

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2011.04) 31巻4号:1061～1064.

【心房細動治療の今後 ESCガイドライン2010を手がかりとして】  
高血圧合併例の心房細動治療

川村祐一郎

## 特集

心房細動治療の今後  
—ESCガイドライン2010を手がかりとして—Kawamura Yuichiro  
川村祐一郎\*

\*旭川医科大学保健管理センター

## 7. 高血圧合併例の心房細動治療

## はじめに

心房細動は、人口の高齢化に伴い増加している不整脈であり、心不全や脳梗塞の発症リスクを大きく増加させることが知られている。近年、心房細動そのものに対する治療のほかに、その基礎病態に対する治療が、いわゆるアップストリーム治療として注目されている。アップストリーム治療とは、端的にいえば心筋リモデリングの抑制であり、心不全や炎症などに対する対策も含まれるが、最も重要な心房細動の基礎病態は高血圧であり、血圧のコントロールこそ、まさにアップストリーム治療の代表であると思われる。

高血圧は心房細動の独立した危険因子でもあり、その発症を1.4~1.9倍に高めることも示されている。重要な心房細動新規発症の危険因子として、左室肥大と左房拡大が挙げられるが<sup>1)</sup>、高血圧はその大きな一因である。さらに、心房細動患者においては、高血圧の適切な治療によって心房細動の出現を14%減少できると推測される<sup>2,3)</sup>。本稿では、心房細動の上流にある基礎疾患、原因にさかのぼった、心房細動の発症や慢性化の予防、治療の観点からの血圧管理の意義について検討してみたい。

心房細動発生のメカニズムと  
治療のストラテジー

## 1. 高血圧患者における心房細動発生のメカニズム

高血圧によって心室肥大、すなわち心室リモデリングが起り、進行すると拡張機能が障害される。これ

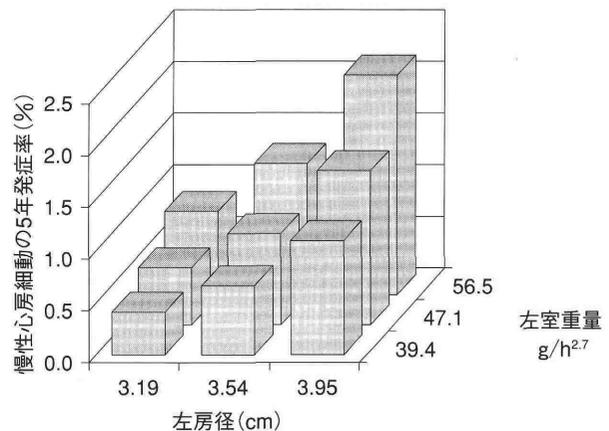


図1 左房径・左室肥大と心房細動

(文献3より引用改変)

に伴い、左室流入障害が生じると、拡張末期の左房圧の上昇がもたらされる。そのため左房拡大を生じ、心房リモデリングが進行し、心房細動発症率が上昇する(図1)<sup>3)</sup>。Framingham studyにおいても、左房径が5mm増加することで心房細動の発症率が39%増加すると報告されており、左房拡大の程度が心房細動の発症の予測因子と考えられる。

左房圧負荷および拡大による心筋細胞の伸展刺激は、機械的伸展刺激依存性CaチャンネルやアンジオテンシンIIを活性化させることによりCa<sup>2+</sup>の流入を促進する。その結果、異常自動能が亢進し、電気的異所性興奮の発現が引き金となって、心房細動が発生する。さらに、MAP(mitogen-activation protein kinase)であるERK(extracellular signal-regulated kinase)が活性化され、心房組織の間質の線維化を引き起こすため、刺

表1 心房細動の一次予防におけるアップストリーム治療, ESCガイドライン2010より

Recommendations for primary prevention of AF with 'upstream' therapy.

