透析患者における心房細動の臨床的特徴

藤井 秀毅^{*1} 吉矢 邦彦^{*2} 金 鐘 一^{*3} 阿部 貴弥^{*1}梅津 道夫^{*1} 深川 雅史^{*1}神戸大学代謝機能疾患治療部・腎臓内科^{*1} 原泌尿器科病院腎臓内科^{*2}愛仁会千船病院内科^{*3}

key words: 心房細動, 脳梗塞, 抗凝固療法, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬
〈要旨〉

心房細動を持つ透析患者の特徴について検討を行った。対象は外来透析療法を施行されている心房細動を有する患者 29 例 (心房細動群) とこれらと透析歴に差がない正常洞調律の患者 30 例 (コントロール群) であった。これら 2 群に関して、血液データ、患者背景を調べ比較検討を行った。さらに心房細動のタイプにより比較検討を行った (慢性心房細動: 12 例, 一過性心房細動: 17 例)。心房細動群ではコントロール群に比して、年齢 ($p=0.040$), 左房径 ($p=0.001$), 弁膜症の合併率 ($p=0.023$), 脳梗塞の合併率 ($p=0.003$) が有意に大きく, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I), アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の投与率 ($p=0.017$) が有意に低かった。心房細動のタイプによる比較では, 慢性心房細動の方が透析歴 ($p=0.049$) が有意に長く, 左房径 ($p=0.019$), 弁膜症の合併率 ($p=0.001$) に関して有意に大きかった。また慢性心房細動群で脳梗塞を発症した症例は抗血栓療法が不十分であり, 一過性心房細動群で抗不整脈薬を投与されている症例のリズムコントロールは不良であった。以上より, 透析患者における心房細動発症には年齢, 透析期間, 弁膜症の関与が考えられた。また, その管理においてはリズムコントロールは困難であり, 発症抑制には ACE-I, ARB の投与が関係している可能性が推測された。

Clinical features of dialysis patients with atrial fibrillation

Hideki Fujii^{*1}, Kunihiro Yoshiya^{*2}, Jong Il Kim^{*3}, Takaya Abe^{*1}, Michio Umezu^{*1},
Masafumi Fukagawa^{*1}Division of Nephrology and Dialysis Center, Kobe University Graduate School of Medicine^{*1}; Division of Nephrology, Hara Hospital^{*2}; Department of Internal Medicine, Chibune Hospital^{*3}

Our study was to elucidate the feature of dialysis patients with atrial fibrillation (AF). We examined patients with (AF group; $n=29$) and without AF (control group; $n=30$) who underwent dialysis therapy in our institution. The duration of dialysis was comparable between the two groups. We evaluated their clinical characteristics, laboratory data and echocardiographic parameters. Age ($p=0.040$), left atrial diameter (LAD) ($p=0.001$), presence of valvular disease ($p=0.023$) and old cerebral infarction (OCI) ($p=0.003$) were significantly greater and the number of patients prescribed angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) or angiotensin II receptor blocker (ARB) was significantly smaller in the AF group. Furthermore, the duration of dialysis ($p=0.049$), LAD ($p=0.019$) and presence of valvular disease ($p=0.001$) were significantly greater in patients with chronic AF ($n=12$) than in those with paroxysmal AF ($n=17$). In the AF group, anticoagulant therapy was insufficient in patients with OCI. In addition, rhythm control was poor in patients with paroxysmal AF despite the administration of antiarrhythmic drugs.

These findings suggest that age, the duration of dialysis therapy and presence of valvular disease contribute to the occurrence of AF in dialysis patients. We consider that it is difficult for patients with AF to undergo rhythm control therapy. Furthermore, we suggest that ACE-I and ARB might be associated with the prevention of AF in dialysis patients.

藤井 秀毅 神戸大学代謝機能疾患治療部・腎臓内科 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

Hideki Fujii Tel: 078-382-6500 Fax: 078-382-6509

〔受付日: 2006 年 8 月 16 日, 受理日: 2006 年 10 月 26 日〕

緒 言

毎年増え続ける透析患者において、心合併症は死亡の最大の原因である。その心合併症の中でも対応に難渋するのが不整脈であり、そしてその中で一番多く直面するのが心房細動である。心房細動を有する一般の患者では血栓症が一番問題となるが、透析患者では透析中の胸部症状や血圧低下が治療の妨げとなり、臨床の現場では大きな問題となる。そのため透析患者において心房細動の特徴をとらえ、適切な治療、管理を行うことが重要であると考えられる。

