

● 特別講演

心房細動への薬理学的アプローチ

— アップストリームとダウンストリーム —

北里大学医学部循環器内科 庭野 慎一

はじめに

心房細動は、高齢者の2～5%に発生する頻度の高い不整脈であり、脳梗塞など塞栓症の発症によって症例の予後を左右するため、そのコントロールは重要である。心房細動の治療は、カテーテルアブレーションを中心とした、不整脈基盤へのより直接的なアプローチが発達する一方、不整脈基盤の形成自体をコントロールすることを目的としたアップストリーム治療の概念も加わっており、その臨床的手法は多様化している。本稿では、薬剤による心房細動治療へのアプローチに関して、自施設における知見を概説する。

1 抗不整脈薬の臨床効果の予測

心房細動の停止と予防については、抗不整脈薬のうちI群とIII群、すなわちNaチャンネル遮断薬とKチャンネル遮断薬に薬効を期待することができる。Naチャンネル遮断薬は伝導途絶、Kチャンネル遮断薬はリエントリー回路の興奮間隙消失を作用機序としており、前者が心房細動の停止、後者が心房細動の予防により有用であるとされている。しかし、心房細動の不整脈基盤は個々の症例で異なっており、実際の薬効は投与しての反応をみるなど、試行錯誤の域を出ていないのが現状である。わが国で実施された大規模試験であるJ-Rhythmの結果においても、不整脈専門家が単純にアミオダロンを適用せず、必要に応じてI群薬を駆使している現状が明らかにされた。

われわれは、体表面心電図における細動波を高速フーリエ(FFT)解析することにより心房細

動基盤の電気生理学的特性を解析し、抗不整脈薬の薬効を予測することを試みた^{1~3)}。デジタル12誘導心電図のうち、細動波がよく記録される前胸部誘導を選択し、実記録からQRS-T波テンプレートをR波同期でsubtractionすることにより、細動波のみを抽出した。細動波にFFT解析をかけ、抽出された最大powerの周波数の逆数を細動周期長(FCL)、FCLのばらつきをFCL coefficient of variation(FCL-CV)と定義した。

対象は、停止処置を必要とした持続性心房細動39例で、無作為にIc群(ピルジカイニド75～150mgまたはフレカイニド100～200mg)とIII群(ベプリジル150～200mg)に振り分け、一方が無効な場合cross overする検討を行った⁴⁾。症例はベプリジル有効14例(44%)、Ic群有効12例(40%)、併用有効4例(31%)、無効9例であり、この4群間でFCL、FCL-CVを比較した。

結果的にFCL、FCL-CVともIc群有効例が最も大であり、他群と有意差を認めた。一方、無効な症例は両数値が最も小であった(図1)。このことは、リモデリングが進行して波長の短くなった心房細動基盤では薬剤が無効であり、I群薬はFCLが長く、より単純な細動基盤に有用である可能性を示している。また、薬剤投与後直ちに心房細動が停止しなかった症例において、最終的に停止した症例としなかった症例では細動周期長の延長の程度に有意差を認めており(図2)、薬剤の効果を実測できる可能性がある⁴⁾。

