

加齢と心房細動

林 秀樹
滋賀医科大学 呼吸循環器内科

Aging and Atrial Fibrillation

Hideki Hayashi, MD, PhD
Shiga University of Medical University
Department of Respiratory and Cardiovascular Medicine

Abstract

Atrial fibrillation is a rhythm disorder, which is most commonly seen in the field of cardiovascular medicine. Multiple wavelets are persistently meandering in both right and left atria during atrial fibrillation. Atrial fibrillation occurs with or without organic heart diseases. Once atrial fibrillation occurs, regular heart beat becomes lost and atrial contraction is no longer strong enough to expel out blood. As a result, blood flow in the left appendage becomes stagnant, forming thrombus in there. The thrombus can be a source of cerebral infarction when it moves from the left appendage to the cerebral artery. Cerebral infarction reduces activities of daily life substantially and shortens longevity. Epidemiological studies have demonstrated that the incidence and prevalence of atrial fibrillation increase with age, especially in people older than 65 years. Thus, the preventive therapy for atrial fibrillation in the elder is important in maintaining healthy condition.

Key Words: atrium, fibrillation, aging

はじめに

脈を診ることは診療の原点であり、中国では古代より触診で脈のリズムが不規則になっていると寿命が短いことが指摘されていた。心房細動では、心房興奮が不規則におこっており心房から房室結節への興奮進入も不規則であるため、summation（複数の興奮波による加算的な伝導促進）や cancellation（興奮波同士でおこる伝導の打ち消し合い）といった房室結節の電気生理学的特性上、心房から心室へ興奮波の伝導様式は複雑となる。従って、心房細動中に心室の収縮はリズムが規則正しくなく末梢動脈においては脈の触知が不規則となる（絶対性不整脈）。心房細動の最も重篤な合併症は脳梗塞であり^{1,2}、それは医学的にも社会的にも大きな問題である。心房細動の発症率有病率が65歳以上の高齢者で有意に多くなるという疫学調査は³、今まさに進行しつつある高齢化社会において心房細動予防の重要性を投げかけているメッセージである。ここでは、

加齢によって心房細動が発生するメカニズムと今後期待される治療法について述べる。

疫学

米国で行われた Framingham Heart Study では、加齢に伴い心房細動の発生率が増加することが示された^{2,4}。基礎心疾患の有無にかかわらず、心房細動は予後不良因子であり、心房細動は脳梗塞発症の独立危険因子であった²。特に高齢者においては、心房細動が脳卒中の発生に大いに関係していることが認められた。その結果、高齢者の死亡率を有意に増加させた。日本で行われた Hisayaya Study もそれと同様の結果を示した⁵。従って、メカニズムを研究することは加齢によって生じる心房細動の治療にとって重要である。

動物モデル

加齢モデルの代表的動物モデルとして Fisher 344 ラットがある。このラットは従来、加齢が心機能や動脈硬

化に及ぼす研究に用いられてきた。この種の old rat (生後約 2 年)において、心房を高頻度ペーシングで刺激すると心房細動が発生した(図 1)⁶。一方、young rat (生後 2-4 ヶ月)では高頻度ペーシングを与えても心房細動は誘発されなかった(図 1)。Fisher 344 ラットの心房筋組織標本では、心房筋の大きさと間質繊維化の占める面積が old rat において有意に大であった(図 2 と 3)^{6,7}。これらの所見は、old rat における心房不整脈の易誘発性が組織の病理学的変化と関連していることを示唆している。さらに、細胞間の興奮伝導にかかわる connexin は、加齢とともに減少するため心房内伝導遅延の原因となる⁸。伝導が遅延すると興奮旋回(reentry)が起りやすくなり心房細動の誘発性は亢進する。従って、connexin をターゲットとした治療法が期待される。

間質線維化と催不整脈作用

臨床データにおいても心房細動例で間質線維化が顕著であることが知られている⁹。心房間質に元来存在する線維芽細胞は間質線維化をもたらす。心房筋と線維芽細胞との間に存在する gap junction の分布は心房筋同士にあるそれとは異なり粗であるため、間質線維化は興奮伝導の異方向性(anisotropy)を発生させる¹⁰。従って、間質線維化は興奮波が分裂するのに必要条件となる器質(substrate)として作用し、心房細動発生に関わる重要な因子となりうる。加齢に伴い間質線維化は増加するため、間質線維化を抑制することで心房細動の発生を予防できると考えられる。間質線維化を促進する遺伝子は報告されている¹¹。今後は、間質線維化促進遺伝子を解明することで遺伝子異常に基づいたオーダーメイド治療の開発が期待される。

