

群抗不整脈薬無効の発作性心房細動例におけるアミオダロンの長期再発予防効果：層別解析による比較検討

Long-Term Preventive Effect and Safety of Amiodarone in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Refractory to Class Antiarrhythmic Agents: Analysis Based on Patient Profiles

小松 隆
堀内 大輔
中村 紳
鈴木 修
蓬田 邦彦
奥村 謙*

Takashi KOMATSU, MD
Daisuke HORIUCHI, MD
Shin NAKAMURA, MD
Osamu SUZUKI, MD
Kunihiko YOMOGIDA, MD
Ken OKUMURA, MD, FJCC*

Abstract

Objectives and Methods. The factors controlling the preventive effect of long-term amiodarone therapy were evaluated in patients with paroxysmal atrial fibrillation. The 55 patients (37 men and 18 women, mean age 68 ± 9 years) with paroxysmal atrial fibrillation refractory to more than two types of Class antiarrhythmic agents received amiodarone (100 - 200 mg/day) after electrical or pharmacological cardioversion. All patients were observed for 12 months or more (mean follow-up period 48.6 ± 29.1 months).

Results. Actuarial recurrence-free rate at 12 months in patients with ejection fraction $< 55\%$ (76.5%, $n = 17$) was significantly higher than that in patients with ejection fraction $\geq 55\%$ (44.7%, $n = 38$) ($p = 0.0411$), and tended to be higher in patients with underlying heart disease (65.5%, $n = 29$) than in patients without underlying heart disease (42.3%, $n = 26$) ($p = 0.0980$). Age, sex, diabetes mellitus, alcohol intake, hypertension, hyperlipidemia, and administration of angiotensin converting enzyme inhibitor were not related to the effect of amiodarone. Relative risk reduction of recurrence after amiodarone therapy was 4.01 (95% confidence interval 3.57 - 4.45) in patients with ejection fraction $< 55\%$, and 2.59 (95% confidence interval 2.07 - 3.11) in patients with underlying heart disease. None of the above-mentioned factors was related to the development of adverse effects. The incidence of adverse effects requiring discontinuation in all patients was 7.3%.

Conclusions. Amiodarone was more effective for preventing recurrence in patients with poorer left ventricular function and underlying heart disease.

J Cardiol 2005 Jan; 45(1): 11 - 17

Key Words

■Atrial fibrillation (paroxysmal) ■Prevention ■Drug therapy (amiodarone)

はじめに

アミオダロンは1960年にベルギーのLabaz研究所で合成され、交感神経の ならびに 受容体の遮断によ

る血管拡張作用を有することから、開発当初は抗狭心症薬として臨床使用された。しかし、1969年に欧州や南米ではその強力な抗不整脈作用が注目され、1985年には米国で致死的心室不整脈に限定した認可

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; *弘前大学医学部 第二内科, 青森 Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Iwate; * The Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Aomori

Address for correspondence: KOMATSU T, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Maeda 13, Yamanome, Ichinoseki, Iwate 021 - 8533; E-mail address: takashi-komatu@pref.iwate.jp

Manuscript received September 7, 2004; revised November 18, 2004; accepted November 19, 2004

が下り、1992年10月には心室細動や心室頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動に限定した適応症が我が国でも承認された^{1,2)}。Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)では、陳旧性心筋梗塞例における群抗不整脈薬は心室期外収縮の抑制効果はみられたが、逆に生命予後を悪化させるとの報告³⁾や、Stroke Prevention of Atrial Fibrillation (SPAF)でも、心不全既往を有する心房細動例における群抗不整脈薬の長期投与は、逆に生命予後を悪化させると報告⁴⁾された。一方、Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF)では、群抗不整脈薬に比べてアミオダロンの発作性心房細動例における優れた再発予防効果が報告され⁵⁾、我が国においても複数の群抗不整脈薬に再発した発作性心房細動例におけるアミオダロンの優れた再発予防効果が指摘されている⁶⁾。さらに、心不全既往を有する心房細動例において、アミオダロンにより洞調律復帰が可能となった例の生命予後は、非復帰例に比べて有意に改善された報告もあり⁷⁾、従来の抗不整脈薬療法に再考を投じる現状となっている。我が国でも難治性心房細動に対するアミオダロン使用例は漸増しつつあるが、肺毒性などの致死的な心外副作用の報告があり⁸⁾、その適応例は慎重に判断されている現状と思われる。

