心不全に伴う不整脈の治療戦略

2. 心不全に伴う心房細動の治療戦略

三田村秀雄

心不全例においては、その基礎心疾患に伴う心房筋の病変に加え、圧や容量負荷に伴う心房壁の伸展や拡張、あるいは神経体液性因子の活性化による心房筋の電気生理学的性質への修飾などが心房細動 (AF) の発生を促す。これらの因子をアップストリーム治療により、できる限り予防し抑制することが重要であるが、ひとたび AF が発生すると、しばしば急速な心不全の悪化を招くため、機敏かつ適切なダウンストリーム処置が求められる。緊急例では電気ショックによる除細動が優先されるが、いかなる例に対しても抗凝固療法の徹底は欠かせない。レートコントロールでは収縮障害例においてはジギタリスが第一選択薬となるが、交感神経緊張が高度の例では少量の β 遮断薬が併用される。また、拡張障害例には Ca 拮抗薬や β 遮断薬がより有効である。抵抗例には、房室接合部のアブレーションに永久ペースメーカー植込みを組み合わせた A&P 治療も選択肢となる。一方、洞調律維持を目指すリズムコントロールについては、レートコントロールと比較した AF-CHF 試験の結果、心血管死に有意差を認めないことが明らかとなった。しかしながら、症例によっては QOL 改善や植込み型除細動器 (ICD) の発火減少を狙って、抗不整脈薬によるリズムコントロール治療を行うことが有用である。その際には、薬剤の陰性変力作用や致死性催不整脈作用に注意を払う必要がある。アミオダロンは抗 AF 効果を発揮しつつも、催不整脈作用を起こすことはまれであり、このような場面において本邦で使用する唯一の抗不整脈薬である。このほか、最近では肺静脈アブレーションによって QOL の劇的な改善が得られることも報告され、期待がもたれている。

(心電図, 2011 ; 31 : 346 ~ 355)

Keywords

- 心不全
- 心房細動
- 抗不整脈薬
- アミオダロン
- アブレーション

東京都済生会中央病院循環器科
(〒 108-0073 東京都港区三田 1-4-17)

I. なぜ、心不全は心房細動を合併しやすいのか？

うっ血性心不全にはしばしば心房細動 (AF) が合併し、それが心不全の進行を招き、悪循環に陥る。うっ血性心不全があると AF を合併するオッズ比は男性で 4.5 倍、女性で 5.9 倍といわれるが¹⁾、その合併率は心不全が重症になるほど高くなる (図 1)²⁾。しかしなぜ、心不全が進行すると、AF

*Management of Arrhythmias in Patients with Heart Failure**Treatment Strategy for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure**Hideo Mitamura*

図 1
主要大規模試験における慢性心不全の NYHA 機能分類と心房細動合併率との関係
〔文献 2〕より引用改変〕

が発生しやすくなるのか？ 明快な答えはいまだ得られていない。

推測される最も有力な機序は、心房への圧負荷の上昇によるものである。心房圧の上昇が心房筋や肺静脈を伸展して、催不整脈作用を露呈することは実験的にも示唆されている。Kalifaらは、AF中の興奮頻度が心房圧の上昇に伴って、肺静脈近傍において有意に増加することを証明した³⁾。Bodeらは、ウサギの心臓を用いた研究により、急性ストレッチに伴う AF がストレッチ感受性非選択性陽イオン電流を阻止するタランチュラとよばれる毒素によって抑制されることを明らかにし、ストレッチ感受性チャネルの抑制が AF の新たな治療標的になると示唆した⁴⁾。

心房へのストレッチを引き起こす人為的な操作に心室ペーシングがある。心室ペーシングによる逆行性の心房興奮が、まだ心室が収縮している最中に生じれば、房室弁は閉鎖中のため、肺静脈にストレッチが加わる。洞結節機能不全 2,010 例のうち 996 例に心室ペーシングの VVIR を、1,014 例に生理学的ペーシングである DDDR を行い、33.1 ヶ月追跡した MOST では、DDDR 群の AF 発生率が 21% 少なかった ($p=0.008$)⁵⁾。AF が発症した 487 例のうち 105 例は慢性 AF となったが、その内訳は DDDR 群で 15.2% であったのに対し、VVIR 群では 26.7% であった ($p<0.001$)。

