不整脈予防における ARB, ACE 阻害薬とアルドステロン拮抗薬

2. レニン・アンジオテンシン系の心房細動発症への関与

熊谷浩一郎*

アンジオテンシン II は, AT_1 受容体に結合し, G 蛋白を介して Ca^{2+} 過負荷をきたす. また PLC の経路から PKC, MAPK を産生し, 心肥大・間質の線維化のシグナルを活性化する. ストレッチにより, AT_1 の活性化が生じ, Ca^{2+} 過負荷をきたし, 撃発活動や異常自動能が発現すると推測される. RAS の抑制は, 短期的な電氣的リモデリングを抑えるだけでなく, 線維化のような長期的な構造的リモデリングに対しても抑制効果がある. また, ARB は reverse-remodeling 作用, 抗炎症作用も有する. このように, RAS 阻害は, 心内圧, 心筋壁ストレッチの軽減, イオン電流への影響, 交感神経系への影響, 電解質バランスの安定化, 心筋の電氣的・構造的リモデリングの抑制, 抗炎症作用などにより不整脈を予防しうると考えられる.

(心電図, 2008 ; 28 : 15 ~ 21)

I. アンジオテンシン II の電気生理学的作用

アンジオテンシン II (Ang II) 本来の電気生理学的作用としては, ブタで洞周期長, 右室有効不応期は短縮し, 心筋梗塞作成後は持続性心室頻拍の誘発性を増加させる¹⁾. チャンネルに対する作用としては,

Keywords	<ul style="list-style-type: none">● 心房細動● レニン● アンジオテンシン● リモデリング
-----------------	--

Ang II はラット心筋細胞において, おそらくプロテインキナーゼ C を介して Na^+ チャンネルを活性化させる²⁾. また, Ang II はプロテインキナーゼ C を介して, 心筋の Ca^{2+} チャンネルを活性化すると考えられる^{3), 4)}. 再灌流不整脈の機序の一つとして細胞内 Ca^{2+} 過負荷が関係しているといわれているが, 再灌流時の Ca^{2+} 過負荷の機序は明らかではない. Ang II は L 型 Ca^{2+} チャンネルを介する Ca^{2+} 流入を増加させるだけでなく, 細胞内の筋小胞体からの Ca^{2+} 放出も AT_1 受容体を介して増加させる (図 1)⁵⁾. その結果, Ang II は再灌流時の Ca^{2+} 過負荷を促し, 再灌流不整脈を誘発する可能性がある. さらに, Ang II はカテ

* 福岡大学病院循環器内科
(〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1)

コラミンの遊離を促すが、これが Ca^{2+} 過負荷を助長する⁵⁾。このように、Ang IIは再灌流不整脈の内因性誘発因子といえるかもしれない。筆者ら⁶⁾は、 AT_1 受容体拮抗薬(ARB)であるロサルタンの再灌流不整脈に対する効果を検討した。イヌの左冠動脈を30分結紮した後、再灌流し心室性不整脈の誘発性を検討したところ、心室細動閾値はコントロール群では、結紮前より再灌流時のほうが有意に低下したのに対し、ロサルタン群では低下しなかった。よってロサルタンは再灌流不整脈の発生に予防効果を有する可能性が示唆された。その後、Haradaら⁷⁾は、 AT_{1a} 受容体をもたないノックアウトマウスを用いた実験で、Ang IIは AT_1 受容体を介して再灌流不整脈

図1 RASと Ca^{2+} 調節
SR：筋小胞体

の発生に関与していることを実証した。RASと心筋保護作用のかかわりを検討したELITE試験では、ロサルタン群の死亡リスクはカプトプリル群より46%低かった⁸⁾。ロサルタンによる死亡率の低下は主に心臓突然死の減少のためと考えられた。

II. RASと心房細動

1. 心房細動の開始機序

Haissaguerreら⁹⁾は、心房細動(AF)のトリガーとなる心房性期外収縮の多くは肺静脈起源であると報告した。彼らは、孤立性AFでも左室拡張末期圧は上昇し、それにより左房のストレッチと拡大が起こり、さらに肺静脈もストレッチを受けるためと考えている¹⁰⁾。心筋細胞レベルでは、細胞外ストレッチによって伸展活性化チャンネルが開くことにより Ca^{2+} 過負荷が起こる(図2)。Ang IIは AT_1 受容体に結合し、G蛋白を介して同様の経路で Ca^{2+} 過負荷をきたす。またPLCの経路からはPKC, MAPKが産生され、これが心肥大のシグナルを活性化する(図2)。このように、ストレッチにより、特に左房と肺静脈において AT_1 の活性化や伸展活性化チャンネルの開放が生じるため Ca^{2+} 過負荷をきたし、撃発活動や異常自動能が発現すると推測される。

