

# 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias

本ガイドライン発行後のあらたな知見をまとめたフォーカスアップデート版が発行されているので、併せて参照のこと  
[フォーカスアップデート版 不整脈治療](#) (2024年3月8日発行)

## 合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本不整脈心電学会  
日本小児循環器学会 日本心臓病学会 日本脳卒中学会

## 班長

小野 克重  
大分大学医学部  
病態生理学講座

岩崎 雄樹  
日本医科大学大学院医学研究科  
循環器内科学分野  
(副班長)

清水 渉  
日本医科大学大学院医学研究科  
循環器内科学分野  
(アドバイザー)

## 班員

赤尾 昌治  
国立病院機構京都医療センター  
循環器内科

草野 研吾  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

住友 直方  
埼玉医科大学国際医療センター  
小児心臓科

久留 一郎  
鳥取大学大学院医学系研究科  
機能再生医学専攻  
再生医療学分野

村川 裕二  
帝京大学医学部附属溝口病院  
第四内科

池田 隆徳  
東邦大学大学院医学研究科  
循環器内科学

小林 義典  
東海大学医学部  
付属八王子病院

高橋 尚彦  
大分大学医学部循環器内科・  
臨床検査診断学講座

古川 哲史  
東京医科歯科大学難治疾患研究所  
生体情報薬理学

矢坂 正弘  
国立病院機構九州医療センター  
脳血管・神経内科

石井 邦明  
山形大学医学部  
薬理学

是恒 之宏  
国立病院機構  
大阪医療センター

庭野 慎一  
北里大学医学部  
循環器内科学

本莊 晴朗  
名古屋大学環境医学研究所  
心・血管分野

渡邊 英一  
藤田医科大学医学部  
循環器内科

因田 恭也  
名古屋大学大学院医学系研究科  
循環器内科学

笹野 哲郎  
東京医科歯科大学  
循環制御内科学

萩原 誠久  
東京女子医科大学医学部  
循環器内科学講座

丸山 徹  
九州大学健康科学センター

## 協力員

相庭 武司  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

奥村 恭男  
日本大学医学部附属板橋病院  
循環器内科

小松 隆  
岩手医科大学医学部内科学講座  
循環器内科学分野

篠原 徹二  
大分大学医学部循環器内科・  
臨床検査診断学講座

網野 真理  
東海大学医学部内科学系  
循環器内科学

神谷 千津子  
国立循環器病研究センター  
周産期・婦人科

坂本 裕資  
公立陶生病院  
循環器内科

鈴木 敦  
東京女子医科大学心臓病センター  
循環器内科学講座

伊藤 英樹  
広島大学病院  
医療安全管理部

岸原 淳  
北里大学医学部  
循環器内科学

里見 和浩  
東京医科大学病院  
循環器内科

鈴木 信也  
心臓血管研究所付属病院  
循環器内科

小川 尚  
国立病院機構京都医療センター  
循環器内科

小谷 英太郎  
日本医科大学多摩永山病院  
内科・循環器内科

志賀 剛  
東京慈恵会医科大学  
臨床薬理学

関口 幸夫  
国立病院機構鎌ヶ浦医療センター  
循環器内科

**永瀬 聡**  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

**牧山 武**  
京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**村田 広茂**  
日本医科大学多摩永山病院  
内科・循環器内科

**淀川 顕司**  
日本医科大学付属病院  
循環器内科

**速水 紀幸**  
帝京大学医学部附属溝口病院  
第四内科

**丸山 光紀**  
日本医科大学武蔵小杉病院  
循環器内科

**森田 典成**  
東海大学医学部付属八王子病院  
循環器内科

**原田 将英**  
藤田医科大学  
循環器内科

**三明 淳一郎**  
鳥取大学医学部附属病院  
薬物療法内科

**横式 尚司**  
市立札幌病院  
循環器内科

**藤野 紀之**  
東邦大学医療センター大森病院  
循環器センター

**連 翔太**  
埼玉医科大学国際医療センター  
小児心臓科

**吉岡 公一郎**  
東海大学医学部内科学系  
循環器内科学

**外部評価委員**

**井上 博**  
富山県済生会富山病院

**奥村 謙**  
済生会熊本病院心臓血管センター  
循環器内科

**木村 剛**  
京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**筒井 裕之**  
九州大学大学院医学研究院  
循環器内科学

(五十音順, 構成員の所属は 2019 年 12 月現在)

**目次**

**改訂にあたって**

10

1. ガイドライン作成の背景（わが国における薬物治療の現状）	10		
2. ガイドライン作成の基本方針	11		
3. 推奨とエビデンスレベル	11	表 1	推奨クラス分類 11
		表 2	エビデンスレベル 11
		表 3	Minds 推奨グレード 12
		表 4	Minds エビデンス分類 12

**第 1 章**

**不整脈の発生機序および抗不整脈薬の臨床薬理学（総論）**

12

1. 不整脈の発生機序（異常自動能, 撃発活動, リエントリー）	12		
1.1 異常自動能	12	図 1	不整脈の発生機序（正常および異常自動能と撃発活動） 13
1.2 撃発活動 (triggered activity)	13		
1.3 リエントリー	14	図 2	機能的リエントリーにおける leading circle 説, spiral wave reentry 説とローター 14
2. 抗不整脈薬の分類と作用機序 (Vaughan Williams 分類, Sicilian Gambit の考え方)	15		
2.1 Vaughan Williams 分類	15	表 5	Vaughan Williams 分類による抗不整脈薬の分類 15

2.2	Sicilian Gambit の考え方	15	表 6	Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類の枠組	16
2.3	抗不整脈薬の作用機序	15	図 3	リエントリー性不整脈における抗不整脈薬の作用	17
2.4	最近の考え方	17			
3.	薬物動態と薬力学 (吸収・分布・代謝・排泄)	17			
3.1	薬物動態とは	17	図 4	薬物の体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)	18
3.2	吸収	18	表 7	経口抗凝固薬の薬物動態学的特徴 (各社インタビューフォームより)	19
3.3	分布	18			
3.4	代謝	19	表 8	循環器薬の薬物代謝に関与するチトクロム P450 ー代表的な基質, 阻害薬と誘導薬	20
3.5	排泄	19			
3.6	特殊病態	20	図 5	腎障害時の薬剤投与設計式—Giusti-Hayton の 方法	20
3.7	薬物血中濃度モニタリング	21	表 9	抗不整脈薬のおもな消失経路と 薬物の体内動態パラメータ	21
4.	薬物の副作用とその対策 (薬剤性 QT 延長症候群を除く)	21	表 10	抗不整脈薬の副作用	22
4.1	陰性変力作用による心不全発現	21			
4.2	催不整脈作用	22			
4.3	心外性副作用	23			

## 第 2 章 徐脈性不整脈

24

1.	病態・臨床的意義	24			
2.	治療の基本的な考え方	24			
3.	薬物治療の実際	24	推奨・EL	表 11 徐脈性不整脈に対する薬物治療	25
3.1	アトロピン	24			
3.2	交感神経作動薬	24			
3.3	テオフィリン	24			
3.4	シロスタゾール	25			

## 第 3 章 期外収縮

26

1.	上室期外収縮	26			
1.1	病態・臨床的意義	26			
1.2	薬物治療の実際	26	推奨・EL	表 12 上室期外収縮に対するライフスタイルと 薬物治療	26
2.	心室期外収縮	27			
2.1	心室期外収縮患者のリスク評価	27			
2.2	特発性心室期外収縮	27			
2.3	器質的心疾患に伴う心室期外収縮	27	推奨・EL	表 13 心室期外収縮に対する薬物治療	28

## 第 4 章 発作性上室頻拍 (房室回帰性頻拍・房室結節リエントリー性頻拍・特殊な発作性上室頻拍)

28

1.	narrow QRS tachycardia の薬物による 鑑別診断	28	推奨・EL	表 14 narrow QRS tachycardia の薬物による 鑑別診断	29
----	---------------------------------------	----	-------	--	----

2. 発作の停止	29	図 6 narrow QRS を示す発作性上室頻拍停止のフローチャート	30
		推奨・EL) 表 15 narrow QRS を示す発作性上室頻拍停止	30
3. 発作の予防	31	図 7 発作性上室頻拍予防のフローチャート	31
		推奨・EL) 表 16 発作性上室頻拍の予防	32
4. 特殊な上室頻拍	32		
4.1 マハイム束による房室回帰頻拍	32		
4.2 接合部頻拍 (非リエントリー性)	32		

## 第5章

## 心房細動

33

1. 心房細動の疫学・病態生理・電気生理学的機序	33		
1.1 心房細動の疫学	33	推奨・EL) 表 17 心房細動リスクの評価	33
1.2 心房細動の病態生理	34	図 8 心房細動の病態生理—心房リモデリングと血栓形成	35
1.3 心房細動の電気生理学的機序	35		
2. 診断および治療の基本方針	36		
2.1 心房細動の分類	36	図 9 心房細動の分類	36
		表 18 心房細動の病型と定義	37
2.2 心房細動の自覚症状、潜在性脳梗塞、血栓源不明脳塞栓症	37	推奨・EL) 表 19 心房細動に関連する自覚症状の評価法	37
		表 20 心房細動による自覚症状 (modified EHRA スコア)	38
		表 21 ESUS の診断基準	38
2.3 心房細動の検出	38	推奨・EL) 表 22 心房細動の検出	39
		図 10 植込み型心電図記録計での検査の適応となり得る潜在性脳梗塞の診断基準	40
2.4 心房細動の包括的管理	40	推奨・EL) 表 23 心房細動患者の診断と評価法	41
		表 24 心房細動の臨床的問題点	41
		表 25 心房細動に対する 5 段階の治療ステップ	41
2.5 併存疾患の管理	42	推奨・EL) 表 26 肥満を合併した心房細動患者の管理	43
		推奨・EL) 表 27 OSA を合併した心房細動患者の管理	43
		推奨・EL) 表 28 CKD を合併した心房細動患者の管理	44
3. 抗凝固療法	44		
3.1 リスク評価 (塞栓症リスク・出血リスク)	44	推奨・EL) 表 29 心房細動リスク評価	45
		表 30 CHADS <sub>2</sub> スコア	45
		表 31 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコア	46
		図 11 CHADS <sub>2</sub> スコア別脳梗塞発症率	47
		表 32 抗凝固療法未施行例の脳梗塞に対するハザード比 (統合解析)	47
		表 33 CHADS <sub>2</sub> スコアに含まれない因子の血栓塞栓症に対するリスク	49
		図 12 心房細動における抗凝固療法の推奨	49
		表 34 HAS-BLED スコア	50
3.2 DOAC とワルファリン	51	推奨・EL) 表 35 心房細動に対する抗凝固療法	52
		表 36 非弁膜症性心房細動の腎機能に応じた抗凝固療法	53



	表 37 非弁膜症性心房細動に対する DOAC の用法・用量設定基準	53
	表 38 DOAC の平均的血中濃度と凝固検査の反応	55
3.3 除細動時の抗凝固療法	図 13 除細動時の経口抗凝固療法の推奨期間	56
3.4 周術期（抜歯，消化管内視鏡，外科手術など）の抗凝固療法	表 39 心房細動患者の抗凝固療法における出血リスクからみた観血的手技の分類	57
	推奨・EL 表 40 心房細動患者における観血的手技施行時の抗凝固療法	58
3.5 虚血性心疾患合併心房細動の抗血栓療法	図 14 虚血性心疾患合併心房細動に対する抗血栓療法の推奨期間	61
	推奨・EL 表 41 虚血性心疾患合併心房細動に対する抗血栓療法	62
	表 42 血栓高リスクを有する患者の特徴	62
3.6 出血時の対応（止血・中和薬など）	図 15 心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対応	63
	推奨・EL 表 43 心房細動患者における抗凝固療法中の出血時の対応	64
4. 心拍数調節療法	推奨・EL 表 44 心房細動に対する心拍数調節療法の薬物治療	66
	図 16 頻脈性心房細動に対する心拍数調節療法の治療方針	67
4.1 急性期		66
4.2 慢性期の経口薬		67
4.3 心拍数調節における目標心拍数		68
5. 洞調律維持療法		68
5.1 心房細動の停止（除細動）	図 17 心房細動に対する除細動施行のフローチャート	69
	推奨・EL 表 45 心房細動に対する除細動の適応	70
	推奨・EL 表 46 心房細動に対する薬理的除細動の適応	71
5.2 心房細動の再発予防	推奨・EL 表 47 薬物による心房細動再発予防	73
	図 18 心房細動の再発予防のフローチャート	74
	表 48 臨床上有意な器質的心疾患を認めない患者に対する抗不整脈薬とその投与法	75
6. アップストリーム治療	推奨・EL 表 49 心房細動の予防を目的とした基礎・併存疾患に対する治療	76
6.1 ACE 阻害薬と ARB		76
6.2 アルドステロン拮抗薬		76
6.3 スタチン		76
6.4 $\beta$ 遮断薬		76
6.5 まとめ		77
7. 非薬物治療の適応とタイミング		77
7.1 症候性心房細動に対するカテーテルアブレーション	図 19 症候性心房細動の持続性に基づく洞調律維持治療のフローチャート	77
	推奨・EL 表 50 心房細動に対するカテーテルアブレーション	78
7.2 心不全（左室機能低下）を伴う心房細動に対するカテーテルアブレーション		77
7.3 徐脈頻脈症候群に対するカテーテルアブレーション		79
7.4 高齢者の心房細動に対するカテーテルアブレーション		79

7.5 無症候性心房細動に対する  
カテーテルアブレーション …………… 79

7.6 心拍数コントロール困難な心房細動に  
対する房室ブロック作成術 …………… 79

7.7 徐脈性心房細動に対する  
ペースメーカー植込み …………… 79

**第6章 心房頻拍・心房粗動** 80

1. 心房頻拍 …………… 80

1.1 病態 …………… 80

1.2 治療 …………… 80

推奨・EL 表 51 心房頻拍における急性期治療 81

推奨・EL 表 52 心房頻拍における予防的治療 82

2. 心房粗動 …………… 81

2.1 病態 …………… 81

2.2 治療 …………… 82

図 20 心行動態が安定した心房粗動に対する洞調律  
復帰を目的とした薬物治療のフローチャート 83

推奨・EL 表 53 心房粗動における急性期治療（電氣的除細動） 84

推奨・EL 表 54 心房粗動における急性期治療（薬物治療） 84

図 21 心房粗動の再発予防を目的とした薬物治療の  
フローチャート 85

推奨・EL 表 55 心房粗動における予防的治療 86

**第7章 心室頻拍** 86

1. 疫学・病態生理・電気生理学的機序 …………… 86

1.1 疫学 …………… 86

1.2 病態生理・電気生理学的機序 …………… 87

2. 特発性心室頻拍 …………… 87

図 22 おもな特発性心室頻拍の 12 誘導心電図 88

図 23 特発性心室頻拍の停止および予防目的で  
使用される薬物の選択のフローチャート 89

推奨・EL 表 56 特発性心疾患に合併した心室頻拍に対する治療薬 89

2.1 発作の停止と予防 …………… 87

2.2 根治を見据えた治療法 …………… 87

3. 器質的心疾患に合併する心室頻拍 …………… 88

推奨・EL 表 57 器質的心疾患に合併した心室頻拍に対する治療 90

図 24 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍の  
モニター心電図 90

図 25 器質的心疾患に合併する再発性 / 反復性の  
心室頻拍に対して使用される薬物の選択 91

3.2 発作の予防 …………… 91

4. QT 延長を伴わない多形性心室頻拍 …………… 92

図 26 short coupled TdP のモニター心電図 92

推奨・EL 表 58 多形性心室頻拍あるいは short coupled TdP に  
対する薬物治療 93

4.1 多形性心室頻拍の停止 …………… 92

4.2 short coupled TdP の再発予防 …………… 93

<b>第8章</b>		<b>多形性心室頻拍・torsade de pointes</b>	93
1.	先天性 QT 延長症候群	93	図 27 多形性心室頻拍 (TdP) のモニター心電図 94
1.1	TdP 発生時の急性期治療	93	
1.2	TdP 予防的治療	94	推奨・EL 表 59 先天性 LQTS に対する $\beta$ 遮断薬 95
1.3	TdP 急性期治療	95	図 28 先天性 LQTS に対する TdP 予防・非急性期の薬物治療 95
			推奨・EL 表 60 先天性 LQTS に対するその他の薬剤 ( $\beta$ 遮断薬以外) 96
2.	二次性 QT 延長症候群	96	表 61 二次性 QT 延長症候群のおもな原因 96
			図 29 先天性または二次性 QT 延長症候群による TdP 急性期の薬物治療 97
<b>第9章</b>		<b>特殊疾患に伴う心室細動・心室頻拍</b>	97
1.	ブルガダ症候群・早期再分極症候群	97	
1.1	ブルガダ症候群	97	推奨・EL 表 62 ブルガダ症候群に対する心室細動再発予防のための薬物治療 98
			表 63 ブルガダ症候群に対する薬物治療 98
1.2	早期再分極症候群	98	推奨・EL 表 64 早期再分極症候群に対する心室細動再発予防のための薬物治療 99
2.	カテコラミン誘発多形性心室頻拍	99	図 30 CPVT 例のモニター心電図 100
			表 65 CPVT の診断基準 100
2.1	治療	99	推奨・EL 表 66 CPVT による心室頻拍/心室細動の急性期薬物治療 101
			推奨・EL 表 67 CPVT の心室頻拍再発予防のための薬物治療 101
3.	その他の遺伝性不整脈 (QT 短縮症候群など)	101	
3.1	QT 短縮症候群	101	
3.2	薬物治療	101	推奨・EL 表 68 SQTS に対するキニジン 102
<b>第10章</b>		<b>心室細動・無脈性心室頻拍・心停止</b>	102
1.	治療	102	図 31 心室細動・無脈性心室頻拍に対する治療のフローチャート 103
			図 32 難治性心室頻拍・細動に対する左星状神経節ブロック施行方法 104
2.	抗不整脈治療	103	推奨・EL 表 69 心室細動・pVT に対する CPR 時の注射薬 105
2.1	アミオダロン注射薬	103	
2.2	ニフェカラン	104	
2.3	リドカイン	105	
2.4	$\beta$ 遮断薬	105	
3.	心拍再開後の抗不整脈薬治療	105	
<b>第11章</b>		<b>小児の不整脈</b>	106
1.	narrow QRS 頻拍	106	
1.1	不整脈の機序と診断	106	

1.2 治療	106	図 33 小児持続性/反復性頻拍に対する頻拍発作の停止のフローチャート	107
		図 34 小児持続性/反復性頻拍における頻拍発作の予防のフローチャート	108
1.3 発作性上室頻拍の各論	107	<b>推奨・EL</b> 表 70 小児患者における WPW 症候群の予防的治療	109
		<b>推奨・EL</b> 表 71 小児患者の接合部異所性頻拍に対する急性期薬物治療	110
		図 35 小児患者の異所性心房頻拍/多源性心房頻拍の治療のフローチャート	110
2. wide QRS 頻拍	111	図 36 小児患者の心室頻拍停止のフローチャート	112
		図 37 小児患者の心室頻拍予防のフローチャート	113
2.1 血行動態が不安定な場合	111		
2.2 血行動態が安定している場合	111		
2.3 心室頻拍の疾患各論	111	<b>推奨・EL</b> 表 72 小児患者の心室性不整脈に対する薬物治療	113
3. 先天性心疾患患者における不整脈	112		
3.1 心房性不整脈	114		
3.2 心室性不整脈	114		
3.3 単心室およびフォンタン術後	114		

## 第 12 章

## 妊娠中の不整脈

114

表 73 妊婦、授乳婦などへの抗不整脈薬投与の安全性	115
----------------------------	-----

1. 上室期外収縮, 心室期外収縮	115
2. 上室頻拍	115
3. 心房細動, 心房粗動	115
4. 心室頻拍	116
5. 遺伝性不整脈疾患	116
6. 徐脈性不整脈	116

## 付録

117

表 74 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量【成人】	117
表 75 薬剤の胎児危険度分類基準 (米国 FDA 基準)	122
表 76 薬剤の胎児危険度分類基準 (豪州医薬品評価委員会 [ADEC] 基準)	122
表 77 授乳に関する薬剤危険度分類基準 (Medications and Mothers' Milk 2019)	123
表 78 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量【小児】	124
表 79 各種経口抗凝固薬の適用, 用法・用量	125

付表 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	126
---------------------------	-----

文献	131
----	-----

(無断転載を禁じる)

**推奨・EL** 推奨とエビデンスレベル

## 略語一覧

ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AHRE	atrial high rate episode	高頻度心房興奮
AIVR	accelerated idioventricular rhythm	促進心室固有調律
APD	action potential duration	活動電位持続時間
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AVRT	atrioventricular reciprocating tachycardia	房室回帰性頻拍
BMI	body mass index	肥満指数
BNP	B-type natriuretic peptide	B型ナトリウム利尿ペプチド
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CCr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPR	cardiopulmonary resuscitation	心肺蘇生
CPVT	catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	カテコラミン誘発性多形性心室頻拍
DAD	delayed afterdepolarization	遅延後脱分極
DAPT	dual antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
dTT	dilute thrombin time	希釈トロンビン時間
DOAC	direct oral anticoagulant	直接阻害型経口抗凝固薬
EAD	early afterdepolarization	早期脱分極
ES	electrical storm	電氣的ストーム
ECA	ecarin chromogenic assay	エカリン色素形成法
ESUS	embolic stroke of undetermined source	塞栓源不明脳塞栓症

HBR	high bleeding risk	高出血リスク
HFpEF	heart failure preserved ejection fraction	左室駆出率が保たれた心不全
HFrEF	heart failure reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
INR	international normalized ratio	国際標準比
LQTS	long QT syndrome	QT 延長症候群
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
OAC	oral anticoagulant	経口抗凝固薬
OSA	obstructive sleep apnea	閉塞性呼吸障害
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PEA	pulseless electrical activity	無脈性電気活動
PJRT	permanent junctional reciprocating tachycardia	永続性接合部回帰頻拍
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
pVT	pulseless ventricular tachycardia	無脈性心室頻拍
RAS	renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
ROSC	return of spontaneous circulation	心拍再開
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator	遺伝子組換え型プラスミノゲン活性化因子
SQTS	short QT syndrome	QT 短縮症候群
SR	sarcoplasmic reticulum	筋小胞体
TdP	torsade de pointes	トルサードポアント
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TTR	time in therapeutic range	INR 至適範囲内時間
Vd	volume of distribution	分布容積
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト

# 改訂にあたって

「不整脈」は一般に「心臓の拍動が不規則のもの、速くなるもの、遅くなるものを指し、治療を必要とする場合と必要としない場合がある状態」と定義される。本ガイドラインでは、不整脈と不整脈に起因する諸疾患の予防と治療のための薬剤の使用方針を述べる。

## 1.

### ガイドライン作成の背景 (わが国における薬物治療の現状)

日本循環器学会の「不整脈薬物治療に関するガイドライン」は、2004年に初版が公表され、2009年に改訂が行われた<sup>1)</sup>。いずれも Sicilian Gambit の考え方にに基づき、論理的な薬剤選択を基本とした内容であったが、不整脈診療にあたる医師には複雑すぎるといった側面もあった。また、抗不整脈薬の薬理作用の応用や理論的実践のみでは、かならずしも正しい治療ができないことも経験されるようになった。

その一方で、近年では欧米諸国を中心として、大規模ランダム化比較試験(RCT)で明らかになったエビデンスに基づき、不整脈薬物治療を重視したガイドラインが発行されている。しかし、これらのRCTの多くは、欧米諸国が主体となって行われたものであり、使用できる薬剤や投与量に関してわが国の実情とは異なる。また、人種差や生活習慣の違い、遺伝的要因などを考慮すると、アジア人や日本人に直接その結果を当てはめることができないことも懸念される。これらの問題を解決するため、わが国独自のエビデンスを構築すべく、J-RHYTHM試験を皮切りに、質の高い多施設共同臨床試験が多く計画された。さらに登録研究も全国規模で行われ、わが国独自の新たなエビデンスが構築されつつある。

本ガイドラインでは、これらのエビデンスを1つ1つ精査して執筆者間で議論を重ね、現時点で実臨床に最適であり、かつ役立つものとするよう努めた。また、不整脈薬物治療を行う際に必要とされる薬物の作用機序や薬物動態の特性を理解することは、有効かつ安全な治療を実践するうえで必要不可欠である。第1章では、Vaughan Williams

分類とともに Sicilian Gambit についても概説した。

旧版改訂時に比べ、現在の不整脈薬物治療において大きく変わったことが2点あげられる。第1は、不整脈に対する薬物治療の目的の変化である。抗不整脈薬の使用目的は、単に不整脈の停止や発症の予防ではなく、患者の予後や quality of life (QOL) の改善にある。植込み型除細動器による心臓突然死予防効果は、薬物治療よりも優れていることが多くのRCTで示されている。カテーテルアブレーションは、不整脈の種類によっては根治が可能な、非常に優れた非薬物治療法である。しかし、不整脈の種類や基礎心疾患によっては、再発のリスクや費用対効果の側面により、非薬物治療の限界も指摘されている。

健康寿命の延伸が重要視されるわが国では、QOL向上を目指した不整脈薬物治療はなくてはならないものである。非薬物治療と比較した数々のRCTの結果は、薬物治療の立場を低くするものではない。現実に薬物治療と非薬物治療を組み合わせたハイブリッド治療も多く行われていることから、むしろ薬物治療の重要性を再認識させられたともいえる。抗不整脈薬にはわが国でしか使用できないものもあり、わが国でのエビデンスを十分に考慮しガイドラインに盛り込んだ。

第2は、直接阻害型経口抗凝固薬の普及により、不整脈薬物治療の一環として、心房細動に対する抗凝固療法が大きく変遷してきたことである。心房細動は年々有病率が増加してきており、国民に周知されつつある疾病で、患者にとってもっとも有益で安全な治療が求められている。そのためには、リスク評価や抗凝固療法の対象となる疾患の定義が重要となる。

心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)<sup>2)</sup>では、人工弁を使用しない「僧帽弁修復術後」は非弁膜症性として扱われ、人工弁置換(機械弁・生体弁)は「弁膜症性」と定義されていた。それ以降弁膜症に関するエビデンスが相次いで発表されたことから、本ガイドラインでは、生体弁を用いた人工弁は「非弁膜症」と定義した。したがって、高度大動脈弁狭窄に対して施行される経皮的動脈弁形成術も、生体弁を使用していることから「非弁膜症」として扱う。



近年の欧州心臓病学会、米国心臓協会（AHA）、米国心臓病学会（ACC）、米国不整脈学会（HRS）、アジア太平洋不整脈学会のガイドラインでは、心房細動の血栓塞栓症のリスク評価にはCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが用いられている。しかし本ガイドラインではCHADS<sub>2</sub>スコアを踏襲し、薬剤の選択やリスクの層別化などに用いることとした。

本ガイドラインは、現時点における標準的な日本人向けの薬物診療指針となるよう努めた。ガイドラインとは医師が実地診療において治療法を選択するうえでの「指針」であり、治療方針は各症例の病態を個別に把握したうえで主治医が下すべきものである。ガイドラインに一致しない治療法が行われたとしても、個々の症例での特別な事情を勘案した主治医の判断が優先されるものであり、決して訴追されるべき論拠をガイドラインが提供するものではない。

## 2.

### ガイドライン作成の基本方針

- (1) 本ガイドラインは、循環器を専門とする医師を読者対象とするが、他の内科領域や循環器に関連する救急医療の医師などの診療にも役立つように作成した。また、ガイドラインを利用する医師がより簡便で理解しやすいように工夫し、不整脈薬物治療のフローチャートや図表を多く使用した。
- (2) 本ガイドラインは、不整脈に対して薬物治療を積極的に勧める目的で作成されたものではなく、あくまで不整脈診療の現場で薬剤選択をする際の参考となる標準的な治療指針である。最終的な薬物選択については、個々の症例に応じて主治医が判断することが重要である。
- (3) 抗不整脈薬については、治療上重要もしくは使用頻度が高いものを優先して列記し、使用実績が少ないものに関しては省略した。
- (4) ガイドラインでの薬剤選択については、エビデンスレベルを考慮し優先順位をつけているが、わが国では保険適用が認められていない薬物も含まれており、該当箇所毎に明記するようにした。

## 3.

### 推奨とエビデンスレベル

本ガイドラインでは、まず欧米におけるエビデンスに基づいた資料を調査し、さらにエビデンスの水準を批判的に

吟味した。加えてわが国における情報を収集し、それらを班会議において班員および協力員の経験と意見に基づき検討した。推奨クラスとエビデンスレベルは、従来のAHA/ACC/HRSガイドラインに準拠して、各診断法・治療法の適応に関する推奨の程度をクラスI, II, IIa, IIb, IIIに、その根拠のレベルをレベルA, B, Cに分類した（表1, 表2）。

また、公益財団法人日本医療機能評価機構のevidence-based medicine (EBM) 普及推進事業 (Minds) が診療ガイドラインの作成方法として公開している「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に準拠した推奨グレードとエビデンスレベルも記載した（表3, 表4）<sup>2a)</sup>。Minds推奨グレードは①エビデンスのレベル、②エビデンスの数と数のばらつき、③臨床的有効性の大きさ、④臨床上の適用性（医師の能力、地域性、医療資源、保険制度など）、⑤害やコストに関するエビデンスを勘案して総合的に判断した。また、Mindsエビデンス分類（治療に対する論文のエビデンスレベルの分類）は研究デザインによる分類で、複数の文献がある場合にはもっとも高いレベルを採用した。

本ガイドラインでは、個々の診断や治療内容について従来のAHA/ACC/HRSガイドライン分類とMinds分類の両者を併記したが、エビデンスレベルに関する考え方が基本的に異なるため、両者のエビデンスレベルに乖離がある場合もある。Mindsエビデンス分類とMinds推奨グレードはあくまでも参考としていただきたい。

表1 推奨クラス分類

クラスI	手技・治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している
クラスII	手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない
IIa	エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い
IIb	エビデンス、見解から有効性、有用性がそれほど確立されていない
クラスIII	手技、治療が有効でなく、ときに有害であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

表2 エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化比較試験、またはメタ解析で実証されたデータ
レベルB	1つのランダム化比較試験、または非ランダム化研究（大規模コホート研究など）で実証されたデータ
レベルC	専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療



本ガイドラインでは、不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)<sup>3)</sup>、遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)<sup>4)</sup>との整合性について十分に配慮している。発表時期の関係で採用されなかった新たなエビデンスについても内容を吟味し、改訂を行った。

表3 Minds 推奨グレード

グレードA	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり、行うよう勧められる
グレードC1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
グレードC2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
グレードD	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

(福井次矢他編, Minds 診療ガイドライン選定部会. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 2007. p16<sup>2a)</sup> より改変)

表4 Minds エビデンス分類  
(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタ解析
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(福井次矢他編, Minds 診療ガイドライン選定部会. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 2007. p15<sup>2a)</sup> より改変)

# 第1章 不整脈の発生機序および抗不整脈薬の臨床薬理学(総論)

## 1. 不整脈の発生機序(異常自動能, 撃発活動, リエントリー)

不整脈の電気生理学的発生機序は、①興奮発生の異常、②興奮伝播の異常に大別される。頻脈性不整脈については、前者には自動能の異常と撃発活動が、後者には興奮旋回(リエントリー)が含まれる。

### 1.1 異常自動能

心臓の生理的ペースメーカー組織である洞房結節と、心房筋の一部、肺静脈心筋、房室結節およびヒス-プルキンエ系組織の心筋は、自発的に電気的興奮を発生する特性を有

しており、これを自動能とよぶ<sup>5)</sup>。これらの心筋細胞では、活動電位が終了した後の第4相に、膜電位が徐々に浅くなる緩徐拡張期脱分極を示し(図1A)、その形成には、複数の細胞膜イオンチャネルおよびトランスポーター電流の相互作用(膜電位クロック)と、筋小胞体と細胞質の間のCa<sup>2+</sup>循環(Ca<sup>2+</sup>クロック)が関与する。

交感神経緊張やカテコラミンによる心筋細胞のアドレナリンβ受容体刺激は、緩徐拡張期脱分極の勾配を急峻にし、自発興奮の頻度を増加させる。一方、副交感神経緊張によるアセチルコリン(ムスカリン)M2受容体刺激は、緩徐拡張期脱分極の勾配を緩やかにするとともに、最大拡張期電位を深くすることにより、自発興奮の発生率を低下させる。

心房筋や心室筋細胞は通常は自発興奮を示さないが、さまざまな病態下で静止膜電位が浅くなると、緩徐拡張期脱

分極が生じ、自発興奮が発生する<sup>5)</sup>。これを異常自動能とよぶ（図1B）。異常自動能から発生する活動電位の立ち上がりには、Ca<sup>2+</sup>電流（I<sub>Ca</sub>）が重要な役割を果たす。虚血状態の心筋では膜電位が浅くなり、心室筋やプルキンエ線維の異常自動能を機序とする自発興奮が発生することがある。

## 1.2

### 撃発活動（triggered activity）

撃発活動は、活動電位の発生が引き金となって、振動性的後脱分極（after depolarization）が生じ、それが活動電位発生に達すると、自発興奮が発生する現象である<sup>5)</sup>。後脱分極には、早期後脱分極（EAD）、遅延後脱分極（DAD）の2種類がある（図1C, D）。

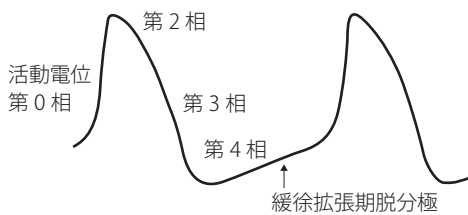
EADは、活動電位のプラトー相（第2相）あるいは再分極相（第3相）から発生する振動性的膜電位変化であり（図1C）、内向き電流（遅延Na<sup>+</sup>電流：late I<sub>Na</sub>、Ca<sup>2+</sup>電流：I<sub>Ca</sub>、Na・Ca交換体：I<sub>NCX</sub>など）の増加、あるいは外向き電流（一過性外向き電流：I<sub>to</sub>、遅延整流K<sup>+</sup>電流：I<sub>Kr</sub>とI<sub>Ks</sub>、内向き整流K<sup>+</sup>電流：I<sub>K1</sub>など）の減少により生じる<sup>5)</sup>。活動電位プラトー相では内向き電流と外向き電流の均衡がほぼ保たれており、わずかな内向き電流の増加によっても著しい活動電位持続時間（APD）の延長をきたし、EAD

が発生する。

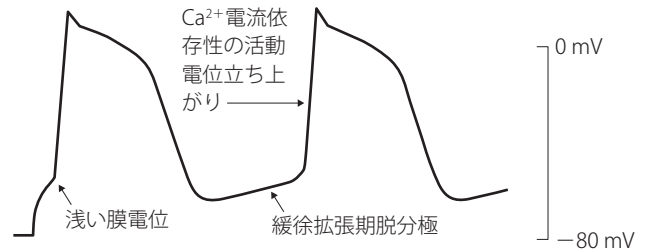
この機序によるEADは、QT延長症候群におけるtorsade de pointesの発生トリガーとして重要であり、また、APDの延長を伴う不全心の不整脈発生にも関与する。徐脈や低K血症などは、APDを延長し、EADの発生を助長する（p.14注を参照）。活動電位再分極相から発生するEAD（phase 3 EAD）は、心房筋や肺静脈心筋などのAPDが短い心筋細胞でみられ、活動電位に伴う細胞質Ca<sup>2+</sup>濃度上昇（Ca<sup>2+</sup> transient）が、再分極相の深い電位で大きな内向きI<sub>NCX</sub>を発生させることにより生じる。

DADは、活動電位再分極終了後の第4相における膜電位振動であり、細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷をきたす状況で発生する<sup>5,6)</sup>（図1D）。細胞質および筋小胞体のCa<sup>2+</sup>が増加すると、筋小胞体から自発的にCa<sup>2+</sup>が放出され、それに呼応して一過性内向き電流（I<sub>ti</sub>）が生じ、DADが発生する。I<sub>ti</sub>の主体は内向きI<sub>NCX</sub>である。Ca<sup>2+</sup>過負荷をきたす要因としては、カテコラミン、ジギタリス、頻脈、低K血症、虚血・再灌流などがあげられる。また、筋小胞体リアノジン受容体（Ca<sup>2+</sup>放出チャネル）の機能異常も、カテコラミン誘発多形性心室頻拍や、心不全、心房細動などに伴うDADの発生を促す。プルキンエ線維では心室筋よりもDADによる撃発活動が発生しやすい。

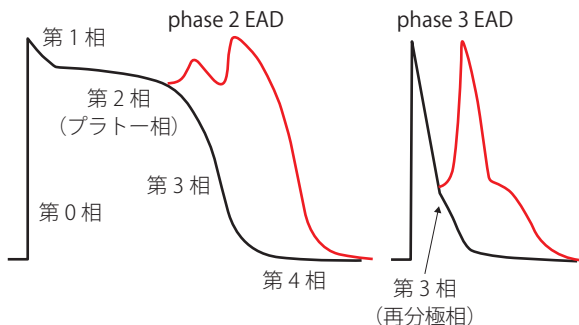
A：正常自動能（洞房結節）



B：異常自動能（心室筋）



C：EADによる撃発活動



D：DADによる撃発活動

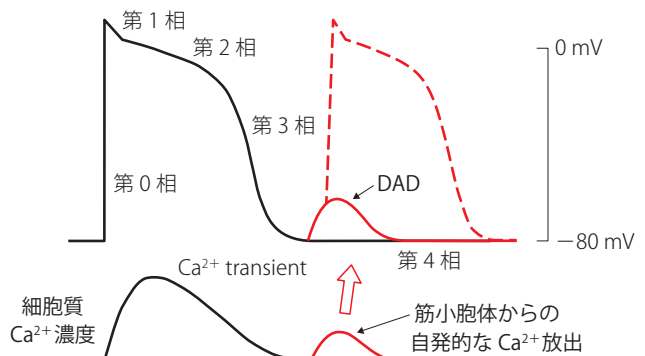


図1 不整脈の発生機序（正常および異常自動能と撃発活動）

## 1.3

## リエントリー

心臓興奮波が1心拍ごとに消失せず、再び元の部位に戻ってきて、心筋細胞を再興奮させる現象をリエントリーとよぶ。リエントリーは、解剖学的な構造を基盤とする解剖学的リエントリーと、機能的な伝導ブロックの周囲を旋回する機能的リエントリーに分けられる。

解剖学的リエントリーの代表例は、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群の副伝導路と刺激伝導系を介する発作性上室頻拍や、心筋梗塞瘢痕や房室弁輪の周囲を旋回する心室頻拍や心房粗動である。解剖学的リエントリーでは、不応期の短縮あるいは興奮伝導速度の低下は、両者の積である波長（wavelength）を短縮し、リエントリー経路における興奮可能領域（興奮間隙）が拡大して、リエントリーの成立を促す [2. 抗不整脈薬の分類と作用機序（Vaughan Williams 分類, Sicilian Gambit の考え方）を参照]。

機能的リエントリーは、細動や持続性頻拍の主要な機序である<sup>7)</sup>。機能的リエントリーの成立機構として、(A) leading circle 説<sup>8)</sup>と、(B) spiral wave reentry 説<sup>7)</sup>が提唱されている (図2)。

leading circle 説では、早期興奮の興奮波が先行興奮の不応期領域に向かって進行すると、不応期領域で一方向性ブロックが生じ、それを迂回するように興奮波の旋回が開始すると説明される。leading circle 機序によるリエントリーの中心領域では、心筋の興奮性が失われ、興奮波はこの中心領域に進入できない (図2A)。また、リエントリー経路には興奮間隙がほとんど存在しないと考えられる。

一方、spiral wave reentry 説は、渦巻き型の興奮波（こ

れを spiral wave とよぶ）の伝播特性に着目した考え方で、渦巻き型の中心付近では、興奮前面の著しい湾曲のため興奮波が伝播できなくなり、興奮波の前面がそれ自身の終末と接する点が生じ、この点を中心として、興奮波が旋回すると説明される<sup>8)</sup> (図2B)。

機能的リエントリーによる興奮旋回（「ローター」とよぶ）は、1ヵ所に定在する場合と、大きく移動する場合がある。心室におけるローターが1ヵ所に定在して規則正しい旋回を続ける場合、その心電図波形は単形性頻拍を示し、不規則に移動する場合は多形性頻拍となる。また、ローターが多数に分裂した状態が細動に相当すると考えられる<sup>8,9)</sup> (図2C)。

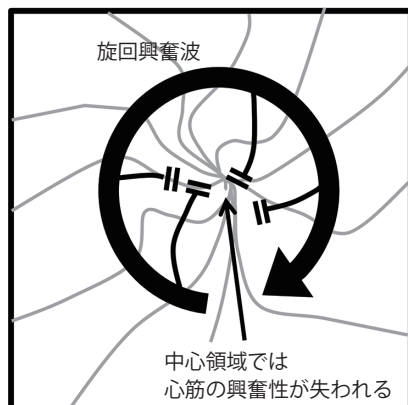
活動電位プラトー相が一部の心筋で消失すると、プラトー相が保たれた心筋が、活動電位が早期に終了した心筋を再興奮させることがある。これを phase 2 リエントリーとよび、ブルガダ症候群や虚血心筋における不整脈発生に関与すると考えられる。

## 注：徐脈や低K血症がEADの発生を促す機序

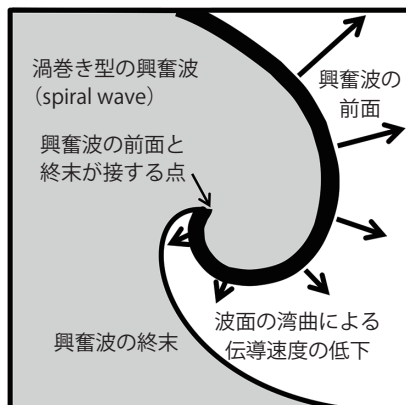
心筋細胞のAPDは興奮間隔によって規定され、それが長いほどAPDが長くなる性質がある。このため、徐脈はphase 2 EADの発生を促す。また、直前の興奮間隔が長い場合（心室期外収縮の代償性休止期の後など）もEADの振幅が増大し、撃発活動が発生しやすくなる（short-long-short 関係）。

低K血症では、心筋細胞のK<sup>+</sup>電流（I<sub>to</sub>, I<sub>Kr</sub>, I<sub>K1</sub>）のコンダクタンスが低下するため、APD延長によるEADが発生しやすい。

A : leading circle 説



B : spiral wave reentry 説



C : ローター（心室細動）

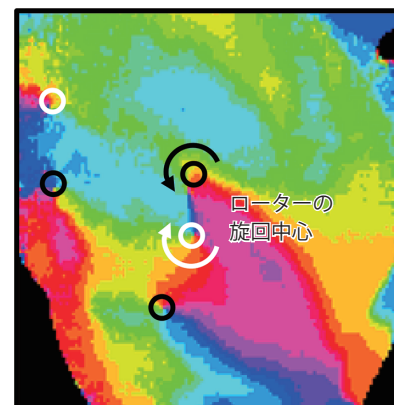


図2 機能的リエントリーにおける leading circle 説, spiral wave reentry 説とローター

(A : Allesie MA, et al. 1977<sup>8)</sup> を参考に作図)

## 2.

## 抗不整脈薬の分類と作用機序 (Vaughan Williams 分類, Sicilian Gambit の考え方)

## 2.1

### Vaughan Williams 分類

1969年に発表されたVaughan Williams分類<sup>10)</sup>では、抗不整脈薬は4つに分類される。I群はNa<sup>+</sup>チャンネル遮断薬、II群は交感神経β受容体遮断薬、III群は活動電位持続時間(APD)を延長する薬物、IV群はCa<sup>2+</sup>チャンネル遮断薬である。

その後、I群薬には心電図に対する作用の異なる薬物が含まれていることが分かり、1979年HarrisonによりI群薬が3つに細分類された<sup>11)</sup>。IA群はPR間隔、QRS幅、QT間隔が延長する薬物、IB群はPR間隔、QRS幅には影響せず、QT間隔が短縮する薬物、IC群はPR間隔とQRS幅は顕著に延長するがQT間隔には影響しない薬物である(表5)。この違いはおもに薬物のチャンネルへの結合・解離の速度に依存する。IB群はチャンネルへの結合・解離の速度がもっとも速く、収縮期に結合した薬物が拡張期にはチャンネルから解離してしまうため、洞調律時の心電図のPR間隔・QRS幅には影響しない。IC群はチャンネルへの結合・解離の速度がもっとも遅く、拡張期が終わっても薬物がチャンネルに結合しているため、洞調律時の心電図のPR間隔・QRS幅を延長する。IA群はこの中間である。また、III群薬のAPDを延長する作用はおもにK<sup>+</sup>チャンネル遮断作用によることが明らかとなった<sup>12)</sup>。IA群のQT間

隔延長はAPD延長により、これもK<sup>+</sup>チャンネル遮断作用による。

## 2.2

### Sicilian Gambit の考え方

1970年代から、欧米を中心に心筋梗塞後の突然死が社会的問題となった。心室期外収縮が突然死の指標となることから、I群薬により心室期外収縮を抑制する治療が行われていた。1989年、この有効性を検証するためにCAST試験<sup>13)</sup>が行われた。その結果は、I群薬のフレカイニド、encainideがかえって心筋梗塞後の突然死を増やすという衝撃的なものであった。これを機にVaughan Williams分類では抗不整脈薬の作用を十分反映しないとされ、1991年に欧州心臓病学会(ESC)が抗不整脈薬の電気生理学的および心電図に対する作用をSicilian Gambitの考え方としてまとめた<sup>14,15)</sup>。22の抗不整脈薬のイオンチャンネル、受容体、イオンポンプと、臨床効果・心電図に対する作用を表にまとめたものである<sup>16,17)</sup>(表6)。従来不整脈に対して使われていたが抗不整脈薬に分類されていなかったジギタリス、アデノシン三リン酸(ATP)、アトロピンが抗不整脈薬に分類されたことも画期的であった。

## 2.3

### 抗不整脈薬の作用機序

抗不整脈薬の作用は、不応期、伝導速度、細胞の興奮性などの電気生理特性に対する作用から考える。これらの電気生理特性を受攻因子とよぶ。ある距離のリントリー回路があり、その回路の一部が障害を受け興奮性が落ちているリントリー性不整脈を例に、抗不整脈薬の作用を説明する(図3)。

表5 Vaughan Williams 分類による抗不整脈薬の分類

分類	作用	代表薬
I群	Na <sup>+</sup> チャンネル遮断	
IA群	PR/QRS幅中等度延長 APD延長	キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール
IB群	PR/QRS幅不変 APD短縮	リドカイン、メキシレチン、アプリンジン
IC群	PR/QRS幅高度延長 APD不変	プロパフェノン、フレカイニド、ビルシカイニド
II群	交感神経β受容体遮断	プロプラノロール、メトプロロール、ビスプロロール、カルベジロール、ナドロール、アテノロール、ランジオロール、エスモロールほか
III群	APD延長 (K <sup>+</sup> チャンネル遮断)	アミオダロン、ソタロール、ニフェカルント
IV群	Ca <sup>2+</sup> チャンネル遮断	ベラパミル、ベプリジル、ジルチアゼム



表 6 Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類の枠組

薬剤	イオンチャネル						受容体				イオンポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Na <sup>+</sup>			Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	I <sub>f</sub>	α	β	M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPase	左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
	速い	中間	遅い														
リドカイン	○											→	→	●			↓
メキシレチン	○											→	→	●			↓
プロカインアミド		●A			●							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			●A		●				○			↓	→	●	↑↓	↑	↑
キニジン		●A			●		○		○			→	↑	●	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		●A						●				↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		●I		○	○	○						→	→	●	↑	↑	→
シベンゾリン			●A	○	●				○			↓	→	○	↑	↑	→
ビルメノール			●A		●				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			●A		○							↓	→	○	↑	↑	
ピルシカイニド			●A									↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	●							?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			●					↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				●								↓	↓	○	↑		
ソタロール					●			●				↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
ニフェカラン					●							→	→	○			↑
ナドロール								●				↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○							●				↓	↓	○	↑		
アトロピン									●			→	↑	●	↓		
ATP									■			?	↓	○	↑		
ジゴキシン									■		●	↑	↓	●	↑		↓

遮断作用の相対的強さ：○低、●中等、●高

■：作動薬

臨床効果と心電図変化の方向：↑増大、↓減少、→不変

A：活性化チャネルブロッカー（活性化状態イオンチャネルをブロックする薬物）。

I：不活性化チャネルブロッカー（不活性化状態イオンチャネルをブロックする薬物）

速い・中間・遅い：チャネルに対する結合/解離速度

(抗不整脈薬ガイドライン委員会編、抗不整脈薬ガイドライン：CD-ROM版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念、2000<sup>16)</sup>より)

障害部位近傍に到達したタイミングの早い興奮（期外収縮など）は、興奮性が落ちた障害部位を興奮させることができず、回路の一方方向だけに伝播する。不応期と伝導速度の積は、不応期の間にどれだけ回路を進むことができるかを意味し、これを波長とよぶ。

$$\text{波長} = \text{不応期} \times \text{伝導速度}$$

実際のリエントリー回路の長さや波長の差を興奮間隙という。

$$\text{興奮間隙} = (\text{リエントリー回路の長さ}) - \text{波長}$$

興奮間隙が存在すれば、逆行性に（反対方向より）興奮が伝わってきたとき障害部位は不応期を脱しており興奮することができ（一方向性ブロック）、リエントリーが成立する。興奮間隙が小さいとリエントリーが起こりにくく、逆に大きいとリエントリーは起こりやすい。

I群薬は、Na<sup>+</sup>チャネルを遮断することにより障害部位の興奮伝導を抑制する。障害部位が興奮性を消失すると、リエントリー回路を巡ってきた興奮が障害部位を興奮させることができず（両方向性ブロック）、リエントリーは成立し

ない（図3B）。Na<sup>+</sup>チャンネル遮断が不十分だと、障害部位の興奮性が残り、両方向性ブロックが成立しない。この場合、伝導速度低下による波長短縮で興奮間隙はかえって大きくなるため、リエントリーが起りやすくなることがある（図3C）。III群薬は不応期を延長するので波長は長くなり、その結果、興奮間隙は減少するのでリエントリーは起りにくくなる（図3D）。IA群薬は伝導速度と不応期の両方に影響するので、どちらの影響が強くなるかにより抗不整脈作用も催不整脈作用も示すことがある。

## 2.4

### 最近の考え方

Sicilian Gambit は、ESCが主体となり作成されたにもかかわらず、欧米で発表された最新の抗不整脈薬のガイドライン<sup>18-20</sup>では取り上げられていない。心臓はさまざまな細胞から構成される。発現するイオンチャンネル、受容体、イオンポンプなどの種類や量は、細胞ごと、たとえば心房と心室、心尖部と心基部、心内膜側と心外膜側では異なる。そのため、ある細胞のイオンチャンネル、受容体、イオンポンプに対する作用をいくら詳細に解析しても、心臓の電気

生理特性の全体像を反映できず、臨床不整脈に対する作用も正確に反映しないのだろう。

最近では、抗不整脈薬を分類整理するためにはより簡潔なVaughan Williams分類が用いられる。現代は、evidence-based medicine (EBM)の時代である。そこで、実際の抗不整脈薬治療の指針は臨床のエビデンスを重視して立てられる。Sicilian Gambitは、薬物選択の知識のために大きな示唆を与えた。Sicilian Gambitで抗不整脈薬として認められたジゴキシン、ATP、アトロピンはVaughan Williams分類I～IV群には属さず、その他の不整脈薬として扱われる。

## 3.

### 薬物動態と薬力学 (吸収・分布・代謝・排泄)

#### 3.1

#### 薬物動態とは

薬物の体内での運命を薬物動態 (pharmacokinetics) と

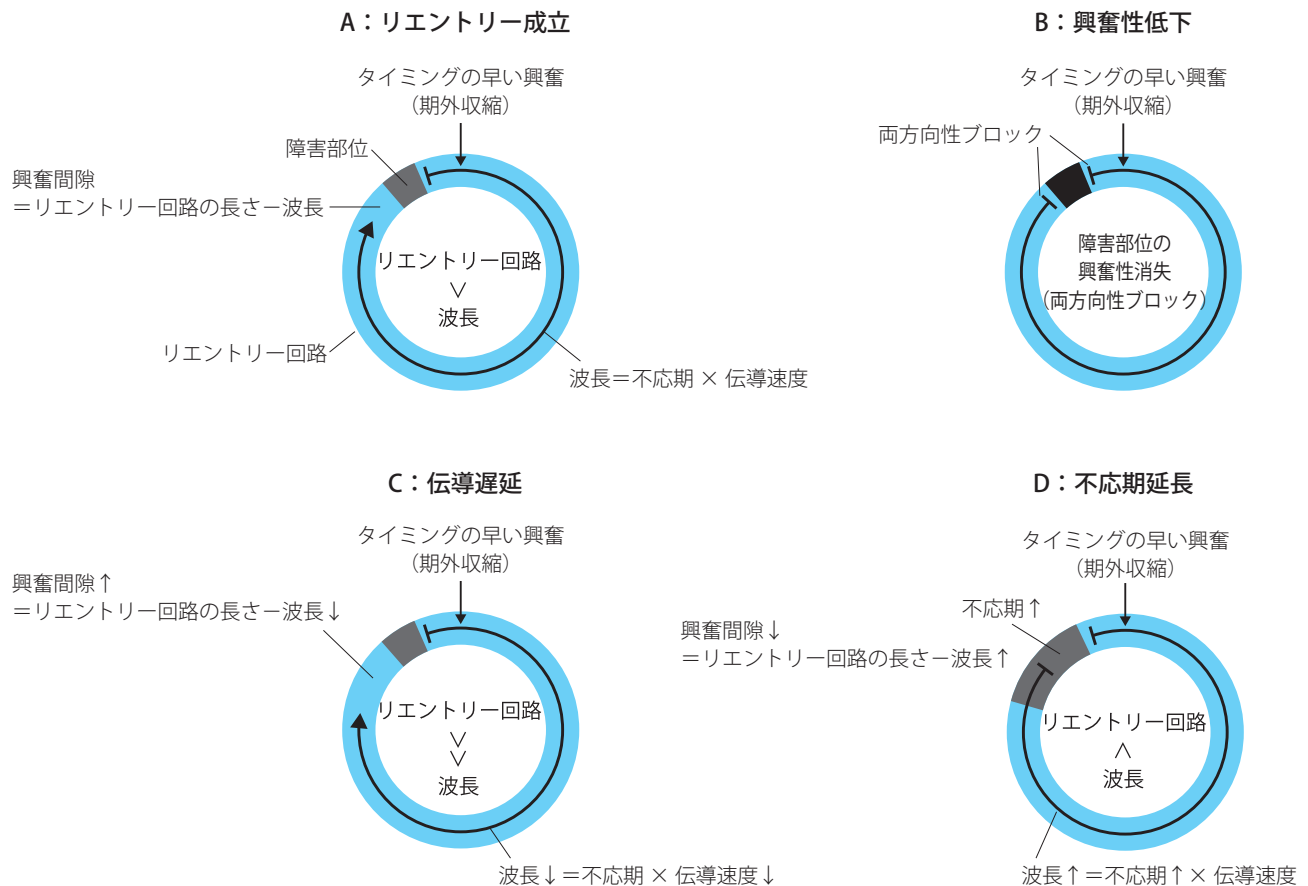


図3 リエントリー性不整脈における抗不整脈薬の作用

いい、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）に分けられる。この過程で薬物の一部が作用部位に到達し、薬物受容体と結合して薬理作用を発揮する（図4）。一方、薬物の受容体との結合と薬理作用の関係を薬力学（pharmacodynamics）という。薬の効果の発現には両者が密接に関わっている。

### 3.2

## 吸収

薬物を直接血管内に投与する場合と異なり、血管外投与では循環血液中に入るまでにいくつかの関門を通過しなければならない。経口投与では腸管で薬物が吸収された後、門脈に入り、肝臓を経て循環血液中に入る。循環血液中に入るまでの過程を吸収といい、薬物の物理化学的性状に影響される。投与された薬物が循環血液中に到達する割合を生物学的利用率（bioavailability）という。

消化管や腎尿細管には、薬物を細胞外に排泄する機能をもつP糖蛋白が発現している。直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）はP糖蛋白を介して、一部が消化管から排泄されるため、P糖蛋白阻害薬（ベラパミル、キニジン、アミオダロン、アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬など）を併用す

ると生物学的利用率、血中濃度が上昇する。特にダビガトロンやエドキサバンはベラパミル、キニジン、アミオダロンと併用する際は低用量を使用する。一方、P糖蛋白誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピンなど）を併用すると生物学的利用率、血中濃度が低下して薬理効果が十分得られないこともある（表7）。

### 3.3

## 分布

薬物は循環血液中に入った後、体内の諸臓器・組織に移行する。分布容積（Vd）とは薬物の体内総量を血中濃度で割った値であり、薬物が血中濃度で均一に存在すると仮定した時に体内に分布し得る容積を示す。架空の値であるが、Vdが大きいということは血管外組織に存在する薬物量が多い、すなわち組織移行性が高いことを意味している。Vdが大きい抗不整脈薬としてジゴキシン（8.4 L/kg）やアミオダロン（106 L/kg）が知られており、前者はおもに骨格筋、後者は脂肪に分布する。

薬物は循環血液中に入ると血漿蛋白（アルブミンや $\alpha_1$ 酸性糖蛋白など）と結合する。作用部位に到達するのは蛋白と結合していない遊離形のみであり、遊離形と蛋白結合

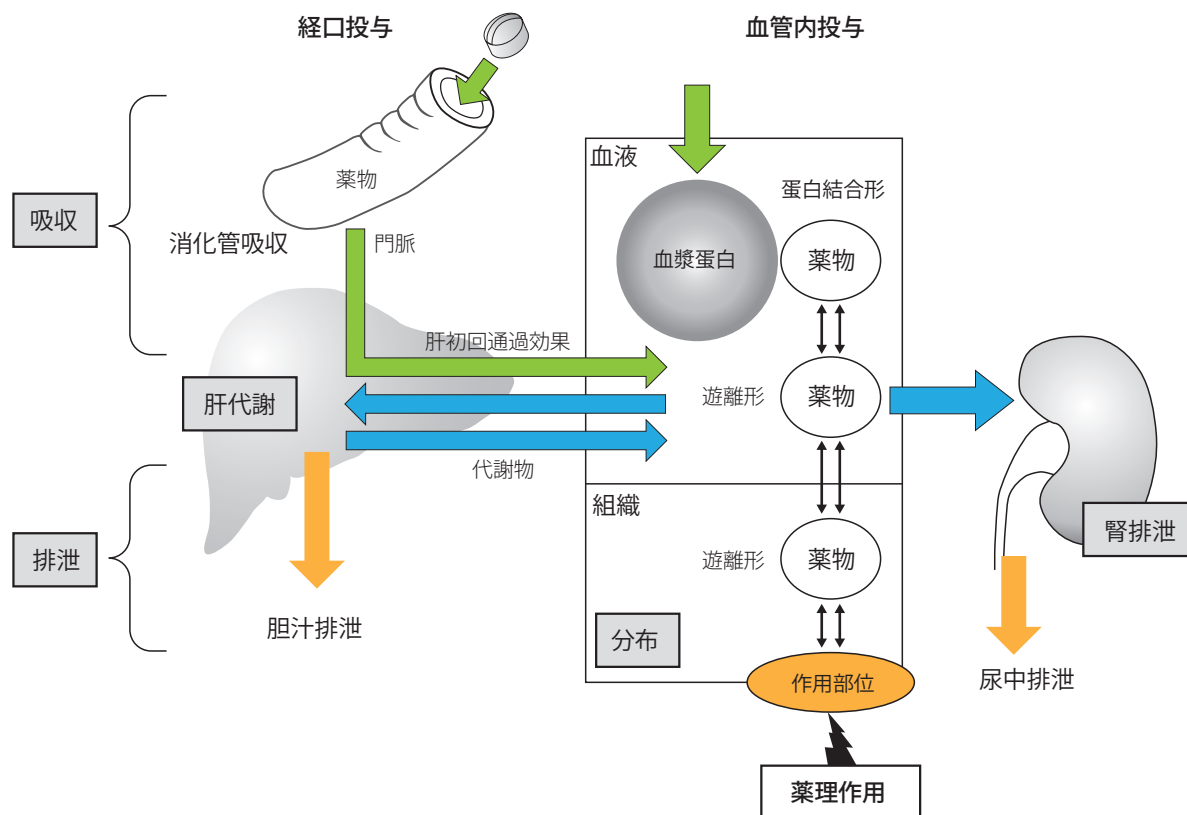


図4 薬物の体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）



表7 経口抗凝固薬の薬物動態学的特徴 (各社インタビューフォームより)

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン	ワルファリン
標的因子	トロンピン	Xa	Xa	Xa	II, VII, IX, X
生物学的利用率 (%)	6.5	66~112	50	62	~99
最高血中濃度到達時間 (t <sub>max</sub> ) (時)	0.5~2	2~4	1~4	1~1.5	0.5
トランスポーター	P-gp (消化管)	P-gp (消化管)	P-gp (消化管)	P-gp (消化管)	P-gp (肝)
蛋白結合率 (%)	35	92~95 (アルブミン)	87	40~59	97 (アルブミン)
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/CYP2J2	CYP3A4	CYP3A4 (< 10%)	S体: CYP2C9 R体: 1A2, 3A4
腎排泄率 (%)	80	33	25	50	< 1
除去半減期 (t <sub>1/2</sub> ) (時)	12~14	9~13	8~15	6~11	55~133
プロドラッグ	○	×	×	×	×

形の比率が変われば、総血中濃度が同じでもその薬理効果は異なる。特に、蛋白結合率の高い薬物 (80% 以上) では低蛋白血症や炎症などで蛋白結合率が変化すると、薬理効果が変わる可能性がある。

ワルファリンなどアルブミンと結合率の高い薬物は低アルブミン血症になると遊離形が増え、効果が強くなる。一方、リドカイン、ジソピラミド、プロプラノロール、ベラパミルなどは  $\alpha_1$  酸性糖蛋白と結合するため、炎症があると遊離形が減り、効果が落ちる。

### 3.4

#### 代謝

多くの場合、薬物は2段階 (第I・II相) の代謝を受け、水溶性を増して腎臓から排泄される。第I相反応は酸化、還元、加水分解などであり、肝臓のチトクロム P450 酵素 (CYP) が重要な役割を演じている。第II相反応はグルクロン酸抱合、硫酸抱合、アセチル抱合などであり、薬によりその代謝様式は異なる。CYPはいくつかの分子種に分かれ、各薬物によりどの酵素により代謝を受けるかが決まっている。抗不整脈薬の代謝において関係するのはおもに CYP2D6 と CYP3A4 である<sup>21)</sup> (表8)<sup>22)</sup>。

白人には CYP2D6 の欠損者は 5~10% 存在するが、日本人では 1% 未満とまれである。しかし、日本人の約 40% は CYP2D6\*10 という変異遺伝子を有しており、この酵素の活性自体が低い<sup>23)</sup>。また、CYP2D6 は一定濃度以上の薬物に対して、代謝速度が頭打ちになってしまう (飽和現象)。そのため、薬物濃度が投与量に比例しない非線形の薬物動態を呈し、薬を増量すると用量比を超えた血中濃度の上昇が生じる。そのような薬としてアプリンジン、プロ

パフェノン、ベプリジルが知られている (表8)<sup>22)</sup>。

CYP3A4 で代謝される薬物として Ca 拮抗薬、アミオダロン、リバーロキサバンやアピキサバンなどの DOAC が知られている。CYP3A4 の欠損者はいないが、酵素活性は個人差が大きい。ジルチアゼムは CYP3A4 を阻害するため、CYP3A4 で代謝される薬物を併用するとその薬物血中濃度を上昇させることがある (表8)<sup>22)</sup>。一方、リファンピシンやカルバマゼピン、フェノバルビタールなどは CYP3A4 を誘導するため、CYP3A4 で代謝される薬物を併用するとその血中濃度が上がらず、薬理効果が十分得られないこともある<sup>21)</sup> (表8)<sup>22)</sup>。

なお、ワルファリンは光学異性体である S-ワルファリンが R-ワルファリンより活性が高く、S-ワルファリンはおもに CYP2C9 で代謝される。解熱鎮痛薬、抗真菌薬、痛風治療薬、アミオダロンなどが CYP2C9 を阻害することから抗凝固作用が強くなり、リファンピシンやカルバマゼピン、フェノバルビタール、ボセンタンなどは CYP2C9 を誘導するため抗凝固作用が弱くなる (表8)<sup>22)</sup>。

### 3.5

#### 排泄

抗不整脈薬はおもに腎臓、肝臓から排泄される。腎排泄には糸球体濾過と尿細管分泌の2つの経路がある。糸球体濾過では分子量の小さな遊離形薬物が排泄される。一方、尿細管分泌にはアニオン (陰イオン) 輸送系とカチオン (陽イオン) 輸送系があり、プロカインアミドやピルシカイニドはカチオン輸送系で尿中に排泄される<sup>24)</sup>。ジゴキシンは P 糖蛋白というトランスポーターを介して尿細管から尿中に排泄される。P 糖蛋白はキニジン、ベラパミル、アミ

表 8 循環器薬の薬物代謝に関与するチトクロム P450 ー代表的な基質, 阻害薬と誘導薬

分子種	基質	阻害薬	誘導薬
CYP1A2	プロプラノロール, メキシレチン	メキシレチン, フルボキサミン	喫煙
CYP2C9	S- ワルファリン	アミオダロン, プロコーム, ベンズプロマロン, アゾール系抗真菌薬, シメチジン	リファンピシン, フェニトイン フェノバルビタール, カルバマゼピン ボセンタン
CYP2D6	アプリンジン, フレカイニド, メキシレチン, リドカイン, プロパフェノン, ペプリジル, プロプラノロール, メトプロロール, カルベジロール	アミオダロン, キニジン, プロパフェノン, パロキセチン, シメチジン, デュロキセチン	
CYP3A4	ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬, アミオダロン, キニジン, ジソピラミド, リドカイン, ペプリジル, ジルチアゼム, ベラパミル, リバーロキサパン, アピキサパン, エドキサパン	アミオダロン, ジルチアゼム, エリスロマイシン, クラリスロマイシン アゾール系抗真菌薬 シメチジン, グレープフルーツジュース	リファンピシン, フェニトイン フェノバルビタール, カルバマゼピン

赤字は抗不整脈薬。[2015年版循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドラインからの変更点] CYP2C9の阻害薬にプロコーム, ベンズプロマロン, アゾール系抗真菌薬, シメチジンを追加, CYP2C9の誘導薬にボセンタンを追加, CYP3A4の基質にリバーロキサパン, アピキサパン, エドキサパンを追加

(日本循環器学会/日本TDM学会, 2016<sup>22)</sup>より改変)

オダロンなどにより阻害を受けるため, これらの薬とジゴキシンを併用すると, P糖蛋白によるジゴキシンの腎排泄が抑制されることでジゴキシンの血中濃度が上昇する<sup>21,25)</sup>。

尿中未変化体排泄率の高い(腎排泄型)抗不整脈薬としては, ピルシカイニド, ソタロール, ジゴキシン, シベンゾリンなどがある。

### 3.6

## 特殊病態

### 3.6.1 腎障害

腎障害患者では, 腎排泄型薬物の投与量補正が必要である。特に尿中未変化体排泄率が>70%の薬物は腎障害の影響を強く受ける。腎機能の推定にはCockcroft-Gault式(mL/分), または日本腎臓病学会の日本人eGFR推算式(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)を用いる。

腎障害患者での簡便な投与量調整法として, Giusti-Haytonの方法がある<sup>26)</sup>(図5)。ただし, これは初期投与量設定の目安であり, 投与を継続する場合は, 血中濃度を測定して確認する必要がある。

### 3.6.2 肝硬変

薬物の肝代謝は, 薬物代謝酵素および肝障害の重症度によって異なる。CYP2D6による肝代謝は, 重度の肝硬変(Child-Pugh分類クラスC)から低下する<sup>27)</sup>。一方, CYP3A4による肝代謝は, Child-Pugh分類クラスBの肝硬変から低下する<sup>28)</sup>。

- ① 投与間隔を一定にして投与量を変更する場合  
D' (腎障害患者での投与量) = D (常用量) × G
- ② 投与量を一定にして投与間隔を変更する場合  
T' (腎障害患者での投与間隔) = T (通常の投与間隔) / G

$$G = 1 - fe \times (1 - CCr(P) / CCr(N))$$

G: 補正係数

fe: 尿中未変化体排泄率

CCr(P): 患者のクレアチニン・クリアランス (mL/分)

CCr(N): 正常腎機能クレアチニン・クリアランス

(= 120 ~ 130 mL/分, \*: Jaffe 法測定なら 100 mL/分)

図 5 腎障害時の薬剤投与設計式—Giusti-Haytonの方法

### 3.6.3

## 小児・妊産婦

新生児の薬物代謝酵素と腎機能は未発達で, 2歳前後まで単位組織容積・重量あたりの薬物除去能は学童期以降よりも低い。一方, 思春期頃までの小児期では体重あたりの薬物除去臓器(肝臓, 腎臓)の重量が成人より大きいため, 成人投与量から体重換算で予測した投与量では少ない。

妊娠3~9週の胎児は器官が形成される, 薬物の催奇形性の絶対敏感期である。また, 妊産婦に薬を使う場合, 妊娠中における循環血漿量の増加, 血中蛋白濃度の減少<sup>29)</sup>, 腎糸球体濾過率の増加, CYP2D6など薬物代謝酵素の活性増加などを考慮する必要がある<sup>29)</sup>。

小児および妊産婦の不整脈治療についての詳細は, 第11章(小児の不整脈)および第12章(妊娠中の不整脈)を参照されたい。

### 3.6.4

#### 高齢者

高齢者では生理機能が低下しているため、薬物動態と薬力学（感受性）の変化を考慮する必要がある。特に高齢者では腎機能が低下しており、腎排泄率が高い薬物は腎クリアランスが低下し、消失半減期が延長する。

### 3.7

#### 薬物血中濃度モニタリング

抗不整脈薬には血中濃度 - 反応関係が認められ、かつ治療域が狭いため、薬物血中濃度モニタリングが保険適用となっている。実臨床における適切な使用や血中濃度値の解釈については循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドラインを参照されたい（表9）<sup>22)</sup>。

## 4.

### 薬物の副作用とその対策（薬剤性QT延長症候群を除く）

抗不整脈薬の使用にあたっては、予想される副作用について十分な知識を得ておくことと、副作用予防に必要な検査を定期的に行う必要がある（表10）。抗不整脈薬のおもな副作用について述べる。

### 4.1

#### 陰性変力作用による心不全発現

I群薬はNa<sup>+</sup>チャネル抑制により心筋細胞内に流入するNa<sup>+</sup>が減少するため、Na・Ca交換体を介して細胞外に排出されるCa<sup>2+</sup>が増大し、心筋収縮力が低下する。このため、心不全ではI群薬は避けなければならない<sup>30)</sup>。II群薬のβ遮断薬は心機能の低下や徐脈、血圧低下を認めることがあり、少量から投与を始めて、症状や血圧、胸部X線、

表9 抗不整脈薬のおもな消失経路と薬物の体内動態パラメータ

一般名	分布容積 (L/Kg)	蛋白結合率 (%)	主要消失経路	代謝の比率 (%)	主代謝酵素 CYP	尿中未変化体排泄率 (%)	消失半減期 (時)	参考血中濃度治療域 (μg/mL)
アミオダロン <sup>*1, *2</sup>	106	96	肝	100	3A4, 2C8	< 1	14~107日 <sup>*4</sup>	0.5~2(?)
ニフェカレント	0.14	90	肝	90~	抱合	28~31	1~2	— <sup>*5</sup>
リドカイン <sup>*1, *2</sup>	1~2	70	肝	95~	3A4	< 10	1~3	2~5
キニジン	3	80~90	肝	70~90	3A4	20	6~8	2~5
アブリンジン <sup>*2</sup>	3	95~98	肝	100	2D6	< 1	1~2日	0.25~1
プロパフェノン <sup>*1, *2</sup>	3.7	75~88	肝	90~	2D6	3	3~5	0.05~1(?)
ベプリジル <sup>*2</sup>	8	99	肝	95~	2D6	< 1	80	0.2~0.8
メキシレチン	5~12	70	肝	90~	2D6, 1A2	6	10	0.5~2.0
ジソピラミド	0.6	20~75	肝/腎	40~50	3A4	48	5~9	2~5
フレカイニド	7~10	60	肝/腎	60	2D6	40	11~15	0.2~1
プロカインアミド <sup>*2</sup>	1.7~2.4	15	肝/腎	40~50	NAT <sup>*3</sup>	60	2~3	4~10
ピルメノール	1~1.5	80	肝/腎	35	3A4(?)	20~30	7~10	0.4~(?)
シベンゾリン	7	70	腎	35	2D6	55~62	5~6	0.2~0.8
ピルシカイニド	1.5	35	腎	10	—	75~86	4~5	0.2~0.9
ソタロール	1.2~2.4	10	腎	0	—	75	7~11	? <sup>*6</sup>

\*1: 活性代謝物あり, \*2: 非線形, \*3: N-アセチル化転移酵素, \*4: 単回投与時は約13時間, \*5: コマーシャルベースでは測定されていない,

\*6: 日本人(成人)用量での定まった値はまだない

ニフェカレント以外の上記薬物はすべて特定薬剤治療管理料を算定できる(日本循環器学会/日本TDM学会, 2016<sup>22)</sup>より)

表 10 抗不整脈薬の副作用

心臓性副作用		
陰性変力作用		I 群薬, II 群薬, IV 群薬
催不整脈作用	突然死	陳旧性心筋梗塞では IC 群薬で突然死増加
	心房粗動	IC 群薬で心房細動が心房粗動に移行. 抗コリン作用を持つ I 群薬 (シベンソリン, ジソピラミドなど) で 1 : 1 伝導の心房粗動誘発
	ブルガダ症候群	I 群薬でブルガダ症候群の顕在化と心室細動誘発
	ペースメーカー不全	I 群薬
	除細動閾値上昇	I 群薬, アミオダロン (高用量)
	除細動閾値低下	III 群薬
	QT 延長 (TdP)	IA 群薬, III 群薬, ベプリジル
	徐脈性不整脈	II 群薬, III 群薬 (アミオダロンとソタロール), IV 群薬
	ジギタリス中毒	徐脈性不整脈, 頻脈性不整脈誘発
心外性副作用		
	前立腺肥大症	抗コリン作用を持つ I 群薬で悪化 (尿閉)
	緑内障	閉塞隅角緑内障では抗コリン作用を持つ I 群薬で緑内障発作
	気管支喘息	アデノシン製剤 (ATP), 非選択性 $\beta$ 受容体遮断作用薬
	下肢浮腫	IV 群薬
	全身倦怠, 睡眠障害, うつ傾向, 間欠性跛行	II 群薬
	低血糖	ジソピラミド, シベンソリン
	甲状腺機能障害	アミオダロン
	肺合併症	アミオダロン, ベプリジル
	肝障害	アミオダロン
	眼合併症 (視神経炎)	アミオダロン
	皮膚合併症 (日光過敏症)	アミオダロン
	消化器症状	キニジン

心電図をみながら投与量を調節する. IV 群薬の非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ベラパミル, ジルチアゼム) も細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  流入を抑える結果, 心機能を低下させるので心機能低下症例では投与を控える.

## 4.2

### 催不整脈作用

抗不整脈薬により既存の不整脈の増悪や新たな不整脈の出現を認めることがあり, 催不整脈作用とよばれる. 心室性不整脈治療に I 群薬を用いると, 心室期外収縮の増加, 心室頻拍の持続時間の延長や頻拍周期の延長などを認める

ことがある. CAST 試験では, 陳旧性心筋梗塞に伴う心室期外収縮に IC 群薬を投与すると, プラセボ群にくらべて突然死が増加することが報告された<sup>13,31)</sup>. これは  $\text{Na}^+$  チャネル抑制作用によって伝導速度が低下することによる催不整脈作用と陰性変力作用による心機能の悪化が考えられている.

