

# 6

特集 降圧薬による脳・心・腎連関の治療戦略

## 脳・心・腎連関を断つ降圧薬療法：不整脈

須賀 幾<sup>1)</sup>，百村伸一<sup>2)</sup>

1) 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器科 講師  
2) 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器科 教授

降圧薬療法は、高血圧に関連した心筋の不整脈基質形成を抑制することにより、抗不整脈作用を呈する可能性がある。降圧薬療法は直截的な不整脈抑制を狙うものではなく、不整脈の発生要因を治療すること、すなわちより上流で治療する upstream therapy である。心筋リモデリングや自律神経活動に影響を及ぼす降圧薬により、不整脈基質や交感神経活性に関連して生じる不整脈が抑制される。

RAAS阻害薬は電氣的・構造的リモデリング改善作用により、心房細動や致死的心室性不整脈を抑制する。β遮断薬は自律神経活性、心筋酸素需要に影響して頻脈性不整脈を抑制する。また、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬はCa<sup>2+</sup>電流を抑制することにより、自動能亢進、一部のリエントリー性頻拍、心室性期外収縮に効果を発揮する。

さまざまな降圧薬から、効果的な降圧作用を有し、かつ不整脈を抑制する薬剤を選択することは時に容易ではない。しかし、降圧薬療法を行ううえで、とりわけ心肥大や心筋リモデリングなど不整脈基質を有する症例に対しては、不整脈抑制をも考慮した降圧薬治療を行う意識が必要である。

ルドステロン系 (RAAS) や交感神経の刺激を通じて心筋の伸展刺激、肥大、線維化や伝導障害を生じ、心筋に不整脈が生じやすい基質 (substrate) が形成される (図2)。高血圧を対象とした降圧薬療法は、不整脈に対する直接的な抑制効果を狙ったものではない。降圧薬により不整脈の抑制をも図ることは、高血圧に関連して生じてくる不整脈の基質を抑制することに効果の本質があり、不整脈治療における upstream therapy に相当する。したがって、高血圧に対する降圧薬療法はすべての不整脈に対しての効果が認められるものではなく、主に心筋の不整脈基質に関連して発生する不整脈に対して、その効果が期待できるものと考えられる。また、降圧薬療法による不整脈抑制効果は降圧効果自体にのみ規定されるものではなく、心筋組織や自律神経系に対する影響に左右される。このため、降圧薬の種類によってもその効果は異なり、心筋

