

総説

炎症と不整脈

畠山 登*

要 旨

全身性炎症反応症候群や敗血症、および心臓手術の術後にしばしば不整脈が合併する。それらの多くは心房細動などの頻脈性不整脈であり、治療に難渋することも経験する。この頻脈性不整脈の原因の多くは心房における炎症反応により、心房筋の活動電位を構成するイオンチャネル電流が変化し、不応期が短縮する電気的リモデリングと心房筋細胞がアポトーシスを起こし、組織が線維化することで刺激伝導に変化を来す組織構造的なリモデリングにより、リエントリが起りやすい環境が出来上がることによる。このような病態の予防および治療には、炎症反応を抑制することが重要であり、低侵襲な手術術式やステロイド、スタチンの投与についての検討が必要であるととも、アンギオテンシン転換酵素阻害薬やアンギオテンシン受容体阻害薬の投与も有効である。

Key words : 炎症, 不整脈, 心筋, 心房, 心房細動, カテコラミン

はじめに

臨床において最も発生頻度の高い不整脈は、心房細動である。心房細動の発現には様々な因子が関与しているが、炎症の存在が基礎にあるものと考えられている。一方、全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS) および敗血症といった、重篤な急性炎症病態、あるいは人工心肺を用いた心臓手術の術後などにおいても、心房細動をはじめとする頻脈性不整脈がしばしば合併し、時として治療に抵抗し、また生命予後にも影響を及ぼすことがある。本稿においては、炎症により不整脈が発生する機序について概説し、その治療戦略の構築について考察したいと思う。

SIRS と敗血症について

全身性炎症反応症候群 (SIRS) とは、図1に示すような外傷、手術、熱傷、肺炎などの様々な侵襲により惹き起こされる急性の全身性炎症反応による病態の総称であり、1992年に American College of Chest Physicians (ACCP) および、Society of Critical Care Medicine (SCCM) により提唱された症候群

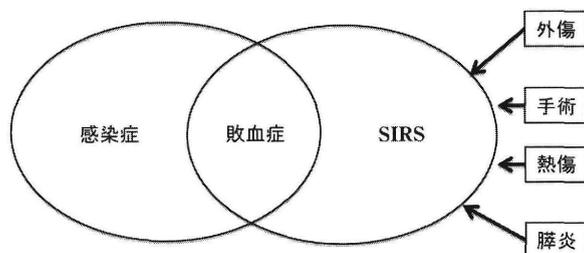


図1 全身性炎症反応症候群 (SIRS), 敗血症, 感染症の概念図

*愛知医科大学病院周術期集中治療部

表1 全身性炎症症候群 (SIRS) の診断基準

呼吸	20回/分以上あるいは PaCO ₂ <32mmHg
脈拍	90回/分以上
体温	<36°Cあるいは>38°C
白血球	>12,000/mm ³ あるいは<4,000/mm ³ または幼若型>10%

4項目のうち2項目以上の該当にて SIRS と診断(参考文献1より)。

である¹⁾。SIRS の診断基準には頻脈についての項目が設けられており(表1)、このような病態には頻脈性不整脈が高率に合併することがわかる。一方、敗血症は感染症を伴った SIRS のことであり(図1)、より重篤な病態であることがわかる。敗血症病態の形成に大きな役割を果たすのがグラム陰性桿菌の内毒素であるリポポリサッカライド(LPS)やグラム陽性菌のペプチドグリカン(PG)の受容体である Toll-like 受容体(TLR)である。炎症病態においてはこの経路を介して、転写因子である NF- κ B が活性化され、アポトーシスを含む様々な反応の引き金となるが、心房の組織においてはこの TLR の発現が肺に次いで多いことが知られており、それゆえに心房は炎症反応に非常に敏感な組織であることが推測される。

