

メタボリックシンドロームとの関わりでみた非弁膜 症性心房細動

丸山, 徹
九州大学健康科学センター

安田, 潮人
九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

<https://doi.org/10.15017/18335>

出版情報：健康科学. 32, pp.1-10, 2010-03-30. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

— 総 説 —

メタボリックシンドロームとの関わりでみた 非弁膜症性心房細動

丸山 徹^{1)*}, 安田潮人²⁾

Nonvalvular Atrial Fibrillation in Relation to Metabolic Syndrome

Toru MARUYAMA^{1)*} and Shioto YASUDA²⁾

Abstract

To date, metabolic syndrome is prevailing in Japan. This syndrome is based on insulin resistance and characterized by the combination of hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, all of which stem from excess of visceral fat that secretes various kinds of adipocytokines. Metabolic syndrome is currently recognized to underlie lethal cardiac complications such as myocardial infarction leading to severe impairment of cardiac function and quality of life. On the other hand, little is known about the association of metabolic syndrome and cardiac arrhythmia. Atrial fibrillation (AF), one of the most common arrhythmias in general practice, tends to progress from paroxysmal to persistent, and finally to permanent form. In accordance with a decrease of valvular heart disease, nonvalvular AF is relatively increasing with advancing age in the industrialized countries. AF tends to occur in the presence of hypertension, diabetes and obesity, individually or in combination. In this article, AF is reviewed in relation to metabolic syndrome and individual component of this syndrome. This attempt will promote better understanding of AF as a cardiac manifestation of metabolic syndrome.

Key Words: atrial fibrillation, life style, metabolic syndrome, myocardial infarction, review

(Journal of Health Science, Kyushu University, 32: 1-10, 2010)

1) 九州大学健康科学センター Institute of Health Science, Kyushu University

*連絡先: 九州大学健康科学センター 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 Tel&Fax : 092-583-7685

*Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University 6-1 Kasuga-koen, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
Tel&Fax: +81-92-583-7685 E-mail: maruyama@ihs.kyushu-u.ac.jp

2) 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学 Department of Medicine & Biosystemic Science, Kyushu University

はじめに

近年、メタボリックシンドローム（または内臓脂肪症候群）という概念は臨床医学や産業医学、健康科学の領域のみならず広く社会一般に浸透してきたといっても過言ではない。2006年の厚生労働省の発表では、わが国のメタボリックシンドロームの該当者は予備軍まで入れると2,000万人近くにのぼり、その早急な対策が必要とされている。これにより2008年度より40-74歳までを対象にメタボリックシンドロームの予防と改善を目的とした特定健康診断・特定保健指導が始まっている。メタボリックシンドロームは腹部肥満を中心とした代謝・循環系の慢性・進行性の病態ととらえることができ、表1のように定義される¹⁾。これらの複数の構成因子を関連付ける上流因子として腹部の内臓脂肪組織から分泌される種々のアディポサイトカインがあげられる。これらのアディポサイトカインが全身性の易炎症性を引き起こしてインスリン抵抗性や脂質代謝異常を誘発し、動脈硬化を促進させる。すなわちメタボリックシンドロームには内臓脂肪に由来する種々の炎症性サイトカインが誘発する軽微な慢性炎症が背景にある。

メタボリックシンドロームの危険性は無症状でありながらその慢性、進行性の病態によって全身性の動脈硬化が徐々に進行し、これがサイレントキラーとして将来的に心筋梗塞などの重篤な心血管疾患を引き起こしてくる点にある。心筋梗塞はメタボリックシンドロームの心臓における代表的なエンドポイントである。これに対して心臓の不整脈がメタボリックシンドロームとの関連で議論されることはこれまで少なかった。とりわけ近年、国内外の著名人が罹患したことで注目されるようになった心房細動がメタボリックシンドロームとの関連で論じられるようになったのはごく最近のことである²⁻⁴⁾。ここでは心房細動をメタボリックシンドロームの心臓におけるひとつの表現系ととらえ、両者を関連付ける必然性や意義について述べる。

心房細動の分類

心房細動は日常臨床で遭遇することの多い不整脈であるが、左右の心房が電氣的に細動状態となるため規則的で同期的な心房収縮が起こらない病態をさす。心拍出量も心房収縮の寄与がないために2, 3割低下する。理学的には脈拍の強さと間隔がともに全く不規則となることで診断される（絶対性不整脈）。心房細動は通常、その持続時間から7日以内に自然停止する発作性、7日

