心不全に伴う不整脈の治療戦略

1. 心不全に伴う不整脈の基礎と薬理学

中谷晴昭

心不全では様々なイオンチャネルなどの心臓の興奮伝導にかかわる分子の量的および質的变化, すなわち電気的リモデリングが起きる. 心不全の患者や実験動物の心筋細胞では, 一過性外向き電流や内向き整流 K^+ 電流などの K^+ 電流密度が減少し, 活動電位幅が不均一に延長する. また, Na^+ 電流やコネキシンも減少して伝導障害が生じるため, リエントリー不整脈が起きやすい状況となる. さらに, 心不全では交感神経の活動が亢進し, 心筋型リアノジン受容体の過リン酸化の結果 Ca^{2+} リークをきたし, 遅延後脱分極と撃発活動が起きる. 心不全に伴う心室不整脈に対して, I 群抗不整脈薬は心機能をさらに低下させるとともに伝導抑制を起こすので, その使用は難しい. III 群抗不整脈薬についても, さらに K^+ 電流を抑制することによって早期後脱分極を引き起こし, torsades de pointes を誘発する可能性があるため, その投与には困難を伴う. このように, 心不全に伴う不整脈に対する抗不整脈薬を用いたダウンストリームアプローチは明らかに限界がある. そこで, レニン - アンジオテンシン系抑制薬, 抗アルドステロン薬, エンドセリン (ET_A) 受容体拮抗薬, β 遮断薬を用いて神経液性因子を制御し, 心不全に伴う電気的リモデリングを抑制するアップストリームアプローチが試みられる. 心不全や心房細動の病態には炎症がかかわり, $TNF-\alpha$ などのサイトカインや MCP-1 のようなケモカインの産生, 酸化ストレスが不整脈の発生に関与する可能性もあるので, 抗炎症作用を示す薬物は不整脈に対するアップストリームアプローチとなりうる. 今後, 心不全に伴う不整脈の分子病態がさらに明らかになり, 有効な治療法の確立につながることが期待される.

(心電図, 2011 ; 31 : 339 ~ 345)

Keywords

- 心不全
- 電気的リモデリング
- アップストリームアプローチ
- 神経液性因子
- 炎症

千葉大学大学院医学研究院薬理学
(〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1)

I. はじめに

心不全において問題となる不整脈は, 心室頻拍や心室細動といった重症不整脈と心房の拡張から誘発される心房細動(AF)であろう. しかしながら, Na^+ チャネル遮断薬である I 群抗不整脈薬や K^+ チャネル遮断作用をもつ III 群抗不整脈薬は使用がためられる場合も多い. すなわち, I 群抗不整脈薬

Management of Arrhythmias in Patients with Heart Failure

Electrophysiological Basis of Arrhythmias Associated with Heart Failure and Pharmacotherapy

Haruaki Nakaya

図1 心不全に伴う不整脈に対するダウンストリームアプローチ(I群抗不整脈薬あるいはIII群抗不整脈薬投与)の副作用

I群抗不整脈薬の投与は心機能をさらに低下させ、潜在的あるいは顕在する心室内伝導障害をさらに増強する可能性がある。III群抗不整脈薬の投与はK⁺チャネルのダウンレギュレーションによって生じている再分極障害を助長させ、torsades de pointes (TdP)を誘発する可能性がある。

の使用は不全心にすでに存在する心室内伝導障害をさらに悪化させる可能性があるし、細胞内へのNa⁺流入の抑制はNa⁺-Ca²⁺交換系などの細胞膜トランスポーター機能に影響し、間接的に細胞内Ca²⁺濃度の減少を引き起こして、心機能をさらに低下させる可能性もある。また、後述するように不全心筋細胞では細胞膜におけるK⁺チャネル密度が低下することから、III群抗不整脈薬の使用は過度のQT延長とtorsades de pointesを誘発する可能性を高める(図1)。それでは、このような心不全に伴う不整脈に対してどのような治療を行えばよいのであろうか？本稿では心不全に伴う不整脈発生の病態生理学的基盤、そしてその病態から考えられる治療について、薬理学的見地から述べてみたい。

II. 心肥大および心不全による心室筋における電気的リモデリングと不整脈発生機構

不全心のみならず、肥大心においても電気的リモデリングが起こる。大動脈の狭窄作成による心肥大あるいは自然発症高血圧ラットにおける心肥大では、共通して一過性外向き電流(I_{to})の密度が低下し、活動電位幅が延長することが報告されている^{1)~3)}。心室組織においてPurkinje線維以外の作業心室筋細胞では、過分極誘発内向き電流(I_f)が記録されることは少ない。しかし、心肥大が進行すると、この電流を通過させるHCNチャネル密度が増加し、第4相緩徐脱分極を示す心室筋細胞が多くなることが報告されている⁴⁾。

