

1 心房細動の成因・機序

心房細動の成因・機序については約1世紀前から様々な研究がなされているが、未だ「群盲象を評す」の段階を超えることができていないように思われる。森の木々の一本一本は、かなり詳細に検討がなされ、実験的にも裏付けのある一定の解釈がなされているが、森全体が見えているとは言い難い状況であろう。本項では成因・機序について簡潔にまとめるとともに、心房細動が俯瞰的にはどう理解できるのかについて私見を交えて解説したい。また詳細な治療各論の導入として、治療概説を付記する。

心房細動の発症機序: 基本は心房の老化現象

心房細動の電気生理学的機序は、以前より異所性興奮、リエントリーなどの説が提唱されてきた。現在のところ、心房細動の開始は異所性興奮、維持はリエントリーが主な電気生理学的機序であると信じられている¹⁾。

そもそもの心房細動の発症機序は明確ではないが、筆者は“心房細動の発症しやすさ指数(以下、しやすさ指数)”という概念を用いて以下のように説明している(図1)。この“しや

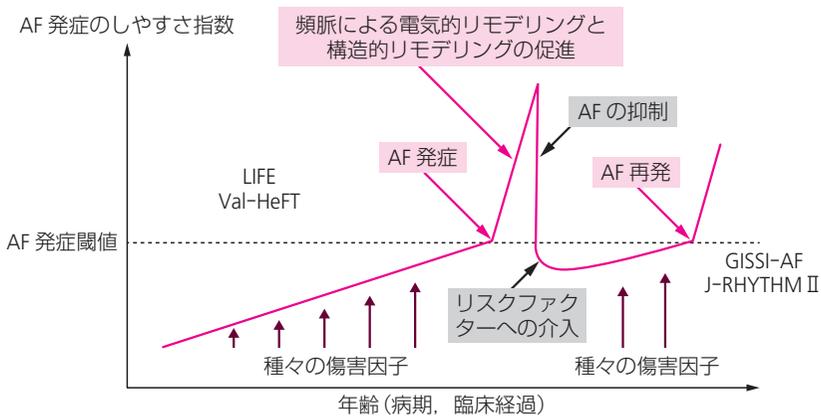


図1 心房細動の疾患イメージ

横軸は年齢、病期、臨床経過といった時間軸、縦軸は“心房細動の発症しやすさ指数”を示す。加齢そのもののほか、高血圧などの傷害因子があるとしやすさ指数の増加は加速される。心房細動が発症すると心房の頻脈によってしやすさ指数は著増するが、何らかの方法で洞調律とすると一旦しやすさ指数は減る。しかし、一旦心房細動を発症した後も、傷害因子によるしやすさ指数の増加を止める手段は今のところないため、いずれ発症閾値に達し、心房細動が再発する。LIFE試験、Val-HeFT試験は左半分のしやすさ指数の増加に介入できる可能性を提示した試験である(あくまで後付け)。GISSI-AF試験、J-RHYTHM II試験は右側の心房細動発症後のしやすさ指数の増加にアンギオテンシン受容体拮抗薬が少なくとも短期的には有効でないことを示した試験にすぎない。

表1 心房細動発症の危険因子

● 心血管系	● 非心血管系
・ 高血圧症 (高血圧性心疾患)	・ 加齢
・ 冠動脈疾患	・ ストレス
・ 心筋症	・ 自律神経緊張
・ 弁膜症	・ アルコール
・ 洞不全症候群	・ 糖尿病
・ 心不全	・ メタボリック症候群
・ 心臓手術	・ 慢性腎臓病
	・ 甲状腺機能障害 (T3/T4 →, TSH ↓)

