

左室拡張機能と心房細動

丸山 光紀

日本医科大学武蔵小杉病院循環器内科

The Role of Left Ventricular Diastolic Function in Development and Progression of Atrial Fibrillation

Mitsunori Maruyama

Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, Kanagawa, Japan

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia that is associated with increased morbidity and mortality. AF and heart failure (HF) frequently coexist and confer an adverse prognosis. It is known that incident AF is strongly associated with HF with preserved ejection fraction, indicating that left ventricular (LV) diastolic function plays an important role in the genesis of AF. Two types of LV diastolic dysfunction (i.e., abnormal relaxation during early-diastole, and increased stiffness during mid- to late-diastole) differently affect LV diastolic pressure and might result in different clinical outcomes. Previous studies showed that abnormal relaxation and left atrial (LA) volume were associated with incident AF. We measured diastolic wall strain (DWS), a noninvasive direct measure of LV stiffness by M-mode echocardiography, and studied the role of LV stiffness in the genesis of paroxysmal AF. We found that a low DWS (<0.38) (i.e., increased LV stiffness) was the strongest indicator of AF (odds ratio: 6.22 in a multivariate model). Furthermore, we studied the role of LV stiffness in the progression of paroxysmal AF to persistent AF by measuring DWS, since AF progression is related to worse morbidity and mortality, and poorer outcomes of radiofrequency catheter ablation (RFCA). During a mean follow-up of 35 months, AF progression occurred in 60 of 172 (35%) patients treated with medications only (medication group), and 3 of 134 (2%) who underwent RFCA (RFCA group). In the medication group, patients with a low DWS (<0.38) had a higher incidence of AF progression than those without, while the AF progression rate was low irrespective of the DWS in the RFCA group. In a multivariate analysis, the DWS and LA volume index were independent predictors of AF progression in the medication group (hazard ratio, 1.13 per 0.01 decrease for DWS; 1.04 per 1 mL/m² increase for LA volume index). The DWS would be useful to stratify patients at risk of AF progression who could benefit from an earlier RFCA intervention.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 8-14)

Key words: atrial fibrillation, left ventricular diastolic function, diastolic wall strain, catheter ablation

Correspondence to Mitsunori Maruyama, Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: maru@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

はじめに

心房細動 (AF) は日常診療で遭遇する最も一般的な不整脈である。AF の有病率は加齢とともに増加し、本邦では70歳台で約2%、80歳台で約3%と報告されている。2050年にはAF患者は総人口の1%を超えると予測されている¹。AFの臨床的な問題点は、脳卒中、心不全などの心血管イベントや死亡率の上昇と関連することであり、近年は認知症の原因にもなることが強く示唆されている²。AFは心不全発症の原因となりうるが、一方で心不全例においてはAF罹患率が高くなることが報告されている³。心不全は左室収縮機能が低下したもの (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) と保たれたもの (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) に分類されるが、AF罹患率はHFrEFよりもむしろHFpEFで高いことが指摘されており⁴、左室拡張機能障害とAFが密接に関係していることが分かる。本稿ではAFの発生や、発作性AFから持続性AFへの進行における、左室拡張機能の役割について考察する。

心機能障害患者におけるAFの病態生理

米国フラミンガム地区で実施された数十年にわたるコホート研究では、心不全があるとAFを合併するオッズ比は男性で4.5倍、女性で5.9倍になると報告されており⁵、またAFの合併率は心不全が重症になるほど高くなる⁶。心不全が進行すると、左室拡張期圧が上昇することから左房圧の上昇をきたし、心房筋や肺静脈が伸展する。また心不全の進行は神経体液性因子を賦活させ、レニン・アンジオテンシン系の活性化を招く。心房筋の伸展自体も組織のレニン・アンジオテンシン系を活性化させ、これらが心房の線維化を促進してAFの基質が形成される。心房筋・肺静脈の伸展は肺静脈から生じるAFトリガーを惹起することが実験的に示唆されており⁷、また心不全の進行に伴って交感神経活動が上昇することもAFトリガーの発生を助長する。AFが一旦生じると心房の収縮機能の低下や不整周期により一回心拍量は20%程度低下する。さらに房室伝導が良好で心室応答が多いと心拍数が過剰に上昇し、頻脈誘発性心筋症から一層心不全が悪化するという悪循環が形成される⁸。

