I 群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動における アミオダロンの長期予防効果

小松 隆*¹ 中村 紳*¹ 木村正雄*¹ 大和田真玄*¹
斎藤栄太*¹ 小林孝男*¹ 蓬田邦彦*¹ 奥村 謙*²

【目的】複数の I 群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動 (Paf) に対するアミオダロン (Am) の長期予防効果 (観察期間 38.4 ± 12.0 カ月) を他剤 I 群抗不整脈薬と比較した。【方法・結果】第 1 (I a あるいは I b) ならびに第 2 (I c あるいはペプリジル) 選択薬後の再発性 Paf 55 例を対象に第 3 選択薬を Am (A 群, n = 21) と他剤 I 群抗不整脈薬 (B 群, n = 34) に振り分けた。1 カ月, 3 カ月, 6 カ月, 9 カ月, 12 カ月後の経時的非再発率は, A 群 90.5 %, 71.4 %, 66.7 %, 61.9 %, 42.8 %, B 群 82.4 %, 64.7 %, 47.1 %, 26.5 %, 18.6 % であり, 観察期間 12 カ月目で有意に A 群で高率で, 洞調律維持期間は A 群 9.0 ± 1.7 カ月, B 群 5.6 ± 1.1 カ月で, 有意に A 群で長かった (mean ± SE, p < 0.05)。Paf 慢性化例は A 群 7 例 (33.3 %), B 群 11 例 (32.4 %) で有意差を認めなかったが, 慢性化までの洞調律維持期間は A 群 29.9 ± 3.6 カ月, B 群 17.6 ± 2.0 カ月で, 有意に A 群で長かった (mean ± SE, p < 0.05)。【結語】抗不整脈薬療法抵抗例において Am は I 群抗不整脈薬に比し長期の洞調律維持が期待される。

(心電図, 2001 ; 21 : 316 ~ 323)

Keywords

- 発作性心房細動
- 予防効果
- アミオダロン
- 心不全
- 非再発率

*1 岩手県立磐井病院循環器科
(〒021-8533 岩手県一関市山目字前田13)
*2 弘前大学医学部第二内科

I. 緒 言

発作性心房細動 (Paf) は上室性頻脈性不整脈のなかで最も高頻度に認められ, 人口の高齢化に伴う発症率の増加^{1), 2)} や血栓塞栓症ならびに心不全の合併により生命予後を悪化させることから^{3), 4)}, 積極的に管理すべき疾患として認識されつつある。現在, Paf 除細動後の再発予防には抗不整脈薬療法が主流となっているが, 汎用されている I 群抗不整脈薬に

Long-term efficacy of amiodarone for the prevention of recurrence in patients with refractory paroxysmal atrial fibrillation and heart failure
Takashi Komatsu, Shin Nakamura, Masao Kimura, Shingen Owada, Eita Saitou, Takao Kobayashi, Kunihiro Yomogida, Ken Okumura

2000 年 12 月 1 日 原稿受領 / 2001 年 1 月 16 日 掲載承認

は依然治療的限界を認め^{5), 6)}, 再発を繰り返す経過中に心不全を発症し, その治療戦略に難渋する症例も見受けられる。

今回, 我々は複数のI群抗不整脈薬抵抗性Paf, あるいはI群抗不整脈薬投与下で再発したPafに対するアミオダロン®の長期予防効果を検討したので報告する。

II. 対 象

対象は2~4週ごとの定期通院例でかつ心電図上動悸に一致してPafと確認され, 多剤I群抗不整脈薬による再発予防治療を必要とした55例(男性42例, 女性13例, 平均年齢 65 ± 10 歳)である。本検討におけるPaf持続時間は2時間以上~58日以内(平均 46.3 ± 102.8 時間)であり, Pafにより日常生活に支障をきたす自覚症状を有した症例を対象とした。これらの全例に運動負荷試験および心臓超音波検査などの非観血的検査を, 一部の症例に心臓カテーテル検査を施行して, 基礎心疾患の有無を判別した。その結果, Paf 55例中の基礎心疾患を有した症例は25例(45.5%)であり, その内訳は虚血性心疾患11例, 肥大型心筋症5例, 拡張型心筋症5例, 心弁膜症3例, 心筋炎1例であった。また, 全例に胸部X線検査を施行し, 異常所見を認めた症例に対して肺機能検査および胸部CT検査を施行後, 基礎肺疾患の有無を判別した。その結果, Paf 55例中基礎肺疾患を有した症例は3例(5.5%)に認められ, その内訳は気管支喘息2例, 陳旧性肺結核1例であった。