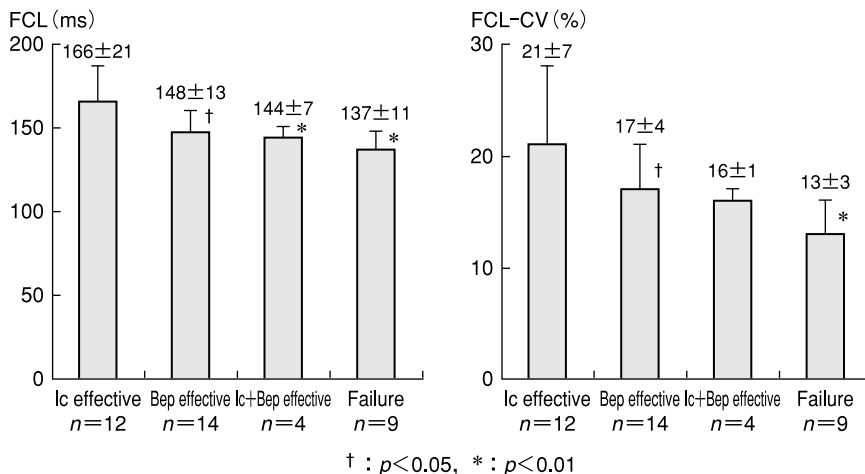


図1 持続性心房細動に対するIc群薬およびベプリジルの有効性と体表面心電図における細動周期長(FCL)

体表面心電図の細動波のFFT解析で算出したFCLによれば、Ic群有効例のFCLが他の群に比して有意に大きかった。FCLのばらつき(FCL-CV)に関しても、Ic群有効例が有意に大であった。

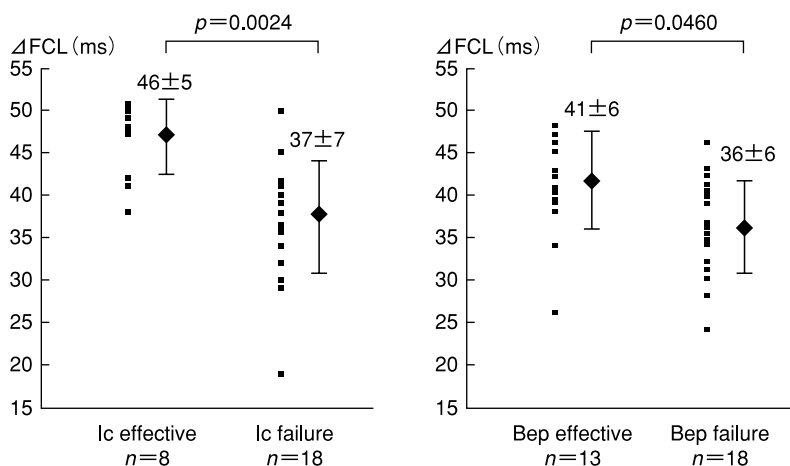


図2 持続性心房細動に対するIc群薬およびベプリジルの有効性と細動周期長(FCL)の変化

Ic群薬、ベプリジルいずれにおいても、治療後のFCL増大は無効群に比して有効群で有意に大であった。

2 頻回刺激モデルにおけるリモデリングと薬剤作用

心房細動の持続により、心房不応期の短縮や伝導速度の低下、あるいは間質線維化が起こって心房細動が起こりやすくなっていく現象は心房筋のリモデリング現象として知られている。