以上持続して除細動治療を要する持続性、除細動が困難な永続性に分類される。また原因疾患の有無からは原因疾患のない孤立性心房細動と、呼吸器疾患や甲状腺疾患、器質的心疾患をもとに発症する心房細動に分類される。さらに発生機序からは巣状の電氣的な異常興奮（abnormal automaticity）による巣状心房細動（focal atrial fibrillation）と多数の電氣的な興奮旋回（reentry）が原因となる興奮旋回性の心房細動（reentrant atrial fibrillation）に分類される。発作性の心房細動がその発作を繰り返すうちに次第に発作停止が困難となり、持続性、さらには永続性の心房細動に移行するのはよく経験するところである⁵⁾。今回の話題であるメタボリックシンドロームに多い循環器系の病態は圧倒的に高血圧症であり、動脈硬化症である。したがってこれらにより発症する心房細動を純粋に孤立性とは言えない。しかしまた高血圧症や動脈硬化症は心筋梗塞や心不全のリスクとはなるが、それら単独では明らかな器質的心疾患とも言い難い。したがって高血圧症や動脈硬化症に関連した心房細動は通常、非弁膜症性心房細動（nonvalvular atrial fibrillation）と呼ばれる。

心房細動の特徴

心房細動は心臓の数ある不整脈のなかでも近年注目されているもののひとつである。それはそれ自体がさほど重症の不整脈ではないが、①心房細動が持続することにより心機能は徐々に低下して運動耐容能も低下すること、②動悸や胸部不快感、精神的な不安感によりQOLが低下すること、③心原性脳塞栓など塞栓症のリスクとなること、④加齢とともに増加するため高齢化社会における心房細動治療は医療経済上の問題となりつつあることなどの理由による。

わが国では公衆衛生や医療水準の向上によってリウマチ性の心臓弁膜症は減少の一途をたどっている。これに対して非弁膜症性の心房細動は相対的に増加傾向にある。近年、まれな動悸が起きた時に心電図を自己記録して不整脈を検出する携帯型心電計（イベントレコーダー）が普及しつつある⁶⁾。これを用いたわれわれの検討でも図1のように発作性心房細動は日常診療で最も遭遇する機会の多い不整脈のひとつであることが明らかとなった^{7,8)}。元来心房細動の有病率は心筋の線維化や心機能の低下などによって加齢とともに増加傾向を示す。また上記のように心房細動はいったん生じると発作性から持続性、さらに永続性へと進行性を示し、治療抵抗性となる特徴がある⁹⁾。したがってわが国の高

齢化と相対的な心臓弁膜症の減少傾向による非弁膜症性心房細動の増加は、心原性脳塞栓や心不全の予防とも相まって高齢者の医療政策や福祉政策にまで影響を及ぼしている。

心房細動と炎症

今世紀になり心房細動は酸化ストレス^{9),10)}や炎症機転^{11),12)}を基盤に発生することが明らかになってきた。これは、①開心術後に心房細動を発生した例では補体・CRP・白血球数などの炎症マーカーが高く、術前のステロイド剤の投与で予防できること¹³⁾、②開心術とは無関係に心房細動の再発や永続化に対して少量のステロイド治療が有効であること¹⁴⁾、③高齢者の心房細動では線維化やアミロイド沈着など心房の加齢変化を認めるものの、比較的若年者の発作性・孤立性心房細動では炎症細胞浸潤などの炎症性変化を認めること¹⁵⁾などから明らかである。すなわちメタボリックシンドロームを背景とした全身的・持続的で軽微な炎症状態は血液生化学的には高感度CRPなどで評価できるが、心臓電気生理学的な表現系が心房細動であると理解することもできる。

メタボリックシンドロームと心房細動

メタボリックシンドロームは複数の構成因子からなる(表1)。わが国のメタボリックシンドロームおよび各構成因子の頻度は表2のようにそれぞれ異なるが¹⁶⁾、それらが各々どのように心房細動と関わっているかについての疫学調査はこれまでほとんどなされてこなか

