心房細動のメカニズム・分類

100

心房細動（atrial fibrillation：AF）は、遺伝的素因に加え、加齢や生活習慣病による後天的素因が複合して発症し、徐々に慢性化していく疾患である。近年のゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）により、心房細動関連遺伝子が多数発見され、また、発症及び慢性化に重要な心房リモデリングに関するメカニズム解明も進んでおり、今後、これらをもとにしたプレジジョン・メディシンが期待される。心房細動の最大の合併症は心原性脳塞栓であり、塞栓症リスク・出血リスクの評価に基づく抗凝固療法が重要である。

〔日内会誌 108：204～211, 2019〕

Key words 心房リモデリング, ゲノムワイド関連解析, CHADS₂スコア, プレシジョン・メディシン

はじめに

心房細動（atrial fibrillation：AF）は心房が高頻度に興奮する病態であり、主に心房内のランダムリエントリーによる不規則な興奮が特徴である。AFは発作性として始まり、徐々に発作の持続時間が長くなって慢性化するという自然経過をたどる。心房細動の発症と進展に関して、遺伝的素因及び後天的素因の面からの研究が進んでいる。本稿では、心房細動のメカニズムを中心に概説する。

1. 心房細動基質と心房リモデリング

AFの発症・維持メカニズムは、トリガー興奮とAF基質（substrate）という2つの要因で説明される。

トリガー興奮はリエントリーの引き金であ

り、洞結節以外の部位から発生する異所性の早期興奮と定義され、心電図所見は心房期外収縮である。AFの契機となるトリガー興奮の約90%は肺静脈周囲に存在する心筋組織から生じる。これを肺静脈心筋スリーブと呼ぶ。一部の症例では、上大静脈領域でトリガー興奮がみられることもあり、また、心房筋内にトリガー興奮が存在する症例もある。

一方、AF基質は、心房筋においてリエントリーを持続させる性質と言える。AF基質が増加すると、心房はよりAFに適した状態へと変化する。この現象を心房リモデリングと呼ぶ。心房リモデリングは当初、AFが発症することにより生じ、さらにAFを悪化させる方向に進む、“AF begets AF”として提唱された。しかし、その後の研究により、高血圧や心不全による圧負荷及び糖尿病やメタボリックシンドロームといった背景疾患によって心房リモデリングはAF発症

東京医科歯科大学大学院循環生理解析学分野

Atrial Fibrillation as a Common Disease. Topics : II. The mechanism and classification of atrial fibrillation.

Tetsuo Sasano : Department of Cardiovascular Physiology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

図1 心房細動の自然経過と心房細動基質

前から進行していると考えられるようになった。つまり、AFは、ある程度の心房リモデリングが進行してAF基質が一定の閾値に達した時点でトリガー興奮が生じると発作性AFとして発症し、その後は、AFそのものによる心房リモデリングが加わり、AF基質がますます増大することで慢性化していくという経過をとる(図1)。

2. 心房細動のリスク因子

AFは複数のリスク要因が複合して発症する多因子疾患である。AFのリスク要因はFramingham研究に代表される疫学的研究によって示されており、加齢・高血圧・糖尿病・心不全・メタボリックシンドローム・家族歴等がそれぞれ独立したAFのリスク要因であることが知られていた^{1~3)}。このリスク要因は、遺伝的素因及び後天的素因に分けることができる。

1) 遺伝的素因

AFには家族性があり、Framingham研究では、両親がAFでない症例に対し、片親がAFであるとリスクは1.85倍、両親共にAFであるとリスクは3.23倍に上昇する²⁾。この遺伝的素因に関しては、近年のゲノムワイド関連解析 (genome-wide

association study : GWAS) やエクソームワイド関連解析により、AFと強い相関を有する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) が多数発見されている。2012年のGWASであるCHARGE研究で報告されたマンハッタンプロットを図2に示す⁴⁾。横軸にSNPの位置 (染色体座)、縦軸にはSNPとAFとの関連のP値を $-\log_{10}$ で示している。ここでは、10個の遺伝子領域がAF関連領域として報告された。この後、さらに大規模な研究が進められ、2018年に発表されたGWASとトランスクリプトーム解析により、AFに関連する57の遺伝子が同定されている⁵⁾。

