

## 発作性心房細動に対する抗不整脈薬療法の効果と構造的リモデリング進展の関係

## Relationship Between Efficacy of Antiarrhythmic Drug Therapy and Structural Remodeling in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation

小松 隆  
中村 紳  
鈴木 修  
蓬田 邦彦  
堀内 大輔\*  
奥村 謙\*

Takashi KOMATSU, MD  
Shin NAKAMURA, MD  
Osamu SUZUKI, MD  
Kunihiko YOMOGIDA, MD  
Daisuke HORIUCHI, MD\*  
Ken OKUMURA, MD, FJCC\*

### Abstract

**Objectives.** To evaluate whether the response to antiarrhythmic drug therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation affects the development of structural remodeling in the left atrium and ventricle.

**Methods.** This study included 230 patients (158 men and 72 women, mean age  $67 \pm 11$  years) in whom antiarrhythmic drug therapy was attempted for  $\geq 12$  months to maintain sinus rhythm (mean follow-up period  $45 \pm 27$  months). The patients were divided into three groups according to the response to antiarrhythmic drug therapy: group A consisted of 78 patients without recurrence of atrial fibrillation, group B consisted of 87 patients with recurrence of atrial fibrillation and electrical and/or pharmacological cardioversion to restore sinus rhythm, and group C consisted of 65 patients with permanent conversion despite antiarrhythmic drug therapy.

**Results.** In group A, left atrial dimension (LAD), left ventricular end-diastolic dimension (LVDd), and left ventricular ejection fraction (LVEF) did not change after antiarrhythmic drug therapy. In group B, LAD increased significantly after antiarrhythmic drug therapy (from  $32.6 \pm 6.4$  to  $36.0 \pm 6.5$  mm,  $p < 0.01$ ). Whereas either LVDd or LVEF did not change after antiarrhythmic drug therapy. In group C, LAD increased significantly after antiarrhythmic drug therapy (from  $37.3 \pm 7.0$  to  $40.5 \pm 7.9$  mm,  $p < 0.01$ ) and LVEF was significantly reduced after antiarrhythmic drug therapy (from  $69.4 \pm 6.2\%$  to  $66.5 \pm 8.9\%$ ,  $p < 0.05$ ). LVDd did not change after antiarrhythmic drug therapy. The plasma concentration of human atrial natriuretic peptide during sinus rhythm at the initiation of antiarrhythmic drug therapy in group A ( $30.5 \pm 26.7$  pg/ml) was significantly lower than those in group B ( $48.0 \pm 49.7$  pg/ml) and group C ( $49.7 \pm 39.5$  pg/ml).

**Conclusions.** The development of structural remodeling in human myocardium can be prevented with antiarrhythmic drug therapy if sinus rhythm is maintained without recurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

J Cardiol 2005 Dec; 46(6): 229-236

### Key Words

■Atrial fibrillation (paroxysmal) ■Prevention ■Arrhythmia, treatment of  
■Drug therapy ■Echocardiography, transthoracic

### はじめに

近年、我が国における急速な高齢化社会に伴い、心

房細動は日常診療で最も高頻度に見受けられる頻脈性不整脈となった。心房細動は血栓塞栓症や心不全などの重篤な合併症を引き起こすのみでなく<sup>1)</sup>、心機能低

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; E-mail: takashi-komatu@pref.iwate.jp

Manuscript received May 31, 2005; revised August 31, 2005; accepted August 31, 2005

下例では生命予後をも悪化させることから<sup>2)</sup>、積極的に管理・治療すべき疾患と認識されている。

一方、心房細動は発作性頻脈として発症し、徐々にその頻度や持続時間が増加し、やがて慢性化する。心房細動がいったん生じると、その後、心房細動が誘発かつ持続されやすくなる。このような病態の変化は「心房筋のリモデリング」<sup>3)</sup>という概念で注目されている。このリモデリングには経時的にいくつかの段階が存在しており<sup>4)</sup>、頻拍持続が数ヵ月から数年の長期に及ぶと心房筋の線維化ならびに脂肪変性を伴った不可逆的組織変化をきたし、やがて心房拡大へ進展するといわれている。もし、心房細動の再発が抗不整脈薬療法により長期間抑制できれば、血栓塞栓症などによる合併症を軽減させるのみならず<sup>5)</sup>、構造的リモデリングへの進行を予防しうると考えられる。しかし、この仮説を検討した臨床報告は我々が調べた範囲では見当たらない。