今回われわれは、透析患者における心房細動の頻度を調べ、心房細動のない透析患者との比較検討、また一過性心房細動と慢性心房細動の比較検討を行ったので、これらについて若干の文献的考察を加え報告することとする。

I. 対象と方法

われわれの関連病院2施設において外来維持透析治療を受ける患者323名の中で、心房細動を有する患者29名(9.0%)を心房細動群とした(透析歴: 8.2 ± 7.7 年)。また、これらの施設で同様に透析治療を受け、透析歴、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患などの基礎疾患に有意差のない正常洞調律患者30名をコントロール群とした(透析歴: 8.0 ± 5.5 年)。さらに心房細動群をそのタイプにより、慢性心房細動群(12名)と一過性心房細動群(17名)に分けた。慢性心房細動はACC/AHA/ESCガイドライン¹⁾の持続性心房細動(persistent AF)、永続性心房細動(permanent AF)を含めたもの、一過性心房細動はこのガイドラインのparoxysmal AFとした。血液検査所見では透析施行前、Kに関しては前後に採血を行い、測定を行っ

た。透析前後の血圧は透析開始前と終了後、10分間の安静後に測定した。体重増加率(%ΔBW)はdry weightに対する体重の増加量をdry weightで除して求めた。これらのデータはいずれも2週間(計6回)の平均値を求め、解析データとして採用した。心エコーに関しては非透析日の午前中に施行した。なお、大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症と、大動脈弁逆流症、僧帽弁逆流症のうちIII/IV度以上のものを弁膜症とした。

統計解析では、2群間の比較は χ^2 検定、Student's t検定を実施し、有意水準を <0.05 とした。

II. 結 果

1. 心房細動群、コントロール群における患者背景、血液検査成績の比較

慢性腎不全の原因となった基礎腎疾患は心房細動群、コントロール群ともに有意な差は認めず、ともにその頻度は慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症の順番であった(図1)。2群において、BMI、喫煙に関しては有意差を認めなかったが、年齢のみ、心房細動群が 68 ± 7 歳とコントロール群(63 ± 11 歳)に比して有意に高齢であった。血液検査成績に関しては、ヘマトクリットは心房細動群の方がコントロール群に比して有意に高値を示していたが、その他の検査成績は有意差を認めなかった(表1)。

2. 心房細動群、コントロール群における脳梗塞、弁膜症の合併率、アンジオテンシンII変換酵素阻害薬(ACE-I)/アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の使用状況の比較

脳梗塞の既往に関しては心房細動群が有意に高率であった。また、弁膜症の合併率に関しても心房細動群の方が有意に高率であった。これら2群のACE-I/ARBの投与状況を調べてみたところ、心房細動群では29例中3例と有意に投与率が低かった(表1)。

図 透析患者の基礎腎疾患(心房細動群とコントロール群)

CGN: 慢性糸球体腎炎, DM: 糖尿病性腎症, NSC: 腎硬化症

表 1 心房細動群 (AF) とコントロール群 (Control) における臨床背景

	AF (n=29)	Control (n=30)	<i>p</i>
年齢 (歳)	68±7	63±11	0.040
性別 (男/女)	22/7	21/9	0.444
Body mass index (kg/m ²)	21.0±3.7	22.3±3.5	0.163
喫煙 (%)	20 (69)	14 (47)	0.086
透析歴 (年)	8.2±7.7	8.0±5.5	0.594
高血圧 (%)	23 (79)	25 (83)	0.698
糖尿病 (%)	8 (28)	13 (43)	0.213
高脂血症 (%)	7 (24)	5 (17)	0.485
冠動脈疾患 (%)	8 (28)	6 (20)	0.502
陳旧性脳梗塞 (%)	11 (38)	2 (7)	0.003
弁膜症 (%)	10 (35)	3 (10)	0.023
ACE-I/ARB 投与 (%)	3 (10)	11 (37)	0.017
Albumin (g/dL)	3.7±0.5	3.8±0.4	0.558
Total cholesterol (mg/dL)	158.6±34.9	160.9±33.4	0.796
HbA1c (%)	6.3±1.1	6.0±1.0	0.507
Hematocrit (%)	34.9±3.8	31.5±3.7	0.001
Ca (mg/dL)	9.2±0.5	9.4±1.3	0.223
P (mg/dL)	5.4±1.2	5.6±1.2	0.554
Ca×P (mg ² /dL ²)	48.6±11.2	54.9±13.9	0.062
intact PTH (pg/mL)	180.6±158.3	248.6±253.4	0.223

HbA1c : hemoglobin A1c, intact PTH : intact parathyroid hormone

Values are means±SD.

