薬物療法と非薬物療法のハイブリッド療法

2. 心室不整脈に対するハイブリッド療法

野上昭彦*

植込み型除細動器(ICD)の出現によって心室頻拍(VT)あるいは心室細動(VF)患者の予後は画期的に改善した。しかしICD作動は患者のQOLを低下させ、またVT/VFの頻回出現時には、ICD治療にも限界が生じる。抗不整脈薬とICDのハイブリッド療法に関しては、ソタロール投与やアミオダロンと β 遮断薬の併用投与でICD作動を有意に減少できることが報告されている。VTに対するカテーテルアブレーションは、洞調律中にその基質をマッピングするsubstrate mapping法が主体になっている。アブレーション治療の有効性は抗不整脈薬治療でも抑制不能なICD storm症例のみならず、ICD植込み術後の予防的アブレーションにおいても明らかになってきている。

ICD、抗不整脈薬、カテーテルアブレーションはVT/VF治療においてそれぞれにユニークな利点を有しているが、VT/VFマネジメントのゴールは決して単独のベスト治療を探すことではないため、すべての治療法を組み合わせた総合的な戦略をとるべきである。
(心電図, 2009 ; 29 : 189 ~ 199)

I. はじめに

心室頻拍(VT)や心室細動(VF)を中心とする重症致死性心室不整脈の治療の主役は長い間、抗不整脈

薬による薬物療法であった。しかし、抗不整脈薬のみの治療ではVT/VFの再発率が高く¹⁾、また低心機能例では突然死のリスクを下げることはできなかった²⁾。そのため、非薬物療法として不整脈外科手術、植込み型除細動器(ICD)、カテーテルアブレーションが開発されてきた。

VTに対する不整脈外科手術は有効な治療法ではあったが、従来の広範心内膜切除法では、術後の心機能低下を回避することは困難であったため、すべての症例に適応とさせることはできなかった^{3), 4)}。一方、ICDの出現でVT/VFの予後は著しく改善し

Keywords

- 心室頻拍
- 心室細動
- カテーテルアブレーション
- 植込み型除細動器
- ハイブリッド療法

*横浜労災病院循環器内科冠疾患集中治療部
(〒222-0036 神奈川県横浜市港北区小机3211)

Hybrid therapy with pharmacological and non-pharmacological approach

Hybrid therapies for ventricular arrhythmias

Akihiko Nogami

た。VT/VFの既往例に対するICD治療は抗不整脈薬治療よりも予後を改善することが報告され^{5), 6)}, さらには低心機能の虚血性心疾患患者における1次予防にも有効性が示された⁷⁾。しかし、ICDはあくまでVT/VFが生じてからの治療であり、予防治療にはならない。ICDショック作動時には患者は意識を消失するか、あるいは意識下での作動であれば疼痛を感じるため、ICDショック作動は著しく患者のQOLを低下させることとなる⁸⁾。また、electrical stormといわれる反復性のVT/VF状態に陥ると、ICD治療にも限界が生じる^{9)~11)}。このようなVT/VFの頻発時においては、ICD治療に加えて考えうるすべての薬物・非薬物治療を駆使して治療にあたらなければならない。

本稿では薬物療法と非薬物療法のハイブリッド療法のなかでも、特にICDと抗不整脈薬のハイブリッド療法、ICDとカテーテルアブレーションのハイブリッド療法の二つに焦点をあてて概説する。

II. ICDと抗不整脈薬のハイブリッド療法

1999年、Pacifcoらは症候性VT/VFが臨床的に認められた患者、もしくは持続性VTが誘発された患者にICDを植込み、その後の経過をソタロールあるいは偽薬を投与した2群間で比較した¹²⁾。エンドポイントをICDの全ショック作動(VT/VFに対する適切作動と上室頻脈に対する不適切作動の双方)あるいは総死亡とした場合、12ヵ月の経過観察中ソタロール投与群では偽薬群よりも有意にイベント発生率が低かった(図1)。また、平均ICDショック数もソタロール群では1.43回/年であり、偽薬群(3.89回/年)よりも有意に低値であった。さらに、ソタロール群におけるこれらのイベント発生率は、心機能で分けたサブグループでも同じであった。一方、副作用としてはソタロール群で心不全の増悪、徐脈の発生、QT間隔の延長などが認められた。