AFと最も強い相関を有する遺伝子多型は4番染色体長腕、4q25領域にあり、転写因子PITX2をコードする領域に集中している。PITX2領域がAFと高い相関を示すのには2つのメカニズムが考えられる (図3)。第一は、肺静脈領域からのトリガー興奮への関与である。PITX2Cが左心房と肺静脈の接合部において心房側から肺静脈平滑筋周囲に伸びていく心筋層の形成を制御するという報告⁶⁾や心肺前駆細胞から肺静脈心筋細胞への分化をPITX2が制御しているという報告から、PITX2はトリガー興奮を惹起する肺静脈心筋スリーブの形成に強く関与していると考えられる。第二は、左心房の自動能への関与で

図2 ゲノムワイド関連解析によって示された心房細動と関連する一塩基多型 (SNP)
(文献4より引用)

図3 PITX2が心房細動に関連するメカニズム

ある。PITX2は左心房に強く発現し、右心房ではほとんど発現がみられない。心臓の発生初期にはペースメーカー様細胞が左右の流入路にみられるが、左心房に発現するPITX2がペースメーカー細胞の発生に重要な転写因子SHOX2を抑制する⁷⁾ため、最終的に洞結節は右心房の

みに局限する。PITX2の機能が低下すると左心房内の自動能の抑制が弱まり、これがAFのトリガー興奮となる可能性がある。カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離後のAF再発にもPITX2領域のSNPの関連があるという報告が散見されるが、肺静脈隔離完成後のAF再発にはこ

図4 後天的素因による心房リモデリングの進展メカニズム

のような肺静脈以外のトリガー興奮が関係していると推測される。

一方、GWASで認められたAFと関連する他の遺伝子とAF発症の関連について、メカニズムの解明は十分されておらず、研究段階である。現在までの報告は、心房の炎症や線維化といった心房リモデリングへの関与の可能性を示すものが多い。

2) 後天的素因

後天的素因に関しては、高血圧モデル・高脂肪食モデル等を用いた動物実験をはじめとして多くの実験的検討がなされており、その多くは、リスク因子が心房リモデリングを促進し、AF基質を増加させると報告している。また、心房を高頻度刺激して心房細動を模した病態を作成すると、心房リモデリングが進行することも実験的に示されている。心房リモデリングに影響を与える因子として、心房炎症によるサイトカイン産生、レニン・アンジオテンシン系

(renin-angiotensin system : RAS) の亢進, reactive oxygen species (ROS) 産生等の酸化ストレス, マイクロRNA (micro ribonucleic acid) の発現変化, TGF- β (transforming growth factor- β) シグナルの活性化等があり、それらが複合的に関与している。心房リモデリングは、心筋のイオンチャネルの変化に代表される電気的リモデリング及び心筋組織の線維化に代表される構造的リモデリングに分けられるが、いずれも心房での伝導遅延を生じ、リエントリーを持続させることになる (図4)。

近年は、マイクロRNAに着目した研究が多く行われている。マイクロRNAは塩基長19~25程度の非常に短いnon-coding RNAであり、主にターゲット遺伝子の翻訳を抑制することで発現を制御している。心房細動リスク因子モデルでは、イオンチャネルの発現または線維化シグナルの活性化を制御し、心房リモデリングに関与している⁸⁾。

