不整脈予防における ARB, ACE 阻害薬とアルドステロン拮抗薬

1. 発作性心房細動の予防におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性と限界

小松 隆*¹ 中村元行*¹ 奥村 謙*²

【目的】発作性心房細動(発作性 AF)に対する予防効果をアンジオテンシン変換酵素阻害薬(エナラプリル; 5 mg/日)と他剤との併用の有無で比較し, さらに併用療法における有効例の臨床像ならびに構造的リモデリング進展の予防効果も検討した。【方法】対象は有症候性発作性 AF 334 例(男性 228 例, 女性 106 例, 年齢 69 ± 12 歳)であり, エナラプリル併用群(A 群)ならびに非併用群(B 群)に振り分けて比較した。第一選択薬としてジソピラミド(300 mg/日), アプリンジン(60mg/日), シベンゾリン(300 mg/日)を, AF 再発例に第二選択薬としてピルジカイニド(150 mg/日), フレカイニド(150 mg/日), ペプリジル(150 mg/日)を, AF 再々発例に第三選択薬としてアミオダロン(200 mg/日)あるいは他剤 I 群抗不整脈薬を投与した。本研究の平均観察期間は 60 ± 35 カ月であった。【結果】①抗不整脈薬別の再発予防効果: 第一選択薬群ならびに第二選択薬群では, いずれの薬剤でも両群に有意差を認めなかった。一方, 第三選択薬群では, アミオダロン内服後の観察期間 12 カ月ならびに 24 カ月目の非再発率が A 群 80 %, 64 % ($n = 25$), B 群 45 %, 30 % ($n = 33$) で, B 群に比し A 群で有意に高率であった ($p < 0.05$)。②有効例の臨床像: AF の病歴期間が 3 カ月未満例(A 群; $n = 35$, B 群; $n = 69$)における観察期間 48 カ月目の慢性化阻止率は A 群 97 %, B 群 83 %で, B 群に比し A 群で有意に高率であった ($p < 0.05$)。基礎心疾患を有する例(A 群; $n = 38$, B 群; $n = 64$)における観察期間 60 カ月目の慢性化阻止率は A 群 94 %, B 群 74 %で, B 群に比し A 群が有意に高率であった ($p < 0.05$)。高血圧を合併した例(A 群; $n = 42$, B 群; $n = 61$)における観察期間 24 カ月目の慢性化阻止率は A 群 96 %, B 群 83 %で, B 群に比し A 群が有意に高率であった ($p < 0.05$)。③構造的リモデリング進展の予防効果: 複数の I 群抗不整脈薬と AF が再発したため投与したアミオダロンとの併用例(A 群; $n = 25$, B 群; $n = 33$)における治療開始前後(平均観察期間 38 ± 22 カ月)の左房径は, A 群ではそれぞれ 39.1 ± 5.0 mm, 41.0 ± 5.0 mm で有意な変化を認めなかったが, B 群では 35.2 ± 6.2 mm, 40.2 ± 6.3 mm で, 治療開始前に比し

治療開始後においては有意に高値であった ($p < 0.01$)。【結語】発作性 AF における RAAS 阻害薬の併用療法により AF の慢性化阻止効果が示され, 特に病歴期間の短い例(3 カ月以内), 基礎心疾患例ならびに高血圧合併例にその有効性が期待される。また, アミオダロンとの併用療法により, AF の再発予防効果のみならず心房筋における構造的リモデリング進展の予防効果も期待される。

(心電図, 2008 ; 28 : 6 ~ 14)

Keywords

- 発作性心房細動
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬
- 高血圧
- 基礎心疾患
- リモデリング

*1 岩手医科大学内科学第二講座・附属循環器医療センター
(〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

*2 弘前大学医学部循環器呼吸器腎臓内科

Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system : innovative pharmacologic therapy in arrhythmias

The efficacy and limitation of angiotensin converting enzyme inhibitor in preventing recurrence of paroxysmal atrial fibrillation

Takashi Komatsu, Motoyuki Nakamura, Ken Okumura

表 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 / アンジオテンシン受容体拮抗薬併用療法における欧米の大規模比較試験

I. 新規心房細動の発症予防

SOLVD試験*	(エナラプリル)	J Am Coll Cardiol 1998;32:695.
TRACE試験**	(トランドラプリル)	Circulation 1999;100:376.
LIFE試験***	(ロサルタン)	J Am Coll Cardiol 2005;45:712.
ValHeFT試験*	(バルサルタン)	Am Heart J 2005;149:548.
CHARM試験*	(カンデサルタン)	Am Heart J 2006;152:86.
ONTARGET試験****	(ラミプリル/テルミサルタン)	→進行中

II. 持続性心房細動の再発予防

Madrid AH, et al.	(イルベサルタン/アミオダロン)	Circulation 2002;106:331.
Ueng KC, et al.	(エナラプリル/アミオダロン)	Eur Heart J 2003;24:2090.

