

14. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: A simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1226–1233.
15. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; **99**: 254–261.
16. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; **102**: 1788–1794.
17. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1527–1533.
18. Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Munger TM, et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: A comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; **4**: 724–732.
19. Lee JS, Shim CY, Wi J, Joung B, Ha JW, Lee MH, et al. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2013; **77**: 697–704.
20. Jaïs P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 623–625.
21. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1636–1644.
22. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 54–58.
23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2369–2429.
24. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 927–931.
25. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, et al. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2012; **76**: 675–681.
26. Melek M, Birdane A, Goktekin O, Ata N, Celik A, Kilit C, et al. The effect of successful electrical cardioversion on left ventricular diastolic function in patients with persistent atrial fibrillation: A tissue Doppler study. *Echocardiography* 2007; **24**: 34–39.

- 2) シンビット注 1回 0.15-0.3 mg/kg 5分間で静注, その後 0.1-0.4 mg/kg/時で持続静注
- 3) キシロカイン注 1回 50 mg 2分で投与, 効果があれば, 1-2 mg/分の維持投与

2. 器質的背景が乏しいPVC

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) メインテート錠 (5 mg) 1回1錠 1日1回 ㊦
- 2) ワソラン錠 (40 mg) 1回1錠 1日3回 ㊦

3. 器質的背景はないが, β遮断薬やワソランが無効なとき

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) メキシチールカプセル (100 mg) 1回1カプセル 1日3回 ㊦
- 2) サンリズムカプセル (50 mg) 1回1カプセル 1日3回 ㊦
- 3) タンボコール錠 (100 mg) 1回1錠 1日2回
- 4) シベノール錠 (100 mg) 1回1錠 1日3回
- 5) ピメノールカプセル (100 mg) 1回1カプセル 1日2回

PVCが頻発し, 症状が強いときや心機能への負担となるとき, 高周波カテーテル心筋焼灼術がよい適応となる。技術的に異所性興奮部位の同定の精度が高くなり, 根治が期待できる。若年者においては薬物治療よりも優れた選択肢である。

● 服薬指導 薬剤情報 小林道也

- ・β遮断薬(メインテートなど)は, 糖尿病患者においては血糖降下薬の作用増強ならびに低血糖症状(頻脈, 発汗など)をマスクするため, 薬歴管理に際して糖尿病の有無の確認が必要である。
- ・シベノールやピメノール, リスモダンの重大な副作用として低血糖が知られており, 低血糖症状が疑われたときはブドウ糖を投与するなどの対処が必要である。
- ・ワソランやアンカロンは, CYP3A4などの代謝酵素や多剤排出蛋白であるP-糖蛋白を阻害するため, アスペノンなど多くの薬物と相互作用を生じ, これら薬物の血中濃度を上昇させることがある。またグレープフルーツジュースの摂取により小腸でのワソランの代謝が阻害され, ワソランの血中濃度が上昇することがあるので注意が必要である。
- ・アンカロンの半減期は19-53日ときわめて長いため, 休薬後も副作用や薬物相互作用が持続することがある。シベノールやピメノール, リ

スモダン, アンカロンは, ニューキノロン系抗菌薬であるアベロックスとの併用により重篤なQT延長をきたすことがあるため併用禁忌である。

上室性頻拍・心房粗動

supraventricular tachycardia and atrial flutter

草野研吾 国立循環器病研究センター・心臓血管内科部長(大阪)

上室性頻拍

病態と診断

- ・上室性とは, 洞結節, 心房, 房室接合部を指し, これらの部位から頻拍が発生する場合や, これらの部位が頻拍回路の維持に関与する場合を上室性頻拍と定義する。したがって, ①房室回帰性頻拍, ②房室結節回帰性頻拍, ③接合部頻拍, ④心房頻拍, ⑤心房粗動, ⑥心房細動が該当する。
- ・欧米では上室性期外収縮を除くこれらすべてを上室性頻拍と分類している専門家が多数いるが, わが国では上室性頻拍を心房興奮頻度120-250/分の狭義の頻拍ととらえ, 心房粗動や心房細動と区別してよぶことが一般的である。
- ・このなかで, 突然始まり突然停止する規則的な上室性頻拍①-③をPSVT(paroxysmal supraventricular tachycardia)とよぶ。PSVTは心房粗動, 心房細動を除いたなかでは, ①房室結節回帰性頻拍と副伝導路を介した②房室回帰性頻拍の頻度が高いことが知られている。
- ・上室性頻拍は発作時の心房レートと頻拍時の心電図の特徴からlong RP'頻拍, 反復性(数拍の洞調律を挟んで上室性頻拍を繰り返す)などの呼称でよばれるものもある。

治療方針

PSVTは基礎心疾患を伴っていないことが多いので左室機能は正常のことが多く, 頻拍でも血行動態が破綻するような重篤例になることは少ないとされているが, 基礎心疾患合併例, 複数の副伝導路を有する例, 頻拍時のレートが速く(>200/分), 血圧低下や失神, 前失神例ではカテーテル・アブレーションによる根治が望ましい。以下, PSVT時の治療を示す。

1. 非薬物治療 患者の状態が安定している場合は, まず非薬物治療を試みる。迷走神経緊張による房室伝導抑制効果を期待して, バルサルバ法, 嘔吐反射誘発が試みられる。眼球圧迫や頸動脈洞マッサージ

も有効であるが、網膜剥離や脳血流低下への懸念から最近では推奨されていない。

2. 薬物療法 (急性期) 上室性頻拍の発作の多くは房室結節を回路に含む房室結節回帰性あるいは房室回帰性頻拍であるので、房室結節伝導を抑制する薬物がまず使用される。気管支喘息がなければ、アデホス-L (ATP) 急速静注を行う。アデホス-Lは心機能抑制がなく、すぐに代謝されるため繰り返し使用できるという利点があるが、喘息の場合や、既往が不明な場合は、ベラパミル (ワソラン) の緩徐静注が試みられる。房室回帰性頻拍の場合、副伝導路はNaチャンネル遮断薬に感受性があるので、試みられる。

〔処方例〕 下記の薬剤を症状に応じて用いる。

- 1) アデホス-L注 (20 mg) 1回 10-20 mg
ワンショットで急速静注 (保外)
- 2) ワソラン注 (5 mg) 1回 5-10 mg 5-10分かけて緩徐に静注
- 3) サンリズム注 (50 mg) 1回 25-50 mg 生理食塩液または5%ブドウ糖液で希釈し5-15分かけて緩徐に静注
- 4) シベノール注 (70 mg) 1回 35-70 mg 生理食塩液で希釈し5分かけて緩徐に静注
ワソラン、サンリズム、シベノールには心抑制があるので、これらの静注薬を使用する場合は、酸素、直流除細動、蘇生術が施せる準備をして臨むことが望ましい。また、複数の薬剤を安易に用いるべきではない。シベノールは緑内障患者には禁忌である。

3. 薬物療法 (予防) 予防薬として経口薬が用いられるが、薬剤の副作用 (QT延長、抗コリン作用、心抑制作用など) には十分注意して用いる。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。または1), 2) を併用する。ただし, 3), 4) は腎機能低下例では減量または使用を避ける。

- 1) ワソラン錠 (40 mg) 1回 1-2錠 1日 3回 回
 - 2) メインテート錠 (2.5・5.0 mg) 1回 1錠 1日 1回 回
 - 3) タンボコール錠 (50・100 mg) 1回 1錠 1日 2回
 - 4) サンリズムカプセル (50 mg) 1回 1カプセル 1日 2回あるいは1日 3回 回
4. 急を要する場合 血行動態的に急を要する場合は直流通電による除細動を施行する。鎮静後、50-100ジュールで通電を行う。

II 心房粗動

病態と診断

- ・心房粗動の分類はさまざまなものがあるが、古典的には、12誘導心電図における粗動波の特徴から通常型 (II, III, aVFで鋸歯状の陰性F波)、非通常型 (通常型以外) という分類が用いられるが、現在は、電気生理学的検査に基づいた機序、解剖所見、カテーテル・アブレーションを考慮したさまざまな分類・表現が用いられており、典型的 (typical)、逆方向性典型的 (reverse typical)、非典型的 (atypical)、切開・瘢痕関連性心房頻拍 (incisional macro-reentrant atrial tachycardia) という分類や、狭部依存性 (isthmus dependent) などの表現を用いる場合もある。
- ・粗動レートは一般に250-350/分で、心室レートは房室伝導比で決定され2:1-4:1のことが多いが、1:1伝導となると、失神の原因となる。この場合、QRS波形は変形伝導を伴い幅広くなるため、心室頻拍との鑑別が必要となる。