った。一方表3のように米国のフラミンガム研究は、男女とも糖尿病、高血圧およびこれによる左室肥大が主に心房細動の発症に関わる危険因子であることを示している¹⁷⁾。ここでは心房細動とメタボリックシンドロームとの関連を考えるために、メタボリックシンドロームの構成因子やその関連因子がそれぞれどのように心房細動を発生・進展させるかについて考えたい。

1) 高血圧症

わが国では平成18年度の国民栄養・健康調査の結果で3,970万人の高血圧症の患者数が推定されている。高血圧では左室肥大を生じやすく左室肥大は心房細動の独立した危険因子とされる^{17),18)}。また高血圧性心臓病では左室拡張末期圧が上昇し、左房圧も上昇している。これにより左房が拡大すると左房筋は伸展し、電気生理学的にも心房細動の発生と維持に好都合となる(左房のリモデリング)。さらに左房圧の上昇は肺静脈をも拡大させ、左房から肺静脈内に延びている筋袖(myocardial sleeve)をも伸展させる。心周期ごとに周期的に伸展される筋袖は電氣的に異所性興奮を発生しやすくなり、これが心房細動を発生させる引き金となる¹⁹⁾。また高血圧症では一般に交感神経系の機能が亢進している。心房細動と自律神経との関係は複雑であり、交感・副交感神経いずれの機能が過度に亢進しても心房細動を発生しやすい。交感神経系が活性化すると心房筋の再分極を促す遅延整流K電流の緩徐活性化成分(I_{Ks})が増大するので、心房筋の電氣的な不応期は不均一に短縮し、心房細動の基礎となる電氣的な興奮旋回(reentry)が生じやすくなる。

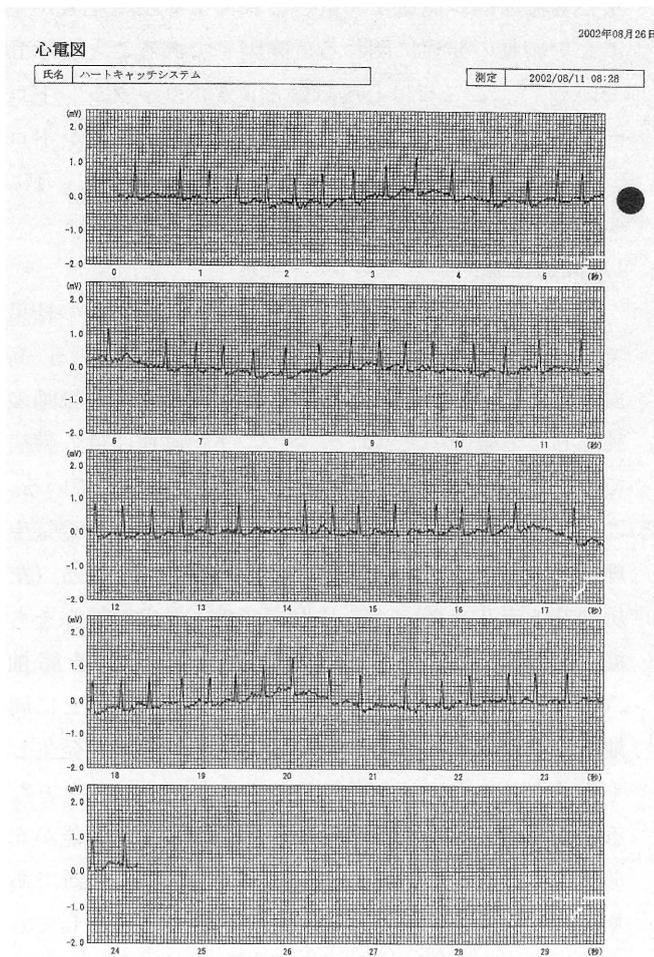
表1. わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準

構成因子	基準値
①腹部肥満(内臓脂肪蓄積) ウエスト周囲径で	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
①に加えて以下のうち2項目以上	
②脂質代謝異常 高トリグリセリド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl (男女とも)
③血圧高値 収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg
④空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

ウエスト周囲径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する(上記の基準は男女とも内臓脂肪面積 100 cm^2 に相当するがCTスキャンなどをおこなうことが望ましい)。

(文献1より引用)

