原　　著

心房細動誘発における炎症の役割についての実験的検討

保屋野　真
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野
（指導：相澤義房教授）

Inducibility of Atrial Fibrillation in Myocarditis Depends not on Inflammation but on Atrial Structural Remodeling

Makoto HOYANO

Division of Cardiology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要　旨

背景：炎症と心房細動の関連を支持する報告が増えてきている．しかし，心房細動発症における炎症の直接的な役割については不明な点が多い．

方法・結果：自己免疫性心筋炎（EAM）感作14日目（n＝7）および56日目（n＝7）のラットに対し，経頚静脈的に電極カテーテルを右心房へ挿入し，心房頻回刺激による心房細動の誘発を試みた．EAM感作14日目では心房細動は誘発されなかった．EAM感作56日目のラットでは心房細動が誘発され（15匹中11匹），心房の著明な線維化と心筋細胞の肥大を伴っていた．さらに，EAM感作28日目から55日目にかけてアンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体遮断薬（ARB）を投与したところ，心房細動は誘発されなくなり（8匹中0匹），心房における間質の線維化と心筋細胞肥大は改善を認めた．

結論：心筋炎急性期には心房細動は誘発されなかった．心房の器質的リモデリングを認めた心筋炎慢性期では心房細動が誘発され，ARBの使用によって心房の器質的リモデリング，心房細動の誘発はともに抑制された．炎症後心不全に伴う器質的リモデリングが，心房細動発症に重要な役割を果たしていると考えられた．

キーワード：心房細動，炎症，心房リモデリング，アンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体遮断薬

Reprint requests to: Makoto HOYANO
Division of Cardiology Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1－757 Asahimachi－dori Chuo－ku,
Niigata 951－8510 Japan

別刷請求先：〒951－8510　新潟市中央区旭町通1－757
新潟大学大学院医歯学総合研究科（循環器学分野）
保屋野　真

緒　言

心房細動は臨床上最も一般的な不整脈であり，その存在は脳梗塞や心不全，死亡率の増加を伴う[1)－4)]．心房細動発症の危険因子として基礎心疾患の存在，加齢，性別，高血圧などが知られている[5)－8)]．さらに心房細動症例の心房生検で炎症細胞の浸潤を認め，心房細動症例において炎症マーカーが上昇しているといった，炎症と心房細動の関連を示唆する報告が増えてきている[9)－15)]．しかし，炎症の心房細動新規発症に対する直接的な役割については不明な点が多い．

我々はこれまでに，自己免疫性心筋炎（experimental autoimmune myocarditis; EAM）モデルラットを開発し，その病態機序，治療法について検討を行ってきた[16)]．EAMはその急性期において，炎症細胞浸潤や間質浮腫といった急性心筋炎の所見を示し，慢性期には，心拡大，心筋細胞肥大，間質の線維化といった，ヒトの拡張型心筋症に類似した病態を示す[17)]．今回我々は急性および慢性炎症の心房細動誘発性への関与について，EAMの急性期と慢性期を用いて検討した．さらに，心房細動が誘発された場合，これまで高血圧の治療で心房細動の新規発症抑制効果が報告されているアンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体遮断薬（ARB）の効果についても検討した．

材料と方法

1．実験動物

7週齢のオスのLewisラットと16週齢のオスのWister Kyoto（WKY）ラットは日本チャールズ・リバー株式会社から購入し，新潟大学医学部動物実験施設で管理した．実験中，すべての動物は，当施設とアメリカ国立衛生研究所の実験動物取扱ガイドラインに従って管理した．

2．EAMの感作

以前我々が報告した方法により，ブタの心筋から採取したミオシンをFreund's adjuvantと混合し，Lewisラットに皮下注射した[16)17)]．対照群には生理食塩水を皮下注射した．

3．実験手順

実験1．EAM急性期および慢性期における心房細動誘発：EAM感作から14日目と56日目に，すべてのラット（正常群7匹，EAM群7匹）に対し血圧測定と心エコーを行った．その後，電気生理学的検査，採血，組織学的分析を行った．

実験2．EAM慢性期におけるオルメサルタン投与/未投与群での心房細動誘発：以下の4群（各8匹）で検討を行った．EAMラット・オルメサルタン（1mg/kg/日，6日/週投与，第一三共株式会社）投与群：Group EO，EAMラット・Vehicle投与群：Group EV，正常Lewisラット・オルメサルタン投与群：Group CO，正常Lewisラット・Vehicle投与群：Group CV．それぞれの薬剤は28日目から55日目まで経口投与した．薬剤投与期間中は週1回血圧を測定した．56日目に心エコー，電気生理学的検査を行い，その後採血，組織学的分析を行った．

4．血圧測定および心エコー

血圧と脈拍の測定は，以前我々が報告した方法により，Tail-cuff方式自動血圧測定器（Softron社製BP-98）を用いて非侵襲的に，週1回行った[18)]．心エコー（ALOKA社製SSD-3500SV）は，2％イソフルレンで麻酔を導入した後，0.5％に減量し，8-14Hzプローベ（ALOKA社製ALOKA ProSound SSD-3500SV）を用い，以前我々が報告した方法で行った[18)]．拡張期左室径（LVDD），収縮期左室径（LVSD），心室中隔厚（IVS），左室後壁厚（PW），左室駆出率（LVEF），左房径（LA）を，左室長軸断面のM-mode画像で計測した．

5．電気生理学的検討

ラットを30mg/kgのペントバルビタール腹腔注射によって麻酔後，気管切開を行い，機械的人工呼吸管理下で電気生理学的検査を行った．21ゲージの電極を四肢に付け肢誘導を測定した．肢誘導体表面心電図は検査中，常時記録した．心房ペーシングおよび心内電位計測は，テトラポーラー