治療方針

心房粗動はPSVTと異なり、抗不整脈薬による停止は難しいことが多い。したがって、急性期は房室伝導比を低下させる薬物が選択される。2:1伝導時は、上記PSVTと診断に迷うケースがあるため、房室伝導比の低下後の心電図記録が診断に役立つ場合がある。心房粗動を停止させる抗不整脈薬 (Naチャンネル遮断薬) の投与の際には、心房細動の除細動に準じて、抗凝固療法が十分に行われていることが重要である。

1. 薬物治療 (急性期)

〔処方例〕 下記のいずれか、あるいは併用する。

- 1) ワソラン注 (5 mg) 1回 5-10 mg 5-10分かけて緩徐に静注
- 2) ジゴシン注 (0.25 mg) 1回 0.25 mg 5分かけて緩徐に静注
- 3) サンリズム注 (50 mg) 1回 25-50 mg 生理食塩液または5%ブドウ糖液で希釈し5-15分かけて緩徐に静注

2. 薬物治療 (予防) 上室性頻拍および心房粗動の薬物治療 (予防) は共通している。薬剤の副作用 (QT延長、抗コリン作用、心抑制作用など) には十分注意して用いる。また、腎機能低下例では使用できない、あるいは減量が必要な場合があるため、注意する。

3. 急を要する場合 1:1伝導の場合や、低心機能例に合併して血行動態的に急を要する場合は、救命目的で直流通電による除細動を施行する。鎮静後に50-100ジュールで通電を行う。

A 根治療法

PSVT, 心房粗動のいずれもカテーテル・アブレーションによる根治療法の成功率が大変高いので、症状の程度、頻度を勘案して根治療法に踏み切る。

■患者説明のポイント

- ・頻度は低いが合併症を伴う侵襲的なものであることを説明する必要がある。職業（パイロットなど）によっては根治が必要なことがある。

6

循環器

心房細動

atrial fibrillation

池田隆徳 東邦大学教授・循環器内科学

⊕ 治療のポイント

- ・心房細動の治療法には薬物治療とカテーテル・アブレーションがある。
- ・薬物治療の中心は心原性脳塞栓症を予防する抗血栓凝固療法である。
- ・症状の乏しい持続性心房細動に対してはレートコントロール療法が選択される。
- ・症状の強い発作性心房細動に対してはリズムコントロール療法が選択される。
- ・発作性で有症候性の心房細動はカテーテル・アブレーションのよい適応である。

病態と診断**A 病態**

- ・心房細動は、わが国の総人口の約1.0%にも及ぶ頻度の高い不整脈であり、加齢とともに増加し、80歳以上では5%の人が心房細動を有する。
- ・基礎疾患に伴って発症することが多く、高血圧、心不全、弁膜症、冠動脈疾患、呼吸器疾患、糖尿病、甲状腺機能亢進症、貧血などが基礎疾患として重要である。
- ・自律神経（交感神経と副交感神経のいずれも）の影響を受けやすい不整脈でもあり、孤立性に発症することも多い。
- ・心房細動は、肺静脈内から生じる群発性の自発興奮（心房期外収縮）がトリガーとなって発生することが多い。
- ・持続する心房細動のメカニズムはリエントリーであり、そのリエントリーが心房内を無秩序に巡回することで成立する。

B 診断

- ・心房細動患者では、自覚症状として脈の乱れ感を伴う動悸を訴えることが多いが、無症状のこともある。

- ・診断は心電図でなされ、RR間隔が絶対的に不規則になるのが特徴である。基線上に細かな振れ（細動波）を示すことが多い。
- ・心房細動は発作の持続時間と自然停止の有無によって分類され、発症し7日以内に自然停止する場合は「発作性心房細動」、7日以上持続し自然停止しなければ「持続性心房細動」、除細動が不成功あるいは実施なされなかったことにより、永久的に持続すれば「永続性（慢性）心房細動」とよばれる。
- ・安静時心拍数によって、頻脈性心房細動（>100/分）と徐脈性心房細動（<50/分）に分けられる。
- ・（経胸壁）心エコーは基礎心疾患の有無と左房の大きさを評価することにおいて有用であり、左房（短軸）径が45mmを超えると血栓形成のリスクが高まる。心房内血栓の有無の評価については、経食道心エコーを行う。

治療方針

心房細動は common disease であり、生活習慣の悪化で生じることもあるので、まずは生活指導を行う。医療が介入する本来の治療法としては、薬物療法と非薬物治療（主にカテーテル・アブレーション）がある。一般臨床においては薬物治療が選択されるが、その中心はいうまでもなく抗血栓凝固療法である。まずはその必要性を吟味し、次いでリズムコントロール療法あるいはレートコントロール療法のいずれかを選択する。どちらを選択するかについては、患者の自覚症状と生活の質（QOL）が参考になる。心房細動の基質を改善させるアップストリーム療法は、あくまでも補助的な治療にすぎない。

薬物による治療方針の決定には、日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」が、カテーテル・アブレーションの適応決定には、同学会の「カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン」が参考になる（<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>）。

A 生活指導

心房細動は健常者においても生じる不整脈である。不眠、不摂生な生活、過度な飲酒などで自律神経活動のバランスが崩れたときに生じやすいので、不整脈発現の誘因となる行動を慎むように指導する。運動誘発性の場合は、激しい運動や負担の多い労作を控えるように指導する。高齢者では脱水、貧血、発熱が誘因となるので気をつけるように指導する。

B 薬物治療

1. 抗血栓凝固療法 心房細動では、心房内の血栓

臨床

薬物によるリズムコントロール療法の適応と実際

Antiarrhythmic drug therapy for AF

国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科

部長 草野研吾 Kusano Kengo

KEY WORD

リズムコントロール, Naチャンネル遮断薬, Kチャンネル遮断薬

はじめに

心房細動に対する治療方針には、大きくリズムコントロールとレートコントロールがあるが、その治療方針決定には、患者の背景、自覚症状の有無、左房のサイズ、基礎心疾患の有無などが重要な因子である。これらの因子は、抗不整脈薬の選択にも重要である。ここでは、積極的に洞調律を維持させるリズムコントロール療法を、患者選択と薬物選択の面から述べる。

リズムコントロール治療選択で考慮すべき因子

近年、発作性であろうと持続性・永続性であろうと、抗不整脈薬を用いたリズムコントロールとレートコントロールの治療の方針決定に関しては、さまざまな試験の結果が報告され、メタ解析の結果でも適切な抗凝固療法を行え

ば生命予後に差はないことが明らかとなっている¹⁾。したがって、現在では積極的なリズムコントロールをすべきかどうかを決定する際には、患者のもつさまざまな臨床的な背景因子が考慮されるべきであろうと考えられる。ただし、一般的に初発心房細動の場合は、約半数が洞調律に自然復帰するとされているが、48時間以上続く場合は、自然に洞調律に戻る頻度が低くなるため、早期に積極的に洞調律に復帰させることが試みられ、持続性の場合でも、従来1年以内なら1度は洞調律に戻すことを試みる価値があるとされている。

症状の有無(QOL)

リズムコントロールとレートコントロールをQOLについて評価した海外の前向き試験は、Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

(PIAF)試験²⁾、RACE試験³⁾とJ-Rhythm試験⁴⁾である。PIAFではQOL指数は観察期間中、両治療群ともに改善度は同程度であったが、運動耐用能に関する指標(6分間歩行距離)は有意にレートコントロール(ジルチアゼム)よりもリズムコントロール(アミオダロン)で高い指数を示し、リズムコントロールでの優位性が示された。RACE試験では、健常群に比べ、心房細動患者では、QOLが損なわれていたが、リズムおよびレートいずれの治療でもQOLの改善度に差は認められずリズムコントロールの優位性は示されなかった。わが国で行われたJ-Rhythm試験では、致死性脳梗塞や死亡率などのエンドポイントに関しては両群で有意差は認められなかったが、発作性心房細動に限っては、治療に対する認容性という点を1次エンドポイントに加えた結果、リズムコン