一方、慢性心不全では心房筋の線維化も AF の基

質形成に影響することが知られている。120 例の EF<40% の慢性心不全例について AF の合併率を調べたわれわれの検討では、基礎疾患が拡張型心不全の場合には 27% に AF の合併を認めたのに対し、虚血性心疾患の場合には 7% にしか認められず、基礎疾患による心房筋の線維化の違いを反映していると考えられた⁶⁾。この心房筋の線維化は、肥大型心筋症ではさらに高度に生じていることも知られている⁷⁾。

また、基礎実験では心室頻回刺激による心不全モデルにおいて、心筋の線維化が心室筋以上に心房筋により強く生じており、組織アンジオテンシン II 濃度も心室筋以上に心房筋で高いことが報告されている⁸⁾。このように、心房圧上昇に伴う心房ストレッチが組織のレニン・アンジオテンシン系を賦活して線維化を進めることが、リエントリを起こしやすくなる機序として想定されている。

II. アップストリーム治療によって心房細動の合併を防止できるか

心不全が重症化するほど、AF の発生も増えることから、心不全が改善できれば AF の一次予防につながる可能性が予測される。また、実験で示されたように心室頻回刺激が心房筋の線維化を促進し、AF を起こしやすくなるのであれば、心室のレートコントロール自体が、二次予防でありながらその進展を阻止するアップストリーム治療にもつながるとも考えられる。あるいは VVI ペーシングを DDD

ペーシングに変えることも、アップストリーム治療といえるかもしれない。しかしながら、より特異的に線維化を防ぐ目的で期待されるのはRAS系抑制剤の効果である。

房室ブロック作成後の心房頻回刺激によるAFモデルを用いた実験では、ACE阻害薬のエナラプリルはAFのリモデリングに影響を与えなかったが⁹⁾、心室頻回刺激によって誘発したイヌ心不全モデルにおいては、心房筋の線維化を抑制し、AFの誘発性を減弱できたと報告されている¹⁰⁾。

実際、臨床研究でも心不全例におけるACE阻害薬やARBの抗AF効果を示した報告が少なくない。しかし、TRACE、SOLVD、Val-HeFTなど心不全例でAFの一次予防効果を示した臨床研究はいずれもサブ解析によるものである^{11)~13)}。なかでも最近発表されたEMPHASIS-HFのサブ解析は、登録時すでにACE阻害薬やARBを95%以上、 β 遮断薬を90%以上投与され、かつNYHA II度、EF<30%の慢性心不全2,737例を対象にアルドステロン拮抗薬であるエプレレノンの新規AF予防効果を調べている¹⁴⁾。当初洞調律例を21ヵ月追跡したところ、プラセボ群では40/883例(4.5%)に新規AFの発症がみられたのに対し、エプレレノン群では25/911例(2.7%)に発症したのみであった($p=0.034$)。アルドステロン拮抗薬のスπιロラクトンも、ラットの心筋梗塞後心不全モデルにおける心房筋の線維化を抑制することが示されているが¹⁵⁾、アルドステロンにはアンジオテンシンII以上の線維化促進作用があるとされ、その受容体拮抗薬が追加投与においてもなお有意な効果を示したことは興味深い。AFの一次予防をエンドポイントにした大規模臨床試験が待たれる所以である。

それに対して、すでにAFが存在する例におけるARBの再発予防(二次予防)効果を検討した大規模臨床試験にはGISSI-AF¹⁶⁾、J-RHYTHM¹⁷⁾、ACTIVE-I¹⁸⁾などいくつもあるが、いずれも統計学的有用性を示すには至っていない。

Ⅲ. なぜ、心房細動の合併が心不全を悪化させるのか？

AFの血行動態に及ぼす影響としては、①心房収縮(atrial kick)の消失に伴う心室充盈の減少、②収縮に伴う僧帽弁閉鎖の遅れによる収縮早期の僧帽弁逆流、③心室応答促進が拡張期時間を短縮することによる心室充盈の減少、④心室筋の高頻度興奮が持続することによる頻拍誘発性心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy)の発症などが知られている²⁾。特に狭心症や僧帽弁狭窄症など拡張期時間の長さに依存しやすい病態では、頻脈に伴い急速に虚血や肺うっ血を惹起する。また、それに加えて心房のブースターポンプとしての機能が欠如するため、拡張能の低下した肥大心、例えば高血圧心、大動脈弁狭窄症、肥大型心筋症などの病態において容易に心拍出量の減少と平均左房圧の上昇を招き、心不全を引き起こす。左室充盈のほとんどは拡張期前半になされるため、この心房機能欠如の影響は徐脈時にはそれほど明らかなでないが、頻脈時により顕著となる。さらに頻脈が持続すると細胞レベルの Ca^{2+} ハンドリングに異常をきたし、慢性的な左室収縮能の低下を招く。