心房細動では発作の停止や再発予防に I 群薬が用いられることが多いが, さまざまな催不整脈作用が発生することがある. IC 群薬を用いると, 不応期が延長して興奮波長が長くなるとともに伝導遅延が増強して心房粗動に移行することがある. 抗コリン作用をもつ I 群薬では, 房室伝導



が亢進して1:1伝導の心房粗動を認めることがある。この場合は300拍/分以上の頻脈となり危険なため、すみやかに洞調律化あるいは徐拍化を図らなければならない。

一方で、副伝導路症候群に合併した心房細動では、ジギタリス、Ca拮抗薬やβ遮断薬などを使用すると房室伝導が抑制され、副伝導路を伝導しやすくなるため心室レートを増加させてしまう。このため、頻拍が持続するだけでなく、心室細動に移行する可能性がある。I群薬はブルガダ型心電図を顕在化させるとともに、心室細動を誘発する場合がある。心臓ペースメーカ患者では、I群薬によって心筋興奮性が低下する結果、ペースング不全やセンシング不全が起きることがある。また、I群薬やアミオダロンは除細動閾値を上げるため、電気的除細動が困難になる。一方で、III群薬のソタロールやニフェカランは除細動閾値を低下させることが知られている<sup>32)</sup>。

IA群薬やIII群薬はK<sup>+</sup>チャンネル抑制によるQT間隔延長作用に伴うtorsade de pointesの危険性がある。特に、女性、低K血症、低Mg血症、心不全を認める場合は、QT間隔延長作用がより顕著に現れる。I群薬で伝導速度が低下するとQRS幅が延長する。I、II、IV群薬では、洞徐脈、洞停止、洞房ブロック、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が起きることがある。ジギタリス中毒では、徐脈性不整脈（洞房ブロックや房室ブロック）も、頻脈性不整脈（ブロックを伴う心房頻拍、二方向性心室頻拍など）も発生する。II群薬とIV群薬を併用すると徐脈が増強するので控える。

### 4.3

## 心外性副作用

前立腺肥大症では抗コリン作用のあるI群薬（キニジン、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール）によって尿閉に至る場合がある。また、閉塞隅角緑内障では同剤により眼圧が急激に上昇して視神経障害を起こすことがある。重症筋無力症では症状の悪化をきたすため、I群薬は投与してはならない。アデノシン三リン酸（ATP）は気管支喘息を悪化させる。Ca拮抗薬では下肢浮腫を、また、β遮断薬は全身倦怠、睡眠障害、気管支喘息、うつ傾向、間欠性

跛行などを認めることがある。ジソピラミド、シベンゾリンは用量依存性に低血糖を起こすことがある。

アミオダロンは、さまざまな心外性副作用を有する。おもなものは、甲状腺機能障害（機能亢進症と低下症）、肺合併症（間質性肺炎など）、肝障害、眼合併症（視神経炎）、皮膚炎（光線過敏症）などである。このうち肺合併症は約3%に認められ<sup>33)</sup>、死亡率は5～10%とされる<sup>34)</sup>。投与開始後、数日で発生することがあるが、多くは12～60ヵ月後にかけて増加する。加齢や高用量維持、活性代謝物であるデスエチルアミオダロンの血中濃度高値、治療前の肺拡散能低下などが危険因子とされる<sup>35)</sup>。ジゴキシンは血中濃度の上昇に伴って心外性副作用の発現が増える。おもなものは、消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢など）、中枢神経症状（錯乱、霧視、黄視、脱力、易疲労感、頭痛など）であるが、女性化乳房や血小板減少も報告されている<sup>36)</sup>。

抗不整脈薬の副作用の早期発見、および経過観察に必要な血液生化学検査項目は、肝機能、腎機能、アルブミン、電解質（特に血清K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>）、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）などである。心臓超音波検査では、器質的な疾患の有無を確認し、心機能を測定する。12誘導心電図ではPR間隔、RR間隔、QRS幅、QT間隔に注意を払う。ホルター心電図で抗不整脈薬の効果判定とともに、洞停止、房室ブロック、新たな不整脈の発生がないかを確認する。

アミオダロンの投与に際しては、甲状腺機能やシアル化糖鎖抗原KL-6、サーファクタント蛋白-AやDなどを調べる。肺合併症の検出には、呼吸音聴診と胸部X線や胸部CTを撮像する。心不全患者では、臓器血流量や糸球体濾過率などが刻々と変化し、薬物動態に影響するため、思わぬ有害事象が出現することがある。I群薬やアミオダロンは血中濃度が上昇すると副作用が発生しやすいことより、血中濃度モニタリングは副作用回避に役立つ<sup>29)</sup>。また、腎不全や透析例にジゴキシンを使用する場合は、血中濃度のモニタリングを頻回に行い、投与量や投与間隔を調整することが必要である。

## 第2章 徐脈性不整脈

洞結節で生じた興奮は、房室結節、ヒス束、脚、プルキンエ線維などの刺激伝導系を伝導し、心臓の調律を制御する。徐脈性不整脈は、洞結節の機能障害による洞不全症候群と、房室結節以下の刺激伝導系の障害による房室ブロックに大別される。

### 1. 病態・臨床的意義

心休止による脳虚血はめまい、眼前暗黒感、失神（アダムス・ストークス発作）を生じる。洞停止や高度房室ブロックが一過性であれば、症状が心休止によることを確認しにくい。洞不全症候群 III 型では、先行する頻拍を動悸として自覚することもある。労作時の息切れや心不全症状により診断に至る洞不全症候群や房室ブロックもある。自覚症状を伴わないこともある。

### 2. 治療の基本的な考え方

第1度房室ブロック、運動選手や夜間睡眠中にみられる洞徐脈や第2度房室ブロック（ウェンケバッハ型）などの無症候性の徐脈に治療適応はない。有症候性ではペースメーカの植込みが第1選択となる。

薬剤や高K血症など可逆性の原因があれば、原因そのものへの対処と、適宜一時的ペーシングを行う。一時的ペーシングは経静脈リードによる右室ペーシングに加え、より緊急ならパッチ電極による経皮的ペーシングも使用される。一時的ペーシングの開始まで、薬物治療を行うこともある。また、血行動態としてペースメーカ植込みが最適な状態であっても、患者の意思や全身状態によって薬物治療で代替する。一時的ペーシングや恒久型ペースメーカ植込みまでの薬物治療として、即効性を求めるときは静注薬を用いる。リスクや quality of life (QOL) などを勘案して中長期に経口薬による治療を行うこともある。

### 3. 薬物治療の実際

徐脈性不整脈に対する薬物治療の適応の推奨とエビデンスレベルを表 11<sup>37-46)</sup> に示す。

#### 3.1 アトロピン

迷走神経依存性の徐脈を疑う場合に使用される。緊急時には 0.5 mg を静注するが、反復投与も可能である。ブロックが心房 - ヒス束間あるいは房室結節内（AH ブロック）のとき、房室伝導の改善が期待される。アトロピンは洞結節の興奮頻度を増加させるため、心房レートが上昇する。ブロックがヒス束内あるいはヒス束下のブロック（HV ブロック）では、心房レートの上昇が房室伝導比の低下を招き、さらに心拍数が低下するおそれもある。

#### 3.2 交感神経作動薬

緊急時やペースメーカ植込みまでの一時的治療としてイソプロテレノール 0.01 ~ 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の持続点滴が用いられる。アトロピンが無効の場合には、イソプロテレノールに先立って、アドレナリン（2 ~ 10  $\mu\text{g}/\text{分}$ ）やドパミン（2 ~ 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）の使用も積極的な選択肢に入る<sup>47)</sup>。

#### 3.3 テオフィリン

テオフィリンの静注や経口投与が、症候性の洞不全症候群や房室ブロックに有効と考えられている<sup>37-40)</sup>。テオフィリンは、ホスホジエステラーゼの阻害作用に加え、アデノシン受容体遮断作用を持つ。アデノシンは、 $A_1$  プリン受容体を介してアセチルコリン感受性  $K^+$  チャネルを活性化して、洞結節自動能や房室結節伝導能を抑制することから、アデノシンが関与する徐脈性不整脈に効果が期待される。アデノシンは虚血代謝産物であり、下壁心筋梗塞の急性

表 11 徐脈性不整脈に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ペースメーカー治療までの橋渡し治療としての交感神経作動薬、あるいはアトロピンの静脈内投与	IIa	C	B	V
ペースメーカー植込み術を施行できない症候性の洞不全症候群・房室ブロックに対するテオフィリン*あるいはシロスタゾール*の経口投与 <sup>37-42)</sup>	IIa	C	B	IVb
下壁心筋梗塞の急性期・亜急性期に出現したアトロピン抵抗性の房室ブロックに対するテオフィリンの静脈内投与 <sup>43-46)</sup>	IIb	C	B	V

\*：テオフィリン、シロスタゾールは徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない

期・亜急性期に生じたアトロピン抵抗性の完全房室ブロックに対して、アミノフィリン（テオフィリン・エチレンジアミド）静注（150～300 mgを15分以上かけて投与）により1：1房室伝導（第1度房室ブロック）に復帰しうる<sup>43-46)</sup>。

器質的な伝導障害を欠きながら、発作性の高度房室ブロックによる失神を繰り返す比較的若年者（55 ± 19歳）の症例群が報告されている<sup>48)</sup>。この一群はアデノシン感受性が高いことが病態の背景にあり、テオフィリン経口投与が有効である<sup>48-50)</sup>。テオフィリンの経口投与量は、欧米では600 mg/日以上<sup>37, 50)</sup>だが、わが国では200～400 mg/日<sup>40)</sup>で改善が得られている。なお、徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない。

### 3.4

## シロスタゾール

シロスタゾールはホスホジエステラーゼの阻害薬で、細胞内のサイクリックAMP（cAMP）を増加させて、血管拡張作用や抗血小板作用を発揮する。洞結節の脱分極には電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルの開口やペースメーカー電流（I<sub>f</sub>）が関与するが、cAMP増加は両者を活性化するため、陽性変時作用が期待される。

洞不全症候群へのシロスタゾール200 mg/日投与は平均心拍数を54/分から79/分に増加させ、最大RR間隔を平均2.68秒から1.96秒に短縮している<sup>41)</sup>。また、心不全症状を有する完全房室ブロック症例で、シロスタゾール200 mg/日が心室補充調律のレート上昇とB型ナトリウム利尿ペプチド低下をもたらしている<sup>41)</sup>。シロスタゾールは徐脈性心房細動の心拍数を上昇させる<sup>51, 52)</sup>。テオフィリン同様、徐脈性不整脈に対する保険適用はない。



## 第3章 期外収縮

### 1. 上室期外収縮

心房や房室接合部などから発生する期外収縮を上室期外収縮という。上室期外収縮は健常人にも観察され、加齢とともに増加する。上室期外収縮が頻発しても血行動態の破綻はない。この不整脈のみならず予後は良好であるが、将来の心房細動発症との関連が注目されている。

#### 1.1 病態・臨床的意義

健常人でも9割以上に上室期外収縮を認めるが、多くは100拍/日以下であり<sup>53)</sup>、100拍/日程度までは正常と考えてよい。カフェイン、アルコール、ストレス、疲労、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心臓弁膜症、心筋症などで増加することもある。症状や血行動態への影響は少なく、治療対象となることはまれである。

器質的心疾患のない母集団でも、100拍/日以上の上室期外収縮は新規心房細動発症の予測因子となる<sup>54)</sup>。住民健診の心電図で上室期外収縮が記録された被験者は、心房細動と心血管死が有意に多く<sup>55,56)</sup>、またメタ解析では上室期外収縮が脳卒中、全死亡、心血管病、冠動脈疾患と関

連することが指摘されている<sup>57)</sup>。しかし、これらの発生率はハザード比が有意に高くてもそれ自体は低く、上室期外収縮そのものの治療を勧める根拠とはならない。

脳梗塞は原因により心原性脳塞栓、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞などに分類されるが、全体の20～25%は原因疾患が明らかでなく、それらを潜因性脳梗塞（cryptogenic stroke）とよぶ。その大部分が塞栓性と考えられ、塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS）というが、ESUSの既往例では上室期外収縮は臨床的意義を持つ。ESUS患者においてホルター心電図で上室期外収縮が多い群では、その後の長時間心電図モニターで新規心房細動の発見率が高く、上室期外収縮1,000/日以上でおおよそ40%に新規心房細動が発見されている<sup>58,59)</sup>。こうした知見は、脳梗塞後の抗凝固療法の適応判断に参考となるかもしれない。

#### 1.2 薬物治療の実際

上室期外収縮に対するライフスタイルと薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表12<sup>13)</sup>に示す。通常、上室期外収縮は治療の必要はない。上室期外収縮がquality of life（QOL）を損なうときは治療も考慮されるが、安全性とのバランスが吟味されなければならない。上室期外収縮のリスクが小さいことや、カフェインやアルコール摂取などのライフスタイルの影響などの理解を促す。ときにβ遮断薬

表12 上室期外収縮に対するライフスタイルと薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
カフェイン・アルコール摂取を制限する	I	C	C1	VI
症候性上室期外収縮患者にβ遮断薬を使用する	IIa	C	C1	V
無症候性上室期外収縮患者に抗不整脈薬を使用する	IIb	C	C2	VI
心筋梗塞を合併する上室期外収縮患者にI群抗不整脈薬を使用する <sup>13)</sup>	III	B	D	II

が勧められるが<sup>59a)</sup>、日中に増加するタイプでは有効性が期待される。メキシレチン以外のI群抗不整脈薬（アプリンジン、シベンゾリン、ピルシカイニド、プロパフェノン、フレカイニドなど）も使用されることがあるが、器質的背景が乏しいことが前提となる。心筋梗塞や心機能低下があればI群抗不整脈薬は予後を悪化させる可能性があり、勧められない<sup>13)</sup>。

## 2. 心室期外収縮

心室期外収縮は自覚症状が軽微なら、生活習慣の改善や軽い精神安定剤のみで経過をみることが多い。しかし、心室期外収縮が重篤な不整脈トリガーになる症例や<sup>60)</sup>、また心室期外収縮の多い症例では心機能が低下することも報告されているため<sup>61)</sup>、適宜、心室期外収縮のリスク評価を行う。

### 2.1 心室期外収縮患者のリスク評価

心室頻拍への移行や心臓突然死の可能性を除外するため、器質的心疾患、心機能、不整脈の出現様式（不整脈の頻度、出現のタイミング、連発の有無など）、遺伝性不整脈の家族歴などを評価する。心筋梗塞後の心室期外収縮のリスクを念頭においたラウン分類<sup>62)</sup>は、現在のように再灌流治療がなされる以前に提唱されたものであるが、便宜上心筋梗塞以外の症例にも応用されている。単形性期外収縮の頻度が1時間に30個以上、多形性、3連発以上、R on T型、連結期の短いものはリスクが高い。

運動負荷テスト時の心室期外収縮増加も危険因子であり<sup>63)</sup>、運動後のリカバリー時の多発も危険因子とする報告もある<sup>64)</sup>。また、1日に1万個以上（10%以上）、QRS幅が150 ms以上<sup>65, 66)</sup>、終日出現の心室期外収縮を認める症例<sup>67)</sup>では、心室期外収縮誘発性心筋症のリスクがある。いずれも感度と特異度には限界が大きい。心室期外収縮連結期の短いものや心室期外収縮発生時の肺動脈楔入圧の高い症例でのリスクが高いと報告がある<sup>68, 69)</sup>。

### 2.2 特発性心室期外収縮

器質的心疾患を伴わない心室期外収縮は一般に予後はよい。自覚症状が軽微なら抗不整脈薬投与を行わない。自覚症状があり心室期外収縮の頻度が多く、多源性の場合には $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬による治療<sup>70, 71)</sup>を考慮するが、効果

は限定的である<sup>72, 73)</sup>。アミオダロン、ソタロール、一部のI群抗不整脈薬は、不整脈抑制に効果的であるものの、その催不整脈リスクや副作用も考慮すべきである。

#### 2.2.1 流出路起源心室期外収縮

右室流出路起源がもっとも多く、左室流出路、房室弁輪部などからも発生する。細胞内Ca過負荷による撃発活動の機序が多いと考えられる。自覚症状の強いときは $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬、I群抗不整脈が用いられることがある<sup>73)</sup>。薬物治療が無効な場合には、カテーテルアブレーションが考慮される<sup>3)</sup>。

#### 2.2.2 乳頭筋起源心室期外収縮

特発性心室期外収縮の5～10%が左室前あるいは後乳頭筋起源、非リエントリー性で、右脚ブロック型を呈する。自覚症状や頻度により治療を考慮し、 $\beta$ 遮断薬が用いられる。

#### 2.2.3 束枝起源心室期外収縮 (fascicular)

右脚ブロック左軸偏位型を示すことが多く、左脚後枝領域のCa依存性組織におけるリエントリーあるいはプルキンエ線維からの撃発活動が疑われる。Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、Naチャンネル遮断薬（アプリンジン、メキシレチン）が用いられる。

### 2.3 器質的心疾患に伴う心室期外収縮

不整脈による自覚症状の強い症例や心室期外収縮の多い（総心拍数の10%以上）症例では治療を考慮する。心室期外収縮が多い症例では、期外収縮の減少より心機能の改善を認めることがあり<sup>74, 75)</sup>、 $\beta$ 遮断薬、アミオダロン、メキシレチンなどが用いられる。CAST試験では、心筋梗塞後にIC群抗不整脈薬使用による予後の悪化が示された<sup>31)</sup>。そのため器質的心疾患合併例や心機能低下例ではIC群薬は禁忌であり、同様にIA群薬も原則使用しない。低心機能例や高リスク例では、植込み型除細動器（ICD）やアブレーションの適応判断に、心室期外収縮の連結期や連発の有無などの発生様式や不整脈発生部位も勘案される。

心室期外収縮に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表13<sup>31, 70, 71, 76-78)</sup>に示す。

#### 2.3.1 虚血性心疾患

虚血性心疾患に伴う心室期外収縮の機序は、リエントリー、異常自動能、撃発活動が考えられる。

表 13 心室期外収縮に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
器質的心疾患のない症候性心室期外収縮患者に対する QOL 改善を目的とした $\beta$ 遮断薬や Ca 拮抗薬の投与 <sup>70,71)</sup>	IIa	B	B	II
心室期外収縮頻発による心筋症患者に症状や左室機能改善を目的とした $\beta$ 遮断薬やアミオダロンの投与 <sup>76-78)</sup>	IIa	B	B	III
心筋梗塞後の心室期外収縮患者に対して IA 群、IC 群抗不整脈薬の投与 <sup>31)</sup>	III	B	D	II

### a. 心筋梗塞急性期

急性冠症候群、特に ST 上昇型心筋梗塞発症時には、心室性不整脈予防のため  $\beta$  遮断薬が勧められる<sup>79)</sup>。予防的なアミオダロン、リドカイン投与は推奨されない<sup>79,80)</sup>。冠血管疾患治療中には再灌流障害による心室期外収縮や促進心室固有調律 (AIVR) が認められることがある。心室期外収縮多発、連発は心室細動出現に先行することがあり、アミオダロン、リドカイン、ニフェカラン、プロカインアミドなどを使用することがある。

### b. 心筋梗塞亜急性期、慢性期

ときにアミオダロン<sup>81,82)</sup>、メキシレチン、ソタロールな

どが使用される<sup>83,84)</sup>。IA 群および IC 群抗不整脈薬は使用しない。

### 2.3.2 心機能低下例

低心機能症例では、心不全に対する標準治療を行う。多発する心室期外収縮症例は高リスクである。ときに  $\beta$  遮断薬、アミオダロン、メキシレチンを使用する。心室期外収縮の多い心不全患者において、 $\beta$  遮断薬やアミオダロンにより心機能が改善したとの報告がある<sup>76-78)</sup>。

## 第4章 発作性上室頻拍（房室回帰性頻拍・房室結節リエントリー性頻拍・特殊な発作性上室頻拍）

### 1.

### narrow QRS tachycardia の薬物による鑑別診断

narrow QRS tachycardia の薬物による鑑別診断の推奨とエビデンスレベルを表 14<sup>85,86)</sup> に示す。

房室結節伝導を抑制する薬物の中でアデノシン三リン酸 (ATP) は、narrow QRS tachycardia に対して停止させる作用とともに、心房頻拍や洞性頻脈との鑑別に有用である。心房頻拍や洞性頻脈の場合には、房室結節伝導の抑制前後の P 波形に変化がないことで診断を確定することができ

る。房室結節伝導を抑制する薬物により、頻拍が心房波 (逆行性 P 波) で停止した際には、順方向性房室回帰性頻拍 (orthodromic AVRT) または房室結節リエントリー性頻拍が疑われる。心室波 (QRS 波) で停止するものには、心房頻拍と他の房室結節依存性の上室頻拍が含まれるため心電図波形のみで鑑別するのは困難である。

ATP、ベラパミル、 $\beta$  遮断薬はいずれも静注により、選択的に房室結節の伝導を遅延させる。ATP は半減期がきわめて短いことから、上室不整脈の鑑別診断および停止目的に使用することが多く、急速静注で投与する<sup>85,86)</sup>。ATP は洞結節を抑制する作用もあり、洞不全症候群患者への投与は慎重に行うべきである。

表14 narrow QRS tachycardiaの薬物による鑑別診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
上室頻拍の鑑別のために、ATP*を急速静注投与する <sup>85,86)</sup>	I	C	C1	VI

\*：保険適用外、喘息患者には禁忌

I群抗不整脈薬は、房室結節伝導を抑制するとともに、房室回帰性頻拍では副伝導路にも作用する。また、異所性自動能も抑制するために、12誘導心電図のみでは、異所性心房頻拍との鑑別は困難である。房室結節リエントリー性頻拍の開始、維持は房室結節内の不応期と伝導速度のバランスに関連しており、このような性質に影響する薬物はこの不整脈の開始や維持に影響する。IA群（プロカインアミド、キニジン、ジソピラミドなど）<sup>87-90)</sup> およびIC群薬（フレカイニド、プロパフェノンなど）<sup>91)</sup>の抗不整脈薬は逆行性の速伝導路の伝導途絶を引き起こし、頻拍を停止させる。一方で、アトロピンやイソプロテレンールなどは逆行性の速伝導路や順行性遅延伝導路の伝導を助長することで房室結節リエントリー性頻拍を誘発しやすくする<sup>92-94)</sup>。

明らかな逆行性P波（II, III, aV<sub>F</sub>で陰性P波）がRP間隔>PR間隔で認められる規則的narrow QRS頻拍（long RP' tachycardia）の鑑別診断には異所性心房頻拍、稀有型（fast-slow）房室結節リエントリー、永続性接合部回帰頻拍（PJRT）があげられる<sup>95)</sup>。後の2者は止まってもすぐに再発し、薬剤にも抵抗性のことが多い。PJRTは正方向性房室回帰性頻拍と同様のマクロリエントリー回路によって生じる<sup>96,97)</sup>。しかしながら、この回路に含まれる不顕性副伝導路は非典型的である。すなわち房室結節様の伝導特性をもち、逆行性伝導時間が長い。これは自律神経の緊張、カテコラミン、β遮断薬、ジゴキシンなどに反応する。

## 2.

### 発作の停止（図6、表15）

上室頻拍中の血圧は多くの場合、一過性低下の後に回復するが<sup>98)</sup>、時に血行動態が破綻し、その場合はカルディオバージョンを行う。

血行動態が安定していれば、迷走神経刺激手技<sup>99-101)</sup>による停止を試みる。バルサルバ手技は息こらえを10～30秒行う。息こらえ解放後に迷走神経緊張が起こるが、この際下肢挙上を行うと効果が高まるとの報告がある<sup>99)</sup>。頸動

脈洞マッサージは頸動脈に血管雑音がないのを確認後、右頸動脈洞に一定の圧を5～10秒加える。無効なら左側を試みる。迷走神経刺激手技の有効性は頻拍の性状や術者の経験に左右されるため、迷走神経刺激手技を行わずに薬物治療を行う場合もある。

迷走神経刺激が無効またはこれを行わない場合は、第1にアデノシン三リン酸（ATP）の急速静注を行う（保険適用外）<sup>102-104)</sup>。ATPの代謝産物であるアデノシンは房室結節伝導を抑制するため、房室結節に依存する房室結節リエントリー頻拍や房室回帰頻拍を停止させる。ATP 5～10 mgの急速静注で開始し、無効の場合は20 mgまで増量して反復する（高用量では頻拍停止後の徐脈が強くなる時があり注意）。ATPの半減期は10秒以下でただちに組織に取り込まれるため、心臓に十分量の薬剤を到達させるには10～20 mLの生理食塩水などで後押しをする。ATP投与後に顔面潮紅や胸内苦悶、頭痛などが一過性に起きるので、あらかじめ患者に説明しておく。ATPは気管支収縮作用があり、気管支喘息患者では使用しない。

ATPが使用できない、またはいったん停止しても再発するときは、半減期が長く、房室結節を抑制するCa拮抗薬（ベラパミル5 mg、ジルチアゼム10 mg）を5分で静注する。ATPとCa拮抗薬の効果はほぼ同等で、80～95%の例で発作を停止させる<sup>102,103,105)</sup>。しかし、Ca拮抗薬は心不全例では血行動態を悪化させる例があり、投与を避ける。

以上の治療が無効のときは、房室結節に依存しない心房頻拍の可能性が高く、I群抗不整脈薬静注を行う。心機能低下例ではアミオダロン静注（保険適用外）も考慮する。

発作頻度が低い場合、患者自らが薬物を頓服して発作を停止させる方法がある。ベラパミル単独経口投与は有効性が証明されておらず<sup>106)</sup>、ジルチアゼムとβ遮断薬を併用すると経口投与でも有効であったとの報告があるが<sup>107)</sup>、内服後に失神を生じた例が含まれており、その安全性は十分検証されていない。wide QRSを示す発作性上室頻拍のうち、逆方向性房室回帰頻拍による場合は、房室伝導を抑制する薬剤の使用は避け、プロカインアミド、フレカイニドなどのI群抗不整脈薬の投与を行う。



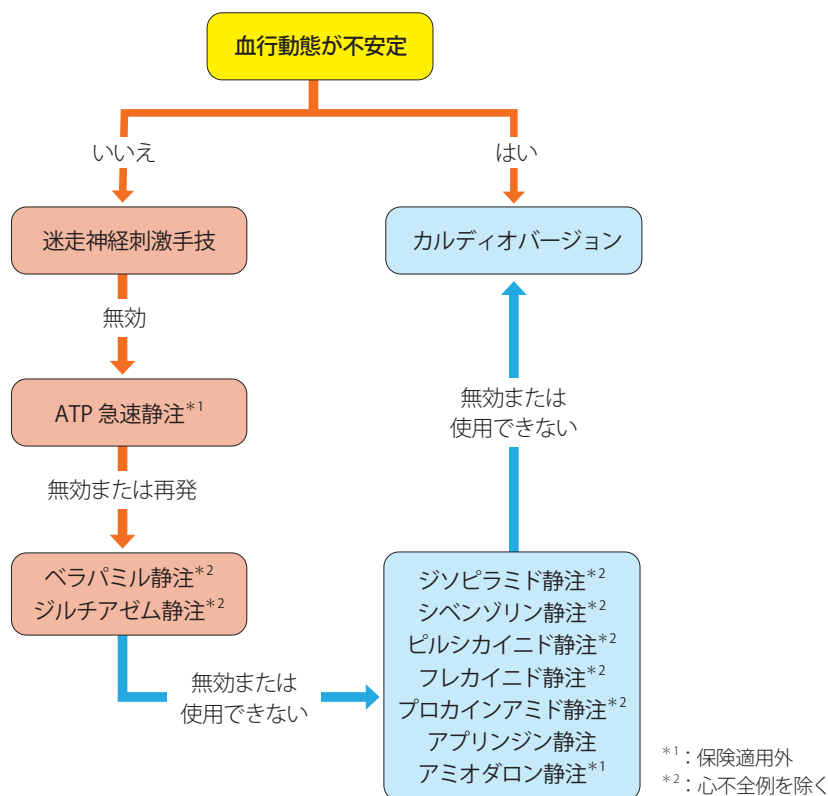


図 6 narrow QRS を示す発作性上室頻拍停止のフローチャート

表 15 narrow QRS を示す発作性上室頻拍停止の推奨とエビデンスレベル\*1

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
迷走神経刺激手技	I	B	B	II
ATP の急速静注投与*2	I	A	A	I
血行動態が不安定、もしくは薬物治療に抵抗性を示す患者に対するカルディオバージョン	I	C	B	IVa
ベラパミルまたはジルチアゼムの静脈内投与*3,*4	IIa	A	B	I
上記薬剤が無効または使用できない患者に対するプロカインアミド、ジソピラミド*4、シベンゾリン*4、アプリンジン、ピルシカイニド*4、フレカイニド*4、アミオダロン*2の静脈内投与	IIb	C	C1	V
発作頻度が少ない患者に対する発作停止に有効であった抗不整脈薬の発作時頓服	IIb	C	C1	IVb

\*1: wide QRS を示す発作性上室頻拍のうち、逆方向性房室回帰頻拍による場合は、ATP、ベラパミル、ジルチアゼム、β遮断薬は避け、プロカインアミド、フレカイニドなどのI群抗不整脈薬の投与を行う（推奨クラスIIa、エビデンスレベルC、Minds 推奨グレードC1、Minds エビデンス分類V）

\*2: 保険適用外

\*3: 洞調律時に顕性WPW症候群を認める場合は推奨クラスIIb

\*4: 心不全が疑われる場合は投与を避ける

3.

発作の予防（図7、表16）

発作の持続時間が短く、症状の軽い例では再発予防治療はかならずしも必要ではない<sup>108)</sup>。発作予防が必要な場合は、カテーテルアブレーションにより高い有効性（ $\geq 90\%$ ）と安全性をもって根治が可能であり、患者が希望すれば第1に勧められる<sup>109,110)</sup>。アブレーションを希望しない例やアブレーションが不成功に終わった例では薬物による再発予防を行う。

ベラパミル、ジルチアゼム、 $\beta$ 遮断薬は、頻拍発作の頻度と持続時間を減少させ、また安全性の高さから再発予防の第1選択薬となる<sup>111-114)</sup>。ただし顕性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群（間欠性 WPW 症候群を含む）では、上室頻拍時に心房細動への移行が生じると副伝導路の伝導が促進されて心室細動発生リスクが高まる恐れがあり、勧められない。またベラパミル、ジルチアゼムは陰性変力作用があり、中等度以上の心機能低下例では使用しない。

ベラパミル、ジルチアゼム、 $\beta$ 遮断薬が無効または顕性 WPW 症候群などのため投与できない場合は I 群抗不整脈薬を用いる。わが国では多くの種類の I 群抗不整脈薬が使用可能だが、欧米で使用できるフレカイニド（成人では保険適用外）、プロパフェノンの効果はよく検証されている<sup>111,115-117)</sup>。エビデンスレベルは劣るが、プロカインアミド<sup>118)</sup>、ジソピラミド<sup>119)</sup>、シベンゾリン<sup>120)</sup>、アプリンジン<sup>121)</sup>、ピルシカイニドも同様の効果が期待される。ただしジソピラミド、シベンゾリン、ピルシカイニド、フレカイニド、プロパフェノンは陰性変力作用があり、中等度以上の心機能低下例では用いない。

III 群抗不整脈薬のソタロール、アミオダロン（いずれも保険適用外）は心機能低下例でも使用可能で、上室頻拍発作の予防効果がある<sup>122,123)</sup>。しかし、催不整脈作用や心外性副作用など安全性に懸念があり、他剤が無効または使用不可の場合に投与を考慮する。

ジゴキシンは、上室頻拍の発作予防目的では比較的高用量で用いる必要がある<sup>114)</sup>。高い血中濃度は予後悪化につながる懸念が指摘されており<sup>124)</sup>、使用される機会は減少している。ジゴキシンは顕性 WPW 症候群では禁忌だが、心機能低下例でも使用できる。

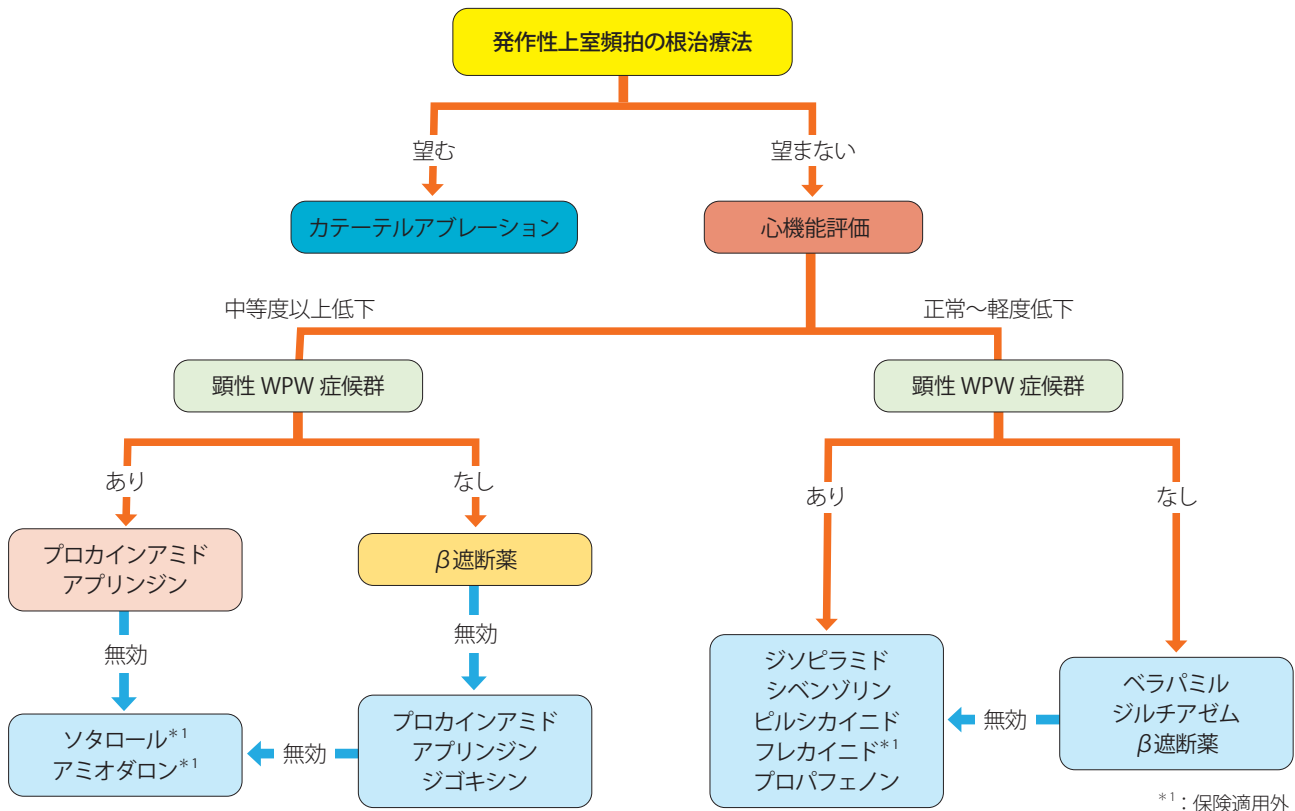


図7 発作性上室頻拍予防のフローチャート

表 16 発作性上室頻拍の予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
高周波カテーテルアブレーション	I	B	A	II
顕性（間欠性含む）WPW 症候群以外の患者に対するベラパミル* <sup>1</sup> 、ジルチアゼム* <sup>1</sup> 、β遮断薬内服	I	A	A	I
クラスIの治療が無効または行えない患者（顕性 WPW 症候群など）に対するフレカイニド* <sup>1,2</sup> 、プロパフェノン* <sup>1</sup> 内服	IIa	B	B	II
クラスIの治療が無効または行えない患者（顕性 WPW 症候群など）に対するプロカインアミド、ジソピラミド* <sup>1</sup> 、シベンゾリン* <sup>1</sup> 、アプリンジン、ピルシカイニド* <sup>1</sup> 内服	IIa	C	C1	V
上記の治療が無効または行えない患者に対するソタロール* <sup>3</sup> 内服	IIb	B	C1	II
上記の治療が無効または行えない患者に対するアミオダロン* <sup>3</sup> 内服	IIb	C	C1	IVa
顕性 WPW 症候群以外の患者に対するジゴキシン投与	IIb	B	C1	II

\*<sup>1</sup>：中等度以上の心機能例を除く、\*<sup>2</sup>：成人は保険適用外、\*<sup>3</sup>：保険適用外

## 4. 特殊な上室頻拍

### 4.1 マハイム束による房室回帰頻拍

心房-東枝/心室間マハイム束による逆方向性房室回帰頻拍が最多で、近位部に房室結節様組織があるためアデノシン三リン酸（ATP）が発作の停止に有効である<sup>125,126</sup>。発作の予防はアブレーションが根治治療となる。薬物治療を行う場合は、心房-東枝/心室間マハイム束が房室結節と同様の薬剤反応性を示すため、顕性デルタ波を認めていてもベラパミルやβ遮断薬が使用できる<sup>127</sup>。

房室結節-東枝/心室間マハイム束はまれな副伝導路で、正方向性または逆方向性の房室回帰頻拍を示す。房室結節

を頻拍回路に含むため、ATP、ベラパミルが発作の停止に有効である<sup>128</sup>。薬剤による予防はCa拮抗薬、β遮断薬が有効と考えられる。

### 4.2 接合部頻拍（非リエントリー性）

発作の停止にβ遮断薬静注が有効である<sup>129</sup>。ベラパミルやプロカインアミド静注も効果が期待できる<sup>130</sup>。予防にもβ遮断薬、ベラパミルが使用できる<sup>130,131</sup>。フレカイニド<sup>110,132</sup>、プロパフェノン<sup>133</sup>も有効だが、器質的心疾患例では原則使用できない。無効例や難治例ではアミオダロンも考慮する<sup>134</sup>。アブレーションは根治治療となるが、高周波を用いたときの房室ブロックのリスクが比較的高く（5～10%）、リスク低減のため冷凍アブレーションも行われる（冷凍アブレーションではこれまでペースメーカーを要する房室ブロックの報告例なし）<sup>135-137</sup>。



# 第5章 心房細動

## 1. 心房細動の疫学・病態生理・電気生理学的機序

### 1.1 心房細動の疫学

#### 1.1.1 心房細動の有病率および関連危険因子

心房細動は臨床診療で遭遇するもっとも一般的な不整脈である。心房細動の有病率は、年齢が進むにつれて上昇する。また、脳卒中、心筋梗塞、心不全、および死亡などの心血管有害事象のリスクと関連する。そのため、心房細動により医療制度に課される負担は、65歳以上の人口増に伴って増加すると予測され、心房細動の有病率および関連因子などの疫学的な情報は重要である。

心房細動の有病率は、年齢だけでなく、性別、人種、高血圧、心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症、肥満、糖尿病、慢性腎臓病、社会経済的要因などの状態により異なる<sup>138-142)</sup>。心房細動の有病率は年々増加傾向にある。コミュニティベースのフラミンガム研究では、1958～67年と1998～2007年の間に、年齢調整された心房細動の有病率は、男性では1,000人年あたり20.4人から96.2人へ、女性でも1,000人年で13.7人から49.4人へと4倍に増加したと報告されている<sup>143)</sup>。しかし、心房細動有病率の増加は、高齢をはじめとする心房細動危険因子を有する割合の増加に加えて、無症候性心房細動の検出方法の改善に起因する可能性がある。その解釈には注意が必要である<sup>143)</sup>。

わが国では日本循環器学会による疫学調査が行われ、

2003年の定期健診の成績（40歳以上の住民健診および企業健診630,138人が対象）から、心房細動有病率は男女とも加齢とともに増加し、70歳代では男性3.44%、女性1.12%、80歳以上では男性4.43%、女性2.19%であった。この成績をわが国の人口にあてはめて計算すると、2005年時点ではわが国で71.6万人が心房細動を有すると推定されている<sup>144)</sup>。また、将来の人口予測を用いて計算すると、2050年には心房細動患者は約103万人、総人口の約1.1%を占めると予測されている。

#### 1.1.2 心房細動に関連する修正可能な臨床危険因子

修正可能な臨床的危険因子に対処することは、心房細動の長期的な発症リスクを低下させるか、または発症を遅らせる可能性がある。したがって、心房細動の発症を防止するためには、このような状態を特定し予防および治療することが重要である。ただし、単一の修正可能な危険因子を治療・除去した場合に心房細動リスクがどの程度減少するかについては明確でないことに留意すべきである（表17）。

##### a. 高血圧

高血圧はもっとも広く受け入れられている心房細動の危険因子である<sup>138-142)</sup>。心房細動症例の56.5%は、1つ以上の危険因子を有しており、そのうちの高血圧がもっとも重要な因子であったと報告されている<sup>139, 145)</sup>。また、持続的に上昇した収縮期血圧、ならびにより長期の降圧治療歴などの長期経過パターンの違いが心房細動の新規発症リスク増加と関連していると報告されている<sup>146)</sup>。日本人を対象とした脳・心血管疾患の都市型コホート研究では、心房細動における収縮期血圧のハザード比は過体重でさらに上昇すると報告されている<sup>147)</sup>。

表17 心房細動リスクの評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
年齢、性別、高血圧、心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症、糖尿病、肥満、睡眠呼吸障害、尿酸、喫煙、アルコール消費、リスクスコア、遺伝的素因を評価する	IIa	B	B	IVa

## b. 糖尿病

耐糖能障害を有する試験集団において、空腹時血糖値が 18 mg/dL 増加するごとに心房細動発症リスクが 33% 増加するという報告がある<sup>148)</sup>。しかし、心房細動と糖尿病との明確な関連は示唆するエビデンスは少ない<sup>143, 148, 149)</sup>。また、集中的な血糖コントロールによる心房細動の新規発症率の改善は認められていない<sup>150)</sup>。

## c. 肥満

肥満と心房細動との関連を示唆する報告は近年増加している。肥満患者は増加傾向であり<sup>143)</sup>、肥満指数 (BMI) の上昇は心房細動と有意な関連が認められている<sup>149)</sup>。重要な点は、修正可能な危険因子の中で、心房細動の生涯リスクに影響を及ぼすもっとも顕著な危険因子は肥満であることである<sup>143, 149, 151)</sup>。また、BMI の 10 年間の変動と心房細動との関連を検討した研究では、男女ともに、BMI が低下すると心房細動リスクが減少し、BMI が上昇すると心房細動リスクの増加が認められている<sup>152)</sup>。

## d. 睡眠呼吸障害

睡眠呼吸障害と心房細動リスクとの関連を示唆する報告が近年増加している。メタ解析の結果から睡眠呼吸障害は心房細動リスクを高める可能性があり、その重症度が高いほど心房細動リスクが高くなることが認められている<sup>153, 154)</sup>。

## e. 尿酸

心房細動と尿酸との関連を明確に示唆するエビデンスは少ない。わが国の単一保健センターで定期健康診断を受けた 325,771 人を対象に行われた横断研究では、血清尿酸レベルは男性および女性の両方において、他の心臓血管危険因子とは独立して心房細動有病率と有意に関連していた<sup>155)</sup>。また、2004 年 1 月から 2010 年 6 月までに、わが国の単一病院で定期健康診断を受け高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、および高尿酸血症または痛風と診断され、尿酸降下薬を内服していない日本人 49,292 人を対象に行われた後ろ向き研究の結果では、心房細動に対し高尿酸血症は独立危険因子であった<sup>156)</sup>。

## f. 喫煙

心房細動に対し、喫煙は関連する危険因子として知られている<sup>139, 149, 157)</sup>。また、心房細動を患う喫煙者の入院と死亡のリスクが高いと報告されている<sup>142)</sup>。わが国の単一病院における入院患者を対象とした心房細動と喫煙およびタバコ全消費量との関連を検討した約 2 年間の前向き研究では、現在の喫煙者および Brinkman 指数  $\geq 800$  の喫煙者は、他の因子とは独立して心房細動新規発症と関連していた。しかし、現在の喫煙者では、Brinkman 指数によってハザード比は異ならず、心房細動を予防するためには喫煙

の中止の重要性が示唆されている<sup>158)</sup>。

## g. アルコール消費量

アルコール消費量の増加とともに心房細動リスクが増加することが、メタ解析の結果から示されている<sup>159, 160)</sup>。1 日のアルコール摂取量が 10 g 増えるごとに心房細動新規発症リスクが 5% 上昇し、左房径が 0.16 mm 拡大することが報告されている<sup>161)</sup>。

### 1.1.3

#### 心房細動の生涯発症リスク

心房細動の生涯発症リスクは、臨床リスクが 1 つだけ存在しても大きく増加することが報告されている<sup>149)</sup>。心房細動発症リスク評価のための CHARGE-AF スコアは、年齢、人種、身長、体重、収縮期血圧および拡張期血圧、現在の喫煙、降圧薬の使用、糖尿病、および心筋梗塞および心不全の病歴などの臨床的危険因子に着目し、複数のコホート研究から開発された<sup>141)</sup>。このスコアはその後、他の複数のコホートにおける心房細動発症リスク予測に有用であることが示されている<sup>162)</sup>。

わが国でも通常の外来診療で容易に得られる過剰飲酒、現在の喫煙、非高密度リポ蛋白コレステロール、心房細動以外の不整脈、収縮期高血圧、過体重、冠動脈疾患などの伝統的なリスク要因を用いた心房細動の 10 年間のリスクスコアが作成されている。他のコホートを使用したリスクスコアの外部検証の結果が待たれる<sup>145)</sup>。

心房細動の生涯リスクは、臨床的危険因子に加え遺伝的素因の増加に応じて大きく変化する<sup>157, 163, 164)</sup>。コミュニティベースのフラミンガム研究から、臨床的危険因子からなる CHARGE-AF スコアに、約 1,000 個の心房細動関連の一塩基多型から遺伝的リスクスコアを作成し、遺伝的素因を加味した心房細動発生の長期的な可能性が報告されている<sup>157)</sup>。高い遺伝的リスクスコアを有する個体の心房細動の生涯リスクは、CHARGE-AF スコアが低い場合であっても十分に高いことが示唆された。また心房細動は、遺伝的リスクスコアにかかわらず、CHARGE-AF スコアが高い個体では、低い個体に比べより若年で発症すると推定された<sup>157)</sup>。

### 1.2

#### 心房細動の病態生理

肺静脈を含む心房においては、トリガー（心房細動の引き金となる期外収縮）となる異常興奮（自動能 / 自動興奮）の発生と、リエントリーが成立するための不整脈基質の形成が心房細動の発症・維持の病態である。不整脈基質の形成には危険因子による心房リモデリングと心房細動そのものによる心房リモデリングの 2 つが重要である。心房リモ

デリングは伝導障害や不応期短縮を特徴とするイオンチャネルの変化に代表される電気的リモデリングと、心筋組織の線維化に代表される構造的リモデリングから構成される。心房リモデリングは心房腔の凝固系亢進による血栓形成に働く。心房リモデリングを惹起する危険因子として、**図8**に示すように高血圧・肥満・糖尿病や睡眠呼吸障害の合併が臨床上重要となる<sup>165)</sup>。

### 1.2.1 心房筋の構造的リモデリング

器質的心疾患や高血圧、糖尿病などによる外的ストレス(1.1 心房細動の疫学を参照)、心房の炎症性疾患、および心房細動そのものが原因となり心房の構造的リモデリングが生じる。リモデリングを担う病理学的変化としては、線維芽細胞の活性化、結合組織の増加、線維化などがある<sup>166-168)</sup>。加えて、心房脂肪浸潤、炎症性細胞浸潤、心筋肥大、心筋壊死やアミロイド沈着も認められる。この構造的リモデリングは筋束間の電気的解離と局所伝導の不均一性を生じ、リエントリーをもきたしやすくする<sup>169)</sup>。

### 1.2.2 心房リモデリングと血栓形成

心房リモデリングによる心房収縮機能低下と心房拡大が左房内での血液のうっ滞を起こし、特に左心耳内において血栓易形成の環境を作る。また、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAS)の活性化<sup>170-173)</sup>や自律神経活動<sup>174-176)</sup>が血管障害から心房虚血を招き、心房リモデリングを悪化させる。一方で、心房リモデリングは血小板や炎症細胞の活性化とともに心房内皮表面での血栓形成因子

の発現を促進することで、血栓形成状態の形成に関与する<sup>177, 178)</sup>。これらの心房局所ならびに循環凝固系の活性化が、持続の短い心房細動発生に伴う脳卒中リスクを生じる。

## 1.3 心房細動の電気生理学的機序

心房細動の電気生理学的機序として、トリガーとなる異常自動能と不整脈基質を作る電気的リモデリング、ならびに前述の構造的リモデリングが重要である。

### 1.3.1 トリガーとなる異常自動能

トリガーはリエントリーの引き金であり、洞結節以外の部位から発生する異所性の早期興奮と定義される。その約90%は肺静脈周囲に存在する肺静脈心筋スリーブとよばれる心筋組織から生じる。また一部は上大静脈領域や心房筋内にトリガーが存在する例もある。トリガーの発生機序は以下の通りである。

#### a. カルシウム調節の異常と異所性興奮

異常な心房筋の細胞内カルシウム調節が筋小胞体(SR)からの拡張期のカルシウムリークを起こすことで、心房細動のトリガー発生に重要な役割を演じる。実際に心房細動ではCa制御蛋白質が過剰リン酸化され、細胞内カルシウム上昇を起こし、自発的なカルシウム放出とそれを排出する方向に活性化する $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交換系によって内向き電流が発生し、遅延後脱分極<sup>179-183)</sup>から撃発活動が増加し異所性興奮と心房細動の促進に寄与する<sup>184)</sup>。さらに交感神経の活性化が加わると細胞内カルシウムの増加が起こり、

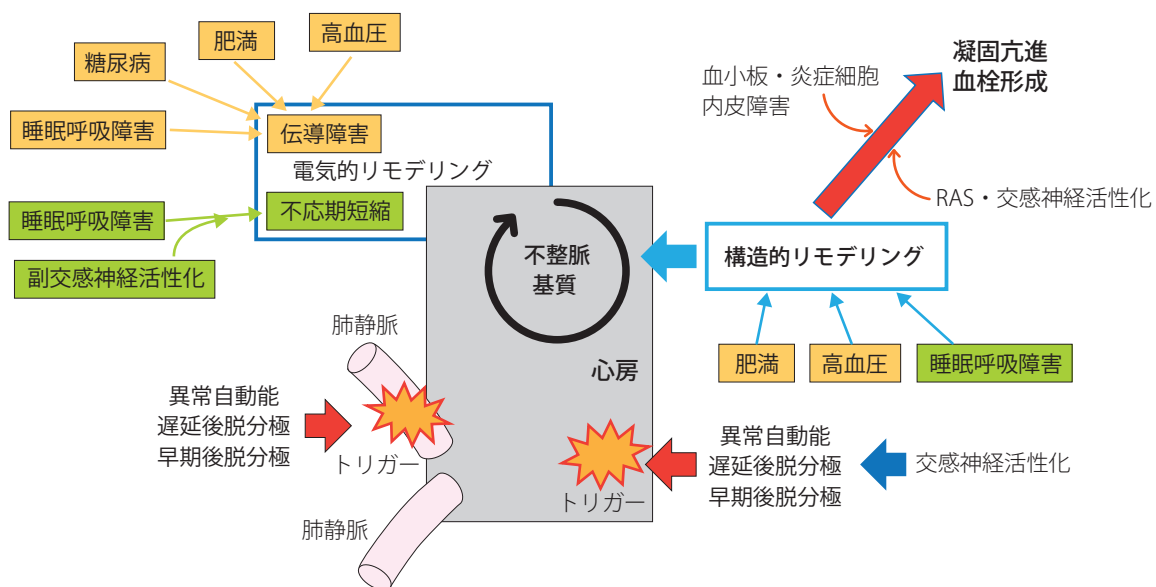


図8 心房細動の病態生理—心房リモデリングと血栓形成

自動能や撃発活動が促進される<sup>185)</sup>。

**b. 心房細動の局所発生と維持**

Haïssaguerre ら<sup>186)</sup> は肺静脈撃発活動による自動興奮が心房細動のトリガーとなり、肺静脈と心房筋の境界領域がリエントリー回路を形成し心房細動が持続する<sup>187, 188)</sup>ことを示した。この心房細動のトリガーと不整脈基質という構成は発作性心房細動患者に認められるが<sup>189, 190)</sup>、持続性心房細動患者では明らかではない<sup>191)</sup>。

**c. multiple wavelet 仮説と心房細動の発生源としてのローター (小さな興奮周期の非常に短いリエントリー)**

Moe ら<sup>176)</sup> は、心房細動では心房の筋層を通して無秩序に伝搬する複数の独立した wavelet によって不整脈を持続できることを報告した。多くの実験的臨床的観察が multiple wavelet 仮説を支持している<sup>192)</sup>。しかし心房細動の限局する興奮 (異所性興奮、ローターや他の安定的なリエントリー経路) は離れた場所で細動的な伝導を起こすので、multiple wavelet による持続的心房細動と区別できない。

**1.3.2**

**不整脈基質を作る心房筋の電氣的リモデリング**

心房細動が発作性から持続性へと進行する性質は“Atrial fibrillation (AF) begets AF” という概念で示される<sup>193)</sup>。これは心房筋の電氣的リモデリングによる心房不応期の短縮と周期長の短縮で説明される<sup>193, 194)</sup>。心房内の興奮旋回路の数により心房細動の持続が決定されるが、興奮旋回路の長さが短いほど同時に存在する興奮旋回路の数が増し、心房細動が持続する (wave length 仮説)<sup>195)</sup>。この機序として、まず頻回興奮によって生じる細胞内カルシウム過負荷に対する有効不応期の短縮が起こり、その後 Ca<sup>2+</sup> 電流のダウンレギュレーションと内向き整流 K<sup>+</sup> 電流のアップ

レギュレーションにより<sup>196, 197)</sup> 心筋の不応期短縮が進行することがあげられる。加えて I<sub>Na</sub> ならびに I<sub>to</sub> の発現の減少が起こり、不応期短縮と伝導速度の低下が起こる。

一方で、副交感神経の活性化はアセチルコリン感受性 K<sup>+</sup> チャンネルを活性化して活動電位持続時間の短縮、不応期の短縮をきたし、リエントリー回路の形成を促進する<sup>198)</sup>。

**2.**

**診断および治療の基本方針**

**2.1**

**心房細動の分類**

心房細動の分類を図9、表18に示す<sup>199, 200)</sup>。心房細動は発作性心房細動で発症し、発作を繰り返しながら発作の頻度と持続時間が増し、やがて持続性および永続性心房細動に移行することが多い。しかし、はじめて診断された心房細動が自然停止せず持続性心房細動に移行することもある。ある瞬間ではすべての心房細動がいずれかの分類に該当する。

**2.1.1**

**はじめて診断された心房細動**

心房細動が心電図ではじめて確認されたものであれば、かならずしも真に初発であるかどうかを問わない。その後の経過によって、発作性、持続性、長期持続性、永続性のいずれかに分類される。はじめて診断された心房細動が7日をを超えて持続していると判断される場合、自然停止する確率はきわめて低く、持続期間がどの程度なのか判断できない場合も多い。はじめて診断された心房細動が一過性で自然停止した場合、約半数の症例で数年間は再発しない。

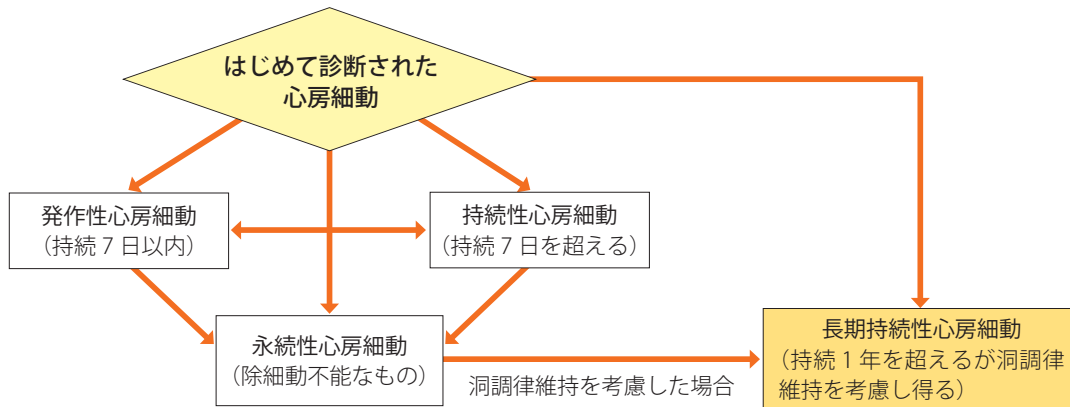


図9 心房細動の分類

(Fuster V, et al. 2011<sup>199)</sup>, Fuster V, et al. 2006<sup>200)</sup> を参考に作図)



表 18 心房細動の病型と定義

病型	定義
はじめて診断された心房細動 (first diagnosed)	過去に診断されたことがない心房細動。はじめて心電図で確認されたもの
発作性心房細動 (paroxysmal)	治療の有無にかかわらず7日以内に洞調律に復する心房細動
持続性心房細動 (persistent)	持続が7日を超える心房細動
長期持続性心房細動 (long-standing persistent)	1年以上継続している心房細動。洞調律維持療法を考慮し得るもの
永続性心房細動 (permanent)	洞調律維持療法を考慮しえない心房細動。除細動不可能なもの

(Fuster V, et al. 2011<sup>199)</sup>, Fuster V, et al. 2000<sup>200</sup> を参考に作表)

カナダで行われた前向き試験 CARAF では<sup>201)</sup>、はじめて診断された心房細動 899 人が平均 4.1 年間経過観察された。発症後 1 年以内に約 50% の例で再発がみられたが、残り 50% の症例では再発はみられなかった。CARAF では、観察期間中に 6 ~ 7% の症例が脳梗塞を発症した<sup>201)</sup>。

### 2.1.2 発作性心房細動

治療の有無にかかわらず7日以内に洞調律に復するものである。わが国の平均 14 年にわたる長期観察データ<sup>202)</sup>では、発作性心房細動をおもに I 群抗不整脈薬で治療した場合、1 年あたり平均 5.5% は治療抵抗性を示し持続性心房細動に移行した。

### 2.1.3 持続性心房細動

持続が7日を超える心房細動である。過去の心電図記録がない場合には長期持続性心房細動との区別は正確には不可能である。薬理的除細動が困難な症例も存在する。電氣的除細動により 94% の患者で洞調律に復帰したとの報告がある<sup>203)</sup>。

### 2.1.4 長期持続性心房細動

1 年以上持続する心房細動である。永続性心房細動と違う点は、洞調律への復帰（電氣的除細動やカテーテルアブ

レーション）を考慮し得ることである。

### 2.1.5 永続性心房細動

薬理的ならびに電氣的に除細動不可能と考えられる心房細動である。患者は心房細動を受容しており心拍数調節が行われることが多い。電氣的除細動やカテーテルアブレーションなどの洞調律維持療法が試みられる場合は、長期持続性心房細動に分類し直すべきである。

## 2.2

### 心房細動の自覚症状、潜因性脳梗塞、塞栓源不明脳塞栓症

#### 2.2.1 自覚症状のスコア

心房細動に関連する自覚症状の評価法の推奨とエビデンスレベルを表 19 に示す。心房細動に伴う自覚症状の有無および程度は患者の治療方針に大きく影響する。重症度を表す一般的な指標として、欧州不整脈学会 (EHRA) の modified EHRA スコアがよく用いられる (表 20)<sup>204)</sup>。これは、当初の EHRA スコアのスコア 2 (症状はあるが日常生活に影響ない) を、2a (症状が気にならない) と 2b (症状が気になり困っている) に分類したものである。心房細動による症状が気になり困っているかという点は治療方針に大きな影響を与えるので、2a, 2b に細分類した点には意義がある。カナダから提唱されたカナダ心血管協会心房細動重症度 (CCS-SAF) スケールが用いられることも多い<sup>205)</sup>。

#### 2.2.2 無症候性心房細動

わが国における単一施設研究で 289 人の“はじめて診断された心房細動”患者の自覚症状を CCS-SAF スケールと EHRA スコアで調査した報告では、約 40% の患者が無症候性であった<sup>206)</sup>。Fushimi AF registry のサブ解析では<sup>207)</sup>、心房細動 (発作性+持続性) 患者 3,749 人中、1,971 人 (52.6%) が無症候性であった。発作性心房細動にしぼって多変量解析を行った場合、無症候性であった因子として、75 歳以上の年齢、脳卒中/全身性塞栓症の既往、男性、慢性腎臓病 (CKD) が抽出された。一方、持続性心房細動患者にしぼった解析では、無症候性の発作性心房細動

表 19 心房細動に関連する自覚症状の評価法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
心房細動に関連する自覚症状の評価において、modified EHRA スケールを使用する	IIa	C	B	IVa

表 20 心房細動による自覚症状 (modified EHRA スコア)

modified EHRA スコア	症状	説明
1	なし (none)	
2a	軽度 (mild)	症状はあるものの日常生活に支障はなく、 <u>症状が気にならない</u>
2b	中等度 (moderate)	症状があり、日常生活に支障はないものの、 <u>症状が気になり困っている</u>
3	重度 (severe)	症状が強く、日常生活に支障をきたしている
4	強い障害 (disabling)	症状が非常に強く、日常生活が続けられない

下線部は当初の EHRA スコアからの変更点を示す  
(Wynn GJ, et al. 2014<sup>204</sup>) より

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

動でみられたような特徴的な因子は検出されず、有症候性患者に比し死亡率が高いという所見もみられなかった<sup>207)</sup>。

### 2.2.3

#### 潜在性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症

脳梗塞は、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞の3大病型に分けられるが、このいずれとも診断できない脳梗塞が一定の割合で存在する。このような脳梗塞を Mohr は潜在性脳卒中 (cryptogenic stroke) と名付けた<sup>208)</sup>。潜在性脳卒中、より正確に言えば潜在性脳梗塞の多くが未検出の塞栓源疾患からの脳塞栓症と推測されることから、2014年に塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) という疾患概念が提唱された<sup>209)</sup>。ESUSの診断基準を表21<sup>209)</sup>に示す。ESUSの原因の1つに未診断の心房細動 (潜在性心房細動) が考えられる。

ESUSに潜在性心房細動がある程度以上含まれるのであれば、抗凝固薬のほうが抗血小板薬より脳梗塞再発予防に有用ではないかという仮説が成立する。この仮説を検証するために NAVIGATE ESUS が行われた<sup>210)</sup>。スクリーニングの7日～6ヵ月前に発症したESUS患者7,213人を、リバーロキサバン群 (15 mg, 1日1回投与) とアスピリン群 (100 mg, 1日1回投与) にランダム化して割り付け、平均11ヵ月間観察した。有効性に関してリバーロキサバンの優越性は認められず、安全性に関して出血リスクはリバーロキサバン群で有意に上昇した。以上の結果を受けて本試験は早期に終了した<sup>210)</sup>。

この結果の解釈は容易ではないが、心房細動の診断精度が向上したことにより、試験に登録された患者のESUSの主要な原因が心房細動でなかったことを示唆するのかもしれない。ダビガトランを使用した同様の試験 (RE-SPECT ESUS) では、ダビガトランはアスピリンに比し有効性の優越性を示さず、安全性もアスピリンと同等であった<sup>211)</sup>。

表 21 ESUS の診断基準

頭部 CT または MRI で診断された脳卒中がラクナ梗塞ではない
虚血領域の頭蓋内外動脈に 50% 以上の狭窄がない
高リスクの心内塞栓源がない
その他の特殊な脳卒中の原因がない (血管炎、解離、片頭痛 / 血管痙攣、薬物中毒など)

(Hart RG, et al. 2014<sup>209)</sup> より)

Reprinted from The Lancet Neurol., Copyright (2014), with permission from Elsevier. <https://www.thelancet.com/journals/lanneur/home>

## 2.3

### 心房細動の検出

#### 2.3.1

##### 検脈、心電図

心房細動の検出における推奨とエビデンスレベルを表22に示す。

検脈 (pulse check) はもっとも簡易に行える心房細動検出法である。日本脳卒中協会と日本不整脈心電学会は、毎年3月9日を「脈の日」、3月9～15日を「心房細動週間」と定め、この期間を通じて、国民に心房細動の症状、脳梗塞の危険性と医学的管理による脳梗塞予防の必要性を広く知らせ、心房細動からの脳梗塞を予防する活動を行っている (<http://www.shinbousaidou-week.org/>)。その中で脈の自己チェックの重要性を説いている。

#### 2.3.2

##### モニター心電図、ホルター心電図、携帯型心電計、植込み型心臓モニター心電計 (挿入型心電図モニター)

脳梗塞をきたした患者においては、入院後の12誘導心電図やモニター心電図で心房細動の存在が明らかになるこ



表 22 心房細動の検出における推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
65歳以上の高齢者における定期的な検脈および心電図検査	I	A	A	I
脳梗塞 / 一過性脳虚血発作 (TIA) 既往患者における短時間心電図記録とその後の長期間心電図モニター (72時間以上, 体外式)	I	B	B	IVa
75歳以上の高齢者および脳梗塞高リスク患者の系統的な心電図スクリーニング	IIa	B	B	IVa
潜在性脳梗塞患者への非侵襲的長時間心電図モニターまたは植込み型心電計	IIa	B	B	II
デバイス植込み患者における高頻度心房興奮 (AHRE) の確認 AHRE が検出された場合は心電図で心房細動の有無を確認し, 心房細動と診断された場合, 脳卒中リスクに応じて治療開始	I	B	B	IVa

とが少なくない。EMBRACE は<sup>212)</sup>, 原因不明の虚血性脳卒中 / TIA を発症した後, 6 ヶ月以内に心房細動が記録されていない 55 歳以上の 572 人を, 非侵襲的な携帯型心電計群 (目標装着期間 30 日) と 24 時間ホルター心電図群に分けて観察した。90 日以内に 30 秒以上持続する心房細動を検出できた率は, 携帯型心電計群で 280 人中 45 人 (16.1%) であり, ホルター心電図群の 277 人中 9 人 (3.2%) よりも有意に高かった ( $P < 0.001$ )。

EMBRACE と同時期に, 植込み型心電計の有用性を評価した CRYSTAL AF の結果も発表された<sup>213)</sup>。この試験では原因不明の脳卒中または TIA と診断されてから 90 日以内の 40 歳以上の患者 441 人を, 植込み型心電計群と対照群 (医師の裁量で来院時に従来の心電図モニターを行う) に分けて 36 ヶ月間観察した。6 ヶ月以内の心房細動検出率は植込み型心電計群が対照群に比し有意に高かった (8.9% vs. 1.4%,  $P < 0.001$ )。観察期間を 12 ヶ月以内にとすると, 心房細動検出率はそれぞれ 12.4% と 2.0% であった ( $P < 0.001$ )。

その後, 脳梗塞または TIA をきたした患者を評価した 50 試験, 11,658 人を対象としたメタ解析では, 「初期治療室における心電図」, 「入院中の心電図モニタリング / ホルター心電図」, 「外来での携帯型ホルター心電図」, 「外来テレメトリー / 体外装着型記録計 / 植込み型記録計」と順次測定することにより, 心房細動をそれぞれあらたに 7.7%, 5.1%, 10.7%, 16.9% に認め, 4 期をあわせて 23.7% の患者で潜在性心房細動を同定できたという<sup>214)</sup>。当然のことであるが, モニタリングの期間が長くなるほど心房細動の検出率は上昇する。しかし, 脳梗塞発症後, 1~2 年以降に検出された心房細動がその患者の脳梗塞発症に真に関与

していたかという点を疑問視する意見も少なくない。

2016 年からわが国においても潜在性脳梗塞の診断 (心房細動の検出) に植込み型心電計が保険適用となった。日本脳卒中学会は, 植込み型心電計の適応となり得る潜在性脳梗塞患者の診断の手引きを公表した<sup>215)</sup>。図 10<sup>215)</sup> に植込み型心電図記録計での検査の適応となり得る潜在性脳梗塞の診断手順を示す。

### 2.3.3

#### デバイス植込み患者

ペースメーカーや植込み型除細動器 (ICD) を植込まれた患者では, 心内心電図の解析で AHRE を検出できる。これらの多くは心房細動であることが推定される。ASSERT 試験は<sup>216)</sup>, 過去 8 週間以内にペースメーカーまたは ICD を植込まれた 2,580 人 (65 歳以上, 治療を要する高血圧の既往例) を 3 ヶ月間観察して AHRE (> 190/分, 6分以上) の有無を確認し, その後平均 2.5 年追跡した。3 ヶ月間に 261 人 (10.1%) で無症候性 AHRE が検出された。追跡期間中の脳梗塞 / 全身性塞栓症の発症率は, 無症候性 AHRE 検出群では 11/261 人 (1.69%/年) で, 非検出群より高かった (40/2,319 人, 0.69%/年,  $P = 0.007$ )。

このデバイスに記録される AHRE については, どのくらい持続すると脳梗塞 / 全身性塞栓症のリスクとなるのかという点が議論になった。ASSERT のサブ解析では<sup>217)</sup>, 無症候性 AHRE の持続が, 6分以上 6 時間未満の患者, 6~24 時間の患者, 24 時間以上の患者に分けて解析したところ, 24 時間以上持続した群においてのみ脳梗塞 / 全身性塞栓症のリスクが有意に高かった (ハザード比 3.24,  $P = 0.003$ )。

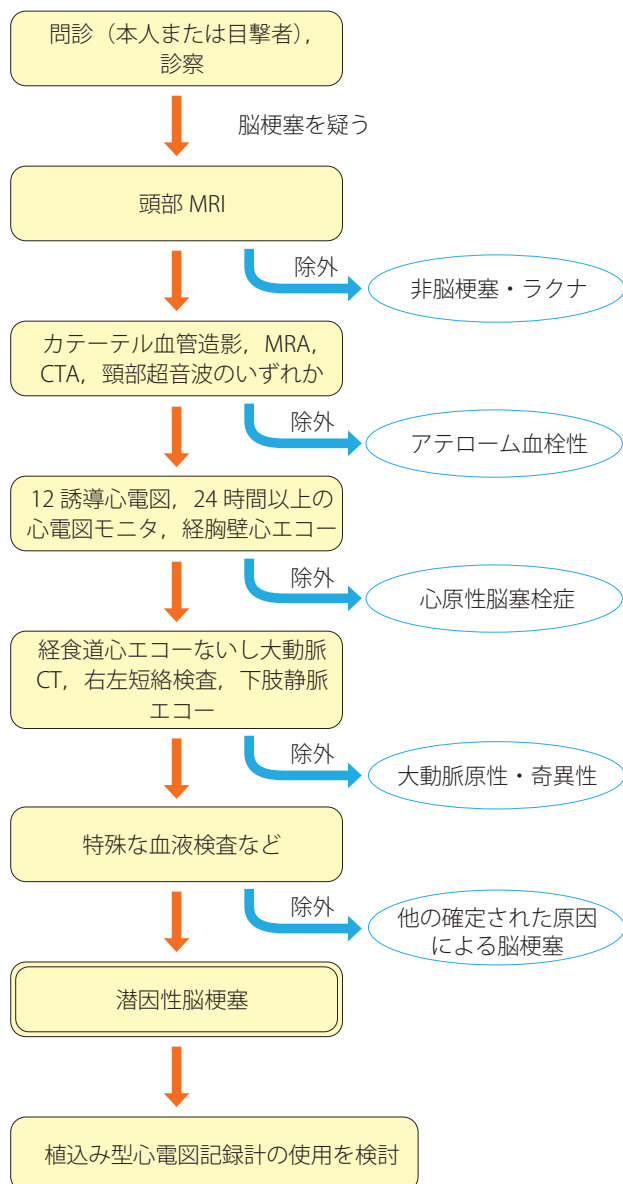


図 10 植込み型心電図記録計での検査の適応となり得る潜因性脳梗塞の診断基準

(日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会潜因性脳梗塞患者手引き作成部会，2016<sup>215)</sup>より)

## 2.4

### 心房細動の包括的管理

#### 2.4.1

#### 心房細動患者の診断と評価法

心房細動の診断には、心電図で心房細動が記録されることが必須である。ほぼすべての心房細動患者は継続的なフォローアップを要する。個々の患者に応じた管理プランを実行するだけでなく、患者の話をよく聞くことも大切で

ある。心房細動患者の診断と評価法における推奨とエビデンスレベルを表 23 に示す。

#### 2.4.2

#### 心房細動の臨床的問題点

心房細動による臨床的問題点を表 24<sup>19)</sup> に示す。心房細動患者の死因として、脳梗塞よりも心不全死や突然死が多い。心房細動患者の 10～20% が毎年、何らかの理由で入院している。また、多くの心房細動患者において、動悸症状あるいは合併する心不全症状によって QOL が阻害されている。心房細動患者の 20～30% に左室機能障害が認められる。症例によっては急速な左室機能障害を呈する。

その一方で、長期に持続する心房細動であるにもかかわらず、左室機能が完全に保持される患者もいる。このような患者では左房径の拡張もあまりみられない。心房細動と認知症の関連は最近大きな注目を集めている。たとえ抗凝固療法を行っていても、認知機能低下や血管性認知症が生じ得る<sup>218)</sup>。

#### 2.4.3

#### 5 段階の治療ステップ

本ガイドラインでは、心房細動患者の急性期および慢性期の管理として 5 段階の治療ステップを提唱する<sup>19)</sup> (表 25)。

**第 1 段階：**急性期に適切な心拍数調節または洞調律維持を行い、血行動態を安定させる。

**第 2 段階：**好ましくない増悪因子を管理する。すなわち、生活習慣を改善し、基礎心疾患を管理することで心血管リスクの減少を図る。

**第 3 段階：**脳梗塞のリスクを評価し、リスクのある患者には経口抗凝固薬を投与する。これによって脳梗塞を予防する。

**第 4 段階：**心拍数を判定する。これはおもに持続性および持続性心房細動患者が対象になる。適切な心拍数調節を行い、症状の改善と左室機能の保持を図る。

**第 5 段階：**心房細動による症状を評価する。これを基に、洞調律維持のための抗不整脈薬、電気的除細動、カテーテルアブレーション、外科的手術の適応を判断する。これによって症状の改善を図る。

患者にとっての利点は、第 1～4 段階は生命予後改善が得られること、また第 1～5 段階は QOL、自立的社会的機能の改善が得られることである。CASTLE-AF<sup>219)</sup> では、心不全を合併した心房細動症例において、エンドポイントを全死亡および心不全増悪による入院とした場合、薬物治療に比しカテーテルアブレーションの優越性が示された。CABANA では、心房細動患者において、カテーテルアブレーションは薬物治療にくらべ、全死亡、後遺症のある脳

表 23 心房細動患者の診断と評価法における推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心房細動診断のための心房細動時の心電図の記録	I	C	A	VI
心房細動患者における心血管系全般評価（病歴，臨床検査，併存疾患）	I	C	A	VI
管理・治療方針決定のための経胸壁心エコー図検査	I	C	A	VI
心拍数調節の正確な評価を目的とした長時間心電図モニター	IIa	C	B	VI

表 24 心房細動の臨床的問題点

イベント	心房細動との関連
死亡	死亡率上昇（特に突然死，心不全，脳卒中による心血管死）
脳梗塞	全脳梗塞の20～30%が心房細動による。潜在的な発作性心房細動からの脳梗塞診断例が増加している
入院	心房細動患者の10～40%が毎年入院している
QOL	他の心血管疾患とは関わりなく，心房細動患者のQOLは低下する
左室機能障害と心不全	全心房細動患者の20～30%に左室機能障害が認められる。多くの心房細動患者で左室機能障害が引き起こされるか，または増悪する。一方で，長期に持続する心房細動にもかかわらず，左室機能が完全に保持される患者もいる
認知機能低下 / 血管性認知症	たとえ抗凝固療法を行っていても認知機能低下や血管性認知症が生じうる。心房細動患者では非心房細動患者にくらべ白色病変が多く認められる

(Kirchhof P, et al. 2016<sup>19)</sup> より)

Translated and reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

表 25 心房細動に対する5段階の治療ステップ

ステップ	内容	目的	患者にとっての利点
第1：急性期の管理	洞調律維持 心拍数調節	血行動態の安定化	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第2：増悪因子の管理	生活習慣改善 基礎疾患の治療	心血管病リスクの減少	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第3：脳梗塞リスクの評価	高リスク患者への抗凝固療法	脳梗塞予防	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第4：心拍数の評価	適切な心拍数調節	症状改善 左室機能維持	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第5：症状の評価	抗不整脈薬 電氣的除細動 カテーテルアブレーション 外科治療（メイズ手術）	症状改善	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善（心不全合併患者に対するカテーテルアブレーション）

(Kirchhof P, et al. 2016<sup>19)</sup> を参考に作表)

卒中、重篤な出血、心停止という主要エンドポイントを明らかに減少させなかった。しかしながらこの結果は、予測されたよりも低いイベント率と治療のクロスオーバーが影響しており、結果の解釈には注意が必要である<sup>220)</sup>。QOLはカテーテルアブレーション群で有意に改善が得られた<sup>221)</sup>。したがって、第5段階のカテーテルアブレーションには心不全を合併した心房細動患者の生命予後改善効果も期待できる。