電極カテーテル（直径0.3mm, 電極間距離0.5mm, フクダ電子株式会社）を頚静脈から右心房へ挿入して行った．ペーシングにはCardiac stimulator BC-02（フクダ電子株式会社）を用いた．すべてのラットにおいてRR間隔，AV間隔，A wave duration，房室結節のWenckebach point（WBP）について計測した．A wave durationは心房内電位においてA waveの立ち上がりから基線に戻るまでの間隔を計測した．WBPは，右心房からの頻回刺激で，電導途絶をきたす最長のペーシング間隔をもって測定した．心房細動の誘発は，心房内電位の間隔が不定で体表面心電図のRR間隔が1秒以上不規則となるものとした．

心房細動の誘発は，1500bpmの頻回刺激を10秒，20秒，30秒の3回行った．各刺激は1分以上のインターバルをおいて3回行い，いずれかのペーシングで心房細動が誘発された場合，心房細動誘発例とした．

6．心重量および組織採取

すべてのラットは，電気生理学的検査の後，麻酔下で安楽死させ，体重および心重量を測定した．胸骨正中切開を行い，以前当科より報告した方法で心臓のMacroscopic scoreを測定した[16]．採血は下大静脈から行った．

7．組織病理学的検討

摘出した心臓は生理食塩水で洗浄した後，左室中部での横断面で標本を作成した．右心耳も横断面で標本を作成した．ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから5μmの切片を作成し，Hematoxylin-Eosin（HE）染色とMasson trichrome染色を行い，心房の細胞面積並びに線維化率を測定した．形態計測解析は，MacSCOPE version2.5（三谷商事株式会社）を用いて行った．心房の心筋細胞面積はHE染色切片を用い，核の横断像を持つ細胞を抽出し，1心房あたり250個測定した．線維化率はMasson trichrome染色切片を用いて全体面積に占める線維化の割合をパーセントで示した．

8．統計処理

統計分析にはunpaired Student t testまたは1-way ANOVA, Bonferroni multiple comparison testを用い，$P < 0.05$を統計学的有意差ありとした．すべての数値は平均±標準偏差で表記した．

結　果

実験1：EAM急性期および慢性期における心房細動誘発

1．病態

14日目と56日目での特徴について**表1**に示した．14日目では，正常群に比してEAM群の体重が有意に減少していた（$p < 0.05$）．心体重比はEAM群の方が大きい傾向にあった（$p = 0.1$）．Macroscopic scoreは正常群に比してEAM群で有意に高値だった（$p < 0.05$）．白血球数は正常群に比してEAM群で有意に上昇していた（$p < 0.05$）．56日目では，EAM群では正常群と比して心重量と心体重比が有意に増大し（$p < 0.01$），収縮期血圧は有意に低下していた（$p < 0.01$）．EAM群ではMacroscopic scoreは正常群に比して有意に高値だった（$p < 0.01$）が，白血球数は正常域まで改善していた．これらの結果は，以前我々が報告したEAMの自然歴に一致していた[19]．

2．心エコー

図1に14日目と56日目の心エコー図写真を示した．14日目では，EAM群では正常群に比してIVSとPWが有意に厚く，LVEFが有意に低下していた（$p < 0.01$, **表1**, **図1A and B**）．EAM群では正常群に比してLAが大きい傾向にあった（$p = 0.06$, **表1**, **図1E and F**）．56日目では，EAM群では正常群に比してLA, LVDD, LVSDが有意に拡大し，LVEFは低下していた（$p < 0.01$, **表1**, **図1C, D, G and H**）．

3．EAMモデルにおける電気生理学的検査及び心房細動誘発

14日目では，正常群，EAM群ともに心房細動は誘発されなかった（**表1**, **図2A and B**）．56日

表 1 Baseline characteristics on day 14 and day 56

	Day 14		Day 56	
	Control (N=7)	EAM (N=7)	Control (N=7)	EAM (N=7)
Hemodynamics				
BW (g)	271.3 ± 12.6	251.4 ± 7.0*	372.0 ± 18.7	350.2 ± 15.8
HW (g)	1.01 ± 0.06	1.14 ± 0.28	1.13 ± 0.05	1.38 ± 0.10‡
HW/BW (g/g ×1000)	3.70 ± 0.09	4.53 ± 1.07	3.03 ± 0.17	3.95 ± 0.37‡
SBP (mmHg)	111.8 ± 16.6	120.0 ± 11.2	106.8 ± 6.3	90.2 ± 4.0‡
Histopathology				
Macroscopic sore [a]	0 ± 0	1.6 ± 0.9*	0 ± 0	3 ± 0‡
Microscopic score [b]	0 ± 0	1.2 ± 0.4**		
Echocardiography				
LA (mm)	2.45 ± 0.24	2.94 ± 0.40	2.50 ± 0.34	3.56 ± 0.22‡
LVDD (mm)	5.63 ± 0.34	5.92 ± 0.40	6.26 ± 0.41	8.06 ± 0.43‡
LVSD (mm)	2.40 ± 0.16	3.40 ± 2.60**	2.68 ± 0.29	5.50 ± 0.48‡
LVEF (%)	91.3 ± 1.6	79.0 ± 3.6**	90.94 ± 1.58	65.56 ± 6.46‡
IVS (mm)	1.50 ± 0.08	1.80 ± 0.07**	1.58 ± 0.04	1.46 ± 0.05‡
PW (mm)	1.52 ± 0.05	1.76 ± 0.11**	1.62 ± 0.11	1.52 ± 0.04
Electrophysiology				
SCL (ms)	127.5 ± 2.9	136.6 ± 11.7	148.0 ± 10.4	140.0 ± 7.9
AV interval (ms)	45.0 ± 4.1	52.0 ± 5.7	45.0 ± 3.5	51.0 ± 5.5
A wave duration (ms)	30 ± 4.1	32.0 ± 4.5	38.0 ± 4.5	47.0 ± 6.7†
WBP (bpm)	675.0 ± 23.8	636.0 ± 70.9	652.0 ± 66.1	640.0 ± 27.4
AF	0/7	0/7	0/7	5/7‡
AF duration (sec)	-	-	-	22.5 ± 34.2
Hematology				
WBC (10^3/mm^3)	5125.0 ± 1938.0	11720.0 ± 4116.7*	5700.0 ± 400.0	7900.0 ± 1414.2