2006年、Connollyらはさらに詳細なICDと抗不整脈薬のハイブリッド療法に関する臨床試験を報告した¹³⁾。対象はVT/VF蘇生例、左室駆出率40%以下

図1 ソタロール群と偽薬群におけるICDショック作動・死亡からの回避率

ICDを植込んだ持続性VTあるいはVF患者を無作為にソタロール投与群と偽薬投与群に分け、その臨床経過を観察した。12ヵ月の経過観察中、ソタロール群のICDショック作動(適切・不適切作動)、総死亡発生は有意に低かった。

[文献12)より引用改変]

でVT/VFが誘発された症例、原因不明の失神でVT/VFが誘発された症例の全412症例である。それらを無作為に β 遮断薬単独投与群、アミオダロン+ β 遮断薬投与群、ソタロール投与群に分けて経過観察した。12ヵ月の経過観察期間中、アミオダロン+ β 遮断薬投与群においてICDショック作動率が一番低く、次にソタロール投与群、そして β 遮断薬単独投与群においてICDショック作動率が高かった(図2)。アミオダロン+ β 遮断薬投与群と β 遮断薬単独投与群間($p < 0.001$)、アミオダロン+ β 遮断薬投与群とソタロール投与群間($p < 0.02$)、では有意差を認めたが、 β 遮断薬単独投与群とソタロール投与群間($p = 0.055$)では有意差を認めなかった。ICDショック作動をVT/VFに対する適切作動と上室頻拍に対する不適切作動に分けても、あるいはICD適切作動と不整脈死に分類しても結果は同様であった。すなわち、アミオダロン+ β 遮断薬の併用投与は、 β 遮断薬あるいはソタロールの単独投与よりVT/VFによる適切ICDショック作動や不整脈死、上室頻拍(多くは心房細動)による不適切ICDショック作動を減らすことに有効とわかった。また、平均ICDショック

図2

β遮断薬単独投与群，アミオダロン+β遮断薬投与群，ソタロール投与群におけるICDショック作動率

12カ月の経過観察期間中，アミオダロン+β遮断薬投与群においてICDショック作動率が一番低く，次にソタロール投与群，そしてβ遮断薬単独投与群においてICDショック作動率が高かった．アミオダロン+β遮断薬投与群とβ遮断薬単独投与群間 ($p < 0.001$)，アミオダロン+β遮断薬投与群とソタロール投与群間 ($p < 0.02$)，では有意差を認めたが，β遮断薬単独投与群とソタロール投与群間 ($p = 0.055$) では有意差を認めなかった．

〔文献13〕より引用改変〕

作動回数も，アミオダロン+β遮断薬併用投与群で0.51回/年，ソタロール投与群で0.93回/年，β遮断薬単独投与群で4.32回/年であり，アミオダロン+β遮断薬投与群でICDショック作動数が少なかった．副作用としてはアミオダロン+β遮断薬併用投与群で肺線維症，甲状腺機能低下症，徐脈が多く認められた．

VT/VFの再発を抑制すること以外にも，抗不整脈薬の効果は多く存在する．その一つにVTの徐拍化がある．抗不整脈薬によりリエントリー回路の遅延伝導部位における伝導をさらに遅くすることによってVTは徐拍化する．VTの徐拍化によって血圧低下，意識消失など患者の症状は軽減することが多く，また，後述するカテーテルアブレーションが施行しやすくなることもある．一方，極端にVTの徐拍化が生じて，ICDのVT検知設定より遅くなるとVT認識不能に陥ってしまうため，新たに抗不整脈薬を併用する際にはICDの設定プログラムに注意が必要である．また，アミオダロン以外のⅢ群薬では除細動閾値を下げ^{14), 15)}，アミオダロンとⅠ群薬では除細動閾値を上昇させること¹⁶⁾が知られている．さらにICD患者にⅠ群薬を併用する際に起こる可能性のある重要な問題として，抗不整脈薬による周期依存性のペースング閾値上昇があげられる¹⁷⁾．図3にその