#### 2.4.4

#### 心房細動患者の死因

GARFIELD-AFは<sup>222)</sup>、35カ国から心房細動以外の脳卒中リスクを1つ以上有する17,162人の非弁膜症性心房細動患者を平均2年間追跡したものである。エンドポイントを死亡、脳卒中/全身性塞栓症、大出血とした。全死亡が1,181人に生じた。死因は心血管死が40.5%で、そのうちもっとも多かったのが心不全死で10.8%、次いで突然死・目撃者のいない死亡7.5%、急性心筋梗塞5.9%であった。非心血管性は35.8%（悪性腫瘍10.3%、呼吸不全8.0%、感染症/敗血症6.7%）であった。脳卒中（虚血性60人、出血性5人）は10%未満であった。意外なことに脳卒中関連死は最多ではなかった。

わが国のFushimi AF registryのサブ解析では、心血管死が26%、非血管死が54%、死因を特定できなかった患者が20%であった。非心血管死では悪性腫瘍や感染症が多く、心血管死では心不全が多かった。脳卒中による死亡は7%に過ぎなかった<sup>223)</sup>。心房細動治療においては、抗凝固療法のみでなく包括的な管理が必要であることをあらためて示唆する知見である。

#### 2.4.5

#### 心房細動と認知症

最近、EHRA/米国不整脈学会（HRS）/アジア太平洋不整脈学会（APHRS）/ラテンアメリカ不整脈学会（LAHRS）から不整脈と認知症に関するコンセンサスレポートが公表された<sup>224)</sup>。心房細動患者では非心房細動患者にくらべ認知症および認知機能低下のリスクが高いことが示され、これは血栓形成、炎症、血流低下によると考えられる脳の形態学的変化（海馬萎縮、白質高信号、前頭葉中部萎縮）によるものではないかと記されている<sup>224)</sup>。

抗凝固薬や抗不整脈薬の認知症予防効果については現在前向き試験が進行中であるが、現時点での“may do this”として、①適切な抗凝固療法と脳卒中危険因子の軽減、②ワルファリンよりも直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）を選択〔ワルファリンの場合は高い国際標準比（INR）至適範囲内時間（TTR）を目指す〕、③一般的な危険因子（喫煙、高血圧、肥満、糖尿病、睡眠時無呼吸など）の管理を

行う、④認知機能低下が疑われる患者には認知機能評価を勧める、があげられている<sup>224)</sup>。

#### 2.4.6

#### 多職種によるチーム医療

心房細動診療においては多職種によるチーム医療が有効である。心房細動患者は併存疾患を有することが多いので、看護師、薬剤師、神経内科医、脳卒中内科医、循環器内科医、心臓外科医、プライマリーケア医などによる多職種チームで治療にあたるべきである。抗凝固薬のアドヒアランス向上も重要である。以前は内服薬をきちんと服用できないことは患者の責任とみなされる傾向が強かった。現在は、患者を中心として、家族、医師、看護師、薬剤師が一緒になって、どのようにすれば正確に服用できるかについてよりよいアイデアを出していくことが重要視されるようになった。

#### 2.5

#### 併存疾患の管理

##### 2.5.1

##### 心不全

心房細動と心不全は高頻度に合併する。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）の「併存症の病態と治療」の項の最初に、心不全の併存症としての心房細動管理について詳細に記されている<sup>225)</sup>。

AF-CHFは<sup>226)</sup>、左室駆出率（LVEF）が35%以下でうっ血性心不全の既往のある1,376人において、洞調律維持と心拍数調節のどちらが優れるかを検証したランダム化比較試験（RCT）である。両群間で、全死亡、心血管死、心不全入院において差がなかったという結果であった。ただし、この結果は心房細動アブレーション治療が普及する以前のものである。現在は心房細動アブレーションの治療成功率（洞調律維持率）と安全性が飛躍的に向上している。

ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類II～IV度、LVEF ≤ 35%の患者を対象にしたCASTLE-AFでは<sup>219)</sup>、心不全を合併した心房細動症例において、エンドポイントを全死亡および心不全増悪による入院とした場合、薬物治療に比しアブレーション治療の優越性が示された。不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）においても、心不全（左室機能低下）合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションの推奨度はクラスIIaに位置付けられている<sup>3)</sup>。

一方、LVEFの保たれた（≥ 50%）、あるいは軽度低下した（40～49%）心不全（HFpEF、HFmrEF）においても心房細動が予後不良因子であることが報告されており<sup>227, 228)</sup>、LVEFに関わらず、心房細動の管理は重要であ



る。十分なエビデンスはないものの、最近 HFpEF に合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性も報告されている<sup>229, 230)</sup>。

### 2.5.2 心臓弁膜症

弁膜症は心房細動発症に関与する独立した因子である。近年、僧帽弁狭窄症患者は大きく減少したが、僧帽弁閉鎖不全を合併した心房細動患者が増えている。僧帽弁閉鎖不全が機能的なものか否かの判断は非常に重要である。重症の僧帽弁閉鎖不全症では外科的手術が必要である。その際は洞調律化を目指したメイズ手術の適応も考慮すべきである。

### 2.5.3 高血圧

高血圧は心房細動の発症や持続を助長するだけでなく、血栓塞栓症のリスクも高める。したがって十分な降圧が必要である。降圧薬の種類については、わが国で行われた J-RHYTHM II では<sup>231)</sup>、高血圧を合併した発作性心房細動を対象としてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB; カンデサルタン) と Ca 拮抗薬 (アムロジピン) の再発抑制効果が比較されたが、ARB の有意な再発率抑制効果は認められなかった。欧米で行われた GISSI-AF でも同様に、ARB (バルサルタン) の心房細動再発予防効果は認められなかった<sup>232)</sup>。

### 2.5.4 糖尿病

糖尿病は CHADS<sub>2</sub> スコアの構成因子であり、心房細動患者の脳梗塞 / 全身性塞栓症のリスクを増す。糖尿病の罹病期間が長いほど塞栓症リスクは高まるので適切な血糖コ

ントロールは重要である。しかし、たとえ血糖降下強化療法を行っても新規心房細動を減少させることはできなかった<sup>150)</sup>。

### 2.5.5 肥満

肥満を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベルを表 26 に示す。

肥満は左室拡張障害、交感神経緊張および全身性炎症を増し、心房への脂肪浸潤を増やす<sup>233)</sup>。最近、肥満が心房細動発症を増加させ、持続性のものへと助長すること、ならびに心房細動アブレーション後の再発を増加させることが判明した<sup>233)</sup>。逆に体重を落とすことにより、心房細動の再発が抑制されることも明らかになった<sup>233)</sup>。

### 2.5.6 閉塞性睡眠時呼吸障害

閉塞性呼吸障害 (OSA) を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベルを表 27 に示す。OSA は、低酸素血症、高二酸化炭素血症、炎症、胸腔内圧の過剰な変化、自律神経機能障害などを介して心房細動を増加させると考えられている。OSA が疑われた場合は必要に応じてアプノモニターでの精査が望ましい。OSA と診断された場合は持続陽圧換気療法など適切な治療を行う。

### 2.5.7 CKD

CKD を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベルを表 28 に示す。CKD 患者には心房細動が多く合併する。経口抗凝固薬の多くは Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチニン・クリアランス (CCr) に応じて用量設定を行っている。心房細動患者の CCr は経年的に

表 26 肥満を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心房細動の負担および症状を減少させるための 体重減量および他の危険因子の管理	IIa	B	A	II

表 27 OSA を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
OSA の臨床症状聞き取り	I	A	A	I
心房細動再発および心房細動治療効果の改善を 目的とした OSA の治療	IIa	B	B	II



表 28 CKD を合併した心房細動患者における管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CKD 検出, 心房細動治療薬の用量決定のため血清クレアチニンおよび CCr 算出	I	A	A	II

低下するので注意が必要である<sup>234)</sup>。

### 3. 抗凝固療法

#### 3.1 リスク評価（塞栓症リスク・出血リスク）

##### 3.1.1 心原性塞栓症のリスク評価

心房細動患者において、血栓塞栓症のリスク評価を行うことは、実臨床でのマネージメント、特に抗凝固療法を実施するうえで重要である（表 29）。

弁膜症性心房細動は、抗凝固療法としてワルファリンのみが適応となる点で、非弁膜症性心房細動とは別に扱う必要がある。直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）の有効性および安全性は証明されていない<sup>235, 236)</sup>。

「弁膜症性」とは、リウマチ性僧帽弁疾患（おもに狭窄症）、機械弁置換術後をさす。人工弁置換例は、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）<sup>2)</sup>では、生体弁を「弁膜症性」として扱うことになっていた。生体弁手術後の心房細動患者を対象とした DOAC の使用成績が複数報告され<sup>237-239)</sup>、それらはいずれも少数例の報告ではあるが、血栓症予防効果については DOAC とワルファリンは同等で、出血リスクについては DOAC の方が優れる可能性も示唆された<sup>4)</sup>。このようなエビデンスを受けて、2017 年に ESC および欧州・アジア・アフリカ・南米などの不整脈学会が共同で発表したステートメント<sup>240)</sup>では、生体弁を非弁膜症性に含めた。2019 年に改訂された米国心臓協会（AHA）/米国心臓病学会（ACC）/米国不整脈学会（HRS）ガイドライン<sup>241)</sup>もこの立場を踏襲した。

本改訂版においても、生体弁は「非弁膜症性」扱いとした。僧帽弁修復術（僧帽弁輪縮術や僧帽弁形成術）後、あるいは、リウマチ性でない僧帽弁閉鎖不全症は、従来通り「非弁膜症性」として扱う。

DOAC の効能・効果が「非弁膜症性心房細動患者にお

ける虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」とされたため、心エコー図で認められる弁狭窄や逆流所見が保険診療上の混乱を招いたが、一般的には、僧帽弁狭窄症および機械弁置換術後以外は、すべて非弁膜症性心房細動として差し支えない。

非弁膜症性心房細動では、血栓塞栓症の危険因子が集積すると心原性脳梗塞の発症率が上昇するため<sup>242, 243)</sup>、血栓塞栓症に対するリスク評価を行ったうえで適切な抗凝固療法を選択することが奨励される。リスク評価にスコアを使用することにより、個々の医師の判断によってなされていた評価を標準化できる利点がある。心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）<sup>2)</sup>では、そのリスク評価に CHADS<sub>2</sub> スコア<sup>242)</sup>（表 30）を採用した。これは、心不全、高血圧、年齢（≥ 75 歳）、糖尿病、脳卒中または一過性脳虚血発作（TIA）の既往からなり（各 1 点、脳卒中/TIA は 2 点）、0 点を低リスク、1 点を中等度リスク、2 点以上を高リスクとする。

欧州では、2012 年にアップデートされた欧州心臓病学会（ESC）のガイドライン<sup>244)</sup>で CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア [年齢（≥ 75 歳）2 点、動脈疾患（心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク）、年齢（65～74 歳）、性別（女性）各 1 点を追加して最大 9 点、表 31<sup>245)</sup>] が採用された。ここに引用されている Swedish Cohort Atrial Fibrillation study<sup>246)</sup>では、これらの追加因子が血栓塞栓症に対する有意な危険因子となっており、2016 年に ESC と欧州心臓胸部外科学会（EACTS）が共同策定したガイドライン<sup>19)</sup>でも踏襲された。米国では、2014 年に AHA/ACC/HRS の心房細動管理ガイドラインがアップデートされ<sup>247)</sup>、リスク評価には CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアが採用された。アジア太平洋不整脈学会（APHRS）も同様に CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアを採用している。

本改訂において、わが国のガイドラインではいずれのスコアを採用すべきか、専門家の中でも意見が割れたが、2013 年改訂版<sup>2)</sup>を踏襲し、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> スコア<sup>242)</sup>を採用することとした。そのおもな理由として、前回の改訂時点で、臨床現場でリスク評価を実施すること自体が十分に広まっておらず、まず、簡便な CHADS<sub>2</sub> スコアを普及させたいという経緯があった。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> スコアにもさまざまな問題点

表 29 心房細動リスク評価のための推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心房細動患者における心原性塞栓症のリスク評価				
CHADS <sub>2</sub> スコアを用いる	I	B	B	IVa
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコアから女性を除いた CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
低リスク例の検出に CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
その他の危険因子* <sup>1</sup> を考慮する	IIb	B	C1	IVa
心房細動患者における出血性合併症のリスク評価				
HAS-BLED スコアを用いる	I	B	B	IVa
注目される重大な出血関連因子* <sup>2</sup> を考慮する	I	B	B	II

\*<sup>1</sup>: 心筋症, 年齢 (65~74 歳), 血管疾患 (心筋梗塞の既往, 大動脈プラーク, 末梢動脈疾患), 持続性心房細動, 低体重 (≦ 50 kg), 腎機能障害, 左房径 (> 45 mm)

\*<sup>2</sup>: 高齢 (≧ 75 歳), 低体重 (≦ 50 kg), 腎機能障害, 抗血小板薬の併用, 管理不良な高血圧

表 30 CHADS<sub>2</sub> スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧 (治療中も含む)	1
A	Age	年齢 (75 歳以上)	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S <sub>2</sub>	Stroke/TIA	脳卒中/TIA の既往	2

最大スコア: 6

(Gage BF, et al. 2001<sup>242</sup>) より作表)

が指摘されており, 絶対的なリスクスコアとは言い切れないが, 引き続き, 非専門医にもリスク評価を積極的に実施してもらうには, より簡便であることが求められる<sup>248)</sup>。

加えて, わが国で実施された代表的な3つの心房細動レジストリー研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析<sup>249)</sup>において, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアで追加された因子 [年齢 (65~74 歳), 血管疾患, 女性] は, 日本人の抗凝固療法未施行例における血栓塞栓症の有意な危険因子ではなかったこと, 2013年改訂版以降, 簡便性や予測能などから CHADS<sub>2</sub> ス

コアより総合的に優れたリスクスコアが創出されていないことから, 現時点では, 日本人のリスク評価には CHADS<sub>2</sub> スコアを基本にすることが適切と判断した。スコアに含まれない有力な因子に関しては, 従来同様「その他のリスク」として, 抗凝固療法を「考慮可」とするのが妥当と考えられた。

#### a. CHADS<sub>2</sub> スコア別のイベント発症率

CHADS<sub>2</sub> スコア<sup>242)</sup> は, Atrial Fibrillation Investigators (AFI)<sup>250-252)</sup> による5つのランダム化比較試験 (RCT) のプールデータ (3,432 人) と Stroke Prevention in Atrial

表 31 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure/ Left ventricular dysfunction	心不全 / 左心室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A <sub>2</sub>	Age ≥ 75 y	年齢 (75 歳以上)	2
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S <sub>2</sub>	Stroke/TIA/TE	脳卒中 / TIA / 血栓塞栓症の既往	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	血管疾患 (心筋梗塞の既往, 末梢動脈疾患, 大動脈プラーク)	1
A	Age 65-74 y	年齢 (65 ~ 74 歳)	1
Sc	Sex category (i.e. female gender)	性別 (女性)	1

最大スコア : 9

(Lip GY, et al. 2010<sup>245</sup>) より)

Reprinted from Chest, Copyright (2010) American College of Chest Physicians, with permission from Elsevier.

<https://www.sciencedirect.com/journal/chest>

Fibrillation (SPAF)<sup>253-255</sup> の初期 2 試験 (2,012 人) の抗凝固療法未施行例のデータから危険因子の検出(derivation)を行っている。AFI からは、年齢、脳卒中/TIA の既往、高血圧の既往、糖尿病、SPAF からは高血圧 (収縮期血圧 > 160 mmHg)、脳梗塞の既往、最近の心不全、75 歳以上の女性が検出され、これらの因子を組み合わせて CHADS<sub>2</sub> スコアの 5 項目が設定された。検証 (validation) は、米国メディケア加入者の National Registry of AF (NRAF) から、退院時にワルファリン投与がない慢性心房細動 1,733 人を対象に実施され、CHADS<sub>2</sub> スコア別の補正年間脳梗塞発症率は 0 点から順に、1.9%, 2.8%, 4.0%, 5.9%, 8.5%, 12.5%, 18.2% と報告されている<sup>242</sup> (図 11A)。

この脳梗塞発症率がゴールドスタンダードとして説明に使用されることが多いが、わが国の心房細動レジストリー研究の統合解析<sup>249</sup>) における抗凝固療法未施行例の年間脳梗塞発症率は、0 点から順に 0.5%, 0.9%, 1.5%, 2.7%, 6.1%, 3.9%, 7.2% (図 11B) と、Gage らの報告<sup>242</sup>) や海外の他の報告<sup>256</sup>) より明らかに低かった。この発症率の乖離の原因として、CHADS<sub>2</sub> スコアで検証に使用された NRAF の平均年齢が 81 歳 (65 ~ 95 歳) と高齢者のみの集団であったこと、降圧薬や心不全に対する標準治療薬が現在とは異なっていたことなどを念頭に置く必要があり、原著論文の発症率<sup>242</sup>) を現在の日本人にそのまま適用することには問題がある。

## b. CHADS<sub>2</sub> スコアの構成因子の妥当性

CHADS<sub>2</sub> スコアは 5 つの因子から構成されているが、わが国の心房細動レジストリー研究の統合解析では、抗凝固療法未施行例の虚血性脳卒中のリスクは、年齢 (≥ 75 歳)、高血圧、および脳卒中/TIA の既往の 3 項目のみが有意な因子として検出され、心不全、糖尿病は有意な因子ではなかった (表 32)<sup>249</sup>。

### i. 心不全

「心不全」は、最近増悪した心不全 (100 日以内) とされている<sup>242, 253</sup>。臨床現場では増悪の定義が曖昧であることから、心不全症状、心不全を示す検査所見、および心不全に対する薬物治療の実施のいずれかをもって心不全と判断する。左室駆出率が低下した心不全 (HFrEF) と保たれた心不全 (HFpEF) で血栓塞栓症のリスクは同等であることから<sup>228</sup>)、心不全のタイプは問わない。なお、DOAC の第 III 相試験<sup>257-260</sup>) では、左室駆出率 40% 未満、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類 II 以上、3 ~ 6 ヶ月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合を心不全と定義している。

心不全が血栓塞栓症の有意な危険因子にならなかった理由は、心不全に対する標準治療薬が 1990 年代と現在では異なること、心不全が血栓塞栓症よりも全死亡あるいは心血管死亡に対する強力な危険因子であることが考えられる<sup>261</sup>)。心不全の重症度や期間が反映されていないことも一因で<sup>262, 263</sup>)、ENGAGE AF-TIMI 48 試験の心不全サ

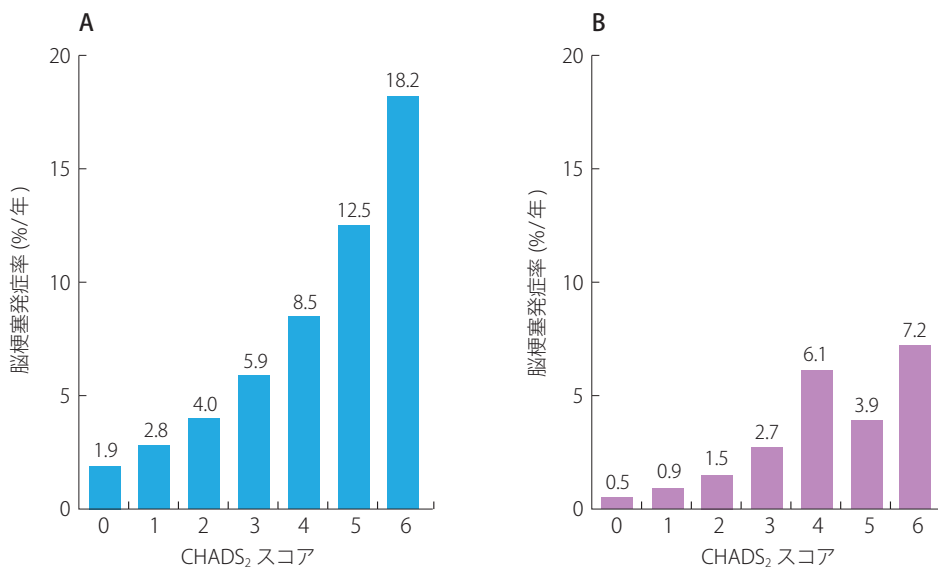


図 11 CHADS<sub>2</sub> スコア別脳梗塞発症率

A: オリジナル CHADS<sub>2</sub> スコアにおける脳梗塞発症率 (Gage BF, et al. 2001<sup>242</sup>) より作図

B: 日本人の抗凝固療法未施行例における脳梗塞発症率 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database の統合解析) (Suzuki S, et al. 2015<sup>249</sup>) より作図

表 32 抗凝固療法未施行例の脳梗塞に対するハザード比 (統合解析)

因子	ハザード比 (95%信頼区間)
年齢	
< 65 歳	参照
65~74 歳	1.12 (0.53~2.37)
≥ 75 歳	2.31 (1.18~4.52)
女性	1.07 (0.65~1.76)
高血圧	1.69 (1.01~2.86)
糖尿病	1.18 (0.64~2.15)
脳梗塞または TIA	3.25 (1.86~5.67)
心不全	0.86 (0.45~1.65)
冠動脈疾患	0.52 (0.22~1.26)
抗血小板薬使用	1.42 (0.86~2.32)

Cox 比例ハザードモデル

国内の代表的な 3 つの心房細動レジストリー研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析における抗凝固療法未施行例 (3,588 人) (Suzuki S, et al. Circ J 2015; 79: 432-438<sup>249</sup>) より

ブグループ解析<sup>262</sup>では、NYHA 心機能分類 III または IV の重症心不全は、脳卒中または全身塞栓症の有意な危険因子であった (ハザード比 1.45, 95% 信頼区間 1.12 ~ 1.88)。また、Fushimi AF Registry のサブ解析<sup>263</sup>では、

心不全による入院の 30 日以内に脳卒中または全身塞栓症の発症が高率であった (ハザード比 12.0, 95% 信頼区間 4.59 ~ 31.98)。

## ii. 高血圧

「高血圧」は、フラミンガム研究において降圧薬内服下で血圧管理が良好であっても、その既往が脳卒中のリスクであったことから<sup>264</sup>、CHADS<sub>2</sub> スコアでは、当時の高血圧の基準である収縮期血圧 160 mmHg 以上だけでなく、その既往も高血圧と判断している。現在、わが国では 140/90 mmHg 以上を高血圧の基準としていることから<sup>265</sup>、本ガイドラインでは、従来通り血圧 140/90 mmHg 以上、またはその既往 (治療中を含む) を高血圧と判断する。

DOAC の第 III 相試験の高血圧サブ解析では、ROCKET-AF 試験<sup>266</sup>と ARISTOTLE 試験<sup>267</sup>において、高血圧は、脳卒中または全身塞栓症に対し有意な危険因子であった。一方、わが国の J-RHYTHM Registry のサブ解析<sup>268</sup>では、高血圧 (既往や治療中を含む) および登録時血圧は血栓塞栓症の有意な危険因子とはならず、イベント直近血圧の最大 4 分位 (収縮期血圧 ≥ 136 mmHg の群) で、血栓塞栓症が有意に高率であった (オッズ比 2.88, 95% 信頼区間 1.75 ~ 4.74)。Fushimi AF Registry のサブ解析<sup>269</sup>でも、良好にコントロールされた高血圧群のイベント率は高血圧がない群と同等で、登録時の収縮期血圧 ≥ 150 mmHg の群で脳卒中 / 全身塞栓症、出血性脳卒中



が有意に高率であった。

高血圧が血栓塞栓症の有意な危険因子にならなかった試験も含め<sup>268, 270)</sup>、いずれの試験においても<sup>266-270)</sup>、血圧管理不良例のイベント発症が高率であることは共通していることから、介入可能な血圧を管理することにより血栓塞栓症のリスクを低減できる可能性がある。

### iii. 年齢

「年齢 (≥ 75 歳)」は、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点例の中でも特に高リスクであることが示されている<sup>246, 271)</sup>。わが国の検討でも同様に、75 歳以上は強力な危険因子であった (ハザード比 2.3 ~ 2.8)<sup>249, 268, 272)</sup>。

### iv. 糖尿病

「糖尿病」は、海外の研究<sup>246, 250)</sup>では有意な危険因子として検出されていたが、わが国の検討では有意な因子とはなっていない<sup>249, 268, 272)</sup>。血糖コントロール状況や最近の経口血糖降下薬の進歩が反映されていない可能性があるが、詳細な理由は不明である。しかし、多くの試験においてハザード比は 1 を上回っており<sup>246, 249, 250, 268)</sup>、少なくともイベントを減らす方向には働いていないため、本ガイドラインでは CHADS<sub>2</sub> スコアの因子の 1 つとして残すこととした。

### v. 脳卒中/TIA の既往

「脳卒中/TIA の既往」は、以前の脳虚血 (脳梗塞と TIA) を指し、脳卒中の二次予防例に該当する。他の危険因子より血栓塞栓症のリスクが高いことが示されており<sup>255, 273-276)</sup>、CHADS<sub>2</sub> スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアともに 2 点が付与される。

これらより、CHADS<sub>2</sub> スコアの因子の中でも、脳卒中/TIA の既往、年齢 (≥ 75 歳) に重点をおき、血圧や心不全を適切に管理することが重要である。

## c. CHADS<sub>2</sub> スコアに含まれない因子

わが国の心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版)<sup>2)</sup>では、抗凝固療法実施の際に考慮可能な「その他のリスク」として、心筋症、年齢 (65 ~ 74 歳)、および血管疾患 (心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患) があげられていた。

### i. 年齢

「年齢 (65 ~ 74 歳)」は、AFI<sup>250)</sup> や Swedish Cohort Atrial Fibrillation study<sup>246)</sup>で有意な因子であった。カナダ心臓病学会 (CCS) のガイドライン<sup>277)</sup>では、ほかの危険因子の有無にかかわらず 65 歳以上の例には抗凝固療法が推奨される。まず年齢 65 歳以上を重視していることから“CHADS65”と名付けられている。しかし、わが国の検討では、ハザード比は 1.0 ~ 1.3 とやや高いものの有意な因子とはなっていない<sup>249, 268, 272)</sup>。

### ii. 血管疾患

「血管疾患」は、心筋梗塞の既往<sup>250)</sup>、大動脈プラーク<sup>278)</sup>、末梢動脈疾患を含む血管疾患<sup>279)</sup>が危険因子として指摘されているが、わが国の検討では、いずれも有意な因子とはなっていない<sup>249, 268, 272)</sup>。

### iii. 心筋症

「心筋症」は、凝固系が亢進していること<sup>280, 281)</sup>、日本人の非弁膜症性心房細動のコホート研究から、特に肥大型心筋症が独立した脳梗塞の危険因子であることが報告されている<sup>281, 282)</sup>。

### iv. 女性

「女性」<sup>246, 250)</sup>は、65 歳未満でほかに器質的心疾患を伴わない心房細動では単独の危険因子にならないことが判明したため<sup>244, 271, 283)</sup>、2013 年改訂版<sup>2)</sup>では削除された。その後、わが国の J-RHYTHM Registry<sup>284)</sup> および Fushimi AF Registry のサブ解析<sup>285)</sup>でも血栓塞栓症に対する有意な因子とはならないことが示されたため、単独の因子としては記載しないこととした。女性は性別に依存しないほかの因子の修飾因子と考える方が妥当である<sup>286, 287)</sup>。

### v. 甲状腺中毒症

「甲状腺中毒症」は、単独のリスクとしては検証が不十分なため 2013 年改訂版<sup>2)</sup>と同様に記載しないこととした。

### vi. 心房細動の病型

「心房細動の病型」については、従来、発作性心房細動の脳梗塞発症率は持続性・永続性心房細動のそれと差異がないとされていたが<sup>288, 289)</sup>、DOAC の第 III 相試験のサブ解析<sup>290-293)</sup>、および Fushimi AF Registry<sup>294)</sup>から、持続性または永続性心房細動の血栓塞栓症に対するリスクが発作性心房細動より高いことが示されている。加えて、発作性から持続性への移行期がより高リスクである<sup>295)</sup>。

### vii. 心エコー図所見

心エコー図所見では、左室収縮障害 (左室内径短縮率 < 25%)<sup>252, 254)</sup>、左房機能異常<sup>296)</sup>、左房径 (> 45 mm)<sup>272)</sup>、あるいは、経食道心エコー図における左房内もやもやエコー、左心耳内血栓、左心耳駆出ピーク血流速度の低下 (< 20 cm/秒)<sup>278)</sup>などが血栓塞栓症の危険因子として報告されている。

### viii. 低体重・腎機能障害

高齢者で度々問題となる低体重 [または低肥満指数 (BMI)] と腎機能障害に関して、Fushimi AF Registry では、体重 50 kg 以下<sup>297)</sup> およびクレアチニン・クリアランス (CCr) 30 mL/分未満<sup>298)</sup>が血栓塞栓症に対する有意な因子であった。一方、J-RHYTHM Registry では、BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満<sup>299)</sup> および CCr 30 mL/分未満<sup>300)</sup>は、血栓塞栓症よりも死亡に対する強力な危険因子であった。両



試験の CHADS<sub>2</sub> スコアに含まれない因子に関するサブ解析の一覧を示す (表 33<sup>272, 284, 285, 289, 294, 297-300</sup>)。

本ガイドラインでは、抗凝固療法を「考慮可」とするその他の危険因子として、従来の心筋症、年齢 (65 ~ 74 歳)、血管疾患は残し、わが国のレジストリー研究から明らかになった持続性・永続性心房細動、低体重 (≤ 50 kg)、腎機能障害、左房径 (> 45 mm) をあらたに加えた (図 12)。

能障害、左房径 (> 45 mm) をあらたに加えた (図 12)。

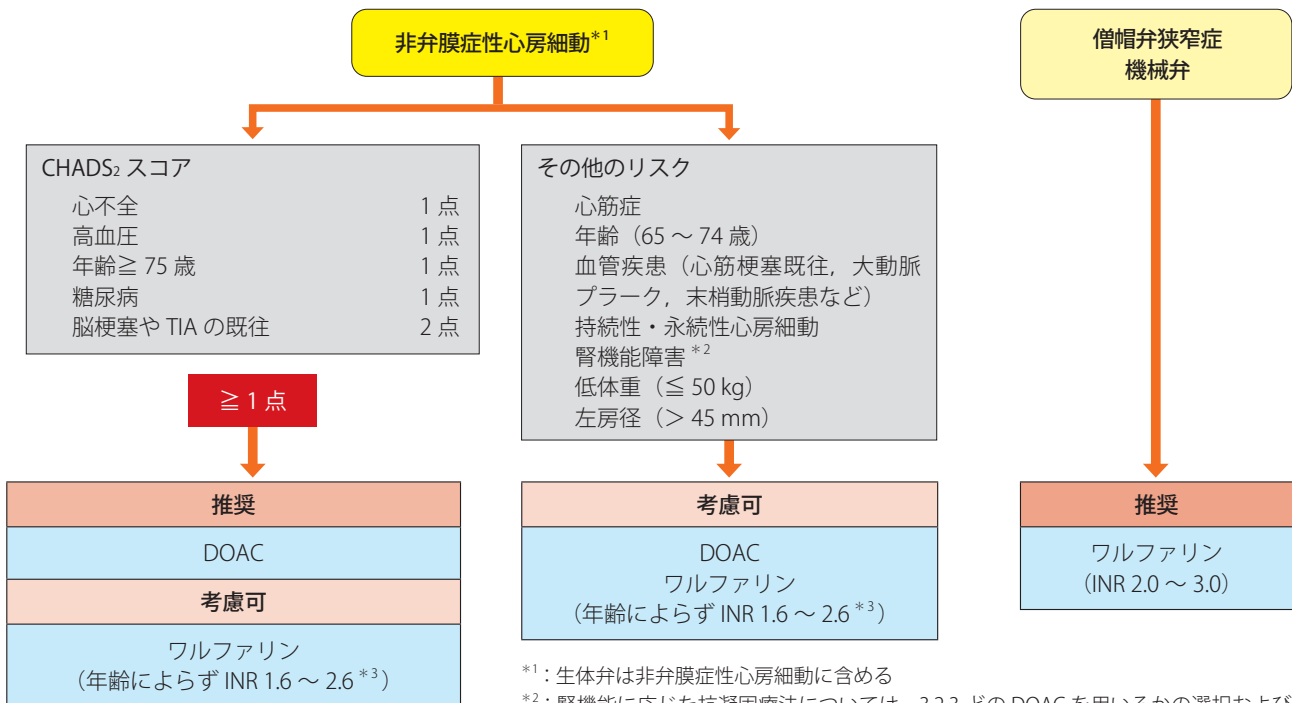
**d. CHADS<sub>2</sub> スコアのイベント予測能**

スコアのイベント予測能は、C 統計量 (C-index, C-statistic)<sup>301</sup> で評価されることが多い。CHADS<sub>2</sub> スコアの元となった AFI と SPAF ではおおよそ 0.68 と 0.74、検証された NRAF では 0.82 で、AFI または SPAF 単独より

表 33 CHADS<sub>2</sub> スコアに含まれない因子の血栓塞栓症に対するリスク

CHADS <sub>2</sub> スコアに含まれない因子	J-RHYTHM Registry	Fushimi AF Registry
性別	男性 (vs. 女性) <sup>284</sup> OR 1.24 (95%CI 0.83 ~ 1.86)	女性 (vs. 男性) <sup>285</sup> HR 0.74 (95%CI 0.54 ~ 1.00)
左房径	未評価	左房径 > 45 mm (vs. ≤ 45 mm) <sup>272</sup> HR 1.74 (95%CI 1.25 ~ 2.42)
体重または BMI	BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> (vs. 18.5 ~ 24.9 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>299</sup> HR 1.22 (95%CI 0.63 ~ 2.38)	体重 ≤ 50 kg (vs. > 50 kg) <sup>297</sup> HR 2.13 (95%CI 1.39 ~ 3.27)
腎機能障害	CCr < 30 mL/分 (vs. ≥ 80 mL/分) <sup>300</sup> HR 1.69 (95%CI 0.62 ~ 4.62)	CCr < 30 mL/分 (vs. ≥ 50 mL/分) <sup>298</sup> HR 1.68 (95%CI 1.04 ~ 2.65)
心房細動の病型	永続性 (vs. 発作性) <sup>299</sup> HR 1.007 (95%CI 0.955 ~ 1.061)	発作性 (vs. 持続性) <sup>294</sup> HR 0.51 (95%CI 0.30 ~ 0.88)

OR : オッズ比, HR : ハザード比, CI : 信頼区間



\*1 : 生体弁は非弁膜症性心房細動に含める

\*2 : 腎機能に応じた抗凝固療法については、3.2.3 どの DOAC を用いるかの選択および表 36 を参照

\*3 : 非弁膜症性心房細動に対するワルファリンの INR 1.6 ~ 2.6 の管理目標については、なるべく 2 に近づけるようにする。脳梗塞既往を有する二次予防の患者や高リスク (CHADS<sub>2</sub> スコア 3 点以上) の患者に対するワルファリン療法では、年齢 70 歳未満では INR 2.0 ~ 3.0 を考慮

図 12 心房細動における抗凝固療法の推奨

は予測能が高くなっている<sup>242)</sup>。異なる因子を加えることにより、さらに高い予測能を持つ新たなスコアの開発も行われてきた。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア<sup>245)</sup>のほかに、腎機能障害を加えた R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> スコア<sup>302)</sup>、バイオマーカー (NT-proBNP, 高感度トロポニン T) を加えた ABC (age, biomarker, clinical history) スコア<sup>303)</sup> などがあるが、いずれのスコアも C 統計量は 0.6 ~ 0.7 程度であり、CHADS<sub>2</sub> スコア<sup>242)</sup> にくらべ予測能が向上したとは言い難い。J-RHYTHM Registry で実施した検証研究<sup>286)</sup>でも、C 統計量は CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアで 0.595 (女性を除いた CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA スコアでは 0.624) で CHADS<sub>2</sub> スコアの 0.638 を上回るものではなかった。

#### e. 真の低リスク例の検出能

非弁膜症性心房細動患者の約半数がワルファリンの有効性が確立されていない CHADS<sub>2</sub> スコア 0 点または 1 点に該当する<sup>271, 304)</sup>。CHADS<sub>2</sub> スコア 0 点の例は、J-RHYTHM Registry で 15.6%<sup>304)</sup>、Fushimi AF Registry で 11.2%<sup>305)</sup> を占める。SAMURAI-NVAF<sup>306)</sup> で脳梗塞発症例の側からみると、発症前 CHADS<sub>2</sub> スコア 0 点の例は 7.3% で決してまれではない。CHADS<sub>2</sub> スコアが低リスク例の判別には限界がある一方、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアは、特に抗凝固療法が不要な真の低リスク例の検出に有用とされている<sup>307, 308)</sup>。わが国ではリスクとはならない「女性」を除いて、0 点の例では抗凝固療法は不要と考えてよい<sup>284-286)</sup>。

### 3.1.2

#### 出血のリスク評価

心房細動患者において、出血のリスク評価を行うことは、抗凝固療法の実施を決定するうえで、あるいは抗凝固療法中の出血性合併症予防のために重要である。

#### a. HAS-BLED スコアとその他のリスクスコア

HAS-BLED スコア (表 34)<sup>309)</sup> は、出血を予測するスコアとして 2010 年の ESC ガイドラインに採用された<sup>279)</sup>。2006 年の HEMORR<sub>2</sub>HAGES スコア<sup>310)</sup> にくらべ、実臨床でより簡便で正確に出血リスクを評価できる<sup>311)</sup>。HAS-BLED スコア別の補正年間大出血発症率は 0 点から 5 点以上の群の順に、1.13%、1.02%、1.88%、3.74%、8.70%、12.50% であり<sup>309)</sup>、3 点以上を高リスクとする。高血圧、脳卒中、高齢者は CHADS<sub>2</sub> スコア<sup>242)</sup> とも共通する因子であることから、出血の高リスク例は血栓塞栓症の高リスク例でもある<sup>312)</sup>。ただし、HAS-BLED スコアにおける高血圧は、収縮期血圧 > 160 mmHg の血圧管理不良例を指すこと、高齢者は年齢 > 65 歳を指すことが CHADS<sub>2</sub> スコアとは異なる。HAS-BLED スコアの「不安定な INR」はワルファリン治療を想定しているため、INR を省いて簡略化された ATRIA 出血スコア<sup>313)</sup>、ORBIT スコア<sup>314)</sup>、バイオマーカーを加えた ABC 出血リスクスコア<sup>315)</sup> などが開発されたが、いずれも C 統計量は 0.6 ~ 0.7 で、予測能は大きく向上はしていない。

実臨床においては、特に抗凝固療法実施中は、2013 年改訂版<sup>2)</sup> から記載している「注目される重大な出血関連因

表 34 HAS-BLED スコア

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧 (収縮期血圧 > 160 mmHg)	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	腎機能障害・肝機能障害 (各 1 点)* <sup>1</sup>	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血* <sup>2</sup>	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比 (INR)* <sup>3</sup>	1
E	Elderly (> 65 y)	高齢者 (> 65 歳)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	薬剤, アルコール (各 1 点)* <sup>4</sup>	1 or 2

\*<sup>1</sup>: 腎機能障害 (慢性透析, 腎移植, 血清クレアチニン 200 μmol/L [2.26 mg/dL]), 肝機能障害 (慢性肝障害 [肝硬化など] または検査値異常 [ビリルビン値 > 正常上限 × 2 倍, AST/ALT/ALP > 正常上限 × 3 倍])

\*<sup>2</sup>: 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など)

\*<sup>3</sup>: 不安定な INR, 高値または INR 至適範囲内時間 (TTR) < 60%

\*<sup>4</sup>: 抗血小板薬, 消炎鎮痛薬の併用, アルコール依存症

最大スコア: 9

(Pisters R, et al. 2010<sup>309)</sup> より)

Reprinted from Chest, Copyright (2010) American College of Chest Physicians, with permission from Elsevier.

https://www.sciencedirect.com/journal/chest

子」を用いてリスク評価し、「頭蓋内出血関連因子」の中で介入可能な因子を管理することが重要である。

### b. 注目される重大な出血関連因子

抗凝固療法中の重大な出血関連因子として RE-LY 試験のサブ解析<sup>316)</sup> やダビガトラン市販直後調査<sup>317)</sup>、わが国のレジストリー研究から<sup>318, 319)</sup>、75歳以上の高齢、50 kg以下の低体重、腎機能障害 (CCr 50 mL/分以下) および抗血小板薬の併用が指摘されている。ダビガトラン投与例では、消化管出血の既往、P糖蛋白阻害薬の併用も大出血のリスクとなる (ハザード比3以上)<sup>317)</sup>。本ガイドラインでは、ROCKET AF 試験<sup>266)</sup>、ARISTOTLE 試験<sup>267)</sup>、およびわが国のレジストリー研究の血圧サブ解析<sup>268, 269)</sup>の結果より、重大な出血関連因子として「管理不良な高血圧」をあらたに加えた。いずれの抗凝固療法においても、該当例では重大な出血への注意が必要である。

### c. 頭蓋内出血関連因子

RE-LY 試験のサブ解析で、年齢、脳卒中/TIAの既往、アスピリンの服用、ワルファリン投与および白人でないことが頭蓋内出血関連因子として指摘された<sup>320)</sup>。これまで脳内出血発症関連因子として高血圧、喫煙、アルコール摂取過多、東アジア人、低コレステロール、肝炎や肝硬変、高齢、脳梗塞の既往およびMRI上の微小出血 (microbleeds) 信号が、また脳内出血の血腫増大因子として高血圧、脳梗塞の既往、肝炎・肝硬変、高血糖、および抗血栓療法が報告されている<sup>321-323)</sup>。頭蓋内出血を避けるためには、頭蓋内出血発症率の低い DOAC の選択、脳内出血関連因子の血圧や血糖の十分なコントロール、禁煙とアルコール摂取過多を避けること、および可能な限り抗血小板薬の併用を避けることが重要である<sup>324, 325)</sup>。

実際に抗凝固療法を実施する際には、個々の症例において、血栓塞栓症および出血性合併症に対するリスク評価を行い、リスクとベネフィットを勘案したうえで、ネットクリニカルベネフィット<sup>326)</sup> が得られる治療法を選択することが肝要である。

## 3.2

# DOAC とワルファリン

### 3.2.1

#### DOAC の特徴

心房細動の脳梗塞予防を目的とした経口抗凝固薬として、直接トロンビン阻害薬であるダビガトラン<sup>257)</sup>、活性化第 X 因子 (FXa) 阻害薬であるリバーロキサバン<sup>258)</sup>、アピキサバン<sup>259)</sup>、エドキサバン<sup>260)</sup> が国内でも承認され、使用可能となった。ビタミン K 依存性凝固因子 (合成) 阻害薬であるワルファリンと対比して、これらの新しい抗凝固

薬にはいくつかの呼称がつけられているが、ここでは DOAC とよぶことにする<sup>20, 327)</sup>。

ワルファリンと比較した DOAC のメリットは、固定用量での投与が可能であり、用量調整のための定期的な採血も不要、頭蓋内出血発生率がかなり低い、食事の影響がほとんどない、他の薬剤との相互作用が少ない、効果がすみやかに現れ、半減期が短いため術前へパリンへの置換が不要ないしは短時間で済むことなどがあげられる。一方、デメリットとして、高度腎機能低下例では投与できない、半減期が短く服用忘れによる効果低下が速い、重大な出血の際の対策が十分確立されていない、患者の費用負担増加の可能性などがあげられてきた。このうち、重大な出血の際の対策については、近年中和薬が開発され<sup>328-332)</sup>、対策が確立されつつある (3.6 出血時の対応参照)。

### 3.2.2

#### DOAC とワルファリンのどちらを用いるかの

#### 選択 (表 35<sup>19, 235, 236, 257-260, 327, 333-340, 343, 345-355a)</sup>, 表 36)

#### a. 正常腎機能～中等度腎機能障害の場合

正常腎機能～中等度腎機能障害 (CCr  $\geq$  30 mL/分) の場合、非弁膜症性心房細動の脳梗塞予防としてワルファリンと DOAC のどちらを選択するかについては、投与の簡便性、効果の安定性、食事や他の薬剤との相互作用の少なさ、頭蓋内出血の少なさなどから、新規開始の第 1 選択としては DOAC を推奨する意見が欧米のガイドラインにはみられる<sup>19)</sup>。わが国においても DOAC は、ワルファリンと同等あるいはそれ以上の有効性や安全性を示す報告が多い<sup>343, 345, 346, 356-358)</sup>。

人工弁置換術後 (機械弁) やリウマチ性僧帽弁狭窄症などの弁膜症性心房細動については、現時点では DOAC の適応はなく、ワルファリンの使用のみが推奨される<sup>257-260)</sup>。

一方、生体弁置換術後については、術後遠隔期での DOAC 使用のエビデンスが少数例ながら集積されつつある<sup>237-239)</sup>。ただし、術後 3 ヶ月間は洞調律患者でもワルファリンコントロールが推奨されており<sup>359)</sup>、この期間における DOAC のエビデンスはない。したがって、現時点では生体弁術後 3 ヶ月間はワルファリン、それ以降は DOAC への切り替えが可能と考えられる。

#### b. 重度腎機能障害の場合

重度の腎機能障害を認める患者に対しては、DOAC は禁忌となる (ダビガトランでは CCr  $<$  30 mL/分、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンでは CCr  $<$  15 mL/分) ため<sup>257-260)</sup> (表 37)、CCr  $<$  15 mL/分では選択可能な抗凝固薬はワルファリンのみとなる。ただし、ワルファリンは重度の肝障害時だけでなく、重度の腎障害がある場合にも、薬剤排泄の遅延による出血リスクの増大が懸

表 35 心房細動に対する抗凝固療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
DOAC またはワルファリンの選択				
中等度から重度の僧帽弁狭窄症を伴う心房細動の脳梗塞予防としてワルファリンを用いる <sup>257-260, 333)</sup>	I	B	A	IVa
機械弁置換術後の心房細動患者の脳梗塞予防にワルファリンを用いる <sup>235, 257-260, 333)</sup>	I	B	A	II
DOAC を使用可能な心房細動患者の脳梗塞予防を新規に開始する際には、ワルファリンよりも DOAC を用いる <sup>257-260, 333, 334)</sup>	I	A	A	I
ワルファリンを用いる際には TTR をなるべく高く保つ* <sup>335-339)</sup>	I	A	A	II
ワルファリン投与中の患者がアドヒアランス良好であるにもかかわらず TTR が不良である場合、あるいは、DOAC を希望する場合（ただし DOAC が禁忌でない場合）に DOAC への変更を考慮する <sup>257, 259, 333, 334, 340)</sup>	IIa	A	A	II
DOAC の選択				
出血リスクの高い患者に対しては大規模臨床試験において大出血発生率が低い DOAC（アピキサパン、ダビガトラン 110 mg、1 日 2 回、エドキサパン）を用いる <sup>334, 343, 345, 346)</sup>	IIa	A	B	II
ワルファリン投与中の凝固マーカー測定				
脳梗塞既往のない一次予防で、かつ比較的低リスク（たとえば CHADS <sub>2</sub> スコア 2 点以下）の患者に対するワルファリン療法では、年齢によらず INR 1.6～2.6 で管理する <sup>347-349)</sup>	IIa	B	B	IVa
脳梗塞既往を有する二次予防の患者や高リスク（たとえば CHADS <sub>2</sub> スコア 3 点以上、がん患者など）の患者に対するワルファリン療法では、年齢 70 歳以上では 1.6～2.6、年齢 70 歳未満では 2.0～3.0 で管理する。ただし、年齢 70 歳以上でも出血リスクを勘案しつつ、なるべく INR 2.0 以上で管理する <sup>350-352)</sup>	IIa	B	B	IVa
DOAC 投与前後の凝固検査				
DOAC 投与適否の判断、用量設定の判断のために CCr（アピキサパンの用量設定では血清クレアチニン、体重、年齢）を確認する <sup>343, 345, 346)</sup>	I	A	B	II
血液疾患（血友病）や凝固系に異常をきたしやすい患者背景（血液型 O 型など）を考慮して、DOAC 開始前に凝固検査（PT, APTT など）の確認を行う <sup>353, 354)</sup>	IIa	C	B	IVa
DOAC 開始後、少なくとも年に 1 回の採血検査（腎機能、肝機能、ヘモグロビンなど）を行う <sup>19, 327, 355)</sup>	IIa	C	B	V
DOAC 開始後、75 歳以上の患者、あるいはフレイル患者では、少なくとも 6 カ月に 1 回の採血検査（腎機能、肝機能、ヘモグロビンなど）を行う <sup>327)</sup>	IIa	C	C1	VI
DOAC 開始後、CCr < 60 mL/分の患者では、少なくとも X カ月（X = CCr/10）に 1 回の採血検査（腎機能、肝機能、ヘモグロビンなど）を行う <sup>327)</sup>	IIa	C	C1	VI

\*：予後改善の観点からは TTR 60% 以上、DOAC と同等以上の医療効果を得る観点からは TTR 65～90% 以上（比較対象の DOAC により異なる）との報告<sup>355a)</sup>もあるが、これらは TTR 100% を目指した結果の最低限の許容範囲の目安と考えるべきである。

念され、添付文書上はワルファリン投与が原則禁忌となっている点に注意を要する<sup>360)</sup>。すなわち、重度の腎機能障害を認める患者では、使用に際して抗凝固薬投与の必要性（塞栓症を予防する効果が、大出血発生リスクによって相殺される可能性がある<sup>361)</sup>）を十分に検討する必要がある。

### c. 維持透析導入後の場合

維持透析導入後の患者においても安易なワルファリン治療は行わないことが望ましい。透析患者にワルファリンを投与することは、出血を増やすのみならず、塞栓症をも増やす可能性が指摘されている。そのため、日本透析医学会では、維持透析導入後の患者に対するワルファリン投与を



原則禁忌としている<sup>362)</sup>。本ガイドラインにおいても、維持透析導入後の患者に対するワルファリン投与は原則禁忌として扱う。ただし、心房細動アブレーション周術期にはワルファリンの使用は一般的であり、また機械弁症例や脳梗塞二次予防など、症例によってはワルファリンを使用せざるを得ない場合もある。かならずしも維持透析症例へのワルファリン投与を妨げるものではない。

#### d. 弁膜疾患の場合

人工弁置換術後（機械弁）やリウマチ性僧帽弁狭窄症などの弁膜症性心房細動については、現時点ではDOACの適応はなく、ワルファリンの使用のみが推奨される<sup>257-260)</sup>。一方、生体弁置換術後については本ガイドラインでは非弁膜症性として扱うが、術後3ヵ月間は洞調律患者でもワルファリンコントロールが推奨されており<sup>359)</sup>、この期間におけるDOACのエビデンスはない。したがって、現時点では生体弁術後3ヵ月間はワルファリン、それ以降はDOACへの切り替えが可能と考えられる。

### 3.2.3

#### どのDOACを用いるかの選択

非弁膜症性心房細動に対するDOACの用量設定基準を表37に示す<sup>363)</sup>。DOAC間の使い分けについては、代謝経路（腎排泄、肝排泄、腸管排泄）や投与回数（1日1回

または、1日2回）などの薬物動態に基づく情報のほか、大規模臨床試験や実臨床データの患者別サブグループ解析から、より有利な薬剤を選ぶという判断基準が複数のレビューとして掲載されている<sup>363-366)</sup>。これらの中には、アジア人サブ解析のデータ<sup>343, 345, 346)</sup>をもとにしたものも含まれている<sup>363)</sup>。ただし、大規模臨床試験に登録された患者の患者背景は薬剤ごとに異なっており、また、実臨床データでは各薬剤が投与される患者の患者背景が異なるため、既存のデータによる間接的な比較から、単純にDOAC間の比較を行うことはできない。

DOACの用法用量はそれぞれの薬物動態の特徴を踏まえ、用法用量を決定するための複数の臨床試験を経て定められた（表37）。各DOACの大規模臨床試験では、これらの用法用量にしたがって投与されたDOACはワルファリンと比較して同等以上の効果と安全性を示した<sup>334)</sup>。さらに、DOACのワルファリンに対する同等以上の効果と安全性は、高齢者と重度腎機能障害患者に対する一部のデータを除けば、ほぼあらゆる患者背景で一貫していることが追認されてきた。したがって、DOAC投与の際には定められた用法用量（表7、表37）の遵守が原則である。

ただし、日本人では海外と比べて減量基準に該当する患者が多く、とりわけ日本人心房細動患者の中で高齢患者や

表36 非弁膜症性心房細動の腎機能に応じた抗凝固療法

		正常腎機能～中等度腎機能障害 (CCr ≥ 30 mL/分)	重度腎機能障害 (CCr < 30 mL/分)		維持透析導入後
			(15 ≤ CCr < 30)	(CCr < 15)	
DOAC	ダビガトラン	投与可能	禁忌	禁忌	禁忌
	リバーロキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	アピキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	エドキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	ワルファリン	投与可能	投与可能	投与可能	原則禁忌

表37 非弁膜症性心房細動に対するDOACの用法・用量設定基準

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
用法・用量	150 mg 1日2回	15 mg 1日1回	5 mg 1日2回	60 mg 1日1回
減量用法・用量	110 mg 1日2回	10 mg 1日1回	2.5 mg 1日2回	30 mg 1日1回
減量基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CCr &lt; 50 mL/分</li> <li>・ P糖蛋白阻害薬</li> <li>・ 年齢 ≥ 70 歳</li> <li>・ 消化管出血既往 (ダビガトランでは減量考慮基準)</li> </ul>	CCr < 50 mL/分	以下の2つ以上に該当： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL</li> <li>・ 年齢 ≥ 80 歳</li> <li>・ 体重 ≤ 60 kg</li> </ul>	以下のいずれかに該当： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CCr &lt; 50 mL/分</li> <li>・ P糖蛋白阻害薬</li> <li>・ 体重 ≤ 60 kg</li> </ul>
腎機能低下による禁忌	CCr < 30 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分



腎機能低下を来した患者を対象に、用量設定の妥当性を検証するエビデンスを積み重ねていくことは今後の課題の一つといえる。日本人高齢心房細動患者（75歳以上）約3,000人を対象としたJ-ELD AF研究<sup>367)</sup>では、添付文書に定められた減量基準を遵守してアピキサバンを投与された通常用量群（1,284人）と減量用量群（1,747人）の間で同等の効果と安全性が示された。

### 3.2.4

#### ワルファリン投与中の凝固検査

ワルファリン投与中は、INRによって強度を評価しながら用量調整を行う。弁膜症性心房細動では、INRは2.0～3.0に管理する。

非弁膜症性心房細動におけるINR管理目標は、高齢者（年齢70歳以上）がINR 1.6～2.6<sup>350)</sup>、若年者（年齢70歳未満）がINR 2.0～3.0とすることが標準と定められてきた。ただ、臨床現場の実状は、出血への懸念から若年者でもINR 1.6～2.6で管理する傾向にあり<sup>304, 368)</sup>、従来のガイドライン<sup>369)</sup>からは逸脱している状況が指摘されてきた。

このような状況の中、全国規模の多施設研究であるJ-RHYTHMレジストリーでは、約8,000人の心房細動患者を対象に至適INRの解析が行われ、これまで高齢者のみに適用してきたINR 1.6～2.6が、高齢者と若年者の区別なく、塞栓症と大出血を最小限とする至適治療域として同定された<sup>347-349)</sup>。

一方で、脳梗塞を発症した日本人心房細動患者を対象として、発症時のINR別に重症度や予後を評価した試験では、脳梗塞発生時の梗塞サイズやNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)、脳梗塞発生後の神経障害の重症度や機能的予後などが、INR 1.6～2.0と弱めに管理されていた患者群では、INR < 1.6の管理不十分の患者群にむしろ近いことが示唆される一方で、INR ≥ 2.0で強めに管理されていた患者群では梗塞容量も小さく、機能的予後も比較的良好であった<sup>351, 352)</sup>。

以上を踏まえ、脳梗塞既往のない一次予防で、かつ比較的低リスク（たとえばCHADS<sub>2</sub>スコア ≤ 2点）の患者に対するワルファリン療法では、年齢によらずINR 1.6～2.6で管理することが妥当と考えられる。なお、INRを1.6～2.6に管理する場合、1.6や1.7をターゲットにするのではなく、なるべく2に近づけることを目指すべきである。

一方で、脳梗塞既往を有する二次予防の患者やきわめて血栓リスクの高い患者（CHADS<sub>2</sub>スコア ≥ 3点、がん患者など）では、出血リスクを勘案しつつ、年齢70歳以上でもINRはなるべく ≥ 2.0に管理し、< 70歳ではINR 3.0の上限を許容してよいと考える。

すなわち、本ガイドラインでは非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリン治療域を、一次予防・血栓低リスク患者と二次予防・血栓高リスク患者を分けて取り扱う。前者に対しては年齢によらずINR 1.6～2.6という治療域をあらたに設定し、後者に対しては年齢 ≥ 70歳でINR 1.6～2.6、< 70歳でINR 2.0～3.0という従来の治療域を踏襲することとする。

ワルファリンを用いる際には、投与期間のうち治療域内にINRがコントロールされた期間の割合を計算したINR至適範囲内時間（TTR）が指標となる<sup>370)</sup>。TTRはなるべく高く保つべきであり、予後改善の観点からはTTR 60%以上<sup>338)</sup>、DOACと同等以上の医療費効果を得る観点からはTTR 65～90%以上（比較対象のDOACにより異なる）との報告もあるが<sup>355a)</sup>、これらはTTR 100%を目指した結果の最低限の許容範囲の目安と考えるべきである。

二次予防患者を対象としたSAMURAI-AFレジストリーでは、INRを治療域にコントロールしているにもかかわらず、脳卒中を発症した患者は脳卒中の再発リスクが約2倍と高かった<sup>372)</sup>。このような場合、癌や抗リン脂質抗体症候群などの易血栓性疾患が背景にあることも念頭に置くべきかもしれない。

### 3.2.5

#### DOAC投与中の凝固検査（表38）

DOACはモニタリング不要の経口抗凝固薬として登場した。そのため、「DOACは投与前後の採血がまったく不要な薬剤」「採血をすることは患者に負担を強いることであり避けるべき」という認識が広まったことは否めない。確かに、大規模臨床試験において、モニタリングをしないDOACがモニタリングによる用量調整を行うワルファリンに対して同等以上の成績を示した<sup>257-260)</sup>。しかし、高齢者や腎機能障害を有する患者など高リスクの患者、あるいは塞栓症や出血イベントを起こした患者などでは、DOAC投与中に凝固検査を確認することが望ましい。

ただし、凝固検査を確認した際にどのように判断するのか、また、どのように対応するのか、といった問題にはまだ十分な解答が与えられていない。判断の難しいケースは、処方経験の豊富な専門家に適宜相談すべきである。

##### a. DOAC開始前の採血

DOACは腎機能によって個別に禁忌の基準が定められている（表36、表37）。さらに、用量設定のために腎機能測定は必須である。また、凝固能を低下させる病態や患者背景（血友病<sup>353)</sup>、肝硬変、血液型O型<sup>354)</sup>などでは投与前から凝固時間延長を認める可能性があり、DOAC投与による過延長のおそれがある）の存在も考慮し、DOAC投与前の抗凝固能も可能な限り確認しておくことが望まし

表 38 DOAC の平均的血中濃度と凝固検査の反応

	ダビガトラン <sup>372a)</sup>	リバーロキサバン <sup>372b)</sup>	アピキサバン <sup>372c)</sup>	エドキサバン <sup>372d)</sup>
心房細動患者における DOAC 投与下血中濃度 90% 区間 (ダビガトランに対しては dTT/ECA, Xa 阻害薬に対して抗 Xa 活性)				
通常用量に対するピーク血中濃度 90% 区間 (ng/mL)	64~443	78.9~585.1	91~321	49.4~345.3
通常用量に対するトラフ血中濃度 90% 区間 (ng/mL)	31~225	2.5~128.7	42~230	4.8~40.7
凝固検査に対する DOAC の影響				
PT	+	+++	+	++
APTT	+++	+	+	+

(Steffel J, et al. 2018<sup>327)</sup>, van Ryn J, et al. 2010<sup>372a)</sup>, Suzuki S, et al. 2017<sup>372b)</sup>, Kowalsk K, et al. 2014<sup>372c)</sup>, Suzuki S, et al. 2019<sup>372d)</sup> を参考に作成)

い。血友病では、凝固因子活性に応じた DOAC 投与可否の判断が求められる<sup>353)</sup>。

### b. DOAC 開始直後の採血

DOAC 開始後の出血性合併症は、開始後 3 ヶ月以内、特に 1 ヶ月以内に多い。したがって、高齢者や消化管出血の既往を有する患者などでは、ヘモグロビンの継時的変化を確認し、出血の徴候を早期に把握することは有用であると考えられる。また、投与初期には、腎機能や肝機能の変動にも注意を払うべきである。

実臨床の心房細動患者に対して測定されたピークとトラフの DOAC 血中濃度の 90% 区間を表 38<sup>327, 372a-372d)</sup> に示す。この 90% 区間を「on therapy range」とよび、至適血中濃度の目安にしようとする考え方が<sup>373, 374)</sup>。この 90% 区間を上回る血中濃度では、出血リスクが高まる可能性がある<sup>375, 376)</sup>。したがって、DOAC の投与開始早期に凝固検査による評価 (直接トロンビン阻害薬は HTI, APTT, 直接 Xa 阻害薬は抗 Xa 活性, PT など) を行い、効果の強度を把握しておくことも、DOAC の安全使用につながる可能性がある。ただし、採血のタイミングによる変動が大きいことに注意を要する。

また、PT については試薬による反応の違いが大きいこと、一部の直接 Xa 阻害薬への反応が乏しい、など課題も多く、現時点では標準的な評価法として推奨することはできない。

### c. DOAC 長期投与

DOAC の投与期間が数年以上の長期に及べば、腎機能は継時的にゆるやかに低下するため<sup>377)</sup>、少なくとも 1 年に 1 回は腎機能の確認を行い、現在の処方薬および設定用量が適切かを再評価することが望ましい<sup>327, 355)</sup>。DOAC の多くは肝代謝でもあるため、肝機能の確認も同時に行うべきであるし、不顕性の消化管出血などを早期に発見する目的でヘモグロビンの同時測定も推奨される。高齢者 (75 歳以

上) では半年に 1 回の採血、さらに、CCr が 60 未満となった患者では、X ヶ月に 1 回の採血 (X = CCr/10) が推奨される<sup>327)</sup>。

## 3.3

### 除細動時の抗凝固療法

症例対照研究によれば除細動に伴う血栓塞栓のリスクは 1~5% と報告されている<sup>378, 379)</sup>。このリスクは、除細動前 3 週間および除細動後 4 週間ワルファリン療法を行うことにより軽減することがいくつかの報告により示されている<sup>380-382)</sup>。臨床的には、48 時間以上持続するか持続時間不明の心房細動にこの方法が適応されている。48 時間未満の心房細動でも左房内血栓や塞栓症が生じ得ることが報告されているが、抗血栓療法の必要性については明らかではない。ただし、除細動前のワルファリン療法は維持量に到達してから 3 週間であり、実際には除細動を行うまでにより長期間を要する。

DOAC は服薬した日からその効果が発現するため、除細動前の服薬期間は 3 週間以上と考えられる。DOAC 大規模臨床試験の post hoc 解析<sup>383-385)</sup>、コホート研究<sup>386)</sup>、前向きランダム比較試験<sup>387-390)</sup>、メタ解析<sup>391-393)</sup> のいずれにおいてもワルファリンと同等の有効性、安全性が確認されている。心房細動発作が狭心症、急性心筋梗塞、ショック、肺水腫などの病態に生じ、血行動態が不安定になるような場合にはただちに除細動を行うべきである (ただし持続が 48 時間以上の場合はヘパリン静注下に行う)。心房細動から洞調律に復帰しても、一時的な左房・左心耳の機能低下 (スタンピング) は続き<sup>394)</sup>、その期間は心房細動の持続期間にもよるが数週間以上に及ぶ。

心房細動・粗動の除細動に関する 32 の試験のメタ解析によると、塞栓症のイベントの 98% は除細動後 10 日以内に生じている<sup>395)</sup>。除細動後の抗血栓療法を 4 週間以上続

けるかどうかについては、心房細動の再発（発作性、無症候性も含めて）と血栓塞栓のリスクを考慮して決めるべきである（図13）。

48時間以上続く心房細動において、経食道心エコー法を用いた除細動戦略と従来法を比較する目的で ACUTE 試験が行われた<sup>396)</sup>。従来法（603人）では経食道エコーを行わず、除細動前3週間および除細動後4週間ワルファリン療法を行った。経食道心エコー群（619人）で血栓のなかった群では、ヘパリン投与後除細動を行い、除細動後4週間のワルファリン療法、血栓が検出された群ではワルファリン療法を3週間行い、経食道心エコー再評価のうえ、血栓がなければ除細動し、その後4週間のワルファリン療法を行った。その結果、除細動までの日数は、経食道心エコー群で有意に短縮された（平均3.0日 vs. 30.6日）。一方、8週間後の除細動成功率、塞栓症発症率、大出血発症率に差はなく、両群とも満足できる治療法と考えられた。したがって、経食道心エコーを用いた除細動戦略は従来法と同様、受け入れられる治療法の1つであることが示された<sup>396)</sup>。

DOACの前向きランダム比較試験（X-VerT, ENSURE-AF, XANTUS, EMANATE）でもこの方法を含んだプロトコルが組まれ、その有効性、安全性が確認されている<sup>387-390)</sup>。なお、48時間以内であっても脳梗塞のリスクがきわめて高い症例では経食道心エコーを考慮する。

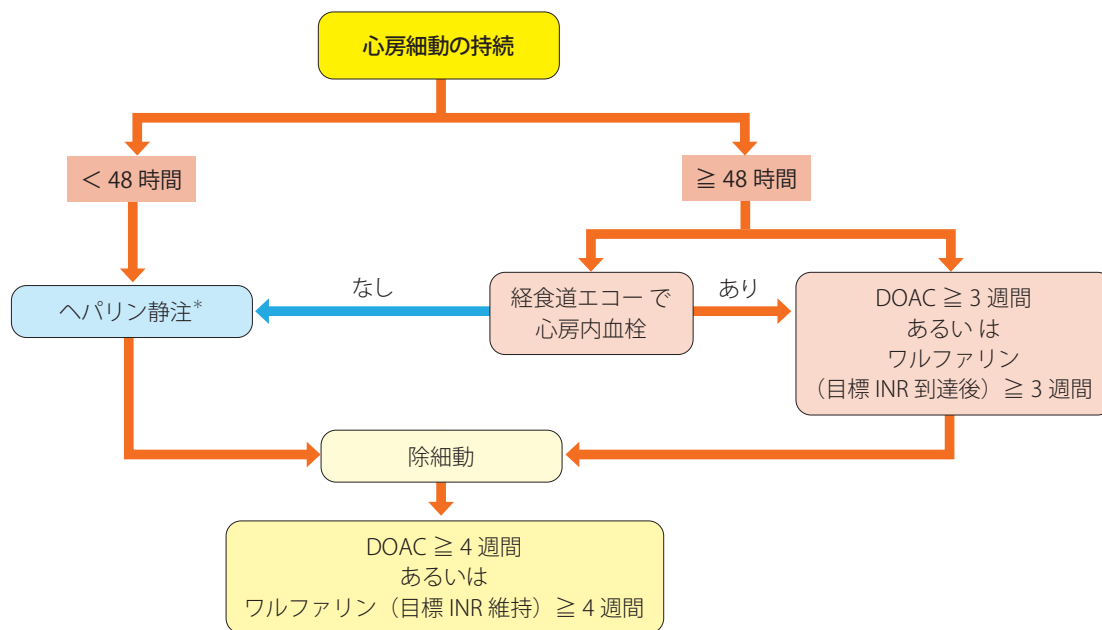
心房粗動の洞調律化時にも脳梗塞や全身性塞栓症の合併が報告されており<sup>397, 398)</sup>、心房細動と同様、洞調律化前後のワルファリンあるいはDOAC療法を行うべきである。

### 3.4

## 周術期（抜歯，消化管内視鏡，外科手術など）の抗凝固療法

抗凝固薬服用中の患者が、観血的検査や処置、治療（以降、観血的手技とよぶ）を受ける機会が多い。観血的手技を考慮している診療科においては、周術期に抗凝固薬の一時休薬を行うかどうかの判断が必要となる。その際には、各患者における血栓塞栓症リスク、使用している抗凝固薬の種類、観血的手技の出血リスクなどの複数の要因を考慮して、患者ごとにその都度判断を下さなければならない。観血的手技を行う医師は、抗凝固薬を投与している診療科や医療機関に対し、一時休薬の可否について確認することが勧められる。また、一時休薬に際しては一定の血栓塞栓症発症リスクが生じるので、観血的手技を行う医師は、患者にそのリスクを説明して休薬の同意を取得することが望ましい。

各診療科領域における観血的手技の出血リスクについての分類を、表39に示す。基本的スタンスとして、血栓塞栓症イベントを防ぐために、特に直達止血の可能な観血的手技に関しては、できるだけ休薬しないことを重視する。



\*：ヘパリン投与については、通常2,000～5,000単位を静注する（ただし投与量についてのエビデンスレベルは低い）。48時間以内の心房細動で除細動時に十分な経口抗凝固療法が行われていない場合、除細動後すみやかに抗凝固作用を発揮するDOACを原則として選択する

図13 除細動時の経口抗凝固療法の推奨期間



また、休薬を要する観血的手技に関しても、休薬期間は最小限とし、止血が確認できれば可及的すみやかに抗凝固薬を再開する。表 39 に示す分類は、あくまでも標準的な観血的手技のケースを想定したものであり、たとえば出血低リスク手技に分類される観血的手技であっても、症例によっては出血リスクが高く休薬を要するケースが存在することに留意する。また、本項の記載内容は待機的な観血的手技が対象であり、緊急手術には適応されない。

観血的手技施行時の抗凝固療法の推奨とエビデンスレベルを表 40 に示す。

### 3.4.1

#### 抜歯

抗凝固薬継続下での抜歯の安全性に関しては複数のランダム化比較試験 (RCT)<sup>399-402</sup> や観察研究、メタ解析<sup>403</sup> が報告されている。メタ解析の結果、抗凝固薬継続は、一時休薬と比較して、臨床的に問題となる出血や小出血は有意に増加しなかったと報告されている。一方、抜歯時にワルファリンを休薬すると約 1% に重篤な脳梗塞を発症し、死亡例も報告されている<sup>404</sup> ことから、ワルファリンを継続したまま抜歯することが望ましい。

DOAC に関するエビデンスは少ない。RE-LY 試験のサブ解析において、抜歯を含む観血的手技前にダビガトランを休薬した時、脳梗塞・全身性塞栓症は、ワルファリンと同等の 0.5% に発症することが報告されている<sup>405</sup>。また、DOAC 128 人 (内服 6~7 時間後に抜歯) とワルファリン 262 人の抗凝固薬継続下での抜歯時の後出血発症率が比較され、両方で統計学的に有意差がない [4 人 (3.1%) vs. 23 人 (8.8%)] ことがわが国から報告されており<sup>406</sup>、DOAC 療法中もワルファリンに準じて継続下での抜歯が望ましいと考えられる。

### 3.4.2

#### 内視鏡

心房細動患者において内視鏡処置時にワルファリンを休薬した場合、約 1% で脳卒中を発症したことが報告されている<sup>407</sup>。前向き観察研究では、内視鏡に関連した出血は、ワルファリンを休薬した場合と継続した場合では統計学的有意差を認めなかったことが報告されている<sup>408, 409</sup>。内視鏡による観察のみであれば抗凝固薬継続下でも施行可能であり、内視鏡的粘膜生検もワルファリン継続下で安全に行えるとされている<sup>410, 411</sup> が、エビデンスは乏しいのが現状である。出血高リスクの消化管内視鏡において、抗凝固薬を休薬しヘパリン置換を行うと出血が増加することが示されている<sup>412, 413</sup>。

2012 年日本消化器内視鏡学会の「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」<sup>414, 415</sup> が作成され、

表 39 心房細動患者の抗凝固療法における出血リスクからみた観血的手技の分類

<p><b>【出血低リスク手技】 (原則として抗凝固薬の休薬不要)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 歯科手術 [抜歯, 切開排膿, 歯周外科手術, インプラントなど]</li> <li>・ 白内障手術</li> <li>・ 通常消化管内視鏡 [上部・下部消化管内視鏡, カプセル内視鏡, 内視鏡的逆行性膵胆管造影など]</li> <li>・ 体表面手術 [膿瘍切開, 皮膚科手術など]</li> <li>・ 乳腺針生検, マンモトーム生検</li> </ul>
<p><b>【出血中リスク手技】 (抗凝固薬の休薬を可能なら避ける)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出血低危険度の消化管内視鏡 [バルーン内視鏡, 膵管・胆管ステント留置, 内視鏡的乳頭バルーン拡張術など]</li> <li>・ 内視鏡的粘膜生検</li> <li>・ 経会陰前立腺生検</li> <li>・ 経尿道の手術 [膀胱生検, 膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt), 前立腺レーザー手術, 尿管碎石術など]</li> <li>・ 経皮的腎臓造設術</li> <li>・ 緑内障, 硝子体手術</li> <li>・ 関節鏡視下手術</li> <li>・ 乳腺切除生検・良性腫瘍切除</li> <li>・ 耳科手術・鼻科手術・咽頭喉頭手術・頭頸部手術</li> <li>・ 心臓デバイス植込手術</li> <li>・ 血管造影, 血管内手術</li> <li>・ 心臓電気生理学的検査, アブレーション (心房細動アブレーションは除く)</li> </ul>
<p><b>【出血高リスク手技】 (原則として抗凝固薬の休薬が必要)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出血高危険度の消化管内視鏡 [ポリペクトミー, 内視鏡下粘膜下層剥離術 (ESD), 内視鏡的十二指腸乳頭切除術, 内視鏡的食道・胃静脈瘤治療, 超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) など]</li> <li>・ 気管支鏡下生検</li> <li>・ 硬膜外麻酔, 脊髄くも膜下麻酔</li> <li>・ 開頭術・脊椎脊椎手術</li> <li>・ 頸動脈内膜剥離術</li> <li>・ 胸部外科手術 (胸腔鏡を含む)</li> <li>・ 腹部・骨盤内臓手術 (腹腔鏡を含む)</li> <li>・ 乳癌手術</li> <li>・ 整形外科手術</li> <li>・ 頭頸部癌再建手術</li> <li>・ 下肢動脈バイパス術</li> <li>・ 肝生検</li> <li>・ 腎生検</li> <li>・ 経直腸前立腺生検</li> <li>・ 経尿道的前立腺切除術 (TUR-P)</li> <li>・ 体外衝撃波結石破砕術 (ESWL)</li> <li>・ 経皮的腎臓石術</li> </ul>
<p><b>【出血・塞栓症高リスク手技】 (抗凝固薬の継続ないし短期休薬)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心房細動アブレーション</li> </ul>

表 40 心房細動患者における観血的手技施行時の抗凝固療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
出血低リスク手技での抗凝固薬継続	I	A	A	I
抜歯時の、至適治療域に管理されたワルファリン継続	I	A	A	I
抜歯時の DOAC 継続	IIa	C	C1	VI
出血中リスク手技での抗凝固薬継続	IIa	C	C1	VI
心臓デバイス植込手術時の、至適治療域に管理されたワルファリン継続	IIa	B	B	II
心臓デバイス植込手術時の DOAC 継続	IIa	C	C1	IVa
出血低リスクまでの消化器内視鏡時の、至適治療域に管理されたワルファリン継続	IIa	B	C1	IVa
血中濃度がピークの時間帯を避けた出血低危険度までの消化器内視鏡時の DOAC 継続	IIa	C	C1	IVa
出血が起こった場合に対処が困難な出血低・中リスク手技での抗凝固薬休薬	IIa	C	C1	VI
出血高リスク手技での抗凝固薬休薬	IIa	C	C1	VI
ワルファリン休薬時のヘパリン置換	IIb	B	C2	II
DOAC 休薬時のヘパリン置換	IIb	B	C2	IVa
出血高リスクの消化器内視鏡時のワルファリン休薬、もしくは至適治療域に管理されたワルファリン継続	IIa	C	C1	IVb
出血高リスクの消化器内視鏡時の、処置当日の朝 DOAC 休薬と翌朝からの再開	IIa	C	C1	VI
持続性心房細動や高リスク例（CHADS <sub>2</sub> スコア 2 点以上）での心房細動アブレーション 3 週間以上前からの、ワルファリンあるいは DOAC 継続	IIa	C	C1	VI
心房細動アブレーション施行時のワルファリンまたはダビガトラン継続	I	A	A	I
心房細動アブレーション施行時のリバーロキサバンまたはアピキサバンまたはエドキサバン継続	IIa	B	B	II
心房細動アブレーション施行直前の DOAC の 1～2 回の休薬	IIa	B	B	II

2017 年に DOAC を含めた追補<sup>416,417)</sup> が発表されている。出血リスクにより①通常消化器内視鏡（観察など）、②内視鏡的粘膜生検（超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く）、③出血低リスクの消化器内視鏡、④出血高リスクの消化器内

