

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006 - 2007 年度合同研究班報告)

**心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版)**

Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2008)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会

班長	小川 聡	慶應義塾大学呼吸循環器内科			
班員	相澤 義房	新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器学分野	是恒 之宏	大阪医療センター臨床研究センター	
	新博 次	日本医科大学多摩永山病院	杉 薫	東邦大学医療センター大橋病院循環器内科	
	井上 博	富山大学第二内科	三田村 秀雄	東京都済生会中央病院	
	奥村 謙	弘前大学循環器内科	矢坂 正弘	九州医療センター脳血管内科	
	鎌倉 史郎	国立循環器病センター心臓内科	山下 武志	財) 心臓血管研究所付属病院循環器内科	
	熊谷 浩一郎	国際医療福祉大学大学院			

## 外部評価委員

大江 透	心臓病センター榊原病院	比江嶋 一昌	九段坂病院
児玉 逸雄	名古屋大学環境医学研究所心血管分野	矢野 捷介	長崎国際大学健康管理学部

(構成員の所属は2008年6月現在)

## 目 次

改訂にあたって	1582	1. 心房細動の分類	1593
I 疫学	1585	2. 初発心房細動	1594
1. 一般住民での有病率	1585	3. 発作性心房細動	1594
2. 有病率の経年変化	1587	4. 持続性心房細動	1595
3. 新規発症	1587	5. 永続性心房細動	1595
4. 基礎疾患	1588	V 治療	1595
5. 心房細動の危険因子	1588	1. 各疾患別の治療法の特異性	1595
II 心房細動の病態	1589	2. J-RHYTHM 試験を踏まえた薬物療法の指針	1600
1. 心房細動の病態	1589	3. 抗血栓療法の実際	1601
2. 心房細動の発症と維持	1589	4. 心拍数調節治療の適応	1609
3. 心房細動の基質	1590	5. 除細動の適応	1610
4. 基礎疾患	1590	6. 具体的な抗不整脈薬の使い方	1612
5. 病型と臨床的意義	1590	7. 抗不整脈薬単回経口投与法 (Pill-in-the-pocket)	1620
III 心房細動の電気生理学的機序	1591	8. Up-stream 治療	1620
1. 心房細動の発症機序	1591	9. 心房細動の非薬物療法	1623
2. 電氣的・構造的リモデリング	1593	文献	1626
IV 臨床像	1593		

(無断転載を禁ずる)

〈指針〉		〈エビデンスレベル〉	
クラス I	手技，治療が有効，有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している。	レベル A	400例以上の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験で実証された，あるいはメタ解析で実証されたもの。
クラス II	手技，治療の有効性，有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。	レベル B	400例以下の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験，よくデザインされた比較検討試験，大規模コホート試験などで実証されたもの。
クラス II a	エビデンス，見解から有用，有効である可能性が高い。	レベル C	無作為介入臨床試験はないが，専門医の意見が一致したもの。
クラス II a'	エビデンスは不十分であるが，手技，治療が有効，有用であることに本邦の専門医の意見が一致している。		
クラス II b	エビデンス，見解から有用性，有効性がそれほど確立されていない。		
クラス III	手技，治療が有効，有用でなく，ときに有害であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している。		

## 改訂にあたって

日本循環器学会は我が国独自のガイドライン作成を目指して平成10年から「循環器病の診断・治療ガイドライン」の作成を進め，これまで33ガイドラインと2委員会報告が公表された。不整脈関連では1999～2000年度に心房細動治療（薬物）ガイドラインが最初に発表されたが，それに先立つ1997年に，日本心電学会と共同で日本循環器学会診療基準委員会内に設置された「Sicilian Gambitに基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成」班の活動がその元になったと言える。

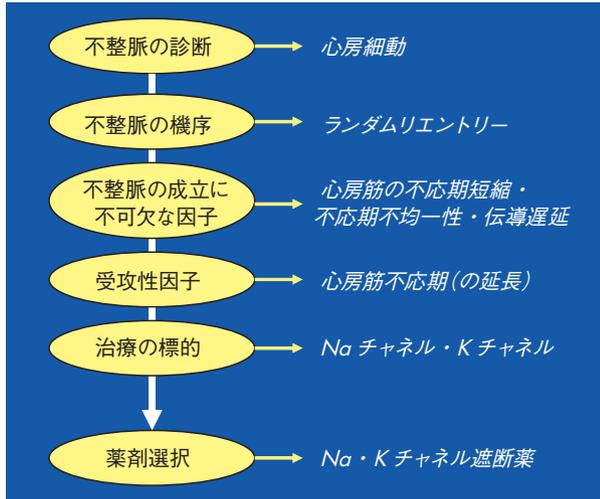
我が国の不整脈薬物療法ガイドラインの基本となるのがSicilian Gambitの概念である。Sicilian Gambit会議は1989年に発表されたCAST<sup>1)</sup>によって抗不整脈薬使用への不安が世界中を駆け巡っていた時期に，以後の不整脈薬物療法のあるべき姿を議論するために組織されたもので，1990年から2000年までに4回開催された。Sicilian Gambit会議から発信された新しい考え方が，我が国でのガイドライン作成の流れに大きな影響を与えた<sup>2)</sup>。1996年4月に，日本心臓財団助成でSicilian Gambit日本部会が設置され，Sicilian Gambitの概念を広める活動が始まった。1996年10月の第3回会議直後に日本心電学会に「抗不整脈薬ガイドライン委員会」が設置され，さらに翌1997年4月に，前述の「Sicilian Gambitに基づく

抗不整脈薬選択のガイドライン作成」班が発足して活動を開始した。その活動成果は2000年のCD-ROM版ガイドライン発表となり<sup>3)</sup>，次いで2001年の心房細動治療（薬物）ガイドライン<sup>4)</sup>につながっていった。

欧米では2001年に，ACC/AHA/ESCが合同で心房細動治療ガイドラインを発表し<sup>5)</sup>，2006年に改訂したが<sup>6)</sup>，ここにはSicilian Gambitの考え方はほとんど取り入れられていない。あくまでもエビデンス重視であるが，逆に薬剤選択に論理性が少ない点が弱点である。心房細動のように発生機序や病態が近年明らかになってきた不整脈については，論理性を重視した薬剤選択の意義は大きいと考えられる。

Sicilian Gambitに基づく心房細動での薬剤選択の概念を図1に示す。第一段階として発生機序をランダムリエントリーと考え，これを維持するための電気生理学的因子の中からvulnerable parameter（受攻性因子）として心房筋の不応期を標的とし，不応期を延長するための標的チャンネルがNaチャンネルとKチャンネルであることから，選択すべき薬剤はNaチャンネル遮断薬かKチャンネル遮断薬である。これを図2にあげる薬剤一覧表の中から選択し，さらに個々の症例で心機能，腎機能，肝機能，併用薬剤，などに応じて安全性を重視した薬剤を選択するこ

図1 Sicilian Gambitの病態生理学的薬剤選択



とが基本となっている。

最近、肺静脈起源の異常自動能のトリガーとしての関与が明らかになっているが、これを標的とした薬剤選択過程もありうる。

この数年の基礎的研究から、心房細動の持続とともに心房筋の電気的リモデリングが進行して、薬剤の標的となるチャンネルが修飾を受け、薬剤の有効性が経時的に変化することが明らかとなり、それをいかに診療に応用して、的確に対処するかが重要となる。心房細動発生初期にはNaチャンネルを標的にすることがベストだが、リモデリングが進むとNaチャンネルがdown regulationを受けるため、Naチャンネル遮断薬の効果が減るばかりでなく、伝導障害をさらに悪化させて催不整脈的に働く可能性が出てくる。その時点では、Kチャンネル遮断作用を主体とする薬剤への変更が推奨される。なぜならば、Kチャンネルはリモデリング過程でのdown regulationが少ないとされているからである。実地診療においては、症例ごとに心房細動の病態生理を理解し、チャンネルのリモデリングの状態までをいかに把握していくかがガイドラインをさらに生かす道となりうる。

以上のごとく、我が国の不整脈薬物療法ガイドラインはエビデンスに基づいたものではなく、Sicilian Gambitの論理に基づいた薬剤選択であるがゆえに、これに従って治療をした場合に、どれだけの治療効果と安全性が確保できるかが証明できていない。そこが最大の弱点であるが、ガイドライン作成段階において不整脈専門家である各委員がこの論理を十分に検証し、専門家が経験的に実施してきた薬物療法と大きな乖離がないことも確認されている。そうした中で、2003年から実施され2007年3月に公表されたJ-RHYTHM試験は、我が国のガイド

ラインの妥当性を実証するものとなった。抗不整脈薬の使用実態のみならず、抗凝固療法を含めた我が国での心房細動治療の現況を明らかにすることにもなった。

今回の「心房細動治療（薬物）ガイドライン」の全面改訂にあたり、J-RHYTHM試験の結果も踏まえ最近までの基礎的、臨床的知見を集約するよう配慮した。また「治療各論」では、心房細動治療において最近最も重要と位置づけられるようになった抗血栓療法を最初に取り上げることとした。2007年3月の第71回日本循環器学会総会学術集会を機に、インターネット上で日経メディカルオンラインが実施した循環器病関連ガイドラインの浸透度調査において、「心房細動治療（薬物）ガイドライン」は最も利用頻度が高く、回答者全体の56%（循環器内科医の73%）と過半数が利用していることが示された。心房細動の薬物療法への関心が高いということは、診療の現場でいかに治療に難渋する症例が多いかということの裏返しでもある。本ガイドラインがこれに答えられるものであることを祈る。

本来の治療は個別化されなくてはならない。それには、経験から積み上げられた知識と技術を生かすことがベストだが、医師による経験や知識の差もあり、全く病態を同じくする症例も少ない。しかし一方では、全ての症例に普遍性のある診療ガイドラインを作成することは不可能であり、大規模臨床試験から得られるエビデンスも個別化診療には役立たない。その意味から、我が国で進められてきたガイドライン作りはSicilian Gambitという先進的概念に基づいており、個別化診療という観点からは理想的なアプローチであると判断される。ただし、今回のガイドラインでは、治療各論において日本循環器学会学術委員会ガイドラインの指針によるクラス分類とエビデンスレベルの導入を図った。必ずしも我が国でのエビデンスが十分集積されていない段階ではあるが、Sicilian Gambitの概念とエビデンスとの融合を目指しての初めての試みである。また薬剤選択の指針として、これまでのガイドラインから一部変更された点があり、Sicilian Gambitの概念一辺倒でなくなる部分もあるが、変更点については個別にその理由を明記するようにした。今後の更なるエビデンスの集積により、Sicilian Gambitの論理に基づく薬剤選択の妥当性が証明されることが望まれるが、そうした検証を通じてさらに本ガイドラインの改訂がなされるはずである。

さらに、現時点で保険適用されていない薬剤で、欧米のエビデンスあるいは我が国の使用経験から有効性が期待できる薬剤（例：心不全例へのアミオダロン等）は候補薬として含めた。逆に、保険適用されているものの使

図2 Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類枠組（日本版）<sup>3)</sup>

薬 剤	イオンチャンネル						受 容 体				ポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	If	α	β	M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	Na-K ATPase	左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
リドカイン	○											→	→	○			↓
メキシレチン	○											→	→	○			↓
プロカインアミド		A			○							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			A		○				○			↓	→	○	↑↓	↑	↑
キニジン		A			○		○		○			→	↑	○	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		A						○				↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		I		○	○	○						→	→	○	↑	↑	→
シベンズリン			A	○	○				○			↓	→	○	↑	↑	→
ピルメノール			A		○				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			A		○							↓	↑	○	↑	↑	
ビルジカイニド			A									↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	○							?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			○					↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				○								↓	↓	○	↑		
ソタロール					●			●				↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		○	○				→	↓	●	↑		↑
ニフェカルント					●							→	→	○			↑
ナドロール								●				↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○							●				↓	↓	○	↑		
アトロピン									●			→	↑	○	↓		
ATP										■		?	↓	○	↑		
ジゴキシン									■		●	↑	↓	●	↑		↓

遮断作用の相対的強さ：○低 ○中等 ●高  
 A=活性化チャンネルブロッカー I=不活性化チャンネルブロッカー  
 ■=作動薬

用実態のほとんどない薬剤は除くこととした。ただし、本ガイドラインに記載していない薬剤を使用してはいけないわけではなく、あくまでも患者の病態によって医師の裁量が尊重されるべきことは言うまでもない。

最後に、ガイドライン全般に言えることであるが、ガイドラインは医師が実地診療において治療法を選択する上での「指針」であり、最終的判断は各症例の病態を個別に把握した上で主治医が下すべきものである。ガイド

ラインに従わない治療法が行われたとしても、個々の症例での特別な事情を勘案した主治医の判断が優先されるものであり、決して訴追されるべき論拠をガイドラインが提供するものではないことを確認しておく。

I 疫学

1 一般住民での有病率

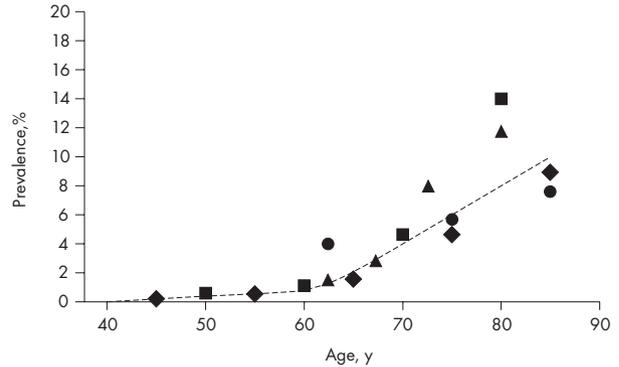
1 欧米の成績

表1に年齢別にみた心房細動有病率に関する欧米の研究を発表年代順にまとめた<sup>7)~12)</sup>。すべての研究で年齢層の分け方が5歳ごとになっておらず、10歳ごとの有病率が記載されている場合には、表中には5歳ごとに分けて同じ数値を記載した。例えば、Framingham研究<sup>9)</sup>では、年齢を40~49、50~59、60~69、70~79、80歳以上に分けているが、表1では40~44歳と45~49歳には40~49歳の有病率(0.1%)を記載した。

いずれの報告でも、男女とも加齢とともに心房細動の有病率は増加している。Framingham研究<sup>9)</sup>と並んで母集団の多いCardiovascular Health Study<sup>10)</sup>は、米国のメディケアのデータから年齢65歳以上の男女を無作為に抽出して調査したもので、厳密な意味では一般住民を対象にした調査ではない。

4つの報告から年齢層別の心房細動の有病率をグラフ化したものを図3<sup>13)</sup>に示す。60歳を超えると有病率が急峻に増大し、80歳代以降では10%に達する数字となっている。図3の点線で示された有病率を用いると、心房細動をもつ米国民は図4に示す分布をとった<sup>13)</sup>。この成績を基にすると、米国には心房細動を有する人口は223

図3 年齢層別にみた心房細動有病率



万人の範囲の中間に値を示した(例、年齢60~69歳の値は65歳の所に、また>80歳の成績は85歳の所に示した)。点線はこれらの成績から求められた各年齢層における有病率を示す。◆はFramingham研究、●はCardiovascular Health Study、■はRochester、▲はWestern Australiaの成績を示す(文献13より)。

万人となり、これは全国民の0.89%にあたり、75~79歳の年齢層の心房細動合併例が最多となった<sup>13)</sup>。

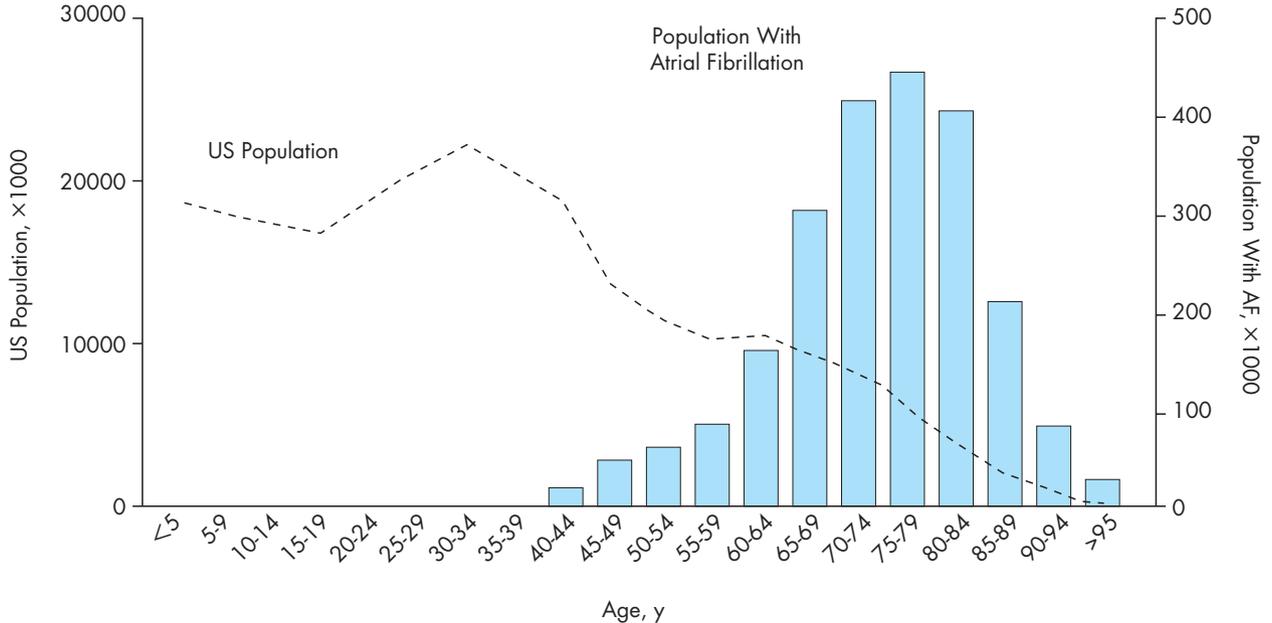
英国の報告<sup>11)</sup>は実地医家に登録された140万人のデータベースをもとに、1998年の心房細動の有病率を示したものである。全体では男性1.21%、女性1.27%の有病率<sup>11)</sup>で、図4で求めた米国の有病率<sup>13)</sup>より若干高い数値となっている。また年齢別の人口を用いて計算すると、心房細動をもつものは75~84歳の年齢層が最多となり<sup>11)</sup>、米国の成績とよく似たものとなっている。ATRIAの成績<sup>12)</sup>は、米国カリフォルニアのHealth maintenance organizationに登録された20歳以上の成人の受診歴から心房細動の有病率を求めたものである。この成績では心房細動は男性の1.1%、女性の0.8%にみられ、全体では0.95%の有病率となった<sup>12)</sup>。これを米国全体に当てはめると、230万人の心房細動例がいることになり、図4で

表1 心房細動有病率—欧米の成績—

	Western Australia			Rochester			Framingham	Cardiovascular Health Study			UK database		ATRIA Study		
報告年(出典)	1989年(7)			1990年(8)			1991年(9)	1994年(10)			2001年(11)		2001年(12)		
対象	1,770人			2,122人			5,070人	5,201人			140万人		189万人		
年齢(歳)	男性	女性	全体	男性	女性	全体	全体	男性	女性	全体	男性	女性	男性	女性	全体
40-44				0	0	0	0.1				0.3	0.2			
45-49				0.5	0.5	0.5	0.1				0.7	0.4			
50-54				0.5	0.5	0.5	0.5				0.7	0.4			
55-59				1	1.5	1.2	0.5				1.8	1.1	0.9	0.4	0.6
60-64	1.1	2.3	1.7	1	1.5	1.2	1.8				1.8	1.1	1.7	1	1.4
65-69	3.3	2.7	3	6	3	4.6	1.8	5.9	2.8	4	4.6	3.3	3	1.7	2.5
70-74	8.6	5.5	7	6	3	4.6	4.8	5.8	5.9	5.8	4.6	3.3	5	3.4	4.3
75-79	15	8.4	11.6	16.1	12.2	13.7	4.8	5.8	5.9	5.8	9.1	7.2	7.3	5	6.3
≥80	15	8.4	11.6	16.1	12.2	13.7	8.8	8	6.7	7.3	10.6*	10.9*	10.6	8	9.3

表中の数字は%。\*85歳以上。年齢層の分け方については本文参照。

図4 図3の有病率から求めた米国における心房細動患者の実数の推定（棒グラフ，右縦軸）



点線は各年齢層の米国民の実数（左縦軸）（文献13より）。

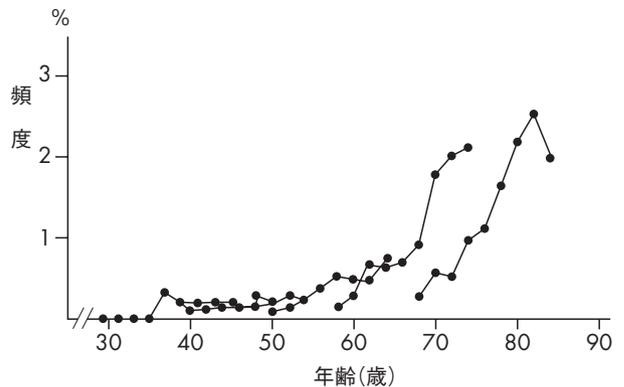
示した成績<sup>13)</sup>とほとんど同じ値を示している。この成績と人口動態から、2050年には米国では560万人が心房細動に罹患しているとの予測がなされている<sup>12)</sup>。

## 2 | 我が国の成績

長崎・広島放射線影響研究所では、長年継続して心電図などを追跡している集団がある<sup>14)</sup>。心電図でとらえられた心房細動の有病率と年齢の関係を図5に示した。調査対象の群によって有病率に若干の差があるが、全体としてみると、60歳代で約0.5%、80歳代で約2.5%であり、欧米の数値と比べると、低い値となっている<sup>14)</sup>。

秋田県の農村住民を対象とした疫学調査<sup>15)</sup>、心血管疾患全国調査<sup>16)</sup>及び日本循環器学会疫学調査<sup>17)</sup>の結果を表2にまとめた。循環器学会の疫学調査<sup>17)</sup>は2003年に行われた健康診断の成績（40歳以上の住民検診及び企業検診630,138人を対象）で、心房細動有病率は男女とも加齢とともに増加し、各年齢層において女性に比べて男性で高かった。しかし、この成績では欧米の成績と異なり、有病率は70歳代で男性3.44%、女性1.12%、80歳以上では男性4.43%、女性2.19%と低い値を示した。この成績を日本の人口に当てはめて計算すると、2005年には我が国で心房細動を有するものは71.6万人で、有病率は0.56%となり、米国<sup>13)</sup>の3分の2の有病率となった。将来の人口予測値を用いると、2050年に我が国では心房細動をもつ人口は約103万人で、総人口9,518万人の1.09%を占めると推定される<sup>17)</sup>。心血管疾患全国

図5 長崎・広島の放射線影響研究所の追跡調査による心房細動有病率



それぞれの実線は同一集団の18年間の経年的変化を表す。図中の最も右側の折れ線で表示されている集団とそのすぐ左側にある集団（この集団の60歳付近の頻度は、さらにその左側の集団の60歳付近の数値と重なっており、判別が難しい）では、昭和の暦年で10年の世代差がある。10年若い集団（右端から2番目の折れ線の集団）では、最も右端の折れ線の集団に比べて、同じ年齢（例えば70歳）で比べると心房細動の頻度が高くなっている（文献14より）。

調査<sup>16)</sup>の成績は循環器学会の成績とよく似ており、2000年に我が国には心房細動を有するものは72.9万人と推定している。

循環器学会の疫学調査の成績では有病率に地域差の存在が示唆され、住民健診で比較すると、長崎県では青森や新潟県より有病率が低かった（60歳以上の男性では青森3.01%、新潟2.99%、長崎1.93%、女性ではそれぞれ0.79%、0.90%、0.52%）。

表2 心房細動有病率—我が国の成績—

報告年 (出典)	秋田県農村			心血管疾患全国調査			日循環学調査		
	1991年(15)			2005年(16)			2006年(17)		
対象	6,057人(Ⅲ期)			5,198人(2000年度)			63万人		
年齢(歳)	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体
40-44	1.2	0	0.5	0	0.2	0.1	0.2	0.04	0.1
45-49	1.2	0	0.5	0	0.2	0.1	0.2	0.04	0.1
50-54	1.2	0.6	0.9	0.4	0.7	0.6	0.8	0.1	0.4
55-59	1.2	0.6	0.9	0.4	0.7	0.6	0.8	0.1	0.4
60-64	3	1.1	1.9	1.4	0.5	0.9	1.9	0.4	1
65-69	3	1.1	1.9	1.4	0.5	0.9	1.9	0.4	1
70-74	(4.7)	(3)	(3.8)	3.5*	2.1*	2.7*	3.4	1.1	2.1
75-79	(4.7)	(3)	(3.8)	3.5*	2.1*	2.7*	3.4	1.1	2.1
≥80				3.5*	2.1*	2.7*	4.4	2.2	3.2

表中の数字は%。( )内の数字は参考値(受診者が少ないため)。  
\*70歳以上の成績。年齢層の分け方については本文参照。

## 2 有病率の経年変化

時代の変化に伴って疾病構造に変化が生じうる。Framingham研究<sup>12)</sup>では定期的に心電図検査が行われているが、その成績では男性(年齢65~84歳)は1960年代の終わりに比べて、1980年代の終わりには心房細動の有病率は約3倍に増加している。しかし、同時期に女性では軽度の増加にとどまっている(表3)<sup>18)</sup>。

同様の検討がCopenhagen City Heart Studyでもなされている(表3)<sup>19)</sup>。この研究でも上述のFramingham研究<sup>18)</sup>と同様に、男性では経年的に心房細動の有病率の増大がみられるが、女性ではそのような増大はみられていない。これらの心房細動の経年的変化にみられる特徴の原因については不明な点が多いが<sup>19)</sup>、少なくとも基礎心疾患の頻度の変化や年齢構成の変化だけでは説明は困難である<sup>18)</sup>。

我が国の放射線影響研究所の追跡調査の成績で、暦年で10年の差のある2つの集団を比べると、10年あとの集団で同じ年齢でも心房細動の有病率が明らかに増加していた(図5)<sup>14)</sup>。この原因については、昭和暦年で10年の差のため集団構成員の個人生活歴の相違、社会的環

境の変化、その他の種々の要因が影響していると推測される。

## 3 新規発症

有病率はある時点での横断的調査による心房細動例の頻度であるが、新規に心房細動を発生する率についてもFramingham研究<sup>20)</sup>は成績を報告している。図6は2年間の心房細動新規発生数を1,000人当たりで示したもので、70歳代男性では慢性・一過性とも約13人、女性では7人(慢性心房細動)~9人(一過性心房細動)となっている。全体でみると、男性では年間0.2%という成績である<sup>20)</sup>。Cardiovascular Health Study<sup>21)</sup>の心房細動新規発症率(1,000人・年当たり)は、男性では65~69歳12.3人、70~74歳22.8人、75~79歳34.8人、80歳以上58.7人、女性では65~69歳10.9人、70~74歳9.1人、75~79歳23.1人、80歳以上25.1人であり、Framingham研究同様男女とも加齢とともに新規発生率は増大している。

最近報告された米国ミネソタ州のデータでは、地域住民の受診歴も含んだ検討の結果、発作性心房細動が全体

表3 心房細動有病率の経年変化

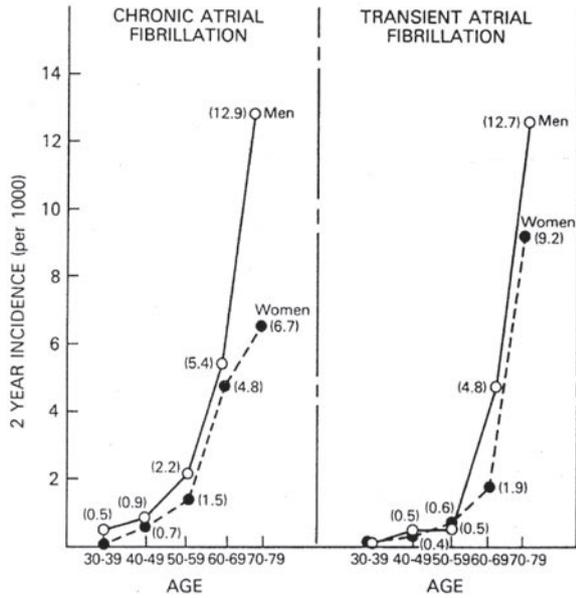
Framingham研究(65~84歳の住民、%) (文献18より)

年	1968-70	1971-73	1975-77	1979-81	1983-85	1987-89
男性	3.2	5.3	6.5	7.8	7.5	9.1
女性	2.8	3.3	4.3	4.3	3.9	4.7

Copenhagen City Heart Study(50~89歳の住民から無作為に抽出した集団、%) (文献19より)

年	1976-78	1981-83	1991-94
男性	1.4	1.9	3.3
女性	1.5	1	1.1

図6 心房細動新規発症率（Framingham研究，文献20より）



縦軸は2年間の新規発症率を1,000人当たりの頻度で示す。左は慢性心房細動，右は一過性心房細動の新規発症率。

の約75%を占めているが，1980年から2000年の21年間に新規発症率が12.6%増えている<sup>22)</sup>。新規発症率がこのペースで増えて行くと，2050年には米国全体では1,590万人が心房細動を持っていることになる。2000年の有病率を用いて推定した場合でも，2050年の心房細動を有する人口は米国では1210万人であり，先に記した予測(560万人)<sup>12)</sup>よりはるかに多い予測となっている。

Framingham研究の成績をもとに，生涯の間に心房細動を発症する危険性を推定したところ，40歳男性では

26%，女性では23%となった<sup>23)</sup>。これは，40歳の男女は4人に1人が生涯の間に心房細動を1度は発症することを意味する。心不全や心筋梗塞をもたない例に限ると，生涯の危険性は約16%となった<sup>23)</sup>。

我が国の久山町の成績（図7，1961年から83年にかけての調査）<sup>24)</sup>によれば，男女とも加齢とともに新規発症率は増大しているが，Framingham研究<sup>20)</sup>やCardiovascular Health Study<sup>21)</sup>よりはるかに低い。秋田県農村の調査<sup>15)</sup>では，図7の久山町の集団と同時期のI期（1963～67年）の成績でみると，60歳代男性では8.79，女性では3.99/1,000人・年と久山町の発症率より高くなっている。