今回、我々は発作性心房細動例に対する多剤の抗不整脈薬療法が、その後の心エコー図検査による諸指標にいかなる影響を及ぼすかを検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、日常生活に支障をきたす動悸などの自覚症状により加療を希望して当科を受診し、12誘導心電図ならびにホルター心電図により症状に一致して持続時間が2-7日以内に自然停止する心房細動230例(男性158例、女性72例、平均年齢 $69 \pm 11$ 歳)である。全例、2-4週間ごとの定期通院例で、12ヵ月以上の観察期間が可能であり、かつ抗不整脈薬療法の開始前後に経胸壁心エコー図検査を施行しえた症例とした。以下、その後の治療効果により、再発が認められなかった群(非再発群)、再発を繰り返すも洞調律を維持できた群(再発群)、治療にもかかわらず心房細動が慢性化した群(慢性化群)に分類した。なお、心房細動の慢性化は3剤以上の抗不整脈薬の投与にもかかわらず、6ヵ月間一度も洞調律を確認できなかった場合とした。

すべての症例に、病歴聴取、胸部X線写真、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、さらに主治医が必要と判断した症例には肺機能検査、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。頭部血栓塞栓症の有無は、臨床症状の出現とコンピューター断層撮影あるいは磁気共鳴画像による3mm以上の梗塞巣の存在で診断し<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。

一方、発作性心房細動の発現時間帯は、モニター心電図あるいはホルター心電図の所見、ないし受診時心房細動が認められた症例では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群に振り分けた<sup>8,9)</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、心エコー図検査で左室駆出率が40%以下の症例、ブロッカーならびにT型Ca拮抗薬併用例は対象から除外した。

### 2. 方法

除細動と抗不整脈薬による再発予防プロトコルとして、American Heart Association(AHA)ガイドライン<sup>10)</sup>に準じて心房細動持続時間が48時間未満の症例は、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氣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は、AHAガイドラインに準じて電氣的除細動前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行った。なお、AHAガイドラインが提唱される以前の症例については、心房細動持続時間が48時間以上であれば経食道心エコー図検査により左房内血栓や高度もやもやエコーがないことを確認し、その後に除細動とワルファリンによる抗凝固療法を追加した。

薬物的あるいは電氣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。経過観察中に発作性心房細動の再発が認められた場合は、その時点で電氣的除細動による洞調律復帰後、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、第二選択薬後に発作性心房細動の再発が認められた場合は、

Table 1 Clinical characteristics of patients( I )

	Group A (n = 78)	Group B (n = 87)	Group C (n = 65)	p value
Age( yr, mean $\pm$ SD )	67.1 $\pm$ 12.0	70.3 $\pm$ 9.9	70.4 $\pm$ 10.0	NS
Male: female	51: 27	60: 27	47: 18	NS
Smoking	22( 28.2 )	23( 26.4 )	21( 32.3 )	NS
Hypertension	37( 47.4 )	31( 35.6 )	33( 50.8 )	NS
Diabetes mellitus	9( 11.5 )*	8( 9.2 )*	16( 24.6 )	* <i>p</i> < 0.01 vs group C
Hyperlipidemia	13( 16.7 )	13( 14.9 )	8( 12.3 )	NS
Hyperuricemia	8( 10.3 )	5( 5.7 )	4( 6.2 )	NS
Alcohol	31( 39.7 )	44( 50.6 )	33( 50.8 )	NS
Organic heart disease	26( 33.3 )	36( 41.4 )	22( 33.8 )	NS
Organic lung disease	5( 6.4 )	8( 9.2 )	6( 9.2 )	NS
Onset of paroxysmal atrial fibrillation				
Diurnal type	26( 33.3 )*	9( 10.3 )*	4( 6.2 )	* <i>p</i> < 0.01 vs group C
Nocturnal type	39( 50.0 )*	31( 35.6 )*	3( 4.6 )	* <i>p</i> < 0.01 vs group C
Mixed type	13( 16.7 )*	47( 54.0 )*	58( 89.2 )	* <i>p</i> < 0.01 vs group C

Continuous values are mean  $\pm$  SD.( ) %.