実例を提示する．症例は53歳の家族性房室ブロック（心房細動）を伴った拡張型心筋症である．VTに対するICD抗頻拍ペースング作動が頻回に認められたため，シベンゾリンの投与が開始された．その後臨床的にはVTは出現しなくなったが，頻度依存性のペースング閾値上昇の有無を調べた．通常の周期（750 msec）におけるペースング閾値は1.9 V（0.4 msec）であり以前と大きな変化はなかったが（図3A），周期330 msecでは7.0 Vでも心室は1：1には捕捉されなくなっていた（図3B）．したがって，誘発された周期430 msecのVTに対する周期330 msecの抗頻拍ペースングは心室を捕捉しえず，VTを停止できなくなっていた（図3C）．このような抗不整脈薬投与による抗頻拍ペースングの無効化は，ICDと抗不整脈薬のハイブリッド療法を考えるうえで大きな問題となりうる．

ICD患者において抗不整脈薬を併用した場合の利点をまとめると以下ようになる．

- ①適切ICD作動および不適切ICD作動が減少する．
- ②VTが徐拍化し，血行動態が安定する．また，症例によってはVT中のマッピングが容易になり，カテーテルアブレーションが施行しやすくなる．
- ③アミオダロン以外のⅢ群薬では除細動閾値が下がる．一方，ICD患者において抗不整脈薬を併用した場

図3

ICD患者における抗不整脈薬による周期依存性のペースング閾値上昇
家族性房室ブロック(心房細動)を伴った拡張型心筋症。

A: VTに対するICD頻回作動はシベンゾリン投与により抑制された。シベンゾリン投与後のペースング閾値は1.9V(0.4 msec)であり、以前と大きな変化はなかった(周期750 msecで測定)。

B: 周期330 msecでは7.0Vでも1:1には捕捉されなくなっていた。

C: 誘発された周期430 msecのVTに対する周期330 msecの抗頻拍ペースングでは、心室を捕捉しえずVTを停止できなくなっていた。

合の問題点をまとめると以下のようになる。

- ①アミオダロンとI群薬においては除細動閾値が上昇する。
- ②周期依存性のペースング閾値が上昇することがある。また、ICDによる抗頻拍ペースングが困難になる。
- ③VTが著しく徐拍化し、ICDのVT検知設定より遅くなるとICDがVTと認識できなくなる。
- ④抗不整脈薬による副作用(心不全、徐脈、催不整脈、心外副作用)がある。

Ⅲ. ICDとカテーテルアブレーションのハイブリッド療法(心室頻拍)

数々の大規模臨床試験により、器質的心疾患に伴った非持続性あるいは持続性のVTでは、I群抗不整脈薬よりもⅢ群抗不整脈薬が有効で^{18), 19)}、さらに低左心機能の症例においては抗不整脈薬治療よりもICD植込みがその予後を改善させることがわかっている²⁰⁾。しかし、ICDショックは患者のQOLをきわめて低下させ⁸⁾、また、頻回にICDショックが繰り返えられる状態(ICD storm)に陥った際にはICD治

療にも限界が生じる^{9)~11)}。ICD storm時には麻酔薬による鎮静・気管挿管呼吸管理と β 遮断薬の使用が有効であることが多いが、それでもstormがおさまらない場合には緊急のカテーテルアブレーションも考慮すべきである。2008年、Carbucicchioら²¹⁾はICDが植込まれた95名のelectrical storm(VT)症例に対してカテーテルアブレーションを施行し、その予後を報告した。症例の76%は虚血性心疾患で、ほとんどの症例ではすでにアミオダロンや β 遮断薬が投与されている。彼らは患者をカテーテルアブレーションの急性結果に従い、①完全成功(クラスA; すべてのVTが誘発不能)、②部分成功(クラスB; 臨床的に認められたVTは誘発不能になったが、非臨床的VTが誘発される)、③非成功(クラスC; 臨床的VTも抑制できず)の3群に分類した。平均22ヵ月にわたる経過観察中のVT再発回避曲線は図4Aのように、クラスAが最も良好、クラスCが最も不良(20ヵ月で全例がVT再発)、クラスBはその中間であった。しかし、electrical stormの再発に観点を絞ると、クラスA、クラスB双方ともにstormの再発は認められず、クラスCのみでstormの再発が有意