左室収縮機能の低下はその代償過程を介して左室拡張期圧の上昇を招くが、左室拡張機能の低下はそれ自

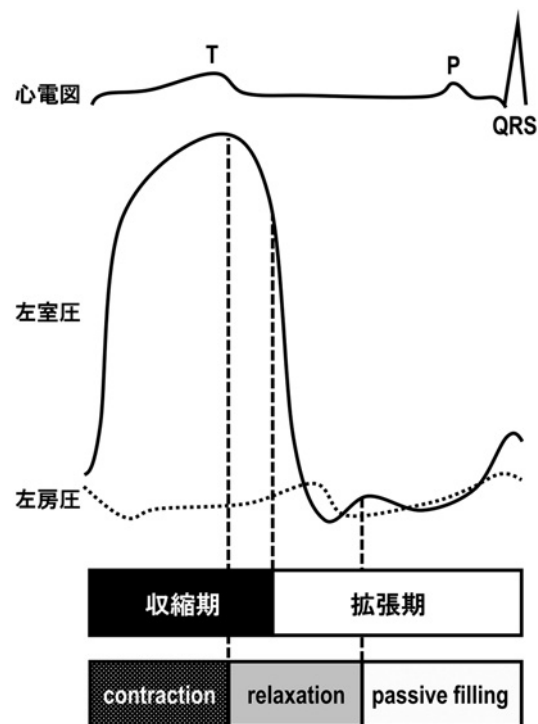


図1 左室拡張期左室圧を規定する2つの特性心電図, 左室・左房圧のシェーマ. 拡張期におけるrelaxation/passive filling特性が関与する時相を示す.

体が直接的に左室拡張期圧を上昇させることを考慮すると、左室拡張機能障害が主な病態であるHFpEFでAF罹患率が多い理由が理解できる。

左室拡張機能の評価

左室拡張機能は、拡張早期における左室心筋のエネルギー消費を伴う能動的弛緩 (relaxation) と、拡張中期～末期における受動的流入 (passive filling) に対する左室壁の物理学的な硬さ (stiffness) の2つの特性に規定される (図1)。これらの特性を評価する手段としては、心臓カテーテル検査により記録した左室内圧曲線から求めた下行脚の時定数 (tau) がrelaxationの指標となり、また種々の左室容積に対する左室拡張末期圧の変化がstiffnessの指標となる。しかしこのような観血的検査法を全ての患者に施行するのは困難で、繰り返し検査を行うことによる病態の経過を観察するのも不適切なため、日常臨床では心エコー・ドップラー法により左室拡張機能を非観血的に評価することが行われている。左房径・左房容積は左室拡張機能を間接的に反映する指標として用いられるが、より直接的な指標として、僧帽弁流入波のパルスドップラー法によるE波流速・減速時間、A波流速、E/A比、僧帽弁輪位での組織ドップラー法によ