BW, body weight; HW, heart weight; HW/BW, ratio of heart weight to body weight; SBP, systolic blood pressure; LA, left atrial diameter; LVDD, left ventricular end diastolic diameter; LVSD, left ventricular end systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVS, diastolic intraventricular septum thickness; PW, diastolic posterior wall thickness; SCL, sinus cycle length; WBP, AV nodal Wenckebach point; AF, atrial fibrillation; WBC, white blood cell. Data are mean ± SD.

[a] 0, no inflammation; 1, presence of small discolored focus; 2, presence of multiple discolored foli; 3, diffuse discolored areas not exceeding a total of one-third of the cardiac surface; 4, diffuse discolored areas totaling more than one-third of the cardiac surface.

[b] 0, indicates no inflammation; 1, presence of few small lesions, not exceeding 0.25mm^2 in size; 2, presence of multiple small lesions or a few moderately sized lesions, not exceeding 6.25 mm^2; and 3, the presence of multiplemoderately sized lesions or larger lesions.

*: $p<0.05$ vs Control on day 14, **: $p<0.01$ vs Control on day 14

†: $p<0.05$ vs Control on day 56, ‡: $p<0.01$ vs Control on day 56

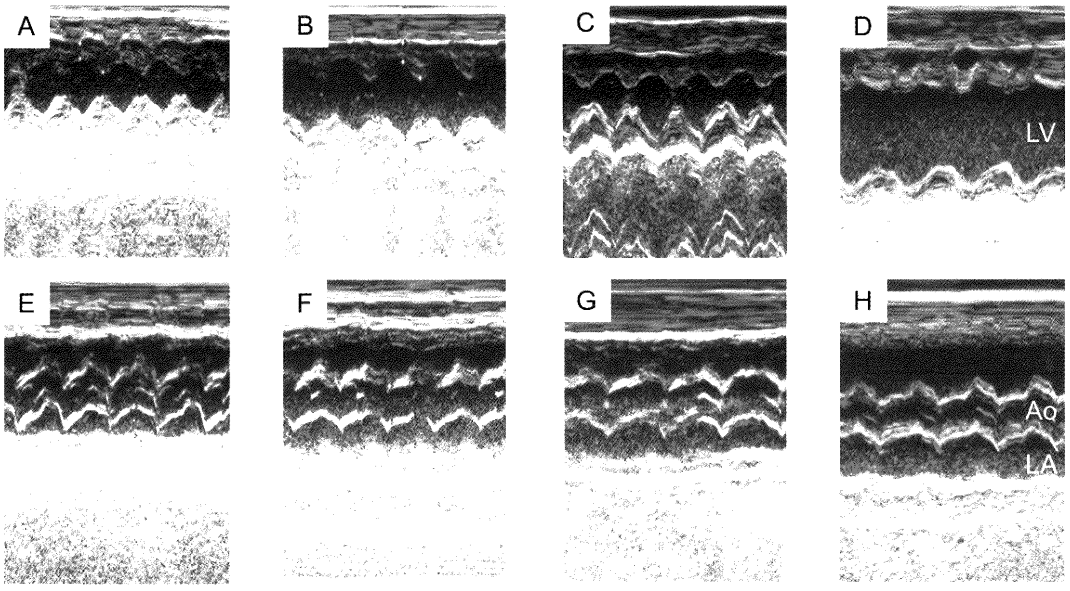


図1　14日目と56日目の心エコー図
A-Dに左心室長軸像M-mode図を，E-Hに左心房長軸像M-mode図を示す．A, Eは正常群14日目，B, FはEAM群14日目，C, Gは正常群56日目，D, HはEAM群56日目．LV, 左心室; Ao, 大動脈; LA, 左心房; RV, 右心室; RA, 右心房.

目では，EAM群では正常群に比してA wave durationが有意に延長していた（$p < 0.05$, **表1**）．さらにEAM群では7匹中5匹（71％）で心房細動が誘発され，心房細動持続時間は22.5+34.2秒だった．正常群では1匹も心房細動は誘発されなかった（$p < 0.01$, **表1**, **図2C and D**）．

4．病理学的検討

急性期および慢性期の典型的な心房筋標本を**図3**に示した．14日目では，EAM群の心筋で単核球や多核白血球，巨核球の浸潤を認めたが心房筋の肥大や間質の線維化は認めなかった（**図3B**）．56日目では，EAM群の心筋に炎症細胞浸潤は認めず，心房筋の肥大と間質線維化が顕著だった（**図3D and H**）．14日目では，心房筋面積や線維化率はEAM群と正常群との間に有意な差を認めなかった（**図3A, B, E, and F**）．EAM群56日目の心房筋面積は他の群に比して有意に拡大していた（$p < 0.01$, **図3C, D and I**）．EAM群56日目の心房線維化率も他の群に比して有意に増大していた（$p < 0.05$, **図3G, H and J**）．