表 2 心房細動群 (AF) とコントロール群 (Control) における透析データ

	AF	Control	<i>p</i>
N	29	30	
Pre-Systolic BP (mmHg)	151.6±21.3	154.6±19.3	0.576
Pre-Diastolic BP (mmHg)	76.2±11.1	84.3±10.7	0.007
Post-Systolic BP (mmHg)	134.1±20.4	140.4±19.3	0.232
Post-Diastolic BP (mmHg)	75.3±12.2	76.7±9.1	0.632
Pre-K (mEq/L)	5.1±0.7	4.9±0.4	0.132
Post-K (mEq/L)	3.7±0.5	3.5±0.2	0.073
ΔK (mEq/L)	1.4±0.4	1.3±0.4	0.311
ΔBW (%)	4.9±1.4	4.6±1.7	0.451
CTR (%)	52.6±5.1	50.7±5.3	0.205

Pre-Systolic BP : 透析前収縮期血圧, Pre-Diastolic BP : 透析前拡張期血圧,
Post-Systolic BP : 透析後収縮期血圧, Post-Diastolic BP : 透析後拡張期血圧,
Pre-K : 透析前 K 値, Post-K : 透析後 K 値, ΔK : K 変化量, ΔBW : 体重増加
率, CTR : 心胸比.

Values are means±SD.

3. 心房細動群, コントロール群での透析データ, 心エコーデータの比較

血圧に関しては, 透析前の拡張期血圧がコントロール群の方が有意に高値であったが, 透析前後の収縮期血圧, 透析後の拡張期血圧は有意な差は認めなかった. K に関しては, 透析前後の K 値, また透析前後での K 変化量 (ΔK) は有意な差は認めなかった. %ΔBW についても有意差は認めず, X 線上の CTR も心房細動群の方がやや大きいものの有意差は認めなかった (表 2).

心エコーデータでは心房細動群の方が有意に左房径 (LA) が大きいものの, 左室拡張末期径 (LVDd), 左室収縮末期径 (LVDs), 壁厚, 収縮能などその他のパラメーターに関しては 2 群で有意差は認めなかった (表 3).

4. 慢性心房細動群, 一過性心房細動群での患者背景, 血液検査成績の比較

BMI, 喫煙, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 冠動脈疾患の合併に関しては有意差は認めなかったが, 透析歴は, 慢性心房細動群が一過性心房細動群に比して有意

に長かった。血液検査成績に関しては慢性心房細動群の方が総コレステロール値が有意に高値であったが、その他のデータに関しては有意差を認めなかった（表4）。

5. 慢性心房細動群、一過性心房細動群における脳梗塞、弁膜症の合併率、ACE-I/ARBの使用状況の比較

ACE-I/ARBの使用、脳梗塞の既往に関しては有意差を認めなかったが、弁膜症の合併率に関しては慢性心房細動群が有意に高率であった（表4）。

表3 心房細動群（AF）とコントロール群（Control）における心エコーデータ

	AF	Control	<i>p</i>
N	29	30	
LVDd (mm)	46.7±7.3	47.4±7.0	0.706
LVDs (mm)	30.2±6.9	30.3±7.9	0.981
IVST (mm)	12.3±2.5	12.3±2.0	0.949
LVPWT (mm)	11.7±2.1	12.2±2.0	0.456
FS (%)	35.7±9.0	36.4±8.1	0.742
LAD (mm)	44.8±7.1	38.1±5.6	0.001

LVDd：左室拡張末期径，LVDs：左室収縮末期径，IVST：心室中隔厚，LVPWT：左室後壁厚，FS：左室内径短縮率，LAD：左房径。
Values are means±SD.