図 1



49才の男性で動悸を主訴に来院。心エコー検査などで器質的心疾患はなく、イベントレコーダーでは動悸の訴えに一致して上の心電図が記録された。記録部分はR-R間隔がまったく不規則で心房細動であることがわかる。

2) 脂質異常症

日本人の血清総コレステロール値は約40年前には160 mg/dl程度であったが、近年では200 mg/dlを越えて米国人とほぼ同等である。また最近では男性の中性脂肪値の上昇が著しい。従来は血清脂質の増加を問題にする意味で高脂血症という病名が使われたが、メタボリックシンドロームでは低HDLコレステロール血症を診断項目とし脂質プロファイルの異常を重視するため(表1)脂質異常症という名称が使われる。脂質異常症と心房細動との関係は複雑である。実際フラミンガム疫学研究においても脂質異常症は心房細動の危険因子には含まれていない(表3)。わが国の倉敷市住民のコホートにおいては、心房細動群では脂質プロファイルが有意に良好であったと報告されている²⁰⁾。この原因として心房細動群には

潜在的な甲状腺機能亢進症が含まれており、これが心房細動の発症と同時に血清コレステロール値を低下させた可能性が指摘されている。しかしメタボリックシンドロームの重要な構成要因である脂質異常症では、LDLコレステロールが酸化変性すると炎症細胞が活性化され、これが酸化LDLコレステロールを貪食すると泡沫細胞化するため、動脈硬化性の血管障害を進行させるとともに種々の増殖因子を介して心房筋の線維化を来たすことも予想される。近年、高コレステロール血症の治療薬としてHMG-CoA還元酵素阻害剤(いわゆるスタチン)が急速に普及しつつある。このスタチンは血清コレステロール値を低下させるのみならず炎症反応を抑制することで動脈の粥状硬化を安定化させ退縮させる多面的な効果(pleiotropic effect)を有している²¹⁾。スタチンはこれらのみならずCRPの低下²²⁾、心房筋内のコラーゲン線維の分解²³⁾、心房内膜への血小板接着抑制作用²⁴⁾などを介して心房細動の抑制効果をもつことがヒトでも知られている²⁵⁾⁻²⁷⁾。このスタチンの効果は甲状腺疾患という交絡因子を除外すれば脂質異常症が心房細動の発症に促進的に作用することを裏づけるものであろう。

3) 糖尿病

糖尿病のなかでも成人2型糖尿病は表4のように現在わが国で増加の一途をたどっている²⁸⁾。これは①日本人のインスリン分泌能が元来欧米人の半分程度であること、②高齢者ではインスリン分泌能がさらに低く、わが国が超高齢化社会に入りつつあること、③過食や運動不足でインスリン抵抗性が近年増強しつつあることなどに起因している。フラミンガム疫学研究によれば、糖尿病は女性では最大の、男性では高血圧について二番目の心房細動の危険因子である(表3)。ホルター心電図を用いた検討でも糖尿病では発作性心房細動の頻度が高く、またこれらは無症候性であることも多い²⁹⁾。一般に糖尿病では無痛性心筋梗塞や潜在性の心不全が多いことも知られている³⁰⁾。糖尿病で虚血・心不全・不整脈による胸部症状を自覚しにくい特徴は、糖尿病性の自律神経障害の反映である可能性も否定できない。糖尿病による高血糖の心血管系への影響はメモリーされることが知られる。高血糖によるプロテインキナーゼ

C (PKC) の活性化は心筋相互を電氣的・機械的に結合する gap junction を抑制する³¹⁾。また糖尿病で生じる最終糖化産物 (AGE) は PKC の活性化とともに酸化ストレスを亢進させる。さらに PKC はレニン・アンジオテンシン (RA) 系との相乗効果で心血管系の線維化を引き起こす。これらが高血糖による心血管系へのメモリー効果に関与すると考えられる。糖尿病における高血糖は炎症性サイトカインの分泌を促進させるが、代表的な炎症性サイトカインである TNF- α はインス

リン感受性を低下させ、インスリン感受性を改善するアディポネクチンは糖尿病で低下するために病態の悪化を招いている。Gap junction の抑制と心筋の線維化は電氣的な興奮の心房内での伝導障害を起こすために心房細動を発生させやすくする。全身性の易炎症性の内分泌代謝上の表現が糖尿病であるとするればその不整脈表現のひとつが心房細動で、それらの上流因子は共通するといえるかもしれない。