心不全においても、様々な実験的心不全モデルで心室筋細胞のK⁺チャネルのダウンレギュレーション

図2 心筋症ハムスターの心室筋細胞の電气的リモデリングとそれに対するエンドセリン(ET_A)受容体遮断薬長期投与の影響

対象(健常)ハムスター(F1b)の心室筋細胞活動電位幅(APD₀, APD₆₀)に比し, 心筋症ハムスター(BIO14.6)の活動電位幅は延長し, APD₆₀のばらつきも大きくなっていた。心筋症ハムスターにおける心室筋細胞活動電位幅の延長およびばらつきは, エンドセリン(ET_A)受容体遮断薬のTA-0201の長期投与で改善した。

APD₀: 0 mVにおける活動電位幅, APD₆₀: -60 mVにおける活動電位幅

[文献5)より引用改変]

ンが起きている。例えば, 心筋症モデルハムスターの心室筋細胞では, I_{to}の密度の減少が起き, 活動電位幅が延長してその不均一性が増加していた(図2)⁵⁾。また, 慢性高頻度ペーシングで誘発したイヌ心不全モデルにおいても心室筋細胞のK⁺チャネルのダウンレギュレーションが起き, 内向き整流K⁺電流(I_{K1})とI_{to}の細胞膜密度が低下することが報告されている⁶⁾。これらの変化は実験動物のみならず, 心不全患者の心臓においても観察され, I_{to}やI_{K1}の電流密度低下と, 対応するK⁺チャネル遺伝子の低下が報告されている^{7), 8)}。このように, 心不全におい

ても心肥大と同様にK⁺チャネルのダウンレギュレーションを中心とした電气的リモデリングが起きている¹⁾。

心不全のもうひとつの電気生理学的変化として注目しなければならないのは, ギャップジャンクションを形成するコネキシン蛋白(Cx43)の減少であろう^{9), 10)}。Cx43の減少はNa⁺電流密度の低下とともに心筋伝導抑制につながり, 活動電位幅の延長に起因する有効不応期の不均一な延長とあいまって, 結果的にリエントリー不整脈の発生要因となる。

心不全では自動能による不整脈発生の素地が存在

図3 心不全・心肥大における電气的リモデリングと異常自動能発生機序

心不全や心肥大では K^+ チャネル密度が低下しているので、早期後脱分極(early afterdepolarization : EAD)が起きやすい。心不全では心筋型リアノジン受容体(RyR2)が過度のリン酸化を受けて細胞質への Ca^{2+} リークが起き、 Na^+-Ca^{2+} 交換系あるいは Ca^{2+} 感受性陽イオンチャネルの活性化が I_{K1} の減少とあまって遅延後脱分極(delayed afterdepolarization : DAD)を発生しやすい状態となっている。

する(図3)。すでに述べたように、 K^+ チャネル密度が低下しているので、再分極予備能が減少し、 K^+ チャネル遮断作用をもつ薬物の投与で早期後脱分極(early afterdepolarization : EAD)が起きやすい。また、 I_{K1} の減少とともに細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇し、遅延後脱分極(delayed afterdepolarization : DAD)が発生しやすい状態となっている。これに関連して、心不全においては交感神経系の活動が慢性的に亢進しているため、心筋型リアノジン受容体(RyR2)が過度のリン酸化を受けて細胞質への Ca^{2+} リークが起き¹²⁾、 Na^+-Ca^{2+} 交換系あるいは Ca^{2+} 感受性陽イオンチャネルの活性化によって遅延後脱分極が発生することが指摘されている(図3)。

Ⅲ. 心不全における心房細動の発生機構

心不全においては心房が拡大し、AFが発生しやすい状況となる。心房の拡大はリエントリー回路が成立する空間的スペースを生じさせることとなり、心不全に伴う交感神経活動亢進もAFを誘発する因子となる。AFが発生するとより心機能が低下し心房が拡大するので、その悪循環によってさらにAFが起きやすい状況となる(図4)。心不全の心房では組織学的に線維化も認められ、心房内伝導も不均一化してAFが発生しやすくなる¹³⁾。また、高頻度心室ペーシングで誘発した心不全の心房筋細胞においては、L型 Ca^{2+} 電流(I_{CaL})や遅延整流 K^+ 電流の遅