Group A: Patients without recurrence of atrial fibrillation.

Group B: Patients with recurrence of atrial fibrillation and restored sinus rhythm.

Group C: Patients with permanent conversion despite antiarrhythmic drug therapy.

前述した6種類の中から未使用の群抗不整脈薬あるいはアミオダロンを投与して、心房細動再発の有無を注意深く観察した。なお、全症例に対して、選択された抗不整脈薬の内服後あるいは変更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、受診ごとに簡易携帯用モニター心電図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が認められない症例に対し、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(human atrial natriuretic peptide: HANP)測定を行った。

本検討の研究期間は1993年6月-2004年8月に行われ、全症例における抗不整脈薬療法の平均観察期間は70.5  $\pm$  32.6カ月であった。

本検討における実数値は平均  $\pm$  標準偏差で表記し、3群間の患者背景因子ならびにHANP値の統計学的比較には対応のない*t*検定を、各群における治療開始前後の心エコー図検査諸指標には対応のある*t*検定を、割合の比較には<sup>2</sup>検定を用いて、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

多剤抗不整脈薬療法の結果は、非再発群が78例(33.9%)、再発群が87例(37.8%)、慢性化群が65例

(28.3%)であった。

### 1. 治療開始前における患者背景因子の比較

3群における年齢、喫煙、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、基礎心肺疾患に有意差は認められなかったが、糖尿病は慢性化群が非再発群ならびに再発群に比べて有意に高率であり、発症時間帯では日中型、夜間型ならびに混合型のいずれにおいても3群間で有意差が認められた(*p* < 0.01; Table 1)。

一方、3群間における観察期間、心拍数、アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服例、心エコー図検査による左室拡張末期径ならびに左室駆出率に有意差は認められなかったが、罹病期間は非再発群が再発群ならびに慢性化群に比べて有意に短かった(*p* < 0.05)。無症候性心房細動例は慢性化群が非再発群ならびに再発群に比べて有意に高率であり(*p* < 0.01)、左房径は慢性化群が非再発群ならびに再発群に比べて有意に高値であった(*p* < 0.01; Table 2)。

### 2. 各群における治療開始前後の心エコー図検査諸指標の変化

非再発群における治療前から最終の心エコー図検査施行までの観察期間は平均44.3  $\pm$  26.7カ月であった

Table 2 Clinical characteristics of patients( II )

	Group A (n = 78)	Group B (n = 87)	Group C (n = 65)	p value
Observed period( months )	65.6 ± 34.0	71.6 ± 35.3	74.3 ± 28.6	NS
Heart rate( beats/min )	74.3 ± 13.8	76.5 ± 14.9	75.2 ± 15.0	NS
Suffering period( months )	9.9 ± 19.1**	17.0 ± 35.3	25.2 ± 29.7	** p < 0.05 vs groups B, C
Asymptomatic atrial fibrillation	7( 9.0)*	7( 8.0)*	21( 32.3)	* p < 0.01 vs group C
ACE-inhibitor	23( 29.5)	25( 28.7)	17( 26.2)	NS
Before therapy				
LVDd( mm )	45.8 ± 6.1	46.2 ± 5.5	45.8 ± 6.0	NS
LAD( mm )	33.3 ± 5.9*	32.6 ± 6.4*	37.3 ± 7.0	* p < 0.01 vs group C
LVEF( % )	69.3 ± 11.9	66.9 ± 12.4	69.4 ± 6.2	NS

Continuous values are mean ± SD.( ) %.

ACE = angiotensin converting enzyme ; LVDd = left ventricular end-diastolic dimension ; LAD = left atrial dimension ; LVEF = left ventricular ejection fraction. Explanation of three groups as in Table 1.