表2. 西暦2000年のわが国での血清脂質調査によるメタボリックシンドロームおよび各構成因子の頻度 (%)

	男性	女性	全体
メタボリックシンドローム	12.1	1.7	7.8
内臓肥満	48.2	9.7	32.3
高トリグリセリド血症	31.3	11.2	23.0
低 HDL-コレステロール血症	12.4	2.2	8.2
高血圧	25.4	19.5	22.9
耐糖能異常	14.4	7.0	11.3

(文献16より引用)

表3. フラミンガム研究における心房細動の発症に関わる危険因子

危険因子	年齢を補正したオッズ比		他の危険因子で補正したオッズ比	
	男性	女性	男性	女性
喫煙	1.0	1.4	1.1	1.4
糖尿病	1.7	2.1	1.4	1.6
左室肥大	3.0	3.8	1.4	1.3
高血圧	1.8	1.7	1.5	1.4
肥満	1.03	1.02	—	—
飲酒	1.01	0.95	—	—

(文献17より引用)

4) 肥満症

メタボリックシンドロームの重要な構成要素である肥満症では左房径が大きくなり左室の拡張機能は低下してくる特徴がある。Wang らはフラミンガム疫学研究から肥満者 (BMI > 30) で心房細動が発症するハザード比は男性で 1.52, 女性で 1.46 であり、左房径で補正することで各々 1.00, 0.99 となったことから、肥満症では左房径が増大するために、結果として心房細動が発生しやすくなると結論している³²⁾。同様に Dublin らも BMI の 1 単位当たりで心房細動の発症リスクは 3% 上昇することを報告している³³⁾。メタボリックシンドロームも内臓への脂肪蓄積による腹部肥満を特徴とし、一般に左房径が大きいことが知られる³⁴⁾。左房径が大きければ左房壁に興奮旋回

(reentry) の回路が同時に多数存在しやすくなり、心房細動は維持されやすくなる。また食餌性の過剰なグルコースや脂肪酸が脂肪細胞に流入すると脂肪細胞は肥大化し、酸化ストレスや小胞体ストレスにより炎症反応が惹起される。さらにマクロファージなどの炎症細胞が脂肪組織に浸潤・集積することで内臓脂肪は慢性炎症の場となる。このような慢性炎症による脂肪組織の再構築を脂肪組織リモデリングとよぶ³⁵⁾。実際、肥満者では血中フィブリノゲン・急性相タンパク・総白血球数が増加しており、体内の炎症活動が亢進していることが推察されている³⁶⁾。また減量介入はライフスタイルの改善, 外科的治療, 脂肪吸引などいかなる方法によっても肥満にともなう炎症反応を低下させる上で最も有効な手段であるとされ、

1 kg の減量によって炎症性マーカーである CRP は 0.13 mg/L 低下することが報告されている³⁷⁾。以上のように肥満は左房の拡大と全身性・持続性の炎症反応を通じて心房細動を発生・維持させやすくすると考えられる。

5) 高インスリン血症

インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの主要な上流因子である。内臓脂肪から過剰産生されるレプチンや TNF- α はインスリンシグナルの細胞内伝達を阻害するため、インスリン抵抗性をきたし高インスリン血症が生じる。インスリンは表 5 のような種々の生理作用があり血管内に Na を貯留させることで血管内水分量を増加させ、また血管抵抗を増大させて最終的には左房径の増大傾向につながる。また心房の線維化を促し心房細動を生じやすくさせる。また高インスリン血症は交感神経系と RA 系の活性化をもたらすことが知られる。交感神経の活性化は生体のエネルギー消費を増大させる反面、前述の機序で心房細動を起こしやすくさせる。一方 RA 系の活性化は血管収縮やアルドステロンの作用で血圧を上昇させ、アンギオテンシン受容体 (AT1) の活性化により活性酸素の産生を増加させ、組織の線維化を起こし、JNK の活性化によりインスリン作用を減弱させる。このようにインスリン抵抗性や代償性の高インスリン血症は RA 系と密接に係わり合い、心房細動の発生に向かって悪循環を形成している。事実表 6 のように RA 系を薬理的に阻害することで心房細動が改善することは多くの臨床研究により知られるところであるが³⁸⁾⁻⁴¹⁾、これは逆にメタボリックシンドロームにおけるインスリン抵抗性を基礎とした RA 系の活性化が心房細動の背景因子であることを示唆している。

6) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群は日中の眠気や集中力の低下、仕事の能率の低下などで今日社会問題化している症候群である。睡眠時無呼吸症候群はメタボリックシンドロームの構成要素ではないが、メタボリックシンドロームの構成要素である肥満 (BMI > 25) は閉塞型の睡眠時無呼吸症候群全体の約 7 割を占める。また日本人は肥満がなくとも顔面形態の上で欧米人に比して閉塞型睡眠時無呼吸症候群になりやすいとされる。睡眠時無呼吸症候群と不整脈や伝導障害との関連は 20 年以上

前から知られていた^{42),43)}。特に閉塞型の睡眠時無呼吸症候群では周期的な低酸素血症と無呼吸時の努力性吸気により胸腔内陰圧化が生じるため左房の電気的な興奮と機械的な収縮の連関 (excitation-contraction coupling) が阻害される⁴⁴⁾。これによりとりわけ不整脈のなかでも心房細動が発生しやすくなり⁴⁵⁾、またその再発も容易となる⁴⁶⁾。Mehra らは Sleep Heart Health Study で睡眠時無呼吸症候群を有する群では心房細動の発生率が 5%、無い群では 1%であると報告した⁴⁷⁾。睡眠時無呼吸症候群は交感神経系の機能亢進や視床下部・下垂体系の内分泌学的な機能異常を介して耐糖能異常をきたすことが知られ⁴⁸⁾、CPAP (持続陽圧呼吸療法) によりインスリン感受性が改善することも報告されている⁴⁹⁾。インスリン抵抗性は前述のとおり心房細動を引き起こしやすくする (表 5)。以上のように睡眠時無呼吸症候群は心房細動の新たな上流治療 (アップストリーム治療) の標的といえる。

7) ライフスタイル

心房細動の発作は肉体的な疲労や精神的なストレスを契機に発症することが多い。加えて飲酒や喫煙が誘因となることもよく知られる。これらの因子は自律神経を介して、また直接的に心房筋の電気生理学的な性質を修飾して心房細動を引き起こす。また喫煙は強力な酸化ストレスとなり⁵⁰⁾、Toll-like receptor⁵¹⁾や血小板活性化因子⁵²⁾を介して全身性の炎症反応を惹起する。また高カロリー食や高脂肪食は、過剰なグルコースや脂肪酸を脂肪細胞に流入させることで (糖毒性・脂肪毒性)、内臓脂肪に脂肪組織リモデリングを起こし³⁵⁾、ミトコンドリア機能障害を引き起こして活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の生成を促す。ROS は炎症性サイトカインを産生し、インスリンシグナルを減弱し、ミトコンドリア機能障害を増幅させることにより心房細動の発症・維持につながる。慢性高血糖よりも一過性の食後高血糖や高インスリン血症の方が心房細動の誘引となるという指摘もあり⁵³⁾、過食の習慣は心房細動の引き金といえる。メタボリックシンドロームを対象としたライフスタイルの改善が心房細動におよぼす影響を検討した大規模な介入試験は少ない。その中で Cardiovascular Health Study は習慣的な有酸素運動が高齢者の心房細動を抑制することを

明らかにした⁵⁴⁾。今後、心房細動に対するさまざまなライフスタイル介入試験の結果がまたれる。

表4. 糖尿病の有病者の推計

	1997年	2002年	2007年
糖尿病が強く疑われる人*	690万人	740万人	890万人
糖尿病の可能性が否定できない人**	680万人	880万人	1320万人
合計	1370万人	1620万人	2210万人

* HbA1cが6.1%以上または質問紙調査で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人,** HbA1cが5.6%以上6.1%未満で現在糖尿病の治療を受けていない人（文献28より引用）

表5. インスリンの作用機序

交感神経系の活性亢進
レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の亢進
腎尿細管でのNaの再吸収の亢進による体内でのNa・水の貯留
血管平滑筋細胞内でのNaとCaの濃度上昇による血管抵抗の増大
インスリン様成長因子の受容体を刺激することによる組織の線維化