Ⅳ. 心不全に伴う心房細動のダウンストリーム管理

1. 抗凝固療法

AFが予後に与える影響として最も重視されるべきは血栓塞栓症である。その発生率は同じAF患者でも背景によって異なるが、心不全の有無はそれを規定する重要な因子のひとつである。SPAF試験でプラセボ群に振り分けられた非リウマチ性AF患者568例の1.3年追跡調査において、心不全の既往のある例では、ない例に比べ100日以内の塞栓症発生危険率が2.6倍高いことが示されている¹⁹⁾。

もともと心不全のない例でも、AFの頻脈が心不全を誘発するだけで、CHADS₂スコアで1点が追加されることは管理上重要である。また両者の合併だ

図2
心不全に合併する心房細動に対する治療戦略

けでは1点にしかならないが、除細動が必要な場面ではしばしば経食道心エコーによる左心耳内血栓の確認や、前後の十分な抗凝固療法がすすめられる。心不全が急速に進行しているときには急速な抗凝固が望まれるため、ワルファリンでは間に合わないこともある。そのような際にはヘパリン静注を行うか、あるいは最近ではダビガトランのような即効性トロンビン阻害薬で服薬後4時間以内に効果を発揮させることも可能である。ダビガトランはその有効性と安全性から CHADS₂ スコア 1点での使用も認められている²⁰⁾。心不全例におけるワルファリンの使用は、肝うっ血のある例ではプロトロンビン時間の調節がときに困難となるが、一方ダビガトランの場合には、腎機能の変化に注意しなければならない。

2. レートコントロール

① 薬によるレートコントロール

心不全例においては心拍数のコントロールのみで症状を劇的に改善できることが少なくない。そこには虚血の改善、拡張期左室流入量の改善などのほかに、頻拍誘発性心筋症の予防あるいは是正の効果も含まれる。ターゲットとする安静時心拍数を 80/分未満にしても、110/分未満にしても、死亡その他

の複合エンドポイントに変わりがなかったとする RACE II 試験の結果があるが、この試験は3ヵ月以内に心不全を起こしている例は除外していることを見落としてはならない²¹⁾。特に洞調律の心不全例において、I_fチャネル阻害薬のイバブラディンによる徐拍化が死亡や心不全悪化を原因とする入院を減らした SHIFT 試験を思い起こせば²²⁾、心不全例においては今日でも厳格なレートコントロールが求められることに変わりない。そこでは安静時のみならず、労作時の心拍数の管理も重要である。

AFの心拍数は房室結節の不応期によって規定されるが、房室結節の伝導性や不応期は内向き Ca²⁺電流の大きさによって規定される。したがって、心室レートを減少させるには、この内向き Ca²⁺電流を抑制すればよい。それには Ca²⁺チャネル遮断薬やβ遮断薬などがあり、これらはいずれも陰性変力作用を示すため、拡張障害による心不全例には使用できても収縮障害による心不全例には注意が必要となる(図2)。それに対してジギタリスは唯一陽性変力作用をもちながらも、迷走神経を介する M2受容体刺激によって房室結節の不応期を延長するため、収縮障害例において頻用される。ところが、ジギタ

図3 慢性心不全(平均 EF 24%)に持続性心房細動を合併した例におけるジゴキシン単独投与時とカルベジロール併用下の一定運動に伴う心拍動態

〔文献 23)より引用改変〕

リスの徐拍化作用は迷走神経を介する作用であるため、神経体液性因子が活性化した心不全例では十分な効果をもたらさないことが多い。

そのような場面では、少量の β 遮断薬やアミオダロンの併用により徐拍効果の増強と心機能の改善が望める可能性がある。心不全に持続性 AF を合併した 47 例を対象として、ジゴキシンとカルベジロールの効果を 24 時間ホルター心電図検査と 6 分間歩行で調べた研究によると、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、両者を併用すると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が高かった(図 3)²³⁾。この試験ではカルベジロールを 3.125 mg・1 日 2 回から開始し、2 週間ごとに増加させて 25 mg・1 日 2 回を目標とした。

アミオダロンは一般にリズムコントロールのための薬と理解されているが、実際には Ca^{2+} チャネル遮断作用や K^{+} チャネル遮断作用があるため、房室結節やヒス束を通過する興奮波を制限して徐拍化をもたらす。急性心不全におけるレートコントロール