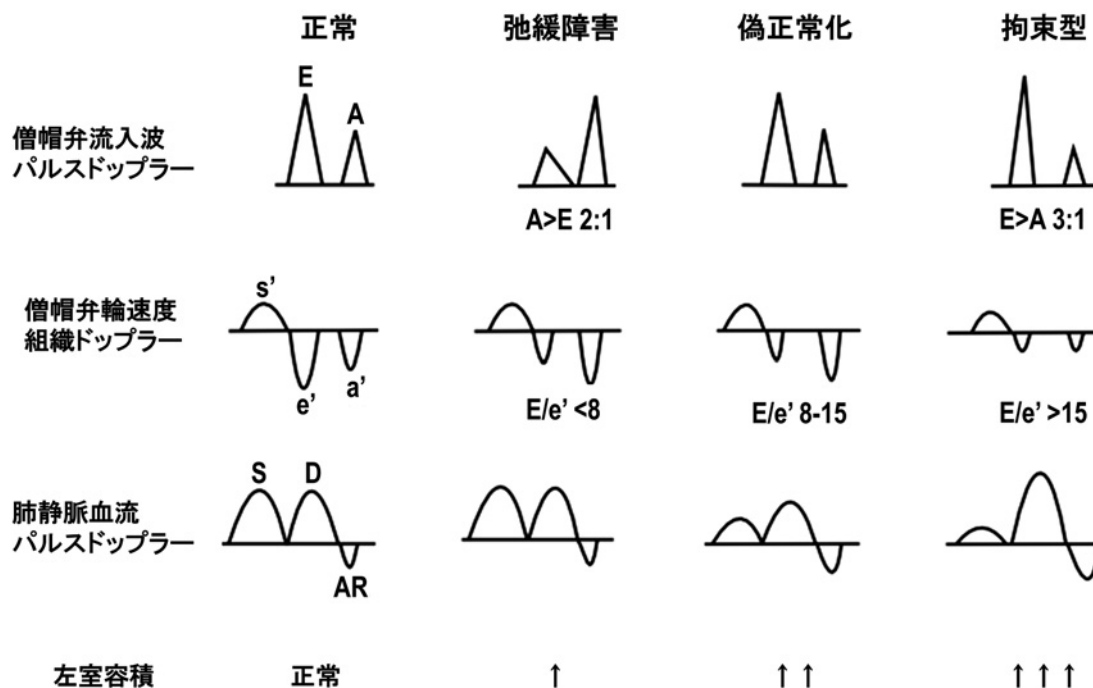


図2 経胸壁心エコーによる従来の左室拡張機能評価法

る e' 流速, E/e' 比, 肺静脈血流のパルスドップラー法による S 波流速, D 波流速, S/D 比などがあり, これらの指標は左室拡張機能障害の重症度に応じて変化する (図2). これらの指標のほとんどは左室の relaxation の異常を反映し, また一部は左房圧と相関を示すことが知られている. しかし, 左室の stiffness を表す非観血的指標は確立したものが無いのが現状である. Takeda らは左室 M モード・心エコーの左室後壁厚の変化に線形弾性理論を適応して, diastolic wall strain (DWS) という左室 stiffness を評価する簡便な指標を報告した (図3)⁹. DWS は実験的に観血的手法により求めた左室 stiffness の指標と相関し, また臨床的には DWS は肥大心で低下し, HFpEF ではさらに低値となることが示されている.

左室拡張機能障害と AF

上述の通り, 左室拡張機能障害には relaxation の障害と stiffness の増加があり, ともに左室拡張期圧上昇の原因となるが, それぞれが左室の圧-容積関係に与える影響は異なる (図4). したがって左室拡張機能障害と AF 発生の関係を考える際には, どちらのタイプの左室拡張障害を対象としているかを考慮に入れる必要がある.

Tsang らは, 840 名のコホートを対象に平均 4.1 年の追跡調査を行い, 左室拡張機能が及ぼす新規 AF 発

症への影響を検討した¹⁰. 本研究では心エコーで計測した E/A 比や E 波減速時間, 左房容積を組み合わせることで左室拡張機能の評価を行った. その結果, 左房容積の増大もしくは左室拡張機能障害の進行に応じて新規 AF 発症のハザード比は高くなることが分かった. 心筋梗塞既往とうっ血性心不全に加えて左房容積と左室拡張機能障害は独立した新規 AF 発症の予測因子であった. 本研究で左室拡張機能評価に用いられた心エコー・ドップラー指標は主に relaxation の異常を反映するもので, すなわち Tsang らの報告は, 拡張早期の relaxation 障害が AF 発症と関連があることを示した研究と言える.