すさ指数”は加齢などの正常の老化過程でもある程度のペースで増加していく。具体的には線維化などが進行してくる様を想像していただきたい。これまでの疫学研究で心房細動の発症と関連がある様々な因子が明らかにされている(表1)。例えば高血圧があると、“しやすさ指数”の増加率が高まり、早期に心房細動発症閾値に達し、心房細動が発症する(図1の左)。高血圧以外の、例えば糖尿病、アルコールなどもこの増加率を高める。心房細動が発症した後は、種々の実験で示されているように心房の頻脈のために線維化が一層進行し、心房の拡大も生じるため、この“しやすさ指数”が一気に増える。注意すべきことは、薬剤やアブレーションによって、一時(かつ現実的には“一見”であるが)心房細動が出ていない状態になったとしても、背景ではこの“しやすさ指数”が増え続けているということである。言い換えると、心房細動そのものがいわゆる進行性の病態変化を呈すること、すなわち発作性→持続性→永続性と推移することが多いのは間違いないが、実は背景では“しやすさ指数”の増加が進行しているのである。“洞調律が洞調律を生む(SR begets SR)”というのは正しく病態を表現できていない。洞調律が維持できた場合、心房細動によって付加される“しやすさ指数”の増加が軽減される(完全抑制できれば0になる?)だけであって、心房細動発症前から続く“しやすさ指数”の増加は続くと考えるべきであろう。そう考えなければ、そもそも心房細動が発症する機序が想像できない。

アブレーションで広く隔離術を行って、左心房の興奮できる領域を小さくすると心房細動は起こりにくくなるが、その後も心房の線維化は進行するはずであるから、十分な線維化によって興奮伝導が遅くなれば、小さな心房(肺静脈隔離後に残された本体側の心房)でも心房細動が発生できるようになる可能性があるだろう。十分に大きく隔離を行うか、線維化の進行速度をある程度抑制できるような介入を加えることで、何らかの疾患で死亡するまでに、“しやすさ指数”が閾値に達しないようにすることが、心房細動の完全抑制を達成するための方策である。

正常な心房に、ある日突然異常な電氣的興奮が起きるようになり、そして心房細動となって“くせになる”のであるから、早期にアブレーションで異常な電気興奮の部位を隔離してしまおうというような考えもあるようであるが、多くの患者に当てはまることであろうか? 顕著な年齢依存性と種々の発症リスク因子から考えてもそのようなことは例外的な患者にのみ当てはまることであろう。大多数の年齢依存性に発症する心房細動は正常な心房に起こるわけでは

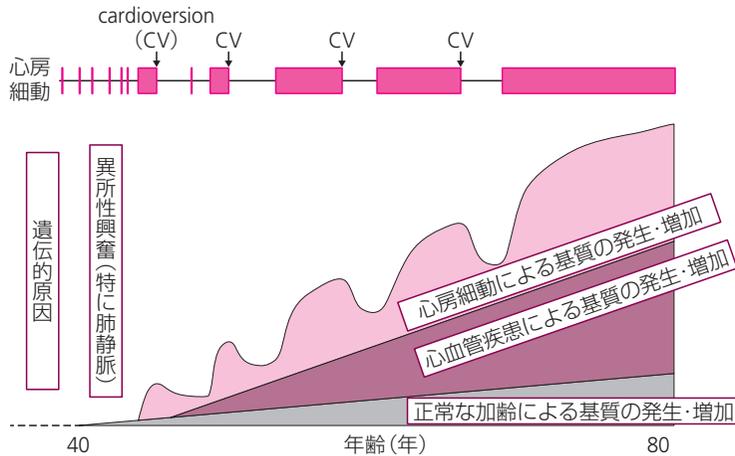


図2 心房細動発症とその基質の進展過程を示した概念図

40歳未満ではイオンチャンネルや輸送体の遺伝子変異といった遺伝的要因が心房細動の発生に関与する割合が大きいが、年齢が増加するとともに、加齢による基質の発生・増加、心血管疾患による基質の発生・増加の関与が大きくなっていく。洞調律維持によって、“心房細動による基質の発生・増加”は取り除くことができても、加齢・心血管疾患による基質の発生・増加は有効な抑制手段が確立されていない。(Nattel S, et al. Lancet. 2006; 367: 262-72 より引用改変)¹⁾