図4 Electrical storm (VT) に対するカテーテルアブレーションの効果

- A：カテーテルアブレーションの急性結果に従い，クラスA(完全成功：すべてのVTが誘発不能)，クラスB(部分成功：臨床的に認められたVTは誘発不能になったが，非臨床的VTが誘発される)，クラスC(非成功：臨床的VTも誘発抑制できず)の3群に分類した．平均22ヵ月にわたる経過観察中のVT再発回避曲線はクラスAが最も良好で，クラスCが最も不良(20ヵ月で全例がVT再発)，クラスBはその中間であった．
- B：Electrical stormの再発に観点を絞ると，クラスAもクラスBも再発は認められず，クラスCのみでelectrical stormの再発が有意に多かった．
- C：クラスCはクラスAやクラスBに比して心臓死が有意に高く，一方，クラスAとクラスBには有意差が認められなかった．

〔文献21)より引用〕

に多かった(図4B)．この結果は生命予後にも影響し，クラスCはクラスAやクラスBに比して心臓死が有意に高く，一方，クラスAとクラスBには有意差が認められなかった(図4C)．CarbucicchioらはCox多変量解析からelectrical storm症例における心臓死の予測因子は，高年齢，虚血性心筋症，低左室駆出率，クラスC(カテーテルアブレーション非成功)としている．

陳旧性心筋梗塞に伴うVTに対するカテーテルアブレーションは，VT中の興奮伝播，エントレイン刺激に対する反応などを指標に行われてきたが，

VT中の検査には限界がある．またVT中に血行動態が悪化してしまう症例では検査自体が不可能なため，最近では洞調律中にVT回路の素地を調べる基質マッピング(substrate mapping)が主流になりつつある．Hsiaら²²⁾はelectroanatomic map(CARTO)のvoltage mapにおいて，波高スケールを変更することによりVT回路の峡部を明らかにする方法を考案した．またOzaら²³⁾はvoltage map上の瘢痕部周辺を詳細にペースマップすることにより標的とすべきVTのexitが明らかになり，その周辺を連続的にアブレーションすることにより頻拍抑制が可能にな

図5 催不整脈性右室心筋症に対するカテーテルアブレーション

洞調律時に右室心内膜腔をelectroanatomic map (CARTO)を用いてマッピングすると、三尖弁輪、下壁、右室流出路に低電位領域が認められた。三尖弁輪からは孤立性遅延電位が記録され、矢印の部位でペースマップを行うと、QRS波形はVT時と一致した。孤立性遅延電位記録部位をすべてアブレーションすると、加算平均心電図での遅延電位も消失した。

〔文献26〕より引用〕

ると報告した。一方、Bogunら^{24), 25)}は洞調律時に記録される孤立性遅延電位 (isolated delayed potential) に注目し、ペースマップ時のペーシング・ディレイとVT時の拡張期電位の先行度が一致することが重要であるとしている。実際のカテーテルアブレーションでは、これらの方法を組み合わせてVT回路を抑制するようにしている。

非虚血性心筋症に伴うVTの機序はリエントリー、異常自動能亢進、そして脚枝間リエントリーで、基礎心疾患としては催不整脈性右室心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症などがある。異常自動能亢進によるものと脚枝間リエントリーによるVTに対するカテーテルアブレーションの成績は良好であるが、リエントリー機序によるVTでは約50%程度に低下

する。また、特定のVTに対するカテーテルアブレーションは成功しても、経過中に別のVTやVFが出現することもあり、疾患としての予後は良好とはいえない。催不整脈性右室心筋症は右室筋に線維・脂肪組織が浸潤して引き起こされる右室起源のVTである。カテーテルアブレーションはVT中の拡張期心室電位および洞調律中の孤立性遅延電位を標的にしてアブレーションすることにより成功する(図5)。ただし、この疾患では病態進行により数年後に同様のVTあるいは新たなVTが出現することが多いとされる。われわれは催不整脈性右室心筋症の長期予後を改善するには洞調律時に記録される孤立性遅延電位のすべてをアブレーションすることが重要であると報告した²⁶⁾。洞調律時に記録される孤