一方, 拡張中期~末期に重要となる stiffness の増加が AF 発症とどのように関連するのかわかりませんでした. そこでわれわれは器質的心疾患を有しない発作性 AF 群 164 名と, 性別と年齢をマッチさせた AF を有しないコントロール群 164 名を対象に, 臨床背景・心エコー各指標および DWS について比較検討を行った¹¹. その結果, 単変量解析では左房容積は AF 群で有意に大きく, 従来の relaxation を主とした左室拡張機能指標は AF 群で中等度以上の障害例が多く, そして DWS は AF 群で有意に低値であった. しかし多変量解析で交絡因子を補正すると, 心エコーの左室拡張機能指標の中では DWS のみが独立した AF との関連因子であった (表1). 拡張機能が左室の部位により異なると DWS は左室全体の stiffness を反映しないた

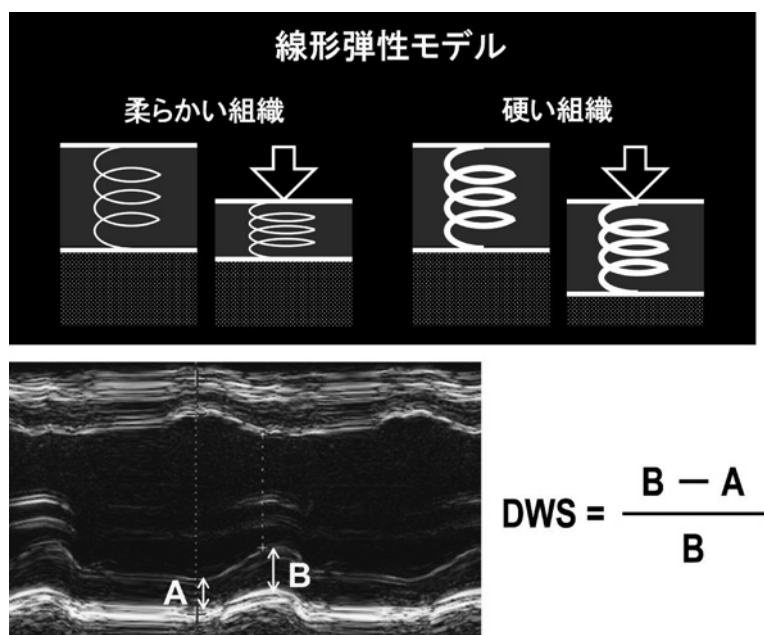


図3 Diastolic wall strain (DWS) による左室 stiffness 評価の測定原理
 拡張期に左室内腔が充満して左室後壁が後方に押されると、stiffness の低い柔らかい組織では壁厚がより圧縮されるが、stiffness の高い硬い組織では壁厚があまり圧縮されない。左室レベルの M モード心エコー法を用いて拡張末期の左室後壁厚 (A) と収縮末期の壁厚 (B) より DWS を求めることができる。