炎症とペースメーカー細胞

正常な心臓において、その刺激リズムは洞結節のペースメーカー細胞により形成される。そして、bachmann 束を介して速やかに左房へ伝えられるとともに房室結節を介して心室へと伝えられていく。したがって、この自動能の変化により徐脈性、あるいは頻脈性の不整脈が発生する可能性があることは容易に推測できる。しかし、ペースメーカー細胞において自動能を制御しているペースメーカー電流(I_i)に対する炎症反応の影響についての報告は非常に少ない。Zorn-Pauly らは LPS とともにインキュベートした心房筋細胞において、I_i が抑制されたと報告している²⁾。通常、I_i が抑制されると心拍数は減少の方向へ向かうことになるが、全身性の炎症病態においては頻脈性不整脈を合併することが多いという点で、乖離が認められる。しかし、炎症病態の存在により交感神経が刺激され、副腎からのカテコラミン分泌が増加し、血中のカテコラミン濃度が上昇することで、このカテコラミン β 刺激により頻脈性不整脈が発生する³⁾ことが考えられる。一方で、Gholami らは LPS による敗

血症病態が、副交感神経によるコリン作動性の心拍変動を消失させると報告している⁴⁾ことから、副交感神経の抑制により頻脈性不整脈が発生しやすい環境が形成される可能性が示唆される。

炎症と頻脈性不整脈

臨床において見られる頻脈性不整脈の原因のうち最も大きな部分を占めるのはリエントリの形成である⁵⁾。単一、あるいは複数のリエントリ回路が形成され、自発的に興奮が発生することで心房細動などの頻脈性不整脈が生ずるものと考えられている。したがって、慢性の心房細動においてはこの回路を切断するために外科的な maze 手術が行われる⁶⁾。心筋においては、活動電位の第1相は電位依存性ナトリウムイオンチャネル電流で構成されるが、このチャネルが不活性化している時間、つまり不応期が存在する。したがって、いくらリエントリで刺激頻度が増加しても不応期のために心筋の活動電位が発生しないことが考えられる。そのため、頻脈性不整脈が発生するためには興奮頻度の増加だけではなく、不応期の短縮が必要になる。Aoki らは、モルモット心房筋単離細胞において LPS による敗血症病態により活動電位持続時間が短縮し、不応期が短縮すると報告している⁷⁾。

心房組織のリモデリング

これまでに述べてきたように、頻脈性不整脈が発生するためには持続的な興奮の持続、いわゆるリエントリと、不応期の短縮という2つの要素が必要になる。このような環境が出来上がるためには、一つは心房筋細胞のイオンチャネルやポンプの発現・機能の変化といった電気的なりモデリング、そしてもう一つに、持続する炎症によりアポトーシスや線維化などが起きる構造的なりモデリングが起きることが考えられる。臨床においては、繰り返し起きる心房細動をその持続期間により、1週間以内に治まる発作性心房細動と1週間を超え