加齢と細胞内カルシウム

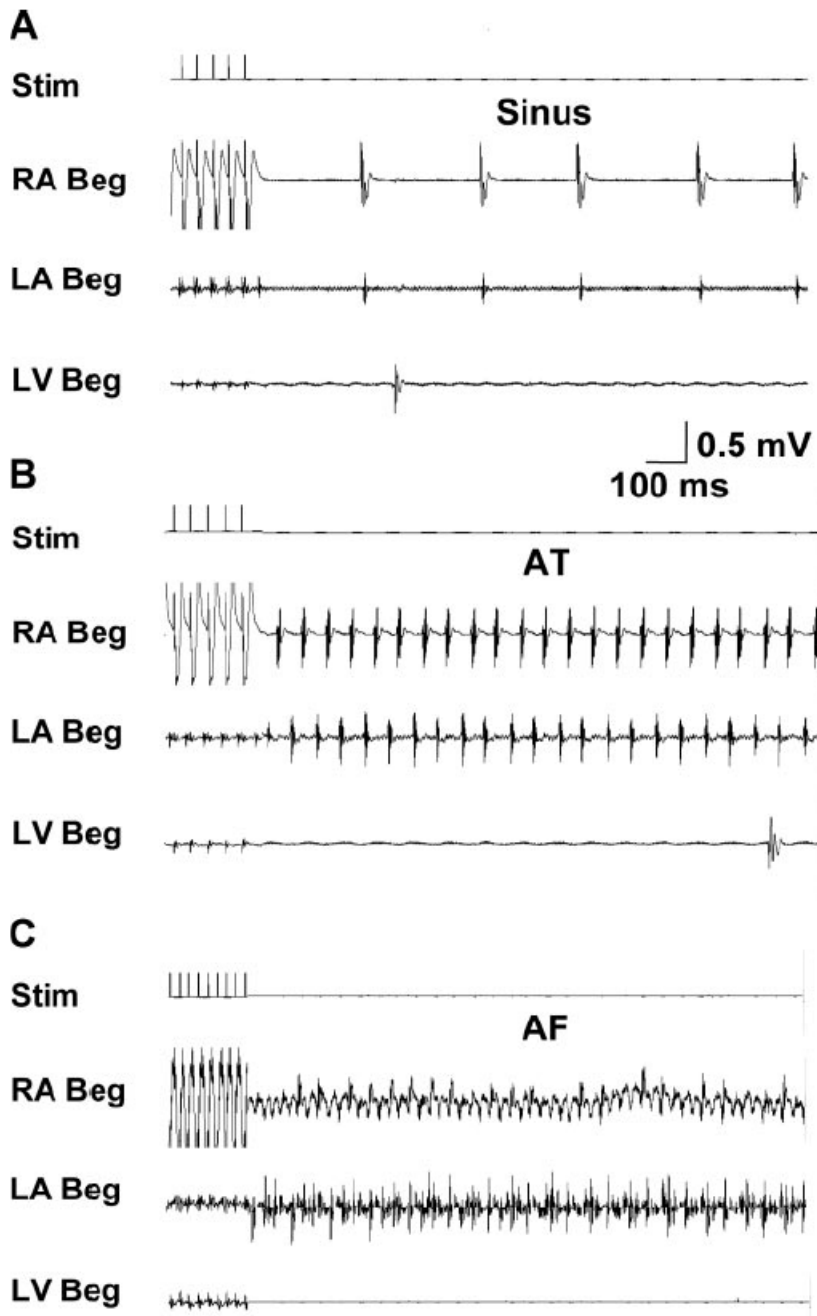
細胞内カルシウムは不整脈発生に関与する重要な因子である¹²。細胞内カルシウムは細胞膜にあるイオン