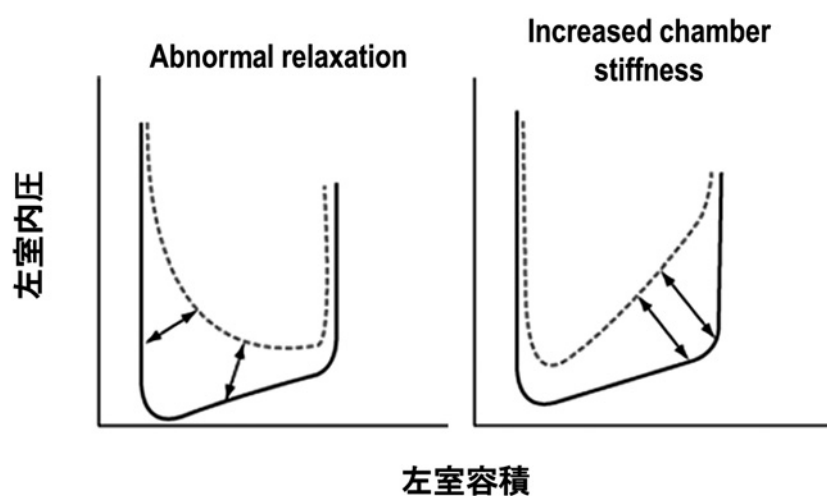


図4 Relaxation の異常と stiffness の増加が左室圧—容積関係に与える効果の違い

め、われわれの研究では器質的心疾患例やうっ血性心不全例を除外しており、心機能が比較的良好な例を対象としたことが、relaxation 指標と AF の関連が有意に至らなかった理由と考えられる。一方、DWS の低下により示される左室 stiffness の増大は、一見心機能が正常に近い例でも、左室拡張期圧および左房圧上昇を招いて AF 発生の原因になり得ることが、われわれの研究の結果から示された。

左室 stiffness と発作性 AF の持続化

AF はその発作自体が心房筋の電氣的・構造的リモデリングを惹起し、AF の維持を促進することが実験的に示されているが¹²、長期的には発作性 AF の多くの例が持続性 AF に移行することから、AF は進行性の疾患と見ることができる。AF が持続化すると適切な抗凝固療法を受けていても血栓塞栓症が増加し、総

死亡のリスクが増大する¹³。したがって発作性 AF の持続化を防止することが一つの治療戦略となり得るが、抗不整脈薬によるリズムコントロールの持続化防止効果には限界がある¹⁴。近年、AF に対するカテーテルアブレーション治療が多く行われるようになり、心機能低下例では生命予後の改善効果も示されている¹⁵。AF に対するカテーテルアブレーションは再発した場合であっても発作性に留まる例が多く、発作性 AF の持続化抑制効果が指摘されている¹⁶。ただし AF が一旦持続化してしまうと、カテーテルアブレーションの治療成績が低下することから¹⁷、発作性 AF の時点でカテーテルアブレーションによる介入を行うこと

により AF の持続化を予防し、臨床転帰を改善させようという考えがある。そのため持続化リスクの高い発作性 AF 患者をどのようにして見極めるかがカテーテルアブレーションによる早期介入を検討する上で重要となってくる。

発作性 AF の大規模レジストリー研究の解析から AF 持続化の予測因子が報告されている。カナダの CARAF 研究では発作性 AF 患者 755 名の長期追跡を行い、持続化率は 5 年で 24%、10 年で 36% であったが、年齢、左室肥大、中等度以上の僧房弁閉鎖不全、中等度以上の大動脈弁狭窄、左房径は独立した AF 持続化の予測因子であった¹⁸。一方 de Vos らによる 1,219 名の発作性 AF 患者を登録したヨーロッパの研究では、1 年間で 178 名、15% の患者に AF 持続化が生じた。de Vos らは AF 持続化の予測因子をその関連性の強さから重みづけをしてスコア化を行った HATCH スコア（うっ血性心不全 2 点・75 歳以上 1 点・一過性脳虚血発作 2 点・慢性閉塞性肺疾患 1 点・高血圧 1 点）を提唱し、スコアの合計により AF 持続化リスクが評価可能と報告している（0 点で AF 持続化 6%/年、5 点を超えると約 50%/年）¹⁹。

われわれは器質的心疾患のない発作性 AF 患者 306 名を対象として、DWS を含む心エコー各指標の AF 持続化との関連性を検討した²⁰。平均 35 カ月の追跡期間中、薬物治療のみを行った 172 名の患者のうち 60 名（35%）に AF の持続化が生じた。一方、カテーテルアブレーションを行った 134 名の患者では、AF が