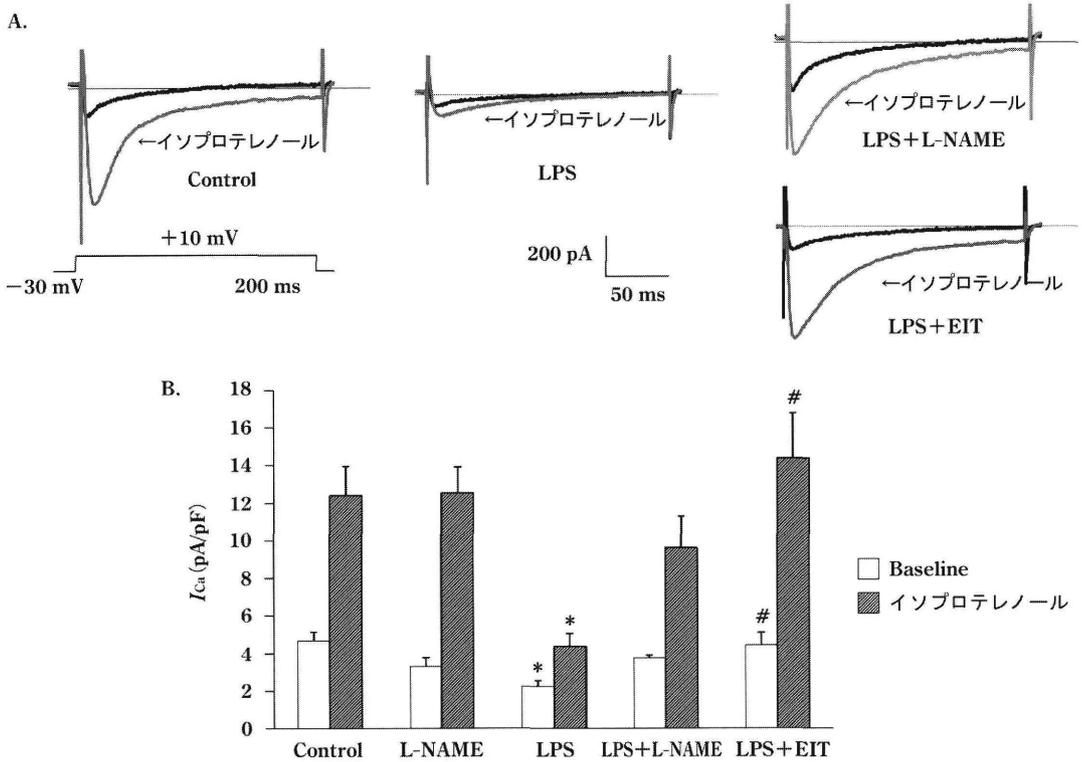


図2 モルモット単離心房筋細胞の炎症病態によるL型カルシウムチャネル電流(I_{Ca})の変化 (参考文献7より, 一部改変)

A: LPS投与によりI_{Ca}が抑制されると同時にイソプロテレノールによるカテコラミンβ刺激への反応性が失われている一方で, 一酸化窒素合成阻害薬であるN^G-Nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)やS-ethylisothiourea(EIT)の同時投与にて, これらの抑制は回復している。
 B: 結果のグラフ化。

て持続する持続性心房細動に分けられるが⁸⁾, 発作性心房細動においては可逆的な変化である電気的リモデリングが, また持続性心房細動においては電気的リモデリングに加え, 非可逆的な構造的リモデリングが起こっているものと考えられる。

A. 電気的リモデリング

不整脈の発生のみならず, 心筋細胞の収縮においてもチャネルやポンプを介したイオン電流は非常に重要な役割を果たしている。炎症による頻脈性不整脈や心房細胞の病態において, これまでにL型カルシウムチャネル電流(I_{Ca}), 電位依存性ナトリウムチャネル電流(I_{Na}), 遅延整流性カリウムチャネル電流(I_K, I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}), 一過性外向きカリウム電流(I_{to}), 内向き整流性カリウム電流(I_{K1}), ナトリウム・カルシウム交換機構(NCX)など様々なチャネル, およびポンプ電流についての解析が行われている。

心房細動に伴う電気的リモデリングについての報告^{9,10)}によると, 心房細動のモデル動物において心房不応期の短縮により頻脈の状態が維持され, 細胞内カルシウムイオンの動きに変化が生ずる結果, カルシウムイオン過負荷状態が生ずるとされている。心房における心拍数が増大すると, カルシウムイオンの負荷が増えるため, 結果として細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇する。カルシウムイオンの過負荷は心房筋細胞にとって有毒でありかつ好ましくない状態であるため, 細胞は反応として, L型カルシウムチャネルの不活性化やチャネル発現のためのメッセンジャーRNA発現を減少させるとされている。また, 炎症病態においても同じような変化が起きることが考えられる。AokiらはLPSによる敗血症病態モデルモルモットにおいて, I_{Ca}が抑制されるとともにカテコラミンβ刺激に対する反応性が失われること(図2), L型

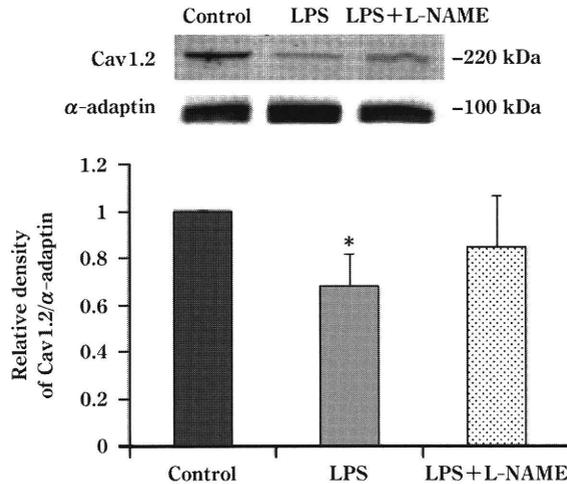


図3

L型カルシウムイオンチャネルのサブユニットである Cav1.2 のモルモット心房筋における発現が LPS 投与にて減少しているが、L-NAME の同時投与にて回復している (参考文献 7 より、一部改変)。