なお, 本検討の対象として, 重篤な徐脈性不整脈, 肝腎機能障害, 甲状腺機能亢進症, 妊娠の可能性が認められる患者, β -ブロッカー併用例, ジギタリス製剤併用例ならびにL型Caチャンネル遮断薬併用例は対象から除外した。

III. 方 法

Pafに対する抗不整脈薬の頻拍予防プロトコールは, 抗不整脈薬静注あるいは電氣的除細動による洞調律復帰後, 第一選択薬としてIaあるいはIb群

(ジソピラミド300mg/日, アプリンジン60mg/日, シベンゾリン300mg/日)を封筒法により無作為に選択し, 以後再発の有無を注意深く観察した。以下, 観察期間中にPafの再発を認めた症例に対して, その時点で電氣的除細動後, 第二選択薬としてIc群(フレカイニド150mg/日, ピルジカイニド150mg/日)あるいはベプリジル150mg/日を封筒法により無作為に選択し, 同様に再発の有無を注意深く観察した。さらに, 観察期間中にPafの再発を認めた症例に対して, その時点で電氣的除細動後, 第三選択薬として心不全の既往があるか, あるいは副作用等の説明に了解が得られた症例に対して, アミオダロン400mg/日の2週間投与後200mg/日の維持量を選択し, 該当しなかった症例に対しては前述した他剤I群抗不整脈薬を選択した。なお, 全例に選択されたいずれの抗不整脈薬内服開始あるいは変更2~4週間後に, 標準12誘導心電図ならびにホルター心電図を施行し, 受診ごとに簡易携帯用モニター心電図にて洞調律維持を確認した。本検討の研究期間は1993年6月~2000年8月までに行われ, 第三選択薬による平均観察期間は 38.4 ± 12.0 ヵ月であった。以下, アミオダロン群(A群, $n = 21$ 例), 他剤I群抗不整脈薬群(B群, $n = 34$ 例)に振り分けられ, 各群における患者背景因子, 投与開始から非再発までの累積期間(洞調律維持期間), 第三選択薬における経時的非再発率, 心房細動慢性化率, 慢性化までの洞調律維持期間を比較検討した。

患者因子の実数値は平均値 $\pm$ 標準偏差, 洞調律維持期間の実数値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表記し, 統計学的検定には連続数の比較には分散分析を, 非連続数の比較にはFisher直接法による χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を有意と判定した。また, 心房細動慢性化は経過観察中に3ヵ月以上心房細動が持続しかつ一度も洞調律を確認できなくなった場合とし, 高血圧は随時血圧が収縮期160mmHg以上または拡張期95mmHg以上とし, 飲酒歴は定期的にアルコールを摂取する症例と定義した。なお, 本検討における血栓塞栓合併症は, 研究期間以前に発症した症例も含め

た頻度で表記した。

IV. 結 果

1. A群ならびにB群における患者背景因子の比較 (表1)

A群とB群：他剤I群抗不整脈薬群における年齢、性別、喫煙歴、高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、基礎肺疾患、血栓塞栓合併症に有意差を認めなかったが、基礎心疾患はA群14/21例(66.7%)、B群11/34例(32.4%)、心不全既往例はA群17/21例(81.0%)、B群4/34例(11.8%)であり、B群に比しA群で有意に高率であった($p < 0.05$)。