表6 レニン・アンギオテンシン系の抑制が心房細動の新規発症を抑制することを示した大規模臨床試験

大規模臨床試験	内容
TRACE試験	トランドラプリル*が心筋梗塞後の心房細動の発症を抑制 ³⁸⁾
LIFE試験	ロサルタン**が高血圧・心肥大での心房細動の発生を抑制 ³⁹⁾
ValHeFT試験	バルサルタン**が心不全での心房細動の発症を抑制 ⁴⁰⁾
CHARM試験	カンデサルタン**が症候性心不全での心房細動の発症を抑制 ⁴¹⁾

*はアンギオテンシン変換酵素阻害作用,**はアンギオテンシン受容体(AT1)拮抗作用をもつ。

ま と め

近年、社会的にも問題となりつつあるメタボリックシンドロームとの関連において心房細動を考察した。従来メタボリックシンドロームの最終的な心合併症は心筋梗塞であり、またこれを基盤とする心不全や心臓突然死であるとされてきた。これに対してメタボリックシンドロームと不整脈との関連は従来さほど注目されてこなかった。心房細動は日常診療では最も身近な不整脈のひとつとして知られ、近年は非弁膜症性の心房細動が増加の一途をたどっている。またメタボリックシンドロームの構成要因はすべて全身的な慢性炎症や酸化ストレス、心房への機械的ストレスを介して心房細動の発症と持続に結びついている^{55), 56)}。本学でもここ数年新規発症の心房細動が毎年数名職員健診で検出されている。体重コントロールや血糖・血圧・脂質の管理、ならびに禁煙の励行などトータルリスクマネジメントを行うことが心房細動の発症抑制においていかに重要であるかが理解される。今後さらにメタボリックシンドロームと心房細動の関連が基礎的・臨床的・疫学的に明らかになり、メタボリックシンドローム

の予防改善策が心房細動の抑制につながることを期待したい。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 (2005): メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 94: 794-809.
- 2) Korantzopoulos P, Kokkoris S, Papaioannides D (2005): The association of metabolic syndrome with atrial fibrillation: an emerging epidemiological and pathophysiological hypothesis. *Cardiology* 104: 148-149.
- 3) Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, Obata J, Takano H, Kugiyama K (2007): High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 71: 252-255.
- 4) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y (2008): Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 117: 1255-1260.
- 5) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996): Electrical

- remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 94: 2968-2974.
- 6) 中村洋文, 安田潮人, 小田代敬太, 加治良一, 丸山 徹 (2007): 現在臨床使用可能な種々のイベントレコーダーの相互比較. *健康科学* 29: 19-24.
- 7) 松岡大輔, 安田潮人, 安田雄一郎, 中村洋文, 有田武史, 林田晃寛, 丸山 徹, 山浦隆宏 (2003): 動悸を主訴とする症例における発作時自己記録型心電計の使用経験. *臨床と研究* 80: 1945-1949.
- 8) 丸山 徹(2005): 動悸の実態と携帯型心電計による検討. *臨床と研究* 82: 1717-1719.
- 9) Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA (2001): Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 104: 174-180.
- 10) Kim YH, Lim DS, Lee JH, Shim WJ, Ro YM, Park GH, Becker KG, Cho-Chung YS, Kim MK (2003): Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans. *Exp Mol Med* 35: 336-349.
- 11) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR (2001): C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 104: 2886-2891.
- 12) Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK (2003): Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 108: 3006-3010.
- 13) Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T (2007): Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 1562-1567.
- 14) Dernellis J, Panaretou M (2004): Relationship between C-reactive protein concentration during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 25: 1100-1107.
- 15) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997): Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96: 1180-1184.
- 16) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T (2006): Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 13: 202-208.
- 17) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840-844.
- 18) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998): Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82: 2N-9N.
- 19) Maruyama T, Kishikawa T, Ito H, Kaji Y, Sasaki Y, Ishihara Y (2008): Augmentation of pulmonary vein backflow velocity during left atrial contraction: a novel phenomenon responsible for progression of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiology* 109: 33-40.
- 20) Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, Kobayashi K, Terasawa Y, Sakai K, Shibasaki K (2008): Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circ J* 72: 909-913.
- 21) Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG (2009): Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 112: 4-12.
- 22) Dernellis J, Panaretou M (2005): Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 150: 1064. e7-e12.
- 23) Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos DA, Papanas N, Chatzikiyriakou SV, Mitrousi K, Maltezos E, Boudoulas H (2008): Effects of statins on collagen type I degradation in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 101: 199-202.
- 24) Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C, Di Sciascio G, Covino E (2008): Simvastatin reduces platelet-endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 197: 588-595.
- 25) Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gómez-Plana J, Lip GY, Valdés M (2006): Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 97: 55-60.