6. 慢性心房細動群、一過性心房細動群での透析データ、心エコーデータの比較

透析データに関しては2群でどれも有意差は認めなかった（表5）。心エコーデータに関してはLAが慢性心房細動群で有意に大きかったが、その他のパラメーターはいずれも有意差は認めなかった（表6）。

7. 一過性心房細動群でのリズムコントロールの状況

一過性心房細動群17例のうちリズムコントロールのため抗不整脈薬が投与されているのは8例であった。その投薬内容はジソピラミド4例、ピルジカイニド3例、アブリンジン3例、プロパフェノン1例、ベプリジル1例（併用も含む）であった。抗不整脈薬の使用は循環器内科にコンサルトの上の使用であり、禁忌に近い扱いを受けているピルジカイニドの使用に関しては、25～50 mg を非透析日のみ隔日投与、使用開始時は薬物血中濃度と心電図でのQT時間を1回/週チェック、安定後は月に1回これらをチェックすることとしていた。しかしながら抗不整脈薬使用にもかかわらず、これらのうち6例（75%）が少なくとも5回以上、透析中に心房細動を発症していた。

8. 心房細動群での脳梗塞合併症例における発症時期と抗血栓療法状況

心房細動群での脳梗塞合併症例11例の発症時期は、透析導入前の発症が3例、導入後の発症が8例であっ

表4 慢性心房細動群（CAF）と一過性心房細動群（PAF）における臨床背景

	CAF (n=12)	PAF (n=17)	<i>p</i>
年齢（歳）	67±8	70±6	0.254
性別（男/女）	11/1	11/6	0.101
Body mass index (kg/m ²)	21.5±4.9	20.6±2.6	0.523
喫煙（%）	9 (75)	11 (65)	0.572
透析歴（年）	11.2±8.5	5.5±5.3	0.049
高血圧（%）	9 (75)	14 (82)	0.645
糖尿病（%）	4 (33)	4 (24)	0.577
高脂血症（%）	5 (42)	2 (12)	0.068
冠動脈疾患（%）	5 (42)	3 (18)	0.165
陳旧性脳梗塞（%）	6 (50)	5 (29)	0.277
弁膜症（%）	8 (67)	2 (12)	0.001
ACE-I/ARB投与（%）	1 (8)	2 (12)	0.775
Albumin (g/dL)	3.7±0.5	3.8±0.3	0.506
Total cholesterol (mg/dL)	179.8±38.4	144.8±24.9	0.007
HbA1c（%）	6.0±1.1	5.8±1.0	0.401
Hematocrit（%）	34.0±2.8	35.6±4.4	0.277
Ca (mg/dL)	9.0±0.6	9.0±0.4	0.998
P (mg/dL)	5.4±1.4	5.4±1.2	0.978
Ca×P (mg ² /dL ²)	48.5±12.1	48.7±11.0	0.960
intact PTH (pg/mL)	175.2±149.7	184.4±168.5	0.880

HbA1c：hemoglobin A1c，intact PTH：intact parathyroid hormone
Values are means±SD.

表 5 慢性心房細動群 (CAF) と一過性心房細動群 (PAF) における透析データ

	CAF	PAF	<i>p</i>
N	12	17	
Pre-Systolic BP (mmHg)	147.1±23.4	154.8±19.8	0.706
Pre-Diastolic BP (mmHg)	75.6±11.4	77.2±11.1	0.728
Post-Systolic BP (mmHg)	138.8±14.2	127.5±26.2	0.144
Post-Diastolic BP (mmHg)	78.2±8.6	70.8±15.6	0.120
Pre-K (mEq/L)	5.1±0.7	5.1±0.6	0.900
Post-K (mEq/L)	3.9±0.5	3.7±0.5	0.308
ΔK (mEq/L)	1.2±0.3	1.5±0.5	0.087
ΔBW (%)	5.1±1.7	4.7±1.2	0.451
CTR (%)	54.7±3.6	51.0±5.6	0.059

Pre-Systolic BP：透析前収縮期血圧, Pre-Diastolic BP：透析前拡張期血圧,
Post-Systolic BP：透析後収縮期血圧, Post-Diastolic BP：透析後拡張期血圧,
Pre-K：透析前 K 値, Post-K：透析後 K 値, ΔK：K 変化量, ΔBW：体重増加
率, CTR：心胸比.

Values are means±SD.

表 6 慢性心房細動群 (CAF) と一過性心房細動群 (PAF) における心エコーデータ

	CAF	PAF	<i>p</i>
N	12	17	
LVDd (mm)	49.8±5.9	44.6±7.6	0.100
LVDs (mm)	33.3±5.5	28.2±7.1	0.090
IVST (mm)	11.8±2.1	12.6±2.7	0.465
LVPWT (mm)	11.0±2.1	12.2±2.1	0.190
FS (%)	33.6±6.1	37.0±10.4	0.382
LAD (mm)	48.8±8.2	41.5±4.1	0.019

LVDd：左室拡張末期径, LVDs：左室収縮末期径,
IVST：心室中隔厚, LVPWT：左室後壁厚, FS：左室内
径短縮率, LAD：左房径.