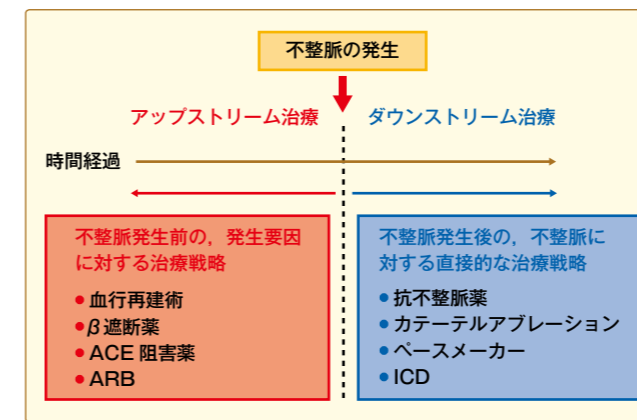


図1 不整脈のUpstream therapyとDownstream therapy

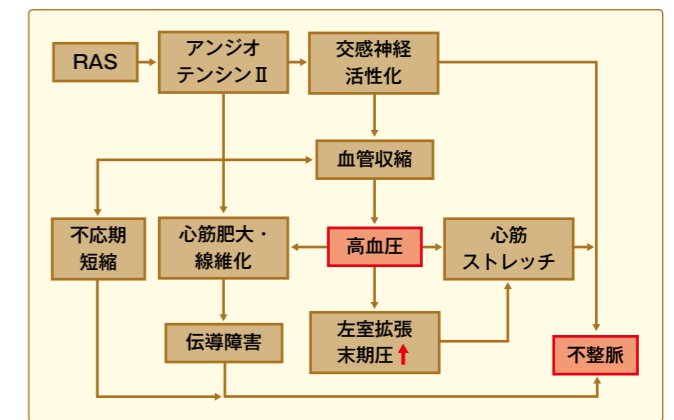


図2 高血圧と不整脈の関連

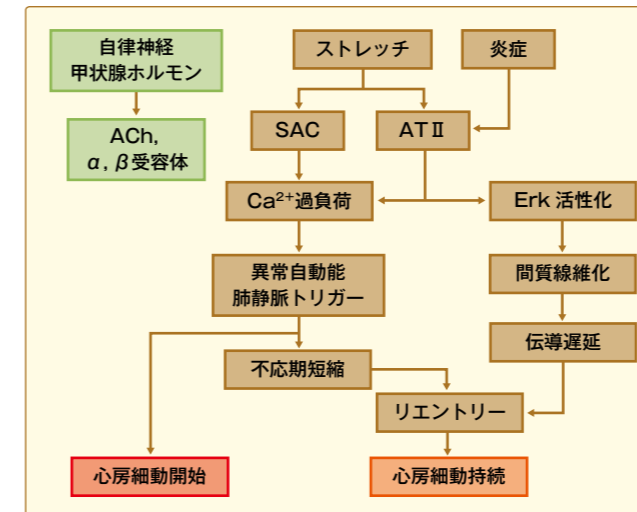


図3 心房細動開始・持続のメカニズム<sup>2)</sup>  
AT II：アンジオテンシン II，SAC：stretch activated channel，Erk：extracellular signal-regulated kinase

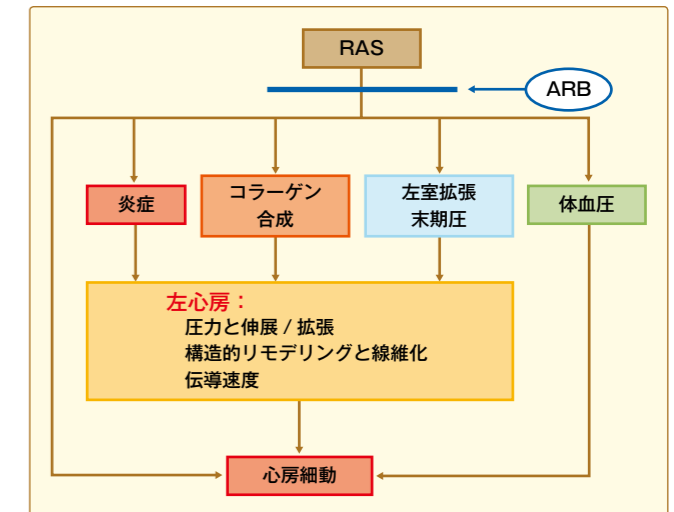


図4 ARBによる心房細動抑制メカニズム<sup>3)</sup>

肥大や線維化などの不整脈基質や、交感神経活性に影響を及ぼす薬剤、すなわちRAAS阻害薬、β遮断薬、一部のカルシウム拮抗薬などで、不整脈の抑制効果が期待される。これら以外の降圧薬による不整脈抑制効果は十分には証明されていない。

本章では降圧薬療法による不整脈抑制の効果とそのメカニズム、臨床的意義について、降圧薬の種類ごとに述べていきたい。

### RAAS 阻害薬

高血圧およびこれに引き続く左室肥大により左室拡張障害、左室拡張末期圧の上昇が生じ、心房・肺静脈の伸

展刺激、拡大が起こる。伸展刺激およびアンジオテンシン IIにより心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷をきたし、心房細動のトリガーとなる心房性期外収縮や、有効不応期の短縮が生じる (図3)<sup>2)</sup>。また、アンジオテンシン IIは炎症性細胞浸潤や線維化を引き起こし、不応期の短縮とともにリエントリーの成立を助長する伝導遅延の原因となる。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker；ARB)をはじめとするRAAS阻害薬は、これらを阻害して心房細動などの不整脈を抑制する可能性がある (図4)<sup>3)</sup>。

動物実験による検討では、RAAS阻害薬による不整脈抑制効果は、短期的効果と長期的効果の2つの機序によるものであることが示唆されている。短期的には高頻度心房ペースングによって生じる有効不応期の短縮や、アンジオテンシン II投与によって生じる心房圧の上昇が、ACE阻害薬やARBの投与により抑制される<sup>4)</sup>。この機序は