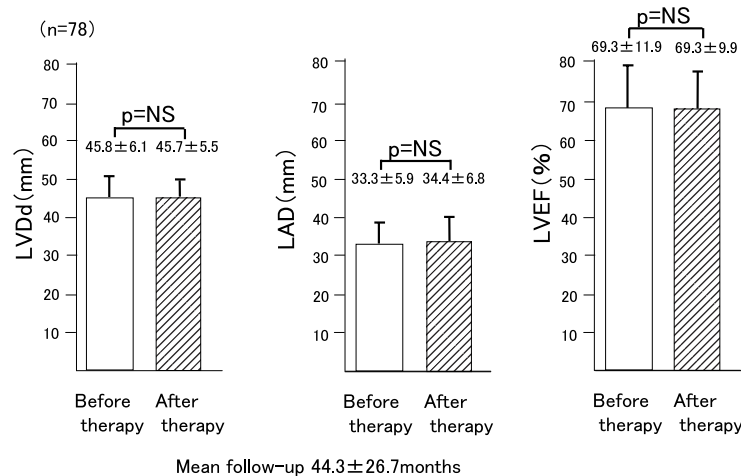


Fig. 1 Changes in left atrial dimension, left ventricular end-diastolic dimension and left ventricular ejection fraction in group A

Explanation of group A and abbreviations as in Tables 1, 2.

が、治療開始前後の左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率に有意差は認められなかった( Fig. 1 )。

同様に再発群における観察期間は平均 46.3 ± 28.5 カ月であり、治療開始前後の左室拡張末期径ならびに左室駆出率に有意差は認められなかったが、治療後の左房径は治療前に比べて有意に増大した(  $p < 0.01$  ; Fig. 2 )。

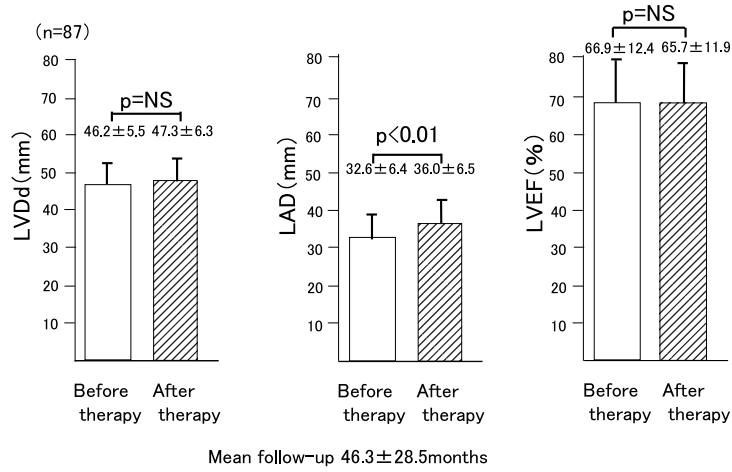
さらに、慢性化群における観察期間は平均 45.0 ± 28.1 カ月であり、治療開始前後の左室拡張末期径に有意差は認められなかったが、治療後の左房径は治療前に比べて有意に増大し(  $p < 0.01$  )、治療後の左室駆出率は治療前に比べて有意に低下した(  $p < 0.05$  ; Fig. 3 )。

