

特集 心血管病予防からみた高血圧の最新治療戦略

13

心房細動予防と合併時の高血圧治療

永井啓行¹⁾，岡山英樹²⁾，檜垣實男³⁾

- 1) 愛媛大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 講師
- 2) 愛媛県立中央病院 循環器内科 主任部長
- 3) 愛媛大学大学院医学系研究科 病態情報内科学 教授

近年，さまざまな大規模臨床試験のサブ解析から，レニン・アンジオテンシン系抑制薬の降圧効果を超えた心房細動抑制作用が明らかとなった。通常心房細動は経過とともにその維持に必要な基質が形成され，抗不整脈薬の投与をもってしても洞調律の維持が次第に難しくなる。レニン・アンジオテンシン系抑制薬は，心房筋内において心房細動の成立に必要な基質の形成を抑制することにより，その抗不整脈作用を発揮する。したがって，レニン・アンジオテンシン系抑制薬は一般的に使用される抗不整脈薬よりかなり早期に使用され，上流から(アップストリーム治療)心房細動に対抗するものであり，心房細動の予防の観点から高血圧患者における降圧治療のスタンダードな薬剤となっている。本章では心房細動と高血圧について，レニン・アンジオテンシン系抑制薬の役割を中心に概説する。

心房細動と高血圧

心房細動は臨床で最もよく遭遇する不整脈のひとつである。以前はリウマチ性心臓弁膜症がその原因として有名であったが，最近では減少しており，虚血性心疾患，心不全，非リウマチ性心臓弁膜症，高血圧などが基礎疾患として重要視されるようになった。その有病率は年齢とともに増加し，日本では60歳代で0.5%，80歳代では2.5%程度と報告されている¹⁾。動悸や結滞などの自覚症状によるQOLの低下のみならず，脳梗塞や心不全のリスクを増加させるため，少しでも早期に介入し，これらの合併を予防する必要がある。心房細動は高齢者における common disease といえることができるため，超高齢化社会の幕開けに伴い，もはや循環器内科医のみならず一般内科医にもその実践的な診療スキルが要求される時代となっている。

高血圧は心肥大をきたし，左室充満圧の増大から心房細動の維持に必要な左心房の拡大，心筋肥大や線維化によ

る心房筋の伝導速度低下といった，構造的，電気的リモデリングをもたらす。また左房圧の上昇に伴う心房筋のストレッチは，心房細動発症のトリガーとなる期外収縮をも発生させることが知られている。これらの機序により高血圧は心房細動新規発症の危険因子となり，その相対危険度は1.4～2.1と報告されている²⁾。これは心不全(6.1～17.5)や弁膜症(2.2～8.3)における相対危険度と比較すると低い値ではあるものの，高血圧の高い罹患率を鑑みると心房細動の最も重要な危険因子であるといえる。高血圧患者における心房細動の1次予防に関して，PIUMA 研究では，未治療高血圧患者で洞調律であった2482人に降圧治療を行いながら前向きに16年フォローした結果(平均5.3年)，61人が新規に心房細動を発症し(0.46%/年)，年齢および心エコー図より算出した左室心筋重量がその予測因子であることが報告された(図1)。さらにこのうち20人が慢性心房細動となり，年齢や左室心筋重量に加え左心房径がその予測因子となった³⁾。この結果からもわかるように，左室肥大や左房拡大を認める高血圧患者は心房細動のハイリスク患者と考えられている。高血圧による

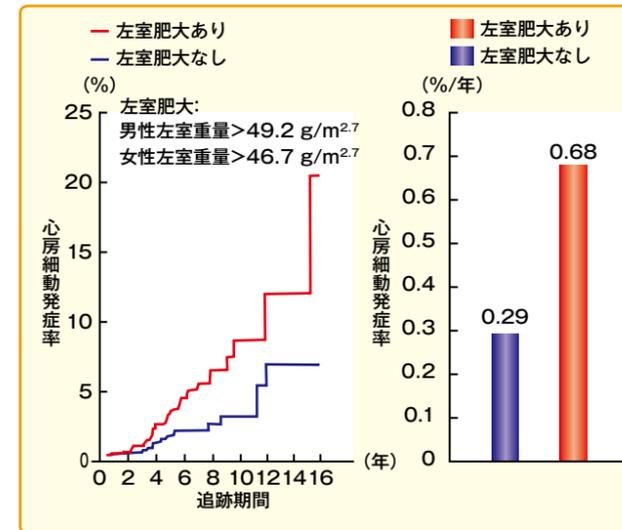


図1 左室肥大の有無別にみた心房細動発症率 (文献³⁾より引用改変)