■抗不整脈薬によるリズムコントロールは洞調律維持のベネフィットを相殺している可能性がある。

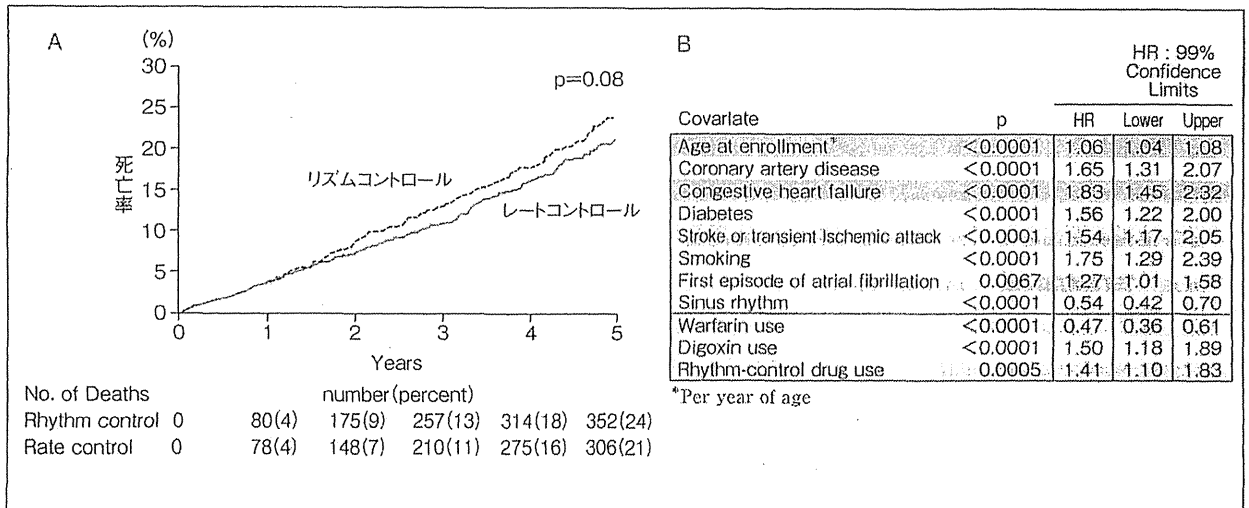


図1 AFFIRM試験(A)とサブ解析(B)

死亡率はリズムコントロールとレートコントロールに違いを認めないものの、サブ解析の結果、洞調律群では、Hazard Ratio(HR)は0.54と有意に死亡率は低かったが、抗不整脈薬使用によるHRは1.41と洞調律によるベネフィットを相殺していることがわかる。

ロールがレートコントロールに優っていたことが示された⁴⁾。したがって、有症状の特に発作性心房細動では、QOLの改善、あるいは症状を取り除くという点においてリズムコントロールがレートコントロールに優っていると考えられる。

年齢と性差

加齢とともに心房細動の発生頻度が上昇することはよく知られている。この傾向は、特に男性で大きく、すべての年齢層で心房細動の有病率は男性が女性を上回っている。さらに脳梗塞などの虚血性イベントの発生をみると、加齢は、独立したイベント発生の因子であることが示されている。こう

した事実は、高齢ほど抗血栓療法が重要であることが伺えるが、加えてリズムコントロールがよいかレートコントロールがよいかということに関しては、Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) 試験⁵⁾の結果が参考になる。この試験では65歳以上の高齢者が対象となっており、先に述べたように死亡率、虚血性脳血管障害に関して有意差は出なかったが、リズムコントロールでやや死亡率が高い傾向にあり(図1)、どちらかといえばレートコントロールで十分という結果と受け止めることができる。ただし、この試験では抗不整脈薬によるリズムコントロールが図られていることが重要であり、サブ解析でも洞調律維持によってイ

ベント発生は少なかった(HR=0.54)が、抗不整脈薬使用によってイベント発生が増えている(HR=1.41)ため、洞調律維持によるベネフィットが相殺されていることが示されている(図1)。抗不整脈薬を用いる場合、この点に注意が必要である。

基礎心疾患・心不全の有無

心房細動が血行動態不安定な急性心不全を招いている場合は、救命の意味から速やかなリズムコントロールを図らねばならない。血行動態が安定しているときは、さまざまな基礎心疾患(冠動脈疾患、心筋症、弁膜症など)がある場合は、CASTの結果を受け、I群薬による薬物治療は生命予後の

■基礎心疾患/心不全合併例ではI群薬の使用は生存率を大きく損ねる。

観点からも、もちろん選択されるべきでない。実際、Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF) 試験⁶⁾で、基礎心疾患のある症例へのI群薬の使用が生存率を明らかに減少させ、死亡率が6~8倍になったことが示されている(図2)。こうしたことを受けて、心房細動ガイドライン2013でも基礎心疾患(肥大大心、不全心、虚血心)を有している症例ではI群薬は使用されず、アミオダロン、ソタロールなどのIII群薬を選択するようになって

いる。一方、血行動態の観点から考えると、心房細動と心不全の合併患者は、心房収縮や房室同期性の維持という点からはリズムコントロールが理想的であることは明らかである。心房細動の存在は心不全患者の予後を悪化させる要因と一般的にいわれており、古くはSOLVD studyのサブ解析で全死亡(RR=1.34)、心不全死(RR=1.42)とする報告⁷⁾やその他^{8,9)}がある一方、心房細動の存在は予後に無関係とする報告¹⁰⁻¹²⁾もあり、実は一定の見解は得られていなかった。心不全患者の心房細動を抗不整脈薬を用いて積極的に治療すべきかどうかについての前向き試験がAF-CHF試験¹³⁾である。リズムコントロールの約8割の患者に催不整脈作用の少ないアミオダロンが使用されたが、結果として、リズムコントロール、レートコントロールに、総死亡・虚血性脳血管障害などの一時エンドポ

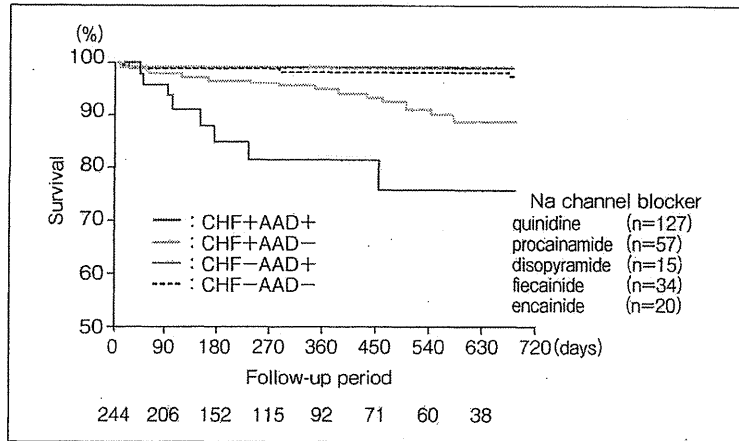


図2 SPAFサブ解析

I群薬を中心とした抗不整脈薬(AAD)使用は、心不全(CHF)がない症例では生存率に影響はないが、CHFがある症例では生存率が明らかに減少している。

イントに有意差は認められなかった。サブ解析でも、心血管死、総死亡、心不全の悪化について両者に差は認められなかった¹⁴⁾。この試験でもカテーテルアブレーションなどの非薬物治療は加味されておらず、器質的心疾患や心不全例に本当にリズムコントロールは不要かという疑問に対する結論は出ていないが、少なくとも抗不整脈薬を用いたリズムコントロール治療にはベネフィットはないと判断できる。

左房径

左房径については、心房細動の洞調律化という点からは45mmという線が一般的である。心房の拡大は、心房筋の構造的・電気的リモデリングが進んでいると考えられるため、小さなリエ

ントリー回路が形成されやすく、一旦心房細動が生じると除細動されにくいと考えられる。したがって、洞調律を目指す際には薬物・非薬物療法の選択を問わず50mm以下、できれば45mm以下が望ましいと考えられる。

以上を踏まえて、洞調律維持(リズムコントロール)すべきかレートコントロールすべきかを症例の特徴に応じて考える。リズムコントロールのメリットは、症状の消失、血行動態の改善が期待できるという点であり、レートコントロールは比較的安全で達成しやすいということである。

リズムコントロールすべき症例としては、

- ①心房細動の自覚症状が強い
- ②発作性心房細動
- ③左房径が小さい(45mm以下)