### 3. 治療開始時における血清ヒト心房性 Na 利尿ペプチド値の比較

治療開始時における各 3 群での HANP 値は、非再発群が再発群ならびに慢性化群に比べて有意に低値であった(  $p < 0.01$  ; Fig. 4 )。

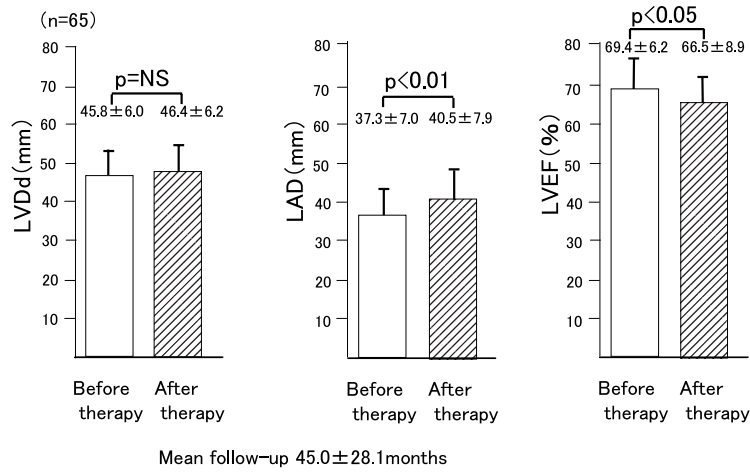
## 考 案

正常あるいは軽度左室機能が低下した発作性心房細動例を対象に、抗不整脈薬療法の治療成績別に心エコー図検査による構造的リモデリングの変化を検討した本研究では、再発なく長期の洞調律維持が可能であれば左房拡大が阻止されるのみならず、左室機能も温存されることが明らかとなった。一方、抗不整脈薬療法にもかかわらず再発が繰り返されれば左房が拡大



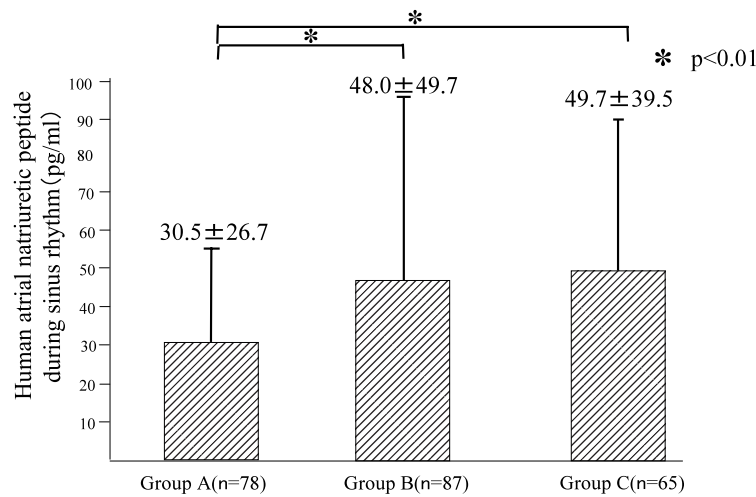
**Fig. 2** Changes in left atrial dimension, left ventricular end-diastolic dimension and left ventricular ejection fraction in group B

Explanation of group B and abbreviations as in Tables 1, 2.



**Fig. 3** Changes in left atrial dimension, left ventricular end-diastolic dimension and left ventricular ejection fraction in group C

Explanation of group C and abbreviation as in Tables 1, 2.



**Fig. 4** Plasma concentrations of human atrial natriuretic peptide during sinus rhythm at the initiation of antiarrhythmic drug therapy in the three groups

Explanation of three groups as in Table 1.

し、さらに心房細動が慢性化することにより、左室機能も障害されることが明らかとなった。頻拍持続による心房筋のリモデリングには、経時的な種々の病態変化が観察されている<sup>4)</sup>。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房筋のミトコンドリアの膨張化や筋形質膜の破壊などの形態的变化が始まり、さらには数ヵ月から年単位の頻拍持続により心房筋の線維化や脂肪変性などの変化が生じる。この過程において、日から週単位での頻拍持続によるリモデリングの進行は可逆的とされ、早期除細動により長期の洞調律維持も期待される。

以前、我々も心房細動持続時間を48時間未満例と48時間以上例に振り分け、両群間の抗不整脈薬療法における再発予防効果を比較したところ、心房細動持続時間がより短ければ、その後の再発予防効果も良好であることを報告した<sup>11)</sup>。しかしながら、治療抵抗性の臨床経過を呈し数ヵ月から年単位でより長期の頻拍が持続すれば、不可逆的な構造的リモデリングへと進行し、心房の拡大とともに心房細動自体も永続化へと固定する<sup>4,12)</sup>。もし、リモデリングにおける初期段階で頻拍持続の抑制が可能であれば、その後の不可逆的な構造的変化も阻止されることが推測される。しかし、抗不整脈薬療法後に心房細動の再発予防が可能であれば、臨床例において長期的に心房拡大を抑制させるのみでなく、心機能の悪化も阻止できるか否かは不明であった。

