

心房細動

Atrial Fibrillation

第719回新潟医学会

日時 平成28年11月19日(土)午後1時30分から
会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 南野 徹教授(循環器内科学)
演者 飯嶋賢一(循環器内科学), 八木原伸江(高次救命災害治療センター)
佐藤光希(循環器内科学), 和泉大輔(循環器内科学)

1 心房細動の病態

飯嶋 賢一
新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科学

Pathophysiology of Atrial Fibrillation

Kenichi IJIMA

*Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

心房細動は不整脈疾患の中でも患者数が多く、いわゆる common disease の一つである。人口の高齢化や生活習慣の変化などにより、患者数はさらに増加傾向にあることが示されている。心房細動は心機能の低下を惹起し、今後我が国において急激に患者数が増加すると予測されている心不全の原因となるほか、心房内に形成された血栓による脳梗塞(心原性脳塞栓症)の危険性も高める。心原性脳塞栓症は他の病型の脳梗塞と比し、死亡を含む重篤な症状や後遺症を

Reprint requests to: Kenichi IJIMA
Department of Cardiovascular Biology and
Medicine, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-754 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科学

飯嶋賢一

来たすことが知られており、心不全などと同様に、今後克服されるべき重要な医学的課題の一つと考えられる。

近年、心房細動の病態の解明が進み、心房内に複数生じた興奮のリエントリーが心房細動の発生、維持に重要であることが明らかとなってきた。また、そのリエントリーを生じさせる基盤として、心房筋の線維化や肥大などの「不整脈器質」の存在が重要視されている。心房筋の線維化や肥大は、動脈硬化の危険因子として知られる高血圧症や糖尿病などにより促進される。このことは、心房細動にも生活習慣病の側面があることを物語っている。また、心房細動発症の引き金として、肺静脈から生じる心房性期外収縮が重要であることも明らかとなり、これまでは薬物による治療が中心であった心房細動治療に、カテーテルアブレーション治療が導入されるきっかけとなった。心原性脳塞栓症の予防では長くワルファリンが用いられてきたが、2011年以降、直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）が複数承認され、より有効で安全な脳塞栓症予防の可能性が出てきている。

心房細動の疫学、病態生理を中心に述べ、近年急激に進歩を見せる心房細動治療についても概説した。

キーワード：心房細動、不整脈器質、リズムコントロール、心房細動アブレーション、レートコントロール、抗凝固療法

はじめに

心房細動治療の歴史は長く、1827年にはジギタリスの心房細動への効果が報告されている。1950年以降、抗不整脈薬やワルファリンなどの現在も使用されている薬物が使用可能となり、一定の効果を上げてきた。2000年代に入り、心房細動の病態の理解が急速に進むのに合わせ、心房細動のアブレーション治療や直接型凝固阻害薬などの新たな心房細動治療が開発され、より安全で積極的な治療が可能となっている。

本稿では心房細動の疫学、病態生理を中心に述べ、近年急激な進歩を見せる心房細動治療についても概説する。

心房細動の疫学

心房細動は加齢とともに有病率が上昇していくことが知られている。これまでの報告では40歳頃から患者が見られるようになり、80歳台では約10%程度が心房細動を有していることが明らかにされている¹⁾。近年の人口の高齢化に伴い、心房細動患者も増加傾向にあり、わが国でも2050

年には心房細動患者が100万人を上回ると推定されている²⁾。そのため、心房細動は数ある不整脈疾患の中でも特に患者数の多い疾患で、いわゆるcommon diseaseの一つと言える。日本循環器学会による疫学調査では、心房細動の有病率には地域差が存在することが示唆されており、新潟県では特に男性において、心房細動の有病率が国内の平均と比し高いことが示されている。

心房細動の危険因子として、従来からの心臓弁膜症（特に僧帽弁疾患）に加え、加齢・糖尿病・高血圧症などが明らかにされており³⁾、動脈硬化性疾患と共通の危険因子を有していることが分かる。すわなち、心房細動も生活習慣病としての側面を持つと考えられる。

心房細動の病態生理

心房細動は心房内に形成された「不整脈器質」に心房性期外収縮などの引き金（トリガー）が加わることで発生し、維持されると考えられている。不整脈器質として重要とされているのは、心房組織の線維化や自律神経分布のばらつきなどが主なもので、前述の危険因子はこれら不整脈器質の形