チャンネル、イオン交換系や細胞内の筋小胞体におけるカルシウムの貯蔵の影響を受けている。図 4 は、カルシウムトランジェント(細胞内のカルシウム濃度)がどのように調節されているのかを模式的に示している¹³。カルシウムはL型カルシウムチャンネルから心筋細胞内に入り、筋小胞体内に貯蔵された多くのカルシウム放出を誘発する。その後、細胞内カルシウムの大部分は筋小胞体に取り込まれ、一部の細胞内カルシウムは細胞膜にあるナトリウム-カルシウム交換系から細胞外に出る。筋小胞体への取り込みには ATP アーゼによる脱リン酸化を要する。加齢によって細胞内カルシウム動態は修飾され、結果として細胞内カルシウムは増加する¹⁴。細胞内カルシウムの増加は、早期後脱極が発生する原因となり心房細動発生の誘引となる。カルシウムトランジェントと細胞膜電位を同時に記録できる光学マッピングを用いてラットの心房をマッピングしたところ、old rat においては pyruvate を用いて ATP 産生を抑制したところ、カルシウムの筋小胞体への取り込みを低下し細胞内カルシウムを増加されて(心筋虚血状態に類似)心房細動が発生した(図 5)。しかし、同様の薬物負荷を young rat に行っても心房細動発生は起こらなかった¹⁵。これらの所見は、加齢とともに酸化ストレスによる心房受功性の亢進がおこることを示している。今後は、加齢による細胞内カルシウムの増加を予防する治療法が必要と考えられる。

おわりに

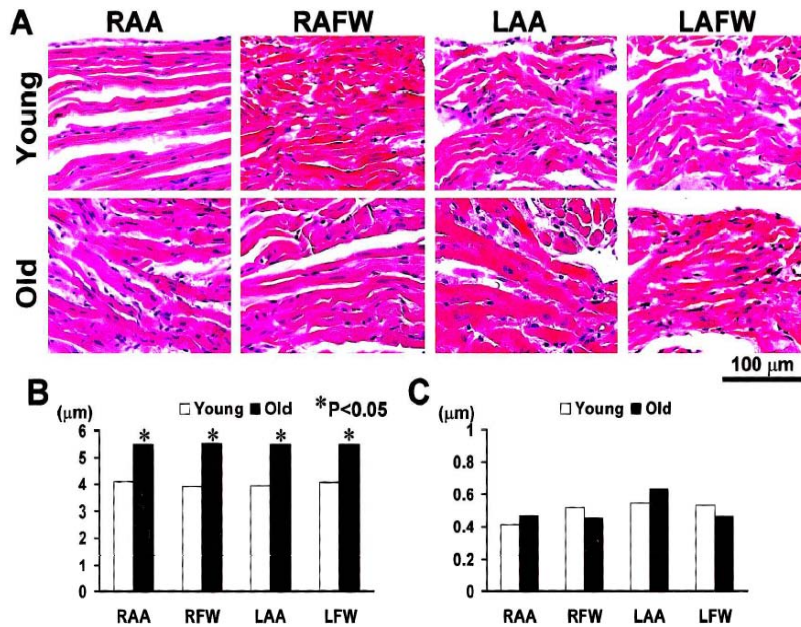
加齢による病理学的・電気生理学的なリモデリングは、心房受功性を亢進させ心房細動発生を増加させる。今後は再生医療を取り入れて、心房細動発生の基盤となる要素を改善するアンチエイジング治療の開発が必要である。

図 1.



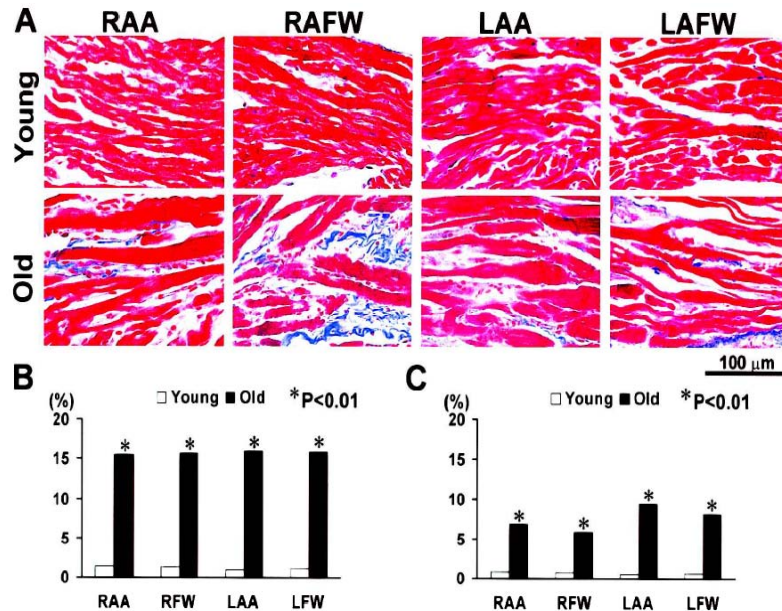
A. Young rat における心房電気刺激。心房の頻回刺激を加えたが、不整脈は誘発されなかった。刺激後には、洞調律 (sinus) が出現した。
B. Old rat における心房頻拍 (AT) の誘発。
C. Old rat における心房細動 (AF) の誘発。
Stim; 電気刺激, RA; 右心房, Beg; 双極電位, LA; 左心房, LV; 左心室。