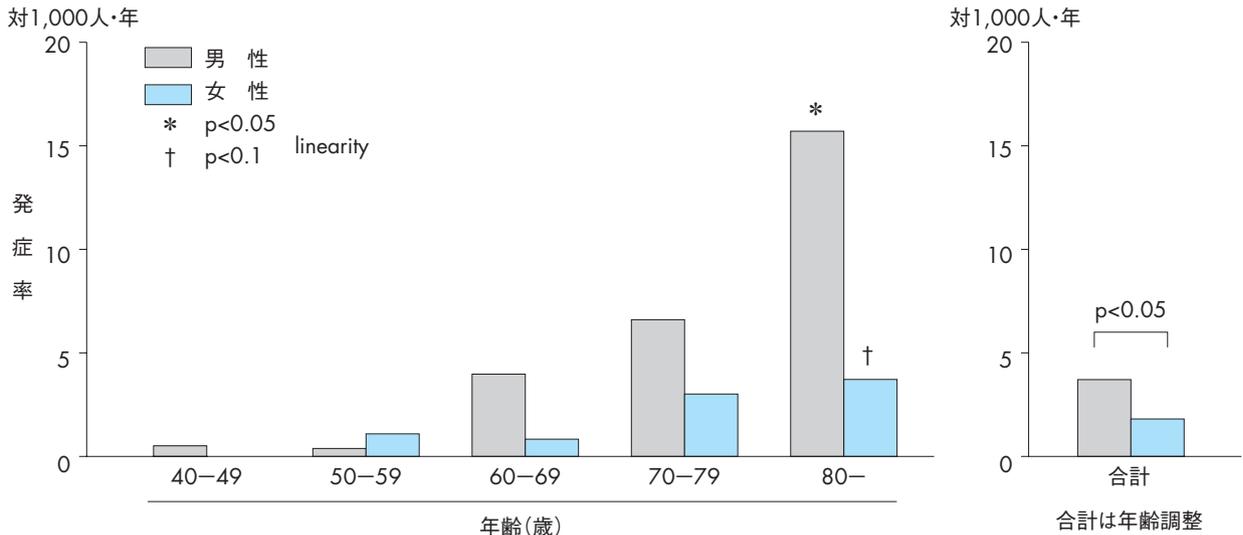
#### 4 基礎疾患

調査の年代，母集団，人種差などによって心房細動例の基礎心疾患には差がある（表4）<sup>25) - 29)</sup>。我が国の成績<sup>26), 28)</sup>では高血圧が基礎疾患として最も多く，AFFIRMを含む欧米の成績<sup>12), 17)</sup>でも，高血圧が主要疾患である例の頻度が高くなっている。

#### 5 心房細動の危険因子

欧米の成績として代表的なFramingham研究の成績<sup>30)</sup>と我が国の成績として代表的な久山町研究（第二集団）の成績<sup>24)</sup>を表5にまとめた。両者の危険因子には若干の相違がみられる。なお飲酒と心房細動に関しては，久山町研究<sup>24)</sup>では男性の場合に危険因子とされているが，

図7 久山町研究の年齢階級別にみた心房細動発症率（第一集団の成績）



1,000人年当たりの頻度を示す（文献24より）。

表4 心房細動の基礎疾患の内訳

	Framingham	不整脈薬物療法研究会*	Levy	Tomita	ATRIA	AFFIRM***
報告年(出典)	1982年(25)	1998年(26)	1999年(27)	2000年(28)	2001年(12)	2002年(29)
虚血性	10.2	12	16.5	11	34.6	26
高血圧	48.4	27.5	21.4	29	49.3	51
弁膜症	18.4	25.1**	15.2	19	4.9	5
その他	—	—	17.5	8	—	6
孤立性	—	25.1	29.4	33	—	13

\*重複して集計

\*\*僧帽弁膜症

\*\*\*主治医が、心房細動の原因として挙げた主要疾患（個々の疾患の頻度はこの表の数字より高くなる）

表5 心房細動発症の危険因子

Framingham研究（多変量解析によるオッズ比）（文献30より）

	男性	女性
年齢（10歳毎）	2.1*	2.2*
喫煙	1.1	1.4
糖尿病	1.4**	1.6 <sup>#</sup>
左室肥大（ECG）	1.4	1.3
高血圧	1.5 <sup>#</sup>	1.4**
心筋梗塞	1.4**	1.2
うっ血性心不全	4.5*	5.9*
弁膜症	1.8 <sup>#</sup>	3.4*

\*p<0.0001, \*\*p<0.05, #p<0.01

久山町研究第二集団（Cox比例ハザードモデル）（文献24より）

	男性	女性
年齢	1.8**	2.5*
喫煙	0.9	0.5
耐糖能異常	0.9	1
左室肥大	1.1	1.6
拡張期血圧	1.1	1.2
虚血性心疾患	3.4**	1.5
弁膜症	1.8**	13.1**
飲酒	1.9**	-

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Framingham研究<sup>30)</sup>では危険因子にはならなかった。しかし、最近のFramingham研究<sup>31)</sup>の成績では、長期間にわたる中程度の飲酒は心房細動発症と明らかな関係はないが、1日にエタノール36g以上を飲むと、心房細動発症の危険が増すことが示された（相対危険度1.34）。

肥満については、久山町研究でもFramingham研究でも、心房細動発症の危険因子とはされてこなかった。しかし、最近報告されたFramingham研究の成績<sup>32)</sup>では、body mass indexが増すにつれ心房細動の頻度が上昇し、30以上の群では25未満の群に比べて男性は1.52、女性は1.46のハザード比を示した。肥満により左房容積が増大することが心房細動の発生を促すと説明されている<sup>32)</sup>。

陥っている<sup>33)</sup>。このため、心房は局所的には250～350回/分またはそれ以上の高頻度で興奮するようになる。心房細動の発症とその維持には、トリガーとなる異常興奮と、心房でリエントリーが成立するための心房筋の電気生理学的または構造的変化（不整脈基質）が存在すると考えられている。

統率のない速い不規則な心房興奮のため心電図でP波は消失し、有効な心房収縮もみられなくなる。このため心室充満に対する心房寄与は消失し心拍出量は減少するので、高齢者や既に心疾患を有する例では、血行動態を悪化させ心不全の増悪因子となり、正常心であっても頻脈性の心房細動が長く続くと、心筋症の所見を示すようになる（頻脈誘発性心筋症<sup>34)</sup>。また、心房収縮の消失は心房内の血流低下をきたし、血栓形成の原因となる。

## II 心房細動の病態

### 1 心房細動の病態

心房細動では、空間的にも時間的にも変動する複数のリエントリーが成立しており、心房は統率のない興奮に

### 2 心房細動の発症と維持

心房細動は心房期外収縮、心房頻拍や心房粗動に引き続いて発生する。古くから心房から肺静脈内に向かって心房筋が分布していることが分かっていたが<sup>35)</sup>、近年、この肺静脈上の心房筋が発作性心房細動のトリガーになることが判明し、このトリガーをカテーテルアブレーションで除去することで心房細動が治癒することも判明し

た<sup>35)</sup>。発作性心房細動の多くは、肺静脈の心房筋の異常興奮によるが、一部ではその異常が上大静脈やMarshall静脈などにみられる<sup>36)-39)</sup>。

肺静脈からの速い興奮は、肺静脈内や心房にリエントリーを成立させるが、心房細動の興奮は肺静脈心房筋に伝導され、そこで新たなリエントリーを成立させる原因にもなり得る。このように、肺静脈と心房間で興奮が互いに作用し合って、心房細動の発生と維持に関わると推定される<sup>40)</sup>。この肺静脈と心房間の電氣的連関を断ち切るために、カテーテルアブレーションによる電氣的隔離術が開発され、その有効性が実証された<sup>37),40),42)</sup>。

### 3 心房細動の基質

心房細動が発症した後は、持続時間が長くなるほど心房筋の不応期は短縮する<sup>43)</sup>。この短縮は数週間かけて進行するが、初めの数日は大きく、その後は緩徐に進行する。このような変化を心房の電氣的リモデリングと呼ぶ。この不応期の短縮は、早期は高頻度興奮による心房内Ca過負荷が内向きCa電流を減少させるとともに外向きK電流を増大させることで再分極を促進すること、その後は時間または日の単位で心房筋のイオンチャンネルやその他の遺伝子発現が変化することによる<sup>44)</sup>。

臨床的にも持続性の心房細動例を洞調律化した直後には、心房筋の不応期が短縮していること、及びこの短縮した不応期は24時間かけてほぼコントロール値に戻ることが知られている<sup>45),46)</sup>。

不応期の短縮は、心房でのリエントリーの成立（及び再発）を促進するとともに、再発した心房細動を持続しやすくする<sup>33),43)</sup>。このため、心房細動の発症後はできるだけ早期に停止させるのが臨床的に重要である。

心房細動がさらに持続すると、心房筋のアポトーシス、心房拡大及び線維化をきたす（構造的リモデリング）<sup>47)-49)</sup>。この構造的リモデリングには、renin-angiotensin-aldosterone (RAA)系や酸化ストレスが強く関わり<sup>50)</sup>、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬やangiotensin II receptor拮抗薬 (ARB) で軽減される<sup>51),52)</sup>。やがて心房筋のギャップ結合にも変化が認められるようになり、伝導速度も低下する<sup>53)</sup>。

このような電氣的及び構造的リモデリングは、除細動後に心房の収縮機能低下をもたらす、心房のスタンピングと呼ばれる<sup>54)</sup>。この心房の収縮機能低下は、日ないし月の単位で正常化するが、その間、心房内の血流速度低下による心房内のうづ滞は易血栓性をもたらす、除細動後の脳塞栓の原因となる<sup>55)</sup>。

## 4 基礎疾患

心房細動をきたしやすい疾患には、僧帽弁疾患、高血圧、甲状腺機能亢進症、心筋症などによる心不全がある<sup>56)</sup>。孤立性心房細動では原疾患がない<sup>57)</sup>。最近では家族性心房細動の病態が確立されつつある<sup>58)</sup>。

心房細動の発症要因には、(1)左房の機械的負荷、(2)自律神経活動、(3)心房筋のイオンチャンネルの変化などがあるが、これらの要因が同時にあるいは経時的に組み合わせたり、心房細動の発生基質を形成していくと考えられる<sup>44),59),60)</sup>。

これらの疾患に共通する要因は左房の機械的負荷で、これは僧帽弁狭窄症、心不全や高血圧で代表される。左房負荷は心房筋の肥大や線維化（構造的リモデリング）を促進するが<sup>48)</sup>、その際RAA系の賦活化や酸化ストレスの亢進が大きな役割を果たしている<sup>50),51)</sup>。また、心房細動の持続自身も構造的リモデリングを促進する<sup>50),61)</sup>。

心房細動の新規発症の危険因子として、年齢（高齢）、性（男）、高血圧、糖尿病、肥満などが指摘されている<sup>30),62)</sup>。最近の大規模試験からは、十分な降圧により心房細動の新規発症は少なくなること<sup>63)</sup>、及び他剤に比較してARBは発症を抑制することが判明した<sup>63),64)</sup>。心不全での心房細動の新規発症も、ARBやACE阻害薬で抑制される<sup>65)</sup>。これらによる心房細動新規発症の抑制作用は、心房細動の上流治療（Up-stream治療）の可能性を示している<sup>66)</sup>。

甲状腺機能亢進症では心房細動が好発する。その機序のひとつに、T3による心房筋のKv1.5遺伝子の発現亢進が考えられる<sup>67)</sup>。最近、家族性心房細動でも、Kチャンネルの遺伝子異常が知られており、K電流の増加（gain of function）が確認されている<sup>58)</sup>。このようなイオンチャンネルの遺伝子発現の変化や遺伝子異常により心房の不応期が短縮すれば、心房でのリエントリーの成立は促進されることになる<sup>33)</sup>。

## 5 病型と臨床的意義

### 1 病型

心房細動はその持続時間から、発作性、持続性、及び永続性に分類される。発作性心房細動は年間約5.0～8.6%の率で慢性化するとされ、その移行速度は初期に速くその後は緩慢となる。5年で約25%が永続性心房細動に移行するとされている<sup>68)</sup>。慢性化の促進因子には、年齢

（高齢）、弁膜疾患（大動脈弁狭窄症及び僧帽弁逆流症）、心筋梗塞、心筋症、左房拡大があげられている<sup>68)</sup>。このような病型分類は、治療手段の選択に有用である。

## 2 臨床的意義

心房細動の多くは無症候性であるが、脈の不整や胸部不快感を訴えたり、自分で脈を触れて不整に気づく例もある。

心房細動では、心房収縮が消失するため心拍出量は低下する。このため労作や運動時に易疲労感をもたらす。心機能低下例や肥大型心筋症などでは、心不全を急激に悪化させ、肺うっ血もきたす。

心室レートは房室結節の伝導能によって規定される。発作性心房細動では120～150/分以上と速いことがしばしばで、このため特に高齢者では急性の左心不全の原因になる。また運動時に心室レートが急激に上昇すると、易疲労感や運動能の低下をもたらす。心室レートの速い心房細動が持続すると、頻脈による心筋症をもたらす<sup>34)</sup>。伝導能の良好なケント束を有するWPW症候群では、心房細動時に速い興奮がケント束を介して心室に達し、心室細動をきたす危険がある<sup>69)</sup>。

心房細動では有効な心房収縮が消失し、心房内の血流速度は低下する。左房が著しく拡大すると、もやもやエコーがみられるようになる。また、心房細動は心房内皮におけるトロンボモジュリンやPAI-1などの遺伝子発現を修飾し、易血栓性をもたらす可能性がある<sup>70)</sup>。これらは脳梗塞発症の危険因子となる。

心房細動の治療では心房細動を停止させるかどうか、その再発をどのように予防するかが重要であるし、心房細動が回避できない場合のレートコントロールと塞栓予防もさらに重要である。どのような治療手段をどう選ぶかは心房細動の病態と病型を考慮して決定されるが、これらは以下に詳しく述べられる。

## III 心房細動の電気生理学的機序

心房細動の電気生理学的機序は、房室回帰性頻拍などの解剖学的に規定された頻拍と異なり、単純に描写することはできない。これは心房細動の発症機序が単一でなく、多くの場合2つまたはそれ以上の機序が複合し、しかも時間的かつ空間的に不安定なためである。一方、心筋の電気生理学的性質は心房細動発症後の時間経過とともに変化し（電気的リモデリング）、さらに基礎疾患

や心機能の影響を受けて心房組織に構造的変化が生じ（構造的リモデリング）、心房細動は起きやすくなると同時に持続しやすくなる。以上の電気生理学的不安定性、電気的及び構造的リモデリングは心房細動の薬物療法、非薬物療法を困難なものとしている。

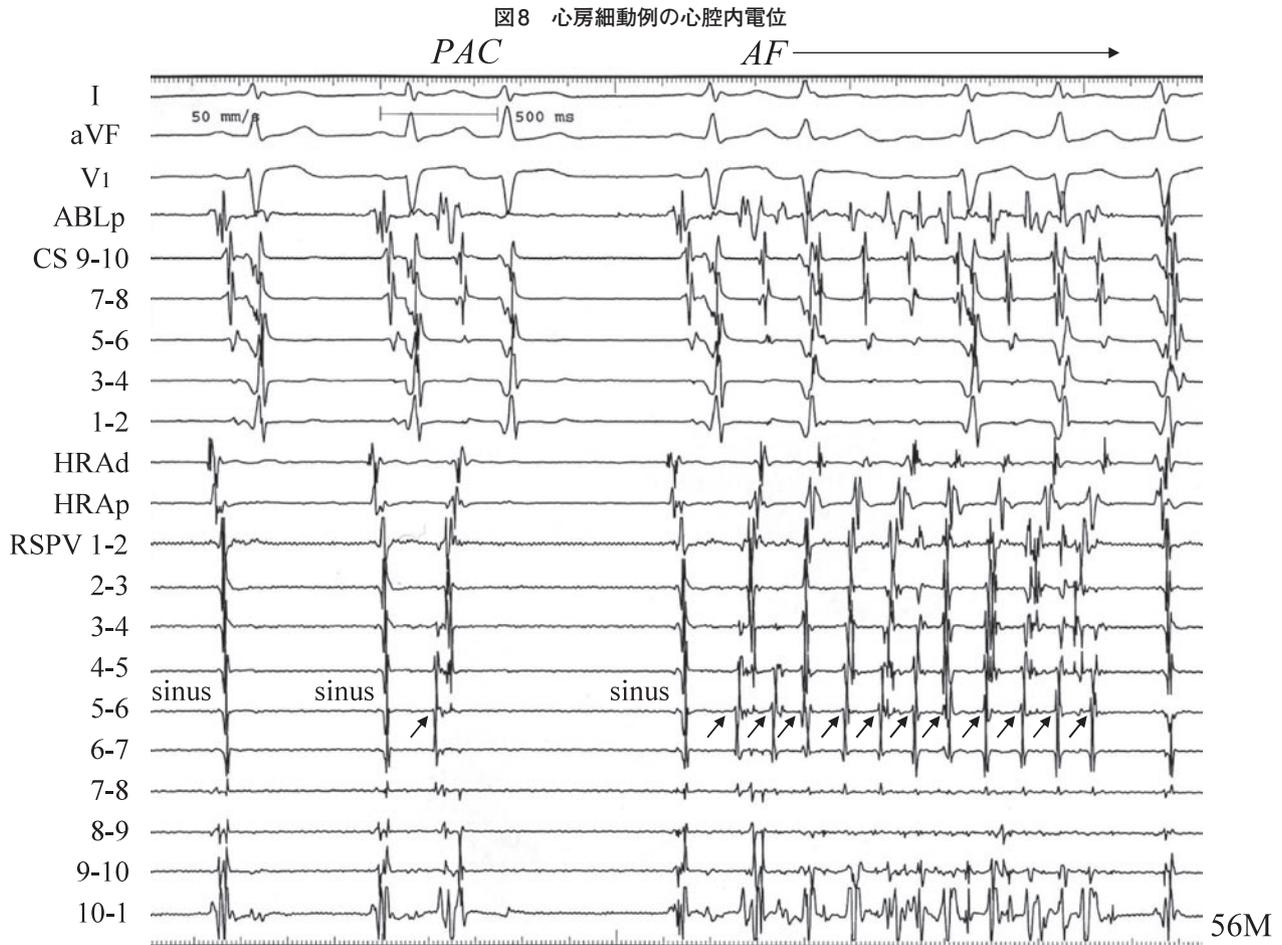
## 1 心房細動の発症機序

心房細動中に心房電位を記録すると、多くの部位で、不規則で非常に速い、無秩序な興奮が記録される。その成因として、局所の異常興奮（自動能）の亢進（focal mechanism）と、複数興奮波（multiple wavelets）の不規則な旋回運動（random reentry）が実験的かつ臨床的に示されている。

**Focal mechanism**：実験的にアコニチンを局所に投与すると、心房細動が誘発される<sup>71)</sup>。この心房細動モデルは早期後脱分極（early afterdepolarization, EAD）に起因する局所の高頻度の異常発火と、これに続く心房内の細動様伝導（fibrillatory conduction）を機序とする<sup>72)</sup>。心房内の興奮は心房細動と同様に不規則かつ無秩序であるが、局所の異常興奮に起因することより、電気生理学的には心房頻拍に近い。臨床的には、心房または大静脈内の局所を起源とする巣状心房細動がfocal mechanismによると考えられ<sup>35)</sup>、異常興奮の局在を同定し、アブレーションすることにより心房細動は根治される。

一方、発作性心房細動例の多くに認められる、頻発する心房期外収縮の約90%は肺静脈を起源とすることが臨床的に示されている<sup>36), 73)</sup>。肺静脈近位部の心外膜側には心房筋が袖状に進入しているが（myocardial sleeve）<sup>74), 75)</sup>、洞結節細胞（P細胞）やPurkinje線維に類似した細胞が存在することが知られており<sup>76)</sup>、これが異所性興奮や伝導異常、リエントリーの発生と関係すると考えられている<sup>73), 75)</sup>。この肺静脈起源の期外収縮が引き金となって心房内に複数のリエントリー（後述）が誘発され、心房細動が生じることもあれば、期外収縮が連発し、持続性の高頻度発火（rapidly firing driver）が心房内に細動様伝導を生じ、単独または心房内リエントリーと複合して心房細動が生じることもある<sup>36), 73)</sup>。肺静脈起源の期外収縮、高頻度発火の機序として、撃発活動<sup>77)</sup>や左房肺静脈接合部のリエントリー<sup>78)</sup>が示唆されているが、臨床的に判別することは困難である。

図8は発作性心房細動例の電気生理検査所見で、心房期外収縮に先行して右上肺静脈起源の静脈電位を認め（矢印）、さらにこの静脈電位の連続発火により約2秒間持続する心房細動を認める。発作性心房細動の中で、



洞調律中に心房期外収縮（PAC）と一過性心房細動（AF）を認めるが、PACとAF中の最早期興奮部位は右上肺静脈内（RSPV）に存在する（矢印）。アブレーションカテーテル（ABL）はRSPV内に留置されている。CS=冠静脈洞、HRA=高位右房

focal mechanismのみによる心房細動がどの程度存在するのか、またfocal mechanismによると考えられる心房細動例の機序が単一かどうか、肺静脈起源の期外収縮がなぜ多いのか、など今後の検討を要する。

期外収縮や異常高頻度発火の局在が肺静脈であれば、肺静脈を心房から電気的に隔離することにより心房細動が根治される可能性が高く<sup>36), 41), 42), 73)</sup>、臨床的に極めて重要である。現在、多くの施設でカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が実施されているが、持続性心房細動中に施行された肺静脈隔離単独で心房細動が停止することは少なく、心房細動の維持には以下の心房の関与が大きいと考えられる。

複数興奮波のリエントリー：Moeにより提唱され<sup>79)</sup>、1985年にAllessieが多極マッピングシステムを用いて実験的に証明した<sup>72)</sup>。ランゲンドルフ灌流心臓標本の左右心房内に多極電極を挿入し、アセチルコリン投与下に誘発された心房細動中の心房興奮を解析すると、3～6個

以上の複数の興奮が心房内に同時に認められた。この興奮波のあるものは消滅し、またあるものは分岐しながら心房内を一定の回路を有することなく旋回し（random reentry）、不規則な心房興奮、すなわち心房細動を維持することを示した。同様の心房内の複数興奮波のリントリーは無菌性心外膜炎に誘発された心房細動中にも認められているが、興奮旋回は必ずしも無秩序ではなく、大静脈入口部周囲など、優先的に起きやすい部位があることも示唆されている<sup>80)</sup>。なお複数興奮波のリントリーであっても、高頻度興奮のために細動様伝導は随所に認められ、すべての興奮が回帰するとは限らない。心房細動の機序としてのリントリーは必ずしも解剖学的に規定されたものではなく、不応期や異方向性伝導などの機能的障壁により形成される。機能的リントリーとして、実験的にはleading circle reentry<sup>81)</sup>、anisotropic reentry<sup>82)</sup>、spiral reentry<sup>83)</sup>などが示されている。臨床例での検討は十分ではないが、心臓外科手術中に誘発された心房細動

中の右房自由壁マッピングの所見<sup>84)</sup>は上記の実験的観察に類似しており、心房細動維持の機序として重要と考えられる。

## 2 電氣的・構造的リモデリング

心房内に複数の興奮波が同時に存在し、旋回運動を維持するためには、興奮波長（wavelength）が十分に短い、または心房自体が拡張している必要がある<sup>85)</sup>。後者は重症弁膜症例等で認められ、心房細動発生の解剖学的基質となる。一方、心房拡張のない例では興奮波長の短縮が細動発生の基質となる。興奮波長は伝導速度×不応期で決定されるため、伝導速度が遅いか、または不応期が短いと興奮波長が短縮し、心房細動が持続しやすくなる。

Allessieらは、心房細動が発生すると心房細動自体が心房細動を持続させる「AF begets AF」という概念を提唱した<sup>43)</sup>。これは心房細動により心房の不応期が短縮し（電氣的リモデリング）、興奮波長が短縮するため複数興奮波のリエンターが可能となるもので、心房細動の慢性化の要因として重要である。電氣的リモデリングの機序として、高頻度興奮による細胞内Caイオン蓄積と膜Ca電流の減少、これに起因する活動電位持続時間の短縮、そして不応期の短縮が考えられている<sup>86), 87)</sup>。Ca電流は分単位で減少するが、頻脈が持続するとチャンネル自体のdown-regulationが生じ、またNa電流の減少による伝導速度の低下も加わり、興奮波長はあっそう短縮する。

心房細動が長期に持続すると心房筋の肥大や心房の線維化、gap junctionの変化（コネキシン40の部分的発現低下）などが生じる（構造的リモデリング）<sup>86), 87)</sup>。特に線維化は伝導速度を減少させるとともに不均一伝導を生じ、リエントリーを起こしやすくする<sup>88)</sup>。構造的リモデリングは持続性・永続性心房細動の基質となる。器質的心疾患、心不全合併例では心房の構造的リモデリングが進行し、心房細動がより発生しやすくなる。RAA系の阻害薬は心房の線維化に抑制的に作用し、特に心不全例の心房細動発症を抑制することが示されている<sup>66)</sup>。

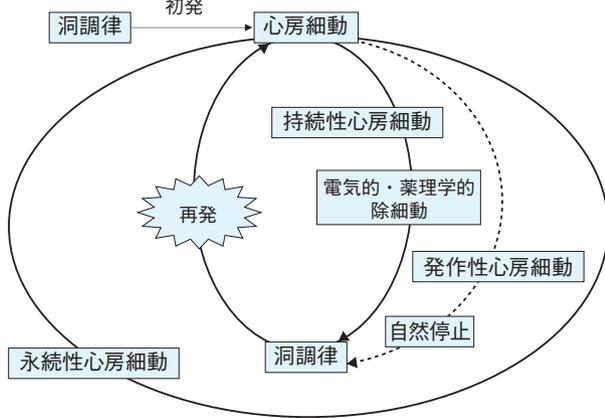
## IV 臨床像

### 1 心房細動の分類

心房細動は基本的に慢性進行性疾患としてさまざまな臨床像を呈するため、発作性・持続性・永続性という一般的な分類<sup>89)</sup>以外にも、初発性、間欠性、慢性、あるいはrecent-onsetなど多種多様の分類が臨床的に用いられてきた。しかし、これらの用語は厳密かつ普遍的に定義されているものではなく、過去の臨床報告・研究を比較したり、その結果を単純にある特定の患者に適用することは困難である。一方で、(1)無症候性心房細動が存在するため<sup>90) - 92)</sup>、心房細動が初発であるかどうかを診断したり、その持続時間を正確に決定することが難しいこと、(2)これらの分類による心房細動が同一患者の中で二つ以上存在することがまれでないこと、(3)同一患者の中で時間の経過と共に心房細動の分類が変化することなど、診断的・時間的不確実性が存在する。したがって、逆にこのような心房細動の分類に厳格な定義を設定した場合、臨床的にその分類法を各患者に当てはめることが現実的にはかえって難しくなるという側面を有している。以上のような心房細動の分類に内包される限界は十分に認識されるべきである。

長期的視点でみた場合、心房細動は発症後やがて自然に停止し、このような発作を何度も繰り返しながら、次第にその持続時間や頻度が増大し、やがて停止しなくなるという自然歴をとるものと考えられている<sup>93)</sup>。このような自然歴は加齢、基礎疾患の有無、医療行為の介入により修飾を受け、より短期的な視点でみた場合、心房細動は図9<sup>91)</sup>のようなパターンの経過をたどり、ある瞬間ではすべての心房細動が図9のいずれかに存在する。しかし、臨床家の視点に立てば、その診療の出発点は心房細動初発ではなく、「初めて診断された心房細動」であり、初発であるか否かは断定できない。その後、発症した心房細動に対してなんらかの医療介入がなされる場合も含め、最終的に洞調律に復する症例と心房細動のまま維持される症例の二つに移行すると考えられる。しかし、必ずしもすべての症例で自然経過を観察したり、医療介入による除細動がなされるわけではないので、自然停止の有無、あるいは電氣的除細動に対する反応性を臨床的な分類基準とすることは臨床現場にそぐわない。このよう

図9 心房細動の経過

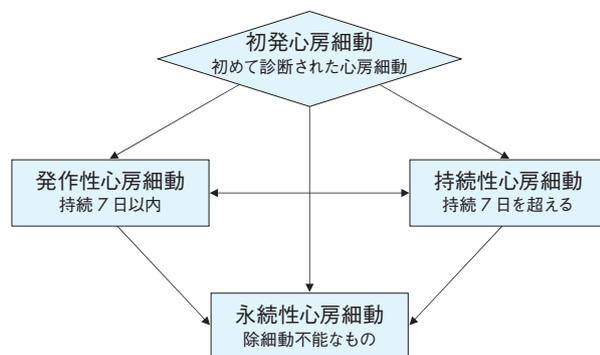


なことから、長期的視点に立って想定される自然経過を認識した上で、本ガイドラインは臨床家にとって単純かつ使いやすい分類基準を提示する（図10）<sup>89)</sup>。

- 初発心房細動：初めて心電図上心房細動が確認されたもの。心房細動の持続時間を問わない。
- 発作的心房細動：発症後7日以内に洞調律に復したものの
- 持続性心房細動：発症後7日を超えて心房細動が持続しているもの
- 永続性心房細動：電気的あるいは薬理的に除細動不能のもの

なお、心房細動の持続時間は、病歴、症状、ならびに心電図所見から、臨床家が総合的に判断する。また、この分類は、薬物・非薬物療法の有無に関わらず適応し、持続時間が広範な範囲にわたる場合には、その症例が示す代表的な心房細動持続時間で代用する。さらに、分類は時間とともに変化しうることを認識した上で、その時点での評価を心がけるべきである。厳密な意味で、このような定義は、心房細動につく修飾語（初発・発作的・

図10 心房細動の分類



持続性・永続性) のもつ意味と一致しないが、臨床家の用いる分類として混乱を招く可能性が低いと考える。

## 2 初発心房細動

心房細動が心電図上初めて確認されたものであり、必ずしも真に初発であるかどうかを問わない。結果的に、発作的・持続性・永続性心房細動を含む広範なスペクトラムを含む。病歴、症状、過去・現在に記録された心電図所見、診断後の経過から、便宜的に発作的・持続性・永続性に分類することができるが、その分類は不正確であることを認識し、その後の経過を十分に観察してからあらためて分類し直すことが必要である。

初発心房細動が一過性で自然停止している場合：このような例では約半数の症例で数年間は再発しない。カナダで行われた前向き研究CARAF study<sup>94)</sup>で、このような初発心房細動899例が平均4.1年経過観察されている。発症後1年以内に約50%の例で再発がみられた一方で、残り50%の症例では経過観察中の再発はみられていない。再発性心房細動があるかどうかを見極めることが重要であり、薬物による心房細動予防を安易に行うべきでない。一方でこの研究では、経過観察中に6~7%の症例で脳梗塞の発症をみており、脳梗塞の危険因子が存在する場合には、心房細動の再発がないと判断されるまでは抗凝固療法の適応である。なお、心筋梗塞や心臓手術後の急性期にのみ観察された心房細動や、甲状腺機能亢進症など心房細動の誘因・原因が除去、是正されるものでは、継続的な抗不整脈薬投与は不要とされる。

初発心房細動が7日を超えて持続していると判断される場合：多くの場合、自然停止することはないと考えられている。臨床現場では、正確な持続時間を決定することは困難であり、持続時間が1年未満であるか以上であるかを決定することもできない例が存在する。したがって、このような例では薬物あるいは非薬物療法で除細動すべきかどうかを他の見地から総合的に判断する必要がある。このような初発心房細動が症例の35%を占めるAFFIRM 試験<sup>95)</sup>では、脳梗塞のリスクに応じた抗凝固療法の有用性は示されたものの、洞調律維持治療法の心拍数調節治療を上回る有用性は示されていない。