■器質的心疾患例ではⅢ群薬(アミオダロン、ソタロール)が選択される。

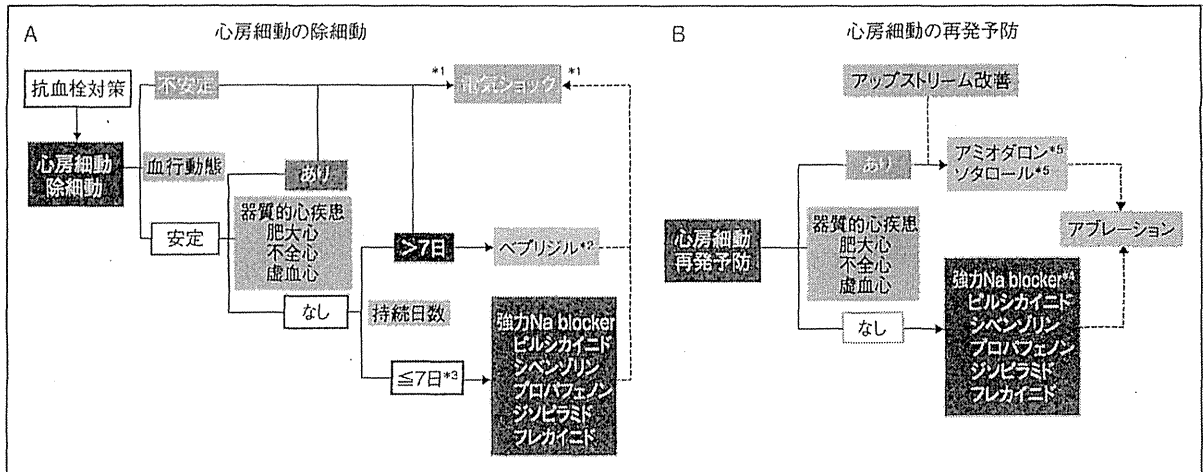


図3 心房細動治療(薬物)ガイドライン2013年改訂版

心房細動の除細動(A)と再発予防(B)で使用する薬物を示す。

点線は考慮を要する部分。Na blocker: Naチャンネル遮断薬。

*1: 以下の場合に海外ではアミオダロン投与も選択肢に含まれるが、わが国の保険適用に抵触する可能性がある。

①器質的心疾患例で薬理的除細動を試みる場合。

②電氣的除細動成功率を上げ、また除細動後の再発予防を目指す場合。

*2: 単剤で無効時にはベプリジルとアプリンジンや他のIc群薬の併用が奏効することがある。またアプリンジン単剤でも有効なことがある。

*3: 有効性と血栓塞栓症合併を減らす観点からは48時間以上にならないことが望ましい。

*4: Naチャンネル遮断薬以外に、持続性心房細動の除細動がベプリジルで成功した場合には同剤を再発予防に使用することもある。アミオダロンやソタロールも除細動後の持続性心房細動の再発予防に有効なことがある。

*5: アミオダロンは肥大型心筋症か心不全に伴う心房細動以外の例には保険適用が認められていない。ソタロールは虚血性心疾患に伴う心房細動の再発予防に効果を示すが、保険適用は認められていない。またベプリジルやアプリンジンが心機能低下例において有効とする報告もある。

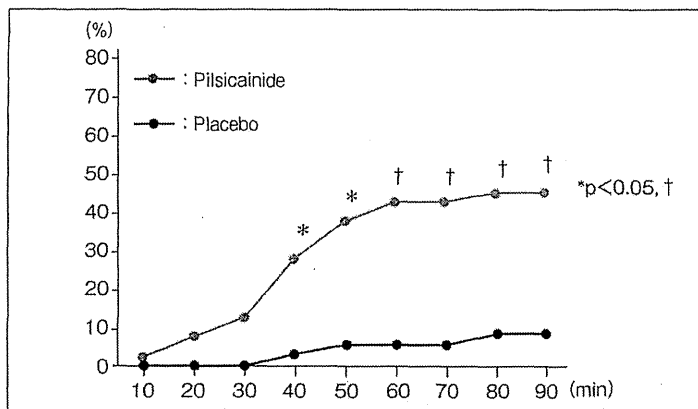


図4 PSTAF試験

経口投与にて約半数の諸例が90分間で除細動され、Pill in the pocketアプローチが有効であることがわかる。

- ④基礎心疾患・心不全を認めないか、ごく軽度の症例
- ⑤心房細動により血行動態が著明に悪化する症例
このような症例ではリズムコントロールを図るべきであると考えられる。

薬物選択の実際

薬物にはVaughan Williams分類のI群薬(Naチャンネル遮断薬)とⅢ群薬(Kチャンネル遮断薬)が主に用いられる。

器質的心疾患のない発作回数が少ないAF症例ではNaチャンネル遮断薬のPill in the Pocketも有効な手段である。

器質的心疾患のない孤立性心房細動に対する治療方針については、わが国のガイドラインでは、Naチャンネル遮断薬が停止に効果的とされる発作性心房細動と心房のリモデリングが進行してNaチャンネル遮断薬があまり有効でない持続性心房細動(>7日)に分けて論じられている(図3)。このなかで純粋なNaチャンネル遮断薬であるビルジカイニドを使用した経口薬での除細動をみたわが国の試験としてPSTAF試験がある¹⁵⁾。150mgの単回内服にて、90分間で45%の除細動に成功している(図4)。この結果を受け、発作時に経口単回投与(pill in the pocketアプローチ)がわが国では多く行われている。一方、Kチャンネル遮断薬の内服は、Naチャンネル遮断薬のそれに比べ除細動に要する時間が長く、発作性心房細動の停止薬には適さない。Caチャンネル遮断薬でありながらKチャンネル遮断作用をもつベプリジルでは除細動に2.1ヵ月を費やすことが報告されているが、持続性心房細動で除細動された症例にベプリジルの継続投与をすることによって、24ヵ月で81%の症例で洞調律維持が可能であったことが報告されている¹⁶⁾。したがって、ベプリジルは持続性心房細動に適していると考えられるが、投与によってQT延長からTorsades de pointes(TdP)が0.9%に生じており、投薬の際には心電図記録を行って安全性を確認するなど細心の注意が必要である¹⁷⁾。

一方、器質的心疾患を合併した症例に対して、わが国のガイドラインでは心拍数調整をまず十分に行い、併せて除細動を試みる場合には、Ⅲ群薬の使用を勧めているが、基礎心疾患の治療や構造的・電気的リモデリング改善を目指したupstream治療が重要であることが示されている。この基礎心疾患に対するupstream治療の重要性は、ESCガイドラインでも述べられている。

