心房細動は炎症性疾患か？

Is atrial fibrillation an inflammatory disease?

山下武志*

《Abstract》

心房細動(AF)を心臓電気生理学領域の疾患(機能異常)と捉える現在の抗不整脈薬治療では、予後改善効果をほとんど得られないことが、各国の大規模臨床試験結果から明らかになってきた。AFもほかの疾患同様、炎症といった構造異常の視点から考える必要がある。実際、開心術を受けたAF患者の左心耳組織には炎症が認められ、特に成熟マクロファージは心筋中央部、しかも慢性AFで多いことから、心内膜内皮障害が起点となり、細胞接着因子などを介してマクロファージが心筋内に浸潤・遊走し、構造異常を起こしていると考えられる。その過程で炎症性サイトカインの放出が関与している可能性が高い。炎症はAFの原因なのか結果なのかは、まだ明らかではない。しかし、今やAFという疾患のコンセプトを再考し、AFを炎症による構造の異常と捉えるべき新しい時代が到来している。

I. はじめに

我が国および欧米において、心房細動(AF)に対する抗不整脈薬の大規模臨床試験結果が、すべて予後改善効果に疑問を投げかけるものだったことは記憶に新しい。この事実は、抗不整脈薬はQOL向上には有効だが、真の治療法とはなり得ないことを示唆しており、「イオンチャンネル至上主義」ともいえるこれまでのAF治療の歴史を反省するきっかけともなった。では、イオンチャンネルという舞台を離れたときに、われわれはAFをどのような視点から捉えればよいのだろうか。本稿では、AFが電気現象の異常から免疫学的異常へとパラダイムシフトが起こりつつあることを示すわれわれの研究結果を提示する。

II. Sicilian Gambit tableの限界

AFは心臓電気生理学領域の疾患であると一般に考えられている。つまり、AFは機能異常の疾患であり、その機能はイオンチャンネルによって規定される。現在、AFに対する薬剤選択の際は、抗不整脈薬をイオン

チャンネル、ポンプ、受容体への作用で分類するSicilian Gambit tableが使用されているが、それによって患者の予後は改善したのだろうか。抗不整脈薬の長期効果を調査した当施設のデータでは、同剤で洞調律を維持していた発作性AF患者も、年間5.5%ずつ効かなくなり、20年後には約90%の患者が慢性化した¹⁾。また、我が国の大規模臨床試験J-RHYTHMでは、洞調律が維持されたAF患者も、経年的な洞調律の維持低下が認められた²⁾。これらの事実は、これまでのAFの疾患コンセプト自体が誤りであった可能性を示唆している。

どの内科疾患であっても、機能の異常より、むしろ重要なのは、炎症、腫瘍という二つの現象で説明される構造の異常である。

III. 心房細動と炎症

構造異常という観点でみると、AFは炎症によって説明付けられる疾患である。実際、AFと炎症の関連を示すデータは多い。たとえば、発作性・持続性AF患者の炎症マーカー〔C反応性蛋白(CRP)〕は対照群より有意に高く、持続性AF患者のほうが発作性AF患者

*財団法人心臓血管研究所(〒106-0032 東京都港区六本木7-3-10)

Takeshi Yamashita

● **Keywords** ; 機能異常, 構造異常, 炎症, マクロファージスカベンジャー受容体, サイトカイン, 細胞接着因子

図1 心房筋に存在する免疫細胞

図2 心房筋におけるマクロファージの遊走

より有意に高値だったとの報告がある³⁾。また、米国の一般住民を対象とした調査から、CRP高値の人は低値の人よりAFの新規発症率が有意に高いことが確認されている⁴⁾。さらに除細動で洞調律に回復した患者のAF再発予防に対し、炎症を強力に抑えるステロイドが著明な有効性を示したとの報告もある⁵⁾。

炎症はAFによる脳梗塞リスクとも関連する。SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) 脳梗塞リスク分類でAF患者を層別化すると、高リスク群のCRP値は中・低リスク群より有意に高く、中リスク群は低リスク群より有意に高いことが示されている⁶⁾。

IV. 心房組織における炎症性因子の発現

このように、AFの新規発症、維持、そして重大な合併症である脳梗塞のすべてが炎症と関係していると考えられる。しかし、①炎症は心房自体に生じているのか？ ②炎症はAFの原因か結果か？ という二つの大きな問いに対する答えは得られていない。