視鏡の 4 つに分類している。①はワルファリン・DOAC ともに休薬不要とされる。②、③も休薬不要であるが、ワルファリンの場合は INR が通常の治療域であることを確認して施行、DOAC の場合は血中濃度がピークの時間帯を避



けたうえで施行する。④については、ワルファリンはINRが通常の治療域であることを確認して施行、または3～5日間の休薬とヘパリン置換が推奨され、DOACについては当日休薬し、翌日朝から再開、が推奨されている。

### 3.4.3 外科手術

出血高リスクの大手術の場合、従来はエビデンスがないにも関わらず、ワルファリンを休薬しヘパリン置換を経験的に行っていた<sup>418, 419)</sup>。しかし、ワルファリンを服用している心房細動患者を、手術・処置に際しワルファリンを休薬しヘパリン置換を行う群と、ヘパリン置換を行わない群を比較するRCT (BRIDGE試験)<sup>420)</sup>が行われ、血栓塞栓症発症率は非ヘパリン置換群0.4%、ヘパリン置換群0.3%と非ヘパリン置換群の非劣性が示され、大出血発症率はそれぞれ1.3%、3.2%と、非ヘパリン置換群で有意に少なかった。同様の観察研究の報告<sup>421, 422)</sup>もあり、一般的にはワルファリンの休薬を要する出血高リスクの外科的手術・処置の際には、ヘパリン置換は不要と考えられる。

しかし、機械弁、リウマチ性僧帽弁狭窄といった弁膜症性心房細動でワルファリンを使用している患者や、血栓塞栓症リスクが非常に高い非弁膜症性心房細動患者(3ヵ月以内の脳梗塞の既往がある、CHADS<sub>2</sub>スコアが非常に高いなど)においてはヘパリン置換を考慮すべきである。ヘパリン置換が有益であると期待されるのは、CHADS<sub>2</sub>スコアが4点以上かつHAS-BLEDスコアが2点以下の患者に限る、と最近報告されている<sup>423)</sup>。

DOACの場合、それぞれの国際多施設共同第III相試験において周術期イベントに関する論文が発表されており<sup>405, 424-426)</sup>、メタ解析においてDOACはワルファリンにくらべ、術後30日の転帰は血栓塞栓症、大出血、小出血、全死亡において同等の成績であることが報告されている<sup>427)</sup>。

出血高リスクの大手術において、DOACを48時間以上前より休薬することが推奨されている<sup>327)</sup>。ダビガトランのみ腎機能によりCCr $\geq$ 80 mL/分であれば48時間以上前、同50～79 mL/分では72時間以上前、同30～49 mL/分で96時間以上前に休薬するのが望ましいとされている。

一方、周術期におけるDOACの休薬に伴うヘパリン置換は推奨されていない<sup>327)</sup>。RE-LY試験のサブ解析において、ダビガトランを休薬しヘパリン置換を行った群は、ヘパリン置換を行わなかった群とくらべ大出血が有意に増加したが、血栓塞栓症は有意差が認められなかった<sup>428)</sup>。一般的にはDOAC休薬期間でのヘパリン置換は不要だが、上記のような血栓塞栓症リスクが非常に高い非弁膜症性心房細動患者では、ヘパリン置換を考慮してもよいと考えられる。

### 3.4.4 心臓デバイス植込手術

ペースメーカーや植込み型除細動器など心臓デバイスの植込手術の際、ワルファリン継続、あるいは休薬しヘパリン置換を行うかに関して、2つのRCTが発表されている<sup>429, 430)</sup>。いずれもヘパリン置換群において、デバイスポケット内の血腫などの出血性合併例が増加し、血栓塞栓症イベントは有意差がなかった。さらに、ポケット血腫はその後のデバイス感染に有意に関連していたことが報告されている<sup>431)</sup>。

DOACに関しては不明な点が多いが、DOAC継続下での心臓デバイスの植込手術において、有意な出血リスクの上昇は認められなかったとするいくつかの観察研究が報告されている<sup>432-434)</sup>。

### 3.4.5 心房細動アブレーション

心房細動アブレーションは、出血リスクと血栓塞栓症リスクがともに高いことが特徴であり、周術期の適切な抗凝固療法がきわめて重要である。心房細動アブレーションの大規模観察研究<sup>435-438)</sup>において、出血性合併症の中で発症率が高いものとして、心タンポナーデは1.2～2.5%、穿刺部トラブルは0.9～1.5%と報告されている。わが国で実施されたJ-CARAFレジストリー8,319人の解析<sup>439)</sup>でも同様の発生率であり、今後、治療技術が進歩しても出血イベントは注意すべき合併症である。一方で、左心系アプローチを要するアブレーションでは血栓塞栓症リスクも上昇し、周術期の脳梗塞は0.1～0.3%に生じる<sup>435-438)</sup>ため、周術期の抗凝固療法の適切な管理は重要な課題である。

近年の国際的なエキスパート・コンセンサス<sup>440)</sup>では、ワルファリンは中断せずに継続のままで治療することが推奨されている。RCT (COMPARE試験<sup>441)</sup>)において、塞栓症だけでなく、出血性合併症発生率も低下することが証明されたためである。

DOACについても、ワルファリン継続下を対照群としたRCT (ダビガトラン: RE-CIRCUIT試験<sup>442)</sup>、リバーロキサバン: VENTURE-AF試験<sup>443)</sup>、アピキサバン: AXAFA-AFNET 5試験<sup>444)</sup>、エドキサバン: ELIMINATE-AF試験<sup>445)</sup>)によって、データが集積してきている。いずれの試験でもDOACを休薬せずに(uninterrupted)周術期に継続した場合も、塞栓症と出血イベントを検討した効果と安全性はワルファリンと同等以上であることが示されている。しかしながら、いずれも症例数が少なく、各DOACの半減期や治療開始前で最後に内服したのが何時間前になるか、など試験デザインに違いがあることには留意する必要がある。

DOACを術直前に1～2回短期休薬 (minimally interrupted) した場合のデータは限られている。わが国で、ダビガトラン短期休薬とワルファリン継続を比較したRCT (ABRIDGE-J試験) が行われ、塞栓症は同等だが、出血はワルファリン継続群で多かった<sup>446)</sup>。さらに、DOAC 4種の継続と短期休薬を比較したわが国の単施設のRCTでは、いずれのDOACにおいても塞栓症や出血イベントに有意差がなく<sup>447)</sup>、短期休薬が許容できることが示されている。また最近、九州地方の多施設研究 (KYU-RABLE試験)<sup>447a)</sup> から、周術期のエドキサバン継続投与 (術当日のみ術直後に内服) は、有効かつ安全であることが示された。

アブレーション周術期のDOACの選択や、休薬の有無やその期間については、個々の症例の塞栓リスクと出血リスク、各薬剤の代謝排泄経路の違い、さらに、ダビガトランに対する特異的中和薬イダルシズマブ<sup>329)</sup> や、第Xa因子阻害薬に対する中和薬アンデキサネット アルファ<sup>448)</sup> が使用可能な状況かどうか、などさまざまな要素を考慮して判断することが重要である。不整脈非薬物治療ガイドライン<sup>3)</sup> もあわせて参照されたい。

### 3.5

## 虚血性心疾患合併心房細動の抗血栓療法

### 3.5.1

#### 虚血性心疾患合併心房細動に関するRCT

心房細動患者における虚血性心疾患の合併ならびに虚血性心疾患における心房細動の合併は、わが国の報告を含め8～15%と比較的高く、実臨床でもそのような症例にしばしば遭遇する<sup>304, 305, 358, 449, 450)</sup>。日本循環器学会の急性冠動脈ガイドライン (2018年改訂版)<sup>451)</sup>、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改定版) では<sup>452)</sup>、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 患者への低用量アスピリンとP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬との併用 (DAPT) は推奨クラスI/エビデンスレベルAとされている。したがって、心筋梗塞にさらに心房細動を合併した症例には、DAPTに経口抗凝固薬を加えたいわゆる3剤併用療法となる。

しかしながら、抗凝固薬の服用は、2019年に発表されたARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) 評価基準の高出血リスク (HBR) では、年率4%以上で出血性イベントを発症するHBR患者に該当する<sup>453)</sup>。このようなHBR患者に対する抗血小板薬の併用は大幅な出血リスクの上昇があるため、優れたステントデバイスや複数の抗血栓薬が登場した現在では、出血リスクの低減に主軸をおいた管理が世界的な潮流となっている。

まず、ワルファリン投与患者の多剤併用による出血イベ

ント増加を回避すべく2013年に公表されたWOEST試験<sup>454)</sup>は、PCI施行患者で抗凝固療法が必要な患者に対して、クロピドグレル+ワルファリンの2剤併用療法は3剤併用療法と比較して、1年間でのステント血栓症を中心とした血栓症を増加させずに、出血性イベントを減少させたことを報告した。さらに安定型冠動脈疾患患者を対象にしたデンマークのレジストリー研究<sup>455)</sup>では、2剤併用療法よりもワルファリン単剤が有効性と安全性を上回る可能性を示唆した。

わが国において、PCI後1年以上経過した安定型冠動脈疾患患者に対するワルファリンを主体にした経口抗凝固薬単独療法 (一部DOAC含む) の有用性を検討したRCT (OAC-ALONE)<sup>456)</sup>が行われ、抗凝固薬単独療法は2剤併用療法と比較し、血栓症、出血の発現頻度に差はなく、デンマークのレジストリー研究<sup>455)</sup>を支持する結果が示された。

しかし近年、DOACがワルファリンに代わって急速に普及しており<sup>358)</sup>、心房細動合併PCI患者に対するDOACのエビデンスが次々に報告された。PIONEER AF-PCI試験<sup>457)</sup>では、P2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬とリバーロキサバン15mg 1日1回を用いた2剤併用療法と3剤併用療法はわが国での非承認用量 (2.5mg 1日2回) であるが、いずれもワルファリンを用いた3剤併用療法と比較し、有効性イベントは同等であり、出血イベントを抑制した。またダビガトランを使用したRE-DUAL PCI<sup>458)</sup>では、心房細動合併PCI患者に対するP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬 (クロピドグレルもしくはチカグレロル) との2剤併用療法で、ワルファリンを含めた3剤併用療法よりも、出血リスクを抑えられることが示された。AUGUSTUS試験<sup>459)</sup>では、心房細動合併PCI患者に対するアピキサバンとP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬との2剤併用療法は、ワルファリンとP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬の2剤併用療法やワルファリンとDAPTを併用する3剤併用療法よりも、血栓リスクを上昇させることなく、出血リスクを抑えることが示された。さらにENTRUST-AF PCI試験<sup>460)</sup>においても、心房細動合併PCI患者に対するエドキサバンとP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬との2剤併用療法は、ワルファリンとDAPTを併用した3剤併用療法と比較し出血リスクは低い傾向であった。

このように、冠動脈心疾患に対するPCI後のDOACを用いた2剤併用療法の選択が確立されたものの、これらの試験は観察期間が1年以内のエンドポイントを評価している。1年以降の慢性期におけるDOAC単独療法の可能性について、わが国でAFIRE試験<sup>461)</sup>が行われた。リバーロキサバン単剤がリバーロキサバン+抗血小板薬単剤の2剤併用療法と比較して出血イベントや総死亡を減少させた

ため、この試験は早期終了された。また、死亡、脳卒中、塞栓症、心筋梗塞、緊急血行再建の虚血イベントを28%抑制し、非劣性を示しただけではなく、有意にイベントが減少した。このようにDOACにおいてもデンマークのレジストリー研究<sup>455)</sup>やOAC-ALONE試験<sup>456)</sup>を支持する結果がわが国で示されている。

一方、3剤併用療法から2剤併用療法へ減量期間の短縮の可能性を模索したISAR-TRIPLE試験<sup>462)</sup>では、PCI後、アスピリン+クロピドグレルのDAPTに経口抗凝固薬を加えた3剤併用療法を6週間で2剤併用療法に減量しても、6ヵ月で2剤併用療法としても、安全性において差はなかった。しかしながら、WOEST試験<sup>454)</sup>、前出の4つの心房細動合併PCI患者におけるDOAC臨床試験において<sup>457-460)</sup>、DOAC群はアスピリンを周術期(AUGUSTUSが最長で2週間)以降は中止するプロトコルとなっており、アスピリンの早期中止による2剤併用療法の妥当性が実証されている。また、メタ解析においても、出血減少の観点からアスピリンは周術期の数日以内とすべきと結論されている<sup>463, 464)</sup>。これらより、本ガイドラインでは、PCI周術期以降早期(2週間以内)の抗凝固薬とクロピドグレルの2剤併用療法への減量を推奨した(図14)。

なおWOEST試験<sup>454)</sup>、PIONEER AF-PCI試験<sup>457)</sup>、RE-DUAL PCI試験<sup>458)</sup>、デンマークのレジストリー<sup>455)</sup>の報告を踏まえ、現行の欧州のガイドラインでは<sup>19, 327, 465)</sup>、出血リスクの高い症例では、PCI周術期後より、クロピドグレルと経口抗凝固薬の2剤併用療法の選択が推奨され、北米のガイドラインでは同治療が標準治療になっている<sup>466)</sup>。

### 3.5.2 抗血栓療法の薬剤選択および投与期間

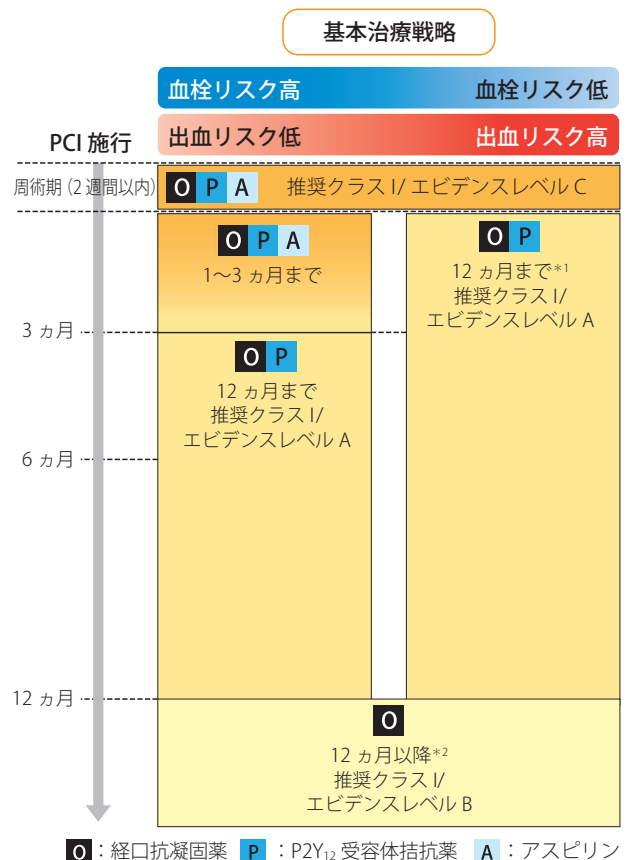
前出の臨床試験や、欧州や北米の急性冠症候群(ACS)合併あるいはPCI施行後の心房細動患者における抗血栓薬使用のガイドラインをふまえて、抗血栓療法の薬剤選択および投与期間についてのステップを図14、表41<sup>257-260, 452, 454-464, 467-472)</sup>に示す。

まず、経口抗凝固薬を投与された心房細動患者でPCIを施行する際は、アスピリンとP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬によるDAPTを開始し、周術期は3剤併用療法とする(推奨クラスI/エビデンスレベルC)<sup>19, 327, 451, 452, 465, 466)</sup>。その際にはプロトンポンプ阻害薬の投与を推奨する(推奨クラスI/エビデンスレベルB)<sup>19, 327, 451, 467-469)</sup>。抗血小板作用の強いプラスグレル(海外用量10mg)およびチカグレロルは出血性合併症を助長する可能性がある<sup>473-475)</sup>。しかしながら、わが国ではプラスグレルは低用量(3.75mg)に設定されており、海外と同様に扱うことはできないため、現状を踏

まえその使用は許容される。

PCI後、血栓リスクと出血リスクのバランスを評価したうえで、標準治療は周術期(2週間)以降アスピリンを中止し、P2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬との2剤併用療法とする(推奨クラスI/エビデンスレベルA)<sup>327, 452, 466)</sup>。

前出のDOACを用いた心房細動合併PCI患者の臨床試験<sup>457-460)</sup>ではすべてACS患者が半数以上含まれており、いずれもサブ解析で安定冠動脈疾患患者と同様にDOACとクロピドグレルの2剤投与の結果が良好であったため、ACS患者においてもこの標準治療を推奨する。ただしステント血栓症については有意差がないものの数値的にはアスピリン中止群で多いことがサブ解析で発表されており、ステント血栓症のリスクがきわめて高い場合には注意を要する<sup>476)</sup>。したがって、本ガイドラインでは、表42に示すような特に血栓リスクがきわめて高いと判断された患者に限



\*1: 出血リスクが非常に高い患者は、2剤併用療法の期間を6ヵ月に短縮することを考慮

\*2: 血栓リスクが非常に高い患者は、12ヵ月以上の抗凝固薬とアスピリンあるいはP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬の2剤併用療法の継続を考慮

図14 虚血性心疾患合併心房細動に対する抗血栓療法の推奨期間



表 41 虚血性心疾患合併心房細動に対する抗血栓療法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
冠動脈ステント留置患者に対する周術期の抗凝固薬とアスピリンと P2Y <sub>12</sub> 受容体拮抗薬の 3 剤併用療法	I	C	B	IVa
抗血小板薬内服時のプロトンポンプ阻害薬の併用 <sup>467-469)</sup>	I	B	B	II
冠動脈ステント留置患者に対する周術期（2 週間以内）以降の、抗凝固薬と P2Y <sub>12</sub> 受容体拮抗薬との 2 剤併用療法 <sup>454, 457-480, 463, 464)</sup>	I	A	A	I
慢性期（1 年以降の）の心筋梗塞患者 / 冠動脈ステント留置患者 / CABG 施行患者および冠血行再建を受けていない冠動脈疾患患者に対する抗凝固薬 <sup>*1</sup> の単剤投与 <sup>455, 456, 461)</sup>	I	B	B	II
冠動脈ステント留置患者に対するワルファリンではなく DOAC での抗凝固療法 <sup>257-260, 459, 470-472)</sup>	I	A	A	I
抗血小板薬併用の際の脳卒中予防効果が証明されている用量での DOAC 投与 <sup>457-460)</sup>	IIa	A	B	II
抗血小板薬併用の際のワルファリンは、TTR を 65% 以上で INR を低め（2.0～2.5） <sup>*2</sup> に設定 <sup>457-480, 462)</sup>	IIb	C	C1	IVb
出血リスクが高い患者に対する 1 ヶ月以上の 3 剤併用療法 <sup>452, 454-461)</sup>	III	B	B	II

\*1：エビデンスとして示されているのはリバーロキサバンのみ

\*2：70 歳以上は INR 1.6～2.5

り、3 剤併用療法を医師の裁量で 1～3 ヶ月まで延長可能とする<sup>327, 466)</sup>。

一方、出血リスクが高いと判断された患者では、3 剤併用療法は 1 ヶ月以上継続すべきではない（推奨クラス III / エビデンスレベル B）<sup>327, 452, 466)</sup>。いずれの場合も 1 年以上経過した場合は、AFIRE 試験、OAC-ALONE 試験の結果、デンマークのレジストリーの結果を踏まえ、出血リスクの高いわが国においては OAC 単剤を標準治療とする（推奨クラス I / エビデンスレベル B）<sup>327, 452, 455, 456, 461, 465, 466)</sup>。ただし、表 42<sup>476a)</sup> に合致する血栓リスクの高い患者は、12 ヶ月以上の OAC とアスピリンあるいは P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬の 2 剤併用療法の継続を考慮する<sup>19, 327, 452, 465, 466)</sup>。

出血リスクが非常に高い患者は、2 剤併用療法の期間を 6 ヶ月に短縮することを考慮する<sup>452, 465, 466)</sup>。抗血小板薬併用の際の DOAC の有効性、安全性に関しては、4 つの DOAC の第 3 相大規模 RCT<sup>257-260)</sup> で安定型冠動脈疾患患者が 1/3、ACS の既往が 15～20% 含まれており、これらの患者において DOAC の効果と安全性は一貫していた。データベース研究やわが国の観察研究やメタ解析においても、同様の傾向が示されている<sup>470-472)</sup>。

さらに AUGUSTUS 試験<sup>459)</sup> では、P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬内服中の心房細動合併 PCI 患者で、アピキサバンはワルファリンと同等の有効性、安全性においては優越性を示し

表 42 血栓高リスクを有する患者の特徴

冠動脈ステント血栓症危険因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 第 1 世代 DES</li> <li>・ 3 本以上のステント留置</li> <li>・ 3 病変以上の治療</li> <li>・ 分岐部病変 2 ステント</li> <li>・ 総ステント長 &gt; 60 mm</li> <li>・ 伏在静脈グラフトに対するステント</li> <li>・ 抗血小板薬 2 剤併用下におけるステント血栓症の既往</li> <li>・ 小血管のステント留置</li> </ul>
血栓イベント危険因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現在の喫煙習慣</li> <li>・ PCI/CABG の既往</li> <li>・ 末梢血管疾患</li> <li>・ 心不全</li> <li>・ 高齢</li> <li>・ 貧血</li> <li>・ 心房細動</li> </ul>
冠動脈ステント血栓症・血栓イベントリスクに共通する因子
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ACS</li> <li>・ 慢性腎臓病（糸球体濾過量高度低下）</li> <li>・ 慢性完全閉塞病変</li> <li>・ 糖尿病合併</li> </ul>

（日本循環器学会、2020<sup>476a)</sup> より作表）

たことから、禁忌でない限り DOAC が推奨される（推奨クラス I/エビデンスレベル A）<sup>452, 465, 466</sup>。

抗血小板薬併用の際の DOAC の用量は、脳卒中予防効果が証明されている用量が望ましい（推奨クラス IIa/エビデンスレベル A）<sup>457-460</sup>。ワルファリンを選択した場合は、至適 INR を 2.0 ~ 3.0 に設定していた前出の 4 つの心房細動合併 PCI 患者の臨床試験<sup>457-460</sup>、ISAR-TRIPLE 試験<sup>462</sup> の出血イベント発生率が高かったことから、TTR を 65% 以上、INR を低めに設定すべきである（推奨クラス IIb/エビデンスレベル C）。

### 3.6

## 出血時の対応（止血・中和薬など）

わが国で抗血栓療法中の患者 4,009 人を登録して行われ

た観察研究によれば、抗血小板薬単独、複数の抗血小板薬、ワルファリン療法およびワルファリンと抗血小板薬の併用における大出血の発症率は、それぞれ 1.2%/年、2.0%/年、2.1%/年、3.6%/年、頭蓋内出血の発症率はそれぞれ 0.3%/年、0.6%/年、0.6%/年、1.0%/年であった<sup>324</sup>。抗血栓療法中は一定の頻度で重篤な出血が起こり得ること、抗血栓薬を併用するとそのリスクが高まることを認識するとともに、出血時の対応が求められる（図 15、表 43）。

軽度の出血の場合は安易に休薬することなく、適切な抗血栓療法の継続を考慮する。中等度から重篤な出血ではクラス I として抗血栓薬の中止、止血処置、適切な点滴による循環動態の安定化、および脳内出血やくも膜下出血時には十分な降圧を図る<sup>477-479</sup>。

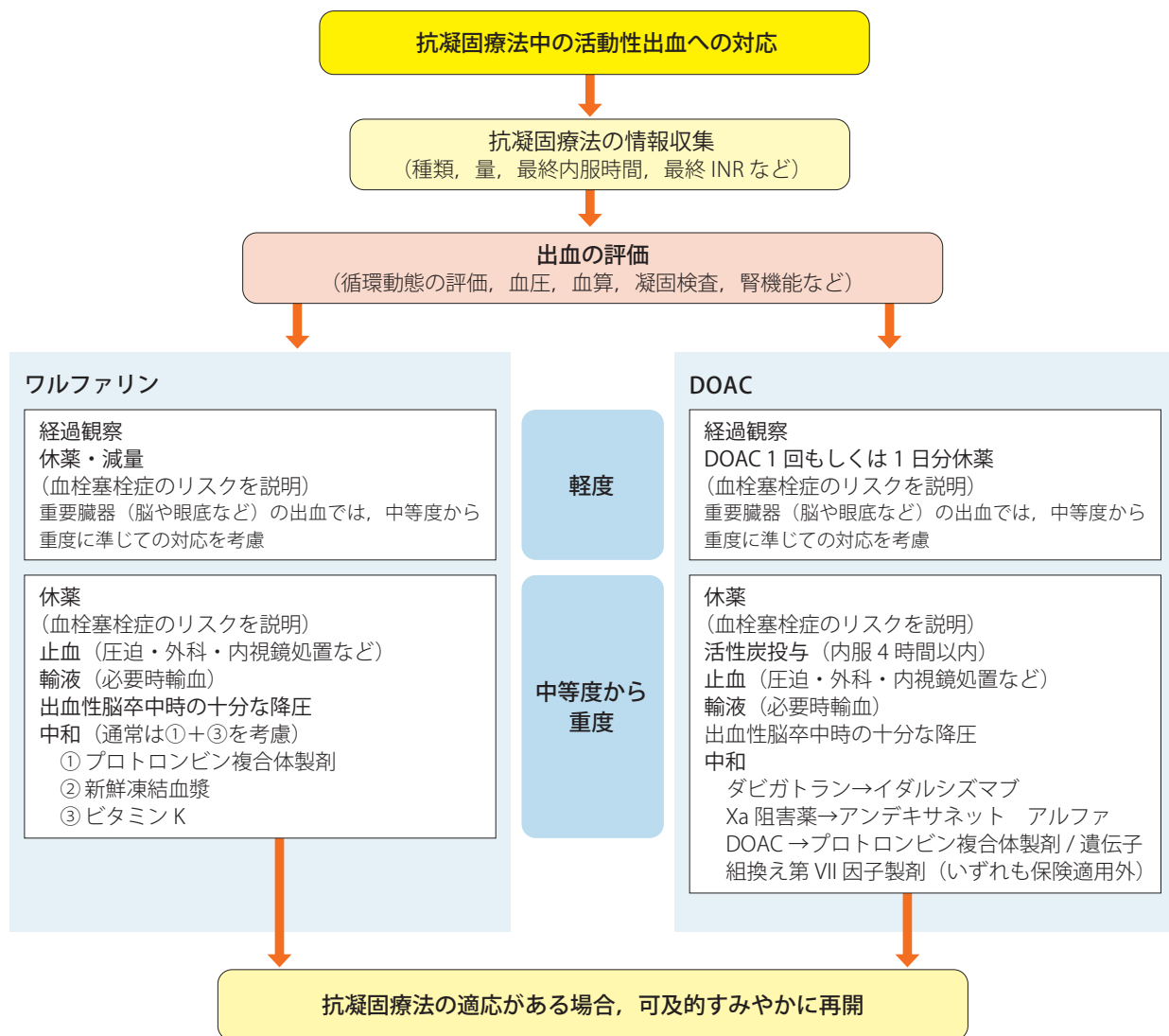


図 15 心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対応



表 43 心房細動患者における抗凝固療法中の出血時の対応に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
一般の救急処置	I	C	B	VI
出血性脳卒中時の十分な降圧	I	A	A	I
ワルファリン療法中の出血性合併症の重症度に応じたワルファリン減量～中止と必要に応じたビタミン K 投与	I	C	B	III
早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合のプロトロンビン複合体製剤の投与	I	A	B	II
早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿の投与	I	B	B	III
ワルファリンの効果を是正する場合、プロトロンビン複合体製剤によって是正された INR の再上昇を避けるための、プロトロンビン複合体製剤とビタミン K 併用投与	I	B	B	III
ヘパリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたヘパリン減量や中止、および硫酸プロタミンによる中和	I	C	B	III
止血が確認され、抗凝固薬再開の適応がある場合は、可及的すみやかな抗凝固療法の再開	I	C	B	V
早急にダビガトランの効果を是正する必要がある場合のイダルシズマブの投与	I	B	B	III
DOAC 療法中の出血性合併症の重症度に応じた DOAC の中止と、適切な点滴で利尿による体外排出の促進	IIa	C	B	VI
早急に Xa 阻害薬の効果を是正する必要がある場合のアンデキサネット アルファの投与	IIa	C	B	III
INR 2.0 未満で早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合のプロトロンビン複合体製剤の投与	IIa	C	B	V
早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の遺伝子組み換え第 VII 因子製剤（保険適用外）の投与	IIb	C	C1	V
ダビガトラン投与中の透析	IIb	C	C1	V
早急に DOAC の効果を是正する必要がある場合のプロトロンビン複合体製剤（保険適用外）や遺伝子組み換え第 VII 因子製剤（保険適用外）の投与	IIb	C	C1	V
DOAC 内服後早期の出血時の胃洗浄や活性炭投与	IIb	C	C1	V

ワルファリン療法中の急性重篤出血時、または重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制を目的に、プロトロンビン複合体製剤やビタミン K の投与（推奨クラス I）、新鮮凍結血漿（推奨クラス I）、遺伝子組み換え第 VII 因子製剤（保険適用外、推奨クラス IIb）の投与が勧められる<sup>480-486)</sup>。

急速是正にもっとも速く確実な効果を示すのはプロトロンビン複合体製剤とビタミン K の併用投与である<sup>487-489)</sup>。

ワルファリン療法中に急性重篤出血をきたした患者や、観血的な医療処置が急に必要になった患者を対象に行われたプロトロンビン複合体製剤+ビタミン K 投与と新鮮凍結血漿+ビタミン K 投与の RCT によって、プロトロンビン複合体製剤の新鮮凍結血漿に対する止血効果の非劣性が示された<sup>487, 488)</sup>。加えて、プロトロンビン複合体製剤の方が、投与時間が短く、止血までの時間が短く、投与量が少なかった。加熱処理やナノフィルトレーション施行の観点から、

安全性もプロトロンビン複合体製剤の方が優れている。

プロトロンビン複合体製剤はINR値と体重に応じて投与量を決める。INRが2.0以上4.0未満では25 IU/Kg（最大投与量2,500 IU）、4.0以上6.0未満では35 IU/Kg（最大投与量3,500 IU）、6.0以上では50 IU/Kg（最大投与量5,000 IU）を投与する。INR 2.0未満での明確な投与指針は明らかにされていない。

しかし、プロトロンビン複合体製剤第III相試験データ<sup>487-489</sup>)を用いてのINRと凝固因子活性の変化を表すファーマコメトリックシミュレーションモデル解析によると、INRが3.1、1.9、および1.6において、プロトロンビン複合体製剤投与30分後に80%以上の患者で第II活性と第X活性がともに50%以上を達成するには、それぞれ25 IU/kg、20 IU/kg、および15 IU/kgの用量が必要であることが示された<sup>490</sup>)。したがって、INR 2.0未満で緊急は正が必要な場合、INR > 1.6では20 IU/kg、INR ≤ 1.6では15 IU/kgの用量を考慮できるかもしれない。

他にINR 2.0未満に対してプロトロンビン複合体製剤を15～25 IU/Kg投与することの有用性を示唆する少数例での試験が報告されている<sup>491, 492</sup>)。ヘパリン療法中の是正には希釈した硫酸プロタミンを緩徐に静注する<sup>493</sup>)。

DOAC療法中の出血性合併症発現率はワルファリンと同等かそれ以下である。出血時には止血処置に加えて、DOAC療法中の出血性合併症の重症度に応じたDOACの中止と、適切な点滴で利尿による体外排出の促進を考慮する。DOAC療法中の出血時の対処として、プロトロンビン複合体製剤（保険適用外、推奨クラスIIb）や遺伝子組み換え第VII因子製剤（保険適用外）の投与（推奨クラスIIb）が考慮できるが、十分な検討はなされていない。ダビガトランは血中蛋白との結合率が低いので、透析で取り除ける可能性がある。各DOAC内服後早期の出血時には、さらなる消化管からの吸収による血中濃度の上昇を抑制するための胃洗浄や活性炭投与を考慮できる<sup>494</sup>)。

ダビガトラン療法中は、特異的な中和抗体であるイダルシズマブを用いる。ダビガトラン療法中の急性重篤出血時、または重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制には、ダビガトラン最終内服から24時間以内であればイダルシズマブを投与する<sup>329</sup>)。腎機能障害やP糖蛋白阻害薬内服例では高い血中濃度が持続する可能性があるため、48時間までイダルシズマブ投与を検討する。本剤は投与量や内服後の時間にかかわらず、是正必要時の投与量は5 g（2.5 gを2バイアル）である。投与後1分以内にダビガトランの抗凝固作用は迅速かつ完全に中和され、持続的に約24時間効果が持続する。

ダビガトランはイダルシズマブ投与24時間後から、他

の抗凝固薬は24時間以内でも投与が可能である。ダビガトランの抗凝固作用を中和すると、ダビガトラン導入前の凝固亢進状態が惹起される可能性はあるが、イダルシズマブ自身は凝固促進作用や抗凝固活性を示さず、血液凝固・線溶系に影響を与えない。したがって、ダビガトラン投与中に脳梗塞を発症した場合、イダルシズマブで中和し遺伝子組換え型プラスミノゲン活性化因子（rt-PA）静注療法を行う選択肢がある<sup>495</sup>)。

Xa阻害薬の効果を是正する必要がある場合は、中和薬のアンデキサネット アルファやciraparantag（2020年3月現在未承認）の投与が考えられる<sup>448, 496</sup>)。アンデキサネット アルファは凝固第X因子のデコイ蛋白で、一定量静注後、点滴静注することで是正効果を持続させることができる<sup>448</sup>)。Xa阻害薬の種類に応じて投与量が異なる。米国では2018年5月にリバーロキサバンとアピキサバンに対して中和薬として承認された。わが国ではすべてのXa阻害薬に対する中和薬として開発が進められている。ciraparantagは低分子化合物で、Xa阻害薬のみならずトロンビン阻害薬やヘパリンの中和作用も示唆され注目されているが、開発は遅れている<sup>496</sup>)。

止血治療や手術や手技後に出血源や術部の止血の様子を考慮に入れて、抗凝固薬再開の適応があると判断した場合は、可及的すみやかに抗凝固療法を再開し、血栓・塞栓症を予防することに注意を払うべきである。

## 4. 心拍数調節療法

心房細動に対する治療法には、薬物治療とカテーテルアブレーションがある。薬物治療が優先されるが、カテーテルアブレーションの適応となる患者においては積極的に考慮してもよい。心房細動に対する薬物治療としては、まずは抗凝固療法を考慮する。次のステップとして、以前は洞調律維持療法と心拍数調節療法が同列で推奨されていたが、近年では心拍数調節療法のほうが洞調律維持療法よりも優先順位が高くなっている。AFFIRM<sup>497</sup>)、RACE<sup>498</sup>)、わが国で行われたJ-RHYTHM<sup>499</sup>)などの臨床試験で、洞調律維持療法と心拍数調節療法で、全死亡、心血管死、心不全増悪による入院に差がないことが示された。また、AF-CHF<sup>226</sup>)で心不全を合併した心房細動においても同様の結果であった。

これらのエビデンスによって、欧州のガイドライン<sup>19</sup>)でも、心拍数調節療法を上位にあげているが、自覚症状が強い患者あるいはquality of life (QOL)を損ねている患者

においては洞調律維持療法を考慮してよい。

心拍数調節に使用される薬物には、 $\beta$ 遮断薬、ジギタリス製剤、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、抗不整脈薬のアミオダロンがある。この中で、 $\beta$ 遮断薬には心筋の保護効果、生命予後の改善などの付加価値があり、交感神経の緊張緩和による症状の改善を期待できるため、欧米、わが国ともに第 1 選択薬は  $\beta$  遮断薬である<sup>499, 500</sup> (表 44, 図 16)。

#### 4.1

### 急性期

急性期に早急に心拍数調節療法を行う場合、おもに静注薬が用いられる。使用されるのは  $\beta$  遮断薬、ジギタリス製

剤、アミオダロンである。

$\beta$  遮断薬の静注薬にはランジオロール、エスモロール、プロプラノロールがあるが、わが国では超短時間作用型  $\beta_1$  遮断薬であるランジオロールの使用率が高い。それは、開胸術後の頻脈性心房細動 / 粗動例を対象にして行われた JL-KNIGHT<sup>501</sup>) によって、心拍数抑制効果および洞調律回復がランジオロールはジルチアゼムよりも優れており、また低心機能 (心不全合併) の頻脈性心房細動例を対象にして行われた J-LAND<sup>502</sup>) によって、心拍数抑制効果がランジオロールのほうがジゴキシンより優れており、副作用の発現で差がなかったことが示されたことによる。心拍数調節薬としてのランジオロールの有効性は、心不全合併の頻脈性心房細動に対して期待できるが、極度に心機能が

表 44 心房細動に対する心拍数調節療法の薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
<b><math>\beta</math> 遮断薬</b>				
心機能が低下 (LVEF < 40%, ただし $\geq 25\%$ ) した頻脈性心房細動に対する長期の経口薬 (ピソプロロール, カルベジロール) を用いた心拍数調節	I	A	A	I
心機能が保たれた (LVEF $\geq 40\%$ ) 頻脈性心房細動に対する長期の経口薬を用いた心拍数調節	I	B	A	I
有症状の頻脈性心房細動に対する予後改善を目的とした長期の経口 / 貼付薬 (ピソプロロール, カルベジロール) を用いての投与	IIa	B	A	I
心機能が低下 (LVEF < 40%, ただし $\geq 25\%$ ) した頻脈性心房細動に対する急性期のランジオロール静注薬を用いた心拍数調節 (少量から開始し血行動態を観察しながら漸増)	IIa	B	B	II
無症候の心房細動患者に対する投与	IIb	C	D	VI
頻脈を示さない心房細動患者に対する投与	III	B	D	VI
<b>ジギタリス製剤</b>				
心機能が低下した頻脈性心房細動に対する急性期の心拍数調節を目的とした $\beta$ 遮断薬に追加しての投与	IIa	B	B	III
頻脈性心房細動患者に対する長年に渡る心拍数調節	III	C	D	II
<b>非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬</b>				
心機能が保たれている頻脈性心房細動に対する心拍数調節	I	B	A	I
心機能が低下した頻脈性心房細動に対する静注薬 / 経口薬 (ベラパミル, ジルチアゼム) を用いての心拍数調節	III	C	D	V
<b>アミオダロン</b>				
心機能が低下した頻脈性心房細動に対する急性期の静注薬を用いての心拍数調節	IIb	C	C1	IVb

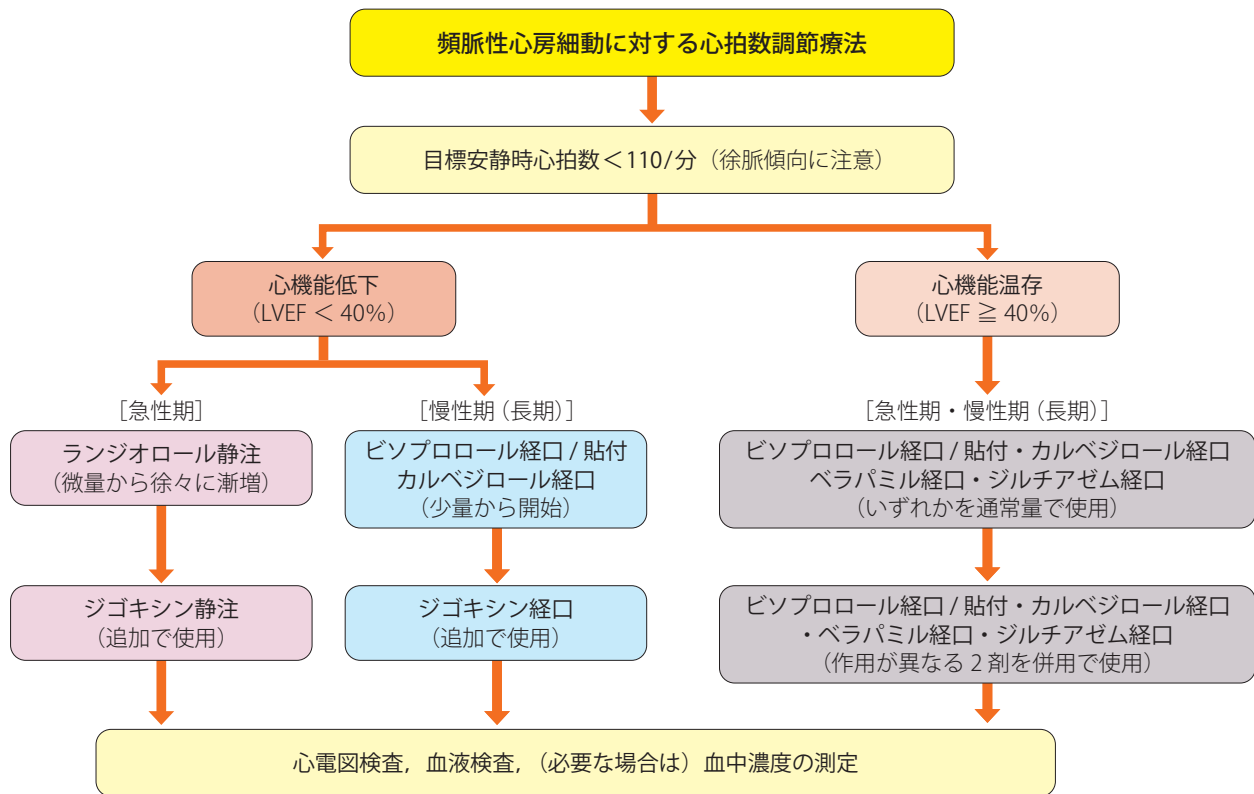


図 16 頻脈性心房細動に対する心拍数調節療法の治療方針

低下した症例においてはその効果が低いことが示されている<sup>503, 504)</sup>。また、心房粗動あるいは心房頻拍に対する頻脈抑制効果は心房細動ほど期待できない<sup>505)</sup>。

低心機能例においてランジオロールを使用する際には、少量 ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) から徐々に漸増する (最大投与量  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )。効果が不十分な場合は、ジギタリス製剤を追加する。左室駆出率 (LVEF)  $< 40\%$  の低心機能例に合併した頻脈性心房細動に対しては、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ジルチアゼムとベラパミル) の静注薬は禁忌である。

除細動を考慮しながら頻脈性心房細動の心拍数調節を試みる場合は、アミオダロンが用いられることがある (保険適用外)。

## 4.2

### 慢性期の経口薬

#### 4.2.1

#### $\beta$ 遮断薬

第1選択薬は $\beta$ 遮断薬である。 $\beta$ 遮断薬とジギタリス製剤の予後改善効果を検証した臨床試験では、 $\beta$ 遮断薬は心機能の程度に関わらず患者の予後を改善させたが、ジギタリス製剤ではその効果は認められなかった<sup>506)</sup>。

経口 $\beta$ 遮断薬には多くの種類があるが、心拍数調節療法に用いられるのは、内因性交感神経刺激作用 ISA のない $\beta$ 遮断薬 (ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロールなど) である。ビソプロロールは MAIN-AF<sup>507)</sup>、カルベジロールは AF Carvedilol<sup>508)</sup> によって、持続性または慢性心房細動患者に対する心拍数減少効果が立証された。ビソプロロール貼付剤も、最近 BISONO-AF<sup>509)</sup> で心房細動例における心拍数減少効果が認められ、保険適用となった。ビソプロロールとカルベジロールの比較では、心臓 ( $\beta_1$ ) 選択性の高いビソプロロールのほうが心拍数抑制効果は強い。このため、高齢の心不全患者で使用する際には、CIBIS-ELD<sup>510)</sup> で示されたように、副作用として高度徐脈に注意が必要である。

心不全例での $\beta$ 遮断薬の有効性を検証した古い臨床試験のメタ解析<sup>511)</sup>で、 $\beta$ 遮断薬による生命予後の改善効果は、心房細動例では認められないとの結果が報告された。しかし、その後に報告された近年の臨床研究<sup>512-514)</sup>の結果では、心不全合併の心房細動例に対しても $\beta$ 遮断薬の予後改善効果が示されている。現在の $\beta$ 遮断薬の使い方では、心不全合併心房細動に対して予後改善効果を有するようになる。



#### 4.2.2

### 非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬のベラパミルとジルチアゼムは、降圧効果に加えて房室伝導抑制による比較的強い徐拍効果を有することから、頻脈性心房細動例において使用される。ただし、陰性変力作用を併せもつため心機能が保たれた症例での使用に限られる。陰性変力作用は心機能が低下した症例ほど現れやすく、ベラパミルのほうがジルチアゼムよりも強い。

わが国の関連するガイドラインおよび欧米のガイドライン<sup>19,247</sup>においても、心機能の低下 (LVEF < 40%) した心不全例に非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は禁忌薬となっている。したがって、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を選択する場合は心エコー図検査あるいは血液検査 (B 型ナトリウム利尿ペプチド値) などで心機能をチェックしておかなければならない。

#### 4.2.3

### ジギタリス製剤

ジゴキシンもしくはメチルジゴキシンが使用される。ジギタリス製剤は強心薬作用も併せもち、心機能の低下した頻脈性心房細動例で使用されることが多い。ただし、欧州のガイドライン<sup>19</sup>でも示されているように、第 1 選択薬としてではなく、あくまでも第 2 選択薬としての使用である。ジギタリス製剤は安静時の心拍数減少効果は認めるが、運動時の減少効果は弱い。J-RHYTHM Registry のサブ解析<sup>515</sup>ではジギタリスは単独では予後に影響を及ぼさないという結果であったが、欧米からは心房細動例で長期使用すると死亡率が高くなることが示されている<sup>506,516,517</sup>。そのため、長期使用は極力避けるべきである。

ジゴキシン、メチルジゴキシンともに腎排泄の薬剤であるため、腎機能低下例に投与すると、ジギタリス中毒をきたすことがある。定期的に血中濃度を測定して至適濃度になるよう薬剤量を調節する必要がある。

### 4.3

## 心拍数調節における目標心拍数

目標心拍数の設定は、持続性心房細動あるいは永続性心房細動患者において行われる。従来、心房細動の心拍数は、安静時で 80 拍/分未満、運動時で 110 (115) 拍/分未満にするのがよいとされてきた。RACE II<sup>518</sup>において、永続性心房細動患者を対象とし、厳格に心拍数調節を行うべきか否かの検証がなされた。その結果、厳格な心拍数調節療法 (安静時心拍数 < 80 拍/分) と緩やかな心拍数調節療法 (安静時心拍数 < 110 拍/分) との間で、イベント発生率に差がないことが示された。これにより、心拍数の調節

は自覚症状、心不全徴候の軽減を目指して個別化することが重要であると考えられる。

欧州のガイドライン<sup>19</sup>では、心房細動の (安静時) 心拍数は 110 拍/分未満にすべきだと記載している。これは、明確なエビデンスによって裏づけられたものではなく、個々の患者で自覚症状や QOL を考慮しながら、適度に心拍数を調節することが重要である。

## 5.

## 洞調律維持療法

心房細動では心房の有効な収縮の消失による心拍出量低下や、心房内の血栓形成を認め、さらに、不規則な心拍や頻脈による動悸、胸部不快などの症状を呈することから、洞調律化の臨床的メリットは大きい。しかし、薬物・非薬物を問わず、洞調律化および洞調律維持のための治療介入にはさまざまなリスクを伴うため、リスクとベネフィットの比較の中で治療の是非が判断されなければならない。

洞調律維持 (リズムコントロール) と心拍数調節 (レートコントロール) を比較した大規模試験では、生命予後に有意差を認めなかった<sup>226,497</sup>。J-RHYTHM 試験では、quality of life (QOL) 改善をエンドポイントに加えて検討を行い、特に発作性心房細動において洞調律維持が優れていた<sup>499</sup>。しかし、これらの試験は洞調律維持を主として薬物治療によっており、カテーテルアブレーションによる洞調律維持と心拍数調節を比較した試験で、心不全合併例において心機能改善を認めたことから<sup>219</sup>、洞調律維持の意義ならびに手段について再認識する必要がある。

洞調律化 (除細動) と再発予防 (洞調律維持) には同じ抗不整脈薬が選択されることが多いため、心房細動治療 (薬物) ガイドラインの 2008 年改訂版<sup>520</sup>では両者を統一して扱ったが、2013 年改訂版<sup>2</sup>では両者は独立して記載された。今回は、再発予防における手段、特にカテーテルアブレーションを含めた多様な治療選択が行われる可能性を考慮し、両者を独立して記述する方法を踏襲した。また、わが国の臨床で多く使用されている薬物を優先的に記載した。

心房細動の洞調律維持療法としての薬物治療は生命予後を改善する治療ではなく、QOL を改善する治療であることから、安全性を重視することを忘れてはならない。

### 5.1

## 心房細動の停止 (除細動)

心房細動の停止 (除細動) にあたっては、洞調律化に伴う心房内血栓拍出による塞栓症の発症に留意する必要がある。





表 45 心房細動に対する除細動の適応の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
遷延する心筋虚血、症候性低血圧、心不全増悪など、致死性病態を誘導している心房細動、あるいは薬物治療が奏功せず血行動態の破綻をきたしている心房細動へのR波同期下直流除細動 <sup>2, 19, 520)</sup>	I	C	C1	IVb
早期興奮 (preexcitation) を伴う心房細動で、頻拍のために血行動態が不安定な場合 <sup>2, 19, 520)</sup>	I	C	C1	IVb
抗不整脈薬に抵抗性の心房細動を、抗凝固療法なしに48時間以内に停止させる場合 <sup>2, 520)</sup>	IIa	C	C1	IVb
48時間以内の発症を確認できない心房細動で、経食道心エコーで心房内血栓が否定されるか、3週間以上の十分な抗凝固療法が施行されている場合 <sup>2, 19, 520)</sup>	IIa	C	C1	IVb
直流除細動後も心房細動発作再発を繰り返す症例で、抗不整脈薬投与下に試みる直流除細動 <sup>2, 19, 520)</sup>	IIa	C	C1	IVb
甲状腺機能亢進症の正常化後も持続する心房細動、あるいは心臓手術後に心房細動が持続し、抗不整脈薬が無効または投与できない場合 <sup>2, 520)</sup>	IIa	C	C1	IVb
持続が1年未満で、左房拡大が著明でない無症候性心房細動への待機的直流除細動 <sup>2, 19, 520)</sup>	IIb	C	C1	IVb
抗不整脈薬の予防投与と複数回の直流除細動を行っても、比較的短期間に再発を繰り返す心房細動への待機的直流除細動 <sup>2, 19, 520)</sup>	IIb	C	C1	IVb
ジギタリス中毒または低K血症を背景とする心房細動への直流除細動 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
高度房室ブロックや洞不全症候群の存在が明らかな症例における心房細動で、ペースングによるバックアップがない状況下での直流除細動 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
48時間以上経過した、血行動態悪化などの緊急性のない持続性心房細動で、標準的な抗血栓対策*を行わずに行う直流除細動 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb

\*：経食道心エコーで心房内血栓が否定されているか、3週間以上の十分な抗凝固療法が実施されている状態

薬理的除細動では、安全の確保が最優先である。したがって、陰性変力作用やQT延長などさまざまな作用を持つ抗不整脈薬による薬理的除細動が試みられるのは、基本的に器質的心疾患（肥大大心・不全心・虚血心）を持たない症例が中心であり、器質的心疾患のある症例ではより専門的かつ慎重な判断が要求される。今回の改訂では、特にNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬の使い方について心房細動の臨床病型と関連付けて記載した。

### 5.1.1 発作性心房細動

発作性心房細動は治療の有無にかかわらず7日以内に洞調律に復する心房細動と定義されるが、症状の強い発作や、塞栓症発症リスクを低減させるために発生後48時間以内の停止を目的とする場合は人為的に除細動を行う適応がある。特に、器質的心疾患のない心房細動では持続が短いほどNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬の効果が高いことが知られており、7日以内であればNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬を優先的に選択する。

しかし、心房細動が持続すれば相応の塞栓症リスクが発生するため、除細動に際しては適切な抗血栓対策を行う。

即効性を求める場合は、救急外来などで静注製剤を用いることが多いが、患者に頓服用の薬剤を携帯させて発作時のみ内服させるpill-in-the-pocketとよばれる投与方法もある<sup>521)</sup>。単回経口投与に用いる薬物は、ピルシカイニド100mg<sup>522)</sup>、フレカイニド100mg<sup>107, 523, 524)</sup>、プロパフェノン150mg<sup>523, 524)</sup>、シベンゾリン100mg<sup>525, 526)</sup>が基準であり、ジギタリス<sup>527-529)</sup>、ソタロール<sup>530, 531)</sup>では除細動効果を期待できない。

Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬は、心房筋内の伝導遅延や伝導途絶を介して心房細動中の興奮頻度を減らして停止に導くが<sup>532)</sup>、心房筋の再分極後不応性の延長作用<sup>533, 534)</sup>、興奮前面旋回の曲率半径を増大させる作用<sup>535, 536)</sup>、肺静脈から心房筋への興奮伝搬途絶を促す作用<sup>537)</sup>なども停止作用に関与している。これらの作用はチャネルからの解離が遅い薬物(slow kinetic drug：緩徐解離型薬物)ほど強く、結果的に心房

細動停止効果も高い。同時にある程度の陰性変力作用を有するが、臨床上有意味な器質的心疾患を認めない心房細動で第1選択の薬物となることは、欧米のガイドラインとも一致している<sup>18)</sup> (図17, 表46<sup>1, 19, 107, 232, 520-526, 532-535, 538-546)</sup>).

わが国では強力なNa<sup>+</sup>チャンネル遮断薬が多数承認されている。わが国で開発されたピルシカイニドは純粋なNa<sup>+</sup>チャンネル遮断薬であり、PSTAF試験において150mg単回経口投与で持続7日以内の心房細動の45%を停止させた<sup>522)</sup>。シベンゾリンはNa<sup>+</sup>電流のほか、複数のK<sup>+</sup>チャンネルを抑制する特徴を持つが<sup>547, 548)</sup>、発生48時間以内の心

房細動に対して200mg単回経口投与で75~85%の停止効果が報告されている<sup>525, 526)</sup>。プロパフェノンやフレカイニドの有効性は海外で広く検証されている。発生後48時間以内の心房細動に対しては、静注2mg/kg/20分でおのおの72%, 90%の除細動率を示している<sup>549)</sup>。

わが国ではこのほか、K<sup>+</sup>チャンネル遮断作用と不応期延長作用を示すIA群薬が多く存在する。ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、アプリンジン、ピルメノールなどの薬物があるが、臨床的使用頻度は低く、第1選択としては挙げなかった。ジソピラミド、プロカインアミド、キニ

表46 心房細動に対する薬理的除細動の適応の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
臨床上有意味な器質的心疾患がなく、持続が48時間未満の発作性心房細動に対するNa <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*1投与 <sup>2, 107, 520-526, 532-535)</sup>	I	A	A	I
持続が48時間から7日以内で、適切な抗血栓対策*2が行われた症例に対するNa <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*1投与 <sup>2, 520-523, 525, 526)</sup>	IIa	C	C1	IVb
心機能、QT間隔が正常で、7日以上持続する心房細動へのベプリジル投与 <sup>2, 520, 538-543)</sup>	IIa	B	B	II
洞調律化のリスク*3、Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬投与のリスク*4が否定されている症例で、院外発症の症候性発作性心房細動に対するピルシカイニド、フレカイニド、プロパフェノン、シベンゾリンの頓服投与 <sup>2, 107, 520-526, 532-534)</sup> *5	IIa	B	B	II
心不全あるいは肥大型心筋症に伴う持続性心房細動に対するアミオダロン投与 <sup>2, 231, 520, 544, 545)</sup>	IIa	B	B	I
7日を超えて持続する心房細動で、ベプリジルによる除細動不能例へのアプリンジン併用 <sup>2, 520, 538-543)</sup>	IIb	C	B	III
心機能低下のある持続性心房細動で、QT間隔正常例に対するベプリジル投与 <sup>2, 542, 543)</sup>	IIb	C	C1	IVb
心機能低下例に対する強力なNa <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*1投与 <sup>2, 520, 536)</sup>	III	C	C2	IVb
洞調律化のリスク*3が判明している例で、ペーシングによるバックアップがない状況下での薬理的除細動 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
ブルガダ症候群に対するNa <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*1投与 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
QT延長を伴う持続性心房細動に対するベプリジル投与 <sup>2, 520, 542, 543)</sup>	III	C	C2	IVb
発症が48時間以内であることを確認できない症例で適切な抗血栓対策*2を行わずに実施する薬理的除細動 <sup>2, 19, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
薬理的除細動を目的としたジゴキシン、ソタロールの単回投与 <sup>2, 520, 527, 528, 546)</sup>	III	B	C2	II

\*1: ピルシカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、フレカイニド

\*2: 経食道エコーで心房内血栓が否定されているか、3週間以上の十分な抗凝固療法が実施されている状態

\*3: 心房細動停止後に具現し得る洞不全症候群、房室伝導障害、脚ブロック

\*4: ブルガダ症候群、陰性変力作用が問題となる器質的心疾患、心房粗動の既往

\*5: 1度以上同剤の有効性と安全性が医師によって確認されていることが必須

ジンの心房細動停止効果は検証されているが、torsade de pointes の発生率が高く、臨床ではあまり用いられない。

### 5.1.2 持続性心房細動

持続性心房細動は治療の有無にかかわらず7日を超えて持続し、自然停止はしないが、治療介入によっては除細動できる心房細動と定義される。薬物治療に限定した場合、QOL改善や塞栓症予防を目的とした除細動には意義がある<sup>499)</sup>。しかし持続性心房細動では、発生からの経過が長い症例や、背景に器質的心疾患をもつ症例が少なくなく、塞栓症リスクや催不整脈作用の発生リスクも高い。標準的な血栓症対策や副作用発現にも留意した適切な薬物治療が必要である。

心房細動の持続により心房筋のリモデリングが進行し、またリモデリングの進行した心房では心房細動が持続しやすくなる。心房細動による心房筋の生理学的変化は数十分、イオンチャネル密度の変化は数時間で発現するが、結果的に急性期と亜急性期以降の薬物の効果は変化する。リモデリングの進行度は一般に左房径、心房細動の持続時間、心房波の細動周期長などで判断できるが<sup>550)</sup>、ピルシカイニド150 mg/日を用いた臨床試験では2週間以上継続している心房細動あるいは左房径45 mm以上の例では除細動率が低かった<sup>551)</sup>。また、心房細動の持続が7日を超えると、フレカイニド、ソタロールいずれも除細動効果を示さなくなった<sup>552)</sup>。

本ガイドラインでは、Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬が除細動効果を示しにくくなる境界を7日に設定して薬物選択を記載した。実験的には、アミオダロンやベプリジルなどのmulti-channel blockerによる電気的リモデリングを徐々に改善する(reverse remodeling)作用の可能性が報告されている<sup>553-555)</sup>。臨床的にこれらの薬物が長期持続した心房細動を数週間後に停止させる経過と一致するが<sup>537, 556)</sup>、その機序は明らかにされていない。

アミオダロンの経口投与による除細動は、欧州では特に器質的心疾患を有する症例に対する標準的な手法として位置付けられている<sup>19)</sup>。PIAF試験<sup>539)</sup>では1週間以上持続する心房細動の23%、SAFE-T試験<sup>540)</sup>では72時間以上持続した心房細動の27.1% (vs. プラセボ0.8%)を除細動している。アミオダロンは、特に器質的心疾患をもつ症例に用いることのできる限られた抗不整脈薬であり、今回の改訂では症候性頻拍のない症例に対して積極的な選択肢として位置付けた。しかし、わが国の保険ではアミオダロンの使用は肥大型心筋症と心不全症例に限られていることに留意しなければならない。

一方、ベプリジルについてはわが国からいくつかの報告

がある。Fujikiらによれば、3ヵ月以上持続した心房細動の実に69%で除細動効果を認めている<sup>556)</sup>、わが国で実施されたJ-BAF試験<sup>541)</sup>では、7日以上持続する心房細動に対して100 mg/日で37.5%、200 mg/日で69.0%の除細動効果を認めているが、200 mg/日投与例では突然死が報告されている。ベプリジルは通常100 mg/日から経口投与を始め、必要な場合は200 mg/日まで増量するが、QT延長やT波の形態変化にも留意する必要がある。その調整は専門医に委ねるのが望ましい<sup>557)</sup>。

## 5.2 心房細動の再発予防

薬物による心房細動再発予防の推奨クラスとエビデンスレベルを表47<sup>2, 19, 107, 232, 520-526, 532-534, 546, 556-560)</sup>に示す。器質的心疾患を持たない初発心房細動は再発率が限定的であり、かならずしも再発予防を必要としない。一定頻度で発作を繰り返す有症候性の再発性心房細動が再発予防の適応となるが、症候が少ない例でも塞栓症リスクを考慮する場合は再発予防を積極的に行う場合がある。近年ではアブレーションの有効性が大きく向上しており<sup>546)</sup>、特に長期の薬物治療を必要とする症候性発作性心房細動では、アブレーションを選択肢に加えて治療方針を検討する。アブレーションの適応に関する詳細は、不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)を参照されたい<sup>3)</sup>。

なお推奨順位の高い抗不整脈薬を選択する場合でも、長期投与に際しては陰性変力作用や催不整脈作用の出現、あるいはアミオダロン特有の心外副作用の出現に十分留意する必要がある。

抗不整脈薬は心筋のイオン電流に影響を及ぼすため、陰性変力作用や再分極遅延によるQT延長を介した催不整脈作用の発現などさまざまな副次的病態を引き起こしうる。今回の改訂では、2013年改訂版<sup>2)</sup>の概念を踏襲し、器質的心疾患(肥大心、不全心、虚血心)を持つ症例と持たない症例に分けて適応となる薬物を記述した。また心房細動に関連する病態である高血圧、脂質異常症は合併基礎疾患と記載した(図18)。

### 5.2.1 器質的心疾患を持たない心房細動

器質的心疾患を持たない心房細動の背景には、加齢、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症などの全身病態のほか、自律神経の活動が関与している。自律神経活動との関連から心房細動を夜間型(副交感神経賦活型)、昼間型(交感神経賦活型)、全日型に分け、おのおのβ遮断作用やM2受容体遮断作用を併せ持つ薬物の有効性を検討した報告もあるが、普遍的な効果を期待できるのは強力Na<sup>+</sup>チャネル遮



表 47 薬物による心房細動再発予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
器質的心疾患のない有症候性の再発性心房細動への Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*の投与 <sup>2, 106, 520-526, 532-534)</sup>	I	A	A	I
心不全あるいは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投与 <sup>2, 231, 520, 546, 556, 558, 559)</sup>	I	B	B	II
持続性心房細動の停止に有効であった薬物の再発予防目的の投与 <sup>2, 107, 520-526, 532-534)</sup>	IIa	C	C1	III
心不全と肥大型心筋症以外の器質的心疾患の再発性心房細動へのアミオダロンやソタロールの投与（保険適用外） <sup>2, 232, 520, 546, 559)</sup>	IIa	B	B	I
器質的心疾患のない有症候性の再発性心房細動で、Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*が無効であった症例に対するベプリジル投与 <sup>2, 520, 538-542)</sup>	IIa	C	C1	III
器質的心疾患のない無〜軽症候性の再発性心房細動への Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*の投与 <sup>2, 107, 520-526, 532-534)</sup>	IIb	C	C1	IVb
器質的心疾患のない心房粗動を合併した再発性心房細動への Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*の投与 <sup>2, 107, 520-526, 532-534)</sup>	IIb	C	C1	IVb
初発、アルコール性、または開胸術後の心房細動再発予防目的の抗不整脈薬投与 <sup>2, 520, 553, 554, 557, 558)</sup>	IIb	C	C1	IVb
器質的心疾患のない有症候性の再発性心房細動で Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*が無効であった症例に対するアミオダロン投与（保険適用外） <sup>2, 232, 520, 546, 558, 559)</sup>	IIb	B	A	I
徐脈頻脈症候群（ペースメーカー未植込み例）への抗不整脈薬投与 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
器質的心疾患を有する症例への Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*投与 <sup>2, 520, 560)</sup>	III	C	C2	IVb
臨床的に無効と考えられる抗不整脈薬の継続投与 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	V
ブルガダ症候群に合併する心房細動に対する Na <sup>+</sup> チャンネル遮断薬*投与 <sup>2, 520)</sup>	III	C	C2	IVb
QT 延長症候群に合併する心房細動に対する K <sup>+</sup> チャンネル遮断薬の投与 <sup>2, 19, 520)</sup>	III	C	C2	IVb

\*：ピルシカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、フレカイニド（なお、ブルガダ症候群、陰性変力作用が問題となる器質的心疾患、心房粗動の既往などリスクのある病態では投与を避ける）

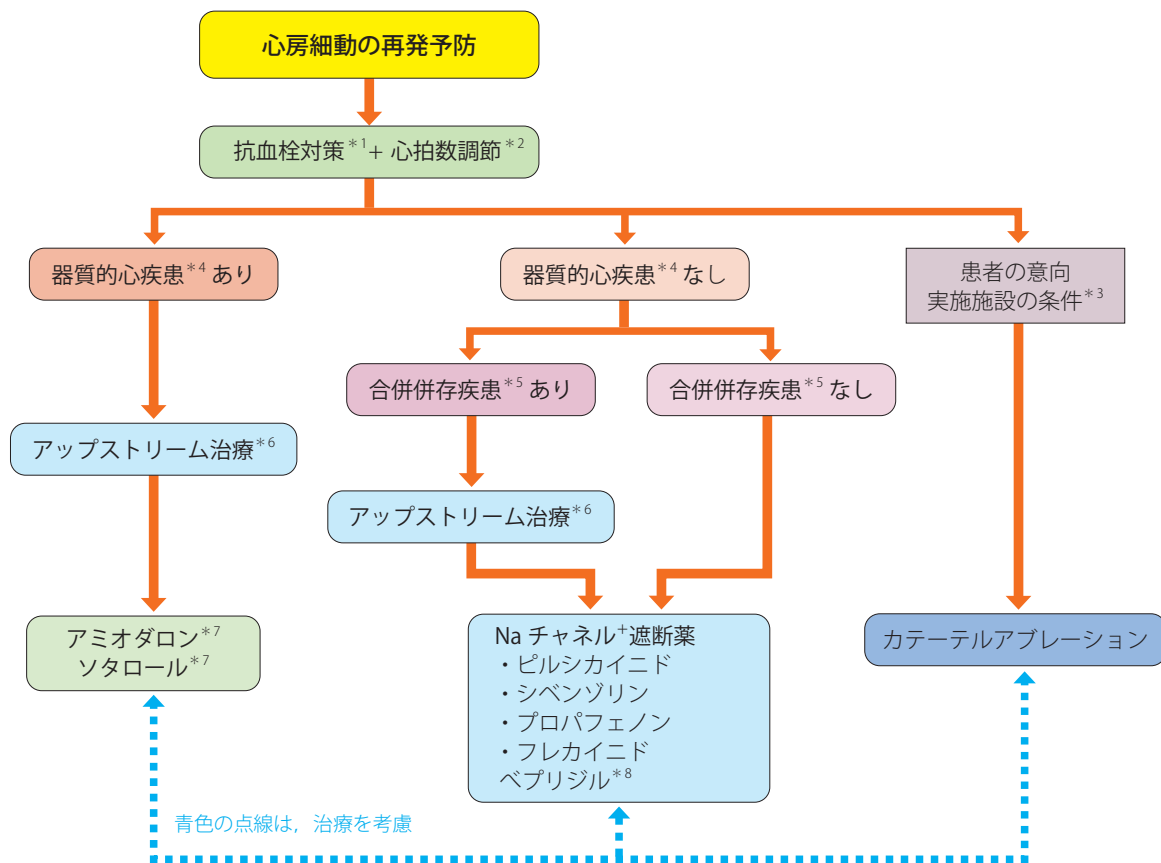
断薬である（図 18）。かつてアップストリーム治療として心房細動抑制作用を期待されたアンジオテンシン受容体拮抗薬など、特定の薬物が心房のリモデリングを抑制するというエビデンスはないが、基礎疾患としての高血圧や脂質異常症を厳密に管理することで心房細動が減少する可能性が示されており<sup>231, 551)</sup>、合併基礎疾患の治療は有用と考えられる（図 18）。

ピルシカイニドの長期再発予防効果に関しては、昼間型心房細動で 12 ヶ月の観察期間中 53.8% の予防効果が報告されている<sup>543)</sup>。ただし心房細動の持続によって作用対象となる Na<sup>+</sup> チャンネルの発現が低下していくため、Na<sup>+</sup> チャン

ネル遮断薬の効果は減弱していく。シベンゾリンは複数の K<sup>+</sup> チャンネルへの作用を併せ持つため、48 時間以上持続した心房細動に対してはピルシカイニドより再発予防効果が高い<sup>561)</sup>。このほかβ遮断作用を併せ持つプロパフェノンが昼間型により効果が高いとする報告もあり<sup>562)</sup>、Na<sup>+</sup> チャンネル遮断薬の選択の一助となる。

フレカイニドやプロパフェノンは欧米の報告でその効果が示されている<sup>544)</sup>。わが国でのランダム化比較試験（RCT）でもフレカイニド 200 mg/日は 1 ヶ月間の発作性心房細動予防効果が 39.4%（vs. プラセボ 3.1%）であった<sup>563)</sup>。





\*1: 再発予防を行う症例でも、その効果と塞栓症リスクに応じて適宜抗凝固療法を継続する。詳細は 3. 抗凝固療法を参照  
 \*2: 治療中も再発が否定できず、発作時に症候性の頻拍を生ずる症例では適宜心拍数調節治療を継続する。詳細は 4. 心拍数調節療法を参照  
 \*3: アブレーションは実施施設の経験度に応じて積極的適応が認められている。詳細は不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）<sup>3)</sup> 参照  
 \*4: 肥大型心、不全心、虚血心  
 \*5: 高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、慢性腎不全、睡眠時呼吸障害などをいう。詳細は 2.5 併存疾患の管理参照  
 \*6: 基礎疾患・併存疾患に対する適切な治療介入。脂質異常症では、スタチンによる予防効果が報告されている。詳細は 6. アップストリーム治療を参照  
 \*7: アミオダロンは、わが国では肥大型心筋症か心不全に伴う心房細動以外には保険適用が認められていない。ソタロールは虚血性心疾患に伴う心房細動における再発予防効果が報告されているが、保険適用は認められていない  
 \*8: ベプリジルは、心機能低下例で有効とする報告もあるが、逆に催不整脈性が増加するという報告もある

図 18 心房細動の再発予防のフローチャート

ベプリジルの再発予防効果は、Nakazato らの報告では除細動成功例 86 人（81%）で 18 ヶ月洞調律維持が確認されている<sup>538)</sup>。アミオダロンとの比較でも、14.7 ヶ月の追跡でアミオダロン群 50% に対し、ベプリジル群 75% と良好な再発予防効果を報告している<sup>564)</sup>。一方、Shiga らは 5 年間の観察ではベプリジル投与下でも 23.5% の症例が永続性心房細動へ移行したと報告しており、長期的な効果は限定的と考えられる<sup>564a)</sup>。

近年では、アブレーション後の心房細動再発例にピルシカイニドあるいはベプリジルを用いる報告があり、ベプリジルはよりリモデリングの進行した左房拡大例で有効性が高いとされる。器質的心疾患のない症例では、特に Na<sup>+</sup>

チャンネル遮断薬抵抗性の心房細動に対して積極的に用いる用途がある<sup>558)</sup>。

再発予防に有効であった薬物をいつ中止するかには異論がある。4 週間の短期投与と 6 ヶ月の長期投与を比較した試験では<sup>565)</sup>、短期投与で再発が多かったが、その再発も長期投与より 2 割多かったに過ぎなかったことから、治療のリスクやコストの観点からは短期投与にも利点はある。平均 3.4 年の長期経過観察を行った報告では死亡例も出ており<sup>566)</sup>、安易な長期投与は避けるべきである。実際中止、継続の是非、投与量の決定は患者個人の発作状況、年齢、肝腎機能などを配慮した判断が望ましい（表 48）。

表 48 臨床上有意な器質的心疾患を認めない患者に対する抗不整脈薬とその投与方法

薬物名	経口1日量 (mg)	投与方法	静注投与方法
ピルシカイニド	150	分3	1 mg/kg/10分
シベンゾリン	300	分3	1.4 mg/kg/2~5分
プロパフェノン	450	分3	—
フレカイニド	200	分2	1~2 mg/kg/10分
ベプリジル	100~200	分2ないし分1	—

投与はすべて少量から開始し、副作用の有無を確認しながら必要に応じて増量する

### 5.2.2 器質的心疾患をもつ心房細動

肥大心、不全心、虚血心といった背景病態が存在する場合、心房細動の出現に伴う血行動態の変化や症候はより深刻になるため、再発予防はより重要となる。一方で、器質的心疾患に伴う心房リモデリングの進行のため、抗不整脈薬の作用は限定的となるうえに、アブレーションもより困難となる。陰性変力作用やQT延長作用もより強く出現する可能性がある。このため、基礎病態を安定させるという意味でアップストリーム治療はより重要な意味を持つ(図18)。

レニン・アンジオテンシン系抑制薬(ACE阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬)は、RCTのサブ解析として心房細動の減少への関与が示唆されたものの<sup>559, 560, 567, 568</sup>、単一の介入としてはその効果が示されなかった<sup>232, 542, 569</sup>。これらは、β遮断薬とともに<sup>570</sup>不全心への標準的な治療として積極的に行う必要がある。

器質的心疾患により、心筋のイオンチャネル発現が変化するため抗不整脈薬の標的は変化する。一般に器質的心疾患のある症例では心筋の線維化が進行するため、心房細動のリントリーが心房随所に形成されやすくなる<sup>545</sup>。このため、特定部位の伝導途絶を起こすNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬よりも、機能的リントリー形成を困難とするK<sup>+</sup>チャネル遮断薬の方が効果が高くなる<sup>571</sup>。わが国で用いることのできるK<sup>+</sup>チャネル遮断薬はアミオダロン、ソタロール、ベプリジルとIA群薬群であるが、Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬は陰性変力作用のため使用できない。

また、わが国の持続性心房細動への保険適用はベプリジルと心不全ないし肥大型心筋症に対するアミオダロンしか認められていない。ベプリジルは器質的心疾患におけるQT延長およびtorsade de pointesの報告もあるため<sup>572</sup>、第1選択とはせず、保険適用に関する注釈を記したうえでアミオダロンとソタロールを選択薬に記載した(図18)。

心不全を合併した心房細動症例における、アミオダロン

の除細動および洞調律維持を検討した試験として、CHF-STAT試験がある<sup>573</sup>。51人の対象のうち、31%で洞調律復帰と維持が可能であり(vs. プラセボ8%)、洞調律維持症例の方が予後良好であった。しかし、この検討では除細動できたという結果が症例の選択バイアスを生んでいる可能性を否定できない。

治療目標比較で同様の検討を行ったAF-CHF試験<sup>498</sup>では、おもにアミオダロンを使用した洞調律維持群で46~83%で洞調律を記録した(vs. 心拍数調節群30~41%)ものの、生命予後に差を認めなかった。容易に洞調律復帰できない症例で洞調律維持に固執する選択肢を否定する結果といえるが、アミオダロンによる洞調律復帰の可否を検討してみる意義はある。

一方、心機能低下を伴う心房細動にアブレーションでの洞調律復帰治療と心拍数調節を含めた薬物治療を比較したCASTLE-AF試験<sup>226</sup>では、アブレーション群で生命予後が良好であり、さらに洞調律復帰した症例で左心機能の改善を認めるなど積極的な逆リモデリングを誘導していることが示された。器質的心疾患をもつ症例のアブレーションはより難易度が高く、介入方法を標準化した試験で追試する必要があるが、心房細動の再発予防における薬物治療とアブレーションの役割をさらに検討していく必要がある。

## 6. アップストリーム治療

心房細動そのものや、心不全などの基礎心疾患、高血圧などの生活習慣病によって心房に持続的な病態刺激が加わると、細胞・組織の電氣的・構造的特性が変化し、心房細動の発症・維持を促す基質が形成される(心房リモデリング)。病態刺激にはアンジオテンシン(A)II、アルドステロン、伸展刺激、炎症、酸化ストレス、カテコラミンなどがあげられる。アップストリーム治療はこれらの病態刺激を

標的として心房リモデリングと心房細動発生の抑制を目的とする治療である。動物実験ではその有効性が示されたが、臨床試験における効果は限定されており、両者の間に乖離を認める。心房細動の予防を目的とした基礎・併存疾患に対する治療の推奨とエビデンスレベルを表 49<sup>170, 231, 232, 511, 559, 560, 567, 569, 574-581)</sup> に示す。