立性遅延電位をすべてアブレーションすることをエンドポイントと定めるこの方法はときに困難で、エンドポイント到達率も56%と低い。しかしVTの非誘発性をエンドポイントと定めるほかの報告^{27), 28)}よりも、長期成績(VT再発回避)は良好であることが示された(図6)。

図6 催不整脈性右室心筋症に対するカテーテルアブレーションのエンドポイントによるVT再発率の違い

洞調律時に右室心内膜腔に記録される孤立性遅延電位をすべてアブレーションすることをエンドポイントと定める方法は、そのエンドポイント到達率は56%と低かったが、VTの非誘発性をエンドポイントと定めるほかの報告よりも長期成績(VT再発回避)は良好であった。

[文献26), 27), 28) より引用改変]

りも、長期成績(VT再発回避)は良好であることが示された(図6)。

IV. ICDとカテーテルアブレーションのハイブリッド療法(心室細動)

現在、カテーテルアブレーションが有効とされるVFとして、①短い連結期の多形性VTから引き起こされるVF(short-coupled variant of torsade de pointes), ②右室流出路起源の心室期外収縮(VPC)連発から引き起こされるVF, ③虚血性心筋症における反復性VF(VF storm)が報告されている^{29)~32)}。①および③における多形性VTの起源は左室あるいは右室のPurkinje組織末梢であり、その起源に対するカテーテルアブレーションでVFは抑制可能となる。

図7にICD頻回作動を認めた陳旧性心筋梗塞症例³²⁾の経過を示す。意識消失を伴うVT/VFの頻発に対し、他院にてICD植込みと冠動脈形成術が施行されたが、その後の23日間にVFに対するICD作動(ショック)35回、持続型単形性VTに対する作動(抗頻拍ペーシング)6回、自然停止する非持続型多形性VT(8連発以上のものを記録)150回を認めた。複数の薬剤にも抵抗性のため緊急カテーテルアブ

図7

ICD頻回作動を認めた陳旧性心筋梗塞多数のVFに対するICD作動(ショック)、持続型単形性VT(SMVT)に対する作動(抗頻拍ペーシング)、自然停止する非持続型多形性VT(NSPVT)を認めたため、カテーテルアブレーションを施行した。VFのトリガーとなる心室期外収縮(VPC #1)をアブレーションするとVFが抑制され、SMVT回路をアブレーションするとVTに対するICD作動(抗頻拍ペーシング)はなくなった。最後にNSPVTのトリガーとなるVPC #2をアブレーションすると、すべてのVTとVFが抑制された。

レーション目的で、当院に転院となった。VT/VFのトリガーとなる2種のVPCおよび持続型単形性VTの回路をアブレーションした後にICD作動は全くなかった。Electro-anatomical voltage mapでは、中隔に広範囲な低電位領域があり、3回のセッションの成功通電部位はいずれも低電位領域内のPurkinje 電位記録部位であった。不幸にも患者は1年後に非心臓死したが、それまでICDの作動は一度も認められなかった。

V. ICDとカテーテルアブレーションのハイブリッド療法(予防的アブレーション)

前述のICDとカテーテルアブレーションのハイブリッド療法は、主にICD植込み後にICDの頻回作動が認められ、それに対して抗不整脈薬を使用してもコントロールが不十分なため、カテーテルアブレーション治療を行った症例に関する報告である。近年、ICD作動の有無にかかわらず、ICD植込み時にあらかじめ予防的カテーテルアブレーションを施行すると、その後のICD作動回数が減少することがはじめて報告された。Reddyら³³⁾はICDを植込んだVT/VF患者を、予防的カテーテルアブレーションを施行する群とコントロール群に無作為に分けて、抗不整脈薬を投与せずに2年間経過観察した。その結果、総死亡は両群間に差がなかったものの、ICD総作動回数、ICDショック作動、ICD storm出現は予防的カテーテルアブレーション施行群のほうが有意に低かった(図8)。

図9はICD植込み時に予防的カテーテルアブレーションを施行した陳旧性心筋梗塞症例(27歳、川崎病、左室駆出率30%)である。臨床的VTを含んだ4種類の持続性単形性VTが誘発された。洞調律時に左室内心膜腔をelectroanatomic mapを用いてマッピングすると、中隔から前壁にかけて大きな低電位領域・瘢痕領域が認められた。低電位領域の周辺をペーシングするとVTと同じQRS波形が得られた。VTを誘発すると同部位からは拡張期電位が記録され、エントレインメント刺激を行うと、拡張