本研究において、抗不整脈薬療法による治療開始時の再発群あるいは慢性化群におけるHANP値が、非再発群のHANP値に比べて有意に高値であった点は興味深い。一般に、HANPの分泌パターンは速やかに直接血中に放出されるものと分泌顆粒の中に濃縮・貯蔵されてから分泌されるものがあり<sup>13)</sup>、その分泌促進を規定する因子として心房圧<sup>14,15)</sup>と心房収縮頻度<sup>16,17)</sup>が主に考えられている。本研究では、3群間における洞調律時の心拍数に有意差は認められなかった。すなわち、治療開始時点の洞調律時HANP値が高値であった理由に、再発群ならびに慢性化群においてはすでに心房の圧負荷が存在し、その影響が左房径に反映されていた可能性がある。実験的に、心房圧の上昇は壁伸展刺激により伸展活性化チャンネルを賦活させ、細胞内

Ca負荷を促進し、やがて長期間持続すると心房不応期の短縮<sup>18)</sup>や不応期の不均一<sup>19)</sup>を生じる。さらに、Ca負荷は撃発活動や異常自動能亢進の機序により、心房細動の誘因となる肺静脈や心房由来の上室期外収縮も容易に出現しやすくなる<sup>20)</sup>。一方、伸展活性化チャンネル遮断薬が心房細動の発症を抑制させた報告<sup>21)</sup>や、圧負荷を軽減させるアンジオテンシン受容体拮抗薬が高頻度ペーシング負荷による心房不応期短縮を抑制させた報告<sup>22)</sup>もみられる。

以上の知見は、抗不整脈薬療法に対して治療抵抗性の経過をたどる症例には、抗不整脈薬本来の膜チャンネルに対する薬理作用のみならず、圧負荷の軽減も念頭に置いた治療戦略が必要であることを示唆している。また、HANP自体にも心房内伝導時間を延長させ、心房不応期を短縮させる電気生理作用が報告されている<sup>23)</sup>。血中HANP値が高値であれば、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<sup>24)</sup>。その結果、波長の低下は心房細動の易誘発性ならびに易持続性を助長させ、さらなる悪循環へ進展する可能性もある。

#### 研究の限界

本研究の限界点としては、対象を2-4週ごとの定期通院例で有症候性心房細動に限定し、再発の有無を各抗不整脈薬内服後に心電図上で初めて心房細動が確認された時点とした。しかし、ホルター心電図による解析では、明瞭な自覚症状を有する発作性心房細動例でさえも半数以上の頻拍発作を自覚していないと報告されている<sup>25)</sup>。一方、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割が洞性頻脈や心房期外収縮であったとする報告もある<sup>26)</sup>。すなわち、自覚症状あるいは心電図検査のいずれにおいても、現段階では再発を厳密に評価することに方法論的限界が存在している。

また、現在我が国で使用されている抗不整脈薬の多くは、程度の差こそあれ陰性変力作用を有する<sup>27)</sup>。抗不整脈薬療法中の判定時点での選択された薬剤によって、その併せ持つ陰性変力作用が心エコー図検査の諸指標に影響を及ぼした可能性も否定できない。さらに、本研究の対象には基礎心疾患例も含まれており、すでに治療開始時のHANP値に影響を及ぼしていた可能性もある。

## 結 語

正常あるいは軽度左室機能障害例の発作性心房細動例に対して多剤の抗不整脈薬を投与し再発抑制効果が認められた症例では、その後の構造的リモデリングへ

の進展を予防しうる可能性が示唆された。しかし、抗不整脈薬療法にもかかわらず再発を繰り返すか、あるいは慢性化へ移行すれば、左房の構造的リモデリングのみならず、左室機能にも悪影響を及ぼす可能性がある。

## 要 約

目 的: 発作性心房細動における抗不整脈薬療法の予防効果が、その後の左房ならびに左室への構造的リモデリングに及ぼす影響を検討する。

方 法: 対象は12ヵ月以上の経過観察が可能であった有症候性発作性心房細動230例(男性158例, 女性72例, 年齢 $67 \pm 11$ 歳)であり, その後の抗不整脈薬療法の治療成績により, 非再発群(78例), 再発群(87例), 慢性化群(65例)に振り分け, 観察期間 $45 \pm 27$ ヵ月における治療前後の経胸壁心エコー図検査による諸指標を比較した。