2. A群ならびB群における病因関連因子の比較 (表2)

各群における第三選択薬の観察期間、病脳期間、薬物的除細動成功率、心臓超音波検査による左室拡張末期径、最終的な抗不整脈薬数、洞調律時HANP値ならびに発症時間帯に有意差を認めなかったが、左房径はA群 38.9 ± 6.9 mm、B群 33.5 ± 6.0 mmであり、B群に比しA群で有意に高値であり($p < 0.05$)、左室駆出率はA群 $53.4 \pm 13.2\%$ 、B群 $67.4 \pm 11.3\%$ であり、B群に比しA群で有意に低値であった($p < 0.05$)。

表1 アミオダロン群(A群)ならびに他剤I群抗不整脈薬群(B群)における患者背景因子

	A群 (N=21)	B群 (N=34)	P-value
年齢 (歳)	64.9±8.2	65.5±10.8	NS
性別 (♂: ♀)	16: 5	26: 8	NS
喫煙	11 (52.4%)	15 (44.1%)	NS
高血圧	8 (38.1%)	14 (41.2%)	NS
糖尿病	5 (23.8%)	9 (26.5%)	NS
高脂血症	3 (14.3%)	2 (5.9%)	NS
高尿酸血症	1 (4.8%)	1 (2.9%)	NS
飲酒歴	13 (61.9%)	21 (61.8%)	NS
基礎疾患	14 (66.7%)	11 (32.4%)	$P < 0.05$
基礎肺疾患	1 (4.8%)	2 (5.9%)	NS
血栓塞栓合併症	5 (23.8%)	11 (32.4%)	NS
心不全既往	17 (81.0%)	4 (11.8%)	$P < 0.01$

表2 アミオダロン群(A群)ならびに他剤I群抗不整脈薬群(B群)における病因関連因子

	A群 (N=21)	B群 (N=34)	P-value
病脳期間 (ヶ月)	22.0±38.9	27.6±31.1	NS
薬物的除細動成功率	7 (33.3%)	11 (32.4%)	NS
心房細動慢性例	7 (33.3%)	11 (32.4%)	NS
左室拡張末期径 (mm)	47.1±6.6	45.5±4.8	NS
左房径 (mm)	38.9±6.2	33.5±6.0	$P < 0.01$
左室駆出率 (%)	53.4±13.2	67.4±11.3	$P < 0.01$
洞調律HANP値 (pg/ml)	48.6±26.8	57.9±60.2	NS
抗不整脈薬数	4.6±2.0	5.4±1.5	NS
発症時間帯 (日中: 夜間: 混合)	1: 1: 19	4: 2: 28	NS

HANP：ヒト心房性利尿ペプチド

3. A群ならびにB群における経時的非再発率(図1)

各群の1ヵ月目, 3ヵ月目, 6ヵ月目, 9ヵ月目, 12ヵ月目の経時的非再発率はA群90.5%, 71.4%, 66.7%, 61.9%, 42.8%, B群82.4%, 64.7%, 47.1%, 26.5%, 17.6%であり, 観察期間12ヵ月目でB群に比しA群では有意に高率であった($p < 0.05$).

4. A群ならびにB群における洞調律維持期間(図2)

第一選択薬の洞調律維持期間はA群 7.0 ± 2.3 ヵ月, B群 9.6 ± 2.5 ヵ月, 第二選択薬の洞調律維持期間はA群 5.3 ± 2.1 ヵ月, B群 4.9 ± 1.1 ヵ月であり, 各群に有意差を認めなかったが, 第三選択薬の洞調律維持期間はA群 9.0 ± 1.7 ヵ月, B群 5.6 ± 1.1 ヵ月であり, B群に比しA群では有意に長かった($p < 0.05$).

5. A群ならびにB群における心房細動慢性化率, 慢性化までの洞調律維持期間(表2ならびに図3)

第三選択薬後の心房細動慢性化例は, A群7/21例(33.3%), B群11/34例(32.4%)であり, 各群に有意差を認めなかったが, 各群における第三選択薬心房細動慢性化に至るまでの洞調律維持期間はA群

29.9 ± 3.6 ヵ月, B群 17.6 ± 2.0 ヵ月であり, B群に比しA群では有意に長かった($p < 0.05$).