実験2：EAM慢性期における心房細動誘発性に対するARBの効果

1．病態

56日目の特徴を**表2**に示した．Group EOとGroup EVの心体重比はGroup CO, Group CVに比して有意に増加していた（$p < 0.05$）．Group EOとGroup EVの間では心体重比に有意な差を認めなかった．Group EOとGroup EVの収縮期血圧は，全期間を通してGroup CO, Group CVよりも有意に低下していた（$p < 0.05$）．しかし，Group EOとGroup EVの間では経過中収縮期血圧に有意な差を認めなかった（**表3**）．

2．心エコー

EAMラットではオルメサルタン投与によりLA, LVDD, LVSDが有意に縮小し，LVEFは有意

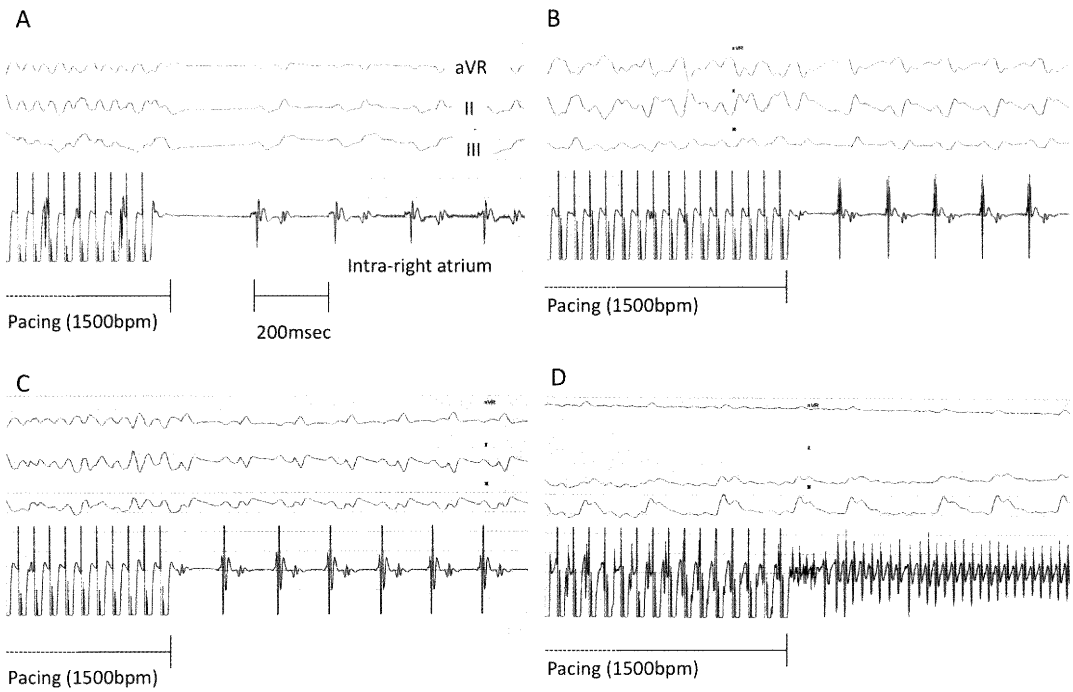


図 2　14 日目と 56 日目の心房ペーシング

14 日目と 56 日目に，心房細動誘発のため 1500ppm で心房ペーシングを行った心電図を示す．EAM 群 56 日目でのみ心房細動が誘発された．A は正常群 14 日目，B は EAM 群 14 日目，C は正常群 56 日目，D は EAM 群 56 日目．紙送り速度は 200mm/秒．

に改善した（$p < 0.01$）．Group EO の LA, LVDD は正常範囲まで回復した（**表 2**）．

3．電気生理学的検討及び心房細動誘発

Group EV の A wave duration は Group CV と比して有意に延長し（$p < 0.01$），その変化はオルメサルタン投与により改善を認めた（$p < 0.05$, **表 2**）．Group EV では 8 匹中 6 匹（75 %）で心房細動が誘発され，心房細動持続時間は 37.3 ± 32.3 秒だった．オルメサルタン投与により心房細動誘発は完全に抑制された（Group EO で 8 匹中 0 匹，$p < 0.01$ vs. Group EV, **表 2**, **図 4**）．

4．心房筋面積及び線維化率

典型的な心筋標本を**図 5** に示した．Group EO の心房筋面積，心房線維化率は Group EV と比して有意に縮小していた（$p < 0.01$，**図 5**）．

考　　察

今回の実験では，EAM 急性期には心房細動は誘発されず，EAM 慢性期では心房細動が高率に誘発された．組織学的には，EAM 慢性期では心房間質の線維化，心房筋の肥大を認めたが，EAM 急性期ではこれらの所見は認められなかった．ARB の長期投与によって，心房細動の誘発を抑制することができ，心筋炎後の心房間質の線維化と心房筋の肥大抑制を伴っていた．