もし、他剤に比べて優れた再発予防効果のみならず、生命予後の改善も期待されるアミオダロンの難治性心房細動例に対する有効例の臨床像が明らかにされるならば、患者管理上有益な情報となりうる。今回、我々は2剤以上の群抗不整脈薬に再発した難治性発作性心房細動に対するアミオダロンの再発予防効果ならびに安全性から評価した有効例を層別解析したので報告する。

対象と方法

1. 対象

動悸などの日常生活に支障をきたす症状のために治療を希望し、2剤以上の群抗不整脈薬を投与するも再発し、さらなる再発予防が必要とされた有症候性発作性心房細動55例(男性37例、女性18例、平均年齢 68 ± 9 歳)である。全例が2-4週ごとの定期通院例でかつ12ヵ月以上の追跡調査が可能であった。本検討における発作性心房細動の持続時間は2時間以上56日以内(平均 118.4 ± 302.5 時間)、平均発作回数は 3.7 ± 1.4 回であった。

これら全例に、病歴聴取、胸部X線写真、運動負荷試験ならびに心エコー図検査などの非観血的検査を、主治医が必要と判断した症例に肺機能検査、胸部コンピュータ断層撮影ならびに心臓カテテル検査を施行し、基礎心肺疾患の有無を検討した。また、頭部血栓栓症の有無は臨床症状の出現ならびに全例コンピュータ断層撮影あるいは磁気共鳴画像により3mm以上の梗塞巣の存在で診断し、その頻度は研究期間以前に発症した場合も含めた。本検討における基礎心疾患(+)例は29例(52.7%)の割合であり、その内訳は虚血性心疾患11例、拡張型心筋症9例、心弁膜症5例、肥大型心筋症3例、心房中隔欠損症1例の内訳であった。また、本検討における基礎肺疾患は2例(3.6%)の割合であり、陳旧性肺結核1例、気管支喘息1例の内訳であった。一方、発作性心房細動発症時間帯の定義は、モニター心電図ならびにホルター心電図の記録所見や受診時にすでに発作性心房細動を認めた症例に対しては同様の症状が開始した時刻により、午前7時から午後5時までの発症を日中型、午後5時から翌朝午前7時までの発症を夜間型、両時間帯の発症を混合型の3群にそれぞれ振り分けたところ⁹⁾、全例が混合型に分類された。

なお、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)、検査値に異常が認められる肝腎機能障害、妊娠の可能性のある患者ならびに無症候性発作性心房細動の症例は対象から除外した。また、心不全の重症度はNew York Heart Association (NYHA)心機能分類Ⅰ-Ⅳ度の段階で、アミオダロンの経口内服を開始とし、患者全員に抗不整脈薬療法の必要性、治療法ならびに薬剤の副作用について十分に説明後、口頭あるいは文書でインフォームド・コンセントを得た。

2. 方法

抗不整脈薬による頻拍予防プロトコルは、心エコー図検査で左室駆出率が40%以上の症例に対して薬物的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 a あるいは b 群(ジソピラミド300mg/day、アプリンジン60mg/day、シベンゾリン300mg/day)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。経過観察中に心房細動の再発が認められた場合は、その時点で再除細動後、

第二選択薬として c群(フレカイニド 150mg/day, ピルジカイニド 150 mg/day)あるいはペプリジル 150mg/day を無作為に選択し, 同様に再発の有無を注意深く観察した. さらに, 第二選択薬後に心房細動の再発が認められた場合は, 患者の了解が得られた症例に対してアミオダロンを投与した. 一方, 心エコー図検査で左室駆出率が40%未満の症例に対しては電気的除細動による洞調律復帰後, 第一ならびに第二選択薬にアプリンジン 60 mg/day あるいはペプリジル 150mg/day のいずれかを選択し, 両薬剤で心房細動再発が認められた場合に患者の了解が得られた症例に対してアミオダロンを投与した. アミオダロンの経口投与は400mg/dayを2週間, 引き続き100-200mg/dayを維持量として, 投与後心房細動再発の有無を注意深く観察した.