6. A群におけるアミオダロン投与前後の心臓超音波検査指標

左室拡張末期径は投与前 47.1 ± 6.6 mm, 投与後 46.9 ± 7.0 mm, 左房径は投与前 38.9 ± 6.2 mm, 投与後 39.2 ± 5.9 mm, 左室駆出分画は投与前 $53.4 \pm 13.2\%$, 投与後 $53.1 \pm 11.8\%$ であり, いずれの指標も投与前後に有意の変化を認めなかった. なお, 心臓超音波検査は投与開始から平均観察期間 114 ± 61 ヵ月後における各指標であった.

7. A群ならびにB群における選択された抗不整脈薬ならびに副作用

第一選択薬はA群ジソピラミド6/21例(28.6%), アプリジン7/21例(33.3%), シベンゾリン8/21例(38.1%), B群ジソピラミド13/34例(38.2%), アプリジン12/34例(35.3%), シベンゾリン9/34例(26.5%)であり, 第二選択薬はA群ピルジカイニド6/21例(28.6%), フレカイニド7/21例(33.3%), ベプリジル8/21例(38.1%), B群ピルジカイニド15/34例(44.1%), フレカイニド9/34例(26.5%),

図1 アミオダロン群(A群)ならびに他剤I群抗不整脈薬群(B群)における経時的非再発率

図2 アミオダロン群(A群)ならびに他剤I群抗不整脈薬群(B群)における洞調律維持期間

ベプリジル10/34例(29.4%)であり、各群に有意差を認めなかった。また、B群における第三選択薬の種類はジソピラミド4例、アプリンジン3例、シベンゾリン6例、ピルジカイニド6例、フレカイニド5例、ベプリジル6例、プロパフェノン2例、ピルメノール2例の内訳であった。

なお、本検討における抗不整脈薬投与後の重篤な副作用は、A群の間質性肺炎ならびに皮疹がアミオダロンに各1例、排尿障害がジソピラミドに1例、B群の新たな徐脈性不整脈(房室接合部調律を伴う洞停止)出現がフレカイニドに1例、ベプリジルに1例に認められ、心不全による胸水貯留がピルジカイニドに1例、低血糖症状がシベンゾリンに1例認められた。

V. 考 案

アミオダロンの単一心筋細胞に及ぼす薬理学的機転は急性作用と慢性作用とに分けられる。急性作用としては、Naチャンネル抑制、Kチャンネル抑制、L型Caチャンネル抑制、 α ならびに β 受容体抑制があげられ、一方、慢性作用にはKチャンネル抑制、L型Caチャンネル抑制、 α ならびに β 受容体抑制、Na/K ATPase活性抑制作用と多岐にわたっている⁷⁾。急性作用の主体は心筋細胞の興奮性・伝導性に対する抑制であるのに対して、慢性作用の主体は活動電位持続時間・不応期の延長作用であるといわれている。Ⅲ群抗不整脈薬に位置づけられるアミオダロンの主要な薬理作用はKチャンネル抑制作用に起因する

図3 アミオダロン群(A群)ならびに他剤I群抗不整脈薬群(B群)における心房細動慢性化例の洞調律維持期間

と考えられており、実験的に急性投与により I_{Kr} , I_{KAch} , I_{KATP} , $I_{K, Na}$ チャンネル抑制を有するが, Na チャンネルならびに L 型 Ca チャンネルも同時に抑制するため, 結果的にそれらの作用が相殺されて活動電位持続時間に対する影響が少ない^{8), 9)}. 一方, 本検討のごとく, 慢性投与により I_{Ks} ならびに I_{to} チャンネル抑制や心房筋細胞に特有の I_{Kur} チャンネル抑制が加わり, 活動電位持続時間に対する延長作用(不応期延長作用)を発揮することが報告されている¹⁰⁾. さらに, 心筋組織における I_{Ks} ならびに I_{to} チャンネルは部位によって電流密度が異なり, ひいては活動電位持続時間の不均一性を生じる原因となっているが, これらのチャンネル抑制作用をもつアミオダロンは不均一性を減少させる効果も示唆されている¹¹⁾.