われわれは、ビーグル犬の右心房を頻回刺激するモデルにおいて、リモデリングと薬剤の効果について検討した。

われわれのモデルは、房室伝導を温存し、植え込み型デバイスにより右房頻回刺激(400 bpm)を行うモデルであり、心室拍数の増加

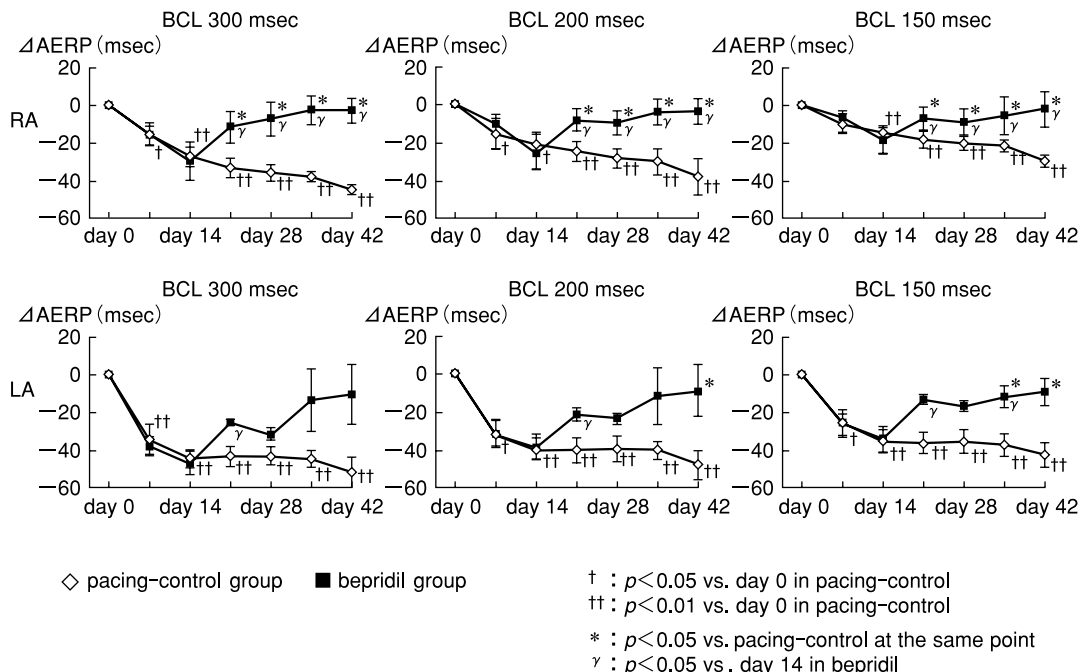


図3 心房頻回刺激心房細動モデル犬における心房有効不応期(AERP)の経時変化とベプリジルの作用

心房刺激の持続により、AERPは経時的に短縮したが、2週目よりベプリジルを投与するとAERPは回復し、1週目(第3週)から対照群と有意差を示した。その後もAERPの延長(回復)は継続し、6週目(投与4週目)には刺激前と同レベルのAERPまで回復した。

(200~250bpm)により軽度の圧負荷状態が起こっていると推定される実験系である^{5~8)}。刺激の開始により心房有効不応期は短縮し、伝導速度は低下するが、不応期短縮は初期の3~5日に著しく、2週間でほぼプラトーに達するが、そのまま刺激を継続することによりさらに緩やかな短縮を続けていく。一方、伝導速度の低下は急激な変化を呈さず、緩やかな低下を続けていく(図3)。しかし、この短縮の程度は心房内で均一ではなく、特に左房が右房に比してより強いリモデリング変化を示すと考えられる⁹⁾。Tielemanらは、初期の電気的リモデリングにL型Caチャンネル遮断薬が有効であると報告したが、週レベルの期間ではその有効性は明らかでなくなる⁶⁾。

Naチャンネル遮断薬は、Na-Ca交換機構を介したCa過負荷軽減や心房内ブロックによる局所的心房拍数の減少により抗リモデリング効果を示すことが期待されるが、やはり長期的に

は継続的な抗リモデリング効果は期待できない⁷⁾。

ベプリジルは、I_{ks} + I_{kr}遮断作用に加え、L,T型Caチャンネル遮断と弱いNaチャンネル遮断作用をもつ薬剤であるが、本実験系にこれを投与した場合、有効不応期の短縮が抑制されるだけではなく、2週間目には徐々に延長していく様子が観察された。これはベプリジルが「抗リモデリング効果」のみならず「逆(リバース)リモデリング効果」を有している可能性を示すものと考えられる⁸⁾。

このリバースリモデリング作用を検討するため、本モデルで2週間の頻回刺激を行った後、それを継続しながらベプリジルを投与する実験を行った¹⁰⁾。心房有効不応期はベプリジルの投与により最初の1週目に比較的急速な延長(回復)を示した後、6週に至るまで緩やかな回復を示した(図3)。この現象を説明するにはベプリジルの薬理作用に加え、リバースリモデリング