カルシウムイオンチャネルのサブユニットである Cav1.2 の発現が抑制されること (図3) またこれらの変化が一酸化窒素合成阻害薬の同時投与によって阻害され (図2, 3), 同時に遅延整流性カリウムチャネル電流 I_K のうち主として I_{Ks} が増大する結果、活動電位持続時間が短縮し、不応期が短縮することを報告している⁷⁾。さらに、活動電位の第 I 相を構成する電位依存性ナトリウムチャネル電流に関しても、心房細動による頻脈性不整脈では抑制されると報告されており¹¹⁾, L 型カルシウムイオンチャネル電流の減少により活動電位持続時間が短縮することで不応期が短縮すると同時に電位依存性ナトリウムチャネル電流が減少する。その結果、刺激伝導速度に影響を及ぼすことで、リエントリなどの不整脈を誘発する機序の発現が示唆される。

B. 心房組織構造のリモデリング

心房筋組織には肺に次いで Toll-like 受容体が多いため、SIRS や敗血症など全身性炎症の病態においては心房組織内への好中球を始めとする炎症細胞の浸潤が認められる。こうした状態に頻脈性不整脈が加わり、心房筋細胞のカルシウム過負荷が発生すると活性酸素種によるストレスのため、心筋細胞のアポトーシスが起り、心房筋組織の線維化が進行することが考えられる。Bruins らは、冠動脈バイパス術後の患者において心房細動の発生が C 反応タンパク (CRP) の上昇と強い相関があると報告している¹²⁾。また Aviles らは 5,806 人の

心房細動患者の横断的な解析と、5,491 人の経時的な観察により、CRP 高値が心房細動の発症と強い相関があること、また将来の心房細動の発生リスクとして CRP 高値が挙げられると報告している¹³⁾。さらに Sata らは、心房細動初発患者 15 人を対象とした前向き研究において、高感度 CRP、IL-6、TNF- α のすべてが対照群と比較して電気除細動前、除細動成功後 24 時間、および 2 週間のすべてのポイントにおいて高値であり、これらの因子が心房細動の発生因子であると結論している¹⁴⁾。

一方、慢性心不全における心房の線維化にはアンジオテンシン II の関与が認められる。Li らは、イヌにおいて心室ペースングによる慢性心不全は、アンジオテンシン II と mitogen-activated protein kinase (MAPK) の発現を増大させ、同時に c-Jun N-terminal kinase (JNK), extracellular signal-regulated kinase (ERK), そして p38-kinase のリン酸化を促進したと報告している¹⁵⁾。組織内におけるアンジオテンシン II とリン酸化した MAPK の増加は、心筋細胞のアポトーシス、好中球浸潤、線維化を促進することが報告されており¹⁶⁾、炎症による頻脈においてもこの経路による心房組織の線維化が進行するものと思われる。さらに、アンジオテンシン II の増加に伴い、Transforming growth-factor β_1 (TGF- β_1)/SMAD タンパクの経路が活性化することでも組織の線維化が進行する¹⁷⁾。

炎症による酸化ストレスと頻脈性不整脈

酸化ストレスは心不全病態において収縮障害やリモデリングを惹き起こすことは認識されていたが、その後心房細動などの頻脈性不整脈との関係を示唆する報告^{18,19)}が見られるようになった。心房筋細胞においてはL型カルシウムイオンチャンネル、電位依存性ナトリウムチャンネル、遅延整流性カリウムチャンネル、リアノジン受容体などが発現しているが、これらは酸化還元非常に感受性が強く、さらに細胞内における多くのキナーゼやフォスファターゼもまた酸化還元に影響を受ける。Carnesらは抗酸化物質であるグルタチオンの抑制が心房において心房筋細胞のカルシウムチャンネル電流の抑制、収縮の抑制、カテコラミンに対する反応の消失を惹き起こしたと報告している²⁰⁾。このような酸化ストレスを惹き起こすスーパーオキシドはニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)オキシダーゼが深く関与しており、心筋細胞の肥大、収縮性の低下、および反応性の線維化に影響を及ぼしている²¹⁾。Kimらは心臓手術を受けた患者において心房組織および心房筋細胞においてNADPHオキシダーゼ活性が上昇していることを報告している²²⁾。さらに、心房細動の既往のない冠動脈バイパス術を受ける患者において、術前の心房NADPHオキシダーゼ活性が術後心房細動発生の最も強い予測因子となること²³⁾は興味深い。