炎症と心房細動

Frustasci らは，孤発性心房細動患者の心房生検組織において炎症浸潤や心筋壊死，線維化が存在

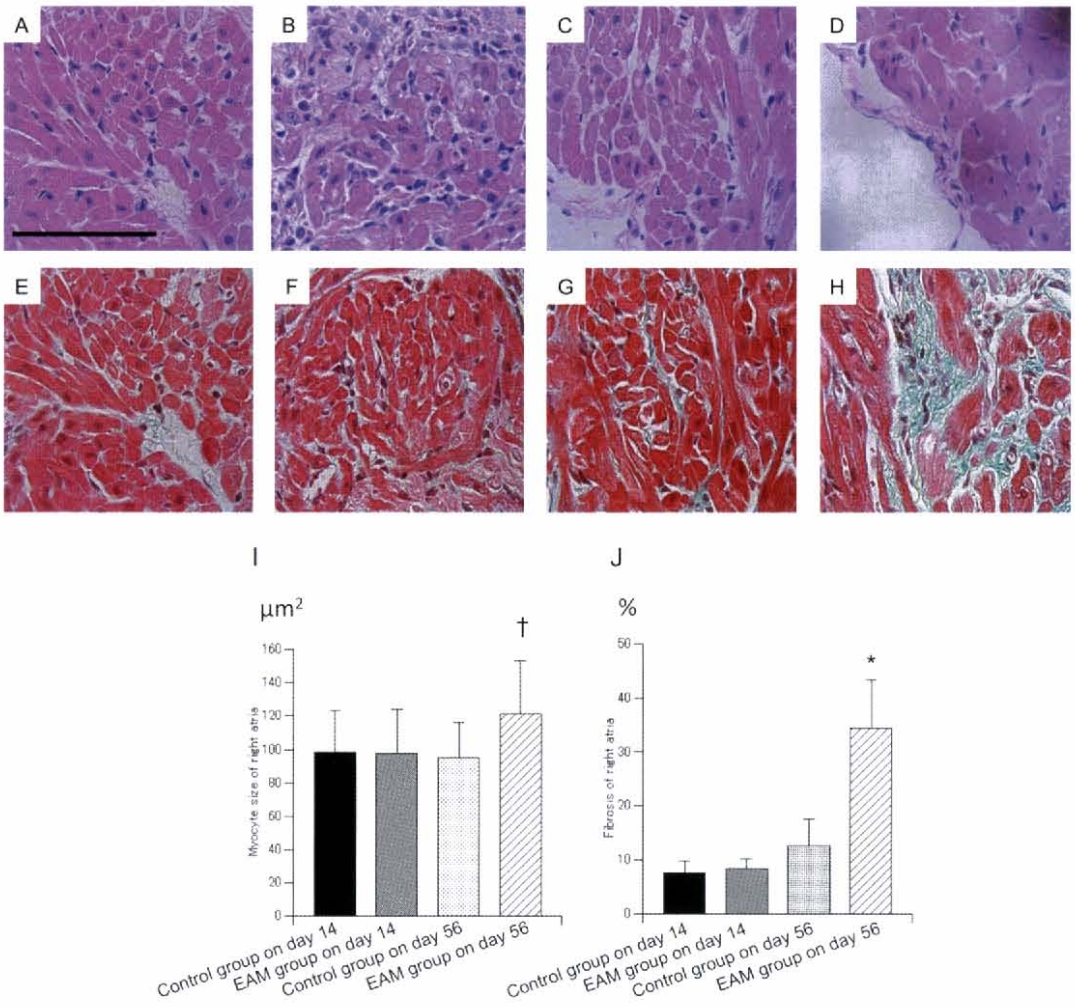


図3　心房病理組織図（× 1000）

A-D に Hematoxylin-Eosin 染色を，E-H に Masson trichrome 染色を示す．A，E は正常群 14 日目，B，F は EAM 群 14 日目，C，G は正常群 56 日目，D，H は EAM 群 56 日目．スケールバーは 100 μm．I に心房筋面積のグラフ，J に心房間質線維化率のグラフを示す．左から，正常群 14 日目，EAM 群 14 日目，正常群 56 日目，EAM 群 56 日目．*: $p < 0.05$ vs 正常群 14 日目，EAM 群 14 日目，正常群 56 日目．†: $p < 0.01$ vs 正常群 14 日目，EAM 群 14 日目，正常群 56 日目．誤差線は標準偏差を示す．

することを初めて報告した[13]．さらに最近，高感度 CRP 高値が洞調律患者における心房細動発症の独立した危険因子であることが報告されている[14)15)]．これらの知見は，炎症と心房細動形成の間に何らかの関係があることを示唆している[9)-12)]．さらに，心房細動の発症，維持において心房の器質的リモデリングおよび電気的リモデリングの役割が大きく，これらは炎症により引き起こされる[20)]．しかし，炎症と新規発症心房細動との因果関係についてはいまだ明らかではない．

表 2 The characteristics after drug treatment

	Group CV (N=8)	Group CO (N=8)	Group EV (N=8)	Group EO (N=8)
Hemodynamics				
BW (g)	372.7 ± 15.2 ** †	369.4 ± 14.9 ** †	347.9 ± 15.0	343.6 ± 12.2
HW (g)	1.14 ± 0.05 * ‡	1.08 ± 0.06 ** ‡	1.47 ± 0.19	1.34 ± 0.10
HW/BW (mg/g)	3.06 ± 0.17 ** ‡	2.93 ± 0.16 * ‡	4.25 ± 0.60	3.90 ± 0.31
SBP (mmHg)	107.0 ± 4.5 †	105.0 ± 5.8 †	89.5 ± 8.5	94.0 ± 12.8
Histopathology				
Macroscopic sore[a]	0 ± 0 ** ‡	0 ± 0 ** ‡	3 ± 0	2.8 ± 0.5
Echocardiography				
LA (mm)	2.41 ± 0.33 ‡	2.43 ± 0.22 ‡	3.69 ± 0.29 **	2.56 ± 0.27 ‡
LVDD (mm)	6.13 ± 0.50 ‡	6.03 ± 0.38 ‡	8.03 ± 0.36 **	6.73 ± 0.74 ‡
LVSD (mm)	2.64 ± 0.36 ** ‡	2.64 ± 0.41 ** ‡	5.49 ± 0.42 **	3.81 ± 0.89 ‡
LVEF (%)	90.8 ± 2.0 ** ‡	90.5 ± 3.0 ** ‡	65.2 ± 6.3 **	79.5 ± 8.4 ‡
IVS (mm)	1.57 ± 0.05	1.58 ± 0.07	1.53 ± 0.14	1.61 ± 0.10
PW (mm)	1.60 ± 0.08	1.64 ± 0.09	1.59 ± 0.12	1.65 ± 0.09
Electrophysiology				
SCL (ms)	150.0 ± 11.7	163.1 ± 25.2	142.9 ± 8.6	146.9 ± 10.3
AV interval (ms)	44.0 ± 2.2	45.6 ± 3.2	49.3 ± 6.7	48.1 ± 4.6
A wave duration (ms)	37.0 ± 5.7 ‡	37.5 ± 7.1 ‡	45.0 ± 7.1 *	38.1 ± 3.75 †
WBP (bpm)	660.0 ± 60.4	632.5 ± 40.3	636.7 ± 25.8	632.5 ± 44.3
AF	0/8 ‡	0/8 ‡	6/8 **	0/8 ‡
AF duration (sec)	-	-	37.3 ± 32.3	-
Hematology				
WBC (10^3/mm^3)	5840.0 ± 1011.4**‡	5483.3 ± 526.9**‡	8000.0 ±1014.9**	10966.6 ± 1331.6 ‡