*：心不全例，**：陳旧性心筋梗塞例，***：高血圧例，****：冠動脈疾患例

I. はじめに

心房細動(AF)は、主として肺静脈を起源とした異常自動能や撃発活動による上室性期外収縮によって引き起こされ¹⁾、心房筋に存在する不整脈基質が1拍ごとに興奮の回旋経路が変化する機能的リエントリーを成立・維持させている病態と考えられている。また、心房筋の不整脈基質を基盤に、自律神経、基礎心疾患、圧負荷(心行動態)、内分泌異常、電解質ならびに併用薬剤などがその上流にある要因として、AFの発症に深く関与している。近年、AFの上流にある不整脈基盤を治療標的とし、自律神経、圧負荷ならびにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の悪循環を断ち切るupstream療法が提唱されている。すでに、欧米ではRAAS阻害薬による新規AF発症の予防効果や持続性AFの再発予防効果に関する臨床報告が散見される(表)。しかしながら、欧米のガイドラインが推奨している抗不整脈薬は、本邦で使用する薬剤とは大きく異なっており、また、その投与量も約1.5～2倍の高用量となっている。そのため、本邦で汎用されている抗不整脈薬の標準投与量におけるRAAS阻害薬の併用効果を検討する必要がある。

今回われわれは、アンジオテンシン変換酵素阻害

薬(エナラプリル；5 mg/日)併用療法において、I群抗不整脈薬ならびにアミオダロンの発作性AFに対する再発予防効果、構造的リモデリング進展の予防効果および有効例の臨床像について後向きに検討したので報告する。

II. 方法と定義

対象は、日常生活に支障をきたす自覚症状により加療を希望して当科を受診し、12誘導心電図ならびにホルター心電図にてAFが確認された発作性AF例である。全例が2～4週間ごとの定期通院例で、12ヵ月以上の観察期間が可能であった症例とした。高血圧ならびに心不全を合併した発作性AF例の全例にエナラプリル5 mg/日が投与された。

すべての症例に、病歴聴取、胸部X線写真、運動負荷試験ならびに心臓超音波検査などの非観血的検査を、さらに主治医が必要と判断した症例に肺機能検査、胸部CTならびに心臓カテーテル検査を施行した。頭部血栓塞栓症の有無は臨床症状の出現と頭部CTあるいはMRIによる3 mm以上の梗塞巣の存在で診断し、高血圧の定義は随時血圧が収縮期140 mmHg以上または拡張期90 mmHg以上とした。また、発作性AFの定義は頻脈の持続時間が2～7日以内に自然停止する場合とし²⁾、AF慢性化は多剤の

抗不整脈薬投与にもかかわらず、6ヵ月間一度も洞調律を確認できなかった場合とした。

なお、うつ血性心不全、重篤な徐脈性不整脈(洞不全症候群、房室ブロック、心室内伝導障害)、肝腎機能障害、妊娠の可能性がある患者、心臓超音波検査で左室駆出率(LVEF)40%以下の症例、 β 遮断薬ならびにT型カルシウム拮抗薬併用例は対象から除外した。

電気的あるいは薬物的除細動のプロトコールは、American Heart Association(AHA)ガイドライン³⁾に準じ、AF持続時間が48時間未満の症例に対して、直ちに薬物的除細動あるいはthiopental静脈麻酔下に電気的除細動を施行するものとした。一方、AF持続時間が48時間以上の症例に対しては、AHAガイドラインに準じて電気的除細動前3週間と除細動後4週間はワルファリンによる抗凝固療法を行った。なお、AHAガイドラインが提唱される以前の症例については、AF持続時間が48時間以上であれば経食道心エコー検査により左房内血栓や高度もやもやエコーがないことを確認し、その後に除細動とワルファリンによる抗凝固療法を追加した⁴⁾。

洞調律維持を目的として、全例に抗不整脈薬療法(リズムコントロール療法)が行われた。経胸壁心臓超音波検査でLVEFが40%以上の症例に対しては、自然にあるいは薬物的・電気的に除細動した後、第一選択薬としてジソピラミド300 mg/日、アプリンジン60 mg/日あるいはシベンゾリン300 mg/日のいずれかを封筒法により選択した。その後、AFが再発した症例に対して、第二選択薬としてピルジカイニド150 mg/日、フレカイニド150 mg/日あるいはベプリジル150 mg/日のいずれかを封筒法により選択した。さらに、AFが再々発した症例に対して、第三選択薬としてアミオダロン200 mg/日あるいは未使用の他剤であるI群抗不整脈薬を投与した。一方、経胸壁心臓超音波検査でLVEFが40%未満の症例に対しては、自然にあるいは薬物的・電気的に除細動した後、第一、第二選択薬としてアプリンジン60 mg/日もしくはベプリジル150 mg/日のいずれか