## 3 発作的心房細動

薬物・非薬物療法の有無に関わらず、7日以内（多くは48時間以内）に洞調律に復するものであり、心房細動の長い慢性経過からみると早期の病期に相当する。多

くの場合、発症初期には薬物療法に対する反応性は良好であるが、長期的にみた場合、薬物療法に抵抗性となりがちであり、発作性心房細動の罹病期間により臨床像は異なることを認識すべきである。

本邦における平均15年にわたる長期観察データ<sup>96)</sup>では、発作性心房細動を主にI群薬で治療した場合、1年あたり平均5.5%は治療抵抗性を示し持続性心房細動に移行したという報告がある。その他にも前向き登録研究JALT-2<sup>97)</sup>では、平均2年間の経過観察で約10%が持続性心房細動に移行したとされ、その数字はほぼ一致している。海外の報告における持続性心房細動への移行率は、21.4%/13.4年<sup>57)</sup>、23.2%/7.2年<sup>98)</sup>、5.6%/1.9年<sup>99)</sup>という低い数字から、11%/2.2年<sup>100)</sup>、33.1%/3.5年<sup>101)</sup>、21.9%/1年<sup>102)</sup>という高い数字が報告されているが、これらの違いは年齢、基礎心疾患の有無など患者の背景因子に依存するものと考えられている。実際に、本邦の報告では、持続性心房細動移行に関連する独立因子として、多変量解析により年齢・左房径・心筋梗塞既往・弁膜症をあげた報告<sup>96)</sup>と、単変量解析により年齢・左房径・心不全・糖尿病・心胸郭比・V<sub>1</sub>誘導におけるf波高・左室駆出分画をあげた報告<sup>102)</sup>がある。

発作性心房細動によるQOL低下がある例では、抗不整脈薬による発作予防を図るが、抗不整脈薬の安全性を念頭に置いた薬物選択を行う。しかし、薬物療法による洞調律維持をいつまで行うかについては、治療期間、患者背景因子、さらにカテーテルアブレーションによる非薬物治療の可能性を含めた総合的判断が必要である。また、症状がない場合には、抗不整脈薬の効果を判定することは困難であること、抗不整脈薬には重篤な副作用があることを十分に勘案すべきであり、安易な抗不整脈薬投与は薦められるべきではない。洞調律維持、心拍数調節治療のいずれを選択した場合にも、脳梗塞リスクに応じた抗凝固療法は継続する。

## 4 持続性心房細動

持続が7日を超える心房細動を指すが、過去の心電図記録がない場合には永続性心房細動との区別は正確には不能であり、詳細な病歴、症状聴取により臨床家はその持続時間を判断する。一部の抗不整脈薬を除いて薬物による除細動は不可能であるが、電気的な除細動により94%の患者で洞調律に復するとする報告がある<sup>103)</sup>。しかし、その後の再発率は比較的高く、通常の薬物療法では1年後の洞調律維持率は約50%、2年後約40%、3年後約30%と低いことはあらかじめ認識しておく必要があ

る<sup>103)</sup>。本邦で行われたJ-RHYTHM試験では、持続性心房細動例における洞調律維持率は、1年後約60%、2年後約50%の症例で洞調律を呈しており、若干本邦では海外のデータと異なる可能性がある。再発率は患者背景因子により異なり、年齢が高いこと、高血圧があること、心不全があること、心房細動持続時間が長いこと（3ヶ月以上）がリスク因子としてあげられ<sup>103)</sup>、これらの因子が重積すると、長期的な洞調律維持は薬物療法では困難である。このようなことから、持続性心房細動によるQOL低下が存在すると考えられる例、また上述のリスク因子がない例では、除細動とその後の洞調律維持を図ることは妥当である。この場合、除細動前後の抗凝固療法と脳梗塞リスクに応じた継続は必要不可欠である。逆にそれ以外の場合には、心拍数調節治療と脳梗塞リスクに応じた抗凝固療法も十分に許容可能な治療方針と考えられる。

## 5 永続性心房細動

薬理的ならびに電気的に除細動不能な心房細動を言う。心房細動を受容し、心拍数調節治療と脳梗塞リスクに応じた抗凝固療法を行うことが一般的である。

## V 治療

### 1 各疾患別の治療法の特異性

心房細動の治療に際し重要なことは、不整脈以外の補正可能な病態の改善を優先することである。すなわち、心機能低下、虚血などがあればそれらの改善を優先してから抗不整脈薬による治療が必要か否かを考えることが薦められる。また、同時に血栓塞栓症への適切な対応が求められている。

#### 1 弁膜疾患

以前主たる原因疾患であったリウマチ熱、梅毒の減少により、僧帽弁逸脱症、大動脈二尖弁などに基づく逆流、狭窄をきたすものが目立つ。心行動態の悪化のみならず、原疾患に基づく病変の心房筋への浸潤も心房細動の発症に寄与しているとみなされる。心房細動は僧帽弁狭窄症で特に多く、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症にもしばしば合併する。

心房細動を併発すると、心行動態の更なる悪化をみ

るのみならず、血栓塞栓症合併の頻度が高率となる。よって、心房細動発症を未然に防止することが重要であり、各病態に応じた手術適応を考慮し、心房リモデリングが進行する以前に弁置換術など外科的対応を行うこと、また、既に心房細動の合併があれば、手術時にMaze手術、Radial手術を併せて行い、洞調律維持を試みることも推奨できる。I群抗不整脈薬の長期使用は薦められない。むしろ、心機能改善による心房リモデリング防止を目標とした、up-stream治療を積極的に用いることが薦められる。

心房細動の治療は、原疾患の状況、すなわち、心機能に応じた選択を行うことが薦められる。除細動は再発リスクが高い状況では施行せず、心拍数調節治療を優先し、心機能改善、血栓塞栓症予防に努める必要がある。

## 2 | 高血圧

高血圧と心房細動との関連性が高いことは古くから指摘されていることである。心房細動を対象とした臨床試験をみると、約60%は高血圧が主たる病因とみなされている<sup>104)</sup>(図11)。J-RHYTHM試験<sup>105)</sup>においても、高血圧は発作性心房細動で42.8%、持続性心房細動の44.2%に認められた。高血圧治療を早期から十分にを行い血圧管理が行き届くことにより、心房細動の発症を未然に防止できるかもしれない。心房細動の基質に対するup-stream治療として、高血圧に起因する心房ならびに肺静脈のリモデリング防止が重要と思われる。実際にARBの使用により、高血圧症例を対象とした臨床試験で新規心房細動発症が抑制されることが報告されている<sup>66)</sup>。左室肥大を伴う高血圧症例を対象として、ARBのロサルタンないしβ遮断薬のアテノロールを無作為に割り付けし施行されたLIFE試験<sup>64)</sup>では、両群の血圧の推移には差がなかったにもかかわらず、心房細動の新規発症はロ

サルタン使用群で有意に低率であったことが報告されている。試験開始時に洞調律であった8,851例によるサブ解析の結果ではあるが、心房細動新規発症はロサルタン群で6.8%、アテノロール群で10.1%であり、有意に少なかった<sup>64)</sup>。

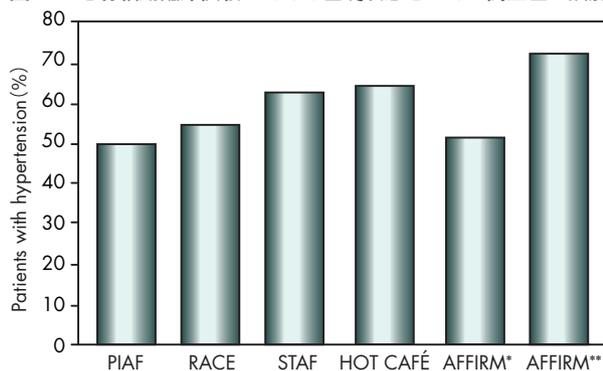
また、高血圧症例を対象として、アミオダロンにCaチャンネル遮断薬のアムロジピンとARBのロサルタンを併用した場合の比較では、ロサルタン併用により心房細動再発が減少したとの報告<sup>106)</sup>、さらに孤立性(lone)発作性心房細動の再発防止効果もアミオダロンにARBのロサルタン、ACE-Iのペリンドプリルの併用により高められるとの報告<sup>107)</sup>がある。

心房細動の病型にかかわらず血圧管理が重要であり、高血圧のまま管理を継続することは薦められない。高血圧は心房細動の発症、持続を容易にするだけでなく、血栓塞栓症のリスクも高める。治療薬としてはARB、ACE-Iを中心とした降圧薬の選択が薦められるが、十分な降圧作用を得るために降圧薬の併用も必要である。心機能低下をみないものでは、I群抗不整脈薬による心房細動再発予防は効果的かもしれない。

## 3 | 冠動脈疾患

狭心症や心筋梗塞に心房細動を併発すると、心拍数の増加、心拍出量の低下により病態を悪化させる。欧米では心房細動の背景に冠動脈疾患を有するものが約30%、日本においてその頻度は10%未満である。J-RHYTHM試験<sup>105)</sup>での冠動脈疾患合併率は発作性心房細動の7.4%、持続性心房細動で6.1%であった。心房細動にのみ注目し治療を行うことは危険であり、治療の原則は心筋虚血の改善を目指すことである。急性冠症候群に合併する心房細動に対しては必要に応じ除細動を行うが、I群抗不整脈薬を使用することは薦められない。ソタロール、アミオダロンなどIII群薬が薦められる<sup>108)</sup>、我が国では保険診療上適応として認可されていない。特に左心機能低下を合併するものでは、左室のみならず左房のリモデリングに対しACE-I、ARBを早期から積極的に使用することが薦められる。心筋梗塞後の左心機能低下例を対象として、プラセボを対照としACE-Iのトランドラプリルの予後改善効果を検証したTRACE試験<sup>109)</sup>では、試験開始時に洞調律であった1,557例を対象として再解析を行ったところ、2~4年間の経過観察期間に心房細動の新規発症がトランドラプリル群で有意に抑制されていた。

図11 心房細動臨床試験における基礎疾患としての高血圧の頻度



\* hypertension as a predominant cardiac diagnosis

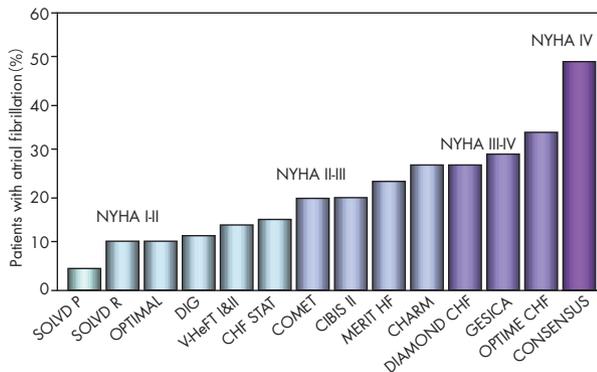
\*\* the overall prevalence of hypertension

## 4 心不全（左心機能低下）

心房細動は心筋症、冠動脈疾患などの背景を有した心機能低下例にしばしば合併する不整脈である。欧米にて心不全症例を対象として施行された、各種臨床試験参加症例の心房細動合併率を図12<sup>104)</sup>に示す。図12をみると、NYHA心機能分類で重症例ほど心房細動の合併率が高いことが示されている。心機能低下例で心房細動を合併することは、さらなる心機能低下を助長することになり好ましくないが、積極的にNaチャンネル遮断を主作用とする抗不整脈薬を使用することはかえって予後を悪化させるため薦められない。心房細動合併例では、血栓塞栓症合併の頻度が高いため禁忌がない場合には、速やかに抗凝固療法を開始し、心機能改善を目標とした治療を優先する。左心機能低下例を対象とした臨床試験で、ACE-I、ARBによる心房細動発症抑制効果が報告されており、これら薬剤の臨床効果が期待される。

心筋梗塞後の左心機能低下例を対象としてACE-Iのトランドラプリルの効果を示したTRACE試験<sup>109)</sup>、またVal-HeFT<sup>110)</sup>は、ARBのバルサルタンによる心不全予後改善効果を検証する目的の試験であったが、事後の再解析にてバルサルタンによる心房細動新規発症抑制効果（相対危険度で33%減少）が報告されている。CHARM試験<sup>111)</sup>では、NYHA II～IVの心機能低下例を対象とした大規模臨床試験で、試験開始時に洞調律であった6793例のうち試験期間中に392例（6.15%）が心房細動を発症したが、プラセボでは215例（6.74%）であったのに対し、カンデサルタン使用例では177例（5.55%）とARB使用群で心房細動の新規発症が有意に低下していた（オッズ比0.812）。これらの試験のいずれにおいても心房細動の新規発症は一次エンドポイントではなかったが、ACE-I、ARBが心機能低下例で、心房細動発症防止効果を示すものと期待される。

図12 心不全症例における心房細動の頻度



## 5 拡張型心筋症

拡張型心筋症は、心筋細胞の変性、間質の線維化により左室の拡大及び低収縮能を主徴とする。慢性的な収縮不全により左房圧上昇、左房拡大をきたすため、海外では心房細動合併率20～30%<sup>112)</sup>とする報告が多いが、心房細動治療（薬物）ガイドライン1999-2000年度合同研究班による報告では38%<sup>113)</sup>と高い。ちなみに、同様に左心不全を対象としたCHARM試験<sup>111)</sup>のプラセボ群の発症率は6.74%である。心房細動の合併は心不全を助長するのみならず、血栓塞栓症のリスクを高め予後を悪化させる。心房細動合併例では心機能維持のため心拍数調節治療を優先し、心不全の進行防止に努める。慢性心不全例では血行動態の安定化と血栓塞栓症予防が必要となる。

## 6 肥大型心筋症

左室壁の肥厚を主徴とするが、左室流出路狭窄を合併している場合には、心房細動発症により急激に心拍出量の低下をきたし、心室細動への移行をみることがある。心房細動合併率も10～20%以上と高く、緊急時には電氣的除細動のよい適応となるが、再発防止も重要であり確実な効果が求められる。発作性ないし持続性心房細動に対してはアミオダロンが使用できる。I群抗不整脈薬使用の陰性変力作用が肥大型心筋症の進行防止に効果的であるとの考えがあるが<sup>114), 115)</sup>、心房細動予防効果は十分検討されていない。

## 7 慢性呼吸器疾患

低酸素血症、アシドーシスの補正が重要である。気管支拡張薬も心房細動発症の要因となることがある。ベラパミル、ジルチアゼムを使用し心拍数調節を行う。血行動態が不安定な心房細動に対しては電氣的除細動の適応となる。原疾患を悪化させるβ遮断薬など、心房細動発症を助長するテオフィリンなどの薬剤使用は避けたいところである。

## 8 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進により心房細動を発症することは古くから知られている。甲状腺機能の正常化を優先し、心房細動の治療はβ遮断薬を使用し、心拍数調節治療に努めることである。β遮断薬が使用できない状況下ではベラパミル、ジルチアゼムを使用する。甲状腺機能が正常に復した後に心房細動の自然停止（約70%）をみることが多い<sup>116), 117)</sup>。心房細動の罹病期間が長いもの、甲状腺

機能が正常化した後3ヶ月以上洞調律化しないものは除細動の対象となる。この場合、抗凝固療法施行後の電気的除細動と抗不整脈薬による予防が必要である。

## 9 WPW症候群

副伝導路の順行性不応期が短い場合、発作性心房細動発症後速やかに心室細動に移行するものもあり、注意すべきである。突然死の原因となりうる病態として認識する必要がある。WPW症候群に心房細動を合併する率は15~30%とされるが、心房細動時の最短RR間隔が $\leq 250\text{msec}$ と短いものはハイリスクとみなされる<sup>108)</sup>。心房細動合併例では、原則としてカテーテルアブレーションによる副伝導路遮断が適応となる。薬物治療を行う際は、房室結節伝導を抑制するジギタリス、ジヒドロピリジン系以外のCaチャンネル遮断薬、 $\beta$ 遮断薬は副伝導路の伝導を促進させる可能性があり使用すべきではない<sup>108)</sup>。抗コリン作用の少ないI群抗不整脈薬を使用することができる。

## 10 洞不全症候群

洞不全症候群のうち徐脈頻脈症候群では、発作性心房細動に引き続き洞停止をみることがある。原則として、徐脈に対する治療を優先し、まずペースメーカ植え込みが薦められる。頻脈としての心房細動に対する治療は、ペースメーカ植え込み後に抗不整脈薬を使用し予防することができる。適切な心房ペーシングは心房細動の発生頻度を低下させることが期待できる。血栓塞栓症のリスクは高く、抗凝固療法が必要である。

## 11 高齢者の心房細動

多くの疫学調査の結果、心房細動は高齢者で増加することが示されており、欧米では85歳以上の17.8%になる。55歳の心房細動発症の生涯リスクは男性23.8%、女性22.2%とされる<sup>118)</sup>。高齢者では無症候性の心房細動も多く、抗不整脈薬を使用するよりはARB、ACE-I、スタチンなどup-stream治療を積極的に取り入れることが薦められる。心機能の維持のため心拍数調節治療を必要に応じ行う。薬物治療に際しては、肝・腎機能低下を考慮すべきである。重要なことは、高齢者それぞれが血栓塞栓症のリスクであり、原則として抗凝固療法が必要となる。我が国の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2002-2003年度合同研究班報告」<sup>119)</sup>では、60歳以上に対するワルファリン投与がクラスIとされているが、CHADS<sub>2</sub><sup>120)</sup>にリスクとして示されている年齢は75歳以上となっている。欧米では、以

前から75歳以上で脳梗塞のリスクが高くなることが示されており<sup>121), 122)</sup>、ガイドラインでも75歳以上としている<sup>123), 124)</sup>。

## 12 小児の心房細動

小児期には心房細動はまれであるが、先天性心疾患の術後などに認められる。心房負荷が顕著な状態で発症することが多く、原疾患、心機能の管理治療が重要となる。

## 13 妊婦の心房細動

心房細動に用いる薬剤で妊婦に対し安全性が確立している薬剤はない。心不全を合併しているならば、心不全の改善、管理に努め、心房細動の治療としては心拍数調節治療に努めることが望まれる。心不全の治療薬としてACE-I、ARBは選択すべきではない。基礎疾患にもよるが、発作性心房細動であれば原則として再発の予防的治療なしで分娩可能である。持続性心房細動、永続性心房細動では、ジゴキシン、 $\beta$ 遮断薬、ジヒドロピリジン系以外のCaチャンネル遮断薬により心拍数調節治療を行い、血栓塞栓症のリスクが低い場合を除き、妊娠経過を通して抗凝固療法が必要となる（詳細はV章3~5項を参照されたい）。やむを得ず抗不整脈薬を使用し除細動を試みる場合には、キニジン、プロカインアミド<sup>108), 125), 126)</sup>、ピルジカイニドのいずれかを使用する。

## 14 孤立性心房細動

孤立性 (lone) 心房細動は、1954年にEvans, Swann<sup>127)</sup>により提唱された概念である。明らかな基礎疾患なくして発症した心房細動を意味し、今日では、臨床所見、心エコー検査にて心肺疾患ならびに甲状腺疾患などの基礎疾患、高血圧がないものとされ、一般には予後は良好とみなされている。しかし、脳血管障害のリスクは高く<sup>128)</sup>、特に年齢が60歳を超えると脳血管障害の頻度が増加する<sup>129)</sup>。孤立性心房細動を60歳までに限定すべきとの考えも示されている<sup>57), 108)</sup>。頻度については、25年前のKannelら<sup>25)</sup>は慢性心房細動を対象とした調査成績であるが、心血管病変が確認できないものが31%であったとしている。これまで報告されている頻度は2.1~32%までの範囲である<sup>130)</sup>。この頻度の差異は、それぞれの報告で用いられた診断基準の差と、診断技術の進歩も影響しているものと考えられる。Mayo Clinicで1950~1980年に診断された3,623例中、孤立性心房細動は76例(2.1%)であり、生存率は15年で92%、30年で68%であった<sup>131)</sup>。この数値は年齢、性に対応させたミネソタ州住民の15年87%、30年57%と比較して有

意差がないとされた<sup>131)</sup>。また、心房細動のタイプをみると76例中発作性心房細動が34例（45%）、持続性心房細動は37例（49%）、永続性が5例（6%）であったとしている。この研究で用いられた診断基準では、異なる日時に測定した3回の血圧がいずれも収縮期<140mmHg、拡張期<90mmHgであること、既往に心不全、高血圧治療がなく、糖尿病などの予後に影響する心疾患以外の疾患をも除外したものであった。孤立性心房細動とは、心房細動が診断された時期において不整脈発症に寄与するとみなされる明らかな要因を診断できなかったわけであり、将来的には潜在する病態が明らかになると考えることもでき、この名称を使用すべきではないとの考えもある<sup>132)</sup>。

## 15 腎機能、肝機能障害

抗不整脈薬を効果的かつ安全に使用するためには、各薬剤の電気生理学的特性のみならず薬物動態に関する知識が必要である。他疾患治療薬と比較し安全域が狭い抗不整脈薬では、腎機能障害例や高齢者では腎排泄型薬剤の代謝は遷延し、肝機能障害例で肝排泄型薬剤の代謝が遷延し効き過ぎによる中毒症状が発現する。このような

不測の事態を回避するためには、各薬剤の薬理学的特徴を把握し、薬剤使用に際し管理しやすい薬剤を選択すべきと言える。すなわち腎機能障害例、高齢者には肝排泄型の薬剤、肝機能障害例には腎排泄型の薬剤を選択することが望まれる。しかし、必ずしも有効な薬剤が異なる排泄経路の薬剤ではないこともあり、そのような状況では、厳重な監視下での用量調節を行い、使用する必要がある。表6に各薬剤の薬物動態に関する指標を示す<sup>133)</sup>。腎機能に関しては、通常、クレアチニンクリアランス50mL/分以上であれば、通常用量を使用することは可能とみなされているが、測定誤差まで考慮した対応が望まれる。特に高齢者では、明らかな腎機能障害を認めない場合でも注意が必要である。一方、肝機能障害については、血清アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間などを指標として用量調節をすることが薦められるが、可能ならば影響の少ない腎排泄型薬剤を選択すべきである。病態に応じた薬剤選択はCD-ROM版「抗不整脈薬ガイドライン」<sup>134)</sup>にその詳細が述べられており、参照されるとよい。

表6 各種抗不整脈薬の薬物動態

抗不整脈薬	除去経路 (%)	蛋白結合率 (%)	主代謝酵素 (CYP)	尿中未変化体排泄率 (%)	有効血中濃度 (μg/mL)	生体内有効利用率 (%)	半減期 (時間)	常用量 (mg/日)	透析性 (%)
キニジン	肝 (70~90)	80~90	3A4	13~23	3~7	70~80	3.5~9	200~600	—
プロカインアミド	腎 (50~60)	10~23	NAT	60~75	3~10	75~90	2.5~4.9	2,000	20~50
ジソピラミド	腎 (50~60)	32~72	3A4	50~60	1.5~5	50~90	4~10	300	—
シベンゾリン	腎 (70~80)	46~53	2D6	55~62	0.27~0.32	92	5~6	300~450	—
ピルメノール	腎 (60~70)	80	?	75	0.3~0.4	80	7~11	100~200	—
リドカイン	肝 (95<)	10~80	3A4	<5	1.5~6	100	1.2~2.2	10~50μg/kg/分	—
メキシレチン	肝 (90)	50	2D6, 1A2	7.9	0.5~2.0	83	10.5~11.5	300~450	33~42
アプリンジン	肝	94~97	2D6	<1	0.25~1.25	80	8~15.8	40~60	—
プロパフェノン	肝 (90)	76.5~88.7	2D6	<1	0.05~1.0	24	3~4	450	—
フレカイニド	腎 (50~60)	60	2D6	42	0.2~0.8	70	11	100~200	—
ピルジカイニド	腎 (95)	27~37	—	75~86	0.2~0.9	94	4~5	150~225	30
プロプラノロール	肝 (95<)	90~95	2D6	<1	0.02~0.15	40	2~5	30~60	—
アミオダロン	肝	96	3A4	<1	0.5~2.0	30	8~107日	200~400	—
ソタロール	腎	9	—	75	?	70	10~20	80~320	57.6
ニフェカラン	肝 (50), 腎 (50)	86~95	3A4, 2D6, 1A1	28~32	?	100	1~2	0.3~0.5mg/kg/時間	?
ベラパミル	肝 (80)	90~94	3A4	<3	0.07~0.2	10~20	3~7	120~240	—
ジルチアゼム	肝 (75)	60~75	3A4	<1	0.07~0.2	45~67	3~4	90~180	—
ペブリジル	腎 (50)	99	3A4, 2D6	<0.1	0.2~2.0	60	3.4	100~200	?
アトロピン	腎 (85)	50	?	43		100	3.8	1.5	
ATP	諸細胞					100	数分	5~40	
ジゴキシン	腎 (60~80)	25	?	60~70	0.8~2.0ng/mL	60~80	23~61	0.25~0.5	?

## 2 J-RHYTHM試験を踏まえた薬物療法の指針

心房細動治療の背景には、洞調律を維持することにより自覚症状が改善され、運動耐容能も増加し、脳梗塞発症リスクが軽減され、抗凝固療法を中止でき、予後にも良い影響があるであろう、という考えが長く支配的であった。しかし、2000年以後欧米から相次いで発表された大規模試験（PIAF<sup>135</sup>、AFFIRM<sup>136</sup>、RACE<sup>137</sup>、STAF<sup>138</sup>）の結果、これらの前提の全てが否定され、心房細動管理には洞調律が維持されたとしてもハイリスク例には抗凝固療法を終生継続することが必要で、また心拍数調節治療によっても十分なQOL改善が得られ、抗不整脈薬の副作用などを考慮するとむしろ安全な治療法であることが強調された。確かに、抗不整脈薬による洞調律維持には無視し得ない重篤な副作用の発現があること、長期的展望に立つと洞調律維持には限界があり、多くの症例で持続化、慢性化が認められることがあり<sup>96</sup>、むしろ慢性化した症例での心拍数調節と抗凝固療法のみで満足な治療成績が得られる症例も多く経験する。しかしながら、発作性心房細動例で発作が再発する度に激しい不快な自覚症状で苦しむ症例には、心拍数調節がほとんど無力なことは多くの臨床医の実感である。実際、PIAF、AFFIRM、RACE、STAFではほとんど発作性心房細動例は検討されておらず、強いて言えばAFFIRMの30%の例が発作性であったが、これらの症例も持続性心房細動例と合わせて解析されてしまっていた。さらには、洞調律維持を図るための抗不整脈薬療法についても、薬剤の種類も使用のためのガイドラインも欧米と我が国では大きく異なっている。重篤な副作用をもつアミオダロンがAFFIRMの70%近い症例で使用されていたことも、洞調律維持治療へのマイナス要因であった可能性も否定できない。欧米のガイドラインではエビデンス重視という観点から、大規模試験で有効性の示されていない薬剤の位置づけは低く、また、近年注目されている心房細動の発生機序あるいは病態生理を考慮した薬剤選択に配慮をしていないという問題点もあった。そこで、日本独自のガイドラインに従って抗不整脈薬を使用し、発作性と持続性心房細動を分けて、洞調律維持治療と心拍数調節治療の効果を比較したのがJ-RHYTHM試験である。

J-RHYTHM試験は日本心電学会が主催した不整脈関連での我が国初の大規模前向き臨床試験で、2003年1月開始の多施設共同無作為化比較試験である。2007年3月

の日本循環器学会で成績が発表されたが、心房細動、特に発作性心房細動例への治療指針を明確に示したと言える。

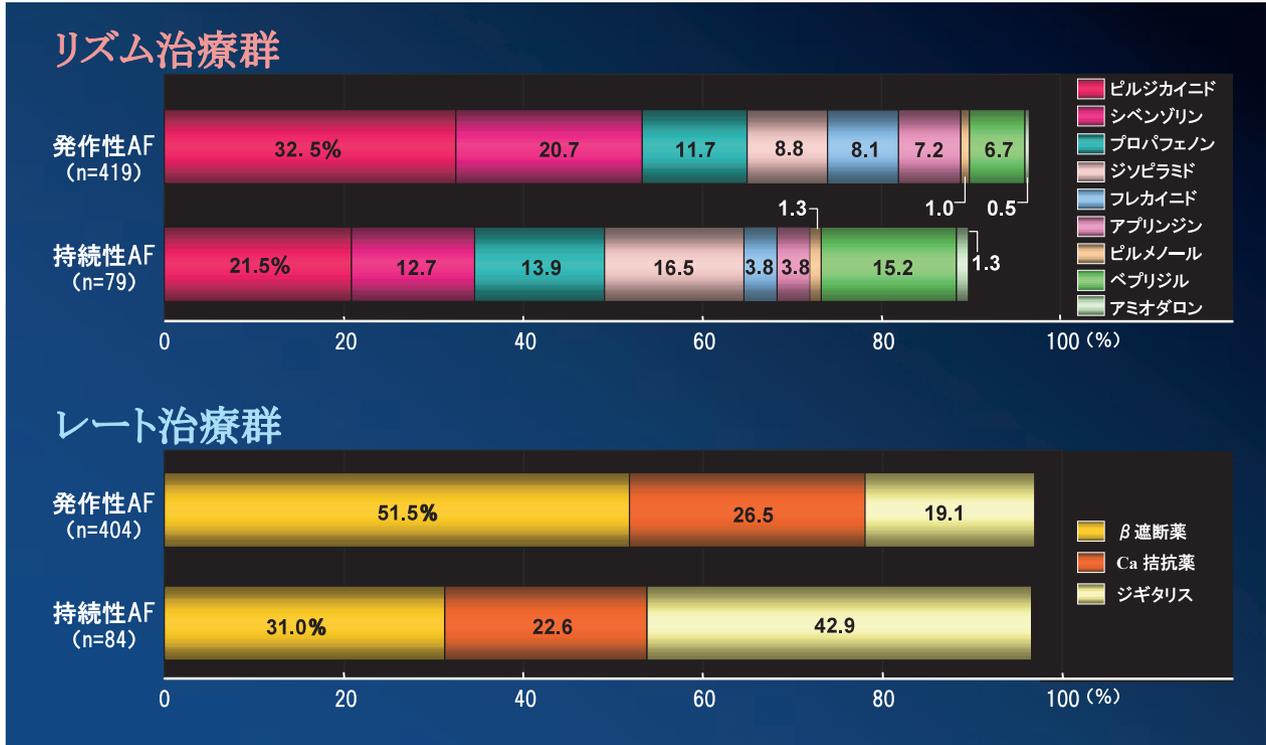
J-RHYTHM試験結果は改めて論文で報告される予定であるが、ここではその内容を簡単に記載する。2003年1月に第一例が登録され、2005年6月までの2年半で182施設から1,065例（発作性心房細動885例、持続性心房細動180例）が登録されて終了した。発作性心房細動で800例を超える規模で洞調律維持治療と心拍数調節治療を比較した世界初の試験となった。文書による同意取得後、それぞれ洞調律維持群と心拍数調節群に割り付けたが、登録時の調律は、発作性心房細動群は洞調律であること、持続性群は心房細動であることを条件にした。持続性心房細動の洞調律維持群では除細動により洞調律に戻した上で試験を開始した。