BW, body weight; HW, heart weight; HW/BW, ratio of heart weight to body weight; SBP, systolic blood pressure; LA, left atrial diameter; LVDD, left ventricular end diastolic diameter; LVSD, left ventricular end systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; IVS, diastolic intraventricular septum thickness; PW, diastolic posterior wall thickness; SCL, sinus cycle length; WBP, AV nodal Wenckebach point; AF, atrial fibrillation; WBC, white blood cell. Data are mean ± SD.

[a] 0, no inflammation; 1, presence of small discolored focus; 2, presence of multiple discolored foli; 3, diffuse discolored areas not exceeding a total of one-third of the cardiac surface; 4, diffuse discolored areas totaling more than one-third of the cardiac surface.

*: $p<0.05$ vs Group EO, **: $p<0.01$ vs Group EO

†: $p<0.05$ vs Group EV, ‡: $p<0.01$ vs Group EV

表3　Time course of SBP

	Group CV (N=8)	Group CO (N=8)	Group EV (N=8)	Group EO (N=8)
SBP (mmHg)				
Day 28	103.8 ± 4.2* †	109.5 ± 2.9** †	95.3 ± 8.0	93.0 ± 6.0
Day 35	104.1 ± 5.9* ‡	103.5 ± 3.5* ‡	92.1 ± 4.8	94.3 ± 2.4
Day 42	103.2 ± 4.6* ‡	103.2 ± 4.4* ‡	90.1 ± 4.4	93.5 ± 5.5
Day 49	107.2 ± 7.1†	105.5 ± 9.5†	95.3 ± 6.8	95.3 ± 7.6
Day 56	107.0 ± 4.5 †	105.0 ± 5.8 †	89.5 ± 8.5	94.0 ± 12.8

SBP, systolic blood pressure. Data are mean ± SD.
*: p<0.05 vs Group EO, **: p<0.01 vs Group EO
†: p<0.05 vs Group EV, ‡: p<0.01 vs Group EV

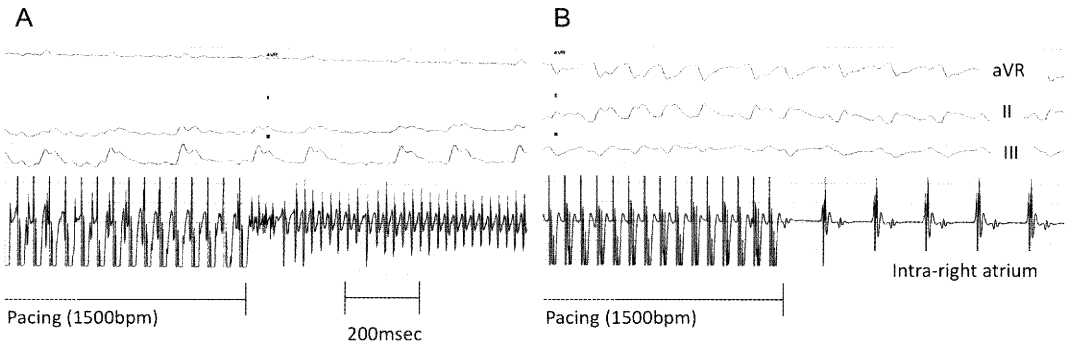


図4　オルメサルタン投与/未投与での心房ペーシング
56日目に，心房細動誘発のため1500ppmで心房ペーシングを行った心電図を示す．Group EVでは心房細動が誘発されたが，Group EOでは心房細動は誘発されなかった．Aは Group EV，Bは Group EO．紙送り速度は200mm/秒．

急性炎症と心房細動

Bruinsらは，心手術後の患者においてCRPが高い症例で心房細動の合併が多いことを報告した[21]．これは，炎症が心房細動発症の一因になっていることを示唆している．今回我々の実験では，EAM急性期では心房細動は誘発されず，心筋の急性炎症のみでは心房細動の誘発性が増加しないことが示唆された．EAM感作14日目では，心体重比やエコーでのLA径が増大している傾向にあったが，これは心筋炎急性期の血行動態や心筋への炎症細胞浸潤と心筋間質の浮腫を反映していると考えられ，心筋細胞の肥大や間質線維化といった器質的リモデリングは認めなかった．これまでの報告には，心室の電気的リモデリングは心筋炎慢性期よりも急性期で顕著であるとするものがあるが[22]，今回の実験では急性期の炎症のみでは心房細動誘発性を増加させないと考えられた．さらに，我々は全身の炎症亢進状態が心房細動誘発性を増加させるかについてLPSをラットに投与し検討を行っているが，LPS投与急性期（投与後