を封筒法により選択した。さらに、前述した2剤の投与にもかかわらずAFが再発した症例に対しては、第三選択薬としてアミオダロン200 mg/日を投与した。選択されたいずれの抗不整脈薬の内服後あるいは変更した2~4週間後に、自覚症状の確認ならびに標準12誘導心電図を施行し、受診ごとに簡易携帯用モニター心電図にて洞調律維持の有無を確認した。また、主治医が必要と判断すれば、3ヵ月ごとにホルター心電図を検査して、AF再発の有無を確認した。なお、再発の定義は、多剤抗不整脈薬内服後に心電図上AFが初めて確認された時点とした。

患者背景因子ならびに再発回数の数値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表記し、2群間の統計学的比較は連続数に対してunpaired t testを用い、非連続数に対して χ^2 検定を用いた。また、経時的非再発率の比較にはLog-rank test(Mantel-Cox)を用い、いずれの指標においても $p < 0.05$ を有意と判定した。

Ⅲ. 結 果

1. 抗不整脈薬とエナラプリルの併用療法による慢性化阻止効果⁵⁾

本検討では、発作性AF246例(男性176例、女性70例、平均年齢 67.3 ± 11.7 歳)を対象とし、平均観察期間は 49 ± 29 ヵ月であった。エナラプリル併用の有無により併用群($n = 74$)ならびに非併用群($n = 172$)に振り分け、各群における慢性化阻止効果を比較したところ、両群間における慢性化阻止率に有意差を認めなかった(図1)。一方、発作性AFの初発症状から治療開始までの期間を病歴期間とし、病歴期間が3ヵ月未満の発作性AF104例(男性71例、女性33例、平均年齢 69 ± 10 歳)に対して同様の検討を加えたところ、慢性化阻止率は併用群が非併用群に比し有意に高率であった($p < 0.05$)(図2)。

2. 各抗不整脈薬とエナラプリルの併用療法による再発予防効果⁶⁾

観察期間12ヵ月ならびに24ヵ月目の非再発率は、第一選択薬群のジソピラミドではそれぞれ併用群($n = 29$)が41%、31%、非併用群($n = 91$)が55%、

図1 発作性心房細動に対する慢性化阻止効果

対象：発作性AF246例(男性176例，女性70例，平均年齢 67 ± 12 歳，平均観察期間 49 ± 29 ヵ月)で，うち高血圧110例(45%)，基礎心疾患78例(32%)。

[文献5)より引用]

図2 発作性心房細動の病歴期間3ヵ月未満例に対する慢性化阻止率

対象：発作性AF104例(男性71例，女性33例，平均年齢 69 ± 10 歳，平均観察期間 49 ± 29 ヵ月)で，うち高血圧43例(41%)，基礎心疾患32例(31%)。

[文献5)より引用]

36%，アプリンジンではそれぞれ併用群(n=29)が59%，38%，非併用群(n=89)が37%，29%，シベンゾリンではそれぞれ併用群(n=30)が60%，51%，非併用群(n=93)が56%，38%であり，いずれの薬剤でも各群間に有意差を認めなかった。同

様に，第二選択薬群であるピルジカイニドではそれぞれ併用群(n=22)が27%，23%，非併用群(n=66)が33%，23%，フレカイニドではそれぞれ併用群(n=19)が53%，37%，非併用群(n=67)が24%，18%，ペプリジルではそれぞれ併用群(n=

図3 エナラプリル併用の有無から見たアミオダロンの再発予防効果
 対象：発作性AF58例(男性40例，女性18例，平均年齢70 ± 8歳，平均観察期間43 ± 18ヵ月)で，うち高血圧22例(38%)，基礎心疾患30例(52%)。
 [文献6)より引用]

21)が24%，14%，非併用群(n = 65)が22%，12%であり，いずれの薬剤でも各群間に有意差を認めなかった。一方，第三選択薬群であるアミオダロンでは，観察期間12ヵ月ならびに24ヵ月目の非再発率は併用群(n = 25)が80%，64%，非併用群(n = 33)が45%，30%であり，非併用群に比し併用群で有意に高率であった(p < 0.05)(図3)。