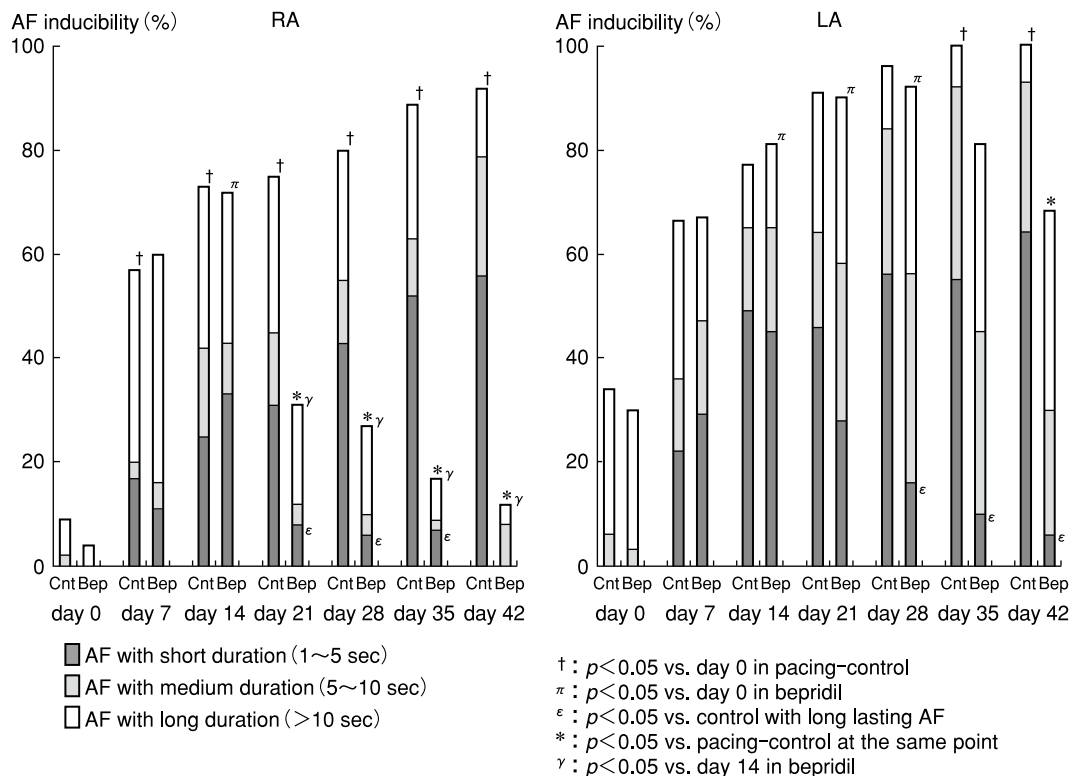


図4 心房頻回刺激心房細動モデル犬におけるAF誘発性の経時変化とベプリジルの作用

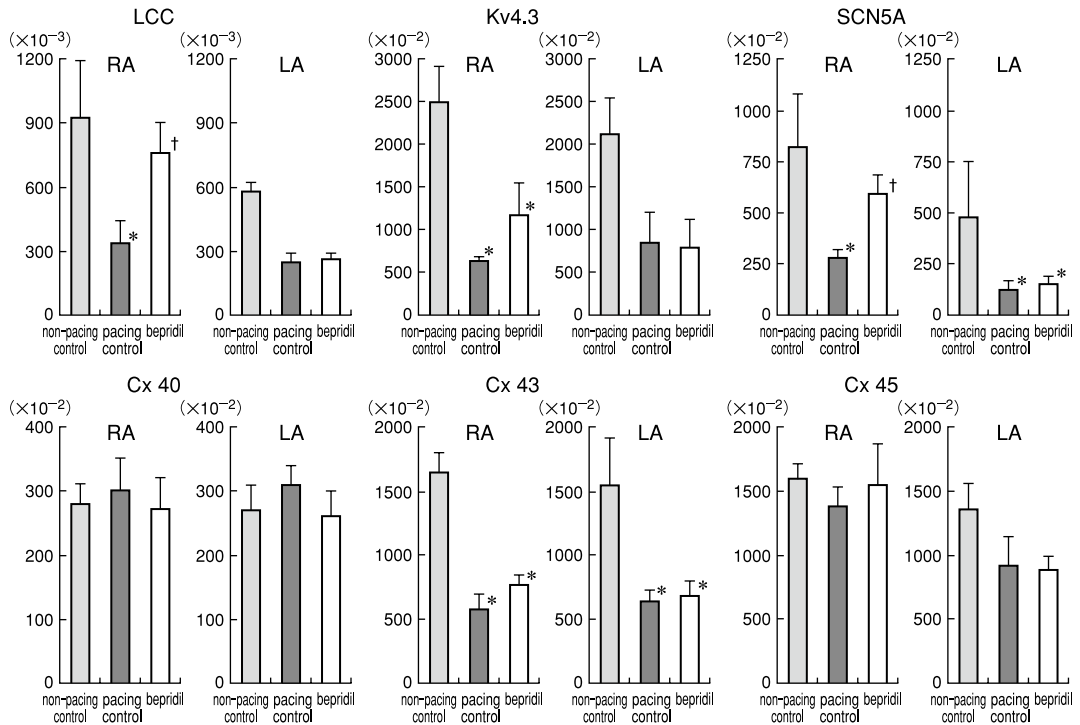
対照群ではAF誘発性は経時的増加したが、ベプリジルの投与により右房(RA)では誘発性が低下した。左房(LA)では誘発率に有意差を認めなかったが、持続の長いAFの誘発頻度は低下した。

作用を仮定することが合理的であると思われる。結果的に、誘発される心房細動は誘発頻度、持続時間ともベプリジルによって抑制され、その効果は投与早期よりも比較的時間の経過した時点のほうが顕著であった(図4)¹⁰⁾。なお、これらの現象は両心房ともに認められたが、パラメータの回復は右房で顕著であるのに対し、左房では差が少なく、有意ではないものも認められた。このことは、両心房の不整脈基盤としての電気生理学的特性が均一ではないことを示唆している⁹⁾。

リバースリモデリング作用の機序を明らかにするため、有効不応期に関連するイオンチャンネルとギャップ結合に関連する分子(Connexin)について、mRNA発現レベルの変化を比較した(最終日サンプリング、RT-PCR法による定量)。結果的に、本モデルではL型

