

## CHAPTER 1:

## 心房細動の機序と疫学を知る

## ① 心房細動の俯瞰的捉え方

心房細動の成因・機序については約1世紀前から様々な研究がなされている。近年大きな進歩があるとはいえ、未だ「群盲象を評す」の段階にとどまっているのではないだろうか。森の木々の一本一本は、かなり詳細に検討がなされ、実験的にも裏付けのある一定の解釈がなされているが、森全体は未だおぼろげにしか見えていない、と言った感じであろう。本章では心房細動をどのような病態と理解すれば、様々な臨床的課題に遭遇した際に、適切に判断していく上で役に立つかという視点で私見を交えて解説したい。

## ② 心房細動の発症基盤：基本は心房の老化現象

心房細動の電気生理学的機序は、約1世紀前から様々な説が唱えられてきた<sup>1)</sup>。複数の興奮波が無秩序に伝播する multiple wavelet hypothesis は心房細動の、特に持続している心房細動の一面を捉えていると考えられる。また高頻度で興奮する巣状興奮が心房細動の開始や維持に重要であると推定されている。巣状興奮からの興奮波が伝導遅延や途絶、分離などを起こし機能的リエントリーを形成するといった機序も提唱されている。いずれも実験的、理論的にはこういうものも考えられるという段階で、目の前にいる患者の心房細動の機序はどうなっているか、ということは未だにわかっていない。一人の患者における心房細動でも大きな流れとしての心房のリモデリングの程度（後述のなりやすさ指数もそれ）、短期的には刻々と変わる自律神経の緊張度などによってさまざまな機序が前面に出てくるのかもしれない<sup>1)</sup>。

このように心房細動の電気生理学的機序も完全に解明されたものではない

が、そもそもなぜ心房細動が出るようになるかの機序はさらに知見が不足している。心房細動の発症頻度は明らかに年齢依存性を呈している上、多くの研究で心房線維化との関連が示唆されている<sup>2,3)</sup>。高率に心房細動を自然発症する実験モデル、特に人間の lone AF に相当するとおぼしきモデルがないことは大きな制約である。加齢とともに心房線維化と伝導遅延が著明となり、ペーシング時の心房細動誘発性が高まるという動物実験の報告は加齢と線維化、心房細動の深い関係を示唆するものである<sup>4)</sup>。究極的には線維化と心房細動の発生・維持の直接的な因果関係は未だ明らかではないとは言えるが、大いに関係があるのは間違いないであろう<sup>2,3)</sup>。いずれにしても、正常な心房にある日突然異常興奮する細胞群が現れ、異所性興奮の発生源となって心房細動が出るというわけではないだろう。



## COLUMN

正常な心房にある日突然異常な細胞群が現れて、というのであれば、カテーテルアブレーションの成績がもっと良くてもよいのではないだろうか？ピンポイントアブレーションのころのいわゆる成功率が低かったことも、ある日突然……という話に合わない。また肺静脈隔離が長期的に維持されていても心房細動が再発するというのはどういうことだろうか？異常な細胞群がある日突然別のところに現れて……というのであれば、根治しました、などということは絶対言えないことになる。極論すれば、“心房がある限り心房細動は発生する可能性がある”，と言えるだろう。

以上のように心房細動の発生機序について不明確な点があるため、筆者は“心房細動の発症しやすさ指数（以下、しやすさ指数）”という概念を用いて心房細動の俯瞰的捉え方を提唱している（図1）。この“しやすさ指数”は正常の加齢でもある程度のペースで増加していく。具体的には線維化や左房の拡張などが進行してくる様を想像していただきたい。これまでの疫学研究で心房細動の発症と関連がある様々な因子が明らかにされており、これらの因子はこの“しやすさ指数”の増加を加速させると考える（表1）。例えば高血圧があると、“しやすさ指数”の増加率が高まり、早期に心房細動発症閾値に達し、心房細動を発症する（図1左）。高血圧以外の、例えば糖尿病、アルコールなどもこの増