| Recommendations  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> | Ref. <sup>c</sup> |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| ACEIs and ARBs should be considered for prevention of new-onset AF in patients with heart failure and reduced ejection fraction.                           | II a               | A                  | 145-149           |
| ACEIs and ARBs should be considered for prevention of new-onset AF in patients with hypertension, particularly with left ventricular hypertrophy.          | II a               | B                  | 147, 150, 151     |
| Statins should be considered for prevention of new-onset AF after coronary artery bypass grafting, isolated or in combination with valvular interventions. | II a               | B                  | 161, 162          |
| Statins may be considered for prevention of new-onset AF in patients with underlying heart disease, particularly heart failure.                            | II b               | B                  | 164, 165          |
| Upstream therapies with ACEIs, ARBs, and statins are not recommended for primary prevention of AF in patients without cardiovascular disease.              | III                | C                  |                   |

<sup>a</sup>: Class of recommendation.<sup>b</sup>: Level of evidence.<sup>c</sup>: References.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, AF = atrial fibrillation, ARB = angiotensin receptor blocker.

(文献9より引用改変)

激伝導速度が遅延し,  $Ca^{2+}$  過負荷による不応期の短縮も伴って, リエントリーを生じやすくなるため, 心房細動が持続し慢性化していくと考えられる. このことより, 左房拡大による心筋細胞の伸展は, 心房細動の発症のみならず, 心房細動の慢性化にも関与していることが推測される<sup>4)</sup>.

## 2. レニン-アンジオテンシン系抑制の意義

高血圧治療薬としてCa拮抗薬, ACE阻害薬, ARB,  $\beta$ 遮断薬, 利尿薬などが, 単剤もしくは併用薬として推奨されている<sup>5)</sup>. 左室心筋肥大や左房拡大の退縮に関しては, 血圧下降は同程度であっても, 降圧薬の種類により心筋肥大の退縮効果が異なる可能性があり, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARBが効果的であるという結果が報告されている. なかでも注目されているのは, ACE阻害薬, ARBなどレニン-アンジオテンシン(RA)系抑制薬である. 動物実験モデルでの検討では, ARBが心筋組織の線維化抑制を介して解剖学的リモデリング(心房筋の線維化)を阻止し, それに併発する電気学的リモデリング(心房筋の不応期の短縮)を抑制するこ

とが報告されている. Kumagaiらは, イヌ心房筋の頻回刺激による電気学的リモデリング, および解剖学的リモデリングが, RA系によって阻止されることを明らかにしている<sup>6)</sup>.

臨床的にも, LIFE(Losartan Intervention For Endpoint) studyのサブ解析において, 高血圧の是正により心筋肥大の退縮や左房径の縮小が促進され, 心房細動の発症が抑制され, 心房細動合併患者での脳卒中の発症率が低下すること, また $\beta$ 遮断薬に比して, ARBで心房細動の新規発症, 心血管系疾患発症が抑制されることが報告された<sup>7)</sup>. その他の多くの研究結果からも, 心房細動を有する高血圧患者ではRA系の亢進の関与が大きく, 降圧薬としては, これの抑制が適切と考えられる. わが国の心房細動(薬物)治療ガイドライン(2008年改訂版)<sup>8)</sup>, あるいは昨年発表されたESCガイドライン2010(表1)<sup>9)</sup>においても, RA系抑制薬の投与は, 少なくとも心房細動の一次予防(新規発症の抑制)の観点からは, 有益なアップストリーム治療として位置づけられている.