それぞれの薬物の体内動態、特に代謝について理解し、肝障害、腎障害時の薬の使い方について熟知しておくことも重要である。

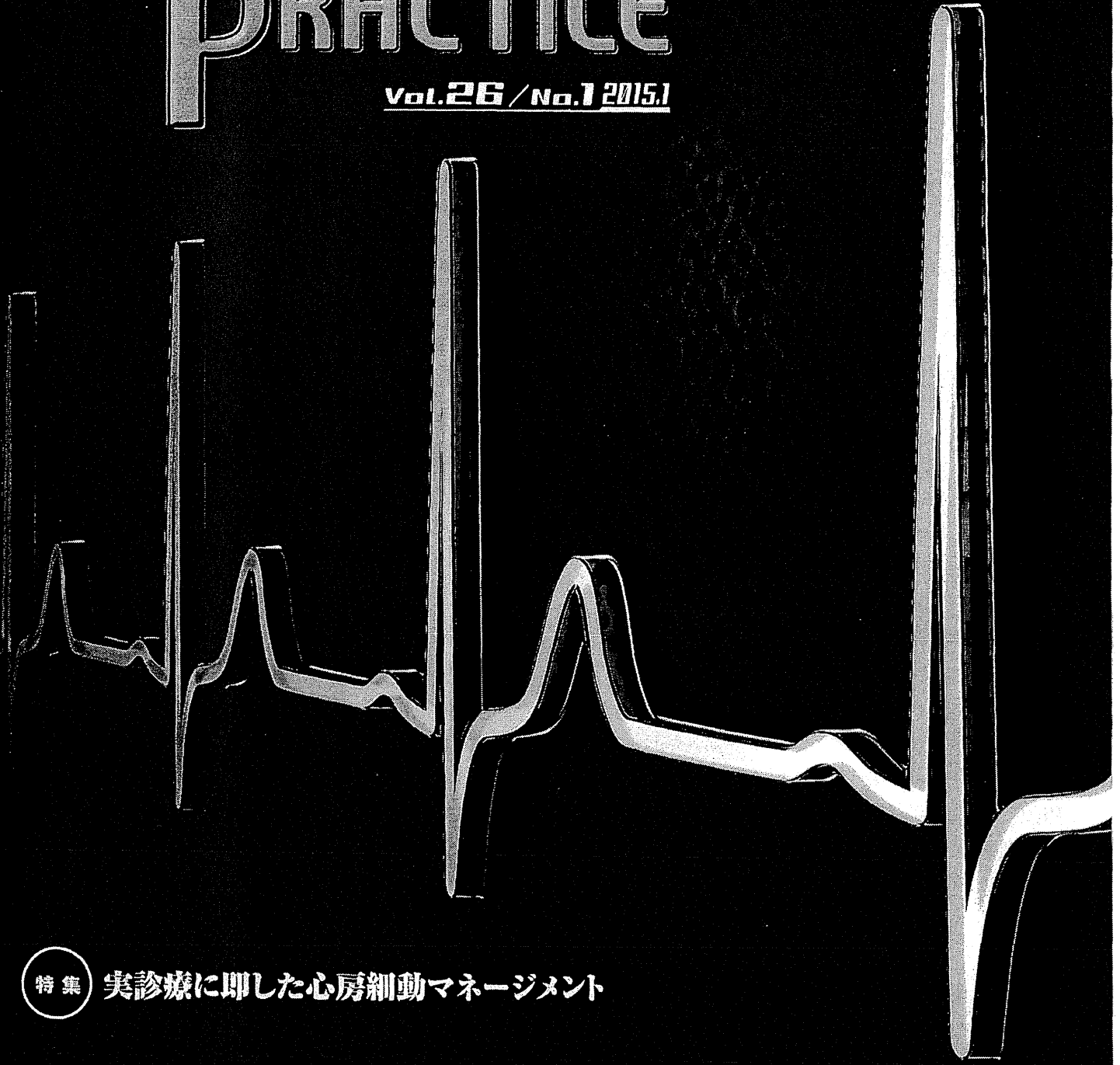
文 献

- 1) de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, et al: Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Arch Intern Med 165:258-262, 2005
- 2) Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 356: 1789-1794, 2000
- 3) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 41: 1690-1696, 2003
- 4) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al: Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. Circ J 73:242-248, 2009
- 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347: 1825-1833, 2002
- 6) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 20: 527-532, 1992
- 7) Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al: Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 32: 695-703, 1998
- 8) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al: Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation 98: 2574-2579, 1998
- 9) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al: Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. Circulation 104: 292-296, 2001
- 10) Tveit A, Flonaes B, Aaser E, et al: No impact of atrial fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. Clin Cardiol 34: 537-542, 2011
- 11) Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al: The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 87: V1102-110, 1993
- 12) Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D,

- et al : Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol* 83 : 1544-1547, 1999
- 13) Roy D, Talajic M, Nattel S, et al : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 358 : 2667-2677, 2008
- 14) Talajic M, Khairy P, Levesque S, et al : Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 55 : 1796-1802, 2010
- 15) Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, et al : Conversion of recent-onset Atrial Fibrillation by a single oral dose of Pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on atrial fibrillation). The PSTAF Investigators. *Am J Cardiol* 78 : 694-697, 1996
- 16) Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al : Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J* 69 : 44-48, 2005
- 17) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, et al : Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J* 73 : 1020-1027, 2009

CARDIAC PRACTICE

Vol.26 / No.1 2015.1



特集 実診療に即した心房細動マネジメント

Ⓜ メディカルレビュー社

心房細動の薬物療法を再考する

心房細動に対する低心機能例での抗不整脈薬を用いた洞調律維持療法の現状と再考

草野研吾

心機能低下に伴う心不全例では、心房細動(AF)は最も合併しやすい不整脈として知られている。こうした症例に対する不整脈治療は、以前はジギタリスを使用した心拍数調節(レートコントロール)が主流であったが、近年の薬物・非薬物治療の進歩によって、AFそのものに対する積極的な治療(リズムコントロール)が可能となってきたり、除細動を行って洞調律に戻しそれを維持するリズムコントロール治療と、AFのままで心拍数調節を行うレートコントロール治療と、どちらが臨床的に有益なのかは現在重要な課題のひとつとなっている。ここでは大規模試験の結果を紹介し、心機能低下を合併したAFに対する治療ストラテジーを考察する。

(心電図, 2014; 33: 449~457)

I. 緒言

高齢化社会を迎えた我が国では、心房細動(AF)は大変ありふれた不整脈であるが、心原性脳梗塞の原疾患として、近年その治療の重要性が増している。AFは基礎心疾患を有する例においては、重症度に応じた合併率の増加が古くから知られており、低心機能例ではAFが5倍多く発生している¹⁾、慢性化しやすくなる²⁾などが報告されている。したがって、AFは心機能低下をもたらす結果と考えられる。その一方で、AFの発生そのものが心ポンプ

機能を低下させ、心機能低下を惹起する原因となる可能性もあり、両者には大変密接な関係があることが知られている。実際、頻拍を伴ったAFの低心機能例を初診で見た場合に、頻拍誘発性心筋症による低心機能なのか、心機能低下例に生じた頻拍型AFなのかを鑑別することは困難なケースが多い。

II. 心房細動は心機能低下例の予後に影響するか？

血行動態の観点から、AFは心房収縮や房室同期性が欠如するだけでなく、心室レートの過度な上昇や神経ホルモン系の賦活化をきたすと推測される。低心機能例ではその影響が如実に現れるため、リズムコントロールがより重要であると考えられる。従来より、AFの存在は、心不全患者の予後をさらに悪化させるといわれており、心不全患者を対象にしたSOLVD試験(Studies of Left Ventricular

Keywords ●抗不整脈薬
●心房細動
●リズムコントロール
●左室機能障害

国立循環器病研究センター心臓血管内科
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Dysfunction
Kengo F Kusano

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 33 No. 5 2014

449

Dysfunction Prevention and treatment Trial)のサブ解析によるAFが全死亡(RR = 1.34), 心不全死(RR = 1.42)と関連するという報告³⁾(図1A)をはじめ, 様々な説^{4), 5)}がある. 一方で, AFの存在は, 心不全患者の予後には無関係とする報告(図1B)^{6)~8)}もあり, 低心機能例へのAF合併が直接予後に影響するか否かについては, 実際のところ一定の見解は得られていない.

Ⅲ. リズムコントロールとレートコントロールの大規模試験

AF自体を積極的に治療すべきか否か(リズムコントロール)を検討した前向き試験として, AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent Atrial Fibrillation), STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)などが知られており, 低心機能例ではAF-Congestive Heart Failure (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure trial: AF-CHF試験)とDIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide trial)のふたつがある.

AF-CHF試験⁹⁾(図2A)では, NYHA II~IV度で左室駆出率(LVEF) 35%以下の心不全患者を対象に行われ, 6時間以上あるいは10分以上にわたりAFが持続し, 電氣的除細動の既往がある者が対象となった. リズムコントロールの治療として, 8割以上の患者に催不整脈作用の少ないアミオダロンが使用されたが, 結果として, 総死亡・虚血性脳血管障害などの一時エンドポイントにおいて有意差は認められなかった. リズムコントロールで洞調律を維持できた患者が少なかったことが, 結果に影響している可能性が示唆されたため, その後, 洞調律優位群とAF優位群でのサブ解析を行ったところ, 心血管死, 総死亡, 心不全の悪化については両者に差は認められなかった(図2B)¹⁰⁾.

DIAMOND試験では症候性の心不全例(NYHA III~IV度)について, dofetilide (遅延整流K⁺電流遮断薬であり, 陰性変力作用がない. 我が国では認可されていない)とプラセボとを比較した¹¹⁾. 18ヵ月(中央値)の追跡期間中の死亡率には差はなかったが(41% vs. 42%, 図3A), サブ解析で洞調律になった症例のみを抽出すると生命予後に有意差が生じたこと, さらにdofetilideで洞調律になった群ではプラセボに比べ総死亡の相対的減少が30%得られたことが報告されている(図3B)⁵⁾. 抗不整脈薬による洞調律化が死亡率を低下させたとする報告は, AFFIRM試験¹²⁾のサブ解析でも示されている. 多変量解析の結果では, 洞調律維持群で有意に死亡率が少なかったが, アミオダロンを中心とした抗不整脈薬使用により死亡率が上昇したことが報告されている(図4)¹³⁾. こうした結果により, 薬物の副作用と洞調律維持の効果が相殺されている可能性が考えられるため, 副作用の多い抗不整脈薬(I群薬やアミオダロン)を積極的に除外し抗凝固薬を内服することが重要であるとも解釈できる. 生命予後を改善させるための抗不整脈薬を用いた積極的なリズムコントロールは, 現時点では否定的と考えられる.