そこでわれわれは、炎症が心房で起こっているかどうかを確認するため、開心術を行ったAF患者16例(発作性AF 5例、慢性AF 11例)の左心耳から組織片を採取し、組織の線維化、免疫細胞の浸潤、免疫学的活性を観察し、抗原発現率をELISA分析で定量した。その結果、線維化は発作性・慢性AFともに認められ、その程度は慢性AFでより顕著だった(図1左)。白血球抗原のUCHL-1は心内膜側で強く発現しており(図1中)、そのほとんどがCD68(マクロファージのマーカー)であった(図1右)。さらに、炎症を示唆する活性

化マクロファージのマーカーであるヒト白血球抗原HLA-DRβの発現も観察された(図2左)。これらの所見は、いずれも発作性AFより慢性AFで顕著であった。続いて、やはり炎症マーカーとなるT細胞を観察したところ、T細胞特異的表面糖蛋白のCD3、CD8は、発作性AFではほとんど発現しなかったのに対し、慢性AFではどちらも心内膜側で多く発現しており、T細胞の浸潤が確認された。

さらに、主に心筋側で、成熟マクロファージのマーカーであるマクロファージスカベンジャー受容体(MSR)の発現がみられ(図2右)、マクロファージは心内膜側から心筋中央部に向かって移動していることが示唆された。免疫蛍光法で詳しく調べると、心内膜側ではMSRの発現がCD68と一致しない部分があり、未熟なマクロファージが存在すると考えられた(図3上)。一方、心筋側では両者の発現はほぼ一致しており(図3下)、心筋中央部のマクロファージは成熟していると推測された。つまり、心内膜側から進入したマクロファージは、心筋中央部に遊走しながら成熟していると考えられる。

次に、マクロファージがどのような役割を果たしているかだが、免疫蛍光法での検討から、マクロファージは形質転換増殖因子(TGF)-βやインターロイキン-6とともに心房筋内を移動していることがわかった。これらのサイトカインにより、心房の構造異常が惹起されることが示唆される。また、マクロファージの心内膜への進入には、細胞接着分子も関与していると考えられる。われわれの検討では、心内膜では細胞接着分子

図3
マクロファージスカベンジャー受容体 (MSR) の発現 (免疫蛍光法)
DAPI : 4'6-diamidino-2-phenylindole

の ICAM-1, VCAM-1, および単球走化性促進因子の MCP-1 の発現が認められ, 特に慢性 AF では MCP-1 の発現が発作性 AF よりも有意に増加していた。

以上, われわれは AF 患者の心房で炎症が生じていることを確認した。心内膜内皮機能障害は, MCP-1 などを発現し, マクロファージを心房組織に進入させる。また, 心内膜内皮機能障害があると, その部位に von Willebrand 因子の出現と内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の減少が起こり, 血栓が形成されるとの報告もある⁷⁾。一方, AF そのものによっても心内膜内皮機能障害は生じる^{8), 9)}。炎症が AF の原因なのか結果なのかを知るにはさらなる検討が必要だが, AF が炎症と深く関連していることは確かである。

V. ま と め

現在の AF 治療の考え方は, AF トリガーと AF 基質をターゲットとして抗不整脈薬を選択する Sicilian Gambit table が基本となっている。われわれはこのような機能異常のみに対する治療の限界を知ったうえで, 炎症を主体とした構造の変化に注目すべきパラダイムシフトを起こす時代に入っている。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al : Optimal

treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J*, 2009 ; 73 : 242 ~ 248

- 3) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al : C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias : inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886 ~ 2891
- 4) Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al : Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3006 ~ 3010
- 5) Dernellis J, Panaretou M : Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Euro Heart J*, 2004 ; 25 : 1100 ~ 1107
- 6) Thambidorai SK, Parakh K, Martin DO, et al : Relation of C-reactive protein correlates with risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2004 ; 94 : 805 ~ 807
- 7) Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al : Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1436 ~ 1442
- 8) Cai H, Li Z, Goette A, et al : Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation : potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2854 ~ 2858
- 9) Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, et al : Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2450 ~ 2452