図2 細胞外ストレッチと Ca^{2+} 過負荷
SAC：伸展活性化チャンネル，AT：アンジオテンシン

2. 心房のリモデリングとARB

AFの持続自体がAFを持続させやすくする。これをAFによる電氣的リモデリングとよぶ¹¹⁾。心房筋のリモデリングのうち、電氣生理学的変化を電氣的リモデリングとよび、心房筋の解剖組織学的変化を構造的リモデリングとよんでいる。ヒトの慢性AF患者の心房筋ではL型Ca²⁺チャネル電流の減少が最も著しいため、そのことが活動電位持続時間を短縮させる大きな要因と考えられる。AT₁受容体に結合し、G蛋白を介してL型Ca²⁺チャネルからのCa²⁺の流入を引き起こすだけでなく、プロテインキナーゼCを介して筋小胞体から心筋細胞内へのCa²⁺の放出を増加させ細胞内Ca²⁺過負荷を引き起こす。その効果は心室筋よりも心房筋で著明であることが知られている¹²⁾。心不全末期ではAT₁受容体のmRNAは特に左房で多く発現しており¹³⁾、Ang II産生能も心室より心房、特に左房で高い¹⁴⁾。また、AT₁受容体刺激によるErk (extracellular signal-related kinase) カスケードの活性化は心房筋の線維化などの病理学的変化を引き起こし、AFの構造的リモデリングに関与していると考えられる。慢性AF群は洞調律群に比し、線維化に重要な役割を果たしているErkとACEの発現が亢進しており、ACE阻害薬治療群ではErk活性が低値であることが報告された¹⁵⁾。

筆者ら¹⁶⁾は電氣的リモデリングに対するARB(カンデサルタン)の効果をイヌ高頻度心房ペースティングモデルを用いて検討した。800/分の高頻度ペースティングによりAFを誘発すると、対照群では次第に不応期が短縮したが、カンデサルタン投与群ではペースティングによって不応期は短縮しなかった(図3)。さらにACE阻害薬投与時でも同様の結果を認めた。逆にAng IIを投与すると対照群と同様に不応期は短縮した。また、Ang II投与により右房圧は上昇したが、ACE阻害薬やARB投与群では右房圧の上昇は抑制された。この機序として、ARBは、圧負荷の軽減およびCa²⁺過負荷の抑制により不応期短縮を予防したものと推測される。また、Ang IIはI_{Ks}を促進させる

図3 短期電氣的リモデリングに対するカンデサルタンの効果

*: $p < 0.01$, †: $p < 0.05$ compared with the control group

[文献16)より引用]

という報告もあるため¹⁷⁾、ARBはそれをblockして不応期短縮を予防した可能性もある。

次に、ARBの長期の心房リモデリングを検討するために、筆者ら¹⁸⁾は5週間心房高頻度ペースティングを施行したところ、カンデサルタンは心房不応期の短縮を予防しなかったが、伝導遅延とAFの持続時間を有意に抑制した(図4)。また5週後の病理所見を比較すると、対照群において著しい間質の線維化を認めたが、カンデサルタン投与群では線維化が有意に抑制されていた(図5)。短期の心房ペースティングでは不応期の短縮がAFの発生に関与するが、長期では不応期の短縮よりむしろ間質の線維化による伝導障害がAF持続に重要な役割を果たしていると考えられた。このように、RASの抑制は、短期的な電氣的リモデリングを抑えるだけでなく、線維化のような長期的な構造的リモデリングに対しても抑制効果があると考えられる。

さらに、筆者ら¹⁹⁾はARBのreverse-remodeling作用についても検討した。4週間心房高頻度ペースティングを施行しAFが持続する状態になった後、ペースティングを中止し、回復過程をオルメサルタン投与の有無で比較したところ、オルメサルタン群のほうが、伝導時間とAFの誘発性が早く回復し(図6)、構造的

図4 長期電気および構造的リモデリングに対するカンデサルタンの効果

§ : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, † : $p < 0.001$; コントロール群との比較,

¶ : $p < 0.05$; sham 群との比較

[文献18)より引用]

図5 構造的リモデリングに対するカンデサルタンの効果

[文献18)より引用]

リモデリングも早く回復した(図7)。このように、ARBはreverse-remodeling作用も有する可能性が示唆された。

Ⅲ. 炎症と心房細動

AFの原因の一つに炎症が関与している可能性があげられる。孤立性AF患者の心房筋生検では炎症細胞浸潤、細胞壊死、線維化が認められたという報

図6 電気的リモデリングに対するオルメサルタンの reverse-remodeling 効果

§ : $p < 0.01$, * : $p < 0.001$; コントロール群との比較
〔文献19)より引用〕

告がある．また，Chungら²⁰⁾は，AF患者のCRPが高値であることを報告した．そこで，筆者ら²¹⁾は無菌性心膜炎AFモデルを用いて，炎症が心房の電気生理学的変化に及ぼす影響を検討した．術後2日で，心外膜側に炎症細胞浸潤と線維化が認められ(図8)，それとともに不応期が短縮し，伝導時間が延長し，その結果AF持続時間が延長した．このように，炎症はリエントリーに必要な電気生理学的基質形成に重要な役割を果たしており，ARBはその抗炎症作用によりAFの基質形成を予防しうると考えられる．