Values are means±SD.

た。またこれらのうち脳梗塞発症時に抗凝固薬が投与されていた症例は、導入前に関しては 0 例 (0%) で、導入後に関しては 7 例 (87.5%) であった。この 7 例の抗血栓療法の投薬内容はアスピリン 3 例、チクロピジン 3 例、ワーファリン 1 例であり、いずれも日本循環器学会で提唱されている心房細動の抗凝固療法ガイドラインに当てはまっていなかった。

III. 考 察

一般人における心房細動の頻度は成人全体の 0.5~1.0%といわれている。米国の Framingham study では全体の有病率は 0.89%で 30 歳以下では 0.4%, 60 歳以上では 2~4%で、70 歳代では約 6%, 80 歳以上では約 10%であると報告されている²⁾。わが国での報告では全体での有病率は 0.59%で、70 歳代で約 3%, 80 歳以上では約 4%と報告されており、米国の

報告に比して少ない。一方、透析患者に関してのデータであるが、7.0~27.0%と幅のある報告がある^{3~6)}。われわれのデータでも全体の有病率は 9.0%という結果であり、透析患者では一般人に比して有病率は高いと考えられた。また、透析患者において心房細動の有無で慢性腎不全の原因疾患を調べてみたが、両群に差は認められず、原疾患は心房細動発症には関係していないと考えられた。Genovesi ら⁶⁾は透析患者における心房細動は年齢、透析歴が関与していることを報告している。われわれのデータでも透析歴、性別、基礎疾患に差のない 2 群比較において年齢が心房細動群で有意に高値であり、また心房細動のタイプによる解析では慢性心房細動を有する群の方が有意に透析歴が長いという結果であったことから、加齢による心筋、刺激伝導系の変性などに加え、長期にわたる透析による心臓への影響が心房細動発症には大きく関わっているのではないかと推測された。

透析患者における心房細動発症の原因としては、貧血における心筋への酸素運搬量の低下、動脈硬化性病变による心筋への血流の低下、体液量増加・高血圧による心房、心室への負荷、電解質・酸塩基平衡の変動などが考えられている。Vazquez ら⁵⁾は透析患者を 1 年以上経過観察すると、14%に発作性心房細動が認められ、9%が慢性心房細動に移行すると報告している。われわれの結果からもわかるように、透析などの影響により、初期には発作性心房細動であったものが、心負荷による心筋リモデリングの進行、またこれによる左房径の拡大をきたし、慢性心房細動へと移行していくと考えられる。これらの変化には、血行動態に影響を与える弁膜症の存在が大きく関わっていることが

推測された。

心房細動において臨床の現場で一番問題となるのが血栓塞栓症であり、その中でも特に脳梗塞が問題となる。透析患者では抗凝固療法が不十分であることが指摘されており、われわれの研究症例に関しても不十分であることがわかった。脳梗塞発症は患者のQOLを損ねることとなり、これらの結果からも抗凝固療法は重要であると考えられる。特に、心原性脳塞栓症患者の予後はきわめて不良であることが報告されている。日本循環器病学会からは心房細動に対する抗凝固療法に関するガイドラインが出されているが⁷⁾、透析患者においてはこれらを遵守することは難しい。透析患者ではさまざまな内服薬を投与されており、透析の影響もあるためワーファリゼーションで目標範囲内にコントロールすることは大変難しいと考えられる。さらに透析中にヘパリンなどの抗凝固剤を使用しているため、このガイドラインが透析患者に当てはまるかどうかは疑問である。過度の抗凝固療法は出血のリスクを高めることとなり、死亡率を高める可能性がある。透析患者に関しての心房細動での抗凝固療法の効果に関するエビデンスはなく、適切な治療を確立するためにもこれからの研究が必要であると考えられる。

また発作性心房細動を持つ透析患者では、心房細動発症により透析中に血圧低下、胸痛などの症状をきたすため、リズムコントロール目的で抗不整脈薬が投与されている場合がある。しかしながら現実的には抗不整脈薬投与にてもリズムコントロールは難しい。われわれの症例でも抗不整脈薬が投与されているにもかかわらず、8例中6例(75%)が透析中に心房細動を発症していた。リズムコントロールかレートコントロールかは非透析患者においても意見は分かれている。AFFIRM study⁸⁾では、これら両方の治療群で全死亡率、脳梗塞の発症などに有意差は認めなかったことを報告している。その他いくつかのstudyでこれらの治療について検討がなされているが、そのほとんどが同様に2群に差はないという結果であった⁹⁻¹¹⁾。CAST study¹²⁾で示されているように、いたずらな抗不整脈薬の投与は逆に死亡率上昇につながり、特に透析患者においてはその代謝、排泄の問題から重篤な合併症を惹きおこす可能性がある。以上のことから、一般的に難しいと考えられるリズムコントロールを試みるよりも、レートコントロールを選択した方が望ましいのではないかと考えられた。ただし、著明な心機能低下症例や、レートコントロールが難しく発作時に心拍上昇をきたし、著明な血圧低下をきたす症例に関しては心機能、血行動態を保つ意味で意義のあることと考えら