図 4

心不全と心房細動の悪循環

心不全においては心房組織が拡大し、心房細動が発生しやすい状況となっている。また、心房への圧負荷は肥満細胞を浸潤させ、PDGF-Aを介して心房組織の線維化を引き起こし、心房細動をきたしやすい状況とする。心房細動は心機能を悪化させ、さらに心不全の重症度を上げるという悪循環をもたらす。心不全あるいは心房細動のいずれの病態においても炎症は密接にかかわっている。

い成分(I_{Ks})、 I_{to} の減少と Na^+-Ca^{2+} 交換電流(I_{NCX})の増加が起き、活動電位幅の頻度依存性調節が失調することも報告されている¹⁴⁾。1990年にLevineらによって心不全と炎症の関係が初めて指摘されて以降¹⁵⁾、多くの論文で心不全の進展においても炎症反応が大きな役割を果たすことが示されている^{16), 17)}。AFにおいても炎症がその発生に密接に関与することが報告されている¹⁸⁾。最近、マウスにおいて圧負荷をかけると心房組織に肥満細胞が浸潤し、その細胞におけるPDGF-A (platelet-derived growth factor A)産生が高まり、その結果心房組織の線維化が進み、AFの易誘発性が高まることが示された¹⁹⁾。このように種々の炎症細胞がAFの発生に深く関与する可能性を示唆している。すなわち、心房に力学的負荷が加えられたときには心房の拡大のみならず、心房組織において炎症反応が起き、線維化によってAFが発生しやすい状況となる(図4)。

IV. 心不全に伴う不整脈発生における神経液性因子の役割

心不全の進行には交感神経系、レニン-アンジオテンシン系、エンドセリン系などの神経液性因子が密接に関係することはよく知られている。同様に、心不全に伴う不整脈の発生基盤となるイオンチャネルの密度の変化を中心とした電气的リモデリングの進展にも、これらの神経液性因子が密接に関与す

る。すでに述べたように、心肥大に伴う K^+ チャネルのダウンレギュレーションは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与で抑制される³⁾。また、アルドステロン受容体刺激によって I_{to} 密度が減少して活動電位幅が延長し、不整脈が発生することが知られているが、それはアルドステロン受容体拮抗薬投与で改善することも知られている²⁰⁾。心不全の進行とともにエンドセリン系も活性化するが、心筋症ハムスターにみられる電气的リモデリング、すなわち心不全の進行に伴い I_{to} 密度の減少、活動電位幅の延長、心電図QT間隔の延長は、エンドセリン(ET_A)受容体遮断薬を長期投与することによって軽減し、生存率の改善につながるとわれわれも報告している(図2)⁵⁾。

V. 心不全に伴う不整脈のアップストリームアプローチ

すでに述べたように、心不全に伴う電气的リモデリングは神経液性因子が密接に関連する。したがって、それらの生成を抑制し受容体を遮断する薬物は、電气的リモデリングを軽減させ、不整脈を抑制する可能性がある^{2), 3), 5), 20)}。すなわち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬、エンドセリン(ET_A)受容体遮断薬はそのような作用が期待できる。また、カルベジロールのような β 受容体遮断薬も、心筋型リアノジン受容体の

過度のリン酸化を防ぎ、遅延後脱分極を引き金とする異常自動能の発生を抑制し、不整脈の発生を予防する可能性がある¹²⁾。

心不全や AF には炎症が強くかかわっていることが最近の多くの研究で指摘されている^{16), 18)}。すなわち、TNF- α 、IL-6 などのサイトカインや MCP-1 のようなケモカインの産生があり、それらが心不全の進行や AF の発生に関与するというものである。スタチン系薬物やステロイドは抗炎症作用を示し、AF の発生を抑制する可能性が指摘されている²¹⁾。その治療対象が心不全に伴う心室不整脈であっても、AF であっても、Ⅲ群抗不整脈薬のアミオダロンは最も有効なダウンストリームアプローチのひとつである。この薬物は Na⁺ チャネル、Ca²⁺ チャネル、K⁺ チャネル抑制といったマルチチャネル遮断作用によってその強力な抗不整脈作用を発揮していると解釈されているが、同時に抗炎症作用や抗酸化作用も有するので²²⁾、これらが抗不整脈作用として発現した可能性もある。アミオダロンはアップストリームアプローチとしての作用を併せもつ抗不整脈薬といえるかもしれない。