IV. RAS 阻害による不整脈予防の可能性

心房慢性化の機序に関する筆者らの考えを図9にまとめた．心房ストレッチや炎症により Ang II が上

図7 構造的リモデリングに対するオルメサルタンの reverse-remodeling 効果

〔文献19)より引用〕

図8 無菌性心外膜炎モデルの右房の病理学的変化

〔文献21)より引用〕

図9 心房細動慢性化のメカニズム

A II : アンジオテンシン II, SAC : 伸展活性化チャネル,
Erk : extracellular signal-regulated kinase

昇すると、 Ca^{2+} 過負荷をきたし撃発活動を誘発し、肺静脈から群発興奮が発火する。この頻回興奮により不応期が短縮する。一方、Ang IIの上昇はErkカスケードを活性化し、線維化を促進する。心筋の線維化は伝導障害をまねき、リエントリーの素地ができると多数の興奮波が形成されAFはさらに持続する。ACE阻害薬やARBは心房の電氣的・構造的リモデリングに対し予防効果をもつため、AF慢性化予防のupstream治療の一つになりうることが期待される。このように、RAS阻害は、心内圧、心筋壁ストレッチの軽減、イオン電流への影響、交感神経系への影響、電解質バランスの安定化、心筋の電氣的・構造的リモデリングの抑制、抗炎症作用などにより不整脈を予防しうると考えられる。

〔文 献〕

- 1) Langen CD, Graeff PA, Gilst WH, Bel KJ, Kingma JH, Wesseling H : Effects of angiotensin II and captopril on inducible sustained ventricular tachycardia two weeks after myocardial infarction in the pig. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989 ; 13 : 186 ~ 191
- 2) Moorman JR, Kirsch GE, Lacerda AE, Brown AM : Angiotensin II modulates cardiac Na^+ channels in neonatal rat. *Circulation Res*, 1989 ; 65 : 1804 ~ 1809
- 3) Allen IS, Cohen NM, Dhalla RS, Gaa ST, Lederer WJ, Rogers TB : Angiotensin II increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium current in cultured neonatal rat heart myocytes : Insights into the underlying biochemical mechanisms. *Circ Res*, 1988 ; 62 : 524 ~ 534
- 4) Lacerda AE, Rampe D, Brown AM : Effects of protein kinase C activators on cardiac Ca^{2+} channels. *Nature*, 1988 ; 335 : 249 ~ 251
- 5) Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD : Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, 1993 ; 45 : 205 ~ 251
- 6) Matsuo K, Kumagai K, Annoura M, Yamanouchi Y, Handa K, Nakashima Y, Hiroki T, Arakawa K : Effects of an angiotensin II antagonist on reperfusion arrhythmias in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997 ; 20 : 938 ~ 945
- 7) Harada K, Komuro I, Hayashi D, Sugaya T, Murakami K, Yazaki Y : Angiotensin II type 1a receptor is involved in the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Circulation*, 1998 ; 97 : 315 ~ 317
- 8) ELITE Study Investigators : Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, 1997 ; 349 : 747 ~ 752
- 9) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux A, Metayer P, Clementy J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 659 ~ 666
- 10) Jaïs P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, Haïssaguerre M, Barold SS, Roudaut R, Clementy J : Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 623 ~ 625
- 11) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1954 ~ 1968
- 12) Touyz RM, Sventek P, Lariviere R, Thibault G, Fares J, Reudelhuber T, Schiffrin EL : Cytosolic calcium changes induced by angiotensin II in neonatal rat atrial and ventricular cardiomyocytes are mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. *Hypertension*, 1996 ; 27 : 1090 ~ 1096

- 13) Kaprielian RR, Dupont E, Hafizi S, Wilson PA, Khaghani A, Yacoub MH, Severs NJ : Angiotensin II receptor type 1 mRNA is upregulated in atria of patients with end-stage heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 1997 ; 29 : 2299 ~ 2304
- 14) Ihara M, Urata H, Shirai K, Ideishi M, Hoshino F, Suzumiya J, Kikuchi M, Arakawa K : High cardiac angiotensin-II-forming activity in infarcted and non-infarcted human myocardium. *Cardiology*, 2000 ; 94 : 247 ~ 253
- 15) Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U : Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 1669 ~ 1677
- 16) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K : Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2612 ~ 2617
- 17) Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M : Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K⁺ current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation*. 2006 ; 114 : 1278 ~ 1286
- 18) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K : Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 2197 ~ 2204
- 19) Nakashima H, Kumagai K : Reverse-remodeling effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a canine atrial fibrillation model. *Circulation J*, 2007 ; 71 : 1977 ~ 1982
- 20) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Wagoner DR : C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2886 ~ 2891
- 21) Kumagai K, Nakashima H, Saku K : The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*, 2004 ; 62 : 105 ~ 111