ない。正常な心房にある日突然異所性興奮を起こす心筋が現れて心房細動になるのであれば、アブレーション治療で副伝導路の焼灼を行った場合のごとく、ほぼ100%の症例で、即座に心房細動が消失し (blanking period など置く必要はない)、再発も隔離再伝導以外にはないはずである。また隔離した領域以外から異所性興奮が新規に出現する病態を考えるのであれば、それこそアブレーション治療では心房細動が根治することはないという結論につながるであろう。

心房細動の機序解明に大きな進歩をもたらした実験モデルの開発 (頻回刺激を自動的に繰り返すペースメーカを植え込んだ実験動物) 以来、分子レベルの機序解明が進んだ²⁾。それまでの確かな実験モデルがなかったため研究を大きく進めた。しかしながら、これはあくまで心房細動が生じるようになった後に、慢性化する機序についての検討ができるモデルに過ぎない。このモデルではそもそもなぜ心房細動が発生するようになるかはわからない。人には頻回刺激を自動的に繰り返すペースメーカは植え込まれていないのである。

最近の総説でも40歳未満といった若年で発生する心房細動はイオンチャンネルや輸送体の遺伝子変異といった遺伝的要因が大きいが、加齢とともに、いわゆる“aging process”による線維化を中心とするリエントリー基質、心血管疾患によって生じる基質などの関与が大きくなっていくと論じられている³⁾。電気的な現象としての心房細動を抑制するだけでは本質的な流れ (基質の増加) を抑えることができないことが明瞭に読み取れる (図2)。

心房細動と高血圧の疫学研究

心房細動発症に関わる危険因子 **表 1** は、心房細動の“しやすさ指数”の増加に関わっていると述べた。最も代表的な危険因子である高血圧についてここでは考察してみる。国内外を問わず大規模臨床試験に登録された心房細動患者の半数以上が高血圧罹患歴を持っている。有名な米国のコホート研究である Framingham 研究では⁴⁾、高血圧の心房細動発症リスクは男性で 1.5、女性で 1.4 と hazard 比としてはそれほど大きくないが、高血圧患者数が膨大であるためその集団寄与リスクは 14% と高い。また他の疫学研究では、収縮期血圧の高さと心房細動新規発症率の関係について男性・女性とも正相関があることが示されている^{5, 6)}。このような“用量依存性”が示されていることも高血圧が心房細動発症の上流にある、すなわち原因あるいは心房細動の素地を発生させるものとして働いていることを示唆する。また高血圧患者で、治療開始後の到達血圧値によって心房細動発症リスクが異なり、収縮期血圧 120mmHg 以上の範囲では低下させればさせるほど心房細動発症率が低下することが示されている⁷⁾。本研究は観察研究であって、あらかじめ種々の降圧目標を決めて心房細動の発症がどうかを検討したものではないが、高血圧の心房細動器質への関与と、どの程度かは不明であるが降圧が心房細動発症予防に有効であろうことを示唆するものと考えられる。

いわゆる“upstream 治療”と真の“upstream 治療”

高血圧と心房細動に関しては数年前に upstream 治療という考え方がもてはやされた。左室肥大を伴った高血圧症例でロサルタンの臨床効果を β 遮断薬と比較した LIFE 試験の後付け解析においてロサルタン群で新規心房細動発症率が β 遮断薬群に比べ低かったという結果が得られた。また心不全症例を対象にバルサルタンと β 遮断薬を比べた試験でも心房細動の新規発症が抑えられたという結果が後付け解析で得られた。これらの臨床的観察と心房頻回ペーシングで心房細動を誘発する実験モデルでの線維化抑制効果などから、アンギオテンシン受容体拮抗薬が心房細動の予防に有効であろうというのがこの“upstream 治療”である。しかしながらその後実施されたほとんどの前向き試験ではアンギオテンシン受容体拮抗薬は無効という結果であった。これまでのところ実臨床で検証されたのは心房細動発症後の患者で (**図 1** の右)、再発までの時間といった指標での効果判定であった。これは“しやすさ指数”の考え方からすると、いったん心房細動の発生閾値まで達した“しやすさ指数”は容易には下げることができないということと解釈される。心房の“若返り”はなかなか難しいのである。