一般に, Paf に対する抗不整脈薬の予防効果を評価するうえでの注意点は, 当然のことながら観察期間が長いほど経時的非再発率は低下し, Paf の臨床

経過や合併症も考慮すればより長期の非再発効果を評価することが望ましいものと思われる. 1 年以上の長期観察期間を設けた検討についての欧米報告は散見されるが^{12)~16)}, その報告では抗不整脈薬の投与量が本邦と比較して 1.5~2 倍と高用量での成績であることや評価の多くが判定時点での洞調律維持の有無で評価されており, 厳密に言えば非再発率を評価しているわけではないことがあげられる. それゆえ, 我々は予防効果の判定基準に無作為化対照試験による抗不整脈薬の経時的非再発率を採用し, その対象も定期通院例にのみ限定して検討を加えてきた. その成績では, Paf に対する I a 群ならびに I b 群抗不整脈薬の観察期間 12 ヶ月目ならびに 24 ヶ月目の経時的非再発率は, それぞれジソピラミド (300mg/日) 51%, 47%, アプリンジン (60mg/日) 35%, 21%, シベンゾリン (300mg/日) 47%, 37% と従来の欧米の報告に比し不良な結果であった⁵⁾. さらに前述した抗不整脈薬の再発例に対して I c 群ならびにベプリジルの比較試験を行ったところ, 観察期間 12 ヶ月目ならびに 24 ヶ月目の経時的非再発率は, ピルジカイニド (15mg/日) 33%, 30%, フレカイニド (150mg/日) 33%, 31%, ベプリジル (150mg/日) 28%, 19% であり, 依然 I 群抗不整脈薬にも治療的限界を認める結果であった⁶⁾. 以上の成績から, 今回, I 群抗不整脈薬抵抗性発作性心房細動に対して, 本邦で入手可能でありかつ新たな薬理作用をもつ III 群抗不整脈薬のアミオダロンについての長期予防効果の検討を行った. アミオダロンの Paf に対する長期予防効果については欧米の諸報告をみるが^{12)~16)}, 本邦における同様の報告は我々が調べ得た範囲ではみあたらない.

本検討では心不全既往例を含めても, アミオダロンによる観察期間 12 ヶ月目の非再発率は, 他剤 I 群抗不整脈薬の非再発率に比し有意に高率であり, また心房細動慢性化例においても慢性化に至るまでの洞調律維持期間がアミオダロンで有意に長期であった. 一方, Paf を対象にした欧米の報告では, アミオダロンによる観察期間 12 ヶ月目の洞調律維持効果

は50～80%であり^{13), 17)～19)}。本検討と比較してより良好な結果であった。その理由として、欧米の報告ではアミオダロン維持量が200～400mg/日と高用量であること、予防効果の基準が判定時点における洞調律の有無を採用していること、本検討の対象はI群抗不整脈薬抵抗性Pafに限定したことがあげられる。また、本検討ではアミオダロン投与の対象として心不全既往例を含めて検討を加えた理由に、心不全合併のPaf例における生命予後は洞調律維持例に比し不良であり²⁰⁾、I群抗不整脈薬投与例はむしろ非投与例に比し死亡率が高くなるものの²¹⁾、アミオダロン投与における洞調律復帰例は非復帰例に比し有意に生命予後改善を認めたとする報告があげられる²²⁾。さらに、心不全既往例におけるアミオダロン投与は慢性期心機能においても悪影響を及ぼさないとする報告もあり²³⁾、本検討における投与前後の心臓超音波検査指標の比較においてもこれを支持する結果であった。一方、現時点における本邦でのアミオダロンの適応は肥大型心筋症に合併したPafのみに限定されており、前述した知見や本検討の結果から、I群抗不整脈薬抵抗性Pafや心不全合併例のPafに対してもその適応が考慮される必要がある。