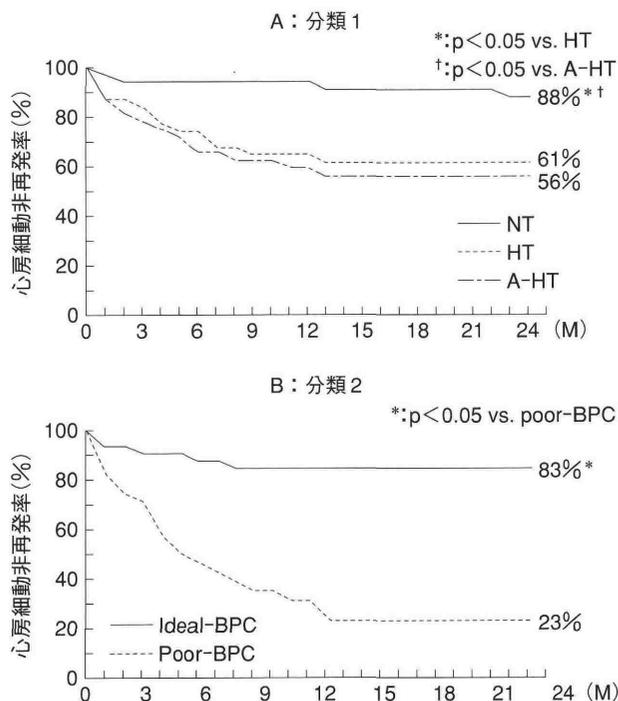


図2 心房細動非再発率

NT: 高血圧なし, HT: 高血圧(ACE阻害薬, ARBの治療), A-HT: 高血圧(ACE阻害薬, ARB以外の治療), Ideal-BPC: 降圧効果十分, Poor-BPC: 降圧効果不十分.

(文献11より引用)

### 3. 降圧治療そのものの重要性

一方, RA系抑制薬と他の降圧薬とで, 心房細動抑制効果に有意差がないという報告もあり<sup>10)</sup>, RA系抑制薬の発作性心房細動抑制効果が, 左室肥大を有する患者, 高血圧を有する患者で特に高いことの1つの理由として, 降圧自体の役割が重要である可能性も大きいと思われる。

この観点からわれわれは, 発作性心房細動を有する患者での, 心房細動発作の二次予防に関する血圧コントロールそのものの役割について検討した<sup>11)</sup>. 当科外来にて投薬治療を行っている発作性心房細動患者112名に対し, 発作性心房細動が良好にコントロールされた患者の比率を2つの分類方法で群間比較を行った. 分類1では, I. 高血圧を有さない群(NT), 高血圧を有する患者のうち, II. ACE阻害薬・ARBでの降圧治療を行った群(HT), III. ACE阻害薬・ARB以外の降圧薬で降圧治療を行った群(A-HT)の3群に分類した. また分類2では, 上記のII, III群74名を, 降圧薬の種類に関係なく, 血圧のコントロール状況(血圧130/85 mmHg未満を得られた群とそうでない群)により2群に分類した.

まず, 分類1では, II群, III群における降圧効果は

同等であるという条件下で, 発作性心房細動抑制患者の比率は, I群で最も高く, II群, III群では有意差がなかった(図2A). 次に分類2では, 降圧効果が十分であった群(Ideal-BPC), 不十分であった群(Poor-BPC)間で年齢, 性別, 器質的心疾患を有する患者の割合に有意差はなく, また降圧治療に対してACE阻害薬・ARBを用いた患者と用いなかった患者の比率も同等であったが, Ideal-BPC群で明らかにevent freeの比率が高いという結果が得られた(図2B).

分類1の検討に関しては, II群, III群のevent freeの比率が同等であったとはいえ, II群に有意に器質的心疾患を有する群が多く, ACE阻害薬・ARBの心房細動抑制効果は評価すべきである. しかしながら, 分類2での比較結果を重視すると, 高血圧患者の心房細動抑制の基本的条件は, 正常血圧までの降圧であるという考えは妥当と思われる. 2010年の日本循環器学会で報告されたJ-Rhythm II studyの結果報告や, GISSI-AF study<sup>12)</sup>の結果でも, 心房細動の二次予防におけるRA系抑制薬の有用性は必ずしも示されておらず, ESCガイドライン2010でもクラスIIbにとどまっている<sup>9)</sup>.

### アップストリーム治療の実際

心房細動(薬物)治療ガイドライン(2008年改訂版)<sup>8)</sup>によれば, 基礎心疾患のない心房細動(孤立性心房細動:lone AF)と基礎心疾患を有する心房細動で, 治療の考え方が大きく異なる. 前者の場合, 発作性心房細動(7日以内に自然停止するもの)では, いわゆるI群薬, 持続性心房細動ではIII群薬が第一選択となる. 一方, 肥大心・不全心・虚血心などでは, 陰性変力作用を有するI群薬は推奨されず, III群薬が中心となるが, アップストリーム治療の重要性は極めて高い(図3).