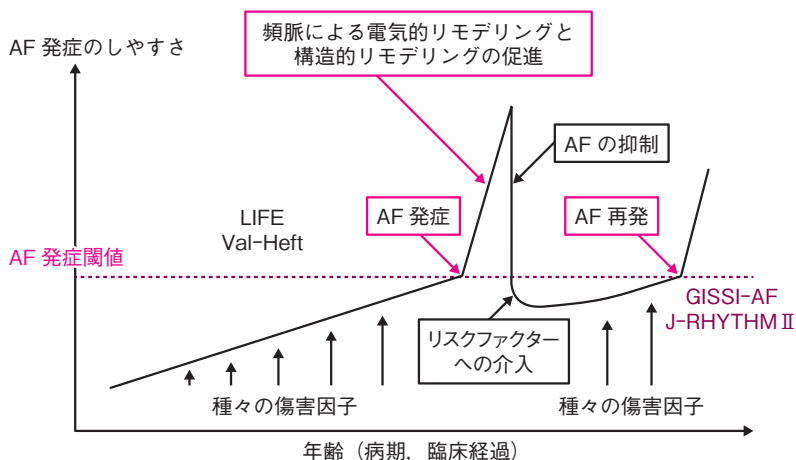


図1 心房細動の疾患イメージ

横軸は年齢，病期，臨床経過といった時間軸，縦軸は，“心房細動の発症しやすさ指数”を示す。加齢そのもののほか，高血圧などの傷害因子があるとしやすさ指数の増加は加速される。心房細動が発症すると心房の頻脈によってしやすさ指数は著増するが，何らかの方法で洞調律とすると一旦しやすさ指数は減る。しかし，一旦心房細動を発症した後の，傷害因子によるしやすさ指数の増加を止める手段は今のところないため，いずれ発症閾値に達し，心房細動が再発する。LIFE試験，Val-Heft試験は左半分のしやすさ指数の増加に介入できる可能性を提示した試験である（あくまで後付け）。GISSI-AF試験，J-RHYTHM II試験は後半のしやすさ指数の増加にアンギオテンシン受容体拮抗薬が少なくとも短期的には有効でないことを示した試験に過ぎない。

加率を高める。心房細動が発症した後は，種々の実験で示されているように心房の高頻度興奮のために線維化が一層進行し，心房の拡大も生じるため，この“しやすさ指数”が一気に増える。これはかつて実験で示された，“AF begets AF（心房細動が心房細動を生む）”である（コラム2参照）。しかし注意すべきことは，薬剤やアブレーションによっ

て，一時（かつ現実的には“一見”であるが）心房細動が出ていない状態になったとしても，“AF begets AF”による増加が抑制されるだけであって，もともと進行していた背景の“しやすさ指数”は増え続けているということである。

表1 心房細動発症の危険因子

| ■ 心血管系                                                            | ■ 非心血管系                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 高血圧症<br>（高血圧性心疾患）<br>冠動脈疾患<br>心筋症<br>弁膜症<br>洞不全症候群<br>心不全<br>心臓手術 | 加齢<br>ストレス<br>自律神経緊張<br>アルコール<br>糖尿病<br>メタボリック症候群<br>慢性腎臓病<br>甲状腺機能障害<br>(T3/T4→, TSH↓) |

そうでなければ初発心房細動の機序が説明しにくい上、後述するように心房細動が進行性というのではなく、背景の何らかの病態が進行性であって、心房細動は不整脈の側面も持ちつつも、背景の進行性の病態のマーカーであるという面をうまく説明できないことになる。また背景で“しやすさ指数”が増えているということは、「洞調律が続いていればどんどん心房は正常になっていて心房細動とは無縁になる」、というわけではないということを意味している。“洞調律が洞調律を生む (SR begets SR)” は正しくないのである。