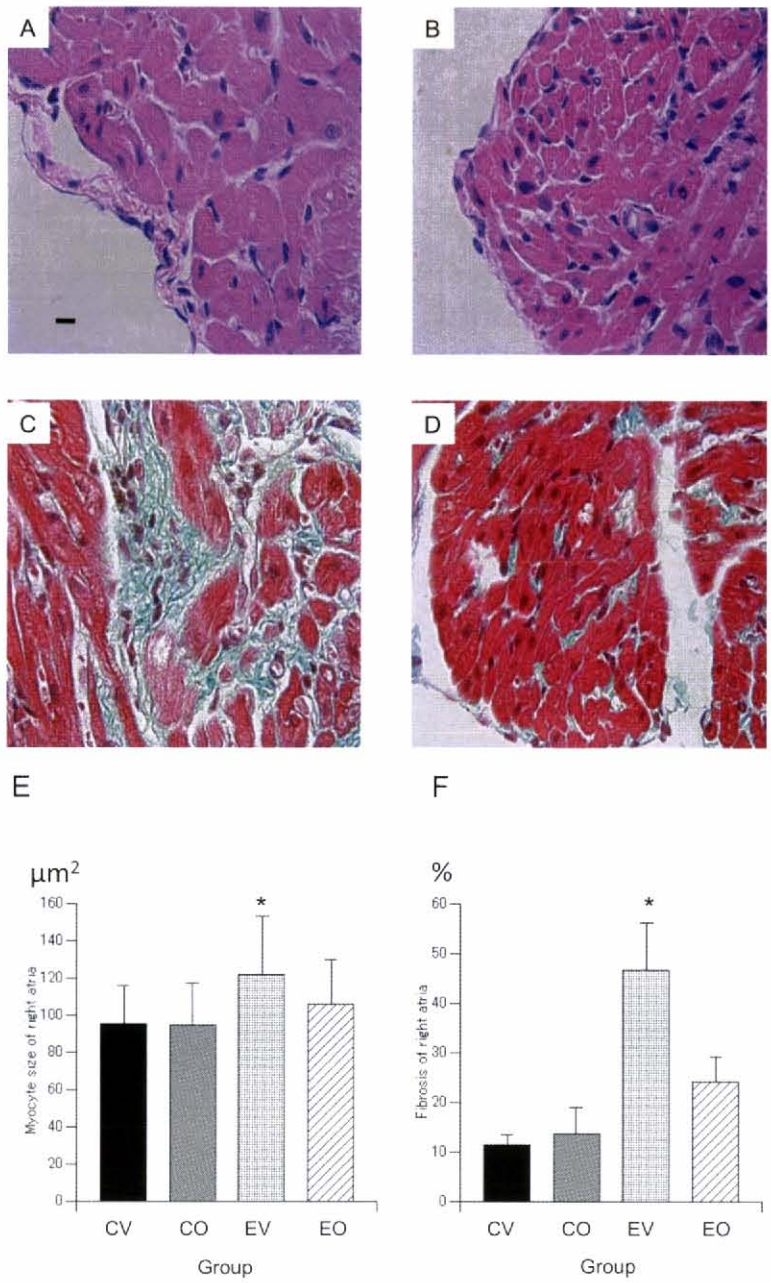


図 5　心房病理組織図（× 1000）

A は Group EV の Hematoxylin - Eosin 染色．B は Group EO の Hematoxylin - Eosin 染色．C は Group EV の Masson trichrome 染色．D は Group EO の Masson trichrome 染色．スケールバーは 10 μm．

E に心房筋面積のグラフ，F に心房間質線維化率のグラフを示す．左から，Group CV，Group CO，Group EV，Group EO．*: $p < 0.05$ vs CV, CO, EO．誤差線は標準偏差を示す．

2-6時間）に，心房細動発症への関与が示唆されているギャップ結合が変化していたものの心房細動は誘発されなかった（データ未提示）．以上より，心筋局所の急性炎症および全身性急性炎症それ自身は，心房細動の誘発性を増加しないことが示唆された．

慢性炎症と心房細動，ARB

今回の実験においてEAM慢性期では，実験1の7匹中5匹（71％）に，実験2の8匹中6匹（75％）に心房細動が誘発された（全体では15匹中11匹，73％）．電気生理学的検査において，無治療のEAM群ではA wave durationの延長を認めた．これまでの報告でも，A wave durationの延長が心房細動の易誘発性に関連しているといわれており，今回の実験とも矛盾しない[23]．心房細動が持続すると心房の器質的リモデリングをきたすことが知られている[24]．今回の実験により，EAM慢性期には心房の著明な線維化と心房筋の肥大を認め，心房細動が高率に誘発されることが確認された．この結果は，持続する炎症と心機能低下による心房負荷によって心房の器質的リモデリングが生じ，それが心房細動の誘発性に重要な役割を果たしていることを示している．

高血圧症例における心房細動の新規発症に予防にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やARBが有効である[25]．これは，心房細動発症におけるレニン・アンギオテンシン系の重要性を示唆するものである．ACEIやARBが不整脈を抑制するメカニズムとして，壁応力の減少，間質線維化の減少，イオンチャネルや自律神経の制御，酸化ストレスや炎症の抑制などが関与している[9]．心筋炎マウスにARBを投与することにより，心筋でのINF-γやFasL，iNOSなどの発現が低下したとする報告があり，ARBによって炎症を抑制している可能性が考えられる[26]．今回の実験で，ARBは炎症性心疾患に基づく心房細動の誘発も抑制する可能性が示された．