図 2.



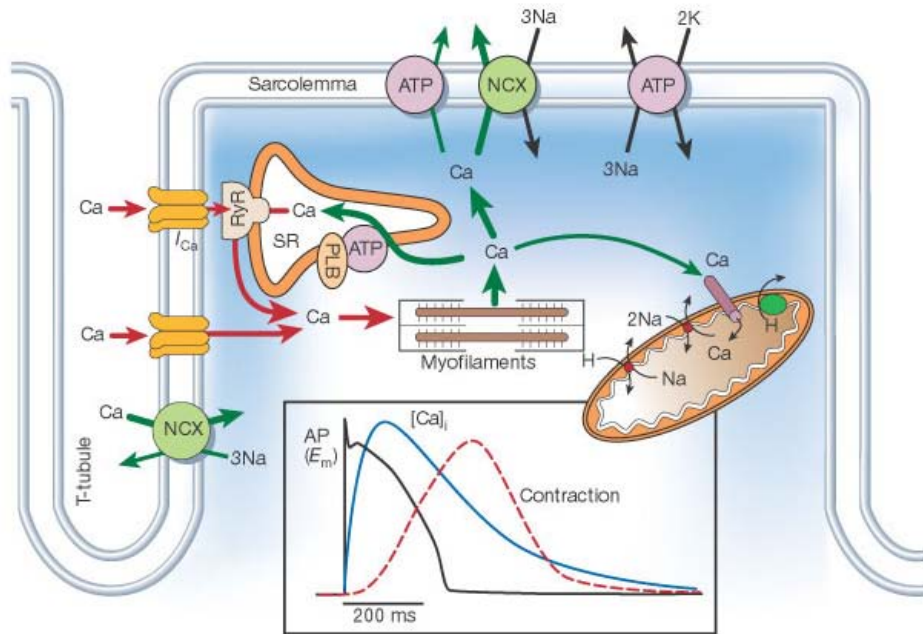
- A. ラット心房筋のヘマトキシリン - エオジン染色。Old rat では、Young rat に比べ細胞肥大を認めた。RAA; 右心耳, RAFW; 右房自由壁, LAA; 左心耳, LAFW; 左房自由壁。
 B. 細胞核レベルでの細胞径の平均値。Old rat の細胞径は、Young rat のそれに比べて有意に大きかった。
 C. 細胞核レベルでの細胞径の標準偏差。Old rat と Young rat の間に有意差はなかった。

図 3.



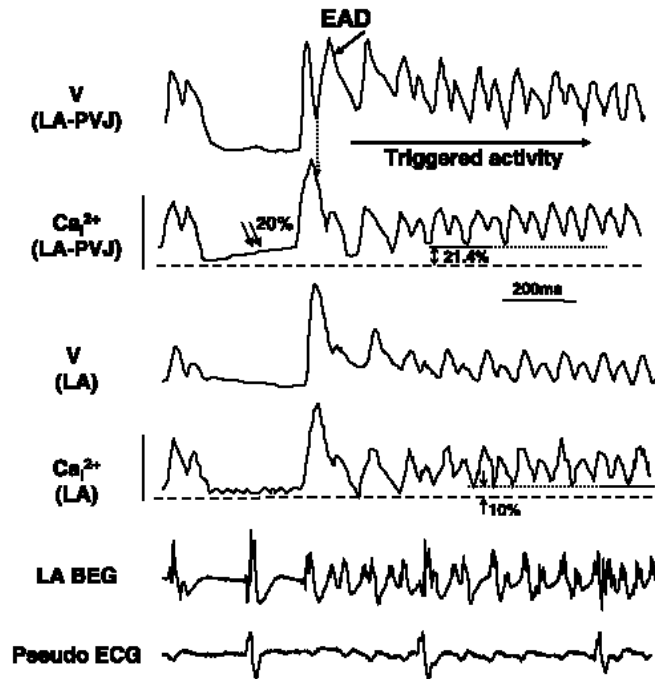
- A. ラット心房筋のトリクロム染色。Old rat では、Young rat に比べ間質線維化（青色）が顕著であった。RAA; 右心耳, RAFW; 右房自由壁, LAA; 左心耳, LAFW; 左房自由壁。
 B. 間質線維化の占める面積の平均値。Old rat の線維化率は、Young rat のそれに比べて有意に大きかった。
 C. 間質線維化の占める面積の標準偏差。Old rat の線維化の分布は、Young rat のそれに比べて有意に大きかった。