Ⅳ. 器質的心疾患を合併した心房細動に対する抗不整脈薬治療

AFが血行動態不安定な急性心不全を招いている場合は, 救命の観点から速やかにリズムコントロールを図らねばならない. しかし, 血行動態が安定しているとともに様々な基礎心疾患(冠動脈疾患, 心筋症, 弁膜症など)がある場合, I群薬による薬物治療はCAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の結果はもちろん, 生命予後の観点からも, 選択されるべきでない. 実際, SPAF試験 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study)¹⁴⁾では, 器質的心疾患のある症例へのI群薬の使用が生存率を明らかに減少させ, 死亡率が6~8倍になったことが示されている(図5). こうしたことを受けて, 我が国のAF治療(薬物)ガイドライン(2013

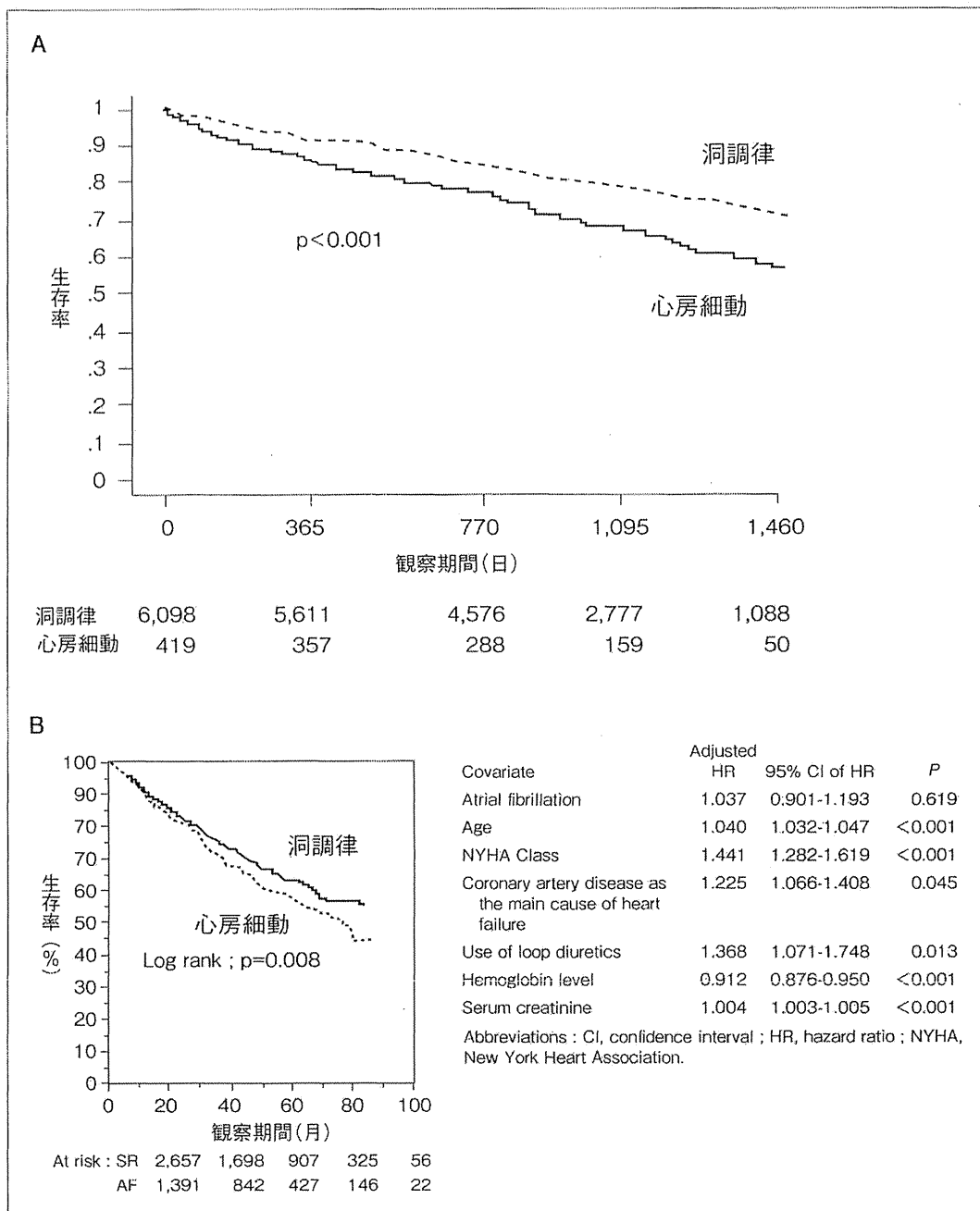


図1 心不全例における心房細動と生存率の関係

A: SOLVD 試験サブ解析: 無症候性左室機能低下例に対するエナラプリルの効果を検討した試験のレトロスペクティブ解析にて, 試験開始時の AF の存在は全死亡を有意に増加させていた,

[文献 3) より引用改変]

B: Tveit らの報告: 4,048 人の心不全患者での検討では, 単変量解析では AF の存在は死亡率上昇に関連していたが, 多変量解析では心不全に対する適切な治療が行われていることを条件とすると, AF の存在は死亡率上昇に結びつかなかった(ハザード比 1.037)。

[文献 6) より引用改変]

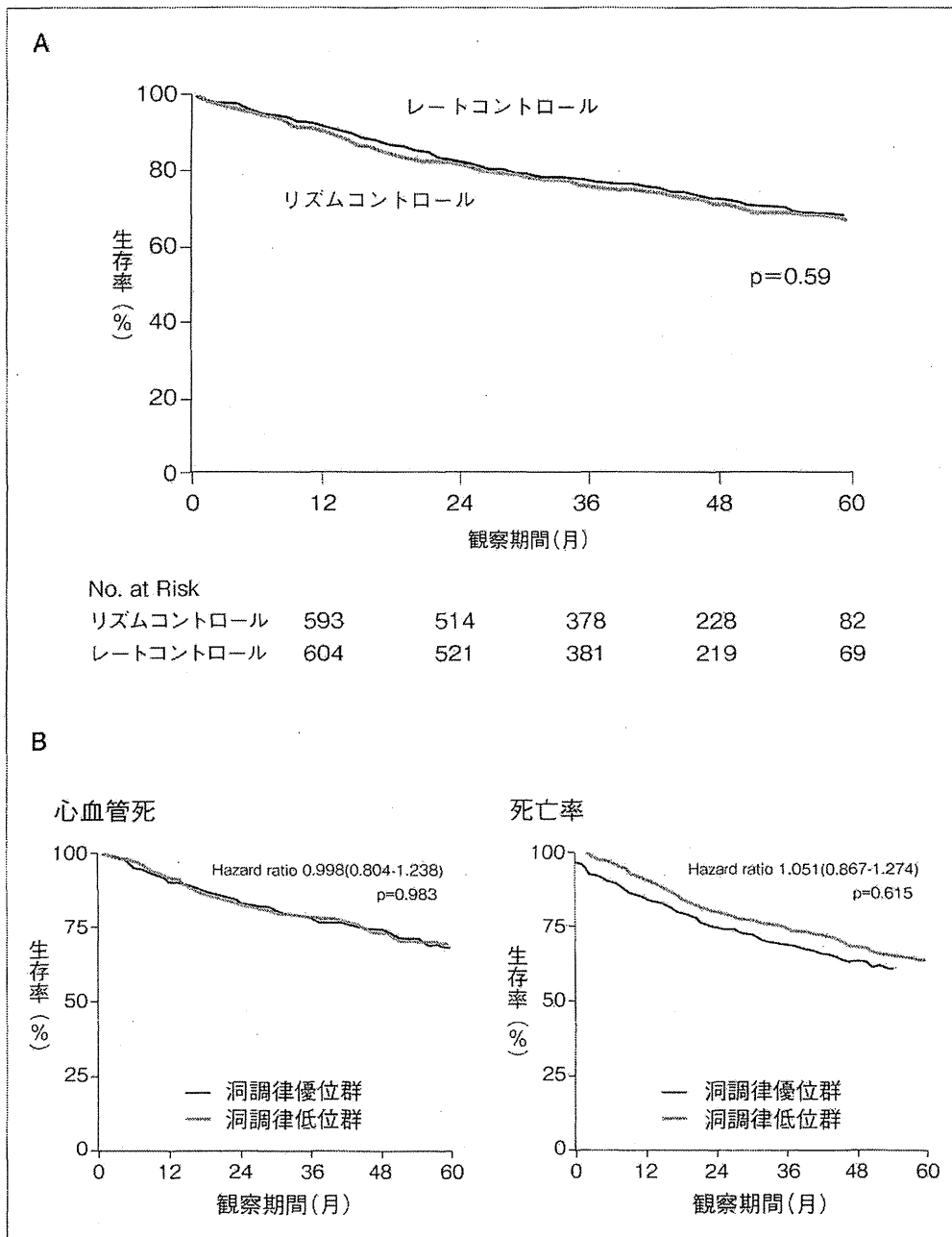


図2 心不全症例のリズムコントロールとレートコントロール治療と生存率
 A: AF-CHF試験. 生存率はリズムコントロールとレートコントロールに違いを認めない.
 [文献9]より引用改変)
 B: AF-CHFサブ解析. 洞調律を優位に維持した群と維持できなかった群での比較でも, 心血管死
 および総死亡率のいずれもリズムコントロールとレートコントロールに違いを認めなかった.
 [文献10]より引用改変)