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, 受診ごとに日本光電製携帯型心電図モニターIEC-1101 “Heart Mate”により洞調律維持を確認した. その際, 投薬開始からの病歴聴取により動悸発作が認められない症例に対し, 上肢静脈より安静臥位で洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: hANP)測定の採血を行った. 心房細動慢性化は多剤抗不整脈薬投与にもかかわらず治療抵抗性の経過を呈し, 6ヵ月間持続して一度も洞調律を確認できなかった場合と定義した. また, 高血圧の定義は随時血圧が収縮期160mmHg以上または拡張期95mmHg以上とした.

本検討の研究期間は1993年6月-2003年8月までに行われ, 全症例における延べ平均観察期間は 48.6 ± 29.1 ヵ月であった. 実数値は平均 \pm 標準偏差で表記し, 2群間の統計学的比較に対応のない t 検定を, 割合の比較には χ^2 検定を, 経時的非再発率の比較にはLog-rank検定(Mantel-Cox)を用い, $p < 0.05$ を有意差の判定とした.

結 果

1. 性別による比較

性別での患者背景因子には, 両群間に有意差は認められなかった. 男性群(37例)ならびに女性群(18例)における経時的非再発率は, 各観察期間において有意差は認められなかった.

2. 年齢別による比較

年齢別での患者背景因子には, 基礎心疾患ならびに洞調律時hANP値は65歳以上群が65歳未満群に比べて有意に高値であったが($p < 0.05$), その他の背景因子には有意差は認められなかった. 65歳未満群(19例)ならびに65歳以上群(36例)における経時的非再発率は, 各観察期間において有意差は認められなかった.

3. 基礎心疾患の有無による比較

基礎心疾患別での患者背景因子をTable 1に示すが, 年齢ならびに洞調律時hANP値は基礎心疾患(+)群が(-)群に比べて有意に高値であり($p < 0.05$), 罹病期間は基礎心疾患(+)群が(-)群に比べて有意に低値であったが($p < 0.05$), その他の背景因子には有意差は認められなかった. 基礎心疾患(+)群(29例)ならびに(-)群(26例)における経時的非再発率をFig. 1に示すが, 観察期間12ヵ月目時点における非再発率は, 基礎心疾患(+)群が65.5%, (-)群が42.3%で, 前者が後者に比べて高率の傾向であった($p = 0.0980$).

4. 左室機能別による比較

左室機能別での患者背景因子をTable 2に示すが, 基礎心疾患(+)例, 左室拡張末期径ならびに洞調律時hANP値は, 左室駆出率55%未満群が55%以上群に比べて有意に高値であったが($p < 0.05$, $p < 0.01$), その他の背景因子には有意差は認められなかった. 左室駆出率55%未満群(17例)ならびに55%以上群(38例)における経時的非再発率をFig. 2に示すが, 観察期間12ヵ月目時点における非再発率は, 左室駆出率55%未満群は76.5%, 55%以上群は44.7%であり, 前者が後者に比べて有意に高率であった($p = 0.0411$). なお, 各群における平均左室駆出率は, 55%未満群が $43.5 \pm 7.7\%$, 55%以上群が $71.0 \pm 7.1\%$ であった.

5. その他の因子による比較

高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 飲酒歴, アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I)の有無において有意差は認められなかった. 非再発例におけるオッズ比は, 左室駆出率55%未満群が4.01(95%信頼区間3.57-4.45), 基礎心疾患(+)群が2.59(95%信頼区間2.07-3.11)であり, ACE-I(+)群が2.33, 女性群が2.11, 飲酒歴(-)群が

Table 1 Comparison of the clinical profiles of patients with and without underlying heart disease

	UHD(+) (n = 29)	UHD(-) (n = 26)	p value
Observation period(months)	41.0 ± 26.0	57.0 ± 30.6	NS
Age(yr)	70.4 ± 7.3	64.2 ± 8.5	<0.05
Male : female	18 : 11	19 : 7	NS
Disease period(months)	6.9 ± 12.8	29.1 ± 32.4	<0.05
LVDd(mm)	48.6 ± 7.3	46.0 ± 5.9	NS
LAD(mm)	37.8 ± 5.5	35.8 ± 6.9	NS
LVEF(%)	55.6 ± 15.6	70.3 ± 8.7	NS
hANP during SNR(pg/ml)	82.4 ± 82.2	37.4 ± 21.1	<0.01
Adverse effects	2(6.9)	2(7.6)	NS
Pulmonary fibrosis	2(6.9)	1(3.8)	
Eruption	0	1(3.8)	

Continuous values are mean ± SD. () %.