高血圧患者においては, 初期ではlone AFと同様の治療でよいと思われるが, 肥大心など器質的变化(いわゆる高血圧性心疾患)がみられる場合は後者の考え方で治療する. 繰り返すが, アップストリーム治療を考える上で血圧コントロールは不可欠である. いままで述べてきたごとく, 心房細動合併例の降圧治療としてRA系抑制薬, すなわちACE阻害薬・ARBの意義は大きい. ただし, あくまでも重要なのは血圧のコントロールであり, 正常血圧までの降圧を得られなければ心房細動抑制効果は不十分であるため, 適宜Ca拮抗薬など他の薬剤の併用を考慮する.

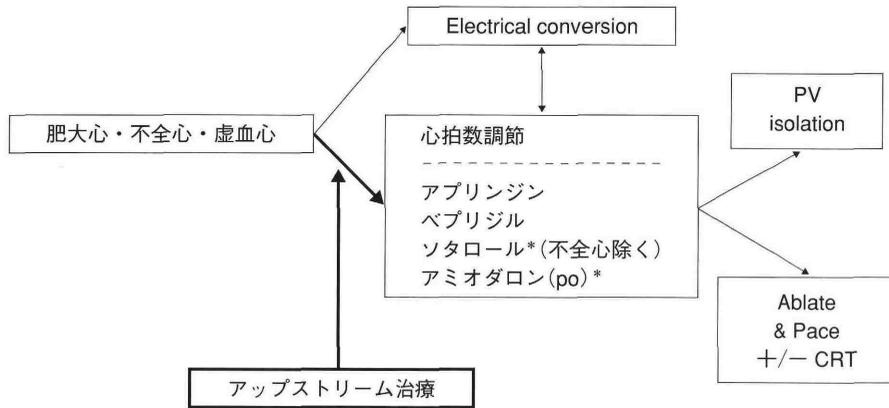


図3 器質病的心(肥大心・不全心・虚血心)に伴う心房細動に対する治療戦略

\*: 保険適用なし(ただし肥大型心筋症に対する経口アミオダロンと持続性心房細動に対するベプリジルは適用あり).

(文献8より引用)

## おわりに

高血圧患者では、適切な降圧が得られなければ、心筋肥大の退縮や心房内圧低下、心筋伸展刺激の緩和は望みづらく、心房細動発生の基盤となる。心房細動患者における降圧を考える上で、ACE阻害薬、ARBの意義は大きい、あくまでも重要なのは降圧そのものであることを念頭に置くべきと思われる。

## 文献

- 1) 第6章：臓器障害を合併する高血圧. 高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編), 日本高血圧学会, 東京, 2009; pp. 46-59.
- 2) Benjamin EL, Levy D, Varieci SM, et al : Independent risk factors for atrial fibrillation in population based cohort : the Framingham Heart study. JAMA 1994 ; 271 : 840-844.
- 3) Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, et al : Atrial fibrillation in hypertension : predictors and outcome. Hypertension 2003 ; 41 : 218-223.
- 4) 熊谷浩一郎：心房細動のアップストリーム・アプローチ. 心電図 2005 ; 25 : 289-292.
- 5) 第5章：降圧薬治療. 高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編), 日本高血圧学会, 東京, 2009 ; pp. 37-45.
- 6) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al : Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 2197-2204.
- 7) Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E, et al : Angiotensin-II receptor blockade reduced new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol; the Losartan Intervention For End Point Reduction In Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 : 712-719.
- 8) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告). Circ J 2008 ; 72(Suppl IV) : 1581-1638.
- 9) European Heart Rhythm Association ; European Association for Cardio-Thoracic Surgery ; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010 ; 31 : 2369-2429.
- 10) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al : Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity : the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet 1999 ; 354 : 1751-1756.
- 11) Tanabe Y, Kawamura Y, Sakamoto N, et al : Blood pressure control and the reduction of a left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation. Int Heart J 2009 ; 50 : 445-456.
- 12) GISSI-AF investigators : Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 360 : 1606-1617.