では、ジギタリスとともにアミオダロンの静注も、2010 年欧州心臓病学会ガイドラインで推奨されている(Class I, Level of Evidence B)²⁴⁾。ただし、抗凝固療法を十分に実施していない状態においては、アミオダロンが AF を除細動する可能性もあるため、血栓塞栓症を招く危険性をはらむことも留意しなくてはならない。

② 房室接合部アブレーションによるレートコントロール

薬理学的に十分な徐拍化が達成できない場合には、電気ショックなどを利用して積極的にリズムコントロールを試みるか、それが困難であったり、すぐに再発を認める場合には房室接合部のアブレーションという選択肢も検討できる(図 2)。これにより房室伝導を修飾するか、あるいはブロックを作成して徐拍化を達成するが、この治療を選択する場合には永久式ペースメーカーを心室に植込むのが一般的であり、ablate and pace (A&P) 治療とよばれる。左室収縮の同期性を維持するためには、右室ペーシングよりも両室ペーシングによる心臓再同期療法(CRT)が好まれる²⁵⁾。そもそも AF 例で心室の収縮様式に同期不全がかかわっている場合には、CRT の効果を引き出すために心室レートの徐拍化が必須であり、それには薬物治療よりも房室接合部アブレーションの方が確実に効果的とされている(図 4)²⁶⁾。

3. リズムコントロール

① 電氣的除細動

AF の合併により急性肺水腫やショックに陥っている場合には、電気ショックによる除細動がすすめられるが(図 2)、そこでもいくつかの注意が求められる。第一に、AF 自体がいつ出現したのか不明、48 時間より以前から起きているにもかかわらず抗凝固療法が未施行、あるいはまだ十分といえない場合には、除細動に伴う血栓塞栓症のリスクに留意する必要がある。第二に、AF が心不全の契機である場合にはよい適応といえるものの、AF が心不全の結果である場合には、AF の電氣的除細動に一度は

図 4
EF ≤ 35%, NYHA ≥ II, QRS ≥ 120 msec の慢性心不全例に対する CRT 治療効果の長期追跡
洞調律 (n=511) および永続性心房細動 (n=162) のうち、後者で薬物によるレートコントロールを、2 ヶ月実施した時点で両室ペーシング率が 85% 以下であれば、房室接合部 (AVJ) アブレーションを実施 (n=114).
〔文献 26) より引用改変〕

成功しても、すぐに再発する可能性が高く、ダウンストリームの対応だけでは解決できない可能性が高い。第三に、このような患者はしばしばすでに呼吸不全に陥っており、そこに麻酔薬を追加することによる呼吸抑制が生じるため、入念な呼吸管理が求められる。また禁食時間が十分に確保できていない例では、誤嚥の危険性も念頭におく必要がある。しかしながら、心不全例における除細動の方法としては、薬理的除細動よりも一般に安全で効果的であり、適応の可否を十分吟味したうえで、患者や家族への説明、慎重な準備の後に行うのであれば躊躇する必要はない。

② 抗不整脈薬による洞調律維持

心不全例においては、AF の発生以前からすでに心房筋に線維化を中心とするリモデリングが生じており、リエントリを形成しやすい基質が存在している。そこに発生した AF に対して、伝導抑制作用を主作用とする Na⁺チャネル遮断薬を用いることはリエントリを促進させるだけで、停止効果は極めて弱い。それに加えて、抗不整脈薬の作用は病的な心室筋にも及ぶことを忘れてはならない。この心室にお

いて、特に解離の遅い Na⁺チャネル遮断薬 (Ic 群薬) は陰性変力作用を示すため、心不全を悪化させる危険があるほか、特に頻脈時に心室内伝導遅延を促進して、正弦波様心室頻拍を誘発することがある。また、K⁺チャネル遮断薬 (Ia, III 群薬) もすでに延長している心室筋の不応期をさらに延長するため、QT 延長から torsade de pointes を引き起こす危険がある。SPAF 試験によれば、心不全を合併した AF 例では、抗不整脈薬を服薬した群の方がしない群よりも 4.7 倍も心死亡率が高くなるが、心不全の合併がなければ両者の間には有意差を認めなかった²⁷⁾。したがって、心不全に伴う AF に対しては、除細動目的であろうと再発予防目的であろうと、これらの抗不整脈薬を用いることはすすめられない。