真の“upstream 治療”は、“しやすさ指数”の増加を心房細動が発生する閾値に達するまでの時間を遅くすることであろう (**図 1** の左半分での介入)。高血圧であれば、高血圧発症早期に介入を開始し、とにかく血圧を低めに抑え続けるのである。積極的な降圧が 10 年、20 年後の心房細動発症を抑えるだろうというのは、もちろん想像であるが、否定する材料はない上、“しやすさ指数”理論からいくと効果が大きいと期待できる。その際、しっかりと降圧するということが第一義的なものであり、その降圧にアンギオテンシン受容体拮抗薬を使えば付加的効果があるかどうかは現段階では不明としか言いようがない。

そのほかの危険因子への介入

心房細動の発症危険因子は、動脈硬化性疾患をはじめとする様々な心血管系疾患の危険因子でもあるので、積極的な是正が試みられている。一部には危険因子への介入が心房細動抑制に効果的であったという報告がある。ここでは肥満への介入を行った研究を紹介する⁸⁾。BMI 27以上の心房細動患者で積極的な体重管理を行い、体重減少が10%を超える群(グループ1)、3~9%の群(グループ2)、3%未満の群(グループ3)に分け、7日間心電図モニターによる心房細動負荷(AF burden)などを比較した。アブレーション、抗不整脈薬などの洞調律維持介入を含めて全体で解析した場合の総AF freedom(記録した中でAFが出ていない)は、明らかにグループ1が良好で、体重減少に用量依存的な心房細動減少効果が認められている(図3)。上述の薬剤によるupstream的治療介入の研究は、心房細動の再発までに時間を中心として0か1といった評価が中心であった。それに比べこの肥満への介入の研究は、AF burdenの減少という定量的な評価を用いたという特徴があるが、非常に大きな効果が示されており、多施設で減量指導の効果を検証する価値があると評価できよう。

疫学研究によって発症危険因子とされたものでも原因・結果の関係があるとは限らないため、危険因子是正が必ずしも心房細動抑制につながる場合もあるかもしれない。しかしながら介入が容易で副作用が少ないもの、他の効果も期待できるものは積極的に行うべきであろう。

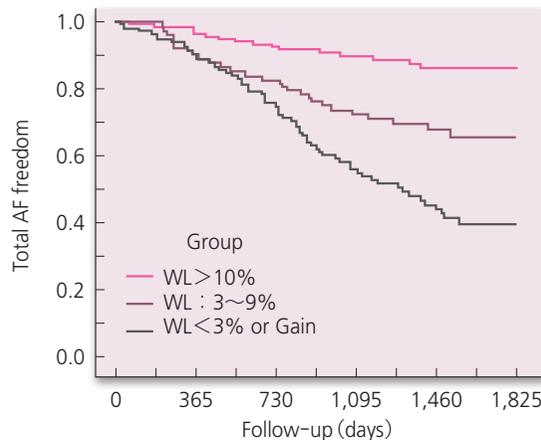


図3 減量による心房細動の抑制

減量の大きさ別の心房細動回避率を示す。体重減少が10%を超える群(WL>10%)、3~9%の群(WL: 3~9%)、3%未満の群(WL<3% or Gain)の間で有意な回避率の差を認める。

(Pathak RK, et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 2159-69 より引用改変)⁸⁾

 文献

- 1) Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet*. 2006; 367: 262-72.
- 2) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-68.
- 3) Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1448-56.
- 4) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840-4.
- 5) Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men. A 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012; 59: 198-204.
- 6) Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009; 119: 2146-52.
- 7) Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 1111-6.
- 8) Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2159-69.

〈奥山裕司〉