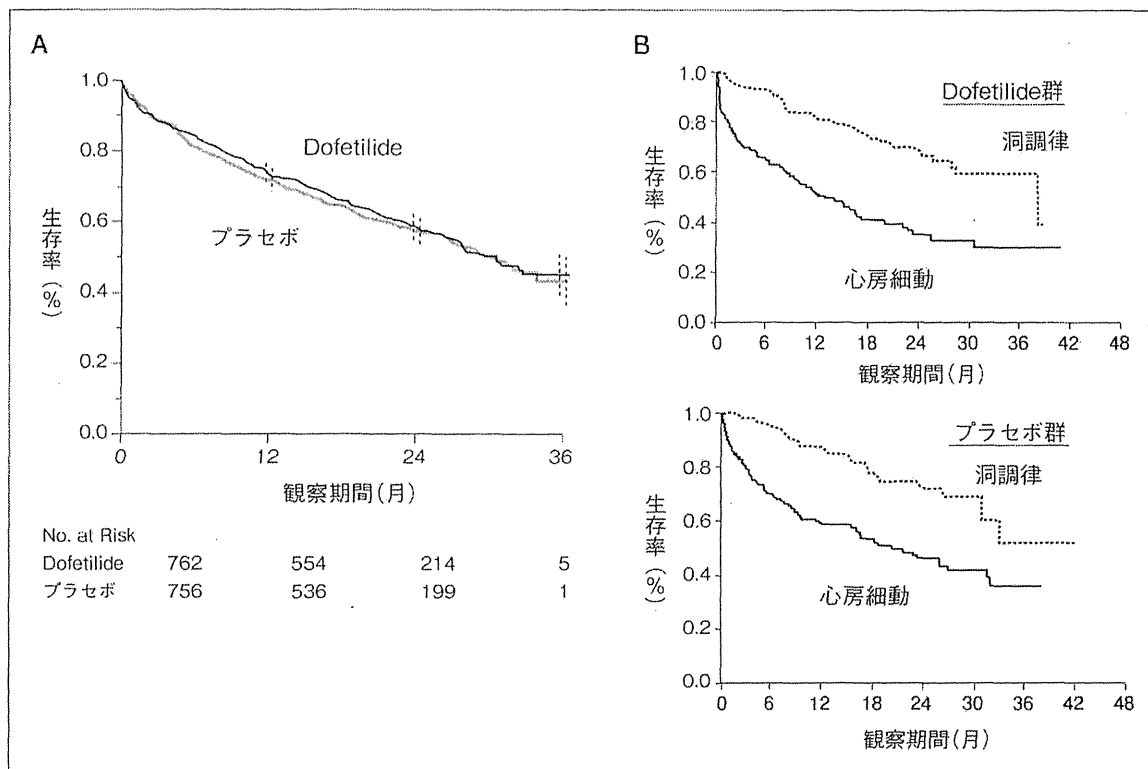


図3 DIAMOND試験

A: 全体では生存率に有意な差は認められなかった。

B: 洞調律になった群では有意に生存率が高い結果が得られ、特に dofetilide で洞調律化した群ではプラセボ群に比べ30%の相対的生存率上昇が得られた。

[文献5]より引用改変]

年改訂版)¹⁵⁾でも器質的心疾患(肥全心, 不全心, 虚血心)を有している症例でI群薬は使用されず, アミオダロンを中心としたIII群薬が選択されるようになっている(図6)。

レートコントロールに用いる薬物として β 遮断薬, Ca拮抗薬, ジギタリスが知られている。 β 遮断薬はカテコラミンによって生じた活動電位4相の脱分極速度の増加を, また撃発活動時のcAMP依存性 Na^+ 電流, Ca^{2+} 電流を抑制する。さらに, リエントリー性心室頻拍に対しては, カテコラミンで増大した不応期のばらつきを減少させるといわれている。このような作用により, β 遮断薬は心不全患者を対象にした様々な試験において, 致命的な心室不整脈の発生を予防し, 予後を改善させる効果があることが報告されており^{16)~18)}, レートコントロール

に使用される第一選択薬となっている。Ca拮抗薬は, 術後のAFに対する有効性などが示されているものの, エビデンスレベルは低い。欧州心臓病学会(ESC)ガイドライン2010では, 生活活動性が高い患者に用いる薬剤として β 遮断薬に次ぐ第二選択薬として位置付けられており, 閉塞性肺疾患(COPD)例においてのみ第一選択薬となっている。ジギタリスは, レートコントロール治療に従来より用いられてきた。しかし, この作用は迷走神経を賦活化して発揮されるため, 非代償性心不全や運動時, カテコラミン使用時などの迷走神経活動が低下している状態では, ジギタリス単独により心拍数を十分に抑制できないことが報告されている¹⁹⁾。また, ジギタリスは左室収縮不全患者の予後改善効果が見られないこと(DIG trial)²⁰⁾, AFFIRM試験のサブ解析で

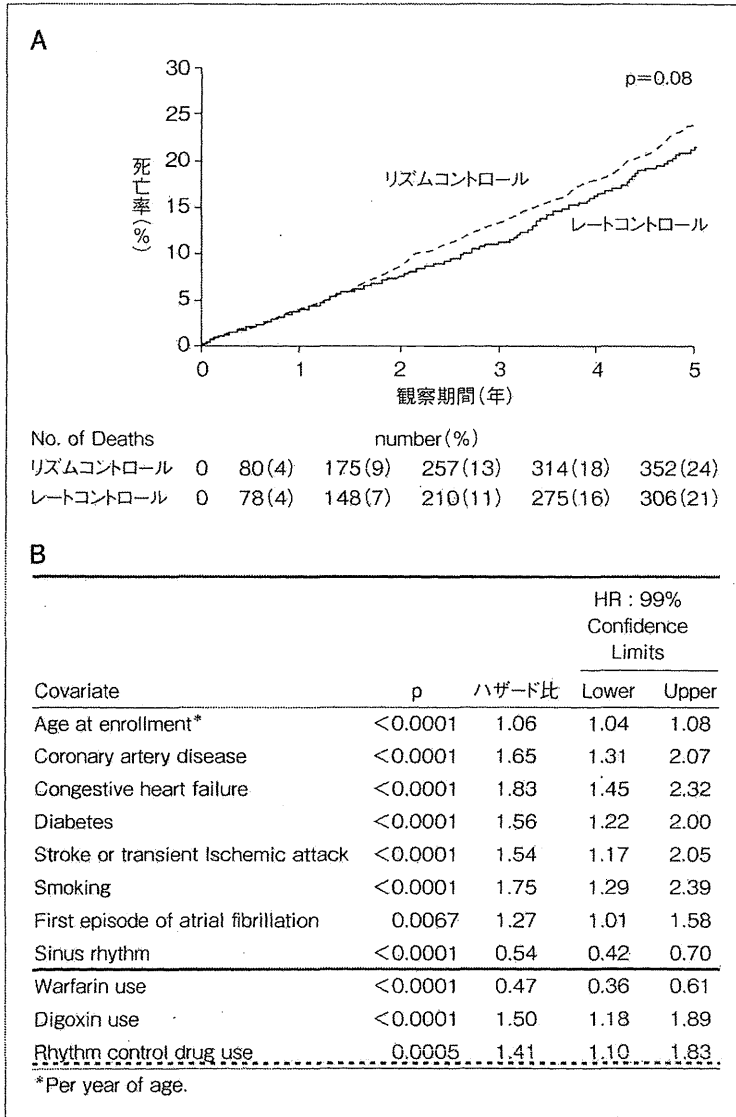


図4 AFFIRM試験

A : 本試験ではリズムコントロールとレートコントロールに有意差は認められなかった。

[文献12]より引用改変]

B : サブ解析では、洞調律化はハザード比が0.54と死亡率の低下が得られた(実線)が、アミオダロンを中心とした抗不整脈薬の使用はハザード比1.41と死亡率が上昇し、洞調律維持の効果を相殺していることが推察される。

[文献13]より引用改変]

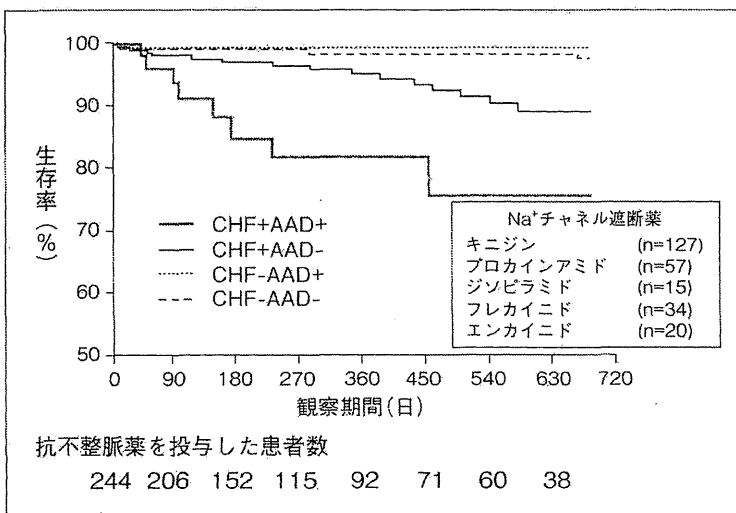


図5
SPAFサブ解析

I群薬を中心とした抗不整脈薬(AAD)使用は、心不全(CHF)がない症例では生存率に影響はないが、CHFがある症例では生存率が明らかに減少している。

[文献14]より引用改変]