洞調律維持群には、我が国のガイドラインに従った抗不整脈薬の使用を推奨し、心拍数調節群では安静時心拍数が60～80/分を目標にした。エンドポイントと薬剤による副作用を3年間にわたって調査した。一次エンドポイントには死亡、症候性脳梗塞、全身性塞栓症、大出血、心不全による入院、に「被験者の基本的治療法に対する忍容性」を加えた。この中には、忍容できない自覚症状、再三の電気的除細動への抵抗感、薬剤の副作用への不安、などが含まれた。いわば、主治医の主観の入る余地のある「soft endpoint」を取り入れたことに議論もあるが、忍容性を客観的に評価するためのQOL評価も実施していることから、その解析にも興味がある。結果的には、特に発作性心房細動の治療で「忍容性」が最も重要な評価項目であることが明らかとなった。

発作性心房細動の患者背景は、平均年齢64.7歳でAFFIRM試験での平均年齢70歳より若年であった。基礎心疾患を有する例は全体の30%以下で、70%以上を占めたAFFIRM試験とは対照的であった。高血圧合併例は約40%、糖尿病合併例は約12%であった。持続性心房細動でもほぼ同様であった。心機能はいずれも正常であった。

登録時点で使用されていた抗不整脈薬はNaチャンネル遮断薬が中心で、ピルジカイニド、シベンズリン、プロパフェノン、ジソピラミド、アプリンジン、フレカイニドが80%以上の例で処方されていた（図13）。近年、Naチャンネル遮断薬無効例への効果が注目されているベプリジルは、発作性群と持続性群でそれぞれ6.7%と15.2%に処方されていた。特徴的なのは、AFFIRM試験と異なりアミオダロンはわずか0.5%、1.3%での使用であった。心拍数調節治療目的にはβ遮断薬、Ca拮抗薬、

図13 洞調律維持治療と心拍数調節治療に用いられた薬剤（試験登録時）



ジギタリスが使用されていた。

平均観察期間は585.8日であったが、J-RHYTHM試験の成績は洞調律維持治療か心拍数調節治療かの問題への解答を出したにとどまらず、心房細動の診療上意義あるいくつかの点を明らかにしたと言える。心房細動、特に発作性心房細動例への治療指針を明確に示したと言えよう。Sicilian Gambitの概念に基づく病態生理学的薬剤選択法はこれまでエビデンスがないと批判されることもあったが、今回の成績からは、この方法で選択された抗不整脈薬により予想以上の長期的洞調律維持効果が確認されたこと（定期的に記録した心電図における洞調律の割合：発作性心房細動で2.5年で80%以上、持続性心房細動で2年で50%以上）（図14）、抗不整脈薬使用に関わる重篤な副作用の発現率が極めて低かったことが証明された意義は大きい。さらには、血栓塞栓症のリスクが比較的低い症例が大多数を占めていたとはいえ（CHADS<sub>2</sub>スコア0/1が90%を占める）、ワルファリン使用率が高く、その結果脳梗塞の発症率も平均観察期間で2.3%と低かったことは、我が国での心房細動診療のレベルが極めて高いことを物語っていると言えよう。そうした診療を行った上での実際のイベント回避率をみると、発作性心房細動例では、洞調律維持治療を実施した群の方が心拍数調節群と比較して有意に高値であった。しかも、死亡率を含めたイベント発症率は両群ともに極

めて低く差はなく、むしろ、QOLを考慮した「患者の忍容性による試験中止」というイベント発生を抗不整脈薬による治療が有意に抑制していた（図15）。

我が国で利用可能な抗不整脈薬を適切に使用することで、診療現場で多く遭遇する比較的若年者の、症状の強い発作性心房細動症例への洞調律維持治療の有効性が証明できたと言える。ただし、死亡率の改善や脳梗塞の予防を目的に洞調律維持を図るのではなく、治療の目的はあくまでもQOL改善である。これは多くの臨床医が実地臨床の場で実感していた事実を客観的に証明したとも言えよう。ただし、今回J-RHYTHM試験が対象とした、平均年齢64歳、基礎心疾患をもたず、心機能正常例での成績であることは忘れてはならず、Naチャンネル遮断薬の使用ができない心機能低下例にいかに対処していくかは今後の課題と言えよう。

### 3 抗血栓療法の実際

本ガイドラインは、2006年に発表された「心房細動患者の管理に関するACC/AHA/ESC学会合同ガイドライン」<sup>139)</sup>や、これまでに報告された日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン」、 「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」、及び「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライ

図14 洞調律維持率

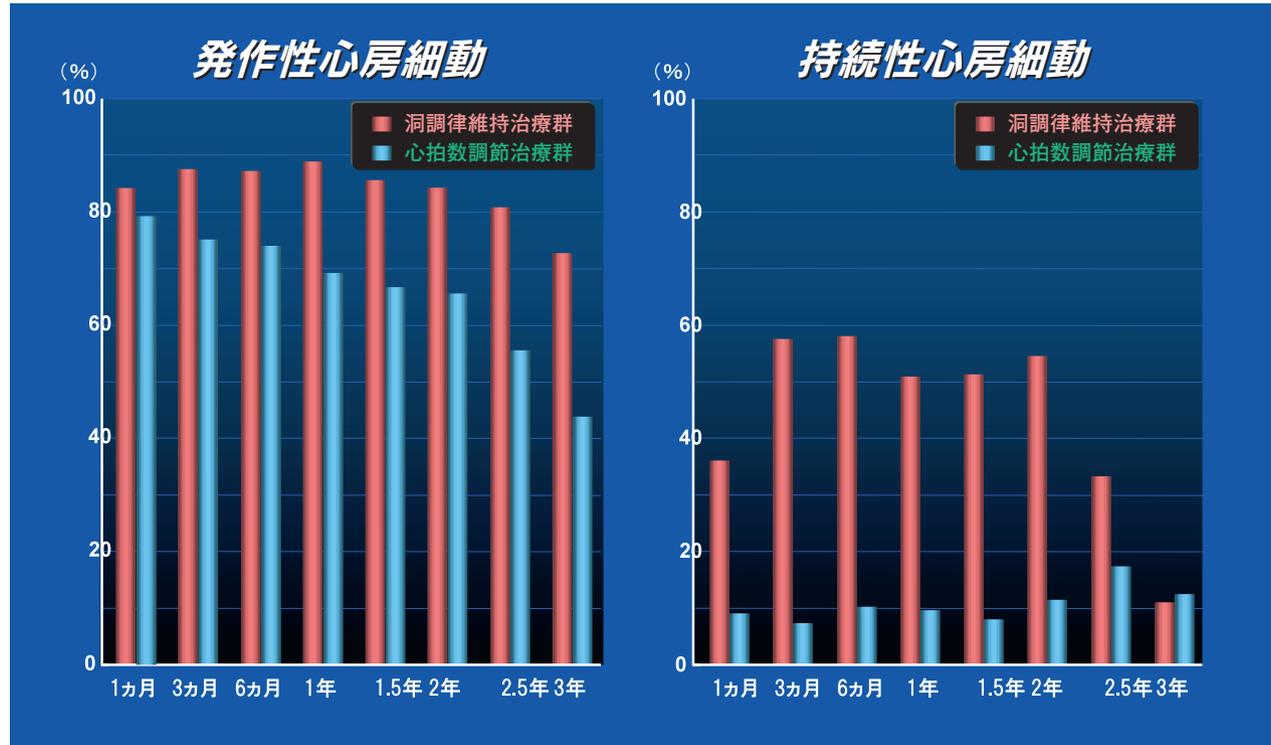
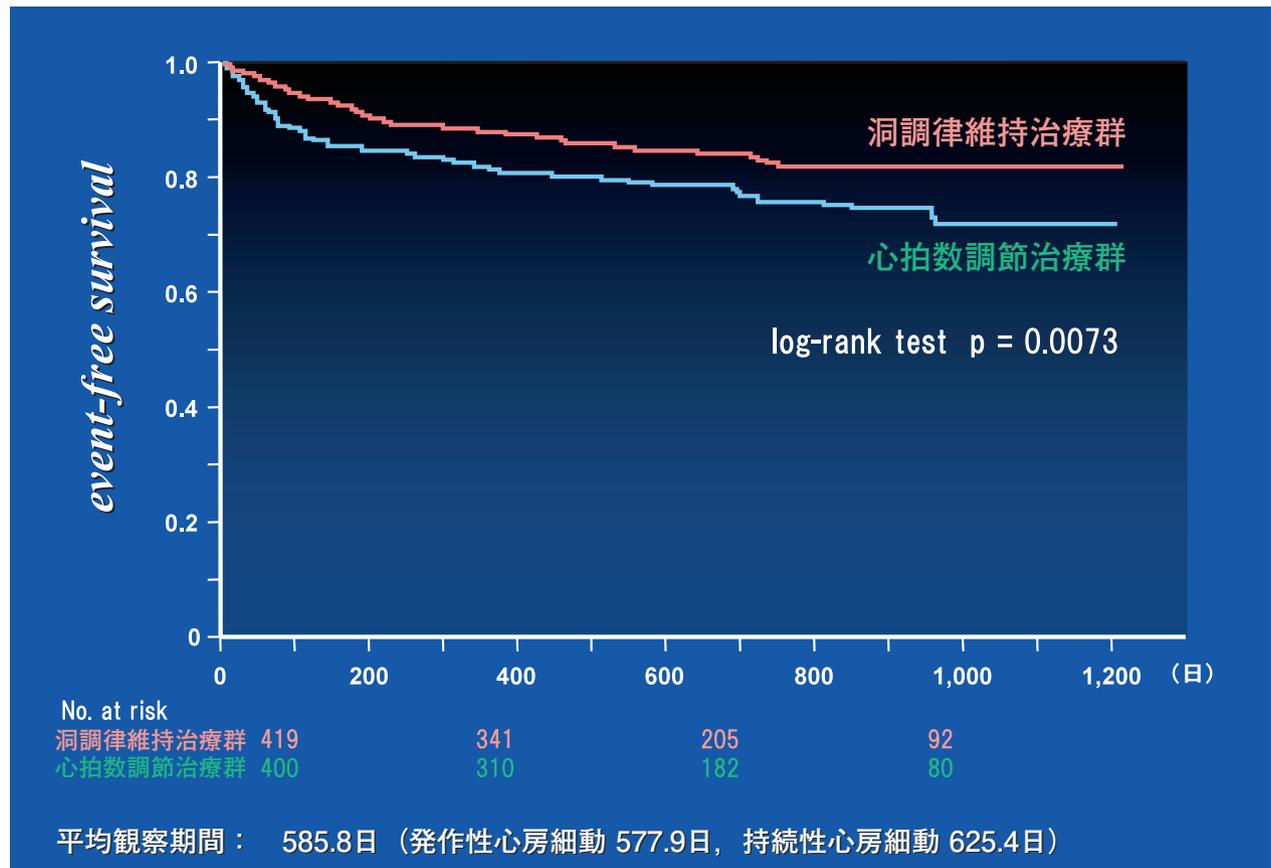


図15 発作性心房細動における一次エンドポイント回避率

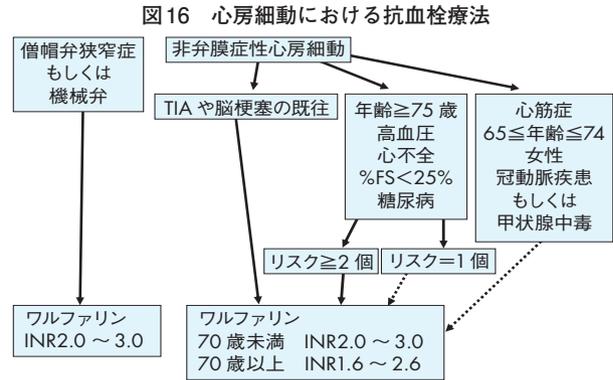


ン<sup>140),142)</sup>に新たな研究報告を加えて作成した。特に本邦で行われたランダム化比較試験や観察研究結果を反映させるように努めた。

## 1 心房細動における抗血栓療法

心房細動における抗血栓療法の実際を表7と図16に記した。僧帽弁狭窄症や機械弁は塞栓症のリスクが高く、INR2.0～3.0でのワルファリン療法が推奨される。

非弁膜症性心房細動では、脳梗塞のリスク評価を行った上で適切な抗血栓療法を選択することが奨励されている。非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁及び僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動と定義されている<sup>139)</sup>。一方、孤立性心房細動とは、60歳未満で臨床所見と心エコー所見で高血圧を含めて心肺疾患の全くない状態を指す<sup>139)</sup>。非弁膜症性心房細動における



実線は推奨、破線は考慮可を指す。心房粗動や発作性心房細動例でも同様に治療する。単独の抗血小板療法はワルファリン禁忌時に考慮してもよい。ワルファリン療法への抗血小板薬の追加は以下の場合に考慮してもよい。①INR2.0～3.0でのコントロール中に血栓・塞栓症を発症した場合。②非塞栓性脳梗塞やTIA（一過性脳虚血発作）の既往があり抗血小板薬が必要な場合。③虚血性心疾患を合併している場合。④ステント療法後。  
※平成23年8月に掲載された緊急ステートメントの図を必ず参照すること

表7 心房細動患者における抗血栓療法

### クラスI

#### 1. 脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施：

高リスクとして脳梗塞、一過性脳虚血発作もしくは全身塞栓症の既往、僧帽弁狭窄、人工弁（機械弁）があげられる。中等度リスクは75歳以上、高血圧、心不全、左室収縮力低下（駆出率≤35%もしくはfractional shortening ≤25%）、糖尿病である。（エビデンスレベルA）

1-1. 高リスク患者へのINR2.0～3.0でのワルファリン療法（エビデンスレベルA）

1-2. 中等度リスクを2個以上有する患者へのINR2.0～3.0でのワルファリン療法（エビデンスレベルA）

2. ワルファリン導入期の少なくとも週1回のINR測定と、INR安定期での少なくとも月1回のINR測定（エビデンスレベルC）

### クラスII a

1. 中等度リスクを1個有する患者へのINR2.0～3.0でのワルファリン療法（エビデンスレベルA）

2. 心筋症患者へのINR2.0～3.0でのワルファリン療法（エビデンスレベルB）

3. リスクとしての評価が一定していない65歳～74歳、女性、もしくは冠動脈疾患患者へのINR2.0～3.0でのワルファリン療法（エビデンスレベルC）

4. 心房細動の病型（発作性心房細動、持続性心房細動、永続性心房細動）に関わらないワルファリン療法（エビデンスレベルA）

5. ワルファリン療法の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者でのINR1.6～2.6でのコントロール（エビデンスレベルC）

6. 抗凝固療法の適応に関する定期的再評価（エビデンスレベルC）

7. 心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法（エビデンスレベルC）

### クラスII b

1. 冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術や外科的血管再建術の際のアスピリン100mg以下やクロピドグレル75mgとの併用（エビデンスレベルC）：

ただし、これらの治療法の有効性評価は十分でなく、出血のリスクは増加する。

2. 経皮的冠動脈形成術で穿刺部位の出血を避けるための、ワルファリン療法の中断（エビデンスレベルC）：

ただし、終了後は速やかに再開しINRが治療域に入るようにコントロールする。ワルファリン療法中断時の一時的なアスピリン投与は可能だが、維持療法としてはクロピドグレル75mgとINR2.0～3.0でのワルファリンコントロールを行う。クロピドグレルの投与期間はステントの種類による。抗血小板療法とともにワルファリン療法を行う場合はINRの治療域内での管理に注意を払う。

3. 60歳未満の孤立性心房細動患者への抗血栓療法（エビデンスレベルC）：

この対象群では抗血栓療法なしでも血栓・塞栓症の発症率は低く、ワルファリンやアスピリンの出血性合併症を上回る血栓・塞栓症予防効果は不明である。抗血栓療法を行う場合は出血性合併症に十分注意を払う。

4. INR2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加やINR2.5～3.5でのコントロール（エビデンスレベルC）

5. ワルファリンを投与できない場合の抗血小板薬（エビデンスレベルC）

### クラスIII

1. ワルファリン禁忌例へのワルファリン療法（エビデンスレベルC）

2. ワルファリン療法の適応がありワルファリンが禁忌でない患者への抗血小板療法（エビデンスレベルA）

高リスクとして、脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）<sup>143)</sup>、<sup>144)</sup>及び心筋症があげられる<sup>28), 145), 146)</sup>。脳梗塞やTIAの既往を有する症例にワルファリン療法が行われないと、年間約12%の頻度で脳梗塞を発症する<sup>143), 144)</sup>。

Hokkaido Atrial Fibrillation Studyでは、心房細動患者2,667例が登録され、虚血イベント（脳梗塞、TIA、及び末梢血管塞栓）の発症が平均1.7年間にわたって観察された<sup>28)</sup>。ワルファリン療法は非弁膜症性心房細動2,173例中174例（8%）で施行され、観察期間中の虚血イベントは88例（4.4%）で発症した。虚血イベントに有意に関連する因子は高齢（80歳以上での発症率6.0% vs. 60歳以下 3.0%）、基礎心疾患（5.4% vs. 2.9%）、心筋症（8.6% vs. 4.2%）及び脳血管障害の既往（9.2% vs. 3.4%）であった。高齢、基礎心疾患及び脳血管障害の既往が虚血イベントのリスクであることはよく知られているが、本研究では日本人を対象として心筋症のリスクを明らかにしている点で注目される。心筋症の種類に言及していないが、心筋症に心房細動を合併したら脳梗塞のリスクととらえるべきであろう。Yamamotoらは特発性肥大型心筋症や拡張型心筋症における凝固系亢進状態を明らかにしている<sup>145)</sup>。Nozawaらは非弁膜症性心房細動のコホート研究で、特発性肥大型心筋症が独立した脳梗塞の危険因子であることを明らかにしている<sup>146)</sup>。

Atrial Fibrillation Investigators (AFI) によるランダム化比較試験のメタ解析やStroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) 試験では、脳梗塞発症に関連する中等度から高度のリスクが明らかにされている（表8）<sup>147), 151)</sup>。

非弁膜症性心房細動におけるワルファリンの効果調べた5つのランダム化比較試験をメタ解析した結果、脳梗塞発症のリスクとして、脳梗塞やTIAの既往、高血圧、糖尿病、心不全、高齢、女性、左室収縮障害などが指摘されている。経食道心エコー図検査所見から左房内モヤモヤエコー、左心耳内血栓、左心耳駆出ピーク血流速度の低下（<20cm/sec）や大動脈弓部複合粥腫病変が指摘されている<sup>151)</sup>。多くの施設で行うことのできる経胸

壁心エコー所見として、fractional shortening (FS) < 25%で示される左室収縮障害が重要視されている<sup>122), 149)</sup>。

最近、脳梗塞発症のリスクが集積すると脳梗塞の発症率が上昇することが注目され<sup>120), 152)</sup>（表9, 10）、CHADS<sub>2</sub>スコアが提唱されている。Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75歳, Diabetes Mellitus, Stroke/TIAの頭文字をとって命名されたスコアで、前4つの項目には1点を、脳梗塞発症リスクの高いStroke/TIAの既往には2点を付与し、合算して算出する。本法によるリスク評価のほうがAFIやSPAFのリスク評価より脳梗塞の予測能力が高いことが示されている<sup>120)</sup>。さらに、点数が高いほど脳梗塞発症のリスクが高くなる。本邦においてもこのスコアの有用性が報告されている<sup>150)</sup>。本ガイドラインでも非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS<sub>2</sub>スコアを取り入れ（図16）、2つ以上のリスクに該当する場合は、ワルファリン療法を薦め、1つの場合は、同療法を考慮してよいと記した。リスクの程度が十分検討されていない5つの項目に関しては、該当する場合は、同療法を考慮してもよ

表9 CHADS<sub>2</sub>スコアにおけるリスクと配点

Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age > 75 y	1
Diabetes Mellitus	1
Stroke/TIA	2

表10 CHADS<sub>2</sub>スコアと脳梗塞年間発症率

CHADS <sub>2</sub> スコア	患者数 (n=1733)	脳梗塞発症例	発症率*	95%信頼区間
0	120	2	1.9	(1.2~3.0)
1	463	17	2.8	(2.0~3.8)
2	523	23	4.0	(3.1~5.1)
3	337	25	5.9	(4.6~7.3)
4	220	19	8.5	(6.3~11.1)
5	65	6	12.5	(8.2~17.5)
6	5	2	18.2	(10.5~27.4)

\*exponential survival model

National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) 登録者の解析（文献152）

表8 AFIとSPAF研究で指摘されたリスク（エビデンスレベルA）

	AFI	Stroke rate/100Pt・y	SPAF	Stroke rate/100Pt・y
低リスク	以下のリスクを有さない	1.0-1.8	以下のリスクを有さない	1.1
中等度リスク	年齢>65歳	2.7-4.3	高血圧	3.2-3.6
高リスク	虚血性脳血管障害の既往 高血圧 糖尿病	5.9-10.4	虚血性脳血管障害の既往 75歳以上の女性 最近の心不全 左室収縮能障害 (%FS25%以下) 収縮期血圧>160mmHg	5.9-7.9

いと記した。

ワルファリン療法を行う場合は、INR2.0～3.0でのコントロールが推奨される。70歳以上ではINR1.6～2.6でのコントロールが薦められる。

欧米で行われた6つのランダム化比較試験をメタアナリシスした結果、非弁膜症性心房細動におけるワルファリン療法が脳梗塞の発症を68%減じることが明らかにされた<sup>153</sup>。各ランダム化比較試験におけるINRの目標値は異なるが、ワルファリン内服中に脳梗塞を発症した症例や重篤な出血性合併症を起こした症例を集積し、脳梗塞や重篤な出血性合併症発症時のINRを解析すると、脳梗塞はINR2.0未満で多く、重篤な出血はINR3.0より上で多く発症していた。またHylekらはINRが2.0以下に低下してくると、脳塞栓症発症予防効果が相対的に下がると報告している<sup>154</sup>。これらの結果を受けて、ワルファリンの至適治療域が2.0～3.0と設定された。

高齢者（≥70歳）においてINRが低く（INR1.6～2.6）設定されたのは、本邦における前向き研究で高齢者における低用量ワルファリン療法の安全性や有効性が報告されたためである<sup>155,156</sup>。非弁膜症性心房細動による脳塞栓症の再発予防におけるワルファリン至適用量を明らかにするため、脳塞栓症やTIAの既往を有する115症例を対象に、2つのワルファリン治療域、すなわち、低用量群（目標INR1.9, 1.5～2.1でコントロール）と常用量群（目標INR2.5, 2.2～3.5）とを設定したランダム化比較試験が本邦19施設の参加を得て行われた<sup>155</sup>。虚血性脳血管障害や全身塞栓症及び重篤な出血性合併症を平均621日間追跡した結果、脳梗塞の再発は高用量群で1例（1.1%/年）、低用量群で2例（1.7%/年）にみられ、両群間に有意差はなかった。重篤な出血は6例（6.6%/年）すべて常用量群で、低用量群では全く発生しなかった（Chi square test, p=0.01）。重篤な出血性合併症を発症した症例は全例、高齢（67～77歳、平均74歳）で、合併症発症前のINRは平均2.8であった。このことから、高齢者においては、低用量ワルファリン療法の方が高用量ワルファリン療法より安全であると考えられた。

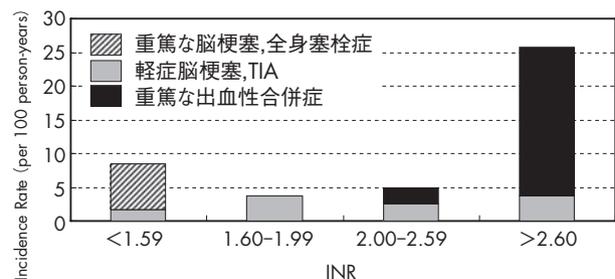
さらに至適治療域を明らかにする目的で、非弁膜症性心房細動による脳塞栓症の再発予防を目的にワルファリン内服中の患者を登録し（n=88, 69±8歳）、一次エンドポイントを脳梗塞、TIAもしくは全身塞栓症、二次エンドポイントを重篤な出血性合併症として、INRとendpoint発生との関係が2年間観察された。その結果が上述の結果<sup>155</sup>と合わせて（n=203）解析された<sup>156</sup>。平均653日間の観察期間におけるINR値の最も多かった値

は1.80～1.99であった。発症時NIH Stroke Scale (NIHSS) スコア≥10の脳梗塞や全身塞栓症といった重症一次エンドポイントはINR1.59以下の4例（INR=1.27～1.55）でのみみられ、NIHSSスコア<10もしくは退院時転帰がmodified Rankin Scaleスコア≤2といった軽症一次エンドポイントは9例（INR=1.50～2.66）でみられた（図17）。重篤な出血性合併症は9例（INR=2.30～3.56）でみられ、INR2.2を越えると現れ始め、2.6を越えると急激に増加した。重症の一次及び二次エンドポイント症例は、無事故例より有意に高齢であった（75±4歳 vs. 67±7歳, p<0.001）。INR≤1.59, 1.60～1.99, 2.00～2.59及び≥2.60の各レンジにおける一次及び二次エンドポイントの年間発生率は8.6%/年, 3.8%/年, 4.9%/年, 及び25.7%/年であった。この結果から、70歳以上の高齢者における非弁膜症性心房細動による重篤な脳塞栓症と出血性合併症予防のためのワルファリン至適治療域は1.6～2.6と推定される（図17）。この治療域の下限であるINR1.6という値は、INR1.5未満の低用量ワルファリンの有効性を検討した研究で、その有効性が示されなかったこと<sup>157</sup>、凝固系がINR1.5～2.5では抑制されるのに1.5未満では抑制されないこと<sup>158</sup>、さらに重篤な心原性脳塞栓症は、発症時のINRが1.6未満でみられやすいとする報告<sup>159</sup>と合致するものである（図17）。

一方、70歳未満では、一度、脳塞栓症を発症すると長期にわたってハンディキャップを背負い家族の負担が増すことや、INRが2.0以下に低下してくると、本邦でも脳塞栓症発症予防効果が相対的に低下するとの報告があること<sup>160</sup>、及びINR3.0以下であれば若年者では出血性合併症をきたしにくいことからINR2.0～3.0を目標とすることが望ましいと考えられる。

非弁膜症性心房細動における抗血小板薬の脳梗塞予防効果を否定する報告が散見される。Japan Atrial

図17 INR毎の脳血管障害発症率（/100人・年）



対象は非弁膜症性心房細動を塞栓源とする心原性脳塞栓症の既往を有しワルファリン療法を行っている203例。INRが1.6未満で重篤な脳梗塞や全身塞栓症が増加し、INRが2.6以上では重篤な出血性合併症が急増する。重篤な虚血と重篤な出血の大部分は高齢者であった（文献156より）。

Fibrillation Stroke Trial (JAST研究)では、日本人の非弁膜症性心房細動症例896例を対象として、脳梗塞、TIA及び心血管死を主要評価項目とするアスピリン150~200mg/日の予防効果が投与群と非投与群を設定してのランダム化比較試験で研究された<sup>161)</sup>。その中間解析で投与群における主要評価項目の発症率(3.1%/年)が非投与群のそれ(2.8%/年)より高く、重篤な出血が0.8%/年の頻度で観察され、非投与群の0.2%/年の4倍であることが示された。本研究はこの中間解析結果を受けて中止された。本研究はアスピリンを本邦の心房細動症例に投与しても脳梗塞予防効果はなく、重篤な出血性合併症を増やす結果になることを示した点で極めて重要である。海外では非弁膜症性心房細動症例にアスピリンとクロピドグレルを併用投与してもワルファリンの脳梗塞予防効果には及ばないことが示された(Active W研究)<sup>162)</sup>。非弁膜症性心房細動における抗血小板薬の脳梗塞予防効果を示した研究結果は少なく<sup>163)</sup>、メタ解析を行うとその効果が示される<sup>164)</sup>。一方で、ワルファリンと抗血小板薬のメタ解析では、明らかにワルファリンが優れている<sup>164)</sup>。非弁膜症性心房細動における抗血小板薬の脳梗塞予防効果は弱く、あるとしても心内血栓形成抑制よりも動脈硬化に基づく脳梗塞予防としてのみ作用しているのかもしれない<sup>165)</sup>。いずれにしてもその効果は本邦では否定されており、第一選択として投与すべきではない。

なお、ワルファリンによる抗凝固療法は塞栓症予防の観点から、単に高齢との理由で中止することなく、継続することが望ましい。しかし、高齢に伴い、ワルファリンを処方通りに内服できない場合、転倒のリスクが著しく高く、頭部外傷が強く懸念される場合、出血性合併症を有している場合は、ワルファリン投与の継続が困難と考えられる。このような場合には、血栓形成因子である脱水を予防するために飲水を促す生活指導や、心原性脳塞栓症の予防は困難であるが非心原性脳梗塞の予防に有効な抗血小板薬投与の可否を検討することができる。

## 2 除細動時の抗血栓療法 (表11)

心房細動の除細動に対する抗凝固療法の効果は無作為に比較した試験はいまだないが、case control studyによれば、除細動に伴う血栓塞栓のリスクは1~5%と報告されている<sup>166), 167)</sup>。このリスクは、除細動前3週間及び後4週間ワルファリン療法(PT-INR2.0~3.0)を行うことにより軽減することがいくつかの報告により実証されている<sup>124), 168), 169)</sup>。臨床的には、48時間以上続く、あるいは持続時間不明の心房細動に対してこの方法が適応さ

れている。48時間以内の心房細動でも、左房内血栓や血栓塞栓が生じることが報告されているが、抗血栓療法の必要性については明らかではない。また心房細動発作が、狭心症、急性心筋梗塞、ショック、肺水腫などの病態に生じ、血行動態が不安定になるような場合には、ヘパリン静注のもと、直ちに除細動を行うべきである。心房細動から洞調律に復帰しても、一時的な左房、左心耳の機能低下(スタンピング)は続く<sup>170)</sup>。このスタンピングは、自発的洞調律復帰、薬理的除細動<sup>171), 172)</sup>、電氣的除細動<sup>172)-174)</sup>のいずれにおいてもみられ、その期間は

表11 除細動時の抗血栓療法

### クラスI

1. 発症後48時間以上持続するか持続時間不明の心房細動に対する、除細動前3週間と除細動後4週間のワルファリンによる抗凝固療法(INR2.0-3.0, 70歳以上では1.6-2.6)(エビデンスレベルB):  
除細動は、電氣的あるいは薬理的いずれの方法でも同様である。
2. 発症後48時間以上続く心房細動で、血行動態的に不安定なため直ちに除細動が必要な場合のヘパリン静注(ボラス投与後は持続静注により活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)をコントロール時の1.5から2倍とする)(エビデンスレベルC):  
その後待機的除細動と同様、ワルファリン療法(INR2.0-3.0, 70歳以上では1.6-2.6)を少なくとも4週間行う。
3. 発症後48時間未満の心房細動で、血行動態的に不安定(狭心症発作、急性心筋梗塞、ショック、肺水腫など)な場合の、抗凝固療法なしでの迅速な除細動(エビデンスレベルC)