- 26) Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, Blatt CM, Graboys T, Bilchik B, Ravid S (2003): Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92: 1379-1383.
- 27) Patel AA, White CM, Shah SA, Dale KM, Kluger J, Coleman CI (2007): The relationship between statin use and atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 23: 1177-1185.
- 28) 吉池信男 (2009): 日本人のどのくらいが糖尿病なのか. *からだの科学* 261: 6-10.
- 29) 丸山 徹, 有田武史: 糖尿病と不整脈. 糖尿病と心機能障害, 坂田利家監修, 犀川哲典編集, 医学書院, 東京, 156-165, 2001.
- 30) 丸山 徹, 平松伸一: 心不全. 糖尿病治療ハンドブック, 永淵正法監修, 医学出版, 東京, 184-187, 2009.
- 31) Mayama T, Matsumura K, Lin H, Ogawa K, Imanaga I (2007): Remodelling of cardiac gap junction connexin43 and arrhythmogenesis. *Exp Clin Cardiol* 12: 67-76.
- 32) Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ (2004): Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292: 2471-2477.
- 33) Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR (2006): Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 166: 2322-2328.
- 34) Nicolaou VN, Papadakis JE, Karatzis EN, Dermitzaki SI, Tsakiris AK, Skoufas PD (2007): Impact of the metabolic syndrome on atrial size in patients with new-onset atrial fibrillation. *Angiology* 58: 21-25.
- 35) 田守義和, 春日雅人 (2007): メタボリックシンドロームの分子機構. *血圧* 14: 183-186.
- 36) Valentine RJ, Vieira VJ, Woods JA, Evans EM (2009): Stronger relationship between central adiposity and C-reactive protein in older women than men. *Menopause* 16: 84-89.
- 37) Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP (2007): The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 167: 31-39.
- 38) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C (1999): Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100: 376-380.
- 39) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB (2005): Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 45: 712-719.
- 40) Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cerè E, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (2005): Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 149: 548-557.
- 41) Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S; CHARM Investigators (2006): Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 152: 86-92.
- 42) Miller WP (1982): Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome: prevalence and significance. *Am J Med* 73: 317-321.
- 43) Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA (1983): Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52: 490-494.
- 44) Lim HE, Kim YH, Kim SH, Kim EJ, Pak HN, Kim YH, Baik I, Shin C (2009): Impact of obstructive sleep apnea on the atrial electromechanical activation time. *Circ J* 73: 249-255.
- 45) Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK (2004): Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110: 364-367.
- 46) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK (2003): Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 107: 2589-2594.
- 47) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study (2006): Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 910-916.
- 48) Tasali E, Ip MS (2008): Obstructive sleep apnea and

- metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 5: 207-217.
- 49) Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T (2005): Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 165: 447-452.
- 50) Bloomer RJ, Solis AD, Fisher-Wellman KH, Smith WA (2008): Postprandial oxidative stress is exacerbated in cigarette smokers. *Br J Nutr* 99: 1055-1060.
- 51) Paul-Clark MJ, McMaster SK, Sorrentino R, Srisikandan S, Bailey LK, Moreno L, Ryffel B, Quesniaux VF, Mitchell JA (2009): Toll-like receptor 2 is essential for the sensing of oxidants during inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 299-306.
- 52) Miyaura S, Eguchi H, Johnston JM (1992): Effect of a cigarette smoke extract on the metabolism of the proinflammatory autacoid, platelet-activating factor. *Circ Res* 70: 341-347.
- 53) Kato T, Ishida S, Morooka T, Inoue T, Node K (2006): Postprandial hyperglycemia is a possible contributor to paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 48: 269-272.
- 54) Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D (2008): Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 118: 800-807.
- 55) Guize L, Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A (2008): Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis* 101: 577-583.
- 56) Nguyen JT, Benditt DG (2008): Atrial fibrillation susceptibility in metabolic syndrome: simply the sum of its parts? *Circulation* 117: 1249-1251.