### 6.1

## ACE 阻害薬と ARB

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS) の活性化により、AII の病態刺激が遷延すると、心房の線維化などの心房リモデリングが進行する。基礎実験ではアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や AII 受容体拮抗薬 (ARB) による心房リモデリングの抑制効果が示されている<sup>582-584)</sup>。

心機能低下を伴う心不全患者あるいは左室肥大、高血圧患者における ACE 阻害薬や ARB の有効性を評価した臨床試験のサブ解析やメタ解析によって、心房細動発症の一次予防効果が示された<sup>170, 559, 560, 567, 574-580)</sup>。しかし、大規模なランダム化比較試験 (RCT) による検証はなされていない。

薬理的・電氣的除細動で洞調律に回復した持続性心房細動や発作性心房細動の患者に対する心房細動の二次予防効果を調べた大規模 RCT では、ACE 阻害薬や ARB の有効性が示されなかった<sup>232, 569)</sup>。心房細動患者の予後を調べた大規模 RCT でも、ARB 群で予後の改善を認めず、心房細動の二次予防効果も認めなかった<sup>585)</sup>。わが国で行われた J-RHYTHM II 試験は、高血圧を有する発作性心房細動患者を対象に、ARB と Ca 拮抗薬の二次予防効果を比較した<sup>231)</sup>。心房細動の発作の発生日数や症候性心房細動の頻度は、血圧の低下と関連して ARB 群、Ca 拮抗薬群ともに減少したが、両群間での有意差は認めなかった。持続性心房細動へ移行した症例の割合も、有意差は認めなかった。アジアで行われた同様の RCT でも、発作性心房

細動の二次予防効果は ARB 群と Ca 拮抗薬群で有意差を認めなかったが、持続性心房細動へ移行した症例の割合は ARB 群で減少した<sup>586)</sup>。

### 6.2

## アルドステロン拮抗薬

基礎実験ではアルドステロン拮抗薬の投与が心不全動物モデルにおける心房の線維化を抑制した<sup>587)</sup>。EMPHASIS-HF 試験のサブ解析ではプラセボ群と比較してアルドステロン拮抗薬治療群で心房細動の新規発症の頻度が減少した<sup>588)</sup>。アルドステロン拮抗薬の心房細動予防効果が示唆されているが<sup>589, 590)</sup>、大規模 RCT による検証はなされていない。

### 6.3

## スタチン

スタチンは抗炎症作用、抗酸化作用などの多面的効果が報告されており、基礎実験によって心房リモデリングや心房細動の抑制効果が示された<sup>591, 592)</sup>。しかし、心不全患者や高血圧患者に対するスタチンの心房細動の予防効果は示されていない<sup>581, 593, 594)</sup>。後ろ向き研究や RCT、あるいはメタ解析でスタチン投与が開心術後の心房細動を抑制することが示された<sup>595-597)</sup>。しかし、大規模 RCT ではその有効性が示されず、スタチン治療群で急性腎障害の頻度が増加した<sup>598)</sup>。

### 6.4

## β 遮断薬

心房周囲の脂肪組織内には心臓自律神経叢が存在し (ganglionated plexi)、内因性の自律神経ネットワークを形成している。自律神経の活性化は心筋細胞のカルシウム動態や電気生理学的特性を変化させ、心房細動の発症と維持に関与する<sup>599)</sup>。心不全を伴う心房細動では自律神経線維の過形成を認めることが報告されている<sup>600)</sup>。

表 49 心房細動の予防を目的とした基礎・併存疾患に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心機能低下を伴う心不全例への、心房細動の新規発症予防を目的とした ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬の投与 <sup>170, 511, 559, 560, 574-577)</sup>	IIa	A	B	I
左室肥大を伴う高血圧例への、心房細動の新規発症予防を目的とした ACE 阻害薬、ARB の投与 <sup>567, 578-580)</sup>	IIa	B	C1	II
心疾患を合併していない例への、心房細動の新規発症・再発予防を目的とした ACE 阻害薬、ARB、スタチンの投与 <sup>231, 232, 569, 581)</sup>	III	B	C2	II

薬理的・電氣的除細動後の心房細動の再発予防に対する $\beta$ 遮断薬治療の有効性が示されている<sup>570, 601</sup>。メタ解析では、心機能低下を伴う心不全かつ洞調律が維持されている患者に対して $\beta$ 遮断薬治療が心房細動の発症を有意に抑制した<sup>511, 577</sup>。

## 6.5

### まとめ

心機能の低下を伴う心不全患者に対して、RAS 阻害薬、 $\beta$ 遮断薬、アルドステロン拮抗薬は積極的に使われる。また、高血圧に対しても RAS 阻害薬は一般的に処方される。これらの薬物治療の副次効果として心房細動の発症や進行の予防を期待してもよいが、エビデンスが十分とはいえない。

## 7.

### 非薬物治療の適応とタイミング

心房細動は進行すると発作性から持続性へ移行し、左房径も拡大しアブレーション成績も悪化するため、適応のある症例はタイミングを逃さずアブレーションを積極的に考慮する必要がある。

### 7.1

#### 症候性心房細動に対するカテーテルアブレーション

薬剤抵抗性（少なくとも1種類のI群またはIII群抗不整脈薬が無効）の症候性発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション適応は確立されており、不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）では推奨クラスI、エビデンスレベルAに位置づけられている（図19<sup>3)</sup>、表50<sup>3)</sup>。

抗不整脈薬内服下で心房細動発作を繰り返すような症例

は持続性心房細動へ移行し、左房拡大をきたす可能性が高く、時期を逸することなくカテーテルアブレーションを行うことが推奨される。

症候性の発作性および持続性心房細動に対して、抗不整脈薬の使用を経ずに第1選択治療としてカテーテルアブレーションを選択することの是非に関する検討は、過去に3つのランダム化比較試験（RCT）が発表され<sup>602-604</sup>、さらにそれらを含めたメタ解析（98.7%が発作性心房細動）も報告されている<sup>605</sup>。いずれにおいてもアブレーション治療群において有意に心房細動消失率が高く、カテーテルアブレーションに伴う合併症発生も低かった。これらの結果より、症候性発作性心房細動症例に対して第1選択としてカテーテルアブレーションを施行することは妥当な適応であると考えられる<sup>3)</sup>。

症候性持続性心房細動に対する第1選択のカテーテルアブレーションに関しては、前向き研究で薬剤に比し洞調律維持率が高いことが示された<sup>606, 607</sup>。発作性心房細動と比して抗不整脈薬の効果が低いことを考慮すれば、特に有症候性の再発例であればカテーテルアブレーションを第1選択として行うことに妥当性が存在すると考えられる<sup>3)</sup>。

症候性長期持続性心房細動に対する第1選択のカテーテルアブレーションに関しては、現在のところ十分なエビデンスは存在しない。高度な左房拡大を伴っている場合などは再発率が高く、複数回の治療を行っても洞調律維持できないケースなど、すでにタイミングを逸していると思われる症例も多い。その適応には、左房拡大の程度や年齢、自覚症状や患者の意向などを十分に検討する必要がある<sup>3)</sup>。

### 7.2

#### 心不全（左室機能低下）を伴う心房細動に対するカテーテルアブレーション

低心機能の心不全患者において、薬物治療（心拍数調節治療）とカテーテルアブレーションの有効性を比較した

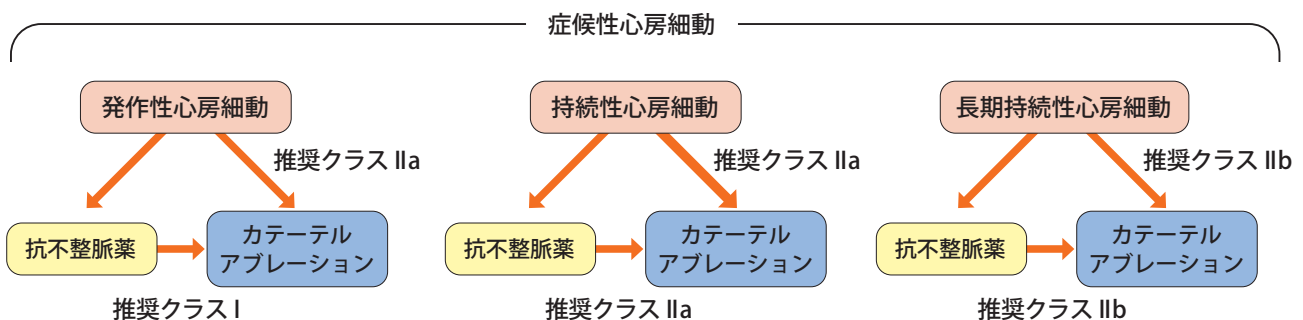


図19 症候性心房細動の持続性に基づく洞調律維持治療のフローチャート  
（日本循環器学会/日本不整脈心電学会、2019<sup>3)</sup>より）



表 50 心房細動に対するカテーテルアブレーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
薬物治療抵抗性*の症候性発作性心房細動	I	A	A	I
症候性発作性心房細動 (第1選択治療として)	IIa	B	B	I
心不全(左室機能低下)を合併した心房細動(正常例と同じ適応レベルを適用する)	IIa	B	B	I
徐脈頻脈症候群を伴う発作性心房細動	IIa	B	B	III
症候性持続性心房細動 (薬剤治療抵抗性および第1選択治療として)	IIa	B	B	II
症候性長期持続性心房細動 (薬剤治療抵抗性および第1選択治療として)	IIb	B	B	II
再発性無症候性発作性心房細動	IIb	C	C1	III
無症候性持続性心房細動	IIb	C	C1	III
左房内血栓が疑われる心房細動	III	A	D	V
抗凝固療法が禁忌の心房細動	III	A	D	V

\*：少なくとも1種類のI群またはIII群抗不整脈薬が無効

【不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)からの変更点】第1項目：「高度の左房拡大や左室機能低下を認めず」を削除，第2項目：「症候性再発性発作性心房細動に対する第一選択治療としてのカテーテルアブレーション」を「症候性発作性心房細動(第1選択治療として)」に変更，第3項目：「心不全(左室機能低下)の有無にかかわらず，同じ適応レベルを適用する」を「心不全(左室機能低下)を合併した心房細動(正常例と同じ適応レベルを適用する)」に変更，第5項目：(薬剤治療抵抗性および第1選択治療として)を追加，第6項目：(薬剤治療抵抗性および第1選択治療として)を追加  
(日本循環器学会/日本不整脈心電学会，2019<sup>3)</sup>より改変)

RCTはこれまでに5つ報告されており<sup>608-612)</sup>，それらのうち4つを含めたメタ解析も発表されている<sup>613)</sup>．そのメタ解析では，224人の患者(82.5%が持続性心房細動)がカテーテルアブレーション群と心拍数調節群にランダム化された．カテーテルアブレーション群では心拍数調節群と比較して左室駆出率が平均8.5%上昇し，quality of life(QOL)の改善や最大酸素消費量なども上昇した．また，重大有害事象の発生率には両群で有意差はなかった．

AATAC試験は，心房細動と心不全を合併した症例に対するカテーテルアブレーションとアミオダロンによる洞調律維持の効果を2年間追跡したRCTである．結果はアブレーションによる洞調律維持率がアミオダロンと比して有意に高く(70% vs. 34%)，その結果QOLと運動耐容能，入院率，死亡率の有意な改善が得られた<sup>614)</sup>．また，心房

細動を合併した心不全患者の予後に与える影響をカテーテルアブレーションと薬物治療(心拍数調節または洞調律維持)で比較したランダム化比較試験(CASTLE-AF試験)では，3年間の追跡期間で，心房細動を合併した心不全例においてアブレーションによる洞調律維持は薬物治療にくらべ，洞調律維持，心機能改善，生命予後に優れていることが示された<sup>219)</sup>．

以上の結果をふまえて，不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)では，心不全を伴う心房細動患者におけるカテーテルアブレーション治療は予後改善効果が期待できる治療選択であると判断し，心不全(左室機能低下)の有無にかかわらず，同じ適応レベルを適用することを推奨している(推奨クラスIIa，エビデンスレベルB)<sup>3)</sup>．

## 7.3

徐脈頻脈症候群に対する  
カテーテルアブレーション

従来、徐脈頻脈症候群を有する発作性心房細動はペースメーカー植込みが第1選択とされてきた。しかし、心房細動停止時のみに洞停止が起こる症例では、カテーテルアブレーションで心房細動を治療することによりペースメーカー植込みを回避できる症例も存在することが報告された<sup>615, 616</sup>。しかし、そのエビデンスは十分でなく、前向き研究も存在しないため適応に関しては十分な検討が必要である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル B）<sup>3</sup>。

## 7.4

高齢者の心房細動に対する  
カテーテルアブレーション

心房細動患者の比較的多くは高齢者であり、高齢者に対するカテーテルアブレーション治療は、十分に高い有効率と安全性を有することが報告されている<sup>617, 618</sup>。したがってアブレーションの効果の高い発作性心房細動症例においては、日常生活動作の保たれた高齢者（おおむね75歳以上）での治療適応を若年者と同等に考えることは、妥当であると考えられる。しかし一方、高齢者の持続性および長期持続性心房細動へのカテーテルアブレーションに関してはエビデンスに乏しく、適応は若年者よりも低いと考えられる。

持続性～長期持続性心房細動への現段階でのアブレーション治療効果には限界があり、複数回のアブレーションを要することも多い。特に高齢者の無症候性持続性心房細動では、保存的薬物治療（心拍数調節）を選択する方が得策であることも比較的多く、患者に手技のリスクとベネフィットを十分に説明したうえで治療方針を選択することが重要である。

## 7.5

無症候性心房細動に対する  
カテーテルアブレーション

従来、心房細動カテーテルアブレーションの適応は症候性心房細動に限局されてきた。しかし近年、症状の有無に関わらずアブレーションは心房細動患者の予後を改善し得ること<sup>619</sup>、および無症候性心房細動患者の予後が症候性

心房細動よりも悪いことが報告されている<sup>620</sup>。心房細動と診断された段階で自覚症状がなく、特にQOLの低下を伴っていないとしても、予後を改善させ得るのであればカテーテルアブレーションの適応はあるという考えから、不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）では無症候性心房細動へのアブレーション適応が新規に導入された<sup>3</sup>。

無症候性心房細動に対するカテーテルアブレーションの治療効果と安全性に関しては、これまでに4つの論文が発表されている<sup>621-624</sup>。Forleoらは無症候性と症候性心房細動のアブレーション治療効果は同等と報告しているが<sup>621</sup>、Wuらは無症候性心房細動にアブレーションを行うと心房頻拍の再発により自覚症状が悪化する症例が多いと報告している<sup>622</sup>。一方で、たとえ無症候性であっても治療後には運動耐容能やB型ナトリウムペプチド（BNP）値の改善およびQOLの向上がみられることも報告されている<sup>623, 624</sup>。

現時点では無症候性心房細動に対するカテーテルアブレーションのリスクとベネフィットを検討したRCTは発表されておらず、その適応には十分な検討が必要である。無症候性長期持続性心房細動に関してはアブレーションのタイミングを逸している可能性が高く、現在のところ積極的な適応はない（無症候性発作性心房細動で再発性のもの、および無症候性持続性心房細動：推奨クラス IIb, エビデンスレベル C）<sup>3</sup>。

## 7.6

心拍数コントロール困難な  
心房細動に対する房室ブロック作成術

心房細動に対するカテーテルアブレーションが不成功であった場合や何らかの理由により実施できない場合で、心拍数コントロールが薬物治療で無効または薬物の使用が困難であり、頻拍による重篤な症状、高度の心機能低下、あるいはQOLの低下を有する場合に本法が適応となる<sup>3</sup>。ペースメーカー植込みが必要となることから、症例ごとにその有用性を検討し、適応を決定する必要がある。

## 7.7

徐脈性心房細動に対する  
ペースメーカー植込み

めまい、息切れなどの徐脈に起因する症状を有する心房細動は、ペースメーカー植え込みの適応（推奨クラス I）である<sup>625</sup>。

## 第6章 心房頻拍・心房粗動

### 1. 心房頻拍

#### 1.1 病態

心房頻拍は、洞結節より離れた固有心房筋由来の規則的な心房拍数 100～250 拍/分の頻拍であり、上室性頻拍の約 3～17% にみられ、若年者に好発しやすい<sup>626, 627)</sup>。通常、非持続性心房頻拍は治療を必要としないが、インセサント型心房頻拍では頻脈誘発性心筋症が約 10% でみられ、治療を要する<sup>628)</sup>。発症機序として、異常自動能、撃発活動、マイクロリエントリーなどがあるが、電気生理学的検査 (EPS) やアデノシンなどの薬物負荷による鑑別診断法には限界がある<sup>629)</sup>。

心房頻拍の起源部位には、分界稜、心房自由壁、心耳、三尖弁、僧帽弁の弁輪、傍中隔あるいは傍洞結節、肺静脈、冠静脈洞、大動脈弁領域などがあり、左房起源より右房起源が多い<sup>109)</sup>。標準 12 誘導心電図の P 波波形から、心房頻拍の起源をある程度推定することが可能である。左房起源は V<sub>1</sub> 誘導の P 波極性が陽性、I ならびに aV<sub>1</sub> 誘導の P 波極性が陰性、前壁心房起源は II, III, aV<sub>F</sub> 誘導の P 波極性が陽性とされる<sup>628, 630)</sup>。

一方、洞結節リエントリー頻拍は洞結節をマイクロリエントリー回路に含む心拍数 100～150 拍/分の心房頻拍であり、心電図上の P 波波形は洞性頻脈に一致している。その鑑別診断は突然頻拍が開始しかつ停止すること、ならびに洞調律時に長い RP 間隔を認めること、EPS で再現性をもってプログラム刺激による誘発が可能であること、頻拍中のエントレインメント現象を認めることである<sup>631)</sup>。

また、アデノシン三リン酸 (ATP) 感受性心房頻拍も房室結節近傍の移行帯組織 (Ca<sup>2+</sup> 電流依存性) を含む心房頻拍とされ<sup>632)</sup>、前中隔、後中隔、三尖弁輪の解剖学的峡部、側壁などに頻拍起源が存在し、少量の ATP (2～5 mg) の急速静注にて停止可能なマイクロリエントリーによ

る頻拍とされている。近年、心房細動に対する肺静脈隔離術後の左房頻拍が増加しており、僧帽弁輪や肺静脈左房間のマクロリエントリーによる頻拍が全体の 1～6% で認められている<sup>633)</sup>。

#### 1.2 治療

##### 1.2.1 急性期治療

心血行動態や併存する心疾患の有無を考慮して急性期治療の適否を判断する。心不全やショック、急性心筋虚血などを合併していれば、経静脈麻酔下の電氣的除細動 (R 波同期：通常 50～100 J) を考慮する<sup>634, 635)</sup>。心房頻拍を対象とした薬物治療のランダム化比較試験 (RCT) は十分に検討されておらず<sup>636, 637)</sup>、報告の多くが EPS による薬効評価で行われている<sup>628, 629, 631, 632, 636-646)</sup>。異常自動能や撃発活動による心房頻拍は、ATP や高頻度ペーシング法によって一過性に抑制され、β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ジルチアゼム / ベラパミル)、IA 群抗不整脈薬によって停止される<sup>629, 638, 640)</sup>。マイクロリエントリーによる心房頻拍は、洞結節や房室結節が回路内に含まれれば迷走神経刺激 (バルサルバ手技や顔面浸水)<sup>101)</sup>、β 遮断薬や非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬により停止が可能であるが、固有心房筋内のマイクロリエントリーであれば停止しない。

なお、ジゴキシンの静注はその効果発現に時間を要するため使用頻度は少なくなった。ベラパミルは血圧低下や心機能低下例、心房細動既往の顕性ウォルフ・パーキンソン・ホワイト (WPW) 症候群、小児への使用には注意を要する。

一方、自覚症状は強いが発作頻度は少なく、心血行動態が安定している症例では、患者に頓用薬を携帯させて随時内服させる経口投与方法 (pill-in-the-pocket) がある<sup>521)</sup>。発症早期の内服により治療効果を高めるだけでなく、救急外来を受診することなく自己管理も可能となり、ベラパミルや β 遮断薬、I 群抗不整脈薬が使用される (第 5 章 心房細動を参照)。しかし、あらかじめ施行前に医師の監視下で頓服治療による有効性と安全性を確認しておく必要があ

る。なお、薬物治療抵抗性であれば、経静脈麻酔下の電氣的除細動を試みる。急性期治療に関する推奨とエビデンスレベルを表51に示す<sup>1, 19, 101, 629, 634-641</sup>。

### 1.2.2 予防的治療

quality of life (QOL) への障害が強い例、インセサント型心房頻拍<sup>628</sup> や薬物治療抵抗性、副作用出現例ではアブレーションの適応を考慮する。急性期成功率は90～95%以上、合併症が1%未満～2%と良好な成績が報告されている<sup>627, 629, 641</sup>。なお、患者の希望やアブレーション不成功例では薬物治療による再発予防を考慮する。エビデンスレベルは高くないが、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ベラパミル)やβ遮断薬<sup>629</sup>、I群抗不整脈薬<sup>640, 643-648</sup>による比較的良好な成績が報告されている。

また、アミオダロンは小児例への有効性が示されているものの<sup>649, 650</sup>、成人例では十分な検討が少なく<sup>651</sup>、前述した薬物治療抵抗例や心不全例などの病態に用いられるべきである<sup>652</sup>。なお、先天性心疾患を合併した心房頻拍では心房粗動・細動と同程度の血栓塞栓症リスクが報告されており、抗凝固療法が推奨されている<sup>653</sup>。予防的治療に関する推奨とエビデンスレベルを表52に示す<sup>1, 19, 629, 636, 637, 641, 645-649</sup>。

## 2. 心房粗動

### 2.1 病態

心房粗動は、心房拍数240～440拍/分の規則的波形を有するマクロリエントリー性頻拍である。心電図上は、心房拍数240～340拍/分の長い頻拍周期(I型)と心房拍数340～440拍/分の短い頻拍周期(II型)に区分され<sup>654</sup>、I型心房粗動の多くは下大静脈-三尖弁輪間解剖学的峡部(CTI)を含むリエントリー回路であり、峡部依存性心房粗動(CTI-dependent atrial flutter)とよばれる<sup>655</sup>。

また、峡部依存性心房粗動が三尖弁輪を反時計方向(心房中隔を上方に、右房自由壁を下方に)に興奮回旋する場合を「通常型」、三尖弁輪を時計方向に興奮回旋する場合を「非通常型」心房粗動とよぶ<sup>656</sup>。通常型では下壁誘導(II, III, aV<sub>F</sub>誘導)が鋸歯状波、V<sub>1</sub>誘導が陽性粗動波を、非通常型では下壁誘導が陽性粗動波、V<sub>1</sub>誘導が陰性粗動波を示す。一般的に、心房粗動と心房細動の合併は22～82%の高率にみられ<sup>657-660</sup>、心房細動に対するI群抗不整脈薬投与後(IA/IC flutter)にも認める<sup>661</sup>。

一方、峡部非依存性心房粗動は、僧帽弁輪、左房天蓋部

表51 心房頻拍における急性期治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
緊急的なR波同期の電氣的除細動(心行動態が不安定あるいは薬物治療抵抗性の場合 <sup>634, 635</sup> )	I	C	C1	VI
β遮断薬あるいはCa拮抗薬静注投与(心行動態が安定している心房頻拍の停止あるいは心拍数調節療法 <sup>629, 636, 637, 641</sup> )	IIa	C	B	IVb
ATPの急速静注投与(心房頻拍の停止あるいは上室性頻拍の鑑別に使用 <sup>629, 639, 640</sup> )	IIa	B	B	III
I群抗不整脈薬静注投与(心行動態が安定している、あるいは基礎心疾患がない心房頻拍の停止 <sup>629, 638, 641</sup> )	IIa	C	B	IVb
I群抗不整脈薬単回経口投与(pill-in-the-pocket)(施行前に医師の監視下で頓服治療による有効性と安全性を確認 <sup>101</sup> *)	IIa	B	B	II
I群抗不整脈薬静注投与(低心機能あるいは心行動態が不安定な心房頻拍の停止 <sup>1, 19</sup> )	III	C	C2	IVb
I群抗不整脈薬静注(ブルガダ症候群に合併あるいは頻拍停止後の高度徐脈をきたす心房頻拍の停止 <sup>1, 19</sup> )	III	C	C2	IVb

\*: 心房細動停止後高度徐脈や脚ブロックの出現、ブルガダ症候群、陰性変力作用が問題となる器質的心疾患、心房粗動の既往など



表 52 心房頻拍における予防的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
$\beta$ 遮断薬あるいは Ca 拮抗薬経口投与 有症候性心房頻拍の予防 <sup>629, 636, 637, 641)</sup>	IIa	C	B	IVb
I 群抗不整脈薬経口投与 (心行動態が安定し, 基礎心疾患がない心房頻拍の予 防 <sup>645, 646, 648, 649)</sup> )	IIa	C	B	IVb
III 群抗不整脈 (アミオダロン) 経口投与 (I 群抗不整脈治療抵抗性あるいは低心 機能の心房頻拍の場合 <sup>641)</sup> )	IIa	C	B	IVb
I 群抗不整脈薬* 経口投与 (心機能低下例あるいは心行動態が不安定な心房頻拍 の予防 <sup>1, 19)</sup> )	III	C	C2	IVb
I 群抗不整脈薬* 経口投与 (ブルガダ症候群に合併あるいは頻拍停止後の高度徐脈 をきたす心房頻拍の予防 <sup>1, 19)</sup> )	III	C	C2	IVb

\*: ピルシカイニド, シベンゾリン, プロパフェノン, フレカイニド

ならびに心房筋瘢痕周囲のリントリー性頻拍があり<sup>662, 663)</sup>, しばしば複数のリントリー回路が併存する<sup>664)</sup>. 基礎心疾患や開心術の既往歴を有する例に認めることが多いが, 特発性も存在する. 一般的に, その興奮回旋路の大きさにより, マクロリントリー (直径が 2~3 cm 以上) とマイクロリントリー (直径が 2 cm 以下) とに分類される<sup>665)</sup>.

## 2.2

### 治療

#### 2.2.1

##### 急性期治療

(図 20, 表 53<sup>1, 396, 634, 635, 666-674)</sup>, 表 54<sup>1, 19, 396, 502, 675-684)</sup>)

心不全やショック, 急性心筋虚血などを合併していれば, 経静脈麻酔下の電氣的除細動 (R 波同期, 通常 50~100 J) によりすみやかに停止させる<sup>634, 635, 667)</sup>. 心行動態が安定していれば, 抗不整脈薬投与あるいは電氣的除細動<sup>666, 668)</sup>により洞調律へ復帰させる.

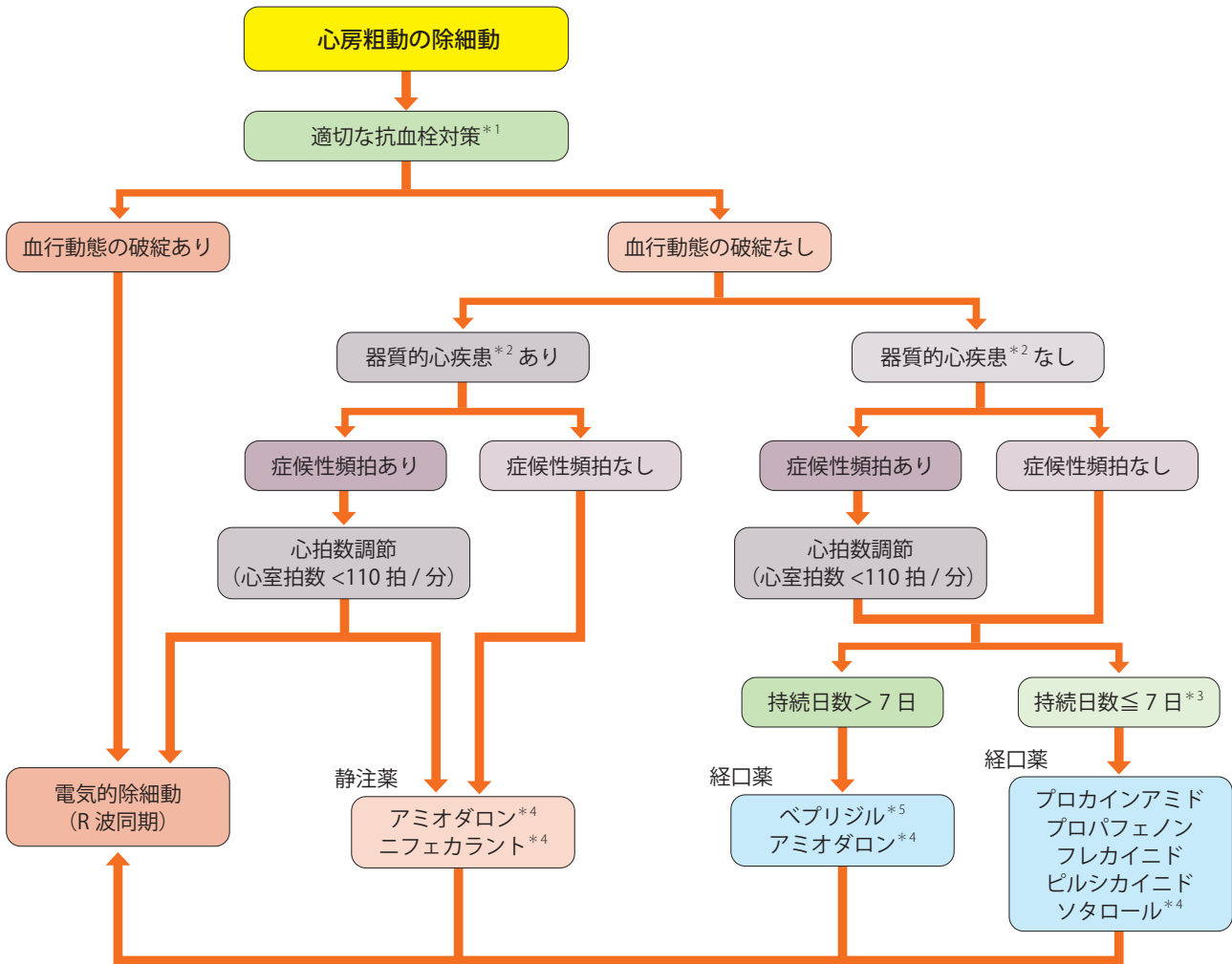
峡部依存性心房粗動では粗動周期の約 20% に相当する興奮間隙が存在し<sup>685)</sup>, 解剖学的峡部の伝導速度は遅延していることから (相対的伝導遅延部位)<sup>686, 687)</sup>, 心房粗動を停止させる薬物としては, 心房筋の不応期を延長する  $K^+$  チャネル遮断薬あるいは伝導抑制作用の強い  $Na^+$  チャネル遮断薬が選択される<sup>682, 688-690)</sup>. わが国で使用可能な I 群抗不整脈薬のジソピラミド静注投与<sup>677)</sup>, プロパフェノン経口投与<sup>678)</sup>, プロカインアミド<sup>679)</sup> やフレカイニド<sup>680)</sup> 静注投与の停止効果は, III 群薬と同等あるいは低率となっている. 抗不整脈薬投与の際には, 抗コリン作用を有する薬剤により房室伝導促進作用から心室拍数が増加して, 2:1 または 1:1 房室伝導による循環不全をきたす可能性があ

り, 投与前に非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ジルチアゼム / ベラパミル),  $\beta$  遮断薬ならびにジギタリスの静注投与により房室伝導を抑制しておくことが望ましい<sup>676)</sup>.

頻脈性心房粗動におけるアミオダロン静注薬は, 心拍数調節療法としての有用性も欧米ならびにわが国で報告されているが<sup>683, 684)</sup>, わが国では保険適用外であり, I 群抗不整脈薬治療抵抗性や心不全例などの病態に用いられるべきである. なお, 薬物治療抵抗例では, 経静脈麻酔下の電氣的除細動による粗動停止を試みる.

心拍数調節療法としては, 心行動態が不安定あるいは低心機能の心房粗動例では, ジギタリス製剤の静注投与が汎用されてきた<sup>675)</sup>.  $\beta$  遮断薬 (ランジオロール) ならびに非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬も, 心房粗動の心拍数調節療法として有効性が示されている<sup>502, 676, 678)</sup>. ただし, 中等度以上の心不全例, 永久的ペースメーカー移植術を受けていない洞機能不全症候群や房室ブロック, 心室内伝導障害例やウォルフ・パーキンソン・ホワイト (WPW) 症候群を代表とする早期興奮症候群には非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の使用を控える.

また, わが国のランダム化比較試験 (RCT) で, 心機能低下例における心房粗動の心拍数調節療法にランジオロールの有効性と安全性が示されたが<sup>502)</sup>, 心房細動にくらべて有効性が低く<sup>505)</sup>, また, 左室駆出率 25% 未満例や血圧が 90 mmHg 未満の重症心不全例は除外対象とされており, このような症例では投与中の心行動態の厳重な監視や副作用の出現に十分な注意が必要である.



\*1: 48 時間以内の発症を確認できない場合は、除細動前 3 週間、除細動後 4 週間の十分な抗凝固管理が必要とされる  
 \*2: 肥大心、不全心、虚血心  
 \*3: 有効性と血栓塞栓症を減らす観点からは、発症から 48 時間以内に投与することが望ましい  
 \*4: 保険未承認  
 \*5: 心房粗動には未承認

図 20 心行動態が安定した心房粗動に対する洞調律復帰を目的とした薬物治療のフローチャート

### 2.2.2

#### 予防的治療

(図 21, 表 55<sup>1, 19, 77, 680, 684-697</sup>)

高周波カテーテルアブレーションは、峡部依存性心房粗動ならびに非依存性心房粗動のいずれに対しても、薬物治療に比し良好な再予防効果が見られており<sup>692, 698</sup>、第 1 選択治療となっている。しかし、患者の希望やアブレーション不成功例では薬物治療による再発予防を考慮する。心房粗動における予防的薬物治療として、心機能や基礎心疾患に準拠した薬剤選択を行う<sup>1)</sup>。

心機能が正常あるいは軽度低下例では、第 1 選択薬として心房筋の不応期を延長し、かつ房室伝導を抑制する III

群抗不整脈薬 (ベプリジルやソタロールなど)<sup>699, 700</sup>、あるいは I 群抗不整脈薬 (Na<sup>+</sup> チャンネル遮断薬)<sup>693, 694, 701</sup> があげられる。ただし、III 群抗不整脈薬においてはいずれもわが国では未承認である。また、多形性心室頻拍 (torsade de pointes) の重篤な副作用が出現しないよう注意深い QT 間隔の心電図モニタリングや、β 遮断作用を有するソタロールでは過度な徐脈や心不全の出現にも注意が必要となる。

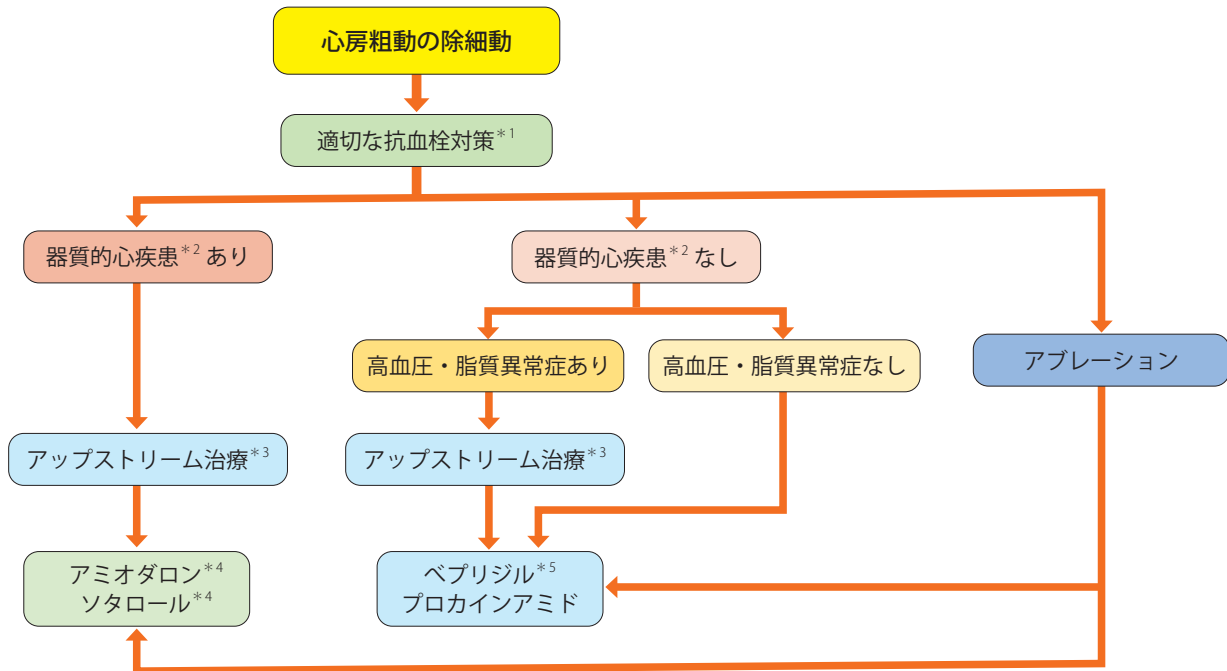
一方、I 群抗不整脈薬は心房粗動の引き金となる期外収縮ならびに相対的緩徐伝導への抑制作用を有する。ただし、抗コリン作用を有する I 群抗不整脈薬は房室伝導促進による心室応答増加から循環不全をきたす可能性があり、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬や β 遮断薬の前投薬を考慮す

表 53 心房粗動における急性期治療（電氣的除細動）の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
緊急的な R 波同期の電氣的除細動（遷延する心筋虚血、症候性低血圧、心不全の増悪などの心行動態が不安定あるいは薬物治療抵抗性の場合 <sup>634, 635, 666</sup> )	I	C	C1	IVb
早期興奮（preexcitation）を伴い、頻拍のために心行動態が不安定な場合 <sup>667, 668</sup> )	I	C	C1	IVb
待機的な R 波同期の電氣的除細動（抗不整脈薬に治療抵抗性の心房粗動を 48 時間以内に停止させる場合 <sup>669-671</sup> )	IIa	C	C1	IVb
48 時間以内の発症確認ができない心房粗動で、経食道エコー検査で心内血栓が否定されるか、3 週間以上の十分な抗凝固療法が施行されている場合 <sup>396, 672-674</sup> )	IIa	C	C1	IVb
甲状腺機能亢進症の正常化後も持続する心房粗動、あるいは心臓手術後に心房粗動が持続し、薬物治療抵抗性または投与できない場合 <sup>1)</sup>	IIa	C	C1	IVb
高度房室ブロックや洞機能不全症候群の存在が明らかな症例における心房粗動で、ペーシングによるバックアップがない状況下での直流除細動 <sup>1)</sup>	III	C	C2	IVb
ジギタリス中毒あるいは低 K 血症、高度徐脈を背景とする心房粗動への直流除細動 <sup>1)</sup>	III	C	C2	IVb
48 時間以上経過した、心行動態悪化などの緊急性のない持続性心房粗動で、標準的な抗血栓対策をせずに直流除細動 <sup>1)</sup>	III	C	C2	IVb

表 54 心房粗動における急性期治療（薬物治療）の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の静注・経口投与（心行動態が安定している心房粗動の心拍数調節療法 <sup>676</sup> )	I	A	B	II
洞調律復帰時の抗凝固療法（薬物的あるいは電氣的除細動を施行する心房粗動 <sup>396, 681</sup> )	I	A	B	II
$\beta$ 遮断薬（ランジオロール）の静注投与（心行動態が不安定な心房粗動の心拍数調節療法 <sup>502</sup> )	IIa	B	B	II
ジギタリス製剤（ジゴキシン）の静脈内投与（心行動態が不安定な心房粗動の心拍数調節療法 <sup>675</sup> )	IIa	C	B	II
I 群抗不整脈薬静注投与（心行動態が安定し、基礎心疾患がない心房粗動の停止 <sup>677-680</sup> )	IIa	C	B	IVb
III 群抗不整脈薬（ニフェカレント、アミオダロン）静注投与（わが国では保険適用未承認薬）（症候性心房粗動の場合 <sup>682-684</sup> )	IIa	C	B	IVb
I 群抗不整脈薬静注投与（心機能低下例あるいは心行動態が不安定な場合 <sup>1, 19</sup> )	III	C	C2	IVb
I 群抗不整脈薬静注あるいは単回経口投与（ブルガダ症候群あるいは頻拍停止後高度徐脈をきたす心房粗動の停止 <sup>1, 19</sup> )	III	C	C2	IVb



\*1：治療中も再発が否定できず，発作時に症候性頻拍を生じる症例では適宜心拍数調節療法を継続する

\*2：肥大心，不全心，虚血心

\*3：基礎疾患に対する適切な治療介入

\*4：保険未承認

\*5：心房粗動には未承認

図 21 心房粗動の再発予防を目的とした薬物治療のフローチャート

る必要がある<sup>675)</sup>。

これらの抗不整脈薬治療抵抗例であればアミオダロンが第2選択とされ，わが国においては未承認薬であるものの，欧米では良好な長期再発予防効果が示されている<sup>692)</sup>。中等度以上の心機能低下例では第1選択薬はβ遮断薬が推奨されるが<sup>695, 696)</sup>，心不全の悪化に注意しつつ，その導入や増減の際には慎重な管理を必要とする。第2選択薬としては陰性変力作用を有しない<sup>77)</sup>アミオダロンがあげられるが，心外副作用に注意しつつ慎重な管理が必要とされる。

### 2.2.3 抗凝固療法

洞調律復帰を目的とした心房粗動における電氣的除細動前後の観察研究によれば，血栓塞栓症の発症率が1.5～2.2%に認められ<sup>669, 670)</sup>，特に48時間以上持続した心房粗動例でリスクが高くなる<sup>671)</sup>。また，除細動後の一過性心房収縮欠如（心房筋スタニング）により，心房血流のうっ滞を生じ血栓塞栓症のリスクが高まることから，除細動後

にも抗凝固療法の継続が必要とされる。心房筋スタニングは薬物的除細動ならびに電氣的除細動<sup>697, 702)</sup>のいずれにも観察され，数週間にも及ぶことがある。心房粗動においても，心房細動の抗凝固管理と同様に除細動前3週間および除細動後4週間の抗凝固療法（ワルファリンあるいは直接阻害型経口抗凝固薬）が必要とされている<sup>396)</sup>。

心房粗動例を対象に血栓塞栓症の予防を目的とした前向き試験やメタ解析によれば<sup>672-674)</sup>，心房粗動は心房細動例と同等の血栓塞栓症リスクを有することが示されており，電氣的除細動を施行した多施設共同試験では，心房粗動例も含めると短期間の血栓塞栓症が1.7～7%に認められ<sup>703)</sup>，心房粗動例のみでも血栓塞栓症の年間発症率が平均3%に認められる<sup>681)</sup>。また，心房粗動例における抗血栓療法による有効性も報告されており<sup>691)</sup>，心房粗動における急性期ならびに慢性期抗血栓療法は心房細動と同等に管理することが推奨されている。



表 55 心房粗動における予防的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
$\beta$ 遮断薬あるいは Ca 拮抗薬経口投与（心行動態が安定した心房粗動の心拍数調節療法 <sup>680)</sup> ）	I	B	A	I
血栓塞栓症の予防を目的とした心房粗動における抗凝固療法 <sup>77, 692-697)</sup>	I	A	A	II
洞調律維持を目的とした III 群抗不整脈薬（ベプリジルならびにソタロール）経口投与〔正常あるいは軽度心機能低下例 <sup>685, 686)</sup> （わが国未承認）〕	IIa	C	B	IVb
洞調律維持を目的とした III 群抗不整脈薬のアミオダロン経口投与〔他剤治療抵抗性あるいは中等度以上の心機能低下例 <sup>690)</sup> （わが国未承認）〕	IIa	C	B	IVb
洞調律維持を目的とした I 群抗不整脈薬経口投与（正常あるいは軽度心機能低下例 <sup>687-689)</sup> ）	IIa	C	B	IVb
III 群抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール）経口投与（QT 延長症候群に合併する心房粗動の予防 <sup>684, 691)</sup> ）	III	C	C2	IVb
I 群抗不整脈薬* 経口投与（低心機能あるいは心行動態が不安定な場合の予防 <sup>1, 19)</sup> ）	III	C	C2	IVb
I 群抗不整脈薬* 経口投与（ブルガダ症候群に合併あるいは頻拍停止後高度徐脈をきたす心房細動の予防 <sup>1, 19)</sup> ）	III	C	C2	IVb

\*：ピルシカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、フレカイニド

## 第7章 心室頻拍

### 1. 疫学・病態生理・電気生理学的機序

ヒス束の分岐部以下を起源とする頻拍を心室頻拍と定義し、30 秒以上持続するか、それ以内でも停止処置を必要とするものを持続性心室頻拍、それより短く自然停止するものを非持続性心室頻拍と定義する。心室頻拍は器質的心疾患を基礎として生じるものと、明らかな心疾患を認めない特発性心室頻拍に分けられる。特発性心室頻拍は、左室の東枝起源心室頻拍と、右室/左室流出路起源心室頻拍が多くみられる。

### 1.1 疫学

器質的心疾患に伴う心室頻拍の基礎心疾患は、心筋梗塞・心筋症（拡張型・肥大型）・不整脈原性右室心筋症・先天性心疾患・心サルコイドーシス・心臓手術後などである<sup>704)</sup>。欧米では器質的心疾患に伴う心室頻拍の多くが陳旧性心筋梗塞に伴うものだが、それに比較するとわが国では心筋症の比率が高い<sup>1)</sup>。持続性心室頻拍は不整脈による失神や突然死の主要因であり、特に基礎心疾患により心機能低下を伴う場合には突然死のリスクが高くなる。

左室の東枝起源心室頻拍はわが国を含むアジアでの報告が多い<sup>705, 706)</sup>。特発性心室頻拍は、器質的心疾患に伴う心室頻拍に比して予後は良好と報告される。東枝起源心室頻

拍・流出路起源心室頻拍ともに運動や興奮により発作が起りやすい。

## 1.2

### 病態生理・電気生理学的機序

器質的心疾患に伴う心室頻拍の多くは、基礎心疾患に伴う瘢痕部位に起因するリエントリーである<sup>707</sup>。瘢痕部位では心筋細胞と線維組織が混在しており、線維組織に囲まれた心筋細胞は伝導遅延をきたしてリエントリー回路を形成する<sup>708, 709</sup>。脂肪細胞浸潤や、手術創による瘢痕も同様にリエントリー回路形成に寄与する<sup>710</sup>。器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍は典型的には単形性の wide QRS 頻拍を呈し、電気生理学的検査においてプログラム刺激による誘発/停止が可能なが多い。

左室の束枝起源心室頻拍は、異常プルキンエ線維を回路の一部に持つリエントリーによって生じる<sup>711-713</sup>。異常プルキンエ線維の特徴として減衰伝導特性和ベラパミル感受性が知られ、ベラパミル感受性心室頻拍ともよばれる<sup>714</sup>。また、脚枝間リエントリーも束枝起源心室頻拍の一種である<sup>715</sup>。解剖学的に固定されたリエントリー回路を持ち、電気生理学的検査によるリエントリーの診断が可能である。

流出路起源心室頻拍の起源は右室流出路がもっとも多いが、左室外膜側・左室流出路・大動脈弁直下・肺動脈・心室中隔基部に分布する<sup>716-718</sup>。多くはカテコラミン依存性であり、多発する単形性心室期外収縮、反復性非持続性心室頻拍として出現する。異常自動能もしくは撃発活動によって生じることが報告されている<sup>719, 720</sup>。

## 2.

### 特発性心室頻拍

特発性心室頻拍 (VT) は器質的心疾患を伴わないものと定義される。身体所見、心電図、心エコー、心臓 CT、心臓 MRI などの画像所見で診断される (図 22)。一般的に生命予後は良好とされ、治療適応はおもに、症状の有無で決定される。頻拍のため、心機能が低下する頻拍依存性心筋症を認める場合には、無症候でも治療を検討する<sup>721</sup>。

VT では、その QRS 波形で発生部位、機序がある程度予測可能である。さらに臨床的な発症パターン (活動時なのか安静時か)、24 時間心電図、運動負荷心電図などを参考に、使用する薬剤を決定する (図 23, 表 56)。

## 2.1

### 発作の停止と予防

特発性 VT の発生部位は多彩であることが示されている<sup>722</sup>。右室流出路、左室流出路、大動脈冠尖、三尖弁輪、僧帽弁輪、中隔基部下壁、乳頭筋などがおもなものである。左脚後枝ないし前枝領域でのリエントリーを呈する特殊な VT も存在する。

もっとも多い左脚ブロック+右軸偏位 (下方軸) を示す VT は、いわゆる流出路起源 VT として分類される (図 22A)。その機序は、おもに異所性自動能、もしくは撃発活動とされ、長時間持続することはまれで、短時間の非持続性 VT を繰り返すことが多い。撃発活動は遅延後脱分極 (DAD)、すなわち  $Ca^{2+}$  電流が担っている。したがって  $Ca^{2+}$  電流を抑制する薬剤 ( $\beta$  遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬) がおもに用いられる。停止目的では静注薬を使用する。予防目的ではこれらの経口薬を投与するが、無効な場合は、心機能、肝・腎機能が維持されていれば、プロパフェノンなどの I 群抗不整脈薬 ( $Na^+$  チャネル遮断薬) が有効なこともある<sup>71, 73, 723-725</sup>。

右脚ブロック+左軸偏位を示す特発性 VT は、左脚後枝領域のプルキンエ網におけるリエントリー性頻拍の可能性が高い (図 22B)。ベラパミルによる頻拍の停止、予防が可能であり、ベラパミル感受性の有無を確認する必要がある。血圧低下に注意を払いつつベラパミル 5 mg をゆっくり静注する。頻拍が長時間持続している場合、内因性カテコラミンの影響によりベラパミルの効果が得にくいことがある。ベラパミルが無効な場合は、後乳頭筋を起源とする巣状興奮パターンをとる VT を念頭におく必要がある<sup>712</sup>。このような場合は  $\beta$  受容体遮断作用があり、 $Ca^{2+}$  電流を抑制する  $\beta$  遮断薬の静注を考慮する。予防目的で使用する場合は、 $Ca^{2+}$  電流を抑制するジルチアゼムやベプリジルなどの使用も考慮される。

上記のような特異的な波形が認められない特発性心室頻拍においては、エビデンスはないが  $\beta$  遮断薬あるいは I 群抗不整脈薬が停止および予防に使用されている。

## 2.2

### 根治を見据えた治療法

特発性 VT の発生には生活習慣が関連することも多く、カフェイン、喫煙、飲酒の制限など、誘因の除去を考える<sup>726</sup>。特発性 VT はカテーテルアブレーションの良好な急性期成功率と長期成績が示されており、まずアブレーションの適応を検討する<sup>3, 73, 726</sup>。アブレーションが無効もしくは、施行できない場合には、薬剤を試みる。予防に用

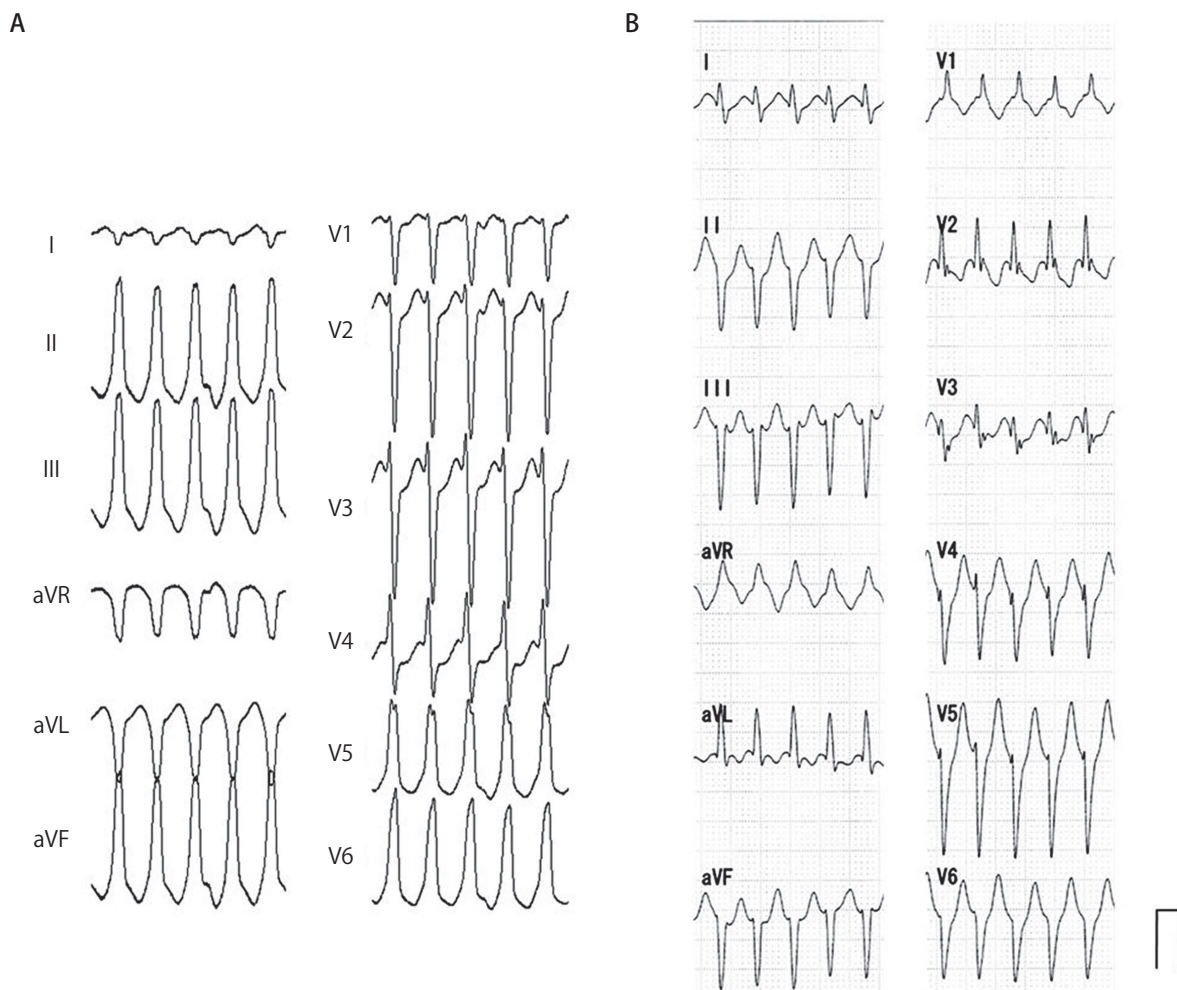


図 22 おもな特発性心室頻拍の 12 誘導心電図

A: 左脚ブロック+右軸偏位を示す特発性 VT

B: 右脚ブロック+左軸偏位を示す特発性 VT

いられる経口薬は停止薬と同様である。

### 3. 器質的心疾患に合併する心室頻拍

心室頻拍を惹起する器質的心疾患としては、心筋梗塞、拡張型心筋症、肥大型心筋症、不整脈原性右室心筋症、心筋炎後、ファロー四徴症をはじめとする先天性心疾患、などがあげられる。各疾患に伴う心筋障害によって心機能が低下している場合が多く、障害の程度が強い症例ほど頻拍発作は生じやすい。このような状況では、発作と同時に血行動態が不安定となる場合も少なくはなく、優先される治療はまず頻拍を停止させることである。器質的心疾患に合併した心室頻拍に対する治療の推奨とエビデンスレベル

を表 57<sup>3)</sup> に示す。

#### 3.1 発作の停止

器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍は、単形性か多形性かで心電図所見が異なる (図 24)<sup>727)</sup>。血行動態が不安定な場合は、心肺蘇生の手順にしたがって DC ショックを行い、抗不整脈薬としてはアミオダロンあるいはニフェラントの静脈内投与を考慮する (図 25)<sup>728-731)</sup>。これらの薬剤が無効または使用できない場合は、代替薬としてリドカインの静脈内投与を考慮する<sup>728, 732)</sup>。頻回に再発する単形性心室頻拍や非持続性心室頻拍に対しては緊急カテーテルアブレーションの適応となる場合がある。また、持続性心室頻拍はリエントリーを機序とすることが多いことから、頻発する例では心室からの一時的ペーシング刺激でしばし

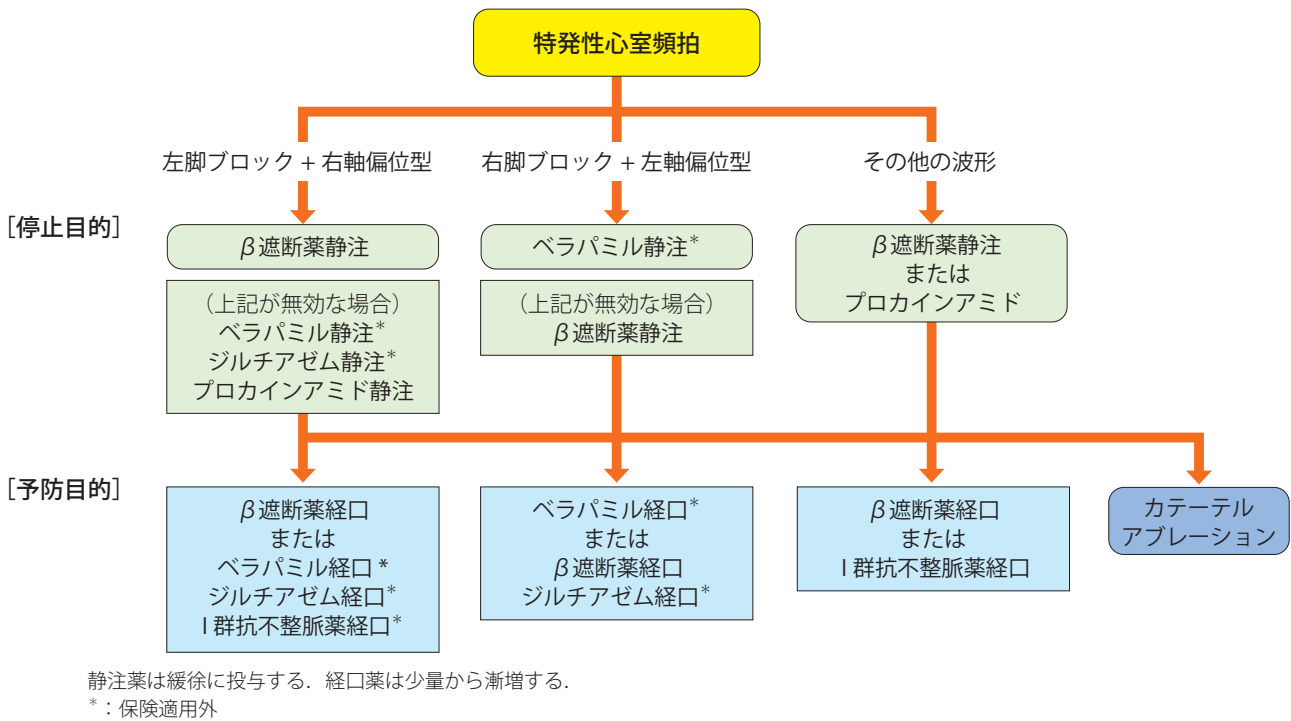


図 23 特発性心室頻拍の停止および予防目的で使用される薬物の選択のフローチャート

表 56 特発性心疾患に合併した心室頻拍に対する治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
器質的心疾患や遺伝性不整脈を持たず、症状を伴う心室頻拍に対するβ遮断薬	IIa	C	C1	IVa
器質的心疾患を伴わない患者において、β遮断薬の代わりとして用いる非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬	IIa	C	C1	IVa
β遮断薬やCa拮抗薬が無効である際に用いられるI群抗不整脈薬	IIb	C	C1	IVa

ば停止させることができる。

植込み型除細動器 (ICD) の植込み後に心室頻拍が頻発する例では、鎮静および麻酔の導入を考慮しつつ抗不整脈薬の静脈内投与を行うことがある。わが国では即効性のあるニフェカランツの静脈内投与が行われる<sup>733)</sup>。

血行動態がある程度安定している場合には、12誘導心電図を記録し血行動態に十分注意したうえで薬物治療を考慮してもよい。並行して身体所見および検査所見から器質的心疾患に関する精査を進める。心電図モニタリングを行いながら抗不整脈薬を静脈内投与するが、投与中は頻拍が停止するまで血圧、徐拍効果およびQRS幅の延長などに十分に注意する。常に急変する可能性を念頭に置き、薬剤投与などによって血行動態が悪化した場合はすみやかに直流通

電を行う。

薬剤の第1選択としては、アミオダロン、ニフェカランツ、もしくはプロカインアミドの静脈内投与を考慮する<sup>734-738)</sup>。ただし、安定した単形性持続性心室頻拍であればプロカインアミドの静脈内投与が優先される<sup>734-737)</sup>。海外のランダム化比較試験 (RCT) やメタ解析、およびわが国の後ろ向き研究から、単形性心室頻拍の停止効果においてプロカインアミドがリドカインとくらべて有意に優れていることが示されている<sup>734-736)</sup>。

また、約8割が心機能低下を有する器質的心疾患に併発した心室頻拍例を対象に、アミオダロンとプロカインアミドの頻拍停止効果を前向きに比較したRCTでも、プロカインアミドのほうがアミオダロンにくらべて優れており、有害事

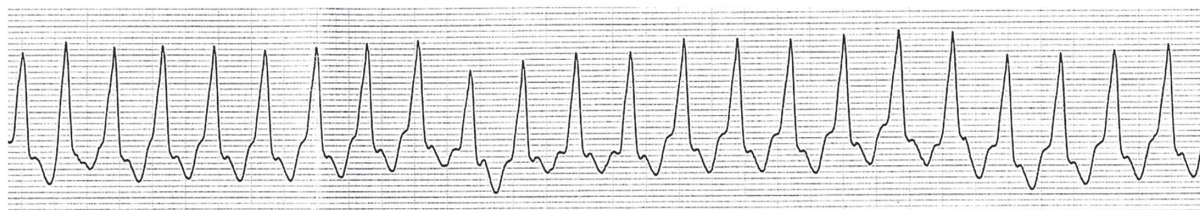


表 57 器質的心疾患に合併した心室頻拍に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血行動態が不安定な頻拍が持続する場合のすみやかな直流通電	I	B	A	III
再発時の治療および心臓突然死予防のための植込み型除細動器の使用	I	A	A	I
虚血性心疾患に基づく薬物治療抵抗性の場合のカテーテルアブレーション*	I	B	A	II
直流通電後に血行動態が不安定な頻拍が持続もしくは再発する場合の自己心拍再開のためのアミオダロンまたはニフェカラントの静脈内投与	IIa	A	B	II
血行動態が安定した持続性単形性心室頻拍を停止させるためのプロカインアミドの静脈内投与	IIa	A	B	II
再発を認める場合のアミオダロンもしくはソタロールの経口投与	IIa	A	A	II
血行動態が安定した持続性多形性心室頻拍を停止させるためのアミオダロンの静脈内投与	IIb	A	C1	II

\*：カテーテルアブレーションの適応については不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）<sup>3)</sup>の「症状を有する虚血性心疾患に伴う単形性持続性心室頻拍で、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合」と同じ記載とした

## A：持続性単形性



## B：持続性多形性

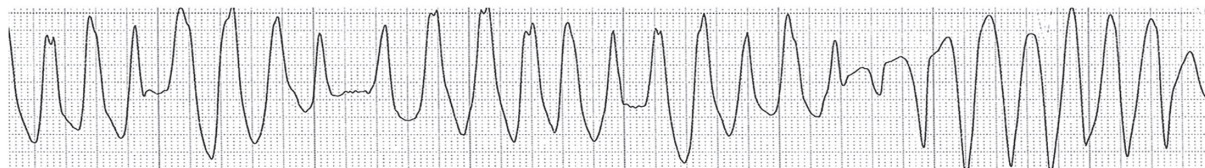


図 24 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍のモニター心電図

持続性単形性、持続性多形性における QRS 形態の違いを示す

(池田隆徳、そうだったのか！絶対読める心電図—目でみてわかる緊急度と判読のポイント、2011<sup>727)</sup>より)

象もプロカインアミドが有意に少なかった<sup>737)</sup>。アミオダロンに関しては、リドカインとの比較で有意に頻拍停止効果および1日生存率が高いと報告されている<sup>738)</sup>が、その一方で心機能が低下した虚血性心疾患に由来する心室頻拍を対象とした急性期停止効果は低いとする後ろ向き研究もあり<sup>739)</sup>、急性期における心室頻拍停止効果について一定の見解は得られていない。ニフェカラントでは、わが国の持

続性心室頻拍 53 人において 52.8% の頻拍停止効果が確認されている<sup>733)</sup>。リドカインの単形性心室頻拍への投与は推奨されないが<sup>734-736, 738, 740)</sup>、アミオダロン、ニフェカラント、プロカインアミドが使えない場合や心筋梗塞急性期においては代替薬として選択してもよいかもしれない<sup>741)</sup>。アミオダロン、ニフェカラントなどの抗不整脈薬が無効な器質的心疾患に伴う反復性の心室頻拍に対しては、超短時間作

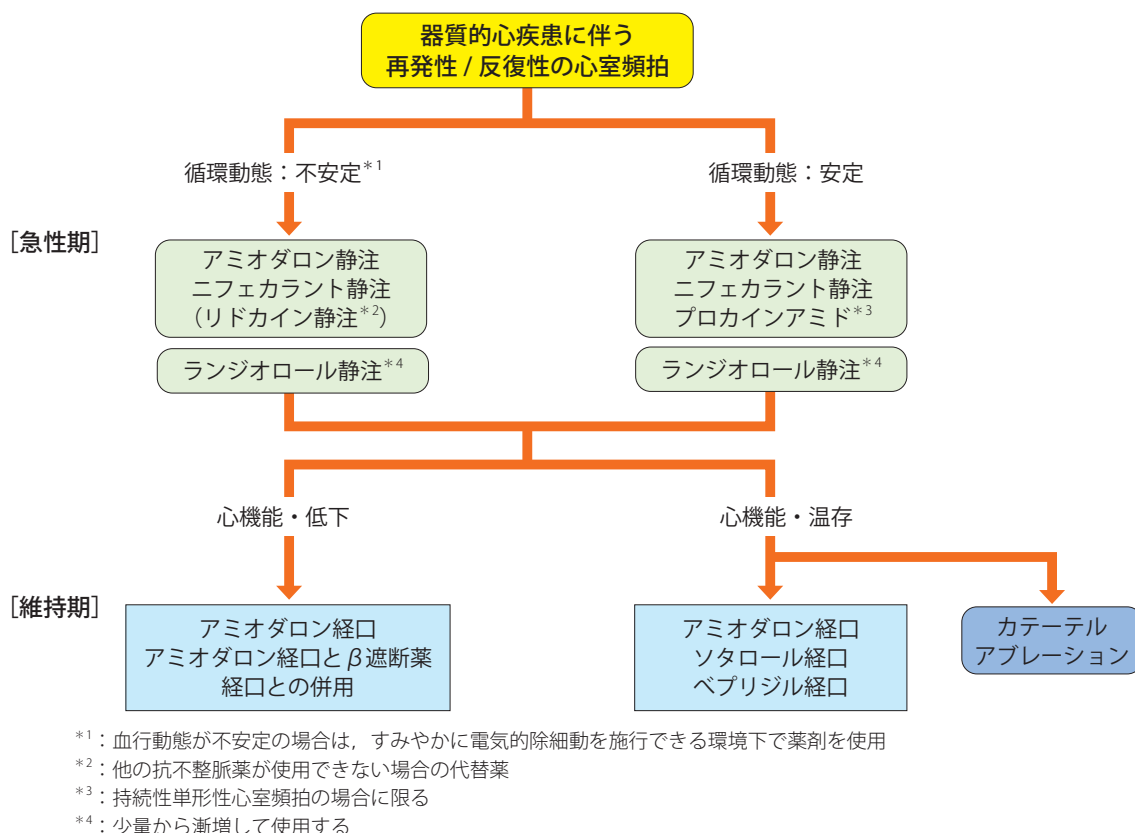


図 25 器質的心疾患に合併する再発性 / 反復性の心室頻拍に対して使用される薬物の選択

用型の $\beta_1$ 遮断薬であるランジオロールの点滴静注が推奨される。これは、わが国で行われた臨床試験において、III群抗不整脈薬抵抗性の器質的心疾患に伴う再発性の心室頻拍に対してランジオロールの有効性が示されたことによる<sup>742, 743)</sup>。投与する場合は、血行動態と心電図をモニターしながら点滴静注で少量から徐々に漸増しながら使用する。わが国では使用できないが、ソタロールの静脈内投与はリドカインと比較し、有意に頻拍停止効果に優れていることが示されている<sup>734, 740)</sup>。

### 3.2 発作の予防

器質的心疾患に伴う心室頻拍発作の予防は、発症を未然に防ぐ一次予防と発作の再発を予防する二次予防とに分類される。持続性心室頻拍は生命予後に直接関与することから、積極的に予防を考慮する。まずは、心室頻拍が虚血、電解質異常、薬剤などの可逆的因子による可能性がないかどうかを十分に評価する。心筋虚血が頻拍の誘因となっている場合には冠動脈血行再建を積極的に考慮する。薬剤による発作予防を試みる場合には、長期投与の必要性から副作用の少ない薬剤の選択が求められる。

#### 3.2.1 二次予防

血行動態が不安定な持続性心室頻拍の再発予防には、ICDの植込みが第1選択である<sup>744-746)</sup>。血行動態の安定した心室頻拍であっても、心機能が低下した虚血性心疾患をはじめとする器質的心疾患がある場合には、血行動態の破綻をきたす頻拍発作が以後に出現することも多く長期予後が不良であることから、ICDが勧められる<sup>747, 748)</sup>。薬物治療は、何らかの理由でICDの植込みができない場合や、ICD植込み例で心室頻拍の再発と作動を減少させるために行われる。ICDの植込み後の症例で抗不整脈薬を併用するかどうかは、症例ごとに、また施設の考えによって異なる。なお、心室頻拍の停止効果を示す薬剤が再発予防効果も有するとは限らない。

薬物としては、アミオダロンまたはソタロールが多く用いられる<sup>81, 749, 750)</sup>。ベプリジルや、 $\beta$ 遮断薬が選択されることもある。アミオダロンは電気生理学的検査の評価なしで用いられることが多いが<sup>744)</sup>、電気生理学的検査の結果に基づいた薬物選択によって長期的に再発が予防できるかどうかはわかっていない<sup>751)</sup>。わが国の検討では器質的心疾患症例のなかでも比較的心機能が保たれている例〔左室

駆出率 (LVEF) が 30 ~ 50%] では電気生理学的検査に基づいたアミオダロン投与 (150 mg/日もしくは 200 mg/日) が頻拍再発の抑制に有効であったが、LVEF が 30% 未満の例ではかならずしもそうではなかったことが示されている<sup>752)</sup>。ソタロールに関しては、プラセボを対象とした多施設 RCT において、死亡もしくは ICD 作動のイベント発生を有意に減少させた<sup>753)</sup>。また、アミオダロンと  $\beta$  遮断薬の併用は、 $\beta$  遮断薬単剤もしくはソタロール単剤投与と比較し、ICD 作動を有意に抑制することが報告されている<sup>81)</sup>。

電気的ストーム例は入院のうえ管理する。アミオダロンもしくはニフェカラントを中心に再発の抑制を試みるが、アミオダロンに  $\beta$  遮断薬を併用する場合においてメトプロロールと比較しプロプラノロールとの併用が有意にイベント発生を抑制したことが報告されている<sup>754)</sup>。これらが無効の例では  $\text{Na}^+$  チャネル遮断薬も有効性を確かめながら選択する。上記の薬剤を用いても再発抑制が困難である場合にはカテーテルアブレーションが勧められる<sup>755-757)</sup>。このとき、同時に内科的治療によって基礎心疾患の悪化を防ぐ努力も忘れてはならない。

### 3.2.2 一次予防

頻拍が突然死にかかわることは、院外心停止例や突然死例のホルター心電図、および突然死一次予防における ICD の有効性によって裏づけられているが、一次予防における ICD 治療の予後改善効果については、器質的心疾患の種類により多少異なる。心筋梗塞後の心機能低下例では従来の薬物治療群とくらべ、ICD 治療の有意な予後改善効果が証明されている一方で<sup>758-760)</sup>、拡張型心筋症例では不整脈による突然死は ICD によって抑制されるものの<sup>761)</sup>、アミオダロンや従来の薬物治療群と比較して総死亡をエンドポイントとする有意な予後改善効果は認められていない<sup>760-763)</sup>。ただし、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類 III 度の心機能が低下した拡張型心筋症例では従来の薬物治療群と比較して ICD 治療が予後を改善することが証明されている<sup>761)</sup>。

また、心筋梗塞後に頻発する心室期外収縮や非持続性心室頻拍の存在は突然死の危険を上昇させるものの、これを  $\text{Na}^+$  チャネル遮断薬で治療しても予後は改善しない。心

筋梗塞後例および心不全例でのメタ解析では、アミオダロンは不整脈による突然死を 29%、総死亡も 13% 減少させたが<sup>764)</sup>、その後の RCT では虚血性心疾患、非虚血性心疾患のいずれにおいてもアミオダロン群とプラセボ群との間には有意差が認められなかった<sup>760)</sup>。近年のメタ解析の結果においてもアミオダロンは突然死および心血管死を抑制したものの、総死亡に関しては有意な改善効果を認めなかった<sup>750)</sup>。

心不全例では突然死が好発するが、 $\beta$  遮断薬は突然死を含めた心不全の予後を改善する。重症心不全では、抗不整脈薬以外にも ACE 阻害薬や抗アルドステロン薬が突然死も含めた予後を改善することが判明している。

## 4. QT 延長を伴わない 多形性心室頻拍

多形性心室頻拍は心室細動への前駆状態であり、急性の心筋虚血に伴い発症することが多い。急性虚血の場合は、単形性より多形性の頻拍を呈することが多い<sup>765, 766)</sup>。また器質的心疾患を有さず発症する病態として、右室流出路起源の心室期外収縮をトリガーとするもの<sup>767, 768)</sup>と、左室プルキンエ線維からの異常電気活動をトリガーとするもの<sup>60, 769)</sup>とが存在する。上記には比較的短い連結期 (通常 300 ms 未満) の心室期外収縮を契機に頻拍 [short coupled variant of torsade de pointes (short coupled TdP), 図 26] を発症するものが含まれる<sup>60, 770, 771)</sup>。右室流出路起源のほうが左室プルキンエ線維起源のものにくらべトリガーとなる心室期外収縮の連結期が長く、QRS 幅が広いことが報告されている<sup>60, 771)</sup>。薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表 58<sup>770-775)</sup> に示す。

### 4.1 多形性心室頻拍の停止

2 相性で 150 J 以上の直流通電ショックを実施し、心肺蘇生術を二次救命処置に準拠して行う<sup>776)</sup>。ショック抵抗性の多形性心室頻拍に対してはアミオダロン、ニフェカラントなどの抗不整脈薬を投与する<sup>729-731, 776)</sup>。急性冠症候群 (ACS) 亜急性期に繰り返し出現する多形性心室頻拍に



図 26 short coupled TdP のモニター心電図

表 58 多形性心室頻拍あるいは short coupled TdP に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACS 亜急性期（発症 72 時間以降）における繰り返し出現する場合（ストーム）の $\beta$ 遮断薬の静脈内投与 <sup>772)</sup>	IIa	B	B	II
short coupled TdP のトリガーとなる心室期外収縮が右室流出路起源の場合の $\beta$ 遮断薬の予防的投与 <sup>773, 774)</sup>	IIa	C	C1	V
short coupled TdP の予防のためのベラパミルの投与 <sup>770)</sup>	IIb	C	C1	V
short coupled TdP の予防のためのキニジンの投与 <sup>771, 775)</sup>	IIb	C	C1	V

対し、 $\beta$  遮断薬が有効な場合がある<sup>772)</sup>。また、ACS に対する虚血解除後の亜急性期や、冠動脈疾患に対する冠動脈血行再建後の亜急性期に出現する多形性心室頻拍はストームを呈しやすく、キニジンが有効とする報告がある<sup>777)</sup>。

## 4.2

### short coupled TdP の再発予防

心筋虚血あるいは基礎心疾患を認めない short coupled TdP に対する薬物治療については少数例の後ろ向き研究が主であり、現時点で有効な薬物治療は確立されていない。これまでに  $\beta$  遮断薬、Ca 拮抗薬、キニジンが有効であったとの報告がある<sup>770, 771, 773-775, 777)</sup>。

# 第8章 多形性心室頻拍・torsade de pointes

## 1.

### 先天性 QT 延長症候群

QT 延長症候群 (LQTS) は、QT 間隔の延長と torsade de pointes (TdP) とよばれる多形性心室頻拍を認め、失神や突然死を引き起こす症候群である<sup>778, 779)</sup>。逆にいえば TdP のような特徴的な多形性心室頻拍の患者を診た場合は、その背景疾患として LQTS を考えなくてはならない (図 27A)。