### クラスIIa

1. 発症後48時間未満の心房細動で、患者の血栓塞栓リスクに応じた除細動前後の抗凝固療法(エビデンスレベルC)
2. 除細動前の経食道エコー(TEE)による左心耳、左房内血栓の有無の確認(エビデンスレベルB)
  - 2-1. TEEにより血栓が検出されなかった場合:
    - ヘパリン静注(ボラス投与後持続静注によりAPTTをコントロール時の1.5から2倍)下での迅速な除細動(エビデンスレベルB)
    - その後待機的除細動と同様、最低4週間のワルファリン療法(INR2.0-3.0, 70歳以上では1.6-2.6)(エビデンスレベルC)
  - 2-2. TEEにより血栓が検出された場合:
    - 最低3週間のワルファリン療法(INR2.0-3.0, 70歳以上では1.6-2.6)後の除細動と洞調律復帰後の最低4週間のワルファリン療法(エビデンスレベルC):  
一見洞調律が保たれていると思われる患者でも、血栓リスクに応じてより長期のワルファリン療法を行うことは妥当である。
3. 心房粗動に対する除細動の際の、心房細動に準じた抗凝固療法(エビデンスレベルC)

### クラスIIb

・なし

### クラスIII

・なし

心房細動の持続期間にもよるが、数週間以上に及ぶ。したがって、除細動前に経食道心エコーにて左房内血栓が検出されなくても、除細動後血栓塞栓が生じうる<sup>55), 175)</sup>。心房細動・粗動の除細動に関する32の試験の総括的解析によると、血栓塞栓のイベントの98%は除細動後10日以内に生じている<sup>55)</sup>。除細動後の抗血栓療法を4週間以上続けるかどうかについては、心房細動の再発（発作性、無症候性も含めて）と血栓塞栓のリスクを考慮して決めるべきである。

48時間以上続く心房細動において、経食道エコー法を用いた除細動戦略は、従来法よりも早期に除細動を可能にして成功率を上げることができるか、そして血栓塞栓症イベントを下げることを検証する目的でACUTE試験が行われた<sup>176)</sup>。従来法に603例、経食道エコー群に619例が割り付けられた。従来法では経食道エコーを行わず、除細動前3週間及び除細動後4週間ワルファリン療法を行った。経食道エコー群で血栓のなかった群では、ヘパリン投与後除細動を行い、除細動後4週間のワルファリン療法、血栓が検出された群ではワルファリン療法を3週間行い、経食道エコー再評価の上、血栓がなければ除細動し、その後4週間のワルファリン療法を行った。その結果、除細動までの日数は、経食道エコー群で有意に短縮された（平均3.0日 vs. 30.6日）。一方、8週間後の除細動成功率、塞栓症発症率、大出血発症率はいずれも有意差はなく、両群とも満足できる治療法と考えられた。したがって、経食道エコーを用いた除細動戦略は従来法と同様、受け入れられる治療法のひとつであることが示された。心房粗動の除細動時にも脳梗塞や全身性塞栓症の合併が報告されており<sup>177), 178)</sup>、心房細動と同様、従来法あるいは経食道エコーを用いた治療戦略のいずれかにより、除細動前後のワルファリン療法を行うべきである。

### 3 | 拔牙や手術時の対応（表12）

クラスII aとして、ワルファリンや抗血小板薬療法継続下での拔牙が薦められる。ワルファリンを中止すると約1%の頻度で重篤な血栓塞栓症を発症する<sup>179), 180)</sup>。抗血栓薬継続下での拔牙の安全性はランダム化比較試験や観察研究として報告されている<sup>181) - 185)</sup>。医師や歯科医師を対象としたアンケート調査によれば、抗血栓薬継続下での拔牙を支持する医師や歯科医師は増えてはいるが、地域によっても差があり、平均約4~6割の医師や歯科医師が支持しているに過ぎない<sup>186) - 188)</sup>。本学会専門医400名を対象にアンケート調査を行った結果、146名（37%）から回答を得た。脳塞栓症歴がありワル

表12 拔牙や手術時の抗血栓療法の適応

<p>クラスI ・なし</p> <p>クラスII a 1. 至適治療域にINRをコントロールした上で、ワルファリン内服継続下での拔牙（エビデンスレベルB）</p> <p>クラスII a' 1. 抗血小板薬の内服継続下での拔牙（エビデンスレベルB） 2. 術後出血への対応が容易な場合のワルファリンや抗血小板薬内服継続下での体表の小手術（エビデンスレベルC） 3. 出血性合併症が起こった場合の対処が困難な体表の小手術、ペースメーカ植込み術及び内視鏡による生検や切除術での大手術に準じた対処（エビデンスレベルC） 4. 大手術の術前3~5日までのワルファリン中止と半減期の短いヘパリンによる術前の抗凝固療法への変更（エビデンスレベルC）： APTTが正常対照値の1.5~2.5倍に延長するようにヘパリン投与量を調整する。術前4~6時間からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和する。いずれの場合も手術直前にAPTTを確認して手術に臨む。術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワルファリン療法を再開し、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。 5. 大手術の術前10~14日前からのアスピリンやチクロピジンの中止、3日前からのシロスタゾール中止及び14日前からのクロピドグレル中止（エビデンスレベルC）：その間の血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では、脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する。 6. 緊急手術時の出血性合併症時に準じた対処（表7）（エビデンスレベルC）</p> <p>クラスII b ・なし</p> <p>クラスIII 1. 抗血栓療法中断（エビデンスレベルC）： 抗血栓療法中断が避けられない場合は、ヘパリン、脱水の回避、輸液などの代替療法を考慮する。</p>
--

ファリンコントロール中の非弁膜症性心房細動患者に拔牙が必要となった際に、抗血栓療法継続下での拔牙を支持したのは51%、塞栓歴のある機械弁患者では66%、頸動脈狭窄に基づく脳梗塞の既往患者における抗血小板薬継続下での拔牙支持は62%であった。抗血栓療法継続下での安全な拔牙の基盤を構築するには、今後とも啓発活動、各学会間の調節、観察研究及び医療連携が求められる。

体表の小手術で術後出血への対応が容易な場合は拔牙と同様の対策が望まれる。白内障手術時は、角膜や水晶体には血管が無く出血を伴い難いことから、多くの眼科医が抗血栓療法継続下での手術を実践している<sup>189), 190)</sup>。大手術の場合は、入院の上、ワルファリンを中止しヘパリンを開始する。ヘパリンは活性化部分トロンボプラス

チン時間（APTT）を対照の1.5～2.5倍に延長するように投与量を調整する。手術の4～6時間前にヘパリンを中止するか硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和し、術前にAPTTを確認する。術後は可及的速やかにヘパリンとワルファリンを再開し、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。投与を中止せざるを得ない場合は、アスピリンは7日前、チクロピジンは10～14日前、シロスタゾールは3日前に中止する<sup>191)～194)</sup>。その間、血栓や塞栓症のリスクの高い症例では脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与を考慮する。昨年認可されたクロピドグレルでは、14日前に中止するよう添付文書に記載されている。

内視鏡による生検や内視鏡下での観血的医学処置時には、日本消化器内視鏡学会よりの指針で抗血栓薬の中止が薦められていることから<sup>195)</sup>、内視鏡による観察のみを除いて観血的医学処置を伴う時には、抗血栓薬を中止せざるを得ない場合が多いと推定される。その際は大手術に応じた対応やリスクに応じて脱水の回避や輸液を考慮する。

#### 4 出血時の対応

本邦で抗血栓療法患者4,000例を登録して行われた観察研究によれば、抗血小板薬単独、抗血小板薬複数、ワルファリン療法及びワルファリンと抗血小板薬の併用における頭蓋内出血の発症率は、それぞれ0.3%/年、0.6%/年、0.6%/年、0.9%/年であった。頭蓋内出血を含む重篤な出血はそれぞれ頭蓋内出血の約2倍を呈した<sup>196)</sup>。頻度は低いものの、抗血栓療法中は一定の頻度で重篤な出血が起こりうることを認識し、その対応が求められる。

クラスⅠとして一般の救急処置、ワルファリン療法中のワルファリンの減量～中止、ビタミンK投与、ヘパリン療法中のヘパリン減量～中止及び硫酸プロタミンによる中和が薦められている（表13）<sup>119)</sup>。ワルファリン療法中の急速なINRの是正に、クラスⅡaとして新鮮凍結血漿や乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体（500～1,000単位）が、クラスⅡbとして遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤が薦められる<sup>197)～203)</sup>。

#### 5 妊娠と出産（表14）

妊娠と出産における抗血栓薬の管理は、「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2003-2004年度合同研究班報告）心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」や「Warfarin適正使用情報」に詳しい<sup>142), 204)</sup>。抗血栓療法中の妊娠・出産に当たって最も重要なことは、たとえ現時点で適切な抗血栓療法管理下

で心臓を含めた全身状態が良好であっても、母体の血栓塞栓症のリスク、ワルファリン内服による胎児の催奇形性、頭蓋内出血などのリスクが存在することと、適切な抗血栓薬の管理方法が確立していないことを、できれば妊娠・出産に先だって時間をかけて説明することである。それでもあえて妊娠・出産を希望する場合は次のような方法が薦められる<sup>144)</sup>。

表13 出血性合併症時の対応

<p>クラスⅠ</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 出血性合併症毎への一般の救急処置（エビデンスレベルC）</li> <li>2. ワルファリン療法中の出血性合併症の重症度に応じたワルファリン減量～中止（重症度が中等度か重度）と必要に応じたビタミンK投与（エビデンスレベルC）</li> <li>3. ヘパリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたヘパリン減量や中止、及び硫酸プロタミンによる中和（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスⅡa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の投与（エビデンスレベルC） 是正効果は乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の方がはるかに優れているが、保険適応外である。</li> <li>2. 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤（保険適応外）によって是正されたINRの再上昇を避けるための、乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤とビタミンK併用投与（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスⅡb</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤（保険適応外）の投与（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスⅢ</p> <p>・なし</p>
---

表14 妊娠・出産時の対応

<p>クラスⅠ</p> <p>・なし</p> <p>クラスⅡa</p> <p>・なし</p> <p>クラスⅡa'</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ワルファリンが胎盤を通過し催奇形性があるとの報告に基づく妊娠初期13週までのワルファリン禁止とヘパリン皮下注による代替（エビデンスレベルC）</li> <li>2. 妊娠14～33週までのワルファリン療法（エビデンスレベルC）</li> <li>3. 妊娠34～36週以降の胎児頭蓋内出血予防のための、入院でのワルファリン漸減とヘパリン点滴静注（エビデンスレベルC）</li> <li>4. 妊娠34～36週以降の凝固能亢進による母体血栓症防止目的での、ヘパリン中止下での胎児の早期娩出と、ヘパリン点滴静注の早期再開（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスⅢ</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗凝固療法施行中の妊娠や出産（エビデンスレベルC）</li> </ol>
--

ワルファリンは低分子であり胎盤を通過するため、妊娠前期にはワルファリンによる胎児奇形発生のおそれがあり、ワルファリンからヘパリンまたは低分子ヘパリンへの変更が必要となる。この場合、ヘパリンの自己注射の練習、及びヘパリンの用量決定のための、短期間入院することが望ましい。

妊娠第14週以降は、ヘパリン皮下注射の継続か、ワルファリン療法への変更を選択する。ヘパリンは血栓症予防効果が不確実であることから、ワルファリン療法への変更が望ましい<sup>204), 205)</sup>。

胎児は酵素系とビタミンK依存性凝固因子が未発達のため、母親よりもワルファリンの影響が容易に出現する<sup>142)</sup>。このため、胎児頭蓋内出血等予防の観点から34～36週目までにはワルファリン投与を中止し、ヘパリンの点滴静注で抗血栓療法を行いながら、娩出中の胎児出血死を予防するため帝王切開で分娩するべきである。

## 6 | 新しい経口抗凝固薬の開発

心原性脳塞栓の予防にワルファリンがきわめて有効とわかっていても、その投与率は特に高齢者において低いことが明らかにされている。現在、経口で唯一使用可能なワルファリンは、食事の影響、他剤との相互作用などが多いこと、至適用量の範囲が比較的狭いことなどから、より使いやすい経口抗凝固薬の開発が長い間待ち望まれてきた。

日本でも国際試験（SPORTIF III）に参加した経口抗トロンビン薬キシメラガトランは、ワルファリンと同等の脳梗塞発症予防効果を示し、大出血合併症も差がなかった<sup>206)</sup>ことから承認が期待されたが、副作用としての肝機能障害が有意に高く、ヨーロッパで一時深部静脈血栓症に対する使用が認可されたものの、現在は販売中止となっている。

最近、この他にも同種の経口抗トロンビン剤や抗Xa阻害薬が開発され一部治験段階にある。経口抗トロンビン剤のダビガトラン（BIBR1048）、抗Xa阻害薬のBAY59-7939、DU176b、YM150など、いずれも2007年には第Ⅲ相の臨床治験が予定されており、今後の展開が大いに期待されている。これらの薬剤が承認されれば、世界における抗血栓療法は大きな転換期を迎えるであろう。

## 4 | 心拍数調節治療の適応

心房細動中に130/分以上の心拍数が持続すると、左室拡張不全が生じ、うっ血性心不全を惹起する。器質的

な心疾患がなくても、高頻度の心拍数の心房細動が持続すると心不全となる。これを予防するために、心房細動中の心拍数を安静時は60～80/分、中等度運動時は90～115/分に低下させることが必要である<sup>207)</sup>。この目的のために、房室結節伝導を抑制する薬剤を選択する。J-RHYTHM試験の成績及び2006年のAHA/ACC/ESCのガイドラインでは、β遮断薬、ジヒドロピリジン系以外のCaチャンネル遮断薬（ベラパミルまたはジルチアゼム）、ジギタリスが投与されている（表15）<sup>108)</sup>。ただし、発作性心房細動例で、ジギタリス単独投与による心拍数調節は推奨されない（クラスⅡb）。心機能が低下しているときにはジギタリスが第一選択となる。また、抗不整脈薬のアミオダロン、ペプリジル、ソタロールなどが除細動目的で使用されても、心房細動が継続しているときにはそれぞれが持つβ遮断作用（アミオダロン、ソタロール）やCaチャンネル遮断作用（アミオダロン、ペプリジル）により房室結節の伝導を抑制して心拍数を低下させる<sup>208)</sup>。心房粗動についても同様であるが、Naチャンネル遮断薬を投与すると心房興奮頻度が少し減少して1:1房室伝導を可能にし、心室興奮頻度が上昇することがあるので、注意を要する<sup>108)</sup>。

永続性心房細動においては心不全を予防する目的で心拍数を上昇させない心拍数調節と、塞栓症予防のための抗凝固薬投与が究極の治療法となっている。しかし、どの薬・方法で心拍数調節を行うべきか、あるいはどのくらいに心拍数を維持させるかという点についての無作為試験はない。現在心拍数調節に使用される薬物はジゴキシン、ベラパミル、ジルチアゼム、β遮断薬である。Lundstromら<sup>209)</sup>は慢性心房細動例でジルチアゼムとベラパミルをプラセボと比較した心拍数調節試験を報告している。ホルター心電図で確認した平均心拍数はプラセボで88±14/分で、これと比較してジルチアゼム270mg/日投与で76±13/分（ $p < 0.001$ ）、ベラパミル240mg/日投与で80±11/分（ $p < 0.01$ ）であり、両Caチャンネル遮断薬ともに房室結節における伝導抑制と運動耐用能の改善は同等であったとしている。ただし、両Caチャンネル遮断薬ともに投与量は本邦での平均投与量の約2倍であることには留意すべきである。

心房細動に頻用されるジゴキシンの除細動効果について検討したDAAF trialでは、基礎疾患のない心房細動239例に対するジゴキシンの急速静注によって16時間の観察時間中に有意な除細動効果のないことが明らかにされたが、心拍数の減少効果は認められている<sup>210)</sup>。

表15 薬物による心房細動中の心拍数調節

<p>クラスI</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 永続性心房細動例で、安静時心拍数を60~80/分、運動時心拍数を90~115/分に維持する目的での薬物使用（エビデンスレベルC）</li> <li>2. 持続性心房細動例で、1年以上持続、左房径5cm以上、過去2回以上の除細動歴、あるいは本人が除細動を希望しない場合の、薬物による心拍数調節（エビデンスレベルC） ただし、心機能良好例では、ジギタリスよりβ遮断薬やCaチャンネル遮断薬を優先させ（エビデンスレベルB）、心不全合併例/心機能低下例ではジギタリスを投与する（エビデンスレベルB）： この際、早期興奮（preexcitation）症候群がないことを確認する。</li> <li>3. 心不全例、左室機能低下例または長期臥床例へのジゴキシン経口投与（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスIIa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. β遮断薬やCaチャンネル遮断薬で徐拍効果が十分でない場合のジギタリス併用（エビデンスレベルB）</li> <li>2. 早期興奮症候群（WPW症候群など）合併例における心拍数調節目的でのNa（±K）チャンネル遮断薬投与（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスIIb</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発作性心房細動例へのジギタリス単独による予防的心拍数調節（エビデンスレベルB）</li> <li>2. 薬物的に心拍数調節ができないか、あるいは頻脈誘発性心筋症が疑われる心房細動例への、房室結節のカテーテルアブレーション（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラスIII</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WPW合併例（特にwide QRSを伴う場合）でのジギタリス、非ジヒドロピリジン系Caチャンネル遮断薬の静注による心拍数調節（逆に心室拍数を促進させることあり）（エビデンスレベルC）</li> <li>2. 薬物療法が有効か、または著しいQOL低下を伴わない例で、カテーテルアブレーションによる房室結節伝導抑制（エビデンスレベルC）</li> <li>3. 心不全合併例への心拍数調節を目的とした非ジヒドロピリジン系Caチャンネル遮断薬やβ遮断薬の単独投与（ただし、心不全治療を目的としたβ遮断薬の少量漸増投与はこの限りでない）（エビデンスレベルC）</li> </ol>
--

## 5 除細動の適応

心房細動の除細動は、発作性心房細動か持続性心房細動に対して行われ、電気的除細動（表16）と薬理的除細動（表17）がある。

電気的除細動の適応は、血圧が低下して前ショック状態にある場合、心機能が低下して心不全を呈している場合、狭心症がある場合、抗不整脈薬による除細動が無効であるか使用できない場合、早期の除細動を要する場合、自覚症状が強い場合、心房細動の持続が1年以内の場合、左房拡大が著明でない場合、甲状腺機能亢進症が正常化した後も心房細動が持続する場合、心臓手術後で術前にはなかった心房細動が持続している場合、などが相当する。直流通電をしても効果が期待できない場合、再発のリスクが高い場合、2日以上心房細動が持続していて除細動時に抗凝固薬が投与されていない場合、などには電気的除細動を積極的には行わない。ジギタリス長期服用者、低カリウム血症、徐脈頻脈症候群と判明している例では、洞停止または洞房ブロック、あるいは心室細動を生じる可能性があり、直流通電をすべきでない。

初回の電気的除細動が不成功の場合でも、アミオダロン、フレカイニド、プロパフェノン、アプリンジンまたはソタロールの前投与は、直流除細動の成功率を向上させる<sup>108), 211)</sup>。

薬理的除細動の適応は、早期に除細動しなくてもよい場合、電気的除細動後に再発を繰り返す場合、患者及び家族が電気的除細動を拒否する場合、心房細動による自覚症状が強い場合などが相当する。逆に洞不全症候群症例では、抗不整脈薬による洞停止または洞房ブロックが顕著になることがあり禁忌である。

抗不整脈薬の静脈内投与により除細動を試みる場合には、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンズリン、フレカイニド、ピルジカイニドなどのNaチャンネル遮断作用を主とする抗不整脈薬を使用する。おおよそは、静脈注射中あるいは注射後間もなくして除細動される。1時間以内に除細動されない場合は無効と判断する。静脈投与中は血圧及び心拍数のモニターは必須で、その分人手と時間が拘束される。

経口抗不整脈薬で除細動を試みる場合には、除細動までの時間はかかるが、急速な血行動態の変化は少ない。基礎心疾患を伴わない孤立性発作性心房細動で持続が48時間未満の例へは、Naチャンネル遮断薬（ピルジカイニド、シベンズリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニド）が適応となる。血行動態が安定している場合には、WPW症候群の有無にかかわらずこれらの薬剤の経口あるいは静脈内投与が推奨される。静脈内投与の場合には、プロカインアミドも適応である。ただし、経口投与でも、心機能の低下、催不整脈作用、心臓外の副作用が早期に出現する場合もあるので、特に抗不整脈

表16 直流除細動

<p>クラス I</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>遷延する心筋虚血、狭心症、症候性低血圧、または心不全症状のある心房細動例において、致命的危険が迫っている場合、あるいは速い心室拍数が薬物療法に迅速に反応せず、血行動態の破綻を伴う場合のR波同期性直流除細動（エビデンスレベルC）</li> <li>早期興奮（preexcitation）を伴う心房細動患者で非常に速い頻拍が生じる、または血行動態が不安定になった場合の即時の直流除細動（エビデンスレベルB）</li> <li>心房細動による容認できない程度のある例で、血栓の存在が否定され、血行動態が不安定でない場合の待機的直流除細動（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラス II a</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>直流除細動後早期に心房細動が再発し、容認できない症状を伴う場合の、抗不整脈薬投与下での直流除細動の反復（エビデンスレベルB）</li> <li>抗不整脈薬による除細動が無効であるか使用できない場合、心房細動の持続が1年以内の場合、左房拡大が著明でない場合、甲状腺機能亢進症が正常化した後も心房細動が持続する場合、心臓手術後で術前にはなかった心房細動が持続している場合の直流除細動</li> <li>抗不整脈薬に抵抗性の心房細動を48時間以内に停止させるための直流除細動（エビデンスレベルC）</li> <li>48時間以上持続する心房細動に対し、経食道心エコーを行って血栓の存在が否定された場合の早期の直流除細動（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラス II b</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>抗不整脈薬の予防投与と多数回の直流除細動処置を行っても、比較的短時間の洞調律後に心房細動の再発を繰り返す患者に対する直流除細動の反復（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラス III</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ジギタリス中毒または低カリウム血症の患者での直流除細動（エビデンスレベルC）</li> <li>高度房室ブロック/洞結節機能不全症候群の存在が判明している例での直流除細動（エビデンスレベルC）</li> <li>48時間以上心房細動が持続して除細動時に抗凝固薬が投与されおらず、経食道心エコーで血栓の存在が否定されていない場合の直流除細動（エビデンスレベルC）</li> </ol>
---

薬の初回投与例では短時日の入院が望ましい。一般に催不整脈作用や副作用は1週間以内に生じることがあるので、外来診療では少なくとも1～2週間ごとの観察が必要である。心房細動に対して本邦でよく使用される抗不整脈薬は、J-RHYTHMの成績によると、ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドであり、これらのNaチャンネル遮断薬は除細動にも使用される<sup>212) - 221)</sup>。また、欧米で常用されるアミオダロン<sup>222)</sup>の投与は非常に少なかったが、本邦独自の現象として、Caチャンネル遮断薬に分類され、強いKチャンネル遮断作用のあるベプリジルがNaチャンネル遮断薬と同等に使用されている<sup>223)</sup>。1年以上継続している心房細動でも、ベプリジル投与によって除細動できることが報

表17 薬理的除細動

<p>クラス I</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>基礎疾患を伴わない孤立性発作性心房細動で持続が48時間未満の例へのNaチャンネル遮断薬（ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニド）投与（エビデンスレベルA）</li> </ol> <p>クラス II a</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>持続が48時間から7日以内で、抗凝固療法を施行中か、血栓の存在が否定された心房細動に対する停止を目的としたslow kineticのNaチャンネル遮断薬の投与（エビデンスレベルC）</li> <li>心機能低下のない、QT間隔も正常な例で、7日を超えて持続する心房細動へのKチャンネル遮断作用を主体とする薬剤（ベプリジル、ソタロール、アミオダロン）の経口投与（エビデンスレベル:ベプリジルはB、ソタロール、アミオダロンはA）</li> <li>心機能低下のない、QT間隔も正常な例でNaチャンネル遮断薬投与下で再発/増悪する心房細動へのKチャンネル遮断作用を主体とする薬剤（ベプリジル、ソタロール、アミオダロン）の経口投与（エビデンスレベルC、ただしアミオダロンについてはB）</li> <li>洞機能不全または房室伝導障害、脚ブロック、QT延長、Brugada症候群、または器質的心疾患がない例での、院外発症の症候性発作性心房細動停止目的のピルジカイニド、フレカイニド、プロパフェノン、シベンゾリンの頓服投与（ただし、一度は医師の監視下で同剤による頓服治療の有効性と安全性を確認すること）（エビデンスレベルA）（表20も参照）</li> <li>心機能低下例あるいは肥大型心筋症に伴う心房細動へのアミオダロン投与（エビデンスレベルB）</li> </ol> <p>クラス II b</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7日を超えて持続する心房細動で、ベプリジルによる除細動不能例へのアプリンジン併用（エビデンスレベルC）</li> <li>心機能低下例の心房細動へのアプリンジン、ベプリジル投与（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラス III</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Brugada症候群併例でのNaチャンネル遮断薬（ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニド）の投与（エビデンスレベルC）</li> <li>心機能低下例へのslow kineticのNaチャンネル遮断薬（ピルジカイニド、シベンゾリン、ジソピラミド、フレカイニド）、またはβ遮断作用をもつintermediate kineticのNaチャンネル遮断薬プロパフェノンの投与（エビデンスレベルC）</li> <li>洞機能不全または房室結節機能不全が明らかな場合の薬理的除細動（エビデンスレベルC）</li> <li>持続が48時間を超えていて血行動態は安定しているが、抗凝固療法未施行で、経食道心エコーなどで血栓の存在が否定されていない例での薬理的除細動（エビデンスレベルC）</li> </ol>
--

告されている<sup>224), 225)</sup>。

血栓塞栓症の危険因子を持たない60歳未満の心房細動には、積極的な抗凝固療法は推奨されていない（クラスII b, V章3項の表7）。このような例でも、48時間を超えた心房細動を除細動する際に、抗凝固療法を不可欠とすること（抗凝固療法なしの除細動はクラスIII）（表17参照）は趣旨が一貫しないと考えられる。しかし、

薬理的あるいは電氣的除細動後に惹起される一過性の心房スタニングが除細動後の血栓形成に関わる可能性も含めて、これに関する対応については今後の検討が必要である。

除細動後には再発防止のための抗不整脈薬の予防的投与の妥当性を個々の症例で検討する必要がある（表18）。

## 6 具体的な抗不整脈薬の使い方

### 1 はじめに

抗不整脈薬を選択する際の基準は、どのような効果を期待し、それをいかに安全に達成できるかにかかっている。

表18 洞調律維持のための抗不整脈薬の予防的投与

<p>クラスI</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>強い自覚症状を伴う発作性心房細動への抗不整脈薬の投与（エビデンスレベルA）</li> <li>孤立性/有症候性/再発性心房細動へのNaチャンネル遮断薬の使用（エビデンスレベルA）</li> <li>慢性心不全例や高度の左室肥大を伴う高血圧例に対する心房細動予防を目的としたACE阻害薬/ARBの投与（エビデンスレベルA）</li> </ol>
<p>クラスIIa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>持続性心房細動の停止に有効であった薬剤による再発防止（エビデンスレベルC）</li> <li>肥大心、不全心、虚血心における除細動後の再発予防的のKチャンネル遮断薬投与（ベプリジル、ソタロール、アミオダロンなど）（エビデンスレベルC）</li> <li>血栓塞栓症の危険の高い心房細動例で、ワルファリンが使用できない場合の抗不整脈薬投与（エビデンスレベルC）</li> </ol>
<p>クラスIIb</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>無～軽症候性/再発性心房細動へのNaチャンネル遮断薬投与（エビデンスレベルC）</li> <li>心房細動に心房粗動も合併する例に対するslow kineticのNaチャンネル遮断薬投与（エビデンスレベルC）</li> <li>初発、アルコール性、開胸手術後心房細動に対する再発予防としての抗不整脈薬投与（β遮断薬を除く）（エビデンスレベルC）</li> </ol>
<p>クラスIII</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>徐脈頻脈症候群（ペースメーカー未植え込み例）への抗不整脈薬投与（エビデンスレベルC）</li> <li>不全心、虚血心、肥大心を有する例へのslow kineticのNaチャンネル遮断薬投与（エビデンスレベルC）</li> <li>抗不整脈薬投与下で再発を繰り返す、症状や持続時間などの改善がみられない例への抗不整脈薬継続（エビデンスレベルC）</li> <li>Brugada症候群例に合併する心房細動へのslow kineticのNaチャンネル遮断薬投与（エビデンスレベルC）</li> <li>QT延長症候群に合併する心房細動例へのKチャンネル遮断薬作用を主体とする抗不整脈薬投与（エビデンスレベルC）</li> </ol>

る。その判断はSicilian Gambitで示された科学的な根拠に基づくべきであると同時に<sup>2)</sup>、大規模臨床試験で裏打ちされたエビデンスに沿ったものであることが望ましい。しかし、そのどちらも十分に満たされていないまま、薬剤選択を迫られる場面も現実には存在する。いかなる局面においても、安全性に配慮し、対象例に最も適した薬剤を選択する努力は欠かせない。心房細動治療において抗不整脈薬に期待される作用とは、心房細動の心拍数調節か、あるいは洞調律維持治療に集約される<sup>226)</sup>。QOLの観点から洞調律維持治療がより望ましいと考えられるのは、発作性心房細動の中でも年齢≥65歳、男性、心不全の既往なし、高血圧例などであることがJ-RHYTHM試験で確認されている。しかし、そのいずれを選択すべきかの議論は他章にゆずり、ここでは個々の患者においてどちらかの治療を目指したときに、どのような薬剤を選択するかについて述べる。

### 2 心拍数調節のための薬剤

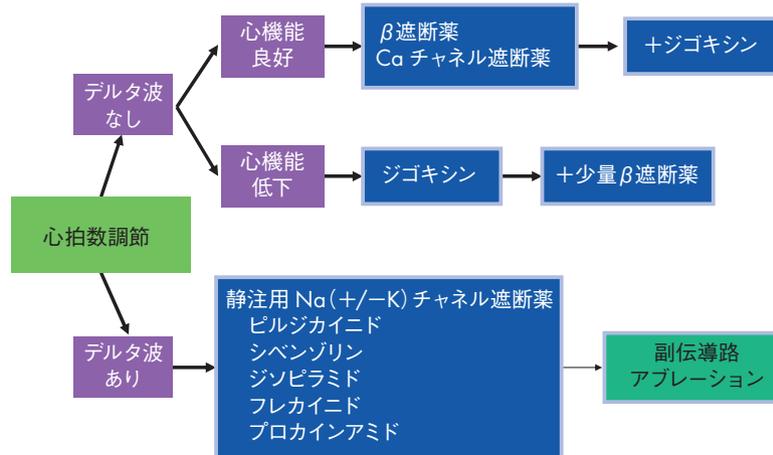
#### ①心拍数調節で標的とすべきイオンチャンネル

心房細動中の心室レートは、基本的に房室結節の不応期によって規定される<sup>2)</sup>。したがって心拍数調節のための攻撃目標は房室結節にあり、その薬理的な標的は内向きCa電流の抑制ということになる。それには、Caチャンネル遮断薬のほか、β遮断薬やジギタリスなどが有効である。一般に、ジギタリスは副交感神経系の活性化時に効果を発揮するため、活動時の徐拍作用は弱い。そのため心機能良好な例の心拍数調節では、ジギタリスよりもβ遮断薬やCaチャンネル遮断薬の投与を優先し（クラスI）、ジギタリスはそれだけでは不十分な際に補強する形で併用する（クラスIIa）（図18）。