3) 心房細動リスク因子への介入と プレジジョン・メディシン

遺伝的素因に関しては介入の余地がないが、後天的素因に関しては、生活習慣改善等のリスク因子の治療により心房リモデリングを抑制することで、AFの発症や進展を抑制できる可能性がある。このようなAF基質に介入する治療はかつてアップストリーム治療と呼ばれ、発作性AFの時点でRASを抑制するアップストリーム治療研究が試みられたが、期待した結果は得られなかった⁹⁾。さらに、AFは当初予想していたよりも遺伝的素因の寄与が高いことから、生活習慣の改善による心房リモデリングの抑制の効果は限定的であるとの考え方もある。しかし、AFに対するカテーテルアブレーション後にアグレッシブな生活習慣改善を試みると、有意にAFの再発が抑制されるという報告¹⁰⁾もあり、生活習慣の改善は決して無意味ではない。また、以前のアップストリーム治療の失敗は発作性AFの時点で治療を開始している点であり、より早期から適切な症例を選択し、心房リモデリングに介入すれば、治療効果を期待できると考えられる。

ここで重要なのは、適切な症例を層別化することである。AFの発症リスクが高い症例や、脳梗塞や心不全といった合併症を起こしやすい症例を選別し、個々の症例のリスク因子に応じてAF発症前から積極的に治療介入する、いわゆるプレジジョン・メディシンが今後のAF治療として期待される。AFの発症リスクについては、遺伝的リスクスコアを算出した研究¹¹⁾・血中マイクロRNAをバイオマーカーとして評価した研究¹²⁾等が報告されており、これらを複合したより精度の高いリスク評価系の確立が待たれる。

3. 心房細動の分類

1) 発作パターンによる分類

AFは発作性として始まり、徐々に発作時間が長くなるという経過をたどる。AF発作が7日を超えて持続せず自然停止するものを発作性AFと呼び、AF発作が7日を超えて持続するもの（電氣的除細動や抗不整脈薬により洞調律に復帰するものを含む）を持続性AF、1年以上持続するものを長期持続性AF、AFが持続し洞調律に復帰しないものを永続性（慢性）AFと呼ぶ。この進行に心房リモデリングが関与することは前述のとおりである。心房リモデリングが進行すると、電氣的除細動等により洞調律に復帰しても、すぐにAFが再発し持続するようになる。

2) 自覚症状による分類

AFに限らず、不整脈による自覚症状は個人差が大きい。心拍の急激な変化が生じると自覚しやすいことから、発作性AF且つAF中の心室応答が早いものが自覚症状を伴いやすく、AFが慢性化すると、むしろ自覚症状は減弱することも多い。自覚症状のないものを無症候性AFと呼ぶが、AFの約40%は無症候性であるとの報告もある。有症候性・無症候性の間に重症度の違いはないが、症候性AFは、動悸を主訴として受診し、受診時心電図やHolter心電図等によってAFとの診断に至るのに対し、無症候性AFでは、健康診断等で偶然行われた心電図検査によって発見される他に診断の機会がない。診断されなければ治療もされないため、全く自覚症状がないまま、心原性脳塞栓による脳梗塞を発症する危険がある。この点で、無症候性AFは有症候性AFよりもむしろ危険性が高いと言える。原因不明の脳梗塞症例に4週間連続して心電図モニターを行うと、約16.1%にAFが発見されたという報告¹³⁾もあり、脳梗塞発症前に無症候性AFを発見することは、今後、AF治療の大きな課題になる

と思われる。

3) 基礎疾患等による分類

前述のように、AFは加齢を背景に有し、高血圧や糖尿病等のリスク因子が複合して心房の線維化が生じ、トリガー興奮が加わって発症するという経過をたどる。しかし、いくつかの病態においてAFが発症することも知られている。開心術の周術期にはAFの合併が多いが、これは開心術に伴う心房の炎症が主な原因と考えられる。また、僧帽弁狭窄症では左心房に対する圧負荷が心房の線維化と炎症を強力に惹起することから、高率にAFを合併する。甲状腺機能亢進症にAFの合併が多いこともよく知られている。明確な基礎疾患がある場合は、AFの治療に加え、基礎疾患の治療も行う必要がある。