れた。

最近の報告で、ACE-I, ARBの投与が心房細動を抑制することがわかっている¹³⁻¹⁹⁾。心房細動の維持には電気的リモデリング、構造的リモデリングが関与しているが、ACE-I, ARBはこれらのリモデリングを抑制すると考えられている。実際、実験レベルでもACE-I, ARBによる電気的リモデリングの阻止、心房の線維化抑制に働くことが示されている。また、心筋のリモデリングを改善する作用についても報告されている。事実、われわれの症例でも心房細動群ではACE-I, ARBが投与されている患者の割合が少なかった。ACE-I, ARBは左室肥大の進展を抑制することによっても、心負荷上昇を抑えるので、心房細動を抑制した可能性があるのではないかと考えられた。

結 語

透析患者における心房細動は高齢者に多く、発作性から慢性に移行する過程で左房径の拡大をきたすと考えられ、その一因として弁膜症の関与が考えられた。さらに、心房細動例では脳梗塞の発症率が有意に高く、リズムコントロールは困難であると考えられた。また、ACE-I, ARBの投与は心房細動発症の抑制に関係しているのではないかと考えられた。

文献

- 1) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 48 : 854-906, 2006
- 2) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D : Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. Circulation 98 : 946-952, 1998
- 3) Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G : Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. Am Heart J 131 : 1137-1144, 1996
- 4) Fabbian F, Catalano C, Lambertini D, Tarroni G, Bordin V, Squerzanti R, Gilli P, Di Landro D, Cavagna R : Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 54 : 234-239, 2000

- 5) Vazquez E, Sanchez-Perales C, Borrego F, Garcia-Cortes MJ, Lozano C, Guzman M, Gil JM, Borrego MJ, Perez V : Influence of atrial fibrillation on the morbid-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 140 : 886-890, 2000
- 6) Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, DeVecchi A, DeCristofaro V, Buccianti G, Vincenti A : Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 897-902, 2005
- 7) 外山淳治, 三浦 博, 竹越 襄, 相澤義房, 古賀義則, 小川 聡, 笠貫 宏, 大江 透, 井上通敏, 山口武典, 斉藤 崇, 鬼平 聡, 津川博一, 北川 泉, 岡本光弘, 平井真理, 池主雅臣, 鷺塚 隆, 中田真詩, 岩見元照, 中澤博江, 伊藤公一, 吉村 弘, 松田直樹, 志賀 剛, 草野研吾, 森田 宏, 是恒之宏, 鎌倉史郎, 矢坂正弘, 長嶋正實, 安田東始哲, 杉 薫, 児玉逸雄, 井上 博, 矢野捷介, 奥村 謙, 比江嶋一昌 : 心房細動治療 (薬物) ガイドライン. *Jpn Circ J Spl V*, 931-998, 2001
- 8) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ : Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group : A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347 : 1834-1840, 2002
- 9) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J : Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) : a randomised trial. *Lancet* 356 : 1789-1794, 2000
- 10) Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P : Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation : the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 126 : 476-486, 2004
- 11) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U ; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation : the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1690-1696, 2003
- 12) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, The CAST investigators : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781-788, 1991
- 13) Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, Aurup P, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Rokkedal J, Devereux RB : Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation : The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 45 : 705-711, 2005
- 14) 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* 152 : 86-92, 2006
- 15) 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* 107 : 2926-2931, 2003
- 16) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C : Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100 : 376-380, 1999
- 17) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation* 106 : 331-336, 2002
- 18) Yamamoto T, Yano M, Kohno M, Hisaoka T, Ono K, Tanigawa T, Saiki Y, Hisamatsu Y, Ohkusa T, Matsuzaki M : Abnormal Ca²⁺ release from cardiac sarcoplasmic reticulum in tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 44 : 146-155, 1999
- 19) Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S : Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 54 : 456-461, 2002