Caチャンネル、Lv4.3、SCN5A、Cx43がdown-regulationし、ベプリジルの投与はL型CaチャンネルとSCN5Aを、右房において回復した(図5)。左房においてはこの回復は明らかでなく、また他の分子のup-regulationは認められなかった¹⁰⁾。これらの変化がベプリジルのリバースリモデリング作用に関連するか否かについては、さらに検討を加える必要があるが、ベプリジルが一部のイオン関連分子を回復させる作用を有することが示唆される。

なお、ベプリジルは心房伝導速度には有意な影響を与えず、心房筋間質の線維化も抑制できなかった。これはCxのdown-regulationを抑制できなかった結果とも一致するが、ベプリジルの抗リモデリング効果が不十分であることを示唆する^{8,10)}。われわれは、ベプリジルに対してさらにアンジオテンシンII受容体遮断薬



* : $p < 0.05$ vs. sham group, † : $p < 0.05$ vs. control group

図5 心房頻回刺激心房細動モデル犬におけるイオンチャネルおよびGap結合関連分子mRNAの発現変化

刺激により、L型Caチャネル(LCC)、Kv4.3、SCN5A、Connexin43(Cx43)の発現が低下したが、ベプリジルの投与により、右房(RA)においてはLCCとSCN5Aの発現が回復した。しかし左房(LA)では有意な回復を認めなかった。Kv4.3とCx43はベプリジル投与の影響を受けなかった。