LQTS は先天性 (遺伝性) と二次性 (後天性) に分けられる。二次性 LQTS は日常の心電図では明らかな QT 間隔

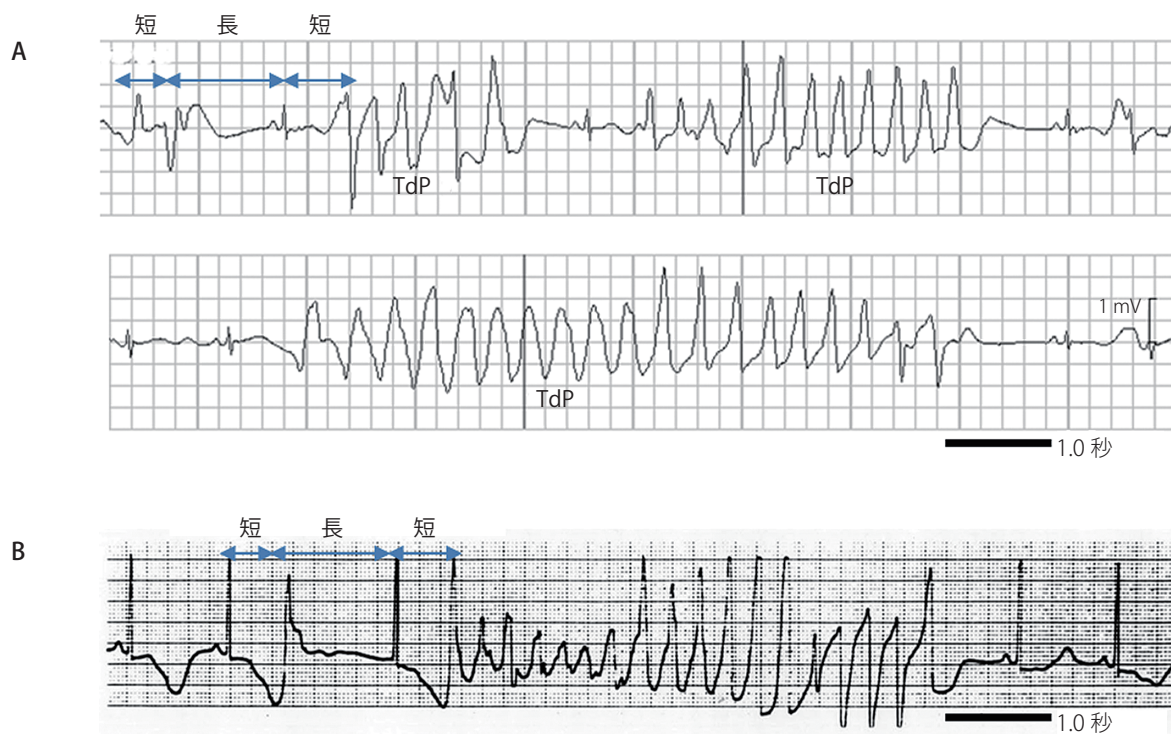
の延長はないが、薬剤や徐脈などを誘因として発症するタイプを指す (図 27B)。しかし最近の研究から、二次性 LQTS 患者にも先天性と同じ遺伝子異常を有する例が 3 割近くにのぼることが判明し<sup>780)</sup>、潜在性の先天性 LQTS とも考えられている。したがって、LQTS に対する薬物治療は先天性でも二次性でも基本的にほぼ同じと考えてよい。先天性 LQTS の薬物治療は、QT 延長に伴って生じる TdP 発生時の急性期治療と、TdP や心停止・突然死を予防するための治療 (予防的治療) に分けられる。

## 1.1

### TdP 発生時の急性期治療<sup>781)</sup>

TdP は自然停止する場合はめまい、ふらつきや失神 (意





A: 先天性QT延長症候群 (LQT2型) 患者の失神発作時のモニター心電図。Short-long-shortのR-R間隔の変化のあとにQRS軸がねじれるような(矢印)波形が特徴の多形性心室頻拍 (TdP) が出現  
 B: 2次性(薬剤性)QT延長によるTdP。ジソピラミド(300 mg/日)内服後に生じたTdP。先天性LQTSと同様にshort-long-shortのR-R間隔変化のあとに発生している

図27 多形性心室頻拍 (TdP) のモニター心電図

識消失)発作として自覚されるが、自然停止せず心室細動に移行した場合はただちに心肺蘇生と電氣的除細動が必要となる。TdPの停止と急性期の再発予防には硫酸マグネシウムの静注(30~40 mg/kg, すなわち体重60 kgの成人で硫酸マグネシウム2 g (1A)を5~10分間で静注し、さらに効果があれば成人の場合3~20 mg/分<sup>782)</sup>(小児の場合:0.05~0.3 mg/kg/分)の持続点滴が有効である。 $\beta$ 遮断薬(プロプラノロール, ランジオロール<sup>783)</sup>の静注も有効であるが、患者によっては抗不整脈薬(リドカインおよびメキシレチン)あるいはCa拮抗薬(ベラパミル)がTdPの抑制に有効な場合もある<sup>784, 785)</sup>。

徐脈がQT延長を増悪させTdPの発生を助長する場合には、一時的ペースングで心拍数を増加させる。低K血症はTdP発生を助長するので、できるだけ血清K値 $\geq 4.0$  mEq/Lを目標に是正する。

## 1.2

### TdP 予防的治療

先天性LQTSでは遺伝子型により予後や薬物治療の治療効果も異なる。 $\beta$ 遮断薬はLQT1で74%, LQT2でも

63%の心イベント抑制効果を認めており<sup>787, 788)</sup>、ほとんどの先天性LQTSで第1選択である。 $\beta$ 遮断薬の内服は、失神の既往や心室頻拍/心室細動を認めた症例では推奨クラスI適応であるが、無症状でもQTc $\geq 470$  msあれば(特にLQT1かLQT2の場合)推奨クラスI適応となる。無症状でQTc $< 470$  msでもLQT1, LQT2(性別は問わず)あるいは女性LQT3の場合<sup>789)</sup>は $\beta$ 遮断薬内服が望ましい(推奨クラスIIa)。一方、無症状でQTc $< 470$  msの男性LQT3, あるいは遺伝子型不明や未検査の場合では使用可(推奨クラスIIb)となっている<sup>790)</sup>(表59, 図28)。

さらに、 $\beta$ 遮断薬のなかでもアテノロールやメトプロロールのような $\beta_1$ 選択性の高い $\beta$ 遮断薬よりも、 $\beta_1$ 非選択性の $\beta$ 遮断薬であるプロプラノロールやナドロールの有効性が高い<sup>791)</sup>。特にLQT2に対してはナドロールが推奨されている<sup>792, 793)</sup>。

LQT3はSCN5Aの機能獲得変異により遅発性 $I_{Na}$ が増大することが原因のため、遅発性 $I_{Na}$ 遮断作用のあるメキシレチンがQT時間を短縮する心イベントの予防に有効と考えられている<sup>794-797)</sup>。またLQT7(Andersen-Tawil症候群)はカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)と同じ

表 59 先天性 LQTS に対する  $\beta$  遮断薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
失神の既往や心室頻拍 / 心室細動を認めた症例に対する $\beta$ 遮断薬	I	B	A	IVa
QTc $\geq$ 470 ms の無症候症例に対する $\beta$ 遮断薬	I	B	B	IVa
QTc < 470 ms の無症候症例のうち LQT1, 2, 女性 LQT3 症例に対する $\beta$ 遮断薬	IIa	B	B	IVa
LQT2 または重症 LQT1 に対するナドロール治療に対する $\beta$ 遮断薬	IIa	C	C1	IVa
QTc < 470 ms の無症候症例のうち男性 LQT3 遺伝子診断陰性または未検査の症例に対する $\beta$ 遮断薬	IIb	C	C1	IVa

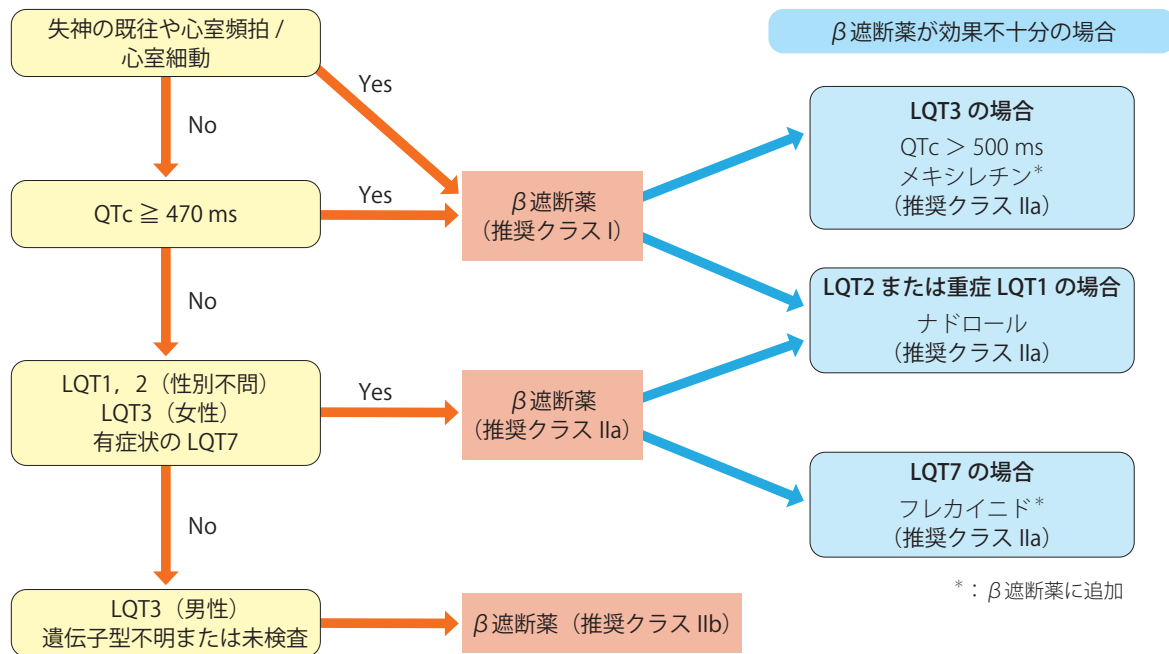


図 28 先天性 LQTS に対する TdP 予防・非急性期の薬物治療

くフレカイニドが有効との報告がある<sup>798)</sup>。

Ca 拮抗薬のベラパミルは急性効果としては早期後脱分極 (EAD) を抑制し TdP の発生を抑制するため<sup>784, 785)</sup>,  $\beta$  遮断薬のみでは再発を完全に抑制できない例に補助的な効果が期待される。LQT8 (Timothy 症候群) は CACNA1C の機能獲得変異により I<sub>Ca</sub> の増大が原因のため、ベラパミルが有効との症例報告があるが<sup>799)</sup>, Ca 拮抗薬の長期投与のエビデンスはない。

低 K 血症は QT 延長の増悪因子の 1 つであり、補助的な薬として K 製剤が処方される場合が多い。特に重症例

では血清 K 値を  $\geq$  4.0 mEq/L に保つことが心イベント抑制に効果があると考えられる<sup>800, 801)</sup> (表 60)。

先天性 LQTS でも薬剤により QT 延長を来し TdP を生ずることはある。したがって QT 延長作用のある薬剤は禁忌であり、可能性のある薬剤 (表 61) の服薬にも十分注意する。

### 1.3

## TdP 急性期治療

二次性 LQTS の急性期治療に準ずる (図 28)。

表 60 先天性 LQTS に対するその他の薬剤（β遮断薬以外）の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
QTc > 500 ms の LQT3 症例でのメキシレチン追加治療	IIa	B	B	IVa
LQT7 症例に対するフレカイニド追加治療	IIa	B	C1	IVa
低 K 血症例（K < 4.0 mEq/L）に対する K 製剤の追加治療	IIa	C	C1	V
重症例あるいは LQT8 に対する Ca 拮抗薬（ベラパミル）の追加治療	IIb	C	C1	V

## 2.

## 二次性 QT 延長症候群

二次性 QT 延長症候群の治療の第 1 原則は、① QT 延長の要因を同定し、これを除去すること、② 基礎疾患がある場合は原疾患の治療を行うことである。具体的な対応として、原因薬剤あるいは被疑薬の中止、徐脈の是正、低 K 血症に対するカリウム製剤の投与などがあげられる（表 61）。QT 延長による TdP を認めた場合、下記のような迅速な対応が必要であり、QT 延長の要因が除去され、TdP のリスクが回避されたと判断されるまで入院管理下で心電図モニタリングを観察することが原則である（図 29）。

- 硫酸マグネシウムを静注する。30～40 mg/kg を 5～10 分間で静注し、さらに効果があれば成人では 3～20 mg/分、小児では 1～5 mg/分（0.05～0.3 mg/kg/分）の持続点滴を行う。硫酸マグネシウムは TdP の予防効果が高い<sup>782, 802</sup>が、血中濃度の上昇による副作用が出現したときには、減量あるいは中止を考慮する。腎機能障害を有する患者や高齢患者では高マグネシウム血症を起こしやすいので、患者の症状を注意深く観察するだけでなく、血清マグネシウム値をモニタリングし投与量を調整する。
- イソプロテレノールを 0.5～5 μg/分（小児では 0.1～1 μg/kg/分）で静注する。持続静注で心拍数 100 拍/分を目標に投与量を調整する。その位置づけはあくまでペーシング治療までのブリッジであり<sup>803</sup>、先天的な背景が疑われる場合には QT 延長をむしろ増悪させる可能性があるため、注意が必要である<sup>804</sup>。

表 61 二次性 QT 延長症候群のおもな原因

- 薬物：
  - 抗不整脈薬
    - IA 群（キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、シベンソリンなど）
    - IC 群（フレカイニド）
    - III 群（ソタロール、ニフェカラン、アミオダロンなど）
    - IV 群（ベプリジル）
  - 抗菌薬（マクロライド系、ニューキノロン系、ST 合剤など）
  - 抗真菌薬（イトラコナゾールなど）
  - 抗アレルギー薬（ヒドロキシジンなど）
  - 脂質異常症治療薬（プロブコールなど）
  - 抗精神病薬（ハロペリドール、クロルプロマジンなど）
  - 三環系抗うつ薬（イミプラミン、アミトリプチリンなど）
  - 抗潰瘍薬（ファモチジン、スルピリドなど）
  - 制吐薬（ドンペリドンなど）
  - 抗癌薬（ドキシソルピシンなど）
- 徐脈：
  - 房室ブロック、洞不全症候群、心房細動停止時など
- 電解質異常：
  - 低 K 血症、低 Mg 血症、低 Ca 血症
- 心疾患：急性心筋梗塞、左室肥大、ストレス心筋症（たこつぼ心筋症）
- 神経疾患：脳卒中、くも膜下出血、頭蓋内出血、他の中枢神経疾患
- 内分泌疾患：甲状腺機能低下症、副腎不全、神経性食欲不振症
- 炎症性疾患：心筋炎、シャーガス病、リウマチ性心疾患、膠原病
- その他：女性、高齢、飢餓・低栄養、低体温、肝不全、HIV 感染

薬剤の詳細については公的臨床データベース <https://crediblemeds.org/> を参照

- (3) 血清 K 値が 4.5 ~ 5.0 mEq/mL になるように補正すること<sup>781)</sup>、徐脈や期外収縮による short-long-short シーケンスを認める場合には、一時ペーシングによるオーバードライブペーシング（ペーシングレート  $\geq 70$ /分）<sup>803, 805)</sup>を考慮することも重要である。

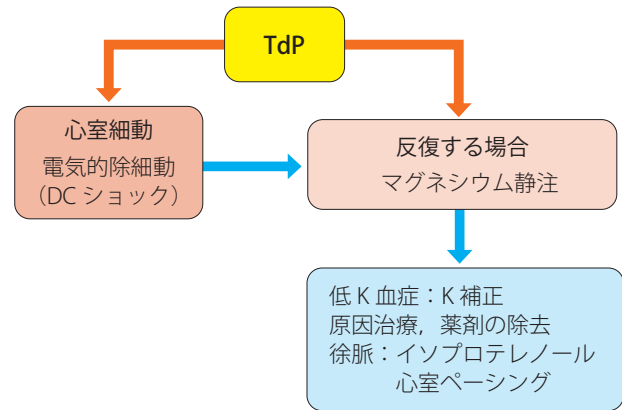


図 29 先天性または二次性 QT 延長症候群による TdP 急性期の薬物治療

## 第9章 特殊疾患に伴う心室細動・心室頻拍

### 1.

### ブルガダ症候群・ 早期再分極症候群

ブルガダ症候群と早期再分極症候群における特徴的な心電図波形の形成と心室細動発生の機序には諸説あるが、その1つとして、心外膜側心筋における一過性外向き  $K^+$  電流 ( $I_{to}$ ) の増加に伴い、心内膜 - 心外膜間の電位勾配が生じることによる J-ST 部の増高、そして再分極時間の不均一性から生じるリエントリーが動物実験モデルで報告されている<sup>806)</sup>。この仮説の是非はいまだ議論が分かれるが、このモデルでは  $I_{to}$  の減少、内向き電流 ( $Na$ ,  $Ca$ ) の増加によって J-ST 部は減高し、リエントリーの発生も抑制される。これはブルガダ症候群と早期再分極症候群において現在一般に有効とされる薬物の作用機序とほぼ一致している。

薬物治療によって特徴的な心電図波形の軽減に伴いブルガダ症候群および早期再分極症候群における心室細動発生の抑制、頻度減少が報告されているが<sup>807-814)</sup>、いまだ高いエビデンスレベルの研究は乏しい。本項は遺伝性不整脈

の診療に関するガイドライン 2017 年改訂版<sup>4)</sup> に準じており、同ガイドラインの診療フローチャートも参考にされたい。

### 1.1

### ブルガダ症候群 (表 62<sup>4)</sup>, 表 63<sup>4)</sup>)

ブルガダ症候群において心臓突然死を回避する治療法の第 1 選択は植込み型除細動器 (ICD) であり、現段階では薬物治療はあくまで補助的な治療法にすぎない。

#### 1.1.1

#### 急性期治療

心室細動ストーム時など頻回に心室細動が出現する際には、 $Ca^{2+}$  電流を増加させ、また心拍数増加に伴い  $I_{to}$  電流を抑制する  $\beta$  刺激薬のイソプロテレノールが有効である (保険適用外)。わが国からの報告では、イソプロテレノール 1 ~ 2  $\mu g$  を静脈内投与し、続けて 0.15  $\mu g$ /分を持続投与する方法、あるいは 0.003 ~ 0.006  $\mu g/kg$ /分持続投与する方法が有効とされる<sup>807, 808)</sup>。

#### 1.1.2

#### 慢性期治療

24 時間以内に 3 回以上の心室細動発作を認める心室細



表 62 ブルガダ症候群に対する心室細動再発予防のための薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心室細動ストームに対するイソプロテノール静注（保険適用外）による急性期治療	IIa	C	B	IVb
頻回の心室細動発作に対するキニジン内服	IIa	C	B	IVb
ICD 適応症例であるが、植込み拒否あるいは禁忌例におけるキニジン内服	IIb	C	B	III
頻回の心室細動発作に対するベプリジルあるいはシロスタゾール（保険適用外）の内服	IIb	C	B	V

(日本循環器学会, 2018<sup>4)</sup> より)

表 63 ブルガダ症候群に対する薬物治療

	薬物の分類	効果機序	投与方法	投与量
イソプロテノール (保険適用外)	$\beta$ 刺激薬	$I_{Ca} \uparrow$ 心拍数増加による $I_{to} \downarrow$	静脈投与	1~2 $\mu$ g 投与後 0.15 $\mu$ g/ 分または 0.003~0.006 $\mu$ g/kg/分
キニジン	IA 群抗不整脈薬	$I_{to} \downarrow$	内服	300~600 mg/日
シロスタゾール (保険適用外)	PDE III 阻害薬	細胞内 cAMP $\uparrow$ による $I_{Ca} \uparrow$	内服	200 mg/日
ベプリジル	IV 群抗不整脈薬	$I_{Na} \uparrow$ , $I_{to} \downarrow$	内服	100~200 mg/日

(日本循環器学会, 2018<sup>4)</sup> より)

動ストームの既往を有する場合、または一定の頻度で心室細動の再発を認める場合には、心室細動による ICD の適切作動を回避する目的で慢性期に経口で薬物治療が行われる場合がある。

#### a. キニジン

欧米からの報告<sup>815,816)</sup>では、発作予防のためには 600~900 mg/日が推奨されているが、わが国での通常投与量は 300~600 mg/日である。消化器系などの副作用出現に注意が必要<sup>817)</sup>で、有効性の観点も含め ICD の代替治療としては強く推奨されない<sup>809)</sup>。

#### b. シロスタゾール（保険適用外）

PDE III 阻害薬で、Ca 電流を増加させ、また心拍数増加により  $I_{to}$  を減少させ、発作を抑制すると考えられる<sup>810,818)</sup>。

#### c. ベプリジル

Ca 拮抗薬であるが、 $I_{to}$  を含む複数の  $K^+$  チャネルを抑制する。また長期作用としてはむしろ Na 電流が増加するとの報告もあり、これら作用により発作を抑制すると考えられる<sup>819)</sup>。通常 200 mg/日の投与で有効であるが、SCN5A 変異を有する例では 100 mg/日の投与でも有効との報告もある<sup>811)</sup>。またシロスタゾールとの併用が有効であったとの報告もある<sup>812)</sup>。

その他、ソタロール<sup>819a)</sup>、ジソピラミド<sup>819b)</sup>、デノパミン<sup>807)</sup>が有効であったとする報告があるが、いずれもきわめて少数例での報告であり、十分なエビデンスはない。

## 1.2

### 早期再分極症候群（表 64）

ブルガダ症候群と同様に、心臓突然死の回避には ICD が第 1 選択の治療法であり、薬物治療はあくまで補助的な治療法に過ぎない。また薬物治療に関する研究・報告はブルガダ症候群よりもさらに少なく、エビデンスレベルは低い。

ブルガダ症候群に有効な薬物は一般的に早期再分極症候群でも有効であるとされている。心室細動ストームの抑制にはブルガダ症候群同様に、イソプロテノール点滴静注はもっとも有効な薬物で、その後の内服薬としてはキニジンの有効性が高い<sup>813)</sup>。ICD 適応がありながら植込み同意が得られない例への心室細動発生予防目的でのキニジン投与も考慮されるが、長期的な有効性は不明である。特に日本人にはキニジンによる悪心や下痢など消化器副作用が多いことも知られているため、使用にあたっては注意が必要である。PDE III 阻害薬であるシロスタゾール（保険

表 64 早期再分極症候群に対する心室細動再発予防のための薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心室細動ストームに対するイソプロテレノール静注（保険適用外）による急性期治療	IIa	C	B	IVb
頻回的心室細動発作に対するキニジン内服	IIa	C	B	IVb
ICD 適応症例であるが、植込み拒否あるいは禁忌例におけるキニジン内服	IIb	C	C1	VI
頻回的心室細動発作に対するベプリジルあるいはシロスタゾール（保険適用外）の内服	IIb	C	B	V

適用外) やベプリジルの有効性も報告されている<sup>814, 820)</sup>。シロスタゾールとベプリジルの併用が有効との報告もある<sup>812)</sup>。

## 2. カテコラミン誘発多形性心室頻拍

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) はまれな心室頻拍である<sup>821, 822)</sup>。器質的心疾患を認めず、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性 / 多形性心室頻拍、多形性心室期外収縮が誘発される場合 (図 30<sup>823)</sup>)、または CPVT に関連する遺伝子変異を認める場合に CPVT と診断される。表 65<sup>4, 790)</sup> に診断基準を示す。

現在 5 つの遺伝子型が報告されており、もっとも多い CPVT1 は常染色体顕性遺伝で *RyR2* の遺伝子異常<sup>824, 825)</sup>、CPVT2 は常染色体潜性遺伝で 1p13-21 に存在する *calsequestrin 2 (CASQ2)* 遺伝子異常が原因とされる<sup>826-829)</sup>。これらの異常により  $Ca^{2+}$  ハンドリングに異常をきたし、筋小胞体から大量の  $Ca^{2+}$  放出され遅延後脱分極を機序とする心室頻拍 (VT) が起こる。心室細動あるいは VT ストームに至ることもある。原因不明の心臓性突然死のうち 1/7 ~ 1/8 は本疾患とする報告<sup>830)</sup> もある。

### 2.1 治療

#### 2.1.1 頻拍の停止

CPVT による心室頻拍 / 心室細動の急性期薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表 66 に示す。二方向性 / 多形性 VT の停止には、頻拍機序が撃発活動のため ATP<sup>822, 831)</sup>

やベラパミル<sup>822, 832)</sup> が有効である。また  $\beta$  遮断薬静注が有効である<sup>781, 832, 833)</sup>。反対にカテコラミン、ニフェカラント、アミオダロン、IA、IB 群薬は無効である<sup>781, 832, 834, 835)</sup>。VT ストーム時にフレカイニドが使用され有効性を示した報告<sup>834)</sup> もある。電氣的除細動は VT 時には無効なことが多いが、心室細動では効果的なこともある。VT ストームには深鎮静が有効である<sup>830, 834, 835)</sup>。

#### 2.1.2 頻拍の予防

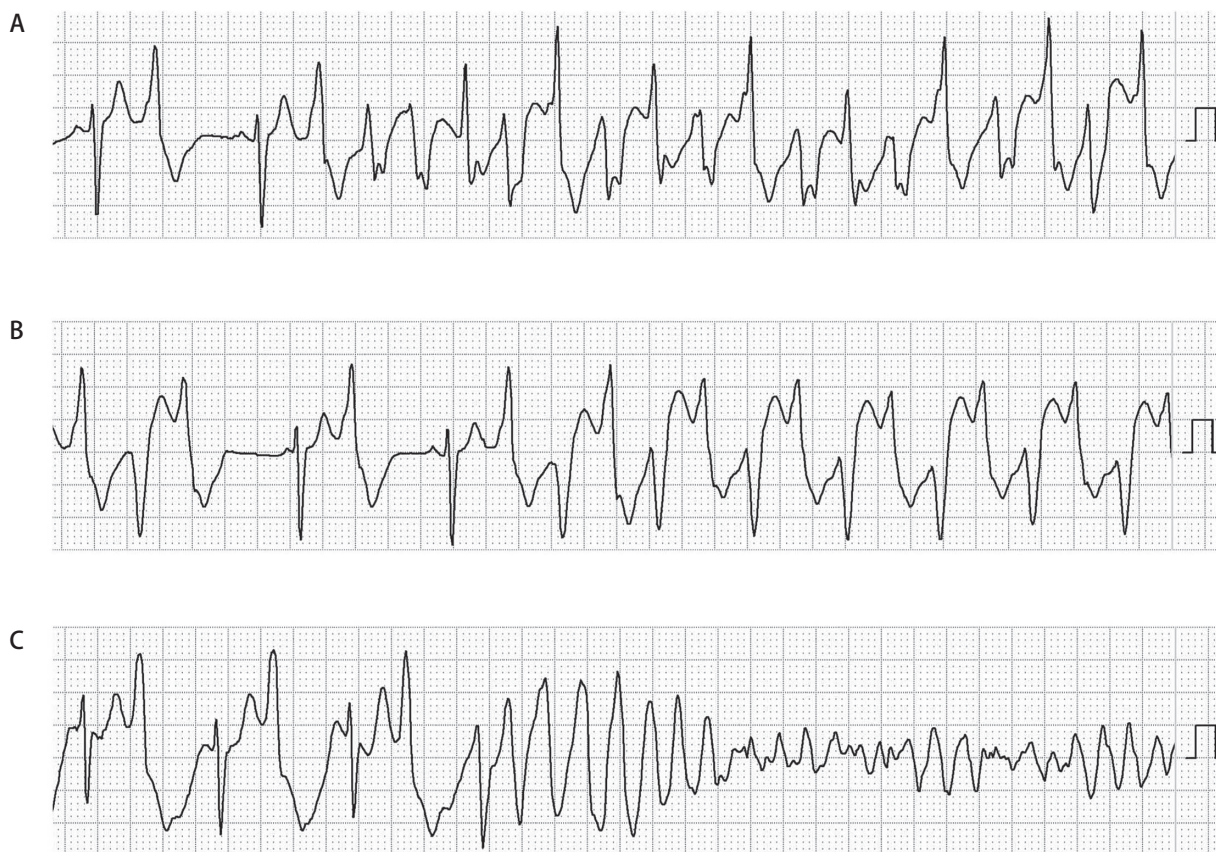
CPVT の心室頻拍再発予防のための薬物治療の推奨とエビデンスレベルを表 67 に示す。以前から、生活指導 (強い運動制限とストレス回避) と、高用量の  $\beta$  遮断薬 (プロプラノール、アテノロール)<sup>790, 822, 836, 837)</sup>、ベラパミル<sup>822)</sup> が使用されてきた。最近では  $\beta$  遮断薬でコントロール不十分な症例にフレカイニドの追加が推奨されている<sup>790, 836, 837)</sup>。 $\beta$  遮断薬は第 1 選択薬であるが効果は不十分であり、投与開始後 4 年間の不整脈再発率は 19%、致命的イベント発生率は 3% と決して低くない<sup>838)</sup>。予防治療はすなわち突然死予防であることから、遺伝子検査による確定診断時や臨床的に強く CPVT が疑われる際には、積極的に  $\beta$  遮断薬にフレカイニドを追加することも検討してもよいかもしれない。服薬遵守と、薬効評価として定期的にホルター心電図や運動負荷心電図で評価を行うことが重要である。

##### a. $\beta$ 遮断薬

$\beta$  遮断薬の中では、ナドロールの有効性が報告<sup>839, 840)</sup> されている一方で、有効性はないという報告<sup>841)</sup> もある。 $\beta$  遮断薬の中で唯一カルベジロールは *RyR2* に作用することが報告<sup>842)</sup> されているが、他の  $\beta$  遮断薬より有効との報告はない。

##### b. フレカイニド

$\beta$  遮断薬でコントロール不十分な症例にはフレカイニド



A : 多形性心室頻拍  
 B : 2 方向性心室頻拍  
 C : 非常に早い多形性心室頻拍から心室細動の誘発

図 30 CPVT 例のモニター心電図

(Sumitomo N. 2016<sup>823)</sup> より)

© 2015 Japanese Heart Rhythm Society. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

の追加が推奨される<sup>843-845)</sup>。フレカイニド単独治療についても報告<sup>841, 846)</sup>されており、副作用などでβ遮断薬が投与できない場合には、フレカイニド単独投与も有効である可能性がある。フレカイニドと同じ IC 群薬のプロパフェノンもリアノジンレセプター遮断作用を有し、臨床的にも有効であった報告例がある<sup>847)</sup>。

**c. ベラパミル**

少数例でβ遮断薬に追加することで効果があったと報告<sup>848, 849)</sup>されているが、現時点での予防効果は限定的<sup>841)</sup>である。

表 65 CPVT の診断基準

1. 器質的心疾患を認めず、心電図が正常な 40 歳未満の症例で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性 VT、多形性 PVC が誘発される。
  2. 発端者もしくはその家族に CPVT に関連する遺伝子変異を認める。
  3. 発端者の家族に、心疾患を認めないにもかかわらず、運動により多形性 PVC、二方向性 VT もしくは多形性 VT が誘発される。
  4. 器質的心疾患、冠動脈疾患を認めず、心電図が正常な 40 歳以上の症例で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性 VT、多形性 PVC が誘発される。
- 1, 2, 3 は確定。4 は疑い。

(日本循環器学会, 2018<sup>4)</sup>, Priori SG, et al. 2013<sup>790)</sup> より)  
 Reprinted from Heart rhythm, Copyright (2013) Heart Rhythm Society., with permission from Elsevier.  
<https://www.sciencedirect.com/journal/heart-rhythm>



表 66 CPVT による心室頻拍/心室細動の急性期薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
深鎮静	I	C	B	V
$\beta$ 遮断薬静注	IIa	C	B	V
Ca 拮抗薬静注, ATP 静注	IIb	C	C1	V

表 67 CPVT の心室頻拍再発予防のための薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CPVT と診断されたすべての症例への生活指導（競争的スポーツ、トレーニングおよび高ストレス環境の回避）	I	C	B	IVa
CPVT と診断されたすべての症例への $\beta$ 遮断薬経口投与				
CPVT と診断され、 $\beta$ 遮断薬の投与にもかかわらず再発する失神、多形性もしくは二方向性 VT を認める症例へのフレカイニド経口投与	IIa	C	B	III
CPVT に関連する遺伝子異常が検出されているが、症状を認めないキャリア（潜在性遺伝子異常陽性例）への $\beta$ 遮断薬経口投与	IIa	C	C1	IVa
CPVT と診断され、何らかの理由により $\beta$ 遮断薬経口投与が困難な症例におけるフレカイニド単独投与	IIb	C	C1	V

### 3. その他の遺伝性不整脈 (QT 短縮症候群など)

#### 3.1 QT 短縮症候群

QT 短縮症候群 (SQTS) は、著明な QT 短縮とともに心房細動、心室頻拍 (VT)・心室細動による失神や突然死を特徴とするきわめてまれな疾患である。診断には、QT 間隔のみならず、臨床症状、家族歴、遺伝子変異などを総合して行う必要がある。SQTS の診断基準に関して、2013 年の米国不整脈学会 (HRS)/欧州不整脈学会 (EHRA)/アジア太平洋不整脈学会 (APHRS) 合同ステートメントでは、① QTc  $\leq$  330 ms の症例、② QTc < 360 ms で以下の条件 (SQTS の遺伝子異常が同定される、SQTS の家族歴がある、40 歳以下での突然死の家族歴がある、器質的心疾患を伴わない心室細動または VT がある) のうち 1 つ以

上を満たす症例としている<sup>850)</sup>。

一方、2015 年の欧州心臓病学会 (ESC) のガイドラインでは、① QTc  $\leq$  340 ms の症例を推奨クラス I、② QTc  $\leq$  360 ms で同様の条件のうち 1 つ以上を満たす症例を推奨クラス IIa とする診断基準を提唱している<sup>837)</sup>。遺伝的背景に関しては、SQTS は常染色体顕性遺伝形式をとり、現在までに K<sup>+</sup> チャネル、L 型 Ca<sup>2+</sup> チャネル、Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 交換輸送体をコードする 7 つの原因遺伝子が報告されている。突然死高リスク症例には植込み型除細動器 (ICD) がもつとも突然死予防効果が高いと考えられ、心停止、失神、持続性 VT が確認されている例は推奨クラス I の適応である<sup>837, 850)</sup>。

#### 3.2 薬物治療

SQTS 症例における薬物治療の目的は、併発する心房細動と心室不整脈の予防にある。ICD 植込み後に心室不整脈の再発を繰り返す症例、ICD 治療の適応であるが何らかの理由で導入できない症例では、心室細動予防の目的で薬



表 68 SQTS に対するキニジンの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心停止症例，または持続性心室頻拍が記録された症例であるが，ICD 植込みの禁忌症例，または拒否した症例に対するキニジンの投与	IIb	C	C1	IVa
突然死の家族歴を有する無症候症例に対するキニジンの投与	IIb	C	C1	IVa

物治療を考慮する。これまでの報告ではキニジンの有効性を示したものが多く，第1選択にあげられている<sup>851-854</sup>。

2017年，Mazzantiらは，キニジンの長期投与による不整脈イベント改善効果の結果を報告した<sup>854</sup>。17症例（治療前QTc 331 ± 3 ms）がキニジン（584 ± 53 mg/日）にて加療開始され，2症例は消化器症状のため中止され，残り15症例において約6年間投薬が継続された。全症例においてQTc間隔は平均60ms延長し，フォロー期間中，キニジン投薬患者において致死性不整脈イベントは認められず，治療前後の年間心停止発生率は12%から0%に改善した。

キニジンは，薬理的にI<sub>Kr</sub>チャネルの活性化状態に親和性が高く，ソタロールなど他のI<sub>Kr</sub>阻害薬は，チャネルの不活性化状態に親和性が高い<sup>855</sup>。このため，I<sub>Kr</sub>チャネル機能亢進であるSQTS1型（KCNH2-N588K変異など）では，ソタロールにくらべてキニジンの方がQT延長効果

が高いと考えられる<sup>852, 856</sup>。その他，ごく限られた症例で，ジソピラミド<sup>857, 858</sup>，ニフェカラン<sup>859</sup>，また両者の併用<sup>860</sup>のQT間隔延長効果，イソプロテレノール<sup>861</sup>，アミオダロン<sup>862</sup>の心室細動に対する抑制効果，プロパフェノンの心房細動に対する抑制効果<sup>863</sup>が報告されている。

2013年のHRS/EHRA/APHRs合同ステートメントでは，推奨クラスIIbとして，「無症候性のSQTSで，突然死の家族歴がある例に対するキニジンまたはソタロールの使用」を挙げている<sup>850</sup>。2015年のESCガイドラインでは，上記に加え，「ICDの適応があるSQTSであるがICD治療が導入できない理由があるか，またはICD治療を拒否している例へのキニジンまたはソタロールによる治療」も推奨クラスIIbとして挙げている<sup>837</sup>。なお，ソタロールはエビデンスが少ないため，本ガイドラインではキニジンのみ推奨とエビデンスレベルを記載した（表68）。

## 第10章 心室細動・無脈性心室頻拍・心停止

### 1. 治療

心室細動/無脈性心室頻拍（pVT）は急激な心拍出量の低下をきたし，意識消失および心停止に至るきわめて重篤な不整脈であるため，ただちに心肺蘇生（CPR）を施行する。治療のフローチャートを図31に示す。バソプレ

シン併用<sup>864, 865</sup>，マグネシウムのルーチン使用は推奨されない<sup>866, 867</sup>。しかしQT延長に関連する多形性VTにはマグネシウムを考慮してもよい<sup>868</sup>。アトロピンは無脈性電気活動（PEA），心静止いずれもルーチン使用は推奨されないが<sup>868</sup>，心静止でアドレナリン投与が無効な場合に考慮してもよい<sup>869</sup>。難治性心室頻拍・細動に対する左星状神経節ブロック施行方法を図32に示す。

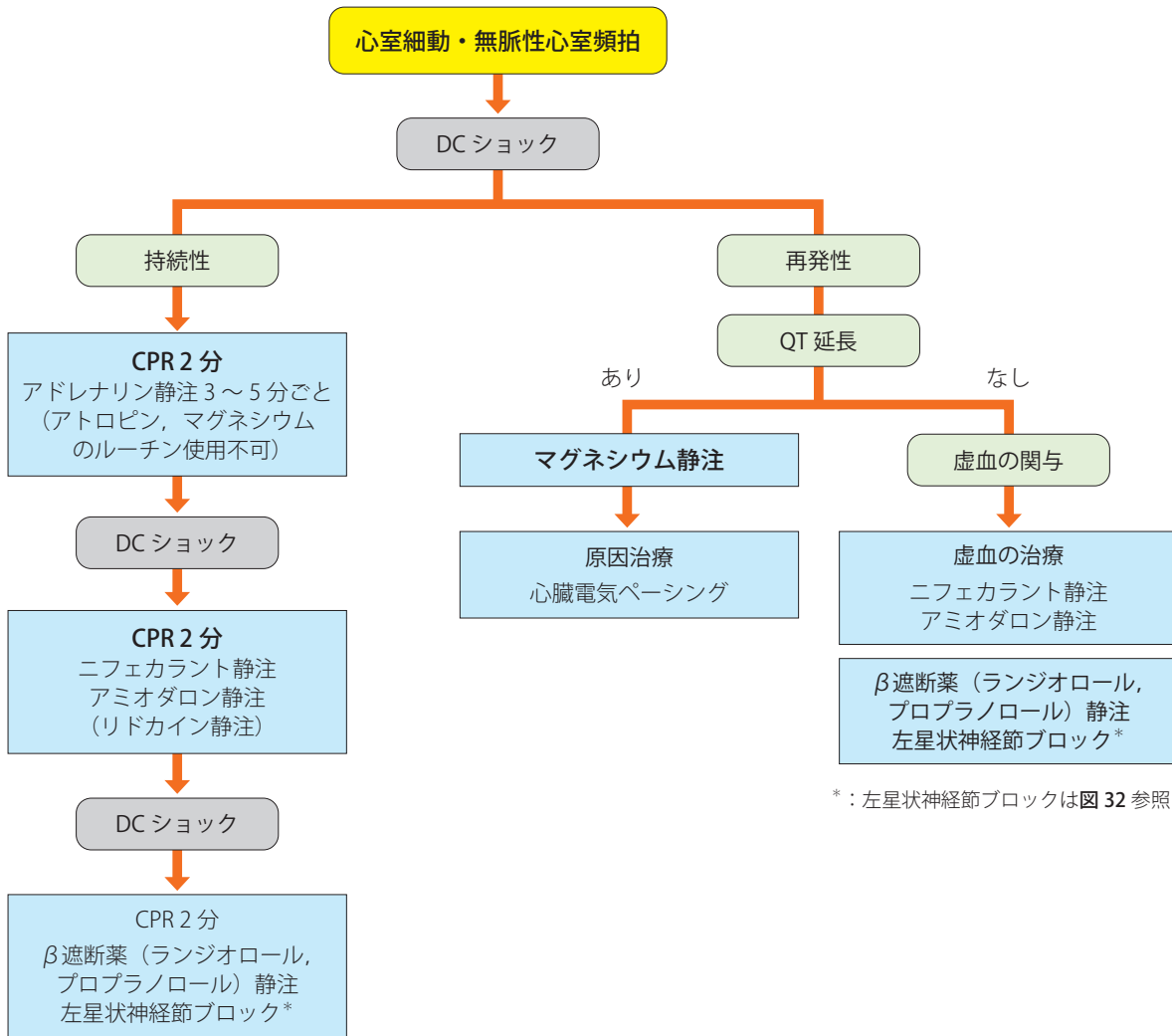


図 31 心室細動・無脈性心室頻拍に対する治療のフローチャート

## 2. 抗不整脈治療

抗不整脈薬は心拍再開 (ROSC), 生存入院の増加と関連しているが, 長期生存または良好な神経学的転帰を改善させることは証明されていない。17 件の既報 (10 件のランダム化比較試験, 7 件の観察研究) に基づいたシステマティックレビュー/メタ解析ではアミオダロン注射薬, リドカイン, ニフェカラントは, ROSC に有益だが生存退院は改善しなかった<sup>870)</sup>。直近のシステマティックレビュー/メタ解析 (30 件の既報, 39,914 人) ではアミオダロン, リドカイン, エスモロール, ニフェカラント, ソタロール, マグネシウム, バソプレシンいずれも ROSC, 生存入院, 生存

退院, 神経学的転帰を改善するという決定的な証拠はないが, 唯一ニフェカラントはリドカインに比し有意に生存入院が多かった<sup>729)</sup>。

わが国の多施設コホート研究で, ニフェカラント, アミオダロン, リドカインいずれかの抗不整脈薬を投与した群は, 非投与群に比較すると 1 ヶ月生存率が高値であったが, 神経学的転帰については不明である<sup>871)</sup>。CPR 時の注射薬の推奨とエビデンスレベルを表 69<sup>728-732, 742, 743, 772, 866-883, 886-888)</sup> に示す。

### 2.1 アミオダロン注射薬

2015 年の米国心臓協会 (AHA) ガイドラインでは, アミオダロンは生存入院に有用とされていたが<sup>732, 879)</sup>, 2016 年に発表された大規模, 二重盲検のランダム化比較試験に



図 32 難治性心室頻拍・細動に対する左星状神経節ブロック施行方法

においてプラセボにくらべて、良好な生存退院，神経学的転帰を得られなかった<sup>728)</sup>。2件のメタ解析で同様の結果が得られ<sup>880, 881)</sup>，わが国の診療報酬データベース解析においても，生存退院はリドカインに比し優れなかった<sup>882)</sup>。わが国の多施設コホート研究とレビューでは，アミオダロンの投与量は300 mgよりも125～150 mgが効果と副作用軽減の面で優れている可能性が示されている<sup>730, 872)</sup>。アミオダロン初回投与量は150 mg以下が適切かもしれない。

## 2.2 ニフェカラント

ニフェカラントはリドカインないしその他の従来治療よりも除細動効果が高い<sup>731, 873-875)</sup>。わが国の多施設コホート研究で，ニフェカラントあるいはアミオダロンは24時間生存を同程度に改善した<sup>730)</sup>。わが国の診療報酬データベース<sup>876)</sup> および単施設前向き研究<sup>877)</sup>では，ニフェカラントとアミオダロンのROSCに差はないが，ニフェカラントは潜在的に入院生存を改善する可能性が示された。1つの要因として，除細動成功までの時間がアミオダロンに比して

表 69 心室細動・pVT に対する CPR 時の注射薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CPR に反応しない心室細動 /pVT に対して ROSC を得るためのニフェカレント投与 <sup>729-731, 870-878)</sup>	IIa	B	B	I
CPR に反応しない心室細動 /pVT に対して ROSC を得るためのアミオダロン投与 <sup>728-730, 732, 870-872, 879-882)</sup>	IIa	A	B	I
QT 延長に関連する多形性 VT に対するマグネシウム投与 <sup>868)</sup>	IIa	B	B	III
ES, 抗不整脈薬抵抗性の心室細動 /pVT に対する交感神経遮断治療 <sup>742, 743, 772, 883, 886)</sup>	IIa	C	B	III
CPR に反応しない心室細動 /pVT に対して ROSC を得るためのリドカイン投与 <sup>728, 729, 732, 870)</sup>	IIb	B	C2	I
ROSC 後の心室細動 /pVT に対するリドカインの予防的ルーチン投与 <sup>887)</sup>	IIb	B	C1	IVa
ROSC 後, 早期におけるβ遮断薬(経口/静注)のルーチン投与 <sup>888)</sup>	IIb	C	C1	IVb
成人の心室細動 /pVT に対するマグネシウムのルーチン投与 <sup>866, 867)</sup>	III	A	D	I
PEA, 心静止に対するアトロピンのルーチン投与 <sup>868, 869)</sup>	III	B	D	IVa

短いことがあげられる<sup>877, 878)</sup>。このようにわが国においてはニフェカレントの有用性を示す報告が多い。

### 2.3

## リドカイン

院外心停止例を対象とした大規模臨床試験において、リドカインはアミオダロンに比し生存入院は劣るが、生存退院に差はなかった<sup>732)</sup>。前述の大規模臨床試験ではプラセボに比し高い生存退院および良好な神経学的転帰を示さなかった<sup>728)</sup>。

### 2.4

## β遮断薬

急性心筋梗塞後の電氣的ストーム (ES) に対して、従来抗不整脈治療薬よりも交感神経遮断治療 (エスモロール静注, プロプラノロール静注, 星状神経節ブロック) が有効という報告がある<sup>772)</sup>。J-Land II 試験などのわが国の臨床研究でニフェカレント・アミオダロン抵抗性の ES に対するランジオロール静注の有用性が報告されている<sup>742, 743)</sup>。

また、院外心停止例におけるニフェカレント抵抗性心室細動/無脈性心室頻拍 (pVT) に対して左星状神経節ブロックが効果的であることが示されている<sup>883)</sup>。星状神経節ブロックはエコーにて輪状軟骨の高さで第6頸椎などを確認後、交感神経節を浸潤麻酔する手法である<sup>884, 885)</sup>。従来抗不整脈薬で制御できない心室細動/pVT に対する手段として有効である<sup>886)</sup>。

### 3.

## 心拍再開後の抗不整脈薬治療

予防を目的とした抗不整脈薬投与について、リドカインが再発を抑制したとの観察研究があるが、傾向スコア解析では生存入院と生存退院では有意な効果はない<sup>887)</sup>。心拍再開後の早期β遮断薬(経口または静注)投与は、長期生存を増加させたとの報告があるが<sup>888)</sup>、血行動態不安定化、心不全悪化、徐脈性不整脈を惹起する可能性がある。



# 第11章 小児の不整脈

小児患者においても、ほとんどの不整脈の機序は成人患者と同様であるが、不整脈の種類や症状は年齢によって異なり、自然消失する不整脈もある。そのため、治療選択も成人と異なる。頻拍時の症状として、乳幼児では嘔吐や哺乳不良などの消化器症状や努力呼吸、幼児では胸痛や腹痛を訴えることがある。動悸を訴えることができるのは学童期以降であるが、症状をまったく訴えず学校心臓検診などではじめて発見されることも少なくない。

小児における頻拍性不整脈に対するカテーテルアブレーションの適応は、乳児、先天性心疾患の術前術後例にも拡大しており、薬物治療の意義は低くなっているが、いまだ重要な治療手段の1つである。

もう1つの問題は、抗不整脈薬の適応、用法、用量は成人を基準に決められており、小児に対する用法、用量が決められたものは数少ない。本ガイドラインでは、日本小児循環器学会が作成した抗不整脈薬ガイドライン<sup>889)</sup>に加え、小児について記載のある国内外のガイドライン<sup>3, 4, 688, 790, 836, 837)</sup>を基に提案を行った。小児の抗不整脈薬においては、欧米のガイドラインにおいても後方視的研究や小規模の観察研究レベルによるものが多く、成人のエビデンスとは異なる。このため小児への抗不整脈薬の使用は医師の裁量で判断する必要がある。なお、ここでいう小児とは15歳までと定義する。

## 1.

### narrow QRS 頻拍

#### 1.1

#### 不整脈の機序と診断

narrow QRS 頻拍はおおむね発作性上室頻拍であり、房室回帰頻拍、房室結節リエントリー頻拍、心房頻拍（マイクロリエントリーを機序とするものを含む）、心房内リエントリー頻拍などがあり、小児ではこの順で頻度が多い。その中でも房室回帰頻拍が半数以上を占め、学童期以上では房室結節リエントリー頻拍が多くなる<sup>890)</sup>。

## 1.2

### 治療

#### 1.2.1

#### 頻拍発作の停止<sup>891, 892)</sup> (図 33)

持続性/反復性頻拍では心不全になる可能性が高く、可及的すみやかに頻拍を停止させる。特に新生児、乳児期では早期に頻拍のコントロールを行うことが必要である。

##### a. DC ショック

血行動態が不良で、上室頻拍かどうかの診断が困難な頻拍では、必要に応じて心肺蘇生を行いながらQRS同期下カルディオバージョン(0.5~2.0 J/kg)、もしくは電氣的除細動を行う。

血行動態が安定していれば、迷走神経手技(息こらえ、アイスバッグ法、顔面浸水、頸動脈洞マッサージなど)を行い、効果がない場合に薬物治療を行う。新生児・乳児には経食道ペースティングも有効であるが、この食道誘導カテーテルを挿入する際の迷走神経反射で頻拍が停止することもある。

##### b. 薬物治療

ほとんどの上室頻拍が房室結節を頻拍回路に含んでいるため、房室結節伝導抑制作用のあるアデノシン三リン酸(ATP)を急速静注する<sup>893-897)</sup>。ATPはジピリダモール投与下で作用が増強し、キサンチン誘導體投与下で作用が低下する。また、喘息の誘発に注意する。ATPは半減期が短いため、急速静注に引き続き5%糖や生理食塩水で可及的すみやかな後押しを行う。再発する場合にはCa拮抗薬(ベラパミル)をゆっくり静注<sup>898-900)</sup>、またはジゴキシンを静注する。Ca拮抗薬は乳児期以下では血圧低下など重篤な循環不全をきたす可能性があるため、禁忌である<sup>898, 899, 901)</sup>。

房室回帰頻拍では副伝導路の不応期延長や伝導抑制をもたらすNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬であるIC群薬(フレカイニド)、IA群薬(プロカインアミド、ジソピラミド)をゆっくり静注する。アミオダロンも頻拍停止に使用されるが、洞調律化に時間を要することがあること、血圧低下をきたすことがあることなどにより、他の薬剤が無効の場合に使

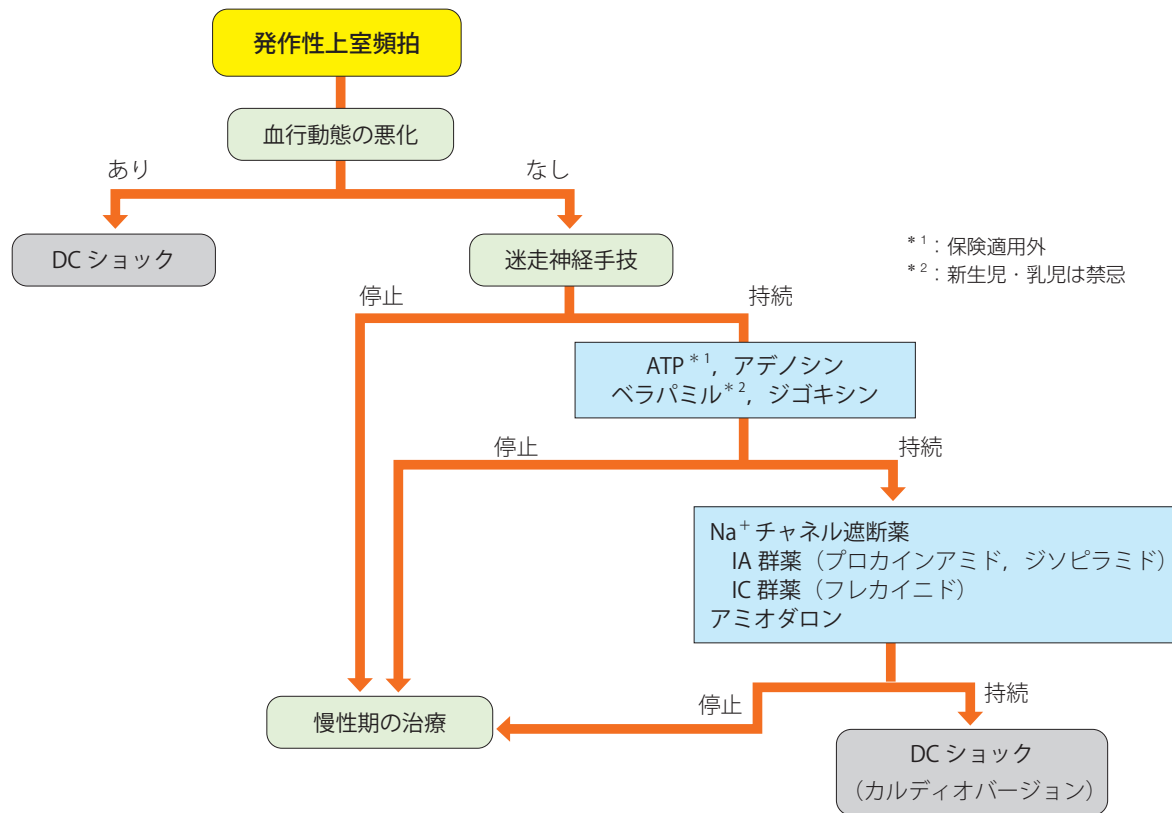


図 33 小児持続性/反復性頻拍に対する頻拍発作の停止のフローチャート

用される<sup>902)</sup>。

### 1.2.2 発作の予防 (図 34)

治療適応は、繰り返す頻拍発作や長時間続く場合であるが、新生児・乳児は早期に心不全となりやすく、頻拍の発見が遅れる可能性も高く、頻拍発作予防のため数ヵ月間は抗不整脈薬を投与することが望ましい。

近年、上室頻拍に対する予防的薬物治療は以前のジゴキシンとβ遮断薬からIC群薬とIII群薬(アミオダロン、ソタロール)に移行している<sup>836)</sup>。また、これらの薬物の組み合わせは単一薬物治療に抵抗性のある上室頻拍の治療に有効である<sup>903)</sup>が、薬物相互作用にも考慮する必要がある。

1歳以降も繰り返す上室頻拍は自然消失する可能性は低く<sup>904)</sup>、重症度に応じて個別に長期管理方法を検討する。頻拍発作が短時間で停止し、器質的心疾患、早期興奮症候群の合併がない症例では治療を行わない選択肢もある。頻拍の既往のある患児あるいはその親には、年齢に応じた迷走神経刺激手技による頻拍の停止方法を指導する。

カテーテルアブレーションの成績は向上しており、5歳、15kgを超えても薬物治療を要する場合にはカテーテルアブレーションを考慮するが、不整脈の種類や起源、体格に

よって慎重に適応を決定するべきである。

一方、発作時のみの単回経口投与は、迷走神経刺激手技が有効ではない場合に推奨される。ただし、高度な左室機能不全例や洞徐脈例では投与は慎重に考慮する。上室頻拍発作の単回治療において、ジルチアゼムとプロプラノロール<sup>107)</sup>やソタロールの単回経口投与の有効性が報告されている<sup>905)</sup>。

## 1.3 発作性上室頻拍の各論

### 1.3.1 房室結節リエントリー頻拍

房室結節リエントリー頻拍の頻度は乳幼児では10%と少ないが、5歳以上では高くなる。薬物治療とカテーテルアブレーションのどちらを選択するかは、年齢、体格、頻度、持続時間、症状の強さ、抗不整脈薬の有効性と忍容性、および合併する心疾患の有無などにより決定される。しかし薬物治療は有効率が30～50%程度とやや低く、年長児以上ではカテーテルアブレーションに伴う房室ブロックのリスクが低いため、カテーテルアブレーションが第1選択となる<sup>3, 836)</sup>。

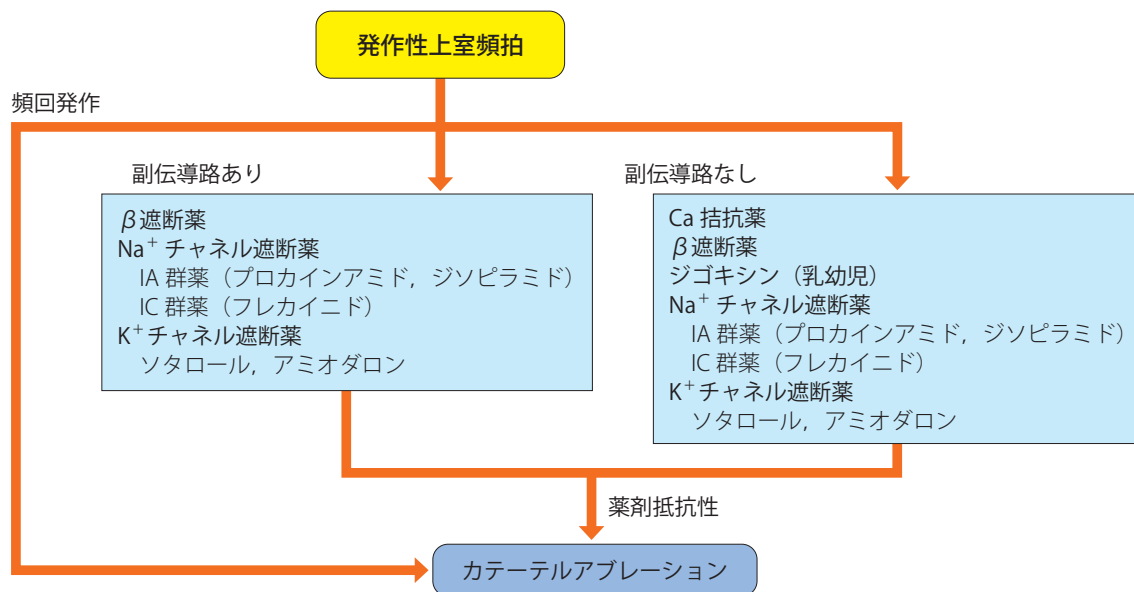


図 34 小児持続性/反復性頻拍における頻拍発作の予防のフローチャート

発作予防にはCa拮抗薬とβ遮断薬が使用される。アテノロール単剤経口投与は、青年期の患者の59%に効果があるとの報告がある<sup>906)</sup>。器質的心疾患のない例で、房室結節の伝導抑制のみで管理不良な場合に、β遮断薬とIC群の併用も行われている<sup>836)</sup>。

### 1.3.2

#### 房室回帰頻拍 (表 70)

ウォルフ・パーキンソン・ホワイト (WPW) 症候群では副伝導路を介した房室回帰頻拍、心房細動に伴い順行性副伝導路を介した心室頻回応答<sup>907)</sup>、および心室非同期収縮に伴う心機能低下<sup>908)</sup>を起こす可能性がある。房室回帰頻拍の発症のピークは、1歳までと10代といわれ、乳児期に診断されたWPW症候群の90%以上が1歳半までに自然に改善する<sup>909, 910)</sup>が、その後頻拍発作が出現する場合には5歳を超えても自然消失せず発作を繰り返す<sup>911)</sup>。

副伝導路の順行性有効不応期が短く (一般的には250ms未満)、心房細動を合併した場合に心室頻回応答から心室細動に至る可能性があるが、小児および成人のWPW症候群患者における突然死の発生率は、有症状者、無症状者、および患者全体でそれぞれ0.0025, 0.0000, 0.0015人/年と報告されており、決して高くはない<sup>912-914)</sup>。

小児カテーテルアブレーションの合併症の危険因子として5歳未満、15kg以下があげられており<sup>890, 915, 916)</sup>、頻拍発作を伴う年長児のWPW症候群に対しては、カテーテルアブレーションを治療の第1選択とし、5歳未満で頻拍発作を繰り返す患児の初期治療には薬物治療が推奨されている<sup>3, 836)</sup>。以上より、小児で抗不整脈薬による長期管理が推

奨されるのは、乳幼児、カテーテルアブレーションのリスクが高いまたは困難な例である。

乳幼児の上室頻拍に対する薬物治療の成績は、患児の年齢、用量、器質的心疾患の有無など異なる条件で複数報告されている<sup>646, 917-921)</sup>。WPW症候群の患児には、特に副伝導路の順行性有効不応期が短い例では、副伝導路の有効不応期の延長を目的にIC・IA群薬またはIII群薬が使用される。フレカイニドの有効率は73～100%であり<sup>920, 921)</sup>、死亡例はなく、重篤な催不整脈性は1%以下と報告されている<sup>920)</sup>。ソタロールは有効率64～94%であるが<sup>922-925)</sup>、10%に洞房ブロック、高度房室ブロック、torsade de pointes (TdP) などの催不整脈性に注意が必要である<sup>924)</sup>。副伝導路を介した房室回帰頻拍に対するアミオダロンの使用報告は少ないが、IC群薬あるいはソタロールよりも優れた有効性および安全性を示す報告はなく、他の薬剤でコントロールできず、カテーテルアブレーションが選択できない場合に使用されることがある<sup>836)</sup>。

小児のWPW症候群に対して房室結節伝導を抑制する薬物がしばしば使用されるが、心房細動合併時に心室頻回応答<sup>926)</sup>を起こすリスクがあり、注意が必要である。

### 1.3.3

#### 接合部異所性頻拍 (表 71)

小児における接合部頻拍はおもに乳幼児の先天性心疾患の術後急性期に2～10%にみられ、特に心室中隔欠損、房室中隔欠損、ファロー四徴症、完全大血管転位の心内修復術とノーウッド手術後に多い<sup>927)</sup>。数日の間に自然に回復することが多いが、時に体外式膜型人工肺などの循環補助

表 70 小児患者における WPW 症候群の予防的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
15 kg 以上で、心臓突然死イベントおよび失神のある症例、心機能低下を伴う症例				
カテーテルアブレーション	I	C	C1	V
IC 群薬（フレカイニドなど）	IIa	C	C1	V
$\beta$ 遮断薬	IIb	C	C2	VI
15 kg 以上で、上室性頻拍発作を繰り返す、または電気生理検査で持続する上室性頻拍を誘発し得る、または動悸のある症例				
カテーテルアブレーション	I	C	C1	V
IC 群薬（フレカイニドなど）	I	C	C1	V
ソタロール	IIa	C	C1	V
アミオダロン	IIb	C	C2	VI
15 kg 未満で、上室性頻拍発作を繰り返し、症状を伴う症例				
IC 群薬（フレカイニドなど）	I	C	B	IVa
ソタロール、IA 群薬（ジソピラミドなど）	IIa	C	C1	V
$\beta$ 遮断薬、アミオダロン	IIb	C	C1	V
カテーテルアブレーション	IIb	C	C1	V
無症候性の症例				
すべての抗不整脈薬投与	III	C	D	V

を要することもあり、術後早期の低心機能時に発生するため死亡率も高く、積極的な治療が必要である。

術後接合部頻拍の治療は、カテコラミンの減量・中止、心房オーバードライブペーシング、低体温療法（深部温 34～35℃）、深鎮静、薬物治療などを組み合わせて行う。薬物治療では、アミオダロンは死亡率を 35% から 4% に低下させるが<sup>928-931)</sup>、アミオダロン単独で頻拍停止に至ったのは 11% であり、非薬物治療を組み合わせる必要がある<sup>928)</sup>。

わが国ではアミオダロン静注製剤が導入されるまでプロカインアミドとニフェカラントが使用されてきた。ニフェカラントはアミオダロンより即効性があり、短い半減期、血

圧低下が少ない点で有用であるが、QT 延長および TdP に注意が必要である。ランジオロールの有効性も報告されている<sup>932)</sup>。これらの治療が有効でない場合にはジゴキシン、フレカイニドの併用療法も推奨されている<sup>836)</sup>。また、術中・術後のデクストメトミジン投与が術後接合部頻拍を減少させる可能性も報告されている<sup>933, 934)</sup>。一方、先天性、もしくは術後ではない接合部頻拍には、アミオダロン、 $\beta$ 遮断薬、IC 群などの経口投与が用いられる<sup>927)</sup>。

### 1.3.4

#### 永続的接合部回帰頻拍

永続性接合部回帰頻拍は、後中隔領域に存在する減衰伝導特性を持った副伝導路による long RP' narrow QRS 頻拍



である。アミオダロン、ベラパミル、ジゴキシンが40～85%に有効で、IC群は60～66%に有効であると報告されているが<sup>836)</sup>、しばしば頻拍誘発性心筋症をきたすため、診断された際には治療が必要で<sup>836, 935, 936)</sup>、根治にはカテーテルアブレーションが推奨される<sup>937)</sup>。

### 1.3.5

#### 異所性心房頻拍 / 多源性心房頻拍 (図 35)

心房頻拍の機序は自動能、撃発活動が多いが、マイクロ

リエントリーのものもある。頻拍は散発あるいは持続し、うっ血性心不全や頻脈誘発性心筋症をきたすことがある。新生児、乳児例では通常数ヶ月で自然に洞調律となり、遠隔期での再発はまれであるが<sup>636, 652, 938)</sup>、急性期では洞調律化は難しく、心拍数調節が主体となる<sup>939)</sup>。年長児では薬物抵抗性で自然消失は少ない<sup>652, 938)</sup>。

治療方針は、薬剤抵抗性、年長児、心機能低下例についてはカテーテルアブレーションが第1選択とされる。薬物

表 71 小児患者の接合部異所性頻拍に対する急性期薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
カテコラミンの減量および中止, 冷却 (深部温 34～35℃), 心房オーバードライブペーシング, 深鎮静	I	C	C1	V
血行動態が破綻した症例への体外式膜型人工肺の導入	I	C	C1	V
アミオダロン静脈注射, 持続静脈注射	I	C	C1	V
ランジオロール持続静脈注射	IIa	C	C1	V
ニフェカラント, プロカインアミド持続静脈注射	IIb	C	C1	V
フレカイニド, ジゴキシン静脈注射				

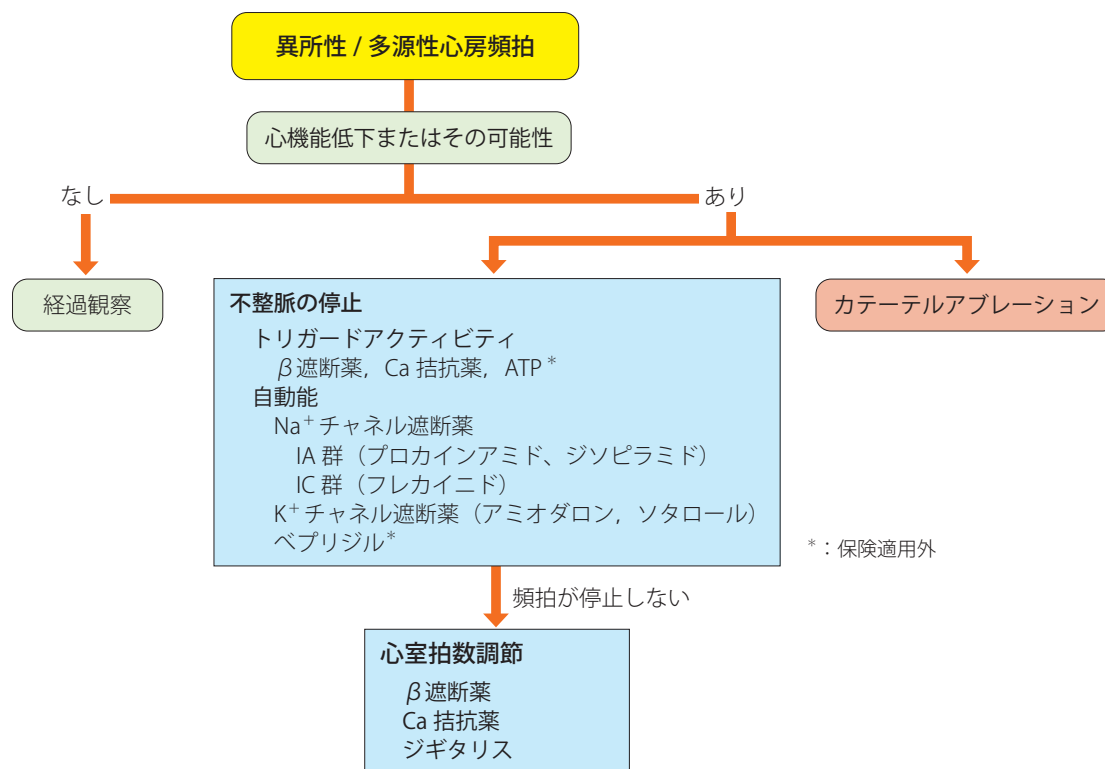


図 35 小児患者の異所性心房頻拍 / 多源性心房頻拍の治療のフローチャート

治療は、不整脈の停止（洞調律維持）と心拍数の調節（レートコントロール）に分けられる。

### a. 不整脈の停止（洞調律維持）

異常自動能には、 $\beta$ 遮断薬が有効<sup>652, 940</sup>で、撃発活動、マイクロリエントリーには $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬が有効である。また、ATPで停止するものもある<sup>941, 942</sup>。その他IC・IA群薬<sup>917, 943-945</sup>、難治例でIII群薬<sup>946, 947</sup>、IV群薬（ベプリジル）も有効である。 $\beta$ 遮断薬を筆頭にジゴキシン、IC群、III群薬の中から1～3剤併用し、7割で洞調律化が得られたとの報告がある<sup>63, 938, 939, 948</sup>。多源性心房頻拍の治療成績は悪いが、アミオダロンとプロパフェノンの2剤で有効であったとの報告もある<sup>943</sup>。心機能低下例では陰性変力作用のある薬剤は慎重に使用すべきである。

### b. 心拍数の調節（レートコントロール）

洞調律化できなければ、房室伝導を抑制する $\beta$ 遮断薬、ベラパミル、ジゴキシンを併用する<sup>636, 938, 939</sup>。

## 1.3.6 心房粗動

心房粗動は、先天性心疾患術後患者の遠隔期合併症として発生することが多いが、器質的心疾患のない胎児期・新生児や、まれに学童期以降にも認められる。血行動態が不安定な新生児は同期下カルディオバージョンが第1選択で洞調律化は87%、経食道オーバードライブペーシングは60～70%とされ<sup>949, 950</sup>、いったん停止した心房粗動は再発しにくく、抗不整脈薬の予防内服は不要である<sup>949</sup>。血行動態が安定していれば、ジゴキシンにフレカイニドかアミオダロンを追加して薬物治療を行うこともできるが、洞調律化には時間を要する。

年長児以降の器質的心疾患のない心房粗動は、ほとんどが三尖弁輪周囲を旋回するもので、血行動態に問題があれば同期下カルディオバージョンを行い、その後カテーテルアブレーションを行う。洞不全症候群を合併することがあり、術後の徐脈に留意する必要がある。

## 2. wide QRS 頻拍 (図 36, 37)

wide QRS 頻拍の鑑別診断は、単形性/多形性心室頻拍、逆方向性房室回帰頻拍、脚ブロックを合併した上室頻拍、順行性副伝導路を介した心房細動に伴う心室頻拍などあげられる。一般に小児期の患者において、致死的な心室頻拍はまれである<sup>951, 952</sup>。治療は、成人領域と重複する部分も多いため、同項も参照していただきたい。なお、痙攣や失神があり、てんかんなどの神経疾患と診断された中

に、心室頻拍や心室細動が含まれることに注意する。

### 2.1

## 血行動態が不安定な場合

カルディオバージョンもしくは電気的除細動は1～2 J/kgから開始し、不成功であれば4 J/kgまで行う。停止しなければ、下記の薬物治療を組み合わせる必要がある。

### 2.2

## 血行動態が安定している場合

リドカイン、ニフェカランあるいはアミオダロンの静脈注射が使用される。アミオダロン静注は、新生児や人工心肺使用後などの低心機能の症例においては血圧低下や循環破綻の可能性があるので慎重に行う<sup>889</sup>。副伝導路による逆方向房室回帰頻拍が否定されていれば硫酸マグネシウムと $\beta$ 遮断薬の投与も行われることがある<sup>836</sup>。安定した循環動態の患児においても、電気的除細動は常に考慮される。

### 2.3

## 心室頻拍の疾患各論

### 2.3.1

## 特発性心室頻拍 (表 72)<sup>836, 889</sup>

小児での心室頻拍は、新生児と青年期に二峰性のピークを認め、運動負荷で心室期外収縮が消える場合には良性であることが多い。非持続性は比較的予後良好な症例も多いが、動悸、失神などの症状を訴える例や、不整脈の頻度が多い例では心不全になることがある。薬物治療に関しては成人の項目を参照されたい。また多形性心室頻拍は、カテコラミン誘発多形性心室頻拍の可能性があるので、そちらの項目を参照されたい。

年長児以降ではカテーテルアブレーションが第1選択と考えられる<sup>3, 836</sup>。除細動を要する致死的不整脈で薬剤やカテーテルアブレーションでも治療困難である場合には植込み型除細動器 (ICD) を検討する。

### 2.3.2

## 遺伝性不整脈

### a. QT 延長症候群

学校生活において、LQT1では競争的運動や水泳、マラソンはできるだけ避ける。治療は $\beta$ 遮断薬が中心となる。注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療薬であるメチルフェニデート、アトモキセチンはQT延長症候群に使用すると心イベントが増えることが報告されている<sup>953</sup>。新生児のLQT2で2:1房室ブロックを合併した場合<sup>954, 955</sup>、ペースメーカーやICDの植込みを要することがあり、 $\beta$ 遮断薬、メキシレチン、フレカイニドなども使用する<sup>955</sup>。