図 4.



細胞内カルシウム動態の模式図（文献 1 3 より引用）。 I_{Ca} ；L型カルシウムチャンネル，NCX；ナトリウム-カルシウム交換系，RyR；リアノジン受容体，SR；筋小胞体，PLB；フォスホランパン，AP；活動電位， $[Ca]_i$ ；カルシウムトランジェント。

図 5.



Old rat における心房細動の自然発生。Pyruvate の負荷で細胞内カルシウム (Ca_i^{2+}) が徐々に増加した（2 本矢印）後に活動電位 (V) が発生した。 Ca_i^{2+} が増加した状態の時に早期後脱分極 (EAD, 矢印) が発生した。引き続き、誘発

活動 (Triggered activity) が起こり心房細動が記録された。LA ; 左心房, PVJ ; 肺静脈左心房接合部, BEG ; 双極電位記録。

文献

1. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Prevention of stroke in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323(7):481-4.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 August;22:983-8.
3. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995 March 13;155:469-73.
4. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.
5. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000 November;31(11):2616-22.
6. Hayashi H, Wang C, Miyauchi Y, Omichi C, Pak H-N, Zhou S, Ohara T, Mandel WJ, Lin S-F, Fishbein MC, Chen P-S, Karagueuzian HS. Aging-related increase to inducible atrial fibrillation in the rat model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 August;13(8):801-8.
7. Hayashi H, Omichi C, Miyauchi Y, Mandel WJ, Lin SF, Chen PS, Karagueuzian HS. Age-related sensitivity to nicotine for inducible atrial tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 November;285(5):H2091-H2098.
8. van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, Moorman AF, Lamers WH. Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ Res* 1991 June;68(6):1638-51.
9. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2006 January;48(4):256-69.
10. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001 September;38(3):883-91.
11. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2002 December 13;91(12):1103-13.
12. Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, Chen PS, Garfinkel A, Qu Z. From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. *Circ Res* 2006 May 26;98(10):1244-53.
13. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002 January 10;415(6868):198-205.
14. Carbonin PU, Di Gennaro M, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A, Gambassi G, Jr. Cardiac aging, calcium overload, and arrhythmias. *Exp Gerontol* 1990;25(3-4):261-8.
15. Ono N, Hayashi H, Kawase A, Lin SF, Li H, Weiss JN, Chen PS, Karagueuzian H. Spontaneous atrial fibrillation initiated by triggered activity near the pulmonary veins in aged rats subjected to glycolytic inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 August 18;292:H639-H648.

要約

心房細動は循環器領域の日常診療において最もポピュラーにみられる不整脈である。心房細動では、心房筋は無秩序な興奮を繰り返し複数の興奮波が同時に心房内を伝播している。心房細動は、様々な心疾患に合併しうるが、心疾患がない場合でもおこることがある。ひとたび心房細動がおこると規則正しい心拍リズムが崩壊し、心房内において血流のうっ滞を生じるため、心房内に血栓を形成し（一般には左心耳内）これが心房から遊離すると塞栓症による脳梗塞を生じる。従って、心房細動は脳梗塞の発生を有意に増加させる。脳梗塞は、患者の日常身体活動を著しく制限し生命予後を短縮させる。心房細動の発症率は年齢とともに増え、65歳以上での心房細動有病率は顕著に増加する。さらに、心疾患を有する心房細動の場合、脳卒中の発生率は有意に増加する。このように、高齢者における心房細動の発生を予防することは、健康増進上大きな意義がある。