しかし、欧米には QT 延長に十分配慮しながら K⁺チャネル遮断薬のドフェチリドの効果を調べた DIAMOND 試験がある。NYHA III / IV に AF・心房粗動 (AFL) を合併した 506 例のサブ解析において、ドフェチリドは除細動と洞調律維持の両面で有効であったと報告されている²⁸⁾。

本邦で使用可能な抗不整脈薬のなかで、心不全に

図5
慢性心不全例に合併した心房細動に対するリズムコントロール(82%がアミオダロン)およびレートコントロール中の受診時心房細動記録率

[文献 32)より引用改変]

伴う AF に対して適用が認められているのはアミオダロンのみである(図2)。アミオダロンには心房ならびに心室不整脈に対する抗不整脈作用に加えて、徐拍化作用もあるため、心不全例に伴う AF の管理に適している。しかも、催不整脈作用は 1%以下とされる。

Deedwania らは、CHF-STAT 試験のサブ解析において、AF を合併した心不全例のうち 31% にアミオダロンによる除細動が確認されたと報告している(プラセボでは 8%)²⁹⁾。本邦でも AF を伴う心不全 108 例についてアミオダロンの効果を調べた Shiga らによると、投与開始 1 ヶ月後に洞調律であった 82 例の洞調律維持率が 1 年後 68%，3 年後 55%，5 年後 47% と徐々に低下したという³⁰⁾。一方、アミオダロンによる一次予防効果の報告もある。NYHA II / III で EF < 35% の心不全症例の予後をプラセボ、アミオダロン、ICD の 3 群で比較した SCD-HeFT 試験では、2,328 例が当初洞調律であった³¹⁾。45.5 ヶ月の追跡期間において、プラセボ群で 12%，ICD 群で 15% の新規 AF の発生が認められたが、アミオダロン群では 8% と有意に抑制されていた(p=0.019, p=0.001)。

この心不全例におけるアミオダロンの抗 AF 効果は、AF を合併した慢性心不全例においてリズムコントロールとレートコントロールのどちらが心血管

死を減らすかを比較した AF-CHF 試験でも認められている³²⁾。この試験ではリズムコントロール群の 8 割以上の例でアミオダロンが投与されていたが、AF が記録された例が当初 54% であったのが、追跡 3 週間後には 33%，4 ヶ月後には 17% へと低下しており、明らかな抗 AF 効果が発揮されていた(図5)。しかしながらこのリズムコントロールによっても、レートコントロールに優る生命予後の改善は得られなかった。

最近では慢性心不全例に対する ICD 植込みがしばしば行われるようになり、生命予後が改善することは歓迎されるものの、頻回の ICD の発火は心機能にとっても患者の QOL にとっても好ましいものではない。そのような例においてアミオダロンは、心室頻拍・心室細動(VT/VF)に対する ICD の適切作動のみならず、AF による不適切作動をも抑える効果を発揮する。ICD の植込まれた 4,112 例を対象とした OPTIC 試験では、 β 遮断薬単独では年間 15.4% の不適切作動が認められたのに対し、アミオダロン投与群では 3.3% (p<0.006) と有意に低く抑制されていた(図6)³³⁾。なお、この試験におけるソタロール群の不適切作動は 9.4% であった(p=n.s.)。

アミオダロンを投与する際には、周知の肺や甲状腺への心外副作用のみならず、ほかにも注意が必要である。NYHA III 度の重要心不全例において、ア

図6 自然発生あるいは誘発された心室頻拍・心室細動に対してICDを植込まれた412例の作動頻度に与える各種薬物治療の影響

[文献33)より引用改変]

ミオダロンが死亡率をプラセボ群よりも増加させる可能性のあることがSCD-HeFTのサブ解析で示されており³⁴⁾、詳細は不明であるものの、重症例に対する使用は慎重に行われるべきと考えられる。また、アミオダロンは他剤との相互作用を及ぼしやすい薬剤としても知られ、特にAFの管理中においてはジギタリス、ワルファリンやダビガトランなどの効果を増強することも知っておく必要がある。

③ 肺静脈アブレーション

最近では心不全例においても、AFを根絶に導く肺静脈アブレーションが効果的なことが報告され、その適応を拡げつつある(図2)。Hsuらは、AFを合併したうっ血性心不全(EF<45%)58例に肺静脈アブレーションを試みたところ、78%の例で洞調律が維持され、1年でEFが21%改善したと報告している³⁵⁾。特に注目されたのは、アブレーション前からすでにレートコントロールされていた例においても、肺静脈アブレーションによって心房収縮が回復すると、左室機能がさらに回復することを示したことである。AFが心不全よりもアップストリームにある頻拍誘発性心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy)であれば劇的な改善が期待できるが、この病態を事前に拡張型心筋症と見分けることは難しい。しかし、技術レベルの向上とともに、心不全に伴うAFの管理はさらに向上していくものと