であるオルメサルタンを前投与することにより、臨床におけるアップストリームとダウンストリーム治療を併用する実験も行った¹¹⁾。結果的に、オルメサルタン単独では不応期やイオンチャネル関連分子発現には有意な影響を与えなかったが、間質の線維化が減少し、Cx43のup-regulationが認められた(未発表データのため図は非呈示)。心房細動の誘発は、併用群において最も顕著に抑制され、両者の併用が臨床的に有用であることが示唆された。

3 炎症・酸化ストレスとリモデリング

近年、炎症や酸化ストレスと心房細動基盤形成の関連が推定されているが、直接的な証明はいまだなされていない。われわれも心房の炎症と心房細動についての実験は行っていないが、

ここではこれまでわれわれが行ってきた、心筋炎と心不全の実験モデルにおける心室筋のリモデリングについて概説したい。実験的自己免疫性心筋炎モデル(EAM)は、Lewisラットにブタ心筋ミオシンを感作させ、自己免疫としての細胞性免疫による心筋炎を誘導するモデルであり、急性期(14~21日)には急性心筋炎、慢性期(40~60日)には拡張型心筋症様の病態を示すことが知られている^{12,13)}。ラットの心室筋は小さいため、通常では心室頻拍(VT)などは誘発されないが、本モデル(EAM)ではVTが誘発され、その背景として著しい活動電位延長と撃発活動発現があることがわかった(図6)¹³⁾。