また、AFは背景となる自律神経活動によって分けて考えることもできる。明確な分類ではないが、発作性AFには、主として夜間等の副交感神経活動優位なときに発作が生じるタイプ及び運動中等の交感神経活動優位なときに発作が生じるタイプに分けられ、AFに薬物治療を行う場合には薬剤選択の1つの指標となる。

4. 塞栓症リスク・出血リスクの評価

1) 塞栓症リスク

AFの大きな合併症は心原性脳塞栓である。AFは左房内に血栓を形成し、それが遊離することによって比較的大きな脳梗塞を作るため、ラクナ梗塞やアテローム血栓性梗塞に比べて心原性脳塞栓は重症になることが多く、その予防は重要な課題である。

なぜAFは高率に血栓形成を合併するのか、そのメカニズムは以下のように考えられている。血栓形成を促進する要因として、Virchowの三徴（血流うっ滞・内皮細胞障害・血液凝固能亢進）がある。AFでは心房収縮が失われるため、

血流うっ滞を生じやすく、特に心耳が血流うっ滞の場として重要である。内皮細胞障害に関しては、AFは心房の炎症を伴うことが多いが、心房の炎症は心内膜細胞（内皮細胞）をも傷害し、内皮細胞が持っている抗血栓性が減弱する。つまり、AF患者は、程度の差はあるが、Virchowの三徴のうち2つを有していることになる。ここで血液凝固能亢進を合併すると、血栓形成リスクが著しく上昇することになる。

心原性脳塞栓のリスクを簡便に評価するものとして、CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes mellitus, Stroke/transient ischemic attack) スコアが頻用される（表1）。CHADS₂スコアの各要素は、それぞれ単独でも血液凝固能亢進を伴うことが報告されているほか、血管内皮細胞障害のリスク因子でもある。CHADS₂スコアはシンプルであるが、心原性脳塞栓発症率はスコアに比例して増加し、有用な指標である。「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」（日本循環器学会・他）では、CHADS₂スコア2点以上は抗凝固療法が推奨であり、1点はダビガトラン・アピキサバンによる抗凝固療法が推奨である¹⁴⁾。しかし、CHADS₂スコアでは、スコア1点以下でも脳梗塞を発症する症例があり、低スコア帯でのリスク評価が不十分という問題があった。これを補完するために新たなリスク因子を加えたものがCHA₂DS₂-Vascスコアである。まずCHADS₂スコアでの評価を行い、スコア0～1点ではCHA₂DS₂-Vascスコアを加えて塞栓症リスクを評価することが望ましい。

CHADS₂スコア、CHA₂DS₂-Vascスコアは簡便且つ有用なリスク評価法であり、日本人集団でも適用できることも示されている。しかし、日本人でこのスコアリングが最適かどうかは明らかではない。この点は、本邦での大規模研究の結果が待たれる。また、各リスク因子の重み付けが個人によって異なる可能性があること、そもそも血液凝固能に個人差があること等を評価で

表1 CHADS₂スコアとCHA₂DS₂-Vascスコア

CHADS ₂ score			
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全・左室機能不全	1点
H	Hypertension	高血圧	1点
A	Age ≥ 75 y	75歳以上	1点
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1点
S ₂	Stroke/TIA	脳梗塞・TIAの既往	2点

CHA ₂ DS ₂ -Vasc score			
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全・左室機能不全	1点
H	Hypertension	高血圧	1点
A ₂	Age ≥ 75 y	75歳以上	2点
D	Diabetes Mellitus	糖尿病	1点
S ₂	Stroke/TIA/TE	脳梗塞・TIAの既往	2点
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	血管疾患（心筋梗塞の既往，末梢動脈疾患，大動脈プラーク）	1点
A	Age 65-74 y	65歳以上74歳以下	1点
Sc	Sex category (female gender)	性別（女性）	1点