左房負荷は左室肥大が始まる前から存在するとされており⁴⁾，高血圧状態が長期間放置されて左室肥大をきたすころには，すでに心房細動の準備段階にあると考えられる。したがって，高血圧患者における心房細動の予防は，いかに早く適切な降圧治療を開始し，将来形成されうる心房筋リモデリングを抑制できるかにかかっているといえる。また，心房筋の線維化をきたす過程には炎症機転も関連していることが最近わかっており，アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などのレニン・アンジオテンシン系抑制薬は，抗炎症作用をはじめとした降圧効果を超える心房細動抑制作用を持っていることから，次に述べるアップストリーム治療における心房細動予防の主役として注目されている。

心房細動の予防

アップストリーム治療

これまで，心房細動に対する内服治療はその発作の予防や症状の緩和が主たる目的であり，当然のことながらある程度まで心房細動が持続可能となった後，あるいは慢性化した後での治療であった。発作性心房細動に対する抗不整脈薬の投与や，発作時にのみナトリウムチャンネル遮断薬な

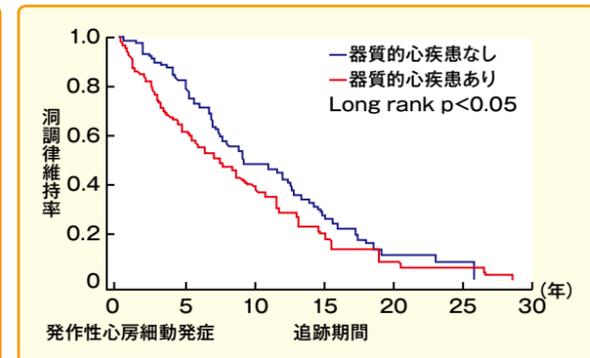


図2 日本における発作性心房細動患者の洞調律維持率 (文献⁶⁾より引用改変)

どの抗不整脈薬の頓服で対処する方法「pill-in-the-pocket 療法」⁵⁾がそれにあたり，心筋イオンチャンネルに作用する薬剤を使用するこれらの治療は，いまなお外来診療における不整脈診療の主役であるといえる。しかし，これらの治療に対する反応性には限界があり，日本での発作性心房細動患者の洞調律維持率は経過とともに低下し，14.1年の観察期間中に全体の77.2%が慢性化したと報告されている⁶⁾(図2)。これは，心房細動の維持に必要な不整脈基質がすでにできあがってしまっからの治療であることに加え，心房筋の構造的・電気的リモデリングが経時的に進行するためであると考えられている。1995年にWijffelsらは，心房細動の持続に伴って心房筋のイオンチャンネルの量的，質的変化が引き起こされ，その結果，心房筋有効不応期が短縮し(電気的リモデリング)，心房細動が持続しやすくなることを報告した(atrinal fibrillation begets atrial fibrillation)⁷⁾。さらに心房細動が持続することにより，徐々に心房の拡大や心房筋の間質の線維化といった構造的リモデリングが引き起こされ，発作性心房細動の慢性化に必要な不整脈基質が完成していくものと考えられている。近年，不整脈の発生に必要な基質ができあがる前から治療を開始，予防することで，将来の不整脈の発生・持続を抑制しようとする「アップストリーム治療」が提唱されている⁸⁾。このアップストリーム治療に対して，前述のように心房細動がある程度持続するようになってから，つまり心房細動の維持に必要な基質ができ上がってしまっているも