UHD = underlying heart disease ; LVDd = left ventricular diastolic dimension ; LAD = left atrial dimension ; LVEF = left ventricular ejection fraction ; hANP = human atrial natriuretic peptide ; SNR = sinus nodal rhythm.

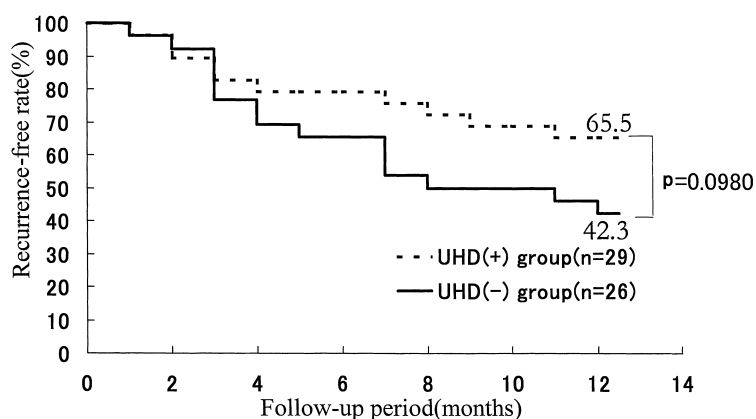


Fig. 1 Recurrence-free rate after amiodarone therapy in patients with and without underlying heart disease

Abbreviation as in Table 1.

1.70, 高脂血症(-)群が1.20, 65歳未満群が1.13, 糖尿病(-)群が1.09ならびに高血圧(-)群が1.03であった。

6. アミオダロン投与中止を必要とした副作用 (Tables 1, 2)

アミオダロン 100 - 200 mg/day 内服投与における副作用出現率は55例中4例(7.3%)であり, その内訳は間質性肺炎3例, 皮疹1例であった。なお, 性別, 年齢, 基礎心疾患ならびに左室機能別における各群での副作用出現率に有意差は認められなかった。

考 案

アミオダロンの薬理作用の特徴は, 短期作用と長期

作用とが異なることであり, 本検討のように長期投与による薬理作用の主体は, 活動電位持続時間の延長ならびに不応期延長効果とされている。この不応期が増大することにより, 心房細動の主たる成因である複数興奮波によるランダムリエントリーの興奮波長 (= 伝導速度 × 不応期) を延長させ, 心房細動の成立を阻止させる。アミオダロンの長期投与による単一心筋細胞に及ぼすイオン電流変化には, I_{to} , IK_s , IK_1 ならびに IK_{ACh} チャンネル抑制作用による不応期延長効果が指摘されている^{10,11)}。とくに, 心筋組織における電流密度が異なる I_{to} ならびに IK_s チャンネル抑制作用は, チャンネル蛋白による発現低下が起こり, 心房不応期の不均一性を軽減させる効果も指摘されている¹²⁾。また, アミオダロンの長期投与により, 交感神経の受容体密度

Table 2 Comparison of the clinical profiles of patients with left ventricular ejection fraction <55% and with ejection fraction ≥55%

	LVEF < 55% (n = 17)	LVEF ≥ 55% (n = 38)	p value
Observation period(months)	28.6 ± 15.7	57.5 ± 29.4	< 0.01
Age(yr)	68.5 ± 8.6	67.0 ± 8.5	NS
Male : female	12 : 5	25 : 13	NS
Underlying heart disease	15(88.2)	14(36.8)	< 0.01
Disease period(months)	13.2 ± 20.0	17.5 ± 28.0	NS
LVDd(mm)	51.4 ± 7.0	45.6 ± 5.8	< 0.05
LAD(mm)	38.6 ± 4.6	36.0 ± 6.7	NS
hANP during SNR(pg/ml)	96.8 ± 98.2	45.4 ± 35.9	< 0.01
Adverse effects	1(5.9)	3(7.9)	NS
Pulmonary fibrosis	1(5.9)	2(5.3)	
Eruption	0	1(2.6)	

Continuous values are mean ± SD. () %.

Abbreviations as in Table 1.