3. アミオダロンとエナラプリルの併用療法による構造的リモデリング進展の予防効果⁷⁾

本検討では，複数のI群抗不整脈薬治療抵抗性発作性AF58例(男性40例，女性18例，平均年齢68 ± 8歳)を対象とし，治療前から治療後までの心臓超音波検査の平均観察期間は37 ± 22ヵ月であった。エナラプリル併用の有無により，併用群(n = 25)ならびに非併用群(n = 33)に振り分け，各群における経胸壁心臓超音波検査による諸指標の変化を検討した。エナラプリル併用群における治療前ならびに治療後の左室拡張末期径(LVDd)，左房径(LAD)およびLVEFに有意な変化を認めなかった(図4)。一方，エナラプリル非併用群では治療前ならびに治療後のLVDdおよびLVEFに有意差を認めなかったが，

LADは治療前35.2 ± 6.2 mm，治療後40.2 ± 6.3 mmであり，治療前に比し治療後で有意に高値となった(p < 0.01)(図5)。

4. 基礎心疾患の有無からみた抗不整脈薬と

エナラプリルの併用療法の慢性化阻止効果⁸⁾

本検討では，発作性AF312例(男性217例，女性95例，平均年齢67 ± 12歳)を対象とし，平均観察期間は46 ± 26ヵ月であった。全体の基礎心疾患を有する例は102例(33%)であり，エナラプリル併用群(n = 83)では基礎心疾患を有する例が38例(46%)，エナラプリル非併用群(n = 229)では基礎心疾患を有する例が64例(28%)であった。しかし，基礎心疾患の内訳はエナラプリル併用群では虚血性心疾患18例(47%)，非虚血性心疾患20例(53%)，非併用群では虚血性心疾患26例(41%)，非虚血性心疾患38例(59%)であり，各群間に有意差を認めなかった。

基礎心疾患を有する例での治療開始からの再発回数は，エナラプリル併用群が0.9 ± 1.4回，非併用群が2.0 ± 2.2回であり，非併用群に比し併用群で有意に低値であった(p < 0.01)。一方，基礎心疾患を有しない例での治療開始からの再発回数は，エナラプ

図4 アミオダロンとエナラプリル併用群における心臓超音波指標の変化

症例数：n = 25，心臓超音波検査の平均観察期間：36.3 ± 21.8 ヶ月

〔文献7〕より引用〕

図5 アミオダロンとエナラプリル非併用群における心臓超音波指標の変化

症例数：n = 33，心臓超音波検査の平均観察期間：38.4 ± 21.6 ヶ月

〔文献7〕より引用〕

リル併用群が 1.7 ± 2.1 回，非併用群が 1.5 ± 1.9 回であり，各群間に有意差を認めなかった．基礎心疾患ならびにエナラプリル併用の有無別に4群間における慢性化阻止率を比較したところ，基礎心疾患を有したエナラプリル併用群は，基礎心疾患を有したエナラプリル非併用群ならびに基礎心疾患を有しない

エナラプリル併用群に比し有意に高率であり ($p < 0.05$)，基礎心疾患を有しないエナラプリル非併用群に比し高率の傾向であった ($p = 0.066$) (図6)．

5. 本態性高血圧合併の有無からみた抗不整脈薬とエナラプリルの併用療法の慢性化阻止効果⁹⁾
本検討では，本態性高血圧を合併した発作性

図6 各群における抗不整脈薬療法の慢性化阻止率

〔文献8〕より引用〕

図7 各群における抗不整脈薬療法後の経時的慢性化阻止率

対象：発作性AF111例(男性77例，女性34例，平均年齢 70 ± 9 歳，平均観察期間 44 ± 27 ヵ月)で，うち基礎心疾患39例(35%)。

〔文献9〕より引用〕

AF111例(男性77例，女性34例，平均年齢 70 ± 9 歳)を対象とし，平均観察期間は 44 ± 27 ヵ月であった。なお，エナラプリル併用の有無により併用群($n = 52$)ならびに非併用群(RAAS阻害薬非併用群， $n = 59$)に振り分け，各群における慢性化阻止効果を比較した。エナラプリル併用群ならびに非併用群において選択された抗不整脈薬および併用された他剤降