VI. ま と め

心不全に伴う不整脈に対するⅠ群抗不整脈薬やⅢ群抗不整脈薬を用いたダウンストリームアプローチは、心機能のさらなる低下や新たな不整脈の発生などを引き起こすことから、限界があるといわざるをえない。心不全では様々なイオンチャネルを中心とした心臓の興奮伝導にかかわる分子の量的および質的变化、すなわち電気的リモデリングが起き、心室不整脈および AF の発生につながる。神経液性因子を調節するアップストリームアプローチ、すなわちレニン-アンジオテンシン系抑制薬、抗アルドステロン薬、エンドセリン(ET_A)受容体拮抗薬、 β 遮断薬の慢性投与は電気的リモデリングを改善し、不整脈の発生を予防する可能性がある。心不全や AF の病態には炎症がかかわり、TNF- α などのサイトカインや MCP-1 のようなケモカインの産生、酸化

ストレスが不整脈の発生に関与する可能性もある。したがって、抗炎症作用を示す薬物は不整脈に対するアップストリームアプローチとなりうる。今後、心不全に伴う不整脈の分子病態がさらに明らかになり、有効な治療法の確立につながることを期待される。

〔文 献〕

- 1) Tomaselli GF, Marbán E : Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*, 1999 ; 42 : 270 ~ 283
- 2) Kohya T, Yokoshiki H, Tohse N, Kanno M, Nakaya H, Saito H, Kitabatake A : Regression of left ventricular hypertrophy prevents ischemia-induced lethal arrhythmias. Beneficial effect of angiotensin II blockade. *Circ Res*, 1995 ; 76 : 892 ~ 899
- 3) Yokoshiki H, Kohya T, Tomita F, Tohse N, Nakaya H, Kanno M, Kitabatake A : Restoration of action potential duration and transient outward current by regression of left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 1997 ; 29 : 1331 ~ 1339
- 4) Cerbai E, Barbieri M, Mugelli A : Occurrence and properties of the hyperpolarization-activated current *I*_f in ventricular myocytes from normotensive and hypertensive rats during aging. *Circulation*, 1996 ; 94 : 1674 ~ 1681
- 5) Matsumoto Y, Aihara H, Yamauchi-Kohno R, Reien Y, Ogura T, Yabana H, Masuda Y, Sato T, Komuro I, Nakaya H : Long-term endothelin A receptor blockade inhibits electrical remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Circulation*, 2002 ; 106 : 613 ~ 619
- 6) Käb S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Pak PH, Kass DA, Marban E, Tomaselli GF : Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res*, 1996 ; 78 : 262 ~ 273
- 7) Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E : Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res*, 1993 ; 73 : 379 ~ 385
- 8) Käb S, Dixon J, Duc J, Ashen D, Näbauer M, Beuckelmann DJ, Steinbeck G, McKinnon D, Tomaselli GF : Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure : a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation*, 1998 ; 98 : 1383 ~ 1393
- 9) Dupont E, Matsushita T, Kaba RA, Vozzi C, Coppen SR, Khan N, Kaprielian R, Yacoub MH, Severs NJ :

- Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2001 ; 33 : 359 ~ 371
- 10) Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yoshida MA, Ishiguro YS, Nakagawa H, Yamazaki M, Yano M, Kodama I, Matsuzaki M : Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008 ; 294 : H1164 ~ H1173
  - 11) Zicha S, Maltsev VA, Nattel S, Sabbah HN, Undrovinas AI : Post-transcriptional alterations in the expression of cardiac Na⁺ channel subunits in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2004 ; 37 : 91 ~ 100
  - 12) Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblyt N, Marks AR : PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor) : defective regulation in failing hearts. *Cell*, 2000 ; 101 : 365 ~ 376
  - 13) Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S : Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*, 1999 ; 100 : 87 ~ 95
  - 14) Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, Nattel S : Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2631 ~ 2638
  - 15) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M : Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1990 ; 323 : 236 ~ 241
  - 16) Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L : Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1998 ; 97 : 1136 ~ 1143
  - 17) Bozkurt B, Mann DL, Deswal A : Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*, 2010 ; 15 : 331 ~ 341
  - 18) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR : C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886 ~ 2891
  - 19) Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I : Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest*, 2010 ; 120 : 242 ~ 253
  - 20) Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Bénitah JP, Perrier R, Soukaseum C, Nguyen Dinh Cat A, Royer A, Le Quang K, Charpentier F, Demolombe S, Mechta-Grigoriou F, Beggah AT, Maison-Blanche P, Oblin ME, Delcayre C, Fishman GI, Farman N, Escoubet B, Jaisser F : Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 2005 ; 111 : 3025 ~ 3033
  - 21) Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, Nattel S : Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2313 ~ 2319
  - 22) Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S : Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells : a possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation*, 1997 ; 96 : 1386 ~ 1389