しかし、これらの薬物の使用に際しては房室結節以外への作用についての理解も必要である。例えば、心室に対する変力作用に関しては、ジギタリスは陽性変力作用を示すのに対し、Caチャンネル遮断薬やβ遮断薬は陰性変力作用を示すため、対象例の心機能によって使い分けの配慮が求められる。その観点からは、心機能低下例にはジギタリスを選択することが薦められるが（クラスI）、慢性心不全で代償性にカテコラミンが増加しているような例でコントロールが不十分な場合には、さらに少量のβ遮断薬を漸増することも有用である（図18）。特に心機能の低下が頻脈誘発性心筋症による場合には、心拍数調節がよりup-streamの治療となる可能性がある。

特殊な場合としてWPW症候群では、房室結節よりも短い不応期を有し、減衰伝導特性を示さない副伝導路が

図18 心拍数調節のための治療選択肢



Na (+/-K) チャンネル遮断薬=いわゆるI群抗不整脈薬。

心室への主伝導路となる。したがってここでは、副伝導路の不応期が心拍数を規定することになる。副伝導路は心房筋に類似し、電気的リモデリングが生じるとますます不応期が短縮するため、心室拍数をさらに増加させるほか、頻脈が心不全や血圧低下を招けばますます、交感神経刺激による  $I_{Ks}$ （遅延整流K電流の遅い成分）増加が副伝導路心筋の活動電位を短縮させ、頻脈を促進する。まれに、R on Tから心室細動を誘発する危険が知られている。副伝導路の興奮はNa電流に依存していることから、Caチャンネル遮断薬は徐拍化に無効なだけでなく、房室結節の伝導を抑制するため、房室結節を下行して次に副伝導路を上行性に不顕性伝導する興奮の数を減らすことになり、結果として副伝導路を介する興奮の下行を容易にし、心拍の増加を促す可能性がある。この奇異性頻脈化はジギタリスやβ遮断薬でも同様に起こりうるが、ジギタリスではさらに  $I_{K_{ACH}}$ （アセチルコリン感受性K電流）を増やし、あるいはリモデリングを促進させて、副伝導路の不応期を短縮することも頻脈化を増長する危険性がある<sup>227)</sup>。また、Caチャンネル遮断薬についても、末梢血管の拡張に伴う反射性交感神経刺激により、 $I_{Ks}$ を増やして副伝導路の不応期を短縮させて頻脈化を促す心配がある。このような病態においては、Naチャンネル遮断薬やKチャンネル遮断薬による副伝導路の伝導抑制あるいはブロックが心拍数調節目的に使用される（図18）。静注薬としては、ピルジカイニド、シベンゾリン、ジソピラミド、フレカイニドなどに加えプロカインアミドも使用できるが、いずれも徐拍化にとどまらず除細動効果を発揮する可能性もある。このほか、ニフェカラントやアミオダロン<sup>229)</sup>の静注などによる心拍数調節も理論的には可能であるが、いずれも心室細動に対する保険適用

が認められていない。最終的には、高周波カテーテルアブレーションにより副伝導路を遮断することが望ましい。

## ② Ca電流を減少させる薬剤とその投与方法

急性期には、まず心拍数を90～100/分以下にすることを目標とする。急速に徐拍化させる必要がある場合には、静注薬が使用される。Caチャンネル遮断薬のベラパミルは5～10mgを2分かけて静注するが、前述したように、血圧低下を伴うと反対に反射性頻脈を招くこともある。その点では、ジルチアゼムの方がより緩徐で確実な徐拍効果を示す。0.25mg/kgを2分かけて静注すると、9割の例で20分以内に心拍数が100/分以下になるか、20%以上遅くなるか、あるいは洞調律に復帰すると言われる<sup>228)</sup>。β遮断薬の静注は、プロプラノロールが使用されることが多く、その場合には総量0.15mg/kgを2mgずつ、間欠的に静注する。心不全を合併している例や心機能の低下した例には、ジゴキシンの静注が頻用されるが、その場合には、0.25mgを2時間毎に総量1mgまで静注する。

いずれの薬剤についても、血行動態が許容できれば、経口薬で調節することも十分可能である。しかしながら、発作性心房細動の心拍数調節を発作前からの連日経口薬投与によって実現するのは困難であり、QOLも改善されないことが最近のJ-RHYTHM試験の結果からも示唆されている。特に予防的ジゴキシンは、発作性心房細動の心拍数調節への効果が確立されていない（クラスIIb, 表15参照）<sup>229), 230)</sup>。

目標とすべき至適心拍数についての明確なエビデンスはないが、ACC/AHA/ESCガイドラインでは、最終的

に安静時心拍数を60～80/分に、中等度の運動時心拍数を90～115/分に調節することを目標にするよう指導している<sup>6)</sup>。AFFIRM試験ではさらに厳格な規定を設け、安静時心拍数を80/分以下にするとともに、6分間歩行時の心拍数が110/分以下であるか、あるいは24時間ホルター連続心電図記録で得られた平均心拍数が100/分以下で、かつ最大心拍数が年齢から予測される最大心拍数の110%を超えないことが要求されている。AFFIRM試験において心拍数調節群に登録された2,027例の解析によると、この目標心拍数を達成できたのはβ遮断薬±ジゴキシン群で70%と最も高く、Caチャンネル遮断薬±ジゴキシン群では54%、ジゴキシン単独群では58%という結果であった<sup>231)</sup>。一方、1年以上持続する慢性心房細動12例を対象として心拍数調節薬をクロスオーバー試験で比較したFarshiらの報告でも、ジゴキシン単独の効果は低かった<sup>232)</sup>。この調査では、各人にそれぞれの薬剤を2週間服用した状態で、24時間ホルター心電図検査とトレッドミル負荷試験を行っているが、最も優れた効果を発揮したのは、ジゴキシン0.25mgとアテノロール50mgの併用であった。

併用療法が有効なのは、心不全に持続性心房細動を合併した例においても同様で、47例を対象として、ジゴキシンとカルベジロールの効果と24時間ホルター心電図検査と6分間歩行で調べたCAFÉ（Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation）によると、ジゴキシン単独とカルベジロール単独との間には効果に差を認めなかったが、両者併用の方がジゴキシン単独よりも有意に徐拍効果と左室駆出率改善効果を認めた<sup>233)</sup>。この試験では、カルベジロールを3.125mg, bidから開始し、2週間ごとに増加させて25mg bidを目標としている。

### 3 洞調律維持のための薬剤

2001年版の日本のガイドラインでは、心房細動停止のための薬剤と、心房細動再発の予防のための薬剤とは分けて論じていた。これは、心房の興奮周期が早いときにはNaチャンネル遮断薬の効果が増強し、遅いときにはKチャンネル遮断薬の効果が増強する、という電気生理学的特徴を基にした考え方であったが、そのアプローチを支持する臨床的エビデンスが十分に集積されているとは言えない。臨床現場では、除細動に成功した薬剤をそのまま継続して再発予防に供することがより一般的であることから、今回のガイドラインでは、あえて両者を分けて論じることはしなかった。欧米のガイドライン同様、基礎病態に応じた薬剤選択を薦めることとしたが、このアプローチの基本には安全性を重視した考え方（safety-

based approach）があり、本来良性の不整脈である心房細動の治療に伴って重篤な副作用を引き起こすことのないように、という現実的な配慮がある。

#### ①孤立性心房細動の洞調律維持

心臓に基礎病態を有さない孤立性心房細動においては、停止の対象となる心房細動の持続時間が薬剤の効果と密接に関係する。ここでは、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チャンネル遮断薬の効果が期待できない持続性心房細動とに分けて論じることとした。

##### a. 発作性心房細動

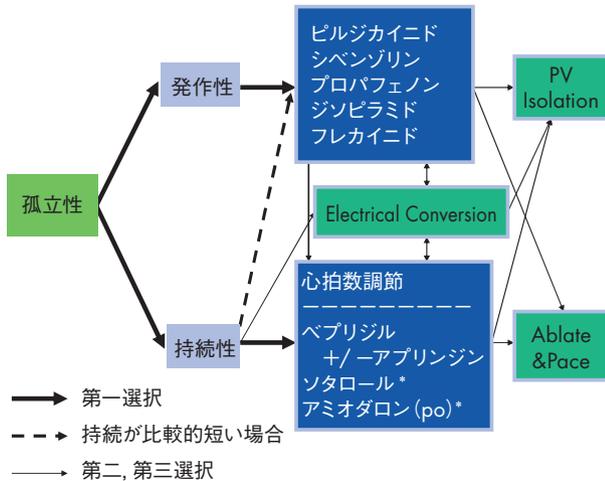
発作性心房細動は基本的に自然停止するものを指すが、それゆえに発作が初回の場合や、頻度が極めて少ない場合などには、必ずしも抗不整脈薬治療を必要としない。薬物治療が始められるのは発作が頻回に繰り返される場合である。孤立性心房細動の発生や自然停止の背景には、自律神経活動の日内変化の関与が大きい。心房細動のトリガーとして重要な肺静脈由来の心房興奮は、しばしば交感神経の賦活化に伴って発生することから、β遮断薬が奏功することがある。他方、心房細動の維持には広範囲に及ぶ心房筋活動電位の短縮が関わっているが、例えば迷走神経刺激に伴う $I_{K,ACh}$ の増加は、しばしば夜間や食後の心房細動発症の主因と考えられ、 $M_2$ 受容体拮抗作用のある薬剤が奏功することがある。しかし、これら自律神経活動への修飾を介さずに心房細動を停止に導くには、Naチャンネル遮断薬の効果が高い。Naチャンネル遮断薬は、興奮前面の曲率半径を増大させる作用によって抗細動効果を示すことに加え<sup>234), 235)</sup>、肺静脈局所に存在する伝導遅延部位の伝導途絶を促す作用もある<sup>236)</sup>。すなわち、Naチャンネル遮断薬は発作性心房細動のトリガーと基質の両方に対して抗不整脈効果を発揮することが期待される。基本的にチャンネルからの解離が遅いslow kineticの薬剤ほど、Naチャンネル遮断作用が強力で心房細動停止効果も高く、病的心房を有さない孤立性心房細動で治療の第一選択となることは、欧米のガイドラインの考え方と一致する<sup>6)</sup>（クラスI）（図19）。

日本では強力なNaチャンネル遮断薬が多数販売されているが、特に日本で開発されたピルジカイニドについては、PSTAFと呼ばれる多施設共同試験において、持続が7日以内の心房細動例に対するピルジカイニド150mg単回経口投与（pill-in-the-pocket）が45%の停止効果をあげたことが示されている<sup>218)</sup>。またピルジカイニドによる長期再発予防に関しては、小松らがとくに日中型発作性心房細動において12ヶ月で53.8%の非再発率であ

ったと報告している<sup>237)</sup>。

ピルジカイニドは純粋なNaチャンネル遮断薬であるのに対し、シベンゾリンはNa電流を抑制するほかに、 $I_{Kr}$ （遅延整流K電流の速い成分）、 $I_{Ks}$ 、 $I_{K1}$ （内向き整流K電流）、 $I_{KACH}$ などをも抑制することが知られている<sup>238)</sup>。島田らは48時間以内の心房細動32例に対するシベ

図19 孤立性心房細動に対する治療戦略



発作性とは7日以内に自然停止するもの。持続性はそれ以上持続するものを指す。

Ablate&Pace = 房室接合部アブレーション+心室ペーシング、\*：保険適用なし

太線で示された矢印が第一選択。持続性の場合の第一選択は心拍数調節であるが、保険適用の範囲を超えて除細動を追求する場合には、破線以下の薬剤が候補となる（これらの薬剤には徐拍作用があるが、心拍数コントロールのための薬剤と併用することもある）。心拍数調節が十分に達成できないか、さらなる症状軽減が必要のために除細動を追求する場合にも、同様に破線以下の薬剤が候補となりうる。このいずれかの方法が、あるいはその両者が無効なときに、細い矢印に沿って第二選択肢として非薬物療法である電気ショック、肺静脈アブレーション、房室接合部アブレーションなどが考慮される。

なお持続性でも比較的持続期間の短い例ではNaチャンネル遮断薬を最初に試すこともあり、その選択肢を破線矢印で示したが、発作性に対して心拍数調節や破線以下の薬剤を第一選択として使うことはない。発作性心房細動に対する第一選択薬が無効な場合の第2選択肢を限定することはしないが、手技に熟練した施設では肺静脈アブレーションが有力候補となる。

\* 脚注：前ガイドラインで心機能正常例での第一選択薬としていた5種類のslow kineticのNaチャンネル遮断薬の中から、現在、将来とも保険適用となる見込みのない薬剤（ピルメノール）を除外し、逆にACC/AHA/ESCガイドラインでも第一選択薬とされているプロパフェノンを加えた。プロパフェノンは実験的にはslow kineticではなくintermediateとされるが、 $I_{to}$ （一過性K電流）や $I_{Kur}$ （遅延整流K電流の特に速い成分）などを抑制する作用も知られており、臨床的にも他のintermediate kineticの薬剤と比較して有効性/安全性についての十分なエビデンスがある（J-RHYTHM試験での使用実績もある）ことから、敢えて他のslow kineticのNaチャンネル遮断薬と同列に扱うことにした。一方、アミオダロン（経口）、ソタロールは心房細動への適応拡大に向けた手続きが進行中であるためリストに残した。

ンゾリンの200mg単回投与によって2時間以内に75%の停止が得られたことを報告している<sup>240)</sup>。Komatsuらは、心房細動の持続が48時間未満であれば、ピルジカイニドとシベンゾリンの間に、除細動後の洞調律維持効果に差を認めなかったが、リモデリングによりNaチャンネルがdown-regulationをきたしていると想定される48時間以上持続した心房細動に対しては、シベンゾリンによる維持効果がより高かったと報告し、そのほかのチャンネルへの効果を反映した可能性を考察している<sup>241)</sup>。プロパフェノンが日中型の心房細動に有効であるのに対し、シベンゾリンは夜間型の心房細動の持続時間をピルジカイニドやプロパフェノンよりも短縮したとの報告もある<sup>242)</sup>。

プロパフェノンやフレカイニドの有効性については、すでに海外で実証済みと言ってよい（クラスI、エビデンスレベルA）。単回投与による停止効果も示されている<sup>243)</sup>。日本では経口用のフレカイニド200mg/日投与で、1ヶ月間の発作性心房細動の非再発率が39.4%と、プラセボの3.1%に比較して有意に高かったとする二重盲検試験結果が報告されている<sup>244)</sup>。

日本にはこのほか、Kチャンネル遮断作用も併せもついわゆるIa群薬が数多く存在する。中でもジソピラミドはしばしば使用されるが、シベンゾリン同様、本剤にも $M_2$ 受容体拮抗作用もあり、昼間型や混合型に比較して夜間型心房細動を有意に高率に停止に導き、再発を防止することが報告されている<sup>245),246)</sup>。当然ながら、同時に口渴や尿閉などの副作用が出現することがあるため、コンプライアンスの低下を招く可能性がある。また、Kチャンネル遮断薬特有の催不整脈作用である、torsade de pointesの発生にも十分な注意が向けられるべきであり、純粋なNaチャンネル遮断薬と同列に扱うことは適当でない。ピルメノールも同様の作用を示す薬剤であり、同等の効果が期待されるが、現時点で心房細動に対する保険適用は認められておらず、実際、その使用実績についての報告も少ないことからリストには載せなかった。

一方、Naチャンネル遮断薬にはチャンネルからの解離が中間的なプロカインアミド、キニジン、アプリンジンなどの薬剤も存在するが、孤立性心房細動の第一選択薬としてあえてこれら遮断作用の弱い薬剤を含めることはしなかった。実際、血中半減期の短いプロカインアミドをWPW症候群に伴う心房細動に対して静注で使用することはあっても、心房細動の再発予防目的で長期経口投与することはほぼほとんど行われていない。キニジンの心房細動停止効果には実績があり、Hohnloserらはソタロールよりも優れていたが、torsade de pointesの発生が

キニジン群により多かったと警告している<sup>247)</sup>。また、長期的な再発予防効果については、キニジンとフレカイニドとの間に差がないが、前者の方が下痢などの副作用のために中止せざるを得ない例が多いとされる<sup>248)</sup>。

アプリンジンはKチャンネル遮断作用がない分、torsade de pointesの心配はないが、特に停止のための急速投与ではめまいや痙攣などの副作用が知られている<sup>249)</sup>。アプリンジンによる心房細動再発予防効果は、日本で行われたSMART試験でも、投与開始後洞調律が15日以上持続した例に限れば、わずかにプラセボ群よりも高いというレベルであった ( $p=0.0414$ )<sup>250)</sup>。

以上のエビデンスを元に、孤立性の発作性心房細動に対する第一選択薬としては、ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドを掲げた(図19脚注\*も参照)。薬剤の掲載順については、それぞれの薬剤の認知度/実用性を考慮して、J-RHYTHM試験において多用された薬剤から順に記載した(前ガイドラインでは開発/承認順で記載)。

直ちに停止をもくろむ場合には静注がふさわしいが、長期的な維持療法としては経口薬に依存することになる。標準的投与量を表19に示した。当然ながら、患者の年齢、腎機能や肝機能などを考慮して薬剤やその投与量を加減する必要があることは言うまでもない。また、pill-in-the-pocketという単回投与方法ではより多い用量を用いるが、詳細については他章(V章-7)に譲る。

孤立性発作性心房細動に対するNaチャンネル遮断薬の投与に伴う副作用の心配は少ないものの、皆無というわけではない。例えば、心房粗動をしばしば合併する例では、強力なNaチャンネル遮断薬によって心房細動を心房粗動に移行させるだけでなく、心房内興奮伝導速度を低下させる結果、まれに1対1房室伝導を促して著しい頻脈を誘発する危険がある<sup>251)</sup>。また、洞結節機能不全の存在も心房細動の停止を試みて初めて気づくことがあるが、その際に、Naチャンネル遮断薬の興奮抑制作用が洞停止を増悪させる可能性がある<sup>252)</sup>。Brugada症候群もしばしば心房細動を合併するが、これらの薬剤はSTを著しく上昇させるのみならず、ときに致死性不整脈を誘発

する危険性もあるので、十分な注意が要求される<sup>253)</sup>。

第一選択薬の一つが無効なときに他の第一選択薬を試みることは理にかなっている。特に、ピルジカイニドやフレカイニドのような純粋なNaチャンネル遮断薬(slow kinetic)が無効であるときや催不整脈的に発作回数を増やす傾向を認めるとき等には、Kチャンネル遮断作用を併せ持つジソピラミドやシベンゾリン、プロパフェノンなどを試す価値はあろう。しかしながら薬剤の併用は、副作用の予知が困難になることから、なるべく避けることが望ましい。また、当然ながら血行動態に問題がある場合や、血栓形成を避けるために早期の電氣的除細動が行われることもある(クラスI)。さらに、抗不整脈薬に抵抗性の例では肺静脈隔離アブレーションも考慮される(クラスII a)<sup>254)</sup>。一方、心拍数調節が可能な例ではその方針に切り替えたり、あるいは作用機序の異なる抗不整脈薬を試す方法もある。実際、J-RHYTHM試験でもベプリジルが発作性心房細動例の6.7%で使用されていたように、Naチャンネル遮断薬無効例への有効性も確認されつつある。図19において第一選択薬が無効であった場合に、下向き矢印で示したように、心拍数調節を図る代わりに再発予防にベプリジルを第二選択薬として使用することも可能である。この際、アプリンジンとの併用が有効であるとの報告もある。ソタロール、アミオダロンについても同様の位置づけとなる。

## b. 持続性心房細動

心房細動が1週間以上持続した例で、リモデリングが進行した心房筋では、チャンネル密度も変化しているため、急性期に奏功した薬剤が慢性期にも効くとは限らない。Okishigeらは、48時間以上6ヶ月未満持続した心房細動に対してピルジカイニド150mg/日を連日投与したところ、2週間後の時点で22.4%の例が洞調律に復帰したが、心房細動が2ヶ月以上持続している例や左房径が45mmを超えた例では停止が困難だったと述べている<sup>217)</sup>。また、Reisingerらは、心房細動の持続が7日を超えると、Naチャンネル遮断薬のフレカイニドとKチャンネル遮断薬のソタロールのどちらも奏功しなかったと報告している<sup>255)</sup>。持続性心房細動例に対してはむしろ心拍数調節治療によって、より優れたQOLが確保されることが最近のJ-RHYTHM試験でも明らかにされている。したがって、持続性心房細動に対しては、心拍数調節を第一選択とすることが妥当と考えられるが(クラスI)(図19)、これは、従来の本邦において保険適用が得られた薬剤を主に使用した場合の議論であることも留意する必要がある。もし除細動を追求するのであれば直流除細動が必要となるが、より効果的な除細動効果を発揮する薬剤が存

表19 孤立性心房細動治療薬の投与方法

	経口1日量	投与方法	静注投与方法
ピルジカイニド	150mg	分3	1mg/kg/10分
シベンゾリン	300mg	分3	1.4mg/kg/2-5分
プロパフェノン	450mg	分3	—
ジソピラミド	300mg	分2(R*), 3	1-2mg/kg/5分
フレカイニド	200mg	分2	1-2mg/kg/10分

\*R: リスモダンR(徐放錠)の場合

在し、それが使用可能であれば、持続性心房細動においても洞調律維持の道が閉ざされたわけではない。J-RHYTHM試験でも洞調律維持治療群に割り付けられた症例は、まず電気的除細動を施行した上で抗不整脈薬が用いられたが、2年間で約半数が洞調律を維持できていた。登録時点でNaチャンネル遮断薬に加えて15.2%の症例でベプリジルが使用されており、その有効性も予測されている。

最近の研究では、アミオダロンやベプリジルが持続性心房細動を比較的高率に停止に導くことが示されているが、これらの薬剤はmulti-channel blockerであり、そのうちのどの作用が奏功しているかについては、明確な結論が得られていない。一つの可能性としてリモデリングを逆転させる（reverse remodeling）作用が注目されている<sup>256</sup>。

アミオダロンの経口投与による持続性心房細動の停止効果については、欧米での大規模試験の結果から、ほぼ確立されていると言ってよい（クラスII a）。PIAF試験では、1週間以上持続する心房細動に対してアミオダロンの投与を試みているが、3週間で23%の例で洞調律に復帰した<sup>135</sup>。また72時間以上持続する心房細動例を対象としたSAFE-T試験では、1ヶ月以内にプラセボ群では、0.8%しか洞調律に復帰しなかったのに対し、アミオダロン群で27.1%の洞調律復帰が得られたという<sup>257</sup>。さらに再発予防効果についても、この試験では再発までの平均期間がプラセボ群で6日であったのに対し、アミオダロン群では487日と著効していたという。このほかカナダで行われたCTAF試験（約半数が持続性心房細動）では、除細動後の心房細動例におけるプロパフェノンあるいはソタロールによる洞調律維持率が39%であったのに対し、アミオダロンでは69%と有意に高い効果が観察された<sup>258</sup>。AFFIRM試験（約7割が持続性心房細動）でも、I群薬を服用した群の1年後の洞調律維持率は23%、ソタロールの場合は34～38%であったのに対し、アミオダロン服用群では60～62%と高かった<sup>259</sup>。これほど高い効果が実証されていても、アミオダロンについては、肺その他臓器への副作用の存在も知られていることから、特に孤立性心房細動への適用は慎重でなければならない。

一方、ベプリジルの効果については日本から重要な知見が発信されている。Fujikiらによると、3ヶ月以上（平均4年）持続している心房細動にベプリジルを投与したところ、約1ヶ月後に69%の例で停止が得られたという<sup>225</sup>。この報告では、ベプリジル単独で無効であった一部の症例にアプリンジン併用した結果、除細動率の上

昇を認めており、このアプローチも試みる価値がある。またNakazatoらも、平均5ヶ月持続している心房細動例にベプリジルを投与したところ、平均2.1ヶ月で112例中65例（58%）に停止が得られたと報告している<sup>224</sup>。薬理的及び電気的除細動に成功した合計86例中70例（81%）で、平均18ヶ月の追跡期間中、洞調律が維持されており、停止効果と再発予防効果に良好な関連性が認められている。

さらに日本で行われた多施設共同J-BAF試験（2007年）では、7日以上1年未満持続する心房細動92例をプラセボ、ベプリジル100mg、200mgの3群に分けて3ヶ月間における洞調律化率を比較したところ、プラセボ群で3.4%、ベプリジル100mg群で37.5%、200mg群で69.0%と、ベプリジルの高い除細動効果が認められた。

一方、Kチャンネル遮断作用と $\beta$ 遮断作用を併せ持つソタロールも、SAFE-T試験において24.2%の停止効果を発揮し、74日の非再発期間を示すなど、アミオダロンには若干劣るものの、有効な心房細動停止効果を発揮することが示されている<sup>257</sup>。

以上のエビデンスから、孤立性の持続性心房細動に対する薬理的除細動には、ベプリジル（アプリンジン併用可）、ソタロール、アミオダロン（経口）などの選択肢があると考えられるが（図19）、これらも一部の例外を除き保険適用が認められておらず、現時点では使用に制限があることは否めない（脚注参照）。

ベプリジルは通常100mgから投与を始め、QT延長に注意しながら可能ならば200mgまで増量する。ソタロールも80mgから開始し、同様に160mg～320mgまで増量可能である。いずれの薬剤も分2で投与するのが一般的である。アミオダロンを使用する場合には、400mgから開始し、2週間後から200mgに減量するのが一般的であるが、有効な場合には、さらに100mgまで減量することもある。

持続が7日を超えても比較的期間の短い（例えば2ヶ月以内<sup>217</sup>）心房細動に対しては、Naチャンネル遮断薬が奏功することもあることから、それらを先ず試みることを薦められる（図19点線矢印）。また、持続がさらにも長くても、電気的除細動後の洞調律維持をこのようなNaチャンネル遮断薬で試み、奏功することがある。しかしながら、J-RHYTHM試験の結果からは、従来の薬剤に依存する限りは、洞調律維持治療よりも心拍数調節治療の方が、持続性心房細動においては望ましい傾向が指摘されており、特に持続の長い心房細動例で、Naチャンネル遮断薬をあえて第一選択として推奨する立場を取らなかった。Naチャンネル遮断薬が無効な場合や、さらに長い

持続時間の例において薬理的除細動を追求する際には、ベプリジル他2剤が期待できる。一方、Nakazatoらの報告では除細動後の追跡調査でもベプリジルの高い洞調律維持率が示され、また、J-RHYTHM試験でも、持続性心房細動群において抗不整脈薬によって2年までで50%超（予想以上）の洞調律維持が得られていることから、上述した以外の薬剤を利用した洞調律維持治療を試みる意義は十分あると考えられる。例えば、アプリンジンはベプリジルの効果を補強するほか<sup>225)</sup>、単独でも長期投与により持続性心房細動を停止させる効果のあることが上山により報告されている<sup>260)</sup>。それによると、1年以上持続した心房細動20例にアプリンジン60mg/日を投与したところ、1ヶ月～1年後に9例（45%）で洞調律の復帰が得られたという。アプリンジンは不活性化されたNaチャンネルに親和性を有し、解離時定数も中等度に長い薬剤であるが、同種の薬剤が膜電位の比較的浅い心房筋において、心室筋と比較して強い頻度依存性ブロックを引き起こすことが知られており、心房選択的効果を発揮する可能性がある<sup>261)</sup>。

また、アプリンジンはほとんどが肝代謝を受けることから、腎機能障害例への適応もある。

## ②基礎疾患を有する心房細動の洞調律維持治療

肥大型心、不全心、虚血心といった背景が存在する場合には、一旦、心房細動が発生すると、たちまち病態が悪化するため、緊急に停止を試みるには直流除細動が用いられる（クラスI）。問題はその再発を薬理的に防止できるか否かであるが、その要請に応えることは、孤立性心房細動の場合よりもはるかに困難である。孤立性心房細動と異なり、心房筋そのものに線維化など器質的変化が生じている場合には、単純に興奮前面の曲率半径を増大させるといった治療は奏功しにくくなり、Naチャ

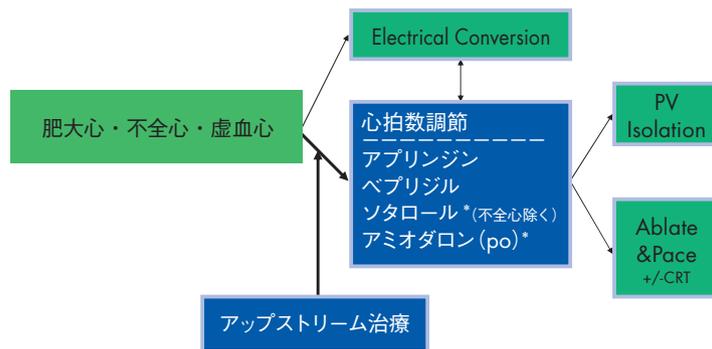
ネル遮断薬の除細動効果も低くなる。

基礎疾患を意識することが重要なもう一つの理由は、抗不整脈薬による副作用の発現率が肥大型心、不全心、虚血心などでは高くなることである。同じ薬剤が心房に対しては、たとえ抗不整脈的に働いたとしても、心室に悪影響を及ぼすことがある。とくにチャンネルからの解離の遅い（slow kinetic）Naチャンネル遮断薬が強力に伝導を抑制したときに、新たなリエントリーを引き起こし、危険な心室性不整脈作用を示すことや、陰性変力作用を示しうることは重大な問題である。肥大型心や不全心では、もともと線維化が進み、ギャップ結合の機能が低下しており、それにこの薬剤が加わると、一層の伝導遅延を引き起こす。しかも、心筋面積も広いためリエントリー回路が形成されやすい特徴もある。虚血も、静止膜電位の減少やギャップ結合機能低下に伴う伝導遅延を引き起こすことに加え、心筋梗塞になれば線維化や瘢痕も伝導の障壁となるため、そこに膜活動電位の立ち上がりを抑制するNaチャンネル遮断薬が加われば、余計にリエントリーが起りやすくなる可能性がある。

本ガイドラインでは、肥大型心、不全心、虚血心の3つをあえて別々に論じることはしなかった（図20）。共通する部分が多いことと、少しでも治療戦略を単純化することが望ましいと考えたことによる。また、エビデンスが少ないこともあって、それぞれを厳密に定義することを避けたが、概ね、肥大型心とは心電図上ST変化を伴った左室肥大を、不全心とは左室駆出率40%以下の収縮不全を、虚血心とは梗塞を既に認めるか、虚血が繰り返し出現する病態を念頭に置いている。

基礎疾患のある例では、まずその原因を改善する治療（up-stream治療）が施されるべきであることは言うまでもない。虚血心では虚血の改善が最優先されるが、肥大型心や不全心ではACE-IやARB<sup>64), 109), 262), 263)</sup>、あるいはβ