表2 HAS-BLEDスコア

HAS-BLED Score			
H	Hypertension	高血圧	1点
A	Abnormal renal/liver function	腎機能障害，肝機能障害（各1点）	1 or 2点
S	Stroke	脳卒中	1点
B	Bleeding	出血	1点
L	Labile INR	不安定な国際標準比（INR）	1点
E	Elderly	高齢者（>65歳）	1点
D	Drugs/alcohol	薬剤，アルコール（各1点）	1 or 2点

きないという問題点もある。これを解決するためには，血液凝固能を鋭敏に定量評価し，個人差に基づいた抗凝固療法を行うことが望ましい。この点について，新規の全血凝固能検査による少数例での報告¹⁵⁾があり，今後抗凝固療法においてもプレジジョン・メディシンへの展開が期待される。

2) 出血リスク

AFに対して抗凝固療法を行う際の大きな合併症は，言うまでもなく出血であり，治療の際

は塞栓症リスクと出血リスクを鑑みて抗凝固療法を行う必要がある。出血リスクの評価として広く使用されるのはHAS-BLED（hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly）スコアである（表2）。HAS-BLEDスコアの増加と共に出血事象の発現率が高くなり，特に3点以上は高リスク患者と考えられる。

HAS-BLEDスコアとCHA₂DS₂-Vascスコアの要素はオーバーラップしており，塞栓症リスクと

出血リスクが共に高い症例が存在する。このような症例では、抗凝固療法の用量は慎重にコントロールする必要がある。

おわりに

心房細動の発症メカニズムとリスク因子について、遺伝的素因・後天的素因による心房細動

の発症メカニズム解明が進むに従い、より精密な発症リスク評価が可能となりつつある。今後、無症候性心房細動による心原性脳塞栓を予防するためのプレシジョン・メディシンへの展開が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：笹野哲郎；研究費・助成金（第一三共）

文献

- 1) Benjamin EJ, et al : Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based Cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 271 : 840–844, 1994.
- 2) Fox CS, et al : Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 291 : 2851–2855, 2004.
- 3) Watanabe H, et al : Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation : The Niigata Preventive Medicine Study. Circulation 117 : 1255–1260, 2008.
- 4) Ellinor PT, et al : Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. Nat Genet 44 : 670–675, 2012.
- 5) Roselli C, et al : Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. Nat Genet 50 : 1225–1233, 2018.
- 6) Mommersteeg MT, et al : Pitx2c and Nkx2-5 Are Required for the Formation and Identity of the Pulmonary Myocardium. Circ Res 101 : 902–909, 2007.
- 7) Espinoza-Lewis RA, et al : Shox2 is essential for the differentiation of cardiac pacemaker cells by repressing Nkx2-5. Dev Biol 327 : 376–385, 2009.
- 8) 笹野哲郎：不整脈疾患とmicroRNA. 心電図 36 : 13–17, 2016.
- 9) GISSI-AF Investigators, et al : Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 360 : 1606–1617, 2009.
- 10) Pathak RK, et al : Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation : The ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 64 : 2222–2231, 2014.
- 11) Liu L, et al : Genetic Variants Associated With Susceptibility to Atrial Fibrillation in a Japanese Population. Can J Cardiol 33 : 443–449, 2017.
- 12) Natsume Y, et al : Combined analysis of human and experimental murine samples identified novel circulating microRNAs as biomarkers for atrial fibrillation. Circ J 82 : 965–973, 2018.
- 13) Gladstone DJ, et al : Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 370 : 2467–2477, 2014.
- 14) 日本循環器学会, 他：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）. 2013.
- 15) Hasegawa Y, et al : Novel dielectric coagulometer identifies hypercoagulability in patients with a high CHADS₂ score without atrial fibrillation. PLoS One 11 : e0156557, 2016.