圧薬の種類に有意差を認めなかった。一方，各群における慢性化阻止率は，エナラプリル併用群が非併用群に比し有意に高率であった($p < 0.05$) (図7)。

IV. 考 察

前述したAFの上流にある不整脈基盤となる自律神経の緊張亢進や心房壁に圧負荷が加わる病態で

は、アセチルコリンならびに交感神経受容体を介して、あるいは伸展活性化チャネルを介して心筋細胞内のCa²⁺過負荷をきたす。その結果、心房筋の不応期を短縮させ、異常自動能あるいは撃発活動による異所性興奮が生じ、AFの引き金となる上室性期外収縮が頻発することで、AFが生じやすい不整脈基盤を構築する。また、AF例で発現が亢進しているアンジオテンシンⅡは、Extracellular signal-regulated kinase(Erk)カスケードの活性化により、心房筋の間質線維化を促進させる¹⁰⁾。その結果、心房内に伝導遅延が生じ、AFがより生じやすい不整脈基盤を構築する。さらに、AF例では持続的な炎症¹¹⁾や酸化ストレスによる心筋傷害も認められ¹²⁾、心房筋のリモデリング進展への関与も指摘されている。

従来、AFに対するRAAS阻害薬の抗不整脈機序には、心房圧・壁ストレッチの軽減、交感神経抑制、電解質バランスの安定化、K⁺チャネルの活性化抑制ならびに電氣的・構造的リモデリング抑制作用などが考えられていた。しかし、近年の報告によれば、RAAS阻害薬のアポトーシス抑制¹³⁾、抗炎症作用¹⁴⁾などの新たな機序も推察されている。実験的な頻回ペーシングを施行した成犬モデルでは、RAAS阻害薬の前投与により心房内伝導遅延の抑制やAF持続時間の短縮、心房筋の線維化抑制などの効果が示されている¹⁵⁾、¹⁶⁾。

本研究の主要点である発作性AF例へのエナラプリル併用効果は、病歴期間が短い症例、基礎心疾患を有する症例ならびに高血圧を合併した症例に対する慢性化阻止として示された。さらに、アミオダロンとの併用例では再発予防効果のみならず、約3年間の長期的な観察により構造的リモデリング進展の予防効果が明らかとなった。しかし、個々の症例に対して、前述したRAAS阻害薬によるいかなる機序が有効であるのかは不明であるが、基礎心疾患の関与がAFの発症により深く、早期に投与が可能であった症例に対しては有効であることが示された。

V. 結 語

発作性AFにおけるエナラプリルと抗不整脈薬の併用によりAFの慢性化阻止効果が示され、特に病歴期間の短い例(3ヵ月以内)、基礎心疾患例ならびに高血圧合併例にその有効性が期待される。とりわけ、アミオダロンとの併用療法では、再発予防効果のみならず心房筋における構造的リモデリング進展の予防効果も期待される。

〔文 献〕

- 1) Jais P, Haissaguerre 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 ~ 578
- 2) Sopher SM, Camm AJ : Atrial fibrillation : maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol*, 1996 ; 77 : 24A ~ 37A
- 3) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) ; North American Society of Pacing and Electrophysiology : ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2118 ~ 2150
- 4) Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin

- JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF : Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators : Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001 ; 344 : 1411 ~ 1420
- 5) Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Owada S, Kameda K, Tomita H, Oikawa K, Abe N, Okumura K : [Long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation : importance of the timing of administration]. *J Cardiol*, 2003 ; 41 : 73 ~ 80
 - 6) Nakamura S, Komatsu T, Suzuki O, Horiuchi D, Okumura K : Angiotensin converting enzyme inhibitor enhances efficacy of amiodarone and not class-I antiarrhythmic drug in preventing recurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*, 2005 ; 69 (Suppl.) : 536
 - 7) Ozawa M, Komatsu T, Tachibana H, Satoh Y, Ohshima K, Nakamura M : The combination therapy with amiodarone and Enalapril in patients with paroxysmal atrial fibrillation prevents the development of structural remodeling. *Circ J*, 2007 ; 71 (Suppl-I) : 520
 - 8) Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Okumura K : Different efficacy of combination therapy with antiarrhythmic drugs and Enalapril between the groups with and without underlying heart disease. *Circ J*, 2006 ; 70 (Suppl. I) : 567
 - 9) 小松 隆, 中村 紳, 鈴木 修, 堀内大輔, 蓬田邦彦, 奥村 謙 : 高血圧を合併した発作性心房細動例に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬併用による抗不整脈薬療法の予防効果. *心臓*, 2004 ; 36 : 509 ~ 514
 - 10) Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge 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 ~ 1677
 - 11) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR : C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias : inflammatory mechanisms and persistent of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886 ~ 2891
 - 12) Mihm MJ, Yu F, Canes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA : Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 174 ~ 180
 - 13) Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S : Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure : angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res*, 2003 ; 60 : 315 ~ 325
 - 14) Fliser D, Buchholz K, Haller H : European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1103 ~ 1107
 - 15) 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
 - 16) 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 ~ 2204