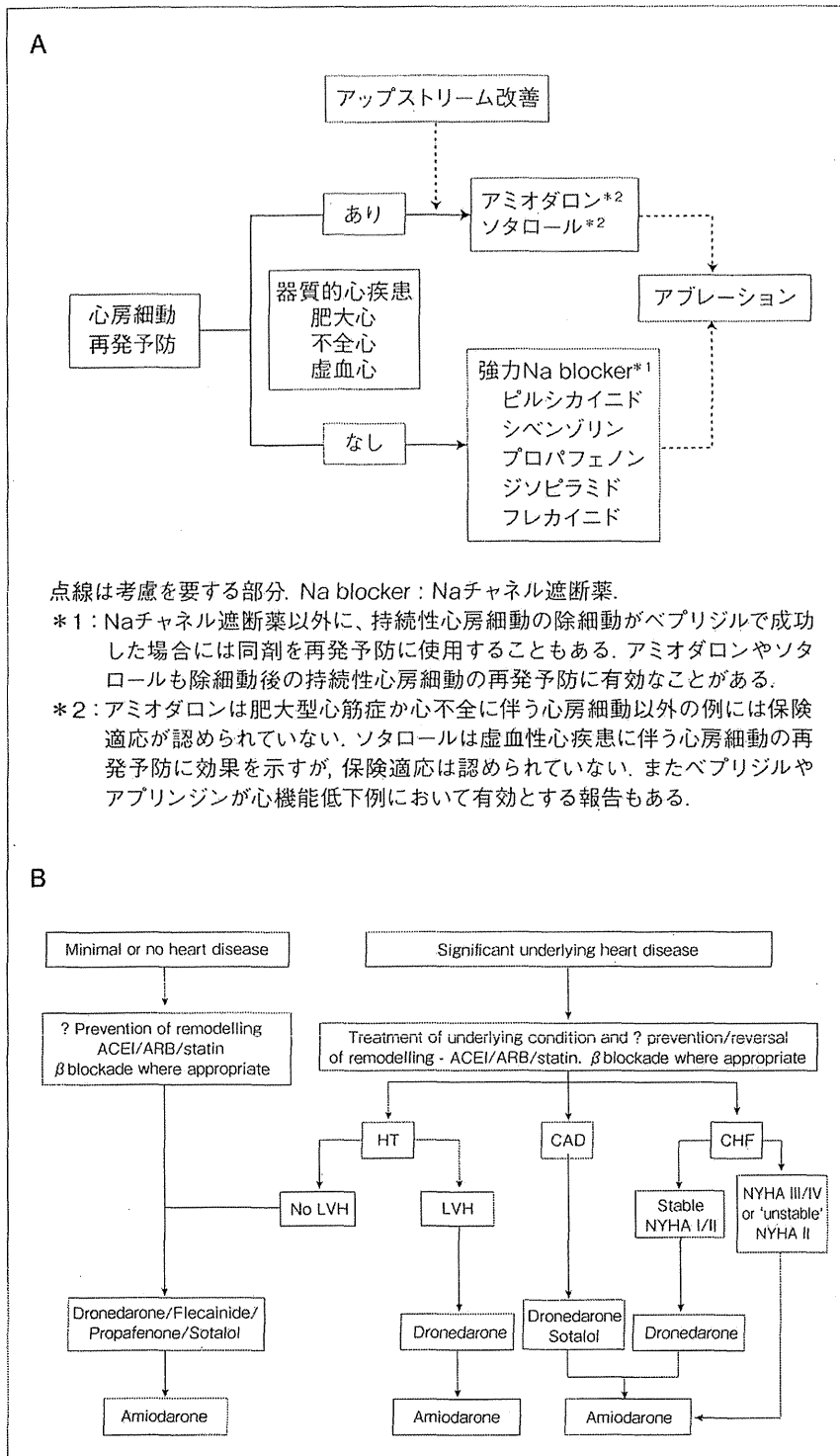


図6 心房細動に対する治療戦略

A : 心房細動の再発予防

[循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2014年3月閲覧)]

B : ESCガイドライン 2010

ジギタリスの使用が予後の悪化と関連していたこと¹³⁾などが報告され、AFのレートコントロールとしての使用は β 遮断薬に置き換わってきている。ただし、心不全合併のAFにおいて、ジギタリスとカルベジロールの併用療法は、最大負荷時心拍数の減少効果、LVEF、自覚症状の改善がそれぞれの単独療法よりも良好であったことが示され²¹⁾、こうした患者では併用がすすめられる。また心不全例では、血中濃度が現在の治療域(0.5~1.5 ng/ml)で生命予後を悪化させるとの報告があるため、至適濃度を0.5~0.8 ng/mlにすることがすすめられている²²⁾。

器質的心疾患を合併した症例に対して、我が国のガイドラインではレートコントロールをまず十分に行い、除細動の併用を試みる場合には、Ⅲ群薬の使用をすすめている。同時に、基礎心疾患の治療や構造的・電氣的リモデリング改善を目指したアップストリーム治療が重要であることが示されている。ESCガイドラインにおいては、除細動を目指す抗不整脈薬として、心肥大や軽度の心不全(NYHA I/II)の場合はdronedaronを第一選択とし、冠動脈疾患の場合はさらにソタロールも第一選択になることが示され、これらが無効あるいは重度の心不全(NYHA III/IV)の場合にアミオダロンが推奨されている。

我が国のガイドラインでは、孤立性および器質的心疾患合併のいずれの場合もベプリジルが使用可能である点がESCのそれと比べて大きく異なるが、投与によってQT延長からtorsades de pointes (TdP)が0.9%に生じているため、投薬の際には細心の注意が必要である²³⁾。また、それぞれの薬物の体内動態、特に代謝を理解し、肝障害、腎障害時の薬の使い方について熟知しておくことも重要である。

V. 結 語

大規模試験の結果を受け、現時点では低心機能例におけるAFに対する抗不整脈薬を用いた洞調律維持療法は、生命予後を改善させるものではないことを念頭におく必要がある。低心機能例における抗不整脈薬の使用は、自覚症状の有無、心不全の程度や治療の緊急性など様々な因子を考慮に入れて個々に判断すべきであろう。

[文 献]

- 1) Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ : Atrial fibrillation and ventricular dysfunction : a vicious electromechanical cycle. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2839~2843
- 2) Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT : Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J*, 2004 ; 68 : 568~572
- 3) Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW : Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction : a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 695~703
- 4) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN : Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation : observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2574~2579
- 5) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C : Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function : a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001 ; 104 : 292~296
- 6) Tveit A, Flonaes B, Aaser E, Korneliusen K, Froland G, Gullestad L, Grundtvig M : No impact of atrial

- fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. *Clin Cardiol*, 2011 ; 34 : 537 ~ 542
- 7) Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN : The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-Heft VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993 ; 87(Suppl) : VI102 ~ VI110
 - 8) Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E : Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*, 1999 ; 83 : 1544 ~ 1547
 - 9) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL : Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667 ~ 2677
 - 10) Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D : AF-CHF Investigators : Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1796 ~ 1802
 - 11) Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ : Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 857 ~ 865
 - 12) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD : Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators : A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 1825 ~ 1833
 - 13) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG : AFFIRM Investigators : Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 2004 ; 109 : 1509 ~ 1513
 - 14) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG : Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 527 ~ 532
 - 15) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告) : 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) . http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2014年3月閲覧)
 - 16) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet*, 1999 ; 353 : 9 ~ 13
 - 17) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999 ; 353 : 2001 ~ 2007
 - 18) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL : Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 1651 ~ 1658
 - 19) Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2000 ; 21 : 614 ~ 632
 - 20) Digitalis Investigation Group : The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997 ; 336 : 525 ~ 533
 - 21) Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG : Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 1944 ~ 1951
 - 22) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM : Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 2003 ; 289 : 871 ~ 878
 - 23) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, Aizawa Y, Atarashi H, Fujiki A, Inoue H, Ito M, Katoh T, Kobayashi Y, Koretsune Y, Kumagai K, Niwano S, Okazaki O, Okumura K, Saku K, Tanabe T, Origasa H : J-BAF Investigators : Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study) . *Circ J*, 2009 ; 73 : 1020 ~ 1027