表 1 発作性 AF との関連因子

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
Body mass index	0.97 (0.86 - 1.09)	0.589
高血圧	1.98 (1.00 - 3.90)	0.049
血漿 BNP 値	2.68 (1.64 - 4.38)	<0.001
左室心筋重量係数	1.02 (0.99 - 1.04)	0.097
左房容積係数	1.03 (0.98 - 1.08)	0.221
左室駆出率	0.99 (0.94 - 1.06)	0.837
E/e' 比	0.89 (0.25 - 3.13)	0.850
弛緩障害	0.48 (0.22 - 1.05)	0.065
偽正常化	0.56 (0.18 - 1.79)	0.331
拘束型	0.84 (0.30 - 2.34)	0.738
DWS<0.38	6.62 (3.08 - 14.2)	<0.001

Clin Cardiol. (文献 11) より一部改変して転載
©2016 JohnWiley & Sons

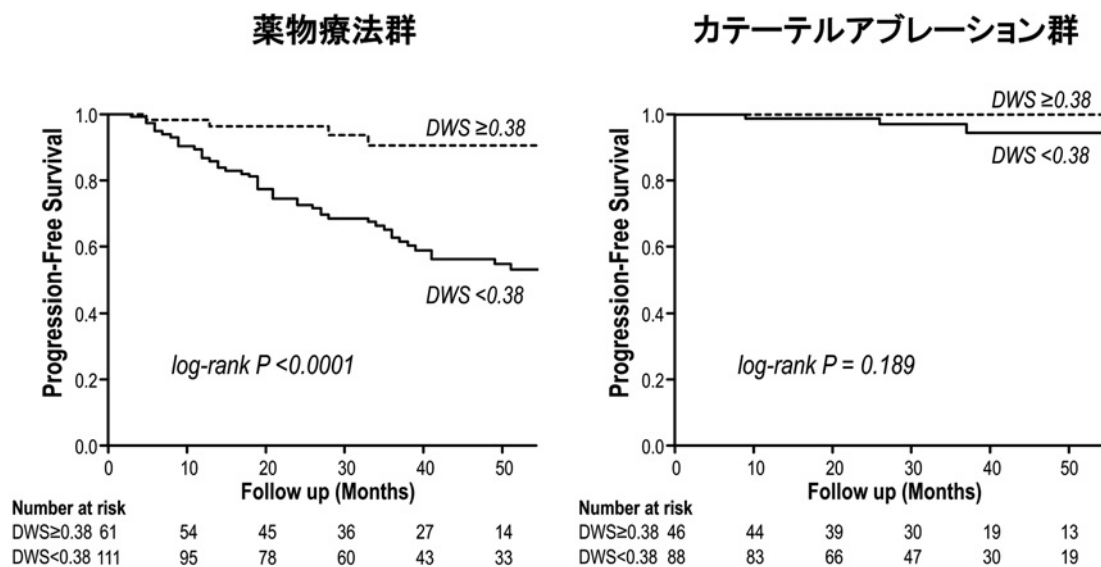


図 5 発作性 AF に対する薬物療法群とカテーテルアブレーション群における AF 持続化への進展
薬物治療のみを行った患者群では DWS 低値 (<0.38) 例で高率に AF 持続化が発生している。一方、カテーテルアブレーションを行った発作性 AF の持続化は DWS 値に関わらず稀である。

J Cardiol. (文献 20) より一部改変して転載 ©2019 Elsevier

表2 薬物療法群の発作性 AF の持続化予測における DWS と左房容積係数の診断精度

	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
DWS<0.38	92%	50%	50%	92%
左房容積係数>34 mL/m ²	45%	73%	47%	71%
DWS<0.38 かつ左房容積係数>34 mL/m ²	45%	88%	68%	75%