図20 器質的病的心（肥大型心・不全心・虚血心）に伴う心房細動に対する治療戦略



Ablate&Pace = 房室接合部アブレーション+心室ペーシング, CRT=心室同期ペーシング,

\*: 保険適用なし（ただし肥大型心筋症に対する経口アミオダロンと持続性心房細動に対するベプリジルは適用あり）

遮断薬などの使用がまず検討されなければならない<sup>264)</sup>。

次には、副作用の少ない薬剤を利用した心拍数調節治療が薦められるが、特に発作性心室細動を呈し、症状が強い場合には、抗不整脈薬による洞調律維持を図らざるを得ない場面もある。

器質的心疾患、特に肥大型心不全、虚血性に伴う心室細動の標的チャンネルについては、十分に解明されているとは言えない。しかし、基礎実験によれば、不全心に伴う心室細動はしばしばマクロリエンターにより生じており、高頻拍刺激による心室細動モデルと比べてKチャンネル遮断薬の効果が高いとされる<sup>265)</sup>。また、臨床においても心不全あるいは心筋梗塞で入院し、心室細動あるいは心室粗動であった506例にドフェチリドかプラセボのいずれかを投与して追跡したDIAMOND試験では、前者の59%、後者の34%が洞調律に復し、それぞれ79%と42%が1年間、洞調律が維持され ( $p < 0.001$ )、特に前者の再入院率が低かった<sup>266)</sup>。ところが我が国ではKチャンネル遮断薬のドフェチリドは販売されていない。

本邦で入手可能なKチャンネル遮断薬はアミオダロン、ソタロール（不全心を除く）、ベプリジルなどに限られるが（図20）、肥大型心筋症例におけるアミオダロン（経口）と持続性心室細動に対するベプリジル以外には、心室細動に対する保険適用が現時点では認められていない。この中でエビデンスが比較のある薬剤はアミオダロンである。Deedwaniaらは心室細動を合併した心不全51例に対しアミオダロンによる除細動を試み、16例（31%）の例で洞調律復帰をもたらした（プラセボでは8%）。さらにこのアミオダロンで除細動された例の方が、不成功例よりも予後良好であった<sup>267)</sup>。一方、SCD-HeFTは慢性心不全例に予防的ICD植込みの効果を比較検討した試験であったが、アミオダロンが心室細動の新規発生をプラセボよりも有意に抑制することも示している<sup>268)</sup>。しかしながら、この結果は心室細動の一次予防にアミオダロンを投与すべきという根拠にはならない。なお、この試験では登録時に心室細動であった例の洞調律復帰率についても調べているが、それについてはアミオダロンとプラセボとの間で違いはなかった。

現実に心室性不整脈を合併する例やICD、CRT-Dなどの存在下においては保険適用上も問題なく、アミオダロンが積極的に使用されてしかるべきかもしれない。しかし、アミオダロンには重篤な肺合併症をはじめ、肝臓、甲状腺、眼、皮膚など様々な心外性副作用が知られており、長期にわたって全身の管理を怠らない配慮が求められる。ベプリジルとソタロールについては十分なエビデンスに欠けるが、Kチャンネル遮断作用を有していること

からある程度の効果は期待できる。いずれも徐拍作用があり、 $I_{Kr}$ 抑制によるQT延長をさらに増強する危険性があることから、torsade de pointesの発生に十分注意を払う必要がある。特に器質的心疾患例ではもともとQTが延長している例も多く、利尿剤による低K血症や併用薬によって一過性にQT延長の増強をみることも少なくない。Torsade de pointesが女性により発生しやすいとの指摘もある。通常少量から投与を始め、頻回に心電図上QTの測定を繰り返す姿勢が望まれる。また、ソタロールには $\beta$ 遮断作用もあるため、心機能低下例では心不全の増悪に注意する必要もある。ソタロールは開心術後の心室細動に対して投与されることもあるが、弁置換術後の場合には、アミオダロンの方が優れた抗不整脈効果を示したとする報告がある<sup>269)</sup>。器質的心疾患例におけるベプリジルの作用については、十分な知見が得られていないとは言えないため、積極的に薦めるものではないが、Caチャンネル遮断作用がある一方で、Ca sensitizerとしての作用を示すことも知られており<sup>270)</sup>、症例を選び慎重な投与を行えば、心機能の低下した例でも期待できる効果を発揮することがある<sup>271)</sup>。また、Naチャンネル遮断薬の中でもアプリンジンは陰性変力作用の少ない薬剤として知られ、心機能低下例において心不全を悪化させることなく心室細動発作を抑制したとする報告があり、選択肢の一つとなりうる（図20）<sup>272)</sup>。

器質的心疾患に伴う心室細動例に対する肺静脈隔離アブレーションは、孤立性の場合ほど成功率が高いわけではないものの、成功すれば抗不整脈薬の使用を避けられるのみならず、心機能が回復したとの報告もあり、今後、慎重に適応例が選択される可能性がある<sup>273)</sup>。

## 4 おわりに

本ガイドラインでは必ずしも欧米のガイドラインにとらわれずに、J-RHYTHM試験という本邦の試験結果を参考に、また、本邦に現存する薬剤の特徴を活かしながら、なおかつ、安全性を主眼においた枠組みを保持したつもりである。本邦独自のデータの性質上、エビデンスレベルとして低いものが多いことは否めないが、その分、詳細を規定することは避け、以前のガイドラインよりも単純化し、実用性を重視した内容に改訂した。

比較的同じ薬理学的性質を有する薬剤については、基本的にJ-RHYTHM試験で多く使用されていたものを優先して掲げた。プロカインアミド（経口）やキニジンのように古くからあり、保険適用上も使用可能な薬剤であっても、あるいはピルメノールのように薬理学的にはジソピラミドに近似する薬剤であっても、現実処方実績の

少ない薬剤はあえて記載しなかった。反対に、現時点で保険適用が認められていなくても、近い将来、承認される見込みのある薬剤については列記することとした。そのような混乱がある中、本稿で示されたガイドラインはあくまで参考として活用していただきたい。決してこれを遵守しなければいけない、という性質のものではないことを明記しておく。抗不整脈薬の使い方は、不整脈だけによって決まるものではなく、患者一人一人によって、また同じ患者でもその時々によって変えられるべきものである。

## 7 抗不整脈薬単回経口投与方法 (Pill-in-the-pocket)<sup>242)</sup>

“Pill-in-the-pocket”とは、薬剤を持ち歩き、必要な状況下、患者自身の判断によりその薬剤を服用させる方法である。このような服薬方法は、狭心症患者におけるニトログリセリン頓用以来古くから利用されている。発作性不整脈（特に発作性心房細動）では、いつ発症するかわからない不整脈発作に対し、発作予防のため長期間抗不整脈薬を使用しなくてはならなくなる。予防的服薬が実際に効果を示しているか否かは、ホルター心電図などで検証できる場合もあるが、多くの場合、服薬後自覚症状の改善をみることで有効との判断をすることになる。しかしながら、発作性不整脈は必ずしも同様の頻度で発症するわけではなく、実際に不整脈発作がなかったとしても必ずしも効果があったとは言い難い。そのため発作予防効果を検証するためには、自覚症状のあるなしにかかわらず、毎日の心電図検査を施行し検証する方法が薦められている。また、不整脈発作が1ヶ月間に1回あるかないかといった場合に、その不整脈発作を予防するには、仮に有効な薬剤であったとしても必要以上の薬剤を服用することになる。そこで不整脈発作発症時に服用し、その効果と安全性が確認されている薬剤を症例ごとに検証し、患者自身に携帯させ、必要時に患者自身の判断で頓服用させることができれば、発症早期の薬剤使用可能とし、効果を高めるのみならず、夜間や外出先での不整脈発作発症に際しても救急外来受診なしで自己管理することも可能となる。このような服薬方法を“pill-in-the-pocket”<sup>243)</sup>と呼称している（表20）。

使用する薬剤としては、経口投与時に消化管からの吸収が良好で最高血中濃度到達時間が短く、頓用にて十分有効血中濃度が得られる薬剤が望まれる。本治療法で注意しなくてはならないこととして、初めての使用に際しては、心電図監視下に行い、効果があり、かつ顕著

表20 抗不整脈薬単回経口投与方法

<p>クラスⅠ なし</p> <p>クラスⅡa</p> <p>1. 速やかに自然停止しない発作性心房細動の停止目的のピルジカイニド<sup>274)</sup>、フレカイニド<sup>275)–277)</sup>、プロパフェノン<sup>275), 276)</sup>、あるいはシベンゾリン<sup>240), 278)</sup>単回経口投与（発症間もない時期に適切な用量を服薬させる）（エビデンスレベルA）：                  なお、時に心房細動の粗動化をみることがあるため、β遮断薬ないし非ジヒドロピリジン系Caチャンネル遮断薬をあらかじめ使用し高心拍化を防止することが望まれる<sup>108), 277)</sup>。                  ただし、一度は医師の監視下で同剤による頓服治療の有効性と安全性を確認すること。</p> <p>クラスⅡb なし</p> <p>クラスⅢ</p> <p>1. 薬理的除細動目的でのジゴキシン<sup>279)–281)</sup>、ソタロール<sup>282), 283)</sup>の単回経口投与（エビデンスレベルA）（十分な効果が期待できないのみならず時に有害となることがある）</p>
---

な洞停止ないし伝導障害をみないこと、過度のQT延長をみないこと、Brugada型心電図所見をみないことなど、安全性を確認しておくことが必要である。本法を利用できる条件として、使用する薬剤の薬理学的特徴や、予想通りの効果がなくても不用意に追加服用しないことなどを理解できる患者であることが求められる。

単回経口投与する用量は、一般に安全性を考慮してピルジカイニドは100mg、フレカイニド100mg、プロパフェノン150mg、シベンゾリン100mgを基準と考え、高齢者などでは更なる減量を必要とすることもある。ことにプロパフェノンを除くピルジカイニド、フレカイニド、シベンゾリンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下例での過剰投与の回避が必要である。

## 8 Up-stream 治療

### 1 不整脈のup-stream 治療

実際に不整脈が起こってしまった場合の治療戦略を“down-stream”治療と言うのに対して、不整脈の発生をもたらす病態そのものの進行を抑える治療戦略を“up-stream”治療と言う。例えば、心筋梗塞であれば、不整脈の基質となる梗塞巣の拡大、線維化や心室の拡張を抑制することによって、慢性期の心室性不整脈の発生を予防するという考え方である。そのためには、早期の血行再建術やβ遮断薬、ACE阻害薬（ACE-I）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が用いられる。一方、心房細動の発生する背景を考えた場合、心房細動が数時間持続すると、イオンチャンネルを構成する蛋白にも変化が

生じてくる。これらの変化が心筋の不応期の短縮をもたらし、それ自体がさらに心筋細動の持続を容易にする。さらに1~2週間心筋細動が持続すると、これらの電気生理学的変化に加えて、心筋の拡張や線維化などの構造的変化も加わり、最終的に慢性心筋細動に移行すると考えられている。心筋細動の治療には通常抗不整脈薬が使用されるが、抗不整脈薬のみで心筋細動の発生をもたらす病態そのものの進行を抑えるのには限界がある。そこで、up-stream治療が注目されるようになってきた（表21）。

## 2

## 心筋細動と レニン・アンジオテンシン系

Haïssaguerreら<sup>36)</sup>は、心筋細動のトリガーとなる心性期外収縮の多くは肺静脈起源であると報告した。彼らは、孤立性心筋細動でも左室拡張末期圧は上昇しており、それにより左房のストレッチと拡大が起こり、さらに、肺静脈もストレッチを受けるためと考えている<sup>284)</sup>。心筋細胞レベルでは、細胞外ストレッチによって伸展活性化チャネルが開くことによりCa過負荷が起こる。アンジオテンシンII（AII）はAT<sub>1</sub>受容体に結合し、G蛋白を介して同様の経路でCa過負荷をきたす。またphospholipase C（PLC）の経路からはprotein kinase C（PKC）、MAP kinase（MAPK）が産生され、これが心肥大のシグナルを活性化する。このように、ストレッチにより、特に左房と肺静脈においてAT<sub>1</sub>の活性化や伸展活性化チャネルの開放が生じ、Ca過負荷をきたし、撃発活動や異常自動能を発現すると考えられる。

## 3

## Up-stream治療としてのACE-I・ARB

心筋細動の持続自体が心筋細動を持続させやすくする。これを心筋細動による電气的リモデリングと呼ぶ<sup>43)</sup>。心筋のリモデリングのうち、電気生理学的変化を電气的

リモデリングと呼び、心筋の解剖組織学的変化を構造的リモデリングと呼んでいる。ヒトの慢性心筋細動患者の心筋ではL型Ca電流の減少が最も著しいため、そのことが活動電位持続時間を短縮させる大きな要因と考えられる。

AIIは細胞内のCa調節に深く関与しているため、心筋の電气的リモデリングにも関与していると考えられる。イヌの心筋高頻度ペーシングモデルを用いて電气的リモデリングに対するACE-I・ARBの効果を検討した研究<sup>51)</sup>では、800/分の心筋高頻度ペーシングを行うと、対照群では不応期は次第に短縮したが、ARB（カンデサルタン）群では不応期は短縮しなかった。さらに、ACE-I（カプトプリル）群でも同様の結果を認めた。逆に、AIIを投与すると、対照群と同様に不応期は短縮した。また、AII投与により右房圧は上昇したが、ACE-I/ARB投与群では右房圧上昇は抑制された。その機序として、ACE-I/ARBは、圧負荷の軽減及びCa過負荷の抑制により不応期短縮を予防したと考えられている。

さらに、ARB（カンデサルタン）の長期構造的リモデリングに対する効果を5週間ペーシングモデルで検討した研究では<sup>52)</sup>、カンデサルタンは心筋不応期の短縮を予防しなかったが、伝導遅延と心筋細動の持続時間を有意に抑制した。5週後の病理所見の比較では、対照群において著しい間質の線維化を認めたが、カンデサルタン投与群では線維化が有意に抑制されていた。短期の心筋ペーシングでは不応期の短縮が心筋細動の発生に関与するが、長期では不応期の短縮よりむしろ、間質の線維化による伝導障害が心筋細動持続に重要な役割を果たしていると考えられた。

最近、心筋細動患者の心筋において、線維化に重要な役割を果たしているErkの発現を検討した報告がある<sup>50)</sup>。慢性心筋細動群は洞調律群に比し、ErkとACEの発現が亢進しており、ACE-I治療群ではErk活性が低値であった。このように、レニン・アンジオテンシン系の抑制は、短期的な電气的リモデリングを抑えるだけでなく、線維化のような長期的な構造的リモデリングに対しても抑制効果があると考えられる。

## 4

## 臨床エビデンス

心不全患者についてACE-I（エナラプリル）とプラセボの心筋細動新規発症頻度を比較した臨床大規模試験では、エナラプリルは5年後の心筋細動新規発症頻度を有意に減少させることが実証された<sup>262)</sup>。さらに、ARB（バルサルタン、カンデサルタン）でも同様に心不全において心筋細動の新規発症を有意に予防することが実証され

表21 心筋細動に対するup-stream治療

クラスI 慢性心不全例や高度の左室肥大を伴う高血圧例に対する心筋細動予防を目的としたACE阻害薬/ARBの投与（エビデンスレベルA）

クラスIIa なし

クラスIIb

- 1) 高血圧合併発作性心筋細動の慢性化予防を目的としたACE阻害薬/ARBの投与（エビデンスレベルC）
- 2) 除細動後の再発予防を目的としたACE阻害薬/ARBの投与（エビデンスレベルC）

クラスIII なし

た<sup>263), 285)</sup>。さらに、左室肥大を伴う高血圧患者において、ARB（ロサルタン）群の方がβ遮断薬（アテノロール）群より心房細動新規発症率が有意に低いことが示された<sup>64)</sup>。降圧の程度は両群で差がなかったことより、降圧効果を超えたARBの優位性が示された。

また、7日以上持続性心房細動について、アミオダロン単独とアミオダロン+ARB（イルベサルタン）併用の電氣的除細動後の洞調律維持効果を比較した臨床大規模試験では、除細動後の洞調律維持率は、イルベサルタン併用群の方がアミオダロン単独群より有意に高率だった<sup>286)</sup>。このように、ARBは心房細動の新規発症を予防するだけでなく、持続した心房細動の除細動後の洞調律維持にも有効であることが実証された。

Hirayamaら<sup>287)</sup>は、高血圧を合併した発作性心房細動例において、ACE-I投与群の方が非投与群よりも心房細動慢性化を有意に予防したと報告した。ACE-I非投与群はP波幅が5年間で延長したのに対し、投与群では不変であったことから、ACE-Iが線維化による心房内伝導遅延を予防したためと考察している。

臨床大規模試験のmeta-analysisでは、ACE-IとARBでは心房細動予防効果に差がなかった<sup>66)</sup>。基礎疾患別では、心不全を対象とした試験ではACE-IあるいはARBは心房細動新規発症を平均44%と有意に予防したが、高血圧では有意差は認められなかった<sup>66)</sup>。おそらく、他の降圧剤でも降圧自体によるストレッチ軽減作用により心房細動発症を予防した可能性がある。高血圧を合併した心房細動に対し、ARBが他の降圧剤より優れているのかを検討するために、我が国で臨床大規模試験（J-RHYTHM II）が開始された<sup>288)</sup>。高血圧合併発作性心房細動を対象とし、ARB群（カンデサルタン）とCa拮抗薬群（アムロジピン）に無作為に分け、心房細動発症日数、慢性化、心血管事故、QOLを1年後に比較する。この結果により、高血圧合併発作性心房細動の降圧薬としていずれが好ましいかが明らかにされることだろう。

## 5 Up-stream 治療としてのスタチン

心房細動の原因のひとつに炎症が関与している可能性がある。孤立性心房細動患者の心房筋生検では、炎症細胞浸潤、細胞壊死、線維化などがみられたという報告がある。また、Chungら<sup>289)</sup>は、心房細動患者ではCRP値が対照群より有意に高値であったと報告した。最近、スタチンは心血管リスクを減少させることが実証されているが、その機序として、スタチンの抗炎症作用により血管の炎症を抑制するためと考えられている。無菌性心膜炎心房細動モデルで、炎症が心房の電気生理学的変化に

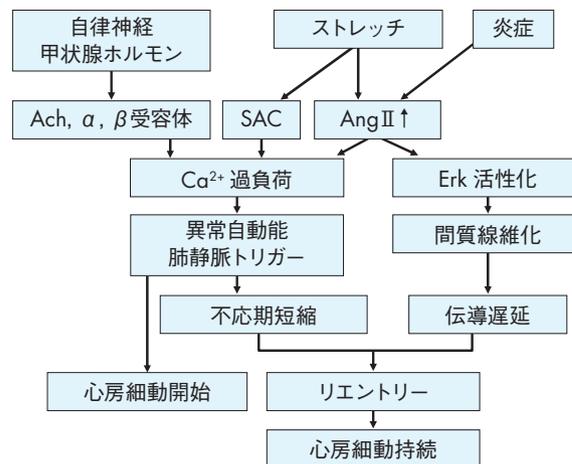
及ぼす影響とこれに対するスタチンの予防効果を検討した研究<sup>290)</sup>では、術後2日後、スタチン投与群の方が対照群より有意にCRP値が低く、不応期が長く、伝導時間が短く、心房細動持続時間も短いことが示された。また、スタチン群投与の方が、炎症細胞浸潤、線維化も有意に抑制された。

このように、炎症はリエントリーに必要な電気生理学的基質形成に重要な役割を果たしており、スタチンはその抗炎症作用により心房細動の基質形成を予防しうると考えられる。

## 6 おわりに

心房細動慢性化の機序を図21に示す。心房ストレッチや炎症によりAIIが上昇すると、Ca過負荷をきたし撃発活動を誘発し、肺静脈から群発興奮が発火する。この頻回興奮により不応期が短縮する。一方、AIIの上昇はErkカスケードを活性化し、線維化を促進する。心筋の線維化は伝導障害を招き、リエントリーの素地ができると多数の興奮波が形成され心房細動はさらに持続する。ACE-I/ARBやスタチンは心房のリモデリングに対し予防効果をもつため、心房細動慢性化予防のup-stream治療のひとつになりうることが期待される。

図21 心房細動慢性化のメカニズム



Ang II=angiotensin II, SAC=stretch activated channel, Erk=extracellular signal-regulated kinase.

## 9 心房細動の非薬物療法

### 1 非薬物療法の種類とその意義

#### ①カテーテルアブレーション

##### a. 心房へのカテーテルアブレーション

1990年頃からCoxらは、心房細動の機序がリエントリーに由来するという仮説に基づいて外科的なMaze手術を開始したが<sup>291)</sup>、1994年頃からは、Maze手術に準じた線状焼灼がカテーテルアブレーションで試みられるようになった<sup>292)</sup>。しかしながら、本法は実用性と安全性に問題があり一般化するに至らなかった。その後、心房細動のトリガーの多くが肺静脈入口部周辺で発生する巣状興奮であり、この起源を標的とした通電で心房細動が消失することが1998年にHaissaguerreらにより報告され、心房細動起源に対するアブレーション (focal ablation) がにわかに注目を集めるようになった<sup>36)</sup>。しかしながら、本法も巣状興奮誘発の困難さや、合併症としての肺静脈狭窄の出現等の種々の問題点が明らかとなった。また、異所性の興奮発生部位が肺静脈だけにとどまらず、左房後壁、上大静脈、Marshall静脈、分界稜、心房中隔、冠静脈洞など多岐にわたることが明らかになり<sup>293)</sup>、個々の起源を標的とするアブレーションから、肺静脈と左房との電気的結合を遮断する肺静脈隔離へと変わった。まず肺静脈内に円周状カテーテル(lassoなど)を挿入して、それぞれの肺静脈入口部で電位を指標しながら左房と肺静脈との電気的結合を遮断する肺静脈個別隔離法 (segmental PV isolation) が施行された<sup>294)</sup>。しかし、この方法では、20%前後の頻度で軽～中等度の肺静脈狭窄を合併することが報告された<sup>295)</sup>。また、肺静脈周囲心房筋 (antrum) も心房細動の発生及び維持に関与していることが報告されたことから<sup>296)</sup>、より左房側で肺静脈入口部周囲を取り囲む形で通電を加えて、電気的結合を遮断する解剖学的肺静脈隔離が行われるようになった。この解剖学的隔離は、欧米では3次元ナビゲーションシステムのCARTOなどを用いて、上下肺静脈を一括して隔離する、肺静脈環状隔離法 (circumferential PV isolation) が主流となっている<sup>42), 297), 298)</sup>。しかし本邦では、それらの機器を用いずに、透視下で左房後壁の焼灼ラインを作成し、肺静脈前壁と左房間の電気的結合を電位を指標として遮断する同側肺静脈拡大隔離法 (extensive encircling PV ablation) が多くの施設で行われている<sup>299)</sup>。また左房内のcomplexed fractionated atrial

electrogram (CFAE)<sup>300)</sup>や自律神経節叢を標的とする通電法<sup>301)</sup>や、左右肺静脈への通電ラインを結ぶ線状焼灼<sup>302)</sup>、僧帽弁峡部への線状焼灼も追加的手法として施行されている。発作性心房細動や持続性心房細動では、これら解剖学的隔離が成功しても、数ヶ月以内に10数%～50%の例に心房細動の再発や心房頻拍の出現が認められるため<sup>41)</sup>、根治には複数回のアブレーションを必要とすることが少なくない。このため、肺静脈環状隔離、同側肺静脈拡大隔離、肺静脈個別隔離のいずれにおいても、初回のアブレーションだけで発作性心房細動を抑制できる確率は50～80%、2回目で抑制できる確率は80～90%と報告されている<sup>303)～306)</sup>。また、薬物治療とアブレーション治療を比較した前向き試験では、アブレーションの優位性が報告されている<sup>254)</sup>。一方、慢性心房細動は発作性心房細動よりも根治が困難で、種々の追加的手法が必要とされる場合が多いが、これまでに、複数回の肺静脈環状隔離で60～75%の成功率が報告されている<sup>298), 307)</sup>。また、低心機能の心房細動例においても、アブレーションによる洞調律維持により、左心機能、運動耐容能が改善したと報告されている<sup>308)</sup>。

上記の成功率は心房細動の予防薬投与下での成功率であるが、予防薬を投与しない場合は、10～20%ほど成功率が低下することが知られている<sup>306)</sup>。また、外来受診時の心電図や自覚症状で心房細動がとらえられなかったとしても、心房細動が消失しているとは必ずしも言えない。アブレーション成功例に発作時心電図や伝送型心電図を継続的に記録すると、約3分の1で無症状の心房細動がとらえられるとの報告がある<sup>309), 310)</sup>。

心房細動のアブレーションでは、2～6%の頻度で脳梗塞や、心臓タンポナーデといった重大な合併症が生じることが知られているが、近年では前述の肺静脈狭窄～閉塞のほかに、左房-食道瘻や横隔膜神経、迷走神経障害も報告されている<sup>306), 311)～314)</sup>。特に、左房-食道瘻はその発生頻度が少ないとは言え、ほとんどが致死的原因であるため注意を要する。

##### b. 房室結節アブレーション

左房でのアブレーションが困難または不成功で、かつ心室拍数が多いか、または不整脈時の症状の強い、薬剤抵抗性の心房細動例では、房室結節へのアブレーションを施行する場合がある。房室結節に通電を行うと、心房細動は持続するものの、房室ブロックのために心室拍数が一定になり、多くの例で症状やQOLが改善する<sup>315)</sup>、<sup>316)</sup>。しかしながら、房室結節アブレーションは不可逆的で、恒久的なペースメーカー植込みが必須である上、抗凝固薬を継続して服用する必要がある、かつまれに

torsade de pointesや心室細動による突然死が報告されている<sup>317)</sup>。また、基礎心疾患を有する例や低心機能例に右室ペースングを行うと、心室の同期不全をもたらす、さらに心機能が低下する可能性も指摘されている<sup>318)</sup>。<sup>319)</sup> このため房室結節アブレーションは左室機能が正常、または可逆的な左室機能障害を有する心房細動例に施行するのが最も望ましく、それらには右室ペースメーカを植込んでよいが、それ以外の例や低心機能例では、本法の適応を十分に検討した上で、両室ペースメーカ植込みを前提としてアブレーションを施行するのがよいと思われる。

## ②外科的アブレーション

前述のごとく、Coxらは、心房細動の発生と維持の主要な機序がリエントリーにあるという仮説に基づいて、心房を迷路状に切開、縫合して電氣的障壁を作成し、心房細動を維持するために必要な長径3cm以上のwaveletをできないようにするMaze手術を開発した。Maze手術はその後修正を経て3種類の 방법이報告され、冷凍凝固術等を用いる変法も種々の施設で試みられている<sup>291)</sup>、<sup>320)</sup> -<sup>322)</sup>。現在Maze手術がそれぞれ単独で施行されることは極めて少ないが、弁膜症や虚血性心疾患の手術時に追加的に行われており、その洞調律維持率は70～90%と報告されている<sup>322)</sup>、<sup>323)</sup>。ただ本法は開胸が必要で、手術による死亡率も1%近くに上がるという欠点があるため、近年ではoff-pumpや胸腔鏡下でアブレーションを行うといった低侵襲の手法が検討されている<sup>324)</sup>、<sup>325)</sup>。今後、これらの成績が外科的Maze手術や内科的なカテーテルアブレーションに匹敵し、より安全に施行できるようになれば、代替治療として容認される可能性が考えられる。

## ③ペースメーカ治療

洞不全症候群での心房細動の予防効果については、心室ペースングよりも心房ペースングまたは心房心室順次ペースングが優れていることが知られている<sup>326)</sup>。しかし、心房細動を予防または停止させる種々のペースング手法またはアルゴリズムには限界があり、徐脈を伴わない心房細動例へのペースメーカ治療に関しては信頼できるデータがない。また植込み型心房除細動器も、通電時の疼痛等の不快症状のために適応が限定される。

## 2 | 非薬物治療の適応

心房細動のアブレーションでは、上室性頻拍のアブレーションに比べ、重大な合併症が生じる危険性が高いため、患者が受ける利益と不利益を十分に説明した上で適

応を決定する必要がある<sup>327)</sup>。また、心房細動の再発、脳梗塞発症に関する長期予後や、心房機能に関する長期予後もいまだ明らかでない。アブレーションに関して極めて熟練度の高い施設では、症状を伴う発作性心房細動に対して、非薬物療法を第一選択としてよいかもしれないが、そうではない施設では適応を厳格にする必要がある。また、慢性心房細動に関するアブレーションは、一部の施設を除いて第一選択の治療法として認められていないのが現状である。現時点では発作性心房細動に関しては、アブレーションの一般的な適応を、有症状で、2剤以上の抗不整脈薬でコントロール不能で、左房径が45mm以下で、左房内に血栓がない75歳以下の例とし、各施設の技量の程度に応じてその適応枠を縮小、または拡大するのがよいと思われる。また基礎心疾患を伴っていない発作性または持続性心房細動では、Ic群薬やIII群相当の薬剤が無効の場合にアブレーションを考慮するが、基礎心疾患を伴う例では、III群薬が無効の場合に考慮するのがよいと考えられる。再発性の持続性心房細動では、上記薬剤による洞調律維持治療に加えて心拍数調節治療が無効で、かつ症状の強い場合が適応となる。また、心拍数調節治療を施行しているにも関わらず心機能の改善しない場合にも、アブレーションを考慮してよい。慢性心房細動では熟練度の高い施設以外はアブレーション治療を推奨できない。

現在のところ、非薬物療法に関する種々のガイドラインでは、クラスIに相当する治療適応は設定されていない。しかしながら、治療成績の向上と共にこの分類は変更される可能性があり、現に薬物治療抵抗性の発作性再発性心房細動例で、治療に対する患者の希望が強い場合は、クラスI相当とする考え方もある。ただし、そのような症例に対しても、心房細動の病態、予後、治療に関する適切な情報提供が同意取得の前提であることは言うまでもない。

## 3 | 非薬物療法施行後の治療指針

### ①抗不整脈薬

心房細動のアブレーションでは、アブレーション後に小さなgapが残存して、完全な両方向性ブロックが形成されていなくても、心拍数の増加やIc群薬等により両方向性の伝導ブロックが生じて、心房細動が生じにくくなることが報告されている<sup>328)</sup>。また、一旦心房細動が消失すると、電氣的・構造的リモデリングの改善のために、心房細動が再発しにくくなることも知られている。心房細動ではアブレーションを行うことで、その発生が

表22 洞調律維持目的のアブレーションの適応

<p>クラス I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul> <p>クラス II a</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自覚症状またはQOLの低下を伴い、薬物治療抵抗性または副作用のために薬物の使用が困難な再発性発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション（エビデンスレベルB）</li> <li>2. パイロット、自衛官等の職業上の理由のために施行されるカテーテルアブレーション</li> <li>3. 開胸的外科手術に付随して行われるMaze手術</li> </ol> <p>クラス II b</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自覚症状またはQOLの低下を伴い、薬物治療抵抗性の慢性心房細動に対するカテーテルアブレーション（エビデンスレベルC）</li> </ol> <p>クラス III</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自覚症状がなく、薬物治療の有効な慢性心房細動に対するカテーテルアブレーション</li> </ol>
--