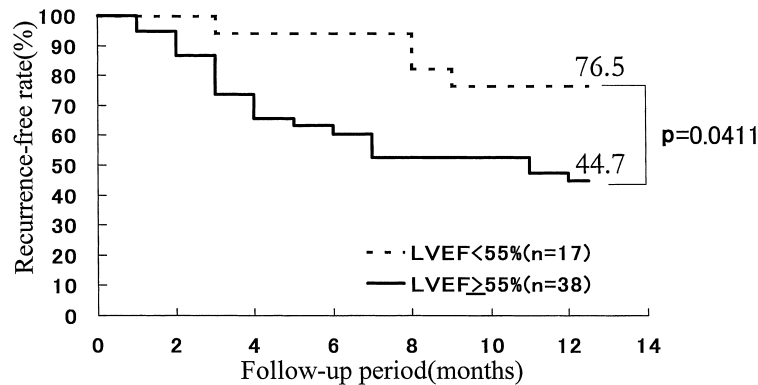


Fig. 2 Recurrence-free rate after amiodarone therapy in patients with left ventricular ejection fraction < 55% and with ejection fraction ≥ 55%

Abbreviation as in Table 1.

を減少させる作用も指摘されており^{10,11)}、心房細動の持続による交感神経リモデリング¹³⁾を是正する効果も期待される。

一方、アミオダロンは本来の強力な抗不整脈作用により頻拍を抑制し、頻拍持続による二次的な心機能低下を予防するのみでなく、抗心不全作用を併せ持つ薬剤特性も報告されている。すなわち、前述した交感神経系へのならびに遮断作用^{14,15)}、腫瘍壊死因子、インターロイキン6などのサイトカイン産生抑制作用¹⁶⁾、活性酸素の生成を抑制する抗酸化作用¹⁷⁾、Na-Kポンプ抑制作用による細胞内Ca濃度上昇を介する強心作用¹⁸⁾により、心行動態の改善効果や心房圧上昇・伸展の軽減作用が心房細動の再発予防に寄与した可能性がある。左室駆出率40%未満群を対象としたアミオダロンの大規模比較試験では、投与後12ヵ月

目における長期予後の心機能改善効果が報告されており¹⁹⁾、心不全既往例においては左房縮小効果も報告されている²⁰⁾。本検討においても、左室機能低下群における観察期間12ヵ月時点の非再発率は、左室機能正常群に比べて有意に高率であり、アミオダロンの抗心不全作用が影響した興味深い知見と思われる。

一方、アミオダロンの重篤な致死的副作用に、間質性肺炎が2-15%の頻度で認められる報告があり⁸⁾、本検討でも55例中3例(5.5%)に出現している。しかしながら、左室機能低下群と左室機能正常群との間で明らかな間質性肺炎の出現頻度に有意差は認められなかったことは、副作用の点においても左室機能低下が制約因子にはならないことが示された。

本検討は、心房細動の再発時期をアミオダロン内服後に心電図上で心房細動が初めて確認された時点とし

た。しかし、明瞭な自覚症状を有する発作性心房細動例においても半数以上の心房細動を自覚していないことが報告されている²¹⁾。さらに、アミオダロンが併せ持つ遮断作用は心房細動の心室拍数を16-20%減少させることから⁷⁾、より自覚症状を乏しくさせる結果、正確な再発時期を見逃した可能性もある。しかし、携帯用心電図記憶装置(カルジオフォン)による検討では、有症候性発作性心房細動における動悸時心電図所見の3-7割が洞性頻脈あるいは心房期外収縮であった報告もあり²²⁾、自覚症状のみでは心房細動の再発時

期を正確に判定することもできない。現時点では、自覚症状あるいは心電図所見においても、正確な再発時期を判定するには方法論的限界が存在している。

結 語

群抗不整脈薬治療抵抗性の発作性心房細動に対するアミオダロンの再発予防効果ならびに安全性を層別解析した。アミオダロンは低左室機能例や基礎心疾患を有する例にむしろ臨床の有効性が期待された。

要 約

目 的: 難治性発作性心房細動に対するアミオダロンの予防効果の有効例を層別解析する。

方 法: 対象は2剤以上の群抗不整脈薬に再発が認められ、アミオダロン(200mg/day)が投与された難治性発作性心房細動55例(男性37例,女性18例,年齢 68 ± 9 歳)であり、延べ観察期間 48.6 ± 29.1 カ月の層別解析による経時的非再発率ならびに副作用出現を比較した。