図8 ICD植込み例に対する予防的カテーテルアブレーションの効果

ICDを植込んだVTあるいはVF患者を、予防的カテーテルアブレーションを施行する群とコントロール群に無作為に分けて、抗不整脈薬の内服なしで2年間経過観察した。その結果、ICD作動回避生存率は予防的カテーテルアブレーション施行群のほうが有意に高かった。

[文献33)より引用改変]

期電位の先行度と同じ間隔のペーシング・ディレイをもってVTと同じQRS波形が得られた。また、エントレインメント刺激後の回復時間はVT周期と一致していた。同部位からの高周波通電で頻拍は停止したが、なおもVT再誘発が可能であったため、低電位領域周辺に沿って連続的なアブレーションを加えたところ、VTは誘発不能となった。同様にほかのVTに対してもアブレーションを行った。その後3年の経過観察中ICD作動を認めていない。

ICD患者において、カテーテルアブレーション治療を併用した場合の利点をまとめると以下のようになる。

①VT/VFに対するICD作動症例に施行すると、その後のICD作動が減少する。抗不整脈薬に抵抗性の症例あるいはelectrical storm症例における電氣的bail-out治療としても有用である。

②ICD植込み時に予防的substrateアブレーションを行うことで、その後のICD作動が減少する。

一方、ICD患者におけるカテーテルアブレーション併用においてまだ解明されていない点は以下である。

図9 陳旧性心筋梗塞に伴った心室頻拍に対する予防的カテーテルアブレーション

A：洞調律時に左室内膜腔をelectroanatomic map(CARTO)を用いてマッピングすると、中隔から前壁にかけて大きな低電位領域・瘢痕領域が認められた。低電位領域の周辺をペーシングすると矢印の部分でVTと同じQRS波形が得られた。

B：VTを誘発すると同部位からは拡張期電位が記録され(矢印)、エントレインメント刺激を行うと、拡張期電位の先行度と同じときのペーシング・ディレイをもってVTと同じQRS波形が得られた。エントレインメント刺激終了後の回復時間(PPI)はVT周期と一致していた。同部位からの高周波通電でVTは停止したが、なおもVT再誘発可能であったため、低電位領域周辺に沿って連続的なアブレーションを加えたところ、VTは誘発不能となった。

- ①カテーテルアブレーションのエンドポイント。
- ②ICD植込み症例における予防的カテーテルアブレーション治療と抗不整脈薬治療の予後比較。

せた総合的な戦略として、ハイブリッド療法は標準的になると考えられる。

VI. ま と め

致死性心室不整脈に対する治療方法には抗不整脈薬治療のほかにICD、カテーテルアブレーション、不整脈外科手術などの非薬物治療が加わり、治療の選択肢が広がった。ICD、カテーテルアブレーション、不整脈外科手術はそれぞれに特徴的な利点を有している。生命予後の観点からはICDによるバックアップは必須であり、QOL改善の観点からは抗不整脈薬あるいはカテーテルアブレーション治療を併用し、極力ICD作動を減らすことが望まれる。重症心室不整脈治療のゴールは決して単独の最良治療を探すことではない。今後もすべての治療法を組み合わせ

〔文 献〕

- 1) The ESVEM Investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation*, 1993; 87: 323~329
- 2) Wyse DG, Talajic M, Hafley GE, Buxton AE, Mitchell LB, Kus TK, Packer DL, Kou WH, Lemery R, Santucci P, Grimes D, Hickey K, Stevens C, Singh SN: Antiarrhythmic drug therapy in the multicenter un sustained tachycardia trial (MUSTT): Drug testing and as treated analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 344~351
- 3) Krafchek J, Lawrie GM, Roberts R, Magro SA, Wyndham CR: Surgical ablation of ventricular tachycardia; improved results with a map directed regional approach. *Circulation*, 1986; 73: 1239~1247
- 4) Miller JM, Marchlinski FE, Harken AH, Hargrove WC,