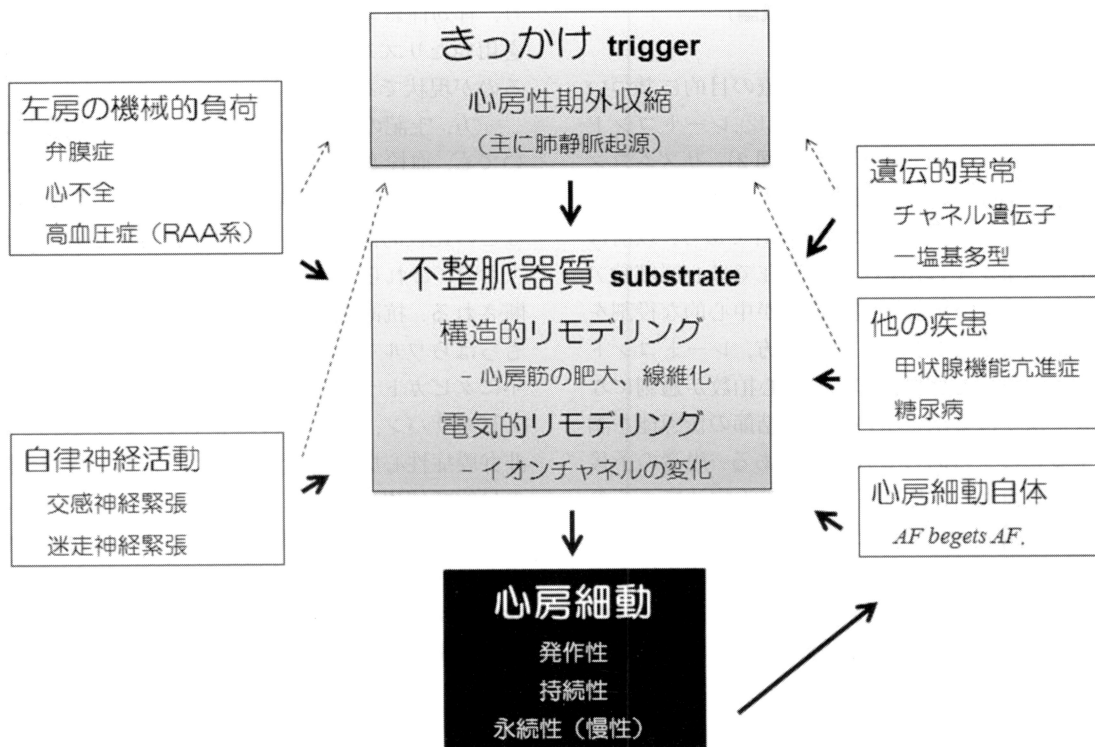


図1 心房細動の発生と維持

種々の要因で形成された心房内の不整脈器質に、きっかけとして心房性期外収縮が加わることで心房細動が発生する。心房細動そのものも心房細動の原因となる。

成を助長することで心房細動の発症を促進すると考えられている⁴⁾⁵⁾。さらに心房細動自体が心房細動の器質形成に働き、「心房細動が心房細動を惹起する (AF begets AF.)」とも考えられている (図1)。

心房細動中の心房内では細かく分裂した複数の興奮波面が存在し、これらが不規則に移動し、さらに分裂や融合を繰り返すことで、「細動」様の興奮が維持される。不整脈器質は主に興奮波の分裂を促進し、細動の維持に寄与すると考えられるが、この際に重要なのは、心筋の線維化などによる興奮伝導速度や心筋不応期のばらつきである⁶⁾。近年、心房細動の器質が形成されるような病態を「心房心筋症」として体系的に捉え、包括的な心房細動治療に結びつけようとする試みも始まって

いる⁷⁾。

一方、大部分の心房細動が肺静脈内の心筋を起源とする心房性期外収縮が引き金となって発生することが明らかになったことも近年の大きな発見の一つであり⁸⁾、これにより心房細動のアブレーション治療への道が開かれた。

臨床的な側面での心房細動の問題点としては、動悸や運動耐用量低下などの自覚症状に加え、心房のポンプ機能の喪失や左室の前負荷減少による心拍出量の低下、左房内の血流うっ滞により生じる左房内血栓に起因する血栓塞栓症などが挙げられる。近年、心房細動のアブレーション治療や新規抗凝固薬など、心房細動領域での治療の進歩は著しく、これらの臨床的問題点に対して、より効果的で安全な対処が可能となって来ている。

心房細動の治療（概論）

心房細動治療は従来、その治療の目的に基づいて①.リズムコントロール治療と②.レートコントロール治療に大別されてきた（図2）。リズムコントロール治療は、心房細動を停止させ洞調律を維持することを目的とした治療方針であり、以前は抗不整脈薬が主に用いられ、現在では心房細動アブレーション（肺静脈隔離術）が中心的な役割を担うようになって来ている。一方、レートコントロール治療は心房細動のまま、心拍数が過剰にならないように薬剤を用いて房室結節の伝導能を調整することを目的とした治療である。患者の予後などの観点から、どちらが優れた治療法であるのかは長年議論されてきたが、2002年に発表されたAFFIRM studyでは、双方の治療における死亡率に有意差は見られなかった⁹⁾。しかし、現在は心房細動アブレーションの手技が確立されつつあ