結 果: 観察期間12カ月目の非再発率は、左室駆出率55%未満群(17例)が76.5%,左室駆出率55%以上群(38例)が44.7%で、有意に前者で高率であり($p = 0.0411$)、基礎心疾患(+)群(29例)が65.5%,基礎心疾患(-)群(26例)が42.3%で前者が高率の傾向であった($p = 0.0980$)。しかし、高血圧、糖尿病、高脂血症、飲酒歴、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)の有無、性別、加齢の因子に有意差は認められなかった。非再発例におけるオッズ比は、左室駆出率55%未満群が4.01(95%信頼区間3.57-4.45)、基礎心疾患(+)群が2.59(95%信頼区間2.07-3.11)であり、ACE-I(+)群が2.33、女性群が2.11、飲酒歴(-)群が1.70、高脂血症(-)群が1.20、65歳未満群が1.13、糖尿病(-)群が1.09ならびに高血圧(-)群が1.03であった。全例における副作用出現率は3例(5.4%)に認められたが、各因子別の両群間における副作用出現率に有意差は認められなかった。

結 語: 難治性発作性心房細動におけるアミオダロンの再発予防効果は、むしろ低左室機能ならびに基礎心疾患を有する症例により有効性が期待される。

J Cardiol 2005 Jan; 45(1): 11-17

文 献

- 1) 加藤和三, 笠貫 宏, 杉本恒明, 早川弘一, 比江嶋一昌, 山口 巖, 河合忠一, 戸嶋裕徳, 橋場邦武: 再発性心室細動, 心室頻脈に対するアミオダロンの臨床効果と安全性の検討. 臨床医薬 1990; 6: 2311-2388
- 2) 戸嶋裕徳, 加藤和三, 杉本恒明, 早川弘一, 比江嶋一昌, 笠貫 宏, 山口 巖, 河合忠一, 橋場邦武: 肥大型心筋症に伴う再発性心房細動に対するアミオダロンの臨床効果と安全性の検討. 臨床医薬 1991; 7: 129-149
- 3) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial(CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406-412
- 4) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 527-532
- 5) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault T, for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000; 342: 913-920
- 6) 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 大和田真玄, 斎藤栄太, 小林孝男, 蓬田邦彦, 奥村 謙: 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. 心電図 2001; 21: 316-323
- 7) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators: Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affair congestive heart failure survival trial of

- antiarrhythmic therapy(CHF-STAT). *Circulation* 1998; **98**: 2574 - 2579
- 8) Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld 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
- 9) 小松 隆, 木村正雄, 中村 紳, 大和田真玄, 蓬田邦彦, 斎藤栄太, 小林孝男, 奥村 謙: 夜間発症型発作性心房細動の臨床像ならびに抗不整脈薬療法による停止効果/長期予防効果の検討 . *心電図* 2001; **21**: 781 - 788
- 10) Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997; **35**: 13 - 29
- 11) Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Amiodarone: Ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class agent. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 20R-28R
- 12) Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, Hojo M, Sanguinetti MC, Kodama I: Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. *Circulation* 2001; **103**: 1317 - 1324
- 13) Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE: Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 2000; **101**: 1185 - 1191
- 14) Podrid PJ: Amiodarone: Reevaluation of an old drug. *Ann Int Med* 1995; **122**: 689 - 700
- 15) Kaye DM, Dart AM, Jennings GL, Esler MD: Antiadrenergic effect of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1553 - 1559
- 16) Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S: Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells: A possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation* 1997; **96**: 1386 - 1389
- 17) Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Takeshita A: Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation* 1999; **100**: 690 - 692
- 18) Hensley CB, Bersohn MM, Sarma JS, Singh BN, McDonough AA: Amiodarone decreases Na, K-ATPase alpha 2 and beta 2 expression specifically in cardiac ventricle. *J Mol Cell Cardiol* 1994; **26**: 417 - 424
- 19) Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN, for the CHF-STAT Investigators: Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; **93**: 2128 - 2134
- 20) 堀内大輔, 小松 隆, 中村 紳, 鈴木 修, 蓬田邦彦, 大和田真玄, 亀田邦彦, 及川広一, 富田泰史, 阿部直樹, 奥村 謙: 群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動に対するアミオダロンの再発予防効果と安全性の検討: 心不全合併の有無による比較検討 . *不整脈* 2004; **20**: 50 - 56
- 21) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; **89**: 224 - 227
- 22) 三田村秀雄, 小川 聡: 発作性心房細動に対する 群抗不整脈薬の予防効果: KICS . *in* 第6回サンリズムシンポジウム抄録 . 東京, 1996; pp 22 - 25