しかしながら、いかなる抗不整脈薬にも有害な作用を引き起こす危険性があり、特にアミオダロンの致命的な副作用として間質性肺炎が2～15%の頻度で報告され²⁴⁾、本検討でも21例中1例(4.8%)に出現している。幸い自験例では早期に発見できたこともあり、内服中止から約4週間後に自覚症状ならびに胸部CT所見は改善されたが、投与後の監視は厳重に行う必要性が示唆された。

最後に、本検討では2剤のI群抗不整脈薬に再発した難治性Paf例に対して、第三選択薬が主治医の判断により投与されており、本検討の限界点と思われる。今後、本邦においても多施設無作為比較試験によるアミオダロンとI群抗不整脈薬の再発予防効果を詳細に比較する必要があると思われる。

VI. 結 語

心不全既往歴を含む複数のI群抗不整脈薬抵抗性Paf,あるいはI群抗不整脈薬投与下で再発したPafに対するアミオダロンの長期予防効果における有効性が示唆された。しかし、アミオダロンによる抗不整脈薬療法にも治療の限界が認められ、今後新たな治療戦略を考慮する必要がある。

〔文 献〕

- 1) Pasty BM, Manolio TA, Kullar LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautahiju PM : Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2455～2461
- 2) 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
- 3) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW : Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*, 1991 ; 84 : 40～48
- 4) Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tisch JH : Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 28 : 1458～1463
- 5) 小松 隆, 奥村 謙 : 心房細動の洞調律維持管理と塞栓症対策. *最新医学*, 2000 ; 55 : 973～979
- 6) 小松 隆, 中村 紳, 斎藤栄太, 小林孝男, 熊谷浩司, 木村正雄, 大和田真玄, 奥村 謙 : IaおよびIb群薬治療抵抗性心房細動に対するpilsicainide, flecainideならびにbepridilの長期予防効果. *心臓*, 2000 ; 32 : 699～705
- 7) 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
- 8) Kodama I, Kamiya K, Toyama J : Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res*, 1997 ; 35 : 13～29
- 9) Kodama I, Kamiya K, Toyama J : Amiodarone : ionic and cellular mechanisms of action of the mostpromising Class III agents. *Am J Cardiol*, 1999 ; 84 : 20R～28R
- 10) Kamiya K, Kodama I, Toyama J : Differential effects of

- acute amiodarone in E-4031-sensitive component (I_{Kr}) and Chromanol 293B-sensitive component (I_{Ks}) on the delayed rectifier potassium current in rabbit ventricular myocytes. *Circulation*, 1998 ; 98 : SI-373 (Abst)
- 11) Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S, Woosley RL, Franz MR : Differential effects of D-sotalol, quinidine, and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 1239 ~ 1245
  - 12) Ganz I, Antman EM : Antiarrhythmic drug therapy in the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 1175 ~ 1189
  - 13) Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN : Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol*, 1995 ; 76 : 47 ~ 50
  - 14) Zarembski DG, Nolan PE, Stack MK, Caruso AC, et al : Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med*, 1995 ; 155 : 1885 ~ 1891
  - 15) Opolski G, Staniswska J, Gecki A, Swiecicka G, Torbicki A, Kraska T : Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol*, 1997 ; 20 : 337 ~ 340
  - 16) Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI : Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA*, 1992 ; 267 : 3289 ~ 3293
  - 17) Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brady PM, Kay HR : Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1985 ; 6 : 1402 ~ 1407
  - 18) van t Hof AW, Mosterd A, Suttorp MJ : Amiodarone for prevention of atrial fibrillation [letter ; comment]. *Am J Cardiol*, 1996 ; 77 : 327
  - 19) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B : For the Canadian Trial of Atrial fibrillation : Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 913 ~ 920
  - 20) Stevenson WG, Stevenson LW : Atrial fibrillation in heart failure [editorial]. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 910 ~ 911
  - 21) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halper 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
  - 22) 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). *Circulation*, 1998 ; 98 : 2574 ~ 2579
  - 23) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D : Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*, 1995 ; 333 : 77 ~ 82
  - 24) Gleahill IC, Wise RA, Schonfel SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JIH, Griffith LS, Veltri EP : Serial lung function testing in patients treated with Amiodarone : a prospective study. *Am J Med*, 1989 ; 86 : 4 ~ 10