り、有効性および安全性が高まるにつれて、本法を用いたリズムコントロールが盛んに行われているのが現状である。

一方、上記のいずれの治療方針をとる場合においても、血栓塞栓症の予防としての抗凝固療法は極めて重要である。現在ではCHADSスコア¹⁰⁾などの比較的簡便なリスク評価の方法が確立されており、これらに基づき抗凝固療法の必要性が判断される。抗凝固療法に際しては50年以上の間、もっぱらワルファリンが用いられてきたが、2011年にダビガトラン、2012年にリバーロキサバンとアピキサバン、2014年にエドキサバンがそれぞれ非弁膜症性心房細動症例における血栓塞栓症予防の目的で使用可能となった。これらはトロンビンや活性型第X因子を直接阻害することで抗凝固作用を発揮し、現在ではDOAC（Direct oral anticoagulants）と呼ばれ、ワルファリンと非劣性の抗凝固作用が示されており、抗凝固療法の代表的な

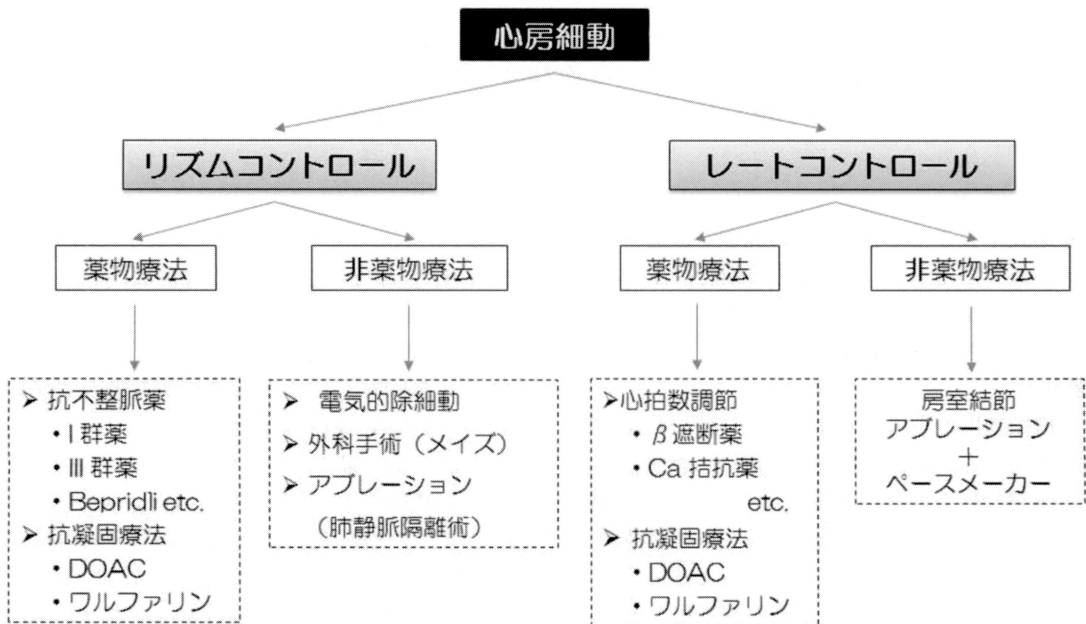


図2 心房細動の治療

心房細動の治療はリズムコントロールとレートコントロールの二つの方針に大別され、それぞれに薬物療法、非薬物療法がある。いずれの方針をとる場合でも、一定以上のリスクのある症例における抗凝固療法は重要である。

副作用である出血性合併症も同等ないしは少ないことも明らかにされている¹¹⁾。さらにワルファリンと比して、食事制限が不要であることや薬剤相互作用が少ないこと、効果のモニタリングの必要性が低いことなどから、使用が拡大している。

ま と め

心房細動は、加齢や生活習慣病などの関与で形成された不整脈器質を背景として発生し、高齢化や生活様式の変化などに伴い、今後も患者数が増加していくことが予想されている。近年、病態の解明とともに、心房細動アブレーションや直接型経口抗凝固薬などの新しい治療が次々に広まっている。今後もさらに有効性や安全性の高い治療法や薬剤、治療機器の開発が続くことが期待され、これらを適切に使用して up to date な心房細動診療を目指すことが重要と考えられる。

引用文献

- 1) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R and Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 155: 469 - 473, 1995.
- 2) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I and Kamakura S: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 137: 102 - 107, 2009.
- 3) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ and Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population - based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840 - 844, 1994.
- 4) Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Tsuneda T, Sagara K, Takamura M, Kaneko S, Aizawa T and Fu LT: AGEs - RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19: 415 - 420, 2008.
- 5) Otake H, Suzuki H, Honda T and Maruyama Y: Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J.* 50: 627 - 641, 2009.
- 6) Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, Garfinkel A and Karma A: The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation.* 112: 1232 - 1240, 2005.
- 7) Goette A, et al: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 18: 1455 - 1490, 2016.
- 8) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P and Clémenty J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 339: 659 - 666, 1998.
- 9) 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.* 347: 1825 - 1833, 2002.
- 10) Gage BF1, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW and Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 285: 2864 - 2870, 2001.
- 11) Gómez - Outes A, Terleira - Fernández AI, Calvo - Rojas G, Suárez - Gea ML and Vargas - Castrillón E: Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta - Analysis of Subgroups. *Thrombosis.* 2013: 640723, 2013.