期待される。

V. 結 語

心不全に伴うAFの管理はアップストリーム治療、抗凝固療法、レートコントロール、リズムコントロールなど多角的で複雑であり、また薬物、非薬物療法を駆使することになる。いかなる場合も、患者の病態や血行動態に応じて安全かつ合理的に選択されなければならない。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Maisel WH, Stevenson LW : Atrial fibrillation in heart failure : epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol, 2003 ; 91 : 2D ~ 8D
- 3) Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S : Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. Circulation, 2003 ; 108 : 668 ~ 671
- 4) Bode F, Sachs F, Franz MR : Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation. Nature, 2001 ; 409 : 35 ~ 36
- 5) Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L ; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction : Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med, 2002 ; 346 : 1854 ~ 1862
- 6) 栗田康生, 三田村秀雄, 神吉秀明, 馬場彰泰, 竹下晃子, 佐藤俊明, 品川 香, 原 幹, 高月誠司, 吉川 勉, 小川聡, 慶應義塾大学関連病院循環器研究班 : 慢性心不全例における心房細動合併の臨床的要因. 心臓, 2002 ; 34 : 25 ~ 30
- 7) Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T : High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 1995 ; 25 : 1162 ~ 1169
- 8) Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S : Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Cardiovasc Res, 2004 ; 63 : 236 ~ 244

- 9) Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S : Effects of inhibiting Na (+) /H (+) -exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling. *Cardiovasc Res*, 2002 ; 54 : 438 ~ 446
- 10) 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
- 11) 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*, 1999 ; 100 : 376 ~ 380
- 12) 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 ~ 2931
- 13) Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, CerèE, Tognoni G, Cohn JN ; 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 ~ 557
- 14) EMPHASIS HF : Eplerenone shown to reduce AF. Presented at Heart Failure Congress 2011
- 15) Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, Leenhardt A, Vicaud E, Robidel E, Beaufrils P, Delcayre C, Hatem SN : Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 2193 ~ 2199
- 16) GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G : Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 1606 ~ 1617
- 17) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S ; J-RHYTHM II Investigators : Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study) . *Europace*, 2011 ; 13 : 473 ~ 479
- 18) ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ : Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 928 ~ 938
- 19) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med*, 1992 ; 116 : 1 ~ 5
- 20) Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. —Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents—. *Circ J*, 2011 ; 75 : 1539 ~ 1547
- 21) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP ; RACE II Investigators : Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010 ; 362 : 1363 ~ 1373
- 22) Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L ; SHIFT Investigators : Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010 ; 376 : 886 ~ 894
- 23) Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG : Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 1944 ~ 1951
- 24) European Heart Rhythm Association ; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenk B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH ; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P ; Document Reviewers, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliquet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJ, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P,

- Raatikainen P, Salvador MJ, Schali J, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetoe H, Zamorano JL, Zupan I : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) . *Europace*, 2010 ; 12 : 1360 ~ 1420
- 25) Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C : Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation : a randomized trial. *Eur Heart J*, 2011 May 23. [Epub ahead of print]
 - 26) Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Frattini S, Klein HH : Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression : the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 48 : 734 ~ 743
 - 27) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG : Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 527 ~ 532
 - 28) Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C : Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function : a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 2001 ; 104 : 292 ~ 296
 - 29) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN : Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation : observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT) . The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2574 ~ 2579
 - 30) Shiga T, Wakaumi M, Imai T, Suzuki T, Hosaka F, Yamada Y, Matsuda N, Shoda M, Sugiura R, Hagiwara N, Kasanuki H : Effect of low-dose amiodarone on atrial fibrillation or flutter in Japanese patients with heart failure. *Circ J*, 2002 ; 66 : 600 ~ 604
 - 31) Singh SN, Poole J, Anderson J, Hellkamp AS, Karasik P, Mark DB, Lee KL, Bardy GH ; SCD-HeFT Investigators : Role of amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 974.e7-11
 - 32) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL ; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators : Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2667 ~ 2677
 - 33) 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
 - 34) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH ; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators : Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 225 ~ 237
 - 35) Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M : Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 2373 ~ 2383