炎症と一酸化窒素(NO)合成

血管内皮細胞にて産生された内皮型一酸化窒素(eNOS)には血小板中のcyclic GMP濃度を上昇させ、血小板の凝集抑制を起し、血栓の形成を抑制する。ペーシングによる実験的心房細動のモデルにおいてはeNOSレベルが低下することが報告されている¹⁶⁾。一方で炎症病態においては、スーパーオキシドの産生とともに心房筋においては主に誘導型一酸化窒素(iNOS)の過剰発現が起きる。これらが反応することで陰イオンであり、強力な酸化物質であるペロキシナイトライト(ONOO⁻)が産生される⁷⁾。これにより、心房筋細胞のL型カルシウムイオンチャンネルの機能、発現、および各種キナーゼ、フォスファターゼの機能に影響を及

ぼしているものと推測される。

炎症による頻脈性不整脈の予防・治療戦略について

これまでに報告されたエビデンスより、全身性の炎症反応を抑えることが新たに発生する心房細動や頻脈性不整脈のリスクを低下させることが考えられる。例えば、冠動脈バイパス術においては人工心肺使用の有無により2つの術式が存在する。術後の心房細動の発生について有意差はないものの、人工心肺を使用しない術式、いわゆるoff-pump CABGのほうが低い傾向が見られる²⁴⁾。炎症反応の大きさという点においてどちらの術式がより好ましいか、今後検討が必要であると思われる。ステロイド投与についてはその抗炎症作用により、術後の心房細動の発生を予防する効果があると期待される²⁵⁾が、ステロイドの種類、投与量、投与のタイミングについては未だ決まった見解はない。さらに、ステロイド投与によるリスク増大についても考慮する必要があると思われる。スタチンの術前投与については、小規模のメタ解析ではあるが、心房細動の発生を予防するとした結果が見られる²⁴⁾。スタチンはその薬理的な作用により抗不整脈作用は持たないことから、内皮保護作用や酸化ストレスに対する保護効果などにより頻脈性不整脈の発生リスクを低下させていると考えられるが、詳細な機序については今後の検討を要する。また、アンギオテンシンIIが心房組織の線維化に役割を果たすことから、アンギオテンシン転換酵素(ACE)阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)についても頻脈性不整脈の予防・治療効果が期待される。Anandらは²⁶⁾、心房細動発生に関するACE阻害薬とARBの効果についてのメタ解析において、全体では18%のリスク低下、心不全患者においては43%のリスク低下が見られたと報告している。

まとめ

炎症と不整脈、特に心房細動などの頻脈性不整脈との関係は非常に深い(図4)。炎症による高カテコラミン状態に加えて、心房における炎症反応が電気的なりモデリングと組織構造的なりモデリングを惹き起こすことにより、リエントリが発生しや