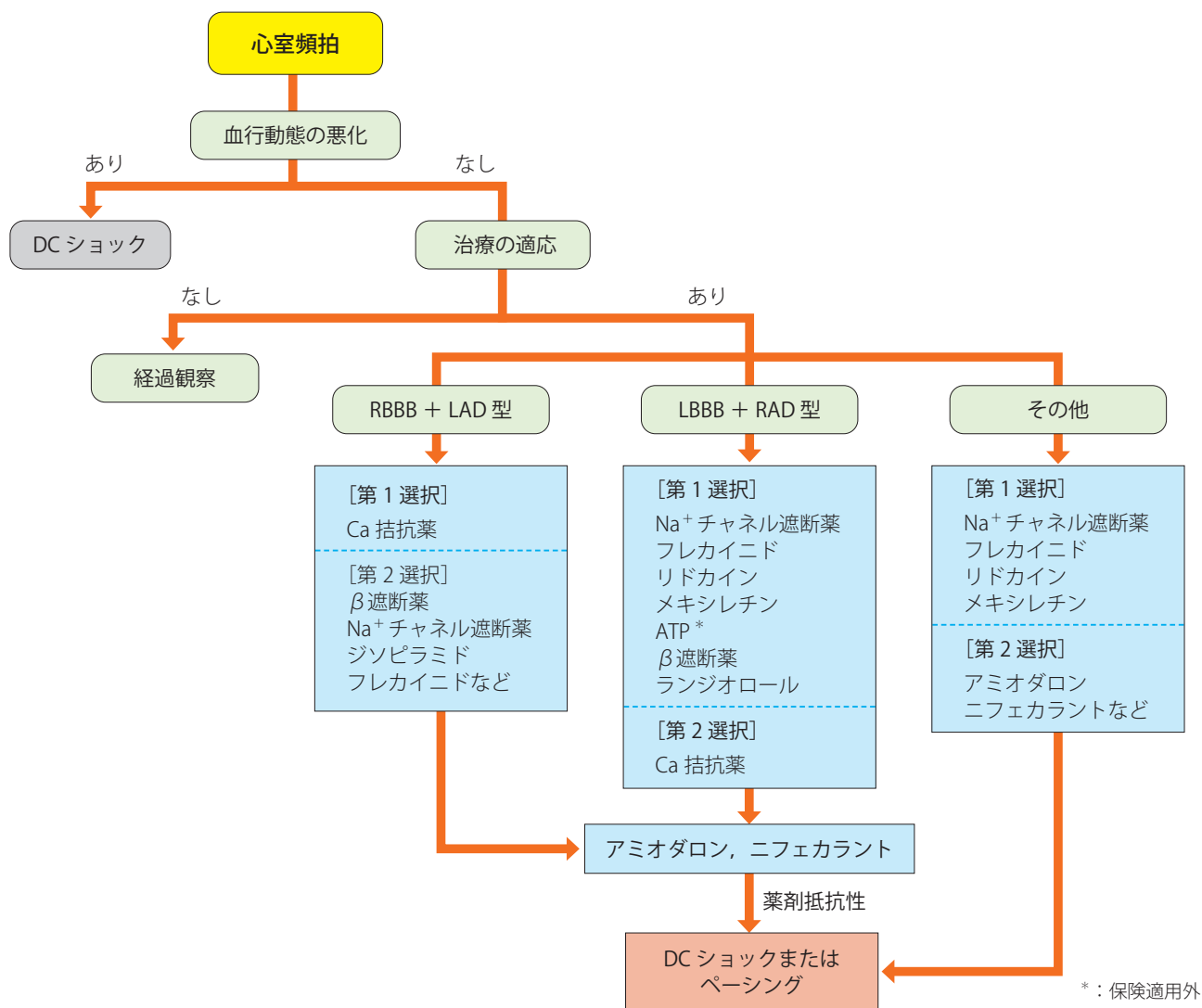


図 36 小児患者の心室頻拍停止のフローチャート

### b. ブルガダ症候群

年長児での突然死の報告があるため、小児でも注意が必要である。コブド型心電図を示し、失神、心停止からの蘇生既往などを有する小児例では、ICD 植込みが突然死予防の唯一の治療手段であるが、体格や ICD 植込み後の不適切作動などの問題がある。小児でもキニジンは予防治療に用いられ、ICD 植込みを遅らせる可能性がある<sup>836)</sup>。

### c. カテコラミン誘発多形性心室頻拍

第 9 章 2. カテコラミン誘発多形性心室頻拍を参照されたい。

#### 2.3.3 肥大型心筋症

肥大型心筋症の高リスクの患者には、心室性不整脈に対するアミオダロン投与や ICD 植込みを行うことがある。小

児では、ICD 植込み可能になるまでは β 遮断薬やアミオダロンが使用される<sup>836)</sup>。

## 3. 先天性心疾患患者における不整脈

心内修復術後の急性期または遠隔期の不整脈は、血行動態の変化や手術による瘢痕組織によって引き起こされる。先天性心疾患患者の場合、上室不整脈と心室不整脈が同一患者に合併することがある<sup>956, 957)</sup>。先天性心疾患術後の不整脈は自然治癒することはない、積極的な治療が必要である。薬剤治療を開始する場合には、心機能を考慮し、心機能低下の少ない薬剤選択が必要である。

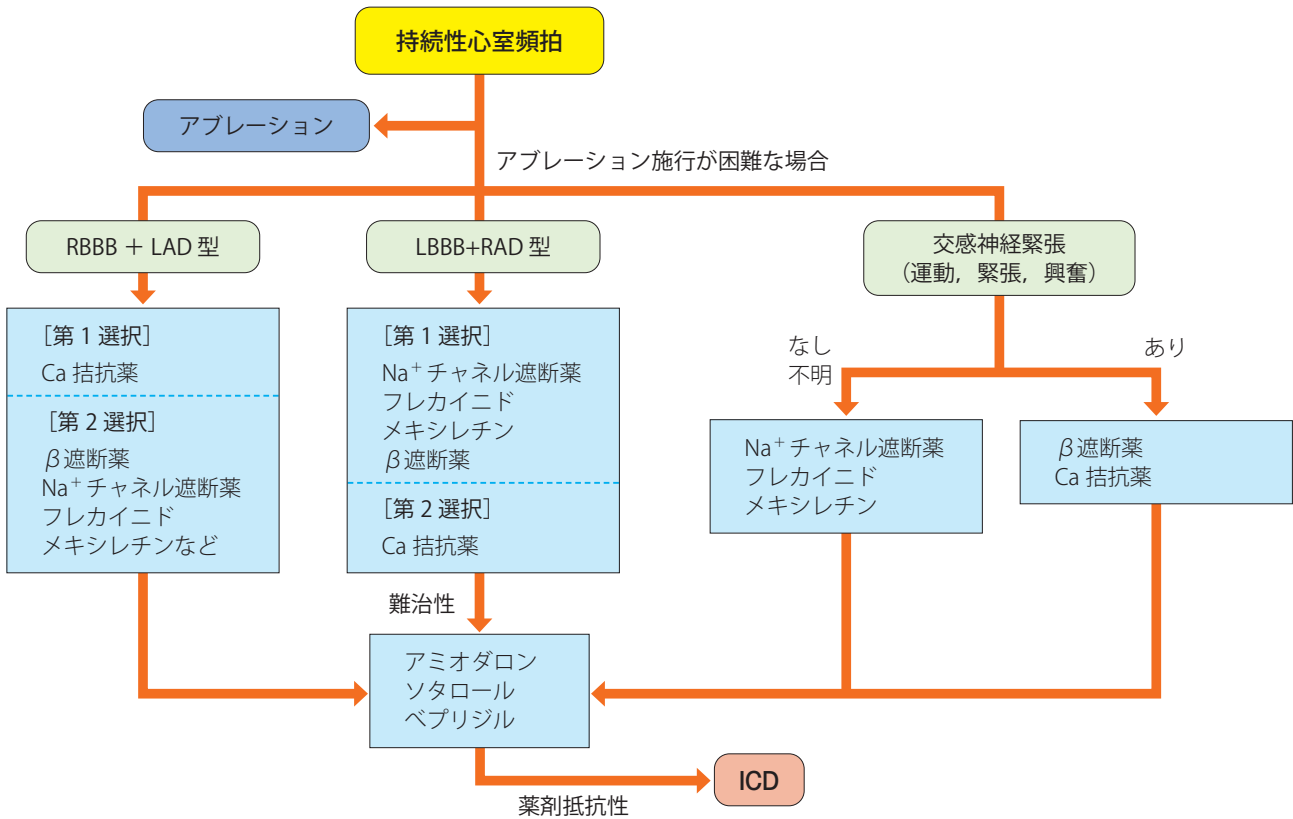


図 37 小児患者の心室頻拍予防のフローチャート

表 72 小児患者の心室性不整脈に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心機能正常, 単発心室期外収縮または促進型心室固有調律に対する無治療経過観察	I	B	B	IVa
症状または心機能低下を伴う頻回の単発心室期外収縮または心室頻拍				
β遮断薬, IC群薬	IIa	C	C1	V
IA群薬, III群薬, ベラパミル*	IIb	C	C1	V
ベラパミル感受性心室頻拍に対する薬物治療				
幼児期以降ベラパミル*	I	C	C1	V
乳児またはベラパミルが投与できない場合のβ遮断薬	I	C	C1	V
多形性心室頻拍, 心室細動 (突然死またはニアミスイベントがあり, 不整脈の原因を除くことができない症例)				
植込み型除細動器	I	C	C1	V
アミオダロン, β遮断薬 (プロプラノロールなど)	IIa	C	C1	V

\*: 乳児以下には禁忌



## 3.1

## 心房性不整脈

先天性心疾患の手術のほとんどに心房切開が行われるため、遠隔期に癒痕組織を介した心房内リエントリー性頻拍を認めることがある。カテーテルアブレーションが有効であることが多く、長期間の薬物治療を行う前にカテーテルアブレーションの適応について検討することが望ましい<sup>958)</sup>。長期薬物治療の成績は良好とはいえず<sup>959)</sup>、アミオダロンなどの薬物使用により、頻拍がコントロールされることもある反面、頻拍レートが落ちて房室伝導が1:1となる危険性もある。ソタロールは術後遠隔期患者の78%で心房粗動をコントロールできたという報告もある<sup>960)</sup>が、実際に、先天性心疾患術後の心房内リエントリー性頻拍に使用される薬物は、通常心房頻拍と同様にβ遮断薬、IC群薬、III群薬が多い。

## 3.2

## 心室性不整脈

先天性心疾患手術後の心室頻拍として典型的なフォロー

四徴症術後患者では、12%の患者が心室頻拍を発症し、21年間で突然死の確率は8%に達する<sup>956,961)</sup>。心室性不整脈の症状が軽度であればβ遮断薬も推奨されるが、重度な症状や心室頻拍を誘発する場合はカテーテルアブレーションを検討することが望ましく、その成績は悪くはない<sup>962,963)</sup>。全般に薬物治療は、カテーテルアブレーションまでやその後の再発症例、ICD植込みを施行した患者の補助的治療として行われる。心機能が悪ければIC群薬は避け、β遮断薬やIII群薬を用いるべきである<sup>836)</sup>。

## 3.3

## 単心室およびフォンタン術後

三尖弁閉鎖などの単心室循環の心形態異常には、機能的修復術としてフォンタン術が行われてきた。フォンタン術のうち特に心房筋を導管として使用した術式で、心房拡大から不整脈基質の完成、そして多彩かつ難治性心房性不整脈が認められる<sup>964)</sup>。これらの心房性不整脈には、人工血管への置換術などの外科的介入<sup>965)</sup>、カテーテルアブレーション、そしてβ遮断薬やIII群薬<sup>966-968)</sup>などの薬物治療が行われる。

## 第12章 妊娠中の不整脈

妊娠に伴う循環血漿量や心拍数・交感神経活性の増加、血中電解質やホルモン量の変動、心筋伸展による心筋電位不安定性などを背景に、治療介入の必要がない良性のものを含め、妊娠中に不整脈は増加する。不整脈は妊産婦に認めるもっとも多い心血管イベントであり、特に妊娠第2三半期(14～27週)から第3三半期(28週～)に起こりやすい<sup>969)</sup>。洞頻脈を含む洞不整脈や上室期外収縮・心室期外収縮は、正常妊娠においても頻繁に認められる<sup>970)</sup>。また、多くの妊産婦が動悸や眩暈の症状を訴えるが、このような症状がかならずしも不整脈に起因していない、というのも周産期の特徴である<sup>971)</sup>。

妊娠前に不整脈既往を持つ妊産婦では、周産期にも再発しやすい。特に心房細動や心房粗動症例では、早産・低出生体重など児の合併症率も高く、十分に注意する<sup>972,973)</sup>。

アブレーションや植込み型除細動器(ICD)の適応症例では、妊娠前の施行が好ましい。

妊娠中の不整脈に対する治療の多くは非妊娠時の不整脈治療に準ずるが、胎児への影響を考慮した使用薬剤の選択が必要である(表73)。なお、薬物治療の安全性試験を妊婦や授乳婦で実施することは困難であり、一部の薬剤では、添付文書の記載と実臨床での使用経験が解離している。

本ガイドラインでは、先行ガイドライン<sup>974,975)</sup>にならい、実臨床で使用される場合を想定した妊娠中総合評価を行った。一部で添付文書の記載とは異なる推奨となっていることに留意する。β遮断薬は、子宮内胎児発育遅延などの児への副作用に配慮しながら投与が可能(有益性投与)である<sup>974)</sup>。アミオダロンは児の甲状腺に対する影響から、妊娠中はできるだけ避けることが望ましいが、低心機能高り

表 73 妊婦、授乳婦などへの抗不整脈薬投与の安全性

分類	一般名	妊婦への投与（添付文書）	妊娠中総合評価	授乳婦への投与（添付文書）	授乳中総合評価
IA 群	プロカインアミド	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	シベンゾリン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	データなし
	ジソピラミド	悪影響の可能性あり	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	キニジン	おおむね適合	安全	授乳中止	おそらく安全
IB 群	リドカイン	おおむね適合	安全	記載なし	おそらく安全
	メキシレチン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	アプリンジン	禁忌	悪影響の可能性あり	授乳中止	データなし
IC 群	ビルシカイニド	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	データなし
	プロパフェノン	おおむね適合	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	フレカイニド	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
II 群	プロプラノロール	おおむね適合（緊急時）	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ビソプロロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（類薬参照）
	メトプロロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ナドロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（類薬参照）
	カルベジロール	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ランジオロール	おおむね適合	おそらく安全	記載なし	データなし
III 群	アミオダロン	悪影響の可能性あり	悪影響の可能性あり	授乳中止	禁忌
	ソタロール	悪影響の可能性あり	おそらく安全	授乳中止	データ不十分（ $\beta$ 遮断薬を考慮した類薬参照）
IV 群	ベラパミル	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
	ジルチアゼム	禁忌	おそらく安全	授乳中止	おそらく安全
その他	ジゴキシン	おおむね適合	安全	記載なし	おそらく安全

スク症例ではこの限りではない。アミオダロンは母乳への移行率も高いため、内服例では母乳の授乳は勧められない。

## 1. 上室期外収縮，心室期外収縮

器質的心疾患の有無に関わらず、周産期の合併率は高い<sup>970, 971)</sup>。多くは無症状で治療を要さないが、症状が重度の場合や、発作性心房粗細動や心機能低下を合併する場合には、薬物治療を行う。

## 2. 上室頻拍

妊娠中は薬物治療が主体となり、使用薬剤も非妊時に準

ずる。バルサルバ手技を試みても持続するリエントリー性上室頻拍に対し、アデノシンは胎盤通過性がなく胎児への影響はないため、安全に使用できる<sup>975, 976)</sup>。重症例における予防には、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群ではI群薬、WPW症候群以外では $\beta$ 遮断薬やベラパミルが多くの症例で有効である<sup>975)</sup>。

異所性心房頻拍は、頻脈誘発性心筋症の原因となるため、洞調律復帰が難しい場合は、 $\beta$ 遮断薬、ベラパミルやジゴキシンによる心拍コントロールを行う。心拍コントロールが不十分な場合は、専門施設でのアブレーション治療を考慮する<sup>975)</sup>。

## 3. 心房細動，心房粗動

器質的心疾患を伴う妊産婦の心房粗細動は、妊娠20週

台に発症しやすく、母体死亡率や児の合併症率が高い<sup>973)</sup>。アップストリーム治療の中のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）やアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）は、妊娠中期以降使用禁忌である。器質的心疾患を伴わない妊産婦の心房粗細動はまれであり、甲状腺機能亢進症や電解質異常などの検索を行う。

持続性心房粗細動に対しては心拍数調節が中心となるが、血行動態が不安定な場合や、頻拍の持続により心不全が悪化する場合には、電氣的除細動が選択される。発作の停止および予防目的の薬物治療は、非妊時に準ずるが、催不整脈作用、陰性変力価作用に注意する<sup>974)</sup>。アミオダロンは、可能な限り他の抗不整脈薬へ変更し、必要最低限の使用とする。

非妊娠時の血栓リスクに準じて、抗凝固療法を行う<sup>19)</sup>。ワルファリンは胎児への影響が大きいため、妊娠中はヘパリンによる抗凝固療法が推奨される。直接阻害型経口抗凝固薬の妊娠中使用する安全性はまだ十分に確立されていない<sup>975)</sup>。

#### 4. 心室頻拍

特発性心室頻拍（流出路起源性やベラパミル感受性心室頻拍）の妊娠中合併例もあるが、多くは基礎心疾患を伴っている。器質的心疾患合併妊娠の1～2%に、臨床上有意味な心室頻拍を認め、妊娠第3三半期の出現がもっとも多い。心筋症・心不全症例に多く、心室頻拍合併例では、母体死

亡や新生児死亡、早産、低出生体重などもより高率にみられる<sup>977)</sup>。血行動態が不安定な場合は、緊急的に電氣的除細動を施行する。安定していれば、β遮断薬やベラパミル、ソタロールや他の抗不整脈薬による内服治療を行う<sup>835)</sup>。重症例ではICD植え込みが考慮されるが、周産期心筋症に合併した心室性不整脈に対しては、その後心機能が回復する可能性があるため、慎重に適応を考慮する<sup>978,979)</sup>。

#### 5. 遺伝性不整脈疾患

先天性QT延長症候群、特に2型では、妊娠中よりも産後の不整脈イベントが多く、不整脈イベント回避にβ遮断薬は有効である<sup>980,981)</sup>。カテコラミン誘発多形性心室頻拍も、交感神経活性が亢進する妊娠中に悪化リスクがあるため、β遮断薬やフレカイニドを使用する。ブルガダ症候群では、妊娠による不整脈イベントの増加はないと報告されている<sup>982,983)</sup>。

#### 6. 徐脈性不整脈

妊娠中は心拍数増加傾向にあるため、非妊時にペースメーカー適応がなく経過観察されている症例では、問題なく妊娠・出産を終えることが多い。産後は、妊娠中の交感神経活性亢進がとれるため、徐脈増悪に注意する<sup>984)</sup>。

## 付録

表 74 各種抗不整脈薬の適用、用法・用量【成人】

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価 基準
IA	キニジン	期外収縮、発作性頻拍、発作性心房細動の予防、新規心房細動、再発性心房細動、心房粗動、電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持、急性心筋梗塞時における心室不整脈の予防	錠：100 mg	漸増法：1回 200 mg、1日3回投与し漸増する。6日間で無効なら中止 維持：1日 200～600 mg、1～3回分服、大量投与は3日間で無効なら中止	不明 / C	L3
IA	ジソピラミド	内服：期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動（他の抗不整脈薬が使用できないか、または無効の場合） 注射：期外収縮、発作性頻拍、発作性心房細動・粗動（緊急治療を要する場合）	カプセル：50 mg、100 mg R錠（徐放剤）：150 mg 注：50 mg（5 mL）	内服：100 mg を1日3回、R錠は150 mg を1日2回 注 射：1回 50～100 mg を5分以上かけてゆっくり静注	C/B2	L2
IA	シベンゾリン	内服：他の抗不整脈薬が使用できないか、無効の頻脈性不整脈 注射：頻脈性不整脈	錠：50 mg、100 mg 注：70 mg（5 mL）	内服：1日 300 mg から開始し 450 mg まで増量可、1日3回に分服 注射：1回 0.1 mL/kg（1.4 mg/kg）を生理食塩水またはブドウ糖液で希釈、血圧・心電図監視下で2～5分かけて静注	不明 / 不明	不明
IA	ピルメノール	他の抗不整脈薬が使用できないか無効の頻脈性不整脈（心室性）	カプセル：50 mg、100 mg	内服：1回 100 mg を1日2回	不明 / 不明	不明
IA	プロカインアミド	内服：期外収縮、発作性頻拍の治療・予防、新規心房細動、発作性心房細動の予防、再発性心房細動、急性心筋梗塞における心室性不整脈の予防、電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持、手術・麻酔に伴う不整脈予防 注射：期外収縮、発作性頻拍、手術および麻酔に伴う不整脈、新規心房細動、心房粗動（静注のみ）	錠：125 mg、250 mg 注：10%、1 mL、2 mL	内服：1回 250～500 mg、3～6時間ごと 静注：1回 200～1,000 mg、50～100 mg/分の速度 筋注：1回 500 mg、4～6時間ごと	C/B2	L3

(次ページに続く)



表 74 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量【成人】(続き)

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価 基準
IB	アプリンジン	内服：頻脈性不整脈（他の抗不整脈薬が使用できないかまたは無効の場合） 注射：頻脈性不整脈, 頻脈性不整脈	カプセル：10 mg, 20 mg 注：100 mg (10 mL)	内服：1日 40 mg から開始し 60 mg まで増量可, 1日 2~3回に分服 注射：5%ブドウ糖液で10倍希釈し1回1.5~2 mL/kg (1.5~2 mg/kg) を5~10 mL/分の速さで静注, 注入総量は100 mgまで	不明/不明	不明
IB	メキシレチン	頻脈性不整脈（心室性）	カプセル：50 mg, 100 mg 注：125 mg (5 mL)	内服：1日 300~450 mg, 3回に分服 注射：1回 125 mg (2~3 mg/kg) を5~10分かけて静注または0.4~0.6 mg/kg/時で点滴	C/B1	L2
IB	リドカイン	期外収縮・発作性頻拍（上室性・心室性）, 急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防	静注用：100 mg (5 mL) 点滴用：2 g (200 mL)	注射：1回 50~100 mg (1~2 mg/kg) を1~2分間で緩徐に静注 点滴用：1~2 mg/分（最高 4 mg/分まで）	B/A	L2
IC	ピルジカイニド	内服：頻脈性不整脈（他の抗不整脈薬が使用不可または無効の場合に使用） 注射：緊急治療を要する頻脈性不整脈	カプセル：25 mg, 50 mg 注：50 mg (5 mL)	内服：1日 150 mg を3回に分服, 1日 225 mg まで増量可 注射：期外収縮は1回 0.075 mL/kg (0.75 mg/kg) まで, 頻脈は1回 0.1 mL/kg (1 mg/kg) まで, いずれも生理食塩水またはブドウ糖液で希釈, 血圧・心電図監視下で10分かけて静注	不明/不明	不明
IC	フレカイニド	内服：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動, 心室性） 注射：緊急治療を要する頻脈性不整脈	錠：50 mg, 100 mg 注：50 mg (5 mL)	内服：1日 100 mg から開始し 200 mg まで増量可能, 1日 2回に分服 注射：1回 0.1~0.2 mL/kg (1~2 mg/kg) ブドウ糖液で希釈し血圧・心電図監視下で10分かけて静注, 総投与量は1回 150 mg まで	C/B3	L3
IC	プロパフェノン	頻脈性不整脈（他の抗不整脈薬が使用できないかまたは無効の場合）	錠：100 mg, 150 mg	内服：1回 150 mg を1日 3回, 100 mg 錠は高齢者などへの初期用量	C/不明	不明

(次ページにつづく)

表 74 各種抗不整脈薬の適用、用法・用量【成人】(続き)

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価基準
II	アテノロール	頻脈性不整脈 (洞性頻脈, 期外収縮)	錠: 25 mg, 50 mg	内服: 1日1回50~100 mg	不明/C	L3
II	アロチノロール	頻脈性不整脈	錠: 5 mg, 10 mg	1回10 mg, 1日2回 (1日30 mg まで増量可)	不明/不明	不明
II	エスモロール	手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置	注: 100 mg (10 mL)	成人には1回0.11 mL/kg (1 mg/kg) を30秒間で静脈内に投与。引き続き持続投与を行う場合は, 0.99 mL/kg/時 (150 µg/kg/分) の投与速度で持続静脈内投与を開始し, 適宜投与速度を調節	不明/C	不明
II	カルベジロール	頻脈性心房細動	錠: 1.25 mg, 2.5 mg, 10 mg, 20 mg	開始: 1日1回5 mg, 効果不十分: 1日1回10 mg, 1日1回20 mg と段階的に増量。最大1日1回20 mg	不明/C	L3
II	カンテオロール	不整脈	細粒: 1%, 0.2% 錠: 5 mg LA (徐放) カプセル: 15 mg	内服: (錠剤) 初期1日10~15 mg, 2~3回分包, 30 mg まで増量可, (カプセル) 1日1回15~30 mg	C/不明	不明
II	ナドロール	頻脈性不整脈	錠: 30 mg, 60 mg	内服: 1日1回30~60 mg	不明/不明	不明
II	ビソプロロール	2.5 mg, 5 mg のみ: 心室性期外収縮, 頻脈性心房細動 貼付: 頻脈性心房細動	錠: 2.5 mg, 5 mg テープ: 2 mg, 4 mg, 8 mg	内服: ①1日1回5 mg, ②1日1回2.5~5 mg 貼付: ②1日1回4~8 mg	C/C	不明
II	ピンドロール	洞性頻脈	錠: 5 mg	1回1~5 mg, 1日3回	B/C	L3
II	プロプラノロール	期外収縮, 発作性頻拍の予防, 頻拍性心房細動, 洞性頻脈, 新規心房細動, 発作性心房細動の予防。徐放錠は狭心症, 本能的な高血圧症のみの適用 注射: 期外収縮, 発作性頻拍, 頻拍性心房細動, 麻酔に伴う不整脈, 洞性頻脈, 新規心房細動	錠: 10 mg, 20 mg LA カプセル: 60 mg 注: 2 mg (2 mL)	内服: 1日30 mg から開始し90 mg まで増量可。1日3回に分服 注射: 詳細は添付文書を参照のこと	不明/C	L2
II	メトプロロール	頻脈性不整脈	錠: 20 mg, 40 mg 徐放錠 (SR・L錠): 120 mg	内服: 1日60~120 mg, 2~3回分包	不明/C	L2

(次ページにつづく)

表 74 各種抗不整脈薬の適用、用法・用量【成人】(続き)

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価基準
II	ランジオロール	①手術時の心房細動、心房粗動、洞性頻脈の頻脈性不整脈に対する緊急処置、②手術後の循環動態監視下における心房細動、心房粗動、洞性頻脈の頻脈性不整脈に対する緊急処置、③心機能低下例における頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動)、④生命に危険のある下記の不整脈で、難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍	点滴静注用：50 mg、150 mg	① 1 分間 0.125 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与した後、0.01～0.04 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与。 ② 0.06 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与した後、0.02 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1分間 0.125 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与した後、0.04 mg/kg/分の速度で静脈内持続投与。 ③ 1 μg/kg/分の速度で静脈内持続投与を開始後、1～10 μg/kg/分の用量で適宜調節。 ④ 1 μg/kg/分の速度で静脈内持続投与を開始後、1～10 μg/kg/分の用量で適宜調節。必要な場合には、最大 40 μg/kg/分まで増量	不明 / 不明	不明
III	アミオダロン	錠：生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、または使用できない場合(心室細動、心室性頻拍、心不全[低心機能]または肥大型心筋症に伴う心房細動) 注：生命に危険のある心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合、電気的除細動抵抗性の心室細動または無脈性心室頻拍による心停止	錠：100 mg 注：150 mg (3 mL)	内服：導入期は 400 mg/日、維持期：200 mg/日を 1～2 回分服 注射：点滴静注にて時間経過とともに所定の用法・用量で。詳細は添付文書参照	不明 / C	L5
III	ソタロール	生命に危険のある心室頻拍、心室細動の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か使用できない場合	錠：40 mg、80 mg	1 日 80 mg から開始し、320 mg まで漸増可。1 日 2 回に分服	B/C	L4
III	ニフェカラン	生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬が無効か使用できない場合：心室頻脈、心室細動	注：50 mg	生理食塩水またはブドウ糖液で溶解、心電図監視下で単回静注は 1 回 0.3 mg/kg を 5 分間かけて、維持点滴は 0.4 mg/kg/時を等速度で	不明 / 不明	不明

(次ページに続く)

表 74 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量【成人】(続き)

クラス	薬剤名	不整脈に対する保険上の適用	組成・剤形・用量	用法	米国 FDA 基準 / 豪州 ADEC 基準	Mothers' Milk 評価基準
IV	ジルチアゼム	注射：頻脈性不整脈（上室性）	錠：30 mg, 60 mg R カプセル：100 mg, 200 mg 注：10 mg, 50 mg, 250 mg	不整脈には注 10 と注 50 のみが保険適用。1 回 10 mg 約 3 分間で緩徐に静注	不明 / C	L3
IV	ベプリジル	他の抗不整脈薬が使用できないか無効の場合：持続性心房細動, 頻脈性不整脈（心室性）	錠：50 mg, 100 mg	持続性心房細動 内服：1 回 50 mg を 1 日 2 回より開始し, 1 回 100 mg を 1 日 2 回まで増量可 頻脈性不整脈（心室性） 内服：1 回 100 mg を 1 日 2 回	不明 / 不明	不明
IV	ベラパミル	内服：頻脈性不整脈（心房細動・粗動, 発作性上室性頻拍） 注射：頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍, 発作性心房細動・粗動）	錠：40 mg 注：5 mg (2 mL)	内服：1 回 1 から 2 錠 (40~80 mg) を 1 日 3 回 注 射：1 回 5 mg を徐々に静注（必要に応じて生理食塩水またはブドウ糖液で希釈）	不明 / C	L2
その他	アデノシン三リン酸	不整脈に対する保険上の適用はない。ただし, 発作性上室性頻拍に有効	注：10 mg	注射：10 mg を 1~2 秒で静注（ただし保険適用外）	不明 / 不明	不明
その他	アトロピン	迷走神経性徐脈・迷走神経性房室伝導障害, その他の徐脈・房室伝導障害	末：98%以上 注：0.5 mg (1 mL)	内服：1 日 1.5 mg を 3 回に分服 注 射：1 回 0.5 mg 皮下, 筋注, 静注	不明 / A	L3
その他	ジゴキシン	心房細動・粗動による頻脈, 発作性上室性頻拍, 手術・急性熱性疾患・出産ショック・急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療	錠：0.125 mg, 0.25 mg	内服：急速飽和療法（飽和量 1 から 4 mg）初回 0.5~1 mg 以後 0.5 mg を 6~8 時間ごと 注 射：添付文書参照	C / 不明	L2
その他	デスラノシド	心房細動・粗動による頻脈, 発作性上室頻拍, 手術・急性熱性疾患・出産・ショック・急性中毒における各種頻脈の予防と治療	注：0.4 mg (2 mL)	急性飽和, 維持ともに添付文書参照	不明 / 不明	不明
その他	マグネシウム	不整脈に対する保険上の適用はない。ただし torsade de pointes 型心室頻拍に有効とされる	注：2 g (20 mL)	注 射：1 回 1~2 g を徐々に静注	不明 / 不明	不明
その他	メチルジゴキシン	心房細動・粗動による頻脈, 発作性上室頻拍	錠：0.25 mg, 0.1 mg	急性飽和, 維持ともに添付文書参照	不明 / 不明	不明

妊婦（胎児）への危険度の表示は米国 FDA 基準 / オーストラリア薬物評価委員会（ADEC）基準を示す。PDR.net® 参照（<http://www.pdr.net>）



表 75 薬剤の胎児危険度分類基準（米国 FDA 基準）

カテゴリー	米国 FDA 基準
A	ヒトの妊娠初期 3 ヶ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの
B	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊娠での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠 3 ヶ月の対照試験では実証されていない。またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの
C	動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること
D	ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの（たとえば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合）
X	動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である

本分類基準は 2015 年に廃止され、現在は妊娠に関する安全性およびリスク評価を記述形式で添付文書に個別に記載することが義務付けられている

表 76 薬剤の胎児危険度分類基準（豪州医薬品評価委員会 [ADEC] 基準）

カテゴリー	
A	多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されていた薬剤だが、形態異常や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない
B1	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、形態異常やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生率上昇は観察されていない 動物を用いた研究では、胎仔への障害の発生が増加したという証拠は示されていない
B2	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、形態異常やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生率の上昇は観察されていない 動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、利用可能なデータでは胎仔への障害の発生が増加したという証拠は示されていない
B3	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、形態異常やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生率の上昇は観察されていない 動物を用いた研究では、胎仔への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことについて、ヒトに関する意義ははっきりしていない
C	薬理効果によって、形態異常を引き起こすことなく、胎児や新生児に有害作用を引き起こすか、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬剤。これらの効果は可逆的なこともある
D	ヒト胎児の形態異常や不可逆的な障害の発生率を上昇させると疑われる。またはその原因と推測される薬剤。これらの薬剤にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない
X	胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬剤であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない

<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>

表 77 授乳に関する薬剤危険度分類基準 (Medications and Mothers' Milk 2019)

カテゴリー	「Medications and Mothers' Milk 2019」基準
L1	適合：compatible
	多くの授乳婦が使用するが、児への有害報告なし。対照試験でも児に対するリスクは示されず、乳児に害を与える可能性はほとんどない。または、経口摂取しても吸収されない
L2	おおむね適合：probably compatible
	少数例の研究に限られるが、乳児への有害報告なし。リスクの可能性がある根拠はほとんどない
L3	おおむね適合：probably compatible
	授乳婦の対照試験はないが、児に不都合な影響が出る可能性がある。または対照試験でごく軽微で危険性のない有害作用しか示されていない。潜在的な有益性が児の潜在的なリスクを凌駕する場合のみ投与（論文でのデータがない新薬は、安全と考えられても自動的にL3）
L4	悪影響を与える可能性あり：potentially hazardous
	児や乳汁産生にリスクがあるという明らかな証拠があるが、授乳婦の有益性が児へのリスクを上回る場合は許容
L5	危険：hazardous
	授乳婦の研究で児に重大で明らかなリスクがヒトでの使用経験を基に示されている。よって児に重大な障害を引き起こすリスクが高い。母乳育児の女性は禁忌

授乳婦（乳児）への危険度の表示は "Medication and Mothers' Milk 2019" に従う  
(Hale TW, et al. 2019<sup>985</sup>) より)

Republished with permission of Springer Publishing Company, permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

表 78 各種抗不整脈薬の適用, 用法・用量：小児

クラス	抗不整脈薬	不整脈に関する保険適用	投与法	投与量
IA	ジソピラミド	上室性頻拍, 心室頻拍	静注	1~2 mg/kg を 5 分以上で希釈静注
			経口	5~15 mg/kg, 分 3 (最大 300 mg)
IA	プロカインアミド	頻脈性不整脈	静注	2~10 mg/kg を希釈して 10 分以上でゆっくり静注
			経口	頻拍が停止すれば中止 20~60 mg/kg, 分 3~4
IB	メキシレチン	頻脈性不整脈 (心室性)	静注	2~3 mg/kg を 5~10 分で希釈静注 効果があれば 0.4~0.6 mg/kg/ 時間で持続点滴静注
			経口	5~15 mg/kg 分, 3~4 (最大 450 mg)
IB	リドカイン	心室頻拍	静注	1 mg/kg を希釈静注 有効ならば 0.025~0.05 mg/kg/ 分を持続点滴
IC	フレカイニド	頻脈性不整脈	静注	1~2 mg/kg を 10 分間で希釈静注 (最大 150 mg)
			経口	1~4 mg/kg, 分 2 (最大 200 mg)
IC	プロパフェノン	頻脈性不整脈	経口	5~10 mg/kg, 分 3 (最大 450 mg)
II	アテネロール	頻脈性不整脈 (洞性頻脈, 期外収縮)	経口	1~2 mg/kg/ 日 (分 1)
II	ビンプロロール	心室性期外収縮	経口	0.08~0.1 mg/kg/ 日 (分 1)
II	プロプラノロール	頻脈性不整脈, QT 延長症候群	静注	0.05~0.1 mg/kg を 10 分以上かけてゆっくり静注
			経口	1~3 mg/kg, 分 3~4
III	アミオダロン	生命に危険のある心室頻拍, 心室細動	静注	初期急速投与: 2.5 mg/kg を 5% ブドウ糖液で希釈し, 10 分間で投与 負荷投与: 1 mg/kg/ 時を 6 時間投与する 維持投与: 0.5 mg/kg/ 時を 42 時間投与する 追加投与: 血行動態が不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し, 本剤投与が必要な場合に 2.5 mg/kg を 5% ブドウ糖液で希釈し, 10 分間で投与
			経口	継続投与: 0.5 mg/kg/ 時 初期投与量は 1 日 5~10 mg/kg, 分 1~2, 1~2 週間 維持量は 1 日 2.5~5 mg/kg, 分 1~2
III	ソタロール	心室頻拍	経口	1~2 mg/kg から始め, 8 mg/kg まで増量分 2
III	ニフェカレント	心室頻拍, 心室細動	静注	単回 0.3 mg/kg (10 分かけて), 維持 0.2~0.4 mg/kg/ 時
IV	ベプリジル	頻拍性不整脈 (心室性)	経口	2~4 mg/kg, 最大 200 mg
IV	ベラパミル	頻脈性不整脈	静注	0.1 mg/kg を 5 分以上で希釈静注
			経口	3~6 mg/kg, 分 3
その他	アデノシン三リン酸	保険上の適用なし ただし, 発作性上室頻拍に有効とされる	静注	0.1~0.3 mg/kg を原液のまま急速静注
その他	アトロピン	迷走神経性徐脈, 迷走神経性房室伝導障害	静注	0.01~0.02 mg/kg
その他	ジゴキシン	発作性上室性頻拍	静注	乳幼児 0.03~0.05 mg/kg を 3~4 回に分割静注
			経口	学童 0.02~0.04 mg/kg を 3~4 回に分割静注 乳幼児 0.01~0.025 mg/kg (維持量) 学童 0.008~0.02 mg/kg (維持量)
その他	マグネシウム	保険上の適用なし ただし, torsade de pointes 型心室頻拍に有効とされる	静注	20~40 mg/kg を 1~2 分で静注 維持量は 0.05~0.3 mg/kg/ 分を持続静注

注：現在ジゴキシン, フレカイニド以外の抗不整脈薬はすべて「小児への有効性や安全性は確立されていない (使用経験が少ない)」と添付文書に記載されており, 適応外使用に該当する。また経口薬を粉砕するなどして体重換算で投与する場合も, 剤形変更として適応外使用に該当する

表 79 各種経口抗凝固薬の適用、用法・用量

	薬剤名(発売年)	保険上の適用	組成・剤形・用量	用法
ビタミンK拮抗薬	ワルファリン (1962年)	1. 血栓塞栓症の治療および予防 (すべての心房細動における 虚血性脳卒中・全身性塞栓症 の発症抑制) 2. 小児適応として、血栓塞栓症 (静脈血栓症、心筋梗塞、肺 塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進 行する脳血栓症など)の治療 および予防	錠：0.5 mg, 1 mg, 5 mg 顆粒：0.2%	血液凝固能検査に基づいて投与量を決定。初回を1日1回投与後、数日かけて目標治療域に入るように用量調節し、維持量を決定 成人：初回は通常1日1回1～5 mg/日 小児：維持量は12ヵ月未満0.16 mg/kg/日, 1歳以上15歳未満0.04～0.1 mg/kg/日
直接トロンピン阻害薬	ダビガトラン (2011年)	非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制	カプセル：75 mg, 110 mg	1回150 mgを1日2回(成人) 以下のいずれかの場合は1回110 mgを1日2回で慎重投与 【減量考慮基準】 ①中等度の腎機能障害(CCr 30～50 mL/分) ②年齢≥70歳 ③P糖蛋白阻害薬の併用 ④消化管出血の既往者 CCr < 30 mL/分は禁忌
活性化X因子阻害薬	リバーロキサバン (2012年)	非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制、深部静脈血栓塞栓症および肺血栓塞栓症の治療および再発抑制	錠：10 mg, 15 mg 細粒分包：10 mg, 15 mg	15 mgを1日1回(成人) 以下の場合は10 mgを1日1回 【減量基準】 腎機能障害(CCr 15～50 mL/分) CCr < 15 mL/分は禁忌
	アピキサバン (2013年)	非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制、深部静脈血栓塞栓症および肺血栓塞栓症の治療および再発抑制	錠：2.5 mg, 5.0 mg	1回5 mgを1日2回(成人) 以下の2つ以上に該当する場合は1回2.5 mgを1日2回 【減量基準】 ①腎機能障害(血清Cr ≥ 1.5 mg/dL) ②体重 ≤ 60 kg ③年齢 ≥ 80歳 CCr < 15 mL/分は禁忌
	エドキサバン (2011年)	非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制(2014年に効能追加)、深部静脈血栓塞栓症および肺血栓塞栓症の治療および再発抑制	錠：15 mg, 30 mg, 60 mg OD錠：15 mg, 30 mg, 60 mg	60 mgを1日1回(成人) 以下のいずれかの場合は30 mgを1日1回 【減量基準】 ①体重 < 60 kg ②腎機能障害(CCr 15～50 mL/分) ③P糖蛋白阻害薬の併用 CCr < 15 mL/分は禁忌

直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)は直接トロンピン阻害薬と活性化X因子阻害薬の双方を指す

成人における減量基準・減量考慮基準を満たさないDOACのunder-doseでの使用の有効性・安全性に関するエビデンスはない

活性化X因子阻害薬の用法・用量は、非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の場合を示す

小児の遺伝性血栓症、フォンタン術後の心房細動、川崎病による冠動脈後遺症(巨大冠動脈瘤合併)などに対してはワルファリンが公知承認さ

れているが、DOACはされていない

クレアチニン・クリアランス(CCr)の算出はCockcroft-Gaultの式による



付表 不整脈薬物治療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2017年1月1日～2019年12月31日）

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
副班長： 岩崎 雄樹						第一三共								第一三共	
アドバイザー： 清水 渉				バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品工業 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	アステラス製薬 アボットメディカルジャパン エーザイ セント・ジュード・メディカル バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム								
班員： 赤尾 昌治				第一三共 バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ スクイブ		バイエル薬品	バイエル薬品 第一三共								
班員： 池田 隆徳				トーアエイヨー バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム 小野薬品工業 第一三共		バイエル薬品 第一三共 日本メドトロニック 日本ライフライン									
班員： 因田 恭也				第一三共 日本メドトロニック プリストル・マイヤーズ スクイブ										帝人ファーマ 田辺三菱製薬 MSD アステラス製薬 武田薬品工業 第一三共	
班員： 草野 研吾				アボットバスキュラージャパン バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ スクイブ 日本メドトロニック 第一三共		EPクルーズ イービーエス ボストン・サイエンティフィック クジャパン 日本メドトロニック									
班員： 小林 義典	フクダ 電子 興和			日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共			アボットメディカルジャパン セント・ジュード・メディカル バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム								

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 是恒 之宏				Bristol・マイヤーズ スクイブ 第一三共											
班員： 笹野 哲郎						第一三共	日本ベーリンガーインゲルハイム								
班員： 高橋 尚彦				バイエル薬品 ファイザー Bristol・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共 田辺三菱製薬		小野薬品工業									
班員： 庭野 慎一				第一三共	第一三共		Bristol・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共	日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共						バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	
班員： 萩原 誠久				バイエル薬品 Bristol・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム			AEGERION PHARMACEUTICALS アステラス製薬 バイエル薬品 ファイザー 第一三共 持田製薬 大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業								
班員： 久留 一郎				ファイザー 三和化学 持田製薬 帝人ファーマ 富士薬品		三和化学 富士薬品 きむらや	アステラス製薬 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー 三和化学 持田製薬 帝人ファーマ 富士薬品								
班員： 村川 裕二				第一三共 バイエル薬品 Bristol・マイヤーズ スクイブ											
班員： 矢坂 正弘				CSL パーリング バイエル薬品 ファイザー Bristol・マイヤーズ スクイブ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		日本ベーリンガーインゲルハイム	日本ベーリンガーインゲルハイム								

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または取入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 渡邊 英一				日本ベーリン ガーインゲルハ イム 第一三共			日本メドトロ ニック ボストン・サイ エンティフィッ クジャパン バイオトロニック クジャパン セント・ジュー ド・メディカル 第一三共						バイエル薬 品 生産開発科 学研究所	
協力員： 相庭 武司				小野薬品工業 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ			第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム	日本メドトロ ニック						
協力員： 伊藤 英樹						プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ								
協力員： 奥村 恭男				第一三共 バイエル薬品 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 日本ベーリン ガーインゲルハ イム		プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ アステラス・ア ムジェン・バイ オファーマ エイツヘルス ケア バイエル薬品	アステラス製薬 サノフィ ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン 大塚製薬 第一三共 日本メジフィ ジックス	ボストン・サイ エンティ フィックジャ パン 日本メドトロ ニック 日本ライフラ イン 日本光電 アポットメ ディカルジャ パン						
協力員： 小川 尚				バイエル薬品 バイオトロニック クジャパン ファイザー プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 第一三共 日本メドトロ ニック	ライフサイ エンス 第一三共 日本ベー リンガー インゲル ハイム									
協力員： 小谷 英太郎				小野薬品工業 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 第一三共			小野薬品工業							
協力員： 小松 隆				第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム		第一三共	第一三共							
協力員： 里見 和浩				アポットメディ カルジャパン ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン セント・ジュー ド・メディカル バイエル薬品 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 第一三共				バイオトロ ニックジャパ ン						

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項 (参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
協力員： 里見 和浩 (続き)				日本ベーリン ガーインゲルハ イム 日本メドトロ ニック 日本ライフライ ン											
協力員： 志賀 剛				エーザイ トーアエイヨー バイエル薬品 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 小野薬品工業 第一三共		第一三共	エーザイ 小野薬品工業								
協力員： 鈴木 信也				第一三共 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ		第一三共	日本ベーリン ガーインゲルハ イム						プリストル・ マイヤーズ スクイブ		
協力員： 関口 幸夫	フクダ 電子							セント・ジュ ード・メディ カル アボットジャ パン							
協力員： 永瀬 聡								日本メドトロ ニック					EPクルーズ		
協力員： 原田 将英				ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム											
協力員： 牧山 武				第一三共		日産化学							EPクルーズ 第一三共	大塚製薬 第一三共	
協力員： 森田 典成	フクダ 電子			第一三共											
協力員： 吉岡 公一郎								アキュレイ ディーブイエッ クス バイエル薬品 メビックス 第一三共							
外部評価委員： 井上 博				第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム バイエル薬品 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ											
外部評価委員： 奥村 謙				第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン 日本メドトロ ニック											



氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項 (参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員： 奥村 謙 (続き)				バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズ スクイブ										
外部評価委員： 木村 剛				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アポットパス キュラー・ジャパン サノフィ ブリストル・マイヤーズ スクイブ ポストン・サイエンティフィック クジャパン 興和創薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		ニプロ EPクルーズ エドワーズライフサイエンス 第一三共 ファイザー	アステラス製薬 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							
外部評価委員： 筒井 裕之				MSD ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	日本臨牀社	IQVIA サービス シーズジャパン アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン オムロンヘルスケア 第一三共 田辺三菱製薬 日本たばこ産業 日本ベーリンガーインゲルハイム	MSD 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬							

※法人表記は省略

※以下の構成員については特に申告事項なし

- 班 長：小野 克重
- 班 員：石井 邦明
- 班 員：住友 直方
- 班 員：古川 哲史
- 班 員：本荘 晴朗
- 班 員：丸山 徹
- 協力員：網野 真理
- 協力員：神谷 千津子
- 協力員：岸原 淳
- 協力員：坂本 裕資
- 協力員：篠原 徹二
- 協力員：鈴木 敦
- 協力員：速水 紀幸
- 協力員：藤野 紀之
- 協力員：丸山 光紀
- 協力員：三明 淳一郎
- 協力員：連 翔太
- 協力員：村田 広茂
- 協力員：横式 尚司
- 協力員：淀川 顕司

## 文献

- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告): 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_kodama\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf)
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告): 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_inoue\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf)
- 2a. Minds 診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢, 山口直人, 吉田雅博編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
- 日本循環器学会. 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_kurita\\_nogami.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf)
- 日本循環器学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017 年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_aonuma\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_h.pdf)
- Peters NS, Cabo C, Wit AL. Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity, and reentry. In: Zipes D, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside, 3rd edn. Saunders 2000: 345-349.
- Wagner S, Maier LS, Bers DM. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1956-1970. PMID: [26044250](#)
- Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 25-50. PMID: [10845083](#)
- Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41: 9-18. PMID: [862147](#)
- Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993; 72: 631-650. PMID: [8431989](#)
- Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Snadoe E, Flensted-Jensen E, Olsen KH, editors. Symposium on cardiac arrhythmias, Elsinore, Denmark. Astra 1970: 449-472.
- Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol* 1985; 56: 185-187. PMID: [2409789](#)
- Colatsky TJ, Follmer CH, Starmer CF. Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation* 1990; 82: 2235-2242. PMID: [2242545](#)
- 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. PMID: [2473403](#)
- The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851. PMID: [1717173](#)
- The 'Sicilian Gambit'. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1991; 12: 1112-1131. PMID: [1723682](#)
- 抗不整脈薬ガイドライン委員会編. 抗不整脈薬ガイドライン: CD-ROM 版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念. ライフメディアコム 2000.
- Members of the Sicilian Gambit. Antiarrhythmic therapy: a pathophysiological approach. Futura Press, 1994.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2016; 133: e506-e574. PMID: [26399663](#)
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: e91-e220. PMID: [29097296](#)
- Abernethy DR, Flockhart DA. Molecular basis of cardiovascular drug metabolism: implications for predicting clinically important drug interactions. *Circulation* 2000; 101: 1749-1753. PMID: [10758060](#)
- 日本循環器学会, 日本 TDM 学会. 2015 年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン. [http://jsttdm.umin.jp/guidelines/JCS2015\\_Original.pdf](http://jsttdm.umin.jp/guidelines/JCS2015_Original.pdf)
- Tateishi T, Chida M, Ariyoshi N, et al. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 570-575. PMID: [10340923](#)
- Shiga T, Hashiguchi M, Urae A, et al. Effect of cimetidine and probenecid on pilsicainide renal clearance in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 222-228. PMID: [10741624](#)
- Wessler JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2495-2502. PMID: [23563132](#)
- Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intell Clin Pharm* 1973; 7: 382-387.
- Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 235-245. PMID: [16952490](#)
- Albarmawi A, Czock D, Gauss A, et al. CYP3A activity in severe liver cirrhosis correlates with Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 160-169. PMID: [23772874](#)
- Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012; 30: 463-491. PMID: [22813371](#)
- Watanabe E, Arakawa T, Okuda K, et al. Association between clinical outcome and antiarrhythmic treatment in heart failure patients who have atrial fibrillation upon admission to the hospital. *J Cardiol* 2012; 60: 31-35. PMID: [22445595](#)
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788. PMID: [1900101](#)
- Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, et al. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 688-692. PMID: [9060912](#)
- Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-1616. PMID: [17895560](#)
- Pitcher WD. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 206-212. PMID: [1595783](#)
- Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-59. PMID: [2364524](#)
- Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251-266. PMID: [12007081](#)
- Alboni P, Ratto B, Cappato R, et al. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1991; 122: 1361-1367. PMID: [1951001](#)
- Alboni P, Rossi P, Ratto B, et al. Electrophysiologic effects of oral theophylline in sinus bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1037-1039. PMID: [2327342](#)
- Benditt DG, Benson DW, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1223-1229. PMID: [6359850](#)
- Saito D, Matsubara K, Yamanari H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1199-1204. PMID: [8459077](#)
- Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, et al. Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 534-539. PMID: [9554801](#)
- Kodama-Takahashi K, Kurata A, Ohshima K, et al. Effect of cilostazol on the ventricular escape rate and neurohumoral factors in patients with third-degree atrioventricular block. *Chest* 2003; 123: 1161-1169. PMID: [12684307](#)
- Altun A, Kirdar C, Ozbay G. Effect of aminophylline in patients with atropine-resistant late advanced atrioventricular block during acute inferior myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998; 21: 759-762.

- PMID: [9789698](#)
44. Goodfellow J, Walker PR. Reversal of atropine-resistant atrioventricular block with intravenous aminophylline in the early phase of inferior wall acute myocardial infarction following treatment with streptokinase. *Eur Heart J* 1995; 16: 862–865. PMID: [7588933](#)
  45. Shah PK, Nalos P, Peter T. Atropine resistant post infarction complete AV block: possible role of adenosine and improvement with aminophylline. *Am Heart J* 1987; 113: 194–195. PMID: [3799431](#)
  46. Wesley RC Jr, Lerman BB, DiMarco JP, et al. Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1232–1234. PMID: [3760393](#)
  47. 日本蘇生協議会. JRC 蘇生ガイドライン 2015. [https://www.japanresuscitationcouncil.org/jrc\\_蘇生ガイドライン\\_2015/](https://www.japanresuscitationcouncil.org/jrc_蘇生ガイドライン_2015/) [2020年1月閲覧]
  48. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 167–173. PMID: [21570228](#)
  49. Aste M, Brignole M. Syncope and paroxysmal atrioventricular block. *J Arrhythm* 2017; 33: 562–567. PMID: [29255501](#)
  50. Brignole M, Solari D, Iori M, et al. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1151–1154. PMID: [26690065](#)
  51. 岸田正人, 渡邊浩毅, 鶴岡高志. 徐脈性心房細動患者に対するシロスタゾール投与の有効性についての検討. *J Cardiol* 2001; 37: 27–33. PMID: [11200653](#)
  52. Toyonaga S, Nakatsu T, Murakami T, et al. Effects of cilostazol on heart rate and its variation in patients with atrial fibrillation associated with bradycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 183–191. PMID: [11150407](#)
  53. Bjerregaard P. Premature beats in healthy subjects 40–79 years of age. *Eur Heart J* 1982; 3: 493–503. PMID: [7160388](#)
  54. Chong BH, Pong V, Lam KF, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012; 14: 942–947. PMID: [22183750](#)
  55. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, et al. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 170–178. PMID: [25358506](#)
  56. Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, et al. NIPPON DATA 80/90 Research Group. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One* 2013; 8: e80853. PMID: [24260495](#)
  57. Huang BT, Huang FY, Peng Y, et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017; 40: 962–969. PMID: [28846809](#)
  58. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. EMBRACE Steering Committee and Investigators. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 46: 936–941. PMID: [25700289](#)
  59. Kochhäuser S, Dechering DG, Dittrich R, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2014; 45: 884–886. PMID: [24425117](#)
  - 59a. Sugimoto T, Hayakawa H, Osada H, et al. Clinical evaluation of bisoprolol in the treatment of extrasystoles and sinus tachycardia: an interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 11: S171–174. PMID: [2439792](#)
  60. Haissaguerre M, Shoda M, Jaïs P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 962–967. PMID: [12186801](#)
  61. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 101–109. PMID: [26160626](#)
  62. Lown B, Calvert AF, Armington R, et al. Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. *Circulation* 1975; 52 Suppl: III189–III198. PMID: [52414](#)
  63. Jouven X, Zureik M, Desnos M, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; 343: 826–833. PMID: [10995861](#)
  64. Frolikis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348: 781–790. PMID: [12606732](#)
  65. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7: 865–869. PMID: [20348027](#)
  66. Deyell MW, Park KM, Han Y, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1465–1472. PMID: [22640894](#)
  67. Bas HD, Baser K, Hoyt J, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm* 2016; 13: 98–102. PMID: [26247319](#)
  68. Kuroki K, Tada H, Seo Y, et al. Prediction and mechanism of frequent ventricular premature contractions related to haemodynamic deterioration. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1112–1120. PMID: [22736740](#)
  69. Kawamura M, Badhwar N, Vedantham V, et al. Coupling interval dispersion and body mass index are independent predictors of idiopathic premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 756–762. PMID: [24612052](#)
  70. Gill JS, Blaszyk K, Ward DE, et al. Verapamil for the suppression of idiopathic ventricular tachycardia of left bundle branch block-like morphology. *Am Heart J* 1993; 126: 1126–1133. PMID: [8237755](#)
  71. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, et al. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2002; 144: 1–5. PMID: [12486439](#)
  72. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, et al. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiol Pol* 2012; 70: 351–358. PMID: [22528707](#)
  73. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 237–243. PMID: [24523413](#)
  74. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005; 112: 1092–1097. PMID: [16103234](#)
  75. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007; 4: 863–867. PMID: [17599667](#)
  76. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 229–236. PMID: [22334430](#)
  77. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. 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. PMID: [7539890](#)
  78. Aronson D, Burger AJ. Concomitant  $\beta$ -blocker therapy is associated with a lower occurrence of ventricular arrhythmias in patients with decompensated heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 79–85. PMID: [12016631](#)
  79. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589–1595. PMID: [8371471](#)
  80. Elizari MV, Martínez JM, Belziti C, et al. GEMICA study investigators, GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. Morbidity and mortality following early administration of amiodarone in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 198–205. PMID: [10639301](#)
  81. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. 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. PMID: [16403928](#)
  82. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1250–1259. PMID: [17765636](#)
  83. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD008093. PMID: [26646017](#)
  84. Bunch TJ, Mahapatra S, Murdock D, et al. Ranolazine reduces ventricular tachycardia burden and ICD shocks in patients with drug-refractory ICD shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: 1600–1606. PMID: [21895727](#)
  85. Viskin S, Fish R, Glick A, et al. The adenosine triphosphate test: a bedside diagnostic tool for identifying the mechanism of supraventricular tachycardia in patients with palpitations. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 173–177. PMID: [11451269](#)
  86. Garratt CJ, Antoniou A, Griffith MJ, et al. Use of intravenous adenosine in sinus rhythm as a diagnostic test for latent preexcitation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 868–873. PMID: [2321537](#)



87. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, et al. Effects of procainamide on atrioventricular nodal re-entrant paroxysmal tachycardia. *Circulation* 1978; 57: 1171–1179. PMID: [639241](#)
88. Bauernfeind RA, Wyndham CR, Dhingra RC, et al. Serial electrophysiologic testing of multiple drugs in patients with atrioventricular nodal reentrant paroxysmal tachycardia. *Circulation* 1980; 62: 1341–1349. PMID: [7438370](#)
89. Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CR, et al. Effects of oral disopyramide phosphate on induction of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1981; 64: 169–175. PMID: [7237716](#)
90. Garcia-Civera R, Sanjuan R, Morell S, et al. Effects of propafenone on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984; 7: 649–655. PMID: [6205364](#)
91. Camm AJ, Hellestrand KJ, Nathan AW, et al. Clinical usefulness of flecainide acetate in the treatment of paroxysmal supraventricular arrhythmias. *Drugs* 1985; 29 Suppl: 7–13. PMID: [4006783](#)
92. Akhtar M. Supraventricular tachycardia. Electrophysiologic mechanisms, diagnosis, and pharmacologic therapy. In: Josephson ME, Wellens HJJ, editors. *Tachycardias: Mechanisms, diagnosis, treatment*. Lea & Febiger 1984: 137.
93. Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind R, et al. Retrograde dual atrioventricular nodal pathways. *Am J Cardiol* 1981; 48: 639–646. PMID: [7282545](#)
94. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, et al. Effects of atropine on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1979; 59: 779–788. PMID: [421319](#)
95. Castellanos A, Myerburg RJ. The wide electrophysiologic spectrum of tachycardias having R-P intervals longer than the P-R intervals. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 1382–1384. PMID: [2446285](#)
96. Gallagher JJ, Sealy WC. The permanent form of junctional reciprocating tachycardia: further elucidation of the underlying mechanism. *Eur J Cardiol* 1978; 8: 413–430. PMID: [152710](#)
97. Coumel P. Junctional reciprocating tachycardias. The permanent and paroxysmal forms of A-V nodal reciprocating tachycardias. *J Electrocardiol* 1975; 8: 79–90. PMID: [1089133](#)
98. Razavi M, Luria DM, Jahangir A, et al. Acute blood pressure changes after the onset of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a time-course analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1037–1040. PMID: [16191112](#)
99. Appelboam A, Reuben A, Mann C, et al. REVERT trial collaborators. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1747–1753. PMID: [26314489](#)
100. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 30–35. PMID: [28140013](#)
101. Mehta D, Wafa S, Ward DE, et al. Relative efficacy of various physical manoeuvres in the termination of junctional tachycardia. *Lancet* 1988; 331: 1181–1185. PMID: [2897005](#)
102. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, et al. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD005154. PMID: [29025197](#)
103. Delaney B, Loy J, Kelly AM. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for the treatment of stable paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2011; 18: 148–152. PMID: [20926952](#)
104. Honarbakhsh S, Baker V, Kirby C, et al. Safety and efficacy of paramedic treatment of regular supraventricular tachycardia: a randomised controlled trial. *Heart* 2017; 103: 1413–1418. PMID: [27613170](#)
105. Huycke EC, Sung RJ, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for termination of reentrant supraventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 538–544. PMID: [2918157](#)
106. Hamer AW, Tanasescu DE, Marks JW, et al. Failure of episodic high-dose oral verapamil therapy to convert supraventricular tachycardia: a study of plasma verapamil levels and gastric motility. *Am Heart J* 1987; 114: 334–342. PMID: [3604891](#)
107. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 548–553. PMID: [11216977](#)
108. D'Este D, Zoppo F, Bertaglia E, et al. Long-term outcome of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *Int J Cardiol* 2007; 115: 350–353. PMID: [16814416](#)
109. Lee G, Sanders P, Kalman JM. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012; 380: 1509–1519. PMID: [23101718](#)
110. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104: 671–677. PMID: [19699343](#)
111. Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P, et al. The Flecainide Multicenter Investigators Group. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 77: 89A–95A. PMID: [8607397](#)
112. Mauritsen DR, Winniford MD, Walker WS, et al. Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 409–412. PMID: [7065555](#)
113. Sakurai M, Yasuda H, Kato N, et al. Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 105: 619–628. PMID: [6837416](#)
114. Winniford MD, Fulton KL, Hillis LD. Long-term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: a randomized, double-blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1138–1139. PMID: [6388299](#)
115. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2550–2557. PMID: [7586356](#)
116. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group. *Eur Heart J* 1995; 16: 1943–1951. PMID: [8682031](#)
117. Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, et al. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1991; 83: 119–125. PMID: [1898640](#)
118. Mannino MM, Mehta D, Gomes JA. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1994; 127: 475–480. PMID: [8296727](#)
119. Bauman JL, Gallastegui J, Strasberg B, et al. Long-term therapy with disopyramide phosphate: side effects and effectiveness. *Am Heart J* 1986; 111: 654–660. PMID: [3082173](#)
120. Fauchier JP, Rouesnel P, Breuillac JC, et al. Injectable and oral cibenzoline in the treatment of supraventricular tachycardia related to intranodal reentry or accessory atrioventricular conduction pathway. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1994; 43: 194–203. PMID: [8024234](#)
121. Zipes DP, Gaum WE, Foster PR, et al. Aprindine for treatment of supraventricular tachycardias. With particular application to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1977; 40: 586–596. PMID: [910722](#)
122. Gambhir DS, Bhargava M, Nair M, et al. Comparison of electrophysiologic effects and efficacy of single-dose intravenous and long-term oral amiodarone therapy in patients with AV nodal reentrant tachycardia. *Indian Heart J* 1996; 48: 133–137. PMID: [8682552](#)
123. Wanless RS, Anderson K, Joy M, et al. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997; 133: 441–446. PMID: [9124166](#)
124. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–878. PMID: [12588271](#)
125. Li HG, Morillo CA, Zardini M, et al. Effect of adenosine or adenosine triphosphate on antidromic tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 728–731. PMID: [8077545](#)
126. Sternick EB, Fagundes ML, Cruz FE, et al. Short atrioventricular Mahaim fibers: observations on their clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic profile. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 127–134. PMID: [15720449](#)
127. Lévy S, Ricard P. Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias. *Eur Heart J* 1997; 18 Suppl: C27–C32. PMID: [9152672](#)
128. Shimizu A, Ohe T, Takaki H, et al. Narrow QRS complex tachycardia with atrioventricular dissociation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 384–393. PMID: [2453033](#)
129. Ruder MA, Davis JC, Eldar M, et al. Clinical and electrophysiologic characterization of automatic junctional tachycardia in adults. *Circulation* 1986; 73: 930–937. PMID: [3698238](#)
130. Kumagai K, Yamato H, Yamanouchi Y, et al. Automatic junctional tachycardia in an adult. *Clin Cardiol* 1990; 13: 813–816. PMID: [2272139](#)
131. Cook JR, Steinberg JS. An incessant form of junctional ectopic tachycardia in an adult responsive to a class 1C agent. *Am Heart J* 1991; 122: 1487–1489. PMID: [1951023](#)
132. Kuck KH, Kunze KP, Schlüter M, et al. Encainide versus flecainide for chronic atrial and junctional ectopic tachycardia. *Am J Cardiol* 1988; 62: 37L–44L. PMID: [3144166](#)
133. Paul T, Reimer A, Janousek J, et al. Efficacy and safety of propafenone

- in congenital junctional ectopic tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 911–914. PMID: [1527301](#)
134. Sarubbi B, Musto B, Ducceschi V, et al. Congenital junctional ectopic tachycardia in children and adolescents: a 20 year experience based study. *Heart* 2002; 88: 188–190. PMID: [12117855](#)
  135. Hamdan M, Van Hare GF, Fisher W, et al. Selective catheter ablation of the tachycardia focus in patients with nonreentrant junctional tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1292–1297. PMID: [8960595](#)
  136. Law IH, Von Bergen NH, Gingerich JC, et al. Transcatheter cryothermal ablation of junctional ectopic tachycardia in the normal heart. *Heart Rhythm* 2006; 3: 903–907. PMID: [16876738](#)
  137. Pierick AR, Law IH, Muldonado JR, et al. Junctional ectopic tachycardia localization and procedural approach using cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40: 655–660. PMID: [28097671](#)
  138. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739–745. PMID: [19249635](#)
  139. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501–1508. PMID: [21444879](#)
  140. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43. PMID: [22579043](#)
  141. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000102. PMID: [23537808](#)
  142. Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ, et al. Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: a population-based study. *Am Heart J* 2017; 185: 74–84. PMID: [28267478](#)
  143. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 154–162. PMID: [25960110](#)
  144. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102–107. PMID: [18691774](#)
  145. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Development of a basic risk score for incident atrial fibrillation in a Japanese general population - the Suita Study. *Circ J* 2017; 81: 1580–1588. PMID: [28539563](#)
  146. Rahman F, Yin X, Larson MG, et al. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2016; 68: 597–605. PMID: [27512109](#)
  147. Chyou JY, Hunter TD, Mollenkopf SA, et al. Individual and combined risk factors for incident atrial fibrillation and incident stroke: an analysis of 3 million at-risk US patients. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001723. PMID: [26206736](#)
  148. Latini R, Staszewsky L, Sun JL, et al. Incidence of atrial fibrillation in a population with impaired glucose tolerance: the contribution of glucose metabolism and other risk factors. A post hoc analysis of the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial. *Am Heart J* 2013; 166: 935–940. PMID: [24176451](#)
  149. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018; 361: k1453. PMID: [29699974](#)
  150. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1217–1222. PMID: [25159234](#)
  151. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017; 136: 1588–1597. PMID: [29038167](#)
  152. Ball J, Løchen ML, Wilsgaard T, et al. Sex differences in the impact of body mass index on the risk of future atrial fibrillation: insights from the longitudinal population-based Tromsø Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008414. PMID: [29674336](#)
  153. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther* 2018; 7: 282. PMID: [29657903](#)
  154. Zhao E, Chen S, Du Y, et al. Association between sleep apnea hypopnea syndrome and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of cohort study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5215868. PMID: [29581977](#)
  155. Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, et al. Uric acid level and prevalence of atrial fibrillation in a Japanese general population of 285,882. *Circ J* 2016; 80: 2453–2459. PMID: [27818462](#)
  156. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 231: 137–142. PMID: [27871785](#)
  157. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2018; 137: 1027–1038. PMID: [29129827](#)
  158. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: evidence from the Shinken Database. *J Cardiol* 2015; 66: 73–79. PMID: [25458170](#)
  159. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 246: 46–52. PMID: [28867013](#)
  160. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 281–289. PMID: [25034065](#)
  161. McManus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol consumption, left atrial diameter, and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004060. PMID: [27628571](#)
  162. Christophersen IE, Yin X, Larson MG, et al. A comparison of the CHARGE-AF and the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2016; 178: 45–54. PMID: [27502851](#)
  163. Liu L, Ebana Y, Nitta JI, et al. Genetic variants associated with susceptibility to atrial fibrillation in a Japanese population. *Can J Cardiol* 2017; 33: 443–449. PMID: [28129963](#)
  164. Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, et al. AFGEn Consortium. Genetic risk prediction of atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 135: 1311–1320. PMID: [27793994](#)
  165. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 136: 583–596. PMID: [28784826](#)
  166. Anné W, Willems R, Roskams T, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655–666. PMID: [15913581](#)
  167. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 177–183. PMID: [20006465](#)
  168. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009; 6: 454–460. PMID: [19324302](#)
  169. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 182–209. PMID: [8186887](#)
  170. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–1839. PMID: [15936615](#)
  171. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–2098. PMID: [14643269](#)
  172. Zaman AG, Kearney MT, Schecter C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 147: 823–827. PMID: [15131537](#)
  173. 小松隆, 中村紳, 鈴木修, 他. 発作性・持続性心房細動に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬と抗不整脈薬の併用療法による長期予防効果一投与時期の重要性. *J Cardiol* 2003; 41: 73–80. PMID: [12649925](#)
  174. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012; 9: 632–696. PMID: [22386883](#)
  175. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948; 36: 241–251. PMID: [18873261](#)
  176. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia



- independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59–70. PMID: [13661062](#)
177. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 852–860. PMID: [23333141](#)
  178. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013; 34: 1475–1480. PMID: [23386711](#)
  179. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J* 2012; 33: 1870–1877. PMID: [22507975](#)
  180. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation* 2004; 110: 1358–1363. PMID: [15313939](#)
  181. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca<sup>2+</sup> leak and elevated diastolic Ca<sup>2+</sup> levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res* 2010; 106: 1134–1144. PMID: [20056922](#)
  182. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2059–2070. PMID: [22456474](#)
  183. Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 2025–2032. PMID: [15851612](#)
  184. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325. PMID: [21248168](#)
  185. Choi EK, Shen MJ, Han S, et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation* 2010; 121: 2615–2623. PMID: [20529998](#)
  186. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666. PMID: [9725923](#)
  187. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1067–1075. PMID: [17655663](#)
  188. Atienza F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006; 114: 2434–2442. PMID: [17101853](#)
  189. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194–199. PMID: [10637208](#)
  190. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004; 110: 3293–3299. PMID: [15520305](#)
  191. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 965–972. PMID: [16948740](#)
  192. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 406–426. PMID: [1999934](#)
  193. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954–1968. PMID: [7671380](#)
  194. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 62–73. PMID: [19808395](#)
  195. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395–410. PMID: [3338122](#)
  196. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I<sub>K,ACH</sub> is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 3697–3706. PMID: [16330682](#)
  197. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 85: 428–436. PMID: [10473672](#)
  198. Shen MJ, Choi EK, Tan AY, et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 30–39. PMID: [21946776](#)
  199. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269–e367. PMID: [21382897](#)
  200. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: 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 (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006; 114: e257–e354. PMID: [16908781](#)
  201. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001; 103: 2365–2370. PMID: [11352885](#)
  202. Kato T, Yamashita T, Sagara K, et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004; 68: 568–572. PMID: [15170094](#)
  203. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585–2592. PMID: [8951302](#)
  204. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014; 16: 965–972. PMID: [24534264](#)
  205. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol* 2006; 22: 383–386. PMID: [16639472](#)
  206. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, et al. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J* 2012; 76: 1020–1023. PMID: [22451452](#)
  207. Esato M, Chun YH, An Y, et al. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest* 2017; 152: 1266–1275. PMID: [28823813](#)
  208. Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1197–1198. PMID: [3362167](#)
  209. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–438. PMID: [24646875](#)
  210. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201. PMID: [29766772](#)
  211. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906–1917. PMID: [31091372](#)
  212. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477. PMID: [24963566](#)
  213. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486. PMID: [24963567](#)
  214. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 377–387. PMID: [25748102](#)
  215. 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 潜因性脳梗塞患者診断手引き作成部会. 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引き. *脳卒中* 38: 277–286, 2016
  216. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120–129. PMID: [22236222](#)
  217. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017; 38: 1339–1344. PMID: [28329139](#)
  218. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, et al. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 958–965. PMID: [28569383](#)
  219. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417–427. PMID: [29385358](#)
  220. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 1261–1274. PMID: [30874766](#)
  221. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 1275–1285. PMID: [30874716](#)
  222. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al. GARFIELD-AF Investiga-

- tors. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J* 2016; 37: 2882–2889. PMID: [27357359](#)
223. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5: 35–42. PMID: [30020445](#)
224. Dagres N, Chao TF, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Europace* 2018; 20: 1399–1421. PMID: [29562326](#)
225. 日本循環器学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
226. Roy D, Talajic M, Nattel S, et 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. PMID: [18565859](#)
227. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 565–574. PMID: [28711451](#)
228. Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* 2018; 39: 4277–4284. PMID: [30325423](#)
229. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1857–1865. PMID: [23916940](#)
230. Black-Maier E, Ren X, Steinberg BA, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Rhythm* 2018; 15: 651–657. PMID: [29222043](#)
231. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. 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. PMID: [21148662](#)
232. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617. PMID: [19369667](#)
233. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565–1572. PMID: [26371114](#)
234. Roldán V, Marin F, Fernández H, et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013; 111: 1159–1164. PMID: [23337836](#)
235. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214. PMID: [23991661](#)
236. De Caterina R, John Camm A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial. *Europace* 2016; 18: 6–11. PMID: [26450845](#)
237. Carmicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation* 2017; 135: 1273–1275. PMID: [28209729](#)
238. Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, et al. Dabigatran versus warfarin after bioprosthetic valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D* 2016; 16: 149–154. PMID: [26892845](#)
239. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 268–272. PMID: [26384981](#)
240. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 1757–1758. PMID: [29096024](#)
241. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 104–132. PMID: [30703431](#)
242. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870. PMID: [11401607](#)
243. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, et al. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 651–656. PMID: [16723782](#)
244. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747. PMID: [22922413](#)
245. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272. PMID: [19762550](#)
246. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500–1510. PMID: [22246443](#)
247. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–e76. PMID: [24685669](#)
248. Ikeda T. Which score should be used for risk stratification of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – a simple or detailed approach? *Circ J* 2014; 78: 1331–1332. PMID: [24805355](#)
249. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy—pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 432–438. PMID: [25501800](#)
250. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457. PMID: [8018000](#)
251. Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237–1240. PMID: [9183235](#)
252. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316–1320. PMID: [9645825](#)
253. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 147–157. PMID: [26486811](#)
254. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279: 1273–1277. PMID: [9565007](#)
255. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 109: 45–51. PMID: [10936477](#)
256. Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: do we anticoagulate CHADS<sub>2</sub> or CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ , or higher? *Thromb Haemost* 2015; 113: 1165–1169. PMID: [25743201](#)
257. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. PMID: [19717844](#)
258. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. PMID: [21830957](#)
259. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. PMID: [21870978](#)
260. Gugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. PMID: [24251359](#)
261. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2016; 129: 1278–1287. PMID: [27476087](#)

262. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1153–1161. PMID: [27349698](#)
263. Iguchi M, Tezuka Y, Ogawa H, et al. Incidence and risk factors of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation and heart failure - the Fushimi AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 1327–1335. PMID: [29526914](#)
264. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40–43. PMID: [8266381](#)
265. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版 2019.
266. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J* 2016; 178: 74–84. PMID: [27502854](#)
267. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al. ARISTOTLE Steering Committee and Investigators. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002015. PMID: [26627878](#)
268. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004075. PMID: [27620886](#)
269. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al. Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Am J Hypertens* 2017; 30: 1073–1082. PMID: [28575205](#)
270. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran Versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116: 1204–1209. PMID: [26282726](#)
271. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124. PMID: [21282258](#)
272. Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep* 2016; 6: 31042. PMID: [27485817](#)
273. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262. PMID: [7901582](#)
274. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638. PMID: [8782752](#)
275. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Secondary prevention of stroke with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 585–599. PMID: [26725259](#)
276. Yasuda K, Fukuda S, Nakamura M, et al. Predictors of cardioembolic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation in the Fushimi AF Registry. *Cerebrovasc Dis Extra* 2018; 8: 50–59. PMID: [29788021](#)
277. Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1170–1185. PMID: [27609430](#)
278. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–647. PMID: [9537937](#)
279. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429. PMID: [20802247](#)
280. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1634–1640. PMID: [7539015](#)
281. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006; 109: 59–65. PMID: [15992948](#)
282. Tomita F, Kohya T, Sakurai M, et al. Hokkaido Atrial Fibrillation Study Group. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 653–658. PMID: [10981848](#)
283. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141: 147–153. PMID: [21680645](#)
284. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of gender on the prognosis of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 957–962. PMID: [24461771](#)
285. Ogawa H, Hamatani Y, Doi K, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Sex-related differences in the clinical events of patients with atrial fibrillation - the Fushimi AF Registry. *Circ J* 2017; 81: 1403–1410. PMID: [28539562](#)
286. Tomita H, Okumura K, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Validation of risk scoring system excluding female sex from CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation - subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2015; 79: 1719–1726. PMID: [25971525](#)
287. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score rather than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc? *Circulation* 2018; 137: 832–840. PMID: [29459469](#)
288. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2156–2161. PMID: [18036454](#)
289. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Thromboembolic events in paroxysmal vs. permanent non-valvular atrial fibrillation. Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2014; 78: 2388–2393. PMID: [25099606](#)
290. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2464–2471. PMID: [23594592](#)
291. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 288–296. PMID: [25209598](#)
292. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015; 36: 281–288. PMID: [25187524](#)
293. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004267. PMID: [28077507](#)
294. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, et al. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 2015; 46: 3354–3361. PMID: [26514188](#)
295. Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke* 2018; 49: 2301–2308. PMID: [30355097](#)
296. Wong JM, Welles CC, Azarbal F, et al. Relation of left atrial dysfunction to ischemic stroke in patients with coronary heart disease (from the heart and soul study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 1679–1684. PMID: [24792737](#)
297. Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, et al. Low body weight is associated with the incidence of stroke in atrial fibrillation patients - insight from the Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 1009–1017. PMID: [25740669](#)
298. Abe M, Ogawa H, Ishii M, et al. Relation of stroke and major bleeding to creatinine clearance in patients with atrial fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 1229–1237. PMID: [28219663](#)
299. Inoue H, Kodani E, Atarashi H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of body mass index on the prognosis of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 118: 215–221. PMID: [27255662](#)
300. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of creatinine clearance on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018; 4: 59–68.