抑制されるが、抗不整脈薬を追加することにより、症状がさらに軽快する。このため、アブレーション後数ヶ月は、手術の成功・不成功に関係なく、Ic群薬やアミオダロン等のIII群薬を投与するのがよいとする意見もある。

## ②抗血栓薬

心房細動に対するアブレーション後の抗凝固療法に関しては、アブレーション後の長期予後がいまだ不明であ

表23 心拍数調節目的のアブレーションの適応

<p>クラス I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul> <p>クラス II a</p> <p>強い自覚症状または著しいQOLの低下を伴う心房細動に対し、薬物治療が困難で、かつペースメーカーを既に植込まれた例における房室結節へのカテーテルアブレーション（エビデンスレベルB）</p> <p>クラス II b</p> <p>強い自覚症状または著しいQOLの低下を伴う心房細動を有し、薬物治療抵抗性、または副作用のために薬物の使用が不能な例に対する房室結節へのカテーテルアブレーション（エビデンスレベルC）</p> <p>クラス III</p> <p>薬物治療が有効か、または著しいQOLの低下を伴わない心房細動例に対する房室結節へのカテーテルアブレーション</p>
--

ることから、いつそれを中止すべきか明確ではない。また、無症候性の心房細動がかなりの頻度で存在することから、短期間でワルファリンを中止しない方がよいとも考えられる。しかしながら、脳梗塞の危険因子を有さない例や、脳梗塞の既往と年齢（>65歳）、以外の危険因子を有する例で、アブレーション成功が明らかな場合は、3～6ヶ月後にワルファリンを中止することが可能であるとしている<sup>31)</sup>。

## 文 献

1. CAST Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412
2. 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 action on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851
3. 抗不整脈薬ガイドライン委員会編集. 抗不整脈薬ガイドライン-CR-ROM版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念. ライフメデイクム, 東京, 2000
4. 1999-2000年度合同研究班報告:心房細動治療(薬物)ガイドライン *Jap Circ J* 2001; 65(Suppl): 931-978
5. 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. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation* 2001; 104: 2118-2150
6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation* 2006; 114: 700-752
7. Lake RR, Cullen KJ, deKlerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-326.
8. Phillips SJ, Whisnant J, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
10. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
11. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86: 284-288.
12. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
13. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
14. 橋場邦武. 老年者の不整脈. *日老医誌* 1989; 26: 101-110.
15. 北村明彦, 嶋本 喬, 土井光徳, 磯 博康, 宮垣武司, 山海知子ほか. 秋田農村における心房細動に関する疫学的検討—その有所見率, 発生率, 発生要因の推移について—. *日本公衛誌* 1991; 38: 95-105.
16. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, et al. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: An analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol* 2005; 15: 194-196.
17. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2008 (e-Pub)
18. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-795.
19. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 92: 1419-1423.
20. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.
21. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
22. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125.
23. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046.
24. 藤島正敏. 脳血管障害のリスクファクターとしての心疾患. *循環器専門医* 1998; 6: 19-26.
25. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
26. 不整脈薬物療法研究会. 心房細動と血栓塞栓症. 多施設共同調査. *J Cardiol* 1998; 31: 227-238.
27. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France, The ALFA study. *Circulation* 1999; 99: 3028-3025.
28. Tomita F, Kohya T, Sakurai M, Kaji T, Yokoshiki H, Sato M, et al for the Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial

- fibrillation. Analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 653-658.
29. The AFFIRM investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001.
  30. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
  31. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Bleuse SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 710-713.
  32. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-2477.
  33. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959; 58: 59-70.
  34. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 563-70.
  35. Jais P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95: 572-6.
  36. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-66.
  37. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10: 328-35.
  38. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation*. 2004; 109: 828-32.
  39. Shah D, Haïssaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 1631-5.
  40. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2281-9.
  41. Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clémenty J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000; 102: 2463-5.
  42. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; 102: 2619-28.
  43. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-68.
  44. Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, Fukui E, Kasaoka Y, Inoue M, Omata M. Short-term effects of rapid pacing on mRNA level of voltage-dependent K(+) channels in rat atrium: electrical remodeling in paroxysmal atrial tachycardia. *Circulation*. 2000; 101: 2007-14.
  45. Tanabe Y, Chinushi M, Taneda K, Fujita S, Kasai H, Yamaura M, Imai S, Aizawa Y. Recovery of the right atrial effective refractory period after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 1261-4.
  46. Sato T, Mitamura H, Kurita Y, Takeshita A, Shinagawa K, Miyoshi S, Kanki H, Hara M, Takatsuki S, Soejima K, Ogawa S. Recovery of electrophysiological parameters after conversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2001; 79: 183-9.
  47. Aïme-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1577-86.
  48. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003; 108: 1461-8.
  49. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, Hordof A, Fenoglio JJ Jr, Malm JR, Rosen MR. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res*. 1983; 52: 188-99.
  50. 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: 1669-77.
  51. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; 101: 2612-7.
  52. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2197-204.
  53. Kanagaratnam P, Dupont E, Rothery S, Coppen S, Severs NJ, Peters NS. Human atrial conduction and arrhythmogenesis correlates with conformational exposure of specific epitopes on the connexin40 carboxyl tail. *J Mol Cell Cardiol*. 2006; 40: 675-87.
  54. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J*. 2003; 145: 787-94.
  55. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events

- after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1545-7.
56. 外山淳治他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1999-2000年度合同研究班報告）心房細動治療（薬物）ガイドライン. *Jpn Cir J* 2001 ; 65 (Suppl V) : 931-978
  57. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-674
  58. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2185-92
  59. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management.* New York: Raven Press, 1992: 109-25.
  60. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1269-70.
  61. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 2001; 104: 174-80.
  62. Watanabe H, Tanabe N, Makiyama Y, Chopra SS, Okura Y, Suzuki H, Matsui K, Watanabe T, Kurashina Y, Aizawa Y. ST-segment abnormalities and premature complexes are predictors of new-onset atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2006; 152: 731-5.
  63. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 2022-31
  64. Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 712-9.
  65. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S; CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-991.
  66. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1832-9.
  67. Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, Hatada K, Chinushi M, Yamamoto T, Watanabe K, Aizawa Y. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 308: 439-44.
  68. Keer CR, Humphreys KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression of chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489-496
  69. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 1979; 301: 1080-5.
  70. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, Sagara K, Hatano S, Inuma H, Aizawa T, Fu LT. Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. *Circulation.* 2003; 108: 2450-2.
  71. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 64: 233-239.
  72. Alessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and arrhythmias.* Orlando, Grune & Stratton, 1985, p265-275.
  73. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-1886.
  74. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-422.
  75. Saito T, Waki T, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans. Anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 888-894.
  76. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 803-809.
  77. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins. Implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2849-2854.
  78. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, and Olgin JE. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping.

- Circulation 2003; 107: 1816-1821.
79. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 140: 183-188
  80. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation* 1997; 95: 511-521
  81. Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FGS. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept. A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41: 9-18.
  82. Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988; 63: 182-206.
  83. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993; 72: 631-650.
  84. 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.
  85. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
  86. Nattel S, Danshi Li. Ionic remodeling in the heart. Pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000; 87: 440-447.
  87. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246.
  88. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614.
  89. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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 developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354
  90. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2005; 2: 125-31.
  91. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47-52.
  92. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinso WE, Pritchett EL; Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-5.
  93. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1603-5
  94. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, Sheldon R, Talajic M, Dorian P, Newman D. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 2001; 103: 2365-70
  95. 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: 1825-33
  96. 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: 568-72
  97. Katoh T, Iinuma H, Inoue H, Ohe T, Ogawa S, Kasanuki H, Tanabe T, Hayakawa H. Multicenter prospective nonrandomized study of long-term antiarrhythmic drug therapy in patients with tachyarrhythmias: Japanese Antiarrhythmics Long-Term Study-2 (JALT-2 Study). *Jpn Circ J*. 2001; 65: 275-8
  98. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J*. 1999; 137: 686-91
  99. Suttorp 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: 710-3
  100. Abe Y, Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Shimonagata T, Kumagai K, Kim J, Sanada S, Hori M, Hoki N. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. *Circulation*. 1997; 96: 2612-6
  101. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 1986; 17: 622-6
  102. Sakamoto H, Okamoto E, Imataka K, Ieki K, Fujii J. Prediction of early development of chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 1995; 36: 191-9
  103. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 2585-92
  104. Camm AJ, Savelieva I, Baharati S, Lindsay BD, Nattel S,

- Shinagawa K, Chenn SA. Atrial tachycardia, flutter, and fibrillation. In: *Electrophysiological disorder of the heart*. Eds. Sakesena S, Camm AJ, Elsevier, Philadelphia, 2005, p.238-363.
105. J-RHYTHM 試験
106. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50.
107. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J, Liu D, Lan X, Dai Y, Su L, Ling Z, She Q, Luo K, Woo K, Dong J. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841-1846.
108. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; 114: 700-752.
109. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Trop-Pedersen C, on behalf of the TRACE Study Group. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with leftventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 100: 376-380.
110. Lip GYH, Beevers DG. More evidence on blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease and the long-term treatment of hypertension: data from recent clinical trials (CHARM, EUROPA, ValHEFT, HOPE-TOO and SYS-EUR2). *J Hum Hypertens* 2003; 17: 747-750.
111. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CR, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJV, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, on behalf of the CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candestartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
112. McKenna WJ, Alfonso F. Arrhythmias in cardiomyopathies and mitral prolapse. *Prog in Cardiol* 1988; 1: 59-75.
113. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000 年度合同研究班報告) 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Circ J* 2001 ; 65 suppl. V : 931-978.
114. Pollick C. Muscular subaortic stenosis: hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982; 307: 997-999.
115. Hamada M, Sigematsu Y, Ikeda S, Hara Y, Okayama H, Kodama K, Ochi T, Hiwada K. Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline. A new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
116. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Monotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903-906.
117. Nakazawa H, Lythall DA, Noth J, Ishikawa N, Sugino K, Ito K, Hardman SMC. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000; 21: 327-333.
118. Herringa J, van der Kuip DAA, Hoffman A, Kors A, van Herpen G, Stricker BHCh, Stijnen T, Lip GYH, Witteman JCM. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.
119. 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 2004 ; 68 (Suppl. IV) : 1153-1219.
120. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*2001; 285: 2864-2870.
121. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Arch Intern Med* 1992; 116: 1-5.
122. Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; European Atrial Fibrillation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Candian Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Prevention in Atrial Fibrillation Study. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-1320.
123. American College of Physicians. Guidelines for medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994; 121: 54-55.
124. Prystowsky EN, Benson W. Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg Naccarelli GV, Wyse G. 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.
125. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. *Eur Heart J* 2001; 22: 458-464.
126. Colombo SFBM, Ragni N. Maternal arrhythmias during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 244-253.
127. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954; 16: 189-194.
128. Brand FN, Abbot RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453.
129. Kopecsky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Chu CP, Ilstrup DM, Chesebro JH, Whisnant JP. Lone atrial fibrillation in elderly persons. A marker for cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1118-1122.

130. 小田倉弘典, 伊藤明一. 孤立性心房細動. 心房細動・粗動・頻拍 (早川弘一, 笠貫宏編). 医学書院, 東京. 1999; p.288-292.
131. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050-3056.
132. Frost L. Lone atrial fibrillation. Good, bad, or ugly? *Circulation* 2007; 115: 3040-3041.
133. 杉 薫. 肝・腎障害の不整脈 (透析患者を含む). 抗不整脈薬のすべて. 第2版 (小川 聡, 大江 透, 井上 博編). 先端医学社, 東京. 2003; p.267-275.
134. 小川 聡. 抗不整脈薬ガイドライン. CD-ROM版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念. ライフメディアコム, 東京. 2000. p.26-28
135. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, et al: Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 356: 1789-94, 2000
136. The 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.
137. Vincent E, Hagens A, Adelita V, Ranchor, Eric LP, Van Sonderen, Hans A, Bosker, Tsjerk Kingma, C Van Gelder: Quality of Life in persistent atrial fibrillation in the RACE study. *Circulation* 2002; 106(19) II 634.
138. 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*, 2003; 41: 1690-1696
139. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.: Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030
140. 1999-2000年度合同研究班: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン. *Jpn Circ J* 65 (suppl V): 931-973, 2001
141. 2005年度合同研究班: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2006年改訂版) <https://center.umin.ac.jp/oasis/jcs/supplement/index.htm>
142. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004年度合同研究班報告) 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン. *Circ J* 69 (Suppl IV): 1267-1328, 2005
143. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262
144. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996; 348: 633-638.
145. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, Irokawa M, Nakayama T, Shimada K.: The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1634-1640
146. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al.: D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006; 109: 59-65.
147. 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
148. Atrial Fibrillation Investigators: The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 157: 1237-1240, 1997
149. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 147-157
150. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL: Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 109: 45-51.
151. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-647
152. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al.: Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 651-656
153. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674-681
154. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE: An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-546
155. Yamaguchi T for Japanese NVAf-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter prospective randomized trial. *Stroke* 2000; 31: 817-821
156. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188
157. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638
158. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe

- GD, et al. FibrinD-Dimer and beta-Thromboglobulin as Markers of Thrombogenesis and Platelet Activation in Atrial Fibrillation: Effects of Introducing Ultra-Low-Dose Warfarin and Aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425-431
159. Wakita M, Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Effects of anticoagulation on infarct size and clinical outcome in acute cardioembolic stroke. *Angiology* 2002; 53: 551-556
160. Inoue H: Under-use of warfarin for patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan. *Intern Med* 2004; 43: 529-530
161. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451
162. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (Active W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912
163. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: The stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539
164. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 429S-456S
165. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC: Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in atrial fibrillation investigators. Neurology* 1996; 43: 32-36
166. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al.: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-5
167. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Willbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 36D-45D
168. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-95
169. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982; 104: 617-21
170. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307-16
171. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1092-10
172. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 435-9
173. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, et al. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1199-202
174. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1125-9
175. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509-13
176. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al: Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20
177. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of 'common' atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996; 110: 1001-3
178. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 962-6
179. Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-1616,
180. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res* 2006; 118: 290
181. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW: Can warfarin be continued during dental extraction? Result of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-252
182. 森本佳成, 丹羽 均, 米田卓平, 木村和美, 矢坂正弘, 峰松一夫: 抗血栓療法施行患者の抜歯における出血管理に関する検討. *口科誌* 2004; 53: 74-80
183. 牧浦倫子, 矢坂正弘, 峰松一夫: 抗凝固療法中患者の抜歯時の出血管理. *脳卒中* 2005; 27: 424-427
184. 森本佳成, 丹羽 均, 米田卓平, 鳥袋善夫, 北村正博, 村上伸也, 他: 抗血栓療法施行患者の歯科治療における出血管理に関する研究. *日本歯科医学会誌* 2006; 25: 93-98
185. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D: Does

- Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures? JADA 2000; 131: 331-335
186. 矢坂正弘, 峰松一夫, 木村和美, 長東一行, 成富博章, 牧浦倫子, 他: 抜歯時のワルファリン管理に関するアンケート調査. 日本医事新報 2003; 4124: 21-25
  187. 矢坂正弘, 岡田 靖, 井上 亨, 吉川博政, 朔 元則: 福岡市内の病院勤務医師・歯科医師を対象とする抜歯時の抗血栓療法に関するアンケート調査. 脳と神経 2006; 58: 857-863
  188. 矢坂正弘, 岡田 靖, 井上 亨, 吉川博政, 朔 元則: 観血的な医学的処置時の抗血栓療法の管理に関する研究. 一全国アンケート調査結果一. Brain and Nerve 2007; 59: 871-876
  189. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG, et al.: Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. Ophthalmology 110: 1784-1788, 2003
  190. 矢坂正弘, 岡田 靖, 江内田寛, 高橋成輔, 山口武典: 白内障手術時の抗血栓療法管理に関するアンケート調査. 日本医事新報 4382: 74-75, 2008
  191. 矢坂正弘: アスピリン, 抗血小板薬休薬のタイミング. 抜歯, 手術など. Progress in Medicine 2005; 25: 404-410
  192. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al.: ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary and recommendations. A report of the American Colloge of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). Circulation 1991; 100: 1464-1480
  193. 第一製薬株式会社: パナルジンを安心してお使いいただくために. パナルジン適正使用情報. (池田康夫, 塚田理康, 原田敬之, 他, 監修). 第一製薬株式会社, 東京, pp110, 2002年
  194. Yasunaga K, Mase K: Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. Arzneimittelforschung 35 (7A): 1189-1192, 1985
  195. 小越和栄, 金子榮藏, 多田正大, 峯 徹哉, 芳野純治, 矢作直久, 他: 内視鏡時の抗凝固, 抗血小板薬使用に関する 指 針. Gastroenterological Endoscopy 2005; 47: 2691-2695
  196. 峰松一夫, 矢坂正弘, 豊田一則: 脳血栓療法中に発生する出血性合併症, 特に脳外内出血の実体と対策に関する研究. 脳卒中 2006; 28: 477-480
  197. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. Thromb Haemost 2003; 89: 278-283
  198. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thromb Res. 2002; 108: 25-30
  199. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K: Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. Thromb Res. 2005; 115: 455-459
  200. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, et al.: Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. Mayo Clin Proc 2007; 82: 82-92
  201. Kenet G, Walden R, Eldada A, Martinowitz U: Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. Lancet. 1999; 354: 1879
  202. Mayer SA, Brun NC, Beqtrup K, Broderick J, Davis S, Diringner MN, et al.: Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2005; 352: 777-785
  203. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringner MN, Skolnick BE, et al.; Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators: Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. Stroke. 2005; 36: 74-79
  204. 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊: V-1. 妊婦への使用 (禁忌). In 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊 (編): Warfarin適正使用情報第3版. Pp107-109. エーザイ株式会社, 東京, 2007
  205. 上塚芳郎, 東館紀子, 青崎正彦ら. 人工弁置換後妊娠・分娩例の21名, 24妊娠の予後に関する研究. Journal of Cardiol 1990; 20: 929
  206. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V) Am Heart J 2003; 146: 431-8
  207. Rawles JM: What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? Br Heart J 1990; 63: 157-161
  208. Galve E, Rius T, Ballester R, et al: Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1079-1082
  209. Lundstrom T, Ryden L: Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 86-90
  210. DAAF trial group: Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. Eur Heart J 1997; 18: 649-654
  211. 円城寺由久, 杉 薫, 笠尾昌史, 他: 発作性心房細動への直流通電除細動に対する塩酸アプリンジンの効果. 呼吸と循環 1996; 44: 1287-1291
  212. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al: The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1722-1727
  213. Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al: A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. Int

- J Cardiol 1994; 43: 305-313
214. Donovan KD, Power BM, Hockings BEF, et al: Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693-697
  215. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, et al: Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the sotalol-digoxin-quinidine trial). *Am J Cardiol* 1995; 76: 495-498
  216. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al: Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649-1654
  217. Okishige K, Fukunami M, Kumagai K, et al: Pharmacological conversion of persistent atrial fibrillation into sinus rhythm with oral pilsicainide: pilsicainide suppression trial for persistent atrial fibrillation II. *Circ J* 2006; 70: 657-661
  218. Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, et al, for the PSTAF investigators: Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on Atrial Fibrillation). *Am J Cardiol* 1996; 78: 694-697
  219. 外山淳治, 三浦 傳, 竹越 囊, 他: 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65 (Suppl V): 931-998
  220. 児玉逸雄, 相澤義房, 井上 博, 他: 不整脈薬物治療に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68 (Suppl IV): 981-1078
  221. 日本心電学会, 抗不整脈薬ガイドライン委員会報告: Sicilian Gambitに基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成へ向けて. *心電図* 1997; 17: 191-197
  222. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al: Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 58-61
  223. Perelman MS, McKenna WJ, Rowland E, et al: A comparison of bepridil with amiodarone in the treatment of established atrial fibrillation. *Br Heart J* 1987; 58: 339-344
  224. Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al: Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 44-48
  225. Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, et al: Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 92: 472-475
  226. The AFFIRM Investigators. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33
  227. Tieleman RG, Blaauw Y, Van Gelder IC, DeLangen CDJ, de Kam PJ, Grandjean JG, Patberg KW, Bel KJ, Allessie MA, Crijns HJGM. Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1999; 100: 1836-42
  228. Demircan C, Cikrikler HI, Engindeniz Z, Atar CN, Guler V, Unlu EO, Ozdemir B. Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation. *Emerg Med* 2005; 22: 411-4
  229. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63: 225-7
  230. Galun E, Flugelman MY, Glickson M, Eliakim M. Failure of long-term digitalization to prevent rapid ventricular response in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Chest* 1991; 99: 1038-40
  231. Olshansky B, Rosenfield LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neil G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene L, and the AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1201-8
  232. Farshi R, Kistner D, Sarma JSM, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-10
  233. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JGF. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-51
  234. Hoekstra BP, Diks CG, Allessie MA, DeGoede J. Spatial correlation analysis of the pharmacological conversion of sustained atrial fibrillation in conscious goats by cibenzoline. *Arch Physiol Biochem* 2000; 108: 332-48
  235. Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, Ashihara T, Namba T, Kubota T, Sugi K, Hirai H. Widening of the excitable gap and enlargement of the core of reentry during atrial fibrillation with a pure sodium channel blocker in canine atria. *Circulation* 2003; 107: 905-10
  236. Kumagai K, Tojo H, Noguchi H, Yasuda T, Ogawa M, Nakashima H, Zhang B, Saku K. Effects of the Na channel blocker pilsicainide on the electrophysiologic properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1396-1401
  237. 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 小和田真玄, 富田泰史, 蓬田邦彦, 奥村 謙: 発作性心房細動例における発症時間帯とピルジカイニドの長期再発予防効果との関連. *J Cardiol* 2001; 38: 211-7
  238. Sato T, Wu B, Kiyosue T, Arita M. Effects of cibenzoline, a new class Ia anti-arrhythmic drugs, on various membrane ionic currents and action potentials of guinea-pig ventricular cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 350: 167-173
  239. Wang DW, Kiyosue T, Sato T, Arita M. Comparison of the effects of class I antiarrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide, on the delayed rectifier K current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 893-903
  240. 島田 恵, 横塚 仁, 井上宗信, 小山卓史, 小玉博明, 鈴木喜之, 大木貴博, 木村謙介, 真鍋知宏, 大橋成孝, 赤石誠, 三田村秀雄, 小川 聡: コハク酸シベンゾリン単回経口投与による発作性心房細動停止効果. *心電図* 2006; 26: 710-9

241. Komatsu T, Sato Y, Tachibana H, Nakamura M, Horiuchi D, Okumura K. Randomized crossover study of the long-term effects of pilsicainide and cibenzoline in preventing recurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: influence of the duration of arrhythmia before therapy. *Circ J* 2006; 70: 667-72
242. 渡辺英一, 荒川友晴, 内山達司, 可児 篤, 加藤千雄, 児玉逸雄, 菱田 仁: I 群抗不整脈薬による発作性心房細動の予防: 概日リズムを考慮した薬剤の使い分け. *心電図* 2003; 23: 45-52
243. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the pill-in-the-pocket approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-91
244. Atarashi H, Ogawa S, Inoue H, Hamada C for the Flecainide Atrial Fibrillation Investigators. Dose-response effect of flecainide in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and/or flutter monitored with trans-telephonic electrocardiography: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Circ J* 2007; 71: 294-300
245. 小松 隆, 中村 紳, 蓬田邦彦, 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 停止効果・長期予防効果. *心臓* 2001; 33: 29-35
246. 堀内大輔, 小松 隆, 中村紳他: 発作性/持続性心房細動例における disopyramide の停止ならびに長期予防効果: 層別解析による比較検討. *心臓* 2005; 37 (suppl 4): 52-61
247. Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852-8
248. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77: 53A-59A
249. 新 博次, 遠藤康実, 野村敦宣, 小林義典, 斎藤寛和, 井野 威, 早川弘一, 小野寺威夫, 高野仁司, 洪 基哲, 大村和子: 高用量 Aprindine 静注による発作性心房細動停止効果. *Therapeutic Res* 1996; 17: 399-403
250. Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002; 66: 553-6
251. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992; 117: 141-50
252. Toeda T, Susa R, Saigawa T, Abe T, Yamaguchi Y, Fuse K, Muooka H. A case of sinus pause due to the proarrhythmia of pilsicainide. *Jpn Heart J*. 2000; 41: 405-10
253. 松本克己, 住田晋一, 石川利之, 松下浩平, 小林 司, 大楠泰生, 山川陽平, 中川 毅, 仲澤一郎, 持田康行, 海老名俊明, 内野和顕, 木村一雄, 梅村 敏: 発作性心房細動に対しピルジカイニドを投与後に心室細動が生じた Brugada 症候群の 1 例. *J Cardiol* 2003; 42: 227-34
254. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-7
255. Reisinger J, Gatterer E, Heinze H, Wiesinger K, Zeindhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450-4
256. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003; 107: 1440-6
257. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD, for the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-72
258. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20
259. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-9
260. 上山裕也. I 群薬抗不整脈薬アプリンジンの慢性心房細動に対する除細動効果及び再発予防効果の検討. *Ther Res* 1998; 19: 3261-3267
261. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation* 2007; 116: 1449-1457
262. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31
263. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, and Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-57
264. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-46
265. Li D, Benardeau A, Nattel S. Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 104-12
266. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober 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: 292-6
267. 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 Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-9
268. Singh SN, Poole J, Anderson J, Hellkamp AS, Karasik P, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, and SCD-HeFT Investigators. Role of amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J* 2006; 152: 974.e7-e11
269. Mooss AN, Wurdeman RL, Sugimoto JT, Packard KA, Hilleman DE, Lenz TL, Rovang KS, Arcidi JM, Mohiuddin SM. Amiodarone versus sotalol for the treatment of atrial fibrillation after open heart surgery: The Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 641-8
270. Li Y, Love ML, Putkey JA, Cohen C. Bepridil opens the regulatory N-terminal lobe of cardiac troponin C. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2000; 97: 5140-5
271. Kimura M, Ogawa H, Wakeyama T, Takaki A, Iwami T, Hadano Y, Miyazaki Y, Shimizu A, Matsuzaki M. Cardioversion of amiodarone-insensitive atrial fibrillation by bepridil in heart failure: two case reports. *J Cardiol* 2006; 48: 359-65
272. 庭野慎一, 深谷英平: 低心機能例の発作性心房細動に対するアプリンジンの効果: 自覚発作頻度を指標としたアミオダロンとのCross-Over比較. *Ther Res* 2006; 27: 709-713
273. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83
274. Atarashi H, Inoue H, Hiejima M, Hayakawa H for the PSTAF Investigators Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on Atrial Fibrillation). *Am J Cardiol* 1996; 78: 581-583.
275. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
276. Capucci A, Boriani G, Butto GL, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-505.
277. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, Bottoni N, Paparella N, Fuca G, Brignole M, Cappato R. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 548-553.
278. 戸叶隆司, 中里祐二, 土屋洋人, ほか. 発作性心房細動に対する経口Cibenzoline単回投与による発作時薬理学的除細動に関する検討. *J Arrhythmia* 2006; 22 (suppl): 228.
279. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503-506.
280. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649-654.
281. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, Milvio E, Annoni P. A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 277-283.
282. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda L, Van Wijk L, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJJ, for the Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart* 1998; 568-575.
283. Singh S, Saini RK, DiMarco J, Kluger J, Gold R, Chen YW. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group
284. Jais P, Peng JT, Shah DC, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000; 11: 623-625
285. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *American Heart Journal.* 2006; 152: 86-92.
286. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 331-336
287. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 671-676.
288. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, et al. Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. The J-RHYTHM II study design for the investigation of upstream therapy for

- atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 1318-1321.
289. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation*. 2001; 104: 2886-2891.
  290. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*, 2004; 62: 105-111.
  291. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 406-26.
  292. Gaita F, Riccardi R, Calò L, et al: Atrial Mapping and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Idiopathic Atrial Fibrillation. *Electrophysiological Findings and Ablation Results: Circulation* 1998; 97: 2136-45.
  293. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107: 3176-83.
  294. Haïssaguerre M, Dipen C, Shah DC, et al: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-65.
  295. Dill T, Neumann T, Ekinçi O, et al: Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 845-50.
  296. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107: 2710-2716.
  297. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 110: 2090-6.
  298. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; 354: 934-41.
  299. 家坂義人：肺静脈起源心房細動について（臨床編）—カテーテルアブレーション。心電図2004; 24：214-219,
  300. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2044-53.
  301. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, Trombetta I, Negrao CE, Sosa E. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 114: 876-85.
  302. Hocini M, Jais P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Sacher F, Reuter S, Clementy J, Haïssaguerre M. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation*. 2005; 112: 3688-96.
  303. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002; 106: 1256-62.
  304. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105: 1077-81.
  305. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 2634-40.
  306. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-5.
  307. Oral H, Chugh A, Good E, Iqbal P, Elmouchi D, Tschopp DR, Reich SS, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005; 2: 1165-72.
  308. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavée C, Bordacher P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83.
  309. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 146-50.
  310. Neumann T, Erdogan A, Dill T, Greiss H, Berkowitsch A, Sperzel J, Kuniss M, Kurzidim K, Hamm CW, Pitschner HF. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006; 8: 495-8.
  311. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, Reich S, Iqbal P, Elmouchi D, Tschopp D, Wimmer A, Dey S, Crawford T, Pelosi F Jr, Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; 114: 759-65.
  312. Di Biase L, Fahmy TS, Wazni OM, Bai R, Patel D, Lakkireddy D, Cummings JE, Schweikert RA, Burkhardt JD, Elayi CS, Kanj M, Popova L, Prasad S, Martin DO, Prieto L,

- Saliba W, Tchou P, Arruda M, Natale A. Pulmonary vein total occlusion following catheter ablation for atrial fibrillation: clinical implications after long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2493-9.
313. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Kilikaslan F, Saad E, Natale A. Brief communication: atrial-esophageal fistulas after radiofrequency ablation. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 572-4.
314. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Clementy J, Haissaguerre M, Ross DL, Packer DL, Jais P. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2498-503.
315. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953-60.
316. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-44.
317. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84: 1924-37.
318. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003; 107: 2932-7.
319. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation.* 2006; 113: 2082-8.
320. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, et al. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996; 224: 267-73.
321. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RD, Lappas DG. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 473-84.
322. Kosakai Y, Kawaguchi AT, Isobe F, Sasako Y, Nakano K, Eishi K, Kito Y, Kawashima Y. Modified maze procedure for patients with atrial fibrillation undergoing simultaneous open heart surgery. *Circulation.* 1995; 92 (9 Suppl): II 359-64.
323. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2016-21.
324. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 147-57.
325. Suwalski P, Suwalski G, Doll N, Majstrak F, Kurowski A, Suwalski KB. Epicardial beating heart off-pump ablation of atrial fibrillation in non-mitral valve patients using new irrigated bipolar radiofrequency technology. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1876-9.
326. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 111: 240-3.
327. Chan PS, Vijan S, Morady F, Oral H. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2513-20.
328. Perez FJ, Wood MA, Schubert CM. Effects of gap geometry on conduction through discontinuous radiofrequency lesions. *Circulation.* 2006; 113: 1723-9.