- Josephson ME : Subendocardial resection for sustained ventricular tachycardia in the early period after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985 ; 55 : 980 ~ 984
- 5) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 1997 ; 337 : 1576 ~ 1583
 - 6) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B : Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000 ; 101 : 1297 ~ 1302
 - 7) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M : Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 1933 ~ 1940
 - 8) Sears SF, Todaro JF, Urizar G, Lewis TS, Sirois B, Wallace R, Sotile W, Curtis AB, Conti JB : Assessing the psychosocial impact of the ICD : A national survey of the implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 ; 23 : 939 ~ 945
 - 9) Villacastín J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R, Bueno H, Merino JL, Pastor A, Medina O, Tercedor L, Jiménez F, Delcán JL : Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high energy discharges in patients with implanted cardioverter defibrillators : *Circulation*, 1996 ; 93 : 753 ~ 762
 - 10) Credner SC, Kingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH : Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 1909 ~ 1915
 - 11) Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG : Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators. The importance of post shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1323 ~ 1328
 - 12) Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN : Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d, l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 1855 ~ 1862
 - 13) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH : Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators : Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators : the OPTIC Study : a randomized trial. *JAMA*, 2006 ; 295 : 165 ~ 171
 - 14) Dorian P, Newman D : Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans. *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 : 72A ~ 79A
 - 15) Movsowitz C, Marchlinski FE : Interactions between implantable cardioverter-defibrillators and class III agents. [review] *Am J Cardiol*, 1998 ; 82 : 41I ~ 48I
 - 16) Huang SK, Tan de Guzman WL, Chenarides JG, Okike NO, Vander Salm TJ : Effects of long-term amiodarone therapy on the defibrillation threshold and the rate of shocks of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J*, 1991 ; 122 : 720 ~ 727
 - 17) Hook BG, Perlman RL, Callans DJ, Hanna MS, Kleiman RB, Flores BT, Marchlinski FE : Acute and chronic cycle length dependent increase in ventricular pacing threshold. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1992 ; 15 : 1437 ~ 1444
 - 18) Mason JW : A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 452 ~ 458
 - 19) Greene HL : The CASCADE study : Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. The CASCADE Investigators. *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 : 70F ~ 74F
 - 20) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Green MS, Klein GJ, Mitchell LB, Sheldon RS, Roy D : Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : Study design and organization. CIDS Co-Investigators. *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 : 103F ~ 108F
 - 21) Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P : Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators : short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*, 2008 ; 117 : 462 ~ 469
 - 22) Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE : Anatomic characterization of endocardial substrate for hemodynamically stable reentrant ventricular tachycardia : identification of endocardial conducting channels. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 503 ~ 512
 - 23) Oza S, Wilber DJ : Substrate-based endocardial ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 607 ~ 609

- 24) Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, Tschopp D, Jongnarangsin K, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F : Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2013 ~ 2019
- 25) Bogun F, Kim HM, Han J, Tamirissa K, Tschopp D, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F : Comparison of mapping criteria for hemodynamically tolerated, postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 20 ~ 26
- 26) Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, Kurosaki K, Sakamaki M, Kowase S, Oginosawa Y, Kubota S, Usui T, Naito S : Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : predictor for long-term success. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008 ; 19 : 681 ~ 688
- 27) Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, Ozduran V, Wazni OM, Elayi SC, Saenz LC, Minor S, Cummings JE, Burkhardt JD, Hao S, Beheiry S, Tchou PJ, Natale A : Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*, 2005 ; 111 : 3209 ~ 3216
- 28) Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H : Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 432 ~ 440
- 29) Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, Arentz T, Kalushe D, Lamaison D, Griffith M, Cruz F, de Paola A, Gaita F, Hocini M, Garrigue S, Macle L, Weerasooriya R, Clémenty J : Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*, 2002 ; 106 : 962 ~ 967
- 30) Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Kato K : Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 646 ~ 649
- 31) Bänsch D, Oyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, Ernst S, Kuck KH : Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3011 ~ 3016
- 32) Nogami A, Kubota S, Adachi M, Igawa O : Electrophysiologic and histopathologic findings of the ablation sites for ventricular fibrillation in a patient with ischemic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009 ; 24 : 133 ~ 137
- 33) Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME : Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy : *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2657 ~ 2665