結 果: 非再発群では治療開始前後の左室拡張末期径, 左房径ならびに左室駆出率に有意差は認められなかった。再発群では治療開始前後の左室拡張末期径ならびに左室駆出率に有意差は認められなかったが, 治療開始後の左房径は治療開始前に比べて有意に高値であった( $36.0 \pm 6.5$  vs  $32.6 \pm 6.4$  mm,  $p < 0.01$ )。慢性化群では治療開始前後の左室拡張末期径に有意差は認められなかったが, 治療開始後の左房径は治療開始前に比べて有意に高値であり( $40.5 \pm 7.9$  vs  $37.3 \pm 7.0$  mm,  $p < 0.01$ )。治療開始後の左室駆出率は治療開始前に比べて有意に低値であった( $66.5 \pm 8.9\%$  vs  $69.4 \pm 6.2\%$ ,  $p < 0.05$ )。治療開始時の洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチドは, 非再発群が $30.5 \pm 26.7$  pg/ml, 再発群が $48.0 \pm 49.7$  pg/ml, 慢性化群が $49.7 \pm 39.5$  pg/mlであり, 再発群ならびに慢性化群は非再発群に比べて有意に高値であった( $p < 0.01$ )。

結 論: 発作性心房細動に対して抗不整脈薬療法を行い, 再発なく長期に洞調律を維持することができれば, 構造的リモデリングの進展を予防しうる可能性が示唆された。

*J Cardiol* 2005 Dec; 46(6): 229 - 236

## 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) 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
- 4) Allessie MA: Atrial electrophysiologic remodeling: Another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; **9**: 1378 - 1393
- 5) Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Yomogida K, Okumura K: Long-term prognosis of the patients with paroxysmal atrial fibrillation depends on their response to antiarrhythmic therapy. *Circ J* 2004; **68**: 729 - 733
- 6) 是恒之宏: COOPAT( Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial ) Study. *Ther Res* 1996; **17**: 33 - 37
- 7) WHO( 1978 ): Arterial hypertension. WHO Technical Report Series. 1978; pp 628 - 643
- 8) 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)
- 9) 小松 隆, 木村正雄, 中村 紳, 蓬田邦彦, 斎藤栄太, 小林孝男, 大和田真玄, 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おける停止効果・長期予防効果の検討. *心電図* 2001; **21**: 781 - 788
- 10) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A; American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences( Committee

- to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation ); North American Society of Pacing and Electrophysiology: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; **104**: 2118 - 2150
- 11) Komatsu T, Yomogida K, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Kameda K, Tomita H, Abe N, Owada S, Oikawa K, Okumura K: Relationship between duration of arrhythmia and subsequent preventive effect of disopyramide after cardioversion in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiol* 2003; **42**: 111 - 117 ( in Jpn with Eng abstr )
  - 12) 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
  - 13) Anderson JV, Donckier J, Payne NN, Beacham J, Slater J D, Bloom SR: Atrial natriuretic peptide: Evidence of action as a natriuretic hormone at physiological plasma concentrations in man. *Clin Sci* 1987; **72**: 305 - 312
  - 14) Crozier IG, Ikram H, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG: Atrial natriuretic peptide in spontaneous tachycardia. *Br Heart J* 1987; **58**: 96 - 100
  - 15) Petersen 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) Obata K, Yasue H, Horio Y, Naomi S, Umeda T, Sato T, Miyataka A, Kangawa K, Matsuo H: Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am Heart J* 1987; **113**: 845 - 847
  - 17) 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
  - 18) Ravelli F, Allessie MA: Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; **96**: 1686 - 1695
  - 19) Satoh T, Zipes DP: Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; **7**: 833 - 842
  - 20) 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
  - 21) Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR: Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; **101**: 2200 - 2205
  - 22) 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
  - 23) Crozier I, Richards AM, Foy SG, Ikram H: Electrophysiological effects of atrial natriuretic peptide on the cardiac conduction system in man. *PACE* 1993; **16**: 738 - 742
  - 24) 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
  - 25) 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
  - 26) Fukuda Y, Akashi M, Noma S, Mitamura H, Ogawa S: Asymptomatic recurrence of atrial fibrillation: Cardiophone-guided management. *Circ J* 2003; **67**( Suppl I ): 310
  - 27) 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: 日本心電図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