J Cardiol. (文献 20) より一部改変して転載 ©2019 Elsevier

持続化した例は3名(2%)のみであり、発作性 AF の段階でカテーテルアブレーションを行えば、高率に AF 持続化が防止できることが確認された。薬物治療群において多変量解析を行うと、AF 持続化の独立した予測因子は左房容積と左室 stiffness を示す DWS のみであり、relaxation を反映する指標は単変量解析では AF 持続化と関連していたが、多変量で補正を行うと独立した予測因子とはならなかった。また HATCH スコアも独立した予測因子とはならず、器質的心疾患のない発作性 AF の持続化では、心エコーで計測した左室 stiffness と左房容積による予測の精度が良好であると思われた。薬物療法群では DWS<0.38 の症例は経過中高率に AF の持続化が生じたが、カテーテルアブレーション群では DWS 値に関わらず持続化は稀であり、DWS 低値例に対してカテーテルアブレーションによる介入を行うことは、その後の転帰を改善する可能性が示唆された(図 5)。左房容積係数が 34 mL/m² を超える場合も AF 持続化のリスクが高くなるが、DWS<0.38 と併せて観察された場合の AF 持続化の陽性的中率は 68% と高率であった(表 2)。

おわりに

左室拡張機能と AF の関係について、自験例データを交えて述べた。左室拡張機能障害を主とした心不全である HFpEF は、現時点で予後を改善させる薬物療法は確立しておらず、左室収縮機能障害が主の HFrEF に対する薬物療法とは対照的である。これは左室拡張能自体を改善する薬物開発の困難さを物語っており、左室拡張機能を標的とした治療は今後の課題である。

左室拡張能障害は少なくない頻度で AF を引き起こし、臨床転帰を悪化させる大きな要因となる。発作性 AF の段階でカテーテルアブレーションによる介入を行えば、これらの転帰を改善させる可能性があるが、カテーテルアブレーションは手技に伴う合併症リスクもあり、一律に行うことの是非は結論が出ていない²¹。日本循環器学会がまとめた不整脈非薬物治療ガイドライン 2018 年改訂版では、有症候性の薬物抵抗性発作

性 AF に対するカテーテルアブレーションは class I の推奨となっているが、第一選択としての有症候性の発作性 AF に対するカテーテルアブレーションは class IIa 推奨、無症候性の発作性 AF に対しては class IIb の推奨となっており、個々の患者の状況によってカテーテルアブレーションの適応は異なる²²。そのため発作性 AF 患者に対するカテーテルアブレーションの施行に当たっては、種々の臨床背景から評価したりスク・ベネフィットを十分に説明した上で患者本人の希望を優先させる shared decision making が基本となる。簡便に測定が可能な左房容積や DWS 等の心エコー指標は AF 持続化のリスク評価となり、治療方針決定の際に有用な情報となると考えられる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- Kim D, Yang PS, Sung JH, et al: Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 4483-4493.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al: Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925.
- Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al: Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2016; 133: 484-492.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study*. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
- Maisel WH, Stevenson LW: Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *American Journal of Cardiology* 2003; 91: 2D-8D.
- Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al: Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 668-

- 671.
8. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S: Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011; 124: 2264-2274.
 9. Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, et al: Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. *J Card Fail* 2009; 15: 68-77.
 10. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-1644.
 11. Uetake S, Maruyama M, Yamamoto T, et al: Left ventricular stiffness estimated by diastolic wall strain is associated with paroxysmal atrial fibrillation in structurally normal hearts. *Clin Cardiol* 2016; 39: 728-732.
 12. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
 13. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al: The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37: 1591-1602.
 14. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT: Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004; 68: 568-572.
 15. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al: Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417-427.
 16. Proietti R, Hadjis A, Alturki A, et al: A Systematic Review on the Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Shedding New Light on the Effects of Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 105-115.
 17. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al: Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004549.
 18. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al: Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: 801-807.
 19. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al: Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 725-731.
 20. Uetake S, Maruyama M, Mitsuishi T, et al: Diastolic wall strain predicts progression from paroxysmal to persistent or permanent atrial fibrillation in structurally normal hearts. *J Cardiol* 2019; 74: 339-346.
 21. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1261-1274.
 22. 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2018年改訂版 不整脈非薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami191120.pdf

(受付：2020年12月31日)

(受理：2021年1月27日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。