EAMはその慢性期において，心拡大，びまん性の心筋線維化，心筋細胞肥大といった，ヒトの拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy: DCM）に類似した病態を示す[17]．これまでに，DCM患者の27％に心房細動が合併するという報告があり，DCM患者に発症する心房細動の一部は心房の器質的リモデリングがその原因であると考えられている[27][28]．今回の実験によって，EAMでも器質的リモデリングに伴い心房細動が発症または誘発され，ARB投与により器質的リモデリングの抑制を介して心房細動の新規発症を抑制できることを示唆している．

本モデルでは炎症と心不全の進行の一方または両方が心房の器質的リモデリングに寄与している可能性があり，両方の役割を区別できない．しかし，心房細動の誘発性を増加させる因子には，血行動態や神経体液因子の関与も同時にみられることから，各々の要因を単独に取り上げる意義は実際的ではないと思われる．また，今回の実験は心房細動の誘発性の検討であり，自然発症の心房細動に関しては検討していない．これはより長期的な実験が必要と考える．

結　　語

EAMの急性期には心房細動は誘発されず，心房筋肥大と間質の線維化がみられる慢性期に心房細動が誘発された．さらにARBの使用により慢性期の心房細動誘発は抑制された．EAMにおける炎症と心房器質的リモデリングの心房細動誘発性における役割を示し，ARBの有用性が示唆された．

謝　辞

本研究のご指導及び論文の御校閲を賜りました新潟大学医歯学総合病院循環器分野，相澤義房教授，小玉誠准教授，また実験の遂行にあたり直接ご指導いただいた伊藤正洋先生に深謝いたします．

文　　献

1）Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA and Benjamin EJ: Lifetime

risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 110: 1042 - 1046, 2004.
2) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB and Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 98: 946 - 952, 1998.
3) Stewart S, Hart CL, Hole DJ and McMurray JJ: A population - based study of the long - term risks associated with atrial fibrillation: 20 - year follow - up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 113: 359 - 364, 2002.
4) Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke 22: 983 - 988, 1991.
5) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 306: 1018 - 1022, 1982.
6) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ and Levy D: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population--based estimates. Am J Cardiol 82: 2N - 9N, 1998.
7) Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ and Levy D: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 89: 724 - 730, 1994.
8) Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD and Rautaharju PM: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 96: 2455 - 2461, 1997.
9) Engelmann MD and Svendsen JH: Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. Eur Heart J 26: 2083 - 2092, 2005.
10) Issac TT, Dokainish H and Lakkis NM: Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. J Am Coll Cardiol 50: 2021 - 2028, 2007.
11) Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L and Van Gelder IC: New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not - so - lone atrial fibrillation'. Europace 10: 668 - 673, 2008.
12) Boos CJ and Lip GY: Inflammation and atrial fibrillation: cause or effect? Heart 94: 133 - 134, 2008.
13) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA and Maseri A: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 96: 1180 - 1184, 1997.
14) Aviles RJ, Martin DO, Apperson - Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS and Chung MK: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 108: 3006 - 3110, 2003.
15) Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GF, van Gilst WH and van Veldhuisen DJ: C - reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. Int J Cardiol 98: 73 - 77, 2005.
16) Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, Masani F, Izumi T and Shibata A: A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by immunization with cardiac myosin fraction. Clin Immunol Immunopathol 57: 250 - 262, 1990.
17) Kodama M, Hanawa H, Saeki M, Hosono H, Inomata T, Suzuki K and Shibata A: Rat dilated cardiomyopathy after autoimmune giant cell myocarditis. Circ Res 75: 278 - 284, 1994.
18) Mitsuma W, Ito M, Kodama M, Fuse K, Okamura K, Minagawa S, Kato K, Hanawa H, Toba K, Nakazawa M and Aizawa Y: Cardioprotective effects of recombinant human erythropoietin in rats with experimental autoimmune myocarditis. Biochem Biophys Res Commun 344: 987 - 994, 2006.
19) Hirono S, Islam MO, Nakazawa M, Yoshida Y, Kodama M, Shibata A, Izumi T and Imai S: Expression of inducible nitric oxide synthase in rat experimental autoimmune myocarditis with special reference to changes in cardiac hemodynamics. Circ Res 80: 11 - 20, 1997.
20) Nattel S, Shiroshita - Takeshita A, Brundel BJ and Rivard L: Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. Prog Cardiovasc Dis 48: 9 - 28, 2005.
21) Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP,

Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, Wildevuur CR, Eijsman L, Trouwborst A and Hack CE: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C - reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 96: 3542 - 3548, 1997.

22) Wakisaka Y, Niwano S, Niwano H, Saito J, Yoshida T, Hirasawa S, Kawada H and Izumi T: Structural and electrical ventricular remodeling in rat acute myocarditis and subsequent heart failure. Cardiovasc Res 63: 689 - 699, 2004.

23) Stafford PJ, Turner I and Vincent R: Quantitative analysis of signal - averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 68: 751 - 755, 1991.

24) Goette A and Lendeckel U: Nonchannel drug targets in atrial fibrillation. Pharmacol Ther 102: 17 - 36, 2004.

25) Ehrlich JR, Hohnloser SH and Nattel S: Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 27: 512 - 518, 2006.

26) Seko Y: Effect of the angiotensin Ⅱ receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. Clinical Science 110: 379 - 386, 2002.

27) Levy S: Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. Anadolu Kardiyol Derg 2: 55 - 60, 2002.

28) Parthenakis FI, Patrianakos AP, Skalidis EI, Diakakis GF, Zacharis EA, Chlouverakis G, Karalis IK and Vardas PE: Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non - ischemic dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 118: 206 - 214, 2007.

（平成20年12月19日受付）