg/day内服を開始した。以下, 心房細動持続時間が48時間未満群(35例)ならびに48時間以上群(25例)の2群に振り分け, 平均観察期間 47.1 ± 28.7 ヵ月における再発予防効果を比較検討した。

結果: 各群における患者背景因子に有意差を認めなかった。洞調律維持期間は48時間未満群が 20.9 ± 3.9 ヵ月, 48時間以上群が 6.7 ± 2.1 ヵ月であり, 48時間以上群に比べて48時間未満群で有意に高値であった($p < 0.01$)。観察期間1, 3, 6, 12, 18, 24ヵ月目の各群における経時的非再発率は, 48時間未満群がそれぞれ88.6%, 77.1%, 57.1%, 48.6%, 42.9%, 37.1%, 48時間以上群がそれぞれ72.0%, 44.0%, 28.0%, 16.0%, 12.0%, 8.0%であり, 観察期間24ヵ月目時点で48時間以上群に比べて48時間未満群で有意に高率であった($p < 0.05$)。

結語: 心房細動持続時間が長期に及ぶ症例ほどジソピラミド内服後の長期洞調律維持効果は不良な成績であった。抗不整脈薬療法による長期洞調律維持を図るためには、より早期の除細動による洞調律復帰が重要である。

J Cardiol 2003 Sep; 42(3): 111 - 117

文 献

- 1) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; **98**: 946 - 952
- 2) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW: Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: A study of 390 patients. *Circulation* 1991; **84**: 40 - 48
- 3) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 469 - 473
- 4) 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
- 5) 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
- 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) 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)
- 8) Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG: Management of patients with atrial fibrillation: A Statement for Healthcare Professionals: From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;

- 93: 1262 - 1277
- 9) Allesie MA: Atrial electrophysiologic remodeling Another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; **9**: 1378 - 1393
 - 10) Geotte A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical remodeling in atrial fibrillation: Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; **94**: 2968 - 2974
 - 11) 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
 - 12) Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V: Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; **44**: 121 - 131
 - 13) 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
 - 14) van der Velden HMW, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allesie MA, Jongsma HJ: Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; **46**: 476 - 486
 - 15) Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP: Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997; **96**: 1675 - 1685
 - 16) Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalij MJ: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; **62**: 395 - 410
 - 17) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE: Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; **82**: 792 - 797
 - 18) Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammass NM: Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 452 - 459
 - 19) Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM: Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; **24**: 1015 - 1019
 - 20) 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* 1995; **25**: 1354 - 1361
 - 21) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; **84**: 1831 - 1851
 - 22) Komatsu T, Nakamura S, Yomogida K, Kimura M, Owada S, Okumura K: Early defibrillation increase the subsequent long-term effect of cibenzoline in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002; **66**(Suppl): 346 (abstr)
 - 23) Ganz LI, Antman EM: Antiarrhythmic drug therapy in the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; **8**: 1175 - 1189
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C: Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *Circulation* 2002; **106**: 331 - 336
 - 27) Pritchett ELC, DaTorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ, for the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group: Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: Dose-response studies. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 297 - 303
 - 28) Lau CP, Leung WH, Wong CK: A randomized double-blind crossover study comparing the efficacy and tolerability of flecainide and quinidine in the control of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1992; **124**: 645 - 650
 - 29) Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC, the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group: Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially antiarrhythmic therapy: A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. *Circulation* 1989; **80**: 1557 - 1570
 - 30) UK Propafenone PSVT Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; **92**: 2550 - 2557
 - 31) 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
 - 32) 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, 東京, 1996; pp 22 - 25
 - 33) 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 大和田真玄, 蓬田邦彦, 奥村 謙: 無症候性発作性心房細動の臨床像ならびに抗不整脈薬による長期予防効果. *不整脈* 2001; **17**: 461 - 466