- PMID: [28950373](#)
301. Harrell F. Regression coefficients and scoring rules. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 819. PMID: [8691234](#)
  302. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013; 127: 224–232. PMID: [23212720](#)
  303. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABIL-ITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1582–1590. PMID: [26920728](#)
  304. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011; 75: 1328–1333. PMID: [21467664](#)
  305. Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260–266. PMID: [23403369](#)
  306. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al. SAMURAI Study Investigators. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015; 10: 836–842. PMID: [25581108](#)
  307. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731–2738. PMID: [20966417](#)
  308. Piccini JP, Singer DE. Putting risk prediction in atrial fibrillation into perspective. *Eur Heart J* 2012; 33: 1431–1433. PMID: [22378796](#)
  309. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100. PMID: [20299623](#)
  310. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–719. PMID: [16504638](#)
  311. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173–180. PMID: [21111555](#)
  312. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 312–318. PMID: [22319005](#)
  313. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395–401. PMID: [21757117](#)
  314. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258–3264. PMID: [26424865](#)
  315. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387: 2302–2311. PMID: [27056738](#)
  316. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372. PMID: [21576658](#)
  317. Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H, et al. J-Dabigation Surveillance Investigators. Effectiveness and safety of long-term dabigatran among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice: J-dabigatran surveillance. *J Cardiol* 2019; 73: 507–514. PMID: [30737182](#)
  318. Watanabe E, Yamamoto M, Kodama I, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Net clinical benefit of adding aspirin to warfarin in patients with atrial fibrillation: Insights from the J-RHYTHM Registry. *Int J Cardiol* 2016; 212: 311–317. PMID: [27057949](#)
  319. Masunaga N, Abe M, Ogawa H, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Current status, time trends and outcomes of combination therapy with oral anticoagulant and antiplatelet drug in patients with atrial fibrillation - the Fushimi AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 2983–2991. PMID: [30381701](#)
  320. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012; 43: 1511–1517. PMID: [22492518](#)
  321. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370–2375. PMID: [9412616](#)
  322. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72: 171–176. PMID: [19139370](#)
  323. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588–1593. PMID: [15947271](#)
  324. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740–1745. PMID: [18388341](#)
  325. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440–1444. PMID: [20489173](#)
  326. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297–305. PMID: [19721017](#)
  327. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393. PMID: [29562325](#)
  328. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520. PMID: [26095746](#)
  329. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–441. PMID: [28693366](#)
  330. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–2424. PMID: [26559317](#)
  331. Ansell JE, Bakhru SH, Lallu BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141–2142. PMID: [25371966](#)
  332. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation* 2016; 134: 248–261. PMID: [27436881](#)
  333. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876. PMID: [21047252](#)
  334. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962. PMID: [24315724](#)
  335. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015; 113: 1370–1377. PMID: [25716771](#)
  336. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029–2037. PMID: [18955670](#)
  337. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84–91. PMID: [20031794](#)
  338. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37–41. PMID: [19062079](#)
  339. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968–977. PMID: [21901239](#)
  340. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983. PMID: [20801496](#)
  341. deleted in proof.
  342. deleted in proof.



343. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44: 1891–1896. PMID: [23743976](#)
344. deleted in proof.
345. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J* 2014; 168: 303–309. PMID: [25173541](#)
346. Yamashita T, Koretsune Y, Yang Y, et al. Edoxaban vs. warfarin in East Asian patients with atrial fibrillation - an ENGAGE AF-TIMI 48 Subanalysis. *Circ J* 2016; 80: 860–869. PMID: [26888149](#)
347. Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013; 77: 2264–2270. PMID: [23708863](#)
348. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Warfarin anticoagulation intensity in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients: a J-RHYTHM Registry analysis. *J Cardiol* 2015; 65: 175–177. PMID: [25169015](#)
349. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Target intensity of anticoagulation with warfarin in Japanese patients with valvular atrial fibrillation - subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2015; 79: 325–330. PMID: [25492037](#)
350. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183–1188. PMID: [11813841](#)
351. Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Relationship between infarct volume and prothrombin time-international normalized ratio in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2017; 81: 391–396. PMID: [28154247](#)
352. Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, et al. Fukuoka Stroke Registry Investigators. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2013; 44: 3239–3242. PMID: [23963334](#)
353. Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, et al. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016; 128: 2471–2474. PMID: [27670425](#)
354. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. ABO Blood type and response of activated partial thromboplastin time to dabigatran in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Circ J* 2015; 79: 2274–2277. PMID: [26310875](#)
355. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071–2104. PMID: [24682348](#)
- 355a. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 150–159. PMID: [24477787](#)
356. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76: 2104–2111. PMID: [22664783](#)
357. Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, et al. Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients - Fushimi AF Registry *Circ J* 2017; 81: 1278–1285. PMID: [28428449](#)
358. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. SAKURA AF Registry Investigators. Three-year clinical outcomes associated with warfarin vs. direct oral anticoagulant use among Japanese patients with atrial fibrillation - findings from the SAKURA AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 2500–2509. PMID: [30078823](#)
359. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159–e1195. PMID: [28298458](#)
360. 日本薬局方ワルファリンカリウム錠 (2019年1月改訂). <https://medical.eisai.jp/content/000000412.pdf> [2020年1月閲覧]
361. Ng CY, Tan CS, Chin CT, et al. Warfarin related nephropathy: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol* 2016; 17: 15. PMID: [26830352](#)
362. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011; 75: 1539–1547. PMID: [21666370](#)
363. Okumura K, Hori M, Tanahashi N, et al. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2017; 40: 126–131. PMID: [27716968](#)
364. Shields AM, Lip GY. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2015; 278: 1–18. PMID: [25758241](#)
365. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38: 852–859. PMID: [26848149](#)
366. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38: 860–868. PMID: [26848150](#)
367. Okumura K, Yamashita T, Suzuki S, et al. J-ELD AF Investigators. A multicenter prospective cohort study to investigate the effectiveness and safety of apixaban in Japanese elderly atrial fibrillation patients (J-ELD AF Registry). *Clin Cardiol* 2019 Nov 18. doi: 10.1002/clc.23294. [Epub ahead of print] PMID: [31737921](#)
368. Okumura K, Komatsu T, Yamashita T, et al. Time in the therapeutic range during warfarin therapy in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. - a multicenter study of its status and influential factors-. *Circ J* 2011; 75: 2087–2094. PMID: [21737950](#)
369. Inoue H. JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78: 1997–2021. PMID: [24965079](#)
370. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236–239. PMID: [8470047](#)
371. deleted in proof.
372. Tokunaga K, Koga M, Itabashi R, et al. SAMURAI Study Investigators. Prior anticoagulation and short- or long-term clinical outcomes in ischemic stroke or transient ischemic attack patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010593. PMID: [30691339](#)
- 372a. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127. PMID: [20352166](#)
- 372b. Suzuki S, Yamashita T, Kasai H, et al. Response of prothrombin time to rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: Characteristics of 5 representative reagents in Japan (CVI ARO 1). *Thromb Res* 2017; 150: 73–75. PMID: [28043042](#)
- 372c. Kowalsk K, Nielsen J, Roy A, et al. Apixaban exposure and anti-Xa activity in nonvalvular atrial fibrillation patients: an application of population PK/PD analysis [abstract]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2014; 41(Suppl 1): S19. Abstract M-027. 372d.
- 372d. Suzuki S, Morishima Y, Takita A, et al. Responses of prothrombin time and activated partial thromboplastin time to edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: characteristics of representative reagents in Japan (CVI ARO 7). *Heart Vessels* 2019; 34: 2011–2020. PMID: [31123819](#)
373. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128–1139. PMID: [25212648](#)
374. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 241–247. PMID: [26386967](#)
375. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–328. PMID: [24076487](#)
376. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288–2295. PMID: [25769361](#)
377. Violi F, Pastori D, Perticone F, et al. ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) STUDY group. Relationship between low Ankle-Brachial Index and rapid renal function decline in patients with atrial fibrillation: a prospective multicentre cohort study. *BMJ*

- Open 2015; 5: e008026. PMID: [25998039](#)
378. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851–855. PMID: [1545081](#)
379. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85 Suppl: 36D–45D. PMID: [10822039](#)
380. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262–1277. PMID: [8653857](#)
381. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688–695. PMID: [10577332](#)
382. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982; 104: 617–621. PMID: [7113903](#)
383. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136. PMID: [21200007](#)
384. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1082–1087. PMID: [24211508](#)
385. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol* 2016; 39: 345–346. PMID: [27028520](#)
386. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, et al. Cardioversion and risk of adverse events with dabigatran versus warfarin—a nationwide cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0141377. PMID: [26513589](#)
387. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 2959–2971. PMID: [29659797](#)
388. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. X-veRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–3355. PMID: [25182247](#)
389. Camm AJ, Turpie AGG, Hess S, et al. XANTUS Investigators. Outcomes after catheter ablation and cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from the prospective, observational XANTUS study. *Europace* 2018; 20: e87–e95. PMID: [29016755](#)
390. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995–2003. PMID: [27590218](#)
391. Renda G, Ricci F, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for cardioversion in atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2017; 130: 457–461. PMID: [27751896](#)
392. Gibson CM, Basto AN, Howard ML. Direct oral anticoagulants in cardioversion: a review of current evidence. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 277–284. PMID: [29025267](#)
393. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 268: 143–148. PMID: [30041779](#)
394. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for “atrial stunning” as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307–316. PMID: [8294679](#)
395. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545–1547. PMID: [9874066](#)
396. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. 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. PMID: [11346805](#)
397. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of “common” atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996; 110: 1001–1003. PMID: [8874259](#)
398. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 962–966. PMID: [9054758](#)
399. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, et al. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 29–31. PMID: [8419869](#)
400. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248–252. PMID: [12054719](#)
401. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J* 2007; 203: E15. PMID: [17694045](#)
402. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2007; 104: e18–e21. PMID: [17482846](#)
403. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009; 75: 41. PMID: [19239742](#)
404. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610–1616. PMID: [9701094](#)
405. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343–348. PMID: [22700854](#)
406. Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, et al. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48: 1102–1108. PMID: [30745243](#)
407. Blacker DJ, Wijidicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003; 61: 964–968. PMID: [14557569](#)
408. Gerson LB, Michaels L, Ullah N, et al. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the periendoscopic period. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1211–1217. PMID: [20598248](#)
409. Mabe K, Kato M, Oba K, et al. Sapporo Consensus Study Group. A prospective, multicenter survey on the validity of shorter periendoscopic cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2017; 52: 50–60. PMID: [27085338](#)
410. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775–779. PMID: [12024126](#)
411. Hittelet A, Devière J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 329–332. PMID: [12772008](#)
412. Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, et al. Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 89. PMID: [26215103](#)
413. Yoshio T, Nishida T, Kawai N, et al. Gastric ESD under heparin replacement at high-risk patients of thromboembolism is technically feasible but has a high risk of delayed bleeding: Osaka University ESD Study Group. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 365830. PMID: [23843783](#)
414. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc* 2014; 26: 1–14. PMID: [24215155](#)
415. 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. *Gastroenterol Endosc* 2012; 54: 2073–2102.
416. Kato M, Uedo N, Hokimoto S, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment: 2017 appendix on anticoagulants including direct oral anticoagulants. *Dig Endosc* 2018; 30: 433–440. PMID: [29733468](#)
417. 加藤元嗣, 上堂文也, 掃本誠治, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. *Gastroenterol Endosc* 2017; 59: 1547–1558.
418. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e326S–e350S. PMID: [22315266](#)
419. Piazza G, Goldhaber SZ. Periprocedural management of the chron-

- ically anticoagulated patient: critical pathways for bridging therapy. *Crit Pathw Cardiol* 2003; 2: 96–103. PMID: [18340326](#)
420. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833. PMID: [26095867](#)
421. Kim TH, Kim JY, Mun HS, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 182–190. PMID: [25472735](#)
422. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. ORBIT-AF Investigators and Patients. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013; 128: 721–728. PMID: [23861512](#)
423. van der Pol S, Jacobs MS, Meijer K, et al. Perioperative bridging of vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation: only a very small group of patients benefits. *Europace* 2019; 21: 716–723. PMID: [30649301](#)
424. Douketis JD, Murphy SA, Antman EM, et al. Peri-operative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking warfarin or edoxaban: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1001–1008. PMID: [29723874](#)
425. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014; 124: 3692–3698. PMID: [25320240](#)
426. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 129: 1850–1859. PMID: [24552831](#)
427. Shaw JR, Woodfine JD, Douketis J, et al. Perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 282–290. PMID: [30046730](#)
428. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015; 113: 625–632. PMID: [25472710](#)
429. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084–2093. PMID: [23659733](#)
430. Cheng A, Nazarian S, Brinker JA, et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial. *Heart Rhythm* 2011; 8: 536–540. PMID: [21147261](#)
431. Essebag V, Verma A, Healey JS, et al. BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1300–1308. PMID: [26988951](#)
432. Jennings JM, Robichaux R, McElderry HT, et al. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 1125–1129. PMID: [23889767](#)
433. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Comparison of dabigatran and uninterrupted warfarin in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac rhythm device implantations. Case-control study. *Circ J* 2014; 78: 2402–2407. PMID: [25253506](#)
434. Rowley CP, Bernard ML, Brahman WW, et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1165–1168. PMID: [23360767](#)
435. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100–1105. PMID: [15723973](#)
436. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32–38. PMID: [19995881](#)
437. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013; 128: 2104–2112. PMID: [24061087](#)
438. Tripathi B, Arora S, Kumar V, et al. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011–2014). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 715–724. PMID: [29478273](#)
439. Murakawa Y, Yamane T, Goya M, et al. Japanese Heart Rhythm Society Members. Incidence and predictors of pericardial effusion as an early complication of catheter ablation for atrial fibrillation: the Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). *J Arrhythm* 2017; 33: 430–433. PMID: [29021845](#)
440. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–e444. PMID: [28506916](#)
441. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129: 2638–2644. PMID: [24744272](#)
442. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1627–1636. PMID: [28317415](#)
443. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1805–1811. PMID: [25975659](#)
444. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018; 39: 2942–2955. PMID: [29579168](#)
445. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 3013–3021. PMID: [30976787](#)
446. Nogami A, Harada T, Sekiguchi Y, et al. ABRIDGE-J (Ablation perIoperative DabiGatran in use Envisioning in Japan) Investigators. Safety and efficacy of minimally interrupted dabigatran vs uninterrupted warfarin therapy in adults undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e191994. PMID: [31002317](#)
447. Nakamura K, Naito S, Sasaki T, et al. Uninterrupted vs. interrupted periprocedural direct oral anticoagulants for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized single-centre study on post-ablation thrombo-embolic and haemorrhagic events. *Europace* 2019; 21: 259–267. PMID: [29982562](#)
- 447a. Takahashi N, Mukai Y, Kimura T, et al. KYU-RABLE Investigators. Efficacy and safety of uninterrupted periprocedural edoxaban in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation - The Prospective KYU-RABLE Study. *Circ J* 2019; 83: 2017–2024. PMID: [31511436](#)
448. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131–1141. PMID: [27573206](#)
449. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008; 156: 855–63, 863.e2. PMID: [19061698](#)
450. Goto K, Nakai K, Shizuta S, et al. CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 Investigators. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114: 70–78. PMID: [24925801](#)
451. 日本循環器学会. 急性冠症候群診療ガイドライン (2018年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_kimura.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf)
452. 日本循環器学会. 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_nakamura\\_yaku.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_nakamura_yaku.pdf)
453. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019; 40: 2632–2653. PMID: [31116395](#)
454. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115. PMID: [23415013](#)
455. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; 129: 1577–1585. PMID: [24470482](#)
456. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. OAC-ALONE Study Investigators. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease



- beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation* 2019; 139: 604–616. PMID: [30586700](#)
457. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434. PMID: [27959713](#)
458. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524. PMID: [28844193](#)
459. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524. PMID: [30883055](#)
460. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–1343. PMID: [31492505](#)
461. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103–1113. PMID: [31475793](#)
462. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1619–1629. PMID: [25908066](#)
463. Piccini JP, Jones WS. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med* 2017; 377: 1580–1582. PMID: [29045197](#)
464. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of anti-thrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 747–755. PMID: [31215979](#)
465. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260. PMID: [28886622](#)
466. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2018; 138: 527–536. PMID: [30571525](#)
467. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033–2038. PMID: [12087138](#)
468. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119–125. PMID: [19577798](#)
469. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917. PMID: [20925534](#)
470. Lopes RD, Steffel J, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants in adults with non-valvular atrial fibrillation and concomitant coronary/peripheral artery disease. *Am J Med* 2018; 131: 1075–1085. PMID: [29807001](#)
471. Fukamachi D, Okumura Y, Yokoyama K, et al. SAKURA AF Registry Investigators. Adverse clinical events in Japanese atrial fibrillation patients with and without coronary artery disease—findings from the SAKURA AF Registry. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 2053–2062. PMID: [31355684](#)
472. Zelniker TA, Ruff CT, Antman EM, et al. The efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018 Oct 15;2048872618796990. doi: 10.1177/2048872618796990. [Epub ahead of print] PMID: [30318902](#)
473. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2933–2944. PMID: [22090660](#)
474. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015. PMID: [17982182](#)
475. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2060–2066. PMID: [23524219](#)
476. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyła DM, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2020; 141:781–783. PMID: [31707833](#)
- 476a. 日本循環器学会. 2020年JCSフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドライン. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020\\_Kimura\\_Nakamura.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf)
477. 日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画 2015.
478. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–2365. PMID: [23713578](#)
479. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–1043. PMID: [27276234](#)
480. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003; 89: 278–283. PMID: [12574807](#)
481. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108: 25–30. PMID: [12586128](#)
482. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005; 115: 455–459. PMID: [15792675](#)
483. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82–92. PMID: [17285789](#)
484. Kenet G, Walden R, Eldad A, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879. PMID: [10584732](#)
485. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777–785. PMID: [15728810](#)
486. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al. Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 74–79. PMID: [15569871](#)
487. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234–1243. PMID: [23935011](#)
488. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2077–2087. PMID: [25728933](#)
489. Kushimoto S, Fukuoka T, Kimura A, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate for rapid vitamin K antagonist reversal in Japanese patients presenting with major bleeding or requiring urgent surgical or invasive procedures: a prospective, open-label, single-arm phase 3b study. *Int J Hematol* 2017; 106: 777–786. PMID: [28815410](#)
490. 福武勝幸, 矢坂正弘, Cuker A, 他. ビタミン K 拮抗薬治療下で INR が 2 未満の緊急凝固能回復に必要な 4F-PCC の至適用量モデルの提案. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会, 一般口演, 2019 年 3 月.
491. Zemrak WR, Smith KE, Rolfe SS, et al. Low-dose prothrombin complex concentrate for warfarin-associated intracranial hemorrhage with INR less than 2.0. *Neurocrit Care* 2017; 27: 334–340. PMID: [28660341](#)
492. Rivosecchi RM, Durkin J, Okonkwo DO, et al. Safety and efficacy of warfarin reversal with four-factor prothrombin complex concentrate for subtherapeutic INR in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 25: 359–364. PMID: [27076286](#)
493. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度共同研究班報告): 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68 Suppl IV: 1153–1219.
494. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl: S141–S145. PMID: [22473649](#)
495. 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会「抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」作業部会. 抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨 2017 年 11 月. <http://www.jsts.gr.jp/img/guideline20171222.pdf> [2020 年 1 月閲覧]
496. Ansell JE, Bakhru SH, Laila BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 117: 238–245. PMID: [27853809](#)



497. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833. PMID: [12466506](#)
498. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–1840. PMID: [12466507](#)
499. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242–248. PMID: [19060419](#)
500. Andrade JG, Connolly SJ, Dorian P, et al. Antiarrhythmic use from 1991 to 2007: insights from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF I and II). *Heart Rhythm* 2010; 7: 1171–1177. PMID: [20430112](#)
501. Sakamoto A, Kitakaze M, Takamoto S, et al. JL-KNIGHT study group. Landiolol, an ultra-short-acting  $\beta_1$ -blocker, more effectively terminates atrial fibrillation than diltiazem after open heart surgery: prospective, multicenter, randomized, open-label study (JL-KNIGHT study). *Circ J* 2012; 76: 1097–1101. PMID: [22361918](#)
502. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting  $\beta_1$ -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908–916. PMID: [23502991](#)
503. Matsui Y, Suzuki A, Shiga T, et al. Effects of intravenous landiolol on heart rate and outcomes in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure: a single-center experience. *Drugs Real World Outcomes* 2019; 6: 19–26. PMID: [30810944](#)
504. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, et al. Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting  $\beta_1$ -selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 2016; 32: 82–88. PMID: [27092187](#)
505. Oka E, Iwasaki YK, Maru E, et al. Differential effectiveness of landiolol between atrial fibrillation and atrial flutter/atrial tachycardia patients with left ventricular dysfunction. *Circ J* 2019; 83: 793–800. PMID: [30814430](#)
506. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248–254. PMID: [19121446](#)
507. Yamashita T, Inoue H. Heart rate-reducing effects of bisoprolol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: results of the MAIN-AF study. *J Cardiol* 2013; 62: 50–57. PMID: [23611172](#)
508. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: the AF Carvedilol study. *J Cardiol* 2017; 69: 293–301. PMID: [27364549](#)
509. Yamashita T, Ikeda T, Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). *J Cardiol* 2019; 73: 386–393. PMID: [30591320](#)
510. Dünken HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670–680. PMID: [21429992](#)
511. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–2243. PMID: [25193873](#)
512. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of  $\beta$  blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 871–879. PMID: [26243796](#)
513. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al.  $\beta$ -Blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002597. PMID: [26823497](#)
514. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 99–106. PMID: [28089316](#)
515. Kodani E, Inoue H, Atarashi H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of digitalis use on mortality in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation - a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2019; 83: 1644–1652. PMID: [31217399](#)
516. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1481–1488. PMID: [23186806](#)
517. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015; 385: 2363–2370. PMID: [25749644](#)
518. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373. PMID: [20231232](#)
519. deleted in proof.
520. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告): 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版). *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1581–1638.
521. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–2391. PMID: [15575054](#)
522. Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, et al. The PSTAF Investigators. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on atrial fibrillation). *Am J Cardiol* 1996; 78: 694–697. PMID: [8831412](#)
523. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69–72. PMID: [1615873](#)
524. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503–505. PMID: [8059737](#)
525. 島田恵, 横塚仁, 井上宗信, 他. コハク酸シベンゾリン単回経口投与による発作性心房細動停止効果. 心電図 2006; 26: 710–719.
526. 戸叶隆司, 中里祐二, 土屋洋人, 他. 発作性および持続性心房細動に対するシベンゾリン経口単回投与による薬理学的除細動に関する検討. 心電図 2009; 29: 50–57.
527. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649–654. PMID: [9129897](#)
528. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503–506. PMID: [3548521](#)
529. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, et al. A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 277–283.
530. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart* 1998; 79: 568–575. PMID: [10078083](#)
531. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. The Sotalol Study Group. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1227–1230. PMID: [1951086](#)
532. Horiuchi D, Iwasa A, Sasaki K, et al. Effect of pilsicainide on dominant frequency in the right and left atria and pulmonary veins during atrial fibrillation: association with its atrial fibrillation terminating effect. *Eur J Pharmacol* 2009; 608: 54–61. PMID: [19268659](#)
533. Kanki H, Mitamura H, Takatsuki S, et al. Postrepolarization refractoriness as a potential anti-atrial fibrillation mechanism of pilsicainide, a pure sodium channel blocker with slow recovery kinetics. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 475–482. PMID: [9926279](#)
534. Fukuda K, Watanabe J, Yagi T, et al. A sodium channel blocker, pilsicainide, produces atrial post-repolarization refractoriness through the reduction of sodium channel availability. *Tohoku J Exp Med* 2011; 225: 35–42. PMID: [21869589](#)
535. Hoekstra BP, Diks CG, Allessie MA, et al. Spatial correlation analysis of the pharmacological conversion of sustained atrial fibrillation in conscious goats by cibenzoline. *Arch Physiol Biochem* 2000; 108: 332–348. PMID: [11094385](#)
536. Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K, et al. Widening of the excitable gap and enlargement of the core of reentry during atrial fibrillation with a pure sodium channel blocker in canine atria. *Circulation* 2003; 107: 935–940. PMID: [12591763](#)
537. Kumagai K, Tojo H, Noguchi H, et al. Effects of the  $Na^+$  channel blocker pilsicainide on the electrophysiologic properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1396–1401. PMID: [15610286](#)
538. Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, et al. Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrilla-

- tion. *Circ J* 2005; 69: 44–48. PMID: [15635201](#)
539. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794. PMID: [11117910](#)
540. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872. PMID: [15872201](#)
541. Yamashita T, Ogawa S, Sato T, et al. J-BAF Investigators. Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J* 2009; 73: 1020–1027. PMID: [19359813](#)
542. Fang WT, Li HJ, Zhang H, et al. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 744–756. PMID: [22376147](#)
543. 小松隆, 中村紳, 木村正雄, 他. 発作性心房細動例における発症時間帯とピルジカインドの長期再発予防効果との関連. *J Cardiol* 2001; 38: 211–217. PMID: [11688428](#)
544. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 329–345. PMID: [21227948](#)
545. Fukaya H, Niwano S, Satoh D, et al. Inhomogenic effect of bepridil on atrial electrical remodeling in a canine rapid atrial stimulation model. *Circ J* 2008; 72: 318–326. PMID: [18219173](#)
546. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333–340. PMID: [20103757](#)
547. Sato T, Wu B, Kiyosue T, et al. Effects of cibenzoline, a new class Ia antiarrhythmic drug, on various membrane ionic currents and action potentials of guinea-pig ventricular cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1994; 350: 167–173. PMID: [7527502](#)
548. Wang DW, Kiyosue T, Sato T, et al. Comparison of the effects of class I anti-arrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide, on the delayed rectifier K<sup>+</sup> current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 893–903. PMID: [8762029](#)
549. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950–953. PMID: [11053705](#)
550. Sasaki T, Niwano S, Sasaki S, et al. Long-term follow-up of changes in fibrillation waves in patients with persistent atrial fibrillation: spectral analysis of surface ECG. *Circ J* 2006; 70: 169–173. PMID: [16434810](#)
551. Okishige K, Fukunami M, Kumagai K, et al. Pilsicainide Suppression Trial for Persistent Atrial Fibrillation II Investigators. Pharmacological conversion of persistent atrial fibrillation into sinus rhythm with oral pilsicainide: pilsicainide suppression trial for persistent atrial fibrillation II. *Circ J* 2006; 70: 657–661. PMID: [16723783](#)
552. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450–1454. PMID: [9645896](#)
553. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, et al. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003; 107: 1440–1446. PMID: [12642367](#)
554. Sato D, Niwano S, Imaki R, et al. Bepridil inhibits sub-acute phase of atrial electrical remodeling in canine rapid atrial stimulation model. *Circ J* 2006; 70: 206–213. PMID: [16434817](#)
555. Nishida K, Fujiki A, Sakamoto T, et al. Bepridil reverses atrial electrical remodeling and L-type calcium channel downregulation in a canine model of persistent atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 765–772. PMID: [17472715](#)
556. Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, et al. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 92: 472–475. PMID: [12914884](#)
557. Kurokawa S, Niwano S, Kiryu M, et al. Importance of morphological changes in T-U waves during bepridil therapy as a predictor of ventricular arrhythmic event. *Circ J* 2010; 74: 876–884. PMID: [20354335](#)
558. Niwano S, Sasaki T, Kurokawa S, et al. Predicting the efficacy of antiarrhythmic agents for interrupting persistent atrial fibrillation according to spectral analysis of the fibrillation waves on the surface ECG. *Circ J* 2009; 73: 1210–1218. PMID: [19436116](#)
559. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. 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. PMID: [15864246](#)
560. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. 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. PMID: [12771010](#)
561. Komatsu T, Sato Y, Tachibana H, et al. Randomized crossover study of the long-term effects of pilsicainide and cibenzoline in preventing recurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: influence of the duration of arrhythmia before therapy. *Circ J* 2006; 70: 667–672. PMID: [16723785](#)
562. 渡辺英一, 荒川友晴, 内山達司, 他. I群抗不整脈薬による発作性心房細動の予防: 概日リズムを考慮した薬剤の使い分け. *心電図* 2003; 23: 45–52.
563. Atarashi H, Ogawa S, Inoue H, et al. Flecainide Atrial Fibrillation Investigators. Dose-response effect of flecainide in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and/or flutter monitored with trans-telephonic electrocardiography: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Circ J* 2007; 71: 294–300. PMID: [17322624](#)
564. Yamase M, Nakazato Y, Daida H. Effectiveness of amiodarone versus bepridil in achieving conversion to sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation: a randomised trial. *Heart* 2012; 98: 1067–1071. PMID: [22689712](#)
- 564a. Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, et al. Clinical outcome in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation receiving bepridil. *Circ J* 2011; 75: 1334–1342. PMID: [21483159](#)
565. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380: 238–246. PMID: [22713626](#)
566. Almroth H, Andersson T, Fengsrud E, et al. The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation: long-term incidence of sudden cardiac death and proarrhythmic events. *J Intern Med* 2011; 270: 281–290. PMID: [21635583](#)
567. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719. PMID: [15734615](#)
568. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380. PMID: [10421597](#)
569. Goette A, Schön N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43–51. PMID: [22157519](#)
570. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139–146. PMID: [10898425](#)
571. Li D, Bénardeau A, Nattel S. Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 104–112. PMID: [10880422](#)
572. Nakazato Y. The resurfacing of bepridil hydrochloride on the world stage as an antiarrhythmic drug for atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2009; 25: 4–9.
573. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. 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 affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574–2579. PMID: [9843465](#)
574. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92. PMID: [16838426](#)
575. Anand K, Mooss AN, Hee TT, et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–222. PMID: [16875900](#)
576. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2299–2307. PMID: [20488299](#)
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457–462. PMID: [17289748](#)
578. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor

- blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–411. PMID: [18300848](#)
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 78–84. PMID: [20083826](#)
580. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014; 35: 1205–1214. PMID: [24347316](#)
581. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al. PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d1250. PMID: [21411487](#)
582. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612–2617. PMID: [10840013](#)
583. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197–2204. PMID: [12821247](#)
584. Nakashima H, Kumagai K. Reverse-remodeling effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a canine atrial fibrillation model. *Circ J* 2007; 71: 1977–1982. PMID: [18037757](#)
585. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928–938. PMID: [21388310](#)
586. Du H, Fan J, Ling Z, et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Hypertension* 2013; 61: 786–792. PMID: [23438932](#)
587. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193–2199. PMID: [16141258](#)
588. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1598–1603. PMID: [22538330](#)
589. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, et al. Effect of combined spironolactone- $\beta$ -blocker  $\pm$  enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010; 106: 1609–1614. PMID: [21094362](#)
590. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1012–1018. PMID: [23340033](#)
591. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105–111. PMID: [15023557](#)
592. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313–2319. PMID: [15477401](#)
593. Dewland TA, Soliman EZ, Yamal JM, et al. Pharmacologic prevention of incident atrial fibrillation: long-term results from the ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005463. PMID: [29212812](#)
594. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al. GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2327–2336. PMID: [19717850](#)
595. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–1461. PMID: [17000910](#)
596. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678–686. PMID: [19698856](#)
597. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 17–26. PMID: [23562936](#)
598. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1744–1753. PMID: [27144849](#)
599. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014; 114: 1500–1515. PMID: [24763467](#)
600. Ng J, Villuendas R, Cokic I, et al. Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 388–396. PMID: [21421805](#)
601. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1351–1357. PMID: [17329409](#)
602. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640. PMID: [15928285](#)
603. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587–1595. PMID: [23094720](#)
604. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 692–700. PMID: [24549549](#)
605. Hakalahti A, Biancarfi F, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015; 17: 370–378. PMID: [25643988](#)
606. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–941. PMID: [16510747](#)
607. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, et al. SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014; 35: 501–507. PMID: [24135832](#)
608. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785. PMID: [18946063](#)
609. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011; 97: 740–747. PMID: [21051458](#)
610. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 31–38. PMID: [24382410](#)
611. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1894–1903. PMID: [23500267](#)
612. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1949–1961. PMID: [28855115](#)
613. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 200–209. PMID: [26258174](#)
614. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 1637–1644. PMID: [27029350](#)
615. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation* 2003; 108: 1172–1175. PMID: [12952840](#)
616. Inada K, Yamane T, Tokutake K, et al. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014; 16: 208–213. PMID: [23751930](#)
617. Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25: 31–35. PMID: [19148720](#)
618. Nademanee K, Amnueyapol M, Lee F, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2015; 12: 44–51. PMID: [25257091](#)
619. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016; 37: 2478–2487. PMID: [26984861](#)
620. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF



- Pilot General Registry. *Am J Med* 2015; 128: 509–18.e2. PMID: [25534423](#)
621. Forleo GB, De Martino G, Mantica M, et al. Clinical impact of catheter ablation in patients with asymptomatic atrial fibrillation: the IRON-AF (Italian registry on NavX atrial fibrillation ablation procedures) study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3968–3970. PMID: [23886532](#)
622. Wu L, Lu Y, Zheng L, et al. Comparison of radiofrequency catheter ablation between asymptomatic and symptomatic persistent atrial fibrillation: a propensity score matched analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 531–535. PMID: [26773415](#)
623. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1057–1064. PMID: [24903064](#)
624. Yagishita A, Yamauchi Y, Sato H, et al. Improvement in the quality of life and exercise performance in relation to the plasma B-type natriuretic peptide level after catheter ablation in patients with asymptomatic persistent atrial fibrillation. *Circ J* 2017; 81: 444–449. PMID: [28123151](#)
625. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140: e333–e381. PMID: [30586771](#)
626. Porter MJ, Morton JB, Denman R, et al. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2004; 1: 393–396. PMID: [15851189](#)
627. Ferrero de Loma-Osorio A, Díaz-Infante E, Macías Gallego A, et al. Spanish Catheter Ablation Registry Collaborators. Spanish catheter ablation registry. 12th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66: 983–992. PMID: [24774111](#)
628. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1791–1797. PMID: [19422986](#)
629. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994; 90: 1262–1278. PMID: [8087935](#)
630. Tang CW, Scheinman MM, Van Hare GF, et al. Use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1315–1324. PMID: [7594049](#)
631. Goya M, Iesaka Y, Takahashi A, et al. Radiofrequency catheter ablation for sinoatrial node reentrant tachycardia: electrophysiologic features of ablation sites. *Jpn Circ J* 1999; 63: 177–183. PMID: [10201618](#)
632. Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, et al. Adenosine-sensitive atrial reentrant tachycardia originating from the atrioventricular nodal transitional area. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 854–864. PMID: [9261711](#)
633. Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *Europace* 2006; 8: 573–582. PMID: [16864612](#)
634. Roth A, Elkayam I, Shapira I, et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol* 2003; 91: 489–491. PMID: [12586276](#)
635. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 159–165. PMID: [20159384](#)
636. Gillette PC, Garson A. Electrophysiologic and pharmacologic characteristics of automatic ectopic atrial tachycardia. *Circulation* 1977; 56: 571–575. PMID: [902384](#)
637. Mehta AV, Sanchez GR, Sacks EJ, et al. Ectopic automatic atrial tachycardia in children: clinical characteristics, management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 379–385. PMID: [3339178](#)
638. 大久保豊幸, 清水渉, 相原直彦, 他. ATP感受性心房頻拍症の臨床的, 電気生理学的特徴. *心電図* 1998; 18: 343–352.
639. Engelstein ED, Lippman N, Stein KM, et al. Mechanism-specific effects of adenosine on atrial tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 2645–2654. PMID: [8205677](#)
640. Markowitz SM, Stein KM, Mittal S, et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 489–502. PMID: [10355690](#)
641. Haines DE, DiMarco JP. Sustained intraatrial reentrant tachycardia: clinical, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1345–1354. PMID: [2329238](#)
642. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, et al. “Cristal tachycardias”: origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 451–459. PMID: [9462592](#)
643. Kunze KP, Kuck KH, Schlüter M, et al. Effect of encainide and flecainide on chronic ectopic atrial tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1121–1126. PMID: [3082957](#)
644. Creamer JE, Nathan AW, Camm AJ. Successful treatment of atrial tachycardias with flecainide acetate. *Br Heart J* 1985; 53: 164–166. PMID: [3966957](#)
645. Lucet V, Do Ngoc D, Fidelle J, et al. Anti-arrhythmia efficacy of propafenone in children. Apropos of 30 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 1385–1393. PMID: [3122689](#)
646. Heusch A, Kramer HH, Krogmann ON, et al. Clinical experience with propafenone for cardiac arrhythmias in the young. *Eur Heart J* 1994; 15: 1050–1056. PMID: [7527342](#)
647. deleted in proof.
648. 池田信男, 外山淳治, 山田和生, 他. 発作性心房細動, 発作性心房粗動および発作性心房頻拍に対するビルジカインドとジソピラミドの有効性と安全性の比較検討—封筒法を用いた多施設共同研究による検討—. *心電図* 1999; 19: 332–343.
649. Coumel P, Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: one hundred thirty-five cases. *Am Heart J* 1980; 100: 1063–1069. PMID: [7446409](#)
650. Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, et al. Efficacy and safety of sotalol for refractory tachyarrhythmias in congenital heart disease. *Circ J* 2008; 72: 1998–2003. PMID: [18931451](#)
651. Kouvaras G, Cokkinos DV, Halal G, et al. The effective treatment of multifocal atrial tachycardia with amiodarone. *Jpn Heart J* 1989; 30: 301–312. PMID: [2795870](#)
652. Kang KT, Etheridge SP, Kanto MJ, et al. Current management of focal atrial tachycardia in children: a multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 664–670. PMID: [25015944](#)
653. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillating atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1365–1370. PMID: [7930262](#)
654. Wells JL Jr, MacLean WA, James TN, et al. Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 1979; 60: 665–673. PMID: [455626](#)
655. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—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 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003; 108: 1871–1909. PMID: [14557344](#)
656. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1162–1182. PMID: [11440490](#)
657. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 779–786. PMID: [18294560](#)
658. Ellis K, Wazni O, Marrouche N, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 799–802. PMID: [17593230](#)
659. Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE, et al. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1029–1033. PMID: [17675077](#)
660. Paydak H, Kall JG, Burke MC, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of type I atrial flutter: time to onset, determinants, and clinical course. *Circulation* 1998; 98: 315–322. PMID: [9711936](#)
661. Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, et al. North-Eastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1507–1512. PMID: [15546305](#)
662. Jais P, Shah DC, Haïssaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000; 101: 2928–2934. PMID: [10869265](#)
663. Baker BM, Lindsay BD, Bromberg BI, et al. Catheter ablation of clinical intraatrial reentrant tachycardias resulting from previous atrial



- surgery: localizing and transecting the critical isthmus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 411–417. PMID: [8800118](#)
664. Akar JG, Kok LC, Haines DE, et al. Coexistence of type I atrial flutter and intra-atrial re-entrant tachycardia in patients with surgically corrected congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 377–384. PMID: [11499727](#)
665. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms, and anatomic location. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 643–652. PMID: [16784432](#)
666. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1498–1504. PMID: [11691530](#)
667. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 Suppl: S729–S767. PMID: [20956224](#)
668. Botkin SB, Dhanekula LS, Olshansky B. Outpatient cardioversion of atrial arrhythmias: efficacy, safety, and costs. *Am Heart J* 2003; 145: 233–238. PMID: [12595839](#)
669. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 580–583. PMID: [9732883](#)
670. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (FLutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicenter study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1042–1051. PMID: [11428839](#)
671. Dunn MI. Thrombolism with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 638. PMID: [9732894](#)
672. Schmidt H, von der Recke G, Illien S, et al. Prevalence of left atrial chamber and appendage thrombi in patients with atrial flutter and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 778–784. PMID: [11527633](#)
673. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867. PMID: [17577005](#)
674. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015; 101: 1446–1455. PMID: [26149627](#)
675. Fresco C, Proclemer A. PAFIT-2 Investigators. Clinical challenge. II. Management of recent onset atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl: 41–47. PMID: [8809538](#)
676. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 891–897. PMID: [1894861](#)
677. Della Bella P, Marenzi G, Tondo C, et al. Effects of disopyramide on cycle length, effective refractory period and excitable gap of atrial flutter, and relation to arrhythmia termination by overdrive pacing. *Am J Cardiol* 1989; 63: 812–816. PMID: [2929438](#)
678. Doni F, Della Bella P, Kheir A, et al. Atrial flutter termination by overdrive transesophageal pacing and the facilitating effect of oral propafenone. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1243–1246. PMID: [7503004](#)
679. Olshansky B, Okumura K, Hess PG, et al. Use of procainamide with rapid atrial pacing for successful conversion of atrial flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 359–364. PMID: [3339174](#)
680. Hohnloser SH, Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3A–10A. PMID: [1387287](#)
681. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, et al. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005; 118: 101–107. PMID: [15694889](#)
682. Morita N, Tanaka K, Yodogawa K, et al. Effect of nifekalant for acute conversion of atrial flutter: the possible termination mechanism of typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1242–1253. PMID: [17897127](#)
683. Horiuchi D, Sasaki S, Kinjo T, et al. Rhythm and rate control effects of intravenous amiodarone for atrial fibrillation complicated by acutely decompensated heart failure. *J Arrhythm* 2014; 30: 167–172.
684. Bianconi L, Castro A, Dinelli M, et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1265–1273. PMID: [10924317](#)
685. Tsuchiya T, Okumura K, Tabuchi T, et al. The upper turnover site in the reentry circuit of common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1439–1442. PMID: [8970424](#)
686. Olshansky B, Okumura K, Hess PG, et al. Demonstration of an area of slow conduction in human atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1639–1648. PMID: [2254549](#)
687. Shah DC, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium. *Circulation* 1997; 96: 3904–3912. PMID: [9403614](#)
688. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: e27–e115. PMID: [26409259](#)
689. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414–1419. PMID: [9581743](#)
690. Morita N, Kobayashi Y, Iwasaki YK, et al. Characterization of transient atrial rhythm occurring between typical atrial flutter and its termination with class III drugs. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 943–954. PMID: [18684249](#)
691. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1506–1511. PMID: [9362409](#)
692. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation* 2006; 114: 1676–1681. PMID: [1703680](#)
693. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide AF French Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77: 66A–71A. PMID: [8607394](#)
694. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1317–1321. PMID: [2511744](#)
695. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. PMID: [10023943](#)
696. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658. PMID: [11386263](#)
697. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1092–1096. PMID: [10569673](#)
698. Natale A, Newby KH, Pisanó E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1898–1904. PMID: [10841241](#)
699. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270–277. PMID: [10496434](#)
700. Yasuda M, Nakazato Y, Sasaki A, et al. Clinical evaluation of adverse effects during bepridil administration for atrial fibrillation and flutter. *Circ J* 2006; 70: 662–666. PMID: [16723784](#)
701. Pieteresen AH, Helleman H. Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group. Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 67: 713–717. PMID: [1900978](#)
702. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 435–439. PMID: [8752189](#)
703. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 926–933. PMID: [12225717](#)
704. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン (2010年改訂版). [http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JC-S2010aizawa\\_h.pdf](http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JC-S2010aizawa_h.pdf)
705. Ohe T, Aihara N, Kamakura S, et al. Long-term outcome of verapamil-sensitive sustained left ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 54–58. PMID: [7798526](#)
706. Liu Y, Fang Z, Yang B, et al. Catheter ablation of fascicular ventricular tachycardia: long-term clinical outcomes and mechanisms of

- recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1443–1451. PMID: [26386017](#)
707. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2007; 115: 2750–2760. PMID: [17533195](#)
708. Ashikaga H, Sasano T, Dong J, et al. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation. *Circ Res* 2007; 101: 939–947. PMID: [17916777](#)
709. Crawford T, Cowger J, Desjardins B, et al. Determinants of postinfarction ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 624–631. PMID: [20937722](#)
710. Sasaki T, Calkins H, Miller CF, et al. New insight into scar-related ventricular tachycardia circuits in ischemic cardiomyopathy: fat deposition after myocardial infarction on computed tomography—a pilot study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1508–1518. PMID: [25814415](#)
711. Nogami A. Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: 624–650. PMID: [21410719](#)
712. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 811–823. PMID: [10987604](#)
713. Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, et al. Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1–8. PMID: [453035](#)
714. Belhassen B, Rotmensch HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J* 1981; 46: 679–682. PMID: [7317238](#)
715. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989; 79: 256–270. PMID: [2914345](#)
716. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, et al. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am J Cardiol* 1984; 54: 997–1002. PMID: [6496364](#)
717. Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, et al. Electrocardiographic characteristics of left ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1930–1934. PMID: [11139960](#)
718. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A, et al. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 887–895. PMID: [15766825](#)
719. Lerman BB, Stein K, Engelstein ED, et al. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 1995; 92: 421–429. PMID: [7634458](#)
720. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation* 1986; 74: 270–280. PMID: [3015453](#)
721. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1714–1728. PMID: [26449143](#)
722. Tanaka Y, Tada H, Ito S, et al. Gender and age differences in candidates for radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ J* 2011; 75: 1585–1591. PMID: [21566341](#)
723. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Right ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 1983; 68: 917–927. PMID: [6137291](#)
724. Gill JS, Mehta D, Ward DE, et al. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J* 1992; 68: 392–397. PMID: [1449923](#)
725. Hoffmayer KS, Gerstenfeld EP. Diagnosis and management of idiopathic ventricular tachycardia. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 131–158. PMID: [23497740](#)
726. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary. *Circulation* 2018; 138: e210–e271. PMID: [29084733](#)
727. 田田隆徳. そうだったのか! 絶対読める心電図一目でみてるわかる緊急度と判読のポイント. 羊土社 2011.
728. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Resuscitation outcomes consortium investigators. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2016; 374: 1711–1722. PMID: [27043165](#)
729. Chowdhury A, Fernandes B, Melhuish TM, et al. Antiarrhythmics in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 280–290. PMID: [28988724](#)
730. Amino M, Inokuchi S, Nagao K, et al. SOS-KANTO 2012 Study Group. Nifekalant hydrochloride and amiodarone hydrochloride result in similar improvements for 24-hour survival in cardiopulmonary arrest patients: The SOS-KANTO 2012 Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66: 600–609. PMID: [26317166](#)
731. Shiga T, Tanaka K, Kato R, et al. Refractory VT/VF, Prospective Evaluation to Differentiate Lidocaine Efficacy from Nifekalant (RELIEF) Study Investigators. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. *Resuscitation* 2010; 81: 47–52. PMID: [19913983](#)
732. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884–890. PMID: [11907287](#)
733. Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special investigation. *Circ J* 2005; 69: 1237–1243. PMID: [16195624](#)
734. deSouza IS, Martindale JL, Sinert R. Antidysrhythmic drug therapy for the termination of stable, monomorphic ventricular tachycardia: a systematic review. *Emerg Med J* 2015; 32: 161–167. PMID: [24042252](#)
735. Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 43–46. PMID: [8712116](#)
736. Komura S, Chinushi M, Furushima H, et al. Efficacy of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2010; 74: 864–869. PMID: [20339190](#)
737. Ortiz M, Martín A, Arribas F, et al. PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1329–1335. PMID: [27354046](#)
738. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Amio-Aqueous Investigators. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 853–859. PMID: [12372573](#)
739. Tomlinson DR, Cherian P, Betts TR, et al. Intravenous amiodarone for the pharmacological termination of haemodynamically-tolerated sustained ventricular tachycardia: is bolus dose amiodarone an appropriate first-line treatment? *Emerg Med J* 2008; 25: 15–18. PMID: [18156531](#)
740. Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, et al. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 1994; 344: 18–23. PMID: [7912296](#)
741. Koster RW, Dunning AJ. Intramuscular lidocaine for prevention of lethal arrhythmias in the prehospitalization phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1105–1110. PMID: [3900727](#)
742. Miwa Y, Ikeda T, Mera H, et al. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010; 74: 856–863. PMID: [20339194](#)
743. Ikeda T, Shiga T, Shimizu W, et al. J-Land II Study Investigators. Efficacy and safety of the ultra-short-acting  $\beta$ 1-selective blocker landiolol in patients with recurrent hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmias - outcomes of J-Land II Study. *Circ J* 2019; 83: 1456–1462. PMID: [31118364](#)
744. 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. PMID: [9411221](#)
745. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs implantable defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–2078. PMID: [11102258](#)
746. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748–754. PMID: [10942742](#)
747. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *2010*; 3: 63–81. PMID: [20123673](#)
748. Glikson M, Lipchenca I, Viskin S, et al. Long-term outcome of patients who received implantable cardioverter defibrillators for stable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 658–664. PMID: [15175060](#)
749. Kettering K, Mewis C, Dörnberger V, et al. Efficacy of metoprolol and sotalol in the prevention of recurrences of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1571–1576. PMID: [12494613](#)
750. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1245–1253. PMID: [19336434](#)

751. Mason JW. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445–451. PMID: [8332149](#)
752. Aiba T, Yamagata K, Shimizu W, et al. Electrophysiologic study-guided amiodarone for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with structural heart diseases. *Circ J* 2008; 72: 88–93. PMID: [18159106](#)
753. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855–1862. PMID: [10369848](#)
754. Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, et al. Propranolol versus metoprolol for treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1897–1906. PMID: [29699616](#)
755. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014; 129: 728–736. PMID: [24211823](#)
756. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: an International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1997–2007. PMID: [26031376](#)
757. Sapp JL, Parkash R, Tang AS. Ventricular tachycardia ablation versus antiarrhythmic-drug escalation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1499–1500. PMID: [27732811](#)
758. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940. PMID: [8960472](#)
759. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883. PMID: [11907286](#)
760. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. 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. PMID: [15659722](#)
761. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–2158. PMID: [15152060](#)
762. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453–1458. PMID: [11914254](#)
763. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707–1712. PMID: [12767651](#)
764. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417–1424. PMID: [9371164](#)
765. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002; 106: 309–312. PMID: [12119245](#)
766. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247–e346. PMID: [16949478](#)
767. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1288–1294. PMID: [16198845](#)
768. Van Herendaal H, Zado ES, Haqqani H, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation: importance of left ventricular outflow tract and papillary muscle triggers. *Heart Rhythm* 2014; 11: 566–573. PMID: [24398086](#)
769. Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002; 359: 677–678. PMID: [11879868](#)
770. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89: 206–215. PMID: [8281648](#)
771. Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 522–528. PMID: [19643313](#)
772. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000; 102: 742–747. PMID: [10942741](#)
773. Lerman BB. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. Evidence for myocardial receptor-mediated effects. *Circulation* 1993; 87: 382–390. PMID: [8425287](#)
774. Kim RJ, Iwai S, Markowitz SM, et al. Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2035–2043. PMID: [17512360](#)
775. Belhassen B, Viskin S, Fish R, et al. Effects of electrophysiologic-guided therapy with class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1301–1312. PMID: [10515552](#)
776. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015; 95: e71–e120. PMID: [26477429](#)
777. Viskin S, Choin E, Viskin D, et al. Quinidine-responsive polymorphic ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2019; 139: 2304–2314. PMID: [30696267](#)
778. Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* 2011; 109: 97–109. PMID: [21700951](#)
779. Shimizu W. Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2013; 77: 2867–2872. PMID: [24200848](#)
780. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; 37: 1456–1464. PMID: [26715165](#)
781. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385–e484. PMID: [16935995](#)
782. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392–397. PMID: [3338130](#)
783. Kitajima R, Aiba T, Kamakura T, et al. Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia. *J Arrhythm* 2017; 33: 501–504. PMID: [29021858](#)
784. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al. Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1299–1309. PMID: [7594047](#)
785. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 300–307. PMID: [15653031](#)
786. deleted in proof.
787. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481–2489. PMID: [17470695](#)
788. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052–2062. PMID: [19926013](#)
789. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al. Clinical aspects of type 3 long-QT syndrome: an international multicenter study. *Circulation*



- 2016; 134: 872–882. PMID: [27566755](#)
790. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932–1963. PMID: [24011539](#)
791. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2092–2099. PMID: [23083782](#)
792. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1352–1358. PMID: [25257637](#)
793. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm* 2017; 14: e41–e44. PMID: [27659101](#)
794. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038–2047. PMID: [9323097](#)
795. Ruan Y, Liu N, Bloise R, et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007; 116: 1137–1144. PMID: [17698727](#)
796. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1053–1058. PMID: [26940925](#)
797. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, et al. Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome. *Circ J* 2016; 80: 340–345. PMID: [26632536](#)
798. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm* 2015; 12: 596–603. PMID: [25496985](#)
799. Jacobs A, Knight BP, McDonald KT, et al. Verapamil decreases ventricular tachyarrhythmias in a patient with Timothy syndrome (LQT8). *Heart Rhythm* 2006; 3: 967–970. PMID: [16876748](#)
800. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018–1022. PMID: [8790040](#)
801. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, et al. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1777–1782. PMID: [14642687](#)
802. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153: 891–899. PMID: [17540188](#)
803. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002; 143: 7–14. PMID: [11773906](#)
804. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al. Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1915–1923. PMID: [1657447](#)
805. Pinski SL, Euguía LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1612–1615. PMID: [12494620](#)
806. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm* 2016; 32: 315–339. PMID: [27761155](#)
807. Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 695–700. PMID: [17556186](#)
808. Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579–1583. PMID: [16760208](#)
809. Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, et al. The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1147–1154. PMID: [28411139](#)
810. Ağaç MT, Erkan H, Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 476–478. PMID: [23791603](#)
811. Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, et al. Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without SCN5A mutation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 389–395. PMID: [20625312](#)
812. Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, et al. Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1441–1445. PMID: [24813378](#)
813. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 612–619. PMID: [19215837](#)
814. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, et al. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2013; 10: 604–606. PMID: [23142636](#)
815. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731–1737. PMID: [15381640](#)
816. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853–1860. PMID: [15145111](#)
817. Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, et al. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 359–364. PMID: [16633076](#)
818. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698–701. PMID: [12139296](#)
819. Kang L, Zheng MQ, Morishima M, et al. Bepridil up-regulates cardiac Na<sup>+</sup> channels as a long-term effect by blunting proteasome signals through inhibition of calmodulin activity. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 404–414. PMID: [19371335](#)
- 819a. Glatter KA, Wang Q, Keating M, et al. Effectiveness of sotalol treatment in symptomatic Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1320–1322. PMID: [15135718](#)
- 819b. Sumi S, Maruyama S, Shiga Y, et al. High efficacy of disopyramide in the management of ventricular fibrillation storms in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: e53–e56. PMID: [20059716](#)
820. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, et al. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol* 2014; 172: 519–522. PMID: [24491875](#)
821. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512–1519. PMID: [7867192](#)
822. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66–70. PMID: [12482795](#)
823. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm* 2016; 32: 344–351. PMID: [27761157](#)
824. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200. PMID: [11208676](#)
825. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485–490. PMID: [11157710](#)
826. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822–2827. PMID: [11401939](#)
827. Laitinen PJ, Swan H, Kontula K. Molecular genetics of exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: identification of three novel cardiac ryanodine receptor mutations and two common case-control 2 amino-acid polymorphisms. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 888–891. PMID: [14571276](#)
828. Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in the CASQ2 gene is associated with autosomal-recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 148–151. PMID: [12732448](#)
829. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378–1384. PMID: [11704930](#)
830. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*



- 2009; 120: 278–285. PMID: [19597050](#)
831. Sumitomo N, Sakurada H, Mugishima H, et al. Adenosine triphosphate terminates bidirectional ventricular tachycardia in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; 5: 496–497. PMID: [18313614](#)
832. 下島桐, 東祐圭, 河内恵介, 他. 心室細動から救命されたカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1例. *心臓* 2008; 40 Suppl: 141–146.
833. 塩路直弘, 松本睦子, 倉迫敏明, 他. カテコラミン誘発多形性心室頻拍による難治性心室細動に鎮静下での除細動が有効であった1例. *日集中医誌* 2014; 21: 57–58.
834. Hong RA, Rivera KK, Jittirat A, et al. Flecainide suppresses defibrillator-induced storming in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 794–797. PMID: [22553997](#)
835. Kung SW, Yung TC, Chiu WK. Successful resuscitation of out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest in an adolescent. *Hong Kong J Emerg Med* 2010; 17: 482–487.
836. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEP-C-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013; 15: 1337–1382. PMID: [23851511](#)
837. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPIC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867. PMID: [26320108](#)
838. van der Werf C, Zwilmerman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace* 2012; 14: 175–183. PMID: [21893508](#)
839. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426–2434. PMID: [19398665](#)
840. Leren IS, Saberniak J, Majid E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with  $\beta_1$ -selective  $\beta$ -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13: 433–440. PMID: [26432584](#)
841. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 633–642. PMID: [25713214](#)
842. Zhou Q, Xiao J, Jiang D, et al. Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced  $Ca^{2+}$  release. *Nat Med* 2011; 17: 1003–1009. PMID: [21743453](#)
843. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; 15: 380–383. PMID: [19330009](#)
844. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2244–2254. PMID: [21616285](#)
845. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 759–766. PMID: [28492868](#)
846. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of  $\beta$ -blockade. *Heart Rhythm* 2016; 13: 609–613. PMID: [26416620](#)
847. Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, et al. Inhibition of cardiac  $Ca^{2+}$  release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 128–135. PMID: [21270101](#)
848. Swan H, Laitinen P, Kontula K, et al. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 162–166. PMID: [15720454](#)
849. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1149–1154. PMID: [17765612](#)
850. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; 10: e85–e108. PMID: [23916535](#)
851. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 587–595. PMID: [21798421](#)
852. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494–1499. PMID: [15093889](#)
853. El-Sherif N, Boutjdir M. Role of pharmacotherapy in cardiac ion channelopathies. *Pharmacol Ther* 2015; 155: 132–142. PMID: [26376080](#)
854. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3010–3015. PMID: [29241489](#)
855. Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, et al. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation* 1990; 82: 274–283. PMID: [2114235](#)
856. Giustetto C, Scrocco C, Giachino D, et al. The lack of effect of sotalol in short QT syndrome patients carrying the T618I mutation in the KCNH2 gene. *Heart Rhythm Case Rep* 2015; 1: 373–378. PMID: [28491588](#)
857. Schimpf R, Veltmann C, Giustetto C, et al. In vivo effects of mutant HERG  $K^+$  channel inhibition by disopyramide in patients with a short QT-1 syndrome: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1157–1160. PMID: [17711440](#)
858. McPate MJ, Duncan RS, Witchel HJ, et al. Disopyramide is an effective inhibitor of mutant HERG  $K^+$  channels involved in variant 1 short QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 563–566. PMID: [16842817](#)
859. Chinushi M, Sato A, Izumi D, et al. Nifekalant enlarged the transmural activation-recovery interval difference as well as the peak-to-end interval on surface ECG in a patient with short-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 877–880. PMID: [22494577](#)
860. Mizobuchi M, Enjōji Y, Yamamoto R, et al. Nifekalant and disopyramide in a patient with short QT syndrome: evaluation of pharmacological effects and electrophysiological properties. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 1229–1232. PMID: [18834480](#)
861. Bun SS, Maury P, Giustetto C, et al. Electrical storm in short-QT syndrome successfully treated with Isoproterenol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 1028–1030. PMID: [22493951](#)
862. Lu LX, Zhou W, Zhang X, et al. Short QT syndrome: a case report and review of literature. *Resuscitation* 2006; 71: 115–121. PMID: [16942825](#)
863. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 436–440. PMID: [16255754](#)
864. Guegniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 359: 21–30. PMID: [18596271](#)
865. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 270–279. PMID: [23860985](#)
866. Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, et al. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Duke Internal Medicine Housestaff. Lancet* 1997; 350: 1272–1276. PMID: [9357406](#)
867. Hassan TB, Jagger C, Barnett DB. A randomised trial to investigate the efficacy of magnesium sulphate for refractory ventricular fibrillation. *Emerg Med J* 2002; 19: 57–62. PMID: [11777881](#)
868. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines Update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015; 132: S444–S464. PMID: [26472995](#)
869. Nagao K. Survey of Survivors After Out-of-hospital Cardiac Arrest in KANTO Area, Japan (SOS-KANTO) Study Group. Atropine sulfate for patients with out-of-hospital cardiac arrest due to asystole and pulseless electrical activity. *Circ J* 2011; 75: 580–588. PMID: [21233578](#)
870. Huang Y, He Q, Yang M, et al. Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R173. PMID: [23938138](#)
871. Amino M, Inokuchi S, Yoshioka K, et al. SOS-KANTO 2012 study group. Does antiarrhythmic drug during cardiopulmonary resuscitation improve the one-month survival: the SOS-KANTO 2012 study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016; 68: 58–66. PMID: [27002279](#)
872. Amino M, Yoshioka K, Kanda S, et al. Systematic review of the use of intravenous amiodarone and nifekalant for cardiopulmonary resuscitation in Japan. *J Arrhythmia* 2014; 30: 180–185.
873. Yoshioka K, Amino M, Morita S, et al. Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? : comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis. *Circ J* 2006; 70: 21–27. PMID: [16377919](#)

874. Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 442–446. PMID: [16565562](#)
875. Yusu S, Ikeda T, Mera H, et al. Effects of intravenous nifekalant as a lifesaving drug for severe ventricular tachyarrhythmias complicating acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; 73: 2021–2028. PMID: [19724153](#)
876. Tagami T, Matsui H, Ishinokami S, et al. Amiodarone or nifekalant upon hospital arrival for refractory ventricular fibrillation after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 109: 127–132. PMID: [27568110](#)
877. Amino M, Yoshioka K, Opthof T, et al. Comparative study of nifekalant versus amiodarone for shock-resistant ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 391–398. PMID: [20147846](#)
878. Harayama N, Nihei S, Nagata K, et al. Comparison of nifekalant and amiodarone for resuscitation of out-of-hospital cardiopulmonary arrest resulting from shock-resistant ventricular fibrillation. *J Anesth* 2014; 28: 587–592. PMID: [24389941](#)
879. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–878. PMID: [10486418](#)
880. Sanfilippo F, Correddo C, Santonocito C, et al. Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2016; 107: 31–37. PMID: [27496262](#)
881. Laina A, Karlis G, Liakos A, et al. Amiodarone and cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 780–788. PMID: [27434349](#)
882. Tagami T, Matsui H, Tanaka C, et al. Amiodarone compared with lidocaine for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation on hospital arrival: a nationwide database study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30: 485–491. PMID: [27618826](#)
883. Amino M, Yoshioka K, Morita S, et al. Is the combination therapy of IKr-channel blocker and left stellate ganglion block effective for intractable ventricular arrhythmia in a cardiopulmonary arrest patient? *Cardiol J* 2007; 14: 355–365. PMID: [18651486](#)
884. Cha YD, Lee MH, Yoon YH, et al. Depth by ultrasound from skin surface to the C6 transverse process while applying pressure. *Pain Med* 2011; 12: 1026–1031. PMID: [21714840](#)
885. Gopal D, Singh NG, Jagadeesh AM, et al. Comparison of left internal mammary artery diameter before and after left stellate ganglion block. *Ann Card Anaesth* 2013; 16: 238–242. PMID: [24107689](#)
886. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, et al. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 942–949. PMID: [29270467](#)
887. Kudenchuk PJ, Newell C, White L, et al. Prophylactic lidocaine for post resuscitation care of patients with out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 1512–1518. PMID: [23743237](#)
888. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, et al. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2003; 59: 319–328. PMID: [14659601](#)
889. 日本小児循環器学会. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン (2010年版). [http://jpsccs.jp/wp-content/uploads/guideline\\_cure.pdf](http://jpsccs.jp/wp-content/uploads/guideline_cure.pdf)
890. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, et al. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1028–1032. PMID: [1561973](#)
891. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—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 (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1493–1531. PMID: [14563598](#)
892. Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL, et al. Current management of the infant and child with supraventricular tachycardia. *Cardiol Rev* 1998; 6: 221–230. PMID: [10348944](#)
893. Losek JD, Endom E, Dietrich A, et al. Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: multicenter study and review. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 185–191. PMID: [9922414](#)
894. Sherwood MC, Lau KC, Sholler GF. Adenosine in the management of supraventricular tachycardia in children. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 53–56. PMID: [9568942](#)
895. 住友直方, 能登信孝, 山口英夫, 他. 小児上室性頻拍症に対するATPの至適投与量の検討. *小児科臨床* 1989; 42: 491–494.
896. Paul T, Pfammatter JP. Adenosine: an effective and safe antiarrhythmic drug in pediatrics. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 118–126. PMID: [9049125](#)
897. Dixon J, Foster K, Wyllie J, et al. Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1190–1191. PMID: [16243875](#)
898. 安井清, 瀧開浄宏, 佐近琢磨, 他. 小児期における発作性上室頻拍に対する Verapamil の効果—電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果. *日本小児循環器学会雑誌* 1995; 11: 659–666.
899. 清水秀二, 荻原嘉洋, 星加忠孝, 他. 乳幼児上室性頻拍症に対する verapamil 療法 投与量・適応・副作用について. *小児科診療* 1987; 50: 1077–1082.
900. Porter CJ, Gillette PC, Garson A, et al. Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol* 1981; 48: 487–491. PMID: [7270455](#)
901. Porter CJ, Garson A, Gillette PC. Verapamil: an effective calcium blocking agent for pediatric patients. *Pediatrics* 1983; 71: 748–755. PMID: [6340050](#)
902. Van Hare GF, Lesh MD, Ross BA, et al. Mapping and radiofrequency ablation of intraatrial reentrant tachycardia after the Senning or Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1996; 77: 985–991. PMID: [8644650](#)
903. Price JF, Kertesz NJ, Snyder CS, et al. Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 517–520. PMID: [11823091](#)
904. Riggs TW, Byrd JA, Weinhouse E. Recurrence risk of supraventricular tachycardia in pediatric patients. *Cardiology* 1999; 91: 25–30. PMID: [10393395](#)
905. Ueda K, Hirano Y, Higashiesato Y, et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet* 2009; 54: 115–121. PMID: [19165230](#)
906. Mehta AV, Subrahmanyam AB, Anand R. Long-term efficacy and safety of atenolol for supraventricular tachycardia in children. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 231–236. PMID: [8662045](#)
907. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12: 144–150. PMID: [2044547](#)
908. Emmel M, Balaji S, Sreeram N. Ventricular preexcitation associated with dilated cardiomyopathy: a causal relationship? *Cardiol Young* 2004; 14: 594–599. PMID: [15679994](#)
909. Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 130–135. PMID: [3964800](#)
910. Tortoriello TA, Snyder CS, Smith EO, et al. Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rates among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1045–1049. PMID: [14583354](#)
911. Perry JC, Garson A. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1215–1220. PMID: [2229769](#)
912. Morrisrill TB, Rea RF, Hodge DO, et al. Risk factors for implantable defibrillator lead fracture in a recalled and a nonrecalled lead. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 671–677. PMID: [20082653](#)
913. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation: a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 275–280. PMID: [19147045](#)
914. Bromberg BI, Lindsay BD, Cain ME, et al. Impact of clinical history and electrophysiologic characterization of accessory pathways on management strategies to reduce sudden death among children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 690–695. PMID: [8606283](#)
915. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation* 2003; 108: 1968–1975. PMID: [14557361](#)
916. An HS, Choi EY, Kwon BS, et al. Radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia: a comparison study of children aged 0-4 and 5-9 years. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 1488–1494. PMID: [24033331](#)
917. Janousek J, Paul T. Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of European Pediatric Cardiologists. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 1121–1124. PMID: [9605053](#)
918. Kishore AG, Camm AJ. Guidelines for the use of propafenone in



- treating supraventricular arrhythmias. *Drugs* 1995; 50: 250–262. PMID: [8521758](#)
919. Janousek J, Paul T, Reimer A, et al. Usefulness of propafenone for supraventricular arrhythmias in infants and children. *Am J Cardiol* 1993; 72: 294–300. PMID: [8342507](#)
920. Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 1992; 124: 1614–1621. PMID: [1462922](#)
921. Núñez F, Ruiz-Granell R, Martínez-Costa C, et al. Safety and efficacy of flecainide in the treatment of symptomatic children with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1162–1165. PMID: [20717658](#)
922. Van Hare GF, Javitz H, Carmelli D, et al. Pediatric Electrophysiology Society. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: demographics, medical profiles, and initial outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 759–770. PMID: [15250858](#)
923. Celiker A, Erdoğan I, Karagöz T, et al. Clinical experiences of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiol Young* 2009; 19: 45–52. PMID: [19102802](#)
924. Pfammatter JP, Paul T, Lehmann C, et al. Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1002–1007. PMID: [7560592](#)
925. Læer S, Elshoff JP, Meibohm B, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1322–1330. PMID: [16198851](#)
926. Mazur A, Meisel S, Shotan A, et al. The mechanism of sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1393. PMID: [16403081](#)
927. Batra AS, Chun DS, Johnson TR, et al. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 51–55. PMID: [16391972](#)
928. Collins KK, Van Hare GF, Kertesz NJ, et al. Pediatric nonpost-operative junctional ectopic tachycardia medical management and interventional therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 690–697. PMID: [19232902](#)
929. Haas NA, Camphausen CK. Impact of early and standardized treatment with amiodarone on therapeutic success and outcome in pediatric patients with postoperative tachyarrhythmia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1215–1222. PMID: [19026806](#)
930. Kovacicova L, Hakačova N, Dobos D, et al. Amiodarone as a first-line therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 616–622. PMID: [19632422](#)
931. Entenmann A, Michel M, Herberg U, et al. Management of postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric patients: a survey of 30 centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1217–1226. PMID: [28730319](#)
932. Yoneyama F, Tokunaga C, Kato H, et al. Landiolol hydrochloride rapidly controls junctional ectopic tachycardia after pediatric heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: 713–717. PMID: [29677032](#)
933. El Amrousy DM, Elshmaa NS, El-Kashlan M, et al. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004780. PMID: [28249845](#)
934. Ghimire LV, Chou FS. Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 597–606. PMID: [29882346](#)
935. Lindinger A, Heisel A, von Bernuth G, et al. Permanent junctional re-entry tachycardia. A multicentre long-term follow-up study in infants, children and young adults. *Eur Heart J* 1998; 19: 936–942. PMID: [9651719](#)
936. Vaksman G, D'Hoinne C, Lucet V, et al. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart* 2006; 92: 101–104. PMID: [15831598](#)
937. Brugada J, Closas R, Ordóñez A, et al. Radiofrequency catheter ablation of an incessant supraventricular tachycardia in a premature neonate. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 866–868. PMID: [12049384](#)
938. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children <3 or ≥ 3 years of age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 438–444. PMID: [15013128](#)
939. Pfammatter JP, Bauersfeld U. Safety issues in the treatment of paediatric supraventricular tachycardias. *Drug Saf* 1998; 18: 345–356. PMID: [9589846](#)
940. Gillette P, Garson A, Eterovic E, et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 1978; 92: 141–144. PMID: [619057](#)
941. Horie T, Miyauchi Y, Kobayashi Y, et al. Adenosine-sensitive atrial tachycardia originating from the proximal coronary sinus. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1301–1308. PMID: [16360081](#)
942. Yamabe H, Tanaka Y, Okumura K, et al. Electrophysiologic characteristics of verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the atrioventricular annulus. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1425–1430. PMID: [15950564](#)
943. Fish FA, Gillette PC, Benson DW. The Pediatric Electrophysiology Group. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 356–365. PMID: [1906902](#)
944. 住友直方, 牛ノ濱大也, 大塚正弘, 他. 心房頻拍に対する Flecainide の有用性に関する検討. 呼吸と循環 1996; 44: 977–980.
945. 布山陽子, 住友直方, 三沢正弘, 他. フレカイニドが著効した congenital junctional ectopic tachycardia の 1 例. 心臓 1997; 29: 662–666.
946. Maragnès P, Tiple M, Fournier A. Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69: 751–754. PMID: [1546649](#)
947. Wiener I, Lyons H. Amiodarone for refractory automatic atrial tachycardia: observations on the electrophysiological actions of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984; 7: 707–709. PMID: [6205373](#)
948. Stambach D, Bermet V, Bauersfeld U. Clinical recognition and treatment of atrial ectopic tachycardia in newborns. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 402–406. PMID: [17705101](#)
949. Texter KM, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Atrial flutter in infants. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1040–1046. PMID: [16949499](#)
950. Casey FA, McCrindle BW, Hamilton RM, et al. Neonatal atrial flutter: significant early morbidity and excellent long-term prognosis. *Am Heart J* 1997; 133: 302–306. PMID: [9060798](#)
951. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm* 2014; 11: e55–e78. PMID: [24814375](#)
952. Wang S, Zhu W, Hamilton RM, et al. Diagnosis-specific characteristics of ventricular tachycardia in children with structurally normal hearts. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1725–1731. PMID: [20691281](#)
953. Zhang C, Kutiyifa V, Moss AJ, et al. Long-QT syndrome and therapy for attention deficit/hyperactivity disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 1039–1044. PMID: [26149510](#)
954. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10–17. PMID: [19996378](#)
955. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart Rhythm* 2010; 7: 781–785. PMID: [20197117](#)
956. Huehnergarth KV, Gurvitz M, Stout KK, et al. Repaired tetralogy of Fallot in the adult: monitoring and management. *Heart* 2008; 94: 1663–1669. PMID: [19011142](#)
957. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2009; 30: 1873–1879. PMID: [19465439](#)
958. Abrams DJ, Earley MJ, Sporton SC, et al. Comparison of noncontact and electroanatomic mapping to identify scar and arrhythmia late after the Fontan procedure. *Circulation* 2007; 115: 1738–1746. PMID: [17372177](#)
959. Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, et al. The Pediatric Electrophysiology Society. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994; 330: 1481–1487. PMID: [8164700](#)
960. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 2001; 409: 1043–1047. PMID: [11234013](#)
961. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 975–981. PMID: [11041398](#)
962. Khairy P, Stevenson WG. Catheter ablation in tetralogy of Fallot. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1069–1074. PMID: [19560094](#)
963. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007; 116: 2241–2252. PMID: [17967973](#)
964. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 80–86. PMID: [9011705](#)
965. Epstein MR, Saul JP, Weindling SN, et al. Atrioventricular reciprocating tachycardia involving twin atrioventricular nodes in patients with complex congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 671–679. PMID: [11405401](#)

966. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915–2957. PMID: [20801927](#)
967. 日本循環器学会. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_ichida\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ichida_h.pdf)
968. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e81–e192. PMID: [30121239](#)
969. Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy outcomes in women with heart disease: the CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2419–2430. PMID: [29793631](#)
970. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, et al. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008; 31: 538–541. PMID: [19006111](#)
971. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1061–1064. PMID: [9114764](#)
972. Silversides CK, Harris L, Haberer K, et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1206–1212. PMID: [16616027](#)
973. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM, et al. Atrial fibrillation or flutter during pregnancy in patients with structural heart disease: data from the ROPAC (Registry on Pregnancy and Cardiac Disease). *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 284–292. PMID: [29759316](#)
974. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018\\_akagi\\_ikeda.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_akagi_ikeda.pdf)
975. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241. PMID: [30165544](#)
976. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 521–523. PMID: [7864004](#)
977. Ertekin E, van Hagen IM, Salam AM, et al. Ventricular tachyarrhythmia during pregnancy in women with heart disease: data from the ROPAC, a registry from the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2016; 220: 131–136. PMID: [27376569](#)
978. Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1331–1336. PMID: [25371320](#)
979. Duncker D, Westenfeld R, Konrad T, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multi-centre analysis. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 582–589. PMID: [28275862](#)
980. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1092–1098. PMID: [17349890](#)
981. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017; 103: 1374–1379. PMID: [28292826](#)
982. Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, et al. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 176–180. PMID: [24774391](#)
983. Benito B, Berrueto A. Brugada syndrome and pregnancy: delving into the role of sex hormones in ion channelopathies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 165–167. PMID: [24774388](#)
984. Nakashima A, Miyoshi T, Aoki-Kamiya C, et al. Predicting postpartum cardiac events in pregnant women with complete atrioventricular block. *J Cardiol* 2019; 74: 347–352. PMID: [31060956](#)
985. Hale TW. Hale's Medication & Mothers' Milk™ 2019, 18th edn. Springer 2019.