膜電位に関連するイオンチャネルのうち、一過性外向きKチャネル(Ito)の関連分子(Kv4.2、KChIP2)がdown-regulationしていた¹⁴⁾。この

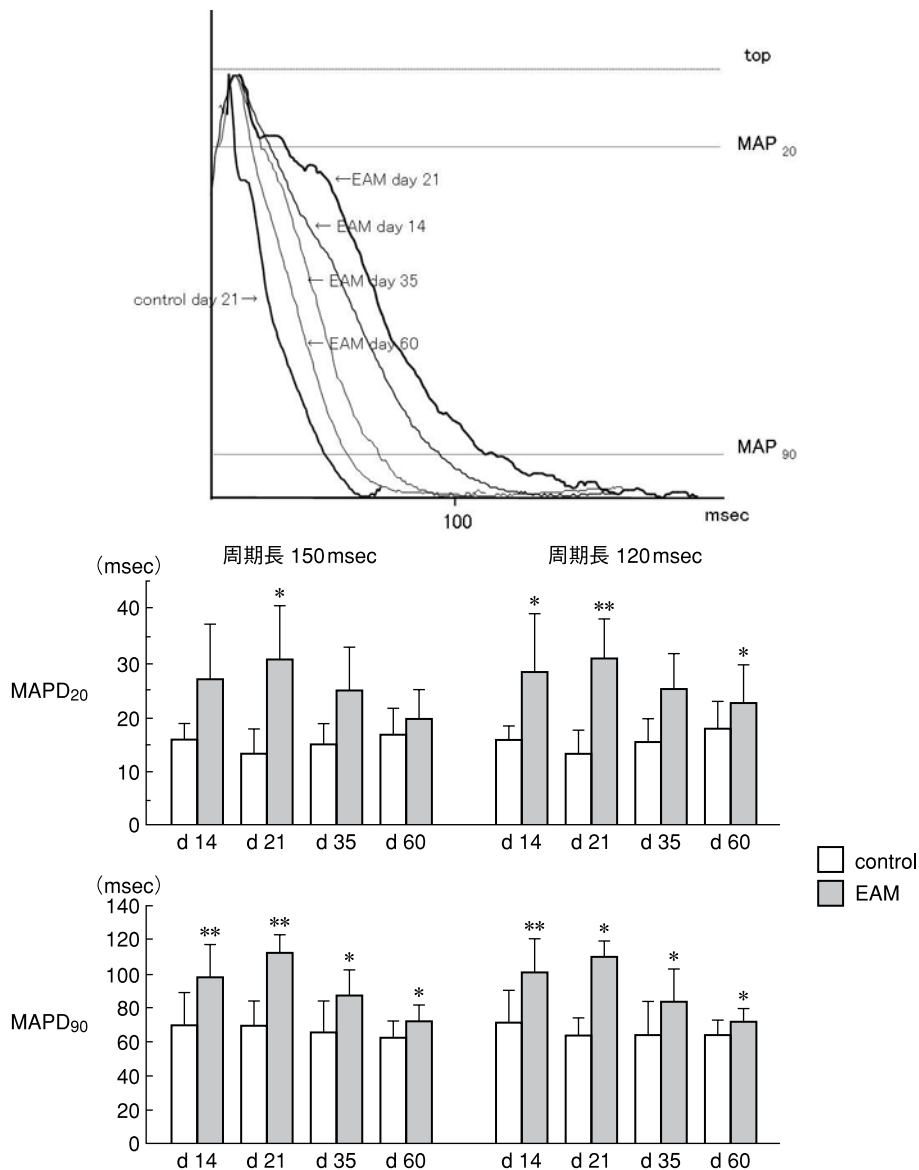


図6 自己免疫性心筋炎ラット(EAM)における心室単相性活動電位(MAP)の経時変化
 典型的なMAP実記録と各群の平均値を示す。MAP持続時間(MAPD: 数値は20%回復時間と90%回復時間を示す)は、炎症極期(day21)を頂点とした延長を示し、対照群と有意差を認めた。慢性期(day60)には延長の程度は軽くなるものの、依然として有意な延長を示した。

炎症の発生には、炎症性サイトカインによる酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが推定されるため¹⁵⁾、炎症の超急性期(感作後10~14日)に抗酸化剤(N-Acetyl-cysteine:NACおよびnicaraven)を投与する実験を行った¹⁶⁾。

投与時点で、心筋の炎症は組織学的には明らかではなかったが、HEL(hexanoyl-lysine)染色では、心外膜側を中心とする酸化ストレスの発現が認められた。

今回投与した抗酸化剤は、引き続き発生する

心筋炎と電気生理学的変化を用量依存的に抑制し、不整脈の発生も有意に減少した¹⁶⁾。電気的变化は炎症抑制の結果である可能性があるが、低用量投与群では炎症の抑制が明らかではないにもかかわらず、活動電位延長が抑制されている現象が確認できており、酸化ストレスの抑制自体が催不整脈的な基盤変化を抑制している可能性がある(未発表データのため図は非呈示)¹⁶⁾。これらのデータは、心室の炎症に関するものであるが、ビーグル犬モデルにおいて、心房細動における炎症性サイトカインの上昇などが確認できており(未発表データ)¹⁷⁾、今後心房に関する検討が必要と思われる。

4 臨床におけるアップストリーム治療の可能性

アップストリーム治療が心房細動に有用であろうとする実験的報告は多いが、臨床ではなかなかそれを体感することは難しい。心房細動症例においてアンギオテンシンII受容体遮断薬(ARB)を投与して心房細動が減少する症例を経験することがあっても、その介入が単一のパラメータではないことが多いからである¹⁸⁾。持続性心房細動停止後の洞調律維持にARB併用が有用であるとする報告や、心不全や心肥大を基礎とする症例でARB併用が心房細動新規発症を抑えるとする報告をみるかぎり、基礎疾患のある症例において、ARBは抗不整脈的に作用していることが推定される。しかし、たとえば高血圧のみのように心筋の負荷が少ない症例においてARBが有用であるか否かは明らかではない。われわれの施設での高血圧長期治療中における心房細動新規発症を比較する後ろ向き研究では、Ca拮抗薬群とARB/ACEI群の間に差がなく、低リスク例ではその利点が少ない可能性がある¹⁹⁾。現在わが国では、心房細動と高血圧合併例におけるARBの効果を検討するJ-Rhythm II試験が進行中であり、その結果が期待される。