コラム  
②

心房細動機序の解明に大きな進歩をもたらした実験モデルの開発 (AF begets AF) 以来、分子レベルの機序解明が進んだ<sup>5)</sup>。それまでの確な実験モデルがなかったこともあって、研究を大きく進めた画期的な報告であった。しかしながら、これはあくまで心房細動が生じるようになった後に、慢性化する機序についての検討ができるモデルに過ぎない。このモデルではそもそもなぜ心房細動が発生するようになるかはわからない。人には頻回刺激を自動的に繰り返すペースメーカーは植え込まれていないのである。

## 1. 虚血性心疾患は初期にステントを入ると完治する？

心房細動発症と関連がある多くの因子 **表1** が動脈硬化性疾患、虚血性心疾患の発症関連因子と重複している。共通素因がありそうだからということでは必ずしもないが、虚血性心疾患の病態イメージと心房細動のそれは非常によく似ている。まず虚血性心疾患が1枝病変⇒2枝病変と進行していく様子を想像していただきたい **図2**。この疾患の早期、例えばいわゆる1枝病変の時期に冠動脈ステントで狭窄を広げたら虚血性心疾患は治ってしまうのであろうか？患者さんにはそのような理解をされ、“治った”と誤解して、受診しなくなる方もいる。そのような患者さんが1年後に急性冠症候群で緊急受診し、「広げてもらったから治ったと思って継続受診しませんでした」と言われたら、医療関係者は十分な教育ができていなかったことを反省しなければならないだろう。虚血性心疾患は狭窄を広げたら治ってしまうというわけではない。見た目、1枝病変⇒2枝病変……と進行していくが、本質は背景の動脈硬化が進行していくと捉えるべきである。狭窄枝数が増えて見えるのは表層的な現象にすぎない。

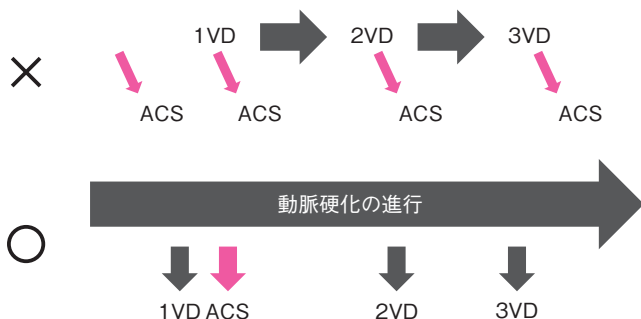


図2 冠動脈疾患の病態

- 上) 模式的ではあるが、冠動脈疾患は1枝病変、2枝病変と進行していく。どの時相でも急性冠症候群を発症する可能性はある。しかし1枝病変の際に、ステント治療で狭窄を解除しても冠動脈疾患そのものが治るわけではない。
- 下) 冠動脈疾患は、背景の動脈硬化の進行が基本であり、表面に出てくる狭窄をモグラたたきのごとく拡張しても疾患全体の経過（急性心筋梗塞の発症、生命予後など）は不変である。

い、狭くなったところを広げる“モグラたたき”をしても、本質的な経過はほとんど変わらない（急性冠症候群の culprit lesion は別）。日本のガイドラインにもこう書かれている：「安定狭心症でPCIを行って、心筋梗塞が予防できた、あるいは生命予後が改善されたというエビデンスはない」<sup>6)</sup>。これは背景の動脈硬化の進行が病態の本質で、これが予後を決めることを意味しているだろう。もちろん労作時の胸痛が煩わしく、これを抑制するために必要な部位にステントを置くというのは道理にかなった介入である。要は目的と方法の整合性と妥当性であろう。

356  
③

COLUMBIN

疾患の本質に迫らず、すなわち動脈硬化の抑制についてのできるだけの対策を取らず、そして狭いからと言って、虚血の客観的証拠も集めないでステントを置く姿勢を揶揄して、“モグラたたき”と表現させていただいた。そのようなモグラたたきとも表現できるような医療をほとんどの読者諸兄がされていないことを著者は理解している。一部にはびこっている、狭窄・慢性閉塞解除万能主義への憤慨のあまり、下品な言葉遣いとなってしまったことはお許しいただきたい。