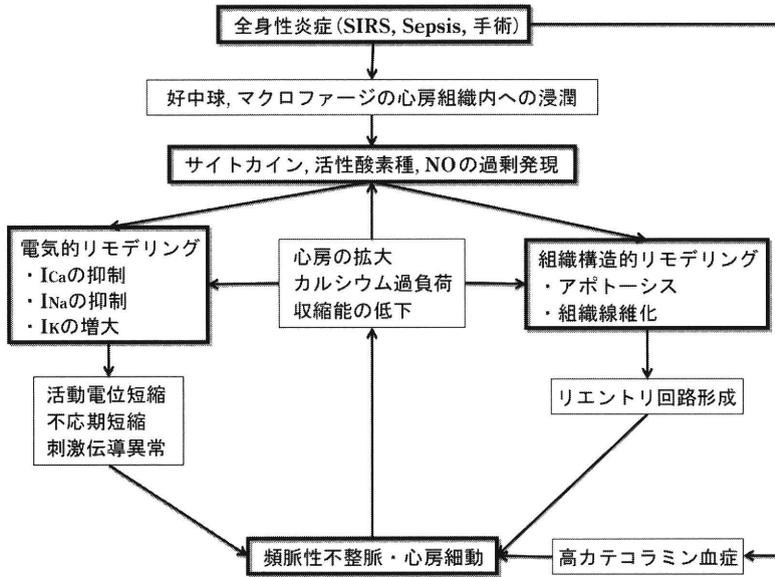


図4 炎症による頻脈性不整脈発生機序の概念図

炎症により心房筋において電気的リモデリングと組織構造的リモデリングが生じ、頻脈性不整脈が起りやすい環境が形成されるが、頻脈性不整脈が発生すると頻脈そのものによりさらに病態が進行する悪循環に陥る。

すい環境を作ることが頻脈性不整脈発生の主な機序であると示唆される。全身性の炎症反応を抑制するような手術術式、薬剤投与方法の検討が予防と治療戦略の構築に重要と思われる。

文 献

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 2) Zorn-Pauly K, Pelzmann B, Lang P, et al: Endotoxin impairs the human pacemaker current I_f. Shock 2007; 28: 655-61.
- 3) Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology 1995; 82: 1474-506.
- 4) Gholami M, Mazaheri P, Mohamadi A, et al: Endotoxemia is associated with partial uncoupling of cardiac pacemaker from cholinergic neural control in rats. Shock 2012; 37: 219-27.
- 5) Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002; 415: 219-26.
- 6) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 569-83.
- 7) Aoki Y, Hatakeyama N, Yamamoto S, et al: Role of ion

- channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs. Br J Pharmacol 2012; 166: 390-400.
- 8) Miyagawa S, Sakaguchi T, Nishi H, et al: Recent clinical and experimental advances in atrial fibrillation. ISRN Cardiol 2011; doi:10.5402/2011/958189.
- 9) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al: Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995; 91: 1588-95.
- 10) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-68.
- 11) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, et al: Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. Circ Res 1997; 81: 1045-52.
- 12) Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997; 96: 3542-8.
- 13) Aviles R, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108: 3006-10.
- 14) Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al: C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? Jpn Heart J 2004; 45: 441-5.
- 15) Li D, Shinagawa K, Pang L, et al: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular

- tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104; 2608-14.
- 16) Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, et al: Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003; 60; 315-25.
 - 17) Everett TH 4th, Olgin JE: Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4(3 Suppl); S24-7.
 - 18) Cai H, Li Z, Goette A, et al: Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 2002; 106; 2854-8.
 - 19) Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al: Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104; 174-80.
 - 20) Carnes CA, Janssen PM, Ruehr ML, et al: Atrial glutathione content, calcium current and contractility. *J Biol Chem* 2007; 282; 28063-73.
 - 21) Murdoch CE, Zhang M, Cave AC, et al: NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure. *Cardiovasc Res* 2006; 71; 208-15.
 - 22) Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, et al: A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res* 2005; 97; 629-36.
 - 23) Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, et al: Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51; 68-74.
 - 24) Anselmi A, Possati G, Gaudino M: Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg* 2009; 88; 326-33.
 - 25) Yared JP, Bakri MH, Erzurum SC, et al: Effect of dexamethasone on atrial fibrillation after cardiac surgery: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21; 68-75.
 - 26) Anand K, Mooss AN, Hee TT, et al: Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152; 217-22.

Inflammation and Arrhythmia

Noboru Hatakeyama, MD, PhD*

*Perioperative Surgical Care Unit and Department of Anesthesiology,
Aichi Medical University Hospital, Nagakute, Japan

Arrhythmias are sometimes associated with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis, and after cardiac surgeries. Most of those are tachyarrhythmias such as atrial fibrillation and they are sometimes resistant to therapies. The main cause of tachyarrhythmia is inflammatory reaction in atrium. It induces alteration of ionic channel currents that construct cardiac action potential and shorten the refractory period (electrical remodeling) and induces apoptosis of cardiac

myocyte that results in the fibrosis of the atrial tissue and change in the conduction of stimuli (histological remodeling). It is important to control inflammatory reaction for preventing and treating those arrhythmias. Developing minimally invasive surgical procedure, administration of steroids, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers may be effective.

(*Circ Cont* 2012; 33: 170-176.)