文 献

1) 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;70:169-73.
- 2) Sasaki T, Niwano S, Fukaya H, et al. Morphological properties of atrial fibrillation waves in patients with left ventricular dysfunction: spectral analysis of atrial fibrillation waves in dilated cardiomyopathy. *J Arrhythmia* 2006;22:92-7.
- 3) Niwano S, Fukaya H, Sasaki S, et al. Effect of oral L-type calcium channel blocker on repetitive proxysmal atrial fibrillation: spectral analysis of fibrillation waves in the Holter Monitoring. *Europace* 2007;9 (in press).
- 4) Niwano S, Fukaya H, Sasaki T, et al. Effect of bepridil on the interruption of persistent atrial fibrillation. cross-over and combination trial with class Ic antiarrhythmic agents. *Circ J* 2007;71:299-300.
- 5) Moriguchi M, Niwano S, Yoshizawa N, et al. Inhomogeneity in appearance of the electrical remodeling during chronic rapid atrial pacing: evaluation of the dispersion of the atrial effective refractoriness. *Jpn Circ J* 2001;65:335-40.
- 6) Kojima J, Niwano S, Moriguchi M, et al. Effect of pilsicainide on atrial electrophysiologic properties in the canine rapid atrial stimulation model. *Circ J* 2003;67:340-6.
- 7) Moriguchi M, Niwano S, Yoshizawa N, et al. Verapamil suppresses the inhomogeneity of electrical remodeling in a canine chronic rapid atrial stimulation model. *PACE* 2003;26:2072-82.
- 8) Satoh 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;70:206-13.
- 9) Niwano S, Kojima J, Fukaya H, et al. Arrhythmogenic difference between the left and right atria during rapid atrial activation in a canine model of atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71:1625-35.
- 10) 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 (in press).
- 11) Fukaya H, Niwano S, Niwano H, et al. Combination effect of up and down-stream therapies for prevention of atrial remodeling. *Eur Heart J* 2006; 27 Suppl:118.
- 12) Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, et al. A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by immunization with cardiac myosin fraction. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;57:250-62.

- 13) Saito J, Niwano S, Niwano H, et al. Electrical remodeling of the ventricular myocardial in myocarditis: studies in the rat experimental autoimmune myocarditis. *Circ J* 2002;66:97-103.
- 14) Wakisaka Y, Niwano S, Niwano H, et al. Structural and electrical ventricular remodeling in rat acute myocarditis and subsequent heart failure. *Cardiovasc Res* 2004;63:689-99.
- 15) Kawada H, Niwano S, Niwano H, et al. Tumor necrosis factor- α downregulates the voltage gated outward K^+ current in cultured neonatal rat cardiomyocytes: a possible cause of electrical remodeling in diseased hearts. *Circ J* 2006;70:605-9.
- 16) Niwano S, Sasaki S, Niwano H, et al. Radical scavengers prevent the development of myocardial and cardiac remodeling in rat experimental model. *J Molecul Cell Cardiol* 2007;42:S170.
- 17) Fukaya H, Niwano S, Niwano H, et al. Mechanism of atrial reverse remodeling by combination of multi-ion channel blocker and angiotensine receptor blocker. *J Molecul Cell Cardiol* 2007;42: S11.
- 18) Sasaki S, Niwano S, Niwano H, et al. Preventive effect of anti-hypertensive therapy for new onset atrial fibrillation: comparison of reninangiotensin system inhibitors versus Ca blockers. *Europace* 2006;8 Suppl:I-99.
- 19) 庭野慎一. 基礎疾患のない心房細動にアップストリーム治療は有効か? 山下武志編集, 心房細動アップストリーム治療とダウンストリーム治療. 東京: 中山書店;2007. p.132-42.